

## ·药剂学·

## 促进药物透皮吸收方法的研究

李险峰 王春生

(中国科学院武汉病毒研究所 武汉 430071)

**摘要** 透皮吸收制剂,特别是透皮给药系统是近年来药剂研究的重要课题之一。许多药物透皮给药后的渗透率达不到治疗要求,所以寻找促进药物透皮吸收的方法是开发透皮给药系统的关键之一。促进药物透皮吸收的方法有物理法和化学法。本文就近年来透皮吸收促进方法的研究概况作一综述。

**关键词** 促透皮吸收;物理方法;化学方法

## Study on enhancement methods of drug percutaneous absorption

Li Xianfeng, Wang Chunsheng

(Wuhan Virology Institute, Chinese Academy of Science, Wuhan 430071)

**ABSTRACT** The study on percutaneous absorption preparations, especially transdermal therapeutic systems is one of the important topics on medications. Researching for enhancement methods of drug percutaneous absorption is one of the keys of TTS. This paper is a synthetic discussion about enhancement methods of drug percutaneous absorption, involving physic and chemical methods.

**KEY WORDS** enhance percutaneous absorption, physic method, chemical method

药物由皮肤转运至局部组织或全身组织发挥疗效的过程称为透皮吸收(percutaneous absorption)。药物透皮吸收自60年代以来就是药剂学、药理学和毒理学等学科研究的重要课题之一。它彻底打破了皮肤作为机体屏障,不能成为药物吸收给药途径的传统观点,研究了皮肤生理因素和药物性质对透皮吸收的影响,但研究内容多属局部吸收和定性研究。70年代以来,药物透皮吸收的研究则从一般的定性研究转向定量研究,从局部吸收研究转向全身吸收研究。1981年美国Alza公司开发的东莨菪碱透皮治疗体系(transdermal therapeutic systems 简称TTS)为第一个问世的具控释、长效和全身吸收特点的透皮治疗体系产品,随后三硝酸甘油、可乐定、雌二醇、消心痛、尼古丁以及芬太尼等TTS的相继上市和在临床上的成功应用就是这一阶段研究的显著成果,标志着药物透皮吸收的研究

进入了新的里程。由于透皮吸收制剂所具备的独特优点:可产生持久、恒定和可控的血药浓度;避免肝首过效应;可减少给药次数和剂量,同时减轻副作用。因此,在美、日、英、法等国已成为研究的热点。我国透皮吸收制剂有悠久历史,但多为局部治疗,60~70年代曾有人研究硬膏剂贴敷治疗哮喘、冠心病等取得较好效果。1985年以来,我国在TTS研究方面进展较快,东莨菪碱、可乐定、硝酸甘油贴片先后被批准上市,雌二醇、硝苯吡啶、尼群地平的TTS都正在开发中。许多药物透皮给药后的渗透速率达不到治疗要求,所以,寻找促进药物透皮吸收的方法是开发透皮给药系统的关键之一,有物理促透法和化学促透法,本文就近年来国内外关于促进药物透皮吸收方法的研究概况作一综述。

## 一、物理方法

## (一)离子导入法

离子导入法是借助于穿透组织的电流来增加药物渗透的方法,它不引起皮肤生理化改变。电极、药物浓度、供给离子强度和 pH、皮肤状态都会影响药物离子导入的进行。此法已有百余年的历史,早期主要用于治疗多汗症和局部麻醉,现已成为全身治疗的手段,不仅用于无机、有机离子及某些中性分子的吸收,且可使蛋白质药物透过皮肤的角质层,如胰岛素、促甲状腺素释放激素、精氨酸加压素等。Banaga 等<sup>[1]</sup>用后叶加压素、降钙素、胰岛素进行离子导入法透皮吸收实验发现,切断电流后,在离子状态下的透皮吸收  $Q-t$  曲线呈下降趋势,而恢复电流后  $Q-t$  曲线亦恢复。说明离子导入法能调节药物的透皮吸收,透过无毛小鼠皮的能力为后叶加压素 > 降钙素 > 胰岛素,这与分子量大小同序。

离子导入法和透皮促进剂共同使用来促进药物透皮吸收的研究已有报道。Gay 等<sup>[2]</sup>导入前用 10 $\mu$ l 油酸(300mg/ml)的醇性溶液预处理 3h,其透皮速率为单用导入的 7.7 倍,说明油酸与离子导入产生了协同作用。郝劲松等<sup>[3]</sup>研究了几种常用促透剂如氮酮、油酸、泊洛沙姆和丙二醇等对胰岛素离子导入大鼠体内血糖水平的影响,结果表明氮酮与离子导入有协同作用,丙二醇能增强作用,三者并用有特别显著的促渗作用。而油酸、泊洛沙姆、丙二醇不增强离子导入的作用。离子导入和某些透皮促进剂并用,为多肽类大分子药物的经皮给药提供了新的思路和可能性。

早期离子导入法使用单纯直流电,近来则采用脉冲直流电。采用脉冲直流电比单纯直流电更有利于肽和蛋白质分子的透皮吸收<sup>[4]</sup>,同时脉冲电流可避免皮肤极化而被灼伤。目前商品化的离子导入装置有直流模式的离子电渗系统 Phoresor 和 Ponserpatch、脉冲式的高级去极化离子电导入系统(advanced depolarizing pulse iontophoresis system)和透皮间歇式离子治疗系统<sup>[5]</sup>(transdermal periodic iontotherapeutic system, TPIS),随着对离子导入

法的深入研究和应用,必将开创出更有效、安全、方便的离子电导入给药系统。

## (二)超声波导入法

超声波在药物溶液中产生机械的搅拌作用,机械能连续地转变为热能,据认为正是这种热的变化促进了药物的透皮吸收。利用超声波导入法促进透皮吸收的药物目前有报道的有:抗生素、蛋白质类药物、甾体类药物、烟酸酯类药物及布洛芬、吲哚美辛等。

与离子导入法相比<sup>[6]</sup>,超声波导入法可透过皮肤以下 5cm,而离子导入法达到的深度不超过 1cm;离子导入通常必须通电 20~30min,而超声波导入法只需 10min,所用的超声波频率,一般为 20~30MHz,强度为 0~3w $\cdot$ cm<sup>-2</sup>,最佳频率为 0.5~1.5MHz,最佳强度为 2~4w $\cdot$ cm<sup>-2</sup>,皮肤暴露时间一般为 1~10min。超声波导入的药量与使用频率、强度和暴露时间相关并与导入药物分子和暴露皮肤部位有关。

## (三)激光法

国外已有研究表明,将皮肤反复(>100次)暴露于激光中,皮肤透过性将增加 100 倍以上。原理是借激光在病人皮肤处除去角质但不显著损伤表皮层,再在该处给以药物治疗。有研究者认为,激光能促进透皮吸收是多种治疗药物透皮给药中较好的方法<sup>[7]</sup>。

除了以上三种方法外,还有用放热法促进透皮吸收<sup>[8]</sup>,近年来已发展到以自动加热成份为基础促进药物透皮吸收。

## 二、化学方法

### (一)选择合适的透皮促进剂

透皮促进剂指一些本身能透入皮肤,并能单向可逆地降低皮肤对药物扩散进入皮肤阻力的化合物,这些化合物一旦从皮肤上除去,皮肤的屏障功能即可恢复。其作用机理是一个尚在研究中的课题,目前对各种透皮促进剂的原理可归纳为以下 3 种:①促进角质层的水合作用;②直接作用于角质层;③与药物或有利于药物形成脂溶性较大,易于透

皮的离子对。Lyosti 等用阻抗光谱法 (impedance spectroscopy) 研究认为, 吸收促进剂可能是通过增加类脂骨架无序性而增加皮肤的非均匀性打开新的渗透途径, 从而促进药物渗透。

透皮吸收促进剂种类繁多, 按其理化性质可分为两大类<sup>[9]</sup>: ①非极性类: 包括烃、脂肪酸、油酸和月桂醇等; ②极性类: 包括乙醇、二甲亚砜、乙二醇、丙二醇、甘油、月桂醇硫酸盐和水等。按其作用机理可分为 3 类: ①亲脂性溶媒类, 包括二甲亚砜、二甲基甲酰胺 (DMF)、2-吡咯烷酮等; ②表面活性剂类, 包括油酸、亚油酸、月桂醇硫酸盐和十二烷基甲基亚砜等; ③二组分系统类, 包括丙二醇-油酸、亚麻油酸-1,4-丁二醇、氮酮-丙二醇和油酸-氮酮等。

目前报道较多的透皮促进剂是氮酮, 特点是无色无臭, 对人粘膜产生最低限度刺激, 有效浓度低, 对亲水亲油性药物均有促进作用。1% 氮酮透皮促进作用比 50% DMF (二甲基甲酰胺) 大 13 倍, 它是通过增加角质层类脂流动和溶解皮肤的类脂来增加药物的吸收<sup>[9]</sup>, Hoogstrate 等<sup>[10]</sup>以精氨酸加压素为例, 研究了氮酮对肽类药物的吸收促进机理, 发现其主要改变了细胞膜脂质双层的排列, 形成汤匙状结构, 使药物易于吸收。但氮酮的作用有其局限性, 有人认为氮酮有助于增加亲水性化合物的渗透性, 对亲脂性药物的促进作用不及亲水性药物强, 且要求药物分子量 < 400 道尔顿<sup>[11]</sup>。也有研究表明氮酮对一些药物并无明显的促透作用, 如对氯霉素醇液, 无论是高浓度还是低浓度的氮酮均无促进作用<sup>[12]</sup>。

2-吡咯烷酮和 N-甲基-2-吡咯烷酮 (NP) 被认为<sup>[13]</sup>与氮酮一样具有用量低, 毒性小、促透作用强等优点。十二烷基-N,N-二甲氨基异丙酸十二烷酯 (DDAIP) 和 N,N-二甲氨基乙酸十二烷酯 (DDAA) 能促进 5-Fu 的透皮吸收, 具作用快、持续时间长的优

点。5ml DDAIP、DDAA、氮酮、月桂醇酮 (LA) 增加 5-Fu 渗透量分别为 69 倍、24 倍、23 倍、5 倍。1-辛基- $\epsilon$ -氨基己酸酯 (OCEAC) 和 1-十二烷基- $\epsilon$ -氨基己酸酯 (DDEAC) 也认为有良好促透作用和低毒性<sup>[15]</sup>。

另外, 正在研究中的透皮吸收促进剂还有巯基乙酸钙、辛酸单甘油酯、环己月桂酰胺及有关化合物, 新开发的大环类化合物被认为可使皮肤中药物溶解度暂时增加而促进药物透皮吸收。透皮吸收促进剂是近年研究热点, 正向以下两个目标发展: ①模拟机体的天然成分; ②易在体内生物降解。

## (二) 以脂质体作为经皮给药载体

自 1979 年 Mezei 等报道脂质体制剂可改善药物对皮肤的通透性以来, 脂质体作为经皮给药的载体, 经动物实验和临床观察, 结果表明具有显著的促透效果, 尤其是对多肽和蛋白质类大分子药物。脂质体作为载体经皮给药有 5 个优点: ①增溶作用; ②具长效缓释作用; ③可降低药物的毒性; ④可提高药物的稳定性; ⑤具靶向性。由于以脂质体为载体的药物易被角质层吸收, 在表皮和真皮内形成药物贮库, 药物可持久地对病变细胞起到治疗作用, 极大提高治疗指数, 减少全身毒副作用, 现已成为皮肤病药物治疗的研究热点。Touitou. E 等的实验表明含有较大比例磷脂的咖啡因脂质体在皮肤中的局部药物浓度比其相对应的聚乙二醇 (PEG) 载体制剂和水溶液分别高 18 倍和 6 倍<sup>[18]</sup>。Touitou. E 等<sup>[19]</sup>还认为: 加有促透剂的外用咖啡因溶液剂在大鼠体内浓度比咖啡因脂质体高, 但后者在皮肤积累浓度能达到较高水平。Fleisher 等<sup>[20]</sup>用新型的非离子脂质体包封生长激素释放肽, 发现该脂质体能使其渗入到无毛小鼠皮肤的深层中, 说明适当组分的脂质体能够促进多肽类物质的透皮吸收。Gregor 等报道<sup>[21]</sup>, 一种未公开结构及组成的类脂物 “transfersomes” 转移小体以水化梯度为驱动力, 通过高度变形可以通过比其自身小 4~

10 倍的孔道,并能穿过完整皮肤到达血液循环,为胰岛素、干扰素等多肽及蛋白质类药物传递提供了具有发展前途的给药方式。

### (三)化学修饰法

药物通过化学修饰,即增加或改变官能团制成前体药物,能改变药物理化性质,改善药物分子的皮肤分配行为,促进药物穿透角质层,而后由表皮及真皮中的酶使活性物质再生,而后进入体循环。

一般认为增加肽类药物亲脂性可促进其吸收<sup>[22]</sup>, Meallgard 等<sup>[23]</sup>将 5-Fu 制成亲脂性前体药物 N-酰氧甲基衍生物,用人的离体皮肤进行透皮吸收实验,结果 1-丁酰氧甲基衍生物的透皮速率是 5-Fu 的 5 倍。Mukai 等<sup>[24]</sup>将丝裂霉素制成 7 种 N-取代的亲脂、低熔点前体衍生物,其中苄基、羧苄基取代物在浓度为 10mmol 时,稳态透皮率分别比丝裂霉素高 6.5 倍和 5.3 倍。但并非前体药物的亲脂性愈强愈好,而应有适当的油水分配系数值。

化学修饰法还可保护肽类免受酶的破坏。Kahns 等将含酶氨基的肽制成带支链的  $\alpha$ -羧酸酯或戊二酸氨基甲酸酯衍生物,可有效地防止  $\alpha$ 糜蛋白酶的降解作用<sup>[25]</sup>,而乙酸-肽- $\alpha$ 羟基丙三醇及 N-氨基甲基化可提高母体的稳定性<sup>[26]</sup>,同时化学修饰法可增加药物血浆循环半衰期,降低肽和蛋白质药物的免疫原性。

### (四)选用酶抑制剂

选用酶抑制剂是对肽和蛋白质类药物透皮吸收的有效方法,蛋白酶抑制剂单独使用可增加皮肤透过。有实验证明,使用离子导入法不能理想渗透的肽和蛋白质类药物,如同时使用离子导入法和蛋白酶抑制剂,就能显著增加肽和蛋白质药物的透皮率,例如采用抑肽酶和胰蛋白酶抑制剂来促进鲑鱼降钙素(SCT)的渗透<sup>[27]</sup>。酶对肽类、蛋白类药物代谢的复杂性给选择合适的酶抑制剂带来困难,故成功的例子不多。

### 三、展望

综上所述,采用适当的物理和化学方法促进药物透皮吸收给药,具一般口服或注射给药方法不能与之媲美的优势。人们在进行透皮吸收研究的同时,也在实践中充分地加以利用。软膏剂是作为全身作用的局部给药最早的剂型,80 年代初研制出了透皮治疗系统(TTS),除此,还有搽剂、洗剂、涂布剂、气雾剂、粉剂、油膏、硬膏剂以及脂质体载药系统。透皮吸收制的研究对于肽和蛋白质类药物尤为重要,因为不久这类药物很可能将取代许多现有的药物,因而急切要求制药工业迅速开发适合于这些复杂药物释放的切实可行的给药系统,经皮给药不失为一种有前途的给药方式。为此,许多深入的研究工作还有待人们去完成,如新的 TTS 的研究;药物在表皮的代谢,透皮前体药物的研究;透皮脂质体的研究;透皮吸收实验方法的研究;透皮吸收促进剂及其作用机理的研究以及离子导入技术的研究等。

### 参考文献

- [1] Banaga A. K., Chien Y. W. Hydrogel - based iontophoretic delivery devices for transdermal delivery of peptide/protein drugs. *Pharm Res* 1993;10(5):697
- [2] Gay CL, Green PG, Guy RH, et al. Iontophoretic delivery of piroxicam across the skin in vitro. *J Controlled Release*, 1992; 22:57
- [3] 郝劲松,郑俊民,杨文展.透皮促进剂对胰岛素离子导入大鼠体内血糖水平的影响. *药理学报*, 1995;30(10): 776
- [4] 王俏,陈国神.蛋白质和肽类药物的经皮吸收研究进展. *中国药学杂志*, 1996;31(1):11
- [5] 王浩,侯惠民.多肽与蛋白质类药物给药系统的研究现状. *中国医药工业杂志*, 1994;25(99):421
- [6] 矢田登.透皮吸收促进剂的最新研究动向. *国外医药 - 合成药、生化药、制剂分册*, 1991;12(3):165.
- [7] 朱于村编译.促进透皮给药的物理和生化方法. *国外医学 - 药学分册*, 1993;22(6):357
- [8] 宋友华,傅得兴.药物透皮给药研究进展. *中国药学杂志*, 1991;26(3):139
- [9] 胡晋红,陈岗,朱宇.药物透皮吸收促进剂及其联合应用. *国外医学 - 药学分册*, 1996;23(2):105

- [10] Hoogstraate AJ, Verhaef J, Brussee J. Kinetics, ultrastructural aspects and molecular modeling of transdermal peptide flux enhancement by N-alkylazacycloheptanones. *Int J Pharm*, 1991;76(1):37
- [11] 刘志邦, 余谨发. 月桂氮革酮的作用及其应用. *药学实践杂志*, 1996;14(2):107
- [12] 管加瑜, 马珂. 氮酮对氯霉素透皮吸收作用的研究. *中国医院药学杂志*, 1991;11(9):415
- [13] 齐媛晶, 王建国. 布洛芬软膏渗透促进剂的选择及体外透皮吸收释放测定. *中国药学杂志*, 1992;27(6):346
- [14] Turunen TM. Enhanced delivery of 5-fluorouracil through shed snake skin by two new transdermal penetration enhancers. *Int J Pharm*, 1993;92(1-3):81
- [15] Pavel D.  $\epsilon$ -Aminocaproic acid esters as transdermal penetration enhancing agents. *Pharm Res*, 1993;10(7):1015
- [16] 曾衍霖. 蛋白质及多肽类药物的药剂学研究进展. *中国新药杂志*, 1997;6(1):13~7
- [17] 丁友真. 载药脂质体的研究动态. *河北医药*, 1995;17(3):161
- [18] Toutou E, Junginer HE, Weiner ND, et al. Liposomes as carriers for topical and transdermal delivery. *J Pharm Sci*, 1994;83(9):1189
- [19] Toutou E, Levi-Schaffer F, Dayan N, et al. Modulation of caffeine skin delivery by carrier design: liposomes versus permeation enhancers. *Int J Pharm*, 1994;130(1):131
- [20] Fleisher D, Niemiec S.M, Oh C.K, et al. Topical delivery of growth-hormone releasing peptide using liposomal systems - an in vitro study using hairless mouse skin. *Life Sci*, 1995;57(13):1293
- [21] Gregor C, Andreas S, Gabriele B. Transdermal drug carriers basic properties optimization and transfer efficiency in the case of epicutaneously applied peptides. *J Controlled Release*, 1995;36(1):3
- [22] 毛磊, 吴畏, 庄林根. 影响肽类及蛋白类药物吸收的因素及促进药物吸收的方法. *中国药学杂志*, 1993;28(10):586
- [23] Meallgard B, Hoelgaard A, Bundgaard H. Pro-drugs as drug delivery systems XXIII, Improved dermal delivery of 5-fluorouracil through human skin via N-acyloxymethyl pro-drug derivatives. *Int J Pharm*, 1992;12(6):153
- [24] Eiji Mukai Keido Arase, Mitsuru Hashida Hitoshi Sezaki. Enhanced delivery of mitomycin prodrugs through the skin. *Int J Pharm*, 1985;25(1):95
- [25] Kahns AH, Bundgaard H. Prodrugs of peptides 14 bioreversible derivatization of the tyrosyl peptide phenol group to effect protection of tyrosyl peptides against  $\alpha$ -chymotrypsin. *Int J Pharm*, 1991;76(1-2):99
- [26] Kahns AH, Bundgaard H. Prodrugs of peptides. B Stabilization of peptide amides against  $\alpha$ -chymotrypsin by the prodrug approach. *Pharm Res*, 1991;8(12):1533
- [27] 高见囡, 高建青, 张丽菊. 药物经皮离子电渗的影响因素. *中国药学杂志*, 1996;31(1):6

## 人血丙种球蛋白稳定性观察

赵风华 徐贯芬 王期中 赵军 李荣贞

(山东省生物制品研究所 泰安市 271000)

**摘要** 人血丙种球蛋白用于被动免疫, 主要预防和治疗多种传染病及丙种球蛋白缺乏症。为确保临床使用和预防免疫中的安全性和有效性, 我们对留样观察效期(2年半)后 6mo 制品的外观、pH、蛋白质含量、纯度、IgG 各组分进行了检测, 并与有效期内同批制品进行了对照, 目的在于探讨制品的稳定性。

**关键词** 人血丙种球蛋白; IgG 稳定性; 裂解与聚合

人血丙种球蛋白(以下简称丙球)系由乙型肝炎疫苗免疫健康人的血浆中提取制成。含有多种特异性抗体, 主要是 IgG, 而丙球的稳定性与 IgG 抗体分子的裂解与聚合有密切关系, 早在 1960 在 Skvaril 首先报道, 丙种球

蛋白制剂在存放过程中有“自然裂解”现象。裂解的丙种球蛋白含量下降、非蛋白氮上升, 电泳区带增多(见电泳图谱), 在体内排泄速度快, 疗效降低, 影响预防和治疗效果。当丙球在一定条件下, 尤其是受热后, 易于聚合。