

透皮给药制剂品种进展

上海医药工业研究院 黄胜炎

欲开发透皮给药制剂,首先必须考虑的问题之一是选择何种药物。Shaw⁽¹⁾认为,分子量小于800~1000的溶质、在矿物油或水中有一定的溶解度($> 1 \text{ mg/ml}$)方可渗透过皮肤。选择药物时应着重注意掌握各种药物的药代动力学和药效动力学性质,从而可确定药物制剂处方和透皮给药制剂的释药速率图。近来研究表明,采用制备前体药物、在制剂处方中添加透皮吸收促进剂和应用超声、离子电渗等方法可提高大分子药物对皮肤的渗透性。本文试综述国内外透皮给

药的药物和制剂品种进展。

一、已上市的透皮控释制剂

七十年代美国伊利诺斯州的Searle公司和加利福尼亚州的Alza公司就开始以不同的药物各自首次进行透皮给药系统的开发研究工作。不久,佛罗里达州的Key公司也加入了此研究行列。进入八十年代,西德和日本等国对透皮给药系统的研究亦十分活跃。经过数年的基础研究后,1981年上市了第一个硝酸甘油贴膏后,随后多种药物的透皮控释制剂陆续上市(见表1、2)。

表1 国外上市的硝酸甘油透皮控释贴膏

商 品 名 (厂 商)	表面积 (Cm^2)	含 量 (mg)	24 小时 释 药 量 (mg)
①Nitrodisc 16(Searle)	8	16	5.0
②Nitrodisc 32(Searle)	16	32	10.0
③Nitro-Dur I-5/Nitro-Dur II-5(Key/Schering)	5	26	2.5
④Nitro-Dur I-10/Nitro-Dur II-10(Key/Schering)	10	51	5.0
⑤Nitro-Dur I-15/Nitro-Dur II-15(Key/Schering)	15	77	7.5
⑥Nitro-Dur I-20/Nitro-Dur II-20(Key/Schering)	20	104	10.0
⑦Nitro-Dur I-30/Nitro-Dur II-30(Key/Schering)	30	154	15.0
⑧ Transderm-Nitro 5 (Alza/Ciba-Geigg)	10	25	5.0
⑨ Transderm-Nitro 10 (Alza/Ciba-Geigg)	20	50	10.0
⑩ Deponit 16 (Lohman/Schwarz/Wyeth)	16	16	5.0
⑪ Deponit 32 (Lohman/Schwarz/Wyeth)	32	32	10.0
⑫ Nts Patch (Hercon/Bolar/Majoil&Qualitest)			
⑬ Nitrocine (Hercon/Kremers Urdan)			

表中 Nitro-dur II 贴膏薄如纸,为半透明、非常柔软的透皮给药系统,硝酸甘油均匀地分布于微薄的粘附层内。Key/Schering原生产的 Nitro-dur I 仍适用于喜欢用外形较大的老年患者。根据释药机理和制备工艺不同,Chien⁽²⁾将透皮给药制剂分为

四类:(1)膜控制渗透型(Membrane Permeation-controlled TDD Systems),如Transderm-Scop、Transderm-Nitro、Catapres-TTS和Estraderm;(2)粘合剂中分散型(Adhesive Dispersion-type TDD Systems),如Deponit、Frاندол

表2

其他透皮给药系统⁽³⁾

商 品 名 (厂 商)	药 物	用 途
Transderm-Scop (Alza/Ciba-Geigg)	东莨菪碱	抗晕动病
Catapress-TTS (Alza/Boehringer Ingelheim)	可乐定	抗高血压
Estraderm (Ciba-Geigg)	雌二醇	治疗妇女绝经综合症
Frاندول Tape (Toaciyو/山之内/日东电工)	硝异山梨醇	抗心绞痛
Trans-Ver-Sal (Minnetonka/Lectec)	水杨酸	治疗疣
Patecs-Hi (第一制药)	水杨酸羟乙酯	镇 痛
Tokuhon Ace (Suzuki Nippondo)	水杨酸羟乙酯	镇 痛
Salompas (久光制药)	水杨酸羟乙酯	镇 痛
Menfula Happ (大正)	水杨酸甲酯	镇 痛
Actiderm (Squibb)	不含药*	治疗牛皮癣

* 留体药物局部用药后, 覆盖其上增加疗效。

Tape和Nitro-Dur II; (3) 骨架控制扩散型 (Matrix Diffusion-Controlled TDD Systems), 如Nitro-Dur等; (4) 微小库控制溶出型 (Microreservoir Dissolution-controlled TDD Systems), 如Nitrodisc。

透皮给药的膏药剂在我国有悠久的历史,

而跨入八十年代, 国内对透皮给药展开了较为广泛深入的研究。近来, 已有三种药物的透皮缓释、控释制剂被卫生部批准投产或批量生产 (见表3)。此外, 透皮吸收促进剂月桂仑 (Azone) 亦已被卫生部批准为一类新药, 现由广州助剂厂生产。

表3

国内已投产的透皮缓释、控释制剂

产 品 名 称	研 究 单 位 / 生 产 厂
硝酸甘油贴膏	上海医药工业研究院/山东博山制药厂, 广州医工所/广州卫生材料厂
东莨菪碱贴膏	南京空军454医院/蚌埠涂山制药厂等
可乐定贴膏	南京空军454医院/蚌埠涂山制药厂

二、研究的透皮给药制剂

国外正在积极研究并近期即将上市的透皮控释制剂药物品种有: 芬太尼、可待因、睾丸素、那诺松、环丙甲羟二氢吗啡、环丁甲羟氢吗啡、噻吗洛尔 (噻吗心安)、纳多洛尔 (泰羟心安) 等⁽⁴⁾。近来, 国外透皮给药制剂的制备技术不断改进和提高, 专利涉及的药物品种越来越多, 笔者从1985年至1989年初专利文献上摘录下来的药物如下 (因篇幅有限, 专利号不一列出)。

1. 抗心绞痛药: 硝异山梨醇、单硝酸异山梨酯、吗多明 (脉导敏)、硝苯啶 (心

痛定)、硝酸甘油。

2. 抗高血压药: 可乐定 (氯压定)、胍那苄、莫索尼啶。

3. β -受体阻滞药: 醋丁洛尔、烯丙洛尔 (心得舒)、布拉洛尔、茛诺洛尔、拉贝洛尔、甲吖洛尔、美托洛尔 (美多心安)、氧西洛尔 (心得平)、吖咪洛尔 (心得静)、普萘洛尔 (心得安)、噻吗洛尔。

4. 冠脉扩张药: 地尔硫草 (硫代草酮)、潘生丁、曲美他嗪。

5. 抗心律失常药: 吡二丙胺、奎尼丁、维拉帕米 (异搏定)、利多卡因 (赛罗

卡因)。

6. 血管扩张药: 尼卡地平、麦角溴烟酯、尼莫地平。

7. 升压药: 苯丙醇胺(去甲麻黄碱)。

8. 强心药: 洋地黄毒甙、毒毛旋花子甙K。

9. 抗胆碱药: 阿托品、新斯的明、东莨菪碱、丁溴东莨菪碱。

10. 抗晕动病药: 茶苯海明(晕海宁)。

11. 抗休克药: 多巴酚丁胺。

12. 解热镇痛药: 醋氨酚(扑热息痛)、阿司匹林、安乃近。

13. 消炎镇痛药: 阿氯芬酸、氟灭酸铝、氯芬酸钠、Amphenac sodium、苄达酸钙、苄达明(炎痛静)、双氯芬酸、非诺洛芬、氟比洛芬、布洛芬、吲哚美辛(消炎痛)、酮洛芬、环氯洛芬、甲灭酸钙。

14. 镇痛药: 芬太尼、水杨酸羟乙酯、水杨酸甲酯(冬青油)、羟可酮、镇痛新(喷他佐辛)、非那佐辛、水杨酸、Slindac、托美汀钠、吗啡、纳布啡。

15. 吗啡拮抗药: 纳美芬、纳洛酮、纳曲酮。

16. 镇咳药: 阿洛拉胺、右美沙芬。

17. 支气管扩张药: 沙丁胺醇、特布他林(间羟舒喘宁)、茶碱。

18. 平喘药: 麻黄碱、奥西那林。

19. 解痉药: 奥昔布宁。

20. 利尿药: 乙酰唑胺、醋甲唑胺。

21. 抗利尿药: 去氨加压素、赖氨加压素。

22. 抗组胺药: 溴苯那敏、卡比沙明、右旋氯吡胺(右扑尔敏)、扑尔敏(氯苯那敏马来酸盐)、苯海拉明、双苯拉林、芬苯扎胺。

23. 抗过敏药: 阿扎他定。

24. 抗精神病药: 盐酸氯丙嗪(冬眠灵)、氟奋乃静、氟哌啶醇(氟哌丁苯)。

25. 抗抑郁药: 丙咪嗪。

26. 安定药: 安定(地西洋)、劳拉西泮、舒普罗酮。

27. 催眠镇静药: 异戊巴比妥、硝基安定(硝西洋)、苯巴比妥、舒立克隆。

28. 催吐药: 阿扑吗啡、甲氧普胺(灭吐灵)、美托哌丙嗪。

29. 抗偏头痛药: 双氢麦角胺。

30. 局部麻醉药: 苯佐卡因、辛可卡因、利多卡因、普鲁卡因(奴佛卡因)、丁卡因(地卡因)。

31. 麻醉药: 氯胺酮。

32. 子宫收缩药: 缩宫素(催产素)。

33. 雌激素类药: 雌二醇、美雌醇。

34. 孕激素类药: 左炔诺孕酮、炔诺酮、炔诺孕酮、黄体酮(孕酮)。

35. 雄激素类药: 睾丸素、垂体后叶激素类药、加压素。

36. 肾上腺皮质激素类药: 倍氯米松、氯倍他索、地塞米松、氢可的松(皮质醇)、泼尼龙(氢化泼尼松)、曲安缩松。

37. 降血糖药: 胰岛素。

38. 胰岛素拮抗药: 高血糖素(胰高血糖素)。

39. 抗凝药: 肝素。

40. 抗肿瘤药: 5-氟尿嘧啶、甲氨喋啶、丝裂霉素(自力霉素)、三氟胸苷。

41. 抗生素类药: 两性霉素B、氯霉素、红霉素、庆大霉素、四环素、土霉素。

42. 抗蠕虫药: 左旋咪唑。

43. 杀虫药: 美曲磷酯。

44. 间脑功能调节药: 谷维素。

45. 维生素类药: 维生素A、B、C、D、E。

46. 其他药物: 槟榔碱、辣椒碱、烟碱(尼古丁)、降钙素、甘氨酸、尼古兰地及其盐。

据研究文献报道,近年国外研究的透皮给药的药物品种还有:烟酸己酯、布那唑啉、蔡甲唑啉、马来酸咪达唑仑、吡罗昔康

(炎痛喜康)、保泰松。某些药物母体对皮肤渗透性小,将其制成前体药物可增加人体对药物的透皮吸收。已研究过下列药物的前体药物透皮给药:阿替洛尔、普萘洛尔、吲哚洛尔、甲吲洛尔(mepindolol)、噻吗洛尔、阿司匹林、甲硝唑、5-氟尿嘧啶、5-氟胞嘧啶、硫嘌呤(乐疾宁)、茶碱、色甘酸钠、麻黄碱、睾丸素、氢可的松、左炔诺孕酮和丝裂霉素等。

国外研究的透皮给药剂型有贴膏、膜剂、软膏和乳膏等。爱尔兰的伊兰(Elan)制药公司开发了一种戴在手腕上的透皮给药器,其作用原理是根据离子电渗疗法载药透过皮肤。称为Panoderm的手镯型给药器可装饰成一件珠宝首饰或手表,释放个体所需的精确用药剂量。可制成此种给药系统的药物应可溶于油或水中的低分子量药物,还必须对皮肤无刺激性,可适用于治疗慢性病。

这类药物有硝酸甘油、沙丁胺醇、可乐定、雌二醇和东莨菪碱等。伊兰制药公司还正在试验藉手镯型给药器对烟瘾者给与烟碱使其戒烟。

汽巴-嘉基公司在开发治疗妇女绝经期综合症的复方性激素透皮给药贴膏,内含雌二醇和防止使用雌激素诱发子宫内膜癌的黄体酮。在第I期临床试验中,12名绝经后的妇女不能耐受含黄体酮口服雌激素类药物制剂的激素替代疗法,改用雌二醇-醋酸炔诺酮透皮贴膏后几乎无副反应,病人可接受。在英国进行的临床试验表明,12名患者中的11人停药后平均6~7天子宫出血,10人子宫内膜增生后恢复正常⁽⁵⁾。

国内除硝酸甘油、东莨菪碱和可乐定透皮控释制剂上市外,近来研究的透皮给药制剂品种亦不断增多,见表4。

表4 国内研究的透皮制剂品种

药名	剂型	研究单位	参考文献
硝普钠	控释膜	第二军医大学	6
硝苯啶	软膏	中国药科大学; 河北医学院	7,8,9
硝异山梨醇	乳膏	天津市健民制药厂	7
普萘洛尔	膜剂	中国药科大学	7
狄戈辛	贴剂	中国医学科学院药物研究所	7
吲哚美辛	软膏	上海医药工业研究院; 湖北省药检专科学校	10,11
	磁性贴膏	浙江医学研究院药物研究所	12
	贴膏剂	浙江医学研究院药物研究所/技术服务所	13
	乳膏	天津市健民制药厂	7
盐酸氯喘	贴膜	沈阳药学院	7
氢可的松	涂膜剂	上海市第六人民医院	7
左炔诺孕酮	透皮制剂	浙江医学科学院药物研究所	
雌二醇	骨架型控释制剂	浙江医学科学院药物研究所/山东医疗器械研究所	14
	乳膏	中国药科大学	15
乙基孕醇	乳膏	中国药科大学	15
炔诺酮			
黄体酮			

结 语

目前,透皮制剂的研究还存在着不少问题和困难。例如,药物透皮吸收的时滞、某

些药物(如硝酸甘油)会出现耐受性、贴膏比其他剂型价格贵和某些控释制剂未达到零级释药等,国内还存在着药用辅料非常缺

乏、贴膏生产无定型生产设备和制剂质量标准需完善等问题。然而，国内外研究人员正努力克服困难，开发透皮给药制剂的品种越来越多。在治疗高血压、充血性心力衰竭、某种激素缺少、痛觉缺失、心绞痛和支气管疾患等疾病时，透皮给药系统提供了新的给药方法（对夜间需医治护理的心肺疾病患者尤为适用）。透皮给药治疗将使人们对用药“剂量”的概念发生巨大转变。医生拟定处方时不再是开出某种“剂量”的药物，而是某种释药“速率”的药物。设计的透皮给药系统以不同的剂型面积达到不同的释药速率，如减充血剂和抗组胺药的复方药物透皮贴膏产品亦有可能实现⁽⁴⁾。

参考文献

- [1] Sham JE: Transdermal Transport of Drugs. In: Breimer DD et al ed. Topics in Pharmaceutical Science. Ist. Elsevier North-Holland Biomedical 1981: 165—174
- [2] Chien YW: Drug Dev Ind Pharm

- 1987; 13 (4 & 5): 589
- [3] Frister WR: Drug & Cosm Ind. 1988; 143 (4): 44
- [4] Monkhouse DC: Drug Dev Ind Pharm 1988; 14 (2 & 3): 193
- [5] Scrip 1987; (1205): 31
- [6] 中国药学会建会八十周年学术会议论文集, 北京 1987. 11
- [7] 中国药学会新剂型评价会议资料, 天津 1989. 5
- [8] 王申等: 中国药科大学学报 1988; 19 (2): 122
- [9] 张泽威等: 中国医院药学杂志 1984; 4 (7): 6
- [10] 王大林等: 医药工业 1985; 16 (7): 6
- [11] 谢先运等: 中国医院药学杂志 1988; 8 (7): 289
- [12] 陈国神等: 医药工业 1985; 16 (9): 24
- [13] 陈国神等: 同上 1986; 17 (2): 26
- [14] 陈国神等: 中国医药工业杂志 1989; 20 (4): 154
- [15] 王广基等: 中国药科大学学报 18 (4): 247

复方丹参注射液临床药热反应及致热原因初步分析

济南军区总医院药剂科

张卫星 张岩 杜江辉

复方丹参注射液为心血管疾病中常用药物之一，有明显的扩张冠状动脉，增加冠脉流量，改善心功能和心肌供血，降低血压，减慢心率、镇静、安眠等作用，临床疗效好，毒副反应少。1988年11月份我院使用××制药厂生产的复方丹参注射液（批号850508）静脉滴注，一天内同时引起7名患者产生寒战、发热等临床药热反应。该批样品经山东省药品检验所按中国药典1985版检查热原，结果为阴性。鲎试验检查为阴性；全检该批药品合格。为查明反应的确切因素，我们对临床用药过程、输液环节和器具，病人状况

进行分析检查，并经实验室分析，初步查明引起反应的原因。现报告如下。

临床资料

1. 病例情况：7例有反应患者中男6例、女1例，年龄最大者70岁，最小者25岁，原体温 $36.3 \pm 0.3^{\circ}\text{C}$ ，2例用复方丹参注射液10ml稀释于5%葡萄糖注射液500ml中静脉滴注，其余均使用5%葡萄糖注射液250ml加复方丹参注射液10或8ml静滴。

2. 反应特点：输入液体100ml以后，开始出现热原样反应，体温升高 2°C 左右，带有普遍性规律，肌注或静注氟美松5mg，