

• 制剂工艺 •

# 星点设计-效应面法优化粘胶分散型 透皮贴剂的实验研究

于 洋, 周莉玲\*, 魏 敏, 李秀梅  
(广州中医药大学, 广东 广州 510405)

[摘要] 目的: 优化粘胶分散型透皮贴剂的处方。方法: 以大鼠皮肤为实验屏障, 初粘力与体外透皮速率常数为评价指标, 采用星点设计-效应面法优化贴剂处方中增塑剂、交联剂和促渗剂的最佳配比。结果: 各指标的二项式拟合方程均优于多元线性回归方程, 优化处方中增塑剂: 交联剂: 促渗剂所占比例分别为 45%, 2.8%, 7.4%。结论: 建立的模型可较好地描述该实验中因素与指标的关系, 预测性良好。

[关键词] 透皮贴剂; 星点设计; 效应面法

[中图分类号] R283.6 [文献标识码] B [文章编号] 1005-9903(2007)09-0014-04

## Optimized Preparation of Drug in Adhesive Transdermal Patch by Central Composite Design/Response Surface Methodology

YU Yang, ZHOU Li-ling\*, WEI Min, LI Xiu-mei  
(Guangzhou of TCM, Guangzhou 510405, China)

[Abstract] **Objective:** To optimize the preparation of drug in adhesive transdermal patch. **Methods:** Taking SD mouse skin as protective screen of the experiment and tackness and transdermal speed constant of vitro as evaluation index to optimize the best matching of plasticizer, cross-linking agent and penetration enhancer in transdermal patch. **Results:** Second-order quadratic models of index are superior to the plural linear regress equation, plasticizer: cross-linking agent: penetration enhancer is 45% : 2.8% : 7.4%. **Conclusions:** In this experiment, the established model can describe the relation between factor and index and the outcome of prediction is good.

[Key words] transdermal patch; central composite design; response surface methodology

经皮给药系统(Transdermal Drug Delivery System, TDDS)指经皮肤敷贴方式用药, 药物经由皮肤吸收进入局部组织或全身血液循环, 并达到有效血药浓度、实现疾病治疗或预防的一类制剂。具有可绕过

肝脏的首过效应及胃肠道的破坏, 维持稳定持久的血药浓度, 提供可预定的和较长的作用时间, 提高疗效等优点。

TDDS 按其结构基本上可分为储库型和骨架型两大类, 骨架型贴片尤其是采用压敏胶骨架型设计时, 由于没有内容物的遗漏现象, 比储库型贴片生产更容易, 使用更方便。本实验选择生物碱 B 为受试药物, 其日剂量、分子量、溶解性能等理化性质基本符合制备 TDDS 的要求。实验拟制备粘胶分散型贴剂, 在单因素考察的基础上, 应用星点设计-效应面法对贴剂处方进行优化, 以期经皮给药制剂的研

[收稿日期] 2006-11-30

[基金项目] 国家自然科学基金项目(30371783, 30672669), 广州市科技攻关计划(2006Z3-E5021)

[通讯作者] \* 周莉玲, Tel: 020-39358040, 86360001; E-mail: zhouliling717@sina.com

制提供实验依据。

### 1 实验材料

**1.1 仪器** Summit P680 型高效液相色谱仪(德国 dionex 公司); 色谱柱(Phoenix BDS-C<sub>18</sub>, 4.6 mm × 250 mm); TK-12A 型透皮扩散试验仪( $S = 2.92 \text{ cm}^2$ ,  $V = 7 \text{ mL}$ , 上海凯偕科技贸易有限公司), 多功能磁力搅拌器(安徽省天长恒运器械厂), TDL-5000B 型低速冷冻多管离心机(上海安亭科学仪器厂)。

**1.2 试剂与材料** 生物碱 B; 生物碱 B 对照品(中国生物制品药品检定所); Eudragit 100(E 100, 德国罗姆公司, 德国); 琥珀酸(天津大茂化学试剂厂); 癸二酸二丁酯(国药集团化学试剂有限公司); 氮酮(药用, 广州化工试剂厂); 异氰酸苯酯(中国医药集团上海化学试剂公司); 甲醇(HPLC 级, 德国默克公司)。其它试剂均为分析醇。

### 2 方法

**2.1 含量测定方法的建立** 按照已建立的对 HPLC 分析方法, 得回归方程  $y = 42.468x - 5.4565$  ( $r = 0.9962$ ), 线性范围(0.106~0.159)  $\text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ , 精密度为 1.92%, 萃取回收率为  $92.35\% \pm 4.85\%$ 。

**2.2 实验设计与贴剂的制备** 在单因素考察的基础上, 确定增塑剂、交联剂和促渗剂是影响贴剂性能的主要因素, 采用三因素星点设计, 增塑剂( $X_1$ )用量范围为 20%~70%; 交联剂( $X_2$ )1%~7%; 促渗剂( $X_3$ )1%~10%。按照星点设计, 考察因素各水平的代码值及实际操作物理量见表 1。

表 1 考察因素各水平的代码值及实际操作物理量

Coded	- 1.732	- 1	0	1	+ 1.732
$X_1$	20	30.57	45	59.43	70
$X_2$	1	2.27	4	5.73	7
$X_3$	1	2.90	5.5	8.10	10

**贴剂的制备:** 称取一定量 E100, 加入处方量交联剂、乙醇, 搅拌后静置过夜, 使 E100 充分交联、溶胀。准确称取生物碱 B 适量, 以乙醇溶解后与交联改性的 E100 混合均匀, 加入处方量增塑剂和促渗剂, 搅拌后静置数小时使气泡消失。采用流涎工艺将胶液涂布于防粘纸上, 置于 60 °C 烘箱固化 10 min 后, 覆盖转移至背衬层, 切割即得(实验设计见表 2)。

**2.3 评价指标与实验方法** 评价指标包括测定贴剂的初粘力和体外透皮速率常数  $J$ 。

**2.3.1 初粘力的测定** 参照《中华人民共和国药

典》2005 年版一部附录 XII E 第一法<sup>[1]</sup>。采用滚球斜坡停止法测定, 根据供试品的粘性面能够粘住的最大钢球的质量, 评价其初粘性的大小。

表 2 实验设计及效应值

试验号	代 码			操作值(%)			效应值	
	$X_1$	$X_2$	$X_3$	$X_1$	$X_2$	$X_3$	Tackness(g)	$J(\mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{h})$
1	- 1	- 1	- 1	30.57	2.27	2.90	5.578 8	7.249 7
2	1	- 1	- 1	59.43	2.27	2.90	16.292 0	5.279 8
3	- 1	1	- 1	30.57	5.73	2.90	4.108 0	5.736 8
4	1	1	- 1	59.43	5.73	2.90	8.350 7	4.193 1
5	- 1	- 1	1	30.57	2.27	8.10	5.578 8	12.647 0
6	1	- 1	1	59.43	2.27	8.10	16.292 0	9.840 7
7	- 1	1	1	30.57	5.73	8.10	3.533 42	8.608 7
8	1	1	1	59.43	5.73	8.10	8.342 7	7.863 9
9	- 1.732	0	0	20	4	5.5	0.054 8	10.281 0
10	1.732	0	0	70	4	5.5	16.292 0	9.493 6
11	0	- 1.732	0	45	1	5.5	8.342 7	10.677 0
12	0	1.732	0	45	7	5.5	2.043 36	10.472 0
13	0	0	- 1.732	45	4	1	8.350 7	4.061 3
14	0	0	1.732	45	4	10	7.043 2	11.547 0
15~ 20	0	0	0	45	4	5.5	8.342 7	11.669 0

**2.3.2 体外透皮实验方法** SD 大鼠(200 ± 20 g) 脱颈处死后, 以电动理发剪剔毛, 剥离腹部皮肤, 在玻璃板上仔细剔除皮下脂肪组织和粘连物, 用生理盐水反复冲洗干净, 铝箔包封, 冷冻保存。实验前取出, 室温解冻。采用 TK-12A 型透皮扩散试验仪(实验装置如图 1), 将大鼠皮肤固定在扩散池上, 接收室中注入接收液 7 mL, 保持 32 ± 0.2 °C 恒温水浴, 磁力搅拌转速为  $(200 \pm 5) \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ , 预平衡 1 h, 倒掉接收液。给予各受试贴剂, 使角质层与贴剂紧密接触。重新注入新鲜接收液, 于预定的间隔时间分别取样 5 mL, 每次取样后补加相同体积的新鲜接收液并排除接收室中的气泡。样液经处理后进样分析, 按照标准曲线求出相应药物浓度, 计算单位面积累积渗透量( $Q, \mu\text{g}/\text{cm}^2$ ), 并与时间( $t$ )进行回归, 直线斜率即为透皮速率常数  $J(\mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{h})$ 。

### 3 结果

**3.1 模型拟合** 采用 Statistica 6.0(StatSoft, Inc.) 以评价指标分别对各因素进行多元线性回归和二项式拟合。

初粘力多元线性回归方程:  $y = 0.285 + 0.29x_1 - 1.251x_2 - 0.0782x_3$  ( $R = 0.9392, P < 0.01$ )。

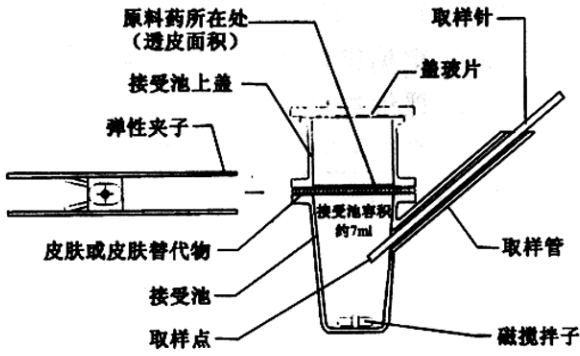


图 1 扩散池示意图

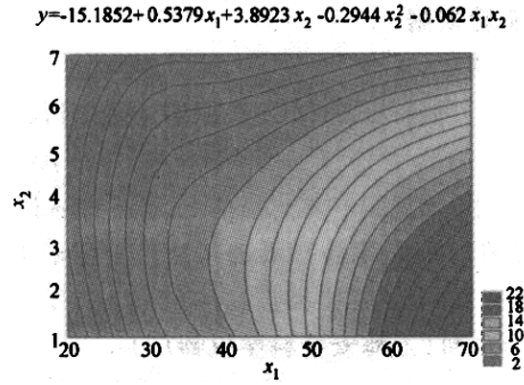


图 2 对初粘力影响的二维等高线图

初粘力二项式回归方程:  $y = -11.9132 + 0.4299x_1 + 0.0011x_1^2 + 3.6746x_2 - 0.256x_2^2 - 0.2086x_3 + 0.01x_3^2 - 0.062x_1x_2 + 0.019x_1x_3 - 0.0162x_2x_3$  ( $R = 0.9831, P < 0.01$ )。

删除  $P > 0.5$  的项, 以达到简化方程的目的, 得:  
 $y = -15.1852 + 0.5379x_1 + 3.8923x_2 - 0.2944x_2^2 - 0.062x_1x_2$  ( $R = 0.9816, P < 0.001$ ), 各系数的估计值均有较大的可信度 ( $P < 0.05$ )。

$J$  多元线性回归方程:  $y = 7.5447 - 0.0417x_1 - 0.3699x_2 + 0.8098x_3$  ( $R = 0.8173, P < 0.05$ )。

$J$  二项式回归方程:  $y = -9.2693 + 0.3088x_1 - 0.0044x_1^2 + 1.4460x_2 - 0.2318x_2^2 + 3.8353x_3 - 0.2400x_3^2 + 0.0125x_1x_2 - 0.0001x_1x_3 - 0.0949x_2x_3$  ( $R = 0.9246, P > 0.05$ )。

根据方差分析结果的  $P$  值, 删除最不可能的  $x_1 \cdot x_2$  和  $x_1 \cdot x_3$  项, 得:

$y = -11.4806 + 0.3579x_1 - 0.0044x_1^2 + 2.0066x_2 - 0.2318x_2^2 + 3.8297x_3 - 0.2400x_3^2 - 0.0949x_2x_3$  ( $R = 0.9207, P < 0.05$ )。

从方程拟合结果可见, 各指标拟合多元线性方程和二项式方程均可通过检验 ( $P < 0.05$ ), 但从相关系数可见, 各指标以二项式方程拟合较佳。  $X_1$ 、 $X_2$  因素对初粘力影响显著, 各因素对透皮速率常数均有一定影响。

**3.2 效应面优化与最优值的计算** 经皮给药制剂首先应保证具有一定粘性, 因此根据初粘力二项式回归方程绘制  $X_1$ 、 $X_2$  对初粘力影响的二维等高线图 (见图 2)。

根据预试贴剂对皮肤的反复粘贴实验, 确定初粘力的最优范围为 6~10。根据等高线图所示, 当固

定  $X_1$  的用量为中心点值,  $X_2$  取值在 1~5 范围时, 所得初粘力符合要求。因此, 将  $X_1 = 45\%$  代入  $J$  二项式回归方程得:  $y = -4.2851 + 2.0066x_2 - 0.2318x_2^2 + 3.8297x_3 - 0.2400x_3^2 - 0.0949x_2x_3$ 。

根据此二项式回归方程绘制  $X_2$ 、 $X_3$  对  $J$  影响的效应面图 (见图 3)。

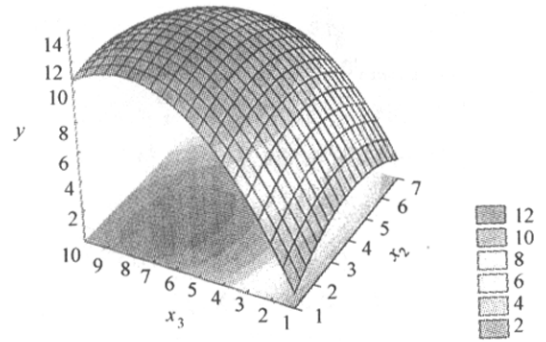


图 3 对 J 影响的三维效应面图

根据效应面图, 选择具有较大  $J$  值的区域进行优化。  $X_2$  取值在 1~5,  $X_3$  取值在 3~10 范围, 即图 3 中混色的区域, 寻求此范围  $J$  的极大值。设定步长均为 0.1, 采用 Visual Basic 语言编写计算脚本, 经计算 2800 次, 得到自变量  $X_2$  的取值为 2.8,  $X_3$  为 7.4 时函数值最大, 为 12.7471。

**3.3 优化工艺的验证** 按照优化工艺处方制备 3 批样品, 分别测定初粘力与  $J$ , 结果初粘力为 8.3427,  $J$  为 12.3934, 与计算值较接近, 说明本实验得到的拟合模型可较好地描述因素与指标的关系, 优化的处方中增塑剂为 45%, 交联剂为 2.8%, 促渗剂为 7.4%。

#### 4 讨论

本实验选择 Eudragit 100 为压敏胶骨架材料, E100 属聚丙烯酸类压敏胶, 与药物相容性好, 质量

易控。E100 本身并无粘性, 需要与增塑剂等同用, 通过添加适宜的交联剂和增塑剂可调节贴片的性能, 制备出各种符合治疗目的的控释贴片<sup>[2,31]</sup>。实验选择癸二酸二丁酯为增塑剂, 含双功能基的琥珀酸为交联剂, 采用乙醇分散-流涎涂布法, 所得结果令人满意。

星点设计(Central composite design, CCD) 是近年兴起的实验设计方法, 它是在二水平析因设计的基础上, 加上星点(star point) 及中心点(central point) 而成的实验设计, 具有实验次数少, 操作简便, 适宜进行非线性拟合等特点<sup>[4]</sup>。通过对实验结果采用效应面法优化(Response surface methodology, RSM) 可直观的在效应面图上找到自变量取不同值时的效应值<sup>[5]</sup>。

本实验选择初粘力和体外透皮速率常数评价贴剂的质量, 各因素对效应指标进行方程拟合, 结果均以二项式方程拟合较佳。在剔除水平取 0.5 时, 增塑剂与交联剂用量对初粘力结果影响显著( $P < 0.05$ ), 促渗剂对初粘力影响可忽略, 而 3 个因素对透皮速率常数均有一定影响。在保证贴剂粘性的基础上, 固定增塑剂用量, 考察交联剂和促渗剂对透皮速率常数的影响, 根据效应面图确定优化的取值范

围, 计算此范围  $J$  极大值。结果优化的处方中增塑剂为 45%, 交联剂为 2.8%, 促渗剂为 7.4%, 拟合方程预测性良好。

## [参考文献]

- [ 1 ] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典[S]. 一部, 北京: 化学工业出版社, 2005. 附录 65.
- [ 2 ] P. R. P. Verma, Sunil S. Iyer. Transdermal Delivery of Propranolol Using Mixed Grades of Eudragit: Design and In Vitro and In Vivo Evaluation[J]. Drug development and industrial pharmacy, 2000, 26(4): 471-476.
- [ 3 ] M. Rafiee-Tehrani, N. Safaie-Nikui, H. Peteriet, and T. Beckert. Acrylic Resins as Rate-Controlling Membranes in Novel Formulation of a Nine-Day 17 $\beta$ -Estradiol Transdermal Delivery System: In Vitro and Release Modifier Effect Evaluation[J]. Drug development and industrial pharmacy, 2001, 27(5): 431-437.
- [ 4 ] 吴伟, 阙俐, 陈健, 等. 星点设计-效应面法优化苯甲酸利扎曲普坦片的处方[J]. 复旦学报(医学版), 2003, 30(4): 381-383.
- [ 5 ] 吴伟, 崔光华. 星点设计-效应面优化法及其在药学中的应用[J]. 国外医学药学分册, 2000, 27(5): 292-298.