

- 桑蚕茶叶通讯, 2000, (1): 33-35.
- [10] 佐藤修二. 桑叶提取物对大鼠小肠二糖类吸收的抑制作用 [J]. 国外医学 中医药分册, 1999, 21(4): 54.
- [11] 饭冢幸澄. 桑叶对二糖酶的抑制作用 [J]. 国外医学 中医药分册, 1999, 21(3): 54.
- [12] Ito Masanori, Takiguchi, Toshio. Beverage containing de-oxynojirimycin for controlling blood sugar [P]. Japan 97140351, 1995-11-21.
- [13] Hosseinzadeh H, Sadeghi A. Antihyperglycemic effects of

- Morus nigra* and *Morus alba* in mice [J]. Pharm Pharmacol Lett, 1999, 9(2): 63-65.
- [14] Kim S H, Kim K S. Comparison of glucose-lowering activity of the extracts from Kangwon-do mountain mulberry leaves (*Mori Folium*) and silkworm [J]. Sanop Misaengmul Hakhoechi, 1997, 25(4): 391-395.
- [15] Lee L S, Choi Myung Hyun. Blood glucose-lowering effects of mori folium [J]. Yakhak Hoechi. 1995, 39(4): 367-372.

中药凝胶制剂的研究概况

韩 旻

(山东中医药大学, 山东 济南 250014)

摘要: 中药凝胶制剂是近年来一种新兴的外用制剂, 论述了中药凝胶剂的基质、制备工艺、渗透促进剂的应用、释药性能、质量控制等几个方面的研究现状。

关键词: 中药凝胶制剂; 凝胶基质; 释药性能

中图分类号: R283.3 文献标识码: A 文章编号: 0253-2670(2002)05-0473-02

Survey of studies on TCM gel preparation

HAN Min

(Shandong University of TCM, Jinan Shandong 250014, China)

Key words TCM gel preparation; gel base; drug releasing property

凝胶是一类含有两组分或两组分以上的、由固液两相组成、具有半固体性质的大分子网络体系。将药物溶解或均匀分散于凝胶中即为凝胶剂, 它能够较长时间的与作用部位紧密粘附, 有较好的生物相容性, 制法简单, 使用舒适。由于凝胶吸水溶胀后所形成的水化凝胶层对药物有一定的控制释放的作用, 现已广泛用于缓释、控释系统。中药凝胶剂多为经皮或粘膜给药, 目前用于抗炎、止痛、局部出血等多方面的治疗。笔者对近年来凝胶制剂的研究概况作一论述。

1 基质

凝胶由大分子材料交连成网状结构作为骨架, 而溶剂充满于整个骨架, 其中, 大分子材料多为亲水性高聚物, 要求有良好的溶胀性能, 形成的凝胶要具有一定的塑性流变学性质, 以使制剂具有适宜的涂展性和挤出性能。常用的材料有: 天然树胶西黄耆胶、果胶、明胶、海藻酸、黄原胶、琼脂等, 天然物质的衍生物如羧甲基纤维素钠、羟丙基甲基纤维素及合成的聚合物如卡波姆、非纤维素多糖如壳多糖, 乙烯聚合物和丙烯酸树脂如聚乙烯醇和聚羧乙烯等。林亚平^[1]采用明胶、琼脂、聚乙烯醇等不同基质制备了 5 种高分子亲水凝胶, 通过对成型性及弹性等方面的比较, 发现聚乙烯醇凝胶可作为透皮给药系统的良好载体, 并制备了中药祛痰贴膏。

基质对于药物从制剂中的释放有着重要的影响。冯怡^[2]以麻黄碱、伪麻黄碱的含量作为考察指标, 分别对不同种类的高分子材料制成的小儿哮喘直肠凝胶剂进行了透析膜和家兔直肠 2 种体外释放实验, 发现释药能力分别为丙烯酸类高分子凝胶 > 羟丙基甲基纤维素类凝胶 > 羧甲基纤维素钠凝胶。

2 制备工艺

凝胶剂的制备通常是将高分子材料在溶剂中溶胀后再加入药物溶液及其他附加剂, 使其充分溶胀和吸收药物。夏德洪^[3]选用卡波姆为基质, 与黄芩、大黄等中药提取加工, 制成了治疗带状疱疹的双黄冰凝胶, 方法是先将卡波姆加入甘油中研磨使湿润, 再加少量蒸馏水充分研磨后, 移至量杯中, 另取三乙醇胺、羟苯乙酯、蒸馏水适量使溶解, 加入量杯中搅拌使成凝胶状, 再加适量蒸馏水搅匀, 加入药材提取物研匀即得。卡波姆可在水中分散形成浑浊的酸性溶液, 加入碱性物质三乙醇胺中和, 可使其粘稠性增加, 浊度降低。甘油则作为凝胶剂的润湿剂和保湿剂。凝胶基质大多为亲水性, 而丹皮酚具有挥发性和难溶性, 不易直接用卡波姆等基质制成凝胶剂。姜洪芳^[4]采用司盘-80和三乙醇胺皂为复乳的乳化剂, 以羧甲基纤维素钠和聚乙烯醇作为混合型亲水凝胶基质, 制

* 收稿日期: 2001-12-03

作者简介: 韩 (1976-) 男, 山东济南人, 现在山东中医药大学攻读中药专业硕士学位。研究方向: 中药新药与新制剂的研究开发。

Tel 0531-2614731 E-mail hanmin2@163.com

成 w_0/w 复乳凝胶,具有药物浓度高,不易挥发,作用持久的特点。为减少苦参栓的刺激性,李琐^[5]将其改为凝胶剂,以羧甲基纤维素钠作为凝胶基质,同时进行了制剂的刺激性实验及含量测定。陈玉林^[6]研制了云南白药凝胶,组成为云南白药、5.3%的氢氧化铝凝胶、去甲肾上腺素,口服治疗肝硬化合并上消化道出血,总有效率达97%。

3 渗透促进剂的研究应用

药物通过皮肤或粘膜的吸收而发挥疗效,须具备分子量小、极性低等特点,但大多数药物不具备这些特性,因此常加入渗透促进剂以改善药物的吸收。皮肤用渗透促进剂包括有机溶剂、表面活性剂、萜烯类、月桂氮革酮及其同系物等,其作用机制是与其溶解皮肤脂质,或使皮肤蛋白变性,或对药物产生增溶或助溶作用有关。马树人^[7]在丹参酮对裸鼠皮的透皮渗透研究中,使用卡比醇和油酸为主的复合渗透促进剂,使亲水凝胶中丹参酮的增渗倍数达到2.84。代龙^[8]通过风湿镇痛凝胶的体外透皮实验,以汉防己碱为指标,优选氮酮加入比例,结果以4%氮酮效果最好。促进药物通过粘膜吸收的渗透促进剂主要是亲水性小分子、有机酸类、表面活性剂等物质。一些皮肤渗透促进剂也可用于粘膜。冯怡^[9]采用兔直肠肠系膜静脉插管在体实验方法,测定小儿哮喘凝胶剂直肠给药后指标成分麻黄碱和伪麻黄碱的血药浓度,进行渗透促进剂的筛选,结果以油酸和氮酮组成的混合渗透促进剂效果为佳。

4 凝胶剂的释药性研究

凝胶给药系统的释药机制比较复杂,影响因素多。但在多数情况下,药物从亲水凝胶骨架中的释放符合Fick定律,其动力学过程可以用Higuchi方程描述,如以羟丙基甲基纤维素为材料的亲水型凝胶的释药行为多表现为Higuchi模式,药物的释放包括药物扩散和骨架溶蚀两个过程。沈岚^[10]采用透析膜扩散法进行丹参凝胶剂的体外释药实验,比较不同浓度各基质对丹参素释放的影响,发现释药过程符合Higuchi动力学过程,同种材料的释药速率为低浓度>中浓度>高浓度,这是由于材料的用量增加,可以提高凝胶层形成速度和程度,而使凝胶层厚度及粘度增加,导致药物的扩散速度减小。另外发现高分子材料的粘度越大,对亲水性药物丹参素的扩散溶出的阻碍越大,使释药速度减小,这也是由于材料的粘度大导致形成的水化凝胶层粘度也较大,从而降低了药物的扩散速度所致。

但有时药物恒速释放,具有溶出控制的特征,或者符合其他模式而无法用Fick扩散机制解释。这种非Fick扩散模式有时可以认为是由于凝胶溶胀前沿移动后聚合物松弛造成的。如以卡波姆为材料时,药物可以达到零级释放。Peppas总结了下面的方程以研究药物从骨架中的释放机制: $Mt/M_\infty = kt^n$, Mt/M_∞ 为药物在某一时刻(t)的释放百分率; k 为常数; n 为释放参数,是表征释放机制的特征参数。另外,一些制成离散微储库型的给药系统有时也符合恒速释放的特征。马树人^[11]以卡波姆、聚乙烯吡咯烷酮(PVP)等为基质,制备了丹

参亲水凝胶,使用改良Franz扩散池,进行体外释药研究,发现5种凝胶剂的释药过程均表现为零级释放,认为是由于脂溶性药物在亲水凝胶中形成类似于多储库系统所致。同时发现通过调节凝胶基质的亲水、亲油比值可以控制脂溶性药物的释放。并且发现加入适量的PVP,可以提高释药速率,认为是PVP的吸水膨胀性,使生成的凝胶网状结构相对疏松,孔道增多,从而导致药物的溶出加快。

5 质量控制

凝胶剂的质量控制项目主要包括性状、鉴别、含量测定、pH值、稳定性、刺激性及卫生学检验等。罗琳^[12]以1%交联聚丙烯酸钠-400为基质,制备了炉甘石凝胶剂,将其分别在常温、2℃、5℃环境中放置一段时间以进行稳定性考察,没有分层现象,符合要求。马俊玲^[13]通过对青藤碱凝胶剂的性状、pH值、鉴别、含量测定的研究,确立了其质量标准。舒康凝胶剂是从中药山楂核中提取的山楂核液配置成的妇科外用剂,具有清热解毒之功效,有明显的抗炎止痒作用。胡文江^[14]采用薄膜过滤法对其进行微生物限度检查,认为该法可行性强,能较好的对控制菌进行检测。

6 结语

中药凝胶剂由于其具有使用方便、舒适、生物相容性好等多种优点,正得到日益广泛的重视和应用。但目前研究应用的凝胶基质材料还很少,无法满足日益多样化的需求。另外由于中药所含成分复杂,相互干扰大,给分析测试及制剂卫生学要求的保障带来了困难,需要利用新技术、新方法对中药提取物去粗取精,提高制剂的质量。

参考文献:

- [1] 林亚平,周静,朱新宇.聚乙炔醇凝胶及其中药透皮给药系统的初步研究[J].中国中药杂志,1997,22(2):93.
- [2] 冯怡,谢树华,史芝英,等.不同基质小儿哮喘直肠凝胶剂的释药度比较[J].中成药,2000,22(7):461.
- [3] 夏德洪.双黄冰凝胶剂的制备[J].中国医院药学杂志,1999,19(12):755.
- [4] 姜洪芳,汪国华.丹皮酚复乳型凝胶的制备[J].中成药,2001,23(3):173.
- [5] 李琐,陈相明,徐立.苦参凝胶剂的制备及应用[J].药学实践杂志,1999,17(6):341.
- [6] 陈玉林,张桂华,袁美兰.口服云南白药凝胶治疗上消化道大出血48例[J].徐州医学院学报,1993,13(2):145.
- [7] 马树人,钟天耕.复合透皮吸收促进剂对丹参酮透皮作用的研究[J].中成药,2000,22(11):749.
- [8] 代龙.风湿镇痛凝胶体外透皮实验[J].中成药,2000,22(5):356.
- [9] 冯怡,史芝英,徐莲英.小儿哮喘直肠凝胶剂的研制—凝胶剂中辅料及促渗剂的选择[J].中国实验方剂学杂志,2001,7(2):7.
- [10] 沈岚,朱卫丰,蔡贞贞,等.不同基质丹参凝胶剂的释药比较实验研究[J].中成药,2000,22(2):118.
- [11] 马树人.丹参酮凝胶剂的释药性研究[J].中成药,1999,21(12):617.
- [12] 罗琳.炉甘石凝胶剂的制备及应用[J].中国医院药学杂志,2000,20(6):376.
- [13] 马俊玲,余道敏,刘环香,等.青藤碱凝胶剂质量标准的研究[J].中国医院药学杂志,2000,20(11):660.
- [14] 胡文江,侯传香,韩莹,等.舒康凝胶剂微生物限度检查法的研究[J].中国药事,1999,13(6):400.