

· 综述 ·

## 前非离子体的研究进展

江晓, 李沙沙, 张斌, 翁立冬, 刘莉, 刘强\*  
(南方医科大学中医药学院, 广州 510515)

**[摘要]** 查阅了近 10 年国内外相关文献, 对前非离子体的性状、制备、药物包封率以及应用进行综述。前非离子体的性状主要有半固体液晶凝胶和干颗粒散剂 2 种; 制备方法主要有悬浮法、缓慢喷雾包衣法、凝胶相分离法; 影响药物包封率的因素主要有非离子表面活性剂的种类及含量、胆固醇及卵磷脂的含量和水溶性介质的 pH 等; 应用于难溶性药物、非甾体抗炎药、激素类药物、抗高血压药、抗炎止痛药、脑血管扩张药、抗过敏药等。但目前对前非离子体的研究主要停留在实验室阶段, 在作用机制和临床治疗方面都需要深入探索。

**[关键词]** 前非离子体; 性状; 制备方法; 包封率

**[中图分类号]** R283.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)06-0359-04

## Progress on Proniosomes as Drug Carriers

JIANG Xiao, LI Sha-sha, ZHANG Bin, WENG Li-dong, LIU Li, LIU Qiang\*

(School of Traditional Chinese Medicine, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China)

**[Abstract]** Refer to the related literature in recent 10 years, the properties, the preparation, drug entrapment, and the applications of the proniosomes were reviewed in this paper. The characters are gel and a dry free-flowing granular. Preparation methods are mainly slurry method, coacervation phase separation method and slow spray-coating method. Factors the drug entrapment rate are the type and content of surfactant, cholesterol and lecithin content and the pH of the hydration medium. Applied to difficult soluble drugs, nsoids, hormone drugs, antihypertensive drug, anti-inflammatory analgesic, cerebrovascular expansion medicine, antiallergic, etc. But the former research of proniosomes are mainly pauses in the laboratory stage, the mechanism of action and clinical treatment need further exploration.

**[Key words]** proniosome; characters; preparation; drug entrapment

前非离子体 (proniosomes) 是一种继脂质体、非离子表面活性剂囊泡 (niosome, NS) 后的一种新型的药物储库型剂型, 它是以非离子表面活性剂为辅料制成的囊体, 使用前水合即可产生 NS 的水合分

散体。1999 年胡成就等<sup>[1]</sup> 首先描述了前非离子体为一种干燥的、具有流动性的颗粒状粉末, 遇水即可形成多室的 NS。因此可以有效的改善 NS 在储存过程中易聚集、融合及药物泄露等问题, 并在运输、储存、使用方面具有明显的优势。

### 1 前非离子体的性状

前非离子体按制备方法的不同有两种形式: 半固体液晶凝胶和干颗粒散剂。半固体液晶凝胶主要用于制备外用/透皮释药制剂。Bhavana Vora 等<sup>[2]</sup> 观察了不同处方前非离子体凝胶的形态, 发现当山梨醇酐单棕榈酸酯 (司盘 40) 和胆固醇合用时, 形成的是白色半固体紧凑的前非离子体, 在处方中加入油脂类如磷酸二鲸蜡脂, 形成的是白色团聚物的前非离子体, 而加入磷脂类形成的是液态凝胶状。将

**[收稿日期]** 20120427(001)

**[基金项目]** 国家自然科学基金项目 (30973951); 广东省高校中药化妆品工程中心建设项目 (GCZX-A1007); 广东省科技计划重点项目 (2011A030100006); 广州市白云区科技计划项目 (2010-KZ-28); 广州市白云区科技计划重点项目 (2011-KQ-23)

**[第一作者]** 江晓, 硕士, Tel: 15017552210, E-mail: jiangxiaoliping@163.com

**[通讯作者]** \* 刘强, 教授, 博士, 从事中药新制剂与新剂型研究, E-mail: gzlq2002@163.com

形成的前非离子体用偏光器观察表面呈薄片状结构,水化后得到的 NS 呈不规则的球形。胡成就等<sup>[1]</sup>用山梨醇粉末和其他材料制备的布洛芬前非离子体呈颗粒状,在电镜下观察发现其颗粒表面比山梨醇粉末更光滑,没有明显的弯曲及尖锐的转角,并具有良好的流动性;经水化后得到的 NS 与用常规的薄膜法<sup>[2]</sup>得到的相比,两者在显微镜下都呈类圆或椭圆性的囊泡结构,但前者囊泡粒径分布较均匀。

## 2 前非离子体的制备

目前制备前非离子体的主要材料有非离子表面活性剂、包衣材料和膜稳定剂。非离子表面活性剂通常采用司盘<sup>[3]</sup>(20, 40, 60, 80, 85)和山梨醇脂肪酸酯(吐温<sup>[4]</sup>20, 60, 80),包衣材料采用蔗糖硬脂酸酯<sup>[5]</sup>、山梨醇<sup>[6]</sup>、麦芽糖糊精<sup>[7]</sup>(商品 Maltrin M 500, M 700)等,膜稳定剂主要有胆固醇<sup>[6]</sup>和磷脂<sup>[4]</sup>等。目前主要有 3 种制备方法。

**2.1 悬浮法<sup>[7-8]</sup>** 将表面活性剂溶于有机溶剂,加入包衣材料、膜稳定剂、药物,形成悬浮液,减压旋转蒸发溶剂,得干燥粉末,真空干燥过夜,4℃保存。

**2.2 缓慢喷雾包衣法<sup>[1]</sup>** 将表面活性剂溶于有机溶剂,缓慢喷洒至包衣材料(山梨醇粉末)上,减压旋转蒸发溶剂,得干燥粉末。由于包衣材料易溶于有机溶剂,每次需要少量喷洒直至包衣材料表面干燥,重复此过程直至达到所需剂量。

**2.3 凝胶相分离法<sup>[9]</sup>** 此法主要用于制备凝胶状前非离子体,将药物、非离子表面活性剂、磷脂、胆固醇溶于无水乙醇,加盖密封,(65±3)℃水浴加热 5 min,直至所有成分完全溶解,加入一定量的水相溶液(pH 7.4 的磷酸缓冲盐溶液),再水浴加热约 2 min,形成澄清的溶液,取出,室温冷却。流程图如图 1。

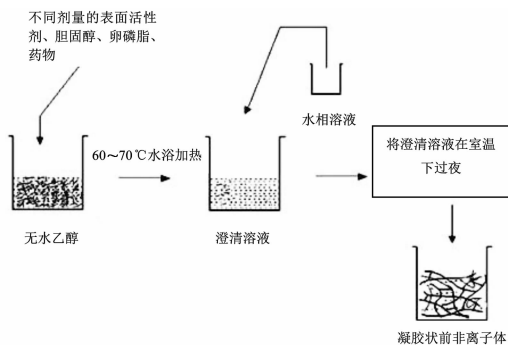


图 1 凝胶状态前非离子体的制备流程

## 3 前非离子体形成 NS 的影响因素

NS 的形成主要是将一定量的水相溶液(0.1%

水合甘油、pH 7.4 的磷酸缓冲盐溶液等)加入到少量的前非离子体中,加热搅拌形成。形成的 NS 受诸多因素的影响,如表面活性剂的种类、水化过程中采用的溶剂及方法等。

**3.1 表面活性剂的种类** Hanan 等<sup>[10]</sup>研究表明形成的囊泡粒径大小主要受表面活性剂的 HLB 和水化程度影响,亲水亲油平衡(HLB)越大,亲水性就越强,在形成囊泡的过程中吸水就越多,囊泡粒径就越大。同时增加表面活性剂/油脂的比例,囊泡的粒径也增大。

**3.2 水化过程中采用的溶剂** 水化过程中采用不同的水相溶剂,得到的囊泡粒径也不同。

Ammar 等<sup>[11]</sup>研究分别使用了 pH 7.4 磷酸缓冲盐溶液、蒸馏水、0.1% 水合甘油作为水化溶剂,得到囊泡粒径分别为 479.17, 380.80, 627.86 nm。

**3.3 水化过程中采用的方法** Bhavana Vora 等<sup>[3]</sup>研究表明,水化过程中采用不同方法,对囊泡粒径大小也有影响,经搅拌和超声降解法形成的囊泡粒径偏小,这可能是因为搅拌和超声降解中大的囊泡分解成小的囊泡的缘故。且制备方法中采用不同的有机试剂,形成的囊泡粒径也不一样,其粒径大小为乙醇 > 丙醇 > 丁醇 > 异丙醇。

## 4 影响药物包封率的因素

药物包封率是研究制剂成型的关键参数之一,影响药物包封率的主要因素有非离子表面活性剂的种类及用量、胆固醇及卵磷脂的用量和水溶性介质的 pH 等。

**4.1 非离子表面活性剂的种类及用量** 非离子表面活性剂同时具有亲水基和亲脂链,故可在溶液中自发或借助于能量的供给而形成囊泡。不同的表面活性剂,其所含的烷基链不同,空间结构不同,HLB 值不同,因此由其形成囊泡的能力也各不相同,药物的包封率也各不相同<sup>[12]</sup>。Mahmoud Mokhtar 等<sup>[13]</sup>研究表明不同的表面活性剂对药物包封率的影响主要是:司盘 60(C<sub>18</sub>) > 司盘 40(C<sub>16</sub>) > 司盘 20(C<sub>12</sub>) > 司盘 80(C<sub>18</sub>),所含烷基链越长,包封率就越高;De Gier 等<sup>[14]</sup>认为司盘 80 含有不饱和烷基链,具有比较低的相转变温度,故其包封率小于司盘 60。Hanan 等<sup>[10]</sup>研究表明影响药物包封率的主要因素是非离子表面活性剂的特征不同,如 HLB 值、化学结构和相转变温度,表面活性剂的饱和烷基链越长,相转变温度越高,药物包封率就越高;同时还研究了表面活性剂的用量对药物包封率的影响,发现随着表面活性剂含量的不断增加,药物包封率也相继

增加。

**4.2 胆固醇用量** Hanan 等<sup>[10]</sup>研究了胆固醇用量对药物包封率的影响,将胆固醇用量由 10 mg 增至 20 mg 时,药物包封率明显提高,继续增加胆固醇的量,药物的包封率反而下降。这是由于胆固醇作为膜稳定剂,插入到已形成的双分子层中,填满双分子层空间,从而降低囊泡的药物渗透率,提高了药物的包封率。但当胆固醇的量增加到一定量时,胆固醇分子会同药物竞争空间,使药物的包封率降低。Mahmoud Mokhtar 等<sup>[13]</sup>表明胆固醇的用量对药物包封率的影响也与非离子表面活性剂有关,当司盘 20、司盘 80 与胆固醇同用时,不同量的胆固醇对药物包封率影响很小,但当胆固醇的量达到 10% 时,会明显降低药物包封率。

**4.3 磷脂的类型** Hanan 等<sup>[10]</sup>发现增加氢化卵磷脂的用量,药物包封率会明显提高,囊泡的稳定性也提高。这是由于氢化卵磷脂比未氢化卵磷脂具有更高的相转变温度,并能使胆固醇固化,从而降低了药物渗透率;同时由于未氢化的卵磷脂分子中具有双键,分子结构弯曲,两个相邻分子不能紧密结合成稳定的双分子层,药物易渗透;相反氢化卵磷脂由于双链氢化,分子结合紧密,形成的双分子层更加稳定。

**4.4 水溶性介质的 pH** Mahmoud Mokhtar 等<sup>[13]</sup>发现氟比洛芬的包封率随着水溶性介质 pH 升高而降低,主要是由于氟比洛芬中存在可电离的化学结构,pH 值升高使未电离状态的氟比洛芬增多,使其从囊泡的内部迁移到外层,从而使药物包封率降低。

## 5 前非离子体的经皮渗透原理

由于前非离子体处方中含有非离子表面活性剂和磷脂,两者均可作为渗透增强剂,提高药物的透皮渗透力。单一作用机制难以阐明含药囊泡透皮机制,产生了许多渗透机制的假设:①囊泡被吸收和融合在皮肤表面,导致药物在界面形成活性热动力学的梯度,形成驱动亲脂性药物的渗透力<sup>[15]</sup>;②囊泡的渗透增强剂作用降低了角质层的屏障功能<sup>[16]</sup>;③NS 的双分子层膜作为药物限速释放的屏障<sup>[17]</sup>。

Fang 等<sup>[4]</sup>研究了雌二醇前非离子体制剂的体外透皮吸收,结果显示药物直接从囊泡迁移到皮肤和表面活性剂的渗透促进作用可能是其主要作用机制。Ibrahim 等<sup>[18]</sup>在制备前非离子体的过程中,通过对磷脂用量的筛选表明,随着磷脂浓度的减少,药物的渗透也相应降低,原因是磷脂浓度的降低导致囊泡在未与皮肤完全融合之前结构就被破坏,而囊泡的双分子层结构可以减弱细胞间的脂质双层屏

障,从而有利于药物的渗透。

## 6 前非离子体的应用

目前,已有研究将前非离子体作为非甾体抗炎药、激素类药物、抗高血压药、脑血管扩张药、抗过敏药的载体。

**6.1 用于非甾体抗炎药** Alsarra 等<sup>[18]</sup>研究了酮咯酸前非离子体制剂的透皮吸收,与普通制剂相比发现前非离子体制剂使酮咯酸的经皮穿透增加;含司盘 60 的前非离子体制剂经皮穿透速率高于含吐温 20 的,分别为普通制剂的 7.4 倍;Ammar 等<sup>[11]</sup>研究了替诺昔康前非离子体制剂的透皮吸收,小鼠的关节水肿实验表明应用含药前非离子体制剂 72 h 后,小鼠的足肿胀率由原来的 56.03% 降低到 26.59%,与普通的替诺昔康药片比较,具有显著的抑制足肿胀的作用;在镇痛作用实验中,前非离子体制剂明显降低了小鼠的扭体次数,表明替诺昔康前非离子体制剂具有抗炎和镇痛作用,且比普通片剂效果好。Solanki 等<sup>[19]</sup>研究了吡罗昔康的前非离子体制剂,增加了吡罗昔康的溶解度,延缓了药物释放速率,降低了给药次数,提高了药物的耐受性。Mohamed Nasr<sup>[20]</sup>研究了塞来昔布前非离子体作为口服给药的药代动力学,口服含药前非离子体胶囊和普通胶囊,药物的最大血药浓度分别为 842.50,705.17  $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ ,达到最大血药浓度的时间分别为 4,2.5 h,平均相对生物利用度为  $(172.06 \pm 0.14)\%$ ,表明前非离子体提高了塞来昔布的口服生物利用度,并起到了缓释的作用。

**6.2 用于激素类药物** Bhavana Vora 等<sup>[3]</sup>研究了左炔诺酮前非离子体制剂的体内外透皮吸收,体内经皮试验表明使用含药前非离子体贴片和普通软膏的贴片(每天 1 个贴片)7 d 后,空白组、软膏组和前非离子体组的子宫黏膜的厚度分别为 10,47.95,50.4  $\mu\text{m}$ ;类似的,软膏组和前非离子体组与空白组比较,腺体/黏膜的比率提高了 1.8,2.0 倍,黏膜和腺体具有更多的茸毛;同时软膏组和前非离子体组均可抑制黄体形成,且后者的作用更强。

**6.3 抗高血压药** Ahmed 等<sup>[21]</sup>研究表明前非离子体能够提高卡维地洛的经皮渗透速率,药物透过小鼠皮肤的渗透率主要是由前非离子体的量决定,量越大,透过小鼠皮肤的药物就越多。且采用司盘 60 为包封材料比采用聚氧乙炔脂肪醇醚 72 透皮渗透率高。

**6.4 脑血管扩张药** Hanan 等<sup>[10]</sup>研究了长春西汀新型糖脂前非离子体制剂,明显增加了长春西汀的

溶解度;体内经皮吸收试验表明,使用含前非离子体的贴片与口服片剂相比,在最初的 12 h 内药物的释放速度明显减慢,并在用药 72 h 后,血浆内还能检测到药物,起到了缓释的作用,降低了用药次数。

**6.5 抗过敏药** Abd-Elbary 等<sup>[5]</sup>采用糖脂硬酸盐包封色甘酸钠试验中,含药的前非离子体能明显延长药物的释放时间,起到缓释作用。

## 7 结语

前非离子体作为微粒给药系统载体,和 NS 一样,可以增加难溶性药物溶解度,提高药物的生物利用度,减少用药剂量,且其原料易得、稳定性好,容易实现工业化生产,又能明显改善 NS 的聚集、融合、药物的泄露等问题;且表面活性剂具有很好的促渗透作用,形成的前非离子体有呈凝胶状态的,因此,在经皮给药系统中具有明显优势。但是,目前对前非离子体的研究相对较少,还主要停留在实验室阶段,而国内的研究也刚刚起步,对于前非离子体的研究无论是在作用机制和临床治疗方面都需要深入探索。

## [参考文献]

[ 1 ] Hu C, Rhodes D G. Proniosomes: a novel drug carrier preparation[J]. *Int J Pharm*, 1999, 185(1):23.

[ 2 ] Varshosaz, Jalehl, Pardakhty, et al. Development and physical characterization of sorbitan monoester niosome for insulin oral delivery[J]. *Drug Delivery*, 2003, 10(4):251.

[ 3 ] Vora B, Khopade A J, Jain K. Proniosome based transdermal delivery of levonorgestrel for effective contraception[J]. *J Controlled Release*, 1998, 54:149.

[ 4 ] Fang Jia-You, Yu Song-Yih, Wu Pao-Chu, et al. *In vitro* skin permeation of estradiol from various proniosome formulations[J]. *Inter J Pharm*, 2001, 215:91.

[ 5 ] A Abd-Elbary, H M El-laithy, M I Tadros. Sucrose stearate-based proniosome-derived niosomes for the nebulisable delivery of cromolyn sodium [J]. *Inter J Pharm*, 2008, 357:189.

[ 6 ] Ankur Gupta, Sunil Kumar Prajapati, Balamurugan M, et al. Design and development of a proniosomal transdermal delivery system for captopril tropical[J] *J Pharm Res*, 2007, 6(2):687.

[ 7 ] Blazek-Welsh A I, Rhodes D G. SEM imaging predicts quality of niosomes from maltodextrin-based proniosomes [J]. *Pharm Res*, 2001, 18:656.

[ 8 ] Almira I, Blazek-Welsh, David G Rhodes. Maltodextrin-based proniosomes [J]. *AAPS Pharm Sci*, 2001, 3(1):1.

[ 9 ] Perrett S, Golding M, Williams W P. A simple method for the preparation of liposomes for pharmaceutical application and characterization of liposomes[J]. *J Pharm Pharmacol*, 1991, 43:154.

[ 10 ] Hanan M El-Laithy, Omar Shoukry, Laila G Mahran. Novel sugar esters proniosomes for transdermal delivery of vinpocetine: Preclinical and clinical studies[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2011, 77:43.

[ 11 ] H O Ammar, M Ghorab, S A El-Nahhas, et al. Proniosomes as a carrier system for transdermal delivery of tenoxicam[J]. *Inter J Pharm*, 2011, 405:142.

[ 12 ] Ahmed S Zidan, Mahmoud Mokhtar. Multivariate optimization of formulation variables influencing flurbiprofen proniosomes characteristics [J]. *J Pharm Sci*, 2011, 100:2212.

[ 13 ] Mahmoud Mokhtar, Omaira A. Sammour, Mohammed A Hammad, et al. Effect of some formulation parameters on flurbiprofen encapsulation and release rates of niosomes prepared from proniosomes[J]. *Inter J Pharm*, 2008, 361:104.

[ 14 ] De Gier J, Mandersloot J, Van Deenen L. Lipid composition and permeability of liposomes [J]. *Biochim Biophys*, 1968, 150:666.

[ 15 ] Barry B W. Novel mechanisms and devices to enable successful transdermal drug delivery[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2001, 14:101.

[ 16 ] Ogiso T, Niinaka N, Iwaki M. Mechanism for enhancement effect of lipid disperse system on percutaneous absorption [J]. *J Pharm Sci*, 1996, 85:57.

[ 17 ] Park E S, Chang S Y, Hahn M, et al. Enhancing effect of polyoxyethylene alkyl ethers on the skin permeation of ibuprofen[J]. *Int J Pharm*, 2000, 209:109.

[ 18 ] Alsarra I A, Bolesa A A, Ahmed S M, et al. Proniosomes as a drug carrier for transdermal delivery of ketorolac[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2005, 59:485.

[ 19 ] Ajay B, Solanki, Jolly R Parikh, et al. Formulation and optimization of piroxicam pro-niosomes by 3-Factor, 3-level box-behnken design [J]. *AAPS Pharm Sci Tech*, 2007, 8(4):1.

[ 20 ] Mohamed Nasr. *In vitro* and *in vivo* evaluation of proniosomes containing celecoxib for oral administration [J]. *AAPS Pharm Sci Tech*, 2010, 11:85.

[ 21 ] Ahmed A Aboelwafa, Doaa Ahmed El-Setouhy, Aliaa Nabil Elmeshad. Comparative study on the effects of some polyoxyethylene alkyl ether and sorbitan fatty acid ester surfactants on the performance of transdermal carvedilol proniosomal gel using experimental design [J]. *AAPS Pharm Sci Tech*, 2010, 100:1591.

[责任编辑 邹晓翠]