2009年度《航空航天医药杂志》
国家级医药综合性专业核心期刊征稿
悄恐障碍和社交焦虑症 投稿平台
蛋白质多肽大会-生命科学仪器展览会

鸦胆子油亚纳米乳注射液处方工艺研究

首席医学网 2010年01月18日 23:05:50 Monday 0

作者：潘文,胡海波,崔明超,潘金火,欧阳强 作者单位：1.南京中医药大学药学院,江苏 南京 210046；2.南京医科大学药学院,江苏 南京 210029；3.南京苏中药物研究有限公司,江苏 南京 210016

加入收藏夹

【摘要】 目的 确定鸦胆子油亚纳米乳注射液的处方和制备工艺。方法 以精制鸦胆子油为油相,蛋黄卵磷脂和泊溶沙姆188为复合乳化剂,优选了鸦胆子油、乳化剂和稳定剂的用量,并用正交设计优化了制备工艺。结果 最优处方为10%油相,1.2%乳化剂,0.1%稳定剂；最优工艺为水相和油相在70 ℃混合,10 000 r/min高速剪切20 min,在900 bar压力下高压均质6次。结论 制得的鸦胆子油亚纳米乳注射液物理稳定性良好。

【关键词】 鸦胆子油；亚纳米乳；处方研究；制备工艺；稳定性

Research about Prescription and Technology of Brucea javanica Oil Subnanoemulsion Injection

PAN Wen, HU Hai-bo, CUI Ming-chao, et al

1.Nanjing University of TCM, Nanjing 210046, China；2.Pharmacy School of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China

Abstract：Objective To optimize the prescription and technology of Brucea javanica oil subnanoemulsion injection. Methods Using superfine Brucea javanica oil as oil phase, yolk lecithin and poloxamer 188 as the complex emulsifying agents. The dosage of oil, emulsifier and stabilizer were optimized and the preparation was optimized by orthogonal experiments. Results The optimum prescription was 10% oil phase, 1.2% emulsifier and 0.1% stabilizer. The optimum technology was that aqueous phase and oil phase mixed at 70 ℃, sheared 20 min by high speed shearing machine and then passed the ultra-high pressure nano homogenizer 6 times under the pressure of 900 bar. Conclusion The physical stability of Brucea javanica oil subnanoemulsion injection is good.

Key words：Brucea javanica oil；subnanoemulsion；prescription；preparation technology；stability

鸦胆子油是苦木科植物鸦胆子的干燥成熟果实用石油醚提取所得的脂肪油,具有抗癌作用,主要用于肺癌、肠癌脑转移及消化道肿瘤[1]。目前虽有注射用乳剂上市,但因粒径较大,在靶运及使用过程中易发生破乳,分层现象,且较难吸收。而亚纳米乳制剂具有粒径较小、稳定性好等优点,可以克分发挥注射用乳剂的靶向作用,减少静脉炎和血管栓塞等不良反应的发生,延长药物使用的有效期。笔者以蛋黄卵磷脂和泊溶沙姆188为复合乳化剂、甘油为等渗调节剂、油酸钠为稳定剂,将鸦胆子油制备成亚纳米乳注射液,以稳定性参数为主要指标考察了其处方及制备工艺,所制得的注射液物理稳定性良好,从而为进一步的研究奠定了基础。

1 仪器与试药

HH-6数显恒温水浴锅(常州国华电器有限公司)；LXJ-Ⅱ B离心机(上海安亭科学仪器厂)；PHS-3C PH计(上海雷磁仪器厂)；JA1003分析天平(上海越平科学仪器有限公司)；Nicomp380/ZLS激光粒度/动电电位分析仪(美国PSS公司)； B25高速剪切机(上海贝而特机电设备科技有限公司)；AH110D高压匀质机(加金大ATS工业系统公司)。

精制鸦胆子油(自制)；注射用蛋黄卵磷脂E80(德国Lipoid)；注射用泊溶沙姆188(德国BASF公司)；注射用甘油(德国BASF公司)；注射用水(苏中药业集团股份有限公司)。其他试剂和试药均为分析纯。

2 处方研究

2.1 基本处方

在参考文献[2]及预试验的基础上,初步确定鸦胆子油亚纳米乳注射液的基本处方为：精制鸦胆子油50～150 mL,蛋黄卵磷脂1～12 g,泊溶沙姆188 1～12 g,甘油22.5 g,油酸钠1 g,注射用水适量,共制成1 000 mL。

2.2 乳化剂选择

采用不同比例的蛋黄卵磷脂和泊溶沙姆188作为乳化剂制备亚纳米乳,4 000 r/min离心15 min后观察外观,并测定稳定性参数Ke。Ke＝(A0－A)/A0×100%,式中A0、A分别为乳剂离心前后测得的吸收度,Ke值越小,亚纳米乳越稳定。结果见表1。表1 不同比例乳化剂对亚纳米乳稳定性的影响（略）

从稳定性参数Ke可以看出,处方2、3的稳定性较好,但考虑到泊溶沙姆188为合成乳化剂,不是体内内源性物质,在能够保证灭菌稳定性和存放稳定性的前提下,其加入量越少越好,所以选用处方2。

2.3 油相比例选择

固定处方中其他组分的量,以Ke值为指标,考察不同油相比例对亚纳米乳稳定性的影响。结果表明,当油相比例为5%和10%时,制得的亚纳米乳都很稳定,但考虑到载药量和临床使用的疗效,故将油相的比例确定为10%。

2.4 稳定剂油酸钠用量的考察

固定处方中其他组分的量,以Ke值和Zata电位为指标,考察不同比例的油酸钠对亚纳米乳稳定性的影响。结果表明,油酸钠的加入对亚纳米乳的稳定性起着重要的作用,当加入0.1%的油酸钠后,Ke值和Zeta电位都显示其稳定性得到显著提高。故最终确定处方为：精制鸦胆子油100 mL,蛋黄卵磷脂8 g,泊溶沙姆188 4 g,甘油22.5 g,油酸钠1 g,加注射用水适量,制成1 000 mL。

3 制剂工艺考察

3.1 基本制备工艺

按处方量称取蛋黄卵磷脂、泊溶沙姆188与甘油,加适量的注射用水于烧杯中,在适宜温度下进行混合,转入高速剪切机,10 000 r/min剪切3次,每次2 min,制得水相；称取处方量的精制鸦胆子油,在适宜温度下边搅拌边将其缓慢滴入水相中,转用高速剪切机,10 000 r/min剪切20 min,制得粗乳,加注射用水定容至1 000 mL,再转用高压均质机,采用高压匀化的方法制成细乳；加油酸钠1 g,并用NaOH调节pH,充氮气,加塞,加铝盖密封。115 ℃旋转灭菌30 min,即得成品。

3.2 正交优选

亚纳米乳的质量与乳化技术有很大的相关性。为寻求最优制剂工艺,并结合大生产的实际,采用正交设计法考察初乳温度、均质压力、均质次数和pH值这4个因素不同水平对亚纳米乳粒径的影响,以0.5 μmL为下粒子所占百分数φ和Ke值作为指标。因素水平及试验结果见表2～表5。表2 L9(34)因素水平表（略）表3 L9(34)试验设计及结果（略）表4 试验结果φ值的方差分析（略）注：*差异有统计学意义(下同)表5 试验结果Ke值的方差分析（略）

由R1值可以看出,各因素对亚纳米乳粒径影响大小顺序依次为D＞A＞B＞C,即pH值＞初乳温度＞均质压力＞均质次数。由以上结果直观分析,较好的制备工艺为A2B3C3D2,从方差分析来看A、D差异有统计学意义,其余均无统计学意义。而且从直观分析来看,均质6次较均质3次粒径变化较明显,而均质6次与均质6次粒径变化很小。由R2值可以看出,各因素对稳定性参数Ke值影响大小顺序依次为A＞B＞C＞D,即初乳温度＞均质压力＞均质次数＞pH值。由以上结果直观分析,较好的制备工艺为A2B3C2D3。从方差分析来看A、B差异有统计学意义,其余均无统计学意义。结合生产实际,决定采用A2B3C2D2作为最终制备工艺,即：初乳温度70 ℃,均质压力900 bar,次数6次,pH值7.5。

3.3 验证试验

鸦胆子油亚纳米乳注射液处方：精制鸦胆子油100 mL,蛋黄卵磷脂8 g,泊溶沙姆188 4 g,甘油22.5 g,油酸钠1 g,注射用水适量,制成1 000 mL。

制备工艺：按处方量称取蛋黄卵磷脂、泊溶沙姆188与甘油,加适量注射用水于烧杯中在70 ℃下进行混合,转入高速剪切机,以10 000 r/min剪切3次,每次2 min,制得水相；称取处方量的精制鸦胆子油,在70 ℃下边搅拌边将其缓慢滴入水相中,转用高速剪切机以10 000 r/min剪切20 min,制得粗乳,加注射用水定容至1 000 mL,再转用高压均质机,均质压力900 bar,均质6次,匀化制得细乳；加油酸钠1 g,并用NaOH调节pH 7.5,充氮气,加塞,加铝盖密封,115 ℃旋转灭菌30 min,即得成品。

按上述方法制得3批样品,检测各项指标,结果见表6。表6 验证试验结果（略）

4 讨论

提高亚纳米乳的稳定性是本处方优选的关键之一。在本试验中,当乳化剂为蛋黄卵磷脂:泊溶沙姆188＝2∶1时,所制得到亚纳米乳稳定性最好,其原因可能是形成复合凝聚膜,使得乳化膜强度增大,乳剂不易破乳。

文献[3]指出,蛋黄卵磷脂在高压灭菌时会降解产生少量的游离脂肪酸,使得乳剂在灭菌前后pH值有明显变化,而pH值的变化则会导致Zeta电位迅速降低。综合以上因素并根据相关要求,将正交试验中pH值的水平选定在6.5、7.5、8.5。

亚纳米乳稳定性评价的指标很多,如粒径大小、离心分离时间、Zata电位的测定、粘度的测定、电导法及稳定性参数的测定等。稳定性参数Ke的测定对设备要求较低,且可以简单快速的评价亚纳米乳的稳定性,因此,用其筛选处方具有一定的优势。但稳定性参数Ke也有一定的局限性,测定结果误差较大,因此,应取多个样品、多次测量来减少误差,并尽可能结合其他评价指标作出正确的评价。

采用优化后的处方及制备工艺制得的鸦胆子油亚纳米乳注射液,外观呈乳白色,将其4 000 r/min离心15 min未见分层也无小油滴析出,符合2005年版《中华人民共和国药典》对注射用乳剂的要求,适合于静脉注射使用。

【参考文献】

[1] 许洪霞,刘亮华,程晓蕾.鸦胆子抗肿瘤的研究[J].沈阳药学院学报, 1979,11(10)：27－30.

[2] Rote Liste. German drug reference[M]. Berlin：Edition Cantor Aulendorf,1998.84.

[3] Benita S, Levy MY. Subnanomulsion as colloidal drug carriers for intravenous administration：comprehensive physicochemical characterization[J]. J Pharm Sci,1993,82(11)：1069－1079.

订阅登记：
请您在下面输入常用的Email地址、职业以便我们定期惠过邮箱发送给您最新的相关医学信息，感谢您浏览首席医学网！
邮箱： 职业： 订阅

相关文章（ 鸦胆子油 亚纳米乳 处方研究 制备工艺 稳定性）
鸦胆子油亚纳米乳注射液处方工艺研究 作者：潘文,胡海波,崔明超,潘金火,欧阳强
愈骨灵软膏的制备工艺及药理研究 作者：庄福华，高岩
格列齐特分散片处方及制备工艺研究 作者：许军 彭红 王路华 赵德芳
正交试验法优化水飞蓟素固体脂质纳米粒的处方 作者：刘艳杰
尿素乳膏制备工艺的改进 作者：张润清，吴梅玲，滕世虎
康复新凝胶剂的制备与质量控制 作者：罗斌，刘彬，吴纯洁

关键字 糖尿病 搜
医学视频 专家讲座 推荐
医学影像研究所读片汇草(二)
发热、皮疹、肌无力原因待查
腹腔镜盲盲成形术(后富耿式)
肝癌氢氧刀冷冻消融治疗术
宫颈镜对宫腔病变的识别和处理
对“高泌乳素血症诊治共识”认识
肺癌部分期与外科治疗新策略
山东省医学影像学研究所读片荟萃
在线投稿
护理学类杂志征稿 医院管理杂志征稿
外科学类杂志征稿 综合类杂志征稿
中医学杂志征稿 影像学类杂志征稿
内科学类杂志征稿 临床医学杂志征稿
医学研究杂志征稿 医药杂志征稿
实用医药杂志征稿 妇产科杂志征稿
在线答疑
首席医学资深编辑现场咨询
如何在医学核心期刊快速发表论文？
代理发表医学论文的机构可信吗？
哪些医学会论文评比比较高？
有免费的会或者培训班吗？
在首席网上做医生招聘广告有效吗？
怎样投放企业形象广告？
哪些医学会议授予的学分较高？
09年最值得参加的医学会议
我的医学论文能被核心期刊录用吗？
期刊推荐
《中医文献杂志》
《河北中医》
《中华现代中医学杂志》
论文写作技巧
医学论文的署名写作方法
医学论文撰写中的常见问题
医学学术论文撰写的要求
提高撰写医学论文质量的对策
护理论文的书写技巧
医学论文的写作格式
华瑞纺织机械有限公司生产高、
优质的高温高压调浆桶华瑞制造,高温高压调浆桶制浆速度快,产量高,浴解度好
百度推广
看过本文的网友还看了
您的浏览历史记录
鸦胆子油亚纳米乳注射液处方工...
2009’《中华临床医师杂志》面向全国征稿
述评 专家笔谈 临床研究 实验研究 综述 临床经验 病例报告 外科手术案例 分析
ATS 高压细胞破碎机
ATS专业的细胞破碎机制造商 咨询电话:021-54467588,54467688.
Google 搜索的广告

买高压泵首选泵窗高压泵
高压泵天津市泵窗高压泵有限公司专业生产各种高压泵 本企业通过ISO9001
www.tjjuneng.com
OWEN KELLY高压电。
制造高压电箱网,防爆高压电箱网上海欧凯研发-电箱网欧美风格进口品质
www.sh-ok.com.cn
发鸿电子 专业提供 高压电。
中国高压电源市场的主要供应商之一业务咨询电话:02156944540
www.shuanghong.com
华瑞纺织机械有限公司生产高、
优质的高温高压调浆桶华瑞制造,高温高压调浆桶制浆速度快,产量高,浴解度好
www.an-hrfj.com
百度推广

Copyright © 2004-2010 ShouXi.net Inc. All rights reserved
版权所有：首席医学网