

非甾体抗炎药透皮给药的研究进展

曹琴¹, 丁志建², 丁雪鹰³, 高申³ (1. 武警 8690 部队医院药械科, 江苏 宜兴 214222; 2. 浙江医科大学 97 级实习生; 3. 第二军医大学药学院药剂学教研室, 上海 200433)

摘要 目的: 介绍非甾体抗炎药经皮给药的进展。方法: 就常见非甾体抗炎药的透皮剂型、促渗方法和透皮模型进行综述。结果与结论: 研究非甾体抗炎药经皮给药对此类药物的透皮制剂开发有重要意义。

关键词 非甾体抗炎药; 透皮给药

中图分类号: R944.9

文献标识码: B

文章编号: 1006-0111(2003)03-0147-03

自 20 世纪 40 年代在吡唑酮类中发现保泰松具有较好的抗炎作用以来, 非甾体抗炎药 (nonsteroidal antiinflammatory drug, NSAID) 有了很大的发展, 出现了一系列疗效确切应用广泛的药物, 美国 1991 年 NSAIDS 的处方就达 70 亿张^[1]。

随着 NSAIDS 在临床上的广泛应用, 其副作用也日益明显。主要的不良反应有: 胃肠道不良反应, 肾损伤、肝损伤、血液系统损害, 变态反应表现为皮疹、荨麻疹、瘙痒及光敏等, 其它不良反应如中枢神经系统症状、高血钾、低血钠、水肿、血压升高等。由于经皮给药具有避免肝脏首过效应及胃肠道不良反应等诸多优点而成为 NSAIDS 制剂开发研究热点之一。

药物透皮给药系统 (transdermal drug delivery system, TDDS) 是药剂学的一个新兴领域, 被认为是第 4 代制剂的研究重点^[2]。其在 1997 年的全球市场销售额达 34 亿美元, 比 1993 年的 16 亿美元增加了近 112%, 可见其发展速度之快。本文就常见 NSAIDS 的透皮剂型、促渗方法和透皮模型三方面进行综述。

1 透皮剂型

Cordero 等^[3]测定了一系列非甾体抗炎药 (吲哚美辛、酮洛芬、双氯芬酸、吡罗昔康、塞芬昔康、酮洛酸、醋氯芬酸) 体外经皮渗透参数 (渗透速率常数、渗透量和延迟时间), 结果显示酮洛酸是最适合制成 TDDS 制剂的, 双氯芬酸及酮洛芬也非常适合, 双氯芬酸是 NSAIDS 中研究最为广泛的药物。现将主要的 NSAIDS 剂型小结如下^[4]:

双氯芬酸: 上市的产品有双氯芬酸凝胶剂 (Hyalanalgese-D), 双氯芬酸硬膏剂 (Flector EP Tissugel), 含透明质酸双氯芬酸外用制剂 (Hyal-A T2101 3%), 汽巴—嘉基公司生产的双氯芬酸乳胶剂

(Voltaren Emulgel), 日本 SS 制药公司生产的有凝胶软膏、霜剂、气雾剂, 正在研究的有涂膜剂、搽剂、贴剂、亚微细微粒乳胶体 (SME)。

布洛芬: Dendron 公司在英国推出了布洛芬凝胶剂 (Ibuleve), Zyma 公司在英国上市了布洛芬霜剂 (Proflex), 布洛芬喷雾剂 (Ibuspray)。

酮洛芬: RPR 制药公司推出了酮洛芬凝胶剂, Zyma 制药公司推出了酮洛芬凝胶剂 (Power gel), 贴剂 (KPT-220, 2%)。

氟比洛芬: 上市的产品有氟比洛芬硬膏剂, 正在研究或即将上市的有氟比洛芬巴布剂, 软膏剂。

萘普生: Latino 在西班牙推出了萘普生凝胶剂 (Naprosyn Gel), 正在研究的有亚微细微粒乳胶体、软膏剂。

吲哚美辛: 上市的产品有日本东光药品工业公司生产的透皮制剂 Intenan, 吲哚美辛硬膏剂。正在研究的有软膏剂、凝胶剂、亚微细微粒乳胶体。

吡罗昔康: 上市的产品有外用制剂 Felden Gel, 外用复方制剂, 软膏剂。正在研究的有吡罗昔康凝胶剂, 搽剂, 贴剂, 亚微细微粒乳胶体。

酮洛酸: 上市的产品有局部用酮洛酸凝胶剂, 辛迪斯公司的软膏剂, (R)-(-)-酮洛酸外用制剂。

联苯乙酸: 上市的产品有日本利德药厂生产的联苯乙酸搽剂 (Napageln)、泡沫剂 (Traxam)、硬膏剂。

2 促渗方法

经皮给药的药物需要有合适的理化性质和药理性质, 但不是全部 NSAIDS 都能满足要求, 促渗剂及其它促渗方法的研究使这些药物成为 TDDS 制剂成为可能。NSAIDS 常用的促渗方法有: 渗透促进剂、离子导入、脂质体体系促透、亚微细微粒乳胶体促

透、化学修饰等。

2.1 渗透促进剂^[5-10]

最常用的促进剂是月桂氮草酮(azone),几乎对所有的NSAIDs都有促渗作用。对双氯芬酸有促进作用的促渗剂有:氮酮、樟脑、薄荷醇、乙醇、异丙醇、肉豆蔻酸异丙酯、二甲基亚砜、2-吡咯烷酮。对布洛芬有促进作用的促渗剂有:氮酮、尿素。对酮洛芬有促进作用的有:薄荷醇、O-乙基薄荷醇、氮酮、油酸、PEG400、丙烯酸甘油酯。对吲哚美辛有促渗作用的促渗剂有:肉豆蔻酸异丙酯、氮酮、油酸、N-甲基-2-吡咯烷酮、N,N-二甲基-间-甲苯胺、苯甲醇、异丙醇、丙醇、乙醇、桉树油、卵磷脂。正在研究的促渗剂有环己月桂酰胺、辛酸单甘油酯及大环类。

2.2 离子导入法

高建青等^[11]采用离子导入法与渗透促进剂氮酮预处理,对吡罗昔康、吲哚美辛、萘普生和双氯芬酸钠分别进行了研究,发现两种方法对4种药物均有促渗作用,两种方法之间也存在协同作用。

2.3 脂质体经皮给药

早在20世纪80年代末,Nishihata等^[12]就发现双氯芬酸水凝胶剂由于水化豆磷脂的存在,能增加药物在大鼠血浆中及腹部组织的积累。而后Kimura^[13]也发现氟芬那酸脂质体在大鼠腹部应用比之氟芬那酸混悬液更易渗透皮肤。孙华君等人^[14]采用薄膜分散-超声法制备酮洛芬脂质体,考察了脂质体对药物通过离体小鼠皮肤行为的影响,实验结果表明浓度相同时,酮洛芬脂质体的经皮渗透系数比酮洛芬磷酸盐缓冲液的渗透系数高,在模拟给药失水条件下,前者的药物渗透量也比后者高。

2.4 超声波导入法

Asano等^[15]利用超声波导入法促进吲哚美辛软膏对小鼠在体渗透进行了研究,方法是分别利用开/关比率为1:2、1:4和1:9的脉冲式输出超声波(1MHz),强度范围在1.0~2.5w/cm²,作用时间在10~19min范围内,这一能量水平与治疗目的用的超声波能量水平相同,血浓测量结果表明,超声波导入组的渗透量比对照组高,1:2脉冲输出的超声波对提高透皮吸收最有效,而强度为1.0w/cm²应用15min时渗透量最高。超声波导入法需配有超声波发生器,而且超声波强度过大也易损伤皮肤,这两点都一定程度上限制了超声波导入法的发展。

2.5 亚微细微粒乳胶体促渗法

亚微细微粒乳胶体(submicron emulsion, SME)

是一种新型的剂型,Friendman等^[16]把吲哚美辛、双氯芬酸、吡罗昔康、萘普生4种NSAIDs制成SME,对照品采用相应市售乳膏,采用角叉菜胶足爪肿胀鼠模型,通过测量足爪体积来衡量SME与相应市售乳膏的渗透效果。结果表明,吲哚美辛、双氯芬酸、吡罗昔康、萘普生的SME分别比相应市售乳膏作用提高50%、40%、50%和30%,可见SME的促渗作用是很明显的。Friendman等对双氯芬酸钠SME体系进行了人体实验,在48h试验过程中只出现轻微炎症,但人体有极好的接受能力,这一独特的透皮给药系统在将来发展中将呈现很大的吸引力。

2.6 化学修饰促渗法

化学修饰促渗法对NSAID类主要是制成前体药物,吲哚美辛、吡罗昔康的前体药物促渗已有报道。Thorsteinsson等^[17]把萘普生制成二乙酰基甘油酯前体药物后,制成软膏剂,用于裸鼠的透皮给药,血药浓度测定结果显示,二乙酰基甘油酯前体药物吸收明显增加。

当然,也可以两种或两种以上促渗方法合用,如加促渗剂与离子导入法合用,做成脂质体后用超声波导入法促渗等。

3 透皮模型

最理想的透皮模型为人体皮肤,但由于人体皮肤不易得到,现多用动物皮肤和皮肤代用品。常用的动物有:小鼠、无毛小鼠、裸鼠、大鼠、无毛大鼠、兔子、乳猪、蛇等,但是动物皮肤处理比较烦琐,而且容易损伤皮肤。为了更有效地对透皮吸收促进剂进行筛选和对促透机理进行研究,有人研制了皮肤模型代用品。Godwin等^[18]研究出一种新的皮肤模型替代品,其组成为:人成纤维细胞分散于胶原蛋白骨架中构成真皮层,分化和层化的人角质形成细胞构成表皮层。Yamaguchi等^[19]也研究成功了一种合成膜,其主要成分为2-羟乙基异丁烯酸与聚二甲基硅氧烷异丁烯酸共聚物,他们用吲哚美辛软膏、凝胶剂和市售乳膏分别进行渗透实验,渗透参数测量结果显示,这一合成膜可以代替人皮和鼠皮进行药物筛选。这些新的皮肤代用品给广大研究TDDS制剂的药学工作者带来了方便。

随着新产品、新技术和新材料的出现,非甾体类抗炎药的经皮给药制剂必将广泛应用于临床,使广大患者减少胃肠道、肝脏和肾脏的不良反应,开创NSAIDs应用的广泛前景。

参考文献:

- [1] 杨君义,宫玉珍.非甾体抗炎药对血小板功能的影响[J].国

- 外医药-合成药、生化药、制剂分册, 1996, 17(3):160.
- [2] 张迎辉, 王松俊, 吴乐山. 药物制剂技术的发展[J]. 国外医学·药学分册, 1999, 26(6):355.
- [3] Cordero JA, Alarcon L, Escribano E, *et al.* A comparative study of the transdermal penetration of a series of nonsteroidal anti-inflammatory drugs[J]. *J Pharm Sci*, 1997, 86(4):503.
- [4] 甘黎光. 国外非甾体抗炎药的进展[J]. 中国新药杂志, 1997, 6(4):252.
- [5] Takayama K, Takahara J, Fujikawa M, *et al.* Formula optimization based on artificial neural networks in transdermal drug delivery[J]. *J Controlled Release*, 1999, 62(1-2):161.
- [6] Kuramoto M, Tanaka T, Makita H, *et al.* Characteristics of shed snake skin permeability to indomethacin and fatty alcohols[J]. *J Pharm Pharmacol*, 1996, 48(7):680.
- [7] Akimoto T, Kawahara K, Nagase Y, *et al.* Polymeric transdermal drug penetration enhancer. The enhancing effect of oligodimethylsiloxane containing a glucopyranosyl end group[J]. *J Control Release*, 2001, 77(1-2):49.
- [8] Touitou E, Godin B, Karl Y, *et al.* Oleic acid, a skin penetration enhancer, affects Langerhans cells and corneocytes[J]. *J Control Release*, 2002, 80(1-3):1.
- [9] Valenta C, Cladera J, O'Shea P, *et al.* Effect of phloretin on the percutaneous absorption of lignocaine across human skin[J]. *J Pharm Sci*, 2001, 90(4):485.
- [10] Fang JY, Yu SY, Wu PC, *et al.* In vitro skin permeation of estradiol from various proniosome formulations[J]. *Int J Pharm*, 2001, 215(1-2):91.
- [11] 高建青, 梁文权. 月桂氮革酮和离子导入法对非甾体抗炎药经皮渗透的协同作用[J]. 中国医药工业杂志, 1998, 29(4):169.
- [12] Nishihata T, Kotera K, Nakano Y, *et al.* Rat percutaneous transport of diclofenac and influence of hydrogenated soya phospholipids[J]. *Chem Pharm Bull*, 1987, 35(9):3807.
- [13] Kimura T, Nagahara N, Hirabayashi K, *et al.* Enhanced percutaneous penetration of flufenamic acid using lipid dispense systems containing glycosylceramide [J]. *Chem Pharm Bull*, 1989, 37(2):454.
- [14] 孙华君, 胡晋红, 朱全刚. 脂质体对酮洛芬体外透皮特性的影响[J]. 第二军医大学学报, 1999, 20(6):371.
- [15] Asano J, Suisha F, Takada M, *et al.* Effect of pulsed output ultrasound on the transdermal absorption of indomethacina from an ointment in rats[J]. *Biol Pharm Bull*, 1997, 20(3):288.
- [16] Friedman DI, Schwarz JS, Weisspapir M. Submicron emulsion vehicle for enhanced transdermal delivery of steroidal and nonsteroidal drugs[J]. *J Pharm Sci*, 1995, 84(3):324.
- [17] Thorsteinsson T, Masson M, Loftsson T, *et al.* Diacyl glyceryl ester prudrugs for slow release in the skin: synthesis and in vitro degradation and absorption studies for naproxen derivatives [J]. *Pharmazie*, 1999, 54(1):831.
- [18] Godwin DA, Michniak BB, Creek KE. Evaluation of transdermal penetration enhancers using a novel skin alternative[J]. *J Pharm Sci*, 1997, 86(9):1001.
- [19] Yamaguchi Y, Usami T, Natsume H, *et al.* Evaluation of skin permeability of drugs by newly prepared polymer membranes[J]. *Chem Pharm Bull(Tokyo)*, 1997, 45(3):537.

收稿日期:2003-03-24

新型脂质体研究进展

金英华(浙江省台州卫生学校, 浙江 台州 317000)

摘要 目的:介绍新型脂质体研究进展。方法:查阅国内外新近文献资料,并加以分析、整理和归纳。结果:综述了几种新型的热敏脂质体、pH敏脂质体、免疫脂质体的优点和目前存在的问题。结论:随着科学技术的发展、制剂工艺研究的深入,以及多种方法的综合运用,必将有更好的脂质体问世而用于临床。

关键词 热敏脂质体; pH敏脂质体; 免疫脂质体

中图分类号:R944.9 文献标识码:B 文章编号:1006-0111(2003)03-0149-04

脂质体是由磷脂双分子定向排列而成的直径几微米至几毫米的人工制备的超细粒子,自20世纪70年代开始,脂质体作为药物载体应用以来,由于其制备简单、对人体无害、无免疫原性反应、易实现靶向性等优点倍受人们重视,特别是近年来脂质体作为基因转移的有效载体,具有病毒类载体无法比拟的优点,因而受到基础及临床医学家的广泛关注,但由于天然磷脂、胆固醇制备的传统脂质体因稳定

性较差、产品包封率较低和靶向性分布欠佳等原因,应用上受到一定限制。近年来,人们研制出前体脂质体、冻干脂质体、聚合膜脂质体、长循环脂质体等新型脂质体以提高脂质体的稳定性;设计开发了热敏脂质体、pH敏脂质体、免疫脂质体、磁性脂质体、光敏脂质体、超声波敏脂质体等新型脂质体以提高脂质体的靶向性,并将多种制剂工艺、方法加以综合,制备出具有更佳稳定性、靶向性的较为完美脂质