

## 绘制伪三元相图制备卵磷脂液晶的研究

储 藏, 高 静, 鲁 莹, 丁雪鹰, 高 申<sup>\*</sup> (第二军医大学药学院药剂学教研室, 上海 200433)

**摘要** 目的: 绘制伪三元相图, 对不同纯度卵磷脂及卵磷脂与无水乙醇以不同比例  $K_m$  形成的液晶区域进行研究。方法: 使用不同纯度的卵磷脂作为表面活性剂, 无水乙醇为助表面活性剂, 十四酸异丙酯为油相制备液晶。使用自制偏光显微镜对液晶结构进行考察, 绘制伪三元相图。结果: 偏光显微镜下可观察到发亮区域为液晶形成区域。卵磷脂与无水乙醇的比例  $K_m$  值较低时(1:4), 系统没有液晶出现; 在 25℃ 及相同  $K_m$  条件下, 使用高纯度卵磷脂作为表面活性剂所形成的液晶区域明显大于使用低纯度卵磷脂所形成的液晶区域;  $K_m$  值越大, 液晶产生的区域越大; 同时随着  $K_m$  值的加大, 系统中水的比例范围也随之增大。结论: 通过绘制伪三元相图, 可以清楚直观地反映出卵磷脂的各组成成分对于液晶形成的影响。

**关键词** 液晶; 伪三元相图; 偏光显微镜; 卵磷脂

中图分类号: R94 文献标识码: A 文章编号: 1006-0111(2006)03-0142-03

## Pseudo-ternary phase diagrams of lecithin liquid crystal

CHU Cang, GAO Jing, LU Ying, DING Xue-Ying, GAO Shen<sup>\*</sup> (Department of Pharmaceutics, School of Pharmacy, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

**ABSTRACT Objective:** To construct pseudo-ternary phase diagrams of liquid crystal (LC) with lecithin of various purity and various ratio of lecithin to alcohol ( $K_m$ ). **Methods:** LC was prepared with lecithin of various purity as surfactant, isopropyl myristate as oil phase and anhydrous alcohol as co-surfactant. The LC configuration was determined with self-made polarization microscope. **Results:** The liquid crystal formation region was observed light with the polarization microscope. No liquid crystal appeared when the  $K_m$  was 1:4, and in the same condition of 25℃ and  $K_m$ , the liquid crystal formation region was larger with the lecithin purity increasing. At the same time, the changeable region of water proportion was also larger with the  $K_m$  increasing. **Conclusion:** Constructing pseudo-ternary phase diagrams to describe the factors of liquid crystal configuration is precise and simple.

**KEY WORDS** liquid crystal; pseudo-ternary phase diagrams; polarization microscope; lecithin

在油-水-表面活性剂体系中, 表面活性剂达到一定浓度时, 油-水界面张力达到零状态, 此时体系中颗粒变小, 界面总面积增加, 若界面两侧膜压相等并且表面活性剂分子在油水界面呈有序排列, 体系会形成液晶(liquid crystal, LC)。液晶是长程有序、短程无序的分子聚合体, 是物质三态之外的第四态, 是介于固态和液态之间的热力学稳定的中间相态。根据形成的条件和组成, 可将液晶分为两大类: 热致液晶(thermotropic liquid crystal)和溶致液晶(lyotropic liquid crystal)<sup>[1]</sup>。溶致液晶是由双亲化合物与极性溶剂组成的二元或多元体系, 通常由水和双亲性分子组成, 为本文主要研究对象。

使用液晶作为药物载体有许多优点: 首先它是热力学稳定体系, 在制备时无需外力作用, 常温下可长期保存; 其次由于体系中有大量的表面活性物质

存在, 可提高难溶性药物的溶解度, 是良好的药物载体。目前国内已有液晶化妆品问世, 使用证明可以大大提高有效成分的皮肤透过率<sup>[2,3]</sup>。

本文以十四酸异丙酯为油相, 无水乙醇为助表面活性剂, 选用不同纯度的卵磷脂作为表面活性剂, 其中低纯度卵磷脂的磷脂酰胆碱(PC)含量为70%, 高纯度卵磷脂的PC含量达96%以上, 考察了各系统的相图行为和影响液晶形成的主要因素。

### 1 材料和方法

**1.1 药品和仪器** 高纯度卵磷脂(PC含量≥96%)(上海浦江磷脂公司); 低纯度卵磷脂(PC含量为70%)(上海浦江磷脂公司); 十四酸异丙酯(IPM, 美国Unichima公司进口分装); 无水乙醇(分析纯, 上海振兴化工厂); 去离子水(长海医院制剂室); FA 1004型电子天平(上海天平仪器厂); XW-80型旋涡混合器(上海第一医学院仪器厂);

作者简介: 储藏(1976-), 男(汉族), 博士研究生。

通讯作者: 高申, E-mail: liullk@online.sh.cn

自制偏光显微镜(上海光学仪器六厂)。

### 1.2 方法

**1.2.1 液晶结构形成的确证** 常用的确证液晶结构的方法有:差示扫描量热法、偏光显微镜法、X-射线衍射法。本研究选用偏光显微镜法,利用液晶特有的光学各向异性,观察其对应的光学织构。本文将普通显微镜进行了改装,在入射光源和聚光镜之间增加起偏器,得到偏振光,再在目镜和物镜之间加入检偏器对液晶结构进行观察。当系统形成液晶时,由于双折射现象的产生,可见明显的发光发亮现象,而无液晶时镜下只见黑色背景。

**1.2.2 伪三元相图的制备** 在具塞的玻璃试管中,将卵磷脂与无水乙醇按选定的  $K_m$  (1:4; 1:2; 1:1; 2:1)混合溶解,再分别加入不同量的 IPM,向该混合液中滴加去离子水,100r/min 搅拌 10min,使各组充分混匀,同时使用偏光显微镜观察并记录系统状态的变化,将相应的点绘制在相图上,记录液晶产生区域,即相图中曲线环绕部分。

## 2 结果

**2.1 相图的显微观察** 绘制相图过程中,随着水相的滴入,系统黏度开始增加,取样品置偏光显微镜下观察,发亮区域为液晶形成区域,见图 1。

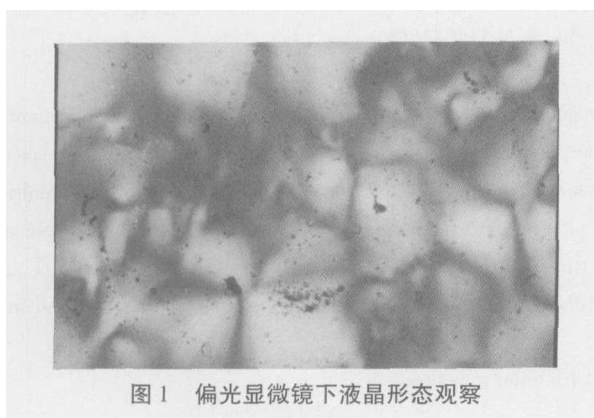


图 1 偏光显微镜下液晶形态观察

**2.2 伪三元相图的绘制** 本研究制备的伪三元相图,分别以水、油及一定比例的卵磷脂/醇的混合物为三个顶点。将由不同纯度的卵磷脂和不同的  $K_m$  制得的伪三元相图相互比较,可看出各因素对液晶形成区域的影响<sup>[4]</sup>。含水量低时,各系统均可形成油包水型微乳,表现为一种透明或略带乳光的溶液,偏光显微镜下观察无双折射现象;表面活性剂含量较高时会出现液晶态,在偏光显微镜下观察具有双折射现象;继续滴加去离子水,液晶态转变为水包油型微乳,偏光显微镜下观察无双折射现象。

**2.2.1  $K_m$  值较低时(1:4),系统没有液晶出现。**

**2.2.2 在 25℃ 及相同  $K_m$  条件下,使用高纯度卵磷**

脂作为表面活性剂所形成的液晶区域(图 2)明显大于使用低纯度卵磷脂所形成的液晶区域(图 3)。

**2.2.3  $K_m$  值越大,液晶产生的区域越大;同时随着  $K_m$  值的加大,系统中水的比例范围也随之增大,见图 2,图 3。**

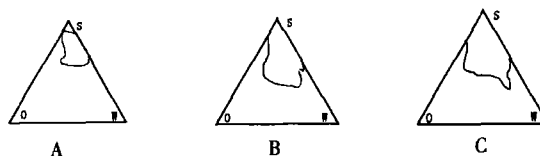


图 2 25℃ 不同  $K_m$  条件下水/乙醇/卵磷脂 (>96%)/IPM 系统的伪三元相图

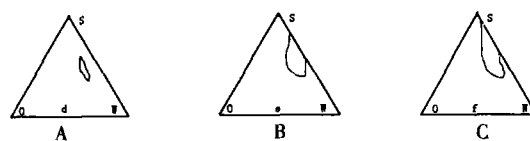


图 3 5℃ 不同  $K_m$  条件下水/乙醇/卵磷脂 (=70%)/IPM 系统的伪三元相图

## 3 讨论

**3.1 液晶的显微观察** 液晶是各向异性的液体,可以呈现和光学单轴性晶体相同的光学各向异性,应用偏光显微镜观测液晶是以液晶的正负光学性质和各类液晶特征的双折射光学行为为根据的。笔者利用液晶的这一特点,将普通显微镜改装为偏光显微镜对液晶进行观察和确证。液晶的双折射现象在偏光显微镜下观察表现为明显发亮的马耳他十字花纹,而其他状态在偏光显微镜下观察无发光现象及马耳他十字花纹。

**3.2 卵磷脂中 PC 含量对液晶相形成的影响**

卵磷脂中 PC 含量对液晶相形成的影响通过对液晶形成的区域观察分析可知:①卵磷脂 PC 含量会影响液晶形成。卵磷脂中主要含有 PC 和 PE(磷脂酰乙醇胺),25℃ 及相同  $K_m$  条件下,使用高纯度卵磷脂作为表面活性剂所形成的液晶区域明显大于使用低纯度卵磷脂所形成的液晶区域,说明在低纯度卵磷脂中 PE 含量较高,而 PE 会影响液晶的产生,液晶的形成主要由 PC 含量决定。②卵磷脂为长链结构表面活性剂,由实验可以看出适于液晶产生,与文献报道的形成液晶的表面活性剂必须是长链结构相一致<sup>[5]</sup>。

**3.3  $K_m$  对液晶相形成的影响** 适当的  $K_m$  对液晶的产生具有决定性作用;随着  $K_m$  的变大,对应的系统中液晶产生的区域也加大,此外随着  $K_m$  值的加大,系统中水的比例范围也随之增大,增溶水量增加。

## 参考文献:

- [1] 化工百科全书编辑委员会. 化工百科全书[M]. 北京: 化学工业出版社, 1998: 1100.
- [2] San. Liquid crystal materials, devices, and applications VIII[M]. USA Washington: Bellingham, 2002: 32.
- [3] 董银卯. 化妆品配方工艺手册[M]. 北京: 化学工业出版社,

2005: 819 - 820.

- [4] 鲁莹, 蒋雪涛. 卵磷脂微乳的制备与理化性质考察[J]. 药理学学报, 2000, 35(1): 52.
- [5] 俞鹏勇, 王树华, 詹晓力, 等. 氨基硅油微乳液的制备及其稳定机理模型[J]. 化学通报, 2002, 65(9): 647.

收稿日期: 2005 - 11 - 01

## 头孢丙烯在下呼吸道细菌感染患者的药代动力学研究

刘新宇, 吴芳 (广东医学院附属福田医院, 广东 深圳 518033)

**摘要** 目的: 通过研究下呼吸道细菌感染患者的头孢丙烯临床药代动力学参数, 为临床选择合理给药方案提供依据。方法: 用 HPLC 法测定 10 例下呼吸道细菌感染患者连续给药 5d 后的稳态血药浓度, 数据用 3P97 药物动力学模拟系统处理。结果: 头孢丙烯的药时曲线符合二室开放模型, 主要药代动力学参数:  $t_{1/2}$  为  $(1.55 \pm 0.17)$  h, MRT 为  $(2.52 \pm 0.15)$  h,  $C_{max}$  为  $(13.32 \pm 1.28)$   $\mu\text{g}/\text{mL}$ ,  $t_{max}$  为  $(1.41 \pm 0.31)$  h,  $AUC_{0-10}$  为  $(31.68 \pm 7.68)$   $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$ 。结论: 口服头孢丙烯片 500mg, 每天 2 次, 能获得控制下呼吸道细菌感染的有效治疗浓度。

**关键词** 头孢丙烯; 药代动力学; 高效液相色谱法; 下呼吸道细菌感染

中图分类号: R944.2 文献标识码: A 文章编号: 1006 - 0111(2006)03 - 0144 - 03

## The pharmacokinetics study of cefprozil in patients with low respiratory tract bacterial infections

LIU Xin-Yu, WU Fang (Futian Hospital of Guangdong Medical College, Shenzhen 518033, China)

**ABSTRACT Objective:** To offer the evidence for reasonable dosage regimen by the pharmacokinetics study of cefprozil in patients with low respiratory tract bacterial infections. **Methods:** The cefprozil concentration in plasma was determined by the high performance liquid chromatography method. The pharmacokinetic parameters were obtained by using 3P97 imitate program. **Results:** With oral multiple-dose of 500mg of cefprozil twice over 5 consecutive days, the main pharmacokinetic parameters obtained from the patients were as follows:  $t_{1/2}$  was  $(1.55 \pm 0.17)$  h, MRT was  $(2.52 \pm 0.15)$  h,  $C_{max}$  was  $(13.32 \pm 1.28)$   $\mu\text{g}/\text{mL}$ ,  $t_{max}$  was  $(1.41 \pm 0.31)$  h,  $AUC_{0-10}$  was  $(31.68 \pm 7.68)$   $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$ . **Conclusions:** Cefprozil 500mg, bid orally may be effective against low respiratory tract bacterial infections.

**KEY WORDS** cefprozil; pharmacokinetics; HPLC; low respiratory tract bacterial infections

头孢丙烯 (cefprozil) 是 1991 年底由美国 FDA 批准上市的第 2 代口服头孢菌素。研究表明头孢丙烯对革兰阳性菌、革兰阴性菌、厌氧菌具有较好的抗菌活性, 其中对革兰阳性菌活性更强, 对肺炎链球菌、化脓性链球菌、金葡菌有较强的抗菌活性, 临床上用于轻、中度感染<sup>[1]</sup>。下呼吸道细菌感染中常见的疾病有急性支气管炎、慢性支气管炎急性发作、社区获得性肺炎及其他疾病合并肺部感染等。其主要致病菌为肺炎链球菌, 流感嗜血杆菌和酿脓链球菌。

目前有关头孢丙烯临床治疗的有效血药浓度的监测, 特别是头孢丙烯多剂量口服给药后的稳态浓度国内只有一篇报道<sup>[2]</sup>。本研究建立了人血浆中头孢丙烯浓度的反相高效液相色谱分析方法, 并对 10 例下呼吸道细菌感染患者口服头孢丙烯片每日 2 次、每次 500mg, 治疗第 6 天口服单剂量 500mg 头孢丙烯片后的稳态血药浓度进行监测, 为临床合理用药提供参考。

### 1 仪器与试药

Agilent 1100 高效液相色谱仪, DAD 检测器, XW - 80A 旋涡混合器, 80 - 2B 台式离心机。乙腈为色