文章编号:1000-5404(2013)19-2073-04

论著

和厚朴酚自微乳化给药系统的研究

甘 露[1],田 睿[2],郭 锋[3],王春晖[3],左的于[3],张良珂[1] (400016 重庆,重庆医科大学:药学院药剂学教研室[1],实验教学中心药学组[2],基础医学院救援医学系[3])

[摘要] **目的** 筛选并优化了和厚朴酚自微乳化给药系统(honokiol-SMEDDS)的处方。**方法** 利用溶解度,辅料配伍实验及伪三元相图筛选空白处方,以粒径和体外释放评价为指标选取最佳处方。**结果** 优化后的honokiol-SMEDDS处方油相为辛癸酸甘油酯(MCT),表面活性剂为聚氧乙烯氢化蓖麻油(Cremophor RH40),助表面活性剂为二乙二醇单乙基醚(Transcutol P),油相比例20%,表面活性剂与助表面活性剂的比值 K_m 为2,载药量为10%,平均粒径为28 nm。**结论** 成功制备了honokiol-SMEDDS,显著提高了和厚朴酚的溶解度。

[关键词] 和厚朴酚;自微乳化给药系统;伪三元相图
[中图法分类号] R284.1; R943 [文献标志码] A

Development of self-microemulsifying drug delivery system for honokiol

Gan Lu[1], Tian Rui[2], Guo Feng[3], Wang Chunhui[3], Zuo Deyu[3], Zhang Liangke[1] ([1]Department of Pharmacy, School of Pharmacy, [2]Pharmacy group of Experimental Teaching Centre, [3]Faculty of Rescue Medicine, College of Basic Medical Sciences, Chongqing Medical University, Chongqing, 400016, China)

[**Abstract**] **Objective** To screen and optimize the formulation of self-microemulsifying drug delivery system (SMEDDS) for honokiol. **Methods** The formulation of honokiol-SMEDDS was screened by solubility experiment, compatibility test for excipients and pseudo-ternary phase diagrams. And the best formulation was determined by the particle size and *in vitro* release evaluation. **Results** In the best formulation of honokiol-SMEDDS, octyl and decyl glycerate (MCT), polyoxyethylene hydrogenated castor oil (Cremophor RH40) and diethylene glycol monoethyl ether (Transcutol P) were used as oil phase, surfactant and co-surfactant, respectively. The percentage of oil phase was 20%, K_m of surfactant to cosurfactant was 2, the drug loading was 10%, and the average particle size was 28 nm. **Conclusion** The honokiol-SMEDDS is prepared successfully, and the solubility of honokiol is improved significantly.

[**Key words**] honokiol; self-microemulsifying drug delivery system; pseudo-ternary phase diagram

Supported by the Natural Science Foundation of Chongqing (CSTC2012jjA10021), the Research Fund for Doctoral Program of Higher Education of China (20125503120003) and the Research and Innovation Experimental Project of Students from Chongqing Medical University (201244, 201229, 201217).
Corresponding author: Zhang Liangke, Tel: 86-23-68485161, E-mail: zlkdyx@126.com

和厚朴酚是从厚朴的根皮及枝皮中提取分离的酚类化合物,研究表明其具有抗菌、抗病毒、抗炎、抗氧化及抗肿瘤等药理作用[1-3],但是和厚朴酚在水中的溶解度极低,仅为22 mg/L[4],限制了其临床应用。自微乳化给药系统是由油相、表面活性剂、助表面活性剂和药物构成的均一液体系统,口服后在胃肠道的轻微蠕动下能自发形成O/W型微乳,粒径在10~100 nm。成功上市的自微乳制剂有环孢素A、利托那韦及沙奎那韦等。自微乳化给药系统作为载体,其增溶效果显著,而且具有服用方便,制备简单,适合大规模生产等优点。本研究对和厚朴酚自微乳化给药系统进行了处方优化,以达到增加其溶解度,提高生物利用度的目的。

[基金项目] 重庆市自然科学基金(CSTC2012jjA10021);高等学校博士学科点专项科研基金(20125503120003);重庆医科大学大学生科研与创新实验项目(201244, 201229, 201217)
[通信作者] 张良珂,电话:(023)68485161,E-mail:zlkdyx@126.com
[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20130516.1138.006.html(2013-05-16)

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 仪器 分析天平(Sartorius A200s,德国);UV-3150型紫外分光光度计(日本岛津公司);HZ-881S台式水浴恒温振荡器(江苏太仓市实验设备厂);台式离心机(上海安亭科学仪器厂);DF-101S集热式恒温加热磁力搅拌器(郑州市长城科工贸有限公司);Zetasizer粒径测定仪(英国马尔文公司)。

1.1.2 试药 和厚朴酚(西安小草植物科技有限公司,纯度≥98%,批号:XC20081126);肉豆蔻酸异丙酯(IPM,国药集团化学试剂有限公司);辛癸酸甘油酯(MCT,浙江省建德市千岛精细化工实业有限公司);橄榄油(国药集团化学试剂有限公司);聚氧乙烯蓖麻油(Cremophor EL,德国BASF);聚氧乙烯氢化蓖麻油(Cremophor RH40,德国BASF);吐温80(上海申宇医药化工有限公司);二乙二醇单乙基醚(Transcutol P,法国佳法赛);辛酸癸酸聚乙二醇甘油酯(Labrasol,法国佳法赛);1,2-丙二醇(重庆川东化工集团有限公司);其余试剂均为分析纯。

1.2 和厚朴酚在不同辅料中的溶解度

将过量的和厚朴酚分别加入到油相、表面活性剂、助表面活性剂中,于37 ℃、50 r/min水浴振荡48 h,离心取上清液,无水乙醇稀释后,在294 nm处测光密度值[$D(294)$],并计算和厚朴酚在各辅料中的溶解度。

1.3 各处方的初步配伍

SMEDDS与水相混合后,温和搅拌就能形成透明或者半透明的微乳,本实验对各处方乳化情况及乳化后初步稳定性进行考察。选取对和厚朴酚溶解度较大的IPM及MCT为油相,吐温-80、Cremophor RH40为表面活性剂,1,2-丙二醇、Transcutol P为助表面活性剂进行处方考察。以K_m为2,油相与混合表面活性剂按一定质量比混合均匀,称取一定量的SMEDDS滴入双蒸水中,37 ℃恒温搅拌,目测观察各处方乳化后体系在0~12 h的外观性状。

1.4 伪三元相图的绘制

根据溶解度结果及处方配伍实验确定MCT及Cremophor RH40为油相和表面活性剂。固定K_m为2,按质量比为9∶1、8∶2、7∶3、6∶4、5∶5、4∶6、3∶7、2∶8、1∶9精密称取油相与混合表面活性剂,混合均匀后,37 ℃条件下,恒温搅拌,并缓慢滴加蒸馏水,肉眼观察系统状态变化情况,记录相变点,绘制伪三元相图,选择合适的助表面活性剂,并在此基础上绘制K_m分别为1、2、3、4的伪三元相图。

1.5 SMEDDS的处方优化

1.5.1 油相比例的选择 分别制备油相比例为10%、20%和30%的空白SMEDDS,取适量加入到双蒸水中,搅拌均匀后用Zetasizer粒径测定仪测定其粒径分布。

1.5.2 载药量的确定 称取一定质量的和厚朴酚,制备载药量分别为1%、5%、10%、15%(质量分数)的honokiol-SMEDDS,37 ℃水浴温和搅拌均匀后测量粒径。随后采用透析袋法[5-6]进行体外释放,制备载药量分别为1%、5%和10%的honokiol-SMEDDS,用释放介质稀释后,取适量于透析袋中,以pH 1.2的盐酸溶液(含0.5% SDS)为释放介质,恒温水浴振荡,转速为100 r/min,温度37 ℃,于不同时间点取样,立即补充等体积介质,采用紫外分光光度法测定其含量,并计算累积释药百分率。

2 结果

2.1 药物在不同辅料中的溶解度

和厚朴酚在不同辅料中的溶解度见表1。实验表明和厚朴酚在IPM及MCT的溶解度大于橄榄油,表面活性剂以吐温-80溶解效果最好,Cremophor RH40次之,和厚朴酚在助表面活性剂1,2-丙二醇中的溶解度最大,其次是Transcutol P。

表1 和厚朴酚在不同辅料中的溶解度(mg/g,$n=3$,$\bar{x}\pm s$)

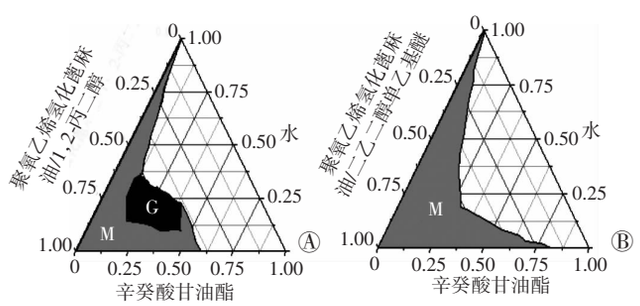
类别	名称	溶解度
油相	IPM	249.73±19.14
	MCT	197.09±19.64
	橄榄油	101.74±5.03
表面活性剂	Cremophor EL	53.76±3.47
	Cremophor RH40	57.04±0.93
	吐温-80	83.41±7.73
助表面活性剂	Transcutol P	394.94±8.31
	Labrasol	181.54±4.15
	1,2-丙二醇	561.82±18.41

2.2 各处方的初步配伍

当选取IPM为油相,表面活性剂为Cremophor RH40,助表面活性剂为1,2-丙二醇或Transcutol P时,所得体系在12 h后由透明转为不透明,说明体系粒径有变大的趋势,IPM在所选处方中不适合作油相;而当MCT为油相时,所得体系在12 h后依旧透明。将吐温-80作为表面活性剂时,所选油相及助表面活性剂形成的处方滴入水后体系呈不透明,说明吐温作为表面活性剂时乳化效果较差。综合考虑后选取MCT为油相,Cremophor RH40为表面活性剂,1,2-丙二醇或Transcutol P为助表面活性剂。

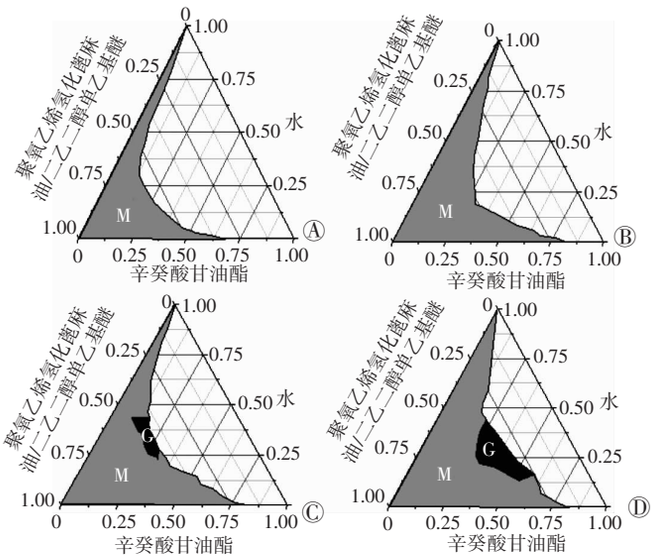
2.3 伪三元相图的绘制

由图1可知,相比于1,2-丙二醇,Transcutol P作助表面活性剂时,微乳区域范围大,且不会出现凝胶区,因此选择Transcutol P作为助表面活性剂为宜。图中M所代表的区域为微乳区,G代表凝胶区。当油相为MCT,表面活性剂为Cremophor RH40,助表面活性剂为Transcutol P时,K_m值越大,乳化区域越大,但凝胶区域也随之增大。当K_m为2时,所形成的微乳区域较大且不含有凝胶区,因此K_m为2较佳。见图2。



A:1,2-丙二醇;B:Transcutol P M:微乳区;G:凝胶区

图1 含不同助表面活性剂的伪三元相图



A:K_m=1;B:K_m=2;C:K_m=3;D:K_m=4 M:微乳区;G:凝胶区

图2 不同 K_m 值的伪三元相图

2.4 SMEDDS的处方优化

当SMEDDS油相比例为10%、20%和30%时,测得其粒径分别为20.23、26.31 nm和34.48 nm,结果表明随着油相比例的增加,平均粒径也在增大。综合考虑表面活性剂用量和粒径,选取油相比例为20%,即最优空白处方为MCT: Cremophor RH40: Transcutol P = 20.0:53.3:26.7。

当载药量为1%、5%、10%及15%时,形成微乳的粒径分别为29.23、29.05、28.00 nm和163.40 nm,结果显示载药量在10%以内,随着载药量的增加,粒径无显著变化,当载药量为15%时,粒径显著增加。不同载药量的honokiol-SMEDDS释放曲线(图3)结果表明,不同载药量的honokiol-SMEDDS的释放曲线较接近,说明载药量对其释放速度影响较小,因此选择载药量10%较好。

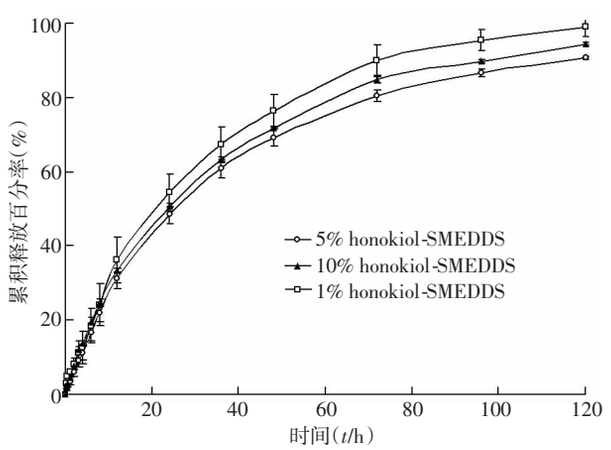


图3 不同载药量的honokiol-SMEDDS释放曲线

2.5 honokiol-SMEDDS的最佳处方

通过粒径测定和药物释放实验,确定honokiol-SMEDDS的最佳处方:油相为MCT,表面活性剂为Cremophor RH40,助表面活性剂为Transcutol P,油相比例20%,表面活性剂与助表面活性剂的比值 K_m 为2,载药量为10%,自微乳化后粒径为28 nm。

3 讨论

SMEDDS制剂能够提高难溶性药物的溶解度,改善药物的透膜性,从而显著提高药物的生物利用度[7],同时可以避免水不稳定性药物的水解和药物对胃肠的不良刺激。在SMEDDS处方中,一般选用分子结构中碳链为中短链的油相,表面活性剂一般选用亲水亲油平衡值较高的非离子表面活性剂,助表面活性剂多为中短链醇。

自微乳化给药系统所选处方对粒径和载药量有显著的影响,相同的药物所选处方不同,体系载药量及粒径都会发生变化。目前已有和厚朴酚自微乳制剂的研究报道[8],但其载药量仅为2%,而本研究进行处方优化后,载药量达到了10%,自乳化后所形成微乳的粒径仅为28 nm,载药量的提高意味着给予同等剂量药物时,所使用的表面活性剂和助表面活性剂的用量大大减少,口服后可以减少对胃肠道的刺激。本处方通过溶解度测定选择了对和厚朴酚溶解度更好的Transcutol P,该辅料与本处方的其他两种辅料相容性好,且流动性强,可以协助降低油水界面张力,使微乳易于形成,同时对药物的增溶效果明显,在一定程度上提高了和厚朴酚的载药量。

有相关文献[9-11]报道空白SMEDDS加入药物后,会影响其自乳化能力,本研究在考察载药量对SMEDDS粒径的影响时发现,当honokiol-SMEDDS载药量在10%以内时,粒径趋于稳定,当载药量达到15%时,粒径明显增大,可能过多的药物使各处方的比例发生改变,影响了制剂的自乳化能力,体系不稳定,乳滴发生聚集。研究表明粒径对SMEDDS的释放速度有一定影响[12-13],粒径越小,比表面积越大,对药物的释放与吸收越有利,本研究的体外释放实验表明,虽然honokiol-SMEDDS载药量在增加,但释放速度较为接近,可能是因为其粒径差别并不大。将和厚朴酚制备成口服SMEDDS,明显提高了其溶解度,为进一步研究奠定了工作基础。

参考文献:

[1] Singh T, Katiyar S K. Honokiol inhibits non-small cell lung cancer cell migration by targeting PGE2-mediated activation of β-catenin signaling [J]. PLoS One, 2013, 8 (4): e60749.

[2] Zhang P, Liu X, Zhu Y, *et al*. Honokiol inhibits the inflammatory reaction during cerebral ischemia reperfusion by suppressing NF-κB activation and cytokine production of glial cells[J]. Neurosci Lett, 2013, 534: 123-127.

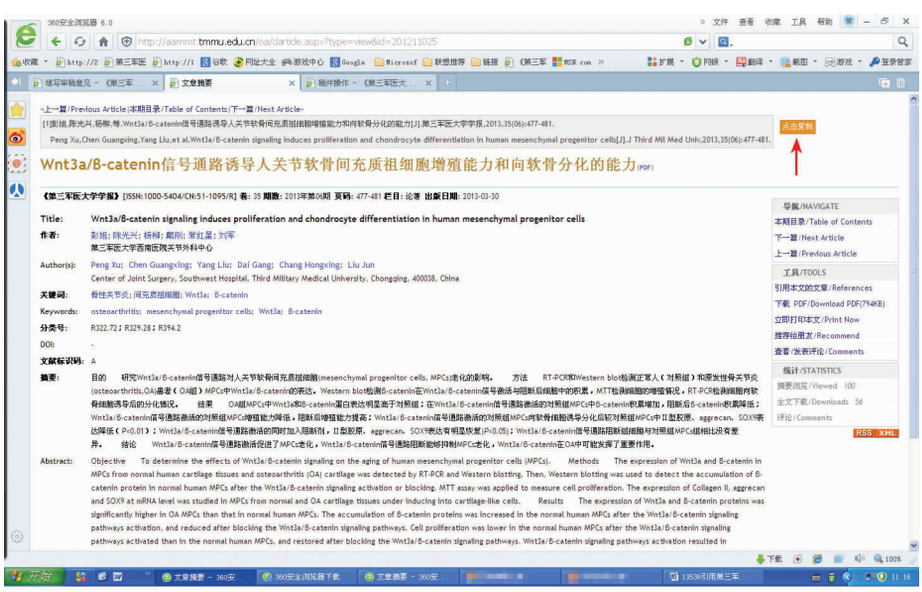
[3] 林琳, 丁一. 和厚朴酚最新药理学研究进展与评述[J]. 中药药理

与临床，2011，27(1)：110－112，封3.
[4] 易红，孙立亚，高进，等. O/W型微乳用于厚朴提取的研究[J]. 中国实验方剂学杂志，2011，17(16)：1－5.
[5] Wu W，Wang Y，Que L. Enhanced bioavailability of silymarin by self-microemulsifying drug delivery system[J]. Eur J Pharm Biopharm，2006，63(3)：288－294.
[6] Attama A A，Nkemnele M O. *In vitro* evaluation of drug release from self micro-emulsifying drug delivery systems using a biodegradable homolipid from Capra hircus[J]. Int J Pharm，2005，304(1/2)：4－10.
[7] 陈小新，赖小平，李耿，等. 葛根素自微乳在大鼠体内的药代动力学研究[J]. 中成药，2011，33(7)：1220－1222.
[8] 徐振中，杨坚，白娟，等. 和厚朴酚口服自微乳制剂的制备及药代动力学研究[J]. 中国新药杂志，2012，21(8)：857－862，878.
[9] 刘华，李三鸣，袁悦，等. 酮洛芬自乳化制剂处方及化学稳定性研究[J]. 沈阳药科大学学报，2005，22(1)：5－7，14.
[10] 刘琳婕，逄秀娟，张伟，等. 水飞蓟素自微乳的研制[J]. 沈阳药科大学学报，2007，24(9)：532－536.
[11] Liu L，Pang X，Zhang W，*et al*. Formulation design and *in vitro* evaluation of silymarin-loaded self-microemulsifying drug delivery systems[J]. Asian Journal of Pharmaceutical Sciences，2007，2(4)：150－160.
[12] Kang B K，Lee J S，Chon S K，*et al*. Development of self-microemulsifying drug delivery systems (SMEDDS) for oral bioavailability enhancement of simvastatin in beagle dogs[J]. Int J Pharm，2004，274(1/2)：65－73.
[13] 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.

（收稿：2013-03-15；修回：2013-04-22）
（编辑 张 维）

便捷引用《第三军医大学学报》发表文献的方法

撰写或编辑论文时，凡是引用他人的观点、数据和材料等，都要标明文献来源，即列出参考文献。但著录参考文献是一件比较繁琐、费时的事情。为了方便大家引用《第三军医大学学报》（以下简称《学报》）发表的论文，《学报》根据国家标准的要求，将每篇论文的著录格式在《学报》网站上列出，直接复制粘贴即可引用。具体方法是：登陆《学报》网站（外网 http://aammt.tmmu.edu.cn；内网 http://202.202.226.114/），搜索到想要引用的论文题目后，点击文章题目进入目标文章界面，文章题目上面列出了此篇文章的著录格式，只要点击“点击复制”即可将著录信息复制到剪贴板上任意粘贴了。见图1。



Ⓐ

[1]彭旭,陈光兴,杨柳,等.Wnt3a/β-catenin信号通路诱导人关节软骨间充质祖细胞增殖能力和向软骨分化的能力[J].第三军医大学学报,2013,35(06):477-481.
Peng Xu,Chen Guangxing,Yang Liu,et al.Wnt3a/β-catenin signaling induces proliferation and chondrocyte differentiation in human mesenchymal progenitor cells[J].J Third Mil Med Univ,2013,35(06):477-481.

Ⓑ

A：点击“点击复制”（↑处）；B：粘贴即得规范的文献引用格式

图1 引用《第三军医大学学报》发表文献的举例说明