

当归油自乳化释药系统的制备

蓝苑元¹, 姚小军², 潘 勤^{3*}

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

3. 天津中新药业研究中心, 天津 300457)

摘要:目的 研究当归油自乳化制剂最佳处方组成和比例。方法 用溶解性实验、正交筛选和伪三相图法研究当归油自乳化释药系统的制备, 通过评价当归油自乳化制剂处方的乳化效果和乳滴粒径大小, 优选最佳的处方。结果 当归油自乳化释药系统的处方组成为当归油、中碳链甘油三酯、聚氧乙烯蓖麻油时, 能获得较好的自乳化效果。结论 当归油自乳化释药系统的最佳处方为中碳链甘油三酯与聚氧乙烯蓖麻油的质量比为 7:3、当归油质量分数为 45.5%。

关键词:当归油; 自乳化; 伪三相图; 最佳处方

中图分类号: R283.69

文献标识码: A

文章编号: 1674-5515(2009)06-0350-04

Preparation of self-emulsifying drug delivery system of angelica oil (the volatile oil from rhizome of *Angelica sinensis*)

LAN Yuan-yuan¹, YAO Xiao-jun², PAN Qin³

(1. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China; 2. The 196 Hospital of Chinese People's Liberation Army, Zhanjiang 524039, China; 3. Tianjin Zhongxin Pharmaceuticals Research Center, Tianjin 300457, China)

Abstract: **Objective** To investigate the optimum formula of self-emulsifying drug delivery system (SEDDS) angelica oil. **Methods** Solubility experiments, orthogonal screen, and a pseudo-ternary phase diagram were used for the preparation of SEDDS angelica oil. The optimum formula was determined by the emulsification degree and emulsion particle size. **Results** The best effect of emulsification was achieved when the formula was composed of angelica oil, Crodamol GTCC as oil phase, and Cremophor EL as the nonionic surfactant. **Conclusion** The optimum formula for SEDDS angelica oil is: Crodamol GTCC and Cremophor EL (the proportion is 7:3), and angelica oil (wt% is 45.5%).

Key words: angelica oil; self-emulsifying; pseudo-ternary phase diagram; optimum formula

当归油(angelica oil)为当归 *Angelica sinensis* (Oliv.) Diels 的主要活性部位, 有降低血压、改善心肌缺血、抗心律失常、抗炎镇痛、平喘等药理作用^[1]。但因其油溶性大, 挥发性强, 对光、热、金属离子、水不稳定, 具不良气味和刺激性等特点, 限制了其制剂的临床使用^[2]。软胶囊和滴丸等剂型虽可解决其口服制剂成型问题, 但无法改善其吸收、刺激性和稳定性等问题。自乳化释药系统(self-emulsifying drug delivery system, SEDDS)是近年发展起来用于改善疏水性药物在体内吸收利用的新剂型, 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 SEDDS^[3]。本实验拟用来解决当归油在应用中的不足。

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(粒径 $\leq 5\mu\text{m}$)的 O/W 型乳剂, 能有效增大油相中药物与胃肠道的接触面积, 促进药物的溶出和吸收, 提高药物的生物利用度, 同时药物被包裹在细小的液滴中, 还可以减少药物浓集对胃肠道的不良刺激和掩盖药物的不良气味, 并且避免了水不稳定性

* 通讯作者 潘 勤 Tel: 022-25295028, E-mail: qinpan@vip.sina.com

药物的分解^[4-5]。

本实验采用溶解性实验、正交筛选和伪三相图绘制实验,通过评价自乳化效果和乳滴粒径大小,对当归油 SEDDS 进行处方研究,筛选出最佳处方组成及其质量比。

1 材料

当归药材购自天津中新药业集团股份有限公司药材分公司,由中新药业集团股份有限公司黄惠平鉴定为当归 *Angelica sinensis* (Oliv.) Diels; 中碳链甘油三酯(Crodamol GTCC, 英国 Croda 公司生产), 丙二醇二辛酸酯/二癸酸酯(Miglyol 840, 德国 Sasol 公司生产), 聚氧乙烯蓖麻油(Cremophor EL, 德国 BASF 公司生产), 聚山梨酯 80(Crillet 4, 英国 Croda 公司生产)(上述试剂购自北京凤礼精求商贸有限公司), 大豆油(天津北海粮油工业有限公司生产)。RH-2 光学显微镜(日本 OLYMPUS 公司)。

2 方法与结果

2.1 当归油的提取

按照《中国药典》2005 年版第一部附录 XD 挥发油测定法进行当归挥发油(以下称当归油)的提取^[6], 得棕色挥发油(提取率为 0.15%), 经 HPLC 法测定含藁本内酯 34.3%。

2.2 溶解性试验

分别称取 0.4 g 当归油, 依次与 0.4 g 中碳链甘油三酯、丙二醇二辛酸酯/二癸酸酯、大豆油、聚氧乙烯蓖麻油(HLB=13.5)、聚山梨酯 80(HLB=15.0)、聚氧乙烯蓖麻油-聚山梨酯 80 (1:1) (HLB=14.2) 充分搅拌至混合均匀, 以 3 500 r/min 离心 5 min, 观察当归油在其中的溶解情况。结果显示, 当归油在上述油相和表面活性剂中皆能均匀溶解分散, 呈棕黄色澄明液, 高速离心没有分层, 也没有析出物, 故中碳链甘油三酯、丙二醇二辛酸酯/二癸酸酯、大豆油可作当归油的油相, 聚氧乙烯蓖麻油、聚山梨酯 80, 聚氧乙烯蓖麻油-聚山梨酯 80 (1:1) 可作当归油的表面活性剂。

2.3 处方中辅料筛选

油相和表面活性剂为影响自乳化能力和效果的两个主要因素, 不同种类的油相和表面活性剂制成的自乳化剂其乳化能力和效果也不同。本试验以油相(A)和表面活性剂(B)作为考察的两个因素, 选用溶解性实验确定的油相丙二醇二辛酸酯/二癸酸酯、

中碳链甘油三酯、大豆油, 以及表面活性剂聚山梨酯 80、聚氧乙烯蓖麻油-聚山梨酯 80 (1:1)、聚氧乙烯蓖麻油分别作为该两因素的三个水平。根据有关研究报道^[7], 口服 SEDDS 处方的油相与表面活性剂的经典配方比例为 7:3, 目前当归油尚无口服制剂, 口服剂量也没有确定, 故按照当归油-油相-表面活性剂 (4:7:3) 设计正交实验。以乳液的外观、析油量、是否乳化、乳滴粒径作为评价指标, 利用正交试验进行辅料筛选实验, 因素水平如表 1, 实验设计及结果见表 2。结果显示, 表面活性剂为聚氧乙烯蓖麻油时, 乳滴粒径较小, 乳化能力最强, 聚氧乙烯蓖麻油-聚山梨酯 80 (1:1) 次之, 聚山梨酯 80 最弱; 油相为中碳链甘油三酯时较容易被乳化, 得到的乳液效果较好, 没有油析出, 稳定不分层, 大豆油不易被乳化, 乳液很容易析油分层, 析油量大, 乳滴粒径也较大。第 6 组乳液处方为中碳链甘油三酯和聚氧乙烯蓖麻油, 呈纯白色乳液, 乳滴粒径较小, 粒径均匀分布, 乳化效果较其他组理想。因此, 最优的处方组成为: 当归油、中碳链甘油三酯、聚氧乙烯蓖麻油。

表 1 正交实验设计方案

水平	因 素	
	A (油相)	B (表面活性剂)
1	丙二醇二辛酸酯/二癸酸酯	聚山梨酯 80
2	中碳链甘油三酯	聚氧乙烯蓖麻油-聚山梨酯 80 (1:1)
3	大豆油	聚氧乙烯蓖麻油

表 2 正交实验处方中辅料筛选结果

分组	当归油/ g	A/g	B/g	乳液 外观	析油量	是否乳化 (Yes/No)	乳滴粒径/ μm
1	0.203 4	0.352 1(1)	0.152 0(1)	乳白	—	Y	2.5
2	0.212 5	0.357 6(1)	0.151 2(2)	乳白	—	Y	2.0
3	0.207 9	0.353 2(1)	0.150 5(3)	乳白	—	Y	1.0
4	0.208 1	0.351 1(2)	0.152 0(1)	乳白	—	Y	1.5
5	0.200 5	0.350 3(2)	0.151 0(2)	乳白	—	Y	1.0
6	0.212 1	0.350 1(2)	0.150 3(3)	乳白	—	Y	0.5
7	0.221 2	0.351 5(3)	0.153 2(1)	混浊	++++	N	—
8	0.200 2	0.351 3(3)	0.150 2(2)	混浊	++++	N	—
9	0.200 3	0.354 9(3)	0.150 9(3)	乳白	++++	Y	31.5

+~++++: 乳液析油量

2.4 伪三相图的制备和最佳处方比例筛选

确定当归油 SEDDS 处方的辅料后, 采用伪三相图法以当归油、中碳链甘油三酯、聚氧乙烯蓖麻油为三相绘制伪三相图。根据文献^[8]报道的方法, 将中碳链甘油三酯与聚氧乙烯蓖麻油按照 9:1、8:2、7:3、6:4、5:5、4:6、3:7、2:8、1:9 的质量比分别混合均匀(如表 3 中 1~9), 将当归油加入, 使每一份混合体系中当归油的质量分数分别为

45.0%、37.5%、28.5%、16.7%和 0% (见表 3 A~E),制备多个自乳化样品。通过显微镜观察,评价这些自乳化样品的乳化效果、乳液的稳定性、乳滴粒径大小和分布等因素,并测定其乳化效果及乳滴粒径的大小,结果见表 4。以样品很快溶解于水,形成的乳液呈白色或澄明,不析油、不分层,亚甲基蓝能

很快均匀分散、乳滴内相不被染色,粒径 $\leq 5\mu\text{m}$ 、且分布均匀的样品为符合要求的自乳化样品。根据处方组成的用量计算当归油、中碳链甘油三酯、聚氧乙烯蓖麻油三相的质量分数,将符合要求的自乳化样品连接起来,绘制出当归油 SEDDS 的自乳化区域,如图 1 阴影部分。

表 3 当归油 SEDDS 伪三相图绘制处方设计表

处方	组成	用量/g								
		1	2	3	4	5	6	7	8	9
A	中碳链甘油三酯	0.226 3	0.197 9	0.175 7	0.152 0	0.126 3	0.112 9	0.074 9	0.052 0	0.026 2
	聚氧乙烯蓖麻油	0.025 6	0.050 3	0.075 3	0.101 6	0.127 8	0.162 3	0.180 1	0.212 0	0.226 3
	当归油	0.220 2	0.230 1	0.201 9	0.199 7	0.212 3	0.203 9	0.201 3	0.204 6	0.210 5
B	中碳链甘油三酯	0.452 7	0.411 2	0.360 1	0.304 6	0.256 0	0.203 0	0.160 1	0.114 6	0.060 1
	聚氧乙烯蓖麻油	0.061 3	0.102 9	0.150 3	0.201 8	0.260 2	0.312 8	0.360 4	0.432 8	0.450 6
	当归油	0.318 9	0.300 7	0.312 0	0.307 6	0.302 9	0.320 1	0.300 1	0.320 3	0.302 9
C	中碳链甘油三酯	0.453 9	0.409 1	0.357 1	0.301 7	0.259 7	0.221 0	0.159 3	0.103 0	0.052 4
	聚氧乙烯蓖麻油	0.060 1	0.113 0	0.160 2	0.210 8	0.251 3	0.322 3	0.355 0	0.410 2	0.462 1
	当归油	0.230 5	0.210 2	0.220 4	0.207 8	0.207 3	0.200 9	0.210 2	0.203 3	0.210 4
D	中碳链甘油三酯	0.451 3	0.403 2	0.350 1	0.312 0	0.260 9	0.201 2	0.150 2	0.129 5	0.050 2
	聚氧乙烯蓖麻油	0.050 8	0.119 0	0.150 5	0.210 9	0.249 5	0.301 1	0.360 3	0.402 4	0.450 4
	当归油	0.120 4	0.104 2	0.112 5	0.109 2	0.110 8	0.101 1	0.120 2	0.110 7	0.102 9
E	中碳链甘油三酯	0.901 2	0.810 3	0.720 1	0.607 1	0.502 1	0.402 2	0.302 1	0.232 9	0.103 2
	聚氧乙烯蓖麻油	0.122 1	0.202 5	0.299 5	0.408 2	0.521 3	0.604 3	0.730 5	0.849 3	0.902 2
	当归油	0	0	0	0	0	0	0	0	0

表 4 当归油 SEDDS 处方的乳化效果和乳滴粒径大小的测定

处方	各处方自乳化样品的乳滴粒径和乳化效果								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
A	110.0(++++)	3.5	0.5	0.5	0.5	0.5	1.5	4.5	3.5
B	60.0(++++)	2.06	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5*	3.0	2.5
C	65.0(++++)	1.06	0.5	0.5	0.5	0.5*	0.5*	1.5	△
D	40.0(++++)	1.0	0.5	0.5	0.5*	0.5*	△	△	△
E	20.0(++++)	4.0	0.5	0.5	0.5*	△	△	△	△

+~++++:析油量;乳滴粒径: μm ;△:不乳化;* :有乳光

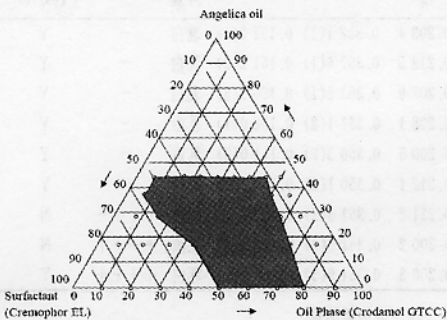


图 1 当归油、聚氧乙烯蓖麻油、中碳链甘油三酯的伪三相图

由图 1 可以看出,当归油的用量范围为 0~45.5%,中碳链甘油三酯的用量范围为 5%~80%,聚氧乙烯蓖麻油的用量范围为 11%~57%,自乳化区域范围较宽。

本实验通过评价样品的乳化效果和乳滴粒径大小,以中碳链甘油三酯与聚氧乙烯蓖麻油的质量比

为 7 : 3、当归油载药量质量分数为 45.5%,作为当归油 SEDDS 的最佳处方比例,油相用量适中、表面活性剂用量较少、载药量较高,便于口服药剂的制备和应用。制得的当归油 SEDDS 为澄清透明的棕黄色黏稠液体,通过体外乳化评价实验,乳剂不分层,具有良好的流动性和稳定性;取适量自乳液用水溶性染料亚甲基蓝染色,亚甲基蓝能很快均匀分散,且乳滴内相不被染色,用显微镜观察乳滴的形态,并测定粒径大小,粒径 $<0.5\mu\text{m}$,分布均匀。

2.5 体外乳化评价实验

按照上述方法制备得到的多个自乳化样品,将其依次取样分别置于离心管中,加水稀释 10 倍,振荡,观察乳液的状态;将乳液静置 12 h 以上,观察是否分层,以析油量来判断油水分层情况;乳液以高速(4 000 r/min)离心 10 min,4℃下冷藏 12 h 和 35℃水浴加热 12 h,观察是否分层,考察其稳定性。取适

量乳液用水溶性染料亚甲基蓝染色,于显微镜下观察其形态,并测定乳滴的粒径大小和粒径分布^[9]。

3 讨论

油相和表面活性剂是 SEDDS 处方的主要组成,不同的油相和表面活性剂对药物的溶解能力和乳化作用不同。采用对药物溶解能力强的辅料可以提高 SEDDS 的载药量,避免药物在处方中因溶解性差对自乳化效果产生影响。当归油虽具有油相性质,但因其挥发性和刺激性大,故本实验未将当归油直接作为油相。

不同的药物所需的油相和表面活性剂的最佳组成及其质量比不同,本实验以乳滴粒径大小和乳液外观性状作为评价指标来进行处方优选。乳液粒径是评价自乳化效果的一个至关重要的指标,乳滴粒径越小,乳液越稳定,并且越容易被机体吸收,生物利用度高,口服自乳化剂的粒径应小于 $5\ \mu\text{m}$ ^[10]。中碳链甘油三酯与聚氧乙烯蓖麻油的质量比为 8:2 时,当归油质量分数在 0~45.5% 都能形成乳滴粒径小于 $5\ \mu\text{m}$ 的自乳液;质量比在 7:3~3:7,制得的当归油 SEDDS 其乳化效果较好,乳滴平均粒径小于 $0.5\ \mu\text{m}$,分布均匀,且当归油的质量分数可达到 45.5%。由表 4 还可以看出,处方中表面活性剂所占的比例越大,乳滴粒径越小,当中碳链甘油三酯与聚氧乙烯蓖麻油的质量比为 5:5~3:7 时,乳液澄清透明、显乳光,但当其质量比过大时,自乳化剂在水中不能完全溶解形成凝膏,则影响自乳化能力和效果。通过伪三相图可确定处方各相的用量范围和自乳化区域的宽度,反映 SEDDS 在水性介质中乳化的潜能,成乳区域范围越宽表示处方的乳化能力越强,形成的乳剂也就越稳定。当处方中三相的质量分数位于伪三相图的成乳区域之内时,皆能形成乳化效果良好的自乳化剂。

本实验选用的当归油 SEDDS 最佳处方的油相用量适中、表面活性剂用量少,可避免大量油相对胃肠道造成的刺激作用,减少长期服用较多量表面活性剂可能产生毒性的风险^[11];并且该处方当归油的质量分数高,服用剂量小,服用方便,便于进一步制剂的制备工艺研究。

参考文献

- [1] 杜俊蓉,白波,余彦,等.当归挥发油研究新进展[J].中国中药杂志,2005,30(18):1400-1406.
- [2] 张爱君.藜本内酯对照品提取与稳定性的研究[J].辽宁中医药大学学报,2008,10(5):162-163.
- [3] 姚小军,蓝苑元,耿彤,等.中药和天然药物自乳化释药系统的研究进展[J].现代药物与临床,2009,24(5):257-260.
- [4] Gursay 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.
- [5] Pouton C W. Formulation of self-emulsifying drug delivery systems [J]. Adv Drug Deliv Rev, 1997, 25: 47-58.
- [6] 中国药典[S].一部.2005.
- [7] Pouton C W. Self-emulsifying drug delivery systems: assessment of the efficiency of emulsification [J]. Int J Pharm, 1985, 27(2/3):335-348.
- [8] 陆彬,张正全.用三角相图法研究药用微乳的成乳条件[J].药学学报,2001,36(1):58-62.
- [9] Abdalla A, Klein S, Mader K. A new self-emulsifying drug delivery system (SEDDS) for poorly soluble drugs: Characterization, dissolution, *in vitro* digestion and incorporation into solid pellets [J]. Eur J Pharm Sci, 2008, 35(5): 457-464.
- [10] Yap S P, Yuen K H. Influence of lipolysis and droplet size on tocotrienol absorption from self-emulsifying formulations [J]. Int J Pharm, 2004, 281(1/2): 67-78.
- [11] 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.

(收稿日期 2009-04-09)

(上接第 343 页)

- [2] 赵汉臣,张玉玲,张卫东.透过“非典”流行看医院制剂的作用和意义[J].药学实践杂志,2004,22(5):303-305.
- [3] 张耕.医院制剂发展策略探讨[J].中国药师,2006,9(2):178-180.
- [4] 杨跃辉,霍保芳,何溥汉.医院制剂存在与发展的探讨[J].实用药物与临床,2005,8(2):71-72.
- [5] 陈鸣,林伊梅,马亮英.医疗机构制剂的作用及其管理[J].中国药事,2004,18(2):73-75.
- [6] 陈文林,马传学.浅析新形势下医院制剂的现状与发展方向[J].海峡药学,2005,17(6):235-237.

- [7] 张桂君.医院制剂开发思路与发展方向[J].中国中医药信息杂志,2006,13(6):12-13.
- [8] 陈国儒,袁林.医院制剂发展的思路探讨[J].中国医院药学杂志,2005,25(9):875-876.
- [9] 邵蓉,陆晓和,叶晓南.试论医院制剂的规范管理[J].中国药业,1999,8(4):7-8.
- [10] 李勇,唐志立,曾友志.医院制剂现状与发展[J].西部医学,2006,18(1):111-112.
- [11] 汤昊,钟晓峰.新时期发展医院制剂的可行之路[J].医学研究生学报,2006,19(5):477-478.

(收稿日期 2009-04-07)