

创新制剂 | 经皮给药制剂的前世今生

生物制品圈今天

文章转载自公众号 医投小筑，作者 李慧敏

导读

随着仿药一致性评价、带量采购等政策的实施，传统仿制药企纷纷谋求转型。2017 年新的化学药品注册分类制度实施以后，新型制剂迎来了快速增长。为此，我们特开辟专栏“慧说创新制剂”。作为新型制剂重要组成部分，经皮给药制剂以其顺应性好、避免首过效应的优势受到越来越多的关注。本文阐述了经皮给药制剂定义、吸收原理、研发难点及生产工艺，整理了目前已经上市的主要品种，目前中外市场格局与主要参与者。

概述

1.定义

经皮吸收（percutaneous absorption）指药物由完整皮肤外侧吸收进入血流和皮下各组织。经皮给药系统或透皮给药系统（transdermal drug delivery systems，TDDS）指药物透过皮肤，由皮肤毛细血管吸收进入全身血液循环达到有效血药浓度，治疗或预防疾病。经皮吸收制剂既可以起局部治疗作用也可以起全身治疗作用，为一些慢性疾病和局部镇痛的治疗及预防提供一种简单、方便和有效的给药方式。狭义的透皮给药剂型为贴剂或者贴片；广义上的 TDDS 不仅包括贴剂（片），还包括软膏剂、硬膏剂、搽剂和气雾剂以及传统的贴膏等非创新型剂型。本文主要关注狭义的透皮制剂。

与其他给药方式相比，透皮制剂具有顺应性好，避免首过效应等优势，同时也存在载药量低、工艺复杂等局限性。

图表 1 透皮制剂的优点和缺点

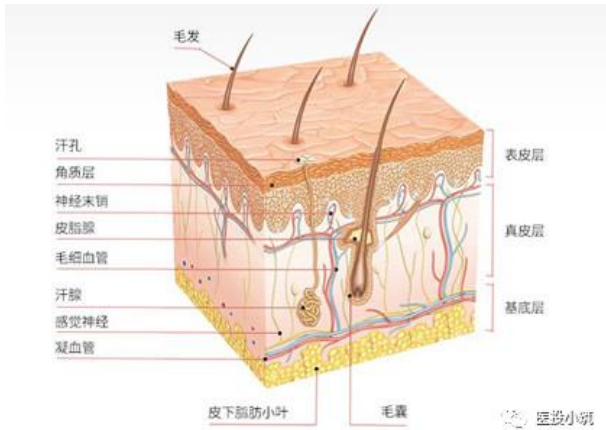
优点	缺点
可避免口服给药可能发生的肝首过效应及胃肠灭活	不适于有刺激性药物、大分子药物和极性太大的药物
维持恒定的最佳血药浓度或生理效应，减少胃肠给药的副作用	载药量低，吸收率低，残留量大，只适于高活性的小剂量药物
延长有效作用时间，减少用药次数，便于婴儿、老人及不宜口服给药的患者使用，提高患者顺应性；	工艺复杂，同一技术线很难实现多种产品的研发或生产，因此专注透皮贴的公司基本都有多个技术平台
通过改变给药面积调节给药剂量，减少个体差异，且患者可以自主用药，也可以随时停止用药。	载体材料对皮肤有刺激性，可能诱发过敏或皮肤损坏

来源：公开资料&作者整理

2.药物经皮吸收过程

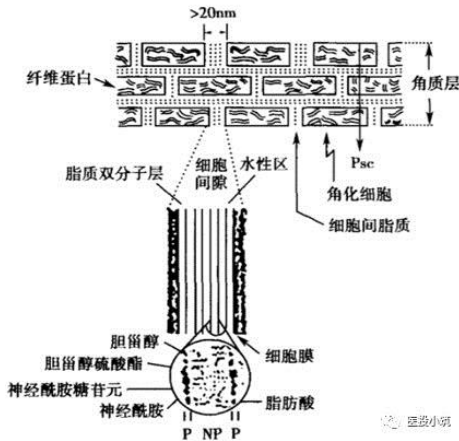
（1）皮肤构成

皮肤自上而下由表皮、真皮、皮下组织三部分构成，还有汗腺、皮脂腺、毛囊等附属器官。表皮由内向外可以分为 5 层，即集层、棘层、粒层、透明层和角质层。其中角质层性质与其他各层有较大差异，是药物经皮吸收的主要屏障。真皮位于表皮和皮下脂肪组织之间。皮肤附属器（毛囊、汗腺、皮脂腺）存在于其中。真皮之中还存在着丰富的毛细血管网，透皮制剂药物的主要吸收部位在真皮。



图表 2 皮肤的构成

角质层由角层细胞和细胞间脂质构成，前者似砖墙结构中的砖块，后者则似填充于砖块间并黏着砖块的水泥灰浆。角层细胞扁平，呈六角形，彼此交错排列，堆叠成垂直柱状。而细胞间脂质实际上是形成高度有序排列的脂质双分子层，角质层的这种特殊的砖墙结构决定了角质层是药物经皮吸收的主要屏障且其中脂质起着主要的作用。



图表 3 角质层砖墙结构示意图

(2) 药物经皮吸收过程

药物穿透皮肤有两条基本通路：一是皮肤附属器通路，另一个是经表皮通路，皮肤附属器可用表面积是有限的，对于离子性和极性化合物，附属器通路的贡献相对较大，大多数药物经表皮穿透到体内。药物穿透角质层的通路从几何学角度可以分为透过细胞通路和细胞间通路，细胞间通路被广泛认为是药物穿透的主要通路。



图表 4 药物经皮吸收过程

近年来，人们对于药物的经皮传递集中于能够提供全身血药水平的药物，比如硝酸甘油、可乐定、芬太尼等。透皮给药的第二种用途是用于治疗皮肤浅层的局部性疾病，第三种用途是在药物全身分布很少的情况下使药物达到深入组织，比如骨关节炎要求药物深入到关节和滑膜。外部用药后通透到深层组织这一方面目前尚未得到广泛关注，如果外部给药的通透性比其他的给药途径更能使药物浓集于局部病变的肌肉组织或者其下的组织，在临床上是有很大意义的，可以避免药物的全身分布和不必要的大量用药。

3.促进药物吸收的方法

由于皮肤角质层对药物透皮吸收的屏障作用，许多药物透皮给药后，通透速率达不到要求，所以，寻找促进药物通透皮肤的方法是开发透皮给药系统的关键，目前常用的促渗方法包括：化学方法、物理方法和药剂方法。

化学方法主要是通过选择各种化学通透促进剂以改善皮肤的通透性，常用的通透促进剂包括水、亚砷类、表面活性剂、醇类、吡咯酮类等。通透促进剂种类繁多，在选择时要综合考虑毒性、过敏性、溶解度参数、药物在角质层/活性组织的通透系数及分配系数等多个因素，在进行处方前工作前，往往需要多次的试验，此时，有着丰富开发经验、对各种辅料有着深入理解的研发人员一般会有较高的效率。

物理方法主要包括离子导入、电致孔、超声导入、微针、激光微孔等方法，近年来，越来越多的人对促进药物吸收的物理方法感兴趣，因为物理促渗方法及时有效地扩大了可用于透皮给药的药物范围，特别是蛋白质类和肽类药物，由于技术尚未成熟等原因，目前还未有重磅药物上市。早在上世纪九十年代，ALZA 就开始了离子导入技术的开发，但首个离子促渗技术产品是 Vyteris 公司的 Lidosite Topical System Kit，然而该产品很快就退市了。ALZA 的离子促渗版芬太尼透皮贴是第二个产品，但销量十分惨淡。NuPathe 公司的舒马曲坦透皮贴 Zecuity 是第三个离子促渗技术的产品，尽管 Teva 寄予了厚望，但是卖了没多久就撤回了，原因是患者投诉该药可能造成烧伤和疤痕。除了离子导入技术，近年来人们开发的高科技促渗技术还有超声导入技术、微针导入技术等。尽管媒体报道与学术研究很多，但目前尚无产品获批。



图表 5 利多卡因离子促渗贴片示意图

药剂学方法主要是借助于微米或者纳米药物的载体，包括微乳、脂质体、传递体、醇脂体、纳米粒等，此外，还可以通过前药来改善药品经皮传递，对一些药物结构进行化学修饰，制成具有生物可逆性的前药，从而改变药物的理化性质来使药物更好地达到透皮吸收。

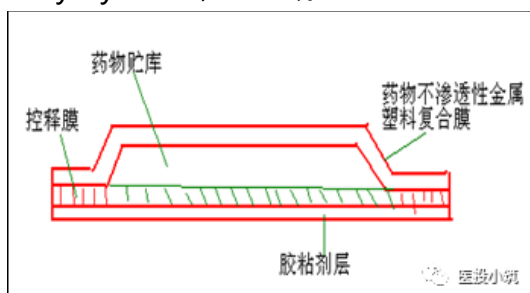
图表 6 促进药物吸收的方法

主要促渗方法	具体促渗技术	技术特点
化学方法	促渗剂	包括水、醇类、氮酮类、吡咯酮雷、表面活性剂等多重透皮促进剂，帮助药物穿过皮肤角质层，改善药物透皮吸收
	离子对	通过加入与药物带有相反电荷的物质，形成离子对，使那些难以通过角质层的离子型药物容易分别进入角质层类脂
物理方法	离子导入	在外部施加小电流，促进离子沟通过皮肤，进入局部组织或血液循环的一种生物物理方法
	电致孔	采用瞬间高压脉冲电场，在细胞膜脂质双分子层中形成暂时的、可逆的亲水性通道，增加细胞渗透性，促进药药物经皮吸收
	超声导入	利用具有高能量和高穿透率的超声波，促进药物经皮透过的方法
	微针	高 10-2000 μm 、宽 10-50 μm 的微针，可以恰好穿过皮肤角质层而又不触及痛觉神经，促进药物渗透同时又不引起痛感和皮肤损伤
	激光微孔	以一定强度的激光照射人体，通过激光能量改变机体组织分子排列结构，在组织中形成密集孔道，从而减少药物的透皮障碍，提供透过速率
药剂学方法	借助于微米或纳米药物载体，包括微乳、脂质体、传递体、醇脂体、囊泡、纳米粒等，以改善药物透过皮肤的能力	

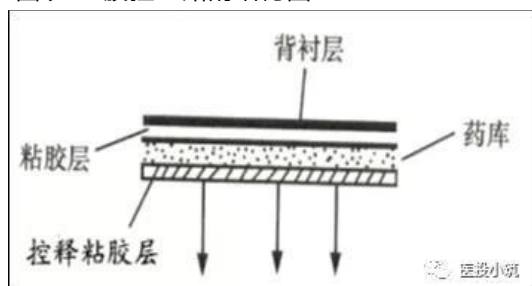
来源：动脉网

4.透皮制剂类型

透皮制剂结构复杂，根据其设计，基本可以分为两类：贮库型与骨架性。贮库型贴剂应用比较多的是膜控型，药物以凝胶或者溶液的形式在贮库中，药物从其中的传递由贮库和皮肤之间的控释膜来控制。固体骨架结构中，目前用的比较多的设计是将药物溶解在压敏胶中，利用压敏胶作为药物贮库并粘附于皮肤。也被成为压敏胶骨架型透皮给药系统（Drug-in-Adhesive Delivery System，DIA 或 Adhesive Transdermal Drug Delivery System，a-TDD）



图表 7 膜控型贴剂结构图



图表 8 DIA 型贴剂结构图

此外还有微贮库的贴剂，兼有膜控释型和骨架扩散型的特点。药物分散在水溶性聚合物（如 PEG）的水溶液中，将该混悬液均匀分散在疏水性聚合物中，在高切变机械力下，形成微小的球形液滴，然后迅速交联疏水聚合物分子使之成为稳定的包含有球型液滴药库的分散系统，制成一定面积及厚度的药膜，置于粘胶层中心，加防粘层即得。

贮库型贴剂在处方灵活性方面由于骨架型贴剂，对传递速率的控制也较为严格，控释膜的存在可以使贮库药物按照零级释放至皮肤。这种类型的贴剂设计较为复杂，对控释膜的选择至关重要，如果膜被破坏，就会造成大量的药物溢出，由于患者无法发现膜的微小缺陷从而引发毒性反应。ALZA 的第一代芬太尼透皮贴就采用的是贮库形式，曾经出现过由于膜破坏引起药物溢出导致患者死亡的案例，其第二代产品采用的是骨架型的贴剂。骨架型的贴剂将药物、压敏胶和背衬层集合成为较简单的设计，由皮肤来控制药物的传递速率，生产工艺比较简单，现在越来越多的新产品使用这种方式，比如 3M 公司的硝酸甘油贴片 Minitran、Berlex 公司的雌二醇贴片 Climara 等。但是与贮库型贴剂相比，灵活性不足。

采用什么结构类型主要是根据药物和其中添加剂性质来决定的，如 Ciba-Geigy 的雌二醇贴剂中含有乙醇作为通透促进剂，具有挥发性，因此采用了贮库型的结构，而 Cygnus 的雌二醇贴剂不再含有乙醇，因此改用了骨架型的贴剂。研发人员进行系统设计的核心，是使用适当的方式将药物输送到皮肤表面，进而按照设定程序进入体循环，将合适的释药机制和制剂进行有效结合，满足临床治疗需要。

5. 透皮制剂开发

（1）品种与辅料的选择

在透皮制剂开发的整个价值链中，配方的设计尤其重要。在进行品种的选择时，临床优势、经济优势的评估都很重要，可以看到，历史上销售额较大的重磅透皮贴产品都有非常明显的临床优势，比如芬太尼和尼古丁。同时，还要考虑药物本身的理化性质与经皮通透性，是否适合用于开发透皮制剂，常用的参数有分子量、熔点及热力学活度、溶解度参数、剂型、分配系数和在水中溶解度等。

透皮制剂常用的辅料包括背衬材料、控释膜、骨架材料、防黏材料、压敏胶，其中压敏胶是透皮贴剂的关键性材料之一，不仅是粘合剂，还充当药库的角色或者载体材料。压敏胶的性能，直接决定着透皮制剂是否可以长时间牢固地黏贴在皮肤并且源源不断地释放药物分子进入人体。针对不同理化性质和用量的原料药，压敏胶的配方和制备工艺也需要进行调整。目前，常

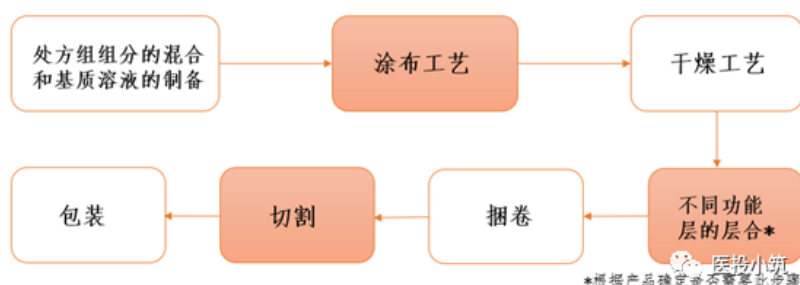
用的压敏胶包括聚丙烯酸酯类、橡胶类和硅酮类，其中最常用的是聚丙烯酸酯类，主要供应商为汉高公司，其他生产厂家还有 3M 和孟山都等。在透皮贴剂的开发中，处方开发往往需要经过多次反复实验。

（2）生产及主要设备

以 DIA 贴片的生产为例，主要步骤包括：基质的制备、涂布、干燥、层压复合、切割、包装。基质液由不同量的混合物原料液、增粘树脂、软化剂、防老剂、填充剂等组成，活性成分通常以溶液、晶体的形式加入基质液中，多层系统中，药物一般是分别加至各层贮库的基质液中，因为多层系统中各层药物浓度和饱和度不一样，从表层到主体贮库层药物含量逐步增加。混合时要注意混合的温度、时间、速度以及加料的速度。涂布的工艺有很多种，如刮刀涂布、滚轮涂布、狭缝涂布等，可以根据不同需要选择不同的技术，目前在实际生产中应用较多的是刮刀涂布和滚轮涂布。涂布完毕后要去除基质液中的有机溶剂，干燥的过程是让已经涂布的基质液的基材通过一定长度的干燥通道，常用的干燥技术有空气冲击干燥与热风气浮干燥。

对于直接涂布，单层的 DIA 系统层压工艺比较简单，即将基材与防黏层粘贴到一起，对于多层系统，涂布从接触皮肤的表层开始，在表层上继续层压到所需层数，这步工艺要控制好压力。切割工艺分为两种，一是在涂布机尾部的卷取工段加 2 个滚刀，即上刀和下刀，可以直接切成合适的尺寸，二是生产出大卷贴片后，在另备专用切割机上分切整形。切割时要注意切割的速度和模具的状况，且完成后要检测外观、贴片大小、防黏层的剥离力等。最后的包装通常由操作机完成，操作工程中要注意控制加封时间、温度和压力。

可以看到，在生产的各个步骤，需要控制的参数都很多，不同的产品，生产时的参数都不相同，因此，在进行放大生产时，往往需要经过一段时间的工艺摸索。



图表 9 透皮制剂生产流程

目前生产中常用的是一体化的设备，精密程度要求非常高，设备厂商以国外公司居多，主要厂家包括德国的 Coatema 和 HarroHöfliger、瑞士的 Mathis 等。Coatema 提供从试验机、中试机器到放大生产线的一系列涂布解决方案，主要型号包括 Basecoater 200（试验机）、Hotcoater500（中试规模狭缝涂布装置）、Universal coating plant（大生产的连续涂布装置）等。HarroHöfliger 的 Verpackungsmaschinen GmbH 贴剂生产线采用模块化的组织，根据需要加入、改变或重组操作单元以适合不同的产品生产。不同产品的生产方案都存储在中央管理系统中，功能强大的软件系统控制着整个生产过程，甚至可以通过远程操作来完成生产方案的改变。这些设备的造价高昂，投入往往在千万级别。

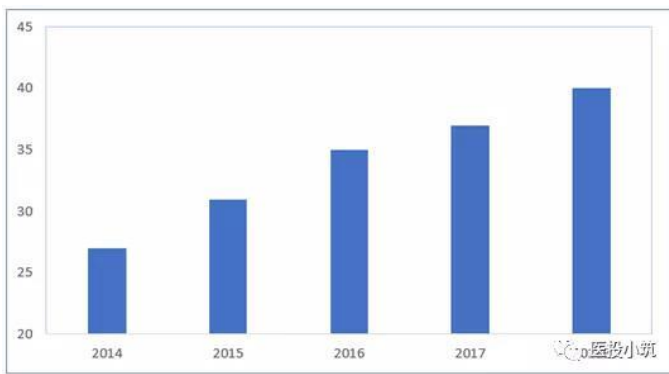


图表 10 德国 Harro Höfliger 的切割包装一体机

市场规模及上市品种

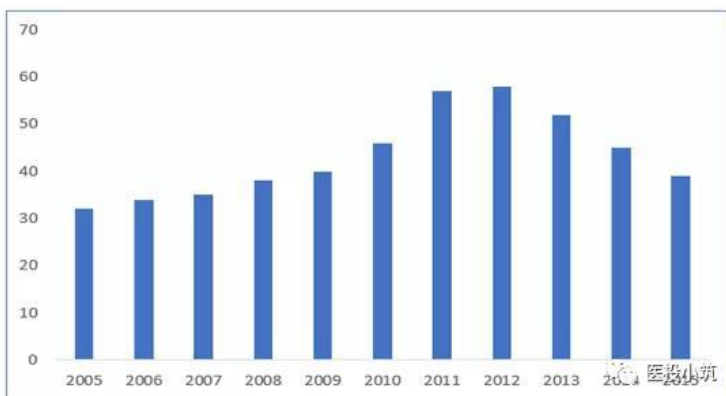
1. 市场规模

1979 年，FDA 批准东莨菪碱（Transderm scop）透皮贴，开启了现代化 TDDS 的篇章，在此之后的 40 年里，全球已经有上百个透皮贴产品上市。根据 IMS 2017 年数据，全球经皮给药系统市场规模为 348 亿美元，另据国外权威调研公司 Kelly Scientific 公司的数据，目前全球 TDDS 市场规模为 370 亿美元。但这都是广义的 TDDS（包括贴剂、乳膏剂、喷剂等）市场数据，狭义的透皮贴剂市场规模约有 70-80 亿美元。



图表 11 经皮给药系统市场规模（单位：十亿美元）

2005 年以后，由于缺乏重磅新药，随着大量仿制药加入竞争，单品销售峰值开始回落。根据统计，Top20 透皮制剂的销售总额和在 2011 年-2012 年达到顶峰，近 60 亿美元，随着仿制药的大量进入，Top20 产品市场至 2015 年仅有不到 40 亿美元。



图表 12 全球 top20 透皮产品销售（单位：亿美元）

分地区来看，美国、日本是全球最大的两个透皮给药市场，美国以贴片为主，Duragesic（芬太尼贴片）、Exelon（卡巴拉汀贴片）、Lindoerm（利多卡因贴片）、Nicoderm（尼古丁贴片）等重磅药物均由美国市场所贡献，并成就了ALZA这样的透皮贴剂龙头。日本以消炎镇痛巴布膏为主，主要产品有久光制药的酮洛芬巴布膏、洛索洛芬钠巴布膏、妥洛特罗贴剂等。中国以传统贴膏为主，市场规模在10-15亿美元左右，而新型的经皮给药系统尚处于发展早期，市场较为空白，根据IMS数据库，目前中国销售额最高的为氟比洛芬凝胶贴膏、吲哚美辛巴布膏等镇痛类药物产品，合计2018年院内销售规模约7亿人民币，总体市场估计不会超过10亿元人民币。

2.主要上市品种

自1979年第一个透皮制剂东莨菪碱贴片上市以来，共有32种药物被做成了透皮制剂上市，从适应症来看，主要以局部镇痛、精神类药物和激素类为主，从销售额来看，共有12个品种销售峰值在1亿美元以上，其中ALZA开发的芬太尼年销售峰值达22亿美元，是唯一一个销售峰值过20亿美元的产品。中国上市的品种较少，产品主要集中在局部镇痛领域。

图表 13 全球上市的透皮贴剂产品

序号	活性成分	适应症	批准时间
1	东莨菪碱	防止恶心呕吐	1979
2	硝酸甘油	抗心绞痛	1981
3	可乐定	降血压	1984
4	酮洛芬	镇痛	1986
5	雌二醇	雌激素缺乏	1986
6	氟比洛芬	镇痛	1988
7	吲哚美辛	镇痛	1988
8	妥洛特罗	平喘	1988
9	芬太尼	镇痛	1990
10	尼古丁	戒烟	1991
11	硝酸异山梨酯	心绞痛	1992
12	睾酮	雄性激素缺乏	1993
13	利多卡因	镇痛	1996
14	雌二醇；醋酸炔诺酮	雌激素缺乏	1998
15	双氯芬酸钠	镇痛	2000
16	乙炔雌二醇；诺孕曲明	避孕	2001
17	奥昔布宁	治疗膀胱过度兴奋	2003
18	雌二醇，左炔诺孕酮	雌激素缺乏	2003
19	利多卡因/丁卡因	局部镇痛	2005
20	司来吉兰	抑郁症	2006
21	哌甲酯	注意缺陷多动障碍	2006
22	洛索洛芬钠	镇痛	2006

23	双氯芬酸依泊拉明酯	局部镇痛	2007
24	罗替伐丁	抗帕金森氏病	2007
25	卡巴拉丁	阿尔茨海默症	2007
26	格拉司琼	化疗后呕吐	2008
27	吡罗昔康	局部镇痛	2009
28	辣椒素	带状疱疹后疼痛	2009
29	丁丙诺啡	镇痛	2010
30	比索洛尔	高血压	2013
31	舒马曲坦	成人急性偏头痛	2013
32	布南色林	精神分裂症	2019

来源：药智网、公开资料、作者整理

图表 14 国内上市透皮制剂产品一览

序号	品种	国内生产厂商	进口厂商
1	酮洛芬	贵州联盛药业	
2	奥昔布宁		Watson Laboratories
3	雌二醇	浙江亚太药业	
4	吡罗昔康	常州四药、羚锐制药	SK chemical
5	丁丙诺啡		MundipharmaGmbH
6	东莨菪碱	丰源涂山	
7	芬太尼	常州四药、羚锐制药	JANSSEN
8	氟比洛芬	北京泰德制药	MIKASA SEIYAKU CO
9	睾酮	华润紫竹	
10	格拉司琼		ProStrakan
11	可乐定	哈尔滨瀚钧药业、国药瑞福莱、丰源涂山、梁介福药业	
12	利多卡因	北京泰德制药	
13	卡巴拉汀		Novartis
14	罗替戈汀		UCB Pharma
15	洛索洛芬钠		LEAD CHEMICAL
16	尼古丁		McNeil Sweden AB
17	双氯芬酸钠	丰源涂山	
18	妥洛特罗		
19	硝酸甘油	哈尔滨瀚钧药业、健民集团、山东博山、哈药集团	
20	吲哚美辛	羚锐制药	Kowa Company Ltd.
21	辣椒素		Teikoku Seiyaku Co.,Ltd.
22	复方水杨酸甲酯薄荷醇		HISAMITSU

来源：NMPA、作者整理

市场主要参与者

一、欧美企业

1.ALZA

ALZA 是全球载药技术的先驱，也是透皮给药技术的开拓者。公司成立于 1968 年，在 1969 年就获得了首个透皮贴专利，1978 年推出首个东莨菪碱透皮贴，1990 年首次开发出年销售额超过 20 亿美元的透皮贴产品芬太尼透皮贴 Duragesic，开启了现代经皮给药系统的大门。公司经过数十年的艰苦研发，开发出三大经皮给药系统技术平台。其中仅 D-Trans 透皮给药技术就开发出了 7 个新透皮制剂，而且每个产品都是所在药物治疗领域的首个透皮制剂。在众多上市的透皮贴里，销售额峰值超过 1 亿美元的产品只有 12 个，其中 5 个是 ALZA 开发的产品，而且都为该药物治疗领域的首个产品。除了透皮给药技术平台外，公司还开发了渗透泵技术、脂质体技术和植入剂技术等高端制剂技术，成为创新制剂平台的集大成者。2001 年，强生以 123 亿美元的价格收购了 ALZA。

图表 1 ALZA 三大经皮给药技术平台

技术平台	特点	代表药物
D-trans 透皮给药技术	药效长达一周，该技术平台开发了 7 个新透皮制剂，而且每个产品都是所在药物治疗领域的首个透皮制剂	东莨菪碱（Transderm scop）透皮贴、烟碱贴片（NicoDerm CQ）、硝酸甘油贴片（Transderm Nitro）、男性激素贴片（Tesoderm）
Macroflux 微针经皮给药技术	采用钛膜结合精密的微针发射，可增加皮肤的通透性，较好地控制给药量，减少皮肤刺激	生长激素释放因子 GRF、甲状旁腺激素 PHT1 等透皮贴
E-Trans 离子导入技术	利用微小的电流来控制药物的释放，使药物（如一些大分子药物）透过皮肤吸收而无须添加促渗透剂	芬太尼透皮贴-患者自控止痛疗法（PCA）

来源：《透皮制剂行业现状及发展前景》、广证恒生



图表 2 ALZA 主要的透皮产品

2.诺华

经皮给药作为重要的给药方式之一，也是各大药厂重要的布局方向，诺华早在 1981 年就和 ALZA 合作，推出了硝酸甘油透皮贴，年销售额超 1 亿美元。之后公司在 1986 年到 2000 年间，陆续推出雌二醇透皮贴。2007 年，诺华重磅产品卡巴拉汀透皮贴上市，2014 年达到销售峰值 10 亿美元。

图表 3 诺华部分上市的透皮制剂产品

商品名	活性成分	批准日期	申请机构
TRANSDERM-NITRO	硝酸甘油	1981/10/19	NOVARTIS
ESTRADERM	雌二醇	1986/9/10	NOVARTIS
VIVELLE	雌二醇	1994/10/28	NOVARTIS
VIVELLE-DOT	雌二醇	1996/7/31	NOVARTIS

VIVELLE	雌二醇	2000/8/16	NOVARTIS
EXELON	卡巴拉汀	2007/7/6	NOVARTIS

3.LTS

Lohmann Therapie Systeme(LTS)成立于 1984 年，是一家专注于药物传递系统服务公司，为药企药物开发提供解决方案：从可行性评估、新配方研发、临床试验（直到二期临床试验）到生产和包装。公司的技术平台包括传统的透皮给药系统和口腔膜剂，还有新型的透皮给药技术：微针给药和离子电渗给药。目前已上市 30 多种透皮给药的药物中，LTS 可以生产其中的 12 种。2013 年，LTS 年销售额为 4.06 亿美元，主要产品包括尼古丁贴、治疗帕金森症及阿尔茨海默症的透皮给药制剂。

除此之外，还有众多公司不断进入透皮制剂领域，如 3M、拜耳、迈兰等。

二、日本企业

1.久光制药（Hisamitsu）

久光制药成立于 1847 年，已有 172 年的历史，公司经营理念是——向世界传播贴剂文化，因此公司在近两个世纪的时间，专注于透皮制剂开发。久光制药的明星产品是酮洛芬透皮贴（Mohrus），0.3%酮洛芬凝胶贴剂于 1988 年在日本上市，2%的酮洛芬贴剂于 1995 年上市，后续随着新适应症的不断扩展，Mohrus 销售额不断增长，2013 年达到 11 亿美元销售峰值，成为透皮制剂领域的又一重磅炸弹。公司的另外一款明星产品是 Salonpas 系列（水杨酸甲酯+L 薄荷醇），公司围绕这一系列，先后开发了普通止疼帖、大片，隐形贴、热性凝胶贴、暖贴、喷雾、止疼霜等 12 个产品。2009 年久光收购了美国先进的透皮技术平台型公司 Noven Pharma，通过此次并购，Hisamitsu 获得了哌甲酯贴剂（Daytrana）、利多卡因贴剂（DentiPatch）、孕激素+雌激素复方贴剂（CombiPatch）等新品种。

公司目前拥有三大透皮平台技术：DermaLight 技术、TransDermaSal 技术、Gel-Patch 技术，依据这 3 个平台，源源不断开发出新产品。

图表 4 久光制药 3 大技术平台

技术平台	平台说明	开发产品
DermaLight®技术	此项技术能确保贴剂与皮肤完全粘合并减轻剥离时的痛感。当同一患处持续使用贴剂时，可最大限度减少对皮肤的刺激	Mohrus 系列产品
TransDermaSal® 技术	此项技术能使高水溶性药物，比如钠盐和盐酸盐等通常采用口服或注射给药的药物，溶于非水基材（制胶布用的粘合剂）中。有了这项技术，之前无法做成 TDDS 产品的药物现在也可以通过皮肤给药了	Fentos® 胶布系列产品
高水分含量贴剂技术（凝胶贴剂技术）	此项技术用于控制产品内的水分含量，以增强贴剂的肌肤亲和力，并减少剥离时对皮肤的刺激。	慕拉适®、撒隆適布®、及 Lifecella® 系列产品

来源：公司官网、作者整理

2.帝国制药（Teikoku Seiyaku）

帝国制药成立于 1918 年，Teikoku Seiyaku 是日本最大的外用贴剂生产厂商，年产膏体 18000 吨。其美国子公司 TeikokuPharma USA 于 1997 年在硅谷成立，是一个研发/信息情报中心，

且拥有美国 FDA 认证的工厂。主打产品利多卡因巴布膏在 1999 年被美国首次批准用于治疗带状疱疹神经痛，销售峰值 10 亿美元。

图表 5 Teikoku Pharma USA 在研管线

产品名称	适应症	研发状态
利多卡因贴片	带状疱疹后疼痛	已上市
无酒精注射多西他赛	实体瘤	已上市
右美托咪定 3 日贴片	镇痛	Phase II
雷沙吉兰 7 日贴片	帕金森症	Phase I
TPU-010	瘙痒	Pre-Clinical
卡巴拉汀 7 日贴片	阿尔茨海默	Pre-Clinical
TPU-012	多发性硬化	Pre-Clinical

来源：公司官网、作者整理

三、中国企业

1. 绿叶制药

绿叶制药（2186.HK）一家以研发为基础的专业制药企业，专注于天然药物、新型制剂和生物技术产品的研发、生产和销售的港股上市公司，公司成立于 2003 年，经过 16 年的发展，目前集团约有 30 个上市产品，覆盖抗肿瘤、心血管、内分泌、骨科、消化和中枢神经系统等领域，其中具有自主知识产权的创新药物以及新制剂的销售约占 90%。根据最新年报，公司 2018 年收入为 52 亿元人民币，净利润 13 亿元人民币。公司在创新制剂领域布局丰富，目前已形成长效及缓释技术（微球、纳米粒）、透皮释药、脂质体与靶向给药技术三大技术平台。公司于 2016 年以 2.45 亿欧元购买瑞士 Acino 公司旗下透皮释药业务，即 Acino AG 和 Acino Supply AG。标的公司是位于欧洲的全球领先的先进透皮释药系统（TDS）公司，并且是欧洲最大的独立 TDS 制造商之一，产品组合专注于中枢神经系统、疼痛和激素等领域透皮贴剂产品，目前上市的产品有卡巴拉汀、丁丙诺啡、芬太尼及避孕透皮贴剂。2018 年 8 月，子公司 Luye Pharma AG 及 Luye Supply AG 和 Bayer AG 达成协议，收购了含有乙炔雌二醇和孕二烯酮的新一代联合激素 7 日避孕透皮贴 Apleek 的全球权益；2018 年 9 月，国家药品监督管理局受理了绿叶德国子公司 Luye Pharma AG 的卡巴拉汀单日贴剂的进口申请；2019 年 7 月 15 日，绿叶卡巴拉汀单日透皮贴剂获得德国药品和医疗器械管理局（BfArM）非集中审评程序（DCP）上市批准。公司目前有一系列的在研的透皮制剂，包括卡巴拉汀多日透皮贴片、丁丙诺啡 7 日透皮贴片等，2019 年 5 月 9 日，绿叶制药公告称，集团在研的创新给药途径药物卡巴拉汀多天贴片已经与德国完成针对治疗老年性痴呆的关键性试验，研究结果显示，在稳态条件下，卡巴拉汀的多日贴与 Exelon 相比，其所有主要药动学参数均符合方案设定的生物等效性接受标准（80%-125%），表明二者生物等效。

2. NAL Pharma（香港）NAL 制药是一家总部位于香港的私营公司，利用受专利保护的药物传输系统（DDS）技术来开发新剂型及药物传输系统，目前公司具有 Bio-D3 透皮吸收贴片药物传输系统技术、Bio-FX 快速起效口溶膜片药物传输系统技术、Bio-CR 口服缓释药物传输系统技术、Bio-NN 靶纳米粒子释控注射针剂药物传输系统技术和 Bio-MM 微球长效型缓皮下“储库式”注射针剂药物传输系统技术 5 个技术平台，覆盖创新制剂主要细分领域。

图表 6 NAL 技术平台一览

	传输系统	给药途径
Bio-D3	贴片、霜剂	经皮
Bio-FX	舌下口溶薄膜片	口腔；胃肠道

Bio-CR	片剂；胶囊；锭剂	口服；
Bio-NN	纳米粒子；脂质体；白蛋白结合 PGE 化	注射；
Bio-MM	微球；微针	长效注射

资料来源：公司官网

Bio-D3 标靶经皮吸收贴片药物传输系统技术配合有专利保护的 Bio-D3 皮肤穿透增强剂，能建立多款能达致局部作用或透皮吸收的贴片传输系统，给药时间可长达 7 天。新一代 Bio-D3 透皮贴片包括：水凝胶水基贴片、骨架型溶剂基贴片、合成橡胶基贴片等。基于此平台开发产品如下：

图表 7 NAL 在研透皮产品

所在领域	产品	适应症
疼痛管理	利多卡因 (Lidocaine)4%贴片	镇痛
	利多卡因(Lidocaine)5% 十二小时贴片	镇痛
	因多美沙信(Indomethacin)十二小时贴片	镇痛
	双氯芬酸钠依泊胺(Diclofenac Epolamine) 12 小时贴片	镇痛
	双氯芬酸钠(DiclofenacNa)一天贴片	镇痛
	乙二醇水杨酸(Glycol Salicylate)十二小时贴片	镇痛
	水杨酸甲酯(Methyl Salicylate) 贴片	镇痛
中枢神经系统	多奈哌齐(Donepezil)三天贴片	阿尔兹海默症
	卡巴拉汀(Rivastigmine)一天贴片	阿尔兹海默症
	罗替高停(Rotigotine)贴片	帕金森症
	司来吉兰(Selegiline) 贴片	帕金森症
戒烟	尼古丁(Nicotine)一天贴片	戒烟
呼吸系统	妥洛特罗(Tulobuterol)一天贴片	COPD
	福莫特罗(Formoterol)一天贴片	COPD
抗感染	NAL3220 抗病毒贴片	瘰癧疹
晕动症	东莨菪碱三天贴片	晕动症

来源：公司官网、作者整理

3.鑫稳生物

鑫稳生物成立于 2015 年，是一家专注于透皮给药制剂开发的平台公司，公司创始人为国家千人计划专家，曾任前美国 ALZA 公司开发部门（Development Science）总监，负责新型给药技术产品的全球开发，包括经皮给药、离子泳给药、脂质体药物、口腔缓释药物等新剂型产品技术平台，并曾负责和成功开发芬太尼透皮贴（Duragesic CII），公司核心技术人员均来自 ALZA，在透皮给药制剂的研发和生产方面有着丰富的经验。目前公司已经完成 3 项透皮制剂的开发，并成功转移给国内某上市公司，其中包括 1 项 505b（2）新药与 2 项高端仿制药。公司后续在研管线涉及疼痛管理、神经系统疾病、心血管疾病等多个领域。

4.大洲生物

大洲生物成立于 2017 年 4 月，是一家专注于 505b（2）和中国 2 类新药研发的公司，目前侧重于精神类药物和儿童类药物的开发。创始人曾先后在百时美施贵宝、默沙东、惠氏制药（后被辉瑞收购）等国际大药企担任资深研究员、首席科学家等职位，曾主导过帕金森、阿尔茨海默病、丙型肝炎等多种难治疾病新药的研发，在药物动力学的人体预测领域有很深的造诣。团队其他核心成员还包括亚利桑那药学系的退休教授 Michael Mayersohn、透皮和透粘膜领域专家 Hock Tan。

大洲生物的产品管线集中在精神/神经类适应症上，主要制剂平台为透皮贴片和薄膜制剂。共有十几项药物管线在研，适应症包括抑郁症、长期性疼痛、帕金森病、急性全身性过敏反应等多种疾病。目前主要推进的临床管线是 SHX-001，一种治疗重度抑郁症的透皮贴片，对标产品就是杨森制药刚刚通过 FDA 审批的重度抑郁症新药 Spravato。SHX-001 已经于 2018 年 12 月在美国开展了 I 期（实际意义为 II a 期）临床试验。

除此之外，国内专注于透皮制剂的公司，还包括和心诺泰、德默高科等。

4.其他企业

随着给药技术的不断发展，除了传统的透皮贴片，研发人员开始利用各种新的技术，将以往无法透过皮肤的药物，比如一些大分子，做成经皮给药的方式，提高患者的顺应性。

图表 8 新型经皮给药公司

企业名称	国家	技术平台	产品
Echo Therapeutics	美国	Prelude SkinPrep 透皮给药系统，是一种无针药物递送装置	非侵入式连续血糖监测仪 Symphony
Transdermal Specialties	美国	超声波活性贴剂递送系统	针对糖尿病开发的 U-Strip 超声波带
4P Therapeutics	美国	常规的透皮系统、用于递送水溶性小分子的新型透皮技术以及通过针注射递送肽、蛋白质、疫苗和大分子的透皮技术	重点是开发注射化合物的透皮系统。产品包括阻止滥用威伐芬太尼的透皮系统 Defent，以及代替生育注射卵泡刺激素的贴片给药系统 FSH。
LaserLeap Technologies	葡萄牙	激光和超声波技术与创新材料相结合，推出了一套激光透皮给药系统	化妆品、药物
Prometheon Pharma	美国	Topicon 透皮给药技术，采用无针或微针方式	NoPricks 无针胰岛素贴片
Zosano Pharma	美国	给药系统由透皮胶粘剂和涂有专利配方药物的钛微注射剂组成	甲状旁腺激素（PTH）透皮微注射给药系统
Medherant	英国	新型的透皮药物递送贴片——TE PI，拥有更高的药物负载能力，可释放更多的药物，延长给药时间。	布洛芬和水杨酸甲酯
Avro Life Science	加拿大	儿科用药贴片	儿科递送抗组胺药
MedPharm	美国	各种透皮平台	离子电渗疗法、透声电脉、微针、无针注射、热消融等。
Syntropharma	英国	将通用化合物重新设计成适用于皮肤的贴片	纳曲酮
Phosphagenics	澳大利亚	药物输送系统 TPM（定向渗透矩阵），是一个多功能、非侵入性、无刺激的递送技术，TPM 可以被调制，以控制递送的速率和位置	利多卡因、羟考酮等镇痛药品
Novopyxis	美国	手持式无针透皮给药系统，利用独特的流体物理学原理将大分子药物渗透到皮肤内部，并且将药物浓度提高 60%。	ALS 与囊性纤维化引起的神经和代谢疾病
TTS Pharma	英国	公司推出了世界上第一个伴随诊断（CDx）透皮贴片	
Particle Therapeutics	英国	创新的颗粒配方和药物输送技术	装有胰高血糖素颗粒的一次性无针送货装置
Pantec Biosolutions	列支敦斯登	激光微孔透皮药物递送技术	基于激光微孔技术开发了两个设备：PLEASE 专业版和私人版。专业版主要用于常规或美学皮肤科的办公室或诊所；私人版作为与大分子药物递送贴片技术相结合的一种装置，应用于不育治疗和其他领域。
NeuroDerm	以色列	专注于中枢神经系统疾病(帕金森病)的经皮治疗方法	旋多巴/卡比多巴、阿扑吗啡
MedRx	日本	利用离子液体技术(ionic liquid transdermal system, ILTS®)进行透皮给药	替托尼定、利多卡因、羟考酮等
Corium International	美国	Complex™ 技术平台、Corium's MicroCor® 技术平台	多奈哌齐、立特帕肽、联合激素避孕贴片
Echo Therapeutics	美国	Prelude SkinPrep 透皮给药系统，是一种无针药物递送装置	非侵入式连续血糖监测仪 Symphony

来源：公开资料、作者整理

关于透皮给药制剂投资逻辑的一些思考

1.多重因素推动，创新制剂投资正当时

从政策端来看，在新的《化学药品注册分类改革工作方案》生效后，包括透皮给药在内的方法创新被分为改良型的 2 类新药，予以 3-5 年的市场监测期，是技术壁垒高、临床优势明显的新药研发。

从需求端看，我国正逐渐步入老龄化社会，慢病患者数量持续上升。且随着生活节奏加快，生活压力增加，慢性病患者年轻化趋势明显。慢性病通常起病隐匿，病程长且病情迁延不愈，慢性病患者通常需要长时间甚至终身服药，药物的副作用与用药依从性都成为难题，因此降低药物的副作用，提高药物的顺应性的改良型新药对慢性病患者具有强大的吸引力。

从产业发展的角度来看，随着仿药一致性评价的展开，“4+7”带量采购政策的扩展，传统的仿制药行业将面临洗牌，激烈的价格战是仿制药发展的必然趋势。在这样的形势下，如果药企想要继续保持自己的盈利水平，只能进行产业转型与升级。而创新药研发技术壁垒极高、投入巨大、时间周期很长，无论技术层面还是资金层面与仿制药企的现状存在一定的鸿沟，难以直接跨越，而创新制剂与创新药相比，时间周期短、投入成本小、但同仿制药相比，又有一定的技术壁垒。因此，制药行业的发展应该遵从低端仿制药走向高端仿制药、从高端仿制药走向制剂创新的产业发展趋势。当前，我国正处于创新制剂发展初期，格局尚未形成，有自己独特的技术平台和研发优势、能够发现真实临床需求的企业，未来有望占有一席之地。

2.紧盯临床需求，品种选择至关重要

创新制剂强调的是临床优势。前文讲到，目前做成透皮制剂的 30 多种药里面，只有 12 种年销售过 1 亿美元，只有 5 个药销售过 10 亿美元，纵观这些产品，在做成透皮贴剂后，都具有明显的临床优势。以芬太尼透皮贴为例，芬太尼起效快、持续时间短，镇痛效果非常好，但是副作用很大，所以不能口服，只能注射用于麻醉，而芬太尼本身渗透性很强，适合做成透皮贴用作镇痛，是一个定位很巧妙的设计，而这样的品种往往可遇不可求。在未来透皮制剂的开发中，可能出现重磅炸弹类的药物不是很多，所以品种的选择和管线的组合就尤为重要。在进行立项时，一定要做深入市场调研，了解产品的真实临床痛点、市场竞争格局，做医学评估、经济学评估与工艺评估，形成有一定特色的，在细分市场能有一定地位的产品组合。

3.组方与工艺是难点，研发人员经验决定前进速度

在透皮制剂的开发中，既要考虑药物本身的特性，也要考虑和各种载体材料、促渗剂及辅料的配合，达到准确控制释放速度，难度很高，一个处方的确定往往需要经过大量的试验。而在工艺放大过程中，每一步都有不同的参数要控制，工艺稳定也需要一段时间的摸索，而且不同的产品工艺设计各不相同，因此制剂技术、生产工艺等上有相当高的“know-how”壁垒。如果一个团队没有相当的经验积累，前期摸索试验的时间成本极高，因此在选择投资标的时，一个经验丰富、已经经过了前期摸索阶段的核心团队，更容易带领企业以较快的速度前进。

参考资料：

1. 郑俊民，经皮给药新剂型，中国医药卫生出版社，2006。
2. 胡婧，罗华菲，王浩，压敏胶骨架性透皮给药系统的生产工艺及设备情况，中国医药工业杂志，2010。
3. 魏利军，创新制剂的发展机遇与立项要点，<https://mp.weixin.qq.com/s/0EsGqb5RF-l40YiKD6Y9Ng>。
4. 创璟资本，“最熟悉的陌生人”，透皮给药行业初探（二），<https://mp.weixin.qq.com/s/lmFLOXsECIrh-zPiUbMv1Q>。
5. 广证恒生，《ALZA:载药技术先驱的崛起与启示》
6. 动脉新医药，大洲生物用氯胺酮透皮贴片治疗抑郁症，将与强生正面对垒，<https://mp.weixin.qq.com/s/U9DVQt7Vhxndhoo4cmTxQA>。