皮肤局部给药中新载体技术的研究与应用

杨晓钰[1,2]，罗华菲[2*]

（1. 复旦大学药学院，上海 201203；2. 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）

摘要：皮肤给药是治疗皮肤相关疾病的重要方法，具有优势的同时也存在局限性。多微泡分散体、微海绵等新载体的研发与应用能够改善皮肤给药的复方制剂中不同活性成分的稳定性、提高载药量，新型黏附剂能够使贴剂更持久地黏附在皮肤表面进而实现药物持续递送。本研究选取 FDA 近几年来批准上市的皮肤给药制剂，对其采用的新载体技术进行介绍，以期对未来皮肤局部外用制剂的研究提供参考。

关键词：皮肤局部给药；载体；多微泡分散体；微海绵；黏附给药系统

中图分类号：R944.9　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2022)05-0639-06

DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2022.05.006

Research and Application of New Carrier Technology in Transdermal and Topical Drug Delivery

YANG Xiaoyu[1,2], LUO Huafei[2*]

(*1. School of Pharmacy, Fudan University, Shanghai 201203;*

2. National Pharmaceutical Engineering Research Center, China State Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai 201203)

ABSTRACT: Transdermal drug delivery is an important drug delivery route for treating skin-related diseases, which has both advantages and limitations. The development and application of new carriers such as multi-microbubble dispersion and microsponges can improve stability and drug loading of different active ingredients in compound preparations for transdermal administration. The new adhesives can make patches enduringly adhere to the skin surface to realize continuous drug delivery. In this review, the dermatological preparations approved by FDA are selected, and the new carrier technologies are introduced, which might provide a reference for future research on topical and transdermal formulations.

Key Words: transdermal and topical drug delivery; carrier; multi-microbubble dispersion; microsponge; adhesive drug delivery system

药物经皮肤递送可发挥全身或局部作用，具有使用方便、可提高患者顺应性、能随时中断给药等优点，是继口服和注射给药之后的第三大给药系统。尤其是随着新载体和新技术的出现，皮肤局部给药在治疗皮肤疾病，例如银屑病、痤疮、光线性角化病（actinic keratosis，AK）等疾病中发挥着重要作用。本研究对近几年来美国 FDA 批准上市的皮肤给药制剂中所使用的新载体技术进行介绍。

1　多微泡分散体技术

银屑病是一种慢性炎症性皮肤病，对患者的身体健康和精神状况影响较大，临床表现以红斑、鳞屑为主，全身均可发病，以头皮、四肢伸侧较为常见[1]。寻常性银屑病是常见的银屑病类型（70%～90%的病例），特征是界限分明的红色斑块，覆盖有银白色鳞屑[2]。轻中度银屑病一般可采用局部治疗[3]，其中维生素 D_3 类似物和糖皮质激素，无论是单独使用还是固定组合，都是一线治疗药物[4]。

收稿日期：2021-09-28

作者简介：杨晓钰(1998—)，女，硕士研究生，专业方向：经皮给药系统。

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

卡泊三醇是一种维生素 D_3 类似物，通过与细胞内受体结合形成复合物，再结合到调节和控制转录的特定基因上，从而抑制皮肤角质形成细胞的过度增生并诱导其分化，临床上可用于治疗寻常性银屑病、斑状硬皮病等[5]；二丙酸倍他米松是一种合成的高效皮质类固醇，具有抗炎、收缩血管和免疫调节等功能[6]。二者联用可增强免疫调节作用，减少不良反应，对治疗轻中度银屑病效果较好。但卡泊三醇和二丙酸倍他米松分别在 pH>8 和 pH 4 ～ 6 的条件下较稳定，直接混合不能相容[7]。

多微泡分散体技术与药物微囊化原理相似，通过将药物包封在载体中形成微泡或微囊而起到提高药物稳定性的作用。可依据药物的理化性质，将复方制剂中稳定性有差异的药物分别分散在不同的载体中，形成多微泡分散体，再将包含不同药物的载体混合，根据给药途径制备成合适的剂型。英国 MC2 Therapeutics 公司研发的 Wynzora® 乳膏（含 0.005％卡泊三醇和 0.064％二丙酸倍他米松）就是采用多微泡分散体技术制备的 o/w 型乳膏，用于治疗 18 岁以上成年人的寻常性银屑病，于 2020 年 7 月 20 日获美国 FDA 批准上市。

为提高制剂稳定性和药效，处方中的卡泊三醇和二丙酸倍他米松被分别包载在不同的油相（调节至不同的 pH 值以维持药物理化性质的稳定）中，然后将乳化剂吸附在油滴表面形成“坚固”的乳化膜。与传统乳膏相比，该乳膏中乳化剂的用量明显降低，只有传统乳膏的 1/15 ～ 1/10，推测是稳定的油滴减少了表面活性剂的使用，这也使其即使在敏感皮肤上也有较高的安全性和耐受性。正如一项由 794 例患者入组的Ⅲ期临床试验结果所示，该微泡分散体乳膏组与阳性对照药物 Taclonex® 外用混悬剂（含 0.005％卡泊三醇和 0.064％二丙酸倍他米松）相比，治疗成功率提高了 14.6％，且瘙痒减轻的患者比例显著高于安慰剂（即无药赋形剂）组（60.3％ vs. 21.4％）。

2021 年 7 月 21 日，美国 FDA 批准以色列 Sol-Gel Technologies 公司研发的 Twyneo 乳膏（含 0.1％维 A 酸和 3％过氧化苯甲酰）上市，用于治疗 9 岁及以上儿童患者的寻常痤疮（acne vulgaris）。青少年中的痤疮发病率为 70％～ 85％[8]，成年人也有一定发病率。痤疮常发生于身体皮脂腺丰富的部位，如面部、胸部、背部等，具体表现为丘疹、脓包、粉刺等形式[9]。局部治疗痤疮的药物主要有维 A 酸和过氧化苯甲酰，但后者会造成维 A 酸降解，降低疗效。基于多微泡分散体技术的 Twyneo 乳膏是将这 2 种药物分别包裹在二氧化硅微囊中，再分散在乳膏基质中使 2 种活性成分不直接接触，因而不会影响各自的药效。Ⅲ期临床试验结果显示，该乳膏在 9 岁及以上患者面部痤疮的治疗中显示出较好的疗效和耐受性。

基于多微泡分散体技术的乳膏有利于维持不同活性药物成分的稳定性，同时能够促进药物透过皮肤屏障，疗效和顺应性优于传统皮肤外用制剂，适合开发成针对自身免疫和炎性疾病的创新局部疗法。

2　微海绵技术

微海绵是一种由多孔微粒组成的聚合物递药系统，内部含有大量相连的、不可折叠的孔隙；表面多孔的结构使微海绵能包载各种液体或固体药物并能够有效控制物质进出[10]。作为一种新型的药物递送载体，微海绵具有生物相容性好、载药率高（可包载 3 ～ 6 倍自身质量的药物）、能在较高温度和广泛 pH 条件下保持稳定等优点。由于微海绵内部空隙的孔径较小，约 0.25 μm，因而还能有效阻止细菌进入。采用微海绵给药系统，能提高药物在皮肤局部的靶向性[11]，另外还能够控制药物释放、减少药物的全身暴露量、减轻不良反应，这在某种程度上也能够提高患者的顺应性。目前基于上述微海绵技术的药物有 2 个（见表 1），最终应用时分别采用凝胶和乳膏的形式。

2000 年 10 月 27 日，美国 Dermik Laboratories 公司研发的氟尿嘧啶（5-FU）乳膏（Carac®，规格为 0.5％）获美国 FDA 批准上市，用于治疗 AK。5-FU 局部给药在临床上已被证明可用于治疗各种皮肤病，其作用机制是 5-FU 进入细胞后转化为活性代谢物氟脱氧尿苷单磷酸、氟脱氧尿苷三磷酸和

表 1 基于微海绵技术的上市产品 [12—13]

Tab.1 Marketed Products Based on Microsponge Technology[12—13]

商品名	活性药物成分	剂型	适应证	制造商	首次上市时间	首次上市地点
Retin-A Micro	维甲酸	凝胶	寻常痤疮	Ortho-McNeil Pharmaceutical Incorporation/Valeant Pharmaceuticals International	1997-02-07	美国
Carac®	5-FU	乳膏	AK	Dermik Laboratories Incorporation	2000-10-27	美国

氟尿苷三磷酸，这些活性代谢产物能干扰正常的核酸功能，导致快速增殖的细胞死亡 [14]。5-FU 乳膏中的药物一部分以游离形式存在于乳膏基质中，另一部分被包载在微海绵中，游离药物在给药后可立即释放，包载在微海绵中的药物则可形成药物储库，实现缓释作用，对 AK 效果良好。

微海绵作为皮肤给药载体受到了广泛关注和研究。NAGULA 等采用类乳化溶剂扩散法（quasi-emulsion-solvent diffusion，QESD），以柚皮素和乙基纤维素为内相、聚乙烯醇为外相制备微海绵，再以卡波姆 934 为凝胶基质制备柚皮素微海绵凝胶，用于治疗特应性皮炎 [15]。皮肤刺激性试验显示，未见该柚皮素微海绵凝胶产生红斑和水肿等反应；大鼠皮肤药物沉积试验表明，24 h 内柚皮素微海绵凝胶组皮肤中存在显著沉积（P<0.05）；体外释放试验中，其 24 h 药物累积释放率可达 87.57%，显著高于柚皮素普通凝胶；大鼠治疗 7 d 后，柚皮素微海绵凝胶对于炎症的改善作用比普通凝胶更好。近年来，微海绵载体也开始用于口服给药的研究 [16—17]。

3 分子稳定化技术（molecule stabilizing technology，MST）

玫瑰痤疮（acne rosacea）又称酒渣性痤疮，是一种多样化的慢性炎症性皮肤病 [18]，主要影响面部中心区域（脸颊、鼻子、下巴和前额）以及眼睛部位 [19]，常见的症状是面部和鼻部深红、毛细血管扩张及痤疮样炎性病变。该病通常在 30 ～ 50 岁开始发生，且男性较为多见 [20]，可造成患者的社会心理负担，如导致尴尬、焦虑和自尊心低下，以及对生活质量产生负面影响 [21]。

米诺环素通过降低基质金属蛋白酶的表达、下调炎性细胞因子、降低活性氧水平和抑制一氧化氮介导的血管舒张来改善玫瑰痤疮 [21]，其抗炎作用是减轻玫瑰痤疮症状的主要作用机制。但米诺环素脂溶性较高，口服时易穿透血脑屏障造成眩晕 [22—23]，色素沉着、过敏及自身免疫反应等不良反应也时有发生 [24]。

2020 年 5 月 28 日，美国 FDA 批准以色列 Foamix 公司的米诺环素泡沫剂（Zilxi®，1.5%）上市，是目前首个且唯一获批治疗玫瑰痤疮成人患者的米诺环素局部疗法。米诺环素泡沫剂与人体皮肤相容性好，配合使用天然保湿油，可取代表面活性剂，以此降低皮肤刺激性，有利于米诺环素的局部应用，减少口服给药导致的全身不良反应。

米诺环素泡沫剂是采用分子稳定化技术制备的一种局部治疗性疏水易碎组合物，通过将包含米诺环素的药物载体与大于 5% 的疏水性硅氧烷载体混合，可大大增加米诺环素的溶解度，使其适合局部给药 [25]。该泡沫载体不含表面活性剂，包含疏水性天然油（如大豆油、椰子油等）、脂肪醇（如硬脂醇、鲸蜡硬脂醇等）、脂肪酸（如硬脂酸）和蜡类（如蜂蜡）等，其中的脂肪醇和脂肪酸不仅可作为黏度调节剂，还能作为泡沫增强剂。此外，还加入了胶凝剂，用于稳定泡沫，延长泡沫塌陷时间。由于疏水性溶剂可产生消泡作用，因此基于疏水性溶剂的泡沫剂的制备十分具有挑战性。

制剂中活性药物成分的不稳定会导致疗效降低并增加不良反应风险，将分子稳定化技术运用在皮肤给药中，能增加活性药物成分在基质中的稳定性，保证疗效和安全性。因此，分子稳定化技术适用于活性药物成分不稳定的皮肤给药制剂。

4 贴剂黏附技术（patch adhesion technology）

带状疱疹后神经痛（post-herpetic neuralgia，PHN）是一种慢性神经性疼痛，也是感染引起的常见神经性疼痛，一般可在带状疱疹爆发后持续 3 个

月或更长时间[26]。水痘带状疱疹病毒（varicella-herpes zoster virus，VZV）能够引发儿童水痘，是一种嗜神经性疱疹病毒[27]，可在侵入皮肤感觉神经末梢后，继续沿着神经移动到脊髓后根的神经节中，并在其中潜伏[28]。当受到某些因素影响时，细胞介导的免疫力下降会使潜伏在体内的VZV被重新激活，导致急性带状疱疹（acute herpes zoster，AHZ）发作，同时，激活的病毒可再次沿周围神经纤维移动到皮肤发生疱疹的区域产生疼痛。AHZ产生的神经痛一般持续2～4周[29]，但部分患者会出现疱疹后神经痛，易发人群为老年人[30]，尤其是60岁以上的老年人，可能会严重影响患者的生活质量。

PHN的一线治疗药物除了外用药物利多卡因贴剂或凝胶外，还包括三环类抗抑郁药（去甲替林、阿米替林等）、抗惊厥药（加巴喷丁、普瑞巴林等[31]）和阿片类镇痛药（羟考酮、氢吗啡酮等）。利多卡因是一种酰胺类局部麻醉药，通过抑制电压门控型钠离子通道来降低外周痛觉感受器的敏化程度，抑制在神经性疼痛状态下自发出现的中枢神经系统过度兴奋性，发挥镇痛作用[32]。局部使用利多卡因乳膏或贴剂，相比于其他给药方式更加方便，同时也能够提高患者用药顺应性。透皮给药系统需要与皮肤接触才能够有效递送药物而发挥疗效，因而黏附性是评价贴剂质量的重要因素。美国FDA公布的关于透皮给药系统产品的质量报告显示，黏附性问题是透皮贴剂一直以来都存在的一个重要问题，这在一定程度上影响了透皮给药产品的研发和上市。

2018年2月28日，美国FDA首次批准美国Sorrento Therapeutics公司与其子公司Scilex Pharmaceuticals研发的一款创新止疼贴剂——利多卡因局部给药系统（ZTlido®，1.8%）上市，该产品用于治疗PHN。针对贴剂黏附性问题，该利多卡因局部给药系统采用了新颖的黏附技术，能实现12 h紧密黏附于皮肤，即使在适度运动的情况下也能够实现良好黏附，黏附性显著优于传统利多卡因贴剂。并且，与参比产品5%利多卡因贴剂（Lidoderm®，700 mg）相比，该利多卡因局部给药系统只需要36 mg即可达到相同的疗效，大大增加了利多卡因的生物利用度。

利多卡因几乎不溶于水，而贴剂中若存在水分，水分的散失会造成黏附性变化，难以长时间黏附在皮肤上。该利多卡因局部给药系统选用其他合适的溶剂来溶解利多卡因，包括有机酸（如异硬脂酸、油酸、乳酸等）、脂肪酸酯（如肉豆蔻酸异丙酯、异硬脂醇肉豆蔻酸酯）、多元醇（如二丙二醇、聚乙二醇、甘油等）和表面活性剂[33]。特别是有机酸和多元醇（如异硬脂酸和二丙二醇）的组合使用可增加利多卡因的溶解度，而溶解状态的利多卡因可长时间有效缓解疼痛。考虑到与利多卡因的相容性，利多卡因局部给药系统使用苯乙烯-异戊二烯嵌段共聚物与聚异丁烯的混合物来控制基质材料的硬度，加入液体石蜡作为软化剂使贴剂柔软，同时让贴剂能顺利地贴在皮肤上。为进一步改善黏附性、制备出可长时间黏附于皮肤的贴剂，该利多卡因局部给药系统选择弱极性的萜烯树脂作增黏剂，使贴剂在汗液存在时也能黏附在皮肤上，保证药物持续输送。为保持系统无水性，还添加了无水硅酸、氧化锌或硬脂酸锌等具有液体吸附能力的物质作为调节剂，可抑制液体浸出，保持贴剂黏附性。

该利多卡因局部给药系统的黏附性能在一项针对54名健康志愿者的临床试验中得到证实，其中47名受试者（87%）对贴剂黏附性的评分均为0（黏附效果≥90%；基本上没有脱落）；在给药后的12 h内，每3 h对贴片黏附性进行1次评估，7名受试者（13%）的打分为1（75%≤黏附效果<90%；一些边缘剥离皮肤），并且没有受试者的打分达到2分或更高（黏附效果<75%）。

在利用新型贴剂黏附技术时，应根据主药性质合理选择处方中的液体辅料，在保证药物发挥疗效的同时，改善贴剂黏附性能，获得能在皮肤上黏附12 h的贴剂。利多卡因局部给药系统通过综合评估主药和辅料性质，找到了合适的处方组成，具有借鉴意义，可为后续黏附技术的改善提供思路。

5　总结

皮肤相关疾病可发生于各个年龄段，而局部给

药是治疗皮肤病的重要手段。传统皮肤外用制剂可能存在药物相互作用而造成的稳定性降低、药物难以透过皮肤屏障及难以长时间黏附或滞留在皮肤等问题，影响药物疗效发挥。为改善和解决这些问题，载体技术得到不断发展。多微泡分散体技术通过将药物包载在不同载体材料中再进行分散，能避免药物直接接触，进而提高药物稳定性；微海绵具备多孔结构，可提高载药量和控制药物释放；分子稳定化技术和新型贴剂黏附系统通过改变处方中的辅料，制备能使药物稳定的载体来提高药物稳定性和黏附性。但目前成功上市的药品数量稀少，仍有大部分技术处在临床前研究或临床试验阶段，需要研究者进一步探索，研发出安全、有效、稳定的皮肤局部制剂。

参考文献：

[1] GRIFFITHS C E, BARKER J N. Pathogenesis and clinical features of psoriasis [J]. *Lancet*, 2007, **370**(9583): 263-271.

[2] MAGRO C, CHENG E, KLINE M A, *et al*. Follicular psoriasis: a report of 5 cases and review of the literature, likely an under-recognized yet distinctive variant of psoriasis [J]. *Dermatol Online J*, 2020, **26**(7): 13030.

[3] MENTER A, GOTTLIEB A, FELDMAN S R, *et al*. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section 1. Overview of psoriasis and guidelines of care for the treatment of psoriasis with biologics [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2008, **58**(5): 826-850.

[4] TORSEKAR R, GAUTAM M M. Topical therapies in psoriasis [J]. *Indian Dermatol Online J*, 2017, **8**(4): 235-245.

[5] TAKAHASHI H, IBE M, KINOUCHI M, *et al*. Similarly potent action of 1,25-dihydroxyvitamin D_3 and its analogues, tacalcitol, calcipotriol, and maxacalcitol on normal human keratinocyte proliferation and differentiation [J]. *J Dermatol Sci*, 2003, **31**(1): 21-28.

[6] SARACENO R, GRAMICCIA T, FRASCIONE P, *et al*. Calcipotriene/betamethasone in the treatment of psoriasis: a review article [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2009, **10**(14): 2357-2365.

[7] 张 颖, 晋红中. 钙泊三醇倍他米松软膏在银屑病治疗中的应用[J]. 中华皮肤科杂志, 2014, **47**(4): 293-295.

[8] DATE A A, NAIK B, NAGARSENKER M S. Novel drug delivery systems: potential in improving topical delivery of antiacne agents [J]. *Skin Pharmacol Physiol*, 2006, **19**(1): 2-16.

[9] GREYDANUS D E, AZMEH R, CABRAL M D, *et al*. Acne in the first three decades of life: an update of a disorder with profound implications for all decades of life [J]. *Dis Mon*, 2021, **67**(4): 101103.

[10] PANDE V V, KADNOR N A, KADAM R N, *et al*. Fabrication and characterization of sertaconazole nitrate microsponge as a topical drug delivery system [J]. *Indian J Pharm Sci*, 2015, **77**(6): 675-680.

[11] GANESH A, CHANDRAN S M P, APARNA P, *et al*. Microsponge — a novel drug delivery system: an overview [J]. *Indo Am J Pharm Sci*, 2018, **5**(5): 4823-4830.

[12] SINGH B S, SAXENA S J. Fluorouracil-containing formulation: US, 2002165198A1 [P]. 2002-11-07.

[13] 边 琼, 张福荣, 罗华菲, 等. 微海绵给药系统在皮肤局部给药中的应用[J]. 世界临床药物, 2017, **38**(2): 128-133.

[14] PRINCE G T, CAMERON M C, RAMIN F, *et al*. Topical 5-fluorouracil in dermatologic disease [J]. *Int J Dermatol*, 2018, **57**(10): 1259-1264.

[15] NAGULA R L, WAIRKAR S. Cellulose microsponges based gel of naringenin for atopic dermatitis: design, optimization, *in vitro* and *in vivo* investigation [J]. *Int J Biol Macromol*, 2020, **164**: 717-725.

[16] SRIVASTAVA R, PATHAK K. Microsponges: a futuristic approach for oral drug delivery [J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2012, **9**(7): 863-878.

[17] ABHALE S, AHIRE P, RAKIBE V D. A review on: microsponge loaded drug delivery system [J]. *Novyi Mir*, 2021, **6**(5): 213-224.

[18] VAN ZUUREN E J, ARENTS B W M, VAN DER LINDEN M M D, *et al*. Rosacea: new concepts in classification and treatment [J]. *Am J Clin Dermatol*, 2021, **22**(4): 457-465.

[19] SCHALLER M, ALMEIDA L M C, BEWLEY A, *et al*. Recommendations for rosacea diagnosis, classification and management: update from the global ROSacea Consensus 2019 panel [J]. *Br J Dermatol*, 2020, **182**(5): 1269-1276.

[20] GALLO R L, GRANSTEIN R D, KANG S, *et al*. Standard

classification and pathophysiology of rosacea: the 2017 update by the National Rosacea Society Expert Committee［J］. *J Am Acad Dermatol*, 2018, **78**(1): 148-155.

［21］ TWO A M, WU W, GALLO R L, *et al*. Rosacea: part Ⅱ. Topical and systemic therapies in the treatment of rosacea［J］. *J Am Acad Dermatol*, 2015, **72**(5): 761-770.

［22］ ABOKWIDIR M, FELAMAN S R. Rosacea management［J］. S*kin Appendage Disorders*, 2016, **2**(1/2): 26-34.

［23］ ZAENGLEIN A L, PATHY A L, SCHLOSSER B J, *et al*. Guidelines of care for the management of acne vulgaris［J］. *J Am Acad Dermatol*, 2016, **74**(5): 945-973.

［24］ ROSSO J Q. Oral doxycycline in the management of acne vulgaris: current perspectives on clinical use and recent findings with a new double-scored small tablet formulation［J］. *J Clin Aesthet Dermatol*, 2015, **8**(5): 19-26.

［25］ OCHSENDORF F. Minocycline in acne vulgaris: benefits and risks［J］. *Am J Clin Dermatol*, 2010, **11**(5): 327-341.

［26］ TAMARKIN D, GAZAL E, PAPIASHVILI I, *et al*. Topical tetracycline compositions: US, 2020261586A1［P］. 2020-08-20.

［27］ HADLEY G R, GAYLE J A, RIPOLL J, *et al*. Post-herpetic neuralgia: a review［J］. *Curr Pain Headache Rep*, 2016, **20**(3): 17.

［28］ JOHNSON R W. Herpes zoster and postherpetic neuralgia［J］. *Expert Rev Vaccines*, 2010, **9**(3 Suppl): 21-26.

［29］ SAMPATHKUMAR P, DRAGE L A, MARTIN D P. Herpes zoster(shingles) and postherpetic neuralgia［J］. *Mayo Clin Proc*, 2009, **84**(3): 274-280.

［30］ ARGOFF C E, KATZ N, BACKONJA M. Treatment of postherpetic neuralgia: a review of therapeutic options［J］. *J Pain Symptom Manage*, 2004, **28**(4): 396-411.

［31］ 周　淼, 李　祥. 带状疱疹后遗神经痛的药物治疗及预防研究进展[J]. 中国中西医结合皮肤性病学杂质, 2020, **19**(5): 489-493.

［32］ MALONEY J, PEW S, WIE C, *et al*. Comprehensive review of topical analgesics for chronic pain［J］. *Curr Pain Headache Rep*, 2021, **25**(2): 7.

［33］ MORI T, SAIDA N. Non-aqueous patch: US, 2021038531A1［P］. 2021-02-11.