

中药透皮贴剂的研究进展

王婧斯^{1,2}, 王文倩³, 王成港^{2*}, 陈常青^{3*}

1. 天津中医药大学, 天津 300193

2. 天津药物研究院 释药技术与药代动力学国家重点实验室, 天津 300193

3. 天津药物研究院, 天津 300193

摘要: 透皮给药系统是中药活性成分通过皮肤给药的有效途径, 在透皮给药制剂的研究中, 以中药透皮贴剂的研究较多。从中药透皮贴剂的发展与特点、常用基质及促进中药透皮吸收的方法等方面综述了中药透皮贴剂的研究进展, 探讨了目前中药透皮给药存在的问题并进行了展望, 以期对中药透皮贴剂的开发和改进提供参考。

关键词: 中药; 透皮贴剂; 基质; 促渗剂; 透皮吸收

中图分类号: R283.3 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2012)05-1028-04

Advances in studies on transdermal patch of Chinese materia medica

WANG Jing-si^{1,2}, WANG Wen-qian³, WANG Cheng-gang², CHEN Chang-qing³

1. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China

2. State Key Laboratory of Drug Delivery Technology and Pharmacokinetics, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China

3. Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China

Key words: Chinese materia medica; transdermal patch; matrix; penetration enhancer; transdermal absorption

透皮给药系统 (transdermal drug delivery system, TDDS) 是经皮肤敷贴方式给药, 使药物以一定的速度通过皮肤各层, 由毛细血管吸收进入体循环产生全身或局部治疗作用的制剂^[1]。透皮给药系统自 20 世纪 80 年代出现后, 以其独特的优势迅速成为近年来国内外医药工作者的研究热点。我国自古以来就有对中药透皮给药的研究, 早在宋代《太平惠民和剂局方》中就有关于透皮吸收膏药的记载。从传统的搽剂、酊剂、软膏剂、膏药、糊剂、熨剂, 到日趋完善的巴布剂、膜剂、凝胶剂、贴剂等, 均属于透皮给药的范畴, 其中以贴剂最为常见, 并成为研究的热点。目前中药贴剂国内已有几十个品种上市或即将上市, 如舒妇贴膏、消痛贴膏、红药贴膏、消肿止痛贴、丁桂儿脐贴等。本文就中药透皮贴剂的发展与特点、常用的基质及促进中药透皮吸收的方法等方面进行综述, 以期对中药透皮贴剂的

开发和改进提供参考。

1 中药透皮贴剂的发展现状与特点

1.1 中药透皮贴剂的发展

皮肤是保护机体免受外界环境中各种有害物质侵入的有效屏障, 因此过去皮肤用药主要用于治疗皮肤局部疾病。抗晕药东莨菪碱贴剂于 1979 年通过 FDA 批准并由 Novartis Consumer Health 公司生产上市, 成为世界上第一个透皮贴剂产品, 从此, 透皮制剂作为一个崭新的角色进入医药市场。目前, 我国中药贴剂产品的研发还处于起步阶段, 主要由于中药多为复方药, 药味较多、成分复杂、有效成分不明确且量较低、专一性差^[2]。随着透皮技术的迅猛发展, 中药透皮贴剂的研究开发得到了快速发展^[3-4]。如青蒿琥酯^[5]、磷酸川芎嗪^[6]等药物的透皮实验研究, 对其透皮吸收的规律及释药机制进行了探讨, 同时对透皮促进剂的选择等方面进行了考察,

收稿日期: 2012-01-05

基金项目: 国际重点基础研究发展计划项目“基于释药动力学的药物制剂评价策略与方法的基础研究”(2012CB724000); 国际重点基础研究发展计划项目“基于释药动力学的非晶态给药体系的评价方法研究”(2012CB724002)

作者简介: 王婧斯, 女, 硕士研究生, 研究方向为药物制剂技术研究与应用。Tel: 13821093097 E-mail: wangjs.521@163.com

*通讯作者 王成港 Tel: (022)23006879 E-mail: wcg666@gmail.com
陈常青 Tel: (022)23006821 E-mail: chencq@tjpr.com

取得了良好的效果。

1.2 中药透皮贴剂的特点

药物透过皮肤吸收进入体循环主要经过 2 种途径：一方面可以透过角质层和表皮进入真皮，扩散进入毛细血管，转移至体循环；另一方面也可以通过毛囊、皮脂腺和汗腺等附属器官吸收，但毛囊仅占皮肤总表面积的 0.1%，因此在大多数情况下不是药物的主要吸收途径^[7]。与传统给药方式相比，透皮贴剂具有一定的优势：可以通过恒定速率持续释放药物来延长有效作用时间，减少给药频率，维持最佳血药浓度，并减少由血浆峰浓度造成的不良反应^[8-9]；也可以避免口服给药可能发生的肝首关效应，从而提高生物利用度并减少药物的相互作用^[10]。除此之外，透皮贴剂还可以解决某些给药过程中的实际问题，提高患者的顺应性。Griessinger 等^[11]研究发现对于老年痴呆病人，透皮贴剂可以通过黏附给药来达到已经给药的视觉提醒；石召华等^[12]研制的主治小儿外感风热所致的急性上呼吸道感染轻及中度发热的牛黄退热巴布贴具有退热解表、清热解毒的功效，使用方便，尤其适用于拒绝服用中药的儿童。

2 中药透皮贴剂的基质

胶黏层是透皮给药系统的主要组成部分，而压敏胶是胶黏剂中比较适于透皮释放，起着保证释药面与皮肤紧密接触以及药库、控释等作用^[13]。近年来，中药透皮给药研究较多的是对中药有效单体成分透皮吸收的情况，如马钱子碱贴剂、麻黄碱贴剂、辣椒碱贴剂等，其理化性质与化学药物相似，因此使用的压敏胶与化学药物基本一致，常用的有 3 类：聚异丁烯压敏胶、丙烯酸酯压敏胶和硅酮压敏胶。热塑性弹性体热熔压敏胶作为一种新型的中药透皮吸收剂基质，由于其透皮给药速率高、生物相容性好等优势，近年来得到广泛的关注，其性能也不断提高^[14]。

2.1 聚异丁烯压敏胶

聚异丁烯是无定形线性聚合物，分子结构决定了其具有稳定的性能，耐热、耐水及良好的抗老化性，而且此类压敏胶还兼具安全无毒、药物容量大、释药性能独特、黏度可控、基质性能稳定、可规模生产的优势^[15]。但由于其极性较小，对极性膜材的黏性较弱，常加入树脂或其他增黏剂予以克服。聚异丁烯的相对分子质量范围较广，不同相对分子质量的聚异丁烯配合使用或添加适量增黏剂、增塑剂、填充剂等可扩大其使用范围^[16]。桂林天和药业

采用聚异丁烯作为中药贴膏基质，拥有独立的自主知识产权，并已申报多项国家专利^[17]。梁秉义等^[18]以高分子聚异丁烯 B100、氮酮低分子聚异丁烯 B10 为基质制得的防治晕动病贴片药物量均匀、质量稳定、体外释放接近零级速率过程，且效果显著。

2.2 丙烯酸酯压敏胶

丙烯酸酯压敏胶是丙烯酸酯、丙烯酸和其他功能性单体的自由基引发聚合的产物。其压敏性和粘接性较好，同时具有良好的耐老化性、耐光性、耐水耐油性及可剥离性。根据生产工艺，丙烯酸酯压敏胶可分为溶液型和乳液型 2 类。溶液型涂布性良好，剥离强度适中，但在黏合力及耐溶剂性方面较弱，通过交联及共聚能够使其有所改善。乳液型对热稳定、无有机溶剂污染^[19]，但耐水性较差，且对非极性基材的浸润性较差，涂布较困难，可通过加入丙二醇、丙二醇单丁醚进行改善。刘继勇^[20]以聚丙烯酸酯压敏胶为基质制备的痹痛宁贴剂具有明显的抗炎、镇痛作用，且无论对完整皮肤还是损伤皮肤，均无刺激作用。邱琳等^[21]以聚丙烯酸酯压敏胶为基质设计不同的处方，考察了几种高分子添加剂对川芎嗪在聚丙烯酸酯压敏胶基质中结晶的影响，结果发现以聚丙烯酸酯压敏胶为基质制备的川芎嗪贴剂可达到提高血药浓度的要求，效果良好。

2.3 硅酮压敏胶

硅酮压敏胶是低相对分子质量硅树脂与线性聚二甲硅氧烷缩合而成的聚合物，除了具有良好的流动性、黏附性、柔软性及生物相容性外，由于分子结构中硅氧烷链段的自由内旋转，使外界环境温度无法影响其黏度，同时由于分子间作用力的存在使其产生较大的自由容积，因此硅酮压敏胶基质有利于水蒸气以及药物的渗透^[22]，减少皮肤刺激性，是一种较好的压敏胶材料。黄建明^[23]以硅酮压敏胶为基质制备的草乌提取物贴剂粘贴性能良好，可在 48 h 内维持恒定的透皮速率，且安全性显著高于溶液剂。方亮等^[24]以硅酮压敏胶为基质制备了祖师麻提取物经皮缓释贴剂，其药物恒速释放、疗效持久平稳、使用方便、黏附性适宜。

2.4 热熔压敏胶

热熔压敏胶是以热塑性聚合物为主的胶黏剂，兼具热熔和压敏双重特性。该压敏胶基质在熔融状态下进行涂布，冷却固化后经轻度指压即能快速粘接，同时具有良好的剥离性，不污染被粘物表面^[25]。热熔压敏胶无有机溶剂，安全性高，且在制备时不

需挥发有机溶剂, 特别适合制备含有易挥发药物的中药贴剂。因此, 热熔压敏胶基质成为当前中药透皮贴剂用基质的研究重点。俞振伟等^[26]以苯乙烯-异戊二烯-苯乙烯三嵌段共聚物为主体材料制备了多种不同性能的热熔压敏胶, 测定其初黏力、黏合力与内聚力, 结果显示热熔压敏胶贴剂的释放速率与热熔压敏胶的内聚力相关, 内聚力越大, 药物的释放速率就越慢。

3 促进中药贴剂透皮吸收的方法

皮肤是经皮给药最大的屏障, 许多药物的皮肤渗透量不能满足治疗要求, 因此, 促进中药贴剂透皮吸收的研究显得十分重要。常见的促进中药贴剂透皮吸收的方法包括使用复合渗透促进剂、以中药挥发油作为渗透促进剂以及物理方法促进渗透等。

3.1 使用复合渗透促进剂

贴剂常用的透皮吸收促进剂包括表面活性剂类、醇类、酯类、亚砷类、脂肪酸与脂肪醇类、氮酮类化合物以及含有挥发性成分的天然促渗剂等。透皮吸收促进剂的促渗能力与药物的理化性质有关, 单一化学促渗剂不能同时提高中药复方中多种有效成分的透皮能力^[27], 因此使用复合渗透促进剂是当前中药贴剂透皮促渗的研究热点, 研究发现部分渗透促进剂按一定比例组合时能够取得协同作用, 比使用单一促渗剂效果更佳。潘林梅等^[28]采用改良 Franz 扩散池装置, 运用 HPLC 法测定麻黄碱, 对不同透皮促进剂的促渗效果进行考察, 结果显示氮酮与丙二醇合用对麻黄碱的透皮吸收起协同作用。曾爱国等^[29]研究了几种促渗剂对盐酸小檗碱体外经皮渗透的影响, 结果显示丙二醇与冰片、氮酮、油酸合用对盐酸小檗碱的渗透促进作用均强于这几种渗透促进剂单独使用的效果, 其中以 10%油酸-5%丙二醇促渗效果最优。

3.2 以中药挥发油作为渗透促进剂

含有挥发性成分的天然透皮促进剂促渗能力强, 能够同时促进多种成分的透皮吸收, 适合于成分复杂的中药透皮制剂。近年来从中药中寻找强效安全的挥发油(包括萜类及芳香族化合物等)作为天然促进剂的研究成为众多学者研究的热点, 常见的天然透皮吸收促进剂包括薄荷油、柠檬油、丁香油、蛇床子油、当归挥发油等, 且临床上取得了良好的效果^[30]。蔡贞贞等^[31]研究了当归挥发油对阿魏酸透皮吸收的影响, 结果显示 1%、2%、3%的当归挥发油对阿魏酸均有促渗透作用, 以 2%的促渗透

作用最强, 且强于同质量分数冰片的作用。励石寒等^[32]采用体外透皮双室扩散池和 HPLC 法, 研究了肉桂油对黄芩苷透皮吸收的影响, 结果表明肉桂油等对黄芩苷的透皮吸收具有一定促进作用, 其中 2%肉桂油效果最好, 增渗倍数约为 4.8 倍。

3.3 物理方法促渗透

物理促渗方法包括电致孔法、离子导入法、超声波法、热温温热法和无针注射系统等, 目前在基因药物、免疫药物、抗肿瘤药物和治疗肿瘤的放射性药物方面应用最为广泛。其作用机制、影响因素等方面的研究日趋成熟, 该方法在中药透皮给药中也取得了一定的进展。李新平^[33]以盐酸青藤碱和氢溴酸高乌甲素为模型药物研究了超声波导入对药物经皮吸收的影响, 发现化学促渗剂乙醇、丙二醇、氮酮和油酸与超声波导入能协同促进药物的经皮吸收, 且超声波导入的应用更加安全。李小晶等^[34]研究了红花在同功率、不同时间的超声波作用下透过生物膜量的变化, 结果显示超声辐照组比非超声辐照组透皮量多, 透过鼠皮的红花药量与超声辐照的时间成正比, 化学促渗剂氮酮对连续超声下药物渗透有加强作用。

4 结语与展望

透皮给药系统以其自身的优势和特点成为药剂学研究的热点。我国自古以来就有中药透皮给药治疗疾病的传统, 但由于中药多为复方, 成分复杂, 给中药透皮贴剂的开发造成了一定的困难, 与现代透皮给药系统有一定的差距: ①临床使用的中药多为复方制剂, 有效成分低, 载药量大, 渗透速率和渗透量难以达到治疗要求; ②中药成分复杂, 有效成分难以确定, 有效成分在体内药动学过程的定性、定量研究较困难; ③目前我国还没有专门生产药用高分子辅料的厂家, 严重制约了中药透皮贴剂的研制和开发。针对这些问题, 中药透皮贴剂应大力开展以下几方面研究: ①借鉴成熟的化学药透皮制剂的理论来研究开发传统中药透皮贴剂, 同时结合中医经络学、脏象学等传统的中医理论, 以适应中药现代化的要求; ②从中药中寻找安全有效的挥发油作为天然透皮吸收促进剂, 并加强对中药挥发油渗透促进剂与被促药物间的配伍关系的研究; ③加强中药透皮贴剂与皮肤耐受性的相关研究, 了解中药透皮贴剂引起皮肤刺激反应的发病基质及预防治疗措施, 以降低皮肤反应, 充分发挥中药透皮贴剂的优势。

参考文献

- [1] 周运琴. 透皮给药系统新方法及新技术的研究进展 [J]. 天津药学, 2001, 13(2): 5-7.
- [2] 徐艳萍. 透皮贴剂市场研究及其新进展 [J]. 中国药品标准, 2006, 7(4): 71-73.
- [3] 汤秀珍, 王承潇, 张皓, 等. 星点设计-效应面法优化关节止痛膏贴剂处方 [J]. 中草药, 2012, 43(1): 86-90.
- [4] 黎丽, 闫小平, 郑蕊, 等. 新型伤湿止痛贴膏剂体外释药规律研究 [J]. 中草药, 2011, 42(12): 2430-2433.
- [5] 侯海霞, 周莉玲, 李锐. 青蒿琥酯贴片的释放行为研究 [J]. 中成药, 2001, 23(8): 547-550.
- [6] 王晖, 高莉莉, 许卫铭, 等. 磷酸川芎嗪的体外透皮吸收 [J]. 中草药, 2000, 31(2): 117-119.
- [7] Bohme K, Likar R. Efficacy and tolerability of a new opioid analgesic formulation, buprenorphine transdermal therapeutic system (TDS), in the treatment of patients with chronic pain. A randomised, double-blind, placebo-controlled study [J]. *Pain Clin*, 2003, 15(2): 193-202.
- [8] Bernabei R, Lage P M. Clinical benefits associated with a transdermal patch for dementia [J]. *Eur Psych Rev*, 2008, 1(1): 24-27.
- [9] Bos J D, Meinardi M M. The 500 Dalton rule for the skin penetration of chemical compounds and drugs [J]. *Exper Dermatol*, 2000, 9(3): 165-169.
- [10] Zuurmond W W, Meert T F, Noorduyn H. Partial versus full agonists for opioid-mediated analgesia—focus on fentanyl and buprenorphine [J]. *Acta Anaesthesiol Belg*, 2002, 53(3): 193-201.
- [11] Griessinger N, Sittl R, Likar R. Transdermal buprenorphine in clinical practice—a post-marketing surveillance study in 13 179 patients [J]. *Curr Med Res Opin*, 2005, 21(8): 1147-1156.
- [12] 石召华, 熊富良, 黄志军, 等. 促渗剂对小儿牛黄退热巴布贴中栀子苷透皮吸收的影响 [J]. 中国中药杂志, 2008, 33(18): 2061-2063.
- [13] 王承潇, 汤秀珍, 沈平孺, 等. 热熔压敏胶应用于中药贴剂的研究进展 [J]. 中草药, 2010, 41(3): 496-499.
- [14] 元英进, 刘明言, 董岸杰. 中药现代化生产关键技术及其产业化 [J]. 天津科技, 2002(3): 18-19.
- [15] 钱丽萍, 林绶, 阙慧卿. 近年来贴剂的研究进展 [J]. 海峡药学, 2009, 21(6): 26-29.
- [16] 刘成, 胡晋红, 朱全刚. 透皮吸收制剂基质的研究进展 [J]. 中国新药杂志, 2002, 11(8): 601-604.
- [17] 吉林, 金文. 聚异丁烯及其下游产品的生产和应用 [J]. 精细化工原料及中间体, 2005(4): 19-20.
- [18] 梁秉义, 高建义, 梁涛. 一种防治晕动病贴片及其制备方法 [P]. 中国专利: 200610130140. 6, 2006-12-13.
- [19] 王驰亮, 王立, 王苇, 等. 压敏胶粘剂组成、结构及性能的研究进展 [J]. 功能高分子学报, 2004, 17(4): 675-688.
- [20] 刘继勇. 痹痛宁透皮贴剂的研制 [D]. 济南: 山东中医药大学, 2002.
- [21] 邱琳, 汪晴, 张俭, 等. 压敏胶贴剂中川芎嗪的结晶抑制及经皮动力学研究 [J]. 中国药学杂志, 2006, 41(21): 1642-1646.
- [22] 常明明. 不同压敏胶基质对中药贴剂的适应性研究 [D]. 大连: 大连理工大学, 2009.
- [23] 黄建明. 草乌标准提取物的研究 [D]. 上海: 复旦大学, 2003.
- [24] 方亮, 温子一, 何仲贵. 祖师麻提取物缓释贴剂及其制备方法 [P]. 中国专利: 200910010827. X, 2009-03-24.
- [25] 张爱清. 压敏胶粘剂 [M]. 北京: 化学工业出版社, 2002.
- [26] 俞振伟, 梁漪, 梁文权. 热熔压敏胶性能与药物释放速率的关系研究 [J]. 中国中药杂志, 2011, 36(21): 2967-2970.
- [27] 瞿敏明, 陈志鹏, 蔡宝昌. 中药经皮给药促渗研究的进展 [J]. 中药新药与临床药理, 2010, 21(4): 451-452.
- [28] 潘林梅, 沈静, 郭立玮. 不同透皮促进剂对复方麻黄贴剂中麻黄碱透皮吸收的影响 [J]. 中药新药与临床药理, 2006, 17(4): 286-287.
- [29] 曾爱国, 程秀云, 王云彩, 等. 促渗剂对盐酸小檗碱体外经皮渗透的影响 [J]. 西安交通大学学报: 医学版, 2004, 25(4): 359-361.
- [30] 李扬, 王阳, 刘科攀. 中药挥发油作为透皮吸收促进剂的研究进展 [J]. 药物评价研究, 2011, 34(6): 474-477.
- [31] 蔡贞贞, 魏莉, 徐莲英. 当归所含挥发油对阿魏酸的透皮吸收的影响 [J]. 中成药, 1999, 21(7): 333-335.
- [32] 励石寒, 刘强, 喻毅. 肉桂油对黄芩苷的透皮吸收促进作用研究 [J]. 现代食品与药品杂志, 2006, 16(5): 24-25.
- [33] 李新平. 超声波导入对药物经皮吸收影响的研究 [D]. 浙江: 浙江大学, 2008.
- [34] 李小晶, 彭红艳. 超声波对中药红花透皮的实验研究 [J]. 现代中西医结合杂志, 2009, 18(2): 3031.