

地氯雷他定自乳化释药系统的制备及质量评价

刘颖^{1,2}, 王伟², 郑雅楠², 廖茂梁^{2*}, 王阳^{1*}

1. 天津中医药大学, 天津 301617

2. 天津药物研究院, 释药技术与药代动力学重点实验室, 天津 300193

摘要: 目的 研究地氯雷他定(DL)自微乳的制剂处方与制备工艺, 并对其质量进行评价。方法 通过溶解度实验, 伪三元相图实验, 油相、乳化剂及助乳化剂配伍实验, 筛选出DL自微乳制剂的处方组成; 以乳滴平均粒径, 载药量及包封率为指标, 采用单纯形网格法优化制剂处方, 并对DL自微乳的理化性质, 溶出度以及稳定性进行评价。结果 DL自微乳处方中油相为中碳链三甘酯(MCT)(35%), 乳化剂为聚乙二醇-12羟基硬脂酸酯(HS15)(45%), 助乳化剂为1, 2-丙二醇(20%)。所得自微乳制剂外观均一透明, 略带黏性, 自乳化后平均粒径为20.21 nm, 平均载药量为20.95 mg/g, 包封率为76.56%。溶出度实验结果表明, DL 60 min累积溶出率达到93.78%。稳定性实验表明, 高温、光照影响自微乳制剂的稳定性, 制剂应低温避光保存。结论 DL自微乳制剂制备工艺简单, 质量稳定, 能显著增加药物的溶解度, 进而提高DL的口服生物利用度。

关键词: 地氯雷他定; 自微乳; 单纯形网格法; 溶出释度; 稳定性

中图分类号: R944 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2020)11-2193-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2020.11.008

Preparation and quality evaluation of desloratadine self-microemulsifying drug delivery system

LIU Ying^{1,2}, WANG Wei², ZHENG Yanan², LIAO Maoliang², WANG Yang¹

1. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China

2. Tianjin Pharmaceutical Research Institute, Key Laboratory of Drug Release Technology and Pharmacokinetics, Tianjin 300193, China

Abstract: **Objective** to study the formulation, preparation and quality evaluation of DL self - microemulsion preparation. **Methods** through solubility test, pseudo-ternary phase diagram test, oil phase, emulsifier and co-emulsifier compatibility test, the formulation of DL self-microemulsion preparation was screened out. Through particle size determination, drug loading and encapsulation rate determination, simplex mesh method was used to optimize the formulation, and the physical and chemical properties, dissolution and stability of self-microemulsion preparation of DL were evaluated. **Results** the oil phase of DL from the formulation of microemulsion was medium c-triglyceride (MCT) (35%), (HS15) (45%), and 1, 2-propylene glycol (20%). The dissolution test results showed that DL accumulated dissolution rate reached 93.85% after 60min. The stability experiment shows that low temperature, high temperature, high humidity and illumination all affect the stability of self-microemulsion preparation, so the preparation should be kept dry in room temperature away from light. **Conclusion** the preparation process of DL self-microemulsion preparation is simple, the excipient components are low toxic and the quality of the preparation is stable, which can significantly increase the solubility of the drug, thus improving the oral bioavailability of DL. It provides reference for the further research and development about the related preparations of this drug.

Key words: desloratadine; self-microemulsion; simplex lattice design; dissolution release; stability

过敏性鼻炎(AR)是严重影响人类健康的疾病, 变化, AR的发病率呈现全球性增长的趋势, 其发病率随着工业化进展, 人类生态环境和现代生活方式的 率占人口的10%~25%^[1]。地氯雷他定(DL)是氯雷

收稿日期: 2020-01-24

基金项目: 国家“十三五”重大科技专项(2017ZX09101002-001-005)

第一作者: 刘颖, 女, 硕士, 研究方向为药物制剂。Tel: 18222576176 E-mail: liuying_youth@163.com

*通信作者: 王阳, 女, 教授, 从事药物制剂研究。Tel: 13702011256 E-mail: wangy9902@163.com

廖茂梁, 男, 研究员, 从事药物制剂研究与开发。Tel: 13072008557 E-mail: liaomaoliang@163.com

他定在人体内的一种活性代谢产物,是治疗季节性AR和慢性荨麻疹的一种效力快速且持久的新药^[2-3];然而,DL在水中溶解度较低,口服吸收效果不佳,生物利用度低,限制了其相关产品的研发和临床应用。近年来,有专家学者通过干混悬剂、糖浆剂等增溶技术来提高DL的溶解度,但存在制备工艺繁琐、制剂稳定性差等问题^[4-5]。因此,需要找到一种制备工艺简单,口服安全性较好,稳定性强的增溶技术来改善DL的溶解度及体外溶出度。

自微乳化释药系统(self-microemulsifying drug delivery system, SMEDDS)是由油相、乳化剂、助乳化剂混合而成的液态或类固态制剂,口服后能在胃肠道的蠕动下与胃液、肠液融合,自发分散形成粒径小于100 nm的O/W型微乳。该载药体系可以增加难溶性药物在液体中的溶解度,使微乳乳滴在胃肠道中快速均匀地扩散,增加药物膜渗透性,避免首过效应,改善药物在体内的生物利用度的作用^[6]。为了有效增加DL溶解度,提高其生物利用度,本实验拟采用自微乳技术制备DL自微乳,结合单纯形网格法筛选其最佳处方,并对其理化性质、溶出度、稳定性等制剂性能进行评价,为DL自微乳剂型的进一步研究与开发提供试验参考。

1 仪器与材料

高效液相色谱仪,美国Waters公司;梅特勒电子分析天平,十万分之一,梅特勒电子天平公司;H285-2型数显恒温磁力搅拌器,北京中兴伟业仪器有限公司;马尔文NANO-ZS90型激光粒度测定仪,英国Malvern公司;高速离心机,山东博科科学仪器有限公司;RC12AD智能溶出测定仪,天大天发公司;HT7820电子透射显微镜,天美(中国)科学仪器有限公司。

DL原料药,质量分数>99%,山东朗诺制药有限公司,批号170601008;单碳链三甘酯、聚氧乙烯氢化蓖麻油(RH40)、聚乙二醇-12-羟基硬脂酸酯(HS15)、PEG400,北京凤礼精求商贸有限公司;油酸、大豆油、液体石蜡、蓖麻油,罗辅制药有限公司;聚山梨酯80,天津江天化工技术有限公司,聚山梨酯20,天津光复精细化工研究所;1,2-丙二醇,第二军医大学药系合成药物研究所;0号胶囊,绍兴康可胶囊有限公司;水为超纯水,试剂均为色谱纯。

2 方法与结果

2.1 DL的含量测定^[7]

取DL原料药50 mg精密称定,置于50 mL量瓶中,流动相稀释至刻度,配得质量浓度为

1.0 mg/mL的标准品溶液,精密移取0.8、0.9、1.0、1.1、1.2 mL至10 mL量瓶中,流动相稀释至刻度,摇匀。色谱柱:月旭XBC8;缓冲盐:0.865 g十二烷基硫酸钠溶于水,加入0.5 mL三氟乙酸,加水稀释至1 000 mL。流动相:缓冲盐-乙腈(57:43);检测波长280 nm;体积流量1.0 mL/min;柱温35 °C;进样量20 μL。以质量浓度为横坐标,以峰面积为纵坐标,得回归方程 $Y=1.663 \times 10^8 X+1.035 \times 10^6$ ($r=0.999 6, n=5$),DL在0.08~0.12 mg/mL质量浓度范围内线性关系良好。

2.2 DL在自微乳制剂辅料中溶解度考察

量取不同的油相、乳化剂、助乳化剂各10 mL精密称定,分别加入过量的DL原料药,直到不再溶解为止。在(37±0.5)°C恒温振荡器中匀速震荡48 h,于10 000 r/min离心机中离心15 min,精密移取上清液1 mL至10 mL量瓶,加流动相稀释至刻度,按“2.1”项下方法测定,结果见表1。由实验结果可得,DL在不同油相中溶解度大小排列为:油酸>中碳链三甘酯(MCT)>液体石蜡>蓖麻油>大豆油;在不同乳化剂中的溶解度大小排列为HS15>RH40>聚山梨酯80>聚山梨酯20;在不同助乳化剂中的溶解度大小排列为:1,2-丙二醇>PEG400>无水乙醇。

表1 DL原料在各辅料中的溶解度

种类	辅料	溶解度/(mg·mL ⁻¹)
油相	油酸	10.317
	MCT	9.723
	液体石蜡	4.077
	蓖麻油	1.633
	大豆油	0.017
乳化剂	HS15	2.397
	RH40	0.751
	聚山梨酯80	0.368
	聚山梨酯20	0.302
助乳化剂	1,2-丙二醇	2.181
	PEG400	1.690
	无水乙醇	0.497

2.3 自微乳制剂各辅料配伍处方筛选

2.3.1 油相与乳化剂配伍考察 油相中油酸、MCT、液体石蜡、蓖麻油对原料药的溶解度相对较高(由于药物在酸性环境中不稳定,所以排除油酸),与各乳化剂进行了配伍实验,取油相与乳化剂的比例分别为9:1、8:2、7:3、6:4、5:5混合均匀,精

密称取制得的空白自微乳 1 g, 与 100 mL 纯化水(37 °C)混合, 500 r/min 恒速磁力搅拌器磁力搅拌, 肉眼观察自乳化结果, 记录自乳化时间, 按照目测所得将结果进行分级。结果, 蓖麻油及液体石蜡与各乳化剂配伍结果均不太理想, 乳化较困难, 得到乳白色胶状物, 放置析出; MCT 与各乳化剂配伍效果均比较理想, 形成无色透明略带黏性的自微乳制剂, 且药物在 MCT 中的溶解度仅次于油酸, 因此选择 MCT 作为制剂处方油相; HS15 及 RH40 的乳化效果强于聚山梨酯 80 和 20, 且溶解度均较高, 因此选择 HS15、RH40、聚山梨酯 80 作为后期伪三元相图乳化剂筛选种类, 最终确定所选乳化剂的种类。

2.3.2 助乳化剂的筛选 在乳化剂种类确定的基础上, 将乳化剂与助乳剂按照 2:1 研磨制得混合乳化剂, 与油相按照 9:1、8:2、7:3、6:4、5:5 混合。精密称取空白自微乳 1.0 g 于烧杯中, 加 100 mL 纯化水(37 °C), 于 500 r/min 磁力搅拌器恒速磁力搅拌, 观察现象, 比较不同助乳化剂种类的加入对自乳化效果的影响。实验结果表明, 助乳剂为 1,2-丙二醇时处方乳化时间最短, 乳化效果最好, 助乳剂的加入增强了处方的乳化能力, 最终确定助乳剂为 1,2-丙二醇。

2.3.3 伪三元相图的绘制^[8-11] 将乳化剂与助乳化剂按照 2:1、1:1 比例混合, 得到混合乳化剂, 再以比例 9:1、8:2、7:3、6:4、5:5 与油相混合, 取空白自微乳制剂 1.0 g, 与 100 mL 纯化水(37 °C)混合, 观察自微乳实验结果, 记录形成微乳时各组分的比例, 以油相、乳化剂、助乳剂为伪三元相图的 3 个顶点, 绘制出伪三元相图, 结果图 1。结合溶解度实验, 最终筛选出油相、乳化剂、助乳剂。

2.4 单纯形网格法优化筛选制剂处方^[12-14]

固定油相、乳化剂、助乳剂三相总和为 100%, 结合伪三元相图所得的微乳区域, 大致划分各组分的质量比例分别为 MCT(A) 15%~50%, HS15(B) 25%~60%, 1,2-丙二醇(C) 20%~30%, 以自微乳的平均粒径(y_1)、载药量(y_2)作为制剂评价指标, 采用 Design expert 8.0 软件中的响应面法优化 SMEDDS 处方, 试验设计与结果见表 2。

按照表 2 中所列试验号, 精密称取各组分于研钵中, 匀速研磨 5 min, 得空白自微乳, 于空白自微乳中加入 100 mg DL, 研磨混匀, 加屈臣氏水 100 mL, 500 r/min 恒速磁力搅拌 15 min 使其完全乳化, 利用马尔文粒度测定仪测定载药自微乳的平均粒径; 精

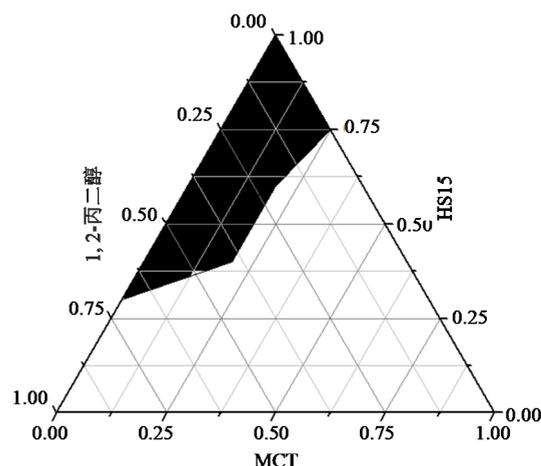


图 1 DL 空白自微乳的伪三元相图

Fig. 1 Ternary phase diagrams of blank desloratadine

表 2 单纯形网格法优化试验设计及结果

Table 2 Optimal experiment design and results by simplex lattice method

试验号	A/%	B/%	C/%	y_1 /nm	y_2 /(mg·g ⁻¹)
1	37.0	29.0	34.0	85.400	4.248
2	29.0	53.0	18.0	125.200	4.146
3	15.0	60.0	25.0	25.410	2.804
4	32.5	42.5	25.0	156.100	4.678
5	42.0	32.0	26.0	39.130	3.975
6	37.0	44.0	19.0	15.420	4.541
7	50.0	25.0	25.0	38.300	5.693
8	41.0	35.0	24.0	6.035	4.085
9	26.5	49.0	24.5	16.500	2.452
10	32.5	42.5	25.0	36.740	3.926
11	44.5	38.0	17.5	3.641	4.286
12	17.0	48.5	34.5	97.180	3.949
13	19.0	55.0	26.0	99.400	3.212
14	23.0	38.5	38.5	77.180	4.363

密称取上述乳化液 1 mL 于 10 mL 量瓶中, 加纯化水定容至刻度, 用 0.45 μm 滤膜过滤, 弃去初滤液, 留适量续滤液, 精密量取 1 mL 续滤液至 10 mL 量瓶中, 加流动相适量, 超声 10 min, 流动相定容至刻度, 摇匀, 按液相方法测定载药量。

2.4.1 数学模型拟合及方差分析 利用 Design expert 8.0 软件, 以自微乳平均粒径(y_1)和载药量(y_2)为评价指标进行模型拟合, 得响应方程: $y_1 = 156.10 - 23.55 A - 2.97 B - 5.98 C + 9.72 AB - 1.18 AC - 44.67 BC - 57.12 A^2 - 57.41 B^2 - 38.06 C^2$, $P = 0.0014$, $r = 0.9975$; $y_2 = 50.235 A + 4.373 B + 6.793 C - 0.99 AB - 1.235 AC - 0.156 BC + 0.015 ABC$, $P < 0.0001$, $r = 0.9954$ 。

对回归模型进行方差分析,见表3。模型数据显示,响应模式的 P 值均小于0.05,表明回归模型的水平非常显著;响应模型的失拟项的 P 值分别为0.043 2、0.453 2,相对于纯误差水平不显著,表明回归模型的水平显著;模型的回归方程系数 r 大于0.95,表明该回归模型拟合良好,具有代表性,能客观准确地根据自变量预测本制剂的最优处方。

2.4.2 效应面分析处方中各成分的比例对结果的影响 根据回归模型,得到三维效应面图,见图2。由此可知,对平均粒径影响最大的因素为油相MCT的用量,随着MCT比例的增加,平均粒径呈现先增大后减小的趋势;随着HS15用量的增加,平均粒径

呈现先增大后减小的趋势,但趋势较因素A(油相)缓慢;随着1,2-丙二醇用量的增加,平均粒径也呈现先增大后减小的趋势,趋势更为缓慢。处方中MCT与HS15比例对平均粒径的影响较大。

对载药量影响最为显著的是油相MCT的用量比例,MCT比例增加,载药量明显增大;HS15比例增加,载药量减小(因为油相的量相对减少了);随着1,2-丙二醇比例增加,载药量呈现先增大后减小的趋势。

2.4.3 最优处方的确定与验证 对于自微乳来说,粒径越小,比表面积越大,药物溶出与吸收越快;相对载药量也更高,使得临床口服剂量减小,临床实

表3 处方优化方差分析

Table 3 Analysis of variance results for formulation optimization

方差来源	自由度	粒径			载药量		
		平方和	F 值	P 值	平方和	P 值	F 值
模型	5	45 235.23	356.27	<0.001 4	2 659.52	249.67	<0.000 1
AB	1	754.55	48.55	0.005 8	119.78	66.56	<0.000 1
AC	1	216.78	17.78	0.009 9	40.92	22.84	0.004 7
BC	1	0.88	0.54	0.978 4	32.93	15.77	0.007 5
ABC	1	249.55	19.87	0.007 8	9.78	5.99	0.089 9
残差	6	101.09			15.99		
失拟差	3	78.69	9.94	0.043 2	4.32	1.29	0.453 2
纯误差	3	22.33			4.55		
总离差	11	45 652.47			2 586.33		

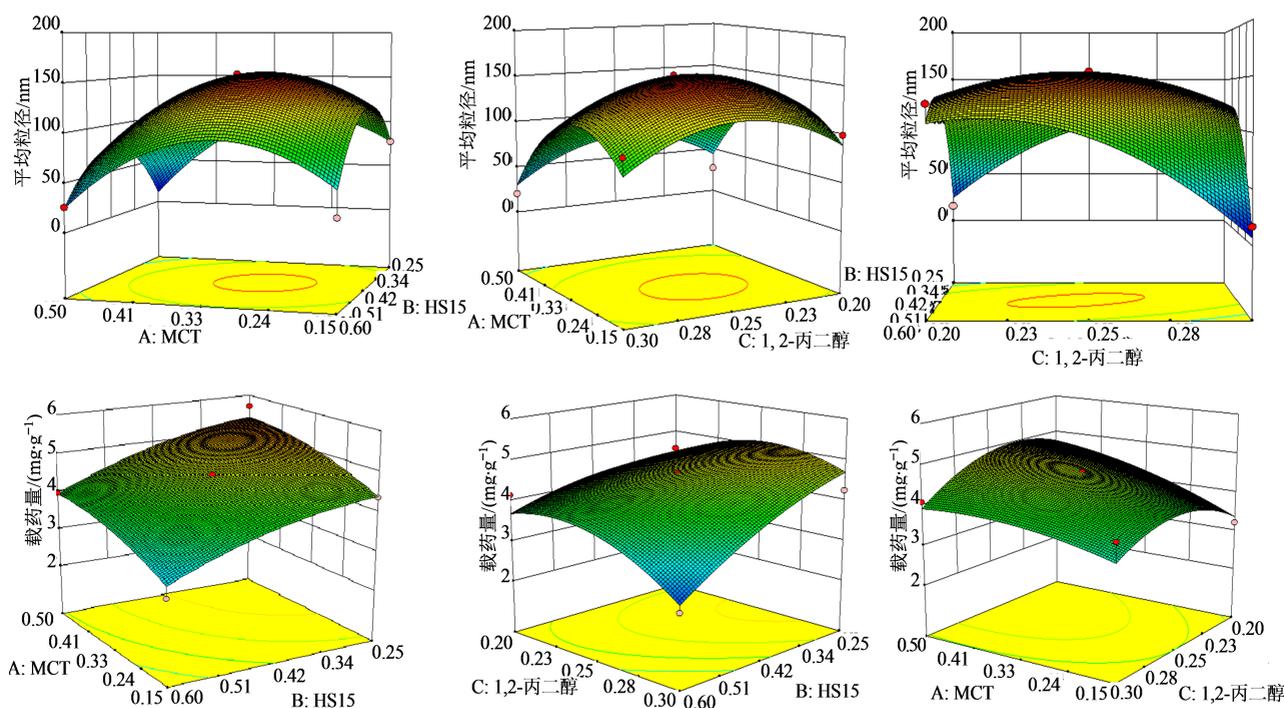


图2 油相、乳化剂及助乳化剂对自微乳处方影响的效应面

Fig. 2 Effects of oil phase, emulsifier and emulsifier on prescription of self-microemulsion

用价值更佳。综合考虑粒径与载药量对制剂整体的影响,通过软件预测功能获得其最优处方为MCT 35.75%、HS15 43.75%、1,2-丙二醇 20.5%;为了便于实验操作,将拟定处方调整为MCT为35%、HS15为45%、1,2-丙二醇为20%。根据软件预测,按照最优处方制备3批,验证自微乳制剂,测定制剂平均粒径及载药量,实验结果与预测值进行比较,结果见表4。结果表明,制剂处方测定值与软件的预测值相比差距较小,说明所建立的数学模型具有良好的预测性。

表4 处方优化的验证试验($n=3$)

评价指标	平均粒径/nm	载药量/($\text{mg}\cdot\text{g}^{-1}$)
预测值	18.55	19.77
实测值	20.21	20.95

2.5 自微乳制剂质量评价

2.5.1 制剂成品外观 DL自微乳在低温($0\text{ }^{\circ}\text{C}$)存放时为乳白色黏稠状半固体;在室温($25\text{ }^{\circ}\text{C}$)存放时其流动性较好,呈透明略带乳白色溶液。取DL-SMEDDS 1.0 g于三角瓶中,加100 mL纯化水($37\text{ }^{\circ}\text{C}$),自微乳形成速度快且形成的微乳液流动性良好、外观呈现澄清透明略带蓝色乳光的溶液。

2.5.2 透镜微观形态 取DL-SMEDDS 2 mL,滴入50 mL纯化水中($37\text{ }^{\circ}\text{C}$),500 r/min恒速磁力搅拌,形成澄清透明略带蓝色乳光的DL微乳液。取微乳液适量,均匀滴落在覆有支持膜的铜网上,放置5 min,用滤纸吸去多余液体,再滴加2%磷钨酸负染2 min,烘烤15 min,于电子透射显微镜下观察。结果DL-SMEDDS经过稀释后的乳滴呈现圆球形,形态分布基本均匀,见图3。

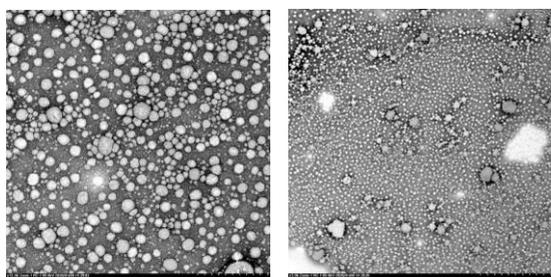


图3 DL-SMEDDS电子透射图

Fig. 3 Transmission electron microscopy of DL-SMEDDS

2.5.3 微乳液粒径分布 取DL-SMEDDS 1 mL,加 $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ 纯化水100 mL稀释,制得澄清透明略带蓝色乳光的DL微乳液。取微乳液适量于仪器中观察,

在马尔文激光粒度分布仪中测定空白自微乳和载药自微乳的平均粒径和Zeta电位,实验结果见表5。结果表明,自微乳在加入原料药前后,平均粒径的分布绝对值相差不太大,说明自微乳的粒径分布(PDI)与加入原料药前后无明显关联,影响不大,微乳液稳定性良好(PDI越小,粒径分布越窄,微乳液均一稳定)。

表5 优化后处方的平均粒径测定及Zeta电位

Table 5 Mean particle size and Zeta potential of optimal formula were determined

处方	平均粒径/nm	PDI	Zeta 电位/mV
空白自微乳	15.71 \pm 0.49	0.273	1.90 \pm 0.08
载药自微乳	20.21 \pm 0.35	0.281	2.15 \pm 0.08

2.5.4 包封率 取DL-SMEDDS 4 mL至20 mL纯化水中,500 r/min恒速磁力搅拌25 min,精密量取1 mL至10 mL容量瓶中,加 $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ 纯化水稀释至刻度,离心,过 $0.45\text{ }\mu\text{m}$ 滤膜,弃去初滤液,留下续滤液待用,精密量取续滤液1 mL至10 mL量瓶中,加甲醇适量,超声10 min,冷却至室温,加甲醇稀释至刻度,按液相方法测定药物含量(W_2 ,载药量);精密称定DL-SMEDDS 0.2 mL于10 mL量瓶中,加甲醇适量,超声10 min,冷却至室温,加甲醇稀释至刻度,精密量取1 mL至10 mL量瓶中,加甲醇稀释至刻度,过滤按液相方法测定药物含量为 W_1 ;根据公式包封率= W_2/W_1 ,计算出包封率为76.56%。结果表明,DL的包封率比较高,基本满足临床用药的需求。

2.6 体外溶出度评价^[15-16]

精密称取含有DL 10 mg的自微乳以及同等质量的原料药,装于0号胶囊壳中。称取DL-SMEDDS胶囊6粒(0.5 g/粒,约含DL 10 mg),另取6粒自制的DL原料药胶囊(约含DL 10 mg),按《中国药典》2015版溶出度测定法第二法(桨法)进行测定。以900 mL水为溶出介质,设定转速为100 r/min,水浴温度为(37.0 ± 0.5) $^{\circ}\text{C}$,分别于10、20、30、45、60、90、120 min取样3 mL,同时补足等温同种介质3 mL,样品经 $0.45\text{ }\mu\text{m}$ 滤膜过滤,按“2.1”项下液相方法测定DL含量,溶出曲线如图4所示。实验结果表明,DL-SMEDDS在30 min时累积溶出率达到89.94%,RSD为2.7%;而DL原料药在30 min的累积率出度为30.18%,RSD%为4.8%;DL-SMEDDS在90 min时的累积溶出率已达95.37%,RSD为1.8%;每个时间点溶出数据的RSD均小于2%。实验结果

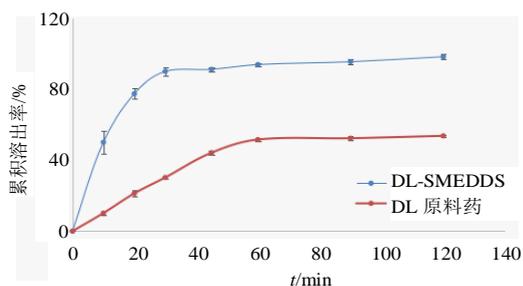


图4 DL-SEMDDS及DL原料药的溶出曲线

Fig. 4 Dissolution curves of DL-SMEDDS and DL BPC

表明,自微乳制剂能有效提高难溶性药物DL在水中的溶解度。

2.7 DL自微乳稳定性实验

2.7.1 高速离心实验 取DL-SMEDDS适量,加水适量,500 r/min恒速磁力搅拌15 min,形成澄清透明DL微乳液;精密量取该微乳液2 mL,10 000 r/min高速离心15 min,观察乳液是否有分层现象。实验结果表明,DL微乳液经过高速离心之后仍然澄清透明,未有药物析出和油水分层现象出现,初步判断微乳液稳定。

2.7.2 强光照射实验 分别精密称取DL-SMEDDS 1 g,加纯化水适量,经恒速磁力搅拌乳化后,取微乳液适量于西林瓶中,置于常温(25 °C)、强光照射(4 500±500)lx条件下保存,分别于第0、5、10天肉眼观察乳液样品外观性状,同时测定样品中DL的药物含量。结果如表6所示,自微乳制剂加水后

形成的微乳液在强光照条件下保存10 d,微乳液与第0天相比,肉眼观察其外观无显著变化,一直为澄清透明略带蓝色乳光的微乳液,乳滴平均粒径无明显变化,但药物质量分数下降了5.4%,提示本品应避光保存。

2.7.3 温度对自微乳稳定性的影响 分别精密称取DL-SMEDDS 1 g,加纯化水适量,经磁力搅拌后,取乳化后的微乳液适量于西林瓶中,置于0、25、60 °C避光保存,于第0、5、10天考察其外观,同时按照“2.1”项下液相方法测定DL的药物质量分数。结果如表7所示,低温(0 °C)和常温(25 °C)条件下避光放置10 d后,微乳液呈现澄清透明状;乳滴平均粒径和药物含量均无明显变化;高温(60 °C)对自微乳的稳定性产生了一些明显影响,放置5、10 d后药物含量略微下降,分别下降了9.7%、11.35%,自微乳由澄清透明状变为有略微乳白色析出,且微乳液平均粒径有所增大。因此,DL-SMEDDS应低温避光干燥保存。

3 讨论

DL是氯雷他定体内活性代谢产物,不管是从药物本身的稳定性,还是药物疗效方面都比氯雷他定好,但由于脱掉了一个酯基,所以其药物生物利用度及吸收方面会有相应的难度^[17-18],本研究旨在从其药物生物利用度,患者的依从性等方面入手来讨论。

表6 DL-SMEDDS强光照射下稳定性(n=2)

Table 6 Stability of DL-SMEDDS under intense illumination (n=2)

光照时间/d	微乳液外观	药物质量分数/(mg·g ⁻¹)	相对质量分数/%	粒径/nm
0	澄清透明略带蓝色乳光	3.932±0.032	100.00	18.20±0.15
5	澄清透明略带蓝色乳光	3.854±0.015	97.14	18.71±0.18
10	澄清透明略带蓝色乳光	3.758±0.009	94.58	19.75±0.14

表7 DL-SMEDDS在温度影响下稳定性

Table 7 Stability of DL-SMEDDS under influence of temperature

温度/°C	时间/d	微乳液外观	药物质量分数/(mg·g ⁻¹)	相对质量分数/%	粒径/nm
0	0	澄清透明略带蓝色乳光	4.274±0.011	100.00	18.67±0.22
0	5	澄清透明略带蓝色乳光	3.971±0.019	93.11	18.93±0.17
0	10	澄清透明略带蓝色乳光	3.870±0.011	90.56	19.08±0.09
25	0	澄清透明略带蓝色乳光	4.048±0.033	100.00	20.64±0.24
25	5	澄清透明略带蓝色乳光	3.858±0.025	95.16	19.61±0.34
25	10	澄清透明略带蓝色乳光	3.806±0.017	93.67	20.61±0.27
60	0	澄清透明略带蓝色乳光	4.499±0.009	100.00	19.62±0.33
60	5	乳白色略凝结	4.036±0.035	90.30	25.59±0.15
60	10	乳白色略凝结	3.977±0.019	88.65	40.76±0.13

本实验以DL原料药为对照品,建立HPLC法进行含量测定,该方法简单易操作,成本低。本实验采用了单纯形网格法对DL-SMEDDS处方进行了一定优化,与正常正交实验对比,大大减少了实验次数,操作简便,具有良好的预测性,通过各组间不同量的相互约束来影响实验指标,在确定处方组成的响应面方面以及筛选出制剂最佳区域有独特优势,对于各组分总量恒定的实验比较适用^[19]。

选择对药物合适的油相、乳化剂、助乳化剂是SMEDDS处方优化的关键,在这3项中,油相种类的选择对整个处方的影响最重要,油相对药物的溶解性良好与否直接影响了自微乳的乳化效果;实验结果证明乳滴粒径的大小在于油相用量的多少,油相用量多乳滴平均粒径会增大;乳化剂的种类及用量在制剂的稳定性方面有比较大的影响,也相应的可以影响乳滴的粒径;助乳化剂主要起增溶效果,调节混合物的亲水亲油平衡值(HLB),有利于微乳形成,增加自微乳的稳定性。通过前期溶解度筛选实验,大豆油的自乳化效果最差,主要由于这种油相对黏稠度比较高,对药物的溶解性不好,不利于乳化过程的发生,蓖麻油和液体石蜡的溶解度稍好,但是也不足以达到乳化的自发进行,而油酸虽然溶解效果最好,经过实验证明本药对酸度比较敏感不稳定,溶解过程会发红变色,所以舍弃,最终选择MCT作为本实验油相,MCT溶解效果好,形成的自微乳稳定,在液相测定的时候对主药出峰测定无影响,且在油相乳化剂配伍实验中,与4种乳化剂均能形成品质较好的自微乳。这可能是由于DL在MCT中的溶解度仅次于对主药有影响的油酸,可有效提高药物溶解度,扩大了微乳的形成区域。

在乳化剂的选择中,应该优先选择低毒性及乳化效果优良的乳化剂,高HLB值的乳化剂在促进O/W型微乳的形成中具有很大优势^[20],且这种乳化剂形成的微乳容易在水中的扩散,所以高HLB值的乳化剂作为我们优先选择。本实验总共筛选了4种乳化剂,分别是HS15、RH40、聚山梨酯-80和聚山梨酯-20,聚山梨酯-80和聚山梨酯-20与HS15和RH40相比HLB值低的多,乳化效果差,HS15和RH40的HLB值比较高,药物在HS15中的溶解度最好,所以最终选择HS15作为乳化剂。本实验筛选了1,20-丙二醇及PEG400,药物在1,2-丙二醇中的溶解度优于PEG400,1,2-丙二醇在日常生活应用广泛,在安全性、价格等方面具有优势^[21],所以选择1,2-丙二醇作为处方助乳剂,这对提高药物载药量有重要

意义。

在自微乳的初步稳定性试验中,已通过高速离心、强光照射、温度等实验进行了表征。高速离心实验表明,DL-SMEDDS的物理稳定性良好,保证了储存效果;强光照射实验结果证明,本药对光照敏感不稳定,应该避光保存;温度影响实验表明高温影响了DL-SMEDDS的稳定性,放置10d后自微乳颜色开始出现一些变化,微乳液平均粒径略有增大,药物含量略有下降,可能是由于温度升高加速了药物的分解或者氧化。因此,处方制剂或者微乳液应该低温避光干燥保存。本试验采用了单纯形网格法制备出平均粒径小,载药量高,质量稳定的DL-SMEDDS,后期将会通过物理方法将其干燥固化,并从生物利用度及临床应用等方面进行深入研究。

参考文献

- [1] 朱秀清. 鲁西地区变应性鼻炎患病情况及其相关因素分析[D]. 济南: 山东大学, 2011.
- [2] 徐道华. 第三代抗组胺药地氯雷他定[J]. 中国新药杂志, 2005, 14(12): 1486-1488.
- [3] 庄辉传, 李想, 相芳. 地氯雷他定药理作用及机制研究进展[J]. 中南药学, 2010, 8(1): 48-51.
- [4] 刘萍, 李兴, 卜彬彬. 地氯雷他定干混悬剂联合氯苯那敏片治疗异位性皮炎疗效分析[J]. 皮肤病与性病, 2019, 41(3): 411-412.
- [5] Bloom M, Staudinger H, Herron J. Safety of desloratadine syrup in children[J]. Curr Med Res Opin, 2004, 20(12): 1959-1965.
- [6] 涂秋榕. 自乳化药物传递系统[J]. 国外医药: 合成药生化药制剂分册, 2002, 23(3): 170-173.
- [7] Zheng J J, Rustum A M. Rapid separation of desloratadine and related compounds in solid pharmaceutical formulation using gradient ion-pair chromatography[J]. J Pharm Biomed Anal, 2010, 51(1): 146-152.
- [8] 赵惠茹, 张鹏, 刘少静, 等. 伪三元相图法研究芦丁自微乳化释药系统的制备工艺[J]. 中国药师, 2016, 19(7): 1255-1259.
- [9] 潘国梁, 贾晓斌, 魏惠华, 等. 药用微乳伪三元相图的几种制备方法比较研究[J]. 中国药房, 2006, 17(1): 21-23.
- [10] 周丽娟, 刘清飞, 陈曦, 等. 注射用微乳伪三元相图及其性质研究[J]. 中国医药生物技术, 2008, 3(2): 98-102.
- [11] 周江, 严琴英, 杨根生. 伪三元相图在紫杉醇自乳化制剂筛选中的应用[J]. 浙江化工, 2007, 8: 13-15.
- [12] 黄庆德, 姚娜, 胡建平, 等. 单纯形网格法优化灯盏花素微乳处方及其理化性质考察[J]. 中国医院药学杂志,

- 2015, 35(15): 1401-1405.
- [13] 陶丽丽, 姜同英, 郑力, 等. 复方自乳化半固体珍珠降压胶囊剂的制备及其性质考察 [J]. 沈阳药科大学学报, 2011, 28(1): 1-5
- [14] 杨露, 李小芳, 罗佳, 等. 单纯形网格法优选柿叶总黄酮自微乳处方 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(24): 13-17.
- [15] 陈承贵, 李美芳, 庞发根, 等. 国产地氯雷他定片溶出度方法的建立 [J]. 中国药品标准, 2018, 19(6): 437-441.
- [16] 严一铭. 自制和原研地氯雷他定片溶出曲线的比较和评价 [J]. 上海医药, 2018, 39(17): 68-71.
- [17] 蔡霞, 李桂冬. 抗过敏新药: 地氯雷他定 [J]. 齐鲁药事, 2006(6): 382.
- [18] 金永南. 地氯雷他定治疗慢性荨麻疹疗效观察 [J]. 浙江预防医学, 2005, 17(7): 74.
- [19] 吴成杨, 尹东东, 王杏林. 自乳化药物传递系统的处方优化方法和应用 [J]. 中国新药杂志, 2013, 22(2): 190-195.
- [20] 应晓英, 徐晖, 游剑, 等. 乳化剂HLB值对莪术油亚微乳理化性质的影响 [J]. 中国现代应用药学, 2009, 26(3): 227-230.
- [21] 郑军. 1,2-丙二醇国内外生产现状及发展前景 [J]. 热固性树脂, 2009(1): 58-62.