·实验研究·

倍他司汀醇质体的制备与评价

王　皓,刘润泽,董俊峰,周建文,黄春燕,初雨萌,韩翠艳
(齐齐哈尔医学院药学院,齐齐哈尔 161006)

[摘要]　**目的**:研究倍他司汀醇质体最佳处方工艺,并考察其体外透皮特性。**方法**:采用乙醇注入法制备倍他司汀醇质体,以大豆卵磷脂用量、乙醇用量和水浴温度作为考察因素,粒径、包封率为测定指标,采用星点设计-效应面法优化处方,并考察该制剂的初步稳定性;应用 Franz 扩散池进行体外透皮吸收试验,比较不同给药形式对倍他司汀经皮渗透的影响。**结果**:最佳处方工艺为倍他司汀 100 mg、大豆卵磷脂 311 mg、乙醇 4.1 mL、水浴温度为 39 ℃,制备的倍他司汀醇质体外观为泛有蓝光的澄清液体,包封率为(67.1 ± 2.23)%,粒径为(59.6 ± 4.81) nm,与预测值相差比例均 <5%。倍他司汀醇质体的经皮渗透速率为 10.76 $\mu g \cdot cm^{-2} \cdot h^{-1}$,是水溶液的 8.47 倍、普通脂质体的 3.09 倍、体积分数为 45% 乙醇溶液的 1.63 倍。**结论**:制备的倍他司汀醇质体粒径小、分布均匀、稳定性较高,具有良好的透皮吸收特性。

[关键词]　倍他司汀;醇质体;星点设计-效应面法;经皮渗透
[中图分类号]　R943　　[文献标志码]　A　　[文章编号]　1003 - 3734(2021)02 - 0170 - 08

Preparation and evaluation of betastatin ethosomes

WANG Hao, LIU Run-ze, DONG Jun-feng, ZHOU Jian-wen, HUANG Chun-yan, CHU Yu-meng, HAN Cui-yan
(*College of Pharmacy, Qiqihar Medical University, Qiqihar* 161006, *China*)

[**Abstract**]　**Objective**: To study the optimal formulation process of betastin ethosomes and investigate its transdermal permeation *in vitro*. **Methods**: Betastine ethosomes were prepared by ethanol injection method. The dosage of soybean lecithin, ethanol and water bath temperature were taken as investigation factors, particle size and entrapment efficiency were determined as evaluation indexes, and the formulation was optimized by central composite design-response surface methodology. The preliminary stability of the preparation was also investigated. Transdermal absorption test *in vitro* was carried out by using Franz diffusion cell to compare the effects of different ways of administration on the transdermal penetration of betastine. **Results**: The optimum prescription conditions were as follows: betastine 100 mg, soybean lecithin 311 mg, ethanol 4.1 mL, water bath temperature 39 ℃. The preparation was clear liquid with blue light, the encapsulation rate was (67.1 ± 2.23)%, the particle size was (59.6 ± 4.81) nm, and the difference between the actual value and the predicted value was less than 5%. The transdermal permeation rate of betastin (10.76 $\mu g \cdot cm^{-2} \cdot h^{-1}$) was 8.47 times of that of aqueous solution, 3.09 times of that of ordinary liposomes, and 1.63 times of that of 45% ethanol solution. **Conclusion**: The prepared betastol ethosomes has the advantages of small particle size, uniform distribution, high stability and good transdermal absorption.

[**Key words**]　betastatin; ethosomes; central composite design-response surface methodology; transdermal permeation

倍他司汀(betahistine,BH)是一种安全、高效的抗组胺类药物,具有舒张脑及内耳血管、长期用药作用不减退的特点,也可用于预防眩晕的产生。临床上常用于治疗美尼尔综合征、血管性头痛及脑动脉硬化、急性缺血性脑血管疾病等[1]。

目前倍他司汀上市剂型只有片剂和注射液,常

[基金项目]　黑龙江省大学生创新创业训练计划资助项目(201711230007)
[作者简介]　王皓,男,硕士研究生,研究方向:药物制剂新技术、新剂型。联系电话:(0452)2663382,E-mail:1354935327@qq.com。
[通讯作者]　韩翠艳,女,教授,研究方向:药物制剂新技术、新剂型。联系电话:(0452)2663382,E-mail:hcymuphar@qmu.edu.cn。

见食欲不振、恶心、呕吐、口干等不良反应,大部分的文献报道倍他司汀的首过效应大[2],且其半衰期只有 3.5 ~ 4.6 h,一般的口服制剂无法避免首过效应,并且需要多次服用,增大了胃肠道刺激,而注射液容易感染、使用不方便、患者顺应性差。因此将倍他司汀通过醇质体作为载体制成经皮给药的剂型,具有较好的开发前景。把倍他司汀做成醇质体后,通过皮肤透过给药,从而使药物更加容易进入人体,使其吸收药物的部位有较高浓度,进而达到延长作用时间的目的;还能绕过血脑屏障,使其避免肝脏的作用,进而避免了首过效应;达到起效快、生物利用度高、作用时间久的目的。相比口服、注射液的给药方式,经皮给药可明显降低药物的不良反应,提高儿童及老年患者的顺应性。

由于皮肤角质层的存在,大多数药物无法渗透入皮肤。因此,需要应用多种促渗技术来扩大经皮给药的用药范围,其中包括制备脂质体等新型递送载体。但是,传统意义上的脂质体携带药物渗透过皮肤的效果并不理想,需要独特设计的载体才能达到透皮的目的[3]。透皮给药系统具有能避免肝脏首过效应、控制药物输送、减少给药频率、改善患者依从性等优点。近年来,随着经皮给药技术的发展,出现了一种新型脂质体:醇质体(ethosomes)。醇质体是由磷脂、高浓度乙醇及水构成,其中高浓度乙醇不仅可以扰乱角质层脂质分子紧密排列的结构,使脂质流动性增加,还能增加醇质体膜自身的流动性和柔性,使之更易变形、穿透皮肤从而增加药物传递至深层皮肤的量及通过血液循环到达全身的药量[4]。

本研究拟制备倍他司汀醇质体用于皮肤给药,通过局部给药达到全身治疗的效果,尽可能降低胃肠道不良反应[5]。通过单因素考察确定制备倍他司汀醇质体的影响因素,采用星点设计-效应面法优化处方工艺[6],并通过与普通脂质体、醇溶液和水溶液进行比较考察其经皮渗透特性,为进一步实现经皮给药提供科学的实验依据。

材　　料

1　仪器

1100 型高效液相色谱仪(美国 Agilent 公司);TK－6H 型立式透皮扩散试验仪(上海楷凯科技贸易有限公司);H7650 型透射电镜(日本日立有限公司);Nano－ZS 型马尔文激光散射粒径测定仪(英国马尔文公司):KQ5200DV 型超声波清洗仪(昆山市超声仪器有限公司);ME235P 型万分之一电子天平(德国 Sartorius 公司)。

2　试药和试剂

倍他司汀原料药(锦州九泰药业有限责任公司,批号:25 + C12347EKI0,纯度: > 99%);大豆卵磷脂(上海艾伟拓医药科技有限公司,批号:20180331);乙腈(色谱纯);甲醇、无水乙醇(分析纯);水为纯化水。

3　实验动物

健康昆明种小鼠,雄性,6 ~ 8 周龄,体重(20 ± 2) g,饲养笼圈养,由齐齐哈尔医学院实验动物中心提供,动物合格证号编号: SYXK(黑)20180002。

方法与结果

1　样品的制备及表征

1.1　倍他司汀醇质体的制备

预试验中以包封率和粒径为指标,分别对投药量、大豆卵磷脂用量、乙醇体积、搅拌速度、水浴温度、超声时间进行单因素考察。结果显示,大豆卵磷脂质量、乙醇体积和水浴温度对包封率和粒径影响较显著,其他条件综合粒径和包封率结果[6],确定处方工艺为倍他司汀原料药 100 mg、大豆卵磷脂 311 mg、乙醇 4.1 mL、水浴温度为 39 ℃、搅拌速度为 300 $r\cdot min^{-1}$。

称取倍他司汀原料药 100 mg、大豆卵磷脂 311 mg,溶于 4.1 mL 的乙醇中,置于磁力搅拌器上,在 39 ℃、300 $r\cdot min^{-1}$的条件下充分混合,边搅拌边缓慢细流注入 10 mL 水,注完后继续搅拌 5 min,经 0.22 μm 微孔滤膜过滤,即得倍他司汀醇质体。

1.2　倍他司汀脂质体的制备

称取倍他司汀 100 mg、大豆卵磷脂 311 mg,加入 4.1 mL 乙醇溶解,置于磁力搅拌器上,在 80 ℃、300 $r\cdot min^{-1}$条件下边搅拌边缓慢逐滴加入 10 mL 水,注完后继续搅拌 30 min 至乙醇完全挥尽,然后超声(200 W,工作 2 s,间歇 3 s)5 min,将得到的样品置于 4 ℃冷藏,备用。

1.3　其他样品的制备

精密称取倍他司汀 100 mg,溶于 20 mL 蒸馏水中,磁力搅拌器 300 $r\cdot min^{-1}$搅拌 10 min,得倍他司汀水溶液;用 45% 乙醇代替蒸馏水同上操作,制得体积分数为 45% 倍他司汀醇溶液。

1.4　倍他司汀醇质体的外观形态表征

粒径和 Zeta 电位：取倍他司汀醇质体适量，采用 Nano－ZS 型马尔文激光散射粒径测定仪测定其平均粒径及 Zeta 电位。平均粒径为（59.6 ± 4.81）nm，多分散系数（PDI）为（0.12 ± 0.04），Zeta 电位为 －（25.0 ± 3.1）mV。所得倍他司汀醇质体的粒径和电位分布图见图 1。

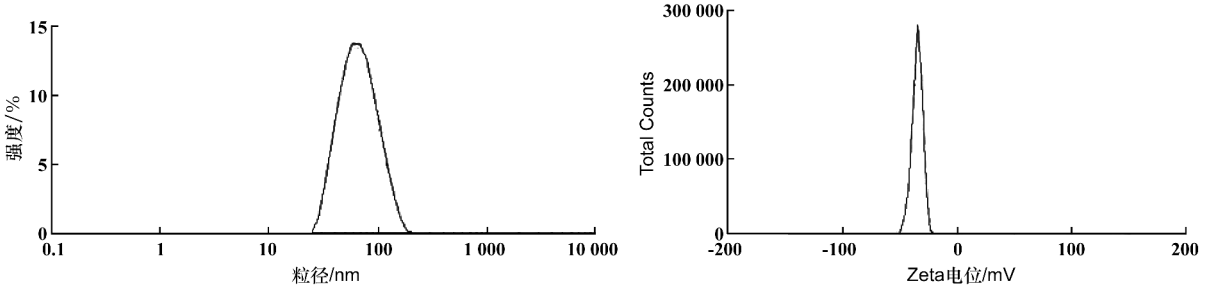


图 1　倍他司汀醇质体的粒径分布和 Zeta 电位分布图

微观形态观察：吸取倍他司汀醇质体少许，滴于有支持膜的铜网上，然后用 2% 磷钨酸滴加染色，1 min 后用滤纸吸铜网边缘多余液体，放置片刻稍干后，用透射电镜观察其形貌并记录照片[7]。结果显示，倍他司汀醇质体形状规则，近似球形，见图 2。

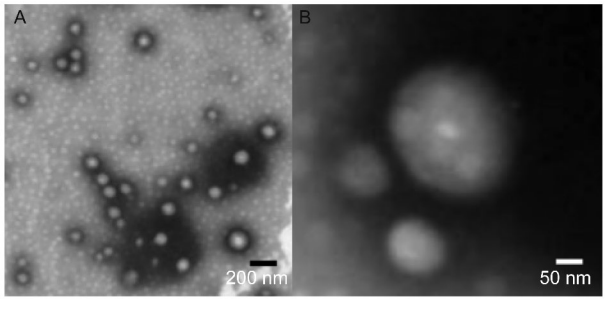


图 2　倍他司汀醇质体透射电镜成像（A）和局部放大（B）图

2　倍他司汀含量的测定

2.1　色谱条件及系统适用性实验

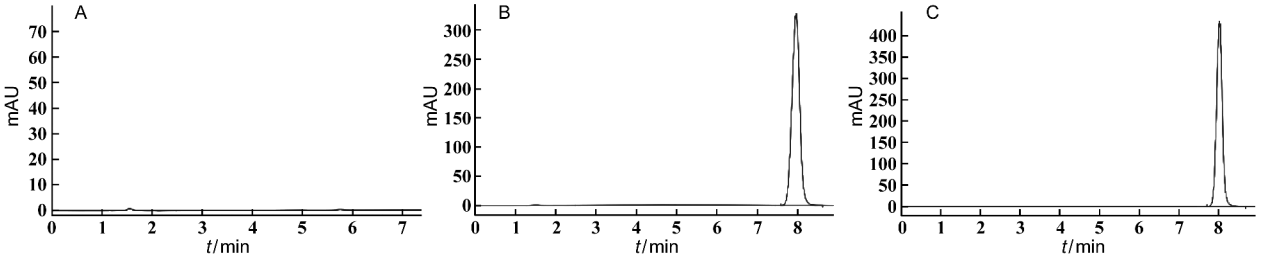
2.1.1　色谱条件　色谱柱 Diamonsil C_{18}柱（250 mm × 4.6 mm，5 μm）；流动相为甲醇：0.01 mol·L^{-1}乙酸钠缓冲溶液（含 0.004 mol·L^{-1}庚烷磺酸钠溶液和 0.2% 三乙胺，30∶70）；检测波长为 261 nm；柱温为 30 ℃；流速为 1 mL·min^{-1}；进样量为 20 μL。

2.1.2　对照品溶液的制备　精密称取倍他司汀对照品2 mg，置于 20 mL 量瓶中，加甲醇稀释至刻度，超声处理 5 min，即得质量浓度为 100 μg·mL^{-1}的对照品溶液。

2.1.3　空白对照溶液的制备　取大豆卵磷脂 311 mg 溶于无水乙醇 4.1 mL 中，按照“**1.1**”项下方法制备空白醇质体。精密量取该空白醇质体 2 mL，加甲醇破乳并定容至 20 mL，超声处理 5 min，即得空白对照溶液。

2.1.4　供试品溶液的制备　精密量取“**1.1**”项下制备的倍他司汀醇质体 2 mL，加甲醇破乳并定容至 20 mL，超声处理 5 min，使其破乳完全，即得供试品溶液。

2.1.5　系统适用性实验　精密称取倍他司汀原料药 20 mg，置于 10 mL 棕色量瓶中，并用流动相溶解并定容，摇匀，制成 2 mg·mL^{-1}的贮备液。在此色谱条件下，倍他司汀的保留时间约为 8.0 min，理论塔板数为（9 000 ± 1 000）。由图 3 可见，空白醇质体对倍他司汀的测定无干扰。



A：空白醇质体；B：标准溶液（0.2 mg·mL^{-1}）；C：倍他司汀醇质体

图 3　典型 HPLC 谱图

2.2 线性试验和方法学验证

2.2.1 线性关系 取贮备液加流动相分别制成质量浓度为 0.02,0.05,0.10,0.20,0.30 和 0.40 mg·mL^{-1}的倍他司汀溶液。按照“**2.1.1**”项下条件进样测定,记录峰面积。以倍他司汀质量浓度(C)为横坐标,峰面积为纵坐标(A)进行线性回归,得回归方程为 $A=382.72C-2.141\ 1$,$R^2=0.999\ 1$,表明倍他司汀在 0.02 ~ 0.40 mg·mL^{-1}浓度范围内与峰面积线性关系良好。

2.2.2 精密度实验 精密量取供试品溶液 0.1,1.0,2.0 mL 分别置于 10 mL 棕色容量瓶中,并用流动相稀释至刻度,摇匀,配成浓度分别为 0.02,0.20 和 0.40 mg·mL^{-1}的倍他司汀溶液,再分别用 0.22 μm 微孔滤膜过滤后,按照“**2.1.1**”项色谱条件,依次取样 20 μL,重复 3 次,计算所得数据的相对标准差(RSD)得到日内精密度为 1.46%($n=3$),连续 4 d,计算所得数据的相对标准差 RSD 得到日间精密度 0.77%($n=3$)。

2.2.3 重复性实验 精密量取标准贮备液 1 mL 置于 10 mL 棕色容量瓶中,并用流动相稀释至刻度,摇匀,配制成浓度为 0.20 mg·mL^{-1}的倍他司汀溶液,再用 0.22 μm 微孔滤膜过滤后,按照“**2.1.1**”项色谱条件,依次取样 20 μL,重复 6 次,计算 RSD 为 0.41%($n=6$)。

2.2.4 加样回收率 按照“**2.1.4**”的方法配置供试品溶液。分别精密取 0.1,0.4,0.2 mL 标准贮备液置于 10 mL 棕色量瓶中后,再分别量取上述 3 种不同浓度的溶液各 2 mL 加 2 mL 空白醇质体放入 10 kDa 超滤离心管中,8 000 r·min^{-1},超滤离心 30 min 后,将滤液置于小西林瓶中。按照“**2.1.1**”色谱条件,依次取样 20 μL,重复 3 次,计算加样回收率为 95.8%(RSD = 0.64%,$n=3$)。

3 包封率的测定方法

将制备的倍他司汀醇质体取 0.2 mL 置于超滤离心管中,得滤液后,用移液枪量取 50 μL,加甲醇至 1.6 mL,高效液相色谱仪测定其游离药量。精密量取倍他司汀醇质体 0.2 mL,置于 10 mL 棕色量瓶中,再加一定量的流动相并用超声一定时间进行破膜处理,定容,经 0.22 μm 微孔滤膜过滤后,高效液相色谱仪测定体系的总药量,计算包封率[9-10]。结果,倍他司汀醇质体的平均包封率为(67.1 ± 2.23)%($n=3$),同上操作测得倍他司汀脂质体的平均包封率为(32.7 ± 0.54)%($n=3$)。

4 星点设计效应面法优化倍他司汀醇质体处方及工艺

4.1 星点设计

根据预实验考察结果,固定倍他司汀的用量,对大豆卵磷脂用量(A)、乙醇用量(B)、温度(C)三因素进行考察,并各取 5 个水平(见表 1)。

表 1 星点设计因素水平表

因素	水平				
	-1.682	-1	0	1	1.682
A/mg	250.0	290.5	350.0	409.5	450.0
B/mL	2.5	2.9	3.5	4.1	4.5
C/℃	30.0	34.1	40.0	45.9	50.0

以粒径、包封率为评价指标进行处方及工艺优化,结果见表 2。

表 2 正交试验结果

编号	A	B	C	粒径/nm	包封率/%
1	-1.682	0.000	0.000	168.1	47.6
2	0.000	0.000	0.000	64.5	61.6
3	-1.000	1.000	1.000	223.0	56.6
4	0.000	0.000	0.000	69.8	62.4
5	0.000	0.000	1.682	56.3	37.1
6	0.000	0.000	0.000	67.5	60.4
7	1.682	0.000	0.000	199.1	55.3
8	-1.000	-1.000	-1.000	60.6	26.5
9	1.000	-1.000	-1.000	59.8	25.6
10	0.000	1.682	0.000	746.2	81.9
11	-1.000	-1.000	1.000	63.1	23.9
12	1.000	-1.000	1.000	68.3	47.9
13	1.000	1.000	1.000	221.3	53.2
14	0.000	-1.682	0.000	80.3	15.1
15	0.000	0.000	0.000	65.8	59.7
16	0.000	0.000	0.000	67.4	60.8
17	0.000	0.000	-1.682	57.7	34.5
18	-1.000	1.000	-1.000	356.5	53.4
19	1.000	1.000	-1.000	265.8	52.4

表 3 方差分析表

因素	偏差平方和	自由度	F 比	F 临界值	显著性
A	800.378	2	4.354	3.689	<0.05
B	214.564	2	1.167	3.689	>0.05
C	96.345	2	0.525	3.689	>0.05
误差	429.87	6			

4.2 模型拟合

使用 Design-Expert 8.0.6 软件将所得数据依次进行线性和二次多项式模型拟合,其拟合的方程如下:

包封率（EE%）= 61.05 + 3.32A + 14.94B + 2.06C − 3.44AB + 2.81AC − 1.96BC − 3.77A^2 − 4.81B^2 − 9.30C^2　　式(1)

粒径（Size）= 69.41 − 2.63A + 141.65B − 12.40C − 12.10AB + 11.87AC − 23.62BC + 27.94A^2 + 109.14B^2 − 16.82C^2　　式(2)

所得拟合方程 EE%（R^2 = 0.930 1），Size（R^2 = 0.908 7）表明拟合方程的线性较好，具有一定的预测性。依照上述所得二次多项式模型，绘制总指标包封率和粒径对 3 个自变因素的三维效应面图以及二维等高线图，见图 4。模型预测最佳处方为磷脂 311 mg，乙醇 4.1 mL，工艺温度 39 ℃。

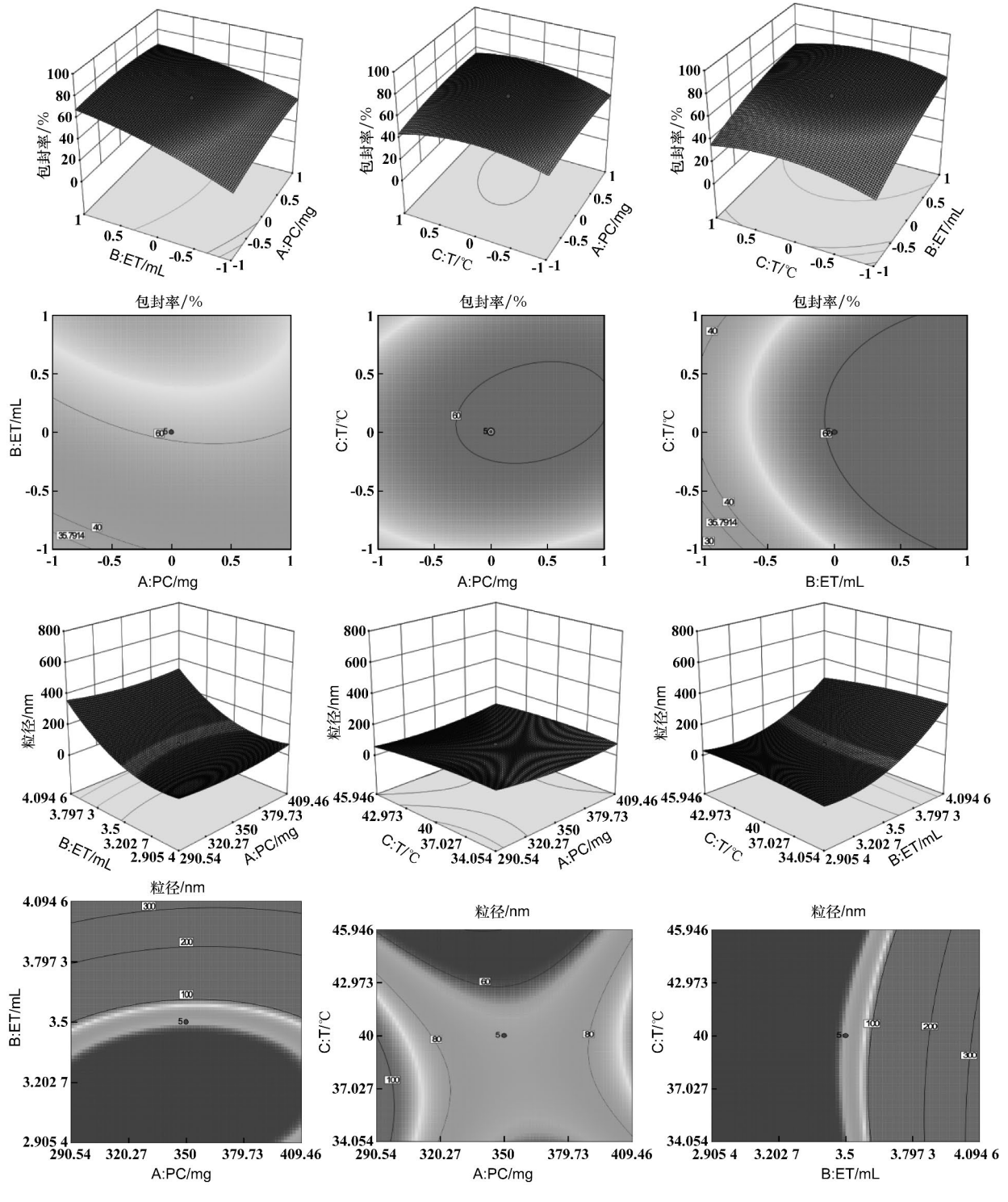


图 4　效应值 Y_1 与 X_1，X_2，X_3 3 因素的三维曲面图和等高线图

4.3 最佳处方工艺验证

根据优化的处方工艺制备 3 份倍他司汀醇质体，测定粒径及包封率，验证处方工艺与软件预测是否一致，结果见表 4。将预测值与实测值进行比较，计算偏差[偏差 =（预测值 - 实测值）/预测值 × 100%]。结果表明，实测值与预测值相差比例 < 5%，说明预测结果可信。

表 4 最佳处方工艺验证结果

项目	编号	实际值	平均值	预测值	偏差(SD)/%
包封率/%	1	66.8	67.1	71.3	4.2
	2	66.5			
	3	68.1			
粒径/nm	1	60.2	61.8	59.6	3.5
	2	62.1			
	3	63.1			

5 倍他司汀醇质体的初步稳定性考察

将按最优处方制备的倍他司汀醇质体于 4 ℃避光放置 30 d，分别从粒径、Zeta 电位和包封率方面初步考察该制剂的稳定性。结果发现所制备的醇质体粒径、Zeta 电位和包封率放置 30 d 内无明显变化[15]，表明在 4 ℃且密封的环境中，倍他司汀醇质体在 30 d 内的稳定性良好。

6 体外透皮试验

6.1 离体皮肤的制备

取体重为（200 ± 20）g 雄性小鼠若干只，颈部脱臼处死，并立刻剔除腹部鼠毛、用手术剪和镊子小心剥离皮肤，尽量使其皮肤没有破损，将取下的皮肤的角质层平铺于干净的烧杯上，用刀片小心刮下皮下的脂肪组织及粘连物，用生理盐水浸泡 30 min 左右，最后置于密封袋中，加入少量生理盐水浸润鼠皮，用锡箔纸包裹起来，密闭放于 - 80 ℃冰箱中保存，实验前目视检查鼠皮的完整性，不能有任何破损。

6.2 累积渗透量

将皮肤角质层朝向供给池固定于 Franz 扩散池中，以磷酸盐缓冲液 0.05 mg·mL^{-1}（pH 7.4）20 mL 作为接受液置于接受池中，保持与真皮层的密切接触。扩散池置 37 ℃恒温水浴中，以 100 r·min^{-1}的速度搅拌；供给池分别注入 2 mL 的倍他司汀醇质体、倍他司汀脂质体、倍他司汀水溶液和倍他司汀醇溶液。分别于 1，2，4，6，8，10，12 和 24 h 在接受池取样 1 mL（立即补充同温等量接受液），置 10 mL 棕色量瓶中，用流动相稀释，经 0.22 μm 微孔滤膜过滤后，取滤液照“**2.1.1**”色谱条件进样测定，重复 3 次，记录峰面积，代入标准曲线求出倍他司汀浓度，计算累积渗透量（M），结果见图 5。

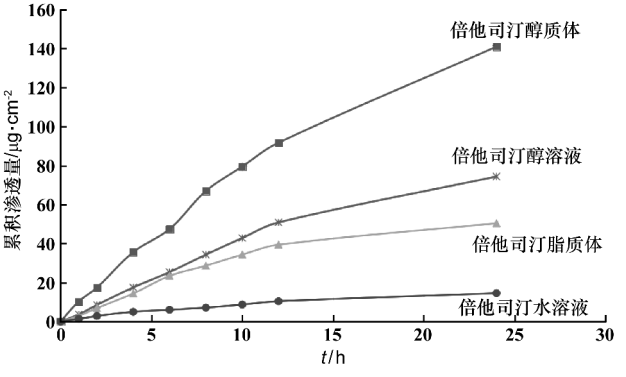


图 5 累积渗透量-时间曲线（n = 3）

$$\text{累积渗透量 } M = \left(C_n V + \sum_{i=1}^{n-1} C_i V\right)/A$$

$$\text{渗透速率 } J = M/\Delta t \qquad \text{式(3)}$$

式中 C_n 为不同取样点时的接收液中的浓度；C_i 为各取样点时取样液的浓度；V 为取样体积；A 为透皮扩散面积；Δt 为取样点的时间间隔[17]。

6.3 皮内滞留量的测定

采用皮肤剪碎法测定皮肤中的药物滞留量，于 24 h 时取下鼠皮，用生理盐水将皮肤表面样品冲洗净，剪碎皮肤，用 10 mL 无水乙醇作为提取液，200 W 超声提取 30 min，室温冷却。所取的接受液经过滤和稀释后，经 0.22 μm 滤膜滤过，续滤液采用高效液相色谱法测定，计算单位面积累积渗透药量（Q_r）、稳态透皮速率（J_S）、增渗比（I_{ER}）和 24 h 皮肤中药物滞留量（M），24 h 累计皮内滞留量见图 6。结果表明，醇质体在 24 h 内皮肤中的药物滞留量最高，顺序为醇质体 > 45% 乙醇溶液 > 脂质体 > 水溶液。

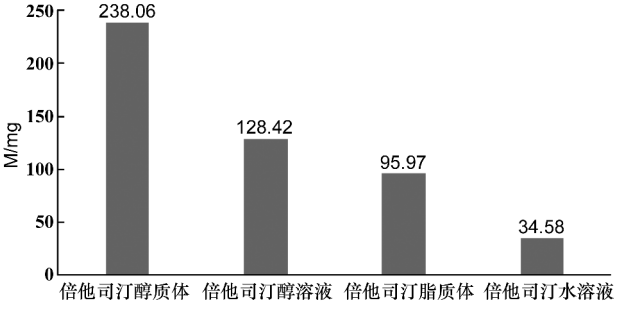


图 6 24 h 内不同倍他司汀制剂的皮内滞留量的比较

相关经皮渗透参数见表 5,醇质体在皮肤中渗透速率均高于对照组,分别是 45% 乙醇溶液、脂质体和水溶液的 1.63,3.09,和 8.47 倍,经 t 检验,$P < 0.05$,差异有显著性。

表 5 经皮渗透参数 $\bar{x} \pm s$, $n = 5$

样品	J_S/μg·cm^{-2}·h^{-1}	Ehanced ratio	Q_r/μg·cm^{-2}	Q_s/μg·cm^{-2}
倍他司汀醇质体	10.76 ± 0.29	8.47	140.86 ± 7.43	238.06 ± 5.43
倍他司汀醇溶液	6.59 ± 0.73	5.18	74.32 ± 5.96	128.42 ± 6.75
倍他司汀脂质体	3.48 ± 0.67	2.74	50.39 ± 6.24	95.97 ± 4.66
倍他司汀水溶液	1.27 ± 0.34	1.00	14.53 ± 2.21	34.58 ± 3.14

J_S:稳态透皮速率;Ehanced ratio:各组 J_S 与水溶液组 J_S 的比值;Q_r 和 Q_s 分别为 24 h 时药物经皮渗透累计量和药物在皮肤中的滞留量

讨　论

在制备醇质体实验中,用乙醇溶解磷脂时发现用烧杯和保鲜膜也难以避免乙醇挥发,使得实际加入体积远小于量取体积,使醇质体粒径增大。于是采用 10 mL 西林瓶加瓶塞,问题得以解决。又发现当水、醇相混合时,水醇液体在水浴温度下挥发过快,导致实验数据重现性不好,包封率不理想,建议将实验仪器进行密封,确保制备过程挥发量降到最低,最终得到较好的实验结果,重现性好。文献报道中常采用滴加速度来描述,实际操作过程中发现人为操作,搭设仪器操作均不可避免导致滴加速度有所改变,注入速度的快慢可能会影响两相的混合均匀程度及囊泡的形成。

超滤离心法相比较传统的葡聚糖凝胶色谱柱法,操作非常简单,而且能够有效分离游离药物和醇质体,回收率较高,可以提高实验的准确度测量结果。超滤离心管使用次数增加时,导致膜的通透量下降,从而导致所测药物的浓度偏大,对实验的结果有一定的影响。

磷脂的用量、乙醇的用量和温度是影响醇质体包封率的最大因素。在实验过程中发现其实滴加时间不是影响实验的因素,醇、水相加入实验证明,醇质体的产生并不是加入一滴即形成醇质体囊泡,而是醇、水相在相互溶解,待水相过多打破平衡后,磷脂从醇相中出来,包裹水醇溶液成膜,形成醇质体,这在实验中显示为:当乙醇∶水为5∶4时,溶液仍是无色透明液体,当乙醇∶水为5∶5时,溶液开始产生丁达尔现象,开始出现淡蓝色微光。进行星点设计处方验证时发现,10 号样品在 50 ℃ 水浴条件下滴加直至终点时仍呈现无色透明状态,当温度下降后,溶液出现半透明蓝色微光,且溶液中可见少量絮状沉淀。测定粒径为 746.2 nm,但包封率却达到 81%,猜测这种现象可能原因如下:制备其他醇质体时,药物尚未完全滴加,溶液即已开始出现醇质体囊泡,此时药物浓度尚未达到最大值,所以包封率不高,而 10 号样品在高温 50 ℃ 时,磷脂仍溶于醇水体系中,待滴加完毕,体系中药量最大时,取出降温,磷脂开始大量析出成囊,醇质体包裹大量药物,所以包封率很高。但由于温度骤降,磷脂析出过快,所以导致有絮状沉淀,且放置一夜后出现分层。根据实验过程及结果,如果能够将药物滴加过程放在一个可加热的容器中,待滴加完毕后,程序性降温,可能会达到较高的包封率,且不会出现分层。限于实验条件有限,未能进行测试。

本研究将倍他司汀制备成醇质体,采用星点设计-效应面法优化倍他司汀醇质体的处方工艺,通过相应的数学模型拟合对应的三维图,优化考察因素,从比较直观的效应面选取期望的区域,从而选取期望的自变量取值范围,本研究中二项式模型拟合的 $R^2 > 0.993$,模型可信度较高,通过处方验证也确定了所建数学模型具有良好的预测性[19]。另外考察其透皮给药性质,实验表明,倍他司汀醇质体与其脂质体、45% 乙醇溶液及水溶液相比,不仅增加了倍他司汀的透皮速率,而且增加了药物在皮肤中的滞留量。

[参 考 文 献]

[1] 吕宏伟. 氟桂利嗪和倍他司汀治疗良性位置性眩晕疗效差异[J]. 中国现代药物应用, 2015, 9(20): 118 - 119.

[2] 李渊茹, 方亮. 倍他司汀经皮吸收贴剂的处方优化[J]. 中国药剂学杂志(网络版), 2016, 14(3): 69 - 77.

[3] 张楠, 宋辉, 汪志强, 等. 冰片修饰的秋水仙碱醇质体的制备及体外扩散性评价[J]. 中国药房, 2018, 29(7): 902 - 906.

[4] 祝伟伟, 翟光喜, 赵军. 醇质体的研究进展[J]. 食品与药品, 2007, 9(1): 46 - 49.

[5] 郝贵周，管圆圆，张贵民. 塞来昔布醇质体凝胶的制备及其透皮吸收研究[J]. 中国医药工业杂志，2017，48(6)：869－873.
[6] 李艳婷，吴雯，安原初，等. 吲哚美辛醇质体的研制与质量评价[J]. 中国医药工业杂志，2013，44(10)：1005－1009.
[7] 王子臣，赵文明. 星点设计-效应面法优化制备吉非替尼壳聚糖鱼精蛋白纳米粒[J]. 中国新药杂志，2016，25(7)：807－812，822.
[8] 陈彦，吴青青，张振海，等. 熊果酸醇质体的制备和体外透皮研究[J]. 中国中药杂志，2011，36(8)：988－991.
[9] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典[S]. 2015 年版. 一部. 北京：中国医药科技出版社，2015：59－60.
[10] TOUITOU E，DAYAN N，BERGELSON L，*et al*. Ethosomes-novel vesicular carriers for enhanced delivery：characterization and skin penetration properties[J]. *J Control Release*，2000，65(3)：403－418.
[11] 杨飞，李芳，焦海胜，等. 秋水仙碱醇质体的制备及体外经皮渗透研究[J]. 中国药学杂志，2009，44(5)：349－352.
[12] 何良飞，陶玲，管咏梅，等. 雷公藤甲素阿魏酸醇质体的制备与评价[J]. 中草药，2018，49(12)：2817－2825.
[13] 谭玉柱，童婷婷，谢运飞，等. Plackett-Burman 实验设计联用星点设计效应面法优选大黄地上部位蒽醌类成分提取工艺[J]. 中国药学杂志，2012，47(6)：410－414.
[14] 李鹏程，刘涛，伍月，等. 基于凝血活性和星点设计-效应面法的黄槐复方提取工艺研究[J]. 中国中药杂志，2017，42(2)：290－297.
[15] 王友芳，纪莎，何丹鸿，等. 星点设计-效应面法优化鹿角灵芝微乳超声提取工艺[J]. 中国现代应用药学，2015，32(10)：1198－1202.
[16] 何冰倩，李俊丽，刘小平，等. 苦参碱二元醇质体的制备及其质量评价[J]. 中成药，2014，36(8)：1770－1773.
[17] 杨飞，李芳，焦海胜，等. 秋水仙碱醇质体的制备及体外经皮渗透研究[J]. 中国药学杂志，2009，44(5)：349－352.
[18] 王小宁，冯锁民，张存劳. 酮洛芬醇质体的制备、表征及其体外经皮渗透研究[J]. 应用化工，2015，44(8)：1461－1463，1467.
[19] 聂阳，何盛江，陈伶俐，等. 尼索地平醇质体的制备及体外经皮渗透研究[J]. 中国医院药学杂志，2013，33(20)：1677－1681.
[20] 马亭云，姜继宗，张刘红，等. 去氢骆驼蓬碱醇质体的制备及处方优化[J]. 中国实验方剂学杂志，2018，24(8)：34－39.

编辑：刘卓越/接受日期：2019－12－20