

自微乳化释药系统在药物制剂中的应用

杨丽雄(厦门大学附属第一医院药学部 厦门 361003)

摘要: 很多新活性药物在生物体内溶解度很小, 如何增加药物溶解度, 提高其生物利用度是药物制剂工作中的一大难题。本文介绍了自微乳化释药系统的基本概述, 并对其在难溶性西药制剂中的应用进行综述。

关键词: 自微乳化释药系统; 西药制剂; 应用

中图分类号: R451 文献标识码: A 文章编号: 1006-3765(2011)-12-0005-03

Application of SMEDDS in the Western medicine preparation

YANG Li-xiong (Department of Pharmacy, The First Hospital Affiliated to Xiamen University, Xiamen 361003, China)

ABSTRACT: Many new active drugs have poor solubility in vivo. This challenges to pharmaceuticals are increasing the drug solubility and improving the bioavailability. This article describes a basic overview of the self-microemulsifying drug delivery system and reviews its application in the insoluble Western medicine preparation.

KEY WORDS: SMEDDS; Western medicine preparation; application

自微乳化释药系统(self-microemulsifying drug delivery system, SMEDDS)是由药物、油相、表面活性剂和助表面活性剂组成的热力学稳定、均一、透明的溶液。SMEDDS 中药物被包裹在油滴中, 口服后遇体液在胃肠蠕动下(通常 37℃)自发分散成 O/W 型微乳, 其所形成微粒粒径分布在 10~100nm, 可作为疏水性、难吸收、易水解药物的载体, 能够提高难溶性/脂溶性药物的溶解度, 提高药物的口服吸收度^[1]。据国外有关文献报道: 全球大概有 40%~70% 的新的化学实体由于水溶性差而导致生物利用度低^[2], 因而 SMEDDS 制剂自 20 世纪 70 年代出现以来一直都是学者们研究的热点。本文就 SMEDDS 的形成理论、作用机制、处方组成及其在西药制剂中的应用作一综述。

1 SMEDDS 的形成理论

自微乳是在微乳的基础上发展起来的, 形成理论目前还没有完全阐明。目前有 3 种学说可以用来解释自微乳的形成及稳定性。分别是混合界面膜理论、增溶理论和热力学理论。其中较为成熟的是热力学理论。该理论认为, 自微乳化过程中的吉布斯自由能与表面活性剂降低油/水界面张力和体系在分散过程中熵的增加紧密相关。 $\Delta G_f = \gamma\Delta A - T\Delta S$ 。 ΔG_f 是体系的吉布斯自由能, γ 是体系的油水界面张力, ΔA 是自微乳过程中体系表面积的改变, ΔS 是体系分散过程中熵值的改变, T 是温度。分散过程中, 熵变远大于增加表面积所需要的能量时, 自微乳过程就会自发进行。起初, 学者认为乳化剂使油水界面张力降低至负值, 但是现在, 研究者达成共识: γ 可

以很小但始终是正值。在分散过程中, 两相相互渗透形成许多小液滴, 表面活性剂在内相和单胶束表面的交换使得体系产生巨大的熵值, 同时表面活性剂降低了油水界面张力。在这两种作用效果下, 体系的吉布斯自由能为负值。在这种情况下, 自微乳是自发的, 形成的分散体系是热力学稳定的^[3]。

2 SMEDDS 的作用机制

SMEDDS 的作用机制主要有以下几个方面^[4]: ①提高药物的溶解度并改善药物的溶出度; ②在胃肠道的轻微蠕动下, 增加了药物在胃肠道上皮细胞的渗透性; ③因其表面张力较低和微乳表面的亲水性, 使微乳乳滴易于通过肠腔黏膜上侧的水化层, 使药物能直接和胃肠道上皮细胞接触, 促进药物的吸收; ④微乳中的乳化剂能抑制 P-糖蛋白(P-gp)对药物的外排作用, 增加药物的吸收; ⑤微乳中的脂质在胰酶和胆汁的作用下发生脂解, 形成粒径更小的微乳乳滴和胆盐胶束, 可以进一步增加药物的溶解度和促进药物的跨膜吸收转运; ⑥处方中含有脂质成分, 因此微乳乳滴可以经胃肠道淋巴管吸收, 克服了药物的首关效应, 可提高大分子肽蛋白药物的口服吸收等。

3 SMEDDS 的处方组成

3.1 药物 SMEDDS 对药物的增溶作用来自表面活性剂和油相的共同作用, 是脂溶性或脂、水均难溶、吸收差的药物, 特别是疏水性蛋白质、肽类等生物大分子和甾体、抗生素、降压药、维生素的满意载体。药物性质对 SMEDDS 有影响, 疏水性较强的药物对 SMEDDS 的影响较小^[5]。

3.2 油相 油相在 SMEDDS 中的质量分数一般为 30%~70%, 不仅要求油相能最大限度地溶解药物, 还要有一定的乳化能力。最常用的为安全性高的植物油(如蓖麻油、豆油、花

作者简介: 杨丽雄, 男(1977—)。毕业于中国药科大学, 职称: 主管药师。主要从事医院药学工作。联系电话: 13515963320

生油、橄榄油等)和脂肪酸酯类。由于脂肪酸酯类流动性、溶解性和自乳化性较植物油好,所以脂肪酸酯类通常为油相的最佳选择,常用的有油酸丁酯、亚油酸乙酯、肉豆蔻酸异丙酯;中等链长脂肪酸三酰甘油,如辛酸/癸酸三酰甘油;长链脂肪酸三酰甘油,如油酸/亚油酸/亚油酸三酰甘油等^[6]。

3.3 乳化剂 SMEDDS 采用的乳化剂多为亲水亲油平衡值(HLB)较高(一般 9~20)的非离子型表面活性剂,常用的有吐温、聚乙二醇甘油酯类(如 Labrasol Labrafil),磺化琥珀酸二辛酯钠(商品名 Aerosol-OT)、聚氧乙烯蓖麻油衍生物等。表面活性剂 HLB 值高,微乳存在区域大,药物溶出较快,一般占体系的 10%~30%。研究表明,HLB 值 11~15 的表面活性剂和中等链长(C8~C10)脂肪酸三酰甘油溶出好,利于药物吸收,而 HLB 值过高或浓度过高,药物可能被包裹在形成的胶囊中,释药减慢^[5]。

3.4 助乳化剂 SMEDDS 大多需要助乳化剂调节 HLB 值,和乳化剂形成复合界面膜,降低界面张力及电荷斥力,增加界面柔顺性,促进微乳形成并增加稳定性。目前采用的助乳化剂多为中、短链醇如乙醇、丙二醇、二苊醇单乙醚(商品名 Transcutol)等。碳链较短的被吸附于乳化剂极性端,碳链较长的嵌入乳化剂碳链中间,有认为较好的助表面活性剂为短链分子接一大的亲水基,也有认为直链优于支链,长链优于短链,接近乳化剂链长或乳化剂链长等于助乳化剂与油链长之和时效果较好^[5]。

4 SMEDDS 在西药制剂中的应用

4.1 免疫抑制剂 王丽君等^[7]采用体外乳化实验筛选处方,制备环孢菌素 A 自乳化半固体骨架胶囊。结果该胶囊中的乳化剂为 Tween 80-聚氧乙烯(40)氢化蓖麻油(质量比为 1:1),助乳化剂为聚乙二醇-8 甘油辛酸/葵酸脂(labrasol),油相为辛酸/癸酸三甘油酯,半固体载体为泊洛沙姆 188-硬脂酸聚羟氧(40)酯(质量比为 1:1)。该处方所形成的微乳平均粒径为 40nm,制得的环孢菌素 A 自乳化半固体骨架胶囊大大提高了环孢菌素 A 在水中的溶出度。孙明辉等^[8]制备西罗莫司自微乳释药系统(RAPA-SMEDDS),考察并比较优化处方与市售口服液在大鼠体内的药动学行为。结果优化后 RAPA-SMEDDS 的处方为 30% MCT、50% Cremophor EL 和 20% Labrasol,每 1gSMEDDS 中载药 2.0mg,该处方自乳化后粒径小于 50nm,大鼠体内相对生物利用度为 215.04%,RAPA-SMEDDS 可明显提高药物的口服吸收。

4.2 抗肿瘤药 由于紫杉醇水溶性差,口服生物利用度低,限制了该药的开发。Bok Ki K-ang 等将紫杉醇和辅料 Polyxyl 35 蓖麻油(Cremophor ELP)、杏仁油油酸聚乙二醇甘油酯(Labrafil 1944)、聚乳酸-羟基乙酸共聚物(PLGA)联用制备了粒径为 45~270nm 的自乳化微乳,小鼠静脉注射,考察该制剂的生物利用度。由于缓控释材料 PLGA 的应用,使得在给药 48h 内,药物释放呈现二室模型,作用时间持续到 144h,明显抑制了肿瘤细胞的生长^[9]。陈鹰等^[10]研制多西他赛自微乳释药系统(DTX-SMEDDS),稀释后粒径为 96.9nm,自微乳时间为 1min,其在水中 2h 累积溶出百分率为 82.39%,是原料药(2.35%)的 35 倍左右,大大提高了多西他赛的溶解

和溶出。

4.3 降血糖药 格列本脲为一难溶性药物,目前上市的剂型有片剂和胶囊。为提高其生物利用度,刘薇娜等^[11]将其制成固体自微乳胶囊。其最佳处方组成为:中链甘油三酸酯 30%,聚氧乙烯氢化蓖麻油和单硬脂酸甘油酯 55%,1,2-丙二醇 15%,所得格列本脲固体自微乳胶囊的熔点约为 37.3℃,测得含药微乳粒径为 22.2nm,大大提高了制剂的溶出速度。胰岛素分子量巨大且以多聚体的形式存在,无法通过肠道生物膜的亲水通道进入体内,亲水性强,容易被胃肠道消化酶分解而失去活性,在小肠中只能通过滤过作用吸收,将胰岛素制成脂质体、微乳、肠溶剂等口服给药系统,其生物利用度仍不超过 5%。但是将胰岛素制备成具有自乳化性能的肠溶微乳给药系统,通过增加胰岛素的脂溶性,加入蛋白酶抑制剂壳聚糖,制备成微乳,将其由亲水通道进入改由乳糜管进入或通过胞饮作用吸收,可促进肠道的药物吸收,生物利用度大大提高^[6]。

4.4 解热、镇痛抗炎药 KM 等用 Tween85 和油酸乙酯制备水难溶性药物吲哚美辛 SMEDDS,平均粒径在 150nm 以下,粒径与 Tween85 的浓度有很大关系,大鼠口服 12h 后,与吲哚美辛甲基纤维素混悬液相比,药时曲线下面积增加了 57%^[5]。吡罗昔康溶解度低,口服吸收缓慢,导致生物利用度不高,同时该药物具有较明显的胃肠道刺激性,限制了其临床应用。周晓堂等^[12]选用肉桂醇为溶剂,以 Labrafil M 1944CS 为油相,Cremophor EL 为表面活性剂,Transcutol P 为辅助表面活性剂,制备了吡罗昔康 SMEDDS,大大提高了其生物利用度,同时降低了胃肠道不良反应。

4.5 脑血管药 陈鹰等^[13]选用中链甘油三酯(Labrafac)、油酸、聚氧乙烯氢化蓖麻油(Cremophor EL)和二乙二醇单乙基醚(Transcutol P)为材料,以微粉硅胶吸附制备长春西汀固体自微乳释药系统(VIP-SMEDDS);采用泊洛沙姆 188(F68)为载体制备长春西汀固体分散体(VIP-SD)。实验结果表明:自微乳技术在改善长春西汀溶解度、溶出度、肠黏膜透过率、淋巴吸收和生物利用度以及减少食物影响方面优于固体分散技术。尼莫地平(NMD)是二氢吡啶类钙离子拮抗剂,对脑血管的作用非常突出,但其在水中的溶出少而慢,使得尼莫地平制剂生物利用度只有 4.8%~8.8%。有研究表明^[14],在尼莫地平中按吐温 80:二甲基山梨酯:米格列醇=11:6:3 配制的处方,制备成自微乳胶囊,可改善尼莫地平的溶出度,提高其生物利用度,降低不良反应。

5 结语

除了本文所介绍的 5 类药外,SMEDDS 尚可作为降血脂药(例:阿托伐他汀)、抗真菌药(例:伊曲康唑)、促智药(例:艾地苯醌)、肝炎辅助药(例:联苯双酯)、酶类药物(例:辅酶 Q10)、大环内酯类抗生素(例:红霉素)等疏水性、难吸收、易水解西药制剂的载体,在药剂学领域有很广阔的发展前景。但由于自微乳制剂应用于临床还有许多问题亟待解决,比如表面活性剂长期服用出现的毒副作用问题、SMEDDS 的自微乳化性能及如何有效抑制药物析晶沉淀等。诸多问题的出现导致目前国内外自微乳制剂上市的品种并不多。不过,通过学

者们不断的探索和研究,相信将来会有更多的 SMEDDS 制剂应用于临床。

参考文献

- [1] 毛庆草, 谢新, 黄秋霜, 等. SMEDDS 在中药制剂中的应用研究进展[J]. 中医药导报, 2010, 16(1): 88.
- [2] R Neslihan Gursoy, Benita S. Self-emulsifying drug delivery systems (SEDDS) for improved oral delivery of lipophilic drugs [J]. Biomedicine & Pharmacotherapy, 2004, 58(3): 173-182.
- [3] 张楠, 周宏兵, 全东琴, 等. 自微乳释药系统提高药物生物利用度的机理和应用[J]. 中国医药生物技术, 2009, 4(1): 47.
- [4] 袁海建, 陈彦, 贾晓斌, 等. 自微乳药物传递系统及其在中药制剂研究中的应用[J]. 中国药房, 2008, 19(6): 456.
- [5] 沈海蓉, 李中东, 钟明康, 等. 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): 410-411.
- [6] 王丽萍. 自微乳释药系统的研究进展[J]. 中国医疗前沿, 2010, 5(15): 16.

- [7] 王丽君, 王东凯, 黎玲, 等. 环孢菌素 A 自乳化半固体骨架胶囊的制备[J]. 沈阳药科大学学报, 2007, 24(8): 470.
- [8] 孙明辉, 翟雪珍, 斯陆群, 等. 西罗莫司自微乳释药系统的制备及体内评价[J]. 中国药学杂志, 2010, 45(3): 193.
- [9] 李强, 余江南, 徐希明, 等. 自微乳释药系统研究进展[J]. 中国药师, 2006, 9(12): 1148.
- [10] 陈鹰, 陈戈, 史琼枝, 等. 多西他赛自微乳释药系统的研究[J]. 中国药师, 2009, 12(11): 1507.
- [11] 刘薇娜, 武晓景, 刘洪卓, 等. 格列本脲固体自微乳胶囊的处方优化和评价[J]. 中国药剂学杂志, 2009, 7(4): 272.
- [12] 周晓莹, 王晶, 王颖, 等. 吡罗昔康自微乳药物传递系统的处方筛选和体外评价[J]. 药学学报, 2008, 43(4): 415-420.
- [13] 陈鹰, 李高, 黄建秋, 等. 自微乳技术与固体分散体技术在改善长春西汀溶出度和生物利用度方面的比较[J]. 药科学报, 2009, 44(6): 658.
- [14] 殷静, 向仲贵. 尼莫地平自微乳胶囊的研究[D]. 沈阳药科大学, 2004.

液质联用技术在黄酮类化合物研究中的应用

唐瑰宝, 陈楠, 潘馨* (福建中医药大学药学院 福州 350108)

摘要: 液质联用技术将色谱的高分离性能和质谱强大的结构鉴别功能相结合, 是较完善的现代分析技术, 已广泛应用于药物定量分析、结构鉴定和代谢转化等研究。本文综述了液质联用技术在黄酮类化合物的裂解规律、定性定量分析以及体内药理学等方面的应用。

关键词: 液质联用技术; 黄酮类化合物; 应用

中图分类号: R927.2 文献标识码: A 文章编号: 1006-3765(2011)-12-0007-03

液质联用技术(Liquid chromatography-mass spectrometry, LC-MS), 是 20 世纪 70 年代发展起来的将液相色谱分离技术与质谱检测手段结合, 集液相色谱(LC)的高分离能力和质谱(MS)的高灵敏度、高专属性于一体的综合性分析技术。它具有其他仪器不可比拟的高灵敏度和选择性, 可以快速获得丰富的信息量, 已广泛应用于药物定量分析、结构鉴定和代谢转化等研究。

黄酮类化合物(flavonoids)是在植物中分布非常广泛的一类天然产物, 在植物体内大部分与糖结合成苷类, 有一部分是以游离态(苷元)形式存在的。绝大多数的植物体内都含有黄酮类化合物, 它们对植物的生长、发育、开花、结果及抗菌防病等起着重要的作用。黄酮类化合物是许多中草药的有效成分, 具有抗氧化活性、抗肿瘤活性、抗炎和免疫调节活性、抗病活性、解毒护肝和细胞保护作用、对心血管疾病的作用、对机体内分泌和代谢的影响、对细胞的影响和抗菌作用等多种生物活性, 近年来国内外学者对其颇为重视。因此, 快速鉴定植物中黄酮类化合物的结构并测定其含量有重要意义。LC-MS 技术结合了色谱的高分离性能和质谱强大的结构鉴定功

能, 为黄酮类化合物的定性鉴别和定量检测提供了一个高效、可靠的分析方法, 广泛地应用于黄酮类化合物的研究。

1 黄酮类化合物的裂解规律研究

LC-MS 一般采用软电离技术, 常用的接口是电喷雾(ESI)、大气压化学源(APCI)等电离源, 化合物在这些离子源作用下发生离子化及裂解的方式与 EI 有着明显的差异, 可给出分子量及特征碎片等信息, 特别是质谱多级碎片扫描(MSn)可使母离子进行多级裂解, 并由此提供复杂基质离子破裂过程中彼此间的亲缘关系, 为了解化合物的结构特征提供重要信息。

1.1 黄酮苷元的 MS 裂解 黄酮苷元类化合物在正负 ESI 及 APCI 模式都有高灵敏度的响应, 但正离子模式一般稍好于负离子模式。对于常见的黄酮苷元正负 ESI 或 APCI 模式下的 MSn 裂解数据可以从文献获得。因此, 基于 MSn 裂解较佳的重现性, 对常见黄酮苷元的定性鉴定常可以方便地通过文献查阅并与文献数据相比较以确定。此外, 直接对 MSn 谱图解析也能获得大量结构信息。正负离子模式下, 黄酮苷元离子都发生系列以 C 环为中心的断裂、丢失与重排反应。其中最具有结构特征的是 ${}^{\oplus}A^{+/-}$ 与 ${}^{\oplus}B^{+/-}$ 系列离子。黄酮类化合物 C 环 1/3、0/2、0/4 等位上 C-C 键都能断裂, 其中 1/3 与 0/4 断裂为狄尔斯-阿德尔(RetroDiels-Alder, RDA)裂解。

作者简介: 唐瑰宝, 女(1986—)。福建中医药大学 2009 级中药学硕士研究生。联系电话: 13489183650, E-mail: tgb-041@163.com

* 通讯作者