

引用:汪伟杜,张永昕,罗建峰,李忠丽,甘美玉,邓浩庆,贺敏,文彬. 中药凝胶膏研究进展[J]. 湖南中医杂志, 2023, 39(12): 186-189.

中药凝胶膏研究进展

汪伟杜,张永昕,罗建峰,李忠丽,甘美玉,邓浩庆,贺敏,文彬
(南部战区空军医院,广东 广州,510602)

[关键词] 凝胶膏;中药;综述;学术性

[中图分类号] R283.6 [文献标识码] A DOI:10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2023.12.041

凝胶膏,最早源于日本的泥罨巴布膏,是一种将药物与谷麸、液体掺和,涂于纱布调制而成的制剂。20世纪80年代,我国引进日本巴布膏生产线,并与传统中药相结合,研制了国内首张新型中药巴布膏。新型中药巴布膏与传统膏相比,具有小刺激、快吸收、省耗材、不污染衣物等优点。20世纪90年代,依托国家中医药管理局、中医研究所等机构立项研究,更多中药巴布膏被研发上市。随着相关国家标准的制订,第七版《中华人民共和国药典》(以下简称《药典》)将巴布膏纳入制剂通则;第九版《药典·一部》将巴布膏修订为凝胶膏,并规定相应质量要求,规范凝胶膏生产标准,此后各版《药典》对上述要求和标准进一步修订、完善^[1-2]。笔者通过总结国内中药凝胶膏的相关文献,从其优点应用、基质组成、制剂工艺、配方优化等方面进行研究,从中发现目前中药凝胶膏面临的问题并提出未来展望,为其进一步研究提供参考。

1 组 成

中药凝胶膏由背衬层、膏体层、防黏层组成。其中膏体层是发挥疗效的核心组成部分,由药物有效成分、基质混合而成。膏体层的基质结构是凝胶膏核心中的核心,对凝胶膏成型、临床效果影响极大,因此膏体层是当前凝胶膏研究热点。

凝胶膏基质分为非交联型基质和交联型基质两类。传统凝胶膏有明显的黏附不佳、膏体药量不均、涂布不便、污染衣物、经皮吸收差等缺点,并以非交联型基质为主。随着研究的深入、合成高分子

材料的普及,三维网络结构的交联型基质能克服传统凝胶膏缺点,而逐渐成为研究主流,这种凝胶膏基质包含适当比例黏着剂、增稠剂、保湿剂、填充剂、透皮吸收促进剂、水,还可根据凝胶膏具体用途加入适量软化剂、表面活性剂、抗氧化剂、防腐剂等,起到稳定膏体有效成分和加强膏剂对体表黏附的作用^[3-5]。

1.1 黏着剂 黏着剂又称骨架剂,起到黏附、增稠增黏、保湿、锁水作用,常用的有聚丙烯酸钠、山梨糖醇、聚乙烯醇、明胶、羧甲基纤维素钠、卡波姆等水溶性高分子材料。其中,聚丙烯酸聚合物是目前最常用的黏着剂,其分子结构中邻近的羧基间电荷相互排斥使聚合物溶胀、溶解,具有较强黏性和吸水性使基质获得适宜的强度^[6]。研究证实,聚丙烯酸钠作为黏着剂效果最好^[7],膜残留性和皮肤追随性均是最优^[8]。此外,增黏剂、增稠剂亦起着增黏的作用,如聚丙烯酸交联树脂、聚乙烯醇等^[9]。

1.2 保湿剂 保湿剂起着维持凝胶膏剂黏性、成型、药物稳定释放的作用,通过加入甘油、聚乙二醇、山梨醇等一种或多种保湿剂,可适当保持膏剂含水量及弹性,避免膏剂硬化,亦有利于改善膏剂透皮吸收。张宁等^[10]以甘油、山梨醇、丙二醇、甘油和丙二醇组成的4种潜溶剂作为保湿剂,在制作好的黏着剂中依次加入等量保湿剂,恒定37℃条件下放置15d以上,根据前后质量变化计算累计失水率,以甘油为保湿剂的凝胶膏保湿效果最优。

1.3 填充剂 填充剂对凝胶膏成型有重要的影

基金项目:军队中医药服务能力培育与提升计划项目(2021ZY027)

第一作者:汪伟杜,男,医学硕士,中医师,研究方向:中医内科学

通信作者:文彬,女,医学博士,副主任医师,研究方向:中西医结合防治风湿免疫性疾病,E-mail:13533408157@163.com

响,微粉硅胶、高岭土、硅藻土和氧化锌是常用填充材料。王剑等^[11]以初黏力、剥离力、胶强度为参考,对使用不同填充剂的凝胶膏的流变学性质进行测定,发现填充剂质量分数为 1%时,凝胶贴膏基质的整体黏弹性由强到弱依次为微粉硅胶、硅藻土、高岭土、氧化锌。

1.4 透皮吸收促进剂 目前,可通过化学、物理或药剂学的方法改善凝胶膏的药物释放和吸收效果。将化学促透剂加入凝胶膏、借助物理促透技术突破皮肤角质层有序的脂质结构,改变皮肤微循环,或者改变药物剂型,最终使膏剂有效成分快速渗透体内^[12],这 3 种透皮吸收促进法各有优点。

1.4.1 化学方法促透 化学促透剂根据促透剂理化性质分为亲水性、亲油性、两亲性。主要有亚砷类、烃类、脂肪酸类、酰胺类、醇类、萜(烯)类、脂肪酸及其酯等^[13]。由于化学促透剂在高剂量下具有一定毒性,因此使用较少,常见的有氮酮、醇类。另外,还有以芳香、走窜特点的中药作为天然促透剂,此类中药的有效成分以萜烯类化学结构居多。李倩等^[14]总结了临床具有透皮吸收促进作用的中药,气味为辛散或芳香,含有挥发油成分,这类中药与现有的氮酮、二甲基亚砷等化学促透剂相比,不仅透皮吸收促进作用强,对皮肤刺激小,而且还有其它药理作用,可与透皮吸收的药物发挥协同作用。贺亚男^[15]从“药辅合一”的角度,研究了多种中药挥发油对凝胶膏透皮行为与药效的影响,发现中药挥发油除了发挥促渗透作用外,也发挥了药理作用,说明中药四气是影响中药挥发油促渗透效果的主要因素,具有热性的中药挥发油促透效果最好。

1.4.2 物理促透技术 物理促透技术是通过电流、声波等物理形式促进释药或透药,主要有电致孔技术、离子电渗技术、微针技术、超声波导入技术等。以瞬时电压脉冲改变皮肤角质层排列的电致孔技术,能使角质层产生 10nm 孔道,缩短药物透皮时间,同时产生热效应加强促透作用。但由于人体对电流电压耐受力有限,因此电致孔技术对人体有潜在安全问题。离子电渗技术以低强度电流增强药物对机体局部的渗透,带有与药物相同电荷的电极进行给药,而电荷相反的电极则被放置在身体的其他地方形成闭合电路的给药模式。微针技术是皮下注射和透皮贴片的双重药物释放技术,借助微米级针尖作用于角质层形成微通道,提高药物渗

透,仅作用于角质层,不会触及神经引起疼痛不适。吴涵等^[16]研究温通膏方复合微针贴剂的性能,将贴剂整体分为微针层和载药层,微针层穿透皮肤角质层,形成微孔通道提高药物渗透,而载药层基质的高分子材料,既提高微针贴剂载药量,同时良好的溶胀性能在接触皮肤组织液后形成水凝胶态,便于药物通过已形成的微孔通道进入体内循环而发挥药效。超声波导入技术是利用超声波作用于体表的药物,介导产生致热效应改变皮肤角质层排序和微循环,利用超声波的空化效应使药物形成微液流,令药物快速射向皮肤内,同时超声波能量形成对流形式,进一步强化药物转运到体内^[12]。

1.4.3 药剂学促透法 药剂学促透法是通过药剂学原理改变药物剂型、性状以增强药物与皮肤之间的亲和力,促进药物透皮吸收的方法,如脂质体、固体脂质纳米粒、醇质体、微乳、细胞穿膜肽等^[17]。典型的例子如奇正消痛贴膏,该贴膏由药芯袋和润湿剂组成,利用专利湿敷剂覆盖药芯袋作用于皮肤,改变皮肤角质层结构及细胞间距,使皮肤渗透系数及皮肤水合作用增加,提高皮肤储药空间以及贴膏药物渗透速率,促进药物溶出,使药物疗效更持久^[18]。

2 制作工艺

2.1 中药成分提取 传统中药提取工艺主要有煎煮法、浸渍法、回流法、渗漉法、发酵法。现代中药提取技术主要有酶工程提取法、超临界流体萃取法、半仿生提取法、超高压提取技术、微波辅助萃取技术、超声波辅助提取技术。传统工艺的优势体现在流程简单、投资少,但无法有效精制中药提取液,存在如过滤困难、杂质多、耗材大、耗能高等问题。而现代提取技术具有提取纯度高、操作简单、节能、生产周期短、无溶剂残留、产品质量高,易发现天然植物中新的活性成分,减少易挥发组分损耗及降低药物活性物质损坏等优势,但也存在投入高、技术不稳定等问题^[19-20]。赵毛香等^[21]对比了水提法和醇提取法,结果显示,在不同时间段,其成型性、均匀性、完整性、黏弹性以及贴敷后贴膏变形率、完整性、残留渗布率均为醇提取法最佳。

2.2 基质配方优化 凝胶膏基质配比是决定制剂黏性、释药及保持药物稳定性的重要环节。第十版《药典·四部》统一凝胶膏的外观、含膏量、赋形性、黏附力、微生物限度和有效成分鉴别、含量检测等

项目^[22]。由于中药凝胶膏处方、基质成分等不同,凝胶膏基质配比无统一标准,多数膏剂参考第十版《药典·四部》评价指标,多次反复实验后得到较为满意的材料优化比例。目前中药凝胶膏的基质处方优化方法应用正交试验法、均匀设计法、星点设计-效应面法(CCD-RSM法)、Box-Behnken响应面法、D-最优混料设计、Plackett-Burman法。其中使用正交试验法确定凝胶膏基质配比最多,因为正交试验法更适用于影响因素较少的试验,有研究者认为正交试验法所得凝胶膏配方更具代表性^[23]。

2.3 成型工艺及质量评价 中药凝胶膏成型工艺包括中药物理形态、物料投料顺序、混合工艺、干燥时间和温度、涂布工艺等。中药通常制成密度为1.0~1.3的浸膏形态加入膏体,既有利于各种物料混合,又不因药物含水量大影响成型。凝胶膏材料混合过程中,需关注材料投放顺序、搅拌速度、时间、温度。涂布工艺包括涂布方法和涂布形状。压延涂布法是应用较多的涂布方法,制备工艺简单且获得柔软的膏体;而涂布形状主要根据凝胶膏的使用部位决定,如乳腺、膝关节通常为月牙形。目前,凝胶膏成型工艺尚未形成统一的标准^[24],主要以感官指标、理化指标和生物学指标等作为质量评价指标。感官指标以凝胶贴膏的外形、对皮肤的黏附性、刺激性、亲和性及对关节活动的追随性为评判,主观性较强,需要配合其他客观指标共同评价。理化指标由第十版《药典·四部》进行规范,包括黏着、赋形、稳定、药物释放度等标准。生化指标是使用仪器手段,应用高效液相色谱法、气相色谱法和薄层色谱法对凝胶贴膏的质量检测和评价^[22,25]。

3 临床应用

中药凝胶膏临床应用广泛,适用于内、外、妇、儿等各科病症。王飞雪^[26]采用“五白散”凝胶膏剂贴敷治疗黄褐斑,结果表明,“五白散”凝胶膏贴敷能减少皮损面积并淡化黄褐斑。章焯雯^[27]通过对大鼠发热模型的研究,发现小儿退热凝胶贴膏具有良好的退热效果。高路明等^[28]通过临床研究发现,在抗感染治疗的基础上,联合乳腺肿痛冷敷凝胶膏外敷,可提高哺乳期乳腺炎的疗效。王小平教授通过临床发现药物内服配合“消瘦散”中药凝胶定向透药法,可促进甲状腺结节微创消融术后患者的甲状腺功能恢复^[29]。刘嘉湘教授的临床验方蟾乌巴布膏具有活血化瘀、消肿止痛的功效,被认为是国

内癌痛唯一的中药外用药^[30]。

4 优势

凝胶膏作为新型经皮给药剂型,其组成和结构形式决定其具有独特优势:1)可避免肝脏首过效应,血药浓度稳定。2)药物无需经胃肠吸收,减少消化系统负担。3)经皮外持续吸收稳定的血药浓度,可避免口服给药引起血药浓度峰谷现象,降低毒副作用。4)膏剂可反复揭贴,延长给药间隔,减少给药频次。5)可随时中断给药,一定程度上阻止不良反应的进展。6)可增强部分患者(如儿童)的依从性^[31]。制剂技术的进步,降低了凝胶膏的刺激性、致敏性,提高了制剂的质量,亦受到广大患者的青睐。

5 不良事件

由于中药凝胶膏构成复杂,包括基质组成以及中药成分等多种内容,因此其诱发不良事件的具体因素难以确定。在各种不良事件中,以皮肤过敏反应的发生率较高,主要是贴敷时间较长或部分敏感体质对胶布、药物接触性瘙痒反应^[18]。虽然有不少动物实验证明凝胶膏剂对兔、鼠等皮肤无任何刺激性反应,但实验动物的皮肤与人体皮肤仍存在差异,实验结果具有一定局限性。此外,中药凝胶膏使用中药种类较多,部分可能牵涉含有毒性中药,或存在十八反、十九畏配伍禁忌,用药安全问题不能忽视。李艳芬等^[32]研究镇江巴布膏(含有马钱子、草乌、川乌等乌头碱成分药物)对健康体的耐受性和安全性,结果发现受试者除出现红斑、丘疹、瘙痒等皮肤反应外,部分会出现心电图QT间期异常表现,说明相关药物成分可能通过皮肤吸收引起心脏毒性。

6 问题与展望

凝胶膏剂从研发至今已逾半个世纪,医药技术及材料等领域的发展极大地促进了凝胶膏制药的研究。虽然我国中药凝胶膏发展取得可喜成绩,中药凝胶膏种类、适应证不断丰富,制剂能力不断提高,但仍存在以下问题:1)中药凝胶膏基质组成复杂,尽管通过凝胶膏实验总结得出每项基质材料的最优选择,但若采用不同方法、条件对基质进行相同实验内容检测,结果也不同。2)凝胶膏促透方法多、各有优点,需从疗效、舒适、便利、经济等综合考量后再选择,也可考虑多种促透方法共同使用。例如化学促透剂与离子导入技术联合使用,可协同增

强药物促透作用,提高经皮给药效率^[33]。另外中药促透剂的选择需注意其本身的药理属性对产品临床治疗可能带来潜在问题。应考虑中药凝胶膏具体药物组成,结合配伍药对及四气五味,最后选择适合的中药作为促透剂,加强其与被促进中药复方药物之间的配伍关系、增进作用。3)中药凝胶膏制作工艺复杂,影响因素多,需综合考虑有效药物的提取方法、基质配方优化、成型过程的影响因素、质量评价标准。4)中药凝胶膏不良反应不确切,上市产品或临床制剂对于不良反应说明及处理方法大多简单概括,缺少大规模临床真实调研数据,不良反应的预防、评价、处理方式等相对空白。基于此,有专家建议参考“外用中成药皮肤不良反应评价”和“皮肤外用药局部不良反应评价专家共识”进行不良反应处理^[34-35]。

中药凝胶膏尽管存在以上问题,但仍然在外用剂型中占据重要地位。随着制作工艺研究的深入,质量评价体系的完善,将有更加科学的方法指导基质材料及工艺、透皮促进方法的选择,并进一步提高凝胶膏剂临床效果,降低中药凝胶膏不良反应。中药凝胶膏将迎来更广阔的发展机遇。

参考文献

- [1] 张宇,包旭宏,王峰,等.中药凝胶贴膏的历史渊源与制备工艺研究进展[J].中华中医药杂志,2023,38(6):2769-2774.
- [2] 顾顺麟.中药巴布膏在沪诞生[J].中成药研究,1987(10):28.
- [3] 宗琪,董丽华,薛瑞,等.凝胶贴膏剂的基质及体内外评价研究进展[J].国际药学研究杂志,2020,47(10):814-820.
- [4] 王奕博,杜梓萱,黄特辉,等.中药凝胶贴膏基质选择及挥发油加入方式研究进展[J].中草药,2018,49(11):2715-2721.
- [5] 岳素荣,楼炜,贺吉香,等.高乌甲素凝胶贴膏的流变学研究[J].中国现代应用药学,2016,33(7):900-904.
- [6] 管咏梅,宋昕祁,刘佳,等.解郁安神凝胶贴膏剂的处方优选与质量评价[J].中草药,2019,50(23):5731-5738.
- [7] 范名月,罗杰,刘勇庆,等.消肿止痛中药巴布剂基质的筛选[J].武警后勤学院学报:医学版,2017,26(4):314-317.
- [8] 李莉,顾相帅,乔芳霞,等.外用中药复方凝胶贴剂基质的优化[J].中国医药工业杂志,2023,54(4):584-590.
- [9] 孟鸽飞,柴蓉蓉,丁佳宁,等.中药凝胶贴膏基质处方的研究进展[J].药学实践杂志,2018,36(6):484-487,498.
- [10] 张宁,孙艳妮,王翠玲.中药凝胶膏剂教学实验项目设计与开发[J].中国中医药现代远程教育,2023,21(11):22-25.
- [11] 王剑,李伟,田景振,等.填充剂对凝胶贴膏基质流变学特性的影响[J].中国实验方剂学杂志,2016,22(23):24-27.
- [12] 刘瑞琦,代英辉,王东凯.透皮制剂促透方法的研究进展[J].中国药剂学杂志:网络版,2022,20(3):103-112.
- [13] 赵雪玮,张楠,刘成禹,等.经皮给药系统中透皮促渗透的研究概况[J].中国社区医师,2020,36(10):9,11.
- [14] 李倩,高瑜,邹佳,等.中药透皮吸收促进剂的研究进展[J].时珍国医国药,2022,33(1):189-193.
- [15] 贺亚男.乌头植物资源综合利用开发研究[D].成都:成都中医药大学,2019.
- [16] 吴涵,梁诗敏,吴雪茹.温通膏方复合微针贴剂的制备及其性能研究[J].中药材,2021,44(1):159-162.
- [17] 庞晓晨,成睿珍,赵静,等.中药透皮给药系统研究进展及其新剂型的应用[J].中国新药杂志,2019,28(3):286-291.
- [18] 温建民,童培建,詹红生,等.奇正消痛贴膏临床应用专家共识[J].中国中药杂志,2019,44(4):629-635.
- [19] 胡俊昊.中药有效成分提取方法新进展[J].内蒙古中医药,2023,42(4):160-161.
- [20] 周鹏,宋晨,池仕,等.中药提取工艺研究进展[J].中兽医医药杂志,2022,41(5):37-43.
- [21] 赵毛香,吴雪茹,周艳,等.筋骨疗伤贴膏中药提取工艺筛选优化及制剂成型工艺研究[J].中药材,2021,44(12):2904-2907.
- [22] 国家药典委员会.中华人民共和国药典·四部[M].北京:中国医药科技出版社,2015:22.
- [23] 许娜,潘华金,傅超美,等.中药凝胶膏剂的研究进展概述[J].中药材,2020,43(5):1256-1260.
- [24] 李宁,蒋境兴,武英茹,等.中药凝胶贴膏剂制剂处方及成型工艺研究进展[J].辽宁中医药大学学报,2022,24(8):134-138.
- [25] 李保林,王建辉,黄露露,等.中药凝胶贴膏的研究进展[J].医学综述,2019,25(2):380-384,389.
- [26] 王飞雪.“五白散”凝胶膏剂贴敷治疗黄褐斑的临床疗效观察[D].济南:山东中医药大学,2021.
- [27] 章焯雯.小儿退热凝胶贴膏的制备工艺与评价研究[D].北京:北京中医药大学,2016.
- [28] 高路明,步玉辉,韩晓琳,等.乳腺肿痛冷敷凝胶膏外敷治疗哺乳期乳腺炎疗效观察[J].现代中西医结合杂志,2023,32(4):526-529.
- [29] 王丽婷,王小平.王小平教授中药凝胶治疗甲状腺结节经验总结[J].贵阳中医学院学报,2019,41(4):15-18.
- [30] 周庆氢,张聪,谢松.螭乌巴布膏的质量标准研究[J].中成药,2010,32(7):1151-1155.
- [31] 刘会芳,王振,张艳梅.中药凝胶膏剂的研究进展[J].光明中医,2021,36(22):3899-3903.
- [32] 李艳芬,王瑞华,米博,等.镇江巴布膏I期临床人体耐受性试验[J].陕西中医药大学学报,2019,42(6):105-109.
- [33] 蒋薇薇,杨峰.离子导入给药的研究进展[J].药学实践与服务,2023,41(4):212-217,233.
- [34] 中华中医药学会.外用中成药皮肤不良反应评价团体标准:T/CACM005-2017[S].北京:中国中医药出版社,2017:3.
- [35] 李邻峰,刘玲玲,董福慧,等.皮肤外用药局部不良反应评价专家共识[J].中国全科医学,2015,18(4):483.

(收稿日期:2023-08-22)

[编辑:王红梅]