

指标。当 ζ 电位绝对值 >60 mV时,脂质体的稳定性良好;当 ζ 电位绝对值在 $30\sim 60$ mV之间时,脂质体的稳定性较好;而当 ζ 电位绝对值 <30 mV时,脂质体的稳定性较差,容易发生聚集现象。本实验中制备的脂质体的 ζ 电位绝对值均在 $30\sim 60$ mV之间,说明制备的脂质体较稳定。且Box-Behnken优化后的脂质体的 ζ 电位的绝对值大于正交试验优化的脂质体的 ζ 电位,稳定性更好。

脂质体膜具有一定的流动性和通透性,所以包封的药物很容易渗透到膜外,因此,脂质体的渗漏率也是考察脂质体稳定性的重要指标之一。由于脂质体的渗漏率与保存温度密切相关,故本实验将制备好的脂质体分别放在冰箱($4\text{ }^{\circ}\text{C}$)及室温($25\text{ }^{\circ}\text{C}$)中保存30 d,结果,在冰箱($4\text{ }^{\circ}\text{C}$)中存放的脂质体的渗透率小,故低温更有利于脂质体的保存。在冰箱($4\text{ }^{\circ}\text{C}$)中保存的脂质体的渗透率均 $<0.9\%$,在室温($25\text{ }^{\circ}\text{C}$)中保存的脂质体的渗透率均 $<2.5\%$,表明所制备的脂质体稳定性良好,且Box-Behnken优化的脂质体渗漏率更小,更稳定。

REFERENCES

- [1] ZHENG N, ZHANG L D. A general situation in studies of quality control for liposomes [J]. Chin New Drugs J(中国新药杂志), 2004, 13(12): 1282-1286.
- [2] KIM M S, KIM J S, YOU Y H, et al. Development and optimization of a novel oral controlled delivery system for tamsulosin hydrochloride using response surface methodology [J]. Int J Pharm, 2007, 341(1-2): 97-104.
- [3] TIAN B C, JIA C P, YANG J T, et al. Optimization of extraction of total flavonoids from Hypericum ascyron by Box-Behnken design [J]. Chin Tradit Pat Med(中成药), 2010, 32(3): 389-392.
- [4] HU J B, DONG S H, SU W, et al. Preparation and *in vitro* release study of sodium ferulate gastric floating tablets [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学), 2010, 30(1): 43-47.
- [5] STATHOPOULOS G P, BOULIKAS T, KOURVETATIS A, et al. Liposomal oxaliplatin in the treatment of advanced cancer: a phase I study [J]. Anticancer Res, 2006, 26: 1489-1493.
- [6] YU B L, MA Y P, LIU Q Z, et al. Review of anticancer platinum drugs [J]. Hainan Univ(Nat Sci Ed)(海南大学学报:自然科学版), 2005, 23(1): 72-80.
- [7] CUI T, GUO W Y. Determination of entrapment efficiency of capecitabine liposomes by microcolumn Centrifugation-HPLC [J]. Chin J Pharm(中国医药工业杂志), 2012, 43(8): 682-684.
- [8] ZHAN F, LI CHAO, HAN Y P. Optimization of extraction of crocin from crocus sativus L. by orthogonal regression design [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学), 2011, 28(8): 729-732.
- [9] WANG W D, WANG Y, WANG L F, et al. Optimization extraction of effective constituents from Epinedii herba based on central composite design-response surface methodology and orthogonal experimental design [J]. Lishizhen Med Mater Med Res(时珍国医国药), 2010, 21(11): 2766-2768.
- [10] QIN L H, FANG Y G, ZOU G S, et al. Optimisation of the formula of ketoconazole and tinidazole effervescent tablets using Box-Behnken surface response design [J]. Chin J Hosp Pharm(中国医院药学杂志), 2010, 30(17): 1436-1439.
- [11] WANG X D, LIU K, HAO J F, et al. Optimized formulation of levofloxacin gastric floating tablet by Box-Behnken design [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学), 2013, 30(4): 406-411.

收稿日期: 2013-05-18

肉桂提取物醇质体凝胶经皮给药研究

梁震野¹, 杨建苗², 杜立峰¹, 许东航^{3*}, 魏晓红⁴(1.台州市第一人民医院, 浙江 台州 318020; 2.浙江省台州医院, 浙江 台州 317000; 3.浙江大学医学院附属第二医院, 杭州 310009; 4.杭州师范大学, 杭州 310036)

摘要: 目的 制备肉桂提取物醇质体凝胶, 考察肉桂提取物醇质体凝胶的透皮速率影响因素。方法 采用注入法制备肉桂提取物醇质体, 将醇质体与羟丙基甲基纤维素(HPMC)凝胶混合制备肉桂提取物凝胶, 采用 δ SD大鼠皮肤和 Franz 单室扩散池作体外经皮研究, HPLC 测定不同时间点接受池的肉桂酸含量, 考察不同 HPMC 浓度、不同促渗剂和促渗剂浓度对肉桂提取物醇质体凝胶渗透速率的影响。结果 不同 HPMC 浓度作为肉桂提取物醇质体基质时经皮渗透速率: $2\% \text{HPMC} > 3\% \text{HPMC} > 4\% \text{HPMC} > 5\% \text{HPMC} \approx$ 醇质体。2% 氮酮-丙二醇(1:1)处理显示最好的促渗效果, 渗透速率与醇质体相比: $(4.38 \pm 0.47) \mu\text{g} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{cm}^{-2}$ vs $(1.53 \pm 0.31) \mu\text{g} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{cm}^{-2}$ 。结论 2%HPMC 制备的肉桂提取物醇质体凝胶, 能提高肉桂透皮速率, 醇质体凝胶有望开发为肉桂提取物经皮给药剂型。

关键词: 肉桂提取物; 经皮给药; 醇质体; 凝胶; 促渗剂

中图分类号: R943.43

文献标志码: A

文章编号: 1007-7693(2013)11-1202-05

作者简介: 梁震野, 女, 副主任药师 Tel: (0576)84016891 E-mail: lzyzjt@163.com

***通信作者:** 许东航, 男, 博士, 主任药师 Tel:

(0571)87784529 E-mail: xudonghang@zju.edu.cn

Study on Percutaneous Permeation of Ethosomes Gel of Cinnamon Extract

LIANG Zhenye¹, YANG Jianmiao², DU Lifeng¹, XU Donghang^{3*}, WEI Xiaohong⁴(1.Taizhou First People's Hospital, Taizhou 318020, China; 2.Zhejiang Taizhou Hospital, Taizhou 317000, China; 3.Second Affiliated Hospital, College of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou 310009, China; 4.Hangzhou Normal University, Hangzhou 310036, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To investigate the effect of HPMC on the penetration rate of Cinnamon Cortex extract and the synergistic effect of cinnamon cortex extract ethosome gel and the chemical enhancers on enhancement of Cinnamon Cortex extract permeation. **METHODS** Cinnamon Cortex extract ethosomes gel was prepared by injection method and admixed with HPMC gel. With the skin of SD male rats, the penetration experiments *in vitro* were performed on modified Franz diffusion cells. The amount of penetrated cinnamon cortex extract was determined by HPLC. The steady penetration rate was calculated. **RESULTS** The penetration rate shows 2%HPMC>3%HPMC>4%HPMC>5%HPMC≈ethosome. 2% Azone-propanediol(1 : 1) pretreated in ethosomal form dramatically enhanced the skin permeation of Cinnamon Cortex extract *in vitro* compared with ethosomes[(4.38±0.47)μg·h⁻¹·cm⁻² vs (1.53±0.31)μg·h⁻¹·cm⁻²]. **CONCLUSION** Ethosome gel could be developed as the new dosage form in cinnamon cortex extract transdermal delivery.

KEY WORDS: oleum cinnamomi; transdermal; ethosomes; gel; penetration enhancers

肉桂(Cinnamomi Cortex)是樟科植物肉桂的干燥树皮,性大热,味甘辛。具有补火助阳、引火归元、散寒止痛、温通经脉的功效^[1],肉桂外用可有效缓解关节炎等疾病疼痛^[2]。我国是其生产大国,资源丰富。但目前现有的以肉桂为主药的外用制剂,存在着成分复杂、主药含量少、稳定性差、易挥发等问题,给质量控制造成一定的困难。

为此,笔者采用现代中药提取方法,制备获得肉桂提取物,并应用现代化药剂学手段,将之制备成多种相应的透皮给药系统^[3-6],有效促进药物经皮渗透。但目前的研究说明尚需采取新的给药系统进一步提升肉桂稳态渗透速率。

有文献报道^[7-8],将磷脂、乙醇和水制备成的醇质体具有脂质双分子层囊泡,将其应用于经皮给药,能显著地提高药物渗透速率,增加皮肤中药物的累积量。笔者前期研究发现将肉桂提取物制备成醇质体制剂能提高肉桂经皮给药时的渗透速率^[3]。但醇质体为液体制剂,存在着给药不方便等缺点。近期文献报道醇质体以凝胶为给药基质,制备获得醇质体凝胶后,可促进经皮渗透^[9-11]。本实验研究的目的是在醇质体的基础上以不同浓度的羟丙基甲基纤维素(HPMC)为基质,制备成半固体状态的肉桂提取物醇质体凝胶,并联合化学促渗剂,考察其经皮渗透速率的变化,希望借此为肉桂提取物开发新的经皮给药制剂。

1 仪器和材料

1.1 仪器

TK-12B 型 Franz 单室扩散池($S=2.8\text{ cm}^2$, $V=7\text{ mL}$, 上海诸凯贸易有限公司); LC-10AT vp 高效液相色谱仪(岛津); SPD-10A vp 可变波长紫

外检测器; N-2000 双通道色谱工作站(浙江大学智能信息工程研究所); 85-2 型恒温磁力搅拌器(上海司乐仪器厂); HT-230A 保温箱(北京佳源兴业科技有限公司)。

1.2 试剂

肉桂提取物(自制)^[3]; 肉桂酸(中国药品生物制品检定所,批号:110786-200503,纯度:99.9%); 磷脂酰胆碱(北京华清美恒天然产物技术开发有限公司); HPMC(K4M, Sigma 公司); 1,2-丙二醇(如皋市试剂厂); 月桂氮卓酮(扬州市化工设计研究所); 二甲基亚砜(江苏鸿声化工厂),各试剂均为分析纯。甲醇(色谱纯, Fisher 公司)。

1.3 动物

SD 大鼠,♂,体质量约 150 g,由浙江中医药大学提供[SCXK(沪)2008-0016]。

2 方法

2.1 肉桂提取物醇质体凝胶的制备

2.1.1 醇质体的制备 精密称取肉桂提取物和磷脂酰胆碱适量,加乙醇适量溶解,采用注入法制备醇质体,在30℃水浴搅拌下缓慢细流注入适量蒸馏水,制得肉桂提取物醇质体。过孔径为0.22 μm 的微孔滤膜,冷藏备用。

2.1.2 醇质体凝胶的制备 称取处方量的HPMC,加适量的蒸馏水溶胀1 h,与“2.1.1”项下制备的醇质体充分混合,加适量蒸馏水配制成含不同浓度HPMC的醇质体凝胶。

2.2 经皮渗透实验

2.2.1 离体皮肤制备 取体质量约 150 g 的♂SD 大鼠,脱颈椎处死,剪去腹部皮肤毛,剪取皮肤,剥离皮下脂肪组织,冰箱-20℃保存备用。

2.2.2 经皮给药方法 将大鼠腹部皮肤固定在改良的 Franz 单室扩散池上,控制水浴温度为 37 ℃,搅拌速度为 150 r·min⁻¹,以 pH 7.4 磷酸缓冲液为接受介质,在供应室上加入适量制备的样品,用薄膜密封,每隔 1 h 取样测定,加入等量的缓冲液,直到稳态。根据标准曲线、接受室体积和有效扩散面积,求得稳态渗透速率和累积渗透量。

2.3 HPLC 测定方法^[3-6]

色谱柱: Dikma C₁₈(4.6 mm×250 mm, 5 μm);流动相: 甲醇-水(70:30),加磷酸调节 pH 为 3.8;检测波长 272 nm;流速 1.0 mL·min⁻¹;柱温 35 ℃;进样量 20 μL。标准曲线为 $Y=97\ 712X+4\ 537.4$, $r=0.999\ 9$ 。结果表明肉桂酸在 0.1~400 mg·L⁻¹ 内线性关系良好。

2.4 不同 HPMC 浓度对肉桂醇质体凝胶渗透速率的影响

分别制备 HPMC 含量为 2%, 3%, 4%和 5%,含醇量为 30%的醇质体凝胶,按“2.2.2”项下方法体外给药,计算肉桂提取物醇质体凝胶联合促渗剂的渗透速率。

2.5 醇质体凝胶与化学促渗剂的协同作用

分别选用丙二醇、月桂氮卓酮、十二烷基硫酸钠、二甲基亚砜、月桂氮卓酮-二甲基亚砜(1:1)、肉蔻酸异丙酯作为促渗剂,选择 2% HPMC 为基质的肉桂提取物醇质体凝胶与适当浓度的促渗剂给药前均匀混合。按“2.2.2”项下方法体外给药,分别计算肉桂提取物醇质体凝胶联合促渗剂的渗透速率。

3 结果

3.1 不同 HPMC 浓度对肉桂透皮速率的影响

分别制备 HPMC 含量为 2%, 3%, 4%和 5%,含醇量为 30%的醇质体凝胶,其稳态透皮释药速率和增渗倍数见表 1。

表 1 HPMC 浓度对肉桂透皮速率的影响($n=3$)

Tab 1 Influence of the concentration of HPMC on the flux of Cinnamon Cortex ethosomes gel($n=3$)

样品	平均稳态渗透速率/ $\mu\text{g}\cdot\text{h}^{-1}\cdot\text{cm}^{-2}$	增渗倍数(ER)
A	1.53±0.31	—
A+2%HPMC	2.26±0.36	1.48
A+3%HPMC	2.03±0.29	1.33
A+4%HPMC	1.86±0.26	1.22
A+5%HPMC	1.58±0.28	1.03

注: A-含醇量 30%的肉桂醇质体

Note: A-cinnamon cortex ethosomes contained 30% ethanol

由结果可知,低浓度的 HPMC 与含醇量 30%的肉桂提取物醇质体制备而成的复合物透皮效果较单纯的醇质体要好,随着 HPMC 含量的增加,透皮速率有下降的趋势;当 HPMC 含量为 5%时,复合物中肉桂的透皮速率最小,接近醇质体透皮速率。

3.2 不同促渗剂对肉桂醇质体凝胶的渗透速率的影响

分别考察浓度为 2%月桂氮卓酮、丙二醇、月桂氮卓酮-丙二醇(1:1)、肉蔻酸异丙酯等促渗剂预处理对肉桂醇质体渗透速率的影响,结果见表 2。月桂氮卓酮、丙二醇、月桂氮卓酮-丙二醇(1:1)和肉蔻酸异丙酯促渗分别是醇质体凝胶(含醇量 30%醇质体和 2%HPMC)的 1.54 倍、1.02 倍、1.94 倍和 0.79 倍。月桂氮卓酮-丙二醇(1:1)对肉桂醇质体凝胶有较好的促渗效果,说明月桂氮卓酮和丙二醇对肉桂经皮渗透有良好的协同作用。但肉蔻酸异丙酯却抑制了肉桂醇质体凝胶的渗透,其机制有待进一步研究。

表 2 不同促渗剂对肉桂渗透速率的影响($n=3$)

Tab 2 Effect of the different enhancer on the flux of cinnamon cortex ethosomes gel($n=3$)

样品	平均稳态渗透速率/ $\mu\text{g}\cdot\text{h}^{-1}\cdot\text{cm}^{-2}$	增渗倍数 (ER)
B	2.26±0.36	—
B+月桂氮卓酮	3.47±0.52	1.54
B+丙二醇	2.31±0.22	1.02
B+月桂氮卓酮:丙二醇(1:1)	4.38±0.47	1.94
B+肉蔻酸异丙酯	1.79±0.25	0.79

注: B-肉桂醇质体凝胶(含醇量 30%醇质体和 2%HPMC)

Note: B-Cinnamon Cortex ethosomes gel contained 30% ethanol and 2% HPMC

3.3 不同浓度促渗剂对肉桂醇质体凝胶的渗透速率的影响

选择 1%, 2%, 4%和 5%的月桂氮卓酮-丙二醇(1:1)作为醇质体凝胶(含醇量 30%醇质体和 2%HPMC)的促渗剂,其稳态透皮速率和增渗倍数见表 3。由结果可知,随着促渗剂浓度的增加,肉桂渗透速率增加,但促渗剂浓度从 4%增加到 5%,渗透速率反而下降。

4 讨论

经皮给药由于其独特优点,一直是药剂学中研究的热点。而醇质体既具有脂质体的优点,双分子层流动性较高,易于变形,利于穿透皮肤屏障,增加药物在皮肤中的蓄积;又由于含有高浓

表3 促渗剂浓度对肉桂渗透速率的影响($n=3$)
Tab 3 Influence of the concentration of enhancer on the flux of cinnamon cortex ethosomes gel($n=3$)

样品	平均稳态渗透速率/ $\mu\text{g}\cdot\text{h}^{-1}\cdot\text{cm}^{-2}$	增渗倍数(ER)
B	2.26 ± 0.36	—
B+1%月桂氮卓酮:丙二醇 (1:1)	3.55 ± 0.49	1.57
B+2%月桂氮卓酮:丙二醇 (1:1)	4.38 ± 0.47	1.94
B+4%月桂氮卓酮:丙二醇 (1:1)	4.43 ± 0.33	1.96
B+5%月桂氮卓酮:丙二醇 (1:1)	3.74 ± 0.29	1.65

注: B-肉桂醇质体凝胶(含醇量 30%醇质体和 2%HPMC)
Note: B-cinnamon cortex ethosomes gel contained 30% ethanol and 2% HPMC

度的乙醇,乙醇本身就是一种良好的透皮吸收促进剂,一方面改变了角质层脂质分子的紧密排列,增强了脂质流动性,另一方面增强了含醇脂质体膜的柔性和流动性,使含醇脂质体药物包封率更高,在传递过程中可发生变形,克服皮肤的屏障作用,透过紊乱的角质层,增强了渗透能力^[12]。因此醇质体也成为经皮给药的热点^[13]。笔者前期试验也曾证实醇质体能增加肉桂经皮渗透速率^[3]。

凝胶作为透皮给药基质时具有药物容量高、透皮性和保湿性好、贴着舒适、不污染衣物等优点。刘晓昱等^[9]将炔雌醇制备成醇质体凝胶制剂,发现药物的透皮速率是其水溶液的 9.97 倍,是体积分数为 30%乙醇溶液的 1.69 倍,是凝胶制剂(含醇量 30%)的 1.45 倍。本实验也证实了醇质体凝胶具有良好的促渗效果,其 HPMC 浓度为 2%,3% 和 4%的醇质体凝胶渗透速率分别是醇质体的 1.48, 1.33 和 1.22 倍。随着 HPMC 浓度进一步增加到 5%,渗透速率接近醇质体。此结果和宁玉明等^[11]得到的结果相似。这可能是由于低浓度的 HPMC 凝胶液有良好的透过性,而处于高度溶胀的 HPMC 有较大的平均孔径,有利于分子通过,因此提高了肉桂透过皮肤的速率。而当凝胶浓度提高,药物的渗透速率呈下降趋势,这可能是由于随着凝胶浓度的提高,凝胶交联度增大,使凝胶骨架空隙反而变小,不利于分子通过,降低了药物的扩散速率^[12]。

进一步通过皮肤渗透速率筛选联合促渗剂,发现氮酮-丙二醇(1:1)显示了良好的促渗效果。

这可能是由于氮酮能增加双分子层的流动性,降低了相变温度,促进了药物通过细胞间的扩散,而丙二醇可以降低皮肤屏障阻力,有助于药物渗入,与氮酮合用有协同作用^[14]。随着氮酮-丙二醇(1:1)浓度的增加,肉桂的渗透速率增加,但到高浓度,渗透速率反而有下降,这可能是由于氮酮浓度过高,进一步增加凝胶的黏稠性,使凝胶骨架空隙变小,不利于肉桂透皮^[15]。

本实验结果表明,肉桂提取物醇质体凝胶和促渗剂联合应用能有效提高药物透过皮肤的速率,其透皮速率比肉桂提取物醇质体提高了 2.86 倍[使用 2%氮酮-丙二醇(1:1)肉桂提取物醇质体凝胶 vs 肉桂提取物醇质体]。2% HPMC 的醇质体凝胶制剂为半固体状态,与醇质体的液体状态相比,制剂更稳定,醇质体凝胶在提高透皮速率的同时更丰富了给药方式,有望开发为肉桂提取物经皮给药的新制剂。

笔者曾将肉桂提取物制备成 β 环糊精形成包合物^[4-5]、非离子表面活性剂囊泡^[6],进行经皮给药研究,发现其均大幅提高药物经皮渗透速率,且包封率高,稳定性良好^[4-6]。但是,这几种制剂制备相对复杂,对仪器及操作人员要求高。而本实验所制备的肉桂提取物醇质体凝胶,制备相对简单,且所需原料成本比上述 2 种经皮给药系统更低。对于中药制剂现代化生产来说,本实验处方更具操作性。

REFERENCES

[1] Ch.P(2010)Vol II (中国药典 2010 年版. 二部) [S]. 2010: Appendix 127-128.
[2] MEI Q X, BI H X. Modern Pharmacology of Chinese Medicine(现代中药药理手册)[M]. Beijing: China Press of Traditional Chinese Medicine, 1998: 276-278.
[3] YE F, XU D H. Percutaneous absorption of Cinnamon Cortex extract ethosomes [J]. Drug Evaluation Res(药物评价研究), 2013, 36(2): 119-122.
[4] XU D H, XU X, WANG W F, et al. Study on percutaneous permeability of Cinnamon extract in β -Cyclodextrin composite ethosomes [J]. Chin Pharm J(中国药学杂志), 2008, 43(3): 96-97.
[5] LI G W, JIANG H Y, XU D H, et al. Optimizing the inclusion technology of cinnamon volatile Oil- β -cyciodextrin inclusion complex [J]. J China Pharm(中国药房), 2007, 18(21): 1623-1625.
[6] DU L F, XU D H, HU Z Q, et al. Percutaneous permeability of cinnamon volatile oil niosomes [J]. Chin J Hosp Pharm(中国医院药学杂志), 2009, 29(16): 1348-1351.
[7] GODIN B, TOUITOU E. Ethosomes: new prospects in transdermal delivery [J]. Crit Rev Ther Drug Carrier Syst,

- 2003, 20(1): 63-102.
- [8] FENG X, XU D H, XU X, et al. Study on percutaneous permeation of naloxone ethosomes [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2008, 25(1): 65-67.
- [9] LIU X Y, RAO Y F, LIANG W Q. Study on transdermal penetration of ethinyl estradiol ethosome gel [J]. Chin Pharm J(中国药理学杂志), 2006, 41(4): 284-286.
- [10] XU M, LIANG W Q. Penetration kinetics of A-asaronum gel patch in skin of rat [J]. Chin J Clin Pharm(中国临床药理学杂志), 2006, 15(5): 318-320.
- [11] NING Y M, LIANG W Q. Transdermal penetration of anemone in gels and its anti inflammation test in mice [J]. Chin J Hosp Pharm(中国医院药学杂志), 2006, 25(11): 1121-1123.
- [12] JIANG H Y, XU X, XU D H, et al. Study on percutaneous permeation of naloxone ethosomes gel complex [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2008, 25(5): 418-421.
- [13] WANG S F, LIU L P, BIAN K J. Determination of entrapment efficiency of ketoconazole ethosomes with dextran gel minicolumn [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2011, 28(6): 527-530.
- [14] LU B. New Formulation and Technology of Durg(药物新剂型与新技术) [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2005: 532-533.
- [15] XI N, DUAN T H, XI C P, et al. Effects of transdermal penetration enhancers on the permeation properties of dexamethasone acetate chitosan gel [J]. Her Med(医药导报), 2011, 11(30): 573-577.

收稿日期: 2013-06-17

盐酸多柔比星脂质体注射液与葡萄糖和氯化钠注射液的配伍稳定性研究

郑金琪¹, 丁丽霞^{2*}, 洪利娅^{1*}, 张文勇³, 郑国钢¹(1.浙江省食品药品检验研究院, 杭州 310004; 2.中国药学会, 北京 100022; 3.浙江海正药业股份有限公司, 浙江 台州 318000)

摘要: 目的 研究盐酸多柔比星脂质体注射液与 5%葡萄糖注射液和 0.9%氯化钠注射液的配伍稳定性。方法 盐酸多柔比星脂质体注射液分别与 5%葡萄糖注射液和 0.9%氯化钠注射液配伍后, 考察配伍溶液的外观、pH 值、脂质体的粒径、含量和包封率, 采用 HPLC 测定含量, 色谱柱为 Lichrospher C₁₈ 柱(250 mm×4.6 mm, 5 μm), 以含 0.01 mol·L⁻¹ 十二烷基硫酸钠的 0.02 mol·L⁻¹ 磷酸溶液-乙腈-甲醇(500:500:60)为流动相, 流速 1.0 mL·min⁻¹, 柱温 30 °C, 检测波长 254 nm, 进样量 20 μL; 离子树脂交换法测定包封率。结果 盐酸多柔比星脂质体注射液与 0.9%氯化钠注射液配伍后, 6 h 内溶液的外观、pH 值、脂质体的粒径和含量均无变化, 包封率下降约 5%; 与 5%葡萄糖注射液配伍后, 6 h 内溶液外观、pH 值、脂质体的粒径、含量和包封率均无变化。结论 临床中盐酸多柔比星脂质体注射液不宜与 0.9%氯化钠注射液配伍, 宜与 5%葡萄糖注射液配伍。

关键词: 盐酸多柔比星脂质体注射液; 葡萄糖注射液; 氯化钠注射液; 配伍稳定性; 粒径; 高效液相色谱法; 含量; 包封率
中图分类号: R969.2 文献标识码: B 文章编号: 1007-7693(2013)11-1206-05

Disquisition on Stability of Mixture of Doxorubicin Hydrochloride Liposome Injection and Sodium Chloride Injection or Glucose Injection

ZHENG Jinqi¹, DING Lixia^{2*}, HONG Liya^{1*}, ZHANG Wenyong³, ZHENG Guogang¹(1.Zhejiang Institute for Food and Drug Control, Hangzhou 310004, China; 2.Chinese Pharmaceutical Association, Beijing 100022, China; 3.Zhejiang Haisun Pharmaceutical Co. Ltd., Taizhou 318000, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To discuss the compatibility stability of Doxorubicin Hydrochloride Liposome Injection with Sodium Chloride Injection or Glucose Injection. **METHODS** After Doxorubicin Hydrochloride Liposome Injection mixed with Sodium Chloride Injection or Glucose Injection, the appearance, pH, particle diameter, content and encapsulation efficiency of the mixture was studied. A HPLC method with Lichrospher C₁₈(250 mm×4.6 mm, 5 μm) was applied to determine the concentration of doxorubicin hydrochloride and the mobile phase was 0.02 mol·L⁻¹ phosphoric acid solution (0.01 mol·L⁻¹ sodium dodecyl sulfate)-acetonitrile-methanol(500:500:60) at the flow rate of 1.0 mL·min⁻¹. The column temperature was 30 °C and the detective wavelength was 254 nm. Ion-exchange resin method was used to determine the encapsulation efficiency.

基金项目: 科技部重大新药创制课题(2011ZX09303-001)

作者简介: 郑金琪, 男, 硕士, 副主任药师 Tel: (0571)86459422
士, 研究员 Tel: (010)58699291 E-mail: dinglx@ nicpbp. org. cn
hongliya@zjyj.org.cn

E-mail: Jingqizheng@hotmail.com *通信作者: 丁丽霞, 女, 硕士
洪利娅, 女, 硕士, 主任药师 Tel: (0571)86454617 E-mail: