

文章编号: (2008)05-0234-08

注射用尼莫地平亚微乳的处方筛选及性质考察

陈继平¹, 荣蓉¹, 李建文², 宁婷¹, 冯海俊¹, 何仲贵¹

(1.沈阳药科大学药学院, 辽宁沈阳 110016; 2.无锡华瑞制药有限公司, 江苏 无锡 214092)

摘要: **目的** 制备稳定的注射用尼莫地平亚微乳剂。**方法** 以离心稳定常数 (K_c) 为指标, 用正交设计法筛选尼莫地平注射用亚微乳的处方和工艺, 测定制剂的zeta电位、粒径、pH值和相变温度。**结果** 所制备的注射亚微乳外观为乳白色, 略带蓝色乳光。3批样品的 K_c 值分别为3.4、3.6、3.4; zeta电位分别为-33.2、-33.0、-35.8 mV; 平均粒径分别为153、154、150 nm; pH值分别为7.24、7.19、7.23; 相变温度为83 °C。**结论** 制备工艺可行, 制剂物理稳定性较好, pH值符合静脉注射的要求。

关键词: 药剂学; 亚微乳剂; 正交试验; 尼莫地平; 制备工艺; 物理常数

中图分类号: R 94 **文献标志码:** A

尼莫地平 (nimodipine) 是第二代二氢吡啶类钙离子拮抗剂, 具有保护和促进记忆、促进智力恢复的作用, 临床上用于预防蛛网膜下隙出血后的血管痉挛。市售剂型有片剂、胶囊剂和注射剂, 其中片剂和胶囊剂口服生物利用度低, 个体差异较大。尼莫地平溶解度低, 其注射剂中加入了体积分数 20% 以上的乙醇作为助溶剂, 注射时易产生局部刺激性, 静脉注射稀释时会析出结晶^[1]。作者以离心稳定常数 (K_c) 为指标, 用正交设计法筛选注射用尼莫地平亚微乳的处方和工艺, 期望制备稳定的注射用尼莫地平亚微乳剂, 增大尼莫地平的溶解度, 降低毒性及不良反应。

1 仪器与材料

LDZ5-2 低速自动平衡离心机 (北京医用离心机厂), DF-101S 集热式恒温加热磁力搅拌器 (河南巩义英峪予华仪器厂), LS230 激光粒度仪 (美国贝克曼公司), COULTER DELSA440 SXzet a 电位测定仪 (美国贝克曼公司), DDS-11C 电导率仪 (上海雷磁仪器厂), AH-100D 高压均质机 (ATS 工业系统有限公司), WFZ800-D2 紫外-可见分光光度计 (北京第二光学仪器厂), SZ-96 自动纯水蒸馏器 (上海亚荣生化仪器厂), DT-100A 电子天平 (沈阳杰龙仪器有限公司), FA2104 电子天平 (上海精密仪器科学有限公司), FJ-200 高速分散匀质机 (上海标本模型厂)。

尼莫地平原料药 (济南东风制药厂有限公司, 纯度质量分数为 99.6%), 注射用大豆油 (辽宁铁岭北亚药用油有限公司)、中链脂肪酸甘油酯 (米格列醇 812, 辽宁铁岭北亚药用油有限公司), 大豆磷脂 (SPC, 上海太伟药业有限公司), 注射用甘油 (浙江遂昌甘油厂), Pluronic F-68 (poloxamer 188, 德国 BASF), 油酸 (天津博迪化工有限公司), 其他试剂 (分析纯, 市售)。

收稿日期: 2008-04-09

作者简介: 陈继平(1982-), 男(汉族), 辽宁沈阳人, 硕士研究生, Tel. 13840395238, E-mail chenjp190@163.com; 何仲贵(1965-), 男(汉族), 宁夏盐池人, 教授, 博士, 主要从事药物新剂型与制剂新技术研究, Tel. 024-23986321, E-mail hezhonggui@gmail.com。

2 方法与结果

2.1 亚微乳处方筛选

尼莫地平在大豆油中的溶解度 $<2.4 \text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$, 在米格列醇 812 中的溶解度 $>9.9 \text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$, 采用大豆油与米格列醇 812 质量比为 1:4 的混合油作为油相, 用量为 $100 \text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$, 尼莫地平用量为 $0.2 \text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$, 大豆磷脂与 Pluronic F-68 做混合乳化剂。初步研究表明, 大豆磷脂与 Pluronic F-68 质量比在 3:1~1:1, 混合乳化剂的用量质量分数为 0.9%~1.5%, 稳定剂油酸的用量质量分数在 0.1%~0.3%之间制备的初乳外观较好。

初乳的制备: 将尼莫地平、大豆磷脂、油酸和维生素 E 在 $70 \text{ }^{\circ}\text{C}$ 下搅拌溶解于大豆油和米格列醇 812 的混合油中作为油相, 另取 Pluronic F-68、甘油 $70 \text{ }^{\circ}\text{C}$ 下溶解于适量注射用水中, 作为水相。在磁力搅拌、 $70 \text{ }^{\circ}\text{C}$ 下将水相滴加入油相中, $22\,000 \text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ 高速搅拌 10 min, 即得。

以大豆磷脂与 Pluronic F-68 的质量比 (A)、乳化剂的用量 (B)、油酸的用量 (C) 为考察因素, 以 K_e 为评价指标, 考察各因素对初乳稳定性的影响, 以筛选最优处方。正交试验设计见表 1。按“2.4.1”条方法测定 K_e 值, 结果见表 2

Table 1 Factor-level table of orthogonal test for formulation optimization

Level	Factor		
	A	B	C
	$m(\text{soybean phospholipids}):$ $m(\text{Pluronic F-68})$	$w(\text{emulsifier})/\%$	$w(\text{oleic acid})/\%$
1	3:1	0.9	0.1
2	2:1	1.2	0.2
3	1:1	1.5	0.3

对表 2 的正交试验结果进行极差分析, 各影响因素对乳剂的 K_e 影响大小为 $B>C>A$, 最佳处方组合为 $A_1B_2C_2$, 即大豆磷脂与 Pluronic F-68 的质量比为 3:1, 混合乳化剂的用量质量分数为 1.2%, 油酸加入量质量分数为 0.2%。

2.2 亚微乳工艺筛选

选择优化的处方进行工艺筛选。经预试验确定初乳的制备温度 (E)、初乳制备时的搅拌时间 (F)、高压均质压力 (G) 为工艺考察的因素, 均质次数为 6 次。以 K_e 和乳剂平均粒径为评价指标, 考察各因素对终乳的影响。正交试验设计及结果见表 3、4。

Table 2 Results of orthogonal test for formulation optimization

No.	Factor			$K_{\theta}/\%$
	<i>A</i>	<i>B</i>	<i>C</i>	
1	1	1	1	42.1
2	1	2	2	31.2
3	1	3	3	40.9
4	2	1	2	35.3
5	2	2	3	42.5
6	2	3	1	53.4
7	3	1	3	34.4
8	3	2	1	47.6
9	3	3	2	52.6
\bar{K}_1	38.1	37.3	47.7	
\bar{K}_2	43.7	40.4	39.7	
\bar{K}_3	44.9	49.0	39.3	
<i>R</i>	6.80 11.70		8.43	

Table 3 Factors and levels of orthogonal test for preparation process optimization

Level	Factor		
	<i>E</i>	<i>F</i>	<i>G</i>
	$\theta/^\circ$	<i>t</i> /min	<i>p</i> /MPa
1 60		5	80
2 70		10	100
3 80		15	120

Table 4 Results of orthogonal test for preparation process optimization

No.	Factor			$K_e/\%$	$d(\text{particle})/\text{nm}$
	E	F	G		
1	1	1	1	26.1	172
2	1	2	2	11.1	165
3	1	3	3	20.2	177
4	2	1	2	15.7	167
5	2	2	3	6.3	171
6	2	3	1	16.8	167
7	3	1	3	21.3	175
8	3	2	1	13.6	170
9	3	3	2	17.9	164
K_e	\bar{K}_1	19.1	21.0	18.8	
	\bar{K}_2	12.9	10.3	14.9	
	\bar{K}_3	17.6	18.3	15.9	
	R	6.20	10.70	3.93	
$d(\text{particle})/\text{nm}$	\bar{K}_1	171.3	171.3	169.7	
	\bar{K}_2	168.3	168.7	165.3	
	\bar{K}_3	169.7	169.3	174.3	
	R	3.00	2.67	9.00	

对表4的正交试验结果进行极差分析,各因素对 K_e 的影响大小为 $F>E>G$,最佳组合为 $E_2F_2G_2$;各因素对平均粒径的影响大小为 $G>E>F$,最佳组合为 $E_2F_2G_2$,即制备初乳时搅拌温度为 70°C ,搅拌时间为10 min,高压均质的压力为100 MPa。

2.3 亚微乳的制备

处方组成见表5。

Table 5 Formulation of nimodipine submicro emulsion for iv injection

Ingredient	m/g
Nimodipine 0.02	
Soybean oil	2.00
Miglyol 812	8.00
Soybean phospholipids	0.90
Pluronic F-68	0.30
Glycerin 2.25	
Vitamine E	0.05
Oleic acid	0.20
Water for injection	added to 100 mL

避光操作。将处方量的尼莫地平、大豆磷脂、油酸和维生素 E 在 70 °C 下搅拌溶解于大豆油和米格列醇 812 的混合油中作为油相；另取处方量 Pluronic F-68、甘油 70 °C 下溶解于适量注射用水中，作为水相。在磁力搅拌、70 °C 下将水相滴加入油相中，22 000 r·min⁻¹ 高速搅拌 10 min，制得初乳，用 0.1 mol·L⁻¹ 氢氧化钠调节 pH 值至 7.5，注射用水稀释定容至处方量，转移至高压均质机中，室温条件下，以 100 MPa 压力均质 6 次，过 0.8 μm 滤膜，灌装，充氮，100 °C 流通蒸汽灭菌 45 min，即得。

2.4 亚微乳物理常数的测定

2.4.1 K_e 的测定

量取新制初乳 3 mL 于离心试管中，4 000 r·min⁻¹ 离心 15 min，取下层液 0.05 mL，用蒸馏水稀释至 50 mL，在波长 500 nm 处测定吸光度 (A)，取离心前的乳液 0.05 mL 同法操作测定吸光度 (A_0)^[2]。 $K_e = |A - A_0| / A \times 100\%$ 。按照优化的处方和工艺制备 3 批亚微乳，测得的 K_e 值分别为 3.4、3.6、3.4。 K_e 均较小，表明制备的乳剂较稳定。

2.4.2 Zeta 电位的测定

测定 3 批亚微乳的 zeta 电位分别为 -33.2、-33.0、-35.8 mV。

2.4.3 粒径的测定

取 3 批自制亚微乳剂，稀释适当的倍数，测定其粒径和粒度分布。3 批样品的平均粒径分别为 (153±38、(154±35)、150±22) nm。粒径测定结果见图 1。

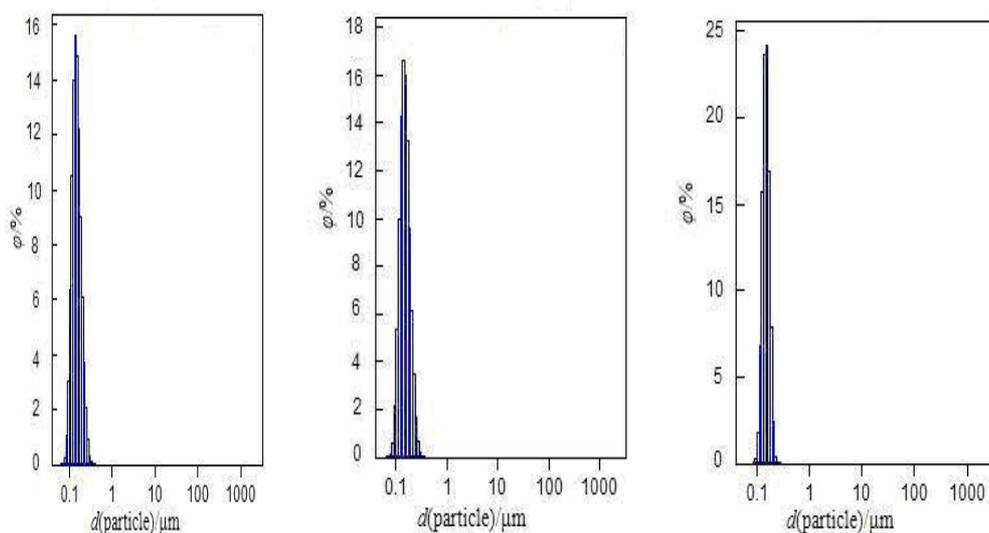


Fig. 1 Mean particle size(d) of three batches of nimodipine submicron emulsion for i v injection

2.4.4 pH 值的测定

测定 3 批亚微乳的 pH 值分别为 7.24、7.19、7.23, 符合静脉注射的要求。

2.4.5 相变温度的测定

取同一批尼莫地平亚微乳样品适量, 置 50 °C 水浴中保温, 待样品温度恒定时, 将水浴温度调至 90 °C, 将电导仪和温度计放入待测样品中, 在一定时间记录样品的温度和电导率。以样品的温度(θ)为横坐标, 电导率(λ)为纵坐标绘制电导率-温度曲线, 结果见图 2。

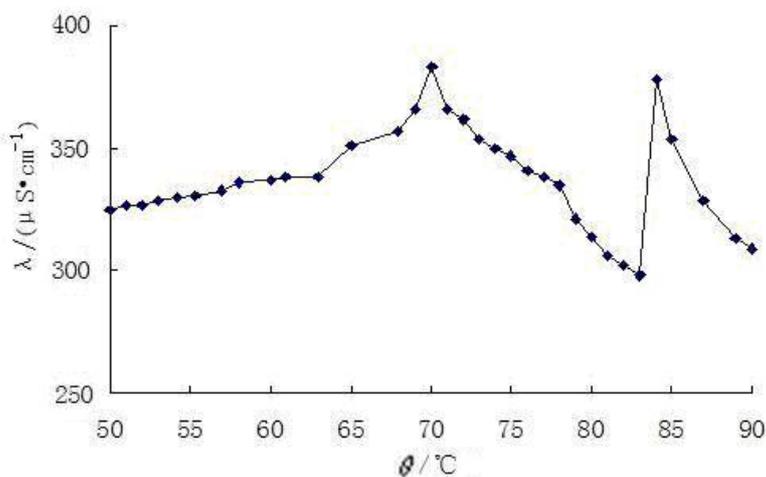


Fig. 2 Conductivity-temperature curve of nimodipine(NMD) submicron emulsion

尼莫地平亚微乳温度达 70 °C (初变温度)后, 体系的电导率急剧下降, 83 °C 时基本下降至最低点, 表明尼莫地平亚微乳的相变温度为 83 °C。相变温度较高, 表明稳定性较好。

3 讨论

a. 尼莫地平在米格列醇 812 中的溶解度大于其在大豆油中的溶解度。但实验中发现, 当油相全

部用米格列醇 812 时, 制得的乳剂外观发黄, 加入少量大豆油能够改善乳剂的外观, 故选用大豆油与米格列醇 812 质量比为 1:4 作为混合油相。

b. 载药脂肪乳中由于药物的加入使得乳剂更不稳定, 因此需采用乳化能力更强的乳化剂。作者在制备尼莫地平亚微乳时使用复合乳化剂以增加乳化效果。Pluronic F-68 中的高分子链自由舒展^[3], 能在油水界面与磷脂形成复合凝聚膜, 增加了界面膜的柔韧性, 使乳剂更为稳定。实验中, 在乳化剂总量不增加的前提下, 使用混合乳化剂增大乳化剂的乳化能力以使乳剂更稳定。

c. 油酸作为稳定剂的作用为^[4]: 双键参与形成复合凝聚膜, 增大乳化膜强度; 增高乳剂表面的 zeta 电位绝对值; 辅助乳化。但油酸具有溶血作用, 用量不能太多^[5]。

d. 灭菌后乳剂中的乳化剂和大豆油会发生少量降解, 使乳剂的 pH 值下降而显酸性, 而大豆磷脂在酸性条件下不稳定, 不利于乳剂的贮藏。因此, 实验中在高压均质前用 $0.1 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ NaOH 将乳剂的 pH 调至 7.5, 处方中加入少量的维生素 E 也有利于乳剂的稳定。

e. 一般情况下, 相变温度越高, 分散体系越稳定。电导率-温度曲线越光滑, 分散体系的粒度越均匀^[6]。在本研究中, 初始升温时, 乳剂的电导率随温度上升而增大, 这是由于荷电粒子迁移速率随温度升高而加快所致。到达 $70\text{ }^{\circ}\text{C}$ (初变温度)后, 体系的电导率下降, 原因是此时临近相转变温度, 制剂中的油性成分等非导电粒子凝聚、上浮的速率加快。到达相变温度时, 体系的电导率降至最低点。本研究中尼莫地平的相变温度为 $83\text{ }^{\circ}\text{C}$, 提示稳定性良好。

4 结论

用高压均质法制备了尼莫地平亚微乳, 外观为乳白色, 略带蓝色乳光。3 批样品的 K_o 值分别为 3.4、3.6、3.4; zeta 电位分别为 -33.2、-33.0、-35.8 mV; 平均粒径分别为 153、154、150 nm; pH 值分别为 7.24、7.19、7.23; 相变温度为 $83\text{ }^{\circ}\text{C}$ 。该制备工艺可行, 制剂物理稳定性较好, pH 值符合静脉注射的要求。

参考文献:

- [1] 韦曦, 谭强, 李慧. 尼莫地平输液配伍稳定性及输液器对其吸附性实验[J]. 中国新药杂志, 2002, 11(1): 80-81.
- [2] 李桂玲, 苏德森, 林瑞红, 等. 新型麻醉药异丙酚静注乳剂的制备及其物理性质的测定[J]. 沈阳药科大学学报, 1999, 16(2): 92-94.
- [3] JUMAA M, MÜLLER B W. The stabilization of parenteral fat emulsion using non-ionic ABA copolymer surfactant [J]. Int J Pharm, 1998, 174: 29-37.
- [4] LEVY M Y, SCHUTZE W, FUHRERET C, et al. Characterization of diazepam submicron emulsion interface: Role of oleic acid [J]. J Microencapsulation, 1994, 11(1): 79-92.
- [5] ROWE R C, S HESKEY P J, WELLER P J. 药用辅料手册[M]. 第 4 版. 郑俊民译. 北京: 化学工业出版社, 2005: 475-477.
- [6] 陈允发, 陆敏, 张兵. 依托咪酯脂肪乳注射液稳定性的研究[J]. 中国医药工业杂志, 2005, 36(5): 275-277.

Formulation optimization and characterization of nimodipine submicron emulsion for intravenous injection

CHEN Ji-ping¹, RONG Rong¹, LI Jian-wen², NING Ting¹, FENG Hai-jun¹, HE Zhong-gui¹
(1. School of Pharmacy, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China; 2. Sino-Swed
Pharmaceutical Corp. Ltd, Wuxi 214092, China)

Abstract: Objective To prepare stable nimodipine (NMD) submicron emulsion for i.v. injection by optimizing formulation and preparation process and determining the physical constants. **Methods** Submicron emulsion was prepared using high pressure homogenization method. Taking centrifugal stability constant K_c as an index, orthogonal design was employed to optimize the formulation and preparation method of nimodipine submicron emulsion for i.v. injection. Physical parameters such as K_c , zeta potential, particle size, pH value and phase transition temperature were determined. **Results** The appearance of the submicron emulsion prepared was ivory with a little bluish opalescence. The K_c values of three batches were 3.4, 3.6 and 3.4, zeta potential -33.2, -33.0 and -35.8 mV, mean particle size 153nm, 154 nm and 150 nm, and the pH values were 7.24, 7.19 and 7.23, respectively. The phase transition temperature was 83 °C. **Conclusions** The preparation process is feasible to prepare submicron emulsion with good physical stability. The pH value met the requirement of iv injection.

Key words: pharmaceutics; submicron emulsion; orthogonal test; nimodipine; preparation process; physical constant

(责任编辑 高明)