

# 自微乳化释药系统(SMEDDS)的研究进展

张晓峰<sup>1</sup>, 韦 玮<sup>2\*</sup>, 陆峰然<sup>3</sup>, 张铁军<sup>4</sup>, 龚苏晓<sup>4</sup>

(1. 辽源市食品药品检验所, 吉林 辽源 136200; 2. 天津中医药大学 研究生部, 天津 300193;

3. 天津大学化工学院, 天津 300072; 4. 天津药物研究院 中药现代研究部, 天津 300193)

**摘 要:**对近年国内外的文献报道进行检索、分类和整理,综述了微乳的形成机制、结构类型和理论、处方组成,在药剂学领域的应用及其存在的问题。为利用微乳载药系统的优势,开发中药微乳新制剂,解决中药剂型存在的某些问题提供参考。

**关键词:**微乳;自微乳化释药系统;制剂学

**中图分类号:**R944.9

**文献标识码:**A

**文章编号:**1674-5515(2009)05-0261-04

自微乳化释药系统(self-micromulsifying drug delivery system, SMEDDS)自出现以来,就引起了各国学者的高度重视。这是因为 SMEDDS 可作为疏水性、难吸收、易水解药物的载体,口服后与胃肠液接触形成载药小乳滴,增加了药物表面积和溶解度,在胃肠道均匀、快速分布,乳化剂可降低表面张力,克服了大分子通过胃肠道上皮细胞膜时的障碍,药物易于通过胃肠壁水化层传递到吸收部位,提高了溶出度和渗透率,降低药-时曲线的峰/谷比和不良反应。SMEDDS 也可经淋巴管吸收克服首过效应,一定程度上可避免药物在胃肠道内被酶水解,有助于提高生物利用度,是一种极具发展潜力的释药系统。并且该剂型易于制备,服用方便,在体内生理条件下自发形成微乳,稳定性好,易工业化<sup>[1]</sup>。

## 1 SMEDDS 的组成和特点

自乳化给药系统是由乳化剂、助乳化剂、油相和水相组成的一类固体或液体制剂,这一系统的基本特征是在胃肠道内或在环境温度(通常指体温 37℃)及温和搅拌的情况下能自发形成水包油乳剂。SMEDDS 的最大优点是粒径小、溶液澄清透明、药物增溶量大、制剂更稳定。

### 1.1 油相

SMEDDS 要求油相能以较少的用量溶解处方量的药物,即使在低温贮藏条件下,也不会有药物析出而容易被处方中的乳化剂乳化。SMEDDS 常用油相对难溶药物的溶解性好,自乳化性能优良,其亲水亲油平衡值(HLB)、主要成分等参数见表 1<sup>[2]</sup>。

表 1 SMEDDS 常用油相参数

| 商品名            | HLB 值   | 主要成分                      |
|----------------|---------|---------------------------|
| Arlacel 80     | 4.3     | 油酸山梨醇酯                    |
| Arlacel 86     | 2.8     | 油酸甘油酯:丙二醇=90:10           |
| Capmul MCM     | 5.5~6.0 | 椰子油 C8/C10 甘油单酯或双酯        |
| Caprex 200     |         | 椰子油 C8/C10 丙二醇双酯          |
| Caprex 355     |         | 椰子油 C8/C10 甘油三酯           |
| Myvacet        |         | 纯化乙酰化的单甘油酯                |
| Soybean        |         | 主要含有油酸(25%)和亚油酸(54%)的甘油三酯 |
| Myverol 48-92  | 3.0~7.0 | 纯化向日葵油单甘油酯(含 90%亚油酸甘油酯)   |
| peceol         | 3.0     | 油酸甘油酯                     |
| Maisine        | 3.0     | 亚油酸甘油酯                    |
| Gelucire 44/14 | 14.0    | 聚乙二醇月桂酸甘油酯                |

### 1.2 乳化剂

SMEDDS 采用的乳化剂多为 HLB 值较高(一般 9~20)的非离子型表面活性剂,常用的有山梨酯、聚乙二醇甘油酯类(如 Labrasol, Labarfil)、磺化琥珀酸二辛酯钠(商品名 Aerosol-OT)、聚氧乙烯蓖麻油衍生物等。表面活性剂 HLB 值越高,微乳存在区域越大,药物溶出越快,一般乳化剂占体系的 10%~30%<sup>[3]</sup>。

### 1.3 助乳化剂

SMEDDS 大多需助乳化剂调节 HLB 值,和乳化剂形成复合界面膜,降低界面张力及电荷斥力,增加界面柔顺性,促进微乳形成并增加稳定性。目前采用的助乳化剂多为中、短链醇如乙醇、丙二醇、二甘醇单乙醚(商品名 Transcutol)等<sup>[3]</sup>。

## 2 SMEDDS 在药物制剂方面的应用

### 2.1 中药方面的应用

\* 通讯作者 韦 玮(1982—),女,天津中医药大学硕士研究生。E-mail: weiweihelen@yahoo.com.cn

### 2.1.1 改善水难溶性药物的生物利用度

月见草油(evening primrose oil)是一种很有发展前途的抗氧化、降血脂药物,其主要有效成分 $\gamma$ -亚麻酸为人体之必需脂肪酸,为前列腺素及生物膜的构成提供前体。现在临床上已有软胶囊、乳剂、丸剂、霜剂等剂型,但 $\gamma$ -亚麻酸稳定性相对较差,生物利用度不高。李国栋等<sup>[4]</sup>通过溶解度实验、正交筛选和三相图的绘制,以形成乳剂的乳化程度、未乳化油的体积和所得乳滴粒径的大小为指标,对月见草油处方中的药物、非离子表面活性剂、潜溶剂的用量比例进行筛选,寻找出最佳的搭配和处方配比为月见草油:聚山梨酯-85:丙二醇=5:7:3。

川陈皮素是从植物中提取的黄酮类化合物,具有抗炎、抗肿瘤活性,可以抑制肿瘤细胞的浸润和侵袭转移,抗癌谱较广,并有预防癌症发生和增强免疫力等作用。但其水溶性和油溶性均很差,口服绝对生物利用度低。姚静等<sup>[5]</sup>用具有高生物相容性的表面活性剂(Cremophor EL 35)、辅助表面活性剂(PEG 400)、油相(中链脂肪酸甘油三酯)制备川陈皮素自微乳系统,采用大鼠在体肠灌流的方法考察川陈皮素在大鼠小肠各肠段的吸收情况,并对川陈皮素微乳的最佳吸收部位和吸收机制进行初步探讨。结果表明,川陈皮素自微乳制剂稳定,微乳对川陈皮素在大鼠小肠的吸收有明显的促进作用。

独一味为藏族习用药材,具有活血止痛、化瘀止血的功效,临床应用于刀口疼痛、出血、外伤骨折、筋骨扭伤、风湿痹痛、崩漏、痛经、牙龈肿痛等,其有效成分主要为黄酮类化合物,此类物质大多极难溶解,生物利用度很低。崔升森等<sup>[6]</sup>制备独一味自微乳化软胶囊(SMESC),以市售独一味胶囊为参比制剂测定SMESC的溶出度,结果表明SMESC中的乳化剂为Labrasol,助乳化剂为Transeutol P,油相为油酸乙酯,其比例为60:25:15,SMESC在水中10 min的溶出度可达85%以上,而独一味胶囊60 min的溶出度不足50%,SMESC与市售胶囊剂相比,其在水中的溶出度显著提高。

### 2.1.2 降低药物毒性及不良反应

刺五加具有补肾益脾、强心健骨、延年益寿的作用,已作为中药及保健品开发应用。临床应用的刺五加剂型主要为注射液、片剂和胶囊,其注射液不良反应较大。赵海燕等<sup>[7]</sup>考察了刺五加总苷在不同油、乳化剂、助乳化剂中的平衡溶解度,通过伪三元相图的绘制、含药自微乳释药系统自微乳化效率和

稳定性考察,确定了最佳处方,以刺五加中异嗪皮啉为指标,采用HPLC法测定其在微乳中的量。结果自微乳最佳处方:Caf-丙二醇-亚油酸乙酯的比例为16:4:5,微乳的平均粒径为40 nm。异嗪皮啉的平均质量浓度为92.6  $\mu\text{g/mL}$ ,该实验提高了药物在胃肠道黏膜的渗透性,从而提高口服生物利用度,减少给药剂量,降低不良反应,为临床提供了刺五加口服的新型给药系统。

莪术油是一种具有刺激性的抗肿瘤、抗病毒药物,因其口服刺激性大、生物利用度差等问题,临床上已出现莪术油注射液、栓剂、霜剂、软膏等剂型,但尚无莪术油的口服制剂。李国栋等<sup>[8]</sup>通过溶解度实验、正交筛选和相图绘制,以形成乳剂的乳化程度和乳滴粒径大小为指标,对莪术油处方中的油相、非离子表面活性剂、助溶剂进行筛选,寻找最佳处方,确定莪术油的自乳化的处方中油相为油酸乙酯,非离子表面活性剂为聚山梨酯-85,其最佳比例为4:6~7:3,将莪术油制成自乳化的软胶囊制剂,取得较好的成效。

葛根素是从中药野葛的根中提取的一种异黄酮化合物,主要用于治疗心律失常、高血压、心肌缺血等疾病。因其口服生物利用度差,临床多用其注射液,但其血管内溶血的不良反应较严重,限制了葛根素的临床应用。岳鹏飞等<sup>[9]</sup>为降低葛根素的溶血副反应,制备葛根素亚微乳,对方剂及工艺进行优化,并考察其理化特征。结合磷脂复合物技术,采用相转变-超声乳化法制备葛根素亚微乳,以平均粒径、跨距、包封率和总评“归一值”为评价指标,采用中心优化设计考察乳化时间、搅拌转速、超声时间的影响,对结果进行多元线性和二项式拟合,利用效应面法优化最佳工艺条件。结果各指标二项式拟合方程均优于多元线性回归方程,确定最佳工艺条件使葛根素亚微乳粒径小、分布均匀、包封率高、稳定性好、理化指标稳定,使葛根素充分包裹于油相中,减少了药物本身与血管细胞的直接接触,且避免了大量不良增溶剂的使用,提高了药物的分散性,因此有望解决葛根素注射液存在的溶血等不良反应。

马钱子碱临床常用于治疗关节炎、镇痛,由于属于剧毒药物而使其临床应用受到了限制。宋金春等<sup>[10]</sup>将马钱子碱制成微乳透皮给药制剂,患者局部给药达到较高浓度,显示出持续、延时的转运特点,延长了药物的作用时间,提高了药物的生物利用度,同时降低全身血药浓度,避免毒性反应的产生。马

钱子碱微乳有望成为新的外用制剂。

此外,目前国内一些研究机构已经在积极开展有关中药 SMEDDS 的研究,并取得了一些积极进展。在某大学一项研究中,以中链三酸甘油酯为油相、聚山梨酯-80 为乳化剂、丙二醇为助乳化剂,将银杏叶提取物(GBE)制成自微乳化软胶囊。GBE 自微乳化软胶囊和 GBE 普通片剂口服给药后,银杏萜内酯(白果内酯、银杏内酯 A 和 B)在犬体内二者的相对生物利用度为 143%~154%。

## 2.2 化学药物方面的应用

伊曲康唑为抗真菌药物,对深部真菌和浅表真菌均有较好的抗菌作用,临床主要应用于深部真菌所引起的感染。但口服对胃肠道刺激较大,且由于通常在餐后服用,又会影响药物的吸收效果。Hong 等<sup>[11]</sup>通过对油相、表面活性剂和助表面活性剂的条件摸索,建立了伊曲康唑的自乳化制备方法,并且通过体外的胃肠环境模拟和动物实验,证明该剂型可以减少胃肠道不良反应,并且服用不再受用餐与否的限制。

辛伐他汀可以降低总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇以及极低密度脂蛋白胆固醇的血清浓度,还可中等程度地提高高密度脂蛋白胆固醇和降低甘油三酯的血浆浓度,适用于饮食疗法及其他非药物治疗效果欠佳时的高胆固醇血症及冠心病的辅助治疗。因为辛伐他汀在水中溶解度极低,口服生物利用度很小,Kang 等<sup>[12]</sup>建立的自微乳化制剂(Carprylol: 聚氧乙烯蓖麻油: 卡必醇=37:28:28),并通过对小犬的喂食实验证明该剂型是普通片剂生物利用度的 142.85%~158.90%。

## 2.3 多肽和蛋白类药物

辅酶 Q<sub>10</sub>是普遍存在于活细胞线粒体中的一类脂类物质,其功能与能量的转换有关。辅酶 Q<sub>10</sub>缺乏被认为与一些疾病密切相关,但其水溶性极小,普通口服制剂很难吸收。Palamakula 等<sup>[13]</sup>通过制备不同剂型(水溶液、乳化剂、微乳剂),进行细胞培养实验,最终证明采用微乳化制剂,可以使辅酶 Q<sub>10</sub>很好地被细胞利用。

胰岛素(INS)是胰岛素依赖性糖尿病患者(IDDM)的首选药物。目前研究表明,要获得具有治疗意义的降糖效果和生物利用度,注射给药仍属首选。由于多数 IDDM 患者需终身用药,即便是长效针剂,也至少需要每隔 36 h 注射 1 次,这给患者带来极大的痛苦和不便。王建磊等<sup>[14]</sup>制备了包封 INS

的 Tween 80-Span 80/乙醇/丁酸乙酯/水体系的 W/O 型微乳液,以最大增溶水量为指标,选择了合适的微乳液组分包封 INS。考察了温度、盐度和 pH 对微乳液区域的影响;电导率法区分了微乳液的 O/W、W/O 和 B、C 区域,动态光散射测定了微乳液的粒径和多分散度;<sup>125</sup>I 同位素示踪法测定了 INS 微乳液体外释放效果。结果表明,所得到的载药微乳液粒径在 35~45 nm,粒径较均匀,黏度低,具有良好的耐热、耐酸、耐盐稳定性和良好的耐稀释能力。该微乳体系对 INS 的包封率高,缓释效果显著,作为治疗糖尿病的 INS 药物载体具有广阔的应用前景。

## 3 存在的问题

目前,SMEDDS 制剂存在的主要问题包括乳化剂和助乳化剂的用量、药物稳定性、剂型的选择等。

### 3.1 乳化剂和助乳化剂的用量

用作乳化剂的非离子表面活性剂毒性低,口服安全性好,但长期使用对胃肠道黏膜的刺激可能会引起黏膜渗透性的改变和对全身的慢性毒性,用作助乳化剂的醇也有一定的刺激性和药理活性。处方中组分对结构、粒径、表面荷电、体内行为等的影响仍不很清楚。另一方面,需要寻找高效、低毒、无刺激性、具生物相容性的乳化剂,或对磷脂、胆酸盐、胆固醇等进行改造,寻找对药物溶解性更好的油相从而提高载药量等都是亟待解决的问题<sup>[3]</sup>。

### 3.2 药物稳定性

通常 SMEDDS 被设计为单剂量的胶囊剂,长期放置,填充内容物的胶囊中水分向内容物的迁移可能导致囊壳脆裂,乳化剂与囊壳也可能反应,因此有待高分子化学的深入探索、新囊壳材料的研制。

### 3.3 剂型的选择

因为固体形式的 SMEDDS 可以有更大的含药量,但难以确定药物在固体 SMEDDS 中的状态,所以目前一般采用均相液体形式的自乳化系统。Franceschinis 等<sup>[15]</sup>以微晶纤维素、乳糖、尼美舒利为药物模型,加入单甘油酯和双甘油酯, polysorbate 80 和水(10:1),设计湿法制粒压片技术,并对其中的关键环节进行了数学模拟分析,对制得的片剂进行了人体内环境模拟实验,对微乳粒子进行了电子显微镜扫描检测,对片剂进行了溶出度和崩解时限的检测,结果证明湿法制粒同样可以应用于 SMEDDS 的工业生产过程当中,这为今后 SMEDDS 的其他剂型陆续出现奠定了基础。

## 参考文献

- [1] 魏莉,王东凯. 自乳化释药系统的探讨[J]. 黑龙江医药, 2004, 17(4): 299-301.
- [2] 李莉,王中彦,莫凤奎. 自乳化药物传递系统的研究概况[J]. 中国药业, 2005, 14(2): 25-27.
- [3] 沈海蓉,李中东,钟明康. 自微乳释药系统及其制剂的研究进展[J]. 中国新药与临床杂志, 2005, 24(5): 409-411.
- [4] 李国栋,范伟,陆国浩,等. 月见草油自乳化解剂处方研究[J]. 第二军医大学学报, 2004, 25(3): 320-322.
- [5] 姚静,卢韵,周建平,等. 川陈皮素自微乳的制备及其大鼠在体肠吸收动力学[J]. 中国药科大学学报, 2007, 38(1): 35-38.
- [6] 崔升森,沈雪梅. 独一味自微乳软胶囊的制备和溶出度的考察[J]. 中药材, 2008, 31(6): 907-910.
- [7] 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.
- [8] 李国栋,许付,沈爱军,等. 莪术油自乳化解剂处方研究[J]. 第二军医大学学报, 2002, 23(8): 896-898.
- [9] 岳鹏飞,袁海龙,杨明,等. 葛根素亚微乳的制备及表征[J]. 药学学报, 2007, 42(6): 649-655.
- [10] 宋金春,王玉广. 马钱子碱微乳的制备及其体外透皮吸收的研究[J]. 中国药理学杂志, 2006, 41(12): 928-931.
- [11] Hong J Y, Kim J K, Song Y K, *et al.* A new self-emulsifying formulation of itraconazole with improved dissolution and oral absorption [J]. J Controlled Release, 2006, 110(2): 332-338.
- [12] Kang B K, Lee J S, Chon S K, *et al.* Development of self-microemulsifying drug delivery systems (SMEDDS) for oral bioavailability enhancement of simvastatin in beagle dogs [J]. Int J Pharm, 2004, 274(1/2): 65-73.
- [13] Palamakula A, Khan M A. Evaluation of cytotoxicity of oils used in coenzyme Q<sub>10</sub> self-emulsifying drug delivery systems (SEDDS) [J]. Int J Pharm, 2004, 273(1/2): 63-73.
- [14] 王建磊,王正武,俞惠新,等. 胰岛素 W/O 型微乳液的制备及体外释药性能[J]. 精细化工, 2006, 23(9): 867-872.
- [15] Franceschini E, Voinovich D, Grassi M, *et al.* Self-emulsifying pellets prepared by wet granulation in high-shear mixer: influence of formulation variables and preliminary study on the *in vitro* absorption [J]. Int J Pharm, 2005, 291(1/2): 87-97.

(收稿日期 2009-04-22)

## 热分析在药物及药用材料中的应用学术研讨会通知(第二轮)

随着现代科学仪器的发展,热分析在药物及药用材料领域中的应用越来越广泛,《中国药典》、《日本药局方》、《美国药典》、《英国药典》(2009年版)均收录了热分析法。在化学药物、生化药物、抗生素、中药化学、药物包装材料、药物质量评价、新药研究中处方筛选及有关制剂的质量分析等方面,热分析法都起着非常重要的作用。为此,《药物分析杂志》编委会定于2009年10月22~24日在苏州召开全国药物分析及药用材料热分析法学术研讨会。会议由江苏省食品药品检验所承办,江苏省热分析专业委员会协办,会上拟请有关专家作专题报告,并开展有关专题讨论。现将参会有关事宜通知如下:

## 1. 征文内容

热分析法在药物研究中的应用;热分析法在药物检验中的应用;热分析法在化学药物、生化药物、抗生素、中药化学及对照品、标准品中的应用;在药物制剂、药用辅料及药物包装材料中的应用;热分析仪器最新进展。

## 2. 论文撰稿

请浏览第一轮通知;来稿应注明“会议征文”字样,以便与其他投稿区别,谢谢合作。

## 3. 报到须知

- 3.1 报到时间:2009年10月22日(全天)
- 3.2 报到地点:苏州香雪海饭店(苏州市胥江路271号)
- 3.3 会议注册费:800元(食宿自理)

## 4. 联系方式

- 4.1 邮寄:北京天坛西里2号中国药品生物制品检定所内《药物分析杂志》编辑部(邮编 100050)
- 4.2 网址: <http://www.ywfxzz.cn>
- 4.3 电话:(010) 67095201;传真:(010)67012819;联系人:刘小帅,于宝珠(13901193189)

《药物分析杂志》编辑部