

DOP 对 SIS 型热熔压敏胶软化温度及体外释药性能的影响

张欣¹, 孙玉明¹, 汪晴^{1*}, 赵忠夫², 胡勇男¹

(1. 大连理工大学制药工程学院; 2. 大连理工大学高分子科学与工程学院, 辽宁大连 116012)

摘要: 考察了亲脂性增塑剂邻苯二甲酸二辛酯 (DOP) 对苯乙烯-异戊二烯-苯乙烯嵌段共聚物 (SIS) 型热熔压敏胶软化温度和微观结构的影响, 并测定了不同组方热熔压敏胶的黏附性能和 5 种化合物从含或不含 DOP 的 SIS 型热熔压敏胶中的释放情况。结果表明, 当 DOP 占 SIS 的 20% 时, 热熔压敏胶基质的软化点降低 17 °C, 并保持适宜的黏附性能。DOP 的加入有利于亲脂性药物的释放, 但减少了亲水性药物的释放。

关键词: 热熔压敏胶; 邻苯二甲酸二辛酯; 苯乙烯-异戊二烯-苯乙烯嵌段共聚物; 软化温度; 黏附性能; 经皮给药; 体外释药

中图分类号: R944.9 文献标志码: A 文章编号: 1001-8255(2011)01-0037-05

Effects of Dioctyl Phthalate on Softening Point and *in vitro* Release of SIS-based Hot Melt Pressure Sensitive Adhesives

ZHANG Xin¹, SUN Yuming¹, WANG Qing^{1*}, ZHAO Zhongfu², HU Yongnan¹

(1. Dept. of Pharmaceutical, Dalian University of Technology;

2. Dept. of Polymer Science and Engineering, Dalian University of Technology, Dalian 116012)

ABSTRACT: The effects of a lipophilic plasticizer, dioctyl phthalate (DOP), on the softening point and microstructure of styrene-isoprene-styrene (SIS)-based hot melt pressure sensitive adhesives (HMPSA) were investigated. The adhesion of the HMPSA with different composing and *in vitro* release properties of five compounds in SIS-based HMPSA with or without DOP were also examined. The results showed that when DOP and SIS was in the ratio of 20% to 80%, the softening point of the HMPSA decreased by 17 °C, and the HMPSA kept an appropriate adhesion property. Adding DOP could improve the release of the lipophilic drugs, but reduce the release of the hydrophilic drugs.

Key Words: hot melt pressure sensitive adhesive; dioctyl phthalate; styrene-isoprene-styrene; softening point; adhesion; transdermal delivery system; *in vitro* release

苯乙烯-异戊二烯-苯乙烯嵌段共聚物 (SIS) 型热熔压敏胶无溶剂, 对环境友好, 并具有内聚力

强、刺激性小及载药量高等优点, 适宜用作经皮贴片的基质^[1]。但 SIS 型热熔压敏胶也存在着软化点高的缺点, 实际应用时加热温度为 160 ~ 180 °C^[2]。在制备中药贴剂时, 薄荷脑、樟脑等成分的加入可降低其软化点^[3], 但同时过高的温度也导致薄荷脑、樟脑、冰片等成分和热不稳定活性成分的损失及药效的降低^[4]。邻苯二甲酸二辛酯 (DOP) 是热熔压敏胶生产中常用的增塑剂之一, 具有改进热熔压敏

收稿日期: 2010-04-15

基金项目: 国家“重大新药创制”科技重大专项(2009ZX09502-010)

作者简介: 张欣(1984-), 女, 硕士研究生, 专业方向: 中药外用制剂。

E-mail: zhangxin_cd@yahoo.com.cn

通信联系人: 汪晴(1965-), 男, 副教授, 从事经皮、经黏膜给药系统, 植入体等新型控释制剂及靶向制剂的研究。

Tel: 0411-39893892

E-mail: qwang@dlut.edu.cn

- [8] 赵晓宇, 李慧, 张保献. 新型药物载体非离子囊泡的制备和评价研究进展 [J]. 国际药学研究杂志, 2007, 34(6): 439-443.
- [9] Mokhtar M, Sammour OA, Hammad MA, *et al.* Effect of some formulation parameters on flurbiprofen encapsulation and release rates of niosomes prepared from proniosomes [J].

Int J Pharm, 2008, 361(1-2): 104-111.

- [10] 邵红霞, 奉建芳, 龙晓英. 脂质体包封率的测定方法 [J]. 中南药学, 2009, 7(3): 212-215.
- [11] 叶兆伟, 承伟. 脂质体包封率测定方法及影响因素 [J]. 中国生物制品学杂志, 2007, 20(10): 789-791.

胶流动性和初黏力的作用^[5,6]。本研究考察了添加 DOP 对 SIS 型热熔压敏胶软化点、黏附性能和微观结构的影响,在保持热熔压敏胶具有良好黏附性能的基础上,以降低软化温度为目标优化热熔压敏胶组方,同时以伤疔膏为模型药物,考察伤疔膏中 5 种活性成分:黄芩苷(baicalin, 1)、芦丁(rutin, 2)、槲皮素(quercetin, 3)、四羟黄酮(luteolin, 4)和齐墩果酸(oleanolic acid, 5)在热熔压敏胶中的释放行为,为中药新型经皮给药热熔压敏胶基质研究提供帮助。

1 仪器与试剂

RM-200A 型密炼机(哈尔滨哈普电气技术有限公司); TX2003-1 型热熔涂布机(大连理工同旭药物输送技术研究所); DSC-60 型差示扫描量热仪和 LC-2010A 型液相色谱仪(日本岛津公司); 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); CZY-6 型持黏测试仪和 BLD-S 型电子万能剥离机(济南兰光机电技术有限公司); CSPM5500 型扫描探针显微镜(广州本原纳米仪器公司); Permccll KH-5P 型横式扩散池(日本 Vidrex 公司)。

SIS 热塑性弹性体(型号 YH-1105, 巴陵石化); C5 树脂(型号 C-100R, 伊士泰); 矿物油(型号 KN-4010, 克拉玛依炼油厂); 抗氧化剂 1010(北京极易化工有限公司); DOP(天津市福晨化学试剂厂); 1、4、5 原药(南京青泽医药科技开发有限公司, 纯度 >98%); 2、3 原药(南京苏朗医药科技开发有限公司, 纯度 >98%); 甲醇、乙腈为色谱纯; 无水乙醇为分析纯。

2 方法与结果

2.1 热熔压敏胶基质的制备

密炼物:将密炼机预热至 180 °C, 加入 SIS 热塑性弹性体及 5% 抗氧化剂 1010, 密炼 3 min 后加入 DOP(DOP 占 SIS 的重量比分别为 0、5%、10%、15%、20% 和 25%) 继续密炼 10 min, 出料冷却后备用。

热熔压敏胶基质:在三颈瓶内分别加入上述含不同比例 DOP 的密炼物及矿物油, 氮气保护下置 170 °C 油浴中加热, 熔融后加入 C5 树脂, C5 树脂完全熔融后保温搅拌(500 r/min) 20 min, 趁热出料。根据加入的密炼物量换算成 SIS 的加入量, 保

持 SIS-C5 树脂 - 矿物油的比例为 3 : 5 : 2(w/w)。

2.2 热熔压敏胶的软化点及密炼物的玻璃转化温度

照 GB/T 15332-94 规定, 用蒸馏水作为传热介质测定“2.1”项下制备的热熔压敏胶基质的软化点。采用差示扫描量热法(DSC)测定各密炼物的玻璃转化温度, 测试条件为: 升温速率 10 °C/min, 温度范围 -100 ~ 200 °C, 以氧化铝作为参比物, 氮气保护。图 1 的两条曲线分别显示了 SIS 型热熔压敏胶的软化点和 SIS 的聚苯乙烯相玻璃转化温度(T_{g2}) 随 DOP 加入量增大的变化趋势。可见, SIS 软化点从 85 °C 下降到 68 °C, 降幅达 17 °C; 当 DOP 的比例达到 20% 时, 软化点下降到 70 °C 以下, 且下降趋势变缓。 T_{g2} 曲线变化的趋势与软化点曲线的变化类似。

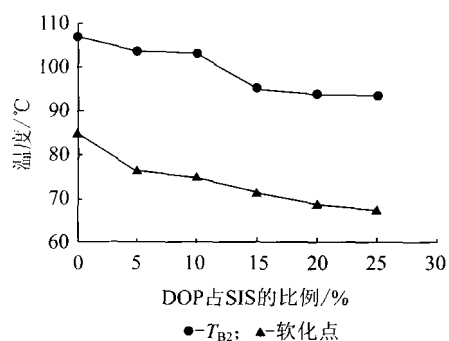


图 1 DOP 含量对 SIS 型热熔压敏胶软化点及 SIS 玻璃转化温度 T_{g2} 的影响 ($n=3$)

2.3 热熔压敏胶的黏附性能

贴片的制备:用热熔涂布机将“2.1”项下所得基质趁热涂布在防黏层上, 涂布温度为 120 °C, 涂布厚度为 70 μ m, 冷却后压覆背衬材料即得。

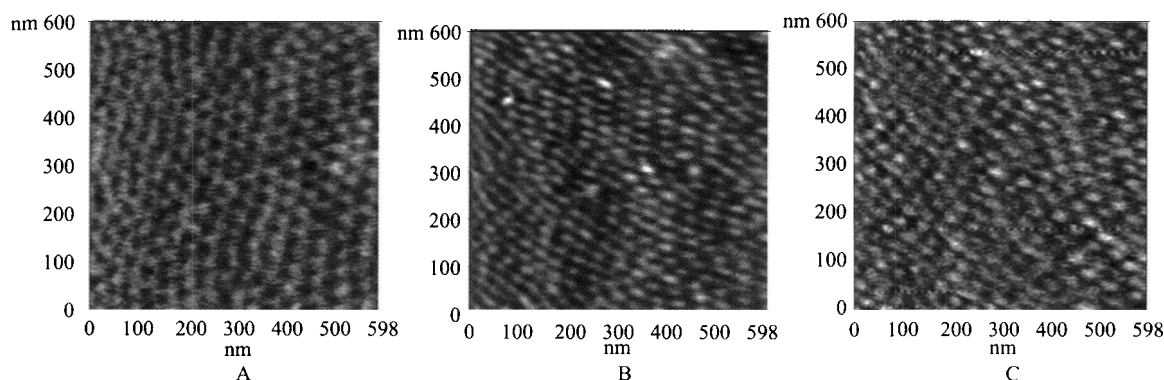
上述贴片在温度 (23 \pm 2) °C、相对湿度 (65 \pm 5) % 条件下放置 2 h 以上。照 GB/T 4852-98 规定测试压敏胶贴片的持黏力; 照 GB 2792-81 规定测试压敏胶贴片的 180° 剥离强度。考察了 DOP 含量对贴片黏附性能的影响, 结果见表 1, 随着 DOP 含量的提高, 持黏力和剥离强度有所降低, 含有 20% DOP 的贴片具有较适宜的持黏力和剥离强度。

表 1 贴片黏附性能测试结果 (n=3)

DOP含量/%	持黏力/h	180°剥离强度/kN·m ⁻¹
0	>48	0.14±0.00
5	>48	0.14±0.02
10	>48	0.09±0.01
15	>48	0.09±0.01
20	32±5	0.09±0.04
25	31±9	0.07±0.02

2.4 SIS 的微观结构表征

SIS 热塑性弹性体及其密炼物分别置 120 °C 热



A: SIS 热塑性弹性体, B: 密炼物 (含 10% DOP), C: 密炼物 (含 25% DOP)

图 2 扫描探针显微镜相移图 (轻敲模式)

2.5 伤疔膏中活性成分的释放

伤疔膏是从中药材黄芩、连翘、生天南星和白芷中提取膏并配以冰片、薄荷及水杨酸甲酯制备的贴剂, 具有清热解毒、消肿止痛的功效。伤疔膏的活性成分很多, 本研究从中选择了分子量、油水分配系数 (log*P*) 和熔点 (mp) 呈一定范围分布的 5 种活性成分, 考察其在不同热熔压敏胶基质中的释放行为。各成分的物理性质见表 2。

表 2 有效成分的物理性质

活性成分	log <i>P</i>	分子量	mp/°C
1	0.314	446.37	202~205
2	1.947	610.51	176~178
3	2.075	302.23	314
4	2.401	286.24	330
5	9.059	456.71	308~310

2.5.1 含药贴片的制备

含 DOP 的贴片: 采用 DOP 比例为 20% 的 SIS 密炼物, 照 “2.1” 项下方法于 150 °C (因为密炼

台上压制成厚度约 100 μm、面积约 1 cm² 的膜, 采用扫描探针显微镜观察。测试条件: 室温下采用轻敲模式, 扫描频率 1 Hz, 于 0 ~ 1 000 nm 范围内扫描样品。图 2A 显示出 SIS 的 “海岛” 结构, 其中明亮的部分是聚苯乙烯相 (PS), 灰暗的部分是聚异戊二烯相 (PI)^[7], PS 呈球形均匀分布在 PI 连续相中。随着 DOP 比例的提高, PS 相的相畴逐渐变大, 因此更为清晰 (图 2B、2C)。

物的软化点温度比不含 DOP 的密炼物低 17 °C, 故制备温度相应降低 20 °C) 下制备热熔压敏胶, 冷却到 130 °C, 照载药量为 1% 分别加入 1、2、3、4 和 5, 混合 20 min, 照 “2.3” 项下方法制含药贴片。

不含 DOP 的贴片: 采用不含 DOP 的 SIS 密炼物, 照 “2.1” 项下方法于 170 °C 制备热熔压敏胶, 冷却到 150 °C, 照载药量为 1% 分别加入 1、2、3、4 和 5, 混合 20 min, 照 “2.3” 项下方法制不含 DOP 的含药贴片。

2.5.2 分析方法的建立

在文献^[8-11]基础上, 进行部分调整后建立了 5 种化合物的分析方法。色谱条件为: 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, 各成分的流动相、检测波长、标准曲线和线性范围见表 3。

2.5.3 贴片中药物含量的测定方法

取 3 cm × 3 cm 含药贴片, 精密称定基质重量, 置 50 ml 量瓶中, 加乙酸乙酯 - 正庚烷 (7 : 3, w/w)

表 3 各成分的流动相、检测波长、标准曲线和线性范围

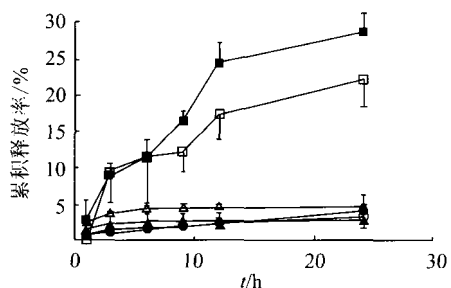
成分	流动相	检测波长/nm	标准曲线 ¹⁾	线性范围/ $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$
1	甲醇-0.1%磷酸水溶液(56:44)	280	$A=3.493\times 10^4c-286$, $R^2=0.999\ 3$	0.1~20
2	甲醇-0.1%磷酸水溶液(42:58)	360	$A=1.614\times 10^4c+72$, $R^2=0.999\ 9$	0.1~20
3	甲醇-0.1%磷酸水溶液(60:40)	360	$A=3.363\times 10^4c-2.512\times 10^3$, $R^2=0.999\ 9$	0.1~20.4
4	甲醇-0.1%磷酸水溶液(60:40)	350	$A=3.919\times 10^4c+9.531\times 10^3$, $R^2=0.999\ 4$	0.1~20
5	乙腈-0.1%磷酸水溶液(90:10)	210	$A=8.836\times 10^2c-832$, $R^2=0.999\ 2$	0.5~40.8

注: ¹⁾标准曲线方程中A为各成分的色谱峰面积, c为相应成分的浓度

4 ml^[12], 超声 10 min 使热熔压敏胶基质溶解, 加入无水乙醇 20 ml, 超声 30 min 以充分提取药物, 再用无水乙醇定容。将上述溶液离心 (11 200×g) 10 min, 取上清液按“2.5.2”项下色谱条件直接进样测定, 测得 5 种有效成分的提取率均在 95%~105%。

2.5.4 贴片中药物的体外释放

体外释放的接收介质应该对有效成分具有良好的溶解性, 并保证整个试验过程中药物能稳定存在。预试验表明, 5 种模型药物在 40%乙醇中均满足漏槽条件, 并能稳定存在 24 h 以上, 因此将其选作体外释放的接收液。取“2.5.1”项下制得的含药压敏胶贴片, 揭除贴片保护膜, 含药层面向接收池, 扩散面积为 0.627 cm², 接收池容积 5 ml。温度 (37±0.5) °C, 搅拌速度 700 r/min。分别于 1、3、6、9、12 和 24 h 取样 0.4 ml (同时补充同温等量空白介质), 照“2.5.2”项下条件测定各有效成分浓度, 计算累积释放率 Q。图 3 为 3 种有效成分在含与不含 DOP 热熔压敏胶贴片中的释放情况。



▲、●、■-分别代表含DOP贴片中的2、4、5的释放
△、○、□-分别代表无DOP贴片中的2、4、5的释放

图 3 药物释放曲线 (n=3)

结果表明, 在检出的 3 种有效成分中, 5 的累积释放率最大, 在含与不含 DOP 的贴片中的 24 h

累积释放率分别为 28.4% 和 21.9%。可见, DOP 的加入使 5 的累积释放率提高, 2 的累积释放率减少, 4 的释放受到 DOP 的影响最小, 几乎没有变化。两种贴片中均未检出 1 和 3。

3 讨论

3.1 DOP 对 SIS 型热熔压敏胶软化点的影响

由于 DOP 具有苯环结构, 与 SIS 的 PS 相容从而起到增塑作用, 而 PS 相的 T_{g2} 是影响 SIS 热熔压敏胶软化点的主要原因^[13], 降低 T_{g2} 可降低软化点温度。从 DSC 测定结果可见 (图 1), 当 DOP 比例大于 20% 时, 其降低 SIS 的 T_{g2} 的作用已不明显, 推测是由于 PS 相中的 DOP 已达到饱和。与之相对应, 当 DOP 比例大于 20% 时, 软化点的下降趋势同样开始变缓。软化点是热熔压敏胶开始流动的温度, 是性能表征的一个指标, 能衡量热熔压敏胶熔化的难易程度^[14], 从而为其使用温度的选择提供依据。热熔压敏胶的软化点降低, 相应的使用温度也降低, 当向其中加入中药浸膏时, 能更好地避免或减少其中热不稳定活性成分的分解及挥发成分的损失。

3.2 DOP 对 SIS 型热熔压敏胶黏附性能的改变

SIS 为不相容的两相结构, PS 作为分散相分散到 PI 连续相中, 起到“硫化”和补强作用, 即 PS 相在空间“锁住”了 PI 相, 从而为 SIS 提供了内聚力。DOP 进入 PS 相时产生的“溶胀” (图 2) 作用减弱了 PS 相的补强作用, 降低了 SIS 的内聚力, 表现为热熔压敏胶的持黏时间变短。临床应用时, 中药贴剂的压敏胶载药基质应保持适宜的持黏力和剥离强度。为保证基质具有较好的黏附性能和较低的软化温度, DOP 占 SIS 的比例以 20% 为宜。

3.3 药物释放行为的探讨

本研究表明, 有效成分的物理性质对其在热熔

压敏胶中的释放具有重要影响,相同药物在含与不含 DOP 的热熔压敏胶中,具有相似的释放行为。**5** 的累积释放率最大,这可能是因为 **5** 相对于其它 4 种药物具有更大的 $\log P$ 值,与亲脂性的热熔压敏胶基质相容性更好,有利于释放^[15]。**4** 的亲脂性远小于 **5**,释放速率也较低,但其释放不同于其它药物,呈现出持续释放的特点,推测原因是其分子量是 5 种成分中最小的,在热熔压敏胶骨架中的扩散相对容易。**2** 的 $\log P$ 值比 **4** 小,但熔点低,在基质中更易以无定形的形式分散,有利于释放,同时因为分子量较大,在基质中的扩散速度较慢,不利于持续释放,因此在释放初期,**2** 的释放速率高于 **4**,但后期释放速度变慢。**1** 的亲脂性低且熔点高于 **2**,这使其与 SIS 型热熔压敏胶的相容性较差;**3** 分子量在 5 种成分中居中,但较高的熔点和较强的极性导致 **3** 与非极性 SIS 型热熔压敏胶的相容性也较差。**1** 和 **3** 在基质中的溶解和扩散都较困难,可能是其未检出的原因。

3.4 DOP 对 SIS 型热熔压敏胶中药物释放的影响

从图 3 中可见,含有 DOP 的基质中,亲脂性较强的成分 **5** 释放有所提高,而亲水性较强的 **2** 释放率约降低了 50%, $\log P$ 值居中的 **4** 受 DOP 的影响不明显。推测原因是对于亲脂性相对较强的药物,DOP 与热熔压敏胶基质形成的疏水体系有利于释放,而对于亲脂性较差的药物,DOP 形成的疏水屏障进一步降低了热熔压敏胶与亲水性有效成分的相容性,导致释放性能下降。

参考文献:

[1] Charles WP. Hot melt adhesives for dermal application: US,

6448303 [P]. 2002-09-10.

[2] 王宇,林中祥.低温型热熔压敏胶的研究进展[J].中国胶粘剂,2009,18(8):47-50.
 [3] 王黎明.医用热熔压敏胶型基质及制备:中国,1800289 [P]. 2006-07-12.
 [4] 徐敏,付晓泰,朱正勇,等.中药浸膏中延胡索乙素的热稳定性的研究[J].中成药,2007,29(5):746-747.
 [5] 亢海刚,张巧莲,陈贤军.SIS 热熔压敏胶粘剂的研制[J].粘接,2005,26(3):27-29.
 [6] 丁秀英,徐镰祥,胡耀全,等.SIS 热熔压敏胶的研制[J].中国胶粘剂,1997,6(4):18-21.
 [7] Sheth JP, Wilkes GL, Fornof AR, et al. Probing the hard segment phase connectivity and percolation in model segmented poly(urethane urea) copolymers [J]. *Macromolecules*, 2005, 38(13): 5681-5685.
 [8] 聂鑫,罗佳波,吕本强,等.高效液相色谱法测定黄芩苷粗品中黄芩苷的含量[J].时珍国医国药,2006,17(5):746-747.
 [9] 田吉,何兵,李翊翔,等.HPLC 法测定皂角刺提取物中槲皮素的含量[J].中国药房,2009,20(15):1156-1157.
 [10] 陈华国,靳风云,赵超,等.HPLC 法测定对坐叶中木犀草素的含量[J].中国药房,2009,20(36):2838-2839.
 [11] 张兴旺,梅丽娟,邵赟,等.HPLC 法测定甘青铁线莲中的齐墩果酸[J].分析实验室,2009,28(B12):238-240.
 [12] 常明明,孙玉明,汪晴,等.止痛活血压敏胶贴片中有效成分的体外释放研究[J].中成药,2010,32(1):43-47.
 [13] Wu CY, Wu GZ, Wu CF. Dynamic mechanical properties in blends of poly(styrene-*b*-isoprene-*b*-styrene) with aromatic hydrocarbon resin [J]. *J Appl Polym Sci*, 2006, 102(5): 4157-4164.
 [14] 石军,李建颖.热熔压敏胶黏剂实用手册[M].北京:化学工业出版社,2004:279-280.
 [15] 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):1878-1882.

B42-02 一种简便灵活且几乎不依赖同源性的基因文库构建方法 Villiers BR 等 [Protein Eng Des Sel, 2010, 23(1): 1]

介绍了一种简便灵活且几乎不依赖于同源性的全新 DNA 重组方法 (USERec), 它可以在 1 d 内同时完成 10 个大小约 40 ~ 400 bp 的 DNA 片段的重组。由于获得的片段数量大且易于制备,相较于现有其他一些基于基因截短 (ITCHY、SCRATCHY 和 SHIPREC) 或 II b 型限制性内切酶 (SISDC) 等方法, USERec 可构建具有更大规模遗传多样性的文库 (约为

$10^{10} \sim 10^{11}$)。与此同时,该重组文库的移码频率较低,90% 的重组序列阅读框正确。与重叠延伸 PCR 相比,该简易操作方法对重叠序列的要求更低,只需要一个 5'-AN_(4,8)-T-3' 的基序,且操作步骤也更少。基于其简单灵活,又可构建大容量、高质量的 DNA 文库,它可作为基因片段组合装配 (如外显子或结构域改组) 及在基因文库构建 (如环移植、多位点定向突变或随机突变) 方面的许多应用的合适替代。

[万博译 胡又佳校]