



盐酸小檗碱纳米乳口服给药系统的制备及体外评价

戴玮莉, 金婴, 王婷, 唐晓萌, 顾清

Preparation and *in vitro* evaluation of berberine hydrochloride nanoemulsion oral drug delivery systems

DAI Weili, JIN Ying, WANG Ting, TANG Xiaomeng, GU Qing

在线阅读 View online: <http://yxsj.smmu.edu.cn/cn/article/doi/10.12206/j.issn.1006-0111.202107081>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

用星点设计-效应面法优化聚乙烯醇-盐酸普萘洛尔多孔水凝胶处方

Optimization of the formulation of polyvinyl alcohol-propranolol hydrochloride porous hydrogel by central composite design-response surface method

药学实践杂志. 2019, 37(3): 222-225 DOI: 10.3969/j.issn.1006-0111.2019.03.006

星点设计-效应面法优化复方茵陈合剂的醇沉工艺

Optimization on alcohol precipitation process of compound Yinchen mixture by central composite design-response surface method

药学实践杂志. 2018, 36(4): 329-333,354 DOI: 10.3969/j.issn.1006-0111.2018.04.009

HPLC法测定冬柏通淋合剂中盐酸小檗碱的含量

Berberine hydrochloride assay in Dongbai Tonglin Heji by HPLC method

药学实践杂志. 2017, 35(4): 353-354,378 DOI: 10.3969/j.issn.1006-0111.2017.04.016

星点设计-效应面法优化酒制巴戟天的炮制工艺

Process optimization of *Morinda officinalis* with wine steaming by star dot design-response surface methodology

药学实践杂志. 2020, 38(5): 447-450 DOI: 10.12206/j.issn.1006-0111.202003188

他克莫司阳离子微乳原位凝胶的制备及体外释放研究

Preparation and *in vitro* release of tacrolimus-loaded cationic nanoemulsion-based *in-situ* gel

药学实践杂志. 2020, 38(4): 307-311, 317 DOI: 10.12206/j.issn.1006-0111.201911075

硫化铜纳米粒的处方工艺优化与体外评价

Optimization of formulation process and *in vitro* evaluation of copper sulfide nanoparticles

药学实践杂志. 2020, 38(4): 328-333, 345 DOI: 10.12206/j.issn.1006-0111.201912092



关注微信公众号, 获得更多资讯信息

· 论著 ·

盐酸小檗碱纳米乳口服给药系统的制备及体外评价

戴玮莉¹, 金 婴¹, 王 婷², 唐晓萌³, 顾 清¹ (1. 上海市静安区闸北中心医院药剂科, 上海 200070; 2. 山东中医药大学药学院, 山东 济南 250355; 3. 海军军医大学第一附属医院药剂科, 上海 200433)

【摘要】 目的 制备盐酸小檗碱纳米乳, 优选其处方组成和制备工艺, 并对其外观、粒径及体外释放行为等进行评价。方法 采用水滴加法制备盐酸小檗碱纳米乳, 绘制纳米乳伪三元相图。选择星点设计-效应面法对纳米乳处方进行优化, 确定最优处方组成比例。对制备的盐酸小檗碱纳米乳的粒径、电位、外观形态、体外释药行为等进行表征。结果 确定了盐酸小檗碱纳米乳的最优处方为油相 Capryol 90 占体系的 32.84%, 表面活性剂吐温-80 占体系的 33.90%, 助表面活性剂 1,2-丙二醇占体系 16.95%, 水相占体系 15.25%, 制备的纳米乳呈澄清透明、形状规则、大小均一的球状, 平均粒径为 (68.85±8)nm, 多分散系数为 (0.245±0.03), 载药量为 0.83 mg/g。纳米乳的体外释药行为考察, 表明其具有一定的缓释效果, 其体外释药行为符合一级释放动力学方程。结论 本研究制备的盐酸小檗碱纳米乳可为该药的临床用药提供新的给药剂型。

【关键词】 盐酸小檗碱; 纳米乳; 伪三元相图; 星点设计-效应面法; 体外评价

【中图分类号】 R283.6 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1006-0111(2022)01-0028-06

【DOI】 10.12206/j.issn.1006-0111.202107081

Preparation and in vitro evaluation of berberine hydrochloride nanoemulsion oral drug delivery systems

DAI Weili¹, JIN Ying¹, WANG Ting², TANG Xiaomeng³, GU Qing¹ (1. Department of Pharmacy, Zhabei Central Hospital of Shanghai Jingan District, Shanghai 200070, China; 2. School of Pharmacy, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China; 3. Department of Pharmacy, Changhai Hospital, Naval Military Medical University, Shanghai 200433, China)

【Abstract】 Objective To prepare berberine hydrochloride nanoemulsion, optimize its formulation composition and preparation process, and investigate its in vitro characteristics. **Methods** BBR-NE was prepared by water drop addition and pseudo-ternary phase diagram was drawn. The formulation of NE was optimized by central composite design-response surface methodology to choose the optimal formulation composition. The particle size, potential and appearance of the prepared BBR-NE were characterized. **Results** The optimal prescription of BBR-NE was determined as the oil phase Capryol 90 accounted for 32.84% of the system, the surfactant Tween-80 accounted for 33.90%, the co-surfactant 1,2-propylene glycol accounted for 16.95%, and water relative system accounted for 15.25%. The prepared NE was clear and transparent in appearance, regular in shape and uniform in size, with an average particle diameter of (68.85±8) nm, polydisperse index of (0.245±0.03) and drug loading of 0.83 mg/g. The in vitro drug release results of NE showed that the in vitro drug release behavior was passive diffusion, which had a certain slow releasing effect and met the first-order release equation. **Conclusion** The BBR-NE can provide a new dosage form for the clinical use of berberine.

【Key words】 berberine hydrochloride; nanoemulsion; pseudoternary phase diagram; central composite design-response surface method; in vitro release

小檗碱是从毛茛科植物根茎中提取的一种季胺类异喹啉类生物碱, 又称黄连素, 为中药黄连的主要成分, 临床多用其盐酸盐。盐酸小檗碱(BBR)的药理作用主要为清热解毒, 属于传统的消化系统

用药, 临床上常用作抗菌剂, 用于治疗细菌性痢疾、肠胃炎等肠道感染^[1-2]。盐酸小檗碱溶解度低, 渗透性差, 在口服给药时, 还存在药物释放快、半衰期短、生物利用度低等缺陷。对于需要达到一定血药浓度为疗效前提的疾病来说, 盐酸小檗碱的传统剂型还无法达到理想的治疗效果^[3]。

纳米乳(NE)是由油相、水相、表面活性剂、助表面活性剂组成的脂质纳米给药载体。粒径范围为 1~100 nm, 液滴呈大小均匀的球形, 外观呈透

【基金项目】 上海市科委生物医药科技支撑项目(18401931500)

【作者简介】 戴玮莉, 主管药师, 研究方向: 中药临床药学, Email: 298016704@qq.com, Tel: 13661900416

【通信作者】 顾 清, 副主任药师, Email: guqing999@126.com, Tel: 13818721680

明或半透明。纳米乳是一种热力学稳定的胶体分散体系,制备工艺简单,所需能量低甚至能够自发形成。纳米乳处方中油相和表面活性剂、助表面活性剂等组成成分的增溶效果,可以显著提升难溶性药物的溶解度。纳米乳小且均匀的粒径,可透过胃肠道的化水层,改善胃肠上皮细胞对药物的吸收。纳米给药体系具有较低的表面张力,可提高膜的通透性,促进药物吸收,提高其生物利用度^[4]。纳米乳自身的独特优势,使其具有广泛的临床应用范围,可通过口服、透皮、注射等多种途径给药^[5-6]。

本研究结合纳米乳剂型的优势,制备了盐酸小檗碱口服纳米乳(BBR-NE),采用伪三元相图法和星点设计-效应面法优化了制备工艺,并对其体外特性进行表征,从而解决盐酸小檗碱口服给药剂型溶解度差、生物利用度低等问题,提高药物的疗效,为小檗碱的临床应用提供新的给药剂型^[4]。

1 仪器与试剂

1.1 仪器

101A-2型干燥箱(上海实验仪器总厂);AG285十万分之一电子分析天平(瑞士Mettler Toledo公司);SB100D超声波清洗器(宁波新芝生物科技股份有限公司);Agilent 1100高效液相色谱仪(美国安捷伦科技有限公司);EPPENDORF 5804R高速冷冻离心机(德国Eppendorf有限公司);DF-101S集热式恒温加热磁力搅拌器(巩义市英峪予华仪器厂);Zetasizer Nano ZS90测定仪(英国马尔文公司)。

1.2 试剂

盐酸小檗碱原料药(批号XC20170113,西安小草植物科技有限公司);盐酸小檗碱对照品(批号110713-201212,纯度>86.7%,中国食品药品检定研究院);1,2-丙二醇(批号20181008,上海凌峰化学试剂有限公司);吐温-80(批号2015021,上海凌峰化学试剂有限公司);甘油(批号20191110,上海源叶生物科技有限公司);聚乙二醇400(PEG400,批号970248,上海浦东高南化工厂);聚氧乙烯化蓖麻油(RH-40,批号19523275L0,德国BASF公司);烷基糖苷0810(APG,平均聚合度1.2~1.8,批号170502,上海发凯化工有限公司);丙二醇单辛酸酯(Capryol 90,批号170857,上海嘉法狮贸易有限公司);肉豆蔻酸异丙酯(IPM,批号F20160731,国药集团化学试剂有限公司);橄榄油(批号F20180725,中国医药集团上海化学试剂公司);中链脂肪酸(MCT,批号193717,嘉法狮(上海)贸易

有限公司);大豆油(批号20190801,江西金海棠药用油有限公司);蓖麻油(批号20180815,上海凌峰化学试剂有限公司);甲醇、乙腈(色谱纯,美国TEDIA有限公司);羟丙甲基纤维素(HPMC,批号H08827,阿拉丁生化科技股份有限公司);水为重蒸水。

2 方法与结果

2.1 盐酸小檗碱HPLC含量测定方法的建立^[7-8]

2.1.1 色谱条件

色谱柱: Hypersil BDS C₁₈柱(4.6 mm×250 mm, 5 μm),流动相: 乙腈-0.05 mol/L与磷酸二氢钾(0.5%三乙胺,磷酸调至pH=3)等度洗脱,比例: 30:70,流速1.0 ml/min,紫外检测波长345 nm,柱温25℃,进样量20 μl。

2.1.2 方法学考察

精密称取盐酸小檗碱对照品1.0 mg,用甲醇稀释定容于10 ml量瓶中作为储备液,用甲醇逐级稀释成系列对照品溶液,按上述色谱条件进样测定。称取适量盐酸小檗碱纳米乳于10 ml量瓶中,加入甲醇超声破乳30 min,10000 r/min离心5 min,取1 ml上清液于10 ml量瓶中,加甲醇定容后过0.45 μm微孔滤膜即得供试品溶液。方法学考察表明,盐酸小檗碱在1.00~100.00 μg/ml浓度范围内呈良好的线性关系,回归方程为: $Y=37.059 X+16.952$ ($r=0.9999$)。低、中、高浓度的盐酸小檗碱对照品溶液的日内精密密度分别为0.68%、1.64%、0.80%,日间精密密度分别为0.95%、0.23%、0.13%,加样回收率RSD分别为1.42%、0.70%、1.57%,表明该方法可用于纳米乳中盐酸小檗碱的含量测定。

2.2 盐酸小檗碱纳米乳的制备^[4]

2.2.1 油相、表面活性剂和助表面活性剂的筛选

采用水滴加法制备盐酸小檗碱纳米乳。根据各类溶剂口服的安全性,筛选出以下各相备选溶剂,以BBR的溶解度为指标,确定各相最佳选择。

油相: Capryol 90、蓖麻油、橄榄油、大豆油、IPM、MCT;表面活性剂: 吐温-80、APG、RH-40;助表面活性剂: 1,2-丙二醇、PEG400、甘油。在具塞玻璃离心管中加入5 ml上述各溶剂与过量盐酸小檗碱,置于恒温(25℃)振荡器振摇(100 r/min)72 h,得到以上各溶剂的饱和盐酸小檗碱溶液。取该饱和溶液于5000 r/min条件下离心10 min,吸取1 ml上清液置于5 ml量瓶中,加甲醇稀释定容之后过0.45 μm微孔滤膜,按“2.1.1”项下色谱条件进样检测。

结果如图1所示:油相中盐酸小檗碱的溶解度

从大到小依次为: Capryol 90> MCT>蓖麻油>大豆油>橄榄油>IPM; 表面活性剂的顺序为: 吐温-80>APG>RH-40; 助表面活性剂的顺序为: 1,2-丙二醇>甘油>PEG400。即盐酸小檗碱在 Capryol 90、吐温-80、1,2-丙二醇中溶解度最大, 故选择 Capryol 90 为油相, 吐温-80 为表面活性剂, 1,2-丙二醇为助表面活性剂。

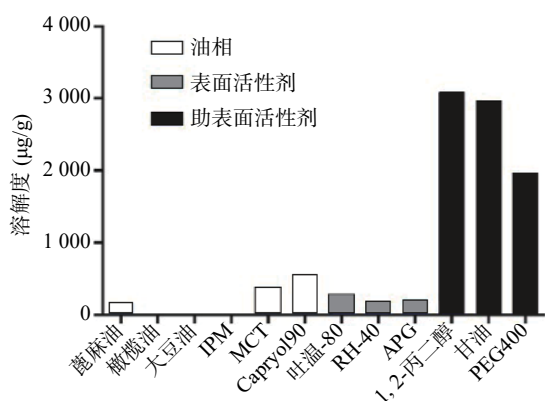


图1 盐酸小檗碱在各相溶剂中的溶解度

2.2.2 表面活性剂与助表面活性剂质量比(K_m)的筛选

按照上述筛选的结果, 将表面活性剂和助表面活性剂按照 K_m 分别为 1:1、1:2、1:3、2:1、3:1 的比例混合, 再取油相与此混合表面活性剂按照 1:9、2:8、3:7、4:6、5:5、6:4、7:3、8:2、9:1 的质量比配制成混合溶液, 在磁力搅拌下滴加蒸馏水。观察溶液的颜色、乳光和澄明度, 判断临界点, 记录体系由浑浊变澄清时的加水量, 计算临界点时各组分比例。用 Origin 10.0 软件绘制伪三元相图, 图中各临界点连线下方的区域即为纳米乳区, 比较该区域面积大小, 确定表面活性剂与助表面活性剂的质量比^[9-11]。结果见图2。图中阴影部分即为成乳区, 且当 K_m 为 2:1 时达到最大, 故将 K_m 定为 2:1。然而在实际制备纳米乳过程中, 处方中各组分不同比例会产生交互影响作用, 因此, 需要进一步采用星点设计-效应面法优

化盐酸小檗碱纳米乳的制备工艺。

2.2.3 星点设计-效应面法优化盐酸小檗碱纳米乳处方^[4]

选择对纳米乳影响较大的表面活性剂与助表面活性剂质量比 K_m (X_1) 和油相质量百分数 (X_2) 作为考察因素, 以多分散系数 (PDI, Y_1) 和载药量 (Y_2) 为考察指标。实验过程中发现当 $K_m \geq 4$ 时, 大部分处方难以成乳; 当 $K_m \leq 1:2$ 时, 平均粒径 >100 nm, 故将 K_m 范围定在 1:1 至 3:1。当含油量增至 0.5 g (50%) 时, 平均粒径已接近 100 nm, 而当含油量范围在 0.2 ~ 0.5 g (20% ~ 50%) 时, 可将粒径控制在 100 nm 之内。根据单因素试验结果确定了 K_m 的取值范围和油相质量百分数, 并将两个评价指标进行归一化, 将每个指标换算成 0 ~ 1 之间的“归一值 (OD)”, 并求算几何平均数, 得总评“归一值”。计算公式如下: $OD = (d_1 d_2 d_3 \dots d_k)^{1/k}$ (k 为指标数)。对取值越小越好的因素 (PDI) 和取值越大越好的因素 (载药量) 采用 Hassan 法^[9] 分别进行数学转换, 求归一值 d_{min} 和 d_{max} , 公式如下: $d_{min} = (Y_{max} - Y_i) / (Y_{max} - Y_{min})$; $d_{max} = (Y_i - Y_{min}) / (Y_{max} - Y_{min})$ 。采用 2 因素 5 水平星点设计优化处方, 因素水平见表1, 星点设计各组实验结果见表2。

对 X_1 进行二次式回归, 得到方程 $R_1 = 0.23 + 0.06A + 3.22 \times 10^{-3}B - 2.75 \times 10^{-3}AB + 0.03A^2 + 0.03B^2$, ($r = 0.9708$), $P < 0.001$; 对 X_2 进行二项式回归, 得到方程 $R_2 = 0.81 - 0.04A + 0.06B + 1.37 \times 10^{-3}AB - 0.01A^2 + 0.01B^2$, ($r = 0.9135$), $P < 0.05$; 对总归一值 (OD) 进行二项式回归, 方程为 $OD = 0.87 - 0.28A + 0.03B - 0.01AB - 0.03A^2 - 0.34B^2$, ($r = 0.9102$), $P < 0.05$ 。以 OD 作为指标时, 为使方程有效, 对其进行方差分析, 结果见表3。由表3可知, 模型的 $P < 0.05$, 说明 OD 与 X_1 、 X_2 回归方程的非线性关系显著。回归方程的相关系数 $r = 0.9102$, 表明模型能说明 91.02% 响应值的变化, 拟合情况良好, 回归方程具有较好的代表性, 能准确预测实际情况^[12]。

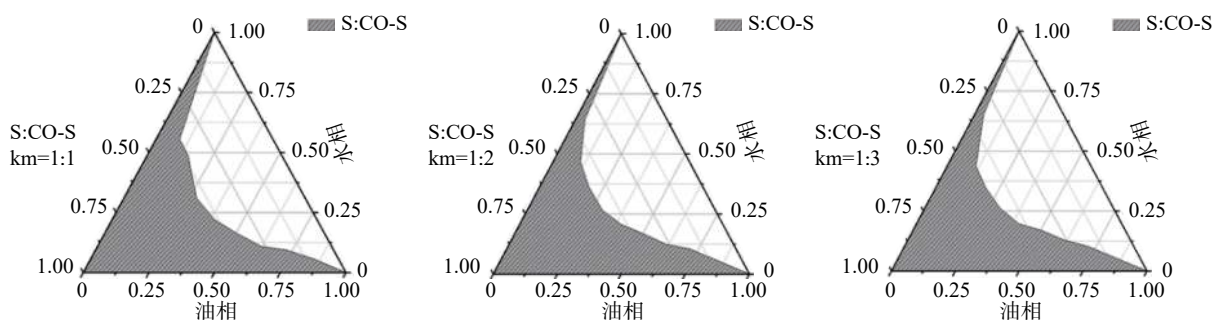


图2 不同 K_m 值 BBR 纳米乳的伪三元相图

表1 星点设计因素水平表

因素	水平				
	-1.41	-1	0	+1	+1.41
$X_1(K_m)$	1:1	1.29:1	2:1	2.71:1	3:1
X_2 (含油量/g)	0.2	0.24	0.35	0.46	0.5

表2 星点设计各组实验结果

编号	X_1	X_2	平均粒径 (μm)	Y_1	$Y_2(\text{mg/g})$	d_{\min}	d_{\max}	OD
1	0	-1.41	46.32	0.29	0.72	0.54	0	0
2	0	0	74.06	0.23	0.81	0.85	0.367	0.558
3	-1	1	85.3	0.25	0.91	0.78	0.820	0.800
4	0	0	74.06	0.23	0.84	0.85	0.53	0.67
5	1	-1	76.58	0.35	0.72	0.21	0.01	0.04
6	1.41	0	59.8	0.36	0.76	0.12	0.15	0.13
7	1	1	101.4	0.38	0.78	0.04	0.34	0.12
8	-1.41	0	58.68	0.21	0.80	1.00	0.36	0.60
9	-1	-1	45.8	0.21	0.84	0.99	0.51	0.71
10	0	0	74.06	0.23	0.81	0.85	0.37	0.56
11	0	0	74.06	0.23	0.81	0.85	0.37	0.56
12	0	0	74.06	0.23	0.80	0.85	0.37	0.56
13	0	1.41	91.88	0.39	0.95	0.00	1.00	0.00

表3 星点设计-效应面法优化纳米乳处方方差分析表

来源	平方和	自由度	均方	F	P
模型	1.48	5	0.18	5.88	0.0190
A-A	0.65	1	0.51	12.82	0.0090
B-B	7.73	1	3.600	0.15	0.7067
AB	4.40×10^{-5}	1	0.016	8.74×10^{-3}	0.9281
A ²	6.32×10^{-3}	1	0.37	0.13	0.7335
B ²	0.83	7	0.026	16.41	0.0049
残差	0.35	3	0.058		
纯误差	0.011	4	8.70×10^{-3}	42.60	0.0017
总和	1.83	12			
r	0.90				
校正后 r	0.82				
C.V.%	35.29				
信噪比	7.05				

由拟合曲线可绘制 X_1 、 X_2 和 OD 值的关系,所绘制的三维效应面和二维等高线如图3所示。利用 Design Expert 8.0 软件的预测分析功能,根据拟合回归方程、三维效应面图和二维等高线图综合分析,得到最佳处方为 $X_1=0$, $X_2=0.53$, 预测值 OD 为 0.6214。故优化后的盐酸小檗碱纳米乳处方为:油

相 Capryol 90 占体系的 32.84%, 表面活性剂吐温-80 占体系的 33.90%, 助表面活性剂 1,2-丙二醇占体系 16.95%, 水相占体系 15.25%^[4]。

2.2.4 最优处方的验证

对最优处方进行处方验证,结果如表4所示,预测值 OD 为 0.6214,实际 OD 值为 0.6510,偏差为 4.76%。表明预测值与实测值之间偏差较小,表明星点设计-效应面法(CCD-RSM)可用于筛选盐酸小檗碱纳米乳,筛选的处方预测良好、可靠。

2.3 盐酸小檗碱纳米乳的体外表征^[4]

2.3.1 BBR-NE 载药量的测定

取适量 BBR-NE 于 10 ml 量瓶中,加甲醇超声破乳 30 min,加甲醇稀释定容。4 °C 离心(10000 r/min, 5 min),吸取 1 ml 上清液置于 10 ml 容量瓶中,加甲醇稀释定容后即得样品溶液。按“2.1.1”项下色谱条件进样检测,计算纳米乳的载药量。测定结果如表5。

2.3.2 BBR-NE 粒径大小与分布的测定

按照最优处方制备 BBR-NE,稀释到适宜浓度,均匀分散后,采用马尔文激光粒度分析仪测定纳米乳的粒径大小。粒径结果如图4和图5所示。所制备的 BBR-NE 粒径分布范围窄且呈正态分布,平均粒径为(68.85±8)nm, PDI 为(0.245±0.03),表明该制剂粒径分布及均匀性均符合纳米乳制剂要求。

2.3.3 BBR-NE 的形态学考察

采用透射电镜(TEM)观察所制备的 BBR-NE 的形态。取适量 BBR-NE 滴于铜网上,自然干燥后滴加 2% 磷钨酸(pH=7.4)溶液于铜网上负染 3 min,晾干后置于透射电镜下观察其外观形貌。最优处方制备的纳米乳的透射电镜如图6所示。结果表明, BBR-NE 呈均一圆整的球形,具明显层状结构,粒径大小约为 68 nm。

2.3.4 BBR-NE 体外释放度的测定^[4]

取制备好的盐酸小檗碱纳米乳 2 ml,置于透析袋(分子截留值为 7000)中。于 pH 1.2 的人工胃液中释放 2 h,再于 pH 6.8 的人工小肠液中释放 22 h,溶出介质体积满足漏槽条件。将透析袋置于离心管中(含 30 ml 透析液),在恒温振荡器(37 °C, 100 r/min)中释放 24 h,分别于 0.5、1、2、3、4、6、8、10、12、16、20、24 h 定时取样 1 ml,随后立即补加等温等体积释放介质。收集的样品过 0.45 μm 滤膜后,按照“2.1.1”项下色谱条件进样测定,记录峰面积,计算累积释放度。释放曲线如图7所示,拟

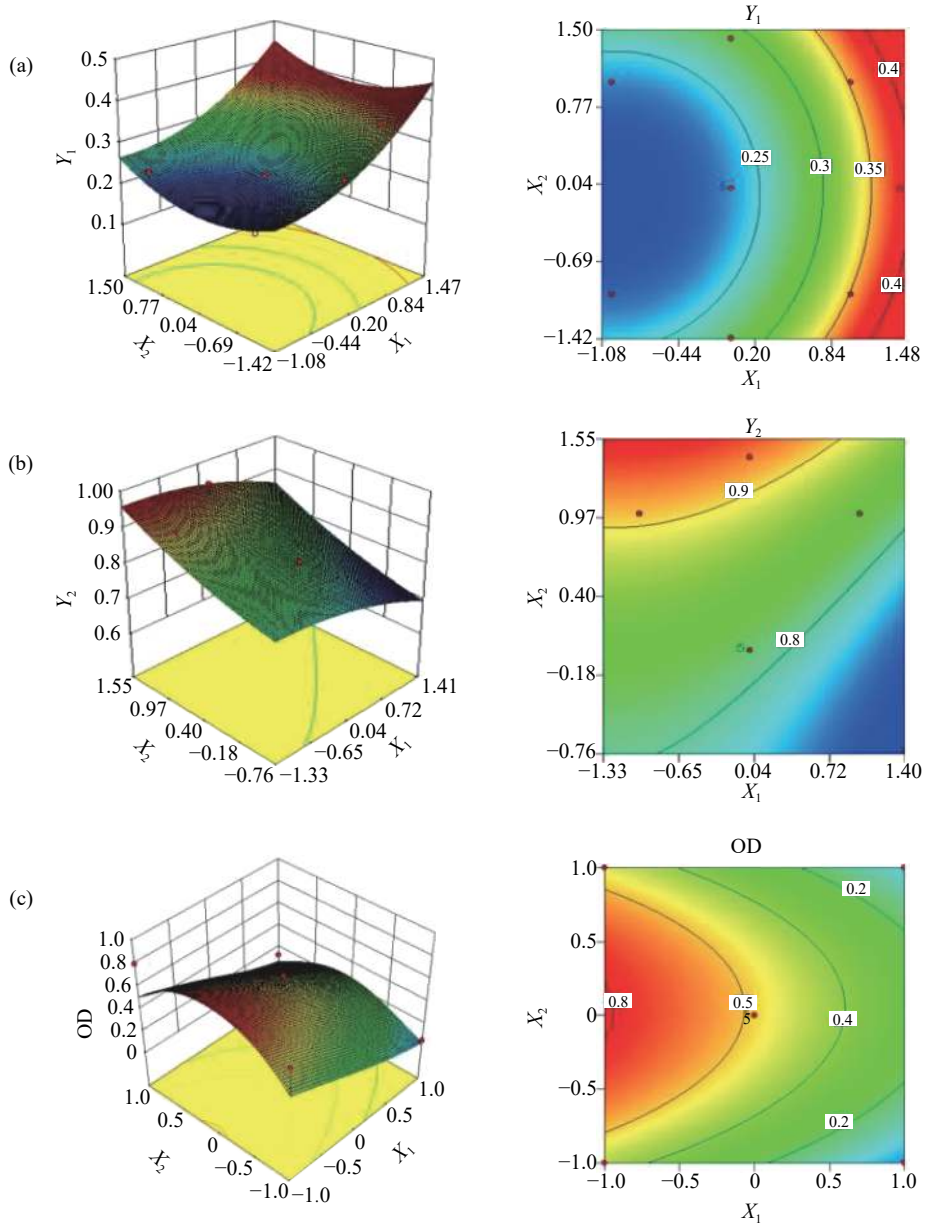


图3 因变量 Y 随自变量 X 变化的三维效应面和二维等高线图
(a) X_1, X_2, Y_1 ; (b) X_1, X_2, Y_2 ; (c) X_1, X_2, OD 。

表4 最优处方验证结果

评价指标	实测值	实际OD值	预测OD值	偏差(%)
PDI	0.235±0.03	0.6510	0.6214	4.76
载药量(mg/g)	0.829			

表5 盐酸小檗碱纳米乳的载药量测定结果 ($\bar{x} \pm s, n=3$)

批号	盐酸小檗碱(mg/g)	RSD(%)
201118	0.83±0.01	0.16
201119	0.83±0.02	0.21
201120	0.83±0.01	0.17

合方程如表6所示。

由释放曲线可以看出, BBR-NE 在人工胃液中(0~2 h)累积释放度很低(<20%), 进入人工小肠液

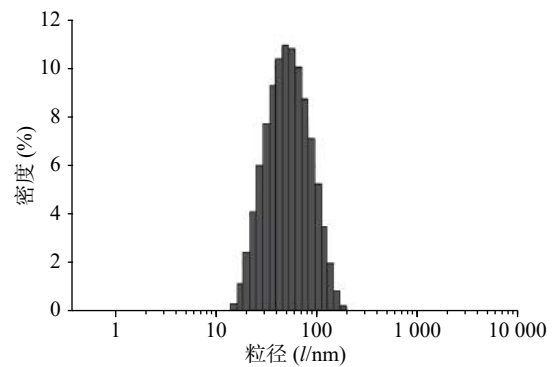


图4 最优处方(201119)纳米乳粒径分布图

后(2~24 h)释放度逐渐上升, 累积释放度达到80%以上, 表明该制剂具有一定缓释效果, 其释药行为符合一级动力学方程。

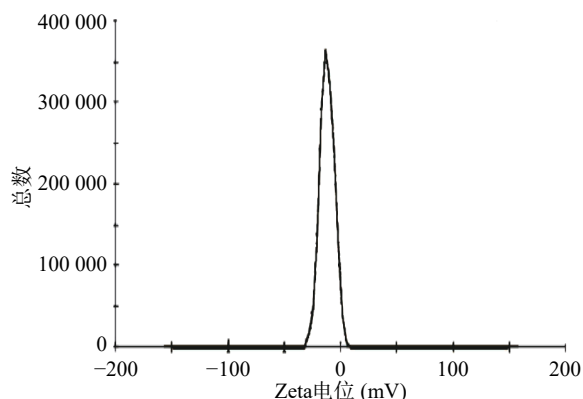


图5 最优处方(201119)纳米乳电位分布图

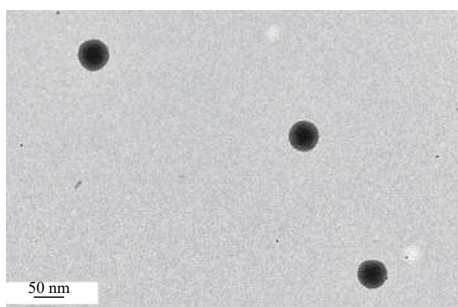


图6 最优处方(201119)纳米乳的透射电镜图

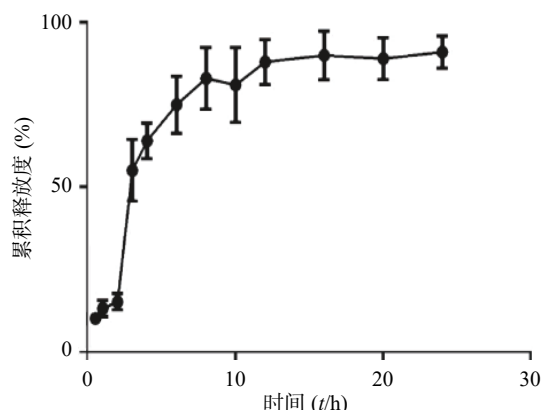


图7 盐酸小檗碱纳米乳的体外释放曲线($\bar{x} \pm s, n=6$)

表6 盐酸小檗碱纳米乳释药曲线的拟合方程

释药模型	拟合方程	r
零级动力学方程	$Q=29.352 t-4.123$	0.816 4
一级动力学方程	$\ln(1-Q)=92.395 t+0.240$	0.962 3
希古契(Higuchi)方程	$Q=20.952 t^{1/2}-6.735$	0.889 6

3 讨论

纳米乳的处方筛选过程中,目前常采用绘制伪三元相图、正交试验设计法、星点设计-效应面法等方法。其中,伪三元相图法的精度不高,常用于初筛^[13-14];正交试验设计法在因素水平较少时试验次数虽不多,但由于采用线性模型拟合,预测性较差^[15];而星点设计-效应面法各因素对效应的影响

拟合结果多数是非线性,可从效应面上选择最佳效应区域,适合于多因素、多水平的处方优化。

在应用伪三元相图筛选 K_m 时,随着表面活性剂和助表面活性剂质量比的增加,形成纳米乳区域的面积逐渐增加,当 K_m 为 2:1 时最大,而后稍有减小。这是由于加入吐温-80 的比例增加,纳米乳的乳化作用增强。因此需要综合考虑选择最佳的 K_m 值。

本研究在单因素筛选的基础上,利用星点设计-效应面法,以载药量及外观形态为考察指标,优化并确定了盐酸小檗碱纳米乳的最优处方:油相 Capryol 90 占体系 32.84%,表面活性剂吐温-80 占体系 33.90%,助表面活性剂 1,2-丙二醇占体系 16.95%,水相占体系 15.25%,载药量为 0.829 mg/g。外观形态分析,表明所制备的 BBR-NE 呈圆整均一的球体且具有明显的层状结构,平均粒径为 (68.85 ± 8) nm,呈正态分布,多分散系数为 (0.245 ± 0.03) ,说明该制剂粒径大小符合纳米乳粒径要求且均匀性好^[4]。由验证试验结果可知,该制备工艺稳定可行,有望为盐酸小檗碱临床应用提供一种新的给药剂型。

【参考文献】

- [1] ZHANG J H, ZHANG J F, SONG J, et al. Effects of berberine on diabetes and cognitive impairment in an animal model: the mechanisms of action[J]. *Am J Chin Med*, 2021, 49(6): 1399-1415.
- [2] SHEN Z Q, WANG J, TAN W F, et al. Berberine inhibits colorectal tumor growth by suppressing SHH secretion[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2021, 42(7): 1190-1194.
- [3] 赵西子,李文芳,邢彦超,等.小檗碱体内药代动力学及药理活性研究进展[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2020, 22(10): 86-90.
- [4] 王婷.小檗碱纳米乳口服给药系统的构建及体内外评价[D].济南:山东中医药大学,2020.
- [5] 邹灵辉,丁文雅,黄秋艳,等.纳米乳在中药制剂领域的应用优势及其研究进展[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2021, 27(18): 217-226.
- [6] 王敏娟,李惠民,冯锁民,等.纳米乳载药研究进展[J]. *化工科技*, 2020, 28(1): 69-75.
- [7] 唐晓萌,骆锦前,汪五清,等.白术黄连微丸结肠靶向胶囊的制备及体外释放研究[J]. *药学实践杂志*, 2021, 39(1): 29-34.
- [8] 唐晓萌.基于两步释放的术连微丸口服结肠靶向胶囊的研制及体内外评价[D].上海:海军军医大学,2019.
- [9] 张琳琳,李小芳,谢龙,等.星点设计-效应面法优化基于甘草酸的葛根素纳米乳及其体外释放研究[J]. *中草药*, 2020, 51(12): 3180-3186.
- [10] 赵惠茹,郭秋芸,蒋本进,等.星点设计-效应面法优化芸香苷纳米乳的制备工艺[J]. *中国药师*, 2018, 21(2): 204-208.

(下转第 43 页)