

药物经皮给药新型载体的研究进展

罗淑青, 刘晓昱, 梁文权, 高建青* (浙江大学药学院, 浙江 杭州 310031)

摘要 本文综述了近年国内外文献关于能增加药物经皮转运的新型载体(传递体、乙醇脂质体、非离子囊泡等)的研究进展。内容涉及经皮给药及疫苗给药等方面的研究进展。这些经皮给药新型载体所表现出的优越性,使其具有良好的研究价值及应用前景。

关键词 柔性脂质体;传递体;乙醇脂质体;非离子型表面活性剂囊泡

中图分类号: R944.9

文献标识码: B

文章编号: 1006-0111(2006)05-0321-04

经皮给药制剂的研究与开发在药剂学领域中颇受关注,经皮给药系统具有许多优点,如可以维持长时间释药,减少用药次数,维持平稳血药浓度,显著减少副反应的发生率,并可在副反应发生时及时中断给药,大大提高患者用药的安全性,以及有效避免首过效应,提高治疗效果等。作为一种局部给药方式,经皮给药系统必须能克服皮肤这个主要的屏障,使得药物能产生有效渗透,因此有关促进药物经皮转运的新手段和新方法一直是国内外研究者关注的重点,有关药物经皮新型载体如柔性脂质体、醇质体、传递体以及囊泡等的研究也在不断深入。

1 脂质体

近年来采用脂质体、微乳、纳米粒、包合物、前药、低共熔物等药剂学手段促进药物的透皮吸收日益受到重视^[1-5],其中又以脂质体的研究居多。脂质体由于其结构与细胞膜类似,并且存在下述的一些促进机制而受到青睐;

1.1 水合作用 脂质体能增加角质层湿化和水合作用,使角质细胞间结构改变,脂质双层中疏水性尾部排列紊乱,药物通过扩散等作用进入细胞间质。

1.2 融合作用 脂质体的磷脂(DE)与表皮脂质屏障中的脂质层融合,使角质层脂质组成和结构改变,形成一种扁平的颗粒状结构,使其屏障作用发生逆转,封装有药物的脂质体可顺利通过这些脂质颗粒的间隙而促进药物透皮吸收。还有观点认为,脂质体的DE与表皮脂质屏障产生融合作用时形成小泡结构,药物通过小泡结构之间向皮肤内部渗透。

1.3 穿透作用 脂质体外在特殊结构能直接穿透皮肤角质层,而且能渗透到皮肤深层,甚至达到血管。脂质体可经皮脂腺、汗腺甚至毛囊直接进入皮

肤下层,达到透皮作用^[6]。但传统脂质体大多仅能滞留在皮肤表层,无法进入血液循环。为克服皮肤屏障,需在处方中加入促渗剂或采用物理促渗方法等,这在不同程度上可促进药物的穿透,尤其随着对脂质体处方的不断改良,设计出了柔性脂质体、醇质体、传递体以及囊泡等新型载体,这些载体与传统的透皮剂型相比可显著提高局部药物浓度,并可将药物穿透至皮肤深层,从而达到增强疗效的作用。

2 柔性脂质体

近年来,一些新的载体如柔性脂质体和柔性囊泡等出现,在经皮给药中得到了越来越多的重视与关注。柔性脂质体(flexible liposomes)为可变型的脂质体,其变形能力比普通脂质体大5个数量级,可穿过自身大小1/5的小孔,且高度亲水,可顺水化梯度穿透皮肤。柔性脂质体可转运各种极性及分子量的药物透过皮肤^[7]。

通过在脂质体组分中加入少量适宜的其他表面活性剂如胆酸钠、脱氧胆酸钠、吐温和司盘类等可形成柔性脂质体。由于胆酸钠等表面活性剂插入磷脂双分子层中,增加了磷脂分子间距离,干扰了磷脂酰基链的顺序,使其流动性增加,在皮肤水合作用下,柔性脂质体发生变形,被“挤入”角质层从而促进药物的经皮渗透。

研究证明,柔性脂质体对水溶性和脂溶性大分子药物的经皮渗透均有促进作用。而加入强亲水性表面活性剂可增强柔性脂质体的促渗作用^[8,9]。龙晓英等^[10]利用同离子效应制备双氯芬酸钠柔性脂质体,并考察脂质浓度对包封率的影响。同时比较了双氯芬酸钠乳膏、传统脂质体与柔性脂质体对离体小鼠皮肤的透皮效果。结果表明,同离子效应可显著增大柔性脂质体的包封率,较理想的脂质浓度为卵磷脂-胆酸钠为6:1.2(g,w/w),离体小鼠皮肤12h累积透过率依次为:柔性脂质体>传统脂质

作者简介:罗淑青(1983-),女,浙江大学药学本科02级。

通讯作者:高建青,Tel:(0571)87217128,

E-mail:gaojianqing1029@yahoo.com.cn.

体 > 乳膏。

另外,除了柔性脂质体外,目前研究的具有脂质体样结构制剂——脂质体样囊泡(本文中称为柔性囊泡)^[11],能增加透皮作用的新型囊泡主要有3种:传递体(transfersomes)、乙醇脂质体(ethosomes)及非离子型表面活性剂囊泡(niosomes)。

3 传递体

传递体(transfersomes, TF)^[12]又称柔性纳米脂质体,系一种新型的经皮给药载体。通过将某些表面活性剂加入到制备脂质体的类脂材料中,制备成具有高度变形性,且能高效地穿透比其自身小数倍的皮肤孔道而达到透皮给药目的类脂聚积体。

传递体粒径多为几十个纳米,外观为胶体溶液。嵌入泡囊膜中的表面活性剂使泡囊具有高度的变形性。在外力的作用下,传递体与相同体积的纯水通过孔径数倍小于传递体直径的高分子膜的时间几乎相同,而普通脂质体通过高分子膜的时间明显延长^[13]。传递体的透皮驱动力是渗透压差^[14],水分的蒸发导致部分失水,为使不完全失水而靠渗透压梯度移动发生变形进入皮肤。其效率与比例取决于药物浓度。将传递体非封闭地涂抹于皮肤,可透过直径约为0.4 nm的皮肤角质层孔道,因此传递体有望成为对大分子、小分子药物以及水溶性和脂溶性药物均适用的透皮载体。

有研究表明,传递体可使免疫激活制剂以透皮的方式获得等同于或高于皮下注射免疫原制剂的抗体滴度。如利用膜缝隙结合蛋白(gap junction protein, GJP)及牛血清白蛋白(BSA)的传递体对小鼠进行经皮免疫,所得抗体滴度与等剂量混悬液的腹腔注射免疫所得抗体滴度相近。优于同剂量的混合胶团、脂质体及其水溶液制剂的免疫效果^[15]。有研究亦显示胰岛素传递体能使胰岛素的经皮穿透量超过50%,小鼠体内实验与皮下注射效果相当;在人体内降血糖效果明显,而等剂量混合胶团或脂质体无效。有报道^[16]称传递体作为非侵入的疫苗递送载体,比柔性脂质体与非离子表面活性剂囊泡能引起更强的免疫应答。Ceve等^[14]研究了以放射性核素标记的卤化可的松等药物的抗炎作用,以传递体作为经皮给药的载体可使得剂量减小,作用时间延长。

4 乙醇脂质体

近年来,一种由磷脂、乙醇、水等组成的具有类脂双分子层结构的囊泡给药载体乙醇脂质体或简称醇质体(ethosomes),被用于经皮给药系统中。按照

先前的观点,类脂双分子层的囊泡结构不能在相对高浓度的乙醇溶液(20%~50%)中存在,但是,经Touitou等^[11]用透射扫描电子显微镜等手段证实醇质体的存在,并且确定其为多层囊泡的结构后,醇质体已被应用于药物经皮吸收的研究中并显示了很好的效果。它能有效地增加药物在局部组织中的浓度,促进药物通过皮肤,并由毛细血管吸收入体循环。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提高^[17]。乙醇脂质体的稳定性主要取决于乙醇与药物的含量比。Esposito等^[18]比较了醇质体与普通脂质体作为局部给药载体的区别,发现醇质体粒径较小,相较于用同种方法制备的脂质体,其空间分布小,而且采用高浓度乙醇所获得的醇质体其药物释放量相对较高。

Donatella等^[19]以不同比例的乙醇、水与磷脂制备了甘草酸化铵的醇质体混悬液并评价了其经皮渗透特性。相对于该药物的乙醇溶液和水溶液,醇质体显著增强了该药物的抗炎作用,体内实验亦表明醇质体能确保其皮肤蓄积与恒速释放。Godin等^[20]研究了杆菌肽醇质体的透皮及在细胞内的释放,结果证明醇质体不仅可以到达皮肤深层,同时还能减少不良反应与副作用。Dayan等^[21]进行了醇质体与脂质体透皮给药载体的对比研究,发现随着THP量的增多,醇质体体积减小,表面电位升高,与脂质体相比,其包封率高,穿透皮肤较深,透皮速率比脂质体高87倍,而且维持作用时间更长。

饶跃峰等^[22]的研究也证明采用乙醇脂质体作为载体携带药物,能够显著促进脂溶性药物非那甾胺的经皮渗透,增加药物在皮肤中的含量。

5 非离子囊泡

许多表面活性剂都具有自我组装形成囊泡结构的能力,但由于非离子型表面活性剂毒性较小,具有生物相容性和可降解性,不解离,不发生氧化水解,易大量生产,且可根据用途设计其结构,因此对其研究较为深入。非离子型表面活性剂囊泡(niosomes)也可称为非离子型表面活性剂脂质体(因为磷脂也是一种表面活性剂,且一直将liposomes译为脂质体),它是非离子表面活性剂自身闭合形成的双分子层微型或多室囊泡载体,与脂质体相比,非离子型表面活性剂囊泡的载体材料不含磷脂,避免了磷脂的氧化降解,生产和贮存皆不需特殊条件,可使工艺简化、成本降低,是一种极有希望的新型药物载体。可用于制备niosome的非离子表面活性剂有单(双)烷基聚丙三醇醚类、脱水山梨醇脂肪酸酯类、聚氧乙

烯脱水山梨醇、脂肪酸酯类、聚氧乙烯脂肪醇醚类等。

囊泡作为药物载体,具有改变药物在体内的分布、防止药物降解失活,延长药物的作用时间以及降低毒副作用等特点,因而囊泡包封技术已经成为化学、药学和生命科学研究领域中的热点课题之一^[23]。Alsarra等^[24]的研究证明非离子表面活性剂囊泡前体能显著增强药物透皮量,减小时滞,与以Tween 20制备的非离子表面活性剂囊泡相比,以Span 60为囊材其透皮效率更高。Honeywell - Nguyen等^[25]则比较了甲磺酸非离子囊泡(主要含蔗糖月桂醇酯 L-595及PEG-8-L)与刚性脂质体的体外透皮情况,结果表明非离子囊泡透皮速率为 $(13.6 \pm 2.3) \text{ ng}/(\text{h} \cdot \text{cm}^2)$,是刚性脂质体的6.2倍,支持了非离子囊泡比刚性脂质体能达到更好的透皮作用的论断。显微观察表明,这种表面活性剂形成的脂质体样囊泡增加透皮作用的机理在于改变了角质层的超微结构,即破坏了角质双分子层,产生或改变了药物皮肤渗透途径。有报道^[26]以囊泡作为低分子量肝素的局部给药载体,发现阳离子型囊泡包封率高,物理化学性质稳定;Aggarwal等^[27]研究了非离子囊泡作为治疗青光眼药物乙酰唑胺的经皮给药载体的可能性,证明其处方相对安全,有效。Jain等^[28]以OPM包衣的非离子囊泡作为经皮免疫的载体,以辅助体液和细胞免疫,结果亦表明制备简单、稳定、效果可靠且临床可接受性强。有报道^[29]发现了以非离子表面活性剂作为DNA疫苗递送者的潜能,发现经皮给药比传统给药方式所产生的抗体浓度更高。

上述几种新型柔性脂质体均能增加药物的透皮作用。而且,通过调整脂质体的组成及含量可以使药物渗入皮肤的不同结构或透过皮肤产生全身作用。因此,这些柔性脂质体具有良好的研究价值及应用前景,相信其对透皮制剂研究及相关产品的开发将起到一定的促进作用。

6 结语

从20世纪70年代脂质体开始被用于药物转运系统(DDS),它对所载药物有广泛的适应性,水溶性药物被包于水相中,油性药物溶于双分子膜内,而两性药物则插入双分子膜。柔性脂质体与柔性囊泡具有高效、长效、安全、皮肤靶向作用强等特点,显示了其特有的优越性,具有良好的研究价值及应用前景。如特别对于一些在体内易被胃肠中的酶代谢的蛋白类成分,制成透皮给药系统可提高治疗效果,并降低毒副作用。

虽然目前还存在一些问题,如对某些药物的包封率较低、稳定性有待改善和生产成本较高等限制了该类产品的开发与应用。但现有的研究成果已表明,开发局部用的脂质体制剂是改进皮肤用药的趋势。随着柔性脂质体透皮机制的进一步阐明及新方法、新技术的应用,我们完全可以相信在不久的将来各种经皮制剂会有更好的发展。

参考文献:

- [1] 江彬彬,曾抗,吕红松. 脂质体透皮吸收的研究进展[J]. 中国药房,2002,13(6):369.
- [2] Changez M, Varshney M. Aerosol-OT microemulsions as transdermal carriers of tetracaine hydrochloride[J]. Drug Dev Ind Pharm, 2000,26(5):507.
- [3] 寸冬梅. 含有碱性药物的微乳型透皮吸收制剂[J]. 辽宁医药,2002,17(2):44.
- [4] 金一,内田昌希,汪成发,等. 超高速氮气系统经皮微球给药研究[J]. 药学报,2001,36(2):140.
- [5] Sridevi S, Diwan PV. Effect of pH and complexation on transdermal permeation of gliquidone[J]. Pharmazie, 2002, 57(9):632.
- [6] 方世平,杨宝玉. 药剂学促进透皮吸收技术的机制[J]. 中国医院药学杂志,2000,20(12):750.
- [7] El Maghraby GM, Williams AC, Barry BW. Skin delivery of 5-fluorouracil from ultradeformable and standard liposomes *in-vitro* [J]. J Pharm Pharmacol, 2001, 53(8):1069.
- [8] 郭健新,平其能,张磊. 胰岛素柔性脂质体经小鼠皮肤给药的降血糖作用[J]. 中国药理学杂志,2001,36(1):35.
- [9] 郭健新,平其能,吴涛,等. 环孢素柔性脂质体的药理学研究[J]. 中国药科大学学报,2000,31(5):340.
- [10] 龙晓英,欧少英,罗佳波. 双氯芬酸钠柔性脂质体的制备及其对离体小鼠皮肤的透皮效果[J]. 中国医药工业杂志,2004,35(4):216.
- [11] 龙晓英,易军. 柔性囊泡——柔性脂质体透皮研究新进展[J]. 国外医药:合成药、生化药、制剂分册,2002,23(6):363.
- [12] 尚北城,迟翠华,唐冰,等. 酮康唑传递体的制备及质量评价[J]. 华西药理学杂志,2004,19(4):263.
- [13] 陈彤,侯世祥,石碧琼,等. 传递体透皮研究的最新进展[J]. 中南药学,2005,3(1):4346.
- [14] Cevc G, Blume G. Biological activity and characteristics of triamcinolone-acetonide formulated with the self-regulating drug carriers, Transfersomes [J]. Biochimica et Biophysica Acta, 2003, 1614(2):156.
- [15] 赵会英,郑俊民. 生物大分子药物的经皮给药[J]. 沈阳药科大学学报,2001,18(2):143.
- [16] Gupta PN, Mishra V, Rawat A, et al. Non-invasive vaccine delivery in transfersomes, niosomes and liposomes: a comparative study [J]. Int J Pharm, 2005, 293:73.
- [17] 王建,钟延强. 乙醇脂质体透皮作用的研究与发展[J]. 药实践杂志,2003,21(5):275.
- [18] Esposito E, Menegatti E, Cortesi R. Ethosomes and liposomes as topical vehicles for azelaic acid: a preformulation study [J]. Cos-

- met Sci, 2004, 55(3):253.
- [19] Paolino D, Lucania G, Mardente D, *et al.* Ethosomes for skin delivery of ammonium glycyrrhizinate: *In vitro* percutaneous permeation through human skin and *in vivo* [J]. J Control Release, 2005, 106(8):99.
- [20] Godin B, Touitou E. Mechanism of bacitracin permeation enhancement through the skin and cellular membranes from an ethosomal carrier [J]. J Control Release, 2004, 94(2):365.
- [21] Dayan N, Touitou E. Carriers for skin delivery of trihexyphenidyl HCl: ethosomes vs liposomes [J]. Biomaterials, 2000, 21(18):1879.
- [22] 饶跃峰, 郇 锋, 梁文权. 非那留胺醇质体的体外经皮渗透研究 [J]. 中国药理学杂志, 2004, 39(12):923.
- [23] 杨艳红, 郝永梅, 赵凤林, 等. 非离子表面活性剂囊泡封装药物头抱唑啉钠的研究 [J]. 化学通报, 2002, 65(7):467.
- [24] Alsarra, Ibrahim A, Bosela AA, *et al.* Proniosomes as a drug carrier for transdermal delivery of ketorolac [J]. Eur J Pharm Biopharm, 2005, 59(3):485.
- [25] Honeywell-Nguyen PL, Frederik PM, Bomans PH, *et al.* Transdermal delivery of pergolide from surfactant-based elastic and rigid vesicles: characterization and *in vitro* transport studies [J]. Pharm Res, 2002, 19(7):991.
- [26] Song YK, Kim CK. Topical delivery of low-molecular-weight heparin with surface-charged flexible liposome [J]. Biomaterials, 2006, 27(2):271.
- [27] Aggarwal D, Garg A, Kanr IP. Development of a topical niosomal preparation of acetazolamide: preparation and evaluation [J]. Pharm Pharmacol, 2004, 56(12):1509.
- [28] Jain S, Vyas SP. Mannosylated niosomes as carrier adjuvant system for topical immunization [J]. Pharm Pharmacol, 2005, 57(9):1177.
- [29] Vyas SP, Singh RP, Jain S Non-ionic surfactant based vesicles (niosomes) for non-invasive topical genetic immunization against hepatitis B [J]. Int J Pharm, 2005, 296(1-2):80.

收稿日期:2005-12-28

药代动力学研究在新药研发中的应用

江力宣¹, 闫海英², 阳盛洪³, 邱旭民¹ (1. 中国人民解放军第188医院, 广东 潮州 521000; 2. 中国人民解放军第474医院, 新疆 乌鲁木齐 830000; 3. 中国人民解放军第18医院, 新疆 叶城 844900)

摘要 本文综述了药代动力学研究的内容、临床前药代动力学试验, 组合给药的药代动力学研究, ADME 过程的体外预测方法等方面的研究进展和应用实例, 强调了药代动力学研究在新药研发中的意义和发展方向。

关键词 药代动力学; 新药

中图分类号: R969.1

文献标识码: B

文章编号: 1006-0111(2006)05-0324-05

新药研发是一个快速发展的领域, 随着组合化学等高技术和天然药物分离制备技术的发展, 加快了候选药物的出现。在这些候选药物中, 不仅需要对其药效学进行评价, 药物代谢和动力学性质也是非常重要的新药筛选指标。理想的药物需要具有持久的药物作用时间和良好的生物利用度。每年都会有大量的候选药物因为其药代动力学参数和代谢特征不佳而被淘汰。因此, 在新药的设计、筛选过程中应该考虑候选药物可能出现的代谢特征以及药代参数特点, 以获得更为有效的药物^[1]。

体内药物动力学和代谢研究在新药的研发过程中是相当重要的, 需要申报临床研究的药物都需要进行临床前药代动力学研究^[2]。除了传统的动物试验以外, 目前一些体外实验技术也在新药研发筛选过程中应用, 包括组合给药技术, 代谢预测模型以及体外肝代谢研究等^[3-5], 这些技术的应用将使对

于药物代谢及动力学的筛选变得简便, 几种技术的互补将大大加快新药研发的进程。

全国科学技术名词审定委员会 1999 年公布的药学术语“pharmacokinetics”定名为“药动学”, 而“药物代谢动力学”与“药代动力学”为不推荐用名。本文综述的是药物动力学及代谢的应用, 故采用“药代动力学”(pharmacokinetics and metabolism)表达以上意思^[6]。

1 药代动力学研究的内容^[6]

药代动力学是应用动力学原理与数学处理方法, 定量描述药物在体内的动态变化规律, 研究通过各种途径进入人体的药物, 其吸收 (absorption)、分布 (distribution)、代谢 (metabolism) 和排泄 (excretion), 即 ADME 过程, 并且探讨药物在体内发生的代谢或者生物转化途径, 进一步确证代谢产物的结构, 研究代谢产物的药效或者毒性, 使其结果为新药的定向合成、结构改造和筛选服务。

描述药物体内过程的药动学参数主要有以下几

作者简介: 江力宣, 男 (1980-), 药师, 理学学士, Tel: (0768) 2869040. E-mail: jlx8042@163.com.