

新型经皮给药载体——传递体

陈 鹰¹, 汤 韧¹, 郑汉平¹, 田洪淘², 陈翠明²(1. 广州军区武汉总医院药剂科, 武汉 430070; 2. 武汉大学药学院 2001 届本科毕业生)

摘要:传递体是目前一种新型的经皮给药载体, 本文对传递体的组成及制备、性质、经皮渗透动力学、药物分布动力学及其实际应用进行了综述。

关键词:传递体; 皮肤给药; 载体; 综述

中图分类号: R944.9 **文献标识码:** A **文章编号:** 1006-0111(2001)06-0339-04

载有药物的脂质体及不同类型的类脂质体作为经皮给药的载体, 目前已受到了药剂学界的广泛关注^[1]。正是由于它们具有以下优点: 能有效地与亲水、亲油及大分子药物相结合, 如小分子药物包括麻醉药、抗生素、抗炎药等; 大分子药物包括肝素, 高分子量的 DNA、过氧化物歧化酶等, 均能将药物包裹于其双分子层结构中; 与皮肤亲和力好, 对皮肤的靶向作用; 加上脂质体的一些固有特性如低毒性、可以生物降解(指磷脂类)、容易大量制备等。但是, 这类常规脂质体局部外用制剂虽然能使药物透皮性能和局部生物利用度有所提高, 对于治疗皮肤病有效, 却不能穿透全皮, 对于皮肤下局部组织等或全身治疗, 效果就不太理想。

1996年由德国慕尼黑工业大学医学生物物理系的 Cevc 等人首次提出^[2,3]了有关传递体的系统研究报告。传递体是由常规脂质体经处方改进而来, 即在脂质体的磷脂成分中加入不同的附加剂如胆酸钠等可以显著影响脂质体的性质和功能, 使其类脂膜具有高度的形变能力, 可以使小分子及大分子药物如多肽类或蛋白质成功地进入体循环, 这也正是传递体与常规脂质体最主要的区别。故将传递体定义为具有高度形变能力, 并能以皮肤水化压力为动力, 高效穿透比自身小数倍孔道的类脂聚集体。同时, 它亦被称为柔性纳米脂质体。传递体的研制成功尤其为大分子药物的经皮给药带来了令人鼓舞的前景。

1 传递体的组成及制备

传递体的类脂部分一般是由 20% ~ 50mol% (10~ 24w%) 的磷脂酰胆碱(phosphatidylcholine, SPC), 适量的胆酸钠(sodium cholate, BS) 和 3% ~ 7% 的乙醇或丙二醇组成^[4]。典型传递体的制备方法如下^[5]: 将大豆磷脂酰胆碱(SPC) 乙醇溶液同适量的胆酸钠混合, 亲脂性药物可加入其中, 得到的溶液通常含有 8.7% SPC、1.3% 胆酸盐及 8.5% 的乙

醇, 然后与三乙醇胺——HCl 缓冲液(pH6.2, 水溶性的标记物可加入其中) 混合, 类脂的总浓度为 10%, 将该混悬液进行超声波处理冷冻及解冻, 最后用中压力乳匀机或超声波处理可得到理想的粒径, 用微孔滤膜(0.2 μ m) 除菌。传递体的组成及制备工艺直接影响着传递体的大小、层数、变形性、渗透活性和穿透驱动力等。

2 传递体的性质

2.1 具有高度变形性

也称柔韧性。一定条件下, 传递体的形变能力可比普通脂质体大 5 个数量级。研究表明平均粒径在 500nm 的传递体混悬液能穿过为其本身 1/5 的小孔, 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, 传递体中胆酸分子能在高压部位蓄积从而产生形变, 这些分子都有形成较大高曲度结构的趋势(例如形成胶团)^[5], 这种结构可以减少粒子形成过程中的能量消耗从而促进传递体的形变, 因此传递体在受到外界压力及空间制约时就会发生形变, 极易穿过比其本身直径小很多的孔道。所以传递体作为药物的载体, 能有效地将其运载的药物甚至大分子药物传递通过孔道。传递体在通过角质层(具有多层性质)的过程, 可变形多次而不只是一次。传递体在孔道中的传递速度取决于驱动力的大小, 而总的传递速率取决于孔道的数目。通常在角质层中存在两种通道: 其一, 在每 3 ~ 10 个角质细胞束之间存在较宽的裂缝, 宽度 \geq 0.1 μ m; 其二, 在每个角质细胞间存在的均匀狭窄的渗透性较差的通道, 平均孔径 30nm, 后者是传递体的主要通道^[16]。

2.2 具有高效的渗透性

传递体膜具有高度的形变性, 在受到足够大的应力时, 可发生高效渗透, 自如地穿过比其自身小数倍

的孔道,且透过量与透过速度与纯水相当,尽管两种体系中粒径(水分子和传递体囊泡)相差 1500 倍^[5]。传递体的大小可超过孔径 4~10 倍,在粒径 < 200~300nm 时,穿过孔道前后粒径几乎不变,当 $\geq 200\sim 300\text{nm}$ 时,大囊泡有破裂,使粒径变小的趋势。

传递体穿透皮肤主要受向内的水化压力与自发脱水压力差的驱动,此驱动力与传递体的数目及传递体单体的亲水性成正比,即水化驱动力 \propto 传递体数 \times 单体亲水性。当传递体混悬液涂于皮肤表面时,水分的蒸发导致部分失水,囊泡为了不完全失水而靠渗透压梯度移动,发生变形进入皮肤。普通脂质体的变形能力较差,不能穿过比其本身小的孔。当脂质体比孔略大时,就有过筛作用,如果脂质体粒径为孔径的 1.7 倍时,脂质体则完全不能通过,都仍滞留在皮肤表面直至完全失水而融合。如:磷脂酰胆碱脂质体应用于完整皮肤上,其渗透能力非常有限,传递量小于 2% (小鼠),药物皮肤渗透只限于角质层中。与此不同,传递体不封闭用药,95% 以上的类脂量可进入或穿过鼠皮肤的角质层。借助于传递体分子量更大的蛋白质等也能达到有效的传递,其透量能达到给药量的 10%~90%,这取决于药物在传递体中的分配。若封闭用药,由于封闭不会造成渗透压差,则从而不利于囊泡渗透进入全皮。

研究表明^[2],传递体的经皮转运可能不存在种属与用药部位间的差异。Cevc 等以小鼠、猪和人全皮进行胰岛素传递体的经皮给药发现,其降糖效果基本相同,表明传递体的全皮渗透性没有种属和用药部位间的差异。

2.3 具有高度的亲水性

传递体的高度亲水性使其可顺水化梯度穿透皮肤。

3 传递体的经皮渗透动力学

传递体的经皮渗透受诸多因素影响:皮肤性质;载体性质;药物与载体相互作用;药物与皮肤相互作用;用药剂量;用药形式。为使药物能有效穿透皮肤,药物与传递体间应有较强的亲和力,即大部分药物应被传递体包封,若亲和力太低,则难以进入皮肤。

数据表明,传递体皮肤渗透性很好,但存在滞后时间。这段时间里,传递体在一部分溶剂蒸发后,使得皮肤中存在水化梯度,在该驱动力作用下,使传递体进入皮肤。传递体透过皮肤最快需 15min,如局部解热镇痛药^[4]随处方组成不同,药物到达血循环时间不同,约 2~6h,在给药后 4~8h 达到峰浓度,

传递体皮肤渗透动力学可通过控制药物载体混悬液的理化性质来达到。皮肤局部外用传递体中药物以恒速传递,渗透量大,稳态平衡建立之后,其恒速药物传递规律就更明显。

4 传递体的药物分布动力学

传递体能穿透外层皮肤到达真皮,并在该部位进入淋巴管或血管,分布至全身。整个过程包括:载体渗透;载体在靶部位蓄积;载体消除;药物从载体释放;药物被靶器官吸收;药物发挥疗效;药物消除。如果条件适宜,传递体经皮给药与皮下注射脂质体相当,但后者没有时滞。

传递体到达真皮层后,大部分经淋巴循环消除,故凡能影响淋巴循环的因素均能改变传递体的透皮吸收。若以相同处方的传递体进行体内和体外的经皮渗透实验,可发现体内实验时的渗透量比体外所得的数据高两个数量级。

传递体进入体内后可向肝脏聚集,因此有可能改变药物的体内分布情况,例如,在传递体包封菊粉的经皮渗透实验中发现,原本应从肾脏排除的菊粉蓄积于肝脏^[5],这一现象说明:①传递体包封菊粉后是作为一个整体在体内分布和处置的;②肝脏是传递体类脂成分分布的靶器官。

5 传递体的应用实例

5.1 胰岛素传递体^[6]

胰岛素是最早用于传递体研究的大分子药物之一。胰岛素分子量为 5.7 万道尔顿,经皮透过量很低,采用普通的促透方法效果不理想。Cevc 等以传递体为载体进行了胰岛素经皮渗透的研究,取得了令人相当满意的结果,胰岛素的全皮透过率可达 50%,甚至可以超过 80%。

胰岛素传递体的制备方法如下:先配制 4 或 2mg 的胰岛素溶液,其中,间-甲酚液的浓度为 3 或 1.5mg/ml,将 0.84ml 的上述溶液与 88mgSPC 及 12mgBS 或去氧胆酸盐在 0.1ml 乙醇中混合,混悬液经乳匀机匀化为 90~1100nm 大小,最后由 0.2 μm 的微孔滤膜除菌,所得制剂中胰岛素的含量为 84 \pm 2IU/ml (或 42IU/ml)。人体实验中,将含有 30IU 的胰岛素传递体经皮给药,起效时滞为 150~180min,经 3~4h 后血糖可降低 20%,并至少可维持 10h,同样条件下,皮下注射胰岛素传递体 0.115IU/kg,血糖降低 10mg/dl,持续 2h。这些说明胰岛素传递体经皮给药时降血糖作用确定,且具有缓释效果。

5.2 环孢素传递体^[7-9]

环孢素具有强亲脂性,高分子量以及环状结构,经皮转运非常困难,即使转运至真皮以治疗银屑病也未取得令人满意的结果。为了促进环孢素的经皮渗透,研制了环孢素柔性纳米脂质体。

环孢素传递体的制备:定量称取豆磷脂(5.5%)、胆酸钠(1.5%)和环孢素(0.375%)置梨形瓶中,加入氯仿—甲醇(1:1)使溶,减压蒸发除去溶剂,使磷脂等在瓶壁形成均匀的薄膜。然后在烧瓶中加入 0.9% 氯化钠水溶液 10ml,振摇分散即得柔性脂质体粗混悬液。探针式超声 5min 可得到大小在 100nm 以下纳米脂质体的胶体溶液。

采用改进的 Franz 扩散池体外经皮渗透实验,比较普通纳米脂质体、环孢素柔性纳米脂质体以及胆酸钠胶团溶液对环孢素的经皮渗透促进作用,结果表明柔性纳米脂质体具有促进药物经皮渗透而普通纳米脂质体具有滞留药物于皮肤中的作用,胆酸钠胶团阻止药物进入皮肤表面。同时还研究了环孢素柔性纳米脂质体经小鼠皮肤给药的药动学行为,并与用环孢素胶囊小鼠灌胃给药进行了比较,结果表明环孢素柔性纳米脂质体能有效经皮转运药物,在肾脏、皮肤组织分布较多。

5.3 膜缝隙结合蛋白(GJP,分子量 17 万道尔顿)传递体^[10]

该传递体的制备方法为:配制 SPC/BS(1:1mol/mol)的乙醇溶液,以十二烷基磺酸钠(0.007w%)为稳定剂,与 GJP 在磷酸缓冲液中混合,GJP 的浓度为 50 μ g/ml。该类脂混悬液经超声、冷冻、解冻,并依次经过 0.45、0.22、0.10 和 0.05 μ m 的微孔滤膜除菌并使粒径均匀化。

动物实验表明,GJP 传递体经皮渗透可诱发免疫反应,其强度与皮下注射该传递体相当,大大高于 GJP 以脂质体或混合胶团为透皮载体给药时所产生的反应强度。

5.4 牛血清白蛋白(BSA,分子量 6.4 万道尔顿)传递体^[11]

制备方法与 GJP 相似,SPC 与 BS 比例为 9/2(mol/mol),BSA 浓度为 2.0mg/ml。以 BSA 传递体进行全皮渗透实验,结果发现时滞为 4h,24h 的生物利用度大于 50%,与皮下注射蛋白质混悬液相当。其所诱发的免疫强度亦明显高于 BSA 的脂质体、混合胶团及水溶液。

5.5 白介素(IL-2)和干扰素- α (INF- α)传递体^[12,13]

以磷脂酰胆碱(SPC)和胆酸钠(BS)制备空白传

递体,然后加入 IL- α 和 INF- α ,在 4 $^{\circ}$ C 浸渍 24h,得到含药传递体,过滤分离游离药物,本方法的包封率为 75%~80%。IL-2 和 INF- α 仍保留生物活性,其中,免疫传递体中白介素(IL-2)的生物活性采用 CTLL 细胞测定法,干扰素- α (INF- α)采用 A549-EMCV 测定法,蛋白质浓度采用 ELASE 法,制得的免疫传递体可达到免疫治疗的足够浓度,这将进一步用于鼠 RENCA 细胞线模型的透皮方法的研究。

5.6 皮质激素传递体^[14,15]

选用氢化可的松、地塞米松、氟强的松龙为模型药物,制备方法如下:取药物、SPC 和胆酸盐溶于甲醇—氯仿(1:1V/V)中,其中 SPC 与胆酸盐的比例为 8.6/1.4(W/W)。将此溶液真空(≤ 10 Pa)干燥 12h 以上,形成薄膜。然后加入 pH6.5 的磷酸盐缓冲液制成 10w% 的脂质混悬液,含药量 0.1~0.5w%,包封率 $\geq 90\%$ 。该脂质混悬液经超声,得到粒径为 100~200nm 的传递体。

5.7 利多卡因传递体^[4]

小鼠皮下注射 2% 利多卡因水溶液,脂质体,或传递体产生了强的麻醉作用,维持 6~7min,利多卡因传递体增加热板痛阈时间达 70s,比用安慰剂或利多卡因水溶液长 130%,人体针扎痛实验中,挑选 25~60a 的志愿者(男性和女性),随机分为两组,每组 9 人,每人在前臂 9cm 的范围内涂含 7% 利多卡因或 4% 丁卡因的传递体制剂 0.5ml,结果表明采用传递体经皮给药的效果与皮下注射相同剂量的药物是相当的,并且传递体对于直接局部用药表现出更好的适应性。

5.8 他莫昔芬传递体^[2]

低分子量的强亲水性抗乳腺癌药物他莫昔芬,以传递体为载体,可通过皮肤并加速小鼠子宫的发育,以每天 0.1~0.2mg/kg 的剂量给药与高其 10 倍剂量的他莫昔芬油溶液皮下注射剂有相同的生物活性,且前者疗效也优于他莫昔芬油溶液的口服制剂。

总之,有关传递体的研究,国内外也都正处于探索阶段。传递体的研究与开发为经皮给药提供了一个新的载体系统,具有经典的皮肤渗透促进剂和普通脂质体经皮给药更多的优越性,尤其是为蛋白质、多肽类等大分子药物经皮传递提供了一个极有前途的载体,使大分子药物经皮进行全身给药成为可能,为药剂学工作者开辟了一个大有作为的领域。

参考文献:

- [1] 赵红,郑俊民.新型的皮肤给药系统——脂质体[J].沈阳药科大学学报.1997,14(2):148.

卡波姆在外用制剂中的应用

蔡海敏, 邓柏林, 刘丽萍, 范荣辉, 李 泽(解放军第 425 医院, 海南三亚 572012)

摘要: 综述卡波姆的一般特性和在外用制剂中的应用。

关键词: 卡波姆; 外用制剂; 临床应用

中图分类号: R944

文献标识码: A

文章编号: 1006- 0111(2001)06- 0342- 02

卡波姆(Carbopol, Carbomer)是一种新型药物辅料,是全合成聚丙烯酸化合物,以此为基质制成的凝胶剂为水溶性,用后感觉舒适、制备简单、稳定性好,在皮肤及眼用制剂中有着广泛应用,本文将其应用特点综述如下。

1 一般特性

卡波姆为白色疏松、吸湿性强游离羧基,呈弱酸性, pK_a 值一般较小,当介质 pH 值小于 4 时,羧基几乎不解离,随着 pH 值逐渐增大,羧、微有特臭的粉末,为弱酸性阴离子型辅料,其分子结构中含有 52% ~ 68% 的羧基基团,用一价无机碱或胺中和,卡波姆分子羧基离子化后沿着聚合物主链产生负电荷,同性电荷相互排斥促使卷曲的树脂伸直张开而增稠,卡波姆的主要功能有增稠、悬浮、乳化,在制剂领域应用于缓释或控释制剂、生物粘附制剂、口服蛋

白类药物制剂、外用制剂等方面^[1]。

2 影响卡波姆凝胶性质的因素

影响卡波姆凝胶性质的因素有 pH 值、离子强度、药物性质、温度等,卡波姆聚合物具有大量基开始解离,聚合物溶胀,粘度增加, pH 8 时解离基本完全,粘度最大;如 pH 值升高,卡波姆解离程度加大,凝胶层增厚,从而使药物释放速度降低,此外 pH 值还影响凝胶的粘附性;和大多数其他水溶性的合成或天然聚合物一样,介质的离子强度可以改变卡波姆凝胶对 pH 值的敏感性,降低增稠效率,使增稠的胶体变稀,一价离子只降低含卡波姆树脂物系的增稠效率,而二价离子或三价离子不但能使物系变稀薄,如果含量足够时,还能产生不溶的沉淀物。一些药物尤其是酸性药物就是影响介质 pH 值及离子强度而影响凝胶性质^[2]。

[2] Gregor C, Gabriele B, Andreas S, et al. The skinia pathway for systemic treatment with patches and lipid based agent carries [J]. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 1996, 18: 349.

[3] Ceve G, Blume G. Lipid resides penetrate into intact skin owing to the transdermal osmotic gradients and hydration force [J]. *Biochim Biophys Acta*, 1992, 1104: 226.

[4] Planas ME, Gpnzalez 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.

[5] Ceve G, Schatzlein A, Blume G. Transdermal drug carriers: basic properties, optimization and transfer-efficiency in the case of epicutaneously applied peptides [J]. *J Control Release*, 1995, 36(1-2): 3.

[6] Ceve G, Gebauer D, Stieber J, et al. Ultraflexible vesicles, Transfersomes, have an extremely low pore penetration resistance and transport therapeutic amounts of insulin across the intact mammalian skin [J]. *Biochem Biophys Acta*, 1998, 1368(2): 201.

[7] 郭健新, 平其能, 黄罗生. 柔性环孢素纳米脂质体的制备及其变形性 [J]. *中国药科大学学报*, 1999, 30(3): 187.

[8] 郭健新, 平其能, 孙国庆. 柔性纳米脂质体作为环孢素经皮渗透载体的体外研究 [J]. *中国药学杂志*, 2000, 35(9): 595.

[9] 郭健新, 平其能, 吴 涛, 等. 环孢素柔性脂质体的药理学研究. *中国药科大学学报*, 2000, 31(5): 340.

[10] Paul A, Ceve G, Bachhaw at BK. Transdermal immunization with large proteins by means of ultra-deformable drug carriers [J]. *Eur J Immunol*, 1995, 25(2): 3521.

[11] Paul A, Ceve G. Noninvasive administration of protein antigens, transdermal immunization with the bovine serum albumin in transfersome [J]. *Vaccine Res*, 1995, 4(3): 145.

[12] Hofer C, Hartung R, Gobel R, et al. New ultra-deformable drug carriers for potential transdermal application of interleuki- 2 and interferon- alpha; theoretic and practical aspects [J]. *World J Surg*, 2000, 24(10): 1187.

[13] Hofer C, Gobel R, Deering P, et al. Formulation of interleuki- 2 and interferon- alpha containing ultra-deformable carriers for potential transdermal application [J]. *Anticancer Res*, 1999, 19(2c): 1505.

[14] Jacobs M, Martin GP, Mariott C. Effect of phosphatidyl choline on the topical bioavailability of corticosteroids assessed by the human skin blanching assay [J]. *J Pharm Pharmacol*, 1988, 40: 829.

[15] Schafer- Korting M. Topical glucocorticoids: what has been achieved? What is still to be done? [J]. *Curr Probl Dermatol*, 1993, 21: 192.