

地榆皂苷自乳化药物传递系统的制备及质量评价

邹 娅, 徐应淑, 张德华, 陈月月, 邓从玲, 陈 梦, 郭福照, 熊永爱*

遵义医学院药学院, 贵州 遵义 563000

摘要:目的 建立地榆皂苷自乳化药物传递系统的制备方法并对其进行质量评价。方法 通过溶解度试验、辅料配伍、三元相图中形成乳剂区域面积的大小和 *D*-最优混料实验设计来筛选地榆皂苷自乳化药物传递系统的处方组成和比例, 以载药量、粒径和分散系数为评价指标, 对油相、表面活性剂和助表面活性剂的用量进行考察。最后以成乳的外观形态、粒径、分散系数、Zeta 电位和体外溶出度为评价指标, 评价其质量。结果 得到地榆皂苷自乳化药物传递系统最优处方为 Oblique CC497-聚山梨酯 20-Transcutol P (0.25 : 0.45 : 0.30), 载药量 23.93 mg/g, 平均粒径为 (207.92 ± 2.13) nm, Zeta 电位为 (38.84 ± 0.18) mV。体外释放结果表明, 地榆皂苷自乳化药物传递系统的释药速率极显著地高于地榆皂苷原料药。结论 首次建立了地榆皂苷自乳化药物传递系统, 工艺合理可行, 质量稳定。

关键词: 地榆皂苷; 自乳化药物传递系统; 溶解度; 体外释放; 原料药

中图分类号: R283.6 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2018)06-1317-07

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2018.06.013

Preparation and quality evaluation of self-emulsifying drug delivery system of total saponins of *Sanguisorba officinalis*

ZOU Ya, XU Ying-shu, ZHANG De-hua, CHEN Yue-yue, DENG Cong-ling, CHEN Meng, GUO Fu-zhao, XIONG Yong-ai

School of Pharmacy, Zunyi Medical University, Zunyi 563000, China

Abstract: **Objective** To optimize the formulation of the self-emulsifying drug delivery system of total saponins of *Sanguisorba officinalis* and evaluate its characteristics. **Methods** The formulation and its proportion of the self-emulsifying drug delivery system of total saponins of *S. officinalis* were optimized based on the solubility tests, formula compatibility, microemulsion area in the ternary phase diagram and *D*-optimal mixing experiment design. The dosage of oil phase, surfactant and co-surfactant were investigated by drug loading, particle size, and polydispersity index. The appearance, particle size, polydispersity index, Zeta potential, and *in vitro* release of preparation were finally evaluated. **Results** The ratio of oil phase, surfactant, and co-surfactant was 0.25 : 0.45 : 0.30. The drug loading was 23.93 mg/g, the average particle size was (207.92 ± 2.13) nm and the zeta potential was (38.84 ± 0.18) mV. The release of SEDDS was superior to the bulk drug apparently. **Conclusion** The self-emulsifying drug delivery system of total saponins of *S. officinalis* was established. The technology was feasible and the quality was stable.

Key words: total saponins of *Sanguisorba officinalis*; self-emulsifying drug delivery system; solubility; *in vitro* release; bulk drug

放、化疗作为肿瘤治疗的主要手段, 存在骨髓抑制等严重毒副作用。常常导致患者外周血白细胞数量减少、免疫功能降低。提高肿瘤患者对放、化疗药物的耐受程度对于提高其生存质量具有重要意义。目前上市销售的地榆升白片是以单味地榆为原料研制的成方制剂, 对放、化疗引起的外周血白细胞数量减少有显著抑制作用^[1], 但该品种存在很多

制约其临床应用和发展的问題, 如物质基础和作用机制不明确、药动学参数缺失、起效缓慢、药效强度受剂量的限制(60 mg 为口服极量)、质量标准低等, 使得该品种无法跻身临床一线品种, 未能成为骨髓抑制的重磅药物。因此, 对该品种进行制剂改造和开发, 才能挖掘地榆的最佳药效潜力。课题组前期研究表明, 地榆皂苷是地榆升高白细胞的主要

收稿日期: 2017-11-13

基金项目: 遵义医学院博士启动基金(F808); 贵州省中医药管理局项目(Q2YY-2016-016); 2017年遵义医学院大学生创新计划项目

作者简介: 邹 娅, 女, 在读硕士生, 从事药剂学研究。E-mail: 1036461423@qq.com

*通信作者 熊永爱, 博士, 副教授。E-mail: xya180@sina.com

有效成分,包括地榆皂苷 I 和地榆皂苷 II 2 种有效成分^[2-4],二者均为生物药剂学分类系统(BCS)中第 4 类药物。地榆皂苷主要具有促进小鼠骨髓造血干细胞增殖,增加骨髓抑制小鼠外周血白细胞、红细胞和血小板的数量,降低抗癌药物所致骨髓抑制的毒副作用等药理作用^[5-8]。然而地榆皂苷难溶于水,这成为限制其口服生物利用度的主要因素。

自乳化药物传递系统(SED DS)是由油相、表面活性剂、助表面活性剂和药物组成的透明均匀的溶液,在胃肠道蠕动或环境温度 37 ℃时轻微搅拌可自乳化成粒径为 5 μm 以下的水包油型乳剂^[9-11]。其主要用于提高水难溶性或脂溶性药物的溶解度和口服生物利用度^[12-13]。本课题旨在利用 SED DS 提高地榆皂苷的溶解度,为地榆皂苷新型口服制剂的研究与开发奠定基础。

1 仪器与材料

Agilent1260 高效液相色谱仪,安捷伦科技有限公司;ZRS-8GD 智能溶出度测试仪,天津市天大天发科技有限公司;H-7650 型透射电镜,日立公司;90Plus PALS 激光粒度仪,美国布鲁克海文仪器公司;1-2 型恒温磁力搅拌器,上海司乐仪器有限公司。地榆皂苷,实验室自制;地榆皂苷 I 对照品,批号 MUST-17022502,质量分数 99.47%,成都普菲德生物技术有限公司,供含量测定用;油酸聚乙二醇甘油酯(Labrafil M 1944CS)、聚甘油油酸酯(Obleique CC497)、二乙二醇单乙基醚(Transcutol P)、辛/癸酸聚乙二醇甘油酯(Labrasol),法国嘉法狮公司;中链甘油三酸脂(MCT)、肉豆蔻酸异丙酯(IPM)、油酸、油酸乙酯、棕榈酸异丙酯(IPP),国药集团化学试剂有限公司;蓖麻油、聚山梨酯-20、聚山梨酯-80、聚山梨酯-85、聚乙二醇-200(PEG-200)、聚乙二醇-400(PEG-400)、聚乙二醇-600(PEG-600),成都科龙化工试剂厂;乙腈、甲醇,HPLC 级,Grade 公司;纯化水,其余均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 地榆皂苷的制备及含量测定方法的建立

2.1.1 地榆皂苷的制备 采用三步碱沉法制备地榆皂苷^[14]。取地榆饮片 1 kg,适当粉碎后加 8 倍量 90% 乙醇回流提取 2 次,每次 1.5 h,滤过,合并 2 次提取液,静置放冷后,加 10% 的 NaOH 溶液调 pH 至 12~14,静置过夜,离心去沉淀,滤液抽滤得到上清液。上清液减压浓缩成至适当体积,加水适量至乙醇浓度 20% 左右,用 10% 的 NaOH 溶液调 pH 至

11~12,静置 12 h,离心收集沉淀;上清液继续用 10% 的 NaOH 溶液调 pH 至 12~13,静置 12 h,离心收集沉淀;合并 2 次沉淀,于 70 ℃减压至干,用无水乙醇回流 45 min,滤过,收集滤液,减压回收乙醇至有固形物析出,挥干,所得固形物 70 ℃减压干燥 12 h,即得。

2.1.2 色谱条件 色谱柱为 Unitary C₁₈ 柱(250 mm×4.6 mm, 5 μm);流动相为乙腈-水(32:68);体积流量 1 mL/min;柱温 30 ℃;检测波长 203 nm;进样量 10 μL;理论塔板数按地榆皂苷 I 峰计不低于 3 000。

2.1.3 对照品溶液的配制 精密称定地榆皂苷 I 对照品 6.08 mg,置于 5 mL 量瓶中,加入适量甲醇,超声使之溶解,放冷至室温后,定容,即得质量浓度为 1.216 mg/mL 的地榆皂苷 I 对照品溶液。用 0.22 μm 滤膜滤过备用。

2.1.4 供试品溶液的配制 精密称定地榆皂苷粉末 5.02 mg,置于 5 mL 量瓶中,加入适量甲醇,超声使之溶解,放冷至室温后,定容,即得质量浓度为 1.004 mg/mL 的地榆皂苷供试品溶液。用 0.22 μm 滤膜滤过备用。

2.1.5 线性关系考察 将“2.1.3”项下的对照品溶液依次逐级稀释成系列质量浓度的对照品溶液,分别含地榆皂苷 I 38.0、76.0、152.0、304.0、608.0、1 216.0 μg/mL。按“2.1.2”项下色谱条件,进样量为 10 μL。以峰面积为纵坐标(Y),进样量为横坐标(X)进行线性回归,得回归方程 $Y=2\,738.9 X-82.987$, $r=0.999\,4$ 。结果表明,地榆皂苷 I 在 38.0~1 216.0 μg 与峰面积呈良好的线性关系。

2.1.6 地榆皂苷含量测定^[15] 按照“2.1.4”项下方法制备地榆皂苷供试品溶液,按照“2.1.2”项下色谱条件进样,测得质量分数为 97.06%,结果见图 1。

2.2 SED DS 处方的优化与制备

2.2.1 辅料的筛选 称取 2 g 不同种类的油、表面活性剂、助表面活性剂于 5 mL 离心管中,加入过量地榆皂苷原料药,并记录原料药加入量,涡旋混匀,置于恒温振荡箱中,在 37 ℃、150 r/min 条件下振荡 72 h,取出,8 000 r/min 离心 8 min,取适量上清加甲醇稀释定容,0.22 μm 微孔滤膜滤过,按“2.1.2”项下色谱条件进样,进样量为 10 μL。根据峰面积计算地榆皂苷在各种辅料中的溶解度,结果见表 1。可知辅料 Obleique CC497、油酸、聚山梨酯-20 和 Transcutol P 对地榆皂苷增溶效果好。

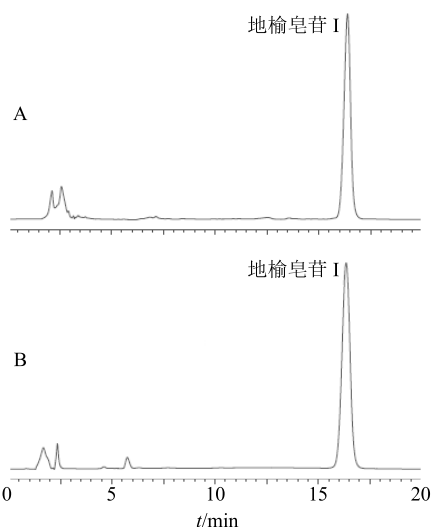


图 1 地榆皂苷 I 对照品 (A) 和供试品 (B) 定量测定的 HPLC 图

Fig. 1 HPLC results for ziyuglycoside I reference substance (A) and total saponins of *S. officinalis* (B)

表 1 地榆皂苷在各辅料中的溶解度

Table 1 Solubility of total saponins of *S. officinalis* in various excipients

辅料	溶解度/(mg·g ⁻¹)
油相	
Labrafil M 1944CS	1.79
Obleique CC497	2.87
蓖麻油	0.88
IPP	0.56
油酸	2.63
MCT	0.45
IPM	0.52
油酸乙酯	0.44
表面活性剂	
Labrasol	1.40
聚山梨酯-20	4.23
聚山梨酯-85	1.43
聚山梨酯-80	1.55
助表面活性剂	
PEG-400	8.58
PEG-600	7.91
PEG-200	9.13
Transcutol P	9.75

2.2.2 三元相图的绘制 分别以 Obleique CC497 和油酸为油相, 聚山梨酯-20 为表面活性剂, Transcutol P 为助表面活性剂, 通过三元相图中成乳区域面积的大小比较 2 种油相对地榆皂苷的增溶效果。固定助表面活性剂质量分数为 0%、5%、10%、15%、20%、25%、30%, 每确定 1 个质量分数, 对应表面活性

剂的质量分数为 30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%, 根据处方 3 种辅料总和为 100%, 剩下的为油相质量分数^[16]。按此质量分数比例称取各种辅料, 涡旋混匀后取空白乳剂加入到 200 mL 蒸馏水中, 置磁力搅拌器上恒速搅拌, 计时 2 min。根据溶液的澄清度和乳化时间 (微泛蓝光, 澄清透明, 并在 2 min 内迅速乳化的为自乳化区, 呈浑浊状乳白色或混合前即分层的为非乳化区) 确定自乳化区。分别以油相 (Obleique CC497 和油酸)、表面活性剂 (聚山梨酯-20)、助表面活性剂 (Transcutol P) 为顶点绘制三元相图, 结果见图 2。

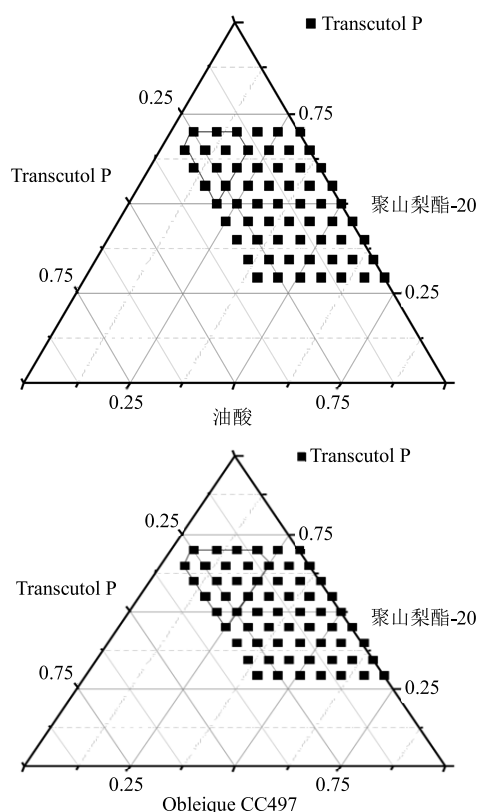


图 2 油酸/聚甘油油酸酯-聚山梨酯-20-Transcutol P 的三元相图

Fig. 2 Ternary phase diagram of oleic acid/Obleique CC497-Tween-20-Transcutol P

2.2.3 D-最优混料实验设计优化最优处方 通过绘制三元相图, 选择成乳区域面积大的为处方辅料, 以 Obleique CC497 (油相) 的质量 (X_1)、聚山梨酯-20 (表面活性剂) 的质量 (X_2)、Transcutol P (助表面活性剂) 的质量 (X_3) 的比例为考察因素, 以地榆皂苷的载药量 (Y_1)、粒径 (Y_2) 为评价指标, 采用 Design Expert 8.0 统计软件进行 D-最优混料实验设计, 见表 2, 并按照表 2 所示比例称取油相、表

面活性剂和助表面活性剂, 涡旋混匀, 加入过量的地榆皂苷粉末, 涡旋混匀, 置于恒温振荡箱, 于 37 °C、150 r/min 条件下振荡 72 h, 取出, 8 000 r/min 离心 8 min, 取适量上清加甲醇稀释定容, 0.22 μm 微孔滤膜滤过。按“2.1.2”项下色谱条件进样, 进样量为 10 μL, 记录峰面积并计算载药量。同时用激光粒度及 Zeta 电位分析仪测定乳化后的粒径和多分散系数。

2.2.4 数据分析及 SEDDS 处方优化 应用 Design Expert 8.0 设计软件以 4 种数学模型对结果进行回归拟合与分析, 以回归模型的标准方差、复相关系数、预测复相关系数和调整相关系数为综合指标, 判断并选取 4 种数学模型中最佳的回归模型, 结果见表 3。2 个响应值的复相关系数皆较高, 表明回归模型拟合较好, 回归方程的代表性良好, 能够较准确地预测实际情况。

表 2 D-最优混料实验设计及结果

Table 2 D-optimal mixing experiment design and results

序号	X_1/g	X_2/g	X_3/g	$Y_1/(mg \cdot g^{-1})$	Y_2/nm	序号	X_1/g	X_2/g	X_3/g	$Y_1/(mg \cdot g^{-1})$	Y_2/nm	序号	X_1/g	X_2/g	X_3/g	$Y_1/(mg \cdot g^{-1})$	Y_2/nm
1	0.25	0.57	0.22	24.09	208.80	8	0.25	0.45	0.30	23.93	207.92	15	0.05	0.65	0.17	23.46	102.58
2	0.05	0.53	0.18	23.21	105.38	9	0.13	0.45	0.22	22.98	142.73	16	0.13	0.57	0.10	22.96	508.41
3	0.05	0.65	0.30	24.54	122.12	10	0.23	0.55	0.12	20.78	255.37	17	0.25	0.65	0.10	18.21	268.24
4	0.13	0.45	0.22	22.10	164.08	11	0.17	0.53	0.30	23.34	197.59	18	0.18	0.65	0.30	22.79	110.79
5	0.25	0.57	0.22	25.78	211.02	12	0.17	0.64	0.18	23.26	147.95	19	0.25	0.45	0.10	23.38	250.64
6	0.25	0.57	0.22	26.17	251.97	13	0.13	0.45	0.22	22.15	174.81	20	0.13	0.57	0.10	21.66	469.49
7	0.05	0.52	0.30	22.88	155.35	14	0.05	0.45	0.10	14.68	281.48						

表 3 回归分析结果

Table 3 Results of regression analysis

响应值	模型	标准方差	复相关系数	调整复相关系数	预测复相关系数	结论
Y_1	线性模型	1.67	0.574 1	0.494 3	0.251 9	建议
	二次模型	1.56	0.695 3	0.554 7	-0.185 2	—
	特殊立方模型	1.24	0.852 6	0.720 0	-0.175 1	建议
	立方模型	0.58	0.987 0	0.938 1	—	—
Y_2	线性模型	91.28	0.405 8	0.294 4	0.117 5	—
	二次模型	98.89	0.433 3	0.171 7	-0.430 5	—
	特殊立方模型	65.86	0.806 6	0.632 6	0.269 2	建议
	立方模型	23.07	0.990 5	0.954 9	—	—

拟合模型的回归方程 $Y_1 = 24.40 + 0.75 X_1 + 1.18 X_2 + 1.45 X_3 - 1.14 X_1 X_2 - 0.52 X_1 X_3 - 0.89 X_2 X_3 - 0.19 X_1^2 - 1.09 X_2^2 - 1.68 X_3^2$; $Y_2 = 238.38 + 17.41 X_1 - 8.63 X_2 - 85.22 X_3 - 16.65 X_1 X_2 + 31.95 X_1 X_3 - 18.51 X_2 X_3 - 58.42 X_1^2 - 85.79 X_2^2 + 107.10 X_3^2$ 。

应用 Design Expert 8.0 设计软件分别绘制载药量和粒径 2 个响应值的三维立体图, 并拟合其二维等高线图, 见图 3。

2.2.5 优化处方的验证 D-最优混料实验设计结果优化出来的最优处方为 Oblique CC497-聚山梨酯-20-Transcutol P (0.15 : 0.55 : 0.20), 按照该优化处方重复试验 3 次, 得到的处方多分散系数均大于 0.3, 不符合该制剂的稳定性要求。通过对多分散系

数的限定以及对载药量和粒径的考量, 综合选出的最优处方为 Oblique CC497-聚山梨酯-20-Transcutol P (0.25 : 0.45 : 0.30)。

2.3 地榆皂苷 SEDDS 的制备及其性质考察

2.3.1 地榆皂苷 SEDDS 的制备 通过对地榆皂苷在不同辅料中的饱和溶解度、处方配伍和三元相图确定自乳化区域的面积大小以及 D-最优混料实验设计的结果综合分析, 最终确定地榆皂苷 SEDDS 的处方组成如下: Oblique CC497-聚山梨酯-20-Transcutol P (0.25 : 0.45 : 0.30)。按此比例称取 0.25 g Oblique CC497、0.45 g 聚山梨酯-20、0.30 g Transcutol P 于 5 mL 离心管中, 涡旋混匀, 得到空白 SEDDS, 精密称量 23.93 mg 地榆皂苷加入空白

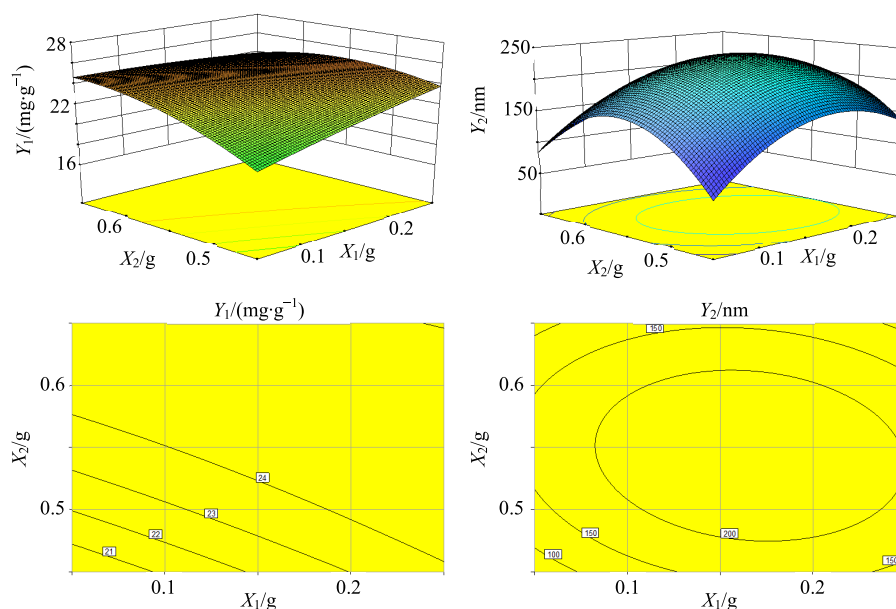


图 3 载药量和粒径的三维立体图和二维等高图

Fig. 3 3D stereogram and 2D contour map of drug loading and particle size

乳剂中，涡旋混匀，使药物完全溶解，置于恒温振荡箱，于 37 ℃、150 r/min 条件下振荡 72 h，得到澄清透明的地榆皂苷 SEDDS。

2.3.2 地榆皂苷 SEDDS 粒径、多分散系数和 Zeta 电位的测定 取地榆皂苷 SEDDS 适量，加入蒸馏水稀释 200 倍，形成微泛蓝光的均一透明溶液。用激光粒度及 Zeta 电位分析仪测定其粒径、多分散系数和 Zeta 电位。地榆皂苷 SEDDS 的平均粒径为 (207.92 ± 2.13) nm，多分散系数为 0.264 ± 0.015 ，Zeta 电位为 (-38.84 ± 0.18) mV。

2.3.3 地榆皂苷 SEDDS 的微观形态 取适当稀释的地榆皂苷 SEDDS 微乳溶液滴在火棉胶作为支持膜的铜网上，滴加 2% 磷钨酸溶液复染 1 min 后取出，自然晾干，在透射电镜下观察地榆皂苷 SEDDS 的微观形态与结构，并拍摄照片。由透射电镜照片可知地榆皂苷 SEDDS 微乳呈大小均一的球状小体，见图 4。

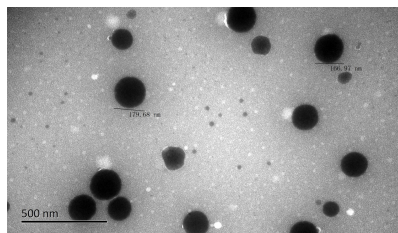


图 4 地榆皂苷 SEDDS 透射电镜下的微观形态

Fig. 4 Micromorphology of total saponins of *S. officinalis* SEDDS

2.3.4 地榆皂苷 SEDDS 的体外释放 取一定量地榆皂苷 SEDDS 灌入 0 号胶囊中，同时取与地榆皂苷 SEDDS 所含药物量相同的地榆皂苷原料药灌入 0 号胶囊作为对照。按照《中国药典》2015 年版“附录 XC”项下浆法规定测定溶出度。分别量取 500 mL 盐酸溶液作为溶出介质，水浴温度 (37.0 ± 0.5) ℃，转速 (50 ± 1) r/min，分别于 10、20、30、45、60、90、120 min 7 个时间点取样 5 mL，之后迅速补加相同温度和体积的空白溶出介质，用 0.22 μm 微孔滤膜滤过，按“2.1.2”项下色谱条件进样，进样量为 10 μL。根据峰面积计算地榆皂苷 SEDDS 和地榆皂苷原料药中地榆皂苷的浓度，进而计算出地榆皂苷 SEDDS 和地榆皂苷原料药中地榆皂苷的累积溶出度。由图 5 可知，与地榆皂苷原料药的溶出率相

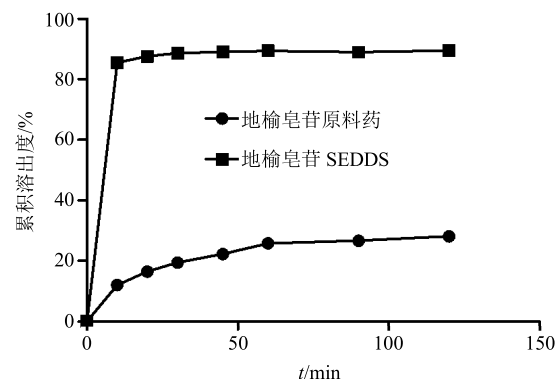


图 5 地榆皂苷 SEDDS 和地榆皂苷原料药累积溶出度

Fig. 5 Cumulative solubility of total saponins of *S. officinalis* SEDDS and total saponins of *S. officinalis*

比,地榆皂苷 SEDDS 释药迅速,在 10 min 的累积溶出度可高达 80%以上,而地榆皂苷原料药在相同时间点的溶出度仅为 12%左右,表明将地榆皂苷制备成地榆皂苷 SEDDS 极大地提高了药物的溶出。

3 讨论

在确定地榆皂苷最优处方时发现,辅料比为 Obleique CC497-聚山梨酯-20-Transcutol P (0.25 : 0.45 : 0.30) 时,粒径分布均匀,透射电镜下图片也可看出,地榆皂苷 SEDDS 稀释后的微乳溶液呈较规则的球状分布,形状大小相近,未见到过大的粒子。同时,有文献报道,Zeta 电位的绝对值大于 30 mV 时,乳滴之间的静电排斥增加,可增大乳滴的胶体稳定性^[17]。该处方的 Zeta 电位为 (-38.84 ± 0.18) mV,说明地榆皂苷 SEDDS 相对稳定。综上所述,本研究的最优处方具有科学合理性。

在地榆皂苷 SEDDS 的体外释放实验中,胶囊壳在 5 min 时开始破裂,由于 5 min 时地榆皂苷原料药释放缓慢,低于 HPLC 的检测限,选取 10 min 作为第 1 个时间点,由图 5 可知地榆皂苷 SEDDS 累积溶出度明显高于地榆皂苷原料药,并不影响体外释放实验结果的判定。体外释放结果表明,地榆皂苷 SEDDS 显著提高了地榆皂苷的溶解度和溶出速率,课题组还将通过大鼠在体单向肠灌流实验对比研究地榆皂苷制备 SEDDS 前后口服肠吸收相关参数差异,并用环磷酸腺苷诱导小鼠骨髓抑制模型比较地榆皂苷原料药和地榆皂苷 SEDDS 药效差异。

新开发的药物中有 40%都是难溶性的,直接口服生物利用度低,个体间和个体内的差异较大,且血药浓度无剂量依赖性^[18],SEDDS 作为载体应用于难溶性药物的增溶,解决了这一难题。SEDDS 对难溶性药物的增溶作用是油相和表面活性剂共同完成的。采用新型的双亲性的油相和表面活性剂有助于提高载药量,加入一些有机溶剂作为助表面活性剂也可以提高药物的溶解度。

随着对 SEDDS 深入研究,一些新型的 SEDDS 相继出现,例如黄芩苷固体 SEDDS 克服了传统 SEDDS 溶液剂不便携带的缺点^[19];过饱和 SEDDS 克服了传统 SEDDS 因表面活性剂的剂量限制药物出现再沉淀的缺点^[20];磷脂复合物药物传递系统为生物药剂学分类系统中的 III 类药物提供了一条减慢药物释放,延长吸收时间的途径^[21-22],克服了传统 SEDDS 仅应用于生物药剂学分类系统中 II 类和 VI 类药物的局限性,具有十分广阔的发展前景。

本研究首次完成了地榆皂苷 SEDDS 的制备,通过载药量、粒径、多分散系数、Zeta 电位、微观形态和体外释放等指标对其进行了综合评价,结果表明地榆皂苷 SEDDS 显著提高了地榆皂苷的溶解度和溶出速率,为地榆皂苷 SEDDS 进一步制备成胶囊剂或其他固体剂型奠定基础。

参考文献

- [1] 张熙祯. 地榆升白片治疗白细胞减少疗效观察及体会 [J]. 陕西中医, 2016, 37(4): 470.
- [2] 代良敏,熊永爱,范奎,等. 酸水解地榆总皂苷制备地榆皂苷元的工艺优选 [J]. 中草药, 2016, 47(14): 2454-2459.
- [3] 代良敏,熊永爱,杨桂燕,等. 地榆皂苷类成分对环磷酸腺苷致小鼠骨髓抑制的保护作用研究 [J]. 天然产物研究与开发, 2016, 28(6): 852-859.
- [4] 苏柘瑾,刘英,徐佳丽,等. 应用 Box-Behnken 设计优化地榆皂苷的闪式提取工艺研究 [J]. 中草药, 2012, 43(3): 501-504.
- [5] 高小平,吴建明,邹文俊,等. 地榆促造血作用的有效部位筛选 [J]. 中国天然药物, 2006, 4(2): 137-140.
- [6] 邹文俊,刘芳,吴建明,等. 地榆总皂苷促造血细胞增殖效应研究 [J]. 中草药, 2012, 43(5): 929-933.
- [7] 代燕平,高小平,吴建明,等. 地榆总皂苷对巨核祖细胞增殖分化及相关受体表达的影响 [J]. 中国中药杂志, 2014, 39(9): 1685-1689.
- [8] Wang Y, Probin V, Zhou D. Cancer therapy-induced residual bone marrow injury-mechanisms of induction and implication for therapy [J]. *Curr Cancer Therapy Rev*, 2006, 2(3): 271-279.
- [9] 吴朝花,严俊丽,王益,等. 艳山姜挥发油自乳化释药系统的优化及评价 [J]. 中草药, 2017, 48(19): 3970-3976.
- [10] Pouton C W. Lipid formulations for oral administration of drugs: Non-emulsifying, self-emulsifying and 'self-micro-emulsifying' drug delivery systems [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2000, 11(2Suppl): S93-S98.
- [11] 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.
- [12] Valicherla G R, Dave K M, Syed A A, et al. Formulation optimization of docetaxel loaded self-emulsifying drug delivery system to enhance bioavailability and anti-tumor activity [J]. *Sci Rep*, 2016, doi:10.1038/srep26895.
- [13] 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.

- [14] 代良敏, 熊永爱, 杨 明, 等. 三步碱沉法制备地榆总皂苷的工艺优选 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(18): 9-12.
- [15] 苏柘僮, 刘 英, 徐佳丽, 等. 应用 Box-Behnken 设计优化地榆皂苷的闪式提取工艺研究 [J]. 中草药, 2012, 43(3): 501-504.
- [16] 邵 兵, 唐景玲, 纪宏宇, 等. 五仁醇自乳化释药系统的制备及体外特性评价 [J]. 中国药房, 2012, 23(43): 4059-4062.
- [17] Spósito P Á, Mazzeti A L, De O F C, *et al.* Ravuconazole self-emulsifying delivery system: *In vitro* activity against trypanosoma cruzi mastigotes and *in vivo* toxicity [J]. *Int J Nanomed*, 2017, 12(17): 3785-3799.
- [18] Salimi A, Zadeh B S M, Hemati A A, *et al.* Design and evaluation of self-emulsifying drug delivery system (SEDDS) of carvedilol to improve the oral absorption [J]. *Jundishapur J Nat Pharm Prod*, 2014, 9(3): e16125.
- [19] 周 维, 李小芳, 李 平, 等. 基于液固压缩技术黄芩苷固体自微乳化释药系统的制备研究 [J]. 中药与临床, 2016, 7(1): 23-26.
- [20] Lee D R, Ho M J, Jung H J, *et al.* Enhanced dissolution and oral absorption of tacrolimus by supersaturable self-emulsifying drug delivery system [J]. *Int J Nanomed*, 2016, 11(7): 1109-1117.
- [21] 童廷德, 黄 蕊, 孙 逊, 等. 丹酚酸 B 磷脂复合物自乳化药物传递系统的制备及质量评价 [J]. 四川大学学报: 医学版, 2013, 44(2): 303-307.
- [22] 杨志欣, 张文君, 刘明玉, 等. 三叶豆紫檀苷磷脂复合物自微乳研制及跨膜转运研究 [J]. 中草药, 2016, 47(4): 573-579.