

探討經皮輸藥系統之應用

嘉義長庚紀念醫院藥劑科藥師 翁玟雯、陳宣雅、張展維、鄭奕帝

摘要

經皮輸藥系統 (transdermal drug delivery system) 為一種新穎、可取代傳統口服、皮下注射等的藥物傳遞方式。此外可以避免口服藥物因肝臟首渡效應造成的藥效流失，降低藥物劑量的使用，並且也減少皮下注射而造成感染的風險。藥物被製成貼劑使用在皮膚上，目前可以分為單層型 (single-layer drug-in-adhesive)、多層型 (multi-layer drug-in-adhesive)、藥池型 (drug reservoir) 及高分子基質型 (drug matrix-in-adhesive) 等劑型，透過不同劑型的應用，使得經皮傳遞系統成為一種方便且有效率的給藥方式。近年來更有研究指出，搭配微針孔法 (microneedle) 可以使疫苗直接穿透角質層傳遞到皮下，免受皮下之苦而達到最佳的治療效果。

關鍵字：經皮輸藥系統、藥池型、高分子基質型、微針孔法

壹、前言

當 scopolamine 貼片於1979年美國食品暨藥物管理局 (FDA) 同意使用治療動暈症後，陸續有許多藥物被開發，尤其是2001年避孕貼片20 μ g/day ethinyl estradiol/150 μ g/day norelgestromin (Ortho Evra) 上市後，短短五年之間就有四百萬以上的女性普遍使用，而接受程度大幅增加¹。至今已有超過20種以上貼片被開發，並且有逐年增加的趨勢(表一)。

貳、經皮輸藥系統 (Transdermal Drug Delivery System, TDDS)

一般而言，對於病人的投藥途徑可以略分為三種形式：口服、注射以及較新穎的經皮方式，每種方式都有其重要性及適用時機。

口服藥物是目前最廣泛的投藥方式，雖然使用方便且容易取得，不過令人詬病的是，許多口服藥物會先在腸胃消化系統中被分解，再經過肝臟的首渡效應 (first-pass metabolism)，才會進入血液循環系統中產生治療作用，也正是因為過程太長、消化系統的變數無法準確控制，使得投藥劑量過於龐大而造成身體負擔。

注射方式雖然不用經過消化系統等繁瑣的過程，但最大的缺點是注射時會造成病人強烈的疼痛感以及針頭傷口感染等負面效果，尤其是對於需要長期接受注射的病患而言，並非最佳的治療方式。

經皮吸收是一種能克服上述兩種投藥方式缺點的新投藥途徑。藥物被製成貼片作用於皮膚上，藉由擴散作用傳送藥物穿透皮膚

表一 美國食品暨藥物管理局核准的經皮吸收貼片^{1,2}

Approval year	Generic Name	Indication	Product design	Application frequency	Comments
1979	Scopolamine (Transderm-Scop)	Motion sickness	Drug reservoir	Every 3 days	--
1981	Nitroglycerin (Nitro-Dur)	Angina pectoris	Drug in adhesive	12-14 hr	為防止耐受性的產生，建議每24小時中有8-12小時不使用貼片，可裁剪貼片而不影響藥效且安全
1984	Clonidine (Catapres-TTS)	Hypertension	Drug reservoir	Every 7 days	裁剪貼片不會破壞劑型結構，藥效與貼片面積成正比
1986	Estradiol (Estraderm)	Menopausal symptoms	Drug reservoir	Twice weekly	--
1990	Fentanyl (Duragesic)	Chronic pain	Drug reservoir	Every 3 days	對於發燒病人溫度大於華氏102度時，會增加藥物吸收率
1991	Nicotine (Nicoderm-CQ, Habitrol)	Smoking cessation	Drug reservoir	Daily	病患在使用尼古丁貼片時不應該抽菸
1993	Testosterone (Androderm)	Testosterone deficiency	Drug reservoir	Every 24 hr	使用少量0.1%的 triamcinolone acetonide 乳霜 (非藥膏) 能降低皮膚的發炎反應，而軟膏劑型則會大大降低 testosterone 的吸收
1998	Estradiol/norethindrone	Menopausal symptoms	Drug in adhesive	Twice weekly	--
1999	Lidocaine (Lidoderm)	Post-herpetic neuralgia pain	Drug in adhesive	Every 12 hr	貼片可裁剪成任何尺寸而不會影響藥物傳遞效果
2001	Ethinyl estradiol/norelgestromin (Ortho Evra)	Contraception	Matrix	Every 7 days	貼片連續使用三週並且七天更換一次，第四週則不使用
2003	Estradiol/levonorgestrel (ClimaraPro)	Menopausal symptoms	Matrix	Every 7 days	--
2003	Oxybutynin (Oxytrol)	Overactive bladder	Matrix	Twice weekly	貼片必須避光
2005	Lidocaine/tetracaine (Synera)	Local dermal analgesia	Drug reservoir covered with a heating system	20-30 min	--
2006	Fentanyl iontophoretic transdermal system (Ionsys)	Acute postoperative pain	Drug reservoir	Every 24 hr or after 80 doses have been delivered	每次使用前必須緊密的按壓三秒以上兩次，40 μg 的 fentanyl 在十分鐘內釋放，含金屬的部分在進入 MRI 前必須被移除，其中還包含輻射線不能穿透的部份，會影響X光的作用。但不會影響其他監測儀器如心電圖等
2006	Methylphenidate (Daytrana)	Attention deficit hyperactivity disorder	Matrix	Wear for up to 9 hr daily	起始作用時間2小時；貼片治療6-12歲兒童

Approval year	Generic Name	Indication	Product design	Application frequency	Comments
2006	Selegiline (Emsam)	Major depressive disorder	Matrix	Every 24 hr	不可裁剪貼片
2007	Rotigotine (Neupro)	Parkinson's disease	Matrix	Daily	含有 sodium metabisulfite 會造成過敏現象，貼布含有鋁，在做 MRI 或心臟電擊術前必須將貼片取下；2008年 FDA 警訊 Rotigotine 貼片有結晶形成影響藥效故下架
2007	Rivastigmine (Exelon)	Dementia	Matrix	Daily	適用於50kg以上的病患

角質層，再由皮膚下方的微血管輸送到循環系統，可維持恆定的血中濃度。此種投藥方式不僅能準確的控制投藥的劑量，更能減低病患的痛楚。而經皮輸藥系統機轉可由下列關係式解釋。

假設施藥端濃度 C_a ；受藥端濃度 C_b ；薄膜近施藥端濃度 C_{ma} ；薄膜近受藥端濃度 C_{mb} ，則單位時間穿透的藥量可以利用 Fick's first law 加以說明。

$$J = \frac{dQ}{dt} = \frac{DA(C_a - C_b)}{h}$$

J = 穿透量； Q = 累積量； D = 擴散係數； A = 穿透面積； h = 薄膜厚度； t = 時間

相對的，經皮傳遞系統無法在最短的時間內達到最高的血中濃度，因此不適用於急症病患，在貼劑使用上也存在著許多不便；例如貼劑不一定適用於所有的皮膚、長期使用容易造成皮膚過敏或發炎等，而造成病患的不舒適感。

參、藥物穿透皮膚的方式

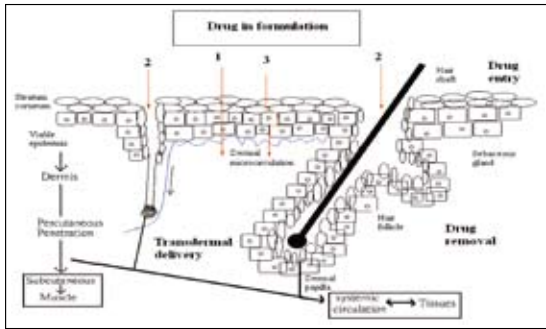
皮膚是人體分布最廣且容易接觸到的器官，人體中約有三分之一的血液會流經皮膚，皮膚可以阻絕外界不管是物理、化學性甚至細菌的入侵，且皮膚還有防止水分散失、調節溫度、排泄及感覺等重要功能。人體皮膚主要是以表皮層 (epidermis)、真

皮層 (dermis) 以及皮下組織 (hypodermis) 三個部份組成，而表皮層最外層是被角質層 (stratum corneum) 完整的覆蓋，因此角質層可被視為一個非常重要的保護屏障，保護皮膚防止外物的入侵，不過如此高的防衛機制也造就經皮傳輸過程中最大的障礙。

藥物經由皮膚穿透的方式可簡略分為下列幾種 (圖一)³：1. 直接穿透角質層的蛋白質-脂質基質 (transcellular path)；此穿透路徑所佔的皮膚面積最大、擴散路徑最短，但不容許大分子的穿透。2. 從毛囊、汗腺、皮脂腺等附屬物 (appendage path)；這些附屬器官會直接穿過皮膚的障礙深入皮下組織。3. 經由細胞間隙的脂質雙層穿透 (intercellular path)；脂質雙層環繞角質層細胞形成一個連續相，對於小的極性分子和離子而言也是一種穿透的路徑。

肆、劑型設計及促進經皮吸收的方法

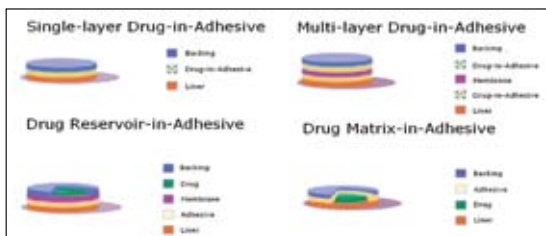
一般口服和注射的給藥方式是一種所謂的傾洩效應 (dumping effect)；初期藥物濃度很高但隨後濃度會漸漸下降，因此須在一定的時間間隔內反覆投藥以保持藥效，如此可能造成血液中藥物濃度出現高峰及低谷的鋸齒狀分布，高峰時可能有副作用，而低谷時藥效又可能不足。所以透過不同劑型的設



圖一 藥物經由皮膚穿透的方式

計，可以控制經皮吸收藥物釋放的時間及間隔而維持藥效。

市面上經皮傳遞的劑型依設計有所不同，基本架構均有釋放層 (liner)、黏著劑 (adhesive) 及背膠層 (backing)，常見的有以下四種 (圖二)¹。



圖二 經皮傳遞系統中常見的四種劑型設計

一、單層藥物基質層 (Single-Layer drug-in-adhesive)

藥物溶解於黏著劑基質中，黏著劑本身不僅是貼劑與皮膚連結的媒介，更是供給藥物主要的來源。藥物經由黏著劑與皮膚間濃度差異，自擴散至皮下達到治療效果。

二、多層藥物基質層 (Multi-Layer drug-in-adhesive)

相對於單層結構，多層黏著劑基質型貼劑主要在兩個藥物黏膠層中添加一個控釋膜，控制藥物的釋放速率。

三、藥池型系統 (Drug Reservoir System)

藥池型系統主要是由藥物及賦型劑組合而成，位於背膠層與控釋膜中間，稱之為儲藥室，藉由控釋膜主導藥物釋放速率。儲藥室可以是溶液、軟膏或凝膠等半固體劑型，在儲藥室外塗上黏膠層後貼附於皮膚，此劑型不建議裁剪，因為會破壞儲存的空间使得藥物溢出。例如：在1990年由 Johnson & Johnson's 開發 fentanyl (Duragesic) 貼片屬於 drug reservoir-in-adhesive。它的第一層是 polyester 組成的背膠層屬於不滲透層，以避免藥物作用於周圍的皮膚；第二層為儲存藥物層內含有 fentanyl 和酒精，利用 hydroxycellulose 做成膠體，藉由酒精促進藥物穿透角質層到表皮層後，因為 fentanyl 的親脂性高，故在表皮層內形成儲藏室，緩慢的釋放藥物到血管；第三層為 ethylene vinyl acetate copolymer 控釋膜，對於一些經皮吸收較快的特異族群，此控釋膜可以調節藥物釋放於皮膚並藉由長效釋放作用來增加病人的依順性 (釋放速率取決於貼片的大小)；第四層為 silicone 黏著劑，安全且不會刺激皮膚⁴。

四、高分子基質型 (Drug Matrix-in-adhesive)

高分子基質型類似 single-layer drug-in-adhesive 主要為藥物分散在高分子聚合物中，藥物釋出由高分子化合物所控制。例如：傳統的藥池型系統容易使得藥物溢出而造成藥物濫用。最近有新的劑型被開發為 fentanyl (Mylan) 屬於 drug matrix-in-adhesive，此種貼片較小、較薄、呈半透明、較有彈性且黏貼較為舒適，不容易破裂使藥物溢出可減少藥物濫用的情形。其兩者藥物動力學及生物相等性沒有差異⁵，有研究顯示

慢性疼痛的患者特別偏愛高分子基質型⁶。

Ortho Evra 有研究顯示避孕貼片對於體重大於90 kg的婦女效果較差⁷，且貼片一週更換一片，連續使用三週，第四週停用，相對於口服避孕藥有較好的順從性。Ortho Evra 與服用口服避孕藥相比，荷爾蒙濃度要高出60%，這會增加血栓的危險性，尤其對於抽煙女性更應該謹慎使用⁸。可貼於腹部、臀部及上臂，但不可貼於乳房周圍。

病人使用貼片期間做電腦斷層(magnetic resonance imaging scan, MRI) 檢查時，發生燙傷的情形，建議在電腦斷層檢查期間請移除含有鋁製貼片。美國 FDA 公佈含有鋁製貼片(表二)。

表二 美國 FDA 公告含鋁製貼片產品⁹

學名	含鋁製貼片商品名
雄性激素貼片 testosterone	Androderm
姿態性高血壓貼片 clonidine	Catapress-TTS
戒菸貼片 nicotine	Nicoderm, Nicotrol, Prostep, Habitrol, Nicotine
心絞痛貼片 nitroglycerin	Transderm Nitro
動暈症貼片 scopolamine	Trasnsderm Scop

五、微針孔法 (Microneedles)

藉由半導體技術製作數以萬計、排列整齊，長度約150 μm的微針頭，提供了一個最直接的途徑，使巨大分子和親水性藥物能藉由微孔道穿過角質層進入皮膚，配合貼劑的設計能準確的控制藥物傳遞的劑量，完全屏除了角質層所造成的穿透不確定性。相關研究指出，微針孔用於流感疫苗的接種，在動物試驗上有顯著的效果¹⁰。相較於傳統注射式疫苗接種，利用微針孔法釋放疫

苗的途徑不僅僅能成功的達到免疫效果，更由於它的便利性以及無疼痛感，可大大提升人們接種的意願、降低傳統針頭重複使用感染的風險。目前的研究還包括：parathyroid hormone、naltrexone、insulin……等。

伍、結論

經皮傳輸系統有著其他種供藥途徑所沒有的優勢，在未來的開發上，對於老人用藥(台灣未上市貼片帕金森氏症、過動症、老人癡呆症等)、慢性疾病需要長期服藥的患者，不用打針和吃藥就可以有治療效果且增加醫療品質，因此貼片具有相當高的應用價值。對於胜肽類、病毒等大分子化合物也是生物科技發展的一大挑戰，目前已有文獻報告指出將疫苗做成微針孔貼片劑型，只要少許的抗原，就能誘發體內的抗體達到預防的效果。

所以除了開發新產品之外，對於促進藥物吸收的新劑型也是未來開發重點，可以藉由不同促進方式來提供大分子藥物穿透，為經皮吸收系統發展提供更有效、多樣化的藥物治療途徑。

參考資料：

1. Ball AM, Smith KM., Optimizing transdermal drug therapy. [Review], American Journal of Health-System Pharmacy. 65(14): 1337-46, 2008 Jul 15.
2. Prausnitz MR, Langer R., Transdermal drug delivery. [Review], Nature Biotechnology. 26(11): 1261-8, 2008 Nov.
3. Mark R. Prausnitz, Samir Mitragotri & Robert Langer, Current status and future potential of transdermal drug delivery. Nature Reviews Drug Discovery 3, 115-124 2004 Feb.
4. Grape S, Schug SA, Lauer S, Schug BS., Formulations of Fentanyl for the Management of Pain, Drugs. 70(1): 57-72, 2010.
5. Sathyan G, Guo C, Sivakumar K, et al: Evaluation of the bioequivalence of two transdermal fentanyl systems following single and repeat applications. Curr Med Res Opin 2005 Dec; 21 (12): 1961-8.
6. Freynhagen R, von Giesen HJ, Busche P, et al: Switching from reservoir to matrix systems for the transdermal delivery of fentanyl: a prospective, multi-center pilot study in outpatients with chronic pain. J Pain Symptom Manage

- 2005 Sep; 30 (3): 289-97
7. Ortho Evra (Norelgestromin/Ethinyl Estradiol Transdermal System) Package Insert. Raritan, NJ: Ortho-McNeil Pharmaceutical Inc., 2001. 122
 8. New warning on birth control patch. FDA Consum 2006; 40(1): 4. URL <http://www.fda.gov/bbs/topics/news/2005/>
 9. Risk of Burns during MRI Scans from Transdermal Drug Patches with Metallic Backings. FDA Public Health Advisory2009, Sep. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PublicHealthAdvisories/ucm111313.htm>
 10. Georg Widera, Juanita Johnson, Lomi Kim, Luz Libiran, Kofi Nyam, et al: Effect of delivery parameters on immunization to ovalbumin following intracutaneous administration by a coated microneedle array patch system. Vaccine, Volume 24, Issue 10, 6 March 2006, Pages 1653-1664.

The Application of Transdermal Drug Delivery Systems

Wen-Wen Wang, Shuan-Ya Chen, Chan-Wei Chang, Yih-Dih Cheng

Department of pharmacy, Chang Gung medical Foundation, Chayi Branch, Taiwan

Abstract

Transdermal drug delivery system (TDDS) represents an attractive alternative to oral delivery of drugs and is poised to provide an alternative to hypodermic injection too. Furthermore, bypassing oral administration obviates first-pass metabolism in the liver and typically decreases the dosage required and hypodermic injection pose the risk of disease transmission by needle re-use. TDDS design involves the Single-layer Drug-in-Adhesive, Multi-layer Drug-in-Adhesive, Drug reservoir, and Drug Matrix-in-Adhesive. They can provide release for long periods of time (up to one week). Microneedles, transdermal vaccine delivery could improve immune responses by targeting delivery.

