

• 药剂与工艺 •

效应面法优化甘草酸胆盐/磷脂混合胶束舌下速溶膜

闵红燕^{1,2}, 沈成英², 申宝德², 徐平华², 万露^{1,2}, 韩晋^{2*}, 袁海龙^{2*}

1. 江西中医药大学, 江西 南昌 330004

2. 中国人民解放军第302医院, 北京 100039

摘要: 目的 制备甘草酸胆盐/磷脂混合胶束舌下速溶膜, 优化其处方, 并初步评价其体外黏膜吸收情况。方法 采用薄膜分散法制备甘草酸胆盐/磷脂混合胶束(GL-BS/PC-MM), 进一步制成舌下速溶膜(fast dissolving sublingual films, FDSFs)。以海藻酸钠用量、丙二醇用量以及甘草酸胶束加入量为考察因素, 以崩解时间、5 min时累积释放度及膜复溶后的胶束粒径为指标, 采用Box-Behnken设计效应面法优化甘草酸胆盐/磷脂混合胶束舌下速溶膜(GL-BS/PC-MM-FDSFs)的处方。以离体猪舌下黏膜为渗透模型, 采用Franz扩散池进行体外黏膜渗透试验。结果 以最优处方: 23 g/L海藻酸钠、148.5 g/L丙二醇、7.58 mL甘草酸胶束制得的速溶膜崩解时间为 (22.1 ± 0.7) s, 5 min时药物体外累积释放度为 $(85.30 \pm 2.91)\%$, 膜复溶后粒径为 (146.46 ± 6.42) nm。理论预测值与实测值偏差接近, 模型具有良好的预测性。胶束成膜前后各时间点累积渗透率差异不大。结论 将GL-BS/PC-MM固化成GL-BS/PC-MM-FDSFs工艺简单可行, GL-BS/PC-MM-FDSFs可显著改善甘草酸的黏膜吸收。

关键词: 甘草酸; 胆盐/磷脂混合胶束; 舌下速溶膜; Box-Behnken效应面法; 薄膜分散法; 海藻酸钠

中图分类号: R283.6 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2014)24-3543-06

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2014.24.008

Optimization of glycyrrhizic acid bile salt/phospholipid mixed micelles fast dissolving sublingual films by response surface method

MIN Hong-yan^{1,2}, SHEN Cheng-ying², SHEN Bao-de², XU Ping-hua², WAN Lu^{1,2}, HAN Jin², YUAN Hai-long²

1. Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330004, China

2. 302 Military Hospital of China, Beijing 100039, China

Abstract: Objective To prepare and optimize glycyrrhizic acid bile salt/phosphatidylcholine mixed-micelles fast dissolving sublingual films (GL-BS/PC-MM-FDSFs) and preliminarily evaluate its mucous membrane permeation *in vitro*. **Methods** The formulations of GL-BS/PC-MM-FDSFs were optimized by employing Box-Behnken design-response surface methodology with the amounts of sodium alginate, propylene glycol, and GL-BS/PC-MM as investigation factors, and the disintegration time, cumulative release of drug from the GL-BS/PC-MM-FDSFs within 5 min, and particle size of reconstituted MM from GL-BS/PC-MM-FDSFs as indexes. Mucous membrane permeation test was evaluated *in vitro* with porcine sublingual mucosa as a model by using Franz diffusion cell. **Results** The GL-BS/PC-MM-FDSFs prepared by optimized formulation (23 g/L sodium alginate, 148.5 g/L propylene glycol, and 7.58 mL GL-BS/PC-MM) could fast disintegrate in (22.1 ± 0.7) s, release *in vitro* at 5 min to $(85.30 \pm 2.91)\%$, and the particle size of reconstituted MM from GL-BS/PC-MM-FDSFs was obtained as (146.46 ± 6.42) nm. There was a little deviation between the theoretically predicted value and measured value. It showed that this model had a good prediction. There was no significant difference between the accumulative permeation profiles of GL-BS/PC-MM-FDSFs and GL-BS/PC-MM at each time point.

收稿日期: 2014-07-27

基金项目: 国家新药创制重大专项(2013ZX09J13109-06C); 国家教育部留学归国人员基金(20101561)

作者简介: 闵红燕, 硕士研究生。E-mail: mhysugar@163.com

*通信作者 袁海龙 Tel: (010)66933367 E-mail: yhlpharm@126.com

韩晋 Tel: (010)66933225 E-mail: hanjin302emba@163.com

Conclusion The process that GL-BS/PC-MM is solidified to GL-BS/PC-MM-FDSFs is simple and feasible, and GL-BS/PC-MM-FDSFs could significantly improve the mucous membrane absorption of GL.

Key words: glycyrrhizic acid; bile salt/phosphatidylcholine mixed-micelles; fast dissolving sublingual films; Box-Behnken response surface method; thin film dispersion method; sodium alginate

甘草是我国传统中药,味甘、平,具有补脾益气、祛痰止咳、清咽利嗓、缓急止痛、调和诸药及解毒等功效^[1]。甘草酸(glycyrrhizic acid, GL)是甘草的主要活性成分之一,具有抗炎、抗氧化、抗病毒、保肝及免疫调节等作用^[2-4]。临床上GL主要用于肝病的治疗,包括乙肝、丙肝、慢性肝炎、胆汁郁积导致的肝损伤、肝纤维化、肝硬化和肝癌等,并有保护脑损伤作用^[5-6]。然而,GL水溶性差、口服生物利用度低,极大地影响了其临床疗效^[5]。

胆盐/磷脂混合胶束(bile salt / phosphatidylcholine mixed-micelles, BS/PC-MM)是一种生物相容性纳米载体,可显著改善难溶性药物的溶解度,提高药物疗效^[7]。但BS/PC-MM是液体制剂,携带及运输储存不方便,且存在稳定性问题。舌下速溶膜剂(fast dissolving sublingual films, FDSFs)是结合舌下含片与速溶膜剂^[8-9]2种制剂的优势发展起来的新型固体速释制剂^[10-11],特别适合胃肠道易降解或吸收差的药物。但是难溶性药物溶解度差,释放慢,进而限制了药物的吸收,不适合直接制成舌下膜剂。

本实验结合BS/PC-MM与FDSFs两者的优势,制备甘草酸胆盐/磷脂混合胶束舌下速溶膜(GL-BS/PC-MM-FDSFs),并利用Box-Behnken设计效应面法优化处方,以期改善GL的吸收,同时提高BS/PC-MM的稳定性。

1 材料

85—2 恒温磁力搅拌器,常州国华电器有限公司;Winner801 纳米激光粒度仪,济南微纳颗粒仪器股份有限公司;ZBS—6E 智能崩解仪,天津市天大天发科技有限公司;RC—3 溶出度测试仪,天津市新天光技术平台开发有限公司;LC—20A 岛津液相色谱仪,日本岛津公司;Design-Expert 8.0.6 试验设计软件,卡贝信息技术有限公司。

GL 原料药,西安旭煌生物科技有限公司,批号 20131216;GL 对照品, Sigma 公司,批号 20130306;脱氧胆酸钠,国药集团化学试剂有限公司;磷脂,上海太伟药业有限公司;海藻酸钠,天津市巴斯夫化工有限公司;丙二醇,北京化工厂;甲醇、乙腈为色谱纯,其余试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 GL-BS/PC-MM 的制备

本实验采用薄膜分散法制备 GL-BS/PC-MM^[12]。称取 0.74 g 磷脂溶于适量乙醇中,在真空干燥箱中挥干乙醇,制成脂膜。将 0.62 g 的脱氧胆酸钠溶于 100 mL 的磷酸盐缓冲液(PBS, pH 7.4)中制成胆盐溶液,将脂膜与胆盐溶液在 45 ℃水浴中超声使之成澄清溶液,即得空白 BS/PC-MM。将过量的 GL 添加到空白胶束溶液中,以氮气密封,使用磁力搅拌器在室温下搅拌 24 h 后,用 0.45 μm 微孔滤膜滤过除去多余药物粉末即得 GL-BS/PC-MM。

2.2 载药量的测定

精密量取 GL-BS/PC-MM 1 mL 至 10 mL 量瓶中,用无水甲醇超声破坏胶束结构,定容,取上清液过 0.45 μm 微孔滤膜后,按“2.6.1”项下色谱条件进样分析,计算载药量。结果该 GL-BS/PC-MM 的载药量为 15.2 mg/mL。

2.3 GL-BS/PC-MM-FDSFs 的制备

取 6~10 mL 的 GL-BS/PC-MM 加入溶胀 24 h 的海藻酸钠(20~40 g/L)中,再加入丙二醇(50~150 g/L)以及适量蒸馏水调整体积至 12 mL,持续搅拌使之混合均匀,平铺于玻璃板上,真空干燥,制得膜面平整、均匀且具有一定韧性的膜,切割成 2 cm×2 cm 的膜片。

2.4 GL-BS/PC-MM-FDSFs 复溶后的粒径测定

取 GL-BS/PC-MM-FDSFs (2 cm×2 cm) 溶于 10 mL 的蒸馏水中,采用纳米激光粒度仪测定膜复溶后的粒径。

2.5 GL-BS/PC-MM-FDSFs 崩解时间的测定

舌下速溶膜崩解时限的规定尚无法律依据,本实验参照文献的方法^[13],取 6 片 GL-BS/PC-MM-FDSFs 分别放入 6 个吊篮中进行崩解时间检查。在 37 ℃下,药膜接触水时开始计时,以 30 s 内全部通过 24 目筛网(筛网内径 700 μm)为崩解时限。记录药膜完全通过筛网的时间。

2.6 GL-BS/PC-MM-FDSFs 体外释放度的测定

2.6.1 色谱条件 Kromasil C₁₈ 色谱柱(250 mm×4.6 mm, 5 μm);流动相 0.05%磷酸-乙腈(60:40);

体积流量 1.0 mL/min; 检测波长 250 nm; 柱温室温; 进样量 10 μ L。

2.6.2 对照品溶液的制备 精密称取 GL 对照品 13.6 mg, 置于 25 mL 量瓶中, 加适量甲醇溶解并稀释至刻度, 得 0.544 g/L GL 对照品储备液。

2.6.3 供试品溶液的制备 取适量 GL-BS/PC-MM-FDSFs, 加 pH 6.8 的 PBS 超声溶解, 过 0.45 μ m 微孔滤膜, 取续滤液得供试品溶液。

2.6.4 专属性考察 将 GL 对照品溶液、阴性对照溶液 (不含 GL 的空白膜溶于释放介质后的溶液) 以及 GL-BS/PC-MM-FDSFs 供试品溶液, 按“2.6.1”项下色谱条件进行测定, 记录色谱图, 结果见图 1。由图 1 可知, 阴性对照溶液在 GL 对照品相同保留时间处未见色谱峰, 故认为其他成分对 GL 的定量测定无干扰。

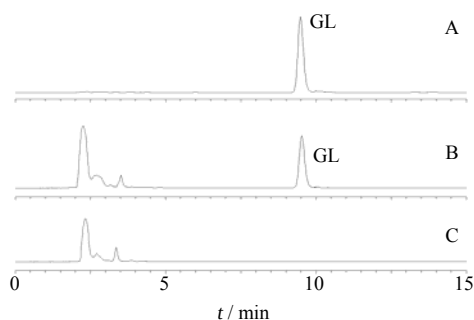


图 1 GL 对照品 (A)、GL-BS/PC-MM-FDSFs 供试品 (B) 和阴性对照溶液 (C) 的 HPLC 图

Fig. 1 HPLC of GL reference substance (A), GL-BS/PC-MM-FDSFs sample (B), and negative reference solution (C)

2.6.5 线性关系考察 精密吸取 GL 对照品储备液适量, 用甲醇按不同比例稀释, 配制质量浓度为 13.6、27.2、54.4、108.8、217.6、272.0 μ g/mL 的对照品溶液, 按“2.6.1”项下色谱条件进行测定, 以质量浓度 (X) 对色谱峰面积 (Y) 进行线性回归。结果表明 GL 在 13.6~272.0 μ g/mL 线性关系良好, 回归方程为 $Y=5\,955.3 X+7\,611.9$, $r=0.999\,7$ ($n=6$)。

2.6.6 精密度试验 取质量浓度为 54.4 μ g/mL GL 对照品溶液, 按“2.6.1”项下色谱条件进样分析, 平行测定 6 次, 计算精密度。结果显示其 RSD 为 1.58%。

2.6.7 加样回收率试验 精密称取 GL 质量分数确定的 GL-BS/PC-MM-FDSFs 6 份, 分别加适量 pH 6.8 的磷酸盐缓冲液, 加入精密吸取的 GL 对照品溶液,

摇匀, 按“2.6.1”项下色谱条件进行测定。测得回收率均在 97.63%~102.81%, RSD 为 1.79%, 说明本方法准确度较高, 满足测定需求。

2.6.8 稳定性试验 取供试品溶液, 分别于 0、2、4、6、8 h 进样 10 μ L, 测定色谱峰面积。结果其 RSD 为 0.56%, 表明供试品溶液在 8 h 内稳定。

2.6.9 重复性考察 取同一批次 5 片药膜, 按“2.6.3”项下方法配制供试品溶液, 进样 10 μ L, 测定色谱峰面积。结果 GL 的质量浓度稳定, 其 RSD 为 1.36%。

2.6.10 体外释放度的测定 以 pH 6.8 的 PBS 900 mL 作为释放介质, 桨法, 搅拌速度为 100 r/min, 温度控制在 $(37\pm0.5)^{\circ}\text{C}$ 。在药膜接触介质时开始计时, 于 0.5、1、2、3、5、10、15、30、60 min 固定位置取样 1 mL, 同时补充同温同体积介质。采用 HPLC 法测定 GL 的质量浓度, 计算释放度。

2.7 Box-Behnken 设计效应面法优化处方

2.7.1 试验设计 参照文献方法^[14]并在预试验的基础上, 采用 3 因素 3 水平的 Box-Behnken 设计优化处方, 选择对 GL-BS/PC-MM-FDSFs 性质影响较显著的 3 个因素, 即海藻酸钠用量 (A)、丙二醇用量 (B) 以及甘草酸胶束 (15.2 mg/mL) 的加入量 (C) 为自变量, 选择崩解时间 (Y_1 , 最小值为优)、5 min 时累积释放度 (Y_2 , 最大值为优) 和膜复溶后胶束粒径 (Y_3 , 最小值为优) 作为响应值, 每个自变量的低、中、高试验水平编码分别为 -1、0、1, 见表 1。

2.7.2 二次回归方程的建立 利用 Design-Expert 8.0.6 软件, 对表 1 中 Y_1 、 Y_2 和 Y_3 数据进行模型拟合, 获得二次多项回归方程分别为 $Y_1=27.40+5.51 A-2.45 B+0.71 C+1.53 AB-1.70 AC-0.33 BC+6.65 A^2-1.48 B^2-3.00 C^2$ ($R^2=0.976\,0$, $P<0.000\,1$); $Y_2=86.20-1.00 A+4.44 B+7.51 C+0.22 AB-0.025 AC-1.45 BC-3.93 A^2-1.45 B^2-2.75 C^2$ ($R^2=0.980\,8$, $P<0.000\,1$); $Y_3=149.49+16.99 A-4.64 B+36.51 C+5.62 AB+2.54 AC-3.23 BC-9.01 A^2+25.84 B^2+22.8 C^2$ ($R^2=0.979\,0$, $P<0.000\,1$)。

2.7.3 方差分析和显著性检验 3 个拟合方程的相关系数说明设计模型拟合程度良好, 可用此模型对 GL-BS/PC-MM-FDSFs 处方进行分析和预测。从表 2 回归系数的显著性检验可知, 模型 Y_1 中 A 的一次项、二次项, B 的一次项, C 的二次项, A 与 C 的交互项都达到显著水平 ($P<0.05$), 其他项不显著。

表1 Box-Behnken 试验设计安排及结果
Table 1 Experimental arrangement and results
of Box-Behnken design

试验号	A/(g·L ⁻¹)	B/(g·L ⁻¹)	C/mL	Y ₁ /s	Y ₂ /%	Y ₃ /nm
1	20.0 (-1)	50.0 (-1)	8.0 (0)	31.3	77.9	160.55
2	40.0 (1)	50.0 (-1)	8.0 (0)	40.3	75.4	189.65
3	20.0 (-1)	150.0 (1)	8.0 (0)	21.8	85.8	131.72
4	40.0 (1)	150.0 (1)	8.0 (0)	36.9	84.2	183.32
5	20.0 (-1)	100.0 (0)	6.0 (-1)	23.8	74.1	118.21
6	40.0 (1)	100.0 (0)	6.0 (-1)	37.2	72.2	140.74
7	20.0 (-1)	100.0 (0)	10.0 (1)	28.3	86.9	180.71
8	40.0 (1)	100.0 (0)	10.0 (1)	34.9	84.9	213.42
9	30.0 (0)	50.0 (-1)	6.0 (-1)	23.4	67.2	156.16
10	30.0 (0)	150.0 (1)	6.0 (-1)	20.7	79.5	161.63
11	30.0 (0)	50.0 (-1)	10.0 (1)	25.8	87.4	241.07
12	30.0 (0)	150.0 (1)	10.0 (1)	21.8	93.9	233.61
13	30.0 (0)	100.0 (0)	8.0 (0)	27.8	85.3	153.84
14	30.0 (0)	100.0 (0)	8.0 (0)	26.3	87.2	153.79
15	30.0 (0)	100.0 (0)	8.0 (0)	25.9	86.5	145.45
16	30.0 (0)	100.0 (0)	8.0 (0)	28.7	85.1	141.65
17	30.0 (0)	100.0 (0)	8.0 (0)	28.3	86.9	152.70

模型 Y₂ 中 A 的二次项, B 一次项, C 一次项都达到显著水平 ($P < 0.05$), 其他项不显著。模型 Y₃ 中 A 一次项、二次项, B 的二次项, C 的一次项、二次项都达到显著水平 ($P < 0.05$), 其他项不显著。删

表2 二项式回归方程系数显著性检验

Table 2 Significance of coefficients in second order regression equation

因素	P 值		
	Y ₁	Y ₂	Y ₃
A	<0.000 1	0.090 2	0.000 4
B	0.001 5	<0.000 1	0.127 0
C	0.186 2	<0.000 1	<0.000 1
AB	0.062 1	0.763 7	0.181 7
AC	0.042 7	0.973 8	0.523 8
BC	0.650 8	0.083 8	0.422 4
A ²	<0.000 1	0.000 8	0.044 9
B ²	0.063 6	0.077 6	0.000 2
C ²	0.002 9	0.005 8	0.000 5

除不显著项, 得到的简化方程为: $Y_1 = 27.40 + 5.51A - 2.45B - 1.70AC + 6.65A^2 - 3.00C^2$ ($R^2 = 0.976 0$, $P < 0.000 1$); $Y_2 = 86.20 + 4.44B + 7.51C - 3.93A^2 - 2.75C^2$ ($R^2 = 0.980 8$, $P < 0.000 1$); $Y_3 = 149.49 + 16.99A + 36.51C - 9.01A^2 + 25.84B^2 + 22.8C^2$ ($R^2 = 0.979 0$, $P < 0.000 1$)。

2.7.4 效应面分析与优化 使用 Design-Expert 8.0.6 软件, 根据回归方程分析结果, 选择对各指标有显著影响的 2 个因素, 另一因素则设为中心点值, 做出相应的曲面图, 如图 2 所示。

图 2-A 显示在甘草酸胶束加入量为 8 mL 条件

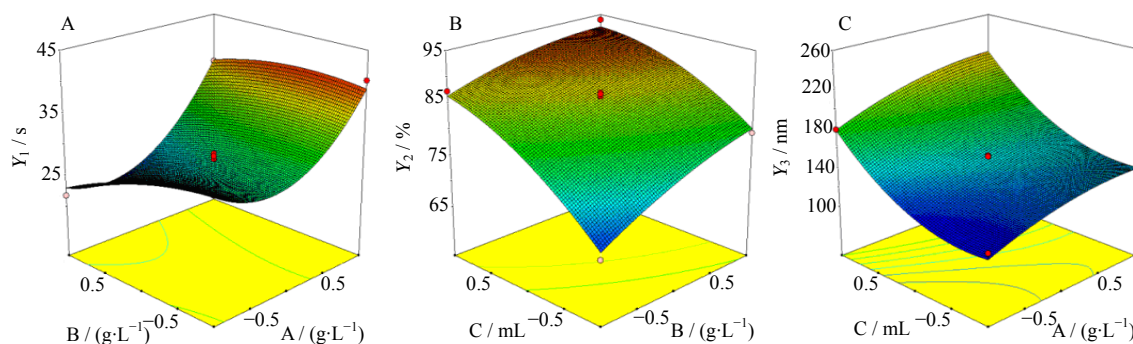


图2 各因素对响应值影响的三维效应曲面图

Fig. 2 3D Response surface plot for effects of each factor on response value

下, 海藻酸钠和丙二醇用量对 GL-BS/PC-MM-FDSFs 崩解时间的影响。崩解时间随着海藻酸钠用量的增加呈非线性增加, 随着丙二醇用量的增加而降低, 当海藻酸钠用量为 20 g/L, 丙二醇用量为 150 g/L 时, 崩解时间最短。

图 2-B 显示在海藻酸钠用量为 30 g/L 条件下, 丙二醇用量和甘草酸胶束加入量对 GL-BS/PC-MM-

FDSFs 体外累积释放度的影响。体外累积释放度随着丙二醇用量和甘草酸胶束的加入量的增加而增加。当丙二醇的用量为 150 g/L, 甘草酸胶束加入量为 10 mL 时, 体外累积释放度最大。

图 2-C 显示在丙二醇用量为 100 g/L 时条件下, 海藻酸钠用量和甘草酸胶束加入量对 GL-BS/PC-MM-FDSFs 复溶后粒径的影响。膜复溶后粒径随着

海藻酸钠用量和甘草酸胶束的加入量的增加而增加。当海藻酸钠用量为 20 g/L, 甘草酸胶束加入量为 6 mL 时, 粒径最小。

2.7.5 优选处方的预测与验证 采用 Design-Expert 8.0.6 实验设计软件, 按 Y_1 最小值、 Y_2 最大值、 Y_3 最小值设定目标, 得到的优选处方条件为 $A=23$ g/L, $B=148.5$ g/L, $C=7.58$ mL。依据该处方制备了 3 批 GL-BS/PC-MM-FDSFs, 测定各响应指标。模型对各指标的预测值 Y_1 、 Y_2 和 Y_3 分别为 21.6 s、86.4% 和 143.35 nm。优选处方的崩解时间为 (22.1 ± 0.7) s; 5 min 时体外释放度可达 $(85.30 \pm 2.91)\%$, 释放度曲线见图 3; 膜溶解后的胶束平均粒径为 (146.46 ± 6.42) nm, 按“2.4”项下操作, 考察优选处方制备出的膜在室温保存 5、10、15、30、60、90 d 后膜复溶后的粒径变化, 见图 4。结果表明 GL-BS/PC-MM-FDSFs 室温保存稳定性较好。这显示 GL-BS/PC-MM-FDSFs 具有良好的体外性质。

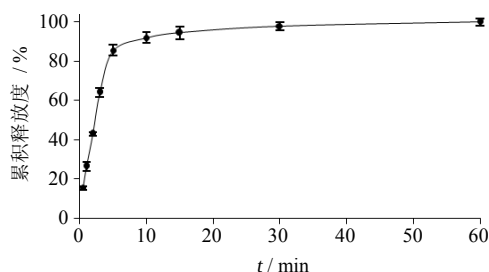


图3 GL-BS/PC-MM-FDSFs 的释放曲线

Fig. 3 Drug release curves of GL-BS/PC-MM-FDSFs

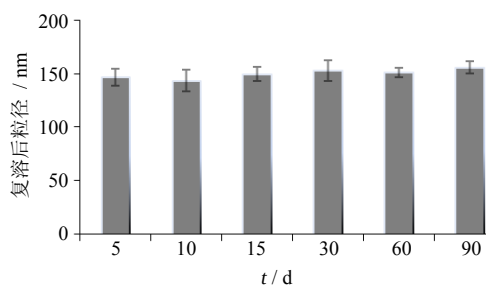


图4 室温储存 GL-BS/PC-MM-FDSFs 复溶后的粒径变化 ($\bar{x} \pm s, n=3$)

Fig. 4 Particle size of reconstituted MM from GL-BS/PC-MM-FDSFs after storage at room temperature ($\bar{x} \pm s, n=3$)

2.8 离体猪舌下黏膜吸收实验

仔细剥离大小适度的猪舌下黏膜, 用生理盐水冲洗干净, 置于 pH 7.4 的 PBS 中, 备用。将猪舌下黏膜固定在供药池与受药池之间, 黏膜侧朝向供药池。将剪成合适大小的 GL-BS/PC-MM-FDSFs 置

于黏膜上, 并用少量 pH 6.8 的 PBS 润湿后开始试验, 受药池保持在 37 ℃, 磁力搅拌, 在设定时间从受药池取样 200 μ L, 并及时补充同温同体积新鲜 pH 7.4 的 PBS。样品在 3 000 r/min 条件下离心 10 min, 按“2.6.1”项下色谱条件进行定量测定, 计算累积渗透率, 绘制时间-累积渗透率曲线图, 见图 5, 结果表明 BS/PC-MM 能显著提高 GL 在猪舌下黏膜的累积渗透率, 且胶束固化成膜对渗透影响不大。

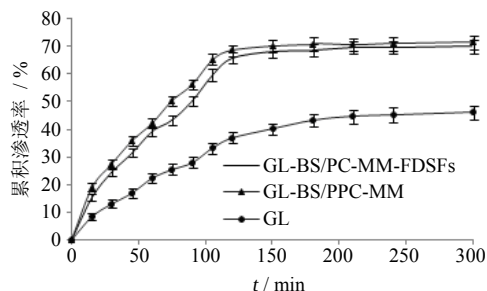


图5 时间-累积渗透率曲线

Fig. 5 Accumulative permeability-time profiles

3 讨论

海藻酸钠是一种从天然褐藻类的海带或马尾藻中提取的聚阴离子多糖(海藻酸)的钠盐, 具有良好成膜性、载药能力、生物黏附性以及生物相容性^[15-16]。丙二醇具有一定的促透作用, 是一种理想的增塑剂^[11,17]。故本实验选择海藻酸钠作为成膜材料, 丙二醇作为增塑剂。

研究发现, 影响 GL-BS/PC-MM-FDSFs 崩解时间最主要的因素为海藻酸钠的用量和丙二醇的用量, 崩解时间随着海藻酸钠的用量增加而延长, 原因是海藻酸钠遇水会溶胀形成黏度较大的凝胶, 用量增加, 黏度增加, 阻碍崩解。崩解时间随丙二醇用量的增加降低, 原因是丙二醇易溶于水, 促进崩解。影响 GL-BS/PC-MM-FDSFs 体外累积释放度的因素主要是丙二醇的用量和甘草酸胶束的加入量, 药物量的增加使药物浓度梯度增大, 可促进药物的释放。影响 GL-BS/PC-MM-FDSFs 溶解后的胶束粒径的因素主要是海藻酸钠用量和甘草酸胶束加入量。离体舌下黏膜吸收实验显示 GL-BS/PC-MM 固化成膜前后各时间点累积渗透率差异不大, 说明固化后 GL-BS/PC-MM 并无破坏, 且可维持良好的再分散性。

本研究采用薄膜分散法制备了 GL-BS/PC-MM, 进一步采用溶剂浇铸法固化成 GL-BS/PC-MM-FDSFs, 具有混合胶束及舌下速溶膜双重优点,

优化得到的 GL-BS/PC-MM-FDSFs 体外释药迅速,再分散性良好,体外舌下黏膜累积渗透率显著提高,为进一步体内吸收评价研究奠定了良好基础。

参考文献

- [1] 房澍名, 龚新雷, 秦叔逵. 新型甘草酸制剂防治抗肿瘤药物肝损伤的现状和进展 [J]. 临床肿瘤学杂志, 2013, 18(9): 833-841.
- [2] 张明发, 沈雅琴. 甘草及其活性成分抗炎与抗炎机制的研究进展 [J]. 现代药物与临床, 2011, 26(4): 261-268.
- [3] 段伟奇, 姬胜利. 甘草酸抗病毒活性的研究进展 [J]. 中草药, 2007, 38(4): 附 1-附 3.
- [4] 刘丽萍, 任翠爱, 赵宏艳. 甘草酸的免疫调节作用研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(6): 272-276.
- [5] Jin S X, Fu S S, Li X Y, *et al.* Improvement of oral bioavailability of glycyrrhizin by sodium deoxycholate/phospholipid-mixed nanomicelles [J]. *J Drug Target*, 2012, 20(7): 615-622.
- [6] 张明发, 金玉洁, 沈雅琴. 甘草酸保护脑损伤及改善记忆功能的药理作用研究进展 [J]. 药物评价研究, 2013, 36(1): 59-63.
- [7] 陆国庆, 张轩邈, 郑新川, 等. 冬凌草甲素胆盐/磷脂-混合胶束的制备及其性质研究 [J]. 中成药, 2010, 32(10): 1708-1712.
- [8] 沈成英, 王 冶, 徐 和, 等. Box-Behnken 设计-效应面法优化波棱甲素新型纳米混悬速溶膜 [J]. 中草药, 2014, 45(1): 37-41.
- [9] 肖 璐, 易 涛, 刘 颖, 等. 银杏叶总黄酮自微乳化口腔速溶膜的制备及其性质研究 [J]. 中草药, 2011, 42(8): 1517-1522.
- [10] Koland M, Sandeep V P, Charyulu N R. Fast dissolving sublingual films of ondansetron hydrochloride: effect of additives on *in vitro* drug release and mucosal permeation [J]. *J Young Pharm*, 2010, 2(3): 216-222.
- [11] Sayed S, Ibrahim H K, Mohamed M I, *et al.* Fast-dissolving sublingual films of terbutaline sulfate: formulation and *in vitro* / *in vivo* evaluation [J]. *Mol Pharm*, 2013, 10(8): 2942-2947.
- [12] 靳士晓, 韩 晋, 靳世英, 等. 星点设计-效应面法优化甘草酸磷脂/胆盐混合胶束处方 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(9): 48-51.
- [13] Xiao L, Yi T, Liu Y. A new self-microemulsifying mouth dissolving film to improve the oral bioavailability of poorly water soluble drugs [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2013, 39(9): 1284-1290.
- [14] 肖 璐, 易 涛, 刘 颖, 等. 效应面法优化新型自微乳化口腔速溶膜 [J]. 药学报, 2011, 46(5): 586-591.
- [15] 吴秋惠, 吴 皓, 王令充, 等. 海藻酸钠微球的制备及其在药物载体中的应用进展 [J]. 中华中医药杂志, 2011, 26(8): 1791-1794.
- [16] 董 阳, 李 刚, 刘洪卓, 等. 中心复合设计法优化盐酸环丙沙星海藻酸钠-壳聚糖双层膜的处方 [J]. 沈阳药科大学学报, 2011, 28(2): 99-104.
- [17] 望开鹏, 房志刚, 宋玉玲, 等. 不同透皮促进剂对环孢素 A 纳米粒丝素蛋白膜剂经皮渗透的影响研究 [J]. 中国药房, 2011, 22(9): 801-803.