盐酸小檗碱-胆盐复合物滴丸促进小檗碱口服吸收的体内外评价

许弘裕[1]，黄传利[2]，滕希峰[2]，何 琳[2]，龙晓英[2]*
（1. 揭阳市卫生学校，广东揭阳 522051；2. 广东药科大学，广东广州 510006）

摘要：照不同物质的量比制备盐酸小檗碱（BH）与4种胆盐［胆酸钠、牛磺胆酸钠、脱氧胆酸钠和牛磺脱氧胆酸钠（STD）］复合物。根据复合率结果选取BH与STD的复合物（物质的量比1∶1）。然后将该复合物制成滴丸，以期提高小檗碱的口服生物利用度。以滴丸的硬度、圆整度、丸重差异、体外溶出率等为指标，筛选了滴丸基质及其与复合物的比例。结果显示，优化滴丸基质组成为聚乙二醇（PEG）6000和PEG 400，二者质量比为4∶2，基质与BH-STD复合物的质量比为9∶1。差示扫描量热和傅里叶变换红外光谱法表征结果证实了BH-STD及其滴丸（BH-STD-DP）的形成。3批BH-STD-DP的20 min体外溶出率均大于90%。大鼠分别灌胃给予BH和BH-STD-DP的混悬液，BH-STD-DP组的相对生物利用度为208.41%，提示其能显著提高小檗碱的口服生物利用度。

关键词：盐酸小檗碱；胆盐；复合物；滴丸；体外溶出；口服生物利用度
中图分类号：R944.9 **文献标志码：**A **文章编号：**1001-8255(2022)08-1155-07
DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2022.08.009

In vitro and *in vivo* Investigation on Dropping Pills Loaded with Berberine Hydrochloride-bile Salt Composite for Promoting Oral Absorption of Berberine

XU Hongyu[1], HUANG Chuanli[2], TENG Xifeng[2], HE Lin[2], LONG Xiaoying[2]*
(*1. Jieyang Nursing School, Jieyang 522051; 2. Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006*)

ABSTRACT: The composites of berberine hydrochloride (BH) and four kinds of bile salts, namely sodium cholate, sodium taurocholate, sodium deoxycholate and sodium taurodeoxycholate (STD), with different molar ratios were respectively prepared. The composite of BH and STD with molar ratio of 1∶1 was screened out according to the results of complexing rate. Then, the dropping pills based on above composite were prepared to improve the oral bioavailability of berberine. The matrix and the ratio of matrix to composite were optimized with the hardness, roundness, weight variation and dissolution *in vitro* as the indicators. The results showed that the optimal dropping pills with the matrix composed of polyethylene glycol (PEG) 6000 and PEG 400 at a weight ratio of 4∶2 were obtained when mass ratio of the matrix to the composite was 9∶1. The results of differential scanning calorimetry and Fourier transform infrared spectroscopy showed the formations of the composite BH-STD and the pills BH-STD-DP. The dissolution at 20 min of three batches of BH-STD-DP were all above 90%. The suspension of BH and BH-STD-DP were administered intragastrically to the rats, and the results showed that the relative oral bioavailability of BH-STD-DP group was 208.41%, indicating this product could significantly improve the oral bioavailability of berberine.

Key Words: berberine hydrochloride; bile salt; composite; dropping pill; dissolution *in vitro*; oral bioavailability

2型糖尿病（T2DM）是一种以高血糖为特征的代谢性疾病，长时间的高血糖会导致眼、肾、足等器官的严重损害，极大影响患者的生活质量，甚至威胁生命[1]。

一般以口服药物来降低血糖并维持稳定，其中

收稿日期：2021-06-09
基金项目：国家自然科学基金资助项目(81573353)
作者简介：许弘裕(1995—)，男，硕士，从事中药新剂型及新技术研究。
通信作者：龙晓英(1960—)，女，博士，教授，从事制剂新剂型及新技术研究。
E-mail：longxy3156@163.com

二甲双胍作为治疗 T2DM 最常用的一线药物，长期的临床应用已证明其有良好的降糖效果。但使用二甲双胍存在腹泻、呕吐、头痛等不良反应，对于肝肾功能不全的患者，还会增加乳酸性酸中毒的风险[2]。

小檗碱（berberine）又称黄连素，是一种异喹啉类生物碱，临床上用于治疗肠胃炎、痢疾以及肠炎等胃肠道感染已有几十年的用药史，不良反应少、用药安全性高[3]。近年研究表明，小檗碱可通过与二甲双胍相类似的降糖机制［激活 AMP 活化蛋白激酶（AMP-activated protein kinase，AMPK）、增强胰岛素信号传达、促进脂肪和骨骼肌等组织摄取葡萄糖］来降低患者的血糖，起到治疗 T2DM 的作用[4—6]。但小檗碱口服吸收差，大鼠口服生物利用度仅为 0.36%[7]，溶解度低、肠道不吸收和首过代谢均是小檗碱生物利用度低的主要原因。其中肠道不吸收又与小檗碱在胃肠道中的自聚集、与胆汁酸结合沉淀、生物膜渗透性低、P 糖蛋白（P-gp）外排等影响因素有关[8—9]。

本课题组设想，主动将盐酸小檗碱（**1**）与胆汁酸盐（BS）结合形成难溶性复合物，再将该复合物制成滴丸（dropping pill，DP）以提高药物溶出度，同时还可抑制肠道的首过代谢，从而提高其口服吸收。

1　仪器与试药

UV-6100s 型紫外 - 可见分光光度计（上海美谱达仪器有限公司）；高效液相色谱系统（美国 Waters 公司，包括 Breeze 工作站、2489 型紫外（UV）检测器、1525 型二元泵和 2707 型自动进样器）；ZRS-8G 型智能溶出仪（天津市天大天发科技有限公司）；TENSOR37 型红外光谱仪（德国布鲁克科技有限公司）；DSC4000 型差示扫描量热仪（美国珀金埃尔玛科技有限公司）。

1 原料药（西安小草植物科技有限公司，含量 98%，批号 xc20170224）；**1** 对照品（中国食品药品检定研究院，含量 97.9%，批号 110713-200910）；胆酸钠（SC，含量 98%，批号 C10006206）和牛磺胆酸钠（STC，含量 95%，批号 C10371400）（上海麦克林生化科技有限公司）；脱氧胆酸钠（SDC，北京奥博星生物技术有限责任公司，含量 90%，批号 20181222）；牛磺脱氧胆酸钠（STD，上海阿拉丁试剂有限公司，含量 95%，批号 E1908109）；聚乙二醇（PEG）400 和 PEG 6000（天津大茂化学试剂厂）；乙腈、乙酸铵、冰乙酸为色谱纯，无水乙醇为分析纯。

健康雄性 SPF 级 SD 大鼠，体质量（250±20）g，购自南方医科大学实验动物中心，实验动物许可证编号 SCXK（粤）2016-0041。

2　方法和结果

2.1　**1** 含量的测定

1 对照品溶液的配制：精密称取 **1** 对照品适量，分别以纯水、无水乙醇为溶剂充分溶解，制备 2 种质量浓度均为 100 μg/ml 的 **1** 对照品溶液，于 －20 ℃保存，临用时稀释至所需质量浓度。

1 含量分析方法的建立：分别配制质量浓度为 10 μg/ml 的 **1** 对照品、4 种 BS 以及 **1**-BS 的纯水和乙醇溶液，在 200 ～ 800 nm 波长范围内进行 UV 扫描。试验确定 **1**、**1**-BS 的纯水和乙醇溶液的最大吸收波长分别为 345 和 350 nm，所有 BS 溶液在上述 2 个波长处均无干扰。在确定 STD 为最佳 BS 的基础上进行方法学考察（纯水溶液），结果如下：日内 RSD 为 0.99%（n=6），重复性为 1.33%（n=6），0 ～ 72 h 内稳定性为 1.44%（n=6），回收率为（100.79±0.69）%（n=9），符合方法学要求。配制质量浓度为 2、4、6、8、10、12 μg/ml 的 **1** 待测液，在 345 nm 波长处检测。以吸光度（D）为纵坐标、**1** 质量浓度（c）为横坐标进行线性回归，所得回归方程为 D=0.058 2c+0.006 7（r=0.999 7），线性范围为 2 ～ 12 μg/ml。

2.2　**1**-BS 的制备

配制质量浓度为 2 mg/ml 的 **1** 水溶液（饱和溶液），照表 1 中的用量分别加入 4 种 BS（SC、SDC、STC、STD），于 60 ℃、300 r/min 加热搅拌 30 min 后，冷却至室温、离心，对比加入 BS 前后的 **1** 质量浓度 c_{BH1}、c_{BH2}（分别取反应前后的 **1** 溶液 50 μl 稀释至 10 ml，以纯水为空白，在 345 nm 波长处测定吸光度，由标准曲线计算得 c_{BH1}、c_{BH2}，平行试验 5 次），并根据式①计算复合率，结果见表 1。可见，STD 在物质的量比为 1 ∶ 1 时，复合率优于其他 3 种 BS，故选取 STD 进行后续研究，**1** 与 STD 的物质的量比为 1 ∶ 1。

表 1 不同组成和比例的 1-BS 的复合率 /%
($\bar{x}\pm s$，n=5)

Tab.1 Complexing Rates of **1**-BS with Different Compositions and Proportions/% ($\bar{x}\pm s$, n=5)

1∶BS (物质的量比)	复合率			
	SC	SDC	STC	STD
2∶1	－2.80±1.29	16.55±0.26	18.83±0.46	51.55±1.32
1∶1	－4.54±0.65	18.11±0.20	67.94±1.15	98.82±0.11
1∶2	7.94±0.11	49.08±0.31	87.89±0.80	97.84±0.94
1∶3	88.65±1.24	40.56±1.09	91.94±1.59	98.35±0.25
1∶4	91.12±0.74	20.86±0.31	90.79±2.36	94.22±0.55

$$复合率=\frac{c_{BH1}-c_{BH2}}{c_{BH1}}\times 100\% \quad ①$$

2.3 1-STD-DP 处方设计

制备工艺：滴丸基质于 60 ℃水浴中加热熔融，取处方量 **1**-STD 复合物粉末，分次加入熔融基质中，同时搅拌混匀。药液于 60 ℃保温，在滴距 3 cm、滴管内径 2 mm、距离 24 cm 条件下，滴入二甲基硅油冷却剂（3 ～ 5 ℃）中，**1**-STD-DP 沉降完全后取出，除去冷却剂，收集备用[10—11]。

基质筛选：分别以 PEG 6000 及其与 PEG 400 的不同质量比（PEG 6000 ∶ PEG 400 为 4 ∶ 2.5、4 ∶ 2、4 ∶ 1.5）混合物为基质，照基质与 **1**-STD 质量比为 6.5 ∶ 1 制备 **1**-STD-DP。以圆整度（*A*）、硬度（*B*）、丸重差异（*C*）为考察指标，采用综合评分（*Z*，10 分制，计算公式为：$Z=A-|B-3|+C$）法评价 **1**-STD-DP 质量。结果见表 2。

因素 *A* 评分标准：以滴丸（20 粒）最短粒径与最长粒径的比值计分，比值由 0.5 ～ 1 计为 1 ～ 5 分。

因素 *B* 评分标准：以硬度计测定，按测定过程中滴丸破碎或发生严重形变时的受力数值计 1 ～ 5 分（1 分为受力值≤ 5 N；1 ～ 2 分为 5 ～ 7 N；2 ～ 3 分为 7 ～ 9 N；3 ～ 4 分为 9 ～ 11 N；4 ～ 5 分为 11 ～ 13 N）[12]。

因素 *C* 评分标准：按《中华人民共和国药典》2020 年版（ChP 2020）丸剂项下规定检查，丸重变异系数由高到低计 1 ～ 5 分（1 ～ 2 分为变异系数 10%～ 8%；2 ～ 3 分为 8%～ 6%；3 ～ 4 分为 6%～ 4%；4 ～ 5 分为 4%～ 2%；5 分为≤ 2%）。

试验结果：以 PEG 6000 或 PEG 6000 ∶ PEG 400（4 ∶ 1.5）为基质时滴丸硬度过高、圆整度较差，熔融药液的流动性和滴丸成型性较差；以 PEG 6000 ∶ PEG 400（4 ∶ 2.5）为基质时滴丸易受压变形、圆整度差；以 PEG 6000 ∶ PEG 400（4 ∶ 2）为基质时滴丸的硬度、圆整度均为较佳，丸重差异最小，滴丸成型性最好。

表 2 不同基质滴丸的综合评分 ($\bar{x}\pm s$，n=3)

Tab.2 Comprehensive Scores of Dropping Pills with Different Matrices ($\bar{x}\pm s$, n=3)

基质	评价指标			*Z*
	A	*B*	*C*	
PEG 6000	3.0±0.2	4.8±0.1	3.2±0.2	4.4±0.1
PEG 6000∶PEG 400(4∶1.5)	3.6±0.2	3.4±0.3	4.2±0.2	7.4±0.3
PEG 6000∶PEG 400(4∶2)	4.6±0.2	3.0±0.0	4.8±0.1	9.4±0.3
PEG 6000∶PEG 400(4∶2.5)	1.8±0.4	2.0±0.3	4.6±0.3	5.4±0.2

2.4 1-STD-DP 处方优化

在预试验基础上，以 PEG 6000 ∶ PEG 400（4 ∶ 2）为基质，照基质与 **1**-STD 质量比分别为 9 ∶ 1、6.5 ∶ 1、4.5 ∶ 1 制备 **1**-STD-DP。

采用 ChP 2020 四部附录 0931 第一法篮法测定溶出率。称取适量 **1**-STD（对照）和 **1**-STD-DP，以蒸馏水 900 ml 为溶出介质，在水浴（37±0.5）℃、转速 100 r/min 的条件下试验。分别于 5、10、15、20、30、45、60 min 时取样 5 ml（及时补加同温等量溶出介质），经 0.22 μm 滤头过滤，取滤液 1 ml 以纯水稀释 10 倍，按“**2.1**”项下方法进行含量测定并计算溶出率，结果见图 1。可知，**1** 的溶出率随 **1**-STD-DP 中基质比例的提高而增加。当基质与药物复合物质量比为 9 ∶ 1 时，滴丸在 20 min 时接近于完全溶出，因此基质与药物复合物的质量比确定为 9 ∶ 1。

2.5 1-STD-DP 优化处方的验证

称取 3 批照上述优化处方制得的 **1**-STD-DP，每批取 20 丸，检测所得滴丸的硬度、圆整度、丸重差异、20 min 溶出率，结果见表 3。

结果表明，3 批滴丸的综合评分均高于 9 分，且 20 min 溶出率均高于 90%，说明该优化工艺稳定，可重复性较强。

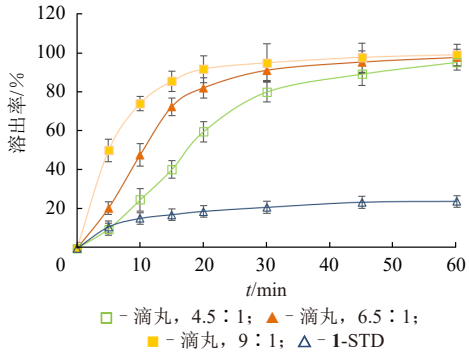


图 1　基质与药物复合物质量比不同的滴丸的体外溶出曲线（*n*=6）

Fig.1　*In vitro* Dissolution Curves of Dripping Pills with Different Mass Ratios of Matrix to Drug Composite (*n*=6)

表 3　优化处方的验证结果（*n*=3）

Tab.3　Verification Results of the Optimal Formulation (*n*=3)

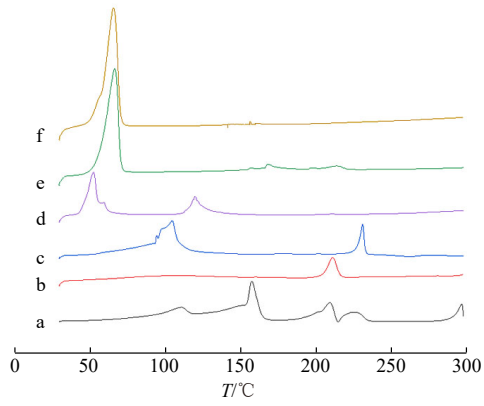
批次	评价指标			*Z*	20 min溶出率/%
	A	*B*	*C*		
1	4.6	3.2	5	9.4	95.2
2	4.3	3.2	5	9.1	98.6
3	4.8	3.0	4.6	9.4	95.1

2.6　物相表征

分别取 **1**、STD、PEG 6000、**1**-STD 和 **1**-STD-DP，以及照上述确定的滴丸组成和比例制成的滴丸物理混合物，进行以下表征试验。

2.6.1　差示扫描量热（DSC）分析

分别取“**2.6**”项下的样品，以氧化铝为参比，扫描速率为 10 ℃ /min，氮气流保护，在 30 ～ 300 ℃范围内进行 DSC 扫描，结果见图 2。由图 2 可知，**1** 和 STD 分别在 157.10 和 210.52 ℃处出现晶体熔融峰。**1**-STD 的熔融峰出现在 104.67 和 230.48 ℃。**1**-STD-DP 的熔融峰出现在 119.30 ℃。图 2e 中除了 60 ℃附近存在与 PEG 6000 相对应的熔融峰外，在 167.57 和 213.24 ℃处出现了对应于 **1** 和 STD 的熔融峰。图 2c 中 **1** 和 STD 的晶体熔融峰消失，出现新的熔融峰，说明形成了复合物 **1**-STD；图 2d 中 **1**、STD、**1**-STD 的熔融峰均消失，出现了单一、新的熔融峰，说明 **1**-STD-DP 中的 **1**-STD 高度分散于基质中，使自身晶态消失。



a：**1**，b：STD，c：**1**-STD，d：**1**-STD-DP，e：滴丸物理混合物，f：PEG 6000

图 2　不同样品的 DSC 曲线

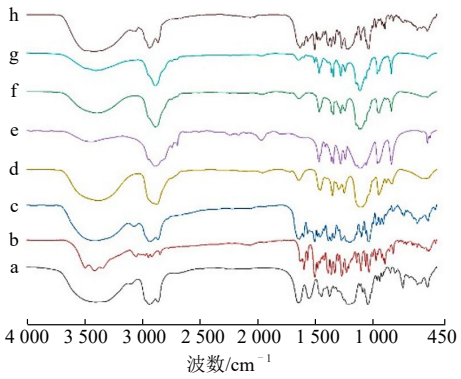
Fig.2　DSC Curves of Different Samples

2.6.2　傅里叶变换红外光谱（FT-IR）

分别取“**2.6**”项下的样品、PEG 400，以及 **1** 和 STD（物质的量比 1 ∶ 1）的物理混合物，在 450 ～ 4 000 cm^{-1} 范围内进行红外扫描。结果见图 3。由图 3a 中可见，STD 的特征峰为仲酰胺基（1 555.61 cm^{-1}）、磺酸基（1 217.33、1 045.74、617.39、528.65 cm^{-1}）；图 3b 中，**1** 的特征峰为苯环或杂环上的碳碳双键（1 633.93 cm^{-1}）、碳骨架（1 505 cm^{-1}）、碳氮双键（1 589.26 cm^{-1}）、连有氮原子的碳氢单键（1 388.4、1 362.82、1 330.69 cm^{-1}）；图 3h 为图 3a 与 3b 的简单叠加。

图 3c 中，**1** 芳环、杂环上基团的特征峰向高波数移动，STD 仲酰胺基的特征峰从 1 555.61 cm^{-1} 移动至 1 533 cm^{-1}、磺酸基特征峰向低波数移动，无新特征峰产生。仲酰胺特征峰的位移说明两分子间可能有氢键形成，无新特征峰产生说明反应后未形成新化合物，使 **1**-STD 形成的作用力是 2 种物质的分子间作用力。

图 3d 和 图 3e 分别为 PEG 400 和 PEG 6000 的谱图，由于二者峰强较高，掩盖了 **1**-STD 的部分特征峰，但仍可见 **1**-STD 中部分峰强较高的特征峰；其位移特征与图 3a ～ c 和 3h 相符。上述特征也同样出现在滴丸的图谱（图 3g）中，此外无其他新的特征峰生成。



a：STD，b：**1**，c：**1**-STD，d：PEG 400，e：PEG 6000，f：滴丸物理混合物，g：**1**-STD-DP，h：**1** 和 STD 的物理混合物

图 3 不同样品的 FT-IR 图谱

Fig.3 FT-IR Spectra of Different Samples

2.7 大鼠口服生物利用度测定

2.7.1 1 血浆样品处理

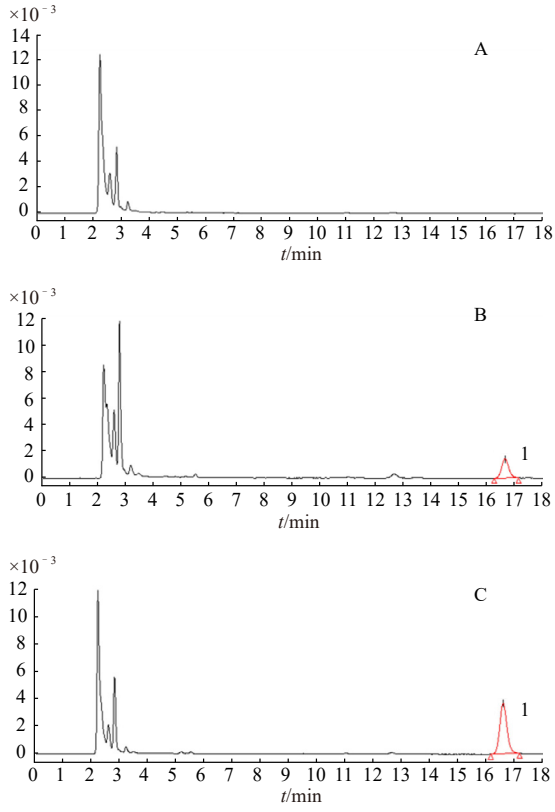
取大鼠血浆样品 200 μl 于 EP 管中，加入 5 倍量乙腈涡旋 5 min，25 ℃离心（10 142×*g*）10 min，取出上清液；残渣再加 5 倍量乙腈重复操作。上清液合并后于 50 ℃用氮气吹干，残渣以流动相 100 μl 复溶，涡旋 5 min，离心（17 800×*g*）5 min，取上清液经 0.22 μm 微孔滤膜过滤，作为供试品溶液。

2.7.2 血浆中 1 含量测定

色谱条件：色谱柱 Phenomenex Kinetex® C_{18} 柱（4.6 mm×250 mm，5 μm）；预柱 Phenomenex C_{18} 柱（4 mm×30 mm，5 μm）；流动相 乙腈：20 mmol/L 乙酸铵溶液（pH 4.0）（24 ∶ 76），等度洗脱；检测波长 350 nm；柱温 30 ℃；流速 1.0 ml/min；进样量 20 μl。

专属性考察：以“**2.7.1**”项下方法处理大鼠空白血浆、添加 **1** 对照品溶液的空白血浆（10 μg/ml）、灌胃 2 h 后的血浆，按上述色谱条件进样检测，结果见图 4。结果表明，血浆中的内源性物质在 **1** 出峰处无干扰，专属性良好。

线性试验：取系列 **1** 对照品溶液加入大鼠空白血浆，配制 **1** 质量浓度分别为 0.01、0.03、0.05、0.10、0.20、0.25、0.50、1.00 μg/ml 的标准血样，按“**2.7.1**”项下方法处理，按上述色谱条件进样检测。结果表明，



A：大鼠空白血浆，B：灌胃 2 h 后的血浆，C：大鼠空白血浆 +**1** 对照品（10 μg/ml）

1－**1**

图 4 专属性试验图谱

Fig.4 Chromatograms of Specificity Test

1 质量浓度 *c* 在 0.01 ～ 1.00 μg/ml 范围内与峰面积 *A* 的线性关系良好，所得线性方程为 A=31 217c+931.64（R^2=0.999 7）。

方法学考察：取 **1** 质量浓度分别为 0.25、0.05、1.00 μg/ml 标准血样，同一日内检测 3 次，连续 3 d 检测，计算得日内 RSD 分别为 5.90%、5.99%、4.79%；日间 RSD 分别为 6.73%、5.65%、7.79%。将上述 3 个浓度的 **1** 对照品溶液和标准血样分别进样检测，计算得提取回收率分别为 76.31%、87.54%、80.29%（n=6），RSD 依次为 4.02%、5.71%、4.97%。取 **1** 质量浓度分别为 0.25、0.05、1.00 μg/ml 的血浆样品，考察其在室温下放置 24 h 和反复冻融 3 次的稳定性，计算得 RSD（n=6）分别为 11.19%、6.44%、3.62%和 7.93%、6.89%、7.41%。

2.7.3 药动学试验

健康雄性 SD 大鼠 10 只，随机分成 2 组，每组 5 只，2 组大鼠体质量无显著性差异。给药前禁食 12 h，自由饮水。每只大鼠按 **1** 100 mg/kg 的剂量灌胃给予 **1** 或 **1**-STD-DP 的混悬液（系将药物及制剂直接混悬于纯水中制得），在给药前和给药后 0.25、0.5、1、1.5、2、4、6、8、10、12 和 24 h 时分别眼眶取血 0.5 ml，置预先以肝素钠处理的 EP 管中，离心 (2 325×*g*) 15 min 后采集上层血浆。所得血浆按“**2.7.1**”项下方法处理后再按“**2.7.2**”项下色谱条件进行 HPLC 检测。根据测得的血药浓度，绘制血药浓度 - 时间曲线。从药 - 时曲线直接获得 c_{max} 和 t_{max}，以梯形面积法计算 AUC，并计算相对生物利用度 F_r。同时，采用 SPSS 22.0 软件计算主要药动学参数，并进行统计学和方差分析，以 P<0.05 代表显著性差异，结果见图 5 和表 4。

图 5 中 **1**-STD-DP 的药 - 时曲线出现了双峰现象，导致该现象出现的原因可能包括：药物本身的肠肝循环、**1**-STD 在滴丸中分散程度不同导致的分布和吸收差异、**1**-STD 在肠道中逐步发生解离。

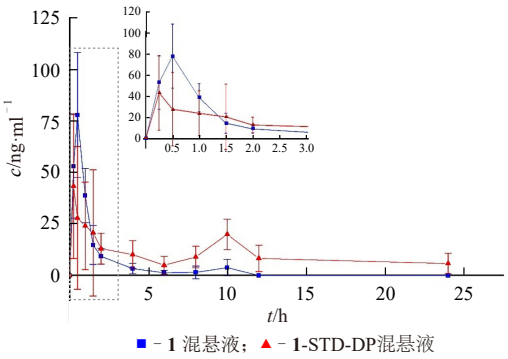


图 5　大鼠血浆中平均药物浓度 - 时间曲线（n=5）

Fig.5　Average Drug Concentration-time Curves in Plasma of the Rats (n=5)

表 4　大鼠体内的主要药动学参数（$\bar{x}\pm s$，n=5）

Tab.4　Main Pharmacokinetic Parameters in Rats ($\bar{x}\pm s$, n=5)

参数	**1**	**1**-STD-DP
c_{max}/ng·ml^{-1}	78.02±30.32	c_1=43.69±34.99 c_2=19.93±7.45
t_{max}/h	0.5	t_1=0.25 t_2=10.00
$AUC_{0\to 24\,h}$/h·ng·ml^{-1}	124.79±10.55	260.08±61.33[1)]
F_r/%	–	208.41

注：与 **1** 组比较，[1)] 表示 P<0.05

此外有报道指出，固体脂质纳米粒能有效提高 **1**（给药剂量 50 mg/kg）在大鼠体内的暴露量，相较于等剂量的 **1** 对照组，其口服相对生物利用度为 201.09%[13]。本研究中大鼠口服 **1**-STD-DP（100 mg/kg），F_r=208.41%，显示出的提高口服吸收的趋势与文献结果基本一致。

3　讨论

胆汁酸是天然胆汁的组成成分，SC、SDC、STC、STD 均为胆汁酸所对应的 BS，是天然的表面活性剂和肠道吸收促进剂。研究表明，以 BS 制备的微粒给药系统可显著提高难溶性药物的口服生物利用度[14—15]，因此尝试制备 **1**-BS 混合胶束以提高 **1** 的口服吸收。但预试验中观察到 **1** 与 BS 混合后会产生水溶性更低的 **1**-BS 沉淀。由此可推断，**1** 口服生物利用度低可能与其在胃肠道中与胆汁酸形成难溶性沉淀、未经吸收就排出体外有关。

本研究以此为切入点，通过先制备难溶性的 **1**-STD，再制成滴丸以使 **1**-STD 高度分散于基质中，通过减少其在胃肠道的自聚集、增加其与溶出介质的接触面积，从而提高 **1**-STD 在胃肠道的溶出度及口服吸收。制备过程中观察到，**1** 与 STD 的复合率最高，这应该与 STD 结构有关。STD 中磺酸基的吸电作用强于 SC、SDC 上的羧基，且相较于 STC 少了 1 个酚羟基，故与 **1** 之间的作用力最强、复合率最高。此外，**1**-BS 可能会抑制胃肠道代谢酶对 **1** 的作用，协同增加 **1** 口服吸收；滴丸中的辅料 PEG 6000 和 PEG 400 不仅可使 **1**-STD 高度分散，而且起到了表面活性剂和润湿剂的作用，对 **1** 口服生物利用度的提高同样有重要贡献。

参考文献：

[1]　中华医学会糖尿病学分会．中国2型糖尿病防治指南(2017年版)[J]．中国实用内科杂志, 2018, **38**(4): 292-344.

[2]　佚名．二甲双胍临床应用专家共识(2018年版)[J]．中国糖尿病杂志, 2019, **27**(3): 161-173.

[3]　李　波, 朱维良, 陈凯先．小檗碱及其衍生物的研究进展

［J］. 药学学报, 2008, **43**(8): 773-787.

［4］ 高从容, 张家庆, 黄庆玲. 黄连素增加胰岛素抵抗大鼠模型胰岛素敏感性的实验研究［J］. 中国中西医结合杂志, 1997, **17**(3): 162-164.

［5］ ZHOU F, BAI M, ZHANG Y, *et al*. Berberine-induced activation of AMPK increases hepatic FGF21 expression via NUR77［J］. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, **495**(2): 1936-1941.

［6］ COK A, PLAISIER C, SALIE M J, *et al*. Berberine acutely activates the glucose transport activity of GLUT1［J］. *Biochimie*, 2011, **93**(7): 1187-1192.

［7］ LIU Y T, HAO H P, XIE H G, *et al*. Extensive intestinal first-pass elimination and predominant hepatic distribution of berberine explain its low plasma levels in rats［J］. *Drug Metab Dispos*, 2010, **38**(10): 1779-1784.

［8］ SPINOZZI S, COLLIVA C, CAMBORATA C, *et al*. Berberine and its metabolites: relationship between physicochemical properties and plasma levels after administration to human subjects［J］. *J Nat Prod*, 2014, **77**(4): 766-772.

［9］ ZHANG X, QIU F, JIANG J, *et al*. Intestinal absorption mechanisms of berberine, palmatine, jateorhizine, and coptisine: involvement of P-glycoprotein［J］. *Xenobiotica*, 2011, **41**(4): 290-296.

［10］ 杨 红, 苏春梅, 武 佳. 正交设计法研究盐酸小檗碱滴丸制备工艺［J］. 中外医疗, 2009, **28**(2): 9-10.

［11］ 谢慧超, 李凌军, 王玉真, 等. 丹皮酚固体分散体制备表征及体外溶出特性研究［J］. 山东中医杂志, 2019, **38**(1): 77-83.

［12］ 黄望平. 滴丸硬度自动检测测控系统设计［D］. 武汉: 华中科技大学硕士学位论文, 2015.

［13］ XUE M, YANG M X, ZHANG W, *et al*. Characterization, pharmacokinetics, and hypoglycemic effect of berberine loaded solid lipid nanoparticles［J］. *Int J Nanomed*, 2013, **8**: 4677-4687.

［14］ 靳士晓, 靳世英, 李仙义, 等. 甘草酸磷脂/胆盐混合胶束的制备及其体内评价［J］. 中国药学杂志, 2013, **48**(4): 280-285.

［15］ 何典鸿, 韩立炜, 王 媛, 等. 以胆盐/磷脂混合胶束制备技术提高葛根素溶解度的研究［J］. 中国中药杂志, 2010, **35**(11): 1395-1398.