

文章编号: (2006) 01-0007-05

伊曲康唑静脉注射乳剂的制备及理化性质的考察

孔蓓蓓¹, 王思玲¹, 苏德森¹, 董敬²

(1. 沈阳药科大学 药学院, 辽宁 沈阳 110016; 2. 沈阳药大药业有限责任公司, 辽宁 沈阳 110016)

摘要: **目的** 制备稳定性良好的伊曲康唑 (itraconazole, ITZ) 静脉注射乳剂。**方法** 采用乳化匀质法, 制备 O/W 型的 ITZ 乳剂; 测定乳剂的 pH 值、粒径大小和 ζ 电位, 评价其物理化学稳定性。**结果** ITZ 静脉注射乳剂的稳定性良好, 质量浓度为 $0.9912 \text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$, 平均粒径为 152 nm , ζ 电位为 -18.95 mV , pH 值为 7.64, 6 个月的稳定性考察结果表明: 各项性质几乎没有发生变化。

结论 ITZ 静脉注射乳剂各项性质符合中国药典 2005 版对乳剂的要求。

关键词: 药剂学; 理化性质; 药物稳定性; 伊曲康唑; 静脉注射乳剂

中图分类号: R944.1

文献标识码: A

伊曲康唑 (itraconazole, ITZ) 为第二代三唑类合成广谱抗真菌药, 对于治疗由真菌感染引起的疾病具有很好的疗效。其抗菌谱广, 耐受性好, 主要代谢产物羟基伊曲康唑也有较高的抗真菌活性, 该药在治疗曲霉菌、全身性念珠菌以及脑膜炎隐球菌感染上取得了较好疗效^[1,2]。目前, 我国市场上销售的剂型有注射液、口服溶液和胶囊。伊曲康唑在水中的溶解度很低 (小于 $1 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$), 脂溶性也较差, 只溶于二氯甲烷等少数有机溶剂。因此, 无法采用一般的乳剂制备方法来制备伊曲康唑乳剂^[3]。国外文献中制备伊曲康唑乳剂的方法仅有 Müller RH 和 Akkar A 等人报道的一种“SolEmuls technology”^[3-5]。本文作者采用制备复合物的方法, 将伊曲康唑制备成稳定性较好的乳剂, 不仅丰富了伊曲康唑制剂的剂型, 同时也具有良好的开发应用前景。

1 仪器与药品

MC303 多功能搅拌器(日本 Scinics 公司); 高效液相色谱仪 (L-7100 泵, L-7420 紫外检测器, 日本 Hitachi 公司); YSNM-1500 Nanomizer SYSTEM (日本山下公司); LS 激光粒度分析仪(美国贝克曼公司); 超声波细胞粉碎机 (宁波新芝科器研究所); Sartorius PB-10 型 pH 计 (北京赛多利斯仪器有限公司); BDL-B 型表面电位粒径仪 (上海市检测技术检测仪器厂); ZIMM-Myerson 型高分子渗透压计 (日本紫山科学器械制作所)。

伊曲康唑由中国天津力生制药股份有限公司生产 (批号: Y0407009); 注射用大豆卵磷脂 (SPC) 为上海太伟药业有限公司产品 (批号: 20040925); 精制豆油由铁岭北亚药用油有限公司生产; 注射用甘油为浙江遂昌甘油厂生产; 甲醇、乙醚为色谱纯, 其他试剂均为分析纯。

2 方法与结果

收稿日期: 2005-11-22

作者简介: 孔蓓蓓(1981-), 女(汉族), 山东曲阜人, 硕士研究生, E-mail smile_kp@163.com; 王思玲(1962-), 女(汉族), 辽宁沈阳人, 教授, 博士生导师, 主要研究方向: 生物大分子的非注射给药系统及微粒分散药物制剂研究, Tel. (024)23986346, E-mail wangslsy@163.com。

2.1 ITZ 静注乳剂的制备

2.1.1 处方组成

在单因素考察及处方筛选实验的基础上,确定处方组成为(质量分数):伊曲康唑复合物(1%)、精制豆油(15%)、SPC(1.2%)、助乳化剂适量、甘油(2.5%)、注射用水适量。制备温度为85℃。

2.1.2 制备方法

取伊曲康唑复合物1g和精制豆油15g混合组成油相,将适量助乳化剂、甘油2.5g和1.2gSPC分散于80mL注射用水中作为水相,两相分别预热至85℃,将油相缓慢加入水相中,然后超声30次,每次5秒,得初乳。初乳以注射用水补足至100mL后转入中匀化,纳米机的运转压力为100MPa,循环5次,镜检合格后灌装于10mL安瓿中,充氮气,封口,灭菌,即得ITZ静注乳剂。

2.2 ITZ 静注乳剂的理化性质考察

2.2.1 粒径分布

应用LS激光粒度分析仪,测定ITZ静注乳剂的体积径分布与平均粒径的大小。结果见图1。由图1可见,乳剂的粒子大小分布均匀,平均粒径为152nm,符合静脉注射制剂的质量要求^[6]。

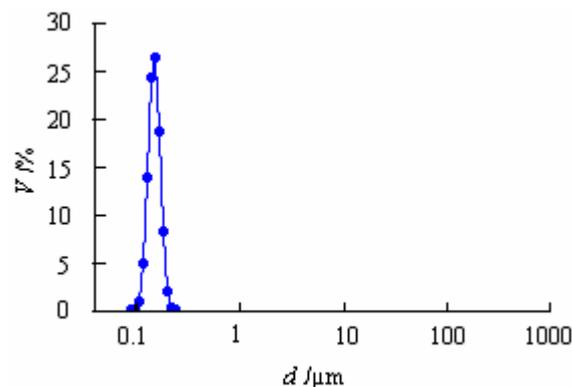


Fig.1 Particle size distribution of ITZ intravenous emulsion

2.2.2 ζ 电位、渗透压和 pH 值

注射剂的pH值要求与血液相等或接近,一般应为4~9。以SartoriusPB-10型pH计、BDL-B型表面电位仪与ZIMM-Myerson型高分子渗透压计^[7]分别测定3批乳剂样品的ζ电位、渗透压与pH值,结果见表1。乳剂粒子表面荷正电或负电时,由于同性相斥,粒子间不易聚集,使体系趋于稳定。由表1可知,3批ITZ乳剂样品的ζ电位和pH值接近,渗透压为等渗。

Table 1 The results of Zeta potential (ζ), pH and osmotic pressure of ITZ intravenous emulsion (n=3)

Batch	ζ/mV	pH	π/mOsm
I	-18.56	7.64	287.6
II	-19.32	7.68	287.3
III	-18.97	7.60	287.5
medium	-18.95	7.64	287.5

2.3 HPLC 法测定 ITZ 静注乳剂含量

选择的色谱条件为色谱柱：Kromasil C₁₈(150 mm×4.6 mm, 5 μm)；流动相：甲醇-0.5%醋酸铵-乙醚（体积比为 70:20:6）；流速：1.0 mL·min⁻¹；检测波长 261 nm；柱温为室温。

2.3.1 ITZ 储备溶液的制备

精密称取 ITZ 对照品 12.65 mg 置于 100 mL 容量瓶中，加入适量流动相，超声加热使之溶解，然后定容至刻度。

2.3.2 样品溶液的制备

取 ITZ 静注乳剂（1 mg·mL⁻¹）0.2 mL 置于 25 mL 容量瓶中，以流动相溶解，充分摇匀，静置 30 min，再取出少量置 0.5 mL 塑料离心管中，以 2 000 r·min⁻¹ 离心 10 min，取上清液 20 μL 进样。

2.3.3 样品的含量测定

测定 3 批乳剂样品，平均质量浓度为 0.991 2 mg·mL⁻¹。

2.4 长期稳定性

取 3 批 ITZ 乳剂样品，在(25±2)°C 下放置 6 个月，考察其粒径分布（PSD）、ζ 电位、pH 值以及含量变化。实验数据见表 2。结果表明：放置 6 个月后，伊曲康唑静脉注射乳剂各项性质均保持稳定，没有发生变化。

Table 2 The results of ITZ intravenous emulsion long-term stability test (n=3)

Batch	t/d	PSD/nm	ζ/mV	pH	w/%
I	30	150	-18.85	7.64	98.2
	60	155	-18.90	7.60	99.5
	90	158	-18.96	7.59	98.7
	180	152	-18.83	7.53	99.1
II	30	153	-19.02	7.68	98.7
	60	156	-18.95	7.62	98.5
	90	161	-18.90	7.60	99.2
	180	153	-18.89	7.58	97.8
III	30	155	-18.90	7.60	99.2
	60	153	-19.10	7.55	97.6
	90	159	-18.94	7.52	97.7
	180	153	-18.95	7.50	98.7

3 讨论

a. 文献[3,4]报道：采用 SolEmuls 技术^[5]，通过乳匀机产生的高速剪切力，使药物定位在乳剂的磷脂界面上，制备的是膜载药的乳剂。这种方法虽然较溶剂法更易于工业化生产，但制备的乳剂稳定性较差，而且直接把难溶药物通过高压匀质机，容易堵塞机器。本文采用 ITZ 复合物，改善其溶解性再制成静注乳剂，这样可以显著提高乳剂的稳定性。

b. 在 ITZ 静注乳剂制备中, 乳化剂大豆卵磷脂的组成与助乳化剂的选择也是影响乳剂稳定性的重要因素。本文选择磷脂酰胆碱含量较高的大豆卵磷脂作乳化剂。

c. ITZ 静注乳剂长期稳定性考察结果显示: 药物含量、粒径、 ζ 电位均未改变, 只有 pH 值稍有下降趋势。这可能是由于乳剂油相里少量的甘油三酸酯水解生成脂肪酸的缘故, 而导致 pH 值降低。这与文献[8]报道的结果相符。

d. ITZ 静注乳剂经测定带有负电, 这是由于所用乳化剂大豆卵磷脂是两性离子型乳化剂。在 pH 大于 7 时磷酸根解离而荷负电; 而且精油中少量游离脂肪酸解离而使乳粒荷电, 微粒荷电相同, 静电相斥, 可提高乳剂的稳定性。

参考文献:

- [1] 光云. 伊曲康唑的剂型及其药理作用[J/OL]. <http://www.cmt.com.cn/article/030626/a0306262001.htm>.
- [2] SUN Zhong-shi, ZHU Zhu. Review of itraconazole injection [J]. Chinese Pharmaceutical Journal(中国药学杂志), 2003, 38(8): 630–633.
- [3] Akkar A, Muller RH. Intravenous itraconazole emulsions produced by SolEmuls technology [J]. Eur J Pharm Biopharm, 2003, 56(1): 29–36.
- [4] Akkar A, Namsolleck P, Blaut M, *et al.* Solubilizing poorly soluble antimycotic agents by emulsification via a solvent-free process[J]. AAPS Pharm Sci Tech, 2004, 5(1): E24.
- [5] Muller RH, Schmidt S, Buttle I, *et al.* SolEmuls®—novel technology for the formulation of *i.v.* emulsions with poorly soluble drugs [J]. Int J Pharm, 2004, 269(2): 293–302.
- [6] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 二部[Z]. 北京: 化学工业出版社, 2005: 附录 6.
- [7] LI Gui-ling, SU De-sen, LIN Rui-hong, *et al.* Preparation and determination of physical properties of a new anaesthetic agent propofol intravenous emulsion [J]. Journal of Shenyang Pharmaceutical University (沈阳药科大学学报), 1999, 16(2): 92–94.
- [8] Benita S, Levy MY. Submicron emulsions as colloidal drug carriers for intravenous administration: comprehensive physicochemical characterization [J]. J Pharm Sci, 1993, 82(11): 1069–1079.

Studies on preparation and properties of itraconazole emulsion for intravenous administration

KONG Bei-bei¹, WANG Si-ling¹, SU De-sen¹, DONG Jing²

(1. School of Pharmacy, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China; 2. Shenyang Yaoda Pharmaceutical Corp., Ltd., Shenyang 110016, China)

Abstract: Objective To design a stable emulsion formulation of itraconazole (ITZ) for intravenous administration. **Methods** The ITZ O/W emulsion was prepared by a high-pressure homogenization

method. Emulsion was characterized regarding particle size, pH and Zeta potential measurements. **Results** ITZ intravenous emulsion was proved to have a good stability with drug content of $0.9912 \text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$. The mean droplet size, pH and Zeta potential of ITZ emulsion was 152 nm, 7.64 and -18.95 mV , respectively. No changes in the various physicochemical properties were observed after 6 months. **Conclusion** It is showed that the formulation meets specification in the Pharmacopoeia of China.

Key words: pharmaceutics; physicochemical properties; drug stability; itraconazole; intravenous emulsion

(本篇责任编辑: 秦 昕)