改良型透皮给药系统的开发要点阐述

卢望丁[1]，朱慧勇[1]，黄　英[2]，杨晓钰[1]，胡阳阳[1]，罗华菲[1]*
（1. 中国医药工业研究总院药物制剂国家工程研究中心，上海 201203；2. 广东省水电医院，广东广州 511300）

摘要：透皮给药系统在改良型新药的开发中有其特有的临床优势，且显示了较好的市场价值。本研究分析了近年来 FDA 批准的透皮贴剂产品的特点，从透皮给药系统在提高患者依从性以及药物使用安全性的角度进行分析，并介绍了改良型透皮贴剂的非临床研究及临床试验要求，期望为改良型透皮制剂的开发提供借鉴思路。同时，介绍了透皮贴剂产品研发过程中的技术要点。

关键词：透皮给药系统；改良型新药；透皮贴剂
中图分类号：R944.9　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2022)05-0621-08
DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2022.05.004

Key Points in Research and Development of Improved Transdermal Drug Delivery System

LU Wangding[1], ZHU Huiyong[1], HUANG Ying[2], YANG Xiaoyu[1], HU Yangyang[1], LUO Huafei[1]*
(*1. National Pharmaceutical Engineering Research Center, China State Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai 201203; 2. Guangdong Province Hydropower Hospital, Guangzhou 511300*)

ABSTRACT: Transdermal drug delivery system shows unique clinical advantages as well as commercial value in the development of improved new drugs. This review analyzes the characteristics of transdermal patches approved by FDA in recent years from the perspectives of improving patient compliance and drug safety, and introduces the non-clinical and clinical assessment requirements of improved transdermal patches. It is expected to provide some references for the development of improved transdermal products. Meanwhile, the critical aspects in the development process of transdermal patches are also introduced.

Key Words: transdermal drug delivery system; improved new drug; transdermal patch

美国 Tufts 医学中心药物研发数据显示，从 20 世纪 70 年代至 21 世纪，小分子新分子实体的研发成本从 1.79 亿美元增加到 25.58 亿美元，增长了 13 倍[1]。与此同时，研发巨头的投资回报率从 2010 年的 10.1%下降至 2017 年的 3.2%。在新分子实体开发越来越难的情况下，国外药企纷纷寻求改良型新药研发新方向，即 505(b)(2) 新药申请途径。505(b)(2) 新药申请途径的优势在于可以依靠可公开获得的非临床和临床信息用于药物审批，并且可以减少支持临床试验和新药申请批准的非临床研究和临床试验要求。在国内，2016 年 3 月生效的《化学药品注册分类改革工作方案》将包括透皮给药制剂在内的改良型新药定义为 2 类新药，并给予 3 ～ 4 年的监测期限，同时强调了其独特的临床价值。2017 年 12 月发布的优先审评意见将使用先进制剂技术、创新治疗手段、具有明显治疗优势的药品注册申请纳入优先审评范围，同时也在多项政策中明确支持创新制剂的发展。

1　透皮给药系统在改良型新药研发中的优劣势

1.1　从临床角度分析

ZHANG 等系统分析了截至 2017 年美国 FDA

收稿日期：2022-01-22
作者简介：卢望丁(1990—)，女，博士，从事经皮制剂以及吸入制剂的开发工作。
通信作者：罗华菲(1977—)，女，博士，研究员，博士生导师，从事经皮药物递送与新型黏附技术的研究。
E-mail：luohuafei01@sinopharm.com

批准的以新药途径报批的市售药品[2]，并将市售药品按给药途径分类为口服、注射、吸入、黏膜、皮肤给药制剂。总体而言，口服途径的制剂产品最多（62.02%），然后依次为注射（22.43%）、皮肤（8.70%）、黏膜（5.22%）、吸入（1.21%）和其他（0.42%）给药途径制剂。口服给药制剂因患者依从性好和易于管理，研发仍然最受关注；但又因其制剂技术较成熟，造成研发及未来市场竞争压力逐年攀升。吸入制剂由于技术壁垒高，且往往涉及到复杂的处方和给药装置，虽然可能享有更长的市场独占时间，但受到的关注较少。透皮给药系统可使药物穿过皮肤屏障产生局部作用，也可进入全身循环发挥疗效[3]。目前市场上仅有 54 种透皮贴剂，这提示透皮贴剂也具有相对较高的技术壁垒。

作为最常被考虑选用的给药途径，口服给药的药物首过效应会导致生物利用度降低，以及增加相应的不良反应。而透皮给药途径可通过绕过首过代谢来提高生物利用度[4]。同时，透皮给药可避免注射途径导致的患者恐惧、疼痛、皮肤损伤及可能的感染[5]。透皮给药制剂通过将活性药物成分从皮肤表面缓慢运输到血液循环系统，可实现药物的平稳释放，达到改善患者生活质量、提高患者依从性的目的[6—7]。表 1 总结了 FDA 批准的市售透皮产品。其中，多数透皮产品为改剂型新药。

1.2　从市场角度分析

预计到 2026 年，透皮贴剂全球市场规模将超过 150 亿美元[9]。若以临床成功率和技术转换率为横纵坐标轴作图，透皮给药制剂产品处于第一象限（见图 1[10]），即高临床成功率以及高技术转换率，说明透皮给药制剂产品开发具有较高的商业价值。

2　已上市及在研透皮贴剂的产品分析

从治疗领域来看，新药开发失败率最高的是中枢神经系统疾病相关药物，但在近 10 年内获批创新制剂中仍占据首位，其中针对疼痛相关症状的药品最多。透皮贴剂产品可控制药物释放的浓度，使之维持在所需范围，同时消除药物过量的可能性，从而避免不良反应，并可提高患者在疼痛管理中的依从性。在中枢神经系统疾病治疗领域，透皮给药方法满足了巨大的、未满足的临床需求，能有效改善治疗效果。表 2 列举了几种代表性市售产品，从改良成透皮贴剂的临床优势角度进行了分析。表 3 汇总了部分在研的透皮贴剂产品，主要集中在中枢神经领域。

3　透皮贴剂产品开发的关键技术

贴剂的制备工艺主要有含药压敏胶分散型（drug-in-adhesive，DIA）、储库型（drug in reservoir，

表 1　FDA 批准的市售透皮产品 [1)]

Tab.1　Commercially Available Transdermal Drug Products Approved by FDA

活性药物成分	类型[8]	治疗领域	批准年份
可乐定	Type 3	高血压	1984
芬太尼	Type 2和Type 3	镇痛	1990
尼古丁	Type 3	戒烟	1991
雌二醇	Type 5	雌激素替代疗法	1994
雌二醇/醋酸炔诺酮	Type 3	更年期症状，预防妇女绝经后骨矿物质丢失	1998
雌二醇/左炔诺孕酮	Type 4	避孕和更年期综合征	2003
奥昔布宁	Type 3	膀胱过度活动症	2003
哌甲酯	Type 2和Type 3	6～12岁小儿的注意力缺陷/多动障碍	2006
司来吉兰	Type 3	抑郁症	2006
卡巴拉汀	Type 3	阿尔茨海默病	2007
罗替戈汀	Type 1	帕金森病	2007
格拉司琼	Type 2	预防中度和(或)高度致吐性化疗引起的恶心和呕吐	2008
丁丙诺啡	Type 3	镇痛	2010
阿塞那平	Type 3	精神分裂症	2019
乙炔雌二醇/左炔诺孕酮	Type 3	避孕	2020

注：[1)]Type 1 为新化合物实体；Type 2 为新活性成分；Type 3 为新剂型；Type 4 为药物组合；Type 5 为新处方

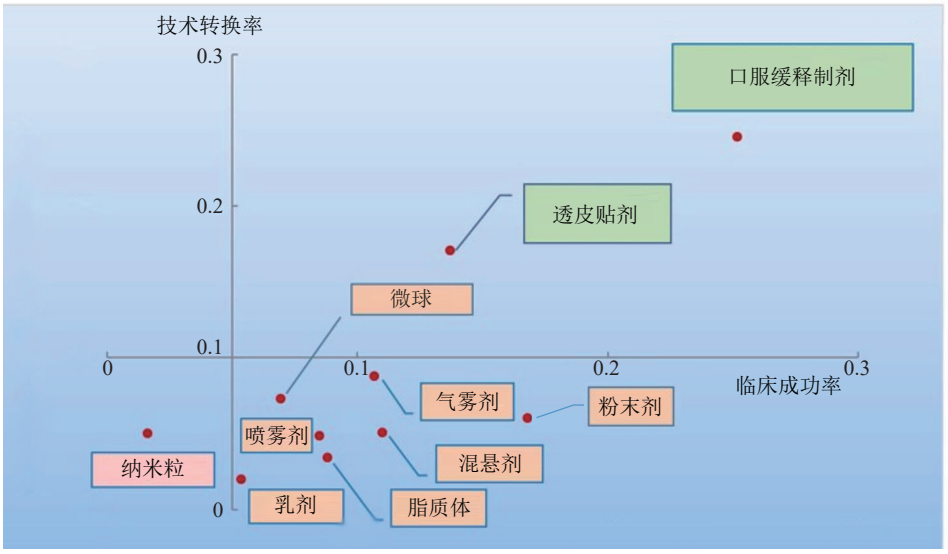


图 1 不同给药系统临床成功率以及技术转换率分析[10]

Fig.1 Analysis of Clinical Success Rates and Technology Conversion Rates of Different Drug Delivery Systems[10]

表 2 市售改良型透皮贴剂的临床优势

Tab.2 Clinical Advantages of Commercially Available Improved Transdermal Patch Products

上市产品	适应证	透皮贴剂的优点
芬太尼透皮贴剂	镇痛	为口服吗啡出现不良反应或对吗啡镇痛效果差的患者提供了替代阿片类药物治疗方案[11—12]；是一种长效制剂，起效延迟，作用时间较长（可持续 72 h）[13]
丁丙诺啡透皮贴剂	镇痛	适用于阿片类药物无效、不能耐受或不适用于疼痛治疗的患者[14]；用药间隔时间长，每周给药 1 次[15]
阿塞那平透皮贴剂	精神分裂症	只需每天给药 1 次，就可在 24 h 内维持药效，有效解决了精神分裂症患者 1 日内需要多次给药的难题[16]
司来吉兰透皮贴剂	抑郁症	减少了药物代谢，并可持续维持有效药物浓度[17]
卡巴拉汀透皮贴剂	中度及重度阿尔茨海默病	有利于患者坚持使用药物，且可降低护理费用
罗替戈汀透皮贴剂	帕金森病	维持更平稳的血药浓度[18—19]
哌甲酯透皮贴剂	6～12 岁小儿注意力缺陷/多动障碍	更有利于患者坚持使用药物，依从性更好[20]

表 3 处于非临床研究或临床试验中的透皮贴剂

Tab.3 Transdermal Patches in Non-clinical Studies or Clinical Trials

公司名称	化合物	适应证	研究阶段
Xel Pharmaceuticals	草乌甲素	镇痛、抗炎	临床前
Xel Pharmaceuticals	石杉碱甲	阿尔茨海默病	Ⅰ期
Agile Therapeutic	孕酮	避孕	Ⅱ期
Noven	安非他命	6～7 岁小儿多动障碍	Ⅱ期
Starton Therapeutics	奥氮平	用于肿瘤化疗引发的恶心呕吐	Ⅲ期
Corium	多奈哌齐	阿尔茨海默病	新药上市申请(NDA)[1)]

注：[1)] 已于 2022 年 3 月经 FDA 批准上市

DIR)、周边压敏胶骨架型（drug in matrix with peripheral adhesive，DIM）。DIA 贴剂具有结构轻薄、生产工艺简单、灵活性强、便于通过切割进行剂量调整等优点，优于其他类型贴剂，其示意图见图 2。

3.1 制剂处方设计与关键质量属性

透皮给药产品的关键质量属性包括：①药物的体内释放达到治疗水平；②尽可能减少药物残留量；③延长贴剂在皮肤表面的接触时间；④保持贴剂在

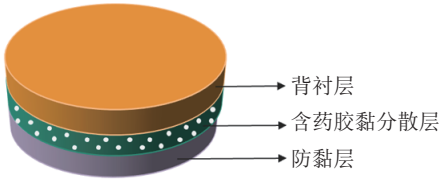


图 2　DIA 型贴剂的结构示意图

Fig.2　A Schematic Diagram of DIA Patches

贮存期间的化学及物理稳定性；⑤非药物相关的有关杂质[21]。产品开发过程中，应重点考虑药物的物理化学特性、药物与辅料相互作用以及皮肤给药途径特性。从根本上说，最初的开发集中于处方设计，需要调整药物分子穿越皮肤屏障的行为。透皮贴剂处方设计考虑的要素如表 4 所示。

以下将针对透皮贴剂在开发过程中特有的产品关键属性进行详细阐述，着重介绍药物与压敏胶的相互作用，以及透皮贴剂的黏附性和体外释放。

3.1.1　压敏胶的载药能力与药物在压敏胶中的稳定性之间的平衡

需考虑压敏胶的载药能力与药物在压敏胶中的稳定性二者之间的平衡，即要考虑处方载药负荷能力与活性药物在处方中高热力学活力之间的平衡。根据 Fick 扩散定律，如果药物处于非饱和状态，药物渗透皮肤的速率通常与其在压敏胶中的浓度呈正相关。当压敏胶的载药量最大时，若此时处于饱和状态，则药物在压敏胶中的活度最高，经皮渗透速率也最快[22—23]。同时，载药量设计除了考虑压敏胶的固有荷载能力外，还应该考虑是否存在药物与压敏胶的化学结合，以便能达到更高的载药量。例如，有研究表明药物从丙烯酸酯压敏胶中释放的速率受压敏胶的热力学活性和药物与压敏胶的相互作用共同影响[24]。

3.1.2　透皮贴剂的黏附性能

透皮贴剂产品的开发过程中，贴剂的黏附性能直接影响产品的有效性和安全性。根据 GDALIN 等研究[25]，压敏胶的黏附特征可用流变学参数进行表示。初黏力与低频下的储能模量（*G'*）相关，*G'* 值越小，初黏力越大；剥离强度与高频时的损耗模量（*G''*）相关，*G''* 值越高，剥离强度越大；持黏力与低频时的 *G''* 和损耗因子（tanδ）相关，*G''* 高且 tanδ 低，表示持黏力好。因此，可以通过关注压敏胶与药物混合物的流变学参数来评价处方[26]。WOLFF 等研究表明，压敏胶中加入药物后流变性参数会发生变化，从而影响透皮贴剂的黏附性[27]。

3.2　体外透皮评价手段及体内外相关性评价

体外模型能较准确地评价透皮贴剂的生物学特性，是否能采用合适的体外模型来预测制剂的体内药动学特性，是优化处方和实现质量控制的关键[28]。

表 4　透皮贴剂的处方设计考虑要素

Tab.4　The Key Points of Prescription Design for Transdermal Patches

设计要素	设计思路
剂量（药物释放速率）	根据现有其他给药途径制剂的有效吸收量进行剂量设计，应与其保持一致，同时结合人体药物动力学试验结果综合考量
载药量	根据所需的药物释放速率设计载药量，应尽量减小载药量，以降低对环境的危害
药物浓度	当处方中药物浓度最大，即处于饱和状态时，其释放速率最大，但此时处方有强烈的析晶倾向，因此要平衡处方的药物浓度和药物在处方中的高热力学活性
透皮面积	根据所需的药物释放速率设计透皮面积，应尽可能减小贴剂面积，以提高患者依从性和降低对环境的危害
用药时间	为了减少用药频次、增加患者顺应性，应尽可能开发成多日贴或周效贴，同时要结合皮肤安全性进行综合考量
活性药物最大利用率优化	采用质量源于设计（QbD）理念，通过处方优化，使活性药物利用率尽可能最大化，以节约成本和降低对环境的危害
原料药	应研究可能影响透皮贴剂性能及生产可行性的原料药的理化及生物特性，特别是影响释放速率的性质，如相对分子质量、熔点、分配系数、pK_a、溶解性能和pH值等；原料药的其他特性，如粒度分布、晶型与晶型稳定性等，应根据产品性能进行评估和论证
辅料与材料	透皮贴剂所使用的辅料与材料可能包括各种黏合剂、促渗剂、增溶剂、增塑剂、增黏剂、抗氧剂、稳定剂、交联剂、结晶抑制剂、控释膜、背衬材料、保护层等；应根据辅料与材料的特性以及在制剂中的用途，对辅料与材料（特别是可能影响药物黏附性、渗透性及生物利用度的辅料与材料）的功能性相关指标进行研究，并在物料内控标准中予以体现
标签标识	标签标识一般印在透皮贴剂的背衬层上，至少应包括产品名称和规格；对于管制类药物，应根据监管要求，确保在贴剂的全生命周期均具有足够的对比度和辨识度，可采用机械模拟试验（如摩擦等）与化学模拟试验（如喷淋、洗涤剂清洗等）来考察标识持久性；应研究标签标识的印刷材料与透皮贴剂之间的相互作用，以评估其对透皮贴剂质量及安全性的影响

在不同的动物皮肤中，猪皮是较常用的体外模型，这是由于猪皮组织与人皮组织的组成类似[29—30]。

3.3 关键辅料压敏胶

透皮给药系统中使用的胶黏剂常称为压敏胶，即在轻微压力下就可粘贴、剥离时没有残留的一类材料[31]。压敏胶是透皮药物递送系统中的关键辅料，除具有良好黏附性能外，还能够作为药物载体，控制药物透过皮肤、释放至体循环和靶器官的行为，达到治疗作用。从透皮给药产品的处方角度分析，压敏胶需要与药物有较好的相容性[32]。从使用透皮给药产品的患者体验角度分析，压敏胶需具有良好的皮肤黏附性。

3.4 关键材料

常用的背衬层材料有聚乙烯、聚对二甲酸二乙酯、铝箔、无纺布等。其中，铝箔 - 聚乙烯复合膜作为常用的一种背衬材料；具有阻隔性好的特点；具弹性的无纺布可用作面积较大的贴剂的背衬层。从透皮给药产品的处方角度分析，有效的背衬层可阻止添加物滤出；能有效透过氧气和水蒸气。近期研究结果表明，背衬层材料的特性还会影响药物释放。采用 Cotran™ 系列背衬层制备的多奈哌齐透皮贴剂，在处方组成及制备方法一致的情况下，Cotran™ 9700、Cotran™ 9701 和 Cotran™ 9726 对药物释放行为有一定影响。试验中，Cotran™ 9726 组具有最高的药物释放速度，这是由于 Cotran™ 9726 与多奈哌齐之间并无作用力，且 Cotran™ 9726 增强了皮肤的水化作用[33]。在对环苯扎林透皮贴剂的研究中观察到，环苯扎林会吸附在 Cotran™ 9700 背衬层上，从而影响其释放[34]。从使用透皮给药产品的患者体验角度分析，最好能使用可提高患者使用体验感的背衬材料。例如，通过符合人因设计的横向撕裂来改善贴剂的剥离性能，从而提高使用体验。

在透皮贴剂的使用过程中，透湿率可能随着背衬层的拉伸而增加。背衬层的特性可影响透皮给药系统的许多方面，如药物输送速度和（或）持续时间、药代动力学特性以及磨损特性。因此不仅需要考察背衬材料的成本、外观、尺寸和是否易于制造，也需要考察可拉伸的封闭性背衬层在保持拉伸状态下的水蒸气转化率特性。

4 改良型透皮贴剂产品的非临床研究与临床试验

4.1 非临床研究

通常，支持原研制剂的非临床信息可用于支持改良型制剂的研究。然而，改变给药途径理论上会产生新的安全风险，这些数据可能不足以支持其他途径产品的获批。对于所有新给药途径的药物，通常的毒性研究持续时间应遵循 ICH M3（R2）或 ICH S9 中概述部分的要求。如果通过新给药途径的药物全身暴露等于或小于已批准途径产品，则组织学评估可能仅限于局部暴露的组织。

改良型透皮给药系统的非临床研究，通常需要考虑以下几点。①应评估新制剂延缓超敏反应的可能性。②应根据 ICH 指南《S10：药物的光安全性评价》中概述的原则评估光毒性的可能性。③如果新制剂中含有未经眼刺激性评估的原料药，应通过使用适当的体外或离体方法评估局部用药的眼刺激潜力。④如果新制剂中含有未经真皮途径使用的原料药，则应在非啮齿类动物（最好是小型猪）中进行重复剂量局部毒性研究，持续时间应与临床使用的持续时间相同（对于长期使用的药物，最长为 9 个月），并且应包括局部和全身评估。⑤经皮肤途径给药后，皮肤上的药量通常会高于其他给药途径几个数量级。因此，需要开展药物皮肤致癌性的研究。但是，如果在非啮齿类动物中进行的长期皮肤研究显示没有致癌效应，且没有遗传毒性信号和系统致癌性数据，则可以豁免皮肤致癌性研究。⑥皮肤研究通常应设置未治疗的对照组、赋形剂对照组和给药组[35]。

4.2 临床试验

在某些情况下，505（b）（2）产品的Ⅰ期临床试验能够简化为一项研究，即被称为Ⅰ期临床试验的桥接研究，用于比较自制药物与参考产品的人体药动学特征（临床生物等效性研究）。在改良型透皮贴剂的开发中，可通过调节处方来控制药物的释放曲线，建立与体内药代动力学的相关性，达成与对照药品药代动力学研究的桥接。

Ⅱ期临床试验是505(b)(1) NDA所要求的，目的是确定该产品的药动学特征，确保患者安全，并确定最低有效剂量和最大有效或耐受剂量。在改良型透皮贴剂中，由于贴剂产品的专属特性，通常需要考察产品的皮肤刺激性及耐受性。

对于标准的505(b)(1) NDA来说，Ⅲ期临床试验通常由两项大型、控制良好的研究（通常称为关键研究）组成，其研究对象应包括数百甚至数千名患者，旨在提供关于该产品安全性和有效性的、具有统计学和临床意义的证据。如果505(b)(2)产品需要进行Ⅲ期临床试验，例如要求批准已核准的活性药物成分的前体药物，则通常只需要进行一项研究，而不是505(b)(1)产品所需的两项一般研究。基于公共文献或FDA数据库中现有的信息，505(b)(2)产品的临床试验可能只需要较少的患者。

4.3 案例分析

4.3.1 阿塞那平透皮贴剂系统

阿塞那平透皮贴剂为储库型，在Ⅰ期临床试验中，通过药代动力学主要指标AUC和c_{max}与对照药品舌下片进行桥接试验后，直接开展Ⅲ期临床试验。FDA对阿塞那平透皮贴剂的批准是基于一项随机、双盲、含安慰剂对照的Ⅲ期临床试验。该研究共入组了616例精神分裂症成人患者，在6周的治疗期内评估了阿塞那平透皮贴剂治疗成人精神分裂症的有效性和安全性[36]。阿塞那平透皮贴剂组患者在第6周的阳性和阴性症状量表（PANSS）总分较基线时得到显著改善，达到了该临床试验的主要终点。另外，在第6周时对患者的疾病严重程度-临床总体印象量表（CGI-S）的评估也达到了统计学意义上的改善，达到了该临床试验的关键性次要终点。在安全性方面，阿塞那平透皮贴剂和舌下片的已知安全性是一致的[37]。

4.3.2 多奈哌齐透皮贴剂系统

胆碱酯酶抑制剂多奈哌齐是阿尔茨海默病治疗药物中使用最广泛的处方药之一，目前已被FDA批准用于治疗轻度、中度和重度疾病。目前，多奈哌齐仅有片剂或口腔崩解片形式，需每天给药1次，已知其会引起胃肠道不良反应；而用于治疗阿尔茨海默病的每周1次的多奈哌齐透皮贴剂系统（商品名Adlarity，美国Corium公司）仍在研发中[38]。在临床试验中，与多奈哌齐口服制剂相比，Adlarity显示出减少胃肠道不良反应的潜力。在多奈哌齐透皮贴剂的处方开发过程中，最初设计了2种类型的透皮贴剂，即储库型和压敏胶分散型；同时通过调节处方组成、透皮贴剂面积来调节药物的释放[39]。

Ⅰ期临床试验（NCT01450839）中，将透皮贴剂与对照药品多奈哌齐片（Aricept®）进行了药动学桥接。此外，评估了多奈哌齐胶带重复使用17 d的安全性和耐受性。Ⅱ期临床试验（NCT00916383，包括一项比较多奈哌齐的当前市售制剂与每周1次的透皮制剂的生物等效性研究）中，评估了多奈哌齐透皮贴剂（350 mg）对阿尔茨海默病老年患者皮肤的刺激性、皮肤耐受性和黏附性。Ⅲ期临床试验（NCT03197740）针对的是轻度至中度阿尔茨海默病患者，持续治疗24周，用于多奈哌齐透皮贴剂与片剂（Aricept®）的临床非劣效性研究。

5 结语

透皮贴剂具有许多优点，如能长时间释放药物以避免口服给药引起的血药浓度峰谷现象、避免肝脏首过效应、出现不良反应可随时中断给药等。充分发挥透皮制剂的临床优势，是改良型透皮贴剂产品的成功关键。在评估改良型新药产品的潜在价值时，参考FDA批准的505(b)(2)产品，可考虑以下3个关键因素。①依据参考产品的高质量临床数据，对临床试验进行战略规划。完全或部分依赖先前批准的参考产品的核心临床数据可以大大降低505(b)(2)产品的风险和成本。②拥有能满足未满足需求的差异化产品。③结合成功的销售，可以带来可观的投资回报率。尽管505(b)(2)产品通常比新化学实体需要更少的销售和详细设计工作，但战略性营销工作对于产品的成功推出至关重要。通过正确的计划和策略，505(b)(2)产品可提供强大的因素组合，从而增加潜在的强劲销售和可观的投资回报。目前仅批准通过了20余个贴剂创新药；近年来FDA批准的透皮贴剂中，也仅有1个原研药。这表明，透皮贴剂的研发创新非常具有挑战性。透

皮给药系统涉及的剂型除贴剂外，还有透皮凝胶、透皮喷雾等，也以其特有的优势显示出在改良型新药中的应用潜力。

参考文献：

[1] MUNOS B. Lessons from 60 years of pharmaceutical innovation [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2009, **8**(12): 959-968.

[2] ZHANG W, ZHAO Q, DENG J, *et al*. Big data analysis of global advances in pharmaceutics and drug delivery 1980-2014 [J]. *Drug Discov Today*, 2017, **22**(8): 1201-1208.

[3] BROWN M B, MARTIN G P, JONES S A, *et al*. Dermal and transdermal drug delivery systems: current and future prospects [J]. *Drug Deliv*, 2006, **13**(3): 175-187.

[4] CHEUNG K, DAS D B. Microneedles for drug delivery: trends and progress [J]. *Drug Deliv*, 2016, **23**(7): 2338-2354.

[5] MOONEY K, MCELNAY J C, DONNELLY R F. Children's views on microneedle use as an alternative to blood sampling for patient monitoring [J]. *Int J Pharm Pract*, 2014, **22**(5): 335-344.

[6] CROSS S E, ROBERTS M S. Physical enhancement of transdermal drug application: is delivery technology keeping up with pharmaceutical development? [J]. *Curr Drug Deliv*, 2004, **1**(1): 81-92.

[7] KHAFAGY EL-S, MORISHITA M, ONUKI Y, *et al*. Current challenges in non-invasive insulin delivery systems: a comparative review [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2007, **59**(15): 1521-1546.

[8] Office of Pharmaceutical Quality. CDER manual of policies and procedures, MAPP 5018. 2, NDA classification codes [EB/OL]. (2015-11-03)[2022-01-22]. https://www.fda.gov/media/94381/download.

[9] WATKINSON A C, KEARNEY M C, QUINN H L, *et al*. Future of the transdermal drug delivery market--have we barely touched the surface? [J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2016, **13**(4): 523-532.

[10] ZHONG H, CHAN G, HU Y, *et al*. A comprehensive map of FDA-approved pharmaceutical products [J]. *Pharmaceutics*, 2018, **10**(4): 263.

[11] ALLAN L, HAYS H, JENSEN N H, *et al*. Randomised crossover trial of transdermal fentanyl and sustained release oral morphine for treating chronic non-cancer pain [J]. *BMJ*, 2001, **322**(7295): 1154-1158.

[12] AHMEDZAI S, BROOKS D. Transdermal fentanyl versus sustained-release oral morphine in cancer pain: preference, efficacy, and quality of life. The TTS-Fentanyl Comparative Trial Group [J]. *J Pain Symptom Manage*, 1997, **13**(5): 254-261.

[13] MUIJSERS R B, WAGSTAFF A J. Transdermal fentanyl: an updated review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in chronic cancer pain control [J]. *Drugs*, 2001, **61**(15): 2289-2307.

[14] PERGOLIZZI J V Jr, SCHOLTEN W, SMITH K J, *et al*. The unique role of transdermal buprenorphine in the global chronic pain epidemic [J]. *Acta Anaesthesiol Taiwan*, 2015, **53**(2): 71-76.

[15] KAPIL R P, CIPRIANO A, FRIEDMAN K, *et al*. Once-weekly transdermal buprenorphine application results in sustained and consistent steady-state plasma levels [J]. *J Pain Symptom Manage*, 2013, **46**(1): 65-75.

[16] CARRITHERS B, EL-MALLAKH R S. Transdermal asenapine in schizophrenia: a systematic review [J]. *Patient Prefer Adher*, 2020, **14**: 1541-1551.

[17] AZZARO A J, ZIEMNIAK J, KEMPER E, *et al*. Pharmacokinetics and absolute bioavailability of selegiline following treatment of healthy subjects with the selegiline transdermal system (6 mg/24 h): a comparison with oral selegiline capsules [J]. *J Clin Pharmacol*, 2007, **47**(10): 1256-1267.

[18] PHAM D Q, NOGID A. Rotigotine transdermal system for the treatment of Parkinson's disease [J]. *Clin Ther*, 2008, **30**(5): 813-824.

[19] SANFORD M, SCOTT L J. Spotlight on rotigotine transdermal patch in Parkinson's disease [J]. *Drugs Aging*, 2011, **28**(12): 1015-1017.

[20] ANDERSON V R, SCOTT L J. Methylphenidate transdermal system: in attention-deficit hyperactivity disorder in children [J]. *Drugs*, 2006, **66**(8): 1117-1126.

[21] SUN W, GROSSER S, KIM C, *et al*. Statistical considerations and impact of the FDA draft guidance for assessing adhesion with transdermal delivery systems and topical patches for ANDAs [J]. *J Biopharm Stat*, 2019, **29**(5): 952-970.

[22] COUTO A, FERNANDES R, CORDEIRO M N, *et al*. Dermic diffusion and stratum corneum: a state of the art review of mathematical models [J]. *J Control Release*,

2014, **177**: 74-83.

［23］ HADGRAFT J. Passive enhancement strategies in topical and transdermal drug delivery［J］. *Int J Pharm*, 1999, **184**(1): 1-6.

［24］ 童想柳, 杨雅丽, 林国钡, 等. 不同类型丙烯酸酯压敏胶中右旋酮洛芬的体内外释药行为研究及原因探究[J]. 中国医药工业杂志, 2019, **50**(1): 76-83.

［25］ GDALIN B E, BERMESHEVA E V, SHANDRYUK G A, *et al*. Effect of temperature on probe tack adhesion: extension of the Dahlquist criterion of tack［J］. *J Adhes*, 2011, **87**(2): 111-138.

［26］ 林国钡, 边　琼, 章俊云, 等. 不同辅料对压敏胶黏附性能与流变性能的影响[J]. 中国医药工业杂志, 2017, **48**(8): 1170-1175.

［27］ WOLFF H M, IRSAN, DODOU K. Investigations on the viscoelastic performance of pressure sensitive adhesives in drug-in-adhesive type transdermal films［J］. *Pharm Res*, 2014, **31**(8): 2186-2202.

［28］ TODO H. Transdermal permeation of drugs in various animal species［J］. *Pharmaceutics*, 2017, **9**(3): 33.

［29］ WESTER R C, MELENDRES J, SEDIK L, *et al*. Percutaneous absorption of salicylic acid, theophylline, 2,4-dimethylamine, diethyl hexyl phthalic acid, and p-aminobenzoic acid in the isolated perfused porcine skin flap compared to man *in vivo*［J］. *Toxicol Appl Pharmacol*, 1998, **151**(1): 159-165.

［30］ SIMON G A, MAIBACH H I. The pig as an experimental animal model of percutaneous permeation in man: qualitative and quantitative observations--an overview［J］. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol*, 2000, **13**(5): 229-234.

［31］ CILURZO F, GENNARI C G, MINGHETTI P. Adhesive properties: a critical issue in transdermal patch development［J］. *Expert Opin Drug Deliv*, 2012, **9**(1): 33-45.

［32］ TAN H S, PFISTER W R. Pressure-sensitive adhesives for transdermal drug delivery systems［J］. *Pharm Sci Technol Today*, 1999, **2**(2): 60-69.

［33］ LIU N, ZHANG Y, CUN D, *et al*. Effect of backing films on the transdermal delivery of donepezil from patches［J］. *AAPS PharmSciTech*, 2014, **15**(6): 1569-1573.

［34］ LV S, QUAN P, LIU X, *et al*. Effect of backing films on the transdermal delivery of cyclobenzaprine patch［J］. *Asian J Pharm Sci*, 2016, **11**(6): 780-783.

［35］ Center for Drug Evaluation and Research. Nonclinical safety evaluation of reformulated drug products and products intended for administration by an alternate route［EB/OL］.（2018-08-24）［2022-01-22］. https://www. fda. gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/nonclinical-safety-evaluation-reformulated-drug-products-and-products-intended-administration.

［36］ CITROME L. Asenapine for schizophrenia and bipolar disorder: a review of the efficacy and safety profile for this newly approved sublingually absorbed second-generation antipsychotic［J］. *Int J Clin Pract*, 2009, **63**(12): 1762-1784.

［37］ OERTEL W, ROSS J S, EGGERT K, *et al*. Rationale for transdermal drug administration in Alzheimer disease［J］. *Neurology*, 2007, **69**(4 Suppl 1): S4-S9.

［38］ SOZIO P, CERASA L S, MARINELLI L, *et al*. Transdermal donepezil on the treatment of Alzheimer's disease［J］. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2012, **8**: 361-368.

［39］ VALIA K H, RAMARAJU V S. Transdermal methods and systems for treating Alzheimer's disease: US, 20080044461 A1［P］. 2008-02-21.