

参考文献:

- [1] 柴瑞霖, 柴浩然. 运用三物黄芩汤治疗烦热症[J]. 实用中医内科杂志, 2001, 15(4): 33.
- [2] 马海涛. 中西医结合治疗红斑性肢痛症 24 例[J]. 中国中西医结合外科杂志, 2003, 9(5): 404.
- [3] 史文丽, 唐善令, 张 伟, 等. 三物黄芩汤的临床新用[J]. 北京中医药大学学报, 2002, 25(1): 70-71.
- [4] 唐海燕. 三物黄芩颗粒治疗急性湿疹的相关药效学研究[D]. 成都: 成都中医药大学, 2005.
- [5] Lu T, Song J, Huang F, et al. Comparative pharmacokinetics of baicalin after oral administration of pure baicalin, *Radix scutellariae* extract and Huang-Lian-Jie-Du-tang to rats [J]. *J Ethnopharmacol*, 2007, 110(3): 412-418.
- [6] Di B, Feng N, Liu W. Pharmacokinetic comparisons of Shuang-Huang-Lian with the different combinations of its constitutional herbs [J]. *J Ethnopharmacol*, 2006, 107(3): 401-405.
- [7] Wang Y Q, Ma Y Y, Li X H, et al. Simultaneous determination and pharmacokinetic study of oxymatrine and matrine in beagle dog plasma after oral administration of Kushen formula granule, oxymatrine and matrine by LC-MS/MS [J]. *Biomed Chromatogr*, 2007, 21(8): 876-882.
- [8] 姚 干, 何宗玉, 方积年. 黄芩总黄酮提取及纯化工艺的研究[J]. 2006, 28(11): 1568-1571.
- [9] 全 燕, 王锦玉, 张锴缤. 苦参总生物碱提取纯化工艺研究[J]. 2007, 13(1): 19-22.
- [10] 赵平鸽, 刘 晓. 地黄多糖的提取纯化工艺研究[J]. 中国药房, 2010, 21(23): 2146-2148.
- [11] 李婷婷. 三物黄芩汤组分群配伍的分布、代谢和排泄研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2014.
- [10] 蔡巧玲, 王 莹, 崔 波, 等. 半夏泻心汤及不同配伍对大鼠肝微粒体中黄芩苷和黄芩素代谢的影响[J]. 中药材, 2012, 35(8): 1286-1290.
- [12] 柳晓泉, 王广基, 钱之玉. 细胞色素 P450 酶在药物代谢及开发研究中的应用[J]. 药学进展, 2000, 24(6): 334-338.
- [13] Cai Q L, Wang Y, Cui B, et al. *In vitro* effect of banxiaxiexin-decoction and different combinations on the metabolic activities of baicalin and baicalein in rat liver microsomes [J]. *Chin Med Mat*, 2012, 35(8): 1286-1290.

薯蓣皂苷元纳米混悬液的制备

常金花, 薛禾菲, 刘 沛, 刘翠哲*

(承德医学院, 河北省中药研究与开发实验室, 河北 承德 067000)

摘要: 目的 制备薯蓣皂苷元纳米混悬液。方法 介质研磨法制备纳米混悬液后, 冷冻干燥法将其固化。以粒径及多分散系数(PDI)为评价指标, 稳定剂种类、薯蓣皂苷元与稳定剂比例、初混悬液体积与研磨珠质量比例、研磨时间、冻干保护剂种类及其用量为影响因素, 单因素试验筛选制备和固化工艺。观察纳米混悬液形态, 测定纳米混悬液和冻干粉的粒径和PDI。结果 最佳条件为薯蓣皂苷元与普朗尼克 F127(稳定剂 I)比例 6:1, 与十二烷基硫酸钠(SDS, 稳定剂 II)比例 50:1, 初混悬液体积与研磨珠质量比例 1:4, 研磨时间 120 min, 以 8% PEG-6000 和 2% 甘露醇为冻干保护剂。纳米混悬液呈棒状或片状, 平均粒径和多分散指数分别为 (348.1 ± 14.2) nm 和 0.244 ± 0.059 , 均低于冻干粉。室温下, 纳米混悬液、冻干粉粒径分别在 35 d、3 个月内保持稳定。结论 薯蓣皂苷元冻干粉的物理稳定性优于其纳米混悬液, 复溶后即可使用。

关键词: 薯蓣皂苷元; 纳米混悬液; 介质研磨; 冷冻干燥; 单因素试验

中图分类号: R944

文献标志码: A

文章编号: 1001-1528(2017)09-1819-06

doi:10.3969/j.issn.1001-1528.2017.09.011

Preparation of diosgenin nanosuspensions

收稿日期: 2017-04-13

基金项目: 河北省自然科学基金资助项目(H2014406036); 河北省高等学校科学技术青年基金项目(QN2015127); 河北省高校重点学科建设项目(冀教高[2013]4)

作者简介: 常金花(1981—), 女, 硕士, 讲师, 从事药物新剂型及药代动力学研究。Tel:(0314)2290629, E-mail: xiaoniqu@126.com

*通信作者: 刘翠哲(1964—), 女, 博士, 研究员, 博士生导师, 从事中药制剂现代化及中药药代动力学研究。Tel:(0314)2290359, E-mail: liucuihexy@163.com

CHANG Jin-hua, XUE He-fei, LIU Pei, LIU Cui-zhe*

(Hebei Provincial Laboratory for Research and Development of Chinese Medicine, Chengde Medical College, Chengde 067000, China)

ABSTRACT: **AIM** To prepare diosgenin nanosuspensions. **METHODS** The nanosuspensions prepared by media milling method were solidificated by freeze drying method. With particle size and polydispersity index (PDI) as evaluation indices, stabilizer kind, ratio of diosgenin to stabilizer, ratio of preliminary nanosuspension volume to grinding bead amount, milling time, lyoprotectant kind and its amount as influencing factors, single factor test was applied to screening preparation and solidification processes. The morphology of nanosuspensions was observed, then the particle sizes and polydispersity indices of nanosuspensions and freeze-dried powder were determined. **RESULTS** The optimal conditions were determined to be 6 : 1 for ratio of diosgenin to Pluronic F127 (stabilizer I), 50 : 1 for ratio of diosgenin to sodium dodecyl sulfate (SDS, stabilizer II), 1 : 4 for ratio of preliminary nanosuspension volume to grinding bead amount, 120 min for milling time, and 8% PEG-6000 and 2% mannitol as lyoprotectants. The average particle size and polydispersity index of rod-like or flaky nanosuspensions were (348.1 ± 14.2) nm and 0.244 ± 0.059, respectively, which were lower than those of freeze-dried powder. At room temperature, the particle sizes of nanosuspensions and freeze-dried powder remained stable within 35 d and 3 months, respectively. **CONCLUSION** The physical stability of diosgenin freeze-dried powder is superior to that of its nanosuspensions, which can be used after being reconstituted.

KEY WORDS: diosgenin; nanosuspensions; media milling; freeze drying; single factor test

薯蓣皂苷元是一种植物自然合成的甾体皂苷元,属于螺甾烷醇糖苷元,广泛分布于豆科和薯蓣科植物中^[1],其从穿龙薯蓣 *Discorea nipponica* Makino 的块茎中提取得到,具有广泛的药理作用,如抗肿瘤^[2]、抗高血脂^[3]、抗炎^[4]等。然而,薯蓣皂苷元在水中几乎不溶,其 Log*P* 值为 5.7^[5],绝对生物利用度仅有 7%^[6],为了提高其水溶性和生物利用度,前期有将其制成 β-环糊精包合物^[7]和液晶^[6],但这些制剂也存在着一些局限,如需要大量基质材料、载药量低、制备时间长等。

纳米混悬技术亦称为药物纳米晶体技术,是将微米级药物颗粒通过研磨分散或沉淀结晶,使粒径减小到纳米级,并在表面活性剂或高分子材料的作用下稳定存在^[8]。根据 Freundlich-Ostwald 方程,当药物处于微粉状态时,随着粒径减小药物溶解度增大,同时能增加药物的表面积;根据 Noyes-Whitney 方程,药物表面积、溶解度增大都会提高其溶出速度。因此,本实验拟应用介质研磨法制备薯蓣皂苷元纳米混悬液来提高其水溶性,通过单因素试验优化处方和工艺,应用冷冻干燥法将其固化,再对粒度分布、形态和初步稳定性进行评价,为其作为中间体新剂型的开发提供基础。

1 仪器与试剂

79HW-1 恒温磁力搅拌器(浙江乐清乐成电器厂); ZS90 纳米粒度和 Zeta 电位仪(英国马尔文公司); PM 行星式球磨机(南京顺驰科技发展有

限公司); AR1140 电子分析天平(奥豪斯国际贸易有限公司); H-600 透射电子显微镜(日本日立公司); DRC-1000REC 冻干机(日本 Rikakikai 公司)。

薯蓣皂苷元原料药(含有量 95%,南京春秋生物有限公司); 十二烷基硫酸钠(SDS)、吐温-80(Tween-80)(天津博迪化工股份有限公司); 普朗尼克(F127、F68)、聚乙烯吡咯烷酮 K30(PVPK30)(德国 BASF 公司); 羟丙甲基纤维素 E5(HPMC E5,安徽山河药用辅料股份有限公司); 甘露醇、聚乙二醇 6000(PEG-6000)、葡萄糖、麦芽糖、海藻糖、蔗糖、乳糖、山梨醇、甘氨酸(北京凤礼精求商贸有限责任公司); 水为双蒸水。

2 方法与结果

2.1 纳米混悬液制备 采用介质研磨法。称取薯蓣皂苷元固体粉末 1.5 g,加入稳定剂水溶液 30 mL,搅拌使其分散,得到 50 g/L 初混悬液。将直径为 0.5 mm 的研磨珠和 30 mL 初混悬液依次加入研磨罐中,再将其置于星型球磨机中,调节转速为 37 Hz,研磨一定时间,即得。

2.2 粒径测定 精密量取纳米混悬液 10 μL,双蒸水稀释至 10 mL,得到 50 mg/L 稀释液,在角度 90°、温度 25 °C、平衡时间 30 s 的条件下,测定粒径和分散指数(PDI)。将冻干的纳米混悬液用 1 mL 双蒸水复溶后,同法测定,平行 3 次,取平

均值。

2.3 工艺优化

2.3.1 稳定剂种类 固定薯蓣皂苷元质量浓度为5%，稳定剂：薯蓣皂苷元比例为1：4，研磨时间为60 min，选择不同稳定剂（HPMC E5、PVPK30、F127、F68、Tween-80和SDS），按“2.1”项下方法制备纳米混悬液，然后测定粒径和PDI，结果见图1。由图可知，以F127为稳定剂时，纳米混悬液粒径最小，为（537.1 ± 14.11）nm，分布较窄，PDI为0.291 ± 0.088。

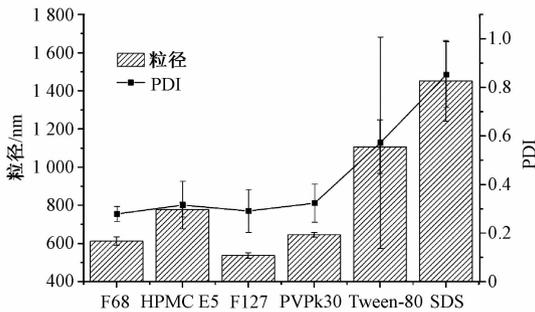


图1 不同稳定剂对粒径和PDI的影响

Fig.1 Effects of different stabilizers on the particle size and PDI

2.3.2 薯蓣皂苷元与F127比例 固定薯蓣皂苷元质量浓度为5%，研磨时间为60 min，选择F127与薯蓣皂苷元比例为1：2、1：4、1：5、1：6、1：8、1：16，按“2.1”项下方法制备纳米混悬液，然后测定粒径和PDI，结果见图2。由图可知，两者比例为1：6时，纳米混悬液粒径为（485.9 ± 9.6）nm，PDI为0.275 ± 0.028，满足粒径小于500 nm的要求。

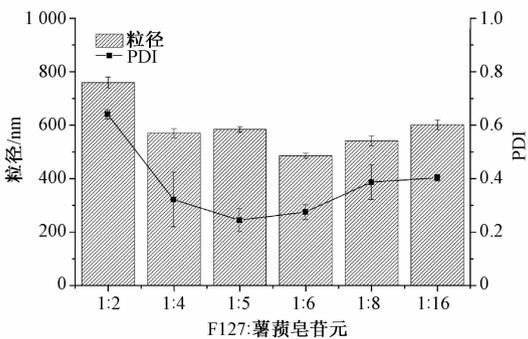


图2 不同F127与薯蓣皂苷元比例对粒径和PDI的影响

Fig.2 Effects of different ratios of F127 to diosgenin on the particle size and PDI

2.3.3 薯蓣皂苷元与SDS比例 F127为非离子型稳定剂，SDS为离子型稳定剂，两者联用具有协同

作用，能提高药物粒子在混悬液中的稳定性^[9]。固定薯蓣皂苷元质量浓度为5%，F127与薯蓣皂苷元比例为1：6，研磨时间为60 min，按“2.1”项下方法制备纳米混悬液，考察薯蓣皂苷元与SDS比例1：75、1：50、1：25时对粒径和PDI的影响，结果见图3。由图可知，两者比例为1：50时，粒径最小，为（382.3 ± 11.1）nm，PDI为0.103 ± 0.082，与单用F127相比明显降低。

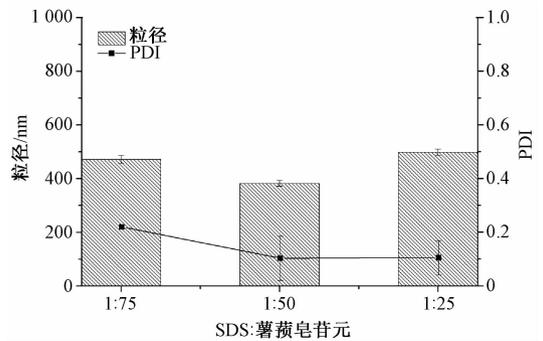


图3 不同SDS与薯蓣皂苷元比例对粒径和PDI的影响

Fig.3 Effects of different ratios of SDS to diosgenin on the particle size and PDI

2.3.4 研磨珠用量 固定薯蓣皂苷元质量浓度为5%，稳定剂为0.83% F127和0.1% SDS，研磨时间为60 min，选择初混悬液体积与研磨珠质量比例为1：2和1：4，按“2.1”项下方法制备纳米混悬液，考察其对粒径和PDI的影响。结果，两者比例为1：4时，粒径为（401.6 ± 14.9）nm，PDI为0.205 ± 0.043；比例为1：2时，粒径为（534.7 ± 17.5）nm，PDI为0.190 ± 0.050，不能达到粒径小于500 nm的要求，故选择初混悬液体积与研磨珠质量比例为1：4。

2.3.5 研磨时间 固定薯蓣皂苷元质量浓度为5%，稳定剂为0.83% F127和0.1% SDS，按“2.1”项下方法制备纳米混悬液，考察研磨30、60、90、120、150 min时对粒径和PDI的影响，结果见图4。由图可知，在120 min内时，增加研磨时间可减小粒径；而继续研磨至150 min时，粒径反而稍有增大，其原因可能是在研磨过程中会产生一定热量，从而引起粒子聚集，故确定研磨时间为120 min。

2.4 固化 取纳米混悬液1 mL，置于西林瓶中，加入冻干保护剂，搅拌使其溶解，在-75℃下预冻12 h，置于冷冻干燥机，-25℃下干燥12 h，在20℃下干燥4 h，即得。

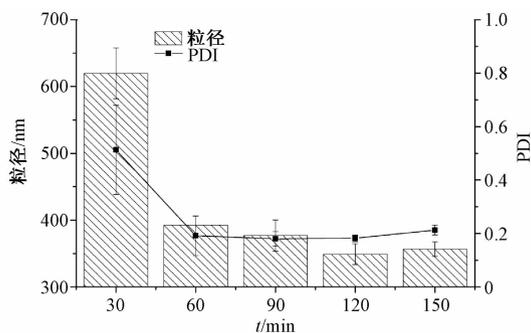


图4 不同研磨时间对粒径和PDI的影响

Fig. 4 Effects of different milling time on the particle size and PDI

2.5 冻干保护剂优选

2.5.1 种类 取纳米混悬液若干份，每份 1 mL，加入常用的冻干保护剂（葡萄糖、麦芽糖、海藻糖、蔗糖、乳糖、山梨醇、甘露醇、甘氨酸、PEG-6000、PVP-K30），固定质量分数为 5%，另取 1 份作为空白对照。以粒径、PDI、外观和复溶为指标，考察不同种类冻干保护剂对纳米混悬液固化的影响，结果见表 1。

表 1 不同冻干保护剂对冻干粉的影响 ($\bar{x} \pm s, n=3$)

Tab. 1 Effects of different lyoprotectants on the freeze-dried powder ($\bar{x} \pm s, n=3$)

冻干保护剂	外观	复溶	粒径/nm	PDI
葡萄糖	-	*	744.2 ± 40.3	0.403 ± 0.230
麦芽糖	-	*	693.9 ± 34.8	0.264 ± 0.062
海藻糖	-	*	769.3 ± 74.6	0.468 ± 0.124
蔗糖	-	*	630.8 ± 7.4	0.302 ± 0.041
乳糖	-	*	772.9 ± 29.2	0.537 ± 0.114
山梨醇	+	-	-	-
甘露醇	+++	-	-	-
甘氨酸	-	-	-	-
PEG-6000	++	*	521.8 ± 25.8	0.336 ± 0.027
PVP K30	++	*	654.7 ± 5.0	0.358 ± 0.072
空白	++	-	-	-

注：+ 表示冻干粉外观发黄，无光泽，色泽不均一；++ 表示冻干粉外观呈白色（但有些发暗），光泽度低，色泽均一；+++ 表示冻干粉外观呈白色，光泽度高，色泽均一；* 表示稍微振荡即可复溶，没有粒子沉降；- 表示不满足要求

表 3 不同质量浓度甘露醇对冻干粉的影响 ($\bar{x} \pm s, n=3$)

Tab. 3 Effects of different mannitol concentrations on the freeze-dried powder ($\bar{x} \pm s, n=3$)

冻干保护剂	外观	粒径/nm	PDI
8% PEG-6000	白色，无光泽，色泽不均一	487.4 ± 27.1	0.239 ± 0.006
8% PEG-6000 + 1% 甘露醇	白色，有些光泽，色泽较均一	497.5 ± 20.4	0.308 ± 0.023
8% PEG-6000 + 2% 甘露醇	白色，有光泽，色泽均一	470.7 ± 10.8	0.275 ± 0.038
8% PEG-6000 + 4% 甘露醇	白色，有光泽，色泽均一	578.8 ± 30.1	0.368 ± 0.115

由表可知，未加冻干保护剂的纳米混悬液在冻干后不能复溶；加甘露醇后冻干粉外观最好，但在复溶后有明显粒子沉降，无法测定粒径；加糖类后冻干粉外观为多孔絮状，不满足要求；加 PEG-6000 或 PVP K30 后冻干粉外观较好，但表面光泽度低，易复溶，其中加前者后粒径最小，PDI 也较理想。因此，最终选择 PEG-6000 联合甘露醇作为冻干保护剂。

2.5.2 PEG-6000 质量浓度 取纳米混悬剂 1 mL，加入 4%、6%、8%、10% PEG-6000，按“2.4”项下方法冻干，考察其对冻干粉的影响，结果见表 2。由表可知，当 PEG-6000 质量浓度为 8% 时，粒径最小。

表 2 不同质量浓度 PEG-6000 对冻干粉的影响 ($\bar{x} \pm s, n=3$)

Tab. 2 Effects of different PEG-6000 concentrations on the freeze-dried powder ($\bar{x} \pm s, n=3$)

PEG-6000/%	粒径/nm	PDI
4	602.2 ± 37.9	0.341 ± 0.011
6	547.8 ± 25.7	0.323 ± 0.013
8	496.5 ± 20.5	0.322 ± 0.028
10	545.3 ± 30.4	0.285 ± 0.135

2.5.3 甘露醇质量浓度 以 PEG-6000 为冻干保护剂时，样品表面缺乏光泽，为了改善这种情况，本实验分别考察了 8% PEG-6000 联合 1%、2%、4% 甘露醇时对冻干粉的影响，结果见表 3。由表可知，8% PEG-6000 联合 2% 甘露醇时，不仅可以改善样品外观，而且其粒径也几乎无变化。

2.6 验证试验 按最优工艺分别制备 3 批纳米混悬液和冻干粉，按“2.2”项下方法测定粒径和 PDI。结果，3 批纳米混悬液的粒径分别为 (349.1 ± 15.6)、(337.4 ± 13.9)、(357.8 ± 7.7) nm，PDI 分别为 0.242 ± 0.027、0.278 ± 0.066、0.213 ± 0.076，平均值分别为 (348.1 ± 14.2) nm、0.244 ± 0.059；3 批冻干粉的粒径分别为 (500.1 ± 12.6) nm，PDI 为 0.357 ± 0.019。由此可知，该方法重复性较好。

2.7 形态观察 将最优处方制备的纳米混悬液用双蒸水稀释成 1 mg/mL, 取 5 μ L 滴加到铜网上, 30 s 后以 pH 6.8 的 2% 磷钨酸溶液染色 1 min, 挥干, 用透射电子显微镜 (TEM) 观察, 结果见图 5。由图可知, 纳米晶呈棒状或片状, 晶体间无聚集, 大小不均一, 平均粒径为 400 nm。

2.8 稳定性试验 将按最优处方制备的纳米混悬液和冻干粉于室温下放置, 测定纳米混悬液第 0、1、10、20、35 天的粒径和 PDI; 冻干粉放置第 1、2、3 个月后, 测定其粒径和 PDI, 结果见表 4。由表可知, 冻干粉粒径在 3 个月内基本无变化, 而纳

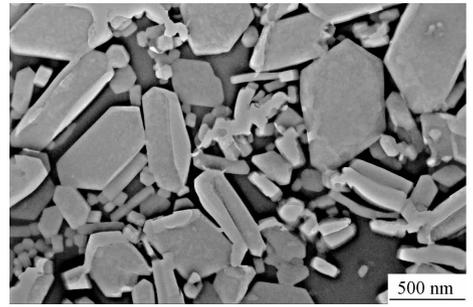


图 5 纳米混悬液透射电镜照片
Fig. 5 TEM image of nanosuspensions

米混悬液只能在 35 d 内保持稳定。

表 4 纳米混悬液和冻干粉稳定性试验结果 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

Tab. 4 Results of stability tests for nanosuspensions and freeze-dried powder ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

样品	放置时间/d	外观	粒径/nm	PDI
纳米混悬液	0	不透明白色, 分布均一	349.1 \pm 15.6	0.242 \pm 0.027
	1	白色, 分布均一	371.6 \pm 14.1	0.169 \pm 0.064
	10	白色, 分布均一	394.6 \pm 22.7	0.219 \pm 0.028
	20	白色, 有轻微的分层	397.0 \pm 13.8	0.150 \pm 0.032
	35	白色, 有轻微的分层	407.8 \pm 20.1	0.135 \pm 0.071
冻干粉	0	白色, 有光泽, 色泽均一; 复溶后, 形成均一的混悬液	502.0 \pm 15.2	0.285 \pm 0.079
	30	白色, 有光泽, 色泽均一; 复溶后, 形成均一的混悬液	496.7 \pm 10.3	0.301 \pm 0.011
	60	白色, 有光泽, 色泽均一; 复溶后, 形成均一的混悬液	499.0 \pm 18.6	0.296 \pm 0.023
	90	白色, 有光泽, 色泽均一; 复溶后, 形成均一的混悬液	501.7 \pm 11.5	0.288 \pm 0.033

3 讨论

纳米混悬液的制备方法一般有沉淀法、介质研磨法、高压均质法、联合方法等, 其中介质研磨法是将一定比例药物颗粒、稳定剂、分散介质 (一般为水) 和研磨介质置于封闭的研磨室中, 在搅拌桨或者转子的高速转动下, 使药物颗粒与研磨介质、研磨器壁之间发生剧烈碰撞, 从而将药物颗粒粉碎至纳米级别, 目前已有多种药品使用该技术生产并上市, 是一项非常成熟的技术。然而, 应用该方法制得的纳米混悬剂粒径分布较宽^[10-11], 而本实验中薯蓣皂苷元纳米混悬液的 PDI 在 0.2 ~ 0.3 范围内, 表明符合要求, 但透射电镜照片显示其大小不均一。此外, 研磨介质的直径越小, 纳米混悬液的粒径越小, 经过研磨后能够获得粒径为研磨介质直径千分之一的纳米混悬液。本实验应用直径 0.5 mm 的研磨珠 (氧化锆) 作为研磨介质, 故选择 500 nm 作为理想处方的粒径标准。同时还发现, 药物与研磨珠的比例会显著影响纳米混悬液粒径, 在研磨珠质量与初混悬液体积比例在 4 : 1 以下时, 纳米混悬液粒径很难达到 500 nm 以下。

纳米混悬液属于热力学不稳定体系, 纳米晶粒径较小, 比表面积较大, 具有较高的表面自由能,

粒子间易发生聚集来降低其体系表面能。为了让纳米晶能稳定存在, 在纳米混悬液中常常需要加入稳定剂, 根据稳定剂的作用原理, 可将其大致分为电效应类稳定剂和空间效应类稳定剂^[8, 12]。本实验应用 F127 和 SDS 作为稳定剂, 其中前者是聚氧乙烯聚氧丙烯醚嵌段共聚物, 是一类两亲性的表面活性剂, 作为空间效应类稳定剂, 其分子中的聚氧丙烯醚是疏水基团, 能充分而牢固地吸附于薯蓣皂苷元的疏水表面; 后者为阴离子表面活性剂, 能够在药物和水相间, 提供电屏障。稳定剂用量会影响纳米混悬液稳定性, 充足时, 药物颗粒表面被充分覆盖, 起到很好的保护作用; 超过临界胶束浓度时, 则会降低对药物纳米晶体的保护作用^[12]。

纳米混悬液在长期贮存过程中的物理稳定性问题已经引起了学者的广泛关注, 为了避免其发生聚集、沉降、分层等问题, 可应用喷雾干燥和冷冻干燥将其固化, 得到的干燥固体粉末进一步制成胶囊剂或片剂等固体制剂^[13-14]。文献 [11] 表明, 固化的纳米混悬液显著降低了贮存过程中粒子聚集、Ostwald 熟化等不稳定因素。纳米混悬液在冷冻过程中形成冰晶, 然后其在干燥步骤中由升华作用除去, 此时药物粒子容易发生团聚, 使得冻干产品复

溶后粒径明显增大,甚至不能再分散,失去纳米混悬液的特征^[11,15]。为了阻碍药物粒子在冷冻干燥中的聚集,常常需要加入冻干保护剂^[16],以多羟基类化合物为冻干保护剂时,它会代替水或其他液态分子,在升华过程中于药物粒子周围形成保护层,维持纳米晶间的空间方位和距离,阻碍其聚集和熟化^[17]。经过优选,本实验最终选择8% PEG-6000和2%甘露醇作为冻干保护剂,所得冻干粉的粒径略微增加,而且其物理稳定性优于纳米混悬液。

参考文献:

[1] 何 焱,王继双,张 鹏,等. 薯蓣皂苷元药理作用及其机制研究进展[J]. 中草药, 2013, 44(19): 2759-2765.
[2] 何 焱,王继双,张 鹏,等. 薯蓣皂苷元联合 TRAIL 对非小细胞肺癌 A549 细胞的协同作用及其中效原理评价[J]. 药学学报, 2013, 48(1): 45-51.
[3] 刘梦萱,张风霞,荀丽英,等. 薯蓣皂苷元降血脂作用及其机制研究进展[J]. 中华中医药学刊, 2016, 34(4): 798-800.
[4] Jung D H, Park H J, Byun H E, *et al.* Diosgenin inhibits macrophage-derived inflammatory mediators through downregulation of CK2, JNK, NF- κ B and AP-1 activation[J]. *Int Immunopharmacol*, 2010, 10(9): 1047-1054.
[5] Rytting E, Lentz K A, Chen X Q, *et al.* Aqueous and cosolvent solubility data for drug-like organic compounds[J]. *AAPS J*, 2005, 7(1): 78-105.
[6] Okawara M, Hashimoto F, Todo H, *et al.* Effect of liquid crystals with cyclodextrin on the bioavailability of a poorly water-soluble compound, diosgenin, after its oral administration to rats [J]. *Int J Pharm*, 2014, 472(1-2): 257-261.

[7] Okawara M, Tokudome Y, Todo H, *et al.* Enhancement of diosgenin distribution in the skin by cyclodextrin complexation following oral administration [J]. *Biol Pharm Bull*, 2013, 36(1): 36-40.
[8] 车尔玺,姜同英,王思玲. 纳米晶体技术在水难溶性药物口服制剂中应用的研究进展[J]. 沈阳药科大学学报, 2010, 27(12): 1003-1008.
[9] Zhu W, Romanski F S, Meng X, *et al.* Atomistic simulation study of surfactant and polymer interactions on the surface of a fenofibrate crystal [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2011, 42(5): 452-461.
[10] 胡 蝶,胡一桥,孟政杰. 纳米晶体给药系统用于药物输送的研究进展[J]. 华西药理学杂志, 2014, 29(1): 87-90.
[11] 付 强,孙 进,何仲贵. 纳米结晶的研究进展[J]. 沈阳药科大学学报, 2010, 27(12): 952-960.
[12] Wang Y C, Zheng Y, Zhang L, *et al.* Stability of nanosuspensions in drug delivery[J]. *J Control Release*, 2013, 172(3): 1126-1141.
[13] Cerdeira A M, Mazzotti M, Gander B. Formulation and drying of miconazole and itraconazole nanosuspensions [J]. *Int J Pharm*, 2013, 443(1-2): 209-220.
[14] 谢向阳,陈 晨,廖祥如,等. 纳米混悬剂的物理稳定性研究进展[J]. 国际药理学研究杂志, 2011, 38(5): 369-374.
[15] Mauludin R, Muller R H, Keck C M. Kinetic solubility and dissolution velocity of rutin nanocrystals[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2009, 36(4-5): 502-510.
[16] Mauludin R, Muller R H, Keck C M. Development of an oral rutin nanocrystal formulation[J]. *Int J Pharm*, 2009, 370(1-2): 202-209.
[17] Zhang L, Liu L, Qian Y, *et al.* The effects of cryoprotectants on the freeze-drying of ibuprofen-loaded solid lipid microparticles (SLM) [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2008, 69(2): 750-759.