

RLPO 改性亲水性 SIS 热熔压敏胶基质配比研究

赵 旭, 汪 坤

河南省中医院, 河南 郑州 450002

摘 要: 目的 优选适宜亲水性物质释放的热熔压敏胶基质的配比。方法 采用正交试验法, 以胶体的黏性、亲水性药物的释放度为指标, 以 C₅ 石油树脂、以苯乙烯-异戊二烯-苯乙烯 (SIS)、丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸氯化三甲胺基乙酯共聚物 (RLPO)、液体石蜡、邻苯二甲酸二辛酯 (DOP)、聚乙二醇 400 (PEG 400)、抗氧化剂 1010 为材料, 筛选热熔压敏胶基质的配方。结果 最佳基质配比为 SIS-C₅ 石油树脂-RLPO-液体石蜡-PEG 400-DOP-抗氧化剂 1010 为 3:4:6:6:5:1:0.1, 所制得的热熔压敏胶黏性适宜, 对亲水性药物释放度高。结论 本研究制备的热熔压敏胶是制备亲水性药物经皮给药贴剂的良好材料。

关键词: 热熔压敏胶; 亲水性; 释放度; 丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸氯化三甲胺基乙酯共聚物 (RLPO); C₅ 石油树脂; 苯乙烯-异戊二烯-苯乙烯 (SIS); 液体石蜡; 邻苯二甲酸二辛酯 (DOP); 聚乙二醇 400 (PEG 400); 抗氧化剂 1010; 经皮给药; 贴剂

中图分类号: R283.6 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2016)05-0748-04

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2016.05.010

Study on matrix proportion of hydrophilic SIS hot melt pressure sensitive adhesive suit modified by RLPO

ZHAO Xu, WANG Kun

Henan Province Hospital of TCM, Zhengzhou 450002, China

Abstract: Objective To optimize the matrix proportion of SIS hot melt pressure sensitive adhesive suit for hydrophilic material releasing. **Methods** By orthogonal test method, taking adhesiveness and hydrophilic drug release rate as factors, and C₅ petroleum resin hydrogenate, lanoline styrene-isoprene-styrene (SIS) triblock copolymer, ethyl acrylate-methyl methacrylate-trimethylamino (RLPO), liquid paraffin, dibutyl phthalate (DOP), polyethylene glycol (PEG) 400, and Antioxidant 1010 as materials, the matrix proportion was optimized. **Results** The optimized formulation was as follows: SIS-C₅ petroleum resin hydrogenate-SIS-RLPO-DOP-PEG 400-Antioxidant 1010 was 3:4:6:6:5:1:0.1. The adhesiveness was proper and shows more release rate for hydrophilic material. **Conclusion** The SIS hot melt pressure sensitive adhesive shows good property and is suitable to prepare transdermal patch.

Key words: hot melt pressure sensitive adhesive; hydrophilic; release rate; RLPO; C₅ petroleum resin hydrogenate; lanoline styrene-isoprene-styrene triblock copolymer; liquid paraffin; dibutyl phthalate; polyethylene glycol 400; antioxidant 1010; transdermal delivery system; patch

热熔压敏胶是继溶剂型和乳液型压敏胶之后的第 3 代压敏胶产品, 以热塑性聚合物为主体成分, 兼有热熔和压敏双重特性。在制备时不加入有机溶剂, 在熔融状态下进行涂布, 冷却固化后施加轻度指压即能快速粘接, 同时又能够比较容易被剥离, 不污染被粘物表面^[1-4]。热熔压敏胶因其优良的性质在经皮给药体系当中应用极为广泛, 其中以苯乙烯-异戊二烯-苯乙烯 (SIS) 为骨架材料的热熔压敏胶尤其适宜作为贴剂的基质材料^[5]。

由于以 SIS 为骨架材料的热熔压敏胶属于非极性体系, 适用于亲脂性药物释放, 而对低亲脂性和亲水性药物几乎没有释放通道^[6]。中药成分复杂, 有效物质中含有大量亲水性成分。因此, 研究如何增加亲水性药物在 SIS 型热熔压敏胶中的释放度很有必要。目前, 有进行环氧化^[7]、磺化^[8]等方法引入亲水性官能团, 或进行聚合物分子设计制备两性亲共聚物等方法增强胶体对亲水性药物的释放度^[9], 本实验拟运用物理共混法, 加入亲水性物质丙烯酸

收稿日期: 2015-09-30

基金项目: 河南省教育厅科学技术研究重点项目资助计划 (14A360011)

作者简介: 赵 旭 (1972—), 男, 副主任中药师, 大学本科, 从事医院制剂研究。Tel: (0371)60908883 E-mail: 13592533250@139.com

乙酯-甲基丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸氯化三甲胺基乙酯共聚物(RLPO)增加亲水性药物在 SIS 热熔压敏胶中的释放度。中药栀子主要药效成分栀子苷为环烯醚萜类成分,亲水性较强^[10]。本实验制备不同基质的含栀子苷贴剂,以胶体的黏性及栀子苷的释放度为考察指标,制备新型热熔压敏胶基质。

1 仪器与材料

Agilent-1260 高效液相色谱仪,二极管阵列检测器,美国安捷伦公司;TK-12A 型透皮扩散试验仪,上海凯偕科技贸易公司;DF-101S 集热式恒温加热磁力搅拌器,巩义市予华仪器有限责任公司;DZ-1854 型恒速无极调速搅拌器,江阴市科研机械厂;实验室涂布装置,自制;初黏力、持黏力测定装置,自制;LTZ-5 型管型测力计,常熟市百灵天平仪器有限公司。

SIS 热塑性弹性体(YH-1105),工业级(S/I 质量比 15:85),巴陵石化公司;C₅ 石油树脂(南京扬子伊士曼化工有限公司);抗氧化剂 1010, CAS-No: 6683-19-8,湖北瑞今化学有限公司;邻苯二甲酸二辛酯(DOP),AR,天津市科密欧化学试剂有限公司;液体石蜡,AR,天津市登科化学试剂有限公司;RLPO, Lot No: G120236028,赢创德固赛特种化学(上海)有限公司;聚乙二醇(PEG) 400,天津市恒兴化学试剂制造有限公司。栀子苷对照品,批号 110749-201115,质量分数 99.7%,中国食品药品检定研究院。

2 方法与结果

2.1 热熔压敏胶贴剂的制备^[11-12]

按比例称取 SIS、抗氧化剂 1010、DOP、C₅ 石油树脂、液体石蜡、PEG 400、RLPO 置于烧瓶中,氮气保护下油浴加热至 140 °C,电动搅拌 35 min 后加入栀子苷对照品 3.0 mg,再搅拌 5 min 后分别将制备的各种热熔压敏胶趁热倒出,均匀涂布于背衬层上,厚度约 0.3 mm,冷却后覆盖上背衬材料,剪裁成 10 cm×10 cm 的贴片。

2.2 热熔压敏胶贴剂黏性的测定^[13]

2.2.1 初黏力(Y₁)的测定 采用斜坡滚球测定。将除去防黏层的贴剂膏面向上置于与水平面呈 30° 角的倾斜板上,确定好测试段,直径不同的一系列钢球从大到小依次从测试段滚下,找出能完全停止的最大钢球。实验重复 3 次,取至少出现 2 次的钢球号数(N)来表示压敏胶贴剂的初黏力。

2.2.2 剥离强度(Y₂)的测定 将除去防黏层的贴

剂与洁净的不锈钢板粘接,然后用 2 000 g 的压辊在供试品上来回滚压 3 次,确保粘接处无气泡存在,在室温下放置 30 min 后,以水平(300±10)mm/min 的速度进行剥离,剥离过程中记录弹簧称读数,以单位宽度的剥离力表示剥离强度。

2.2.3 持黏力(Y₃)的测定 将面积为 10 cm×10 cm 的贴剂粘贴于垂直放置的不锈钢板表面,在室温放置 20 min 后,将背衬层固定于一塑料薄片上,于塑料薄片上悬挂质量为 150 g 的砝码,记录贴剂滑移直至脱落的时间,以此表征贴剂的持黏力。

2.2.4 黏性综合评分(Y)的计算 贴剂的黏性由合适的 Y₁、Y₂ 和 Y₃ 组成, $Y=1/3\times Y_1/Y_{1\max}+1/3\times Y_2/Y_{2\max}+1/3\times Y_3/Y_{3\max}$ 。

2.3 热熔压敏胶贴剂中栀子苷释放度的考察

2.3.1 色谱条件 Agilent TC-C₁₈(2)(250 mm×4.6 mm, 5 μm);流动相为乙腈-水(15:85);检测波长 238 nm;柱温 25 °C;体积流量 1 mL/min;进样量 10 μL。

2.3.2 对照品溶液的制备 精密称取栀子苷对照品 3.00 mg,置于 10 mL 量瓶中,加色谱甲醇定容至刻度,摇匀,即得。

2.3.3 供试品溶液的制备 使用 TK-12A 型透皮扩散试验仪进行扩散实验,37 °C 恒温水浴中,接收液为体积分数 60% 的乙醇溶液,接收体积为 6.8 mL。将制备好的贴剂(1.5 cm×1.5 cm)背衬面朝上、含药物面朝下置于接收容器中,于 12 h 后收集所有释放介质,水浴上挥干后用色谱甲醇定容于 25 mL 量瓶中,0.45 μm 微孔滤膜滤过,即得。

2.3.4 阴性样品溶液的制备 取不含栀子苷空白热熔压敏胶贴剂,按照“2.3.3”项下方法制备。

对照品溶液、阴性样品溶液、供试品溶液的色谱图见图 1。

2.3.5 线性关系考察 配制质量浓度分别为 6、18、30、42、48 μg/mL 栀子苷对照品溶液,按照“2.3.1”项下色谱条件测定峰面积。以栀子苷质量浓度为横坐标(X),峰面积为纵坐标(Y),得栀子苷回归方程为 $Y=13.381X+13.732$, $R^2=0.9993$,线性范围为 6~48 μg/mL。

2.3.6 精密度试验 取对照品溶液(0.30 mg/mL)重复进样 6 次,每次 10 μL,按“2.3.1”项下色谱条件测定,计算栀子苷峰面积的 RSD 为 1.79%,表明仪器精密度良好。

2.3.7 稳定性试验 取含栀子苷热熔压敏胶贴剂 1

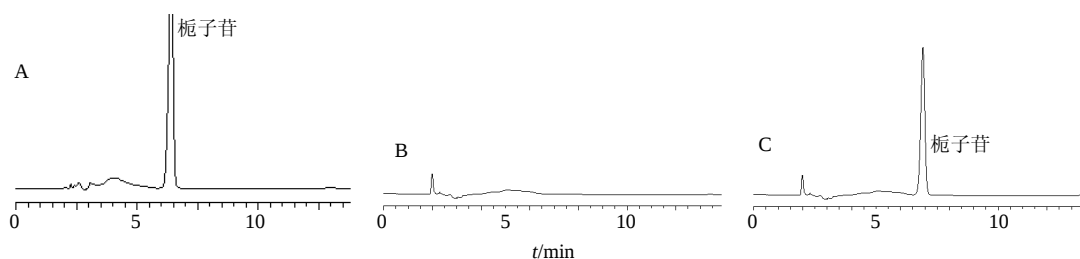


图 1 栀子苷对照品溶液 (A)、阴性样品溶液 (B) 和供试品溶液 (C) HPLC 图

Fig. 1 HPLC of geniposide reference substance (A), negative control solution (B), and test solution (C)

片,按照“2.3.3”项方法制备供试品溶液,分别放置 0、2、4、6、8、10 h 后进样,进样量 10 μ L,按“2.3.1”项下色谱条件测定,计算栀子苷峰面积的 RSD 为 2.68%,表明供试品溶液在 10 h 内稳定。

2.3.8 重复性试验 取含栀子苷热熔压敏胶贴剂 6 片,按照“2.3.3”项方法制备供试品溶液,分别进样 10 μ L,按“2.3.1”项下色谱条件测定,计算栀子苷平均质量分数为 0.233%,RSD 为 2.57%,表明该方法重复性良好。

2.3.9 加样回收率试验 取已测定栀子苷量的热熔压敏胶贴剂 6 片,使用 TK-12A 型透皮扩散试验仪进行扩散实验,在接收液中加入一定量栀子苷对照品溶液,按照“2.3.3”项方法制备样品溶液,分别进样 10 μ L,按照“2.3.1”项下色谱条件测定,计算平均加样回收率为 2.86%,RSD 为 2.73%。

2.3.10 热熔压敏胶贴剂中栀子苷释放度的测定 按照“2.3.3”项方法制备供试品溶液,进样 10 μ L,测定栀子苷质量浓度,计算其栀子苷释放量。

2.4 正交试验优化热熔压敏胶贴剂处方研究

采用 $L_9(3^4)$ 正交试验法设计试验,固定 SIS (3 g)、抗氧化剂 1010 (0.3 g)、DOP (1 mL) 用量不变,考察 C_5 石油树脂用量 (A)、RLPO 用量 (B)、液体石蜡用量 (C)、PEG 400 用量 (D) 对贴剂黏性、药物 (栀子苷) 释放度 (以每片贴剂中栀子苷的释放总量计, d) 的影响,每个因素进行 3 水平考察,见表 1。按试验设计分别将配方项下各成分加入烧瓶中,氮气保护下油浴加热至 140 $^{\circ}$ C,电动搅拌 35 min 后加入栀子苷对照品 3.0 mg,再搅拌 5 min 后分别将制备的各种热熔压敏胶趁热倒出,均匀涂布于背衬层上,厚度约 0.3 mm,冷却后覆盖上背衬材料,剪裁成 10 cm $\times$ 10 cm 的贴片。

按照表 1 的正交试验设计称量基质材料,按照“2.1”项下热熔压敏胶的制备方法进行实验,分别测定贴剂的黏性和栀子苷释放量,每个试验条件平

行做 3 份,结果见表 2,方差分析表见表 3。

由直观分析可知,以 Y 为指标,各因素对 Y 的影响顺序为 $B>A=C>D$;以极差最小的 D 因素为误差项进行方差分析,结果显示 A、B、C 因素均具有显著性影响;由直观分析可知,最佳基质配比为 $A_2B_2C_2D_2$ 。以 d 为指标,各因素对释放度的影响顺序为 $B>A>D>C$;以极差最小的 C 因素为误差项进行方差分析,结果显示 B 因素具有显著性影响,其他因素则无显著性影响;由直观分析可知,最佳基质配比为 $A_1B_2C_1D_2$ 。因为 A、B、C 因素对 Y 均具有显著性影响,只有 B 因素对 d 有显著性影响。

结合直观分析和方差分析,确定热熔压敏胶贴剂基质配比为 $A_2B_2C_2D_2$,即 SIS- C_5 石油树脂-RLPO-

表 1 $L_9(3^4)$ 正交试验设计与结果 ($n=3$)Table 1 Design and results of $L_9(3^4)$ orthogonal test ($n=3$)

试验号	A/g	B/g	C/g	D/g	Y	d/μ g
1	3 (1)	4 (1)	5 (1)	3 (1)	0.530 ± 0.027	18.53 ± 0.47
2	3 (1)	6 (2)	6 (2)	5 (2)	0.926 ± 0.024	32.37 ± 1.21
3	3 (1)	8 (3)	7 (3)	7 (3)	0.152 ± 0.017	26.09 ± 0.26
4	4 (2)	4 (1)	6 (2)	7 (3)	0.727 ± 0.011	15.32 ± 0.26
5	4 (2)	6 (2)	7 (3)	3 (1)	0.623 ± 0.017	28.53 ± 0.18
6	4 (2)	8 (3)	5 (1)	5 (2)	0.264 ± 0.005	26.75 ± 0.15
7	5 (3)	4 (1)	7 (3)	5 (2)	0.260 ± 0.017	17.62 ± 0.21
8	5 (3)	6 (2)	5 (1)	7 (3)	0.394 ± 0.032	28.42 ± 0.42
9	5 (3)	8 (3)	6 (2)	3 (1)	0.171 ± 0.007	23.51 ± 0.34

表 2 直观分析

Table 2 Intuitive analysis

水平	Y				d			
	A	B	C	D	A	B	C	D
K_1	0.536	0.506	0.396	0.441	25.663	17.157	24.567	23.523
K_2	0.538	0.648	0.608	0.483	23.533	29.773	24.733	25.580
K_3	0.275	0.196	0.345	0.424	23.183	24.450	24.080	23.277
R	0.263	0.452	0.263	0.059	2.480	12.616	0.834	2.303

表 3 方差分析
Table 3 Analysis of variance

方差来源	自由度	Y				d			
		离均差平方和	均方	F 值	显著性	离均差平方和	均方	F 值	显著性
A	2	0.137	0.069	22.833	$P < 0.05$	10.810	5.405	10.285	$P > 0.05$
B	2	0.321	0.160	53.500	$P < 0.05$	246.651	123.325	234.682	$P < 0.01$
C	2	0.117	0.058	19.500	$P < 0.05$	1.051 (误差)	0.525	1.000	
D	2	0.006 (误差)	0.003	1.000		9.596	4.798	9.130	$P > 0.05$

$$F_{0.05}(2, 2) = 19.00 \quad F_{0.01}(2, 2) = 99.00$$

液体石蜡-PEG 400-DOP-抗氧化剂 1010 为 3 : 4 : 6 : 6 : 5 : 1 : 0.1。实验中称量 SIS 3 g、C₅ 石油树脂 4 g、RLPO 6 g、液体石蜡 6 g、PEG 400 g、DOP 1 g、抗氧化剂 0.1 g 置于烧瓶中, 氮气保护下油浴加热至 140 ℃, 电动搅拌 40 min 得透明胶体, 流动性较好, 趁热涂布方便, 制备的贴片有较好的黏性, 反复揭帖无残留。

2.5 验证试验

按照正交试验优选的基质配比及“2.1”项下热熔压敏胶的制备方法, 制备 3 批热熔压敏胶贴片, 按照“2.2”及“2.3”项下的方法分别测定 Y 和 d, Y 结果分别为 0.912、0.925、0.933; d 结果分别为 31.56、32.77、33.03 μg。说明该实验优选的热熔压敏胶贴片黏性较大, 亲水性药物释放度较高。

3 讨论

适宜的黏性和一定的释放度是贴片发挥作用的基本属性。中药贴片载药成分复杂, 其中有较多的亲水性成分。而 SIS 热熔压敏胶为非极性体系, 主要适宜亲脂药物的释放^[13]; 本实验选择的 RLPO 为亲水相, 在 SIS 热熔压敏胶中加入合适量的 RLPO 后可以形成亲水性通道, 有利于亲水性药物的释放。梔子苷为环烯醚萜类成分, 亲水性较强^[13]。本研究以亲水性的梔子苷为指标, 考察其在不同配比基质中的释放行为。

SIS 为热熔压敏胶的骨架材料; C₅ 石油树脂为增黏剂; RLPO 为增加亲水性药物释放材料; 液体石蜡为软化剂; DOP 为增塑剂, 同时可以降低软化点温度; PEG 400 可以增强 SIS 和 PLPO 的相容性; 抗氧化剂 1010 可以防止 SIS 在熔融过程中氧化。实验中固定骨架材料 SIS、增塑剂 DOP 和抗氧化剂 1010 后考察其他材料的用量。

释放度实验中选用 60% 的乙醇溶液作为接收液, 是因为本实验研究主要是为了考察压敏胶的释

药性能, 该乙醇体积分数时梔子苷的溶解度较大。

SIS 型热熔压敏胶加入适量的 RLPO 之后对亲水性药物的释放度大大增加, 但目前 RLPO 购自德国, 价格昂贵, 与其理化性质相近, 价格便宜的替代品有待进一步研究。

参考文献

- [1] 王承满, 汤秀珍, 沈平壤, 等. 热熔压敏胶应用于中药贴剂的研究进展 [J]. 中草药, 2010, 41(3): 496-499.
- [2] 姚 譔, 沈 侃, 刘 然, 等. 关节止痛膏橡胶膏与热熔压敏胶剂型的体外透皮特性、药效以及皮肤刺激性比较 [J]. 中草药, 2013, 44(4): 443-448.
- [3] 张爱清. 压敏胶粘剂 [M]. 北京: 化学工业出版社, 2002.
- [4] 陆 彬. 药物新剂型与新技术 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005.
- [5] 闫小平, 郑 蕊, 官仕杰, 等. 热熔压敏胶在中药透皮吸收制剂中的研究进展 [J]. 中国药学杂志, 2009, 34(12): 1612-1614.
- [6] 俞振伟, 梁 漪, 梁文权. 经皮给药用热熔压敏胶的制备及其体外评价 [J]. 中国药学杂志, 2013, 48(6): 450-455.
- [7] 高 轶. 中药浸膏贴片用环氧化 SIS 热熔压敏胶的制备及其性能研究 [D]. 北京: 北京化工大学, 2011.
- [8] 韦 异, 陈 薇, 赵文峰, 等. SBS 的磺化改性 [J]. 精细石油化工, 2002, (5): 23-25.
- [9] 华丽丽, 李 杨, 赵忠夫, 等. C5 树脂对 SIS/RLPO 基热熔压敏胶性能的影响 [J]. 中国胶黏剂, 2011, 36(21): 27-31.
- [10] 孟祥乐, 李红伟, 李 颜. 梔子化学成分及其药理作用研究进展 [J]. 中国新药杂志, 2011, 20(11): 959-967.
- [11] 马建芳, 罗华菲, 王 浩. 鞣酐热熔压敏胶透皮贴剂的研制 [J]. 中国药学杂志, 2012, 47(21): 1727-1731.
- [12] 张 欣. SIS 型热熔压敏胶改性研究及性能评价 [D]. 大连: 大连理工大学, 2010.
- [13] 俞振伟, 梁 漪, 梁文权. 热熔压敏胶性能与药物释放速率的关系研究 [J]. 中国中药杂志, 2011, 36(21): 2967-2970.