

专论与综述

中药和天然药物自乳化释药系统的研究进展

姚小军¹, 蓝苑元², 耿 彤³, 潘 勤³

(1. 中国人民解放军第一九六医院, 广东 湛江 524039; 2. 天津中医药大学中药学院, 天津 300193;

3. 天津中新药业研究中心, 天津 300457)

摘要: 对自乳化释药系统在中药和天然药物中的研究和应用加以综述, 阐明自乳化释药系统能有效提高疏水性药物的溶出度和生物利用度, 掩盖不良刺激, 降低毒性和不稳定性等优点; 指出了自乳化释药系统在中药制剂的应用前景及尚待解决的问题。

关键词: 自乳化技术; 自乳化释药系统; 药物传递; 中药; 天然药物

中图分类号: R283.69

文献标识码: A

文章编号: 1674-5515(2009)05-0257-04

自乳化技术最初主要被广泛应用于材料和化工行业, 如涂料、清洁剂、杀虫剂等, 主要用来解决疏水性物质在亲水性介质中溶解分散的问题。从 20 世纪 70 年代初开始, 国外学者开始尝试将自乳化技术应用于药物传递系统, 以提高难溶性或亲脂性药物的口服生物利用度, 提出了自乳化释药系统 (self-emulsifying drug delivery system, SEDDS)。

SEDDS 是由油相、表面活性剂以及助表面活性剂或助溶剂形成的均匀混合体系, 用水溶液 (如仿生胃肠液) 稀释后, 在环境温度 (通常是 37℃) 下温和搅拌, 由于表面活性剂的作用自发乳化形成颗粒微小的 O/W 型乳剂, 粒径 $< 5 \mu\text{m}$; 此外, 当亲水性表面活性剂 (水油平衡值 $\text{HLB} > 12$) 的量较高 (质量分数 $\geq 40\%$), 或表面活性剂加上助表面活性剂共同使用, 则能在轻微搅动下制得颗粒更精细的透明澄清溶液, 粒径 $< 100 \text{ nm}$, 称为自微乳化释药系统 (self-microemulsifying drug delivery systems, SMEDDS)^[1-2]。

我国对中药和天然药物自乳化技术应用研究始于 20 世纪 80 年代, 目前研究的 SEDDS 中药和天然药物有很多, 多是亲脂性、水溶性差或体内溶出缓慢的药物, 旨在提高药物在体内的溶解分散和口服生物利用度。近年来, SEDDS 微球、微丸和片剂等新剂型研究突破了传统的 SEDDS 软胶囊或液体硬胶囊剂分散吸收快的局限, 达到缓控释长效作用^[3-4]。笔者就近些年来 SEDDS 在中药和天然药物中的研究与应用加以综述。

1 萜类

抗癌天然产物紫杉醇是二萜类化合物, 水溶性很差 ($< 0.006 \text{ mg/mL}$), 在体内溶出和吸收缓慢, 且在碱性条件下易分解, 口服给药在小肠中易失活。采用 SEDDS 技术制备紫杉醇口服制剂, 最优处方比例为十四酸异丙酯: (聚氧乙烯蓖麻油: 正丁醇) 为 3: 7 (4: 1)。该 SEDDS 处方对紫杉醇的溶解度增至 122.63 mg/mL , 稳定性良好, 自乳化速率快、粒径小而均匀, 同时避免了药物在碱性环境下不稳定分解^[5]。现在临床应用的紫杉醇注射液是以聚氧乙烯蓖麻油: 无水乙醇 (1: 1) 制成的静脉滴注射液, 该注射液中的聚氧乙烯蓖麻油易引起过敏反应和低血压。有研究显示, 按照处方紫杉醇 30 mg、大豆磷脂 5%、三辛酸甘油酯-三丁酸甘油酯混合油相 40%、无水乙醇 30%、Pluronic F68 (泊洛沙姆) 4%, 制备紫杉醇自微乳注射液, 可显著降低急性过敏反应, 延长药物在体内的滞留时间, 增加稳定性^[6]。

青蒿素是一种具有过氧桥的倍半萜内酯类化合物, 有很好的抗疟作用, 但水溶性差, 生物利用度低。青蒿素 SEDDS 最佳处方由青蒿素 10 mg、油酸乙酯 289 mg、聚山梨酯-85 为 162 mg、乙醇 40 mg 组成, 即油相: (表面活性剂: 助表面活性剂) 为 6: 4 (4: 1)。该处方溶出度在 10 min 可达到 80%, 而青蒿素原料药溶出度在 30~120 min 为 40% 左右, 显著提高了药物的溶出程度和溶出率。青蒿素自乳化剂和青蒿素原料药口服给药后, 其家兔体内药代动力学实验数据显示, 前者达到最高血药浓度时, 血

药浓度曲线下面积(AUC)是后者的3倍以上,明显提高了青蒿素的生物利用度^[7]。

自甜瓜蒂提取的葫芦素为四环三萜类化合物,用于慢性肝炎及原发性肝癌的辅助治疗,属脂溶性药物,在水中溶解度为21 mg/L,口服吸收差。注射用葫芦素B自微乳化剂最佳处方组成油酸乙酯、聚氧乙烯氢化蓖麻油、乙醇的质量比为30:55:15,载药量为10 mg/g,乳滴粒径微小,有利于提高药物的溶解分散程度,而且注射剂中聚氧乙烯氢化蓖麻油的用量在安全范围内^[8]。

莪术油制剂是一种具有刺激性的抗肿瘤、抗毒药,主要成分为脂溶性倍半萜类化合物。通过评价自乳剂的乳化效果和乳滴粒径,研究莪术油 SEDDS。采用莪术油:油酸乙酯:聚山梨酯-85(6:5:5)为最佳处方,解决了莪术油口服刺激性大、生物利用度低等问题^[9]。莪术油微球剂系采用球晶制粒技术、以乳化溶剂扩散法制备的自乳化微球,即将自乳化药物与辅料[如醋酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯(HPMCAS)、Aerosil 200、滑石粉等]混合形成混悬液,再将混悬液缓慢注入含有十二烷基硫酸钠与高分子材料的水溶液,搅拌至微球固化,滤过后冻干。该剂型突破了传统的 SEDDS 软胶囊或液体硬胶囊剂,与传统 SEDDS 比较,其相对生物利用度为135.6%,达到了缓释、长效的目的^[4]。

2 黄酮类

常用保肝药水飞蓟素是从菊科植物水飞蓟种子中分得的黄酮类化合物,因在水中溶解度仅40.4 $\mu\text{g/mL}$,生物利用度低,影响其临床效果。对水飞蓟素 SEDDS 的处方研究以溶解状况(澄清度)、自乳化速率和乳化程度(透光率)为评价指标进行综合评分。结果表明,处方各相对水飞蓟素 SEDDS 形成影响的重要性大小为:表面活性剂>油相>助表面活性剂。最优处方组成是以橄榄油为油相、聚山梨酯-85 为表面活性剂、甘油为助表面活性剂,得半固体状均匀体系,水飞蓟素的溶解度达25%。水飞蓟素 SEDDS 在人工胃液及人工肠液的溶出率均与德国的水飞蓟素对照胶囊基本一致,说明水飞蓟素自乳化剂达到了增加药物溶出度的目的^[10]。

葛根素是一种用于治疗心血管疾病的异黄酮类化合物,在水中溶解度为0.462 mg/mL,口服后在体内溶出、吸收均差。Quan 等^[11-12]进行葛根素 SEDDS 制备的研究,处方组成以油酸为油相、聚山梨酯-80 为表面活性剂、1,2-丙二醇为助表面活性

剂。结果显示,只增加聚山梨酯-80 的用量并不能降低乳滴粒径大小,聚山梨酯-80:1,2-丙二醇为2:1时,葛根素自乳化液的粒径最小。葛根素 SEDDS 最佳处方的质量分数为油酸17.5%、聚山梨酯-80 为34.5%、1,2-丙二醇34.5%,该处方溶解葛根素的能力较好,载药量高达15.60%,乳化能力较强。通过 Beagle 犬 ig 给药实验,测得该 SEDDS 处方能明显增加体内吸收葛根素的能力,从而提高药物的生物利用度,绝对生物利用度为24.8%,远远高于将葛根素溶于2%CMC-Na 制成的混悬液。

槲皮素是一种天然黄酮类化合物,虽有抗病毒、抗氧化、抑制多种肿瘤细胞增殖等药理作用,但水溶性差,生物利用度很低,临床应用受限。槲皮素 SEDDS 处方以油酸乙酯-聚氧乙烯蓖麻油-正丁醇(10:54:36)组成的自乳化剂乳化能力强、自乳化速率快、乳滴粒径微小、质量稳定,并且槲皮素在自乳化剂中的溶解度为62.42 mg/mL,比在水中提高了2229倍,比采用包合技术制成槲皮素-羟丙基- β -包合物提高869倍,而且达到最大血药浓度的时间短^[13]。

山楂叶总黄酮(益心酮)有防治心血管疾病的作用,研究以麻油为油相、Labrasol 为表面活性剂、Transcutol P 为助表面活性剂的 SEDDS 处方,通过观察外观、自乳化速率、粒径大小绘制三相图。相图微乳区显示,随着表面活性剂的比例增大,形成微乳减小,黏度增大,乳化时间延长;随着助表面活性剂的比例增大,黏度减小,乳化时间缩短。麻油-Labrasol-Transcutol P(55:35:10)制成的山楂叶总黄酮 SEDDS 平均粒径为39 nm,自乳化时间小于1 min,溶出程度和速率较益心酮片有显著的提高,其溶出度在5 min 便达到60%以上,20 min 达到80%以上;而市售益心酮片20 min 溶出度不超过20%,60 min 溶出度为45%^[14]。

独一味胶囊在临床上用于治疗风湿痹痛,其主要有效成分为黄酮类化合物。独一味 SEDDS 软胶囊最佳处方的油相为油酸乙酯、表面活性剂为 Labrasol、助表面活性剂为 Transcutol P,组成比例为15:60:25,载药量为25%,平均粒径为14.8 nm,稳定性良好。以该处方制备的自乳化软胶囊能明显提高独一味胶囊的崩解速率,其溶出度在10 min 达到80%以上,而市售独一味胶囊在10 min 内没有溶出,60 min 的溶出度为40%。自乳化剂明显增加了药物在体内的溶解释放,改善了药物生物利用度^[15]。

醋柳黄酮是从醋柳果实提取的黄酮类化合物,

能够有效治疗心脑血管疾病,因其在水中极难溶解,影响了有效成分在体内的吸收速度和程度。研究醋柳黄酮的自微乳化剂,得到最佳处方组成为中链甘油三酯-聚氧乙烯蓖麻油-1,2-丙二醇(0.5:5.7:3.8),载药量为52.6 mg/g,微乳液平均粒径为12.1 nm,稳定性良好。醋柳黄酮自乳化片较市售心达康片溶出速率明显提高,10 min溶出度提高131%,30 min溶出度提高50%,120 min溶出度提高42%^[16]。

银杏叶总黄酮有扩张冠状动脉、降血压、抗心律不齐等作用,其在体内溶出缓慢,限制了口服吸收。因为银杏叶总黄酮脂溶性差,耿旦^[17]将银杏叶总黄酮制备成卵磷脂复合物,使其具有脂溶性;再以油酸乙酯为油相,聚山梨酯-85为表面活性剂,乙醇为助表面活性剂(比例为80:15:5),载药量为20 mg/mL,制备银杏黄酮的 SEDDS。溶出度实验结果表明,该银杏黄酮自乳化剂在45 min内的溶出度达到80%以上,而市售银杏黄酮片在同样条件下溶出度仅为12%左右,该 SEDDS 处方大大提高了银杏黄酮在水中的溶出度。

3 生物碱类

靛玉红为双吲哚类化合物,其在胃肠道的吸收属于被动扩散,因而其亲水性影响口服吸收。通过对靛玉红的 SEDDS 处方研究,得到最佳处方组成是油酸乙酯:Labrasol:Transcutol P 为10:85:5,载药量为0.5 mg/g。该靛玉红自乳化剂的乳化速率不超过5 min,平均粒径约100 nm,10 min的溶出度超过80%,而同样条件下靛玉红胶囊没有溶出,40 min的溶出度为40%,溶出速率明显提高。并且靛玉红自乳化释药系统能够改善溶解性能,促进口服吸收,以靛玉红片为参比,靛玉红自乳化释药系统的相对生物利用度为162%,比靛玉红片提高了1.95倍,达到最大血药浓度的时间较快,显著提高了靛玉红口服制剂的生物利用度^[18-19]。

肉桂油和黄连生物碱为交泰丸的主要活性成分。以这2个提取物进行交泰丸 SEDDS 的研究显示,处方以肉桂油为油相,聚乙二醇对异辛基苯基醚为表面活性剂(OP),1,2-丙二醇为助表面活性剂。交泰丸自乳化剂的组成配方为4份黄连生物碱,2份肉桂油,8份OP与1,2-丙二醇(1:2)的混合物,该处方制剂自乳化速率快,粒径100 nm左右,稳定性良好,并且制剂的质量控制方法专属性强,操作简便可行^[20]。

9-硝基喜树碱是喜树碱的衍生物,较喜树碱增

强了抗癌活性,但难溶于水。9-硝基喜树碱制成微乳化静脉注射的 SEDDS 处方以大豆油100 mg为油相、卵磷脂300 mg或聚山梨酯-80 350 mg为混合型表面活性剂、无水乙醇100 mg为助表面活性剂,载药量为40 mg。该处方对9-硝基喜树碱的增溶效果好;自微乳液粒径小于50 nm,24 h内具有良好的物化稳定性;与参比药液相比,相对生物利用度为165%,9-硝基喜树碱在体内的生物利用度明显提高^[21]。

4 其他化合物

月见草油有抗氧化、调血脂作用,其主要有效成分 γ -亚麻酸稳定性较差,生物利用度低。通过研究月见草油 SEDDS 处方发现,月见草油具有油相性质,聚山梨酯-85的乳化能力较强,丙二醇能较好地提高聚山梨酯-85的乳化能力,故以月见草油为油相,聚山梨酯-85为表面活性剂,丙二醇为助表面活性剂,三者最佳组成比为5:7:3,该处方能有效提高药物的稳定性和生物利用度^[22]。

川芎油有良好的解痉、镇痛作用,但因其稳定性差、刺激性强,临床上不适合直接使用。通过对川芎油进行 SEDDS 制备的研究,处方以川芎油为油相,聚山梨酯-80为表面活性剂,乙醇为助表面活性剂,最佳组成比为10:9:1。该处方自乳化剂的体外评价显示,自乳化速率不超过5 min,乳滴平均粒径为102 nm左右, ζ 电位均在230 mV左右,离心稳定性良好;以藁本内酯为指标,体外溶出结果表明10 min内药物的溶出度可达80%;光照和高温条件下稳定性良好^[23-24]。

刺五加总皂苷油水分配系数(P)较小, $\lg P$ 为-1.03,水溶性较强。研究刺五加总皂苷 SEDDS,旨在解决其注射液不良反应较大,片剂、胶囊剂服用剂量大、口服生物利用度低等问题。结果显示,Caf:丙二醇在9:1~4:6均可形成微乳,4:1时,微乳区域最大;自微乳最佳处方以Caf为表面活性剂、丙二醇为助表面活性剂、亚油酸乙酯为油相,组成比为53:13:17,载药量为20.5%,微乳平均粒径为40 nm,粒径微小,稳定性好;以异嗪皮啉为质量控制指标,方法准确可行^[25]。

地椒油是一种具有刺激性的抗炎、抗菌物质,但口服刺激大、生物利用度低。其 SEDDS 的处方组成研究显示,油酸乙酯为油相,聚氧乙烯蓖麻油为表面活性剂,其最佳比例为4:6~6:4,乳化效果好,乳滴粒径最小。通过评价自乳化剂的乳化程度和乳

滴粒径大小,处方地椒油-油酸乙酯-聚氧乙烯蓖麻油的最佳比例为2:5:5,乳滴粒径小,平均粒径为100.8 nm,粒径分布集中,乳化效果较好、显乳光,表明地椒油 SEDDS 能提高药物生物利用度^[26]。

5 小结

通过体外评价 SEDDS 自乳化速率、乳滴粒径、乳液极性与电荷、以及药物的溶出率等,反映药物在体内分散程度、释放和吸收速率、生物利用度^[27-28]。油相和表面活性剂的种类、比例,以及药物的性质、剂量是影响 SEDDS 自乳化效果的主要因素^[29]。随着中药现代化的积极推进,可以预见 SEDDS 在中药制剂的应用方面将有良好的前景。但是,SEDDS 的制备还存在一些缺点,如 SEDDS 的处方组成及其比例需要进行大量的筛选试验;表面活性剂在处方中的用量比较大,高浓度的表面活性剂会产生胃肠道刺激性,长期服用会产生慢性毒性等;此外,药物的性质对乳化效果具有较大的影响,若药物的脂溶性太差或在油相和表面活性剂中的溶解度不大,都较难形成效果好的自乳化制剂。因此,仍有待发现对中药增溶能力强的油脂和表面活性剂,以减少表面活性剂的用量;同时,可以通过把药物与磷脂形成复合物,改善原药物脂溶性,或者有待于研究其他制备方法把脂溶性差的药物承载在油性介质中,使药物具有脂溶性,改善药物的自乳化效果。从目前的研究报道来看,作为 SEDDS 研究对象的大部分药物都是单体化合物,或者是某一味中药的有效部位、挥发油成分,尚未见有中药复方的 SEDDS 研究,这有待进一步的突破。

参考文献

- [1] Pouton C W, Porter C J H. Formulation of lipid-based delivery systems for oral administration: materials, methods and strategies [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2008, 60(6):625-637.
- [2] Hauss D J. Oral lipid-based formulations [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2007, 59(7): 667-676.
- [3] 程玉钊,周建平,吕慧侠,等. 固体自乳化药物传递系统的研究概况 [J]. *药学进展*, 2008, 32(2): 68-75.
- [4] You J, Cui F D, Han X, *et al.* Study of the preparation of sustained-release microspheres containing zedoary turmeric oil by the emulsion-solvent-diffusion method and evaluation of the self-emulsification and bioavailability of the oil [J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2006, 48: 35-41.
- [5] 杨根生,严琴英,王文喜,等. 紫杉醇口服自乳化给药系统的处方研究[J]. *浙江工业大学学报*, 2008, 36(1): 5-11.
- [6] 张学农,唐丽华,阎雪莹,等. 紫杉醇自乳化微乳的制备及其在大鼠体内的药动学 [J]. *中国新药与临床杂志*, 2005, 24(24): 294-298.
- [7] 殷玉娟,吕小满,李国栋. 青蒿素自乳化制剂的制备及其在家兔体内的药动学研究 [J]. *第二军医大学学报*, 2008, 29(7): 822-825.
- [8] 李 墨,赵秀丽,陈大为,等. 注射用葫芦素 B 自微乳化药物传递系统的处方优化 [J]. *沈阳药科大学学报*, 2008, 25(1): 15-19.
- [9] 李国栋,许 付,沈爱军,等. 莪术油自乳化制剂处方研究 [J]. *第二军医大学学报*, 2002, 23(8): 896-898.
- [10] 龙晓英,杨 帆,李 丽,等. 水飞蓟素自乳化给药系统处方设计及溶出度评价 [J]. *中国药师*, 2004, 7(7): 496-498.
- [11] Quan D Q, Xu G X. Formulation optimization of self-emulsifying preparations of puerarin through self-emulsifying performances evaluation *in vitro* and pharmacokinetic studies *in vivo* [J]. *Acta Pharm Sin*, 2007, 42(8): 886-891.
- [12] Quan D Q, Xu G X, Wu X G. Studies on preparation and absolute bioavailability of a self-emulsifying system containing puerarin [J]. *Chem Pharm Bull*, 2007, 55(5): 800-803.
- [13] 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): 805-807.
- [14] 崔升森,胡柏信,廖晓慧. 山楂叶总黄酮自微乳化释药系统的研究 [J]. *中草药*, 2008, 39(6): 834-837.
- [15] 崔升森,沈雪梅. 独一味自乳化软胶囊的制备和溶出度的考察 [J]. *中药材*, 2008, 31(6): 907-910.
- [16] 谢 燕,荣 蓉,杨 峻,等. 醋柳黄酮自微乳制剂制备工艺的研究 [J]. *中国中药杂志*, 2009, 34(1): 43-46.
- [17] 耿 旦. 银杏黄酮磷脂复合物自乳化释药系统处方研究 [J]. *药学进展*, 2007, 31(9): 419-424.
- [18] 雷 俊,吴正红,平其能,等. 靛玉红及其磷脂复合物和自乳化释药系统在犬体内的药动学 [J]. *中国新药与临床杂志*, 2007, 29(6): 646-648.
- [19] 雷 俊,吴正红,平其能,等. 靛玉红自乳化释药系统的体外评价 [J]. *中成药*, 2008, 30(7): 968-972.
- [20] 张倍恩,卢文彪,陈蔚文. 交泰丸活性组分自乳化系统的研究 [J]. *中药材*, 2008, 31(7): 1068-1071.
- [21] 吕娟丽,刘振华,李 彦,等. 9-硝基喜树碱自微乳化注射液的研制及其体内药动学 [J]. *武警医学*, 2008, 19(3): 206-209.
- [22] 李国栋,范 伟,陆国浩,等. 月见草油自乳化制剂处方研究 [J]. *第二军医大学学报*, 2004, 25(3): 320-322.
- [23] 蔡 勤,梁 隆,侯世详,等. 川芎油自微乳化释药系统处方研究 [J]. *四川大学学报:医学版*, 2008, 39(2): 312-314.
- [24] 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): 2003-2007.
- [25] 赵海燕,刘建平,唐蓉蓉,等. 刺五加总苷自微乳制备工艺的研究 [J]. *中草药*, 2006, 37(4): 521-524.
- [26] 谷雨龙,倪 健,翟小玲. 地椒油自乳化制剂处方研究 [J]. *北京中医药大学学报*, 2007, 30(12): 836-839.
- [27] Gursoy R N, Benita S. Self-emulsifying drug delivery systems (SEDDS) for improved oral delivery of lipophilic drugs [J]. *Biomed Pharmacother*, 2004, 58(3): 173-182.
- [28] Pouton C W. Formulation of poorly water-soluble drugs for oral administration: Physicochemical and physiological issues and the lipid formulation classification system [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2006, 29(3/4): 278-287.
- [29] Fernandez S, Jannin V, Rodier J D, *et al.* Comparative study on digestive lipase activities on the emulsifying excipient Labrasol®, medium chain glycerides and PEG esters [J]. *Biochim Biophys Acta; Mol Cell Biol lipids*, 2007, 1771(5): 633-640.

(收稿日期 2009-03-03)