

乙酰氧基胡椒酚乙酸酯亚微乳的制备及其性质考察

华海婴¹, 杨婷^{1,2}, 赵永星²

1. 郑州大学医药科学研究所, 河南 郑州 450052

2. 郑州大学药学院, 河南 郑州 450001

摘要: 目的 制备乙酰氧基胡椒酚乙酸酯亚微乳剂并考察其性质。方法 采用高压微射法制备乙酰氧基胡椒酚乙酸酯亚微乳, 优化处方和制备工艺, 考察其粒径、电位、载药量和稳定性。结果 制备的乙酰氧基胡椒酚乙酸酯亚微乳粒径和 Zeta 电位分别为 (175.03 ± 4.28) nm 和 (-30.80 ± 0.44) mV, 载药量为 877.3 μ g/mL, 在低温避光条件下保存稳定性良好。结论 制备的乙酰氧基胡椒酚乙酸酯亚微乳粒径小、含药量高, 稳定性良好, 为乙酰氧基胡椒酚乙酸酯的制剂研究提供参考。

关键词: 乙酰氧基胡椒酚乙酸酯; 亚微乳; 高压微射法; 稳定性; Zeta 电位

中图分类号: R283.6 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2011)12-2424-06

Preparation of 1'-acetoxychavicol acetate submicron emulsion and investigation of its properties

HUA Hai-ying¹, YANG Ting^{1,2}, ZHAO Yong-xing²

1. Academy of Medical and Pharmaceutical Sciences, Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China

2. College of Pharmaceutical Sciences, Zhengzhou University, Zhengzhou 450001, China

Abstract: Objective To investigate the preparation of 1'-acetoxychavicol acetate (ACA) submicron emulsion and its properties. **Methods** ACA submicron emulsion was prepared using high pressure homogenization technique. The formulation and preparation technique were optimized, the particle size, Zeta potential, content, and stability were tested. **Results** The mean diameter and Zeta potential of ACA submicron emulsion were (175.03 ± 4.28) nm and (-30.80 ± 0.44) mV, respectively. The loading drug amount is about 877.3 μ g/mL with a good stability when stored in low-temperature and away from light. **Conclusion** The prepared ACA submicron emulsion has a small size particals, high content, and good stability. This method can provide some basis and study on preparation of ACA.

Key words: 1'-acetoxychavicol acetate (ACA); submicron emulsion; high pressure homogenization technique; stability; Zeta potential

乙酰氧基胡椒酚乙酸酯 (1'-acetoxychavicol acetate, ACA) 是一种从姜科植物大高良姜的根茎中提取得到的小分子化合物^[1], 是一种具有独特辛辣感觉的物质, 具有抗肿瘤^[2]、抗炎^[3]、抗氧化^[4]、抑菌^[5]、治疗胃溃疡^[6]和抗艾滋病病毒^[7]等生物活性。ACA 作为一种食品添加剂已被应用在饮食和护理品行业中。

研究表明^[8-10], ACA 对多种肿瘤的生长和增殖有明显的抑制作用, 具有广谱抗肿瘤效果且没有明

显的不良反应, 因此具有很高的药用价值, 引起了国内外学者的广泛关注。但因其水溶性差、性质不稳定, 使其应用受到限制。目前国内外尚无作为抗肿瘤药物适于临床应用制剂的研究报道。亚微乳作为一种新型非胃肠给药载体, 具有保护脂溶性药物、提高药物稳定性、延长药物作用时间、靶向性好、不良反应少等特点^[11], 其作为水难溶性药物的静脉给药载体具有较好的应用前景。根据亚微乳的剂型特点, 结合药物本身具有一定脂溶性的特点, 将

收稿日期: 2011-06-23

基金项目: 河南省重点科技攻关计划项目 (112102310022); 河南省预研专项基金项目 (10yy0036)

作者简介: 华海婴 (1957—), 女, 副研究员, 硕士生导师, 研究方向为抗肿瘤药物制剂及其药理学。

Tel: (0371)66658210 E-mail: hua_haiying@hotmail.com

ACA 溶解于油相中制成亚微乳剂,可提高 ACA 的溶解度和稳定性,便于其更好地发挥药物效应。本研究通过处方工艺优化将 ACA 制备成注射用亚微乳,并对其理化性质进行考察。

1 仪器与材料

LC—1200 型高效液相色谱系统(美国 Agilent 公司); AR1140 电子天平(梅特勒-托利多仪器有限公司); T—18 型高速匀质仪(IKA-Works 广州); UV—2550 型紫外分光光度计(日本 Shimadzu 公司); M—110 L 高压微射流纳米匀质机(美国 MFIC 公司); RE—52AA 型旋转蒸发器(上海亚荣生化仪器厂); Nano—ZS90 型激光纳米粒度分析仪(英国马尔文公司); pH—3C 型 pH 计(上海雷磁仪器有限公司); WD—A 药物稳定性检查仪(天津药典标准仪器厂); Milli—Q 超纯水机(Milford, MA, 美国); LDZX—50FB 立压电热压力蒸汽灭菌器(上海申安医疗器械厂)。

d-ACA/*l*-ACA 原料(质量分数 $\geq 97.0\%$, 华南理工大学理学院应用化学系蔡明招教授提供);注射用大豆油(广州汉方现代中药研究开发有限公司);大豆磷脂 S75、蛋黄卵磷脂 Lipoid E80、维生素 E、油酸(德国 Lipoid GmbH 公司);泊洛沙姆 188(德国 BASF 公司);甘油(天津市德恩化学试剂有限公司);甲醇、乙腈均为色谱纯(天津市四友精细化学品有限公司),其他试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 ACA 亚微乳的制备

按文献报道的方法^[12],将乳剂的外观、粒径、多分散指数(PDI)及 Zeta 电位等作为考察指标,对亚微乳进行处方及制备工艺考察。

称取处方量的 ACA、磷脂和维生素 E,无水乙醇溶解,加入注射用大豆油,分散均匀后于 35~40 °C 减压挥去无水乙醇,作为油相;另取处方量的甘油、泊洛沙姆溶解于注射用水中,作为水相。油水两相均加热到 60 °C 时立即将水相加入油相中,置于高速匀质分散机中匀质制备初乳,再将初乳采用高压微射流匀质制成终乳,调节 pH 值,滤过,灌装,充氮气,熔封,即得 O/W 型 ACA 亚微乳。

2.2 处方筛选

2.2.1 油相的选择 静脉注射用亚微乳的处方基本相同,多以长链甘油三酸酯为油相,选择其中最常用的大豆油。将其用量设定为处方量的 10%~20%,按“2.1”项方法制备亚微乳,测定粒径、PDI 和 Zeta

电位,结果见表 1。随着大豆油用量的增加,乳剂粒径逐渐增大,因此选择大豆油的用量为 10%。

2.2.2 乳化剂的选择 分别选用 1.2%大豆磷脂 S75 和蛋黄卵磷脂 E80,按“2.1”项方法制备亚微乳,经放置后,加入 E80 的乳剂出现挂壁,后又出现分层;处方中含 S75 的乳剂外观性状较好,确定选用大豆磷脂 S75 作为主乳化剂。将磷脂用量设定为处方量的 1.0%~1.5%,不同磷脂用量对亚微乳的影响结果见表 2。加入 1.0%磷脂所得亚微乳的粒径较大;磷脂用量为 1.2%和 1.5%时乳剂粒径基本相同,但加入 1.2%磷脂时制得乳剂的电位绝对值更大,有利于乳剂的稳定。故选择磷脂用量为 1.2%。

表 1 不同用量大豆油对亚微乳的影响 ($\bar{x} \pm s, n=3$)

油量/%	粒径/nm	PDI	电位/mV
10	172.25 \pm 3.04	0.13 \pm 0.00	-35.07 \pm 0.60
15	190.55 \pm 8.27	0.14 \pm 0.03	-47.90 \pm 1.06
20	212.80 \pm 2.87	0.17 \pm 0.02	-36.17 \pm 0.69

表 2 磷脂用量对亚微乳的影响 ($\bar{x} \pm s, n=3$)

磷脂用量/%	粒径/nm	PDI	电位/mV
1.0	230.20 \pm 7.50	0.15 \pm 0.03	-26.57 \pm 0.73
1.2	190.55 \pm 8.27	0.14 \pm 0.03	-37.90 \pm 1.06
1.5	189.57 \pm 7.13	0.13 \pm 0.03	-32.98 \pm 0.46

2.2.3 辅助乳化剂的用量 选用泊洛沙姆 188 作为辅助乳化剂,在处方中分别加入 2.0%、2.5%的量,两种用量下制得乳剂的粒径差别不大,但当用量为 2.5%时,乳剂电位绝对值较小,不利于乳剂的稳定;用量太小又达不到较好的乳化效果,确定泊洛沙姆的用量为 2.0%。

2.2.4 稳定剂的选择 选择油酸作为稳定剂进行考察,发现加入不同量的油酸对亚微乳的性质影响不大,且文献报道^[13]当处方中含有助乳化剂泊洛沙姆 188 时,油酸等稳定剂的稳定效果不明显。考虑到 ACA 对酸碱的不稳定性,最终选择不加稳定剂。

2.2.5 pH 值对乳剂稳定性的影响 制备好的乳剂 pH 值在 6.5 左右,放置后出现油滴、分层。当把 pH 值调节为 7.0、7.4 时,乳剂外观较好,但 pH 值为 7.4 的乳剂放置后 ACA 的量下降较为明显。为了乳

剂在放置过程中的稳定性, 确定将 pH 值调至 7.0。

2.3 制备工艺的考察

2.3.1 初乳乳化条件的筛选 按“2.1”项方法, 在其他条件相同的情况下, 用高速匀质分散仪分别在 10 000、14 000、18 000 r/min 转速下对混合液匀质 5 min 制备初乳。10 000 r/min 条件下, 初乳表面有较大油滴出现, 静置后分层; 14 000、18 000 r/min 条件下, 初乳表面仅有少许油泡, 静置后不分层。

固定高速匀质转速为 14 000 r/min, 对混合液分别匀质 1、3、5、8 min 制备初乳, 匀质时间为 1、3 min 时, 初乳表面出现较大油滴, 静止后分层; 匀质 5、8 min 时初乳仅出现少量油泡且不分层。

固定高速匀质转速为 14 000 r/min, 分别用水浴控制匀质温度为 25、60、70 °C, 匀质 5 min。结果 25 °C 时初乳表层有较大油滴出现, 静置后分层; 60、70 °C 时, 初乳表面仅有少量油花且静置后不分层。

由以上分析, 最后选择高速匀质转速为 14 000 r/min, 匀质温度为 60 °C, 匀质 5 min 来制备初乳。

2.3.2 终乳乳化条件的选择 采用高压微射流法制备终乳。将匀质压力分别设定为 12、15、18 kPa, 在每个压力下分别测定其循环 5、10、15 次时制得终乳的粒径和电位, 结果见表 3、4。固定循环次数时, 随着压力的增大, 乳剂粒径逐渐减小, 电位逐渐增大。当固定匀质压力时, 随着循环次数的增加, 粒径减小, 但当循环次数达到 10 以后, 粒径反而出现增大趋势。可能是由于循环次数增加后, 亚微乳的温度升高, 乳滴出现聚集合并使粒径增大。由此最后确定用 18 kPa 的压力循环 10 次来制备终乳。

2.3.3 乳剂灭菌条件的选择 参照文献方法^[14], 将制备的乳剂在 121 °C 条件下灭菌 15 min 后, 肉眼观察, 可以看到灭菌后的乳剂出现挂壁, 成为非均匀体系, 且表面出现少许油花, 放置过夜后出现分层, 说明本乳剂不适合高温灭菌, 所以最终选择采用 0.22 μm 滤膜滤过除菌的方式灭菌。

2.3.4 优化处方的确定 优化后的处方及制备工艺

表 3 循环 10 次压力对亚微乳粒径及电位的影响 ($\bar{x} \pm s, n=3$)

Table 3 Effect of cycle ten times pressure on size diameter and potential of submicron emulsion ($\bar{x} \pm s, n=3$)

压力/kPa	粒径/nm	PDI	电位/mV
12	231.71±5.42	0.19±0.01	-25.11±2.56
15	185.79±4.13	0.21±0.01	-34.03±0.90
18	179.80±4.01	0.20±0.01	-35.08±1.05

表 4 匀质压力 18 kPa 下循环次数对亚微乳粒径及电位的影响 ($\bar{x} \pm s, n=3$)

Table 4 Effect of circulation times at homogeneous pressure 18 kPa on size diameter and potential of submicron emulsion ($\bar{x} \pm s, n=3$)

次数/次	粒径/nm	PDI	电位/mV
5	220.52±4.87	0.24±0.05	-30.35±5.20
10	183.60±6.03	0.18±0.02	-32.57±4.21
15	190.78±4.32	0.21±0.01	-31.04±0.85

为: 将 ACA (0.1%)、大豆磷脂 (1.2%) 和维生素 E (0.15%) 加入适量无水乙醇中超声溶解, 加入大豆油 (10.0%) 于 35~40 °C 减压挥去乙醇, 得到油相; 甘油 (2.25%)、泊洛沙姆 (2.0%) 溶于 18 mL 注射用水中, 得到水相; 油水两相加热到 60 °C 立即将水相加入油相中。14 000 r/min 高速匀质 5 min 制备初乳, 再将初乳采用高压微射流纳米分散仪匀质制成终乳 (18 kPa 循环 10 次), 调节 pH 值至 7.0。用 0.22 μm 微孔滤膜滤过后分装于 2 mL 安瓿中, 充氮气熔封, 即得 O/W 型 ACA 亚微乳。

2.3.5 验证试验 按上述优化处方和工艺平行操作制备 3 批 ACA 亚微乳样品, 测定其粒径和电位, 粒径分别为 (170.10±3.24)、(177.30±3.18)、(177.70±2.56) nm; 电位分别为 (-31.26±1.27)、(-30.75±0.98)、(-30.38±2.16) mV。3 次验证试验的结果基本一致, 说明所确定的处方工艺重复性良好。

2.4 ACA 亚微乳的性质考察

2.4.1 制剂外观 制得的 ACA 亚微乳样品外观呈白色, 无油滴, 静置时不分层, 摇动后乳剂快速滑落、不挂壁。

2.4.2 pH 值测定 制备 3 批 ACA 亚微乳样品, 经测定其 pH 值分别为 7.02±0.01、7.04±0.03、7.01±0.02 (n=3)。

2.4.3 粒径和粒度分布 取 ACA 亚微乳样品 2 滴, 用蒸馏水稀释至 5 mL, 采用 Nano 激光纳米粒度仪测定其粒径大小及 PDI。测得 ACA 亚微乳样品的平均粒径为 (175.03±4.28) nm, PDI 为 0.159±0.016 (n=3), 其粒径及分布见图 1。

2.4.4 Zeta 电位的测定 取自制的 ACA 亚微乳稀释适当倍数后测定其 Zeta 电位, 测得 Zeta 电位平均值为 (-30.80±0.44) mV, 见图 1。

2.5 ACA 定量分析方法的建立

2.5.1 检测波长的选择 精密称取适量的 ACA 置

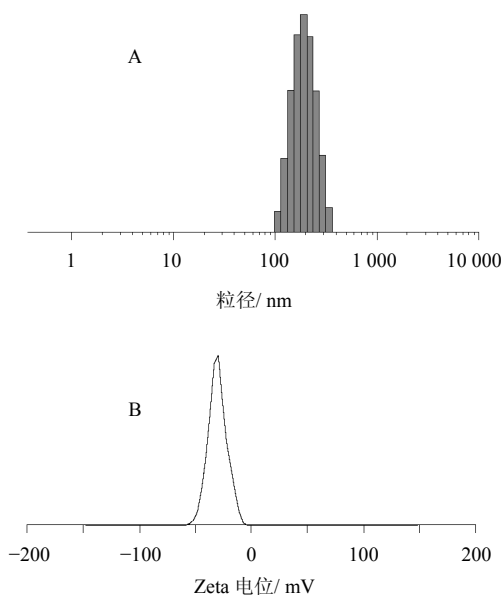


图1 ACA亚微乳的粒径(A)和电位(B)分布
Fig. 1 Size diameter (A) and Zeta potential (B) distribution of ACA submicron emulsion

10 mL量瓶中, 甲醇定容至刻度, 混匀, 配制成10 μg/mL ACA 甲醇溶液。以甲醇为空白对照, 在波长200~400 nm对ACA 甲醇溶液进行紫外扫描, 结果显示ACA 甲醇溶液在219 nm处有最大吸收, 故选219 nm为检测波长。

2.5.2 色谱条件 色谱柱为Diamonsil C₁₈柱(200 mm×4.6 mm, 5 μm), 流动相为乙腈-水(60:40), 体积流量1.0 mL/min, 进样量20 μL; 检测波长219 nm, 柱温25 °C。

2.5.3 线性关系考察 精密称取ACA 适量, 加甲醇溶解并稀释成1、2、5、10、20、35、50 μg/mL系列对照品溶液, HPLC测定, 以ACA 质量浓度为

横坐标, 峰面积为纵坐标进行线性回归, 得回归方程 $Y=43.63 X-0.904 7$, $r=0.999 9$, 表明ACA 在1~50 μg/mL 线性关系良好。

2.5.4 专属性考察 按照“2.3.4”项中优化处方方法制备不含ACA 的空白亚微乳, 取空白亚微乳、ACA 亚微乳及对照品溶液, 前两者按“2.5.9”项下方法处理后分别进样, 记录色谱图, 考察辅料是否有干扰。结果表明ACA 在选定的色谱条件下保留时间为5.68 min, 亚微乳中的辅料对ACA 测定无干扰, 色谱图见图2。

2.5.5 精密度试验 配制质量浓度分别为2、10、35 μg/mL ACA 对照品溶液, 1 d内分别进样3次, 连续进样3 d, 求得该方法的日内和日间精密度。计算得日内精密度RSD 分别为0.65%、0.08%、0.85% ($n=3$); 日间精密度RSD 分别为0.53%、1.12%、1.12% ($n=3$)。

2.5.6 稳定性试验 取ACA 亚微乳, 制备供试品溶液, 避光4 °C保存, 分别于0、2、4、8、10、12 h按上述色谱条件测定ACA 的峰面积, 计算其RSD 值为0.33%, 表明供试品溶液在12 h内稳定。

2.5.7 重现性试验 取同批亚微乳样品5份, 分别制备成供试品溶液, 按前述色谱条件进样测定ACA 的量, 结果其质量分数的RSD 值为0.67%。

2.5.8 回收率试验 精密量取不含ACA 的空白亚微乳50 μL, 置10 mL量瓶中, 分别加入不同量的ACA 甲醇溶液, 配制成0.5、2、10 μg/mL 3个质量浓度的ACA 亚微乳样品, 按照“2.5.9”项下方法处理后进样测定, 计算得3个质量浓度ACA 的回收率分别为99.36%、100.64%、98.87% ($n=3$), RSD 分别为0.64%、0.63%、1.12% ($n=3$)。

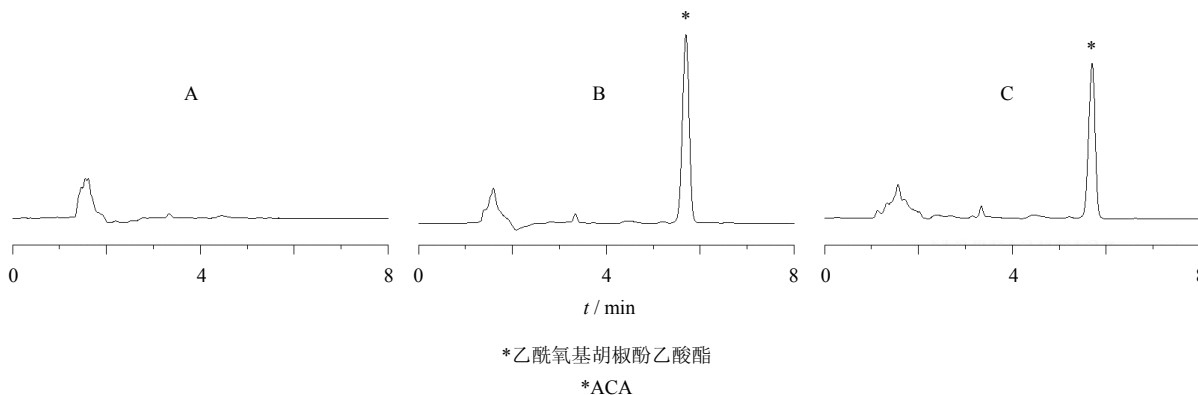


图2 空白亚微乳(A)、ACA 对照品(B)和ACA 亚微乳(C)的HPLC 色谱图

Fig. 2 HPLC chromatograms of blank submicron emulsion (A), ACA reference substance (B), and ACA submicron emulsion (C)

2.5.9 亚微乳中 ACA 的测定 精密量取 ACA 亚微乳 40 μL , 置 5 mL 量瓶中, 加甲醇定容, 摇匀, 滤过。取续滤液进样测定, 3 批自制 ACA 亚微乳的载药量分别为 881.1、870.6、880.2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。

2.6 ACA 亚微乳稳定性研究

2.6.1 离心稳定性 取 3 批自制 ACA 亚微乳样品适量置于 EP 管中, 4 000 r/min 离心 30 min, 结果均未见分层现象, 乳液表面均无油花出现。

2.6.2 高温稳定性 取灭菌分装后的 ACA 亚微乳, 在 40 $^{\circ}\text{C}$ 条件下放置 10 d。分别于第 0、5、10 天取样, 以外观性状、粒径、Zeta 电位、pH 值和质量分数为主要指标, 考察其稳定性, 结果见表 5。

2.6.3 光照稳定性 取灭菌分装后的 ACA 亚微乳, 置于 WD—A 药物稳定性检查仪中, 在 (4 500 \pm 500) lx 的条件下放置 10 d。分别于第 0、5、10 天取样, 考察乳剂的外观性状、粒径、Zeta 电位、pH 值和质

量分数, 结果见表 5。

2.6.4 冷藏稳定性 将灭菌分装后的 ACA 亚微乳, 在 4 $^{\circ}\text{C}$ 条件下避光放置 10 d。分别于第 0、5、10 天取样, 测定其外观性状、粒径、Zeta 电位、pH 值和质量分数, 结果见表 5。

2.6.5 长期放样稳定性 根据前期稳定性考察的结果, 选择存放 ACA 亚微乳相对稳定的条件进行长期的放样稳定性试验。取灭菌分装后的 ACA 亚微乳, 置于 4 $^{\circ}\text{C}$ 条件下, 分别于第 0、1、2、3、6 个月取样测定, 按稳定性项下重点考察项目考察, 结果见表 5。

稳定性试验结果显示, ACA 亚微乳的离心稳定性良好; 在高温和光照条件下粒径、电位变化不大, 但 pH 值和质量分数随着时间的延长下降较为明显; 冷藏条件下各项指标均较为稳定, 因此放置过程中要在避光、低温处存放。

表 5 不同条件下 ACA 亚微乳的稳定性考察结果 ($\bar{x} \pm s, n=3$)

Table 5 Stability of ACA submicron emulsion at different conditions ($\bar{x} \pm s, n=3$)

存放条件	时间	外观性状	粒径/nm	Zeta 电位/mV	pH 值	质量分数/%
高温	0 d	均一白色乳液	175.03 \pm 4.28	-30.80 \pm 0.44	7.02 \pm 0.01	100.00 \pm 0.14
	5 d	均一白色乳液	171.87 \pm 4.36	-35.14 \pm 3.23	5.86 \pm 0.12	30.62 \pm 0.51
	10 d	均一白色乳液	170.40 \pm 1.21	-34.00 \pm 4.54	5.16 \pm 0.09	10.04 \pm 0.58
光照	0 d	均一白色乳液	175.03 \pm 4.28	-30.80 \pm 0.44	7.02 \pm 0.01	100.00 \pm 0.14
	5 d	均一白色乳液	181.40 \pm 3.32	-34.30 \pm 1.88	4.99 \pm 0.20	56.23 \pm 0.34
	10 d	均一白色乳液	187.40 \pm 1.40	-30.03 \pm 1.09	4.70 \pm 0.15	31.02 \pm 0.39
冷藏	0 d	均一白色乳液	175.03 \pm 4.28	-30.80 \pm 0.44	7.02 \pm 0.01	100.00 \pm 0.14
	5 d	均一白色乳液	183.33 \pm 3.70	-33.47 \pm 1.60	6.89 \pm 0.11	99.39 \pm 0.28
	10 d	均一白色乳液	174.90 \pm 1.56	-31.25 \pm 0.46	6.35 \pm 0.10	98.44 \pm 0.23
4 $^{\circ}\text{C}$	0 月	均一白色乳液	175.03 \pm 4.28	-30.80 \pm 0.44	—	100.00 \pm 0.14
	1 月	均一白色乳液	175.00 \pm 4.53	-32.28 \pm 1.73	—	98.20 \pm 0.19
	2 月	均一白色乳液	202.63 \pm 2.03	-31.95 \pm 2.00	—	98.04 \pm 0.11
	3 月	均一白色乳液	191.13 \pm 4.10	-29.70 \pm 1.36	—	97.67 \pm 0.36
	6 月	均一白色乳液	195.51 \pm 3.68	-30.56 \pm 1.59	—	97.70 \pm 0.30

3 讨论

在建立 ACA 的定量分析方法时, 因不同的洗脱条件对药物的分离有较大影响, 曾选用常见的流动相不同比例甲醇-水进行考察, 但峰形都不理想; 后改用乙腈-水系统, 当乙腈-水比例调整为 60:40 时, ACA 出峰较快, 峰形理想, 分离度好, 故选择流动相为乙腈-水 (60:40)。

在制备亚微乳的过程中, 由于原料药 ACA 在大豆油中的溶解度有限, 需要加入有机溶剂来溶解

药物以及磷脂。实验中选择毒性较小的乙醇作为溶剂, 乙醇的加入量应以能刚好溶解药物和磷脂为宜, 过多的加入会延长有机溶剂的挥发时间。另外, 旋蒸挥去有机溶剂的时间不宜过长, 挥至油相变为澄清透亮即可, 时间过长很可能导致药物的析出。

由稳定性研究可知, 制备的亚微乳在高温和光照条件下性质不稳定, 长期存放于 4 $^{\circ}\text{C}$ 冰箱中, 各项指标较为稳定。与文献报道^[1]ACA 在较低温度下稳定的性质相一致。

参考文献

- [1] Yang X G, Eilerman R G. Pungent principal of *Alpinia galanga* (L.) Swartz and its applications [J]. *J Agric Food Chem*, 1999, 47(4): 1657-1662.
- [2] Moffatt J, Hashimoto M, Kojima A, et al. Apoptosis induced by 1'-acetoxychavicol acetate in Ehrlich ascites tumor cells is associated with modulation of polyamine metabolism and caspase-3 activation [J]. *Carcinogenesis*, 2000, 21(12): 2151-2157.
- [3] Nakamura Y, Murakami A, Ohto Y, et al. Suppression of tumor promoter-induced oxidative stress and inflammatory responses in mouse skin by a superoxide generation inhibitor 1'-acetoxychavicol acetate [J]. *Cancer Res*, 1998, 58(21): 4832-4839.
- [4] Cheah P B, Hasim N H A. Natural antioxidant extract from galangal (*Alpinia galanga*) for minced beef [J]. *J Sci Food Agric*, 2000, 80(10): 1565-1571.
- [5] Oonmetta-aree J, Suzuki T, Gasaluck P, et al. Antimicrobial properties and action of galangal (*Alpinia galanga* Linn.) on *Staphylococcus aureus* [J]. *LWT-Food Sci Technol*, 2006, 39(10): 1214-1220.
- [6] Matsuda H, Pongpiriyadacha Y, Morikawa T, et al. Gastro-protective effects of phenylpropanoids from the rhizomes of *Alpinia galanga* in rats: structural requirements and mode of action [J]. *Eur J Pharmacol*, 2003, 471(1): 59-67.
- [7] Ye Y, Li B A. 1'-S-1'-Acetoxychavicol acetate isolated from *Alpinia galanga* inhibits human immunodeficiency virus type 1 replication by blocking Rev transport [J]. *J Gen Virol*, 2006, 87(7): 2047-2053.
- [8] Awang K, Azmi M N, Aun L I L, et al. The apoptotic effect of 1'-S-1'-acetoxychavicol acetate from *Alpinia conchigera* on human cancer cells [J]. *Molecules*, 2010, 15(11): 8048-8059.
- [9] Ito K, Nakazato T, Xian M J, et al. 1'-Acetoxychavicol acetate is a novel nuclear factor κ B inhibitor with significant activity against multiple myeloma *in vitro* and *in vivo* [J]. *Cancer Res*, 2005, 65(10): 4417-4424.
- [10] Miyauchi M, Nishikawa A, Furukawa F, et al. Inhibitory effects of 1'-acetoxychavicol acetate on *N*-nitrosobis(2-oxopropyl)-amine-induced initiation of cholangiocarcinogenesis in *Syrison hamster* [J]. *Jpn J Cancer Res*, 2000, 91(5): 477-481.
- [11] Zhao Y X, Gao J Q, Sun X Y, et al. Enhanced nuclear delivery and cytotoxic activity of hydroxycamptothecin using O/W emulsions [J]. *J Pharm Pharm Sci*, 2007, 10(1): 61-70.
- [12] 华海婴, 刘琳, 赵永星, 等. 紫苏醇亚微乳剂的制备及其 HPLC 法测定 [J]. 中国医药工业杂志, 2008, 39(6): 447-449.
- [13] 张文忠, 韩保萍, 胡红杰, 等. 药物乳剂的乳化原理及乳化技术 [J]. 山东医药工业, 2000, 19(4): 29-31.
- [14] 王艳娇, 王涛, 李芳, 等. 地西洋亚微乳注射液处方及制备工艺的研究 [J]. 中国新药杂志, 2007, 16(2): 142-146.