

· 其他相关研究 ·

中药凝胶膏剂的研究进展分析

宋立华, 刘淑芝*

(中国中医科学院 中药研究所, 北京 100700)

[摘要] 凝胶膏剂作为一种新型经皮给药制剂,具有载药量大、皮肤相容性好、皮肤刺激性小等诸多优点,既能治疗外科疾病又能治疗内科疾病,贴于皮肤表面,能够减少毒副作用,越来越受医药行业的青睐,成为研究的热点。查阅近几年国内凝胶膏剂的相关研究资料,对其进行归纳、分析及总结,包括凝胶膏剂的特点、基质及配方研究、制备工艺研究、质量控制与评价、透皮吸收评价、药代动力学及展望,为进一步研究和开发中药凝胶膏剂提供参考和依据,凝胶膏与传统制剂相比有着不可替代的优势,具有良好的市场前景。

[关键词] 凝胶膏剂; 基质; 制备工艺; 质量控制

[中图分类号] R283.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)22-0133-04

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2015220133

[网络出版地址] <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20151022.1325.002.html>

[网络出版时间] 2015-10-22 13:25

Advances in Traditional Chinese Medicine Cataplasm SONG Li-hua, LIU Shu-zhi* (*Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China*)

[Abstract] Cataplasm is a new type of preparation for external use and belongs to transdermal drug delivery system. It has many advantages, such as high drug loading, good compatibility with skin, minimal skin irritation. Cataplasm is not only used to cure surgical diseases but also internal diseases, it is pasted on the skin surface and can reduce side effects, so it is more and more favored by the pharmaceutical industry. Cataplasm has become a research hotspot. Research materials about cataplasm is concluded, analyzed and summed up by referring the data in recent years, its character, study of the matrix formulation and preparation, quality control and assessment, transdermal evaluation, pharmacokinetics and forecast. Cataplasm is a new formulation, compared with traditional formulations, cataplasm has special advantages, it will have good market in the future.

[Key words] cataplasm; matrix; preparation process; quality control

凝胶膏剂^[1](原巴布膏剂)是一种外用贴膏剂,系指药材提取物、饮片或和化学药物与适宜的亲水性基质混匀后,涂布于背衬材料上制成的贴膏剂。巴布剂源于日本的泥罨剂,在 20 世纪 70 年代,日本医药化工工业原料工业迅猛发展及高分子药用辅料广泛应用,日本学者对泥罨剂进行改进,采用水溶性高分子材料作为制剂的基质,使其具有很好的粘弹性,称为定型巴布剂,曾引起日本研究巴布剂热潮,并进行工业化生产,创造了可观的经济效益^[2]。

巴布剂于 20 世纪 80 年代传入我国,由于种种原因,并未形成规模,得到普遍关注是在 20 世纪 90 年代中期,由于传统的橡皮膏、黑膏药的缺点凸显^[2],例如橡皮膏的过敏

性、刺激性,黑膏药易污染衣物等原因,使医药企业和患者急需寻找新的外用剂型,增加患者对剂型的选择。巴布剂以具有载药量大、剂量准确、保湿性强,与皮肤相容性、亲和性好、使用舒适方便,且刺激性、过敏性小,可明显改善患者的顺应性,可成为理想的外用新剂型。巴布剂于 2000 年版《中国药典》首次载入制剂通则,且作出了相应质量标准,于 2010 年版《中国药典》修订为凝胶膏剂,使凝胶膏剂得以规范化的研究和生产。

1 凝胶膏剂的特点

凝胶膏剂作为一种新型经皮给药制剂,其组成和结构特点决定了其有一些独特的优势^[2-4]:①以水溶性高分子材料

[收稿日期] 20150902(003)

[基金项目] 国家“重大新药创制”科技重大专项(2014ZX09301306009)

[第一作者] 宋立华,在读博士,从事中药制剂专业研究,Tel:13581800341,E-mail:songlihua4835@163.com

[通讯作者] *刘淑芝,博士生导师,从事中药新剂型及新技术研究,Tel:010-84043227,E-mail:liushuzhi2004@sina.com

为基质,对皮肤过敏刺激反应较小;②保湿性强,与皮肤相容性、亲和性、透气性好,贴于皮肤上感觉舒适;③载药量大,适合中药用量大的特点;④生产过程中不使用有机溶剂,符合环保要求;⑤剂量准确,面积固定,血药浓度平稳,减少毒副作用,是具有更好效能性的药物制剂;⑥耐老化、可反复揭贴,对黏性影响小;⑦适用范围广,可用于水溶性或脂溶性药物、中药材(粉末)及中药提取物等;⑧提高安全性,如发现不良反应,可随时终止给药,减少口服或者注射给药的副作用。

2 凝胶膏剂的基质研究

凝胶膏剂的基质紧贴于皮肤表面又承载药物,因此基质的好坏决定了凝胶膏剂的优劣。好的基质组成使其膏体具有良好的粘弹性,贴于皮肤能够保持长时间贴敷,不因出汗而导致黏性降低甚至完全没有,同时能够很好地释放药物,透过皮肤,维持有效的血药浓度。基质辅料的组成对凝胶膏剂性能影响很大。

2.1 基质的原料选择 凝胶膏剂的基质多由亲水性高分子材料组成,承载的药物不同,基质组成也不同,并且基质的组分一般较多,各辅料及辅料和药物之间(尤其是成型的凝胶膏剂)会形成复杂的相互作用,可能是物理性质也可能是化学性质,制备的膏体性能因辅料的的不同而具有较大差异,在进行处方设计和优化中,会产生很多问题。对于外用制剂,具有使用方便、能在作用部位紧密贴敷、无油腻感、易于清除、使用舒适等优点的产品,选择基质是应考虑 5 个方面^[5-6]:①基质本身性质稳定,不与主药和附加剂产生化学反应,不影响主药的稳定性,不影响药物的含量测定;②与皮肤有良好的生物相容性,很好的黏附性,无刺激性;③成型性好,膏体揭离皮肤时无残留并能保持凝胶膏剂的形状,能反复使用,不因体温而软化流淌;④膏体稳定性好,制得的膏体应具有适当的保湿性、粘弹性;⑤具有适宜的 pH。

2.2 基质的组成

2.2.1 黏性剂 凝胶膏剂要具有足够的黏性,贴于皮肤,才能满足临床需要,而黏性剂是产生黏性的主要物质,选取合适的黏性剂尤为重要。黏性剂有天然、半合成、合成高分子材料 3 大类。天然水溶性高分子物质有明胶、西黄芪胶、阿拉伯胶、琼脂、桃胶、淀粉、海藻酸盐等,文献报道较多选择明胶作为黏着剂和骨架材料,明胶在热水中溶解,在室温条件形成凝胶,这种凝胶具有黏性又有一定的机械强度,可利用明胶与一些物质发生化学交联,如与甲醛或戊二醛产生缩醛反应,形成三维网状结构的不溶性凝胶,提高凝胶膏剂的内聚力。合成、半合成的高分子材料有甲基纤维素、羧甲基纤维素及其钠盐、聚丙烯酸钠、聚乙烯醇、聚乙烯吡咯烷酮、卡波姆、黄原胶等。目前成型的凝胶膏剂多采用丙烯酸聚合物作为黏着剂和骨架材料,具有较强的黏性和吸水性,利用分子中邻近羧基间的电荷斥力使聚合物溶胀、溶解,产生黏性,其官能团与高价金属离子作用,进行交联反应,使体系的黏度增加,黏度适宜后进行涂布,随后金属离子进一步与聚合物反应最终形成三维网格结构的凝胶,从而使基质获得适宜

的强度。韩冬等^[7]以卡波姆和聚丙烯酸钠的交联物作为凝胶膏剂的基质,所得的基质软硬适中,黏性较好,皮肤剥离无残留。

2.2.2 填充剂 填充剂在凝胶膏剂成型中起着重要作用,可吸附和分散药物,提高药物的分散性和均匀度,又能改善凝胶膏剂的粘弹性。常用的填充剂有岭土、氧化锌、碳酸钙、微粉硅胶、硅藻土和干燥氢氧化铝凝胶等。

2.2.3 保湿剂 凝胶膏剂含水量大,一般在 40%~60%,在存储及使用的过程中,水分会流失,若保湿性不好,会导致膏体变硬、黏度降低,达不到临床使用要求,而保湿剂能与凝胶膏剂中的水溶合、络合、缔合,防止水分的蒸发和损失,保持膏体具有一定的含水量,使黏性维持较长的时间。常用的保湿剂有甘油、山梨醇、丙二醇、聚乙二醇等,也可以是它们的混合物。许可等^[8]筛选凝胶膏剂的保湿剂配方,优化出了乙醇-丙二醇-聚乙二醇 400-聚山梨酯 80(8:14:10:0.2)复合保湿剂,该复方配比可溶解主药,均匀分散在凝胶膏剂的基质中,不影响膏体的粘弹性,且保湿率高。

2.2.4 促渗剂 经皮给药的透皮吸收一直是该研究领域的焦点,膏体中的药物透过皮肤才发挥作用,皮肤的角质层是药物进入体内的天然屏障,阻止大多数药物透过皮肤,因此,促渗方法与促渗剂的研究与应用成为研究热点。为了提高药物的透皮效率,往往在凝胶膏剂中加入一定量促渗剂,促渗剂种类及用量对凝胶膏剂的性能也会产生一定的影响。促渗剂能够溶解皮肤脂质或与皮肤相互作用,增加皮肤的流动性,可逆性改变皮肤通透性,而又不对皮肤造成伤害,促进药物透皮吸收。中药凝胶膏剂多为复方,所含药物的化学物理性质比较复杂,应选择适当的促渗剂,常用的促渗剂有丙二醇、油酸、冰片、薄荷脑、氮酮等,孟舒等^[9]探讨了氮酮、丙二醇、薄荷脑对玄丹巴布剂透皮吸收的影响,其中薄荷脑用量 2%,氮酮用量 3%时,淫羊藿苷透皮吸收率最高,而丙二醇需要较高浓度才能发挥促渗作用,因此氮酮、薄荷脑可提高玄丹巴布剂中淫羊藿苷的体外透皮吸收量。在运用促渗剂的过程中,单独使用一种促渗剂达不到效果时,可采用多元复合促渗系统,研究发现由亲水性和亲油性促渗剂结合共同组成二元、三元甚至多元复合促渗,可以减少促渗剂的用量,还能使主药较好地发挥药效,达到单一促渗剂不能达到的效果^[10]。与此同时,在促渗方法的研究中,载体促渗也是目前研究人员关注的热点,如微乳、醇质体等纳米技术的广泛研究与应用,为载体促渗提供了技术支撑,并取得了可喜进展。

2.3 基质配方研究 基质处方研究是凝胶膏剂研究的基础,也是凝胶膏剂研究的核心,合理的基质配方才能做出好的膏体。在凝胶膏剂的基质配方研究中,大多围绕凝胶膏剂的黏性和弹性进行优化,凝胶膏剂要紧密结合皮肤,须黏性达到要求,又要有一定的内聚力;但黏性和弹性是矛盾体,黏性大则弹性小,内聚力小,弹性大则黏性小,不能满足黏附性,为达到合适的粘弹性,需要进行大量实验研究,选取科学的实验方法筛选合适的辅料配方和最佳配比,以制得较好的

凝胶膏剂。

近 10 年文献报道凝胶膏剂基质研究的文献中,绝大多数采用正交设计优化基质组成,所得的基质配方稳定可靠。李鑫等^[11]采用正交设计优化复方伤风宁巴布剂的基质,以初黏力和持黏力为评价指标,以影响巴布剂基质成型的甘油、聚丙烯酸钠、羧甲基纤维素钠、黏合剂、水为考察因素,以基质的用量为水平对基质处方进行优化,得最佳配比为甘油-聚丙烯酸钠-羧甲基纤维素钠-黏合剂-水(7.6:1.2:0.4:0.6:6),制得的基质具有良好的延展性。

正交试验适合于影响因素和水平较少的实验设计,一般需要先进行单因素试验筛选,以选择因素及水平,当因素和水平较多时,常采用均匀设计进行凝胶膏剂的处方优化。凝胶膏剂的处方组成较多,可多则达十几种,采用单因素试验和正交试验,所需进行的实验数量庞大,会浪费大量的时间和精力,采用均匀设计实验组数要明显少于正交试验,在某种程度上解决这一问题。刘成等^[12]采用均匀设计法,以明胶、羧甲基纤维素钠等为因素,用量为水平作八因素四水平均匀设计,选用 $U_{17}(17^{16})$ 均匀设计表进行试验,以剥离强度和持黏力为指标,得巴布剂的基质配方为明胶-羧甲基纤维素钠-聚乙烯吡咯烷酮 K30-聚丙烯酸钠-高岭土-丙二醇-聚乙二醇 400-山梨醇(1:4:7:0.5:4:3:5:10:20)。

中药凝胶膏剂多为复方制剂,中药提取物成分较多,其中所含的药物性质、药膏的含水量、药物的物化性质等都会影响凝胶膏剂的性能,如黏附性、赋型性、内聚力。在研究基质配方前,查阅相关资料,了解各辅料的物理化学性能,如明胶的成膜性良好,在非交联型凝胶膏剂中,常作为凝胶骨架成分,聚丙烯酸钠黏性好,与交联剂作用网络体系构成骨架材料,高岭土作为赋形剂具有吸附性,可吸附挥发性药物以降低其损失等,同时同一种辅料不同厂家生产也会造成其性能有所不同;不同中药处方设计凝胶膏剂的基质配方,需选择合适的优化方法,经过反复的探索和研究,以得到最佳的基质配比。

3 制备工艺研究

凝胶膏剂制备工艺研究主要包括基质和制剂的成型工艺。中药凝胶膏剂的物理性状,除受原料、基质配方配比等的影响外,制备工艺也是影响其的重要因素之一。基本过程为先将有效成分溶解或者均匀分散在配制好的基质中,然后涂布到防黏层上,再覆盖无纺布背衬(或者直接涂布在无纺布上,然后覆盖防黏层),裁切、包装后得成品^[13]。张袁森等^[14]采用正交设计,针对影响巴布剂稳定性的因素,在既定蕪艾挥发油、复方浸膏、龙血竭乙醇提取物的用量下,以不同的基制配比、炼和时间、炼和温度来考察巴布剂的膏体均匀性、黏着力、剥离强度和外观。蕪艾挥发油、龙血竭乙醇提取物、复方浸膏用量分别为基质质量的 0.3%、0.25%、1%时,基质材料及配比为海藻酸钠-聚丙烯酸钠-明胶-甘油-聚乙二醇-甘羟铝(1.5:3.5:4:3:18:0.4:0.1),常温固化 5~6 h,该基质具有很好的外观和黏着性。刘淑芝等^[15]选用正交试验,以膏体的均匀性、膜残留性、柔软性、可涂展性及对皮肤的追随性

为综合考察指标,以剥离时黏着力为量化指标,对影响巴布剂膏体物理性状的搅拌时间、炼合温度、各组分基质的添加顺序 3 个因素进行研究,结果表明制备工艺的最佳条件为搅拌 20~40 min,膏体温度 50℃,赋型剂组先与填充剂组合混合后,再加入黏着剂,基质制成后加入中药浸膏组分。

膏体的含水量、载药量、搅拌时间、搅拌速度、炼和温度、各组分的添加顺序、烘干时间及温度等影响巴布剂的成型,不同的药物处方、基质配比,需要不同的制备工艺才能制备出较好凝胶膏剂。因此,研究凝胶膏剂新药,需根据药物组成和基质配方,探索合适的制备工艺。凝胶膏剂的基质配方中含有大量的亲水性高分子聚合物,这些大分子聚合物对凝胶膏剂成型后基质性质的影响相当突出,会影响制备工艺,一些高分子聚合物如卡波姆、丙烯酸聚合物能吸收大量水分,会影响其他物质的溶解性和分散性,因此在制备过程要选择合适的溶剂和用量溶解或者分散这些物质。在制备过程中,搅拌速度过快,会破坏分子间的氢键和高分子所形成的网状结构,使膏体黏性下降和内聚力降低;搅拌速度过慢,膏体易不均匀,出现胶团,影响最终产品的性能和外观。在控制搅拌速度的同时还要注意搅拌时间,搅拌速度不同时,搅拌时间也要做出相应的调整。炼和温度对膏体影响较大,温度过高会破坏高分子聚合物,使高分子分解,相对分子质量降低,膏体变稀。总之,合理的制备工艺才能制备理想的凝胶膏剂。

4 凝胶膏剂的质量控制

《中国药典》2010 年版对凝胶膏剂质量评价包含了外观、赋形性、黏着力、含膏量和有效组成或成分的定性、定量检测等指标,还不能完全反映凝胶膏剂的质量,目前大多数文献除按《中国药典》规定的检查外,还进行其他的综合考察。凝胶膏剂的质量评价指标可分为 2 类:①外在感官指标(如对皮肤的密着性、贴敷性、活动关节的追随性、对皮肤的刺激性等)。通过观察凝胶膏剂的外观、均匀性、涂展性以及将制备的凝胶膏剂贴于人体的某个部位(一般为活动关节或根据病种选择合适的部位),通过身体对制剂的感觉,以及制剂贴至皮肤后的反应,诸如对皮肤判断制剂的优劣黏着性、贴敷性、活动关节的追随性、对皮肤的刺激性来判断制剂的优劣,但这种判断标准主观性太大,没有统一的标准,即使对同一样品,也有不同的评价;②仪器检测指标,主要包括理化指标和生物指标。理化指标主要为凝胶膏剂黏性能和药物释放度等方面的评价,生物指标主要为透皮吸收率和药效学方面的评价。这些都可以通过实验仪器进行测量评价,拉力机、斜面滚球测定仪、持黏力测定仪等测定膏体的黏性;利用 Franz 透皮试验仪测定透皮吸收的好坏,相对于感官评价,有一定的科学性,能帮助科研人员寻找好的膏体。随着科技的发展,将有越来越多的现代仪器用于分析和控制凝胶膏剂的质量,对巴布剂的发展产生重要的影响,生产凝胶膏剂也将越来越规范。

5 透皮吸收效果评价

透皮吸收是体外评价凝胶膏剂质量好坏的重要方法,多

采用扩散池研究凝胶膏剂的透皮扩散规律。高运军等^[16]采用体外透皮吸收,以V-C扩散池为实验装置,研究该制剂的体外释放及透皮吸收行为,将平均累积透皮吸收率对 $t^{1/2}$ 进行线性回归,相关系数均 >0.96 ,说明平均累积透皮吸收率与 $t^{1/2}$ 呈一定的线性关系,为研究乌头碱透皮吸收制剂提供了参考。还有以水溶性高分子材料为辅料制备葛根芩连巴布剂,采用HPLC测定葛根素的经皮渗透量,利用改良Franz扩散池研究巴布剂的经皮吸收特点,考察氮酮对葛根素的促渗效果。制备的葛根芩连巴布剂具有良好的延展性,外观平整光滑,且能满足粘弹性要求;葛根素可缓慢透过小鼠皮肤;透皮吸收符合零级动力学过程;氮酮使葛根素的体外透皮速率及透过量显著增加。

凝胶膏剂的体外经皮渗透试验与体内吸收有一定差异,而且凝胶膏剂具有维持稳定、持久的血药浓度,降低毒性和副作用的优势,有必要对其进行体内药代动力学研究。中药凝胶膏剂是一个复杂的体系,往往是由多种化学成分相互作用所产生的结果,且每种化学成分含量极小,要采用中医的整体观念,应用现代化科学理论与方法去研究中药凝胶膏剂的药代动力学。中药凝胶膏剂是一种缓释制剂,通过动力学研究,探讨有效成分在体内的变化规律、作用机制及相关参数,从而反过来指导凝胶膏剂的处方设计、制备工艺等,拟定有效的给药方案,可提高凝胶膏剂的质量。

6 研究展望

中药凝胶膏剂是一种外病外治、内病外治的适宜剂型,可用于多种疾病,正在被广大患者使用,目前多集中在跌打损伤、肌肉痛、关节痛、骨折、肩周炎等外伤。随着中药凝胶膏剂研究的日益深入,新的药用辅料品种日益增多,新技术的不断涌现,出现了在凝胶膏剂载体基础上引进各种新技术与新型给药系统,使透皮速率和透过量明显提高,在传统中药大品种的二次开发和新药外用药物研制中得到应用。新辅料、新工艺、新技术的使用,使得中药凝胶膏剂的研究拓宽了思路,存在的问题渐渐得到改善,从基质原料的国产化到生产设备的研制和改造,都有长足进步,并取得了可喜成绩。

[参考文献]

[1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典. 一部[S]. 北

京:中国医药科技出版社,2015:附录12.

- [2] 刘淑芝. 中药巴布剂研究现状分析及展望[J]. 中医外治杂志,2005,14(5):3-5.
- [3] 刘淑芝,郭春燕,金日显. 中药巴布剂研究思路与方法[J]. 中国实验方剂学杂志,2007,13(5):62-64.
- [4] 肖雯晖,王香桂. 中药巴布剂治疗痛经的主要药效学实验研究[J]. 中国实验方剂学杂志,2005,11(5):52-54.
- [5] 徐敏,马伟斌. 巴布剂的研究及新方向[J]. 中华中医药学刊,2007,25(6):1272-1273.
- [6] 楼步青,何伟棠. 巴布剂研究思路探讨[J]. 时珍国医国药,2001,12(6):617-619.
- [7] 韩冬,崔黎丽,李国栋. 巴布剂透皮给药基质研究[J]. 第二军医大学学报,2005,26(5):572-573.
- [8] 许可,许沛虎,曹智华,等. 丁萸巴布剂基质的设计[J]. 中成药,2007,29(12):1768-1771.
- [9] 孟舒,刘铁兵,隋新,等. 不同透皮吸收促进剂对玄丹巴布剂体外透皮吸收作用的影响[J]. 中国药师,2010,13(1):9-10.
- [10] Riviere J E, Brooks J D. Predicting skin permeability from complex chemical mixtures: dependency of quantitative structure permeation relationships on biology of skin model used[J]. Toxicol Sci, 2011, 119(1):224-232.
- [11] 李鑫,胡颂煜,刘丽,等. 复方伤复宁巴布膏制备工艺研究[J]. 亚太传统医药,2013,9(4):35-36.
- [12] 刘成,胡晋红,朱全刚. 巴布剂透皮给药系统的基质设计[J]. 第二军医大学学报,2002,23(8):923-924.
- [13] 日本公定书协会. 第十一改正日本药局方解说明书. 一部[M]. 广州:广州书店,1986:136.
- [14] 张袁森,翟淑娟,张文贵,等. 复方蕲艾巴布剂制备工艺研究[J]. 医学信息,2011,5(2):1904-1905.
- [15] 刘淑芝,费虹,汤亚池,等. 中药巴布剂制备工艺的试验研究[J]. 中国实验方剂学杂志,2001,7(3):9-11.
- [16] 高运军,李丽,李文. 癌痛宁巴布剂中乌头碱的体外透皮吸收研究[J]. 中成药,2008,30(11):1619-1620.

[责任编辑 刘德文]