# 妥洛特罗透皮贴剂的国内外研究进展

于彩霞[1,2]，杨丽娜[2]，滕健皓[2]，罗华菲[2,3]，张福利[2]，林丽娅[2*]

（1. 上海工程技术大学化学化工学院，上海 201620；2. 中国医药工业研究总院上海医药工业研究院，上海 201203；
3. 中国医药工业研究总院药物制剂国家工程研究中心，上海 201203）

**摘要**：含有$\beta_2$肾上腺素受体激动药妥洛特罗的透皮贴剂是世界上第一种皮肤用长效支气管扩张药。本研究结合国内外妥洛特罗贴剂的上市及仿制情况，从处方工艺、质量控制等方面对妥洛特罗贴剂的药学研究现状进行综述。

**关键词**：哮喘；慢性阻塞性肺疾病；妥洛特罗；透皮贴剂；处方及工艺；质量评价

**中图分类号**：R944.9　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2022)05-0629-10

DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2022.05.005

# Domestic and Overseas Research Progress of Transdermal Tulobuterol Patches

YU Caixia[1,2], YANG Lina[2], TENG Jianhao[2], LUO Huafei[2,3], ZHANG Fuli[2], LIN Liya[2*]

(*1. School of Chemistry and Chemical Engineering, Shanghai University of Engineering and Science, Shanghai 201620;
2. Shanghai Institute of Pharmaceutical Industry, China State Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai 201203;
3. National Pharmaceutical Engineering Research Center, China State Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai 201203*)

**ABSTRACT**: Transdermal tulobuterol patch, which contains a $\beta_2$-adrenergic receptor-specific agonist, is the first long-acting bronchodilator that can be used as a transdermal patch. This paper traces the prescription and technology of the original patches and combs the research progress at home and abroad to provide ideas for the development of domestic generic tulobuterol patches.

**Key Words**: asthma; chronic obstructive pulmonary disease; tulobuterol; transdermal patch; prescription and technology; quality evaluation

哮喘和慢性阻塞性肺疾病（chronic obstructive pulmonary disease，COPD）是呼吸系统的常见病与多发病。哮喘是一种以慢性气道炎症和支气管高反应性为特征的疾病[1]。它是儿童和年轻人中常见的慢性病之一，因发病早，对患者造成了相当大的医疗负担[2—3]；也是导致残疾、卫生资源负担和患者生活质量差的主要原因。COPD是一种高龄患者多发的炎症性肺病，预计患者数将随着人口老龄化程度加深而增加。COPD的表现为慢性支气管炎、气道重塑和肺气肿（肺泡破坏）导致的慢性进行性不可逆性气流阻塞[4]。统计表明中国20岁及以上人群哮喘患病率为4.2%，患者总数达4 570万，并首次明确我国COPD患者人数达1亿[5—6]。

## 1　妥洛特罗（tulobuterol，**1**）透皮贴剂研发历程

人的生理功能和活动遵循昼夜节律，包括呼吸功能。如图1所示，1日内呼吸功能在16点时迎来高峰，早晨4点时降到最低，即所谓的“晨降（morning dipper）”[7]。很多哮喘的发作都被认为是由“晨降”引起的，但该时间段不便于患者治疗和用药。哮喘或COPD患者有难以维持持续睡眠、睡眠质量差和白天过度嗜睡等问题。一项关于哮喘病死率的研究表明，在死亡的168名患者中，79%的患者在临终前报告有睡眠障碍现象[8]。因此，控制早晨的哮喘

**收稿日期**：2021-10-29

**作者简介**：于彩霞(1995—)，女，硕士研究生，专业方向：药物质量研究。

**通信作者**：林丽娅(1983—)，女，分析部门主管，从事药物的质量研究。

E-mail：lly3008@163.com

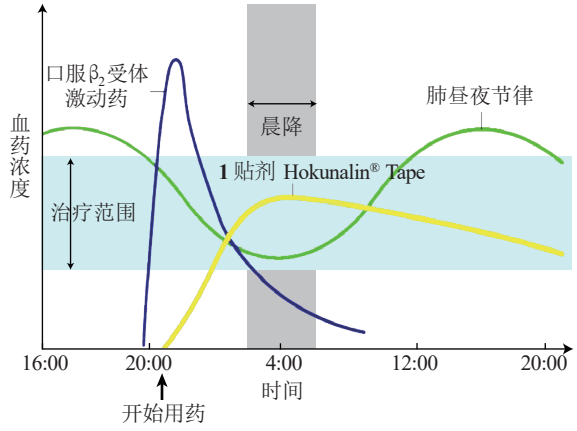



**图 1　血药浓度 - 时间曲线图**

Fig.1　Plasma Concentration-time Curve

发作有积极意义。

国内外已上市的哮喘和 COPD 治疗药物的剂型包括片剂、气雾剂、软膏剂、糖浆剂和乳剂，但是这些剂型在针对哮喘和 COPD 的治疗上具有不同的缺陷。如图 1 所示，口服药物维持有效治疗浓度的时间短，睡前服用这些药物的患者在“晨降”期间不能实现较大限度的支气管扩张。此外，口服给药会产生显著的不良反应，如震颤和心悸 [9—10]；且每日要服用 2 ～ 3 次来控制病情，患者依从性不好。气雾剂起效快但维持时间也较短 [11]。患者还必须学习吸入器的使用技能，不良的吸入技术会导致哮喘控制效果不佳。吸入剂由于使用程序复杂及需要频繁使用等问题，导致患者依从性差、治疗效果较差 [12—14]。软膏和乳剂涂抹的剂量难以精确定量。透皮给药系统（transdermal drug delivery system，TDDS），也称透皮贴剂，是通过皮肤给药，使药物透过表皮由真皮中的毛细血管吸收进入血液循环来达到治疗目的。这种给药方式因具有长效缓释、可维持稳定的血药浓度、减轻药物不良反应、避免肝脏首过效应和胃肠道灭活效应、给药方便、患者可自主给药等优势，成为继口服与注射之外的第三大给药途径。自 1979 年东莨菪碱贴剂成功上市以来，TDDS 已经成为开发新产品的热门手段，具有较大的市场潜力。

综合以上哮喘和 COPD 的发病特点及各类给药途径剂型的特点，结合时辰药理学和药剂学知识，日本巴斯夫制药公司旗下子公司北陆制药（现为日本东京雅培，Abbott）于 1987 年开发了全世界首个以透皮贴剂形式使用的长效支气管扩张药 ——**1** 透皮贴剂 [15—16]。该贴剂于 1998 年在日本上市，商品名为 Hokunalin® Tape[17]。如图 1 所示，患者在 20 点贴敷，能有效改善夜间哮喘的症状。BURIOKA 等评估了症状频率和呼气峰流量（PEF）昼夜节律特征的变化，结果显示哮喘患者使用 **1** 贴剂后平均 PEF 明显增加 [18]。Hokunalin® Tape 含量均匀 [19]，可根据需要切割成所需剂量的大小，携带也方便，可以随时中止给药。研究表明 Hokunalin® Tape 具有良好的药动学特征 [20]，尽管 **1** 是一种短效 $\beta_2$ 受体激动药，但 **1** 贴剂对成人和儿童均可维持 24 h 的疗效，从而提供长效作用 [21—23]。大多数患者对 Hokunalin® Tape 依从性也较好 [22,24—25]。自 1998 年推出以来，该贴剂在治疗哮喘和 COPD 方面的临床疗效和安全性已经得到证实 [26—28]。日本哮喘治疗指南已将 Hokunalin® Tape 定位为哮喘和 COPD 患者的长期用药标准 [29—30]。

2004 年 Hokunalin® Tape 在我国进行了临床试验，2006 年 11 月原国家食品药品监督管理局给予该药进口药品注册证。2007 年日东电工株式会社（Nitto Denko）在我国开始销售 **1** 贴剂，有 3 种规格：0.5 mg（2.5 $cm^2$）、1.0 mg（5 $cm^2$）和 2.0 mg（10 $cm^2$）。该药也是国内首个长效透皮吸收型 $\beta_2$ 受体激动药，可用于哮喘和 COPD 的长期治疗；只需每日临睡前贴 1 剂，特别适用于婴幼儿和老年患者。

## 2　1 透皮贴剂的处方及工艺研究

### 2.1　Hokunalin® Tape 的处方工艺

Hokunalin® Tape 属于骨架型透皮贴剂。如图 2 所示，Hokunalin® Tape 自上而下分为背衬层（聚酯膜和聚酯无纺布黏合的复合膜）、黏合剂层［包含 **1**（10%）、黏合剂和增稠剂等］和释放衬层（聚酯薄膜）3 部分。制备方法是将 **1**、黏合剂（合成橡胶）和增稠剂（脂环族饱和烃树脂）等加热溶解在适当溶剂中，并将获得的溶液在 10 ～ 30 ℃下初步结

晶 12 ～ 24 h，然后铺盖上背衬层，在室温下熟化 7 d[31]。最终贴剂的黏合剂层中既溶解有 **1** 分子又分散有平均粒径 2 ～ 20 μm 的 **1** 结晶。

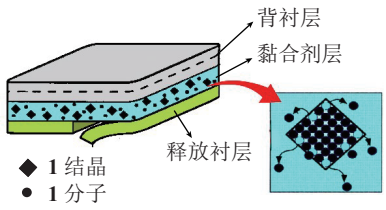



**图 2 Hokunalin® Tape 示意图**

Fig.2 Schematic Diagram of Hokunalin® Tape

### 2.2 1 透皮贴剂的改进

目前国内外针对 **1** 透皮贴剂的剂型设计主要分为 3 种类型：单层结晶型、单层无结晶型和双层无结晶型。Hokunalin® Tape 属于单层结晶型贴剂，作为全球首个上市的治疗哮喘和 COPD 的透皮贴剂，其处方工艺仍有一些缺陷[32—33]。受当时技术所限，Hokunalin® Tape 处方中的黏合剂、药物和添加剂的相溶性差，药物不得不处于饱和浓度以上，因而被称为“结晶药物贮库型”药物释放控制系统。过饱和状态下 **1** 结晶的持续溶解有利于 **1** 分子持续穿透皮肤而被吸收，然而这同时也导致贴剂的黏附性和药物最初的释放性不佳。此外，若保存环境发生变化，会出现析出到黏合剂层表面的药物在黏合剂层中溶解后再次重结晶的情况，导致药物结晶的大小发生变化，产生经皮吸收不均匀的问题。Hokunalin® Tape 的稳定性和安全性等有进一步改善的空间，因而许多国内外研究人员试图改进其处方工艺，以得到质量更优良的 **1** 贴剂。本研究将从以下几个方面分别进行论述。

#### 2.2.1 压敏胶（pressure sensitive adhesive，PSA）基质的选择

PSA 即黏合剂，是制作透皮贴剂的关键辅料[34]。在压敏胶分散型（drug-in-adhesive，DIA）贴剂中，PSA 的功能是与皮肤紧密接触，控制药物的热力学活性和系统释放速率。药物与 PSA 官能团之间的相互作用、黏附力和许多其他性质都会影响流通向皮肤的药量。

原研制剂 Hokunalin® Tape 采用合成橡胶聚异丁烯（polyisobutylene，PIB）基质，而 **1** 在 PIB 中溶解度有限。国内外的一些仿制药企业用非橡胶基质（如丙烯酸酯类）替代 Hokunalin® Tape 中的合成橡胶。例如川村尚久等采用（甲基）丙烯酸乙酰乙酰氧基烷基酯和其他一种或多种乙烯基单体的共聚物作 PSA[32]；李汉九等采用带有羟基的丙烯酸酯 - 乙酸乙烯酯作黏合剂[35]；李萍等采用不含羟基或羧基的（甲基）丙烯酸烷基酯聚合物作黏合剂[36]；还有专利采用烷基碳原子数为 6 ～ 20 的（甲基）丙烯酸烷基酯的单体共聚物作黏合剂[37]。**1** 在这些黏合剂中的溶解度增加，因而一定程度上能够抑制结晶。目前日本上市的 **1** 贴剂中使用的主要为合成橡胶类、丙烯酸酯类和热熔性弹性体 PSA。TAKIZAWA 等报道了日本已上市的 **1** 贴剂（见表 1）[38]。

相较于 PIB 型 PSA，使用丙烯酸酯类 PSA 还有以下好处：**1** 在以前不能溶解的浓度和温度区域中可以稳定地溶解在丙烯酸酯类 PSA 层中，贴剂受到贮存环境的影响减小，使贴剂能够持续稳定地发挥药效；丙烯酸酯类相比合成橡胶类极性更高、吸水性更强、贴敷到皮肤后更透气，能有效降低贴剂的皮肤刺激性；由于黏合剂层中不再分散有 **1** 结晶，贴剂的黏附性得到改善。

SIS 在常温时具有类似橡胶的高弹性，高温时具有塑料的可塑性，是制备热熔型 PSA 的理想材料[39]。专利中采用了一种兼有热熔和压敏特性的热塑性聚合物胶黏剂[40—41]。与前 2 类 PSA 相比，该热塑性聚合物胶黏剂有以下优点：不含有机溶剂，对于环境友好；贮存时间长，0 ℃以下的贮存环境对产品性能没有影响；设备使用简单，具有较高的生产效率。

#### 2.2.2 增强 1 的溶解性

赵焰平等研究表明加入克罗米通能有效提高 **1** 的溶解度[42]，避免贴剂中的药物析晶，而且不必加入有机溶剂溶解药物，降低了因有机溶剂挥发而导致的活性物质损失，提高了制剂的长期稳定性。并且，克罗米通对皮肤无刺激性，还具有一定的保

**表 1　日本已上市的 1 贴剂**

Tab.1　**1** Patches Marketed in Japan

| 批准年份 | 生产厂商 | 产品名称 | 基础聚合物[1)] |
|---|---|---|---|
| 1998 | Abbott Japan Co., Ltd. | Hokunalin® | PIB |
| 2006 | Sawai Pharmaceutical Co., Ltd. | Tulobuterol Tape Sawai | SIS |
| | Nichi-Iko Pharmaceutical Co., Ltd. | Tulobuterol Tape Nichi-Iko | |
| | Yutoku Pharmaceutical Ind. Co., Ltd. | Tulobuterol Tape | |
| | Hisamitsu Pharmaceutical Co., Inc. | Tulobuterol Tape HMT | 丙烯酸酯类 |
| | Tewa Pharmaceutical Co., Ltd. | Sekinarin Tape | |
| | Takata Pharmaceutical Co., Ltd. | Tulobuterol Tape Takata | |
| 2007 | Ohara Pharmaceutical Co., Ltd. | Tulobuterol Tape Ohara | SIS |
| | Teikoku Seiyaku Co., Ltd. | Tulobuterol Tape Teikoku | |
| | Medisa Shinyaku Inc. | Tulobuterol Tape MED | |
| 2008 | Shiono Chemical Co., Ltd. | Tulobuterol Tape SN | SIS |
| 2009 | Nipro Corporation | Tulobuterol Tape NP | 丙烯酸酯类 |

注：[1)]SIS 为苯乙烯 - 异戊二烯 - 苯乙烯（styrene-isoprene-styrene）三嵌段共聚物

湿作用。

**2.2.3**　增强 **1** 的稳定性

**1** 贴剂在制备过程中需要加热，而 **1** 受热易分解。李萍等报道在处方中添加胺类化合物，如氨水、乙酸铵或氯化铵等能有效提高 **1** 的稳定性[36]。这是因为胺类化合物降低了 **1** 分子中活性较强的二级胺结构的反应活性，从而对 **1** 起到了保护作用。

**2.2.4**　增强 **1** 的经皮渗透性

在增强透皮吸收的策略中，可考虑 2 种主要方法：一种是作用于皮肤组织并减小角质层的屏障作用；另一种方法是改善药物本身渗透性。角质层的屏障功能不仅能防止异物和病原体进入，还能防止水分从体内蒸发。因此，提高药物的脂溶性更加安全有效。

一些离子液体具有两亲性，其强大而独特的溶解性有利于药物透皮吸收。KUBOTA 等通过使生物相容性良好的脂肪族羧酸（辛酸或异硬脂酸）与脂肪族胺（二异丙醇胺或三异丙醇胺）发生中和反应，得到了可用于透皮吸收的、安全有效的离子液体（即所得的盐）[43]。红外吸收光谱分析显示，离子液体 / 脂肪族羧酸 / 脂肪族胺在混合状态下形成了分子组装体，这种“液体盐混合物”可作为一种有效安全的经皮渗透促进剂。崔永权等报道含有烷基氨基基团的阳离子聚合物、增溶剂和吸收促进剂可增强 **1** 的经皮渗透性[44]，推测原因是提高了药物的热力学活性，所以经皮渗透更积极。

**2.2.5**　延长贴剂作用时间

Hokunalin® Tape 的有效作用时间为 24 h，一些研究试图进一步延长 **1** 贴剂的作用时间。王树明等报道丙烯酸酯类 PSA 和聚丙烯酸树脂组成的黏合剂能增强 **1** 的溶解度[45]，同时采用高于 **1** 熔点的温度干燥、然后快速降温来使 **1** 分子以过饱和状态存在，能有效延长贴剂的作用时间。专利报道了一种 2 层压敏胶均载药的 **1** 透皮贴剂[46—47]。**1** 会随着溶剂的挥发向胶体表面迁移，通过表面吸附使每层中的 **1** 在 PSA 中的分布出现浓集和贫化现象。第一层中的 **1** 先透过，第二层中的 **1** 扩散进入贫化区以补充第一层的药物，如此可以提高初始透皮速率。相较于原研 **1** 贴剂，其血药浓度可以维持 48 ～ 72 h，大大延长了贴剂的作用时间。

**2.2.6**　水凝胶基质的应用

相比于 PSA，水凝胶具有透气保湿、耐汗、伸缩性强、无致敏性和刺激性、易使皮肤角质层软化而增加透过等优点，作为贴剂时黏性适宜、贴敷舒适。吉小欣等研制了以聚丙烯酸钠为高分子骨架材料、卡波姆为增黏剂、高岭土为填充剂、三氯化铝为交联剂、枸橼酸为交联调节剂、甘油为保湿剂的 **1** 水凝胶贴剂[48]。高申等研究表明该处方的水凝胶基质内聚力不稳定，会随时间延长逐渐硬化而导致黏性下降[49]，因此采用聚丙烯酸 / 聚丙烯酸钠为高分子骨架材料、用甲基乙烯基醚 / 马来酸酐共聚物为增黏剂，最终制得了性质稳定的基质。JANA 等

将 **1** 通过温和搅拌与还原氧化石墨烯相互作用 24 h，再将 2.5% 卡波姆 940 加至上述分散体系中（调至 pH 6.4 ～ 6.8）以增加黏度 [50]。LUO 等开发了一种装载 **1** 的 Pluronic® F127 还原氧化石墨烯透皮水凝胶，用以持续释放 **1** 来控制哮喘，药效可维持数天 [51]。

**2.2.7** 蜂窝结构背衬层的应用

皮肤角质层的大量水化有助于增加局部药物渗透作用，但可能会引起皮肤刺激。传统贴剂以不渗透膜、无纺布、聚乙烯和聚酯薄膜作为背衬层，这些材料可防止贴剂内药物的暴露或损失；然而，其对湿度和空气的高度阻隔也可能导致贴剂从施用部位脱离，并引起皮肤刺激，特别是在需长期用药的状况下 [52]。RUPANI 等研究表明，六边形填充孔（蜂窝结构）具有空间面积大、结构稳定性好、机械强度高和密度低等优点 [53]。采用分布这种蜂窝结构的平坦薄膜（结构示意见图 3）作为背衬层能使贴剂具有良好的透气性。SUZUKI 等选用具有蜂窝结构的膜作背衬层，结果显示所得的压敏胶分散型骨架贴片从施用部位剥离后，表现出高透水性和较少的经皮水分损失 [54]。虽然还需要进一步的临床试验来证明这种蜂窝结构背衬层的有效性，但与传统的压敏胶相比，这种贴剂几乎不会因剥离而造成皮肤损伤。

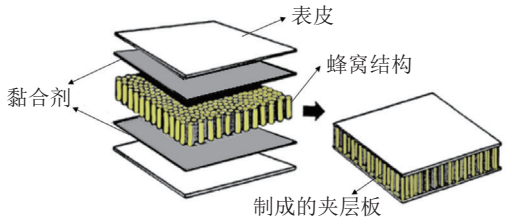



**图 3 蜂窝结构示意图** [53]

Fig.3 Schematic Diagram of Honeycomb Structure[53]

## 3 1 透皮贴剂的质量评价研究

为了促进优良制剂的开发、实现稳定的药物供给，确定恰当的制剂质量评价方法和质量标准的研究必不可少。为有效控制 **1** 贴剂的质量，需要对其药物含量、杂质、体外释放度、黏着性、耐热性、赋形剂、残留溶剂等进行检测分析。因 Hokunalin® Tape 采用结晶药物贮库型技术，在该体系中，**1** 晶体均匀地分布在基质中，**1** 晶体与溶解的 **1** 分子之间的比例取决于 **1** 在基质中的溶解度。溶解的 **1** 分子直接从基质释放到皮肤中；结晶的 **1** 要先溶解在基质中再释放到皮肤中，其释药行为受药物结晶体系控制，因此结晶的 **1** 是该剂型的关键质量因素之一。

体外释放度测试可反映 TDDS 制造工艺的稳定性和均匀性，黏附力测试则反映透皮贴剂与皮肤黏附的牢固程度，从而影响透皮贴剂的安全性和有效性 [55]。考虑到药物释放控制系统和黏合剂的性质可能会影响药物的皮肤渗透性，体外皮肤渗透性也是质量研究的一部分。此外，通过体内经皮吸收试验直接确定药物被机体吸收的量，检测贴剂包装打开后的稳定性，这些也应在质量研究的考察范围内。

### 3.1 1 晶体的检测

常规的色谱分析方法是除去衬垫后用甲醇或三氯甲烷溶解贴剂，经超声提取得到 **1** 后进行含量测定 [56—57]，这种破坏性测试方法虽然可测得药物含量，但无法真正反映贴剂中药物的结晶状态。因此，开发能识别结晶药物的无损检测方法将有助于检测结晶药物贮库型贴剂的质量。一些研究使用近红外光谱结合化学计量学方法对化学品结晶度进行定性或定量评估 [58—59]。

激光拉曼光谱分析法是将样品暴露于激光中获得拉曼散射光的光谱，能够检测晶体，尤其是晶体形态间的差异，已被用于多晶型的鉴别、量化以及结晶过程的监测。SAKAMOTO 等采用显微激光拉曼光谱和映射（microscopic laser Raman spectroscopy and mapping，MLRSM）技术研究了 **1** 晶体在透皮贴剂中的分布 [60]。用 MLRSM 法观察到，基质中 **1** 晶体的特征峰在 415 nm 处。通过检测每个显微图像上唯一的 **1** 峰来创建拉曼化学图，可精确观察 **1** 在贴剂中的分布。

太赫兹波是指频率在远红外光与微波之间（0.1 ～ 10 THz）的电磁辐射。太赫兹波因具有透视性、安全性和独特的波谱分辨能力，使其成像技术

成为一种新兴的无损检测方法[61]。因晶体中晶格的低频振动吸收在太赫兹波段[62]，故太赫兹脉冲光谱（terahertz pulsed spectroscopy，TPS）和太赫兹脉冲成像（terahertz pulsed imaging，TPI）技术在透皮贴剂的晶型检测中有独特作用。SAKAMOTO 等用 TPS/TPI 来检测 **1** 晶体[63]。他们首先用仪器获得原研贴剂中 **1** 晶体的太赫兹脉冲光谱波数范围（70～45 $cm^{-1}$），随后用自制贴剂（不含或含 20% **1**，以丙烯酸为基质）试验，结果显示在含有 20% **1** 的贴剂中观察到了与原研贴剂相同的指纹图谱，这表明 TPS/TPI 可用于检测贴剂中的 **1** 晶体，实现质量控制。

近红外光谱法是一种高效、便捷、无损和准确地利用波长 780 ～ 2 526 nm 的电磁辐射波进行定性定量分析的技术，已广泛应用于化学药物的多晶型分析[64]。SAKAMOTO 等开发了一种透射 - 反射近红外测量法测定贴剂中 **1** 晶体[65]。利用近红外光谱及其成像技术研究 **1** 晶体在贴剂中的分布，再根据 **1** 晶体生长产生的、在 6 500 ～ 6 350 $cm^{-1}$ 的仲胺特征峰，建立了一种高度特异性的测量方法。

檀华进开发了一种相对无损（需要除去背衬层）检测 **1** 晶体的技术[66]。主要操作分为 2 步：①在不影响 **1** 晶体整体分布的情况下，去掉背衬层，将贴剂的黏合剂层转移至载玻片上；②借助光学显微镜即可观察到黏合剂层中的 **1** 晶体分布情况。

以上方法不仅可以用于估计药物结晶过程的终点，还可用于研究基质中 **1** 的结晶机制。

### 3.2　体外释放度和黏附力测试

因 **1** 贴剂具有缓控释属性，**1** 的释放速率决定其起效与持续时间，所以体外释放度是其质量的一个重要指标。透皮贴剂释放度研究的常用方法有桨碟法、转筒法、往复支架法和纵向扩散池法。熊玲等采用桨碟法和转筒法分别测定 **1** 贴剂的释放度，结果表明 2 种方法的测定结果不存在明显差异[67]。

TDDS 的黏合剂对产品的安全性、功效和质量至关重要[68]。首先，药物的治疗效果与 TDDS 的黏附性能有关。黏附力差会导致患者用药剂量不当。其次，不能在规定时间内黏附的贴剂必定被频繁更换，从而增加患者的经济负担。再次，缺乏附着力是一个安全问题，可能会有儿童捡起意外掉落的贴剂使用而导致死亡和其他严重的医疗问题。皮肤黏附性是 TDDS 重要的功能特性之一。尽管人体皮肤试验是评估 TDDS 的可靠方法，但人体试验所涉及的时间、安全性和资金限制了其广泛使用。因此，建立体外黏附试验方法具有重要意义。日本药局方第 18 版黏附力测试中介绍了剥离黏合、滚球法、倾斜球法、探针法的具体试验操作过程。MIYAZAKI 等研究表明，即使相同的原料药、剂量和尺寸，贴剂之间的黏合性能也存在很大差异[69]。例如，**1** 贴剂 180 ° 剥离强度的最大测量值与最小测量值比率可达到 29。在实际生活中，原研贴剂与仿制贴剂黏性的不同是一个重要问题。故而建立一个标准化的测定方法测量出原研贴剂与仿制贴剂的黏附力，对于产品质量与可用性来说是至关重要的。

### 3.3　体外皮肤渗透性

日本市场上可买到各种基于橡胶或丙烯酸酯聚合物的 **1** 透皮贴剂，然而尚未见直接对比不同产品中 **1** 皮肤渗透性的研究[38]。考虑到药物释放控制系统和黏合剂的性质可能会影响药物的皮肤渗透性，因此有必要研究仿制贴剂与原研贴剂的皮肤渗透性曲线。有研究表明，当皮肤屏障受损时，仿制贴剂的皮肤渗透性较原研贴剂高[23]。因此，当使用 **1** 贴剂治疗时，应充分考虑患者的皮肤状况。

### 3.4　体内透皮吸收

通过体内研究可以得到血药浓度和治疗效果之间的关系以及透皮贴剂的系统毒性等信息。目前常通过检测动物的血药浓度或尿液浓度来确定透皮贴剂的生物利用度，通过药效学的方法来检测透皮贴剂的生物等效性[70]。葛庆华等采用单剂量给药、双周期交叉设计，对受试者的血样进行测定[71]。结果证明 **1** 贴剂给药后 9.5 h 血药浓度达到峰值，可以抑制凌晨哮喘的发作。

### 3.5　稳定性试验

患者打开包装后可能不会立即使用贴剂，因此有必要向患者提供打开包装后 **1** 贴剂的稳定性信息。IWANAMI 等将 **1** 贴剂打开包装或剥离释放衬层后

分别在 3 种条件［25 ℃，相对湿度（RH）60%；40 ℃，RH 75%；冰箱（2 ～ 4 ℃，RH 10%～ 30%）］下放置 1 或 3 d，考察其稳定性[72]。结果表明，**1** 贴剂在打开包装后只能在 1 d 内保持稳定。因此，打开内包装后应立即使用；如果无法立即使用，也要在包装打开后的 24 h 内使用，并要在远离高温、高湿或低湿的条件下贮存。

## 4 展望

随着全球市场的持续繁荣发展，用于 TDDS 的工业部门也在持续增长。患者对透皮产品的普遍接受程度较高，TDDS 的市场份额不断增加，2010 年透皮贴剂销售额达 205 亿美元，2016 年销售额已超过 320 亿美元[73]。在哮喘和 COPD 治疗领域，**1** 贴剂的成功上市给哮喘和 COPD 患者带来了新的希望。因其使用简单方便、依从性好、作用效果持续，较口服片剂及吸入剂有很大的优势。

但是十几年来国内未有企业能够成功仿制 **1** 贴剂，说明其在研制过程中存有一定困难。原研贴剂的生产工艺是将 **1** 与黏合剂溶解并混合在己烷中，然后涂覆并干燥，切割成预定的宽度后包装。关键难点如下：厚度的变动对制剂的含量均匀性有很大影响，而生产厚度为 20 μm 且药物含量均匀的膏体是生产的一大难点；制备的涂液涂覆后，己烷需在干燥箱中挥发，但 **1** 在高于 40 ℃时就会升华，因此在生产中必须精确控制干燥箱的温度和风速，需要在干燥箱的构造上要下功夫；为了人们使用时易于剥下衬垫，要使用波型刀片在衬垫上插入切口，此时，刀尖可以侵入膏体层，但深度必须控制在 1 μm 以下[74]。因此，要实现 **1** 贴剂的工业化，必须要有一套精细的产业化设备来提高上述各道工序的精度。

随着制剂工业的不断发展，国内的 TDDS 生产设备质量也有了很大提升，如药物制剂国家工程研究中心自主研制的 TDDS 生产设备已可实现规模化生产[75]。虽然目前国内对 **1** 贴剂的研究只局限于实验室规模，未见放大试验，并且目前针对贴剂的质量管理尚未有统一标准，但是国内各大企业和相关人员正在为此不断努力，以打破 **1** 贴剂在我国市场的垄断，减轻公众的医疗负担。

## 参考文献：


［1］ WENZEL S E. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches［J］. *Nat Med*, 2012, **18**(5): 716-725.

［2］ TO T, WANG C N, GUAN J, *et al*. What is the lifetime risk of physician-diagnosed asthma in Ontario, Canada?［J］. *Am J Respir CritCare Med*, 2010, **181**(4): 337-343.

［3］ BRAMAN S S. The global burden of asthma［J］. *Chest*, 2006, **130**(1 Suppl): 4S-12S.

［4］ BARNES P J. Inflammatory mechanisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease［J］. *J Allergy Clin Immunol*, 2016, **138**(1): 16-27.

［5］ HUANG K W, YANG T, XU J Y, *et al*. Prevalence, risk factors, and management of asthma in China: a national cross-sectional study［J］. *Lancet*, 2019, **394**(10196): 407-418.

［6］ WANG C, XU J Y, YANG L, *et al*. Prevalence and risk factors of chronic obstructive pulmonary disease in China (the China Pulmonary Health［CPH］study): a national cross-sectional study［J］. *Lancet*, 2018, **391**(10131): 1706-1717.

［7］ TURNER-WARGARET M. On observing patterns of airflow obstruction in chronic asthma［J］. *Br J Dis Chest*, 1977, **71**(2): 73-86.

［8］ ROBERTSON C F, RUBINFELD A R, BOWES G. Deaths from asthma in Victoria: a 12-month survey［J］. *Med J Aust*, 1990, **152**(10): 511-517.

［9］ CHASSEAUD L F, WOOD S G. Pharmacokinetics of the bronchodilator tulobuterol in man after repeated oral doses［J］. *J Int Med Res*, 1986, **14**(5): 223-227.

［10］ GRASSI V, DANIOTTI S, SCHIASSI M, *et al*. Oral beta 2-selective adrenergic bronchodilators［J］. *Int J Clin Pharmacol Res*, 1986, **6**(2): 93-103.

［11］ 田村弘, 万献尧, 毕丽岩. $\beta_2$-激动药（尤其是妥洛特罗）贴剂的作用［J］. 日本医学介绍, 2003, **24**(10): 444-445.

［12］ HYLAND M E. Rationale for once-daily therapy in asthma［J］. *Drugs*, 1999, **58**(4): 1-6.

［13］ COCHRANE M G, BALA M V, DOWNS K E, *et al*. Inhaled corticosteroids for asthma therapy: patient compliance, devices, and inhalation technique［J］. *Chest*, 2000, **117**(2): 542-550.

［14］ JONES C, SANTANELLO N C, BOCCUZZI S J, *et al*. Adherence to prescribed treatment for asthma: evidence from pharmacy benefits data［J］. *J Asthma*, 2003, **40**(1): 93-

101.

［15］ KATO H, NAGATA O, YAMAZAKI M, *et al*. Development of transdermal formulation of tulobuterol for the treatment of bronchial asthma［J］. *Yakugaku Zasshi*, 2002, **122**(1): 57-69.

［16］ TAMURA G, ICHINOSE M, FUKUCHI Y, *et al*. Transdermal tulobuterol patch, a long-acting $\beta_2$-agonist［J］. *Allergol Int*, 2012, **61**(2): 219-229.

［17］ 黄胜炎. 药物制剂发展趋势[J]. 国外医药: 合成药 生化药 制剂分册, 2001, **22**(6): 359-364.

［18］ BURIOKA N, MIYATA M, ENDO M, *et al*. Alteration of the circadian rhythm in peak expiratory flow of nocturnal asthma following nighttime transdermal $\beta_2$-adrenoceptor agonist tulobuterol chronotherapy［J］. *Chronobiol Int*, 2005, **22**(2): 383-390.

［19］ IIKURA Y, UCHIYAMA H, AKIMOTO K, *et al*. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the tulobuterol patch, HN-078, in childhood asthma［J］. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 1995, **74**(2): 147-151.

［20］ KIM J H, KIM T H, PARK H J, *et al*. The pharmacokinetics of the $\beta_2$-adrenoceptor agonist, tulobuterol, in Beagle dogs following transdermal and intravenous administration［J］. *Vet J*, 2015, **208**: 90-92.

［21］ MASAHIRO Y. Development of transdermal drug delivery system of tulobuterol for asthma treatment based on chronotherapy［J］. *Membrane*, 2003, **28**(6): 255-262.

［22］ KATSUNUMA T, FUJISAWA T, MIZUHO N, *et al*. Effects of transdermal tulobuterol in pediatric asthma patients on long-term leukotriene receptor antagonist therapy: results of a randomized, open-label, multicenter clinical trial in Japanese children aged 4 – 12 years［J］. *Allergol Int*, 2013, **62**(1): 37-43.

［23］ YOSHIHARA S, YAMADA Y, ABE T, *et al*. The use of patch formulation of tulobuterol, a long-acting beta$_2$-adrenoreceptor agonist, in the treatment of severe pediatric asthma［J］. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2006, **96**(6): 879-880.

［24］ TAMURA G, OHTA K. Adherence to treatment by patients with asthma or COPD: comparison between inhaled drugs and transdermal patch［J］. *Respir Med*, 2007, **101**(9): 1895-1902.

［25］ HOZAWA S, HARUTA Y, TERADA M, *et al*. Effects of the addition of beta$_2$-agonist tulobuterol patches to inhaled corticosteroid in patients with asthma［J］. *Allergol Int*, 2009, **58**(4): 509-518.

［26］ 王 菲, 赵红丽, 杨 波, 等. 妥洛特罗贴剂联合雾化吸入治疗毛细支气管炎的临床疗效研究[J]. 中外医疗, 2020, **39**(31): 22-25.

［27］ ICHINOSE M, SEYAMA K, NISHIMURA M, *et al*. Additive effects of transdermal tulobuterol to inhaled tiotropium in patients with COPD［J］. *Respir Med*, 2010, **104**(2): 267-274.

［28］ ABE T, SETOGUCHI Y, KONO Y, *et al*. Effects of inhaled tiotropium plus transdermal tulobuterol versus tiotropium alone on impulse oscillation system (IOS)-assessed measures of peripheral airway resistance and reactance, lung function and quality of life in patients with COPD: a randomized crossover study［J］. *Pulm Pharmacol Ther*, 2011, **24**(5): 617-624.

［29］ ICHINOSE M, SUGIURA H, NAGASE H, *et al*. Japanese guidelines for adult asthma 2017［J］. *Allergol Int*, 2017, **66**(2): 163-189.

［30］ ARAKAWA H, ADACHI Y, EBISAWA M, *et al*. Japanese guidelines for childhood asthma 2020［J］. *Allergol Int*, 2020, **69**(3): 314-330.

［31］ TAKEAKI N, YOSHIHISA N, SABURO O. Percutaneous tulobuterol preparation and process for producing the same: WO, 9714411A1［P］. 1997-04-24.

［32］ 川村尚久, 泽田英范, 杉崎良树, 等. 妥洛特罗贴剂: 中国, 1905866［P］. 2007-01-31.

［33］ 何淑旺, 翟光喜, 景亚军, 等. 一种妥洛特罗透皮贴剂及其制备方法: 中国, 108853065A［P］. 2018-11-23.

［34］ 刘孟斯, 姜典卓, 罗华菲, 等. 压敏胶在透皮贴剂中的应用及其药学研究探讨[J]. 中国医药工业杂志, 2021, **52**(7): 863-870.

［35］ 李汉九, 黄 艳, 曺永宇, 等. 妥洛特罗贴剂: 中国, 103127032A［P］. 2013-06-05.

［36］ 李 萍, 高 莹, 呼 瑞, 等. 一种稳定的妥洛特罗经皮吸收制剂: 中国, 112826809A［P］. 2021-05-25.

［37］ 积水化学工业株式会社. 膏药: 中国, 1882322［P］. 2006-12-20.

［38］ TAKIZAWA Y, GOTO T, SATO S, *et al*. Skin permeability of tulobuterol in two transdermal formulations and their followability［J］. *Drug Discov Ther*, 2017, **11**(5): 253-258.

［39］ 张小红, 王 浩, 侯惠民. 经皮给药系统中压敏胶的组成及

性能的研究进展[J]. 中国医药工业杂志, 2008, **39**(10): 767-772.

[40] 侯惠民, 王 浩, 钱明英. 一种透皮贴剂及制备方法: 中国, 1565523A [P]. 2005-01-19.

[41] 王 浩, 侯惠民. 含有妥洛特罗的压敏胶, 透皮贴剂及制备方法和应用: 中国, 1640388 [P]. 2005-07-20.

[42] 赵焰平, 何伊欣, 李 辙, 等. 一种含有妥洛特罗药物组合物的外用制剂: 中国, 108403669B [P]. 2020-02-18.

[43] KUBOTA K, SHIBATA A, YAMAGUCHI T. The molecular assembly of the ionic liquid/aliphatic carboxylic acid/aliphatic amine as effective and safety transdermal permeation enhancers [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2016, **86**(3): 75-83.

[44] 崔永权, 柳贤硕, 申一均, 等. 包含支气管扩张剂的基质型贴剂: 中国, 1652756 [P]. 2005-08-10.

[45] 王树明, 张恩宏, 胡春侠, 等. 妥洛特罗透皮贴剂及其制备方法: 中国, 103919755B [P]. 2019-10-18.

[46] 王洪权, 李海晶, 张东娜, 等. 一种妥洛特罗贴剂及其制备方法: 中国, 102552221A [P]. 2021-07-11.

[47] 陈伟强. 一种妥洛特罗透皮贴剂及制备方法: 中国, 113018279A [P]. 2021-06-25.

[48] 吉小欣, 高 申. 妥洛特罗亲水型贴剂处方的优化[J]. 第二军医大学学报, 2005, **26**(5): 570-571.

[49] 高 申, 丁雪鹰, 高 静, 等. 包含妥洛特罗的水凝胶贴剂及其制备方法: 中国, 101590028A [P]. 2009-12-02.

[50] JANA S, MANNA S, NAYAK A K, *et al*. Carbopol gel containing chitosan-egg albumin nanoparticles for transdermal aceclofenac delivery [J]. *Colloids Surf B: Biointerfaces*, 2014, **114**(2): 36-44.

[51] LUO S J, JIN S J, YANG T, *et al*. Sustained release of tulobuterol from graphene oxide laden hydrogel to manage asthma [J]. *J Biomater Sci Polym Ed*, 2021, **32**(4): 524-535.

[52] TOKUMURA F, UMEKAGE K, SADO M, *et al*. Skin irritation due to repetitive application of adhesive tape: the influence of adhesive strength and seasonal variability [J]. *Skin Res Technol*, 2005, **11**(2): 102-106.

[53] RUPANI S V, JANI S S, DR ACHARYA G. Design, modelling and manufacturing aspects of honeycomb sandwich structures: a review [J]. *Int J Sci Eng Dev Res*, 2017, **2**(4): 526-532.

[54] SUZUKI T, SAKISAKO Y, KURIHARA Y, *et al*. Development of drug-in-adhesive patch with a honeycomb film as a backing layer [J]. *Chem Pharm Bull*(Tokyo), 2018, **66**(9): 851-858.

[55] 马 迅, 左 宁, 陈 华, 等. 透皮贴剂质量控制与评价研究进展[J]. 中国新药杂志, 2019, **28**(5): 551-557.

[56] 何淑旺. 妥洛特罗透皮贴剂的研制及产业化研究[D]. 济南: 山东大学博士学位论文, 2020.

[57] 刘芝梅, 刘文双, 陈雪虹, 等. 高效液相色谱法测定控释贴片中妥洛特罗的含量[J]. 中国医院药学杂志, 2010, **30**(12): 996-999.

[58] OTSUKA M, KATO F, MATSUDA Y. Comparative evaluation of the degree of indomethacin crystallinity by chemoinfometrical fourie-transformed near-infrared spectroscopy and conventional powder X-ray diffractiometry [J]. *AAPS Pharm Sci*, 2000, **2**(1): 80-87.

[59] OTSUKA M, KATO F, MATSUDA Y. Determination of indomethacin polymorphic contents by chemometric near-infrared spectroscopy and conventional powder X-ray diffractometry [J]. *Analyst*, 2001, **126**(9): 1578-1582.

[60] SAKAMOTO T, MATSUBARA T, SASAKURA D, *et al*. Chemical mapping of tulobuterol in transdermal tapes using microscopic laser Raman spectroscopy [J]. *Pharmazie*, 2009, **64**(3): 166-171.

[61] 谢丽娟, 徐文道, 应义斌, 等. 太赫兹波谱无损检测技术研究进展[J]. 农业机械学报, 2013, **44**(7): 246-255.

[62] 卜凡亮, 行鸿彦. 太赫兹光谱技术的应用进展[J]. 电子测量与仪器学报, 2009, **23**(4): 1-6.

[63] SAKAMOTO T, PORTIERI A, TADAY P F, *et al*. Detection of tulobuterol crystal in transdermal patches using terahertz pulsed spectroscopy and imaging [J]. *Pharmazie*, 2009, **64**(6): 361-365.

[64] 方宝霞, 滚代芬, 李 湘, 等. 近红外光谱技术在化学药物快速质量控制中应用进展[J]. 中国药师, 2021, **24**(10): 1894-1899.

[65] SAKAMOTO T, FUJIMAKI Y, TAKADA Y, *et al*. Non-destructive analysis of tulobuterol crystal reservoir-type transdermal tapes using near infrared spectroscopy and imaging [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2013, **74**(2): 14-21.

[66] 檀华进. 基于药物结晶行为控制的妥洛特罗经皮释药系统研究[D]. 合肥: 安徽中医药大学硕士学位论文, 2019.

[67] 熊 玲, 张 亿, 陈 红, 等. 妥洛特罗透皮贴剂的释放度测定及不同测定方法结果比较[J]. 中国现代应用药学, 2017, **34**(12): 1654-1657.

［68］ WOKOVICH A M, PRODDUTURI S, DOUB W H, *et al*. Transdermal drug delivery system(TDDS) adhesion as a critical safety, efficacy and quality attribute［J］. *Eur J Pharm Biopharm*, 2006, **64**(1): 1-8.

［69］ MIYAZAKI T, KANNO H, ASO Y, *et al*. Comparison of adhesive properties of transdermal patches distributing in japan-tack and peel strength［J］. *Yakugaku Zasshi*, 2018, **138**(11): 1425-1433.

［70］ 韩　笑. 妥洛特罗贴片质量控制方法与药动学研究[D]. 沈阳: 沈阳药科大学博士学位论文, 2015.

［71］ 葛庆华, 王　浩, 王小林, 等. 妥洛特罗贴片人体药物动力学研究[J]. 中国医药工业杂志, 2006, **37**(6): 407-410.

［72］ IWANAMI A, OTA M, HIDAKA S, *et al*. Effect of storage of tulobuterol tapes after package opening and liner peeling on their formulation properties［J］. *Yakugaku Zasshi*, 2021, **141**(7): 949-954.

［73］ WATKINSON A C, KEARNEY M C, QUINN H L, *et al*. Future of the transdermal drug delivery market – have we barely touched the surface?［J］. *Expert Opin Drug Deliv*, 2016, **13**(4): 523-532.

［74］ KATO H, NAGATA O, YAMAZAKI M, *et al*. Development of transdermal formulation of tulobuterol for the treatment of bronchial asthma［J］. *Yakugaku Zasshi*, 2002, **122**(1): 57-69.

［75］ 罗华菲, 林国钡, 朱壮志, 等. 经皮给药系统产业化开发的关键问题探讨[J]. 药学进展, 2016, **40**(7): 490-497.