

葛根素磷脂复合物自乳化释药系统的处方优选

张立, 尹蓉莉*, 崔名全, 朱双燕, 陈柳钦, 李开

(成都中医药大学, 中药材标准化教育部重点实验室, 中药资源系统研究与开发利用
省部共建国家重点实验室培育基地, 成都 611137)

[摘要] **目的:** 优选葛根素磷脂复合物自乳化释药系统的处方工艺。**方法:** 以乳化程度和乳滴粒径大小为指标, 通过溶解度试验和相图绘制筛选处方中油相、非离子表面活性剂、助表面活性剂, 确定最佳处方。**结果:** 优选的处方工艺为油酸乙酯(油相)-聚山梨脂 80(非离子表面活性剂)-无水乙醇(助表面活性剂) 5:3:2, 乳化时间 40.53 s, 平均粒径 107.3 nm。**结论:** 制备的葛根素磷脂复合物自乳化系统为黄色澄明液体, 加水后可形成澄清透明并带淡蓝色乳光的乳液, 且体系无起泡现象, 乳化效果好。

[关键词] 葛根素; 磷脂复合物; 自乳化; 三相图

[中图分类号] R283.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)10-0057-03

[doi] 10.11653/syfy2013100057

Optimization of Formulation of Self-emulsifying Drug Delivery Systems of Puerarin Phospholipid Complex

ZHANG Li, YIN Rong-li*, CUI Ming-quan, ZHU Shuang-yan, CHEN Liu-qin, LI Kai

(Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Key Laboratory of Standardization of Chinese Herbal Medicine, Ministry of Education, State Key Laboratory Breeding Base of Systematic Research, Development and Utilization of Chinese Medicine Resources, Chengdu 611137, China)

[Abstract] **Objective:** To optimize formulation of self-emulsifying drug delivery systems of puerarin-soybean lecithin complex. **Method:** With the degree of emulsifying and particle size of emulsion droplet as indexes, oil phase, non-ionic surfactant and co-surfactant in the formulation were screened by solubility experiment and drawing phase diagram, and to determine optimum formulation. **Result:** Optimum formulation of the self emulsifying drug delivery system was as following: ethyloleate as oil phase, Tween-80 as nonionic surfactant and ethanol as co-surfactant, the proportion of them 5:3:2, emulsifying time 40.53 s, the average particle size 107.3 nm. **Conclusion:** Prepared self-emulsifying drug delivery systems of puerarin-soybean lecithin complex was yellow clear liquid, it could be a clear and transparent with light blue opalescent emulsion after adding water, and this system had good emulsifying effect without blistering.

[Key words] puerarin; phospholipid complex; self-emulsifying; phase diagram

葛根素是从豆科植物野葛或甘葛藤的干燥根中

提取的黄酮类化合物^[1], 具有较广泛的药理活性, 对于防治高血压、冠心病、抗心律失常、动脉粥样硬化及脑血管疾病具有较好疗效^[2]。研究表明葛根素在水和油相中溶解度均极差, 溶出速度很慢, 口服给药的生物利用度仅 3.779%^[3]。目前仅有葛根素注射液被广泛用于临床, 且顺应性差。近年研究表明天然黄酮类化合物对磷脂具有较强的亲和力, 二者结合可形成黄酮-磷脂复合物, 从而改善此类化合

[收稿日期] 20121203(011)

[第一作者] 张立, 硕士, 从事中药新制剂、新剂型、新技术研究, Tel: 13628024617, E-mail: bingxuedao@126.com

[通讯作者] * 尹蓉莉, 教授, 博士生导师, 从事中药新制剂、新剂型、新技术研究, Tel: 13689056666, E-mail: yinronglili@126.com

物在人体内的吸收^[4-5]。自乳化给药系统 (SEDDS) 是由药物、油相、表面活性剂和助表面活性剂组成的混合物,在温和搅拌或胃肠道运动下,在水性介质中可形成粒径 < 5 μm 的 O/W 型微乳^[6]。磷脂复合物-自乳化是结合了磷脂复合物和自乳化技术的一种新型载药系统,相关研究表明二者具有协同作用,能进一步提高药物在体内的生物利用度^[7]。本实验通过制备葛根素磷脂复合物自乳化释药系统,以提高患者适应性,为葛根素的开发利用提供实验依据。

1 材料

Nicomp 380 ZLS 型激光粒度仪 (美国 PSS 公司), TGL-16G 型离心机 (上海沪粤明科学仪器有限公司), 85-2 型恒温磁力搅拌器 (常州市伟嘉仪器制造有限公司), SGW-3 型自动旋光仪 (上海精科)。

葛根素 (南京泽朗医药科技有限公司, 含量 > 98%), 油酸乙酯 (EO, 四川省申联生物科技有限责任公司), 肉豆蔻酸异丙酯 (IPM, 国药集团化学试剂有限公司), 中链甘油三酸酯 (MCT, 铁岭北亚药用油有限公司), 大豆磷脂 (江苏曼氏生物科技有限责任公司), 聚山梨酯 (tween)、聚氧乙烯氢化蓖麻油-40 (RH-40) 及聚氧乙烯蓖麻油-35 (EL-35) 均购于北京凤礼精求商贸有限责任公司, 其他试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 葛根素磷脂复合物的制备 采用溶剂法制备, 葛根素与大豆磷脂的摩尔比 1:1, 反应溶剂为无水乙醇, 反应时间 2 h, 反应温度 30 °C, 用少量三氯甲烷洗涤, 收集沉淀, 干燥并称量, 收率 100%。

2.2 葛根素磷脂复合物自乳化处方的筛选

2.2.1 溶解度试验 取葛根素磷脂复合物 0.01 g, 分别与 0.50 g 的油相 (EO, MCT, IPM)、乳化剂 (tween-85, tween-80, RH-40, EL-35)、助乳化剂 (无水乙醇、甘油、1,2-丙二醇及 PEG-400) 在 37 °C 下搅拌混合均匀, 4 000 r·min⁻¹ 离心 15 min, 观察其溶解情况。结果复合物在油相和乳化剂中溶解情况较差, 均有部分复合物未溶; 助乳化剂中, 复合物完全溶解在无水乙醇中, 在其余助乳化剂中则均有部分未溶。

2.2.2 油相和乳化剂的配伍试验 选择溶解性好的助乳化剂, 以油酸乙酯、肉豆蔻酸异丙酯、中链甘油三酸酯为油相; tween-85, tween-80, RH-40, EL-35 为乳化剂, 将油相-乳化剂-助乳化剂按 5:3:2 混匀, 处方总量 1 g, 加入葛根素磷脂复合物 0.10 g, 于 37 °C 温和搅拌 15 min, 加纯化水 50 mL, 搅拌 10 min,

结果自乳化时间均 < 1 min, 乳液透明度见表 1。

表 1 油相-乳化剂配伍考察结果

油相-乳化剂	结果
油酸乙酯-tween-80	淡蓝澄清透明(卅)
油酸乙酯-tween-85	淡蓝澄清透明(卅)
油酸乙酯-RH40	淡蓝澄清透明(卅)
油酸乙酯-EL35	淡蓝澄清透明(卅)
肉豆蔻酸异丙酯-tween-80	淡蓝半透明(卅)
肉豆蔻酸异丙酯-tween-85	乳白乳液
肉豆蔻酸异丙酯-RH40	淡蓝半透明(卅)
肉豆蔻酸异丙酯-EL35	淡蓝半透明(卅)
中链甘油三酸酯-tween-80	淡蓝半透明(卅)
中链甘油三酸酯-tween-85	乳白乳液
中链甘油三酸酯-RH40	乳白乳液
中链甘油三酸酯-EL35	淡蓝半透明(卅)

注:“+”越多表明透明度越好。

由表 1 可知, 油相中油酸乙酯易被乳化, 肉豆蔻酸异丙酯次之, 中链甘油三酸酯最差。乳化剂中乳化能力顺序为 tween-80 > EL-35 > RH-40 > tween-85, 说明油酸乙酯和 tween-80 配伍乳化效果最好。

2.3 葛根素磷脂复合物自乳化处方的确定 在溶解度试验和配伍试验基础上, 以油酸乙酯、tween-80 及无水乙醇分别作为相图中 3 个顶点 (A, B, C), 将组分总量固定为 1 g, 葛根素用量固定为 0.10 g。各成分内部比例进行有规律的变化, 共 36 组, 以乳化时间及乳化效果为衡量指标, 作出三元相图 (图 1), 运用 origin 7.0 软件在三相图中绘出乳化效果较好的区域, 由此找出最佳的处方配比并测定其粒径。

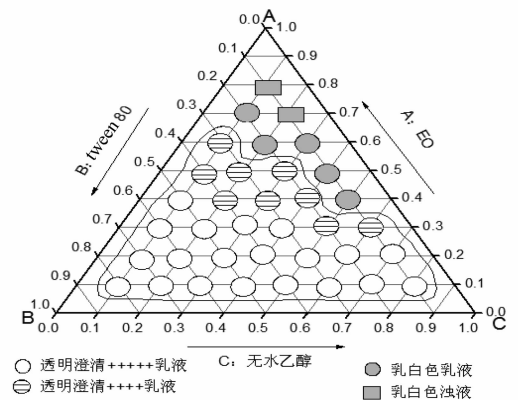


图 1 葛根素磷脂复合物自乳化释药系统三元相分析

由图 1 可知, 油酸乙酯用量在 20% ~ 40% 及 tween-80 在 30% ~ 80% 时, 该体系乳化效果较好, 自乳化区域中系统粒径 92.0 ~ 315.0 nm。当 tween-80 和油酸乙酯配伍比例 > 5:3 时, 自乳化体系容易起

泡;配伍比例 $<5:3$ 时,粒径较大,平均粒径 >107.3 nm;当乳化剂用量较大时,安全性难以达到要求,一般用量 $30\% \sim 60\%$;无水乙醇为挥发性溶剂用量不宜过多。综合考虑,确定最终处方为 $m_{\text{油酸乙酯}}:m_{\text{tween-80}}:m_{\text{无水乙醇}}=5:3:2$,此时体系无起泡现象,乳化效果好,且粒径较小。

2.4 葛根素磷脂复合物自乳化释药系统的表征

2.4.1 外观 将得到的自乳化处方于 $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ 用磁力搅拌器搅拌 15 min ,加纯化水 50 mL ,继续搅拌 10 min ,记录现象。结果该自乳化系统为黄色澄明液体,加水后会形成澄清透明并带淡蓝色乳光的乳液。

2.4.2 粒径 处方形成乳液后,用激光粒度扫描仪测定乳液的乳滴粒径。结果粒径呈高斯分布,有 99% 乳液的粒径 $<300.2\text{ nm}$,平均粒径 107.3 nm 。

2.4.3 自乳化时间 用秒表记录处方加水后,完全乳化成澄清透明的时间,结果乳化时间 40.53 s 。

3 讨论

葛根素的水溶性和脂溶性均较差^[8],将葛根素制备成磷脂复合物能改善其脂溶性,进一步通过自乳化技术,可构建葛根素的磷脂复合物自乳化释药系统,以发挥二者的协同作用。自乳化系统中,辅料的选择会直接影响药物在自乳化药物传递系统中溶解度和自乳化能力,其中溶解度高能保证载药量大,能够自发乳化才能具有自乳化给药系统的优点。在辅料筛选过程时发现,复合物在无水乙醇中溶解度最好,同时考察了油相与表面活性剂混合后成乳能力,发现油酸乙酯与tween-80配伍成乳效果较好,且油酸乙酯、tween-80和无水乙醇之间的互溶能力好,混合较为均匀。因此,最后选择油酸乙酯、tween-80及无水乙醇为自乳化辅料。

在自乳化体系中,形成乳滴粒径的大小不仅会

影响自微乳化体系稳定性,而且是影响自乳化吸收的最主要因素,粒径越小,比表面积就越大,药物的溶出速率也就越快,有利于药物的体内吸收。对优化处方的质量评价结果显示,葛根素磷脂复合物自乳化系统乳化时间快、质量稳定,为葛根素的临床应用提供了良好的剂型基础,但该制剂的体外释放性质和体内吸收性质还需进一步的实验证实。

[参考文献]

- [1] 谷勇,朱金昌,马健,等.清开灵和葛根素注射液对清醒犬血压的影响[J].中国实验方剂学杂志,2012,18(14):167.
- [2] 王琴,徐晓玉.葛根素注射剂致溶血的研究进展[J].中国中药杂志,2011,36(10):1402.
- [3] 林吉,候少贞.葛根素注射液的不良反应及口服制剂开发的探讨[J].世界科学技术——中医药现代化,2005,140(15):48.
- [4] Bombardelli E. Phytosome: new cosmetic delivery sytem [J]. Boll Chin Farm,1991,130(11):418.
- [5] Ma Itik, Mukherjeek, Ganta IT A, et al. Curcum in-phospholipid complex: preparation, therapeutic evaluation and pharmacokinetic study in rats [J]. Int J Pharm,2007,330(7):155.
- [6] Wu W, Wang Y, Que L. Enhanced bioavaiability of silymarin by self-microemulsifying drug delivery system [J]. Eur J Pharm Biopharm,2006,63(3):288.
- [7] 吴忠斌.依托泊苷磷脂复合物自乳化制剂的研究[D].上海:第二军医大学,2009.
- [8] 蒋楠,孙雯,李晔,等.葛根素微乳凝胶的制备及体外释放考察[J].中国实验方剂学杂志,2012,18(21):34.

[责任编辑 全燕]