

星点设计-效应面法优化关节止痛膏贴剂处方

汤秀珍^{1*}, 王承潇^{1,2}, 张皓^{1,2}, 沈平嬢¹, 韩伟²

1. 上海中药制药技术有限公司(国家中药制药工程技术研究中心), 上海 201203

2. 华东理工大学 中药现代化工程中心, 上海 200237

摘要: 目的 设计一种以热熔胶为基质的关节止痛膏贴剂。方法 以增黏剂、增塑剂的用量为考察因素, 以贴膏的初黏性、剥离强度、药物释放率为考察指标, 采用星点设计-效应面法进行处方优化。结果 采用该法优化得到的模型具有较高的准确性, 在优化的处方区域内制备得到的贴剂, 具有较优的综合性能, 能够满足贴剂的使用要求。结论 星点设计-效应面优化法具有实验次数少、实验精度高、预测性较好的优势, 适合于非线性拟合的实验设计。

关键词: 关节止痛膏; 热熔胶; 星点设计; 效应面; 药物释放率

中图分类号: R284.2 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2012)01-0086-05

Optimization of Guanjie Zhitonggao Patch formulation using central composite design-response surface methodology

TANG Xiu-zhen¹, WANG Cheng-xiao^{1,2}, ZHANG Hao^{1,2}, SHEN Ping-niang¹, HAN Wei²

1. Shanghai Traditional Chinese Medicine Technology Co., Ltd. (National Engineering Research Center for Traditional Chinese Medicine), Shanghai 201203, China

2. Engineering Center for Traditional Chinese Medicine Modernization, East China University of Science and Technology, Shanghai 200237, China

Abstract: objective To develop a new Guanjie Zhitonggao Patch using hot melt pressure sensitive adhesive (HMPSA) as matrix.

Methods Amounts of tackifier and plasticizer in formulation were selected as factors. Tack force, peeling strength, and release rate of drug were selected as indexes. And the central composite design-response surface methodology was applied to optimizing the formulation. **Results** The model obtained from this method showed a reliable predictability. The formulation in optimized region possessed some superior properties and could be used for skin application. **Conclusion** Formulation optimization with advantages of less trial and higher precision could be achieved using central composite design-response surface methodology because it is suitable for multielement-nonlinear regression design.

Key words: Guanjie Zhitonggao Patch; hot melt pressure sensitive adhesive (HMPSA); central composite design; response surface; release rate of drug

关节止痛膏是《中国药典》2010 年版收录的一种橡胶贴膏, 其主要是由辣椒流浸膏、颠茄流浸膏、薄荷油、水杨酸甲酯、樟脑和盐酸苯海拉明等复方药物组成, 其中辣椒流浸膏中的主要成分为辣椒素, 颠茄流浸膏中的主要成分为硫酸阿托品, 薄荷油中主要成分为薄荷脑。关节止痛膏具有活血、消炎、镇痛、对血管有局部扩张作用, 被广泛用于风湿性关节炎、关节扭伤以及寒湿引起的其他疼痛^[1]。

传统的关节止痛膏基质主要是由橡胶及其他辅

料, 如羊毛脂、松香树脂组成, 此类贴膏透气性差、载药量小, 极易引发皮肤过敏和刺激反应, 严重制约了我国中药透皮制剂的发展。因此, 研发新型的胶黏剂基质替代天然橡胶已成为中药现代化的当务之急^[2]。热熔压敏胶(hot melt pressure sensitive adhesive, HMPSA)是以苯乙烯-异戊二烯-苯乙烯(SIS)嵌段聚合物为主体成分, 加入增黏剂、增塑剂以及抗氧化剂在熔融状态混合均匀得到的压敏胶。由于不含有机溶剂, 热熔压敏胶制备的贴剂可

收稿日期: 2011-05-11

基金项目: 国家“十一五”科技支撑计划课题(2008BAI53B075)

*通讯作者 汤秀珍, 女, 高级工程师, 研究方向为中药新型给药系统。Tel: (021)50805522-4025 Fax: (021)38953204
E-mail: xztang05@hotmail.com

以减少基质和药物之间的相互作用^[3],有利于药物在基质中释放,同时对皮肤的刺激性大大低于天然橡胶;另一方面,热熔胶在制备时无需挥发有机溶剂,特别适合制备含有易挥发性成分的中药贴剂。因此,热熔胶在中药贴剂新剂型的研发中受到了越来越多的重视^[4]。

星点设计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)而成的实验次数较少、适宜进行非线性拟合的实验设计法,已广泛应用到制剂工艺优化的各个领域^[5-8],但在中药剂型优化中的应用较少。本实验采用星点设计-响应面优化法,以关节止痛膏中主要有效成分辣椒素为模型药物,以热熔压敏胶为基质材料,制备一种新型的关节止痛贴膏,使其具有良好的粘贴性能和释药性能。

1 仪器与材料

Agilent 1100 高效液相色谱仪;三口烧瓶(100 mL);ZBQ—4 湿膜制备器(广东伟鸿仪器有限公司);RW 20.n 型搅拌器(德国 IKA 公司);TC—15 控温套式加热器(浙江新华医疗仪器厂);万能拉力测试仪(上海锴凯科技贸易有限公司);TK—12D 型透皮扩散仪(上海锴凯科技贸易有限公司)。

水杨酸甲酯、薄荷油、樟脑以及盐酸本海拉明购于上海邦成化工有限公司,质量分数均为 99%以上;颠茄流浸膏购于江西金芙蓉药业有限公司;辣椒流浸膏为实验室自制,相对密度为 1.3,辣椒素质量分数为 0.5%;辣椒素对照品(批号 110839-200403,中国药品生物制品检定所)。乙腈、甲醇试剂为色谱纯,其余试剂为分析纯;YS00-P110 平纹水刺布(上海润东无纺布制品有限公司);格拉辛离型纸(上海吉光工贸有限公司);SIS 弹性体(1163,美国科腾聚合物有限公司);C5 石油树脂(兰州石化);液体石蜡(上海化学试剂有限公司);抗氧化剂 1010(北京迪龙化工有限公司)。

2 方法

2.1 关节止痛膏的制备

2.1.1 原料药液的制备 按《中国药典》2010 年版中规定的处方量精确称取一定量的樟脑、薄荷油、水杨酸甲酯、辣椒流浸膏、颠茄流浸膏、盐酸苯海拉明至具塞烧瓶,密封,超声 0.5 h,至固体药物完全溶解,避光保存。

2.1.2 热熔胶基质的制备 精确称取一定量的 SIS 弹性体、增黏剂(C5 石油树脂)、增塑剂(液体石

蜡)以及抗氧化剂 1010 加入三口烧瓶。升温至 120 ℃,在氮气保护下以 1 000 r/min 的转速搅拌 20 min,至混合物完全熔化、混合均一,倒出并冷却即得热熔压敏胶基质。

2.1.3 热熔胶贴剂的制备 称取一定量的热熔胶基质,加热至 80 ℃,按《中国药典》2010 年版规定加入一定量比例药液,快速搅拌至基质和药液混合均匀,用湿膜制备器快速涂布至平纹水刺布上,覆盖离型纸,冷却至室温,剪裁为 7 cm×10 cm 的贴剂。制备所得的贴剂,按《中国药典》2010 年版规定每贴理论含药量为:辣椒流浸膏 100 mg,颠茄流浸膏 60 mg,薄荷油 20 mg,水杨酸甲酯 40 mg,樟脑 100 mg,盐酸苯海拉明 6.5 mg。

2.2 贴剂黏附性能的测定

2.2.1 初黏力测定 用锴凯公司的万能拉力测试仪进行初黏力测定,测定时,取样品在室温下除去背衬,用 200 g 砝码和测力仪探头压住样品 10 s,测力仪向下移动瞬间记录样品黏性对探头的拉力。连续测定 5 次,取平均值进行计算。参数设定:移动距离 16 mm,移动速率 300 mm/min。

2.2.2 剥离强度测定 用锴凯公司的万能拉力测试仪进行剥离强度测定。测定时,将贴膏裁剪成 15 cm×2.5 cm 大小,除去样品防粘层,贴于洁净的酚醛树脂板上并用 200 g 砝码按压。样品一端用弹簧夹夹住,与酚醛树脂板成 180°。测力仪匀速水平运动。测定拉力的变化并取中间一段较平缓的部分求平均值,控制标准偏差不超过 10%。参数设定:移动距离 100 mm;移动速率 300 mm/min。

2.3 HPLC 法测定辣椒素

2.3.1 色谱条件^[10] 色谱柱为 Capcell Pak MG C₁₈ 柱(250 mm×4.6 mm, 5 μm),流动相为乙腈-0.1% 磷酸(46:54),体积流量 1 mL/min,检测波长 205 nm,柱温 30 ℃,进样量 10 μL。色谱图见图 1。

2.3.2 对照品溶液制备 精密称取辣椒素对照品适量,用甲醇溶解,定容,制成 199.0 μg/mL 的溶液。

2.3.3 线性关系考察 精密吸取对照品溶液 1、2、4、6、8、10 μL,按上述色谱条件测定峰面积。以辣椒素峰面积积分值(Y)为纵坐标,进样量(X)为横坐标进行线性回归,得回归方程 $Y=39.98+7.81X$ ($r=0.9997$),线性范围为 0.199~1.990 μg。

2.3.4 阴性对照考察 按“2.1”项下制备不含辣椒素的贴剂,进行 HPLC 测定。可知溶剂及样品中杂质对辣椒素测定无干扰。

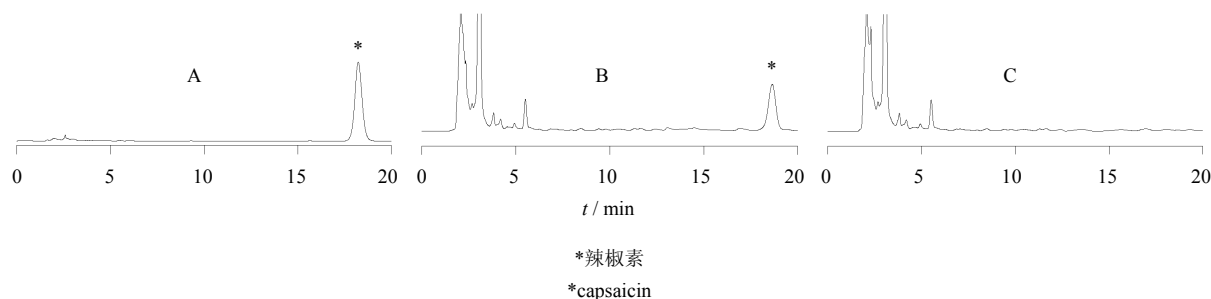


图 1 辣椒素对照品 (A)、供试品 (B) 和阴性对照品 (C) 的 HPLC 色谱图

Fig. 1 HPLC chromatograms of capsaicin reference substance (A), sample (B), and negative control (C)

2.4 释药参数测定

2.4.1 药物累积释放量的测定 预试验中分别考察了 6 种成分的释药性能, 结果以辣椒素的释药性能最佳。因此选择辣椒素的释放率作为药物释放的评价指标, 用锴凯公司的 TK—12D 型药物扩散仪进行考察, 用 Franz 扩散池的 2 个半池将贴剂夹住, 并以配套的铁夹夹紧 2 个半池, 含药层面向供药池。接收池中加入 PBS (pH 7.4) -10%乙醇缓冲液, 保持接收液的温度为 $(32 \pm 0.5)^\circ\text{C}$ 。分别在试验开始的 1.0、2.0、3.0、4.0、6.0、8.0、10.0、12.0 h 取样 1 mL, 用微孔滤膜过滤, 按“2.3”项下方法进行测定, 同时补加等体积、等温度的缓冲盐接收液。每组试验平行 4 次, 取平均值进行计算。

贴剂的单位面积累积释放量(Q)用公式计算^[9]:

$$Q = (C_n V_0 + \sum_{i=1}^{n-1} C_i V) / A$$

C_n 为第 n 个取样点测得的药物质量浓度, C_i 为第 i 个取样点的药物质量浓度, A 为透皮面积 (3.14 cm^2), V_0 为接受池中溶液的体积 (18 mL), V 为取样体积 (1.0 mL)

2.4.2 药物释放率的测定 裁剪大小为 $4 \text{ cm} \times 4 \text{ cm}$ 的贴剂, 移除防粘层, 剪碎, 置于烧瓶中, 精确加入 20 mL 甲醇, 称定质量。回流加热 1 h, 冷却后补足减失的质量, 移取一定量甲醇, 用微孔滤膜滤过, 按“2.3”项下测定贴剂中辣椒素的量。辣椒素在不同时间点的释放率 (J) 按下述公式计算。

$$J = Q_t A_0 / Q_0$$

Q_t 为贴剂在时间点 t 的单位面积累积释放量, Q_0 为裁剪贴剂中的实际含药量, A_0 为贴剂裁剪的面积大小 (16 cm^2)

2.5 处方设计与优化

2.5.1 试验设计与安排 采用星点设计-响应面法, 对贴剂处方进行优化。黏附性能和释药性能是评价贴剂的关键指标^[2], 因此选择贴剂的初黏力、剥离强度以及药物释放率作为考察指标。固定热熔胶基

质中 SIS 弹性体的用量为 6 g, 选择 C5 石油树脂和液体石蜡的用量作为两个考察因素。根据预试验考察的结果确定两者的用量范围, 采用 2 因素 5 水平星点设计安排处方, 制备 12 组贴剂, 其中心点重复试验 4 次。按“2.1”项下制备热熔胶贴剂, 按“2.2”项下测定贴剂初黏力和贴剂剥离强度; 按“2.4”项下测定贴剂中药物释放率。试验安排及结果见表 1。

2.5.2 模型拟合 采用 SPSS 11.5 统计软件, 以评价指标分别对各因素进行多元二次回归, 通过相关系数和方差分析对模型进行评价。将 C5 石油树脂用量 (x_1)、液体石蜡用量 (x_2) 作为自变量, 初黏力 (y_1)、剥离强度 (y_2)、12 h 累积释放率 (y_3) 作为因变量, 采用二元多项式回归对模型进行拟合, 并以模型拟合度 (R^2) 和 F 值以及置信度 (S) 作为模型评判标准。采用 SPSS 11.5 软件, 得到的是剔除不显著的项后所得到的最终模型, 结果分别为 $y_1 = -6.129 + 2.584 x_1 + 2.116 x_2 - 0.397 x_1^2 - 0.223 x_2^2$, $R^2 = 0.973$, $F = 54.415$, $S = 0.000$; $y_2 = 5.252 + 0.02 x_1 - 1.158 x_2 + 0.038 x_1^2 + 0.069 x_2^2$, $R^2 = 0.946$, $F = 30.545$, $S = 0.000$; $y_3 = -0.683 - 0.044 x_1 + 0.494 x_2 - 0.042 x_2^2$, $R^2 = 0.945$, $F = 45.497$, $S = 0.000$ 。

2.5.3 效应面评估和优化 根据模型拟合得到的多项式方程, 应用 Matlab 软件分别绘制各指标与因素的三维响应曲面和二维等高面。结果见图 2。

初黏力越高, 贴剂和皮肤的黏贴性能越好, 因此对于图 2-A1、A2, 较优区域应是图 2-A2 中央同心圆区域内, 即初黏力在 2.75 N 以上时为较优区域。

贴剂的剥离强度越高, 从皮肤上剥离时越疼痛; 而剥离强度太低, 则在皮肤上容易脱落。因此, 贴剂的剥离强度应保持在一个中间的水平。在预试验中发现, 贴剂的剥离强度在 1.2 N 时为宜。在图 2-B1、B2 中, 贴剂的剥离强度在 1.0~1.3 N 较合适,

表 1 星点设计试验安排及各效应值

Table 1 Central composite design test arrangements and their response values

试验号	C5 石油树脂 / g	液体石蜡 / g	初黏力 / N	剥离强度 / N	12 h 累积释放率 / %
1	4.41 (1)	6.12 (1)	2.21	1.59	54.80
2	4.41 (1)	3.78 (-1)	2.51	2.93	35.37
3	1.59 (-1)	3.78 (-1)	1.54	2.19	50.66
4	1.59 (-1)	6.12 (1)	1.62	0.81	69.41
5	5.00 (1.414)	4.95 (0)	1.77	2.15	56.57
6	1.00 (-1.414)	4.95 (0)	1.21	1.13	70.66
7	3.00 (0)	6.60 (1.414)	2.27	1.12	61.89
8	3.00 (0)	3.30 (-1.414)	2.61	2.32	37.69
9	3.00 (0)	4.95 (0)	3.01	1.63	59.80
10	3.00 (0)	4.95 (0)	3.05	1.64	57.55
11	3.00 (0)	4.95 (0)	3.12	1.60	59.79
12	3.00 (0)	4.95 (0)	3.08	1.61	58.91

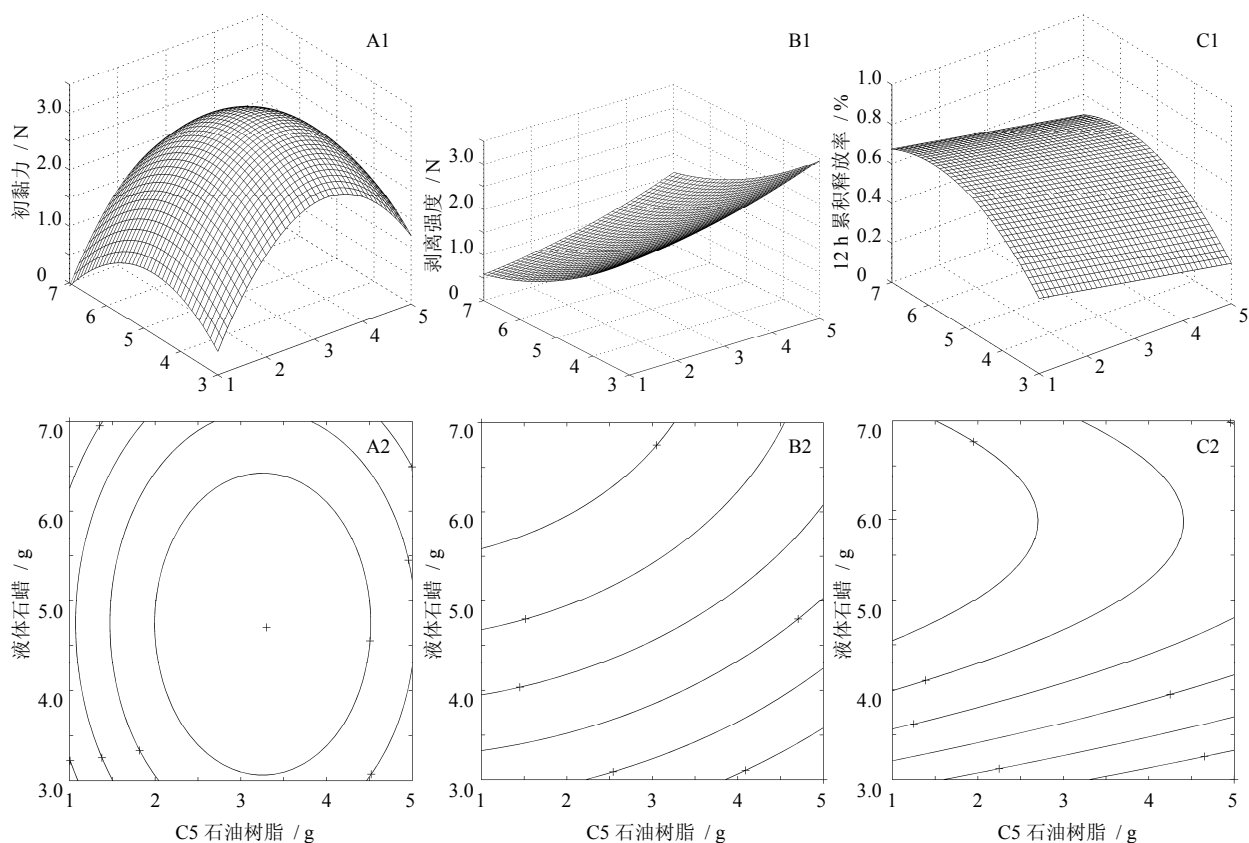


图 2 液体石蜡、C5 石油树脂对初黏力 (A)、剥离强度 (B) 和辣椒素释放率 (C) 的效应面图 (1) 和等高面图 (2)

Fig. 2 Response surface chart (1) and contour surface chart (2) of liquid paraffin and C5 petroleum resin to tack force (A), peeling strength (B), and release rate of capsaicin (C)

即图 2-B2 中的左上部分区域。

关节止痛膏是需要贴在体表敷 12 h 的药物, 贴剂的累积释放量越高, 12 h 时释放的药物越多, 因此药效越强。对于图 2-C1、C2, 较优区域应当是

12 h 累积释放率达到 60% 以上的区域, 即图 2-C2 中的左上方区域。

根据上述条件, 将等高图叠合, 见图 3。图中黑色部分即为模型的较优区域: 初黏力在 2.7 N 以

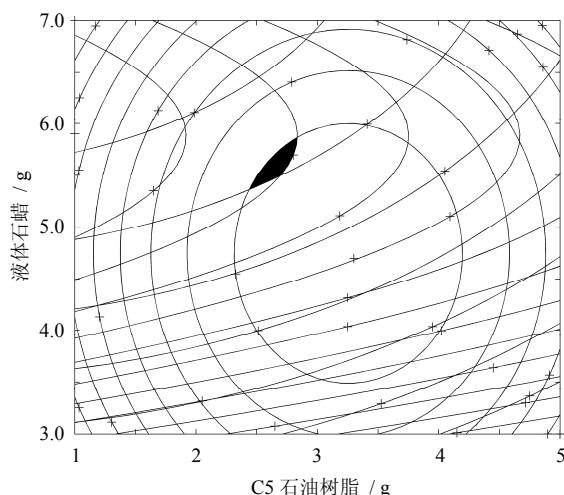


图 3 各效应面等高线的叠加图

Fig. 3 Overlapping plot of contour lines of each response surface

上,剥离强度在 1.30 N 左右,而累积释放率在 64% 以上。该黑色区域所对应的 C5 石油树脂和液体石蜡的用量,则是贴剂较优处方的用量范围。

2.5.4 模型验证 保持其他组分不变,在图 3 黑色区域内选定一组处方(C5 石油树脂 2.7 g 和液体石蜡 5.8 g),按照“2.1”项下方法制备贴剂,按照“2.2”和“2.4”项下方法测定各考察指标。根据试验结果计算各指标的偏差值:偏差 = |预测值 - 实测值| / 预测值。结果见表 2。

表 2 验证试验

Table 2 Verification test

量 值	初黏力 / N	剥离强度 / N	12 h 累积释放率 / %
实测值	2.61	1.25	66.31
预测值	2.73	1.19	65.05
偏差	4.40%	5.04%	1.94%

由模型验证可知,采用星点设计-响应面法优化得到的模型具有较高的准确性。在优化的处方区域内制备得到的贴剂,具有较优的综合性能,能够满足贴剂的使用要求。

3 讨论

本实验采用热熔压敏胶为贴膏基质,设计了一种新型的关节止痛膏贴剂。实验以基质中增黏剂(C5 石油树脂)、增塑剂(液体石蜡)的用量为考察因素,以贴膏的初黏力、剥离强度及药物的 12 h 累积释放率为考察指标,通过星点-效应面法设计安排

试验并对结果进行拟合分析,以较少的实验次数,建立了考察因素和考察指标之间的二次多项式数学模型,描绘出三维效应面图和二维等高线图;通过等高线重叠,得到符合关节止痛膏设计目标的优化区域。结果表明,采用星点设计-响应面优化法确立的关节止痛膏贴剂,相比较传统橡胶膏,具有释药性能好,黏附性能适中的特点,符合预期的实验目标,模型验证表明所建立的模型具有较好的预测性。

作为一种较为成熟的实验设计方法,相对于目前普遍采用的正交设计和均匀设计优化工艺,星点设计具有实验次数少、实验精度高、预测性较好的优势,适合于非线性拟合。根据星点设计所建立的数学模型描绘效应面,从其较优区域可以直接读取较佳工艺条件。多个效应所选择的较佳条件通过叠加,可以进一步缩小较佳条件范围。

参考文献

- [1] 中国药典 [S]. 一部. 2010.
- [2] 王承潇, 汤秀珍, 沈平孺, 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.
- [3] Webster I. Recent developments in pressure-sensitive adhesives for medical applications [J]. *Int J Adhes Adhes*, 1997, 17(1): 69-73.
- [4] Wokovich A M, Prodduturi S, Doub W H, et al. Transdermal drug delivery system (TDDS) adhesion as a critical safety, efficacy and quality attribute [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2006, 64(1): 1-8.
- [5] 周云飞, 王 柏. 星点设计-效应面法优化盐酸氨溴索缓释片处方 [J]. 中国药科大学学报, 2007, 38(1): 39-42.
- [6] 吴 娟, 沙先谊, 方晓玲. 星点设计-效应面法优化普罗布考自微乳化给药系统 [J]. 复旦学报: 医学版, 2010, 37(1): 63-67.
- [7] 许伯慧, 柯 学, 平其能. 星点设计-效应面法优化氢氯噻嗪盐酸可乐定复方缓释制剂处方 [J]. 中国药科大学学报, 2008, 39(6): 505-509.
- [8] 何 艳, 李 高, 吴笑春, 等. 星点设计-效应面法优化盐酸巴尼地平自微乳化释药系统 [J]. 中国药师, 2010, 13(1): 11-13.
- [9] 刘继勇, 顾 清, 胡晋红, 等. 均匀设计法优选痹痛宁贴剂的处方基质配比 [J]. 中草药, 2005, 36(2): 202-205.
- [10] 张继敏, 陈文海, 肖东华. HPLC 法测定辣椒风湿膏中辣椒素的含量 [J]. 中医药信息, 2005, 22(2): 60-63.