综述

透皮贴剂用无溶剂型 SIS 基热熔压敏胶的老化与抗老化策略研究进展

李梦瑶，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：基于无溶剂型苯乙烯 - 异戊二烯 - 苯乙烯（SIS）嵌段共聚物的热熔压敏胶（HMPSA）因环保、黏附力高及药物相容性良好等优点，常用作透皮贴剂基质；但长期贮存与使用中的老化问题会导致黏性衰减、药物释放异常等问题，制约了临床应用与产业化推广。文章主要介绍了基于 SIS 的 HMPSA 的材料特性、老化类型及机制，系统梳理了老化表征技术与评价手段，以及当前常用的抗老化策略。基于现有研究进展，文章分析了不同策略的优势与局限，并提出了未来研究方向，旨在为透皮贴剂用 HMPSA 的抗老化性能开发提供参考。

关键词：无溶剂型 SIS 基热熔压敏胶；老化；热氧老化；表征技术；抗氧化剂；透皮贴剂；研究进展
中图分类号：TQ430　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1001-8255(2025)12-1493-10
引用：李梦瑶 , 罗华菲 , 朱慧勇 , 等．透皮贴剂用无溶剂型 SIS 基热熔压敏胶的老化与抗老化策略研究进展［J］．中国医药工业杂志 , 2025, **56**(12): 1493-1502．DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2025.12.001

Research Progress on Aging and Anti-aging Strategies of Solvent-free SIS-based Hot Melt Pressure Sensitive Adhesive for Transdermal Patches

LI Mengyao, LUO Huafei*, ZHU Huiyong, HUANG Hemin
(*National Advanced Medical Engineering Research Center, China State Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai 201203*)

ABSTRACT: Solvent-free styrene-isoprene-styrene (SIS) block copolymer-based hot melt pressure sensitive adhesive (HMPSA) is commonly used as transdermal patch matrix due to its advantages of environmental protection, high adhesion strength and good drug compatibility. However, the aging problem in its long-term storage and use will lead to problems such as viscosity attenuation and abnormal drug release, which restricts its clinical application and industrialization promotion. This paper mainly introduces the material properties, aging types and mechanisms of solvent-free SIS-based HMPSA, systematically summarizes the aging characterization techniques and evaluation methods, and the current commonly used anti-aging strategies. Based on the existing research progress, this paper analyzes the advantages and limitations of different strategies, and puts forward the future research direction, aiming to provide a reference for the development of anti-aging properties of HMPSA for transdermal patches.

Key Words: solvent-free SIS-based hot melt pressure sensitive adhesive; aging; thermo-oxidative aging; characterization technology; antioxidant; transdermal patch; research progress

透皮贴剂作为第三代给药系统，通过经皮递送药物实现局部或全身疗效，具有避免首过效应、排斥率低、患者依从性高等优势[1]。透皮贴剂的核心组分压敏胶需同时具备黏附性、药物控释能力与长期稳定性[2]。传统的溶剂型压敏胶因含甲苯、乙酸乙酯等挥发性有机物，易引发皮肤刺激性甚至全身毒性[3]。随着环保法规对有机溶剂使用的限制越来

收稿日期：2025-07-10
作者简介：李梦瑶，硕士研究生，专业方向：经皮药物递送。
通信作者：罗华菲，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研究。

越严格，产业界正加速转向使用无溶剂型热熔压敏胶（hot melt pressure sensitive adhesive，HMPSA）。HMPSA 一般由基质树脂、增黏树脂、增塑剂、抗氧化剂及其他填料等组成。用于 HMPSA 的聚合物主要是聚乙烯类热塑性弹性体[4]。其中，苯乙烯 - 异戊二烯 - 苯乙烯嵌段共聚物［styrene-isoprene-styrene（SIS）block copolymer］凭借其独特的微相分离结构、优异的生物相容性及高载药能力，成为透皮贴剂基质的新选择[5]。目前已有多款基于 SIS 的 HMPSA（SIS-HMPSA）的贴剂产品上市，如洛索洛芬钠贴剂、氟比洛芬贴剂、酮洛芬贴剂等[6]。

SIS-HMPSA 在热、氧化、光照等环境因素作用下易发生氧化降解，导致压敏胶黏附力下降、冷流加剧及药物释放异常等问题，严重降低了透皮贴剂的长期稳定性，甚至可能引发安全性问题。EMA 于 2022 年发布的《透皮贴剂质量指南》（Guideline on Quality of Transdermal Patches）[7] 中明确指出，需通过加速老化试验验证 HMPSA 的长期稳定性。因此，解析 SIS-HMPSA 的老化机制并开发抗老化策略是提升透皮贴剂质量的关键。本文基于现有研究进展，分析了不同抗老化策略的优势与局限，并提出了未来研究方向，旨在为透皮贴剂用 HMPSA 的抗老化性能开发提供参考。

1　无溶剂型 SIS-HMPSA 材料特性与性能关联性

SIS 为三嵌段共聚物，分子结构由两端的硬塑性聚苯乙烯（polystyrene，PS）链段和中间的软弹性聚异戊二烯（polyisoprene，PI）链段构成图（1）。其中，PS 硬段形成物理交联点，PI 软段提供黏弹性。SIS 根据拓扑结构可分为线形和星形。因偶联剂引入交联结构，星形 SIS 的拉伸强度、持黏力与抗冷流性较线形 SIS 更优。SIS 中的苯乙烯含量、偶联度（三嵌段百分含量）和熔体流动速率（melt mass-flow rate，MFR）是影响 HMPSA 黏附性能和加工性能的 3 个关键分子结构参数[8]。研究[9]表明，嵌段比（PS 和 PI 的质量比）对 HMPSA 性能影响显著，典型的嵌段比为 15 ∶ 85 到 45 ∶ 55；苯乙烯含量越高，压敏胶的强度和硬度就越高，内聚力也越大。一般情况下提到的“SIS”是指 SIS 及其二嵌段共聚物（PS-block-PI diblock copolymer，SI）的混合物，二嵌段和三嵌段的质量比为 0 ∶ 100 到 80 ∶ 20。剥离强度随着 PS 嵌段含量的降低而升高，而 SIS/SI 共混物的剥离强度高于 SIS[10]。

2　SIS-HMPSA 老化机制与透皮贴剂应用场景的耦合效应

SIS-HMPSA 老化通常表现为胶体黏度变化、颜色改变、弹性模量变化、机械强度下降及界面稳定性减弱等[11—12]。在 HMPSA 的实际生产及使用过程中，老化不可能只受某种单一因素的影响，而是多种因素综合影响的结果（图 2）。

2.1　老化类型与机制

2.1.1　物理老化

物理老化不涉及 SIS 聚合物分子结构的变化，是仅因物理作用而发生的变化，比如环境应力龟裂、低分子添加剂迁移等[13]。在 HMPSA 长期贮存及使用过程中，低分子增塑剂（如环烷油）向表面迁移，会导致压敏胶硬化与黏性下降，加剧黏附性能衰退[14—15]。

2.1.2　化学老化

化学老化是 HMPSA 在加工、贮存、运输和使用过程中，受到各种外界环境因素的影响，聚合物

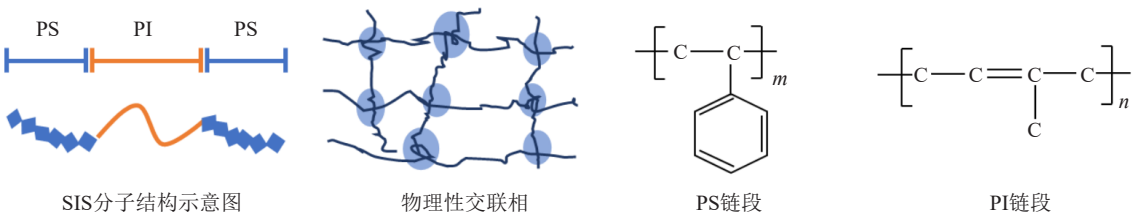


图 1　SIS 嵌段共聚物的组成及结构示意图

Fig.1　Composition and Structure Diagrams of SIS Block Copolymers

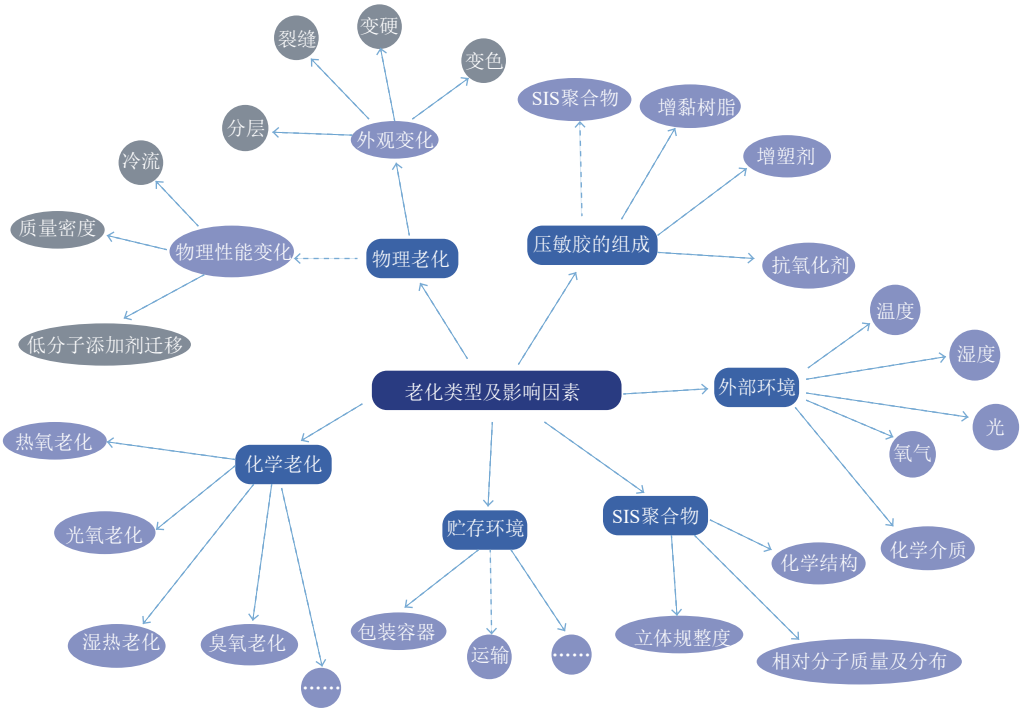


图 2 SIS-HMPSA 老化类型及影响因素

Fig.2 Aging Types and Influencing Factors of SIS-HMPSA

分子结构发生改变，物理性能下降，以至于最终丧失使用价值的现象，主要包括热氧老化、光氧老化、湿热老化等。

2.1.2.1 热氧老化

SIS 中的 PI 软段含有大量不饱和双键，在高温且有氧气存在下，双键会通过自由基链式氧化反应发生主链断裂和交联，导致相对分子质量分布变化、熔融黏度降低或内聚力增强，并伴随颜色加深和玻璃化转变温度（T_g）升高[16]。SIS 分子中的异戊二烯和增黏树脂的不饱和键会在 170 ℃以上的高温和剪切作用下产生自由基（R•），随后 R• 被氧气氧化，形成不稳定的过氧化物自由基（ROO•）；这些 ROO• 会立刻与碳氢化合物反应，夺取质子形成氢过氧化物（ROOH）；ROOH 可进一步分裂成 2 个不稳定的反应活性物种，即 RO• 和 HO•；RO• 和 HO• 又会与 2 个未反应过的碳氢化合物反应，夺取质子，形成稳定的水和醇（ROH），同时生成 2 个新的 R•，进入新一轮的氧化循环[17—19]（图 3）。在高温作用下，聚合物分子链的运动加剧，自由基的生成速率加快，因而会急剧加速氧化降解反应[20]。

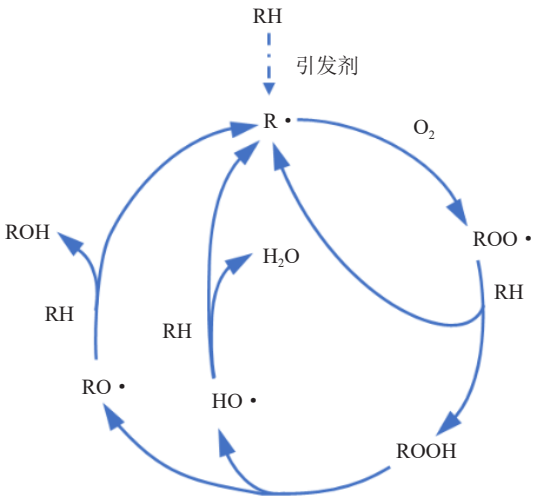


图 3 氧化过程机制图

Fig.3 Mechanism Diagram of Oxidation Process

2.1.2.2 光氧老化

光氧老化是 HMPSA 在紫外光和氧气共同作用下发生的降解过程。在紫外光（280 ～ 400 nm）照射作用下，异戊二烯双键处会发生光氧化反应，生成过氧自由基，进一步引起链段断裂，同时产生羰基、醇羟基等氧化产物，并在双键处形成部分交联网状

结构。这可能导致 HMPSA 表面黄变和机械强度下降等，严重时会显著降低压敏胶的延展性与黏合强度 [21—22]。双键处链分解和交联这 2 类不可逆的化学变化会产生如下重要影响：若链分解占优势，压敏胶表面会变软；若交联占优势，表面会变脆 [23]。光降解始于发色团（如氢过氧化物、催化剂残基、羰基，以及含有双键、三键和 / 或环的不饱和分子）对紫外光子的吸收 [24]。与热氧老化类似，光氧老化也会经历自由基生成、氧化反应和连锁反应等过程，但光氧老化的降解速率通常比热氧老化快。这是因为紫外光能直接提供能量来激发分子，从而更快地引发降解反应。

2.1.2.3 湿热老化

湿度也是影响压敏胶老化的重要因素。尽管 SIS 本身疏水，但配方中若含酯键类增黏剂或极性助剂，潮湿环境中的水分可渗入聚合物网络，引起塑化（T_g 降低）、溶胀、黏度、内聚力等性能下降；此外，潮湿条件下界面处会形成水膜，导致压敏胶与基材的分子接触不足，进而引发黏接失效 [25—26]。在 HMPSA 中观察到的许多黏附性能变化都是由于湿度引起的。即大多数黏附性能变化不是由 HMPSA 本身，而是由对湿度敏感的基材引起的，如纸张、聚酰胺、聚酯、聚氨酯等。对于非常潮湿的表面，HMPSA 通常无法与基材表面紧密接触，其间可能存在的一层微水膜会大幅降低黏合性能 [27]。

2.2 透皮贴剂应用中的老化问题

SIS-HMPSA 在透皮贴剂应用中的老化行为因受皮肤动态性界面与药物递送需求的双重约束而呈现出独特表现。首先，是动态应力下的黏附失效。在贴敷过程中，由于 SIS 分子链发生氧化断裂和增塑剂迁移，导致内聚强度降低、胶层脆化，无法抵抗皮肤伸缩产生的周期性应力，使得贴剂在贴敷过程中易出现边缘翘起或脱落的现象。其次，是药物 - 基质相互作用的加速劣化。老化后的聚合物相容性降低，发生微相分离，形成明显的疏水 / 亲水区，而脂溶性药物（如雌二醇等）易在疏水区富集，引发突释风险或剂型不均一问题 [28]。其三，是皮肤微环境诱导的生物降解风险。由于透皮贴剂直接接触皮肤微环境，各方面因素（温度、湿度、微生物）会协同加速 HMPSA 老化 [29]。例如，因皮肤表面温度（32 ～ 35 ℃）与汗液（pH 4.5 ～ 6.5）造成的局部高湿度环境，可能会促进 SIS 中 PI 链段的水解反应。

3 老化的评价体系

SIS-HMPSA 老化的本质是物理 - 化学 - 流变特性的多尺度协同劣化，因而需采取多尺度表征技术全面解析其失效机制。物理性能测试能直接反映黏附性能是否失效，表面形貌与热分析结果可揭示微观结构是否被破坏，化学结构与流变学分析则能从分子运动与化学反应角度阐明老化的机制。流变学方法通过动态力学响应将微观链段运动与宏观性能相关联，是评价交联 / 降解动态平衡的重要手段。评价无溶剂型 SIS-HMPSA 老化的特性指标及技术手段如表 1 所示 [30—33]。

表 1　无溶剂型 SIS-HMPSA 老化评价特性指标及方法 [1)]

Tab.1　Aging Evaluation Indexes and Methods of Solvent-free SIS-HMPSA

评价项目	特性指标	评价或测定方法
宏观力学性能	剥离强度、剪切强度、持黏性	ChP 2020 年版规定方法
热分析	T_g、分解温度、软化点	DSC、TGA、DMA
流变学性质	LVER、G'、G''、$\eta*$、J	流变仪、黏度计
化学结构	PDI、官能团变化、氧化产物	GPC、紫外、FTIR
微观形貌	表面粗糙度、裂纹 / 相分离、冷流动性	SEM、TEM

注：[1)]DMA 为动态力学分析（dynamic mechanical analysis）；LVER 为线性黏弹区（linear viscoelastic region）；G' 为储能模量；G'' 为损耗模量；$\eta*$ 为复数黏度；J 为柔量；PDI 为多分散性指数。

3.1 老化评价方法及标准

目前主要通过加速老化试验模拟实际贮存和使用条件，从而评估 HMPSA 的稳定性。尽管目前尚无针对 HMPSA 的国际标准，但可以参考相关领域的通用标准和实践指南，结合材料特性和应用需求，合理设定试验条件。例如，美国材料与试验协会（American Society for Testing and Materials，ASTM）发布的 D3611 标准《压敏胶带加速老化标准试验方法》[34] 中推荐的试验条件为：在 66 ℃和相对湿度 80% 条件下老化 96 h。该条件旨在模拟约 2 年的自然老化效果，适用于评估压敏胶在高温、高湿环境

下的性能变化。

3.2 宏观力学性能评估

HMPSA 的力学性能评估主要包括剥离强度、剪切强度和持黏性 3 项指标。ChP 2020 年版与 USP 33-NF 28<1059> 章节通常采用 180° 或 90° 剥离试验来评估压敏胶与基材之间的黏附性能；剪切强度测试被用于评价贴剂受到拉力时的内聚力，常用恒定载荷下测得的滑移时间表征；初黏性常采用滚球法或探针黏附法评价；持黏性则是通过测定试样在恒定剪切力下发生位移或脱落的时间来反映胶层的内聚力与长期黏附稳定性。EP 11.0 版也强调这些指标，尤其重视剪切性能的再现性。力学性能的检测方法可参考各国药典的贴剂评价标准以及 ASTM 提出的标准体系，例如 ASTM D3330 标准《压敏胶带剥离强度的标准试验方法》[35]、ASTM D2979 标准《用倒置探头机测定压敏胶带初黏力的标准试验方法》[36]、ASTM D3654 标准《压敏胶带剪切黏合力的标准试验方法》[37] 等。其中，ASTM D3330 标准用于评估黏附力的变化；ASTM D2979 标准用于评估初黏性变化；ASTM D3654 标准用于评估内聚力的稳定性。

3.3 热 - 流变行为分析

热分析方法用于研究 HMPSA 在不同温度条件下的热稳定性、降解行为及相变特性。DSC 用于检测 T_g 的变化，反映聚合物链段运动性的变化 [38]；TGA 可评估热稳定性和分解温度的变化，从而揭示 HMPSA 的热降解行为 [39]。流变学通过动态力学揭示材料微观结构的变化，是评价 HMPSA 老化程度的灵敏手段。可利用流变仪、黏度计、DMA 法等对不同条件下样品的黏弹性能进行考察，涉及的评价参数包括 T_g、G'、G''、损耗因子（tanδ）、蠕变回复率等 [40—41]。动态振荡测试通过频率 / 温度扫描获取 G'-G'' 关系。HMPSA 老化后，G' 上升（交联）或下降（降解）的趋势可反映网络结构的演变情况；蠕变 - 回复测试可评估 HMPSA 发生不可逆形变的程度，从而判断内聚性能的破坏情况；应力松弛试验通过拟合松弛时间谱，解析分子链运动能力的变化 [42]。流变学测试对结构变化较为敏感，因此老化前后样品的流变学数据一般都相差较大。另外，HMPSA 的制备工艺参数（如搅拌方式、搅拌速率、加热温度和时间等）及处方对微观结构有决定性影响，通过流变学考察也有助于确定关键工艺参数及其范围。表 2 列出了部分流变学特性参数的意义 [43]。

表 2 流变学参数及其意义

Tab.2 Rheological Parameters and Their Significance

特征参数	意义
LVER	LVER 缩小预示材料脆性增加
G'	表征材料的弹性响应能力。老化过程中，G' 下降通常表明分子链断裂或网络结构被破坏
G''	反映材料的黏性响应能力。交联可能导致 G'' 升高，而链段运动受限则可能引起 G'' 下降
tanδ	判断老化类型。若 tanδ 升高，提示链段流动性增强（降解主导）；若 tanδ 降低，则可能为交联主导
η^*	综合反映材料的流动性，老化后可能因交联或降解呈现非线性变化
平衡柔量	反映样品的抗蠕变性能

3.4 化学降解与分子结构分析

HMPSA 在老化过程中常伴随化学键的变化、降解产物的形成及交联反应的发生。对聚合物相对分子质量的测定以及官能团结构的表征，可在一定程度上反映老化对分子链结构的影响。FT-IR 可检测羰基、羟基等氧化产物的生成，评估氧化降解程度 [44]。化学发光（chemical luminescence，CL）技术可捕捉早期氧化过程中产生的过氧化物，是老化初期的高灵敏度检测手段。GC-MS 法可分析降解过程中产生的小分子，揭示降解路径 [45]。此外，凝胶渗透色谱（gel permeation chromatography，GPC）可测定 SIS 的相对分子质量分布和 PDI，通过链断裂或交联的程度来评估老化程度 [46]。

3.5 微观形貌与相分离观察

HMPSA 老化过程中可能发生的表面特性变化包括表面能变化、润湿性变化、裂纹、相分离等。其中，表面裂纹预示样品的机械完整性丧失，冷流加剧反映出聚合物分子链的滑移能力增强。通过测量接触角，可以评估老化过程中材料表面润湿性能的变化 [47]。通过 SEM 和原子力显微镜（atomic force microscope，AFM）可观察老化过程中产生的裂纹、孔洞等微观结构变化。AFM-IR 联用技术可在纳米尺度上分析表面化学成分的空间分布，揭示相分离行为和化学

降解的局部特征。这些微观分析有助于理解老化对材料结构的影响。

事实上，HMPSA 的老化从加工为产品时就已经开始，只不过老化早期的微小变化在累积到一定量之前并不容易表现出来，因而需依赖于更灵敏的方法进行表征，如耗氧量测定、原位红外光谱、荧光光谱等[32]。若能精确表征老化早期的微小变化，可使较短时间内实现老化评价成为可能。

4 抗老化策略与前沿进展

4.1 抗氧化剂 / 光稳定剂体系优化

抗氧化剂的引入是目前较直接、有效的抗老化手段。抗氧化剂可消除反应过程中产生的中间自由基和氢过氧化物，阻止自动氧化过程，保证 SIS 加工稳定性并延长其使用寿命[48]。传统的抗氧化剂主要包括：可通过捕获自由基延缓氧化链反应的苯酚类主抗氧化剂［例如：四［*β*-(3,5- 二叔丁基 -4- 羟基苯基）丙酸］季戊四醇酯［pentaerythritol tetrakis[3-(3',5'-*di*-*tert*-butyl-4'-hydroxyphenyl)propionate]，Irganox 1010］、2,6- 二叔丁基对甲酚（butylated hydroxytoluene，BHT)］，以及可分解过氧化物中间体的膦酸酯类辅助抗氧化剂［例如：三（2,4- 二叔丁基苯基）亚磷酸酯［*tris*(2,4-*di*-*tert*-butylphenyl)-phosphite，Irgafos 168]]。[49]。二者联用的方案已被广泛用于 SIS-HMPSA 贴剂的商业化生产中。然而，这些抗氧化剂存在热迁移风险，在透皮贴剂应用时可能带来生物安全隐患。近年来，高分子型、嵌段型抗氧化剂因低迁移性而备受青睐。天然来源的抗氧化剂（如生育酚、茶多酚、阿魏酸衍生物）兼顾环保与生物相容性，但分散性与长期稳定性仍需深入优化[50]。此外，抗氧化功能化树脂和纳米粒子包覆抗氧化剂（如将二氧化硅纳米颗粒与迷迭香偶联）等先进策略的出现，实现了抗老化效能与黏接性能的平衡[51]。这些新型抗氧化体系为 SIS-HMPSA 在高稳定性、高安全性场景下的应用提供了可能。

4.2 基体材料改性

对材料本身的分子结构进行调控是一种根本性的抗老化策略。SIS 中的不饱和 PI 链段是老化反应的主要靶点，因此改性方向主要聚焦于该结构的稳定化与功能多样化。目前广泛采用的策略是氢化改性，即将 SIS 氢化为苯乙烯 - 乙烯 - 丁烯 - 苯乙烯（styrene ethylene butylene styrene，SEBS），能显著提升耐热性、耐紫外和抗氧化性，但制备成本高，还可能对黏附性造成负面影响[49]。另一种发展方向是接枝共聚改性，如在 SIS 链段上接枝马来酸酐、丙烯酸类等极性单体，从而提高材料的极性与相容性，同时赋予其一定的抗氧化能力，但制备工艺复杂，工艺可控性差。纳米复合改性技术系将石墨烯氧化物、蒙脱土、SiO_2 等纳米粒子引入 SIS 基体，通过物理屏蔽与界面稳定作用来抑制氧气扩散与热传导，从而显著提升抗老化性能[52—53]。此外，生物基改性有可能成为新兴发展方向。例如，以植物源单体替代石油基异戊二烯，结合天然抗氧化剂（如木质素衍生物），可推动 SIS-HMPSA 向绿色化发展。未来，改性研究应更注重多尺度协同（例如：分子设计 - 纳米复合 - 工艺优化）和智能化（例如：动态交联自修复），以满足新能源、可穿戴设备等新兴领域的需求。

4.3 优化体系相容性

无溶剂型 SIS-HMPSA 的生产过程仅是不同组分间的物理混合，没有涉及化学反应，每一组分的型号、质量及含量都会影响终产品的质量和稳定性。在现有组分框架内，通过调节增黏树脂、增塑剂等的配方比例，可优化组分间相容性，减少小分子组分迁移与相分离。HMPSA 性能还会受组分之间相互作用的影响[54]。压敏胶基质通常无法形成均相体系，属于热力学不稳定体系，因此需要考察各组分在基质中的存在形式以及相容性[55]。不兼容的 HMPSA 体系可能会导致相分离，影响制品性能，还可能会加速老化，缩短产品使用寿命。脂肪族与芳香族增黏树脂混用已被证实对提高体系相容性和剥离强度有效[54]。但加入增黏剂进行优化时往往会导致与内聚强度、药物释放行为无法平衡的情况，需要综合考量，以免一味追求抗老化效果而牺牲黏附性能或控释能力。此外，不同药物对基质溶胀效应及相互作用的影响存在显著差异，因此开发通用性强的优化策略难度较大。不同基材 HMPSA 中小

分子组分的迁移能力有显著差异，这也会影响压敏胶的性能[40]。

4.4 工艺改进

SIS-HMPSA 的加工工艺优化是提升其抗老化性能的关键环节，核心目标在于减少加工过程中的热氧降解风险并改善微观结构的均一性。惰性气体保护技术通过在熔融挤出或涂布阶段通入氮气而有效隔绝氧气的接触，抑制高温下的自由基链式反应，从而将氧化诱导期延长 30% 以上[8]。低温高速挤出工艺通过优化螺杆转速与加热区间（如将加工温度控制在 120 ～ 140 ℃），缩短物料在熔融段的停留时间，也能显著减少热导致的分子链断裂。此外，多阶共混改性工艺（如先预混抗氧化剂后引入增黏树脂）可避免助剂局部聚集，提升功能组分的分散效率。在涂布环节，优先采用工业化的熔体混炼 - 熔体涂布（M-M）工艺，可真实反映终产品性能；实验室阶段可借助熔体制备 - 溶剂涂布（M-S）方法进行性能评估，然后放大至 M-M 流程[51]。未来发展方向将聚焦于智能化工艺调控（如在线红外监测结合自适应温控系统）和连续化生产技术的集成应用，以满足 SIS-HMPSA 的大规模制造需求。HMPSA 的整体制备流程如图 4 所示。

4.5 贮存环境要求

无溶剂型 SIS-HMPSA 的贮存稳定性需通过温度、湿度、光照、氧气隔绝及机械防护等多维度协同控制。控温、防潮、避光、隔氧是核心；结合包装系统优化与定期监测可显著延缓产品老化。实际应用中建议结合材料的配方特性（如基体树脂类型、增黏剂种类）制定针对性贮存方案，并定期监测老化迹象，以最大限度延长有效使用寿命。表 3 汇总了 SIS-HMPSA 贮存条件的具体建议[56—57]。

5 总结与展望

无溶剂型 SIS-HMPSA 现已广泛用作透皮贴剂的载药基质，但其长期使用和贮存中的老化问题仍制约制剂的稳定性与安全性。本文梳理了 SIS-HMPSA 的老化机制（包括热氧、光氧、湿热等）、影响因素，以及宏观力学、流变学、化学、形貌等多尺度表征手段，并总结了当前主要抗老化策略，如抗氧化剂添加、材料改性、配方优化、工艺调整及贮存管理等。当前的抗老化策略各有优势，如抗氧化剂高效便捷、材料改性持久稳定、纳米复合具有物理屏障效应，但也存在迁移风险和成本高、工艺复杂等挑战。



图 4 HMPSA 制备流程示意图

Fig.4 Schematic Diagram of Preparation Process of HMPSA

表 3 无溶剂型 SIS-HMPSA 的建议贮存条件

Tab.3 Recommended Storage Conditions for Solvent-free SIS-HMPSA

控制项	具体要求	备注
温度	15 ～ 25 ℃（低于 T_g，避免高温 >40 ℃或低温 <0 ℃）	高温会加速氧化 / 降解，而低温会诱发结晶或相分离
湿度	相对湿度为 30% ～ 50%	高湿会导致基体吸湿溶胀或水解（尤其在含亲水性组分时）
光照	避光贮存（采用不透光容器，如铝箔袋）	避免紫外光引发光氧化反应，仓库应使用无紫外线光源
氧气隔绝	采用惰性气体填充或高阻隔性包装	减少热氧化反应，敏感配方应严格密封
包装容器	采用耐腐蚀、低透气材质［如高密度聚乙烯（high density polyethylene，HDPE］/ 不锈钢），避免使用聚氯乙烯（polyvinyl chloride，PVC）	防止增塑剂迁移或化学污染
分装密封	少量分装，真空 / 密封保存	减少开封频次，避免氧气和湿气侵入
机械防护	平放堆叠（限高），运输时加装缓冲材料	长期受压或振动会导致蠕变或微观结构破坏
贮存周期	建议有效期≤ 12 个月，执行先进先出（first in first out，FIFO）原则（是一种库存管理方法，确保最早入库的商品最先出库）	先进先出，定期抽检
特殊措施	添加抗氧化剂、光稳定剂或冷链运输	根据配方需求选择，温度敏感性产品应优先考虑使用冷链运输

未来，HMPSA抗老化研究应聚焦绿色可再生材料、功能化纳米填料、动态可逆网络等新材料开发，并结合高通量试验和机器学习建立老化预测模型及优化工具。同时，需开发适用于皮肤微环境的体外老化评价体系，实现原位监测和风险预警。产业化方面，应推动智能化、连续化工艺与数字化质量管理相结合，实现从材料到产品的全链条可控。整体而言，SIS-HMPSA的抗老化研究正迈向系统优化和智能化发展的新阶段，有望为透皮贴剂带来更高效、更安全、更环保的解决方案。

参考文献：

[1] SABBAGH F, KIM B S. Recent advances in polymeric transdermal drug delivery systems [J]. *J Control Release*, 2022, **341**: 132-146.

[2] 张爱清. 压敏胶粘剂 [M]. 北京 : 化学工业出版社 , 2002.

[3] MAPARI S, MESTRY S, MHASKE S T. Developments in pressure-sensitive adhesives: a review [J]. *Polym Bull*, 2020, **78**(7): 4075-4108.

[4] 武晓妹 , 刘思妮 , 马红卫. 苯乙烯 - 异戊二烯 - 苯乙烯嵌段共聚物环氧 - 开环极性化及其性能 [J]. 合成树脂及塑料 , 2022, **39**(3): 1-7.

[5] TOMBS E L, NIKOLAOU V, NURUMBETOV G, *et al*. Transdermal delivery of ibuprofen utilizing a novel solvent-free pressure-sensitive adhesive(PSA): TEPI® technology [J]. *J Pharm Innov*, 2018, **13**(1): 48-57.

[6] 史帝夫 , 侯志远 , 赵祥程 , 等. 苯乙烯 - 异戊二烯 - 苯乙烯嵌段共聚物型压敏胶在贴剂处方设计中的功能与应用研究进展 [J]. 中国药学杂志 , 2025, **60**(7): 673-679.

[7] EMA. Guideline on quality of transdermal patches [EB/OL]. (2014-10-23)[2025-06-01]. https://www. ema. europa. eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-quality-transdermal-patches_en. pdf.

[8] 曹通远. 热熔压敏胶技术及应用 [M]. 北京 : 化学工业出版社 , 2018.

[9] CRETON C, ROOS A, CHICHE A, *et al*. Effect of the diblock content on the adhesive and deformation properties of PSAs based on styrenic block copolymers [M]// POSSART W. Adhesion: current research and applicants. Hoboken: Wiley, 2005, 337-363.

[10] NAKAMURA Y, ADACHI M, KATO Y, *et al*. Effects of polystyrene block content on morphology and adhesion property of polystyrene block copolymer [J]. *J Adhes Sci Technol*, 2011, **25**(8): 869-881.

[11] WYPYCH G. Handbook of material weathering [M]. Amsterdam: Elsevier, 2018.

[12] 尹文华, 陈　燕, 冯志新. 胶粘剂老化机理及研究进展(上) [J]. 合成材料老化与应用 , 2014, **43**(2): 69-73.

[13] HAMZA S, ABDEL-HAMID M. The effect of thermal ageing and type of stabilizer on creep characteristics of poly(vinyl chloride) [J]. *Polym Degrad Stab*, 1998, **62**(1): 171-174.

[14] 侯露沙 , 杜秋琼 , 田建军 , 等. 增塑剂在含增黏树脂压敏胶中的迁移 [J]. 粘接 , 2017, **38**(8): 55-60.

[15] GAL A, NUSSINOVITCH A. Plasticizers in the manufacture of novel skin-bioadhesive patches [J]. *Int J Pharm*, 2009, **370**(1/2): 103-109.

[16] MENG S, KUCHANOV S I, XU J L, *et al*. Collaborative studies of thermo-oxidative degradation of styrene-isoprene diblock copolymer [J]. *Polymer*, 2005, **46**(15): 5580-5587.

[17] ZHU J Q, BIRGISSON B, KRINGOS N. Polymer modification of bitumen: advances and challenges [J]. *Eur Polym J*, 2014, **54**: 18-38.

[18] SUN L, WANG Y Y, ZHANG Y M. Aging mechanism and effective recycling ratio of SBS modified asphalt [J]. *Constr Build Mater*, 2014, **70**: 26-35.

[19] 邸明伟 , 王　勃. 苯乙烯系热塑性弹性体的热氧老化 [J]. 合成橡胶工业 , 2005, **28**(1): 60-62.

[20] 程　浩. 材料及工艺对EVA热熔胶耐老化性能的影响 [J]. 化工管理 , 2018, (14): 203.

[21] GONON L, GARDETTE J L. Photooxidation mechanism of styrene-isoprene copolymer: evolution of the profile of oxidation according to the composition [J]. *Polymer*, 2000, **41**(5): 1669-1678.

[22] LU T, SOLIS-RAMOS E, YI Y, *et al*. UV degradation model for polymers and polymer matrix composites [J]. *Polym Degrad Stab*, 2018, **154**: 203-210.

[23] RUAN Y H, DAVISON R R, GLOVER C J. The effect of long-term oxidation on the rheological properties of polymer modified asphalts [J]. *Fuel*, 2003, **82**(14): 1763-1773.

[24] YOUSIF E, HADDAD R. Photodegradation and photostabilization of polymers, especially polystyrene [J]. *SpringerPlus*, 2013, **2**: 1-32.

[25] AFSHAR A, LIAO H T, CHIANG F P, *et al*. Time-dependent

changes in mechanical properties of carbon fiber vinyl ester composites exposed to marine environments [J]. *Compos Struct*, 2016, **144**: 80-85.

[26] BANJO A D, AGRAWAL V, AUAD M L, *et al*. Moisture-induced changes in the mechanical behavior of 3D printed polymers [J]. *Compos Part C: Open Access*, 2022, **7**: 100243.

[27] PETRIE E. How moisture affects adhesives, sealants, and coatings [J]. *Met Finish*, 2011, **109**(7): 36-37.

[28] WANG C X, HAN W, TANG X Z, *et al*. Evaluation of drug release profile from patches based on styrene-isoprene-styrene block copolymer: the effect of block structure and plasticizer [J]. *AAPS PharmSciTech*, 2012, **13**(2): 556-567.

[29] CAI Z M, LI M Q, ZHU Z Y, *et al*. Biological degradation of plastics and microplastics: a recent perspective on associated mechanisms and influencing factors [J]. *Microorganisms*, 2023, **11**(7): 1661.

[30] ČUBRIĆ I S, ČUBRIĆ G, KATIĆ KRIŽMANČIĆ I, *et al*. Evaluation of changes in polymer material properties due to aging in different environments [J]. *Polymers* (Basel), 2022, **14**(9): 1682.

[31] KABLOV E N, STARTSEV V O. The influence of internal stresses on the aging of polymer composite materials: a review [J]. *Mech Compos Mater*, 2021, **57**: 565-576.

[32] TIAN R, LI K T, LIN Y J, *et al*. Characterization techniques of polymer aging: from beginning to end [J]. *Chem Rev*, 2023, **123**(6): 3007-3088.

[33] MUŠIČ B, SEVER ŠKAPIN A. Degradation and stabilization of polymer materials [J]. *Polymers*, 2023, **15**(23): 4519.

[34] ASTM International. ASTM D3611. Standard practice for accelerated aging of pressure-sensitive tapes [S]. West Conshohocken: ASTM International.

[35] ASTM International. ASTM D3330. Standard test method for peel adhesion of pressure-sensitive tape [S]. West Conshohocken: ASTM International.

[36] ASTM International. ASTM D2979-01. Standard test method for pressure-sensitive tack of adhesives using an inverted probe machine [S]. West Conshohocken: ASTM International.

[37] ASTM International. ASTM D3654. Standard test method for shear adhesion of pressure-sensitive tapes [S]. West Conshohocken: ASTM International.

[38] ROBERTSON D, VAN REENEN A, DUVESKOG H, *et al*. A comparative study of the application-based properties of hot melt adhesives (HMAs) formulated with different waxes [J]. *Int J Adhes Adhes*, 2021, **111**: 102974.

[39] ABOULKAS A, El HARFI K, El BOUADILI A. Thermal degradation behaviors of polyethylene and polypropylene. Part Ⅰ: pyrolysis kinetics and mechanisms [J]. *Energ Convers Manage*, 2010, **51**(7): 1363-1369.

[40] 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.

[41] HARPER C A. Handbook of plastics, elastomers, and composites [M]. New York: McGraw-Hill Professional, 1996.

[42] ADVINCULA R, BOWMAN C, SMITH D, *et al*. Abstracts of the 2024 50th annual NATAS conference [J]. *Polymers*, 2024, **16**(19): 2844.

[43] TOMKOVIC T. Rheology of associating polymers: effects of ionic and hydrogen bonding interactions [D]. Vancouver: University of British Columbia, 2019.

[44] LI T, JIANG K, LIU K F, *et al*. Fourier transform infrared spectroscopy characterization of aging properties of graphene oxide modified asphalt binder [J]. *Int J Adhes Adhes*, 2025, **139**: 103974.

[45] BARTSCH N, GIRARD M, SCHNEIDER L, *et al*. Chemical stabilization of polymers: implications for dermal exposure to additives [J]. *J Environ Sci Health A Tox Hazard Subst Environ Eng*, 2018, **53**(5): 405-420.

[46] LEE S J, HU J, KIM H, *et al*. Aging analysis of rubberized asphalt binders and mixes using gel permeation chromatography [J]. *Constr Build Mater*, 2011, **25**(3): 1485-1490.

[47] PIQUERAS-PÉREZ A, MARTÍNEZ-CASANOVA M, ABEJÓNAR-BUENDIA J, *et al*. Characterization a polyurethane-based reactive hot melt adhesive for applications in materials [J]. *Dyna*, 2019, **86**(210): 247-253.

[48] 王 超. 抗氧剂在高分子领域的研究和应用 [J]. 山东工业技术, 2014, (21): 281.

[49] ALLEN N S, BARCELONA A, EDGE M, *et al*. Aspects of the thermal and photostabilisation of high styrene-butadiene copolymer (SBC) [J]. *Polym Degrad Stab*, 2006, **91**(6): 1395-1416.

[50] LUPU A M, ZAHARESCU T, RÂPĂ M, *et al*. Availability of PLA/SIS blends for packaging and medical applications. Part Ⅱ: contribution of stabilizer agents [J]. *Radiat Phys Chem*, 2022, **201**: 110446.

［51］ ZAHARESCU T. Synergistic effect of silica nanoparticles assisted by rosemary powder in the stabilization of styrene-isoprene-styrene triblock copolymer［J］. *Radiat Phys Chem*, 2023, **206**: 110765.

［52］ ZAHARESCU T, BANCIU C. Packaging materials based on styrene-isoprene-styrene triblock copolymer modified with graphene［J］. *Polymers*, 2023, **15**(2): 353.

［53］ ZAHARESCU T, MARIUS B, NICOLESCU C M, *et al*. The contribution of silica nanoparticles to the stability of styrene-isoprene-styrene triblock copolymer(SIS). Ⅱ. Energetic peculiarities［J］. *Radiat Phys Chem*, 2024, **215**: 111318.

［54］ da SILVA S A, MARQUES C L, CARDOZO N S M. Composition and performance of styrene-isoprene-styrene(SIS) and styrene-butadiene-styrene(SBS) hot melt pressure sensitive adhesives［J］. *J Adhesion*, 2012, **88**(2): 187-199.

［55］ 国家药品监督管理局药品审评中心. 国家药监局药审中心关于发布《化学仿制药透皮贴剂药学研究技术指导原则(试行)》的通告(2020年第52号)[EB/OL]. (2020-12-23)[2025-06-01]. https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/4fdc83d15725baf7960c60b965f51fee.

［56］ 林进森, 卢军朝, 林上炜. 高强度韧性佳耐老化的高分子热熔压敏胶的制备方法: 中国, 114479729A［P］. 2022-05-13.

［57］ WANG L Y, MA J Y, LI J X, *et al*. Transdermal patch based on pressure-sensitive adhesive: the importance of adhesion for efficient drug delivery［J］. *Expert Opin Drug Deliv*, 2025, **22**(3): 405-420.

《中国医药工业杂志》向审稿专家致谢

在广大作者、读者，特别是各位审稿专家的大力支持下，本刊2025年的出版工作顺利完成，并取得了较好成绩。承蒙下列专家、学者认真负责地审阅稿件，在此公布2025年我刊审稿人名单，并向审稿专家致以诚挚的敬意和衷心的感谢！

本统计结果为审稿完成时间2025年1月1日至12月10日；本排名按审稿数量多少为序，审稿数量相同者则按姓名拼音排序。

周伟澄	王　浩	陈代杰	陈桂良	王　健	张启明	龚行楚	乐　健	郑璐侠	陈少欣
张庆伟	吴　彤	卢　懿	颜若曦	甘　勇	李　伟	尤启冬	张馨欣	陈　寅	葛庆华
刘向磊	路建光	王玉成	吴　飞	叶晓霞	曹　萌	柴旭煜	丁　杨	黄　璐	黎　威
李　悦	唐　胜	王君吉	张庆文	何　军	赖增伟	吕　扬	裘鹏程	王似锦	许雷鸣
郑淇文	陈　阳	仇文卫	冯艳春	郭冬梅	李坚军	刘德龙	戚建平	沈　琦	宋明辉
汤伟伟	王海峰	魏佳鸣	吴　方	夏天添	殷　明	张志文	朱书雷	朱怡君	陈　芳
陈　敬	陈颖翀	陈　勇	褚淑贞	郝　群	江志杰	李达翊	李　忠	梁超峰	梁　毅
廖明阳	刘万仓	龙超久	麻银林	马春华	苗庆芳	彭婷婷	沈　征	王文喜	王一硕
吴　铎	伍振峰	徐云根	颜庭轩	杨　磊	杨武林	姚雪芳	余荧蓝	袁运生	张国富
赵庆阳	周亚菊	毕　武	蔡国伟	陈伟铭	陈晓阳	陈　烨	崔闻宇	丁传波	董　泽
樊玉录	范一灵	冯　军	冯　中	付廷明	高　明	高　中	韩国臣	侯晋军	胡　凯
胡晓兰	黄道伟	黄则度	贾海永	姜廷福	金建秋	孔德云	李鹤然	李建平	李阳彪
林黄静	刘　飞	刘新泳	吕晓洁	栾　洋	罗华菲	潘　昕	秦　峰	涂亮星	王宏博
王　旻	王　鹏	王鹏飞	王全瑞	王　伟	王优杰	奚　泉	谢兰桂	徐　冰	徐　云
许洪皓	宣　泽	薛向东	杨小强	臧振中	张　豪	张　丽	张乃华	张天宝	张亚杰
赵建宏	赵立杰	赵鹏飞	赵　琦	赵庆杰	赵午莉	赵小亮	赵　雁	赵　源	钟家亮
钟为慧	周　宇	庄春林	庄　涛	庄鑫磊					