

· 药剂学 ·

乙醇脂质体透皮作用的研究与发展

王 建, 钟延强 (第二军医大学药学院, 上海 200433)

摘要 目的:介绍乙醇脂质体透皮作用的研究与发展。**方法:**综合分析乙醇脂质体的组成及一般特性、制备及乙醇脂质体载药系统透皮给药的药剂学促透机制、最新的基础实验和研究进展。**结果:**作为各种药物的载体,乙醇脂质体具有其良好的药物包裹率和显著的促进药物透皮吸收特性。**结论:**乙醇脂质体新剂型透皮给药具有广阔的应用前景。

关键词 乙醇脂质体;包裹率;透皮给药;皮肤渗透

中图分类号:R94 **文献标识码:**A **文章编号:**1006-0111(2003)05-0275-03

Study and development of ethosome as drug delivery carrier in skin penetration

WANG Jian, ZHONG Yan-qiang (Department of Pharmaceutics, College of Pharmacy, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To report the research and development of the ethosome. **METHODS:** The analyses for the information involved with the character and components of the ethosome, and the pharmaceutics mechanism of the transdermal drug delivery system that prepared by the technology of the ethosome encapsulation, and its newly basic experiment and research progress. **RESULTS:** As a carrier of various drugs, the ethosome shows good drug encapsulation and marked acceleration of transdermal drug delivery. **CONCLUSIONS:** The technology of liposome encapsulation will be appear a wider foreground in futue.

KEY WORDS ethosome; encapsulation ratio; transdermal drug delivery carrier; skin penetration

为克服脂质体作为载体稳定性较差的缺点,增加药物的透皮吸收。近年来开发了一些新型脂质体,如变形脂质体,非离子表面活性脂质体和乙醇脂质体。乙醇脂质体药物透皮给药系统是药剂学中的新兴研究领域。

皮肤疾病大多位于毛囊、皮脂腺等活的表皮组织,如疱疹、皮炎、粉刺等,风湿性疾病则要求药物达到深层皮肤。药物局部治疗成功的关键是药物必须透过角质层而达到病变部位,并维持一定时间^[1]。而乙醇脂质体作为局部用药载体,具有生物膜相似结构,与膏剂及普通脂质体相比具有更大的皮肤角质层透过量,大大提高了药物的靶向作用。同时,乙醇脂质体本身无毒性,不产生皮肤刺激性,是皮肤局部用药较理想的载体。

1 乙醇脂质体的组成及一般特性

传统脂质体(liposome)是由磷脂胆固醇等为膜材包合而成。乙醇脂质体与普通脂质体的主要区别在于乙醇包含在脂质体囊泡中,没有胆固醇的成分。磷脂是乙醇脂质体双分子层结构中的主要化学

成分,其中最具代表性的是磷脂酰胆碱(PC),亦称卵磷脂,是制备乙醇脂质体的主要原料^[2]。普通脂质体因胆固醇使磷脂在膜中排列更加紧密,其稳定性可随脂质体中胆固醇含量增加而稳定性提高,乙醇脂质体的稳定性主要取决于乙醇与药物的含量比。传统脂质体与乙醇脂质体的主要区别见表1。

表1 传统脂质体与乙醇脂质体的区别

	传统脂质体	乙醇脂质体
主要材料	卵磷脂、胆固醇	卵磷脂、乙醇
乙醇含量	<8%	20% ~ 30%

乙醇脂质体是一个两性离子型表面活性剂,具有亲油亲水性。因此作为药物或其他物质的载体,其包裹范围很广,亲脂性物质、两性物质以及水溶性物质成分都可以被包裹。脂质体所特有的类细胞结构,进入体内主要被网状内皮细胞吞噬而激活机体的自身免疫功能,并改变被包裹药物的体内分布,使药物主要在肝、脾、肺和骨髓等组织器官中蓄积,从而提高了药物的治疗指数,减少药物的治疗剂量并降低药物的毒性^[3]。

2 乙醇脂质体载药系统透皮给药促透作用机制

乙醇脂质体可以作为药物载体,并促进透皮吸收已被证实,但其作用机制尚未完全阐明,目前认为乙醇脂质体对皮肤的促透作用主要为水合机制:乙醇脂质体提供了外源性脂质双层膜,使角质细胞间结构改变,脂质双层中疏水性尾部排列紊乱,脂溶性药物可通过扩散和毛细管作用进入细胞间隙,使角质层湿化和水合作用加强,有人作过比较,亲水性磷脂与直径 200nm 左右的乙醇脂质体与角质层的结合能力比较,发现后者为前者的 5 倍。在乙醇脂质体系统中乙醇起到了关键作用,其机制是乙醇通过膨胀的软化角质层,可逆性地改变皮肤结构,使汗腺毛囊的开口变大,从而有利于药物离子通过皮肤附属器的运转并使药物在皮肤局部的浓度增加^[4]。

3 皮肤用乙醇脂质体的制备方法

乙醇脂质体的制备方法相对比较简单,类似于普通脂质体的乙醇注入法,在 Touitou 等^[5]研究的乙醇脂质体系统中包含:2%~5% 卵磷脂 90,20%~50% 乙醇,1% 的药品 (w/w)。先把药品(脂溶性)和磷脂置水浴溶解于乙醇中;在密闭容器中用注射器以溪流状缓慢加入蒸馏水或缓冲液,在 700r/min 条件下持续搅拌混合;加完蒸馏水后持续搅拌 5min,整个制备过程保持温度 30℃~50℃,超声 5~10min,室温冷却即得。电子显微镜证实,醇脂体为多室泡囊结构,³¹P-NMR 验证其双分子层是由磷脂构成。卵磷脂及乙醇浓度显著影响囊泡大小,随着乙醇浓度的增加,粒径减小^[5]。

4 皮肤用乙醇脂质体近年来实验研究

Dayan 等^[6]通过对 trihexphenidyl HCl 乙醇脂质体和普通脂质体的比较发现:乙醇脂质体的包封率及透皮能力远高于普通脂质体。利用裸鼠背部皮肤实验,药物能有效地达到皮肤深层。并且相同条件下,乙醇脂质体在皮肤中的量是一般脂质体的 4.5 倍,在实验 18 小时后,皮肤中的残留量,仍能起到治疗作用,具有显著的缓释效果。

Touitou 等^[5]报道,皮肤用乙醇脂质体比单一磷脂所组成的脂质体更能将药物输送到皮肤深层,可能是由于脂质体与角质层产生分子融合所致。同时也说明了与角质层类脂双分子层相似的皮肤脂质所组成的乙醇脂质体更能促进药物穿透皮肤到达皮肤深层,并且乙醇脂质体双分子层泡囊结构及其粒径的减小是达到有效皮肤转运的必要条件。进一步透皮实验表明只有形成泡囊结构醇脂体,才能有效促进药物的皮肤渗透,结果见表 2。

Artisan 等^[7]实验证实,分子量在 2 万~5 万的单克隆抗体脂质体只能少量进入皮肤,但不能穿透到皮肤深层,而这种抗体的水溶液不能渗透皮肤。同时 Jorosh 等^[7]报道有关 DNA 修复酶脂质体应用于皮肤的研究也证实了这一点。而醇溶性药物脂质体能很快地进入皮肤深层,提示高分子量物质可以以乙醇脂质体为载体达到透皮吸收。

表 2 不同体系中米诺地尔(minoxidil)在小鼠皮肤的渗透作用

体系	皮肤渗透量 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	皮肤残留量 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
醇脂体(30%乙醇)	673.2 \pm 92.0	69.6 \pm 11.0
2%卵磷脂乙醇溶液	61.2 \pm 9.4	36.1 \pm 6.3
30%乙醇水溶液	13.1 \pm 3.5	10.0 \pm 2.3
乙醇	18.0 \pm 3.0	12.9 \pm 1.9

5 脂质体载药系统透皮给药研究的前景展望

乙醇脂质体作为药物载体用以透皮给药的研究应用尚处于起步阶段。实验结果证实,影响乙醇脂质体载药透皮吸收的因素除了与局部皮肤解剖结构和皮肤结构中脂质组分有关外^[8],尚与乙醇脂质体的构成成分以及载药乙醇脂质体的粒径、相态、所封装药物的相对分子质量大小和药物的理化特性及其制备技术等有关^[9]。

皮肤用乙醇脂质体作为一种新制剂,前景看好,但尚有一些问题有待于进一步的解决,这些问题也是将来重点研究的内容,例如:①对某些药物包封率不高。②成品稳定性不好,经常出现渗漏情况,需加入合适的抗氧化剂、络合剂或对其组成比例进行适当调整。③乙醇脂质体作用机理尚待进一步阐明,有助于更趋向合理化处方设计和用药。同时,乙醇脂质体的某些物理化学性质可根据治疗上的需要加以改变,例如其粒径大小与给药途径及药物释放速度有关,通过渗入两性电荷物质可以改变其表面所带电荷对作膜材用的类脂成分的改变,可以控制药物的通透性和稳定性。

参考资料:

- [1] 奚念朱. 药剂学[M]. 北京:人民卫生出版社,1994:384.
- [2] 陆彬. 药物新剂型与新技术[M]. 北京:人民卫生出版社,1998:113.
- [3] 吕洛,魏少敏,林惠芬,等. 脂质体载药系统经皮给药的研究进展[J]. 日用化学工业,2002,32(5):128.
- [4] 矢田登. 透皮吸收促进剂的最新研究动向[J]. 国外医药-合成药与生化药制剂,1991,12(3):165.
- [5] Dayan N, Toutie E. Carriers for skin delivery of trihexphenidyl HCl: ethosome vs liosome[J]. Biomaterials, 2000, 21(18):1879.
- [6] Toutie E, Bergelson L, Godin B, et al. Ethosome - novel vesicular carriers for enhanced delivery: characterization and skin pene-

- tration properties[J]. J Controlled Release, 2000, 65(3):403.
- [7] Schreier H, Bouwstra J. Liposomes and niosomes as topical drug carriers: dermal and transdermal drug delivery[J]. J Controlled Release, 1994, 30(1):11.
- [8] 黄寿吾, 陈明春, 李惜光. 新型脂质体的开发与透皮给药研究进展[J]. 药物生物技术, 1997, 4(3):181.
- [9] 全东琴, 苏德森, 顾学裘. 药物载体空白脂质体前体的制备及性质的研究[J]. 沈阳药科大学学报, 1999, 16(3):160.
- 收稿日期: 2003-04-07

增稠后的氯霉素滴眼液的兔泪液药物动力学

唐琦文¹, 黄虹² (1. 上海市眼病防治中心, 上海 200040; 2. 上海市药品监督管理局, 上海 200021)

摘要 目的: 了解加入新型增粘剂后氯霉素滴眼液在兔泪眼中的药物动力学差别。方法: 采用 UV 测定法测定不同时间兔泪眼中氯霉素的浓度。采用药物动力学软件(PK-GRAPH)分析药物浓度-时间数据。结果: 不同增粘剂处方的氯霉素滴眼液的药物动力学参数之间具有非常显著性的差异, 表明增粘剂的种类和浓度对药物动力学参数有较大影响。结论: 经医用几丁糖增稠后的氯霉素滴眼液可使泪眼中的药物浓度衰减变慢, 从而使药物的利用度提高。

关键词 氯霉素滴眼液; 医用几丁糖; 透明质酸钠; 药物动力学; 紫外分光光度法

中图分类号: R945 文献标识码: A 文章编号: 1006-0111(2003)05-0277-03

Lacrimal pharmacokinetics in rabbit of chloramphenicol eye drops with the addition of densification

TANG Qi-wen¹, HUANG Hong² (1. Shanghai Institute of Prevention & Cure for Eye Diseases, Shanghai 200040, China; 2. Shanghai Municipal Drug Administration, Shanghai 200021, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To assess the pharmacokinetic difference after new densifier adding into chloramphenicol eye drops in rabbit's tear. **METHODS:** The concentration of chloramphenicol in rabbit's tear was determined by UV spectrophotometry at different time. The concentration-time data were analyzed with PK-GRAPH. **RESULTS:** The mean pharmacokinetic parameters of chloramphenicol eye drops in two preparations exhibited significant difference, kinds and concentration of densifier have great effect on pharmacokinetic parameters. **CONCLUSION:** Chloramphenicol eye drops with the addition of chitosan and sodium hyaluronate as the densifier can slow down decline of drug concentration in tear, may increase significantly the treatment efficacy of the drug.

KEY WORDS chloramphenicol eye drops; medical chitosan; sodium hyaluronate; pharmacokinetic; UV spectrophotometry

氯霉素滴眼液是广谱抗菌药, 适用于敏感致病菌引起的外眼部感染性疾病。由于滴眼液的粘度小, 药液易随泪液流失而影响疗效。因此, 寻求一种能增大滴眼液的粘度而使药物延长在眼内停留的时间, 选择组织生物兼容性好, 又能保持药物稳定性的增粘剂成为制备滴眼剂的关键。此类增粘剂中, 透明质酸钠成为首选^[1]。但透明质酸钠较昂贵的价格使其应用受限, 近年来国内已开始生产、并在眼科

手术中被用于粘弹剂的医用几丁糖有望成为其替代品^[3]。为了解加入新型增粘剂后氯霉素滴眼液在兔泪液中药物动力学的差别, 本文用紫外分光光度计测定了滴入氯霉素滴眼液后, 不同时间内兔泪液中的氯霉素含量, 并用药物动力学软件进行了分析, 初步研究结果报告如下。

1 材料与仪器

1.1 材料 氯霉素(上海四药股份有限公司出品, 上海长虹药品加工厂分装, 批号 980501); 医用几丁糖(上海其胜生物制剂实业公司, 批号 981116);