·论著·

辅酶 Q_{10} 乳剂的处方工艺改进与质量评价

王　宇[1], 邓意辉[2], 宋艳志[2], 刘广宣[1]（1. 中国医科大学肿瘤医院、辽宁省肿瘤医院药学部, 辽宁 沈阳 110042; 2. 沈阳药科大学药学院, 辽宁 沈阳 110016）

［摘要］ **目的**　对处方工艺改进的辅酶 Q_{10} 乳剂进行质量评价, 并建立其含量测定方法。**方法**　制备高油量辅酶 Q_{10} 乳剂, 利用 HPLC 建立其含量测定与有关分析方法, 并进行理化性质表征, 测定包封率, 考察灭菌、冻融和稀释稳定性, 进行强光降解试验以及影响因素、加速和长期试验。**结果**　辅酶 Q_{10} 乳剂粒径、Zeta 电位、pH 值、含量和包封率分别为（239.5±0.8）nm、（−32.28±2.04）mV、（5.86±0.02）、（100.59±1.24）% 和（98.5±1.1）%, 灭菌、冻融和稀释稳定性均良好。乳剂光解速率与稀释倍数呈正比, 与载药量呈反比。辅酶 Q_{10} 乳剂需避光制备、低温储存;（40±2）℃ 避光放置 10 天, pH 值下降 0.61; 加速和长期试验稳定性良好。**结论**　高油量辅酶 Q_{10} 乳剂符合静脉注射液的质量要求, 稳定性良好。

［关键词］ 高油量; 辅酶 Q_{10}; 乳剂; 理化性质; 稳定性
［中图分类号］ R944.1　［文献标志码］ A　［文章编号］ 2097-2024（2022）06-0526-06
［DOI］ 10.12206/j.issn.2097-2024.202106117

The improvement of formulation process and quality evaluation of coenzyme Q_{10} emulsion

WANG Yu[1], DENG Yihui[2], SONG Yanzhi[2], LIU Guangxuan[1]（1. Department of Pharmacy, Cancer Hospital of China Medical University, Liaoning Cancer Hospital and Institute, Shenyang 110042, China; 2. School of Pharmacy, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China）

［**Abstract**］ **Objective**　To evaluate the quality of coenzyme Q_{10} emulsion with improved formulation and technology and establish an assay method. **Methods**　Coenzyme Q_{10} emulsion with a high oil concentration was prepared and analyzed by HPLC. The physical and chemical properties of the emulsion were characterized, and the entrapment efficiency was determined. The stability of sterilization, freeze-thaw and dilution was investigated. The photodegradation test as well as the influencing factors, acceleration and long-term stability tests were carried out. **Results**　The particle size, Zeta potential, pH value, content and entrapment efficiency of coenzyme Q_{10} emulsion were (239.5±0.8) nm、(−32.28±2.04) mV、(5.86±0.02)、(100.59±1.24) % and (98.5±1.1) %, respectively. The stability of sterilization, freeze-thaw and dilution was good. The photolysis rate was directly proportional to the dilution ratio and inversely proportional to the drug loading. Coenzyme Q_{10} emulsion should be prepared in light free environment and stored at a low temperature. The pH value dropped 0.61 when it was kept in darkness at (40±2) ℃ for 10 days. It exhibited good stability both in the accelerated and long-term test. **Conclusion**　The physicochemical properties of coenzyme Q_{10} emulsion with a high oil concentration meet the quality requirements for intravenous injection with good stability.

［**Key words**］ high oil content; coenzyme Q_{10}; emulsion; physicochemical property; stability

辅酶 Q_{10}（CoQ_{10}）是生物体内广泛存在的脂溶性醌类化合物, 作为细胞中的辅酶, 其具有重要且广泛的药理作用[1], 目前主要用于预防心血管疾病和增强免疫力等方面[2-4]。CoQ_{10} 分子量高、水溶性低, 口服生物利用度低, 注射剂稳定性差, 对光十分敏感[5], 越来越多的研究表明静脉注射乳剂是其理想载体[6]。

高油量可溶解更大量药物, 对极难溶性药物的优势更为明显。但是目前对于含药静脉注射乳剂的研究中, 油的质量体积比通常为 10%[7], 更高油量的研究相对较少。基于营养型脂肪乳剂的长期临床应用实践, 高油量静脉注射乳剂的安全性已得到证实, 具有广阔的发展空间和巨大的市场价值。同时乳剂不能经受冷冻也长期困扰着研究者们, 卵磷脂与含亲水链段的乳化剂组合及恰当的油黏度是解决此问题的关键。本研究在乳剂经典处方中添加单唾液酸四己糖神经节苷脂（GM1）, GM1 含有一个较大的亲水头基, 具有两亲性, 利用其特殊

［作者简介］ 王　宇, 硕士, 主管药师, 研究方向: 药物制剂和医院药学, Email: sywangyu89@126.com
［通信作者］ 刘广宣, 硕士, 主任药师, 研究方向: 药学与静脉调配, Email:guangxuan2004@126.com

的结构优势来解决乳剂不耐受冻融的难题。本研究旨在制备高油量、高载药量且耐冻融循环的 CoQ_{10} 乳剂，建立其 HPLC 含量分析方法，并进行物理化学性质表征和稳定性评价，以弥补 CoQ_{10} 现有制剂的不足，为高油量含药静脉注射乳剂的研究开发提供参考依据。

1　仪器与试剂

BS124s 电子分析天平（德国 Sartorius 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）；高速分散机（德国 IKA T18 ULTRA TURRAX）；M-110L 型微射流仪（美国 Microfluidics 公司）；垂直旋转自动高压灭菌器（沈阳天美达科学仪器有限公司）；Nicomp-380 激光粒度测定仪（美国 Particle Sizing Systems 公司）；PHS-2C 型数字显示酸度计（上海伟业仪器厂）；CS120GXL 型超速离心机（日本 Hitachi 公司）；UV228 紫外-可见光检测器、P230 高压恒流泵（大连依利特分析仪器有限公司）；高精度全自动交流稳压器（浙江中川电气科技有限公司）；AT-130 柱温箱（天津市金洲科学仪器有限公司）；人工气候箱（德国 MMM 公司）。

CoQ_{10}（广东润和生物科技有限公司，批号：2017052405，纯度≥98%），中链油（MCT，辽宁铁岭北亚药用油有限公司，注射级），大豆油（LCT，辽宁铁岭北亚药用油有限公司，注射级），蛋黄卵磷脂（E_{80}，德国 Lipoid 公司，注射级），GM1（重庆寰瑞生物制药有限公司，注射级），维生素 E（V_E，BASF 维生素有限公司），甘油（湖南尔康制药有限公司，注射级），聚乙二醇 12-羟基硬脂酸酯（HS15，德国 BASF 公司，注射级），葡萄糖注射液（昆明南疆制药有限公司），氯化钠注射液（吉林省都邦药业股份有限公司），灭菌注射用水（石家庄四药有限公司），其他试剂均为色谱纯。

2　方法与结果

2.1　CoQ_{10} 乳剂的制备

油种类对乳剂的稳定性至关重要，LCT 和 MCT 单独应用时均存在各自的缺陷，且乳剂不能经受冷冻，因此将二者联合应用，质量比为 1∶1[8]。结合静脉注射乳剂经典处方组成，CoQ_{10} 乳剂按如下方法制备[9]。称取质量体积比为 30% LCT/MCT（质量比 1∶1）、2% E_{80}、0.05% V_E 和 2% CoQ_{10} 于 60 ℃ 水浴中加热熔融、分散均匀。2.25% 甘油和 0.2% GM1 溶解于适量重蒸水中，60 ℃ 加热搅拌至完全溶解。待两相温度平衡后，高剪切搅拌下（8 000 r/min）将水相加入油相中，完全加入后继续分散 5 min，即得初乳。待初乳冷却至室温后，加重蒸水定容至处方量。将初乳转移至微射流仪中，经 6 000 psi 均质 3 个循环，14 000 psi 均质 6 个循环减小粒径。依次过 0.80 和 0.45 μm 微孔滤膜。将所得乳剂分装，充氮气，121 ℃ 灭菌 8 min。

2.2　CoQ_{10} 乳剂 HPLC 方法的建立

2.2.1　色谱条件[10]

色谱柱：Betasil C_{18}（200 mm×4.6 mm，5 μm，大连依利特）；流动相：甲醇-无水乙醇（体积比 20∶80）；柱温：35 ℃；流速：1.0 ml/min；检测波长：275 nm；进样量：20 μl。

2.2.2　溶液的配制

精密称定 CoQ_{10} 25.0 mg，置于 25 ml 量瓶中，用无水乙醇溶解并稀释至刻度，摇匀，即得浓度为 1 000.0 μg/ml 的 CoQ_{10} 对照品储备液。精密移取 CoQ_{10} 乳剂 0.1 ml，置于 10 ml 量瓶中，加入无水乙醇破坏乳剂并稀释至刻度，摇匀，过 0.45 μm 微孔滤膜，即得 CoQ_{10} 乳剂样品溶液。

2.2.3　专属性试验

取 CoQ_{10} 乙醇溶液 20 μl 进样，记录色谱图。将空白乳和 CoQ_{10} 乳剂分别加适量无水乙醇破乳，经 0.45 μm 微孔滤膜滤过，取各续滤液 20 μl 进样，记录色谱图。在此色谱条件下辅料和溶剂对药物测定无干扰，见图 1。

2.2.4　线性关系考察

精密量取 CoQ_{10} 对照品储备液适量，用无水乙醇稀释成浓度为 10.0、25.0、50.0、100.0、150.0、200.0、250.0 μg/ml 的系列标准溶液，过 0.45 μm 微孔滤膜，各取 20 μl 进样分析，记录峰面积 A。以 A 对浓度 C（μg/ml）进行线性回归，得线性方程为 A=15 738 C- 12 584，r=0.999 8。结果表明 CoQ_{10} 在 10.0 ~ 250.0 μg/ml 范围内线性关系良好。

2.2.5　精密度试验

分别取低、中、高浓度（25.0、100.0、200.0 μg/ml）的 CoQ_{10} 对照品溶液，于 2、4、6、8、10 h 各测定一次，以峰面积求算日内精密度；于 1、2、3、4、5 天各测定一次，以峰面积求算日间精密度。结果表明 RSD 均小于 2%，方法精密度良好。

2.2.6　稳定性试验

取“2.2.2”项下 CoQ_{10} 乳剂样品溶液室温下避光放置，于 0、2、4、6、8、10、24 h 分别取 20 μl 进样分析，记录峰面积。计算得各时间点峰面积为 0 h 测定值的 100.45%、101.23%、99.27%、100.26%、99.34% 及 100.06%，表明样品溶液在 24 h 内稳定。

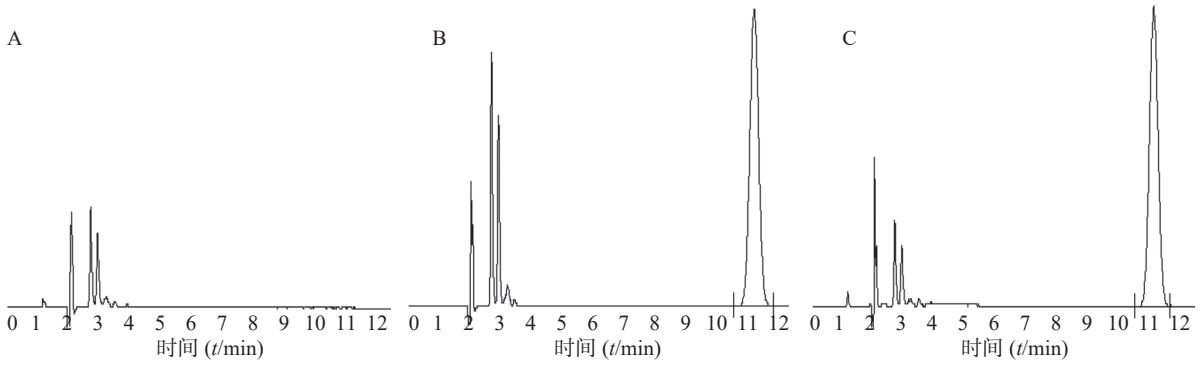

图 1　空白乳剂 (A)、CoQ_{10} 溶液 (B) 和 CoQ_{10} 乳剂 (C) 的 HPLC 图

2.2.7　重复性试验

按“2.2.2”项下方法平行制备 6 份 CoQ_{10} 乳剂样品溶液。另精密称定 CoQ_{10} 适量，加乙醇溶解并稀释成浓度为 200.0 μg/ml 的溶液，摇匀，过 0.45 μm 微孔滤膜，即得对照品溶液。精密量取样品和对照品溶液 20 μl 进样，记录峰面积。外标法计算得样品中药物浓度分别为 201.3、199.6、198.2、200.7、199.2、198.4 μg/ml，RSD 为 0.62%，表明该方法重复性良好。

2.2.8　回收率试验

精密移取 CoQ_{10} 对照品储备液 0.25、1.0 和 2.0 ml 各 3 份于 10 ml 量瓶中，分别加入 0.1 ml 空白乳，再加乙醇破坏乳剂并稀释至刻度，摇匀，过 0.45 μm 微孔滤膜。将上述各溶液进样分析，记录峰面积，按“2.2.4”项下标准曲线方程求得药物浓度，计算回收率。结果表明 25、100 和 200 μg/ml CoQ_{10} 样品溶液的平均回收率分别为 100.04%、99.63% 和 100.49%，RSD 分别为 0.29%、0.80% 和 0.52%。

2.3　CoQ_{10} 乳剂的质量评价

2.3.1　外观

按照“2.1”项下的处方工艺制备 CoQ_{10} 乳剂，观察其外观。CoQ_{10} 乳剂外观为淡黄色均匀乳状液体，无油滴、不溶性成分或块状团聚物，见图 2。

图 2　CoQ_{10} 乳剂的外观

2.3.2　物理化学性质

取 CoQ_{10} 乳剂适量，用蒸馏水稀释至适宜浓度，采用激光散射粒径测定仪测定 3 批 CoQ_{10} 乳剂的粒径、粒径分布和 Zeta 电位。测定波长为 632.8 nm，测定角为 90°，测定温度为 25 ℃。结果显示 3 批样品的平均粒径为（239.5±0.8）nm，未见大于 5 μm 的粒子，符合静脉注射液的要求；粒径为（0.300±0.011）nm；Zeta 电位为（−32.28±2.04）mV。同时测定了 CoQ_{10} 乳剂的 pH 值为（5.86±0.02），符合注射剂质量要求。

2.3.3　含量测定

精密量取 CoQ_{10} 乳剂 0.1 ml（含 CoQ_{10} 约 2 mg）于 10 ml 量瓶中，加乙醇溶解并稀释至刻度，摇匀，过 0.45 μm 微孔滤膜，取 20 μl 进样，记录色谱图。另取相同浓度的药物溶液，同法测定。外标法计算乳剂中 CoQ_{10} 的含量，最终测得 3 批供试品的标示量百分比分别为 99.18 %、101.50 % 和 101.08%，RSD 为 1.24%。

2.3.4　包封率测定

采用超速离心法测定 CoQ_{10} 乳剂的包封率。乳剂经过超速离心后，油相、乳化层和水相彻底分开，将油相与乳化层中的药物量合并考虑，通过测定水相中的药物量来计算包封率。精密移取 CoQ_{10} 乳剂 0.1 ml 至 10 ml 量瓶中，加入乙醇稀释至刻度，混匀，过 0.45 μm 微孔滤膜，取续滤液进行 HPLC 检测，外标法计算药物总量。移取 CoQ_{10} 乳剂 4 ml 至超速离心管中，温度为 4 ℃，以 50 000 r/min 离心 2 h。精密移取下层液体 1.0 ml 至 10 ml 量瓶中，乙醇稀释至刻度，混匀，过 0.45 μm 微孔滤膜，取续滤液进行 HPLC 检测，外标法计算水相中药物含量。按上述方法测得 3 批 CoQ_{10} 乳剂的平均包封率为（98.5%±1.1）%，表明药物绝大部分存在于制剂的油相和油水界面层中。

2.4　灭菌和冻融稳定性

将 CoQ_{10} 乳剂分装于西林瓶，充氮气密封，121 ℃

灭菌 8 min。参考《化学药物稳定性研究技术指导原则》中涉及乳剂冻融试验的方法，将灭菌后样品在−20 ℃ 冷冻 48 h，40 ℃ 放置 48 h 为一个循环，共循环 3 次，每完成一个循环测定粒径。结果显示 3 批 CoQ_{10} 乳剂均具有良好的灭菌稳定性和冻融稳定性，见表 1。

表 1　CoQ_{10} 乳剂的灭菌和冻融试验结果

批次	粒径（*l*/nm）				
	灭菌前	灭菌后	冻融1次	冻融2次	冻融3次
1	241.4	239.6	255.7	263.0	271.2
2	238.5	240.0	252.6	265.9	272.3
3	240.2	238.7	259.0	263.5	269.1

2.5　稀释稳定性

以平均粒径和粒径分布为指标，考察 CoQ_{10} 乳剂在 5% 葡萄糖注射液和 0.9% 氯化钠注射液中的稀释稳定性。将制剂用上述稀释介质进行 50 倍稀释，于 0、2、4、6、8、10、12、24 h 取样，测定粒径和粒径分布。结果见图 3，制剂经 5% 葡萄糖注射液和 0.9% 氯化钠注射液稀释后放置 24 h，粒径和粒径分布均比较稳定，稀释稳定性良好。

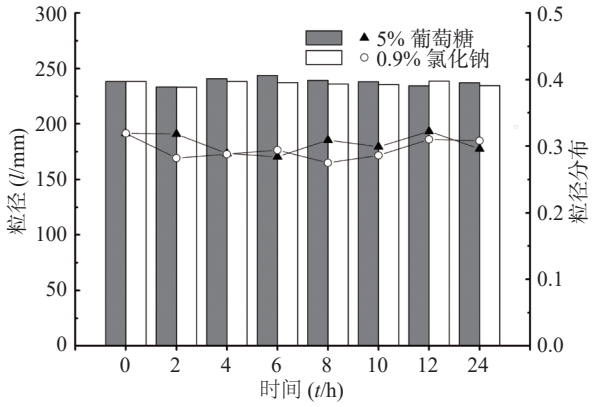

图 3　CoQ_{10} 乳剂用 5% 葡萄糖和 0.9% 氯化钠注射液稀释 50 倍后粒径和粒径分布的变化 (n=3)

2.6　光降解试验

CoQ_{10} 结构中含有大量不饱和双键，是典型的光敏性药物。以药物含量为主要指标，考察不同因素对 CoQ_{10} 乳剂光解速率的影响。将样品分装于透明西林瓶，置于人工气候箱中，于(25±2) ℃、(4 500±500) lux 条件下进行强制光解试验，调整样品与光源的距离约 10 cm，使受光均匀，分别于 0、24、48、72、96、120 h 取样，HPLC 法测定药物含量。绘制光降解曲线，并进行反应级数拟合，求出光解半衰期($t_{1/2}$)。

2.6.1　载体对光照稳定性的影响

将适量 CoQ_{10} 用无水乙醇溶解并稀释，即得 CoQ_{10} 溶液。称取 0.25% CoQ_{10} 和 3% HS_{15} 于 55 ℃ 水浴中加热熔融，分散均匀。搅拌状态下加入预热至相同温度的注射用水，搅拌 10 min，即得 CoQ_{10} 胶束。制备相同药物浓度（1 mg/ml）的 CoQ_{10} 溶液、胶束和乳剂进行光解试验。光解曲线见图 4，反应级数均为一级。对 CoQ_{10} 的光保护作用由强到弱依次为乳剂、胶束和溶液，$t_{1/2}$ 分别为 239.0、50.6 和 29.4 h。

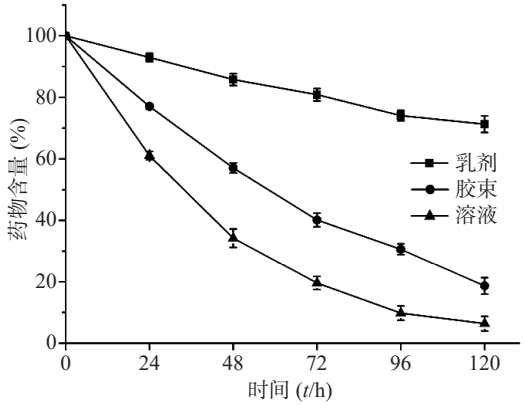

图 4　CoQ_{10} 乳剂、胶束和溶液的光降解曲线 (n=3)

2.6.2　稀释倍数对光照稳定性的影响

将 CoQ_{10} 乳剂（20 mg/ml）分别稀释 0、2、4、10、20 倍进行光解试验。光解曲线见图 5，反应级数均为一级，稀释倍数由低到高，$t_{1/2}$ 分别为 533.1、495.0、288.8、115.5 和 62.4 h。

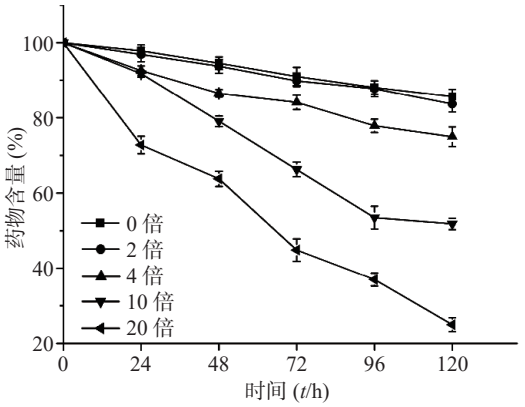

图 5　不同稀释倍数 CoQ_{10} 乳剂的光降解曲线 (n=3)

2.6.3　载药量对光照稳定性的影响

分别制备 0.1%（1 mg/ml）和 2.0%（20 mg/ml）载药量的 CoQ_{10} 乳剂，进行光解试验。光解曲线见图 6，反应级数均为一级，0.1% 和 2.0% 载药量乳剂的 $t_{1/2}$ 分别为 233.5 和 533.1 h。结果表明，光解速率与载药量呈反比，载药量越大，光解速率越小。

2.7　影响因素试验

CoQ_{10} 乳剂需在冰箱（2 ~ 8 ℃）内储存，因此以下稳定性实验参照《中国药典》2020 版中对温度特

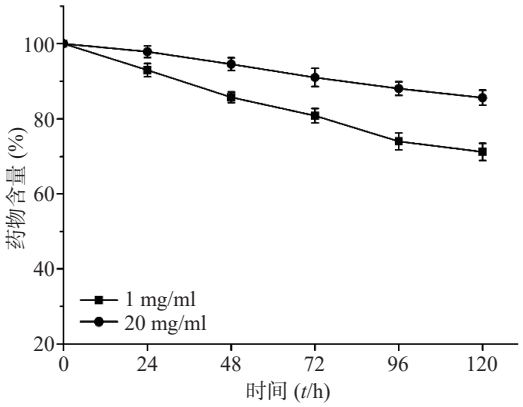

图 6　不同载药量 CoQ_{10} 乳剂的光降解曲线 (n=3)

别敏感药物制剂的实验条件进行。

2.7.1　光照稳定性

将 CoQ_{10} 乳剂分装于棕色西林瓶中，充氮气、密封，在（25±2）℃、（4 500±500）lux 条件下，于第 0、5、10 天取样，以制剂外观、含量、粒径、pH 为评价指标，考察 CoQ_{10} 乳剂的光照稳定性。结果（见表 2）表明 3 批制剂的含量和 pH 略有下降，提示该乳剂需避光制备与储存。

表 2　CoQ_{10} 乳剂的光照稳定性试验结果

天数（t/d）	外观	含量（%）	粒径（l/nm）	pH
0	良好	100.4	243.2	5.82
5	良好	97.7	239.8	5.79
10	良好	93.6	241.4	5.70

2.7.2　40 ℃ 高温稳定性

将 CoQ_{10} 乳剂分装于西林瓶中，充氮气、密封，在（40±2）℃ 条件下避光放置，于第 0、5、10 天取样，以制剂外观、含量、粒径、pH 为评价指标，考察 CoQ_{10} 乳剂在高温条件下的稳定性。结果（见表 3）显示 3 批制剂的含量和 pH 随时间延长呈下降趋势。

表 3　CoQ_{10} 乳剂在 40 ℃ 的稳定性试验结果

天数（t/d）	外观	含量（%）	粒径（l/nm）	pH
0	良好	100.4	243.2	5.82
5	良好	100.2	245.2	5.57
10	良好	99.5	245.0	5.21

2.8　25 ℃ 加速试验

取 3 批 CoQ_{10} 乳剂分装于西林瓶中，充氮气、密封，在（25±2）℃、相对湿度 60% 的条件下避光放置 6 个月，分别于第 0、1、2、3、6 个月取样，观察制剂外观，测定含量、粒径和 pH 值。结果表明，CoQ_{10} 乳剂在（25±2）℃ 条件下避光放置 6 个月，各指标均在合格范围内，稳定性良好。

2.9　长期稳定性试验

取 3 批 CoQ_{10} 乳剂分装于西林瓶中，充氮气、密封，在（5±3）℃ 条件下避光放置 12 个月，分别于第 0、3、6、9、12 个月取样，观察制剂外观，测定含量、粒径和 pH 值。结果表明，CoQ_{10} 乳剂在（5±3）℃ 条件下避光放置 12 个月，各指标均在合格范围内，稳定性良好。

3　讨论

3.1　冻融稳定性

乳剂冷冻期间冰晶的形成会破坏乳化膜，从而引发小油滴聚集成大油滴，甚至导致浮油、破乳。解决乳剂冻融问题的主要手段为油相和乳化剂的合理选择。其一是油相要有恰当的黏度，将 LCT 与 MCT 联合应用既能克服单独使用存在的问题，又可取长补短，有利于乳剂冻融稳定性的提高。其二，牢固的乳化膜可增强乳剂的冻融稳定性，有研究[11] 发现卵磷脂与含亲水链段的乳化剂组合对提高冻融稳定性有至关重要的作用。本实验 CoQ_{10} 乳剂处方组成中的 GM1 是一种内源性糖脂，具有生物可降解、无免疫原性等特点[12]，近年来已有研究将 GM1 应用于乳剂、脂质体和胶束的制备[12-14]。GM1 是两亲性物质，可与卵磷脂形成复合乳化膜，增加膜的韧性。其结构中的较大亲水头基形成的空间立体位阻，及结构中唾液酸的荷负电对提高乳剂的冻融稳定性也至关重要。此外，在水相中加入含羟基的醇类或糖类（冻融保护剂），可以增加水相黏度，减慢冰晶的生长速度和程度，增强乳剂的冻融稳定性。

3.2　光照稳定性

CoQ_{10} 的光解具有浓度依赖性，起始浓度高时光解速率相对较慢，但当制剂稀释倍数增加时，其透光性大大增加，光解反应加剧。对于微粒给药系统，粒径是一个重要参数，同时其光解具有一定的粒径依赖性。本研究所制备的乳剂属于高油量低磷脂含量，与普通乳剂相比粒径较大，因此光稳定性要更好。推测原因为光不容易穿透大粒径制剂的内部，降低了药物的曝光率；此外，粒径大时粒子的曲率较低，比表面积小，因此曝光机会少，越不易光解[10]。本实验证明了将 CoQ_{10} 包封入乳剂中可减少其曝光机会，对药物能起到一定的保护作用。但 CoQ_{10} 乳剂仍需低温氮气环境下保存，使用过程中避光处理，以减少光解的概率。

【参考文献】

[1] GARRIDO-MARAVER J, CORDERO M D, OROPESA-

AVILA M, et al. Clinical applications of coenzyme Q_{10}[J]. Front Biosci (Landmark Ed), 2014, 19: 619-633.
[2] ZOZINA V I, COVANTEV S, GOROSHKO O A, et al. Coenzyme Q_{10} in cardiovascular and metabolic diseases: current state of the problem[J]. Curr Cardiol Rev, 2018, 14(3): 164-174.
[3] YANG Y K, WANG L P, CHEN L, et al. Coenzyme Q_{10} treatment of cardiovascular disorders of ageing including heart failure, hypertension and endothelial dysfunction[J]. Clin Chim Acta, 2015, 450: 83-89.
[4] FAROUGH S, KARAA A, WALKER M A, et al. Coenzyme Q_{10} and immunity: a case report and new implications for treatment of recurrent infections in metabolic diseases[J]. Clin Immunol, 2014, 155(2): 209-212.
[5] 陈帅, 高彦祥. 基于生物大分子的辅酶Q_{10}纳米传递载体的研究进展[J]. 中国食品学报, 2021, 21(1): 361-369.
[6] 温跃兰, 周卫, 陈宁. 辅酶Q_{10}静脉注射乳的制备及其体外释放研究[J]. 华西药学杂志, 2015, 30(2): 157-159.
[7] 俞发, 张永昕. 姜黄素脂肪乳剂的制备工艺研究[J]. 中药材, 2015, 38(4): 838-840.
[8] SMYRNIOTIS V E, KOSTOPANAGIOTOU G G, ARKADOPOULOS N F, et al. Long-chain versus medium-chain lipids in acute pancreatitis complicated by acute respiratory distress syndrome: effects on pulmonary hemodynamics and gas exchange[J]. Clin Nutr, 2001, 20(2): 139-143.
[9] WANG Y, WANG C L, DENG Y H, et al. A new application of monosialotetrahexosylganglioside in pharmaceutics: preparation of freeze-thaw-resistant coenzyme Q_{10} emulsions[J]. Eur J Pharm Sci, 2021, 159: 105701.
[10] 邹佳, 于彬, 宋阳, 等. 粒径和质量浓度对辅酶Q_{10}脂质体光解动力学的影响[J]. 沈阳药科大学学报, 2010, 27(1): 24-27,33.
[11] 邓意辉, 赵静, 董晓辉, 等. 一种复合型乳化剂及用其制备的乳剂及其制备方法: CN101091890A[P]. 2007-12-26.
[12] ZHANG T, ZHOU S L, KANG L, et al. The effect of monosialylganglioside mix modifying the PEGylated liposomal epirubicin on the accelerated blood clearance phenomenon[J]. Asian J Pharm Sci, 2017, 12(2): 134-142.
[13] 王旭玲, 苏钰清, 宋艳志, 等. 不同密度单唾液酸四己糖神经节苷脂修饰乳剂比格犬体内药动学[J]. 沈阳药科大学学报, 2017, 34(4): 338-344.
[14] LEONHARD V, ALASINO R V, BIANCO I D, et al. Self-assembled micelles of monosialogangliosides as nanodelivery vehicles for taxanes[J]. J Control Release, 2012, 162(3): 619-627.

［收稿日期］ 2021-06-23　［修回日期］ 2021-10-30
［本文编辑］ 李睿旻

(上接第 518 页)

[9] SU X L, YAN B J, WANG L H, et al. Oral anticoagulant agents in patients with atrial fibrillation and CKD: a systematic review and pairwise network meta-analysis[J]. Am J Kidney Dis, 2021, 78(5): 678-689.e1.
[10] 陆璐, 张洁, 阎昭. 阿哌沙班治疗肿瘤相关性血栓栓塞的获益与风险[J]. 天津医科大学学报, 2021, 27(3): 322-325.
[11] 陈崴, 张望, 余学清. 中国肾脏病临床研究现状与展望[J]. 临床肾脏病杂志, 2013, 13(1): 7-9.
[12] LABOVITZ A J, ROSE D Z, FRADLEY M G, et al. Early apixaban use following stroke in patients with atrial fibrillation: results of the AREST trial[J]. Stroke, 2021, 52(4): 1164-1171.
[13] HAREL Z, MCARTHUR E, JEYAKUMAR N, et al. The risk of acute kidney injury with oral anticoagulants in elderly adults with atrial fibrillation[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2021, 16(10): 1470-1479.
[14] GUREVITZ C, GILADI E, BARSHESHET A, et al. Comparison of low and full dose apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation and renal dysfunction (from a national registry)[J]. Am J Cardiol, 2021, 159: 87-93.
[15] 张晓雷, 周明眉, 贾伟, 等. 在体肠灌流模型及其在中药研究中的应用[J]. 上海中医药大学学报, 2010, 24(3): 87-92.
[16] 莫李立, 王素军. 口服药物吸收模型的研究进展[J]. 广东药学院学报, 2011, 27(1): 104-107.
[17] 张燕, 朱华旭, 郭立玮. 在体单向肠灌流模型研究小檗碱及其在复方配伍环境中的大鼠肠吸收特性[J]. 药学学报, 2012, 47(2): 233-238.
[18] 沈凯, 王景田. 药物肠吸收实验研究方法进展[J]. 中国新药杂志, 2003, 12(12): 988-991.
[19] 王辉, 褚倩倩, 哈婧, 等. 阿哌沙班的合成新工艺[J]. 中国新药杂志, 2015, 24(11): 1290-1294.
[20] FAGERHOLM U, JOHANSSON M, LENNERNÄS H. Comparison between permeability coefficients in rat and human jejunum[J]. Pharm Res, 1996, 13(9): 1336-1342.
[21] OTSUKA Y, CHOULES M P, BONATE P L, et al. Physiologically-based pharmacokinetic modeling for the prediction of a drug-drug interaction of combined effects on P-glycoprotein and cytochrome P450 3A[J]. CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol, 2020, 9(11): 659-669.

［收稿日期］ 2021-12-06　［修回日期］ 2022-06-29
［本文编辑］ 陈盛新