

脱水穿心莲内酯自乳化制剂的制备及质量评价

陈柳钦, 崔名全, 尹蓉莉*, 朱双燕, 张立, 李开
(成都中医药大学, 成都 611137)

[摘要] **目的:** 制备脱水穿心莲内酯自乳化制剂, 并对其质量进行评价。**方法:** 通过溶解度试验初步筛选处方辅料种类, 以乳化效果、乳化平衡时间、乳剂粒径大小及分布为指标, 采用正交试验确定辅料, 并结合三元相图确定最佳处方, 考察该制剂稀释后形成乳液的外观、粒径、Zeta 电位及制剂稳定性。**结果:** 脱水穿心莲内酯自乳化最佳处方为 $m_{\text{聚山梨酯-80}} : m_{\text{中链甘油三酯}} : m_{\text{甘油}} = 50 : 20 : 30$, 粒径 23.7 nm, Zeta 电位 -14.47 mV, 自乳化速度快, 室温放置 3 个月后稳定性良好。**结论:** 优选的制备工艺简单、乳化时间快、粒径小, 制备的自乳化制剂澄清透明、质量稳定。

[关键词] 脱水穿心莲内酯; 自乳化; 三元相图; 正交试验

[中图分类号] R283.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)11-0028-04

[doi] 10.11653/syfy2013110028

Preparation and Quality Evaluation of Dehydroandrographolide Self-emulsifying Formulation

CHEN Liu-qin, CUI Ming-quan, YIN Rong-li*, ZHU Shuang-yan, ZHANG Li, LI Kai
(Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 611137, China)

[Abstract] **Objective:** To prepare dehydroandrographolide self-emulsifying formulation and evaluate its quality. **Method:** Types of prescription accessories were screened by solubility test; With emulsifying effect, emulsification equilibrium time, particle size and distribution of this emulsions, accessories were determined by orthogonal test, and optimum prescription was determined by combining with ternary phase diagrams. After diluted, appearance, particle size, Zeta potential and stability of this formulation were investigated. **Result:** Optimum prescription of dehydroandrographolide self-emulsifying formulation was as following: $m_{\text{Tween-80}} : m_{\text{MCT}} : m_{\text{glycerin}} = 50 : 20 : 30$, particle size of 23.7 nm, Zeta potential of -14.47 mV. Self-emulsifying speed was rapid, and it had good stability at room temperature for 3 months. **Conclusion:** This optimized preparation technology was simple with fast emulsifying time and small particle size, prepared self-emulsifying formulation was clear and transparent with stable quality.

[Key words] dehydroandrographolide; self-emulsifying; ternary phase diagram; orthogonal test

自乳化药物传递系统是由药物、油相、表面活性剂和助表面活性剂所组成的各相均一的混合物^[1], 体外 37 °C 温和搅拌下或体内胃肠道的蠕动下自发

形成粒径 < 5 μm 的油/水(O/W)型乳剂^[1-2]。其最大优点是乳剂粒径小、澄清透明、稳定性好, 可避免药物对胃肠道的不良刺激^[1]。

脱水穿心莲内酯是穿心莲的主要有效成分。现代药理研究表明, 脱水穿心莲内酯类化合物具有解热、抗炎、抗菌、抗病毒、抗肿瘤、免疫调节、治疗心脑血管疾病、保肝利胆等作用^[3]。由于脱水穿心莲内酯为二萜内酯类化合物, 难溶于水, 口服生物利用度较低, 疗效受到极大限制。为提高其体内生物利用度, 本实验拟研制脱水穿心莲内酯的自乳化制剂, 结

[收稿日期] 20121205(001)

[第一作者] 陈柳钦, 在读硕士, 从事药剂学研究, Tel: 028-68289191, E-mail: chenliuqin1029@126.com

[通讯作者] * 尹蓉莉, 硕士、教授, 从事药物新制剂、新剂型、新技术的研究, Tel: 028-68289191, E-mail: yinronglili@163.com

合绘制三元相图和正交试验设计筛选最佳处方,并对其进行质量评价。

1 材料

1200 系列高效液相色谱仪(美国安捷伦公司), Nicomp 380 ZLS 型激光粒度仪(美国 PSS 公司), 85-2 型恒温磁力搅拌器(江苏金坛市国胜实验仪器厂), BS-200S-WE 型电子天平(北京赛多利斯天平公司)。

脱水穿心莲内酯(纯度 98%, 南京泽朗医药科技有限公司, 批号 ZL20110416YY), 单油酸甘油酯(GMO, 上海千为油脂科技有限公司), 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), 大豆油(注射级, 浙江田雨山药用油公司), 聚山梨酯-80(tween-80)、聚氧乙烯氢化蓖麻油-40(cremophor

RH40)、聚氧乙烯蓖麻油-35(cremophor EL35)均购于北京风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 溶解度测定 称取不同种类油、表面活性剂、助表面活性剂各 2 g, 分别置于具塞离心管中, 加入过量的脱水穿心莲内酯, 超声 5 h 后静置 24 h, 取出, 于 $3\ 500\ \text{r}\cdot\text{min}^{-1}$ 离心 10 min, 取上清液约 0.2 g, 用甲醇稀释并定容至 10 mL, 经 $0.22\ \mu\text{m}$ 微孔滤膜滤过, 采用 HPLC 测定脱水穿心莲内酯在不同介质中的溶解度。色谱条件为 Diamonsil C_{18} 色谱柱(4.6 mm \times 250 mm, $5\ \mu\text{m}$), 流动相甲醇-水(70:30), 检测波长 252 nm, 流速 $1.0\ \text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$, 柱温为室温, 进样量 $10\ \mu\text{L}$ 。结果见表 1。

表 1 脱水穿心莲内酯在不同介质中溶解度的测定

油	溶解度 / $\text{mg}\cdot\text{g}^{-1}$	表面活性剂	溶解度 / $\text{mg}\cdot\text{g}^{-1}$	助表面活性剂	溶解度 / $\text{mg}\cdot\text{g}^{-1}$
MCT	0.103	tween-80	0.501	甘油	11.165
大豆油	几乎不溶	tween-85	0.821	1,2-丙二醇	10.221
IMP	0.111	cremophor EL35	0.828	乙二醇	6.998
GMO	几乎不溶	cremophor RH40	0.898	聚乙二醇 400	5.813

由于 MCT 是制备乳剂较常用的乳剂, 且成本便宜, 因此本实验选择 MCT 为油相; 表面活性剂选择 tween-80, cremophorEL35 和 cremophorRH40 作为乳化剂; 甘油、乙二醇及 1,2-丙二醇为助表面活性剂。

2.2 处方组成筛选^[4-8] 选取表面活性剂(B)和助表面活性剂(C)为考察因素, 按 $m_{\text{MCT}}:m_{\text{B}}:m_{\text{C}}=4:5:1$ 设计正交试验, 进行处方组成筛选。将 $m_{\text{脱水穿心莲内酯}}:m_{\text{MCT}}:m_{\text{B}}:m_{\text{C}}=0.01:4:5:1$ 混合, 涡旋混合均匀, 分别取 1 g, 加入 $37\ \text{C}$ 水浴纯化水, 稀释

50 倍, 磁力搅拌器搅拌 15 min 后, 观察乳液外观、乳化时间, 测定乳滴粒径。因素水平见表 2, 试验安排及结果见表 3。

表 2 脱水穿心莲内酯自乳化制剂处方组成正交试验因素水平

水平	B 表面活性剂	C 助表面活性剂
1	tween-80	甘油
2	cremophorEL35	1,2-丙二醇
3	cremophorRH40	乙二醇

表 3 脱水穿心莲内酯自乳化制剂处方组成正交试验安排

No.	m_{MCT}/g	m_{B}/g	m_{C}/g	乳液外观	乳化时间/s	粒径/nm	静置 24 h
1	0.402	0.508(B1)	0.107(C1)	乳白液	<15	142.4	未分层
2	0.400	0.500(B1)	0.101(C2)	乳浊液	<60	277.3	分层
3	0.400	0.507(B1)	0.105(C3)	乳浊液	<45	243.2	分层
4	0.405	0.501(B2)	0.111(C1)	乳白液	<20	160.3	未分层
5	0.401	0.503(B2)	0.102(C2)	乳白液	<90	280.5	未分层
6	0.406	0.506(B2)	0.100(C3)	乳浊液	<60	334.0	分层样
7	0.403	0.503(B3)	0.108(C1)	乳白液	<20	203.2	未分层
8	0.403	0.502(B3)	0.100(C2)	乳浊液	<60	289.4	分层样
9	0.403	0.500(B3)	0.101(C3)	乳浊液	<60	323.2	分层样

由表 3 可知,助表面活性剂为甘油时乳化效果较好,稳定不易分层,1,2-丙二醇形成的乳剂不稳定,乙二醇的乳化时间较慢;表面活性剂中 tween-80 效果较好,cremophor EL35 次之,cremophor RH40 相对较差。对于自乳化传递系统,粒径分布是质量评价及稳定性的重要因素,综合考虑,选择 tween-80 为表面活性剂,甘油为助表面活性剂。粒径测定见图 1。

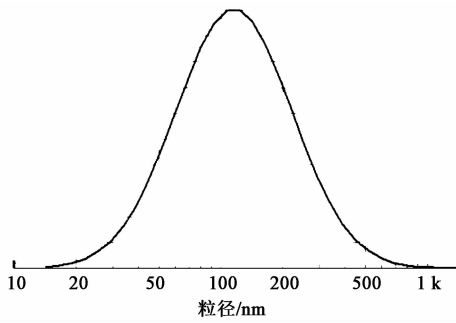


图 1 脱水穿心莲内酯自乳化制剂试验组 1 号处方粒径分布

2.3 处方三相图的制备 在正交试验基础上,作 MCT, tween-80 及甘油的三相图,将处方量固定为穿心莲 0.01 g,相图总量 1 g,用 OriginPro 8.5 软件绘制三相图(图 2)。分别考察体外乳化效果、乳化时间、乳滴粒径大小及分布,绘制自乳化区域,寻找最

佳处方配比,见表 4。结果表明,当油相 MCT 质量分数为 10% ~ 50%,表面活性剂 tween-80 质量分数为 30% ~ 70%,助表面活性剂甘油质量分数为 10% ~ 50% 时能形成良好的自乳化区域,具有很好的乳化效果。以乳化效果、乳化时间、乳滴粒径大小及分布为指标,以乳化剂用量尽量少的原则筛选处方。当 $m_{MCT} : m_{tween-80} : m_{甘油} = 2 : 5 : 3$ 时,乳化效果最好,粒径最小,分布均匀,故最佳处方为 MCT-tween-80-甘油(20:50:30)。

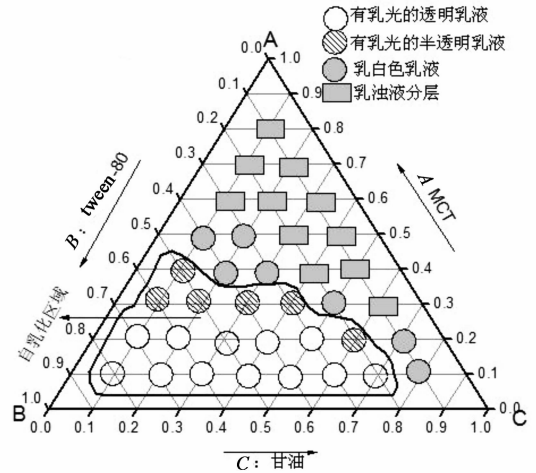


图 2 脱水穿心莲内酯自乳化制剂处方组成三相

表 4 脱水穿心莲内酯自乳化制剂相图处方筛选

No.	m_{MCT}	$m_{tween-80}/g$	$m_{甘油}$	乳液外观	乳化时间/s	粒径/nm
1	0.100	0.800	0.100	澄清透明有乳光	< 15	20.5
2	0.100	0.700	0.200	澄清透明有乳光	< 30	30.4
3	0.200	0.700	0.100	澄清透明有乳光	< 45	120.3
4	0.100	0.600	0.300	澄清透明有乳光	< 20	20.8
5	0.200	0.600	0.200	澄清透明有乳光	< 90	21.6
6	0.300	0.600	0.100	半透明有乳光	< 60	130.1
7	0.100	0.500	0.400	澄清透明有乳光	< 20	34.4
8	0.200	0.500	0.300	澄清透明有乳光	< 20	22.1
9	0.300	0.500	0.200	半透明有乳光	< 20	140.7
10	0.400	0.500	0.100	半透明有乳光	< 20	142.4
11	0.100	0.400	0.500	澄清透明有乳光	< 90	30.5
12	0.200	0.400	0.400	澄清透明有乳光	< 80	84.6
13	0.300	0.400	0.300	半透明有乳光	< 20	67.5
14	0.100	0.300	0.600	澄清透明有乳光	< 45	120.0
15	0.200	0.300	0.500	澄清透明有乳光	< 20	158.9
16	0.300	0.300	0.400	半透明有乳光	< 20	186.1
17	0.100	0.200	0.700	澄清透明有乳光	< 20	147.0
18	0.200	0.200	0.600	半透明有乳光	< 30	111.8

2.4 体外评价

2.4.1 乳液外观 取脱水穿心莲内酯自乳化制剂,涡旋混匀,加入 37 ℃ 水浴纯化水,稀释 50 倍,于磁力搅拌器搅拌 15 min 后观察,形成的乳液澄清透明,带浅蓝色微乳光。

2.4.2 粒径大小与分分布测定 按 2.4.1 项下方法制备。用 Nicomp 380 ZLS 激光粒度仪测定乳液粒径大小与分布,结果平均粒径 23.7 nm。

2.4.3 Zeta 电位的测定 按 2.4.1 项下方法制备。用 Zeta 电位分析仪测定,结果 ξ 电位 -14.47 mV。

2.4.4 稀释倍数对粒径与 Zeta 电位的影响 按 2.4.1 项下方法制备不同稀释倍数(10,50,100,500 倍)的乳液,测得粒径依次为 27.4,23.7,20.5,22.1 nm;Zeta 电位分别为 -13.26, -14.47, -11.13, -12.17 mV,说明随稀释倍数的增加,粒径与 Zeta 电位无显著变化。

2.4.5 稳定性考察 按 2.4.1 项下方法制备乳液,置棕色玻璃瓶中,密封,常温下放置,分别于放置 0,1,2,3 个月后考察其外观、自乳化时间、测定其粒径和 Zeta 粒径。结果外观均为澄清透明,淡蓝色乳光;粒径分别为 23.7,25.8,28.9,35.9 nm;Zeta 电位分别为 -14.47, -13.12, -10.68, -7.90 mV,表明该处方稳定性良好。

3 讨论

药物溶解度是影响药物生物利用度的重要因素,很多药物由于水溶性差,无法达到临床使用的有效剂量,因此受到很大限制。自乳化制剂能在胃肠道的轻微蠕动下自发形成粒径 $<5 \mu\text{m}$ 的乳剂,增加药物在体内分散,尤其对于吸收受到溶解度限制的亲脂性药物化合物,能显著提高药物在体内的吸收,同时还能提高药时质量浓度曲线的重复性。本实验选择脱水穿心莲内酯研究自乳化制剂及体外初步评价,在三相图选择处方时,自乳化时间约短、粒径越小的处方更有利于药物在体内的快速分散和溶出;同时试验中发现温度对自乳化制剂有一定影响,40~50 ℃ 时乳化效果较快,但较高温度可能会破坏脱水穿心莲内酯的结构,因此实验过程中应注意控制温度。

目前对自乳化释药系统的质量评价尚无统一标准。多数根据经验对一些指标进行测定进而评价其质量,包括粒径、乳化时间、物理稳定性及 Zeta 电位

等^[9-10]。其中乳滴粒径是影响自乳化系统稳定性的最主要因素,也是区别于普通乳剂的主要优势之一。一般而言,乳滴粒径越小,体系稳定性越好,药物分散越均匀,有利于体内吸收。Zeta 电位是评价微粒分散体系物理稳定性的重要指标之一,当 Zeta 电位绝对值越高,粒子间相互排斥作用力越大,微粒越难以聚集,体系越稳定。经查阅文献了解到,以水为分散介质的体系,Zeta 电位绝对值 $>25 \text{ mV}$,体系稳定性良好。本实验测得制备的脱水穿心莲内酯自乳化制剂 Zeta 电位均 $<25 \text{ mV}$,且乳滴粒径均 $<50 \text{ nm}$,说明体系具有良好的稳定性,但粒径和 Zeta 电位对自乳化体系稳定的影响及内在关系还有待下一步研究。

[参考文献]

- [1] Pouton C W. Formulation of self-emulsifying drug delivery systems [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 1997, 25(4):47.
- [2] 张晓峰,韦玮,陆皞然,等. 自微乳化释药系统(SMEDDS)的研究进展[J]. *现代药物与临床*, 2009, 24(5):261.
- [3] 刘新建,王一飞,李贵生. 穿心莲内酯及其衍生物的药理研究进展[J]. *中药材*, 2003, 26(2):135.
- [4] Takikawa A, Abe K, Yamamoto M, et al. Antimicrobial activity of nutmeg against *Escherichia coli* O₁₅₇ [J]. *J Biosci Bioeng*, 2002, 94(4):315.
- [5] 马妍妮,王汉卿,王文莘,等. 枸杞籽油自微乳化处方筛选与初步评价[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2012, 18(4):28.
- [6] 张小梅,王云红,杨荣平,等. 青蒿素自乳化制剂的设计、优化及质量评价[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2012, 18(9):59.
- [7] 钱一鑫,唐景玲,孙进,等. 口服自乳化释药系统及其在药制剂中的应用[J]. *中草药*, 2006, 37(10):1441.
- [8] 张建,叶珍珍,崔升森. 山楂叶总黄酮固体自乳化颗粒的处方优化和评价[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2012, 18(4):15.
- [9] 蔡勤,梁隆,黄艳萍,等. 川芎油自乳化释药系统体外评价[J]. *中国中药杂志*, 2007, 32(19):2003.
- [10] 胡英,陈海靓,梁文权. 槲皮素自乳化释药系统的制备和质量评价[J]. *中国中药杂志*, 2007, 32(9):805.

[责任编辑 仝燕]