

• 制剂与质量 •

山楂叶总黄酮自微乳化释药系统的研究

崔升森, 胡柏信, 廖晓慧

(广东药学院, 广东 广州 510006)

摘要:目的 研究山楂叶总黄酮自微乳化释药系统的处方工艺。方法 通过溶解度、处方配伍试验和伪三元相图的绘制,以色泽、乳化和时间后粒径大小指标,筛选油相、表面活性剂、助表面活性剂的最佳配伍和处方配比。并以益心酮片为参比,测定山楂叶总黄酮自微乳化释药系统的溶出度。结果 山楂叶的自微乳化处方中油相为乳化剂为 Labrasol(35%),助乳化剂为 Transcutol P(10%)。自微乳化后的粒径为 (39.5 ± 5.4) nm,自微乳化时间小于1 min。蒸馏水中10 min 累积溶出度达70%以上,而益心酮片60 min 的溶出度不足50%。结论 所制备的山楂叶总黄酮自微乳化释药系统达到了设计要求,为山楂叶总黄酮新制剂开发提供了依据。

关键词: 山楂叶总黄酮;自微乳化释药系统;处方研究

中图分类号:R286.1

文献标识码:A

文章编号:0253-2670(2008)06-0834-04

Self-microemulsifying drug delivery system of flavonoids in hawthorn leaves

CUI Sheng-miao, HU Bai-xin, LIAO Xiao-hui

(Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, China)

Abstract: **Objective** To develop the formulation of self-microemulsifying drug delivery system for hawthorn leaves flavonoids (HAW-SMEDDS). **Methods** The optimum formulations of oil phase, surfactant, and assistant surfactant for HAW-SMEDDS were screened by solubility test, compatibility test, and pseudo-ternary phase diagrams, with the time of formulating microemulsion, the consequence of visual examination, and particle size as indexes. The dissolution of HAW-SMEDDS was measured, taking the commercial tablet Yixintong Tablet as reference. **Results** The optimum self-microemulsifying drug delivery system was composed of Labrasol (35%), Transcutol P (10%). The particle diameter was (39.5 ± 5.4) nm, the time of self-microemulsifying was less than 1 min. The percent of accumulated dissolution of hawthorn leaves flavonoids in SMEDDS in distilled water was up to 70% at 10 min, while that in the Yixintong Tablet was less than 50% at 60 min. **Conclusion** The formulation of HAW-SMEDDS preparation could meet the request of the design. It could provide the reference for the new dosage form.

Key words: flavonoids in hawthorn leaves; self-microemulsifying drug delivery system (SMEDDS); formulation design

山楂系蔷薇科植物,山楂叶中的黄酮类化合物,如芦丁、金丝桃苷、槲皮素、牡荆素等,是其主要有效成分。益心酮片是山楂叶提取物经加工制成的浸膏片,收载于《中国药典》2005年版一部^[1]。但山楂叶普通片剂口服给药起效缓慢,有效成分的溶出度较低,因此常规剂型无法满足各成分的同步释放和体内吸收,未达到中医理论整体观和辨证论治的综合性治疗,故在一定程度上限制了其疗效的发挥;另一方面,由于大部分有效成分以黄酮苷状态存在,很差的水溶性致使其从常规制剂中的溶解和释放速率很慢,最终导致其在胃肠道内的吸收和利用程度很低。

因而,采用现代制剂技术来达到各组分的同步释放和高生物利用度非常重要。因此本实验制备了山楂叶总黄酮自微乳化释药系统^[2](self-microemulsifying drug delivery system, SMEDDS),该系统是由油相、非离子表面活性剂和助表面活性剂形成均一透明的药液,在环境温度(通常37℃)和轻微搅动下,药物迅速地以微乳的形式释放,可大大提高药物的溶出度。

1 仪器与试剂

Spekol 1200 同步分光光谱仪(德国 JENA 分析仪器公司);HZQ—C 空气振荡浴(哈尔滨市东联电

子技术开发有限公司);粒径分析仪(Brookhaven Instruments Corp.);RCZ—6B 智能溶出仪(上海黄海药检仪器厂)。

山楂叶总黄酮(山西金甲药业有限公司);芦丁对照品(中国药品生物制品检定所);益心酮片(山西泰盛制药有限公司);Cremophor RH40、Cremophor EL(德国 Basf 公司);Labrasol、Transcutol P、Maisin 35-1(法国 Gattefosse 公司);油酸、玉米油、大豆油、花生油、麻油(汕头市西陇化工有限公司);其余均为药用辅料。

2 方法与结果

2.1 溶解度试验:将适量的山楂叶总黄酮置于离心管中,分别加入 2 mL 油(或者表面活性剂或助表面活性剂),40 ℃ 水浴中超声 30 min,再在 37 ℃ 水浴中平衡 48 h,4 000 r/min 离心 5 min,取上清液用乙醇稀释适宜倍数后进行测定。山楂叶总黄酮在不同油、表面活性剂和助表面活性剂中的溶解度见表 1。结果表明山楂叶总黄酮在不同表面活性剂中的溶解度大小依次为:Labrasol>聚山梨酯 80>Cremophor RH40>Cremophor EL;在不同油中的溶解度大小依次为:麻油>Maisin 35-1>玉米油>大豆油>花生油;在不同助表面活性剂中的溶解度大小依次为:Transcutol P>1,2-丙二醇>PEG400>聚乙二醇油酸酯。

表 1 山楂叶总黄酮在不同溶剂中的溶解度
Table 1 Solubilities of hawthorn leaves flavonoids in various solvents

溶剂	辅料	溶解度/(mg·mL ⁻¹)
表面活性剂	Labrasol	40.25
	聚山梨酯 80	35.62
	Cremophor RH40	30.47
	Cremophor EL	18.95
油	麻油	28.63
	玉米油	12.90
	花生油	6.85
	大豆油	10.35
	Maisin 35-1	16.52
	1,2-丙二醇	36.94
助表面活性剂	Transcutol P	42.58
	PEG400	25.61
	聚乙二醇油酸酯	14.53

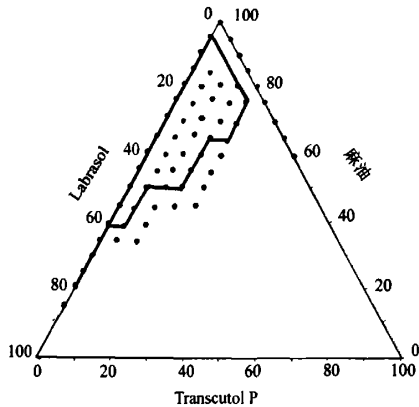
2.2 处方配伍筛选:分别选择麻油、Maisin 35-1、玉米油、大豆油作为油相;Labrasol、聚山梨酯 80、Cremophor RH40 作为表面活性剂,以质量比 40:60 的比例涡旋混匀 5 min 后,取混合物 50 μL 加入到 37 ℃ 的 50 mL 蒸馏水中,于低速磁力搅拌下自乳化,以自乳化的时间、色泽(目测)和粒径大小(仪器测定)为指标观察自乳化情况。目测标准参照文献

报道^[3]分为 5 个等级:A-迅速乳化(≤1 min),澄清,呈浅棕色;B-迅速乳化(≤1 min),比 A 稍不澄清,呈浅棕色;C-乳化稍慢(≤2 min),呈浅棕色奶状液体;D-呈暗棕色、略带油状外观,乳化较慢(>2 min);E-乳化困难或有大量油滴存在。不同油相和表面活性剂配伍的试验结果见表 2。结果表明,油相的乳化效果大小依次为麻油>Maisin 35-1>玉米油>大豆油,且麻油和不同乳化剂发生自乳化反应的乳化效率明显优于其他组合,而且麻油对药物的溶解度较其他油相要大,因此选择麻油作为油相。Labrasol、聚山梨酯 80 的乳化能力明显强于 Cremophor RH40。Labrasol 的乳化效果比聚山梨酯 80 稍好,且乳化时间比聚山梨酯 80 快,与油相和助表面活性剂混匀时间较聚山梨酯 80 要短,故选择 Labrasol 为表面活性剂。

表 2 不同油和表面活性剂的配伍试验结果(n=3)
Table 2 Results of compatibility test with various oils and surfactants (n=3)

油	表面活性剂	目测级别	粒径/nm
麻油	Labrasol	A	48.5±2.6
麻油	聚山梨酯-80	B	80.4±10.8
麻油	Cremophor RH40	C	209.7±20.3
Maisin 35-1	Labrasol	B	87.6±17.4
Maisin 35-1	聚山梨酯-80	C	254.6±31.0
Maisin 35-1	Cremophor RH40	D	311.2±25.5
玉米油	Labrasol	B	107.5±18.6
玉米油	聚山梨酯-80	D	207.0±34.7
玉米油	Cremophor RH40	E	
大豆油	Labrasol	E	
大豆油	聚山梨酯-80	E	
大豆油	Cremophor RH40	E	

2.3 伪三元相图:选择麻油作为油相,Labrasol 为表面活性剂,Transcutol P 为助表面活性剂。以伪三元相图进一步确定三相的最佳比例。表面活性剂(Labrasol)、助表面活性剂(Transcutol P)与油相(麻油)各为一角,选择不同比例加入 25% 的主药,混合均匀后,取混合液 300 μL 溶于 37 ℃ 300 mL 水中,通过外观观察即看是否将药物溶解完全和是否形成均一溶液为指标以及记录自乳化的时间和粒径大小(仪器测定),绘制自微乳化效果较好的区域,结果见图 1。自微乳区中 Labrasol 比例为 5%~60%,Transcutol P 为 0%~20%,麻油为 60%~95%。在微乳区中,随着表面活性剂比例增大,形成微乳越小,黏度增大,乳化时间越长;随着助表面活性剂的比例增大,黏度减小,乳化时间越短。根据油相和表面活性剂对药物有足够好的溶解能力;在温和的搅拌下自发形成微乳(目测级别为 A 级)原则,最终选择山楂叶



黑色实线内为自微乳区域
Region of efficient self-microemulsification within solid line
图 1 自微乳释药系统伪三元相图

Fig. 1 Pseudo-ternary phase diagram of SMEDDS

总黄酮自微乳化释药系统的优化处方为:Labrasol (35%),Transcutol P(10%),麻油(55%)。

2.4 山楂叶总黄酮自微乳化系统的制备:按 Labrasol(35%),Transcutol P(10%),麻油(55%)比例精密称取各组分,涡旋混匀后加入山楂叶总黄酮,于 37℃水浴中超声 30 min,再在 37℃水浴中充分溶解平衡 4 h 后即得山楂叶总黄酮自微乳化制剂。

2.5 山楂叶总黄酮自微乳化制剂的质量评价

2.5.1 外观和形态:山楂叶总黄酮自微乳化制剂为澄清透明的浅棕色液体。取山楂叶总黄酮自微乳化制剂 1 滴滴于 10 mL 蒸馏水中,轻轻摇匀 1 min,点样于铜网上,用 1%磷酸溶液负染,透射电镜观察,结果表明,经水稀释后得到的微乳呈圆球型,大小均匀。

2.5.2 粒径和电位:用光子相关分光光度计测得稀释 50 倍后的粒径为 (39.5 ± 5.4) nm; ξ 电位为 (3.5 ± 0.7) mV。不同稀释倍数对粒径和电位的影响见表 3,可见随着稀释倍数的增加,微乳的粒径无显著变化,而 ξ 电位略有减小。

2.5.3 稳定性:取山楂叶总黄酮自微乳化制剂于 60℃放置 10 d 和 40℃放置 3 个月后,取出,加水稀

表 3 山楂叶总黄酮自微乳化制剂稀释不同倍数后的粒径和 ξ 电位

Table 3 Droplet size and Zeta potential of HAW-SMEDDS in different diluted multiples

稀释倍数	粒径/nm	ξ 电位/mV
10	40.2 ± 4.8	4.6 ± 0.8
50	39.5 ± 5.4	3.5 ± 0.7
100	41.6 ± 6.7	3.1 ± 0.7
500	38.7 ± 4.6	2.0 ± 0.7

释 50 倍,12 000 r/min 离心 10 min,观察外观,测定粒径、电位和主药的量,并与 0 天比较,见表 4。结果表明,外观为澄清,且离心后不分层。离心后,药液的粒径、电位和主药的量与 0 天相比,无显著性变化。

表 4 山楂叶总黄酮自微乳化制剂的稳定性

Table 4 Stability of HAW-SMEDDS

条件	粒径/nm	电位/mV	总黄酮/(mg·mL ⁻¹)
0 d	39.5 ± 5.4	3.5 ± 0.7	34.6 ± 0.3
60℃,10 d	40.8 ± 6.2	3.3 ± 0.7	35.1 ± 0.2
40℃,3 月	39.4 ± 6.0	3.3 ± 0.7	34.8 ± 0.3

2.6 溶出度试验^[1]:取益心酮片 6 片和本品 6 份(相当于益心酮片剂量),照《中国药典》2005 年版附录 XC 第三法,分别以 200 mL 蒸馏水为溶出介质,转速为 100 r/min,并分别于 5、10、20、30、45、60 min 时取样,测定总黄酮的溶出量,结果见图 2。可知,山楂叶总黄酮自微乳化制剂 10 min 溶出度即可达 70%以上,而益心酮片 60 min 溶出度不足 50%,说明将山楂叶总黄酮制成自微乳化释药系统后,可大大提高药物溶出的速度和程度。

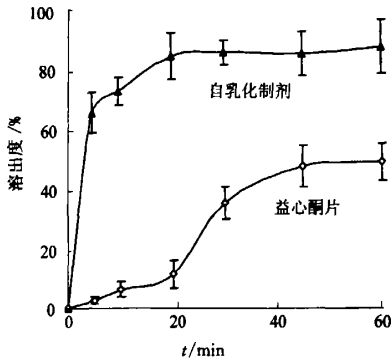


图 2 山楂叶总黄酮自微乳化制剂和益心酮片的溶出度

Fig. 2 Dissolution profiles of HAW-SMEDDS and Yixintong Tablets

3 讨论

在自微乳化释药系统处方筛选中,油相和非离子表面活性剂的选择是至关重要的,二者必需是对人体无害。非离子表面活性剂应具有较强的乳化能力,在温和的搅拌条件下能与油相自发形成微乳,而且自微乳剂型中乳化剂 HLB 值应大于 10^[3],本实验选用的 Labrasol(HLB 值为 14)就符合上述条件。助表面活性剂的作用是降低界面张力,增加界面的流动性,调节 HLB 值^[4],它的分子嵌入表面活性剂的分子中从而共同形成胶束的界面膜,由此形成的乳滴直径可小于 100 nm。最终处方中选择了 Labrasol、Transcutol P、麻油的最佳比例为 35 : 10 : 55 组成的药液,对山楂叶总黄酮有较好的溶解

性能,自微乳化效率高,稳定性良好,其溶出度较益心酮片有显著的提高。

自微乳化效率是评价混合物自发形成稳定微乳或分散相粒径均一、精细乳滴能力的一个指标,但目前仍没有一个确定的方法。本实验使用测定自微乳化的时间和自微乳化后药液的粒径来评价自微乳化效率,与文献报道^[5]用肉眼观察的方法相比,评价指标更具体,评价方法更可靠。

乳剂液滴的粒径影响药物释放和吸收的速度和程度。Shah 等^[6]认为,液滴粒径小于 5 μm 才能制得有效的乳化系统,粒径更小时,可制得热力学稳定、各向同性的 O/W 的自微乳化解药系统。目前自微乳化解药系统粒径测定的稀释倍数无统一的标准。自微乳化解药系统的粒径是自微乳化解散过程的一个决定性因素^[2],乳剂粒径的非进一步减小将导致形成热力学稳定、均一、透明的水包油自微乳化解体系。目前粒径分析的稀释倍数并没有一个统一的规定,Pouton 等^[7]采用稀释 1 500 倍后使用光子相关分光光度计测定粒径大小,而 Kommuru 等^[8]采用稀释 1 000 倍后使用 Represent 粒径分析仪测定大小。本实验结果表明,稀释倍数对微乳的粒径无显著性影响。本实验采用了稀释 50 倍来测定微乳粒径的大小,用水稀释后所得到的乳剂的平均粒径为 $(39.5 \pm 5.4) \text{ nm}$ 。

将山楂叶总黄酮制成自微乳化解药系统后,一

方面不仅可以提高其体外溶出度,而且制剂在体内可自发形成 O/W 型微乳液,能够增加细胞膜的流动性,促进药物淋巴吸收,因此有望提高药物的口服生物利用度,在今后研究中将考察山楂叶总黄酮自微乳化解剂在体内的药动学行为。

参考文献:

- [1] 中国药典[S]. 一部. 2005.
- [2] Khoo S M, Andrew J H. Formulation design and bioavailability assessment of lipidic self-emulsifying formulations of halofantrine [J]. *Int J Pharm*, 1998, 167:155-164.
- [3] Itoh K, Tozuka Y, Oguchi T, *et al.* Improvement of physicochemical properties of N-4472 part I formulation design by using self-microemulsifying system [J]. *Int J Pharm*, 2002, 238:153-160.
- [4] Gershanik T, Benita S. Self-dispersing lipid formulations for improving oral absorption of lipophilic drugs [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2000, 50(1):179-185.
- [5] Bachynsky M O, Shah N H, Paatel C I, *et al.* Factors affecting the efficiency of a self-emulsifying oral delivery system [J]. *Drug Devel Ind Pharm*, 1997, 23(8):809-814.
- [6] Shah N H, Carvajal M T, Patel C I, *et al.* Self-emulsifying drug delivery systems (SEDDS) with polyglycolized glycerides for improving *in vitro* dissolution and oral absorption of lipophilic drugs [J]. *Int J Pharm*, 1994, 106(1):15-23.
- [7] Pouton C W. Self-emulsifying drug delivery systems: assessment of the efficiency of emulsification [J]. *Int J Pharm*, 1985, 27:335-342.
- [8] Kommuru T R, Gurley B, Khan M A, *et al.* Self-emulsifying drug delivery systems (SEDDS) of coenzyme Q10: formulation development and bioavailability assessment [J]. *Int J Pharm*, 2001, 212(1):233-246.

基于 HPLC 指纹图谱的茵陈黄注射液质量一致性和稳定性研究

任永申^{1,2}, 张 萍¹, 杜晓曦³, 李 燕², 王晶彬¹, 金城¹, 段惠娟¹, 肖小河^{1*}

(1. 解放军 302 医院全军中药研究所, 北京 100039; 2. 成都中医药大学药学院, 成都 611740;

3. 国家食品药品监督管理局药品审评中心, 北京 100038)

摘要:目的 建立茵陈黄注射液 HPLC 指纹图谱,以考察其一致性和稳定性,提高其质量控制水平。方法 采用高效液相色谱法,针对 23 批(包括不同厂家、不同批号、不同加速条件)茵陈黄注射液建立 HPLC 指纹图谱;利用相似度评价软件对指纹图谱进行相似度分析,并以相似度、共有峰相对峰面积为指标,进行样品聚类分析。结果 不同厂家的样品各自聚为一类,表明茵陈黄注射液各批次间产品质量具有稳定性;各厂家产品逐次聚为一类,表明各厂家产品具有差异性和相对一致性;同一批次不同稳定性加速试验样品与正常批次差异明显,表明指纹图谱检测具有灵敏性。结论 建立的 HPLC 指纹图谱可用于茵陈黄注射液质量控制,对保证产品质量的一致性和稳定性具有重要价值。

关键词:茵陈黄注射液;指纹图谱;质量控制;一致性;稳定性

中图分类号:R286.1

文献标识码:A

文章编号:0253-2670(2008)06-0837-05

收稿日期:2007-08-11

基金项目:国家自然科学基金资助项目(30701109)

作者简介:任永申(1983-),男,河南南阳人,成都中医药大学 2005 级中药学硕士研究生,从事中药新药及质量研究。

E-mail:godreny@163.com

* 通讯作者 肖小河 Tel:(010)66933322 E-mail:pharmacy302@126.com

山楂叶总黄酮自微乳化释药系统的研究

作者：[崔升森](#), [胡柏信](#), [廖晓慧](#), [CUI Sheng-miao](#), [HU Bai-xin](#), [LIAO Xiao-hui](#)
作者单位：[广东药学院, 广东, 广州, 510006](#)
刊名：[中草药](#) [ISTIC](#) [PKU](#)
英文刊名：[CHINESE TRADITIONAL AND HERBAL DRUGS](#)
年, 卷(期): 2008, 39(6)
被引用次数: 4次

参考文献(8条)

1. [中华人民共和国药典\(一部\)](#) 2005
2. [Khoo S M;Andrew J H](#) [Formulation design and bioavailability assessment of lipidic self-emulsifying formulations of halofantrine](#)[外文期刊] 1998
3. [Itoh K;Tozuka Y;Oguchi T](#) [Improvement of physicochemical properties of N-4472 part I formulation design by using self-microemulsifying system](#) 2002
4. [Gershanik T;Benita S](#) [Self-dispersing lipid formulations for improving oral absorption of lipophilic drugs](#)[外文期刊] 2000(01)
5. [Bachynsky M O;Shah N H;Paatel C I](#) [Factors affecting the efficiency of a self-emulsifying oral delivery system](#)[外文期刊] 1997(08)
6. [Shah N H;Carvajal M T;Patel C I](#) [Self-emulsifying drug delivery systems \(SEDDS\) with polyglycolzed glycerides for improving in vitro dissolution and oral absorption of lipophilic drugs](#)[外文期刊] 1994(01)
7. [Pouton C W](#) [Self-emulsifying drug delivery systems:assessment of the efficiency of emulsification](#) [外文期刊] 1985
8. [Kommuru T R;Gurley B;Khan M A](#) [Self-emulsifying drug delivery systems \(SEDDS\) of coenzyme Q10:formulation development and bioavailability assessment](#)[外文期刊] 2001(01)

本文读者也读过(10条)

1. [崔升森](#). [赵春顺](#). [何仲贵](#). [CUI Sheng-miao](#). [ZHAO Chun-shun](#). [HE Zhong-gui](#) [葛根黄酮自微乳化给药系统的体内外评价](#)[期刊论文]-[中草药](#)2007, 30(6)
2. [韩静](#). [崔升森](#) [葛根素自微乳化释药系统的处方筛选与体外评价](#)[期刊论文]-[中南药学](#)2009, 7(10)
3. [马俐丽](#). [朱照静](#) [普罗布考自微乳化释药系统大鼠体内药动学研究](#)[期刊论文]-[重庆医科大学学报](#)2010, 35(8)
4. [吕竹芬](#). [申楼](#). [谢清春](#). [林燕妹](#) [心血宁滴丸制备工艺的研究](#)[期刊论文]-[中药材](#)2005, 28(12)
5. [王丽萍](#) [自微乳化释药系统的研究进展](#)[期刊论文]-[中国医疗前沿 \(上半月\)](#) 2010, 05(15)
6. [林朝霞](#). [崔升森](#). [LIN Zhao-xiao](#). [CUI Sheng-miao](#) [HPLC法测定尼莫地平自微乳化软胶囊含量](#)[期刊论文]-[广东药学院学报](#)2009, 25(3)
7. [李莉](#). [吕红](#). [庞红](#). [LI Li](#). [L\(U\) Hong](#). [PANG Hong](#) [山楂叶总黄酮抗衰老作用的实验研究](#)[期刊论文]-[时珍国医国药](#) 2007, 18(9)
8. [蔡勤](#). [梁隆](#). [侯世祥](#). [黄艳萍](#). [CAI Qin](#). [LIANG Long](#). [HOU Shi-xiang](#). [HUANG Yan-ping](#) [川芎油自微乳化释药系统处方研究](#)[期刊论文]-[四川大学学报 \(医学版\)](#) 2008, 39(2)
9. [韩静](#). [崔升森](#). [HAN Jing](#). [CUI Sheng-miao](#) [山楂叶总黄酮分散片的制备](#)[期刊论文]-[海峡药学](#)2009, 21(12)
10. [李苑新](#). [刘燕华](#). [朱盛山](#). [LI Yuanxin](#). [LIU Yanhua](#). [ZHU Shengshan](#) [毛冬青滴丸制备工艺研究](#)[期刊论文]-[广州中医药大学学报](#)2006, 23(1)

引证文献(4条)

1. [齐雪萍](#), [桂双英](#), [鲁传华](#), [刘鹏](#), [郭玉丽](#), [程斌](#), [彭代银](#) [汉防己甲素自微乳的研制](#)[期刊论文]-[安徽医药](#) 2010(4)
2. [崔升森](#), [赵春顺](#) [山楂叶提取物自微乳化释药系统的降血脂作用](#)[期刊论文]-[时珍国医国药](#) 2009(12)
3. [崔升森](#), [张慧文](#), [张建](#), [叶珍珍](#), [廖华卫](#) [山楂叶总黄酮自微乳化释药系统的体内外评价](#)[期刊论文]-[中成药](#) 2012(7)
4. [姚小军](#), [蓝苑元](#), [耿彤](#), [潘勤](#) [中药和天然药物自乳化释药系统的研究进展](#)[期刊论文]-[现代药物与临床](#) 2009(5)

本文链接: http://d.wanfangdata.com.cn/Periodical_zcy200806012.aspx