



YAO WU TIE GAO JI  
SHENG CHAN YU KAIFA

熊维政 杨义厚 梁秉文 主编

# 药物贴膏剂 生产与开发



化学工业出版社  
生物·医药出版分社





# 药物贴膏剂 生产与开发

熊维政 杨义厚 梁秉文 主编



化学工业出版社

生物·医药出版分社

·北京·

本书系统讲述了药物贴膏剂的常用基质、辅助材料及其功用、常用药物、透皮促渗新方法、常用生产工艺、胶体生产工艺及设备、涂布工艺及设备、干燥冷却工艺及设备、成型工艺及设备、包装工艺及设备、质量控制、生产中新技术应用、上市药物贴膏剂产品实例、黏膜黏附给药，以及药物贴膏剂的研究和开发、国际和国内药物贴膏剂的发展趋势等知识。全书内容翔实、丰富，注意理论联系实际，具有较强的理论性、科学性及实践性。

本书可作为各高等院校制药相关专业的教材，也可供相关外用制剂专业的生产、研究技术人员阅读、参考。

### 图书在版编目 (CIP) 数据

药物贴膏剂生产与开发/熊维政, 杨义厚, 梁秉文  
主编. —北京: 化学工业出版社, 2009.12  
ISBN 978-7-122-06926-9

I. 药… II. ①熊…②杨…③梁… III. ①膏剂-  
生产工艺②膏剂-技术开发 IV. TQ460.6

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2009) 第 195142 号

---

责任编辑: 陈燕杰  
责任校对: 李林

文字编辑: 李瑾  
装帧设计: 关飞

---

出版发行: 化学工业出版社 生物·医药出版分社  
(北京市东城区青年湖南街 13 号 邮政编码 100011)

印刷: 北京永鑫印刷有限责任公司

装订: 三河市万龙印装有限公司

720mm×1000mm 1/16 印张 21 字数 435 千字 2010 年 1 月北京第 1 版第 1 次印刷

---

购书咨询: 010-64518888(传真: 010-64519686) 售后服务: 010-64518899

网 址: <http://www.cip.com.cn>

凡购买本书, 如有缺损质量问题, 本社销售中心负责调换。

---

定 价: 78.00 元

版权所有 违者必究

# 编写人员名单

主 编 熊维政 杨义厚 梁秉文

副主编 石 磊 王乃婕 王 淙 曹 燕

主 审 黄嘉兰

编 委 (按姓氏笔画排列)

王 淙 王乃婕 王惠娜 石 磊 卢玉斌 乐仁汉  
邬芙蓉 刘 名 江开勇 纪晓宁 杜 丰 杨义厚  
李敦明 吴正宇 邱 琳 邹 蝉 张 蓓 张加晏  
张全顺 张忠国 邵庆芳 武惠斌 周 琼 郭 立  
黄文哲 黄胜炎 梁 卫 梁 涛 梁秉文 曹 燕  
熊维政

# 前 言

药物贴膏剂是一种将皮肤作为给药通道的药物制剂，主要包括橡胶膏剂、凝胶膏剂及贴剂等。由于其缓释、避免药物在消化道内分解、减小对胃和肝脏的损害、使用方便及可随时用药和停药等优点，已经成为现代药物制剂发展的方向之一，受到药剂学家的关注，近年来也得到了较快发展。

目前，国内对于药物贴膏剂的论述，侧重于理论和研究方面的较多，与实际生产结合的书籍较少。为了使研究和应用结合得更加紧密，实用性更强，本书归纳了橡胶膏剂、凝胶膏剂及贴剂等在生产中的一些实践经验，旨在系统地总结药物贴膏剂的生产方法和应用，汇集行业信息，促进行业交流，推动药物贴膏剂研究的深入。

本书从药物贴膏剂的基本理论和原辅材料、药物贴膏剂的生产和发展、新技术在生产中的应用以及新产品的开发和研究方法等方面进行了介绍。书中结合企业在生产中的实际经验，对药物贴膏剂生产中的原辅材料选择、制备方法和生产工艺的制定、设备操作及产品质量控制等分别进行了详细的阐述；它是继梁秉文教授主编的《经皮给药制剂》、《中药经皮给药制剂技术》两本专著之后，又一部实用性专业著述。希望以编者所见、所闻、所历，抛砖引玉，为有志于从事药物贴膏剂开发生产的企业和科技人员提供参考资料，使之少走弯路，共同做强做大药物贴膏剂产业。

本书由河南羚锐制药股份有限公司组织编写，参编者多为具有实践经验的专业技术人员和国内经皮给药方面的专家，如国内经皮给药研究的著名专家梁秉文、羚锐制药具有二十多年实践经验的总工程师杨义厚、国内从事高分子材料研发的黄嘉兰等，均为本书的付梓贡献了丰富的专业学养和实践经验。

由于编者的水平有限，书中疏漏之处在所难免，敬请广大读者批评指正。

编 者

2009年9月



# 目 录

<b>第一章 药物贴膏剂概述</b>	1
第一节 药物贴膏剂的发展历程	1
第二节 药物贴膏剂的治疗机理和用药特点	4
第三节 药物贴膏剂的几种剂型	11
参考文献	15
<b>第二章 药物贴膏剂的常用基质</b>	16
第一节 天然橡胶基质	16
第二节 丙烯酸酯压敏胶基质	25
第三节 水凝胶基质	30
第四节 热熔型压敏胶基质	36
第五节 聚异丁烯压敏胶基质	42
第六节 硅橡胶压敏胶基质	43
第七节 水溶性压敏胶基质	44
第八节 贴膏剂常用基质原料	45
参考文献	47
<b>第三章 药物贴膏剂的辅助材料及其功用</b>	48
第一节 背衬材料及功用	48
第二节 防粘层材料及其功用	51
第三节 控释材料及其功用	54
第四节 包装材料	55
参考文献	60
<b>第四章 药物贴膏剂的常用药物</b>	61
第一节 贴膏剂药物选择及其影响因素	61
第二节 中药材及其提取精制方法	68
第三节 化学原料药	75
附录 橡胶膏剂常用中药材和提取物	79
参考文献	83
<b>第五章 药物贴膏剂的透皮促渗新方法</b>	84
第一节 化学促渗方法	84
第二节 物理促渗方法	92
参考文献	100
<b>第六章 药物贴膏剂常用生产工艺简介</b>	101

第一节	溶剂法	101
第二节	热压法	111
第三节	熔融法	118
第四节	水溶法	124
	参考文献	130
<b>第七章</b>	<b>药物贴膏剂的胶体生产工艺及设备</b>	<b>131</b>
第一节	溶剂法胶体制备工艺及设备	131
第二节	热压法胶体制备工艺及设备	141
第三节	熔融法胶体制备工艺及设备	147
第四节	水溶法胶体制备工艺及设备	152
	参考文献	155
<b>第八章</b>	<b>药物贴膏剂的涂布工艺及设备</b>	<b>156</b>
第一节	涂布方法的选择及相关因素	156
第二节	刮涂法工艺及设备	159
第三节	蘸涂法工艺及设备	163
第四节	喷涂法工艺及设备	165
第五节	辊涂法工艺及设备	168
第六节	挤涂法工艺及设备	171
	参考文献	174
<b>第九章</b>	<b>药物贴膏剂的干燥冷却工艺及设备</b>	<b>175</b>
第一节	药物贴膏剂的干燥工艺及设备	175
第二节	药物贴膏剂的冷却工艺及设备	181
	参考文献	184
<b>第十章</b>	<b>药物贴膏剂的成型工艺及设备</b>	<b>185</b>
第一节	单元式成型工艺及设备	185
第二节	联合式成型工艺及设备	194
	参考文献	200
<b>第十一章</b>	<b>贴膏剂的包装工艺及设备</b>	<b>201</b>
第一节	手工包装工艺及设备	201
第二节	自动化包装工艺及设备	209
	参考文献	216
<b>第十二章</b>	<b>药物贴膏剂的质量控制</b>	<b>217</b>
第一节	质量特性的考察	217
第二节	生产过程中的质量控制	223
第三节	常见质量问题	229
	参考文献	232
<b>第十三章</b>	<b>药物贴膏剂生产中新技术的应用</b>	<b>233</b>

第一节	在线含膏量测控技术 .....	233
第二节	涂布纠偏技术 .....	237
第三节	药物贴膏剂透气技术 .....	240
第四节	新型切片及剥离形式 .....	243
第五节	自动化技术在贴膏剂生产中的应用 .....	244
	参考文献 .....	249
<b>第十四章</b>	<b>上市药物贴膏剂产品实例</b> .....	<b>250</b>
第一节	橡胶膏剂的举例 .....	250
第二节	贴剂的举例 .....	254
第三节	凝胶膏剂的举例 .....	258
	参考文献 .....	268
<b>第十五章</b>	<b>黏膜黏附给药</b> .....	<b>269</b>
第一节	生物黏附制剂概述 .....	269
第二节	生物黏附给药系统常用辅料 .....	271
第三节	生物黏附给药系统 .....	274
第四节	生物黏附制剂质量评价 .....	283
第五节	上市黏膜黏附制剂及应用实例 .....	286
	参考文献 .....	288
<b>第十六章</b>	<b>药物贴膏剂的研究和开发</b> .....	<b>289</b>
第一节	药品的注册分类及研发流程 .....	289
第二节	研发题目的选择 .....	291
第三节	贴膏剂临床治疗疾病 .....	293
第四节	贴膏剂药学研究 .....	293
第五节	贴膏剂药理毒理研究 .....	302
第六节	药物动力学研究 .....	305
第七节	贴膏剂的临床研究 .....	308
	参考文献 .....	311
<b>第十七章</b>	<b>国际和国内药物贴膏剂的发展趋势</b> .....	<b>313</b>
第一节	市场分析 .....	313
第二节	产业化思路 .....	316
第三节	企业发展的战略思考 .....	318
第四节	发展趋势 .....	325
	参考文献 .....	326





## 药物贴膏剂概述

药物贴膏剂系指药材提取物、药材或和化学药物与适宜的基质和基材制成的供皮肤贴敷，可产生局部或全身性作用的一类片状外用制剂。包括橡胶膏剂、凝胶膏剂和贴剂等。

从应用几千年的传统膏药到现代的药物贴膏剂，药物贴膏剂在医药发展中占据了重要的地位。它不仅能够治疗某些外科疾病，而且对于一些内科疾病也有很好的疗效，同时它还具有便于使用和携带的特点。因此，药物贴膏剂一直得到临床的重视和普遍应用，对保障人民生活健康起着较好的作用。而且随着现代医药科技及新的医用高分子材料的发展，一些药物透皮贴剂相继上市，药物贴膏剂取得了更大的进展，治疗范围不断扩大。国内外药物贴膏剂的研制、生产、销售进入了一个高速发展期，成为继内服制剂、注射剂之后的又一个重要剂型。

### 第一节 药物贴膏剂的发展历程

药物贴膏剂是通过皮肤用药，吸收后进入人体，发挥药效的制剂。经皮用药方式历史悠久，原始社会贴膏剂已开始萌芽，并在公元前 1300 年的甲骨文中出现了最早的文字记载。随着人类社会的进步，经皮给药制剂技术也得到了长足发展。在中医药理论的指导下，用现代科学技术手段研究、生产和应用新的药物贴膏剂具有广阔的前景，同时对中药现代化也具有深远的影响。

#### 一、药物贴膏剂的历史沿革

##### 1. 萌芽和产生阶段

早在原始社会，远古人民为了生存，在与野兽、自然环境的斗争中，逐渐发现有些植物外敷能止血和减轻疼痛，这是经皮给药的萌芽。随着火的发现和使用，出现了灸法、药物熨法等。

《山海经》中记载了一种叫羊脂的药物，涂搽皮肤防治开裂，这是较为原始的膏剂。

《殷墟卜辞》中有 22 种疾病使用了外治的治疗方法。其中灸法和药物外治各 5 条，这是中药经皮给药最早的文字记载。

1973 年长沙马王堆三号汉墓出土的帛书里，记载的古代医方的《五十二病方》是我国现知最早的医学方书。全书记载 283 方，约 1.5 万字，其中外治方达一半以上，运用药物外治的方法有敷贴法、熏蒸法、熨法、握法、药浴法等 20 余种。

## 2. 发展阶段

战国秦汉时期，先后出现的古代医药学著作中都有关于外治法的记载。《黄帝内经》中记述了“豕膏”，“痈发于嗌中……合豕膏，冷食，三日而已。……涂以豕膏，六日已”。这里所说的豕膏就是猪脂。《黄帝内经》中还有“桂心渍酒，以熨寒痹”、“白酒和桂以涂风中血脉”等外治方法，为中药经皮给药的发展奠定了理论基础。《伤寒杂病论》中记述了烙、熨、外敷、药浴等外治法。如五养膏、玉泉膏，至今仍指导着临床实践。《金匱要略》创立了多种药物外治法，如洗涤法、烟熏法、药敷法、坐药法、纳药鼻中法、药烙法，在使用的外用药中，有多种剂型，如药膏、油膏、散剂、药锭、水剂。《神医秘传》中有治脱疽“用极大甘草，研成细末，麻油调敷极厚，逐日更换，十日而愈”的记载。华佗还采用“麻沸散”麻醉后实行腹腔大手术，术后伤口敷“神膏”，4~5 天可愈合。

到了晋代，出现了最早的药物贴膏剂，葛洪的《肘后备急方》中记载了用生地黄或栝楼根捣烂外敷治伤，用膏剂敷贴治疗金疮，并收录了大量的外用膏药，如雄黄膏、五毒神膏等，并注明了具体的制用方法。在《刘涓子鬼遗方》中大量记载了黑膏药的处方，西晋的《崔化方》中有乌膏的记载，并首次记载了黑膏药的制法。

唐宋时黑膏药逐步完善，唐代孙思邈所著的《千金翼方》和王焘所著的《外台秘要》中，都收集了很多猪脂膏方。《千金翼方》中记载了乌麻膏方的制法“内油铜器中，微火煎之，致明旦看油减一分，下黄丹，消尽，下蜡令沫消膏成”。唐代李焘《尚书故实》载述“虞元公镇南海，疽发于鬢，相国姬遂取膏药贴于疮上，数日平复”。宋代的《太平圣惠方》是唐宋之间医治疾病的经验总结，其中已有用于局部治疗或透皮吸收的膏药。从“滴在水中要不散”、“滴在水中如珠”，到“悬于井底以宿火毒”，技术日臻完善。明代膏药应用更为普遍，陈实功的《外科正宗》、李时珍的《本草纲目》、汪机的《外科理例》等书都记载了大量的外治方法，这些都极大地推动了外治法及其制剂的发展。

## 3. 成熟阶段

清代可以说是中药外治法成熟的阶段。程鹏程的第一部外治专书《急救广生集》汇总了清代嘉庆前千余年的外治经验和大法。此书集内外治法 3000 余方，其中外治法 1500 余方。所载方药具有简、便、验、廉的特点。

书中所用外治疗法包括涂、针、灸、砭、镰、浸洗、熨搨、蒸提、按摩等多种方法，几乎集外治之大全，其中许多方法沿用至今。

外治专家吴尚先，博采前人膏药的精粹论述，结合自己的临床经验，撰写了我国第一部比较完善的以膏药为主的中药外治专书《理渝骈文》，对膏药的方药、应用和制备工艺均进行了专门的论述，并创造出了白膏药、松香膏药等膏剂类型。书中“外治之理即内治之理，外治之药即内治之药，所异法尔”的观念，大大拓展了人们对膏药外治敷贴的认识，为药物贴膏剂应用在更多的治疗领域开阔了思路。

清代医药学家赵学敏所辑著的《串雅内外编》，记载了非常丰富的外治方法，对外治法的发展起着承前启后的作用，其中许多方法至今仍具有很高的临床价值。其中记载的外治方法有薄贴、外敷、点法、熏法、蒸法、吹法、洗法、熨法、吸法、坐法、栓塞法等。这里说的“薄贴”就是黑膏药。

清代对外治法的临床应用和理论研究达到了其发展历史的最高水平。

#### 4. 中西融合阶段

18世纪70年代，美国的约翰逊兄弟将松脂、植物油、填充剂等加入橡胶中，制成了在常温下有黏性的天然橡胶型橡皮膏。德国药剂师拜耳在此基础上，为了减少橡皮膏对人体皮肤的刺激性、防止炎症，将氧化锌加入到橡皮膏的胶体中，制备出最初的氧化锌橡皮膏。第二次世界大战后，欧美国家和日本的一些药品研发生产企业将药物加入橡皮膏的胶浆中，制出含药橡皮膏，完成了橡皮膏从医疗器械向药品转化的重大变革，制备了新型的药物贴膏剂。

20世纪60年代，随着西方橡皮膏进入我国，国内的专家学者对其进行了深入研究，开发生产了一系列早期的橡胶膏剂，比较知名的黑膏药如少林风湿跌打膏、安阳精制膏、跌打镇痛膏等都有了橡胶膏剂产品。橡胶膏剂以其使用方便、疗效确切等优点很快受到患者的欢迎，成为市场上主要的药物贴膏剂。从传统黑膏药到新兴的橡胶膏剂的转变，反映出我国药物贴膏剂在这一时期得到了巨大发展。通过几十年发展，国内生产橡胶膏剂的厂家已达百余家、品种上百种。

## 二、药物贴膏剂的现代发展

在我国，随着中药经皮给药系统理论及临床应用的不断发展，以及药用高分子辅料的发展，在中医药理论的指导下，中医药界的科研人员，运用现代的科技理论和方法，把传统的中药经皮给药外用剂型及一些适合外用的经方、验方研制开发成现代的药物贴膏剂，不仅能避免原有制剂中的不利因素，而且会使用药更方便、剂量更准确、疗效更明显。

近年来随着外用制剂技术的进步和外用新辅料的应用，药物贴膏剂得到更快的发展，新产品、新剂型不断涌现。新型的药物贴膏剂主要有凝胶膏

剂、中药贴剂、化药透皮贴剂等。

凝胶膏剂是在一种古老的剂型——泥罨剂的基础上发展起来的，20世纪70年代在日本开发成功。我国于20世纪80年代引进，并开发出了关节镇痛凝胶膏剂，这是国内最早的凝胶膏剂品种。到了20世纪90年代中期，凝胶膏剂得到了快速发展，目前国内批准了复方紫荆消伤巴布膏、蟾乌巴布膏、血压安巴布膏、关节镇痛巴布膏、消炎解痛巴布膏等多种凝胶膏剂产品。凝胶膏剂主要有载药量大、保湿性强、与皮肤的相容性好、无有机溶剂污染等优点。同时也存在黏弹性不够、贴敷性不好、贴敷容易滑落等缺点，因此寻找新的辅料是凝胶膏剂发展的关键问题。随着科学研究的日益深入，新辅料、新技术的发展与应用，凝胶膏剂必将焕发出更大活力。

贴剂主要是采用新型压敏胶作为基质制成的制剂，与橡胶膏相比，致敏作用较小，对皮肤的刺激性小，外观性状与橡胶膏相接近，是中药贴膏剂的发展趋势。随着中医外治法的广泛应用、高分子材料的快速发展，中药贴膏剂研究逐渐增多，形成了这一现代药物贴膏剂。

化药透皮贴剂具有较快的发展速度。自1981年东莨菪碱贴剂上市，透皮贴剂就以其独特的优点成为全球重点开发的给药系统。透皮贴剂使药物恒速地持续通过皮肤各层进入血液，可以达到静脉持续给药效果，而且使用方便，成本也较低。所以，这一技术自20世纪70年代出现以来，就受到国际医药界的广泛重视。到20世纪90年代，已有10多种产品上市，并取得很大成功，从而掀起了透皮贴剂的开发浪潮。目前透皮贴剂的主要药品市场被心血管系统用药、止痛药、激素类药物等长效治疗药物所占领，已上市的透皮制剂药物品种有东莨菪碱、可乐定、硝酸甘油、硝酸异山梨酯、雌二醇、睾酮等。透皮贴剂在国内开发的相应品种也比较多，其中相继开发成功的产品有治疗晕动病的东莨菪碱贴片，治疗心血管病的硝酸甘油、可乐定、尼群地平以及雌激素低下的雌二醇贴片等。目前国内已有西药透皮制剂10多个品种上市，上市的贴剂品种有：硝酸甘油贴剂、东莨菪碱贴剂、雌二醇贴剂、消心痛（硝酸异山梨酯）贴剂、可乐定贴剂等。

## 第二节 药物贴膏剂的治疗机理和用药特点

贴膏剂的药物分类较为广泛，不同类别的药物有着各自的特点。如活血化瘀类的药物主要治疗跌打损伤；祛风湿药物主要治疗风湿关节炎疼痛；挥发性药物能增加皮肤通透性，引药进入人体等。药物要想进入人体首先要通过皮肤，特别是皮肤中的角质层。下面我们首先简单介绍一下皮肤的结构。

### 一、皮肤的结构

皮肤是人体最大的器官，约占人体重的5%~8%，成人皮肤面积约

1.8~2.0m<sup>2</sup>，厚度0.5~4.0mm，若包括皮下组织则可达体重的16%。皮肤由表皮、真皮、皮下组织三部分组成，还有汗腺、皮脂腺、毛囊等附属器，见图1-1。

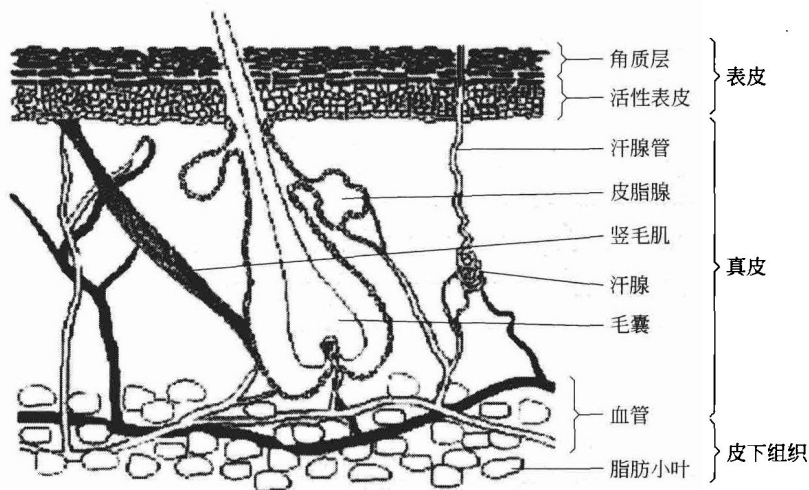


图 1-1 皮肤结构图

### 1. 表皮

表皮从内到外可分为五层，即基底层、棘层、颗粒层、透明层、角质层，见图1-2。

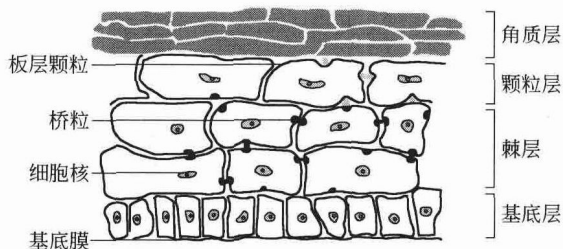


图 1-2 表皮结构及角化示意图

(1) 基底层 基底层亦称基底膜，是表皮最下的一层细胞，与机体其他组织的上皮细胞结构类似，排列整齐呈栅栏状。

(2) 棘层 基底层细胞不断增值形成棘层细胞，一般约4~8层，它与基底层一起称为马氏层。

(3) 颗粒层 颗粒层在棘层的上部，其厚度与角质层的厚度成正比，通常由1~3层细胞组成，而在角质层厚的部位可多达10层，如掌跖。

(4) 透明层 透明层在角质层的下面，仅在掌跖处可见，由2~3层较扁的细胞组成，有防止水和电解质通过的屏障作用，通常也被认为是深层角质层。

(5) 角质层 角质层是由角层细胞和细胞间脂质组成，前者似砖墙结构

中的砖块，后者则似填充于砖块间并黏着砖块的水泥灰浆，这是有关角质层结构的最新概念。角质细胞彼此交错排列，堆叠成垂直柱状。细胞间脂质实际上是形成高度有序排列的类脂双分子层，类脂分子的亲水部分由脂肪酸、胆固醇、神经酰胺等亲水性基团组成。角质层由12~20层扁平的角质细胞组成，最外面2~3层疏松易剥落。角质细胞是彻底角化的、死亡的角朊细胞，其结构扁平，呈六角形，约0.5 $\mu\text{m}$ 厚、30~40 $\mu\text{m}$ 宽，自下而上互相堆垒，见图1-3。

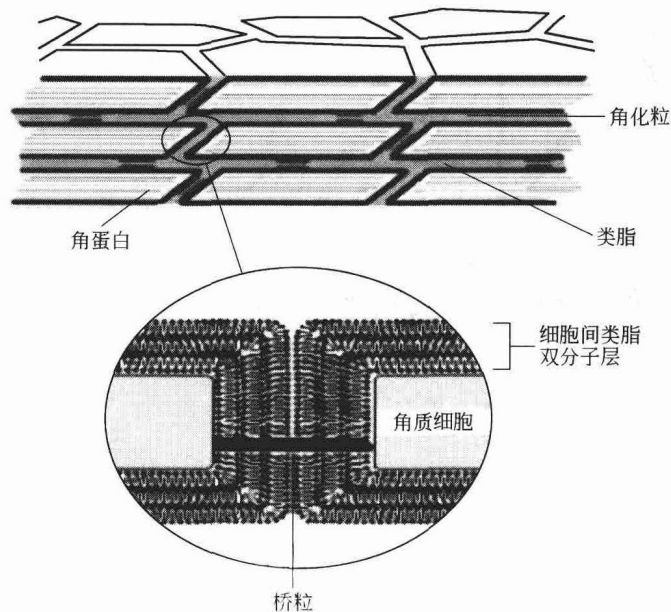


图 1-3 角质层结构示意图

角质层这种特殊的砖墙结构决定了角质层是药物经皮吸收的主要障碍，角质层使皮肤成为人体体表的一道良好的天然屏障。

## 2. 真皮

真皮位于表皮和皮下组织之间，主要由结缔组织构成，厚度一般为1~2mm，是皮肤的主要组成部分。

## 3. 皮下组织

皮下组织是一种脂肪组织，与真皮的结缔组织紧密相连。皮下组织起机械保护作用，同时提供或储备能量。

## 4. 皮肤附属器

皮肤附属器包括毛囊、皮脂腺、汗腺三种附属器，约占皮肤面积的0.1%，皮肤的分泌和排泄功能主要由皮脂腺和汗腺完成。

## 二、药物贴膏剂的治疗机理

药物贴膏剂的治疗机理可分为现代生物药剂学给药理论和传统中医药给

药理论两部分。

### 1. 药物贴膏剂现代给药理论

现代医学认为，皮肤是人体的“第二心脏”，某些药物可以透过皮肤进入血液，是一种简单、方便和行之有效的给药方式。20世纪70年代，美国人根据这个理论发明了透皮贴剂，逐渐开发出一系列药物贴膏剂。

现代生物药剂学给药理论侧重于药物如何经皮肤吸收，进入血液循环的过程，以及在这一过程中相关数学模型的建立。

(1) 药物经皮吸收全过程 药物应用到皮肤上后，药物从制剂中释放到皮肤表面。药物通过皮肤吸收进入人体循环的途径有两条，即表皮途径和附属器途径，表皮途径是指药物透过表皮角质层进入活性表皮，扩散至真皮被毛细血管吸收进入人体循环的途径，它是药物经皮吸收的主要途径。表皮途径又可分为跨细胞途径和细胞间途径，前者药物穿过角质层细胞到达活性表皮，后者药物通过角质层细胞间类脂双分子层到达活性表皮。由于角质层细胞渗透性低，且药物通过跨细胞途径在表皮途径只占极小的一部分，药物分子主要通过细胞间途径进入活性表皮，继而被吸收进入人体循环。

药物通过皮肤吸收的另一条途径是通过皮肤附属器吸收，即通过毛囊、皮脂腺和汗腺吸收。药物通过皮肤附属器的穿透速度要比表皮途径快，但皮肤附属器在皮肤表面所占的面积只有0.1%左右，因此不是药物经皮吸收的主要途径。当药物开始渗透时，药物首先通过皮肤附属器途径被吸收，当药物通过表皮途径到达血液循环后，药物经皮渗透达稳态，则附属器途径的作用可被忽略。对于一些离子型药物及水溶性的大分子，由于难以通过富含类脂的角质层，表皮途径的渗透速度很慢，因此附属器途径也是很重要的。药物通过皮肤的途径见图1-4。

药物从给药系统或介质中以稳定的速度出来，到达皮肤表面，通过药物的分配作用进入角质层。药物在角质层内的扩散速度很慢，药物可能与角质层成分发生结合形成贮库，游离的药物扩散到达活性表皮层。活性表皮层是一个水性的结构，脂溶性药物在这里的分配过程相当缓慢，与角质层相比，药物在这层组织中的扩散阻力可以忽略。药物扩散通过活性表皮后进入真皮，因为真皮与活性表皮一样含有大量的水，因此这两个组织的分配系数相当大。毛细血管分布于真皮的上部，药物进入真皮后很快就会被毛细血管吸收入人体循环。这样药物即通过皮肤被人体吸收。

(2) 简单扩散模型的分析 药物通过皮肤的渗透一般认为是一个被动扩散过程，根据对皮肤结构与组分的认识，已有若干个数学模型表达药物在皮肤内的扩散过程。主要的学术观点有菲克扩散定律、砖墙模型和非稳态扩散模型等。菲克扩散定律把皮肤看做为简单的均质膜，认为药物应用于皮肤表面后，即可恒速地透过皮肤，药物透过的速度只与皮肤的厚度有关，皮肤越厚透过量越小。砖墙模型是从皮肤的结构出发，认为表皮是一个由扁平的、



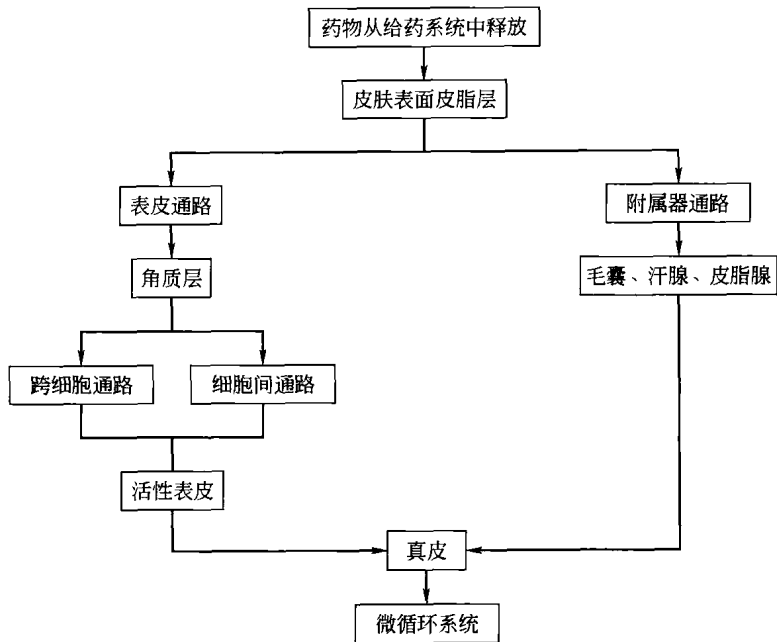


图 1-4 药物通过皮肤的途径

富含蛋白质的角质化细胞和细胞间脂质构成的非匀质多层结构。于是砖墙模型将药物通过表皮的吸收分为三条相互平行的路径：一是通过一系列的细胞和细胞间质的路径；二是通过细胞间质路径；三是通过扁平蛋白质细胞的路径。这样药物透过皮肤的速度与蛋白质细胞的面积和厚度有关。非稳态模型认为药物通过表皮的速度很慢，可能需要很长时间才能穿过总的表皮。表皮与真皮分界面上的药物浓度维持在零或者一个很低的值，在这种情况下，透过表皮的药量取决于皮肤和药物的物理化学性质。

(3) 影响药物经皮吸收的因素 药物的经皮吸收主要受药物因素、生理因素、剂型因素三方面的影响。药物自身的理化性质决定了它在皮肤内的转运速度，药物分子量的大小、半衰期的长短、油水分配系数等都是影响经皮吸收的关键因素。同时，皮肤的生理、病理条件，如年龄、种族、个体差异、解剖部位、环境条件及炎症、创伤等病理因素都会给药物的经皮吸收行为带来影响，从而增大药物经皮吸收的复杂性。此外，经皮给药制剂的剂型也会影响到药物的经皮吸收，其主要是通过影响制剂的释放性能来达到控制经皮吸收的目的。如骨架型经皮贴剂释放速度较凝胶剂、软膏剂慢。

为了帮助药物经皮渗透的效果，近十年国外又研究出许多物理方法。常见的有离子导入、电穿孔、超声波、微针阵列、热穿孔、喷射等。

## 2. 药物贴膏剂传统给药理论

中药贴膏剂拥有自己的传统给药理论，这些理论包括中医基础理论、中医外治理论、中药药性理论、经络穴位理论等。

(1) 中医基础理论 外病外治、内病外治，主要是基于中医学的整体论学术思想。中医学认为，人体体表与内在脏腑是一个不可分割的整体，在机能上有着若干联系。例如心，其华在面，其充在脉，把脉与心联系在一起。心又开窍于舌，而舌乃心之苗，察舌之候，可知心病之变。其他脏腑也是如此。这表明人体的外在形体组织与官窍和脏腑有着若干的内在联系，施治于外，即可作用于内，所以，无论内病还是外病，皆可用外治。

人体的体表与内在的脏腑在机能上是相互联系的，在病理上是相互影响的。脏腑的病变往往可在体表的某一部位出现相应的病理征象，例如少阳肝胆疾病，两胁多可出现疼痛；脾胃病变双足三里穴常有压痛点等。相反，体表的病变亦可影响到脏腑的机能，进而出现相应的症状，例如疔疮可毒走脏腑等。因此，吴师机说，外治“按其位，循其名，核其形，就病治病，皮毛隔而毛窍通，不见脏腑恰直通脏腑也”。内病外治的道理即缘于此。总之，体表与脏腑在形态与机能、生理与病理上都有若干的联系，故外治在表可直达脏腑，治在局部可通达全身，与内治比较并无根本的差异，只是给药的途径不同而已，不仅外病外治可痊愈，而且内症外治亦有良验。

(2) 中医外治理论 外治法有悠久的历史，与针灸、中药的起源一样，也是人类与疾病斗争的自然产物。当年原始人有意地将药用植物捣敷在体表，用于治疗某些皮肤疾病，这就是最早的中医外治法。《内经》中有桂心渍酒熨寒痹的记载，这就是最早的中医外治法。《内经》中对外治、内治的提法是并列的。如上用嚏、中用填、下用坐等，有大量的篇幅是论述外治方法的，经临床应用证实其疗效有时可优于内服法。张仲景用蒲黄屑纳鼻孔中吹之治尸厥气闭；叶天士用平胃散炒熨治痢等，所用都是外治法。清朝外治专家吴安业对中医外治法做了一次总结，并扩大了它的治疗范围，仅所用方法就达 20 种之多，其行医数十年，诊治数十万人，可见中医外治法的影响之大、应用范围之广。更有一些人不愿服药，或不肯服药，还有一些病症不适合内服药物，这时外治法就成了首选的治疗方法，可见外治法可补内治法之不足。

(3) 中药药性理论 中药具有寒、热、温、凉四气和辛、甘、酸、苦、咸五味，同时还有升降浮沉的运动趋势，所以在治疗时要根据药性理论进行选择。经皮给药首先要突破皮肤这一屏障，这就必须选用药性比较峻烈或不经炮制的药物，有些气味芳香的药物也常作为外用的药物。药性比较峻烈的药物如乌头、附子、斑蝥、硫磺、芫花、轻粉等，不经炮制的药物如姜、葱、蒜、苍耳、生半夏、生南星等，气味芳香的药物如冰片、沉香、檀香、乳香等，这三者的共同点是能够透过皮肤，故药物贴膏剂中经常使用。

(4) 经络穴位理论 经络穴位理论是以中医药理论为基础，通过人体体表穴位吸收药物，再通过经络运行治疗疾病。穴位贴敷疗法是在传统的针灸医学基础上应用中药作用于腧穴，通过经络对机体的调整作用，达到预防和