

**Development and Characterization of
Self-emulsifying Drug Delivery Systems (SEDDS)
of Angelica oil and Zedoary Turmeric oil**

by

Zhao Yi

Master of Science

2008



**Institute of Chinese Medical Sciences
University of Macau**

碩士學位論文

當歸及莪術揮發油自乳化釋藥系統的製備，表 徵與體內評價

研究生姓名： 趙一
導 師： 鄭穎
專 業： 中藥學
日 期： 2008.6



澳門大學中華醫藥研究院

目 录

致 謝	I
LIST OF FIGURES	III
LIST OF TABLES	VI
摘要	IX
ABSTRACT	XII
縮略詞對照表	XV
第一章 當歸及莪術揮發油自乳化製劑研究進展	1
第一節 當歸及莪術揮發油研究進展	1
1 揮發油簡介	1
2 當歸揮發油研究進展	2
2.1 原植物	2
2.2 藥材性狀及產地	2
2.3 化學成分	2
2.4 揮發油的藥理作用	3
2.4.2 降血壓和保護心血管系統的作用	4
2.4.3 對中樞神經系統的作用	4
2.4.4 對氣管的作用	5
2.4.5 對子宮的作用	5
2.4.6 對免疫功能的影響	6
2.4.7 抗菌、抗病毒、抗輻射作用	6
2.4.8 其他作用	6
2.4.9 當歸油的毒性	7
2.5 臨床應用	7
3 莪術油的研究進展	8
3.1 莪術油的化學成分	8
3.2 莪術油的藥理作用	8
3.2.1 抗癌、抗腫瘤作用	8
3.2.2 抗血栓	9
3.2.3 抗菌、抗病毒	9
3.3 莪術油新製劑研究進展	10
3.3.1 莪術油 β -環糊精包合物	10
3.3.2 莪術油明膠微球	10
3.3.3 莪術油固體化微球	11

3.3.4 莪術油微囊	11
3.3.5 莪術油軟膠囊	11
3.3.6 莪術油納米乳劑	12
第二節 自乳化製劑研究進展	13
1 概述	13
1.1 定義	13
1.2 特點	13
1.3 發展	14
1.4 自乳化和自微乳化的機制	14
1.4.1 負界面張力說	14
1.4.2 增溶理論	15
1.4.3 界面膜-液晶體理論	15
1.4.4 熱力學過程	15
1.5 物化性質	16
1.6 速釋機理	16
1.7 影響 SEDDS 中藥物口服吸收的主要因素	16
1.7.1 賦形劑	16
1.7.2 乳滴粒徑	17
1.7.3 乳滴所帶電荷	17
2 處方組成	18
2.1 處方設計原則	18
2.2 適用藥物	18
2.3 油相	19
2.4 表面活性劑	19
2.5 助乳化劑	20
3 質量評價	20
3.1 自乳化速率	20
3.2 偽三元相圖	21
3.3 藥物的釋放速率	21
3.4 粒徑	21
3.5 極性	21
4 應用實例	22
4.1 莪術油自乳化製劑	22
4.2 癢立止乳膏製備	22
4.3 紫杉醇自乳化微乳的製備及其在大鼠體內的藥動學	23
4.4 葛根素自乳化製劑的製備及質量評價	23
4.5 國內中藥自乳化給藥系統的專利	23

5 關於本課題的一些思考	24
第二章 當歸及莪術揮發油自乳化給藥系統處方篩選與工藝研究.....	25
第一節 當歸揮發油自乳化給藥系統的製備	25
1 儀器與試藥	25
2 Z-藁本內酯的製備	26
2.1 Z-藁本內酯的分離純化.....	26
2.2 Z-藁本內酯的鑒定及含量測定.....	26
3 體外含量分析方法的建立	27
3.1 色譜條件.....	27
3.2 標準曲線.....	28
3.3 分離度與專屬性.....	30
3.4 精密度和穩定性考察.....	31
3.5 重複性考察.....	34
3.6 加樣回收率考察.....	35
4 當歸揮發油自乳化製劑的製備	37
4.1 處方前研究.....	37
4.1.1 混合粘度初步實驗	37
4.1.2 油相和乳化劑的配伍變化	37
4.2 溶解度實驗.....	39
4.3 設計假三元相圖.....	40
4.4 處方比例篩選.....	46
4.4.1 表面活性劑濃度變化	46
4.4.2 助表面活性劑濃度變化	49
4.4.3 當歸油在油相中的濃度變化對粒徑和電位的影響	51
4.5 外在因素對 SEDDS 自乳化效率的影響.....	53
4.5.1 溫度	53
4.5.2 溶液的流動形態	54
4.5.3 pH	54
4.5.4 溶液體積（稀釋倍數）	55
第二節 莪術揮發油自乳化給藥系統的製備	56
1 儀器與試藥	56
2 體外含量分析方法的建立	56
2.1 色譜條件.....	56
2.2 標準曲線.....	58
2.3 分離度與專屬性.....	61
2.4 精密度和穩定性考察.....	61

2.5 重複性考察.....	64
2.6 加樣回收率考察.....	65
3 莪術揮發油自乳化製劑的製備.....	68
3.1 處方前研究.....	68
3.1.1 混合粘度初步實驗.....	68
3.1.2 油相和乳化劑的配伍變化.....	68
3.2 溶解度實驗.....	69
3.3 設計假三元相圖.....	69
3.4 處方比例篩選.....	72
3.4.1 表面活性劑濃度變化.....	72
3.4.2 助表面活性劑濃度變化.....	75
3.4.3 莪術在油相中的濃度變化.....	77
3.5 處方的微調.....	80
3.6 外在因素對 SEDDS 自乳化效率的影響.....	81
3.6.1 溫度.....	81
3.6.2 溶液的流動形態.....	82
3.6.3 PH.....	82
3.6.4 溶液體積（稀釋倍數）.....	83
4 小結.....	83
第三章 當歸及莪術揮發油自乳化給藥系統體外質量評價.....	85
第一節 當歸揮發油 SEDDS 質量評價.....	85
1 自乳化體外質量評價.....	85
1.1 自乳化效率考察.....	85
1.2 乳滴粒徑, Zeta 電位的測量及形態觀察.....	86
2 溶出度研究.....	88
3 穩定性研究.....	90
3.1 加速穩定性研究.....	90
3.1.1 強光實驗.....	90
3.1.2 高溫實驗.....	92
3.1.3 低溫實驗.....	93
3.1.4 冷熱循環實驗.....	94
3.2 長期穩定性.....	95
第二節 莪術油 SEDDS 質量評價.....	96
1 自乳化體外質量評價.....	96
1.1 自乳化效率考察.....	96
1.2 乳滴粒徑, Zeta 電位的測量及形態觀察.....	97

2 溶出度研究	98
3 長期穩定性研究	100
4 小結	101
第四章 莪術油自乳化製劑在大鼠體內的藥物動力學研究	103
1 儀器與試藥	103
2 體內分析方法的建立	104
2.1 色譜條件	104
2.2 溶液的配製	104
2.3 血漿樣品的處理與分析	104
2.4 分離度與專屬性	104
2.5 標準曲線的繪製	105
2.5.1 溶液標準曲線的繪製	105
2.5.2 血漿標準曲線的繪製	106
2.6 回收率	106
2.6.1 提取方法選擇	106
2.6.2 提取回收率	107
2.6.3 加樣回收率	107
2.7 精密度	108
2.8 血漿樣品的穩定性	109
3 莪術油 SEDDS 的體內質量評價：在大鼠體內藥物動力學研究	110
3.1 實驗動物	110
3.2 服藥方案	110
3.3 樣品血藥濃度的測定	111
3.4 實驗結果	111
3.5 結果處理	114
3.5.1 非房室模型藥物動力學參數	114
3.5.2 相對生物利用度	117
3.5.3 兩個劑型的各參數統計分析	117
4 討論	118
第五章 總結與展望	120
参考文献	123
VITA	128