

DOI:10.3724/SP.J.1008.2009.01069

## 鹅胆子油自乳化制剂处方研究

刘彦<sup>1</sup>, 李国栋<sup>2\*</sup>, 刘承初<sup>1</sup>

1. 上海海洋大学食品学院海洋药物开发教研室, 上海 201306
2. 第二军医大学药学院药剂学教研室, 上海 200433

**[摘要]** **目的:** 研究鹅胆子油自乳化制剂, 探求其最佳处方配比, 进行剂型改进。 **方法:** 通过溶解度实验、正交筛选和伪三元相图的绘制, 以乳化程度、未乳化油的体积和所得乳滴粒径的大小为指标, 对鹅胆子油处方中的药物、油相、表面活性剂的用量比例进行筛选, 寻找出最佳的搭配和处方配比。 **结果:** 在鹅胆子油的自乳化制剂处方中, 当油相选用中链脂肪酸三酰甘油、非离子表面活性剂选用吐温-85时, 可以获得较好的乳化效果, 粒径为 0.169 2  $\mu\text{m}$ , 且乳化制剂的质量、稳定性与重现性良好。 **结论:** 鹅胆子油自乳化的最佳处方比例为鹅胆子油: 中链脂肪酸三酰甘油: 吐温-85=1:1:4。

**[关键词]** 鹅胆子油; 自乳化; 剂型改进

**[中图分类号]** R 283.61 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2009)09-1069-05

### Recipe for self-emulsifying preparation of Brucea javanica seed oil

LIU Yan<sup>1</sup>, LI Guo-dong<sup>2\*</sup>, LIU Cheng-chu<sup>1</sup>

1. Department of Ocean Drug Development, College of Food Industry, Shanghai Ocean University, Shanghai 201306, China
2. Department of Pharmaceutics, School of Pharmacy, Second Military Medical University, Shanghai 200433

**[ABSTRACT]** **Objective:** To search for the optimum formula for self-emulsifying preparation of Brucea javanica seed oil. **Methods:** Taking the emulsifying degree, quantity of non-emulsifying oil, and emulsion particle size as parameters, we screened for the optimum proportions of the oil, lipids, and non-ionic surfactant in the recipe formulation through solubility experiment, orthogonal screen and drawing pseudo-three-phase diagram. **Results:** For the formulation of Brucea javanica seed oil, better emulsifying effect could be obtained using medium chain length fatty acid triglyceride as the lipids and Tween-85 as the non-ionic surfactant, with the emulsion particle diameter being 0.169 2  $\mu\text{m}$ . And the self-emulsifying preparation had satisfactory quality, stability, and reproducibility. **Conclusion:** The optimum formula for self-emulsification of Brucea javanica seed oil is: Brucea javanica seed oil: medium chain triglycerides: Tween-85 being 1:1:4.

**[KEY WORDS]** brucea javanica seed oil; self-emulsifying; dosage form improving

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2009, 30(9):1069-1073]

鹅胆子油是纯中药制剂, 主要用于治疗肿瘤及消化道溃疡且有降脂降压等功效。但由于其对皮肤及黏膜有刺激作用无法直接口服。目前, 鹅胆子油静脉乳剂报道最多, 但鹅胆子油静脉乳剂属于多相、动力学不稳定的分散体系, 在受热、冷冻及长期贮存的过程中都可能引起乳析或破裂; 鹅胆子油微囊真空低温干燥后可存放较长时间, 而在室温存放 7~10 d 可自行囊破<sup>[1-2]</sup>。因此鹅胆子油在新剂型的开发方面还有待进一步研究。本课题分析鹅胆子油自乳化制剂的处方, 以期通化自乳化制剂解决鹅胆子油刺激性大、生物利用率低等问题, 将其制成可以口

服吸收的药物。

自乳化药物传递系统(self-emulsifying drug delivery system, SEDDS)是由药物、油相、非离子表面活性剂(有时包括助表面活性剂)形成的热力学稳定的均一、透明溶液, 一般分装于软胶囊中, 在胃肠道内或 37℃ 环境下温和搅拌条件下可自发形成水包油乳剂, 有效增大油相中药物与胃肠道的接触面积, 大大提高药物的生物利用度, 同时乳剂还可以减少药物对胃肠道的刺激作用, 掩盖药物的不良气味, 并且其制备简单、性质稳定, 剂量准确且服用方便<sup>[3]</sup>。

本课题通过溶解度实验、正交筛选和相图绘制,

**[收稿日期]** 2008-12-15 **[接受日期]** 2009-06-11

**[作者简介]** 刘彦, 硕士生. E-mail: 79030199@163.com

\* 通讯作者(Corresponding author). Tel: 021-81871292, E-mail: gdli@smmu.edu.cn

以形成乳剂的乳化程度、未乳化油的体积和所得乳滴粒径大小作为指标,对鸭胆子油处方中的药物、油相、非离子表面活性剂的用量比例进行筛选,寻找出最佳的搭配和处方配比。

## 1 仪器和试剂

恒温磁力搅拌器 85-2 型(上海司乐仪器厂),精密天平(上海民桥精密仪器有限公司),电热恒温水浴锅(上海华连医疗器械有限公司),超声波仪,UV1102 型紫外-可见分光光度计(上海天美科学仪器有限公司),TSM 超细颗粒粒径分析仪(华东理工大学生产)。鸭胆子油(江西丽水县药用炼油厂,批号:0796-3528905),花生油(莱阳鲁花浓香花生油有限公司),肉豆蔻酸异丙酯(IPM,上海市化学试剂商店),中链脂肪酸三酰甘油(上海千为油脂科技有限公司),吐温-20、卵磷脂(上海化学试剂商店),吐温-85(中国医药集团上海化学试剂公司),吐温-80(国药集团化学有限公司)。

## 2 方法和结果

**2.1 可溶性实验** 取 1 ml 鸭胆子油,分别与 1 ml 的花生油、中链脂肪酸三酰甘油、肉豆蔻酸异丙酯、油酸乙酯、吐温-80、吐温-85、吐温-20、卵磷脂乙醇溶液混合,涡旋混匀,1 360×g 离心 1 min<sup>[4]</sup>,观察鸭胆子油在其中的溶解情况。鸭胆子油主要组成成分为倍半萜类,具脂溶性,由实验观察鸭胆子油与花生油、肉豆蔻酸异丙酯、中链脂肪酸三酰甘油相混溶,可作为油相。吐温-80、吐温-85、吐温-20 和卵磷脂乙醇溶液都可与鸭胆子油相溶,故可作为表面活性剂。

**2.2 油相的选择** 自乳化释药系统(SEDDS)要求油相能以较少的用量溶解处方量的药物,即使在低温贮藏条件下也不会有药物析出而被处方中的乳化剂乳化。一定程度上,药物在表面活性剂和油相中溶解度大小决定各组分能否混合均匀,形成澄清、透明的单相溶液。

绘制鸭胆子油含量的标准曲线,并依据标准曲线得到鸭胆子油在各油相中的饱和溶解度,为选择最佳处方奠定基础。测定方法:将过量且定量的鸭胆子油(15 mg/ml)加到不同的油相[花生油、肉豆蔻酸异丙酯、中链脂肪酸三酰甘油]中,超声 15 min。将混合溶液分别进行离心处理(250×g,3 min),取离心后的上清液放入(50±1)℃恒温水浴锅中保温

30 min<sup>[4]</sup>。取出,冷却至室温,液面恢复至刻度后进行紫外测定,根据标准曲线算得鸭胆子油在各种油相中的溶解度,得到鸭胆子油在不同油相中溶解度分别为 9.61、6.08、10.25。可见鸭胆子油在中链脂肪酸三酰甘油的溶解度最大,其次是花生油。

**2.3 表面活性剂的选择** 据文献<sup>[5-6]</sup>,SEDDS 处方中油相与表面活性剂的比例一般为 70:30,由于鸭胆子油尚未有口服制剂,口服剂量难以确定。设计本实验中鸭胆子油:油相:表面活性剂各相比为 4:7:3,在查阅国内外文献和预实验的基础上,选择不同的表面活性剂(A)和不同比例的油相(B)进行处方设计,按正交实验表进行实验。

根据正交表分别配制出 12 组溶液,依次取样于离心管中,振荡,静置,观察溶液是否分层,然后转移至盛有 5 ml 0.1 mol/L HCl 的 50 ml 烧杯中,于 37℃ 水浴恒温,用玻璃棒缓慢搅拌,观察乳化效果,从是否相溶、是否乳化、乳化后有无分层、乳化粒径、未乳化的体积 5 个指标进行评价。结果见表 1。

取 1~12 号溶液适量滴入带刻度的尖头试管中,试管中盛有适量蒸馏水,观察乳化效果。将自乳化情况分为 5 级<sup>[7-8]</sup>。A:迅速乳化,时间<1 min,澄清或微微泛蓝;B:迅速乳化,时间<1 min,比 A 略浊,蓝白;C:时间<2 min,外观亮白,似奶状液体;D:乳化较慢,时间>2 min,暗,灰白色,略带油状;E:难乳化,无法形成均一体系,一直都有油滴存在。

结果见表 1:5、6 号溶液完全乳化,1、2、3、4、11、12 号溶液不能乳化,7、8、9、10 号溶液乳化不完全。5、6 号溶液的粒径分别为 169、302 nm。因此选用吐温-85 及中链脂肪酸三酰甘油。粒径分布见图 1。

**2.4 处方伪三元相图的绘制** 在确定处方试剂后,以鸭胆子油、吐温-85、中链脂肪酸三酰甘油三相作伪三元相图,分别以粒径、乳化效果为标志,绘出乳化效果好的区域,再据此找出最佳处方比例。

**2.4.1 处方的伪三元相图设计** 采用对鸭胆子油溶解性较高的中链脂肪酸三酰甘油为油相、以广泛应用的吐温-85 为表面活性剂,根据文献报道改良法制备伪三元相图(加油法),即将表面活性剂吐温-85 与油相中链脂肪酸三酰甘油,分别按照 9:1、8:2、7:3、6:4、5:5、4:6、3:7、2:8、1:9 充分混合均匀,分别记录为组 1~9,每组 8 份,每份混匀后分别加入 10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80% 的鸭胆子油,记为 A~H,并记录所用剂量。

2.4.2 自乳化处方中乳滴粒径的测定 将配置好的处方组 1~9 依次取样于离心管中, 振荡, 静置, 然后转移至盛有 5 ml 0.1 mol/L HCl 的 50 ml 烧杯

中, 在 37℃ 水浴中恒温并用玻璃棒缓慢搅拌, 体外乳化后, 用 TSM 超细颗粒粒径分析仪分别测定乳滴的粒径, 结果如表 2。

表 1 正交实验处方筛选结果  
Tab 1 Results of orthogonal screen

No	Curcuma oil m/mg	Surfactant m/mg	Oil m/mg	Mixture determination (Yes/No)	Emulsifying (Yes/No)	Emulsifying mixture determination (Yes/No)	Particle diameter d/nm	Quantity of non-emulsified oil
1	0.393	0.698(A1)	0.297(B1)	N	N	N	—	+++
2	0.401	0.702(A1)	0.304(B2)	N	N	N	—	+++
3	0.403	0.718(A1)	0.305(B3)	N	N	N	—	+++
4	0.396	0.705(A2)	0.297(B1)	N	Y	N	—	++
5	0.392	0.693(A2)	0.315(B2)	Y	Y	Y	169(See Fig 1A)	+
6	0.410	0.709(A2)	0.308(B3)	Y	Y	Y	302(See Fig 1B)	++
7	0.400	0.711(A3)	0.296(B1)	Y	Y	N	—	+++
8	0.402	0.706(A3)	0.324(B2)	Y	Y	N	—	+++
9	0.400	0.718(A3)	0.298(B3)	N	Y	N	—	+++
10	0.405	0.703(A4)	0.295(B1)	N	Y	N	—	+++
11	0.408	0.691(A4)	0.306(B2)	N	N	N	—	+++
12	0.393	0.704(A4)	0.307(B3)	Y	N	N	—	+++

A1; Tween-80; A2; Tween-85; A3; Tween-20; A4; Phosphatidylcholine alcohol solution; B1; Peanut oil; B2; Medium chain length fatty acid triglyceride (MCT); B3; Iso-propyl myristate(IPM); +-+++; Oil quantity on surface

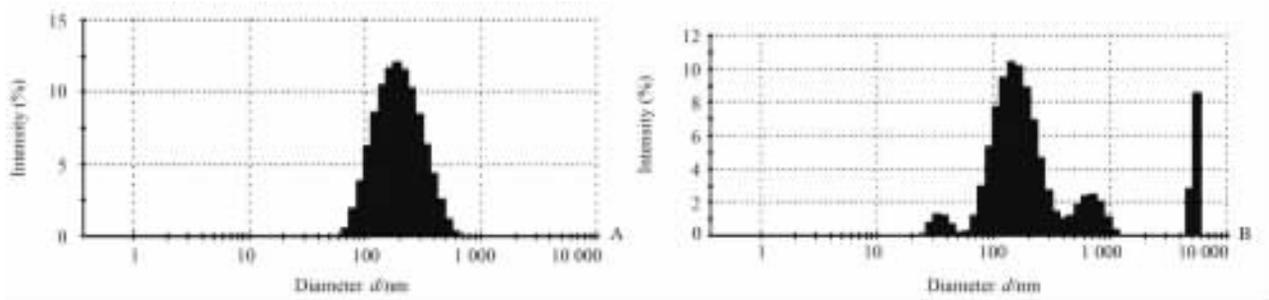


图 1 自乳化粒径测定图

Fig 1 Chart of particle size measurement of SEDDS

A; Brucea javanica seed oil/MCT/Tween-85; B; Brucea javanica seed oil/IPM/Tween-85

表 2 乳滴粒径大小测定结果

Tab 2 Determination of emulsion particle size

Group	Tween-85 : MCT								
	9 : 1	8 : 2	7 : 3	6 : 4	5 : 5	4 : 6	3 : 7	2 : 8	1 : 9
A	0.328 7	0.276 9	0.210 5	0.347 6	0.425 4	0.312 1	0.403 4	0.617 0	1.720 0
B	0.168 2	0.169 2	0.269 4	0.313 7	0.291 6	0.306 8	0.287 2	0.335 2	0.791 5
		(See Fig 2)							
C	0.191 2	0.260 8	0.388 8	0.387 9	0.228 0	0.291 5	0.425 7	1.041 0	0.250 3
D	0.250 3	0.249 7	0.494 4	0.252 2	0.421 6	0.312 9	0.332 2	0.442 2	0.397 9
E	0.220 6	0.602 3	0.308 5	0.312 2	0.498 4	0.644 4	0.538 6	0.798 3	1.310 0
F	0.885 2	0.663 0	0.404 6	0.283 4	0.459 9	0.721 0	0.914 7	0.568 6	0.522 2
G	0.376 2	0.410 0	0.279 3	0.256 2	0.490 0	0.511 6	0.519 4	1.506 0	0.444 6
H	0.573 9	0.405 3	0.567 4	0.391 3	0.312 1	0.320 2	1.959 0	1.003 0	0.769 4

A-H: 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, and 80% Brucea javanica seed oil, respectively

由表 2 可见, Tween-85 : MCT = 8 : 2, 加入 20% 鸦胆子油所对应的处方比例乳化效果最好, 乳剂粒径最小为 0.169 2 μm(图 2)。

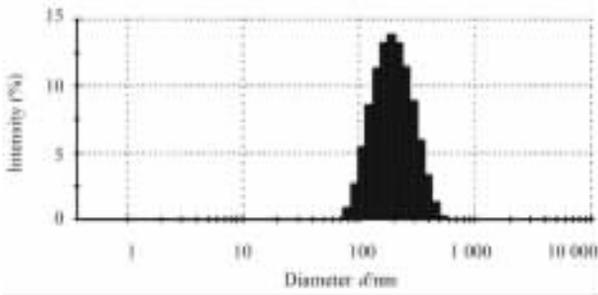


图 2 自乳化粒径测定图

Fig 2 Chart of particle size measurement of SEDDS

2.4.3 用 Origin 7.5 软件绘制 SEDDS 的伪三元相图 把表面活性剂作为一个顶点, 其余 2 个顶点分别为水相和油相, 并将表 2 相应的点绘制在相图上, 根据 Origin 7.5 软件作图, 见图 3。

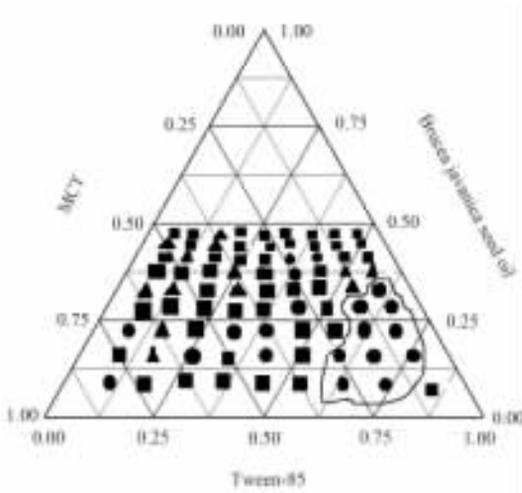


图 3 鸦胆子油自乳化释药系统伪三元相图

Fig 3 Pseudo-three-phase diagram of Brucea javanica seed oil self-emulsifying drug delivery system

●: Good and efficient self-emulsifying region (particle size < 300 nm); ▲: Poor self-emulsifying region; ■: Intermediate self-emulsifying region (particle size > 300 nm); MCT: Medium chain length fatty acid triglyceride

由伪三元相图中理想的自乳化区域, 我们发现鸦胆子油、吐温-85 与中链脂肪酸三酰甘油三者的比为 1 : 4 : 1 时, 乳化效果较好, 与鸦胆子油相同比例的其他处方相比粒径最小、乳化效果最好。

2.5 重现性实验 将鸦胆子油、吐温-85 与中链脂肪酸三酰甘油三者的按比例为 1 : 4 : 1 配置 5 组: (1) 鸦胆子油、吐温-85、MCT 用量分别为 0.409、1.601、0.400 g; (2) 鸦胆子油、吐温-85、MCT 用量

分别为 0.816、3.228、0.801 g; (3) 鸦胆子油、吐温-85、MCT 用量分别为 1.604、6.424、1.598 g; (4) 鸦胆子油、吐温-85、MCT 用量分别为 3.235、12.801、3.218 g; (5) 鸦胆子油、吐温-85、MCT 用量分别为 6.411、25.626、6.396 g。分别进行体外乳化实验, 并测定乳滴粒径大小。

结果 5 组处方乳化效果良好, 所得乳剂粒径小, 分别为 0.169 4、0.168 9、0.173 2、0.171 0、0.167 9 μm, 重现性佳。

2.6 质量考察及稳定性研究 将鸦胆子油、吐温-85、中链脂肪酸三酰甘油按处方比例 1 : 4 : 1 精密称定, 依次加入锥形瓶中, 混合均匀, 得鸦胆子油自乳化制剂, 此时鸦胆子油自乳化制剂外观为澄清透明的黄色液体, 室温下保存 30 d。

将放置 30 d 的鸦胆子油自乳化制剂取出观察, 此体系仍澄清透明, 性质未发生改变, 测定其含药量无明显差异 (P > 0.05)。取适量将其转移至盛有 5 ml 0.1 mol/L HCl 的 50 ml 烧杯中, 在 37℃ 水浴中恒温并用玻璃棒缓慢搅拌, 静置 10 min 后观察, 乳化稳定性较好, 取适量测粒径结果为 0.168 7 μm (图 4)。

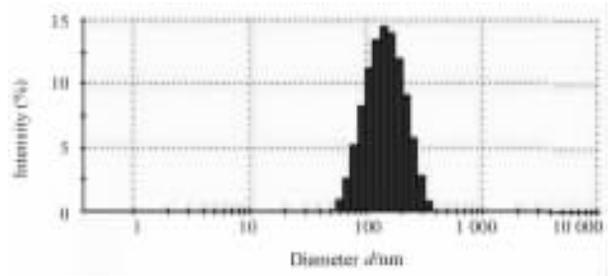


图 4 放置 30 d 的鸦胆子油自乳化制剂自乳化粒径测定图

Fig 4 Chart of particle size measurement of SEDDS after 30 days

This SEDDS preparation contains 1.604 g Brucea javanica seed oil, 6.424 g Tween-85 and 1.598 g MCT

在 SEDDS 中, 药物的性质和剂量对最后的乳化效果具有较大影响。若药物的脂溶性太差或在油相和表面活性剂中的溶解度不大, 都不可能形成较好的 SEDDS。综合考虑 SEDDS 对药物的溶解能力, 以及具有良好的乳化能力, 根据 Origin 7.5 软件作图可以看出, 当鸦胆子油、吐温-85 与中链脂肪酸三酰甘油的比为 1 : 4 : 1 时乳化效果较好, 且出现乳光, 其平均粒径为 0.17 μm, 与鸦胆子油相同比例的其他处方相比, 粒径最小, 乳化最好, 自乳化区域最大。因此选择药物、表面活性剂与油相之间比例

为1:4:1时自乳化区域最佳。

### 3 讨论

在 SEDDS 的处方筛选中,由于鸦胆子油在表面活性剂中溶解度很小,所以要加入适量油相,目的是增加药物在吐温中的溶解度,也是为了降低界面张力,增加界面膜的流动性,并调节 HLB 值,试图得到最小的粒径。首先,油相应能很好地溶解药物,并且不能影响药物的疗效,对人体无害。由油相的选择试验可以看出药物在中链脂肪酸三酰甘油中溶解度最大。根据文献<sup>[9]</sup>报道,油相用量一般控制在10%~20%,即可得到粒径<200 nm 的乳化效果。在本处方中,中链脂肪酸三酰甘油的含量为16.7%,也得到了<200 nm 的微粒,与文献<sup>[9]</sup>结果相吻合。

表面活性剂则应该选择低毒性的,最好是生物相容性的表面活性剂,具有较强的乳化能力,在温和的搅拌下能与油相自发成乳,因此,乳化剂 HLB 值应在10左右<sup>[10]</sup>。在 SEDDS 中使用的表面活性剂多选用吐温类非离子表面活性剂,这是因为电解质类物质具有破乳的作用。非离子表面活性剂由于毒性小,在溶液中比较稳定,不易受强电解质无机盐类存在的影响,也不易受酸碱的影响,与其他类型表面活性剂的相容性好,溶血作用较小,能与大多数药物配伍,在药剂上应用较广,较为适合作为药物载体 SEDDS 的表面活性剂<sup>[11]</sup>。因此本研究选择吐温-85 作为表面活性剂。

乙醇、乙二醇、甘油、聚乙二醇等可用作 SEDDS 的助溶剂,但醇类助溶剂可迁移入明胶胶囊壳中,使明胶变质软化,软胶囊制剂稳定性变差、保存时间短,因此,应避免使用醇类助溶剂<sup>[12]</sup>。

观察指标的选择中,鸦胆子油在体系中的溶解状况、乳化程度和效果关系到鸦胆子油的分散程度、体外溶出度、体内生物利用度,因此作为评价指标,而乳化速度作为衡量自乳化效果的另外一个指标。

实验证明,SEDDS 在 37℃、0.1 mol/L 盐酸中具有较好的乳化性能,模拟了人体胃肠道环境,说明此处方制剂可以在体内较好乳化。

目前,在制备 SEDDS 前大多要先进行 SEDDS 的伪三元相图的研究,以确定 SEDDS 的存在区域及 SEDDS 区面积大小。伪三元相图的制备方法有加水滴定法、加油滴定法、加乳化剂滴定法,交替加入。不同方法制备的相图中自乳化区面积大小差别不明

显,加油法在各个区域的临界点变化较为灵敏,因此选用加油法作为本实验的滴定方法。

本实验的制剂乳化后所得到的微粒粒径已经达到纳米级水平,但并非颗粒越小越好,重要的是药物在胃肠道环境下的实际分散程度。并且,动物体内生物利用度的情况有待进一步研究,以证明其口服吸收情况。药物对患者的治疗作用还具有个体差异性,所以,如何评价一个 SEDDS 的优劣还有待于进一步探讨。

### [参考文献]

- [1] 孙忠慧. 鸦胆子油静脉乳剂对卵巢癌细胞株 CAOV3 作用的实验研究[J]. 现代中西医结合杂志,2009,18:1591-1597.
- [2] 林宏英,吴建梅,张文生. 鸦胆子油的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志,2006,12:65-69.
- [3] Colin W P. Self-emulsifying drug delivery systems: assessment of the efficiency of emulsification [J]. Int J Pharm,1985,27:335-348.
- [4] 李国栋,许付,沈爱军,居红卫,钟延强,高申. 莪术油自乳化制剂处方研究[J]. 第二军医大学学报,2002,23:896-898. Li G D, Xu F, Shen A J, Ju H W, Zhong Y Q, Gao S. Self-emulsifying preparation of curcuma oil [J]. Acad J Sec Mil Med Univ,2002,23:896-898.
- [5] Tang B, Cheng G, Gu J C, Xu C H. Development of solid self-emulsifying drug delivery systems: preparation techniques and dosage forms [J]. Drug Discovery Today,2008,13:606-612.
- [6] Gao P, Rush B D, Pfund W P, Huang T, Bauer J M, Morozowich W, et al. Development of a supersaturable SEDDS (S-SEDDS) formulation of paclitaxel with improved oral bioavailability [J]. J Pharm Sci,2003,92:2386-2398.
- [7] Constantinides P P. Lipid microemulsions for improving drug dissolution and oral absorption: physical and biopharmaceutical aspects[J]. Pharm Res,1995,12:1561-1572.
- [8] Craig D, Barker S, Banning D, Booth S. An investigation into the mechanisms of self-emulsification using particle size analysis and low frequency dielectric spectroscopy[J]. Int J Pharm,1995,114:103-110.
- [9] Delivery systems for hydrophobic drug: United States,6096338 [P]. 2000-08-01.
- [10] Ja Y K, Young S K. Enhanced absorption of indomethacin after oral or rectal administration of a self-emulsifying system containing indomethacin to rats [J]. Int J Pharm,2000,194:81-89.
- [11] Gursoy R N, Benita S. Self-emulsifying drug delivery systems (SEDDS) for improved oral delivery of lipophilic drugs[J]. Biomed Pharmacother,2004,58:173-182.
- [12] Mo W, Gao P. Improving the oral absorption of poorly soluble drugs using SEDDS and S-SEDDS formulations [J]. Dev Solid Oral Dosage Forms,2009:443-468.

[本文编辑] 尹茶