

口服自乳化给药体系的研究进展

杨根生, 王文喜, 陈建锋, 胡晓燕(浙江工业大学药学院, 浙江 杭州 310032)

口服自乳化给药系统(Self-Emulsifying Drug Delivery System, 简称 SEDDS)是近年来发展起来的用于疏水性药物口服给药的新技术,它是由药物、油相、非离子表面活性剂(S)和潜溶剂(助表面活性剂, Co-S)组成的热力学稳定的均一、透明或半透明、各向同性的、热力学稳定的溶液^[1],口服后在胃液水相中由于胃蠕动和乳化剂的作用下自发形成性能良好的 O/W(水包油)微乳,也被称之为自微乳化药物传递系统(Self-Microemulsifying Drug Delivery System, 简称 SMEDDS)。药物存在于这些细小的油滴中,可快速分布于整个胃肠道中,从而减少大块药物与胃肠道壁长时间接触后产生的刺激性。同时大大促进了水不溶性或溶解性小的药物的溶出和吸收,提高了药物的生物利用度。与普通的乳剂相比, SEDDS 是一种均相体系,因此具有较高的稳定性。与普通的油溶液相比, SEDDS 能自动形成的粒径较小的乳剂(常小于 $5\mu\text{m}$)^[2-4],具有较大的表面积,吸收迅速。此外, SEDDS 还具有剂量准确、服用方便、制备简单、性质稳定、适合于工业化大规模生产等优点,同时为提高水溶性较差的药物的口服提供了一个新的具有广阔前景的剂型,具有极大的发展前景和应用价值。

自乳化给药系统目前国内研究得比较少,尚未见文献报道。国外也刚刚起步,报道也较少。现已上市的产品只有少数几个,如环孢素软胶囊等。目前国内尚没有紫杉醇自乳化给药系统的应用报道,其他药物的自乳化给药的报道也极少

见。由于自乳化给药体系可用于疏水性药物的口服给药,起到提高生物利用度和治疗效果的作用,国内外学者和企业家均一致认为自乳化给药系统是一种非常有前景的新剂型,将为解决大量水溶性差的药物的口服吸收提供一个新的途径,尤其对那些在水中不稳定、生物利用度又低的药物意义更大,具有巨大的经济和社会效益。

1 处方设计研究

早期的研究^[5-7]主要在 SEDDS 的(1)油/表面活性剂的特性;(2)表面活性剂的浓度和油与表面活性剂的比例;(3)自乳化的温度。这些研究为更有效自乳化给药体系的建立打下基础。

从 SEDDS 的物理化学性质来看, SEDDS 在用水稀释以后,表面活性剂形成乳滴周围的界面膜,从而降低界面能和形成聚集的屏障。在自乳化系统中,乳化所需要的自由能非常低,所以乳化过程会自然发生。当将两相混合物(油/非离子型表面活性剂)加入到水中时,形成在油和水之间的界面,随着水分渗入最终所有靠近界面的成分成为液晶相,液晶相的量依赖于双相混合物中表面活性剂的浓度。界面液晶相一旦形成,水分迅速渗入界面,在轻微的搅拌下,引起界面破裂和乳滴形成。乳剂粒径是自乳化分散过程的一个决定性因素^[8,9],乳剂粒径的进一步减小将导致形成热力学稳定、均质、透明的水包油自微乳化体系(SMEDDS)^[10]。制备自乳化给药体系的关键是体系中的油相和表面活性剂的种类及比

基金项目:浙江省科技计划项目 2004C33023

例进行优化。

1.1 油相的选择

SEDDS 的油相设计是一个关键。油相在 SEDDS 中质量分数(w/w)一般在 35% ~70%，要求其安全、稳定，即使在低

表 1 几种现用的 SEDDS 或 SMEDDS 的组成成分

给药系统	油相	表面活性剂	潜溶剂	药物	药物含量	文献
SEDDS	甘油单油酸和双油酸混合物	聚乙二醇甘油单酯、双酯、三酯(HLB = 14)	-	Ontazolast 白三烯抑制剂	7.5%	[11]
SEDDS (山地明®)	橄榄油	聚乙二醇甘油酯 (HLB = 3/4)	乙醇	环孢素 A	10%	[12]
SEDDS	中链饱和脂肪酸、花生油	中链甘油单酯、双酯、Tween80、聚乙二醇- 25-甘油三酯	-	Ro 15-0778， 一种茶衍生物	5%	[13]
SEDDS	中链饱和脂肪酸	聚乙二醇-25-甘油三酯	-	WIN 54954	35%	[9]
SMEDDS		聚乙二醇甘油酯(HLB = 1-14)	-	消炎痛吡哌美辛	4%	[14]
SMEDDS (Neoral®)	氢化玉米油	聚乙二醇甘油酯，POE-蓖麻油衍生物	甘油	环孢素 A	10%	[15]
SMEDDS (Neoral®)	氢化玉米油	聚乙二醇甘油酯，POE-蓖麻油衍生物	乙醇	环孢素 A	10%	[16]
正电荷 SEDDS 油酸乙酯		Tween80	乙醇	环孢素 A	10%	[17]
正电荷 SEDDS 油酸乙酯		Tween80	乙醇	黄体酮	2.5%	[8]

最早使用的油是一些天然植物油，如大豆油、油酸和亚油酸等。然而这些油溶解脂溶性药物的能力和自乳化性能不强，所以目前使用较少。现在很多工作显现，对天然植物油进行结构改造后，例如用聚乙二醇改造，这些物质具有较好的结果特点和生理学上的优势，已经被成功地运用在 SEDDS 中^[15,18,19]。因为这些油相能与大量的非离子表面活性剂形成较好的自乳化体系，而且它的降解产物类似于肠道消化产物，具有生物安全性。研究中发现中链脂肪酸甘油酯具有较好的溶解能力和自乳化性，前些时间常被使用^[9,13]。例如从椰子油中提取的中链脂肪酸甘油三酯(medium-chain triglyceride, 简称 MCT)被用作油相。但中链脂肪酸甘油酯比半合成中链衍生物的乳化性能又要差一些^[15]。半合成中链衍生物具有双亲性，所以它们又具有表面活性剂的特性。目前常采用长链和中链的有不同程度饱和度的甘油三酯油类来设计自乳化剂型。见表 1 所示。

1.2 表面活性剂的选择

具有较高 HLB 的非离子表面活性剂常被用于 SEDDS。不同类型的液体或固体乙氧基聚氧乙烯甘油酯和聚氧乙烯 20 油酸酯(Tween 80)，是常被作表面活性剂。(见表 1 所示)常用的非离子表面活性剂还有 F68。司盘 80 等。以聚乙二醇甘油酯(PPG)作表面活性剂制备 SEDDS 取得了较好的乳化效果。常用的 PGG 有: Labrafac CM8 BM284 (HLB 8)，Labrafac CM10 BM287 (HLB 10)，Labrafil M10 BM355 (HLB 10)，Labrafil NA10 BM369 (HLB 10)，Labrasol (HLB 14)^[22]。通过对多种非离子表面活性剂的比较筛选研究，发现其中最有效的是 HLB 值为 10 的含油酰基链的非离子表面活性剂。

温贮藏条件下也不会有药物析出，且能以较少的用量溶解处方量的药物，要在不同的温度等条件下容易被所用的表面活性剂所乳化。

Tween 85 或 TagatTO 比脂肪酸乙基氧化物有更好的自乳化性能^[13]。对 PPG 的研究发现聚乙二醇(PEG)的分子大小、脂肪酸链的长短、脂肪酸的不饱和程度等因素对自乳化性能均有不同程度的影响^[22]。

天然表面活性剂虽然其自乳化能力有限，但它们的口服安全性高，所以常被使用^[15,17]。非离子表面活性剂比离子型表面活性剂毒性低，具有一定的生物安全性，它们只引起胃肠道壁渗透性的可逆性转变^[5,18]。Amemiya 等人^[20]提出一个好的乳化应用最少量的表面活性剂(3%)以避免高浓度的表面活性剂潜在的毒性。非离子表面活性剂的用量对乳化效果有较大的影响，通常非离子表面活性剂在 SEDDS 中占 25% 以上。为了达到较好的乳化效果，通常采用 30% ~60% (w/w)的表面活性剂。Pouton 等人^[25]研究了以 Tween 85 为表面活性剂，中链甘油三酯为油相的 SEDDS 制剂，发现当 Tween 85 的用量为 25% ~50% 时有最快的乳化速度，而在 25% ~40% 时油滴粒子细小均以，当用量大于 50% 时乳化效果则变差。

高 HLB 的表面活性剂的较强的亲水性对于快速形成水包油的乳滴和自乳化液在水溶性环境中扩散是必要的，它能使自乳化过程更快。表面活性剂若是双亲性的，它们本身也能溶解相对大量的酯溶性药物，这样可以防止药物在胃肠道内沉积和延长药物分子的溶解状态，对有效吸收非常重要^[3,21]。

1.3 潜溶剂的选择

加入潜溶剂的作用是降低界面张力；增加界面膜的流动性；调节 HLB 值，同时可以辅助溶解药物。一般采用中等链

长的醇、胺及有机酸等。常用的有乙二醇、丙二醇、丙烯醇、聚甘油的衍生物,乙醇、异丙醇、甘油、聚乙二醇、Transcutol等可用作口服的 SEDDS 的潜溶剂。在以 SEDDS 为内容物的胶囊剂中,醇和其他挥发性的潜溶剂能迁移入明胶胶囊壳,可能导致酯溶性药物的沉淀。无醇的 SEDDS 处方无此缺点,但对脂质药物的溶解性有限。

1.4 药物

处方中药物的性质对 SEDDS 的自乳化有一定的影响。SEDDS 通常被设计成胶囊剂。一般情况下,固体形式的 SEDDS 可以有更大的含药量,但难以确定药物在固体 SEDDS 中的状态,所以一般采用均相液体形式的自乳化系统^[23]。药物在某种程度上会影响自乳化的过程,而且对每一个 SEDDS 的影响都可能不同,但可以通过改变油/表面活性剂的比例对方剂进行优化。SEDDS 行为的改变可能通过影响液晶相的形成来完成^[24]。药物可能提高自乳化的性能,如在苯甲酸中加入中链脂肪酸甘油酯/Tween85 时,自乳化性提高^[26];但药物也可能对自乳化性能无影响,如在一种甲基溶菌酶中加入中链脂肪酸甘油酯/聚氧乙烯甘油三油酸酯(Tagat TO)体系时,自乳化性不变^[27];另外,若表面活性剂中乙氧基,药物中也有可以与乙氧基形成氢键的基团,则其对 SEDDS 的乳化效果将会产生较大的影响。实验研究表明,SEDDS 制剂在水中具有较好的乳化性能,但在 0.1mol/L HCl 中乳化的效果就变差,油滴粒径大于 10 μ m,乳化时间超过 50s^[22]。若在 SEDDS 中加入苯甲酸后乳化效果明显提高。

总之,为了设计一种优良的自乳化药物载体,处方前对其溶解性和相图的研究是非常必要的。

2 质量评价

对 SEDDS 的评价主要从以下几方面进行,乳剂的粒径、乳化的速率、乳剂粒子极性等。

2.1 乳剂的粒径

SEDDS 能自动形成的粒径较小的乳剂(常小于 5 μ m)。其平均粒径可用 Coulter Nanosizer 进行测定。乳剂的粒径越小,油水界面的面积越大,乳化所得到的乳剂的稳定性越好。

2.2 乳化的速率

乳化速率是测定乳化速度的一个指标,它的大小可以看出 SEDDS 性能。乳化速率可以通过比浊计对整个乳化过程中散射光的强度变化来进行测定,通过对时间作图来作为乳化速度的量度^[22]。

2.3 乳剂粒子极性

乳剂粒子的极性与表面活性剂的 HLB 有关,表面活性剂中的脂肪酸链长和饱和度、亲水基团的大小都会影响到乳剂粒子极性。乳剂粒子极性可用酯溶性药物在油和水中的分配系数来衡量^[22]。

药物从油滴中释放的速度与粒径、极性有密切的关系。可用如下公式^[3]表示

$$Q_t = f(1/r \cdot k)$$

其中: Q_t 为在不同时刻从油滴扩散到水中的药物量; r 为油滴的粒径; k 为油水分配系数。

油滴的粒径 r 越小,油水分配系数 k 越小,药物释放的速度越快。

3 应用

SEDDS 目前国内研究得比较少,尚未见文献报道。国外也刚刚起步,报道也较少。现已上市的产品只有少数几个,如环孢素软胶囊等。见表 1 所示。

3.1 环孢素 A 的 SEDDS

开始的环孢素处方^[28]由橄榄油、聚乙二醇甘油酯和乙醇构成。橄榄油是油相,用来溶解环孢素 A;聚乙二醇甘油酯为乳化剂,乙醇为助溶剂,可以辅助溶解药物,另外也可以减少处方的粘度和增加处方的水溶性,以使自乳液能够更加迅速有效地在水中分散。后来开发了环孢素的 SMEDDS^[15,16],它的油相是氢化玉米油,聚乙二醇甘油酯和聚氧乙烯蓖麻油衍生物为乳化剂,甘油或乙醇为助乳化剂。同 SEDDS 相比,后者形成的微乳粒径更小,能够更快更有效地被胃肠道吸收。在表 1 中所述的环孢素 A 的正电荷 SEDDS 处方中,使用油胺的目的是在形成的乳滴上产生正电荷。可使形成的正电荷乳滴被有效地粘附在负电荷的胃肠道上,从而增加药物的吸收。

3.2 一些非甾体抗炎药的 SEDDS

双氯芬酸钠和氢化考的松的 SMEDDS 由 Labrafil 为油相,Labrasol 为表面活性剂,制得的双氯芬酸钠 SMEDDS 在 1h 内可溶出 60% 以上,氢化考的松 SMEDDS 在 1h 内溶出 45% 以上。都比相应的药物粉剂高得多。吲哚美辛的 SMEDDS^[14]由 Gelucire 为油相,Labrafac 为表面活性剂,Transcutol 为潜溶剂。在体外实验中,1h 内,该 SMEDDS 的药物可以溶出 50% 以上,而相似的市售制剂只溶出不到 10%。目前,AlphaRx 公司正在研制一种吲哚美辛的 SEDDS 片剂,同传统的 SEDDS 胶囊相比,它具有可以利用传统的压片设备进行生产的特点,同时它也能在胃肠道内能自发形成乳滴。

3.3 WIN54954 的 SEDDS

Charman 等人^[9]以中链甘油酯(Neobee M5):非离子表面活性剂(Tagat TO):药物质量比为 40: 25: 35 设计处方,将疏水性药物 WIN54954 制成 SEDDS。在 0.1mol/L HCl 溶液中,在 37 $^{\circ}$ C 以下药物迅速乳化,得到了粒径小于 3 μ m 的乳剂。

自乳化给药体系是一种能提高弱水溶性和脂溶性药物生物利用度的很有前途的新剂型,具有巨大的经济和社会效益。然而,处方的多样性对 SEDDS 性质的影响,如微粒结构、粒径、微粒表面电荷、体内行为等仍然不很清楚,需要进一步研究。同时 SEDDS 的形式多样,设计者有很多种可能的处方选择。进一步对 SEDDS 中各种物质的种类及其性质

的进行系统研究,并在此基础上筛选出针对性强的 SEDDS 的优化处方,对其体内外的研究,将是一件十分有意义的事情。

参考文献

- [1] Gershanik, T., S. Benzeno, and S. Benita, Interaction of a self-emulsifying lipid drug delivery system with the everted rat intestinal mucosa as a function of droplet size and surface charge. *Pharm Res*, 1998, 15(6): p. 863-839.
- [2] Krishna G, Sheth BB. A novel self emulsifying parenteral drug delivery system, *J Pharm Sci Technol*, 1999, 53(4):168-176.
- [3] N. H. Shah, M. T. Carvajal, C. I. Patel, M. H. Infeld and A. W. Malick, Self-emulsifying drug delivery systems (SEDDS) with polyglycolized glycerides for improving in vitro dissolution and oral absorption of lipophilic drugs, *Int J Pharm*, 1994, 106(1):15-23.
- [4] 徐贵霞,王玉丽等,自乳化解药系统的体外评价,解放军药化学报,2003,19(3):195-197.
- [5] M. G. Wakerly, C. W. Pouton, B. J. Meakin, F. S. Morton, Self-emulsification of vegetable oil-non-ionic surfactant mixtures, *ACS Symp. Ser*, 1986, 311: 242-255.
- [6] M. G. Wakerly, C. W. Pouton, B. J. Meakin, Evaluation of the selfemulsifying performance of a non-ionic surfactant $\pm$ vegetable oil mixture, *J. Pharm. Pharmacol.* 1987, 39: 6P.
- [7] C. W. Pouton, Effects of the inclusion of a model drug on the performance of self emulsifying formulations, *J. Pharm. Pharmacol*, 1985, 37: 1P.
- [8] Tarr, BD & Yalkowsky, SH, Enhanced intestinal absorption of cyclosporine in rats through the reduction of emulsion droplet size, *Pharm. Res.* 1989, 6(1): 40-43.
- [9] Charman S. A., Charman W. N., Rogge M. C., *et al*, Self-emulsifying drug delivery systems: formulation and biopharmaceutical evaluation of an investigational lipophilic compound, *Pharm Res*, 1992, 9(1): 87-93.
- [10] Constantinides P. P., Lipid microemulsions for improving drug dissolution and oral absorption: physical and biopharmaceutical aspects, *Pharm Res*, 1995, 12(11):1561-1572.
- [11] D. J. Hauss, S. E. Fogal, J. V. Ficorilli, C. A. Price, *et al*, Lipid-based delivery systems for improving the bioavailability and lymphatic transport of a poorly water-soluble LTB₄ inhibitor, *J. Pharm. Sci.* 1998, 87: 164-169.
- [12] J. Grevel, E. Nuesch, E. Abisch, K. Kutz, Pharmacokinetics of oral cyclosporin A (Sandimmun) in healthy subjects, *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1986, 31: 211-216.
- [13] N. H. Shah, M. T. Carvajal, C. I. Patel, M. H., *et al*, Self-emulsifying drug delivery systems (SEDDS) with polyglycolized glycerides for improving in vitro dissolution and oral absorption of lipophilic drugs, *Int. J. Pharm.* 1994, 106: 15-23.
- [14] N. Farah, J. P. Laforet, J. Denis, Self-microemulsifying drug delivery systems for improving dissolution of drugs: in vitro/in vivo evaluation, *Pharm. Res.* 1994, 11: S202.
- [15] P. P. Constantinides, Lipid microemulsions for improving drug dissolution and oral absorption: physical and biopharmaceutical aspects, *Pharm. Res.* 1995, 12: 1561-1572.
- [16] J. Vonderscher, A. Meinzer, Rationale for the development of Sandimmune Neoral, *Transplant. Proc.* 1994, 26: 2925-2927.
- [17] M. J. Rang, C. A. Miller, Spontaneous emulsification of oils containing hydrocarbon, non-ionic surfactant, and oleyl alcohol, *J. Colloids Interface Sci.* 1999, 209: 179-192.
- [18] M. Kimura, M. Shizuki, K. Miyoshi, *et al*, Relationship between the molecular structures and emulsification properties of edible oils, *Biosci. Biotech. Biochem.*, 1994, 58: 1258-1261.
- [19] D. J. Hauss, S. E. Fogal, J. V. Ficorilli, *et al*, Lipid-based delivery systems for improving the bioavailability and lymphatic transport of a poorly water-soluble LTB₄ inhibitor, *J. Pharm. Sci.* 1998, 87: 164-169.
- [20] T. Amemiya, S. Mizuno, H. Yuasa, J. Watanabe, Development of emulsion type new vehicle for soft gelatin capsule. I. Selection of surfactants for development of new vehicle and its physicochemical properties, *Chem. Pharm. Bull.* 1998, 46: 309-313.
- [21] A. T. M. Serajuddin, P. C. Sheen, D. Mufson, D. F. Bernstein, M. A. Augustine, Effect of vehicle amphiphilicity on the dissolution and bioavailability of a poorly water-soluble drug from solid dispersion, *J. Pharm. Sci.*, 1988, 77: 414-417.
- [22] 李国栋, 范伟, 居红卫等, 自乳化解药系统的研究进展, 国外医药-合成药 生化药 制剂分册, 2001, 22(5): 304-305, 314.
- [23] Pouton C W, Formulation of self-emulsifying drug delivery systems. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 1997, 25(4): 47-58.
- [24] Craig D Q M, Lievens H S R, Pitt K G, *et al*. An investigation into the physico-chemical properties of self-emulsifying systems using low frequency dielectric spectroscopy, surface tension measurements and particle size analysis. *Int J Pharm*, 1993, 96(7): 147-155.
- [25] C. W. Pouton, Self-emulsifying drug delivery systems: assessment of the efficiency of emulsification, *Int. J. Pharm.* 1985, 27: 335-348.
- [26] C. W. Pouton. Effects of the inclusion of a model drug on the performance of self-emulsifying formulation. *J Pharm Pharmacol*, 1985, 37(1): 1-11.
- [27] Florence AT. The oral absorption of micro- and nano- particulates: neither exceptional nor unusual. *Pharm Res*, 1997, 14(3): 259-266.

收稿日期:2004-06-15