

引用:孔菲菲,许东丰,张悦,周宇杰.雷公藤经皮给药制剂研究进展[J].湖南中医杂志,2023,39(4):205-208.

雷公藤经皮给药制剂研究进展

孔菲菲,许东丰,张悦,周宇杰

(湖北省医药工业研究院有限公司,湖北 武汉,430061)

[关键词] 雷公藤;雷公藤内酯醇;经皮给药;综述;学术性

[中图分类号] R283.6 [文献标识码] A DOI:10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2023.04.044

雷公藤为卫矛科雷公藤属植物,其味辛、苦,性寒,归肝、肾经,有大毒,主产于湖南、湖北、浙江、云南、河北等地。雷公藤作为我国的传统中药,具有祛风除湿、活血通络、消肿止痛、杀虫解毒等功效^[1],其含有多种活性成分,具有抗炎、抗肿瘤、免疫调节、镇痛等多种药理作用,常用于类风湿性关节炎^[2]、红斑狼疮、慢性肾炎、肾病综合征等自身免疫性疾病的治疗,是迄今为止免疫抑制作用较可靠的中药之一,被称为“中草药免疫抑制剂”。

由于雷公藤药材中的雷公藤甲素(雷公藤内酯醇)、生物碱等既是活性成分,也是毒性成分,故其口服制剂在正常剂量范围内仍有近35.8%的患者出现恶心、呕吐、腹痛、腹泻、便秘、食欲不振,严重者可致消化道出血^[3],这些反应多系雷公藤口服后刺激胃肠黏膜所致。口服制剂不良反应明显限制了其使用,临床迫切需要开发更加安全、有效的雷公藤新制剂。中药经皮给药制剂具有安全有效、使用方便等优势,基于此,本文将近年来雷公藤经皮给药制剂研究情况作出概述,为雷公藤制剂的二次开发提供依据。

1 中药经皮给药制剂的特点

中药经皮给药是指采用适宜的方法和基质将中药制成专供外用的剂型施于皮肤,通过皮肤吸收入入体循环或作用于皮肤局部产生药效,及通过经穴效应发挥药效,达到相应治疗目的的给药方法^[4]。中药经皮给药属于中医外治法范畴,是中医治疗学的重要组成部分。经皮给药为继口服、注射后的第三大给药途径,相对于口服、注射给药,经皮给药不经过肝脏的首过效应和胃肠道的破坏,可提

高药物生物利用度;同时药物以恒定的速率释放,能维持稳定的血药浓度,避免药物吸收的波峰波谷,从而降低药物毒性。经皮给药还可以减少给药频次,提高患者依从性,适合婴儿、老人和不易服药的患者,具有安全有效、使用方便等特点。目前,经皮给药制剂已成为药物制剂领域研究的新热点。

2 雷公藤经皮给药制剂的分类

目前,我国市售的雷公藤制剂有雷公藤片、雷公藤双层片、雷公藤多苷片、雷公藤总萜片,均为口服制剂。目前,国内对雷公藤经皮给药制剂进行了系统研究,研制了贴剂、贴膏剂、凝胶剂、搽剂等多种剂型,可针对类风湿关节炎疼痛部位进行局部给药,以增加药物在靶部位的浓度,同时避免口服对胃肠道的刺激,以达到减毒增效的目的。

2.1 贴剂 贴剂指药材提取物与适宜的高分子材料制成的一种薄片装贴膏剂。随着中药外治法的广泛应用,高分子材料的快速发展,中药经皮给药制剂的研究逐渐增多,形成了贴剂这一现代中药经皮给药的制剂。郭毅等^[5]采用薄膜分散法将雷公藤多苷制备成脂质体,再以聚丙烯酸酯类压敏胶为基质制备成雷公藤多苷脂质体贴剂,对贴剂展开体外透皮研究及药效学研究。结果表明,将雷公藤多苷包裹于类脂质体后,可促进雷公藤多苷透皮吸收入入体循环,延长其在体内的作用时间。与相同剂量的雷公藤多苷片比较,雷公藤多苷类脂质体贴剂比雷公藤多苷片更能有效抑制炎症的发生。钱丽萍等^[6]以聚异丁烯压敏胶为主要基质,制备了以雷公藤内酯醇为主要活性成分的雷公藤贴剂,并对该制剂体外释药行为进行了研究。结果显示雷公藤

贴剂中雷公藤内酯醇的释放过程符合 Higuchi 方程,速度稳定,累计释放量逐渐增大。阙慧卿等^[7-8]以聚异丁烯压敏胶、羊毛脂、丙二醇制备贴剂骨架材料,制备雷公藤内酯醇透皮贴,结果所制成的贴剂初黏力、外观、持黏力、稳定性均良好。体外透皮试验结果表明,雷公藤内酯醇透皮贴中的药物渗透量随着时间递增,24 h 内累计透过量为 34.56%,表明聚异丁烯压敏胶具有载药量大、释药稳定、黏度可控的特点,适合作为雷公藤内酯醇贴剂的基质。彭华毅等^[9]将雷公藤内酯醇贴剂贴于大小鼠皮肤,通过小鼠耳肿胀、毛细血管通透性、肉芽肿以及大鼠角又菜胶致炎实验观察贴剂的抗炎效果,通过热板法、扭体法和电刺激法观察贴剂的镇痛效果。药效学研究表明,雷公藤内酯醇贴对急、慢性炎症均有良好的抑制作用,对化学刺激也有一定的镇痛效果。

2.2 贴膏剂 中药经皮贴膏剂一般由背衬膜(支持层)、基质层、保护层等组成,具有给药剂量相对准确、血药水平稳定、药效持久、使用方便舒适等优点。按基质辅料种类,其可分为橡胶贴膏和凝胶贴膏。

2.2.1 橡胶贴膏 訾晓梅等^[10]观察以雷公藤乙酸乙酯提取物制备的贴膏对大鼠炎症、肿胀、疼痛模型的影响。结果表明,雷公藤贴膏不仅对大鼠急性炎症渗出、肿胀、慢性肉芽组织增生有明显的抑制作用,对佐剂性关节炎的原发病变和继发病变也有良好的预防和治疗作用,该研究为其在临床上治疗类风湿性关节炎引起的关节病变提供了理论依据。戴敏等^[11]对以橡胶为基质的雷公藤贴膏进行了药效学研究、毒理学研究及临床疗效观察。药效学研究表明,雷公藤贴膏对小鼠非特异性免疫、细胞免疫和体液免疫功能均有不同程度的抑制作用,表明该制剂对类风湿性关节炎的治疗有一定的意义。研究团队还对雷公藤橡胶贴开展急性毒性试验、长期毒性试验、皮肤刺激试验和过敏试验,研究结果表明,本品在大剂量下一次用药及长期用药均未发现明显毒性反应,对家兔及人体皮肤亦无明显刺激性,对豚鼠未见过敏反应,表明该制剂安全性高。临床观察结果显示,雷公藤贴膏能显著改善类风湿关节炎患者的晨僵、关节肿痛,对改善患者局部症状有较好疗效。

2.2.2 凝胶贴膏 相对于橡胶贴膏,凝胶贴膏与

皮肤相容性更好,具有载药量大、使用舒适、保湿透气、刺激性小等特点。朱春赟等^[12]以初黏力、剥离强度、综合感官为评价指标,研究了一种以甘羟铝、甘油、酒石酸、聚维酮为基质的凝胶贴膏,最终研制出膏体均匀、色泽一致、皮肤追随性好、敷贴无残留的雷公藤多苷凝胶贴膏。该研究组还制备了雷公藤甲素甘油醇质体,与常规雷公藤甲素凝胶贴膏比较其对大鼠佐剂型关节炎的作用,结果表明,以甘油醇质体为经皮给药载体,对大鼠佐剂型关节炎模型的整体改善效果更优,提示甘油醇质体具有更强的经皮促渗作用,可作为凝胶贴剂开发中的一个发展方向^[13]。

2.3 凝胶剂 凝胶剂是指含有溶解状态药物的澄明的半固体制剂,具有溶胀性、脱水收缩性、透过性、粘合性,能使半固体制剂在静置时保持一定性状,在外力作用下又可以流动、变形。马鑫斌等^[14]以卡波姆作为雷公藤凝胶剂的基质,以氮酮和丙二醇作为透皮促进剂制备雷公藤凝胶剂,并开展体外透皮试验。结果表明,采用该工艺制备的雷公藤凝胶剂体外透皮性能良好。周洁等^[15]以弗氏完全佐剂诱导大鼠关节炎模型,用复方雷公藤凝胶对其进行外敷治疗,用药周期为 45 d,并观察其对肝脏的影响。结果表明,复方雷公藤凝胶剂对大鼠佐剂型关节炎有明显的抗炎消肿作用,能有效改善滑膜炎、血管翳及骨质破坏,从而有效保护关节软骨组织。此外,由于凝胶剂经皮直达靶部位,不经过肝脏,并未引起大鼠明显的肝脏毒性反应。李燕^[16]以卡波姆为基质,以氮酮、丙二醇为透皮促透剂,采用正交设计,以雷公藤甲素的经皮累积渗透量为指标,制备雷公藤甲素凝胶剂,药理毒理研究表明其对大鼠佐剂致炎症有一定疗效,并且对皮肤无明显刺激性。管咏梅^[17]利用微乳稳定性好、分散能力强、分散体系中粒子小、黏度低等特性,将雷公藤提取物分散成微乳,再筛选出合适的凝胶基质处方,制备出雷公藤微乳凝胶,同时观察制剂对化学刺激所致疼痛的镇痛作用及对佐剂导致关节炎症的治疗作用,结果表明,雷公藤微乳凝胶对化学性刺激具有镇痛作用,镇痛效果与市售雷公藤片相当;雷公藤微乳凝胶可以通过抑制滑膜增生、拮抗软骨的破坏、抑制炎症细胞来减轻关节炎症和关节破坏情况,最终达到控制和改善骨关节的功能活动。毒理学研究表明,相同剂量下,雷公藤口服给药组对睾

丸、肾、胃、肝的毒性均高于经皮给药组,表明雷公藤微乳凝胶能在一定程度上降低雷公藤的不良反应。徐凌云等^[18]将微乳作为载体制备雷公藤内酯醇微乳凝胶,以提高雷公藤内酯的透皮速率,降低皮肤刺激性,并以抗炎、镇痛、消肿作为药效学指标,进行类风湿关节炎的药效学研究,结果表明,雷公藤内酯醇微乳凝胶具有明显的抗炎镇痛作用,其抗炎作用不仅对急性炎性渗出、肿胀有明显抑制作用,而且对慢性炎症及佐剂型关节炎的继发性肿胀也有良好的抑制作用。雷公藤内酯醇微乳凝胶的起效剂量为 $20 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$, 低于口服制剂的起效剂量,表明局部给药可使病患局部达到较高的药物浓度,从而获得理想的治疗效果。

2.4 其他剂型

2.4.1 搽剂 刘涛杰^[19]将复方雷公藤搽剂联合口服制剂三妙散对 100 例类风湿性关节炎患者进行了 12 周的临床观察,以关节疼痛、关节压痛、关节肿胀、关节屈伸不利、关节红肿、疼痛夜甚与痛处固定 7 项为评分指标,考察治疗期间该搽剂对类风湿关节炎的治疗效果。结果表明,复方雷公藤搽剂与三妙散协同使用可增强消肿、止痛、祛湿的作用,尤其对患者关节疼痛、肿胀的疗效满意,可显著提高患者生活质量。朱惠等^[20]制备了大鼠佐剂关节炎模型,以雷公藤搽剂 $0.1 \sim 0.4 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 皮肤给药,结果表明雷公藤搽剂对大鼠佐剂性关节炎继发病变具有明显的治疗效果,能显著抑制足部和关节的肿胀。用药期间未见大鼠皮肤红肿等毒副作用,疗效与同剂量雷公藤片剂相比,差异有统计学意义 ($P > 0.05$)。

2.4.2 涂膜剂 涂膜剂的保湿性能良好,在关节局部附着时间较长。由于药物在药膜中缓缓释放,透过皮肤吸收,有利于维持有效药物浓度,使治疗作用能持续较长时间。周密等^[21]以雷公藤浸膏粉为主药,以聚乙烯醇、丙二醇、乙醇为成膜基质,制备雷公藤涂膜剂,并进行了初步的透皮实验研究。结果表明,雷公藤涂膜剂的渗透稳定持久、释放率高,值得作为一种有临床应用价值的新剂型而继续深入研究。彭松等^[22]以雷公藤乙酸乙酯提取物为原料,以聚乙烯醇及羧甲基纤维素钠为成膜基质制备雷公藤涂膜剂,并对 120 例类风湿关节炎患者的主要受累关节进行为期 2 周的临床观察,结果表明,使用 2 周后,92.5% 的患者炎症指数下降,晨僵

时间缩短,表明复方雷公藤涂膜剂治疗类风湿性关节炎效果显著。阙慧卿等^[23]应用薄膜分散高压均质法,将水溶性差、易刺激皮肤的雷公藤内酯醇制备成纳米脂质体,再制备成涂膜剂,并进行体外透皮试验。结果表明,雷公藤内酯醇纳米脂质体涂膜剂应用于浅表皮肤,可与皮肤紧密贴合,减少皮肤表面水分的蒸发,有效促进药物透过角质层缓慢释放,可使雷公藤内酯醇维持稳定持久的血药浓度,从而更好地发挥治疗作用^[24]。

2.4.3 微针 微针是一种集注射和透皮为一体的物理透皮给药技术,具有无痛、微创的特点。微针的作用机制是在皮肤间打开一个孔道使药物直接穿过皮肤的表皮层,从而更快地吸收入血,发挥疗效。陈鑫等^[25]将雷公藤甲素与自溶性微针结合,采用两步离心法制备了雷公藤甲素自溶性微针,并考察其体外透皮性能,结果表明,微针对雷公藤甲素具有良好的透皮促进作用,24 h 雷公藤甲素的累计渗透量可达 80%,能增加雷公藤甲素的生物利用度。

3 小 结

药物的经皮吸收受药物的理化性质、经皮给药系统和皮肤的生理病理三方面因素的影响。药物的物理化学性质决定了其在皮肤内的转运速率,理想的经皮吸收药物应具有较小的分子量(通常 < 500)、适宜的溶解度、较低的熔点、适宜的油水分配系数。雷公藤甲素分子量为 360.4,熔点 $226 \sim 227^\circ\text{C}$,油水分配系数 $\log P$ 为 0.58^[26],适合开发为经皮吸收制剂。除了药物本身的性质,剂型也对药物的透皮吸收有较大影响,不同类型的经皮给药系统具有不同的药物释放性质,一般凝胶剂、乳剂中药物释放较快,骨架型贴剂中药物释放较慢。虽然目前雷公藤经皮给药制剂的研究以凝胶剂居多,但由于雷公藤具有一定的毒性,适合开发成贴剂或贴膏剂,缓慢释放,维持稳定的血药浓度,以减少不良反应。在雷公藤经皮给药制剂的研究中,如何确保足够量的药物透过皮肤进入人体内以达到有效的血药浓度是其中的关键。目前研究表明,丙二醇、氮酮为高效无毒的透皮吸收促进剂,适合作为雷公藤活性成分的透皮促进剂。

由于雷公藤的药效成分也是其毒性成分,如何“增效减毒”一直是研究的热点。上述研究表明,雷公藤经皮制剂可直接作用于病变局部,在较低剂量

即可达到理想的治疗效果,可以提高雷公藤活性成分的生物利用度,缩短药物的起效时间,并维持治疗时间,与已上市口服制剂相比,能显著降低毒性,具有安全、有效、方便、灵活的特点。

目前学者对雷公藤经皮给药制剂展开了系统研究,但大多数仍停留在实验室阶段,或仍采用传统的外敷方式,仅限医疗机构内部使用。近年来,仍未见成熟的产品走向市场。随着全球给药方式的转变,改良型新药成为新的研究热点。应用现代技术将口服制剂制备成经皮或经穴给药的制剂,是中药制剂今后研究发展的一个重要方向。我们应当充分利用新技术、新材料、新工艺,将雷公藤开发成安全性高、疗效持久的新型制剂,以解决雷公藤临床应用的瓶颈,促进中医药的传承与发展。

参考文献

- [1] 湖南省食品药品监督管理局. 湖南省中药材标准[M]. 长沙: 湖南科学技术出版社, 2009: 165.
- [2] WANG HAILONG, ZHAO QI, LI WEI, et al. A systematic review and network meta-analysis about the efficacy and safety of tripterygium wilfordii hook f in rheumatoid arthritis[J]. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, 2022, 2022: 3181427.
- [3] XI CHEN, PENG SHAOJUN, WU ZHENGPING, et al. Toxicity of triptolide and the molecular mechanisms involved[J]. Biomed Pharmacother, 2017, 90: 531-541.
- [4] 梁秉文, 刘淑之, 梁文权. 中药经皮给药制剂技术[M]. 北京: 化学工业出版社, 2017: 1-6.
- [5] 郭毅, 孙敬蒙, 贾学娇, 等. 雷公藤多苷类脂质体贴剂透皮机制及抗炎作用评价[J]. 西北药学杂志, 2019, 34(2): 209-212.
- [6] 钱丽萍, 阙慧卿, 林绥, 等. 雷公藤贴剂中雷公藤内酯醇释放度的测定[J]. 现代药物与临床, 2011, 26(5): 403-405.
- [7] 阙慧卿, 林绥, 钱丽萍, 等. 雷公藤内酯醇生物贴的体外透皮吸收研究[J]. 现代药物与临床, 2012, 27(3): 236-238.
- [8] 阙慧卿, 钱丽萍, 林绥. 均匀设计优化雷公藤内酯醇透皮贴剂的处方研究[J]. 中草药, 2011, 42(12): 2468-2470.
- [9] 彭华毅, 阙慧卿, 钱丽萍, 等. 雷公藤内酯醇贴剂抗炎、镇痛作用研究[J]. 中国现代应用药学, 2014, 31(9): 1037-1041.
- [10] 訾晓梅, 刘青云, 彭代银, 等. 雷公藤贴膏抗炎镇痛作用的实验研究[J]. 中药新药与临床药理, 2001, 21(5): 345-347.
- [11] 戴敏, 刘青云, 赵春. 雷公藤贴膏免疫学毒理学及临床疗效探讨[J]. 中成药, 1998(8): 36-38.
- [12] 朱春赞, 张娣丹, 张永太, 等. 雷公藤多苷凝胶膏剂的处方优化[J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(12): 16-18.
- [13] 朱春赞, 张永太, 郭腾, 等. 雷公藤甲素甘油醇质体与凝胶贴膏经皮给药改善大鼠佐剂型关节炎症状的比较研究[J]. 上海中医药杂志, 2020, 54(11): 78-84.
- [14] 马鑫斌, 王利胜, 巴文强. 雷公藤凝胶剂的制备工艺研究[J]. 中国药物经济学, 2016, 11(11): 26-30.
- [15] 周洁, 刘岳凤, 何凯. 复方雷公藤凝胶剂对大鼠佐剂型关节炎的疗效及肝毒性研究[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2013, 29(9): 914-918.
- [16] 李燕. 雷公藤甲素外用凝胶的研制[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2008.
- [17] 管咏梅. 雷公藤微乳凝胶经皮给药系统的设计与评价[D]. 成都: 成都中医药大学, 2008.
- [18] 徐凌云, 陈华兵, 肖峰, 等. 雷公藤内酯微乳凝胶抗炎镇痛作用的实验研究[J]. 中国新药杂志, 2007, 16(15): 1175-1178.
- [19] 刘涛杰. 复方雷公藤外用联合三妙散内服治疗活动期类风湿关节炎效果观察[J]. 中国乡村医药, 2015, 22(20): 40-41.
- [20] 朱惠, 林建峰, 刘子皎, 等. 雷公藤搽剂对大鼠佐剂性关节炎发病变的治疗作用[J]. 福建医药杂志, 2000, 22(6): 108-109.
- [21] 周密, 徐晓勇, 马凤森, 等. 雷公藤涂膜剂的制备及其体外透皮试验[J]. 中成药, 2015, 37(3): 526-529.
- [22] 彭松, 廖蔚珍. 复方雷公藤涂膜剂的研制[J]. 中国医院药学杂志, 1999, 19(1): 53-54.
- [23] 阙慧卿, 陈洪, 彭华毅, 等. 雷公藤内酯醇纳米脂质体涂膜剂制备研究[J]. 中草药, 2016, 47(20): 3626-3631.
- [24] 彭华毅, 阙慧卿, 钱丽萍, 等. 雷公藤内酯醇贴剂抗炎、镇痛作用研究[J]. 中国现代应用药学, 2014, 31(9): 1037-1041.
- [25] 陈鑫, 张永萍, 徐剑, 等. 雷公藤甲素自溶性微针的制备及体外经皮渗透性研究[J]. 中国中药杂志, 2021, 46(20): 5278-5283.
- [26] 薛璟, 贾晓斌, 谭晓斌, 等. 雷公藤甲素表观油水分配系数的测定及其对吸收预测的研究[J]. 中国药学杂志, 2009, 44(20): 1560-1563.

(收稿日期: 2022-08-28)