

混合型微胞对丁苯酞的增溶性研究

张俊松¹, 戚燕², 王晓利¹, 吴松^{2*} (1. 深圳职业技术学院, 广东 深圳 518055; 2. 中国医学科学院 中国协和医科大学药物研究所, 北京 100050)

摘要:目的 研究开发增加丁苯酞溶解度的新方法。方法 采用混合型微胞增溶法。结果 磷脂混合型微胞能明显增加丁苯酞的溶解度,其溶解度较水溶液增加 30 倍。结论 所建方法工艺简便,产品长期贮存质量稳定,为丁苯酞的注射剂型的开发打下了基础。

关键词: 丁苯酞;混合型微胞;增溶

中图分类号: R943.4 文献标识码: A 文章编号: 1007-7693(2006)06-0470-02

Solubility enhancement of butylphthalide in mixed micells

ZHANG Jun-song¹, QI Yan², WANG Xiao-li¹, WU Song^{2*} (1. Shenzhen Institute of technology, Shenzhen 518055; 2. Institute of Materia Medica, Peking Union Medical College, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100050, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To study a new method for increasing the solubility of the butylphthalide. **METHODS** The mixed micells solubilization was adopted. **RESULTS** The developed method could increase the solubility of the butylphthalide, and the solubility in phospholipids mixed micells was 30 times higher than in water. **CONCLUSION** The process was simply and the mixed solution could keep stable quality in the long stockpile. The method could be preferable for the exploitation of butylphthalide injection.

KEY WORDS: butylphthalide; mixed micells; solubility enhancement

丁苯酞 (dl-3-正丁基苯酞, dl-3-n-butylphthalide, butylphthalide)是从南方芹菜 (*Apium graveolens* Linn.) 种籽提取物中分离制成的化合物,现主要通过化学合成方法制备。丁苯酞对脑缺血有较好的治疗作用,作用机制新颖独特,能通过多环节作用重构缺血区微循环,显著缩小脑梗塞面积;保护线粒体功能,恢复脑能量代谢。丁苯酞的口服软胶囊,商品名恩必普,是具有我国自主知识产权的治疗急性缺血性脑卒中的创新药物。急性缺血性脑卒中属于临床急症,患者口服用药存在一定的困难,且通常起效较慢,因此有必要开发丁苯酞的注射剂型。由于丁苯酞是一种油状物,基本不溶于水,因此丁苯酞的输液、水针、粉针等注射剂型较难开发。混合型微胞 (mixed micells)是一种由磷脂和胆酸盐类表面活性剂制成的可供注射使用的新型微粒药物载体体系,为无色或微黄色澄明液体,可显著增大难溶于水的药物的溶解性,提高易水解药物的稳定性,也可作为缓释给药系统或靶向给药系统,且其制备工艺较制备脂质体 (liposome)简便,长期储存稳定,经冻干后在溶解仍可恢复冻干前的状态^[1]。为提高丁苯酞的水溶性,开发临床所需的液体剂型,以便更好的发挥丁苯酞的治疗作用,笔者对混合型微胞对丁苯酞的增溶作用进行了研究,以期对丁苯酞的注射剂型的开发研究打下基础。

1 试药与试剂

* 通讯作者

丁苯酞:中国医学科学院药物研究所;磷脂:含量大于 90%,上海臣邦医药技术公司;去氧胆酸钠:生工生物工程(上海)有限公司;苯甲醇:北京化学试剂公司;注射用水:北京协和药厂;其他试剂均为分析纯。

2 实验方法和结果

2.1 磷脂混合型微胞的制备

2.1.1 给 700 mL 的注射用水通入氮气,赶走水中的氧气,并加热至 30~40℃,在搅拌的状态下加入 26g 去氧胆酸钠,并不断搅拌 5~10 min,至溶液呈现均一溶解状态,加入 9g 苯甲醇。苯甲醇具有抑菌和减轻注射部位疼痛的作用,同时据文献报道^[1],苯甲醇还有增加本品制剂稳定性的作用。

2.1.2 在搅拌的状态下加入约 50g 磷脂,继续保温搅拌约 2h,至溶液澄清,冷却至室温,加注射用水至 1 000 mL,搅拌均匀,即得空白磷脂混合型微胞载体溶液。

2.1.3 丁苯酞磷脂混合型微胞溶液的制备:取空白磷脂混合型微胞载体溶液适量(约占总量的 90%),一次性加入待溶解的丁苯酞,室温搅拌约 30 min,得一微黄色澄明液体,再加入空白磷脂混合型微胞载体溶液至全量,搅拌均匀,即得。

2.2 丁苯酞在不同溶剂系统中的溶解性

将一定量的丁苯酞,分别加入 50 mL 磷脂混合型微胞、蒸馏水、生理盐水及 5% 葡萄糖溶液中,室温搅拌 30 min,溶解情况见表 1。

表 1 丁苯酞在不同溶剂系统中的溶解情况

Tab 1 The solubility of the butylphthalide in different menstrums

丁苯酞的累计量	蒸馏水	生理盐水	5%葡萄糖溶液	混合型微胞
5 mg [*]	澄清	澄清	澄清	澄清
10 mg [*]	混浊	混浊	澄清	澄清
100 mg	混浊	混浊	混浊	澄清
150 mg	混浊	混浊	混浊	澄清
200 mg	混浊	混浊	混浊	混浊

注：^{*}为便于观察，实验时样品和溶剂用量均放大 10 倍。

Note: ^{*}To convenient for observe, dosage of samples and menstrums were magnified 10 times.

由以上试验结果可以看出，混合型微胞与其他溶剂相比对丁苯酞有较好的溶解性，溶解度增加了近 30 倍。

2.3 丁苯酞在磷脂混合型微胞中的稳定性

按“2.1”方法制备 3 mg/mL 的丁苯酞磷脂混合型微胞溶液，密封，室温放置，通过观察溶液外观并应用高效液相色谱法^[2]测定丁苯酞的含量来考察其物理稳定性和化学稳定性。

丁苯酞的含量测定方法：选用色谱柱：C₁₈柱，5 μm，150 mm × 4.6 mm；流动相：0.05 mol/L 醋酸钠缓冲液（pH 4.5）乙腈（40:60）；流速：1.0 mL/min；柱温：40℃；检测波长：228 nm；进样量：20 μL。

取本品适量，用流动相制成浓度为 20 μg/mL 的溶液作为供试液；同法配制对照品溶液。精密量取上述两种溶液各 20 μL 注入液相色谱仪中，记录色谱图及峰面积，按照外标法以峰面积计算本品的含量。结果见表 2。

从表 2 可以看出，丁苯酞的磷脂混合型微胞溶液放置 6 个月依然澄清，且含量无明显变化，说明丁苯酞在磷脂混合

表 2 丁苯酞在磷脂混合型微胞中的稳定性

Tab 2 The stability of butylphthalide in lecithoid mixed micells

时间(月)	不同批号稳定性					
	20040801		20040802		20040803	
	外观	含量 %	外观	含量 %	外观	含量 %
0	澄清	100.3	澄清	99.38	澄清	99.68
1	澄清	100.5	澄清	99.44	澄清	99.76
3	澄清	100.2	澄清	99.31	澄清	99.59
6	澄清	100.4	澄清	99.50	澄清	99.71

型微胞中有较好的稳定性，不易析出。丁苯酞化学结构中苯环与酮基共轭，因此化学稳定性较好，有文献报道^[2]，将丁苯酞制成脂质体也较为稳定。

3 讨论

本实验结果显示，丁苯酞磷脂混合型微胞溶液制备方法简便，不需要特殊设备，产品稳定性好，接近真溶液，长期放置不会析出，为丁苯酞的注射剂型的开发提供了条件。同时，本方法也可为其他难溶于水的药物的注射剂型的开发提供参考，有较好的应用前景。

参考文献

- [1] MANFRED DURR, JORG HAGER, JOSEF PETER LOHR. Investigations on Mixed Micelle and Liposome Preparations for Parenteral Use Based on Soya Phosphatidylcholine[J]. Eur J Pharm Biopharm, 1994, 40(3):147-156.
- [2] ZHAO C H, CUI S M, LIU X H, *et al*. Determination of the content and the related substances of 3-butylphthalide in liposomes by RP-HPLC[J]. J Shenyang Pharm Univ, 2004, 21(1):24-27.

收稿日期：2005-09-27