

本试验以生理盐水为接受介质对芍药苷的透皮吸收进行了研究,用高效液相色谱法进行了测定^[9-10],结果对照品溶液与供试品溶液在相同的保留时间有相应的峰,阴性对照无干扰峰,说明该测定方法的专属性好。芍药苷累计透过量 Higuich 方程为 $Q=2.667t^{1/2}-4.204$, $r=0.8593$,说明芍药苷的累计透过量符合 Higuich 方程,具有良好的透皮效果。

REFERENCES

- [1] ZHENG S C, LI X Y, OUYANG B, et al. Research development on pharmacological of paeoniflorin [J]. Chin J Pharmacovigil(中国药物警戒), 2012, 9(2): 100-103.
- [2] LIN G T, QI H, SHENG H G. Penetration study of Rukang cataplasma *in vitro* [J]. Chin J Exp Tradit Med Form(中国实验方剂学杂志), 2007, 13(3): 16-18.
- [3] CAI Y, LIU X Y, LIANG W G. Study on transdermal delivery of paeoniflorin by cutaneous microdialysis in rat [J]. Chin J Exp Tradit Med Form(中国实验方剂学杂志), 2011, 17(10): 116-118.
- [4] LI D F, YIN R L, LV Y P, et al. Determination of n-octanol/water partition coefficients of paeoniflorin and the effect of pH on it [J]. Pharm Clin Chin Mater Med(中药与临床), 2011, 2(4): 21-23.
- [5] ZHANG W, TANG M, ZHANG L, et al. Penetration study of Tongqiao Huoxue cataplasma *in vitro* [J]. J Extern Ther Tradit Chin Med(中医外治杂志), 2011, 21(3): 5-6.
- [6] SONG Y, ZHOU J P. Optimization of transdermal penetration enhancer for buspirone hydrochloride and study on *in vitro* permeation mechanism [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2012, 29(10): 916-920.
- [7] LIN G T, LIU X. Effect of azone on the *in vitro* percutaneous absorption of the Bishi cataplasma *in vitro* [J]. Shandong Univ Tradit Chin Med(山东中医药大学学报), 2007, 3(4): 326-328.
- [8] FANG S P, SUN M C, WANG Z Y, et al. Effect of azone and menthol on the *in vitro* percutaneous absorption of the Jiangjin gel *in vitro* [J]. Chin J Hosp Pharm(中国医院药学杂志), 2006, 26(3): 280-283.
- [9] JIA C D. Determination of paeoniflorin in the *Patrinia* film by HPLC [J]. Clin J Tradit Chin Med(中医药临床杂志), 2010, 22(4): 342-344.
- [10] HUANG Z Z, HE L H, YIN X Z. Content determination of paeoniflorin in Xiao'er Huadu powder [J]. Her Med(医药导报), 2012, 31(7): 916-917.

收稿日期: 2013-04-11

氢氯噻嗪包合物微孔渗透泵片的制备

杨炎炎, 许兆杰, 易军, 卫世杰, 李宁, 高崇凯* (广东药学院药科学院, 广州 510006)

摘要: 目的 制备氢氯噻嗪-羟丙基-β-环糊精(氢氯噻嗪-HP-β-CD)包合物微孔渗透泵片。方法 采用中和法制备氢氯噻嗪-HP-β-CD 包合物,并通过红外光谱法和核磁共振法对其进行表征;以累积释药百分率为指标,采用单因素法优化包衣膜处方,并对优化处方的体外释药行为进行模型拟合。结果 优化后的氢氯噻嗪包合物微孔渗透泵片 12 h 内符合零级释药模型,累积释放度达到 90%。结论 以氢氯噻嗪-HP-β-CD 包合物为中间体,可制成 12 h 内零级释药特征显著的微孔渗透泵片。

关键词: 氢氯噻嗪;包合物;微孔渗透泵片;制备工艺

中图分类号: R944.4

文献标志码: A

文章编号: 1007-7693(2014)01-0069-06

Preparation of Hydrochlorothiazide Inclusion Compound Micro-porous Osmotic Pump Tablets

YANG Yanyan, XU Zhaojie, YI Jun, WEI Shijie, LI Ning, GAO Chongkai* (Department of Pharmacy, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To prepare hydrochlorothiazide-hydroxypropyl-β-cyclodextrin(hydrochlorothiazide-HP-β-CD) inclusion complex micro-porous osmotic pump tablets. **METHODS** The hydrochlorothiazide-HP-β-CD inclusion compound prepared by acid-base neutralization was characterized by infrared spectroscopy(IR) and nuclear magnetic resonance(NMR). Using accumulative drug release rate as the key index, single factor experiments were carried out to optimize such factors as the coating membrane formulation. The release *in vitro* of the optimized formulation was fitted to different models. **RESULTS** Hydrochlorothiazide inclusion compound micro-porous osmotic pump tablets obeyed the zero-order release mode in 12 hours

作者简介: 杨炎炎, 女, 硕士生 Tel: (020)39352177
Tel: (020)39352117 E-mail: godck01@163.com

E-mail: yang0706yan@sina.com

*通信作者: 高崇凯, 男, 硕士, 教授, 硕导

and the cumulative release over 90%. **CONCLUSION** The hydrochlorothiazide-HP- β -CD inclusion compound micro-porous osmotic pump tablets can deliver drug constantly for 12 h based on the intermediate of hydrochlorothiazide-HP- β -CD inclusion complex.

KEY WORDS: hydrochlorothiazide; inclusion complex; micro-porous osmotic pump tablets; preparation process

氢氯噻嗪(hydrochlorothiazide, HCTZ)是一种中效利尿剂,临床上常用于治疗各种水肿和高血压,降压效果好且价格低廉,目前已广泛应用于临床^[1]。但是氢氯噻嗪不溶于水,溶出速度慢,影响药物的生物利用度。渗透泵片能在体内均匀恒速释放,且释药行为不受胃肠道可变因素的影响,适用于制备各种溶解度的药物^[2]。微孔渗透泵片是其中的一种^[3],由药物、渗透促进剂及辅料压制片芯,包上含水溶性致孔剂的控释膜而成,在水性介质中,致孔剂溶解形成微孔,水通过微孔进入片芯,药物和渗透促进剂溶解,产生渗透压,药物通过控释膜的微孔释出^[4]。相比于其他渗透泵片,微孔渗透泵片无需在包衣膜上打孔,制备工艺相对简单,但其对药物水溶性要求较高。由于氢氯噻嗪水溶性差,其溶解性未能达到制备成微孔渗透泵片的要求,因此本试验利用环糊精包合技术增加氢氯噻嗪的溶解度,使其在制备成微孔渗透泵片后的药物释放达到要求,以期改善其生物利用度。

1 仪器与材料

UV-1700 型紫外可见分光光度计(岛津有限公司); PHS-25 型 pH 计(上海精密科学仪器有限公司); 85-2 恒温磁力搅拌器(常州澳华仪器有限公司); Spectrum-100 型红外检测仪(PerkinElmer); 500 MHz 全数字化超导核磁共振谱仪(瑞士 Bruker 公司); ZRS-8G 型智能药物溶出仪(天大天发科技有限公司); DY-8 型重型单冲压片机(上海远东制药机械总厂)。

氢氯噻嗪对照品(中国药品生物制品检定所,批号: 100309-201102,以氢氯噻嗪计含量为 99.8%); 氢氯噻嗪原料药(武汉合中生化制造有限公司,批号: 110706); 羟丙基- β -环糊精(HP- β -CD, 山东新大精细化工有限公司,批号: 20110807); 乙酸纤维素(CA, 国药集团化学试剂有限公司,批号: F20090403, 结合酸为: 54.5%~56.0%); 乳糖(天津市福晨化学试剂厂,批号: 20101107); 聚乙烯吡咯烷酮 K30(PVP K30, 批号: 20111016), 聚乙二醇-400(PEG-400, 批号: 20100421), 邻苯二甲酸二乙酯(DEP, 批号: 20110922)均为天津大茂化学试剂厂; 异丙醇、丙酮为分析纯。

2 方法与结果

2.1 氢氯噻嗪含量测定方法

2.1.1 最大吸收波长的选择 将氢氯噻嗪对照品、HP- β -CD、氢氯噻嗪包合物和制剂所用辅料(按处方比例)配制成水溶液,以水为空白对照,在 200~400 nm 内进行紫外扫描。光谱显示氢氯噻嗪在 273 nm 处有最大吸收峰,HP- β -CD 及制剂所用辅料在此处无紫外吸收,对测定无干扰,故选择 273 nm 为检测波长。

2.1.2 标准曲线的确立 精密称定干燥至恒重的氢氯噻嗪对照品,以水为溶剂,配制成浓度分别为 1, 2, 4, 5, 8, 10 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的溶液,在 273 nm 处测定紫外吸收度(A)。以吸收度(A)对浓度(C)进行回归,得回归方程: $A=0.062\ 5C-0.034\ 3$, $r=0.999\ 9$,结果表明氢氯噻嗪在 1~10 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 内,吸收度与浓度呈良好线性关系。

2.2 氢氯噻嗪-HP- β -CD 包合物的制备

2.2.1 包合物的制备 用中和法^[5]制备氢氯噻嗪-HP- β -CD 包合物,氢氯噻嗪与 HP- β -CD 投料摩尔比为 1:3,按投料比分别称取氢氯噻嗪 1.0 g 及 HP- β -CD 3.0 g,将氢氯噻嗪置于烧杯中,加入 0.1 $\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ NaOH 100 mL,电磁搅拌,直至氢氯噻嗪溶解,加入 HP- β -CD,在 35 $^{\circ}\text{C}$ 恒温磁力搅拌下逐滴加入 0.1 $\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ HCL,调至 pH 为 7。将上述溶液在 70 $^{\circ}\text{C}$ 条件下旋转蒸发除去大部分水,将剩余液体转入蒸发皿,60 $^{\circ}\text{C}$ 条件下真空干燥,即得氢氯噻嗪-HP- β -CD 包合物。

2.2.2 包合物的表征 样品红外光谱见图 1,氢氯噻嗪图谱中: 3 100~3 400 cm^{-1} 是苯环的 C-H 伸缩振动峰,1 600~1 500 cm^{-1} 是苯环 C=C 的骨架振动峰,1 220~1 000 cm^{-1} 是苯环的 C-H 弯曲振动峰,900~690 cm^{-1} 是苯环的相邻振动强烈耦合而产生。HP- β -CD 中: 3 500~3 200 cm^{-1} 是环糊精-OH 振动峰,强而宽,1 250~1 000 cm^{-1} 是环糊精 C-O 的振动峰。物理混合物图谱的特征峰是氢氯噻嗪和 HP- β -CD 吸收峰的叠加,而包合物图谱中氢氯噻嗪苯环 C=C 的骨架振动峰消失,900~690 cm^{-1} 苯环的振动耦合峰减弱,说明氢氯噻嗪被包合在 HP- β -CD 的空穴内。

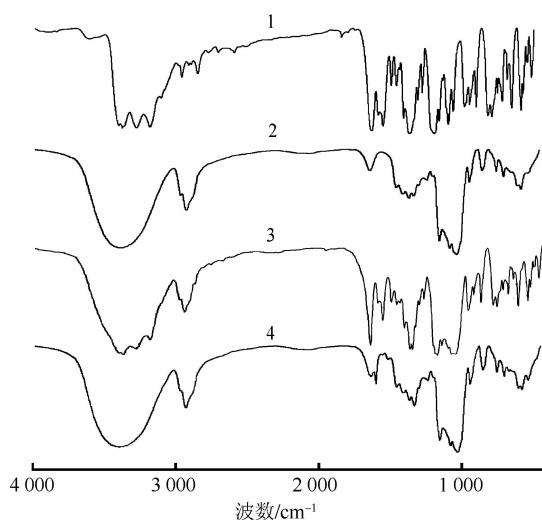


图1 样品的红外光谱图

1-氢氯噻嗪; 2-HP-β-CD; 3-氢氯噻嗪与 HP-β-CD 物理混合物; 4-氢氯噻嗪-HP-β-CD 包合物

Fig 1 Infrared spectra of the samples

1-hydrochlorothiazide; 2-HP-β-CD; 3-the physical mixture of hydrochlorothiazide and HP-β-CD; 4-hydrochlorothiazide-HP-β-CD inclusion complex

核磁共振氢谱见图2, 由氢氯噻嗪图可知 δ 为 2.057 的是溶剂峰(即氘代丙酮); 由 HP-β-CD 及氢氯噻嗪-HP-β-CD 包合物图可知 δ 为 4.800 的强峰是溶剂峰(即氘代水)。包合物图谱较氢氯噻嗪图谱中 δ 分别为 8.161(图2中“2”)和 7.033(图2中“1”)的两峰的强度, 明显比氢氯噻嗪图中 δ 分别为 8.165(2位-NH-上氢)和 7.066(4位-NH-上氢)的两峰的强度小, 且4位-NH-上氢发生较大位移, 另外, 包合物中“3”处无峰, 综合上述结果说明形成了包合物。

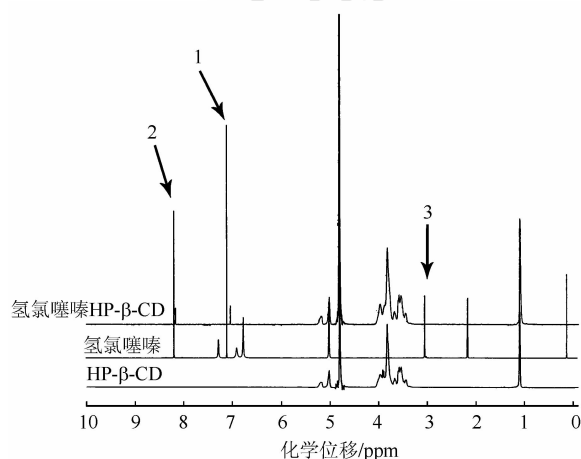


图2 氢氯噻嗪、HP-β-CD、HCTZ-HP-β-CD 包合物氢谱图

Fig 2 ^1H -NMR spectra of hydrochlorothiazide, HP-β-CD and the hydrochlorothiazide-HP-β-CD inclusion complex

2.2.3 溶解度的测定 分别称取过量氢氯噻嗪和含等量氢氯噻嗪的物理混合物及其包合物于 10 mL 具塞锥形瓶中, 加蒸馏水配成过饱和溶液, 于 $(25 \pm 0.5)^\circ\text{C}$ 恒温水浴振荡器中振摇 24 h 后, 用 $0.45 \mu\text{m}$ 微孔滤膜过滤, 精密量取一定量续滤液用蒸馏水稀释至适宜浓度, 在 273 nm 处测定其吸光度, 经计算求得氢氯噻嗪、物理混合物及包合物在水中的溶解度, 由计算结果可知, 物理混合物中氢氯噻嗪溶解度略有增加, 而形成包合物后溶解度增加约 202 倍, 氢氯噻嗪水溶性得到显著提高, 结果见表 1。

表1 3 种样品溶解度($n=3$, $\bar{x} \pm s$)

Tab 1 The solubility of 3 samples ($n=3$, $\bar{x} \pm s$)

样品	溶解度/ $\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$	增溶倍数
氢氯噻嗪	0.71 ± 0.05	—
物理混合物	13.84 ± 1.12	19.49
包合物	143.72 ± 2.37	202.42

2.3 氢氯噻嗪包合物微孔渗透泵片的制备

片芯所用原辅料分别过 80 目筛, 将处方量的氢氯噻嗪包合物和辅料混匀后, 用 5% PVP 和 75% 乙醇制备软材, 过 20 目筛制粒, 60°C 干燥颗粒, 控制水分 4% 左右, 20 目筛整粒后加入润滑剂混匀用单冲压片机压制片芯。称取处方量的 CA, PEG-400、DEP, 加入丙酮-异丙醇(4:1)混合溶剂中, 持续搅拌至完全溶解, 混匀, 即得包衣液。

将片芯置于包衣锅中包衣, 包衣锅转速为 $10 \sim 12 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$, 温度为 $30 \sim 35^\circ\text{C}$, 包衣后将片剂置于 40°C 烘箱中固化 12 h, 即得氢氯噻嗪包合物微孔渗透泵片。

2.4 释放度测定

参照中国药典 2010 年版释放度测定法, 以 900 mL 蒸馏水为释放介质, 转速 $100 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$, 温度 $(37 \pm 0.5)^\circ\text{C}$, 每隔 2 h 取样 10 mL (同时补充等体积等温度介质), 以 $0.45 \mu\text{m}$ 微孔滤膜过滤后, 取续滤液 5 mL 置 10 mL 量瓶中, 蒸馏水稀释至刻度, 在 273 nm 处测定吸收度 A , 按标准曲线计算累积释药百分率, 对补加介质造成的稀释进行校正。

2.5 氢氯噻嗪包合物微孔渗透泵片的处方优化

2.5.1 片芯处方的选择 微孔渗透泵片片芯主要由药物、渗透压促进剂、助渗剂、润滑剂等组成。根据文献报道^[6]及前期试验结果, 选择等量的乳糖和蔗糖作为渗透压促进剂, 1% 的硬脂酸镁为润滑剂。

2.5.2 包衣液处方单因素考察 本试验选择 CA 为包衣膜材料, 以不同时间药物累积释放百分率为指标, 采用单因素法考察包衣增重、致孔剂 PEG-400 及增塑剂 DEP 的量对药物释放的影响, 优化包衣液处方。

2.5.2.1 包衣增重对药物释放的影响 考察包衣增重分别为 2%, 4%, 6% 的片剂(其他条件相同) 的药物释放度, 结果表明包衣膜厚度对药物释放的影响明显, 包衣增重 2% 时, 药物释放速度较快, 而随着包衣增重增加, 药物释放速度减慢, 甚至达不到释放限度的要求, 比较合适的包衣增重为 2%, 结果见图 3。

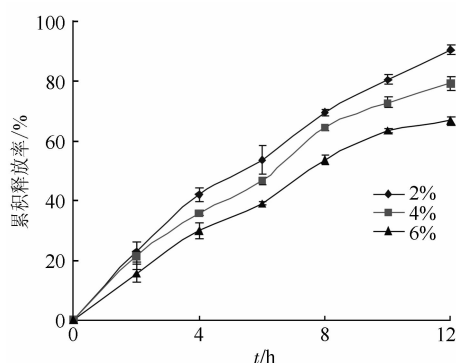


图 3 包衣增重对药物释放的影响($n=6$)

Fig 3 Effects of different coating levels on release *in vitro*($n=6$)

2.5.2.2 PEG-400 用量对药物释放的影响 向包衣液中加入相当于 CA 重量的 13.3%, 20% 和 26.7% 的 PEG-400, 其他条件不变, 测定药物释放速度, 结果表明, 随着致孔剂用量的增加, 药物释放速度明显加快。当致孔剂用量为 13.3% 时, 12 h 累积释放百分率未能达到要求; 致孔剂用量为 20% 及 26.7% 时, 12 h 累积释放百分率达到要求, 但致孔剂用量增至 26.7% 时, 2 h 出现突释。综合考虑, 致孔剂用量为 20% 较为合适。结果见图 4。

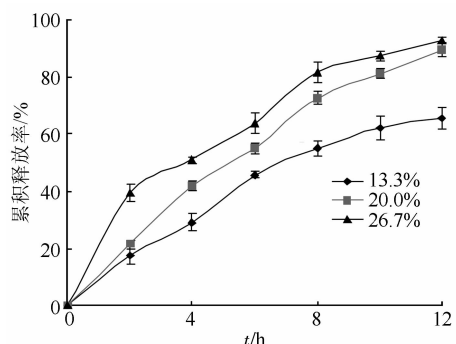


图 4 不同剂量 PEG-400 对药物释放的影响($n=6$)

Fig 4 Effects of different dosage of PEG-400 on release *in vitro*($n=6$)

2.5.2.3 DEP 用量对药物释放的影响 向包衣液中加入相当于 CA 重量的 15%, 20% 和 25% 的 DEP, 其他条件不变, 测定药物释放速度, 结果表明, 随着 DEP 用量的增加, 释药速度降低。当 DEP 用量为 15% 时, 2 h 出现突释, 而当 DEP 用量增至 25% 时, 12 h 药物累积释放百分率未达到 80%, 所以选择 DEP 用量为 20%, 结果见图 5。

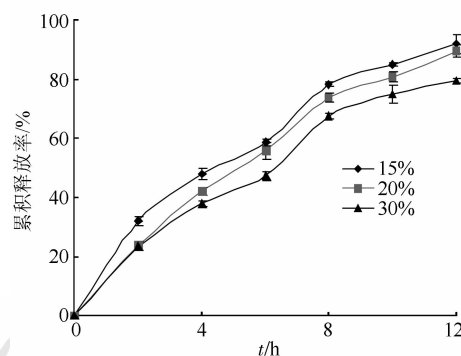


图 5 不同剂量 DEP 对药物释放的影响($n=6$)

Fig 5 Effects of different dosage of DEP on release *in vitro*($n=6$)

2.5.3 确立最优处方 结合上述对包衣增重、致孔剂用量及增塑剂用量 3 个因素的考察, 包衣增重 2%、致孔剂用量 20%、增塑剂用量 20% 较适合要求, 选出以下对药物释放较好的处方: 片芯 (450 mg): 氢氯噻嗪包合物 200 mg, 乳糖 125 mg, 蔗糖 125 mg, 硬脂酸镁 1%, 适量 5% PVP 和 75% 乙醇; 包衣液处方: CA 30 g, DEP 6 mL, PEG-400 6 mL, 丙酮 800 mL, 异丙醇 200 mL。

按照所优化的处方制备氢氯噻嗪微孔渗透泵片 3 批, 按照“2.4”项下释放度测定方法测定 12 h 累积释放百分率, 结果见图 6。

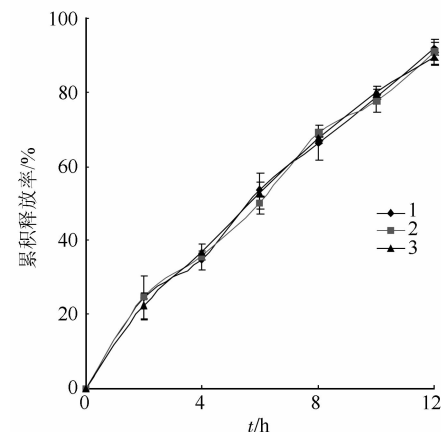


图 6 最优处方的累积释放百分率($n=6$)

Fig 6 Cumulative percent release of the optimal formulation($n=6$)

2.5.4 释药曲线拟合^[7] 对于药物释放曲线,可以用有关方程进行拟合,求出该曲线的方程。常用缓控释药物释放曲线的模型有:零级释放方程: $R=kt$; 一级释放方程: $\ln(100-R)=-kt$; Higuchi 方程: $R=kt^{1/2}$ 。

将“2.5.3”项下的释放数据按以上几种模型进行拟合,由拟合常数 r 判断其拟合程度,从方程拟合情况看,药物释放结果最接近零级释放方程,然后是 Higuchi 方程和一级释放方程,结果见表 2。

表 2 释放模型拟合结果

Tab 2 Results of fitted drug release models

模型	方程	r
零级	$R=7.388\ 2t+5.490\ 7$	0.994 3
一级	$\ln(100-R)=0.080\ 2t+2.078\ 3$	0.969 9
Higuchi	$R=26.433t^{1/2}-8.025\ 5$	0.978 7

2.6 氢氯噻嗪渗透泵片与包合物渗透泵片的比较

确立最优处方后,将氢氯噻嗪原料药按“2.3”下方法制备渗透泵片,并按“2.4”下方法进行释放度考察,结果显示,与氢氯噻嗪包合物渗透泵片相比,未经包合技术处理的渗透泵片 12 h 内释药不完全,累积释放药物 20%,且释放速率明显小于包合物渗透泵片,不符合微孔渗透泵片的释放要求,证实将氢氯噻嗪制备成包合物的必要性,结果见图 7。

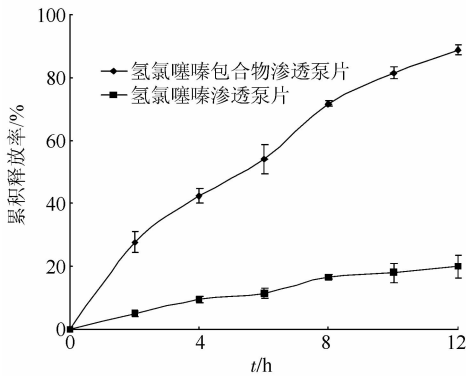


图 7 不同样品的累积释放百分率(n=6)

Fig 7 Cumulative percent release of different samples(n=6)

3 讨论

微孔渗透泵片的片芯类似单室渗透泵片的片芯,最初用于水溶性药物(溶解度 5%~10%)。25℃时氢氯噻嗪在水中的溶解度仅为 0.71 g·L⁻¹,无法满足制备恒速释药微孔渗透泵片的要求。HP-β-CD 是 β-CD 的衍生物,能显著提高难溶性药物的水溶性,且生物相容性好,无肾毒性^[8],故本试验选择

HP-β-CD 为原料制备氢氯噻嗪包合物,经红外光谱法及核磁共振法表征,确定了氢氯噻嗪包合物的形成,溶解度试验证明氢氯噻嗪水溶性得到显著提高,可用于进一步制备微孔渗透泵片。另外,本试验将普通药物与包合物按相同条件制备的渗透泵片进行比较,结果进一步证实制备氢氯噻嗪包合物的必要性。

本片芯主药氢氯噻嗪包合物有很强的吸湿性,容易吸潮,极易粘冲,制得片芯表面粗糙,片重差异大,影响包衣质量。针对这种情况,主药尽可能进行干燥处理,制粒后控制颗粒水分 4%左右,选择疏水性的硬脂酸镁为润滑剂,在不影响释药的基础上加大硬脂酸镁的用量,改善了颗粒的流动性,减少颗粒与冲模间的摩擦,保证了片芯质量。

预试验中分别考察了渗透泵片在 pH 1.2 的盐酸溶液、pH 4.5 的醋酸盐缓冲液、pH 6.8 的磷酸盐缓冲液和水 4 种介质中的释放,结果发现差异不具有统计学意义,所以最终确定以水为释放介质。

综合考虑各因素,最终确立了氢氯噻嗪微孔渗透泵片的最优处方,并按最优处方制备了 3 批样品,考察其 12 h 累积释放百分率,并对释药曲线进行拟合,结果 3 批渗透泵片释药均一性、重现性较好,12 h 累积释放药物达到 90%,呈现零级释放特征,说明该方法可用于制备氢氯噻嗪微孔渗透泵片。对于由该方法制备出的氢氯噻嗪包合物微孔渗透泵片能否提高氢氯噻嗪口服生物利用度,仍有待进一步研究。

REFERENCES

- [1] WU S L, SUN L X, ZHAO H Y, et al. Chronic effects of low-dose hydrochlorothiazide in patients with mild to moderate essential hypertension [J]. Chin J Cardiol(中华心血管病杂志), 2006, 34(5): 396-399.
- [2] LU B. New Techniques and New Dosage Forms of Drugs(药物新剂型与新技术) [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2005: 436.
- [3] ZHANG J L, SONG Q L, LI P, et al. Study on preparation and properties of the microbore osmotic pump granules loaded carvedilol [J]. Chin J Hosp Pharm(中国医院药学杂志), 2012, 32(10): 769-772.
- [4] ZHOU X L, ZHU J P. Development in osmotic pump technology [J]. Chin J Pharm(中国医药工业杂志), 2009, 40(1): 52-58.
- [5] OZKAN Y, ATAY T, DIKMEN N, et al. Improvement of water solubility and *in vitro* dissolution rate of gliclazide by complexation with β-cyclodextrin [J]. Pharm Acta Helv, 2000, 74(5): 365-370.

- [6] LIU L, LI N, GAO C K. Study on diffusion kinetics of tetramethylpyrazine phosphate through free coating film of controlled porosity osmotic pump tablets and formulation optimization [J]. Chin Pharm J(中国药学杂志), 2011, 46(17): 1134-1139.
- [7] ZHAO X L, LI Q, GONG X F, et al. The delivery mechanism of micro-porous osmotic pump tablets [J]. Acta Pharm Sin(药

学学报), 2007, 42(2): 226-230.

- [8] ZHAO X Y, ZHANG Z R, REN K, et al. Preparation, identification and thermodynamic stability of capsaicin-hydroxypropyl- β -cyclodextrin inclusion compound [J]. China J Chin Mater Med(中国中药杂志), 2009, 34(4): 394-397.

收稿日期: 2013-04-18

葡聚糖凝胶微柱-HPLC 测定奥沙利铂脂质体包封率

刘阳¹, 陶胜尧², 郭伟英^{1*} (1. 辽宁医学院药学院, 辽宁 锦州 121001; 2. 东方中科生命科学有限责任公司, 沈阳 110209)

摘要: 目的 对奥沙利铂脂质体进行质量评价, 建立奥沙利铂脂质体包封率的测定方法。方法 采用凝胶微柱离心法分离游离药物与脂质体, 以 HPLC 测定奥沙利铂的药物含量, 计算脂质体的包封率。结果 奥沙利铂浓度在 $0.02 \sim 1 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 内线性关系良好($r=0.9999$)。3 批次奥沙利铂脂质体的包封率分别为 56.6%, 57.5%, 60.0%。结论 该方法简便、迅速, 可准确测定奥沙利铂脂质体的包封率。

关键词: 奥沙利铂; 脂质体; 高效液相色谱法; 包封率; 微柱离心法

中图分类号: R944.9

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2014)01-0074-04

Determination of Entrapment Efficiency of Oxaliplatin Liposomes by Sephadex Microcolumn Combined with HPLC

LIU Yang¹, TAO Shengyao², GUO Weiying^{1*} (1. College of Pharmacy, Liaoning Medical University, Jinzhou 121001, China; 2. East CAS Life Science Co., Ltd., Shenyang 110209, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To evaluate the quality of oxaliplatin liposomes, and to establish a method to determine the entrapment efficiency of oxaliplatin liposomes. **METHODS** The gel microcolumn centrifugation method was employed to separate the free drug from the oxaliplatin liposomes. The content of oxaliplatin was determined by HPLC to calculate the entrapment efficiency. **RESULTS** A calibrated linear curve of oxaliplatin concentration was within $0.02 \sim 1 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ ($r=0.9999$). The results showed that the average entrapment efficiencies of three batches of oxaliplatin liposomes were 56.6%, 57.5% and 60.0%, respectively. **CONCLUSION** The method is simple and rapid, and it can be used to determine the entrapment efficiency of oxaliplatin liposomes accurately.

KEY WORDS: oxaliplatin; liposome; HPLC; entrapment efficiency; gel microcolumn centrifugation

奥沙利铂(oxaliplatin, Ox)是继顺铂和卡铂之后的第 3 代铂类抗癌药, 其分子量为 397.29。与前两代铂类药物相比, Ox 在体内及体外的抗肿瘤作用效果好, 且用药安全^[1-2]。它对结直肠癌、非小细胞肺癌、卵巢癌等实体瘤有明显的抑制作用^[3]。Ox 具有特异的心脏和神经系统毒性, 且注射入体内后在肿瘤组织蓄积很少, 很难达到治疗浓度。脂质体是一种具有类生物膜双分子层结构的药物载体, 具有低毒、细胞亲和性和靶向性等特点。本实验以 Ox 为模型药物, 将 Ox 制成脂质体以提高靶向性, 降低其不良反应。包封率是评价脂质

体质量好坏的重要的指标之一^[4], 也是脂质体能否发挥高效、低毒特点的关键^[5]。选择合适的方法来测定脂质体的包封率很重要, 测定包封率的关键是将脂质体与游离药物有效分离。目前常用的分离脂质体与游离药物的方法有离心超滤法、超速离心法、透析法、葡聚糖凝胶柱层析法等^[6]。超滤法测定较快速, 但其所用的离心超滤管不可重复利用, 成本较高; 透析法虽设备简单, 但需不断更换透析介质, 耗时长; 超速离心法在分离时转速较高, 对温度控制严格, 故对离心机的要求较高; 葡聚糖凝胶柱色谱法使用填料较多, 成本提

作者简介: 刘阳, 女, 硕士生 Tel: 13188120567 E-mail: lyang0908@163.com
13941627032 E-mail: wyinguo@163.com

*通信作者: 郭伟英, 男, 硕士, 教授 Tel: