

基于 D-最优混料设计法的塞来昔布微乳凝胶处方优化与评价

傅小玲, 王燕芳, 余冲, 胡青* (福建医科大学, 福州 350122)

摘要: 目的 制备塞来昔布微乳凝胶, 并考察其体外透皮性能。方法 测定塞来昔布在不同油、乳化剂、助乳化剂中的溶解度, 通过绘制伪三元相图确定塞来昔布微乳的处方组成; 以油相、混合乳化剂、水为考察因素, 微乳的载药量和粒径为评价指标, 利用 D-最优混料设计法优化塞来昔布微乳的处方; 以卡波姆 980 为基质制备塞来昔布微乳凝胶, 并测定粒径、粒度分布、Zeta 电位、透光率及黏度, 透射电镜观察塞来昔布微乳的外观形态; 采用 Franz 扩散池法考察塞来昔布微乳凝胶的体外释放性能。**结果** 优化的塞来昔布微乳处方组成为油相 4%、混合乳化剂 20%、水 76%; 塞来昔布微乳凝胶的平均粒径为(59.65±1.09)nm, PDI 为 0.106, Zeta 电位为(-25.76±0.92)mV; 透射电镜观察微乳凝胶呈圆整、规则球形, 分布较为均匀; 与微乳相比, 塞来昔布微乳凝胶黏度增大, 便于涂布和经皮给药; 塞来昔布微乳凝胶 24 h 累积透皮释放量为(80.12±3.37) $\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}$, 显著高于塞来昔布混悬液。**结论** 塞来昔布微乳凝胶可以显著增加药物的累积透皮量, 有望成为新型局部给药制剂。

关键词: 塞来昔布; D-最优混料设计; 微乳; 微乳凝胶; 累积透皮量

中图分类号: R944.1+5 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2021)23-2971-07

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2021.23.010

引用本文: 傅小玲, 王燕芳, 余冲, 等. 基于 D-最优混料设计法的塞来昔布微乳凝胶处方优化与评价[J]. 中国现代应用药学, 2021, 38(23): 2971-2977.

Formulation Optimization and Evaluation of the Celecoxib Loaded Microemulsion-based Gel Using D-Optimal Design Method

FU Xiaoling, WANG Yanfang, YU Chong, HU Qing* (Fujian Medical University, Fuzhou 350122, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To prepare the celecoxib loaded microemulsion-based gel and to investigate its transdermal delivery *in vitro*. **METHODS** The solubility of celecoxib in different oils, emulsifiers and co-emulsifiers was investigated, and the composition of celecoxib microemulsion was determined by construction of pseudo-ternary phase diagram. By setting the drug loading and particle size as dependent variables while oil, S_{mix} and water as the independent variables, a D-optimal design method was used to optimize the celecoxib loaded microemulsion. The celecoxib loaded microemulsion-based gel was prepared with Carbomer 980 as a matrix. The microscopic morphology was observed by transmission electron microscopy, and the particle size, size distribution, Zeta potential, transmittance and viscosity were determined. *In vitro* transdermal release properties were investigated by Franz diffusion cell method. **RESULTS** The optimized celecoxib loaded microemulsion was composed of 4% oil phase, 20% mixed emulsifier, and 76% water. The average particle size of celecoxib microemulsion-based gel was (59.65±1.09)nm, the PDI was 0.106, and the Zeta potential was (-25.76±0.92)mV. The microemulsion-based gel was round and regular spherical, and the distribution was relatively uniform. Compared with microemulsion, the celecoxib loaded microemulsion-based gel had higher viscosity, which was convenient for spreading and transdermal administration. The cumulative permeation amount within 24 h of the celecoxib loaded microemulsion-based gel was (80.12±3.37) $\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}$, which was significantly higher than that of celecoxib suspension. **CONCLUSION** The microemulsion-based gel can significantly increase the cumulative transdermal amount of the celecoxib, and is expected to become a novel topical formulation of celecoxib. **KEYWORDS:** celecoxib; D-optimal design; microemulsion; microemulsion-based gel; cumulative transdermal amount

塞来昔布是第一个特异性环氧化酶-2 抑制剂, 具有抗炎、镇痛和退热作用, 主要用于缓解骨关节炎、成人类风湿关节炎、成人急性疼痛等^[1]。目前, 市场上销售的制剂产品为塞来昔布胶囊(商品名: 西乐葆)。相对于传统的非甾体抗炎药, 西乐葆胃肠道损伤较小, 但是长期口服仍易发生胃

或肠道的出血、溃疡和穿孔等不良反应^[2-3]。因此, 研发一种塞来昔布经皮给药系统具有重要意义。

塞来昔布在水中溶解度低, 仅 2~5 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, 属于难溶性药物, 药物皮肤渗透性能较差, 制备成外用制剂存在药物溶解度低, 经皮吸收困难等问题, 需提高塞来昔布在基质中的溶解度, 以改

基金项目: 福建省自然科学基金(2019J01302); 福建医科大学启航基金项目(2018QH1011)

作者简介: 傅小玲, 女, 硕士 Tel: 18150021286 E-mail: 1635086171@qq.com *通信作者: 胡青, 女, 博士, 讲师 Tel: (0591)22862016 E-mail: qinghu2010@163.com

中国现代应用药学 2021 年 12 月第 38 卷第 23 期

Chin J Mod Appl Pharm, 2021 December, Vol.38 No.23

· 2971 ·

善经皮渗透性能^[4]。目前,新型透皮给药制剂,如脂质体、传递体、醇质体、泡囊、脂质纳米粒、微针、微乳以及微乳凝胶等,均能避免首过效应,克服传统皮肤给药无法穿过皮肤屏障等缺点^[5-7]。其中,微乳凝胶是一种新型的透皮给药系统,具有生物相容性和稳定性好,制备简单、方便清洗等优势,能增加难溶性药物溶解度,提高生物利用度,是近年来研究热点之一。微乳凝胶集中了凝胶对皮肤的黏合性、在外力作用下的变形流动性以及微乳对药物的彻底分散性,使药物能均匀涂于患处,且滞留时间长,持续发挥药效^[8]。因此,本研究通过塞来昔布溶解度筛选合适的油相、表面活性剂、助表面活性剂,绘制伪三元相图确定微乳的处方组成,并采用 D-最优混料设计优化处方。以卡波姆 980 为凝胶基质制备塞来昔布微乳凝胶,并考察其体外透皮性能,为开发塞来昔布微乳凝胶提供处方前研究基础。

1 仪器与试剂

SPD-20A 型岛津高效液相色谱仪(日本岛津公司); SP OSD-TA 色谱柱(北京慧德易公司); MCR 102 流变仪(奥地利 Anton Paar 公司); 5430R 冷冻高速离心机(德国 Eppendorf 公司); ZNCL-GS 智能恒温磁力搅拌器(巩义市予华仪器责任有限公司); Zeta sizer Nano ZS 3000 激光散射粒度仪(美国 PSS 粒度仪公司); MCR 102 型流变仪(奥地利 Anton Paar 公司); TP-6 型智能透皮试验仪(天津市精拓仪器科技有限公司)。

塞来昔布(上海阿拉丁生化科技股份有限公司,批号: E1811025; 纯度 $\geq 99\%$); 单辛酸甘油酯(浙江千岛精细化工有限公司,批号: S11180627); Maisine35-1(批号: 3268BA2)、Plurol[®] Oleiquecc497(批号: 3212BA2)、Labrasol(批号: 3027BM1)均购自法国嘉法狮辅料公司; 吐温 80(批号: 201500113)、Isopropyl myristate(IPM, 批号: F20111010)均购自国药集团化学试剂有限公司; Cremophor[®] RH40(批号: 27761868E0)、Cremophor EL-35(批号: 91983309T0)均购自德国巴斯夫公司; 1,2-丙二醇(上海麦克林生化科技有限公司,批号: C10098232); 卡波姆 980(上海昌为医药辅料技术有限公司,批号: 0102156788); 其余试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 含量分析方法

2.1.1 色谱条件 SP OSD-TA 色谱柱(150 mm \times 4.6 mm, 5 μ m); 检测器: SPD-20A; 流动相: 甲

醇-水(80 : 20); 检测波长 254 nm, 柱温 25 $^{\circ}$ C, 流速 1.0 mL \cdot min⁻¹, 进样量 10 μ L。

2.1.2 专属性考察 吸取一定量的空白微乳、塞来昔布原料药溶液和塞来昔布微乳,加甲醇破乳并稀释至合适的浓度,离心,取上清,0.22 μ m 滤膜过滤后,按“2.1.1”项下色谱条件进行测定分析。塞来昔布的保留时间约为 4.4 min,微乳的辅料不干扰塞来昔布的出峰,该液相色谱方法具有良好的专属性,见图 1。

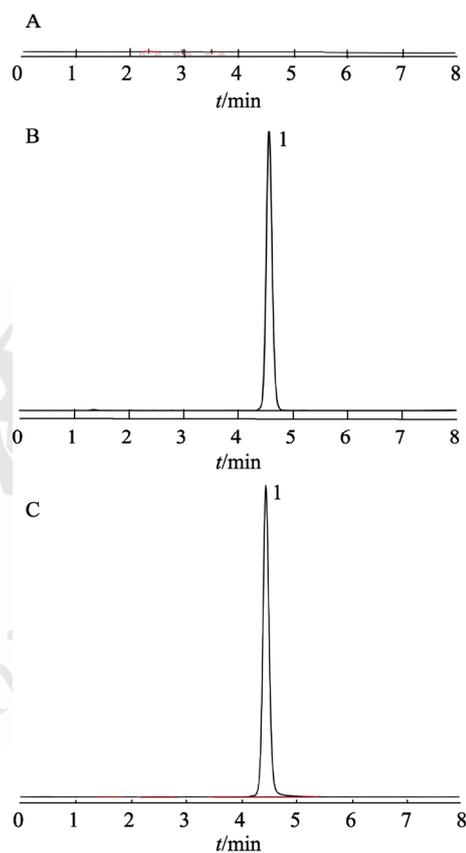


图 1 高效液相色谱图

A-空白微乳溶液; B-塞来昔布溶液; C-塞来昔布微乳溶液; 1-塞来昔布。

Fig. 1 HPLC chromatograms

A-blank microemulsion solution; B-celecocixib solution; C-celecocixib microemulsion solution; 1-celecocixib.

2.1.3 线性范围考察 精密称取塞来昔布原料药。用甲醇配制成 100 μ g \cdot mL⁻¹ 的储备液,取储备液配制成一系列浓度(0.5, 1, 2, 5, 12.5, 25 μ g \cdot mL⁻¹) 的对照品溶液,经 0.22 μ m 微孔滤膜过滤,进样检测,以峰面积为纵坐标(A),浓度为横坐标(C)进行线性回归,得标准曲线方程为 $A=49\ 003C+7\ 600.2$ ($R^2=0.999\ 3$),结果表明塞来昔布在 0.5~25 μ g \cdot mL⁻¹ 内线性关系良好。

2.1.4 精密度与回收率试验 对照品溶液在日内重复进样 5 次, 考察日内精密度; 连续进样 3 d, 考察日间精密度。日内精密度的 RSD 为 0.07%~0.3%, 日间精密度的 RSD 为 0.11%~1.36%。高、中、低(25, 10, 0.5 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$) 3 种浓度的平均回收率分别为 100.66%, 100.54%, 98.55%, RSD 为 0.08%~2.24%, 均符合测定要求。

2.1.5 稳定性考察 对照品溶液分别在 2, 4, 8, 24 h 进样测定, 并记录峰面积。结果可知峰面积的 RSD<1%, 即对照品溶液在 24 h 内较为稳定。

2.2 微乳处方的初步筛选

2.2.1 塞来昔布溶解度测定 测定塞来昔布在不同油相、乳化剂和助乳化剂中的平衡溶解度。分别称取 0.5 g 的油相、乳化剂和助乳化剂, 加入过量药物, 涡旋 10 min, 37 $^{\circ}\text{C}$ 恒温震荡 48 h。离心 10 min 后, 取上清液滤过, 取续滤液稀释至合适浓度, 采用 HPLC 测定塞来昔布的浓度, 并计算药物的平衡溶解度, 所有实验重复 3 次, 取平均值。塞来昔布在油相中的溶解度: 单辛酸甘油酯>Maisine 35-1>IPM; 在乳化剂中的溶解度: 吐温-80>Cremophor EL-35>Cremophor[®] RH40; 在助乳化剂中的溶解度: Labrasol>1,2 丙二醇>Plurol[®] Oleiquecc497, 见表 1。因此, 选择单辛酸甘油酯、吐温-80 和 Labrasol 作为塞来昔布微乳的组分, 通过伪三元相图进一步筛选。

2.2.2 绘制伪三元相图 采用水滴定法^[9]绘制伪三元相图, 确定油相、乳化剂、助乳化剂和水的用量范围。按乳化剂与助乳化剂比值(K_m)为 2:1、1:1、1:2(w/w)分别混合乳化剂和助乳化剂, 得到混合乳化剂(S_{mix}), 将油相与混合乳化剂按照质量比(w/w)为 9:1, 8:2, 7:3, 6:4, 5:5, 4:6, 3:7, 2:8, 1:9 混合均匀, 在磁力搅拌下滴加蒸馏

水, 当体系从澄清透明状乳液变为淡蓝色乳光或浑浊时, 记录蒸馏水的加入量, 并计算各组分的用量百分比。应用 Origin 2018 软件绘制伪三相图, 比较微乳区域面积大小以确定 K_m 值。当乳化剂与助乳化剂比值为 2:1 时, 所得的微乳面积最大, 因此, 确定 $K_m=2:1$ 为乳化剂和助乳化剂的最佳质量比, 见图 2。为快速开发最佳的微乳处方, 采用 D-最优混料设计进一步优化塞来昔布微乳制剂。

表 1 塞来昔布在不同溶液中的平衡溶解度($\bar{x}\pm s, n=3$)
Tab. 1 Equilibrium solubility of celecoxib in different solutions($\bar{x}\pm s, n=3$)

分类	溶剂	溶解度/ $\text{mg}\cdot\text{g}^{-1}$
油相	IPM	6.23 \pm 0.66
	单辛酸甘油酯	14.35 \pm 1.20
	Maisine 35-1	6.29 \pm 2.15
乳化剂	Cremophor [®] RH40	70.47 \pm 11.71
	吐温-80	120.07 \pm 1.32
	Cremophor EL-35	82.43 \pm 7.57
助乳化剂	1,2 丙二醇	25.01 \pm 1.35
	Labrasol	121.28 \pm 0.89
	Plurol [®] Oleiquecc497	8.84 \pm 0.78

2.3 D-最优混料设计优化微乳处方

2.3.1 塞来昔布微乳处方的优化 采用 Design-Expert 软件中的 D-最优混料设计优化塞来昔布微乳的各处方用量。D-最优混料设计的等边三角形分别表示油(oil)、混合乳化剂(S_{mix})、水(water), 3 个组分的用量总和恒定为 100%。根据伪三元相图以及形成微乳的稳定性, 设定 3 个自变量为油(X_1)、 S_{mix} (X_2)和水(X_3), 载药量(Y_1)和平均粒径(Y_2)为因变量, 试验设计和结果见表 2。应用 Design expert 8.0.6 软件对实验数据进行方差及二次多项式回归拟合分析, 得到载药量和粒径的非线性回归方程分

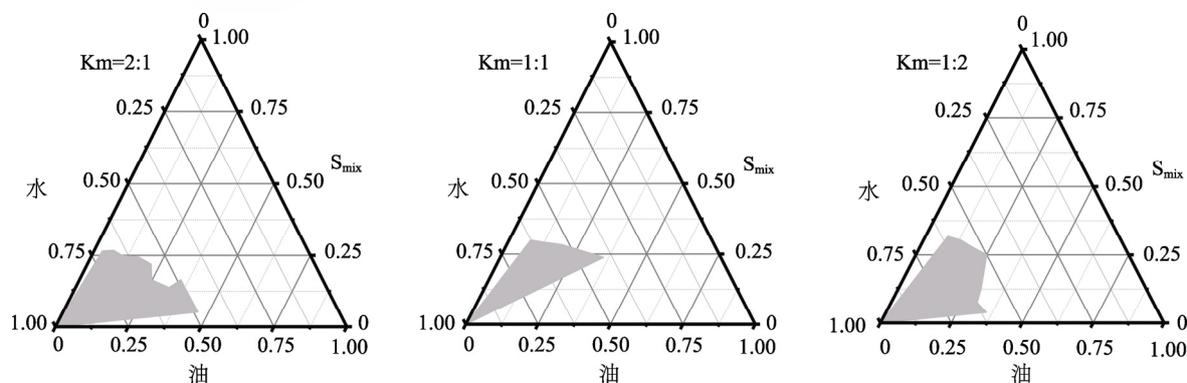


图 2 不同 K_m 值的伪三元相图

Fig. 2 Pseudo-ternary phase diagram with different K_m values

表 2 试验设计及结果

Tab. 2 Experiment design and results

序号	油相	S _{mix}	水相	载药量(Y ₁)/ mg·mL ⁻¹	粒径(Y ₂)/ nm
1	4.0	21.8	74.2	1.266	65.5
2	6.2	23.5	70.3	1.268	82.5
3	4.4	23.3	72.3	1.265	72.2
4	7.8	26.1	66.2	1.336	114.5
5	4.0	25.4	70.6	1.290	60.5
6	5.1	28.0	66.9	1.295	67.2
7	4.0	20.0	76.0	1.315	48.9
8	8.0	28.0	64.0	1.209	100.2
9	4.0	20.0	76.0	1.370	47.5
10	6.1	20.0	73.9	1.245	91.2
11	8.0	20.0	72.0	1.222	133.6
12	8.0	28.0	64.0	1.225	98.7
13	6.1	20.0	73.9	1.259	111.1
14	8.0	23.9	68.1	1.219	136.2
15	5.1	28.0	66.9	1.323	61.5
16	8.0	20.0	72.0	1.223	135.5

别为 $Y_1=1.48X_1+1.19X_2+1.33X_3-0.29X_1X_2-0.71X_1X_3-0.035X_2X_3-8.16X_1^2X_2X_3+13.32X_1X_2^2X_3-2.91X_1X_2X_3^2$ ($r=0.8143$, $P=0.0466$, 失拟项 $P=0.0669$); $Y_2=$

$155.00X_1+30.16X_2+50.21X_3+123.20X_1X_2+224.09X_1X_3+107.09X_2X_3+3163.91X_1^2X_2X_3-1085.05X_1X_2^2X_3-1874.14X_1X_2X_3^2$ ($r=0.9703$, $P=0.0001$, 失拟项 $P=0.1990$)。

拟合方程的相关系数较好, 显著性水平 P 值均 <0.05 , 有显著性差异, 具有统计学意义。失拟项 P 值均 >0.05 , 无显著性差异, 模型与实际之间具有较高的拟合度, 预测可信度较好, 此模型可用于处方的分析及预测。

2.3.2 效应面优化与分析 通过 3D 效应面图和等高线图, 可以直观地观察不同比例的油、S_{mix}、水与微乳载药量和粒径的相关性。油相在 4%~6%, 随着乳化剂用量增高, 微乳载药量增大; 在 6%~8%, 载药量响应值变化不明显。油相在 4%~8%, 随着乳化剂增加, 粒径随之减小, 结果见图 3。

载药量和粒径在 1.209~1.37 mg·mL⁻¹ 和 47.5~136.2 nm, 响应结果分别通过减小油相、增加 S_{mix} 用量实现增加载药量以及减小微乳粒径的目标。根据 Design expert 8.0.6 设计分析软件综合评价后得最佳条件: 油相 4%, S_{mix} 20%, 水 76%。在此条件下, 载药量和粒径的预测值分别为 1.33 mg·mL⁻¹ 和 50.2 nm。

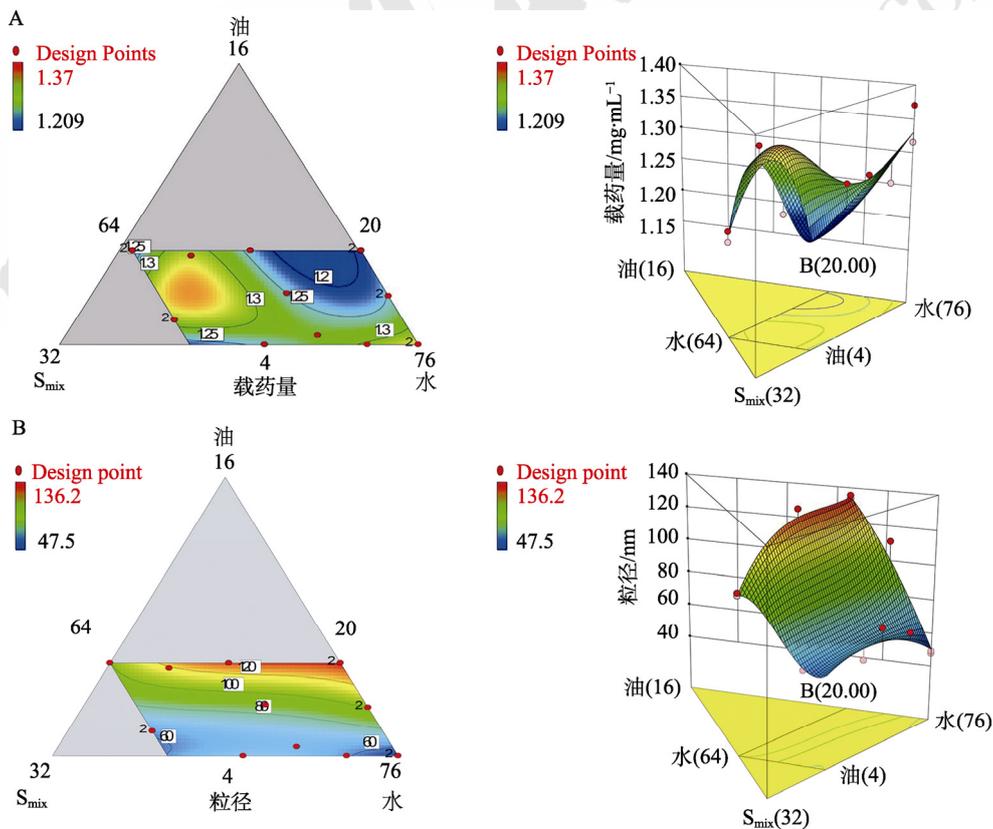


图 3 载药量和粒径的等高线图及 3D 效应面图

Fig. 3 Contour plots and 3D response plots of drug loading and particle size

在最优条件下,制备塞来昔布微乳 3 份,进行工艺验证,将预测值与实测值比较并计算偏差,偏差=(预测值-实测值)/预测值×100%。结果显示,3 批微乳的平均载药量为(1.34±0.03)mg·mL⁻¹,粒径为(50.67±0.45)nm,偏差均<5%,表明所建模型的预测性良好,方法可行,结果可靠。

2.4 微乳和微乳凝胶的制备

按最优处方称取塞来昔布 10 mg,加入 0.2 g 单辛酸甘油酯搅拌超声分散,再加入 0.67 g 吐温-80,0.33 g Labrasol 混合均匀,磁力搅拌下滴加 3.8 g 水,待体系变为淡蓝色乳光即可。另取 1.0 g 卡波姆 980 分散在 100 mL 蒸馏水中,静置过夜使其充分溶胀,磁力搅拌至完全溶解,即得 1.0%卡姆波凝胶。按照 1:1 的比例将塞来昔布微乳加入到 1.0%卡姆波凝胶中,搅拌分散均匀,三乙醇胺调节 pH 6.0~7.0,以发生凝胶化,制备得到塞来昔布微乳凝胶。

2.5 理化性质考察

2.5.1 粒径和 Zeta 电位

采用 Zeta sizer Nano ZS3000 动态光散射仪测量塞来昔布微乳和塞来昔布微乳凝胶的粒径、粒度分布和 Zeta 电位,测定前用蒸馏水稀释样品至一定浓度,每个样品重复测定 3 次。粒径小,Zeta 电位绝对值大,微乳越稳定。结果表明,塞来昔布微乳的平均粒径为(48.00±0.81)nm,PDI 为 0.163,Zeta 电位为(-11.87±0.87)mV;塞来昔布微乳凝胶的平均粒径为(59.65±1.09)nm,PDI 为 0.106,Zeta 电位为(-25.76±0.92)mV。

取塞来昔布微乳凝胶滴加到铜网上,1%中性磷钨酸复染 1 min,自然晾干,透射电镜(TEM)下观察塞来昔布微乳的形状和表面形态。大部分微乳呈圆整、规则球形、无聚集,粒径在 50 nm 左右,与动态光散射仪测量的结果较一致,见图 4。

2.5.2 透光率测定

利用紫外分光光度计测定微乳和微乳凝胶的透光率。一般情况下,微乳的粒径越小,透光率越大,微乳越澄清。取适量微乳和微乳凝胶,用蒸馏水稀释 100 倍,在 500 nm(此波长下微乳、微乳凝胶及药物均没有紫外吸收)波长处测定透光率。结果表明,微乳和微乳凝胶的透光率分别为(96.40±0.06)%和(93.13±0.06)%。

2.5.3 黏度测定

采用流变仪测量微乳和微乳凝胶的黏度,选用 Cone plate CP25-2 转子,设定测量温度 25 °C,在剪切速率为 0~100·s⁻¹ 考察剪切

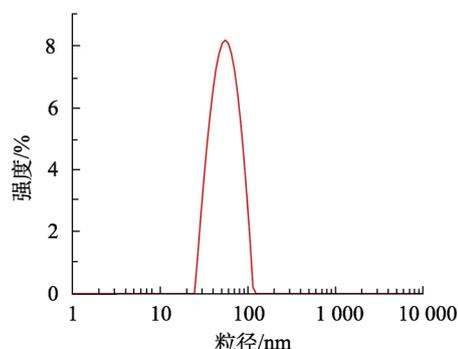
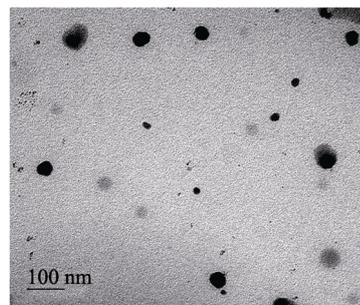


图 4 塞来昔布微乳凝胶的 TEM 和粒径分布图
Fig. 4 TEM and particle size distribution of celecoxib microemulsion-based gel

速率、剪切应力与黏度之间的关系。随着剪切速率的增加,剪切应力增大,黏度减小,见图 5。相同的剪切速率,微乳凝胶的测定黏度远大于微乳,如剪切速率为 40·s⁻¹,微乳的黏度为 150.32 mPa·s,微乳凝胶为 4 693.8 mPa·s,提示微乳凝胶作为经皮给药载体,使用更为方便。

2.6 稳定性考察

考察不同温度(4 °C、室温、40 °C),相对湿度 RH=(60±10)%下微乳凝胶的稳定性。分别于 0, 1, 2 月取样稀释后测定粒径、PDI、透光率。在不同温度下放样 2 个月,微乳凝胶的粒径、PDI、透光率均无明显的变化,具有良好的稳定性,见表 3。

2.7 体外透皮扩散

大鼠腹部用剃毛机去毛,麻醉处死后,剪下鼠皮,小心除去皮下脂肪和其他组织,再用生理盐水洗净,4 °C 冰箱保存,1 周内用完。

采用智能透皮试验仪,扩散池的有效扩散面积为 1.327 cm²,接收池体积为 15 mL。将鼠皮自然固定在 Franz 扩散池上,使皮肤角质层侧朝向供给室,皮肤里层与接受液(含 30%乙醇+10% PEG₄₀₀ 生理盐水)接触,确保接受液和皮肤之间没有气泡。向供给室中加入相同量的塞来昔布混悬液、微乳和微乳凝胶,并用保鲜膜轻轻覆盖,防止水分蒸发。接收池水浴温度为 32 °C,磁力搅拌转速为

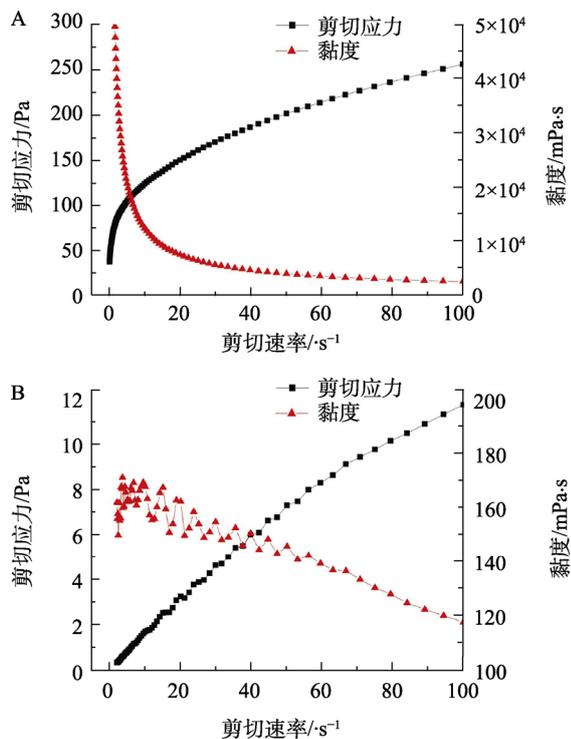


图5 流变图

A-微乳凝胶; B-微乳。

Fig. 5 Rheological diagram

A-microemulsion-based gel; B-microemulsion.

表3 微乳凝胶的稳定性

Tab. 3 Stability of microemulsion-based gel

条件	t/月	外观	粒径/nm	PDI	透光率/%
4 °C	0	均匀微乳凝胶	57.7±0.50	0.12±0.05	99.61±0.15
	1	未分层, 均匀	57.9±0.69	0.15±0.04	99.83±0.16
	2	未分层, 均匀	58.9±0.52	0.11±0.03	98.83±0.21
室温	0	均匀微乳凝胶	58.4±0.16	0.16±0.01	98.50±0.24
	1	未分层, 均匀	58.5±0.75	0.09±0.09	99.78±0.21
	2	未分层, 均匀	59.0±0.48	0.18±0.09	96.99±3.30
40 °C	0	均匀微乳凝胶	58.1±0.12	0.12±0.05	98.56±0.54
	1	未分层, 均匀	58.5±0.58	0.18±0.04	99.59±0.51
	2	未分层, 均匀	58.3±0.66	0.21±0.08	98.63±0.45

500 r·min⁻¹, 在 2, 5, 8, 12, 24 h 各取样 5 mL, 取样后补加新鲜的释放介质。样品经 0.22 μm 滤膜过滤后 HPLC 进样分析。累积透皮吸收量公式:

$$Q = (V \times C_n + V_0 \sum C_i) / A$$

Q : 单位累积透皮量($\mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2}$); V : 接收池总体积; C_n : 第 n 个取样点的药物浓度($\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$); C_i : 第 $i(i \leq n-1)$ 个取样点的药物浓度($\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$); A : 有效扩散面积。以单位累积透皮量对时间作图, 得 $Q-t$ 曲线图, 见图 6。结果表明, 塞来昔布混悬液、微乳、微乳凝胶在 24 h 的单位累积透皮量分别为 (27.14 ± 0.79), (97.73 ± 2.11), (80.12 ± 3.37) $\mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2}$,

微乳凝胶的释放具有一定的时间滞后性。

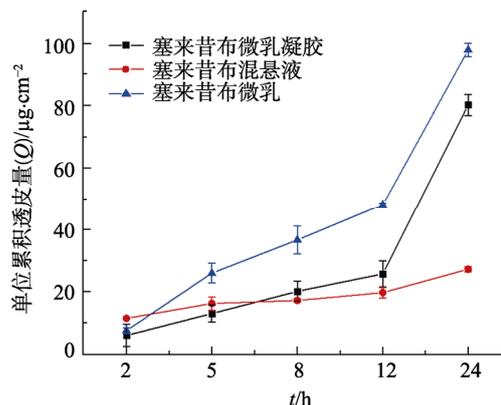


图6 累积透皮释放曲线($\bar{x} \pm s$, $n=3$)

Fig. 6 Cumulative transdermal release curve($\bar{x} \pm s$, $n=3$)

3 讨论

D-最优混料设计是一种将 D-最优化方法应用到混料实验中的设计方法, 它能够通过最少的实验次数确定影响结果的因素, 具有设计简单、信息量充分、预测精度高、多目标同步优化的特点。与其他统计方法相比, 该设计方法更适合微乳的开发^[10]。在这种优化方法中, 自变量是微乳的组成成分, 响应结果是每种成分的比例, 其总和等于 100%^[10]。微乳是由乳化剂、助乳化剂、油相和水相组成的光学上各向同性, 热力学稳定的分散体, 粒径为 10~100 nm。由于其独特的增溶性能, 微乳作为局部给药的载体受到了越来越多的关注。塞来昔布难溶于水, 良好的溶解度有助于药物吸收。再者, 一般来说, 辅料对药物的溶解性越高, 药物与辅料的相容性越好, 形成的微乳越稳定。本研究选择单辛酸甘油酯作为油相, 是因为塞来昔布在该油中的溶解度较高, 可以降低乳化剂和助乳化剂的需求, 从而提高体系的安全性和耐受性; 吐温-80 是一种亲水亲油性平衡值为 15 的非离子表面活性剂, 具有良好的乳化能力, 无明显皮肤刺激性; 选用 Labrasol 作为助乳化剂, 可以降低界面的弯曲应力, 从而获得更稳定的微乳。

据文献报道^[11], 微乳的透皮机制主要有 2 种, 其一是通过作用于角质层而使药物透过皮肤; 此外, 微乳也可通过作用于皮肤附属器来促使药物的透皮吸收。本研究制备的微乳粒径 50 nm 左右, 推测可通过皮肤细胞的旁路渗透, 增大经皮渗透的相对接触面积, 促进药物的渗透。体外透皮扩散试验中, 塞来昔布微乳 24 h 的累积透皮量显著高于微乳凝胶和混悬液组。说明微乳可以增加药

物累积透皮量。推测可能是由于微乳中的乳化剂使得脂质双分子层和角质层角质化细胞的排列发生改变,从而渗透性增加。但微乳凝胶组的释放明显有时间滞后性,主要原因可能是由于微乳需要从凝胶内部转移到凝胶表面,然后与皮肤接触才能发挥作用。后续课题组计划筛选不同的凝胶基质,考察凝胶基质是否对药物的释放产生影响。

本研究针对塞来昔布的水溶性差,不利于患者口服给药的现状,采用 D-最优混料设计优化了塞来昔布的微乳处方,具有较好的预测效果。本研究成功制备了黏度合适、易于涂布的微乳凝胶,为后续制剂的研究开发提供了实验依据。

REFERENCES

- [1] 邵飞. 类风湿性关节炎应用塞来昔布治疗的疗效观察[J]. 临床医药文献电子杂志, 2019, 6(12): 159, 162.
- [2] LYU S C, CAO R L. Efficacy observation of celecoxib in treatment of patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis[J]. Eval Anal Drug-Use Hosp China(中国医院用药评价与分析), 2015, 15(10): 1296-1299.
- [3] 郭静超. 180 例类风湿性关节炎非甾体抗炎药物应用合理性和安全性评价[J]. 首都食品与医药, 2020, 27(6): 83.
- [4] SHUKLA T, UPMANYU N, AGRAWAL M, et al. Biomedical applications of microemulsion through dermal and transdermal route[J]. Biomed Pharmacother, 2018(108): 1477-1494.

- [5] RAI V K, MISHRA N, YADAV K S, et al. Nanoemulsion as pharmaceutical carrier for dermal and transdermal drug delivery: Formulation development, stability issues, basic considerations and applications[J]. J Control Release, 2018(270): 203-225.
- [6] GOKHALE J P, MAHAJAN H S, SURANA S J. Quercetin loaded nanoemulsion-based gel for rheumatoid arthritis: *In vivo* and *in vitro* studies[J]. Biomed Pharmacother, 2019(112): 108622.
- [7] TIAN X, WANG Y, DING J S. Progress in study on hollow microneedles for transdermal drug delivery[J]. Chin J New Drugs(中国新药杂志), 2021, 30(2): 119-124.
- [8] YAN M, ZHANG Z W, XU F L, et al. Preparation of eugenol microemulsion gel and study on its *in vitro* release characteristics[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2020, 37(2): 170-174.
- [9] XIONG H M, YANG X G, ZHANG L. Preparation of the asiaticoside loaded microemulsion-based gel and its transdermal delivery *in vitro*[J]. West China J Pharm Sci(华西药理学杂志), 2019, 34(1): 27-32.
- [10] SHAH N, SETH A, BALARAMAN R, et al. Oral bioavailability enhancement of raloxifene by developing microemulsion using D-optimal mixture design: Optimization and *in-vivo* pharmacokinetic study[J]. Drug Dev Ind Pharm, 2018, 44(4): 687-696.
- [11] 潘慧婕, 魏莉. 微乳在经皮给药系统中的研究进展[J]. 湖南中医杂志, 2016, 32(11): 208-210, 212.

收稿日期: 2021-01-25

(本文责编: 沈倩)