

透皮控释给药研究

杨云松¹, 彭红云², 章国林³, 戚国荣^{*1}, 杨士林¹

(1. 浙江大学, 高分子科学与工程系, 杭州 310027; 2. 浙江大学, 资源科学系, 杭州 310029;
3. 浙江大学, 药学系, 杭州 310006)

摘要:总结了近年来国内外透皮给药医用高分子材料、促进透皮吸收的化学和物理方法研究成果, 介绍了透皮控释给药研究的最新发展动向。

关键词:透皮控释; 控制释放; 医用高分子材料

通常的口服给药或注射给药时间-血药浓度曲线上常表现出“峰谷”现象, 血药浓度处于谷底, 难以充分发挥疗效, 而处在峰顶, 超剂量又要产生毒性。近年来, 人们采用透皮给药系统(Transdermal Therapeutic System, TTS), 发现药物不断地经皮扩散、渗透吸收后进入血液循环, 能长时间维持稳定的血药浓度, 起到全身治疗作用, 避免了肝脏、胃肠道的首过作用效应, 提高了药物的生物利用度, 减少了吸收代谢的个体差异及给药频率, 且透皮给药应用方便, 在发生问题时能简单迅速地停止给药, 易为病人接受, 因而透皮控释给药愈来愈受到研究者的注意。透皮给药是目前商业上最成功的给药方式之一, 近十多年来该领域已取得迅速发展, 国内外也已有综述及述评^[1~5]。本文将简要总结透皮控释给药研究近年来取得的成就, 并介绍其最新发展动向。

1 透皮控释给药体系所用高分子材料的研究

透皮吸收所用药物需要镶嵌在适当的骨架中或储存在储库中, 所以寻找合适的聚合物骨架材料使它既能控制药物的释放速率, 又可作为胶粘剂使透皮治疗系统粘贴在皮肤上。因此, 聚合物材料的研究是发展透皮控释给药系统的重要环节。由于聚合物科学的发展, 许多聚合物已能满足并应用于多种药物的控制释放, 以致药物的控制释放技术进步很快。为满足不同透皮治疗系统的设计要求, 聚合物必需满足:

- (1) 聚合物的分子量、玻璃化转变温度、化学性能必须允许特定的药物能适当的扩散和释放;
- (2) 聚合物不应与药物发生化学反应;
- (3) 聚合物及其分解产物必须是无毒或与人体有相容性;
- (4) 透皮治疗装置在储藏或使用期间, 聚合物不应降解;
- (5) 聚合物应容易加工和制成所需要的产品, 在不过分降低其机械性能的前提下, 允许加入大量的活性药物;
- (6) 聚合物应廉价, 使透皮治疗装置有商业竞争优势。

基金项目:国家自然科学基金资助项目, 编号: 59673017;

作者简介:杨云松(1972—), 博士, 1998年9月浙江大学高分子系高分子化学与物理专业博士毕业, 现为日本科学技术振兴事业团(JST)CREST研究员, E-mail: tyang@ipc.shizuoka.ac.jp;

* 通讯联系人。

透皮控释给药系统所用高分子材料包括天然高分子和合成高分子, 目前透皮吸收治疗系统中已开发应用的天然与合成高分子列于表 1。

明胶是天然高分子的一种, 有很好的生物相容性, 它的性质可用化学或物理的方法进行修饰, 改性后的明胶可控制药物的释放速率, 且具有一定的胶粘性。

乙烯-醋酸乙烯酯共聚物(EVA)是目前透皮控释给药体系中使用最多的高分子材料, 它具有生物相容性好, 加工成型方便, 机械性能好以及理化性质稳定等特点, 是经 FDA 批准可用于人体的高分子材料之一, 并且已有数种商品化的以 EVA 为控释膜的透皮治疗体系。Giba 公司的 Trans-Nitro 系统就是用 EVA 作控释膜控制释放硝酸甘油以治疗心绞痛的 TTS^[6], EVA 能控制药物接近于零级释放^[7]。它不具有微孔结构, 而是通过控制药物在其中的扩散而达到控释效果的。当醋酸乙烯酯(VA)含量少于 50% 时, EVA 为半结晶性聚合物, 而当 VA 含量大于 50% 时, 结晶度趋于零, 成为无定形聚合物, 这是因为在聚合物结构中引入了 VA 结构单元, 破坏了原来聚乙烯的有序结构, 使结晶能力降低所致^[8]。药物在半结晶性聚合物中的溶解和扩散是在其无定形相中进行的^[9]。通过改变 EVA 控释膜的结构, 可以控制药物的释放速率^[10~13]。

表 1 透皮控释给药装置中使用的高分子

天然高分子		合成弹性体		合成高分子	
羧甲基纤维素	明胶	聚丁二烯	聚环氧氯丙烷	聚乙烯醇	聚乙烯吡咯烷酮
硝基纤维素	阿拉伯胶	聚异戊二烯	聚硅氧烷	聚乙烯	聚甲基丙烯酸乙酯
乙基纤维素	虫胶	聚氯丁二烯	聚丙烯腈	聚丙烯	聚蜡酸乙酯
甲基纤维素	琥珀酸明胶	聚异丁烯	硅橡胶	聚苯乙烯	聚醚
羟丙基纤维素	天然橡胶	乙丙三元胶	丁苯橡胶	聚氯乙烯	聚酯
蜡-石蜡	玉米朮			氯化聚乙烯	聚酰胺
阿拉伯半聚乳糖	淀粉			聚丙烯酸酯	环氧树脂
				聚氨酯	乙烯-醋酸乙烯共聚物

具微孔的聚烯烃如聚乙烯^[14]、聚丙烯^[15]等也是常用的控释膜。

在许多透皮控释给药体系中, 将药物直接分散在粘性聚合物中, 聚合物既是粘合剂, 同时也是起扩散控制作用的基质。这类高分子主要有聚氨酯^[16]、(甲基)丙烯酸酯聚合物^[17~20]、聚乙烯吡咯烷酮(PVP)-PEG 嵌段共聚物^[21]、PVP-PEO 共混物^[22]、硅酮聚合物^[23]、硅橡胶^[24]、硅橡胶与 2-羟乙基甲基丙烯酸酯和甲基丙烯酸共聚水凝胶的共混聚合物^[25]等。

2 促进药物透皮吸收的化学及物理方法

通常透皮吸收方法只有 5%~10% 的药物在 24~48h 内能到达全身循环, 为了使更多的药物能用于透皮给药, 一些化学及物理方法被用来促进药物的透皮吸收, 并取得了显著的效果。目前促进药物透皮吸收的方法主要有以下几种。

2.1 加皮肤渗透促进剂(Transdermal enhancers)

凡能帮助药物穿透角质层和表皮扩散的物质即为皮肤渗透促进剂。理想的皮肤渗透促进剂本身虽不具有药理作用, 但产生透皮促进吸收作用, 使药物渗透吸收大幅度地提高, 起始作用快, 理化性质稳定, 与制剂有效成分不产生配伍禁忌, 具有可逆降低皮肤屏障的作用, 无刺激性、无全身毒

性、无臭无味等。渗透促进剂从化学上可分为表面活性剂、脂质溶剂、亲水溶剂和大环化合物类等^[26]。目前研究和应用得较多的渗透促进剂有醇类(甲醇、乙醇、丙二醇、月桂醇等),脂肪酸(油酸,月桂酸等),二甲基亚砜(DMSO)及其有关化合物,氮酮及其衍生物等。

皮肤渗透促进剂的作用机理大致有以下几种。

2.1.1 对皮肤的角质层产生影响 DMSO、二甲基甲酰胺等能胀大角质层,并浸出皮肤结构中的主要物质,从而降低扩散阻力增加通透性。同时角质层里有了这些物质,组织的水合作用就增加,通透性也随之增加^[27]。磷脂能渗入细胞间区而溶解和移除细胞间的脂类物质,同时它能渗入细胞内与丝状角蛋白结合并相互作用,从而使由蛋白质分子组成的角质层基础裂解^[28]。经 α -甜没苷萆醇(α -BIS)处理后的脂质流动性增加是药物透皮流率增加的原因^[29]。近年来,许多物理测试手段如DSC^[29],X射线衍射^[30,31], $^1\text{H-NMR}$ ^[32],FTIR与拉曼光谱^[33,34],荧光^[35]以及ESR^[36]等用于研究各种促进剂与皮肤角质层的相互作用。

2.1.2 改变药物在皮肤/基质间的分配系数,促进药物的透皮吸收 2-羟丙基- β -环糊精(HP- β -CYD)对Liarozole是皮肤渗透促进剂,但HP- β -CYD对皮肤的结构并无影响,它是通过改变药物在皮肤和基质间的分配系数而促进药物透皮吸收的^[37]。

2.1.3 促进剂和药物形成络合物促进药物的透皮吸收 β 及 γ -环糊精能加速泼尼松的透皮吸收,其主要原因是由于泼尼松与亲水性环糊精形成的复合物降低了泼尼松与油/水软膏亲和性,同时增加了泼尼松的溶解速率^[38]。崔东贤等^[39]利用冰片(BO)和水杨酸(SA)生成低共熔物的性质,探讨了BO-SA低共熔物透过大白鼠离体皮肤的效果,实验结果表明,BO-SA低共熔物比BO的透皮吸收有明显的增加,为研制冰片透皮吸收制剂提供了有效手段。另外某些电解质可和一些离子性药物形成离子对而提高药物透皮吸收速率,如四烷基苯胺盐能和色甘酸二钠形成脂溶性离子对提高色甘酸二钠的透皮吸收作用^[40]。

2.1.4 表面活性剂能改变皮肤中水的物理状态,增加皮肤对水的通透性,使荷电的亲水物质能更自由地透过^[27]。

2.2 离子导入法(Ionophoresis)

离子导入是指在直流电的作用下,离子型药物从溶液中通过皮肤渗透进入组织,阴离子在阴极,阳离子在阳极进入皮肤。Burnette等^[41,42]将亚甲基蓝和荧光素离子导入后,通过组织检查染料的部分证明在电场存在下,离子型药物进入皮肤的主要途径是汗腺与毛孔。

经皮离子导入给药系统(Transdermal ionophoretic drug delivery system)由四个基本部分组成,电池、控制线路、电极和贮库。图1是经皮离子导入给药系统的组成和电极反应示意图,从图中可见只有 I_{DH}^+ 是有效电流,所以要设法消除供给池溶液中非药物正离子来降低 I_{M}^+ 。Sanderson等^[43]用一阳离子交换树脂将供给池药物溶液与缓冲溶液分开,该膜能阻止非药物正离子和质子进入供给池溶液中,使穿过皮肤的电流主要由药物的转运所维持。Srinivasan等^[44]为保持透过皮肤的恒电压,在双电极系统的皮肤两侧各加一个离皮肤很近的参比电极,而Miller等^[45]为防止电极对供给池溶液产生影响,用盐桥电极与供给池溶液

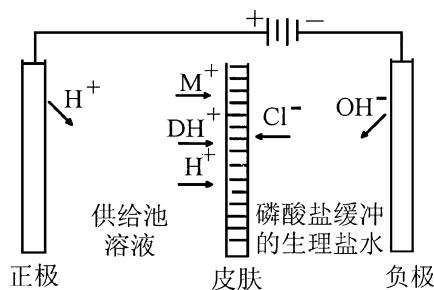


图1 离子电导入示意图及电极反应

DH^+ : 药物正离子; M^+ : 非药物正离子

离子导入增加药物透皮速率的机理为:(1)皮肤角蛋白是 α -螺旋状结构的多肽,离子导入时,在电场下它们形成平行排列,邻近的偶极之间互相排斥形成人为的孔道,增加皮肤的渗透性^[46];(2)离子导入过程中存在电渗作用(electroosmosis)^[47],可以增加离子型药物渗透皮肤的速率;(3)在离子导入时,溶质-溶剂和溶质-溶质的相互作用也可能增加药物的透皮速率^[48,49]。

药物经皮离子电导入是一个非常复杂的过程,许多因素如皮肤的贮库作用、药物的浓度、溶液的 pH 值、离子强度、促透剂电流强度以及电流类型(直流电导入或脉冲式电导入)等^[50,51]都会影响导入质量和治疗效果。

2.3 超声波导入法(Phonophoresis)

压电晶体接通交流电发生振动后,便产生超声波能,早在 1954 年 Fellingner 和 Schmidt 就将超声波用于促进皮肤对氢化可的松的吸收^[52]。体外研究表明,超声波可促进吲哚美辛(indomethacin)透过大鼠和裸鼠皮肤^[53,54];用双盲法(安慰剂对照)对 10 名健康志愿受试者进行交叉临床试验,显示出超声波可促进烟酸酯类药物的透皮吸收^[55];而在超声波条件下胰岛素透过有四氧嘧啶引起的糖尿病家兔皮肤给药,观察到超声波使血浆中胰岛素增加且血糖浓度降低,而对照实验未见血药及血糖变化^[56]。超声波对渗透量较小的亲水性药物的促渗效果好,而对亲脂性药物的促渗效果并不明显^[57]。

人们对超声波促进药物分子透过皮肤已提出一些理论来解释。超声波产生的机械能可连续地转变为热能,人们认为是热变化促进了超声波导入给药,在实验条件下,影响超声波与活细胞相互作用的一个主要因素可能是在细胞被扩散的介质中存在有稳定的或共振的泡状空穴。空穴可导致机械应力,温度升高或促进药物转运的化学反应性^[58,59]。用 NMR 可以观察空穴形成前后角质层结构的变化^[60]。另一个理论认为,超声波改变了角质层脂质结构的通透性,从而促进了药物透过。Bommannau 等^[61,62]发现超声波可以使药物在细胞间的转运速度加快,皮肤长时间(20min)曝露在高频率超声波(16MHz)下可引起角质层结构的改变。由于在超声波导入法中各种因素的复杂性,该方法促进透皮给药的确切机理尚不清楚^[58]。

2.4 前体药物(Prodrugs)

这是提高透皮控释药物渗透性常用的化学方法。将皮肤透过性较低的药物做成适宜的前体药物,可以改善药物的理化性质和该药的透皮吸收特性,从而促进药物透过角质层的转运。在渗透皮肤的同时,前体药物经皮肤内各类酶的代谢作用转变成活性母体药物。

已研究报道过的前体药物有 5-氟脲嘧啶衍生物^[63,64],左旋-18-甲基炔诺酮衍生物^[65],萘啶酸衍生物^[66],多肽前体药物^[67],萘心安衍生物^[68],吗啡衍生物^[69],gestodene 酯类衍生物^[70]等。

2.5 脂质体(Liposome)

脂质体能增加角质层的含水量及水合作用,并与角质细胞间的脂质结合,削弱表皮角质层的屏障功能,促进透皮吸收。同样条件下用脂质体包封与未包封的肝素在幼猪皮下脂肪中的浓度比约为 10:1,同时在肝、脾、肾及血液中药物浓度也显著提高^[71]。

3 透皮控释给药的国内外研究动向

传统的新药研究需耗费大量经费及时间,因而开发新的给药体系,使临床有效的药物能发挥最好的疗效而越来越受到人们的重视,透皮给药治疗系统因其较易生产且成本低廉,因而近十年来这方面的研究发展十分迅速,目前美国的 FDA 已批准 6 种透皮制剂,有东莨菪碱、硝酸甘油、可乐定、雌二醇、芬太尼、睾酮透皮贴剂,而已研制成功或商品化的透皮吸收制剂已有十多种。

随着透皮吸收技术的发展,一些分子量较大,无机或有机离子及某些中性分子的透皮给药也成为可能,这些药物用普通被动扩散透皮吸收是达不到有效治疗浓度的。多肽和蛋白质在医药中的应用越来越多,它们的药理作用强,日剂量小,但大多稳定性差,易降解,因而不宜口服,而且因为作用时间短,需要多次注射。透皮给药可以解决以上问题,但由于它们分子量大,亲水性强和常带电荷,其透皮速率不能达到治疗要求,经皮离子电导入给药系统可以有效地促进多肽及蛋白质的透皮吸收,关于这方面的研究已成为透皮控释给药的热点之一^[72,73]。肝素类化合物能透过皮肤,但由于普通被动扩散透皮吸收的透皮量还不能达到治疗全身性疾病所需的血药浓度,因此只能发挥局部治疗作用,但高效的透皮吸收促进剂如氮酮及丙二醇等^[74],以及脂质体包封^[71],离子导入法^[75]都可促进肝素类化合物的透皮吸收,使研制肝素透皮治疗系统成为可能。

国内研究工作者将透皮制剂和中药结合起来,进行中药透皮吸收给药的临床和基础实验研究。如王锐等对丹皮酚^[76]及桂皮醛^[27]体外透皮吸收的研究;赵洪武对如意金黄散透皮吸收的研究^[78,79];沈子龙等对抗癌止痛膏^[80]以及雷亚峰等对跌打膏^[81]透皮吸收的研究。但中药多为复方制剂,药的味数较多,成分复杂,各种成分含量较低,这就为在体和体外透皮实验研究带来了困难,到目前为止,中药的透皮制剂仅限于局部作用,还没有疗效确切的发挥全身治疗作用的中药透皮制剂上市。

低毒、高效透皮促进剂及机理的研究一直是透皮吸收给药研究的热点之一,为了降低促进剂的刺激性和潜在毒性,最近生物降解性促进剂的研究受到了人们的重视。Turunen 等^[82]合成了 *N*, *N*-二甲胺基乙酸十二烷基酯(DDAA)以及 *N*, *N*-二甲胺基异丙酸十二烷基酯(DDAIP),并研究了 DDAIP, DDAA, 油酸(OA), 十二醇(LA)以及氮酮(Azone)对 5-氟脲嘧啶的促渗效果,发现其促渗能力依次为:DDAIP(69 倍) > DDAA(24 倍) > Azone(23 倍) > LA(5 倍) > OA(2 倍), DDAA 甲基化变成 DDAIP 后,其增溶效果显著增加,这可能是由于甲基化改变了其脂溶性,从而导致了:①在皮肤内不同的溶解性;②在皮脂区量效关系不同;③在皮降解性不同;④在皮肤中的清除率不同。Buyuktimkin 等^[83]研究了 DDAIP 在猪的酯酶存在下的体外生物降解,证明了 DDAIP 是一种生物降解性促渗剂,并且它对吡哆美辛和可乐定的促渗能力比 Azone 及 LA 更好。DDAA 对兔子耳廓皮肤的刺激性明显地比 Azone 及 LA 低^[84]。Lambert 等^[85]合成了另一类降解性促渗剂 2-羟乙基-2-吡咯烷酮的脂肪酸酯。

在透皮技术上,利用某些透皮促进剂之间有“二元渗透”(Binary penetration)效应,将一些低级的二醇如丙二醇,丁二醇等与 Azone 配伍,可协同促进药物的透皮吸收^[86],而最近的一些研究将渗透促进剂与超声波^[87,88]或渗透促进剂与电导入法^[89,90]相结合,两者起协同效应能更有效地促进药物的透皮吸收。郝劲松等^[91]用 ESR 研究了离子导入法和渗透促进剂并用对裸鼠皮肤角质层的影响,离子导入法处理皮肤后,标记物序参数降低,各向同性超精细分裂偶合常数增大,表明低密度电流能够引起皮肤角质层细胞间脂质排列有序性降低,流动性增大,极性增大;离子导入法与渗透促进剂并用处理皮肤后,序参数进一步降低,各向同性超精细偶合常数进一步增大,二者对皮肤角质层的影响具有协同作用。Cygus 公司的电子扩孔技术使用了一种波长极短的脉冲电场以增大皮肤对大分子的可穿透性,据称,使用微秒脉冲波电场可使皮肤的这种可穿透性增加 1000 倍,这比使用恒定低压电场的离子电泳所产生的通透性改变要大得多^[92]。最近,有人将离体活性猪皮片灌注(the isolated perfused porcine skin flap, IPPSF)与离子电导入相结合,开发了活性猪皮片离体灌注离子电渗疗法(IPPSF iontophoresis)用来研究激素体内外的释放情况^[93]。

4 结束语

透皮吸收研究方兴未艾,不断有新的理论提出及新的产品问世,国外许多公司正对不同类别药物的透皮治疗系统进行研究,我国许多研究单位也对这项工作的开展给予了密切注意,可望在不久的将来,会有更多的透皮治疗系统应用于临床,在防病治病方面发挥更大的作用。

参考文献:

- [1] Chien Y W. Drug Dev Ind Pharm, 1983, 9(4): 497.
- [2] Yesim B, Sueda H. Hacettepe Univ Eczacilik Fak Derg, 1996, 16(2): 99.
- [3] Hidenori O, Kakuji T, Enjiniyaringu K, 1997, 42(7): 507.
- [4] Wendy J, Paul B. Drugs, 1997, 53(1): 109.
- [5] Michael D. Med Monatsschr Pharm, 1998, 21(12): 366.
- [6] Berner B. J Pharm Sci, 1985, 74(7): 718.
- [7] Nakano Y, Uno K. Maku, 1995, 20(6): 443.
- [8] Lee E K L, Lonsdale H K, Baker R W, et al., J Membr Sci, 1985, 24: 125.
- [9] Pitt C G. Biodegradables and Delivery Systems for Contraception, edited by Hafez ESE et al, G. K. Hall Medical Publishers, Boston, 1980, p18.
- [10] Ocak F, Agabeyoglu I. Int J Pharm, 1999, 180(2): 177.
- [11] Andros V, Mesiha M S, Plakogiannis F M. Pharm Acta helv, 1995, 70(4): 301.
- [12] Lwon H, Khang G, Song H Y, Lee H B. Polymer(Korea), 1999, 23(3): 421.
- [13] Mueller W. Ger Offen DE, 19738643, 1999.
- [14] Fisher W, Bracher D. WO, 9635427, 1996.
- [15] Viegas T X, Hikal A H, Jones A B. Int J Pharm, 1997, 152(2): 165.
- [16] Lange R, Chichon R, Janicki S, Kwiatkowski B. Ann Acad Med Gedanensis, 1995, 25: 305.
- [17] Labtec G. Ger Offen, DE, 4423850, 1996.
- [18] Bracht S. Ger Offen, DE, 19918106, 2000.
- [19] Rovati L, Santoro A. WO, 9966907, 1999.
- [20] Klein R P, Meconi R, Mueller W. WO, 9966901, 1999.
- [21] Iordanskii A L, Feldstein M M, Markin V S, Hadgraft J, Plate N A. Eur J Pharm Biopharm, 2000, 49(3): 287.
- [22] Vasiliev A E, Toomakhchi V N, Petuchova N M, et al Proc Int Symp Controlled Release Bioact. Mater, 24th, 1997, 599.
- [23] Mueller W, Peck J V. WO, 9949852, 1999.
- [24] Duckova J, et al. Int J Pharm, 1993, 48(9): 705.
- [25] Koprdá V, Bohacik L. J Radioanal Nucl Chem, 1996, 214(5): 357.
- [26] Pfister W R, Hsieh D S T. Pharm Tech, 1990, 14(9): 132.
- [27] 拉赫曼 L, 利伯曼 H A, 卡尼希 J L. 北京医学院药理学系等译. 工业药剂学的理论与实践. 北京: 化学工业出版社(第二版), 1984: 187.
- [28] Nishihata T, Rytting H J, Kamada A, et al. J Pharm Sci, 1990, 79(6): 487.
- [29] Kadir R, Barry B W. Int J Pharm, 1991, 70: 87.
- [30] Bouwstra J A, Salomons M A, Bergh B A I, et al. Int J Pharm, 1996, 144(1): 81.
- [31] Bouwstra J A, Bergh B A I Van den, Salomons M A. Proc Int Symp Controlled Release Bioact Mater, 21st, 1994: 411.
- [32] Bezema F R, Martin E, Roemele P E H, et al. Spectrochim Acta, Part A, 1996, 52A: 785.
- [33] Harrison J E, Groundwater P W, Brain K R, et al. J Controlled Release, 1996, 41(3): 283.
- [34] Anigbogu Angela N C, Williams A C, Barry B W, et al. Int J Pharm, 1995, 125(2): 265.
- [35] Garrison M D, Doh L M, Potts R O, et al. J Controlled Release, 1994, 31(3): 263.

- [36] 郝劲松,郑俊民,张汝华,等.生物物理学报,1995,11(4);587.
- [37] Vollmer U, Mueller B W, Peeters J, et al. J Pharm Pharmacol, 1994, 46(1); 19.
- [38] Uekama K, Arimori K, Sakai A, et al. Chem Pharm Bull, 1987, 35(7); 2910.
- [39] 崔东贤,杉林坚次,森本雍宪,等.药科学报,1989,24(7);556.
- [40] Ishkara T, et al. Drug Design Delivery, 1987, 1; 285.
- [41] Burnette R R, Marrero D. J Pharm Sci, 1986, 75(8); 738.
- [42] Burnette R R, Ongpipattanakul B. J Pharm Sci, 1988, 77(2); 132.
- [43] Sanderson J E, Riel S D, Dixon R. J Pharm Sci, 1989, 78(5); 361.
- [44] Srinivasan V, Higuchi W I, Sims S M, et al. J Pharm Sci, 1989, 78(5); 370.
- [45] Miller L L, Kolaskie C J, Smith G A, et al. J Pharm Sci, 1990, 79(6); 490.
- [46] Chien Yie W, Siddiqui O, Shi W M, et al. J Pharm Sci, 1989, 78(5); 376.
- [47] Pikal Michael J. Pharm Res, 1990, 7; 118.
- [48] Pikal Michael L, Shah S. Pharm Res, 1990, 7; 213.
- [49] Srinivassan V, Higuchi W I. Int J Pharm, 1990, 60; 133.
- [50] 徐庆,梁文权.国外医药·合成药、生化药、制剂分册,1991,12(4);226.
- [51] 高见曙,高建青,张丽菊.中国药学杂志,1996,31(1);6.
- [52] Fellingner K, Schmidt J. Klinink und Therapie des Chronischem, Vienna, Austaia; Maudrich, 549.
- [53] Miyazaki S, Mizuoka H, Oda M, et al. J Pharm Pharmacol, 1991, 43; 115.
- [54] Asano J, Suisha F, Takada M, et al. Biol Pharm Bull, 1997, 20(3); 288.
- [55] Benson H A E, McElnay J C, Harland R, et al. Pharm Res, 1991, 8; 204.
- [56] Tachibana Katsuro. Pharm Res, 1992, 9(7); 952.
- [57] Ueda H, Sugibayashi K, Morimoto Y. J Controlled Release, 1995, 37(3); 291.
- [58] Saxena J, Shama N, Makoid M C, et al. J Biomater Applications, 1993, 7(3); 277.
- [59] Mitragotri S, Edwards D A, Blankschtein D, et al. J Pharm Sci, 1995, 84(6); 697.
- [60] Hehn B, Traub B, Hafner S, et al. Pharm Ind, 1996, 58(6); 548.
- [61] Bommannan D, Okuyama H, Stauffer D, et al. Pharmacol Res, 1992, 9(4); 559.
- [62] Bommannan D, Menon G K, Okuyama H, et al. Pharmcol Res, 1992, 9(8); 1043.
- [63] Kenneth B S, Elizabeth F S, Raquel G M. Int J Pharm, 1988, 44(1-3); 87.
- [64] Beall H D, Solan K B. Int J Pharm, 1996, 129(1-2); 203.
- [65] David F, Paul G, Jorge H, et al. J Controlled Release, 1988, 7; 251.
- [66] Bundgaard H, Moerk N, Hoelgaard A. Int J Pharm, 1989, 55(2-3); 91.
- [67] Moess J, Bundgaard H. Int J Pharm, 1990, 66(1-3); 39.
- [68] Ahmed S, Imai T, Otigiri M. J Pharm Sci, 1995, 84(7); 877.
- [69] Drustup J, Fullerton A, Christrup L. Int J Pharm, 1991, 71(1-2); 105.
- [70] Lipp R, Laurent H, Guenther C, et al. Proc Int Symp Controlled Release Bioact Mater, 1995, 22nd; 672.
- [71] Artmann C, Roeding J, Ghyzy M, et al. Arzneim-Forsch, 1990, 40(12); 1365.
- [72] Pikal Michael J. Drug Targetting Delivery, 1995, 4; 83.
- [73] Hirvonen J, Kalia Y N, Guy R H. Nat Biotechnol, 1996, 14(13); 1710.
- [74] Bonina F P, Montenegro L. Int J Pharm, 1992, 82(3); 171.
- [75] Fareed Jawed. Semin Throm Hemost, 1985, 11(1); 1.
- [76] 王锐,郭俊华,张远,等.中草药,1991,22(6);266.
- [77] 王锐,郭俊华,张远,等.中草药,1992,23(12);633.
- [78] 赵洪武,林宁,谌章和.中草药,1992,23(10);525.
- [79] 赵洪武,沈子龙,周斌,等.中国中药杂志,1993,8(4);219.
- [80] 沈子龙,易七贤,周斌.中国药科大学学报,1993,24(1);30.
- [81] 雷亚峰,张丽娟.中成药,1994,16(11);11.

- [82] Turunen T M, Buyuktimkin S, Buyuktimkin N, et al. *Int J Pharm*, 1993, 92(1~3); 89.
- [83] Buyuktimkin S, Buyuktimkin N, Rytting J H. *Pharm Res*, 1993, 10(11); 1632.
- [84] Hirvonen J, Sutinen R, Paronen P, et al. *Int J Pharm*, 1993, 99(2~3); 253.
- [85] Lambert W J, Kudla R J, Holland J M, et al. *Int J Pharm*, 1993, 95(1~3); 181.
- [86] Cooper E R. EP. 129284. 1984.
- [87] Kalia Y N, Guy R H. *J Controlled Release*, 1997, 44(1); 33.
- [88] Hao Jinsong, Li Dawei, Li Shoufeng, et al. *J Chin Pharm Sci*, 1996, 5(2); 88.
- [89] Johnson M E, Mitragotri S, Patel A, et al. *J Pharm. Sci*, 1996, 85(7); 670.
- [90] Ueda H, Isshiki R, Ogihara M, et al. *Int J pharm*, 1996, 143(1); 37.
- [91] 郝劲松, 郑俊民, 李大为, 等. *生物物理学报*, 1996, 12(2); 253.
- [92] 钟化, 译. *国外药讯*, 1993, 1; 37.
- [93] Heit M C, Williams P L, Jayes F L, et al. *J Pharm Sci*, 1993, 82(3); 240.

Advances in the Investigation of Transdermal Therapeutic System

YANG Yun-song¹, PENG Hong-yun², ZHANG Guo-lin³, QI Guo-rong¹, YANG Shi-lin¹

(1. *Departmet of Polymer Science and Engineering, Yuquan Campus of Zhejiang University, Hangzhou 310027, China;*

2. *Departmet of Natural Resources Science, Huajiachi Campus of Zhejiang University, Hangzhou 310029, China;*

3. *Departmet of Pharmacy, Hubin Campus of Zhejiang University, Hangzhou 310006, China)*

Abstract: In this review we focus on the recent advances in biomedical polymer materials and enhancing the transdermal rate of drug by chemical and physical method. The progresses on the study of TTS at home and abroad are also described.

Key words: Transdermal therapeutic system, Controlled release, Biomedical polymer material