

丹参酮Ⅱ_A自微乳释药系统的制备和性质研究

徐月红, 陈可奇, 杨 蕾

(中山大学药学院, 广东 广州 510080)

摘要:目的 制备丹参酮Ⅱ_A自微乳,为其新制剂开发提供参考。方法 采用伪三元相图法研究不同乳化剂、助乳化剂和油相形成微乳的能力和区域,绘制不同处方组成的相图,并制备丹参酮Ⅱ_A自微乳。利用高效液相色谱法测定丹参酮Ⅱ_A在自微乳中的溶解度,考察自微乳的稳定性,并对微乳后的粒径大小、Zeta 电位进行测定。结果 所制备的自微乳中丹参酮Ⅱ_A的溶解度为2.5 mg/g,对离心、高温破坏等稳定性良好,对光稳定性欠佳,微乳后可得到平均粒径在20 nm以下、Zeta 电位绝对值在60 mV以上的微乳。结论 丹参酮Ⅱ_A自微乳制备简单,性质稳定,可显著增加丹参酮Ⅱ_A在水中的溶解度。

关键词:丹参酮Ⅱ_A;自微乳释药系统;微乳

中图分类号:R286.1

文献标识码:A

文章编号:0253-2670(2008)05-0686-03

Preparation and evaluation of self-microemulsifying drug delivery systems with tanshinone Ⅱ_A

XU Yue-hong, CHEN Ke-qi, YANG Lei

(School of Pharmaceutical Sciences, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China)

Abstract: **Objective** The self-microemulsifying drug delivery system (SMEDDS) with tanshinone Ⅱ_A was prepared in order to develop its new dosage forms. **Methods** Pseudo ternary phase diagrams were used to evaluate the self-microemulsification existence area under emulsifier, coemulsifier, and oil phase. The HPLC analysis *in vitro* was set up. Solubility in various vehicles was determined. The self-microemulsification efficiency was assessed, such as stability, particle size, and Zeta potential. **Results** The solubility of tanshinone Ⅱ_A in SMEDDS was about 2.5 mg/g, droplet size was within 20 nm, and the absolute value of Zeta potential was over 60 mV. The stability of SMEDDS with tanshinone Ⅱ_A was better in centrifugal condition with high temperature but not good enough to the light. **Conclusion** The SMEDDS can make tanshinone Ⅱ_A solubilized in water, and is an optimum vehicle in new dosage forms of tanshinone Ⅱ_A.

Key words: tanshinone Ⅱ_A; self-microemulsifying drug delivery system (SMEDDS); microemulsion

丹参酮Ⅱ_A是从唇形科植物丹参的干燥根提取而得的脂溶性成分,其临床应用广泛,尤其对心血管系统疾病有明显疗效。但丹参酮Ⅱ_A为几乎不溶于水的药物^[1],传统制剂难于被人体吸收而存在生物利用度低等问题,且其稳定性较差、易受光和热等因素的影响。自微乳释药系统(self-microemulsifying drug delivery system, SMEDDS)可作为疏水性、难吸收或易水解药物的载药系统^[2,3]。该载药系统最主要的特征就是在体温条件下,在胃肠道中遇体液后可在胃肠道蠕动下自发形成水包油型微乳,从而增加水不溶性药物的口服生物利用度,为国内外药剂学研究的热点之一。将丹参酮Ⅱ_A制成自微乳释药

系统可克服生物利用度低、稳定性差等缺点。因此,本实验对丹参酮Ⅱ_A进行自微乳释药系统研究,为丹参酮Ⅱ_A的新制剂开发提供依据。

1 材料与仪器

高效液相色谱仪(Waters 1525 二元泵;717 自动进样器;2478 双波长检测器);Mettler Toledo AB135-S 十万分之一天平;Zetasizer Nano ZS90 激光粒度分析仪(Malvern 公司);TU-1901 双光束紫外可见分光光度计。

丹参酮Ⅱ_A(中山大学药学院自制,质量分数>95%);Cremophor EL (BASF 公司);transcutol P、labrafil、Labrasol、labrafac (Gattefoss 公司);聚山

收稿日期:2007-08-13

基金项目:中山大学2006年度暑期科研项目

作者简介:徐月红(1969—),女,湖北武穴人,副教授,博士,1992年获沈阳药学院药物制剂学学士学位,1997年获沈阳药科大学药剂学硕士学位,2002年获上海中医药大学医学博士学位,现任中山大学药学院实验教学中心主任、中山大学药学院药剂室副主任,主要从事药物新剂型新技术研究。Tel/Fax: (020)87331160 E-mail: lssxyh@mail. sysu. edu. cn

梨酯 80(广州市医药公司玻璃仪器化学试剂批发部);PEG400(广州市医药公司玻璃仪器化学试剂批发部);蓖麻油(广东汕头市西陇化工厂);油酸(河北省沧州双宇化工有限责任公司);玉米油(市售);豆油(市售);乙醇(天津市富宇精细化工有限公司);甲醇(江苏汉邦科技有限公司);双蒸水自制。

2 方法与结果

2.1 丹参酮 I_A 在各种溶剂中溶解度的比较:将丹参酮 I_A 溶于各等量溶剂中形成过饱和溶液,置离心管中于 37℃ 水浴摇床中振摇分配过夜,然后将离心管置于 3 000 r/min 的离心机中离心 20 min。取等量上清液,乙醇稀释,于 270 nm 下测定各吸光度,比较溶解度大小,其中水溶液的溶解度进一步利用液相色谱进行检测。结果见表 1。可见在这些溶剂中丹参酮 I_A 的溶解度依次为:transcutol P>labrafac>Cremophor EL>labrasol>labrafil>聚山梨酯 80>PEG 400>乙醇,因此分别选择 labrasol、Cremophor EL 为乳化剂,transcutol P、labrasol 为助乳化剂。

表 1 不同溶剂中丹参酮 I_A 的吸光度
Table 1 Absorbance of tanshinone I_A in various solvents

溶剂	吸光度	溶剂	吸光度
蒸馏水	未检出	labrafil	0.319 7
Cremophor EL	0.401 2	聚山梨酯 80	0.272 7
labrasol	0.402 9	PEG 400	0.218 3
transcutol P	0.674 5	乙醇	0.194 5
labrafac	0.470 3		

2.2 伪三元相图的绘制:分别选择 labrasol、Cremophor EL 为乳化剂,transcutol P、labrasol 为助乳化剂,进行油相的筛选。分别按乳化剂与助乳化剂质量比例为 1:2、1:1、2:1 混合,各乳化剂和助乳化剂的混合物与油相按质量比例为 9:1、8:2、7:3、6:4、5:5、4:6、3:7、2:8、1:9 在室温混合,以滴定法向各混合物中滴加水相,轻轻振摇,达到平衡后观察澄清度和流动性,判断是否形成空白微乳,并在此基础上绘制伪三元相图,按文献报道方法^[4]评价微乳化效率,结果见表 2。

初步筛选出 6、11 号处方继续下一步的处方优化实验。其伪三元相图见图 1。

表 2 不同处方 SMEDDS 的比较
Table 2 Comparison of SMEDDS in different kinds of prscriptions

编号	乳化剂	助乳化剂	乳化剂与助 乳化剂比例	油 相	微乳效果
1	labrasol	transcutol P	1:2	labrafil	呈暗、灰白色,略带油状外观,乳化较慢(>2 min)
2	labrasol	transcutol P	1:1	labrafil	呈暗、灰白色,略带油状外观,乳化较慢(>2 min)
3	labrasol	transcutol P	2:1	labrafil	呈暗、灰白色,略带油状外观,乳化较慢(>2 min)
4	Cremophor EL	labrasol	1:2	labrafil	迅速乳化(≤1 min),稍不澄清,呈蓝白色
5	Cremophor EL	labrasol	1:1	labrafil	乳化稍慢(≤2 min),呈亮白色奶状液体
6	Cremophor EL	labrasol	2:1	labrafil	迅速乳化(≤1 min),澄清或微微泛蓝
7	Cremophor EL	labrasol	1:1	玉米油	乳化困难或有大量油滴存在
8	Cremophor EL	labrasol	1:1	豆油	呈暗、灰白色,略带油状外观,乳化较慢(>2 min)
9	Cremophor EL	labrasol	1:1	油酸	呈暗、灰白色,略带油状外观,乳化较慢(>2 min)
10	Cremophor EL	labrasol	1:1	蓖麻油	呈暗、灰白色,略带油状外观,乳化较慢(>2 min)
11	Cremophor EL	transcutol P	2:1	labrafil	迅速乳化(≤1 min),澄清或微微泛蓝

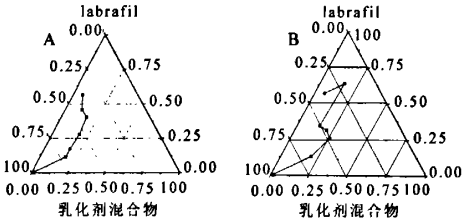


图 1 6 号(A)、11 号(B)处方的伪三元相图

Fig. 1 Pseudo-ternary phase diagrams of prescription 6 (A) and 11 (B)

2.3 SMEDDS 的处方研究

2.3.1 不同油乳比例加入丹参酮 I_A 的稳定性:以 Cremophor EL 作乳化剂,labrasol 作助乳化剂,labrafil 作油相,其中乳化剂与助乳化剂质量比例为

2:1,油相与乳化剂混合物质量比例为 3:7 和 2:8,称量法加入丹参酮 I_A,结果油乳质量比例为 2:8 所形成的 SMEDDS 较稳定,效果较好。

2.3.2 不同助乳化剂构成对丹参酮 I_A 溶解度的影响:以 Cremophor EL 为乳化剂,分别以 transcutol P 和 labrasol 作助乳化剂,labrafil 为油相,乳化剂与助乳化剂质量比例为 2:1,油相与乳化剂混合物质量比例为 2:8,制备成空白 SMEDDS 后加药,测得丹参酮 I_A 在其中的溶解度分别为 2.51、0.32 mg/g。表明以 transcutol P 作助乳化剂的处方载药量更大,可确定为优化处方。因此丹参酮 I_A SMEDDS 的制备方法确定为:将乳化剂 Cremophor EL 与助乳化剂 transcutol P 以 2:1 的质量比例混合,将混合物与油

相 labrafil 以 8 : 2 的质量比例混合得空白 SMEDDS。向空白 SMEDDS 中加入丹参酮 I_A 粉末并超声,丹参酮 I_A 以分子形式溶解于空白 SMEDDS 中,即形成 2.5 mg/g 丹参酮 I_A 的 SMEDDS。

2.3.3 丹参酮 I_A 在优化处方中的溶解度的验证试验:按优化处方平行操作,制备 3 份丹参酮 I_A 的 SMEDDS,采用 HPLC 进行测定,结果丹参酮 I_A 的平均溶解度为(2.5±0.17) mg/g。结果表明该丹参酮 I_A SMEDDS 的工艺重复性良好。

2.4 丹参酮 I_A SMEDDS 的质量研究

2.4.1 外观观察:丹参酮 I_A SMEDDS 澄清透明,为深橙红色黏稠液体。加水后形成的微乳澄清透明,呈橙红色,黏度与水接近。

2.4.2 粒径大小、分布和 Zeta 电位的测定:取适量丹参酮 I_A SMEDDS,用蒸馏水分别稀释 10、50、100 倍,轻轻振摇形成透明、均一的微乳。量取适量置激光粒度分析仪中,测定乳滴粒径大小和 Zeta 电位,结果见表 3。结果显示,所形成的微乳粒径均较小(<20nm),属于纳米的范围;Zeta 电位的绝对值大

表 3 丹参酮 I_A 微乳的粒径和 Zeta 电位(n=3)

Table 3 Particle size and Zeta potential of tanshinone I_A microemulsion (n=3)

稀释倍数	平均粒径/nm	Zeta 电位/mV
10	17.9	-62.3
50	15.9	-78.6
100	17.8	-76.2

于 60 mV,因此该 SMEDDS 微乳化后热力学及动力学均很稳定。

2.4.3 稳定性考察:取适量丹参酮 I_A SMEDDS 置离心管中,以 4 000 r/min 离心 30 min,无分层现象。将装有丹参酮 I_A SMEDDS 2 mL 无色透明安瓿封口,分别于光照(4 500 lx)和高温(60 ℃)条件下保存,分别于 5、10 d 后观察外观,并测定相关指标,结果见表 4。可见光照和高温均对 SMEDDS 自乳化能力无明显影响,对粒径、Zeta 电位影响不大;表明该 SMEDDS 能提高丹参酮 I_A 的高温稳定性,而光照对 SMEDDS 中丹参酮 I_A 的量影响非常显著,因此 SMEDDS 不能提高丹参酮 I_A 的光稳定性,丹参酮 I_A SMEDDS 应避免光保存。

表 4 丹参酮 I_A SMEDDS 的稳定性

Table 4 Stability of SMEDDS with tanshinone I_A

条 件	外 观	稀释外观(100 倍)	粒径/nm	Zeta 电位/mV	丹参酮 I _A 相对量/%
0 d 光照	橙红色澄清透明	浅橙色澄清透明	17.8	-76.2	100
高温	橙红色澄清透明	浅橙色澄清透明	17.8	-76.2	100
5 d 光照	澄清透明,颜色变浅	浅黄色澄清透明	17.4	-74.8	5.02
高温	澄清透明,颜色无明显变化	浅橙色澄清透明	18.7	-71.3	96.86
10 d 光照	澄清透明,颜色变浅	浅黄色澄清透明	16.6	-79.5	2.66
高温	澄清透明,颜色无明显变化	浅橙色澄清透明	17.8	-73.6	95.66

3 讨论

处方筛选在整个处方研究中是关键,对药物溶解度好的表面活性剂、助表面活性剂及油相是形成增溶效果好的自乳化体系的前提,所以实验首先比较丹参酮 I_A 在这些表面活性剂、助表面活性剂及油相等溶剂中的溶解度,然后通过配伍实验从众多对药物溶解度较好的表面活性剂、助表面活性剂及油相等溶剂中筛选出自乳化效果好的表面活性剂、助表面活性剂及油相组合。因此,分别选择 labrasol、Cremophor EL 为乳化剂,transcutol P、labrasol 为助乳化剂,labrafil、蓖麻油为油相,确定了丹参酮 I_A 的 SMEDDS 体系及配制方法是:将乳化剂 Cremophor EL 与助乳化剂 transcutol P 以 2 : 1 的比例混合,将混合物与油相 labrafil 以 8 : 2 的比例混合得空白 SMEDDS。向空白乳中加入丹参酮 I_A 粉末并超声,即形成均匀的含丹参酮 I_A 约 2.5 mg/g 的 SMEDDS。

本研所得到的丹参酮 I_A SMEDDS 自乳化效率较高,所形成微乳的粒径大小、Zeta 电位均显示微乳具热力学和动力学稳定性,且对温度稳定,表明丹参酮 I_A SMEDDS 既可提高丹参酮 I_A 的溶解度,又可增强其对温度的稳定性,但 SMEDDS 不能提高丹参酮 I_A 对光的稳定性,因此,在丹参酮 I_A SMEDDS 基础上开发的制剂应注意避光的问题。

参考文献:

- [1] 姚建国,周卯星,冯 瑜,等. 表面活性剂对丹参酮增溶作用的研究 [J]. 日用化学业, 2003, 33(1): 12-14.
- [2] Charman W N. Lipids, lipophilic drugs, and oral drug delivery-some emerging concepts [J]. *J Pharm Sci*, 2000, 89 (8): 967-978.
- [3] Gershanika T, Benita S. Self-dispersing lipid formulations for improving oral absorption of lipophilic drugs [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2000, 50(2): 179-188.
- [4] Shui M, Andrew J, Christopher J. Formulation design and bioavailability assessment of lipidic self-emulsifying formulation of halofantrine [J]. *Int J Pharm*, 1998, 167(2): 155-164.

丹参酮IIA自微乳释药系统的制备和性质研究

作者: [徐月红](#), [陈可奇](#), [杨蕾](#), [XU Yue-hong](#), [CHEN Ke-qi](#), [YANG Lei](#)
作者单位: [中山大学药学院, 广东, 广州, 510080](#)
刊名: [中草药](#) [ISTIC](#) [PKU](#)
英文刊名: [CHINESE TRADITIONAL AND HERBAL DRUGS](#)
年, 卷(期): 2008, 39(5)
被引用次数: 4次

参考文献(4条)

1. [姚建国](#); [周卯星](#); [冯瑜](#) [表面活性剂对丹参酮增溶作用的研究](#)[期刊论文]-[日用化学工业](#) 2003(01)
2. [Charman W N](#) [Lipids, lipophilic drugs, and oral drug delivery-some emerging concepts](#)[外文期刊] 2000(08)
3. [Gershanika T](#); [Benita S](#) [Self-dispersing lipid formulations for improving oral absorption of lipophilic drugs](#)[外文期刊] 2000(02)
4. [Shui M](#); [Andrew J](#); [Christopher J](#) [Formulation design and bioavailability assessment of lipidic self-emulsifying formulation of halohntfine](#)[外文期刊] 1998(02)

本文读者也读过(8条)

1. [孙孝祥](#). [慕宏杰](#). [张小喜](#). [焦玉焕](#). [王爱萍](#). [SUN Kao-xiang](#). [MU Hong-jie](#). [ZHANG Xiao-xi](#). [JIAO Yu-huan](#). [WANG Ai-ping](#) [人参皂苷Rh2自微乳释药系统的制备和评价](#)[期刊论文]-[中国药学杂志](#)2008, 43(9)
2. [艾立](#). [刘明星](#). [刘清飞](#). [王义明](#). [罗国安](#). [AI Li](#). [LIU Ming-xing](#). [LIU Qing-fei](#). [WANG Yi-ming](#). [LUO Guo-an](#) [岩黄连生物碱自微乳的制备及体外评价](#)[期刊论文]-[中国药学杂志](#)2008, 43(21)
3. [李宁](#). [张敬一](#). [李川](#). [刘锡联](#). [LI Ning](#). [ZHANG Jing-yi](#). [LI Chuang](#). [LIU Xi-lian](#) [氟比洛芬微乳的制备及其透皮吸收的研究](#)[期刊论文]-[中国医院药学杂志](#)2008, 28(10)
4. [李文浩](#). [何应](#). [LI Wen-hao](#). [HE Ying](#) [5-氟尿嘧啶口服微乳的制备及其大鼠肠吸收作用研究](#)[期刊论文]-[中国药房](#) 2008, 19(7)
5. [徐云峰](#). [刘清飞](#). [陈曦](#). [罗国安](#). [王义明](#). [XU Yun-feng](#). [LIU Qing-fei](#). [CHEN Xi](#). [LUO Guo-an](#). [WANG Yi-ming](#) [大蒜素自微乳的制备与质量评价](#)[期刊论文]-[中国新药杂志](#)2008, 17(22)
6. [张琰](#). [刘梅](#). [ZHANG Yan](#). [LIU Mei](#) [甘草酸二铵微乳制备工艺研究](#)[期刊论文]-[解放军药学报](#)2008, 24(2)
7. [徐月红](#). [徐莲英](#). [蔡定国](#) [全缘千里光碱体外透皮特性的研究](#)[期刊论文]-[中草药](#)2004, 35(9)
8. [韩盈](#). [刘继勇](#). [王玫](#). [彭程](#). [胡晋红](#). [HAN Ying](#). [LIU Ji-Yong](#). [WANG Mei](#). [PENG Cheng](#). [HU Jin-hong](#) [丹皮酚微乳的制备及经皮吸收研究](#)[期刊论文]-[中国医药工业杂志](#)2009, 40(9)

引证文献(4条)

1. [杨小军](#). [魏希颖](#). [徐慧娴](#) [丹参酮自乳化药物传递系统的初步研究](#)[期刊论文]-[中草药](#) 2009(9)
2. [熊阳](#). [张悦](#) [丹参酮IIA自微乳给药系统的研究](#)[期刊论文]-[中草药](#) 2010(4)
3. [彭璇](#). [陈苹苹](#). [包强](#). [魏颖慧](#). [李范珠](#) [水飞蓟宾过饱和自乳化给药系统的制备及性质研究](#)[期刊论文]-[中草药](#) 2010(1)
4. [杨雪鸥](#). [王小云](#). [开国银](#). [王建新](#). [张林](#) [丹参酮IIA抗肿瘤作用及其新剂型的研究进展](#)[期刊论文]-[中成药](#) 2011(8)

本文链接: http://d.wanfangdata.com.cn/Periodical_zcy200805017.aspx