

艳山姜挥发油自乳化释药系统的优化及评价

吴朝花, 严俊丽, 王 益, 吴林菁, 沈祥春*, 陶 玲*

贵州医科大学药学院, 贵州省普通高等学校天然药物药理与成药性评价重点实验室, 贵州 贵阳 550025

摘要: 目的 优选艳山姜 *Alpiniae zerumbet* 挥发油自乳化释药系统 (EOFAZ-SEDDS) 的处方, 并对其药剂学性质进行评价。方法 通过伪三元相图的绘制, 以乳化区域面积为指标, 筛选处方中乳化剂、助乳化剂、乳化剂与助乳化剂比例 (K_m), 确定最佳处方, 并对 EOFAZ-SEDDS 的外观、粒径、自乳化效率以及稳定性进行评价。结果 所得艳山姜挥发油自乳化传递系统的处方为艳山姜挥发油 (60%)、Kolliphor HS 15 (20%)、无水乙醇 (20%)。所得 EOFAZ-SEDDS 外观为淡黄色澄明液体, 加水稀释后可形成乳白色并带淡蓝色乳光的乳液, 于透射电子显微镜 (TEM) 下观察呈球形, 分布均匀, 粒径为 (171.67 ± 7.64) nm, Zeta 电位为 (-11.51 ± 1.22) mV。EOFAZ-SEDDS 在盐酸 (0.1 mol/L) 中自乳化时间最短。随着介质体积的增加, 自乳化时间延长。EOFAZ-SEDDS 自乳化后 24 h 内均未见有沉淀产生和分层现象, 且离心 30 min 仍未发生分层。结论 研究考察所得最佳处方制备的 EOFAZ-SEDDS 粒径适宜, 稳定性良好。

关键词: 艳山姜挥发油; 自乳化药物传递系统; 伪三元相图; 稳定性; 自乳化效率

中图分类号: R283.6 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2017)19-3970-07

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2017.19.011

Development of essential oil of *Alpiniae zerumbet* self-emulsifying drug release system

WU Chao-hua, YAN Jun-li, WANG Yi, WU Lin-jing, SHEN Xiang-chun, TAO Ling

High Educational Key Laboratory of Natural Medicinal Pharmacology and Drugability of Guizhou Province, Guiyang Medical University, Guiyang 550025, China

Abstract: **Objective** To optimize the formulation of essential oil of *Alpiniae zerumbet* self-emulsifying drug delivery system (EOFAZ-SEDDS) and evaluate its pharmacological properties. **Methods** The emulsifiers, co-emulsifiers and ratio of emulsifier to co-emulsifier (K_m) were selected through the pseudo-ternary phase diagram method, using emulsified area as selection index, and determine the optimal prescription. The appearance, particle diameter, self-emulsification efficiency, and stability were evaluated. **Results** The optimal SEDDS was composed of volatile oil (60%), Kolliphor HS 15 (20%), and anhydrous ethanol (20%). The appearance of EOFAZ-SEDDS was translucent diluted-yellow solution. EOFAZ-SEDDS diluted with water to form milky and pale blue emulsion with a particle size of (171.67 ± 7.64) nm and Zeta potential of (-11.51 ± 1.22) mV. The emulsion was observed to be spherical by transmission electron microscopy and distributed evenly. The self-emulsifying time of EOFAZ-SEDDS in hydrochloric acid (0.1 mol/L) was short. With the increase of the volume of medium, the self-emulsifying time was prolonged. The precipitation and delamination of EOFAZ-SEDDS were not observed within 24 h after self-emulsifying, and no stratification was observed after 30 min centrifugation. **Conclusion** The EOFAZ-SEDDS prepared by optimum formulation of this study has a good particle size and good stability.

收稿日期: 2017-05-11

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81760725, 81360650); 筑科合同 [20151001] 药 07 号; 贵州省留学人员科技活动项目经费 (黔人项目资助合同 [2013] 02 号); 贵州省科技合作项目 (黔科合 LH 字 [2016] 7368); 贵州省高等教育科技创新团队 (黔教合人才团队字 [2014] 31); 贵州省科技创新创新团队 (黔科合人才团队 [2015] 4025 号); 贵州省高层次人才百层次人才 (贵州科技厅黔科合人才 [2015] 4029 号); 贵州省教育厅拔尖人才计划 (黔教合 KY2016 [073])

作者简介: 吴朝花 (1989—), 女, 在读硕士, 主要从事中药民族药新药研发和药物新剂型及新技术研究工作。

Tel: 15086046550 E-mail: 425350152@qq.com

***通信作者** 沈祥春 (1973—), 男, 博士, 教授, 从事心血管药物药理、功能天然产物化学生物学研究。

Tel: (0851)88416149 E-mail: shenxiangchun@126.com

陶 玲 (1975—), 女, 硕士, 教授, 主要从事中药民族药新药研发和药物新剂型及新技术研究工作。

Tel: (0851)6908568 E-mail: 649511230@qq.com

Key words: essential oil of *Alpiniae zerumbet* (Pers.) Burtet Smith; self-emulsifying drug delivery system; pseudo ternary phase diagram; stability; self-emulsifying efficiency

艳山姜为姜科山姜属植物艳山姜 *Alpinia zerumbet* (Pers.) Burtet Smith 的干燥成熟果实,始见于《植物名实图考》,是贵州各少数民族习用的民族药,具有温中燥湿、行气止痛、截虐之功效,主治心腹冷痛、胸腹胀满、消化不良、呕吐腹泻等症状,已作为贵州地产民族药被收录于2003年版《贵州省中药、民族药标准》。艳山姜主要化学成分为挥发油类、黄酮类、二萜类和有机酸类等化合物,课题组前期研究发现艳山姜挥发油(EOFAZ)为其主要活性部位,具有抗心肌缺氧、抗动脉粥样硬化、抗溃疡等药理作用^[1],尤其对血管内皮细胞损伤具有显著的保护作用^[2-5]。此外,EOFAZ 还具显著的降压作用和抗心肌缺血作用,且降压不依赖于交感神经系统,可作为治疗心血管疾病的潜在药物,具有较大的开发和利用价值。但其水溶性差,易挥发,性质不稳定,目前尚未见相关制剂研究报道。

自乳化药物传递系统(self-emulsifying drug delivery system, SEDDS)是由油相、乳化剂和助乳化剂组成的固体或液体制剂,其基本特征是在胃肠道内或环境温度适宜(通常指体温 37℃)及温和搅拌的条件下,自发乳化形成粒径在 100~500 nm 左右的自乳化释药系统^[6-8]。SEDDS 作为一种优良的给药系统,能有效增加难溶性药物的溶解度,且由于乳滴的分散度大,药物吸收快,可明显提高生物利用度^[9]。SEDDS 在制备时不需要特殊的设备,操作简单,易于保存,具备低黏度、稳定、靶向给药^[10-11]等特点。本研究根据 EOFAZ 和 SEDDS 的特点,以具有挥发性的 EOFAZ 药物自身作为自乳化药物递送系统的油相,进行 SEDDS 的制备研究,将挥发油包裹于 O/W 自乳化传递系统的内相中,以获得适宜于临床给药的传递系统,更好地发挥其血管内皮保护作用。

1 仪器与材料

ME104/02 型分析天平,梅特勒-托利多仪器上海有限公司;XH-C 型漩涡混合器,金坛市白塔新宝仪器厂;UPW-UP-10 型纯水仪,成都天萃宁科技有限公司;BT-90 纳米激光粒度分布仪,丹东百特仪器有限公司;JEM-2100 型透射电子显微镜,日本电子公司;Zetasizer Nano S90 马尔文纳米粒度分析仪,英国马尔文仪器有限公司。

15-羟基硬脂酸聚乙二醇酯(Kolliphor HS 15),德国巴斯夫公司;大豆磷脂,上海太伟药业有限公司,批号 20140702;无水乙醇,国药集团化学试剂有限公司,批号 20160927;1,2-丙二醇,天津市恒兴化学试剂制造有限公司,批号 20160103;聚乙二醇 400 (PEG400),西陇化工股份有限公司,批号 1001211;丙三醇,上海申博化工有限公司,批号 0602101;磷酸盐缓冲液(PBS),批号 16053002,北京鼎国昌盛生物技术有限责任公司;盐酸,重庆川东化工(集团)有限公司,批号 20140501;水为超纯水,其余试剂均为分析纯。EOFAZ,自制。

2 方法与结果

2.1 EOFAZ-SEDDS 的处方筛选

2.1.1 伪三元相图的绘制 以 EOFAZ 为油相(O),乳化剂与助乳化剂以一定的质量比(K_m)混匀形成混合乳化剂(S/A)。称取适量的挥发油与混合乳化剂分别以 9:1、8:2、7:3、6:4、5:5、4:6、3:7、2:8、1:9 的质量比混合(固定体系质量为 0.5 g),涡旋状态下逐滴加入纯水,记录形成微乳临界点时各组分的质量分数。以油相、水相、乳化剂与助乳化剂混合物为 3 个顶点,用 Orgin 7.5 软件绘制伪三元相图,以乳化区域面积(图中 M 区域)大小为考察指标。

2.1.2 乳化剂的考察 固定 $K_m=1:1$,以乳化区域面积大小为考察指标,按“2.1.1”项方法进行伪三元相图的绘制,考察乳化剂分别为 Kolliphor HS 15、磷脂对形成微乳区域面积大小的影响。结果表明,以 Kolliphor HS 15 为乳化剂的处方乳化区域面积较大。结果见图 1。

2.1.3 复合乳化剂比例的考察 以磷脂和 Kolliphor HS 15 为复合乳化剂,进行复合乳化剂比例的考察。设置二者比例为 2:1、1:1、1:2、1:4、1:6、1:9,分别通过“2.1.1”项的方法绘制伪三元相图,以乳化区域面积大小为考察指标进行复合乳化剂比例的考察。由结果可知,随着磷脂用量的减小,乳化区域面积逐渐变大,所以选择单一乳化剂 Kolliphor HS 15 为乳化剂。结果见图 2。

2.1.4 助乳化剂的考察 确定 Kolliphor HS 15 为乳化剂, $K_m=1:1$,考察助乳化剂分别为无水乙醇、1,2-丙二醇、丙三醇、PEG400 对形成微乳区域面积

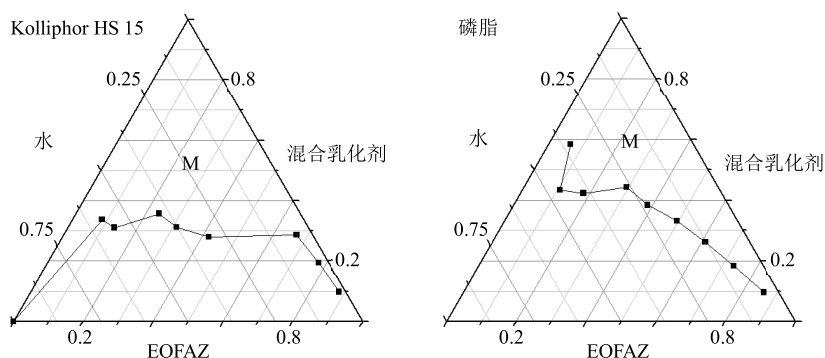


图 1 不同乳化剂的伪三元相图

Fig. 1 Pseudo-ternary phase diagram of different emulsifiers

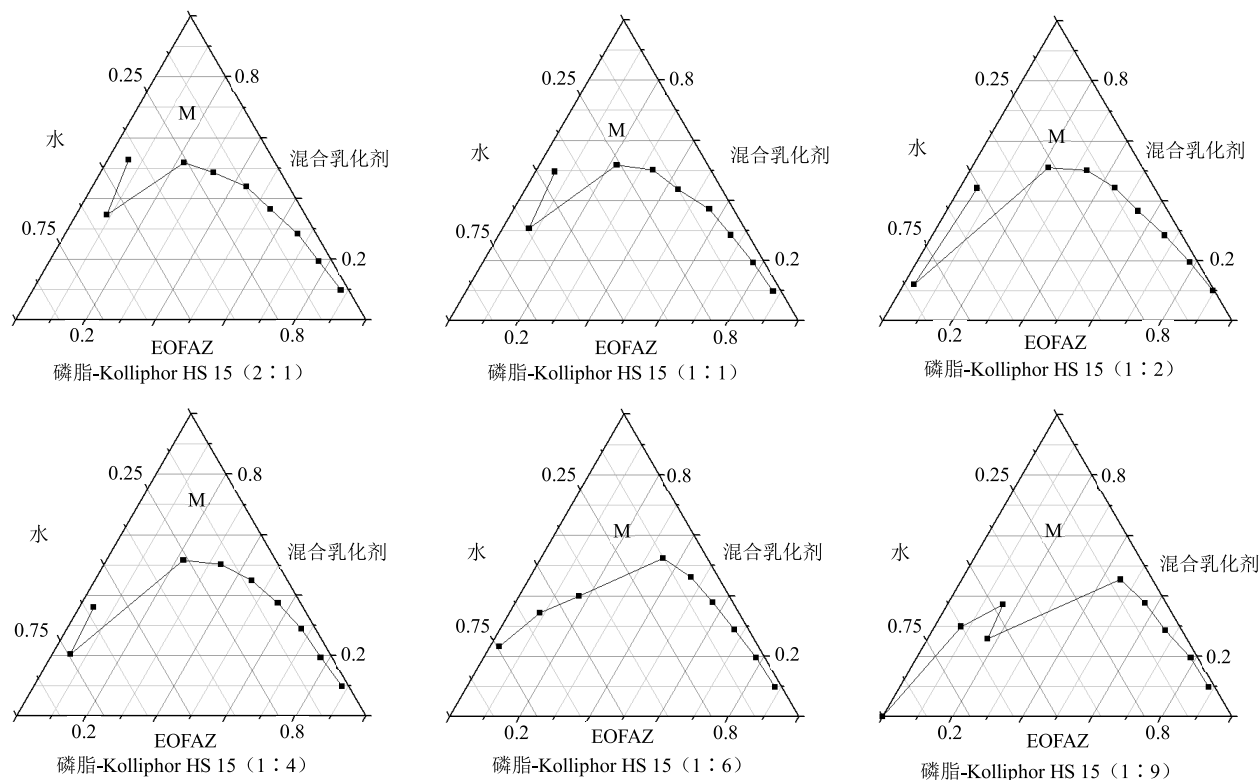


图 2 复合乳化剂不同比例的伪三元相图

Fig. 2 Pseudo-ternary phase diagram of different proportions of composite emulsifiers

大小的影响, Origin 7.5 软件绘制伪三元相图。由结果可知, 当以无水乙醇为助乳化剂时, 乳化区域面积最大。结果见图 3。

2.1.5 K_m 值的确定 根据以上实验结果, 分别称取适量油相、乳化剂、助乳化剂, 分别按 K_m 为 1:4、2:3、1:1、3:2、4:1 的质量比配制一系列乳化剂与助乳化剂混合物, 分别通过“2.1.1”项的方法绘制伪三元相图, 以乳化区域面积大小为指标, 确定 K_m 值。由结果可知, 乳化区域随 K_m 值增大而增大, 当 K_m 值增大到 1:1 时, 乳化区域最大, 当 K_m 值继续增大, 乳化区域逐渐减小, 故选择 K_m =

1:1。结果见图 4。

2.2 最优处方的确定

通过以上对乳化剂、助乳化剂及 K_m 的考察, 选择 Kolliphor HS 15 为乳化剂, 乙醇为助乳化剂, K_m 为 1:1。当 EOFAZ 与乳化剂和助乳化剂混合溶液比例为 1:9、2:8、3:7、4:6、5:5、6:4、7:3 时, 均能得到乳白色, 略带淡蓝色乳光的亚微乳体系, 但当 EOFAZ 与乳化剂和助乳化剂混合溶液比例为 7:3, EOFAZ-SEDDS 自乳化后易分层。综合考虑 SEDDS 的载油量, 尽可能少的乳化剂, 及其自乳化后的稳定性, 确定最佳处方为 EOFAZ

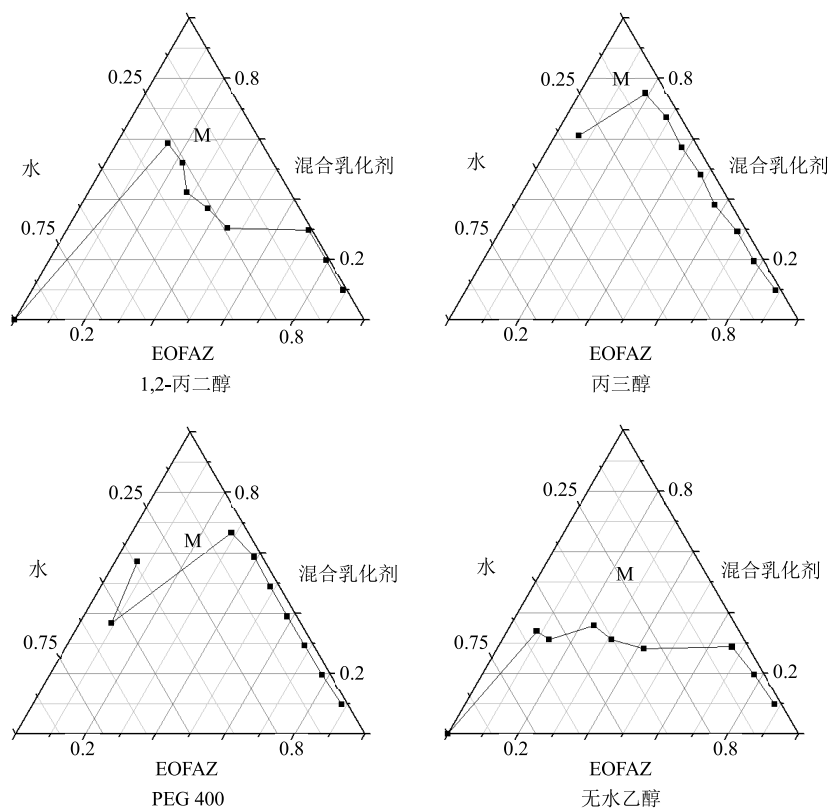


图 3 不同助乳化剂的伪三元相图

Fig. 3 Pseudo-ternary phase diagram of different co-emulsifiers

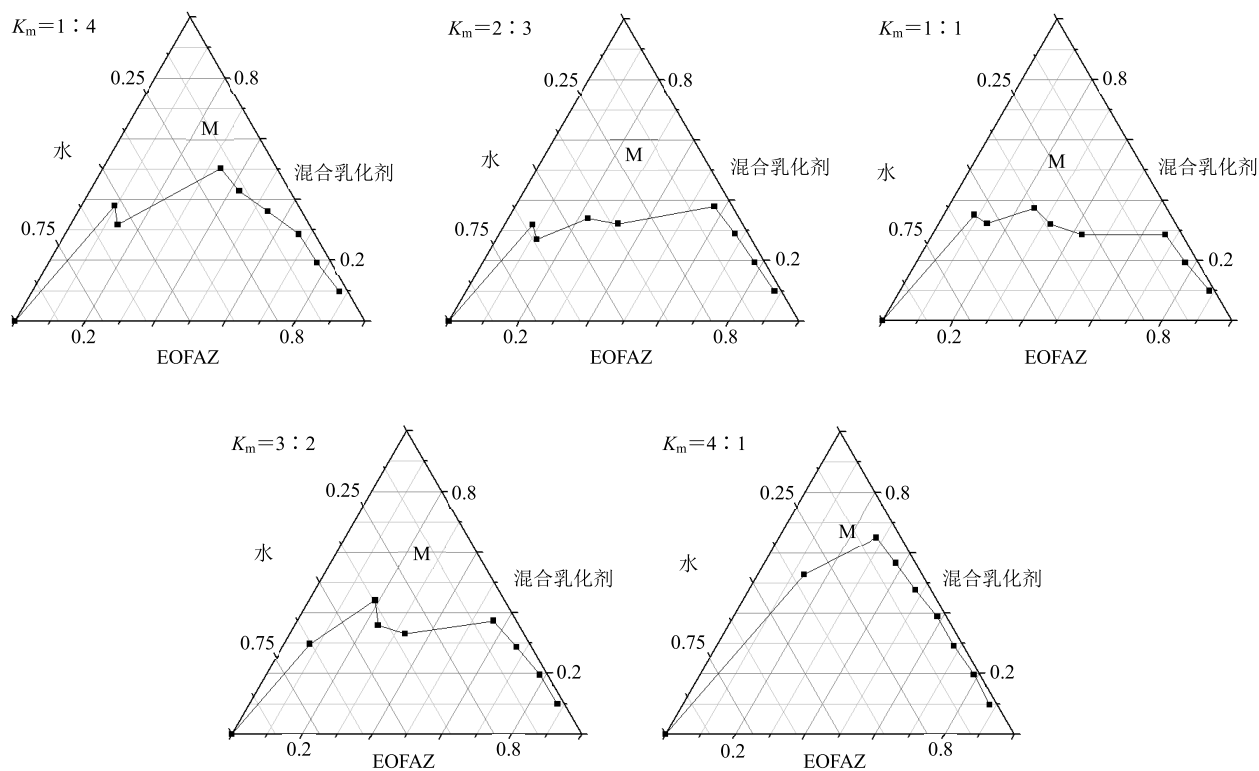


图 4 不同 K_m 的伪三元相图

Fig. 4 Pseudo-ternary phase diagram of different K_m

与混合乳化剂比例为 6:4。

2.3 外观和形态

最优处方制备所得 EOFAZ-SEDDS 外观为澄清透明的液体, 将其加入 100 倍量的 37 ℃ 蒸馏水稀释, 取适量用 2% 磷钨酸负染, 透射电镜观察。结果显示, EOFAZ-SEDDS 自乳化后呈球形乳滴, 大小较均匀。见图 5。

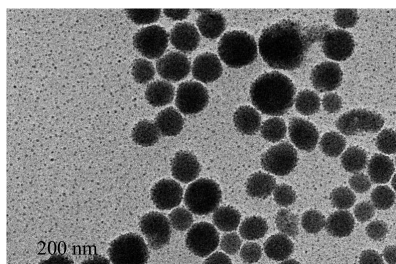


图 5 EOFAZ-SEDDS 乳化后透射电镜照片

Fig. 5 TEM photograph of EOFAZ-SEDDS after emulsification

2.4 粒径

按最优处方制备所得 EOFAZ-SEDDS, 适量稀释数倍, 用激光粒度测定仪测定粒径。结果显示 EOFAZ-SEDDS 的平均粒径为 (171.67 ± 7.64) nm ($n=3$)。结果见图 6。

2.5 Zeta 电位的测定

取最优处方制备所得 EOFAZ-SEDDS, 用 37 ℃ 蒸馏水稀释 100 倍后, 进行 Zeta 电位测定。结果表明其 Zeta 电位为 (-11.51 ± 1.22) mV ($n=3$), 见图 7。

2.6 自乳化效率

通过目测观察自乳化系统在溶液中完全分散所需的时间, 即自乳化时间, 以及乳剂的外观来评价体系的自乳化速率。

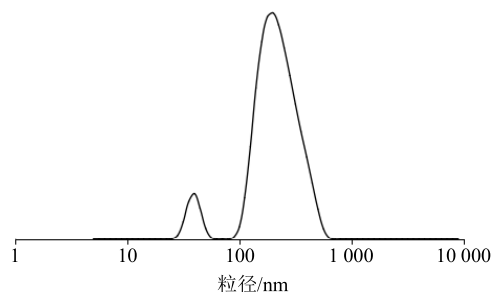


图 6 EOFAZ-SEDDS 乳化后粒径分布

Fig. 6 Particle size distribution of EOFAZ-SEDDS after emulsification

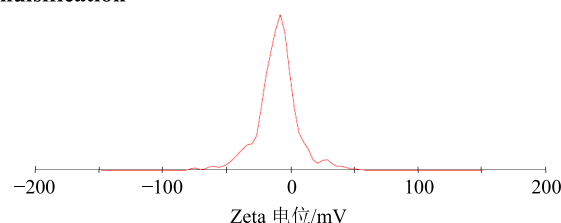


图 7 EOFAZ-SEDDS 乳化后 Zeta 电位分布

Fig. 7 Zeta potential distribution of EOFAZ-SEDDS after emulsification

2.6.1 分散介质的影响 精密称取最优处方制备所得 EOFAZ-SEDDS 0.5 g, 分别加入 50 mL 纯水、0.1 mol/L HCl 溶液、PBS (pH 6.8), 于 37 ℃ 恒温水浴下搅拌, 目测法观察并记录 EOFAZ-SEDDS 均匀分散成乳所需的时间及外观。结果显示, EOFAZ-SEDDS 在 0.1 mol/L HCl 溶液中自乳化时间最短, 见表 1。

2.6.2 介质体积的影响 根据“2.6.1”项考察结果, 选取 0.1 mol/L 盐酸为分散介质, 在 37 ℃ 条件下, 考察 EOFAZ-SEDDS 分别在一次性加入 50、100、150 mL 分散介质中的自乳化效率。结果显示, 随着介质体积的增加, 自乳化时间延长, 见表 2。

表 1 不同分散介质对 EOFAZ-SEDDS 自乳化效率的影响 ($n=3$)

Table 1 Effect of different disperse media on self-emulsification efficiency of EOFAZ-SEDDS ($n=3$)

分散介质	自乳化时间/min	外观
纯水	0.96 ± 0.02	乳白色均一体系, 略带淡蓝色乳光
PBS (pH 6.8)	0.69 ± 0.03	乳白色均一体系, 略带淡蓝色乳光
0.1 mol/L 盐酸	0.63 ± 0.02	乳白色均一体系, 略带淡蓝色乳光

表 2 介质体积对 EOFAZ-SEDDS 自乳化效率的影响 ($n=3$)

Table 2 Effect of different medium volumes on self-emulsifying efficiency of EOFAZ-SEDDS ($n=3$)

分散介质体积/mL	时间/s	外观
50	0.63 ± 0.02	乳白色均一体系, 略带淡蓝色乳光
100	1.11 ± 0.03	乳白色均一体系, 略带淡蓝色乳光
150	1.72 ± 0.04	乳白色均一体系, 略带淡蓝色乳光

2.7 EOFAZ-SEDDS 稳定性考察

2.7.1 稀释体积对 EOFAZ-SEDDS 稳定性的影响 将 0.5 g EOFAZ-SEDDS 分别用 20、50、100 mL 纯水稀释后,于常温和 4 ℃下放置 24 h,观察沉淀和分层;并将稀释后的亚微乳置于具塞试管中,4 000 r/min 离心 30 min,观察。结果表明,随着稀释体积的增加,无论于常温还是 4 ℃条件下放置,EOFAZ-SEDDS 自乳化后 24 h 内均未见有沉淀产生和分层现象,且离心 30 min 仍未发生分层。见表 3。

2.7.2 不同分散介质对 EOFAZ-SEDDS 稳定性的影响 将 0.5 g EOFAZ-SEDDS 分别用 100 mL 纯水、

0.1 mol/L HCl 溶液、PBS (pH 6.8) 稀释后,于常温和 4 ℃下放置 24 h,观察沉淀和分层;并将稀释后的亚微乳置于具塞试管中,4 000 r/min 离心 30 min,观察。结果表明,EOFAZ-SEDDS 在不同分散介质中自乳化后 24 h 内均未见有沉淀产生和分层现象,且经 4 000 r/min 离心 30 min 不发生分层。说明不同分散介质对 EOFAZ-SEDDS 自乳化后的稳定性无影响。见表 4。

3 讨论

通常认为电位绝对值大于 30 mV 时,体系稳定,但本实验 Zeta 电位测定结果显示,EOFAZ-SEDDS

表 3 不同稀释体积对 EOFAZ-SEDDS 乳化后稳定性的影响 ($n = 3$)

Table 3 Effects of different dilution volumes on stability of EOFAZ-SEDDS after emulsification ($n = 3$)

温度	稀释体积/mL	外观	离心稳定性
常温	20	乳白色均一体系,略带淡蓝色乳光	未见分层
	50	乳白色均一体系,略带淡蓝色乳光	未见分层
	100	乳白色均一体系,略带淡蓝色乳光	未见分层
4 ℃	20	乳白色均一体系,略带淡蓝色乳光	未见分层
	50	乳白色均一体系,略带淡蓝色乳光	未见分层
	100	乳白色均一体系,略带淡蓝色乳光	未见分层

表 4 不同分散介质对 EOFAZ-SEDDS 乳化后稳定性的影响 ($n = 3$)

Table 4 Effect of different disperse media on stability of EOFAZ-SEDDS after emulsification ($n = 3$)

温度	分散介质	外观	离心稳定性
常温	纯水	乳白色均一体系,略带淡蓝色乳光	未见分层
	0.1 mol/L HCl 溶液	乳白色均一体系,略带淡蓝色乳光	未见分层
	PBS (pH 6.8)	乳白色均一体系,略带淡蓝色乳光	未见分层
4 ℃	纯水	乳白色均一体系,略带淡蓝色乳光	未见分层
	0.1 mol/L HCl 溶液	乳白色均一体系,略带淡蓝色乳光	未见分层
	PBS (pH 6.8)	乳白色均一体系,略带淡蓝色乳光	未见分层

自乳化后的 Zeta 电位为 (-11.51 ± 1.22) mV,仍具有较好的稳定性,可能因为微乳体系中含非离子型乳化剂时,空间位阻对微乳的稳定起重要作用,如陈小新等^[12]报道电位绝对值并不高的葛根素自微乳制剂仍具有较好的稳定性。

SEDDS 经口服后,在胃肠液中被不断被稀释,一方面乳化剂浓度降低,也许会影响微乳界面膜的稳定性,另一方面胃肠液的 pH 值对微乳的相行为也有影响^[13-15]。因此,考察 SEDDS 的稀释倍数及不同分散介质对 SEDDS 稳定性的影响,对研究 SEDDS 进入体内后是否仍能保持较好的微乳状态具有重要意义。实验结果表明,EOFAZ-SEDDS 自乳化后的稳定性不受稀释体积和 pH 值的影响。由

此可预测 EOFAZ-SEDDS 在胃肠道中自乳化后不受胃肠道 pH 值影响,且在胃肠道被体内液体大量稀释后,稳定性良好,使 EOFAZ 在被胃肠道吸收之前以亚微乳状态存在,有利于提高 EOFAZ 的口服生物利用度^[16]。

磷脂为天然的两性离子乳化剂,其能够显著降低油水界面张力,乳化作用较强,而且因其为天然乳化剂,是目前公认的安全范围最大的乳化剂。非离子型乳化剂 Kolliphor HS 15 毒性相对较低,其作为注射传递系统的乳化剂,使用范围大,并已经被欧洲药典收载,成为制备微乳时最常选用的乳化剂之一^[17]。本研究通过伪三元相图中乳化区域大小的变化考察单独使用磷脂和 Kolliphor HS 15,以及

二者联合应用乳化效果的差别。实验结果显示,与单独使用 Kolliphor HS 15 作为乳化剂相比较,加入磷脂作为混合乳化剂后,乳化区域反而变小,甚至出现胶团析出,可能是因为磷脂是两性离子乳化剂,EOFAZ 中成分较多,电荷情况复杂,导致磷脂变性所致;同时磷脂的亲水亲油平衡值(HLB)较低,如浓缩磷脂 HLB 为 3~4,粉末大豆磷脂 HLB 为 5~7^[18],适用于 W/O 型微乳的制备。因此本研究单独采用 Kolliphor HS 15 作为乳化剂。

参考文献

- [1] 贵州省中药材、民族药材质量标准 [S]. 2003.
- [2] 张彦燕,沈祥春. 艳山姜化学成分及药理作用研究进展 [J]. 中药药理与临床, 2010, 26(5): 179-181.
- [3] Tao L, Hu H S, Shen X C. Endothelium-dependent vasodilatation effects of the essential oil from *Fructus Alpinia Zerumbet* on rat thoracic aortic rings *in vitro* [J]. *Phytomedicine*, 2013, 20(5): 387-393.
- [4] Chen Y, Li D, Xu Y, *et al.* Essential oils from *Fructus A. zerumbet* protect human aortic endothelial cells from apoptosis induced by OX-LDL *in vitro* [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2014, doi: 10.1155/2014/956824.
- [5] 张彦燕,文波,陶玲,等. 艳山姜挥发油对脂多糖诱导损伤的血管内皮细胞保护作用研究 [J]. 中药药理与临床, 2014, 30(4): 66-68.
- [6] 彭璇,陈苹苹,包强,等. 水飞蓟宾过饱和自乳化给药系统的制备及性质研究 [J]. 中草药, 2010, 41(1): 40-44.
- [7] 文波,令狐克刚,徐旖旎,等. 艳山姜挥发油抑制 JNK1/2/3 磷酸化对 ox-LDL 诱导 HAECs 损伤的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(22): 112-115.
- [8] 柯秀梅,杨荣平,郭响香,等. 自乳化释药系统 (SEDDS) 对姜黄素类组分增溶作用的研究 [J]. 中草药, 2014, 45(7): 935-941.
- [9] 李兆明,陈智,于峰. 自微乳制剂的研究进展 [J]. 齐鲁药事, 2009, 28(2): 98-100.
- [10] Saad L, Leylliane F L I, Jose H, *et al.* Antihypertensive effects of the essential oil of *Alpinia zerumbet* and its main constituent, terpinen-4-ol, in DOCA-salt hypertensive conscious rats [J]. *Fund Clin Pharmacol*, 2003, 17(3): 323-330.
- [11] 张莉,向东,洪净. 肝靶向去甲斑蝥素微乳的研究 [J]. 药学学报, 2004, 39(8): 650-655.
- [12] 陈小新,原素,谢称石,等. 葛根素自微乳给药系统的制备及其质量评价 [J]. 中草药, 2011, 42(8): 1512-1516.
- [13] 张喜凤,马晋隆,史家骏. 自微乳递药系统质量评价的研究进展 [J]. 中国医药工业杂志, 2016, 47(5): 637-642.
- [14] Christiansen M L, Holm R, Kristensen J, *et al.* Cinnarizine food-effects in beagle dogs can be avoided by administration in a self nano emulsifying drug delivery system (SNEDDS) [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2014, 57: 164-172.
- [15] 柯秀梅,刘频健,余文敏,等. 丹参酮类组分自乳化释药系统的肠吸收特征研究 [J]. 中草药, 2017, 48(13): 2697-2703.
- [16] Bahloul B, Lassoued M A, Seguin J, *et al.* Self-emulsifying drug delivery system developed by the HLB-RSM approach: Characterization by transmission electron microscopy and pharmacokinetic study [J]. *Int J Pharm*, 2015, 487(1/2): 56-63.
- [17] Scheller K J, Williams S J, Lawrence A J, *et al.* An improved method to prepare an injectable microemulsion of the galanin-receptor 3 selective antagonist, SNAP 37889, using Kolliphor[®] HS 15 [J]. *Methods X*, 2014, 1: 212-216.
- [18] 李丽. 大豆磷脂及其在药剂中的应用 [J]. 黑龙江医药, 2010, 23(2): 178-182.