

甘草黄酮纳米混悬剂的制备及其体外溶出率

吴超群， 李小芳*， 严敏嘉， 孙 强， 赵甜甜， 马祖兵
(成都中医药大学药学院， 中药材标准化教育部重点实验室， 四川省中药资源系统研究与开发利用重点实验室—省部共建国家重点实验室培育基地， 四川 成都 611137)

摘要：目的 制备甘草黄酮纳米混悬剂，并测定其体外溶出率。**方法** 沉淀-高压均质法制备纳米混悬剂。以平均粒径与多分散指数(PDI)为评价指标，黄酮、聚维酮 K30(PVPK30)、聚乙二醇 400(PEG-400)质量浓度为影响因素，星点设计-效应面法优化制备工艺。冷冻干燥法制备冻干粉后，筛选最优冻干保护剂种类和比例。再比较冻干粉和物理混合物的体外溶出率。**结果** 最佳条件为黄酮质量浓度 10.00 mg/mL，PVPK30、PEG-400 质量浓度 2.30 mg/mL，平均粒径 (172.3 ± 1.2) nm，PDI 0.175 ± 0.004 。最佳冻干保护剂为 5% 甘露醇-乳糖(3:2)，复溶后平均粒径为 (239.7 ± 2.1) nm，PDI 为 0.193 ± 0.032 。冻干粉在 60 min 内的体外溶出率达 87.7%，明显高于物理混合物(低于 30%)。**结论** 纳米混悬剂可有效改善甘草黄酮的体外溶出率。
关键词：甘草黄酮；纳米混悬剂；体外溶出率；沉淀-高压均质法；星点设计-效应面法
中图分类号：R944 **文献标志码：**A **文章编号：**1001-1528(2017)11-2279-06
doi:10.3969/j.issn.1001-1528.2017.11.011

Preparation of nanosuspensions of flavonoids from *Glycyrrhizae Radix et Rhizoma* and the *in vitro* dissolution rate

WU Chao-qun， LI Xiao-fang*， YAN Min-jia， SUN Qiang， ZHAO Tian-tian， MA Zu-bing
(Ministry of Education Key Laboratory for Standardization of Chinese Herbal Medicine; Key Laboratory for Systematic Research, Development and Utilization of Chinese Medicine Resources in Sichuan Province—State Key Laboratory Breeding Base Co-founded by Sichuan Province and MOST; College of Pharmacy, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 611137, China)

ABSTRACT: **AIM** To prepare nanosuspensions of flavonoids from *Glycyrrhizae Radix et Rhizoma* and to determine the *in vitro* dissolution rate. **METHODS** Precipitation-high pressure homogenization method was adopted in the preparation of nanosuspensions. With mean particle size and polydispersity index (PDI) as evaluation indices, concentrations of flavonoids, povidone K30 (PVP K30) and polyethylene glycol 400 (PEG 400) as influencing factors, central composite design-response surface method was applied to optimizing the preparation. For the freeze-dried powder prepared by freeze-drying method, the optimal kind and ratio of lyoprotectant were screened. Then the *in vitro* dissolution rates of freeze-dried powder and physical mixture were compared. **RESULTS** The optimal conditions were determined to be 10.00 mg/mL for flavonoids' concentration, and 2.30 mg/mL for both PVP K30 and PEG 400 concentrations, the mean particle size and PDI were (172.3 ± 1.2) nm and 0.175 ± 0.004 , respectively. The optimal lyoprotectant was 5% mannitol-lactose (3:2), the mean particle size and PDI after redissolution were (239.7 ± 2.1) nm and 0.193 ± 0.032 , respectively. The *in vitro* dissolution rate of lyoprotectant reached 87.7% within 60 min, which was much higher than that of physical mixture (less than 30%). **CONCLUSION** Nanosuspension can effectively improve the *in vitro* dissolution rate of flavonoids from *Glycyrrhizae Radix et Rhizoma*.

收稿日期：2017-06-27
基金项目：四川省教育厅重点项目(15ZA0094)
作者简介：吴超群(1992—)，女，硕士生，研究方向为中药新制剂、新剂型、新技术。Tel: 18728431128, E-mail: wuchaqun212@163.com
* 通信作者：李小芳(1964—)，女，教授，博士生导师，研究方向为中药新制剂、新剂型、新技术。Tel: 13808195110, E-mail: lixiaofang918@163.com

ma.

KEY WORDS: flavonoids from *Glycyrrhizae Radix et Rhizoma*; nanosuspensions; *in vitro* dissolution rate; precipitation-high pressure homogenization method; central composite design-response surface method

甘草黄酮是从甘草根及根茎中提取的一类具有较强生理活性的脂溶性物质,具有降血糖、降血脂、抗肿瘤、保肝、清除自由基、抗炎、抗变态反应、抗溃疡、抗心率失常、解痉、镇痛、抗血小板等作用^[1-2],但其水溶性差,生物利用度低,严重限制了临床应用及发展。目前,已有通过制备环糊精包合物^[3]、微囊^[4]、脂质体^[5]、纳米乳^[6]等剂型来提高该成分溶解性,但均存在制备工艺繁琐、辅料用量大等问题,因此寻找一种有效提高其溶出度,而且制备简单、辅料用量小的新增溶技术是相关研究过程中亟待解决的问题。

纳米混悬剂是一种以少量表面活性剂为稳定剂,由“纯药物”粒子所构成的亚微米胶体分散体系,制备工艺简单^[7-8],药物在其中呈纳米高度分散状态,比表面积大,可润湿性提高,能显著改善其溶出度。因此,本实验通过沉淀-高压均质法制备甘草黄酮纳米混悬剂,利用星点设计-效应面法优化工艺,再制成冻干粉,考察其体外溶出率,旨在为制备安全有效的相关口服制剂奠定基础。

1 仪器与材料

1.1 仪器 Nicomp380ZLS 型激光粒度分析仪(美国 PSS 公司);AH-100D 型高压均质机(加拿大 ATS 公司);UV-6000 型紫外-可见分光光度计(上海美谱达有限公司);SJIA-10N-50 型冷冻干燥机(宁波市双嘉仪器有限公司);ZRS-8G 型智能溶出试验仪(天津市天大天发科技有限公司);

1.2 材料 甘草黄酮原料药(西安小草植物科技有限责任公司,批号 XC20160508,含有量 70.0%);甘草苷对照品(成都曼思特生物科技有限公司,批号 MUST-16032801)。聚维酮 K30(PVP-K30)、聚乙二醇 400(PEG-400)、甘油、甘露醇、蔗糖、乳糖、麦芽糖、山梨醇、葡萄糖(成都市科龙化工试剂厂)。

2 方法与结果

2.1 纳米混悬剂制备 采用沉淀-高压均质法。称取甘草黄酮 0.8 g,适量无水乙醇超声使其完全溶解,匀速注入到含 0.4 g 稳定剂(PVPK30:PEG-400=1:1)的纯水中,匀速搅拌 15 min,挥去乙醇,即得粗混悬液。再采用高压均质机,在一定压力下均质数次,即得。

2.2 平均粒径及多分散指数(PDI)测定 取纳米混悬剂 1 mL,纯水稀释一定倍数,测定其粒径及 PDI,重复 3 次。

2.3 制备工艺优化

2.3.1 均质压力 按“2.1”项下方法制备粗混悬液,置于 50 MPa 压力下均质 3 次,于 60、80、100、120、150 MPa 压力下均质 10 次,测定平均粒径及 PDI,结果见图 1。由图可知,随着均质压力升高,纳米混悬剂粒径及 PDI 逐渐变小,当达到一定压力后随之增大,其原因可能是均质压力过大时,稳定剂的保护层被破坏,粒子发生了聚集;低压适用于破坏大颗粒,形成的粒子转换单元更多,但不能促进稳定剂迅速包裹在药物表面而形成新粒子,导致其聚集,而高压加速稳定剂的扩散又会减小粒径^[9]。因此,本实验将高、低压力联合使用,即先在 50 MPa 下循环 3 次,再在 120 MPa 下循环 10 次。

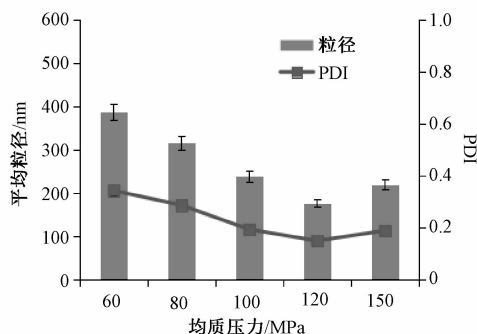


图 1 均质压力对粒径及 PDI 的影响
Fig. 1 Effects of homogeneous pressure on particle size and PDI

2.3.2 均质次数 按“2.1”项下方法制备粗混悬液,置于 50 MPa 压力下均质 3 次,再置于 120 MPa 压力下均质 5、10、15、20、25 次,测定平均粒径及 PDI,结果见图 2。由图可知,随着均质次数增多,纳米混悬剂平均粒径及 PDI 也逐渐降低;当达到 15 次后,均质次数对两者影响不大。综合考虑,均质次数选择 15 次。

2.4 处方优化

2.4.1 星点设计-效应面法^[10-11] 在前期试验基础上,确定甘草黄酮质量浓度(A)、PVP K30 质量浓度(B)、PEG-400 质量浓度(C)作为影响因

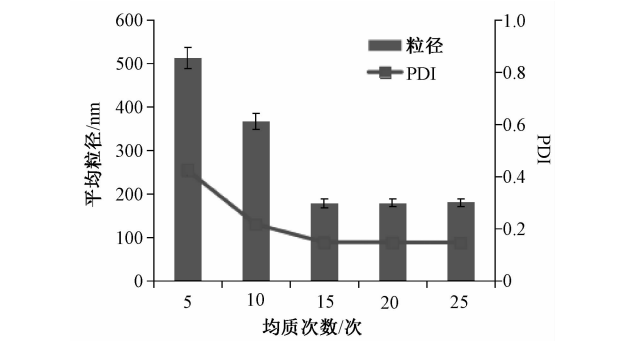


图 2 均质次数对粒径及 PDI 的影响

Fig. 2 Effects of homogeneous times on particle size and PDI

素, 纳米混悬剂平均粒径 (Y_1) 与 PDI (Y_2) 的总评“归一值”(OD) 作为评价指标, 通过星点设计-效应面法进行优化。因素水平见表 1, 试验设计与结果见表 2。

表 1 因素水平

Tab. 1 Factors and levels

因素	水平				
	-1.682	-1	0	1	1.682
A 甘草黄酮/(mg·mL ⁻¹)	7.98	9	10.5	12	13.02
B PVP K30/(mg·mL ⁻¹)	1.66	2	2.5	3	3.34
C PEG-400/(mg·mL ⁻¹)	1.66	2	2.5	3	3.34

表 2 试验设计与结果

Tab. 2 Design and results of tests

编号	A	B	C	Y_1 平均粒径/ nm	Y_2 PDI	OD 值
1	0	0	0	175.67	0.216	0.896
2	0	0	1.682	348.6	0.432	0.000
3	-1	-1	-1	168.13	0.209	0.930
4	-1	1	-1	304.27	0.231	0.437
5	-1.682	0	0	325.13	0.203	0.340
6	0	0	0	172.03	0.211	0.915
7	1	1	-1	257.03	0.262	0.578
8	1	-1	1	263.71	0.414	0.181
9	-1	1	1	325.7	0.362	0.186
10	0	1.682	0	262.6	0.262	0.560
11	0	0	0	170.03	0.174	0.995
12	1	-1	-1	288.9	0.324	0.372
13	0	0	-1.682	278.3	0.221	0.564
14	0	0	0	173.57	0.184	0.966
15	0	0	0	172.05	0.206	0.926
16	0	0	0	175.08	0.218	0.893
17	1.682	0	0	295.7	0.332	0.337
18	1	1	1	244.1	0.261	0.620
19	0	-1.682	0	230.2	0.293	0.595
20	-1	-1	1	305.7	0.385	0.208

2.4.2 模型拟合 应用 Design-Expert 8.0.6 软件

进行多元线性回归和二次多项式拟合, 发现后者相关系数较大, 方程为 $OD = -5.109 + 0.989A - 0.694B + 1.666C + 0.193AB + 0.137AC + 0.351BC - 0.086A^2 - 0.440B^2 - 0.858C^2$, $R^2 = 0.9802$, $P < 0.0001$, 具有良好的相关性, 可进行预测分析。方差分析见表 3, 可知整体模型 P 值小于 0.05, 表明效果显著; 失拟项不显著 ($P > 0.05$), 表明该模型无失拟现象, 可充分反映实际试验值。

表 3 方差分析

Tab. 3 Analysis of variance

来源	离均差平方和	自由度	均方和	F 值	P 值
模型	1.81	9	0.2	54.93	<0.0001
A	1.50×10^{-5}	1	1.50×10^{-5}	4.11×10^{-3}	0.9502
B	3.81×10^{-4}	1	3.81×10^{-4}	0.1	0.7534
C	0.31	1	0.31	86.01	<0.0001
AB	0.17	1	0.17	45.94	<0.0001
AC	0.085	1	0.085	23.2	0.0007
BC	0.062	1	0.062	16.84	0.0021
A ²	0.55	1	0.55	149.22	<0.0001
B ²	0.17	1	0.17	47.75	<0.0001
C ²	0.66	1	0.66	181.25	<0.0001
残差	0.037	10	3.66×10^{-3}	—	—
失拟项	0.028	5	5.67×10^{-3}	3.45	0.0999
纯误差	8.21×10^{-3}	5	1.64×10^{-3}	—	—
总离差	1.84	19	—	—	—

2.4.3 效应面优化 见图 3, 可知最优工艺为甘草黄酮质量浓度 10.06 mg/mL, PVPK30 质量浓度 2.33 mg/mL, PEG-400 质量浓度 2.26 mg/mL, OD 值为 0.9652。为了便于计算, 将其修正为甘草黄酮质量浓度 10.00 mg/mL, PVPK30、PEG-400 质量浓度 2.30 mg/mL。

2.4.4 验证试验 根据最优处方制备 3 批纳米混悬剂, 外观均为带乳光的棕黄色溶液, 平均粒径为 (172.3 ± 1.2) nm, PDI 为 0.175 ± 0.004 , 表明其分布窄而均匀; 平均 OD 值为 0.9725, 与预测值 0.9652 接近, 表明该模型预测性良好, 可信度高, 可用于处方优化。

2.5 冻干粉制备

2.5.1 冷冻干燥工艺 取“2.4.4”项下纳米混悬剂 2 mL 于西林瓶中, 加入冻干保护剂, 放入冷冻干燥机中, $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ 预冻 24 h 后, 再减压干燥 48 h, 即得。

2.5.2 再分散性评价 取“2.5.1”项下冻干粉适量, 2 mL 纯水复溶, 辅以超声处理, 按“2.2”项下方法测定复溶后的平均粒径及 PDI。

2.5.3 冻干保护剂种类筛选 在预试验基础上, 选取常用的甘露醇、乳糖、山梨醇、葡萄糖、麦芽

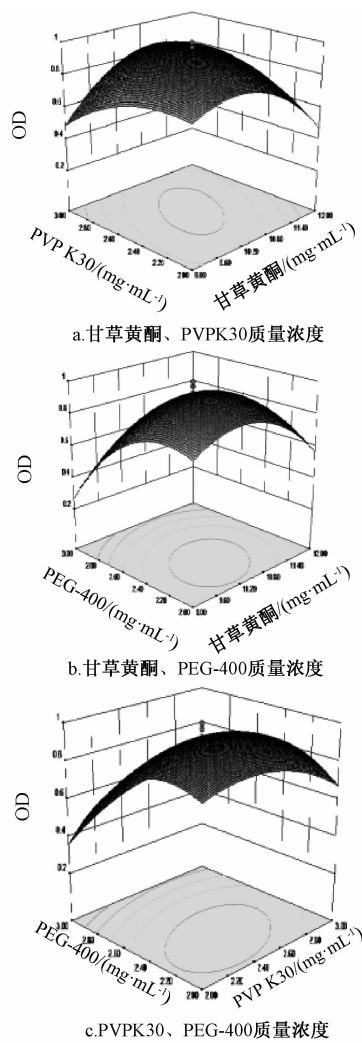


图 3 各因素效应面图

Fig. 3 Response surface plots for various factors

表 4 冻干保护剂种类对冻干粉外观性状及再分散性的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

Tab. 4 Effects of lyoprotectant kind on the appearance, character and redispersibility of freeze-dried powder($\bar{x} \pm s, n = 3$)

保护剂	外观	复溶后平均粒径/nm	PDI
甘露醇	淡黄色,塌陷,疏松,质地均一,流动性好	356.5 ± 2.8	0.212 ± 0.082
乳糖	淡黄色,不塌陷,稍有黏性,流动性较差	326.2 ± 2.1	0.244 ± 0.076
葡萄糖	硬团聚,皱缩,少量结块	421.7 ± 3.6	0.345 ± 0.074
山梨醇	表面皱缩,结块严重	617.6 ± 4.3	0.426 ± 0.092
麦芽糖	表面皱缩,结块较严重	528.1 ± 4.9	0.417 ± 0.068
甘油	成团聚,不成型	743.8 ± 5.3	0.316 ± 0.087
空白对照	棕黄色,质地粗糙	832.4 ± 6.8	0.487 ± 0.079

表 5 冻干保护剂比例对冻干粉再分散性的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

Tab. 5 Effect of lyoprotectant ratio on the redispersibility of freeze-dried powder ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

甘露醇：乳糖	外观	复溶后平均粒径/nm	PDI
空白对照	棕黄色,质地粗糙	832.4 ± 6.8	0.487 ± 0.079
1：4	表面皱缩,稍有结块	412.3 ± 4.2	0.378 ± 0.089
2：3	疏松多孔,不塌陷,稍有黏性	367.2 ± 3.7	0.321 ± 0.092
1：1	疏松多孔,塌陷,少量结块	316.9 ± 3.5	0.289 ± 0.065
3：2	淡黄色,不塌陷,疏松,质地均一,流动性好	239.7 ± 2.1	0.193 ± 0.032
4：1	疏松多孔,少量结块	458.5 ± 5.9	0.357 ± 0.045

糖、甘油作为冻干保护剂，按“2.5.1”项下方法考察 5% 用量下的保护效果，以不加保护剂的样品为空白对照，并以外观性状、再分散性为评价指标，结果见表 4。由表可知，未加冻干保护剂的空白对照质地粗糙，复溶困难，需予以超声辅助溶解，而且再分散后粒径增长严重，可能是由于在冻干过程中随着水分散失，粒子间发生聚集，出现了“固化损伤”^[12]；以乳糖、甘露醇为保护剂的冻干粉外观形状较好，复溶速率较快，而且粒径增加相对较小，但前者易发生塌陷，而后者稍有黏性，流动性差，故考虑以两者联合作为保护剂。

2.5.4 冻干保护剂比例筛选 对不同比例（1：4、2：3、1：1、3：2、4：1）冻干保护剂（5% 甘露醇-乳糖）的效果进行考察，结果见表 5。由表可知，随着甘露醇用量增加，冻干粉逐渐疏松多孔，粒径呈先降低后增大的趋势；当比例为 3：2 时，冻干粉无塌陷现象，质地均一，流动性好，复溶后平均粒径为（239.7 ± 2.1）nm，PDI 为 0.193 ± 0.032，再分散后仍能保持原有的混悬状态。

2.6 物理混合物制备 称取适量干燥至恒重的原料药，并按纳米混悬剂处方比例称取适量辅料，加纯水混匀，再加入 5% 甘露醇-乳糖（3：2），按“2.5.1”项下方法冷冻干燥，即得。

2.7 体外溶出试验

2.7.1 标准曲线绘制^[13-14] 精密称取甘草苷对照品适量，70% 乙醇超声溶解，制得 0.206 mg/mL 对照品溶液，吸取 0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、

0.8 mL 于 10 mL 量瓶中, 加 70% 乙醇至 1 mL, 精密加入 0.5 mL 10% KOH 溶液, 静置 5 min, 70% 乙醇稀释至刻度, 量取 1 mL, 精密加入 0.5 mL 10% KOH 溶液, 70% 乙醇定容至 10 mL, 作为空白对照, 在 335.1 nm 波长处测定吸光度。以吸光度为纵坐标 (A), 甘草苷质量浓度为横坐标 (X) 绘制标准曲线, 得回归方程 $A = 0.0497C - 0.0829$ ($r = 0.9993$), 线性范围 6.18 ~ 16.48 $\mu\text{g/mL}$ 。

2.7.2 载药量测定 取冻干粉适量, 无水乙醇振摇溶解, 0.45 μm 微孔滤膜过滤, 滤液稀释一定倍数, 按“2.7.1”项下方法测定吸光度, 计算载药量, 重复 3 次, 测得平均值为 $(30.1 \pm 0.3)\%$ 。

2.7.3 体外溶出率测定 精密称取含等量甘草黄酮的冻干粉与物理混合物, 按 2015 年版《中国药典》四部 0931 项下第二法 (桨法) 进行溶出度测定, 以 900 mL 蒸馏水为溶出介质, 温度 $(37 \pm 0.5)^\circ\text{C}$, 转速 100 r/min, 于 5、10、20、30、40、50、60 min 取样 5 mL, 补足等温等量介质, 0.45 μm 微孔滤膜过滤, 按“2.7.1”项下方法测定, 计算溶出率, 结果见图 4。由图可知, 冻干粉在 60 min 时的溶出率达 87.7%, 而物理混合物不超过 30%, 表明冻干粉能提高甘草黄酮溶出度。

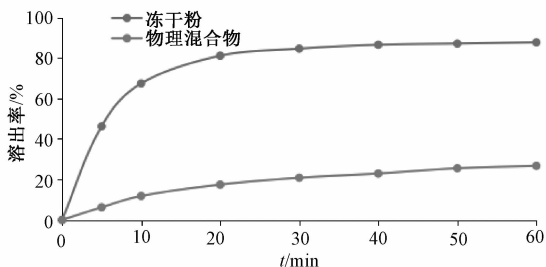


图 4 冻干粉、物理混合物溶出曲线

Fig. 4 Dissolution curves for freeze-dried powder and physical mixture

3 讨论

沉淀法常采用有机溶剂溶解药物, 存在溶剂残留问题, 影响了制剂安全性, 故在制备过程中应注意这一情况^[15]。马妍妮等^[16]以 DMSO 为溶剂, 采用超声辅助-反溶剂沉淀法制备纳米混悬剂, 冻干前后粒径分别为 (61.70 ± 1.40) nm 和 (108.9 ± 1.67) nm, 虽然粒径较小, 但具有一定毒性和异味, 操作不便, 并不适合口服制剂。沉淀-高压均质法不仅弥补了沉淀法所得产品均一性差、易团聚的问题, 也降低了高压均质能耗与堵塞风险^[17-18]。本实验以乙醇为溶剂, 采用该方法制备甘草黄酮纳米混悬剂, 旨在探索一种低毒、便于操作的制备方

法, 可为后续相关口服制剂的研究奠定基础。

本实验以甘露醇-乳糖为冻干保护剂, 冻干效果良好。再分散试验结果显示, 冻干粉复溶后的粒径较固化前增大了 67.4 nm, PDI 增大 0.018, 其原因可能是在冷冻干燥过程中随着水分散失, 纳米粒子间发生团聚、增长等现象, 存在“固化损伤”, 导致再分散后纳米粒子的粒径增大^[19]。为保护纳米混悬剂的再分散性能, 通常加入适宜的冻干保护剂以防止粒子间发生团聚^[20]。甘露醇属于多羟基化合物, 能形成亲水性赋形桥连接到纳米粒子表面, 减弱粒子间聚合力, 阻止纳米粒之间团聚^[21], 其与乳糖联用时可能形成了二元保护作用, 共同在纳米粒子周围形成玻璃态无定型基质, 防止其在固化过程中发生粘连团聚, 具体作用机制还有待进一步研究。

纳米混悬剂能有效改善难溶性药物的溶解度问题, 但其属于液体制剂, 稳定性差, 不易携带, 固化是相关研究的新方向。本实验采用冷冻干燥法固化制得甘草黄酮纳米混悬剂冻干粉, 体外溶出试验结果显示该方法能有效提高甘草黄酮溶出度, 但是否能提高该成分的体内生物利用度尚需继续考察。

参考文献:

- [1] 周军辉, 伍卫平, 孙文基. 甘草黄酮类化学成分研究进展[J]. 中国药品标准, 2004, 5(1): 10-14.
- [2] 刘洋, 金玉姬, 吴湘军, 等. 甘草黄酮的研究现状及进展[J]. 吉林医药学院学报, 2014, 35(2): 135-139.
- [3] 孙芸, 燕雪花, 葛亮, 等. 甘草黄酮- β -环糊精包合工艺优化[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(4): 30-32.
- [4] 孙芸, 刘艺, 燕雪花, 等. 甘草黄酮微囊的制备及其理化性质的研究[J]. 新疆医科大学学报, 2011, 34(3): 270-273.
- [5] 孙芸, 江钰, 单丽娟, 等. 甘草黄酮脂质体的制备及理化性质考察[J]. 现代中药研究与实践, 2011, 25(3): 55-58.
- [6] 王娜, 孟子嫣, 星星·巴哈努尔, 等. 甘草黄酮纳米乳的制备及其稳定性研究[J]. 畜牧与饲料科学, 2016, 37(3): 22-24.
- [7] Liu Y, Xie P C, Zhang D R, et al. A mini review of nanosuspensions development[J]. J Drug Target, 2012, 20(3): 209-223.
- [8] 郭静静, 李仙义, 袁海龙, 等. 波棱甲素纳米混悬剂胶囊的制备及体外溶出率测定[J]. 中草药, 2012, 43(3): 467-470.
- [9] Xu Y, Liu X Y, Lian R Y, et al. Enhanced dissolution and oral bioavailability of aripiprazole nanosuspensions prepared by nanoprecipitation/homogenization based on acid-base neutral-

ization[J]. *Int J Pharm*, 2012, 438(1-2): 287-295.

[10] 沈 刚, 李娟娟, 程 玲, 等. 制备波棱瓜子总木脂素纳
米混悬剂[J]. 中成药, 2015, 37(10): 2153-2158.

[11] 罗开沛, 李小芳, 杨 露, 等. 水飞蓟素纳米混悬剂的制
备及体外溶出[J]. 中国医药工业杂志, 2016, 47(9):
1165-1170.

[12] Zhang H X, Wang J X, Zhang Z B, *et al.* Micronization of
atorvastatin calcium by antisolvent precipitation process[J]. *Int
J Pharm*, 2009, 374(1-2): 106-113.

[13] 梁旭霞, 刘 莉, 张文新, 等. 甘草黄酮-β-CD 包合物的制
备及增溶作用研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16
(7): 1-3.

[14] 陈丽华, 徐德生, 冯 怡, 等. 甘草总黄酮微丸溶出度的考
察[J]. 中国医院药学杂志, 2008, 28(20): 1758-1761.

[15] Hao J F, Gao Y, Zhao J, *et al.* Preparation and optimization
of resveratrol nanosuspensions by antisolvent precipitation using
Box-Behnken design [J]. *AAPS PharmSci Tech*, 2015, 16
(1): 118-128.

[16] 马妍妮, 王 涛, 张文萍, 等. 甘草黄酮纳米结晶的制备
与评价[J]. 中国医院药学杂志, 2016, 36(10): 795-798.

[17] Zhao Y X, Hua H Y, Chang M, *et al.* Preparation and cyto-
toxic activity of hydroxycamptothecin nanosuspensions[J]. *Int J
Pharm*, 2010, 392(1-2): 64-71.

[18] 袁慧玲, 易加明, 张彩云, 等. 纳米混悬剂的制备方法
及给药途径研究进展[J]. 中国新药杂志, 2014, 23(3):
297-301.

[19] 岳鹏飞, 万 晶, 胡鹏翼, 等. 中药固体化纳米混悬给药系
统的研究进展与思考[J]. 中草药, 2012, 43(4): 625-629.

[20] 罗开沛, 李小芳, 罗 佳, 等. 纳米混悬技术在中药制剂
中的应用及发展趋势[J]. 中草药, 2016, 47(6): 865-871.

[21] Zuo B Y, Sun Y H, Li H, *et al.* Preparation and *in vitro/in vi-
vo* evaluation of fenofibrate nanocrystals [J]. *Int J Pharm*,
2013, 455(1-2): 267-275.

甘草酸二铵二元脂质体温敏凝胶的制备及其体外释药行为

薛 晶, 高 苑, 王新蕾, 刘 芳, 郝保华*
(西北大学生命科学学院, 陕西 西安 710069)

摘要: **目的** 制备甘草酸二铵二元脂质体温敏凝胶, 并评价其体外释药行为。**方法** 冷溶法制备凝胶。以胶凝温度为评价指标, 泊洛沙姆 407 (P407)、泊洛沙姆 188 (P188)、白芨多糖用量为影响因素, 星点设计-效应面法优化处方。再采用 HPLC 和 Franz 立式扩散池法评价其体外释药行为。**结果** 最优处方为 P407 用量 18%, P188 用量 4%, 多糖用量 0.6%, 胶凝温度 (37.5 ± 0.3)℃。所得二元脂质体温敏凝胶在 48 h 内的累积释放率为 (65.52 ± 0.63)%, 与脂质体及温敏凝胶相比缓释作用更明显。**结论** 甘草酸二铵二元脂质体温敏凝胶可减缓药物在直肠内的释放速率, 并增加其滞留时间。

关键词: 甘草酸二铵; 二元脂质体; 温敏凝胶; 体外释药行为; 冷溶法; 星点设计-效应面法; HPLC; Franz 立式扩散池法

中图分类号: R944 文献标志码: A 文章编号: 1001-1528(2017)11-2284-05

doi:10.3969/j.issn.1001-1528.2017.11.012

Preparation of thermo-sensitive diammonium glycyrrhizinate binary liposome gel and the *in vitro* drug-release behaviors

XUE Jing, GAO Yuan, WANG Xin-lei, LIU Fang, HAO Bao-hua*
(College of Life Sciences, Northwest University, Xi'an 710069, China)

ABSTRACT: **AIM** To prepare thermo-sensitive diammonium glycyrrhizinate binary liposome gel and to evaluate the *in vitro* drug-release behaviors. **METHODS** Cold dissolution method was adopted in the preparation of gel.

收稿日期: 2016-12-21
作者简介: 薛 晶 (1991—), 女, 硕士研究生, 从事中药新型给药系统及新制剂研究。Tel: 15339159360, E-mail: xj136055396@163.com
* 通信作者: 郝保华 (1956—), 男, 教授, 从事中药新型给药系统及新制剂研究。E-mail: haobaohua@126.com

2284