

杨基森

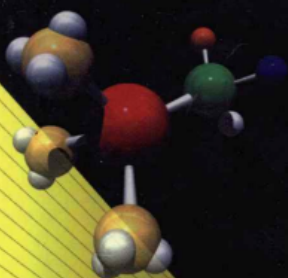
主编



巴布剂



贵州科技出版社



ISBN 7-80662-300-0



9 787806 623008 >

ISBN 7-80662-300-0

R·101 定价:24.00元

巴 布 剂

主 编 杨基森

主 编 杨基森

副 主 编 谢 珊

编著人员 杨基森 谢 珊 杨 璐

吴静澜 杨 勇 钟小燕

张 燕 何德贵 谭怀美

贵州科技出版社

图书在版编目(CIP)数据

巴布剂 / 杨基森主编; 杨璐等编写. — 贵阳: 贵州科技出版社, 2005.1

ISBN 7-80662-300-0

I. 巴... II. ①杨...②杨... III. 药物-研究
IV. R944.2

中国版本图书馆CIP数据核字(2005)第 013500 号

出 版 贵州科技出版社
发 行 贵阳市中华北路 289 号 邮政编码: 550004
地 址 贵州省新华书店
经 销 贵阳天马彩印公司印刷
印 刷 850×1168 1/32
开 本 11.625
印 张 313 千字
版 次 2005 年 3 月第 1 版
印 次 2005 年 3 月第 1 次印刷
印 数 1~3 000
定 价 24.00 元

作者简介

杨基森,男,1937年出生于四川绵竹,1955年毕业于绵竹中学,1959年毕业于华西医科大学药学系。现任中国药学会药剂专业委员会委员,贵州省药学会常务理事,药剂专业委员会主任委员;全国第二批名老中医药专家师承工作导师,药学教授。曾获多项科研成果奖,发表专业论文20余篇,主要著作有《中药制剂设计学》、《中国药酒学》等。

前 言

巴布剂是从古代泥罯剂发展起来的。自20世纪70年代日本进行工业化生产以来,巴布剂在日本有了较快的发展,并于80年代成功地打入了欧美市场。20世纪80年代,上海中药三厂引进日本巴布剂的生产设备和技术,将原橡胶硬膏剂“关节镇痛膏”成功改造为巴布剂上市。由于巴布剂系水合高分子材料制备基质,较之已上市使用的传统黑膏药、橡胶膏、压敏胶膏,有不呈现过敏性和刺激性、载药量大、透皮效果好、透气性好的优点。从20世纪90年代至现今的十几年间,我国的医药研究机构、高等医药院校、制药企业不断对巴布剂进行较为广泛的研究、试制和生产,取得了积极的进展。

由于巴布剂的工业化生产时间不长,加之巴布剂基质涉及物料较多,影响因素也较多,其制备技术、质量控制等方面尚存在一些问题,如缺乏系统性和较深层次的研究,缺乏统一、科学地确保巴布剂制剂质量检测的指标和方法等。某些涉足生产巴布剂的企业,由于产品技术不成熟,多走弯路,蒙受了较大损失。显然,单靠至今仅有的那些零星的巴布剂资料作为技术依托,已经很不适应发展的形势和要求,急需有系统思维的巴布剂专著问世,给予大力引导,以期其更好、更快地发展。

化学药品严重的毒、副作用,使注射及口服途径给药有其很大的局限性。皮肤途径给药的深入研究,使经皮给药制剂成为越来越多药物的首选剂型,仅贴膏和凝胶剂,2000年全球市场总销售额就达到了53亿美元。巴布剂以自身的优势——剂型结构单一,设备要求的费用和精度不高,技术成熟产品投产后的稳定性和大生产的技术可行性,使其巴布剂贴膏受到国内外的重视。巴

布剂既可制成化学药品,也可制成中药;药物的加入形式可以是固体的、半固体的、液体的;除用于外伤和骨科疾病外,还可用于内科疾病。新药巴布剂的研究,是对传统中药制剂的二次开发,具有继承、发扬、创新的广度和深度,也有其自身的特色和广阔的发展前途。

编者长期从事药物制剂技术开发及科研、教学工作,多年来进行外用制剂(包括巴布剂)的科研、技术经验及文献积累,从本世纪开始至2003年2月完成《巴布剂》初稿,其后反复推敲修改十余次,于2003年底脱稿付印。本书共8章,分3个部分:第一章为绪论,对巴布剂作总的阐述;第2~4章,对皮肤给药的皮肤因素、影响药物经皮吸收的因素及经皮吸收促进剂进行讨论;第5~8章,论述巴布剂的制备、质量控制及试验研究。

本书编写过程中,得到了中国药科大学刘国杰教授及已故的华西医科大学药学院廖工铁教授的指导,贵阳中医学院药学院因患绝症英年早逝的杨华实验师的支持。《巴布剂》的出版对逝者是纪念,对编著者是鞭策,医药事业的发展总是要有人前仆后继、勇往直前的,这个规律是永远不变的。本书的出版得到贵州科技出版社的大力帮助和支持,在此著者表示深切的谢意。由于著者才能有限,学识不深,书中有不当或错误之处,望业内专家及广大读者批评指正。

目 录

第一章 绪论	(1)
第一节 巴布剂的发展概况	(2)
第二节 巴布剂的特点及理论基础	(7)
第二章 皮肤给药的解剖、生理基础及经皮吸收	(13)
第一节 皮肤的解剖结构及生理	(14)
第二节 药物通(透)过皮肤的途径	(19)
第三节 中药巴布剂药物成分的释放及经皮吸收 ...	(28)
第三章 影响药物经皮吸收的因素	(37)
第一节 药物的性质	(37)
第二节 皮肤条件	(42)
第三节 基质性质	(44)
第四节 透皮给药和药物吸收的动力学	(47)
第四章 经皮吸收促进剂	(56)
第一节 概述	(56)
第二节 表面活性剂	(64)
第三节 二甲亚砜及其类似物	(68)
第四节 氮杂环化合物	(71)
第五节 用作促渗剂的其他化合物	(82)
第六节 中药及中药成分	(89)
第五章 巴布剂常用物料	(101)
第一节 黏着剂	(101)

第二节	填充剂	(161)
第三节	保湿剂	(168)
第四节	抑菌剂	(183)
第六章	巴布剂的制备	(207)
第一节	高分子化合物的基本物理、化学性质	(207)
第二节	巴布剂基质的制备	(218)
第三节	巴布剂的制备	(236)
第七章	巴布剂的质量控制	(247)
第一节	巴布剂物理特性的考察	(247)
第二节	药物制剂的质量标准	(260)
第三节	巴布剂稳定性及稳定性实验	(302)
第八章	巴布剂开发的实验研究	(309)
第一节	药物皮肤渗透实验技术及方法	(309)
第二节	巴布剂的药理学评价	(343)
第三节	巴布剂的毒理学评价	(355)

第一章

绪论

巴布剂属经皮给药剂型。传统的经皮给药剂型有溶剂、洗剂、搽剂、酊剂、油剂、糊剂、熨剂、软膏剂及硬膏剂等。随着高分子化学的发展和高分子辅料的应用,一些现代经皮给药制剂如涂膜剂、膜剂、凝胶剂、穴位贴敷剂、巴布剂、气雾剂等得到不断的发展和应用,从广义而论,这些均应属于经皮给药系统(Transdermal drug delivery system, TDDS)的药物制剂范围。巴布剂(Cataplasma)从给药途径和外观形态来划分,应属于硬膏剂,系水溶性高分子化合物或亲水性物质为基质的贴膏剂。由于具有对皮肤的生物相容性、亲和性、透气性、耐汗性、重复揭扯性均好,且不易过敏,较中药黑膏药以及橡皮膏、压敏胶膏等含药量高、水合程度高,更能使皮肤角质层细胞水化膨胀,更有利于经皮吸收,且生产中无“三废”污染,不使用有机溶媒,不污染环境,对生产操作者的健康保障有利。巴布剂作为经皮给药制剂的一种,具备经皮给药独特的优点:①可避免肝脏的首过效应和药物在胃肠道的降解,药物的吸收不受胃肠道因素影响,减少了用药的个体差异;②使用方便,可以随时中断给药,特别适合于婴儿、老人或不宜口服的患者及对黑膏药、橡胶膏、亚敏胶膏过敏的患者使用。巴布剂是以水溶性高分子材料为主要基质,加入药物,经炼合、涂布、剪切等工艺制成的外用制剂,临床已广泛应用于头痛、肌肉疼痛、关节酸痛和风湿痛等疾病。巴布剂由于给药剂量准确、吸收面积小、血药浓度稳定、使用舒适方便等优点,在日本深受患者的欢迎,并于20世纪80年代成功打入欧美市场。

第一节 巴布剂的发展概况

一、巴布剂的历史发展

巴布剂是从古代泥罨剂发展起来的^[1]。泥罨剂又称泥敷剂(Cataplasma poultices),是一种外敷膏剂类似糊剂(Cataplasma poultices 也称糊剂)用于皮肤表面的半固体状外用制剂,根据所用基质的不同,有油脂糊、霜糊和干燥糊之分,主要适用于渗液不多的急性或亚急性湿疹、皮炎类病症。应用时可厚敷于创面,或预先将糊剂摊于纱布敷料上(以不见布纹为度),然后包敷于创面上。所以,有人称巴布剂是含有药品的粉末和挥发油摊在湿布上的泥状外用制剂^[2]。由于泥罨剂使用不方便,稳定性差,不宜用于毛发丛生部位,加之清除困难,发展缓慢,故应用不多。日本在泥罨剂的基础上进行研究,以水溶性高分子材料、粉状物制成硬膏^[3],于20世纪70年代进行工业化生产,并称其为巴布剂。有人称巴布剂是“含有药品的粉末和挥发油,摊在湿布上的泥状外用制剂”,是将药物粉末和挥发油制成泥状,用时将它摊在湿布上贴于患处的一种外用制剂^[4],日本药局方第11改正版对巴布剂做了明确的规定,称巴布剂是一种外用贴敷剂,外观与橡胶硬膏相近^[5]。也有人提出^[6],我国传统膏药中以动物为基质的胶膏药是巴布剂的先驱,对皮肤的生物相容性、亲和性、透气性、耐汗性好,不易过敏,重复揭贴性好。巴布剂作为一种外用贴敷剂,既可制成化学药品如氧化锌、水杨酸、松馏油、柯桉素、呋喃西林、硼酸、利凡诺等,也可制成中药巴布剂,但主要还是制成中药巴布剂。《医药经济报》2002年9月4日报道日本帝国制药株式会社生产的“好及施”贴剂,以水溶性高分子为基质,有冷感及温感两种:“冷感好及施”100 g膏体(783 cm²)中含水杨酸乙三醇 1.0

g,山金车花酊剂 0.5 ml,1-薄荷醇 1.0 g,dl-樟脑 1.0 g,薄荷油 0.1 g,醋酸生育酚 0.3 g;“温感好及施”100 g 膏体(188 cm²)中含水杨酸乙二醇 1.0 g,dl-樟脑 0.5 g,1-薄荷醇 0.3 g,醋酸生育酚 0.3 g,辣椒提取液 0.2 g。《中国药典》2000 年版收载巴布剂于中药及中药制剂附录的通则中,收载化学药品的二部未收载巴布剂,而收载透皮贴剂。由于巴布剂膏层厚,含药量高,药物的加入形式可以是固体的、半固体的、液体的,中药的加入依据处方、剂量、药效、毒理等方面,可以加入原药材或提取物的干粉、粗浸膏或经精制除去杂质的浸膏、提取液、挥发油,可以提取有效成分、有效部位(总有效成分),故有其继承、发扬、创新的广度和深度,而中药巴布剂更有其自身的特色和广阔的发展前途。

二、现代巴布剂的研究和开发

自 20 世纪 70 年代日本进行工业化生产以来,巴布剂在日本有了较快的发展。1984 年底,上海中药三厂、中国药材公司、上海市药材公司组成中国中药制剂赴日本考察团,对日本巴布剂生产进行了考察,以后又引进了日本巴布剂的生产设备和技术,上海中药三厂将其原有的橡胶硬膏剂“关节镇痛膏”成功改造为巴布剂上市,这是国内第一个工业化生产的巴布剂品种。从 20 世纪 80 年代起,我国开始了对巴布剂,尤其是中药巴布剂的研究,如骨痹贴、阿麒麟贴、三七巴布剂、复方丹参巴布剂、复方防秦巴布剂、如意金黄巴布剂、“通泰”巴布剂、矿泥巴布剂等。“消瘤止痛巴布剂”^[7]由川乌、丹参、山豆根、莪术等药物组成,主要用于治疗癌症疼痛,具有载药量大、黏着力强、不污染皮肤、渗透性好的特点。与“消瘤止痛软膏”(采用 Franz 扩散法,以小鼠皮为试验对象,高效液相色谱法测定苦参碱含量)比较其体外经皮渗透性巴布剂优于软膏剂($P<0.05$)。由白术、枳实等 8 味中药组成的,以亲水性高分子化合物为基质而制成的“消食贴”,贴于脐

部,通过脐部透皮吸收给药,可达到健脾和胃、消食导滞、内病外治的目的^[9]。由红花、元胡、乳香、没药等的提取物制成的湿性敷贴剂^[9],具有散瘀、抗炎、止痛作用,对于静脉输液引起的瘀肿、硬结、疼痛以及静脉炎等效果显著。这些都说明巴布剂有其自身的优势。近年来,借助国内外新材料、新技术,中药透皮给药的研究逐渐增多,且多以高分子材料为基质,发挥全身治疗作用。青蒿琥酯、补骨脂素、磷酸川芎嗪等药物的透皮实验研究,不仅对其透皮吸收的规律及释药机制进行探讨,还对接受液的筛选、透皮促进剂的选择等方面进行了考察。

巴布剂的基本结构包括:①支持层,又称底材或裱被,主要起膏体的载体作用,一般选用人造棉布、无纺布、法兰绒等;②膏体层,即基质和主药部分,在贴敷中产生适度的黏附性使之与皮肤密切接触,以达到治疗的目的;③背衬层,即膏体表面的覆盖物,一般选用聚丙烯及聚乙烯薄膜、玻璃纸、聚酯等。

(一)巴布剂基质配方研究

基质配方研究是巴布剂研究的基础。基质一般由黏着剂、保湿剂、无机填充剂、透皮促进剂几部分组成。日本药局方第8版以后的解说中,均收载有高岭土巴布剂。高岭土巴布剂较之以前的巴布剂有明显的提高,但依然存在着膏体稳定性差、内聚力欠佳、易污染衣物等缺点。20世纪70年代后期,随着聚丙烯酸钠被应用于巴布剂基质,解决了长期困扰巴布剂制备的内聚力不强、黏弹性不够、保湿性差等难题。国内上海中医药大学、江西中医学院、成都中医药大学等,均将巴布剂如三七巴布剂、复方丹参巴布剂、复方防秦巴布剂的研究列为硕士论文课题。颜锋等用正交实验法中的拟因子设计法,以拉力为指标对巴布剂基质配比进行研究,得知桃胶、西黄蓍胶、甘油、氧化锌、聚丙烯酸以2:3:2:0.1:0.3配比为最优,并以该基质与中药提取物制成治疗颈椎病的巴布剂,其黏性适度,涂展性、保湿性均良好,临床验证表明

对皮肤无刺激性与过敏性^[10]。吕育齐、杨东诚进行了巴布剂的基质及矿泥巴布剂的研制^[11],通过正交实验最终得出其基质的最佳配比,即将丙烯酸树脂 II 号、明胶、聚乙烯醇、羧甲基纤维素钠、高岭土、氧化锌、甘油、蓖麻油、吐温-80、液体石蜡分别以 3:3:6:3:5:0.1:10:0.5:0.5:1 进行配比;矿泥巴布剂的最佳配比,即将丙烯酸树脂 II 号、明胶、聚乙烯醇、羧甲基纤维素钠、矿泥、氧化锌、甘油、蓖麻油、吐温-80、液体石蜡以 3:7:8:2:3:0.2:14:0.5:0.5:1 的比例进行配比。作者提出,选择丙烯酸树脂而不选择聚丙烯酸钠的原因,是由于聚丙烯酸钠为高分子电解质,易受离子性物质的影响,长时间保存其黏度易下降,而丙烯酸树脂性质稳定,通渗性好。王建新等用均匀设计法进行中药巴布剂基质的研究^[12],确定了基质的最佳配比,即以 3.0:4.0:5.0:4.0:4.0:0.3 的比例配比明胶、西黄蓍胶、聚乙二醇 400、聚丙烯酸、甘油、氧化锌。李奋儒等选用高分子材料明胶、聚乙二醇、阿拉伯胶、聚丙烯酸钠、填充剂氧化锌、高岭土等原料构成基质,加入药料、氮酮等制成“通泰”巴布剂^[13],可治疗骨伤早期之瘀肿疼痛、急性扭伤。吴云鸣等新发现一种辅助剂,可用简化正交实验法用于制备巴布剂,经临床验证,用该工艺制备的风寒湿气膏,其起效时间较海马舒活膏迅速^[14]。姜伟选择使用明胶 3 550 g、聚丙烯酸钠 1 420 g、聚乙烯醇 1 242 g、高岭土 4 260 g、甘油 7 810 g、羧甲基纤维素钠 710 g、蓖麻油 532 g、吐温-80 355 g、氧化锌 71 g、水 15 500 g 制成巴布剂基质,对皮肤黏着性好,干净利落无残留,无痛感,在温度、湿度变化的贮藏条件下,软、硬度适宜,不变质,稳定性高,与各种药物相容性好。

除基质配方组成不同外,基质原料的不同规格、产地,甚至不同厂家生产的同一品种,均对基质的成型有影响,其原因可能与聚合物分子量及立体构型不同有关。在对羧甲基纤维素钠的黏度、醚化度进行反复研究的基础上,确定了使巴布剂膏体兼具

有良好的保型性,又具有可涂布的延展性的最佳规格。对不同产地的高岭土进行对比实验证明,高岭土的不同产地、不同规格对巴布剂成型的影响不容忽视。另外,调制顺序、炼合温度、时间的影响以及基质药物配比的影响、药物形式状态的影响等均不可忽视。不同的基质原料,要求相应的制备方法,不同的药物处方,要求不同的工艺条件。因此,巴布剂制备因原料不同而异,因药而异,应结合药物性质,选择合理的、相应的工艺条件,不能机械地照搬他人经验。

(二) 药物释放及透皮吸收促进剂的开发和筛选

贴膏剂所使用的透皮吸收促进剂,以前多为亚砷类,如二甲基亚砷、二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺、癸基甲基亚砷等,但由于其对皮肤的刺激性,具强烈臭味以及局部使用会引起全身性毒性损害,其使用已有很大的局限性。其他的透皮吸收促进剂,尚有吡咯酮类、月桂氮唑酮类、脂肪酸及其酯类、表面活性剂、醇类、多元醇类、萜烯类、胺及酰胺类、磷酸类、糖类、氨基酸类、大环化合物类、软渗透促进剂类、有机溶剂类及其他共 16 大类。透皮吸收促进剂除按上述划分为 16 类外,也有其他的分类方法。近年来,月桂氮唑酮(氮酮 Azone)的使用较为普遍,如 1% 氮酮的透皮促进作用比 50% 二甲基甲酰胺约增大了 13 倍,其作用机理是通过增加角质层类脂流动和溶解皮肤的类脂来增加药物的透皮吸收^[5]。然而,氮酮的作用有其局限性。有人认为氮酮仅有助于增加亲水性化合物的渗透,而对亲脂性药物的促进作用不如亲水性药物强,且要求药物分子量小于 400 原子质量单位(道尔顿)^[6]。也有研究表明,氮酮对某些药物并无明显的促渗作用^[7]。

由一种亲水性分子和一种亲油性分子共同组成的二组分系统,对药物渗透有较好的协同作用,如油酸与丙二醇合用,油酸与氮酮合用,氮酮-丙二醇系统等。中药中某些芳香性的脂溶

性成分(萜烯类)有类似氮酮的促渗作用,生物碱类、内酯类等具有与化学合成促进剂类似的促渗作用。

(三)制备工艺研究

巴布剂制备工艺研究的主要内容是基质成型工艺和制剂成型工艺。已经发表的报告多是以探讨影响巴布剂成型因素为题进行的实验研究,这些报告提示影响巴布剂成型的因素很多,如不同的原料规格、不同的基质药物配比、调剂顺序、炼合温度等。不同的基质原料和不同的药物处方,有相应的制备方法和工艺,应因药而异,结合药物性质研究最合理的制备工艺。

(四)质量控制及质量标准

巴布剂的质量控制,一般从感官指标和仪器检测两个方面进行。所谓感官指标,是将所制备的制品贴于健康人体的某个部位,通过观察其对皮肤的快黏力、再黏力及皮肤的反应来加以判断。仪器检测指标包含化学指标、生物指标和物理性状指标。例如:用气相色谱等测定中药中某些活性成分的含量及通过皮肤的渗透量,对巴布剂内在质量的控制有重要意义。采用适当仪器检测巴布剂的快黏力、黏附力、内聚力等,并积累实验数据对巴布剂的质量保障及配方、制备工艺的研究,都是极其重要的。

第二节 巴布剂的特点及理论基础

一、皮肤吸收的生理学理论

从古至今,口服和皮肤给药都是主要的给药途径。《山海经》里记载了一种羶羊脂,涂搽于皮肤上可防治皲裂。《内经》里记载了一种“豕膏”,单纯用猪油制成,也是用于涂搽皮肤的。而中药硬膏剂的使用,最早的文献记载见于公元 495~499 年南齐龚庆宣《刘涓子鬼遗方》中所载的含有松脂的 3 种硬膏剂。国外开

始出现硬膏剂是在古希腊希波克拉底时代(公元前5世纪),但作为硬膏剂用于临床治疗是12世纪才有的^[19]。

国外长期一直认为皮肤用药只能在药物进入血液循环前,在皮肤局部起药理效应。20世纪60年代的研究,彻底破除了皮肤作为机体防御屏障不能成为给药途径的传统观点,阐明了皮肤的生理因素和药物性质对透皮吸收的影响,证实了皮肤用药可作为许多全身性作用的给药途径。从20世纪70年代至今,研究方向从一般定性转向定量,从局部作用转向全身作用。在我国历史上,通过皮肤用药作为全身性作用药物的给药途径,发挥对全身的治疗作用的观点,较之国外至少要早一个世纪。明确阐明这个观点的当首推清朝后期的吴尚先,他在《外治医说》中指出:“外治之理及内治之理,外治之药及内治之药。所异者法耳。”又指出“膏药与汤药殊途同归之理。”现代对药物透皮的研究,证实了吴尚先的观点和中医药学理论体系的科学性。例如:从蟾酥中提取分离的有效部位称布法灵,局部外用具有明显的镇痛作用。用透析槽、豚鼠背部皮肤进行体外透皮试验,以紫外分光光度法测定了布法灵的透皮吸收量和吸收率。结果表明,布法灵体外皮肤吸收速度与其浓度、时间均有依赖关系,其吸收速度随时间的延长而由快变慢,其高浓度大于低浓度。这说明布法灵外用给药能通透皮肤屏障吸收,发挥镇痛作用^[20]。又如:九分散具有活血散瘀、消肿止痛之功效,治疗痹证疗效显著。由于含马钱子,内服易引起中毒,改为经皮给药系统可避免肝脏的“首过效应”和胃肠道的破坏,维持稳定、持久的血药浓度,提高了生物利用度,且极大降低了毒副作用^[21]。

当前,中药巴布剂的研究和应用多集中在软组织挫伤、跌打损伤、肌肉痛、关节痛、骨折、变形性关节炎、肩周炎、腱鞘炎等外伤和骨疾病方面。中医药的内病外治理论不仅能应用于外伤疾病,还可用于内科疾病,如肝病外治、急性心血管疾病、儿科的急