

• 药剂与工艺 •

黄芪甲苷自乳化释药系统的制备及大鼠在体肠吸收研究

张小飞¹, 果秋婷², 邹俊波¹, 孙 静¹, 郭东艳¹, 程江雪¹, 史亚军^{1*}

1. 陕西中医药大学 陕西省中药基础与新药研究重点实验室, 陕西 咸阳 712046

2. 咸阳职业技术学院, 陕西 咸阳 712000

摘要:目的 制备黄芪甲苷自乳化释药系统(SMEDDS), 并考察其大鼠在体肠吸收特性。方法 根据黄芪甲苷在不同油相、乳化剂和助乳化剂中的溶解度以及配伍实验结果, 确定了黄芪甲苷 SMEDDS 的处方组成, 并通过伪三元相图法绘制出能够形成理想微乳液区域各组成成分的用量范围; 评价黄芪甲苷 SMEDDS 经水分散后形成微乳的微观结构、粒径分布以及体外药物释放情况; 考察黄芪甲苷 SMEDDS 经模拟人体生理体液稀释后的稳定性; 通过大鼠在体小肠灌流实验考察黄芪甲苷自微乳液在大鼠肠吸收动力学特征。结果 黄芪甲苷 SMEDDS 处方由 Capmul MCM、聚山梨酯 80、Transcutol H 构成; 在形成微乳区域内任选择一点处方用量制备黄芪甲苷 SMEDDS, 经水分散后形成淡蓝色乳光微乳液, 在透射电镜下可观察到微乳大小均匀, 呈圆球状分布, 平均粒径为 (45.4 ± 5.8) nm; 黄芪甲苷 SMEDDS 在 3 种溶出介质中药物溶出速率均显著提高; 其形成的微乳液在模拟人体生理液体中物理稳定性良好。黄芪甲苷 SMEDDS 在大鼠整个肠的吸收速率显著高于原料药混悬液。结论 将黄芪甲苷制备成 SMEDDS 可提高药物溶出速率, 增强肠道对药物吸收程度, 有望改善黄芪甲苷口服生物利用度。

关键词: 黄芪甲苷; 自乳化释药系统; 伪三元相图; 溶出速率; 在体肠吸收; 生物利用度

中图分类号: R283.6 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2019)13-3037-07

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2019.13.007

Preparation of astragaloside IV self-microemulsifying drug delivery system and *in situ* intestinal absorption in rats

ZHANG Xiao-fei¹, GUO Qiu-ting², ZOU Jun-bo¹, SUN Jing¹, GUO Dong-yan¹, CHENG Jiang-xue¹, SHI Ya-jun¹

1. Shaanxi Key Laboratory of Chinese Medicine Fundamentals and New Drugs Research, Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang 712046, China

2. Xianyang Vocational College, Xianyang 712000, China

Abstract: Objective To prepare astragaloside IV self-emulsifying drug release system (astragaloside IV SMEDDS), and investigate its intestinal absorption characteristics in rats. **Methods** According to the solubility and compatibility of astragaloside IV in different oil phases, surfactants and cosurfactants, the prescription composition of astragaloside IV SMEDDS was determined. The dosage range of each component in the ideal microemulsion region was drawn by pseudo-ternary phase diagram, and the microstructure, particle size distribution and *in vitro* drug release of astragaloside IV SMEDDS after water dispersion were evaluated. The stability of astragaloside IV SMEDDS diluted with simulated human physiological body fluid was investigated, and the intestinal absorption kinetics of astragaloside IV self-microemulsion in rats was investigated by intestinal reflux test in rats. **Results** The prescription of astragaloside IV SMEDDS was composed of Capmul MCM, Tween-80, and Transcutol H. Astragaloside IV SMEDDS was prepared by water dispersion to form a light blue emulsion microemulsion, and the uniform size of the microemulsion could be observed under transmission electron microscope, and the microemulsion was prepared by selecting a certain amount of astragaloside IV in any prescription dosage in the microemulsion formation region. The light blue emulsion microemulsion could be observed under

收稿日期: 2019-03-03

基金项目: 陕西省中药制药重点学科资助项目(1008); 陕西省创新人才推进计划-科技创新团队(2018TD005); 陕西省教育厅项目(18JS026)

作者简介: 张小飞, 博士, 副教授, 主要从事中药新技术与新剂型研究。Tel: (029)38185175 E-mail: zhangxiaofei830@163.com

*通信作者 史亚军, 博士, 教授, 主要从事中药新技术及新剂型研究。Tel: (029)38185175 E-mail: 328573751@qq.com

transmission electron microscope. The average particle size of astragaloside IV SMEDDS was (45.4 ± 5.8) nm; The dissolution rate of astragaloside IV in the three dissolution media was significantly increased, and the microemulsion formed by astragaloside IV had good physical stability in simulated human physiological liquid. The absorption rate of astragaloside IV microemulsion in the whole intestine of rats was significantly higher than that of astragaloside IV suspension. **Conclusion** The preparation of astragaloside IV into SMEDDS can increase the dissolution rate of the drug, enhance the absorption of the drug in the intestinal tract, which is expected to improve the oral bioavailability of astragaloside IV.

Key words: astragaloside IV; self-microemulsifying drug release system; pseudo-ternary phase diagram; dissolution rate; *in situ* intestine absorption; bioavailability

黄芪甲苷 (astragaloside IV) 是从黄芪中提取出来的一种化合物, 能够排除体内的异物, 可增强机体免疫力、提高机体的抗病能力等^[1-5]。然而由于黄芪甲苷水溶性较差, 渗透性较低, 口服生物利用度较低仅为 7.4%^[6-7], 严重影响了药物的治疗效果, 因此有必要通过制剂手段改善黄芪甲苷口服生物利用度^[8-9]。

自乳化释药系统 (self-microemulsifying drug delivery system, SMEDDS) 是油、乳化剂和助乳化剂构成的各向同性混合物, 进入体内与胃、肠液接触, 并在胃肠蠕动下自发形成粒径为 10~500 nm 透明状微乳液^[10-12]。SMEDDS 不仅可以提高药物溶解度^[13-14], 而且形成的微乳粒径为纳米级, 具有非常大的比表面积, 可促进药物吸收^[15], 提高药物口服生物利用度^[16-17]。因此本研究通过将黄芪甲苷制备成 SMEDDS, 以提高药物的溶解度, 同时通过大鼠在体肠灌流实验评价黄芪甲苷吸收情况, 为进一步大鼠体内药动学研究奠定理论基础。

1 材料

1.1 仪器

L-3000 系列高效液相色谱系统 (L-3200 系列输液泵, L-3320 自动进样器, L-3400 柱温箱, L-3535 蒸发光散射检测器), 北京普源精仪科技有限公司; FA2014S 电子天平, 上海恒平科学仪器有限公司; SZCL 型系列恒温加热磁力搅拌器, 上海增森仪器科技有限公司; Malvern Zetasizer Nano 型动态激光散射仪, 英国 Malvern 公司; LVEM5 台式透射电子显微镜, Quantum Design 中国公司; RC-806 溶出试验仪, 天津天大天发科技有限公司; BT102S 调速型蠕动泵, 保定雷弗流体科技有限公司; TU-1810 系列紫外可见分光光度计, 北京普析通用仪器有限责任公司。

1.2 药品与试剂

黄芪甲苷, 批号 20180512, 质量分数 95.5%, 成都科程生物科技开发有限公司; 黄芪甲苷对照品,

批号 110781-201717, 质量分数 96.9%, 中国食品药品检定研究院; 大豆油, 新兴铁岭药业有限公司; 蓖麻油, 西安天正药用辅料有限公司; 丙二醇辛酸酯 (Capryol 90)、辛酸/癸酸甘油三酯 (Capmul MCM)、辛酸癸酸聚乙二醇甘油酯 (Labrasol)、二乙二醇单乙基醚 (Transcutol H), 嘉法狮贸易有限公司; 聚氧乙烯 35 蓖麻油 (Cremophor EL)、聚乙二醇-15 羟基硬脂酸酯 (Solutol HS 15), 巴斯夫辅料公司; 聚山梨酯 80 (Tween-80, T80)、聚乙二醇 400 (PEG400)、1,2-丙二醇, 国药集团化学试剂有限公司; 酚红, 南京奥多福尼生物科技有限公司; 乌拉坦, 江苏倍达医药科技有限公司; Krebs-Ringer 缓冲液, 实验室自制。

SD 大鼠, 雌雄各半, 体质量 250~300 g, 成都达硕实验动物有限公司, 许可证号 SCXK (川) 2015-030。

2 方法与结果

2.1 饱和溶解度测定

采用振摇法测定黄芪甲苷在油相 (大豆油、蓖麻油、Capryol 90、Capmul MCM)、乳化剂 (Labrasol、Cremophor EL、Solutol HS 15、T80) 和助乳化剂 (Transcutol P、PEG400、1,2-丙二醇) 中的饱和溶解度。称取过量的黄芪甲苷加入到上述单个辅料中, 涡旋混合 5 min 后放置到振荡器上连续振荡 48 h, 在 5 000 r/min 条件下离心 15 min, 取上清液用乙腈稀释, 使用 HPLC-ELSD 法^[18] [流动相为乙腈-水 (31:69), 体积流量 1.0 mL/min, 漂移管温度 100 °C, 载气体积流量 2.7 L/min] 测定药物含量, 计算黄芪甲苷在辅料中的饱和溶解度。

原则上选择对黄芪甲苷有较高溶解度的油相、乳化剂和助乳化剂作为 SMEDDS 的组成成分, 以达到对药物的最大溶解能力, 防止 SMEDDS 在储存过程中药物析出结晶体^[19]。黄芪甲苷在各种油相、乳化剂和助乳化剂中的饱和溶解度如表 1 所示, 在所筛选的油相中, 黄芪甲苷在蓖麻油和 Capmul

表 1 黄芪甲苷在辅料中的饱和溶解度 ($n = 3$)

Table 1 Saturated solubility of astragaloside IV in oils, surfactants, and co-surfactants ($n = 3$)

种类	名称	饱和溶解度/(mg·g ⁻¹)
油相	大豆油	12.4±0.2
	蓖麻油	45.3±0.4
	Capryol 90	22.7±0.5
	Capmul MCM	54.3±0.1
乳化剂	Labrasol	101.2±0.5
	Cremophor EL	165.8±0.4
	Solutol HS 15	133.7±0.6
	T80	159.1±0.5
助乳化剂	Transcutol H	69.9±0.4
	PEG400	11.8±0.2
	1,2-丙二醇	78.5±0.3

MCM 中溶解度较高, 分别为 (45.3±0.4)、(54.3±0.1) mg/g; 乳化剂中, 黄芪甲苷在 Cremophor EL 和 T80 中溶解度最大, 分别达到了 (165.8±0.4)、(159.1±0.5) mg/g; 助乳化剂中, 黄芪甲苷在 Transcutol H 和 1,2-丙二醇中溶解度较高, 分别为 (69.9±0.4)、(78.5±0.3) mg/g。基于溶解度测定结果, 初步确定蓖麻油和 Capmul MCM 作为油相, Cremophor EL 和 T80 作为乳化剂, Transcutol H 和 1,2-丙二醇作为助乳化剂进一步用于 SMEDDS 处方筛选。

2.2 配伍实验

通过配伍实验可以进一步确定 SMEDDS 中的油相、乳化剂和助乳化剂的相容性和乳化性能, 乳化等级按照表 2 进行分类。

2.2.1 油相与乳化剂筛选 分别将油相蓖麻油和 Capmul MCM 与乳化剂 Cremophor EL 和 T80 按照质量比为 1:9、2:8、3:7、4:6、5:5 涡旋混合 5 min, 室温条件下静置, 观察是否存在浑浊或分层。取 1 g 未发生浑浊或分层的混合物, 在 50 r/min 磁力搅拌下加入到 100 mL 水 (温度为 37 ℃) 中, 观察并记录乳化情况, 根据表 2 进行乳化等级分类。由相容性和乳化性能结果 (表 3) 可知, 在考察的用量比例范围之内, Capmul MCM 和 T80 配伍后相容性和乳化性能均较好, 而其和其他 3 组油相与乳化剂配伍的相容性或者乳化效果较差。因此选择 Capmul MCM 作为油相, T80 作为乳化剂作进一步研究。

2.2.2 助乳化剂筛选 通常在 SMEDDS 处方中加

表 2 乳化等级分类

Table 2 Classification of emulsification grade

乳化等级	外观描述
A 级	在 1 min 之内快速乳化, 外观呈澄清或淡蓝色乳光
B 级	在 1 min 之内快速乳化, 外观呈半透明或蓝白光
C 级	在 2 min 之内乳化, 外观呈亮白色不透明液体
D 级	乳化时间超过 2 min, 外观呈暗灰色或略带油状
E 级	不发生乳化, 表面有油滴漂浮

表 3 不同油相与乳化剂的配伍实验

Table 3 Compatibility experiment of different oils and surfactants

油相/乳化剂	乳化等级分类				
	1:9	2:8	3:7	4:6	5:5
Capmul MCM/Cremophor EL	A~B	B	C~D	D	E
Capmul MCM/T80	A	B	B~C	C	C
蓖麻油/T80	C~D	D	E	E	浑浊
蓖麻油/Cremophor EL	D	E	分层	分层	分层

入助乳化剂以提高微乳的稳定性^[20]。将 T80 与 Transcutol H 或 1,2-丙二醇按照质量比 (K_m) 为 1:1 涡旋混合 5 min, 再与 Capmul MCM 按照质量比为 1:9、2:8、3:7、4:6、5:5 涡旋混合 5 min, 室温条件下静置。取 1 g 混合物, 在 50 r/min 磁力搅拌下加入到 100 mL 水 (温度为 37 ℃) 中, 观察并记录乳化情况, 根据表 2 进行乳化等级分类, 结果见表 4。配伍实验结果 (表 4) 表明, Transcutol H 和 1,2-丙二醇的助乳化性能相似, 所形成的乳化区域大小相近。然而在后续实验将 T80 与 1,2-丙二醇的 K_m 调整为 3:7~1:9 时, 形成的微乳液放置一段时间后有药物晶体析出, 而以 Transcutol H 作为助乳化剂微乳液稳定性较好。因此选择 Transcutol H 为助乳化剂。

2.3 伪三元相图的绘制

采用伪三元相图法确定黄芪甲苷 SMEDDS 的各组成成分的用量范围。分别按照 K_m 为 1:3、1:2、1:1、2:1、3:1 称取 T80 和 Transcutol H, 涡

表 4 油相与混合乳化剂的配伍实验

Table 4 Compatibility experiment of oils and mixed surfactants

助乳化剂	乳化等级分类				
	1:9	2:8	3:7	4:6	5:5
Transcutol H	A	A	B	B~C	C
1,2-丙二醇	A	B	B~C	C	C

旋混合 5 min, 形成澄清透明状混合物, 称取该混合物依次与 Capmul MCM 按照质量比为 1:9、2:8、3:7、4:6、5:5、6:4、7:3、8:2、9:1 涡旋混合 5 min, 形成空白 SMEDDS, 称取处方量黄芪甲苷依次加入到空白 SMEDDS 中, 搅拌溶解, 形成透明状溶液, 既得黄芪甲苷 SMEDDS。取 1 g 黄芪甲苷 SMEDDS, 在 50 r/min 磁力搅拌下加入到 100 mL 水 (温度为 37 °C) 中, 记录形成微乳液的处方, 使用 Origin 8.0 软件绘制黄芪甲苷 SMEDDS 的自乳化区域, 确定各组成成分的用量范围, 结果见图 1。绿色部分表示该区域中的黄芪甲苷 SMEDDS 处方能够形成澄清或淡蓝色乳光微乳液, 蓝色部分表示该区域中的处方能够形成半透明或蓝白光微乳液, 灰色部分表示该区域中的处方能够形成亮白色不透明乳液。

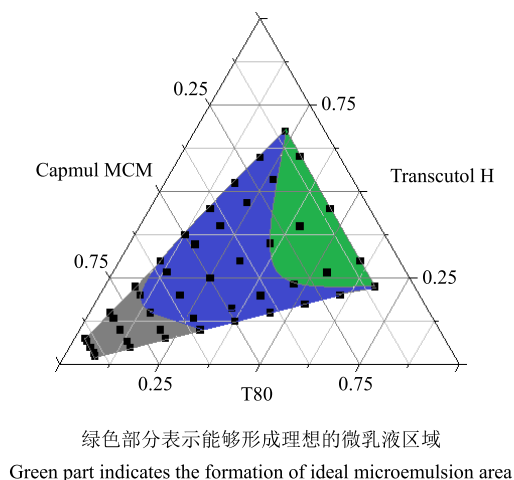


图 1 黄芪甲苷 SMEDD 伪三元相图

Fig. 1 Pseudo-ternary phase diagram of astragaloside IV SMEDDS

2.4 黄芪甲苷 SMEDD 处方验证

在伪三元相图中绿色区域任选 1 点处方比例制备黄芪甲苷 SMEDD, 处方中黄芪甲苷用量均为 5%。按照处方称取 T80 和 Transcutol H 涡旋混合 5 min, 形成澄清透明状混合物, 再称取处方量 Capmul MCM 加入到上述混合物中涡旋混合 5 min, 形成空白 SMEDDS, 称取处方量黄芪甲苷加入到空白 SMEDDS 中, 搅拌溶解, 形成透明状溶液, 既得黄芪甲苷 SMEDDS, 将黄芪甲苷 SMEDDS 储存在室温条件下直至进行下一步实验研究。

2.4.1 微观结构观察 取 0.5 g 黄芪甲苷 SMEDDS, 加入到 50 mL 蒸馏水中, 搅拌分散, 形成淡蓝色乳光微乳液。取少量液体滴加到铜网上, 铺展均匀,

并滴加 1 滴 2.0% 磷钨酸溶液, 负染 10 min, 用滤纸从边缘吸去多余水分, 挥干, 在透射电镜下观察黄芪甲苷 SMEDDS 形成微乳的微观结构, 测定结果 (图 2) 显示黄芪甲苷 SMEDDS 所形成的微乳大小均匀, 边缘光滑, 呈圆球状分布, 未见到有药物结晶析出。

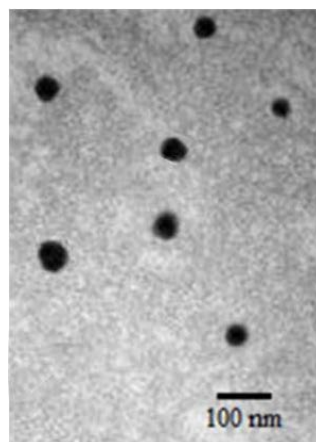


图 2 黄芪甲苷 SMEDDS 微乳的透射电镜结果

Fig. 2 Transmission electron micrograph of astragaloside IV microemulsion

2.4.2 粒径分布和 Zeta 电位测定 取 0.5 g 黄芪甲苷 SMEDDS, 加入到 50 mL 蒸馏水中, 搅拌分散, 形成微乳液。用移液枪取约 50 μ L 黄芪甲苷 SMEDDS 微乳液加入到比色杯中, 再加入 3 mL 蒸馏水, 轻轻振摇, 分散均匀, 放入到 Malvern Zetasizer Nano 型动态激光散射仪中测定粒径分布和 Zeta 电位, 每份样品重复测定 3 次, 取平均值。测定结果 (图 3) 显示, 黄芪甲苷 SMEDDS 微乳粒径呈正态分布, 平均粒径为 (45.4 ± 5.8) nm, Zeta 电位值为 (-17.4 ± 0.8) mV。

2.5 黄芪甲苷 SMEDDS 体外释药研究

采用《中国药典》2015 年版第四部 0931 溶出度与释放度测定法, 分别以水、人工胃液 (simulated gastric fluid, SGF)、人工肠液 (simulated intestinal fluid, SIF) 作为溶出介质, 考察黄芪甲苷 SMEDDS 在上述 3 种介质中的体外溶出度。溶出度测定方法为溶出介质体积均为 500 mL, 温度为 (37.0 ± 0.5) °C, 搅拌桨转速为 (50 ± 1) r/min。精密称取 1.0 g 黄芪甲苷 SMEDDS (含黄芪甲苷为 50 mg) 加入到 00 号胶囊壳中, 开启溶出仪, 将胶囊加入到溶出杯中, 开始计时, 分别在 5、10、20、30、45 min 取出溶出介质 (同时补加等温、等体积空白介质) 5 mL, 经 0.45 μ m 微孔滤膜滤过, 取续滤液稀释一定

倍数,按照 HPLC-ELSD 法^[18]测定药物含量,计算药物累积溶出率。同法,精密称取 50 mg 黄芪甲苷原料药加入到 00 号胶囊壳中,按照上述操作测黄芪甲苷原料药累积溶出率,结果见图 4。溶出结果显示,在 3 种溶出介质中黄芪甲苷 SMEDDS 均可显著提高药物溶出速率,10 min 药物已基本完全溶出。虽然黄芪甲苷原料药在 SIF 中溶出度要高于其他 2 种介质,但在 45 min 时药物溶出只达到了 36%。溶出度实验说明将黄芪甲苷制成 SMEDDS 可以显著提高药物溶出速率。

2.6 稀释稳定性

分别称取 1 g 黄芪甲苷 SMEDDS,在 50 r/min

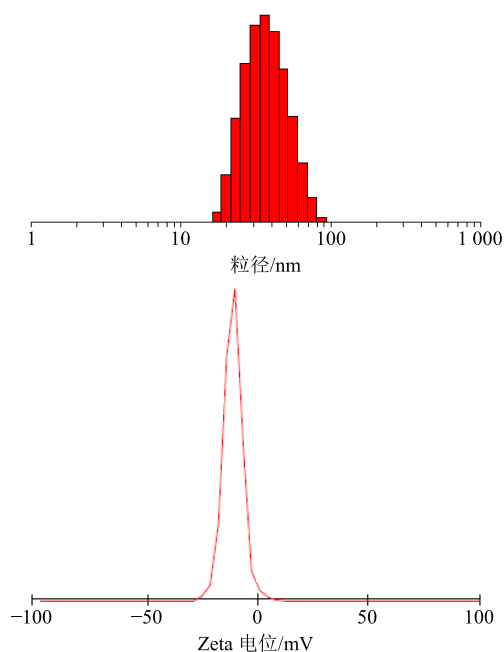


图 3 黄芪甲苷 SMEDDS 微乳的粒径分布和 Zeta 电位
Fig. 3 Particle size distribution and Zeta potential of astragaloside IV microemulsion

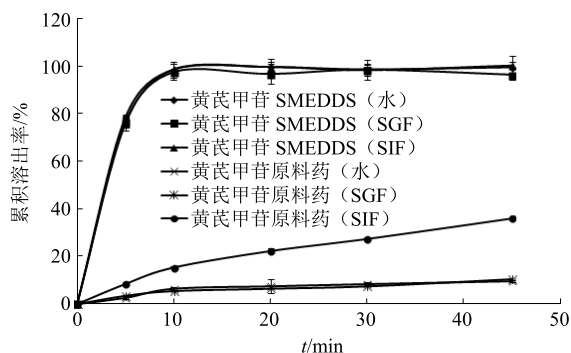


图 4 黄芪甲苷 SMEDDS 和黄芪甲苷原料药的体外溶出曲线 ($n=6$)
Fig. 4 *In vitro* dissolution profile of astragaloside IV SMEDDS and astragaloside IV ($n=6$)

磁力搅拌下加入到水、SGF 和 SIF (体积均为 100 mL,温度均为 37 ℃)中,分散形成微乳,记录乳化情况,并分别于 0、5、10 h 观察外观,取样,测定粒径分布以及药物含量,结果见表 5。

表 5 黄芪甲苷 SMEDDS 在不同介质中的物理稳定性
Table 5 Physical stability of astragaloside IV microemulsion in different media

介质	放置时间/h	外观	粒径分布/nm	药物质量分数/%
水	0	淡蓝色乳光微乳	54.5±6.6	98.9±0.4
	5	淡蓝色乳光微乳	56.3±9.1	98.4±0.9
	10	淡蓝色乳光微乳	54.7±8.8	98.5±0.7
SGF	0	淡蓝色乳光微乳	53.6±6.5	99.2±0.5
	5	淡蓝色乳光微乳	54.2±8.7	99.6±0.4
	10	淡蓝色乳光微乳	56.3±4.2	98.9±0.2
SIF	0	淡蓝色乳光微乳	51.5±7.5	98.5±0.3
	5	淡蓝色乳光微乳	50.3±7.8	98.7±0.7
	10	淡蓝色乳光微乳	54.2±4.8	98.9±0.4

实验结果表明,黄芪甲苷 SMEDDS 在水、SGF 和 SIF 中均能快速乳化形成淡蓝色乳光微乳液,且微乳的粒径分布、药物含量均无显著差异;放置 10 h 后,3 种介质微乳液均未出现分层,无药物结晶析出,粒径分布和药物含量均与 0 h 相似。说明黄芪甲苷 SMEDDS 在模拟胃肠道生理液中可快速形成微乳,且稀释后稳定性良好。

2.7 大鼠在体肠灌注实验

取 SD 大鼠,实验前 24 h 禁食不禁水,ip 10% 乌拉坦溶液 (0.01 mL/g) 麻醉,固定在实验台上,沿腹中线解剖腹腔,结扎胆管,选择胃下端 1 cm 处至结肠处肠段并在两端各切一小口,插入直径为 0.3 cm 塑料管,用线扎紧,通过注射器将 37 ℃生理盐水缓慢注入肠道内冲洗掉内容物,再注入空气排净生理盐水。将肠段两端塑料管连接到蠕动泵硅胶管两端,形成回路。精密称取 0.5 g 黄芪甲苷 SMEDDS 和 5 mg 酚红加入到 (体积均为 100 mL,温度均为 37 ℃) Krebs-Ringer 缓冲液中,分散形成微乳 (其中药物质量浓度为 250 μg/mL,酚红质量浓度为 50 μg/mL) 作为供试液,恒温水浴温度为 37 ℃保存。将连接在蠕动泵上的乳胶管端口和连接在大鼠胃段乳胶管管口分别放入到供试液中,开启蠕动泵,调整体积流量为 2.5 mL/min,当供试液充满肠段后开始计时,并分别在 0、0.25、0.50、0.75、1.00、1.50、

2.00、3.00、4.00 h 处取 5 mL 供试液（同时补加含有酚红质量浓度为 50 $\mu\text{g/mL}$ 同体积同温度 Krebs-Ringer 缓冲液），经 0.45 μm 滤膜滤过，取续滤液，经适当稀释后采用 HPLC-ELSD 法^[18]测定黄芪甲苷浓度，同时采用紫外分光光度法在 550 nm 处测定酚红质量浓度。在肠灌流实验结束后剪下肠段，测量其长度和内径，计算肠段内面积（ S ）。根据酚红质量浓度计算供试液体积，根据 0 h 黄芪甲苷总量与 4 h 剩余药量之差计算药物吸收率（ P ）；根据每段时间间隔内黄芪甲苷质量浓度与供试液体积计算出供试液中黄芪甲苷剩余量（ X ），以 $\ln X$ 对取样时间（ t ）进行线性回归，直线斜率即为吸收速率常数（ K_a ），并根据公式计算出表观渗透系数（ P_{app} ）= $K_a/(3\ 600\ S)$ 。同法，精密称取 25 mg 黄芪甲苷原料药和 5 mg 酚红加入到（体积均为 100 mL，温度均为 37 $^{\circ}\text{C}$ ）Krebs-Ringer 缓冲液中，分散形成黄芪甲苷混悬液作为对照溶液进行大鼠在体肠灌流实验，计算药物 P 、 K_a 和 P_{app} ，实验结果见表 6。结果表明，黄芪甲苷 SMEDDS 形成的微乳液可以显著提高药物的 P ，以及药物的 K_a 和 P_{app} 。

表 6 黄芪甲苷 SMEDDS 和黄芪甲苷混悬液的大鼠在体肠吸收参数（ $n=3$ ）

Table 6 Absorption parameters of astragaloside IV SMEDDS and astragaloside suspension ($n=3$)

药物	$P/\%$	K_a/h^{-1}	$P_{app}/(\times 10^{-6}\text{ cm}\cdot\text{s}^{-1})$
黄芪甲苷混悬液	8.6 ± 2.1	0.028 ± 0.003	0.372 ± 0.054
黄芪甲苷 SMEDDS	58.4 ± 4.6	0.435 ± 0.021	5.466 ± 0.082

3 讨论

构成自乳化释药系统的油相、乳化剂和助乳化剂应该对药物具有较大的溶解度，在放置过程中药物不会析出，更重要的是 3 种辅料之间相容性良好，加水稀释后能够快速形成均匀的、澄清透明或略带乳光的微乳溶液^[21]。本研究根据溶解度以及配伍实验结果，确定了黄芪甲苷 SMEDDS 由 Capmul MCM 作为油相，T80 作为乳化剂，Transcutol H 作为助乳化剂组成，并通过伪三元相图法绘制出能够形成符合要求的黄芪甲苷 SMEDDS 各组成成分的用量范围。

文献报道^[22]通常采用透析法测定 SMEDDS 中药物的溶出度，然而由于 SMEDDS 在与水接触后立即形成微乳，将难溶性药物包裹在微乳之中，通过淋巴系统被人体吸收^[23]，说明 SMEDDS 中的药

物吸收并不完全依靠游离药物，因此只测定游离药物从制剂中的溶出并不完全适用于 SMEDDS。因此本研究采用将黄芪甲苷 SMEDDS 加入到胶囊壳中直接测定药物溶出度，虽然测定的药物溶出度包括了游离、增溶在胶束中以及包裹在微乳中的药物总量，但是这与黄芪甲苷 SMEDDS 口服进入体内后药物的实际溶出情况更为接近，因此本研究采用该法测定黄芪甲苷 SMEDDS 的体外溶出度。

通过比较黄芪甲苷 SMEDDS 与黄芪甲苷混悬液的大鼠在体肠吸收情况，实验结果表明黄芪甲苷 SMEDDS 形成的微乳液可以显著提高药物的 P ，以及药物 K_a 和 P_{app} 。可能是由于黄芪甲苷 SMEDDS 形成微乳后，增加了药物的溶解度，并且形成的微乳粒径为纳米级，具有非常大的比表面积，有助于透过胃肠道水化层，促进药物跨膜转运以及小肠淋巴管吸收^[24]，从而提高了药物的 P 。

参考文献

- [1] Li L, Hou X, Xu R, *et al.* Research review on the pharmacological effects of astragaloside IV [J]. *Fundam Clin Pharmacol*, 2017, 31(1): 17-36.
- [2] 张乐裕, 刘晨阳, 于顾然. 黄芪甲苷对 $\text{A}\beta_{1-42}$ 诱导的体外血脑屏障模型损伤的影响及机制探究 [J]. *中草药*, 2018, 49(17): 4099-4105.
- [3] 曹玉冰. 黄芪甲苷的药理作用及其机制的研究进展 [J]. *现代药物与临床*, 2017, 32(5): 954-960.
- [4] 张志鑫, 李彦杰, 秦合伟, 等. 基于 PI3K/Akt/mTOR 信号通路调控巨噬细胞自噬探讨黄芪甲苷抗动脉粥样硬化的作用机制 [J]. *中草药*, 2017, 48(17): 3575-3581.
- [5] 杨茹茜, 徐倩, 杨旖, 等. 黄芪甲苷对肾纤维化小鼠 Toll/MyD88 依赖性通路的作用研究 [J]. *中草药*, 2017, 48(18): 3775-3782.
- [6] Zhang Q, Zhu L L, Chen G G, *et al.* Pharmacokinetics of astragaloside IV in beagle dogs [J]. *Eur J Drug Metab Pharm*, 2007, 32(2): 75-79.
- [7] Huang C R, Wang G J, Wu X L, *et al.* Absorption enhancement study of astragaloside IV based on its transport mechanism in Caco-2 cells [J]. *Eur J Drug Metab Pharm*, 2006, 31(1): 5-10.
- [8] 李金明, 林东海, 李延团. 黄芩苷固体脂质纳米粒的制备及大鼠在体肠吸收研究 [J]. *烟台大学学报: 自然科学与工程版*, 2011, 24(1): 54-58.
- [9] 林健, 李春来, 阮丽琴, 等. 黄芪甲苷羟丙基- β -环糊精包合物在大鼠体内的生物利用度 [J]. *中国药师*, 2010, 13(4): 469-471.
- [10] 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.
- [11] Wang Y, Sun J, Zhang T. Enhanced oral bioavailability of tacrolimus in rats by self-microemulsifying drug delivery systems [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2011, 37(10): 1225-1230.
- [12] 王 益, 李婉蓉, 杨佳佳, 等. 氧化苦参碱磷脂复合物自乳化释药系统的研制 [J]. 中草药, 2018, 49(18): 4277-4283.
- [13] Balakumar K, Raghavan C V, Abdu S. Self nanoemulsifying drug delivery system (SNEDDS) of rosuvastatin calcium: Design, formulation, bioavailability and pharmacokinetic evaluation [J]. *Colloids Surf B: Biointerfaces*, 2013, 112(2): 337-343.
- [14] Dash R N, Mohammed H, Humaira T. Design, optimization and evaluation of glipizide solid self-nanoemulsifying drug delivery for enhanced solubility and dissolution [J]. *Saudi Pharm J*, 2015, 23(5): 528-450.
- [15] Porter C J, Pouton C W, Cuine J F, et al. Enhancing intestinal drug solubilisation using lipid-based delivery systems [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2008, 60(6): 673-691.
- [16] Inugala S, Eedara B B, Sunkavalli S. Solid self-nanoemulsifying drug delivery system (S-SNEDDS) of darunavir for improved dissolution and oral bioavailability: *In vitro* and *in vivo* evaluation [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2015, 74(1): 1-10.
- [17] 孙明辉, 翟雪珍, 斯陆勤, 等. 西罗莫司自微乳化释药系统的制备及体内外评价 [J]. 中国药理学杂志, 2010, 45(3): 193-198.
- [18] 张承盟, 李瑞明, 缪兴龙, 等. HPLC-ELSD 法测定芪柏颗粒中黄芪甲苷的含量 [J]. 天津药学, 2018, 30(2): 9-11.
- [19] Gursoy R N, Benita S. Self-emulsifying drug delivery systems (SEDDS) for improved oral delivery of lipophilic drugs [J]. *Biomed Pharmacother*, 2004, 58(3): 173-182.
- [20] Rahman M A, Hussain A, Hussain M S, et al. Role of excipients in successful development of self-emulsifying/microemulsifying drug delivery system (SEDDS/SMEDDS) [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2013, 39(1): 1-19.
- [21] 陈 吼. 依维莫司自微乳化释药系统的制备及质量评价 [J]. 医药导报, 2017, 36(5): 544-548.
- [22] 乌 兰, 何 伟, 赵锦花, 等. 一种全新合成的抗抑郁药物的自微乳化载药系统 (SMEDDS) 理化性质和体外释药行为研究 [J]. 药学研究, 2015, 34(4): 215-218.
- [23] 不同链长油相对葛根素微乳经淋巴转运吸收的影响 [J]. 中国医院药学杂志, 2017, 37(15): 1426-1430.
- [24] 张 娜, 康虞玲, 刘智勤, 等. 自微乳化药物传递系统的应用与进展 [J]. 中国医院药学杂志, 2010, 30(11): 960-962.

(上接第 3036 页)

- [11] 范书珍, 陈存武, 王 林. 多花黄精总皂苷的提取研究 [J]. 皖西学院学报, 2005, 21(5): 39-41.
- [12] Hu C Y, Xu D P, Wu Y M, et al. Triterpenoid saponins from the rhizome of *Polygonatum sibiricum* [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2010, 12(9): 801-808.
- [13] Yu H S, Ma B P, Kang L P, et al. Saponins from the processed rhizomes of *Polygonatum kingianum* [J]. *Chem Pharm Bull*, 2009, 57(9): 1011-1014.
- [14] 徐德平, 孙 婧, 齐 斌, 等. 黄精中三萜皂苷的提取分离与结构鉴定 [J]. 中草药, 2006, 37(10): 1470-1472.
- [15] 孙隆儒, 李 钺. 黄精化学成分的研究 (II) [J]. 中草药, 2001, 32(7): 586-588.
- [16] 张 永, 严安定, 高 建. 液质联用技术鉴定甘草提取物中的主要化学成分 [J]. 中成药, 2012, 34(6): 1111-1116.
- [17] 赵艳敏, 刘素香, 张晨曦, 等. 基于 HPLC-Q-TOF-MS 技术的甘草化学成分分析 [J]. 中草药, 2016, 47(12): 2061-2068.
- [18] 李自红, 魏 悦, 范 毅, 等. 芦丁的电喷雾离子阱质谱分析 [J]. 分析试验室, 2015, (2): 186-189.
- [19] 高 颖, 戚楚露, 张 磊, 等. 黄精新鲜药材的化学成分 [J]. 药学与临床研究, 2015, 23(4): 365-367.
- [20] Son K H, Do J C, Kang S S. Isolation of adenosine from the rhizomes of *Polygonatum sibiricum* [J]. *Arch Pharm Res*, 1991, 14(2): 193-194.
- [21] Sun L R, Li X, Wang S X. Two new alkaloids from the rhizome of *Polygonatum sibiricum* [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2005, 7(2): 127-130.
- [22] Wang Y F, Lu C H, Lai G F, et al. A new indolizinone from *Polygonatum kingianum* [J]. *Planta Med*, 2003, 69(11): 1066-1068.
- [23] 陈 辉, 冯珊珊, 孙彦君, 等. 3 种药用黄精的化学成分及药理活性研究进展 [J]. 中草药, 2015, 46(15): 2329-2338.
- [24] 王易芬, 穆天慧, 陈纪军, 等. 滇黄精化学成分研究 [J]. 中国中药杂志, 2003, 28(6): 524-527.