

# 辅酶Q10过饱和自微乳的制备及特性研究

苏卫, 贺双艳\* (湖南省肿瘤医院, 长沙 410013)

**摘要** 目的: 制备辅酶Q10过饱和自微乳化释药系统(S-SMEDDS), 并对其体外特性进行研究。方法: 以粒径和自乳化时间为指标, 通过Box-Behnken响应面法优化得出最佳SMEDDS处方比例; 再通过考察混合油相中辅酶Q10的饱和溶解度来确定辅酶Q10 SMEDDS处方载药量; 最后考察促饱和物质与辅酶Q10 SMEDDS的相容性及乳化后的稳定性, 得出加入促饱和物质的种类和用量; 并对辅酶Q10 S-SMEDDS的理化特性进行测定。结果: 辅酶Q10 S-SMEDDS的最优处方为中链甘油三酯(MCT)-聚氧乙烯醚氢化蓖麻油(Cremophor EL)-辛酸癸酸聚乙二醇甘油酯(Labrasol)配比为30.92:58.94:40, 辅酶Q10的载药量为8.3%, 羟丙甲基纤维素K100(HPMC K100)的加入量为2%, 形成的微乳粒径平均值为28.90 nm, 乳化时间平均值为29.49 s, 电位平均值为-31.15 mV, 溶出度在20 min时达到90.11%。结论: 所制备的辅酶Q10 S-SMEDDS可明显提高其溶解度, 且乳化后稳定性更好, 比普通SMEDDS更具有优势。

**关键词:** 辅酶Q10; 促过饱和物质; 过饱和自微乳化释药系统; 粒径; Box-Behnken响应面法; 溶解度; 稳定性

中图分类号: R917 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2022)09-1049-12  
doi:10.16153/j.1002-7777.2022.09.011

## On Preparation and Characteristics of Coenzyme Q10 Supersaturated Self-microemulsion

Su Wei, He Shuangyan\* (Hunan Cancer Hospital, Changsha 410013, China)

**Abstract Objective:** To prepare Coenzyme Q10 supersaturated self-microemulsion drug delivery system (Coenzyme Q10 S-SMEDDS) and study its *in vitro* properties. **Methods:** Taking particle size and self-emulsification time as indicators, the optimal proportion of SMEDDS prescription was obtained through optimizing Box-Behnken response surface methodology; the drug loading of Coenzyme Q10 SMEDDS was determined by investigating the saturated solubility of Coenzyme Q10 in mixed oil phase; Finally, the type and dosage of saturation promoting substances were gotten by investigating the compatibility of saturation promoting substances with Coenzyme Q10 SMEDDS and the stability after emulsification; the physical and chemical properties of Coenzyme Q10 S-SMEDDS were determined. **Results:** The optimal prescription of Coenzyme Q10 S-SMEDDS is MCT-Cremophor EL-Labrasol (30.92 : 58.94 : 40). The drug loading of Coenzyme Q10 in SMEDDS is 8.3%, the addition amount of Hydroxypropyl methyl cellulose K100 (HPMC K100) is 2%, the formed microemulsion has an average particle size of 28.90 nm, an average emulsification time of 29.49 s and an average potential of -31.15 mV, and the dissolution rate reaches 90.11% at 20 min. **Conclusion:** The

prepared Coenzyme Q10 S-SMEDDS could significantly improve its solubility, and the stability is better after emulsification. S-SMEDDS has more advantages than ordinary SMEDDS.

**Keywords:** coenzyme Q10; supersaturated promoting substances; supersaturated self-emulsifying drug delivery system; particle size; box-behken response surface methodology; solubility; stability

辅酶Q10 (Coenzyme Q10)<sup>[1-2]</sup>, 又名泛醌, 具有抗氧化、增强人体免疫力、心肌保护及调节血脂等作用, 临床上用于心脏病、高血压、肿瘤等疾病的治疗。辅酶Q10水溶性差, 导致其溶出度很差, 进而影响药物的生物利用度。过饱和自微乳释药系统 (Supersaturated Self-microemulsion Drug Delivery System, S-SMEDDS)<sup>[3-5]</sup>是在原有自微乳释药系统 (Self-microemulsion Drug Delivery System, SMEDDS) 基础上加入促过饱和物质, 提高SMEDDS乳化后的稳定性, 更好地发挥SMEDDS的制剂优势。本文采用S-SMEDDS解决辅酶Q10溶解度差的问题, 为辅酶Q10制剂研究提供一种思路。

## 1 仪器与试剂

Nano-ZS90激光粒度分析仪 (马尔文仪器有限公司); TGL-16B离心机 (上海安亭科学仪器厂); Lab Alliance Series III高效液相色谱仪 (天津市兰博实验仪器设备有限公司); WH-2涡旋混合器 (上海沪西分析仪器厂有限公司); PH1100型高效液相色谱仪 (安捷伦公司); AB204-N电子分析天平 (梅特勒-托利多仪器上海有限公司); KT-300Y超声波药品处理机 (济宁中冠超声波有限责任公司); RC806型溶出试验仪 (天津天大天发股份有限公司)。

辅酶Q10原料药 (批号 190403, 含量 $\geq 98\%$ , 湖北兴银河医药化工有限公司); 辅酶Q10对照品 (批号 140611-201706, 质量分数99.7%, 中国食品药品检定研究院); 硬胶囊 (上海红星胶丸有限公司); 聚氧乙烯醚氢化蓖麻油 (Cremophor EL)、聚氧乙烯醚氢化蓖麻油 (Cremophor RH40) (巴斯夫有限公司); 油酸甘油酯 (Peceol)、辛酸癸酸聚乙二醇甘油酯 (Labrasol)、二乙二醇单乙基醚 (Transcutol P) (嘉法狮公司); 聚乙烯吡咯烷酮K30 (PVPK30)、羟丙甲基纤维素K100 (HPMC K100)、羧甲基纤维素钠 (CMC-Na) (山河药用辅料有限公司); 中链甘油三酯

(MCT)、丙二醇、吐温-80、乙醇、蓖麻油、大豆油 (纯度99%, 国药集团化学试剂有限公司)。

## 2 方法与结果

### 2.1 辅酶Q10 S-SMEDDS的制备

#### 2.1.1 辅酶Q10 SMEDDS的制备

按最佳处方配比, 即MCT : Cremophor EL : Labrasol为30.92 : 58.94 : 40的处方比例, 精密称取各组分, 混匀后加入处方量辅酶Q10, 于37℃水浴中加热, 至获得溶解均一的辅酶Q10自微乳释药系统, 备用。

#### 2.1.2 辅酶Q10 S-SMEDDS的制备

在“2.1.1”项下得到的辅酶Q10 SMEDDS中, 再加入总量2%的HPMC K100, 于37℃水浴中加热, 充分混匀, 即得到辅酶Q10 S-SMEDDS, 备用。

### 2.2 辅酶Q10含量测定方法的建立

#### 2.2.1 溶液的制备

对照品储备液: 精密称取辅酶Q10对照品约6.15 mg, 置于100 mL量瓶中, 加入无水乙醇约15 mL, 于37℃水浴促进溶解, 并稀释至刻度, 摇匀, 制成61.5  $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的溶液, 即得。

供试品溶液: 精密称取优化后的辅酶Q10 S-SMEDDS 1 g, 置于50 mL量瓶中, 加入无水乙醇约10 mL, 超声30 min (功率350 W, 频率35 kHz), 冷却至室温后加无水乙醇稀释至刻度, 摇匀, 0.22  $\mu\text{m}$ 微孔滤膜滤过, 取续滤液得到供试品溶液; 同法制备空白S-SMEDDS溶液。

#### 2.2.2 色谱条件

采用Hypersil ODS  $\text{C}_{18}$ 色谱柱 (250 mm  $\times$  4.6 mm, 5  $\mu\text{m}$ ), 以甲醇-无水乙醇 (1 : 1) 为流动相, 流速1.0  $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1}$ , 检测波长275 nm, 柱温35℃, 进样量20  $\mu\text{L}$ 。

在上述色谱条件下, 辅酶Q10保留时间16 min, 辅料对药物峰无干扰, 供试品溶液色谱图见图1-A, 对照品溶液色谱图见图1-B, 空白S-SMEDDS溶液色谱图见图1-C。

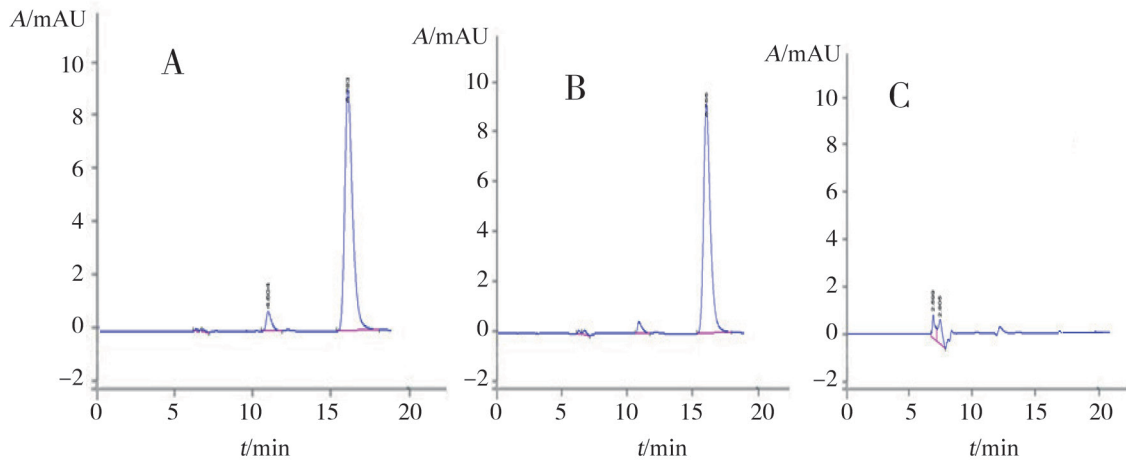


图1 供试品溶液(A)、对照品溶液(B)及空白S-SMEDDS溶液(C)色谱图

2.2.3 线性关系考察

精密量取对照品储备液适量,用无水乙醇分别稀释配制成质量浓度分别为10.5、14.9、21.3、30.3、43.2、61.5  $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的溶液,摇匀,依次进样20  $\mu\text{L}$ ,以峰面积(Y)对浓度(X)进行线性回归,得回归方程: $Y=1761.6X+784.34$ , $r=0.9999$ ,说明辅酶Q10质量浓度在10.5~61.5  $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 范围内呈现良好线性关系。

2.2.4 重复性考察

按“2.2.1”项方法制备6份供试品溶液,在“2.2.2”项色谱条件下测定峰面积,计算辅酶Q10质量浓度,结果显示辅酶Q10质量浓度的RSD为1.3%,表明该方法重复性良好。

2.2.5 精密度考察

分别将对照品储备液稀释至10.5、30.3、61.5  $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ ,1 d内连续进样5次,记录峰面积,计算日内精密度;连续5 d重复进样5次,记录峰面

积,计算日间精密度,结果日内精密度RSD为1.2%和日间精密度RSD为1.5%,表明该检测方法精密度良好。

2.2.6 回收率试验

精密称取处方量80%、100%、120%的辅酶Q10对照品各3份,加入处方量辅料,按“2.2.1”项供试品溶液的制备方法制备所需溶液,按“2.2.2”项下色谱条件进样测定。结果测得平均回收率为99.18%,RSD为1.3%,表明方法准确度良好。

2.3 溶解度试验

考察辅酶Q10在辅料(油相、表面活性剂、助表面活性剂)中的溶解度。称取辅酶Q10约500 mg若干份,分别置于具塞试管中,分别加入1 g油相、表面活性剂、助表面活性剂中,于37  $^{\circ}\text{C}$ 恒温振荡器中放置48 h,10000  $\text{r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心10 min,取出后用0.22  $\mu\text{m}$ 微孔滤膜滤过,取续滤液用无水乙醇按1:100比例稀释后进行溶解度测定<sup>[2-3]</sup>,结果见表1。

表1 辅酶Q10在各辅料中的溶解度测定结果

油相	溶解度 / ( $\text{mg} \cdot \text{g}^{-1}$ )	表面活性剂	溶解度 / ( $\text{mg} \cdot \text{g}^{-1}$ )	助表面活性剂	溶解度 / ( $\text{mg} \cdot \text{g}^{-1}$ )
MCT	398.52	Cremophor EL	14.38	乙醇	0.01
Peceol	19.06	Cremophor RH40	13.94	丙二醇	5.76
蓖麻油	22.79	吐温 80	55.34	Labrasol	27.92
大豆油	193.94	-	-	Transcutol P	50.47

微乳载药量大小的一个决定性因素是药物在辅料中的溶解度,由表1可知,MCT、大豆油、Cremophor EL、Cremophor RH40、吐温80、Labrasol、Transcutol P对辅酶Q10的溶解度相对较大。故本研究将以上几种溶解度较大者作为最初的筛选结果,以便进行下一步的试验。

## 2.4 相容性试验

分别选择MCT、大豆油作为油相,Cremophor

RH40、Cremophor EL、Tween 80作为表面活性剂。将表面活性剂+油相二元系统中各成分按一定比例充分混匀后,先经目测是否有明显浑浊以及放置后是否有分层;如果目测现象不明显时,将混合物 $3000\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ 离心10 min后观察是否有相分离现象<sup>[6-7]</sup>。取无相分离的混合物样品1 g,用100 mL蒸馏水稀释,其乳化情况评测方法采用文献<sup>[8]</sup>报道中目测等级进行考察,结果见表2。

表2 油相与表面活性剂的相容性

油相+乳化剂	比例	等级	离心
MCT+Cremophor EL	3 : 7	A	清亮无分离
	4 : 6	A ~ B	清亮无分离
	5 : 5	C	分离
	6 : 4	D	分离
MCT+Cremophor RH40	3 : 7	A	清亮无分离
	4 : 6	A	清亮无分离
	5 : 5	B ~ C	分离
	6 : 4	D	分离
MCT+Tween-80	3 : 7	B	清亮无分离
	4 : 6	B ~ C	分离
	5 : 5	D	分离
	6 : 4	D	分离
大豆油+Cremophor EL	3 : 7	A ~ B	清亮无分离
	4 : 6	B	清亮无分离
	5 : 5	C	分离
	6 : 4	D	分离
大豆油+Cremophor RH40	3 : 7	A ~ B	清亮无分离
	4 : 6	B	清亮无分离
	5 : 5	C ~ D	分离
	6 : 4	D	分离
大豆油+Tween-80	3 : 7	B	清亮无分离
	4 : 6	C	分层
	5 : 5	D	分层
	6 : 4	D	分层

注: A. 迅速分散乳化(时间 $\leq 1\text{ min}$ ),形成澄清或微微泛蓝的微乳(乳滴粒径 $\leq 50\text{ nm}$ ); B. 迅速分散乳化(时间 $\leq 1\text{ min}$ ),形成蓝白色微乳(乳滴粒径 $\approx 50\sim 100\text{ nm}$ ); C. 分散乳化稍慢(时间 $\leq 2\text{ min}$ ),形成亮白色奶状乳剂(乳滴粒径 $> 100\text{ nm}$ ); D. 分散乳化较慢(时间 $> 2\text{ min}$ ),液体呈暗灰白色,外观略带油状; E. 分散乳化困难,无法形成均一体系,一直都有油滴存在。



由表2可知,大豆油乳化能力差于MCT,故研究选取MCT作为油相。吐温-80虽然对药物溶解度较大,但乳化能力明显差于其他2种乳化剂。比较Cremophor RH40与Cremophor EL,二者药物溶解度相似;乳化性能Cremophor RH40略优于Cremophor EL,但从后续试验发现,粘度相对较大的Cremophor RH40引起自乳化时间较长,故综合考虑后,选取Cremophor EL作为乳化剂。

### 2.5 伪三元相图制作

本研究选择MCT作为油相,Cremophor EL作为表面活性剂,分别与助表面活性剂Labrasol、Transcutol P组成三元系统,制备伪三元相图来筛选助表面活性剂。具体方法:按一定比例精密称定处方中各组分的量,置于具塞西林瓶中,37℃加

热,涡旋混匀;室温放置24 h,选择能形成均一、透明油状液体的处方进行下一步试验;取2 mL的处方液,加入到200 mL 37℃恒温的蒸馏水中,涡旋5 min,观察所形成溶液的外观;将能形成澄清溶液和带有淡蓝色乳光溶液的点标注起来,所形成的区域即为有效自乳化区<sup>[6]</sup>,见图2、3。

由图2、3看出,助表面活性剂Labrasol比Transcutol P所形成的微乳区域要大,故Labrasol对SMEDDS的助乳化性能更优越。同时,试验过程比较,药物对Transcutol P所形成的微乳影响较大,不仅使形成的微乳区域变小明显,而且其形成的含药微乳的稳定性更差。因此,研究最终选择Labrasol作为最优助表面活性剂。

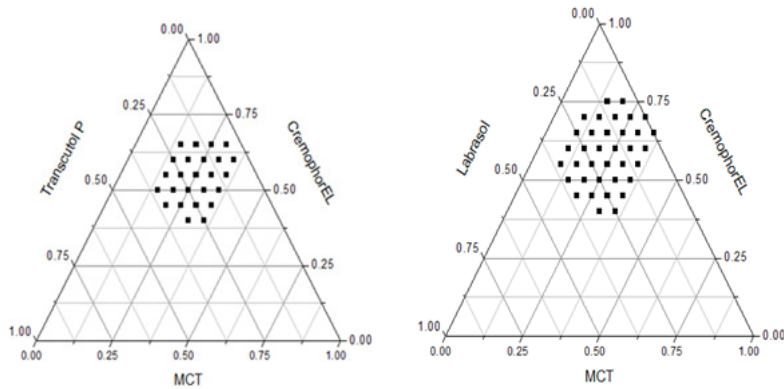


图2 空白自微乳伪三元相图

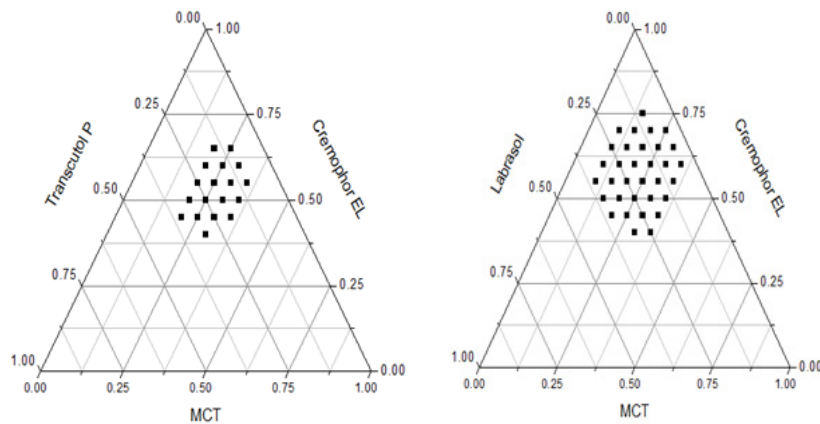


图3 含药自微乳伪三元相图

### 2.6 Box-Behnken优化自微乳处方

选取油相质量分数( $X_1$ )、表面活性剂质量分数( $X_2$ )、助表面活性剂质量分数( $X_3$ )作为考察因素,以粒径大小( $Y_1$ )、自乳化时间( $Y_2$ )作为响应值,采用Box-Behnken法优化辅酶Q10

自微乳处方<sup>[9-11]</sup>。根据前期预试验结果,确定 $X_1$ 、 $X_2$ 和 $X_3$ 的取值范围分别为20%~40%、30%~80%和10%~40%。试验中每个因素的3个水平分别记为-1、0、+1。结果见表3、4。

表3 各因素水平代码值和实际操作物理量值

水平	因素		
	$X_1/\%$	$X_2/\%$	$X_3/\%$
-1	20	30	10
0	30	55	25
1	40	80	40

表4 Box-Behnken 设计实验设计及响应值

编号	$X_1/\%$	$X_2/\%$	$X_3/\%$	$Y_1/\text{nm}$	$Y_2/\text{s}$
1	20	30	25	55.53	19.97
2	40	30	25	88.30	34.37
3	20	80	25	41.51	40.17
4	40	80	25	46.15	32.49
5	20	55	10	33.12	32.00
6	40	55	10	60.45	46.45
7	20	55	40	47.49	24.35
8	40	55	40	57.73	19.07
9	30	30	10	58.00	40.34
10	30	80	10	38.23	43.24
11	30	30	40	70.43	14.57
12	30	80	40	31.85	34.08
13	30	55	25	45.89	20.92
14	30	55	25	45.01	21.12
15	30	55	25	45.71	21.38
16	30	55	25	46.43	22.00
17	30	55	25	45.21	21.94

采用Design-Expert 8.0.6软件对表4的试验数据进行二次多项式拟合回归。二次多项式拟合回归模型:

$$Y_1=45.65+9.37A-14.32B+2.21C-7.03AB-4.27AC-4.70BC+6.15A^2+6.08B^2-2.10C^2,$$

$R=0.9981$ ;

$$Y_2=21.47+1.99A+5.09B-8.75C-5.52AB-4.93AC+4.15BC+3.84A^2+6.43B^2+5.15C^2, R=0.9975;$$

$R>0.09$ , 提示合度较好, 预测性较好。对该模型进行方差分析, 结果见表5、6。

表5 粒径的回归模型系数的显著性检验

方差来源	平方和	自由度	均方差	<i>F</i>	<i>P</i>
Model	3081.08	9	342.34	413.88	< 0.0001
<i>A</i>	702.75	1	702.75	849.6	< 0.0001
<i>B</i>	1639.35	1	1639.35	1981.93	< 0.0001
<i>C</i>	39.16	1	39.16	47.34	0.0002
<i>AB</i>	197.82	1	197.82	239.16	< 0.0001
<i>AC</i>	73.02	1	73.02	88.28	< 0.0001
<i>BC</i>	88.45	1	88.45	106.94	< 0.0001
<i>A</i> <sup>2</sup>	159.06	1	159.06	192.3	< 0.0001
<i>B</i> <sup>2</sup>	155.46	1	155.46	187.94	< 0.0001
<i>C</i> <sup>2</sup>	18.55	1	18.55	22.42	0.0021
Residual	5.79	7	0.83	–	–
Lack of Fit	4.52	3	1.51	4.73	0.0837
Pure Error	1.27	4	0.32	–	–
Cor Total	3086.87	16	–	–	–

表6 自乳化时间的回归模型系数的显著性检验

方差来源	平方和	自由度	均方差	<i>F</i>	<i>P</i>
Model	1525.76	9	169.53	314.15	< 0.0001
<i>A</i>	31.56	1	31.56	58.49	0.0001
<i>B</i>	207.37	1	207.37	384.27	< 0.0001
<i>C</i>	611.8	1	611.8	1133.73	< 0.0001
<i>AB</i>	121.88	1	121.88	225.86	< 0.0001
<i>AC</i>	97.32	1	97.32	180.34	< 0.0001
<i>BC</i>	68.97	1	68.97	127.81	< 0.0001
<i>A</i> <sup>2</sup>	62.22	1	62.22	115.29	< 0.0001
<i>B</i> <sup>2</sup>	174.3	1	174.3	323	< 0.0001
<i>C</i> <sup>2</sup>	111.74	1	111.74	207.06	< 0.0001
Residual	3.78	7	0.54	–	–
Lack of Fit	2.84	3	0.95	4.05	0.1049
Cor Total	1529.54	16	–	–	–

由表5、6可知,所建立的模型经检验具有显著性( $P < 0.0001$ ),说明模型与实际情况拟合良好;同时,模型失拟项 $P$ 分别为0.0837、0.1049(均大于0.05),说明未知因素对模型拟合结果干

扰小,模型误差较小。

采用Design 8.0.6软件绘制三维效应面图,分析油相、表面活性剂、助表面活性剂三相交互作用,结果见图4、5。

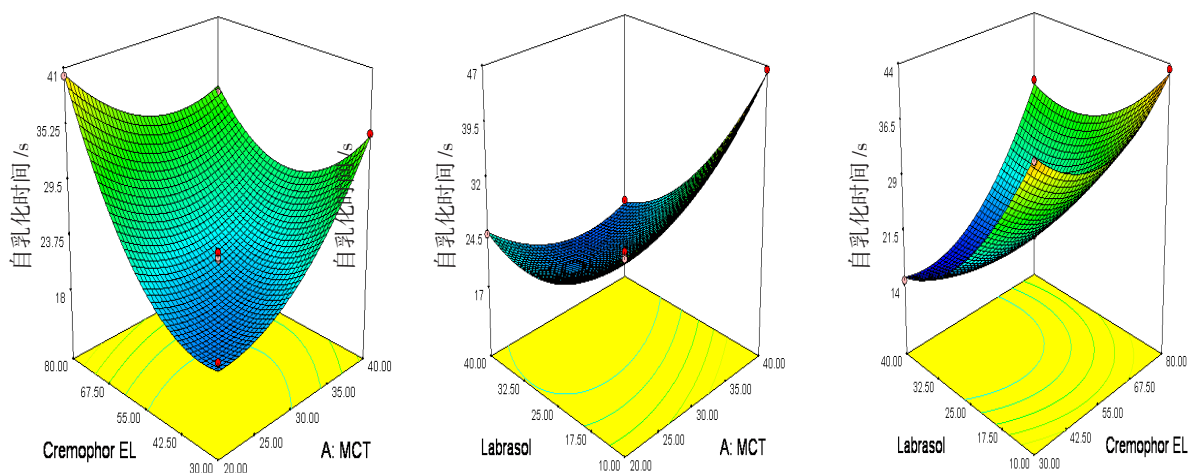


图4 自微乳化时间对 $X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 的三维效应面图

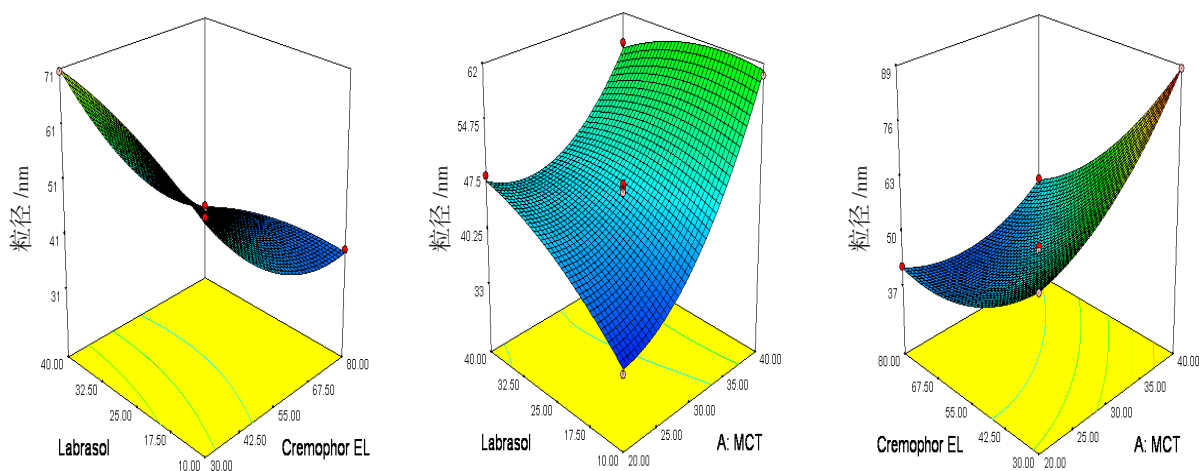


图5 粒径对 $X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 的三维效应面图

由图4可知,随着乳化剂MCT、Cremophor EL用量的增大,自乳化时间变长;而随着Labrasol用量变大,自乳化时间变短。三者粘度的不同(粘度由大到小顺序为Cremophor EL、MCT、Labrasol)可能是导致自乳化时间不同的原因。由图5可知,粒径随着MCT、Labrasol的增大而增大,随着Cremophor EL的增大而减小。

体内吸收良好的SMEDDSS应该是在较短时间内能迅速乳化,得到粒径较小的微乳<sup>[12]</sup>。故研究认为,SMEDDSS的优化处方粒径和乳化时间最小

值越小越好。通过Box-Behnken优化,最终得到MCT、Cremophor EL、Labrasol处方最佳取值比例为30.92 : 58.94 : 40。通过处方验证,乳化时间实测值为 $(20.36 \pm 0.12)$  s,预测值为19.17 s,偏差为6.21%;粒径实测值为 $(45.01 \pm 0.98)$  nm,预测值为43.33 nm,偏差为3.39%。故所建模型的预测性良好,方法可行,结果可靠。

## 2.7 饱和溶解度及载药量的确定

取MCT、Cremophor EL、Labrasol(30.92 : 58.94 : 40)组成的混合油1 g,置于西



林瓶中,加入500 mg辅酶Q10,于37℃条件下气浴振荡床中振摇48 h达平衡;10000 r·min<sup>-1</sup>离心10 min,取出后用0.22 μm微孔滤膜滤过,取续滤液用无水乙醇按1:100比例稀释后进行质量浓度测定。测定所选最优处方饱和溶解度为126.17 mg·g<sup>-1</sup>,即处方最高载药量为12.617% (w/w)。但是试验发现,混合油稀释分散后形成的微乳稳定性很差,短时间内有大量药物析出,只有当载药量≤8.3%时,微乳才能维持一定程度的稳定性<sup>[6]</sup>。因此,研究最终确定载药量为8.3%,即83 mg·g<sup>-1</sup>。

## 2.8 促过饱和物质种类及量的筛选

按MCT、Cremophor EL、Labrasol比例30.92:58.94:40精密称取各组分,充分混匀,

使混合油总量达约1 g,再加入辅酶Q10 83 mg,于37℃水浴中超声30 min(功率350 W,频率35 kHz),获得溶解均一的辅酶Q10 SMEDDS,再将辅酶Q10 SMEDDS总量的1%~2.5%分别加入HPMC K100、PVP K30、CMC-Na,37℃水浴中超声(功率350 W,频率35 kHz)溶解30 min,使其混合均匀,得到辅酶Q10 S-SMEDDS。室温放置24 h,将能形成均一、透明溶液的处方继续进行以下试验。取0.1 g辅酶Q10 S-SMEDDS处方液,加入到5 mL、37℃恒温的蒸馏水中,20 r·min<sup>-1</sup>磁力搅拌,观察能否形成微乳液,室温放置,6000 r·min<sup>-1</sup>离心10 min,取下层液体,观察是否析出晶体<sup>[13]</sup>。见表7。

表7 不同种类促过饱和物质的抑晶效果

种类	加入量 /%	溶解状态	析晶情况					
			0 h	4 h	8 h	12 h	24 h	36 h
HPMC K100	1	溶解	—	—	—	—	+	+
	1.5	溶解	—	—	—	—	+	+
	2	溶解	—	—	—	—	—	—
	2.5	溶解	—	—	—	—	—	—
PVP K30	1	溶解	—	—	—	—	+	+
	1.5	溶解	—	—	—	—	—	+
	2	溶解	—	—	—	—	—	+
	2.5	溶解	—	—	—	—	—	+
CMC-Na	1	溶解	—	—	—	—	+	+
	1.5	混悬	—	—	—	—	+	+
	2	混悬	—	—	—	—	+	+
	2.5	混悬	—	—	—	—	—	+
无	0	溶解	—	—	±	+	+	+

注:“—”未析出晶体;“±”析出少量晶体;“+”析出大量晶体。

由表7可知,不加任何促饱和物质的辅酶Q10 SMEDDS乳化后稳定性较差,8 h时即出现少量析出,而加入促饱和物质乳化后稳定性明显占优。HPMCK100、PVP K30与辅酶Q10 SMEDDS相容性

优于CMC-Na,且随着用量增大,抑晶效果越好。比较HPMCK100和PVP K30,当加入量为2%和2.5%时,HPMCK100抑晶效果好于PVP K30。考虑到含量比越大粘度越大,可能导致自乳化时间延迟,最

终选取2% HPMCK100作为最优促过饱和物质。

## 2.9 理化特性的测定

### 2.9.1 乳化时间及外观评价

按“2.3”项下方法测定乳化时间及外观，每个样品重复3次，乳化时间平均值为29.49 s，溶液呈澄清均一微黄透明状。

### 2.9.2 粒径与电位

取辅酶Q10 S-SMEDDS适量滴于10 mL蒸馏水中，采用电位及激光散射测定仪（25 ℃）测得粒径平均值为28.90 nm，电位平均值为-31.15 mV。见图6。

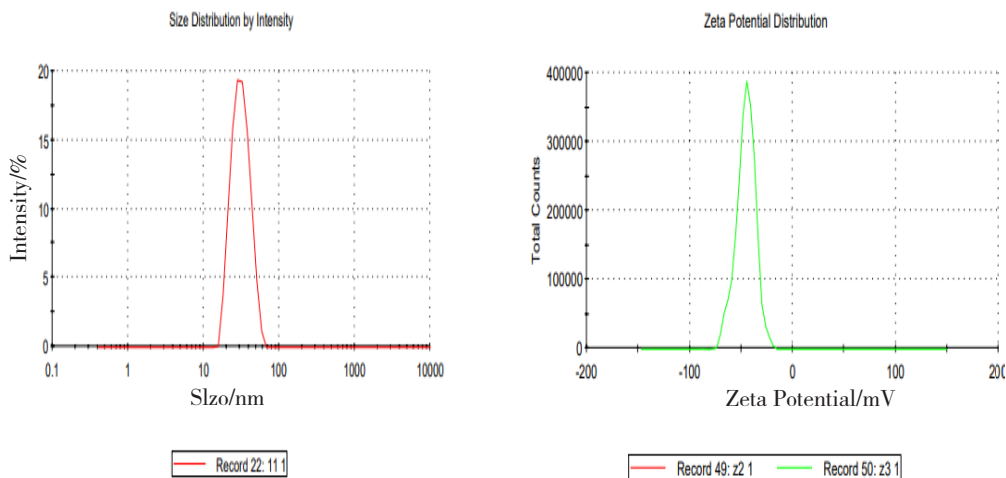


图6 辅酶 Q10 S-SMEDDS 粒径与点电位图

### 2.9.3 形态观察

取辅酶Q10 S-SMEDDS 1滴（约40 mg）于10 mL蒸馏水中，轻轻摇匀1 min，点样于铜网上，用1%

磷钨酸溶液负染，透射电镜观察，见图7。结果表明，辅酶Q10 S-SMEDDS经水稀释后形成大小较均匀的水包油球形乳滴。

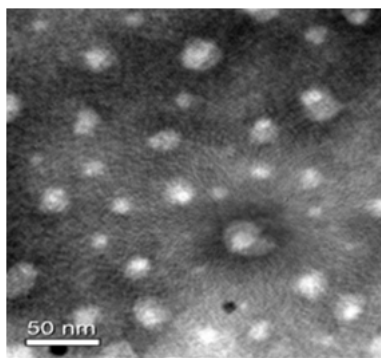


图7 辅酶 Q10 S-SMEDDS 透射电镜扫描图

### 2.9.4 体外溶出度测定

按《中华人民共和国药典》2020年版第四部通则 0931 第二法测定样品溶出度。搅拌浆转速  $100 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ ，水浴温度  $37 \text{ }^\circ\text{C}$ ，以 250 mL 纯水为溶出介质。将辅酶 Q10 S-SMEDDS 装于硬胶囊并放入溶出介质中，分别于 20、40、60、80、120

min 取样 5 mL，用  $0.22 \mu\text{m}$  微孔滤膜过滤，同时补充同温度的 5 mL 空白介质，取续滤液  $20 \mu\text{L}$  进入高效液相色谱仪测定。另取 1 份等量的辅酶 Q10 SMEDDS 和辅酶 Q10 原料药同时进行上述操作。结果见图 8。

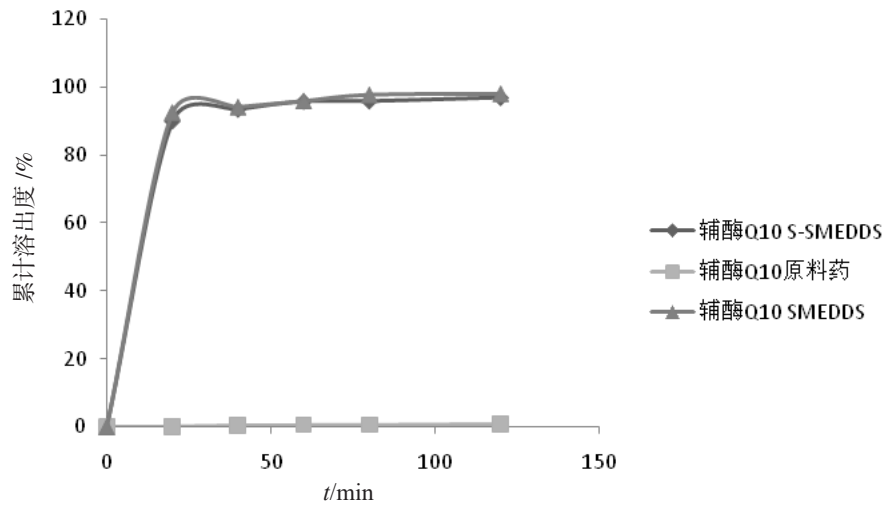


图8 辅酶Q10 S-SMEDDS、辅酶Q10原料药及辅酶Q10 SMEDDS 溶出度曲线

由图8可知，S-SMEDDS和SMEDDS中辅酶Q10在20 min内快速溶出，累积溶出百分率都超过90%，而辅料Q10原料药的溶出显示非常缓慢，说明S-SMEDDS能够显著提高辅酶Q10溶出的速度和程度<sup>[14]</sup>。

### 3 讨论

#### 3.1 剂型的选择

SMEDDS作为一种新型药物载体，其剂型优势在于<sup>[15-17]</sup>：①能形成细小的乳剂粒子，依靠巨大比表面积，可大大提高水难溶性药物的溶出和吸收；②可经淋巴吸收，部分克服肝脏首关效应；③自乳化中的某些油相或表面活性剂具有一定的抑制P2糖蛋白外排的作用；④与传统的胶囊剂相比，具有吸收更迅速，生物利用度更高等特点。S-SMEDDS是在原有SMEDDS基础上加入促过饱和物质，它不仅能保留SMEDDS的优点，并且还能显著增加微乳稳定性，增强疗效，同时也可能减少自微乳中表面活性剂的用量，降低了胃肠道刺激性，使患者易于接受，增加口服生物利用度<sup>[13]</sup>。因此，本文采用S-SMEDDS作为辅酶Q10剂型载体，来解决药物所存在的问题。

#### 3.2 处方的筛选

SMEDDS组分的确定大多数是通过溶解度、相容性试验及制作伪三元相图来完成。溶解度试验考察主要筛选出对主药溶解度大的辅料，这有利于减少辅料的量而降低辅料引起的不良反应；油相与表面活性剂的相容性试验，即各成分能够相互溶解

并形成各向同性的混合物，若二者相容性差，则会出现分层或浑浊的现象，这可能就不能保证稀释分散后能较好地形成微乳；伪三元相图对助表面活性剂筛选具有指导意义，一般相图下稳定的微乳区域的面积越大，助表面活性剂乳化性能越好。通过上述试验发现，MCT、Cremophor EL、Labrasol对辅酶Q10都有较好的溶解性。MCT与Cremophor EL不仅相容性好，且自乳化的能力强，稀释分散后能形成稳定的微乳。比较其他助表面活性剂，加入Labrasol，形成乳区域最大，乳化性能越好。故最后选择MCT、Cremophor EL、Labrasol作为SMEDDS组成成分。促过饱和物质的筛选主要是通过促过饱和物质与SMEDDS的相容性试验以及稀释后稳定性考察来确定。本研究按辅酶Q10 SMEDDS总量的1%~2.5%分别加入HPMC K100、PVP K30、CMC-Na来进行考察，发现2% HPMCK100能很好地与辅酶Q10 SMEDDS互溶，且稀释后形成的微乳稳定性更好。故本研究最终选取了2% HPMCK100作为促过饱和物质。最后，通过对优化处方的理化特性测定显示，辅酶Q10 S-SMEDDS乳化时间快，形成微乳特征良好，能有效提高辅酶Q10的溶解度，这能为以后进一步研发辅酶Q10自微乳化新制剂新剂型提供理论和试验依据<sup>[18-20]</sup>。

#### 参考文献：

- [1] 董英杰, 艾莉, 李晓怡, 等. 辅酶Q10-普利醇环糊精磷脂分散体系的制备与评价[J]. 中兽药, 2020, 18

- (10): 1621-1627.
- [2] 李辉, 张一娇, 刘津军, 等. 辅酶Q10对大鼠心肌缺血再灌注损伤的保护作用及机制[J]. 贵州医科大学学报, 2020, 45(7): 805-810.
- [3] Michaelsen MH, Siqueira Jørgensen SD, Abdi IM, et al. Fenofibrate Oral Absorption from SNEDDS and Super-SNEDDS Is Not Significantly Affected by Lipase Inhibition in Rats [J]. Eur J Pharm Biopharm, 2019, 142: 258-264.
- [4] 郭雨凡, 任淑珍, 李敏, 等. 含功能性油的水飞蓟宾超饱和自纳米乳的制备与体外评价[J]. 中草药, 2020, 50(20): 5137-5147.
- [5] 马巧芳, 曾佳, 沙康, 等. 口服自微乳给药系统的研究进展[J]. 药学进展, 2020, 44(6): 466-474.
- [6] 苏卫, 陈鹰, 董少华, 等. 尼莫地平自微乳化释药系统的研制[J]. 中国药师, 2013, 16(4): 516-520.
- [7] 董少华, 陈鹰, 苏卫, 等. 辅酶Q10眼用微乳的研制[J]. 中国现代应用药学, 2013, 30(8): 866-872.
- [8] Khoo SM, Humberstone AJ, Porter CJH, et al. Formulation Design and Bioavailability Assessment of Lipidic Self-emulsifying Formulation of Halofantrine[J]. Int J Pharm, 1998, 167(1-2): 155-164.
- [9] 郝翠, 翟立海, 董红敬, 等. Box-Behnken 响应面法优化超声波辅助离子液体提取黄芩化学成分方法及抗炎活性评价[J]. 中国新药杂志, 2021, 30(11): 1031-1037.
- [10] 韩德恩, 申延利, 田萍, 等. Box-Behnken 响应面法优化白藜芦醇 Labrasol/P407 混合胶束处方工艺及体外评价[J]. 中草药, 2021, 52(11): 3209-3215.
- [11] 董少华, 陈鹰, 苏卫, 等. Plackett-burman 联用 Box-Behnken 响应面法优化 5-氨基水杨酸固体脂质纳米粒的制备及表征[J]. 中国医院药学杂志, 2021, 41(11): 2292-2299.
- [13] 赵丹丹, 黄挺, 黄绳武. 依托泊苷过饱和自微乳化释药系统的制备工艺及质量评价研究[J]. 中草药, 2015, 46(6): 822-831.
- [12] 赖章婷, 丁海波, 蒋且英, 等. 水飞蓟宾过饱和自微乳给药系统的制备及体外质量评价[J]. 中草药, 2019, 50(17): 4091-4099.
- [14] 陈鹰, 杜蓉, 刘平, 等. 灯盏花素自微乳化释药系统的制备及特性研究[J]. 中草药, 2009, 40(3): 374-378.
- [15] 陈鹰, 杜蓉, 曾晓枫, 等. 促过饱和和物质对多西他赛自乳化系统体外释药特性的影响[J]. 中国药学杂志, 2010, 45(6): 444-449.
- [16] 王姿媛, 唐洪梅, 薛秀清, 等. 尼莫地平过饱和自微乳的研制[J]. 广东药学院学报, 2014, 30(2): 127-131.
- [17] Bannow J, Yorulmaz Y, Löbmann K, et al. Improving the Drug Load and in Vitro Performance of Supersaturated Self-nanoemulsifying Drug Delivery Systems (Super-SNEDDS) Using Polymeric Precipitation Inhibitors [J]. Int J Pharm, 2020, 575: 118960.
- [18] 张婷, 王镜, 申宝德, 等. 共载细叶远志皂苷和  $\beta$ -细辛醚自微乳的制备及体外质量评价[J]. 中国中药杂志, 2020, 45(24): 5988-5995.
- [19] 李桂华, 赵子晨, 蒋满意, 等. 和厚朴酚自微乳给药系统制备工艺响应面法优化及质量评价研究[J]. 中草药, 2022, 53(2): 362-371.
- [20] 张然, 杨冰, 廖茂梁, 等. 双氢青蒿素自微乳给药系统的制备及其评价[J]. 中草药, 2021, 52(5): 1291-1302.

(收稿日期 2021年11月13日 编辑 郑丽娥)