

研制和应用

C₅树脂对 SIS/RLPO 基热熔压敏胶性能的影响

华丽丽¹, 李杨¹, 赵忠夫¹, 汪晴², 胡勇男²

(1.大连理工大学化工学院高分子材料与工程系,精细化工国家重点实验室,辽宁 大连 116024;
2.大连理工大学制药工程学院,辽宁 大连 116024)

摘要:以 SIS/RLPO(苯乙烯-异戊二烯-苯乙烯与丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸氯化三甲胺基乙酯)共混物作为 HMPA(热熔压敏胶)的基体树脂,考察了 C₅树脂对基体树脂的相容性及其 HMPA 黏附性能的影响。结果表明:随着 C₅树脂用量的不断增加,PS(聚苯乙烯)相的 T_g(玻璃化转变温度)基本不变,PI(聚异戊二烯)相的 T_g逐渐趋近于 C₅树脂的 T_g,说明 C₅树脂与 PI 相具有较好的相容性,而与 PS 相的相容性相对较差;当 SIS/C₅/RLPO 共混物中三者质量比为 30:50:60 时,相应 HMPA 具有适宜的黏附性能,同时其双连续相结构有利于亲水性药物的释放。

关键词:热熔压敏胶;C₅树脂;相容性;黏附性能

中图分类号:TQ436.3:TQ436.4 **文献标志码:**A **文章编号:**1004-2849(2011)06-0027-05

0 前言

现代中药贴剂是传统中药与现代科技相结合的新型经皮给药系统,主要由基质和药物两部分组成。基质是经皮给药的物质载体,决定给药系统的外观、贴敷性能和透皮效果。在各类中药贴剂基质中,以热塑性弹性体为骨架的 HMPA(热熔压敏胶)基质正逐步取代溶剂型或水基型 PSA(压敏胶),成为增长最快的品种之一^[1-3]。这是由于其含有少量或不含化学官能团,能减少药物与基质之间的作用;与一些含酒精的药物接触时,不易溶胀;具有环保、粘接迅速和适合自动化生产等优点。在各类热塑性弹性体中,SIS(苯乙烯-异戊二烯-苯乙烯嵌段共聚物)因模量低、溶液黏度和熔融黏度小而具有良好的加工性能,并且 PI(聚异戊二烯)链段上的侧甲基使 SIS 具有良好的内聚力和黏附性能,故选择 SIS 基 HMPA 作为中药贴剂的基质材料较适宜^[4-7]。

SIS 基 HMPA 中药贴剂属于骨架型经皮给药系统。药物溶解或分散在 SIS 聚合物骨架中,由聚合物骨架控制药物释放,故药物与聚合物之间的相容性对药物释放起关键作用。由于 SIS 基 HMPA 基质

属于非极性体系,只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^[8-9]。然而,中药中含有一定量的低亲脂性和亲水性药物,这对 SIS 基 HMPA 型中药贴剂的研发提出了新的挑战。

目前,两亲性 HMPA 的研究已成为中药贴剂的主流。通常采用环氧化^[10]、磺化^[11]和接枝改性^[12]等方法引入极性基团(或引入亲水性官能团),并通过聚合物分子设计制备两亲性共聚物的报道相对较多^[13-14],而采用物理共混法制备两亲性经皮给药用 HMPA 的研究却未见报道。

HMPA 通常由骨架材料、增黏树脂和助剂等组成,增黏树脂与助剂等通过改变体系的微观相态结构赋予其压敏性^[15-16],它们之间的相容性是影响 PSA 性能的重要因素之一。本研究在 SIS 基础上,引入 RLPO(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),采用熔融共混法制备两亲性 HMPA;然后以 C₅树脂为增黏树脂,在不改变其他条件的前提下,着重探讨了 C₅树脂对 SIS/RLPO 共混体系的相容性、微观结构和黏附性能等影响,并研究了该共混体系对亲水性药物(栀子苷)的释放行为。

收稿日期:2011-03-25;修回日期:2011-04-27。

基金项目:国家自然科学基金项目(51073029);中央高校基本科研业务费资助项目(DUT11LK18);国家“重大新药创制”科技重大专项(2009ZX09502-010)。

作者简介:华丽丽(1983—),女,山东烟台人,在读硕士,主要从事经皮给药系统用两亲性热熔压敏胶的研究。E-mail:huall1020@163.com

通讯作者:赵忠夫。E-mail:z Zhao@dlut.edu.cn

1 试验部分

1.1 试验原料

SIS 热塑性弹性体(YH-1105),工业级(相对分子质量 8×10^4 , S/I 质量比 15:85), 巴陵石化公司; C₅ 树脂(C-100R), 工业级, 伊士泰公司; 矿物油(KN-4010), 工业级, 克拉玛依炼油厂; 抗氧剂 1010, 工业级, 北京极易化工有限公司; 邻苯二甲酸二辛酯(DOP), 分析纯, 天津市福晨化学试剂厂; 丙烯酸酯-甲基丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸氯化三甲胺基乙酯共聚物(RLPO), 药用级, 赢创德固赛罗姆树脂部; 聚乙二醇(PEG-2000), 化学纯, 国药集团化学试剂有限公司; 栀子苷, 药用级, 南京青泽医药科技开发有限公司。

1.2 试验仪器

TA Q2000 型差示扫描量热仪, 美国 TA 公司; SYD-2806G 型环球软化点测试仪, 北京航天科宇测试仪器有限公司; BLD-S 型电子万能剥离机、CZY-6 型持粘力测试仪, 济南兰光机电技术有限公司; IX70 型相差显微镜, Olympus 公司; C5PM5500 型扫描探针显微镜, 广州本原纳米仪器公司; Permccl KH-5P 型横式扩散池, 日本 Vidrex 公司; LC-2010A 型液相色谱仪, 日本岛津公司。

1.3 HMP5A 及其中药贴片的制备

在自制密闭装置中(以质量分数计), 依次加入 30% SIS、1% 抗氧剂、60% RLPO、48% PEG-2000、5% DOP、20% 矿物油和增黏树脂等, 130 °C 条件下待体系呈熔融状时, 升温至 160~180 °C, 搅拌 0.5 h 左右(500 r/min), N₂ 保护; 待体系成为均匀黏稠状熔融胶液时, 降温至 130 °C, 按照 $w(\text{载药量})=1\%$ 加入栀子苷, 混合 20 min(200 r/min); 趁热将其涂敷在防黏层上(涂敷温度为 120 °C, 涂敷厚度为 100~140 μm), 冷却后压覆背衬材料。

1.4 测试与表征

1.4.1 基本性能

(1) 玻璃化转变温度(T_g): 按照 GB/T 19466.2—2004 标准, 采用差示扫描量热(DSC)法进行表征[取样量为 10.0 mg, 升(降)温速率为 10 K/min, N₂ 气氛, 气流速率为 10 mL/min, 从室温升至 150 °C→恒温 10 min→从 150 °C 降至 -100 °C(消除热历史)→然后进行第 2 次升温(升温范围从 -100 °C 升至 150 °C),

并以此曲线为基准]。

(2) 软化点: 按照 GB/T 15332—1994 标准, 采用环球软化点测试仪进行测定(以甘油为传热介质)。

(3) 180°剥离强度: 按照 GB/T 2792—1998 标准, 采用万能剥离机进行测定(加载速率为 300 mm/min, 测试温度为 21~25 °C)。

(4) 持粘力: 按照 GB/T 4851—1998 标准, 采用持粘力测试仪进行测定(将 PSA 粘贴在钢片上, 用 2 kg 橡胶辊来回滚压 3 遍, 静置 20 min 后测定持粘力, 负载为 1 kg 砝码, 测试温度为 21~25 °C)。

(5) 微观结构: 采用扫描探针显微镜(轻敲模式)扫描样品(胶膜试样厚约 100 μm、面积约 1 cm², 扫描范围为 1 000 nm, 扫描频率为 1 Hz), 同时采用相差显微镜分析微观相结构。

1.4.2 栀子苷的释放量

(1) 释放量: 采用液相色谱仪进行测定(以水为栀子苷体外释放的接收介质, 通过横式扩散池研究栀子苷的释放行为)。

(2) 测试条件: 揭除含药 PSA 贴片保护膜, 含药层面向接收池(扩散面积为 0.627 cm², 接收池容积为 5 mL), 温度为 (37±0.5) °C, 搅拌速率为 700 r/min。分别于 1、3、6、9、12 h 取样 0.4 mL, 同时补充同温等量空白介质; 采用液相色谱仪, 测定各时间段所取样品中栀子苷的浓度。

(3) 色谱条件: 色谱柱 Diamonsil C18 柱(4.6 mm×150 mm, 5 μm), 流速 1 mL/min, 柱温 30 °C, 进样量 10 μL。液相条件如表 1 所示。

表 1 测定栀子苷释放量的色谱条件
Tab.1 Chromatogram condition for mensurating release content of geniposide

活性成分	流动相	检测波长/nm	标准曲线	线性范围/(μg·mL ⁻¹)
栀子苷	乙腈/水溶液 (体积比 12:88)	240	$A=34\ 926c-286$, $R^2=0.999\ 3$	0.5~40

注: 标准曲线方程中 A 为栀子苷的色谱峰面积(cm²); c 为栀子苷的浓度(μg/mL); R 为标准曲线拟合的线性回归因数。

2 结果与讨论

2.1 SIS/C₅/RLPO 共混物的相容性

SIS/RLPO、SIS/C₅/RLPO 共混物的 DSC 曲线如图 1、图 2 所示。由图 1 可知: SIS 是一种嵌段共聚物, 其 DSC 曲线上出现两个 T_g , 分别属于 SIS 中 PI 相($T_{g1}=-57.8$ °C)和 SIS 中 PS 相($T_{g2}=84.8$ °C); RLPO 的 DSC 曲线上仅出现一个 T_g ($T_{g3}=73.1$ °C), 说明其呈单相结构; SIS/RLPO 共混物(两者质量比为 30:60)的 DSC 曲线上出现两个 T_g , -58.2 °C 与 T_{g1}

接近, 83.1 °C 介于 T_{g2} 和 T_{g3} 之间, T_{g3} 消失。

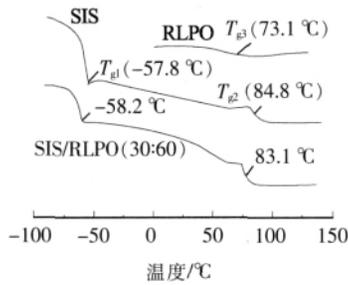


图 1 SIS/RLPO 共混物的 DSC 曲线
Fig.1 DSC curves of SIS/RLPO compounds

两种聚合物的 T_g 相互靠近, 表明两者具有一定的相容性。这一点也可用高分子溶液的热力学理论进行证明: SIS 中 PS 相的溶解度参数 (δ) 为 9.1, PI 相的 δ 为 8.0, RLPO 中聚甲基丙烯酸甲酯的 δ 为 9.08; 根据 δ 值越接近相容性越好的规律可知, SIS 中 PS 相与 RLPO 具有一定的相容性。

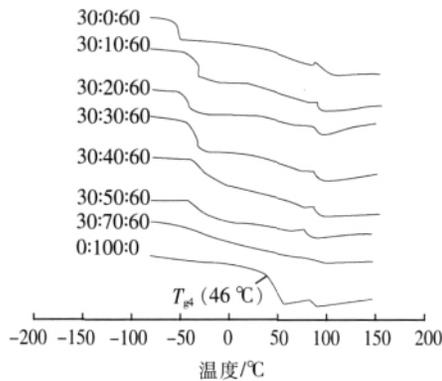


图 2 SIS/C₅/RLPO 共混物的 DSC 曲线
Fig.2 DSC curves of SIS/C₅/RLPO compounds

由图 2 可知: C₅ 树脂在 46 °C 时存在一个 T_{g4} ; 以不同质量比共混而成的 SIS/C₅/RLPO 共混物存在两个 T_g , 其低温区的 T_g 接近于 PI 相的 T_{g1} , 高温区的 T_g 接近 PS 相的 T_{g2} ; 随着 C₅ 树脂用量的不断增加, 高温区的 T_g 保持在 83 °C 左右(基本不变), 低温区的 T_g 介于 T_{g1} 和 T_{g4} 之间, 并随着 C₅ 树脂用量的增加而逐渐升高(趋近于 C₅ 树脂的 T_{g4}), 说明 C₅ 树脂与 PS 相的相容性较差, 而与 PI 相的相容性较好(这与 C₅ 树脂的特殊分子结构有关)。

2.2 SIS/RLPO 基 HMPSA 的性能与微观形貌

2.2.1 SIS/RLPO 基 HMPSA 的软化点

C₅ 树脂与 PI 相的相容过程属于物理混合过程, 故除 C₅ 树脂本身软化点外, 影响 HMPSA 软化点的主要因素是 C₅ 树脂用量(如图 3 所示)。由图 3 可知: HMPSA 的软化点随 C₅ 树脂用量增加而急剧下降; 当 $w(C_5 \text{ 树脂}) > 50\%$ 时, 软化点降幅趋缓。

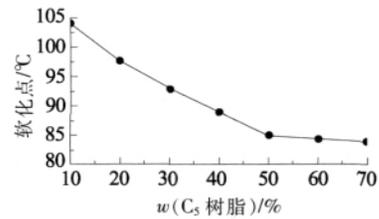


图 3 C₅ 树脂用量对 HMPSA 软化点的影响
Fig.3 Effect of C₅ resin contents on softening temperature of HMPSA

这是由于将 C₅ 树脂引入体系中, 会发生“溶胀”作用, 分子运动的自由空间变大, 如此由分子链的侧基运动或主链局部运动引起的松弛过程就变得相对容易, 宏观表现为随着 C₅ 树脂用量的不断增加, 体系的表现黏度降低、流动性增加且软化点呈下降态势。

2.2.2 SIS/RLPO 基 HMPSA 的黏附性能

C₅ 树脂作为共混体系的增黏树脂, 赋予 PSA 必要的黏性, 在轻微压力作用下 PSA 与被粘物之间可充分粘接。C₅ 树脂用量对 HMPSA 剥离强度和持粘力的影响如图 4 所示。由图 4 可知: 随着 C₅ 树脂用量的不断增加, 共混体系的剥离强度逐渐增大, 持粘力呈先升后降态势; 当 $w(C_5 \text{ 树脂}) = 50\%$ 时, 持粘力相对最大。

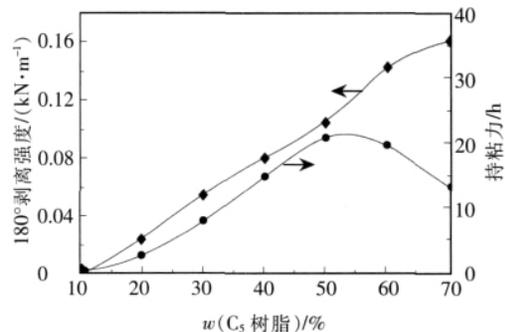


图 4 C₅ 树脂用量对 HMPSA 力学性能的影响
Fig.4 Effect of C₅ resin contents on mechanics properties of HMPSA

这是因为 C₅ 树脂用量较少时, 其以分子水平溶解在 PI 骨架中, 有利于改善胶接界面的润湿性; 当 C₅ 树脂用量较多时, 其以聚集态形式存在于体系中, 从而有效提高了 PSA 的内聚强度^[7]; 当 $w(C_5 \text{ 树脂}) > 50\%$ 时, 其在 PI 相中的溶解度达到饱和状态, 体系中出现了 C₅ 树脂相和 PI 橡胶相的分相结构, 一部分低相对分子质量的 PI 溶解在 C₅ 树脂相中; 继续增加 C₅ 树脂用量, PSA 胶层发生急剧的相转变(C₅ 树脂相转变为连续相, 而 PI 相成为分散相), 同时 PSA 胶膜内部易出现许多小颗粒(颗粒数目和大小随 C₅ 树脂用量增加而增大), 宏观表现为胶膜表面不均一, PSA 的持粘力呈下降态势(说明分子间的作用力下降)。

2.2.3 SIS/RLPO 基 HMPSA 的微观结构

大量试验结果表明,当 SIS/C₅/RLPO 共混物中三者质量比为 30:50:60 时,相应 HMPSA 具有较好的综合性能,这与其微观结构密切相关(如图 5 所示)。

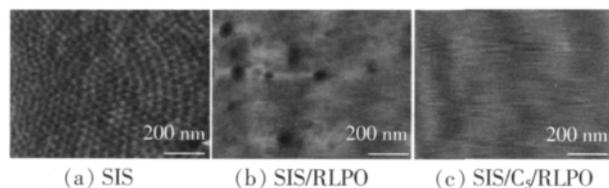


图 5 原子力显微镜(AFM)相移图(轻敲模式)
Fig.5 Tapping-mode AFM phase quadrature images

由图 5 可知:图 5(a)中 SIS 呈“海岛”结构(明亮处为 PS 相,灰暗处为 PI 相),PS 以球形状均匀分布在 PI 连续相中^[18]。图 5(b)中 SIS/RLPO(两者质量比为 30:60)共混物呈双连续相结构(灰暗处为 PI 相,明亮处为 PS 相和 RLPO),微观结构的连续性进一步表明 PS 相与 RLPO 具有一定的相容性。图 5(c)中 SIS/C₅/RLPO(三者质量比为 30:50:60)共混物的两相结构变得模糊(原因在于 C₅“溶胀”在 PI 相大分子链缠结结构中,进入嵌段共聚物的交联网络;由于 C₅ 树脂浸润至 SIS/RLPO 体系中,可与被粘物充分黏合,从而提高了 PSA 的黏附性能;但 C₅ 树脂用量过多时,易形成增黏剂聚集体,部分聚集体硬化 PI 相^[19],使相结构被破坏,PSA 的黏附性能不升反降)。

2.3 栀子苷的缓释性能

在保证 SIS/C₅/RLPO(三者质量比为 30:50:60)基 HMPSA 具有适宜黏附性能的前提下,加入 $w(\text{载药量})=1\%$ 的栀子苷,考查其缓释性能。由液相色谱仪测得栀子苷的浓度,再根据公式(1)和(2),可计算出不同时间段栀子苷的累积释放率,如图 6 所示。由图 6 可知:在疏水性 SIS 基 HMPSA 中,栀子苷的累积释放率基本为零;在 SIS/RLPO 基 HMPSA 中,栀子苷的累积释放率随时间延长而不断增加。

$$M_t = (C_n \times V + \sum C_{n-1} \times 0.4) / A \quad (1)$$

$$Q = M_t / M_\infty \quad (2)$$

式中: M_t 为不同时间段所取样品的单位面积的累积释放量($\mu\text{g}/\text{cm}^2$); M_∞ 为单位面积贴剂中的载药量($\mu\text{g}/\text{cm}^2$); V 为接收液的体积(mL); A 为扩散池口面积(cm^2); C_n 为第 n 次取样的浓度($\mu\text{g}/\text{mL}$); Q 为栀子苷的累积释放率。

这是由于栀子苷中含有大量-OH,是一种亲水性较强的药物;而 SIS 基 HMPSA 属于非极性体系,只适用于亲脂性药物的释放。由于两者相容性较差,

在疏水性 SIS 基 HMPSA 中几乎没有栀子苷的释放通道,其累积释放率基本为零;引入亲水性组分 RLPO 后,HMPSA 与栀子苷的相容性明显改善,栀子苷的累积释放率随时间延长而逐渐增加(1 h 后累积释放率为 15%,12 h 后为 70%)。

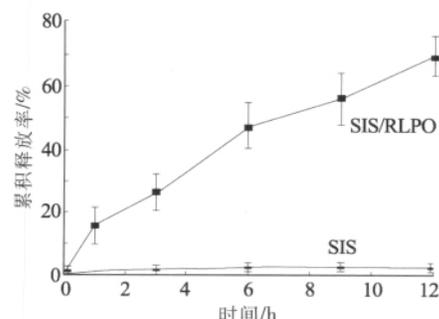


图 6 栀子苷在 HMPSA 中的释放曲线
Fig.6 Release curves of geniposide in HMPSA

栀子苷的有效释放与 SIS/RLPO(30:60)共混物的双连续相结构密切相关,如图 7 所示。

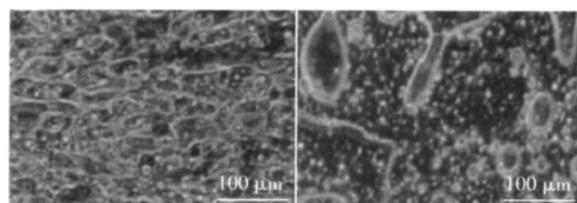


图 7 相差显微镜图像
Fig.7 phase microscope images

由图 7(a)可知:SIS 为疏水相,是亲脂性药物的释放通道;RLPO 为亲水相,是亲水性药物的释放通道,栀子苷就是沿着 RLPO 所形成的亲水性通道进行扩散和释放的。由图 7(b)可知(SIS/C₅/RLPO 共混物中三者质量比为 30:50:60):适量的 C₅ 树脂可有效改善两相的相容性,但 C₅ 树脂用量过高时,会破坏双连续相结构,使亲水性药物的释放受阻。

3 结 语

(1)SIS 与 RLPO 共混后 RLPO 的 T_{g3} 消失,说明两者具有一定的相容性。

(2)C₅ 树脂不含芳环结构,是脂肪族增黏树脂,其与 SIS 中极性较低的 PI 相具有良好的相容性;随着 C₅ 树脂用量的不断增加,PS 相的 T_{g2} 基本不变,PI 相的 T_{g1} 增加,并逐渐趋近于 C₅ 树脂的 T_{g4} 。

(3)当 SIS/C₅/RLPO 共混物中三者质量比为 30:50:60 时,HMPSA 的综合性能较好,其黏附性能较适宜、软化点为 84.9℃、180°剥离强度为 0.10 kN/m 和持粘力为 23 h;同时共混体系的双连续相结构可

实现亲水性药物的有效释放(其 12 h 累积释放率为 70%)。

参考文献

- [1] 石军,李建颖.热熔胶粘剂实用手册[M].北京:化学工业出版社,2004.
- [2] 杨玉昆,吕凤亭.压敏胶制品技术手册[M].北京:化学工业出版社,2004.
- [3] 郑琦,杨小秋,陈恒初,等.医用热熔压敏胶粘剂的研究[J].中国胶粘剂,2007,16(5):28-30.
- [4] 黄菁.SBS、SIS 类热熔压敏胶的研究[J].广东科技,2009(10):103-104.
- [5] 路易兹 J M.具有可接触皮肤的热熔压敏粘合剂的吸收制品:CN,1 806 856[P].2006-07-26.
- [6] 王隆明.医用热熔压敏胶型基质及制备:CN,1 800 289[P].2006-07-12.
- [7] 汪晴,赵忠夫,孙玉明,等.两亲性热熔压敏胶及其制备方法:CN,101 899 276[P].2010-12-01.
- [8] 俞振伟,应晓英,梁文权.热熔压敏胶中药物释放性能的研究[J].中国药学杂志,2009,44(24):1 878-1 882.
- [9] 张欣,孙玉明,汪晴,等. DOP 对 SIS 型热熔压敏胶软化温度及体外释药性能的影响[J].中国医药工业杂志,2011,42(1):37-41.
- [10] Li H Q, Zeng X R, Wu W Q. Epoxidation of styrene-isoprene-styrene block copolymer and its use for hot-melt pressure sensitive adhesives[J]. Polymer-Plastics Technology and Engineering, 2008, 47(10): 978-983.
- [11] 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.
- [12] 朱致雄,曾繁涂,谈晓宏,等.MAH 接枝 SBS 反应及其产物粘结性的研究[J].粘接,1996,17(1):10-13.
- [13] Pitsikalis M, Siakali-Kioulafa E, Hadjichristidis N. Block copolymers of styrene and stearyl methacrylate: Synthesis and micellization properties in selective solvents[J]. Macromolecules, 2000, 33(15): 5 460-5 469.
- [14] Chiu H C, Chern C S, Lee C K, et al. Synthesis and characterization of amphiphilic poly(ethylene glycol) graft copolymers and their potential application as drug carriers[J]. Polymer, 1998, 39(8-9): 1 609-1 616.
- [15] Kim D J, Kim H J, Yoon G H. Effect of substrate and tackifier on peel strength of SIS(styrene-isoprene-styrene)-based HMPSAs[J]. International Journal of Adhesion & Adhesives, 2005, 5(4): 288-295.
- [16] 王宇,林中祥.增黏树脂与弹性体 SBS 的相容性以及热熔压敏胶性能的关系[J].中国胶粘剂,2009,18(2):28-32.
- [17] Sasaki M, Fujita K, Adachi M, et al. The effect of tackifier on phase structure and peel adhesion of a triblock copolymer pressure-sensitive adhesive[J]. International Journal of Adhesion & Adhesives, 2008, 28(7): 372-381.
- [18] Sheth J P, Wilkes G L, Fornof A R, et al. Probing the hard segment phase connectivity and percolation in model segmented poly(urethane urea) copolymers[J]. Macromolecules, 2005, 38(13): 5 681-5 685.
- [19] Kim Y C, Ludovice P J, Prausnitz M R. Optimization of transdermal delivery using magainin pore-forming peptide[J]. Journal of Physics and Chemistry of Solids, 2008, 69(5-6): 1 560-1 563.

(外审专家:林明涛)

Effect of C₅ resin on properties of SIS/RLPO-based HMPSA

Hua Lili¹, Li Yang¹, Zhao Zhongfu¹, Wang Qing², Hu Yongnan²

(1. State Key Laboratory of Fine Chemicals, Department of Polymer Science and Engineering, School of Chemical Engineering, Dalian University of Technology, Dalian 116024, China; 2. School of Pharmaceutical Engineering, Dalian University of Technology, Dalian 116024, China)

Abstract: With SIS/RLPO(styrene-isoprene-styrene and ethyl acrylate-methyl methacrylate-trimethylamino ethyl methacrylate chloride) compound as matrix resin of HMPSA(hot melt pressure-sensitive adhesive), the influences of C₅ resin on HMPSA's adhesion properties and compatibility between matrix resin and C₅ resin were investigated. The results showed that the compatibility between C₅ resin and PI(polyisoprene) phase was better, but the compatibility between C₅ resin and PS(polystyrene) phase was relatively poorer because the T_g(glass transition temperature) of PS phase was basically unchanged, but the T_g between PI phase and C₅ resin was gradually approached with increasing C₅ resin contents. The SIS/RLPO-based HMPSA had the suitable adhesion properties, and their bicontinuous phase structure was propitious to releasing hydrophilic drugs when the mass ratio of m(SIS):m(C₅):m(RLPO) was 30:50:60 in compound.

Keywords: HMPSA; C₅ resin; compatibility; adhesion property