

文章编号: 1672-3384 (2008) -06-0058-05

经皮给药系统的临床使用

【作者】 吴久鸿 薛克昌

中国人民解放军 306 医院药学部 (北京 100101)

【中图分类号】 R944.9

【文献标识码】 B

经皮给药系统 (transdermal drug delivery system, 简称 TDDS) 系指经皮肤敷贴方式给药, 药物透过皮肤吸收入血液循环并达到有效血药浓度, 实现疾病治疗或预防的制剂^[1]。随着 1981 年第一个透皮贴剂——东莨菪碱贴剂的上市, TDDS 已有 20 余年的历程, 其发展速度迅猛。TDDS 大多用于激素替代治疗 (治疗绝经期综合征、骨质疏松征和性腺机能减退)、心血管疾病 (高血压和心绞痛) 和中枢神经系统疾病 (戒烟、晕动病和疼痛)^[2-7]。从临床考虑, TDDS 主要选择治疗及预防慢性疾病的药物, 半衰期太短需要频繁给药的药, 用常规口服或注射剂型疗效不可靠或具严重毒副作用的药物。本文就 TDDS 的结构、剂型特点、应用实例及临床使用中的注意事项做一简要介绍。

1 TDDS 的结构

TDDS 的设计首先必须分析药物渗透皮肤的可能性。根据结构, TDDS 大致可分为以下几类^[8,9]。

1.1 膜控释型

膜控释型主要由无渗透性的背衬层、药物贮库、控释膜、粘胶层和防粘层 5 部分组成。背衬层通常以软铝塑材料或不透性塑料薄, 如聚苯乙烯、聚乙烯、聚酯等制备而成, 要求封闭性强, 对药物、辅料、水分和空气均无透过性、易于与控释膜复合, 背面方便印刷商标、药名和剂量等文字。

1.2 粘胶分散型

粘胶分散型的药库层及控释层均由压敏胶组成。药物分散或溶解在压敏胶中成为药物贮库,

均匀涂布在不渗透背衬层上。为了增强压敏胶与背衬层之间的粘结强度, 通常用空白压敏胶先行涂布在背衬层上, 然后覆以含药胶, 在含药胶层上再覆以具有控释能力的胶层。由于药物扩散通过的含药胶层的厚度随释药时间延长而不断增加, 故释药速度随之下降。为了保证恒定的释药速度, 可以将粘胶分散型的按照适宜浓度梯度制备成多层含不同药量及致孔剂的压敏胶层。由于扩散距离的延长而引起的速度降低, 随着浓度梯度或孔隙率的增加而得到补偿。

1.3 骨架扩散型

药物均匀分散或溶解在疏水或亲水的聚合物骨架中, 然后分剂量成固定面积大小及一定厚度的药膜, 与压敏胶、背衬层及防粘层复合即成为骨架扩散型 TDDS, 也可以在复合后再行分割。

1.4 微贮库型

微贮库型兼具膜控释型和骨架扩散型的特点, 其一般制备方法是先把药物分散在水溶性聚合物的水溶液中, 再将该混悬液均匀分散在疏水性聚合物中, 在高速切变机械力下, 使之成微小的球形液滴, 然后迅速交联疏水聚合物分子使之成为稳定的包含有球型液滴药库的分散系统。将此系统制成一定面积及厚度的药膜, 置于粘胶层中心, 加防粘层即得。

1.5 离子导入型

离子导入技术是利用直流电将离子型药物或荷电中性药物粒子经电极导入皮肤, 进入组织或体循环的一种方法。离子导入经皮给药系统由 5 部分组成: 电池、控制线路、电极和贮库。即有一个正极, 一个负极, 两个胶性贮库 (一个贮库

含药物离子, 另一个含生理相容的盐类如 NaCl)。正离子药物的传递要求将药物置于正极贮库中, 负离子药物则置于负极贮库中。将距离接近的一对电极放在皮肤上, 电极之间产生的电流趋动带电药物分子离开递药电极进入皮肤, 一般选择 Ag/AgCl 作电极材料^[10]。鉴于该技术是借助于外部电场的作用, 可实现人工开、关及改变电流量, 故药物的离子导入转运能快速发动和取消, 能根据时辰药理学的需要, 调整电场强度满足不同时间的剂量要求, 电场的调整可按时间自动进行。并可方便、有效地控制和调整药物的透皮速度和临床给药剂量, 能适应个体化给药, 只要简单地调整电场及其强度就能解决个体间药物动力学差异的问题^[11]。

1.6 微针型

微针 (Microneedles) 通常的做法是, 用硅或金属制成几百微米的实心或空心微针阵列 (该长度既可透过经皮给药的最大障碍角质层, 又可不触到痛觉神经), 然后通过贴片的形式经微针将药物导入皮肤内。利用微针技术不仅可轻松导入小分子药物, 而且还可导入蛋白质类的大分子药物, 甚至通过皮肤植入疫苗, 但微针的制造工艺复杂, 且具体给药方法还有待进一步研究^[12]。

2 TDDS 的特点

2.1 优点

与常规给药方式如片剂、胶囊或注射剂相比, TDDS 具有以下优点^[13,14]。

2.1.1 避免口服给药可能发生的肝脏首过效应及肠胃灭活, 提高了治疗效果。经皮给药时, 药物可长时间持续扩散进入血液循环。如血管扩张药硝酸甘油, 如果采用口服给药, 则有 90% 药物被肝脏所破坏, 故只能改用舌下给药的方式, 而舌下用药的维持时间又很短, 对于心绞痛的预防无论如何不能说是一种满意的剂型。硝酸甘油的 TDDS 对此有特殊价值。

2.1.2 控制药物恒速持久进入人体循环, 充分发挥药物的治疗作用, 减轻毒、副作用。一般剂型

在 1 天多次用药出现的血药浓度峰谷波动性很难避免, 即使是口服长效制剂, 也不能排除胃肠道吸收部分的差异, 在进入大肠段后药物的吸收显著减少, 血药浓度必然下降; 而 TDDS 利用相对固定的皮肤部位给药, 在用药期间吸收速度和吸收总量不会出现明显变化。因此, 由血药浓度波动产生的毒副反应可以减免。此外, 一些药物的胃肠反应也可消除。

2.1.3 延长作用时间, 减少用药次数, 加强患者用药顺应性。胃肠给药的作用时间依赖于药物在胃肠转运的时间。一般情况下, 即使设计良好的口服缓释或控释制剂, 维持有效作用的时间也不会超过 24 小时。与之相比, TDDS 1 天 1 次的给药方式是最基本的要求, 东莨菪碱和可来定 TDDS 分别是 3 天用药 1 次和 1 周 1 次, 方便了病人。半衰期短的药物可通过 TDDS 的贮库和控释特性控制治疗时间。

2.1.4 患者可以自主用药, 也可以随时停止用药, 药物可随 TDDS 从皮肤表面撕去, 而终止用药。TDDS 为无法口服给药的病人, 尤其是呕吐和腹泻患者提供一种替代途径; 是无损伤性给药, 避免注射给药带来的不便; 可通过改变给药面积调节给药剂量, 减少个体间差异。

2.2 TDDS 的缺点^[13,14]

2.2.1 大多数药物透过皮肤的速率都很小, 一般给药后几小时才能起效, 且多数药物不能达到有效治疗浓度。尤其是水溶性药物的皮肤透过率非常低, 仅有部分活性大的药物适合制成 TDDS 制剂。

2.2.2 一些本身对皮肤有刺激性和过敏性的药物不宜设计成 TDDS。

2.2.3 一些病人在用药部位可产生接触性皮炎, 无法继续用药。

2.2.4 大多数 TDDS 在规定用药时间内仅有部分药量由系统释放并吸收, 而剩余的药物总是随着 TDDS 在使用后的撕离而丢弃。

2.3 TDDS 实例

自 1974 年美国上市第一个 Transderm - Scop

镇晕剂东莨菪碱用于临床以来,出现了很多具有全身治疗作用的经皮吸收制剂,包括硝酸甘油、雌二醇、芬太尼、尼古丁、可乐定、睾酮、硝酸异山梨酯、左炔诺酮^[15]罗替戈汀和司来吉兰^[2]等。

3.1 东莨菪碱贴剂

东莨菪碱贴剂是第一个获FDA批准的TDDS,用于旅行中的晕车和手术麻醉与镇痛所致的呕吐,为一环形扁平贴剂,由四层组成。该TDDS内含1.5mg东莨菪碱。制剂设计为3天内向体循环接近恒速释放1mg的东莨菪碱。在粘胶层中含200mg的首剂量,使药物在皮肤用药部位饱和,使血药浓度迅速达到所需的稳态水平。控释微孔膜使东莨菪碱持续释放;并维持血浆浓度恒定。释药速度小于皮肤吸收速度,因而,膜控制药物释放吸收进入体循环,而不是皮肤。

使用时贴在耳后无毛区。由于贴剂较小,形状不突出,使用方便,易为病人接受。用药4小时后,才显示抗呕吐的效果。一片贴剂使用后可维持3d以上。如需继续治疗,可在另一耳后再贴一片新的贴剂。最常见的副作用为口干和困倦,可能干扰方向感、认知能力和记忆力。

3.2 硝酸甘油贴剂

硝酸甘油广泛用于心绞痛的预防。其舌下给药为最常见用药部位,剂量相对较低,血浆半衰期短,血浆峰浓度高,有副作用。口服给药经肝脏迅速灭活,而经皮给药可避免首过效应。

当将TDDS贴于皮肤时,硝酸甘油不断被吸收,活性成分被肝脏灭活前到达靶器官(心脏)。通常24小时中只有一小部分的药物被释放进入体内,剩余的作为释药的动力源仍保留在系统内。

一般来讲,此类TDDS可贴在胸前、背部、上臂或肩上。选择的部位应无毛、干净。为了粘贴方便,皮肤应干燥。一般不用于膝盖或肘臂下部,因为这些部位易擦伤。运动或提高外周的温度,如桑拿浴会提高硝酸甘油的吸收。

3.3 可乐定贴剂

可乐定脂溶性强,分布容积大,治疗血药浓

度较低,适宜制成TDDS。第一个用于治疗高血压的TDDS是Catapres TTS,该制剂可恒定控释长达7d。

贴剂面积大小的不同,相应的药物释放量亦不同。为了保证在7d使用期内能恒速释药,整个经皮给药系统的含药量远大于其释药总量。药物释放的驱动力是存在于系统中的饱和溶液与皮肤内极低浓度间的浓度梯度。可乐定以恒速向低浓度方向移动,其速度由控释膜控制。

可乐定贴剂一般贴于上臂外侧或胸部的无毛区。用药后,粘胶层中的可乐定先使皮肤饱和。接下来药物贮库中的可乐定开始通过控释膜,再经皮肤进入体循环系统。使用2~3d后可达到治疗血药浓度。一周后,取另一块贴剂贴于未用过药的皮肤上,以维持有效浓度。如果去除贴剂后不替换新贴剂,可乐定有效治疗浓度还可保持8h,几天后缓慢下降。

3.4 尼古丁贴剂

尼古丁TDDS用作戒烟时的辅助治疗。研究证明,使用尼古丁TDDS的病人戒烟率是使用安慰剂的两倍多。尼古丁TDDS能提供持续稳定的尼古丁血药浓度,帮助病人度过戒烟期。

市售贴剂有不同规格,每日供应的剂量范围在7~22mg。针对吸烟者烟瘾的大小设计不同的治疗方案。尼古丁TDDS应用于胳膊或上身躯干前部,建议病人在使用期间不吸烟。使用尼古丁替代疗法随着疗程进行,尼古丁的剂量逐渐降低。

3.5 雌二醇贴剂

雌二醇用于治疗绝经期妇女严重的性腺功能减退、女性卵巢切除术、原发性卵巢功能衰竭及由于内源性雌激素产生不足诱发的衰退症状,如萎缩性阴道炎。口服雌二醇,药物会被肝脏迅速代谢成雌酮和它的结合物,导致体循环中的浓度高于雌二醇。相对而言,雌二醇皮肤代谢只是很小的一部分,因此,经皮给药达到雌二醇治疗血药浓度比口服所需要的剂量要小,同时雌酮和雌酮结合物浓度低于口服用药。研究证明经皮给药

能降低口服雌二醇的副反应。

雌二醇 TDDS 治疗性用药通常采用循环给药(如连续治疗 3 周后,停药 1 周),尤其适用于没有做过子宫摘除术的妇女。贴剂一般贴在躯干的清洁干燥部位,如腹部或臀部。不能贴在腰部,因为衣服太紧会使贴剂损坏或移动。

3.6 睾酮贴剂

睾酮 TDDS,如 Testoderm (Alza)是针对睾酮缺乏的男性设计的。为了得到最佳疗效,Testoderm 应贴在清洁、已刮净的干燥阴囊皮肤上。用睾酮贴在阴囊皮肤比其他部位皮肤的渗透性要大 5 倍以上。

将睾酮贴剂贴在阴囊时,用一只手将阴囊皮肤展平,用另一只手将贴剂的粘贴面粘在皮肤上,手压保持约 10 秒。用后 2~4h 达到最佳的血浆浓度。每天粘贴时间 22~24h,持续使用 6~8 周。

3.7 芬太尼贴剂

芬太尼是一种阿片类止痛剂。该贴剂在 72h 的应用期间可持续地释放芬太尼,释放速率保持恒定。该速率由高分子聚合物释放膜及芬太尼透皮的速率所决定。芬太尼 TDDS 的剂量应根据患者的个体情况而定,并应在给药后定期进行剂量评估。应在躯干或上臂的平整皮肤表面应用。

3.8 其他 TDDS

正在研究开发中的药物包括^[18-21]:布洛尔、美托洛尔、尼群地平、阿替洛尔、地尔硫草、硝酸异山梨酯、硝苯地平、甲引洛尔和维拉帕米等心血管药物;治疗阿尔茨海默病的毒扁豆碱和占诺美林,可对抗成瘾性的美沙酮,治疗焦虑症的丁螺环酮,治疗戒烟戒断症状的安非他酮和治疗男性阳痿的罂粟碱;抗焦虑的阿普唑仑;降血糖的胰岛素等。

4 TDDS 临床应用的注意事项

在使用 TDDS 时,还需注意以下事项。

4.1 应用部位不同其经皮吸收程度也不同。一般在每种产品的说明书中有推荐的给药部位。应在

该范围内不同位置轮换用药,有助于每次用药时获得正常的渗透率和避免皮肤刺激。给药部位皮肤一周后可重新用药。

4.2 TDDS 给药部位皮肤应清洁、干燥、几乎无毛发、不油腻、不易受刺激、无炎症、无擦破处或硬块。皮肤潮湿可增大渗透率,超过预期设计。油性皮肤影响粘贴性。如果给药部位皮肤有毛发,应在使用前剃净,不可湿剃也不可用脱毛剂,因为脱毛剂会去掉角质层最外层细胞,影响释药速率和药物渗透的程度。如果皮肤擦伤或割伤,药物就会直接进入皮下组织和毛细血管,可能引起体内药物过量。

4.3 给药部位应避免使用皮肤洗剂,因为它们可影响皮肤水合作用并改变药物在 TDDS 和皮肤中的分配系数。

4.4 TDDS 不可切割,否则会破坏制剂的完整性。

4.5 TDDS 应用在不经常受衣服摩擦的皮肤位置。当淋浴、洗澡或游泳时通常应撕去 TDDS。

4.6 应在药品说明书所示的推荐时间内使用 TDDS,到时立即除去,并换上新的 TDDS。

4.7 使用 TDDS 前后,患者或护理人员应洗手。注意在使用 TDDS 时不要揉眼睛或接触口腔。

4.8 用过的 TDDS 含有残留药物,为了儿童和宠物的安全,应适当处置。

【参考文献】

- [1] Brown MB, Martin GP, Jones SA, Akomeah FK, et al. Dermal and transdermal drug delivery systems: current and future prospects. *Drug Deliv*, 2006, 13 (3): 175-187
- [2] 詹晓平. 经皮给药系统中控释膜的制备和表征. 上海交通大学, 2007, 1-4
- [3] Ramachandran, C., Fleisher, D. Transdermal delivery of drugs for the treatment of bone diseases. *Adv Drug Del Rev*, 2000, 42 (3), 197-223
- [4] Amsden, B. G., Goosen, F. A. M. Transdermal delivery of peptide and protein drugs: An overview. *AIChE J*, 1995, 41 (8), 1972-1997
- [5] Gore, A. V., Chien, Y. W. The nicotine transdermal system.

- Clinics in Dermatology, 1998, 16 (5), 599-615
- [6] Shytte, R. D., Silver, A. A., Philipp, M. K., et al. Transdermal nicotine for Tourette's syndrome. *Drug Dev Res*, 1996, 38 (3-4); 290-298
- [7] Arora, P., Mukherjee, B. Design, development, physicochemical, and in vitro and in vivo evaluation of transdermal patches containing diclofenac diethylammonium salt. *J Pharm Sci*, 2002, 91(9); 2076-2089
- [8] Wokovich AM, Prodduturi S, Doub WH, et al. Transdermal drug delivery system (TDDS) adhesion as a critical safety, efficacy and quality attribute. *Eur J Pharm Biopharm*, 2006, 64 (1): 1-8
- [9] Cross SE, Roberts MS. Physical enhancement of transdermal drug application: is delivery technology keeping up with pharmaceutical development? *Curr Drug Deliv*, 2004, 1 (1): 81-92
- [10] Kalia N Y, Naik A, Garrison J, et al. Iontophoretic drug delivery. *Adv Drug Deliv Rev*, 2004, 56 (5): 619-658
- [11] 林巧平, 许向阳, 刘春晖, 等. 离子导入经皮给药系统. *药理学进展*, 2006, 30 (6): 256-261
- [12] Prausnitz MR. Microneedles for transdermal drug delivery. *Adv Drug Del Rev*, 2004, 56 (5): 581
- [13] Langer, R. Transdermal drug delivery: past progress, current status, and future prospects. *Adv Drug Del Rev*, 2004, 56 (5), 557-558
- [14] Thomas, B. J., Finnin, B. C. The transdermal revolution. *Drug Discovery Today*, 2004, 9 (16), 697-703
- [15] 祁荣, 贺锐锐, 李博, 等. 经皮给药系统研究新进展. *中医外治杂志*, 2007, 16 (1): 3-6
- [16] Babu RJ, Dhanasekaran M, Vaithiyalingam SR, et al. Cardiovascular effects of transdermally delivered bupranolol in rabbits: Effect of chemical penetration enhancers. *Life Sci*, 2007, 23
- [17] Aqil M, Ali A, Sultana Y, et al. Comparative bioavailability of metoprolol tartrate after oral and transdermal administration in healthy male volunteers. *Clin Drug Investig*, 2007, 27 (12): 833-839
- [18] Gannu R, Vishnu YV, Kishan V, et al. Development of nitrendipine transdermal patches: in vitro and ex vivo characterization. *Curr Drug Deliv*, 2007, 4 (1): 69-76
- [19] Gupta SP, Jain SK. Transdermal atenolol releasing system: an approach towards its development. *J Drug Target*, 2006, 14 (9): 607-613
- [20] Aqil M, Zafar S, Ali A, et al. Transdermal drug delivery of labetalol hydrochloride: system development, in vitro; ex vivo and in vivo characterization. *Curr Drug Deliv*, 2005, 2(2):125-131
- [21] Guyot M, Fawaz F. Design and in vitro evaluation of adhesive matrix for transdermal delivery of propranolol. *Int J Pharm*, 2000, 25, 204 (1-2): 171-182

《中国临床药理学杂志》征订启事

《中国临床药理学杂志》主要报道我国临床药理学及相关领域的新成果、新技术、新方法,有关临床用药的基础研究,合理用药、药物不良反应、药物相互作用、药物动力学、血药浓度监测以及有关医院药理学学科的研究成果与实践。旨在为我国广大临床药理学工作者提供一个学术交流、信息传递和了解国内外临床药理学及相关学科发展情况的窗口与平台。作为一本专业特色明显的全国性期刊,本刊被收录为国家科技部“中国科技论文统计源期刊”(中国科技核心期刊)、国家级火炬计划项目“中国科学引文数据库来源期刊”、“中国学术期刊综合评价数据库来源期刊”,“中国期刊网”、“中国学术期刊(光盘版)”和“万方数据资源系统(China info)数字化期刊群”,并从1998年起被美国《国际药理学文摘》(IPA)和美国化学文摘(CA)摘录刊载。

本刊的主要读者对象为医院药师、医师和大专院校、科研单位研究人员和临床药理学工作者。

本刊为双月刊,每期定价7元,全年42元。邮发代号4-573,欢迎广大读者到本地邮局订阅。国外代号4726BM。国内统一刊号:CN31-1726;国际标准出版物编号:ISSN1007-4406。

杂志社地址:上海市医学院路138号290信箱 邮编:200032

电话:(021)54237256 传真(021)64176498

E-mail:lcyx@fudan.edu.cn, cjcpfdu@citiz.net.