

· 综述 ·

口服固体自微乳化给药系统的研究进展

赵佳丽^{1,2}, 温 许^{1,3}, 张 晶¹, 刘建清^{1,3}, 宋洪涛¹ (1. 南京军区福州总医院药学科, 福建 福州 350025; 2. 厦门大学医学院, 福建 厦门 361005; 3. 福建医科大学药学院, 福建 福州 350108)

[摘要] 目的 对新近发展的固体自微乳化给药系统(S-SMEDDS)文献进行综述。方法 查阅近年国内外相关文献并进行归纳和总结。结果 对固体自微乳的载体、固化技术以及缓控释制剂进行了探讨,为研究水难溶性药物的生物利用度及适合药物释放特性的S-SMEDDS技术提供相关参考。结论 固体自微乳化系统可以显著提高难溶性药物的口服生物利用度,且兼顾了液态自微乳和固体制剂二者的优势,是一个极具潜力的新型制剂。

[关键词] 固体自微乳化给药系统; 固化技术; 口服生物利用度

[中图分类号] R944.9 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2014)04-0257-04

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2014.04.005

Progress on solid self-microemulsifying drug delivery system for oral administration

ZHAO Jiali^{1,2}, WEN Xu^{1,3}, ZHANG Jing¹, LIU Jianqing^{1,3}, SONG Hongtao¹ (1. Department of Pharmacy, Fuzhou General Hospital of Nanjing Military Region, Fuzhou 350025, China; 2. School of Medicine, Xiamen University, Xiamen 360005, China; 3. School of Pharmacy, Fujian Medical University, Fuzhou 350108, China)

[Abstract] **Objective** To review the newly developed solid self-microemulsifying drug delivery system (S-SMEDDS). **Methods** Relevant literatures at home and abroad in recent years were consulted and summarized. **Results** Solid self-microemulsions carrier, solidification technology and controlled release formulations were discussed, in order to provide relevant references for improving the bioavailability of water-insoluble drugs and the SMEDDS technology for drug release characteristics. **Conclusion** The utilization of the solid self-emulsifying drug delivery system could significantly enhance the oral bioavailability of water-insoluble drugs. As a new formulation, S-SMEDDS presented huge potential.

[Key words] S-SMEDDS; solidification technology; oral bioavailability

口服给药是一种简易、方便的给药方式,但对于一些水难溶性药物,其制剂的口服生物利用度较低。选择合适的剂型对改善药物的溶解性和生物利用度是十分重要的。固体分散、制成超分子包合物、制成前体药物、微粉化、成盐等技术是常见的增加药物溶解度和溶出速率的几种方法,但是都存在某些方面的局限性^[1,2]。

自微乳化给药系统(self-microemulsifying drug delivery system, SMEDDS)是由天然或合成的油相、表面活性剂及助表面活性剂组成的各向同性的混合物,口服后遇体液在胃肠道蠕动下即可自发形成粒径小于100 nm的O/W型微乳。能提高难溶性药物在胃肠的溶解度及其溶出速率,提高其口服生物利用度。但SMEDDS作为液态制剂有储存、携带不

便、生产成本低、稳定性低、剂型选择少等缺点^[3]。将其制成固体剂型不仅能很好地解决这些问题,还能提高药物疗效和减少药物副作用。随着制备工艺的进步和材料技术的发展,人们对SMEDDS制成自微乳化微球、微丸和片剂的研究更加深入,通过调整处方组成、包衣或添加各种固体辅料来制备缓控释制剂,逐步开发出一种新型的药物传递系统,即固体自微乳化药物传递系统(solid self-microemulsifying drug delivery systems, S-SMEDDS)。

1 S-SMEDDS的组成

1.1 液态SMEDDS的组成 SMEDDS体系主要是油相、乳化剂和助乳化剂组成。需结合药物的特点,寻找合适的油相、乳化剂、助乳化剂及其比例。选定后,通常采用伪三元相图进行处方优化,以确定最佳比例和微乳区域。采用对药物溶解能力强的油相可提高SMEDDS的载药量。大量的乳化剂可能会刺激胃肠道,所以应充分考虑其安全性,减少其用量^[4]。使用助乳化剂的作用主要有以下几点:减少乳化剂的需要

[作者简介] 赵佳丽,硕士研究生。Tel: (0591) 22859972, E-mail: zjl890905@163.com.

[通讯作者] 宋洪涛。Tel: (0591) 22859459, E-mail: sohoto@vip.163.com.

量、降低界面张力、增加界面膜的柔性和流动性、增加载药量、促进微乳形成并增加其稳定性等。由于液体自微乳化药物系统转变为固体制剂,制备过程中存在烘干的步骤,在处方设计时需要避免使用挥发性的脂质,以防止对药物的溶解度产生影响。

1.2 S-SMEDDS 的固体载体选择 S-SMEDDS 是将 SMEDDS 与固体剂型相结合。制备关键之一是选择合适的固体载体,使液态 SMEDDS 固体化。可通过考察吸附能力(单位重量吸附的液态 SMEDDS 的质量)、所制剂剂的释放度等来确定吸附材料的种类及其用量^[5]。SMEDDS 固化后的制剂大致可分为两类:一是速释制剂,如片剂、微丸、粉末颗粒等,其保留液态自微乳迅速释药的特征。常用的吸附剂有 PEG4000、PEG6000、甘露醇、右旋糖酐、麦芽糖糊精、淀粉、微粉硅胶等。有文献报道,右旋糖酐、麦芽糖糊精可以减少经喷雾干燥制备的颗粒的团聚^[6]。二是制备缓释制剂,如包衣微丸、骨架缓释片等,需加入各种骨架或包衣材料,大多为高分子聚合物,可以改变药物的释放位置和释放速率,达到定位和定时给药的目的,常用的骨架材料有硬脂醇、壳聚糖、海藻酸钠、羟丙甲纤维素、单硬脂酸甘油酯、聚甲基丙烯酸甲酯和乙烯-醋酸乙烯共聚物等;包衣材料有聚丙烯酸树脂、醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯(HPM-CAS-LG)、醋酸纤维素酞酸酯、醋酸纤维素、乙基纤维素、微晶纤维素(MCC)等树脂类和纤维素类衣膜材料。另外有研究^[7]使用多孔性载体材料来改变药物释放速率,比如多孔二氧化硅、硅酸铝镁等。随着固体载体比表面积的增加,药物释放速率降低。

2 S-SMEDDS 的制备方法

S-SMEDDS 的制备一般分为含药 SMEDDS 的制备以及固化两个步骤。

2.1 含药 SMEDDS 的制备 将处方量的液态油相、表面活性剂、助表面活性剂和药物混合后搅拌至均匀的液体^[8]即可。

2.2 S-SMEDDS 的固化技术 将药物溶于 SMEDDS 体系中,采用不同的固化技术,获得干燥颗粒,进而制成片剂、微丸等固体制剂;可根据所选辅料的不同而采取相应的固体成形技术。目前有固体载体吸附技术、喷雾干燥技术、挤出滚圆技术、离子凝胶化法被应用于液态 SMEDDS 的固体化。此外,还有熔融制粒技术、模具灌注法、高速剪切混合法、胶囊直接充填技术等。

2.2.1 固体载体吸附技术 将液态 SMEDDS 与固体载体混合,使之吸附到固体载体表面从而获得流动性好的粉末或颗粒。该方法过程简单,对设备要

求低,具有较好的药物含量均匀度。Kallakunta 等^[9]以椰子油 C8/C10 甘油酯为油相,吐温-80 为表面活性剂,PEG-40 为助表面活性剂制备液态 SMEDDS,以硅酸铝镁为吸附剂,制备盐酸乐卡地平(LCH)自微乳粉末,该粉末流动性良好,且保持液态自微乳的特性。差示扫描热量法(DSC)、X 射线衍射法(XRD)显示 LCH 可能以分子状态存在液态自微乳中。体外分散实验显示,LCH 自微乳粉末与 LCH 原料药相比溶解度有显著提高。另外,Shah 等^[10]运用泊洛沙姆 188 同时作为固化剂和乳化剂,制备了一种新型的固体 SMEDDS。它可以避免或者减少乳化剂的使用。药物溶解在液体脂质中,之后通过混合分散到泊洛沙姆 188 的微结构中使得油脂液转化成固体团块。PXRD、DSC 显示泊洛沙姆 188 在固体系统中保持其结晶性质,同时脂质散布在结晶区之间且药物仍溶解在油相中。

2.2.2 喷雾干燥技术 在液态 SMEDDS 中加入固体吸附载体,混匀后,再将其喷射到热空气室中蒸发除去水分及其他挥发性成分,形成干燥微粒。干燥微粒可被进一步制成片剂或胶囊。由于药物不以结晶态,而是以分子状态或无定形态存在于微粒中,可增加药物的释放和胃肠吸收,提高其生物利用度。Hitesh 等^[11]通过建立伪三元相图优化筛选油酸乙酯、辛酸癸酸聚乙二醇甘油酯、PEG-40 氢化蓖麻油制备液态 SMEDDS,以麦芽糖糊精为固体吸附剂,通过喷雾干燥法制备固态 SMEDDS。DSC、XRD 均表明甲氨二氮草在 S-SMEDDS 中以无定形状态分散于载体中。Balakrishnan 等^[12]以微粉硅胶 200 为固体吸附载体,将含丙二醇单辛酸酯、辛酸癸酸聚乙二醇甘油酯、油酸聚乙二醇甘油酯等组成的布洛芬自乳化液,通过喷雾干燥制备布洛芬 S-SMEDDS。结果显示,固体与液体自乳化释药系统乳化液滴平均粒径均小于 250 nm,且无显著差异。大鼠体内实验表明,S-SMEDDS 的 AUC 是布洛芬原料药的 2 倍,说明用喷雾干燥技术制备的 S-SMEDDS 能保持液体自乳化给药系统的特性,并可显著提高水难溶性药物的生物利用度。

2.2.3 挤出滚圆技术 包括药物与辅料的混合、润湿、制备软材、滚圆、干燥等步骤。制粒简单、高效、生产力大;所制微丸粒度分布狭窄、圆整度好、表面光滑、脆性低,载药量较高。Abdalla 等^[13]采用挤出滚圆技术制备地西洋自乳化微丸,该自乳化微丸圆整度好、粒径小、硬度好。与微晶纤维素、甘油单硬脂酸酯非自乳化微丸相比较,自微乳微丸体外释放速率和释放度都明显高于非自乳化微丸。Wang 等^[14]以二氧化硅、交联聚维酮、微晶纤维素和乳糖

为固体吸附材料,通过挤出滚圆技术制备尼群地平自乳化微丸,其圆整度好,粒径分布为 800 ~ 1000 μm 。体外实验发现,自乳化微丸 30 min 的溶出度大于 80%,显著高于普通片剂的溶出度 35%。比格犬体内实验表明,自乳化微丸口服生物利用度是普通片剂的 1.6 倍。Hu 等^[15]通过挤出滚圆技术,以微晶纤维素、乳糖和羧甲基淀粉钠为固体载体制备了西罗莫司(SRL)自乳化微丸,SRL-SMEDDS 微丸与市售西罗莫司片剂相比在水溶液中显示出更快的再分散速率,DSC、PXRD 和红外分析说明西罗莫司在微丸中以非晶体状态存在。犬体内实验表明,SRL-SMEDDS 微丸较 SRL 市售片剂口服相对生物利用度为 136.9%。以上研究表明,挤出滚圆技术是制备 S-SMEDDS 的一项实用固体化技术。

2.2.4 离子凝胶化技术 利用高分子辅料对外界刺激的响应,使高分子材料在生理条件下发生分散状态或构象的可逆变化,由溶液向凝胶转化。将药物制成能在肠道释放的自乳化肠溶微球,可以避免药物口服在胃中分散后,体系载药能力下降,从而引起药物的大量沉淀等问题。易涛^[16]以吡啶美辛为模型药,以氯化钙为交联剂,采用离子凝胶化技术制备海藻酸钙肠溶自乳化微球。SEM 结果显示微球直径为 1 mm,形态圆整,表面致密,内部疏松;DSC 和 PXRD 分析结果表明,药物在微球中为无定形状态。何吉奎^[17]制备了黄连素自乳化肠溶胶珠,其载药量为 17.8%,包封率为 77.72%,大鼠体内实验结果表明,黄连素自乳化肠溶胶珠生物利用度为自制肠溶片的 2.5 倍。

3 S-SMEDDS 缓控释制剂的应用

半衰期短的水难溶性药物口服给药时,由于服药次数频繁,可能由此引起血药浓度“峰谷效应”而出现严重不良反应。而固体自乳化制剂通过添加各种固体辅料或包衣技术,可以进一步制成缓控释制剂。缓控释型固体自乳化制剂既可解决水难溶性药物溶出度差的问题,又改变了传统 SMEDDS 速释的特点,使释药缓慢而血药浓度平稳,提高疗效。凝胶骨架缓控释是目前口服缓控释制剂的主要类型之一,释药过程是骨架溶蚀和药物扩散的综合过程。其骨架材料以羟丙甲基纤维素(HPMC)的研究与应用最多。Zhang 等^[18]以 HPMC 为凝胶骨架材料,以 MCC 为填充剂,通过挤出滚圆技术制备葛根素缓释微丸。扫描电子显微镜显示,其平均粒径为 500 μm 。犬体内实验显示,SMEDDS 缓释微丸较片剂组相对生物利用度为 259.7%,该缓释微丸的 t_{max} (280 ± 30) min 较普通片剂 t_{max} (90 ± 7.5) min 显著延长。

谢欢等^[19]制备四乙酰基葛根素固体自乳化双层片,以微粉硅胶、微晶纤维素、交联聚维酮为液态自乳化吸收剂制备速释颗粒,进而制得速释层;以 HPMC K100LV 作为亲水凝胶骨架材料制备缓释层,此双层缓释片剂是速释与骨架缓释结合的双相释药制剂,具有先速释再缓释的特点。Patil 等^[20]以 SiO_2 为凝胶吸附剂,辛/癸酸单酰甘油为助乳化剂,制备含酮洛芬固体自乳化凝胶缓释制剂,并考查凝胶剂和助乳化剂的用量对自乳化过程和药物体外释放度的影响。结果表明,在凝胶剂 SiO_2 用量增加条件下,液体结晶相黏度增加,从而使得乳化分散后粒径显著增加及药物释放速率减慢。而助乳化剂用量的增加,促进药物从液态结晶相向周围的水相扩散,使药物释放增加。膜控型缓释控释制剂是通过包衣膜来控制调节剂型中药物释放速率和行为的。Serratori 等将药物加入单、双酰甘油、吐温-80 和 MCC 组成的乳化体系中,通过挤出滚圆法制粒,以 HPMC 为底衣层,用乙基纤维素包衣,从而延缓药物释放速率^[21]。有研究证实,经包衣的自乳化微丸可以有效地控制药物在体内释放的速度。

4 小结

S-SMEDDS 兼顾了液体 SMEDDS 和固体制剂二者的优势,是一个潜力巨大的新型制剂。在克服液体 SMEDDS 局限性的同时,赋予了 SMEDDS 更为广阔的剂型选择空间。虽然 S-SMEDDS 在载药量、体外-体内释药相关性、制剂的稳定性等方面都存在一定需改进和解决的问题,但随着新辅料的开发、制剂新技术的发展以及对缓控释自乳化制剂释药机制研究的深化,S-SMEDDS 的应用范围将会得到大大地拓宽。

【参考文献】

- [1] Carrier RL, Miller LA, Ahmed I. The utility of cyclodextrins for enhancing oral bioavailability [J]. *J Contr Release*, 2007, 123(2): 78-99.
- [2] Gursoy RN, Benita S. Self-emulsifying drug delivery systems (SEDDS) for improved oral delivery of lipophilic drugs [J]. *Biomol Pharmacother* 2004, 58(3): 173-182.
- [3] Tang B, Cheng G, Gu J *et al.* Development of solid self-microemulsifying drug delivery systems: preparation techniques and dosage forms [J]. *Drug Discov Today* 2008, 13(14): 606-612.
- [4] Gershanik T, Benita S. Self-dispersing lipid formulations for improving oral absorption of lipophilic drugs [J]. *Eur J Pharm Biopharm* 2000, 50(1): 179-188.
- [5] 崔晶. 姜黄素固体自乳化制剂的研究 [D]. 山东: 山东大学, 2006.
- [6] Yi T, Wan J, Xu H *et al.* A new solid self-microemulsifying for-

- mulation prepared by spray-drying to improve the oral bioavailability of poorly water soluble drugs [J]. *Eur J Pharm Biopharm* , 2008 70(2) : 439 - 444.
- [7] Mladen M ,Jelena D ,Ljiljana D *et al.* Characterization and evaluation of solid self-microemulsifying drug delivery systems with porous carriers as systems for improved carbamazepine release [J]. *Int J Pharm* 2012 436(1-2) : 58-65.
- [8] Nazzal S ,Nutan M ,Palamakula A *et al.* Optimization of a self - nanoemulsified tablet dosage form of ubiquinone using response surface methodology: effect of formulation ingredients [J]. *Int J Pharm* 2002 240(1-2) : 103-114.
- [9] Kallakunta VR ,Bandari S ,Jukanti R *et al.* Oral self emulsifying powder of lercanidipine hydrochloride: formulation and evaluation [J]. *Powder Technol* 2012 221: 375-382.
- [10] Shah AV ,Serajuddin ATM. Development of solid self-emulsifying drug delivery system (SEDDS) I: use of poloxamer 188 as both solidifying and emulsifying agent for lipids [J]. *Pharm Res* 2012 , 29(10) : 2817-2832.
- [11] Hitesh C. B ,Rajendra. CD ,Harinath NM *et al.* Design and optimization of chlorthalidone solid self-microemulsifying drug delivery system [J]. *Pharm Res* 2011 4(2) : 369-372.
- [12] Balakrishnan P ,Lee BJ ,Oh DH ,*et al.* Enhanced oral bioavailability of dexibuprofen by a novel solid self-emulsifying drug delivery system (SEDDS) [J]. *Eur J Pharm Biopharm* ,2009 72 (3) : 539-545.
- [13] Abdalla A ,Mader K. Preparation and characterization of a self-emulsifying pellet formulation [J]. *Eur J Pharm Biopharm* 2007 , 66(2) : 220-226.
- [14] Wang Z ,Sun J ,Wang Y *et al.* Solid self-emulsifying nitrendipine pellets: Preparation and *in vitro/in vivo* evaluation [J]. *Int J Pharm* 2010 383(1-2) : 1-6.
- [15] Hu X ,Lin C ,Chen D *et al.* Sirolimus solid self - microemulsifying pellets: formulation development , characterization and bio-availability evaluation [J]. *Int J Pharm* ,2012 438(1-2) : 123-133.
- [16] 易涛. 固体自微乳给药系统的研究[D]. 湖北: 华中科技大学 2008.
- [17] 何吉奎. 黄连素自微乳化肠溶胶珠的研究[D]. 重庆: 西南大学 2011.
- [18] Zhang Y ,Wang RR ,Wu J *et al.* Characterization and evaluation of self - microemulsifying sustained-release pellet formulation of puerarin for oral delivery [J]. *Int J Pharm* ,2012 427(2) : 337-344.
- [19] Xie H ,Zhou W. Preparation of bi - layered solid self-microemulsifying tablets of tetra-acetylated puerarin [J]. *Chin J New Drugs* , 2011 20(9) : 837-843.
- [20] Patil P ,Joshi P ,Paradkar A. Effect of formulation variables on preparation and evaluation of gelled self-emulsifying drug delivery system (SEDDS) of ketoprofen [J]. *AAPS Pharm Sci Techn* , 2004 5 (3) : E42.
- [21] Serraton M ,Newton M ,Booth S ,*et al.* Controlled drug release from pellets containing water insoluble drugs dissolved in a self-emulsifying system [J]. *Eur J Pharm Biopharm* 2007 65 (1) : 94-98.
- [收稿日期] 2013-02-26 [修回日期] 2013-09-02
[本文编辑] 陈静

(上接第253页)

好的抗肿瘤活性,具有很大的开发潜力。需要注意的是山慈菇有少量毒性,应注意使用剂量,并观察患者是否出现中毒作用;而且不同品种的山慈菇毒副作用之间存在差异,临床应用时应注意鉴别不同品种的山慈菇,在取得疗效的同时避免引起中毒。

【参考文献】

- [1] 中国药典 2010 版一部[S]. 2010: 31.
- [2] Xue Z ,Li S ,Wang S J *et al.* Mono-,bi-, and triphenanthrenes from the tubers of *Cremastra appendiculata* [J]. *J Nat Prod* , 2006 69(6) : 907.
- [3] Joong S S ,Jin H K ,Jiyong L *et al.* Anti-angiogenic activity of a homoisoflavanone from *Cremastra appendiculata* [J]. *Plant Med* , 2004 70(2) : 171.
- [4] Yoshitaka I ,Hikaru N ,Tamotsu F *et al.* Cremastrine ,apyrrrolizidine alkaloid from *Cremastra appendiculata* [J]. *J Nat Prod* , 2005 68(4) : 572.
- [5] Fujisawa Pharmaceutical Co ,Ltd. Antihypertensive cremastisine I and II isolation [P]. JP: 57035518 ,1982-02-26.
- [6] Li B ,Yamaki M ,Yamagata Y ,*et al.* Shanciol a dihydrophenanthropyran from *Pleione bulbocodioides* [J]. *Phytochemistry* ,1996 , 41(2) : 625.
- [7] Li B ,Yamaki M ,Takagi S. Stilbenoids from *Pleione bulbocodioides* [J]. *Phytochemistry* ,1996 42(3) : 853.
- [8] Li B ,Yamaki M ,Takagi S. Lignans and a bichroman from *Pleione bulbocodioides* [J]. *Phytochemistry* ,1997 44(2) : 341.
- [9] Li B ,Masukawa N ,Yamaki M *et al.* Two bibenzylglucosides from *Pleione bulbocodioides* [J]. *Phytochemistry* ,1997 44(8) : 1565.
- [10] Li B ,Yamaki M ,Takagi S. Flavan-3-ols and dihydrophenanthropyran from *Pleione bulbocodioides* [J]. *Phytochemistry* ,1998 , 47(6) : 1125.
- [11] Li B ,Masukawa N ,Yamaki M *et al.* A polyphenol and two bibenzyls from *Pleione bulbocodioides* [J]. *Phytochemistry* ,1998 , 47(8) : 1637.
- [12] Li B ,Masukawa N ,Yamaki M *et al.* Four stilbenoids from *Pleione bulbocodioides* [J]. *Phytochemistry* ,1998 48(2) : 327.
- [13] 夏文斌,薛震,李帅,等. 杜鹃兰化学成分及肿瘤细胞毒活性研究[J]. *中国中药杂志* 2005 30(23) : 1827.
- [14] 黄越燕,余廷华,黄桂林. 山慈菇复方制剂对再生障碍性贫血小鼠的药效学[J]. *中国医院药学杂志* 2002 22(8) : 469.
- [15] 孙红祥. 一些中药及其挥发性成分抗霉菌活性研究[J]. *中国中药杂志* 2001 26(2) : 99.
- [收稿日期] 2013-01-02 [修回日期] 2013-06-04
[本文编辑] 陈静