

泰素非离子表面活性剂泡囊的研制及其质量评价

张景勃¹, 张志荣², 谭群友¹, 钟国跃¹, 秦少容¹ (1. 太极医药研究院, 重庆 400015; 2. 四川大学华西药学院, 成都 610044)

摘要:目的 对以聚山梨酯-60(吐温-60)或聚山梨酯-80(吐温-80)为载体材料制备泰素非离子表面活性剂泡囊的工艺研究和含量测定方法进行考察,并比较评价其质量。方法 以吐温-60或吐温-80为载体材料,用逆相蒸发法制备泰素非离子表面活性剂泡囊,并对其形态学、包封率、pH值和相对黏度等性质进行了研究。结果 泰素非离子表面活性剂泡囊平均粒径分别为2.354 μ m和2.251 μ m,包封率为98.35%和97.97%,pH值为7.32和7.22。结论 以非离子表面活性剂吐温-60或吐温-80为载体材料选择逆相蒸发法优化工艺制备泰素非离子表面活性剂泡囊均是可行的,本实验研究为开发泰素新型静注制剂提供了科学依据。

关键词:泰素;非离子表面活性剂;非离子表面活性剂泡囊

中图分类号:TQ460;R979.1 文献标识码:A 文章编号:1007-7693(2003)04-0286-02

Preparation and properties of Taxol noxionic surfactant vesicles(niosomes)of tween 60

ZHANG Jing-Qing¹, ZHANG Zhi-rong², TAN Qun-you¹, ZHONG Guo-yue¹, QIN Shao-rong¹ (1. Academe of Taiji Group Corporation, Chongqing, 400015, China; 2. West China School of Pharmacy, Sichuan University, Chengdu, 610044, China)

ABSTRACT:OBJECTIVE To study the preparation of taxol entrapped niosome (TAX-NS) and evaluate its quality. **METHOD** The niosomes were prepared by reverse-phase evaporation method (REV) with Polysorbate-60(Tween-60) as the carrier. The morphology of TAX-NS, the entrapment efficiency and the pH were studied. **RESULTS** The niosomes were spherical with mean size of 2.354 μ m and the entrapment efficiency of the TAX-NS was 98.35%. The pH was 7.32. **CONCLUSION** The technology of preparation of non-ionic surfactant taxol vehicles was practicable and successful.

KEY WORDS: Taxol; non-ionic surfactant; niosome

泰素(Taxol, TAX)是从红豆杉属植物紫杉的树干和树皮中提取开发得到的天然抗癌新药,对多种肿瘤具有良好的治疗效果^[1],然而目前临床使用的泰素制剂由于其严重的不良反应而限制了它的使用。非离子表面活性剂泡囊(non-ionic surfactant vesicle, NISV, niosome, NS,本实验简称为泡囊)作为抗癌药物载体,性质与脂质体相似,但它同时还具有自己特殊的性质,是一种极有发展前途的新型给药系统^[2,3]。目前,国外关于泡囊的综述和实验研究很多,而国内研究报道极少,且国内外研究多集中在包封水溶性药物,脂溶性药物的研究国外仅有布洛芬泡囊一例。为了减少泰素的不良反应而又达到明显的治疗效果,我们分别以两种非离子表面

活性剂聚山梨酯-60(吐温-60)和聚山梨酯-80(吐温-80)为材料制备了脂溶性药物泰素的新型给药系统泰素泡囊(taxol niosome, TAX-NS),并对有关的药剂学性质进行了比较考察。

1 实验材料

紫外分光光度计(日本岛津 UV-2201型),旋转蒸发器(上海申生科技有限公司),透射电子显微镜(日本 H-600型),激光粒度仪(日本 SALP-2001型),pH酸度计(上海精科雷磁公司 S-25型),超速低温离心机(Beckman),超声波清洗器(上海新芝生物技术研究所以 SB3200型),高效液相色谱仪(日本岛津 LC-10A型),泰素(上海紫杉新技术有限公

基金项目:重庆科委基金资助项目(2000年)。

作者简介:张景勃,女,28岁,药剂学博士后,主要研究方向为药物新制剂和新型给药系统。Tel: (023)89886006 E-mail: zjqrae01@yahoohoo.com

司),卵磷脂(Lucas Meyer GmbH,德国),胆固醇(AR,广州南方化玻公司进口分装), α -生育酚(Sigma公司),双鲸蜡磷脂酸(Sigma公司),乙腈(色谱纯,Tedia公司,美国),地西洋对照品(中国药品生物制品检定所),其它试剂均为国产分析纯。

2 实验方法和结果

2.1 TAX-NS 的制备

经过大量预试和单因素考察并参考文献资料可初步确定乙醚的用量、非离子表面活性剂的种类、非离子表面活性剂和胆固醇的总量、缓冲液的种类和浓度、水浴温度及时间、超声时间等。在此基础上,进一步考察了药物浓度、非离子表面活性剂与胆固醇的用量比和包封率的关系,优选出制备工艺条件为:按处方量精密称取适量的胆固醇、双鲸蜡磷脂酸、 α -生育酚(31:7:2)和泰素于50 mL圆底烧瓶中,加入5 mL有机溶剂溶解,减压蒸发去有机溶剂,在瓶内壁上形成一层脂质薄膜,加入适量乙醚,溶解脂质膜后,加入63.36 μ mol的非离子表面活性剂吐温-60或吐温-80的0.02 mol $\cdot$ L⁻¹的Tris-HCl缓冲液(乙醚与缓冲液的体积比为3:1),在水浴型超声仪上超声至混合物形成单相体系,再将混合液在恒温水浴下减压蒸发除去有机溶剂至凝胶形成,继续减压蒸发至形成水性悬浊液,之后再进行此操作以进一步去除残留有机溶剂,最后充氮气至醚味完全消失,再冰浴超声一定时间,即制备得到泰素泡囊。

2.2 TAX-NS 的质量比较研究

2.2.1 形态学、粒径和粒度分布研究 取少量TAX-NS制剂滴至载玻片上,用1%磷酸铇进行负染,再滴至专用铜网上,自然挥干,使粒子在铜网上浓缩沉积,用透射电子显微镜进行观察,两种TAX-NS粒度分布均较窄,比较圆整,分散性较好。

取TAX-NS适量,用蒸馏水稀释后用激光粒度仪测定其粒径和粒度分布。以吐温-60为材料制备的TAX-NS平均粒径为(2.354 $\pm$ 0.386) μ m。粒径在7.0 μ m以下的占总数的92.27%。以吐温-80为材料制备的TAX-NS平均粒径为(2.251 $\pm$ 0.368) μ m。粒径在7.0 μ m以下的占总数的93.83%。

2.2.2 包封率测定 精密量取TAX-NS适量,加入5%乙醇5.5 mL,223 000 $\times$ g离心,取出上清液,加入适量乙醚,漩涡混合3 min $\times$ 3,取上层乙醚液,挥干后,以适量甲醇溶解,加入100 μ L地西洋内标,采用RP-HPLC测定游离TAX的量^[4,5]。色谱条件:Kromasil色谱柱(4.6 mm $\times$ 150 mm),甲醇:乙腈:水(30:40:32)为流动相,流速1 mL $\cdot$ min⁻¹,进样量20 μ L,检测波长227 nm。

按下式计算以吐温-60或吐温-80制得的TAX-NS包封率分别为98.35%和97.97%。

$$\text{包封率} = \frac{\text{投入药量} - \text{游离药量}}{\text{投入药量}} \times 100\%$$

2.2.3 pH值测定 测定五批以吐温-60或吐温-80制得的TAX-NS的pH值为7.32 $\pm$ 0.03和7.22 $\pm$ 0.02。

2.2.4 表面电荷性质 采用醋酸纤维素薄膜电泳法测定。

上下电极液0.01 mol $\cdot$ L⁻¹, pH7.4的磷酸盐缓冲液,电压200 V。结果显示,在此电泳条件下,TAX-NS均带负电荷。

2.2.5 相对黏度测定 用乌氏黏度计按细管法原理用相对测定法进行测定。以吐温-60或吐温-80制得的TAX-NS的相对黏度分别为(1.029 7 $\times$ 10⁻³ $\pm$ 2.915 5 $\times$ 10⁻⁷) Pa $\cdot$ s (n = 5)和(1.028 9 $\times$ 10⁻³ $\pm$ 1.226 8 $\times$ 10⁻⁶) Pa $\cdot$ s (n = 5)。

2.2.6 相对密度测定 用比重瓶进行测定。以吐温-60或吐温-80制得的TAX-NS的相对密度分别为(1.0137 $\pm$ 2.61 $\times$ 10⁻⁵) (n = 5)和(1.0131 $\pm$ 2.66 $\times$ 10⁻⁵) (n = 5)。

3 讨论

非离子表面活性剂是一类化学组成确定、性质稳定、毒性较小的非生物来源的载体材料,用于泡囊的制备始于20世纪70年代末。非离子表面活性剂泡囊的载体材料中不含磷脂,避免了磷脂的纯化、氧化降解,生产和贮存都不需要特殊条件,使生产工艺简化,成本降低,是一种极有希望与脂质体选择使用的新型药物载体。泡囊在载体组成、制备、体内外性质各方面与脂质体有相似之处,其差异性有待于进一步研究。吐温-60为聚氧乙烯山梨醇单硬脂酸酯,吐温-80为聚氧乙烯山梨醇单油酸酯,两者均为亲水性非离子型表面活性剂;但在溶解性、密度、状态、溶血性等方面均存在一定差异,故我们分别以两种材料制备了两种泡囊,并比较了它们的药剂学性质,研究结果表明,两者体外的理化性质相近。目前,各种非离子表面活性剂泡囊在药剂学上的应用已日益引起人们的关注和极大兴趣。

在非离子表面活性剂泡囊的制备工艺上主要有以下几种方法:机械分散法、逆相蒸发法、乙醚注入法、超声波法等。机械分散法制得的泡囊一般较大,而且所包药物常会增加泡囊直径。乙醚注入法制得的多为小单室泡囊,超声波法使泡囊粒径显著变小的同时均匀性大大提高。泰素在氯仿中易溶,在甲醇、乙醇、乙醚、丙醇中溶解,在水中不溶,根据泰素的理化性质和给药途径的需要,经过预试选用逆相蒸发法制备泰素泡囊,本实验选择逆相蒸发法优化工艺制备得到的泡囊,粒径适宜,包封率较高,结果满意。

由于光线对泰素的稳定性有一定影响,故所有操作均避光。

参考文献

- [1] Gotaskie G E, Andreassi BF. Taxol: a new antimitotic chemotherapeutic agent[J]. Cancer Practice, 1994, 2 (1): 27.
- [2] Vanoerberghe G. Niosomes in perspective[J]. S. T. P Pharm Sci, 1996, 6(1): 5.
- [3] 张景勃, 陆彬. 非离子表面活性剂泡囊的研究进展[J]. 国外医药·合成药、生化药、制剂分册, 1998, 20 (3): 188.
- [4] 葛召恒, 李桦, 薛俊峰, 等. 高效液相色谱法测定犬血浆和小鼠组织、体液中的泰素[J]. 药物分析杂志, 1997, 17(5): 301.
- [5] 阎家麟, 王惠杰, 童岩, 等. 泰素微乳的研究[J]. 中国药学杂志, 2000, 35(3): 173.

收稿日期: 2001-11-13