

Sadow 博士在肽类鼻吸收上提出生物学和治疗学的研究。他报告了在实验动物的下丘脑释放激素和垂体激素类似物(诸如 TRH, LHRH, LH-释放拮抗剂类似物和 ACTH 类似物)的生物效应评价的结果,以及在人体乙酸 busserelin 鼻喷雾处方的治疗学研究。

Vickery 博士报告了以恒河猴鼻内给药吸入乙酸 nafarelin (LHRH 的十肽类似物)的结果以及生物学作用与许多生物医学应用的临床观察关系,其范围涉及避孕法以至前列腺癌、子宫内膜异位和早熟青春期治疗的临床应用。

Flier 博士论证了去氧胆酸钠(天然存在的胆盐)通过鼻粘膜增加胰岛素吸收可能

性,以达到治疗糖尿病的有效水平。他还广泛研究了人体内分子结构和胆碱辅助活性的关系。

讨论会的最后部分是由选定的专门小组进行讨论,热烈讨论的问题是开发一个长效鼻内给药系统的方法、选择适宜的鼻内吸收药物,鼻内用药处方中表面活性剂的作用,从鼻粘膜吸收的药物机理、抛射剂的毒性,在鼻粘膜上气溶胶的生渗涨性及其刺激作用的关系,在鼻粘膜上实际吸收部位和吸入药物微粒的适宜粒度分布。

[Pharmacy International 《国际药学》, 5 (12): 287~288, 1984 (英文)]

张恒弼译 程显山校 张紫洞审

可乐宁经皮控释给药的应用

解放军第117医院 冯友根

中枢性降压药可乐宁无论单独应用或与其它药物合用,治疗轻、中度原发性高血压病有肯定的疗效。近年来国外应用经皮控释给药技术,制成可乐宁透皮给药系统,具有临床药动学和治疗学上的独特优点。本文综述这一新的给药技术及其临床应用。

一、经皮控释给药的原理

经过十多年来的努力,人们认识到皮肤不仅起到体内外物质交换的屏障作用,而且依赖其对某些化学物质微小的但持续不断的渗透作用,为药物恒速经皮吸收而引起全身性作用,提供一个有效的给药途径。应用这一原理制成透皮给药系统,首先在东莨菪碱给药中获得成功,能有效地预防和治疗晕动病。随后,制成了几称含硝酸甘油的透皮给药系统,并取得了令人满意的效果。

经皮控释给药系统在单位时间内将恒量药物释放到皮肤表面(零级释放速率),此

速率,比药物渗透通过皮肤的速率低得多。这种给药系统和应用于局部皮肤的软膏或霜剂不同,药物进入体循环的速率完全由控释系统本身决定,而与皮肤对药物的渗透性无关,尽管不同部位或不同个体皮肤对药物的渗透性存在显著的差异,但应用透皮给药系统后药物进入体内的速率却是恒定的。

高分子聚合物控制药物释放的性能,是制备这种控释系统的基础。药物或者被围裹在高分子聚合物的膜囊中,或者结合在高分子聚合物上,也可用高分子聚合物的半透膜将药物与皮肤分隔,通过物理、化学上的种种因素,达到控制药物恒速释放的目的。

二、可乐宁透皮给药系统

可乐宁在低剂量时(0.15~0.6mg/日)即可产生强的降压作用。药物的水溶性及在油/水介中良好的分配系数,使药物容易经

皮渗透进入全身循环，达到足够的治疗血浓度。因此可宁乐是制成透皮给药系统的合适药物。

市售可宁乐透皮给药系统 (Catapres-TTS) 分为3.5、7.0和10.5cm²面积的三种规格，每天释放可宁乐分别为100、200和300μg，并能在连续7天内恒速地释放药物。

这种透皮给药系统由功能不同的四层组成：由外向里第一层是药物不通透的外皮，即背层 (backing layer)；第二层是药物层 (drug reservoir)，以适当的基质溶解足量药物，作为维持药物恒速释放的储库；第三层是介于药物层和粘着层之间的微孔半透膜，即控释膜 (microporous rate Controlling membrane)；第四层是与皮肤接触的粘着层 (adhesive)，含有负荷剂量的药物，可直接透过皮肤吸收，使迅速达到有效血浓度。实验证明，药物层中药物含量和粘着层含药量的合适比例为3.4:1。

三、药动学特点

可宁乐透皮给药系统每周一次贴在胸部前上方或上臂内侧皮肤上。起初药物迅速从过饱和的粘着层释出。在粘着层药物含量降低到饱和度以下时(约24小时后)，储库中的药物通过控释膜释放，其释放速率由膜的渗透性控制。在初期13名健康人中应用可宁乐TTS—RP600679等四种透皮给药系统的试验中，观察到这种含有药物层的透皮给药系统，在应用后二天内达到药物的治疗血浓度，并在随后120小时中，保持血药浓度恒定在0.5~0.7ng/ml之间。

在另外17名正常人中测定了可宁乐透皮给药系统Catapres-TTS应用后和除去后的血药浓度。应用Catapres-TTS后，血中可宁乐浓度逐渐上升，至第二天达到大约400Pg/ml的稳态平均水平，并且一直保持稳定。Catapres除去后8小时内，血药浓

度仍保持恒定，8小时后才迅速降低，三天内药物从体内消除，半衰期为21小时。相比之下，可宁乐口服时血浓度波动要大得多。可宁乐0.1mg，B.i.d口服后，第三天的谷浓度约为400Pg/ml，第四天给药后2小时达到的峰值为800Pg/ml，最高和最低浓度之比率大约为2，最后一次给药后药物血浆半衰期为11小时。

可以看出，应用可宁乐透皮给药系统具有如下药动学特点：吸收恒定，血浓度波动小，与口服给药相比，避免了血药浓度谷值和峰值之间的变化，而且在达到有效降压作用时所需剂量也比口服时低。

四、临床应用

在美国，由五个医疗中心联合对可宁乐透皮给药系统进行临床试验、调查了108名无并发症的原发性高血压病人对这种新制剂的反应。在完成剂量滴定的85人中，54人有效(64%)，坐位舒张压降低≥10mmHg或舒张压<90mmHg，其中17人每次贴1张，27人每次贴2张，其余10人每次贴3张。每张贴膏每日释放可宁乐0.1mg，因此，这些病人所用可宁乐的量相当于0.1~0.3mg/日，比口服时的常用剂量(0.2~0.6mg/日)稍低。也就是说，可宁乐透皮给药可能比口服更有效，也提示在较严重高血压病人还可以提高用量，以达到足够的疗效。此试验中还调查了黑人和白人、男性和女性以及肥胖者和正常体重病人对透皮给药系统的反应性，但没有发现实质性的差异。

在另外20名原发性高血压病人中进行的安慰剂对照试验，也证实可宁乐透皮给药系统(Catapres-TTS)有显著疗效。这些病人用药后收缩压从138.3±3.3mmHg降低到134±27mmHg，舒张压从96.9±0.9降低到90.8±1.2mmHg (P<0.001)。12人血压降至正常(舒张压降低到90mmHg以下)，其中1人每次仅用了1张贴膏，5人用2张，6人用3张。同时，还观察到这12名用

Catapres—TTS治疗有效的病人，治疗三个月后，改用安慰剂，一周内血压便缓缓升到原来治疗前的水平。实验中还评介了Catapres—TTS治疗期间的生化变化，发现血浆肾素活性从 1.5 ± 0.4 降低到 0.6 ± 0.2 ng/ml/h ($P < 0.005$)，尿醛固酮排泄从 8.4 ± 1.2 减少到 6.2 ± 1.0 μ g/24h ($P < 0.05$)，这和以前报道的口服给药时引起的变化相近，表明药物对内分泌的影响在透皮给药时依然存在。这些病人在用 Catapres—TTS 治疗期间，肾功能和常规血清电介质水平没有变化。

有人报告用可乐宁透皮给药系统 (Clonidine—TTS) 治疗29名原发性高血压病人获得显著疗效。用药4周后，平均收缩压从 167 ± 13 降低到 136 ± 18 mmHg，平均舒张压从 108 ± 5 降低到 91 ± 8 mmHg，12周后分别降低到 134 ± 14 和 90 ± 7 mmHg ($P < 0.001$)，其中6人每次用1张贴膏，14人用2张，其余9人每次用3张。6人同时服用双氢克尿塞50mg/日，血压降至正常。

五、副作用与不良反应

应用可乐宁透皮给药系统时，常见副作用为口干、倦睡等，约有三分之一病人可能发生，但多数病人症状较轻，仅个别病人需

要中断治疗。这些副作用主要在血浓度迅速升高时发生，当血药浓度达到稳态时，这些副作用的强度和发生率大大降低。透皮给药血浓度稳态时的波动范围比口服给药时小得多，而且治疗时药物的有效血浓度也比口服时低，因此，这种副作用的强度和发生率也比口服时低得多。

局部皮肤过敏反应是可乐宁透皮给药系统应用时常见的不良反应，属于迟发型(4型)反应，其症状为红斑、瘙痒、起泡、浸润及播散性血疹等，严重者需停药。经皮肤接触试验证实，过敏反应主要是由于可乐宁引起的，也可由于制剂中其它成份而引起。

应用透皮给药系统时，未发现常规生化值的实质性变化，测定血钾、血脂、血糖及尿酸水平均无显著变化。

用可乐宁透皮给药系统治疗原发性高血压，虽处于临床试验阶段，但其治疗学上的优点是肯定的。病人每周用药一次，使用方便，血药浓度稳定，无明显的谷峰波动现象，病人可在整个稳态期间受到连续保护，不致于在峰浓度时出现不良反应和在谷浓度时达不到足够的降压作用，因而容易被病人接受，是一种有希望的新制剂。

(参考文献11篇略)

活性炭表面积对茶碱清除率的影响

Glen D. Park (美国，依阿华大学药学院临床/医院药学系)

多次剂量口服活性炭可以增强正常人体静脉中茶碱的消除，并可用来治疗茶碱中毒的病人。茶碱消除的增强是与所给予活性炭的剂量和次数有关系。目前治疗茶碱中毒最佳的活性炭应用剂量尚不清楚。但临床实践表明，每2小时给予20gm的活性炭是一种有效的剂量方案。

一种表面积较大的活性炭如果使用较小

剂量，在临床上仍可使药物从循环中有效的消除药物，否则要提供最大的耐受量才有效。目前有一种活性炭形式PX—21具有每gm3376平方米的表面积。这比标准活性炭—美国药典20版所载的Norit更具有临床意义，后者才只有每gm950平方米的表面积。

这个研究的设想是，静注茶碱的消除随着口服活性炭多次剂量是与所服用的活性炭