药用辅料用压敏胶流变学的研究进展

方泽卿，罗华菲*，朱慧勇，黄贺敏
（中国医药工业研究总院医药先进制造国家工程研究中心，上海 201203）

摘要：压敏胶的黏弹性能是制备透皮贴剂时需考虑的重点性质，通常可采用流变性测定方法进行表征。文章综述了流变学稳态测试、动态测试、瞬态测试以及时间 - 温度叠加原理等前沿技术。在此基础上，进一步梳理了药用辅料用压敏胶的黏弹性及其与黏附性能、药物释放动力学以及分子间作用力的关联。最后，汇总了流变学评价作为过程分析技术在压敏胶配方优化、生产工艺以及黏合剂性能精确调控中的应用，以期为胶黏剂行业提供更加科学、合理的理论支持和实践指导，进而推动透皮给药系统的发展。

关键词：流变学；药用辅料；压敏胶；工艺优化；黏弹性；研究进展
中图分类号：R943 **文献标志码**：A **文章编号**：1001-8255(2025)03-0303-12
引用：方泽卿，罗华菲，朱慧勇，等．药用辅料用压敏胶流变学的研究进展[J]．中国医药工业杂志，2025, 56(3)：0303-0314．DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2025.03.004

Advances in the Rheological Study of Pressure Sensitive Adhesives for Pharmaceutical Excipients

FANG Zeqing, LUO Huafei*, ZHU Huiyong, HUANG Hemin
(*National Pharmaceutical Engineering Research Center, China State Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai 201203*)

ABSTRACT: The viscoelastic properties of pressure sensitive adhesives constitute a pivotal quality attribute when for mulating transdermal patches. And the viscoelasticity can generally be characterized by rheological measurement methods. This article reviews cutting-edge technologies such as rheological steady-state tests, dynamic tests, transient tests and the time-temperature superposition principle. On this basis, it further sorts out the viscoelasticity of pressure sensitive adhesives for pharmaceutical excipients and its correlations with adhesion properties, drug release kinetics and intermolecular forces. Finally, it summarizes the applications of rheological evaluation as a process analysis technique in the optimization of pressure sensitive adhesive formulations, production processes and the precise regulation of adhesive properties, so as to provide more scientific and reasonable theoretical supports and practical guidelines for the adhesive industry and further promote the development of transdermal drug delivery systems.

Key Words: rheology; pharmaceutical excipient; pressure sensitive adhesive; process optimization; viscoelasticity; research progress

压敏胶（pressure sensitive adhesive，PSA）是一种在常温下即可黏合的高分子黏弹性固体[1]。室温下，PSA 的储能模量（又称弹性模量，G'）和损耗模量（又称黏性模量，G''）为 $10^3 \sim 10^6$ Pa。由于具有合适的黏弹性，PSA 易于湿润基材并形成黏接，且在脱黏过程中可抵抗剪切应力（τ）和剥离力[2]，已被广泛用作透皮贴剂的黏合剂。根据《化学仿制药透皮贴剂药学研究技术指导原则（试行）》，化学仿制药透皮贴剂的研发中需考虑黏合剂的黏弹性能。因此，黏合剂的流变学研究是开发透皮贴剂的重要环节。流变学主要研究液体的流动行为、半固体的

收稿日期：2024-11-09
作者简介：方泽卿（2000—），男，硕士研究生，专业方向：热塑性弹性体压敏胶。
通信作者：罗华菲（1977—），女，研究员，博士生导师，从事经皮 / 黏膜药物递送与新型黏附技术的研究。
E-mail：luohuafei01@sinopharm.com

黏弹性以及固体的变形行为等[3]。本文综述了常用的流变性测定方法和理论模型，以及其在辅助研究PSA的流变学性质和预测黏附性能、指导透皮贴剂处方和工艺的调整、优化材料性能中的应用。

1 流变仪

常用的流变仪包括旋转流变仪（rotational rheometer）、毛细管流变仪（capillary rheometer）、转矩流变仪（torque rheometer）、界面流变仪（interfacial rheometer）和动态热机械分析仪（dynamic thermomechanical analyzer）等[4—8]。

旋转流变仪采用空气轴承马达作为核心测量结构，对流体施加旋转运动，通过测量流体对测量头的黏性阻力、惯性力和内部摩擦阻力等反作用力来获得流体的流变性能参数。旋转流变仪的测量夹具包括锥板测量夹具、平行板测量夹具和同轴圆筒测量系统等类型。此外，根据控制方式的不同，旋转流变仪可分为控制应力流变仪和控制应变流变仪[9]。

毛细管流变仪可分为恒压型毛细管流变仪和恒速型毛细管流变仪。这类仪器的剪切速率（$\dot{\gamma}$）测量范围宽（$10^{-2} \sim 10^{5}\ s^{-1}$），能模拟实际加工过程中的流动条件，如挤出和注射成型[10]。

转矩流变仪采用一对对称的制动力来制止被测物体的转动，并通过传感器测量产生的制动力矩以分析被测物体的流变特性，适用于流体和半固体材料的检测[11]。

界面流变仪可用于测量不同相态（如气体与液体、液体与液体或液体与固体）之间界面在受力时的变形行为。由于界面变形的多样性，如涉及剪切和膨胀或压缩等，该领域还可被细分为界面膨胀流变学和剪切流变学2个子领域。剪切流变学主要关联分散体系的长期稳定性，而膨胀流变学则关联短期稳定性[12—13]。

动态热机械分析仪主要用于测量材料在受控温度和周期性（正弦）变化的机械应力下的模量和阻尼变化，以表征材料的黏弹性特性。它能够测量材料的玻璃化转变温度（glass transition temperature，T_g）、固化过程、频率效应和黏弹性，同时适于测定材料的应力松弛、蠕变等性能[14]。

2 流变学试验方法

流变学测量模式包括稳态测试、动态测试和瞬态测试等[15]。下面分别进行介绍。

2.1 稳态测试

稳态测试通过连续的旋转来控制剪切速率或剪切应力，从而获得流动曲线。可根据获得的流动曲线计算得出黏度（viscosity）、屈服应力（yield stress）和触变性（thixotropy）等参数。例如，假塑性流体的流动曲线可转化为表观黏度（η）与剪切速率的关系图（图1）。

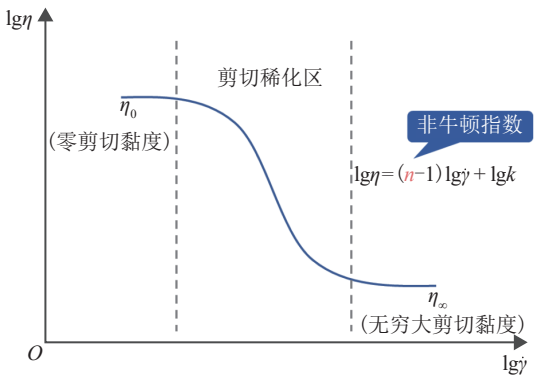


图1 假塑性流体的流动曲线

Fig.1 Flow Curve of Pseudoplastic Fluid

2.1.1 黏度

黏度描述了流体在受到剪切作用时内部流动阻力的大小。零剪切黏度（η_0）与剪切稀化区的宽度同平均相对分子质量（mean molecular weight，M）及分子量分布（molecular weight distribution，MWD）具有密切的关联性。将η_0代入Mark-Houwink经验方程可计算高分子材料的M。在MWD相同的情况下，M越大，η_0越大（图2A）。在M相同的情况下，剪切稀化区越窄，MWD也越窄（图2B）[16]。

2.1.2 屈服应力

屈服应力通常用符号σ_y表示，单位为Pa或MPa。σ_y代表了流体分子结构的最大强度以及在受到外部力作用下开始发生塑性变形的临界应力[17—19]。在流变曲线上，屈服应力对应于材料从弹性阶段转变为塑性阶段的那一点（图3）。换言之，

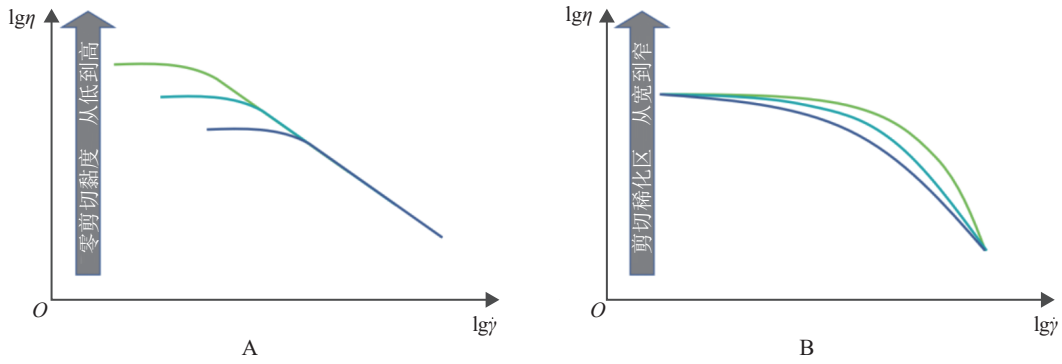
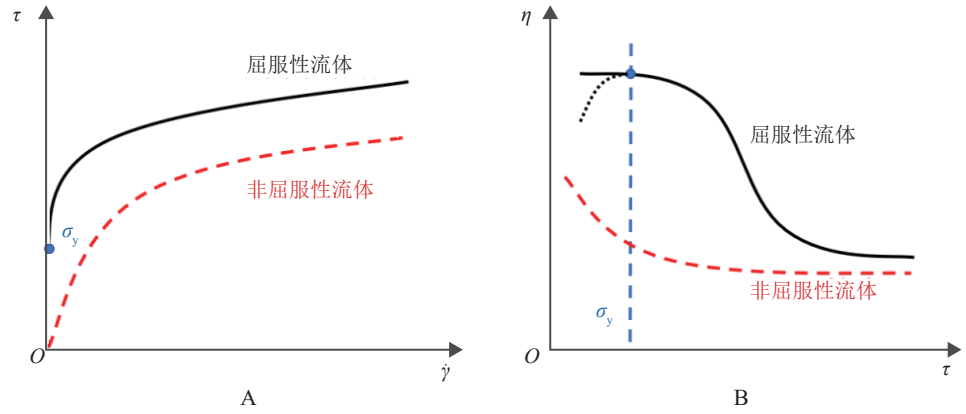


图 2 黏度与聚合物 *M*（A）及 MWD（B）的关系

Fig.2 Relationship between Viscosity and *M*（A）and MWD（B）of Polymers



A—剪切应力 - 剪切速率曲线；B—黏度 - 剪切应力曲线。

图 3 剪切速率的转变点或下限测量的屈服应力

Fig.3 Yield Stress Measured at the Transition Point or Lower Limit of Shear Rate

在 σ_y 之前，材料呈现弹性行为，即应变与应力成正比；而在 σ_y 之后，材料开始经历不可逆的塑性形变，并且应变增加而应力保持相对恒定[20]。

2.1.3 触变性

触变性指的是物质在受到外部剪切作用时，黏度会随时间而变化的特性。触变性是一种可逆的溶胶现象，是反映结构转型的最明显特征[21]，普遍存在于高分子材料悬浮液中。

触变性测试通常采用三段式触变性试验（3-interval thixotropy test，3ITT）或触变环测试。在 3ITT 的第一阶段，施加较低剪切速率。第二阶段，在短时间内急剧增大剪切速率。这将导致黏度迅速降低，原因可能是高剪切应力导致聚合物链之间的缠结或交联断裂。第三阶段，将剪切速率恢复到低值，以逐步建立分子结构并使黏度恢复（图 4A）。触变环测试是通过测量不同剪切速率下的剪切应力，绘制触变环；环的面积越大，触变性越强（图 4B）。在触变性强的流体中，分子结构的重建并非即刻发生，而是需要更长的时间才能达到稳定的黏度状态[18,20]。

2.2 动态测试

在稳态测试中，测试终点施加的应力可能超出线性黏弹区（linear viscoelastic region，LVER），这会使样品结构受到不可逆破坏或发生重排[3]。而动态测试可对流体施加周期性振荡的应变或应力。由于振幅相对较小，该法也被称为小振幅振荡剪切（small amplitude oscillatory shear，SAOS）法。这种测试方法不具有破坏性[22]，且模量与施加的应变无关[23]，更适于研究材料的黏弹性。值得注意的是，

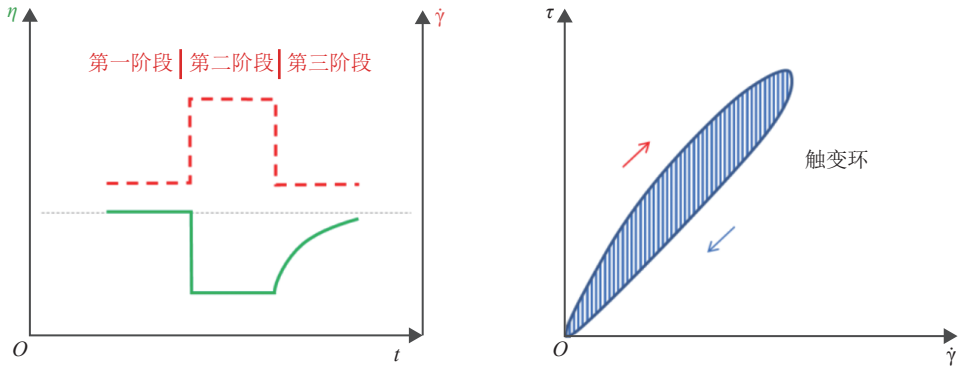


图 4　三段式触变性试验（A）和触变环试验（B）

Fig.4　Three Interval Thixotropy Test (A) and Thixotropy Ring Test (B)

当稳态测试的剪切速率与动态测试的角频率相等时，根据 Cox-Merz 规则，动态流变性数据与稳态流变性数据间可建立定量关联，聚合物的动态复数黏度（η^*）的绝对值与其在稳态测试中的表观黏度值相等[6,21]。

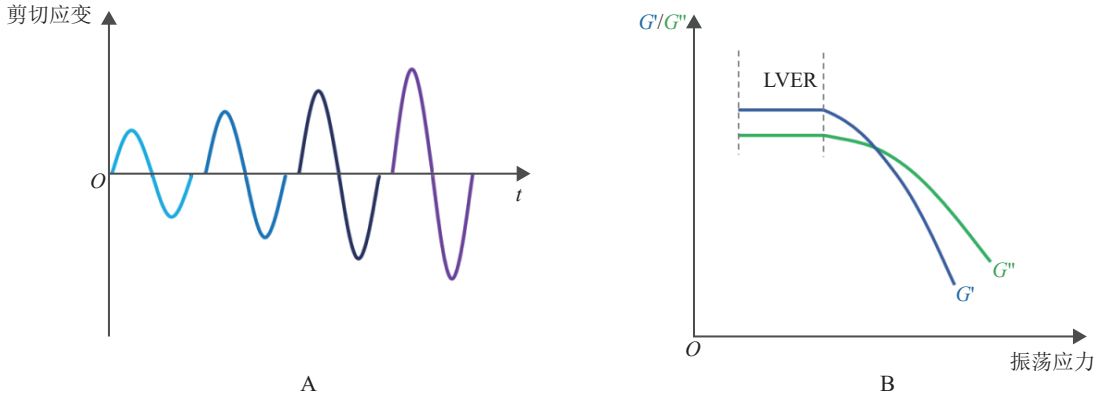
2.2.1　振幅扫描

振荡振幅扫描通常在恒定温度下进行，恒定振荡频率 6.28 rad/s（1 Hz），在 0.10％到 100％的应变范围内进行检测（图 5）。将 G' 下降幅度小于 10％的应变区定义为 LVER。在 LVER 内，$|\eta^*|$、G' 和 G'' 与时间（或频率）的函数成线性关系[19]。如果样品的 LVER 较宽，则表明样品对外部应力具有较高的抵抗能力和稳定性[24]。

2.2.2　频率扫描

小振幅振荡频率扫描通常在恒定温度下进行，施加 LVER 内的应变，测定模量等随频率变化（一般为由大到小的阶梯式变化，常用 100 ～ 0.1 rad/s）的曲线（图 6）。

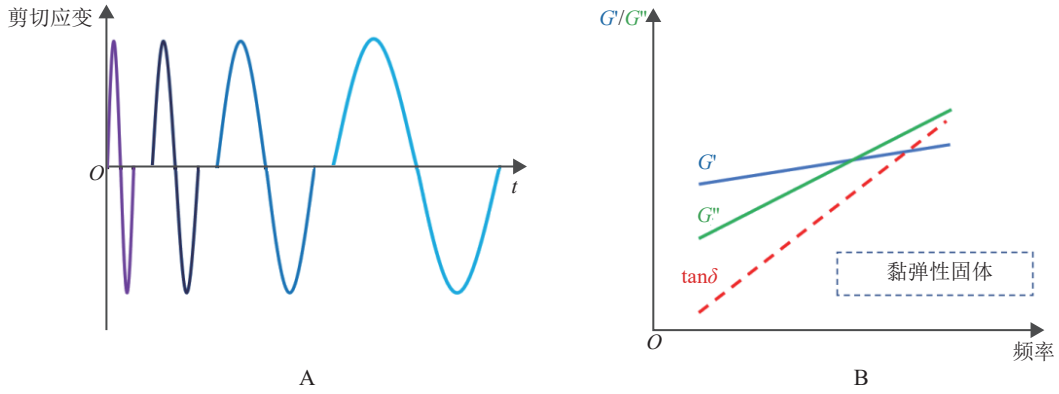
高频率正弦波的振荡扫描段可用于表征样品在受到短时间应变或应力时的响应状态，并模拟挤出等行为；低频率正弦波的振荡扫描段则可用于表征样品在受到长时间应变或应力时的响应状态，并模拟制剂在贮存过程中受到较小剪切力时的稳定性[19]。此外，2 条模量 - 振荡频率扫描曲线的交点能够揭示聚合物熔体的 M、MWD 和链支化程度（level of chain branching，LCB）等微观结构信息（图 7）。交点所对应的频率较低，表明分子链的平均松弛时间较长，材料需要经历较长时间的力作用才能发生流动。这通常指示材料具有较大的 M 或 LCB 较高。



A—剪切应变 - 时间曲线；B—G'/G''- 振荡应力曲线。

图 5　振荡振幅扫描与线性黏弹性区

Fig.5　Ocillation Amplitude Sweep and Linear Viscoelastic Region



A—剪切应变 - 时间曲线；B—*G*'/*G*"- 振荡频率曲线。

图 6 小振幅振荡频率扫描

Fig.6 Small Amplitude Oscillation Frequency Sweep

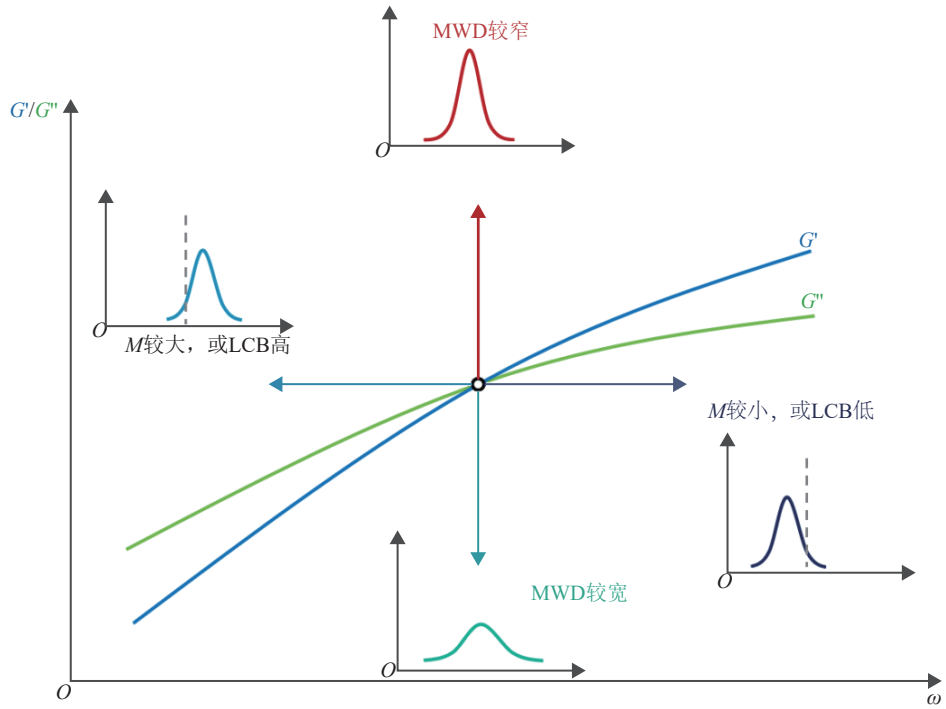


图 7 频率扫描曲线与聚合物微观结构

Fig.7 Frequency Sweep Curve and Polymer Microstructure

在相同的 *M* 和 LCB 条件下，若该点的模量较低，材料在宏观上表现为较低的刚性，则通常意味着该材料的 MWD 较宽，低分子链在大分子链之间起到了内增塑作用，降低了大分子链之间的摩擦力[25]。

2.2.3 时间扫描与温度扫描

小振幅振荡时间扫描是在恒定温度下，施加小幅度正弦振荡形变，并连续测量预设时间范围内响应随时间的变化。该方法可用于检测材料的化学、热学和力学稳定性[6]。

小振幅振荡温度扫描则是在恒定的振幅和频率下，研究样品在不同温度下流变性质的方法（图 8）[6]。温度扫描揭示了 PSA 在应用温度及贮存温度区间［即介于 T_g 与流动转变点温度（T_{flow}）之间］材料黏弹性参数的变化情况。T_g 值对应图 8 中玻璃化转变

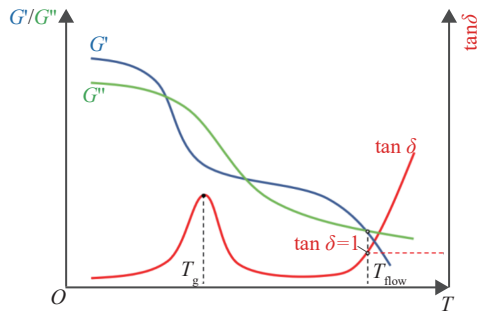


图 8　小振幅振荡温度扫描

Fig.8　Small Amplitude Oscillation Temperature Sweep

区损耗角（tanδ）曲线的峰值[26]；T_{flow} 值则对应图中高温区 tanδ=1 时的温度。当材料温度低于 T_g 值时，样品呈现坚硬特性；而温度高于 T_{flow}，非交联的热熔型 PSA 将逐渐表现出液体特征，黏合剂的强度丧失。

此外，线性聚合物 G' 或 G'' 随频率的变化具有一定的时温等效性（time-temperature superposition，TTS），即基于材料对应变速率的敏感性或时间的依赖性与温度之间的等效性[27]，如升高温度与延长时间或低频等效[6]。这种叠加原理可用于根据参考温度下的已知性能，推测线性黏弹性材料的温度依赖性机械性能。瞬时模量曲线随时间的变化不会随着温度的变化而改变形状，而只会向左或向右移动（如图 9 所示）。移位因子（a_T）表示的是温度与时间的换算关系，可通过 Williams-Landel-Ferry（WLF）方程或者 Arrhenius 方程确定[28—29]。刘秀等[30]提出了一种创新的方法，用于构建流变简单材料力学性

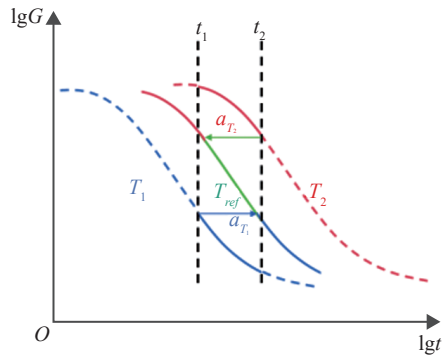


图 9　时间 - 温度叠加示意图

Fig.9　Time-temperature Superposition

能主曲线（master curve）。该方法基于移位曲线与参考曲线交叠区域的面积，推导出了 a_T 计算公式。移位运算可以将参考温度（T_{ref}）下的主曲线用于预测超出观察时间或频率试验范围的黏弹性[31—32]。

2.3　瞬态测试

瞬态测试通过施加瞬时改变的应变（速率）或应力来测量流体在时间上发生的阶跃变化，如阶跃应变速率、应力松弛、蠕变及回复等[33]。

2.3.1　阶跃应变速率

在阶跃应变速率测试中，需对样品施加恒定的剪切速率，并测量材料应力的响应随时间的变化。对聚合物熔体和浓溶液施加不同大小的阶跃剪切速率，其流动行为模式亦呈现出差异性。在较低的剪切速率条件下，剪切应力会随时间延长而逐渐增大，直至达到稳态；而在较高的剪切速率条件下，则可观察到剪切应力的“过冲”现象，随后应力下降并最终达到平衡状态（图 10）。该“过冲”现象可归因于聚合物链缠结密度的降低过程具有时间依赖性，通常在剪切应力的施加速率超过聚合物链的自然松弛速率时出现[34]。

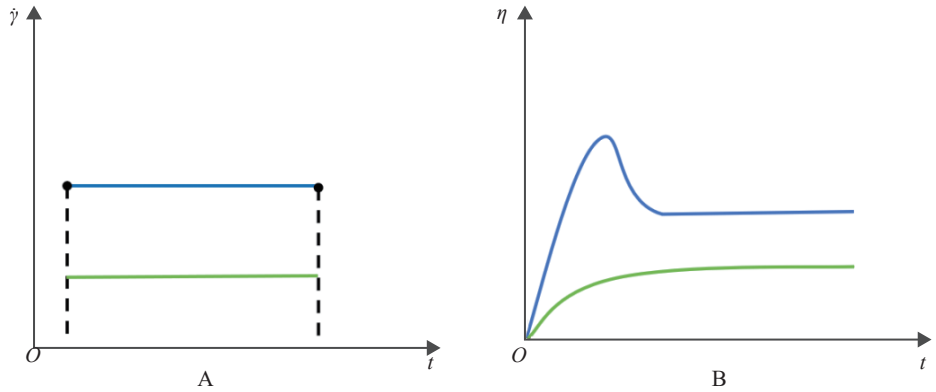
2.3.2　应力松弛

应力松弛测试旨在评估材料在恒定应变的条件下（图 11A），应力随时间衰减的特性（图 11B）[35]。该测试不仅能够揭示材料在长期负载下的稳定性和耐久性，还有助于优化材料选择、预测产品寿命和控制产品质量。

2.3.3　蠕变与回复

蠕变与回复测试（creep-recovery test）描述的是在恒定温度下，长时间施加恒定应力剪切所引起的材料随时间发生的形变，以及外加应力全部或部分撤去后已发生的应变随时间延长而回复的情况（图 12）[24,36]。

柔量（J）是一个与时间相关的材料参数，最大蠕变柔量（J_{max}）包含弹性蠕变柔量（J_e）和黏性蠕变柔量（J_v），J_e/J_{max} 可用于表示蠕变的回复比例[24]。在给定的应力下，材料的 J_{max} 越高，就越容易形变，样品抵抗剪切形变的能力越差；而且在 LVER 内，应力越大则形变越大，形变量与剪切应力基本成正

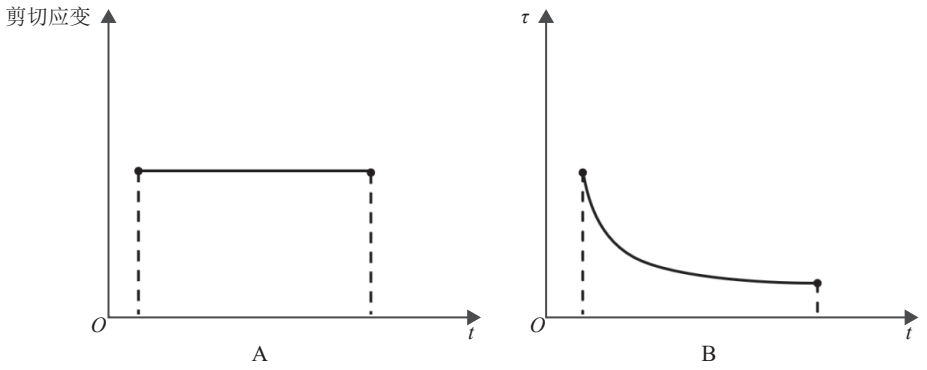


A—维持恒定剪切速率；B—黏度 - 时间的曲线。

—一施加高剪切速率；—一施加低剪切速率。

图 10 阶跃应变速率扫描

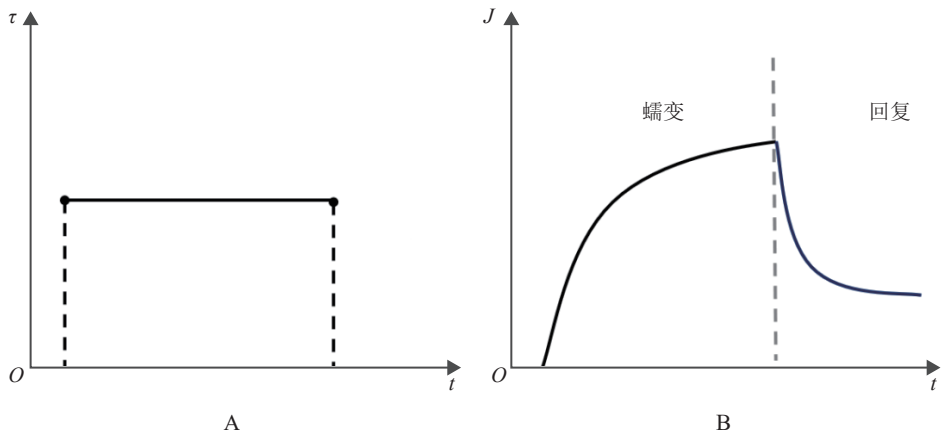
Fig.10 Step Strain Rate Sweep



A—维持恒定应变；B—剪切应力的衰减曲线。

图 11 应力松弛测试

Fig.11 Stress Relaxation Test



A—维持恒定应力；B—柔量 - 时间曲线。

图 12 蠕变与回复测试

Fig.12 Creep and Recovery Test

比关系[36]。

3 流变学在 PSA 性质优化方面的应用

根据所含聚合物类型的不同，PSA 可被划分为丙烯酸、天然和合成橡胶、有机硅以及聚氨酯等主要类别[1,36]，多为共混体系。为了准确评估多相、多组分聚合物共混体系的相容性，王艳色等[4]介绍了多种流变学表征方法，包括玻璃化转变温度法、低频末端区斜率法、Cole-Cole 曲线法、时温等效法以及蠕变 - 回复法。由于共混体系的流变行为非常复杂，在实际研究中通常需要综合应用各种方法，并进行相互印证，以确保得出更加精准、可靠的结论。

3.1 PSA 与药物相互作用

PSA 与药物之间的相互作用主要涵盖离子相互作用、氢键、偶极 - 偶极相互作用以及范德华力等。这些相互作用不仅能有效抑制药物重结晶和控制药物释放速率，还会影响聚合物熔体的流动特性[37]。

药物的溶解度参数和物质的量浓度会影响透皮给药系统的流变性能和黏附性能，宏观表现为增塑、抗塑与重结晶。这些宏观表现可用 DSC 或流变学性质表征[6,38]。当可溶性小分子药物与聚合物混合时，PSA 的 G' 减小，药物起到增塑剂的作用，可改善聚合物流动性能，进而降低混合物的 T_g 及黏度。当难溶性药物以晶体状态混悬在 PSA 中时，会导致 PSA 的 G' 增大，形成固体分散体，同时 PSA 的黏度显著升高。WANG 等[39]从聚合物链迁移率的角度阐明了 PSA 中利多卡因含量与贴剂性质之间的分子机制，即利多卡因含量增加会降低内聚强度，同时增加聚合物链的迁移率，使其在较低的应力值下变得不稳定。LIU 等[40]探究了药物与 PSA 之间的相互作用对黏弹性的影响，结果显示普萘洛尔会与羟基丙烯酸类 PSA 结构中的—OH 和—COOR 基团相互作用，中断 PSA 分子间的相互作用，导致 PSA 发生塑化。LIU 等[41]从分子水平阐述了丙烯酸类 PSA 中的官能团对药物释放控制模式的影响，药物 -PSA 相互作用的动力学或热力学阻碍效应会导致 PSA 迁移率发生变化，从而决定药物皮肤渗透的不同控制模式。例如，羧酸基团通过离子相互作用能显著控制碱性药物的释放；羟基基团的复杂控制模式则依赖于药物的氢键形成能力。

3.2 PSA 的微观物理性质

3.2.1 分子迁移率与流动性

流动性指聚合物长链或分支大分子在外部力作用下发生形变或流动的能力。这一性质通常可通过测量黏度来表征，并受到多种因素的综合影响，包括温度、压力、剪切速率以及聚合物分子结构等。以聚合物分子结构为例，当聚合物链中存在重原子或芳香结构等复杂分子结构时，链段的缠结程度较高、熔体的压缩程度较大，因此分子链的流动将需要较大的活化能[37]。

分子迁移率描述的是分子在固体或液体中的运动能力。WOLFF 等[38]从聚合物链迁移率的角度探究了贴剂中药物含量与贴剂性质之间的关系，结果显示药物破坏了 PSA 聚合物链之间的相互作用，自由体积的增大使聚合物链的迁移率增加、内聚力降低。为提高黏合性能，高药物含量的透皮贴片应采用低聚合物链迁移率的 PSA。YANG 等[42]也证明药物载量高时具有强塑化作用，可使含羧基 PSA（PSA-COOH）的 G' 值降低和 tanδ 值增加，导致离子液体（ionic liquid，IL）的释放。此外，SUN 等[43]采用离子对策略联合促渗剂制备了右美托咪定长效贴剂，并证明向 PSA 中添加促渗剂聚甘油油酸酯 Plurol® Oleique CC 可使基质的分子迁移率增加，同时破坏皮肤脂质，从而提高药物的渗透量。在高温时，增黏树脂可使橡胶相的自由体积增加，具有与增塑剂类似的稀释作用；而在低温时，增黏树脂则具有增加分子间作用力的作用。

3.2.2 自由体积

聚合物的自由体积是指聚合物分子内部的非交互作用体积，是容纳小分子、溶剂分子或其他物质分子自由运动的空间[44]。

热分析得到的 T_g 常用于表征聚合物的分子迁移率。高 T_g 表明 PSA 的分子刚性较强，分子迁移率低，自由体积形成的机会较小[38,40]。DE SOUSA 等[45]向 PSA 中添加具有复杂支链结构的硫酸盐木素（kraft lignin）作为填充剂，导致 PSA 的 T_g 增加、内聚强

度增大。这种现象可以归因于硫酸盐木素的复杂支链结构限制了聚合物链段的运动。SUN 等[43]报道向 PSA 中加入右美托咪定离子对，可使 T_g 显著提高。这一现象表明，离子对的添加对 PSA 的热力学特性产生了显著影响，导致其流动性、分子迁移率以及自由体积形成能力的降低。

此外，刘永娇等[6]报道温度对 PSA 自由体积的形成也具有重要影响。在低温条件下，高分子链相互缠绕，导致单链运动受限；而随着温度的升高，分子链的运动速度加快，增大了自由体积形成的可能性。

3.3 PSA 的黏弹特性

PSA 的黏附性能与黏弹性的关联密切[24]。在 Dahlquist 标准中，当 PSA 在 1 Hz（ω=6.28 rad/s）条件下的 G' 值低于 0.1 MPa 时，才能正确地黏接到皮肤表面[46]。在 WOLFF 等[38]的报道中，当不同频率下测得的 PSA 的 G' 值满足 G'（ω=0.1 rad/s 条件下）=2×10^4 ～ 4×10^4 Pa 且 G'（ω=100 rad/s 条件下）/G'（ω=0.1 rad/s）=5 ～ 300 时，受试 PSA 可显示出最佳的黏性、剪切和剥离性能组合。

此外，在黏弹性窗（viscoelastic window）中，G' 与 G'' 的交叉线将材料的响应分为 2 个区域：当 G' 大于 G'' 时（即 tanδ 大于 1），材料表现出更多的弹性特性；反之，当 G' 小于 G''（即 tanδ 小于 1）时，材料则表现出更多的黏性特性（图 13）[17]。

3.3.1 流变学在持黏力预测中的应用

PSA 抵抗持久性外力导致形变或断裂的能力称为持黏力[47]。PSA 的持黏时间与其黏度和内聚强度密切相关。当胶体的黏度和内聚强度增大时，其持黏时间也相应延长[48]。在持黏测试中，最初的剪切应力在短时间内迅速发生，PSA 呈现出弹性特性。然而，在随后的载荷作用频率变得极为缓慢时，黏性流动开始占据主导地位。持黏力与低频率区域的流变学参数密切相关，具有高 G' 值和低 tanδ 值的 PSA 通常表现出较优异的持黏力[47]。

ARROWOOD 等[49]研究了交联密度和线性黏弹性对压敏胶黏合剂抗剪切破坏的作用，结果表明在线性黏弹性剪切滞后模型中，交联良好的聚合物网络抗剪切破坏失效时间取决于胶带的几何形状以及背衬和黏合剂层的模量，而在纠缠的聚合物熔体中，失效时间主要由聚合物链的动力学控制，由 M 和纠缠密度决定。

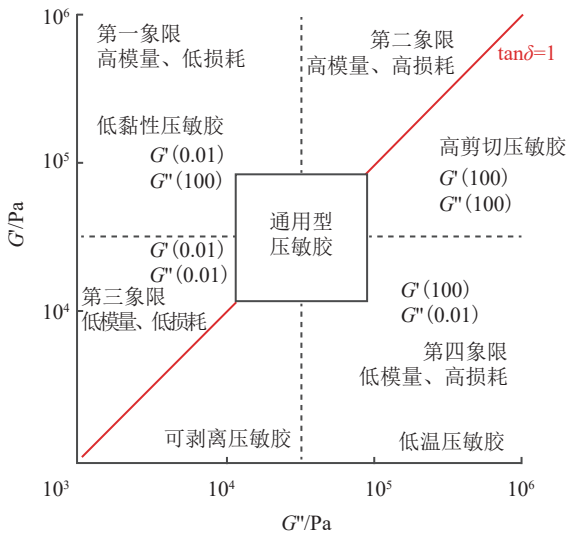


图 13 PSA 的黏弹窗

Fig.13 Viscoelastic Window of PSA

3.3.2 流变学在初黏力和剥离强度预测中的应用

黏接和剥离是热熔型 PSA 发生流动和形变的过程，在一定范围内成正比关系。在固体表面润湿性的研究视角下，PSA 通过施加低频（0.01 ～ 1 Hz）且适宜的压力，实现其与待黏附物体表面的紧密接触与浸润。在低频率下，PSA 应具备足够低的 G' 值以充分润湿待黏附物体表面，然而其抗蠕变或抗冷流性能相对较弱[50]。相反，PSA 的剥离是一个高速过程，以恒定的角度和速度将其从标准基材上分离[47]。高频下较高的 G'' 值表示耗散能量较多，并且具有较大的剥离强度[51]。tanδ 用于衡量每个循环中热量耗散的形变能量[25,46]，表示聚合物分子链段在运动时受到的内摩擦力大小，可以用作初黏性和剥离强度的平衡点。

4 流变学在 PSA 生产工艺方面的应用

在聚合物加工过程中，黏弹性特性发挥着至关重要的作用。在短管道流动中，聚合物的弹性特性可引发显著的入口效应（entrance effects），入口和出口区域的过渡流动状态是能量耗散的主要来源。在

注塑和挤出这类成型技术中，聚合物的残余应力及形状记忆效应与材料在流动中的取向和弹性密切相关[52]。聚合物熔体的性质受到温度、剪切速率、滞留时间以及聚合物与药物特性等多种因素的影响[37]。使用流变学方法作为过程分析技术（process analytical technology）的工具，密切监测 PSA 中间体的流变学性质，包括 σ_y、LVER、G'、G'' 以及 tanδ 等，将有利于优化生产工艺和维持产品质量稳定、可控[22]。

4.1 温度控制

聚合物黏度对温度的依赖性主要受 M 和微观结构的影响。MWD 狭窄的聚合物对温度变化引起的熔体黏度变化表现出更高的敏感性。提高熔体温度可增加大分子链的迁移性和周围自由体积，从而加速分子运动并降低熔体黏度[53]。然而，此操作可能引起辅料及药物的热降解。判断发生热降解的依据之一是聚合物在熔融加工前后黏度的变化。一般情况下，降解会导致长链分子断裂，从而使黏度降低；但也存在例外情况，即降解产物之间发生交联反应，导致黏度显著升高。

4.2 剪切速率控制

聚合物通常由长链或分支大分子组成的，在流动过程中表现出剪切稀化的非牛顿流体特性[37,53]。剪切速率受到熔体流动速率、螺杆转速和流道尺寸等因素的影响。增加螺杆转速可以降低剪切稀化材料的黏度，但过快的转速会导致产品表面粗糙、发泡以及不稳定的敏感性物料降解[53]。在聚合物挤出过程中，黏度范围宜保持在 800 ～ 10 000 Pa · s。因为低黏度液体无法维持形状并容易从模口处溢出；而上限则受到挤出机最大扭矩的限制[54]。此外，在加热过程中由于剪切应力作用，常使熔体的实际温度高于设定温度，需要控制温度以避免热敏性药物或高分子材料的降解[6]。

5 总结与展望

药用辅料 PSA 的流变学研究对于深入理解流变特性、提高生产效率和产品品质具有重要作用。PSA 的流变学评价是透皮贴剂开发中的关键技术之一，涉及 PSA 的黏附性能、药物释放、与皮肤的相互作用等多个方面。加强 PSA 的流变学行为与体外黏附性能的相关性研究，可为 PSA 产品的开发提供新的思路和方法。通过深入分析 PSA 的流变特性，还可为胶黏剂行业提供更加科学、合理的理论支持和实践指导，进而推动透皮给药系统的发展。

参考文献：

[1] FUENSANTA M, VALLINO-MOYANO M A, MARTÍN-MARTÍNEZ J M. Balanced viscoelastic properties of pressure sensitive adhesives made with thermoplastic polyurethanes blends [J]. *Polymers* (Basel), 2019, **11**(10): 1608.

[2] MAW M, DASHTIMOGHADAM E, KEITH A N, *et al*. Sticky architecture: encoding pressure sensitive adhesion in polymer networks [J]. *ACS Cent Sci*, 2023, **9**(2): 197-205.

[3] 刘智豪, 衡伟利, 钱　帅, 等. 皮肤外用制剂的流变学研究进展 [J]. 中国药科大学学报, 2022, **53**(1): 105-112.

[4] 王艳色, 唐　萍, 李战胜, 等. 表征聚合物共混体系相容性的流变学方法 [J]. 高分子通报, 2021, (10): 79-85.

[5] 李怡俊, 聂　敏, 皮　林, 等. 新型旋转挤出流变仪 [J]. 高分子学报, 2021, **52**(12): 1547-1558.

[6] 刘永娇, 伊　珊, 陆　杨, 等. 流变学在热熔挤出制剂的研究进展 [J]. 中国药学杂志, 2019, **54**(5): 345-351.

[7] WANG Q, SHI A M, SHAH F. 18 - Rheology instruments for food quality evaluation [M]//ZHONG J, WANG X C, *et al*. Evaluation technologies for food quality. Cambridge: Woodhead Publishing, 2019: 465-490.

[8] EL OMARI Y, YOUSFI M, DUCHET-RUMEAU J, *et al*. Interfacial rheology for probing the *in-situ* chemical reaction at interfaces of molten polymer systems [J]. *Mater Today Commun*, 2023, **35**: 105640.

[9] 张智明, 张　虹, 毕艳兰, 等. 旋转流变仪在油脂研究中的应用 [J]. 中国油脂, 2013, **38**(9): 1-6.

[10] AHUJA A, LEE R, JOSHI Y M. Advances and challenges in the high-pressure rheology of complex fluids [J]. *Adv Colloid Interface Sci*, 2021, **294**: 102472.

[11] Anton Paar. Modular Torque Rheometer: Brabender MetaStation [EB/OL]. [2024-08-31]. https://www.anton-paar.com/corp-en/products/details/metastation/.

[12] PELIPENKO J, KRISTL J, ROŠIC R, *et al*. Interfacial rheology: an overview of measuring techniques and its role in dispersions and electrospinning [J]. *Acta Pharm*, 2012, **62**(2): 123-140.

[13] NARSIMHAN G. Characterization of interfacial rheology of protein-stabilized air-liquid interfaces [J]. *Food Eng Rev*,

2016, **8**(3): 367-392.

[14] ISREB M, CHALKIA M, GOUGH T, *et al*. A combined rheological and thermomechanical analysis approach for the assessment of pharmaceutical polymer blends [J]. *Polymers* (Basel), 2022, **14**(17): 3527.

[15] 辜 婷, 朱大勇, 刘典新, 等. 旋转流变仪及其在塑料中的研究应用 [J]. 塑料工业, 2017, **45**(2): 97-100.

[16] ROLFE P, SZÁNTÓ L. Rotational rheology: interpretation of data by application [EB/OL]. [2024-08-31]. https://www. benelux-scientific. be/PDFS/NETZSCH_Rotational_Rheology_web. pdf.

[17] DING D W, LIU C, ZHANG Y, *et al*. Mechanistic insights of different release behaviors dominated by drug physicochemical properties in polyisobutylene pressure sensitive adhesive [J]. *Int J Pharm*, 2023, **630**: 122416.

[18] CHENG Y, FU Y, MA L, *et al*. Rheology of edible food inks from 2D/3D/4D printing, and its role in future 5D/6D printing [J]. *Food Hydrocolloids*, 2022, **132**: 107855.

[19] 黄乐乐, 马晋隆, 王嘉明, 等. 流变学评价在皮肤局部外用半固体制剂处方开发中的应用进展 [J]. 中国医药工业杂志, 2022, **53**(5): 611-620.

[20] WANG J, SHI W H, XIANG S L, *et al*. Bonding and UV debonding behaviors of acrylate pressure-sensitive adhesives by rheological methods [J]. *Polym Bull*, 2023, **81**(8): 6935-6955.

[21] KULICHIKHIN V G, MALKIN A Y. The role of structure in polymer rheology: review [J]. *Polymers* (Basel), 2022, **14**(6): 1262.

[22] SIMÕES A, MIRANDA M, CARDOSO C, *et al*. Rheology by design: a regulatory tutorial for analytical method validation [J]. *Pharmaceutics*, 2020, **12**(9): 820.

[23] SCHREUDERS F K G, SAGIS L M C, BODNÁR I, *et al*. Small and large oscillatory shear properties of concentrated proteins [J]. *Food Hydrocolloids*, 2021, **110**: 106172.

[24] 张晓雯, 丁宇婷, 张官理, 等. 溶剂型丙烯酸酯压敏胶的流变性能研究 [J]. 材料工程, 2012, (10): 30-34.

[25] NETZSCH-Gerätebau GmbH. Polymer rheology and molecular mass [EB/OL]. [2024-12-01]. https://analyzing-testing. netzsch. com/en-US/application-literature/polymer-rheology-and-molecular-mass.

[26] SIMÕES B D, MARQUES E A S, CARBAS R J C, *et al*. Rheological and mechanical properties of an acrylic PSA [J]. *Polymers* (Basel), 2023, **15**(18): 3843.

[27] DORLÉANS V, DELILLE R, NOTTA-CUVIER D, *et al*. Time-temperature superposition in viscoelasticity and viscoplasticity for thermoplastics [J]. *Polym Test*, 2021, **101**: 107287.

[28] CHO K S. Time-temperature superposition [M]//CHO K S. Viscoelasticity of polymers: theory and numerical algorithms. [S. L.]: Springer Dordrecht, 2016: 437-457.

[29] KUMAR A, GUPTA R K. Fundamentals of polymer engineering [M]. Third Edition. Boca Raton: CRC Press, 2018.

[30] 刘 秀, 罗文波, 李 明. 流变简单材料力学性能主曲线的构建新方法 [J]. 固体力学学报, 2015, **36**(3): 223-232.

[31] MENESES A, NAYA S, FRANCISCO-FERNÁNDEZ M, *et al*. TTS package: computational tools for the application of the time temperature superposition principle [J]. *Heliyon*, 2023, **9**(5): e15816.

[32] XIA Y, ZHU Z M, YANG Z R, *et al*. Time-temperature superposition principle for the shear fracture behaviour of soft adhesive layers: from bulk to interface [J]. *Int J Adhes Adhes*, 2022, **117**: 103180.

[33] 刘晶如, 俞 强, 朱梦冰. 旋转流变仪在高分子物理教学实验中的应用 [J]. 实验技术与管理, 2014, **31**(4): 93-95.

[34] BHATTACHARJEE P K, NGUYEN D A, MASUBUCHI Y, *et al*. Extensional step strain rate experiments on an entangled polymer solution [J]. *Macromolecules*, 2017, **50**(1): 386-395.

[35] ASHTER S A. 7 - Characterization [M]//ASHTER S A. Thermoforming of single and multilayer laminates. Oxford: William Andrew Publishing, 2014: 147-192.

[36] SIMÕES B D, FERNANDES É M D, MARQUES E A S, *et al*. An exploratory study on determining and modeling the creep behavior of an acrylic pressure-sensitive adhesive [J]. *Materials* (Basel), 2023, **16**(5): 2029.

[37] 李凌晖, 涂迎盈, 赵新宇, 等. 热熔挤出工艺中促进难溶性药物溶出的聚合物载体概述 [J]. 中国医药工业杂志, 2021, **52**(2): 180-189.

[38] WOLFF H M, IRSAN, DODOU K. Investigations on the viscoelastic performance of pressure sensitive adhesives in drug-in-adhesive type transdermal films [J]. *Pharm Res*, 2014, **31**(8): 2186-2202.

[39] WANG M L, ZHANG Y M, LI M J, *et al*. Mechanistic insights into the effect of drug content on adhesive properties of transdermal patch containing lidocaine [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2023, **184**: 106419.

[40] LIU J, FANG L, LIU C. Investigating the influences of

intermolecular interactions on viscoelastic performance of pressure-sensitive adhesive by FT-IR spectroscopy and molecular modeling [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2020, **46**(6): 1005-1014.

[41] LIU C, QUAN P, LI S S, *et al*. A systemic evaluation of drug in acrylic pressure sensitive adhesive patch *in vitro* and *in vivo*: the roles of intermolecular interaction and adhesive mobility variation in drug controlled release [J]. *J Control Release*, 2017, **252**: 83-94.

[42] YANG D G, FANG L, YANG C R. Roles of molecular interaction and mobility on loading capacity and release rate of drug-ionic liquid in long-acting controlled release transdermal patch [J]. *J Mol Liq*, 2022, **352**: 118752.

[43] SUN Y T, LIU C, REN S J, *et al*. Combination of ion-pair strategy and chemical enhancers for design of dexmedetomidine long-acting patches: dual action mechanism induced longer controlled release and better delivery efficiency [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2023, **183**: 47-60.

[44] CAI Y, TIAN Q, LIU C, *et al*. Development of long-acting rivastigmine drug-in-adhesive patch utilizing ion-pair strategy and characterization of controlled release mechanism [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2021, **161**: 105774.

[45] DE SOUSA R R Jr, GARCIA G E S, DOS SANTOS D J, *et al*. Viscoelastic behavior of pressure-sensitive adhesive based on block copolymer and kraft lignin [J]. *J Adhes*, 2024, **100**(2): 139-155.

[46] 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.

[47] 沈瑞雪, 章俊云, 林国钡, 等. 压敏胶流变学行为与体外黏附性能相关性 [J]. 世界临床药物, 2017, **38**(1): 4.

[48] 姚婧娴, 张群朝, 蒋　涛. 热塑性水胶体压敏胶力学性能与流变性能研究 [J]. 胶体与聚合物, 2015, **33**(2): 65-67.

[49] ARROWOOD A, ANSARI M A, CICCOTTI M, *et al*. Understanding the role of crosslink density and linear viscoelasticity on the shear failure of pressure-sensitive-adhesives [J]. *Soft Matter*, 2023, **19**(32): 6088-6096.

[50] 陈　楠, 刘志维, 吴　泽, 等. 热熔压敏胶在不同高分子基材上热老化过程的流变行为研究 [J]. 中国建筑防水, 2020, (9): 8-10.

[51] FUENSANTA M, MARTÍN-MARTÍNEZ J M. Structural and viscoelastic properties of thermoplastic polyurethanes containing mixed soft segments with potential application as pressure sensitive adhesives [J]. *Polymers* (Basel), 2021, **13**(18): 3097.

[52] SUBBOTIN A V, MALKIN A Y, KULICHIKHIN V G. The elasticity of polymer melts and solutions in shear and extension flows [J]. *Polymers* (Basel), 2023, **15**(4): 1051.

[53] 刘　婕, 邸东华, 王　达. 流变学在热熔挤出制剂加工中的应用 [J]. 药学研究, 2018, **37**(12): 728-732.

[54] ULLAH Z, ULLAH I, ZAMAN G, *et al*. Mathematical modeling and thermodynamics of Prandtl-Eyring fluid with radiation effect: a numerical approach [J]. *Sci Rep*, 2021, **11**(1): 22201.