

## · 工业药学 ·

## 透皮给药体系的研究与现状\*

浙江医科大学药理学系 梁文权

近几年来, 药物控制释放领域的一个引人注目瞩目的进展是透皮给药体系的开发与商品化。自从第一只透皮给药体系东莨菪碱TTS历经六年的研究于1981年上市后, 现在已有硝酸甘油、可乐定和硝酸异山梨醇等药物的透皮给药体系的商品出现在市场上, 它们销售量每年成倍的增长。近来各国都在竞相研制新的透皮给药体系, 一些正在临床验证中, 也有的正在等待药品管理机构的审批。

透皮给药具有其它给药方法所没有的优点, 如能避免药物受胃肠道生理因素的影响, 减少药物吸收的个体差异, 绕开了药物经过肠壁和肝脏的首先通过代谢, 能提供一个零级的药物输入。透皮给药体系使用方便, 一次使用后可维持一天至一星期的有效血药浓度, 需要时可随时移去药物。

为设计一个理想的透皮给药体系必须先解决以下一些问题:

1. 药物渗透穿过皮肤的途径, 角质层和皮肤附属器在药物扩散渗透中的作用。
2. 药物穿透皮肤的速度。药物在皮肤与介质之间的分配系数, 在皮肤内的表现扩散系数及结构的修饰对它们的影响。
3. 药物与角质层成份的相互作用, 角质层对药物的储库作用。
4. 药物在透皮吸收过程中的限速步骤。
5. 年龄及皮肤的部位、条件(温度、水化情况)对药物透皮吸收的影响, 实验动物的透皮吸收与人体的相关。
6. 介质对药物透皮吸收的影响, 介质中

药物的热力学活性。

7. 药物透皮吸收的促进与抑制。

8. 药物的透皮吸收动力学与皮肤内代谢动力学。

## 透皮吸收的机制

药物通过接触皮肤的渗透是一个复杂的溶解和分子扩散过程。药物先在介质中溶解、扩散和分配进入角质层, 然后扩散通过角质层进入表皮和真皮, 继而被皮下组织的毛细血管所吸收。渗透的主要屏障是在角质层。角质层由角质化和部分干燥的上皮细胞组成, 可认为是具有含蛋白和类脂的二相结构。其中含有40%的蛋白(主要是角蛋白), 40%水, 15—20%脂类及少量游离脂肪酸、胆甾醇和磷脂。Michaels等<sup>[1]</sup>将角质层假设为是亲水性的蛋白质分散在连续的类脂基质中, 根据蛋白质与类脂质的比例及小分子在凝胶中的扩散系数导出了药物分子的物理化学性质与在角质层中的渗透特性的关系:

$$P_{SC} \approx \frac{K_{Pa} D_P}{h_{SC}} \left[ \frac{1.16}{0.16(D_P/K_{PL}D_L) + 1} + 0.0017 \frac{K_{PL}D_L}{D_P} \right] \quad (1)$$

式中:  $P_{SC}$  是药物在角质层中的渗透系数,  $K_{Pa}$  为药物在蛋白质凝胶与水之间的分配系数,  $D_P$  是药物分子在蛋白质凝胶中的扩散系数,  $h_{SC}$  是角质层的厚度,  $K_{PL}$  是药物在蛋白相与类脂相之间的分配系数,  $D_L$  是药物在类脂相骨架中的扩散系数。因此, 只要通过实

\* 本文在中国药学会第二次工业药剂学学术会议上交流。

验近似的测出  $\frac{K_{Fa}D_P}{h_{sc}}$  和  $\frac{K_{PL}D_L}{D_P}$  这两个物理化学参数, 即可估计药物在角质层中的渗透系数。

假如药物在介质中解离, 则穿过皮肤的渗透现象就较为复杂。如一个弱碱性药物, 它的渗透系数(P)为

$$P = \frac{P_B + P_{BH} + (H^+)/K_a}{1 + (H^+)/K_a} \cdot \frac{C}{h_{sc}} \quad (2)$$

式中:  $P_B$  和  $P_{BH}$  各为游出碱与它的盐的渗透系数,  $C$  为药物的总浓度,  $(H^+)$  是氢离子浓度,  $K_a$  是电离常数。

药物通过角质层时, 药物分子可能与蛋白质分子发生结合或吸附。这种现象可能是化学的结合或氢键、范德荷夫力的结合。它可以 Langmuir 吸附等温式表示

$$C_i = \frac{C_i^*bc}{1+bc} \quad (3)$$

式中:  $C_i$  为角质层中不能自由扩散药物的浓度,  $C$  为与角质层接触的介质中的药物浓度,  $C_i^*$  与  $b$  为 Langmuir 亲和系数和饱和常数。这种现象的存在能影响药物扩散, 延长时滞。此时, 由稳态法计算得的扩散系数  $D_{ss}$  和由时滞法计算得的扩散系数  $D_{TL}$  不同, 它们之间的关系如下<sup>[2]</sup>:

$$\frac{D_{ss}}{D_{TL}} = \left\{ 1 + 6C_i^* \frac{b}{K_d} \cdot \left[ \frac{\frac{1}{2}(bc)^2 + bc - (1+bc)\ln(1+bc)}{(bc)^3} \right] \right\} \div \left\{ 1 + \left[ \frac{C_i^*b/K_d}{(1+bc)^2} \right] \right\} \quad (4)$$

式中:  $K_d$  为药物在角质层与介质之间的分配系数。

药物分子渗透穿过皮肤需要一定的能量, 它遵循 Arrhenius 公式

$$P = Ac^{-E_a/RT} \quad (5)$$

式中:  $P$  为药物渗透系数,  $A$  为频率因子,  $E_a$  为活化能,  $T$  为绝对温度及  $R$  为气体常数, 已知一些低分子量的醇类 ( $C < 5$ ) 渗透水化的角质层所需的活化能是 16.5Kcal/mol。分子量较大的醇其活化能低, 熵值 ( $\Delta S$ ) 亦低, 较易渗透穿过角质层。药物在角质层与介质之间的分配系数  $K_m$  与去吸附的标准 Gibbs 自由能 ( $\Delta F_d$ ) 有关

$$\Delta F_d = RT \ln K_m \quad (6)$$

$\Delta F_d$  较大意味着药物在角质层中溶解度较大, 渗透系数亦大。

在药物的透皮吸收过程中, 角质层还有一个“蓄积作用”。药物从介质中分配进入角质层后, 可能由于药物的溶解特性, 与角质层成份的物理或化学的结合及缓慢的扩散, 能在角质层中滞留<sup>[3-4]</sup>。一些药物在角质层滞留的时间可是几天乃至十多天<sup>[5-6]</sup>。药物在角质层中的分布, 随深度的增加而降低, 它们之间呈半对数直线关系<sup>[4]</sup>。皮肤还是具有代谢活性的生物膜<sup>[7-8]</sup>。药物的代谢酶主要存在表皮内, 透皮吸收的前体药物就是根据这些酶的作用设计的<sup>[9]</sup>。

### 药物在皮肤内渗透动力学的研究

研究药物在皮肤内渗透的方法有体外法, 体内法与数学法。

体外法是取离体皮肤在扩散池中进行药物的扩散实验, 测定一些参数: (1) 达稳态时药物通过皮肤的渗透系数, (2) 达稳态所需的时间, (3) 各种条件如介质、pH、温度对药物在皮肤内渗透系数的影响。所用的皮肤有各种动物或人的皮肤, 根据研究目的也可以使用角质层或剥去角质层的皮肤。所用的实验方法应该使其结果与体内实验有一定的相关<sup>[10]</sup>。

测定药物在皮肤内的渗透系数常用的是二室扩散池。皮肤被夹在二室之间, 使用一定的搅拌速度消除膜边缘效应, 隔一定时间测定接受室药物浓度, 从药物浓度——时间

曲线的斜率计算药物在皮肤内的渗透系数

$$P = \frac{(dc/dt)Vh}{A\Delta C} \quad (7)$$

式中: P 是药物在皮肤内的渗透系数, (dC/dt)是直线斜率, V 是接受室体积, h 是皮肤厚度, A 是有效扩散面积,  $\Delta C$  是二室浓度差。应用此式的条件是供应室的药物浓度基本上保持恒定, 而接受室药物浓度在供应室的3~5%以下。假如在扩散实验过程中供应室的药物浓度有明显的降低, 可应用下式计算 P 值

$$\begin{aligned} \ln \frac{C_1 V - (2V + K/V_m)C_t}{C_1 V - (2V + K/V_m)C_0} \\ = \frac{2PA}{hV}(t - t_0) \end{aligned} \quad (8)$$

式中:  $C_1$  为供应室初始浓度, K 为药物在皮肤与扩散介质之间的分配系数,  $V_m$  是皮肤体积,  $C_0$  为稳态开始时( $t_0$ )接受室药物浓度,  $C_t$  为各测定时间(t)接受室药物浓度。

药物在皮肤中的扩散系数(D)可以分配系数(K)和渗透系数(P)的相互关系中求得( $D = P/K$ )。但是因为药物在皮肤中的分配系数不可能精确的测得, 所以求得的D也是个近似值。药物的扩散系数也可由时滞法求得

$$L = \frac{h^2}{6D} \quad (9)$$

式中 L 为时滞, 由渗透曲线的截距求得。如果药物在皮肤内有吸附或结合现象, 则得到不准确的结果。

药物在皮肤内的扩散速度较慢。在体外扩散实验中, 皮肤浸泡于生理盐水中的时间过长, 其屏障性能会发生改变。应用下式可以在较短的时间内测得扩散系数。

$$\begin{aligned} \log \left( \frac{M}{t^{3/2}} \right) = \log \left( \frac{8C_0 K}{h^2 \pi^{3/2}} \right) \\ + \frac{3}{2} \log D - \frac{h^2}{9.2Dt} \end{aligned} \quad (10)$$

式中 M 为扩散通过皮肤的药物量。以

$\log \left( \frac{M}{t^{3/2}} \right)$  对  $1/t$  作图得一直线, 其线的斜率

为  $-h^2/9.2D$ , 从而求得扩散系数 D。

为了研究膜剂, 透皮给药体系及其它一些半固体和固体剂型中药物的释放和穿过皮肤的渗透, 可采用 Franz 扩散池。许多人对这个经典的扩散池加以改进<sup>[11-13]</sup>。最近亦有人介绍扩散介质流动的扩散池, 据称体内外实验结果相关性很好<sup>[14]</sup>。

体外实验所用的皮肤一般是无毛小鼠腹部皮肤或人的皮肤。一般认为离体皮肤贮藏于零下四十度经一个月其屏障性能不改变, 但近来亦有报导经过冷藏后皮肤的渗透性发生改变<sup>[15]</sup>。

体外渗透不能完全反映药物的在体吸收, 因为体外实验不能体现皮肤的血流及酶代谢等情况, 所以透皮给药体系的研究需要在动物和人体中进行。各种实验动物的皮肤特性如角质层厚度、性质、肝腺与毛孔的密度和血流分布等都有差异, 其中猴与无毛狗的皮肤渗透特性与人较接近。作者等曾将人的皮肤移植在无胸腺的裸小鼠身上作为药物透皮吸收的动物模型<sup>[16]</sup>, 移植上去的皮肤能保持人皮肤的特性<sup>[17]</sup>。理想的是在人体上进行实验, 但即使如此。在不同个体间或同一个体的不同部位都可能存在着很大的差异。

体内试验最通用的方法是应用放射性同位素标记的药物, 测定体液中药物的浓度, 也可以测定皮肤表面药物的消失, 但后者的结果较为粗糙。对于某些药物可以直接观察或测定药理反应如血管收缩, 血压变化来分析药物的透皮吸收情况<sup>[18, 19]</sup>, 但这只能用来检查制剂之间处方成份的不同对药物透皮吸收的影响, 不能求得透皮吸收的有关参数。

现在有很多文章介绍根据皮肤的多层结构和药物的物理化学性质建立数学模型, 研究药物的透皮吸收动力学过程。但是即使是

最简单的数学模型也要籍助于电子计算机。

### 透皮给药体系的设计

透皮给药体系研究的成功与否,首先取决于药物的选择。透皮给药体系适合于一些生物半衰期短和治疗指数小的药物。药物在皮肤内的扩散系数一般在 $10^{-9} - 10^{-13} \text{cm}^2/\text{sec}$ 之间,因此药物的剂量应该小,一般每天剂量在几毫克以下。它们的物理化学性质应适宜于药物渗透穿过皮肤,能经 $10-20 \text{cm}^2$ 的皮肤输入所需的剂量。在水中难溶而又具有非常低脂溶性的药物,在角质层中的渗透系数小,不宜应用。有人报导药物在正辛醇与水中的分配系数在1000左右的药物在皮肤内的渗透系数最大。

表1 透皮给药体系选用药物的最适条件

物理化学性质		药理性质
分子量	1000以下	剂量在2—5mg/天以下
熔点	低( $<200\text{F}^\circ$ )	生物半衰期短
溶解度	在矿物油与水中都大于1mg/1ml	治疗指数小,能渗透穿过皮肤
pH	饱和水溶液在5—9间	对皮肤无刺激性,不发生过敏反应

透皮给药体系按其控制药物输入体内速率的因素来分,可分为皮肤控制的与体系控制的二种。由皮肤控制药物输入速度的给药体系适合于有效与安全的血药浓度范围较宽的药物。它是利用改变体系与皮肤接触面积大小来控制药物输入的剂量<sup>[20,21]</sup>,如市场上见到的硝酸甘油透皮给药体系(表2)。另一种是体系控制药物的输入。这种体系较为理想,所设计的药物从体系中输出的速度小于皮肤的渗透性。东莨菪碱透皮给药体系是属于这一种。为了达到这种设计目的,我们必须了解皮肤渗透性差异程度。东莨菪碱透皮给药系统(Transderm-Scop)是贴于耳后皮肤上的,这个范围皮肤的良好渗透性保证体系

而不是皮肤控制药物的输入速率。如果将它贴于别的部位,则就有可能变成由皮肤控制药物输入速率。

透皮给药体系按结构来分,有膜渗透控制与骨架扩散控制二种。膜渗透控制的透皮给药体系主要由药物的储库与限制药物释放速率的聚合物薄膜组成,另外还有背衬膜、粘附层和保护膜等。在储库中药物可以溶解或混悬于介质中,也可以由一片含药薄膜组成。储库中的介质根据药物的溶解度和药物在体系中输出速率的要求决定。如Transderm-Scop中所用的是含有一定量聚异丁烯的液状石蜡,Transderm-Nitro中所用的是硅油。限速的聚合物薄膜对药物的渗透系数应与治疗要求的药物输出速率相符。药物渗透穿过聚合物薄膜及皮肤的总渗透系数与药物分别穿过皮肤与聚合物薄膜的渗透系数的关系符合下式<sup>[22]</sup>

$$P_t = \frac{h_t}{\frac{h_s}{P_s} + \frac{h_p}{P_p}} \quad (11)$$

式中 $P_t$ 为总的渗透系数, $h_t$ 是皮肤与聚合物薄膜厚度之和, $h_s$ 、 $h_p$ 、 $P_s$ 和 $P_p$ 分别是皮肤和聚合物薄膜的厚度与渗透系数。现已公开报导用于透皮给药体系的聚合物薄膜有聚丙烯薄膜,一定组成的乙烯-醋酸乙烯共聚物薄膜和硅橡胶薄膜。这种给药体系常有粘附层以保证体系与皮肤的良好接触。在贮存过程中药物通过限速薄膜到达粘附层。这部分药物作为初始剂量,在使用时先饱和皮肤中与药物作用的结合点,较快地使血药浓度达稳态。常用的粘附剂是硅橡胶和聚丙烯酸酯类压敏胶。膜渗透控制的给药体系基本上可保证药物以零级速率释放,其释放速率R可由下式表示

$$R = G + He^{-at} \quad (12)$$

式中G为储库内药物稳态给药速率, $He^{-at}$ 为随时间变化的初始剂量(粘附层)药物释放。

表2 各种硝酸甘油透皮给药体系的比较

商 品 名	Transderm-Nitro	Nitrodisc	Nitro-Dur	未 定
生 产 单 位	Ciba Pharmaceutical CO.	Searle Laboratories	Key Pharmaceuticals Inc	浙江医科大学
剂 型 说 明	透皮治疗体系	微封闭给药系统	透皮输入系统	透皮给药体系
浓 度 W/W	2 %	2 %	2 %	4 %
硝酸甘油含量 mg/cm <sup>2</sup>	2.5	2	5	2.5
规 格 cm <sup>2</sup>	10, 20	8, 16	5, 10, 15, 20	10
体外释放速度	40μg/cm <sup>2</sup> /h	500μg/cm <sup>2</sup> /h <sup>1/2</sup>	875μg/cm <sup>2</sup> /h <sup>1/2</sup>	55μg/cm <sup>2</sup> /h
在体输出药物量 mg/cm <sup>2</sup> /24hrs	0.5	1.4	0.5	0.5
构 造	微孔膜包含糊剂的 多层结构	液体微室分布在硅 橡胶骨架中	PVA凝胶样骨架	微孔膜包含糊剂的 多层结构

这种给药体系存在着一个危险是当使用过程中限速膜破裂, 药物无限制的释放导致中毒, 临床上已有这个报导。

骨架扩散控制的给药体系的主要部分是溶解或混悬有药物的聚合物骨架, 药物通过缓慢的扩散到达吸收部位。如硝酸甘油透皮给药体系 Nitro-Dur 是以 PVA 与 PVP 作为聚合物骨架, 药物的扩散介质是甘油和水。另外一个称作为微封闭给药体系的 Nitrodisc 是以硅橡胶作为骨架, 将药物包封于微细小室的介质中, 药物通过分配与扩散达到吸收部位<sup>[23]</sup>。日本研制的消心痛贴膏亦是属于骨架扩散控制的给药体系, 它将药物分散在聚丙烯酸胶粘剂中<sup>[24]</sup>。骨架扩散控制的透皮给药体系的药物释放动力学较为复杂。在开始的一段时间内药物可以近似零级的速率释放, 它基本上符合于下式(释放在药物总量的 60% 以内)

$$M = (2ADC_s t)^{1/2} \quad (13)$$

式中 M 为单位面积药物的释放量, A 为药物在体系中的总浓度, D 为药物在骨架中的扩散系数, C<sub>s</sub> 为药物在体系中的溶解度, t 是释放时间。

药物在体系中的量, 溶解度和扩散系数

是透皮给药体系设计中的重要参数。体系中药物的释放速度应根据药物的药代动力学参数如有效血药浓度和廓清率来设计。

### 透皮给药体系研究的现状

透皮给药体系以其独特的优点吸引着各国的药剂学家和制药商。美国 Merck Sharp & Dohme 公司正在研究噻吗心安透皮给药体系, 药物被分散在凝胶样矿物油软膏中, 外面用硅橡胶薄膜控制药物释放速率。Alza 公司的科学家们已为 Ciba-Geigy 公司研制了雌二醇透皮给药体系, 用于减轻妇女更年期综合症, 该药现正在等待 FDA 的批准。它还在研究平喘药的透皮给药体系。Searle 公司正在研究抗癌药、避孕药和降压药等透皮给药体系。Hercon 公司亦在研究降压药、心血管系统药物与平喘药的透皮给药体系<sup>[25]</sup>。

关于透皮给药体系材料的研究也很活跃, 目的在于寻找简化给药体系制备工序及能适应于不同药物的骨架材料。美国 LecTec 公司正在研究一种亲水性凝胶的半固体骨架材料。它是一种聚合的大分子多糖, 与皮肤接触后能水化角质层, 且能自身粘附于皮肤上。它作为稳定的药物储库对药物没有或很

小亲和力,有利于药物的渗透,制备与使用均较为简单<sup>[26]</sup>。作者的实验室正在进行二种聚合物材料作为透皮给药体系骨架的研究。一种是 pHEMA,它是一种亲水性凝胶,加入一定的介质可调节疏水性或亲水性药物的扩散释放速率。另一种材料是聚合的双糖,理想中的体系是通过对它羟基的修饰使它适合于不同物理化学性质的药物。最近获美国 FDA 批准生产硝酸甘油透皮给药体系的第四家公司,所用的骨架材料是聚氯乙烯共聚物和三元共聚物。亦有人报导采用聚氨基甲酸酯为骨架材料<sup>[27]</sup>。

透皮吸收给药体系开发过程中遇到的一个问题是一些药物渗透通过皮肤的能力有限。许多研究者正在寻找渗透促进剂以克服这个困难。所选用的透皮吸收促进剂有二甲亚砜、月桂醇硫酸钠、尿素和 Azone 等。最近有人报导在含有丙二醇的基质中加入脂肪酸能增强亲脂性分子的渗透皮肤的能力,如在丙二醇中加入少量油酸能使水杨酸的渗透通过皮肤的能力增强一个数量级<sup>[28]</sup>。又有人报导疏基乙酸钙能使茶碱的透皮吸收能力增强40倍<sup>[29]</sup>。

国内有关透皮吸收与透皮给药体系的研究正在兴起,所研究的药物有硝酸甘油、可乐定、硝酸异山梨醇、消炎痛和心得安等。这些研究着重于剂型,对基础理论的研究还很薄弱。

### 参 考 文 献

[1] Michaels, A. S. et al: AICHE 21(1975) 985—995  
 [2] Chandrasekaran, S. K. et al: Polymer Engineering and Science 20(1980) 36—39  
 [3] Wickrema, S. A. J. et al: J. Invest. Dermatol 71(1978) 372  
 [4] 梁文权等, Proceed. of 11st Intern. Symp. on Controlled Release Bioactive Mat. P 28

1984  
 [5] Baker, J. R.: Br. J. Dermatol. 96(1977) 171—178  
 [6] Stoughton, R. B.: Arch. Dermatol. 91(1965) 657—660  
 [7] Waster, R. C. and Noonan, P. K.: Int. J. Pharm. 7(1980) 99—110  
 [8] Yacobi, A et al. ; J Pharm. Sci. 73(1984) 1499—1500  
 [9] William, I. H. et al: Drug Devel. Ind. Pharm. 9(1983) 691  
 [10] Pei, J.: Abst. 130th APhA P 45 1983  
 [11] Valia, K. H. et al: ibid P46  
 [12] Chien, Y. W. et al: Proceed. of 11st Intern. Symp. on Controlled Release Bioactive Mat. P 34 1984  
 [13] Grabowski, L. A. et al: ibid P 106  
 [14] Bronaugh, R. and Stewart, R. F.: J. Pharm. Sci. 74(1985) 64—67  
 [15] Swarbrick, J. et al: J. Invest. Dermatol. 78(1982) 63  
 [16] Petersen, R. 梁文权, 待发表  
 [17] Krueger, G. G. et al: J. Invest. Dermatol. 6(1981) 501—511  
 [18] Fountain, R. B. et al: Br. J. Dermatol. 81(1969) 202—206  
 [19] Francis, G. S. and Hages, A. D.: Angiology 28(1977) 873  
 [20] Korim, A.: Intern. Symp. on Drug Delivery System 1983 New York  
 [21] Grrardin, A. et al: Abst. 131st APhA P 50 1984  
 [22] 梁文权等, Acta Pharmaceutica Technologica (in press)  
 [23] Chien, Y. M.: Intern. Symp. on Advance in Drug Delivery System. Park City, U. S. A., 1983  
 [24] 高野正彦, 月刊药事 26 (1984) 595  
 [25] Linn, E. E.: 私人通信 1985.7  
 [26] Hymes, A. C.: Proceed. of 10th Intern. Symp. on Controlled Release Bioactive Mat. P 219 1983  
 [27] Touiton, E. and Friedman, D.: Int. J. Pharm. 19(1984) 323  
 [28] Cooper, E. R.: J. Pharm. Sci. 73 (1984) 1153—1156  
 [29] Kushide, K. et al: Chem. Pharm. Bull 32 (1984) 268—274