

# 亲水性聚合物对自乳化药物传递系统稳定性的影响

靖博宇\*, 郑霞, 杨瑞, 赵佳, 于绍军\* (辽宁省中医药研究院/辽宁中医药大学附属第二医院制剂中心, 沈阳 110034)

中图分类号 R965 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)07-0910-03  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.07.14

**摘要** 目的:研究亲水性聚合物对自乳化药物传递系统(SMEDDS)稳定性的影响。方法:以非洛地平(FDP)为模型药物,采用高效液相色谱法测定FDP含量,考察不同介质种类[纯水和0.5%的共聚维酮VA64、羟丙基甲基纤维素(HPMC)E5、HPMC K100LV、HPMC K4M、聚乙烯吡咯烷酮(PVP)K30水溶液],以及不同介质浓度[0.1%、0.5%、1.0%的HPMC E5和共聚维酮VA64水溶液]对SMEDDS中剩余溶解状态FDP含量的影响。结果:SMEDDS在共聚维酮VA64、HPMC E5、HPMC K100LV、PVP K30、HPMC K4M、纯水中室温放置1 h时剩余溶解状态FDP的含量分别为92.7%、63.6%、50.2%、46.2%、36.0%和24.0%,表明维持系统过饱和能力的顺序为共聚维酮VA64>HPMC E5>HPMC K100LV>PVP K30>HPMC K4M>纯水。SMEDDS在0.1%、0.5%、1%的共聚维酮VA64和HPMC E5水溶液中室温放置1 h时剩余溶解状态FDP的含量分别为93.2%、95.1%、96.0%和48.4%、62.1%、75.1%。结论:共聚维酮VA64和HPMC E5可显著抑制药物从SMEDDS中析出,适于作为SMEDDS的稳定剂,其中共聚维酮VA64效果更好。

**关键词** 亲水性聚合物;过饱和;自乳化药物传递系统;非洛地平;羟丙基甲基纤维素;共聚维酮

## Effects of Hydrophilic Polymers on the Stability of Self-microemulsifying Drug Delivery Systems

JING Boyu, ZHENG Xia, YANG Rui, ZHAO Jia, YU Shaojun (Liaoning Institute of TCM/Preparation Center, Second Hospital Affiliated to Liaoning TCM University, Shenyang 110034, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To investigate the effects of hydrophilic polymers on the stability of self-microemulsifying drug delivery systems (SMEDDS). METHODS: Taking felodipine (FDP) as model drug, the content of FDP was determined by HPLC method. The effects of pure water, 0.5% Kollidon VA64, HPMC E5, HPMC K100LV, HPMC K4M, PVP K30 solution, while 0.1%, 0.5% and 1.0% HPMC E5 and Kollidon VA64 on residual content of dissolved FDP were determined in SMEDDS. RESULTS: The residual contents of dissolved FDP in SMEDDS placed in Kollidon VA64, HPMC E5, HPMC K100LV, PVP K30, HPMC K4M and pure water for 1 h were 92.7%, 63.6%, 50.2%, 46.2%, 36.0% and 24.0%, respectively. The order of maintaining the supersaturation state was Kollidon VA64>HPMC E5>HPMC K100LV>PVP K30>HPMC K4M>pure water. The residual contents of dissolved FDP in SMEDDS placed in 0.1%, 0.5%, 1% Kollidon VA64 and HPMC E5 and pure water for 1 h were 93.2%, 95.1%, 96.0% and 48.4%, 62.1%, 75.1%. CONCLUSIONS: Kollidon VA64 and HPMC E5 can significantly inhibit drug release in SMEDDS and be used as stabilizer of SMEDDS, wherein Kollidon VA64 was better.

**KEYWORDS** Hydrophilic polymers; Supersaturable; Self-microemulsifying drug delivery systems; Felodipine; Hydroxypropyl methylcellulose; Kollidon VA64

自乳化药物传递系统(Self-microemulsifying drug delivery systems, SMEDDS)是指没有水相存在下,由油相、表面活性剂(Surfactant agent, SA)、助表面活性剂(Cosurfactant agent, Co-SA)组成的均一、澄明、各相同性的口服液体制剂<sup>[1]</sup>。其主要特征是在体温条件下,遇到体液后可在胃肠道的温和蠕动下,自发乳化形成水包油型乳剂<sup>[2]</sup>。该系统可提高难溶性药物的溶解度,促进药物的吸收速度和程度,从而提高药物生物利用度。但在自乳化体系遇水稀释形成乳剂的过程中,药物在体系中处于过饱和状态,即有从体系中析出的可能,尤其是对于含亲水性表面活性剂较多的SMEDDS或在药物与油相相容性不好的情况下。为了防止药物析出,提高体系的增溶能力,在某些SMEDDS中常加入一些亲水性高分子材料如羟丙基纤维素(HPMC)、聚乙烯吡咯烷酮(PVP)等来增强体系稳

定性<sup>[3]</sup>,统称过饱和SMEDDS<sup>[4-5]</sup>。该体系中的亲水性聚合物能抑制药物晶体的形成,防止药物析出,维持药物释放后在水相中的过饱和状态,从而促进药物吸收,提高生物利用度。

非洛地平(Felodipine, FDP)是1,4-二氢吡啶类钙离子通道拮抗药,广泛应用于高血压治疗,属于典型的高渗透性、低溶解度的生物药剂学分类系统(BCS)Ⅱ类药物<sup>[6-7]</sup>,因此提高药物的溶出速率是提高其生物利用度的关键。本文以FDP为模型药物,在前期试验的基础上以SMEDDS为载体,通过考察在不同介质中稀释时SMEDDS的过饱和状态,研究不同种类和浓度的亲水性聚合物对维持药物溶解的能力及对药物析晶的抑制作用,从而通过增加FDP的溶解度进一步提高其生物利用度,并为后期制备固体自乳化制剂提供依据。

## 1 材料

### 1.1 仪器

JASCO-PU980型高效液相色谱仪(日本分光株式会社);SZ-96型自动纯水蒸馏器(上海亚荣生化仪器厂);XW-80A型涡旋混合器(上海精科实业有限公司);TG-328A型电子分析

\* 主管药师,硕士。研究方向:药物新剂型与制剂新技术。电话:024-86803218。E-mail:jingboyu320@163.com

# 通信作者:研究员,硕士。研究方向:中药新剂型。电话:024-86803216。E-mail:yabc4321@163.com

天平(奥豪斯国际贸易有限公司);DF-101S型集热式恒温磁力搅拌器(巩义市英峪予华仪器厂)。

## 1.2 药品与试剂

FDP原料药(浙江可思安制药厂,批号:20140712,纯度:99.98%);FDP对照品(中国食品药品检定研究院,纯度:99.7%);油酸聚乙二醇甘油酯(上海举微国际贸易有限公司);二乙二醇单乙醚(Transcutol P,法国 Gattefosse 公司,批号:20130508);聚氧乙烯 40 氢化蓖麻油(Cremophor RH40)、共聚维酮 VA64(德国 Basf 公司,批号:20130801、20130909);HPMC(上海卡乐康包衣技术公司,规格:E5、K100LV、K4M);PVP K30(天津市博迪化工有限公司,批号:20131101);无水乙醇(天津市博迪化工有限公司,分析纯);甲醇(山东禹王实业有限公司,色谱纯);水为双重重蒸水,其余试剂均为分析纯。

## 1.3 其他

微孔滤膜(上海市新亚净化器件厂,孔径:0.22 μm)。

# 2 方法和结果

## 2.1 FDP-SMEDDS 的制备

按处方比例精密称取油酸聚乙二醇甘油酯(30%)、Cremophor RH40(55%)、Transcutol P(10%),置于具塞玻璃容器中,涡旋混匀后加入 FDP(载药量 5%),将容器置于 37 ℃ 水浴恒温磁力搅拌器中,搅拌至 FDP 全部溶解得淡黄色的 SMEDDS 油状溶液,即得。

## 2.2 含量测定

色谱柱:Diamonsil C<sub>18</sub>(200 mm×4.6 mm,5 μm);流动相:甲醇-水(70:30,V/V),流速:1.0 ml/min;检测波长:362 nm;柱温:40 ℃;进样量:20 μl。在该色谱条件下,FDP 检测质量浓度的线性范围为 0.5~10 μg/ml,回归方程为  $c(\text{质量浓度}) = 61.132A(\text{峰面积}) - 0.5656 (r = 0.9993)$ ;日内和日间 RSD 均小于 2.0% ( $n = 5$ );方法回收率为  $(99.87 \pm 0.14)\%$  ( $RSD = 1.2\%, n = 6$ )。

## 2.3 介质种类对体系过饱和状态的影响

2.3.1 水性介质的影响 称取“2.1”项下制备的 FDP-SMEDDS 0.3 g,置于 50 ml 锥形瓶中,加入蒸馏水 30 ml,振荡使体系自乳化完全,形成微带乳光的透明微乳。室温条件下放置,于 0.25、0.5、1、2、4 h 取样 2 ml,经 0.22 μm 微孔滤膜过滤,弃去初滤液,取续滤液按“2.2.1”项下色谱条件进样测定其中 FDP 含量。通过自乳化体系加水稀释后在不同时间点 FDP 的含量变化来考察药物的溶解状态。以起始投入的药物含量为 100%,绘制不同时间 FDP-SMEDDS 的稀释曲线。水分散 FDP-SMEDDS 时的稀释曲线见图 1。

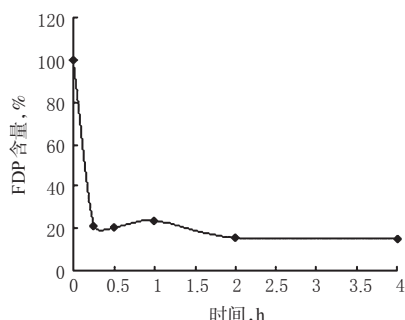


图1 水分散 FDP-SMEDDS 时的稀释曲线

Fig 1 The dilution curve of FDP-SMEDDS after dispersed with pure water

由图 1 可知,FDP-SMEDDS 用水稀释 100 倍时,1 h 后体系中剩余溶解状态 FDP 含量仅为 24.0%;且随着时间延长 FDP 有析出,2 h 后 FDP 含量基本能达到恒定。结果表明,当 SMEDDS 遇水稀释形成乳剂时,FDP 在体系中处于过饱和状态并出现析出现象。由于不同 SMEDDS 稀释时的稳定性有所差别,所以处方筛选时一般要选择维持过饱和状态较好的组成,故进一步考察了亲水性高分子聚合物对稳定性的影响。

2.3.2 亲水性高分子聚合物的影响 考察共聚维酮 VA64、HPMC E5、HPMC K100LV、HPMC K4M、PVP K30 等亲水性高分子聚合物维持 FDP-SMEDDS 过饱和状态的能力。分别制备 0.5% 的共聚维酮 VA64、HPMC E5、HPMC K100LV、HPMC K4M、PVP K30 的水溶液,按“2.2.2”项下操作方法进行稀释试验,绘制不同时间 FDP-SMEDDS 的稀释曲线。0.5% 的亲水性聚合物水溶液分散 FDP-SMEDDS 时的稀释曲线见图 2。

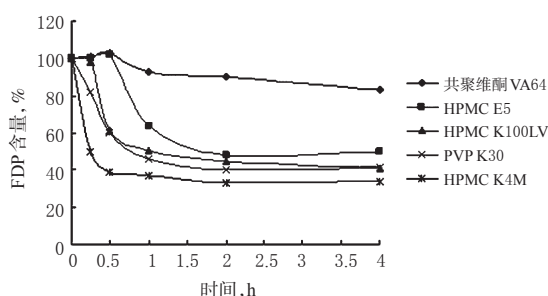


图2 0.5%的亲水性高分子聚合物水溶液分散 FDP-SMEDDS 时的稀释曲线

Fig 2 The dilution curves of FDP-SMEDDS after dispersed with 0.5% hydrophilic polymers

由图 2 可知,共聚维酮 VA64、HPMC E5、HPMC K100LV、HPMC K4M 和 PVP K30 等亲水性高分子聚合物均可不同程度地抑制 FDP 析出,1 h 后体系中溶解状态 FDP 含量分别为 92.7%、63.6%、50.2%、46.2%、36.0%,高于不加聚合物时的 24.0%,其维持过饱和能力的顺序为共聚维酮 VA64>HPMC E5>HPMC K100LV>PVP K30>HPMC K4M。其中,共聚维酮 VA64 抑制 FDP 析出效果最好:1 h 后 FDP 的析药现象变化极其缓慢,4 h 时体系中剩余溶解状态 FDP 含量高达 81.8%;相对于其他聚合物,HPMC E5 抑制药物析出效果也较好:4 h 时体系中剩余溶解状态 FDP 含量约为 50%。结果表明,稀释时能维持 SMEDDS 过饱和状态效果较好的亲水性高分子聚合物有共聚维酮 VA64 和 HPMC E5,两者可进一步尝试用于固体自乳化制剂的研究。

## 2.4 介质浓度对体系过饱和状态的影响

在前期试验基础上,重点考察不同浓度共聚维酮 VA64 和 HPMC E5 维持 FDP-SMEDDS 过饱和状态的效果。选择含共聚维酮 VA64 和 HPMC E5 分别为 0.1%、0.5%、1% 的水溶液,按“2.2.2”项下操作方法进行稀释试验,绘制不同浓度介质分散 FDP-SMEDDS 时的稀释曲线,结果见图 3。

由图 3 可知,0.1%、0.5%、1% 的共聚维酮 VA64 和 HPMC E5 水溶液在放置 1 h 后,体系内剩余溶解状态 FDP 含量分别为 93.2%、95.1%、96.0% 和 48.4%、62.1%、75.1%,且同浓度共聚维酮 VA64 抑制析药能力要远大于 HPMC E5。当 0.5% 的共聚维酮 VA64 和 HPMC E5 水溶液稀释 FDP-SMEDDS 时,4 h 后两者体系中剩余溶解状态 FDP 含量分别为 80% 和 50% 左右。

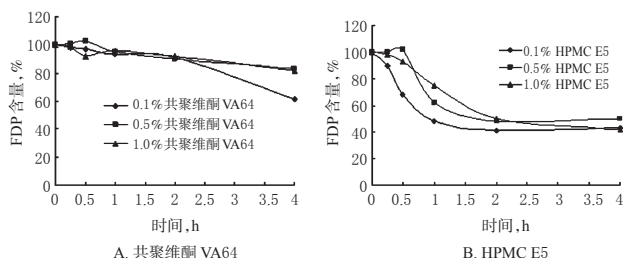


图3 不同浓度介质分散FDP-SMEDDS时的稀释曲线

Fig 3 The dilution curves of SMEDDS after dispersed with different concentration mediums

### 3 讨论

在SMEDDS中难溶性药物是以分子形式溶解在脂质辅料中的,当体系遇水稀释或在胃肠道中分散时药物的浓度要超过其平衡溶解度,从而导致药物不同程度地从稀释介质中析出。本文通过比较SMEDDS在不同介质中稀释时体系中FDP的溶解状态,考察分散介质维持体系过饱和状态的能力,从而确定能抑制药物晶体的形成、防止药物析出的亲水性高分子聚合物,有利于自乳化处方的进一步优化。

本文研究了共聚维酮VA64、HPMC E5、HPMC K100LV、HPMC K4M、PVP K30水溶液对FDP-SMEDDS中FDP析晶的抑制作用。共聚维酮VA64是可溶性乙烯吡咯烷酮和醋酸乙烯酯共聚物,通常用作干性黏合剂、包衣成膜剂或延迟释放剂。最近有研究以共聚维酮VA64为亲水性载体材料制备尼美舒利固体分散体,药物以无定形态存在于载体中从而提高了药物溶出度<sup>[6]</sup>。本试验中以共聚维酮VA64作为自乳化体系的稳定剂,研究发现,其对SMEDDS在水中分散后容易产生的药物析出现象有显著的抑制作用,这或与其多孔球状结构和比表面积有关。不同黏度和结构的HPMC类亲水性高分子聚合物及PVP K30对维持SMEDDS过饱和状态也有一定影响,抑晶能力与载体的结构、链长以及黏度等相关。分子质量大且甲氧基取代率低的HPMC K4M将形成交联点较少的大空间大网孔的网状结构<sup>[9]</sup>,这种结构使得晶核或晶体有足够的空间条件接触药物分子从而逐渐生长;而HPMC E5形成小空间小网孔的网状结构,晶核与晶体自由接触药物分子的面积与空间均更有限,生长被抑制的程度更强<sup>[10]</sup>。

对体外SMEDDS稀释时析药情况的考察,有利于自乳化处方的进一步优化。通常SMEDDS体外稀释时越不易析药,其口服后体内的稳定性越好。为了达到这个目的,有两个方法可以尝试:一是保证自乳化体系对药物的增溶量要远远高于处方的剂量需要,但有时处方中含有的组分若亲水性太强,稀释时将更容易丧失其对药物的增溶能力,这就要求处方筛选时要平衡增溶量与稀释时药物析出两者之间的利害关系;二是稀释时加入某亲水性高分子聚合物维持体系过饱和状态

的能力,抑制药物的析出,这种方法将有利于固体自乳化体系处方的筛选和组成,但亲水性高分子聚合物对固体制剂的缓释作用也不可忽视。

本研究表明,亲水性高分子聚合物特别是共聚维酮VA64和HPMC E5,可显著抑制FDP从SMEDDS中析出的速度和程度,促进体系过饱和状态的形成从而增加SMEDDS的稳定性,为后期自乳化制剂的优化奠定了基础。

### 参考文献

- [1] Hua XW, Lin C, Song HT. Sirolimus solid self-microemulsifying pellets: formulation development characterization and bioavailability evaluation[J]. *Int J Pharm*, 2012, 438(2):123.
- [2] Agarwal V, Siddiqui A, Nazzal S. Dissolution and powder flow characterization of solid self-emulsified drug delivery system (SEDSS) [J]. *Int J Pharm*, 2009, 366(8):44.
- [3] Qin LH, Yu H. Effect of water-soluble polymers on the inhibition of osthole crystallization[J]. *Acta Pharm Sin*, 2010, 45(5):1559.
- [4] Gao P, Akrami A, Alvarez F. Characterization and optimization of AMG 517 supersaturatable self-emulsifying drug delivery system (S-SEDSS) for improved oral absorption[J]. *J Pharm Sci*, 2009, 98(10):516.
- [5] Chen Y, Chen C, Zheng J, et al. Development of a solid supersaturatable self-emulsifying drug delivery system of docetaxel with improved dissolution and bioavailability [J]. *Biol Pharm Bull*, 2011, 34(2):278.
- [6] Meng J, Li S, Yao Q, et al. In vitro/in vivo evaluation of felodipine micropowders prepared by the wet-milling process combined with different solidification methods[J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2014, 40(3):929.
- [7] 李文艳, 杨佳, 毕开顺. 非洛地平片在人体内药动学与药效学的相关性研究[J]. *中国药房*, 2010, 21(14):1288.
- [8] 赵优曼, 赵会英, 马驰. 热熔挤出法制备尼美舒利固体分散体[J]. *中国药学杂志*, 2013, 48(3):185.
- [9] 肖璐, 易涛. 羟丙甲基纤维素作为过饱和自乳化给药系统的沉淀抑制剂的机制研究[J]. *药学学报*, 2013, 48(5):767.
- [10] 彭璇, 魏颖慧, 李范珠. 水飞蓟宾过饱和自乳化给药系统的制备及性质研究[J]. *中草药*, 2010, 41(1):40.

(收稿日期:2015-06-07 修回日期:2015-08-09)

(编辑:邹丽娟)

《中国药房》杂志——中国科技核心期刊, 欢迎投稿、订阅