

透皮贴剂的技术及质量控制进展

黄婷^{1,2#}, 张靖^{1,2#}, 杨锐^{2,3}, 肖新月^{2,3}, 孙春萌¹, 邹健^{2,3*}, 汪晴^{4*} (1. 中国药科大学, 南京 210000; 2. 中国食品药品检定研究院, 北京 100050; 3. 国家药品监督管理局药用辅料质量研究与评价重点实验室, 北京 100050; 4. 大连理工大学, 大连 116024)

摘要 目的: 介绍透皮贴剂的上市药品进展、剂型技术进步与质量控制要求。方法: 检索并梳理归纳透皮贴剂上市情况以及贴剂类型、基质种类、皮肤吸收、促渗技术、质量控制方面的研究文献和相关技术指导原则。结果与结论: 综述了透皮贴剂的剂型特点、技术进步以及系统总结了透皮贴剂的质量控制指标, 建议应重点关注透皮贴剂的体外药物释放度、皮肤渗透性、黏附力、冷流和药物残留等关键质量属性。

关键词: 透皮贴剂; 上市情况; 贴剂特点; 技术进步; 质量控制指标

中图分类号: R944.9 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2023)09-0989-12

doi:10.16153/j.1002-7777.2023.09.002

Research Progress in Technology and Quality Control of Transdermal Patches

Huang Ting^{1,2#}, Zhang Jing^{1,2#}, Yang Rui^{2,3}, Xiao Xinyue^{2,3}, Sun Chunmeng¹, Zou Jian^{2,3*}, Wang Qing^{4*} (1. China Pharmaceutical University, Nanjing 210000, China; 2. National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 100050, China; 3. NMPA Key Laboratory for Quality Research and Evaluation of Pharmaceutical Excipients, Beijing 100050, China; 4. Dalian University of Technology, Dalian 116024, China)

Abstract Objective: To introduce the development of transdermal patches in the market, the progress of dosage forms technology and the requirements of quality control. **Method:** The patches marketing status, the relevant research literature and the technical guidelines of patches type, matrix type, skin absorption, penetration enhancement, and quality control were searched and summarized. **Results and Conclusion:** The dosage forms characteristics, technological progress of transdermal patches were reviewed, and the quality control indicators of transdermal patches were summarized systematically. It was suggested that more attention should be paid on the key quality attributes of transdermal patches such as *in vitro* drug release, skin permeability, adhesion, cold flow, and drug residue.

Keywords: transdermal patch; marketing status; characteristics of patch; technical progress; quality control indicators

作者简介: 黄婷 Tel: (010) 67095126; E-mail: huangt_0817@163.com

共同第一作者: 张靖 E-mail: zhangj20210422@126.com

通信作者: 邹健 E-mail: zoujian@nifdc.org.cn

汪晴 E-mail: qwang@dlut.edu.cn

透皮贴剂，通常也称为透皮给药系统（Transdermal Drug Delivery Systems, TDDS）或透皮治疗系统（Transdermal Therapeutic Systems, TTS），是指药物通过皮肤吸收进入人体血液循环并达到有效血药浓度，实现疾病预防或治疗的一种给药途径。与皮肤局部治疗系统（Dermal Topical System, DTS）发挥局部治疗作用不同，透皮贴剂是通过皮肤给药以达到全身治疗目的的一种给药途径。被认为是继口服给药、注射给药之后的第三大给药系统。

我国是最早将药草涂抹在皮肤上，采用局部给药方法治疗伤口疼痛、感染等疾病的国家。贴敷技术最早记载于东汉时期的《五十二病方》，“以蓊印其中颠”，即被毒蛇咬后，可以将新鲜的蓊捣碎后压敷在伤口的中部。到了清代，医家吴师机发表了我国最早的外治专著《理渝骈文》，其中提出了内病外治的理论。尽管如此，一段时期以来，人们对透皮给药依旧保持着半信半疑的态度，直到20

世纪70、80年代，大量透皮理论和实践研究兴起，人们才开始逐步深刻认识到透皮给药技术。伴随现代科技的发展，一些新型材料被应用于透皮给药领域，采用聚丙烯酸酯等压敏胶制备的透皮贴剂，具有低致敏性、皮肤追随和轻薄的特征。化学促渗剂的使用，使更多药物被开发成透皮贴剂。目前在透皮给药制剂的研发过程中着重考虑了药物的剂量与浓度、半衰期（ $t_{1/2}$ ）、分子量（Mr）、熔点、溶解度（S）、pH、油水分配系数（log P）、解离常数（pKa）、分子体积、皮肤通透性、刺激致敏性、口服生物利用（F）和治疗指数（Therapeutic Index, TI）^[1-2]等。此外，有学者指出药物的色谱保留值、量化参数、分子链接指数、与化合物形成氢键的能力等均与药物的经皮渗透系数有很好的相关性^[3]。透皮给药技术进入了新的时代，近年来透皮贴剂的一些重要成果^[4-6]见表1。现将剂型技术研究进展与质量控制要求做简要概述。

表1 已批准上市的透皮贴剂

药物（批准年份）	剂量	log P	临床应用	$t_{1/2}$ (h)
东莨菪碱（1979）	0.3 mg/天	0.80	晕动症	1~5 p.o.
硝酸甘油（1981）	2.4 ~ 15 mg/天	1.00	心绞痛	0.03~0.05 p.o.
可乐定（1984）	0.1 ~ 0.3 mg/天	2.70	高血压	8~13 i.v., 12~16 i.v., 20 t.d.
雌二醇（1986）	0.025 ~ 0.100 mg/天	4.20	更年期症状	~1 p.o.
氟比洛芬（1988）	40 mg/12 h	4.11	类风湿性关节炎	3.5 p.o.
酮洛芬（1988）	30 mg/12 h	2.81	骨关节炎	1.6~1.9
吲哚美辛（1988）	12.5 mg/天	3.93	镇痛	4.5
妥洛特罗（1988）	2 mg/天	3.15	平喘	-
芬太尼（1990）	0.288 ~ 2.400 mg/天	3.90	镇痛	3~12 i.v., 20~27 t.d.
尼古丁（1991）	7 ~ 21 mg/天	1.10	戒烟	2 i.v.
硝酸异山梨酯（1992）	40 mg/天	0.90	心绞痛	0.5~1
睾酮（1993）	0.3 ~ 5 mg/天	3.60	男性更年期	0.17~1.7
雌二醇和醋酸炔诺酮（1998）	0.025 ~ 0.050 mg/天、0.125 ~ 0.250 mg/天	4.20、3.20	更年期症状	~1 p.o., 34.8 p.o., 6~8 t.d.
利多卡因（1999）	21 mg/12 h	3.63	带状疱疹后神经痛	1.5~2

续表 1

药物 (批准年份)	剂量	log P	临床应用	$t_{1/2}$ (h)
双氯芬酸钠 (2000)	50~100 mg/天	3.10	镇痛	2 sipp
诺孕曲明和乙炔雌二醇 (2001)	0.2 mg/天、0.034 mg/天	3.67、4.3	避孕	28 t.d、7.7 p.o., 17 t.d.
雌二醇和左炔诺孕酮 (2003)	0.050 mg/天、0.007 ~ 0.015 mg/天	4.20、3.80	更年期症状	~1 p.o., 19.3 p.o., 28 t.d.
奥昔布宁 (2003)	3.9 mg/天	4.30	膀胱过动症	2 i.v., 7~8 t.d.
利多卡因 (L) / 丁卡因 (T) (2005)	1.7 mg/30 min、 1.6 mg/30 min	3.63、3.65	局部皮肤镇痛	1.5~2、-
司来吉兰 (2006)	6 ~ 12 mg/天	2.70	重度抑郁症	9~15 p.o., 15~25 t.d.
哌甲酯 (2006)	26 ~ 80 mg/天	2.10	多动症	1.5~5 p.o.
洛索洛芬 (2006)	50 mg/天、100 mg/天	1.87	骨关节炎	1.2 o*, 1.3 a*
罗替戈汀 (2007)	1 ~ 3 mg/天	4.70	帕金森症	7 t.d.
利斯的明 (2007)	4.6 ~ 13.3 mg/天	2.30	阿尔兹海默症	1.3~2 p.o., 3.4 t.d.
双氯芬酸依泊胺 (2007)	-	4.22	局部治疗急性疼痛	-
格拉司琼 (2008)	3.1 mg/天	2.60	止吐	4~6 i.v., 36 t.d.
薄荷醇 (M) / 水杨酸甲酯 (MS) (2008)	33 mg/8 h、36 mg/8 h	3.20、1.18	肌肉和关节疼痛	-
辣椒素 (2009)	0.22 g/12 h	-	神经性疼痛	-
吡罗昔康 (2009)	48 mg/2天	2.23	镇痛	30~86
丁丙诺啡 (2010)	0.12 ~ 1.68 mg/天	3.80	镇痛	3 i.v., 28 s.l., 19 bc, 26 t.d.
比索洛尔 (2013)	2 mg/天、4 mg/天、 8 mg/天	2.14	高血压	10~12
舒马曲坦 (2013)	6.5 mg/4 h	-	偏头痛	-
富马酸依美斯汀 (2018)	4 mg/天	1.64	过敏性鼻炎	3~4 p.o.
布蓝色林 (2019)	20 mg/天、30 mg/天、 40 mg/天	6.03	精神分裂症	12~15 p.o.
盐酸罗匹尼罗 (2019)	8 mg/天、16 mg/天、 24 mg/天、32 mg/天、 40 mg/天	3.78	帕金森症	-
阿塞那平 (2019)	3.8 mg/天、5.7 mg/天、 7.6 mg/天	4.31	成人精神分裂症	24

注: bc 口腔给药, i.v. 静脉注射, p.o. 口服, s.l. 舌下含服, t.d. 经皮给药, o* 原形物, a* 活性代谢物, sipp 栓剂。

1 透皮贴剂的技术进展

1.1 透皮贴剂的类型^[2]

透皮贴剂根据结构组成可分为膜控型和骨架扩散型。①膜控型透皮贴剂的药物和渗透促进剂被包裹在控释膜或者其他控释材料形成的储库中，由控释膜或控释材料控制药物的释放。膜控型按结构还可以分为复合型(图1)和充填封闭型(图2)。复合型透皮贴剂的药物储库由含药的压敏胶或聚合物膜构成，其控释膜常为聚丙烯微孔膜；充填封闭型透皮贴剂的药物分散于液体或软膏、凝胶

等半固体中，控释膜为乙烯-醋酸乙烯共聚物膜等均质膜。②骨架扩散型透皮贴剂由骨架控制药物的释放，一种为聚合物骨架型(图3)，即药物均匀分散在骨架中，再粘贴于背衬层后，将压敏胶涂在骨架周围；另一种为胶黏剂分散型(图4)，即药物分散在胶黏剂中，并直接铺于背衬层上。聚合物骨架型透皮贴剂常用亲水性聚合物作为骨架，如多糖、聚乙烯醇、聚乙烯吡咯烷酮、聚丙烯酸酯和聚丙烯酰胺等。

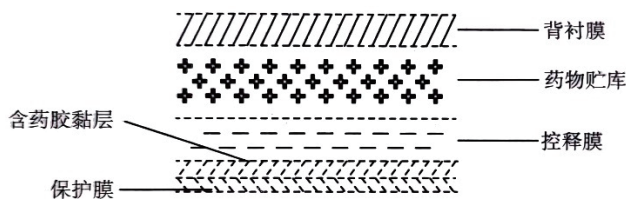


图1 复合膜型透皮给药制剂结构示意图

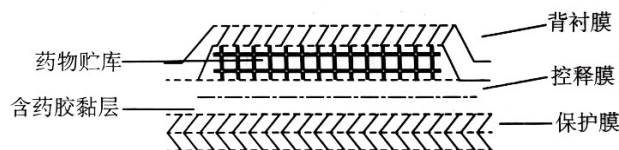


图2 充填封闭型透皮给药制剂结构示意图

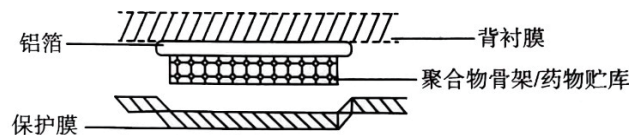


图3 聚合物骨架型透皮给药制剂结构示意图



图4 胶黏剂分散型透皮给药制剂结构示意图

1.2 透皮贴剂的基质^[7]

透皮贴剂的基质主要为压敏胶，根据成分不同可分为：①聚硅氧烷类压敏胶，是硅树脂与聚二甲基硅氧烷弹性体(PDAS硅橡胶)聚合而成的聚合物。增加硅树脂的比例，制得的压敏胶黏性较低，但易于干燥，增加聚二甲基硅氧烷弹性体的比例则可提高压敏胶的柔软性和黏着力^[2]。其中，硅酮压敏胶通常包含聚二甲基硅氧烷以及硅酸盐树脂^[8]。医用硅酮压敏胶无需添加有机增黏剂、稳定

剂、抗氧化剂、增塑剂和催化剂等，具有良好的柔性和生物相容性，对水蒸气、气体及药物有良好的通透性^[9-10]。②丙烯酸酯类压敏胶，由丙烯酸酯、甲基丙烯酸、丙烯酰胺、甲基丙烯酰胺等多种丙烯酸类单体共聚而成，具有良好的耐热性、耐寒性、耐老化性、耐水耐油性及可剥离性。主要分为溶液型和乳剂型两类，溶液型压敏胶由30%~50%的丙烯酸酯共聚物以及有机溶剂组成，乳剂型压敏胶不含有有机溶剂，但耐水耐湿性差^[10]。③聚异丁烯类压敏

胶,由异丁烯单体通过阳离子聚合而成,含有不同配比的高、低分子质量的聚异丁烯。具有基质性能稳定、基质成分安全无毒、黏度可控、药物包容量大、可规模生产等特点。④热熔压敏胶,是一种加热可熔的聚合物,其以热塑弹体为主要成分,在不含有任何溶剂的情况下,以熔融状态进行涂布。热熔压敏胶的涂布速度快、成本低,且在使用过程中相较于其他压敏胶更为环保^[11]。用于透皮贴剂的热熔压敏胶主要是指苯乙烯及其嵌段共聚物类热熔压敏胶,包括苯乙烯-丁二烯-苯乙烯(StyreneButadiene Styrene, SBS)和苯乙烯-异戊二烯-苯乙烯(Styrene Isoprene Styrene, SIS),以及环氧化SBS/SIS热熔压敏胶、辐射固化型SBS/SIS热熔压敏胶、pH敏感型热熔压敏胶等改良型热熔压敏胶^[12]。此外还有聚氨酯压敏胶^[13]等。除了压敏胶,不少高分子物质也被作为基质应用于透皮贴剂, Guyot等^[14]采用羟丙基甲基纤维素(Hydroxy Propyl Methyl Cellulose, HPMC)作为普萘洛尔透皮贴剂的基质; Gabiga等^[15]采用乙基纤维素T-50作为硝酸异山梨酯透皮贴剂的基质; Anitha等^[16]将HPMC、聚维酮(Polyvinylpyrrolidone, PVP)、丙酸纤维素(Cellulose Propionate, CP)混合物作为含有格列本脲和阿替洛尔的透皮贴剂的基质。Latif等^[17]表明以不同浓度的乙基纤维素(Ethyl Cellulose, EC)和HPMC作为基质的甲氨蝶呤经皮贴剂非常适合进行透皮给药,并能提高患者对银屑病局部治疗的依从性。

1.3 透皮贴剂的皮肤吸收

药物的透皮吸收过程主要包括:①释放,药物从透皮贴剂中释放,并进入皮肤表面;②渗透,药物透过各皮肤层次;③吸收进入血液循环。药物透皮转运的屏障为角质层,其位于皮肤的最外层,由嵌在多个脂质双层中的富含角蛋白的细胞组成^[18]。角质层和表皮细胞合称为表皮。药物透皮吸收的途径有:①表皮吸收途径,药物透过角质层和活性表皮进入真皮,被毛细血管吸收。表皮吸收途径是药物皮肤渗透的重要途径,可分为跨细胞途径以及跨细胞间质途径,分别运输亲水性物质和亲脂性物质^[2,19];②表皮附属器吸收途径,药物通过毛囊、皮脂腺和汗腺等吸收,是运输大分子和纳米/微粒的有效途径^[20]。除了药物本身的理化性质,药物的透皮吸收也受皮肤的水合作用、角质

层的厚度、皮肤的温度、皮肤的结合与代谢以及皮肤的内在酶的影响^[21]。

1.4 透皮贴剂的促渗技术^[21]

药物需要透过皮肤的各层次,才能被吸收入人体血液循环。但皮肤的屏障作用会影响药物透过皮肤的量,限制大多数药物的有效吸收。为了促进贴剂中药物的透皮吸收,目前主要采用物理促渗、化学促渗、生物促渗、药剂学促渗以及促渗技术联用等方式。①物理促渗技术是借助机械装置产生的物理作用,减少药物透过皮肤屏障的阻力或增大动力,主要包括^[22-25]:离子导入法、电致孔法、超声波促渗法、微针装置、热致孔技术、光机械波法、磁场导入法、驻极体以及独具中医特色的罐疗。张佳等^[26]将中药方制成膏剂,通过离子导入技术对腹腔镜术后湿热瘀结型盆腔炎性不孕患者进行治疗,结果表明,中药离子导入技术可以缩短病程、提高妊娠率。隆豫^[27]将小针刀结合正清风痛宁注射液电致孔透皮给药治疗腰腿痛,随访16个月,观察组临床治疗总有效率更高。在上市药品里,通用医药公司开发的Lectro贴片以及美国Alza公司开发的E-TRANS贴片均采用离子导入法增加药物的经皮渗透率。此外,物理促渗剂,如海绵骨针及其溶液也可增加药物及活性成分的经皮吸收^[28]。②化学促渗技术主要采用化学促渗剂影响皮肤角质层的液化、破坏角质层的脂质双分子层或增加流动性,来增强皮肤渗透性。化学促渗剂可分为化学合成类和天然类^[29],化学合成类^[30]主要有:亚砷类、氮酮类、醇类、萜(烯)类、脂肪酸及其衍生物(酯、胺)、表面活性剂等,天然类^[31]主要有:挥发油类、生物碱类、蒽醌类、皂苷类等。现多同时使用2种以上的促渗剂,一方面可以减少促渗剂的用量,另一方面联合使用可以产生更有效的透皮吸收。③生物促渗技术采用生物促渗剂增加药物的经皮吸收,其相对于化学促渗剂,生物相容性良好、毒性低,对药物具有选择性,能特异性地作用于角质层的某一位点^[32]。生物促渗剂有促渗肽、代谢调节剂、氨基酸衍生物和神经酰胺及其类似物。主要作用于毛囊、汗腺、角质层和活性表皮^[32]。Li等^[33]用三维培养的人表皮进行体外透皮渗透试验,表明胰蛋白酶可以通过细胞间途径和毛囊途径增加胰岛素的经皮渗透。郑璐遥^[34]设计合成了新型氨基酸酯类离子液体,并通过ATR-FTIR和固体NMR实验证

明了L-脯氨酸十二烷基酯盐酸盐和L-亮氨酸十二烷基酯盐酸盐这2种氨基酸脂类离子液体能使角质层脂的脂质流化以及使角蛋白构象发生改变。促渗肽,如八聚体肽能使环孢素A在角质层和表皮中的渗透性提高5倍^[35]。④药剂学促渗技术利用微乳、环糊精和纳米载体(脂质体、醇质体、传质体、固体脂质纳米粒等)等载体的特殊药剂学药效结构,在增加药物溶解性的同时增加皮肤通透性^[36]。李伟泽等^[37]研究表明,黄藤素柔性纳米脂质体水凝胶贴剂的药物累积透过量为普通贴剂的2.12倍,具有较高的药物透皮吸收效率。Wang等^[38]指出,采用羟丙基-β-环糊精包合的蜕皮甾酮的透皮生物利用度是游离体的1.92倍。此外,离子对的应用也大大促进了药物的透皮吸收,Jiang等^[39]以乙二胺(Ethylene Diamine Tetraacetic Acid, EDTA)作为反离子,制备了含有乙二胺-美洛昔康离子对的透皮贴剂,结果表明,该离子对的形成能促进美洛昔康的皮肤渗透,增加药物累积量。Liang等^[40]通过观察双细胞素与不同反离子形成的离子对化合物的体外皮肤渗透性,发现双细胞素离子对化合物的体外渗透通量会随着二者相容性的增加而增加。

2 透皮贴剂的特点^[41-44]

透皮给药系统可以避免口服给药可能发生的肝脏首过效应和胃肠道灭活效应,也避免了药物经肌肉注射造成的药物峰值浓度过高的问题。相较于口服给药和注射给药,透皮给药能够使药物更稳定地进入血液,减少副作用。主要优点:①有效药物浓度恒定,经透皮给药的药物可以从贴剂中稳定恒速释放,维持血药浓度稳定,使血药浓度稳定在有效治疗浓度范围内,提高疗效的同时降低毒副作用。②患者顺应性高,可以自主用药,且对于吞咽不便的患者以及记忆力不好的老年患者,透皮给药不需要频繁给药,延长了给药间隔。③安全性高,如果对药物存在过敏反应,可立即将贴剂去除,大大降低了口服制剂和注射制剂带来的危险性。

但目前透皮给药也存在以下问题:①由于皮肤的屏障作用和药物的分子特性,仅有少数的药物适合以透皮贴剂的形式进行给药。②储库型透皮贴剂存在内部药物渗漏到包装外的风险,使用过程中若控制释放速度的膜因故损坏,则会突然释放大量药物,引起严重的毒副作用。③由于达到最大血药浓度需要一定的时间,透皮贴剂不适合用于需要快

速起效的紧急情况。④透皮贴剂的黏附性可能会受环境因素或使用部位的影响(例如湿度、温度、皮肤出油)。

3 透皮贴剂的市场价值^[42]

透皮给药系统是继口服给药和注射给药之外的第三种给药系统,具有治疗效果好、可自主用药等优点。20世纪70年代,新型透皮给药制剂率先在美国、日本等地发展起来。自1981年美国上市第一个透皮给药剂型产品——东莨菪碱贴片以来,迄今国际医药市场上共推出数十个品种和剂型规格的药物。目前全球的TDDS市场规模约为60.64亿美元,预计到2027年将超过80亿美元。随着市场销售额越来越高,越来越多的大型药企开始研发新的透皮贴剂,大量的专利包括透皮贴剂的设计、透皮贴剂的生产工艺、相关设备的研发等被公布出来,同时透皮领域所需要的辅料和包材公司数目不断增加,这些都反映出透皮给药行业的发展非常迅速,且应用前景较好。

4 透皮贴剂的质量控制要求

2020年版《中华人民共和国药典》(China Pharmacopoeia 2020, ChP 2020)四部收载的0121贴剂检测项目包括:含量均匀度、重量差异、黏附力、微生物限度、释放度等^[45]。由于透皮贴剂是较新的剂型,不同企业具有不同的处方工艺,其质量控制方法差异较大,但通常都会对贴剂的性状、鉴别和含量进行规定,且会对产品的关键质量属性进行重点研究,以下为总结的透皮贴剂的关键质量属性。

4.1 体外药物释放度

体外药物释放度是指活性药物在体外规定条件下,从透皮贴剂中释放的速度和程度。体外释放试验(In Vitro Release Test, IVRT)通常用来评估透皮贴剂的药物释放度,是贴剂质量研究及稳定性考察中的重要指标^[46],同时也反映了透皮贴剂制造工艺的稳定性^[47]。各国药典收录的透皮贴剂释放度测定方法的种类如表2所示^[48-51]。ChP 2020收载了适用于透皮贴剂的释放度测定法有:桨碟法、转筒法,并作出了限度规定。美国药典43-国家处方集38(United States Pharmacopoeia 43-National Formulary 38, USP 43-NF 38)对不同透皮贴剂的药物释放度测定方法有不同的规定,尼古丁透皮贴剂有4种,可乐定透皮贴剂有3种,而罗替戈汀透皮贴

剂仅1种^[52]。欧洲药典10 (European Pharmacopoeia 10, EP 10) 以及2021年版英国药典 (British Pharmacopoeia 2021, BP 2021) 收录的透皮贴剂采用

“2.9.4”溶出度检测法来检测释放度。《日本药局方》收录的透皮贴剂的药物释放度则根据批准时的方法进行检测^[44]。

表2 各国药典收录的透皮贴剂释放度测定方法

贴剂释放度测定方法	浆碟法	转筒法	往复支架法	池法	纵向扩散池法
ChP 2020	√	√			
USP 43-NF 38	√	√	√		
EP 10	√	√		√	
BP 2021	√	√		√	
JP 18	√	√			√

①浆碟法直接使用浆法的装置，操作比较简单，但因碟片结构存在差异，在测定面积较大的贴剂时会影响碟片上下方释放介质的混合，导致碟片上方的浓度相对较高；②往复支架法可以在规定的时间点自动转换到新的溶剂杯中，能集中测定所有样品，节省时间，此外，测定时样品能充分和释放液接触，能更科学地评价样品的释放特性；③转筒法具有不同规格，可测定面积较大的贴剂，但操作较为复杂，且装置的普及性不高；④池法可以克服因缺乏漏槽条件而导致的饱和或吸附作用的平衡，在同一次试验中能轻松地改变释放介质和/或流速^[53-56]。

曲鑫^[57]采用浆碟法检测罗替戈汀经皮吸收贴剂的体外释放度，以此作为该贴剂质量评价标准的依据之一。熊玲等^[53]分别采用浆碟法和转筒法测定妥洛特罗透皮贴剂的体外释放度，通过比较2种方法测得的释放度，表明2种方法均可用于该透皮贴剂的释放度测定。张梅等^[58]则采用浆法和扩散池法检测丁螺环酮贴剂的体外释放规律，结果表明，2种方法测得的释放规律基本相同，释药模式符合Higuchi方程。此外，一级模型、零级模型、Peppas模型和Korsenmeyer模型等数学模型可以用于描述透皮贴剂的药物释放动力学。将实验数据引入这些模型后，使用最符合数据的模型可确定动力学药物释放机制。

4.2 皮肤渗透性

皮肤渗透性是指药物从透皮贴剂中释放后，

由浓度差引起的通过皮肤各层次的能力。体外透皮试验 (*In Vitro* Permeation Test, IVPT) 是为了模拟药物在生理条件下的透皮过程，解析药物透皮的透过动力学，获得药物透过的扩散系数、透过系数、稳态速度和时滞等参数^[2]，用以部分地反映药品质量与临床治疗有效性之间的关联。考虑到伦理道德、个体差异、经济和安全等因素，一般多采用体外模型来进行评估。目前常用的方法为Franz扩散池法 (Diffusion Cells)，也可采用流通池法 (Flow Through Cell) 或其他经过方法学研究证明可行的体外透皮试验方法。①Franz扩散池是一种静态立式扩散池，在接收室中的搅拌装置能使药物与接收介质混合充分。整体装置较流通池的装置简单、便宜，操作也较简便^[59]。②流通池为动态扩散池，装置系统包含泵、供给室和接收室，其中，由泵来实现接收室内介质的持续流动。流通池法能更好地模拟皮肤中的微循环、维持接收室的漏槽条件，相较于Franz扩散池法，更适合用于溶解度低的物质^[59]。但流通池系统的出口管长度会影响时滞，特别是在低流速的情况下。

国家药品监督管理局药品审评中心发布的《皮肤外用化学仿制药研究技术指导原则 (试行)》指出应对仿制品与参比制剂进行全面的质量对比研究，并提供体外释放对比试验和体外透皮对比试验，以证明二者质量的一致性。檀华进等^[60]通过考察自制贴剂与参比制剂的单位面积透皮累计渗透率与皮肤滞留量之比，评价仿制药与参比制剂的

经皮一致性。此外,在制剂研究过程中,对比皮肤模型的体外渗透曲线是考察不同实验变量下,贴剂性能差异的一种重要手段。Ganti等^[61]通过Franz扩散池考察贴剂的体外渗透性,结合药物负载量,筛选最优的贴剂胶黏剂。Luo等^[62]采用Valia-Chien扩散池对苍术油、广藿香油及当归精油的促渗作用进行了比较研究,发现苍术油是黄芩苷的有效透皮促进剂。

体外渗透实验采用的皮肤通常为人体皮肤、动物皮肤或人工膜。人体皮肤由于法规和伦理方面的影响,使用受限;人工膜则难以反映皮肤的渗透性,因此目前国内多使用动物皮肤。猪的皮肤组成和结构、皮肤血管分布、皮肤渗透性及体内代谢与人体相似^[63]。Sato等^[64]表明,相对于无毛小鼠、无毛大鼠、几内亚猪和狗,家猪的皮肤渗透性与人的皮肤表现出较好的一致性,其原因可归因于二者具有相似的表面脂质、屏障厚度和形态学特征。此外,陈亚楠等^[54]采用大鼠的全皮进行体外经皮渗透试验,实验结果与人体体内药动学数据呈现出良好的相关性,表明该贴剂的鼠皮体外渗透试验结果能在某种程度上反映其在人体的吸收情况。

4.3 黏附力^[44]

黏附力反映了透皮贴剂与皮肤黏附的牢固程度。药物释放的程度及速度与贴剂和皮肤接触的面积、紧密程度和持续时间是直接相关的,越来越多的业内人士认识到,黏附力也是直接影响透皮贴剂的安全性和有效性的一项重要质控指标^[65]。ChP 2020四部中收录了黏附力测定法,分别为:初黏力、持黏力、剥离强度及黏着力^[45]。初黏力是指贴剂黏性表面与皮肤在轻微压力接触时对皮肤的黏附力;持黏力可反映贴剂的膏体抵抗持久性外力所引起变形或断裂的能力;剥离强度表示贴剂的膏体与皮肤的剥离抵抗力;黏着力表示贴剂的黏性表面与皮肤附着后对皮肤产生的黏附力。①初黏力的检测方法主要为滚球法和探针法,滚球法又可分为滚球平面停止法和滚球斜面停止法,通过将适宜的钢球分别滚置于倾斜板或平板上的贴剂黏性面,根据能粘住的最大球号钢球,评价初黏力的大小。探针法是以一定的实验条件,用探针轻触贴剂的黏性面,使用传感器定量测量其分离时所需要的力。②持黏力在测量时将贴剂黏性面粘贴于试验板表面,垂直放置,并沿贴剂的长度方向施加拉力。测量持

黏力的方法可分为静态法和动态法,静态法是测定在固定拉力下将贴剂拉离所需的时间或固定时间内贴剂的位移量;动态法是测定将贴剂拉离的拉力。

③剥离强度在测定时将贴剂的背衬面粘于金属板上,揭去防粘层,覆上聚酯薄膜后,再以一定的角度(180°、90°两种)剥离,由自动记录仪绘出剥离曲线。④黏着力在测定时将贴剂黏附面朝上置于上样模块上,将两边的盖衬分别撕开少许,再用压条分别压住,除去盖衬后放置在夹具底板上,将压板水平压下使贴剂黏性面均匀绷紧,最后选择合适的测定模式进行测定。

ChP2020四部附录中《原料药物与制剂稳定性试验指导原则》表示,贴剂的稳定性重点考察项目应包含黏附力^[45]。美国药典将剥离黏附力实验收载在贴剂专项的检测项目中。第17版《日本药局方》(Japanese Pharmacopoeia 17, JP 17)在贴剂黏附性的评价中增加了黏附力测试。欧洲药品管理局在《透皮贴剂质量指南》中要求企业应提供产品的黏附力、剥离力、内聚力等检测项目的数据^[66]。此外,陈龙明等^[67]通过黏附力4个指标测定方法考察了处方中不同型号聚丙烯酸酯压敏胶及不同药物对贴剂黏性的影响,并与使用感受相对应,为今后贴剂处方的设计和压敏胶的选择提供参考。张宇佳等^[68]通过初黏力、持黏力、剥离强度等对交联型伐地那非水凝胶透皮贴剂的质量特性进行评价。刘晓昱^[69]则分别取5个不同批次的白芷香豆素透皮贴剂,以内聚力、初黏力、黏合力作为检测指标,考察制剂的稳定性。侯雪梅^[70]用流变学参数表征凝胶贴膏剂的黏附力,表示 $\delta \omega = 0.1 \text{ rad/s}$ 值与初黏力成正比相关; $1 / (G' \omega = 100 / G' \omega = 0.1)$ 值与剥离强度呈正相关; $1 / Jc$ 值与内聚力呈正相关。

4.4 冷流

冷流(Cold Flow)是指压敏胶基质在背衬层边缘或防粘层缝隙产生蠕变或渗出的现象。压敏胶自身内聚力不足或加入药物和其他添加剂导致的内聚力减弱都会使压敏胶发生冷流,表现为在长期储存过程中压敏胶溢出贴剂的切割边缘,或在给药过程中贴剂发生褶皱、位移,或移除贴剂后给药部位留下压敏胶残留(黑圈现象)^[71-72]。冷流可能改变载药基质与皮肤之间的接触面积,影响贴剂的治疗效果,还可能导致胶粘剂分散型贴剂粘附在包装袋内部,难以移除和应用,甚至降低可用剂量^[72-75]。储

存(25℃)和临床使用(32℃)条件下的过量冷流可能会对透皮贴剂的产品性能和安全性产生影响^[76]。因此,冷流被认为是透皮贴剂产品质量、功效和安全性的关键质量属性之一。

国家药品监督管理局药品审评中心在《化学仿制药透皮贴剂药学研究技术指导原则(试行)》中提出了对贴剂的冷流情况进行考察^[77],并指出在仿制药的开发过程中应重视处方的流变学研究。欧洲药品管理局在《透皮贴剂质量指南》中要求企业应提供产品的冷流检测项目的数据^[66]。美国药典通则表明冷流应通过合适的方法进行定性和定量测量^[78],对于上市的透皮贴剂,检测冷流的方式包括用于计算冷流量的擦拭法、宏观评级法、显微镜评价法和持黏力测定法^[79]。①擦拭法可用于定量测定冷流量,能通过计算估计贴剂中药物的损失量,但测得的冷流量取决于计算方法,且无法评价使用过程中带来的困难性;②宏观评级法将透皮贴剂与包装袋、防黏层之间的黏附性分为4个等级,同时把冷流是否可见于透皮贴剂的角或边的程度也分为4个等级,最后将3个方面得到的等级取平均值进行最终判定,该种评价方法能反映使用过程中的难易程度,但其产生的黏性不取决于冷流量;③显微镜评价法借助于放大技术测量透皮贴剂边缘以外的冷流距离,该方法能准确观察到冷流分布的范围,但也可能会因为冷流部分的形状而给出不准确的评分(如0.31 mm长的柱状冷流与0.30 mm直径的环状冷流),且未包含到残留在袋子或防黏层上的冷流;④持黏力测定法能反应贴剂的内聚力,但该方法不是预测冷流的合适指标,且需要持续24小时,较耗时。目前国内外药典均尚无检测贴剂冷流现象的技术手段及评价指标,但已有相应研究进行,如Umberto等^[80]通过肉眼观察透皮贴剂的背衬层边缘是否有压敏胶的出现来判断基质的冷流现象。Miyazaki等^[81]通过测量渗出粘合剂的宽度来评估透皮给药系统中的冷流。Zhao等^[82]用剪切黏附(或蠕变柔量)、近红外光谱技术建立模型来评价贴剂的冷流现象。

4.5 药物残留

透皮贴剂中药物的含量通常高于使用过程中的递送剂量,以达到临床有效给药率。药物残留是指透皮贴剂在使用结束后,贴剂中仍含有的药物量。残留的药物对患者、他人和环境都存在风险^[77]。目

前市场上销售的透皮贴剂在预期使用期后可能残留初始药物总量的10%~95%^[83],使用后残留的药物会带来一定的安全隐患,特别是芬太尼等具有一定成瘾性的药物,贴剂产品中的过量残留药物增加了药物滥用的可能性,因此有必要对使用后贴片上的残留药物量进行分析^[84]。《化学仿制药透皮贴剂药学研究技术指导原则(试行)》中指出,应对透皮贴剂的药物残留特性进行研究,并在临床阶段对残留量进行实际研究,而不应仅根据理论计算或文献数据评估。仿制药的药物残留量不应超过参比制剂,否则应对其合理性进行说明^[77]。武新安等^[85]用乙腈对使用了3天的芬太尼透皮贴剂残贴中的芬太尼进行提取,通过高效液相色谱法测得废贴平均残留量为35.56%。

5 小结与展望

透皮贴剂以其给药途径简单,持久、恒定和可控的血药浓度,患者依从性高等特点受到市场关注。在开展贴剂质量控制研究时,除性状、鉴别和含量等一般质量检测项外,还应重点关注透皮贴剂的体外药物释放度、皮肤渗透性、黏附力、冷流和药物残留这些关键质量属性。但目前我国透皮贴剂质量控制与评价还没有形成系统化、统一化的研究和标准,这也制约了国内贴剂产品的研发。因此,需将新技术、新理念、新方法引入透皮贴剂质量控制评价体系中,深入开展基础研究,进一步制定科学完善的透皮贴剂相关标准。

参考文献:

- [1] Chandrashekar NS, Shobha Rani RH. Physicochemical and Pharmacokinetic Parameters in Drug Selection and Loading for Transdermal Drug Delivery[J]. Indian J Pharm Sci, 2008, 70(1): 94-96.
- [2] 吴正红, 祁小乐. 药剂学[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020.
- [3] 于秋菊. NSAIDs结构与经皮渗透活性的定量关系研究[D]. 太原: 山西医科大学, 2012.
- [4] Pastore MN, Kalia YN, Horstmann M, et al. Transdermal Patches: History, Development and Pharmacology[J]. Br J Pharmacol, 2015, 172(9): 2179-2209.
- [5] PHARMA. 绿叶制药高剂量利斯的明透皮贴剂在德国获批上市中枢神经领域全球产品线进一步扩充[EB/OL]. (2019-07-15) [2022-05-30]. <https://www.luye.cn/>

- lyve/view.php?id=1119.
- [6] CMDH. Summary Public Assessment Report[EB/OL]. (2014-06) [2022-05-31]. https://file.wuxiawang.com/hma/FR_H_0547_001_PAR_1of2.pdf.
- [7] 刘畅, 车环宇. 透皮贴剂的研究进展[J]. 饮食保健, 2020, 7(34): 297-298.
- [8] Banerjee S, Chattopadhyay P, Ghosh A, et al. Aspect of Adhesives in Transdermal Drug Delivery Systems [J]. International Journal of Adhesion & Adhesives, 2014, 50: 70-84.
- [9] 刘孟斯, 姜典卓, 罗华菲, 等. 压敏胶在透皮贴剂中的应用及其药学研究探讨[J]. 中国医药工业杂志, 2021, 52(7): 863-870.
- [10] 钱丽萍, 林绥, 阙慧卿. 近年来贴剂的研究进展[J]. 海峡药学, 2009, 21(6): 4.
- [11] 马兰. 热熔压敏胶配方对药物体外经皮渗透的影响[D]. 湘潭: 湘潭大学, 2021.
- [12] 闫小平, 郑蕊, 官仕杰, 等. 热熔压敏胶在中药透皮吸收制剂中的研究进展[J]. 中国中药杂志, 2009, 34(12): 1612-1614.
- [13] 程鹏. 经皮给药亲水性聚氨酯压敏胶的研究[D]. 天津: 天津大学, 2008.
- [14] Guyot M, Fawaz F. Design and in vitro Evaluation of Adhesive Matrix for Transdermal Delivery of Propranolol[J]. International Journal of Pharmaceutics, 2000, 204(1-2): 171-182.
- [15] Gabiga H, Cal K, Janicki SX. Effect of Penetration Enhancers on Isosorbide Dinitrate Penetration Through Rat Skin from a Transdermal Therapeutic System[J]. Int J Pharm, 2000, 199(1): 1-6.
- [16] Anitha P, Ramkanth S, Saleem M, et al. Preparation, in-vitro and in-vivo Characterization of Transdermal Patch Containing Glibenclamide and Atenolol: a Combinational Approach[J]. Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences, 2011, 24(2): 155.
- [17] Latif MS, Azad AK, Nawaz A, et al. Ethyl Cellulose and Hydroxypropyl Methyl Cellulose Blended Methotrexate-Loaded Transdermal Patches: In Vitro and Ex Vivo[J]. Polymers (Basel), 2021, 13(20): 3455-3476.
- [18] Karande P, Mitragotri S. Enhancement of Transdermal Drug Delivery via Synergistic Action of Chemicals[J]. Biochim Biophys Acta, 2009, 1788(11): 2362-2373.
- [19] 王瑞玉. 基于湿疹治疗的透皮吸收生物粘附纳米制剂的研制[D]. 青岛: 青岛科技大学, 2019.
- [20] Tanwar H, Sachdeva R. A Review: Transdermal Drug Delivery System[J]. Int.J.Pharm.Res., 2016, 7(6): 2274-2290.
- [21] 王翔, 蔡漆, 卞艳芳, 等. 透皮促渗方法研究的新进展[J]. 药学服务与研究, 2009, 9(6): 440-443.
- [22] Yeup JW, Mina K, Eun CH, et al. Recent Advances in Transdermal Drug Delivery Systems: A Review[J]. Biomaterials Research, 2021, 25(1): 24-38.
- [23] 彭炳新, 林华庆, 帅方舟, 等. 物理技术促进药物经皮吸收的研究进展[J]. 中国药房, 2017, 28(31): 4456-4461.
- [24] 安晓强, 郭鑫, 苑旺, 等. 正极性驻极体5-氟尿嘧啶贴剂对瘢痕组织中胶原合成的影响[J]. 高压电技术, 2018, 44(2): 633-639.
- [25] 谢伟杰, 张永萍, 徐剑, 等. 罐疗作为经皮给药物理促渗新技术的研究状况[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2015(7): 1530-1536.
- [26] 张佳, 呼婷, 马红艳, 等. 中药离子导入对腹腔镜术后湿热瘀结型盆腔炎性不孕患者临床研究[J]. 现代中医药, 2023, 43(2): 86-90.
- [27] 隆豫. 小针刀结合正清风痛宁注射液电致孔透皮给药治疗腰腿痛的临床疗效观察[J]. 临床医药文献电子杂志, 2019, 6(39): 96.
- [28] 陈铭, 王德祥. 皮肤物理促渗剂及其应用: 中国, CN112957606A [P]. 2016-04-27.
- [29] 赵雪玮, 张楠, 刘成禹, 等. 经皮给药系统中透皮促渗透的研究概况[J]. 中国社区医师, 2020, 36(10): 9, 11.
- [30] Kumar S, Zakrewsky M, Chen M, et al. Peptides as Skin Penetration Enhancers: Mechanisms of Action[J]. Journal of Controlled Release, 2015, 199: 168-178.
- [31] 闫治攀, 李俊江, 詹文强, 等. 天然透皮吸收促进剂的研究进展[J]. 中成药, 2022, 44(11): 3566-3572.
- [32] 郭彬彬, 周文虎, 丁劲松. 生物促渗剂在经皮给药系统中的应用研究进展[J]. 中国新药杂志, 2018, 27(3): 314-321.
- [33] Yang Z, Zadjura LM, Marino AM, et al. Utilization of in vitro Caco-2 Permeability and Liver Microsomal Half-life Screens in Discovering BMS-488043, a Novel HIV-1 Attachment Inhibitor with Improved Pharmacokinetic

- Properties[J]. *J Pharm Sci*, 2010, 99 (4): 2135-2152.
- [34] 郑璐遥. 基于氨基酸酯类离子液体构建新型经皮促渗剂及其促渗机制的初步研究[D]. 昆明: 昆明理工大学, 2020.
- [35] Menegati S, Zakrewsky M, Kumar S, et al. De Novo Design of Skin-Penetrating Peptides for Enhanced Transdermal Delivery of Peptide Drugs[J]. *Advanced Healthcare Materials*, 2016, 5 (5): 602-609.
- [36] 余岚岚. 基于环糊精复合物传质体的共递送体系的构建与表征[D]. 无锡: 江南大学, 2020.
- [37] 李伟泽, 韩文霞, 赵宁, 等. 黄藤素柔性纳米脂质体水凝胶贴剂的制备及体外透皮给药研究[J]. *中国兽药杂志*, 2016 (2): 46-50.
- [38] Wang L, Li S, Cai H, et al. Preparation and Characterisation of Ecdysterone/hydroxypropyl- β -cyclodextrin Inclusion Complex with Enhanced Oral and Transdermal Bioavailability[J]. *J Microencapsul*, 2022, 39 (2): 145-155.
- [39] Jiang Q, Wang J, Ma P, et al. Ion-pair formation Combined with a Penetration Enhancer as a Dual Strategy to Improve the Transdermal Delivery of Meloxicam[J]. *Drug Delivery and Translational Research*, 2018, 8: 64-72.
- [40] Liang Y, Duan M, Yi W, et al. Ion-pair Compounds of Diacerein for Enhancing Skin Permeability in vitro: the Compatibility-permeability Relationship of Counter ion and Diacerein[J]. *Drug Deliv*, 2022, 29 (1): 499-505.
- [41] 付强, 韩娜, 李娜, 等. 芬太尼透皮贴剂临床合理用药指南[J]. *医药导报*, 2021, 40 (11): 1463-1474.
- [42] 林杰勋. 透皮制剂及其释药技术研究进展[J]. *中国药业*, 2009, 18 (21): 2.
- [43] Citrome L, Zeni CM, Correll CU. Patches: Established and Emerging Transdermal Treatments in Psychiatry[J]. *J Clin Psychiatry*, 2019, 80 (4): 18nr12554.
- [44] 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): 7.
- [45] 中华人民共和国药典: 四部[S]. 2020: 21, 132, 143, 457.
- [46] FDA. Transdermal and Topical Delivery Systems-Product Development and Quality Considerations[S]. 2019.
- [47] 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): 2801-2808.
- [48] 中华人民共和国药典: 四部[S]. 2020: 132.
- [49] EDQM. The European Pharmacopoeia 10.0 [S]. 2020.
- [50] U S P. The United States Pharmacopoeia USP43:<724>DRUG RELEASE[S]. 2020: 600-607.
- [51] 日本厚生劳动省. 日本药局方[S]. 2021: 177-180.
- [52] U S P. The United States Pharmacopoeia USP43[S]. 2020.
- [53] 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): 4.
- [54] 陈亚楠, 汪晴. 检测方法对利斯的明透皮贴剂体外释放的影响及体外渗透与体内相关性的评价[J]. *中国医药工业杂志*, 2020, 51 (6): 6.
- [55] Singh I, Aboul-enein HY. Advantages of USP Apparatus IV (flow-through cell apparatus) in Dissolution Studies[J]. *Journal of the Iranian Chemical Society*, 2006, 3 (3): 220-222.
- [56] 张春晓. 流池法的研究进展及应用[J]. *药物分析杂志*, 2021, 41 (2): 195-202.
- [57] 曲鑫, 方亮. 罗替戈汀经皮吸收贴剂的制备及质量评价[J]. *中国药剂学杂志: 网络版*, 2019, 17 (6): 10.
- [58] 张梅, 赵维娟, 徐琳, 等. 浆法与扩散池法测定丁螺环酮贴剂释放度[J]. *中国药师*, 2006, 9 (3): 217-218.
- [59] Holmgaard R, Benfeldt E, Nielsen JB. Percutaneous Penetration-Methodological Considerations[J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2014, 115 (1): 101-109.
- [60] 檀华进, 郑稳生, 关晶, 等. 妥洛特罗透皮贴剂体外一致性评价及质量标准特性对产业化影响[J]. *中国药理学杂志*, 2019, 54 (21): 1758-1765.
- [61] Ganti SS, Bhattacharjee SA, Murnane KS, et al. Formulation and Evaluation of 4-benzylpiperidine Drug-in-adhesive Matrix Type Transdermal Patch[J]. *Int J Pharm*, 2018, 550 (1-2): 71-78.
- [62] Luo MF, Shen Q, Zhang T, et al. Effect of Atractylodes Rhizome Oil and Other Volatile Oils on Percutaneous Absorption of Baicalin[J]. *Zhong Yao Cai*, 2008, 31 (11): 1721-1724.
- [63] Simon GA, Maibach HI. The Pig as an Experimental Animal Model of Percutaneous Permeation in Man: Qualitative and Quantitative Observations-an Overview[J]. *Skin Pharmacology & Physiology*, 2000, 13 (5): 229-234.

- [64] Sato K, Sugibayashi K, Morimoto Y. Species Differences in Percutaneous Absorption of Nicorandil[J]. *J Pharm*, 2010, 80 (2) : 104-107.
- [65] 陈华, 左宁, 南楠. 透皮贴剂黏附力检测方法的简述[J]. *药物分析杂志*, 2014, 34 (8) : 1343-1347.
- [66] EDQM. Guideline on Quality of Transdermal Patches[S]. 2014.
- [67] 陈龙明, 曾莉娟, 刘建平, 等. 透皮贴剂中药物和添加剂对压敏胶黏附性能及使用感受的影响[J]. *中国医药工业杂志*, 2021, 52 (3) : 372-376.
- [68] 张宇佳, 檀华进, 姜栋, 等. 交联型伐地那非水凝胶透皮贴剂的制备与评价[J]. *中国药理学杂志*, 2019, 54 (10) : 796-802.
- [69] 刘晓昱. 白芷香豆素透皮贴剂的稳定性研究[J]. *名医*, 2020 (16) : 138-139.
- [70] 侯雪梅. 水凝胶贴剂基质的机理和应用研究[D]. 上海: 第二军医大学, 2010.
- [71] Wokovich AM, Shen M, Doub WH, et al. Evaluating Elevated Release Liner Adhesion of a Transdermal Drug Delivery System (TDDS): A Study of Daytrana Methylphenidate Transdermal System[J]. *Drug Development & Industrial Pharmacy*, 2011, 37 (10) : 1217-1224.
- [72] Wokovich AM, Prodduturi S, Doub WH, et al. Transdermal Drug Delivery System (TDDS) Adhesion as a Critical Safety, Efficacy and Quality Attribute[J]. *European Journal of Pharmaceutics & Biopharmaceutics*, 2006, 64 (1) : 1-8.
- [73] Van Buskirk GA, Arsulowicz D, Basu P, et al. Passive Transdermal Systems Whitepaper Incorporating Current Chemistry, Manufacturing and Controls (CMC) Development Principles[J]. *Aaps Pharmscitech*, 2012, 13 (1) : 218-230.
- [74] Gutschke E, Bracht S, Nagel S, et al. Adhesion Testing of Transdermal Matrix Patches with a Probe Tack test—in vitro and in vivo Evaluation[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2010, 75 (3) : 399-404.
- [75] EMA. Draft Guideline on Quality of Transdermal Patches [EB/OL]. (2012) [2022-08-27]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-quality-equivalence-topical-products_en.pdf.
- [76] Krishnaiah YS, Yang Y, Hunt RL, et al. Cold Flow of Estradiol Transdermal Systems: Influence of Drug Loss on the in vitro Flux and Drug Transfer Across Human epidermis [J]. *Int J Pharm*, 2014, 477 (1-2) : 73-80.
- [77] 国家药品监督管理局药品审评中心. 《化学仿制药透皮贴剂药学研究技术指导原则(试行)》(2020年第52号) [EB/OL]. (2020-12-25) [2022-06-07]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/4fdc83d15725baf7960c60b965f51fee>.
- [78] Convention T USP. The United States Pharmacopeia[S]. 2020.
- [79] Wokovich AM, Steasinger C, Kessler J, et al. Cold Flow Measurement of Transdermal Drug Delivery Systems (TDDS) [J]. *International Journal of Adhesion and Adhesives*, 2015.
- [80] Musazzi UM, Ortenzi MA, Gennari CGM, et al. Design of Pressure-sensitive Adhesive Suitable for the Preparation of Transdermal Patches by Hot-melt Printing[J]. *Int J Pharm*, 2020, 586: 1-9.
- [81] 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 Pharmscitech*, 2020, 21 (4) : 120-131.
- [82] Zhao Y. Quantitative Detection of Cold Flow in Transdermal Drug Delivery System[D]. University of Maryland, 2014.
- [83] Buskirk G, Arsulowicz D, Basu P, et al. Passive Transdermal Systems Whitepaper Incorporating Current Chemistry, Manufacturing and Controls (CMC) Development Principles[J]. *Aaps Pharmscitech*, 2012, 13 (1) : 218-230.
- [84] Kuczynska K, Grzonkowski P, Kacprzak U, et al. Abuse of Fentanyl: An Emerging Problem to face—Science Direct[J]. *Forensic Science International*, 2018, 289: 207-214.
- [85] 武新安, 魏玉辉, 何忠芳, 等. 芬太尼透皮贴剂废贴中药物残留量的考察[J]. *中国医院药学杂志*, 2006, (10) : 1242-1243.

(收稿日期 2023年1月30日 编辑 肖妍)