





药品包装及容器材料选用及检测

-- 2. 透皮贴剂用包装材料与容器



透皮给药系统是近年来药剂学研究中十分令人关注的领域，透皮给药系统由于具有改善患者顺应性、维持稳定的血药浓度、避免肝肠首过效应及用药安全性高的特点，作为现代给药系统中重要的研究领域，透皮给药技术发展前景广阔。然而，透皮给药制剂目前关注较多的是透皮给药系统优化与相关载药基质的研究，对包装材料研究较少。包装材料是透皮制剂的重要组成部分，选择合适的包装材料对药物制剂稳定性、有效性及患者的顺应性均有重要影响。本项目对透皮给药剂型的包装材料、包装材料技术指标进行探讨，为大家进行透皮给药系统包装材料的选择提供参考。



一、概述

透皮贴剂，通常又称透皮给药系统(transdermal drug delivery systems, TDDS)或透皮治疗系统(transdermal therapeutical systems, TTS),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，是一种实现疾病预防或治疗的给药途径。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、注射之后的第三大给药系统。**



一、概述

现代压敏胶技术和新型包装材料结合制备的透皮贴剂，为患者提供了一种低致敏性、轻、薄、皮肤黏接性适宜的制剂产品，由于透皮给药可避免肝肠首过效应、可随时终止给药、临床治疗顺应性好，近年来，透皮给药技术得到了较快的发展，成为高端制剂类型的代表之一，越来越多地受到人们的关注，表9-1中的制剂是近年来透皮贴剂的一些重要产品。

表 9-1 已批准上市的透皮贴剂

药物(批准年份)	每天剂量(mg)	分配系数(log <i>P</i>)
东莨菪碱(1979)	0.3	0.98
三硝酸甘油酯(1981)	2.4~15	1.62
可乐定(1984)	0.1~0.3	2.42±0.52
雌二醇(1986)	0.025~0.100	4.01
芬太尼(1990)	0.2~2.400	4.05
尼古丁(1991)	7~21	1.17
睾酮(1993)	0.3~5	3.32
雌二醇和醋酸炔诺酮(1998)	0.025~0.050 和 0.125~0.250	4.01 和 3.99
去甲孕酮和乙炔雌二醇(2001)	0.2 和 0.034	3.90±0.47 和 3.67
雌二醇和左炔诺孕酮(2003)	0.050 和 0.007~0.015	4.01 和 3.72±0.49
奥昔布宁(2003)	3.9	4.02±0.52
塞莱杰琳(2006)	6~12	2.90
哌甲酯(2006)	26~80	2.15±0.42
罗替戈汀(2007)	1~3	4.58±0.72
卡巴拉汀(2007)	4.6~9.5	2.34±0.16
格拉司琼(2008)	3.1	2.55±0.28
丁丙诺啡(2010)	0.12~1.68	4.98

一、概述



一、概述

透皮贴剂的特点是多层结构，基本类型包括**贮库型和基质型**两种，其中**基质型**又可分为含药压敏胶(drug-in-adhesive, DIA)和周边黏胶骨架型两种，最基本结构包括背衬、含药物和赋形剂的基质层、负责用于皮肤黏附的黏附层和离型膜，长期释药贴剂，往往还需要增加控释膜。贴剂各部分结构所使用的材料和作用见表9-2。

一、概述

表 9-2 贴剂各部分组成及作用

结 构	作 用
背衬层	保护和支持作用
基质(压敏胶或骨架材料)	运载药物
控释膜	控制药物释放速率
黏附层	与皮肤贴合
离型膜	保护作用

一、概述

第一类：贮库型透皮贴剂。

贮库型透皮贴剂主要由背衬层、含药贮库层(简称药库层)、控释膜层、黏胶层、防粘层(又称离型膜)组成(图9-1),药物包含在隔室中,通常以液体(即溶液或悬浮液)或凝胶的形式存在。药物贮库制备工艺较复杂,其中控释膜的选择至关重要。控释膜的存在可以使药库层的药物零级释放到皮肤,因此控释膜必须对药物有良好的通透性。

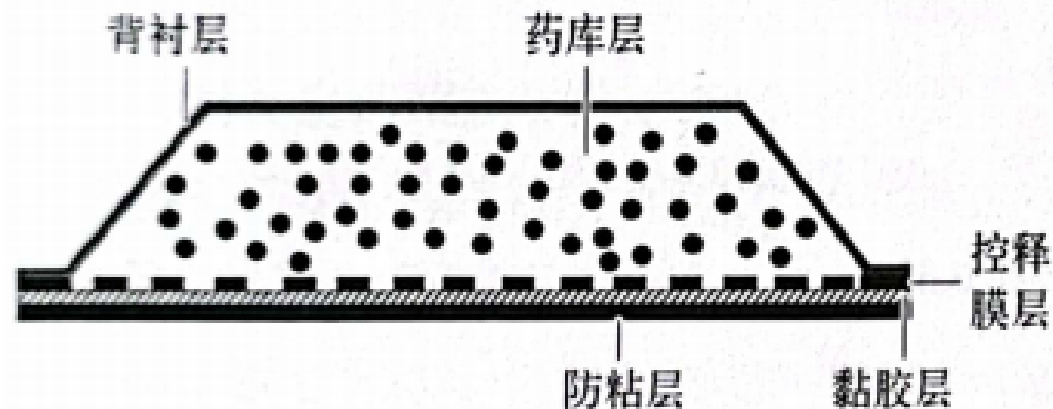


图 9-1 贮库型透皮贴剂

一、概述

第二类：周边黏胶骨架型透皮贴剂。

该类透皮贴剂主要由背衬层、黏胶层、药物骨架层、防粘层组成(图9-2),该类贴剂药物骨架层常温条件下通常为半固体膜，直接与皮肤接触，由四周的压敏胶层固定在皮肤上。该类透皮贴剂中药物非零级释放，药物的经皮渗透速率由角质层控制，促渗剂等可以影响药物释放和渗透速率。含药骨架一般由亲水聚合物构成，如聚乙烯醇、聚乙烯吡咯烷酮、聚丙烯酸酯、聚丙烯酰胺等。

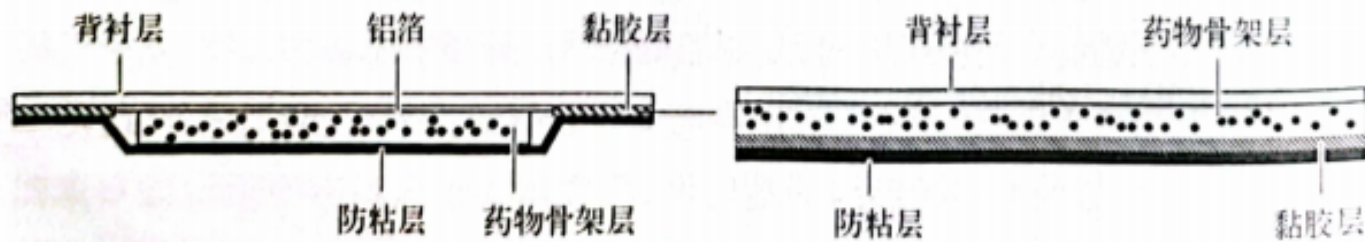


图9-2 周边黏胶骨架型透皮贴剂

一、概述

第三类：含药压敏胶型透皮贴剂。

该类透皮贴剂是由背衬层、含药黏胶层或含药黏胶层与控释黏胶层，以及防粘层组成(图9-3)。此类贴剂结构简单，重量轻，使用方便，药物从压敏胶层或骨架层中的释放速率符合一级动力学过程，促渗剂等添加剂可以改变药物的释放速率。对比前两类透皮贴剂，含药压敏胶型贴剂结构和制备工艺相对简单，制造成分相对低廉，但在处方灵活性上比贮库型贴剂差(且不适合于长效经皮给药制剂)。

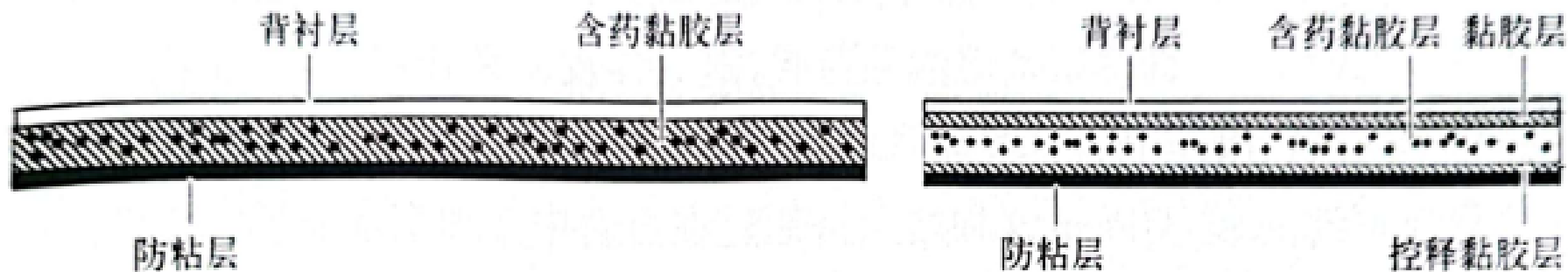


图 9-3 含药压敏胶型透皮贴剂

二、透皮贴剂用材料的选择与使用--（一）透皮贴剂用背衬材料的种类与性质

作为透皮贴剂的重要组成部分，背衬为透皮贴剂提供了相对封闭的稳定环境并发挥支持作用，也在一定程度上影响了药物经皮吸收，是影响贴剂产品质量的关键因素之一。因此，选择合适的背衬材料，对满足透皮贴剂的安全性、有效性和临床顺应性十分重要。随着近代材料学和聚合物加工技术的不断发展，越来越多的聚合物可以用于满足透皮贴剂背衬材料的需要。目前，背衬材料主要包括高分子膜材和织物类材料两种。

二、透皮贴剂用材料的选择与使用--（一）透皮贴剂用背衬材料的种类与性质

1.聚乙烯膜 即聚乙烯薄膜，指用聚乙烯生产的热塑性塑料薄膜。聚乙烯膜相对密度为0.92~0.96,根据密度的不同，可分为低密度、中密度、高密度等。聚乙烯膜具有防潮性好、耐药品腐蚀、无毒、卫生、价格低廉等优点。但相比于其他膜材，其气密性较差，随着密度的增加，膜的硬度、熔融温度均增加，渗透性下降。聚乙烯分子量通常为10~1000kDa,随着分子量的增加，聚乙烯膜的物理力学性能增加，机械性能和阻隔性能会相应提高，耐热度也随之提升。聚乙烯的力学性能还取决于支化度和结晶度。结晶度高，聚乙烯的伸长率和拉延性变差。生产方法不同或不同厂家的聚乙烯的分子量、密度和结晶度都会有一定的差异。

聚乙烯膜可用于贴剂的背衬层，透气性适中。

二、透皮贴剂用材料的选择与使用-- (一) 透皮贴剂用背衬材料的种类与性质

2. 聚酯膜 通常无色透明，较为坚韧，是一种强度优良、韧性强的聚合物薄膜。相对密度为1.3~1.38,熔点在255~265℃。具有良好的刚性、硬度、耐磨性和耐折性。同时，聚酯具有良好的气密性和防潮功能，能够防止气味的透过，保证皮肤的封闭性良好。并且耐酸、碱和大多数的有机溶剂，不易被破坏。但在强碱的作用下，表面会被水解。聚酯膜化学性质稳定，同时是一种环保材料，加工过程中很少加入其他辅助剂，可以回收利用”。

聚酯膜可用于透皮贴剂的背衬层，可增加皮肤水合，提高药物的经皮渗透性。

二、透皮贴剂用材料的选择与使用--（一）透皮贴剂用背衬材料的种类与性质

3.聚氨酯膜 即聚氨基甲酸酯薄膜，对人体皮肤无任何伤害，可以广泛应用于服装面料、医疗卫生、皮革等领域。具有防水、透气等特点，其防水性极佳(可承受水压在10000mm水柱之上),通过在材料中添加亲水剂可使薄膜具有极好的透湿性，可允许人体汗液湿气自由透过，因此也称“第二层皮肤”，聚氨酯膜对皮肤无刺激性。弹性高，适用于贴在关节部位，并且具有一定的抗菌作用。材料焚化炉燃烧时无空气污染问题，于土壤掩埋时，3~5年自然分解，是一种无毒无害的环保材料。这些特性使得聚氨酯膜成为21世纪材料之主流。

聚氨酯膜可用于贴剂的背衬层，透气性好，但易与药物吸附或结合，因此聚氨酯作为贴剂衬材，需要关注药物的迁移性。

二、透皮贴剂用材料的选择与使用--（一）透皮贴剂用背衬材料的种类与性质

4.无纺布 也称不织布，通过热黏、机械或化学加工的方式制作，具有工艺流程短、生产快、成本低、用途广等众多优点。同时，无纺布的原料来源广，可使用腈纶、涤纶、黏胶纤维等制作，具有防潮、透气、重量轻、柔软度高、无毒、皮肤刺激性小、对环境无害等优点，因此经常用于面积较大的透皮贴剂中。

无纺布是通透性较高的衬材，常用于氟比洛芬贴膏剂等水凝胶贴膏剂的背衬层。

二、透皮贴剂用材料的选择与使用--（二）透皮贴剂用背衬材料的选择与应用

目前，市场上的透皮贴剂用背衬材料较多，如聚乙烯、聚酯、聚氨酯、聚偏二氯乙烯、棉布和毛绒布等，主要分为透性和不透性两种，具有多孔或微孔的无纺布及聚氨酯类材料具有较好的透气性，有利于汗液的挥发和皮肤表面透气，适用于长效透皮给药系统，但缺点是易与药物结合，且不适用于易挥发的药物。长时间使用不透性的背衬材料如聚酯膜，可以增加角质层水合作用，提高药物皮肤渗透性，但也容易促进细菌的生长，导致透皮贴剂的黏附性降低，因此在单日贴剂中使用较多。聚乙烯具有良好的力学性能和适中的透气性，因此在透皮贴剂背衬层中使用也较多。综合来看，**背衬材料的选择和使用需要根据压敏胶的性质、给药时间、药物的理化性质等来决定。**

二、透皮贴剂用材料的选择与使用-- (二) 透皮贴剂用背衬材料的选择与应用

透皮贴剂对背衬材料的基本要求包括以下几点：

- (1) **柔韧性**：对背衬材料来说十分重要，既要柔软可以折叠，又需要一定的韧性和抗拉强度。
- (2) **良好的透气性和低的水分透过速率**[$<20\text{g}/(\text{m}^2\cdot 24\text{h})$]。
- (3) **透明或半透明**，晕光度 $<10\%$ 。
- (4) **相容性**：背衬与含药基质应具有良好的相容性，药物活性分子在含药基质中能够维持稳定，同时背衬中的单体不会对贴剂的质量产生影响。
- (5) **防冷流**：冷流现象指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。
- (6) **耐辅料的腐蚀**。
- (7) **没有毒性**。
- (8) **厚度适宜**。
- (9) **具有良好的撕裂强度**。
- (10) **便于热封**。

二、透皮贴剂用材料的选择与使用--（二）透皮贴剂用背衬材料的选择与应用

背衬材料对透皮贴剂的产品质量至关重要，可影响贴剂的稳定性、渗透性和顺应性等，为了增加透皮贴剂的安全有效性，使患者有良好的使用体验，应在处方设计的过程中对其中的关联性进行研究。背衬材料多为高分子聚合物材料，关注其安全性必不可少，另外，在可浸出物、残留单体、物理性能和化学惰性等方面都需要进行系统考察。同时，背衬材料应该安全无毒，对皮肤无刺激，对环境无污染。根据美国FDA关于透皮贴剂的研究指导原则，为了更好地把控透皮贴剂产品质量，应对辅料的关键质量属性予以识别、评估和适当控制。因此，药厂应与供货者保持密切联系，选择采用性能良好的薄膜产品。



三、透皮贴剂用材料的选择与使用-- (三) 透皮贴剂用离型膜的种类与性质

离型膜又称**防粘层**、**保护层**，是具有剥离性能的纸制品、塑料制品或金属材料的通称。

它是在经过预处理的纸或塑料薄膜的一面(或两面)涂布具有不同离型性能的离型剂而生产出来的产品。离型膜贴附在透皮贴剂(或贴膏剂)的胶黏层上起保护作用，使用时揭去，且不会引起贮库及粘贴层等剥离。透皮贴剂的保护层，活性成分不能透过，通常水也不能透过”。



二、透皮贴剂用材料的选择与使用-- (三) 透皮贴剂用离型膜的种类与性质

1. 离型膜的基材种类 透皮贴剂离型膜基材主要有离型纸和塑料薄膜两大类。按照离型力可将其分为轻离型膜、中离型膜、重离型膜；按表面处理可分为单面离型膜、双面离型膜、无硅离型膜、氟塑离型膜、单面电晕离型膜、双面电晕离型膜、磨砂离型膜、哑光离型膜等。

二、透皮贴剂用材料的选择与使用-- (三) 透皮贴剂用离型膜的种类与性质

1) **淋膜离型纸**：在一般纸的表面先热熔涂塑一层聚乙烯粒子，要求熔融指数在7左右，再涂有机硅离型剂。目前，国内生产的离型纸多数是此种方法。一般淋膜离型纸淋膜量为每平方米16g，淋膜离型纸又分为单淋和双淋。一般单面离型纸是单淋的，当然也有双淋的单面离型纸，因为离型面淋膜较厚一般为20g,不离型面一般较薄15g,这样的离型纸比较平整。如果是双面淋膜量均为22g的淋膜纸，则比较适合做双面离型纸。

二、透皮贴剂用材料的选择与使用-- (三) 透皮贴剂用离型膜的种类与性质

2) **格拉辛纸**：是比较理想的离型纸用基材，它是由树脂浸渍后经超级压光后涂布离型剂生产而成。纸张的紧实度好，底纸质地致密、均匀，有很好的内部强度和透光度，适合模切厂使用，并且具有耐高温、防潮、防油等优点[8]。

3) **CCK离型纸**：CCK原纸是表面涂布了一层特殊的陶土后再涂布离型剂，生产而得的离型纸。CCK原纸表面的陶土极易破坏有机硅，所以只有少数国内生产的CCK离型纸真正能够达到标准要求。

4) **皱纹纸和KK纸**：皱纹纸是经过特殊处理、表面有均匀美观皱纹的一种纸张。KK纸是一种用聚乙烯醇和纤维素等材料进行过表面处理的纸张。这两种纸张的共同优点是耐热性好”。

5) **纸塑复合材料**：指各种纸张用胶黏剂黏附一层聚酯、聚丙烯或聚乙烯薄膜形成的一种复合材料。可以改善纸张的性能，但耐热性降低。

二、透皮贴剂用材料的选择与使用-- (三) 透皮贴剂用离型膜的种类与性质

(2) 塑料薄膜

1) 聚丙烯薄膜：是一种优良的气体及水蒸气阻隔材料，具有耐化学性、耐热性、电绝缘性、高强度机械性能和良好的高耐磨加工性能等，可耐受100℃以上煮沸灭菌。聚丙烯的力学强度、刚性和耐应力开裂都相当于或稍优于高密度聚乙烯，而且有突出的延伸性和抗弯曲疲劳性能。聚丙烯的最大缺点是低温下易脆裂，耐低温性能不如聚乙烯。

二、透皮贴剂用材料的选择与使用-- (三) 透皮贴剂用离型膜的种类与性质

2) 聚酯薄膜：是透皮贴剂中常用到的一种离型膜材料。聚酯薄膜由聚对苯二甲酸乙二醇酯经铸片及双轴定向拉伸而制得。与其他薄膜比较，其表面平整光洁、涂布均匀。产品物理性能优良，厚度公差小，热收缩率低。具有高抗张强度，抗拉伸性，优良的耐热、耐寒性和良好的耐化学药品性和耐油性。因此，聚酯离型膜与胶黏制品复合时离型膜无迁移现象，并且聚酯离型膜单面或双面涂层单位面积重量的允差非常小；基膜具有优异的机械强度和化学性能，在较长时间内耐高温性可以达到 180°C ，10min内可以达到 200°C ，因此在正常天气条件下有很高的稳定性和极长的保存期限。但是它也有缺点：不耐强碱，易带静电。



二、透皮贴剂用材料的选择与使用-- (三) 透皮贴剂用离型膜的种类与性质

3) 聚乙烯薄膜：聚乙烯膜也可以作用离型膜基材，关于聚乙烯膜前面已有叙述。

二、透皮贴剂用材料的选择与使用-- (三) 透皮贴剂用离型膜的种类与性质

4) 聚氯乙烯薄膜：半透明状，有光泽。聚氯乙烯有**优良的阻隔氧气的性能**，是一种**廉价、坚韧并且易于加工的物质**。**聚合物的分子量越大，力学性能、耐寒性、热稳定性越高，但成型加工比较困难；分子量低则相反**。聚氯乙烯含氯量达65%，因而具有**阻燃性和自熄性**。聚氯乙烯的热稳定性差，无论受热或日光照射都能引起变色，并伴随着**力学性能和化学性能的降低**。聚氯乙烯是无定形聚合物，它的玻璃化温度为80℃左右，在此温度下即开始软化，随着温度的升高，力学性能逐渐丧失。**但在实际应用中，聚氯乙烯的长期使用温度不宜超过65℃**。**聚氯乙烯的耐寒性较差**，尽管其催化温度低于-50℃，但低温下聚氯乙烯制品也会变硬、变脆。**聚氯乙烯薄膜具有防潮性、抗水性、气密性良好、可以热封、印刷性能优良等特点**。

二、透皮贴剂用材料的选择与使用-- (三) 透皮贴剂用离型膜的种类与性质

5) **OPP薄膜**：又称双向拉伸聚丙烯薄膜，它主要的原材料就是聚丙烯，采用平模法通过双向拉伸而加工出来的薄膜，它的优点是具有较强的拉伸强度，无论是光泽度还是透明度等都比较完美，因为**OPP离型膜拥有优良的印刷功能与涂层附着力，良好的水蒸气阻隔性能**，广泛应用于各类包装行业。

6) **乙酸钠纤维素薄膜**：有二乙酸钠纤维素薄膜和三乙酸钠纤维素薄膜两种。它们的**透明性好，光泽度高，电气性能也极好**。但由于**价格高**，作为离型膜基材使用的并不多。

二、透皮贴剂用材料的选择与使用-- (三) 透皮贴剂用离型膜的种类与性质

7) **乙烯-乙酸乙烯酯共聚物薄膜**；可燃，燃烧气味无刺激性。很好的耐低温性能，其热分解温度较低，约为230℃左右，随着分子量的增大，乙烯-乙酸乙烯酯共聚物的软化点上升，加工性和塑件表面光泽性下降，但强度增加，冲击韧性和耐环境应力开裂性提高，耐化学药品、耐油性方面较聚乙烯、聚氯乙烯稍差，并且随着乙酸乙烯含量的增加，其性能变化更加明显。在弹性、柔性、光泽性、透气性等方面，乙烯-乙酸乙烯酯共聚物优于聚乙烯。另外，可通过加入增强填料的方法来避免或减少乙烯-乙酸乙烯酯共聚物力学性能下降的问题。

二、透皮贴剂用材料的选择与使用-- (三) 透皮贴剂用离型膜的种类与性质

8) 聚氨酯薄膜：透明性好、耐磨弹性佳、轻度高，但不耐老化、不耐湿，利用其耐磨性好的特点可作离型膜基材使用。但聚氨酯薄膜具有一定的拉伸性，进行转移涂布时，聚氨酯薄膜并不合适。

9) 其他塑料薄膜：如氟塑料薄膜，按氟塑料组分可分为聚四氟乙烯、全氟烷氧基树脂、全氟(乙烯丙烯)、三氟氯乙烯共聚物、聚氟乙烯、聚偏氟乙烯等，这些**薄膜耐热性、耐寒性、药物耐受性优良，而且摩擦系数小，是良好的离型膜基材**；尼龙、聚乙烯醇、聚丁烯、聚丙烯酸酯薄膜也可用作离型膜基材使用。



二、透皮贴剂用材料的选择与使用-- (三) 透皮贴剂用离型膜的种类与性质

2.离型膜涂层的种类、制备和性质 离型剂是涂敷于离型膜基材上用于保护透皮贴剂(或贴膏剂)胶体，并使离型膜与胶体易于剥离的一类物质。离型剂的种类很多，一般来讲表面张力较小的物质都有一定的离型性能。**常用的离型剂有有机硅、有机氟和长链烷基酯三大类。**用于透皮贴剂或贴膏剂的离型膜材料的离型剂主要有含氟类和有机硅离型剂，使用有机硅离型剂的离型膜称为硅化离型膜材料，使用含氟类离型剂的离型膜称为氟化离型膜材料。有机硅离型剂可分为溶剂型有机硅离型剂、水乳液型有机硅离型剂和无溶剂型有机硅离型剂。



二、透皮贴剂用材料的选择与使用-- (三) 透皮贴剂用离型膜的种类与性质

(1) 有机硅离型剂：以Si—O键为骨架，硅原子的全部或部分与有机基团结合，如甲基(Me)、苯基(Ar)等。一般用直链的聚二甲基硅氧烷的端基Si—OH和单体甲基聚硅氧烷上Si—H基进行脱氢交联反应制得。包括：

- ① 溶剂型有机硅离型剂
- ② 水乳液型有机硅离型剂
- ③ 无溶剂型有机硅离型剂

以上内容仅为本文档的试下载部分，为可阅读页数的一半内容。如要下载或阅读全文，请访问：
<https://d.book118.com/375124032344011322>