

- [5] QU G W, YAO Z, ZHANG C, et al. PEG conjugated N-octyl-O-sulfate chitosan micelles for delivery of paclitaxel: *In vitro* characterization and in vivo evaluation [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2009, 37(2): 98-105.
- [6] LIU C, XIN M H, LI M C, et al. Preparation of fully hydrophobic acylated chitosan and effect of reaction conditions [J]. *Chin J Pharm(中国医药工业杂志)*, 2005, 36(2): 76-78
- [7] KIM T H, PARK I K, NAH J W, et al. Galactosylated chitosan/DNA nanoparticles prepared using water-soluble chitosan as a gene carrier [J]. *Biomaterials*, 2004, 25 (17): 3783-3792.
- [8] FENG Z Q, CHU X H, HUANG N P, et al. The effect of nanofibrous galactosylated chitosan scaffolds on the formation of rat primary hepatocyte aggregates and the maintenance of liver function [J]. *Biomaterials*, 2009, 30(14): 2753-2763.
- [9] WU D Q, LU B, CHANG C, et al. Galactosylated fluorescent labeled micelles as a liver targeting drug carrier [J]. *Biomaterials*, 2009, 30(7): 1363-1371.
- [10] YANG W, MOU T, ZHANG X, et al. Synthesis and biological evaluation of ^{99m}Tc-DMP-NGA as a novel hepatic asialoglycoprotein receptor imaging agent [J]. *Appl Radiat Isotopes*, 2010, 68(1): 105-109.
- [11] ZHANG C, CHENG Y, QU G W, et al. Preparation and characterization of galactosylated chitosan coated BSA microspheres containing 5-fluorouracil [J]. *Carbohydr Polym*, 2008, 72(3): 390-397.
- [12] SONG B F, ZHANG W, PENG R, et al. Synthesis and cell activity of novel galactosylated chitosan as a gene carrier [J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2009, 70(2): 181-186.
- [13] WANG Y S, WANG Y M, LI R S, et al. Chitosan-based self-assembled nanomicelles as a novel carrier for paclitaxel [J]. *Chem J Chin Univ(高等学校化学学报)*, 2008, 29(5): 1065-1069.
- [14] MA G P, YANG D Z, KENNEDY J F, et al. Synthesize and characterization of organic-soluble acylated chitosan [J]. *Carbohydr Polym*, 2009, 75 (3): 390-394.
- [15] ZHANG C, PING Q N, DING Y, et al. Synthesis, characterization, and microsphere formation of galactosylated chitosan [J]. *J Appl Polym Sci*, 2004, 91: 659-665.
- [16] HSIUE G H, WANG C H, LO C L, et al. Environmental-sensitive micelles based on poly(2-ethyl-2oxazoline)-b-poly(L-lactide) diblock copolymer for application in drug delivery [J]. *Int J Pharm*, 2006, 317(1): 69-75.
- [17] MARCUCCI F, LEFOULON F. Active targeting with particulate drug carries in tumor therapy: fundamentals and recent progress [J]. *Drug discover Today*, 2004, 9(5): 219-228.

收稿日期: 2012-01-10

星点设计-效应面法优化普萘洛尔传递体的处方工艺

肖寒露¹, 何超芹¹, 陈军^{1*}, 李俊², 杨涛², 方芸³(1.南京中医药大学药学院, 南京 210046; 2.南京医科大学附属南京妇幼保健院, 南京 210004; 3.南京大学医学院附属鼓楼医院, 南京 210008)

摘要: 目的 应用星点设计-效应面法优化普萘洛尔传递体的处方工艺。方法 采用硫酸铵梯度法制备普萘洛尔传递体。将药物/磷脂摩尔比、Span-80/磷脂摩尔比、探头超声时间作为考察因素, 以包封率、载药量、平均粒径及变形性指数为效应指标, 求算总评“归一值”并采用 Design-Expert 8.0 软件进行效应面法优化, 确定最佳处方工艺并进行验证。结果 确定最优制备工艺为: 药物/磷脂摩尔比 19.83%、Span-80/磷脂摩尔比 21.08%、探头超声时间 10.29 min, 以该处方工艺制备所得传递体的包封率、载药量、平均粒径及变形性指数分别为 76.63%, 4.80%, 52.82 nm, 20.83, 且实测值与预测值的偏差均较小。结论 星点设计-效应面法适用于普萘洛尔传递体的处方工艺优化, 优化所得处方工艺稳定、可行。

关键词: 普萘洛尔; 传递体; Span-80; 星点设计; 效应面

中图分类号: R943

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2012)12-1107-06

Study on the Optimal Formulation and Preparation Conditions of Propranolol-loaded Transfersomes by Central Composite Design and Response Surface Method

XIAO Hanlu¹, HE Chaoqin¹, CHEN Jun^{1*}, LI Jun², YANG Tao², FANG Yun³(1. Department of Pharmacy, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210046, China; 2. Nanjing Maternity and Child Health Care Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210004, China; 3. The Affiliated Drum Tower Hospital of Nanjing University Medical School, Nanjing 210008, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To optimize the formulation and preparation of propranolol-loaded transfersomes by central composite design and response surface method. **METHODS** Transfersomes were prepared using the ammonium sulfate

基金项目: 南京医科大学科技发展基金重点项目(2010NJMUZ10)

作者简介: 肖寒露, 男, 硕士生 Tel: 15850539325 E-mail: xiaohanlu1987@126.com *通信作者: 陈军, 男, 博士, 副教授 Tel: (025)85811050 E-mail: chenjun75@163.com

gradient method. The effects of drug/lipoid molar ratio, Span-80 molar ratio and time of probe ultrasonication on entrapment efficiency, drug-loading, vesicle size and deformability index were investigated. After each overall desirability was calculated, the optimal conditions for preparing propranolol transfersomes were achieved by Design-Expert 8.0 software, and were validated experimentally. **RESULTS** The optimal preparation conditions were determined as drug molar ratio 19.83%, Span-80/lipoid molar ratio 21.08%, time of probe ultrasonication 10.29 min. Under these conditions, the evaluated entrapment efficiency, drug-loading, vesicle size and deformability index of propranolol transfersomes were 76.63%, 4.80%, 152.82 nm, 20.83 respectively, and all approximated to the forecasted ones. **CONCLUSION** The central composite design and response surface method is applicable for the formulation and preparation conditions of optimization of propranolol transfersomes, and the resulting optimal preparation technique is stable and feasible.

KEY WORDS: propranolol; transfersomes; Span-80; central composite design; response surface

普萘洛尔(propranolol)作为经典的非选择性 β -受体阻断剂,以往主要用于治疗心脏病及高血压。2008年,法国医师 Leaute-Labreze C等^[1]意外发现其对婴幼儿血管瘤(infantile hemangioma,一种常见的儿童良性肿瘤)也具有显著疗效,且这一重大发现在后续大量的临床研究中得以确证。由此,普萘洛尔被建议取代皮质类固醇激素作为婴幼儿血管瘤的一线治疗药物^[2-4]。

目前,普萘洛尔用于婴幼儿血管瘤的临床治疗多采用口服给药方式,可能导致心动过缓、低血压、低血糖等不良反应^[5-6]。普萘洛尔口服已被证明首过效应严重,生物利用度低(文献报道仅为30%^[7]),故实际到达血管瘤患处并发挥疗效的药量有限。另外,口服对于血管瘤患儿而言,用药顺应性较差。因此,若能将普萘洛尔透皮给药并直接作用于血管瘤患处,不仅给药更加方便,而且能增强疗效,减少不良反应。

传递体(transfersomes)是在脂质体的基础上发展起来的一种自聚集泡囊,主要由磷脂和边缘活性剂(edge activator,主要为表面活性剂,如:脱氧胆酸钠、Span-80等)组成,一般粒径在纳米级别,具有高度的变形性、亲水性和透皮能力,已经成为极具发展潜力的新型透皮给药载体系统。目前,由 Cevc G(IDEA AG, Munich, Germany)等基于传递体技术研发用于骨关节炎治疗的酮洛芬凝胶剂(商品名:Diractin[®])已处于III期临床试验阶段,且取得了令人满意的研究成果^[8-10]。

星点设计(central composite design)与效应面法(response surface method)是目前药学工作者常用的处方工艺优化方法,其使用简便、预测性好,且尤其适用于非线性关系模型的拟合^[11]。本试验采用该方法优化了普萘洛尔传递体的处方工艺,并对优化结果进行了验证。

1 仪器与试剂

UV-2401 紫外分光光度计(日本岛津公司);

LC-20AT 型高效液相色谱仪,包括 LC-20AT 型高压恒流泵与 SPD-20A 型紫外-可见检测器(日本岛津公司); Zeta PALS 型高分辨 Zeta 电位及粒度分析仪(美国 Brookhaven 仪器公司); TK-12B 型透皮扩散试验仪(上海锴凯科技贸易有限公司); JY92-II 型超声细胞粉碎机(宁波新芝生物科技股份有限公司); THZ-82 型恒温水浴振荡器(江苏金坛亿通电子有限公司); TGL-20bR 型冷冻高速离心机(上海安亭科学仪器厂); BKB-501S 型超级恒温水槽(上海精宏实验设备有限公司); LIPEXTM 型脂质体挤出仪(加拿大北方脂质体公司); Nuclepore 聚碳酸酯膜(直径为 25 mm,孔径为 50 nm,英国 Whatman 公司)。

盐酸普萘洛尔(纯度 $\geq 98\%$, Sigma 公司,批号 BCBB9359); 大豆磷脂(Lipoid 公司,批号 790648-02/902); 失水山梨醇脂肪酸酯-80(Span-80, Sigma 公司,批号 MKBD4327); 甲醇(色谱纯, Merck 公司); KH_2PO_4 (分析纯,南京化学试剂有限公司,批号 080760460); Sephadex G-50(Pharmacia 公司进口分装); 其他试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 传递体的制备

在预试验的基础上,选择 Span-80 作为边缘活性剂,并采用主动载药的硫酸铵梯度法制备普萘洛尔传递体,具体过程如下: 160 mg 大豆磷脂与一定比例的 Span-80 共溶于适量无水乙醇,注入恒温水浴且磁力搅拌的 $0.2 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ 溶液中,待挥尽乙醇后取出放冷,并以超纯水定容至 5 mL; 200 W 探头超声一定时间,低速离心除钛粉后置于透析袋中,再用 pH 7.4 磷酸盐缓冲液透析以除去外水相的 $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$, 即得空白传递体。在给定药物/磷脂摩尔比的条件下,取一定量的空白传递体与普萘洛尔,恒温水浴振荡一定时间,即得普萘洛尔传递体。

2.2 包封率与载药量的 HPLC 测定

经 UV-2401 全波长扫描, 普萘洛尔在 289 nm 处有特异吸收, 故将此作为普萘洛尔的检测波长。

2.2.1 色谱条件 采用 Kromasil C₁₈ 柱(250 mm×4.6 mm, 5 μm)分离, 流动相为甲醇-0.02 mol·L⁻¹ KH₂PO₄(50:50), 流速 0.9 mL·min⁻¹, 柱温 35 °C, 检测波长 289 nm, 进样体积 10 μL。理论板数按普萘洛尔计算不低于 3 000。

2.2.2 线性关系 精密称取药物粉末 10 mg, 甲醇定容至 10 mL, 配制成浓度为 1.0 mg·mL⁻¹ 的储备液, 并分别精密吸取适量至 10 mL 量瓶中, 甲醇定容使得浓度分别为 0.625, 1.25, 2.5, 5, 10, 20, 40 μg·mL⁻¹ 的系列标准溶液, HPLC 进样分析。以峰面积(A)对浓度(C)进行回归, 得线性方程为: $A=6\ 249.40C-724.44(r=0.999\ 9)$, 表明普萘洛尔浓度在 0.625~40 μg·mL⁻¹ 内与峰面积呈良好的线性关系。

2.2.3 仪器精密度 分别取 0.625, 5, 40 μg·mL⁻¹ 的标准溶液适量, HPLC 连续进样 5 次, 按峰面积求算所得 RSD 均<1.75%, 表明仪器的精密度良好。

2.2.4 回收率 取 1.0 mg·mL⁻¹ 的普萘洛尔储备液适量, 分别用“2.1”项下空白传递体稀释至 0.625, 5, 40 μg·mL⁻¹ (平行 5 份), 加等体积破膜剂(无水乙醇-异丙醇=1:4)破膜后 HPLC 进样, 记录峰面积, 并代入线性方程求算回收率。结果以上 3 个浓度普萘洛尔的回收率均在 98.66%~104.59% 之间, RSD 为 2.62%。

2.2.5 样品测定 采用 Sephadex G-50 柱分离含药传递体与游离药物, 含药传递体定容后以等体积破膜剂破膜, 12 000 r·min⁻¹ 离心后进样分析, 测得传递体中包封的药物含量记为 W₁, 游离药物溶液高速离心后直接进样, 所得该部分药物含量记为 W₂。另设制备所用载体材料(大豆磷脂与 Span-80)的总量为 W₃, 分别按以下公式求算普萘洛尔传递体的包封率与载药量。包封率/%= $W_1/(W_1+W_2) \times 100\%$; 载药量/%= $W_1/W_3 \times 100\%$ 。

2.3 粒径测定

采用 Zeta PALS 型高分辨 Zeta 电位及粒度分析仪, 以超纯水为分散介质, 测定普萘洛尔传递体的平均粒径。

2.4 变形性评价

本试验对 van Den Bergh^[12] 的变形性评价方法进行了改进, 具体过程如下: 取传递体适量, 稀

释到 10 mL 后注入到脂质体挤出仪中, 以 0.5 MPa 氮气压进行挤出, 且挤出全程以超级恒温水槽控制挤出的温度为 32 °C。记录 10 min 内传递体变形通过 100 nm 孔径聚碳酸酯膜的体积, 并测定挤出后的传递体粒径, 按以下公式求算传递体的变形性指数 D 。 $D=J \times (r_v/r_p)^2$, 式中, D 为传递体的变形性指数; J (mL) 为传递体的挤出体积; r_v (nm) 为微孔滤膜挤出后的传递体粒径; r_p (nm) 为微孔滤膜孔径。

2.5 星点设计试验及效应面法优化

2.5.1 试验设计 在单因素考察的基础上, 选择对普萘洛尔传递体性质影响较显著的 3 个关键因素: 药物/磷脂摩尔比($X_1/\%$)、Span-80/磷脂摩尔比($X_2/\%$)、探头超声时间(X_3/min)作为考察对象。根据星点设计的原理, 每个因素设 5 个水平, 且各因素的端点水平由预试验的结果及在最低和最高水平时制备普萘洛尔传递体的可行性具体设定, 因素水平表见表 1。

表 1 星点设计的因素水平及代码

Tab 1 Variables and codes of central composite design

参数	水平				
	-1.682	-1	0	1	1.682
$X_1/\%$	5	13.11	25	36.89	45
$X_2/\%$	10	16.08	25	33.92	40
X_3/min	5	7.03	10	12.97	15

根据上表结果, 采用 Design-Expert 8.0 软件进行星点试验设计, 并按软件给出的实验安排进行普萘洛尔传递体的制备并测算包封率($Y_1/\%$)、载药量($Y_2/\%$)、粒径(Y_3/nm)与变形性(Y_4), 所得结果见表 2。

由于在多指标的优化试验中, 仅仅根据单一指标进行优化所得的条件可能会相互矛盾, 即对 A 指标有利的条件可能对 B 指标不利, 故试验中必需引入总评“归一值”(overall desirability, OD)来考察各指标的综合效果^[13]。首先根据 Hassan 方法进行数学转换使每个指标均标准化为 0~1 之间的 OD, 方法如下:

对于欲达到最大化的指标, 如包封率、载药量与变形性, d_i 的计算公式为: $d_i=(Y_i-Y_{\min})/(Y_{\max}-Y_{\min})$; 对于欲到达最小化的指标, 如粒径, d_i 则计算公式为: $d_i=(Y_{\max}-Y_i)/(Y_{\max}-Y_{\min})$, 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: $OD=(d_1d_2d_3\dots d_n)^{1/n}$, 式中, n 为指标数。

表 2 试验设计及结果

Tab 2 Experiment design and results

序号	运行	水平			Y ₁ /%	Y ₂ /%	Y ₃ /nm	Y ₄	OD
		X ₁ /%	X ₂ /%	X ₃ /min					
1	8	13.11	16.08	7.03	97.70	4.36	150.3	5.46	0.45
2	19	36.89	16.08	7.03	45.80	5.76	153.7	5.37	0.33
3	16	13.11	33.92	7.03	94.83	3.89	172.7	15.19	0.59
4	5	36.89	33.92	7.03	38.37	4.43	175.4	14.61	0.35
5	11	13.11	16.08	12.97	99.55	4.44	134.3	7.33	0.57
6	20	36.89	16.08	12.97	42.13	5.29	136.9	7.16	0.38
7	18	13.11	33.92	12.97	92.60	3.80	159.7	13.86	0.61
8	12	36.89	33.92	12.97	33.19	3.83	158.7	13.36	0.26
9	2	5	25	10	98.18	1.60	163.8	23.00	0
10	13	45	25	10	31.01	4.57	166.0	23.65	0
11	4	25	10	10	70.67	6.20	156.1	3.63	0
12	6	25	40	10	48.49	3.69	210.3	18.42	0
13	3	25	25	5	75.73	6.18	192.4	21.98	0.60
14	14	25	25	15	53.23	4.34	149.2	17.34	0.56
15	7	25	25	10	54.41	4.44	161.1	24.04	0.60
16	15	25	25	10	59.88	4.84	164.7	24.85	0.65
17	10	25	25	10	57.77	4.71	161.2	24.53	0.64
18	1	25	25	10	57.52	4.69	162.6	24.07	0.63
19	17	25	25	10	57.33	4.68	162.4	24.59	0.63
20	9	25	25	10	55.69	4.54	163.6	24.42	0.61

2.5.2 模型拟合 根据表 2 的结果, 采用 Design-Expert 8.0 软件, 以 OD 分别对自变量(X₁, X₂, X₃) 进行多元线性及多元非线性(二项式)拟合, 求得回归方程如下。

多元线性回归方程: $OD=0.53640-5.54490 \times 10^{-3}X_1+7.29200 \times 10^{-4}X_2+7.66537 \times 10^{-4}X_3(R^2=0.0523)$ 。

多元非线性回归方程: $OD=-1.46176+0.067002X_1+0.12370X_2-0.049587X_3-3.30709 \times 10^{-4}X_1X_2-6.50100 \times 10^{-4}X_1X_3-1.19867 \times 10^{-3}X_2X_3-$

$1.15556 \times 10^{-3}X_1^2-2.05432 \times 10^{-3}X_2^2+4.82862 \times 10^{-3}X_3^2(R^2=0.7487)$ 。

比较以上方程的复相关系数可知, 多元非线性拟合的效果较优, 更适合作为优化预测的数学模型。

2.5.3 优化及预测 根据“2.5.2”项下的实验结果, 采用 Design-Expert 8.0 软件, 按多元非线性回归方程绘制 OD 的预测效应面图及等高线图(将其他一个自变量设为中心点值), 结果见图 1。

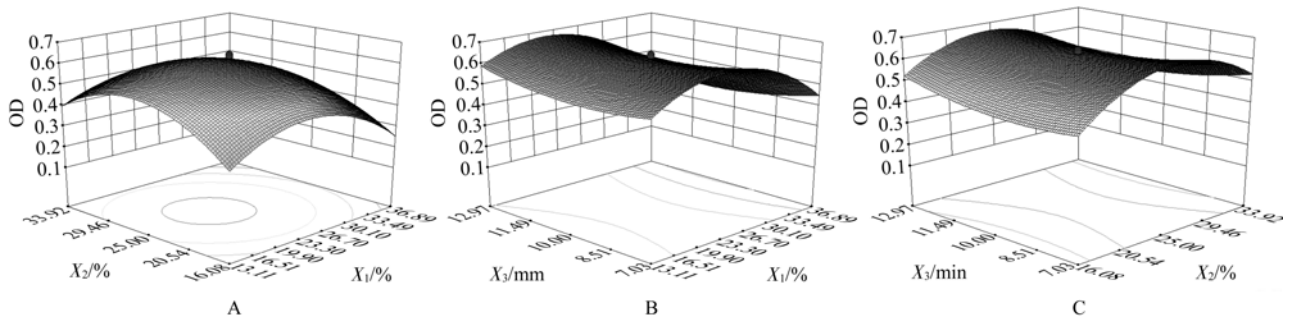


图 1 总评 OD 对各因素的预测效应面及等高线图

Fig 1 The predicted response surface and contour line of OD as a function of different variables

根据所得拟合方程及效应面, 软件给出了优化处方工艺下各因素与指标的预测值, 见表 3。

表 3 优化条件下各因素与指标的预测值

Tab 3 The forecasted values of each variable and response in the optimal conditions

	参数			Y ₁ /%	Y ₂ /%	Y ₃ /nm	Y ₄
	X ₁ /%	X ₂ /%	X ₃ /min				
预测值	19.83	21.08	10.29	77.78	4.42	155.50	21.04

2.6 最优处方工艺验证

按照以上优化所得处方工艺, 制备 5 批普萘洛尔传递体, 并对实际的包封率、载药量、粒径、变形性进行测算, 结果如下。

表 4 星点设计-效应面优化法的验证(n=5, $\bar{x} \pm s$)

Tab 4 Verification of the central composite design and response surface method(n=5, $\bar{x} \pm s$)

参数	预测值	实测值	偏差/%
Y ₁ /%	77.78	76.63±1.14	1.48
Y ₂ /%	4.42	4.80±0.07	-8.53
Y ₃ /nm	155.50	152.82±0.82	1.72
Y ₄	21.04	20.83±0.32	1.01

注: 偏差/=(预测值-实测值)/预测值×100%

Note: Variance/=(Forecasted values - True values)/Forecasted values ×100%

由表 4 可见, 各指标的预测值与实测值的偏差均较小, 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与指标间的关系, 预测性好, 适合用于普萘洛尔传递体的处方工艺优化。

3 讨论

3.1 指标选择

目前, 学术界对传递体促进药物透皮吸收的机制(尤其是传递体能否以完整结构透皮并进入全身血液循环这一问题)尚未完全形成定论, 但值得肯定的是, 传递体促进药物透皮吸收更多的是基于其药物载体的功能而非表面活性剂的加入所介导的促渗剂样作用^[14]。故在本试验中, 除粒径与变形性外, 包封率与载药量也被纳入普萘洛尔传递体处方工艺优化中重点考察的指标。

3.2 制备方法

目前, 含药传递体的制备多采用薄膜水化法。但在预试验中, 设定药物/磷脂摩尔比 20%、Span-80/磷脂摩尔比 30%、探头超声时间 10 min, 采用该法制备所得普萘洛尔传递体的包封率则不足 20%。这可能与普萘洛尔水溶性大, 更倾向于

分布到体积比占绝对优势的外水相中有关。鉴于普萘洛尔适宜的弱碱性(pKa 约为 9.5^[15]), 故本试验采用主动载药的硫酸铵梯度法以提高传递体对普萘洛尔的包封效果。

3.3 变形性评价

变形性是传递体独具的物理化学性质, 是传递体促进药物透皮吸收的关键, 微孔滤膜挤出法是目前评价传递体变形性的常用方法。本试验对微孔滤膜挤出的工艺在以下方面进行了改进, 提高了变形性评价结果的重复性: ①采用脂质体挤出仪作为挤出装置并以氮气压作为挤出动力, 使挤出全程传递体所受压力始终维持恒定; ②挤出全程以超级恒温水槽控制挤出温度与皮肤浅表温度一致, 减轻了环境温度变化对传递体膜流动相的影响。

REFERENCES

- [1] LEAUTE-LABREZE C, DUMAS DE LA ROQUE E, HUBICHE T, et al. Propranolol for severe hemangiomas of infancy [J]. *N Eng J Med*, 2008, 358(24): 2649-2651.
- [2] DENOYELLE F, LEBOULANGER N, ENJOLRAS O, et al. Role of propranolol in the therapeutic strategy of infantile laryngotracheal hemangioma [J]. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2009, 73(8): 1168-1172.
- [3] DENOYELLE F, GARABEDIAN E N. Propranolol may become first-line treatment in obstructive subglottic infantile hemangiomas [J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2010, 142(3): 463-464.
- [4] HOLMES W J, MISHRA A, GORST C, et al. Propranolol as first-line treatment for infantile hemangiomas [J]. *Plast Reconstr Surg*, 2010, 125(1): 420-421.
- [5] SIEGFRIED E C, KEENAN W J, AL-JUREIDINI S. More on propranolol for hemangiomas of infancy [J]. *N Eng J Med*, 2008, 359(26): 2846-2847.
- [6] HOLLAND K E, FRIEDEN I J, FROMMELT P C, et al. Hypoglycemia in children taking propranolol for the treatment of infantile hemangioma [J]. *Arch Dermatol*, 2010, 146(7): 775-778.
- [7] YANG B F, SU D F, ZHOU H H. *Pharmacology(药理学)* [M]. 7th ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2008: 103.
- [8] CEVC G, MAZGAREANU S, ROTHER M. Preclinical characterisation of NSAIDs in ultradefortable carriers or conventional topical gels [J]. *Int J Pharm*, 2008, 360(1/2): 29-39.
- [9] KNEER W, ROTHER I, ROTHER M, et al. A multiple-dose, open-label, safety, compliance, and usage evaluation study of epicutaneously applied Diractin (ketoprofen in Transfersome) in joint/musculoskeletal pain or soft tissue inflammation [J]. *Curr Drug Saf*, 2009, 4(1): 5-10.
- [10] ROTHER M, SEIDEL E J, CLARKSON P M, et al. Efficacy of epicutaneous Diractin (ketoprofen in Transfersome gel) for the treatment of pain related to eccentric muscle contractions [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2009(3): 143-149.
- [11] LIU Y J, XIANG R W. Application of central composite

- design/response surface methodology in pharmacy experiment design [J]. *Chin J Mod Appl Pharm*(中国现代应用药学), 2007, 24(6): 455-457.
- [12] VAN DEN BERGH B I, WERTZ P W, JUNGINGER H E, et al. Elasticity of vesicles assessed by electron spin resonance, electron microscopy and extrusion measurements [J]. *Int J Pharm*, 2001, 217(1/2): 13-24.
- [13] WU W, CUI G H, LU B. Optimization of multiple variables: application of central composite design and overall desirability

- [J]. *Chin Pharm J*(中国药学杂志), 2000, 35(8): 530-533.
- [14] HONEYWELL-NGUYEN P L, BOUWSTRA J A. The *in vitro* transport of pergolide from surfactant-based elastic vesicles through human skin: a suggested mechanism of action [J]. *J Control Release*, 2003, 86(1): 145-156.
- [15] FUGUET E, RAFOLS C, BOSCH E, et al. A fast method for pKa determination by capillary electrophoresis [J]. *Chem Biodivers*, 2009, 6(11): 1822-1827.

收稿日期: 2012-02-19

星点设计-效应面法优化流化床制备盐酸普萘洛尔微囊工艺

杜昌余, 王洪光(青岛科技大学药学院, 山东 青岛 266042)

摘要: 目的 优化盐酸普萘洛尔微囊的制备工艺。方法 采用流化床制备普萘洛尔微囊, 以平均粒径, 包封率、载药量及总评归一值为评价指标, 并运用星点设计考察囊材液流速、喷雾压力对制备工艺的影响, 对结果进行多元线性和二项式拟合, 效应面法选取最佳工艺条件进行预测分析。结果 从复相关系数上看, 各指标二项式拟合方程均优于多元线性回归方程, 最佳工艺参数: 囊材液流速 $1.00 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$, 喷雾压力 0.65 bar, 在此工艺条件下得到微囊粒径为 $300 \mu\text{m}$, 载药量为 20.54%, 包封率达 89.63%。结论 优选普萘洛尔微囊的流化床制备工艺稳定可行, 包封率高, 有利于工业化生产。

关键词: 星点设计; 效应面法; 流化床; 盐酸普萘洛尔; 微囊

中图分类号: R943.4 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2012)12-1112-05

Optimization Preparation of Propranolol Hydrochloride Microcapsules with Fluidized Bed by Central Composite Design and Response Surface Method

DU Changyu, WANG Hongguang(Department of Pharmacy, Qingdao University of Science and Technology, Qingdao 266042, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To optimize the formulation of propranolol hydrochloride microcapsules. **METHODS** Propranolol hydrochloride microcapsules were prepared by fluidized bed. The effects of influence factors such as the flow rate of capsule material solution and spray pressure, on mean diameter, entrapment efficiency, drug loading and overall desirability were investigated by using central composite design and response surface method. The data were imitated using multi-linear equation and second-order polynomial equation. **RESULTS** The latter was prior to the former considering from multiple correlation coefficients. The best process conditions were as follows: the flow rate of capsule material solution of $1.00 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ and spray pressure of 0.65 bar. Under the optimal conditions, the mean diameter, entrapment efficiency, drug loading of the propranolol hydrochloride microcapsules were $300 \mu\text{m}$, 20.54% and 89.63%. **CONCLUSION** The optimized preparation technique for the propranolol hydrochloride microcapsules with fluidized bed is stable, feasible, with high entrapment efficiency. It can be used for the industrial manufacture.

KEY WORDS: central composite design; response surface method; fluidized bed; propranolol hydrochloride; microcapsules

星点设计(central composite design, CCD)和效应面优化法(response surface method, RSM)是近几年来国内外药学工作者常用的实验设计和优化法, 使用方便, 优选条件预测性好^[1-2]。制备微囊的方法比较多, 大致可分为溶剂挥发法、相分离法、物理机械法和缩聚法, 其中采用流化床包衣是物理机械方法制备微囊的主要方式, 这一方法

发展迅速, 便于工业化规模生产^[3]。EudragitNE30D是固含量 30%的水分散体, 有丙烯酸乙酯和甲基丙烯酸甲酯 2:1 组成的中性聚合物, 属于胶体溶液, 易成膜且膜塑性较好, 无需添加增塑剂, 目前国内大多采用有机溶液为溶媒, 但这种囊材液在生产中存在着安全性和环保等问题。本实验在制备普萘洛尔微囊过程中, 选用 EudragitNE30D

作者简介: 杜昌余, 男, 硕士生 Tel: 18660250661 E-mail: duchangyu04@sina.com