

文章编号: (2005) 02 - 0053 - 05

醒脑静注射乳剂处方及制备工艺的研究

朱华桥, 逢秀娟, 王思玲

(沈阳药科大学 药学院, 辽宁 沈阳 110016)

摘要:目的 确定醒脑静注射乳剂的处方及制备工艺。方法 以注射用大豆磷脂、泊洛沙姆(poloxamer)为复合乳化剂, 加入适量的稳定剂及助表面活性剂, 用正交设计筛选处方和工艺, 制备醒脑静注射乳剂。结果及结论 制得的醒脑静注射乳剂物理稳定性良好。

关键词: 药剂学; 处方筛选; 制备工艺; 正交试验; 醒脑静注射乳剂

中图分类号: R943

文献标识码: A

醒脑静注射乳剂是在醒脑静注射液的基础上, 通过改变剂型而得到的新型制剂。由麝香、栀子、郁金、冰片等中药提取精制而成, 具有醒神止痛、清热凉血、行气活血、解毒止痛功效。醒脑静注射液在治疗中枢性昏迷方面具有独特作用, 近年来在抢救急危症患者方面得到广泛应用, 特别对于意识障碍、重型颅脑损伤、脑出血、脑梗死及药物中毒方面的应用有了新进展; 它是由祖国医学传统名方——凉开方剂的代表方“安宫牛黄丸”经减味而成, 其疗效确切, 临床已将其作为抢救急症的必备药品广泛应用^[1, 2]。文献[3]报道, 乳剂作为药物载体在体内具有选择性分布并且能相对地起到缓释长效的作用, 提高药物疗效, 降低毒副反应, 具有实用价值。目前还未见醒脑静注射乳剂的上市产品, 作者将其制成注射用乳剂, 以期改善药物在体内的组织分布特征, 增强药效。主要以稳定性参数为指标考察了其处方和制备工艺, 制得的醒脑静注射乳剂物理稳定性良好, 为进一步研究奠定了一定基础。

1 仪器与试药

DT—100 型电子天平 (上海医用科学激光仪器厂), 恒温电磁搅拌器 (上海南汇电讯器材厂), LB801—2 型超级恒温器 (辽阳市恒温仪器厂), 贝克曼温度计 (上海精密仪器厂), 超声波细胞粉碎机 (宁波新芝科学仪器厂), Nanomizer SYSTEM YSNM—1500 (日本山下公司), LDZ4—0.8 型离心机 (北京医用离心机厂), 722 型光栅分光光度计 (上海第三分析仪器厂)。

醒脑静提取液 (自制), HP- β -CD (日本制药株式会社), 注射用大豆油 (铁岭北亚药业有限责任公司), 注射用大豆磷脂 (上海油脂一厂), 泊洛沙姆 F₆₈ (USA SIGMA CHEMICAL CO.P.O.), 无水乙醇、1,2-丙二醇 (天津市博迪化工有限公司), PEG₄₀₀ (沈阳东兴试剂厂), 吐温 80 (江苏晨牌药业有限公司), 聚氧乙烯蓖麻油 (沈阳市和平化工厂), PVP (天津市科密欧化学试剂开发中心), 维生素 E (沈阳制药总厂), 甘油 (药用, 大连油脂化学厂), 其他试剂均为分析纯。

2 方法与结果

收稿日期: 2004 - 10 - 18

作者简介: 朱华桥 (1975 -), 男 (汉族), 湖北仙桃人, 在读硕士, E-mail: zhq75@hotmail.com; 王思玲 (1962 -), 女 (汉族), 辽宁沈阳人, 教授, 博士, 博士生导师, 主要从事生物大分子给药系统及微粒分散药物制剂的研究, Tel: (024)23843711 - 3641, E-mail: silingwang@hotmail.com。

方剂处方 麝香 7.5 g、郁金 30 g、栀子 30 g、冰片 1 g。

提取液的制备 取栀子、郁金加水 1 500 mL 蒸馏，收集蒸馏液 1 000 mL；将麝香加入上述蒸馏液中，加蒸馏水 250 mL 蒸馏，收集蒸馏液 1 000 mL 备用。

乳剂稳定性参数的测定 乳剂的稳定性参数是评价乳剂稳定性的指标，采用离心加速实验比较乳剂的分层速度，以分光光度法测定乳剂离心前后的吸收度 A_0 和 A 进而计算稳定性参数 $K_e = |A_0 - A| / A \times 100\%$ 。 K_e 值越小，说明分散相油滴在离心力作用下上浮或下沉的越少，该乳剂越稳定。测定时，将乳剂样品装入特制底部测定吸收度 A ，同法不经离心直接测定 A_0 值，计算稳定性参数 K_e 。

2.1 乳剂的处方筛选

在参考文献和预实验基础上确定了醒脑静注射乳剂的初步处方组成，见表 1。

Table 1 The primary components of Xingnaojing intravenous emulsion

Ingredients	Contents (w)/ %
Refined oil	0.0~5.0
SPC or F-68	1.0~5.0
PVP or HP- β -CD or Sodium cholate	1.0~5.0
V_E	0.25
Glycerin	2.25
Herbal extraction	Proper
Solubilizing agent or cosolvent	10
Borneol	0.01
Injectable water	To 100

2.1.1 等渗调节剂的选择

本制剂用药方式包括肌肉注射、静脉注射、静脉输注等几种，为确保安全应调节渗透压^[4]使等渗。氯化钠、葡萄糖影响乳剂的分散度和外观，故多选用甘油、山梨醇、木糖醇作等渗剂。作者选用常用的甘油作为等渗剂，其用量为 2.25 %。但有文献报道^[5]乳剂中甘油有较强的溶血作用，若使用甘油作等渗剂应作溶血试验。

2.1.2 抗氧剂的选择

醒脑静注射乳剂中有磷脂成分，极易被氧化，故应在处方中加入抗氧剂。油性抗氧剂有 BHA、BHT、 V_E 等，其中 V_E 比较常用，作者也选用其为抗氧剂，经过多次实验确定其用量为 0.25 %。

2.1.3 脂肪油的选择

国内常用精制大豆油，其保存在无菌、密闭、充氮的容器中冷藏。本制剂选用精制大豆油作为油相，由于中药提取液中含有挥发油，预实验发现精制大豆油用量过多乳剂不稳定。

2.1.4 乳化剂的选择

在注射乳剂中，乳化剂的选择^[6]是个关键问题，常用的有蛋黄磷脂、卵磷脂、豆磷脂（包括氢

化豆磷脂)及 F₆₈ 等。作者固定其他组成及用量,选择纯磷脂、纯 F₆₈、磷脂与 F₆₈ 的混合物分别作为乳化剂制备乳剂,4 000 r·min⁻¹离心 15 min,测 K_e评价稳定性,结果见表 2。

Table 2 Effects of different emulsifiers to the quality of emulsion

Emulsifiers	Appearance	Appearance after centrifugation	K _e / %	Evaluation
SPC (two times)	Ivory	Creaming	20.2	Instable
F ₆₈ (two times)	Light blue, have oil drops	No creaming	10.6	Stabler
SPC + F ₆₈ (one times respective)	Light blue, have oil drops	No creaming	5.4	Stablest

因为每种植物油或挥发油都有自己最适 HLB,故磷脂与 F₆₈ 的比例和用量还应微调,以确定本制剂所要求的最适 HLB 值。作者对不同比例的磷脂与 F₆₈ 进行了比较,结果表明当 $m(\text{磷脂}) : m(\text{F68}) = 2 : 1$ 时,制得的乳剂最稳定。

2.1.5 助溶剂或增溶剂的选择

制备乳剂时,水相和油相均应溶解变为均相液体时才能相互混合乳化。中药提取液呈乳白色不透明状,提示有不溶物存在,故乳化前应加入适当的助溶剂或增溶剂以使不溶物溶解。常用的助溶剂或增溶剂有甘油、1,2-丙二醇、乙醇、PEG、有机酸及其钠盐、酰胺化合物、吐温类等。实验表明吐温 80、聚氧乙烯蓖麻油的增溶效果好,但文献报道前者的溶血性太强,后者具有很大的刺激性。故选择 1,2-丙二醇作为助溶剂,用量为 10%。

2.1.6 稳定剂的选择

作者比较了胆酸、PVP、HP-β-CD 对醒脑静乳剂的稳定作用,结果胆酸的稳定作用最强,以它作稳定剂制得的乳剂外观呈深蓝色,4 000 r·min⁻¹离心 15 min 不分层且没油滴析出,K_e值为 1.8%,故选胆酸为稳定剂。

2.1.7 正交实验的设计

在单因素考察及预实验的基础上,初步确定了以下的处方组成: V_E 0.25% (w), 调渗剂甘油 2.25% (w), 1,2-丙二醇 10% (w)。采用正交设计法考察精制大豆油、乳化剂 [$m(\text{磷脂}) : m(\text{F68}) = 2 : 1$]、稳定剂 3 个因素的不同水平对乳剂物理稳定性的影响,其因素水平见表 3。

Table 3 Factors and levels table of orthogonal experiment design

Level	w(SPC)/%	w(Stabilizing agent) /%	w(Emulsifying agent) /%
1	0.0	1.0	1.0
2	2.5	3.0	3.0
3	5.0	5.0	5.0

选用 L₉(3⁴)正交表可得 9 组处方并制备乳剂,按照乳剂 K_e值评价方法,用直观分析法分析正交实验结果,可见精制豆油是影响乳剂稳定性最重要的因素,其次是乳化剂,稳定剂的影响最小。由

各因素的最小的综合平均值可知, 最优组合为精制豆油 2.5% (w), 乳化剂 5.0% (w), 稳定剂 3.0% (w)。故醒脑静注射乳剂最优处方为: 精制豆油 2.5% (w)、磷脂 3.33% (w)、F₆₈ 1.67% (w)、胆酸 3.0% (w)、V_E 0.25% (w)、甘油 2.25% (w)、冰片 0.1% (w)、1,2-丙二醇 10% (w)、提取物适量。

2.2 乳剂的工艺考察

醒脑静注射乳剂先制初乳, 然后过纳米机得终乳。影响乳剂乳粒大小的工艺条件主要有乳化温度、乳化时间、纳米机运转压力及循环次数等。在反复预试验的基础上, 固定运转压力约 110 MPa, 确定其他考察因素及范围为乳化温度 45~75 °C, 搅拌时间 5~25 min, 循环次数 3~9 次。按醒脑静注射乳剂最优处方, 采用正交设计法考察乳化温度、搅拌时间、循环次数 3 因素不同水平对乳剂质量的影响, 其因素水平见表 4。

Table 4 Factors and levels of orthogonal experiment design

Level	<i>Q</i> (Emulsifying) /°C	<i>t</i> (Stirring) /min	Rotative times
1	45	5	3
2	60	15	6
3	75	25	9

选用 L₉(3⁴)正交表可得 9 组制备工艺, 按照乳剂评价方法, 用直观分析法分析正交实验结果可见, 乳化温度是影响乳剂稳定性最主要因素, 其次是循环次数, 搅拌时间的影响最小。通过分析, 得到最优制备工艺: 水相和油相在 60 °C 混合乳化, 搅拌约 15 min 后, 过纳米机循环 6 次得终乳。

2.3 乳剂的制备

水相制备 量取提取液, 加 1,2-丙二醇、甘油, 加热使澄清, 继续加热、搅拌使温度达到 62 °C 并保持恒定。

油相制备 称(量)取冰片、乳化剂, 加适量无水乙醇使溶解, 然后加精制豆油、V_E、胆酸, 加热搅拌使温度达到 60 °C 并保持恒定。

乳化 恒温下将水相缓慢滴加到油相并同时搅拌, 滴加完毕后加同温的蒸馏水定容, 继续搅拌约 15 min 得初乳。

匀化 初乳过 0.80 μm 滤膜后, 过纳米机, 过 0.22 μm 滤膜, 然后灌装、充氮气、封口、灭菌得终乳。

3 讨论

a. 作为非均相液体体系, 乳剂的稳定性评价除采用留样观察外, 似乎没有非常合适的加速评价方法。评价乳剂稳定性的方法有很多, 如粒径大小的测定、离心分层时间、Zeta 电位的测定、黏度测定、电导法、冷热温度循环法、稳定常数的测定等。但是目前研究乳剂稳定性的定量方法只有 K_e 值法, 故作者用其作为筛选处方、评价乳剂稳定性的方法。但实际应用过程中发现 K_e 值法误差很大且不够稳定, 有一定的局限性。稳定常数测定方法可以作为快速评价乳剂的定量方法, 但同时应结合粒径大小的测定、Zeta 电位的测定等其他方法才能更准确地作出评价。

b. 提高乳剂的物理稳定性是本课题的最重要难题。实验中发现, 乳化剂、稳定剂、助溶剂或增

溶剂等的选择非常重要。经筛选，认为磷脂与 F₆₈ 合用效果较好，可能形成复合凝聚膜，致使乳化膜强度大，乳剂不易破裂。

c.在工艺筛选中发现，温度和搅拌时间不是越高（长）越好。其可能的原因是虽然升高温度可降低连续相的黏度，有利于剪切力的传递和乳剂的形成；但升高温度界面膜会膨胀，同时也增大了乳滴的动能，因而乳滴易聚集合并，乳剂的稳定性降低。搅拌时间也不易过长，因为乳化开始阶段的搅拌使液滴分散，但继续搅拌则增加乳滴间的碰撞机会，可能会促合乳滴聚集合并。

参考文献:

- [1] 张兴. 醒脑静注射液的基础药理学研究[J]. 广西医学杂志, 2003, 25(10) : 1910 - 1912.
- [2] 过海东, 郝春梅, 邱英茹.醒脑静注射液临床应用概况[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2002, 9(1) : 60.
- [3] 高晓黎, 毕殿州, 孙殿甲,等.去氢骆驼蓬碱静脉注射乳剂在动物体内的药代动力学[J]. 药学学报, 2000, 35(3): 224 - 227.
- [4] 赵新先. 中药注射剂学[M].广州: 广东科技出版社, 2000 . 280.
- [5] Jumaa M , Muller B W. *In vitro* investigation of the effect of various isotonic substances in parenteral emulsions on human erythrocytes[J]. European Journal of Pharmaceutical Sciences , 1999, 9 : 207 - 212.
- [6] Jumaa M, Muller B W. Parenteral emulsions stabilized with a mixture of phospholipids and PEG-660 - 12 - hydroxy - stearate: evaluation of accelerated and long - term stability[J]. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 2002, 54 : 207 - 212.

Studies on the formulation and preparation technique of Xingnaojing parenteral emulsion

ZHU Hua-qiao, PANG Xiu-juan, WANG Si-ling

(School of Pharmacy, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China)

Abstract: Objective To optimize the formulation and preparative procedure of Xingnaojing parenteral emulsion. **Methods** The emulsion were prepared using soybean phospholipids and poloxamer (F₆₈) as the complex emulsifying agent .The stabilizing agent and cosurfactant were also added into the formulation. The formulation and preparation technique were selected by orthogonal experiment. **Results and Conclusion** The physical stability of Xingnaojing emulsion prepared was good, which provides a basis for the development of the product.

Key words: pharmaceutics; formulation screening; preparation technique; orthogonal experiment; Xingnaojing parenteral emulsion

(本篇责任编辑: 曹霞)