



21 世纪高等医学院校教材

供医疗美容技术、医学美容（本科、大专层次）各相关专业使用

美容药理学

李 俊 主编



科学出版社

www.sciencep.com

21 世纪高等医学院校教材

供医疗美容技术、医学美容(本科、大专层次)各相关专业使用

美容药物学

主 编 李 俊

编 者 (按姓氏笔画排序)

王桂平(广州医学院护理学院)

王真子(大连医科大学美容医学院)

白 音(赤峰学院医学院)

吕雄文(安徽医科大学药学院)

汤新强(大连医科大学附属第一临床学院)

李 俊(安徽医科大学药学院)

杨 彤(大连医科大学药学院)

陈飞虎(安徽医科大学药学院)

覃红艳(常德职业技术学院基础医学部)

科 学 出 版 社

北 京

内 容 简 介

本书是全国医疗美容技术专业系列教材之一,共包括15章,总论部分阐述了美容药学的概念和发展简史、外用美容药物的透皮吸收及其药代动力学、透皮促进剂、药物剂型及制剂应用、美容药物经皮给药的特殊方法,各论部分着重介绍了常用美容药物的药理学知识及在临床美容中的应用,重点反映美容药物在护肤、养颜、延缓衰老和防治有碍患者容貌的常见病、多发病等方面的应用。书末附有中英文药名索引,以方便读者查阅。

本书兼顾理论性与实践性,融学术前瞻性与临床应用性于一体,科学实用,主要适用于医疗美容技术及医学美容本科、大专层次的教学,也可供从事医学美容工作的医护人员学习参考。此外,本书也是美容爱好者的一部有益的自学参考书。

图书在版编目(CIP)数据

美容药理学/李俊主编. —北京:科学出版社,2006

(21世纪高等医学院校教材)

ISBN 7-03-017600-6

I. 美… II. 李… III. 美容-药理学-医学院校-教材 IV. R986

中国版本图书馆CIP数据核字(2006)第075257号

责任编辑:胡治国 李 君 / 责任校对:包志虹

责任印制:刘士平 / 封面设计:黄 超

版权所有,违者必究。未经本社许可,数字图书馆不得使用

科 学 出 版 社 出 版

北京东黄城根北街16号

邮政编码:100717

<http://www.sciencep.com>

双 青 印 刷 厂 印 刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2006年8月第 一 版 开本:787×1092 1/16

2006年8月第一次印刷 印张:16

印数:1—5 000

字数:388 000

定价:26.00元

(如有印装质量问题,我社负责调换〈环伟〉)

医疗美容技术专业教材建设专家委员会 委员名单

主任委员 彭庆星

委 员 (按姓氏笔画排序)

于 江	王向义	亢晓冬	刘 宁
刘 玮	刘 菡	刘典恩	刘林璠
米亚英	孙建国	李 俊	李 祥
吴景东	何 伦	张春娜	陈建新
易光华	郑 荃	胡琼华	赵永耀
俞涛石	彭庆星	蒋 钰	韩英红
裘名宜	赖 维	潘华凌	

序

2004年5月20日,中华人民共和国卫生部、中华人民共和国教育部联合发布的卫科教发[2004]167号文件《关于印发〈护理、药学和医学相关类高等教育改革和发展规划〉的通知》,对我国本科及高职高专的“医疗美容技术”教育有了明确的要求;2005年4月,教育部又将“医疗美容技术”教育正式列入了大学本科教育目录。从而开启了紧闭多年的一个特殊专业教育事业的大门,这是我国美容医学教育事业的一次飞跃,也是我国美容医学事业发展的一个新台阶。

根据教育部有关部门的统一部署,科学出版社和中华医学会医学美学与美容学分会在有关高校的支持下,抓住机遇,适时地组织编写这套全国统编教材,可喜可贺!

本系列教材分为《医学概论》、《人体美学解剖学》、《美学与医学美学》、《美容药理学》、《美容化妆品学》、《美容医疗技术》、《美容外科与护理技术概论》、《美容皮肤治疗技术》、《美容牙科技术》、《中医美容技术》、《美容营养学》、《美容心理学》、《美容医学伦理学》、《美容医学艺术与形象设计》、《美容咨询与沟通》、《医用化学》、《美容医学微生物学与免疫学》及《美容医学英语》共18部。每部教材本身都力求其自身学科内涵之丰富、外延之完整,因此,各部之间难免有些内容的合理交叉。这既是各部教材的内在规律所决定,也是学科阶段性发展过程中的必然。

本系列教材各部的主编和部分副主编,大都选自于有多年办学经验高校的专业教师,有些难以在有多年专业办学经验的高校中选定,也从其他高校的较高专业水平的教师中选定。他们都是在本课程的教学实践和科学研究方面取得突出成就的中青年学者,他们在这次教材编写过程中表现了较高的积极性、经受了锻炼、探索了经验、展示了才华,这是值得庆幸的!

任何事物都是一分为二的。由于种种原因,本系列教材不可能是完美无瑕的,作者们欢迎各用书院校和广大读者的批评帮助,他们一定会十分感激。

中华医学会医学美学与
美容学分会主任委员

2006年元旦

前 言

随着改革开放的不断深入,我国发生了巨大的变化——经济实力不断增强,人民的物质和精神生活水平均有了很大的提高。人们对美的渴望日益迫切。为适应形势发展的需要,原北京医科大学、原华西医科大学、原湖南医科大学等相继开设医学美学课程,大连医科大学、第四军医大学、安徽医科大学、宜春学院等高校先后在全国开展医学美容专业教育。目前,我国医学美容教育正在快速发展。为了满足医学美容专业教学的需要,我们编写了《美容药理学》一书。

美容药理学是研究美容药物的理化性质和药理作用,探讨药物作用的机制及可能的不良反应,为临床应用美容药物提供依据的一门综合性的交叉学科。我国美容药物的发展历史悠久,但作为美容药物学的提出还不到十年时间,无论其内容还是具体的形式,在相当程度上还处于探索阶段,但它是美容基础医学与美容临床医学的桥梁学科,是临床无伤害美容的基础,熟悉和掌握美容药物对今后从事临床美容工作十分重要。

美容药物是为美容目的而应用的药物。本书是在参考了大量基础与临床美容研究文献资料的基础上编写而成,力求语言精练,内容通俗易懂。全书着重介绍了常用美容药物的药理学知识及在临床美容中的应用,重点反映美容药物在护肤、养颜、延缓衰老和防治有碍容貌的常见病、多发病等方面的应用。本书适用于医学美容专业本科教学,也可供从事医学美容工作的医护人员学习参考,此外,也是美容爱好者的一部有益的自学读物。

由于编者水平有限,加之时间紧迫,书中疏漏及不足之处在所难免,恳请同行专家不吝赐教,也希望广大读者批评指正。

本书在编写过程中得到了安徽医科大学及各参编兄弟院校的大力支持,在此深表谢意。

李 俊

2006年4月于安徽医科大学

目 录

第一章 绪论	(1)
第二章 外用美容药物的透皮吸收及其药代动力学	(4)
第一节 外用美容药物透皮吸收的含义和意义	(4)
第二节 皮肤结构与外用美容药物透皮吸收	(5)
第三节 影响外用美容药物透皮吸收的因素	(8)
第四节 外用美容药物透皮吸收的原理及药代动力学	(12)
第三章 透皮促进剂	(17)
第一节 概述	(17)
第二节 常用的透皮促进剂	(19)
第四章 药物剂型及制剂应用	(26)
第一节 液体制剂	(26)
第二节 软膏剂与面膜剂	(39)
第五章 美容药物经皮给药的特殊方法	(45)
第一节 直流电药物离子导入	(45)
第二节 超声波导入	(50)
第六章 维生素类	(53)
第一节 水溶性维生素	(53)
第二节 脂溶性维生素	(58)
第三节 维生素之间的相互作用	(61)
第七章 维 A 酸类	(63)
第一节 概述	(63)
第二节 常用维 A 酸类药物	(66)
第八章 微量元素	(71)
第一节 微量元素的生物学效应	(71)
第二节 常用微量元素	(73)
第九章 生物制剂	(78)
第一节 细胞因子	(78)
第二节 酶类	(87)
第三节 核酸类	(88)
第四节 其他	(89)
第十章 抗过敏药与抗炎药	(91)
第一节 抗过敏药	(91)
第二节 抗炎药	(101)

第三节	外用肾上腺皮质激素	(103)
第十一章	减肥药	(106)
第一节	肥胖及其病因	(106)
第二节	肥胖的治疗	(108)
第三节	肥胖的药物治疗	(108)
第四节	减肥药的合理应用	(119)
第十二章	美容皮肤科药物	(121)
第一节	α -羟酸类	(121)
第二节	防晒剂	(124)
第三节	皮肤增白药和着色药	(138)
第四节	延缓皮肤衰老药	(160)
第五节	治疗痤疮药	(172)
第六节	消除瘢痕药	(183)
第七节	生发药及延缓白发形成药	(192)
第八节	脱毛药	(203)
第九节	止汗剂与祛臭剂	(205)
第十三章	医用美容生物材料	(211)
第一节	概述	(211)
第二节	医用美容高分子材料	(212)
第三节	医用美容无机非金属类材料	(219)
第四节	医用美容金属生物材料	(222)
第十四章	美容牙科药物	(225)
第一节	牙齿增白剂	(225)
第二节	防龋矿化剂	(227)
第三节	牙周抗感染药	(230)
第十五章	美容用中草药	(236)
中英文索引		(243)



第一章

绪 论

学习目标



1. 掌握美容药物学的概念。
2. 了解美容药物学的地位与研究任务。
3. 了解美容药物学的发展。

医学美容是指通过手术、药物、理化等方法来纠正影响形体与容貌的身体缺陷或改善和塑造人体感官美的美容学分支。简单地说,凡以医学的手段改善或改变容貌及形体、达到美容目的的方法均属医学美容范畴。从医学方法角度,又分为药物美容、手术美容、物理美容等。药物美容是医学美容的重要内容之一。要正确地、合理地使用美容药物,就必须熟悉美容药物。因此,对美容医学专业的学生来说,美容药物学是医学美容教育的桥梁和主干课程。熟悉和掌握美容药物对今后从事临床美容工作十分重要。

一、美容药物学的概念

美容药物,通常是指为了达到美容的目的而应用的药物。美容药物与一般药物相比较,它们具有相同的性质,其主要区别在于用药目的不同。美容药物更多地用于追求美的健康者,是为达到美化人的形体和容貌而应用的药物。如皮肤增白药、防晒剂、止汗祛臭剂、延缓皮肤老化药、美发药和脱毛药等。一般药物则主要用于预防、治疗和诊断疾病。美容药物与化妆品也不同。化妆品用于清洁、保护、美化人体,但不影响人体结构或功能的制品,属于日常生活用品,而不属于药品。它给人们以容貌整洁、卫生的外观,不是为了达到影响人体构造与机能的目的。美容药物则与一般药物一样,用于机体,不论外用还是内服,都要和人体相互作用,通过吸收、分布、代谢与排泄的过程,即药物代谢动力学过程、药效动力学过程而产生治疗作用。化妆品中加入美容药物则称为“含药化妆品”或“特殊用途化妆品”,与一般化妆品不同,当属美容药物学的范畴。

美容药物学(cosmeceutics)是一门综合性的学科,它研究美容药物的理化性质和药理学作用,探讨药物作用的机制及可能的不良反应,为临床应用美容药物提供理论依据。美容药物研究的重点是美容药物的药理知识,即研究美容药物在机体内作用规律及机体与药物之间相互作用,包括研究药物对机体的作用和药物在体内的动态变化规律。它运用多学科的知识如生理学、生物化学、病理学与免疫学等基础理论和实验手段来研究美容药物的作用及机制,并对美容药物做出正确的评价。美容药物有西药、中药和生物制剂。因此,该学科在内容上涉猎到药理学、中医药学、药物治疗学、药剂学知识和美容相关疾病等。美容药

物学与药物美容学也有区别,药物美容学实质上是美容内科学,是治疗学的范畴,通常是研究以药物作用为主要手段治疗有碍患者容貌的疾病,以达到美容目的的一门医学学科。

二、美容药物学的地位与研究任务

美容药理学是一门新兴的交叉学科,是美容基础医学与美容临床医学的桥梁学科,是临床无伤害美容的基础。其主要目标是使学生系统掌握美容药理学的基本理论知识及相关学科知识,能运用所学知识正确的选择、应用美容药物,为从事临床医学美容工作奠定基础。因而,掌握美容药理学的基本知识与理论,对医学美容专业的学生、医师与护士等是十分必要的。美容药理学研究的任务主要是:①研究美容药物在体内的动态变化规律,尤其是外用药的透皮吸收及药物代谢动力学。②研究美容药物的作用及作用机制,尤其是在细胞、亚细胞、基因和分子生物学水平的研究,有助于阐明生命活动的某些规律,为生命科学的发展做出贡献。③研究如何正确选择、应用美容药物,使美容药物最大限度地发挥其美容机体的作用,以便满足人们求美的欲望,减少不良反应。④进行美容药物的基础与临床研究,通过动物实验和临床研究,开发新药与制剂、造福人类、发展经济。

三、美容药理学的发展

我国是一个文化源远流长的世界文明古国,史书记载、出土墓葬、诗词及壁画中,均反映了我国美容药物的发展与悠久历史。古代,手术美容因受到医疗条件的限制,所以药物美容占有重要地位。商朝末期,已能配制“燕脂”。马镐在《中华古今论》中云:“盖起自纣,以红兰花汁凝作胭脂,因为燕地所生,故曰‘燕脂’,涂之作桃花状”。此外在《史记》中的《山海经》记载有多种美容药物,如“苟草,服之美人色。”“蕃草服之媚于人”;“天婴,…可以已瘡”(治疗瘡疮)等。东汉时期,我国现存的最早药物专著《神农本草经》载有 160 余种涉及美容作用的药物,如白芷长肌肤、润颜色;旋复花、柏实等。到了明代,伟大的医药学家李时珍的《本草纲目》中收录有关中医药美容药物 270 余种,有增白驻颜的、有生发乌发的、有祛皱抗衰的等。

在我国古代医药书籍中记载的美容方剂更是琳琅满目,其中有《普剂方》中记载的“泽面红颜膏”、《外科寿世方》中的“洗面光彩方”、《医药鉴》中的“玉容西施散”、《事林广记》中的“玉女桃花粉”、《御药院方》中的“宫廷去皱三连方”、《奇效良方》中的“容颜不老方”等,更是举不胜举。这些科学的文献记载,说明了祖国医学对世界美容医学做出的巨大贡献。从所载文献的历史时期来看,我国美容药物的发展始于先秦,兴于汉唐,到了明、清时代,由于封建制度的保守腐朽,美容药物的研究也受到了阻碍。总之,美容药理学历史悠久、博大精深,是中华各族人民积累的宝贵经验总结,与中医中药相伴而生、相得益彰,是祖国传统医学中的璀璨明珠。

现在美容药理学凭借生命科学、药理学、药剂学、材料科学的发展更是日新月异。速效、高效、长效的美容药物层出不穷,例如,绿茶的茶多酚萃取物可减少日光晒伤细胞的数目,并保护郎格汉斯细胞不受紫外线损伤,还可减轻紫外线照射后的 DNA 损伤,可用作减少日光对人健康的不利影响的化学防护药;外用的辅酶 Q10 能渗透到皮肤各层,有效地对抗长波紫外线诱导的在角质形成细胞中的磷酸酪氨酸激酶的氧化应激反应,同时该药也能阻止 DNA 的过氧化性破坏,而且还显著地抑制成纤维细胞中胶原酶的过度表达;胶原蛋白作为一种新型生物材料无论在美容、矫形还是组织修复上都显示出其独特的优越性,特别是胶原羟基磷灰石人工骨在塑形上比磷灰石微粒完美,而将成为有良好应用前景的医用材料。

胶原不仅具有支撑填充作用,还能诱导宿主细胞和毛细血管向注射胶原内迁移,合成宿主自身的胶原及其他细胞外间质成分。随着研究工作的不断深入,将会有更广阔的应用,有望将胶原制成更接近于“自然皮肤”,有生理特性的“人工皮”;1946年合成了维A酸(retinoic acid, RA),35年前首次用它治疗痤疮,从此,人们对维A酸的治疗应用引起极大的兴趣,RA治疗有可靠疗效的大约125种皮肤病,医药工业合成至少2500种新RA。它具有生物学多样性,如免疫调节、血管生成、真皮基质合成、拮抗皮质类固醇、皮脂抑制、抗炎作用、上皮的分化和修复、抑制黑素作用等。RA药效学方面有多样性,它可以不同的方式作用于不同的疾患,但对RA多种生物学作用的合理解释尚需进一步证实,近年维生素A的作用重新掀起热潮,适当浓度和基质的维生素A,与RA一样有效。综上,这些美容药物对于美容疾病的防治、人体缺陷矫正、重塑人体健康、美丽的容貌,有肯定的作用。

我国现代医学美容学作为一个独立的新兴学科始于20世纪80年代中后期,并迅速发展,日趋完善。自20世纪90年代中期,部分高校就开始设置医学美容专业。随着我国高等教育的快速发展,开设美容医学专业的高等学校日趋增多,美容药物学作为一门独立的课程也陆续地开设起来。我国的学者还编写了美容药物学专著,主要有于淞主编的《医学美容药物药剂学》和杨彤主编的《美容药物学》等。虽然目前还没有专门的美容药物学杂志,但是许多杂志都载有美容药物学的知识,主要有中华医学美容杂志、中国美容医学杂志、实用美容整形外科杂志、中外文的临床皮肤科的各种杂志等。美容药物研制和教学工作队伍不断扩大,水平也在不断提高;有的院校还成立了美容药物教研室(组)。专业队伍的建立有力地促进了美容药物学的发展,美容药物的研制也取得了丰硕的成果。

尽管,近20年来国内、外的医学美容事业得到了快速的发展,美容药物的研究也逐步引起人们的重视。但美容医学毕竟是一门新兴学科,尚处于起步阶段,作为美容药物学的提出也不到10年时间,无论其内容还是具体的形式,在相当程度上还属探索阶段,需要我们不断地探索与总结。

小 结

美容药物是为了达到美容目的而应用的药物。美容药物学研究的重点是美容药物的药理学知识,探讨药物作用的机制及可能的不良反应,为临床合理应用美容药物提供依据。美容药物学是美容基础医学与美容临床医学的桥梁学科,掌握美容药物学的基本知识与理论,对医学美容专业的学生十分重要。

思 考 题

1. 学习美容药物学有何意义?
2. 传统中药在美容药物学中有怎样的地位?
3. 现代美容药物学研究有何进展?

(李 俊)

参 考 文 献

- 侯在恩,涂彩霞. 药物美容学. 北京:科学出版社,2002
- 彭庆星. 当前医学美容事业发展中的几个热点问题. 中国美容医学,2000,9(5):395~397
- 杨彤. 美容药物学. 北京:人民卫生出版社,2002



第二章

外用美容药物的透皮吸收及其药代动力学

学习目标



1. 掌握外用美容药物透皮吸收的机制和主要途径。
2. 熟悉影响药物透皮吸收的因素。
3. 熟悉透皮吸收动力学。



第一节 外用美容药物透皮吸收的含义和意义

一、外用美容药物透皮吸收的含义

广义的外用美容药物主要包括两类：一类是护肤养颜化妆品，使用时涂于面部等体表，主要起保湿、护肤的作用；另一类则是用于预防或治疗皮肤病的皮肤科外用药物制剂，如氢化可的松治疗皮炎，过氧苯甲酰治疗痤疮，磺胺、抗生素预防和治疗皮肤感染，酮康唑治疗真菌感染等。

与一般药物制剂相比，二者具有共性。外用美容药物和其他药物一样都是通过对机体的结构和功能产生影响，以发挥其药效；另一方面，它们也同样受到来自机体的作用，即机体对外用美容药物存在吸收、分布、代谢和排泄的药代动力学过程。

所谓外用美容药物的透皮吸收是指美容药物制剂涂于皮肤后，其中的化学药物成分经释放，进入皮肤并到达皮肤组织深部从而发挥药物作用的过程。由于透皮吸收的速度与程度与其药效发挥的速度和程度有直接关系，这一环节已成为开发美容药物的技术关键和热点问题。

外用美容药物的透皮吸收又与一般药物的吸收过程有一定的差别。一般药物制剂（包括经皮给药系统的制剂）的有效成分都是经由毛细血管进入体循环，达到有效血药浓度后，产生药理效应；而外用美容药物主要是通过有效成分透入皮肤、并到达皮肤深部组织进而在局部发挥药效，因此，理想的外用美容药物应可以顺利地被吸收到皮肤组织深部，产生局

部效应,而不进入或极少进入体循环,以免产生全身性的不良反应,或降低局部药量,减弱疗效。

二、外用美容药物透皮吸收的意义

由于皮肤病的多数病变集中在皮肤部位,因此若采用全身给药的方式进行治疗,则药物经过吸收、分布、代谢等过程后,到达皮肤病变部位的药物浓度将会大大降低。要想使局部达到有效血药浓度,则必须给予较大剂量,而这样势必会增大药物对于其他组织器官的不良反应。所以,采用外用制剂的形式,通过透皮吸收,使药物直接作用于皮肤病变部位,就可以大大降低药物用量,从而减少其由于全身作用或剂量过大引起的毒副作用。

另一方面,由于皮肤病的病灶一般位于皮肤的深部,因此,药物需要透过表皮深入皮下组织,方能充分发挥药效。特别是某些病毒或致病菌引起的皮肤感染,其病原微生物寄生在宿主细胞内,在运用外用美容药物治疗这些感染性疾病时,药物不仅要能透过表皮进入皮肤深部,而且要求能够进入细胞内,才能杀灭或抑制病原微生物,从而达到治疗的目的。

因此,透皮吸收历来都是外用美容药物研制的关键问题,如果不能解决这一问题,再好的美容药物,也难以起到养颜、美容或治疗之功效。

同时,透皮吸收问题也是外用美容药物研发的难点问题。很多治疗皮肤疾病的药物在全身给药时具有明显的疗效,而一旦改为皮肤局部给药,由于其透皮吸收性能差,药效就明显降低,甚至无效。

综上所述,透皮吸收的研究对于外用美容药物的开发以及作用机制的阐明,具有重要的意义。

第二节 皮肤结构与外用美容药物透皮吸收

一、皮肤的基本生理结构

皮肤是人体的最外层组织,具有保护机体、避免外界环境中各种有害物质侵入的功能,同时还可以防止组织内的各种营养成分、电解质和水分的损失。皮肤中还含有许多神经末梢,能感知冷、热、痛、触及压力等刺激。皮肤与外界环境接触时,起保护、感觉、调节体温、分泌和排泄作用。

正常成人的皮肤表面积为 $1.5 \sim 2.0\text{m}^2$,皮肤重量约占总体重的 10%,是人体最大的器官,占全血 $1/3$ 的血液在皮肤中流动。皮肤厚度随部位不同而不同,一般在 $0.5 \sim 4\text{mm}$ 之间。

皮肤的结构由外到内由表皮、真皮和皮下组织三层组成。

表皮在形态学上又可分为角质层和活性表皮层。角质层由死去的角质化细胞以及纤维化蛋白组成,结构紧密,可以阻挡水分的蒸发,也是阻挡外源性物质包括药物进入体内的主要屏障。角质层在眼睑、额部、腹部、肘窝等处较薄,而在掌、跖部最厚。活性表皮层由透明层、颗粒层、棘层、基底层四层细胞组成,该层细胞可以持续更新,形成新的角质层,因此

又称作生长表皮。表皮层内无血管存在,因此药物在表皮层不会进入体循环。

表皮层以下为真皮层,由致密的结缔组织组成,丰富的毛细血管、皮脂腺、神经及淋巴管存在于其中。皮下脂肪组织内有血管及汗腺。真皮层和皮下组织对药物穿透的阻力远远小于表皮,因此药物进入真皮及皮下组织后易为血管及淋巴管吸收。

二、外用美容药物透皮吸收的途径

药物透过皮肤吸收进入体循环,主要有两种途径:一是透过角质层,直接由表皮进入真皮层或皮下组织,即所谓表皮途径,是药物经皮吸收的主要途径。二是经由皮肤附属器(如毛囊、汗腺、皮脂腺等)进入皮肤深部。

(一) 表皮途径

表皮层中的角质层细胞是由类脂分子形成的多层脂质双分子层结构,排列紧密,因此完整的表皮具有类脂膜的性质,药物主要以被动扩散的方式透过,其受到的阻力主要来自角质层。

药物透过表皮的能力除受皮肤的生理状况影响外,还与药物的极性、脂溶性、解离情况等有关:脂溶性药物以非解离状态透过角质层的能力较强,解离型的药物则难以透过。而药物透过角质层的方式又可以分为两种:脂溶性药物只要是通过角质细胞的半透膜结构扩散,而极性药物则多通过角质细胞的细胞间隙渗入皮肤深部。

(二) 皮肤附属器途径

药物亦可通过皮肤附属器吸收,进入皮肤深部。例如,脂溶性药物可经由毛孔渗入到毛囊和皮脂腺,进而透过毛囊的外毛根鞘或皮脂腺的腺细胞进入真皮层及皮下组织;对于水和简单的电解质来说,毛-皮脂腺系统的扩散常数大于完整的角质层。此外水溶性药物还可以经由外汗腺开口深入真皮。但由于皮肤附属器在皮肤表面所占面积仅有0.1%,因此,对于多数药物来说,该途径不是透皮吸收的主要途径。对于某些离子型药物和大分子药物,由于难以透过富含类脂的角质层,皮肤附属器就成为这类药物透皮吸收的主要通道。

三、透皮吸收过程

外用美容药物经由表皮进入皮肤深处的过程可以分为以下几个具体过程,如图2-1。

(一) 制剂中的药物向角质层转移

该过程的速度主要受药物基质、制剂工艺等因素的影响,也与药物在制剂中的存在状态有关。

(二) 药物在角质层内的扩散

药物在该层中扩散的速度很慢,扩散系数在 $1 \times 10^{-9} \sim 1 \times 10^{-13} \text{ cm}^2/\text{s}$ 左右。部分药物可以与角质层成分结合,形成药物贮库;未结合的游离型药物才能向下层组织扩散。

(三) 由角质层向下层组织转移

由于活性表皮的亲水性高于角质层,因此对于脂溶性强的药物来说,这一阶段的扩散

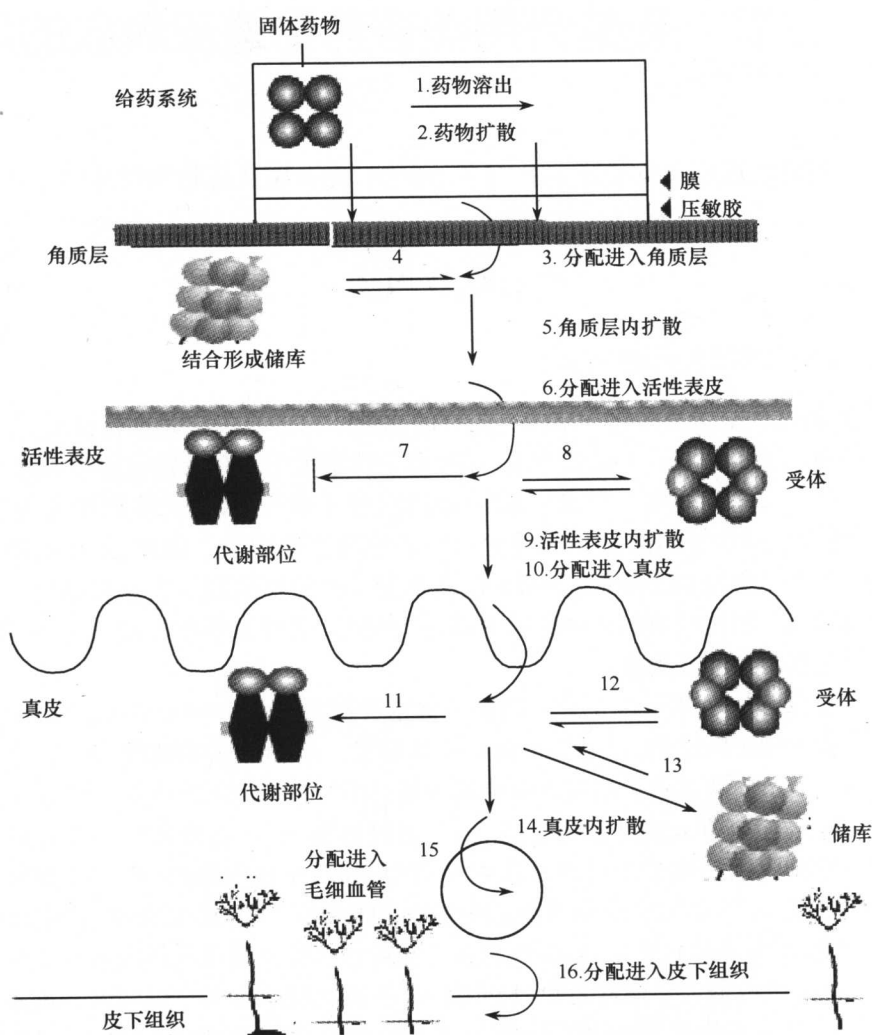


图 2-1 药物在皮肤内的渗透过程

速度可能减慢,成为吸收的限速步骤,甚至可能产生滞留现象。

(四) 药物在活性表皮和真皮层中扩散

药物在活性表皮及皮下组织的扩散系数远远大于角质层,为 10^{-7} cm/s 左右,与在角质层相比,药物在该层中扩散所受到的阻力可以忽略不计。部分药物被真皮上部的毛细血管吸收,进入体循环。

(五) 向体循环转移

药物进入体循环,并由体循环分布到组织,最终被机体消除。

第三节 影响外用美容药物透皮吸收的因素

外用美容药物的透皮吸收受到多种因素的影响,现分别从药物和机体两个方面进行探讨。

一、药物因素

(一) 药物的化学结构和理化性质

1. 药物的相对分子质量和化学结构 药物的化学结构直接决定其理化性质,是影响药物经角质层吸收的关键因素。一般情况下,相对分子质量大于 600 的物质较难透过角质层。药物的扩散系数与分子量的平方根或立方根成反比,分子量越大,分子体积越大,扩散系数越小。另外,结构中极性基团的多少亦会对药物的极性产生影响。例如,甾体类药物的渗透性随结构中的羟基数增加而降低:孕酮>羟基孕酮>去氧皮质酮>去氧可的松。因此可将某些药物设计成脂溶性较高的前体药物形式进行给药,以增强药物的透皮性能,例如,将药物进行衍生化制成酯型药物等。

2. 药物的脂溶性和油水分配系数 药物的油水分配系数(partition coefficient, P),即药物分配在油相和水相中的比例,是分子亲脂特性的度量。药物分配系数的大小也会影响药物的透皮吸收。由于皮肤的角质层具有类脂膜性质,因而脂溶性强的药物往往易于通过角质层;另一方面,药物要进入皮肤深部起效,因此透过角质层后,还需要进一步分配到活性表皮层及皮下组织。而活性表皮可以看作水性蛋白凝胶,是水性组织,所以又要求药物有一定的亲水性。因此,只有油水分配系数适中的药物才能较好的透皮吸收。脂溶性太弱,即 P 值太小,药物难以透过角质层;脂溶性过强又会抑制药物从角质层进入水性活性表皮。

将药物的透皮吸收能力以渗透系数(K_p)表示,药物的脂溶性大小以油水分配系数(P)表示,一般认为,此二者数值成抛物线形相关,即开始时 K_p 随 P 增加而增加,但当 P 增加至某一值后, K_p 又随着 P 增加而减小。抛物线顶点所对应的 P 值即为最适 $\log P$ 。不同药物有各自的最适 $\log P$ 。

3. pH 和 pKa 药物以分子形式存在时有较大的经皮透过能力,解离型药物分子难以透过角质层,而药物的解离状态又取决于药物本身的 pKa 和介质的 pH。表皮内的 pH 值为 4.2~5.6,属弱酸性环境,而真皮层的 pH 约为 7.4,是近中性环境。可根据药物的 pKa 值来调节介质的 pH,提高药物分子型存在的比例,从而提高其渗透性。pKa 值和介质的 pH 值的关系可以通过 Handerson-Hasselbalch 公式进行计算:

$$\text{弱酸性药物: } \text{pH} - \text{pKa} = \log([A^-]/[HA]) \quad (2-1)$$

$$\text{弱碱性药物: } \text{pKa} - \text{pH} = \log([BH^+]/[B]) \quad (2-2)$$

从上式可知,降低介质 pH 有利于弱酸性药物成为非解离形式,但不利于弱碱性药物形成非解离形式。另外,选用与离子型药物所带电荷相反的物质作为介质或载体形成电中性离子对也有利于药物在角质层的透过。

(二) 美容药物的给药系统

1. 剂型的影响 药物剂型能在很大程度上影响药物的释放性能,适宜的剂型有利于药物的释放和吸收,对于外用美容药物亦是如此。药物越容易从给药系统中释放,越有利于药物的透皮吸收。常用的外用美容药物的剂型有乳膏、凝胶、涂剂、贴剂等,药物从这些剂型中释放的速率往往有显著差异。比较 1% 盐酸四环素在微乳剂、凝胶剂和霜剂中通过皮肤的渗透性,结果表明在微乳剂中的透皮速率最大。因此,可以通过改进工艺,将外用美容药物制成分散度大的微粒给药形式,从而促进药物的透皮吸收。目前研究较多的有脂质体、传递体(又称为柔性纳米脂质体)、醇脂体、非离子型表面活性剂泡囊、微乳等,其中尤以脂质体微粒给药系统较为突出。

脂质体是人工形成的类似生物膜的双分子层结构的封闭微囊,具有与人体皮肤非常相似的特性。脂质体用于局部给药具有许多优点:能较好包裹亲水或亲油性药物,对难溶性药物如皮质类固醇具有增溶作用,从而提高药物的局部浓度而获得较高的活性;脂质体类似生物膜结构,因此具有独特的融合机制和跨膜转运机制,能够使抗生素、维 A 酸等药物或营养物穿过角质层直达真皮,在表皮和真皮之间形成药物贮库,缓慢而持续地将营养物或药物释放,增加药物在皮肤的滞留量和滞留时间,从而起到真正的护肤养颜、防治皮肤病的作用;脂质体还可携药进入细胞,从而达到胞内治疗效果;磷脂分子的渗透作用可增强药物进入角质层脂质双分子层的能力;具有限速膜屏障及靶向作用,使药物较少被吸收进入体循环,可减少药物的全身吸收和不良反应等。

实验表明,脂质体对亲脂性强、即使用离子导入也难渗透皮肤的某些药物,也有促进透皮吸收的作用。

用 1% 氢化可的松脂质体及其水/油乳剂作比较性试验,结果表明:用药后 30min,脂质体组在表皮内的浓度为乳剂组的 8 倍,真皮内为 14 倍,300min 时分别为 4 倍和 9 倍。

近年来,不少化妆品采用了脂质体技术,如 β 胡萝卜素、维生素 E 以及胶原蛋白等,对增强其吸收,起到了较好的效果。

2. 基质的影响 药物在基质中的存在状态对药物的透皮吸收有很大影响。通常,药物在基质中以完全溶解状态释放比存在部分未溶固体颗粒状态时的释放速度快。体内外试验证明,选择那些对穿透分子亲和力低且恰好能够完全溶解药量的基质,有利于药物的释放。

基质的 pH 也能影响有机酸和有机碱类药物的解离,因为离子型药物的渗透系数小,从而影响药物的透皮吸收。

3. 透皮促进剂的影响 在透皮吸收制剂中,加入促进剂是一种有效促进药物透过皮肤的方法,目前也是外用美容药物增加透皮吸收的常见手段。常用的透皮促进剂有二甲亚砜(DMSO)、月桂氮草酮(氮酮)、尿素、吐温-80 类表面活性剂、脂肪酸(如油酸)及其酯、醇(如丙二醇)等,其中以月桂氮草酮应用最为广泛。透皮吸收促进剂单独使用有时效果不太理想,故经常联合使用,一般由一种亲水性和一种亲油性促透剂共同组成,称为两(多)组分体系,如 5% 丙二醇 + 3% 氮酮、15% 丙二醇 + 5% 油酸 + 1.5% 氮酮、2% 桉叶油与丙二醇按 1:1 比例混合,都是较理想的两(多)组分体系。近年来,还发现许多中草药及其成分也具有很好的透皮促进作用。已经使用的中药促透剂包括:薄荷脑、薄荷醇、薄荷油、龙脑(冰片)、川芎、小豆蔻、肉桂醇等。使用透皮吸收促进剂增加外用美容药物吸收需要注意的一个问题是:透皮吸收促进剂可不同程度引起皮肤刺激,可能会对皮肤健康造成不良影响。有实