

氧化苦参碱磷脂复合物自乳化释药系统的研制

王 益¹, 李婉蓉¹, 杨佳佳¹, 周 雪¹, 吴林菁¹, 甘诗泉², 沈祥春^{1,2*}, 陶 玲^{1,2*}

1. 贵州医科大学药学院, 贵州 贵阳 550025

2. 贵州医科大学 天然药物资源优效利用重点实验室, 药用植物功效与利用省部共建国家重点实验室, 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, 贵阳市天然药物药理与成药性评价重点实验室, 贵州 贵阳 550014

摘要: 目的 制备氧化苦参碱(OMT)磷脂复合物(PC)自乳化释药系统(OMT-PC-SED DS), 并对其质量评价及体外释放度考察。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、助乳化剂种类及混合乳化剂比值(K_m), 以溶解度大小考察油相种类, 确定最佳处方; 并对 OMT-PC-SED DS 的外观、平均粒径、自乳化时间、体外释放特性及稳定性进行评价。结果 OMT-PC-SED DS 最佳处方为乳化剂 Kolliphor HS 15 与助乳化剂乙醇质量比为 2:1, 中链甘油三酯(MCT)与 Kolliphor HS 15 和乙醇的总质量的质量比为 2:8。制备得到的 OMT-PC-SED DS 外观呈澄明液体, 稳定性良好, 加水稀释后形成浅乳白色并带淡蓝色乳光的乳液, 透射电子显微镜(TEM)观察呈类球形, 分布均匀; 平均粒径为 (355.00 ± 19.50) nm, Zeta 电位为 (-12.80 ± 0.66) mV。在 pH 6.8 磷酸缓冲液中, OMT、OMT-PC 和 OMT-PC-SED DS 的体外释放在 4 h 分别达到 93.84%、88.39%、88.61%。结论 考察所得最佳处方制备的 OMT-PC-SED DS 粒径适宜, 稳定性良好。

关键词: 氧化苦参碱; 磷脂复合物; 伪三元相图; 自乳化释药系统; 体外释放; 稳定性

中图分类号: R283.6 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2018)18-4277-07

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2018.18.011

Development of self-emulsifying drug delivery system for oxymatrine phospholipid complex

WANG Yi¹, LI Wan-rong¹, YANG Jia-jia¹, ZHOU Xue¹, WU Lin-jing¹, GAN Shi-quan², SHEN Xiang-chun^{1,2}, TAO Ling^{1,2}

1. School of Pharmacy of Guizhou Medical University, Guiyang 550025, China

2. Key Lab of Optimal Utilization of Natural Medicine Resources, State Key Laboratory of Functions and Applications of Medicinal Plants, Guizhou Key Laboratory of Pharmacology and Druggability for Natural Medicines, GMC-Guiyang City United Laboratory for Natural Medicinal Pharmacology and Drugability, Guizhou Medical University, Guiyang 550014, China

Abstract: Objective To prepare oxymatrine (OMT) phospholipid complex (PC) self-emulsifying drug delivery system (OMT-PC-SED DS), and evaluate its quality and release *in vitro*. **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, investigation of oil phase by solubility was determined to optimize the prescription. The appearance, average particle diameter, self-emulsification time, *in vitro* release characteristics, and stability of OMT-PC-SED DS were evaluated. **Results** The optimum

收稿日期: 2018-04-21

基金项目: 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); 贵州省高层次创新型人才百层次人才(贵州科技厅黔科合人才[2015]4029号); 贵州医科大学药学院国际科技合作基地(黔科合平台人才[2017]5802); 贵州省科学技术基金重点项目(黔科合JZ字[2015]2002号); 遵义医学院基础药理省部共建教育部重点实验室项目(黔教合KY字[2017]379); 贵阳医学院博士启动基金项目(院博合J字[2017-24]号)

作者简介: 王 益(1993—), 男, 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: 18886046321 E-mail: 1224506487@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和药物新剂型及新技术研究工作。

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

prescription of OMT-PC-SEDDS was emulsifier Kolliphor HS 15 and co-emulsifier ethanol mass ratio of 2 : 1, the mass ratio of medium chain triglyceride (MCT) to the total mass of Kolliphor HS 15 and ethanol was 2 : 8. The appearance of OMT-PC-SEDDS was translucent clear liquid with good stability. OMT-PC-SEDDS diluted with water to form milky and pale blue emulsion. The emulsion was observed to be spherical by transmission electron microscopy and distributed evenly with average particle size of (355.00 ± 19.50) nm and Zeta potential of (-12.80 ± 0.66) mV. In pH 6.8 phosphate buffer, the *in vitro* release, the *in vitro* release of OMT, OMT-PC, and OMT-PC-SEDDS respectively reached 93.84%, 88.39%, and 88.61% at 4 h. **Conclusion** The prepared OMT-PC-SEDDS by optimum formulation of this study has a good particle size and good stability.

Key words: oxymatrine; phospholipid complex; pseudo-ternary phase diagram; self-emulsifying drug delivery system; *in vitro* release; stability

氧化苦参碱 (oxymatrine, OMT) 又称苦参素, 是从苦豆子、苦参、广豆根等豆科槐属植物中提取的喹诺里西啶生物碱^[1]。OMT 作为苦参生物碱中最具活性的成分, 具有抗炎、抗病毒、抗心律失常、抗肿瘤、抗纤维化、镇痛等广泛的药理作用^[2-9], 临床广泛用于病毒性肝炎和肿瘤的治疗, 疗效显著^[10-11]。目前在国内上市的 OMT 剂型有注射剂和口服制剂, 由于 OMT 水溶性强、脂溶性低, 口服给药的生物利用度低^[12], 若单纯提高给药量, 毒性反应显著, 注射给药病人顺应性差^[13-14]。同时, 肝炎和肿瘤病程长, 传统剂型给药次数频繁, 并且为全身分布, 病变部位血药浓度低, 临床疗效差, 其他正常组织和器官蓄积毒副作用大^[15-17]。

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 的乳剂^[18-20]。SEDDS 具有传统乳剂的优点, 乳滴分散度大, 能有效增加难溶性药物的溶解度, 在血管外给药途径中, 形成乳滴的油相与黏膜有极好的相容性, 有利于药物在黏膜内外的转运, 可明显提高生物利用度; 在血管内给药途径中, 可以产生良好的靶向作用, 减少给药次数和给药剂量, 增加药物在靶器官或靶组织的富集, 减少在正常组织和器官的分布, 大幅减小毒副作用, 是一种优良的给药系统^[21]。SEDDS 临用前分散的特点, 克服了乳剂贮存稳定性差的缺点; 在制备时不需要特殊的设备, 操作简单, 并易于保存, 具备低黏度、靶向给药^[22-23]等特点。

磷脂复合物 (phospholipid complex, PC) 系指在非质子传递溶剂中, 药物与磷脂以一定配比关系结合而形成的复合物, 可以改善药物的脂溶性等理化性质^[24-25], 文献报道, OMT 制备成 PC 后可提高

药物的生物利用度^[26-27]。本研究在文献调研基础上, 进行 OMT-PC 制备工艺优化, 改善了复合率, 提高了脂溶性^[28-30]。

基于 SEDDS 制备需要药物具备较好的脂溶性, 药物才能有效地包封于油相液滴中, 因此水溶性药物 SEDDS 制备研究尚不多见。OMT 是水溶性药物, 脂溶性差, 将 OMT 制备为 OMT-PC 后, 显著改善其脂溶性, 在制备肝靶向 SEDDS (OMT-PC-SEDDS) 时能具有较好的载药量和包封率。本研究为水溶性药物的 SEDDS 制备奠定了一定的实验基础。

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, 沪制 00000027 号; 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-9300H 型粒径测定仪, 丹东百特仪器有限公司; 水浴恒温振荡器 SHZ-88, 江苏省金坛市医疗仪器厂; Agilent1260 高效液相色谱仪, 美国 Agilent 公司; HT7700 型透射电子显微镜 (TEM), 日本日立公司。

OMT, 批号 GR-133-151019, 质量分数 90%, 南京广润生物制品有限公司; 中链甘油三酯 (MCT), CAS 号 65381-09-1, 上海佑创实业有限公司; 注射用大豆磷脂 (PC 90%), 上海太伟药业有限公司, 批号 201601032; 15-羟基硬脂酸聚乙二醇酯 (Kolliphor HS-15), 德国巴斯夫公司, 批号 50253404; 无水乙醇, 重庆川东化工集团有限公司, 批号 20151026; 1,2-丙二醇, 天津市瑞金特化学品有限公司, 批号 20151017; 四氢呋喃 (THF), 天津市恒兴化学有限公司, 批号 20140922。

2 方法与结果

2.1 OMT-PC 的制备

参照文献报道^[28-30], 进行了 OMT-PC 制备工艺的优化研究, 确定最佳制备工艺为 OMT 与大豆磷脂的质量比为 1 : 3, 置于磨口三角锥形瓶中, 反应

溶剂为 THF 20 mL, 40 ℃ 水浴磁力搅拌 1 h, 滤过, 收集滤液和洗液, 除去 THF, 收集滤纸上沉淀, 计算复合率。优化后制备的 OMT-PC 复合率为 94%。

复合率=(OMT 初始投药量-沉淀量)/OMT 初始投药量

2.2 OMT-PC-SEDDS 的制备

2.2.1 伪三元相图的绘制 配制一系列乳化剂-助乳化剂 (K_m) 混合物, 再将油相与混合乳化剂分别以不同的质量比混合 (固定体系质量为 500 mg), 适当搅拌速度下滴加纯水, 记录相变点加入的纯水质量。分别以油相、混合乳化剂、水为顶点, 以成乳区域面积 (图中灰色部分所示区域) 大小为考察指标, Orgin7.5 软件绘制伪三元相图。

2.2.2 油相的考察 分别取相同质量的 MCT、大豆油于 EP 管中, 分别加入过量 OMT-PC, 观察 OMT-PC 在 2 种油相中的溶解情况。结果表明, MCT 对 OMT-PC 的溶解能力较大豆油的强, 并且 MCT 为油相时形成自乳化释药系统澄清度高, 稳定性好, 本研究选择 MCT 作为油相进行考察。

2.2.3 乳化剂的考察 固定油相为 MCT, 助乳化剂为乙醇, K_m 为 2:1, 油相与混合乳化剂的质量比为 2:8, 分别对大豆磷脂、HS-15 2 种单一乳化剂进行考察。结果表明, 使用单一乳化剂 HS-15 时, 对体系的乳化能力最强; 当大豆磷脂单独应用或与 HS-15 不同比例混合作为乳化剂时, 均易出现分层或浑浊现象, 故本研究选择 HS-15 为单一乳化剂。

2.2.4 助乳化剂的考察 根据上述实验结果, 固定油相为 MCT, 乳化剂为 HS-15, K_m 为 2:1, 油相与混合乳化剂的质量比为 2:8; 分别对乙醇、异丙醇、1,2-丙二醇进行助乳化剂的考察。结果表明, 当用 1,2-丙二醇为助乳化剂时, 制备得到的 OMT-PC-SEDDS 易出现浑浊、分层等现象, 加水后无法形成乳剂; 用异丙醇为助乳化剂时乳剂粒径偏大, 且其毒性较乙醇大; 而用乙醇为助乳化剂时, 对 OMT-PC 的载药量较大, 制备得到的 OMT-PC-SEDDS 澄清、稳定; 故本研究选择乙醇为助乳化剂。结果见表 1。

表 1 不同助乳化剂的考察结果 ($n=3$)

Table 1 Comparison of different auxiliary emulsifier ($n=3$)

助乳化剂	K_m	油相与混合乳化剂的质量比	OMT-PC 加入量/mg	OMT-PC-SEDDS 外观	平均粒径/nm
乙醇	2:1	2:8	30	澄清透明	346.00±0.57
异丙醇	2:1	2:8	30	澄清透明	453.00±1.53
1,2-丙二醇	2:1	2:8	30	静置时有点浑浊, 振摇后澄清, 放置后又恢复浑浊状态	21 137.00±1.53

2.2.5 K_m 值的确定 固定 OMT-PC 为 25 mg, 加入适量 MCT 中为油相。分别设置 K_m 为 1:2、2:3、1:1、3:2、2:1, 配制一系列乳化剂与助乳化剂混合物, 再将油相与混合乳化剂分别以 1:9、2:8、3:7、4:6、5:5、6:4、7:3、8:2、9:1 的质量比混合 (固定体系质量为 500 mg) 得到 OMT-PC-SEDDS; 在适当搅拌速度下滴加纯水, 记录体系相变点加入的纯水质量。Orgin7.5 软件绘制伪三元相图。结果表明, K_m 为 1:1、3:2、2:1 的成乳区域面积均较大, 综合成乳区域面积, 粒径及粒径范围, 最终选择 $K_m=2:1$ 为处方中乳化剂与助乳化剂的配比。结果见图 1。

2.2.6 OMT-PC 的加入量对平均粒径大小的考察 固定油相为 MCT, 乳化剂为 HS-15, 助乳化剂为乙醇, K_m 为 2:1, 油相与混合乳化剂的质量比为 2:8; 设置 OMT-PC 分别为 20、25、30、35、40 mg

进行载药量考察。结果表明, 制得的 OMT-PC-SEDDS 均澄清透明, 当 OMT-PC 加入量为 30 mg 时, 加水后制备得到的乳剂平均粒径较小。结果见表 2。

2.2.7 不同水相加入方法对平均粒径及成乳外观考察 将制备好的 OMT-PC-SEDDS 置于 10 mL EP 管中, 以成乳外观及平均粒径为指标, 分别考察水相加入到 OMT-PC-SEDDS 中的方式: ①涡旋状态下逐滴加入 8 g 纯水; ②往 OMT-PC-SEDDS 中每加入 1 滴水相, 立即将 EP 中的混合液转入涡旋仪上进行涡旋, 时间为 2 s, 再加水, 重复以上步骤, 直至在相变点时看到溶液由澄清变浑浊, 继续加完 8 g 纯水; ③一次性直接加入 8 g 纯水, 再涡旋混匀 10 min。结果表明, 水相的加入方式对平均粒径影响较大, 本研究选择第 2 种水相加入方法制备乳剂。结果见表 3。

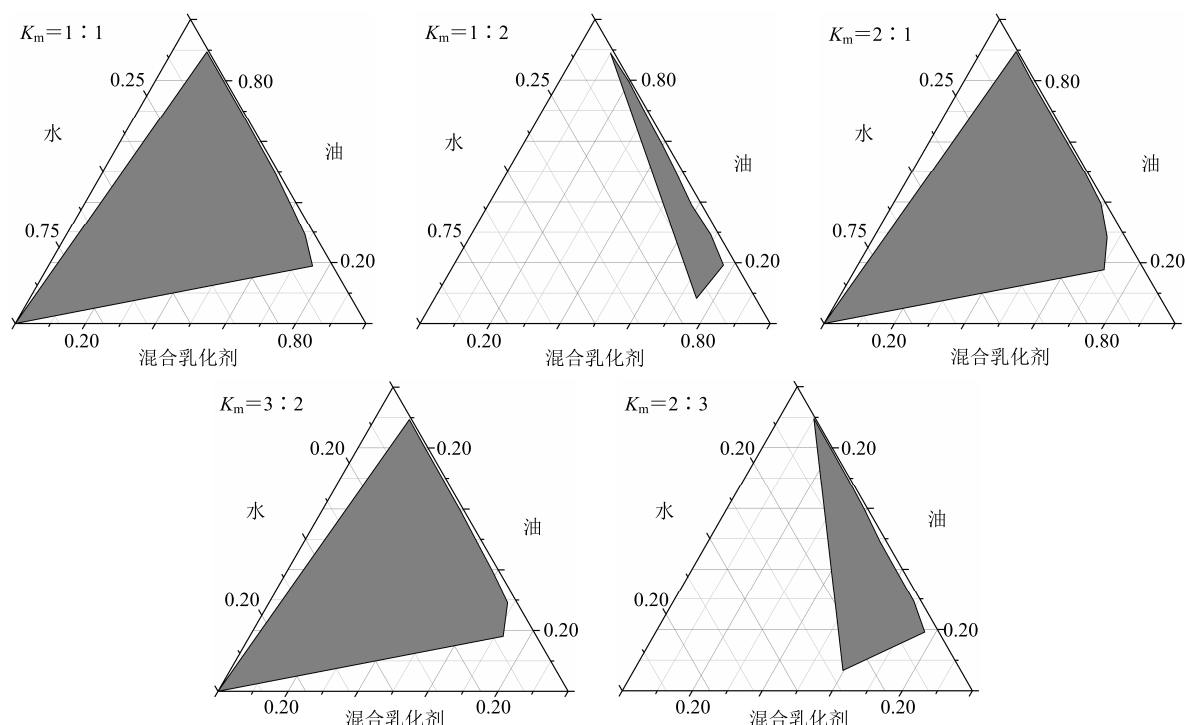


图 1 不同 K_m 的伪三元相图

Fig. 1 Pseudo-ternary phase diagram of different K_m

表 2 不同 OMT-PC 加入量对乳剂平均粒径大小的影响 ($n = 3$)

Table 2 Effect of different amount of OMT-PC on particle size of microemulsion ($n = 3$)

OMT-PC 加入量/mg	K_m	油相与混合乳化剂的质量比	OMTPC-SEDDS	平均粒径/nm
20	2 : 1	2 : 8	澄清透明	392.00 ± 4.73
25	2 : 1	2 : 8	澄清透明	373.00 ± 2.00
30	2 : 1	2 : 8	澄清透明	347.00 ± 1.00
35	2 : 1	2 : 8	澄清透明	522.00 ± 2.08
40	2 : 1	2 : 8	澄清透明	18 537.00 ± 25.17

表 3 不同水相加入方法考察结果 ($n = 3$)

Table 3 Investigation of different aqueous phase addition methods ($n = 3$)

加样方法	加水后成乳外观	平均粒径/nm
1	乳白色带淡蓝色乳光	380.00 ± 2.00
2	乳白色带淡蓝色乳光	283.00 ± 2.00
3	澄清, 带有纤维	24 418.00 ± 17.56

表 4 水相温度对成乳外观及平均粒径的考察 ($n = 3$)

Table 4 Effects of water phase temperature on particle size and appearance of emulsified particles ($n = 3$)

水相温度/℃	加水后成乳外观	平均粒径/nm
20	乳白色带淡蓝色乳光	281.00 ± 1.53
30	乳白色带淡蓝色乳光	268.00 ± 1.53
40	乳白色带淡蓝色乳光	300.00 ± 2.52

2.2.8 水相温度对平均粒径大小及成乳外观的考察
以平均粒径大小及成乳外观为指标, 考察水相温度分别为 20、30、40 °C 时对乳剂平均粒径大小及成乳外观的影响。结果表明, 水相温度在 20~30 °C, 制备得到的乳剂平均粒径及粒径变化范围均不大, 成乳外观均为乳白色带淡蓝色乳光。结果见表 4。

2.2.9 最佳处方的确定及重复性实验考察 选取

OMT-PC 加入量为 30 mg, 油相为 MCT, 乳化剂为 HS-15, 助乳化剂为乙醇, K_m 为 2 : 1, 油相与混合乳化剂的质量比为 2 : 8; 水相温度为 30 °C, 加入方式为逐滴加入法, 即加入 1 滴水相, 立刻将 EP 管中的混合液转入涡旋仪上进行涡旋, 时间为 2 s, 再加水, 重复以上步骤, 直至在相变点时看到溶液由澄清变乳白色带淡蓝色乳光; 重复制备 3 份。实

验结果表明,该处方制备所得 3 份 OMT-PC-SED DS (批号 20160701-1、20160701-2、20160701-3) 外观澄清透明,3 批乳剂平均粒径 RSD 为 5.50%,重复性好。结果见表 5。

2.3 OMT-PC-SED DS 最佳处方的质量研究

2.3.1 OMT-PC-SED DS TEM 观察形态 OMT-PC-SED DS 无色澄清透明,取 OMT-PC-SED DS 适量于 EP 管中,逐滴加入 30 ℃ 纯水,温和搅拌自乳化,得到乳白色带淡蓝色乳光。将该乳液滴在覆有支持膜的铜网上,静置 10 min,用滤纸片吸干水分,滴

加 3% 磷钨酸溶液于铜网上负染 5 min,自然挥干,透射电镜观察。TEM 结果表明,OMT-PC-SED DS 为圆整的球形小体,无粘连。结果见图 2。

2.3.2 粒径及 Zeta 电位测定 取适量 OMT-PC-SED DS 加水稀释形成乳剂后,分别用激光粒度测定仪和 Zeta 电位测定仪测定乳剂的粒径及 Zeta 电位。结果表明,OMT-PC-SED DS 乳化后平均粒径为 $(355.00 \pm 19.50) \text{ nm}$ ($n=3$),92.59% 的颗粒在 100~617 nm,Zeta 电位为 $(-12.80 \pm 0.66) \text{ mV}$ ($n=3$)。结果见图 3、4。

表 5 最佳处方重复实验 ($n=3$)

Table 5 Best prescription repeat experiment ($n=3$)

编号	K_m	油相与混合乳剂的质量比	OMT-PC/mg	相变点加水量/mg	每批平均粒径/nm	3 批平均粒径 RSD/%
20160701-1	2:1	2:8	30	226.2	335	5.50
20160701-2	2:1	2:8	30	223.4	374	
20160701-3	2:1	2:8	30	224.3	355	

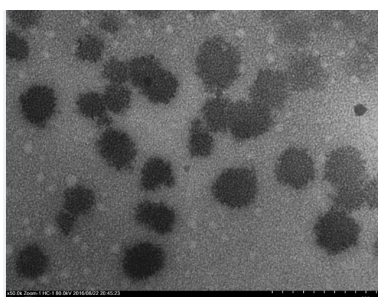


图 2 OMT-PC-SED DS TEM 负染观察 ($\times 50\,000$ Zoom-1 80.0 kV)

Fig. 2 OMT-PC-SED DS TEM negative dye observation ($\times 50\,000$ Zoom-1 80.0 kV)

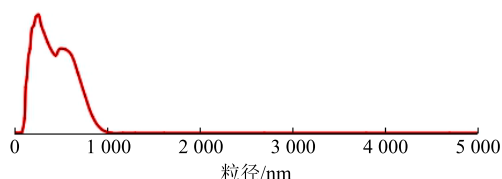


图 3 OMT-PC-SED DS 乳化后粒径分布

Fig. 3 Particle size distribution of OMT-PC-SED DS after emulsification

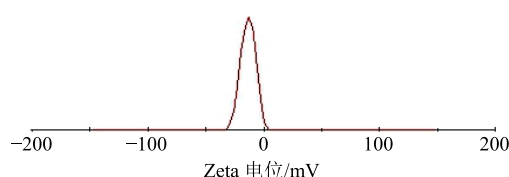


图 4 OMT-PC-SED DS 乳化后 Zeta 电位分布

Fig. 4 Zeta potential distribution of OMT-PC-SED DS after emulsification

2.3.3 不同介质考察 精密称取 OMT-PC-SED DS 500 mg 置于锥形瓶中,以成乳外观、自乳化时间和平均粒径为指标,于 30 ℃ 恒温水浴的条件下,考察逐滴加入水、0.1 mol/L HCl 溶液、pH 6.8 磷酸盐缓冲液 (PBS) 对成乳外观、自乳化时间和平均粒径的影响。结果表明,pH 6.8 PBS 自乳化速率最慢,平均粒径大。结果见表 6。

2.3.4 稳定性考察 取最佳处方 OMT-PC-SED DS 适量置于离心管中,以 5 000 r/min 离心 15 min,进行离心稳定性考察。结果表明,OMT-PC-SED DS 无分层现象,加水后乳剂仍呈乳白色带淡蓝色乳光。

表 6 不同介质下的自乳化时间、成乳外观及平均粒径的比较 ($n=3$)

Table 6 Comparison of self-emulsification time, emulsified particles appearance, and particle size in different media ($n=3$)

介质名称	成乳外观	自乳化时间/s	平均粒径/nm
水	乳白色带淡蓝色乳光	87.00 ± 2.01	273.00 ± 2.00
PBS (pH 6.8)	乳白色带淡蓝色乳光	106.00 ± 3.00	304.00 ± 2.50
HCl 溶液 (0.1 mol/L)	乳白色带淡蓝色乳光	93.00 ± 1.53	278.00 ± 1.15

2.4 最佳处方 OMT-PC-SEDDS 体外释放大度考察

分别取相当于 8 mg OMT 的原料药液、OMT-PC 溶液、OMT-PC-SEDDS 于一定长度的透析袋内, 两端扎紧, 检漏; 将盛有样品的透析袋分别放入 98 mL 带塞锥形瓶内, 体外溶出介质为 98 mL PBS 液 (pH 6.8); 锥形瓶放置于摇床中平衡, 温度为 $(37.0 \pm 0.5)^\circ\text{C}$, 速率为 100 r/min, 分别于 5、10、15、30、60、120、240、360、480、600 min 取样 1 mL (同时补充同温等量介质), 0.45 μm 微孔滤膜滤过, 续滤液采用 HPLC 法测定 OMT 含量, 并计算药物的累积释放率, 绘制累积释放率曲线(图 5)。OMT 的 HPLC 含量测定标准曲线方程为 $Y = 30.886X - 5.6477$, $r^2 = 1.0000$ 。结果表明 OMT、OMT-PC 和 OMT-PC-SEDDS 的体外释放在 4 h 分别达到 93.84%、88.39%、88.61%, 8 h 分别达到 98.23%、94.93%、96.65%。

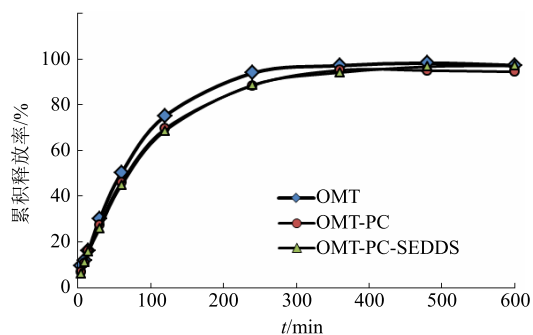


图 5 OMT、OMT-PC 和 OMT-PC-SEDDS 的体外累积释放曲线

Fig. 5 *In vitro* release profiles of OMT, OMT-PC, and OMT-PC-SEDDS

3 讨论

药物具备一定的油水分配系数, 才能有较好的生物利用度; OMT 水溶性强, 生物利用度差, 限制了其临床疗效的发挥。游荣辉等^[28]进行了 OMT-PC 制备的研究, 得到 24.86% 的复合率, OMT 的亲脂性得到显著改善。本研究通过对温度、搅拌速率、反应溶剂四氢呋喃的体积进行改进, 将其 PC 的复合率提高到 94%, 提高了在油相中的溶解度, 并进一步将 OMT-PC 制备得到 OMT-PC-SEDDS。

HS-15 为非离子型乳化剂, 是由 BASF 公司研发的增溶剂, 符合现代高效增溶剂的标准, 已通过注射药物应用验证, 允许范围大, 并被收录在德国药典中。磷脂具有强大的乳化作用, 可以使中性脂肪和血管中沉积的胆固醇乳化为对人体无害的微粒, 被公认为“血管清道夫”。两者均具有较大的安

全性, 故仅对该两种乳化剂进行乳化能力的考察。

本实验研究过程表明, 水相的加入方式对成乳粒径影响较大, 本研究分别考察了 3 种不同方法, 结果所选择的最佳方法制备得到的乳剂粒径均一、稳定。经筛选得到的最佳处方制备得到的乳剂粒径主要分布在 100~500 nm, 符合了肝脏靶向粒径要求, 为水溶性药物的 PC 自微乳给药系统研究提供科学依据。

参考文献

- [1] 缪阳, 沈祥春, 陶玲, 等. 氧化苦参碱缓释微球的制备及体外释药性能的研究 [J]. 中药材, 2012, 35(10): 1674-1679.
- [2] 李嫚华, 陈凯, 张青, 等. 氧化苦参碱通过促进胰腺星状细胞株中 Gli2 表达发挥抗胰腺纤维化作用 [J]. 中草药, 2018, 49(13): 3069-3073.
- [3] 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.
- [4] 陈晨, 金玉. 氧化苦参碱防治慢性肾纤维化机理的实验研究 [J]. 陕西中医, 2014, 35(1): 106-109.
- [5] 李嫚华, 许威, 张青, 等. 氧化苦参碱对 TGF- β 1 诱导的 PANC-1 细胞 Smad3/Gli1 通路相关因子表达的影响 [J]. 中草药, 2017, 48(24): 5200-5205.
- [6] 张明发, 沈雅琴. 苦参碱类生物碱的镇痛作用研究进展 [J]. 药物评价研究, 2018, 41(5): 904-911.
- [7] 马鹏, 孟存英, 刘鹏飞, 等. 氧化苦参碱对晚期肝癌患者 AFP、CEA 和 CA125 影响研究 [J]. 陕西中医, 2015, 36(11): 1445-1448.
- [8] 朱晓伟, 宝金荣, 布仁. 苦参碱和氧化苦参碱抗肿瘤作用研究进展 [J]. 中草药, 2009, 40(增刊): 82-84.
- [9] 李如月, 向晓辉, 张斌, 等. 氧化苦参碱通过胰腺星状细胞中 miRNA-211-5p 调节 TLR4/NF- κ B 通路调控炎症反应 [J]. 药物评价研究, 2018, 41(4): 540-546.
- [10] 王守山. 氧化苦参碱治疗慢性乙型肝炎对肝纤维化指标的影响 [J]. 中国实用医药, 2011, 6(3): 150-151.
- [11] 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.
- [12] 杨钰萍, 沈祥春. 氧化苦参碱药理作用的研究进展 [J]. 中国医院药学杂志, 2009, 29(5): 405-407.
- [13] 于岩岩, 王勤环, 朱理珉, 等. 苦参素治疗慢性乙型肝炎的临床研究 [J]. 中华肝脏病杂志, 2002, 10(4): 280-282.
- [14] Chen X S, Wang G J, Cai X, et al. Inhibition of hepatitis B virus by oxymatrine *in vivo* [J]. World J Gastroentero, 2001, 7(1): 49-52.

- [15] Koga K, Tomoyama M, Ohyanagi K. Pharma-cokinetics of glycyrrhizin in normal and albumin-deficient [J]. *Biopharm Drug Dispos*, 2008, 29(7): 373-381.
- [16] 贺平, 贾随旺, 吴孟超, 等. 小鼠甘草酸的药代动力学及其与人血浆蛋白结合率 [J]. 中国药理学通报, 1998, 14(1): 89.
- [17] Hu Y J, Liu Y, Wang J B, *et al*. Study of the interaction between monoammonium glycyrrhizinate and bovine serum albumin [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2004, 36(4): 915-919.
- [18] 李兆明, 陈智, 于峰, 等. 自微乳制剂的研究进展 [J]. 齐鲁药事, 2009, 28(2): 98-100.
- [19] 邹娅, 徐应淑, 张德华, 等. 地榆皂苷自乳化药物传递系统的制备及质量评价 [J]. 中草药, 2018, 49(6): 1317-1323.
- [20] 姚小军, 蓝苑元, 耿彤, 等. 中药和天然药物自乳化释药系统的研究进展 [J]. 现代药物与临床, 2009, 24(5): 257-260.
- [21] 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.
- [22] 张莉, 向东, 洪净, 等. 肝靶向去甲斑蝥素微乳的研究 [J]. 药学报, 2004, 39(8): 650-655.
- [23] 柯筱华, 王柏, 李江慧. 含药脂肪乳剂的靶向作用研究进展 [J]. 药学进展, 2007, 31(2): 54-58.
- [24] 李艳贞, 阎卉, 刘欢, 等. 长春瑞滨磷脂复合物的制备及其性质研究 [J]. 现代药物与临床, 2012, 27(6): 570-574.
- [25] 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.
- [26] 韩玉梅, 鄢丹, 袁海龙. 苦参素磷脂复合物在大鼠体内的生物利用度研究 [J]. 中国中药杂志, 2007, 32(23): 2508-2510.
- [27] 郭辉, 陈新梅. 中药活性成分磷脂复合物研究进展 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2016, 18(8): 161-163.
- [28] 游荣辉, 王陆军, 丛龙波, 等. 氧化苦参碱磷脂复合物的理化性质研究 [J]. 解放军药学报, 2007, 23(3): 191-194.
- [29] 王陆军, 岳鹏飞, 赵艳玲, 等. 氧化苦参碱磷脂复合物的制备及其体外抗乙型肝炎病毒活性的研究 [J]. *J Chin Pharm Sci*, 2007, 16(2): 146-152.
- [30] Yuan H L, Yang M, You R H, *et al*. Preparation, characterization and pharmacokinetics *in vivo* of oxymatrine-phospholipid complex [A] // 第二届中药现代化新剂型新技术国际学术会议论文集 [C]. 天津: 世界中联中药新型给药系统专业委员会、中国中医药研究促进会, 2006.