

奥昔布宁透皮贴剂的制备及其体外透皮性研究

仓惠*,任丽莉,陈国广#,刘雅娟(南京工业大学药学院,南京 211816)

中图分类号 R965;R944.9 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)45-4250-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.45.10

摘要 目的:制备奥昔布宁透皮贴剂,并对其体外透皮性进行研究。方法:以奥昔布宁为主药,聚丙烯酸树脂E100为辅料,制备奥昔布宁透皮贴剂。采用高效液相色谱法,比较不同渗透促进剂(3%、5%氮酮,5%、10%、15%三醋酸甘油酯,5%、10%肉豆蔻酸异丙酯)对奥昔布宁透皮贴剂的稳态透皮速率(J_s)的影响,选出最佳渗透促进剂;采用正交试验法,以 J_s 和初黏力、持黏力为指标,考察增塑剂癸二酸二丁酯、交联剂丁二酸用量和载药量对贴剂透皮性的影响,优化最佳处方。结果:最佳渗透促进剂为15%三醋酸甘油酯;最优处方为增塑剂25%、交联剂6%、载药量25%;制备的奥昔布宁透皮贴剂的体外 J_s 为6.24 $\mu\text{g}/(\text{cm}^2\cdot\text{h})$,初黏力为22号钢球,持黏力为81 min。结论:制备的奥昔布宁透皮贴剂具有良好的透皮性。

关键词 奥昔布宁;透皮贴剂;渗透促进剂;透皮性;正交试验

Preparation of Oxybutynin Transdermal Patch and Its Percutaneous Permeability *in vitro*

CANG Hui, REN Li-li, CHEN Guo-guang, LIU Ya-juan (School of Pharmaceutical Science, Nanjing University of Technology, Nanjing 211816, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To prepare Oxybutynin transdermal patch, and to study percutaneous permeability *in vitro* of it. METHODS: Oxybutynin transdermal patch was prepared using oxybutynin as main components and Eudragit E100 as excipients. The effects of different penetration enhancer (3% and 5% azone, 5%, 10% and 15% triacetin, 5% and 10% isopropyl myristate) on steady permeation rate (J_s) of Oxybutynin transdermal patch were compared by HPLC, and finally the optimal penetration enhancers were selected. The effects of plasticizer dibutyl sebacate content, crosslinking agent succinic acid content and drug-loading amount on percutaneous permeability of the patch were investigated by orthogonal test using percutaneous permeation rate, initial adhesive ability and persistent adhesive ability as index to optimize the formulation. RESULTS: The optimal permeation enhancer was 15% triacetin. Optimal formulation was as follows: plasticizer of 25%, crosslinking agent of 6% and drug-loading amount of 25%. The J_s of the patch was 6.24 $\mu\text{g}/(\text{cm}^2\cdot\text{h})$, initial and persistent adhesive ability were equal to No. 22 steel ball and 81 min. CONCLUSIONS: Prepared Oxybutynin transdermal patch shows good percutaneous permeability.

KEY WORDS Oxybutynin; Transdermal patch; Permeation enhancers; Permeability; Orthogonal test

膀胱过度活动症(Overactive bladder, OAB)是排尿功能障碍常见的临床表现之一,以尿急症状为特征,常伴有夜尿症和尿频,可伴有或不伴有急性尿失禁^[1]。奥昔布宁(Oxybutynin, OXY)兼具抗胆碱和抗平滑肌痉挛作用,是第3代治疗尿失禁的首选药物^[2]。膀胱中存在较多的M₂和M₃受体,其中M₂受体负责逼尿肌松弛,M₃受体控制膀胱收缩,奥昔布宁对于M₃受体的选择性强于M₂受体;而M₃受体亦存在于唾液腺中,故口服奥昔布宁会产生口干的副作用^[3]。经皮给药是药物通过皮肤经毛细血管吸收进入体循环产生药效的一种方法^[4]。

国外研究^[5]证实,奥昔布宁不同的给药途径产生不同的代谢模式,经皮给药可明显降低代谢产物,减少副作用。本试验旨在优化贴剂处方,制备性能良好的奥昔布宁透皮贴剂。

1 材料

1.1 仪器

高效液相色谱(HPLC)仪(美国Waters公司);智能透皮试验仪(天津药典标准仪器厂);电子天平(德国赛多利斯股份公司)。

1.2 药品与试剂

聚丙烯酸树脂E100(Eudragit E100,德国Degussa公司,批

于临床。我院心外病房重症监护室患儿在术后出现心率不稳定的现象可能由其他原因所致,有待进一步的考察研究。

参考文献

- [1] 董振海,许红霞,董华军.聚氯乙稀输液器及玻璃制品对药物的吸附作用[J].中国医刊,2004,39(4):48.
- [2] 黄义昆.聚氯乙稀输液器对药物的吸附[J].中国医院药学

* 硕士研究生。研究方向:药物化学。电话:025-58139399。E-mail: cang.hui@163.com

通信作者:教授,硕士研究生导师。研究方向:药物制剂新技术。电话:025-58139399。E-mail: guoguangchen@163.com

杂志,2002,22(10):618.

- [3] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:二部[S].2010年版.北京:中国医药科技出版社,2010:149.
- [4] Schneider JJ, Good P, Ravenscroft PJ. Effect of tubing on loss of clonazepam administered by continuous subcutaneous infusion[J]. *J Pain Symptom Manage*, 2006, 31(6): 563.
- [5] 张恩娟,刘同华,江敏,等.输液用塑料制品对药物的吸附[J].中国药房,2003,14(11):694.

(收稿日期:2013-07-17 修回日期:2013-09-05)

号:11203);奥昔布宁对照品(威海迪素制药有限公司,批号:20110602,纯度:99%);氮酮(批号:F20091004)、三醋酸甘油酯(批号:F20091209)、肉豆蔻酸异丙酯(批号:F20011221)、癸二酸二丁酯(批号:F20070321)、丁二酸(批号:T20071108)均购自国药集团化学试剂有限公司,均为化学纯;乙腈、无水乙醇均为分析纯;背衬层(防黏层材料,美国3M公司)。

1.3 动物

健康大鼠,♀♂各半,体质量300~340 g,由南京市江宁区青龙山动物繁殖场提供,许可证号:SCXK(苏)2007-0008。

2 方法与结果

2.1 鼠皮的制备

取健康大鼠,断颈处死,腹部剃毛,取皮肤后小心剔除粘连物和皮下组织,检查无破损后用0.9%氯化钠注射液(生理盐水)反复冲洗干净,放入盛有生理盐水的烧杯中,冷冻保存,于1周之内使用。

2.2 奥昔布宁透皮贴剂的制备

以Eudragit E100为辅料,溶于乙醇中,搅拌直至其全部溶解,所得即为压敏胶液。在压敏胶液中继续加入癸二酸二丁酯、丁二酸及渗透促进剂,搅拌混合均匀后加入奥昔布宁,待药物全部溶解后将溶液适当加热直至乙醇挥发,得到稠度适宜的含药胶液。采用流涎工艺将胶液涂布在背衬层(39 cm²)上,最后放入60℃的烘箱中固化40 min,待冷却后盖上防黏层即可,规格为36 mg:144 mg。

2.3 透皮吸收试验

将“2.1”项下制备的鼠皮固定在智能透皮试验仪的上、下两室之间,鼠皮的角质层面向上,将已制备好的贴剂与鼠皮的角质层亲密接触并固定好。试验测得,随着生理盐水中乙醇比例的增加,奥昔布宁溶解度会相应增加,但是为了避免大量乙醇对皮肤产生破坏作用,所以选择刚好可以满足漏槽条件的含有20%乙醇的生理盐水溶液作为透皮接收液。设定水温恒定为37℃,磁力搅拌速度为200 r/min,分别于2、4、6、8、10、12、16、20、24、32、40、48、60、72 h取接收液2 ml,同时补充2 ml新鲜接收液。将所取接收液经过滤后,采用HPLC法测定其中奥昔布宁的浓度,计算单位面积的累积渗透量(Q):

$$Q_i = \frac{c_i V + \sum_{j=1}^{i-1} c_{j-1} V_j}{A}$$

式中 Q_i 表示第 i 次取样时的 Q ; V 表示接收室体积; V_j 表示每次取样的体积; c_i 表示第 i 次取样时测得的药物浓度; A 代表有效渗透面积。根据Fick's扩散定律,以 Q 对时间(t)作线性回归,所得方程的斜率即为药物的稳态透皮速率[$J_s, \mu\text{g}/(\text{cm}^2 \cdot \text{h})$]。

2.4 初黏力与持黏力的检测
根据2010年版《中国药典》二部附录X J^[6],检测贴剂(10 cm×10 cm)的初黏力和贴剂(8 cm×8 cm)的持黏力。

2.5 含量测定

2.5.1 供试品溶液的制备。取奥昔布宁透皮贴剂1片,除去保护层,放入100 ml锥形瓶中,加入25 ml流动相,超声20 min后浸泡24 h,充分振摇使药膜层溶解,经0.22 μm滤膜过滤,精密量取过滤后的溶液1 ml,置于100 ml量瓶中,加入适当接收液溶解并稀释至刻度,摇匀后即得。

2.5.2 色谱条件与系统适用性试验。色谱柱:Kromasil C₁₈(150 mm×4.6 mm, 5 μm);流动相:乙腈-水-1 mol/L 乙酸铵(用

冰醋酸调节pH为7)(37:61:2),流速:1 ml/min;检测波长:220 nm;进样量:20 μl。用流动相溶解奥昔布宁对照品制备0.1 mg/ml的对照品溶液进样,空白溶液以流动相进样,另取供试品溶液进样,记录色谱,见图1。

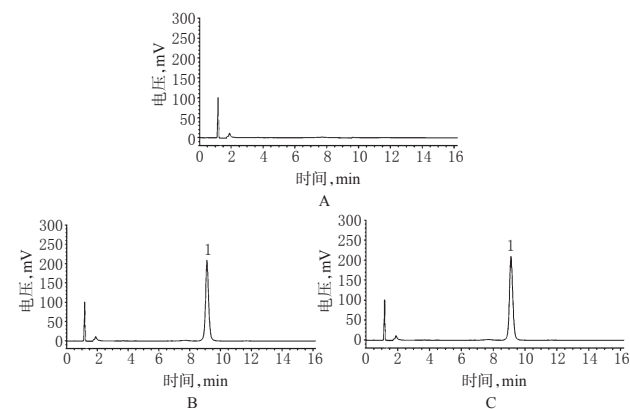


图1 高效液相色谱图

A.空白溶液;B.对照品溶液;C.供试品溶液;1.奥昔布宁

Fig 1 HPLC chromatograms

A.blank solution; B.substance control solution; C.test solution; 1. oxybutynin

2.5.3 标准曲线的制备。精密称取20 mg奥昔布宁对照品,置于100 ml量瓶中,加入适当流动相溶解并稀释至刻度,摇匀后得到200 μg/ml贮备液。精密量取0.5、1、2、3、4、5、6、7 ml贮备液,分别置于100 ml量瓶中,加入流动相稀释至刻度,摇匀,过0.22 μm有机滤膜,取续滤液20 μl进样测定。以峰面积(A)对质量浓度(c)作回归分析,得回归方程为 $A=13\ 062c+1\ 798$ ($r=0.999\ 9$)。结果表明,奥昔布宁检测质量浓度的线性范围为1~14 μg/ml。

2.5.4 精密度试验。配制低、中、高质量浓度(2、8、12 μg/ml)的供试品溶液,于同天内每隔2 h进样测定1次,连续进样5次,考察日内精密性;连续进样5 d,考察日间精密性。结果日内RSD分别为0.543%、0.362%、0.265% ($n=5$),日间RSD分别为0.154%、0.356%、0.238% ($n=5$)。

2.5.5 回收率试验。配制低、中、高质量浓度(2、8、12 μg/ml)的供试品溶液,进样测定,将检测结果代入标准曲线回归方程计算奥昔布宁浓度,与配制浓度相比计算回收率。结果低、中、高质量浓度的供试品溶液的回收率分别为99.93%、100.05%、100.56%,RSD分别为0.25%、0.19%、0.14% ($n=3$),符合要求。

2.6 渗透促进剂的选择

选择氮酮、三醋酸甘油酯、肉豆蔻酸异丙酯3种物质作为奥昔布宁透皮贴剂的渗透促进剂。按“2.2”项下方法分别制备7种含有不同渗透促进剂(见表1)的奥昔布宁透皮贴剂,照“2.3”项下方法进行透皮吸收试验,得到体外透皮方程及 J_s ,并与无渗透促进剂的奥昔布宁透皮贴剂进行比较。含不同渗透促进剂的奥昔布宁透皮贴剂的透皮方程、 J_s 结果见表1。

由表1可知,15%三醋酸甘油酯对于奥昔布宁的促渗效果最佳。因三醋酸甘油酯能改变角质层的结构,利于奥昔布宁的透过^[7],因此最终选择15%三醋酸甘油酯作为奥昔布宁透皮贴剂的渗透促进剂。

2.7 筛选处方

2.7.1 因素水平设计。根据前期对于贴剂处方的研究,确定

表1 含不同渗透促进剂的奥昔布宁透皮贴剂的透皮方程、 J_s 结果

Tab 1 Percutaneous equation and J_s of Oxybutynin transdermal patch with different penetration enhancers

渗透促进剂	透皮方程	r	$J_s, \mu\text{g}/(\text{cm}^2 \cdot \text{h})$
无	$Q=1.28t+37.02$	0.992 9	1.28
3%氮酮	$Q=2.24t-23.02$	0.993 6	2.24
5%氮酮	$Q=3.17t+16.23$	0.996 2	3.17
5%三醋酸甘油酯	$Q=2.63t+19.23$	0.994 5	2.63
10%三醋酸甘油酯	$Q=3.34t-21.87$	0.994 6	3.34
15%三醋酸甘油酯	$Q=5.47t-23.45$	0.992 7	5.47
5%肉豆蔻酸异丙酯	$Q=3.31t+21.23$	0.993 8	3.31
10%肉豆蔻酸异丙酯	$Q=4.19t+13.45$	0.994 6	4.19

了影响贴剂性能的主要因素有增塑剂用量、交联剂用量和载药量,本试验选用癸二酸二丁酯为增塑剂,丁二酸为交联剂。以癸二酸二丁酯用量(A)、丁二酸用量(B)和载药量(C)3个因素作为考察因素,每个因素各取3个水平,以奥昔布宁的 J_s 、初黏力、持黏力为评价指标,对处方进行优化。因素水平见表2。

表2 影响因素及因素水平取值(%)

Tab 2 Influence factors and factor levels (%)

水平	因素		
	癸二酸二丁酯用量(A)	丁二酸用量(B)	载药量(C)
1	15	4	15
2	20	6	20
3	25	8	25

2.7.2 正交试验。根据表1数据,按“2.2”项下方法制备9种奥昔布宁透皮贴剂,照“2.3”“2.4”项下方法测定贴剂的 J_s 、初黏力和持黏力。本试验考虑到各评价指标的主次关系,采用主管权重和客观权重相结合的方式,对各项评价指标进行赋权综合评分,满分为100分^[8]。其中, J_s 占60%,满分为60分;初黏力占20%,满分为20分;持黏力占20%,满分为20分。以结果中最大值为满分进行计算。正交试验方案与结果见表3,极差分析见表4,方差分析见表5。

表3 正交试验方案与结果[L₉(3³)]

Tab 3 Design and results of orthogonal test[L₉(3³)]

试验号	癸二酸二丁酯用量(A)	丁二酸用量(B)	载药量(C)	空白(D)	$J_s, \mu\text{g}/(\text{cm}^2 \cdot \text{h})$	初黏力(钢球号)	持黏力(min)	综合评分
1	1	1	1	1	3.56	10	35	57
2	1	2	2	2	5.81	18	60	95
3	1	3	3	3	4.73	15	70	83
4	2	1	2	3	4.29	8	33	63
5	2	2	3	1	4.52	20	68	85
6	2	3	1	2	5.32	9	30	60
7	3	1	3	2	4.18	8	61	78
8	3	2	1	3	3.94	20	62	79
9	3	3	2	1	4.79	20	58	85

表4 正交试验结果极差分析

Tab 4 Range analysis of orthogonal test

因素	T_1	T_2	T_3	\bar{T}_1	\bar{T}_2	\bar{T}_3	极差和	极差
A	235	208	242	58.75	52.00	60.50	34	8.50
B	198	259	218	49.50	64.75	54.50	61	15.25
C	196	243	246	49.00	60.75	61.50	50	12.50
D	227	233	225	56.75	58.25	56.25	8	2.00

由表4中极差大小可知,各因素对综合评分的影响程度分

表5 正交试验方差分析

Tab 5 Variance analysis of orthogonal test

因素	偏差平方和	自由度	F	F 临界值	P 值
A	214.889	2	18.595	19.000	
B	620.222	2	53.671	19.000	<0.05
C	524.222	2	45.364	19.000	<0.05
误差	11.560	2			

$$F_{0.05}(2,2)=19.00$$

别为B>C>A;由表5可见,B、C因素的 F 值均大于19,有统计学意义($P<0.05$)。综合分析,确定最佳处方为A₃B₂C₃,即处方(总处方量144 mg)中癸二酸二丁酯用量为25%、丁二酸用量为6%、载药量为25%,亦即每张贴剂中含36 mg 癸二酸二丁酯、8.64 mg 丁二酸、36 mg 奥昔布宁、21.6 mg 三醋酸甘油酯、41.76 mg Eudragit E100,面积为39 cm²。

2.8 处方验证

按照最佳处方条件A₃B₂C₃制备贴剂,测得其 J_s 为6.24 $\mu\text{g}/(\text{cm}^2 \cdot \text{h})$,初黏力为22号钢球,持黏力为81 min($n=5$)。

3 讨论

根据原研厂家药品(商品名:Oxytrol,美国Watson公司)处方确定渗透促进剂三醋酸甘油酯,另选择常用的促渗效果较好的渗透促进剂氮酮和肉豆蔻酸异丙酯,考察其不同含量(预试验结果)对奥昔布宁的促渗效果。通过本研究发现,不同含量的氮酮、三醋酸甘油酯及肉豆蔻酸异丙酯对于奥昔布宁均有不同程度的促渗效果,其中15%的三醋酸甘油酯促渗效果最佳,最终作为奥昔布宁透皮贴剂的透皮促进剂。根据前期研究发现,增塑剂用量、交联剂用量及载药量能显著影响药物的透皮渗透性能,故设计三因素三水平正交优化试验,结果显示最佳处方为增塑剂(癸二酸二丁酯)用量25%、交联剂(丁二酸)用量6%、载药量25%。按最佳处方可制备出性能良好、透皮渗透速率适宜的透皮贴剂,为后续的临床试验研究提供基础。

参考文献

- [1] 陈西良,任明华,倪少滨.膀胱过度活动症治疗进展[J].中华临床医师杂志,2009,5(13):3856.
- [2] 温清,郭瑞臣,温绪东,等.奥昔布宁凝胶剂的制备和体外释药特征[J].山东大学学报:医学版,2004,42(2):235.
- [3] Cartwright R, Cardozo L. Transdermal oxybutynin: sticking to the facts[J]. Eur Urol, 2007, 51(4):907.
- [4] 韩璐,胡晋红,朱全刚.经皮给药系统促渗方法研究的新进展[J].中国新药杂志,2007,16(4):274.
- [5] Howard R, Schmid B, Feick A, et al. Oxybutynin enantiomer pharmaceuticals following oral and transdermal delivery[J]. Pharmaceutical Research, 2001, 18(7):1029.
- [6] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:二部[S].2010年版.北京:中国医药科技出版社,2010:附录91-92.
- [7] McCrery RJ, Appell RA. Oxybutynin: an overview of the available formulations[J]. Therapeutics and Clinical Risk Management, 2006, 2(1):19.
- [8] 罗静.洛索洛芬钠巴布剂的制备及质量评价[D].重庆:重庆医科大学,2012:25-50.

(收稿日期:2013-02-22 修回日期:2013-04-02)