

热熔胶基质和热熔胶贴膏制备技术的应用分析

王永刚^{1,2,3}, 关子昂¹, 于鑑衡², 王永耀³, 孙小涵¹, 王珏¹, 刘金晶¹, 于润乔², 王红日³(1.沈阳永晟康泰医药科技有限公司, 沈阳 110101; 2.长春邦尔生物工程有限公司, 长春 130507; 3.沈阳永刚胶粘制品厂, 沈阳 110101)

摘要: 目的 探讨热熔胶贴膏基质及热熔胶贴膏制备技术。方法 通过不同配方分析出合理的热熔胶基质组分; 结合设备论述热熔胶贴膏生产工艺, 探讨热熔胶贴膏生产操作要点, 分析生产热熔胶贴膏的优点、存在问题与解决方法, 展望热熔胶贴膏的发展前景。结果 由符合中国药典 2020 年版制剂通则的聚合基体、增塑剂、增黏剂组成的热熔载体胶, 比较适合作为热熔胶贴膏剂的基质; 混料和涂胶是生产热熔胶贴膏的重点岗位, 低温操作与合理的加药顺序能够减少药物有效成分损失, 透气性好的骨架材料和小分子量高相容性的药物有利于药物释放, 亲水性材料制成的热熔胶基质能够改善其耐汗性。结论 生产热熔胶贴膏与天然橡胶贴膏相比, 产品外型美观, 贴用舒适, 无刺激性、弱过敏, 设备投资少, 工艺简单, 生产效率高, 安全, 环保。以热熔胶作基质代替天然橡胶基质生产贴膏剂是未来发展方向, 热熔胶贴膏有很好的发展前景。

关键词: 热熔胶; 贴膏剂; 生产工艺; 基质; 橡胶贴膏

中图分类号: R943 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2022)08-1088-07

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2022.08.013

引用本文: 王永刚, 关子昂, 于鑑衡, 等. 热熔胶基质和热熔胶贴膏制备技术的应用分析[J]. 中国现代应用药学, 2022, 39(8): 1088-1094.

Application Analysis of Hot-melt Pressure-sensitive Adhesive Matrix and Preparation Technology of Hot-melt Pressure-sensitive Adhesive Plaster

WANG Yonggang^{1,2,3}, GUAN Zi'ang¹, YU Jianheng², WANG Yongyao³, SUN Xiaohan¹, WANG Jue¹, LIU Jinjing¹, YU Runqiao², WANG Hongri³(1.Shenyang Yongsheng Kangtai Pharmaceuticals and Medical Technology Co., Ltd., Shenyang 110101, China; 2.Changchun Banger Bioengineering Co., Ltd., Changchun 130507, China; 3.Shenyang Yonggang Adhesive Products Factory, Shenyang 110101, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To discuss hot-melt pressure-sensitive adhesive plaster matrix and the preparation technology of hot-melt pressure-sensitive adhesive plaster. **METHODS** The reasonable hot-melt pressure-sensitive adhesive matrix components were analyzed by different formulation. Combined with the equipment, the production process and the key points of production operation of hot-melt pressure-sensitive adhesive plaster were discussed. The advantages, existing problems and solutions of hot-melt pressure-sensitive adhesive paste production were analyzed, and the development of hot-melt pressure-sensitive adhesive plaster was also prospected. **RESULTS** The hot-melt pressure-sensitive adhesive, which was composed of polymer matrix, plasticizer and tackifier according to the general provisions of the 2020 edition of the "Chinese Pharmacopoeia", was more suitable as a matrix for hot-melt pressure-sensitive adhesive plaster. Mixing and coating were the key positions in the production of hot-melt pressure-sensitive adhesive plaster. Low temperature operation and reasonable dosing sequence could reduce the loss of active ingredients of drugs. Good gas permeability framework materials and small molecular weight and highly compatible drugs were conducive to drug release. The hot-melt pressure-sensitive adhesive matrix made of hydrophilic material can improve its sweat resistance. **CONCLUSIONS** Compared with natural rubber plaster, the production of hot-melt pressure-sensitive adhesive plaster has beautiful appearance, comfortable application, non-biological irritant, less allergy, less equipment investment, simple process, high production efficiency, safety and environmental protection. In the future, natural rubber will be replaced by hot-melt pressure-sensitive adhesive as the matrix of plaster, and the hot-melt pressure-sensitive adhesive plaster has a better development prospect.

KEYWORDS: hot-melt pressure-sensitive adhesive; plaster; production process; matrix; rubber adhesive plaster

热熔胶贴膏是以热熔胶作基质, 与药物混合均匀后, 摊涂于布匹等背衬材料上, 经过分切成片制成的贴膏剂。

热熔胶发展于 20 世纪 50 年代, 六七十年代

风行欧美, 主要用于印刷(书籍装订等)、服装、制鞋、装饰、家具、汽车等行业, 具有环保、安全、固化快、适合自动化生产等突出优点。2016 年, 热熔胶产量约占胶黏剂总产量的 50%^[1]。早在 1956

作者简介: 王永刚, 男, 教授级高工 E-mail: yg200567@163.com

年,日本久光制药株式会社即在荷兰申请了热熔胶基质发明专利;1979年和1982年,日本的Kanji Noda等分别在日本和美国申请了热熔胶生产贴膏剂的发明专利;1993年7月,德国人Merkle Hans Peter等在欧盟申请了“Patch for Low-Melting and/or Volatile Active Substances”专利^[2],应用热熔胶生产尼古丁贴剂产品;2003年,中国出现了以热熔胶作为贴膏基质的发明专利《医用载体胶膏》,同年该发明人又申请了以热熔胶生产各种贴膏剂的发明专利,专利名称为《一种外用膏剂的生产工艺》^[3],此后热熔胶作为基质逐渐应用于中国贴膏剂行业。2003年,长春邦尔生物工程有限公司和安阳中智药业有限公司以热熔载体胶生产保健贴膏产品;随后,甘肃奇正藏药有限公司(简称“甘肃奇正藏药”)、桂林天和药业股份有限公司(简称“桂林天和药业”)、河南羚锐制药股份有限公司(简称“河南羚锐制药”)、沈阳永晟康泰医药科技有限公司(简称“沈阳永晟康泰”)等企业也开始研究和应用热熔胶生产贴膏剂;至2021年底,中国生产热熔胶贴膏的企业已经有几十家。

热熔胶安全性与药物经皮释放性研究资料很多,但热熔胶基质配方和热熔胶贴膏生产工艺的文献相对较少,无法满足热熔胶贴膏剂快速发展的需要。为此,笔者在总结生产热熔胶基质和制备热熔胶贴膏剂工作经验的基础上,对热熔胶基质和热熔胶贴膏制备技术的应用进行分析探讨,以供同行在生产和研究热熔胶贴膏时参考。

1 热熔载体胶基质

热熔胶基质不仅是赋形剂,同时也是药物的

载体,对药物的释放和透皮吸收都至关重要。

1.1 热熔胶基质的配方组成与分析

不同热熔胶基质的配方组成见表1^[4-8]。传统热熔胶配方的增黏剂、抗氧化剂、增塑剂均为化工材料。甘肃奇正藏药、桂林天和药业、河南羚锐制药、沈阳永晟康泰的热熔胶专利配方中,增黏剂松香及其衍生物,增塑剂凡士林、羊毛脂、液体石蜡,这些组分均为药用材料;聚合基体中苯乙烯-异戊二烯-苯乙烯嵌段共聚物(styrene-isoprene-styrene rubber, SIS)和苯乙烯-丁二烯-苯乙烯嵌段共聚物(styrene-butadiene-styrene block copolymer, SBS)为热塑性橡胶,符合中国药典2020年版四部通则的规定^[9]。而增黏剂中的石油树脂、增塑剂中的邻苯二甲酸二丁酯和环烷油以及苯酚类抗氧化剂都没有药用标准,不适合作为贴膏基质材料。

贴膏剂是在常温、相对密闭的环境下贮存和使用的,处方中一般含有薄荷脑、冰片等化学药物,或含有中药浸膏和挥发油等延缓胶体老化的成分,基质配方合理即可取消抗氧化剂的应用。贴膏剂的黏度可以通过基质配方变化进行调整,基质配方中可以取消黏度调节剂的应用。填充剂具有系结牵拉胶料的性能,主要用于增加耐热性,防止贴膏剂产品产生透胶现象。不同贴膏剂产品的药物处方都有差异,贴膏基质应根据药物处方变化做出合理的调整,如果药物成分过多,通过增加骨架材料在基质配方中的比例,即可加强贴膏剂的耐热性,避免产品出现透胶现象。取消填充剂,贴膏剂产品透明,膏面柔软光亮,贴用更舒适。儿童及特殊细嫩部位的皮肤,使用贴膏剂

表1 不同热熔胶基质的配方组成

Tab. 1 Composition of different hot-melt pressure-sensitive adhesive matrix

不同热熔胶基质	热熔胶基质组分与配比					
	聚合物基体	增黏剂	抗氧化剂	增塑剂	填充剂	皮肤促渗剂
传统热熔胶 ^[4]	SIS 60份, SBS 40份	萘烯树脂 90份, C5石油树脂 10份	N,N'-二丁基氨基二硫代甲酸锌 3.5份, 抗氧化剂 264 适量	环烷油 40份, 白油 5份	-	-
甘肃奇正藏药的热熔胶专利 ^[5]	苯乙烯-聚丙烯酸丁酯共聚物 10~80份	芳烃类石油树脂、氢化松香等 5~60份	-	凡士林 1~70份	立德粉、钛白粉等 0.1~100份	二甲基亚砜、异丁醇等 1~10份
桂林天和药业的热熔胶专利 ^[6]	苯乙烯热塑性弹性体、热塑性硅橡胶等 10~90份	石油树脂、松香、氢化松香等 5~80份	-	液体石蜡、羊毛脂等 0~40份	-	0~10份
河南羚锐制药的热熔胶专利 ^[7]	SIS 45%	C9石油树脂 20%	2,6-二叔丁基对甲酚 4%	邻苯二甲酸二丁酯 10%, 环烷油 10%	氧化锌 5%, 立德粉 6%	-
沈阳永晟康泰的热熔胶专利 ^[8]	SIS、SBS、SEPS、SEBS、SEBIS 100份	松香、氢化松香、聚合松香、甘油松香酯、季戊四醇松香酯 0~200份	-	凡士林、羊毛脂、液体石蜡 40~250份	-	-

后容易损伤表皮细胞,因此贴膏产品的黏性要适中,基质处方中应该少用或完全取消增黏剂的使用。

1.2 热熔胶基质的研究

热熔胶基质必须具备安全性和有效性。1995年日本的 Teruaki Hayashi 等研究了吡啶镁锌在热熔压敏胶基质的释放动力学,指出药物释放和胶体厚度以及药物结晶有关,并用一室模型对药物释放曲线进行了拟合^[10]。1996年英国的 Webster 提出热熔压敏胶中含有很少或不含化学官能团,降低了药物-黏合剂相互作用的可能性,因而适合作为贴膏剂基质^[11]。2011年意大利的 Francesco Cilurzo 提出热熔胶基质配方的变化会对热熔胶贴膏的黏附性能产生影响^[12]。2020年意大利的 Chiara Grazia Milena Gennari 进行了以氢化苯乙烯-丁二烯嵌段共聚物 [poly(styrene-*b*-ethylene-co-butadiene-*b*-styrene), SEBS] 为聚合物基体制作热熔胶贴膏剂的研究,并测试了实验样品的黏合性能及药物释放效果,认为 SEBS 共聚物是优秀的热熔胶贴膏剂基质材料^[13]。中国一些贴膏剂生产企业和科研工作者对热熔胶基质也做了大量研究工作,2004年,保定东方中药厂委托河北省医学科学院毒理检测中心对热熔载体胶基质依据《中药新药研究指南(药学、药理学、毒理学)》进行检测;2004年和2012年,长春邦尔生物工程有限公司委托吉林省卫生监测检验中心,依据《保健用品毒理学评价程序和检验方法》,对热熔载体胶贴膏各项指标进行检测。2011年,中国中医科学院西苑医院闫小平教授团队以伤湿止痛膏中马钱子碱、土的宁和硫酸阿托品累计透过率为考察指标,研究新(热熔载体胶)、旧(天然橡胶)2种不同基质的伤湿止痛膏的体外透皮特性,试验结果显示,新基质较旧基质更有利于亲脂性药物的释放,且释放更稳定^[14]。

2012年以后,中国许多经皮给药研发团队对热熔胶基质进行了更深入的研究。2013年,浙江大学梁文权教授团队考察热熔压敏胶贴剂的体外释放药物和透皮的性能^[15],并且以 α -细辛醚为模型药物,配以渗透促进剂,研究了渗透增强剂对热熔压敏胶黏合性能的影响^[16];2014年,国家中药制药工程技术研究中心汤秀珍教授级高工团队研究了热熔压敏胶基质结构对药物释放性能的影响^[17];2016年,大连理工大学汪晴教授团队通过阴离子聚合合成功能型 SIS 共聚物,将其作为骨架

材料,制备了功能型 SIS 热熔压敏胶^[18];2019年,广州中医药大学第三附属医院吴涵主管药师团队优化了热熔压敏胶型骨伤消痛贴基质处方^[19];2021年,成都中医药大学药学院张定堃副教授团队优化花椒超临界提取物热熔压敏胶贴剂的成型工艺及其安全性评价^[20];2021年,上海中医药大学冯年平教授团队采用二壬基环己烷-1,2-二羧酸酯、聚丙烯蜡和液体橡胶的混合物(DPL)制备了一种有助于提高中药挥发油共混稳定性的热熔压敏胶^[21]。

2 热熔胶贴膏的生产工艺

2.1 热熔胶贴膏生产工艺流程

热熔胶贴膏生产过程分为化胶、混料、涂胶、复合、收卷、分切和包装几个工序,其生产工艺流程见图1。

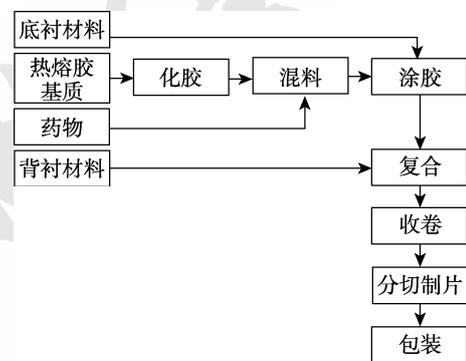


图1 热熔胶贴膏生产工艺流程

Fig. 1 Hot-melt pressure-sensitive adhesive plaster production process

2.2 热熔胶贴膏具体生产过程、操作要点及注意事项

热熔胶贴膏生产工艺与生产设备相辅相成,工艺需要由设备完成,生产工艺的完善与进步离不开设备的不断改进与创新。

2.2.1 化胶 热熔胶软化点一般 $>70^{\circ}\text{C}$,常温下为固体,需要将胶体融化为液态后才能与药物混合,化胶时,通常加热温度为 150°C 。化胶工序在化胶罐内进行,化胶罐一般由罐体、加热层、传送泵等装置组成。加热层的传热介质通常为铸铝片,升温快,工作效率高,热熔胶在铸铝片上全部融化后,由胶体泵传送到混料搅拌罐内。胶体泵传送管道通常为电加热,由于金属在热量传递过程中有滞后现象,控温时容易产生误差,所以输出管道外壁以液体导热介质控温效果会更好。本岗位属于高温操作,要注意安全,防止加热设备或

出料胶体烫伤身体。

2.2.2 混料 混料在搅拌罐内进行，熔化为流动液体的热熔胶由胶体泵传送到搅拌罐内后，将药物依次投入到混料搅拌罐内进行搅拌，至热熔胶基质与药物完全混合均匀时，由混料罐底部的胶体泵通过保温管道匀速传送到涂胶机前，准备涂胶。搅拌罐一般由罐体、搅拌桨、加热保温和传送泵等装置组成。加热保温层是通过加热的导热油传热控制罐体温度，相对于铝板传热，温控误差小；混料搅拌罐有立式和卧式 2 种；搅拌桨分为锚式、框式、风扇式、涡轮式、叶片式、螺杆式、螺带式、推进式等多种，其中双螺旋搅拌桨搅拌效果最佳。化胶和混料也可以在同一个搅拌罐内进行操作，这样操作的优点是简化工艺，缺点是热熔胶在罐体内加热时间长，温控和清场难度增加，含药的胶膏容易产生糊化现象。

混料和出料时，工作温度高，操作者应注意安全，避免烫伤身体。温控和混料均匀度是混料工序操作重点，温度过低，基质与药物混合不均匀；温度过高，药物有效成分容易受到破坏。为减少药物损失，混料时，加药顺序依次为化学药物、中药粉、中药水提浸膏、中药醇提浸膏、易挥发活性成分、贵细药材。

2.2.3 涂胶 混好的胶料传送到涂胶机前，喷涂或由刮刀挤压至防黏底材上，通过定量喷涂或调整刮刀与防黏底材之间的缝隙控制含胶量，当底材向前移动时，胶膏即均匀地涂在防黏底材上，完成涂胶。涂胶过程中出胶量和涂胶运行速度要相对稳定，以保持准确的含膏量，涂胶工序中含膏量控制是操作重点。

涂布机组由底衬材料支架、前车、背衬材料传动装置、复合压力辊、冷却系统、后车分切收卷等装置组成。热熔胶贴膏涂布机组一般由热熔胶压敏胶带或橡胶贴膏剂的生产线改造后形成，常见的涂胶机头有夹缝式和转棒式 2 种。夹缝式涂布头一般应用于涂胶量较大的产品，其优点是设备投资较少，缺点是涂布过程容易有杂质堵塞夹缝造成胶面有刮痕漏胶，使产品失去使用价值。转棒式涂布头一般应用于涂胶量较低的产品，其优点是杂质能随转棒的转动而被涂布基材带走却不产生刮痕，其缺点是设备投资相对较高(是夹缝式的 2~3 倍)，后期的维护成本也比较高。在温度和含膏量控制方面，有待于进一步改进和提高^[22]。

中国传统含膏量检查方法是滞后检测法，即涂胶一段距离后才开始检测含膏量，涂胶操作者根据检测结果再对设备作出相应调整，如此反复，直至含膏量符合要求为止，该方法不能及时准确地控制含膏量。2021 年，中国已经研制出应用 X 射线自动检测并且控制含膏量的涂胶设备。2020 年，意大利米兰大学 Umberto 等设计了一种生产热熔胶贴片的设备，应用柱塞式挤出机结合 3D 打印技术，实现了精准控制“酮洛芬或尼古丁”贴片的含膏量^[23]，但该设备对基质和药物的限制要求很高，生产效率低，暂时还不适用于大规模生产。

2.2.4 复合、收卷 涂在防黏底材上的胶膏向前移动，当胶膏温度尚未下降至软化点以下时，底衬材料与背衬材料及时压合，胶膏即转移至背衬材料上，完成复合过程。复合后胶膏经冷却固化成型，在后车按照要求纵向分切成规定尺寸，由上下 2 组收卷轴收成大卷。含药膏的底衬材料与背衬材料复合后收卷，胶面与背衬材料不会产生黏连，所以热熔胶贴膏的收卷长度可以达到天然橡胶贴膏的 10 倍，一般收卷长度>300 m。

该工序中复合压力是操作重点，一般工作压力为 0.4 MPa，压力过大时背衬材料容易发生透胶现象，压力过小又容易产生脱胶，以涤棉布和无纺布作为背衬材料时，胶膏浸入背衬材料厚度分别为 35%和 50%比较合适。复合操作时也要注意安全，身体远离设备的各传动部位，涂胶、复合收卷的操作是在同一台涂布机组内联动完成的。

2.2.5 分切制片 复合后收成大卷的含药胶布，在切片机上即可以制成符合要求规格的热熔胶贴膏剂。一般热熔胶贴膏产品的底材和衬材规格尺寸相同，底衬防黏层中间留有 S 型易撕口，便于使用；底衬和背衬复合后再切片，不容易产生黏连，切片工作效率高，传统橡胶贴膏切片速度一般为每分钟 80 片，而热熔胶贴膏的切片速度大于每分钟 300 片，最快速度达到每分钟 500 片。

切片工序的操作要点是保证切片设备正常运行并及时剔除废品。

复合后的含药热熔胶膏布减少了切片设备上的复合工序，适合应用圆刀滚切设备切片，单机切片速度与传统橡胶贴膏剂相比，可提高数倍。

2.2.6 包装 分切好的热熔胶贴膏经检验合格后，即可以包装、入库。热熔胶贴膏初黏性好，内聚力大，附着在背衬材料后的胶面与防黏底材

粘贴比较牢固,溢胶现象少,市场销售的半自动或自动贴膏剂包装生产线都适合热熔胶贴膏剂的应用,与橡胶贴膏相比,热熔胶贴膏更适合自动生产线包装。

2.2.7 设备的研发与应用探讨 截至 2021 年底,中国对生产贴膏剂设备的企业没有特殊要求,使用前,制药企业将设备上报备案后即可应用。生产热熔压敏胶带设备的企业很多,但生产热熔胶贴膏剂设备的厂家却非常少,热熔胶贴膏含胶量大约是热熔压敏胶带的 4 倍,含药的热熔胶膏对温度和厚度要求都很严格,普通热熔胶设备无法完全满足热熔胶贴膏生产工艺的需求。

贴膏剂设备的发展与其他剂型相比,起步较晚,20 世纪 80 年代中国才出现专业生产贴膏剂设备的企业,目前仍以仿制为主,一般是参照印刷、纺织、橡胶生产设备或仿制国外设备,结合贴膏制剂工艺要求设计而成。

贴膏剂由基质和药物 2 部分组成,分别涉及高分子化工和药物 2 个领域,因此,必须由药学、化工、设备 3 方面以上的专家组成团队,通过设备厂家与制药技术人员的共同努力,才能够生产出满足贴膏剂生产工艺要求的设备。按照这种组合,经皮永和医药科技(北京)有限公司发明了一种能够满足混料、涂胶、复合、分切一体化的热熔胶贴膏生产设备^[24]。

2015 年以后,应用 3D 扫描和 3D 打印技术制备贴膏剂已经成为了新的研究方向,其节省工时、剂量精准、易于操作、便于个性化设计的特点使得这项技术可以根据不同患者的需求定制不同剂量的贴膏剂,适合医院及诊所使用^[25]。

3 热熔胶贴膏辅材发展应用概况

3.1. 热熔胶基质

中国生产热熔胶企业有数十家,在贴膏剂中应用却非常少,产品有待于开发利用。

3.2 底衬材料

热熔胶贴膏应用的底衬材料主要为防黏纸和离型膜。其中复塑低密度聚乙烯膜的纸张一般涂甲基硅油,复塑聚酯膜的纸张一般涂二甲基硅油;离型膜是与特定材料在有限条件下接触后不具有黏性或轻微的黏性的高分子薄膜,分为聚乙烯 PE 离型膜、涤纶树脂(polyethylene terephthalate, PET)离型膜等;至 2021 年底,中国已有几家企业获得

防黏纸药用包材 A 类文号, PET 等离型膜也有企业获得药用包材 I 类文号。

3.3 背衬材料

热熔胶贴膏应用的背衬材料主要有无纺布、聚酯纤维布、棉布、双向拉伸聚丙烯(BOPP)高分子薄膜等。无纺布有价格优势,弹性布贴用舒适,这 2 种背衬材料在热熔胶贴膏剂中广泛应用,中国已有多家企业获得无纺布和聚酯纤维布药用包材 A 类文号,更多企业取得了药用包材 I 类文号,预计 2022 年以后,大部分底衬材料和背衬材料将得到普遍应用。

4 生产热熔胶贴膏相比天然橡胶贴膏的优点

生产热熔胶贴膏相比天然橡胶贴膏的优点见表 2。

表 2 热熔胶贴膏与天然橡胶贴膏产品对比

Tab. 2 Comparison of hot-melt pressure-sensitive adhesive plaster and natural rubber plaster

制剂类型	生产工艺	生产安全性	生产效率	生产投资	产品刺激性	外型美观度
热熔胶贴膏	优	优	优	良	良	优
天然橡胶贴膏	略差	差	差	略差	略差	差

4.1 工艺简单,生产周期短

热熔胶贴膏基质不需要预处理,容易操作,劳动强度低,可连续化生产,与橡胶贴膏 3~5 d 的生产周期相比,优势明显。

4.2 生产安全、环保

热熔胶贴膏不使用溶媒,无易燃易爆挥发性物体,胶体可以循环使用。

4.3 生产效率高

热熔胶贴膏涂胶时阻力小,含膏量稳定,成品率高;液态胶面几秒钟即固化成型,不需要烘干,涂胶速度快,并且能够收大卷,切片速度提高数倍,适合机械化包装,生产效率高。

4.4 投资少

热熔胶贴膏不使用切胶机、开炼机设备,不需要烘干通道,厂房占地面积小,生产线投资少。

4.5 产品无刺激,弱过敏

热熔胶贴膏基质骨架材料为高分子聚合物,无橡胶贴膏基质中的高蛋白类物质和不饱和松香酸,可减少皮肤过敏反应。

4.6 外型美观,贴用舒适

热熔胶贴膏胶面柔软、平整光亮,初黏性好,剥离时不损伤皮肤,无膏体残留物,能够应用双

向弹性材料作衬材, 贴用关键部位后, 活动不受限制。

5 热熔胶贴膏存在的问题及解决方法的探讨

5.1 混料和涂胶操作温度高, 药物有效成分易损失
一般的化学药物有效成分相对稳定, 温度 $>100\text{ }^{\circ}\text{C}$ 基本不影响其化学和物理性能; 中药及易挥发性药物对温度比较敏感, 温度 $>100\text{ }^{\circ}\text{C}$ 时可能破坏或减少其有效成分, 影响疗效。选择软化点低且不影响耐热性能的热熔胶作基质, 或通过物理方法降低混料和涂胶温度, 都可以减少药物有效成分的损失。2015年前, 在生产活络大膏时用软化点 $90\text{ }^{\circ}\text{C}$ 的热熔胶作基质, 化胶和混料温度都是 $130\text{ }^{\circ}\text{C}$; 2015年以后, 选用软化点 $65\text{ }^{\circ}\text{C}$ 的 YG-202 号热熔载体胶作为基质, 化胶和搅拌温度都是 $98\text{ }^{\circ}\text{C}$, 高软化点热熔胶基质制成的活络大膏贴片, 活性成分中薄荷脑的含量 7.25 mg ; 低软化点热熔胶基质制成的活络大膏贴片薄荷脑含量 34.92 mg , 低软化点热熔胶基质可有效减少药物活性成分损失。

5.2 药物释放困难, 影响疗效

热熔胶基质具有热塑性, 加热时, 分子组成的物理交联点被破坏, 聚合物分子链可以自由活动, 具有很好的流动性; 冷却时, 分子之间由于内聚力的作用又重新形成物理交联点, 获得材料的弹性和强度。

药物与液态的胶体混合均匀后, 当含药胶膏在低温成固体状态时, 药物被胶体包裹, 可能影响药物的释放。选择透气性好的骨架材料和小分子量、高相容性的药物制成贴膏剂, 将有利于药物的释放^[17]。

5.3 耐汗性差

热熔胶基质虽然初黏性和持黏性都比较好, 但与汗液接触后, 容易从皮肤固定部位脱落。目前的热熔胶产品多为疏水性, 选择亲水性材料制成热熔胶基质能够改善其耐汗性。英国的 Webster 提出使用混合藻酸盐的聚异丁烯黏合剂和以丙烯酸酯和聚氨酯作为基质的凝胶黏合剂制成的热熔胶贴膏, 即使患者大量出汗也能保持黏附在皮肤上^[11]。

5.4 热熔胶基质无药用标准

中国生产热熔胶贴膏的企业虽然有几十家, 但因热熔胶基质无药用辅料文号而限制了其在贴

膏剂中的应用。至 2021 年 12 月, 中国生产的热熔胶贴膏产品主要以医疗器械和保健卫生用品为主。

国内外尚无热熔胶整体材料获得药用辅料生产许可文号的报道, 但早在 2003 年, 热熔胶骨架材料 SIS 已被日本收载于《医药品添加物规格》中。药用辅料文号的申报工作需要制药企业与热熔胶生产企业的共同努力才能完成。

6 热熔胶贴膏应用发展前景

鉴于热熔胶贴膏的优点, 国内外都非常重视其发展应用。国家中医药管理局十分重视新材料的开发应用, 2008 年, 将 2 项热熔胶基质研究课题列为国家“十一五”科技支撑项目(基金项目 2008BAI53B075, 2008BA153B076); 2018—2021 年, 山东中医药大学中医药新材料研究院的专家团队一直研究热熔胶申报药用辅料等相关课题。

日本生产的“酮洛芬”“洛索洛芬”等热熔胶贴膏药品在中国市场很受消费者欢迎; 中国也有企业开始生产和销售国药准字的热熔胶贴膏剂产品。2021 年, 甘肃奇正藏药、吉林敖东药业、通化万通药业等企业已经开始试制热熔胶贴膏产品。解决热熔胶基质药用辅料文号这个瓶颈问题后, 热熔胶贴膏必将迅速得到推广应用, 以热熔胶基质代替天然橡胶基质生产贴膏剂是未来发展方向, 热熔胶贴膏有非常好的发展前景。

致谢: 感谢原沈阳药科大学郑俊民教授生前对作者研究热熔载体胶基质工作给予的指导。

REFERENCES

- [1] MA A B. Development and application of hot-melt adhesive technology[J]. Chem Adhesion(化学与黏合), 2018, 40(3): 211-215.
- [2] MERKLE H P, NAGLES K, SCHACHT D, et al. Patch for low-melting and/or volatile active substances: Europe, EP: 93915645: A[P]. 1993-07-17.
- [3] 王永刚. 一种外用膏剂的生产工艺: 中国, CN200310104828[P]. 2003-10-13.
- [4] 石军, 李建颖. 热熔胶黏剂实用手册[M]. 北京: 化学工业出版社, 2004: 140.
- [5] 甘肃奇正藏药有限公司. 新型医用热熔树脂载体胶基质及其制备和应用: 中国, CN200810018381[P]. 2008-05-31.
- [6] 桂林天和药业股份有限公司. 药用贴膏热熔胶基质、使用该基质的中药贴膏及其制备方法: 中国, CN200810073812[P]. 2008-09-25.
- [7] 河南羚锐制药股份有限公司. 一种热熔压敏胶及其制备方法: 中国, CN201210134160.6[P]. 2012-05-03.
- [8] 王永刚, 王红日. 一种热熔载体胶及其制备贴膏剂的制备方法: 中国, CN201510476015.X[P]. 2015-08-06.
- [9] 中国药典. 四部[S]. 2020: 22.

- [10] HAYASHI T, YAMAZAKI T, YAMAGUCHI Y, et al. Release kinetics of indomethacin from pressure sensitive adhesive matrices[J]. *J Control Release*, 1997, 43(2/3): 213-221.
- [11] WEBSTER I. Recent developments in pressure-sensitive adhesives for medical applications[J]. *Int J Adhesion Adhesives*, 1997, 17(1): 69-73.
- [12] CILURZO F, GENNARI C G M, MINGHETTI P. Adhesive properties: A critical issue in transdermal patch development[J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2012, 9(1): 33-45.
- [13] GENNARI C G M, QUARONI G M G, CRETON C, et al. SEBS block copolymers as novel materials to design transdermal patches[J]. *Int J Pharm*, 2020(575): 118975.
- [14] YAN X P, GUAN S J, ZHENG R, et al. Percutaneous permeability study for patches Shangshi Zhitong on different kinds of bases[J]. *China J Chin Mater Med(中国中药杂志)*, 2011, 36(21): 2960-2962.
- [15] YU Z W, LIANG Y, LIANG W Q. Development of hot melt pressure sensitive adhesive for transdermal use and *in vitro* evaluation[J]. *Chin Pharm J(中国药学杂志)*, 2013, 48(6): 450-455.
- [16] YU Z W, LIANG Y, LIANG W Q. Development and evaluation of α -asarone transdermal patches based on hot-melt pressure-sensitive adhesives[J]. *AAPS Pharm Sci Tech*, 2013, 14(1): 294-300.
- [17] WANG C X, HAN W, LIU R, et al. Profiles of drug release from hot-melt pressure sensitive adhesive: Effect of matrix structure[J]. *J Chem Eng Chin Univ(高校化学工程学报)*, 2014, 28(1): 38-45.
- [18] ZHANG R J, ZHAO Z F, ZHANG C Q, et al. Functionalized SIS melt pressure sensitive adhesive and its application in patches for external use[J]. *Adhesion(粘接)*, 2016, 37(9): 29-35.
- [19] 吴涵, 杨婷, 吴雪茹. HMPSA 型骨伤消痛贴的制备工艺及其性能研究[J]. *中药材*, 2019, 42(8): 1866-1870.
- [20] YUAN R F, YANG J H, ZHANG J M, et al. Optimization of hot melt pressure sensitive adhesive patch with supercritical extract of *Zanthoxylum schinifolium* based on migraine efficacy and its safety evaluation[J]. *Chin Tradit Herb Drugs(中草药)*, 2021, 52(13): 3841-3851.
- [21] YIN S, WU T, LU J Y, et al. Study of physical blending technology for improving the compatibility and *in vitro* transdermal property of hot melt pressure-sensitive adhesive to cinnamon volatile oil[J]. *China J Chin Mater Med(中国中药杂志)*, 2021, 46(21): 5650-5657.
- [22] LI Q. Hot melt adhesive coating and its operating experience[J]. *China Pulp Paper Indust(中华纸业)*, 2021, 42(24): 44-46.
- [23] MUSAZZI U M, ORTENZI M A, GENNARI C G M, et al. Design of pressure-sensitive adhesive suitable for the preparation of transdermal patches by hot-melt printing[J]. *Int J Pharm*, 2020(586): 119607.
- [24] 经皮永和医药科技(北京)有限公司. 一种小型贴膏剂自动生产设备: 中国, CN201921569114.2[P]. 2019-09-19.
- [25] AZIZOĞLU E, ÖZER Ö. Fabrication of Montelukast sodium loaded filaments and 3D printing transdermal patches onto packaging material[J]. *Int J Pharm*, 2020(587): 119588. Doi: 10.1016/j.ijpharm.2020.119588.

收稿日期: 2022-02-09
(本文责编: 蔡珊珊)