

郑俊民 主编
李启先 副主编

经皮给药 新药 剂型

人民卫生出版社

2942.9
ZTM

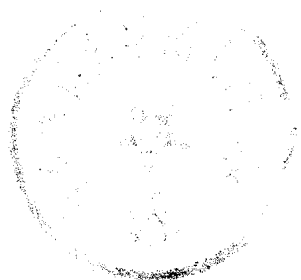
经皮给药新剂型

主 编 郑俊民

副主编 李启先

编者(以姓氏笔画为序)

丁平田 王 晶 王国清 李启先
陈 多 陈 森 何有清 郑家宁
郑俊民 赵 红 郝劲松 富 戈



A0288125

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, 1997

ISBN 7-117-02759-2

I. 经… I. 郑… III. 经皮给药制剂 IV. R944.9

中国版本图书馆 CIP 数据核字(97)第 14249 号

经皮给药新剂型

郑俊民主编

人民卫生出版社出版发行

(100078 北京市丰台区方庄芳群园 3 区 3 号楼)

机械工业出版社京丰印刷厂印刷

新华书店经销

787×1092 16 开本 21 印张 485 千字

1997 年 12 月第 1 版 1997 年 12 月第 1 版第 1 次印刷

印数: 00 001—4 000

ISBN 7-117-02759-2/R·2760 定价: 32.00 元

(凡属质量问题请与本社发行部联系退换)

序

《经皮给药新剂型》一书是一本全面论述经皮给药最新进展的专著。此书收集国内外十几年来有关文献资料，内容新颖，资料丰富，范围广泛，在药剂学教学中是一本难得的参考书，书中大部分内容在我校研究生教学中已经过实践。

本书的主编多年来从事透皮吸收制剂教学，培养了一批有关经皮给药的高级专门人才，将药剂学中“经皮给药”内容进一步深化和扩展，及时吸收新鲜的资料，丰富了教学内容，提高了教学质量。其他编者或是在制剂生产中，或是在本课题及相关领域的研究中都有多年的实践经验。他们多年来不倦学习、不断进取的精神，给了我深深的印象。

透皮给药制剂的商品于1981年初问世。全世界该类产品1989年销量约达6亿美元，而1993年则超过了20亿美元，每年增长率高达29%。由于它是安全、方便及更有效的给药手段，加之毒性小，病人适应性好，显示了独特的优越性。

我相信本书的出版，在药剂学教学、经皮给药制剂的开发和实际应用中将发挥重大的作用。

顾学裘

1997年2月

前言

经过三年的准备和努力,本书即将与读者见面了。本书约40万字,共分上下两篇,上篇介绍了经皮给药的理论和实践的资料,其中包括透皮给药系统和皮肤局部治疗用的制剂,下篇介绍处方前的研究工作,其中包括在制剂研究工作中要考虑到的一些原辅料的物理和物理化学性质的测定及相互产生的物理化学反应的研究。很多内容是多年来在研究生教学工作中的参考资料。“经皮给药”是一种古老的给药方式,公元前二世纪已见于我国医学典籍《内经·素问》中,宋代的《太平惠民和剂局方》已有可用于局部治疗或透皮吸收的膏药的出现。由于科技的飞速进步,现代的“经皮给药”已经远远突破了传统的界限。众所周知,在现代药剂研究领域,控制给药和靶向给药是最激动人心和最富挑战性的课题。“经皮给药”的进步,反映了控制给药和靶向给药技术在通过皮肤这一入口将药物输入靶器官(皮肤)或体循环的最新成就,它可以应用于治疗皮肤局部疾病或全身性疾病(如心血管、神经系统疾病),比其它剂型具有更加安全、有效、稳定和病人适应性好的优点。特别是透皮给药系统进入市场以来,巨大的经济效益刺激不少制药公司竞相研制,形成了一股锐意进取的潮流。

我国新型的透皮给药系统的开发目前已取得了明显的成就,如东莨菪碱贴片、硝酸甘油贴片、消心痛贴片、可乐定贴片、烟碱贴片和雌二醇贴片已投入市场,填补了国内的空白,其中有些技术已经摆脱了国外已有产品的框框,率先作出了一些独创性的改进。一些国外从未开发的药物的透皮吸收制剂(包括中药制剂),也正处于不同的发展阶段,有关研究论文遍及国家级和各省市出版物。但我国透皮给药制剂的研究仍然面临一些困难,与透皮吸收制剂相关的科学、有关药用高分子材料的发展还远远不能满足研究和生产的需要,国内医学界和市场对透皮吸收制剂的认识和接受程度也处于很初步的阶段,理论的探索不够,研究方法的精度有待提高。国外透皮给药制剂的销售增长和售后市场的调查研究,已经发现到初期制剂的一些缺点,正在推出第二代或更新一代产品以克服药物的耐受性、对皮肤的刺激性、毒性和吸收率低等等问题,这一切无疑都是我们所面临的严峻挑战。

经皮吸收制剂的科学研究,内容极为丰富,涉及面广,学科交叉综合性很强,本书综合介绍了一些基本材料,以弥补国内已出版材料的不足。并且对经皮给药制剂最新进展作了比较系统的介绍。作者希望本书的出版对国内有关的研究有所促进和引导作用。由于国外有关本课题研究的论文和专著浩如烟海,很难一一介绍,本书的编写肯定有疏忽、遗漏和错误的地方,希望有关专家、同行和读者批评指正。

顾学裘、张汝华教授对本书的编写给予了热情鼓励和指导,李募春、徐国杰、杨天

志、杨丽、齐美玲、陈四保、王鹏宇、邢青松、杨文展和卞生杰等同志在编写过程中提供了资料和帮助，在此谨致谢意！

编 者

1997年2月

目 录

上篇 经皮给药新剂型

第一章 药物透皮吸收给药系统	(3)
第一节 透皮给药系统的设计	(4)
第二节 应用药物物理化学性质对药物经皮渗透性的预测	(6)
一、药物性质	(6)
二、药物在角质层中的一些重要的物理化学性质	(7)
三、以药物的物理化学性质对其透皮吸收性质的预测	(11)
四、透皮吸收药物的动力学	(12)
五、用渗透物质的分子大小和分配系数预测皮肤的渗透性	(12)
六、透皮给药已选用的药物	(13)
第三节 在设计透皮给药系统时的一些重要考虑	(14)
第四节 透皮给药系统的骨架和贮库材料	(15)
第五节 透皮给药系统常用的压敏胶	(18)
一、硅酮压敏胶	(19)
二、丙烯酸酯压敏胶	(22)
三、聚异丁烯压敏胶	(23)
四、几种压敏胶对一些药物的释放性能的比较	(24)
第六节 透皮给药系统的生产技术	(25)
一、连续性涂布层合生产工艺	(25)
二、液态填充密封袋生产工艺	(29)
三、透皮胶带的强度、粘性、形成原理	(29)
第七节 一种新型的经皮给药载体-传递体	(30)
一、传递体的特点	(30)
二、传递体的组成及制备方法	(32)
三、传递体的穿透动力学	(32)
四、传递体的实际应用	(33)
第二章 皮肤的结构及生化	(36)
一、皮肤表面	(36)

二、表皮	(37)
三、真皮和表皮接合处	(39)
四、真皮	(39)
五、皮下组织	(39)
六、皮肤附属器	(39)
第三章 改善药物经皮渗透性的化学方法	(41)
一、亚砷类	(44)
二、吡咯酮类	(44)
三、月桂氮草酮(Azone)及其类似物	(45)
四、脂肪酸及其酯	(46)
五、表面活性剂	(48)
六、醇类	(48)
七、多元醇类	(49)
八、萜(烯)类	(49)
九、胺及酰胺类	(51)
十、环糊精	(52)
十一、氨基酸	(52)
十二、大环化合物	(53)
十三、软渗透促进剂	(53)
十四、有机溶剂类	(53)
十五、磷脂类	(54)
十六、其它	(54)
附：一些表示渗透促进剂效能的参数	(54)
第四章 改善药物经皮渗透的新方法	(57)
第一节 离子导入法透皮给药的研究	(57)
一、概述	(57)
二、离子导入法的基本原理	(59)
三、经皮离子导入系统的组成	(65)
四、影响药物经皮离子导入转运的因素	(67)
五、离子导入法的应用	(71)
六、离子导入的研究进展	(72)
第二节 电致孔法透皮给药的研究	(73)
一、概述	(73)
二、电致孔法透皮给药的机制	(74)
三、电致孔法与离子导入法的比较	(74)
四、影响电致孔法透皮给药的因素	(75)
五、电致孔法透皮给药的应用举例	(77)

第三节 超声波法透皮给药的研究	(78)
一、概述	(78)
二、超声治疗仪及实验装置	(79)
三、超声波的基础理论	(80)
四、超声波法透皮给药的机制	(80)
五、影响超声波透皮给药的因素	(83)
六、超声波透皮给药的应用举例	(85)
第五章 物理方法研究皮肤角质层的渗透性	(89)
一、差示扫描量热法(DSC)	(89)
二、电子自旋共振法(ESR)	(90)
三、傅利叶变换红外光谱法(FTIR)	(92)
四、激光拉曼光谱法	(94)
五、X-射线衍射分析(XRS)	(95)
六、荧光分析法	(97)
七、其他	(97)
第六章 药物经皮渗透的实验方法	(100)
第一节 体外渗透实验	(100)
一、皮肤模型	(100)
(一)人工合成膜	(100)
(二)动物皮肤	(101)
二、体外渗透实验	(105)
三、测定技术	(109)
第二节 体内渗透实验	(110)
一、动物模型比较研究	(110)
二、给药方法	(111)
三、测定技术	(111)
第三节 影响经皮渗透的生理因素	(113)
一、皮肤的水化	(113)
二、温度	(113)
三、皮肤条件	(113)
四、皮肤代谢	(115)
五、皮肤部位	(116)
六、种属差异	(117)
第七章 透皮吸收制剂的评价	(119)
第一节 体外评价	(119)
一、粘性	(119)

二、体外释放度的测定	(121)
三、体外经皮渗透试验	(123)
四、皮肤的毒性和刺激性	(123)
第二节 生物利用度及影响因素	(124)
一、透皮吸收制剂生物利用度的测定	(124)
二、透皮吸收制剂的生物等效性	(127)
三、透皮吸收制剂生物利用度评价中的几个问题	(128)
第三节 局部用药的评价	(130)
一、体外药物的释放	(130)
二、生物利用度和生物等效性	(132)
第八章 皮肤局部用制剂的设计	(134)
第一节 皮肤局部外用制剂	(134)
一、概述	(134)
二、皮肤局部用制剂处方的物理化学性质的要求	(134)
三、局部外用制剂的外观要求	(134)
第二节 皮肤局部外用制剂及常用基质	(135)
一、液体制剂	(135)
二、半固体制剂	(135)
第三节 在皮肤局部外用制剂中常用的添加剂	(153)
一、常用的添加剂概述	(153)
二、皮肤局部用制剂中的微生物污染及防腐剂	(156)
三、皮肤局部用制剂中的抗氧化剂	(158)
四、皮肤局部用制剂中的表面活性剂	(159)
五、皮肤局部用制剂的稳定性考察	(160)
第四节 类固醇皮肤局部外用制剂的设计	(161)
第五节 皮肤局部外用制剂流变学	(163)
一、概述	(163)
二、局部外用制剂基质流变性的基本知识	(163)
三、皮肤局部用制剂流变性的老化问题	(167)
四、切变速率在药剂学领域中的应用及产品最终需要的粘度	(167)
五、皮肤外用制剂的流变学参数与药物生物利用度的关系	(169)
六、粘度的测定	(171)
第六节 新型的皮肤局部用给药系统——脂质体	(173)
一、概述	(173)
二、脂质体局部外用的机制	(174)
三、研究和应用简介	(176)
四、展望	(178)
五、皮肤局部用脂质体制剂制备工艺及处方实例	(178)

下篇 药物制剂处方确定前的研究工作

第九章 概论	(191)
一、历史发展概要和药物制剂处方确定前的研究工作的意义	(191)
二、处方前研究工作的组织和工作内容	(191)
三、生物药剂学一些基本原理在剂型设计中的应用	(193)
第十章 偏光显微镜	(195)
第十一章 漫反射光谱	(200)
一、理论	(200)
二、漫反射光谱的测量	(201)
第十二章 热分析	(205)
一、概述	(205)
二、热重法在考察药物和辅料的脱水过程中的应用	(205)
三、热重法在某些药物分解失重的研究中的应用	(206)
四、DSC 和 DTA 热分析曲线对药物原料的表征	(207)
五、DSC 和 DTA 热分析曲线对淀粉和淀粉胶浆的表征	(207)
六、纤维素及其衍生物的 TG 和 DSC 热分析曲线特征	(208)
七、乳糖的 DTA 和 DSC 热分析曲线表征	(209)
八、硬脂酸镁的热分析表征	(210)
九、药物多晶型及其转变的热分析表征	(210)
十、用 DSC 及 DTA 考察药物的配伍禁忌	(215)
十一、DSC 及 DTA 用于固体药物稳定性的预测	(217)
十二、DSC 用于药物纯度测定	(220)
第十三章 粉体的粒度	(224)
第一节 概述.....	(224)
第二节 粒度大小与分布.....	(224)
一、粒径的表示方法	(224)
二、粒度的分布	(226)
第三节 粒度分析中的统计学.....	(226)
一、数据统计的方法	(226)
二、数目分布、重量分布及表面积分布的转换	(230)
第四节 取样.....	(231)
一、取样的黄金规则	(231)
二、取样的方法	(232)
第五节 粒度的测定方法.....	(233)

一、筛分法	(234)
二、流动扫描法	(235)
三、沉降法	(236)
四、显微镜法	(238)
五、光子相关光谱法	(239)
六、其他测定方法	(240)
第十四章 药物溶解度及其常用的测定方法	(241)
第一节 概述	(241)
一、pH 对溶解度的影响	(241)
二、同离子效应	(242)
三、温度对溶解度的影响	(243)
第二节 粒度大小对溶解度的影响	(243)
第三节 药物溶解度的常用测定法	(244)
一、制备饱和溶液	(244)
二、取样	(247)
三、分析方法	(248)
(一)重量分析法	(248)
(二)相溶法	(248)
(三)分光光度法	(249)
(四)色谱法	(250)
(五)同位素标记法	(250)
(六)分配系数法	(250)
(七)电化学法	(251)
(八)容量分析法	(251)
第十五章 药物的油/水分配系数	(255)
第一节 油/水分配系数的测定方法	(255)
一、摇瓶法	(255)
二、高效液相色谱法	(256)
三、薄层层析法和纸层析法	(257)
四、自动测定法	(257)
第二节 溶剂系统的选择	(258)
第三节 测定油/水分配系数的用途	(260)
一、P 值可用于预测药物在水中的溶解度	(260)
二、预测药物在混合溶剂中的溶解度	(261)
三、由药物的疏水性及其分子结构中基团的疏水性估计药物在体内的分配系数	(263)
四、药物油/水分配系数用于预测药物的经皮渗透性	(264)

第十六章 电离常数的测定	(271)
第一节 概述	(271)
第二节 电位滴定法测定电离常数	(272)
一、方法原理	(272)
二、应用范围	(273)
三、应用实例	(273)
四、电位滴定法测定电离常数的几个问题	(275)
第三节 光度法测定电离常数	(276)
一、方法原理	(276)
二、应用范围	(277)
三、应用实例	(277)
四、光度法测定电离常数的几个问题	(279)
第四节 溶解度法测定药物的电离常数	(280)
一、方法原理	(280)
二、应用范围	(280)
三、应用实例	(281)
四、溶解度法测定电离常数的几个问题	(281)
第十七章 药物的润湿性	(283)
一、接触角	(283)
(一)直接测量	(284)
(二)间接测量	(285)
二、极性指数	(287)
三、临界表面张力.....	(288)
四、润湿热和润湿功	(289)
第十八章 药物的稳定性研究	(291)
第一节 药物的降解途径	(291)
一、化学降解	(291)
二、物理降解	(293)
第二节 药物稳定性的影响因素	(295)
一、温度	(295)
二、吸湿性	(295)
三、pH	(296)
四、晶型	(299)
五、添加剂	(300)
六、光	(301)
七、辐射	(302)
第三节 处方前药物的稳定性研究	(302)

一、毒理学研究中的稳定性	(302)
二、溶液的稳定性	(302)
三、药物固态下的稳定性	(303)
四、药物与辅料的相容性实验	(304)
(一)常规方法	(305)
(二)析因设计	(305)
(三)热分析法	(310)
(四)漫反射光谱	(310)
(五)混悬技术	(310)
第四节 药物制剂的稳定性实验	(311)
第十九章 药物在聚合物中扩散的数学模型	(313)
第一节 菲克定律	(313)
一、扩散现象	(313)
二、菲克第一定律	(313)
三、菲克第二定律	(314)
第二节 溶质透过聚合物薄膜屏障的释放	(315)
一、在恒浓差下溶质透过聚合物薄膜	(315)
二、稳定状态	(315)
三、零级释放	(315)
四、滞后时间	(316)
五、溶质的渗透系数	(316)
第三节 溶质从半无界聚合物释放	(316)
一、溶质从半无界聚合物——理想漏槽系统释放	(316)
二、 kt 很大时的公式	(317)
三、 kt 很小时的近似公式	(318)
四、Higuchi 公式	(318)
第四节 溶质从几何形状不同的聚合物释放	(319)
一、溶质从聚合物薄片释放	(319)
二、溶质从圆柱形聚合物释放	(320)
三、溶质从圆球形聚合物释放	(321)
第五节 溶质从水膨胀系统释放	(322)
一、溶胀及溶解现象	(322)
二、溶质从亲水性聚合物平板释放	(323)

上篇

经皮给药新剂型



药物透皮吸收给药系统

药物透皮吸收给药系统是药剂学中一个新兴的领域,20世纪90年代,现代的透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近10种产品脱颖而出,特别是硝酸甘油、消心痛、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透皮技术的十年。

从经济方面看,开发新的透皮贴剂,可以从一个已批准的药物着手,因此,投资的风险,引入市场的时间和研究经费都可以大大减少。在市场上,一种透皮吸收产品经过开发、临床、大规模生产和药政审批,大约需要4~7年,这种剂型对医疗有好处的标志之一是市场的销售额急剧增长,表明它在全世界范围内已被医生和病人广泛接受。有人对2000年世界市场此类制剂的销售额作如下表1-1的估计:

表 1-1 对 2000 年世界市场各类制剂销售额估计

按给药 途径区分	市场销售量 (亿美元)			年平均增长率 (%)	
	1993	1997	2003	1993~1997	1997~2003
口服	1127	1103	1152	-0.5	0.7
注射	255	345	388	7.9	2.0
局部用	107	120	155	2.9	4.4
粘膜吸收	87	120	155	8.4	4.4
透皮吸收	16	34	91	20.7	17.8
总 计	1592	1722	1941	2.0	2.0

(据美国 Technology Catalysts International Corporation,原载 Scrip,1994年3月8日,第1903期)

由上表1-1可见,全世界透皮吸收制剂的销售额预计将由1993年的16亿,上升到2003年的91亿元,透皮吸收制剂的预计增长率(17.8%)居于榜首。

高比率的市场销售额的增长,刺激制药工业部门寻找新的透皮制剂,这一点由已公布的大量的专利,透皮制剂的设计,生产路线以及开发这一新领域中特殊需要的原辅料