

## 透皮贴剂特性质量研究方法及控制标准

金丹毅<sup>1</sup>, 赵慧芳<sup>2</sup>, 刘羽恩<sup>1</sup>, 杨广强<sup>1</sup>, 陈华<sup>2\*</sup>

(1. 江苏集萃新型药物制剂技术研究所, 南京 210032;

2. 中国食品药品检定研究院, 北京 102629)

**摘要:** 作为非侵入型药物递送系统, 透皮贴剂可通过皮肤以固定剂量和可调节的速率递送药物, 从而产生全身或局部的治疗作用。本文聚焦透皮贴剂关键质量属性, 阐述其检测方法及试验中的关键点, 同时参考国内外药典及现行政策法规, 简述部分其他特性质量的检测方法及控制标准, 以期为企业及相关部门完善质量检测体系及控制标准提供参考。

**关键词:** 经皮给药; 透皮贴剂; 体外释放; 检测方法; 质量标准

中图分类号: R 921.2

文献标识码: A

文章编号: 1009-3656(2024)02-0126-08

doi:10.19778/j.chp.2024.02.003

## Quality control testing methods and standards for transdermal drug delivery systems

QUAN Danyi<sup>1</sup>, ZHAO Huifang<sup>2</sup>, LIU Yuen<sup>1</sup>, YANG Guangqiang<sup>1</sup>, CHEN Hua<sup>2</sup>

(1. Institute of Advanced Drug Delivery Technology, Nanjing 210032, China;

2. National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 102629, China)

**Abstract:** As non-invasive drug delivery systems, transdermal patches can deliver drugs through the intact skin at a fixed dose and a adjustable rate in order to product a systemic or local therapeutic effect. Focused on the key quality attributes of transdermal patches, the article illustrated the testing methods and how to control key points. It also briefly described the testing methods and standards of some other characteristics referring to pharmacopoeia, current policies and regulations in various countries, which provided a reference for pharmaceutical industries and relevant departments to improve the quality control methods and standards.

**Key words:** transdermal drug delivery system; transdermal patch; testing method; quality standard

透皮贴剂是经皮给药系统中最常见的产品, 系指原料药物与适宜的材料制成的供粘贴敷在皮肤上的, 可产生全身性或局部作用的一种薄片状柔性制剂, 可通过非入侵性的途径将药物透过人体皮肤表层递送到皮肤深层或人体循环系统<sup>[1]</sup>。

相较于常规注射剂和口服制剂, 透皮贴剂具有许多优点。例如, 可以穿过皮肤进入血液系统,

绕过肝脏和消化系统的首过代谢, 避免药物的胃肠道反应; 可以长时间维持稳定的药物浓度, 达到持续治疗的效果, 有效避免由于临时过量引起的药物毒副作用; 可以减少给药次数, 且给药方式简单, 可以根据治疗要求随时终止给药, 方便患者坚持用药和自我管理, 改善患者用药的适应性和依从性<sup>[2]</sup>。

第一作者简介: 金丹毅, 博士; 研究方向: 新型药物制剂。Tel: 15895848628; E-mail: danyiquan@iaddt.com

赵慧芳, 副编审; 研究方向: 药物分析。Tel: 010-67095240; E-mail: zhf@nifdc.org.cn

\* 通讯作者简介: 陈华, 研究员; 研究方向: 药物分析。Tel: 010-53851622; E-mail: chenhu@nifdc.org.cn

近年来,透皮贴剂发展较为迅速,国内外已有多款透皮贴剂产品上市。本文结合国内外透皮贴剂的开发及申报情况,对透皮贴剂特有的或对其安全性、有效性影响较大的质量属性予以介绍,并通过对比国内外相关检查项目的差异,为我国完善透皮贴剂相关检测方法及评估标准提供参考。

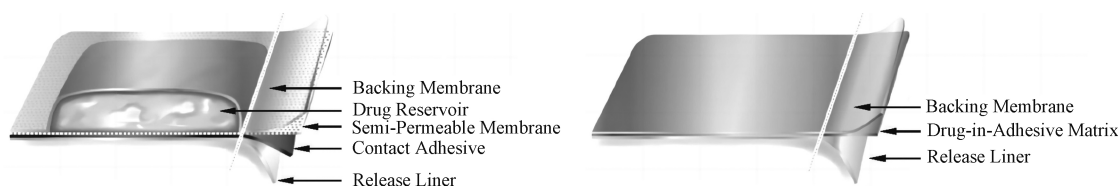


图1 储库型(左)与骨架型(右)透皮贴剂的不同结构

Fig. 1 Different structures of liquid reservoir system (left) and adhesive matrix system (right)

储库型贴剂是将药物和促渗剂包裹在由药物不可渗透材料和速率控制聚合物膜构成的腔室中,通过速率控制膜调控药物的透皮速率。其处方灵活性较高,但生产工艺复杂,并且有严重的潜在危险,例如速率控制膜损坏或体温升高可能会造成大量药物的突然释放,引起严重的毒副作用,甚至导致患者死亡。

骨架型贴剂有两种常见形式,一种是将药物均匀分散在胶黏剂中,用溶剂浇注或热熔涂敷法将药物涂布在不可渗透的层压材料上,形成薄的含药层,然后将含药层直接黏附于皮肤上;另一种是将药物均匀分散在聚合物基质中,压成具有一定面积和厚度的含药层,将胶黏剂黏附在含药

## 1 透皮贴剂概述

### 1.1 透皮贴剂的类型

透皮贴剂一般由背衬膜层、含药骨架、压敏胶和离型膜层等数层组成,根据释药机制可将目前已上市的透皮贴剂产品分为储库型和骨架型。图1对比了这两种透皮贴剂的不同结构<sup>[3]</sup>。

层周围或直接黏附在含药层上,再黏附于皮肤上,利用胶黏剂、聚合物的特性控制药物的释放<sup>[4]</sup>。

### 1.2 临床应用及上市产品

透皮贴剂可以应用于许多领域,例如缓解各种疼痛,缓解焦虑,补充和调节激素水平、进行心脑血管的长期给药、治疗神经系统病变、戒烟、避孕、治疗呼吸系统疾病等方面<sup>[5]</sup>。近年来,由于生物药的快速发展,透皮贴剂也应用于肿瘤治疗和代谢类疾病治疗等领域。目前,国内外已有多款透皮贴剂产品获批上市<sup>[6]</sup>(如表1),其起效时间根据需从9 h到9 d不等,作用部位也各不相同。

表1 中国、美国、欧盟、日本获批上市的透皮贴剂

Tab. 1 Transdermal patches approved in China, USA, EU and Japan

国家/国家联盟	品种信息
中国	利斯的明、格拉司琼、罗替高汀、奥昔布宁、可乐定、丁丙诺啡、芬太尼、雌二醇
美国	利斯的明、雌二醇、丁丙诺啡、芬太尼、东莨菪碱、可乐定、奥昔布宁、硝酸甘油、尼古丁、格拉司琼、罗替高汀、哌甲酯、司来吉兰、睾酮
欧盟	丁丙诺啡、芬太尼、雌二醇、利斯的明
日本	雌二醇、富马酸依美达汀、奥昔布宁、硝酸异山梨酯、妥布特罗、硝酸甘油、比索洛尔、芬太尼、丁丙诺啡、利斯的明、罗替戈汀

### 1.3 国内外透皮给药相关法规

自1979年美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准首个透皮贴剂——东莨菪碱透皮贴剂上市以来,透皮贴剂已有40多年的临床应用历史。相关法规亦在逐步完善,为透皮给药产品的研发和申报提供了不断更新的政策指导。目前,主流国家关于透皮给药的法规见表2所示<sup>[7]</sup>。

## 2 透皮贴剂质量评价要点

为保证透皮贴剂产品的安全、有效,必须在其研发、生产过程中遵循严格的质量评价标准。2020年,国家药品监督管理局药品评审中心(Center for Drug Evaluation, CDE)发布的《化学仿制药透皮贴剂药学研究技术指导原则(试行)》中明确提出,透皮贴剂的质量研究一般应包括但不限于:性状、鉴别、含量、单位剂量均匀性、有关物质、剥离强度、保护层剥离力、

初黏力、持黏力、冷流、体外释放、原料药析晶、包装完整性、残留溶剂、微生物限度(如适用)、透皮促进剂含量/抗氧化剂含量/含水量(如适用)等<sup>[8]</sup>。其中,由于透皮给药途径的特殊性,除了通用质量控制项目(如

性状、有关物质等)以外,尤需关注透皮贴剂体外释放与体外黏附等特性质量研究。尽管体外水平的试验考察并不能完全模拟生理情况下贴剂的实际性能,但其仍是质量研究及稳定性考察中重要的指标。

表 2 中国、美国、欧盟外透皮给药相关法规

Tab. 2 Regulations of transdermal drug delivery in China, USA and EU

国家/国家联盟	发布时间	法规名称
美国	2011	《透皮和相关的药物传递系统残留药物的行业指南》
	2018	《ANDA:评价经皮和局部给药系统的黏附力(草案)》
	2018	《ANDA:评价经皮和局部给药系统的刺激性和致敏可能性(草案)》
	2019	《透皮和局部递药系统——药品研发和质量考量》
	2022	《ANDA:局部药物产品的工业体外渗透试验研究指南》
	2023	《简化新药申请的透皮和局部给药系统黏附性评估的供企业用指导原则草案》
欧盟	1999	《缓控释类产品质量控制指导原则(A口服制剂;B透皮贴剂)》
	2010	《关于修订释药口服剂型和透皮给药剂型质量指南的概念文件》
	2014	《透皮给药系统质量指导原则》
	2018	《局部产品的质量和等效性指南草案》
中国	2018	《新注册分类下皮肤科仿制药的技术评价要求(征求意见稿)》
	2020	《化学仿制药透皮贴剂药学研究技术指导原则(试行)》
	2021	《皮肤外用化学仿制药研究技术指导原则(试行)》
	2022	《改良型新药调释制剂临床药代动力学研究技术指导原则》

## 2.1 体外释放实验

体外释放实验(*in vitro* release test, IVRT)通过药物释放度评价活性物质从透皮贴剂中释放的速率和程度,是质量研究及稳定性考察中的重要指标。体外释放度通常以载药量百分比来表示,也可以用单位时间单位面积的药物释放量表示。对于透皮贴剂的释放度研究,各国药典均收录了不同的研究方法<sup>[9-12]</sup>,对比见表3。目前较为常用的是浆碟法与转筒法(图2)。需要注意的是,在2020年版《中国药典》中,浆碟法中网碟直径可分为92与41.2nm(与美国药典相同)两种,前者由于直径更大,迫使网碟与浆液远离杯底,导致死体积偏大,网碟上下存在浓度差,其准确性不如小碟法(41.2nm)与转筒法<sup>[13]</sup>,而小碟法与转筒法则差异不大<sup>[14]</sup>。

表 3 中国、美国、欧盟、日本药典对透皮贴剂的 IVRT 方法差异

Tab. 3 The differences in IVRT methods of transdermal patches in pharmacopoeia of China, USA, EU and Japan

国家/国家联盟	IVRT 方法
中国	浆碟法(小碟)/浆碟法(大碟)/转筒法
美国	浆碟法/转筒法/往复支架法
欧盟	浆碟法/浆池法/转筒法
日本	浆碟法/转筒法/纵向扩散池

建立释放度研究方法的过程中,应当根据试验贴剂特性选择合适的试验条件,包括但不限于溶出介质、pH及转速等,并进行充分的方法学验证。需要注意的是,溶出介质的体积应符合漏槽条件,并采取实验前脱气、预热及实验时密封等方法减少由于气泡、温度、蒸发等带来的实验误差。

为充分了解产品的释放特性,应尽量设置足够多的取样时间点,直至药物释放达到80%或以上,以获得清晰、完整、特征明显的溶出曲线。尤其是溶出度变化较大的阶段,更应设置较为密集的取样点。此外,还需注意控制每个取样点不同样品的取样时间差。释药数据可用零级方程、一级方程、Higuchi方程进行拟合,并对可能的释放机制进行判断<sup>[15]</sup>。最后,参考参比试剂或自制品临床批次的统计数据制定变化限度值标准。

## 2.2 体外透皮实验

体外透皮试验(*in vitro* permeation test, IVPT)也称为离体皮肤渗透实验,主要用人体或动物的离体皮肤进行实验。

2021年,CDE发布的《皮肤外用化学仿制药研究技术指导原则(试行)》中明确说明,体外透皮试验的设计目的是为了模拟外用药物在生理条件下的透皮过程,以反映外用制剂的质量,并且提出,体外透皮试验建议参考国内外相关指导原则开展相关研究工作<sup>[16]</sup>。

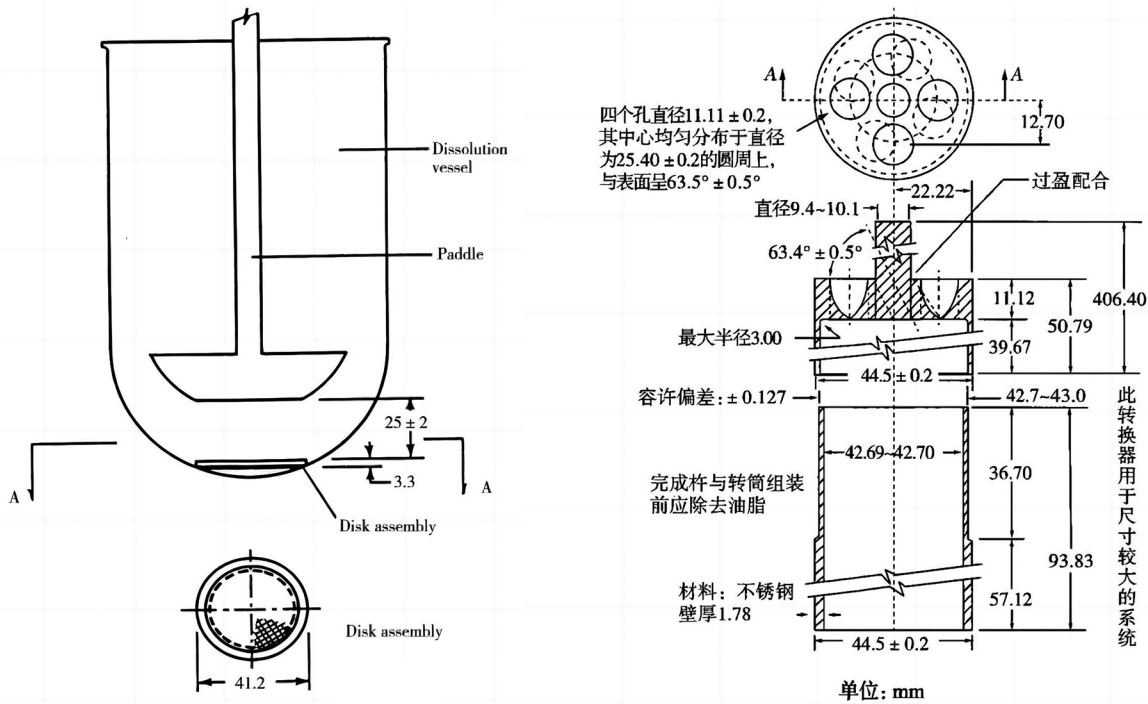


图2 浆碟法(左)、转筒法(右)装置示意图<sup>[9]</sup>

Fig. 2 Diagram of paddle over the disk method (left) and rotating drum method (right)

选用最为合适的皮肤模型无疑是 IVPT 中极为重要的组成部分。对于人体用药来说,最合适的皮肤模型就是人体皮肤。在 FDA 和欧洲药品管理局 (European Medicines Agency, EMA) 的指导原则中,仅仅规定了人离体皮肤作为 IVPT 的试验模型<sup>[17,18]</sup>。但是,离体人皮局限众多,因此,与人类皮肤相似的离体动物皮肤模型也被纳入选择范围。目前,常作为皮肤模型供体的动物主要有猪、小鼠、大

鼠、豚鼠、蛇等或人造膜等,但人造膜由于缺乏类似角质层的屏障特性,通常不推荐使用<sup>[19]</sup>。我国一般推荐选用大鼠、小鼠或猪腹部/背部的一些皮肤进行试验<sup>[20]</sup>,日本医药品医疗器械综合机构 (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, PMDA) 也有所规定,可以使用离体大鼠、小鼠或猪的皮肤进行试验<sup>[21]</sup>。外用药物制剂常用皮肤模型特点的对比见表 4<sup>[22]</sup>。

表 4 外用制剂常用皮肤模型及其特点

Tab. 4 Skin models commonly used in external preparations and their characteristics

种类 (variety category)	特点 (peculiarity)
离体人皮	最佳试验模型,但可变性高、易变质,受伦理、经济因素制约。
猪皮	在组成,渗透性与代谢与人皮相似,易于获得,但难以处理。
鼠皮	与人皮结构相似,来源丰富,处理方便,但角质层薄,通透性远高于人皮,多用于早期处方筛选。
家兔	厚度约为人皮一半,皮肤渗透性大,难以作为经皮吸收预测模型,但由于其对药物吸收较快,常用于考察药物的皮肤毒性或刺激性。此外,家兔角膜可用于眼用半固体制剂的研究。
蛇皮	有研究表明可代替猪耳皮肤或鼠皮进行 IVPT,但需注意控制皮肤水合状态。一般不推荐使用。

除了皮肤种类,皮肤状态的控制也极为重要,控制项目包括但不限于来源(年龄、种族)、解剖区域、新鲜度(放置时间、储存条件、冻融次数等)、厚度、质量、处理方法、稳态平衡和皮肤屏障完整性等<sup>[17]</sup>。缺乏必要的规范标准,会导致数据的可重复性差等一系列问题。欧美政府先后成立 Tissue Bank 或

Skin Bank 对离体人皮进行统一监管、处理、冷冻保存等<sup>[23, 24]</sup>,而国内尚未成立离体人皮统一储存机构,对于其它动物离体皮肤也尚未建立相关质控标准。因此,使用单位应参考国外相关法规,建立合适的内控标准,确保皮肤质量,以保障实验结果的可靠性。

由于皮肤间的个体差异, FDA 建议采用多个皮

肤供体(如 4~6 个)、且每个试验组的每个供体至少 4 个重复皮肤切片;EMA 要求每个试验组皮肤供体的数量不应少于 12 个,每个供体至少 2 个重复;PMDA 则要求每个试验组至少进行 6 次测定。相比之下,在生物等效性评估中,更建议按照 FDA 或 EMA 的供体和重复性要求,并采用方差分析等统计学方法对 IVPT 的一致性进行评估<sup>[22]</sup>。

IVPT 常用的实验装置为 Franz 型扩散池,接收液的 pH 与温度应尽量接近人体皮肤微环境(水性缓冲液,32℃),必要时也可添加适量防腐剂等<sup>[18]</sup>。在整个实验过程中,应保证接收液与皮肤下层的持续接触与搅拌流动,以及样本贴剂与皮肤上层的持续紧密贴合。与 IVRT 类似,IVPT 也需注意温度、气泡、转速、漏槽条件等对实验造成的影响。其中,尤需保证接收液与皮肤下层间始终无气泡积聚,否则,将极大程度影响到其二者间的持续接触面积,从而导致透过量发生变化。

对于 IVPT 的采样点与持续时间,应充分考虑药物的渗透特性与贴剂的持续释药时间,以获得更为清晰与具有特征性的渗透曲线。对此,各国对于 IVPT 的持续时间的要求均有所差异,例如,USP 建议研究持续时长应在 12~72 h 之间(一般 $\geq 24$  h);PMDA 要求最长时间不得超过 24 h;而 EMA 则建议持续时间以 24 h 为宜,若大于 24 h,则需在试验结束后再次对皮肤进行屏障完整性的评估<sup>[22]</sup>。对于皮肤屏障完整性,通常推荐使用经皮水分散失法(Tran Epidermal Water Loss, TEWL)、氧化水法、电阻法等,结合皮肤的种属、厚度和测量稳态时间加以验证<sup>[25]</sup>。其中,TEWL 法操作简便,使用最广泛,一般认为,TEWL 值低于  $10 \text{ g} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{h}^{-1}$  即可证明皮肤完整性较好<sup>[26-29]</sup>。

最后,对于不同批次间的产品,需要对其相关渗透参数,如通量等进行统计比较。若不同批次产品的测试样品数量比例在  $\pm 10\%$  的区间内、相关渗透参数处于 0.8 至 1.25 的比例内,则可以认为不同批次产品间具有等效性。

### 2.3 体外黏附测试

随着透皮贴剂的发展,越来越多的研究者逐渐认识到黏附力也是透皮贴剂的关键质量属性之一。黏附力反映了透皮贴剂在皮肤上黏附的紧密程度,这与药物释放的速度和持续时间息息相关。

对于黏附力的检查方法,在各国药典或部分法规中均有所提及,但相关表述、试验仪器与方法等略有差异(表 5)<sup>[30-33]</sup>。《中国药典》2020 年版

将黏附力分为四个部分:初黏力(Tack)、持黏力(Shear)、黏附力(Peel Adhesion)与剥离力(Release Liner Peel)。其中,初黏力指贴剂黏性表面在轻微压力接触下产生的剥离抵抗力,可采用滚球法与探针法测定;持黏力指贴剂黏性表面抵抗持久性外力所引起变形或断裂的能力,可分为静态测试和动态测试;黏附力指贴剂黏性表面附着后,一定温度下经过一段时间的平衡,所产生的黏附力,有时也称剥离强度;剥离力则是指在一定条件下,贴剂黏性表面与规定聚酯薄膜黏结后持续剥离时产生的力。

表 5 中国、美国、欧盟、日本对于透皮贴剂的体外黏附测试方法差异

Tab. 5 The differences *in vitro* adhesion test methods of transdermal patches of China, USA EU and Japan

国家/国家联盟	体外黏附测试
中国	初黏力(滚球法)/黏附力/持黏力(静)/剥离力
美国	黏附力/持黏力(静)/持黏力(动)/初黏力(探针法)/冷流/泄露
欧盟	黏附力/剥离力/内聚力/冷流
日本	黏附力/初黏力(倾斜球法)/初黏力(滚球法)/初黏力(探针法)

冷流(Cold Flow)是透皮贴剂中的固有属性,但储存或使用条件下产生的过量冷流可能会影响透皮贴剂的产品性能及其安全性,如实际载药量过低、改变其与皮肤的接触面积等<sup>[31]</sup>。2020 年《化学仿制药透皮贴剂药学研究技术指导原则(试行)》中,将冷流也纳入透皮贴剂质量研究的范围<sup>[8]</sup>。由于不同产品的冷流表现可能不同,因此,目前还没有确定一种可以普遍适用于所有透皮贴剂的试验方法,更多的冷流试验方法还亟待完善,企业需根据产品特点自行开发试验方法。

对于冷流的评估应采用定量和定性相结合的方法,企业应根据产品类型确定最合适的冷流实验并确立具有产品特异性的验收标准。已开发的不同冷流实验方法<sup>[31]</sup>包括:①使用显微镜对径向冷流进行线性测量;②在 TDS 的预定位置和均匀间隔位置测量迁移胶粘剂矩阵的距离;③用 TDS 尺寸的参考板加上可接受的冷流量来测量冷流量;④用棉签擦拭和剥离基质的迁移部分,用重量法或原料药的测定法测定;⑤模切和冲切出 TDS 的原始尺寸,并确定外部迁移矩阵的数量;⑥使用图像分析工具确定冷流的整体面积方法等。Miyazaki 等<sup>[34]</sup>的实验表明,测量样品冷流的宽度能够更准确的解释负载应力与

冷流之间的关系。

此外,《化学仿制药透皮贴剂药学研究技术指导原则(试行)》中提到,对于储库型透皮贴剂,还应关注药品的倾泄风险<sup>[8]</sup>。USP 收录的泄露试验<sup>[31]</sup>包括:①目视检查(Visual inspection);②密封完整性(Seal integrity);③包装产品测试(Packaged product testing)。目前,我国尚未明确规定泄露试验的检查方法,因此,企业也应根据实际情况规定适宜的可接受限度。

#### 2.4 药物残留检查

由于透皮贴剂的释放度无法达到 100%,因此,其中的药物含量往往高于使用过程中的实际需求。使用结束后,贴剂中仍含有的药物含量即为药物残留。目前市场销售的透皮贴剂在预期试用期后药物残留量高达 95%<sup>[35]</sup>,残留的药品可能会给患者及他人带来安全隐患<sup>[36]</sup>。如芬太尼等具有一定成瘾性的药物,可能会增加药物滥用的可能性<sup>[37]</sup>。此外,药物残留还会导致环境污染等。《化学仿制药透皮贴剂药学研究技术指导原则(试行)》将药物残留纳入特性质量研究,并指出仿制药的药物残留量不应超过其参比制剂<sup>[8]</sup>。因此,有必要对使用后的透皮贴剂进行药物含量测量,而不应仅停留于理论计算或文献数据评估。

#### 2.5 溶剂残留测试

残留溶剂(Residual Solvents)被定义为在原料药、辅料的制造中使用或生产的,或在制剂或膳食补充剂产品的制备中使用或生产的有机挥发性化学物质<sup>[38]</sup>,与透皮贴剂使用的安全性息息相关。

在合成原料药与辅料的过程中,使用合适的溶剂能够提高产率或易于确定诸如晶体形式、纯度和溶解度等特性,因此,溶剂是生产合成中的关键因素,并且可能无法在制造过程中完全去除。然而,残留溶剂并不能提供治疗效果,还可能影响透皮贴剂的物理性质<sup>[39]</sup>,所以,为保障患者的使用安全,应尽量去除产品中的残留溶剂,并确定其限制标准。由于不同制造商使用的溶剂可能不同,对于残留溶剂的检查,除非药典专论提出特别规定,一般遵循通则中的限制<sup>[38,40-42]</sup>。

### 3 其他特性评估

除上述质量属性外,在透皮贴剂的实际应用过程中,还有一些能够影响药物有效性与患者依从性、用药安全性的重要特性。然而,我国透皮贴剂产业化体系尚不成熟,实验条件尚不完备,因此,仍缺乏

明确规定的有效检验方法与评估标准。相比之下,国外的质量控制系统所涉及的检测方法与评估标准则更为全面,可为我国相关标准的制定提供参考。

#### 3.1 皮肤黏附力检查

透皮贴剂进入和通过患者皮肤的药物量部分取决于给药的表面积,因此,贴剂的整个接触面在使用期间应保持均匀并均匀粘附在患者皮肤上。若贴剂部分分离,可能造成药物传递谱的不确定性,进而影响其生物等效性评价;若贴剂完全脱离,会无意中将药品暴露给非预期接收者(例如其他家庭成员,特别是儿童)。2023年,FDA《简化新药申请的透皮和局部给药系统黏附性评估的供企业用的指导原则草案》<sup>[43]</sup>修订了2018年公布的同名指导原则法案,详细描述了透皮贴剂皮肤黏附性评估的指导原则,特别提供了皮肤黏附力采样时间点、5点制的附着力评分系统及黏附力统计等具体方法<sup>[44]</sup>。目前,国内尚无类似的指导原则,这可能会对我国透皮贴剂仿制产品安全有效性的评价产生不利影响。FDA这一指导原则,无疑为我国提供了参考。

#### 3.2 皮肤刺激性与致敏性检查

刺激性是指非口服给药制剂给药后对给药部位产生的可逆性炎症反应,且有可能在给药部位产生不可逆性的组织损伤。过敏性又称超敏反应,指机体受同一抗原再刺激后产生的一种表现为组织损伤或生理功能紊乱的特异性免疫反应,是异常或病理性免疫反应。此类反应可能影响患者的依从性,甚至影响药物的安全性、有效性。

对于透皮贴剂的皮肤刺激性和致敏性研究,2023年FDA《评估简化新药申请的仿制透皮和局部给药系统可能的刺激性和致敏性的供企业用的指导原则草案》<sup>[45]</sup>修订了2018年发布的同名指导原则草案,阐明了透皮贴剂刺激性、致敏性的评估方案,并着重推荐了皮肤反应的2种评分系统,包括根据皮肤外观反应的数字评分系统以及根据其他可观察反应的字母评分系统<sup>[46]</sup>。

目前,在我国已发布透皮给药指导原则中,均未提及有关人体皮肤刺激性和致敏性的研究要求,因此,有必要考虑制定相关的指导原则,以促进透皮贴剂的研究与监管规范化。

### 4 总结

透皮贴剂因其简单的给药方式、可控的给药时间与给药浓度以及良好的患者依从性广泛获得人们的青睐,研究透皮贴剂,不仅仅要对其性状、含量、鉴别等一般质量属性进行检查,还应聚焦于释放度、皮

肤渗透率、黏附力等关键质量属性以及其他与药品有效性、安全性密切相关的特性。目前,我国还没有形成足够全面、系统的质量检测规范,国家药品监管机构与各相关企业应广泛研究与参考先进合理的质量检测技术与检测规范,深入研究生产使用中的产生的实际问题,进一步制定完善相关标准。

### 参考文献

- [ 1 ] 中国药典 2020 年版. 四部 [S]. 2020:21.  
ChP 2020. Vol IV [S]. 2020:21.
- [ 2 ] WONG W F, ANG K P, SETHI G, *et al.* Recent advancement of medical patch for transdermal drug delivery [J]. *Medicina (Kaunas)*, 2023, 59(4):778.
- [ 3 ] 由春娜, 宋宗华, 张启明, 等. 透皮贴剂仿制药研发和监管考量 [J]. 中国新药杂志, 2020, 29(24):2801.  
YOU CN, SONG ZH, ZHANG QM, *et al.* R&D of generic transdermal patches and regulatory considerations [J]. *Chin J New Drugs*, 2020, 29(24):2801.
- [ 4 ] 马迅, 左宁, 陈华, 等. 透皮贴剂质量控制与评价研究进展 [J]. 中国新药杂志, 2019, 28(5):551.  
MA X, ZUO N, CHEN H, *et al.* Research progress in quality control and evaluation of transdermal patches [J]. *Chin J New Drugs*, 2019, 28(5):551.
- [ 5 ] BIRD D, RAVINDRA NM. Transdermal drug delivery and patches—An overview [J/OL]. *Med Device Sens*, 2020, 3:e10069 [2024-01-16]. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mds3.10069>.
- [ 6 ] 刘孟斯, 姜典卓, 岳志华, 等. 国内外透皮贴剂申报上市进展及药学研究探讨 [J]. 沈阳药科大学学报, 2021, 38(8):866.  
LIU MS, JIANG DZ, YUE ZH, *et al.* Progress and pharmaceutical research of transdermal patch in China and abroad [J]. *J Shenyang Pharm Univ*, 2021, 38(8):866.
- [ 7 ] 王秀杰. 透皮给药(TDDS)产品及法规概述 [J]. 海峡药学, 2021, 33(6):210.  
WANG XJ. Over view of transdermal drug delivery products and regulations [J]. *J Strait Pharm*, 2021, 33(6):210.
- [ 8 ] 化学仿制药透皮贴剂药学研究技术指导原则(试行) [S]. 2020.  
Technical Guidelines for Pharmaceutical Research of Chemical Generic Transdermal Patches (Trial) [S]. 2020.
- [ 9 ] 中国药典 2020 年版. 四部 [S]. 2020:132.  
ChP 2020. Vol IV [S]. 2020:132.
- [ 10 ] USP46-NF41 [S]. 2023:724.
- [ 11 ] EP 11.2 [S]. 2023:348.
- [ 12 ] JP 18th. English Version [S]. 2021:177.
- [ 13 ] 陈华, 毛睿, 李永庆, 等. 丁丙诺啡透皮贴剂在释放度测定中浆碟法与转筒法的差异 [J]. 药物分析杂志, 2011, 31(4):792.  
CHEN H, MAO R, LI YQ, *et al.* Difference between methods of cylinder and paddle over disk used in the release test of buprenor-
- phine transdermal patches [J]. *Chin J Pharm Anal*, 2011, 31(4):792.
- [ 14 ] 熊玲, 张亿, 陈红, 等. 妥洛特罗透皮贴剂的释放度测定及不同测定方法结果比较 [J]. 中国现代应用药学, 2017, 34(12):1654.  
XIONG L, ZHANG Y, CHEN H, *et al.* Determination of the release rate of tulobuterol transdermal patch and results comparison of different methods [J]. *Chin J Mod Appl Pharm*, 2017, 34(12):1654.
- [ 15 ] 宋波, 张文晋, 康传志. 透皮制剂质量评价要点分析及开发策略 [J]. 中国新药杂志, 2022, 31(19):1865  
SONG B, ZHANG WJ, KANG CZ. Analysis of quality evaluation key points of transdermal preparations and its development strategy [J]. *Chin J New Drugs*, 2022, 31(19):1865.
- [ 16 ] 皮肤外用仿制药研究技术指导原则(试行) [S]. 2021.  
Technical Guidelines for Research on Generic Drugs for Topical Use on The Skin (Trial) [S]. 2021.
- [ 17 ] Guidance for Industry *in Vitro* Permeation Test Studies for Topical Drug Products Submitted in ANDAs [S]. 2022.
- [ 18 ] Draft Guideline on Quality and Equivalence of Topical products [S]. 2018.
- [ 19 ] 江霞, 马迅, 刘万卉, 等. 透皮贴剂渗透性研究进展 [J]. 中国药事, 2023, 37(3):312.  
JIANG X, MA X, LIU W H, *et al.* Research progress on permeability of transdermal patches [J]. *Chin Pharm Aff*, 2023, 37(3):312.
- [ 20 ] 新注册分类下皮肤科仿制药的技术评价要求(征求意见稿) [S]. 2018.  
Technical Evaluation Requirements for Dermatological Generic Drugs under The New Registration Classification (Draft) [S]. 2018.
- [ 21 ] 局所皮膚適用製剤(半固形製剤及び貼付剤)の処方変更のための生物学的同等性試験ガイドラインについて [S]. 2010.
- [ 22 ] 潘宪伟, 苏梅, 刘新, 等. 外用药物制剂体外透皮试验技术要求概况 [J/OL]. 沈阳药科大学学报, 2023, [2024-01-18]. <https://link.cnki.net/doi/10.14066/j.cnki.cn21-1349/r.2023.0401>.
- [ 23 ] PAN XW, SU M, LIU X, *et al.* Overview on the technical requirement of *in vitro* permeation test studies for topical drug products [J/OL]. *J Shenyang Pharm Univ*, 2023, [2024-01-18]. <https://link.cnki.net/doi/10.14066/j.cnki.cn21-1349/r.2023.0401>.
- [ 24 ] BOSCO F, GOVERNA M, ROSSATI L, *et al.* The use of banked skin in the Burns Centre of Verona [J]. *Blood Transfus*, 2011, 9(2):156.
- [ 25 ] NARAYAN RP. Development of tissue bank [J]. *Indian J Plast Surg*, 2012, 45(2):396.
- [ 25 ] 世界中医药学会联合会经皮给药专业委员会. 经皮给药制剂体外经皮渗透试验技术规范专家共识探讨 [J]. 中国现代应用药学, 2022, 39(8):1128.  
World Federation of Chinese Medicine Societies. Discussion of

- professional consensus on the technical practice of the in vitro permeation test for topical and transdermal preparations [J]. Chin J Mod Appl Pharm, 2022,39(8):1128.
- [26] ALEXANDER H, BROWN S, DANBY S, *et al.* Research techniques made simple: transepidermal water loss measurement as a research tool [J]. J Invest Dermatol, 2018, 138(11): 2295.
- [27] LEHMAN PA, BEATCH K, RANEY SG, *et al.* The tritiated water skin barrier integrity test: considerations for acceptance criteria with and without <sup>14</sup>C-octanol [J]. Pharm Res, 2016, 34(1): 217.
- [28] SRINIVASAN B, KOLLI AR, ESCH MB, *et al.* TEER measurement techniques for in vitro barrier model systems [J]. J Lab Autom, 2015,20(2):107.
- [29] ZHANG Q, MURAWSKY M, LACOUNT T, *et al.* Transepidermal water loss and skin conductance as barrier integrity tests [J]. Toxicol In Vitro, 2018, 51:129.
- [30] 中国药典 2020 年版. 四部 [S]. 2020:143. ChP 2020. Vol IV [S]. 2020:143.
- [31] USP46-NF41 [S]. 2023:3.
- [32] Guideline on Quality of Transdermal Patches [S]. 2014.
- [33] JP 18th. English Version [S]. 2021:175.
- [34] MIYAZAKI T, KANNO H, YAMAMOTO E, *et al.* Cold flow evaluation in transdermal drug delivery systems by measuring the width of the oozed adhesive [J]. AAPS Pharm Sci Tech, 2020, 21(4):120.
- [35] VAN BUSKIRK GA, ARSULOWICZ D, BASU P, *et al.* Passive transdermal systems whitepaper incorporating current chemistry, manufacturing and controls (CMC) development principles [J]. AAPS Pharm Sci Tech, 2012,13(1):218.
- [36] 英国警告芬太尼透皮贴剂意外暴露带来的严重风险 [J]. 中国药物评价, 2018,35(6):408. The UK warns of serious risks from accidental exposure to transdermal fentanyl patches [J]. Chin J Drug Eval, 2018,35(6): 408.
- [37] KUCZYŃSKA K, GRZONKOWSKI P, KACPRZAK Ł, *et al.* Abuse of fentanyl: a emerging problem to face [J]. Forensic Sci Int, 2018, 289:207.
- [38] USP46-NF41 [S]. 2023:467.
- [39] MAZUMDER S, SHAKLEYA D, MATTSO S, *et al.* Influence of residual solvents on the physical properties of transdermal drug delivery systems [J]. Int J Pharm, 2020,588:119713.
- [40] 中国药典 2020 年版. 四部 [S]. 2020:116. ChP 2020. Vol IV [S]. 2020:116.
- [41] EP 11.2 [S]. 2023:162.
- [42] JP 18th. English Version [S]. 2021:58.
- [43] Assessing Adhesion With Transdermal and Topical Delivery Systems for ANDAs Draft Guidance for Industry [S]. 2023.
- [44] 萧惠来. FDA“简化新药申请的透皮和局部给药系统黏附性评估的供企业用指导原则草案”介绍 [J]. 药物评价研究, 2023,46(9):1841. XIAO HL. Introduction to FDA's assessing adhesion with transdermal and topical delivery systems for ANDAs draft guidance for industry [J]. Drug Eval Res, 2023,46(9):1841.
- [45] Assessing The Irritation and Sensitization Potential of Generic Transdermal and Topic Delivery Systems for Andas Draft Guidance for Industry [S]. 2023.
- [46] 萧惠来. FDA 的“评估简化新药申请的仿制透皮和局部给药系统可能的刺激性和致敏性的供企业用的指导原则草案”介绍 [J]. 药物评价研究, 2023,46(7):1431. XIAO HL. Introduction to FDA's assessing the irritation and sensitization potential of generic transdermal and topical delivery systems for ANDAs draft guidance for industry [J]. Drug Eval Res, 2023,46(7):1431.

(收稿日期:2023-11-22)