

文章编号: (2005) 04-0180-04

## 尼群地平脂质体的制备及包封率的测定

李 喆, 邓英杰, 王秀敏

(沈阳药科大学 药学院, 辽宁 沈阳 110016)

**摘要:** **目的** 制备尼群地平脂质体, 测定脂质体的包封率。**方法** 采用单相溶液冻干法制备尼群地平脂质体, 用超滤法分离脂质体和游离药物, 紫外分光光度法测定其含药量和包封率, 并考察了冻干产物的稳定性。**结果** 尼群地平脂质体的含药量为  $(0.60 \pm 0.02) \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ , 包封率为  $(65.1 \pm 2.1) \%$ , 长期放置, 包封率变化不大。**结论** 采用单相溶液冻干法制备尼群地平脂质体和紫外分光光度法测定脂质体包封率, 方法可行。

**关键词:** 药剂学; 脂质体; 冻干; 尼群地平; 包封率

**中图分类号:** R94      **文献标识码:** A

尼群地平 (nitrendipine, NTD) 为第二代二氢吡啶类钙拮抗剂, 选择性作用于血管平滑肌, 可降低总外周阻力, 使血压下降, 并能降低心肌耗氧量, 对缺血性心肌有保护作用。临床上主要用于治疗冠心病、原发性和继发性的中轻度高血压, 也可用于充血性心力衰竭。目前国外有口服片剂、胶囊、酞剂、注射剂等上市<sup>[1]</sup>, 国内口服剂型研究较多, 其脂质体制剂未见报道。由于尼群地平口服有首过效应, 生物利用度低, 血中生物活性物质少, 起效慢。为了降低心脏毒性, 延长作用时间, 提高临床疗效, 作者采用一种制备脂质体的新方法——单相溶液冻干法制备了尼群地平脂质体, 并建立了其包封率的测定方法。

## 1 仪器与药品

### 1.1 仪器

UV9100 紫外可见分光光度计 (北京瑞利分析仪器公司), FD—1 冷冻干燥机 (北京博医康技术公司), 光学显微镜 (日本 Olympus 公司), 超滤装置 (Pall Life Sciences, USA)。

### 1.2 药品

尼群地平 (赤峰万泽制药有限公司), 大豆卵磷脂 SPC (Epikuron 200, 德国 Degussa 公司), 大豆磷脂酰丝氨酸 SPS (Leci-PS90PN, 德国 Degussa 公司), 胆固醇 (天津博迪化工有限公司), 蔗糖 (天津市福晨化学试剂厂), 叔丁醇为分析纯。

## 2 方法与结果

### 2.1 尼群地平脂质体的制备

#### 2.1.1 尼群地平前体脂质体的制备

采用单相溶液冻干法制备尼群地平脂质体。精密称取一定量磷脂 SPC、SPS 溶于叔丁醇中作

**收稿日期:** 2005-04-04

**作者简介:** 李喆 (1981—), 女 (汉族), 吉林敦化人, 在读硕士; 邓英杰 (1945—), 女 (汉族), 吉林永吉人, 教授, 博士生导师, 主要从事药物新剂型的研究, **Tel.** 024-23917603, **E-mail** orapple1008@yahoo.com.cn。

为油相, 另外取蔗糖适量溶于蒸馏水中作为水相, 两相混合得单一溶液, 将尼群地平溶于此溶液中, 0.22  $\mu\text{m}$  滤膜过滤, 冻干即得<sup>[2]</sup>。

### 2.1.2 冻干产物的重建

将尼群地平前体脂质体粉末加入适宜体积蒸馏水中, 振摇即得。

## 2.2 脂质体形态学观察

显微镜观察脂质体的形态和粒径, 尼群地平脂质体呈淡黄色, 显微镜下检查, 脂质体颗粒分布均匀, 结构典型、完整, 粒径均小于 3  $\mu\text{m}$ 。

## 2.3 脂质体含药量的测定

### 2.3.1 紫外分光光度法的建立

精密量取尼群地平脂质体 0.1 mL, 置 10 mL 量瓶中, 甲醇稀释至刻度, 摇匀。同法对空白脂质体进行处理。所得溶液分别进行紫外扫描, 考察尼群地平的吸收波长及辅料对其测定的干扰情况, 选定 236 nm 作为测定波长。

### 2.3.2 标准曲线的绘制

精密称取尼群地平 10 mg 置于 50 mL 量瓶中, 甲醇溶解并稀释至刻度, 摇匀。精密量取此溶液 0.1、0.2、0.3、0.4、0.5 mL, 置于 10 mL 量瓶中, 甲醇稀释至刻度, 摇匀。在 236 nm 处测吸收度  $A$  值, 以质量浓度对吸收度作图, 得回归方程为  $\rho = 1.6843A - 0.0424$  ( $n=5$ ),  $r=0.9998$ , 线性范围为 2~10  $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 。结果见表 1。

Table 1 The experiment data for nitrendipine

| $\rho / (\text{mg} \cdot \text{L}^{-1})$ | 2     | 4     | 6     | 8     | 10    |
|--|-------|-------|-------|-------|-------|
| $A$                                      | 0.141 | 0.266 | 0.386 | 0.496 | 0.619 |

### 2.3.3 回收率的测定

精密称取尼群地平 0.4、1.2、2.0 mg, 加入空白脂质体混悬液各 2 mL, 精密量取混悬液 0.1 mL, 置于 10 mL 量瓶中, 甲醇稀释至刻度, 按“2.3.2”条测吸收度, 测定 5 次, 代入标准曲线方程, 计算回收率。其结果见表 2。

Table 2 The recovery for nitrendipine liposomes

| $\rho_T / (\text{mg} \cdot \text{L}^{-1})$ | $\rho_D / (\text{mg} \cdot \text{L}^{-1})$ | Recovery/% | RSD/% |
|--|--|------------|-------|
| 2.0  | 2.01                                       | 100.4      | 2.85  |
| 6.0  | 5.88                                       | 98.0       | 3.12  |
| 10.0                                       | 10.18                                      | 101.8      | 2.66  |

$\rho_T$ — True concentration;  $\rho_D$ —Determined concentration

### 2.3.4 含药量的测定

精密量取尼群地平脂质体 0.1 mL, 置于 10 mL 量瓶中, 甲醇稀释至刻度, 按“2.3.2”条测定吸收度, 代入标准曲线方程, 计算得尼群地平脂质体的平均含药量为  $(0.60 \pm 0.02) \text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 。

## 2.4 尼群地平脂质体包封率的测定

### 2.4.1 超滤法对脂质体和游离药物的分离

精密量取尼群地平脂质体 1.0 mL, 置于 10 mL 量瓶中, 水稀释至刻度, 用超滤装置对脂质体和游离药物进行分离。

### 2.4.2 方法学考察

精密称取尼群地平 1.0 mg, 加至 2 mL 空白脂质体中, 按“2.4.1”条方法处理并按“2.3.2”条测吸收度, 代入标准曲线方程, 计算得尼群地平与空白脂质体混合滤液中的药物质量浓度占超滤前质量浓度为 96.8%, 此方法可用于尼群地平脂质体与游离药物的分离。

### 2.4.3 脂质体包封率的测定

取尼群地平脂质体 3 份, 精密量取该混悬液, 按“2.4.1”条分离脂质体和游离药物, 并按“2.3.2”条测吸收度, 代入标准曲线方程, 按  $E(\%) = \rho_2 / \rho_1 \times 100\%$  计算, 得尼群地平脂质体的平均包封率为  $(65.1 \pm 2.1)\%$ 。结果见表 3。式中  $\rho_1$  为超滤前脂质体混悬液中尼群地平的质量浓度;  $\rho_2$  为超滤后包封于脂质体中的尼群地平的质量浓度。

Table 3 The entrapment efficiency of nitrendipine liposomes

| No | $\rho_1 / (\text{mg} \cdot \text{L}^{-1})$ | $\rho_2 / (\text{mg} \cdot \text{L}^{-1})$ | $E/\%$ | Average/% |
|----|--|--|--------|-----------|
| 1  | 5.80                                       | 3.66                                       | 63.1   |           |
| 2  | 6.16                                       | 4.14                                       | 67.2   | 65.1      |
| 3  | 5.95                                       | 3.86                                       | 64.9   |           |

## 2.5 稳定性考察

将冻干产物在 20 °C 长期放置, 在 3 个月、6 个月以及 12 个月时取样, 加水水化后, 考察脂质体的包封效率, 无明显变化。结果见表 4。

Table 4 Long-term stability of lyophilized products

|        | 0 month | 3 month | 6 month | 12 month |
|--------|---------|---------|---------|----------|
| $E/\%$ | 65.1    | 66.0    | 61.7    | 63.8     |

## 3 讨论

a. 作者采用的尼群地平脂质体制备方法——单相溶液冻干法, 为一种新的脂质体制备方法, 以被动方式进行载药, 此方法工艺简单, 易于得到无菌的脂质体制剂, 同时可解决脂质体制剂的稳定性问题, 适合工业化大生产。

b. 采用超滤法分离脂质体和游离药物, 测定包封率。此方法耗时短, 脂质体溶液稀释倍数小, 且不需要昂贵的仪器设备, 简便快捷。

c. 采用紫外分光光度法测定尼群地平的质量浓度, 简单快速, 重现性好, 结果准确而且成本较低。

## 参考文献

[1] ZHOU Yan-an, CAI Hong-sheng, ZHANG Xian-zhou, *et al.* Study nitrendipine injection[J]. Chinese Pharmaceutical Journal (中国药学杂志), 1994, 29(10): 613-615.

[2] 李春雷. 利用共溶剂体系制备脂质体和油相制剂的新技术及其应用研究[D]. 沈阳: 沈阳药科大学图书馆, 2004.

## Preparation of nitrendipine liposomes and determination of encapsulation efficiency

LI Zhe, DENG Ying-jie, WANG Xiu-min

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

**Abstract: Objective** To prepare nitrendipine liposomes, determine its encapsulation efficiency by Ultraviolet spectrophotometry. **Methods** The nitrendipine liposomes were prepared by freeze-drying of monophasic solution. The ultrafiltration method was used to separate the free nitrendipine from liposomes, ultraviolet spectrophotometry method was used to determine its drug content and encapsulation efficiency, and stability of liposomes was studied. **Results** The drug content of nitrendipine liposomes was  $(496 \pm 10.4) \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ . The encapsulation efficiency was  $(50.25 \pm 0.62)\%$ , and it did not change obviously after storage of 12 months. **Conclusion** It's feasible to prepare nitrendipine liposomes by freeze-drying of monophasic solution and determine its encapsulation efficiency by Ultraviolet spectrophotometry.

**Key words:** pharmaceuticals; liposomes; freeze-drying; nitrendipine; encapsulation efficiency

(本篇责任编辑: 赵桂芝)