

妥洛特罗经皮给药系统的研究进展

吉小欣,高 申(第二军医大学药学院药剂教研室,上海 200433)

摘要 妥洛特罗为临床上广泛使用的选择性 β_2 受体激动剂,用于缓解支气管哮喘,急慢性支气管炎,肺气肿,矽肺,尘肺等呼吸道阻塞性症状。本文对国内外关于妥洛特罗作为活性药物的经皮给药系统的研制现状进行综述。为将来药学工作者进一步开发研究以及规模化生产、临床应用推广提供参考。

关键词 妥洛特罗;透皮给药;贴剂

中图分类号:R944.9

文献标识码:A

文章编号:1006-0111(2004)06-0324-03

Study on the transdermal absorption containing tulobuterol

Ji Xiao-xin, GAO Shen (Department of Pharmaceutics, School of Pharmacy, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

ABSTRACT β_2 -receptor stimulating tulobuterol for prolonged relief of obstructive disorders of airway, such as bronchial asthma, chronic bronchitis, and bronchitis with asthma. This review relates to preparations for percutaneously administering and provides the reference for large-scale production and clinical use.

KEY WORDS tulobuterol; TTS; patch

慢性阻塞性肺疾病(COPD)是具有气流阻塞为特征的慢性支气管炎或肺气肿。因外周气道的炎症合并水肿,过度分泌粘液和纤维化导致气道狭窄,阻力增加,导致气流阻塞呈进行性发展,可伴有气道的高反应性。COPD急性发作期患者大多存在不同程度的排痰困难,甚至痰液阻塞气道,严重影响通气功能,致使疾病久治不愈^[1]。

据WHO统计,1997年COPD的死亡率高居死因的第4位,预计其患病率和病死率还将进一步升高。据近年来日本所实施的COPD流行病学调查(NICE)的结果可以推测,40岁以上的人群中COPD患者约高达530万例,明显多于支气管哮喘患者^[2]。泛发性阻塞性肺疾病(GOLD)中有关COPD的药物疗法主要为支气管扩张剂,其中药物妥洛特罗对心脏的不良反应为异丙肾上腺素的1/1000或沙丁胺醇的1/100,作用维持时间较异丙肾上腺素长10倍多,比其他 β 受体激动剂药效持续时间长。

1 历史研究背景

妥洛特罗(又名丁氯喘, Tulobuterol)为临床上广泛使用的选择性 β_2 受体激动剂,扩张支气管平滑肌作用强而持久,对心脏的兴奋作用较弱,具有一定

的抗过敏,促进支气管纤毛运动和止咳祛痰的作用,用于缓解支气管哮喘,急慢性支气管炎,肺气肿,矽肺,尘肺等呼吸道阻塞性症状^[3]。关于妥洛特罗药物剂型的开发已有了较大的发展,特别是在妥洛特罗经皮给药方面,最近在日本最引人注目的支气管扩张剂为1日1次能维持24h的长效妥洛特罗贴剂。

早期,国内外已研制出妥洛特罗的气雾剂,片剂,干糖浆,软膏和乳剂。然而,气雾剂虽然起效快、作用强,但疗效维持时间短^[2];口服剂型疗效维持时间比吸入剂长,但疗效逊于吸入剂,副作用亦较多,不能较好的治疗夜间哮喘,特别是不能预防清晨哮喘的发作^[4];软膏和乳剂用于皮肤给药时,比较难于控制给药剂量,还会弄脏衣物,使用后给人们带来了诸多不便^[4]。此外,COPD患者多系高龄者,提供用药简便、疗效确切、依从性好的药物也很重要。在依从性方面,口服剂型和贴剂优于吸入剂^[2]。

2 妥洛特罗经皮给药系统的发展

哮喘在睡眠期间发作是活动期间的100多倍,有近似昼夜节律,最佳给药时间是清晨4点。择时释药系统系根据时辰药物动力学(Chronopharmacokinetics)原理,定时定量释出有效治疗剂量的药物,它日益引起人们的关注。目前,世界透皮释药系统销售额小于释药系统总销售额的10%,但现今正以

作者简介:吉小欣(1980-),女,硕士研究生。E-mail:jixiaoxin_sh@hotmail.com

25%的年增长率发展。由于此市场原基数较低,年增长率超过口服释药市场和吸入剂市场。预测至2005年,透皮制剂销售额可望达127亿美元^[2]。

人们惊奇地发现,妥洛特罗相对于其他 β 受体激动剂,显示出了经皮吸收的优势。一般认为,药物的透皮吸收与分子量,熔点,亲脂性(lipophilicity)有关。通常认为,用于透皮吸收的药物应满足合适的条件:分子量小于1000,熔点小于85℃,分配系数约为3。而妥洛特罗的分子量为227.733,熔点为89~91℃,易溶于油相和水相中,甚至在160℃还是相当稳定。活性成分的有效性约为3~5mg/d。它仿佛就是天生的透皮吸收药物^[5]。

首先在EP-A0374980中提到妥洛特罗与聚异丁烯混合涂布,以聚异丁烯作为活性成分的载体的经皮给药系统。Hoffmann等^[6]基于EP-A0374980的基础上为了达到最佳释放速度,提出了妥洛特罗透皮治疗系统的组成。它是由妥洛特罗或其生理上可接受的盐作为活性成分,以至少一种聚苯乙烯-1,3-双烯聚苯乙烯嵌段共聚物(1270000)溶于汽油,其余小分子量的共聚物溶于己烷。混合搅拌,再加入活性成分,直至完全溶解,均匀涂布。一些专利文献^[5]也提出了用聚异丁烯作为药物载体材料来调节药物的释放速率,将聚异丁烯溶解于矿物油中。但以上使用矿物油来溶解载体材料都产生了许多不良后果:首先,矿物油或矿物油中的杂质会影响活性物质的稳定性;其次,以液体矿物油作为载体使活性成分释放速率加快,从而也产生了一系列问题,例如,血药峰谷现象的出现会对人体产生一些不良反应;最后,药物持续作用时间也受到了影响。因此,矿物油并不适合作为载体来溶解聚异丁烯等高分子材料^[5]。

基于上述不良后果,Nakano Yoshihisa等^[5]提出了不用其他载体,直接将聚异丁烯和药物混合,再加上一些热树脂,不仅能够延长活性药物的持续时间,也减轻了皮肤刺激,过敏等不良反应。其中聚异丁烯指的是以聚异丁烯为主要成分加上少量的异戊二烯橡胶组成的。热树脂包括松香及其衍生物,萜烯树脂,萜酚树脂,石油树脂,烷基酚树脂,二甲苯酚树脂等。这些树脂可以单独使用或混合使用。但总量不超过50%,最好5%~40%之间。活性成分通常以溶解状态存在,其含量在1%~50%,最好在5%~20%之间。如果小于1%,体现不出缓控释效果;而大于50%,又影响了基质的粘性。

传统意义上的以溶解状态存在的妥洛特罗包括两个方面:①以真正溶液状态存在;②以细微结晶状态存在。然而,以结晶形式存在的不能透皮吸收,不

能维持有效的血药浓度和药物持续作用。为了解决这一问题,起初提出了三个解决方案:①增加基质厚度从而增加了以溶解状态存在的活性成分的浓度;②增加妥洛特罗的投药剂量;③增大贴片的面积。然而,如上措施又导致了相应的一些问题的出现:①患者皮肤出现了刺激、过敏等不良反应;②贴片的粘性下降;③血药浓度的骤然升高也带来了一些副作用;④生产成本提高^[4]。

针对这些,Otstuka Saburo等^[4]提出通过调节妥洛特罗两种状态存在的比例(0.1%~10%)来达到良好的控缓释效果。特别强调药物加入量不低于药物在聚异丁烯饱和溶液中的含量。将粘合剂与药物用较好的溶剂溶解,如己烷和甲苯。最后干燥至再次析出过量结晶。当以溶解状态存在的药物经皮吸收后,以结晶状态的药物可以加以弥补,延长了药物的作用时间。同样,他们也提出了加入热树脂以及避免使用矿物油。加入热树脂有以下优点:①阻止妥洛特罗在基质中的分散和转移,从而使药物能够持续有效地释放,延长了作用时间。②加入热树脂能够长时间维持有效的血药浓度。③控制了每分钟药物的释放量,从而减轻了对皮肤的刺激性。

文献报道^[7]控制妥洛特罗或其盐在透皮贴剂中微细结晶粒径大小在2~20 μm 的工艺方法。该制剂含有载体和由在叠片层上含有平均颗粒大小为2~20 μm 的妥洛特罗结晶的主要由合成橡胶组成的粘结剂溶解在良好的溶剂中,并使得到的溶液再次结晶,此外,还涉及制备经皮吸收类型妥洛特罗制剂的方法。该方法包括将主要合成橡胶组成的粘结剂和妥洛特罗溶解在良好的溶剂中,将得到的粘结剂溶液施于释放膜的表面,干燥,得到粘结层,将粘结层转移到载体上,并于10~30℃再次结晶,形成均匀地分散在其中的含有平均颗粒大小为2~20 μm 妥洛特罗微晶的粘结层,在药效持续作用方面是优良的。

一研究组开发了妥洛特罗贴膏,商品名为Hokunalin Tape,1998年在日本上市,该研究组发现,特异晶型的妥洛特罗游离碱基可自贴膏的粘附层释出通过皮肤吸收,此局部用妥洛特罗的抗哮喘作用持续时间长,可预防清晨哮喘发作,而且此贴膏可切成所需大小,携带方便,剂量也可调节^[8]。

另有一些透皮给药系统中^[9],其中药物都以晶体状态存在。通常所说妥洛特罗以溶解状态存在于基质中的浓度也都不超过3%。一般说溶解在基质中活性药物浓度越高,透皮吸收速率就越高。但是,药物以较高浓度溶解于基质比较困难。据报道^[9]以丙烯酸酯和橡胶类树脂为粘合剂,再加上热树脂,最

后添加了增溶剂,以至于活性成分在基质中有较好的溶解性。增溶剂含量在 5% ~ 50%,最好 10% ~ 40%,20% ~ 40% 最佳。

我国由北京德众万全药物技术开发有限公司提供了妥洛特罗透皮贴剂及其制备方法^[10],其中妥洛特罗或其生理上可接受的盐是以溶解的方式存在于贴剂中,其工艺方法特征包括:将妥洛特罗或其生理上可接受的盐,透皮促进剂,聚合物胶和有机溶剂混匀,涂成一定厚度,挥去部分溶剂,制成适宜粘度的药库层和粘附层,通过复合的方式使药库层,背衬保护层,控释膜层,粘附层和防粘层复合后,再冲切成一定大小和规格妥洛特罗贴剂。

时辰生物学和时辰药理学的研究发现,哮喘的发作具有节律性及持续性,通过普通的一次或多次给药难以达到在哮喘易发的凌晨 1 ~ 8 点之间持续维持所需的血药浓度。最近在日本最引人注目的支气管扩张剂为长效妥洛特罗贴剂^[2]。它是利用经皮吸入系统来控制血药浓度,以达到 1 日 1 次维持 24h 疗效而设计的全球第一种 β_2 受体激动剂。同时,妥洛特罗透皮贴剂可以避免药物受胃肠道等生理因素的影响,避免药物对胃肠道生理功能的干扰;无首过效应,提高了药物的生物利用度;缓控释方式给药,减少了血药峰谷现象,降低给药次数和副作用;患者使用方便,可以随时终止使用。贴剂的一个最显著特点就是副作用轻。对支气管哮喘患者进行妥洛特罗贴剂临床实验,发现妥洛特罗贴剂对患者的临床症状和最大呼气流量(PEF)均有明显改善,而口服中经常出现的心悸、震颤等副作用较少见。妥洛特罗贴剂对呼吸困难、慢性咳嗽、喘息、痰液的排出等指标的中度以上改善率为 40% ~ 60%,轻度以上改善率为 70% ~ 90%,还发现该药能改善晨起 PEF。比较各种 β_2 受体激动剂所附说明书发现,中度以上改善率(或有效率)妥洛特罗贴剂高于其他 β_2 受体激动剂口服剂。妥洛特罗贴剂对 COPD 的改善率达到了 44.6%,而盐酸妥洛特罗片剂对 COPD 的改善率只有 30.1%^[2]。

2 展望

经过研究者的不断努力,妥洛特罗的给药系统的开发已有了较大的进展,特别是透皮给药系统的提出,成为妥洛特罗剂型发展的一次飞跃,与口服给药方式比较,显示出了优越性:可以避免药物受胃肠道等生理因素的影响,避免药物对胃肠道生理功能

的干扰;无首过效应,提高了药物的生物利用度;缓控释方式给药,减少了血药峰谷现象,降低给药次数和副作用;良好的缓控释作用和延长了药物作用的持续时间;患者使用方便,可以随时终止使用。

但透皮贴剂同时也存在着不足之处:首先,挥发溶剂时不可避免的导致活性成分的损失。如 Hoffmann 等^[6]在研制妥布特罗贴剂的过程中用 5 种不同温度进行干燥(室温,10min;60℃,20min;80℃,10min;80℃,20min;80℃,30min)每个阶段都通过 HPLC 检测其药物含量,结果从 0.34mg/cm² 不断减少到 0.01mg/cm²。其次,带来了工厂的安全性问题及环境污染问题。因此,妥洛特罗透皮给药系统还需进一步探讨和研究,需要新制剂新鲜血液的注入,作为药学工作者,我们更应该再接再厉,敢于创新,勇于超越,使妥洛特罗给药系统更上一层楼,为广大哮喘患者带来福音。

参考文献:

- [1] 季兰芳,罗巧莲.妥洛特罗治疗肺心病[J].中国全科医学,2004,7(3):196.
- [2] 田村弘,万献尧,毕丽岩. β_2 激动剂(尤其是妥洛特罗)贴剂的作用[J].日本医学介绍,2003,24(10):444.
- [3] Kume H, Kondo M, Ito Y, et al. Effects of Sustained-release Tulobuterol On Asthma Control and Beta-adrenoceptor Function [J]. Clin-Exp-Pharmacol-Physiol, 2002, 29(12):1076.
- [4] Otsuka Saburo, Nakano Yoshihisa, Yamamoto Keiji. Percutaneous Preparation Comprising Tulobuterol: EP, 0677290 [P]. 1995-10-18.
- [5] Nakano Yoshihisa, Horiuchi Tetsuo, Fujivara Sanae, et al. Percutaneous Preparation of Tulobuterol: US, 5571530 [P]. 1996-11-05.
- [6] Hans R. Hoffmann, Michael Horstmann. Transdermal Therapeutic System Comprising Tulobuterol as Active Substance: US, 5254348 [P]. 1993-10-19.
- [7] Otsuka Saburo, Nakagawa Takeaki, Nakano Yoshihisa. Percutaneous Tulobuterol Preparation and Process for Producing The Same: WO, 9714411 [P]. 1997-4-24.
- [8] 佚名. 药物制剂发展趋势 [EB]. 医药快讯清华: 2002-1-15, 紫光医药网 <http://www.unismed.com.cn/yykx/161006.htm>.
- [9] Otsuka Saburo, Hori Mitsuhiko. Percutaneous Absorption Type Preparation Containing Tulobuterol: EP, 0922453 [P]. 1999-06-16.
- [10] 张恒建,张远杏,李学广,等.妥布特罗透皮贴剂:CN, 1451380A [P]. 2003-10-29.

收稿日期:2004-09-10