

• 药剂与工艺 •

银杏内酯组分自微乳释药系统的制备及各成分溶出行为相似度分析

刘 丹^{1,2}, 田 燕¹, 张振海^{1,2}, 贾晓斌^{1,2*}

1. 南京中医药大学附属中西医结合医院, 江苏 南京 210028

2. 江苏省中医药研究院 国家中医药管理局中药释药系统重点实验室, 江苏 南京 210028

摘 要: **目的** 基于组分生物药剂学性质制备银杏内酯组分(GC)自微乳释药系统(SMDDS)(GC-SMDDS), 并对组分中各成分释药行为进行相似度分析。**方法** 采用平衡溶解度方法筛选油相、乳化剂与助乳化剂; 以外观、自微乳粒径、Zeta 电位、表面活性剂和助表面活性剂的比例、混合表面活性剂与油相比率为考察因素, 采用伪三元相图法筛选 GC-SMDDS 的处方工艺。对自微乳的载药量、粒径分布、Zeta 电位、稳定性等进行评价, 并借助溶出相似因子、曲线线性回归斜率分析, 对组分中成分释药速度与程度进行相似度分析。**结果** GC-SMDDS 最优处方为聚山梨酯 80(T80)与聚乙二醇(PEG)200 质量比为 4:1, T80 和 PEG200 的总质量与辛酸癸酸甘油三酯的质量比为 9:1, 载药量为 100 mg/g, 粒径小于 40 nm。GC-SMDDS 于 48 h 内在常温、高温及低温状态下稳定性良好, 通过相似度分析可知该自微乳系统能自行调节使得各成分之间的释药量相似度达到 96.9%, 最终基本达到同步释药。**结论** GC-SMDDS 不仅提高难溶性药物的溶出, 还能自主调节各成分的释药行为, 使得组分释药保持良好的一致性。

关键词: 银杏内酯组分; 自微乳释药系统; 释药行为; 相似度评价; 生物药剂学; 平衡溶解度; 伪三元相图; 相似因子
中图分类号: R283.6 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2016)21-3798-07

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2016.21.008

Preparation of self-microemulsifying drug delivery system and similarity analysis on dissolution behavior of ginkgolides components

LIU Dan^{1,2}, TIAN Yan¹, ZHANG Zhen-hai^{1,2}, JIA Xiao-bin^{1,2}

1. Affiliated Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210028, China

2. Key Laboratory of New Drug Delivery System of Chinese Materia Medica, Jiangsu Provincial Academy of Chinese Medicine, Nanjing 210028, China

Abstract: **Objective** Optimization of ginkgolides components (GC) self-microemulsifying drug delivery system (SMDDS) (GC-SMDDS) and similarity analysis on each drug release. **Methods** Using equilibrium solubility to screen the oil phase, emulsifier, and co-emulsifier; Taking appearance, the proportion of microemulsion particle size, Zeta potential, surfactants and co-surfactants, and surfactant mixing ratio of the oil phase as study factors, pseudo-ternary phase diagrams were used to screen GC-SMDDS process. SMEDDS of drug loading, particle size distribution, Zeta potential, and stability were evaluated. With the aid of the similarity factor and the curve linear regression slope analysis, the similarity between the composition of the component and the rate and extent of drug release was analyzed. **Results** Optimal prescription of polyoxyethylene and polyethylene glycol 200 mass ratio of 4:1, ethoxylates and polyethylene glycol quality and bitterness total mass of 200 capric triglycerides ratio of 9:1, drug content of 100 mg/g. Particle size under 40 nm, ginkgolides 48 h internal components from microemulsion to room temperature, high temperature, and low temperature stability is good. The release quantity achieves the synchronous drug release with the similarity of 96.9%. **Conclusion** The SMDDS not only can improve the dissolution of difficult soluble drugs, but also independently regulate the drug release behavior

收稿日期: 2016-06-21

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(H2806/81503265)

作者简介: 刘 丹, 硕士, 助理研究员, 研究方向为中药药剂新剂型研究。Tel: 18205095220 E-mail: liudan0513@yeah.net

*通信作者 贾晓斌, 研究员。Tel/Fax: (025)85637809 E-mail: jxiaobin2005@hotmail.com

of each component so as to make the drug release maintain good consistency.

Key words: ginkgolides components; self-microemulsifying drug delivery system; drug release behavior; similarity evaluation; biopharmaceutical; equilibrium solubility; pseudo-ternary phase diagram; similarity factor

中药旨在多成分协调起效,因此中药口服制剂的释药行为也将是直接影响中药整体发挥疗效的重要因素之一。杨岩涛等^[1]指出中医药现代化的特征是根据整体释放、同步溶蚀等原则来阐明中药多成分与人体的宏观与微观的物质作用规律。在此笔者认为现代中药已经发展到组分中药的层面,口服制剂也必然将发展成多元释放的系统,单组分中各成分其药理效应固然会表现出高度相似性,在单元释药的过程中制剂释药行为的设计也固然保持其一致性。成都中医药大学研究人员曾研究制备丹参-三七多组分同步均衡释药系统,指出多组分的释药也应该保持其释药的同步性^[2]。而笔者认为在多组分多元释药系统过程中,则应该针对治病特点、组分性质,有目的设计多组分多元释药行为,达到多组分协调起效的最终目的。

现代化中药口服制剂的释药过程将成为制剂领域今后需进一步研究的重点之一。本实验以银杏内酯单组分为模型药物,根据其组分性质,首先制备成银杏内酯单组分释药单元,进一步借助相似度分析、线性斜率分析对组分中各成分的释药量相似性和释药加速度相似性进行评价。试图为今后中药口服制剂释药行为评价提供参考。

银杏内酯(ginkgolides)是银杏科银杏属植物银杏 *Ginkgo biloba* L. 根皮及叶的强苦味成分,是治疗心脑血管疾病的主要有效组分之一^[3-6]。银杏内酯被认为是最有临床应用前景的天然血小板活化因子受体拮抗剂,其拮抗活性与化学结构密切相关。实验证明银杏内酯结构中 R_3 为羟基或羟基数目增多时,对血小板活化因子(PAF)的拮抗活性减弱;而当 R_2 为羟基且 R_3 为 H 时,则活性显著增强^[7]。经过本课题组前期对银杏内酯组分(ginkgolides components, GC)结构优化实验研究发现银杏内酯 A(GA)与银杏内酯 B(GB)配比时,其抗凝作用更好,而且 GA 与 GB 相配比时,随着 GB 质量比例的递增,其抗凝血作用越强,配比范围在(1:2~1:6)的 GA-GB 组分为最优 GC^[8]。但由于 GC 溶解性差,导致其口服利用度低下^[9],这阻碍了其在临床中的应用。本实验以 GC 作为模型药物进行研究,借助自微乳释药系统(SMDDS)^[10-14]来改善提

高 GC 的溶出,进而改善其生物利用度。

本实验鉴于 GC 的生物药剂学性质特点和 SMDDS 的优势,制备 GC 释药单元,用于改善 GC 的溶解性和生物利用度,并进一步分析 GC 自乳化释药单元释药行为的释药量及释药加速度相似性,为进一步设计与制备银杏双组分(银杏黄酮和内酯组分)多元释药系统做基础与参考。

1 仪器与材料

Agilent 1100 高效液相色谱仪,美国 Agilent 科技公司;Malvern Zetasizer Nano ZS 纳米粒度、Zeta 电位和绝对分子量分析仪,英国马尔文仪器有限公司;电子天平,德国 Mettler-Toledo 公司;TGL-16B 高速台式离心机,上海安亭科学仪器厂;CHA-S 数显气浴恒温振荡器,金坛市双捷实验仪器厂;KQ5200 型超声波清洗器,昆山市超声仪器有限公司;涡旋混合器,德国 IKA VORTEX 公司。

GC、GA、GB 总量为 94.89%,其组成为 30.47% GA、64.42% GB,其中 GA-GB $\approx$ 1:2.15,由江苏康缘药业股份有限公司提供,批号 110817;GA 和 GB 对照品(中国食品药品检定研究院,批号分别为 100862-200608、110863-200508),质量分数分别为 99.9%和 95.6%。

乙醇、甲醇、丙三醇,南京化学试剂有限公司;辛酸癸酸甘油三酯(GTCC),临沂市兰山区绿森化工有限公司;大豆油,阿拉丁试剂有限公司;聚山梨酯 80(Tween 80, T80),国药集团化学试剂有限公司;聚氧乙烯氢化蓖麻油(RH-40),江苏省海安石油化工厂;1,2-丙醇、聚乙二醇(PEG)400,上海凌峰化学试剂有限公司;PEG 200,中国医药(集团)上海化学试剂公司;PEG 300,国药集团化学试剂有限公司。

2 方法与结果

2.1 GA 和 GB 定量分析

2.1.1 色谱条件^[15-17] AgilentSB-C₁₈ 色谱柱(150 mm $\times$ 4.6 mm, 5 μ m);流动相为甲醇-水(35:65);柱温 35 $^{\circ}$ C;体积流量 1.0 mL/min;检测波长 225 nm;蒸发光散射检测器;蒸发口温度 105 $^{\circ}$ C;雾化口温度 70 $^{\circ}$ C;漂移管温度 30 $^{\circ}$ C;载气体积流量 2.8 L/min,色谱图见图 1。

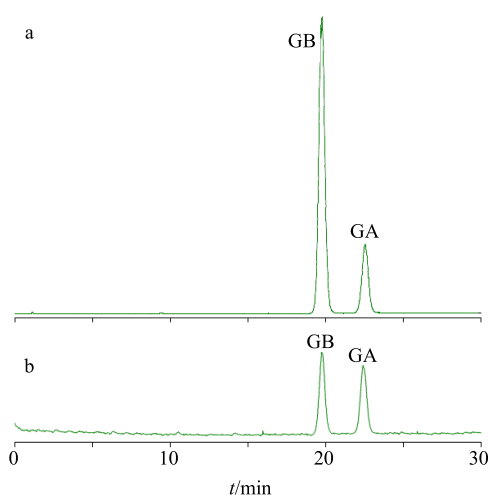


图1 混合对照品 (a) 和 GC 供试品 (b) 的 HPLC 图
Fig. 1 HPLC of mixed reference substances (a) and GC sample (b)

2.1.2 对照品溶液的制备 分别精密称取 GA、GB 对照品 5.06、6.34 mg，置于 10 mL 量瓶中，用甲醇溶解稀释配制成质量浓度分别为 506、634 $\mu\text{g/mL}$ 的对照品原液，待用。

2.1.3 供试品溶液的制备 精密称取适量 GC 置 25 mL 量瓶中，以甲醇溶解并定容，摇匀，用 0.45 μm 微孔滤膜滤过，取续滤液，即得 GC 供试品溶液。

2.1.4 线性关系考察 取 GA、GB 的对照品原液，用甲醇分别稀释 2、5、10、20、50 倍，配制成一系列不同质量浓度的混合对照品溶液。GA 质量浓度分别为 253、101.2、50.6、25.35、10.12 mg/L；GB 质量浓度分别为 317、126.8、63.4、31.7、12.68 mg/L。按色谱条件，各质量浓度对照品溶液分别进样 10 μL ，用 Agilent 1100 高效液相色谱仪测定峰面积，以峰面积对数 $\ln A$ 对进样量对数 $\ln m$ 作线性回归，得回归方程：GA $\ln A = 0.996 \ln m + 6.980$ ， $R^2 = 0.9998$ ，线性范围 10.12~253 mg/L；GB $\ln A = 0.994 \ln m + 6.851$ ， $R^2 = 0.9988$ ，线性范围 12.68~317 mg/L。

2.1.5 精密度试验 分别精密吸取高、中、低 3 个不同质量浓度对照品溶液，分别含 GA 50.60、25.35、12.65 mg/L 和 GB 63.4、31.7、15.85 mg/L，按“2.1.1”项下方法测定，每种质量浓度重复进样 5 次，连续测定 5 d，计算结果的日内 RSD 分别为 0.96%、1.5%、0.78%；日间 RSD 分别为 2.8%、1.8%、0.75%，结果均小于 3%，表明该方法精密度良好。

2.1.6 重复性试验 取 GC 原料药样品 6 份，按供试品溶液制备方法制备并分析，结果 GA 和 GB 色谱峰面积的 RSD 分别为 2.25% 和 2.92%。

2.1.7 稳定性试验 精密称取同一 GC 原料药样品 6 份，分别于 0、2、4、8、12、24 h 进行测定，计算 GA 和 GB 峰面积的 RSD 分别为 2.14% 和 2.72%。

2.1.8 回收率试验 精密称取同一 GC 原料药样品 9 份，分为 3 组，每组分别加入一定量的对照品溶液（各含 GA 为 1.40、1.75、3.50 mg，GB 为 1.37、1.71、2.68 mg），按色谱条件测定，进样 20 μL 进行分析，计算各对照品的平均加样回收率，GA 平均加样回收率为 102.0%，RSD 为 0.48%；GB 平均加样回收率为 99.73%，RSD 为 0.35%。

2.2 处方的筛选

2.2.1 油相、乳化剂、助乳化剂的确定 分别吸取不同的油、乳化剂、助乳化剂 2 mL 置于具塞试管中，加入过量的 GC，超声 1 h 后，放入恒温振荡器中，37 $^{\circ}\text{C}$ 恒温震荡 48 h，使 GC 充分溶解至过饱和，3 000 r/min 离心 15 min，精密吸取上清液 0.5 mL，用甲醇稀释至 50 mL，过 0.45 μm 微孔滤膜，每个供试品平行进样 2 针，根据线性回归方程计算 GC (GA 和 GB) 的溶解度。结果见表 1。结果显示，GC 在各个油相中的溶解度差异不大，在各个乳化剂中 T80 的溶解度最高，而在助乳化剂中 PEG 200 的溶解度最高。因此选择 T80 为乳化剂，PEG 200 为助乳化剂，初步确定处方为 RH-40+T80+PEG 200 或大豆油+T80+PEG 200 或 GTCC+T80+PEG 200。

表 1 37 $^{\circ}\text{C}$ 时 GC 在不同辅料中的溶解度

Table 1 Solubility of GC in different excipients at 37 $^{\circ}\text{C}$

辅料	溶解度/($\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$)		辅料	溶解度/($\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$)	
	GA	GB		GA	GB
PEG 200	16.26	28.45	1,2-丙醇	3.05	7.24
PEG 300	13.49	21.66	T80	4.11	9.29
PEG 400	13.02	25.55	RH-40	1.83	4.87
乙醇	7.28	13.14	大豆油	—	—
丙三醇	—	—	GTCC	—	—

“—” 为峰面积太小，仪器没有积分出来

“—” peak area is too small, instrument does not score out

2.2.2 伪三元相图的研究 在实验过程中发现 RH-40 和大豆油作为油相时，其与 T80、PEG 200 难以形成微乳，因此实验最终确定油相为 GTCC。以水、油以及一定比例的混合乳化剂作为 3 个顶点，采用水滴定法绘制伪三元相图^[14]，确定微乳形成区域的趋势。分别按乳化剂和助乳化剂质量比例 (K_m) 为

1 : 1、2 : 1、3 : 1、4 : 1 混合，各乳化剂和助乳化剂的混合物和油相质量，按 1 : 9、2 : 8、3 : 7、4 : 6、5 : 5、6 : 4、7 : 3、8 : 2、9 : 1 在常温下涡旋混匀，分别精密称取 1 g，采用水滴定法向各混合物中逐滴加入双蒸水，记录临界点，利用 Origin 85 软件绘制伪三元相图，比较各相图微乳区面积，并在达到平衡后观察透明度和流动性，判断形成的微乳的类型，在此基础上明确形成微乳的各组分的质量范围，由此得出最佳空白微乳剂的处方。结果见图 2，其中混合乳化剂、油相 2 边与曲线所形成的区域为微乳区，其余为乳剂区。通过三元相图可得出当 K_m 值为 4 : 1，即乳化剂 T80 与助乳化剂 PEG 200 的质量比为 4 : 1 时微乳区域较大，故选 $K_m=4 : 1$ 。

同时油相-混合乳化剂比例不同时，观察透明度和流动性，得出形成微乳的能力。结果当油相-混合乳化剂质量比为 1 : 9、2 : 8、3 : 7 时均可以得到澄清、流动性好的溶液。

2.2.3 GC 自乳化处方与载药量的确定 以最优的 $K_m=4 : 1$ 为基础，制备油相与混合乳化剂质量比 1 : 9、2 : 8、3 : 7 的 3 个总质量为 100 mg 的空白自微乳，每个配比加入一定量的 GC，常温下超声溶解，然后分别精密吸取 0.1 mL，用双蒸水稀释至 10 mL，混匀后测定粒径和 Zeta 电位，并观察静置 48 h 后有无析出现象，结果见表 2。

如表 2 所示，随着药物用量的增加，自乳化粒径也随之增加，自微乳粒径分布于 10~100 nm，其

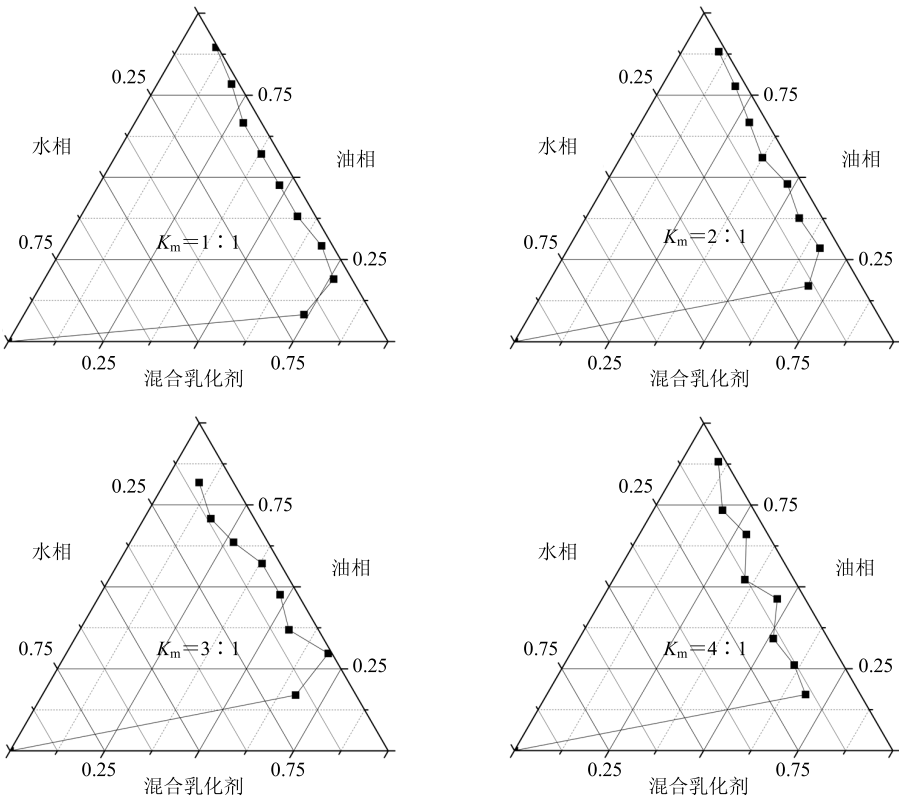


图 2 伪三元相图
Fig. 2 Pseudo ternary phase diagram

表 2 不同空白自微乳处方 (100 mg) 加入不同质量 GC 稀释 100 倍后自乳化粒径、Zeta 电位及外观形态比较
Table 2 Comparison of microemulsion particle size, Zeta potential, and appearance shape with different GC to microemulsion prescription (100 mg) after diluted by 100 times

油相-混合 乳化剂	自乳化粒径/nm			Zeta 电位/mV			外观形态		
	0 mg	8 mg	10 mg	0 mg	8 mg	10 mg	0 mg	8 mg	10 mg
3 : 7	127.80	138.90	166.2	-10.70	-13.10	-11.70	乳白色、不透明	乳白色、不透明	乳白色、不透明
2 : 8	53.93	82.16	87.97	2.92	-11.40	-9.12	澄清、透明	澄清、透明	澄清、透明
1 : 9	15.59	17.33	23.29	-5.13	-7.96	-6.33	澄清、透明	澄清、透明	澄清、透明

Zeta 电位的绝对值均小于 30 eV, 故胶体稳定性较好。由于自微乳是透明或半透明的, 热稳定性良好的液体分散体系, 故当油相-混合乳化剂为 3:7 时, 稀释后的微乳为乳白色不透明溶液, 因此排除 3:7 的比例项。

粒径越小, 油水界面面积越大, 稳定性越好。所以当油相与混合乳化剂质量比为 1:9, 其稳定性强于 2:8, 因此选择油相与混合乳化剂质量比为 1:9。在之后的实验中发现, 当空白处方为 $K_m=4:1$, 油相与混合乳化剂质量比为 1:9, 可形成稳定透明的自微乳液体分散体系, 因此确定自微乳最终处方为 T80 与 PEG 200 质量比为 1:9 时, 最大载药量为 150 mg/g, 但此时用双蒸水滴定药物会迅速析出。经多次试验后发现当载药量为 100 mg/g 时, 药物相对较稳定, 放置 48 h 无析出, 故得出最佳载药量为 100 mg/g。所以最佳处方为 T80 与 PEG 200 质量比 4:1, T80 和 PEG 200 与 GTCC 质量比 (9:1), 载药量为 100 mg/g。

2.3 质量评价

2.3.1 制剂外观 按处方量制备 GC 自微乳制剂, 分别以 50、100、200、500 倍加水乳化后, 观察其外观形态, 结果均为澄清透明的微乳溶液, 略带淡蓝色乳光, 且离心后无药物析出及分层。

2.3.2 粒径与 Zeta 电位测定 按处方制备 GC 自微乳制剂, 用双蒸水稀释 100 倍, 混匀乳化后测定粒径及其 Zeta 电位, 结果制剂粒径分布均匀, 粒径的平均值均在 40 nm 以下。混匀乳化后测得电位为 $-5.12 \sim -4.89$ mV, 较稳定, 见表 3。

表 3 GC 自乳化稀释 100 倍的平均粒径和 Zeta 电位
Table 3 Size and Zeta potential of GC microemulsion from diluted by 100 times

不同批次	平均粒径/nm	平均 Zeta 电位/mV
1	38.70 ± 0.12	-4.89 ± 0.23
2	35.30 ± 0.20	-5.02 ± 0.10
3	38.80 ± 0.51	-4.89 ± 0.12
4	37.10 ± 0.47	-5.12 ± 0.08
5	33.40 ± 0.22	-5.22 ± 0.12
6	35.90 ± 0.24	-5.21 ± 0.19

2.3.3 稳定性试验 取一定量的 GC 自微乳制剂密封, 分别于 25 °C (常温)、40 °C (恒温箱)、4 °C (冰箱)、-20 °C (冰箱) 内放置 2、4、8、16、24、48 h 后观察外观形态, 发现无药物析出, 且澄清透

明不分层。于这些时间点分别取样过 HPLC 测得制剂中 GC (GA+GB) 银杏内酯质量浓度, 得出其 RSD 值小于 3%, 说明该制剂的化学稳定性良好。

2.4 GC-SMDDS 的体外溶出分析

2.4.1 GC-SMDDS 溶出实验 取 GC-SMDDS 硬胶囊 6 粒 (0.05 g/粒, 约含 GC 5 mg/粒), 另取 6 粒自制的 GC 原料药 (约含 GC 5 mg/粒, 按《中国药典》2015 年版二部附录 X C 溶出度测定法第一法进行测定, 分别以 900 mL 0.1 mol/L 纯水为溶出介质, 转速为 50 r/min, 水浴温度为 (37.0 ± 0.5) °C。分别于 30、60、80、100、120、140、180 min 取样 5 mL, 同时补充同温度同体积的溶出介质。将所取的样品经 0.45 μ m 微孔滤膜滤过, 取续滤液按 HPLC 条件测定, 考察 GC-SMDDS 溶出度, 比较 GA 和 GB 在 GC 原料药与 GC-SMDDS 中溶出度曲线, 见图 3。

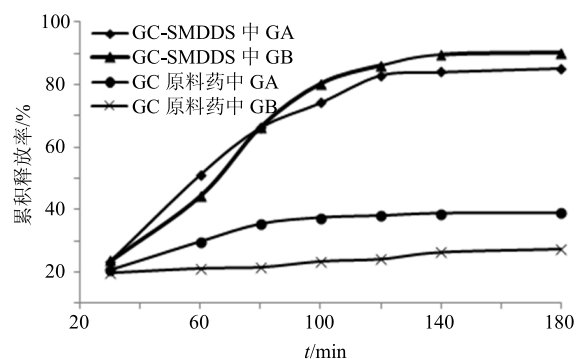


图 3 GA、GB 分别在 GC 原料药与 GC-SMDDS 中溶出释药曲线

Fig. 3 Drug release curves of GA and GB in GC and GC-SMDDS respectively

2.4.2 组分中成分释放量相似度分析 在药物制剂的开发与研究过程中, 药学工作者通过采用 f_2 相似因子法^[18-19]比较药物在不同处方中的溶出曲线的相似程度, 来推测及评价处方、工艺等因素改变后对药物本身体外释放行为的影响。该方法判定结果可靠且处理过程简单, 已被美国 FDA 和欧盟 EMEA 作为评价体外溶出曲线相似度的方法收载。其计算方法如下:

$$f_2 = 50 \lg \left\{ \left[1 + \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n W_i (R_i - T_i)^2 \right]^{-0.5} \times 100 \right\}$$

R_i 与 T_i 分别代表参比和受试制剂在时间点 t 的平均累积释放率, n 为测试时间点个数; 在本实验中 R_i 与 T_i 分别代表 GA 和 GB 在时间点 t 的累积释放率

通过对处方工艺完全相同的 3 批 GC-SMDDS

的溶出度试验, 借助 f_2 相似因子法评价 GA 和 GB 溶出曲线的相似程度, 分析见表 4, 计算得到 GA 与 GB 在 GC-SMDDS 中的相似因子 f_2 为 96.9, 相似因子 f_2 越接近 100, 溶出曲线的相似程度越高, 因此可以推测出 GA 和 GB 在 GC-SMDDS 中的溶出释放量极为相似, 相似度为 96.9%。

表 4 GA 和 GB f_2 相似因子法分析表
Table 4 f_2 similarity factor of GA and GB

n	R_t	T_t	$(R_t - T_t)^2$
1	0.234 232	0.237 113	$8.298\ 72 \times 10^{-6}$
2	0.511 826	0.444 799	$4.492\ 59 \times 10^{-4}$
3	0.662 570	0.665 391	$7.403\ 62 \times 10^{-6}$
4	0.752 139	0.802 845	$3.685\ 21 \times 10^{-3}$
5	0.830 104	0.840 602	$1.102\ 16 \times 10^{-4}$
6	0.841 025	0.894 540	$2.864\ 19 \times 10^{-3}$
7	0.853 081	0.901 480	$2.342\ 11 \times 10^{-3}$

2.4.3 组分中成分释放加速度相似度的分析 通过考察 GA 和 GB 的溶出曲线并对 2 成分释放行为进行线性分析。GA 溶出曲线的线性方程为 $y=0.004\ 6x+0.218\ 1$, 斜率为 0.004 6; GB 溶出曲线的线性方程为 $y=0.004\ 0x+0.258\ 5$, 斜率为 0.004 0。通过斜率 (图 4) 分析, GA 与 GB 在 GC-SMEDDS 中溶出斜率分别是 0.004 0 和 0.004 6, 在原组分中的 GA 溶出比 GB 的溶出度好, 制备 GC-SMEDDS 后, GB 的释药加速度约是 GA 的 13.04% 倍, 通过释药加速度的调节, 最终使 GB 与 GA 的释放量相似度到达 96.9%。这说明该系统能够自主调节各成分的释药加速度, 使得各成分协同释药。

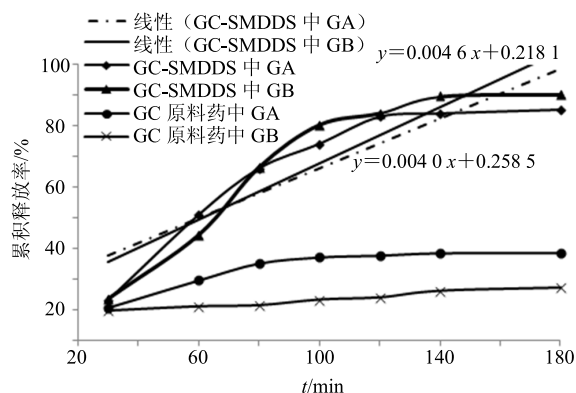


图 4 GC 原料药与 GC-SMDDS 中 GA 和 GB 释药行为及线性回归斜率释药加速度分析

Fig. 4 Drug release behavior of GA and GB as well as analysis on linear regression slope drug release acceleration in GC crude drug and GC-SMDDS

3 讨论

目前中药口服制剂的释药评价都侧重于提高有效成分的溶出, 其目标使得指标成分/有效成分的累积释放率得到一定提高即符合制剂设计的初衷。然而笔者认为, 提高中药现代口服制剂首先是确定组分中的成分即基于明确的物质结构上, 对其进行制剂设计。其中提高难溶性中药的溶出与难渗透性物质的吸收只是其中一个主要问题, 还应该重视制剂中各成分的释药行为。在单组分单元释药中保证成分释药的一致性, 协调释药, 以期达到相似成分协同起效的目的。

本实验根据 GC 的生物药剂学性质, 利用自乳化可作为疏水性、难吸收、易水解药物的载体的特点, 来作为 GC 的载药形式。SMDDS 口服后与胃肠液接触形成载药小乳滴, 增加了药物表面积和溶解度^[20-21], 在胃肠道均匀、快速分布。其中乳化剂可降低表面张力, 能改变小肠上皮细胞膜的流动性和细胞间紧密连接, 以试图增加 GC 的膜渗透性及改善药物吸收。油相能增加药物在胃肠道中的吸收, 低温下不析出药物, 遇水易被处方中乳化剂乳化。助乳化剂可辅助溶解药物, 助乳化剂分子可嵌入乳化剂分子中, 从而共同形成微乳的界面膜, 增加界面膜流动性, 降低界面膜表面张力及电荷斥力, 增加微乳稳定性^[22-23]。

本实验采用伪三元相图法中经典方法加水滴定法研究制备相图。由于 GC 水溶性差, 不易与水形成氢键, 处方中药物性质对 SMDDS 的形成不会产生影响^[15], 因此在处方初步筛选时采用空白伪三元相图来进行试验绘制, 确定 GC-SMDDS 处方中的 K_m 值。通过稀释不同载药量乳剂, 对其外观、粒径、Zeta 电位等的测定, 确定处方中的油相与混合乳化剂的比例。通过对不同载药量处方的稳定性实验确定最优载药量。

笔者进一步借助 f_2 相似因子^[18-19]对 GC-SMDDS 中 GA 和 GB 2 种成分的释药行为进行相似度分析, 结果表明其释药量相似程度达到 96.9%。在通过对 2 成分释药曲线进行线性回归, 进行斜率比较, 发现 GB 的释药加速度比 GA 多 13.04%, 可知 GC-SMDDS 可自行调节 GA 和 GB 的释药行为, 最终使得两者达到协调释放起效。

目前, 大多数中药/复方制剂都是以提高有效成分的溶出或者吸收为直接目的, 对中药制剂体外释药的评价也局限于分析其个体指标累积释放率等,

很少分析多个成分之间释药的关系,但是作为中药单元组分整体,各释药单元之间释药关系,应根据疾病特点及成分性质、药效基础进行协同调节,各成分释药的表象行为也直接影响制剂整体疗效,因此,本实验为今后中药制剂释药评价提供新思路。

参考文献

- [1] 杨岩涛,吴春英,唐宇,等.中药多成分控缓释制剂研究方向探索[J].湖南中医药大学学报,2014,34(8): 1-5.
- [2] 李娜.丹参-三七多组分同步均衡释药系统的研究[D].成都:成都中医药大学,2013.
- [3] 匡海学,石任兵,董小萍,等.中药化学[M].第2版.北京:中国医药出版社,2013.
- [4] van Beek T A, Montoro P. Chemical analysis and quality control of *Ginkgo biloba* leaves and extracts, and phytopharmaceuticals [J]. *J Chromatogr A*, 2002, 1216(11): 2002-2032.
- [5] 郭瑞霞,李鹭,李力更,等.天然药物化学史话:银杏内酯[J].中草药,2013,44(6): 641-645.
- [6] 张富康,刘振国,刘昌孝.国产和进口银杏叶片中萜类内酯的比较[J].药物评价研究,2011,34(1): 35-38.
- [7] McKenna D J, Jones K, Hughes K. Efficacy, safety, and use of *Ginkgo biloba* in clinical and preclinical applications [J]. *Altern Ther Health M*, 2001, 7(5): 70-88.
- [8] 刘丹,贾晓斌,萧伟.银杏内酯组分结构优化实验研究[J].中国中药杂志,2013,38(12): 1856-1859.
- [9] 刘丹,贾晓斌,萧伟.质量分数权重系数法表征银杏内酯组分溶解性及表观油水分配系数的探讨[J].中国中药杂志,2013,38(12): 1865-1870.
- [10] 沈海蓉,李中东,钟明康.自微乳释药系统及其制剂的研究进展[J].中国新药与临床杂志,2005,24(5): 409-412.
- [11] 江怡琳,李鑫. SMEDDS 在中药制剂过程中的应用与发展[J].中国医药指南,2014,12(35): 64-65.
- [12] 董文雪,何军,杨亚妮.自微乳释药系统研究进展[J].中国医药工业杂志,2011,42(12): 948-954.
- [13] Jing B Y, Wang Z Y, Yang R, et al. Enhanced oral bioavailability of felodipine by novel solid self-microemulsifying tablets [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2016, 42(3): 506-512.
- [14] 卢秀霞,何琳,陈锦娜,等.丹参酮 II_A 口服自微乳的制备及其体外溶出度评价[J].中草药,2014,45(22): 3256-3265.
- [15] Chen Y, Li G, Wu X G, et al. Self-microemulsifying drug delivery system (SMEDDS) of vinpocetine: Formulation development and *in vivo* assessment [J]. *Biol Pharm Bull*, 2008, 31(1): 118-125.
- [16] 伍清龙,孙永成,万琴,等. HPLC-ELSD 法测定注射用银杏二萜内酯中银杏内酯 A、B、C、K [J]. 现代药物与临床,2014,29(3): 255-258.
- [17] Sethacheewakul S, Mahattanadul S, Phadoongsombut N, et al. Development and evaluation of self-microemulsifying liquid and pellet formulations of curcumin, and absorption studies in rats [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2010, 76(3): 475-485.
- [18] 王立,杨硕,马维阳,等.水飞蓟宾控释制剂的制备及释放机制研究[J].中草药,2015,46(8): 1145-1150.
- [19] 连赞芳,陈丹,蔡伟炜,等.基于特征图谱表征的玳玳黄酊滴丸组分群同步释药特性评价[J].中草药,2015,46(3): 353-358.
- [20] 赵丹丹,黄挺,黄绳武.依托泊苷过饱和自微乳释药系统的制备工艺及质量评价研究[J].中草药,2015,46(6): 822-831.
- [21] 杨志欣,张文君,刘明玉,等.三叶豆紫檀苷磷脂复合物自微乳研制及跨膜转运研究[J].中草药,2016,47(4): 573-579.
- [22] 晋苗苗,郭庆明,蒋鸣,等.银杏内酯缓释片的制备工艺筛选及体外释放度评价[J].中国实验方剂学杂志,2011,17(5): 12-16.
- [23] 章晨峰,付小环,毕宇安,等.银杏内酯注射液的 HPLC 指纹图谱研究[J].中草药,2010,41(10): 1637-1639.