

· 综述 ·

## 透皮贴剂制品及研究进展

涂 晔,王 冬,肖永恒,崔黎丽(第二军医大学药学院无机化学教研室,上海 200433)

**[摘要]** 近年来,透皮给药系统(TDDS)作为一类特殊的给药途径,以其独特的优势吸引着国内外越来越多的药剂学工作者的目光,这方面的研究报道逐年递增。经过不断的科学研究,已取得了不少成果。至今已有许多透皮制剂获准上市,还有部分已进入临床研究。本文试对透皮制剂中已上市的和研究中的热点药物做一简单分类介绍,供同仁参考。

**[关键词]** 透皮给药;贴剂;进展

**[中图分类号]** R944.9

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1006-0111(2010)03-0161-04

透皮给药技术的应用为医学用药做出了重大的贡献,但是作为口服和注射给药的替代给药方式仍然没有完全发挥其优势。由于受到药物分子量、亲水、油性和熔点等因素的影响,此给药系统的应用受到了很大的限制<sup>[1]</sup>。目前已上市和进入临床研究的贴剂中,大多是小分子、脂溶性好的药物,而大分子、水溶性药物,则寥寥无几。现对这些药物做一分类介绍,以更好地了解透皮制剂领域的发展。

### 1 中枢神经系统药物

中枢神经系统药物在市场中占有很大份额,年销售额可达 650 亿美元。这类药物用药时间长,副作用出现频率高,可能出现不可逆的后遗症;有的药物过量服用,还能引起致死性中毒。近年来,研究人员针对该类疾病及药物特点,开发出了一些新剂型以完善其给药不足。目前作用于中枢神经系统的透皮制剂主要包括:抗晕药、麻醉药、精神兴奋药及抗帕金森氏症药等。

抗晕药东莨菪碱贴剂于 1979 年通过 FDA 批准并由 Novartis Consumer Health 公司生产上市,是世界上第一个透皮贴剂产品,药效可持续 3 d 之久,而传统口服制剂的药效只可以持续几个小时<sup>[2]</sup>。从此,透皮制剂作为一个崭新的角色进入了医药市场。在作用于中枢的透皮制剂中,利多卡因作为典型的透皮类局麻药在 1999 年经 FDA 批准,用于治疗疱疹后神经痛。贴剂含有 5% 利多卡因,单剂量双盲交叉实验研究显示利多卡因贴剂的镇痛效果在 4~12 h 期间明显优于安慰剂组<sup>[3]</sup>。2004 年 Echo Therapeutics 公司采用 SonoPrep 超声透皮渗透系统促进

利多卡因的透皮吸收,将其用作局部皮肤麻醉药物。超声波能使皮肤产生可逆的孔道以促使大分子药物渗透,并且可以将局麻起效时间由 60 min 缩短至 5 min,局麻效果可持续 0.5~1 h。据市场调查,本品有助于避免静脉注射疼痛,特别适合反复注射给药和静脉输液的慢性病患。另外,利多卡因的复方贴剂出现,进一步促进了经皮麻醉药的应用。1995 年,Imed 公司采用离子导入技术生产利多卡因和肾上腺素的复方制剂,用于局部皮肤镇痛。贴剂中肾上腺素可以增加利多卡因麻醉的深度并延长镇痛时间,这主要是由于肾上腺素有收缩血管作用,从而减小利多卡因的清除速率。此贴剂在 10 min 内麻醉深度可达 10 mm,临床研究表明镇痛的深度和时间依赖于总的电流量。此外,过高的利多卡因血药浓度将导致较高的动脉压力,而离子导入法可以避免较高血药浓度导致的动脉压力。2005 年,Endo Pharmaceuticals 公司生产了利多卡因和丁卡因的复方制剂,用于局部皮肤镇痛。此贴剂采用 CHADD 技术,可通过增加皮肤温度而缩短局麻起效时间<sup>[4]</sup>。

近年来一些抗抑郁药和抗帕金森氏症药也先后应用透皮技术。2006 年 FDA 批准了第一个用于治疗抑郁症的透皮贴剂——司来吉兰,与传统的口服制剂相比,此贴剂可以减缓酪胺引起的不良反应——高血压危象,且药效更强,持续释药达 24 h<sup>[5]</sup>。罗替戈汀作为首个治疗帕金森氏症的透皮贴剂,在 2007 年被 FDA 批准上市。它可以单独使用治疗早期的帕金森氏症,也可与左旋多巴联合治疗晚期帕金森氏症。此贴剂可维持稳定的血药浓度达 24 h,经临床试验验证有较好的耐受性和有效性<sup>[6]</sup>。卡巴拉汀也于 2007 年经 FDA 批准上市,是首个用于治疗帕金森病伴随性痴呆症的透皮贴剂<sup>[7,8]</sup>。

此外,还不断有新的透皮贴剂进入临床研究或上市。2008 年 9 月,Prostrakan 宣布其格拉司琼透

**[作者简介]** 涂 晔(1985-),女,硕士研究生。E-mail: dan16065@163.com

**[通讯作者]** 崔黎丽。Tel: (021) 81871220, E-mail: cuiili39@hotmail.com

皮贴剂已获 FDA 批准成为首个用于控制化疗患者恶心与呕吐的贴剂,药效可持续 5 d<sup>[9]</sup>。另一个用于治疗化疗引起的恶心及呕吐的 AB-1001 透皮贴剂,目前已进入临床 期研究。

## 2 非甾体解热镇痛药

透皮镇痛贴剂是较为成熟的一类透皮贴剂,应用广泛,代表药物主要有芬太尼和酮洛芬透皮贴剂。芬太尼贴剂用作治疗慢性疼痛。口服芬太尼维持时间短,与膜控释型芬太尼贴剂相比,后者使用后 14 h 血药浓度可达稳定,且效果可持续 72 h,移除贴剂后仍可维持几个小时<sup>[10]</sup>。但是由于此贴剂的滞后时间和衰减时间均较长,使其不宜用于短时间急性疼痛的治疗<sup>[11]</sup>。2006 年, FDA 又批准了盐酸芬太尼贴剂 DNSYS,用作术后疼痛的治疗。DNSYS 采用离子导入技术,可由病人自己控制,按需给药,一贴药效可维持 24 h。据报道,该贴剂疼痛强度评分和病人满意度评分与静脉注射吗啡镇痛作用相当<sup>[12]</sup>。酮洛芬有较好的水溶性,适合做成透皮制剂,主要用于治疗骨关节炎。已知的酮洛芬透皮制剂有贴剂、凝胶剂、乳剂、软膏以及基于离子导入技术的贴剂<sup>[13~17]</sup>。近来, Rhee 等人利用微乳系统使酮洛芬透过皮肤,大大提高了药物的皮肤透过率。他们选用具有良好增溶效果的油酸作为微乳的油相,还应用表面活性剂和助表面活性剂来制备微乳<sup>[18]</sup>。另外 Maestrelli 等人还通过脂质体包封酮洛芬 环糊精复合物来进行透皮给药。环糊精有增溶作用,而脂质体则可以使药物更容易透过皮肤<sup>[19]</sup>。目前, ZARS 公司采用 CHADD 技术将酮洛芬制成透皮贴剂 ThemoProfen<sup>TM</sup>,此研究已进入 期临床试验,有待进一步研究。

目前,还有一些非甾体解热镇痛贴剂处于临床研究阶段。Purdue Phama 公司研制的丁丙诺啡贴剂已进入 期临床研究; Durect 公司研制的舒芬太尼进入了临床 期研究。

## 3 心血管疾病药

心血管疾病药物透皮贴剂应用较早,因此比较成熟。硝酸甘油早在 1981 年批准上市,是继东莨菪碱上市之后的第二个透皮贴剂产品,用于治疗心绞痛。此贴剂一经上市,可谓是透皮制剂领域的一颗“重磅炸弹”,大大提升了透皮制剂在医药领域和公众认识中的地位。传统的舌下含片、静脉滴注起效迅速,但作用时间短。舌下含片作用维持约 1 h,无法作为慢性发作的预防。而油膏的应用延长了作用时间,临床效应可达到 3~5 h,而经皮贴剂的血药浓

度可在 2 h 内达到稳定,作用持续 24 h 以上。由于此贴剂疗效明显,使用方便,颇受病人欢迎<sup>[20]</sup>。可乐定贴剂于 1984 年经 FDA 批准用于治疗高血压。可乐定传统的口服制剂会产生口干、便秘、眩晕、嗜睡等不良反应,且半衰期较短<sup>[21]</sup>;而贴剂只用口服剂量的 1/3 即可达到相同的疗效,并稳定的持续释药 7 d,明显提高了患者的依从性<sup>[22]</sup>。此外,硝酸异山梨酯、硝苯地平、尼莫地平等药物也广泛使用了透皮技术,在国内也有生产上市。

## 4 激素类药物

激素类透皮贴剂在 20 世纪八十年代开始使用,在透皮制剂市场中占有较大比重,产品的数量也很多。应用较成熟的贴剂主要包括雌二醇和睾酮素贴剂,目前还有很多研究者正积极开发更多的激素类药物。Novartis 公司于 1986 年生产了雌二醇透皮贴剂 Estradem,用于治疗更年期综合征。与传统的口服制剂相比,此贴剂可以避免由于首过效应引起的代谢紊乱,并且可以维持较稳定的血药浓度。但是,由于贴剂中含有酒精成分,所以对皮肤有一定的刺激性。随后 Noven 公司研发 Menorest<sup>®</sup> 雌二醇透皮贴剂,该制剂改用以压敏胶为基质的粘胶分散型系统,避免了酒精溶剂的使用从而增加了皮肤耐受性<sup>[23]</sup>。类似的贴剂还有 Oescim<sup>®</sup>。此后,又陆续有雌二醇的复方贴剂出现。1998 年, Novartis 公司生产了首个雌二醇和炔诺孕酮组成的复方贴剂用于治疗更年期综合征。Archer DF 等人报道此复方贴剂较雌二醇贴剂,可以减少子宫内膜增生的发生率。2003 年,雌二醇和左炔诺孕酮复方贴剂 Climara Pro 上市,同样用于治疗更年期综合征,一周使用一次即可。该贴剂采用 3 M 药物释放系统技术,能够透皮持续释放雌二醇 (0.045 mg/d) 和左炔诺孕酮 (0.015 mg/d),从而达到联合激素治疗的最低雌激素给药量。Climara Pro 贴剂可用于缓解绝经期中度到重度的血管收缩综合征,如颜面潮红、夜晚盗汗。Anna Maria Paoletti 等人证实其疗效与其口服制剂相当,并且不对子宫内膜产生影响<sup>[24]</sup>。

1993 年 Alza 公司生产的睾酮素是首个用于治疗男性睾酮素缺乏症的透皮贴剂。该贴剂可持续 24 h 释药,但此贴剂需贴在阴囊处皮肤,使用较不方便。随后又出现了非阴囊贴剂 Androdem<sup>TM</sup>、Watsons<sup>TM</sup><sup>[25]</sup>。此后,睾酮素透皮制剂的用途扩展到性功能的改善。P&G 与 Watson 公司合作的治疗女性性功能障碍的睾酮素贴剂已经进入注册前工作。MacroChem 公司利用 SEPA 化学促渗手段研制睾酮素贴剂,治疗男性性腺机能衰退,已进入 期临床研

究。Acrux和 VMUS公司研制的睾丸素计量透皮喷雾制剂,用于治疗女性性功能障碍,也已进入临床期研究。

甲状旁腺激素(1-34)分子量为 9500,属于大分子药物,主要用于治疗骨质疏松症。目前 Zo sano公司研究的采用微针技术的 PTH 1-34 贴剂已进入期临床研究。研究表明此贴剂可在较短的时间内促进快速药物吸收。在 期临床试验中,研究者对贴剂的三个剂量(20、30、40 mcg)的安全性和骨密度的改变情况作了进一步的评价,研究表明 40mcg的安全性要更好,其连续使用 24周后对骨密度的增加情况与传统的 Forteo® 20 mcg注射剂作用相当。目前此贴剂还在进一步研究中。

此外,越来越多的激素透皮制剂已进入临床研究。如 Vyteri公司研发的育激素透皮制剂、Transphama Medical公司研发的人生长激素均进入临床期研究。

## 5 其他

近三十年来,透皮给药技术主要致力于小分子、强脂溶性药物的研究,并已取得瞩目成就,但是对于蛋白质等大分子类药物的透皮研究尚处于起步阶段,研究前景广阔。

胰岛素是一种蛋白质类激素,分子量为 5808,属于大分子药物,用作糖尿病的治疗。目前主要以注射给药为主,给患者带来痛苦和不便,因此开展透皮给药研究意义非凡。由于胰岛素为亲水性大分子物质,很难透过皮肤屏障,且较不稳定,易被代谢,已成为研究的热点。目前由 Altea Therapeutics公司研究的 PassPort™系统贴剂已进入 期临床试验,此贴剂采用热消融技术,这也是 FDA 审评中的第一个胰岛素透皮贴剂产品。此技术在短时间内给皮肤一定的热能,在皮肤表面产生数百万个微小孔道,从而促进药物的吸收<sup>[26,27]</sup>。脂质体作为载体也可以促进胰岛素的吸收,如果该脂质体具有充分的柔性和变形性就可以大量透过角质层。Phosphagenics公司研究用一种高柔韧性的脂质体作为载体传递胰岛素已进入 期临床研究<sup>[28]</sup>。最近, huabing chen等人还报道了利用离子导入技术促进载胰岛素的纳米囊泡穿过微针处理的皮肤以促进胰岛素的吸收<sup>[29]</sup>。

现在,有关疫苗透皮给药的研究也越来越多。尽管疫苗是一种典型的大分子药物,但由于使用剂量很小,使其透皮给药成为可能。与传统的肌肉注射给药相比,透皮给药以更低的剂量引起更强烈的免疫响应。由 Becton Dickinson与 Sanofi Pasteur公司合作研发的皮内注射流感疫苗在美国已进入注册

前阶段,其采用微针技术给药。在欧盟国家,该药已获生产许可,并成为使用 BD Soluvia™微注射系统的第一个透皮给药的疫苗产品 Intanza® or Dflu®。通过皮内注射方式进行接种可将免疫抗原导入皮肤的真皮层。由于真皮层内特异性免疫细胞浓度非常高,且具有有效刺激免疫反应的能力,因此皮内显微注射接种方式可直接、高效地激活人体免疫系统。经验证,BD Soluvia™微注射系统为皮内传递提供了一种简便、可靠的方法<sup>[30]</sup>。此外,还有很多研究者在致力于 DNA疫苗的研究,如乙肝 DNA疫苗, HIV DNA疫苗等。

## 6 展望

透皮制剂较其它传统的剂型具有如下优点:避免首过效应;维持恒定的最佳血药浓度或生理效应,减少胃肠道给药的副作用;延长有效作用时间,减少用药次数;通过给药面积调节给药剂量,减少个体间差异,且患者可以自主用药,也可以随时停止用药且使用方便。目前,透皮给药技术已成为开发新产品的热门手段,受到广大科研工作者的青睐,也受到患者的欢迎。但是仍然存在一些尚待解决的问题,如透皮贴剂最主要的不良反应就是用药部位的皮肤反应,以及寻找更好的促渗方法让药物更有效地透过皮肤。此外,大分子、亲水性药物将是透皮给药研究的一个趋势,尤其像胰岛素、疫苗、DNA这样典型的大分子药物。随着新材料、新技术、新设备的不断发展,促渗方法取得了很大的进步,在不久的将来会有更多更好的透皮治疗系统应用于临床,在防治疾病方面发挥更大的作用。

## 【参考文献】

- [1] Barry BW. Is transdermal drug delivery research still important today? [J]. Editorial DDT, 2001, 6(19): 967.
- [2] Wang FJ, Yang YY, Zhang XZ, *et al* Cellulose acetate membranes for transdermal delivery of scopolamine base [J]. Mater Sci Eng C, 2002, 20(1-2): 93.
- [3] Galer BS, Rowbotham MC, Perander J, *et al* Topical lidocaine patch relieves postoperative neuralgia more effectively than a vehicle topical patch: results of an enriched enrollment study [J]. Pain, 1999, 80(3): 533.
- [4] 黄胜炎. 主动透皮释药技术进展 [J]. 上海医药, 2006, 27: 544.
- [5] Pae CU, Lin HK, Han C, *et al* Selegiline transdermal system: Current awareness and promise [J]. Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry, 2007, 31: 1153.
- [6] Phan DQ, Nogid A. Rotigotine transdermal system for the treatment of parkinson's disease [J]. Clinical Therapeutics, 2008, 30(5): 813.

(下转第 188页)

标不能分离,所以选择氨基柱进行实验,得到了良好的分离效果。

**4.3 质谱条件的选择** 试验过程中,尝试在不同的裂解电压,干燥气流速及温度条件下检测,发现在裂解电压为 120 V、干燥气温度为 350、流速为 10 l/min 条件下,海藻糖有最大的响应。

**【参考文献】**

[1] 陈永,徐宁. 蜂蜜中果糖、葡萄糖、蔗糖、麦芽糖含量的测

定[J]. 中国高新技术企业, 2007, 6: 82

[2] 魏 泱,丁明玉. 液相色谱-蒸发光散射测定转基因烟草提取液中的海藻糖[J]. 色谱, 2001, 19(3): 226.  
 [3] 廖洪梅,戴 玲,魏晓飞,等. 单糖乙酰化条件的优化[J]. 理化检验·化学分册, 2008, 44: 5.  
 [4] Villas-Bôas SG, Hojer-Pedersen J, Akesson M, *et al* Global metabolite analysis of yeast: evaluation of sample preparation methods [J]. Yeast, 2005, 22(14): 1155.

[收稿日期] 2010-01-25

[修回日期] 2010-03-08

(上接第 163页)

[7] Lefèvre G, Sedek G, Jhee S, *et al* Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the novel daily rivastigmine transdermal patch compared with twice-daily capsules in Alzheimer's disease patients [J]. Clin Pharmacol Ther 2008, 83: 106.  
 [8] Winblad B, Cummings J, Andreasen N, *et al* A six-month, double-blind, randomized, placebo-controlled study of a transdermal patch in Alzheimer's disease-rivastigmine patch versus capsule[J]. Int J Geriatr Psychiatry, 2007, 22(5): 456.  
 [9] 全球医药快讯 FDA连线 [J]. 世界临床药物, 2008, 29(10): 636.  
 [10] Minville V, Lubrano V, Bounes V, *et al* Postoperative analgesia after total hip arthroplasty: patient-controlled analgesia versus transdermal fentanyl patch[J]. J. Clin Anesth 2008, 20(4): 280.  
 [11] Lehmann KA, Zech D. Transdermal fentanyl: clinical pharmacology[J]. J. Pain Symptom Manag 1992, 7(3 suppl): 8.  
 [12] Gordon DB, RN, C, *et al* New opioid formulations and delivery systems[J]. Pain Management Nursing, 2007, 8(3 suppl): 6.  
 [13] Yin DS, Jang J, Shin SG, *et al* Pharmacokinetic and skin irritation of transdermal ketoprofen[J]. Kor J. Clin Pharmacol Ther 1994, 2: 21.  
 [14] Noda K, Nakagawa A, Yamagata T, *et al* Anti-inflammatory and analgesic gel composition [P]. US Patent, 4393076, 1983-07-12.  
 [15] Itoh Y, Kato H, Matsumura K, *et al* Antiinflammatory and antipyretic cream [P]. US Patent, 4534980, 1985-08-13.  
 [16] Hemmi T, Fujim M, Kikuchi K, *et al* Application of an oily gel formed by hydrogenated soybean phospholipids as a percutaneous absorption-type ointment base[J]. Chem. Pharm. Bull, 1994, 42: 651.  
 [17] Tashiro Y, Kato Y, Hayakawa E, *et al* Iontophoretic transdermal delivery of ketoprofen: Novel method for the evaluation of plasma drug concentration in cutaneous vein [J]. Biol Pharm Bull, 2000, 23(5): 632.  
 [18] Rhee YS, Choi JG, Park ES, *et al* Transdermal delivery of ketoprofen using microemulsions[J]. Int J. Pharm. 2001, 228: 161.  
 [19] Maestrelli F, Gonzalez Rodriguez ML, Rabasco AM, *et al* Prep-

aration and characterisation of liposomes encapsulating ketoprofen-cyclodextrin complexes for transdermal drug delivery [J]. Int J. Pharm. 2005, 298(1): 55.  
 [20] 陈端霞,游 凯. 经皮硝酸甘油贴(Nitro-Dur®)治疗心绞痛的临床观察[J]. 综合临床医学, 1990, 6(4): 201.  
 [21] Zhan XP, Chen SJ, Tang GC *et al* A new poly (2-hydroxy-3-phenoxypropylacrylate, 4-hydroxybutyl acrylate, diethyl maleate) membrane controlled clonidine linear release in the transdermal drug delivery system [J]. Eur Polym J. 2007, 43(4): 1588.  
 [22] 杜洪光,张恩宏,王 丽,等. 可乐定透皮贴剂体外透皮性能研究[J]. 中国新药杂志, 2004, 13(8): 712.  
 [23] Pomei B, Genazzani AR, Costes D, *et al* Efficacy and tolerability of Menorest® 50 compared with estradem® TTS 50 in the treatment of postmenopausal symptoms: A randomized, multicenter, parallel group study [J]. Maturitas, 1995, 22(3): 207.  
 [24] Paoletti AM, Pilloni M, Orri M, *et al* Efficacy and safety of oral and transdermal hormonal replacement treatment containing levonorgestrel [J]. Maturitas, 2002, 42(2): 137.  
 [25] Gooren LJG, Bunck MCM. Transdermal testosterone delivery: testosterone patch and gel [J]. World J Urol, 2003, 21(5): 316.  
 [26] Moeller EH, Jorgensen L. Alternative routes of administration for systemic delivery of protein pharmaceuticals [J]. Drug Discov Today: Technol, 2008, 5(2-3): 89.  
 [27] Park JH, Lee JW, Kim YC, *et al* The effect of heat on skin permeability [J]. Int J. Pharm. 2008, 359(1-2): 94.  
 [28] Praust MR, Langer R. Transdermal drug delivery [J]. Nat Biotechnol, 2008, 26(11): 1261.  
 [29] Chen H, Zhu H, Zheng J, *et al* Iontophoresis-driven penetration of nanovesicles through microneedle-induced skin microchannels for enhancing transdermal delivery of insulin [J]. J. Control Release 2009, 139(1): 63.  
 [30] Laurent PE, Bonnet S, Akhas P, *et al* Evaluation of the clinical performance of a new intradermal vaccine administration technique and associated delivery system [J]. Vaccine, 2007, 25(52): 8833.

[收稿日期] 2009-12-29

[修回日期] 2010-02-22