

头孢唑酮在 Triton X-100 体系囊泡中的包封和缓释

朱红林¹, 朱君² (1. 中国药科大学镇江校区, 江苏 镇江 212003; 2. 扬州大学化学化工学院, 江苏 扬州 225002)

摘要:目的 研究了 β -内酰胺类抗生素药物头孢唑酮在表面活性剂囊泡中的包封和释放行为。方法 超声 Triton X-100 体系层状液晶制备了囊泡, 用超离心分离法和紫外分光光度法测定头孢唑酮的包封率和释放速率。结果 Triton X-100 / n -C₁₀H₂₁OH / H₂O 体系囊泡对头孢唑酮具有较好的包封和缓释作用。结论 表面活性剂体系囊泡可作为一种新的药物控制释放系统。

关键词: Triton X-100; 囊泡; 包封率; 缓释

中图分类号: R917.4 文献标识码: A 文章编号: 1007-7693(2008)05-0416-03

Encapsulation and Controlled Release of Cephazone in the Vesicles of Triton X-100 System

ZHU Hong-lin¹, ZHU Jun² (1. Zhenjiang Campus of China Pharmaceutical University, Zhenjiang 212003, China; 2. Chemistry and Chemical Engineering Institute of Yangzhou University, Yangzhou 225002, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE A β -lactam antibiotic Cephazone was used to investigate the encapsulation and controlled release in the surfactant vesicles. **METHODS** Vesicles were prepared from the lamellar liquid crystal of Triton X-100 system under ultrasonication, the encapsulation efficiency and the releasing rate of Cephazone were determined by UV-spectrophotometry and Ultracentrifugal separation. **RESULTS** Triton X-100 vesicles can effectively encapsulate and decrease the releasing rate of Cephazone. **CONCLUSION** Surfactant vesicles can be applied as a drug controlled release system.

KEY WORDS: tritonX-100; vesicle; encapsulation efficiency; controlled release

囊泡作为分子有序组合体的一种重要结构形式, 在日用化工、生物工程、药物传递、生物传感器等方面有着重要的应用价值^[1], 特别是在医药领域的应用更加引人关注^[2]。由于囊泡具有内水相, 能为所包封的药物提供一个相对稳定的微环境^[3]。在增加或降低药物分散度的同时, 还可以提高药物的稳定性, 使其成为较有前途的药物传递系统^[4-5]。Chandraprakash 等^[6]报道用表面活性剂 Span 60 制备的囊泡具有极高的药物包封率, 药物的生物利用度大为提高。头孢唑酮 (cephazone) 是一种重要的抗生素, 在医学界得到越来越广泛的应用。但由于其稳定性较差, 在生物体内释放速度快, 难以长期维持在药效范围内, 从而导致药效降低。药物控制释放的应用可使药物在受药体系内长期维持有效浓度, 提高药物的生物利用率^[7]。笔者以 Triton X-100 / n -C₁₀H₂₁OH / H₂O 体系的层状液晶进行超声制备囊泡^[8], 并研究了头孢唑酮在 Triton X-100 体系囊泡中的包封和释放行为。上述研究将为表面活性剂在药物制剂领域的应用提供新的途径。

1 仪器与试剂

超声振荡仪 (上海必能信超仪器厂), 影像分析仪 (JZ95B 型, 上海中晨数字技术设备有限公司), 59X 型偏振光显微镜 (上海光学仪器厂), UV-2501 PC 紫外分光光度计 (日本 Shimadzu 公司), L-7 超速离心机 (美国 Beckman 公司), Triton X-100 (Aldrich, >99%), 芘 (Aldrich, >99%), 正癸醇 (AR, 上海), 头孢唑酮 (先锋 9 号, 重庆市兽药厂), 混合磷酸

盐缓冲液 (pH = 6.86, 上海雷磁仪器厂试剂分厂), 二次蒸馏水。

2 方法与结果

2.1 Triton X-100 / n -C₁₀H₂₁OH / H₂O 体系层状液晶区域的确定及囊泡的制备

配制一系列不同质量比 Triton X-100 / H₂O 的样品, 慢慢地滴加正癸醇 n -C₁₀H₂₁OH, 或配制一系列不同质量比 n -C₁₀H₂₁OH / H₂O 的样品, 慢慢地滴加 Triton X-100, 将三组分充分振荡混合后, 置于恒温水浴 (25 $\pm$ 0.1 $^{\circ}$ C) 中恒温 12 h 以上, 以达到相平衡。溶致液晶具有双折射性质, 以偏振光显微镜可以判断各向同性体系, 确定溶致液晶单相区域。

配制一系列不同组成 (1 ~ 3 号样品见 3.1) 层状液晶样品, 加入 25 mL 混合磷酸盐缓冲液中, 在一定温度 (25 $\pm$ 0.1 $^{\circ}$ C) 下, 超声振荡 4 ~ 5 h。体系由浑浊变为蓝色澄清的液体, 说明有囊泡生成。以影像分析仪观察囊泡的形状和大小。

在层状液晶 (LLC) 区域, 固定 Triton X-100 / n -C₁₀H₂₁OH 百分质量比为 75:25, 改变水的含量配制层状液晶样品 1 ~ 3 号作为后续研究体系。1 ~ 3 号样品中水的百分含量分别为: 50.0%, 45.2%, 40.0%。

2.2 超离心法测定头孢唑酮包封率

不同组成层状液晶样品加入含 0.5% 头孢唑酮的 25 mL 混合磷酸盐缓冲液中, 超声制备囊泡。囊泡溶液放置 10 h 后, 取 10 mL 该溶液, 用 L-7 超速离心机离心 2 h (转速 40 000

$\text{r} \cdot \text{min}^{-1}$)。该离心样品溶液发生分层,分离后取上层 4 ml 左右的囊泡溶液。以 UV-2501 PC 紫外分光光度计,测定剩余的溶液的吸光度,从而可计算出囊泡对头孢唑酮的包封率。

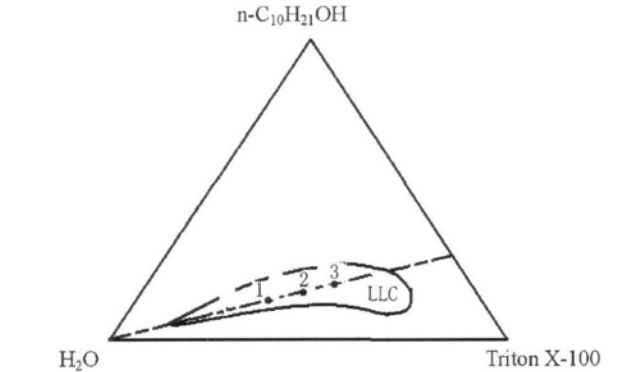


图 1 298.15 K 时 Triton X-100 体系的部分相图
Fig 1 Partial diagram of Triton X-100 system at 298.15 crystal of Triton X-100 system under

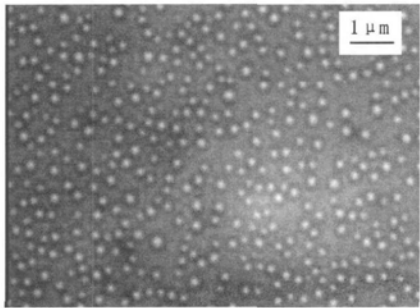


图 2 层状液晶超声制得的囊泡(2号样品)
Fig 2 Vesicles prepared from the lamellar liquid
表 1 囊泡中头孢唑酮的包封率

Tab 1 Encapsulation efficiency of Cephanone in vesicles		
样品	包封率 / %	SD
1 号样	32.8	0.7
2 号样	32.6	
3 号样	33.9	

2.3 头孢唑酮的释放实验

取 2 mL 超速离心后的囊泡溶液,置于渗析袋(渗析袋宽度 44 mm,渗析分子量 $<15\ 000$)中并将其放在恒温 ($T=3' \pm 0.1\ ^\circ\text{C}$) 反应池中作为药物供体,在反应池中加入 10.0 ml $\text{pH}=6.86$ 的混合磷酸缓冲溶液作为药物受体。间隔一段时间测定反应池中的溶液在 256.9 nm 处的紫外吸光度值。同时将反应池清空后再放入 10.0 mL $\text{pH}=6.86$ 的混合磷酸缓冲溶液,如此反复多次,可测出头孢唑酮在不同时间的释放量。以释放量对时间作图,可得头孢唑酮的释放速率曲线。以相同方法做参比样(相同浓度的头孢唑酮直接溶解在二次蒸馏水中)的释放。

从释放曲线可以看出,头孢唑酮在参比样中 1 h 内已释放出近 80%,而包封在囊泡中的头孢唑酮在 1 h 内释放不到 20%。头孢唑酮在囊泡中的定位及与 Triton X-100 的相互作用,使头孢唑酮有效地被包封在囊泡内,从而导致头孢唑酮

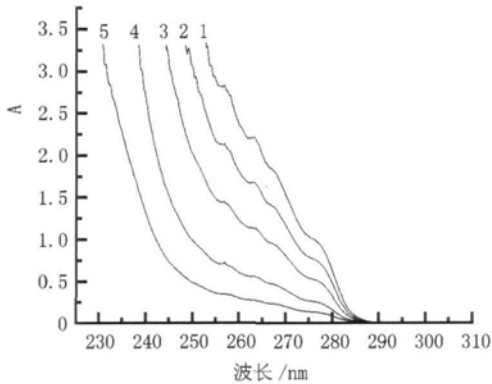


图 3 头孢唑酮的紫外吸收光谱

Fig 3 UV spectra of Cephanone

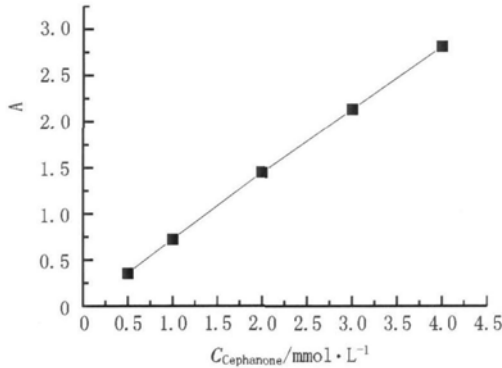


图 4 头孢唑酮的标准曲线($\lambda=256.9\ \text{nm}$)

Fig 4 Standard curve of Cephanone($\lambda=256.9\ \text{nm}$)

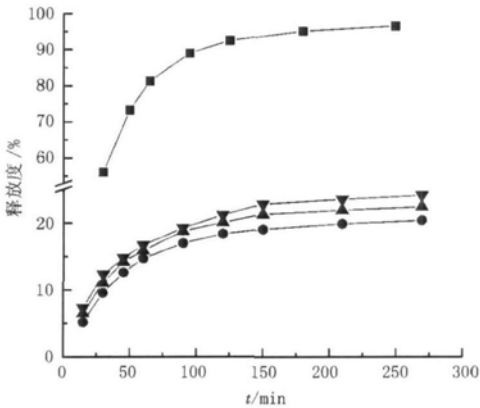


图 5 头孢唑酮在囊泡中的释放曲线

-■-参比样品; -▲-样品 1; -▼-样品 2; -●-样品 3

Fig 5 Release curve of Cephanone in vesicles

-■-reference sample; -▲-sample 1; -▼-sample 2; -●-sample 3
释放速率降低。上述结果表明,Triton X-100 体系囊泡对头孢唑酮具有较好的缓释作用。

3 讨论与结论

3.1 Triton X-100 / $\text{n-C}_{10}\text{H}_{21}\text{OH}$ / H_2O 层状液晶样品超声 4 ~ 5 h 后可制得形状完整、大小分布均匀、稳定的囊泡。

3.2 Triton X-100 体系囊泡对头孢唑酮具有较好的包封效果,包封率在 30% 左右,与不同组成的样品没有明显关系。

3.3 与参比样比较,Triton X-100 体系囊泡对头孢唑酮具有较好的缓释作用,从而延长头孢唑酮的药效时间,提高了药

物的生物利用率。

REFERENCES

- [1] FENLDER J H. Membrane Mimetic Chemistry, New York: John Wiley & Sons, Inc. 1982
- [2] GREGORIADIS G. Comprehensive Biotechnology Moo-Young Med, Vol 4. London: Pergamon Press, 1985, 17
- [3] FREEMAN A, LILLY M D. Appl Microbiol Biotechnol, 1987, 25: 495.
- [4] IJEOMA F, U CHEGBU, SURESH P, V yas. Int J Pharm, 1998, 172: 33-70.
- [5] MURIEL GENTY, GUY COUARRZA. J Controlled Release, 2003, 90: 119-133.
- [6] CHANDRAPRAKASH K S, U D UPA N, U MADEVI P, *et al.* Int J Pharm, 1990, 61: R1 - R3.
- [7] SIROTTI C, COCEANI N, COCOMBO L, LAPSIN R, GRASSI M. J Membr Sci, 2002, 204: 401.
- [8] DING YUANHUA, LIU TIANQING, GUO RONG. Acta Physico-Chimica Sinica, 2000, 16(16): 481-486.

收稿日期: 2007-08-31