

文章编号: 1001-8689(2018)06-0715-07

## 以磷脂复合物为载体的泊沙康唑亚微乳处方及制备工艺研究

郭柳青 苟子杰 陶静\* 邓盛齐\* 李瑾 蒋芳  
(成都大学四川抗菌素工业研究所, 成都 610052)

**摘要:** 确定泊沙康唑磷脂复合物亚微乳的最佳处方及制备工艺, 并对其进行确证。以磷脂复合物为载体, 利用高压均质技术制备泊沙康唑磷脂复合物亚微乳。以外观性状、粒径、Zeta电位、离心稳定常数( $Ke$ )、含量和包封率为主要评价指标, 对影响亚微乳剂的处方因素及制备工艺因素进行单因素考察和正交优化, 确定泊沙康唑磷脂复合物亚微乳的处方及制备工艺, 并对其进行确证。按确定的处方工艺制备3批样品, 各质量评价指标的平均值分别为: 粒径 $0.186\mu\text{m}$ 、Zeta电位 $-34.69\text{mV}$ 、 $\text{pH}7.01$ 、含量 $98.12\%$ 、包封率 $91.41\%$ 、渗透压 $302\text{mOsmol/L}$ , 符合亚微乳剂质量要求。本处方及制备工艺简单可行, 重现性好, 制得的亚微乳包封率高, 质量均匀、可控。

**关键词:** 泊沙康唑亚微乳; 磷脂复合物; 处方筛选; 工艺优化

**中图分类号:** R9      **文献标志码:** A

## Study on the formulation and preparation of posaconazole microemulsion with phospholipid complex as the carrier

Guo Liu-qing, Gou Zi-jie, Tao Jing, Deng Sheng-qi, Li Jin and Jiang Fang  
(Sichuan Industrial Institute of Antibiotics of Chengdu University, Chengdu 610052)

**Abstract** To determine the best prescription and preparation technology of posaconazole phospholipid composite submicroemulsion, and confirm it. Phospholipid complex was used as a carrier, and the high pressure homogenization was used to prepare posaconazole phospholipid complex submicron emulsion. Zeta potential, centrifugal stability constant ( $Ke$ ), content and entrapment efficiency were used as the main evaluation indexes. Single factor investigation and orthogonal optimization were performed on the prescription factors and preparation process factors that affect the submicroemulsion. The sulconazole phospholipid composite submicroemulsion formulation and the preparation process were confirmed. Three batches of samples were prepared according to the prescribed prescription process. The average values of the quality evaluation indexes were as follows: the particle size of  $0.186\mu\text{m}$ , the Zeta potential of  $-34.69\text{mV}$ ,  $\text{pH}$  at  $7.01$ , the content of  $98.12\%$ , the encapsulation efficiency of  $91.41\%$ , the osmotic pressure of  $302\text{mOsmol/L}$ , in line with submicroemulsion quality requirements. The prescription and the preparation process are simple and feasible, and the reproducibility is good. The prepared submicroemulsion has high encapsulation efficiency, uniform quality and controllability.

**Key words** Posaconazole submicroemulsion; Phospholipid complex; Prescription screening; Process optimization

泊沙康唑为第二代三唑类抗真菌药物<sup>[1]</sup>, 其结构式如图1所示。泊沙康唑抗菌谱广, 对于念珠菌属、刀菌、酵母菌等都有强大的抑制活性, 尤其是对比较罕见、但威胁生命的真菌疾病(接合菌病、镰刀菌病和球孢子菌病等)也有疗效<sup>[2-5]</sup>。泊沙康唑口服混悬

收稿日期: 2017-12-12

作者简介: 郭柳青, 女, 生于1992年, 在读硕士研究生, 主要研究方向为药物新剂型与新技术, E-mail: 1042643561@qq.com

\*通讯作者, 陶静, E-mail: taojing001@foxmail.com; 邓盛齐, E-mail: 469330716@qq.com

剂于2006年在美国食品药品监督管理局(FDA)注册上市,随后,泊沙康唑缓释片、泊沙康唑注射液也陆续在FDA注册上市。但由于泊沙康唑在水、油中均难溶,很大程度上限制了其在临床上的应用。目前国外上市的注射液采用磺丁基-β-环糊精对其进行包裹以增加药物的溶解度,其使用的辅料特殊,制备工艺较复杂,研究成本较高<sup>[6-7]</sup>。因此,寻找新的增溶途径成为泊沙康唑新制剂研究的首要任务。

本实验室在前期研究中,通过将泊沙康唑制备成泊沙康唑磷脂复合物,显著改善了泊沙康唑的溶解性。泊沙康唑及其磷脂复合物在不同溶剂中的溶解度见表1。本文继续以磷脂复合物为载体制备泊沙康唑亚微乳,进一步有效解决泊沙康唑溶解性差的问题,为泊沙康唑注射剂的研究提供一种新思路。

1 仪器与试药

高效液相色谱仪(泵LC-10AT,日本岛津公司),高压均质机(ATS); H1650-W台式高速离心机(湖南湘仪有限公司), FE20实验室pH计(Mettler-Toledo), 高速搅拌机(实验室用), AE200电子分析天平(Mettler-Toledo), DNP-9162电热恒温培养箱(上海精宏实验设备有限公司), Zetasizer Nano ZS90激光粒度分析仪(Malven公司), 手提式压力蒸汽灭菌锅YX-18LDJ(江

阴滨江医疗设备有限公司), SB25-12 DTDN超声波清洗器(宁波新芝生物科技股份有限公司), DF-101S 集热式恒温磁力搅拌器(郑州长城科工贸有限公司), 超纯水机(UPT-II-5, 四川优普超纯科技有限公司)。

泊沙康唑(成都百特万和医药科技,批号:20160527,纯度>98%),泊沙康唑磷脂复合物(实验室自制),注射用大豆油(铁岭北亚药用油厂),注射用MCT(德国Lipoid公司),注射用大豆磷脂(上海太伟药业有限公司),泊洛沙姆188(Pluronic F68,德国BASF公司),甘油和油酸为分析纯。

2 方法和结果

2.1 泊沙康唑亚微乳注射剂理化性质评价方法

2.1.1 外观性状

观察制得的泊沙康唑亚微乳颜色、性状,有无油滴挂壁现象,有无分层现象。

2.1.2 粒径分布及Zeta电位

亚微乳属于热力学不稳定体系,具有自动聚合的特性,均匀的分散体系是保证亚微乳稳定性的前提条件<sup>[6]</sup>。亚微乳的粒径越小且分布越均匀,亚微乳的稳定性越好。Zeta电位绝对值的大小能够反映体系的稳定性,值越大,体系越稳定,值越小,体系越容易被破坏而凝聚<sup>[7]</sup>。

本实验选用Zetasizer Nano ZS90激光粒度分析仪对亚微乳的粒径及Zeta电位进行测定。

2.1.3 包封率

本研究采用离心法测定亚微乳的包封率。测定方法为:取样品乳剂5mL,置于离心管中,在8000r/min转速下离心100min,将上层乳液弃去取出固体层,并用超纯水进行清洗后,用乙腈:THF(3:2)溶解定容至25mL,0.45μm滤膜过滤后注入HPLC仪,按照泊沙康唑含量测定方法,测定析出的泊沙康唑的含量,并按照以下公式计算包封率:

$$EE(\%)=(W-20W_0)/W\times100\%$$

其中W为药物的总量,W<sub>0</sub>为5mL乳剂中未被包封的药物量。

2.1.4 含量

本研究采用HPLC法测定泊沙康唑亚微乳中泊沙康唑的含量。色谱条件与系统适用性试验:色谱柱为Agilent C<sub>18</sub>色谱柱,流动相:乙酸盐缓冲液(取乙酸钠3.85g,用水稀释至1,000mL,用乙酸调节pH值至4.00)为流动相A,乙腈为流动相B,按表2进行线性梯度洗脱;流速为1.0mL/min;柱温30℃;检测波长

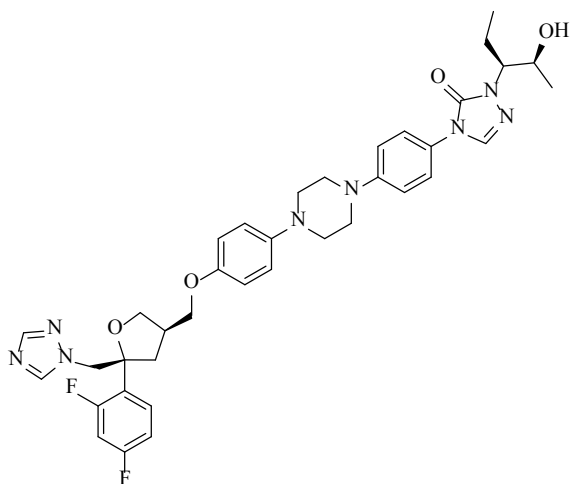


图1 泊沙康唑化学结构

Fig. 1 The structure of posaconazole

表1 泊沙康唑及泊沙康唑磷脂复合物在不同溶剂中的溶解度

Tab. 1 Solubility of posaconazole and posaconazole phospholipid complexes in different solvents

溶剂	水 /(μg/mL)	乙醇 /(μg/mL)	大豆油 /(μg/mL)	MCT /(μg/mL)
泊沙康唑	<1	4154.2	17.6	20.1
泊沙康唑磷脂复合物	89.2	25207.65	538.5	1461.3

为262nm。

2.1.5 离心稳定常数

本研究采用离心分光光度法测定离心稳定常数(Ke)。测定方法为：取样品乳剂4mL至离心管中，于4,000r/min转速下离心15min，离心后，精密量取试管底部样品50μL至50mL容量瓶中，加双蒸水定容至刻度并摇匀，以双蒸水为空白对照，在500nm处测得吸

表2 梯度洗脱程序

Tab. 2 Gradient elute program

t/min	A/%	B/%
0.0	72	28
10.0	42	58
28.0	40	60
29.0	5	95
34.0	5	95
35.0	72	28

光度A，另取样品乳剂50μL至50mL容量瓶中，按上法操作，测得吸光度A<sub>0</sub>。测定的结果按下式计算：

$$Ke=(A_0-A)/A_0\times 100\%。$$

Ke值越小，乳剂越稳定。

2.2 泊沙康唑亚微乳的处方及制备工艺设计

根据前期预试验结果，设计泊沙康唑亚微乳处方组成见表3。

设计制备方法为：将泊沙康唑磷脂复合物复溶于适量无水乙醇中，待其完全溶解后加入大豆油和中链甘油三酯(MCT)，制得油相；将适量F68和甘油溶于适量注射用水中，在60℃恒温水浴锅中搅拌至完全溶解，制得水相；将油相与水相初步混合制得初乳，初乳经高速剪切、高压均质制得粒径均一、界面稳定的亚微乳；调节乳剂pH，封装灭菌即得。

2.3 亚微乳处方筛选

按照“2.2”项下预设的处方工艺，以亚微乳剂的外观性状、粒径、包封率、Ke为主要考察指标，

表3 泊沙康唑亚微乳处方组成

Tab. 3 The prescription composition of posaconazole microemulsion

泊沙康唑磷脂复合物	100mg(按泊沙康唑计)
大豆油	10g
MCT	10g
油酸	0.05~0.3g
大豆磷脂	1.2g
F68	0~1.2g
甘油	适量
水	加至100mL

对亚微乳进行处方筛选。

2.3.1 油相的筛选

常用的注射用油有大豆油、玉米油等长链甘油三酯(LCT)及MCT。本实验将油相组成确定为LCT与MCT的混合油相，并对其比例及用量进行了筛选。以不同比例的LCT:MCT作为油相，按“2.2”项的处方及制备方法制备亚微乳，测定粒径和包封率，于室温下放置30d后再次测量，结果见表4。

试验结果表明，泊沙康唑磷脂复合物亚微乳的平均粒径随着MCT比例的增加而降低，而亚微乳的包封率呈现出先增加后减少的趋势。综合两者对亚微乳稳定性的影响趋势，选择LCT:MCT(5:5)的混合油相作为油相。

固定油相为LCT:MCT(5:5)，按“2.2”项的处方及制备方法，考察不同油相用量对亚微乳制备的影响(表5)。

试验结果表明，油相用量越大，乳剂的包封率越高。但是在贮存过程中，油相用量为30%时，会出现油滴，且包封率会呈现较大下降。当油相比比例为10%和20%时，各项指标没有明显差异。综合亚微乳稳定性和增溶效果，选择处方中油相的用量为20%。

2.3.2 乳化剂的筛选

磷脂为常用的乳化剂，随着磷脂用量的增加，亚微乳剂的载药能力增强。当磷脂用量<1.2%时，药物会从亚微乳中析出，综合安全性因素，选择磷

表4 不同油相对亚微乳的影响

Tab. 4 The effect of different oil phase to submicromulsion

LCT:MCT	平均粒径/nm		包封率/%	
	0d	30d	0d	30d
10:0	239	297	91.41	90.32
7:3	211	255	93.54	92.28
5:5	207	223	97.03	95.67
3:7	181	204	95.28	93.39
0:10	168	191	93.35	91.81

表5 不同油相用量对亚微乳影响

Tab. 5 The effect of different dosages of oil phase to submicromulsion

油相/%	0d		30d	
	外观	包封率/%	外观	包封率/%
5	白色、均匀	88.36	分层	-
10	白色、均匀	96.02	白色、均匀	94.04
20	白色、均匀	96.71	白色、均匀	94.32
30	白色、均匀	98.26	有油滴出现	95.13

“-”：未进行该项试验

脂用量为1.2%。

磷脂的加入方式通常有两种：分散于水相中或溶解于油相中。本实验考察了两种方法对制备亚微乳剂初乳的影响。具体操作如下：(1)油加法：将1.2g大豆磷脂溶于2mL无水乙醇，然后加入到处方量油相中，60℃水浴搅拌；(2)水加法：将1.2g大豆磷脂分散于约70mL水中，于2500r/min高速搅拌下使其分散。按两种方法分别制得泊沙康唑初乳，静置后观察性状发现，大豆磷脂油加法制得的初乳均匀，而水加法制得的初乳有明显的分层。因此，选择油加法加入大豆磷脂。

随着药物的加入，乳剂变得更不稳定，本实验采用复合乳化剂来增加乳化效果。选择F68与磷脂组成复合乳化剂，按照“2.2”项处方及制备方法，以1,000bar的均质压力制备亚微乳，固定磷脂的量为1.2%(W/V)，以包封率、粒径、稳定常数为指标，考察了磷脂与F68在不同质量比的条件下对乳剂稳定性

表6 不同乳化剂的影响

Tab. 6 The effect of different emulsifier

F68(% , W/V)	包封率/%	平均粒径/nm	Ke
0	90.71	269	0.327
0.3	92.96	227	0.284
0.6	93.32	196	0.241
1.2	92.90	182	0.232

的影响(表6)。

由试验结果可知，随着F68用量的增加，亚微乳的粒径逐渐减小，稳定性有所升高。当F68的用量达到0.6%后，亚微乳包封率的变化并不明显，因此，选择乳化剂的组成为：磷脂1.2%和F68 0.6%。

### 2.3.3 稳定剂的筛选

本实验分别选用0.12%、0.24%和0.48%(W/V)的油酸钠以及0.12%、0.24%和0.48%(W/V)的油酸作为亚微乳的稳定剂，制得亚微乳后室温放置30d观察乳剂的外观(表7)。

由试验结果可知，当采用油酸钠作为稳定剂时，室温放置30d后观察，出现破乳，药物析出，无法制得稳定的泊沙康唑亚微乳。采用油酸为稳定剂时，当油酸用量为0.24%~0.48%时，制备的亚微乳剂稳定性较好，但放置30d后，油酸用量为0.48%时制得的乳剂颜色变深，因此，选择油酸作为稳定剂，用量为0.24%。

### 2.3.4 渗透压调节剂筛选

本实验选择甘油作为渗透压调节剂，不仅可以

表7 稳定剂种类与用量筛选结果

Tab. 7 Result of variety and dosage of stabilizer

稳定剂	用量(% , W/V)	30d
油酸	0.12	乳剂出现挂壁现象，有白色粉末析出
	0.24	乳白色，均匀，无挂壁现象
	0.48	淡黄色，均匀，无挂壁现象
油酸钠	0.12	乳剂出现挂壁现象，有白色粉末析出
	0.24	乳剂出现挂壁现象，有白色粉末析出
	0.48	-

“-”：未进行该项试验

调节渗透压，还可以起到助乳化剂的作用从而增加亚微乳的稳定性。本文对甘油用量进行了考察，结

表8 甘油用量考察表

Tab. 8 The effect of different dosage of glycerin

甘油用量/(g/100mL)	渗透压/(mOsmol/L)
0.5	127
1.0	181
1.5	303
2.0	416

果见表8。

试验结果显示，当甘油用量为1.5g/100mL时，亚微乳剂的渗透压与血浆渗透压接近。因此，选择甘油用量为1.5g/100mL。

## 2.4 亚微乳制备工艺筛选

根据“2.2”项下设计的泊沙康唑磷脂复合物亚微乳的制备方法，对亚微乳的制备工艺进行筛选。本文主要从油水两相混合方式、乳化温度、超声时间、均质压力及次数、灭菌条件等方面，以外观性状、粒径、包封率、含量为主要考察指标对制备工艺进行了考察。

### 2.4.1 油水两相混合方式的考察

在油水两相混合制备初乳的过程中，有两种混合方式，一是往油相中加入水相制得初乳；二是往水相中滴加油相制得初乳。

分别按两种混合方式制备初乳，各取5mL初乳于4,000r/min条件下离心15min，观察离心前后外观变化，结果见表9。

由试验结果可见，两种方式制得的初乳都具有较好的外观均一性，经过离心后，水相往油相滴加的组出现了轻微分层，油相往水相加组仍保持均匀

表9 油水两相混合方式考察

Tab. 9 Study of mixing methods of oil and water

混合方式	离心前	离心后
水相往油相滴加	均匀，无明显挂壁	有轻微分层
油相往水相滴加	均匀，无明显挂壁	均匀，未分层

的外观性状。因此，本实验选择将油相滴加到水相中的混合方式制备亚微乳。

2.4.2 乳化温度考察

按设计的处方及制备方法，分别于60、70和80℃水浴温度下制备初乳，观察制得的乳剂的外观，考察

表10 乳化温度考察

Tab. 10 Study of the emulsify temperature

乳化温度/℃	外观
60	均匀
70	有轻微挂壁，乳剂出现分层
80	挂壁，液面上有油珠出现

乳化温度对制乳情况的影响，结果见表10。

由试验结果可知，当乳化温度为70和80℃时，制得的初乳出现挂壁现象，有明显的油珠存在，乳化温度为60℃时，制得的初乳外观均匀。因此，选择乳化温度为60℃。

2.4.3 超声时间及功率、均质压力及次数的正交优化

由预实验得知，制得初乳后，在对初乳进行超声及均质时，超声时间、超声功率、均质压力及均质次数等因素会对最终制得的乳剂质量产生较大的影响。本实验按照设定的处方，采用正交试验，对上述因素进行优化。采用L<sub>9</sub>(3<sup>4</sup>)正交表设计实验，以包封率为指标进行评价，得到优化的亚微乳制备工艺参数，结果见表11。

根据表11中极差R分析：B>A>D>C，表明均质压力对泊沙康唑磷脂复合物制备亚微乳的包封率的影响最小。用SPSS软件对处方条件正交试验进行方差分析，以表11中R值最小的因素作为误差估计(表12)。

根据正交试验及方差分析结果，得到优化的制备工艺参数为：制得初乳后，将初乳冷却，经细胞破碎仪于30%能量下超声5min。取出定容至100mL，800bar条件下高压均质10次，即可制得粒径均一的亚微乳。

2.4.4 灭菌条件考察

将制得的亚微乳封装于西林瓶中，选用热压灭菌的方式进行灭菌，分别采用：(1)115℃灭菌15min；(2)115℃灭菌30min；(3)121℃灭菌8min；(4)121℃灭菌15min 4个条件进行灭菌，考察灭菌后乳剂的外观、粒径、含量(表13)。

由试验结果可以知，泊沙康唑亚微乳对热比较敏感，随着温度的升高、加热时间的延长，稳定性降低，综合考虑制剂稳定性和保证灭菌效果，将灭菌条件定为121℃，8min。

2.5 处方及制备工艺的确定及确证

表11 泊沙康唑亚微乳制备工艺参数优化

Tab. 11 Optimization of preparation parameters of posaconazole submicroemulsion

试验号	因素				包封率/%
	A(超声时间/min)	B(超声功率)	C(均质压力/bar)	D(均质次数/次)	
1	1(3)	1(10%)	1(500)	1(5)	74.3
2	1	2(20%)	2(800)	2(10)	82.7
3	1	3(30%)	3(1000)	3(15)	88.6
4	2(5)	1	2	3	87.5
5	2	2	3	1	85.2
6	2	3	1	2	91.2
7	3(7)	1	3	2	85.1
8	3	2	1	3	82.3
9	3	3	2	1	88.3
k <sub>1</sub>	83.6%	82.3%	84.3%	82.6%	
k <sub>2</sub>	88.0%	83.4%	86.2%	86.3%	
k <sub>3</sub>	85.2%	89.4%	86.3%	86.1%	
R	4.4%	7.1%	1.9%	3.7%	

表12 方差分析表[F<sub>0.05</sub>(2,2)=19.00]

Tab. 12 Variance analysis table [F<sub>0.05</sub>(2,2)=19.00]

源	III 型平方和	df	均方	F	Sig.
超声时间	56.016	2	28.008	2.119	0.321
超声功率	86.749	2	43.374	3.282	0.234
均质次数	26.462	2	13.231	1.001	0.500
误差	26.429	2	13.214		
总计	195.656	8			

表13 灭菌条件对亚微乳影响

Tab. 13 Sterilization conditions on the impact of submicroemulsion

	灭菌前	115℃, 15min	115℃, 30min	121℃, 8min	121℃, 15min
外观	均匀	均匀	均匀	均匀	破乳
平均粒径/nm	175	218	254	227	-
含量/%	99.2	99.0	96.5	98.7	-

“-”：未进行该项试验

2.5.1 处方及制备工艺确定

通过上述对泊沙康唑亚微乳的处方筛选及制备工艺优化，确定泊沙康唑亚微乳的处方及制备工艺(表14)。

称取处方量的泊沙康唑磷脂复合物，加入无水乙醇1mL，静置使溶解；称取处方量的大豆油、MCT及油酸加入到溶解的复合物中，60℃水浴搅拌使混合均匀，作为油相；称取处方量的甘油、F68加入适量的注射用水于60℃水浴搅拌至溶解，作为水



表14 沙康唑亚微乳的处方及制备工艺

Tab. 14 Prescription and preparation process of posaconazole microemulsion

泊沙康唑磷脂复合物	100mg(按泊沙康唑计)
大豆油	10g
MCT	10g
油酸	0.24g
大豆磷脂	1.2g
F68	0.6g
甘油	1.5g
无水乙醇	适量
水	加至100mL

相；在1,800r/min的搅拌条件下，将水相滴加至油相中，制得初乳；初乳经细胞破碎机超声5min后，定容至100mL；800bar条件下高压均质10次，调节pH至7.00±0.05，封装，121℃灭菌8min，即得泊沙康唑亚微乳。

### 2.5.2 工艺确证

按照“2.5.1”所述处方及制备工艺制备3批泊沙康唑磷脂复合物亚微乳(批号：20161008、20161009和20161010)，以外观性状、粒径及分布、Zeta电位、含量和包封率为主要评价指标对制得的3批亚微乳进行质量评价，并对20161008批样品进行透射电镜扫描，结果见表15，透射电镜图见图2。

由表15所列试验结果可知，按照确定的处方和制备工艺制得的3批样品，各项特性指标均符合要求，质量均一，工艺重现性较好。透射电镜图显示乳滴呈圆球状，包封较好。

## 3 讨论

本实验对泊沙康唑磷脂复合物亚微乳的处方及制备工艺进行了筛选。油相在亚微乳中的比例直接影响药物的包封率，油相的成分又对亚微乳的粒径分布及稳定性都有很大的影响。在油相的筛选中，亚微乳粒径随MCT比例增加而降低，包封率呈先增

表15 泊沙康唑磷脂复合物亚微乳质量检查

Tab. 15 Posaconazole submicron emulsion quality evaluation

批号	20161008	20161009	20161010
外观性质	白色均匀乳状液	白色均匀乳状液	白色均匀乳状液
粒径(nm)/PDI	180/0.139	181/0.139	187/0.143
Zeta电位/mV	-34.6	-33.2	-34.8
含量/%	98.11	98.04	98.21
包封率/%	91.57	91.51	91.17
pH	7.01	7.00	7.03
渗透压	302	298	308

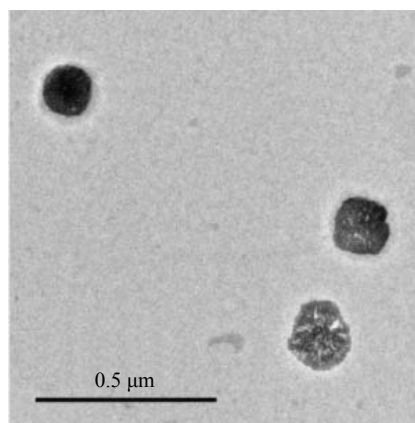


图2 泊沙康唑磷脂复合物亚微乳透射电镜图

Fig. 2 POS-phospholipid complex submicro emulsion injection TEM photo

后减趋势，包封率下降但粒径增加是由于MCT的分子量小于LCT，其为油相的乳剂稳定性低于LCT为油相的乳剂。而包封率增加的原因可能为泊沙康唑磷脂复合物体现磷脂的性质，其在MCT中的溶解度比在LCT中较大，并且MCT具有使亚微乳粒径减小且分布均匀的特性，因此复合物在较高比例MCT中分布更加均匀且稳定。一般来讲，油相比比例越大，乳剂的包封率越高，但在试验中发现，油相比比例过高时，在贮存过程中，会出现油滴，包封率明显下降，提示过高的油相比比例也不利于制剂的稳定。

试验中发现，单独使用大豆磷脂并不能在高压均质过程中形成稳定的界面膜，需要加入助乳化剂来提高亚微乳剂的稳定性。F68为常用的助乳化剂，结构中含有高分子链，能在油水界面与磷脂分子形成复合凝聚膜，增加界面膜的柔韧性，从而提高乳剂的稳定性。

在稳定剂的筛选中，当采用油酸钠作为稳定剂时，室温放置30d后出现破乳，析出药物，可能是因为油酸钠的水溶性较强，不易固定在油水界面形成保护膜，因此本实验选择油酸作为稳定剂。

超声时间、超声功率、均质压力及均质次数等工艺因素会对最终制得的乳剂质量产生较大的影响。文中以包封率为评价指标对以上影响因素进行了正交优化，根据正交试验结果进行极差分析，结果对亚微乳包封率的影响大小为：超声功率>超声时间>均质次数>均质压力。

## 4 结论

本实验室通过前期研究将泊沙康唑制备成泊沙康唑磷脂复合物，大大提高泊沙康唑的溶解性能，

本文在前期研究的基础上利用磷脂复合物载药,运用高压均质技术,制备出了一种稳定的、载药量较高的泊沙康唑磷脂复合物亚微乳注射剂。文中以外观性状、粒径及分布、Zeta电位、离心稳定常数( $Ke$ )、含量和包封率为主要评价指标,对影响亚微乳剂的处方因素(油相、乳化剂、稳定剂、渗透压调节剂)及工艺因素(两相混合方式、乳化温度)进行单因素考察,并对工艺因素(超声时间及功率、均质压力及次数)进行了正交优化,综合分析各因素对亚微乳制备的影响,确定了泊沙康唑磷脂复合物亚微乳的处方及制备工艺,并对其进行了确证。结果表明按确定的处方工艺制备的多批泊沙康唑磷脂复合物亚微乳包封率高,质量符合亚微乳剂要求,批件均匀性好,工艺重现性好。本文通过对泊沙康唑磷脂复合物亚微乳注射剂的成功制备,为难溶性药物注射

剂研究提供了合理、可行的新方法。

### 参考文献

- [1] 刘晓平, 胡春. 泊沙康唑(posaconazole)[J]. 中国药物化学杂志, 2007, 17(4): 266-267.
- [2] 郑建铭, 张永信. 抗真菌新药泊沙康唑[J]. 世界临床药物, 2007, 28(9): 546-549.
- [3] 贾晋生, 王睿, 李青山, 等. 三唑类广谱抗真菌新药—泊沙康唑[J]. 中国药学杂志, 2006, 41(10): 798-800.
- [4] 郭天阳, 杜安通, 杨雅骊, 等. 第二代三唑类抗真菌药物的研究进展[J]. 世界临床药物, 2014(12): 715-718.
- [5] Lipp H P. Clinical pharmacodynamics and pharmacokinetics of the antifungal extended-spectrum triazole posaconazole: An overview[J]. *British J Clin Pharmacol*, 2010, 70(4): 471-480.
- [6] 田玲玲, 唐星, 何海冰, 等. 依托泊苷静脉注射亚微乳的制备及其体内外评价[J]. 药学报, 2007, 42(8): 892-897.
- [7] 陈立亚, 于宝珠, 赵慧芳. Zeta电位及其在药分散体系研究中的应用[J]. 药物分析杂志, 2006, 26(2): 281-285.