

化学仿制药透皮贴剂药学研究技术指导原则（试行）

2020年12月

目 录

一、概述.....	1
二、透皮贴剂仿制药药学研究的整体思路与要求	1
三、处方与制备工艺研究.....	2
(一) 处方	2
1. 原料药.....	2
2. 辅料与材料.....	3
3. 标识	4
(二) 工艺	4
1. 典型工艺步骤.....	4
2. 工艺研究.....	4
3. 批量	5
四、质量与特性研究.....	5
(一) 一般要求	5
(二) 特性质量研究	6
1. 体外释放.....	6
2. 体外透皮.....	8
3. 体外黏附性能.....	8
4. 药物残留.....	9
5. 制剂中原料药热力学稳定性.....	9
6. 黏合剂杂质.....	9
7. 热效应.....	10

8. 基质结构的微观评估.....	10
五、稳定性研究.....	10
六、名词解释.....	11
七、参考文献.....	12

化学仿制药透皮贴剂药学研究技术指导原则

(试行)

一、概述

透皮贴剂 (Transdermal Patch) 系指用于完整皮肤表面能将药物输送透过皮肤进入血液循环系统起全身作用的贴剂。透皮贴剂通过扩散而起作用，其释放速度受到药物浓度影响。本指导原则主要针对透皮贴剂化学仿制药。

透皮贴剂按照含有活性物质的支撑层的结构特点通常可分为骨架型 (Matrix Type) 和储库型 (Reservoir Type)。骨架型贴剂通常由背衬层 (Backing Membrane)、含有活性物质的支撑层 (Drug-in-Adhesive Matrix)、黏合层 (Contact Adhesive)、保护层 (Release Liner) 等组成。储库型贴剂通常由含药液态或半固态凝胶用热封区域截留在背衬层和控释材料之间制成^[1,2,3]。

本指导原则仅为化学仿制药透皮贴剂的药学方面相关研发研究工作提供参考，重点讨论透皮贴剂在药学方面的特殊性问题，对其他药学一般性问题可参照已发布的相关指导原则执行。本指导原则仅代表药品监管部门目前对于该剂型的观点和认识。在符合现行法规的要求下，可采用替代的研究方法，但应提供详细的研究资料或与监管机构沟通。

二、透皮贴剂仿制药药学研究的整体思路与要求

研究者应当按照国家局发布的《化学仿制药参比制剂遴

选与确定程序》^[4]选择参比制剂。仿制药的产品规格应当与参比制剂相同，关键质量特性也应不低于参比制剂。

目前国内已上市透皮贴剂的规格有载药量、载药量/贴剂面积、递送速率等多种表达方式，而在欧美国家目前通常以递送速率，即递送量/释放时间（例如，**mg/天或**mg/h 或**mg/24h）表示，该递送速率可源于 PK 数据或残留药物分析数据。

仿制药与参比制剂相比，载药量和贴剂面积可能有所不同，但通常应具有相同或更高的贴剂面积活性（Patch Area Activity），且应确保在相同时间内递送的剂量相同，并应尽可能减少贴剂中的药物残留^[2]。

三、处方与制备工艺研究

（一）处方

应以透皮贴剂的关键质量属性及特性为指标，结合工艺开发研究结果，必要时辅以体内研究，以考察处方工艺的合理性。

1. 原料药

应对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进行研究，特别是影响递送速率的性质，如分子量、熔点、分配系数、pKa、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，选择其特征指标进行研究。

2. 辅料与材料 (Excipients and Components)

透皮贴剂所使用的辅料与材料可能包括各种黏合剂、透皮促进剂、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。研究者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（特别是可能影响透皮贴剂黏附性能、透皮性能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。重点研究辅料与材料的功能性是否可以满足制剂需求。

对于黏合剂，研究者应根据其用途考虑以下属性^[3]：

分子量、多分散性、光谱特性、热力学特性、特性或复合黏度、残余单体与二聚体、残留杂质（如催化剂和引发剂）、残留溶剂、重金属等。

其它需要考虑的属性包括黏弹性能，如弹性模量 G' 、黏性模量 G'' ，蠕变柔量 J 等。

此外，应对黏合剂可能影响终产品质量（如体外释放、体外透皮和体外黏附性能等）的功能性相关指标进行研究。

对于膜性材料，应根据其不同用途进行相关研究。如控释膜、背衬材料、保护层等应对外观、柔韧性、抗拉强度、孔隙率、密封性、化学惰性 etc 特性进行研究。而对于控释膜型透皮贴剂，还应研究控释膜的适用性与性能。必要时，还应对膜性材料的提取物和浸出物进行研究。

对生产过程中使用但最终去除的物料（如临时膜材、溶剂等）进行必要的研究，评估上述物料组分转移并残留至终产品中所导致的质量及安全性风险。

3.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。应对标签标识的印刷材料与透皮贴剂之间的相互作用进行研究，以评估其对透皮贴剂的质量及安全性的影响。

（二）工艺

1.典型工艺步骤

透皮贴剂典型的生产步骤/单元操作通常包括但不限于：混合、涂布干燥、复合层压、分切、印刷、裁切和装袋。

2.工艺研究^[3]

透皮贴剂工艺较复杂，应加强中间体的研究和控制，应对可能影响产品关键质量属性的物料特性、工艺步骤及工艺参数进行研究。

混合工艺可能影响产品的含量、原辅料稳定性、含量均匀度、微观形貌和黏合剂的物理性能等。需考察的工艺参数通常有物料加入顺序、混合速度和时间、温度、再分散或再

循环条件、脱气条件等，需考察的物料属性通常有原料药粒度、晶型、物料的流变特性、溶剂型物料中固形物含量百分比等。

涂布干燥工艺可能影响产品的含量、含量均匀度、微观形貌、药物释放、稳定性、残留溶剂、残留的黏合剂杂质以及黏合剂基质的物理性质等。需考察的工艺参数通常有生产线速度、泵或螺杆速度、区域温度、空气流速、干燥空气的温湿度等。需考察的物料属性通常有涂布混合物的流变性、均匀性以及涂布混合物中的溶剂和黏合剂杂质含量等。此外，还应对为补偿干燥期间的挥发而导致的原辅料过量投料进行研究。

以上示例仅供参考，研究者应当根据所开发产品的特性，基于质量源于设计（QbD）的理念，选择适用的考察项目对工艺进行全面的研究和验证。

应当对单元操作之间任何中间体的存放时间及条件进行考察。

3. 批量

注册批的生产规模应按照《化学仿制药注册批生产规模的一般性要求》^[5]的相关要求执行。

四、质量与特性研究

（一）一般要求

应对仿制药与参比制剂进行全面的质量对比研究，仿制

药质量应不低于参比制剂。

透皮贴剂的质量研究一般应包括但不限于以下研究^{【6】}：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。对于控释膜型透皮贴剂，应关注药品的倾泄风险。

应根据产品特点制订质量控制项目，除通用质量控制项目（如性状、鉴别、含量、单位剂量均匀性、有关物质）外，还应至少包括体外释放及黏附性相关的检查项。相关项目的可接受标准应结合参比制剂测定结果，依据自制品临床代表性批次质量研究数据与稳定性数据制定。

透皮贴剂的体外释放与粘附性能可能易受放大效应的影响，建议采用商业化规模的样品对上述质量属性的控制策略进行确认。

（二）特性质量研究

以下着重讨论透皮贴剂的特性质量研究。

1. 体外释放^{【7,8,9,10】}

体外释放试验（IVRT）是评估药物从透皮贴剂释放的速率和程度，是质量研究及稳定性考察中的重要指标。体外释放度可以载药量百分比表示，也可以（单位时间内）单位面积的药物释放量表示。

透皮贴剂体外释放度研究方法主要有浆碟法和转筒法，在中国药典、美国药典（USP）和欧洲药典（EP）中均有收载。此外，美国药典（USP）还收载了往复支架法，日本药局方（JP）收载了纵向扩散池法。

在建立体外释放度考察方法时，应对介质、pH 值、装置、转速等测定装置和测定条件进行筛选和优化，最终选择区分力适宜的测试条件，释放度方法需进行充分的方法学验证。

为了解产品的释放特性，通常应选取足够多的取样测试点，以绘制完整的释放曲线（包括上升曲线及达到平台的阶段）。前期取样点的时间间隔应较短，后期取样点时间间隔可相对延长，直至 80% 以上的药物释放或达到平台期（每 2 小时取样 1 次，连续三个时间点药物释放无增加），整体考察时间可视制剂释放时间长短而定，一般不宜短于药物作用时间。

在释放曲线研究的基础上，释放度取样点应选取初始、中间和最终阶段每个阶段至少一个点，以载药量百分比表示为例，在任何时间点所允许的释放变化量应不超过限度平均值 $\pm 10\%$ ，除非有临床批次证明其合理性。各点的释放度限度平均值应基于自制品的临床批次、注册/申报批和商业批（如有）数据的统计评估。放行和货架期的限度值应相同，除非有临床批次证明其合理性。

仿制药应与参比制剂进行体外释放行为对比研究。

2. 体外透皮^[2,3]

体外透皮试验 (IVPT) 是为了模拟药品在生理条件下的透皮过程, 以部分地反映药品的质量与临床治疗的有效性。应在体外透皮试验方法系统的研究及验证基础上, 对仿制药与参比制剂进行皮肤透过率的对比研究。

体外透皮试验目前主流方法为 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。

在建立体外透皮试验方法时, 应对接受介质、温度和转速、皮肤种类与部位以及皮肤完整性进行研究, 选择具有适宜区分力的试验条件开展体外透皮试验研究。

3. 体外黏附性能^[2,3,6,11]

剥离强度: 将透皮贴剂在规定压力下施用于标准基板, 在指定的温度和时间下进行平衡, 然后使用仪器将透皮贴剂从基材上剥离并记录相应的力。

保护层剥离力: 用成品样品进行, 在指定的温度和时间下进行平衡, 然后使用仪器将保护层从透皮贴剂上剥离并记录相应的力。

初黏力: 可采用滚球法、探针法或其他替代方法测定。

持黏力: 可进行动态和静态测试。在动态测试期间, 可将透皮贴剂以恒定的速率从测试面板上拉出。进行静态测试时, 可通过悬挂砝码来测试透皮贴剂的承受剪切力。

冷流: 冷流是透皮贴剂固有的特性, 大小通常取决于药

品处方、包装设计、贮存条件和时间。应重视处方的流变学研究，并采用定量和定性相结合的方法评估冷流。

黏附性能的程度范围应根据产品开发、稳定性考察及临床试验等多个产品批次的统计评估，确保各批次之间的黏附性能一致。

4. 药物残留^{【2,3,12,13】}

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。由于活性成分的浓度可能接近于其饱和极限，产品在贮存过程中存在药物结晶的风险，并对产品的质量和疗效产生潜在不良作用。此外，给药后透皮贴剂中残留的药物对患者、他人和环境都存在风险。

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。

5. 制剂中原料药热力学稳定性^{【3,14】}

应确认原料药的热力学稳定性，评估生产和储存过程中析晶、沉淀或成盐的风险，以及对产品性能的影响。析晶研究可选用显微镜和光度法，以及 DSC、XRD 等分析手段。

6. 黏合剂杂质^{【3】}

黏合剂可能包含残留的单体、引发剂副产物、醛等。应评估这些化合物的安全性，对于任何具有毒理学意义的杂质

应制定控制策略。

7.热效应^[3]

应考虑各种因素导致的体温升高对药物（特别是治疗窗较窄的药物）释放速率及透皮性能的影响，必要时进行相关研究，以评估仿制药与参比制剂的变化趋势是否一致。

8.基质结构的微观评估^[3]

由于许多透皮贴剂配方复杂，黏合剂基质通常无法形成均相体系。非均相体系常属于热力学非稳态体系，分子排列和聚集态随时间发生变化，可能导致黏附性降低或药物递送和释放发生变化。因此，建议使用适当的工具研究透皮贴剂中的各组分在基质中的存在形式以及相容性，以及在效期内随时间的变化趋势。

五、稳定性研究

稳定性考察用样品应符合《化学仿制药注册批生产规模的一般性要求》^[5]。

稳定性考察指标除应包括常规的质量属性如性状、有关物质、微生物限度、含量等之外，还应包括透皮贴剂的特性指标如体外释放、体外透皮和体外黏附性能等。此外还应对可能影响产品质量的其它因素进行考察，如原辅料挥发或迁移引起的处方变化，原料药析晶或热力学活性的其它变化，辅料性质的变化。研究者应进行充分的风险评估，并在关键时间点开展相关检查。

除常规稳定性考察，研究者可根据品种特点进行挑战试验，包括温度偏移、冻融循环等。此外，可进行使用中光稳定性试验，具体取决于背衬膜的不透明性、贴附时间以及使用时预期的光线暴露^[3]。

稳定性研究中应对整个效期内容器密闭系统的适用性进行评估，包括材料的选择、防潮、避光、安全性及与药品的相容性。

六、名词解释

贴剂面积活性 (Patch Area Activity): 以%/cm²表示，衡量透皮贴剂向体内递送药物的内在能力，可作为其热力学活性的替代指标。该指标通过建立透皮贴剂两个主要性能参数贴剂面积和载药量的相关性，使之作为判断仿制药处方工艺是否合适的间接手段。

示例:透皮贴剂规格 25μg/h,作用时间 72 h,面积 15cm²,载药量 4.8 mg:

$72\text{ h}\times 25\mu\text{g/h} = 1.8\text{ mg}$; 1.8 mg 为载药量 4.8 mg 的 37.5%;
 $37.5\% / 15\text{ cm}^2 = 2.5\%/\text{cm}^2$ (贴剂面积活性)。

剥离强度 (Peel Adhesion): 透皮贴剂与皮肤的剥离抵抗力。

保护层剥离力 (Release Liner Peel): 从透皮贴剂黏合层上分离保护层所需的力。

初黏力 (Tack): 透皮贴剂黏性表面与皮肤在轻微压力接

触时对皮肤的黏附力，即轻微压力接触情况下产生的剥离抵抗力。

持黏力 (Shear): 模拟透皮贴剂从皮肤上滑移或脱落的情况，可反映贴剂膏体抵抗持久性外力所引起变形或断裂的能力。

冷流 (Cold Flow): 压敏胶基质在背衬层边缘或离型膜缝隙产生蠕变或渗出的现象，可能发生在药品生产和储存过程中。压敏胶发生冷流的原因是自身内聚力不足或由于药物和其他添加剂的加入导致的内聚力减弱引起，主要表现为在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，典型现象为黑圈等现象。

七、参考文献

1. 中国药典 2020 年版四部，通则 0121 贴剂。
2. EMA: Guideline on quality of transdermal patches. October 2014
3. FDA: Transdermal and Topical Delivery Systems-Product Development and Quality Considerations. November 2019
4. 国家药品监督管理局药品审评中心《化学仿制药参比制剂遴选与确定程序》(2019 年 11 月)
5. 国家药品监督管理局药品审评中心《化学仿制药注册批生产规模的一般性要求》(2018 年 11 月)
6. 美国药典 (USP42): 通则 <3>TOPICAL AND

TRANSDERMAL DRUG PRODUCTS—PRODUCT QUALITY TESTS。

7. 中国药典 2020 年版四部：通则 0931 溶出度与释放度测定法
8. 美国药典（USP42）：通则<724>DRUG RELEASE
9. 欧洲药典（EP9.0）：通则 2.9.4 Dissolution test for transdermal patches
10. 国家药品监督管理局药品审评中心《化学药物口服缓释制剂药学研究技术指导原则》（2007 年 9 月）
11. 中国药典 2020 年版四部：通则 0952 黏附力测定法
12. FDA: Assessing Adhesion With Transdermal and Topical Delivery Systems for ANDAs Guidance for Industry. October 2018
13. FDA: Residual Drug in Transdermal and Related Drug Delivery Systems Guidance for Industry. August 2011
14. 中国药典 2020 年版四部：通则 0981 结晶性检查法