

苦参碱直肠原位温敏凝胶的制备及性能评价

薛棱芬, 殷雅卓, 谢兴亮*, 邹 维, 陈 林

成都医学院药学院, 四川 成都 610500

摘要: 目的 优选得到具有温敏性和直肠滞留黏附性的苦参碱原位温敏凝胶。方法 通过冷法制备, 以胶凝温度为指标, 采用星点设计-效应面法 (CCD-RSM), 对泊洛沙姆 407 (P407)、泊洛沙姆 188 (P188) 以及羧甲基纤维素钠 (CMC-Na) 的用量进行优选, 采用质构仪测定制剂的凝胶强度、黏附力, 通过大鼠直肠给药考察其直肠滞留情况, 并以改良桨法考察体外释放度。结果 确定的苦参碱原位温敏凝胶最优处方为苦参碱 2%、CMC-Na 1.0%、P188 1.3%、P407 16.5%、苯扎溴铵 0.02%。该处方凝胶在大鼠直肠给药后不会出现泄漏, 且能在体内滞留 6 h 以上, 其体外释放符合 Weibull 模型。结论 优选得到符合直肠给药需求的苦参碱原位温敏凝胶。

关键词: 苦参碱; 直肠原位温敏凝胶; 制剂处方; 凝胶强度; 黏附力; 释放度; 直肠滞留; Weibull 模型

中图分类号: R283.6 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2017)06-1311-06

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2017.06.012

Preparation and performance evaluation of matrine-loaded thermosensitive *in situ* gel for rectum

XUE Ling-fen, YIN Ya-zhuo, XIE Xing-liang, ZOU Wei, CHEN Lin

School of pharmacy, Chengdu Medical College, Chengdu 610500, China

Abstract: Objective Optimize to obtain the *in situ* gel of matrine with thermosensitivity and rectal retention of bioadhesion rectum. **Methods** Thermosensitive gel was prepared by cold method, and then using gelation temperature as an indicator, central combination design-response surface method (CCD-RSM) was used to optimize the dosage of P407, P188, and CMC-Na. Texture Analyzer was used to measure the gel strength and adhesion of prescription, the rectal retention was investigated by rectal administration, and the release rate was explored by modified paddle method. **Results** The optimal prescription was matrine 2%, CMC-Na 1.0%, P188 1.3%, P407 16.5%, and benzalkonium bromide 0.02%. The prescription gel did not leak after rectal administration in rats, which can remain in the body for more than 6 h, *in vitro* release in line with Weibull model. **Conclusion** The optimized matrine-loaded thermosensitive *in situ* gel could meet the requirement of rectal administration.

Key words: matrine; thermosensitive *in situ* gel for rectum; prescription; gel strength; adhesion; drug release; rectal retention; Weibull model

溃疡性结肠炎是一种慢性非特异性结肠炎症, 近年来随着我国生活水平的提高, 发病率亦呈逐年上升趋势^[1]。由于病因尚不十分清楚, 病情轻重不等, 多呈反复发作的慢性病程, 其治疗相当棘手, 被世界卫生组织列为现代难治病之一^[2]。目前该疾病的药物治疗多采用口服、静脉、直肠 3 种给药途径, 其中经直肠给药能定位作用于局部病灶, 具有缓解症状快, 能针对性治疗局部病理变化的优势^[3-4]。

然而, 目前直肠常用的灌肠剂、栓剂等剂型存在容易泄露、给药不便、患者顺应性差等问题, 仍不适应结直肠局部疾病治疗的实际需求。

直肠原位温敏凝胶具有在室温与体温相应条件下的溶液-凝胶转变特性, 能在给药位置快速凝胶化以实现定位黏附, 有效防止药物泄漏, 延长滞留时间, 改善用药便利性, 实现定位、连续给药^[5-7], 有望针对性解决现有直肠剂型存在的不足。苦参碱是

收稿日期: 2017-10-09

基金项目: 四川省科技创新苗子工程培育项目 (2016072); 国家级大学生创新创业训练计划项目 (201513705027); 成都医学院应用开发与成果转化培育项目 (CYCG16-02)

作者简介: 薛棱芬, 女, 硕士研究生, 从事药物制剂研究。Tel: 15828152390 E-mail: 781856389@qq.com

*通信作者 谢兴亮, 男, 博士, 教授, 研究方向为中药学与中药新制剂。Tel: (028)62739515 E-mail: 421733038@qq.com

传统中药苦参的主要活性成分, 现代研究表明其具有较强的抗炎、抗肿瘤作用^[8-13], 在中国已上市了苦参碱栓、苦参碱注射液等多种制剂产品, 疗效肯定, 临床应用广泛。据研究发现苦参碱可明显提高外周血 CD8⁺Ts 细胞水平, 从而调节机体免疫^[14-16]。本实验以苦参碱为模型药物, 采用星点设计-效应面法 (CCD-RSM) 筛选苦参碱温敏凝胶的制剂处方, 并对其体外质量进行评价。

1 仪器与试药

UltiMate3000 型高效液相色谱仪, 美国戴安公司; BP211D 型电子天平, 德国 Sartorius 公司; RC6 型溶出仪, 天津市国铭医药设备有限公司; HH-2 恒温水浴, 上海常思工贸有限公司; SMS 质构仪, 英国 TAXT plus 公司。

苦参碱, 西安开来生物工程有限公司, 批号 K140510, 质量分数 98%; 泊洛沙姆 407 (P407, 批号 WPAK592B)、泊洛沙姆 188 (P188, 批号 WPAK524B), BASF 公司; 羧甲基纤维素钠 (CMC-Na, 批号 C153934), 美国 Ashland 公司; 苯扎溴铵, 南昌白云药业有限公司, 批号 20160330; 乙腈为色谱纯, 水为纯化水, 其余试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 苦参碱温敏凝胶制备

采用冷法^[17]制备, 量取一定量的纯化水, 先加入 0.02% 的苯扎溴铵作为防腐剂, 再在连续搅拌下依次加入 2.0% 的苦参碱、CMC-Na、P188、P407 直至完全溶解, 最后补加水至全量, 置于 4 ℃ 冰箱中冷藏 24 h 至澄清, 即得。

2.2 胶凝温度测定

采用反转试管法^[18]测定, 取 4 mL 凝胶溶液于带温度计的试管中, 将试管置于 (37.0±0.5) ℃ 的恒温水浴锅中, 每隔 30 s 将试管反转观察凝胶化情况, 待将试管反转但凝胶不流动时, 记录此时温度计显示温度即为胶凝温度, 每个样品平行测定 3 次。

2.3 CCD-RSM 优化温敏凝胶处方

2.3.1 星点设计 根据预实验结果可知, 处方中苦参碱、防腐剂苯扎溴铵对胶凝温度影响较小, 因此, 以处方中 CMC-Na (X_1)、P407 (X_2)、P188 (X_3) 的用量作为考察因素, 三者优化范围分别为 0.1%~1.2%、0~1.6%、14%~18%, 以 3 因素 5 水平星点设计实验优化温敏凝胶处方, 水平代码分别为 -1.732、-1、0、+1、+1.732, 以胶凝温度 (T) 作为响应变量。实验设计的因素和水平见表 1。

表 1 星点实验设计及胶凝温度测定结果 ($\bar{x} \pm s, n=3$)

Table 1 Results of CCD-RSM and gelation temperature measurement ($\bar{x} \pm s, n=3$)

试验号	CMC-Na/%	P188/%	P407/%	$T/^\circ\text{C}$
1	0.3 (-1)	0.3 (-1)	14.8 (-1)	—
2	1.0 (+1)	0.3	14.8	37.67±0.21
3	0.3	1.3 (+1)	14.8	—
4	1.0	1.3	14.8	44.23±0.31
5	0.3	0.3	17.2 (+1)	28.77±0.06
6	1.0	0.3	17.2	26.23±0.21
7	0.3	1.3	17.2	32.43±0.12
8	1.0	1.3	17.2	32.37±0.12
9	0.1 (-1.732)	0.8 (0)	16.0 (0)	34.17±0.12
10	1.2 (+1.732)	0.8	16.0	32.80±0.10
11	0.7 (0)	0 (-1.732)	16.0	28.40±0.17
12	0.7	1.6 (+1.732)	16.0	38.60±0.00
13	0.7	0.8	14.0 (-1.732)	—
14	0.7	0.8	18.0 (+1.732)	26.70±0.17
15	0.7	0.8	16.0	32.97±0.15
16	0.7	0.8	16.0	33.20±0.10
17	0.7	0.8	16.0	32.60±0.20
18	0.7	0.8	16.0	33.17±0.15
19	0.7	0.8	16.0	33.17±0.21
20	0.7	0.8	16.0	33.33±0.06

“—” 表示未检测到胶凝温度

“—” indicates that gelation temperature was not detected

2.3.2 数据模型拟合 采用 Design-Expert 8.0.6 软件, 对各自变量和变量的关系进行 2 次多项式回归, 以拟合方程的拟合优度 (R^2) 和置信度 (P) 作为模型判定标准, 数学模型如下: $T=b_0+b_1X_1+b_2X_2+b_3X_3+b_4X_1^2+b_5X_2^2+b_6X_3^2+b_7X_1X_2+b_8X_1X_3+b_9X_2X_3$ 。

实验设计处方及胶凝温度结果见表 1, 对胶凝温度和各自变量的模型拟合如下: $T=334.68+17.27 X_1+8.38 X_2-34.38 X_3+3.43 X_1X_2-1.51 X_1X_3-0.42 X_2X_3+2.71 X_1^2+1.30 X_2^2+0.97 X_3^2$, $r^2=0.989 1$, $P<0.000 1$, 由 r^2 和 P 值可看出, 该模型拟合度较优。

2.3.3 效应面优化和处方验证 根据 2 次多项式模型绘制三维效应面图及二维等高线图, 以胶凝温度 34 ℃ 为目标温度, 选择 5 个具有代表性处方进行验证, 计算胶凝温度偏差, 评价该模型预测能力。

根据该模型方程, 拟合的 3D 效应曲面图如图 1, 可看出胶凝温度随着 P407 用量增大而降低, 随

着 P188 用量增大而增大, CMC-Na 用量对胶凝温度没有明显影响, 且 P407 用量对胶凝温度的影响最大。在优化处方中选择 5 个具有代表性的处方, 各制备 3 份, 测定实际胶凝温度, 对该优化方法的

准确度进行验证和评价, 实验结果见表 2。从表 2 可知各处方胶凝温度实测值与预测值之间的偏差均在 5% 以内, 表明拟合方程预测性较好。

$$\text{偏差} = (\text{预测值} - \text{实测值}) / \text{预测值}$$

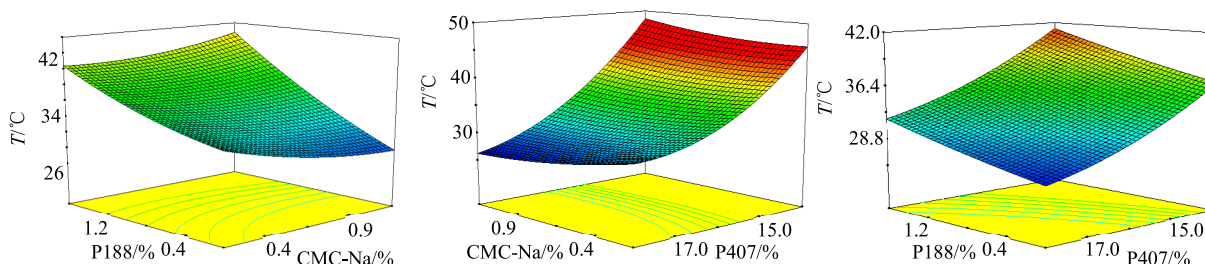


图 1 胶凝温度的三维效应面图

Fig. 1 Three-dimensional effect chart of gelation temperature

表 2 处方验证及优化结果 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

Table 2 Prescription verification and optimization results ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

处方号	CMC-Na/%	P188/%	P407/%	预测胶凝温度/°C	实测 $T/^\circ\text{C}$	偏差/%
1	1.0	1.3	16.5	34.0	32.67 ± 0.35	3.91
2	0.4	0.6	15.7	34.0	33.67 ± 0.06	0.98
3	0.7	0.8	15.9	34.0	34.33 ± 0.31	0.98
4	0.3	1.3	16.5	34.0	34.27 ± 0.06	0.78
5	1.0	0.4	15.3	34.0	32.70 ± 0.10	3.82

2.4 凝胶强度与黏附力测定

采用质构仪^[19]测定温敏凝胶的凝胶强度与黏附力, 将温敏凝胶置于 100 mL 烧杯中, 设置水浴温度为 37 °C, 利用质构仪 P/0.5 探头, 测试前、测试时、测试后探头移动速率均为 1 mm/s, 初始力为 5 g, 探头下移的距离为 10 mm, 记录探头下降时所需的最大力即为凝胶强度, 探头返回时所需的最大力即为黏附力。

对前述优化确定的 5 个处方温敏凝胶的凝胶强度与黏附力进行测定, 结果见表 3, 从表 3 中数据可看出, 处方 1 的凝胶强度和黏附力均为最大值。

2.5 直肠滞留实验

雄性 SD 大鼠 15 只, 随机分为 5 组, 5 个具有

表 3 凝胶强度与黏附力的测定结果 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

Table 3 Determination of gel strength and adhesion force ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

处方号	凝胶强度/g	黏附力/g
1	29.96 ± 1.54	22.99 ± 1.94
2	18.96 ± 1.31	13.95 ± 0.01
3	17.29 ± 0.17	12.86 ± 0.31
4	16.94 ± 0.16	11.76 ± 0.43
5	22.10 ± 0.59	16.65 ± 0.43

代表性的处方各 1 组, 每组 3 只, 向温敏凝胶中加入 0.5% 亚甲基蓝染料, 采用大鼠灌胃针通过肛门将各处方温敏凝胶 0.2 mL 给予至肛门以上 4 cm 直肠段, 观察肛门周围毛色, 以判断凝胶是否从肛门泄露, 如没有泄露, 分别于给药后 0.5、2.0、6.0 h 各放血处死 1 只大鼠, 解剖并观察凝胶在直肠的分散黏附情况, 以判断其在直肠的滞留情况。

优化确定的 5 个处方中, 处方 3、4 给药后会出现泄露, 而处方 1、2、5 不会出现泄露, 且凝胶在直肠内能保留 6 h 以上, 动物实验情况见表 4, 凝胶在直肠内的滞留情况见图 2。

2.6 苦参碱温敏凝胶含量测定方法建立

2.6.1 色谱条件 色谱柱为 SWELL C₁₈ (250 mm × 4.6 mm, 5 μm); 流动相为乙腈-2%磷酸三乙胺 (5 :

表 4 苦参碱温敏凝胶的泄露情况

Table 4 Leakage of matrine-loaded thermosensitive gel

处方号	胶凝温度/°C	实验动物/只	出现泄露/只
1	32.67 ± 0.35	3	0
2	33.67 ± 0.06	3	0
3	34.33 ± 0.31	4	3
4	34.27 ± 0.06	3	2
5	32.70 ± 0.10	3	0



图 2 凝胶在大鼠体内滞留情况

Fig. 2 Gel retention in rats

95); 体积流量为 1.0 mL/min; 检测波长为 205 nm; 柱温为 40 °C, 理论塔板数不低于 3 000。

2.6.2 标准曲线的建立 取苦参碱对照品约 4 mg, 精密称定, 置 10 mL 量瓶中, 用流动相溶解后稀释至刻度, 摇匀, 配成质量浓度为 398 $\mu\text{g/mL}$ 的储备液。分别精密量取储备液 0.05、0.20、0.40、0.60、0.80、1.00 mL 置 10 mL 量瓶中, 用流动相稀释至刻度, 得到质量浓度分别为 1.99、7.96、15.92、23.88、31.84、39.8 $\mu\text{g/mL}$ 的对照品溶液, 各进样 10 μL , 记录峰面积, 以待测物质量浓度为横坐标 (X)、峰面积为纵坐标 (Y) 进行线性回归, 所得回归方程为 $Y=0.3759X+0.0971$, $r^2=0.9997$, 表明苦参碱在 2~40 $\mu\text{g/mL}$, 质量浓度与峰面积线性关系良好。

2.6.3 精密度试验 精密称量并配制 8、16、32 $\mu\text{g/mL}$ 的对照品溶液各 3 份, 分别按“2.6.1”项下方法测定峰面积, 计算日内精密度和日间精密度 (5 d)。结果日间精密度分别为 1.92%、0.38%、0.34%, 日内精密度分别为 1.65%、0.03%、0.20%, 均小于 2%, 表明该方法精密度良好。

2.6.4 重复性试验 精密称取含 2.0% 苦参碱的温敏凝胶 0.1 g 于 100 mL 量瓶中, 加水定容, 同法配制 6 份, 按“2.6.1”项下方法测定, 按“2.6.2”项下回归方程计算含量。结果样品中苦参碱质量分数的 RSD 为 1.27%, 表明该方法重复性良好。

2.6.5 加样回收率实验 精密称取含 2.0% 苦参碱的温敏凝胶 0.1 g 于 100 mL 量瓶中, 再加入 2 mg/mL 苦参碱对照品溶液 1 mL, 加水定容, 同法配制 6 份, HPLC 测定, 记录峰面积并计算各质量浓度的加样回收率, 结果平均回收率为 (101.26 $\pm$ 1.63) %, RSD 为 1.61%, 表明该方法准确度良好。

2.7 体外释放度测定

2.7.1 体外释放度测定方法 采用桨法测定, 并根

据温敏凝胶的剂型特点, 为模拟直肠中凝胶状态, 对样品在溶出杯中的盛放方法进行了改进。称取 1 g 温敏凝胶于圆柱形玻璃样品池中 (直径 28 mm, 图 3), 以半透膜 (截留相对分子质量 12 000~14 000) 代替直肠封闭样品池口, 将样品池倒置于装有恒温 37.5 °C 的 900 mL 磷酸缓冲盐 (pH 7.4) 溶出杯中 (图 4), 转速 100 r/min, 分别于 15、30、60、120、180、240、360、480 min 取出 2 mL, 同时补充 2 mL 的新鲜溶出介质, 0.45 μm 微孔滤膜滤过, HPLC 测定苦参碱含量, 计算苦参碱的累积释放度。

2.7.2 优化备选处方的体外释放度考察 处方 1、

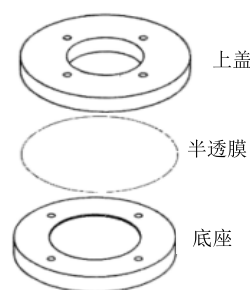


图 3 温敏凝胶玻璃样品池结构示意图

Fig. 3 Schematic diagram of structure of glass sample cell of thermosensitive gel

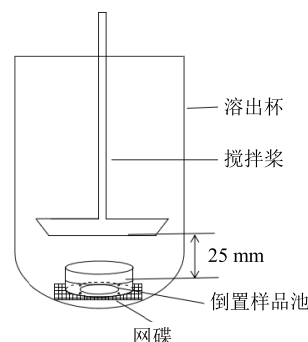


图 4 温敏凝胶样品放置示意图

Fig. 4 Schematic diagram of thermosensitive gel samples place

2、5 的体外释放曲线见图 5。采用 Origin Pro 8.0 软件对释药曲线进行模型拟合,拟合优度以校正决定系数 (r^2) 和方差分析 (P) 等参数进行衡量,并根据拟合方程计算累积溶出 50%、63.2%所需时间,分别以 T_{50} 和 T_d 表示,结果见表 5,各处方释药曲线采用 Weibull 分布模型均能成功拟合,其中处方 2 的 T_{50} 、 T_d 值均明显小于处方 1、5,溶出速率明显更快。处方 1 和处方 5 的释药曲线较为相似,相对而言,处方 1 的 T_{50} 和 T_d 略大,可能与其处方中 P188、P407 用量略大和凝胶强度更大相关,同时,考虑到处方 1 的黏附力更大,更有利于温敏凝胶在体内的长时间黏附。因此,最终确定处方 1 为最优

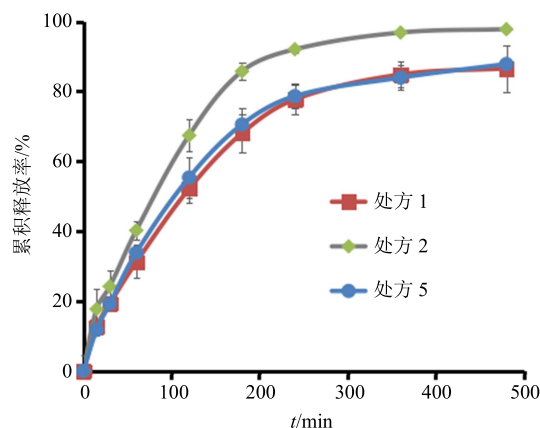


图 5 处方 1、2、5 的溶出曲线
Fig. 5 Dissolution curves of prescriptions 1, 2, and 5

表 5 优化备选处方释药曲线的方程拟合和释药参数结果

Table 5 Equation fitting of release curve and release parameters of optimized alternative prescription drug					
处方号	拟合方程	r^2	P	T_{50}/min	T_d/min
1	$Y=1-\exp\{-[0.01\times(X+1.74)]^{0.87}\}$	0.99	1.92×10^{-8}	110.23	168.21
2	$Y=1-\exp\{-[0.01\times(X+3.95)]^{1.10}\}$	1.00	3.37×10^{-8}	73.97	104.62
5	$Y=1-\exp\{-[0.01\times(X+2.78)]^{0.86}\}$	0.99	1.96×10^{-8}	104.23	159.27

处方,即苦参碱 2%,CMC-Na 1.0%、P188 1.3%、P407 16.5%、苯扎溴铵 0.02%。

2.7.3 不同溶出条件对释药性能的影响 考察了处方 1 凝胶在不同转速、溶出介质条件下的体外释放度,结果见图 6,结果表明该制剂在不同介质中的累积释放度没有明显差异,转速对释药略有影响,转速 100 r/min 条件下释药速率比 25、50 r/min 略快,释放更为完全。

3 讨论

P407 是国内外研究较为深入的温敏性材料,具有低毒性、良好的生物相容性等特点因而被广泛应用^[20-21],单用 P407 时,胶凝温度较低,常用同系

物 P188 进行调节。同时,为增加凝胶的生物黏附性和直肠滞留性能,常加入 HPMC、CMC-Na、卡波姆、海藻酸钠等高分子材料。前期对比发现,苦参碱温敏凝胶中分别加入上述材料后,以 CMC-Na 直肠黏附滞留效果较好,因此本制剂以 CMC-Na 为黏附材料。处方筛选时,先以胶凝温度为指标,通过 CCD-RSM 法对上述处方中各辅料用量进行了优选,确定了 5 个备选处方,再通过凝胶强度、黏附力、体内滞留与体外释放度等性能的对比分析,最终确定了具有预期胶凝温度、黏附性能的最优处方,达到溃疡性结直肠炎治疗所需的液态灌肠和结直肠黏附滞留的预期目标。

温敏凝胶在直肠中的滞留是影响其用药效果的关键性质。本实验直肠滞留实验中处方 1、2、5 未出现泄漏,而处方 3、4 出现泄漏,对比其胶凝温度和生物黏附力发现处方 1、2、5 的胶凝温度较低,且凝胶强度和生物黏附力较大。据文献报道^[22],P407 浓度越高,胶凝温度越低,生物黏附力越大,而少量 P188 能使温敏凝胶中 PEO 和 PPO 链段比例发生改变,使胶凝温度升高,可能会导致凝胶强度及生物黏附力发生改变,因此,处方 3 中 P407 浓度较低,处方 4 中 P188 浓度较高导致生物黏附力降低,可能是导致其泄漏的主要原因。因此,可以看出直肠中的滞留效果主要受胶凝温度、黏附力影

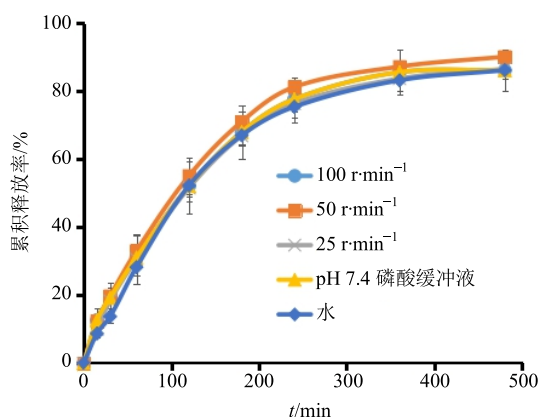


图 6 不同溶出条件的溶出曲线
Fig. 6 Dissolution curves of different dissolution conditions

响,如果凝胶温度过高,凝胶溶液给药后在直肠内难以凝胶化而以液体状态泄漏流出,另一方面,如果凝胶的生物黏附力太小,即使其在体内能实现凝胶化,也易被排出。

目前国内外对温敏凝胶的体外释放度考察无统一装置和方法,FDA 推荐使用 Franz 扩散池考察半固体制剂体外释放度^[23]。课题组采用该法对苦参碱温敏凝胶的体外释放度进行了测定,但在取样和补液时在接收池极易产生气泡,凝胶与溶出介质的接触面积不易控制,导致测定结果的 RSD 达到 10% 以上。文献中也常用透析袋法,但透析袋的释药面积也不易控制,本实验参照欧洲药典透皮贴剂释放度测定的浸出池以及周巧云^[24]设计的样品池,自制样品池用于装载药物,但当容器开口向上放置时,同样存在膜与凝胶间气泡难以排出干净的问题,且为满足与膜接触,容器中凝胶溶液盛放量也不易控制。因此,实验采用了精密称取适量凝胶溶液(符合漏槽条件)盛放于样品池中,用膜密封好池口,再缓缓倒置样品池以完全排出膜与溶液间气泡,经实验考察,可避免面积变异对释药性能的影响,最终得到了较为稳定的测定结果,较适宜于温敏凝胶的释放度测定。

参考文献

- [1] 欧阳钦, Tandon R, Goh K L, 等. 亚太地区炎症性肠病处理共识意见(一)[J]. 胃肠病学, 2006, 11(4): 233-238.
- [2] 江学良, 崔慧斐. 溃疡性结肠炎治疗的新思路[J]. 世界华人消化杂志, 2007, 15(4): 319-322.
- [3] 刘剑锋. 应用 5-氨基水杨酸保留灌肠治疗溃疡性结肠炎的临床效果[J]. 现代消化及介入诊疗, 2016, 21(2): 1672-1674.
- [4] 尹诗文. 中药煎剂联合庆大霉素、地塞米松保留灌肠治疗慢性结(直)肠炎的临床研究[D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2015.
- [5] 阙慧卿, 陈洪, 彭华毅, 等. 雷公藤内酯醇纳米脂质体温敏凝胶的制备与鼻腔黏膜渗透性考察[J]. 中草药, 2017, 48(17): 3517-3522.
- [6] 申去非. 黄芩苷液体栓的制备与体内外评价[D]. 天津: 天津大学, 2011.
- [7] 苏珊珊, 韩博, 陈文, 等. 维药溃结安温敏凝胶的制备与其释药性能研究[J]. 中草药, 2015, 46(6): 840-845.
- [8] 周剑, 曹爱玲, 舒诚荣. 苦参碱对神经胶质瘤 U87 细胞增殖和侵袭的抑制作用研究[J]. 现代药物与临床, 2017, 32(7): 1184-1187.
- [9] 王珂欣, 高丽, 周玉枝, 等. 苦参碱抗肝癌细胞增殖的 ¹H-NMR 代谢组学研究[J]. 中草药, 2017, 48(20): 4275-4283.
- [10] 卓新风, 姬颖华. 苦参碱对人肺癌 A549 细胞增殖、侵袭和血管生成的抑制作用及其机制研究[J]. 现代药物与临床, 2017, 32(5): 767-771.
- [11] 张绪慧, 郑堰心, 张丽, 等. 氧化苦参碱对人结肠癌 SW620 细胞 p16/cyclinD1/CDK4 通路的影响[J]. 中草药, 2014, 45(15): 2201-2205.
- [12] 王淑静, 任爽, 张家宁, 等. 氧化苦参碱对 HepG-2 与 A549 细胞增殖抑制与促凋亡活性比较研究[J]. 药物评价研究, 2017, 40(11): 1545-1549.
- [13] 张庆, 茹庆国, 刘艳, 等. 苦参碱与氧化苦参碱对炎症相关结直肠癌的化学预防作用研究[J]. 中草药, 2016, 47(9): 1548-1553.
- [14] 白煜, 朱志超, 蒋丽佳, 等. 苦参碱对人原代白血病细胞的体外作用研究[J]. 药物评价研究, 2015, 38(3): 262-266.
- [15] 刘梦英. 苦参碱结肠缓释微丸的制备及其在比格犬体内的药动学研究[D]. 银川: 宁夏医科大学, 2014.
- [16] 钟振东, 熊永爱, 杨玲, 等. 苦参碱对溃疡性结肠炎大鼠肠黏膜细胞因子和自由基的影响[J]. 中国医药生物技术, 2011, 6(4): 251-254.
- [17] Yong C S, Oh Y K, Jung S H, et al. Preparation of ibuprofen-loaded liquid suppository using eutectic mixture system with menthol[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2004, 23(5): 347-353.
- [18] 张田野, 王垚, 李蒙, 等. 叶黄素眼用温敏型原位凝胶的制备及体外释放研究[J]. 中国药学杂志, 2015, 50(21): 1880-1884.
- [19] Koffi A A, Agnely F, Besnard M, et al. In vitro and in vivo characteristics of a thermogelling and bioadhesive delivery system intended for rectal administration of quinine in children[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2008, 69(1): 167-175.
- [20] 王丽娟, 朱照静. 泊洛沙姆 407 温度敏感型原位凝胶的研究进展[J]. 中国药学杂志, 2009, 44(4): 245-248.
- [21] 曹礼华. 乳酸环丙沙星温度敏感型原位凝胶的初步研制[D]. 南京: 南京农业大学, 2011.
- [22] Huang W W, Zhang N, Hua H Y, et al. Preparation, pharmacokinetics and pharmacodynamics of ophthalmic thermosensitive *in situ* hydrogel of betaxolol hydrochloride[J]. *Biomed Pharmacother*, 2016, 83: 107-113.
- [23] 汪卫军. 新型黄体酮阴道缓释凝胶的研制[D]. 杭州: 浙江大学, 2014.
- [24] 周巧云. 复方莪术油的泊洛沙姆温敏凝胶研制[D]. 镇江: 江苏大学, 2011.