

嘉嘉南藥理大學 113 年度 研究計畫成果報告

計畫名稱：

探討自我微乳化藥物傳輸系統(SMEDDS)對於提升薑黃素之溶解性及生體可用率之可能性

重點(整合型)研究計畫

與業界廠商合作之研究計畫

執行期間：113年05 月29日至12 月31 日

總計畫主持人：王四切

本(子)計畫主持人：王四切/楊定崙

中華民國 114 年 02 月 12 日

摘要

本研究計畫係攜帶薑黃素(curcumin)之配方 M25 自乳化系統(supersaturation Self-Emulsifying Drug Delivery System, SSEDDS) 為根基, 除參照 Hildebrand 溶解度參數(Hildebrand solubility parameter, δ) 概念進行簡化外, 亦探討 Surfactant T 於配方 M25 自乳化系統內所扮演之角色。簡化組別分為三組:(1) 界面活性劑簡化;(2) 助溶劑簡化;(3) 單一界面活性劑和助溶劑組成。結果發現, 無論是那個組別, 當系統內部含有 15% 甘油(glycerol) 時, 皆出現分層之現象。而當以 10% MCT、50% Surfactant L、20% Surfactant TW、5% Surfactant T 和 15% PEG 400 進行製備時, 其感官分析(organolectic assay) 及粒徑測試(particle size testing) 結果均與 M25 類似。由此可知, M25 內部之 glycerol 可完全以 PEG 400 替換。若以去除甘油的 M25 配方探討 Surfactant T 於其內部所扮演的角色。其結果發現, 當系統內部僅含 Surfactant L 或 Surfactant TW 時, 就外觀而言, 均與原 M25 配方一致。而由粒徑測試可進一步得知, Surfactant T 的去除對 Surfactant TW 的影響程度較 Surfactant L 小。此外, 為了瞭解 Surfactant T 在原系統的取代性, 在符合法規之口服試劑標準下, 本實驗再依據化學結構、HLB 值、密度等物化性質篩選出類似於 Surfactant T 功能的界面活性劑, 並進行置換 Surfactant T 的比較。試驗中以具有環狀結構之 Tween 60 組別最具取代性, 故推測 Surfactant T 內的環狀結構與系統之穩定與否扮演重要角色重要性質。此外, 加入藥物後所形成之 SSEDDS 具有較好的穩定性, 於此猜測藥物與系統之疏水性作用力交互作用有助於安定性之延長。

關鍵字：SMEDDS、Hildebrand solubility parameter、Curcumin、Emulsion



目錄

一、前言.....	5
二、實驗材料.....	9
三、實驗方法.....	11
四、結果與討論.....	13
五、結論.....	17
表格.....	20
表一、M25 與簡化 M25 系統 T1、T2、T3 和 T4 原液系統組成與肉眼觀察	20
表二、簡化 M25 系統 T6、T7 和 T8 原液系統組成與肉眼觀察.....	21
表三、M25 與簡化 M25 系統 T1、T2、T3 和 T4 加藥系統組成與肉眼觀察	22
表四、簡化 M25 系統 T6、T7 和 T8 加藥系統組成與肉眼觀察.....	23
表五、去除 Surfactant T 系統 C1、C2、C3 和 C4 原液組組成與肉眼觀察.....	24
表六、去除 Surfactant T 系統 C1、C2、C3 和 C4 加藥組組成與肉眼觀察.....	25
表七、M25 系統與置換 Surfactant T 系統 G1、G2 和 G3 原液組組成與肉眼 觀察.....	26
表八、M25 系統與置換 Surfactant T 系統 G1、G2 和 G3 加藥組組成與肉眼 觀察.....	27
表九、稀釋 2000 倍室溫靜置 12 小時 T1 和 T2 微乳液粒徑分析.....	28
表十、稀釋 2000 倍室溫靜置 12 小時 C1 和 C2 微乳液粒徑分析.....	29
表十一、稀釋 2000 倍室溫靜置 12 小時 T5 和 T6 微乳液粒徑分析.....	30
表十二、稀釋 2000 倍室溫靜置 12 小時 M25 和 T7 微乳液粒徑分析.....	31
表十三、稀釋 2000 倍室溫靜置 12 小時 G1 微乳液粒徑分析.....	32



表十四、Surfactant T、Tween 60、Polyoxyl 40 stearate 及 Brij58 之物化性質 的比較.....	33
表十五、不同油、界面活性劑、助溶劑的溶解度參數相關數值及於 20/65/15 (v/v/v %) 比例配製後的外觀.....	34
圖.....	35
圖一、乘載薑黃素的 SMEDDS 於擬似胃液中的溶解度	35
圖二、在理想狀態下薑黃素於不同賦形劑間的理论溶解度與熵之關係.....	36
圖三、在理想狀態下 Glipizide 於不同賦形劑間的理论溶解度與熵之關係.....	37
參考文獻.....	38
專題研究/產學合作計畫成果預估-達成表.....	40



一、前言

口服給藥為目前病人給藥順從性 (patient compliants) 最高之投藥途徑，然近年於體外實驗 (*in vitro* study) 被證實具有良好之藥效的小分子藥物多屬生物藥劑分類系統 (Biopharmaceutics Classification System BCS) Class II (低水溶性、高滲透性) 或 Class IV (低水溶性、低滲透性) 的化合物。又受限於溶解度低之因素，上述化合物進入體內後不易發生崩散及溶離之現象，而影響藥物被吸收的能力，最終導致降低了藥物於體中的生體可用率 (bioavailability) [1]。為了解決上述藥物溶解度所導致的問題，許多文獻認為或可利用如微脂體 (liposome)、NLC (nanostructured lipid carriers)、自微乳化系統 (self-microemulsifying drug delivery system) 等脂質劑型分類系統 (Lipid based drug delivery system, LBDDS) 將之改善 [1, 2]。其中，相較於其他的 LBDDS 配方，自微乳化系統由於操作技術門檻低、製程放大容易且成本較為低廉而愈來愈被受到重視 [3, 4]。

乳化 (emulsion) 係指當水、油、界面活性劑等至少三成份混合所形成的系統，其宏觀上呈均勻分佈相。其中當分散相受到物理或化學等因素微小化而均勻地分散於連續相時，則稱為微乳化 (microemulsion) 狀態。此時，系統的穩定性或可利用以熱力學公式 (如下圖所示) 表示之

$$\Delta G = \gamma \Delta A - T \Delta S^{[5]} \quad (1)$$

於式 (1) 中， ΔG 為整體自由能之變化量， γ 為表面張力係數， ΔA 為表面積變化量， T 為絕對溫度， ΔS 為油滴 (或水滴) 熱熵 (entropy) 變化量。依據熱力學第二定律，當 $\Delta G < 0$ 時，自然界之化學或物理反應傾向最穩定態發展 (又稱自發反應，spontaneous reaction)。又 γ 係數為一正值，且在室溫狀態下，欲得一亂度最大的乳化態時，式 (1) 中 $T\Delta S$ 必大於 0。而為使系統 $\Delta G < 0$ ， $\gamma\Delta A$ 必須恆小於 $T\Delta S$ 。然乳化過程中，由於油相與水相二者接觸面積不固定，易使得 $\gamma\Delta A$ 值大於 $T\Delta S$ ，進而造成系統往不穩定態發展，最終導致乳液系統發生油



水分層、析出等現象。

為了解決上述問題，利用大量的界面活性劑除可降低油水間的表面張力外，亦可造成分散相間的粒子一致，使得 ΔA 趨近於0。此時，又由於系統內部的液滴（droplet）粒徑直徑大小約1-100 nm^[6]，光的散射能力較小，故外觀多呈現透明或半透明樣^[7]。上述中利用大量界面活性劑而呈現出透明或半透明的乳化態稱為微乳化（microemulsion）^[6]。需注意的是，油水界面呈現接近於零的界面張力是發生熱力學穩定的微乳化之先決條件。故當某界面活性劑在其溶解極限，仍無法使油水界面張力降至零值附近而發生微乳化時，可再添加助界面活性劑（co-surfactant）或助溶劑（co-solvent）來更進一步地降低界面張力，進而利於自發性地生成微乳化^[8]。

自乳化系統（Self-emulsion drug delivery system, SEDDS）之組成僅包含油脂（oil）、界面活性劑和助溶劑，與乳化或微乳化二者最大之差別在於製劑之最終型態。由於SEDDS在製備過程中無“水”的加入，因此對於高脂溶性或對水敏感的藥物而言，理論上相較於乳化或微乳化，無論是藥品在系統內的安定性，亦或是系統內部個附型劑間的交互作用，彼此間受到的影響應會較小。此外，SEDDS系統亦可以避免疏水性藥物在乳化過程中因為水的存在而導致沉澱聚集，進而阻礙分散之現象發生。值得一提的是，當製備好的SEDDS經口服入腸胃道並接觸到胃液或腸液後，基於熱力平衡及腸胃道提供的蠕動動力兩力量影響，此一含油配方（oil-based formulation）由內往外漸漸溶離並“乳化”成水包油（oil in water, o/w）之液滴^[9]。而當此液滴於體外實驗中呈現的大小為100-200 nm時，則稱為自奈米乳化藥物傳輸系統（Self-NanoEmulsifying Drug Delivery System）；當液滴大小為100nm以下時，則稱為自微乳化藥物傳輸系統（Self-MicroEmulsifying Drug Delivery System）^[9, 10]。

過飽和自乳化藥物傳輸系統（supersaturation Self-Emulsifying Drug Delivery System, SSEDDS）為SEDDS延伸而來，其概念為利用額外的物理或化學因素



使藥物可以被“過飽和”地乘載在 SEDDS 中。而 SSEDDS 的優勢除了藥物的乘載量外，基於 Fick 第一定律 (Fick's first law)，在滲透係數 (permeability coefficient) 不變的前提下，口服後由於腸腔內外的藥物濃度差上升，導致腸壁通量的提高，而利於加強藥物在腸腔的吸收^[11]。然而過飽和狀態在熱力學上屬不穩定態，藥物傾向沉澱析出而回到最穩定的系統，進而失去增強吸收之優勢。因此如何維持或增加藥物於過飽和系統的時間，並使之保持在一過飽和亞穩定狀態 (metastable state) ^[12] 亦是多科學家欲解決的問題。先前文獻認為，某些特定的聚合物 (polymer)、界面活性劑 (surfactant) 和環糊精 (cyclodextrin) 在過飽和乳化系統可做為避免藥物沉澱的沉澱抑制劑 (Precipitation inhibitors)，以延長藥物沈澱析出的時間^[11]。

藥物沉澱在過飽和系統的時程進展順序為過飽和、成核與結晶^[13]。又抑制沉澱的發生亦可由動力學和熱力學角度來切入。簡單而言，在熱力學上，由於界面活性劑和環糊精可藉由增加藥物對系統的溶解度，降低系統過飽和的程度，而減緩成核與晶體生長的速度。另一方面，以動力學的角度而言，沈澱抑制劑或可改變系統基質的特性，而干擾沉澱的發生^[13]。然而，沉澱抑制劑的有效濃度是配方特異性的^[13]，意即同種藥物於不同系統或同種系統但不同藥物時，均會影響沉澱抑制劑在系統內部所扮演的角色。但不幸的是，日前關於這方面的作用機制了解甚少。

Surfactant T 是一個可溶於水相的非離子性界面活性劑，其外觀上呈白色蠟狀固體樣、熔點為 37~41 °C、HLB value 為 13.2 且在 45°C 時的比重為 1.06^[15]，為日前 FDA 獲准使用的安全佐劑並廣泛用於許多藥物傳遞系統的研究。Surfactant T 的生物和物化性質使其在藥物遞送中提供了多種優勢，如具高度生物相容性、助提高藥物溶解度^[12]、強化藥物滲透程度和具選擇性抗腫瘤活性 (selective antitumor activity) 等^[14, 15]。另外，Surfactant T 亦可以抑制 ATP 依賴性 P-糖蛋白 (ATP-dependent P-glycoprotein) 的活性，而常做為克服腫瘤中多藥

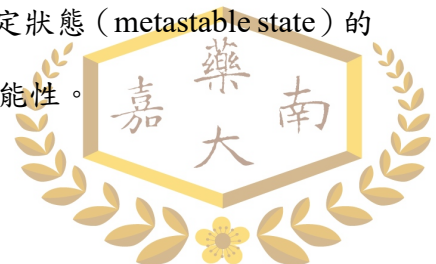


耐藥性 (MDR) 的有效賦形劑^[14,16]。然近年面臨停產的危機，因此確有其必要了解該物質在系統所扮演的角色及作用，以利找尋其他取代的配套方法。

日前，本研究團隊已成功研發出 M25 過飽和自乳化藥物傳輸系統配方，並成功乘載 BCS Class II 的藥物，薑黃素 (curcumin)。M25 組成包含油相的 Medium-chain triglyceride (MCT) 10%；表面活性劑 Surfactant L 50%、Surfactant TW 20%、Surfactant T 5%；助溶劑 Polyethylene glycol 400 (PEG400) 10% 和 glycerol 5%。油相選擇 8-10 個碳的中鏈脂肪酸主因其利於腸道吸收^[17]；界面活性劑 Surfactant L 和 Surfactant TW 主助於穩定油滴。然而 Surfactant T 於此系統扮演的角色及功用尚不明確。日前文獻認為，Surfactant T 或有抑制過飽和系統藥物沉澱的功能，並可藉由維持熱力學的穩定來增進藥物的溶解度。不幸的是，由於 M25 系統組成複雜，因此需簡化系統使系統單一化，以助於了解並探討 Surfactant T 對其他物質的影響。

根據 Hildebrand 溶解度參數 (Hildebrand solubility parameter, δ) 的概念，當兩相似 δ 數值的非極性物質互相混溶時，在不考慮化學反應或電子密度的前提下，此時 Enthalpy 理論趨近於零。又若兩非極性物質可互溶時，此時熱熵 (Entropy) 理論而言會上升，且其數值恆正。故由上述可知，當兩相似 δ 數值的溶劑可互溶時，就熱力學第二定律的角度而言，Gibbs 自由能 (Gibbs free energy) 必小於或等於零，進而強化自發反應發生而傾向穩定態發展^[18]。

綜合以上，本實驗目的係以 Hildebrand 溶解度參數 (Hildebrand solubility parameter, δ) 為基礎，以簡化 M25 系統內部的賦形劑。而後再利用簡化後的系統觀察並討論 Surfactant T 於 SMEDDS 中扮演的角色及功能，並藉由化學結構、HLB 值、密度等物化性質置換 Surfactant T，篩選出一類似於 Surfactant T 功能的界面活性劑。最終，依據藥物於其系統中存在之亞穩定狀態 (metastable state) 的時間長短，探討 Surfactant T 於 M25 系統中被取代可能性。



二、實驗材料

實驗藥品

來源	藥品	批號 (Lot number)
Tokyo Chemical Industry (Tokyo, Japan)	Curcumin, >97%	FKANH-QR
Kno Crop. (Wakayama, Japan)	Polyethylene Glycol Monostearate (n=approx. 40)	SBKVK0G
Sigma Chemical Co. (St. Louis, MO, USA)	Polysorbate 60 (Tween 60)	MKCF7291
	Brij 58	SLCB0712
	Glycerol	BCCD8610
PT. Musim Mas (Medan Deli, Kota Medan, Sumatera Utara, Indonesia)	MASESTER Caprylic/Capric Triglyceride (MCT)	E6000. 01749BMJLL
BASF (Ludwigshafen, Germany)	Surfactant T	16492037
Gattefosse SAS (Saint-Priest, France)	Surfactant L	175109



實驗儀器及器材

- Water bath: Model B-480 (Büchi, Germany)
- Water bath: Model 830 (Hotech, Taiwan)
- SZ-100 Particle size analyzer: model N4-plus (Horiba, Japan)
- PRECLEAN 25 mm Syringe Filter PES membrane 0.45 μm (CNW Technologies GmbH, Düsseldorf, Germany)
- Water Purification system (Milli-Q Reference Ultrapure, Millipore Crop. Billerica, USA)
- SMHS WiseStir Digital Magnetic Stirrer 3 points (Wisd Laboratory Instruments, Bet Shemesh, Israel)
- Hot plate stirrer (Corning, New York, USA)
- FARGO Stirs/Hot Plate D97S-HMS-212 (Fargo Automation Division, Fargo, North Dakota, USA)
- MS Mini Incubator (Major Science, Saratoga, California, USA)
- Beckman Coulter Allegra X-22R Benchtop Centrifuge (Beckman Coulter, Brea, USA)
- MICROMAN E M1000E, 100-1000 μL (Gilson, Villiers-le-Bel, France)
- MICROMAN E M250E, 50-250 μL (Gilson, Villiers-le-Bel, France)
- MICROMAN E M25E, 3-25 μL (Gilson, Villiers-le-Bel, France)



三、實驗方法

簡化 SMEDDS

SSEDDS 為根據實驗室先前所建立的 M25 配方為基礎加以簡化。簡化組別分成界面活性劑簡化 (T5、T6)、助溶劑簡化 (T7、T8) 與單一界面活性劑和助溶劑組成 (T1、T2、T3、T4)。界面活性劑簡化系統過製作程如下，將 10% MCT、70% Surfactant L 或 Surfactant TW、5% Surfactant T、10% PEG400 和 5% glycerol 以磁力加熱攪拌器於 65 °C 轉速 1000 rpm 攪拌 25 分鐘，配製成總體積為 8 毫升的原液。取出適量原液加入模式藥-薑黃素，並以水浴 65 °C 轉速 1500 rpm 攪拌 45 分鐘，配製成藥物濃度為 30 mg/mL 的 SMEDDS；製作助溶劑簡化系統過程如下，將 10% MCT、50% Surfactant L、20% Surfactant TW、5% Surfactant T 和 15% PEG 400 或 glycerol 以磁力加熱攪拌器於 65 °C 轉速 1000 rpm 攪拌 25 分鐘，配製成總體積為 8 毫升的原液。取出適量原液加入模式藥-薑黃素，並以水浴 65 °C 轉速 1500 rpm 攪拌 45 分鐘，配製成藥物濃度為 30 mg/mL 的 SMEDDS；製作單一界面活性劑和助溶劑系統之過程如下，將 10% MCT、70% Surfactant L 或 Surfactant TW、5% Surfactant T 和 15% PEG 400 或 glycerol 以磁力加熱攪拌器於 65 °C 轉速 1000 rpm 攪拌 25 分鐘，配製成總體積為 8 毫升的原液。取出適量原液加入模式藥-薑黃素，並以水浴 65 °C 轉速 1500 rpm 攪拌 45 分鐘，配製成藥物濃度為 30 mg/mL 的 SSEDDS。各簡化配方組成百分比請參見表一。

去除與置換 Surfactant T

基於上述簡化的配方，進行去除或置換系統中 Surfactant T。其製備流程如下，將 10% MCT、75% Surfactant L 或 Surfactant TW 和 15% PEG 400 或 glycerol 以磁力加熱攪拌器於 65 °C 轉速 1000 rpm 攪拌 25 分鐘，配製成總體積為 8 毫升的原液。取出適量原液加入模式藥-薑黃素，並以水浴 65 °C 轉速 1500 rpm 攪拌 45 分鐘，配製成藥物濃度為 30 mg/mL 的 SMEDDS (見表二)

在符合法規之口服試劑標準下，以化學結構、碳數、HLB、比重與熔點篩選

類似 Surfactant T 的界面活性劑並加以置換系統 (G1、G2、G3)。製作過程如下，將 10% MCT、50% Surfactant L、20% Surfactant TW、5% Surfactant T 或 Tween 60 或 Polyoxyl 40 stearate 或 Brij 58 和 15% PEG400 或 glycerol 以磁力加熱攪拌器控制水域 65 °C 轉速 1000 rpm 攪拌 25 分鐘配製成 8 毫升的原液。取出適量原液加入模式藥-薑黃素，並以水域 65°C 轉速 1500 rpm 攪拌 45 分鐘製成藥物濃度為 30mg/mL 的 SMEDDS (見表三)。

安定性觀測

(1) 感官分析 (Organoleptic Assay)

將上述配置好的樣品避光置於室溫下，以感官分析 (Organoleptic Assay) 上述 M25 配製好之簡化製劑之長期安定性。本實驗中主於不同時間點下，觀察製劑之顏色、氣味、外觀等是否有巨觀性的變化以藉此評估其外觀物理系統安定性。

(2) 粒徑測試 (Particle size testing)

參考前人之研究方法^[19]並加以修改。將未分層且透明均質的配方以 1:2000 比例加至去離子水中，並加以劇烈震盪之外力加以混和，而後再靜置 12 小時，使用動態雷射粒徑分佈儀測量粒徑大小。

乘載有薑黃素的 SMEDDS 製劑之溶解度分析

將 5 mL，濃度為 20 mg/mL 的薑黃素 SMEDDS 製劑置於溶離杯中，加入 SGF，在溶離試驗裝置 (USP type 2 dissolution apparatus) 中以 100 rpm，37°C 攪動 3 小時後取樣。取樣樣品在高速離心機中以 15000 rpm 離心 15 分鐘，抽取上清液分析之。



四、結果與討論

感官分析簡化的 M25 配方

基於 SEDDS 所形成的粒徑大小約為 1-200 nm 之間，此時光散射能力較小，故可藉由系統是否呈現透明或半透明狀來了解系統穩定度。由表一、二可知，當系統中包含 15% glycerol 時，會使得 SEDDS 發生分層之現象（見表一、二 T3、T4 和 T8 pre-formulation）。系統加入 glycerol 之主要原因為降低油/水相間的介面張力，然當 glycerol 濃度過高時，依據相似相容原則（like dissolve like rules），glycerol 彼此間易發生分子內相互作用（intra-molecular interaction），導致聚集現象發生而使之分層。然而，當系統中加入 15% PEG 400 時卻則沒有此現象發生（見表一、二 T1、T2 和 T7 配方），猜測可能原因為系統中所使用的聚面活性劑內部結構上均具 PEG 長鏈，此時 PEG 400 與各界面活性劑間的分子間相互作用（inter-molecular interaction）大於 PEG 400 與 PEG 400 間的 i 分子內相互作用（intra-molecular interaction），使得分散相的分散程度此時較不易受到改變，而不會有分層之現象發生。

而為了解當 M25 系統去除 Surfactant T 後對於不同助溶劑之影響，本實驗團隊以 T1~T4 配方作為基礎，設計出 C1~C4 之排列組合。由表五之結果可發現，當 M25 系統內僅具 PEG 400 此一種助溶劑時，無論系統內部的 Surfactant T 置換為 Surfactant TW 或 Surfactant L，其外觀上均呈透明澄清且無分層之現象。意即 M25 內部 glycerol 的減少對 Surfactant T、Surfactant TW 或 Surfactant L 而言並無顯著的影響。

另一方面，當以結構性質相近的 Surfactant 置換 M25 原配方中的 Surfactant T 時可發現，儘管於配製完後當天之外觀呈現澄清透明且無分層的現象，然 G2（以 Polyoxyl 40 stearate 置換 Surfactant T）內部無論加藥與否，配製完後第三天始有混濁乳白沉澱（詳見表七、八），故於此猜測 Polyoxyl 40 stearate 於無 surfactant T 的 M25 配方之溶解度應小於 Surfactant T。類似之現象亦於 G3 配方（以 Brij58

置換 Surfactant T) 中發生。又上述現象之發生若以化學結構之觀點探討時可發現 (詳見表十四), 四組中以 Polyoxyl 40 stearate 的 PEO 基團最長 ($n=40$), 故理論上當置換成 Polyoxyl 40 stearate 後, M25 內部極性上升。而後隨著時間的進展, Polyoxyl 40 stearate 彼此間的作用力超過動能屏障 (Kinetic barrier) 時, 易導致自我聚集而沉澱析出。又 Brij58 與 Surfactant T 之親水和親脂端基團數量類似, 但兩者結構最大的差距為 Surfactant T 具有環狀之結構。而比對 G1 配方後可得知, 由於 Tween 60 具環狀結構, 且 G1 配方於室溫靜置七天後, 外觀上仍無呈現明顯的變化 (詳見表七、八), 故推測環狀結構應該為取代 Surfactant T 的條件之一。有趣的是, 無論是 G2 還是 G3, 兩系統加藥後的穩定度似乎可以延長。推測此現象與藥物與系統內部的疏水作用力 (如凡德瓦爾力) 作用, 使得界面活性劑得以分散較長的時間^[12]。

粒徑測試簡化的 M25 配方

在進行乳化後, 當乳化顆粒 (droplet) 呈現非圓球狀且大小不一時, 易導致碰撞力道改變而使得沉澱發生。而粒徑測試主要可以利用平面粒徑大小、縱向 Z average value 及多分散指數值 (polydispersity index value, PDI) 來評估液滴是否呈現大小均依且圓球之形狀。

由見表十一 T5、T6 可知, 兩配方進行乳化後之液滴大小常態分佈圖較為對稱, 且由於二者平面粒徑大小應為一致。然需注意的是, 二者縱向 Z Average value 與平面粒徑大小相差甚遠, 乳化態的 T5 及 T6 雖具弧面結構, 但理論應不為一圓形構造。但值得注意的是, 與原配方 M25 相較之下, T5 及 T6 之 PDI 較大, 故就穩定性之角度而言, 二者仍劣於 M25。其中, T6 之 PI value 與 T5 之差距達兩倍左右, 故兩這相較之下, T6 系統理論較 T5 系統不穩定, 意即 T6 於長時間放置下可能會有藥物沉澱析出及分層的現象。另外, 由於 T6 之平面粒徑大小與 Z-Average 差異大且 PI 值接近 1, 故推測此時 T6 之乳化系統應屬雙連續相的微乳液系統。此外將表九之 T1、T2 相較之下, T5 與 T1 之實驗數值類似, 而 T2 由於 Z Average value 與平面粒徑大小類似, PDI 小於 0.4, 且三者數值均較 M25

小，故就安定性而言，T2 應是上述中安定性最好的實驗組別。另一方面，由表十二 T7 結果可知，其平面粒徑大小和 Z Average 與原配方 M25 最為相似（二者均為 200 nm 左右），且 T7 之 PDI 甚至接近於零。故理論而言，T7 之物化性質應與 M25 相似。綜合以上結果認為，除去 glycerol，並將其濃度以 PEG 400 補充時，可獲得同等於 M25，甚至更好的系統狀態。

當將 glycerol 全部置換成 PEG 400 後，若內部的界面活性劑僅有 Surfactant L（C1 配方）或 Surfactant TW（C2 配方）時，可發現儘管 C1 之乳化外觀與 T1 相似，然 C1 之粒徑大小、PDI 值均較 T1（詳見表九、十）小，故理論而言，C1 之安定性應較 T1 佳。又 T2 與 C2 之結果類似（詳見表九、十），故由結論推斷，Surfactant T 及 Surfactant TW 兩者於 M25 配方中應可互相置換。若化學結構之觀點解釋上述現象時可發現，由於 Surfactant TW 結構內含 18 碳鏈且結構較長，故形成的液滴較小；而 Surfactant L 僅含有 8-10 個碳鏈且結構較短而寬，相較之下，形成液滴則較大。考量上述性質推測，若再加入含有 16 碳鏈的 Surfactant T 後，其長碳鍊可填入 Surfactant L 形成的液滴中，使其液滴緊縮。但由於 Surfactant T 量僅占整體比例 5%，不足以塞滿所有的空間，故液滴之縮限能力有限。

乘載有薑黃素的 SMEDDS 製劑之溶解度分析

本實驗階段主探討當 SMEDDS 以不同界面活性劑但相同的油、助溶劑進行配置後於擬似胃液（simulated gastric fluid, SGF）的溶解度為何？如圖一所示，配方一（Formulation 1）及配方二（Formulation 1）於 SGF 的藥物溶解度分別為 $282.83 \pm 3.60 \mu\text{g/mL}$ 及 $500.24 \pm 1.74 \mu\text{g/mL}$ 。兩者均較薑黃素粉末的溶解度（ $9.37 \pm 0.01 \mu\text{g/mL}$ ）至少高了 30 倍。此外，儘管薑黃素溶於 Surfactant L 後的溶解度（ $59.26 \pm 0.14 \text{ mg/mL}$ ）較 Surfactant T（ $40.03 \pm 0.98 \text{ mg/mL}$ ）高，但製備成 SMEDDS 製劑後，藥物於 SGF 的溶解度卻比較低。其原因或與 SMEDDS 與溶離液間的比例有關。當 MCT/Surfactant L/Transcutol P 配製成 SMEDDS 後，SMEDDS 與溶離液二者的比例至少需要 1:400 才會發生微乳化。相較之下，當製備 SMEDDS 時的賦形劑為油/Surfactant T/Transcutol P，SMEDDS 與溶離液間僅需 1:40 即可形

成微乳化狀液滴。由於本實驗中，SMEDDS 與 SGF 間的比例為 1：50，因此或可推測該倍率不足以形成自微乳化態。事實上，當 MCT、Surfactant L、Transcutol P 配製而成的 SMEDDS 與溶離液間的比例為 1：50 時，於粒徑分析儀（SZ-100 Particle size analyzer: model N4-plus, Horiba, Japan）中檢測到的粒徑與 z-average 間差距甚大，且 PDI 值遠大於 0.4。因此推測該稀釋倍率下的乳化狀態有可能是以巨乳化（macroemulsion）或連續相（continuous phase）的狀態呈現。又當巨乳化或連續相發生時，有利於絮凝現象（flocculation）的形成，進而使得造成藥物發生沉澱。由此可知，SMEDDS 於溶離液中的藥物溶解度與自微乳化的發生與否除了受賦形劑的影響外，SMEDDS 與溶離液間的比例亦需考量。



五、結論

由簡化 M25 配方之感官分析得知，當系統中的助溶劑完全置換成 glycerol 後，均會呈現分成之樣貌（詳見表一、二）。又系統中之除了助溶劑完全置換成 PEG 400 後，基本上外觀與 M25 配方無異。但比較粒徑測試後發現，僅 T7 與 M25 相似。然無論是 T7 或是 M25，兩者的粒徑均大於 T2，故由此認為 Surfactant T 對 Surfactant TW 的影響程度較 Surfactant L 小。

而取代 Surfactant T 之試驗中，以 Tween 60 最具潛力。由結果發現，當物化性質與 Surfactant T 相似且具環狀結構時，對系統的穩定的扮演至關重要的角色。而藥物的加入與否亦會影響 SMEDDS 之穩定性，其推測或與疏水性藥物與系統之間之疏水作用力有關。

由此可知，當油/界面活性劑/助溶劑的以 M25 配方比例進行製備時，確實可利用 Hildebrand 溶解度參數值相似的賦形劑進行互換。而上述賦形劑置換的過程中，無論乘載薑黃素與否，均不會影響製備後的外觀，依然呈現澄清透明且均質的外觀。又傳統上在挑選適合製備 SMEDDS 賦形劑時，會優先考慮藥物對賦形劑的溶解度。文獻認為，當溶質與溶劑可互溶時，兩者間的 $\Delta\delta_{Total}$ 需小於 7.5、 $\text{MPa}^{1/2}$ ^[20]。事實上，薑黃素的溶解度參數 ($23.15 \text{ MPa}^{1/2}$)^[21]與本研究所用之 MCT ($17.6 \text{ MPa}^{1/2}$)^[22]、Surfactant TW ($19.47 \text{ MPa}^{1/2}$)^[22]、Surfactant T ($19.1 \text{ MPa}^{1/2}$)^[23]、Surfactant L ($20.55 \text{ MPa}^{1/2}$)^[24]、PEG 400 ($21.59 \text{ MPa}^{1/2}$)^[25]之差均 $< 7.5 \text{ MPa}^{1/2}$ ，亦即薑黃素均對上述賦形劑具良好的相容度。有趣的是，依據亨利理論 (Henry's law)，理想溶解度與溶質的熔點 (absolute melting point, T_m)、熱容量 (heat capacity, ΔC_p)、於熔點處的莫耳熔化焓 (molar enthalpy of fusion of the pure solute at the melting point, ΔH_{mix}) 有關。其中， ΔH_{mix} 可直接經由實驗得出， ΔC_p 則係屬為概念，實際上難以得到。幸運的是，在理想狀態下， ΔC_p 略等於 ΔS_{mix} 。而 ΔS_{mix} 則與 ΔH_{mix} 成正比。由此可知，欲得溶質的理想溶解度，可利用微示差掃描熱卡分析儀 (differential scanning calorimeter, DSC) 進行熱分析實驗來得到溶液的 ΔH_{mix}

後進行計算。關係方程式如下：

$$\log X_i = -\frac{\Delta H_{mix}(T_m - T)}{2.303RT_m T} + \frac{\Delta C_p}{2.303R} \left[\left(\frac{T_m - T}{T} \right) + \ln \left(\frac{T}{T_m} \right) \right] \quad (2)$$

$$\Delta C_p \simeq \Delta S_{mix} = \frac{\Delta H_{mix}}{T_m} \quad (3)$$

一般在進行 DSC 操作時，常需先利用熱重分析儀(thermogravimetric analyzer, TGA) 各別對溶質或溶劑進行測試，以避免在 DSC 中升溫時的裂解產物影響實驗讀值或造成儀器傷害。因此，當分析物對熱不穩定時，或不適用 DSC 分析。例如，Surfactant TW 在高溫下有過氧化物的生成^[26]，故欲求得溶質在 Surfactant TW 中的 ΔH_{mix} ，則需謹慎評估利用 DSC 進行分析是否恰當。當上述情況發生時，或可利用溶質於溶劑溶解後的 ΔS_{mix}^i (ideal entropy of mixing) 進行探討。依據 EHSA 方程式 (Extended Hildebrand solubility parameter approach expression)，理想溶解度的自然對數 (natural logarithm of ideal solubility, $\log X_{ideal}$) 與 ΔS_{mix}^i 成正比關係。又當實際溶解度的自然對數 (natural logarithm of observed solubility, $\log X_{observed}$) 為 0 時， $\frac{V_2 \varphi_1^2}{2.303RT} (\delta_1 - \delta_2)^2$ 是 $\log X_{ideal}$ 的截距。由此可知，可利用溶質與溶劑的 Hildebrand 溶解度參數 (此指 δ_1 及 δ_2)，間接求得當 $\log X_{observed}$ 為 0 時的理想溶解度自然對數，藉以比較溶質在不同溶劑中相對的理論溶解度大小。EHSA 方程式如下所示：

$$\log X_i \simeq \frac{\Delta S_{mix}^i}{R} \log \frac{T}{T_m} = \log X_{observed} + \frac{V_2 \varphi_1^2}{2.303RT} (\delta_1 - \delta_2)^2 \quad (4)$$
















若將薑黃素在各賦形劑溶解度的數據代入 EHSA 方程式後，可以得到 $\log X_{ideal}$ 與 ΔS_{mix}^i 間的線性關係，其方程式則為 $y = -44.98x + 4 \times 10^{-13}$ ，方程式之 $R^2=1$ (圖二)。另一方面，為了驗證 $\log X_i$ 與 ΔS_{mix}^i 間的線性關係，本研究亦利用它篇文獻進行佐證^[27]。結果發現，計算該文獻的模式藥物 Glipizide 的 X_{ideal} 後確實與 ΔS_{mix}^i 呈負相關 (見圖三)。然而，由表十五可知，當比較不同的油/界面活性劑/助溶劑進行 SMEDDS 配製時，若三者間的溶解度參數差大於 $7.5 \text{ MPa}^{1/2}$

時，感官分析時則出現分層現象。因此，儘管所使用的附型劑對薑黃素具有良好的相容度，但附型劑之挑選若彼此間無良好之兼容程度，仍無法形成附含有薑黃素的 SMEDDS 型態。











表格

表一、M25 與簡化 M25 系統 T1、T2、T3 和 T4 原液系統組成與肉眼觀察

Stock solvent - 未加藥					
配方	M25	T1	T2	T3	T4
Oil	10%	MCT	MCT	MCT	
Surfactant	50%	Surfactant L	Surfactant TW	Surfactant L	Surfactant TW
	20%				
	5%	Surfactant T	Surfactant T	Surfactant T	Surfactant T
Co-solvent	10%	PEG400	PEG400	glycerol	glycerol
	5%				
Day 0					
					
	透明澄清無分層	透明澄清無分層	透明澄清無分層	分層	分層
Day 1					
	透明澄清無分層	透明澄清無分層	透明澄清無分層	分層	分層
Day 3	透明澄清無分層	透明澄清無分層	透明澄清無分層	分層	分層
Day 7	透明澄清無分層	透明澄清無分層	透明澄清無分層	分層	分層


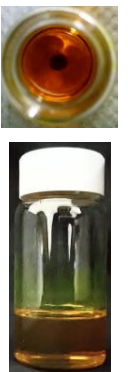
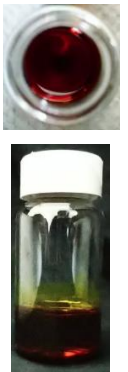
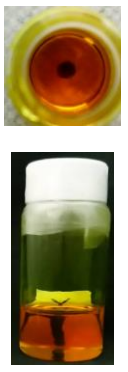


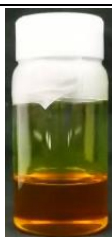





表二、簡化 M25 系統 T6、T7 和 T8 原液系統組成與肉眼觀察

Stock solvent - 未加藥					
配方		T5	T6	T7	T8
Oil	10%	MCT	MCT	MCT	MCT
Surfactant	50%	Surfactant L	Surfactant TW	Surfactant L	Surfactant L
	20%			Surfactant TW	Surfactant TW
	5%	Surfactant T	Surfactant T	Surfactant T	Surfactant T
Co-solvent	10%	PEG400	PEG400	PEG400	glycerol
	5%	glycerol	glycerol		
Day 0					
		透明澄清無分層	透明澄清無分層	透明澄清無分層	分層
Day 1					
		透明澄清無分層	透明澄清無分層	透明澄清無分層	分層
Day 3		透明澄清無分層	透明澄清無分層	透明澄清無分層	分層
Day 7		透明澄清無分層	透明澄清無分層	透明澄清無分層	分層











表三、M25 與簡化 M25 系統 T1、T2、T3 和 T4 加藥系統組成與肉眼觀察

Curcumin (30mg/mL) -加藥										
配方		M25	T1	T2	T3	T4				
Oil	10%	MCT	MCT	MCT	MCT	MCT				
Surfactant	50%	Surfactant L	Surfactant L	Surfactant TW	Surfactant L	Surfactant TW				
	20%	Surfactant TW								
	5%	Surfactant T	Surfactant T	Surfactant T	Surfactant T	Surfactant T				
Co-solvent	10%	PEG400	PEG400	PEG400	glycerol	glycerol				
	5%	glycerol								
Day 0										
		透明澄清無分層		透明澄清無分層		透明澄清無分層		分層		混濁
Day 1										
		透明澄清無分層		透明澄清無分層		透明澄清無分層		分層		混濁
Day 3	透明澄清無分層		透明澄清無分層		透明澄清無分層		分層		分層	
Day 7	透明澄清無分層		透明澄清無分層		透明澄清無分層		分層		分層	




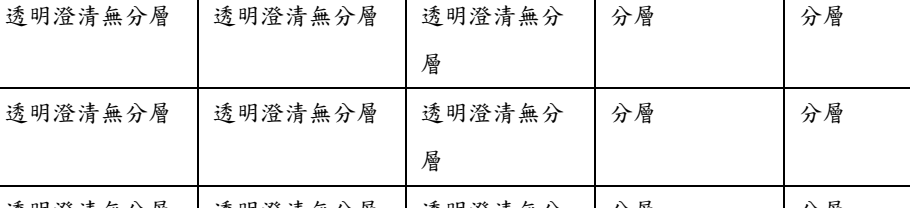


表四、簡化 M25 系統 T6、T7 和 T8 加藥系統組成與肉眼觀察

Stock solvent - 未加藥					
配方		T5	T6	T7	T8
Oil	10%	MCT	MCT	MCT	MCT
Surfactant	50%	Surfactant L	Surfactant TW	Surfactant L	Surfactant L
	20%			Surfactant TW	Surfactant TW
	5%	Surfactant T	Surfactant T	Surfactant T	Surfactant T
Co-solvent	10%	PEG400	PEG400	PEG400	glycerol
	5%	glycerol	glycerol		
Day 0					
		透明澄清無分層	透明澄清無分層	透明澄清無分層	分層
Day 1					
		透明澄清無分層	透明澄清無分層	透明澄清無分層	分層
Day 3		透明澄清無分層	透明澄清無分層	透明澄清無分層	分層
Day 7		透明澄清無分層	透明澄清無分層	透明澄清無分層	分層






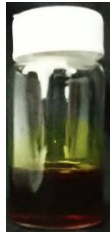



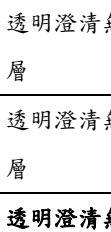
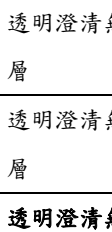
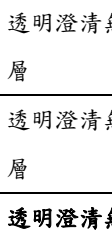


表五、去除 Surfactant T 系統 C1、C2、C3 和 C4 原液組組成與肉眼觀察

Stock solvent -未加藥						
配方		M25	C1	C2	C3	C4
Oil	10%	MCT	MCT	MCT	MCT	MCT
Surfactant	50%	Surfactant L	Surfactant L	Surfactant TW	Surfactant L	Surfactant TW
	20%	Surfactant TW				
	5%	Surfactant T				
Co-solvent	10%	PEG400	PEG400	PEG400	glycerol	glycerol
	5%	glycerol				
Day 0						
						
	透明澄清無分層	透明澄清無分層	透明澄清無分層	分層	混濁	
Day 1						
						
	透明澄清無分層	透明澄清無分層	透明澄清無分層	分層	分層	
Day 3	透明澄清無分層	透明澄清無分層	透明澄清無分層	分層	分層	
Day 7	透明澄清無分層	透明澄清無分層	透明澄清無分層	分層	分層	

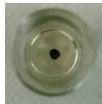

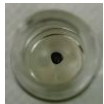
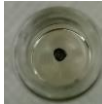
















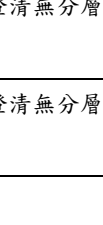
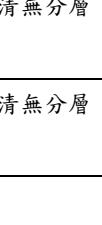
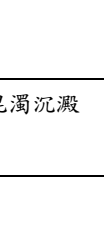
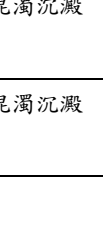






表六、去除 Surfactant T 系統 C1、C2、C3 和 C4 加藥組組成與肉眼觀察

Curcumin (30mg/mL) -加藥						
配方		M25	C1	C2	C3	C4
Oil	10%	MCT	MCT	MCT	MCT	MCT
Surfactant	50%	Surfactant L	Surfactant L	Surfactant TW	Surfactant TW	Surfactant L
	20%	Surfactant TW				
	5%	Surfactant T				
Co-solvent	10%	PEG400	PEG400	PEG400	glycerol	glycerol
	5%	glycerol				
Day 0						
						
		透明澄清無分層	透明澄清無分層	透明澄清無分層	分層	混濁
Day 1						
						
		透明澄清無分層	透明澄清無分層	透明澄清無分層	分層	混濁
Day 3		透明澄清無分層	透明澄清無分層	透明澄清無分層	分層	混濁
Day 7		透明澄清無分層	透明澄清無分層	透明澄清無分層	分層	分層























表七、M25 系統與置換 Surfactant T 系統 G1、G2 和 G3 原液組組成與肉眼觀察

Stock solvent -未加藥								
配方		M25	G1	G2	G3			
Oil	10%	MCT	MCT	MCT	MCT			
Surfactant	50%	Surfactant L	Surfactant L	Surfactant L	Surfactant L			
	20%	Surfactant TW	Surfactant TW	Surfactant TW	Surfactant TW			
	5%	Surfactant T	Tween60	Polyoxyl 40 stearate	Brij58			
Co-solvent	10%	PEG400	PEG400	PEG400	PEG400			
	5%	glycerol	glycerol	glycerol	glycerol			
Day 0								
								
		透明澄清無分層	透明澄清無分層	透明澄清無分層	透明澄清無分層	透明澄清無分層	透明澄清無分層	
Day 1								
								
		透明澄清無分層	透明澄清無分層	透明澄清無分層	透明澄清無分層	透明澄清無分層	透明澄清無分層	
Day 3								
								
		透明澄清無分層	透明澄清無分層	混濁	混濁	白色混濁沉澱	白色混濁沉澱	
Day 7								
		透明澄清無分層	透明澄清無分層	白色混濁沉澱	白色混濁沉澱	白色混濁沉澱	白色混濁沉澱	



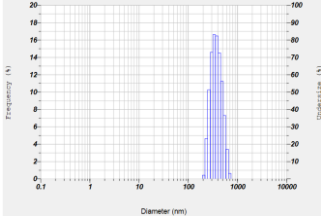
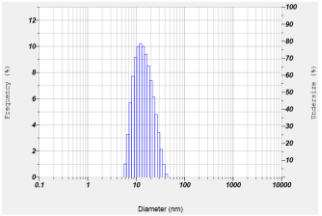


表八、M25 系統與置換 Surfactant T 系統 G1、G2 和 G3 加藥組組成與肉眼觀察

Curcumin 配置濃度：30 mg/mL					
配方		M25	G1	G2	G3
Oil	10%	MCT	MCT	MCT	MCT
Surfactant	50%	Surfactant L	Surfactant L	Surfactant L	Surfactant L
	20%	Surfactant TW	Surfactant TW	Surfactant TW	Surfactant TW
	5%	Surfactant T	Tween60	Polyoxyl40 stearate	Brij58
Co-solvent	10%	PEG400	PEG400	PEG400	PEG400
	5%	glycerol	glycerol	glycerol	glycerol
Day 0					
					
		透明澄清無分層	透明澄清無分層	透明澄清無分層	透明澄清無分層
Day 1					
		透明澄清無分層	透明澄清無分層	透明澄清無分層	透明澄清無分層
Day 3					
		透明澄清無分層	透明澄清無分層	白色混濁沉澱	透明澄清無分層
Day 7					
		透明澄清無分層	透明澄清無分層	白色混濁沉澱	析出



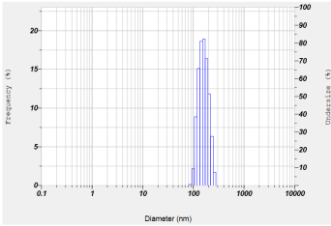
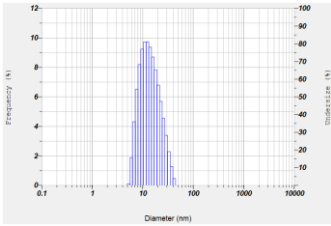


表九、稀釋 2000 倍室溫靜置 12 小時 T1 和 T2 微乳液粒徑分析

		T1	T2
加入水相的比例：1/2000	外觀		
	粒徑 (nm)	381.2±99.9	15.3±6.8
	Z-Average (nm)	968.1	13.0
	PI value	0.413	0.041
	分佈圖譜		



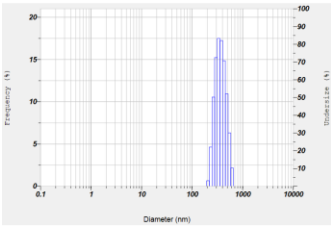
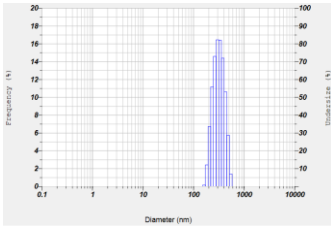


表十、稀釋 2000 倍室溫靜置 12 小時 C1 和 C2 微乳液粒徑分析

		C1	C2
加入水相的比例：1/2000	外觀		
	粒徑 (nm)	161.5±36.8	15.1±7.2
	Z-Average (nm)	165.6	13.2
	PI value	0.343	0.185
	分佈圖譜		



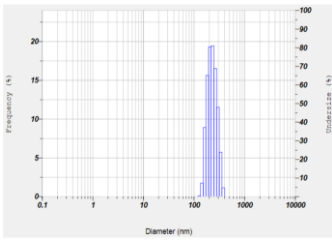
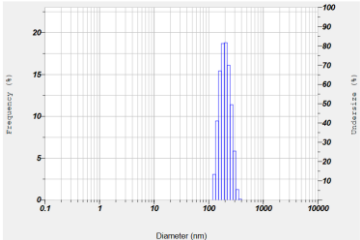


表十一、稀釋 2000 倍室溫靜置 12 小時 T5 和 T6 微乳液粒徑分析

		T5	T6
加入水相的比例：1/2000	外觀		
	粒徑 (nm)	372.8±92.0	321.6 ±82.5
	Z-Average (nm)	233.4	1135.7
	PI value	0.452	0.831
	分佈圖譜		


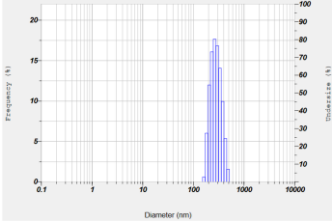


表十二、稀釋 2000 倍室溫靜置 12 小時 M25 和 T7 微乳液粒徑分析

		M25	T7
加入水相的比例；1/2000	外觀		
	粒徑 (nm)	200.9±45.8	203.8±46.6
	Z-Average (nm)	205.7	203.9
	PI value	0.230	0.001
	分佈圖譜		



表十三、稀釋 2000 倍室溫靜置 12 小時 G1 微乳液粒徑分析

		G1
加入水相的比例；1/2000	外觀	
	粒徑 (nm)	285.2±70.4
	Z-Average (nm)	243.9
	PI value	0.373
	分佈圖譜	



表十四、Surfactant T、Tween 60、Polyoxyl 40 stearate 及 Brij58 之物化性質的比較

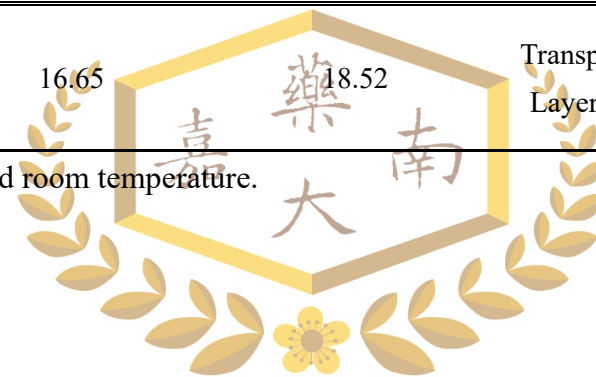
	Surfactant T	Tween 60	Polyoxyl 40 stearate	Brij58
HLB	13.2	14.9	16.9	15.7
Description	white to light-brown, waxy solid	Yellow oily liquid	Waxy solid	waxy solid
Melting point (°C)	~38	---	~38	38
Density (g/cm³)	1.06	1.1	---	1.02
Hydrophilic chain	PEG group; n=20-22	PEG group; n=5	PEO group; n=40	POE group; n=20
Carbon chain	16 C	12 C	18 C	16 C
Ring structure	Yew	Yes	No	No



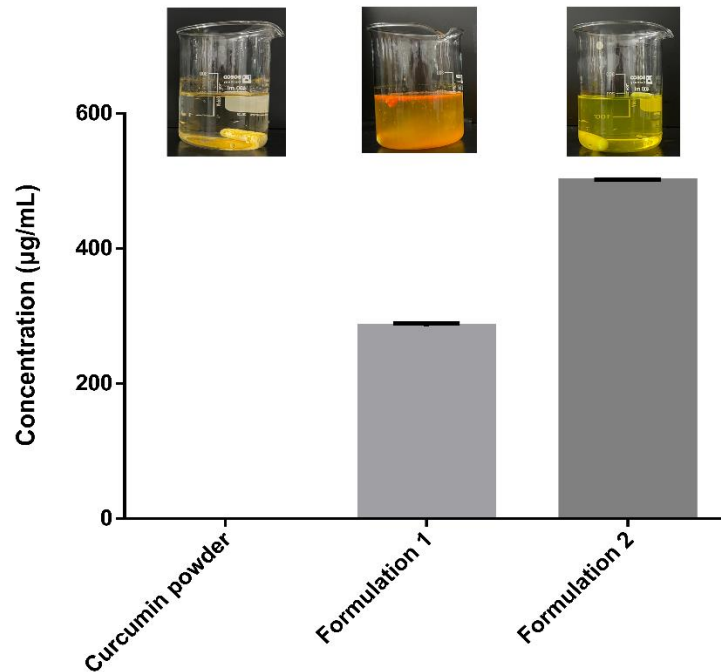
表十五、不同油、界面活性劑、助溶劑的溶解度參數相關數值及於 20/65/15 (v/v/v %) 比例配製後的外觀

Volume fraction of oil / surfactant / co-solvent (%)	20 / 65 / 15	Excipient	Solubility parameter (Mpa ^{1/2})			δ_{Total} (Mpa ^{1/2})	$\Delta\delta_{Total}^{ oil-surfactant }$ (Mpa ^{1/2})	$\Delta\delta_{Total}^{ surfactant-co-solvent }$ (Mpa ^{1/2})	$\Delta\delta_{Total}^{ oil-co-solvent }$ (Mpa ^{1/2})	Appearance of SMEDDS
			δ_d	δ_p	δ_h					
	20 / 65 / 15	MCT	16.75	3.56	4.1	17.60				Transparent
		Surfactant TW	19.14	2.16	2.86	19.47	1.87	2.12	3.99	
		PEG 400	16.6	3.7	13.3	21.59				
		MCT	16.75	3.56	4.1	17.60				Transparent
		Surfactant L	18.28	6.25	7.03	20.55	2.95	1.04	4.53	
		PEG 400	16.6	3.7	13.3	21.59				
		MCT	16.75	3.56	4.1	17.60				Transparent
		Surfactant T	18.02	2.25	5.94	19.10	1.5	2.49	3.99	
		PEG 400	16.6	3.7	13.3	21.59				
		MCT	16.75	3.56	4.1	17.60				Transparent
		Surfactant TW	19.14	2.16	2.86	19.47	1.87	2.72	4.59	
		Transcutol P	16.1	9.2	12.2	22.19				
MCT	16.75	3.56	4.1	17.60				Transparent		
Surfactant TW	19.14	2.16	2.86	19.47	1.87	7.05	8.92			
Ethanol	15.8	8.8	19.4	26.52						
MCT	16.75	3.56	4.1	17.60				Transparent / Layering**		
Surfactant TW	19.14	2.16	2.86	19.47	1.87	16.65	18.52			
Glycerol	17.4	12	29.3	36.12						

*: Layer delamination occurs at room temperature. **: Layer delamination at high temperature (65°C) and room temperature.



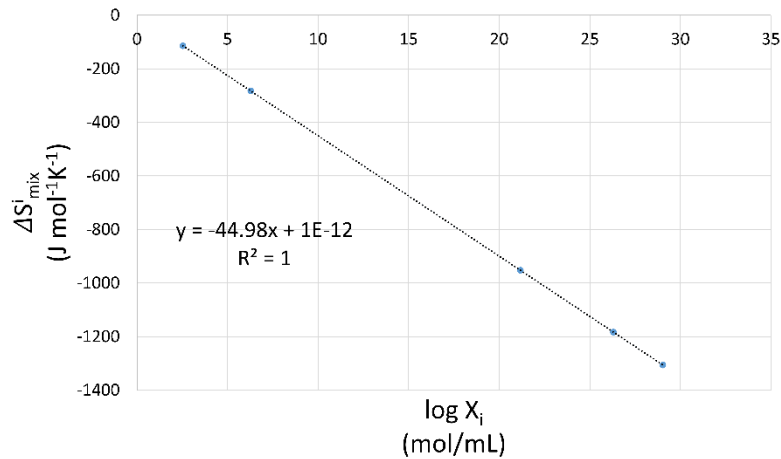
圖



圖一、乘載薑黃素的 SMEDDS 於擬似胃液中的溶解度

將 100 mg 薑黃素粉末或 5 mL 含 20 mg/mL 薑黃素的 SMEDDS 製劑置於擬似胃液 (SGF) 中，於 37°C 水浴中以 100 rpm 攪拌 3 小時後取樣，經 15000 rpm 高速離心 15 分鐘後分析上清液的溶解度。結果顯示，薑黃素粉末的溶解度僅 $9.37 \pm 0.01 \mu\text{g/mL}$ ，而 Formulation 1 (MCT / surfactant L / Transcutol P，10/70/20，v/v/v %) 與 Formulation 2 (MCT / surfactant T / Transcutol P，10/70/20，v/v/v %) 的溶解度分別提升至 $282.83 \pm 3.60 \mu\text{g/mL}$ 和 $500.24 \pm 1.74 \mu\text{g/mL}$ 。此外，Formulation 1 於室溫靜置 1 小時後發生絮凝 (flocculation)，而 Formulation 2 則維持澄清透明且均質的狀態。(N=3，n=3，數據以 mean ± SD 表示)。

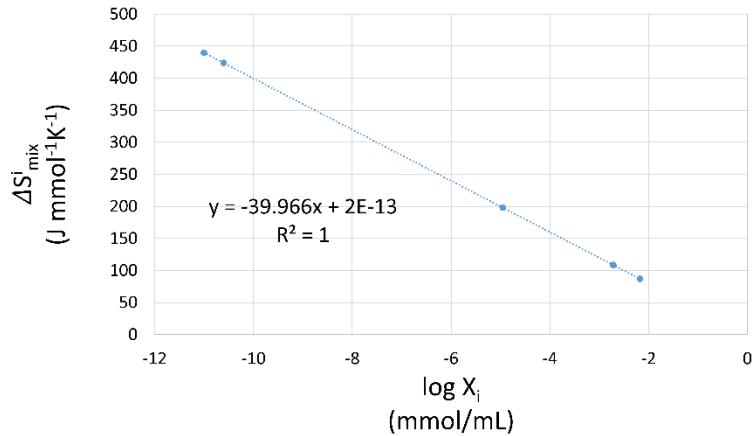




圖二、在理想狀態下薑黃素於不同賦形劑間的理论溶解度與熵之關係

將 Surfactant TW、Surfactant L、Surfactant T、Cremophor、PEG 400 對薑黃素的溶解度代入 EHSA 方程式，求出在理想狀態下溶解度的自然對數 (logarithm of ideal solubility, $\log X_i$) 與溶於上述賦形劑的熵 (ideal entropy of mixing, ΔS^i_{mix}) 後進行線性回歸。線性方程式為 $y = -44.98x + 1 \times 10^{-12}$, R^2 為 1。圖中 Surfactant TW、Surfactant L、Surfactant T、Cremophor、PEG 400 對薑黃素的 $\log X_i$ 分別是 29.03、6.28、21.17、26.06、2.53 mg/mL。薑黃素在 Surfactant TW、Surfactant L、Surfactant T、Cremophor、PEG 400 溶解後的 ΔS^i_{mix} 為 -1306.20、-282.68、-952.49、-1183.22、-114.16 $J mol^{-1} K^{-1}$ 。





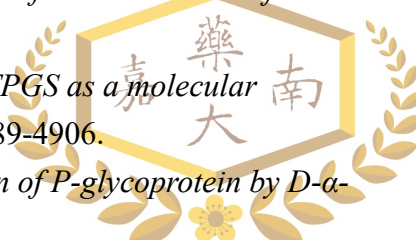
圖三、在理想狀態下 Glipizide 於不同賦形劑間的理論溶解度與熵之關係

將 Propyl glycol、Methanol、PEG 400、Ethyl acetate、Transcutol P 對 Glipizide 的溶解度代入 EHSA 方程式 (Extended Hildebrand solubility parameter approach expression)，求出在理想狀態下溶解度的自然對數 (logarithm of ideal solubility, $\log X_i$) 與溶於上述賦形劑的理想熵 (ideal entropy of mixing, ΔS_{mix}^i) 後進行線性回歸。線性方程式為 $y = -39.966x + 2 \times 10^{-13}$ ， R^2 為 1。圖中 Propyl glycol、Methanol、PEG 400、Ethyl acetate、Transcutol P 對 Glipizide 的 $\log X_i$ 分別是 -10.60、-11.00、-2.76、-2.17、-4.95 mmol/mL。Glipizide 在 Propyl glycol、Methanol、PEG 400、Ethyl acetate、Transcutol P 溶解後的 ΔS_{mix}^i 為 423.74、439.68、108.56、86.97、197.92 J mmol⁻¹K⁻¹。←



參考文獻

1. Rahman, A., et al., *Oral lipid based drug delivery system (LBDDS): formulation, characterization and application: a review*. 2011. **8**(4): p. 330-345.
2. Kohli, K., et al., *Self-emulsifying drug delivery systems: an approach to enhance oral bioavailability*. 2010. **15**(21-22): p. 958-965.
3. Pouton, C.W. and C.J.J.A.d.r. Porter, *Formulation of lipid-based delivery systems for oral administration: materials, methods and strategies*. 2008. **60**(6): p. 625-637.
4. Gan, L., et al., *Recent advances in topical ophthalmic drug delivery with lipid-based nanocarriers*. 2013. **18**(5-6): p. 290-297.
5. 汪龍, 膠體化學概論. Vol. 64. 2002: 科學出版社.
6. Muzaffar, F., U. Singh, and L.J.I.J.P.P.S. Chauhan, *Review on microemulsion as futuristic drug delivery*. 2013. **5**(3): p. 39-53.
7. Misra, A., et al., *17 Microemulsions in Biotechnology and Pharmacy: An Overview*. 2010. **152**: p. 381.
8. Andronescu, E. and A.M. Grumezescu, *Nanostructures for drug delivery*. 2017: Elsevier.
9. Andrade Santana, M.H., *Self-Emulsifying Drug Delivery Systems (SEDDS) in Pharmaceutical Development*. Journal of Advanced Chemical Engineering, 2015. **5**(3).
10. Akula, S., A.K. Gurram, and S.R. Devireddy, *Self-Microemulsifying Drug Delivery Systems: An Attractive Strategy for Enhanced Therapeutic Profile*. Int Sch Res Notices, 2014. **2014**: p. 964051.
11. Brouwers, J., M.E. Brewster, and P. Augustijns, *Supersaturating drug delivery systems: the answer to solubility-limited oral bioavailability?* J Pharm Sci, 2009. **98**(8): p. 2549-72.
12. Quan, G., et al., *Supersaturable solid self-microemulsifying drug delivery system: precipitation inhibition and bioavailability enhancement*. Int J Nanomedicine, 2017. **12**: p. 8801-8811.
13. Xu, S. and W.G. Dai, *Drug precipitation inhibitors in supersaturable formulations*. Int J Pharm, 2013. **453**(1): p. 36-43.
14. Yang, C., et al., *Recent advances in the application of vitamin E TPGS for drug delivery*. 2018. **8**(2): p. 464.
15. Zhang, Z., S. Tan, and S.-S.J.B. Feng, *Vitamin E TPGS as a molecular biomaterial for drug delivery*. 2012. **33**(19): p. 4889-4906.
16. Dintaman, J.M. and J.A.J.P.r. Silverman, *Inhibition of P-glycoprotein by D- α -*



- tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate (TPGS)*. 1999. **16**(10): p. 1550-1556.
17. Caliari, S., et al., *Medium-chain triglyceride absorption in patients with pancreatic insufficiency*. 1996. **31**(1): p. 90-94.
 18. Forster, A., et al., *Selection of excipients for melt extrusion with two poorly water-soluble drugs by solubility parameter calculation and thermal analysis*. 2001. **226**(1-2): p. 147-161.
 19. Yeom, D.W., et al., *Enhanced oral bioavailability of valsartan using a polymer-based supersaturable self-microemulsifying drug delivery system*. *Int J Nanomedicine*, 2017. **12**: p. 3533-3545.
 20. Lamch, L. and R. Szukiewicz, *Entrapment of Amphipathic Drugs in Core-Shell Polymeric Nanoparticles under Batch Conditions horizontal line The Role of Control and Solubility Parameters*. *Langmuir*, 2024. **40**(40): p. 21186-21198.
 21. Mohammadi, S., A. Asl, and P. Mottahedin, *Experiments, Correlation, and Modeling of Curcumin Solubility in Subcritical Water (Water/Ethanol)*. *Chromatographia*, 2020. **83**: p. 1-13.
 22. Adamska, K., A. Voelkel, and K. Heberger, *Selection of solubility parameters for characterization of pharmaceutical excipients*. *J Chromatogr A*, 2007. **1171**(1-2): p. 90-7.
 23. Yuan, T., et al., *Solid lipid dispersion of calcitriol with enhanced dissolution and stability*. *asian journal of pharmaceutical sciences*, 2013. **8**(1): p. 39-47.
 24. Adamska, K., R. Bellinghausen, and A. Voelkel, *New procedure for the determination of Hansen solubility parameters by means of inverse gas chromatography*. *Journal of Chromatography A*, 2008. **1195**(1-2): p. 146-149.
 25. Anokhina, T., et al., *Express Method of Preparation of Hollow Fiber Membrane Samples for Spinning Solution Optimization: Polysulfone as Example*. *Membranes (Basel)*, 2021. **11**(6).
 26. Agarkhed, M., et al., *Effect of polysorbate 80 concentration on thermal and photostability of a monoclonal antibody*. *AAPS PharmSciTech*, 2013. **14**(1): p. 1-9.
 27. Kalam, M.A., et al., *Solubility measurement and various solubility parameters of glipizide in different neat solvents*. *ACS omega*, 2020. **5**(3): p. 1708-1716.

