


现代药物制剂技术丛书

经皮给药新剂型

主 编 郑俊民

 人民卫生出版社

现代药物制剂技术丛书

经皮给药新剂型

主 编 郑俊民

副主编 丁平田 方 亮

编 者 (按姓氏笔画排列)

丁平田 (沈阳药科大学)

方 亮 (沈阳药科大学)

毛世瑞 (沈阳药科大学)

王 晶 (沈阳药科大学)

王国清 (沈阳药科大学)

陈 森 (日本名古屋大学医学院)

郑俊民 (沈阳药科大学)

郝劲松 (新加坡国立大学药理学系)

苑振亭 (中国人民解放军第203医院)

赵 红 (加拿大英属哥伦比亚大学)

赵会英 (北京化工大学制药工程系)

胡巧红 (广东药学院)

徐 晖 (沈阳药科大学)

徐月红 (中山大学药学院)

魏 刚 (复旦大学药学院)



人民卫生出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

经皮给药新剂型/郑俊民主编. 北京: 人民卫生出版社, 2006.12

(现代药物制剂技术丛书)

ISBN 7-117-08178-3

I. 经... II. 郑... III. 经皮给药制剂
IV. R944.9

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2006) 第 135228 号

现代药物制剂技术丛书 经皮给药新剂型

主 编: 郑俊民

出版发行: 人民卫生出版社(中继线 010-67616688)

地 址: 北京市丰台区方庄芳群园 3 区 3 号楼

邮 编: 100078

网 址: <http://www.pmph.com>

E - mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-67605754 010-65264830

印 刷: 北京新丰印刷厂

经 销: 新华书店

开 本: 787×1092 1/16 印张: 37.75

字 数: 891 千字

版 次: 2006 年 12 月第 1 版 2006 年 12 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 7-117-08178-3/R·8179

定 价: 75.00 元

版权所有, 侵权必究, 打击盗版举报电话: 010-87613394

(凡属印装质量问题请与本社销售部联系退换)

《现代药物制剂技术丛书》

编写委员会

主任委员 毕开顺

副主任委员 陈庆华 潘卫三 罗向红 何仲贵

委员 (以姓氏笔画为序)

王思玲 邓英杰 孙进 毕开顺

何仲贵 陈庆华 罗向红 郑俊民

唐星 崔福德 潘卫三

《现代药物制剂技术丛书》

出版说明

近年来，国内外药剂学术及其应用发展迅速，在有关基础研究和实践应用方面取得了可喜进展，对我国新药研究及医药企业的发展发挥了促进作用。为了总结和推广应用国内外有关科研和生产成果，以促进我国药剂学术水平的进一步提升。2年前，我社分别在北京、上海、沈阳、南京等地作了调查研究，听取有关专家的意见，并进行充分论证后，决定组织专家编撰本套《丛书》。沈阳药科大学药剂学科是国家重点学科，不但学术水平一流、成果丰硕，而且学校领导和专家们给予大力支持和积极配合，牵头组织编写，保证了工作的顺利开展；上海医药工业研究院等单位的专家对我社的这项工作也给予积极支持，并承担部分分册的组织编撰工作。本套《丛书》是作者在总结自己的科研实践经验的基础上，广泛汲取国内外的最新成果，编撰而成。因此，其内容新颖和实践应用价值高。通过专家们2年多的共同努力，该套《丛书》即将陆续与广大读者见面。希望《丛书》能为我国药剂学教学、科研和药品生产等工作提供参考，成为深受广大读者欢迎的学术著作。

《丛书》共分九册，分册名如下：

- | | | |
|------------|---------------|---------------|
| 《口服缓控释制剂》 | 《经皮给药新剂型》 | 《脂质体技术》 |
| 《胶体分散药物制剂》 | 《环糊精包合物技术》 | 《口服药物吸收与转运》 |
| 《药物制剂注解》 | 《药物微囊化新技术及应用》 | 《药物制剂造粒技术及设备》 |

人民卫生出版社

2006年12月

序

在医药学中，经皮给药源远流长，但现代意义的药物经皮传递系统的思维、研究和产品问世才经历短短的 30 年，在过去的 30 年中，我们对皮肤通透机理的认识有了显著提高，这主要得益于精密的生物物理技术和测定技术的进步。先进的技术在分子水平清楚地说明了化学促进剂是如何降低皮肤屏障功能、广泛的制剂学研究、对高分子辅料性能的了解和选择，为经皮给药制剂的开发奠定了基础。应该说药物经皮传递的研究曾经只限于药剂学科的专家，但是，今天，已经吸引了更广泛的科学领域的研究人员。

目前，低分子、可溶性药物分子如何穿透皮肤，已获得了丰富的信息。难溶性药物、蛋白和多肽类药物、核苷酸及其他一些大分子化合物的经皮传递的研究和探索仍然存在严重的困难，皮肤屏障功能并不是不能克服的，化学促进剂、物理促透技术如离子导入法、电穿孔法和超声法无疑对这类药物进入和穿过皮肤产生显著的影响。一些正在开发的物理技术如微针和微粉喷注法也将会走入市场。随着经皮离子导入技术的血糖检测仪的问世，非损伤性的经皮药物监测仪器可能还会有更大的进展。

皮肤病为多发病，人们通常低估且并不完全了解皮肤病对生活质量的影响。国外文献报道，预计有 60% 的人口患有皮肤病（湿疹或牛皮癣实际上可能更常见），其中约有 25% 的人需要治疗。单就这些原因来说，合理的外用制剂的设计在治疗皮肤局部疾病、下层深部靶位的疾患及皮肤的屏障性质的保护上就很重要。有了药物经皮传递机制的和物理化学的了解，就可能设计出更有效的皮肤局部用制剂。

祖国医药学蕴藏着丰富的内、外科病外治的遗产，继承和发扬其科学内涵、学术本质、特色优势，加强中药经皮给药制剂的研究和关键技术的改进和创新，实现其现代化是我们经皮给药研究面临的严重的挑战。作为学习心得，本书第十一章对中药的经皮传递国内的研究作了简要的介绍。中药贴剂除了治内科病外，用作皮肤下和皮肤内靶位的给药方式效果明显，然而，皮肤外部用药后通透达到深层组织这一方面却得不到广泛的关注。如果皮肤通透性比其他的给药途径更能使药物浓集于局部病变的肌肉组织或者其

下的组织或器官,那么这在临床上对于中药和化学药都有重大意义。在编者的实验室里,已发现一些中草药的有效部位用聚合物制成的贴剂,由于贴敷在皮肤局部,对其下层深部靶位的疾患,应用很低的剂量,就能显示独特的作用,可能避免药物的全身分布和不必要的大量用药及相关的副作用,本书第二章较广泛地引用文献来论证这一观点,我们对此寄以期望。希望本书的出版能推进发挥中药经皮给药在常见病、多发病和疑难病方面的独特作用贡献微薄的力量,以促进中药经皮给药制剂的创新。

由于对药物经皮传递知识的逐步了解,本书对于一些常用专业术语尽可能根据国家已公布的名词来表达,但有个别易于混淆的术语如渗透(化学上实指溶剂 osmosis),则分别以通透(实指药物分子 permeation)、穿透(实指药物颗粒或药物分子 penetration)来区分,以正确反映其内涵,相应地,也采用通透促进剂、促透作用等词语。深恐不能正确表达,请读者注意。本书的编写已经过了多年的筹划,收集了广泛的相关资料,在编写人员中吸收了一些在国外学业有成的、长期攻读相关专业的专家参加,大大地丰富了本书的内容和新颖性,同时本书也反映了我们实验室长期在这一领域的研究成果,我们相信经皮给药技术必须要吸取所有有益的成果,不能因循守旧,更不应该割断历史,各个领域专家协同努力,就一定能继承和发扬已有的成果,达到我们期望的目标。

本书内容包括了药物经皮吸收制剂和一般皮肤局部外用制剂研制中所涉及的基本知识、理论、一些已取得的进展、促进药物通过皮肤的不同方法、制剂的类型、设计和制备工艺,以及为描述药物经皮传递所建立的数学模型。全书共计 13 章,负责执笔人姓名分别书于各章后。

谨以本书的出版对数十年来给予了亲切教导和鼓励的顾学裘教授致以深深的感谢。

在本书编写过程中,承陈四保、卞生杰、林红霞等博士以及李伟、杜生妮、丁志毅、林燕喃等同学提供宝贵的参考资料和帮助,致以衷心谢意。

对中华医药学会领导、世界中联中药新型给药系统专业委员会会长叶祖光教授、常务副会长梁秉文教授的鼓励和支持,敬致谢忱!

由于人力、物力、水平的限制,本书中一定有不少缺点、错误和疏漏处,敬请专家不吝赐教,希望广大读者指正。

郑俊民

2006 年 12 月

目 录

第一章 药物经皮传递系统	1
一、历史回顾及面临的挑战	1
二、相关术语	3
三、经皮传递系统在医疗应用上的优势	3
四、发展经皮传递系统的经济价值	4
五、国外市场情况	5
六、贴剂的结构类型	7
七、新的物理技术	10
八、各种提高药物经皮转运技术的结合应用	11
第二章 皮肤的屏障功能和通透功能	16
第一节 皮肤结构	16
一、皮肤表面	17
二、角质层	17
三、活性表皮	19
四、真皮和表皮结合处	20
五、真皮	20
六、皮下组织	20
七、皮肤附属器	20
第二节 表皮的解剖学和超微结构	21
一、角层细胞	22
二、细胞间脂质	23
三、屏障功能	23

第三节 影响角质层经皮通透性的生物学因素	24
一、皮肤的水化	24
二、温度	24
三、皮肤条件	25
四、皮肤代谢	26
五、皮肤部位	28
六、血液供应	29
七、皮肤微循环的属性对药物在皮肤配置的影响	30
八、种属差异	31
第四节 药物的经皮传递和皮下组织的经皮吸收过程	32
一、经皮给药的局部通透性	33
二、非甾体抗炎药吡罗昔康的局部应用传递的文献报道	37
三、促进药物向深层组织通透的方法	39
第五节 局部给药在皮下组织中传递的讨论	41
第三章 皮肤的特性及研究方法	48
第一节 皮肤的物理化学性质表征	48
一、人体角质层的屏障功能测定	48
二、角质层的再生速度的测定	50
三、皮肤的力学特性测定	51
四、皮肤表面脂质测定	52
五、皮肤血流速度	54
六、皮肤的温度的测定	55
七、皮肤的光谱学	56
第二节 反射光谱在皮肤特性表征中的应用	57
一、反射光谱仪器	57
二、皮肤光学特性	59
三、数据分析技术	60
四、在体反射光谱目前研究状况	61
五、测定的注意事项	62
第三节 物理方法研究皮肤角质层的通透性	63
一、差示扫描量热法 (DSC)	63
二、电子自旋共振法 (ESR)	64
三、傅利叶变换红外光谱法 (FTIR)	66
四、激光拉曼光谱法	68
五、X-射线衍射分析 (XRS)	70
六、荧光分析法	71
七、其他	71

第四章 改善药物经皮通透性的化学方法	74
一、脂质-蛋白分配理论	76
二、溶解度参数	77
三、化学通透促进剂简介	77
四、几类常用的通透促进剂	79
第五章 改善药物经皮通透性的物理方法	93
第一节 离子导入法	93
一、离子导入法的基本原理	95
二、经皮离子导入系统的组成	100
三、影响药物经皮离子导入转运的因素	103
四、应用于离子导入的装置	109
五、离子导入的研究进展	115
第二节 电穿孔	116
一、经皮电穿孔的机制	117
二、影响药物电穿孔经皮转运的因素	120
三、电穿孔经皮给药的应用	125
第三节 超声导入法	133
一、超声波的基础理论	134
二、超声治疗仪及试验方法	136
三、超声波法经皮给药的机制	139
四、影响超声波法经皮给药的因素	144
五、超声导入对皮肤的安全性	146
六、超声波法经皮给药的实验研究和临床试验	147
第四节 微制造微针技术 (microfabricated microneedles)	153
一、微针种类	153
二、微针法经皮给药特点	154
三、应用	154
第五节 无针喷射给药	156
一、液体喷射系统	156
二、粉末喷射系统 (Transdermal powdered delivery / PowderJect®)	157
第六节 激光促进的经皮给药	157
一、光机械波 (Photomechanical Wave) / 压力波经皮给药	157
二、激光烧蚀法 (Laser ablation) 经皮转运	162
第七节 热能促进的经皮给药	163
第六章 改善药物经皮通透性的药剂学方法	179
第一节 微乳	179
一、微乳促进药物经皮通透性的机制	179

二、微乳系统的组成	181
三、影响微乳促透作用的因素	181
四、微乳在经皮传递中的应用举例	183
第二节 新型的皮肤局部用给药系统——脂质体	186
一、脂质体局部外用的机制	187
二、研究和应用简介	189
三、皮肤局部用脂质体制剂制备工艺及处方实例	191
第三节 传递体	198
一、传递体促进药物经皮通透的机制	200
二、传递体的组成及制备	202
三、传递体在经皮给药中的应用	202
第四节 醇质体	204
一、醇质体的经皮通透的机制	206
二、醇质体在经皮传递中的应用	207
第五节 非离子表面活性剂囊泡（类脂质体）	208
一、非离子表面活性剂囊泡促进药物经皮穿透的机制	209
二、非离子表面活性剂囊泡的制备	210
三、非离子表面活性剂囊泡在经皮给药中的应用	211
第六节 固体脂质纳米粒	215
一、固体脂质纳米粒经皮通透的机制	216
二、固体脂质纳米粒的制备	216
三、固体脂质纳米粒在经皮给药中的应用	217
第七节 前药的应用	218
一、皮肤中的药物代谢	218
二、前药在经皮传递中的应用	222
第八节 微海绵	224
一、制备	225
二、性状及特点	225
三、药物的释放	226
第七章 药物经皮吸收的数学模型	236
第一节 药物皮肤通透性的机械分析	236
一、药物经皮吸收过程	236
二、简单扩散模型的分析	237
三、药物化学结构—通透性定量关系	240
四、非均质扩散模型	241
五、药物经皮通透性的经验性分析	244
第二节 药物在聚合物中扩散的数学模型	247
一、菲克定律	247

二、溶质透过聚合物薄膜屏障的释放	249
三、溶质从半无界聚合物释放	251
四、溶质从几何形状不同的聚合物释放	254
五、溶质从水膨胀系统释放	256
第八章 药物经皮通透性的研究方法	265
第一节 体外通透性的实验	266
一、皮肤模型	266
二、体外经皮通透性实验的扩散池	275
三、体外通透实验的介质	278
四、药物体外经皮通透性实验技术	279
五、通透性实验	281
第二节 药物通透性的参数表征	282
第三节 药物通透性研究的实验模型	284
一、离体实验模型	285
二、组织细胞培养技术	286
三、灌注动物组织模型	288
第四节 皮肤中药物浓度的测定	289
一、皮肤样品的取样技术	290
二、分析技术	296
第五节 微渗析技术	302
一、微渗析的原理	303
二、微渗析基本概念	303
三、回收率的测定	305
四、影响回收率的因素	306
五、微渗析技术的应用	306
第九章 经皮传递系统的制剂工作	311
第一节 设计经皮传递系统时的一些重要考虑	311
一、药物物理化学性质与药物经皮通透性	313
二、经皮传递已选用的药物	325
第二节 经皮传递系统应用的材料	329
第三节 经皮给药系统的压敏胶概述	334
一、粘帖原理	335
二、胶黏层的粘帖作用力的关系	337
三、贴剂粘帖时易出现的问题	338
第四节 贴剂常用的压敏胶	339
一、橡胶基质	339
二、硅酮压敏胶 (silicone PSA)	341

三、聚异丁烯压敏胶 (polyisobutylene PSA)	346
四、丙烯酸酯压敏胶 (acrylic PAS)	347
五、丙烯酸树脂共混压敏胶工艺 (polymer blending technology)	350
六、几种压敏胶对一些药物的释放性能的比较	352
第五节 经皮传递系统的生产工艺	354
一、连续性涂布层合生产工艺	355
二、液态填充密封袋 (form-fill-seal pouch) 生产工艺	358
三、生产工艺的选择	359
四、透皮吸收产品举例 (硝酸甘油贴剂、芬太尼贴剂和妥洛特罗贴剂)	360
第六节 水凝胶型贴剂 (巴布剂) 的基质材料	366
一、凝胶基质成分、交联剂和交联调节剂	367
二、增黏/稠剂	369
三、保湿剂/溶剂	370
四、通透促进剂	370
五、其他	370
第十章 皮肤局部用制剂的设计	373
第一节 皮肤局部外用制剂	373
一、概述	373
二、皮肤局部用制剂处方的物理化学性质的要求	375
三、局部外用制剂的外观要求	375
第二节 皮肤局部外用制剂类型及常用基质	376
一、液体制剂	376
二、半固体制剂	376
第三节 皮肤局部外用制剂中常用的添加剂	402
一、常用的添加剂概述	402
二、皮肤局部用制剂中的微生物污染及防腐剂	405
三、抗氧化剂	407
四、表面活性剂	408
五、其他添加剂	409
六、皮肤局部用制剂的稳定性考察	410
七、皮肤局部外用制剂的设计举例-类固醇皮肤制剂	411
第四节 皮肤局部外用制剂流变学	413
一、概述	413
二、局部外用制剂基质流变性的基本知识	414
三、皮肤局部用制剂流变性的老化问题	418
四、切变速率在药剂学领域中的应用及产品最终需要的黏度	419
五、皮肤外用制剂的流变学参数与药物生物利用度的关系	420
六、黏度的测定	421

第十一章 中药经皮给药	426
第一节 中医外治法与中药经皮给药.....	426
第二节 经络学说与经皮给药.....	427
一、穴位与经皮吸收.....	427
二、脐疗与经皮吸收.....	430
第三节 中药经皮通透性的实验研究.....	434
一、中药单体成分经皮通透性的研究.....	434
二、单味及复方中药中主成分经皮通透性的研究.....	435
第四节 中药经皮通透促进剂.....	437
第五节 物理方法与中药经皮给药的结合.....	443
一、中药离子导入法.....	443
二、中药离子导入法和其他物理方法的结合.....	444
三、超声导入法.....	444
第六节 药剂新技术在中药经皮给药中的应用.....	445
第七节 中药经皮给药制剂.....	445
一、黑膏药.....	446
二、橡皮膏剂.....	446
三、巴布剂.....	447
四、凝胶剂.....	453
五、贴剂(贴片).....	454
第十二章 经皮给药制剂的评价	467
第一节 体外评价.....	467
一、贴剂粘帖性测定方法.....	467
二、体外释放度测定方法.....	470
三、体外经皮通透实验.....	473
四、皮肤的毒性和刺激性.....	473
第二节 生物利用度及其影响因素.....	480
一、经皮吸收制剂生物利用度的测定.....	480
二、透皮吸收制剂的生物等效性.....	484
三、透皮吸收制剂生物利用度评价中的几个问题.....	485
第三节 皮肤局部用制剂的评价.....	486
一、体外药物的释放.....	486
二、仿制局部用制剂生物等效性实验方法.....	488
第十三章 制剂开发中常用的检测技术	498
第一节 偏光显微镜.....	498
一、基本原理.....	499
二、应用.....	500

●	第二节 漫反射光谱	503
目	一、理论	503
录	二、漫反射光谱在制剂研究中的应用	504
	第三节 热分析 (Thermal analysis)	507
	一、热重法在考察药物和辅料的脱水过程中的应用	507
	二、热重法在某些药物分解失重的研究中的应用	508
	三、DSC 和 DTA 热分析曲线对药物原料的表征	509
	四、DSC 和 DTA 热分析曲线对淀粉和淀粉胶浆的表征	509
	五、纤维素及其衍生物的 TG 和 DSC 热分析曲线特性	510
	六、乳糖的 DTA 和 DSC 热分析曲线表征	511
	七、硬脂酸镁的热分析表征	512
	八、中草药化学成分的热分析	512
	九、动物药鹿茸的热分析	512
	十、药物多晶型及其转变的热分析表征	514
	十一、用 DSC 及 DTA 考察药物的配伍禁忌	518
	十二、DSC 及 DTA 用于固体药物稳定性的预测	521
	十三、DSC 用于药物纯度测定	523
	第四节 药物的溶解度与测定	526
	一、溶解度及其影响因素	526
	二、药物溶解度的常用测定法	531
	三、过饱和体系及其在经皮传递系统中的应用	540
	第五节 药物的油/水分配系数	544
	一、油/水分配系数的测定方法	545
	二、溶剂系统的选择	548
	三、测定油/水分配系数的用途	550
	第六节 电离常数的测定	559
	一、电位法测定电离常数	561
	二、分光光度法测定电离常数	566
	三、溶解度法测定电离常数	571
	四、电导法测定电离常数	572
	索引	579

1

第一章

药物经皮传递系统

一、历史回顾及面临的挑战

在皮肤表面用药治疗各类疾病可以追溯到远古，流传至今的古代医学书籍中，蕴藏着经皮给药治疗内、外科疾病的宝贵遗产。公元前二世纪，我国医学典籍《灵枢·经脉篇》曾有“马膏”的记载。东汉时期的《伤寒论》中记述了“外敷、药浴”等多种内科病外治之法，而且列举了各种贴敷方。清代（1864年）吴师机的膏药专著《理渝骈文》系统地总结了敷、熏、浸、洗、擦、蜡疗、泥疗等多种皮肤外用药治内科病的方法。经皮给药与其他中国传统治疗技术如针灸、拔火罐、穴位贴敷、脐部贴敷等相结合，内容极为丰富。近20年来，经皮给药在某些方面已突破了传统的内容，由于结合了一些现代的物理治疗技术，实现了磁疗、激光照射和离子导入等的综合疗法，在治疗各类疾病中发挥了引人注目的作用。

现代经皮吸收的飞速发展是由传统医药学发展演变而来的，由于药物贮库缓释理论（如Alza公司的Eaffaroni的膜贮库概念的提出）、压敏胶材料学、体内药物分析学，生物药剂学及相关的工业和技术的发展，在利用皮肤作为药物输入体循环的入口方面，1981年首创的东莨菪碱经皮给药系统的问世使经皮吸收技术有了里程碑式的进展。现代压敏胶技术与15至19世纪应用的硬膏剂（黑膏药）、无机的泥罨剂（cataplasmas）、巴布剂和20世纪初的橡皮膏剂（1901年Beiasdaz和Umia发明了橡皮膏）相去甚远，二战后西方国家应用了丙烯酸酯类的压敏胶，取代了致敏性的橡皮膏。20世纪70年代经皮传递药物重新引起关注，压敏胶技术的发展和化学药物的加入都与早期的硬膏剂有很大的不同。1985年后，西方开始告别传统硬膏剂的厚、大、硬、黑、依从性不良的基质，应用现代压敏胶技术制备含有化学药品的经皮给药系统，给患者提供低刺激性、低致敏性、薄而小、黏性好、柔软而易剥离的产品，使药物可靠地发挥作用，经皮吸收制剂从而进入了新技术阶段。从以下一些重要成果可以窥察其发展历程：

1900 年证实离子导入可增强经皮转运^[1]。

1924 年 Rein 提出皮肤最外层的角质层到真皮层构成了经皮转运的主要屏障^[2]。

1954 年证实声波可增强经皮转运。

1964 年 Blank 校正了 Rein 的说法, 指出一旦除去角质层, 水分从皮肤流失的速率显著增加^[3]。

1965 年 Scheuplein 等指出, 药物经皮通透系通过角质层被动过程所控制^[4,5]。

1975 年 Michaels 等证明, 尽管皮肤具有强大的屏障性质, 但药物在角质层中仍然有显著的通透性^[6]。

1976 年美国 FDA (以下简称 FDA) 批准经皮电泳装置;

1976 年经皮传递的微针专利发表^[7]。

1979 年 FDA 批准东莨菪碱贴剂。

1981 年 FDA 批准硝酸甘油贴剂。

1983 年 FDA 批准经皮离子导入毛果芸香碱用于诊断胰腺囊泡纤维变性症。

1984 年 FDA 批准芬太尼贴剂。

1986 年 FDA 批准雌二醇贴剂。

1991~1992 年 FDA 批准烟碱贴剂^[8]。

1991~1995 年证实低频超声波能更有效地增强药物经皮转运^[9,10]。

1993 年 FDA 批准睾酮贴剂^[11]。

1995 年 FDA 批准利多卡因液剂离子导入应用 (用于局部麻醉)。

1998 年证实微针^[12]、光声^[13]能增强药物经皮转运。

1998 年 FDA 批准雌二醇炔诺酮贴剂 (用于激素替代疗法)。

1999 年 FDA 批准利多卡因贴剂治疗带状疱疹疼痛。

2001 年 FDA 批准周效乙炔雌二醇复方贴剂; 同年, FDA 批准反向离子导入 (电渗) 仪用于经皮检测人体葡萄糖浓度。

2003 年 FDA 批准奥昔布宁贴剂。

2003 年证实热致孔增强经皮转运^[14]。

2006 年 2 月 28 日, FDA 批准 Mylan 公司生产、Bristol-Myers Squibb 销售的抗抑郁药司来吉兰贴剂上市。

经皮给药系统是药剂学中一个新兴的领域, 它在新技术、新剂型、新工艺中处于前沿的位置。著名的控释制剂专家 Robinson 1997 年在北京的一次中国药学会和国际控制释放学会联合举办的学术报告会中^[15], 引用某信息公司 (Dillon, Read & Co. Inc, 1997) 的资料, 提出如下一些新制剂开发的难度和开发时间的长短关系:

20 世纪后期, 现代经皮给药技术正处在它的“而立之年”, 70 年代是实验和发明时期, 80 年代是商品化时期。自从 1981 年首创的产品东莨菪碱透皮吸收贴剂问世以来, 国外市场上相继已有 10 余种产品脱颖而出, 特别是硝酸甘油、硝酸异山梨酯、烟碱、雌二醇、芬太尼、可乐定和睾酮等透皮制剂的投入市场, 显示出这种新剂型的优越性和发展潜力。20 世纪 90 年代是借助于新材料、微电子学技术和新的化合物来发展经皮传递技术的 10 年。这期间涌现出了一些新技术, 如电传递、微损伤的经皮直接输入, 利用光学、超声波、光声学、热学等新技术经皮给药等。进入 21 世纪, 由于对皮肤超微