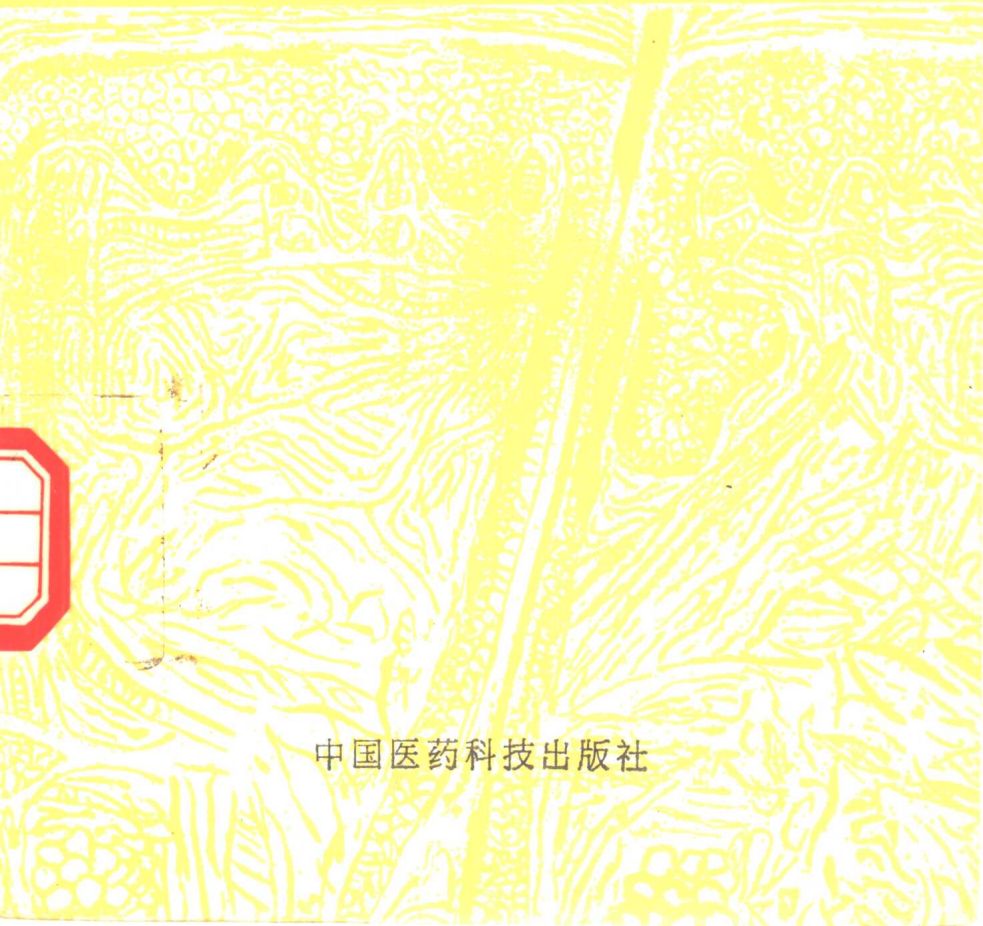


# 经皮给药制剂

TRANSDERMAL DRUG DELIVERY SYSTEMS

梁秉文 主编



中国医药科技出版社

# 经皮给药制剂

主 编 梁秉文

编 者(按章节顺序排列)

梁秉文 梁文权 平其能 陆 瑜  
蒋雪涛 常越萍 阮丽萍 陶纪值

中国医药科技出版社

## 内 容 提 要

本书为反映经皮给药制剂国内外最新进展的专著。作者从事经皮给药制剂研究多年,以新药研究过程中常遇到的难题为线索,参考大量文献资料,对这些问题进行了较为系统的探讨。本书可供从事新药开发研究的科技人员参考,亦可作为医药院校药剂学教学参考书。

### 图书在版编目 (CIP) 数据

经皮给药制剂/梁秉文主编. -北京:

中国医药科技出版社, 1992. 9 (1996 重印)

ISBN 7-5067-0542-7

I. 经… II. 梁… III. 药物-剂型, 流体

IV. R944. 1

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (96) 第 03400 号

中国医药科技出版社 出版

(北京海淀区文慧园北路甲 22 号)

(邮政编码 100088)

河北省香河县印刷厂 印刷

全国各地新华书店 经销

\*

开本 787×1092mm<sup>1</sup>/<sub>32</sub> 印张 12<sup>3</sup>/<sub>4</sub>

字数 260 千字 印数 3501—6500

1992 年 9 月第 1 版 1996 年 10 月第 2 次印刷

定价: 16.00 元

## 前 言

经皮给药系统是控制释放药物通过完整皮肤的一种新的药物剂型。利用皮肤作为药物输入体循环的门户,发挥药物治疗作用,是对传统皮肤用药观念的重要突破。临床实践证明经皮给药系统优点甚多,例如,避免肝脏“首过效应”,避免药物在胃肠道的破坏;减少血药浓度峰谷变化,降低药物的毒副反应等。尽管经皮给药系统也存在时滞性和药物选择局限性等缺点,但已上市产品很受医师和病人的欢迎,受到医药界的极大关注。

自从 1981 年美国首创产品 Transderm—Scop 上市以来,已经有多种产品相继问世,还有数十种药物正处于不同的研究阶段。

我院自 1985 年起组织研制经皮给药系统,至 1990 年底已开发成功东莨菪碱贴片和可乐定贴片两种产品,均经国家卫生部批准为四类新药,投入批量生产。为了积极推广这项药剂学的新技术成就,根据总后卫生部和空后卫生部的指示,于 1990 年先后在我院举办了 3 期学习班。除我院经皮给药系统研究组的同志参与授课和指导实验外,还特邀浙江医科大学药学系梁文权、中国药科大学药学院平其能、上海第二军医大学药学院蒋雪涛等三位副教授主讲。各位教学人员结合自己长时间的研究工作,参考国内外文献编写了较为系统的讲义,收到了很好的教学效果。为了满足更多读者的需要,积极推动国内经皮给药系统的研究和开发,全体教学人员一致同意修改、充实该讲义的内容,经编审加工,以《经皮给药制剂》为书

名,正式出版。

本书旨在总结经验,发展经皮给药系统的理论和技术,侧重向读者介绍有关的基础理论、实验方法、高分子材料、研究与生产工艺等方面的重要内容,并且专章介绍开发实例及新药报批的准备工作。该书注意融进了各位作者的实际经验和认识,因此对于经皮给药系统的研究和开发具有实际指导意义。作者在整理出版过程中,重新核对了大量文献资料,进行理论考证,核查数据资料,认真权衡取舍,故该书内容丰富,通俗易懂,适合医院、药厂的研究人员、药师和医师阅读,也是药学院(系)师生较好的参考书。

该书由我院梁秉文主任药师主编,梁秉文、平其能二同志对全部书稿进行了审定。陆瑜同志参加了全书校审。经皮给药系统是一个飞速发展的领域,尽管作者注意了广泛收集资料,但因篇幅所限加之时间仓促,难免存在疏漏之处甚至错误之处,恳请读者批评指正,以便再版时修正。最后向对本书出版给予大力支持的总后卫生部药材处及有关领导和同志们谨致谢忱。

空军南京医院院长 陶纪值

1991年11月

# 目 录

前 言	
第一章 绪论	1
第一节 经皮给药系统发展概况	1
第二节 经皮给药系统的特点及理论基础	10
第二章 经皮给药的生理学基础	25
第一节 皮肤的结构与成分	25
第二节 药物通过皮肤的途径	32
第三节 药物在皮肤内的扩散	37
第四节 皮肤的储库与代谢作用	45
第三章 经皮给药动力学	55
第一节 药物释放动力学	55
第二节 药物动力学的室模型分析	60
第三节 线性模型与统计矩分析	69
第四章 影响经皮吸收的因素	79
第一节 药物的物理化学性质	79
第二节 给药系统性质	89
第三节 皮肤的生理病理条件	101
第五章 经皮渗透促进剂及其应用	116
第一节 概述	116
第二节 经皮渗透促进剂作用模型	119
第三节 表面活性剂用作渗透促进剂	127
第四节 二甲基亚砷及其类似物	134

第五节	氮杂环类化合物·····	137
第六节	用作促渗剂的其它化合物·····	146
第七节	经皮渗透促进剂研究方法·····	154
第六章	改善药物经皮渗透的新技术·····	165
第一节	前体药物的经皮吸收·····	165
第二节	离子导入技术的应用·····	180
第三节	脂质体和包合物的应用·····	199
第七章	经皮给药系统常用材料·····	208
第一节	膜聚合物材料·····	208
第二节	压敏胶·····	221
第三节	其它材料·····	235
第八章	药物皮肤渗透实验技术及方法·····	250
第一节	离体实验方法·····	250
第二节	离体实验的流体动力学·····	262
第三节	离体实验操作及结果分析·····	282
第四节	经皮给药系统的在体实验·····	301
第九章	经皮给药系统的开发与生产·····	306
第一节	经皮给药系统的开发·····	306
第二节	经皮给药系统的制备与生产工艺·····	328
第三节	经皮给药系统的质量控制及质量标准·····	339
第十章	经皮给药系统实例·····	368
第一节	东莨菪碱经皮给药系统·····	368
第二节	可乐定经皮给药系统·····	378
第三节	硝酸甘油经皮给药系统·····	384
第十一章	经皮给药系统新药申报情况简介·····	396

# 第一章 绪 论

经皮给药系统(transderm delivery system, TDS)又称经皮治疗系统(transdermal therapeutic system, TTS),它是指药物以一定的速率通过皮肤经毛细血管吸收进入体循环产生药效的一类制剂。广义上讲,它包括应用于皮肤上产生局部作用的各种制剂。

在国内,经皮给药系统称为贴片(adhesive patch)或贴剂。例如,已批准上市的东莨菪碱贴片、可乐定贴片,以区别于国外的东莨菪碱经皮给药系统,可乐定经皮给药系统等。

经皮给药系统近年来发展十分迅速,品种、数量与日俱增,不仅引起了药剂学家的重视,也得到了临床医生和广大患者的欢迎。该剂型以其独特的防病治病优点而具有较强的生命力和广阔的发展前景。

## 第一节 经皮给药系统发展概况

经皮给药的发展是随着社会的发展而前进的过程,它经历了漫长的历史时期,出现了多种剂型。例如,软膏剂主要用于皮肤局部保护和创伤或病变皮肤、粘膜的治疗,其靶组织是皮肤本身,而不是透过皮肤产生全身作用,所以通常把局部皮肤用药引起的全身效应当作副作用;硬膏剂是将药物溶解或混合于粘性基质中,摊涂于裱背材料,供皮肤贴敷的外用剂型。祖国传统医药中的黑膏药即为硬膏剂的一种。19世纪20年代,自橡胶引入硬膏剂处方后,以橡胶为基质的硬膏剂逐渐增多,但仍主要在外用治疗方面发挥作用。近年来应用皮肤给



药途径,达全身治疗作用的一些新产品不断出现。例如,高血压治疗膏,冠心病膏在剂型上均属于含药橡胶硬膏,多用于穴位敷贴,具有中西医结合的特色。直到1981年美国Alza公司研究的东莨菪碱经皮给药系统(Transderm Scop)上市,标志着经皮给药研究进入了一个新阶段。经皮给药朝药物控制释放、长效、并起全身治疗作用的方向发展,在药剂学发展史上具有重要意义。

### 一、中国古代对皮肤给药的研究

我国对皮肤给药的研究具有悠久历史,用中药黑膏药治疗疾病,无论是理论上,还是制备工艺上早有许多记载。晋代葛洪所著《肘后备急方》中对黑膏药的制法、条件、用具等都有详细描述;宋代《刘涓子鬼遗方》中载有多种“薄贴”(即指膏药);明代李时珍在《本草纲目》中述及外贴膏药有内治痈疽,风湿诸症之效;清代吴师机(尚先)著《理渝骈文》认为“外治之理即内治之理”,阐明了内治与外治原理的一致性,提出了内病外治法,论述了外贴膏药与内服药剂有“殊途同归之妙”,这可以说是我国的早期经皮吸收理论。由于历史条件所限,不可能运用科学理论和方法进行深入的研究,故停留在一般水平上。

### 二、近年来我国经皮给药系统研究和开发

1985年以来,我国在经皮给药系统研究方面发展较快。在中华人民共和国卫生部制定发布新药审批办法后,空军南京医院研制的东莨菪碱贴片,可乐定贴片先后被批准上市,其他一些生产和研究单位先后对硝酸甘油、雌二醇、硝苯吡啶、尼群地平经皮给药系统进行研制,有的已经上市,有的进入

新药审批阶段,这些成就标志着我国经皮给药的研究和开发达到了一定水平。

随着经皮给药产品的开发,有关研究的科技论文也不断见诸发表。梁秉文等<sup>[1]</sup>报道了以 EVA(乙烯-醋酸乙烯共聚物)为控释膜的东莨菪碱贴片。将东莨菪碱分散在聚异丁烯压敏胶中,制成具有五层(背衬层、贮库层、控释膜、压敏胶层、保护层或称覆盖层)结构的贴片,能恒速控释 72 小时。该贴片经飞机、汽车、转椅、舰艇 4 种方法共 562 名志愿者临床验证,抗晕动病效果显著<sup>[2]</sup>。例如,在飞行临床验证中,用三架运五飞机,在 400 米高度,以中上等强度颠簸,上升下降 5~8 米/秒,左右坡度 30°,俯仰加速度 5 米/秒<sup>2</sup>的条件下,以每小时 240 公里航速飞行 32 架次,结果表明克服恶心、呕吐、头晕、面色苍白,冷汗等症状的有效率分别为 68.4%、84.2%、84.2%、71.9%和 77.2%。其他 3 种临床试验方法也得到满意效果。刘志强、梁文权等<sup>[3]</sup>以 EVA 膜为控释膜制备的膜一贮库型硝酸甘油经皮给药系统,体外释药速率为  $97.9 \pm 6.18 \text{ng/cm}^2 \cdot \text{h}$ ,通过人离体皮肤的渗透为零级过程,渗透速率为  $23.85 \pm 1.60 \text{ng/cm}^2 \cdot \text{h}$ ,正常人在体试验 24 小时累积摄入量为  $0.51 \pm 0.057 \text{mg/cm}^2$ 。候惠民等<sup>[4]</sup>亦用 EVA 膜为控释膜制得硝酸甘油经皮给药系统,其贮库组成为聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、羟丙基甲基纤维素、甘油和水,含药量为 30mg,平均释药速率为  $600 \mu\text{g/h}$ ,动物模型实验证明可维持 24 小时。平其能等<sup>[5]</sup>以 EVA 为主要材料,以油酸为促进剂研制了心得安骨架经皮给药系统,经家兔血药浓度检测证明,经皮吸收速率为零级过程,一次使用维持 24 小时。成都制药五厂研制了

盐酸可乐定透皮贴剂, 0.3g 基质中含盐酸可乐定 1mg, 经家兔在体皮肤实验, 用剩余量法测定药物吸收率为: 3 小时 18%, 12 小时 39.7%, 24 小时 52.7%, 贴药三天的累积吸收率为 60.7%<sup>[6]</sup>。陈国神等<sup>[7]</sup>报道以硅橡胶为骨架研制的雌二醇经皮给药系统是将药物分散在聚乙二醇 400(PEG400)中, 加入聚二甲基硅氧烷固化成型, 同时研究了药含量以及加入的 PEG400 量和乙醇量对药物释放率的影响。

近来国内有较多的文章报道了各种透皮吸收促进剂对药物透皮吸收的影响。不仅研究促进剂对药物透皮促进作用的强弱, 而且进入了药物透皮吸收促进剂作用机理方面的探讨。周金煦等<sup>[8]</sup>用扫描电镜检查了月桂氮草酮对小鼠皮肤超微结构的影响。在小鼠腹部皮肤每天涂 2% 月桂氮草酮一次, 2—3 天后可见皮屑与裂隙增多, 毛干表皮脱落变细, 毛囊口增宽, 提示月桂氮草酮对生物膜类脂质具特异性溶解与破坏作用, 导致表皮脂性膜的不连续性或开裂, 对药物的穿透阻力减小。由于毛囊口扩大, 药物可能更容易通过毛干与毛囊壁之间的微孔间隙和皮脂腺达到真皮或皮下组织, 增加透皮吸收。

随着经皮给药系统研究的深入, 对经皮给药系统的质量评价和测试方法, 国内也有人进行研究。徐庆、梁文权等<sup>[9]</sup>用改良的 Franz 扩散池和溶出仪考察了五种不同类型的硝酸甘油经皮吸收的体外释放曲线, 并讨论了这两种方法的差异, 提出了质量评价指标。梁秉文、陆瑜等<sup>[10]</sup>对文献报道的东莨菪碱经皮给药系统放射受体分析方法 (radio receptor assay, RRA) 进行了改进, 测定了应用东莨菪碱贴片后的人尿药浓度, 其灵敏度可达 1.2ng/ml, 具有操作简便、迅速, 样品不需

要提取分离等优点。

据不完全统计,1987~1990年在国内各种药学期刊公开发表的论文有25篇,1989年中国药学会在天津召开了药物新剂型质量评价研讨会,会上有不少经皮给药系统的论文进行交流。国内对经皮给药系统的研究和开发,已经引起重视,并有较快发展。

### 三、国外经皮给药系统研究简介

国外有许多国家从事经皮给药系统的研究和开发工作。其中美国的研究起步较早,无论在研究的深度、广度及产品的开发等方面都走在其他国家的前面。日本、法国、英国等也有一些药学工作者致力于经皮给药系统的研究与开发。国外研究和开发的成果和经验可以作为国内研究的借鉴,以推动该项研究向纵深发展。

#### (一)美国研究近况

自从美国1981年开发的东莨菪碱经皮给药系统上市后,经皮给药研究与开发出现了一个新局面。除近10种专著问世外,论文发表之多,专利申请速度之快,也是空前的。仅1986~1988年在美国的药科学年会中就有200余篇是有关透皮吸收的研究论文。梁文权等<sup>[11]</sup>根据文摘挑选了100余篇,分为经皮给药系统研究、药物通过皮肤渗透性的研究、表皮内代谢与前体药物研究、透皮实验方法研究、透皮吸收促进剂研究、离子透入研究等6个方面进行了介绍,值得一提的是T. Higuchi等的实验模型研究工作<sup>[12]</sup>。该项研究利用蛇蜕来代替人和动物的皮肤,建立了一种新型扩散装置,进行了经皮前体药物筛选。这种自动化扩散装置检测灵敏度高,测试样品数量

多,一次可同时试验 12、24 或 36 个实验样品,而且由电脑控制,联动紫外分光光度计检测。蛇蛻的结构和酶代谢与人皮肤角质层相似,易于标准化,部位差异小,实验重现性高,而且浸出物对紫外分光光度法检测几乎无干扰,是一种较好的皮肤模型。

在专利方面,新专利不断出现,而且包括剂型、材料、促进剂和方法等各个领域<sup>[13-15]</sup>。例如,1988 年 2~7 月美国申报 125 份控释制剂专利,有关经皮给药制剂的有 31 份。其中 7 份是属透皮促进剂。US 专利号 4,731,926 和 4,734,090 为离子透入法;US 专利 4,740,374、4,738,848 和 4,738,670 均为粘附骨架系统;US 专利 4,751,087 是介绍丙烯酸酯压敏胶皮肤粘附剂的处方等。

又如,1988 年 7 月底至 9 月初 6 个星期中,有 34 个专利涉及控释制剂,其中经皮给药制剂有 12 个(35%)。1989 年 1~6 月有 119 份专利涉及控释制剂,其中经皮制剂 24 份(20.2%)。许多专利在制剂学、促进药物吸收、克服皮肤生理不适等方面颇有新意,具有特色,显示了相当高的设计水平。例如,US 专利 4,740,374 介绍的非甾体抗炎药物经皮给药的方法。这些药物一般均是盐类形式,皮肤渗透力差,不宜做成透皮制剂。该专利将柠檬酸或其他有机酸加入此类药物的贴剂处方中,贴在皮肤上后,吸收水分,使原来盐中的弱有机酸药物游离出来,加强了对皮肤的渗透力。US 专利 4,756,710 则介绍贮药库中加入缓冲溶液,药物释放速度由 pH 控制。浓度为 15mg/ml 的噻吗心安马来酸盐溶液,在 pH7.5 与 9.0 时,透过量( $\mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{h}$ )分别为 25 和 575,相差显著。美国

Alza 公司的专利 4,763,379 系由 Yum 和 Lee 研究设计的一种特殊经皮给药系统。此系统以含酒石酸尼古丁的聚醋酸乙烯(PVAc)骨架上层,与含碳酸钠为激发剂的 PVAc 骨架下层复合,使用时将下层贴于皮肤,激发剂吸收皮肤水分与药物反应,将酒石酸尼古丁游离成尼古丁碱渗入皮肤。此处方设计精巧,可减少许多药物制备成透皮贴剂常见的皮肤灼烧感,并保证贮存期内为一稳定的不迁移型。不过这种贴剂起效时间较迟,用药 12 小时方起效,所以如果设计的贴剂需维持 24 小时作用,病人必须在贴用第一剂 12 小时后,即贴第二剂,再经 12 小时才可揭去第一剂,第二剂在皮肤上仍保持 12 小时后揭去即可。

## (二)日本研究近况

日本对经皮给药研究十分重视,学术活动也很活跃。1985 年 7 月 26 日在东京召开了第一次经皮给药制剂专题讨论会,会上交流论文 28 篇。1986 年 9 月 12~13 日在东京又召开了第二次学术讨论会,会上交流论文 33 篇,相隔一年时间,有这么多论文出现,充分说明研究的广泛性和深入性。两次学术会议都邀请了美国的学者进行专题报告,交流的内容十分丰富,有综述性文章。也有对经皮给药系统的制备工艺技术、稳定性、生物利用度、毒副作用等方面的探讨。在日本已获准上市的经皮给药产品有硝酸异山梨醇酯,正在研究的有布洛芬,消炎痛等。日本 Kuartomi 和 Miyachi 申请的 US 专利 4,747,841 利用艾灸的原理发明了中药经皮给药的新剂型。传统的艾灸对皮肤有严重的灼伤,坏死组织分泌物可能会进入血液。本发明为一贴肤剂,在紧贴皮肤一面有贮药室,内贮各种灸料

和草药,在贮药室上面有一层发火混和物室,发火混和物室内有 10~20 克的下列混和物:氧化铁(90 目)46.4%(w/w),氯化钠 4.1%(w/w),水 12.3%(w/w),活性炭(100 目)20%(w/w),木屑(细刨花)17%(w/w)。使用时将贴剂贴于皮肤上,撕去发火室上面的封盖,使发火混和物与空气接触,发火室内有控制地燃烧,温度维持 65℃,皮肤温度为 40~45℃,可维持 6 小时。此温度可蒸发混合物中具有治疗作用的有效成份,穿透贴于皮肤的多孔膜,进入皮肤。

除美、日两国外,法国、英国及其它国家经皮给药研究也同样是热门领域。1989 年 5 月 29 日至 6 月 1 日在法国巴黎召开的国际第五届药学工艺学学术会议收到学术论文 268 篇,其中涉及乳剂、经皮给药方面的论文有 42 篇,分别来自中国、法国、印度、埃塞俄比亚、荷兰等国,法国的 P. Maury 等<sup>[16]</sup>运用自制的简单装置进行了盐酸吗啡离子透皮吸收体外实验,实验采用白金电极均匀传导 0.5mA/cm<sup>2</sup> 电流,在一定频率下,促使甲基纤维素水凝胶中含有的药物透过无毛小鼠离体皮肤,获得满意效果。在英国,对透皮吸收促进剂的研究非常活跃,除采用普通的扩散池装置研究促进剂效果外,还应用先进的示差热分析法(DSC),傅立叶变换红外分光光度法等研究促进剂作用机理,预测促进剂对药物的适应性等(见第五章参考文献 17.19)这些研究都代表了当前国际药学界透皮吸收研究的几个重要侧面。

#### 四、经皮给药系统发展的背景

经皮给药系统的蓬勃发展是药品工业生产发展的必然结果,换言之,它的发展是社会需求,科学进步和经济制约等因

素综合推动的结果。

(1)研究新药的要求越来越高,难度越来越大,这就迫使人们考虑新剂型的开发研究工作。据美国1970年统计,为寻找新药而提取、合成、分离的化合物数为126060个(100%),提交药理实验的化合物是703900个(55.8%),交给临床实验筛选的药物为1013(0.8%),到最后真正能被FDA批准的药物数只有16个(0.013%)<sup>[17]</sup>。1975年美国制药工业用于新药(指化学药物)的经费高达10.28亿美元,一种新药投入市场平均需要10~15年时间,经费为6800万美元。1988年的统计数字表明,美国一个新化学药物研究耗资1.25亿美元,这是一个十分惊人的数字,这种状况引起了有关方面的焦虑,从而开始制定研究控释制剂的方案,将老药新剂型的开发列入日程。经皮给药系统的开发研究是在这种情况下发展起来的。相对而言,新剂型的研究无论在经费和时间消耗上比研究新化合物药都要节省得多,同时新剂型在治疗上往往具有一些老剂型所没有的优点,受到患者欢迎。

(2)分析方法灵敏度的提高,是经皮给药系统出现的重要条件。近20年来由于从药理学及毒理学角度对药物经皮吸收的再认识,皮肤可以作为一个给药“窗口”已被证实,加之体内微量药物检测方法的进步,出现了色谱分析法、放射免疫法、同位素标记法等先进的分析手段,灵敏度大大提高,经皮给药质量控制有了办法,研究经皮给药系统有了可能。

(3)新的医用高分子材料的出现,为经皮给药系统开发奠定了物质基础。第二次世界大战后,新的高分子材料陆续出现,世界进入了高分子科学时代,合成橡胶、合成树脂等新材



料研究和生产迅速发展。压敏胶新材料的出现是对橡皮膏存在问题的一种挑战,如德国生产出售的聚异丁烯(Oppanol B 10, Oppanol B 50, Oppanol B 100)就是符合医用要求的产品,它们按一定比例混合,在经皮给药系统中无论是作为基质还是作为压敏胶都较为理想。此外,聚丙烯, EVA 等材料的问世,也为经皮给药系统控释膜材料选择提供了充分的余地。

(4) 药物动力学的研究进展,为经皮给药系统研究提供了工具和方法。药物动力学是近二十年来迅速发展的药学新领域,是一门较年轻的药学学科,它是运用动力学的原理方法,用数学模型反映药物体内经时过程的一门学科<sup>[18]</sup>,它的研究原理和方法,被经皮给药系统研究所借鉴。例如,通过建立新的房室模型来指导设计,预测体内行为,确定体内外相关性等。

## 第二节 经皮给药系统的特点及理论基础

### 一、经皮给药系统的类型和临床特点

#### (一) 经皮给药系统类型<sup>[19]</sup>

目前,在国内外出现的经皮给药系统按制剂结构分,主要有以下几类:

##### 1. 膜-贮库型经皮给药系统

这类系统的药物贮库是将药物均匀分散于固体聚合物或悬浮于粘稠的糊状物中,药物由贮库向皮肤表面的释药速率靠控释膜限速。该系统由背衬层、药物贮库、控释膜、压敏胶层(胶粘剂层)、覆盖层(保护层)五层组成。控释膜为微孔性和非微孔性多聚物膜,它对药物有一定的渗透性,并对药物释放起