

文章编号: (2006)06-0225-05

阿昔洛韦棕榈酸酯亚微乳剂的制备及理化性质考察

纪 标, 王东凯, 薛梅妍, 王 晶, 宋 涛

(沈阳药科大学 药学院, 辽宁 沈阳 110016)

摘要 目的 制备阿昔洛韦棕榈酸酯 (acyclovir palmitate, ACVP) 亚微乳并对其理化性质进行考察。方法 采用高压匀质法制备O/W型ACVP亚微乳, 并测定其粒径及分布、Zeta电位、pH值和含量, 对其稳定性进行评价。结果 在所得处方工艺条件下, 所制备的ACVP亚微乳平均粒径为(206±26) nm, Zeta电位为-35.8 mV, pH值为7.38, 含量符合要求。结论 制备的ACVP亚微乳稳定性良好。

关键词: 药剂学; 亚微乳剂; 高压均质法; 阿昔洛韦棕榈酸酯; 理化性质

中图分类号: R94

文献标识码: A

阿昔洛韦 (acyclovir, ACV) 又名无环鸟苷, 是第二代核苷类高效广谱抗病毒药。临床上常用于治疗水痘、带状疱疹病毒和单纯性疱疹病毒 HSV₁ 和 HSV₂ 等引起的皮肤和粘膜感染, 对乙型肝炎病毒也有一定的治疗作用^[1]。常用剂型有片剂、胶囊剂、注射剂、滴眼剂等, 但因其水溶性、脂溶性均较差, 致使口服及外用的吸收均较差, 生物利用度低(仅有 20%左右)^[2]。目前阿昔洛韦的注射剂主要存在着稳定性差、血管刺激性大等问题。在临床使用时只能缓慢的静脉滴注(持续 1~2 h), 且药物浓度不能超过 7 g/L, 否则易引起静脉炎。另外, 使用时不能快速静脉推注, 也不能用于肌注和皮下注射, 这大大限制了其在临床上的广泛应用。

前体药物阿昔洛韦棕榈酸酯 (acyclovir palmitate, 以下简称 ACVP) 能够显著地增加药物的脂溶性^[3], 本文作者参考文献^[4]合成了 ACVP, 并将其制成水包油型静脉注射亚微乳剂, 以期降低阿昔洛韦的血管刺激性, 提高疗效并降低剂量, 增加药物的有效作用。

1 仪器与试药

PF-101T 集热式恒温磁力搅拌器 (巩义市英峪予华仪器厂); 90-2 型定时恒温磁力搅拌机 (上海精科实业有限公司); FJ-200 高速分散匀质机 (上海标本模型厂); LS 230 型激光粒度仪 (美国贝克曼公司); COULTER DELSA440 SX ζ 电位测定仪 (美国贝克曼公司); 高压匀质机 (NS1001L 2K, 意大利 NirSoavi 公司); 岛津 LC-10A 高效液相色谱仪 (岛津公司 LC-10AT 泵、SPD-10A 紫外检测器); N2010 色谱工作站 (浙江大学)。

ACVP原料药 (自制, 含量大于 99%); ACVP亚微乳剂 (自制); 注射用大豆磷脂 (SPC, 上海太伟药业有限公司); Pluronic F68 (poloxamer 188, 德国BASF); 注射用大豆油、中链油 (铁岭北亚药用油有限公司); 注射用甘油 (浙江遂昌甘油厂); 甲醇为色谱纯; 乙醇为色谱纯。

收稿日期: 2006-04-11

作者简介: 纪标(1981-), 男(汉族), 安徽蚌埠人, 硕士研究生; 王东凯(1962-), 男(汉族), 辽宁沈阳人, 副教授, 硕士生导师, 主要从事药物新剂型的研究, Tel. 024-23986310, E-mail wangdksy@126.com。

2 方法与结果

2.1 ACVP 亚微乳处方

经单因素考察得到处方为：ACVP (2.06 g)、注射用大豆油/中链油 (10 g)、SPC (0.9 g)、Pluronic F68 (0.3 g)、稳定剂适量、甘油 (2.5 g)，SPC加入到油相中，注射用水加至100 mL。

2.2 ACVP亚微乳工艺研究

2.2.1 制备温度

文献[5]指出，用磷脂作为乳化剂时，在其相转化温度 (70 ~ 80) 附近粒径较小，乳剂比较稳定；并且此时油相的粘度较低，外部施加的剪切力所作的功较小，也利于乳化。因此采用 80 做为初乳的制备温度。

2.2.2 搅拌时间

实验中发现，将水相滴加入油相后，经一定时间的高速搅拌将其充分分散，即可形成初乳。以外观和显微镜检查作为评价方法，按优化后的处方制备初乳 50 mL，其中搅拌时间分别为 5、10、15 min，考察搅拌时间对初乳的影响。

结果，搅拌时间对初乳的外观影响较小，3 份初乳均为乳白色；并且经显微镜检查可以看出，3 份初乳的粒径也无显著差别。由于制备温度较高，过长时间的搅拌易造成大豆磷脂的氧化，故搅拌时间不宜太长，综合考虑，选择滴加完毕后，搅拌 10 min。

2.2.3 高压乳匀压力

以“2.1”项的处方制备初乳，以高压乳匀机制备终剂。由于高压均质机的二级阀的主要作用是缓冲压力及改善样品的粘度，并不是影响样品的粒径及分布的主要因素，因此本试验将二级阀的压力恒定为一级阀压力的十分之一，主要考察一级阀对亚微乳剂的影响。在不同的循环压力下高压乳匀 6 次，测定粒径。结果见表 1。

Table 1 The influence of homogenization pressure on particle size

Pressure/MPa	Mean particle size/nm
20	364
40	318
60	283
80	231
100	206
120	192
140	215

结果表明，循环次数一定时，随着循环压力的增大所得亚微乳的粒径明显减小，当压力达到 100 MPa 时，继续增大循环压力，粒径降低不明显，并且有增大的趋势，这可能是由于在压力较大的情况下，导致了体系的温度升高，乳滴动能增加，加速了乳滴间的碰撞，导致部分粒子合并产生了

少量的大粒子。因此，选择 100 MPa 为循环压力。

2.2.4 高压乳匀次数

将制备的 ACVP 初乳在 100 MPa 的压力下高压乳匀不同的次数，测定粒径，结果见表 2。

Table 2 The influence of homogenization cycles on particle size

Times	Mean particle size/nm
2	285
4	236
6	211
8	203
10	217
12	229

结果表明，当压力在 100 MPa 时，随着高压乳匀次数的增加，乳滴的粒径逐渐降低，当循环次数超过 6 次时，粒径减小不明显，甚至继续增多循环次数时，粒径有增大的趋势，这可能是由于循环次数的增加也会使体系的温度升高，增加了小粒子聚集的倾向。因此，将循环次数定为 6 次。

2.3 ACVP 亚微乳制备方法

称取处方量的大豆磷脂加入处方量注射用大豆油/中链油（质量比为 1:1）中，置磁力搅拌器中加热至 80℃，搅拌至大豆磷脂全部溶解后，加入处方量的 ACVP，搅拌均匀作为油相；另取处方量 Pluronic F68、甘油、稳定剂，于 80℃ 下分散于适量注射用水中，作为水相。在磁力搅拌、80℃ 下将水相滴加入油相，以高速分散机搅拌 10 min，制得初乳。以 0.1 mol·L⁻¹ 氢氧化钠或盐酸溶液调节 pH 值至 8.0，用注射用水稀释定容至处方量，转移至高压乳匀机中，以 100 MPa 压力均质 6 次，制得终乳，灌装，充氮气，于 121℃ 灭菌 15 min。

2.4 ACVP 亚微乳理化性质考察

2.4.1 粒径分布的测定

中国药典 2005 版二部规定^[6]：静脉用乳状液型注射液分散相球粒的粒度 90% 应在 1 μm 以下，不得有大于 5 μm 的球粒。本文作者采用 LS 230 型激光粒度仪测定了 ACVP 亚微乳剂样品的粒径及其粒度分布，结果 ACVP 亚微乳剂的平均粒径为 (206±26) nm，说明其符合注射乳剂的粒径要求。

2.4.2 Zeta 电位的测定

微粒的动电电位（ζ-电位）是微粒表面荷电性质与荷电大小的标志，是影响微粒分散药物制剂行为的重要参数。为了得到稳定的微粒液体体系，动电电位（Zeta 电位）一般控制在 -20 ~ -45 mV 范围内。本文作者使用 COULTER DELSA440 SX Zeta 电位测定仪测得 ACVP 亚微乳剂样品的 Zeta 电位为 -35.8 mV，说明制备的亚微乳剂较稳定。

2.4.3 pH 值测定

注射剂的 pH 值要求与血液相等或接近，一般应为 4 ~ 9。测定 3 批 ACVP 亚微乳 pH 值，得其平均值为 7.38，说明其符合对注射剂的 pH 值要求。

2.5 ACVP 亚微乳含量测定

2.5.1 色谱条件

色谱柱：Diamonsil C₁₈ 柱 (250 mm×4.6 mm, 5 μm); 流动相：甲醇-乙醇-水 (体积比为 40:50:10), 流速：1.0 mL·min⁻¹, 检测波长：254 nm, 进样量：20 μL。在上述色谱条件下, 理论塔板数按 ACVP 计不低于 2500。

2.5.2 测定方法

精密量取本品适量 (约相当于 ACVP 5.12 mg) 置于 100 mL 量瓶中, 用甲醇溶解、超声 3 min 后用甲醇稀释至刻度。以 0.22 μm 微孔滤膜过滤即得供试品溶液, 取 20 μL 注入液相色谱仪, 记录峰面积, 用外标法计算样品中 ACVP 的含量。

2.5.3 测定结果

测定 3 批乳剂样品, 结果含量分别为 100.8%、100.1%、101.2%; RSD 分别为 0.67%、0.59%、0.64% (n=3), 符合要求。

3 讨论

目前, FDA 推荐在静脉注射乳剂中使用的油相有长链甘油三酯(LCT, 如蓖麻油、棉籽油、大豆油等)和中链甘油三酯(MCT)。而我国临床上使用的静脉注射乳剂多以大豆油为油相, 但多数难溶性药物在大豆油中的溶解度很低, 不足以达到临床使用的剂量要求, 或者使注射体积过大超出了临床上可接受的范围。MCT 与 LCT 相比, 分子量小而极性大, 对于那些在 LCT 中溶解度低的药物又多了一种选择。

制备亚微乳剂的常用的方法有组织捣碎法、超声法、高压乳匀法等。高压乳匀法所制得的纳米粒粒径小且分布范围窄, 并且可以避免使用对人体有害的附加剂和有机溶剂, 是目前进行大规模生产的首选方法。其工作原理是利用高压 (10~200 MPa) 推动液体通过一个狭窄的管道, 液体通过很短的距离获得了很大的速度 (超过 1000 km·h⁻¹), 所产生的撞击力、高剪切力和空穴作用力使粒子分裂成纳米粒及小粒子, 分散效果取决于液体的流速和压力。本研究中采用的高压均质机型号为 NS 1001L, 具有二级均质过程, 其中一级阀的最大调节压力为 150 MPa, 二级阀的最大调节压力为 15 MPa, 一般在均质过程中, 一、二级阀的压力比为 10 左右。

对于静脉乳剂, 乳化剂的选择是关键问题。乳化剂应具有高效的乳化力, 并且具有对人体应无毒性、化学性质稳定、不易分解、能耐受高压灭菌及长时间贮存不分解等特性。目前, 临床上使用的静脉注射用乳化剂多为磷脂。但由于药物的性质各异, 单用磷脂作为乳化剂已不能保证制备的乳剂在灭菌和贮存过程中保持稳定。普郎尼克 F68 (Pluronic F68, 聚氧乙烯-聚氧丙烯嵌段共聚物类化合物) 可与磷脂构成复合乳化剂, Pluronic F68 中的高分子链自由舒展, 可能在油水界面与磷脂形成复合凝聚膜, 增加了界面膜的柔韧性^[7], 使乳剂更为稳定。

参考文献:

- [1] 蒋美芹, 张效蓬. 阿昔洛韦制剂的研究现状[J]. 中华医学写作杂志, 2003, 10(5): 479.

- [2] 高永荣. 阿昔洛韦的制剂及剂型研究进展[J]. 中国药师,2000,3(3):147-149.
- [3] Lilia M, Thomas A. Acyclovir prodrugs:the road to valaciclovir[J].Drugs of the Future, 1993,18(7):619-628.
- [4] 陈鹰, 宋琪, 付小琴.阿昔洛韦亲脂性前体药物的合成[J]. 华南国防医学杂志, 2002, 16(1): 46-47.
- [5] Tamilvanan S. Oil-in-water lipid emulsions:implication for parenteral and ocular delivering systems[J].Progress in Lipid Research,2004,43:489-533.
- [6] 国家药典委员会.中华人民共和国药典.二部[Z].北京: 化学工业出版社, 2005:附录 6-7.
- [7] Levy MY, Schutze W, Fuhreret C, *et al.* Characterization of diazepam submicron emulsion interface: role of oleic acid[J]. J Microencapsulation, 1994, 11(1):79-92.

Preparation and properties of acyclovir palmitate submicron emulsion

JI Biao , WANG Dong - kai , XUE Mei - yan , WANG Jing , SONG Tao

(*School of Pharmaceutics, Shenyang Pharmaceutical University , Shenyang 110016 , China*)

Abstract: **Objective** To prepare the acyclovir palmitate (ACVP) submicron emulsion. **Methods** The ACVP O/W submicron emulsion was prepared by high-pressure homogenization method. In order to evaluate the stability of the ACVP submicron emulsion , the physical properties such as emulsion droplet size distribution, Zeta potential, pH and content were determined. **Results** The mean droplet size was (206±26) nm, Zeta potential was -35.8 mV, pH was 7.78, and the content was eligible. **Conclusion** The ACVP submicron emulsion was stable with good results.

Key words : pharmaceutics; submicron emulsion; high pressure homogenization; acyclovir palmitate; physicochemical properties

(本篇责任编辑：时硕坤)