

文章编号:1674-2869(2012)2-0024-04

# 维生素 E 自乳化固体分散体的制备

黎璐平,杨 微,夏旭英,陈雅芬,刘永琼\*

(武汉工程大学环境与化工清洁生产实验教学示范中心,  
绿色化工过程省部共建教育部重点实验室,湖北 武汉 430074)

**摘 要:**采用固体分散体技术来提高维生素 E 的生物利用度。以自乳化辅料和载体 A 为载体,采用熔融法,制备维生素 E 自乳化固体分散体(VE-SEDS),通过溶出度实验,考察其溶出速率,并以测定紫外吸收光谱和粒径来鉴别药物在载体中的存在状态。研究表明:当维生素 E 自乳化制剂:载体 A(w/w) = 1:8 时制得的维生素 E 自乳化固体分散体平均粒径为 44.9 nm,累计溶出百分率在 5、20 min 分别达到 64.7%、91.1%,溶出效果明显优于 VE(0%)。将维生素 E 制成自乳化固体分散体后,提高了维生素 E 自乳化制剂的稳定性,增加了维生素 E 在人工肠液中的溶出度。

**关键词:**维生素 E;自乳化;固体分散体;制备;溶出速率;紫外吸收光谱;粒径

**中图分类号:**R979.9      **文献标识码:**A      **doi:**10.3969/j.issn.1674-2869.2012.2.005

## 0 引 言

维生素 E(Vitamin E, 简称 VE), 又称生育酚, 可增加细胞的抗氧化作用, 维持和促进生殖机能。其具有一定的抗老化作用, 还能改善脂质代谢, 防止动脉硬化, 降低血脂。临床用于预防习惯性流产和先兆性流产, 以及更年期综合症的治疗<sup>[1]</sup>。中国药典 2010 版二部收录的 VE 制剂品种有片剂、软胶囊剂、粉剂和注射剂。

VE 难溶于水, 制成口服油溶液制剂, 易被氧化而失效; 制备成固体制剂(片剂、粉剂), 生物利用度低。近年来, 相继有学者将脂溶性 VE 药物制成纳米乳剂和脂质体新的给药载体<sup>[2-3]</sup>。纳米乳剂一般是液体制剂形式, 或通过封装在软胶囊成固体制剂, 但前者不稳定, 后者生产过程复杂、制剂成分与胶囊壳的相容性、长期储存中可能发生胶囊泄露等缺点<sup>[4-5]</sup>; 脂质体稳定性差、辅料成本高<sup>[6]</sup>。为克服这些缺点, 国内外有文献报道: 将某些自乳化辅料成分用到固体分散体载体材料中, 以增强固体分散体载体对难溶性药物的增溶能力, 提高自乳化制剂的稳定性, 所制成的制剂被称为自乳化固体分散体(SED)<sup>[7-9]</sup>。本研究拟以 VE 为模型药物, 将自乳化技术和固体分散体技术联用, 制备维生素 E 自乳化固体分散体(VE-SEDS),

以提高维生素 E 的溶出度, 改善其生物利用度。

## 1 实验部分

### 1.1 药品与仪器

维生素 E(含量 99.10%, HPLC, 威仕生物科技有限公司); 吐温 80(分析纯, 国药集团化学试剂有限公司); 油酸乙酯(分析纯, 国药集团化学试剂有限公司); 丙三醇(分析纯, 国药集团化学试剂有限公司); 载体 A(分析纯, 国药集团化学试剂有限公司); 无水乙醇(分析纯, 国药集团化学试剂有限公司); 正己烷(分析纯, 国药集团化学试剂有限公司); 正三十二烷(色谱纯, 质量分数 98%, GC, 百灵威科技有限公司)。

AB204-N 型电子分析天平(Mettler-Toledo 公司); UV-VIS8500 型紫外可见分光光度计(上海天美科学仪器有限公司); 9700 气相色谱仪(浙江温岭福立分析仪器有限公司); Nicomp380 动态光散射仪/电位仪(Partical Sizing System 公司); RCZ-6B1 型药物溶出仪(上海黄海药检仪器有限公司); SZ-93 自动双重纯水蒸馏器(上海亚荣生化仪器厂)。

### 1.2 实验方法

**1.2.1 维生素 E 自乳化固体分散体(VE-SEDS)的制备** 通过预实验, 选择吐温 80, 油酸乙酯和

收稿日期:2012-02-05

基金项目:武汉工程大学研究生创新基金项目(2011-21);环境与化工清洁生产实验教学示范中心(国家级)创新型实验项目(2011-12)

作者简介:黎璐平(1987-),女,湖北孝感人,硕士研究生。研究方向:生物化工。

指导老师:刘永琼,女,教授,硕士研究生导师。研究方向:药物合成、药物制剂与天然药物。\*通信联系人

丙三醇为自乳化辅料,并得到VE自乳化制剂的比例是VE:油酸乙酯:吐温80:丙三醇=3.5:1:6.2:1(w/w/w/w)。

按处方(表1)准确称取VE自乳化制剂和水溶性载体A,先将相应量的载体A在 $(72 \pm 0)^\circ\text{C}$ 水浴中加热熔融,再加入VE自乳化剂,搅拌使其充分分散在载体中,迅速放入冰水中,搅拌至固化,低温干燥,粉碎,过孔径为0.250 mm筛,得VE-SEDS保存备用。

**1.2.2 维生素E含量测定** 色谱条件:色谱柱为SGE-AC1柱(100%二甲基聚硅氧烷);柱温为 $280^\circ\text{C}$ ;FID检测器温度为 $300^\circ\text{C}$ ,进样温度为 $290^\circ\text{C}$ ,进样量为 $1\ \mu\text{L}$ 。理论塔板数按维生素E峰计算不低于5000(毛细管柱),维生素E峰与内标物质(正三十二烷)峰的分度符合度要求<sup>[10]</sup>。

含量测定<sup>[10]</sup>:取“1.2.1”项下制备的VE-SEDS适量(相当于VE20 mg),置棕色具塞锥形瓶中,精密加入内标液10 mL,震荡使溶解,取上清液 $1\ \mu\text{L}$ 注入气相色谱仪分析,记录色谱图。

干扰实验:称取自乳化辅料和载体A,按“1.2.1”项下制备不含VE的阴性样品,按“1.2.2”项下VE含量测定的方法,用气相色谱仪分析,记录色谱图。

**1.2.3 溶出度** 按《中国药典》2010版附录XC中篮法规定进行,转速100 r/min,水浴温度 $(37 \pm 0.5)^\circ\text{C}$ ,溶出介质1000 mL人工肠液。精密称取“1.2.1”项下制备的VE-SEDS(3号样品)适量(相当于VE20 mg),分别于5,10,15,20,25,35,45 min取样5 mL, $0.45\ \mu\text{m}$ 微孔滤膜过滤,同时补充同温度5 mL的溶出介质,取续滤液按“1.2.2”项方法进行测定。结果代入标准曲线计算浓度,并换算成累积溶出百分率,并以累积溶出百分率(%)为纵轴,溶出时间(t)为横轴,绘图。

**1.2.4 维生素E自乳化固体分散体的验证** 称取“1.2.1”项下制备的VE-SEDS(3号样品)和维生素E适量,分别溶于100 mL无水乙醇中,采用紫外分光光度法进行紫外全波长扫描,检验所制备的固体分散体。

**1.2.5 维生素E自乳化固体分散体的质量考察** 取“1.2.1”项下制备的VE-SEDS(3号样品)0.1 g,加入到 $25^\circ\text{C}$  90 mL的蒸馏水中,轻轻振摇下自乳化,采用动态光散射仪测定自乳化后溶液的粒径。

## 2 结果与讨论

### 2.1 维生素E自乳化固体分散体的制备

VE自乳化固体分散体(VE-SEDS)的不同处

方见表1所示。

称取“1.2.1”项下制备的VE-SEDS适量,以外观和在水中的乳化情况为指标进行实验,其结果如表1所示。

由表1可知,当VE自乳化制剂:载体A(w/w)=1:8时,所制备的VE固体制剂的外观较好,且有较好的乳化效果。

表1 VE自乳化固体分散体制备的实验结果

Table 1 Result of the prepared of VE-SEDS

样品编号	处方比例(质量比)	样品的质量/g	样品的外观	乳化等级
1	维生素E自乳化制剂:载体A=1:4	2.000 0	白色块状	D
2	维生素E自乳化制剂:载体A=1:6	3.000 0	白色片状	C
3	维生素E自乳化制剂:载体A=1:8	4.000 0	白色片状	A
4	维生素E自乳化制剂:载体A=1:10	5.000 0	白色颗粒状	B

注:A优,澄清透明无色无油状物;B良,澄清透明略微戴白色无油状物;C中,半澄清透明白色;D差,不澄清透明乳白色。

### 2.2 维生素E含量测定

通过气相色谱仪分析,得到VE在1~5 mg/mL范围内线性关系良好,日内精密度 $\text{RSD}(n=7)=1.35\%$ 。

VE,辅料和自乳化固体分散体的气相色谱图分别见图1、图2和图3(1-VE,2-正三十二烷(内标物))。由图可知,VE的保留时间8.57 min,由于干扰实验知,其他所有辅料对药物无干扰。

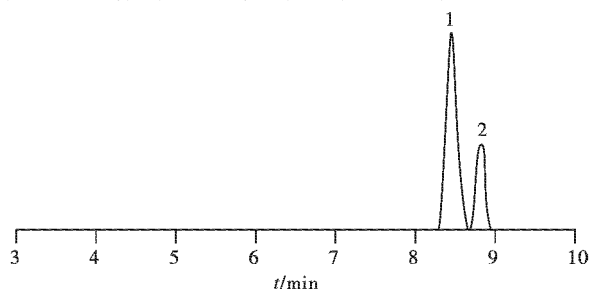


图1 维生素E气相色谱图

Fig. 1 Gas chromatogram of VE

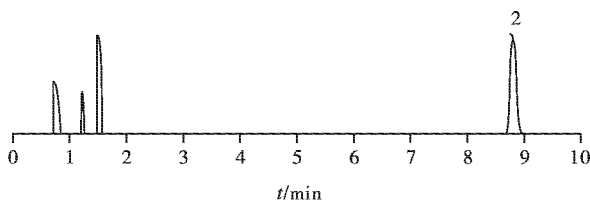


图2 辅料气相色谱图

Fig. 2 Gas chromatogram of auxiliary

### 2.3 溶出度

VE自乳化固体分散体与VE平均累积溶出率与时间的关系如图4所示,由图可知,VE在人工

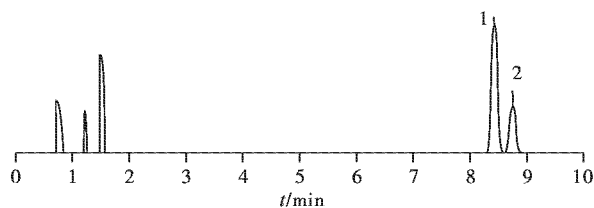


图 3 维生素 E 自乳化固体分散体

Fig. 3 Gas chromatogram of VE-SEDS

肠液中几乎不溶,制成自乳化固体分散体后,其溶解性显著提高,累计溶出百分率在 5 min 时达 64.7%、20 min 达 91.1%,溶出明显优于 VE.

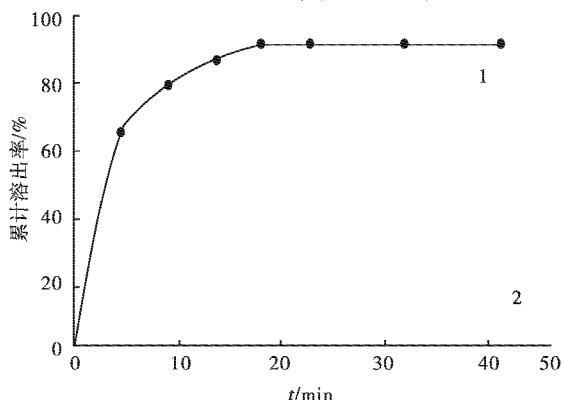
图 4 平均累积溶出率与时间的关系  
(1-VE-SEDS 2-VE)

Fig. 4 The relationship of average-accumulated dissolution rate and time(1-VE-SEDS 2-VE)

#### 2.4 维生素 E 自乳化固体分散体的验证

VE 和 VE 自乳化固体分散体的紫外吸收图谱分别见图 5 和图 6 所示. 由图可知,两者均在 215 和 276 nm 处有最大吸收,且二者的紫外吸收曲线的形状没有发生变化,说明制备的 VE 自乳化固体分散体并未改变 VE 的性质.

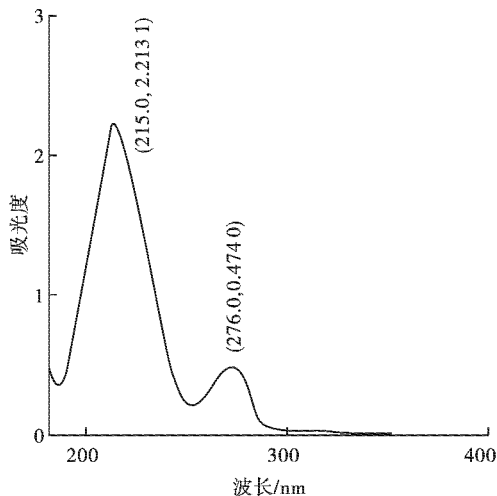


图 5 维生素 E 紫外吸收光谱图

Fig. 5 UV absorption spectra of VE

#### 2.5 维生素 E 自乳化固体分散体的质量考察

制得的 VE 自乳化固体分散体的粒径分布图见图 7 所示. 由图可知,制得的 VE 自乳化固体分

散体的粒径在 21.4 ~ 54.5 nm 之间,平均粒径为 44.9 nm,完全符合自微乳的要求,说明制成固体分散体并未改变其自微乳的特质.

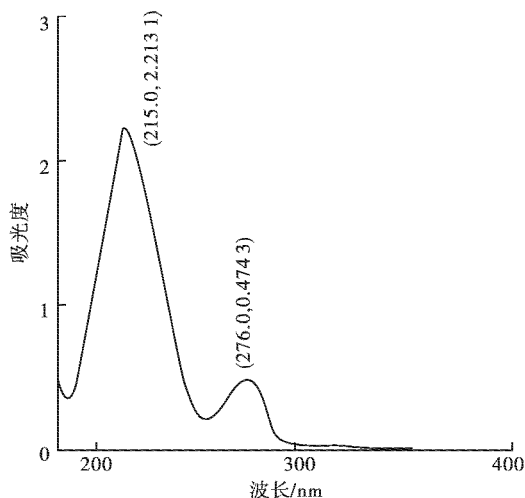


图 6 维生素 E 自乳化固体分散体紫外吸收光谱图

Fig. 6 UV absorption spectra of VE-SEDS

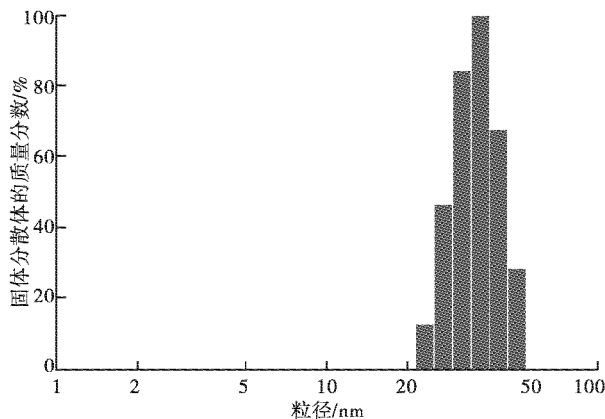


图 7 维生素 E 自乳化固体分散体 nicomp 粒径分布图

Fig. 7 Distribution of nicomp particle size of VE-SEDS

### 3 结 语

a. 选用水溶性载体 A 为固体载体,以熔融法制备 VE 自乳化固体分散体. 当 VE 自乳化制剂:载体 A(w/w) = 1:8 时,制备的固体分散体外观较好,且有较好的乳化效果.

b. 用气相色谱仪进行分析,VE 在 1 ~ 5 mg/mL 范围内线性关系良好,日内精密度 RSD = 1.35% (n=7).

c. 维生素 E 在人工肠液中几乎不溶,制成自乳化固体分散体后,其溶解性显著提高,累计溶出百分率在 5 min 时达 64.7%、20 min 达 91.1%,溶出明显优于 VE.

d. 制得的 VE 自乳化固体分散体,平均粒径为 44.9 nm,粒径符合自微乳的要求.

## 参考文献:

- [1] 孙小燕. 维生素 E 的药理研究和临床新用[J]. 中国中医药, 2010, 8(9): 230-231.
- [2] 梁智辉, 徐勇, 朱颀安, 等. 纳米化对维生素 E 抗氧化作用的影响[J]. 广东微量元素科学, 2007, 14(10): 27-30.
- [3] 王以武, 卢律, 马全红. 维生素 E 脂质纳米粒的制备与表征[J]. 中国药业, 2009, 18(12): 35-36.
- [4] 包德才, 张琼钢, 刘袖洞, 等. 含 VE 微胶囊的制备及其控制释放性能研究[J]. 物理化学学报, 2004, 20(2): 178-181.
- [5] Pouton C W. Formulation of poorly water-soluble drugs for oral administration: physicochemical and physiological issues and the lipid formulation classification system[J]. Eur J Pharm Sci, 2006, 29(3): 278.
- [6] 金英华. 提高脂质体稳定性研究进展[J]. 中国药房, 2003, 14(6): 368-369.
- [7] 程玉钊, 周建平. 固体自乳化药物传递系统研究令人瞩目[N]. 中国医药报, 2008-07-22 (B05).
- [8] Wang Liang, Cui Fu De, Sunadah. Preparation and evaluation of solid dispersions of nitrendipine prepared with fine silica particles using the melt-mixing method [J]. Chem Pharm Bull, 2006, 54(1): 37-43.
- [9] Gurusoyun, Benita S. Self-emulsifying drug delivery systems (SEDDS) for improved oral delivery of lipophilic drugs [J]. Biomed Pharmacother, 2004, 58(3): 173-182.
- [10] 国家药典委员会. 中国药典[M]. 2部. 北京: 化学工业出版社, 2010: 907-909.

## Preparation of vitamin E self-emulsifying solid dispersion

LI Lu-ping, YANG Wei, XIA Xu-ying, CHEN Ya-fen, LIU Yong-qiong

(Wuhan Institute of Technology of environment and chemical of clean production experimental teaching demonstration center, Wuhan Institute of Technology; Key laboratory for Green Chemical Process of Ministry of Education, Wuhan 430074, China)

**Abstract:** By the technology of solid dispersion to improve the bioavailability of vitamin E. By the melting of solid dispersion and using self-emulsifying materials and A materials as the carrier to prepare solid self-emulsifying of vitamin E, and by measured the UV absorption spectra and the diameter of particle to verification the solid self-emulsifying of Vitamin E. Results showed that the average particle size of vitamin E self-emulsifying solid dispersion can achieve 44.9 nm when the self-emulsifying of Vitamin E to A materials (w/w) is equal to 1:8, and the dissolution rate can achieve 64.7% and 91.1% at the time of 5 min and 20 min, respectively. The dissolution is better than VE (0%). After Vitamin E is made of self-emulsifying solid dispersion, it can increase the stability of self-emulsifying of vitamin E and the solubility of vitamin E in water.

**Key words:** vitamin E; self-emulsifying; solid dispersion; prepare; dissolution rate; UV absorption spectra; particle size

本文编辑:张 瑞