

自乳化释药系统 (SEDDS) 对姜黄素类组分增溶作用的研究

柯秀梅^{1,2}, 杨荣平^{1,2}, 郭响香^{2,3}, 周文杰^{1,2}, 陈小川², 梁旭明², 王云红^{2*}

1. 成都中医药大学药学院, 四川 成都 611137

2. 重庆市中药研究院 重庆市中药资源重点实验室, 重庆 400065

3. 陕西中医学院, 陕西 咸阳 712000

摘要: **目的** 探讨自乳化释药系统 (SEDDS) 对多组分同时增溶的可行性。**方法** 以姜黄素类组分为模型药物, 采用 *D*-最优混料设计优化 SEDDS 处方, 以对双去甲氧基姜黄素、去甲氧基姜黄素和姜黄素的载药量、SEDDS 的粒径和乳化时间为指标对 SEDDS 进行优化并对其进行综合评价, 探讨 SEDDS 对多成分同时增溶的可行性。**结果** 优化得 SEDDS 最佳处方为 Oblique CC497-聚山梨酯 20-Transcutol P (0.21 : 0.50 : 0.29), SEDDS 粒径为 (248.8 ± 3.4) nm, 乳化时间为 (70 ± 1) s。37 °C 时, SEDDS 对双去甲氧基姜黄素、去甲氧基姜黄素和姜黄素的最大载药量分别为 2.298、12.220、52.561 mg/g, 在水中的溶解度分别为 0.107、0.661、1.648 mg/mL。**结论** SEDDS 能实现对多组分的同时增溶。

关键词: 自乳化释药系统; 增溶; 姜黄素; 双去甲氧基姜黄素; 去甲氧基姜黄素; *D*-最优混料设计

中图分类号: R283.6 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2014)07-0935-07

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2014.07.008

Solubilization of self-emulsifying drug delivery system (SEDDS) for curcumin components

KE Xiu-mei^{1,2}, YANG Rong-ping^{1,2}, GUO Xiang-xiang^{2,3}, ZHOU Wen-jie^{1,2}, CHEN Xiao-chuan², LIANG Xu-ming², WANG Yun-hong²

1. Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 611137, China

2. Key Laboratory of Chongqing TCM Resources, Chongqing Academy of Chinese Traditional Materia Medica, Chongqing 400065, China

3. Shanxi University of Chinese Medicine, Xianyang 712000, China

Abstract: Objective To explore the feasibility of self-emulsifying drug delivery system (SEDDS) for multicomponents simultaneous solubilization. **Methods** The curcumin (Cur) components were used as model drug, *D*-optimal mixture design was used to optimize SEDDS prescription, and the contents of bisdemethoxycurcumin (BDMC), demethoxycurcumin (DMC), and Cur, SEDDS particle size, and emulsifying time were made as indicators to select and evaluate SEDDS, so as to explore the feasibility of SEDDS for the multicomponents simultaneous solubilization. **Results** The optimal SEDDS prescription was Oblique CC497-Tween 20-Transcutol P (0.21 : 0.50 : 0.29), SEDDS particle size was (248.8 ± 3.4) nm, and emulsifying time was (70 ± 1) s. At 37 °C, the maximum loading capacities of SEDDS for BDMC, DMC, and Cur were 2.998, 12.220, and 52.561 mg/g, respectively, and the solubilities in water were 0.107, 0.661, and 1.648 mg/mL. **Conclusion** SEDDS can realize the solubilization of multicomponent simultaneously.

Key words: self-emulsifying drug delivery system; solubilization; curcumin; bisdemethoxycurcumin; demethoxycurcumin; *D*-optimal mixture design

自乳化释药系统 (self-emulsifying drug delivery system, SEDDS) 是包含油相、表面活性剂和助表面活性剂的固体或液体剂型, 在胃肠道内或在环境

温度适宜 (通常指体温 37 °C) 及温和搅拌的情况下能自发形成水包油乳剂^[1-9], 具有增加药物溶解度, 促进药物渗透吸收, 提高生物利用度等特点^[10]。

收稿日期: 2013-11-28

基金项目: 重庆市 GLP 中心能力提升建设 (cstc2012pt-kyys10001); 重庆自然科学基金课题 (cstc2012jjA1415); 中药新产品开发研究能力提升建设 (cstc2012pt-kyys10004)

作者简介: 柯秀梅 (1987—), 女, 硕士在读, 研究方向为中药新剂型与新技术。Tel: 13452940095 E-mail: 458624665@qq.com

*通信作者 王云红 (1985—), 女, 硕士, 研究方向为中药新剂型、新技术与质量标准研究。Tel: (023)89029068 E-mail: 271981966@qq.com

中药成分复杂,多为配伍应用,而目前对 SEDDS 的研究多集中于对单一成分的增溶促渗等研究,限制了 SEDDS 在中药中的应用。姜黄素类成分(curcumin, Cur)是姜黄属植物主要生物活性成分,常用作天然色素和食品、化妆品的添加剂,具有抗肿瘤、抗炎、防治心血管系统疾病等广泛的药理作用^[1]。而溶解度、生物利用度偏低在很大程度上限制了其临床推广应用,本实验以姜黄素类成分为模型,探讨 SEDDS 对多成分同时增溶的可行性,以期为其应用于多组分同时增溶提供研究思路。

1 仪器与材料

高效液相色谱仪 Waters 2695—2996 (四元泵, DAD 检测器,在线脱气,美国 Waters 公司);电子天平(十万分之一、万分之一,赛多利斯公司);Anke TGL—16 C 高速离心机(上海安亭仪器厂);HZ—881S 台式水浴恒温振荡器(江苏太仓市实验设备厂);SK—1 快速混匀器(金坛市城东新瑞仪器厂);PJ—3 片剂四用测试仪(天津市国铭医药设备有限公司);Zeta-sizer Nano ZS90 纳米粒度及 Zeta 电位分析仪(英国 Malvern 公司)。

对照品双去甲氧基姜黄素(BDMC, 质量分数 98.4%,批号 FY 11830310)、去甲氧基姜黄素(DMC, 质量分数 98.0%,批号 FY 11830308)、姜黄素(Cur, 质量分数 98.7%,批号 FY 11830306)、Cur 原料药(批号 120101),均购于南京泽朗科技有限公司;中链甘油三酸酯(MCT,铁岭北亚药用油有限公司);蓖麻油、聚山梨酯 80、聚山梨酯 20、聚山梨酯 85、聚乙二醇 200(PEG 200)、聚乙二醇 400(PEG 400)、聚乙二醇 600(PEG 600)、丙二醇,均为成都科龙化工试剂厂产品;油酸、油酸乙酯、油酸正丁酯、乳化剂 OP、肉豆蔻酸异丙酯(IPM)、聚乙二醇十二羟基硬脂酸酯(HS15)、棕榈酸异丙酯(IPP)均为国药集团化学试剂有限公司产品;油酸聚乙二醇甘油酯(Labrafil M 1944CS)、辛/癸酸聚乙二醇甘油酯(Labrasol)、二乙二醇单乙基醚(Transcutol P)、

聚甘油油酸酯(Obleique CC497)、单油酸甘油酯(Peceol),均为法国嘉法狮公司产品[法国嘉法狮公司试剂均由嘉法狮(上海)贸易有限公司友情提供];甲醇为色谱纯,其余均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 分析方法的建立

2.1.1 色谱条件 色谱柱为 Sepax BR-C₁₈ 柱(150 mm×4.6 mm, 3 μm);流动相为乙腈-4%冰醋酸(48:52);检测波长为 419 nm;体积流量为 1 mL/min;柱温为 30 ℃。

2.1.2 对照品溶液的配制 分别精密称取 BDMC、DMC 和 Cur 对照品适量,加甲醇制成含 BDMC 1.640 mg/mL、DMC 1.760 μg/mL 和 Cur 1.736 μg/mL 的混合对照品溶液。

2.1.3 供试品溶液的制备 取供试品适量于 10 mL 量瓶中,加甲醇稀释定容,0.22 μm 滤膜滤过,取续滤液,即得。

2.1.4 专属性考察 分别取油相、表面活性剂和助表面活性剂适量于离心管中,涡旋混匀,于 37 ℃ 恒温振荡 24 h,称取适量加甲醇稀释,0.22 μm 滤膜滤过,取续滤液,作为阴性样品,另分别取混合对照品溶液和供试品溶液各 10 μL,注入高效液相色谱仪,按“2.1.1”项下色谱条件测定,结果见图 1,结果表明 BDMC、DMC 和 Cur 的分离效果良好,保留时间分别约为 7、8、9 min,自乳化空白溶剂不干扰 3 种成分的测定。

2.1.5 线性关系考察 取上述混合对照品溶液适量,用甲醇依次逐级稀释成系列质量浓度,其中含 BDMC 20.5、41.0、82.0、164.0、328.0、656.0、820.0、1 640.0 μg/mL,DMC 22.0、44.0、88.0、176.0、352.0、704.0、880.0、1 760.0 μg/mL,Cur 21.7、43.4、86.8、173.6、347.2、694.4、868.0、1 736.0 μg/mL 的混合对照品溶液,精密吸取 10 μL,注入高效液相色谱仪,以峰面积为纵坐标(Y),进样量为横坐标(X)进行线性回归,得回归方程: BDMC $Y=10\ 154\ 143$

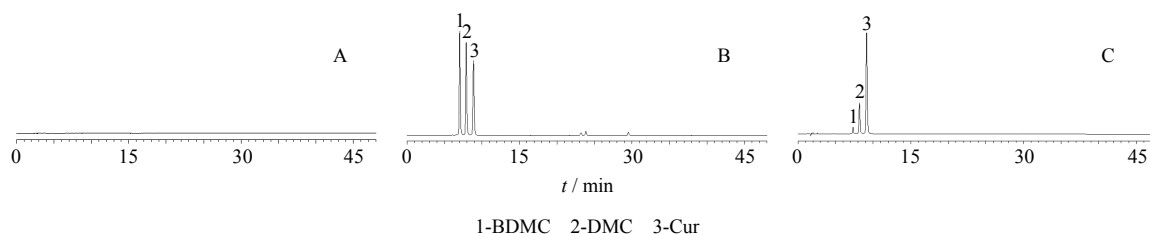


图1 阴性样品(A)、混合对照品(B)和供试品(C)的HPLC图

Fig. 1 HPLC of negative sample (A), mixed reference substance (B), and test sample (C)

$X-98\ 624$, $r=1.000\ 0$; $DMC\ Y=9\ 431\ 308\ X-105\ 869$, $r=1.000\ 0$; $Cur\ Y=8\ 540\ 413\ X-89\ 270$, $r=1.000\ 0$; 结果表明, BDMC 在 $20.5\sim 1\ 640.0\ \mu\text{g/mL}$ 、DMC 在 $22.0\sim 1\ 760.0\ \mu\text{g/mL}$ 、Cur 在 $21.7\sim 1\ 736.0\ \mu\text{g/mL}$ 与峰面积呈良好的线性关系。

2.1.6 精密度试验 取混合对照品溶液, 重复进样 6 次, 按“2.1.1”项下色谱条件测定, BDMC、DMC 和 Cur 峰面积的 RSD 分别为 1.34%、1.02%、1.01%, 表明仪器精密度良好。

2.1.7 稳定性试验 分别取油相、表面活性剂和助表面活性剂适量于离心管中, 加入过量 Cur 原料药, 涡旋混匀, 于 $37\ ^\circ\text{C}$ 恒温振荡 24 h, 制备含药乳。取上清液适量, 按“2.1.3”项下方法制备供试品溶液, 分别取对照品和供试品溶液按“2.1.1”项下色谱条件分别于 0、2、4、8、12、18、24 h 进样, 测定各组峰面积, 混合对照品溶液中 BDMC、DMC 和 Cur 的 RSD 分别为 1.24%、1.34%、0.79%, 供试品溶液中这 3 种成分的 RSD 分别为 1.37%、1.63%、1.97%, 表明室温下对照品溶液和供试品溶液在 24 h 内稳定。

2.1.8 重复性试验 按“2.1.3”项下方法平行制备样品 6 份, 分别精密吸取 $10\ \mu\text{L}$, 注入高效液相色谱仪, 按“2.1.1”项下色谱条件测定, 计算 BDMC、DMC 和 Cur 质量分数的 RSD 分别为 0.46%、0.79%、1.46%, 表明该方法重复性良好。

2.1.9 加样回收率试验 取已知 BDMC、DMC 和 Cur 质量分数的 SEDDS $0.1\ \text{g}$, 精密称定, 置 $10\ \text{mL}$ 量瓶内, 加入含 BDMC $2.30\ \text{mg/mL}$ 的对照品溶液 $1\ \text{mL}$ 、含 DMC $6.10\ \text{mg/mL}$ 的对照品溶液 $2\ \text{mL}$ 和含

Cur $10.51\ \text{mg/mL}$ 的对照品溶液 $5\ \text{mL}$, 加甲醇稀释至刻度, 摇匀, 平行制备 6 份。按“2.1.1”项下色谱条件测定, 计算 BDMC、DMC 和 Cur 质量分数并计算回收率。结果 BDMC、DMC 和 Cur 的平均加样回收率依次为 99.2%、100.4%、99.6%, RSD 依次为 0.89%、1.02%、1.46%, 表明该方法准确度良好。

2.2 原料药中 BDMC、DMC 和 Cur 的测定

精密称取 Cur 原料药 $0.1\ \text{g}$, 置于 $100\ \text{mL}$ 量瓶中, 加甲醇溶解并稀释至刻度, 微孔滤膜滤过, 取续滤液按“2.1.1”项下色谱条件测定。计算得 Cur 原料药中 BDMC、DMC 和 Cur 的质量分数分别为 2.44%、12.30%、82.43%。

2.3 SEDDS 处方的优化与制备

2.3.1 辅料的筛选 分别将 $2\ \text{g}$ 不同种类的油、表面活性剂、助表面活性剂以及 $2\ \text{mL}$ 水加于离心管中, 加入过量 Cur 原料药, 涡旋混匀, 于 $37\ ^\circ\text{C}$ 恒温振荡 24 h, 室温下静置过夜, 取适量上清液加甲醇稀释, 测定各种辅料对原料药中 BDMC、DMC 和 Cur 3 种姜黄素类组分的溶解度, 结果见表 1。由表 1 可知, 辅料 Oblique CC497、聚山梨酯 20、PEG 600、PEG 400、PEG 200 和 Transcutol P 对 3 种成分的增溶效果好。

2.3.2 三元相图的绘制 以 Oblique CC497 为油相、聚山梨酯 20 为表面活性剂、Transcutol P 为助表面活性剂, 按照不同比例涡旋混匀, 放置 24 h, 取未分层样品加入 $100\ \text{mL}$ 水中, 轻微摇荡, 观察是否能成乳。分别以 Oblique CC497、聚山梨酯 20 和 Transcutol P 为顶点绘制三元相图, 结果见图 2。

表 1 姜黄素类组分在辅料中溶解度

Table 1 Solubility of Cur components in accessories

溶剂		溶解度 / (mg·g ⁻¹)			溶剂		溶解度 / (mg·g ⁻¹)		
		BDMC	DMC	Cur			BDMC	DMC	Cur
油相	水	—	—	—	表面活性剂	HS15	1.524	11.428	59.655
	Obleique CC497	1.041	2.106	6.044		Labrasol	1.528	13.444	55.533
	蓖麻油	0.644	1.740	4.532		聚山梨酯 20	1.994	12.927	60.266
	Labrafil M 1944CS	1.012	2.108	4.235		聚山梨酯 80	1.569	9.779	52.574
	Pecceol	0.842	1.661	3.463		聚山梨酯 85	1.789	8.904	57.967
	MCT	0.484	1.006	2.208	助表面活性剂	OP	3.398	18.581	80.556
	油酸	0.471	0.669	0.976		PEG 200	4.799	26.272	99.099
	油酸乙酯	1.207	1.700	1.750		PEG 400	3.074	19.340	95.043
	IPP	0.439	0.694	1.082		PEG 600	3.694	21.647	97.253
	油酸正丁酯	0.416	0.637	0.904		Transcutol P	3.953	23.256	89.121
IPM	0.789	1.139	2.035		丙二醇	0.255	1.105	4.050	

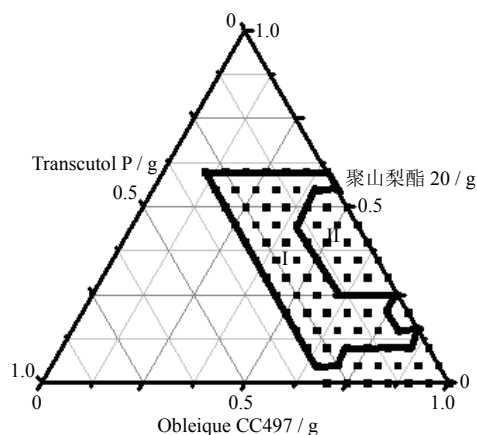


图2 三元相图

Fig. 2 Ternary phase diagram

区域I为Obleique CC497、聚山梨酯20和Transcutol P这3种辅料的成乳区，区域II为其不成乳区。

辅料筛选实验发现，PEG 600、PEG 400和PEG 200为对BDMC、DMC和Cur 3个组分溶解性最佳的助表面活性剂，但它们与对3个姜黄素类组分溶解性最佳的油相Obleique CC497和表面活性剂聚山梨酯20几乎不成乳。故选取了对3个组分的溶解性仅次于PEG 600、PEG 400和PEG 200的Transcutol P为助表面活性剂。

2.3.3 D-最优混料设计优化 SEDDS 处方 在三元相图基础上，以油相（Obleique CC497）质量（ X_1 ）、表面活性剂（聚山梨酯20）质量（ X_2 ）和助表面活性剂（Transcutol P）质量（ X_3 ）的质量比例为考察因素，以3种成分BDMC的载药量（ Y_1 ）、DMC的载药量（ Y_2 ）、Cur的载药量（ Y_3 ）、自乳化时间（ Y_4 ）和粒径（ Y_5 ）为评价指标，用Design Expert 7.0统计软件进行D-最优混料设计优化处方，见表2，并按照表2所示比例称取油相、表面活性剂和助表面活性剂，加入过量的Cur原料药涡旋混匀，置于37℃、150 r/min恒温振荡箱振荡24 h，取出，8 000 r/min离心10 min，取上清液适量，加甲醇稀释，测定载药量。同时在片剂四用测试仪上，取上述上清液0.2 mL加入到200 mL 37℃去离子水中，用桨法以桨转速100 r/min轻微搅拌使自乳化，目测法用秒表测定乳化时间，同时用纳米粒度及Zeta电位分析仪测定乳化后的粒径。对5个响应值分别进行“归一化”处理得5个归一值（OD）（ Y_1 、 Y_2 和 Y_3 取 $OD_{\max}$ ， Y_4 和 Y_5 取 $OD_{\min}$ ），在此基础上，取每个OD值的权重系数均为0.2（本实验中5个指标处于同等地位，故权重系数皆为0.2）。试验设计与结果见表2。

表2 D-最优混料试验设计及结果

Table 2 Design and results of D-optimal mixture experiment

序号	X_1	X_2	X_3	$Y_1 / (\text{mg} \cdot \text{g}^{-1})$	$Y_2 / (\text{mg} \cdot \text{g}^{-1})$	$Y_3 / (\text{mg} \cdot \text{g}^{-1})$	Y_4 / s	Y_5 / nm	OD 值
1	0.667	0.200	0.133	1.142	7.847	28.084	660	328.9	0.402
2	0.542	0.270	0.187	2.036	11.096	44.496	10	232.2	0.815
3	0.800	0.200	0.000	0.652	3.947	12.184	841	836.0	0.005
4	0.800	0.200	0.000	0.646	4.043	12.062	862	793.0	0.014
5	0.386	0.600	0.014	0.974	4.702	17.478	29	382.5	0.397
6	0.450	0.400	0.150	2.136	11.296	44.096	5	231.2	0.829
7	0.667	0.200	0.133	1.031	7.912	27.852	652	321.6	0.396
8	0.134	0.600	0.266	1.932	12.294	58.391	7	143.1	0.920
9	0.386	0.600	0.014	0.938	4.527	17.309	32	397.6	0.384
10	0.492	0.405	0.103	1.335	7.207	31.320	9	311.2	0.576
11	0.276	0.568	0.156	0.974	4.702	15.478	52	165.0	0.446
12	0.450	0.400	0.150	2.036	11.396	44.196	6	221.2	0.825
13	0.440	0.260	0.300	2.748	12.065	48.473	8	273.5	0.912
14	0.134	0.600	0.266	1.971	12.172	58.240	6	138.6	0.921
15	0.390	0.499	0.110	2.644	12.322	48.979	7	165.3	0.941
16	0.651	0.349	0.000	0.736	4.374	23.052	736	776.6	0.112
17	0.291	0.433	0.276	1.510	7.875	30.767	16	237.5	0.626
18	0.440	0.260	0.300	2.636	12.374	48.520	10	264.9	0.910

$$OD_{\max} = (Y_i - Y_{\min}) / (Y_{\max} - Y_{\min})$$

$$OD_{\min} = (Y_{\max} - Y_i) / (Y_{\max} - Y_{\min})$$

$$OD = 0.2 \times (OD_{1\max} + OD_{2\max} + OD_{3\max} + OD_{4\min} + OD_{5\min})$$

2.3.4 数据分析及 SEDDS 处方优化 应用 Design Expert 7.0 实验设计软件以 4 种数学模型进行回归拟合与分析,以回归模型的标准方差、复相关系数、调整相关系数和预测复相关系数为综合指标,判断并选取 4 种数学模型中最佳的回归模型,结果见表 3。5 个响应值及其 OD 值的复相关系数皆较高,表明回归模型拟合较好,回归方程的代表性好,能准确预测实际情况。拟合模型的回归方程: $Y_1 = 0.83 A + 0.91 B + 4.32 C$, $Y_2 = 4.87 A + 4.97 B + 22.38 C$, $Y_3 = 15.49 A - 24.77 B - 93.87 C$, $Y_4 = 865.20 A - 17\,062.61 B - 33\,459.28 C + 35\,851.33 AB - 66\,265.99 AC - 98\,863.19 ABC - 24\,444.17 AB(A-B) - 41\,067.30 AC(A-C) - 5\,877.00 BC(B-C)$, $Y_5 =$

$$827.30 A - 88.53 B + 2\,659.27 C + 595.32 AB - 5\,562.50 AC - 3\,536.99 BC, OD = -0.026 A + 0.093 B + 0.12 C + 1.24 AB + 3.15 AC + 2.95 BC。$$

根据最佳回归方程,应用 Design Expert 7.0 统计软件绘制 Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 和 Y_5 5 个响应值的 OD 值二维等高线图(图 3)。当 Oblique CC497 所占比例为 18.9%~26.4%,聚山梨酯 20 为 43.6%~52.1%,Transcutol P 为 28.9%~30.0%时,OD 值较大。

2.3.5 优化处方的验证 在优化范围内选取 1 个处方实验,重复 3 次,其辅料配比及试验结果见表 4。结果验证处方的各指标实际值均接近预测值,表明 D-最优混料设计对自乳化配比具有准确的预测性。经综合评价后优选的 SEDDS 处方为 Oblique CC497-聚山梨酯 20-Transcutol P-Cur (0.21:0.50:0.29:0.064),以此比例称取油相、表面活性剂、助表面活性剂和 Cur 原料药,涡旋混匀,置于 37℃、

表 3 实验的回归分析结果

Table 3 Results of experimental regression analysis

响应值	模型	标准方差	复相关系数	调整复相关系数	预测复相关系数	结论
Y_1	线性模型	0.51	0.760 8	0.802 2	0.825 8	建议
	二次模型	0.49	0.671 6	0.534 8	0.397 6	—
	特殊立方模型	0.51	0.672 1	0.493 3	0.173 4	—
	立方模型	0.55	0.728 2	0.422 5	0.103 4	—
Y_2	线性模型	2.24	0.621 9	0.771 5	0.816 4	建议
	二次模型	2.31	0.676 7	0.542 0	0.422 2	—
	特殊立方模型	2.33	0.698 0	0.533 3	0.117 3	—
	立方模型	2.59	0.728 3	0.422 5	0.101 3	—
Y_3	线性模型	10.35	0.617 6	0.766 7	0.772 7	建议
	二次模型	11.02	0.653 3	0.508 9	0.349 7	—
	特殊立方模型	10.06	0.735 1	0.590 6	0.187 9	—
	立方模型	10.85	0.776 0	0.524 0	0.104 0	—
Y_4	线性模型	201.14	0.695 4	0.654 8	0.564 0	—
	二次模型	131.33	0.896 1	0.852 8	0.754 8	建议
	特殊立方模型	123.31	0.916 0	0.870 2	0.645 4	—
	立方模型	74.86	0.977 5	0.952 2	0.104 6	—
Y_5	线性模型	127.37	0.712 5	0.674 1	0.590 3	—
	二次模型	30.21	0.987 1	0.981 7	0.974 3	建议
	特殊立方模型	30.90	0.987 6	0.980 8	0.950 4	—
	立方模型	30.96	0.990 9	0.980 8	0.611 9	—
OD 值	线性模型	0.18	0.717 7	0.880 1	0.836 6	建议
	二次模型	0.16	0.817 6	0.741 6	0.664 1	—
	特殊立方模型	0.17	0.820 3	0.722 4	0.417 4	—
	立方模型	0.18	0.851 5	0.684 4	-6.509 4	—

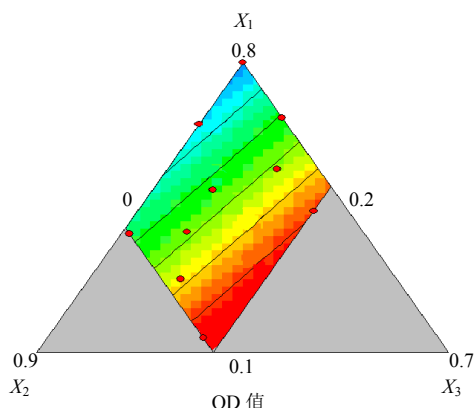


图3 OD值二维等高线图

Fig. 3 Two-dimensional contour map of OD value

表4 优化验证处方的实测值与预测值比较

Table 4 Comparison on predicted and measured values of optimal verification prescription

项目	载药量 / (mg·g ⁻¹)			Y ₄ / s	Y ₅ / nm	OD 值
	Y ₁	Y ₂	Y ₃			
预测值	2.335	12.300	52.505	69	256.5	1.00
实测值 1	2.065	12.105	52.406	72	251.1	0.97
2	1.984	11.982	53.055	68	249.7	1.01
3	2.200	12.462	52.273	73	245.6	1.02

150 r/min 恒温振荡箱振荡 24 h, 取出, 8 000 r/min 离心 10 min, 取上清液, 即得 BDMC、DMC 和 Cur 3 种姜黄素类组分的 SEDDS, 对其进行电位、粒径、多分散系数、溶解度和载药量的测定, 测得结果作为 SEDDS 体外评价结果。

2.3.6 SEDDS 的体外评价

外观: 该 SEDDS 外观为澄清透明的深黄色油状液体。乳化时间: 该 SEDDS 平均乳化时间为 (70±1) s (n=3)。粒径、多分散系数和 Zeta 电位: 该 SEDDS 平均粒径为 (248.8±3.4) nm (n=3), 平均多分散系数为 (40±2) % (n=3), 平均电位为 (-4.42±0.7) mV (n=3), 分布图见图 4。

溶解度: 将空白姜黄素类组分 SEDDS 与水按照 1 g: 50 mL 混合, 再加入过量 Cur 原料药, 按照“2.1.1”项下方法测定 BDMC、DMC 和 Cur 在水中的溶解度。结果, BDMC、DMC 和 Cur SEDDS 在水中的溶解度分别为 0.107、0.661、1.648 mg/mL, 由于 Cur 原料药的溶解度未检测出来, 因而原料药中 3 种成分水中的溶解度以研究中的最低检测限 (分别为 0.75、4.79、13.97 μg) 计, 本研究优化的自乳化处方将 BDMC、DMC 和 Cur 的溶解度分别

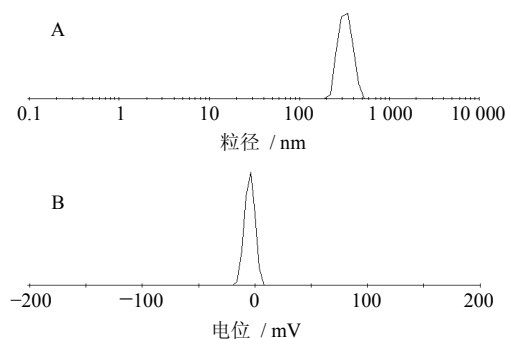


图4 SEDDS 优选处方的粒径 (A) 和电位 (B) 分布图

Fig. 4 Particle (A) and potential (B) distribution of optimal prescription of SEDDS

至少提高了 143、138、118 倍。

载药量: 精密称取含药乳 0.1 g, 置于 50 mL 量瓶中, 加甲醇溶解并稀释至刻度, 按“2.1.1”项下色谱条件测定。计算得 SEDDS 对 BDMC、DMC 和 Cur 的载药量分别为 2.298、12.220、52.561 mg/g。

3 讨论

提高脂溶性或水难溶性药物溶解度, 改善口服药物的生物利用度, 一直是药剂学的研究热点和难点。SEDDS 是提高脂溶性和水难溶性药物溶解度的有效途径之一, 也是近年来国内外研究的重点, 但主要集中于单一成分, 少有对复方或多组分同时增溶的研究。提取物作为现代中药制剂中重要的中间体, 其理化性质与生物药剂学性质深刻地影响着制剂的制备工艺、质量评价及体内过程 (ADME)。尤其对于粗提取物及有效部位 (群提取物), 其化学成分相对复杂, 类似于传统中药中的多组分、多环节、多靶点的作用特点; 研究 SEDDS 系统在提取物中应用的可行性及适宜性更具现实意义。

现代药理研究表明姜黄素类成分具有较强的抗肿瘤活性, 口服给药能预防部分肿瘤的发生, 在 FDA 已进入 III 期临床阶段。但由于其水溶性差、体内吸收差、体内快速消除及快速代谢等不良生物药剂学性质, 每日给药剂量需达到 15 g 甚至更高^[12-13], 这严重地制约了其临床应用, 为了解决该问题, 国内外药剂学工作者运用制剂学手段将其制成了固体分散体、磷脂复合物、固体分散体缓释微球、纳米粒等新剂型给药系统。但这些给药系统辅料用量普遍偏大, 载药量小, 限制了服用量较大的中药提取物的应用。

本课题组在综合考虑上述因素后选择了 SEDDS, 并以 BDMC、DMC 和 Cur 3 种有极性差

异组分的增溶能力为主要指标,结合乳化时间及纳米粒径综合评价,既保证了增加溶解度的核心目的,又兼顾了生产时间及产品质量,为 SEDDS 在中药提取物中的应用研究提供了初步示范。药物增溶的目的在于提高其生物利用度,课题组将陆续报道姜黄素类 SEDDS 在大鼠在体肠吸收模型中的吸收特性及口服入血吸收动力学特征。

参考文献

- [1] 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(2): 233-246.
- [2] 王云红,汪圣华,杨荣平. 姜黄素自乳化制剂的设计、优化及质量评价 [J]. *中药材*, 2012, 33(12): 1933-1937.
- [3] 钱一鑫,唐景玲,孙进,等. 口服自乳化释药系统及其在中药制剂中的应用 [J]. *中草药*, 2006, 37(10): 1441-1446.
- [4] 周庆辉,平其能. 自乳化药物传递系统的应用与前景 [J]. *药学进展*, 2001, 25(3): 134-138.
- [5] 轩肖玉,王亚静,张伟玲,等. 芒果苷自微乳给药系统的制备及其大鼠体内药动学研究 [J]. *药物评价研究*, 2013, 36(3): 166-170.
- [6] 谭丰茂. 一锅法合成环氧—胺类自乳化固化剂的研究 [D]. 大连: 大连理工大学, 2013.
- [7] 徐贵霞,王玉丽,全东琴. 自乳化释药系统的体外评价 [J]. *解放军药学学报*, 2003, 19(3): 195-197.
- [8] 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.
- [9] 冯耀荣,程巧鸳,李范珠. 自乳化药物传递系统的研究进展 [J]. *国际药学研究杂志*, 2007, 34(4): 280-284.
- [10] Agatonovic-Kustrin S, Glass B D, Wisch M H, *et al.* Prediction of a stable micro-emulsion formulation for the oral delivery of a combination of anti-tubercular drugs using ANN methodology [J]. *Pharm Res*, 2003, 20(11): 1706.
- [11] 罗廷顺,李洪文,刘正文,等. 姜黄素的提取分离与药理作用研究进展 [J]. *现代药物与临床*, 2011, 26(2): 102-107.
- [12] Li R, Qiao X, Li Q Y, *et al.* Metabolic and pharmacokinetic studies of curcumin, demethoxycurcumin, and bisdemethoxycurcumin in rat tumor after intragastric administration of nanoparticle formulations by liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry [J]. *J Chromatogr B*, 2011, 879(26): 2751-2758.
- [13] Li R, Xiang C, Zhang X, *et al.* Chemical analysis of the Chinese herbal medicine turmeric (*Curcuma longa* L.) [J]. *Curr Pharm Anal*, 2010, 6(4): 256-268.