

# Box-Behnken设计-响应面法优化盐酸苯环壬酯透皮贴剂的处方<sup>△</sup>

廖诗琴<sup>1,2\*</sup>, 刘辉<sup>1,2#</sup>, 赵静<sup>2,3</sup>, 王彦辰<sup>2,3</sup>, 郭真君<sup>2,3</sup> (1.南方医科大学药学院, 广州 510515; 2.中国人民解放军武汉总医院药剂科, 武汉 430070; 3.湖北中医药大学药学院, 武汉 430065)

中图分类号 R943 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)07-0897-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.07.08

**摘要** 目的:优化盐酸苯环壬酯透皮贴剂的处方。方法:采用有机溶剂挥发法制备盐酸苯环壬酯透皮贴剂。以48 h的累积透皮量为指标,采用单因素试验和Box-Behnken设计-响应面法优化处方中投药量、透皮吸收促进剂氮酮用量、压敏胶用量,并对最优处方所制贴剂的外观和黏附力进行评价。结果:最优处方为投药量263 mg、氮酮165 mg、压敏胶1.94 g、甲醇1.6 g,所制贴剂的48 h累积透皮量为 $(119.48 \pm 2.95) \mu\text{g}/\text{cm}^2$  ( $n=5$ ),与预测值的相对误差为2.48%;其表面平整光滑、切口光滑,黏附力较好。结论:成功制得盐酸苯环壬酯透皮贴剂,其累积透皮量达到预期标准。

**关键词** 盐酸苯环壬酯;透皮贴剂;累积透皮量;Box-Behnken设计-响应面法;处方优化

## Optimization of Phencynonate Hydrochloride Transdermal Patch Formulation by Box-Behnken Design-response Surface Methodology

LIAO Shiqin<sup>1,2</sup>, LIU Hui<sup>1,2</sup>, ZHAO Jing<sup>2,3</sup>, WANG Yanchen<sup>2,3</sup>, GUO Zhenjun<sup>2,3</sup> (1.College of Pharmacy, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China; 2.Dept. of Pharmacy, Wuhan General Hospital of PLA, Wuhan 430070, China; 3.College of Pharmacy, Hubei University of TCM, Wuhan 430065, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To optimize the formulation of Phencynonate hydrochloride transdermal patch. METHODS: Phencynonate hydrochloride transdermal patch was prepared by solvent evaporation method. Using 48 h accumulative transdermal volume as index, single factor test and Box-Behnken design-response surface methodology were used to optimize drug dosage, the amount of transdermal enhancers azone and pressure-sensitive adhesive, and evaluate the appearance, adhesion of the formulation prepared by the best prescription. RESULTS: The optimized formulation was as follows as 263 mg drug dosage, 165 mg azone, 1.94 g pressure-sensitive adhesive and 1.6 g methanol. 48 h accumulative transdermal volume of prepared patch was  $(119.48 \pm 2.95) \mu\text{g}/\text{cm}^2$  ( $n=5$ ), related error of which to predicted value was 2.48%. The prepared patch showed smooth surface and incision, good adhesiveness. CONCLUSIONS: Phencynonate hydrochloride transdermal patch is prepared successfully, its accumulative transdermal volume is in agreement with predicted standard.

**KEYWORDS** Phencynonate hydrochloride; Transdermal patch; Accumulative transdermal volume; Box-Behnken design-response surface methodology; Formulation optimization

盐酸苯环壬酯(Phencynonate hydrochloride)能有效抑制晕动病引起的恶心、呕吐等自主神经功能紊乱症状<sup>[1-3]</sup>,药理作用强、不良反应少。目前已有盐酸苯环壬酯普通片用于晕动病的治疗,但由于其半衰期短,在体内代谢较快,需频繁给药才能达到治疗效果。此外,口服制剂还存在胃肠道反应大和血药浓度峰谷波动等缺点,经皮给药制剂可以避免上述问题,并且在用药者出现不良反应时还可以随时中断给药,使用方便<sup>[4]</sup>。由此可见,将盐酸苯环壬酯制成盐酸苯环壬酯透皮贴剂具有

较大临床价值。故本研究以压敏胶为基质,采用有机溶剂挥发法制备盐酸苯环壬酯透皮贴剂,通过单因素试验和Box-Behnken设计-响应面法对盐酸苯环壬酯透皮贴剂中投药量、透皮吸收促进剂氮酮用量和压敏胶用量进行筛选,确定最优处方,并对最优处方所制贴剂的外观和黏附力进行评价。

### 1 材料

#### 1.1 仪器

TB-04D 实验用精密涂布机、TK-12D 透皮扩散试验仪(上海锴凯科技贸易有限公司);1200 高效液相色谱仪(美国 Agilent 公司);RCZ-8 药物溶出度仪(上海黄浦药检仪器有限公司);CZY-2S 持黏性测试仪、CZY-G 初黏力测试仪(济南兰光机电技术有限公司)。

#### 1.2 药品与试剂

盐酸苯环壬酯对照品(中国食品药品检定研究院,

△ 基金项目:国家“十二五”重大新药创制科技重大专项经费资助项目(No.2013ZX09J13109-05C)

\* 硕士研究生。研究方向:药物新剂型。电话:027-50772871。E-mail:1196912689@qq.com

# 通信作者:副主任药师,硕士生导师,博士。研究方向:药物新剂型与新技术。电话:027-50772871。E-mail:pharmacyman@126.com

批号:100716-200501,纯度:99.99%);盐酸苯环壬酯原料药(北京华素制药股份有限公司,批号:1210251,纯度:100.3%);氮酮(上海阿拉丁试剂有限公司,批号:201406,分析纯);Duro-Tak87-2677型压敏胶(德国Henkel公司,批号:OH02557521,医用级);ScotchPak1022型防黏层、ScotchPak9733型背衬层(美国Minnesota Mining and Manufacturing公司,批号:Z778651、N075083001);乙腈、磷酸、三乙胺均为色谱纯,甲醇、无水乙醇均为分析纯。

### 1.3 动物

SD大鼠,SPF级,♀♂各半,体质量(180±20)g,由湖北省实验动物研究中心提供,生产许可证号为SCXK(鄂)2015-0018。

## 2 方法与结果

### 2.1 盐酸苯环壬酯透皮贴剂的制备

采用有机溶剂挥散法制备盐酸苯环壬酯透皮贴剂。称取处方量的盐酸苯环壬酯原料药,置于25 mL烧杯中,加入适量甲醇使药物完全溶解,再加入处方量的压敏胶和透皮吸收促进剂氮酮,室温下磁力搅拌1 h,完全混溶,呈均匀透明分散状态,静置10 min脱气。将上述混合含药胶液涂布在防黏层上,呈均匀且具有一定厚度(0.4 mm)的压敏胶层;再于40℃烘箱干燥5~10 min挥去有机溶剂,表面覆盖背衬层,剪裁成2 cm×2 cm规格大小,即得盐酸苯环壬酯透皮贴剂。

### 2.2 体外经皮渗透试验

2.2.1 离体皮肤的制备 参考文献[5]方法,取大鼠处死,剔除腹部被毛,再用脱毛膏除去短毛,用纱布蘸生理盐水洗净,剥离腹部皮肤,将取下皮肤的角质层朝下平铺于玻璃板上,剔除皮下脂肪和结缔组织,用生理盐水擦拭干净,密封于保鲜膜中,放入-20℃冰箱中,备用。试验前,取出大鼠离体皮肤,自然恢复至室温,用生理盐水洗净,纱布吸干皮肤角质层面的水,剪裁成适宜大小,不得有任何破损。

2.2.2 接收液中盐酸苯环壬酯含量的测定 (1)色谱条件。采用高效液相色谱法测定盐酸苯环壬酯的含量。色谱柱:Diamondsil C<sub>18</sub>(250 mm×4.6 mm,5 μm);流动相:乙腈-水-磷酸-三乙胺(240:400:1.1:2.2);流速:1.0 mL/min;检测波长:220 nm;柱温:30℃;进样量:20 μL。(2)对照品溶液的制备。取盐酸苯环壬酯对照品适量,精密称定,加10%乙醇-生理盐水(V/V)溶解并定容稀释制成质量浓度为100 μg/mL的对照品溶液。(3)方法学考察。按相关方法进行操作。该色谱条件下,盐酸苯环壬酯的出峰时间约为8.63 min,理论板数按盐酸苯环壬酯峰计不低于2 000。以峰面积为纵坐标(y)、质量浓度为横坐标(x)进行线性回归,得回归方程为 $y=11.038x-3.0415$ ( $r=0.9992$ ),线性范围为0.5~100 μg/mL。精密度试验峰面积的RSD为0.11%( $n=5$ ),低、中、高质量浓

度(50、60、70 μg/mL)质控样品的回收率分别为98.82%、99.27%、99.66%,RSD分别为1.04%、0.73%、0.57%( $n=3$ )。

2.2.3 Franz扩散池试验 采用Franz扩散池考察盐酸苯环壬酯透皮贴剂的经皮渗透性。将“2.2.1”项下处理好的大鼠离体皮肤固定于接收池的两室之间,使皮肤角质层朝上。除去盐酸苯环壬酯透皮贴剂的防黏层,将其紧贴于皮肤角质层上,然后用注射器向各个接收池中加入10%乙醇-生理盐水作为接收介质,设定(32±0.5)℃恒温水浴,以转速300 r/min磁力搅拌,分别于1、2、4、6、8、10、12、24、36、48 h从接收池中取接收液2 mL,同时补充等温等量的接收介质。按“2.2.2”项下方法测定不同时间接收液中盐酸苯环壬酯的含量,计算累积透皮量( $Q$ , μg/cm<sup>2</sup>),计算公式<sup>[6-7]</sup>为 $Q=(c_n \times V_0 + \sum_{i=1}^{n-1} c_i \times V_i)/S$ 。

其中, $V_0$ 为接收池的体积(mL), $V_i$ 为第*i*次的取样体积(mL), $c_n$ 和 $c_i$ 分别为第*n*次和第*i*次取样接收液中的药物质量浓度(μg/mL), $S$ 为有效扩散面积(cm<sup>2</sup>)。以时间( $t$ )为横坐标( $x$ )、 $Q$ 为纵坐标( $y$ )绘制体外透皮曲线,将曲线进行线性回归,直线部分的斜率即为稳态透皮速率( $J_{ss}$ , μg/h·cm<sup>2</sup>),直线与*x*轴的交点为时滞( $t_{lag}$ , h)。

### 2.3 单因素试验筛选处方

2.3.1 不同投药量对贴剂体外透皮的影响 固定处方中氮酮的量为200 mg,压敏胶的量为2 g,甲醇的量为1.6 g,分别制备投药量为77、200、320、420 mg的盐酸苯环壬酯透皮贴剂。按“2.2.5”项下方法进行Franz扩散池试验筛选。不同投药量时盐酸苯环壬酯透皮贴剂的体外透皮曲线见图1,体外透皮参数见表1。

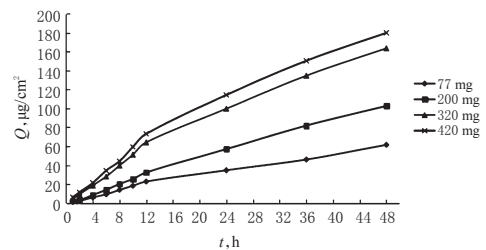


图1 不同投药量时盐酸苯环壬酯透皮贴剂的体外透皮曲线

Fig 1 Transdermal curves of Phencynonate hydrochloride transdermal patch with different drug dosages *in vitro*

由图1和表1结果显示,随着盐酸苯环壬酯投药量的增加, $Q_{48h}$ 和 $J_{ss}$ 均增加,这是因为贴剂中药物透过皮肤主要通过浓度依赖的被动扩散作用,随着药量增加,贴剂中药物浓度增大,与接收液的浓度差增大,扩散作用也就增强。与投药量200 mg比较,投药量77 mg时 $Q_{48h}$ 和 $J_{ss}$ 明显减小( $P<0.01$ ),投药量320、420 mg时 $Q_{48h}$ 和 $J_{ss}$ 明显增加( $P<0.01$ );但当投药量超过320 mg时, $Q_{48h}$ 和 $J_{ss}$ 的增加趋势明显下降,考虑经济价值,暂定投药量

为200~320 mg。

表1 不同投药量时盐酸苯环壬酯透皮贴剂的体外透皮参数(n=3)

Tab 1 Transdermal parameters of Phencynonate hydrochloride transdermal patch with different drug dosages *in vitro* (n=3)

投药量,mg	透皮曲线方程	$Q_{48h}$ , $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	$J_s$ , $\mu\text{g}/\text{h}\cdot\text{cm}^2$	$t_{lag}$ ,h
77	$Q=1.26t^{1/2}-2.59(R^2=0.982)$	$61.55\pm 0.27^{**}$	$1.99\pm 0.11^{**}$	$1.73\pm 0.35$
200	$Q=17.54t^{1/2}-25.18(R^2=0.979)$	$102.66\pm 3.52$	$2.79\pm 0.13$	$2.04\pm 0.36$
320	$Q=27.38t^{1/2}-34.06(R^2=0.986)$	$163.67\pm 2.40^{**}$	$5.36\pm 0.14^{**}$	$2.11\pm 0.51$
420	$Q=29.93t^{1/2}-34.28(R^2=0.988)$	$179.98\pm 2.83^{**}$	$6.05\pm 0.13^{**}$	$1.47\pm 0.28$

注:与投药量200 mg比较, \*\* $P<0.01$

Note: vs. 200 mg drug dosage, \*\* $P<0.01$

2.3.2 氮酮不同用量对贴剂体外透皮的影响 透皮剂多使用透皮吸收促进剂提高药物的透皮速率,氮酮是一种常用的透皮吸收促进剂,能增强多种药物的经皮透过性。有研究佐证,氮酮用量为0.5%~5%时,才能发挥最佳渗透促进作用<sup>[8]</sup>。笔者预试验发现,固定处方中投药量为200 mg、压敏胶的量为2 g、甲醇的量为1.6 g,当加入的氮酮用量大于420 mg时,贴剂的性状发生改变,表面泛油、难以干燥、黏附力下降,因此本研究分别制备了氮酮用量为0(不加氮酮)、77、115、200 mg的盐酸苯环壬酯透皮贴剂,按“2.2.5”项下方法进行Franz扩散池试验。氮酮不同用量时盐酸苯环壬酯透皮贴剂的体外透皮曲线见图2,体外透皮参数见表2。

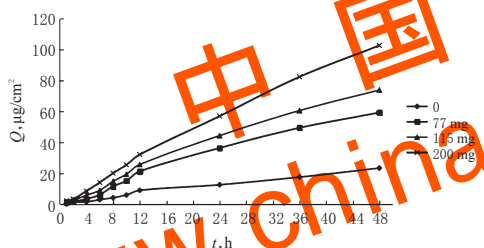


图2 氮酮不同用量时盐酸苯环壬酯透皮贴剂的体外透皮曲线

Fig 2 Transdermal curves of Phencynonate hydrochloride transdermal patch with different amount of azone *in vitro*

表2 氮酮不同用量时盐酸苯环壬酯透皮贴剂的体外透皮参数(n=3)

Tab 2 Transdermal parameters of Phencynonate hydrochloride transdermal patch with different amount of azone *in vitro* (n=3)

氮酮用量,mg	透皮曲线方程	$Q_{48h}$ , $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	$J_s$ , $\mu\text{g}/\text{h}\cdot\text{cm}^2$	$t_{lag}$ ,h
0(不加氮酮)	$Q=3.92t^{1/2}-5.66(R^2=0.974)$	$21.22\pm 3.10$	$0.73\pm 0.15$	$1.05\pm 0.12$
77	$Q=10.60t^{1/2}-15.69(R^2=0.978)$	$59.51\pm 2.34^{**}$	$1.81\pm 0.09^{**}$	$2.62\pm 0.18^{**}$
115	$Q=12.91t^{1/2}-18.45(R^2=0.981)$	$73.82\pm 3.21^{**}$	$2.19\pm 0.16^{**}$	$2.30\pm 0.29^{**}$
200	$Q=17.58t^{1/2}-25.36(R^2=0.978)$	$102.64\pm 3.14^{**}$	$2.76\pm 0.13^{**}$	$1.99\pm 0.34^{**}$

注:与不加氮酮比较, \*\* $P<0.01$

Note: vs. without azone, \*\* $P<0.01$

由图2和表2结果显示,氮酮能增加药物的体外透

皮能力,且随着氮酮用量的增加,盐酸苯环壬酯透皮贴剂的 $Q_{48h}$ 和 $J_s$ 逐渐增加, $t_{lag}$ 也增加,加氮酮后与不加氮酮比较,差异均有统计学意义( $P<0.01$ )。暂定氮酮用量为115~200 mg。

2.3.3 压敏胶不同用量对贴剂体外透皮的影响 压敏胶在透皮贴剂中不仅作为药物载体,还可以调节药物的释放,对于透皮贴剂的研制中至关重要。固定处方中投药量为200 mg、氮酮用量为200 mg、甲醇的量为1.6 g,分别制备压敏胶用量为1、2、4 g的盐酸苯环壬酯透皮贴剂,按“2.2.5”项下方法进行Franz扩散池试验。压敏胶不同用量时盐酸苯环壬酯透皮贴剂的体外透皮曲线见图3,体外透皮参数见表3。

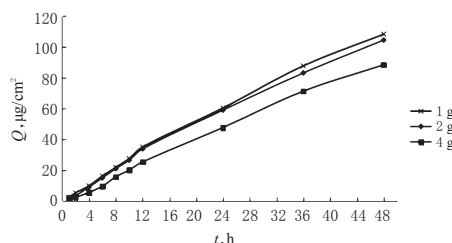


图3 压敏胶不同用量时盐酸苯环壬酯透皮贴剂的体外透皮曲线

Fig 3 Transdermal curves of Phencynonate hydrochloride transdermal patch with different amount of pressure-sensitive adhesive *in vitro*

表3 压敏胶不同用量时盐酸苯环壬酯透皮贴剂的体外透皮参数(n=3)

Tab 3 Transdermal parameters of Phencynonate hydrochloride transdermal patch with different amount of pressure-sensitive adhesive *in vitro* (n=3)

压敏胶用量,g	透皮曲线方程	$Q_{48h}$ , $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	$J_s$ , $\mu\text{g}/\text{h}\cdot\text{cm}^2$	$t_{lag}$ ,h
1	$Q=18.428t^{1/2}-25.573(R^2=0.979\ 0)$	$108.31\pm 3.33$	$2.93\pm 0.05$	$1.23\pm 0.27$
2	$Q=17.829t^{1/2}-25.233(R^2=0.980\ 5)$	$104.46\pm 2.87$	$2.89\pm 0.18$	$2.06\pm 0.29^{**}$
4	$Q=15.346t^{1/2}-23.762(R^2=0.970\ 2)$	$88.38\pm 2.34^{**}$	$2.23\pm 0.07^{**}$	$2.37\pm 0.11^{**}$

注:与1 g压敏胶用量比较, \*\* $P<0.01$

Note: vs. 1 g pressure-sensitive adhesive, \*\* $P<0.01$

由图3和表3结果显示,随着压敏胶用量的增加,盐酸苯环壬酯透皮贴剂的 $Q_{48h}$ 和 $J_s$ 逐渐降低,4 g用量时 $Q_{48h}$ 和 $J_s$ 明显低于1 g用量时( $P<0.01$ ),2、4 g用量时 $t_{lag}$ 明显高于1 g用量时( $P<0.01$ )。考虑到压敏胶的黏附力作用,暂定压敏胶用量为2 g左右。

## 2.4 Box-Behnken设计-响应面法优化处方

采用Box-Behnken设计-响应面法优化处方<sup>[9-11]</sup>。

2.4.1 试验设计 参考文献及前期预试验结果,固定甲醇的量为1.6 g,以 $Q_{48h}$ 为指标(Y),投药量( $X_1$ )、氮酮用量( $X_2$ )、压敏胶用量( $X_3$ )为因素,设置低、中、高3个水平(分别编码-1、0、1)进行试验,因素与水平见表4。将表4数据输入Design-Expert 8.0.6软件,生成17组试验方案。Box-Behnken设计与结果见表5。



表4 因素与水平

Tab 4 Factors and levels

因素	水平		
	-1	0	1
$X_1, \text{mg}$	200	265	320
$X_2, \text{mg}$	115	160	200
$X_3, \text{g}$	1.5	2	2.5

表5 Box-Behnken设计与结果

Tab 5 Box-Behnken design and results

试验号	$X_1$	$X_2$	$X_3$	$Y, \mu\text{g}/\text{cm}^2$
1	0	0	0	116.64
2	0	1	-1	140.38
3	0	-1	-1	111.32
4	1	0	1	136.31
5	0	0	0	117.34
6	1	-1	0	140.43
7	1	0	-1	152.06
8	0	-1	1	101.27
9	-1	1	0	105.14
10	-1	0	-1	88.15
11	-1	-1	0	74.04
12	-1	0	1	88.82
13	1	1	0	163.75
14	0	1	1	124.71
15	0	0	0	117.34
16	0	0	0	116.50
17	0	0	0	114.32

2.4.2 方差分析结果 采用Design-Expert 8.0.6软件对表5结果进行方差分析,结果见表6。

表6 方差分析结果

Tab 6 Analysis results of variance

方差来源	离均差平方和	自由度	均方	F值	P
模型	8 776.52	9	975.17	155.53	<0.000 1
$X_1$	6 985.62	1	6 985.62	1 114.15	<0.000 1
$X_2$	1 428.59	1	1 428.59	227.91	<0.000 1
$X_3$	208.08	1	208.08	33.19	0.000 7
$X_1X_2$	15.13	1	15.13	2.41	0.164 2
$X_1X_3$	67.40	1	67.40	10.75	0.013 5
$X_2X_3$	7.90	1	7.90	1.26	0.298 8
$X_1^2$	1.85	1	1.85	0.30	0.603 5
$X_2^2$	59.16	1	59.16	9.44	0.018 0
$X_3^2$	2.41	1	2.41	0.38	0.554 9
残差	43.89	7	6.27		
失拟项	37.73	3	12.58	8.17	0.035 1
纯误差	6.16	4	1.54		
总离差	8 820.41	16			

由表6结果可知,模型的 $P < 0.000 1$ ,说明该模型可用于盐酸苯环壬酯透皮贴剂的处方优化。 $X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 、 $X_1X_3$ 、 $X_2^2$ 对 $Y$ 均有显著影响( $P < 0.05$ ),其他因素无显著影响。其多元二次拟合方程为 $Y = 116.43 + 29.55X_1 + 13.37X_2 - 5.10X_3 - 1.95X_1X_2 - 4.10X_1X_3 - 1.41X_2X_3 + 0.66X_1^2 + 3.75X_2^2 - 0.76X_3^2$  ( $R^2 = 0.988 6$ )。

2.4.3 响应面分析 以 $X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 为自变量, $Y$ 为因变量,固定一个自变量,改变另外两个自变量,应用Design-Expert 8.0.6软件分析另外两个自变量与因变量对应的关

系。 $X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 对 $Y$ 的响应面图见图4,等高线图见图5。

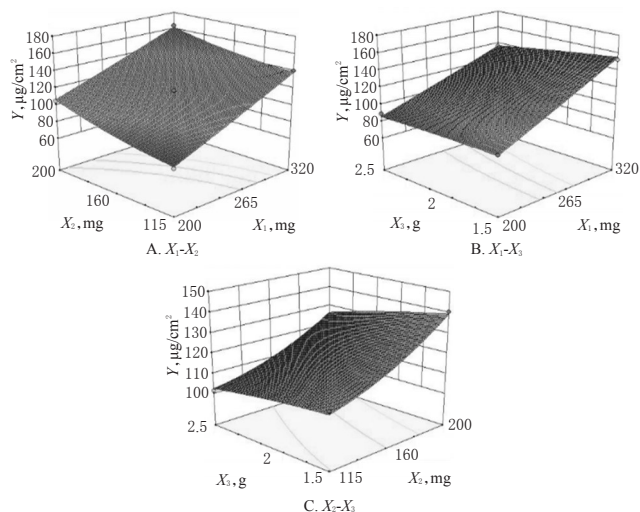


图4  $X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 对 $Y$ 的响应面图

Fig 4 Response surface plot of  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $X_3$  to  $Y$

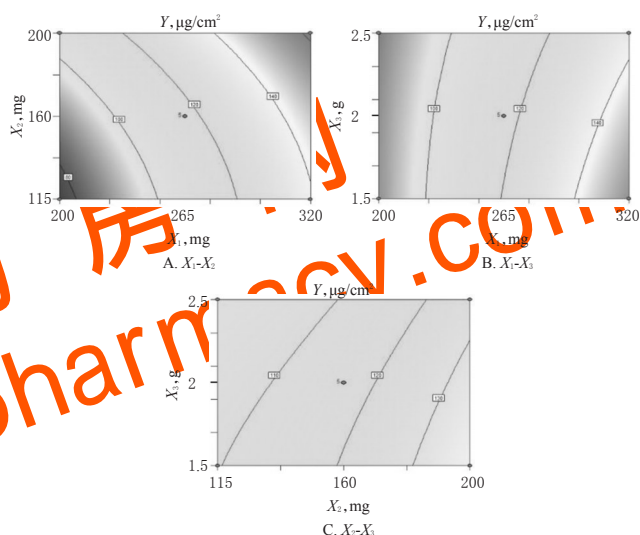


图5  $X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 对 $Y$ 的等高线图

Fig 5 Contour maps of  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $X_3$  to  $Y$

由图4和图5可知,随着投药量和氮酮用量的增加, $Q_{48h}$ 逐渐上升。随着压敏胶用量的增加, $Q_{48h}$ 逐渐下降,但作用不突出。综合考虑,确定最优处方为投药量263 mg、氮酮165 mg、压敏胶1.94 g、甲醇1.6 g,每片含盐酸苯环壬酯4.28 mg。

2.4.4 验证试验 按最优处方制备5批盐酸苯环壬酯透皮贴剂,按“2.2.5”项下方法进行Franz扩散池试验。结果显示,所制贴剂的 $Q_{48h}$ 为 $(119.48 \pm 2.95) \mu\text{g}/\text{cm}^2$  ( $n=5$ ),与预测值( $118.90 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ )的相对误差为2.48%,所制贴剂的 $J_{ss}$ 为 $(4.06 \pm 0.17) \mu\text{g}/\text{h} \cdot \text{cm}^2$  ( $n=5$ ), $t_{lag}$ 为 $(2.81 \pm 0.43) \text{h}$  ( $n=5$ )。结果表明,Box-Behnken设计-响应面法所建模型的预测性良好,可较好地应用于盐酸苯环壬酯透皮贴剂的处方优化。盐酸苯环壬酯透皮贴剂的体外透皮曲线见图6。

## 2.5 盐酸苯环壬酯透皮贴剂的质量评价

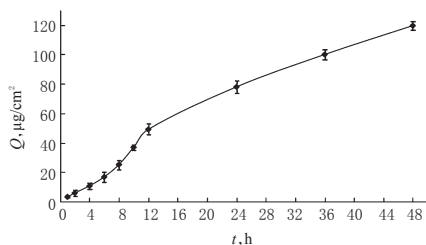


图6 盐酸苯环壬酯透皮贴剂的体外透皮曲线

Fig 6 Transdermal curve of Phencyclonate hydrochloride transdermal patch *in vitro*

2.5.1 外观 所制盐酸苯环壬酯透皮贴剂的样品表面平整光洁,大小均一,切口处光滑。

2.5.2 黏附力测定 贴剂为贴附于皮肤表面的制剂,要求对皮肤有足够的黏附力。按照2015年版《中国药典》(四部)通则0952“黏附力测定方法”<sup>[12]</sup>要求测定所制盐酸苯环壬酯透皮贴剂的初黏力和持黏力。初黏力试验:采用滚球斜坡停止法测定,将不同大小的钢球分别滚过固定在倾斜板上的贴剂黏附面,根据钢球的最大球号来评价贴剂的初黏力。持黏力试验:将贴剂平行黏贴在紧挨着的试验板和加载板的中部,滚筒滚压,垂直放置,沿贴剂的长度方向悬挂规定质量的砝码,记录贴剂脱落的时间<sup>[13]</sup>。结果显示,3批所制盐酸苯环壬酯透皮贴剂的初黏力分别为13、12、14.5号钢球;持黏力试验中脱落时间分别为45、41、42 min,表明其黏附力较好。

### 3 讨论

体外透皮性能研究是贴剂质量评价的重要部分,主要是模拟药物在体内的释放。盐酸苯环壬酯的脂溶性强,在水中的溶解度小。为了维持有效的浓度,选择10%乙醇-生理盐水作为接收介质<sup>[14]</sup>。此外选择大鼠皮作为渗透屏障,采用Franz扩散池进行体外经皮渗透试验,比较盐酸苯环壬酯透皮贴剂体外经皮渗透能力,作为处方筛选的考察指标。

笔者前期选取盐酸苯环壬酯透皮贴剂的压敏胶基质时,发现Duro-Tak87-4098型和Duro-Tak87-2852型压敏胶不能与溶剂或药物混溶,胶液呈浑浊状态,无法涂布,其原因可能与压敏胶组成成分有关。故选择Duro-Tak87-2677型压敏胶作为盐酸苯环壬酯透皮贴剂压敏胶基质。氮酮是一种新型透皮渗透促进剂,通过与角质层间质的脂质发生作用,增强其流动性,减小了药物的扩散阻力。

在盐酸苯环壬酯透皮贴剂的处方筛选试验中,单因素试验考察只能考察一个因素对试验的影响,确定处方的大致组成。筛选最优处方时需要同时对多个因素多个水平进行对比研究,优化方法的选取很重要。Box-Behnken设计-响应面法是一种统计学试验设计处方优化方法,可以考察各因素的交互作用,避免了正交设计精确度不够的问题<sup>[15]</sup>。本试验采用Box-Behnken设

计-响应面法对盐酸苯环壬酯透皮贴剂进行处方优化,得到最优处方:投药量为263 mg,氮酮用量为165 mg,压敏胶用量为1.94 g,甲醇用量为1.6 g。按最优处方制得的贴剂透皮性能良好,外观和黏附力均符合相关要求。

### 参考文献

- [1] BERTOLINI G. Moving in a moving world: a review on vestibular motion sickness[J]. *Frontiers in Neurology*, 2016.DOI:10.3389/fneur.2016.00014.
- [2] OMAN CM. Brainstem processing of vestibular sensory exafference: implications for motion sickness etiology[J]. *Experimental Brain Research*, 2014, 232(8):2483-2492.
- [3] BERTOLINI G, DURMAZ MA, FERRARI K, et al. Determinants of motion sickness in tilting trains: coriolis/cross-coupling stimuli and tilt delay[J]. *Frontiers in Neurology*, 2017.DOI:10.3389/fneur.2017.00195.
- [4] 杜丽娜,金义光.经皮给药系统研究进展[J]. *国际药学研究杂志*, 2013, 40(4):379-383.
- [5] 张成豪,罗华菲,林国钊,等.右哌甲酯贴剂体外透皮特性的考察[J]. *中国医药工业杂志*, 2016, 47(4):424-429.
- [6] 肖琰,张文丽,刘建平,等.尼索地平透皮贴片的制备及体外性质考察[J]. *国际药学研究杂志*, 2013, 40(3):365-373.
- [7] 何金凤,胡曦丹,张文静,等.微粉化双黄朴水凝胶贴剂的制备与体外透皮研究[J]. *医药导报*, 2015, 34(10):1339-1342.
- [8] 王晓颖,陈丹,李孝栋,等.不同浓度氮酮对天麻体外透皮吸收的影响[J]. *福建中医学院学报*, 2010, 20(3):39-41.
- [9] 陈伶俐,晏亦林,罗燕娜,等. Box-Behnken实验设计法优化岩白菜素自微乳剂处方的研究[J]. *中药新药与临床药理*, 2017, 28(4):528-533.
- [10] 唐颖楠,彭颖,唐林,等.清解颗粒挥发油提取及Box-Behnken优化包合工艺研究[J]. *中国中医药信息杂志*, 2017, 24(8):70-75.
- [11] HAO J, FANG X, ZHOU Y, et al. Development and optimization of solid lipid nanoparticle formulation for ophthalmic delivery of chloramphenicol using a Box-Behnken design[J]. *Int J Nanomed*, 2011.DOI: 10.2147/ijn.s17386.
- [12] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典:四部[S]. 2015年版.北京:中国医药科技出版社, 2015:121-124.
- [13] 谢伟杰,张永萍,徐剑.均匀设计筛选吡啶美辛亲水凝胶贴剂的基质处方[J]. *中国药房*, 2017, 28(10):1382-1385.
- [14] 崔福德. *药剂学*[M]. 7版.北京:人民卫生出版社, 2011:464-465.
- [15] 邱颖,朱玲,孙晓英.星点设计-效应面优化法与正交设计和均匀设计的比较及其在药剂研究中的应用[J]. *海峡药学*, 2011, 23(2):18-19.

(收稿日期:2017-08-21 修回日期:2017-10-22)

(编辑:邹丽娟)