

正交试验法优化利多卡因传递体

罗 皓¹, 张阳德¹, 赵劲风², 廖明媚¹, 李玲玲¹, 潘一峰²

1. 中南大学; 卫生部肝胆肠外科研究中心, 长沙 410008
2. 中南大学; 卫生部纳米生物技术重点实验室, 长沙 410008

摘要 筛选利多卡因传递体得到制备药物的最佳配比。为利用排列整齐的水平-因素指标对利多卡因传递体试验进行整体设计、综合比较、统计分析, 实现通过少数的实验次数找到较好的生产条件, 以达到最高生产工艺效果。采用正交试验法优化利多卡因传递体配比的药物量, 以包封率和载药量作为考察指标, 采用 $L_9(3^4)$ 正交试验优化利多卡因传递体的处方。这样能对该实验各关键因素变化范围内均衡抽样, 使每次试验都具有较强的代表性。由于正交表具备均衡分散的特点, 保证了全面实验的某些要求, 往往能够较好或更好地达到研究目的。试验结果表明, 利多卡因传递体的最佳处方是 $A_2B_3C_1D_2$ 组合, 即卵磷脂: 胆固醇为 2:1; 卵磷脂: 利多卡因为 3:1; 甲醇: 氯仿为 1:1; 超声时间为 10 min。用此处方配比得到的利多卡因传递体的平均粒径为 $(81.1 \pm 3.1) \text{ nm}$ 。包封率为 $(80.95 \pm 0.5) \%$, 载药量为 $(1.87 \pm 0.03) \%$ 。由此, 经过正交试验法优选利多卡因传递体处方在配比上得到的药物质量最佳, 载药量适宜大小适中、稳定性好, 能够为以后的利多卡因传递体透皮给药提供实验依据。

关键词 正交试验; 利多卡因; 传递体

中图分类号 R915

文献标识码 A

文章编号 1000-7857(2009)17-0077-04

Orthogonal Design Test to Optimize Lidocaine Transfersomes

LUO Hao¹, ZHANG Yangde¹, ZHAO Jinfeng²,
LIAO Mingmei¹, LI Lingling¹, PAN Yifeng²

1. National Hepatobiliary and Enteric Surgery Research Center; Ministry of Health, Central South University, Changsha 410008, China
2. National Key Laboratory of Nanobiological Technology; Ministry of Health, Central South University, Changsha 410008, China

Abstract Screening of lidocaine transfersomes is to obtain the best ratio of preparation and to achieve good performance for production processes. The level-factor indicators shown in Table 1 are used as orthogonal rows, comprehensive comparison and statistical analysis are carried out to determine the best conditions through a limited number of experiments. Lidocaine transfersomes volume ratio is obtained with encapsulation efficiency and drug loading as the inspection targets, in $L_9(3^4)$ orthogonal test. Each test has a good representation. The orthogonal table with a balanced dispersion

characteristics of a comprehensive experiment can ensure some key requirements. The experimental results show that Lidocaine transfersomes $A_2B_3C_1D_2$ is the best combination of prescription, that is, lecithin: cholesterol 2:1; lecithin: lidocaine 3:1; methanol: chloroform 1:1; ultrasonic time of 10 min. This ratio has been used here to convey the body of lidocaine with the average particle size of $(81.1 \pm 3.1) \text{ nm}$, with encapsulation efficiency of $(80.95 \pm 0.5) \%$ for the drug loading $(1.87 \pm 0.03) \%$. Therefore, through the orthogonal tests we get prescription drugs of the best quality, with drug loading suitable for moderate size and good stability.

Keywords orthogonal test; lidocaine; transfersomes

0 引言

传递体(transfersome, TF), 是由脂质体经活性表面改进而来, 其主要成分由磷脂和表面活性剂(如胆酸钠、月桂醇硫酸钠、石油磺酸盐等)组成^[1-3]。加入不同表面活性剂如胆酸钠可以显著影响脂质体性质和功能。传递体又称为柔性纳米脂质体, 是一种自聚集泡囊, 其粒径多为几十纳米, 嵌入泡囊膜中的表面活性剂可使泡囊具有高度变形性。外力作用可使传递体短时间通过数倍小于传递体直径的高分子膜。将传递体非封闭地涂抹于皮肤, 可透过直径约为 0.4 nm 的皮肤角质层孔道, 因此传递体有望成为大分子、小分子药物和水溶性、脂溶

收稿日期: 2009-07-14

基金项目: 国家高技术研究发展计划(863 计划)项目(2007AA021805)

作者简介: 罗皓, 研究方向为纳米药物载体, 电子信箱: luohao99@sohu.com; 潘一峰(通信作者), 副教授, 研究方向为纳米药物载体, 电子信箱: pyf2001cn@yahoo.com

4 结论

利用薄膜-超声法制备质量理想的利多卡因传递体,可以采用本正交优选试验得出的最佳配方,即:卵磷脂:胆固醇为 2:1;卵磷脂:利多卡因为 3:1;甲醇:氯仿为 1:1;超声时间为 10 min。

参考文献 (References)

- [1] Ceve G, Blume G. Lipid vesicles penet rate into intact skin owing to the transversal osmotic gradients and hydration force [J]. *Biochim Biophys Acta*, 1992, 1104(1): 226.
- [2] Ceve G, Schatzlein A, Richardsen H. Ultradeformable lipid vesicles can penetrate the skin and other semi-permeable barriers unfragmented. Evidence from double label CLSM experiments and direct size measurements[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2002, 1564: 21-30.
- [3] Naidu K R, Kale U N, Shingare M S. Stability indicating RP-HPLC method for simultaneous determination of amlodipineand benazepril hydrochloride from their combination drug product [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2005, 39(2): 147-155.
- [4] Guo J X, Ping Q N, Huang L S. Studies on preparation and deformability of flexible nanoliposome containing cyclosporine [J]. *J Chin Pharm Univ*, 1999, 30(3): 187-190.
- [5] 贾士聪, 丁平田, 陈多, 等. 利多卡因凝胶剂经皮吸收的动力学和药效学[J]. *药学报*, 2003, 38(8): 631-633.
Jia shicong, Ding Pingtian, Chen Duo, et al. *Pharmaceutical Journal*, 2003, 38(8): 631-633.
- [6] 吕洛, 魏少敏, 林惠芬, 等. 脂质体载药系统经皮给药的研究进展[J]. *日用化学工业*, 2002, 32(5): 51-54.
Lu Luo, Wei Shaomin, Lin Huifen, et al. *China Surfactant Detergent & Cosmetics*, 2002, 32(5): 51-54.
- [7] 吕继华, 崔晓峰, 胡新, 等. 双氯芬酸钠柔性纳米脂质体的制备及离体透皮扩散的研究[J]. *中华临床医药杂志*, 2002, 3(14): 12-14.
Lu Jihua, Cui Xiaofeng, Hu Xin, et al. *Chinese Journal of Clinical Medicine*, 2002, 3(14): 12-14.
- [8] 张光杰. 药物辅料应用技术 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 1991, 408-410.

- Zhang Guangjie. Drug Application materials [M]. Beijing: China Medical Science and Technology Press, 1991, 408-410.
- [9] Taniyama Y, Tachibana K, Hiraoka K, et al. Local delivery of plasmid DNA into a carotid artery using ultrasound [J]. *Circulation*, 2002, 105: 1233-1239.
- [10] Kisel M A, Kukik L N, Tsybovsky I S, et al. Liposomes with phosphatidylethanol as a carrier for oral delivery of insulin: Studies in the rat[J]. *Int J Phaimaceutics*, 2001, 216: 105-114.
- [11] 赵海霞, 郭兴奎, 孔德亮, 等. 脂质体制备技术 [J]. *山东中医杂志*, 2000, 19(7): 435-437.
Zhao Haixia, Guo Xingkui, Kong Deliang, et al. *Shandong Journal of Traditional Chinese Medicine*, 2000, 19(7): 435-437.
- [12] El Maghraby G M, Williams A C, Barry B W. Skin delivery of 5-fluorouracil from ultradeformable and standard liposomes invitro [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2001, 53: 1069-1077.
- [13] Gong Z G. The pilot study of the ebb looks uplift ob rain witched reused vertebral-basal-artery blood supporting by TCD [J]. *China Journal Modern Medicine*, 2001, 11(8): 95-97.
- [14] 李海刚, 王东凯. 注射用克拉霉素脂质体的制备及其包封率的测定 [J]. *中国抗生素杂志*, 2006, 31(10): 635-637.
Li Haigang, Wang Kaidong. *Chinese Journal of Antibiotics*, 2006, 31 (10): 635-637.
- [15] 廖明媚, 张阳德, 张彦琼, 等. 载药传递体的制备及体外分析方法的建立[J]. *中国现代医学杂志*, 2006. 16(18): 2755-2757.
Liao Mingmei, Zhang Yangde, Zhang Yanqiong, et al. *Journal of Modern Chinese Medicine*, 2006. 16(18): 2755-2757.
- [16] 陈国广, 张钧寿, 翟光喜, 等. 肝素透皮吸收传递体的研制[J]. *中国药科大学学报*, 2002, 33(2): 110-112.
Chen Guoguang, Zhang Junshou, Zhai Guangxi, et al. *Journal of China Pharmaceutical University*, 2002, 33 (2): 110-112.
- [17] 袁弘, 胡富强, 应晓英, 等. 胰岛素纳米粒的制备 [J]. *中国药学杂志*, 2002, 37(5): 349-352.
Yuan Hong, Hu Fuqiang, Ying Xiaoying, et al. *Chinese Pharmaceutical Journal*, 2002, 37(5): 349-352.

(责任编辑 吴晓丽)

·学术动态·

“第 4 届全国地球物理技术学术研讨会”征文

两年一届中国地球物理学会主办的“第 4 届全国地球物理技术学术研讨会”定于 2010 年第 2 季度在北京召开。会议宗旨:加强地球物理技术领域的相互交流,促进国内仪器的自主研发和国外技术的合理引进。会议主题是:深部资源探测和各种地球物理场的监测研究。

会议征文内容包括:资源探测的各种自主研发的地球物理仪器设备,信号处理技术和探测研究方法;与环境 and 灾害相关的地球物理监测仪器设备,数据处理技术及观测研究方法;地球物理技术范畴的观测,探测、实验仪器,信号及数据分析处理技术,以及研究方法。

征稿截止日期:2009 年 11 月 30 日,收稿信箱:cgts@126.com。

联系方式:北京市海淀区民族学院南路 5 号 (100081);电话:010-68729347,82998257;传真:010-68460283。

