

传明酸传递体的制备及其性质考察

李莎莎, 宋艳丽, 危红华, 张朵朵, 吴艳丽, 郝保华*

西北大学生命科学学院, 陕西 西安 710069

摘要: 目的 采用星点设计-效应面法优化传明酸传递体的处方。方法 逆向旋蒸法制备传明酸传递体; 通过考察膜材比、脂药比及脱氧胆酸钠用量对包封率、载药量的影响, 并对结果进行二项式方程拟合, 用效应面法预测最佳处方, 并对其稳定性进行研究。结果 确定最优处方为膜材比 2:1、脂药比 6:1、脱氧胆酸钠用量为 20 mg; 以该处方制备所得传明酸传递体的包封率为 $(81.28 \pm 1.06)\%$ 、载药量为 $(4.67 \pm 0.28)\%$ 、平均粒径为 (105.3 ± 7.2) nm、Zeta 电位为 (-38.5 ± 2.3) mV, 且实测值与预测值的偏差较小。结论 星点设计-效应面优化法筛选传明酸传递体是一种简便、可行的实验设计方法。

关键词: 传明酸; 传递体; 星点设计; 效应面法; 制备工艺

中图分类号: R283.6

文献标志码: A

文章编号: 0253-2670(2013)22-3141-06

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2013.22.010

Preparation of tranexamic acid transfersomes and investigation on their characteristics

LI Sha-sha, SONG Yan-li, WEI Hong-hua, ZHANG Duo-duo, WU Yan-li, HAO Bao-hua

College of Life Science, Northwest University, Xi'an 710069, China

Abstract: **Objective** To optimize the formulation and preparation of tranexamic acid (TA) transfersomes by central composite design-response surface method. **Methods** The transfersomes were prepared using the reverse rotary evaporation method. The effects of phosphatidylcholine (SPC)-cholesterol (CH) ratio, SPC-drug ratio, and the concentration of sodium deoxycholic acid on the entrapment efficiency (EE) were investigated, the results were fitted with binomial equation, and the optimal formulation was predicted by response surface method. **Results** The preparation conditions were optimized as SPC-CH (2:1), SPC-drug (6:1), and the concentration of sodium deoxycholic acid 20 mg. Under these conditions, the evaluated EE, drug-loading, average partical size, and Zeta potential of TA transfersomes were $(81.28 \pm 1.06)\%$, $(4.67 \pm 0.28)\%$, (105.3 ± 7.2) nm, and (-38.5 ± 2.3) mV. The deviation of measured and predicated values was smaller. **Conclusion** The central composite design-response surface method is applicable for the optimization of TA transfersomes and the resulting optimal preparation technique is stable and feasible.

Key words: tranexamic acid; transfersomes; central composite design; response surface method; preparation technology

皮肤色素沉着是临床常见的症状之一,也往往是皮肤科患者就诊的主要原因。尽管没有皮肤痛、痒等痛苦,但皮肤或黏膜的颜色异常却使大多数人心理负担重,急于就诊^[1]。传明酸(tranexamic acid, TA)又名氨甲环酸、止血环酸,原为抗纤溶止血药物,它是继曲酸等美白剂后的又一个美白剂。不仅对皮肤的雀斑、老人斑、黄褐斑有消退作用^[2],而且对皮肤的滋润、皮肤灼伤后的愈合和粉刺等也有疗效。TA经常是以口服或注射的形式给药,常引起胃肠道反应及月经量的减少等不良反应^[3]。在透

皮制剂方面主要以霜剂的形式进行使用。传递体作为一种透皮效果优于脂质体的新型透皮给药载体而备受关注^[4-6]。但目前对其作为传递体制剂,TA的研究相应较少。近年来,将生物活性物质用脂质体进行包封能有效地提高活性物质的透皮性,脂质体已在医药、化妆品等领域得到广泛的应用^[7]。因此,将TA以传递体为载体进行包裹,可以使药物集中于皮肤角质层,形成药物贮库,缓缓向炎症部位释药,从而达到提高其疗效的目的。本实验采用逆向旋蒸法制备TA传递体,采用星点设计-效应面

收稿日期: 2013-07-02

基金项目: 陕西省教育厅产业化中试项目(2010jc20)

作者简介: 李莎莎(1988—),女,硕士研究生,研究方向为中药新型给药系统及新制剂研究。Tel: 15829736183 E-mail: lisha988118@163.com

*通信作者 郝保华(1956—),教授。E-mail: haobaohua@126.com

法优化 TA 传递体的处方,为 TA 传递体新型透皮给药体系探索研究奠定基础。

1 仪器和试剂

JEM—2000EX 透射电子显微镜(日本电子公司);激光动态散射仪 Zetasizer nanos ZEN 3600(英国 Malvern 公司);岛津 LC—20AT 高效液相色谱仪;TGL—16B 离心机(上海安亭科学仪器有限公司);YP—5001 电子精密天平(上海良平仪器仪表有限公司);RE—52AA 旋转蒸发仪(上海亚荣生化仪器厂);FY200 高速分散匀质机(上海仪器厂)。

TA(质量分数 99.9%,扬子江药业集团,批号 20070103);TA 对照品(中国药品生物制品检定所,质量分数 99.9%,批号 100174-201203);大豆卵磷脂、胆固醇(天津市博迪化工有限公司);脱氧胆酸钠(北京奥博星生物技术有限责任公司,批号 20080204);甲醇(Sigma 公司,色谱纯);0.22 μm 微孔滤膜(上海新亚药业有限公司)。其他试剂均为分析纯。

昆明种小鼠,雌雄兼用,体质量 18~22 g,许可证号:SCXK(军)2007-007,第四军医大学实验动物中心提供。

2 方法与结果

2.1 TA 传递体的制备^[4]

采用逆向旋蒸法制备 TA 传递体。分别精密称取大豆卵磷脂 600 mg、胆固醇 200 mg 于圆底烧瓶中,加氯仿溶解,另取脱氧胆酸钠 20 mg、TA 100 mg,溶解于磷酸盐缓冲液(pH 6.8)中,再与上述氯仿溶液混合,探头式超声处理 10 s 使形成 W/O 型乳剂,45 $^{\circ}\text{C}$ 减压旋蒸除氯仿,得半固体胶状物,再以适量磷酸盐缓冲液水合,于冰水浴中探头式超声 30 s,以 0.22 μm 微孔滤膜滤过,即得 TA 传递体混悬液,冰箱 4 $^{\circ}\text{C}$ 保存。

2.2 TA 的 HPLC 测定^[3,8]

2.2.1 色谱条件 色谱柱为 DiamonailTM C₁₈ 柱(250 mm $\times$ 4.6 mm, 5 μm),流动相为 pH 2.5 磷酸

盐缓冲液(取 11.0 g 无水磷酸氢二钠,溶于 500 mL 水中,加 5 mL 三乙胺与 1.4 g 十二烷基硫酸钠,用磷酸调节 pH 值至 2.5,用水稀释至 600 mL)-甲醇(45:55),体积流量 0.5 mL/min,检测波长 220 nm,柱温 30 $^{\circ}\text{C}$,进样量 20 μL 。

2.2.2 对照品溶液的制备及线性关系考察 精密称取 TA 对照品 10.0 mg,置于 50 mL 量瓶中,甲醇溶解并定容,得 0.20 mg/mL 储备液。精密吸取上述储备液 0.1、0.2、1.0、2.0、4.0、8.0 mL 分别置 20 mL 量瓶中,流动相定容,得到质量浓度分别为 1.00、2.00、10.00、20.00、40.00、80.00 $\mu\text{g/mL}$ 的对照品溶液。按“2.2.1”项下色谱条件,分别进样,记录峰面积。以峰面积对质量浓度进行线性回归,得回归方程 $Y=51\,026\,X-9\,600.1$, $r=0.999\,5$,表明 TA 在 1.00~80.00 $\mu\text{g/mL}$ 呈良好线性关系。

2.2.3 供试品溶液的制备 精密吸取 TA 传递体混悬液 0.5 mL 置于 50 mL 量瓶中,加入适量甲醇超声溶解,定容至刻度,即得供试品溶液。同法制备空白传递体对照液。

2.2.4 专属性试验 分别精密量取 TA 对照品溶液、供试品溶液和空白传递体对照液各 20 μL ,按“2.2.1”项下色谱条件进样,记录色谱图(图 1)。结果显示,在该色谱条件下传递体辅料对 TA 的测定无干扰。

2.2.5 精密度试验 取同一质量浓度的供试品溶液,按“2.2.1”项下色谱条件进行测定,重复进样 6 次,记录 TA 的峰面积,代入线性方程计算 TA 质量浓度,其 RSD 为 1.34%,结果表明,仪器精密度良好。

2.2.6 重复性试验 取同一批次供试品 6 份,分别进样测定 TA 的量,其 RSD 为 1.62%,结果表明,本方法重复性良好。

2.2.7 稳定性试验 取同一质量浓度的供试品溶液,分别在 0、2、4、6、8、12 h 进样测定,TA 峰面积的 RSD 为 1.56%,结果表明供试品溶液在

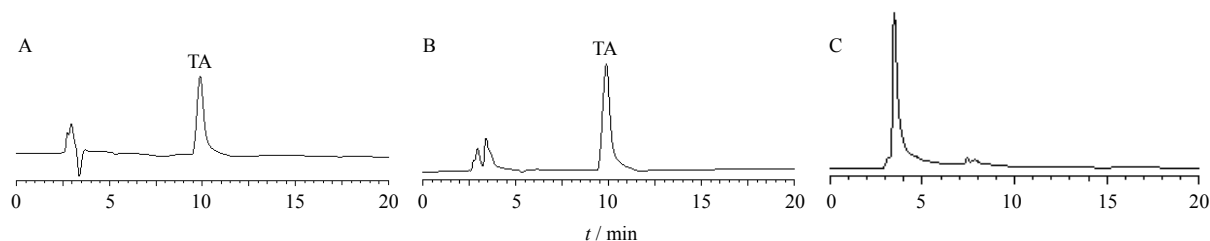


图 1 TA 传递体 (A)、TA 对照品 (B) 和空白传递体 (C) 的 HPLC 色谱图

Fig. 1 HPLC chromatograms of TA transfersomes (A), TA reference substances (B), and blank transfersomes (C)

12 h 内稳定性良好。

2.2.8 回收率试验 取不同质量浓度的 TA 对照品储备液适量, 分别加入空白传递体, 并用甲醇溶解稀释, 使 TA 的质量浓度分别为 1、10、40 $\mu\text{g/mL}$, HPLC 进样, 每一质量浓度进样 6 次, 记录峰面积, 代入线性方程计算回收率。结果平均回收率分别为 $(98.3 \pm 1.21)\%$ 、 $(99.8 \pm 1.40)\%$ 、 $(102.8 \pm 1.22)\%$, RSD 分别为 1.68%、1.43%、1.26%。

2.2.9 包封率和载药量的测定^[9] 精密量取 TA 传递体 1.0 mL 置于离心管中, 在 20 000 r/min 的低温超速离心机中离心 30 min。取上清液 0.5 mL 置 10 mL 量瓶中, 加甲醇溶解并稀释定容, 摇匀后, 经 0.22 μm 微孔滤膜滤过后, 取 20 μL 进样分析, 记录色谱峰, 计算出上清液中游离药物的量 (W_1)。同时另取 TA 传递体 1 mL, 置于 10 mL 量瓶中, 加入甲醇破乳并稀释至刻度, 经 0.22 μm 微孔滤膜滤过后, 取 20 μL 进样分析, 记录色谱峰, 计算出 TA 传递体中 TA 的总含有量 (W_2), 再根据下式计算包封率和载药量。

$$\text{包封率} = (W_2 - W_1) / W_2$$

$$\text{载药量} = (W_2 - W_1) / W_3$$

W_1 为 TA 传递体中的游离药物量 (mg), W_2 为投入的总药量 (mg), W_3 为 TA 传递体的总质量 (mg)

2.3 星点设计-效应面法优化 TA 传递体处方^[10-11]

2.3.1 优化方案 依据文献及单因素试验研究结果, 选择对 TA 传递体评价指标影响较显著的 3 个因素作为考察对象, 即膜材比 (X_1), 脂药比 (X_2), 脱氧胆酸钠用量 (X_3), 以包封率 (Y_1)、载药量 (Y_2) 为评价指标进行实验。试验设计及结果见表 1。

在多指标的优化实验中, 仅根据单一指标进行优化所得的条件可能会相互矛盾, 及对 A 指标有利的条件可能对 B 指标不利, 故试验中引入总评“归一值”(overall desirability, OD) 考察各指标的综合效果, 对于包封率、载药量来说, 越大越好, 因此 $d_i = (Y_i - Y_{\min}) / (Y_{\max} - Y_{\min})$, 式中 Y_i 为某评价指标的实测值, $Y_{\max}$ 与 $Y_{\min}$ 分别为该评价指标的最大值与最小值。在此基础上, 将各指标的 OD 按下式求算: $\text{OD} = (d_1 d_2 d_3 \cdots d_n)^{1/n}$, 式中 n 为指标数。

2.3.2 模型拟合 以包封率 (Y_1)、载药量 (Y_2)、OD 值为考察指标, 采用 Design Expert 8.0.5.0 软件设计响应曲面实验。可见, 包封率为 57.00%~83.86%, 载药量为 2.82%~5.53%, 对实验结果进行响应面分析, 经过二次回归拟合后, 得出包封率、

表 1 试验设计与结果

Table 1 Design and results of tests

试验号	X_1	X_2	X_3 / mg	$Y_1 / \%$	$Y_2 / \%$	OD
1	1 : 1	2 : 1	20	58.25	3.13	0.073 0
2	3 : 1	2 : 1	20	57.00	3.43	0
3	1 : 1	10 : 1	20	60.64	2.95	0.080 6
4	3 : 1	10 : 1	20	73.25	4.08	0.530 4
5	1 : 1	6 : 1	10	68.98	3.44	0.319 4
6	3 : 1	6 : 1	10	60.57	2.88	0.054 2
7	1 : 1	6 : 1	30	65.05	3.05	0.159 5
8	3 : 1	6 : 1	30	78.73	2.83	0.054 6
9	2 : 1	2 : 1	10	59.25	3.17	0.104 0
10	2 : 1	10 : 1	10	60.16	3.09	0.108 3
11	2 : 1	2 : 1	30	59.94	3.18	0.120 6
12	2 : 1	10 : 1	30	75.34	2.82	0
13	2 : 1	6 : 1	20	80.31	4.82	0.800 3
14	2 : 1	6 : 1	20	82.47	4.46	0.757 5
15	2 : 1	6 : 1	20	83.38	5.53	0.991 0
16	2 : 1	6 : 1	20	81.68	4.81	0.821 4
17	2 : 1	6 : 1	20	83.86	5.14	0.925 3

载药量、OD 值与影响因素 X 之间关系的拟合方程式: $Y_1 = 23.622\ 50 + 16.626\ 25 X_1 + 6.816\ 56 X_2 + 1.252\ 38 X_3 + 0.866\ 25 X_1 X_2 + 0.552\ 25 X_1 X_3 + 0.090\ 562 X_2 X_3 - 7.697\ 50 X_1^2 - 0.772\ 34 X_2^2 - 0.063\ 10 X_3^2$ ($R^2 = 0.992\ 0$, $P < 0.000\ 1$); $Y_2 = 4.95 + 0.081 X_1 + 3.750\ 3 X_2 - 0.088 X_3 + 0.21 X_1 X_2 + 0.085 X_1 X_3 - 0.070 X_2 X_3 - 0.78 X_1^2 - 0.77 X_2^2 - 1.12 X_3^2$ ($R^2 = 0.896\ 5$, $P < 0.001$); $\text{OD} = 0.86 + 8.735\ 4 X_1 + 0.053 X_2 - 0.031 X_3 + 0.13 X_1 X_2 - 0.040 X_1 X_3 - 0.031 X_2 X_3 - 0.31 X_1^2 - 0.38 X_2^2 - 0.40 X_3^2$ ($R^2 = 0.925\ 0$, $P < 0.01$)。

上述结果显示, 包封率、载药量和归一化值二项式拟合均比较好。通过软件分析并结合归一化值的回归模型的数学分析, 得到 TA 传递体最优处方为膜材比 2 : 1, 脂药比 6 : 1, 脱氧胆酸钠用量为 20 mg。

2.4 工艺验证

按最优处方制备 3 批 TA 传递体, 测其包封率及载药量, 计算实际值与预测值之间的偏差 [偏差 = (预测值 - 实际值) / 预测值], 结果见表 2。可知, 各项指标的实测值和预测值偏差较小, 说明采用星点设计-效应面法所得的数学模型可以较好地描述各因素和指标间的关系, 且重复性好, 适用于 TA 传递体的处方工艺优化。

表2 预测值与实际值的比较

Table 2 Comparison on predictive and actual values

指标	预测值 / %	实际值 / %	偏差 / %
包封率	82.34	79.47	3.5
		83.85	1.8
		83.68	1.6
载药量	4.95	5.12	3.4
		4.66	5.9
		5.17	4.4

2.5 粒径与电位测定

取 TA 传递体适量, 用适量的蒸馏水稀释后置于激光动态散射仪的样品管中, 进行粒度及 Zeta 电位测定, 每个样品测 3 次, 取平均值。由测定结果可知 TA 传递体的平均粒径为 (105.3 ± 7.2) nm, 其分散性指数为 (0.091 ± 0.016) 。TA 传递体电荷性为负电荷, Zeta 电位为 (-38.5 ± 2.3) mV。粒径分布图和 Zeta 电位分布图见图 2。

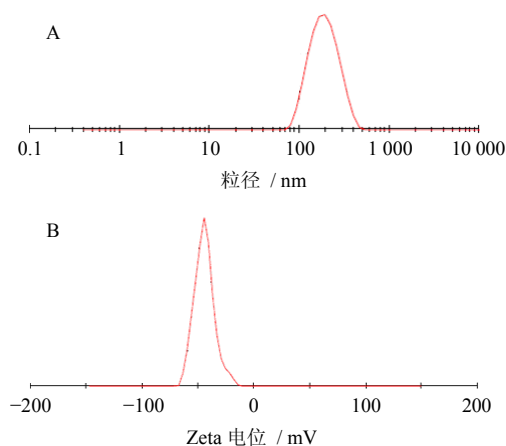


图2 粒径分布 (A) 和 Zeta 电位分布 (B)

Fig. 2 Distribution of particle size (A) and Zeta potential (B)

2.6 TA 传递体体外释放实验

以 pH 7.4 的磷酸盐缓冲液为溶出介质, 分别取 TA 水溶液 (含药量 2 mg/mL)、TA 传递体 (含药量 2 mg/mL) 各 2 mL 置于透析袋中, 放入 37 °C 200 mL 溶出介质中, 以 100 r/min 进行体外释放实验。分别在 0.5、1.0、2.0、4.0、6.0、8.0、12.0、24.0、48.0 h 取释放液 1 mL, 同时补充同温度的溶出介质 1 mL。过 0.22 μm 滤膜, 进行 HPLC 测定, 测定样品中药物的量, 计算累积释放率。以时间 (min) 为 X 轴, 以累积释放率为 Y 轴绘制释放曲线, 结果见图 3。从图 3 可以看出, TA 水溶液释放在 2 h 达到

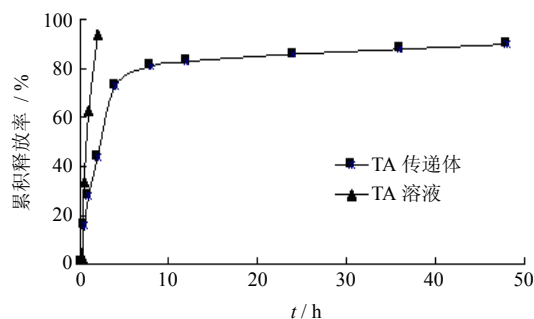


图3 TA 累积释放曲线

Table 3 Cumulative release curves of TA

平台期, 即能完全释放, 累积释放率为 (98.5 ± 0.4) %。TA 从传递体中释放 2 h 的累积释放量为 44.6%, 表现出明显的缓释性; 0~4 h 释放速度较快, 8 h 以后进入平台期, 趋于平缓, 48 h 累积释放率为 (88.3 ± 0.6) %。说明 TA 传递体缓释性优于 TA 水溶液, 有很好的缓释作用。

2.7 体外经皮渗透实验

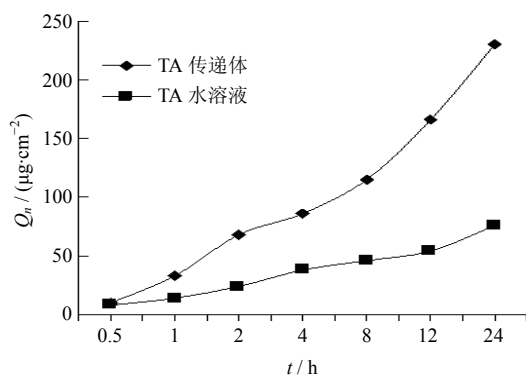
小鼠脱颈处死, 剥去腹部皮肤, 除去毛发与皮下脂肪, 用生理盐水冲洗干净, 将处理好的小鼠皮肤置于 Franz 立式扩散池上 (有效扩散面积 3.14 cm²), 皮肤角质层朝向供给池, 真皮层朝向接收池; 向供给池加入 4 mL 样品液 (含 TA 3 mg/mL), 以磷酸盐缓冲液 (pH 7.0) 作为接收液, 将其置于磁力搅拌器上, 保持 (32 ± 0.5) °C 恒温水浴, 以 300 r/min 搅拌。分别于 0.5、1、2、4、8、12、24 h 取样 0.5 mL, 并及时补充等量新鲜接收液。将取得的样品经 0.22 μm 微孔滤膜滤过后, 取 20 μL 注入液相色谱仪测定峰面积, 代入回归方程求出药物质量浓度。根据每个取样点样品的质量浓度, 计算单位面积累积透过量 (Q_n)。2 种不同载体的经皮渗透曲线见图 4。

$$Q_n = (VC_n + V_0 \sum_{i=1}^{n-1} C_i) / A$$

C_n 和 C_i 分别为第 n 、 i 个取样点测得的药物质量浓度 (μg/mL), V 和 V_0 分别为接收池体积和取样体积 (mL), A 为渗透面积 (cm²)

由图 4 可知, 24 h 时 TA 传递体的药物 Q_n 约为 TA 水溶液的 3 倍, 二者之间差异显著 (t 检验, $P < 0.05$), 表明 TA 以传递体为透皮给药载体时, 与药物水溶液相比, 能显著促进 TA 的透皮吸收, 从而提高其透皮给药效果。

实验终止后, 取下鼠皮, 洗净皮肤表面残余药物, 将皮肤剪碎加入少量流动相, 涡旋震荡 10 min,

图4 TA 的 Q_n Fig. 4 Q_n of TA

离心, 将上清液倾入量瓶, 沉淀再用适量流动相重提1遍, 合并上清液, 用流动相定容, HPLC测定TA的量。结果传递体和水溶液制剂的皮肤药物滞留量分别为 (92.65 ± 13.46) 、 $(36.72 \pm 10.83) \mu\text{g}/\text{cm}^2$ ($n=3$)。可知2种制剂比较的小鼠皮肤内药物滞留量, 传递体>水溶液, 表明传递体能显著增加药物在皮肤内的滞留, 具有一定的贮库缓释效应。该实验表明以传递体为载体包裹TA, 能显著增加药物在皮肤中的滞留, 以提高生物利用度而增强疗效。

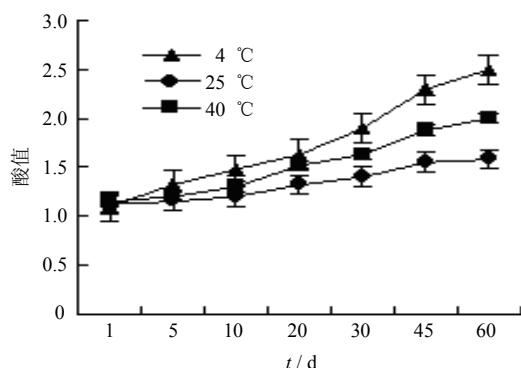
2.8 稳定性试验

2.8.1 酸值的测定 分别取贮存在4、25、40℃条件下的传递体1.0 g于锥形瓶中, 加无水乙醇10 mL, 摇匀, 加酚酞指示剂2滴, 用NaOH溶液滴定至溶液为粉红色, 计算酸值。结果见图5。

$$\text{酸值} = N \times F \times V \times 56.1 / G$$

N 为NaOH溶液的浓度(mol/L), F 为NaOH溶液的校正系数($F=1.0008$), V 为NaOH溶液消耗的体积(mL), G 为样品的质量(g), 56.1即NaOH溶液与磷脂水解产生的酸性物质的换算因子

结果表明, 随着温度的升高, TA传递体的酸

图5 不同温度下TA传递体的酸值 ($\bar{x} \pm s$, $n=3$)Fig. 5 Acid value of TA transdermal systems at different temperatures ($\bar{x} \pm s$, $n=3$)

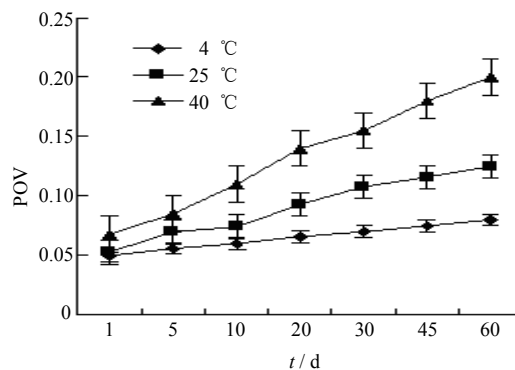
值增大幅度不明显(t 检验, $P>0.05$)。

2.8.2 过氧化值(POV)的测定 分别取贮存在4、25、40℃条件下的传递体1.0 g于锥形瓶中, 用5 mL醋酸-氯仿(3:2)溶解, 加入饱和的碘化钾试液2滴, 加水密封, 置暗处放置45 min, 滴定前加15 mL水和1 mL淀粉指示液, 用标准 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 溶液滴定至溶液为无色, 计算POV。结果见图6。

$$\text{POV} = N \times F \times V \times 103 / G$$

N 为 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 溶液的浓度(mol/L), F 为 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 溶液的校正系数($F=1.0458$), V 为 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 溶液消耗的体积(mL), G 为样品的质量(g), 103即 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 溶液与氧化物的换算因子

贮存在40℃条件下的TA传递体, 其POV升高的比较快(t 检验, $P<0.05$)。而在4℃条件下贮存的TA传递体放置60 d, POV值并无较大的变化(t 检验, $P>0.05$)。

图6 不同时间下TA传递体的过氧化值 ($\bar{x} \pm s$, $n=3$)Fig. 6 Peroxide value of TA transdermal systems at different time points ($\bar{x} \pm s$, $n=3$)

2.8.3 粒径与电位的测定 按最佳配方制得的TA传递体, 在4℃和25℃温度下粒径、多分散度(PDI)和Zeta电位的变化见表3。可见传递体在4℃低温条件下, 存放一段时间后测得的粒径、PDI和Zeta电位在30 d内变化比较小; 在室温条件下, 放置10 d各项参数变化较小, 超过10 d粒径迅速增大。因此, 在不加入稳定剂的前提下, 宜4℃低温保存TA传递体。

3 讨论

目前, 含药传递体的制备多采用薄膜分散法。但在预试验中, 采用该方法制备的TA传递体的封装率比较低。这可能与TA是水溶性药物有关, 因此, 本实验采用逆向旋蒸法以提高传递体对TA的封装效果。

本研究采用星点设计-效应面优化设计的原理,

表3 不同温度下TA传递体粒径、PDI和电位随时间变化的结果 ($\bar{x} \pm s, n=5$)Table 3 Changes of particle size, PDI, and Zeta potential of TA transfersomes at different temperatures ($\bar{x} \pm s, n=5$)

时间 / d	4 °C 低温条件			25 °C 室温条件		
	粒径 / nm	PDI	电位 / mV	粒径 / nm	PDI	电位 / mV
1	101.1±0.8	0.130	-36.3±1.2	101.0±0.9	0.130	-36.3±1.2
5	102.2±2.1	0.128	-36.9±3.2	102.4±2.7	0.126	-37.1±1.4
10	103.8±1.4	0.125	-38.6±5.2	104.3±4.3	0.118	-39.5±2.1
15	107.3±2.5	0.107	-40.9±1.6	112.6±6.4	0.109	-41.8±2.8
20	110.2±3.4	0.083	-43.3±2.8	126.8±7.2	0.091	-47.4±4.3
25	113.6±3.2	0.078	-45.2±3.6	162.9±10.3	0.085	-56.6±5.2
30	117.2±3.1	0.075	-57.5±4.8	249.6±12.1	0.098	-65.3±4.6

考察了卵磷脂/胆固醇、卵磷脂/药物、脱氧胆酸钠对传递体包封率、载药量和OD值的影响,通过二次多项式拟合模型,综合评价确定了TA传递体的优化处方,根据该处方制得的传递体平均粒径为(105.3±7.2) nm,包封率达(81.28±1.06) %。表明该方法可以很好地反映多因素、多水平的交互作用,减少实验次数,为制剂处方的筛选提供了很好的指导。

本实验所制备的TA传递体与水溶液相比,不仅显著提高TA的透皮给药效果,还增强了TA在皮肤中的滞留量。其促进药物透皮吸收的机制可能是该制剂扰乱了皮肤角质层的紧密排列,使角质层结构变得疏松、无序从而提高皮肤对药物的渗透。传递体是一种新型透皮给药载体,将TA制备成传递体透皮给药,能够克服口服制剂的不良反应。因此,TA传递体具有广阔的应用前景。

参考文献

- [1] 景建刚. 中西医结合治疗皮肤色素沉着的效果观察[J]. 中医中药, 2012, 10(33): 293-294.
- [2] 周宇, 钱晓莺, 熊明第, 等. 传明酸治疗黄褐斑作用研究[J]. 浙江中西医结合杂志, 2012, 22(4): 331-333.
- [3] 吕永丰, 李国成, 叶琳. 传明酸联合氢醌乳膏治疗黄褐斑的疗效分析[J]. 临床合理用药, 2011, 4(9B): 63-64.
- [4] Roopesh S, Tarun P, Vishal S, *et al.* Drug carrier transfersomes: a novel tool for transdermal drug delivery system [J]. *Int J*, 2013, 2(2): 309-316.
- [5] Gupta A, Aggarwal G, Singla S, *et al.* Transfersomes: A novel vesicular carrier for enhanced transdermal delivery of sertraline: Development, characterization, and performance evaluation [J]. *Sci Pharm*, 2012, 80(4): 1061-1080.
- [6] Shailesh T, Parjapati, Charmi G, *et al.* Transfersomes: A vesicular carrier system for transdermal drug delivery [J]. *AJBPR*, 2011, 2(1): 507-524.
- [7] 吴培诚, 彭学东. 熊果苷柔性脂质体经皮渗透体系的初步研究[J]. 临床医学工程, 2009, 16(8): 8-10.
- [8] 杜宁, 王玉, 蔡美明, 等. 高效液相色谱法测定氨甲环酸注射液的含量和有关物质[J]. 中国药理学杂志, 2010, 45(2): 144-147.
- [9] 闫菁华, 豆婧婧, 徐坤, 等. 甘草次酸醇质体水凝胶贴剂的制备与透皮给药研究[J]. 第二军医大学学报, 2011, 32(7): 763-766.
- [10] 汤秀珍, 王承潇, 张皓, 等. 星点设计-效应面法优化关节止痛膏贴剂处方[J]. 中草药, 2012, 43(1): 86-90.
- [11] 王博, 任晓文, 李洪起, 等. 星点设计-效应面法优化银杏酮酯包合物的制备工艺[J]. 中草药, 2011, 42(2): 262-265.