



## 背景

开发脂质处方时，第一个步骤是筛选药物在各个辅料中的溶解度。如果单一辅料不能够溶解治疗剂量的药物，就需要开发多辅料的处方。第二个步骤则需要评估二元辅料之间的混溶性，以及混合物在水里的分散性。

## 原理

混溶性测试较为简单，将二元混合物放置 24 小时后通过外观评估混合物是否稳定和均匀。

确认辅料间相互混溶后，还需要检测多组分处方在水性介质中的分散能力。这项检测可以帮助确定各个辅料的合适用量，以得到最优的均匀乳剂或溶液（分散性测试不适用于 I 型脂质处方，因为其在水中不分散）。

# 混溶性测试

## 测试方案

将两种辅料按以下比例混合：10:90, 20:80, 30:70, 40:60, 50:50, 60:40, 70:30, 80:20 和 90:10。

### 如果两种辅料都为液体

将它们混合并在 25°C 放置 24 小时以达到平衡，观察是否有可见的相分离。如果混合物在 24 小时后仍保持均匀，则可认为这两个辅料是可以混溶的。

### 如果其中一个为液体，另一个为（半）固体

将（半）固体辅料加热至其熔点 10°C 以上熔化，再与液体辅料混合。将混合物在 25°C 放置 24 小时后，处方重新固化，如有液体从固化体系中渗出，则表明不可混溶。

### 如果两种辅料都为（半）固体

将两种辅料加热至最高熔点以上 10°C 将它们熔化并混合，在 25°C 静置 24 小时后，检查混合物的均匀性。



图1：可混溶（左）脂质辅料和不可混溶（右）脂质辅料案例

如果两个辅料不可混溶，则不能再继续开发处方。

# 分散性测试

## 测试方案

该测试在 USP 浆法（100rpm, 30 分钟）条件下进行。含药处方和不含药处方都应该进行测试。

将 1g 处方加入 200ml 水中，水温为 37°C。

肉眼观察（图 2）混合物是否均匀。另外，可以通过动态光散射（DLS）测定粒径分布。



图 2：可分散的脂质处方（左）和不可分散的脂质处方（右）案例

不同粒径的处方呈现的状态不一样，从透明至白色，但都是均匀的（图 3）。

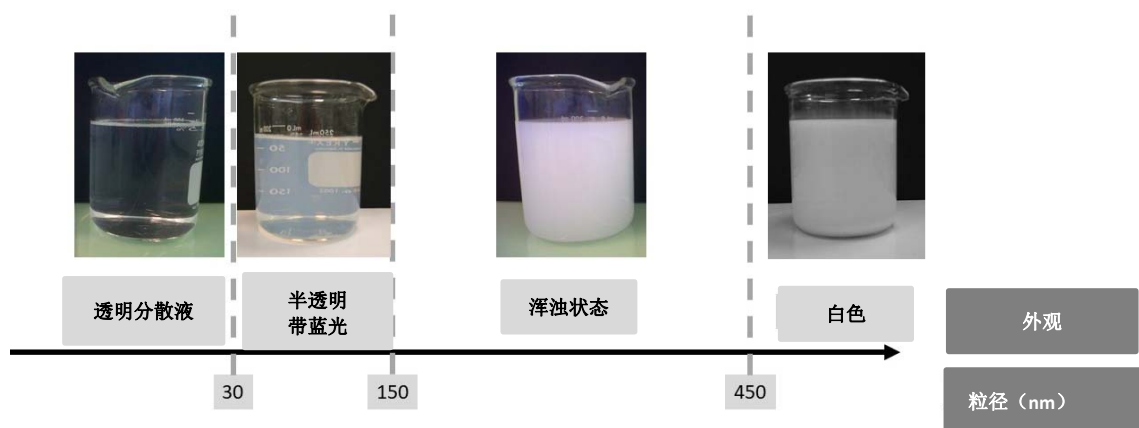


图 3：不同粒径处方分散后的外观

如果混合物不能均匀分散，则不能继续用其开发处方。

## 可混溶及可分散的嘉法狮辅料空白组合

下表总结了可混溶及可分散的嘉法狮辅料组合，可用于脂质处方开发。

下表中的数值指的油相、助表面活性剂和溶剂的含量，在此含量下它们可以和表面活性剂混溶，并且可以均匀分散于水中。

		表面活性剂		
		Gelucire® 44/14	Labrasol® ALF	Gelucire® 48/16
油相	Labrafac™ lipophile WL 1349	≤20%	≤20%	0
	Maisine® CC	≤6%	≤35%	0
	Peceol™	≤6%	≤30%	0
助表面活性剂	Lauroglycol™ 90	20%	≤35%	≤18%
	Plurol® Oleique CC 497	≤20%	50%	0
	Capryol® 90	≤2%	≤30%	14-30%
	Labrafil® M 1944 CS	≤25%	≤20%	0
溶剂	Transcutol® HP	≤70%	≤90%	≤6%

## 参考文献

Jannin V; Benhaddou H; Dumont C; Chevrier S; Chavant Y; Demarne F  
Establishment of a binary phase diagrams database for the development of self-emulsifying lipid-based formulations  
Poster presented at AAPS 2014. [Download the poster](#)

Self-formulation protocol: Part II: excipient selection, diagram design and selection of prototype formulations.

Jannin V; Michenaud M; Belotti S.; André, C.; Chevrier S; Chavant Yann et al. (2013)  
Poster presented at AAPS 2013. [Download the poster](#)