

# 磷脂复合物技术与制剂新技术在中药中联合应用的研究进展<sup>Δ</sup>

林密真<sup>1,2\*</sup>, 张美敬<sup>1,2</sup>, 房盛楠<sup>1,2</sup>, 余越<sup>1,2</sup>, 薛丹平<sup>1,3</sup>, 田雪梅<sup>1</sup>, 王天宇<sup>1</sup>, 刘志宏<sup>1</sup>, 宋洪涛<sup>1#</sup>(1.福州总医院药学科,福州 350025;2.福建医科大学药学院,福州 350108;3.福建中医药大学药学院,福州 350180)

中图分类号 R283.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)34-4864-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.34.35

**摘要** 目的:为磷脂复合物技术与制剂新技术在中药中的联合应用提供参考。方法:以“磷脂复合物”“磷脂复合物稳定性”“制剂新技术”“鉴别”“中药”“Phospholipid complex”“Phospholipid complex stability”“New technology”“Identify”“Traditional Chinese medicine”等为关键词,组合查询2001年1月—2016年6月在PubMed、Elsevier、SpringerLink、中国知网、万方、维普等数据库中的相关文献,对磷脂复合物的形成机制、常用磷脂复合物的鉴别、磷脂复合物技术与制剂新技术的联合应用以及磷脂复合物的稳定性研究进行综述。结果与结论:共检索到相关文献123篇,其中有效文献35篇。磷脂复合物的形成主要是因为磷脂分子中与磷原子双键相连的氧原子有较强的得电子倾向,而氮原子有较强的失电子倾向,可以在一定条件下与一定结构的药物分子,通过电荷迁移作用形成较为稳定的化合物或络合物。可以经过多种分析方法来鉴别磷脂复合物,包括X-射线衍射法、薄层层析法、核磁共振法、紫外吸收光谱法、热分析法、红外吸收光谱法等。磷脂复合物技术与各种制剂新技术联合应用得到的磷脂复合物固体分散体、磷脂复合物自微乳、磷脂复合物胶束,可以同时改善药物的亲脂性和亲水性,并具有良好的生物相容性。由于天然磷脂自身容易受光、温度、pH等因素影响,易发生氧化、水解等反应,因此越来越多的学者更多关注药物磷脂复合物的稳定性研究。今后应加强适合各中药特点的制剂技术研究,对中药复方及其药动学进行研究,对中药磷脂复合物在体内的吸收和解离机制进行研究。

**关键词** 磷脂复合物;中药;稳定性

经与参比制剂溶出曲线比较发现,绝大多数企业的产品在测定时间内均能达到完全溶出,存在的较大差异主要体现在前20 min,大部分样品20 min内的溶出度即达到85% ( $t_{85} \leq 20$  min),样品溶出速度较快,尤其是 $f_2$ 值较低的E、H和K厂家样品,  $t_{85} \leq 10$  min,而参比制剂的  $t_{85} = 45$  min,可见样品溶出速率直接影响与参比制剂溶出过程的相似性。

目前,2015年版《中国药典》(二部)<sup>[4]</sup>已收录了该品种,统一了盐酸舍曲林片的溶出度检测方法,采用醋酸-醋酸钠缓冲液(pH 4.5)作为溶出介质,但从实验结果看,该介质对制剂之间差异的区分力不大。因此,相关机构有必要建立科学的溶出度评价标准,进一步提高检测方法,促进生产企业对工艺、处方和原、辅料来源等进行深入研究,提高产品质量,保证国内产品与原研产品质量的一致性和等效性。

## 参考文献

[1] Sweetman SC. *Martindale the complete drug reference* [M]. 36th edition. London: Pharmaceutical Press, 2009: 421-422.  
[2] 张建忠,柯樱,沈佳琳.抗抑郁药的研发进展及市场情况[J].上海医药,2014,35(21):66.  
[3] 马海燕.新型抗抑郁药的临床应用研究进展[J].实用医药杂志,2013,30(10):940.

[4] 王昕,唐素芳,高立勤.溶出曲线相似性的两种评价方法[J].天津药学,2011,23(1):53.  
[5] 谢沐风.溶出曲线相似性的评价方法[J].中国医药工业杂志,2009,40(4):308.  
[6] 谢沐风.解读“口服固体制剂仿制药一致性评价技术手段:多条溶出曲线”[J].中国医药工业杂志,2013,44(4):411.  
[7] 朱宏明,李继彬,邢正英,等.10厂家替米沙坦片的体外溶出度考察[J].中国药房,2015,26(4):541.  
[8] 美国药典委员会.美国药典[S].35版.华盛顿:美国药典委员会,2012:5 536-5 538.  
[9] 英国药典委员会.英国药典[S].2012年版.伦敦:英国药典委员会,2012:3 279-3 280.  
[10] 赵霓.不同厂家卡托普利片在4种溶出介质中的溶出曲线比较研究[J].中国药师,2012,15(6):845.  
[11] 刘佳,高刘芳,林维政.缙沙坦胶囊质量一致性研究[J].中国药师,2014,17(11):1 870.  
[12] 程怡,裘建设,胡瑞标,等. $f_2$ 因子法评价头孢克洛干混悬剂溶出曲线的相似性[J].中国新药杂志,2012,21(20):2 437.  
[13] 赵昕,王平,马滔. $f_2$ 因子法评价头孢呋辛酯片溶出曲线相似性[J].国际检验医学杂志,2014,35(16):2 214.  
[14] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:二部[S].2015年版.北京:中国医药科技出版社,2015:1 018-1 019.

(收稿日期:2016-02-16 修回日期:2016-06-16)

(编辑:余庆华)

<sup>Δ</sup> 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81073064);福建省自然科学基金资助项目(No.2015J01491)

\* 硕士。研究方向:药物新剂型和制剂新技术。电话:0591-22859972。E-mail:37606750@qq.com

# 通信作者:主任药师,博士生导师。研究方向:药物新剂型和制剂新技术。电话:0591-22859459。E-mail:sohoto@vip.163.com

磷脂复合物技术可改善药物的亲脂性,提高难溶性药物的溶解度和溶出速率,从而提高药物的生物利用度,并以其良好的生物相容性在中药中得到越来越多的应用<sup>[1-4]</sup>。但中药磷脂复合物存在不稳定、改善药物水溶性效果较差等不足。近年来,一些学者尝试将磷脂复合物技术与制剂新技术联合应用以期改善磷脂复合物的稳定性和增加磷脂复合物的分散性,提高药物在体外的溶出,延长药物在体内的循环时间,从而进一步提高药物的生物利用度,最终实现其在临床上的广泛应用。笔者以“磷脂复合物”“磷脂复合物稳定性”“制剂新技术”“鉴别”“中药”“Phospholipid complex”“Phospholipid complex stability”“New technology”“Identify”“Traditional Chinese medicine”等为关键词,组合查询2001年1月—2016年6月在PubMed、Elsevier、SpringerLink、中国知网、万方、维普等数据库中的相关文献。结果,共检索到相关文献123篇,其中有效文献35篇。现对磷脂复合物的形成机制、常用磷脂复合物的鉴别、磷脂复合物技术与制剂新技术的联合应用以及磷脂复合物的稳定性研究等进行综述,以期对磷脂复合物技术与制剂新技术在中药中的联合应用提供参考。

## 1 磷脂复合物的形成机制

意大利植物学家 Bombardelli E 等最先发现天然黄酮类化合物与磷脂有特殊的亲和力,可结合形成复合物,并表现出与母体药物显著不同的药理活性和生物学特性。之后又有研究表明,还有很多类型的天然成分和天然提取物都可以形成磷脂复合物,主要是因为磷脂分子中与磷原子双键相连的氧原子有较强的得电子倾向,而氮原子有较强的失电子倾向,可以在一定条件下与一定结构的药物分子,通过电荷迁移作用形成较为稳定的化合物或络合物<sup>[5-6]</sup>,于是将这类磷脂复合物被命名为 Phytosomes 或 Phospholipid complex。

## 2 常用磷脂复合物的鉴别

药物与磷脂在一定条件下形成复合物,与母体药物有明显不同的性质,通常其理化性质和生物活性等都会发生很大程度上的改变<sup>[7-8]</sup>。可以经过多种分析方法来鉴别磷脂复合物,包括X-射线衍射法、薄层层析法、核磁共振法、紫外吸收光谱法、热分析法、红外吸收光谱法等<sup>[9-11]</sup>。研究者常常用多种方法来共同鉴别复合物的存在。中药磷脂复合物常用鉴别方法、原理及结果分析见表1<sup>[12-17]</sup>。

表1 中药磷脂复合物常用鉴别方法、原理及结果分析

方法	原理及结果分析
薄层层析法 <sup>[12]</sup>	根据药物与复合物在展开系统中R <sub>f</sub> 值相同,可初步证明磷脂与药物并未形成新化合物
紫外吸收光谱法 <sup>[13]</sup>	磷脂复合物与原料药相比,由于磷脂与药物之间不是以共价键连接的,因此在紫外吸收图谱上不会出现新的吸收峰
红外吸收光谱法 <sup>[14]</sup>	由于磷脂与药物的相互影响,使药物结构中的官能团的峰在红外光谱中会发生不同程度的移动,显现特定红外吸收峰
核磁共振法 <sup>[15]</sup>	由于磷脂与药物的相互作用,改变药物各峰化学位移值和裂分,而且复合物出现的峰为药物与磷脂的加和,说明未形成新的化合物,而是药物与磷脂形成了磷脂复合物
热分析法 <sup>[16]</sup>	一般依据磷脂复合物与药物、大豆磷脂的吸收峰发生的变化,如移动、消失、生成新的峰以及相变温度的变化来判断
X-射线衍射法 <sup>[17]</sup>	药物和磷脂一般显示有多个晶体衍射峰,物理混合物中药物和磷脂的特征衍射峰均存在;而在磷脂复合物中,两者的晶型完全转变,即可说明药物以无定型态分散在磷脂中

刘安昌等<sup>[12]</sup>同时运用薄层色谱分析法、差示热分析法、红外光谱分析法和核磁共振分析法来表征姜黄素磷脂复合物的形成。(1)在薄层色谱分析方法中,姜黄素和姜黄素磷脂复合物

在3种展开系统[醋酸乙酯-甲醇(20:1, V/V)、醋酸乙酯-丙酮(2:1, V/V)、醋酸乙酯-环己烷(1:2, V/V)]中的R<sub>f</sub>值均一致,分别为0.4、0.35、0.2,初步证明磷脂和姜黄素未形成新的复合物。(2)在差示热分析法中,混合物吸热峰位的温度值高于复合物的吸热峰位,单位吸热量明显小于复合物,说明姜黄素与磷脂分子之间存在着一定的作用力,而破坏磷脂复合物需要较大的能量。(3)在红外光谱分析中,复合物的红外光谱与物理混合物的光谱明显不同,这说明姜黄素磷脂复合物是以一种复合物的形式存在的,而绝不是二者简单的混合。(4)在核磁共振分析中,姜黄素磷脂复合物的<sup>1</sup>H-NMR图谱所出现的峰为姜黄素与磷脂的加和,表明没有形成新的化合物,而是作为复合物形式存在的;在<sup>1</sup>H-NMR图谱中,磷脂分子中氢质子呈现出强峰,而姜黄素分子中氢质子呈现出弱峰,且各峰化学位移值和裂分亦清晰可见,进一步说明姜黄素与磷脂形成了磷脂复合物。

高敏等<sup>[13]</sup>同时运用紫外光谱、红外光谱和X-射线衍射法对山楂叶总黄酮磷脂复合物进行鉴别。结果显示,山楂叶总黄酮与磷脂不是二者简单的混合,而是二者之间由于发生电荷的传递之后形成磷脂复合物。

## 3 磷脂复合物技术与制剂新技术的联合应用

### 3.1 磷脂复合物固体分散体

固体分散体是指将一种或多种药物以分子、无定形、胶态、微晶等状态分散于某一固体载体中所形成的分散体系<sup>[18-19]</sup>。将磷脂复合物进一步制成固体分散体,可增加药物-磷脂复合物的分散性,增加药物-磷脂复合物的溶解度和溶出速率,从而提高药物的生物利用度。

张立超等<sup>[20]</sup>在前期研究中将姜黄素制备成磷脂复合物,在体外试验研究中发现姜黄素磷脂复合物能在一定程度上改变姜黄素的理化性质,但并未改善姜黄素的疏水性与制剂的分散度。因此,将固体分散技术与磷脂复合物结合,并同时比较了姜黄素、姜黄素磷脂复合物、姜黄素-聚乙烯吡咯烷酮(PVP)(1:2, m/m)-固体分散体、姜黄素磷脂复合物-PVP(1:2, m/m)固体分散体在0.1 mol/L盐酸(含0.1%十二烷基硫酸钠)中120 min的累积溶出度,分别为0.7%、13.6%、28.0%、98.4%,且姜黄素磷脂复合物-PVP(1:2, m/m)固体分散体5 min的累积溶出度为72.6%。可见,将姜黄素磷脂复合物进一步制备成固体分散体,不仅增加了药物的分散性,而且使药物体外溶出增加,有利于生物利用度的进一步提高。

贾东升等<sup>[21]</sup>对所制备的淫羊藿苷元磷脂复合物与淫羊藿苷元相比,在水和正辛醇中的溶解度均有所提高,分别提高了5.9、1.6倍,但60 min的体外累积溶出度不到40%。因此,将淫羊藿苷元磷脂复合物与PVP采用溶剂回流法进一步制备成淫羊藿苷元磷脂复合物-PVP固体分散体,当磷脂复合物与PVP质量比为1:3时,60 min时的累积溶出度接近100%。

绿原酸(CA)属于生物药剂学分类中的第3类药物,具有水溶性好但脂溶性差的特点,因此口服生物利用率低。赵安权等<sup>[22]</sup>通过前期研究发现磷脂复合物技术确实改善了绿原酸的脂溶性,但由于绿原酸磷脂复合物(CA-PC)的溶出效果不好,因此将CA-PC进一步制备成固体分散体(CA-PC-SD),并比较了CA、CA-PC、CA-PC-SD体外溶出以及体内药动学规律。结果显示,CA-PC-SD组的溶出速率和累积溶出度都大大

优于CA-PC组。大鼠灌胃后的药动学表明,CA-PC-SD的 $AUC_{0-7}$ 、 $AUC_{0-\infty}$ 、 $C_{max}$ 均远高于CA和CA-PC,CA-PC-SD的 $t_{max}$ 以及 $MRT_{0-7}$ 也较原料药CA延长。可见,将CA制备成磷脂复合物固体分散体能进一步提高了绿原酸的生物利用度。

### 3.2 磷脂复合物自微乳

自微乳释药系统(SEDDES)一般是由药物、乳化剂、助乳化剂和油相组成,基本特征是在胃肠蠕动或环境温度(通常指体温)及温和搅拌下能自发形成粒径为10~100 nm的透明或半透明水包油(O/W)型分散体系<sup>[23]</sup>。通过微小乳滴高度分散的形式,增大了药物与胃肠道的接触面积,同时促进了药物经淋巴吸收的增加,既克服了药物经肝脏的首关效应,还掩盖了药物的不良气味等<sup>[24]</sup>。因此,将磷脂复合物技术进一步与自微乳技术结合,制成磷脂复合物自微乳,其结合了磷脂复合物和自微乳两者的优势,既能改善药物的水溶性和脂溶性,又能增加药物在体外的溶出,从而提高药物的生物利用度。

谷珊珊等<sup>[25]</sup>以葛根素的溶解度为考察指标,通过伪三元相图法确定了制备葛根素磷脂复合物固体自微乳的最佳处方比为油酸乙酯-复合表面活性剂[失水山梨醇油酸酯-聚氧乙烯蓖麻油EL(1:2)]-无水乙醇之比为20:40:40。测定所制备的葛根素磷脂复合物固体自微乳在3种不同溶出介质中药物的释放度时发现,药物在3种溶出介质中5 min的体外累积释放度均在90%以上,且均高于自制的葛根素磷脂复合物、葛根素自微乳及市售的愈风宁心片。

张琴<sup>[26]</sup>通过处方优化制备了龙胆苦苷磷脂复合物(GTP-PC)及其自微乳(GTP-PC-SMEDDS)、水飞蓟宾磷脂复合物(SIB-PC)、水飞蓟宾磷脂复合物自微乳(SIB-PC-SMEDDS),十二指肠给药后,测定8 h时药物淋巴吸收的累积量,发现SIB-PC-SMEDDS和GTP-PC-SMEDDS均高于其各自的原料药与复合物。另外,通过对淋巴插管模型大鼠药动学的研究结果显示,与水飞蓟宾SIB比较,SIB-PC和SIB-PC-SMEDDS相对生物利用度分别为1 265.9%和1 802.5%。与龙胆苦苷(GTP)比较,GTP-PC和GTP-PC-SMEDDS的相对生物利用度分别为252.51%和517.50%。以上表明磷脂复合物自微乳能显著促进药物的淋巴吸收。

### 3.3 磷脂复合物胶束

胶束是一种新型载体,其两性嵌段共聚物在水溶液中可通过疏水作用力自发形成核壳结构。将磷脂复合物进一步制成胶束,由于磷脂复合物胶束粒径小(大约10~100 nm),又具有亲水性和柔韧性的外壳,使胶束被网状内皮系统识别和摄取的机会大大降低,使得药物具有靶向作用和缓释作用,并能以胞吞的方式进入肿瘤细胞内释药。目前,磷脂复合物胶束在抗肿瘤药物中的研究与应用得到越来越广泛的关注<sup>[27-28]</sup>。磷脂复合物胶束结合了磷脂复合物和胶束两者的优势,它的成功研制为中药难溶性药物的研发提供新的思路。

Duan RL等<sup>[29]</sup>以SIB作为模型药物,通过将其与磷脂酰胆碱结合制备成磷脂复合物,再将该磷脂复合物包裹于磷脂-胆盐混合胶束中形成注射剂(SIB-PC-BS-MMs)。SIB制备成混合胶束后在水中的溶解度由40  $\mu\text{g/ml}$ 提高到10  $\text{mg/ml}$ ,其载药量高达14.43%。通过透射电子显微镜(TEM)和扫描电子显微镜(SEM)观察,可以看出混合胶束为球形。光子相关光谱(PCS)显示,其粒径和Zeta电位分别为30 nm和-39 mV。在

大鼠的体内研究表明,SIB-PC-BS-MMs在体内的循环时间(MRT)和曲线下面积(AUC)较对照药物均有增大,这可能是由于磷脂复合物与混合胶束共同作用的结果。

冬凌草甲素具有较强的抗癌活性,可有效抑制多种肿瘤细胞增殖,但其水溶性和脂溶性都较差。25  $^{\circ}\text{C}$ 时,冬凌草甲素在水中的平衡溶解度为0.75  $\text{mg/L}$ ,在常用油脂中的平衡溶解度小于1  $\text{mg/L}$ ,严重影响其在临床上的应用。陆国庆<sup>[30]</sup>先将冬凌草甲素与大豆磷脂制备成磷脂复合物,但是其在水中不稳定,容易析出晶体,因此进一步将其制备成冬凌草甲素胆盐/磷脂混合纳米胶束。溶血性试验显示,冬凌草甲素胆盐/磷脂混合纳米胶束在给定剂量范围下,溶血率小于5%,表明其安全性较好。另外,采用MTT法考察其抗肿瘤效应,选用HepG2细胞为试验对象,结果显示冬凌草甲素胆盐/磷脂混合纳米胶束具有较强的抑制肿瘤细胞增殖作用。

## 4 磷脂复合物的稳定性研究

稳定性研究是评价制剂或中间体品质的重要环节。由于天然磷脂自身容易受光、温度、pH等因素影响,易发生氧化、水解等反应,因此越来越多的学者更多关注药物磷脂复合物的稳定性研究。

童丽姣等<sup>[31]</sup>对所制备的山楂叶总黄酮磷脂复合物进行稳定性影响因素试验,考察其对总黄酮和牡荆素鼠李糖苷的质量分数及复合物的质量的影响。高温试验:60  $^{\circ}\text{C}$ 下放置10 d,测定总黄酮和牡荆素鼠李糖苷的含量,结果表明温度对总黄酮和牡荆素鼠李糖苷质量分数的影响较小。高湿试验:25  $^{\circ}\text{C}$ 、相对湿度为(75 $\pm$ 5)%条件下放置10 d,测定总黄酮和牡荆素鼠李糖苷的含量,结果表明湿度对复合物质量的影响较大,出现不同程度的结块,且两种有效成分的质量分数均有所降低。光照试验:将药物放置于开口的器皿中并于(4 500 $\pm$ 500) lx的光照箱中放置10 d,测定总黄酮和牡荆素鼠李糖苷的含量,结果表明光照对总黄酮和牡荆素鼠李糖苷质量分数及复合物质量均无明显影响。该研究还考察了不同介质种类、温度、pH对其水溶液稳定性的影响,结果表明介质种类对其影响较小,其水溶液在高温与高pH值条件下不稳定。所以,山楂叶总黄酮磷脂复合物应该以固体形式保存,稳定性较好;因其具有吸湿性,还应在干燥条件下保存。

王超<sup>[32]</sup>对所制备的银杏叶磷脂复合物缓释片进行稳定性研究,在高温(60  $^{\circ}\text{C}$ )、高湿(相对湿度92.5%)以及光照(5 000 lx)条件下,样品外观以及释放度等各检测指标均未发生明显变化,其主要成分异鼠李素、槲皮素和山柰素含量也均无明显变化。这说明制得的银杏叶磷脂复合物缓释片稳定性良好,可置于室温下保存。

陈世彬<sup>[33]</sup>对所制备的黄芩提取物磷脂复合物进行了初步稳定性研究时发现,温度、光照和湿度对复合物的外观色泽有较大影响。尤其是在高湿条件下,黄芩提取物磷脂复合物会出现结块,但其他指标几乎无变化;在高温60  $^{\circ}\text{C}$ 放置时,黄芩提取物磷脂复合物的磷脂含量出现了较大幅度的下降;光照对黄芩提取物磷脂复合物的磷脂含量影响较大,且随着时间的增加,影响会变大。

## 5 结语

磷脂复合物技术作为一种新的具有巨大潜力的给药系统,在国外已有很多产品上市,用于硬胶囊、软胶囊、凝胶、颗

粒、霜剂、乳剂等多种剂型。由意大利 Iverni Della Bella 公司开发的水飞蓟宾磷脂复合物(IDB-1016)已进入Ⅲ期临床试验阶段,并有望作为新药上市<sup>[34-35]</sup>。但目前对中药单体的磷脂复合物的研究多停留在体外,而且对中药复方及其药动学研究报道较少。今后应加强适合各中药特点的制剂技术研究,并对中药磷脂复合物在体内的吸收和解离机制进行研究。

## 参考文献

[1] 唐勤,张继芬,侯世祥,等.中药口服缓控释制剂的研究进展[J].中国药学杂志,2013,48(12):953.

[2] 许海玉,张铁军,赵平,等.中药缓控释制剂的研究现状及研发思路[J].药物评价研究,2010,33(1):30.

[3] Venkataram S, Rogers JA. Characteristics of drug-phospholipid coprecipitates I: physical properties and dissolution behavior of griseofulvin-dimyristoylphosphatidylcholine systems[J]. *J Pharm Sci*, 1984, 73(6):757.

[4] Singh D, Rawat MSM, Semalty A, et al. Rutin-phospholipid complex: an innovative technique in novel drug delivery system-NDDS [J]. *Curr Drug Deliv*, 2012, 9(3):305.

[5] Franceschi F, Giori A. Phospholipid complexes of olive fruits or leaves extracts having improved bioavailability: UP,06007820.1[P]. 2007-10-17.

[6] 李颖,潘卫三,陈士林,等.葛根素磷脂复合物的制备及其固体分散体研究[J].中国药学杂志,2006,41(15):1162.

[7] 柳珊,谭群友,王红,等.吴茱萸碱磷脂复合物的制备、表征及体外抗肿瘤活性的研究[J].中国药学杂志,2012,47(7):517.

[8] 罗娅君,张琦,张新申,等.大豆黄素磷脂复合物的制备及光谱学分析[J].深圳大学学报:理工版,2010,27(2):224.

[9] 刘丽娟,赵学玲,李强.磷脂复合物形成机制探讨[J].黑龙江医药,2009,22(2):146.

[10] 左巨波,尚京川.中药磷脂复合物的研究进展[J].中国药房,2007,18(27):2149.

[11] 李凤,高尔.天然活性成分:磷脂复合物的研究进展[J].中国药房,2007,18(7):550.

[12] 刘安昌,赵丽霞,翟光喜,等.姜黄素磷脂复合物的制备及其形成机制研究[J].中国中药杂志,2008,33(17):2112.

[13] 高敏,石森林,王鑫波,等.山楂叶总黄酮磷脂复合物的表征与体外释药特性研究[J].中华中医药学刊,2014,32(7):1704.

[14] 孟庆国,高尔,王汝琴,等.葛根素磷脂复合物的制备及核磁共振和薄层层析研究[J].潍坊医学院学报,2001,23(1):4.

[15] 郑琴,岳鹏飞,王木生,等.栀子苷磷脂复合物的制备及表征[J].中国医药工业杂志,2011,42(3):198.

[16] 孙宇薇,吴春.木犀草素磷脂复合物的制备及其溶解性能研究[J].哈尔滨商业大学学报:自然科学版,2015,31(1):23.

[17] 吴建梅,陈大为.黄芩苷磷脂复合物理化性质的研究[J].

中国药学杂志,2001,36(3):173.

[18] 董雅芬,胡滨,杨秋娅,等.固体分散体在提高难溶性药物口服生物利用度中的应用[J].药学与临床研究,2015,23(1):51.

[19] Giri TK, Alexander A, Tripathi DK. Physicochemical classification and formulation development of solid dispersion of poorly water soluble drugs: an updated review[J]. *Int J Pharm Biol Arch*, 2010, 1(4):309.

[20] 张立超,张和平,全山丛,等.固体分散技术提高磷脂复合物中姜黄素的溶出度[J].中国医药工业杂志,2008,39(12):905.

[21] 贾东升,赵江丽,施峰,等.淫羊藿苷元磷脂复合物的制备及其固体分散体研究[J].中草药,2010,41(9):1449.

[22] 赵安权,王倩倩,李佳,等.绿原酸磷脂复合物固体分散体的体外溶出和药动学研究[J].中国测试,2015,41(1):54.

[23] 董文雪,何军,杨亚妮.自微乳释药系统研究进展[J].中国医药工业杂志,2011,42(12):948.

[24] 刘琳婕.水飞蓟素及其磷脂复合物自微乳胶囊的研究[D].沈阳:沈阳药科大学,2007.

[25] 谷珊珊,李津明,赵金凤,等.葛根素磷脂复合物固体自微乳的研制及体外评价[J].中成药,2014,36(5):946.

[26] 张琴.磷脂复合物及其自微乳给药系统的口服吸收机制研究[D].上海:复旦大学,2012.

[27] 窦金凤.多烯紫杉醇口服胶束的研究[D].济南:山东大学,2014.

[28] 田野.羟基喜树碱磷脂复合物纳米胶束的研究[D].沈阳:沈阳药科大学,2009.

[29] Duan RL, Sun X, Liu J, et al. Mixed micelles loaded with silybin-polyene phosphatidylcholine complex improve drug solubility[J]. *Acta Pharmacologica Sinica*, 2011, 32(1):108.

[30] 陆国庆.冬凌草甲素胆盐/磷脂混合纳米胶束的制备及其性质研究[D].重庆:第三军医大学,2010.

[31] 童丽姣,高敏,侯桂兰,等.山楂叶总黄酮磷脂复合物的稳定性影响因素研究[J].中草药,2012,43(5):915.

[32] 王超.银杏叶磷脂复合物缓释片的药学研究[D].合肥:安徽医科大学,2010.

[33] 陈世彬.黄芩提取物磷脂复合物的制备及初步药效学研究[D].成都:成都中医药大学,2012.

[34] Morazzoni P, Magistretti MJ, Giachetti C, et al. Comparative bioavailability of silipide, a new flavanolignan complex, in rats[J]. *Eur J Drug Metab Pharmacokin*, 1992, 17(1):39.

[35] Barzaghi N, Crema F, Gatti G, et al. Pharmacokinetic studies on IdB1016, a silybin-phosphatidylcholine complex, in healthy human subjects[J]. *Eur J Drug Metab Pharmacokin*, 1990, 15(4):333.

(收稿日期:2016-03-08 修回日期:2016-09-24)

(编辑:余庆华)