

· 综述 ·

新型载体经皮凝胶剂的研究进展

熊欣^{1,2}, 刘淑芝¹, 项佳音¹, 陈燕军^{1*}

(1. 中国中医科学院中药研究所, 北京 100700; 2. 江西中医学院, 南昌 330004)

[摘要] **目的:**对几种新型载体在经皮凝胶剂中的研究与应用进行文献整理和归纳。**方法:**通过查阅近 20 年经皮凝胶剂的相关文献, 阐述几种新型载体的含义、特点及其凝胶剂经皮给药的实验性研究, 比较它们与其他剂型经皮吸收的效果, 归纳总结了经皮凝胶剂及其他经皮给药剂型, 有更强的渗透皮肤能力, 能提高药物的稳定性, 具有缓释性和靶向性。**结论:**目前, 新型药物载体在经皮凝胶剂中的运用主要集中在几种常用载体和治疗皮肤疾病的药物上, 随着研究的深入, 必将拓宽到更多的新型药物载体和治疗非皮肤疾病的药物。新型载体凝胶剂给改善中药复方外用制剂带来启发和思考并有望在中药复方新剂型中得到应用。

[关键词] 新型载体; 经皮凝胶剂; 脂质体凝胶; 包合物凝胶; 微乳凝胶; 微粒凝胶

[中图分类号] R283.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2011)22-0244-06

[DOI] CNKI:11-3495/R.20110920.1432.011 **[网络出版时间]** 2011-09-20 14:32

[网络出版地址] <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20110920.1432.011.html>

Development of Transdermal Gels with Novel Drug Carriers

XIONG Xin^{1,2}, LIU Shu-zhi¹, XU Jia-yin¹, CHEN Yan-jun^{1*}

(1. Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China;
2. Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330004, China)

[Abstract] **Objective:** To sort and summarize the literatures about the studies and applications of several novel drug carriers in transdermal gels. **Method:** Literatures about transdermal gels around 20 years were consulted to summarize the developmental state of transdermal gels with novel drug carriers. Definitions, characteristics of several novel drug carriers were explained and the effects of these new type transdermal gels were compared with other transdermal preparations to give some suggestions and improvements to the application of traditional gels of traditional Chinese medicine compounds. **Result:** Compared with traditional gel preparation and other transdermal administrations, the transdermal gels with novel drug carriers were more effective in penetrating skin. They could enhance the stability of drugs and make the active components targeting and sustained-release. **Conclusion:** The use of novel drug carriers was focused on several common carriers and the drugs treating skin diseases nowadays. More novel drug carriers and drugs treating non - skin diseases would be included in the researches about transdermal gels in the future. The transdermal gel with novel drug carriers has comprehensive area of application in transdermal administration, and give more inspirations and thinkings to topical preparations of TCM compounds.

[Key words] novel drug carries; transdermal gels; liposome gels; inclusion complex gels; microemulsion gels; microparticle gels

[收稿日期] 20110526(003)

[基金项目] 科技部“重大新药创制”科技重大专项(2009ZX09502-010); 中国中医科学院基本科研业务费自主选题项目(ZZ20090202)

[第一作者] 熊欣, 硕士, 从事中药药剂研究, Tel:010-84036059, E-mail: huanhuanleslie@sina.com

[通讯作者] * 陈燕军, 博士, 副研究员, 硕士生导师, 从事中药植入型给药系统研究, Tel:010-64014411-2952, Fax:010-84036059, E-mail: ivyeyj@163.com

经皮给药是药剂学中的一个新兴领域,可避免肝脏的首关效应及胃肠道的酶解对药物的破坏作用,经皮给药系统能使药物不断地经皮肤扩散、渗透吸收后进入血液循环,长时间维持稳定的血药浓度,提高了药物的生物利用度,降低药物毒性和不良反应,减少给药次数和吸收代谢的个体差异,提高疗效,改善病人的耐受性和提高用药的安全性;且透皮给药应用方便,在发生问题时能简单迅速地停止给药^[1-2]。经皮凝胶剂是将药物与适宜基质制成的、具凝胶特性的经皮给药半固体或稠厚液体剂,质地均匀细腻,具有良好的生物相容性和稳定性,制备工艺简单且形态美观,展开后易于涂布,涂布在皮肤上能形成透明的薄膜,附着性强,释药快,滞留时间长,无气闷、油腻感,易洗除,不污染衣物,对皮肤和黏膜无刺激性,适合皮肤局部外用。局部给药后易于吸收,尤其能够产生缓释、控释及脉冲释药作用,近年来成为外用剂型的研发热点^[3]。

现代药学中以凝胶为基质的缓释控释剂型得到了全面的研究,适用于凝胶给药系统的药物有亲水性药物、疏水性药物、酸性药物、阳离子药物、大分子药物、细胞组织等。其中经皮给药的药物因需通过皮肤或黏膜的吸收而发挥疗效,须具备相对分子质量小、极性低等特点,但大多数药物不具备这些特性;凝胶剂黏性大、促进剂的加入及药物成分的复杂,给分析测试工作的前处理带来困难;制剂的卫生学要求保障难度较大^[4]。为了解决这些问题,人们不断引入新材料和新技术,使凝胶剂在经皮给药领域发展上有更多的发展空间。其中,新型药物载体经皮给药体系越来越受到医药工作者的青睐。透皮给药体系药物载体一般材料主要分为三大类:无机物、有机物及天然产物。通常药物载体都是天然或合成的有机聚合物高分子材料^[5]。沈岚^[6]采用透析膜扩散法比较不同浓度凝胶剂基质对丹参素释放的影响,发现体外释药过程符合 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。沈岚认为,由于材料的用量增加,可以提高凝胶层形成速度和程度,而使凝胶层厚度及黏度增加,导致药物扩散速度减小。另外发现高分子材料的黏度越大,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,这也是由于材料的黏度大导致形成的木化凝胶层黏度也较大,从而降低了药物的扩散速度所致。为了改善载体材料存在的不足,提高药物的穿透性及稳定性,国内外研究者对一系列的新型经皮吸收药物载体进行了研究^[1],本研究就近年来探讨较多的新型载体经皮给药凝胶剂做以下综述。

1 几种常见新型载体凝胶剂

1.1 脂质体凝胶

1.1.1 普通脂质体凝胶 脂质体于 1965 年作为研究生物膜的模型提出,经过几十年的发展,现已以其低毒性、相对易制备、可避免药物的降解和可实现靶向性给药等特点,广泛应用于药物载体。然而,无固定剂型的脂质体以混悬液状态存在,给药时流动性太大,给患者带来不便。将其制备成凝

胶剂,能降低脂质双分子的流动性,防止药物渗出脂质体并有助悬作用,可增加脂质体的稳定性^[7]。索绪斌等^[8]制备月桂酰吡达帕胺脂质体凝胶,发现药物从脂质体凝胶剂中的释放速度随着释放面积的增大而加快,且药物的释放比和凝胶的溶蚀比之间存在着线性关系,说明脂质体凝胶的溶蚀决定着药物的释放。月桂酰吡达帕胺脂质体的粒径和包封率从凝胶中释放前后变化不大,说明药物是以脂质体的形式从凝胶中释放出来。药物脂质体进入皮肤后,可在表皮、真皮内形成药物储库,使药物缓慢释放,持久地发挥局部药效,减少因药物在使用普通剂型时所致的全身毒性和不良反应^[9]。

吴亚妮等^[10]将茶树油包封于脂质体中分散在凝胶基质中时,形成多储库型系统,有效控制了茶树油释放的速度,体外透皮扩散研究得出茶树油脂质体凝胶在皮肤滞留量是茶树油凝胶的 2.54 倍,滞留百分率是 3.17 倍。说明以脂质体为载体可对茶树油的经皮吸收起到较好的缓释作用,并可提高皮肤靶向性。郭成希^[7]认为,普通凝胶与皮肤接触时,皮肤表层迅速被亲水性的基质润湿,药物以被动扩散方式透过表皮,药物在皮肤表面达到饱和后,渗透呈现缓慢释放过程,且普通凝胶中的药物易流失。而脂质体特殊的类生物膜结构,提高了凝胶中药物的透皮吸收速率,凝胶基质使药物的 Q, J 明显高于普通凝胶,同时具有药物贮库效应,可以增加药物在皮肤中的滞留量而达到长效作用。肖桂珍等^[11]以普通凝胶剂为对照,将乳酸左氧氟沙星脂质体制成凝胶剂并应用于在体小鼠皮肤。脂质体凝胶剂体 24 h 体外透皮率为 $66.0 \mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$,普通凝胶为 $21.8 \mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$;体内各脏器组织吸收药量中凝胶剂组为脂质体凝胶剂组的 1.92 倍,皮内滞留量中脂质体凝胶组 $4.4 \mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$ > 凝胶剂组 $2.4 \mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$ 。经皮吸收结果显示体内吸收量均较普通凝胶剂低,而皮内滞留量无论是在体还是离体均较高,说明以脂质体包裹药物制备的外用凝胶制剂有较大的皮内滞留量,而全身吸收较少。

与其他治疗皮肤疾病剂型相比,脂质体凝胶有缓释、透皮量小等作用。陈鹰等^[12]采用离体鼠皮的透皮实验方法得出阿昔洛韦各剂型透皮率、滞留量分别为水溶液 61.91%, 6.45%, 脂质体 40.32%, 39.68%, 凝胶 30.96%, 20.22%, 软膏 18.88%, 12.10%, 前药脂质体凝胶 15.62%, 74.82%。阿昔洛韦前药脂质体凝胶在皮肤内的滞留最多,透皮率最小,提高了药物在皮肤局部的生物利用度。脂质体凝胶可生物降解、皮肤靶向性强的特点,可减少药物全身吸收所带来的不良反应,适用于慢性皮肤局部疾患的治疗,是当前外用制剂研究的新热点^[7]。

1.1.2 醇质体凝胶 醇质体是指含高浓度醇(20% ~ 50%)的一种多层囊泡结构的脂质体类似物,其双分子层流动性较高,易于变形,可穿透皮肤屏障。醇质体能促进药物穿透皮肤,增加药物在皮肤中的蓄积。但醇质体为液体剂型,存在着给药不方便、制剂制备困难等缺点。蒋鸿雁等^[2]研制的纳洛酮醇质体凝胶复合物和促渗剂联合应用能有效提高药物

透过皮肤的速率和在皮肤中的滞留量,其透皮速率比纳洛酮醇质体提高了 1.82 倍。醇质体凝胶复合物在提高透皮速率的同时更丰富了给药方式。刘晓显^[13]制备的炔雌醇醇质体凝胶人体皮肤的经皮渗透速率是其水溶液的 9.97 倍,是体积分数为 30% 乙醇溶液的 1.69 倍,是凝胶制剂的 1.45 倍。24 h 后皮肤中药物滞留量大小顺序为醇质体凝胶 > 30% 乙醇涂液 > 凝胶 > 饱和水溶液。说明醇质体凝胶能提高炔雌醇的透皮速率,增加药物在皮肤内的滞留量。醇质体作为新型经皮渗透载体所含有的较高浓度乙醇,本身就是一种良好的透皮吸收促进剂。经研究乙醇可通过改变皮肤角质层脂质分子的紧密排列,增强其脂质流动性,同时也增加了含醇脂质体发生变形而增加渗透能力^[14]。

1.1.3 传递体凝胶 传递体又称柔性纳米脂质体、变形体,是 Cevc 等^[15]在研究局部止痛药和局部麻醉药脂质体时发现的一种类脂聚集体。有报道说,传递体能完整无损的进入皮肤并深入皮肤下层,甚至在体循环都能观测到。经皮水合梯度能提供足够的能量驱使传递体透过完整的角质层进入表皮^[16]。与普通脂质体相比,传递体是一种具有高度变形性的脂质囊泡,在压力作用下,能变形挤入并穿过角质层上是它本身直径 1/5 的微孔,而传递体的直径在此前后几乎不变。传递体这一性质源于类脂膜的不均匀性,原因是传递体中的各种成分都有助于其形变^[17]。

R. Pately^[18]用改良手摇法制备姜黄素传递体,加入卡波姆 971P,丙二醇和甘油制备成传递体凝胶并优化传递体及其凝胶制备工艺。优选出的最佳工艺为磷脂与司盘比例为 85:15。体外研究溶出度图表明,卡波姆浓度为 0.5%,1.0%,1.5%,2.0% 的传递体凝胶 24 h 体外释放率分别为 50.61%,49.11%,48.89%,48.54%,普通凝胶则为 33.51%。R. Pately 认为,溶出度图显示的轻微的突发释放是由传递体表面吸收或脂质表面析出的药物释放引起的。药物从传递体中缓慢的释放导致体外释放的延长。结果表明,包封姜黄素的传递体凝胶比普通凝胶有更好的透皮吸收效果。Matthias Rother^[19]用综合分析法比较了含 25 mg 酮洛芬传递体凝胶皮肤给药、口服 25 mg 酮洛芬和安慰剂治疗肘屈肌离心收缩疼痛的效果。结果表明肘部弯曲运动后给药 25 mg 酮洛芬传递体凝胶 5~12 h 后在某几个时间点的效果明显好于口服给酮洛芬和安慰剂治疗效果。多倍剂量给药 100 mg 酮洛芬传递体凝胶缓解肌肉疼痛的效果更加显著。

1.2 包合物凝胶 包合物是由一种化合物分子全部或部分包入另一种化合物分子腔中而形成的络合物。其特点为增加药物的稳定性;增强难溶性药物的溶解度;减少药物副作用的刺激性及掩盖臭味;使液态药物粉末化,防止挥发。药物经过包封之后,使药物在皮肤中扩散系数大幅增加,从而利于其在皮肤中扩散^[20]。然而,制得的包合物大都以细粉存放,给临床用药带来不便,经皮给药时制备成为凝胶是近年来研究的焦点。包合物凝胶剂中的药物因被包合而较为稳定,在相同 pH 条件下不易解离,可维持较大比例的分子型

药物,增加了药物在皮肤角质层的分配系数,因此渗透系数增大,相对于游离药物,被包合的药物更容易通过角质层并滞留在皮肤内形成贮库^[21]。

严国鸿等^[22]比较了布洛芬和布洛芬 β 环糊精包合物在温敏凝胶中的缓释行为,布洛芬凝胶 24 h 药物累积释放度为 81.5%,布洛芬 β 环糊精包合物凝胶为 69.1%。而 24 h 布洛芬原药累积释放度为 98.1%,布洛芬 β 环糊精包合物为 82.2%。胡英等^[23]制备氯雷他定羟丙基 β 环糊精包合物凝胶,所制包合物凝胶外观光滑、细腻,黏度适宜;以离体鼠皮为透皮屏障进行体外透皮扩散试验得出,氯雷他定包合物凝胶组与普通氯雷他定经皮给药组的 J 值分别 17.82,6.18 $\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$,具有显著性差异。表明氯雷他定与羟丙基 β 环糊精形成包合物后能提高氯雷他定凝胶透皮性。

其次,环糊精能改变皮肤角质层结构,使皮肤角质层叠状细胞结构发生重排,便于环糊精包合物通过^[24],从而导致药物缓慢恒定释放,直接而持久地对局部作用,达到缓控释的目的。刘玉雯等^[21]制备酮洛芬羟丙基 β 环糊精凝胶,以高温下酮洛芬含量变化为稳定性指标测定酮洛芬在接受液内的累积透过药量和离体皮肤内的滞留药量。包合物凝胶剂经皮渗透过程符合零级释放动力学,与游离酮洛芬凝胶剂相比,前者药物透过皮肤速率明显减慢,透皮 24 h 后,药物在皮肤内滞留量约为后者的 2.5 倍,累积药物透过量 > 50%。包合物凝胶在持久释放药物的同时,具有恒定的体外透皮渗透速率,并不增加血中药物浓度,因此可降低药物的毒副作用,具有促进药物进入皮肤、增加药物局部聚集,限制药物全身吸收的优点,适于长期给药^[25]。

1.3 微乳凝胶 皮肤的角质层是药物透皮吸收的主要屏障,为了增加药物的经皮渗透以达到治疗要求,人们已经采取了许多物理和化学办法改善皮肤的渗透性,纳米给药系统就是其中发展较成熟的一个技术领域。微乳是粒径小于 0.1 μm 的乳剂,微乳作为经皮给药载体,既有乳剂的特点,即改善皮肤、黏膜的渗透性,降低刺激性,还有其区别其他给药系统的特有的增溶作用。增溶能力可以影响皮肤结构,增强药物对皮肤的穿透^[20];由于微乳粒径小(一般为 10~100 nm),具有较强的组织亲和力,可使活性成分的经皮扩散速率增加,提高药物稳定性,延长药物作用时间,维持恒定的有效血药浓度^[26],为解决水难溶性药物的经皮吸收提供了一种新的途径。但是,微乳做为经皮给药的载体也存在一些制剂学上的缺点,如缺乏黏附性,在皮肤上难以涂布和滞留,作用时间短,长期存贮时水分容易蒸发,皮肤刺激性强等^[27]。Chem 等^[28]提出了微乳凝胶的概念,即将微乳加至凝胶基质中制成的凝胶。与普通水凝胶和普通微乳相比,一方面便于给药,另一方面希望能够起到缓释长效的目的^[26]。

韩盈等^[26]透皮实验中发现丹皮酚饱和水溶液、微乳、微乳凝胶的稳态渗透速率分别为 47.846,103.760,70.401 $\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$,12 h 的累积渗透量分别为 657.179,1266.484,881.217 $\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}$,可见微乳、微乳凝胶的 12 h 累积渗透量和

渗透速率均优于丹皮酚饱和水溶液。桂双英等^[24]制备丹皮酚微乳凝胶,并与丹皮酚软膏的透皮效果进行比较发现,微乳凝胶的透皮速率和48 h累积渗透量分别为55.558, 2 612.61 $\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}$,软膏透皮速率和48 h累积渗透量率则分别为38.51, 1 804.69 $\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}$,表明微乳凝胶有利于丹皮酚的吸收。刘萍等^[30]制备的尼美舒利亚微乳凝胶中亚微乳的平均粒径为182.8 nm,体外透皮效果与尼美舒利凝胶相比,累积透过量与稳态透皮速率有显著性差异;尼美舒利乳剂在促进药物吸收方面具有显著效果。Valenta C^[31]认为卡波姆940在作为水凝胶基质,在水相连续相中呈三维凝胶网状结构,而不破坏微乳本身的微结构,因为卡波姆在水相连续相之间呈现由库仑力、范德华力、氢键等演化来的非共价的分子间联合,具有较弱的凝胶行为,而对微乳的影响很小,微乳凝胶是一种有重要应用价值的经皮给药剂型。

1.4 微粒凝胶

1.4.1 固体脂质纳米粒凝胶 固体脂质纳米粒是继乳剂、脂质体、微粒和毫微粒后,近年来研究十分活跃的靶向控释胶粒给药系统。它以生理相容性好的可降解的天然或合成类脂材料为药物载体,制成粒径约在50~1 000 nm的亚微粒给药系统。用于皮肤局部给药可提高药物对皮肤的穿透率,提高皮肤内药物的滞留量,增加皮肤的水合作用,降低药物因全身吸收而带来的不良反应。具有控制药物释放、避免药物降解、毒性低,易于工业化生产等特点。但固体脂质纳米粒为混悬液,保湿性及黏附性差,且不利于皮肤病的治疗。固体脂质纳米粒凝胶剂用于皮肤局部给药,其缓释作用使其能在较长时间内向皮肤恒速释放药物,从而提高药物皮肤局部生物利用度,减少药物透皮全身吸收及普通制剂临床使用时引起的副作用^[32]。相对于普通的水性凝胶,该凝胶有较高皮肤渗透性^[33]。

谷东风等^[34]将自制的鬼臼毒素固体脂质纳米粒冻干粉酞剂和凝胶剂的皮肤靶向性进行对比,荧光扫描发现鬼臼毒素酞剂在表皮内迅速分布,0.5, 1, 2, 4 h分别是鬼臼毒素固体脂质纳米粒凝胶的6.34, 3.36, 4.34, 1.05倍;而凝胶剂分布较慢,8 h在皮肤的分布达峰值,是酞剂的7.88倍,16 h仍有较多的药物分布;酞剂在皮肤表皮和真皮具有较强的分布,16 h后表皮内无药物分布;而凝胶在16 h内药物主要分布在表皮。谷东风认为,鬼臼毒素水难溶脂难溶,溶点较脂质基质和表面活性剂高,在纳米乳冷却过程中形成核-壳结构,即药物富集于核中呈结晶状态,结晶核的形成可导致药物缓慢释放。纳米乳的冷却导致了药物在脂质中产生过饱和现象,先于脂质沉淀下来,进一步冷却才使脂质重新结晶、固化,包围含药的核形成膜性骨架^[35],具有表皮靶向性和缓释性。

此外,固体脂质纳米粒凝胶可提高药物稳定性,延长药物的释放时间。郭庆民等^[36]将去炎松固体脂质纳米粒卡波姆凝胶覆于已形成的瘢痕的新西兰白兔耳上进行透皮吸收,免疫组化检测组织中的KI-67表达和羟脯氨酸含量及测定

静脉血测血中皮质醇浓度发现,去炎松固体脂质纳米粒卡波姆凝胶透皮吸收对瘢痕有治疗作用,且长期应用血液中的皮质醇浓度不升高,能预防糖皮质激素治疗瘢痕的副作用,稳定性好。杜洋^[32]初步药理学实验表明醋酸地塞米松固体脂质纳米粒凝胶在改善炎症皮肤状况及抗炎效果方面优于醋酸地塞米松乳膏。

1.4.2 微囊凝胶和微球凝胶 利用天然或合成的高分子材料作为膜壳,将固态或液态药物作为囊心物包裹而成的药库为微囊,使药物溶解和/或分散在高分子材料中形成的骨架性微小球实体为微球。药物制成微囊或微球凝胶后可缓慢释放延长药效,提高药物稳定性。

张志红等^[37]采用微囊化技术,将维生素E制成微囊凝胶剂发现,卡波姆934对微囊有着良好的助悬效果;就可使微囊完全保持不沉降状态,可以有效的防止微囊间的黏结,极大程度地提高了制剂的物理稳定性。维生素E性质很活跃,极易被氧化,制备得到的凝胶放置6个月后微囊的药物含量62.96%变为62.29%,提高了维生素E的稳定性。

微球凝胶能掩盖药物不良气味,降低药物剂量提高药物疗效,达到一定的定位释放作用。将药物制成微球再分散于凝胶中解决了小分子亲水性药物释放快的问题,起到缓释的效果^[38]。微球通常表现出三相释药模式^[39]:快速释放期,时滞期,后释药期;符旭东等^[40]通过吸附法制备单甲基聚乙二醇-羟乙酸共聚物人重组骨形成蛋白-2微球凝胶没有表现出明显的三相释药模式,体外曲线符合Higuchi方程,其突释明显低于微球剂,而在1~5 d的释药速度又略快于微球剂,可能是混悬在凝胶中的微球就像是包上了一层衣,高黏度的凝胶层,降低了微球上未被吸附的骨形成蛋白向介质扩散的速度。骨形成蛋白微球凝胶剂在5~14 d也没有像微球剂那样呈现快速释放的特征,这是因为凝胶层阻止了水分的渗透,聚乳酸-乙醇酸共聚物PLGA降解速度减慢所致。控释效果更理想。研究结果还显示采用PLGA-COOH制备的骨形成蛋白微球,其突释明显小于以PLGA为材料制备的微球,增加内水相与油相的体积比、在内水相中加入氯化钠均可以在一定程度上减小突释。孙佳丽等^[41]制备的溶菌酶微球凝胶复合体系能够使微球内药物释放时间超过30 d,最终累积释放率达到70%左右,无“突释效应”,药物均以32.8 $\mu\text{g}\cdot\text{d}^{-1}$ 的恒速速率释放,体外释放实验结果表明,凝胶基质作为微球直接与外界环境接触的屏障,在复合体系释药初期,药物首先从PLGA微球中扩散进入凝胶基质,再通过凝胶内的扩散进入外界环境,因此可以有效地防止药物突释。

2 新型载体在中药凝胶剂中的应用

2.1 中药凝胶剂的特点 中药传统的外用剂型为数不少,但由于制备工艺粗放,基质选用不尽合理,透皮吸收机制研究不透;而中药复方制剂由于成分复杂,通常多种成分共同发挥治疗作用,且用药剂量一般较大,所以一直以来,中药外用新剂型的发展比较缓慢。中药凝胶剂是一种新型的外用制剂,适用于皮肤、黏膜及腔道,不仅避免了口服给药存在的

胃肠道内的酶、酸等首过作用,而且可减轻药物的不良反应,符合“内病外治”的理念^[42];既具有中药传统外用剂型所缺的一些优势,又可容纳中药复方的极细药粉、提取物等,工艺条件不苛刻,适合中药复方制剂的生产现状,可作为中药传统外用制剂改进的一种选择。目前常用于抗炎镇痛、抗病毒、止痛等方面^[4]。但中药凝胶剂在开发和应用的过程中也有很多问题需要解决,如加入透皮吸收促进剂的影响、凝胶剂黏性大及中药所含成分复杂等,对中药凝胶剂的实际应用产生影响和限制^[43]。

2.2 新型载体的引入 近年来,新型载体在中药凝胶剂方面的应用渐渐受到人们的重视。徐白等^[43]将三七总皂苷与露水草提取物 β -蜕皮激素组成复方制剂,制备成脂质体凝胶,并对脂质体处方与凝胶基质进行优化,优选卵磷脂与胆固醇用量比和脂药比,凝胶基质定为卡波姆 934,体外透皮研究表明,凝胶中人参皂苷 R_g 和 β -蜕皮激素 8 h 皮肤透过量最大,全皮和真皮滞留量最高,提高了药物中有效成分在皮肤中的滞留量和生物利用度,更好的发挥抗衰老作用。洪霞^[44]将三颗针、牡丹皮提取出的盐酸小檗碱和丹皮酚组成复方制剂,制备成 β 环糊精包合物,并以羧甲基纤维素钠为基质制备包合物凝胶。经制剂、质量控制和稳定性三方面研究发现,与原料药相比,复方包合物具有明确的抗菌效果,溶解度增大;与普通凝胶相比,包合技术增强了凝胶的稳定性,包合物凝胶在 3 个月内其有效成分化学稳定性符合标准,含量检测无明显变化。秦剑等^[22]制备左金微乳凝胶,以左金丸复方中小檗碱、巴马汀、吴茱萸碱、吴茱萸次碱等 4 种生物碱为评价指标。结果显示在水中溶解度都很低的吴茱萸碱、巴马汀、小檗碱 3 个成分在微乳凝胶中的透皮速率较水凝胶分别提高了 10,36,26 倍。提示微乳凝胶能显著增强药物成分的经皮渗透能力。由于 O/W 型微乳是水难溶性药物的良好载体,能够增加水难溶性药物的溶解度,故两种凝胶中的含药量虽相同,但显然在微乳凝胶中上述 3 个成分处于溶解状态的有效浓度高于水凝胶,增溶后提高了在皮肤表面的渗透浓度梯度,其透皮过程也大大加快。

由此可见,将新型载体引入中药复方凝胶剂中,增强了复方中各有效成分的稳定性,在一定程度上提高了有效成分渗透皮肤能力和生物利用度,更好的发挥了药效,给中药外用制剂带来了新的研究思路。科研工作者应当大力推广制药新技术、新方法,提高药物制剂的质量,使中药凝胶剂更安全、有效、稳定,为中药的药理、药效、毒理及临床研究提供良好的物质基础。

3 总结

经皮给药凝胶剂是一种近年来研究较多的外用新剂型,不仅可以避免药物在胃肠道中的破坏,减少血药浓度峰谷变化,而且已成为克服药物副作用的有效用药途径之一。本研究探讨的几种常用新型载体凝胶与普通凝胶剂的不同在于,前者是将药物包埋在类脂结构或高分子材料中,或利用互不相容的两相制备成微乳凝胶,得到的载体-凝胶复合物既保

留了载体的优势和凝胶的特点,又改善了单独制备载体或普通凝胶的不足,更好的保护了药物并增强其稳定性,提高药物中有效成分渗透皮肤能力,且普遍具有靶向性和缓释性;而后者则是将药物直接加入凝胶基质中,存在着传统凝胶剂的不足。几种新型载体凝胶中传递体凝胶、微球凝胶和微囊凝胶在经皮给药方面的研究尚且不多,有待医药工作者更深入和广泛的研究;此外还有更多的新型药物载体和治疗非皮肤疾病的药物尚未应用于经皮凝胶剂中,具有更大的发展潜力。实际研究和应用中,应根据药物不同的使用目的和治疗效果,选择不同的载体和凝胶基质。新型材料的不断出现和新技术的引入,使凝胶剂在经皮给药领域上有更广的发展空间。

[参考文献]

- [1] 夏金兰,蒋海明,聂珍媛.透皮给药制剂研究[J].中南工业大学学报,2003,34(5):494.
- [2] 蒋鸿雁,徐翔,许东航,等.纳洛酮醇质体凝胶复合物的经皮渗透研究[J].中国现代应用药学杂志,2008,25(5):418.
- [3] 张宁,徐艳明,祁永华.外用凝胶剂研究进展[J].黑龙江医药,2010,23(1):92.
- [4] 马桔云,赵晶岩,高勇彬.中药凝胶剂的研究进展[J].中成药,2003,25(4):328.
- [5] 杨云松,彭虹云,张国林,等.透皮控释给药研究[J].高分子通报,2002(1):49.
- [6] 沈岚.不同基质丹参凝胶剂的释放比较实验研究[J].中成药,2000,22(2):118.
- [7] 郭成希.博莱霉素脂质体凝胶的制备和体外透皮性比较[J].中国药师,2009,12(12):1720.
- [8] 索绪斌,邓英杰,张涵,等.月桂酰吡达帕胺脂质体凝胶剂中药物的释放[C].广州:中国药学会,2006.
- [9] 陆彬.药物新剂型与新技术[M].北京:人民卫生出版社,2002:115.
- [10] 吴亚妮,徐云龙,王伟,等.茶树油脂体凝胶剂的体外透皮扩散研究[J].上海交通大学学报,2007,25(5):455.
- [11] 肖桂珍,罗顺德,张先洲.乳酸左氧氟沙星脂质体凝胶剂经小鼠在/离体的透皮吸收[J].中国医院药学杂志,2007,27(3):318.
- [12] 陈鹰,汤韧,刘辉,等.阿昔洛韦棕榈酸酯脂质体凝胶剂的局部透皮试验[J].中国医院药学杂志,2000,20(6):324.
- [13] 刘晓显,饶跃峰,梁文权.炔雌醇醇质体凝胶的经皮渗透研究[J].中国药学杂志,2006,41(4):284.
- [14] 吴培诚,吴园园,卢安根.伊曲康唑醇质体的制备及体外经皮渗透研究[J].临床医学工程,2009,16(7):17.
- [15] Planas M E , Gonzalez P , Rodriguez L , et al.

- Noninvasive percutaneous induction of topical analgesia by a new type of drug carrier and prolongation of local pain insensitivity by anesthetic liposomes [J]. *Anesth Analg*, 1992,75:615.
- [16] Maghraby G M , Barry B W , Williams A C . Liposomes and skin; From drug delivery to model membranes [J]. *European J pharmaceutical sci*, 2008, 34: 203.
- [17] Cevc G , Blume G. Hydrocortisone and dexamethasone in very deformable drug carriers have increased biological potency, prolonged effect, and reduced therapeutic dosage[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2004, 1663:61.
- [18] Patella R , Singh S K , Singh S . Development and Characterization of Curcumin Loaded Transfersome for Transdermal Delivery[J]. *Pharm Sci Res*, 2009,1(4): 71.
- [19] Matthias Rother, Egbert J Seidel, Priscilla M Clarkson, et al. Efficacy of epicutaneous diractin (ketoprofen in Transfersome® gel) for the treatment of pain related to eccentric muscle contractions[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2009,3: 143.
- [20] 张强,武凤兰. 药剂学[M]. 北京:北京大学医学出版社,2005:393.
- [21] 刘玉雯,余祥彬,李彦萍. 酮洛芬羟丙基- β 环糊精凝胶剂的制备及其经皮渗透性[J]. *福建医科大学学报*, 2007,41(5):437.
- [22] 严国鸿,林友文. 温敏壳聚糖凝胶共混环糊精对布洛芬的体外缓释性能[J]. *海峡药学*,2009,21(11):57.
- [23] 胡英,陈心舒,夏晓静. 氯雷他定包合物凝胶剂的体外透皮研究[J]. *中国药房*,2010,21(29):2727.
- [24] Kang J, Kumar V, Yang D, et al. Cyclodextrin complexation: Influence on the solubility, stability, and cytotoxicity of camptothecin, an antineoplastic agent [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2002, 15(2):163.
- [25] 李冬梅,路绪文,苏芳. 阿西美辛脂质体凝胶剂的体外透皮扩散研究[J]. *中国医院药学杂志*,2003,23(6): 330.
- [26] 韩盈. 丹皮酚微乳经皮给药系统的研究[D]. 上海:第二军医大学,2009.
- [27] 秦剑,刘淑芝,张强. 左金微乳凝胶剂与水凝胶体外释放和经皮渗透特性的研究[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2009,15(12):40.
- [28] Chem H B, Chang X L, Du D R, et al. Microemulsion - based hydrogel formulation of ibuprofen for topical delivery[J]. *Int J Pharm*,2006,315(1/2):52.
- [29] 桂双英,开伟华,周亚球. 丹皮酚微乳凝胶的研制 [C]. 运城:全国中药创新与研究论坛,2009:270.
- [30] 刘萍. 尼美舒利凝胶剂的制备及其体外透皮扩散研究 [J]. *中国药师*,2009,12(7):864.
- [31] Valenta C, Schultz K. Influence of carrageenan oil the rheology and skin permeation of microemulsion formulations[J]. *J Control Release*,2004,95(2):257.
- [32] 杜洋. 醋酸地塞米松固体脂质纳米粒凝胶剂的研究 [D]. 重庆:重庆医科大学,2009.
- [33] Dingier A, Blure R P, Niehus H, et al. Solid lipid nanoparticles (SLN/Lipopearls)-apharmaceutical and cosmetic canner for the application of vitamin E in dermal products [J]. *J Microencapsul*, 1999, 16(6): 751.
- [34] 谷东风. 鬼臼毒素固体脂质纳米粒冻干粉和凝胶的制备及其理化性质考察 [D]. 广州:南方医科大学, 2008.
- [35] Muller R H, Radtke M, Wissing S A. Solid lipid nanoparticles (SLN) and nanostructured lipid carriers (NLC) in cosmetic and dermatological preparations[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2002,54:131.
- [36] 郭庆民. 去炎松-A 固体脂质纳米颗粒透皮吸收在瘢痕治疗中的效应[J]. *中国组织工程研究与临床康复*,2008,12(1):35.
- [37] 张志红,都君. 维生素 E 微囊凝胶的配制及质量控制 [J]. *天津医科大学学报*,2007,13(4):599.
- [38] 王荣,马志伟,王晓娟,等. 可生物降解的盐酸米诺环素微球凝胶的研制及其含量测定方法[J]. *中国新药杂志*,2008,17(7):586.
- [39] Zolnik B S, Burgess D J. Evaluation of *in vivo-in vitro* release of dexamethasone from PLGA microspheres [J]. *J Control Release*,2008,21(2):137.
- [40] 符旭东,刘宏,汤韧. 骨形成蛋白微球温敏性凝胶复合系统的制备及释药特性研究[C]. 石家庄:中国药学会学术年会,2008:1.
- [41] 孙佳丽. 载有溶菌酶微球的凝胶埋植剂的释药特性 [J]. *清华大学学报*,2008,48(3):395.
- [42] 谢东. 中药凝胶剂的研究进展及临床应用[J]. *海峡药学*,2006,18(4):42.
- [43] 齐潇潇,林华庆. 现代中药凝胶剂的发展概况 [J]. *国际医药卫生导报*,2008,14(6):110.
- [44] 徐白,沈蕴琪,方晓玲,等. 三七总皂苷复方脂质体凝胶剂的制备及皮肤给药研究 [J]. *中国临床药学杂志*,2006,16(3):144.
- [45] 洪霞. 复方 BP 凝胶剂工艺、质量标准 and 稳定性研究 [D]. 重庆:重庆大学,2005.

[责任编辑 邹晓翠]