

1 溶剂型丙烯酸酯压敏胶质量控制指导原则

压敏胶是对压力敏感的胶黏剂，是一类无需借助溶剂、热或其他手段，只需施加轻度指压，即可与被粘物牢固粘合的胶黏剂。压敏胶作为经皮给药贴剂中的胶黏层基质是贴剂剂型的关键辅料之一，作为药用辅料的压敏胶应具有良好的生物相容性，表现为对皮肤无刺激性，不引起过敏反应，具有足够的黏附力和内聚强度，化学稳定性良好，对温度和湿气稳定。经皮给药贴剂常用的压敏胶种类有丙烯酸酯压敏胶、热熔压敏胶、有机硅酮压敏胶、聚异丁烯压敏胶、水凝胶型压敏胶等。

本指导原则仅适用于溶剂型丙烯酸酯压敏胶。溶剂型丙烯酸酯压敏胶为适宜溶剂溶解的丙烯酸酯压敏胶，外观呈现可流动的黏稠液态状，是由丙烯酸酯、丙烯酸和（或）其它功能性单体聚合制得，合成用单体分为三类：软单体（玻璃化转变温度较低），硬单体（玻璃化转变温度较高）和功能单体，一般组合为软单体-硬单体，软单体-功能单体以及软单体-硬单体-功能单体，有部分溶剂型丙烯酸酯压敏胶添加交联剂来增加胶的内聚力。

本指导原则非强制执行，旨在规范溶剂型丙烯酸酯压敏胶的质量控制研究，应根据产品配方组成、生产工艺、预期用途等，建立反映产品质量均一性、功能性、安全性的检测项目，质量控制研究项目可参考以下内容开展。

一、理化研究项目

1、**性状** 室温下对胶液颜色、状态、均匀性等进行描述。溶剂型丙烯酸酯压敏胶颜色应均匀、不含凝结物。

2、**固含量** 固含量是指溶剂型丙烯酸酯压敏胶中非挥发性物质的质量分数。测定采用烘箱干燥法，取适量样品在一定温度下加热干燥一定时间，以干燥后样品质量与干燥前样品质量的百分比值表示。干燥温度因溶剂的沸点不同而异，比溶剂沸点稍高一些，干燥时间为非挥发性物质质量干燥至恒重的时间，一般溶剂型丙烯酸酯压敏胶的固含量在 30%以上。

3、**鉴别** 溶剂型丙烯酸酯压敏胶合成单体种类不同，其官能基团不同，常采用红外光谱方法，根据不同官能基团红外光谱吸收峰的位置、强度差异可对溶剂型丙烯酸酯压敏胶关键组分定性鉴别。

4、**胶液黏度** 是指溶剂型压敏胶胶液的黏度。黏度大小直接影响涂布和干燥工艺，黏度过大涂胶困难，黏度过小为保证胶层厚度会相应增加涂胶的次数。

黏度测定参照黏度测定法（通则 0633）第三法旋转黏度计测定法（3）转子型

旋转黏度计，黏度测定结果与所用的转子号数和转速大小相关，且对温度变化较灵敏，温度变动范围不宜超过 $\pm 1.0^{\circ}\text{C}$ ，高黏度胶液样品检测时易产生气泡，应避免气泡干扰。

5、黏弹性 黏弹性是指对外界压力敏感的黏合特性，是溶剂型丙烯酸酯压敏胶产生皮肤粘接性的基础。黏弹特性常用以下流变学参数进行描述：储能模量 (G') 反映溶剂型丙烯酸酯压敏胶的弹性形变和固体性质，损耗模量 (G'') 反映溶剂型丙烯酸酯压敏胶的黏性形变和流动性质， $\tan\delta=G''/G'$ 称为损耗角正切，表示损耗模量对储能模量的比值。黏弹性流变学参数测定对象为溶剂型丙烯酸酯压敏胶干燥至恒重后厚度在合适范围内的压敏胶胶层，样品制备是将溶剂型丙烯酸酯压敏胶用涂布机均匀涂于防黏层上，充分干燥后裁切成适用于检测转子型号的大小和检测厚度。采用旋转流变仪在振荡模式下进行频率扫描 ($0.01\text{rad/s}\sim 100\text{rad/s}$)，测定丙烯酸酯压敏胶某一频率下的 G' 、 G'' 与 $\tan\delta$ 值或一定频率范围内的 G' 、 G'' 与 $\tan\delta$ 变化趋势以评价黏弹性随频率变化趋势。

6、胶粘接性能 溶剂型丙烯酸酯压敏胶承担贴剂应用中皮肤黏附功能，黏附性能包括初黏力、持黏力和剥离强度，检测样品制备是将压敏胶用涂布机均匀涂于基材上，充分干燥后裁切成一定大小和厚度的贴片。

初黏力测定用滚球法，将一钢球滚过平放在倾斜板上的贴片黏性面，根据规定长度的黏性面能够粘住的最大钢球尺寸评价其初黏性的大小或将一规定大小的钢球滚过倾斜槽，测量其在黏性面上滚动的距离来评价其初黏性的大小。

剥离强度测定为 180° 剥离强度，是将贴片以一定滚压速率粘在不锈钢板上，不锈钢板固定在拉力试验机的一个夹具上，试验机的另一夹具夹住贴片的自由端与不锈钢板呈 180° 角，按一定速率拉开贴片，从不锈钢板上剥离贴片所需的力为剥离力，转换为剥离强度。

持黏力测定为静态持黏力，将贴片以一定滚压速率粘在不锈钢板，钢板垂直安装，在贴片自由端悬挂一个标准质量砝码测定贴片粘合失效的时间评价其持黏性的大小。

黏附性能测定结果均与贴片涂布量、基材材料及测试条件相关。

7、分子量及分布 溶剂型丙烯酸酯聚合物的分子量及分子量分布显著影响胶粘接性能，可采用凝胶渗透色谱法选择合适标准物质，用示差折光检测器评价相对分子量及分布或示差-激光-黏度三检测器联用评价绝对分子量及分布，或参照黏度测

定法（通则 0633）第二法乌式毛细管黏度计测定法通过测定相对黏度间接评价分子量。

8、炽灼残渣 炽灼残渣检查用于控制生产工艺过程可能引入的无机杂质，检查用样品为挥干溶剂后的胶膜，参照炽灼残渣检查法（通则 0841）进行测定。

9、元素杂质 部分溶剂型丙烯酸酯压敏胶以金属类物质为交联剂，如铝类交联剂，钛类交联剂，铅类交联剂。可参照 ICH Q3D 元素杂质指导原则对其进行评估控制。

10、残留物 残留物为溶剂型丙烯酸酯压敏胶生产过程中引入，包括单体残留，引发剂或引发剂分解物残留（引发剂在合成反应中一般会发生分解）。从药用辅料的安全性考虑，应严格检查并控制其限度，特别是丙烯酸 2-乙基己酯、甲基丙烯酸 2-乙基己酯、甲基丙烯酸十二酯三种残留单体，药用辅料生产商应对残留单体设置合理限度。残留物的测定对象为溶剂型丙烯酸酯压敏胶胶液，一般采用高效液相色谱或气相色谱方法进行检测。

11、冷流 溶剂型丙烯酸酯压敏胶在应用于贴剂存储过程中，在背衬层边缘或离型膜缝隙产生蠕变渗出，这种现象称为冷流。发生的原因是压敏胶自身内聚力不足，可采用定量和定性相结合的方法来对其进行评估。

12、稳定性 选择适宜的考察条件进行市售包装稳定性研究，考察内容包括物理化学稳定性与胶粘接功能性。根据样品特点与稳定性考察结果，确定适宜的包装材料和贮藏条件，以确保产品质量稳定。

二、安全性研究项目

安全性研究项目评价包括皮肤刺激性试验、Buehler 皮肤过敏性试验和体外细胞毒性试验，所采用样品是将压敏胶均匀涂布基材上，充分干燥后裁切成一定大小和厚度的胶贴片。皮肤刺激性和 Buehler 皮肤过敏性试验按《化学药物刺激性、过敏性和溶血性研究技术指导原则》的要求进行，体外细胞毒性可采用 GB16886.5-2017 进行定性或定量方法评价。

定性评价：采用测试样品为胶贴片的培养基浸提液，结果按下表浸提液细胞毒性形态学定性分级进行定性评价。分级大于 2 时被认为有细胞毒性作用。

浸提液细胞毒性形态学定性分级

级别	反应程度	全部培养细胞观察
0	无	胞浆内有离散颗粒，无细胞溶解，无细胞增殖下降情况

1	轻微	不超过 20%的细胞呈圆缩，疏松贴壁、无胞浆内颗粒或显示形态学方面的改变；偶见细胞溶解，仅观察到轻微的细胞生长抑制现象
2	轻度	不超过 50%的细胞呈圆缩，无胞浆内颗粒，无大范围细胞溶解；可观察到不超过 50%的细胞生长抑制现象
3	中度	不超过 70%的细胞层包含圆缩细胞或溶解细胞；细胞层未完全破坏，但可观察到超过 50%的细胞生长抑制现象
4	重度	细胞层几乎完全或完全破坏

定量评价：采用测试样品为胶贴片的培养基浸提液测定细胞死亡、细胞生长抑制、细胞增殖或集落形成。常用方法有中性红摄取（NRU）细胞毒性试验、集落形成细胞毒性试验、MTT 细胞毒性试验、XTT 细胞毒性试验。细胞活性下降大于 30%被认为有细胞毒性反应，其他判定标准，对于替代细胞系或多层组织结构，应对包括不同的分界点或可接受的试验与对照结果的比例进行论证，并对判定标准进行论证。

起草单位：中国食品药品检定研究院 联系电话：010-67095720
沈阳药科大学

积极参与单位：华东理工大学、大连科翔科技开发有限公司、安徽屹城新材料科技有限公司、汉高（中国）投资有限公司、

溶剂型丙烯酸酯压敏胶质量控制指导原则起草说明

溶剂型丙烯酸酯压敏胶是由丙烯酸酯、丙烯酸和（或）其它功能性单体聚合制得，合成用单体分为三类：软单体（玻璃化转变温度较低），硬单体（玻璃化转变温度较高）和功能单体，以溶液聚合的方式，由自由基引发聚合获得溶剂型高分子聚合物。国内外目前没有相关溶剂型丙烯酸酯压敏胶的标准收载，由于不同厂家，不同型号所生产的溶剂型丙烯酸酯压敏胶的各个单体的种类、处方比例、引发剂、交联剂等都不相同，交联反应的条件也不同，所以对各项目很难规定具体的限度要求。本指导原则对药用级别的溶剂型丙烯酸酯压敏胶基本质量要求进行了规定，不同的贴剂对溶剂型丙烯酸压敏胶的功能性指标应进行深入研究。