

# 喷雾干燥法对硫酸沙丁胺醇脂质体包封率的影响

陈志群 胡富强<sup>1</sup> 劳国琴<sup>1</sup>(杭州 310011 杭州默沙东制药有限公司; <sup>1</sup>杭州 310031 浙江医科大学药学院)

硫酸沙丁胺醇为选择性  $\beta_2$  受体激动剂,主要用于防治支气管哮喘。口服生物利用度为 30%,气雾剂吸入的生物利用度为 10%,但后者起效迅速。近年来开始出现以喷雾干燥技术制备前体脂质体用于呼吸道给药<sup>[1]</sup>,据认为脂质体可延长药物在肺部的滞留时间,提高药物的疗效<sup>[2]</sup>。本文拟用喷雾干燥法制备硫酸沙丁胺醇的前体脂质体,以便进一步开发成适合呼吸道给药的药物新剂型。

## 1 实验材料与方法

### 1.1 仪器与试剂

超声波处理器(上海船舶电子设备研究所);RE-52C 旋转蒸发器(上海亚荣生化仪器厂);QZW-500 喷雾气干燥机(江苏无锡喷雾干燥机厂);UV-2000 紫外分光光度仪(日本日立公司);硫酸沙丁胺醇(江苏盐城制药厂);卵磷脂(静注规格,进口分装);胆固醇(进口分装);葡聚糖凝胶 Sephadex G-50(上海长征制药厂);乙醚、异丙醇等均为分析纯。

### 1.2 脂质体的制备

将卵磷脂与胆固醇以摩尔比 7:2 溶于适量乙醚(每毫升乙醚溶解 7.5mg 卵磷脂),将硫酸沙丁胺醇溶于 0.1mol pH3.0 磷酸缓冲液(药物浓度为 30mg/ml),有机相与水相体积比 3:1。超声乳化 4 次,间隔 1min,每次超声乳化时间为 1min。将超声化液至旋转蒸发器室旋转蒸发至冻胶状,加入适量 0.1mol pH3.0 磷酸缓冲液,继续旋转蒸发除去乙醚,得脂质体混悬液。

1.3 前体脂质体的制备:硫酸沙丁胺醇脂质体以 10% 乳糖作为添加剂,进行喷雾干燥。工作条件:进口温度 120℃,出口温度 70℃,进料速度 50ml/h。得到具有流动性的粉末状态的前体脂质体。

### 1.4 脂质体的包封率测定

1.4.1 游离药物的分离:将前体脂质体加适量 0.1mol pH3.0 磷酸缓冲液水合成与 1.2 制备得到的等磷脂浓度的脂质体。脂质体 0.5ml 过葡聚糖凝胶 Sephadex G-50 柱(直径 1.0cm,长 20cm),以 0.1mol pH3.0 磷酸缓冲液为洗脱液,控制流速为 1ml/min。将游离药物与脂质体分离。

1.4.2 脂质体中药物含量测定方法的建立:同法制得的空白脂质体以混合溶媒(异丙醇-乙醚-0.1mol pH3.0 磷酸缓冲液比例为 4:2:4)溶解后,经紫外扫描,

发现在硫酸沙丁胺醇的吸收峰 276nm 处有紫外吸收,故可干扰药物的含量测定。将上述两溶液作一阶导数光谱,发现药物在 287nm 处有较强振幅,而脂质体在此波长处无振幅。故选用一阶导数光谱峰-零法量取 287nm 处振幅 A 值作为测定药物含量的定量依据。

1.4.3 标准曲线的制备:精密称取硫酸沙丁胺醇 25mg,加混合溶媒溶解至 25ml,分别移取 0.5,1.5,2.5,3.5 和 4.5ml 至 25ml 容量瓶中,加混合溶媒混匀至刻度。分别在 286 和 288nm 波长处测定吸收度,以  $\Delta A$  ( $A_{286} - A_{288}$ )对药物浓度  $c$  ( $\mu\text{g/ml}$ ) 进行回归,得回归方程为:  $\Delta A = 0.001099c - 0.01395$ ,  $r = 0.9991$ 。

1.4.4 脂质体包封率的测定:精密移取脂质体 0.25ml,加混合溶媒溶解至 50ml,分别测定 286 和 288nm 波长处的吸收度,计算  $\Delta A$  值,按标准曲线计算药物浓度,并进一步计算每毫升脂质体中的药物量作为未分离脂质体的药物总量。精密移取分离后的脂质体 1.0ml,加混合溶媒至适宜浓度,同法测定吸收度并计算被包裹于脂质体内的药物量。以包裹于脂质体内的药物量除以未分离脂质体的药物总量,得脂质体的包裹率。

## 2 实验结果与讨论

2.1 以逆相蒸发法制备得到的硫酸沙丁胺醇脂质体的药物包封率为  $21.54\% \pm 3.47\%$  ( $n = 3$ )。将上述脂质体经喷雾干燥成前体脂质体,前体脂质体经水合后重新形成脂质体,该脂质体的药物包封率为  $5.10\% \pm 0.665\%$  ( $n = 3$ )。前体脂质体水合后的脂质体粒径大小与喷干前脂质体相近。

2.2 空白脂质体和硫酸沙丁胺醇经混合溶媒溶解后的零阶及一阶图谱。在硫酸沙丁胺醇零阶 276nm 吸收峰处,空白脂质体的吸收度为 0.03,因此有干扰。而经一阶导数处理,在硫酸沙丁胺醇较强振幅 287nm 处,空白脂质体无振幅。故选用一阶导数光谱法作为定量依据。

2.3 经葡聚糖凝胶柱分离后,脂质体与游离药物之间分离完全。在分离完脂质体后,有一定的继洗脱液在 276nm 处无吸收值。

2.4 前体脂质体可以作为粉雾剂形式吸入给药,与普通吸入型气雾剂相比,具有给药剂量大,脂质体稳定性好和无需特殊雾化装置等优点。由于脂质体本身的特殊构造,可以增加药物在肺部的滞留时间。比较喷雾

干燥前后脂质体的包封率可以看出,经喷雾干燥再水合,脂质体中药物包封率明显下降,表明以常规的脂质体处方制备得到的前体脂质体在水合过程中有大量的药物渗漏。相似的问题也出现在前体脂质体的冷冻干燥法制备过程中<sup>[3]</sup>。有研究显示,采用带电荷脂质体和使用保护剂可显著减少前体脂质体在水合过程中的药物渗漏<sup>[4,5]</sup>。因此,采用喷雾干燥法制备高包封率的脂质体,仍有待于进一步的研究。

#### 参考文献

1 赫春英,孙叔英.脂质体干燥气雾剂.药物制剂信息,1990,3:9.

- 2 Beaulac C, Clement MS, Hawari J, *et al*. Eradication of mucoid *pseudomonas aeruginosa* with fluid liposome - encapsulated tobramycin in an animal model of chronic pulmonary infection. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 1996, 40(3):665.
- 3 林东海,顾学裘,高晓燕.脂质体的冷冻干燥.中国药学杂志,1990,25(2):71.
- 4 Gabizon A, Sulkes A, Perez T. Liposome - associated doxorubicin: preclinical pharmacology and exploratory clinical phase 1,2 UCLA symposium on molecular and cellular biology new series, 1989, 89:391.
- 5 童桥,聂松青,林克椿.海藻糖对载药脂质体在干燥——再水化过程中的保护作用.生物化学杂志,1992,8(6):711.

收稿日期:1998-05-18