

- tion, Danggui Buxue Tang, activates extracellular signal-regulated kinase in cultured T-lymphocytes [J]. *FEBS Lett*, 2007, 581(26): 5087-5093.
- [6] 王文萍, 曹琦琛, 王华伟, 等. 当归补血汤不同配伍的药动学研究[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2009, 14(6): 659-663.
- [7] 薛梅, 卞勇, 周俊杰, 等. 当归补血汤主要吸收成分对GK大鼠肾保护作用研究[J]. 南京中医药大学学报, 2018, 34(2): 190-193.
- [8] 李嫒, 王文倩, 郭辉, 等. 中药药动学——血药浓度法在方剂配伍合理性研究中的应用进展[J]. 中草药, 2012, 43(11): 2289-2294.
- [9] Liu Y M, Shen J D, Xu L P, et al. Ferulic acid inhibits neuro-inflammation in mice exposed to chronic unpredictable mild stress[J]. *Int Immunopharmacol*, 2017, 45: 128-134.
- [10] Zduńska K, Dana A, Kolodziejczak A, et al. Antioxidant properties of ferulic acid and its possible application[J]. *Skin Pharmacol Physiol*, 2018, 31(6): 332-336.
- [11] 陈国广, 孟蕾, 王永禄, 等. 当归补血汤中阿魏酸的药动力学研究[J]. 时珍国医国药, 2006, 17(5): 744-745.
- [12] Tian X T, Chen S J, Zhang Y Y, et al. Absorption, liver first-pass effect, pharmacokinetics and tissue distribution of calycosin-7-O- β -D-glucopyranoside (C7G) and its major active metabolite, calycosin, following oral administration of C7G in rats by LC-MS/MS[J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2018, 148: 350-354.
- [13] Bresciani L, Scazzina F, Leonardi R, et al. Bioavailability and metabolism of phenolic compounds from wholegrain wheat and aleurone-rich wheat bread[J]. *Mol Nutr Food Res*, 2016, 60(11): 2343-2354.
- [14] Jin Y, Guo X J, Yuan B, et al. Disposition of astragaloside IV via enterohepatic circulation is affected by the activity of the intestinal microbiome[J]. *J Agric Food Chem*, 2015, 63(26): 6084-6093.
- [15] 张丽, 徐国兵, 陈卫东. 中药黄酮类化合物分析方法研究进展[J]. 安徽中医学院学报, 2011, 30(6): 76-80.
- [16] 陈莉, 王盛, 孟楣. HPLC法测定含黄芪中药制剂中毛蕊异黄酮葡萄糖苷的含量[J]. 中国药房, 2018, 29(15): 2041-2045.
- [17] 王东博, 赵漫佳, 代云桃, 等. 黄芪分析方法的优化和黄芪标准汤剂的质量评价[J/OL]. 中国中药杂志: 1-7 [2019-08-16]. <https://doi.org/10.19540/j.cnki.cjmm.20190630.302>.
- [18] Ruan J Q, Li S, Li Y P, et al. The presystemic interplay between gut microbiota and orally administered calycosin-7-O- β -D-glucoside[J]. *Drug Metab Dispos*, 2015, 43(10): 1601-1611.
- [19] Shi J, Zheng H H, Yu J, et al. SGLT-1 transport and deglycosylation inside intestinal cells are key steps in the absorption and disposition of calycosin-7-O- β -D-glucoside in rats[J]. *Drug Metab Dispos*, 2016, 44(3): 283-296.

厚朴乙醇提取物固体分散体的制备

王潇, 王婷, 成颜芬, 何单, 刘芳*, 傅超美*

(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 制备厚朴乙醇提取物固体分散体。方法 药材经70%乙醇提取后, 溶剂法制成固体分散体。在单因素试验基础上, 以载体(PEG6000-F68)比、药载比、搅拌时间为影响因素, 厚朴酚、和厚朴酚总溶出度为评价指标, Box-Behnken 响应面法优化制备工艺。然后, 通过扫描电镜(SEM)、差示量热扫描分析(DSC)、傅里叶变换红外光谱(FT-IR)进行体外表征。结果 最佳条件为载体比0.9:1, 药载比1:5.4, 搅拌时间115 min, 60 min内总溶出度为97.12%。所得固体分散体以无定型状态存在, 制备过程中发生了化学反应。结论 固体分散体可明显改善厚朴乙醇提取物中有效成分的溶解性。

关键词: 厚朴; 乙醇提取物; 固体分散体; 制备; 表征; 溶剂法; Box-Behnken 响应面法

中图分类号: R944

文献标志码: A

文章编号: 1001-1528(2020)02-0283-07

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2020.02.003

收稿日期: 2019-09-13

基金项目: 国家自然科学基金青年基金项目(81603300); 四川省教育厅重点项目(16ZA0107); 成都中医药大学“杏林学者”计划项目(QNXZ2018006)

作者简介: 王潇(1995—), 女, 硕士生, 从事中药炮制与中药制剂研究。E-mail: wangxiao12643@126.com

* **通信作者:** 刘芳(1986—), 女, 博士, 高级实验师, 从事中药炮制与中药制剂研究。Tel: (028) 61800107, E-mail: bittercaffe1@126.com

傅超美(1961—), 男, 博士, 教授, 博士生导师, 从事中药新制剂和新剂型研究。E-mail: chaomeifu@126.com

Preparation of solid dispersions of *Magnoliae officinalis Cortex* ethanol extract

WANG Xiao, WANG Ting, CHENG Yan-fen, HE Dan, LIU Fang*, FU Chao-mei*

(Sichuan Provincial Key Laboratory for Systematic Research, Development and Utilization of Chinese Medicine Resources—State Key Laboratory Breeding Base Co-founded by Sichuan Province and MOST; Ministry of Education Key Laboratory for Standardization of Chinese Herbal Medicine; College of Pharmacy, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 611137, China)

ABSTRACT: **AIM** To prepare the solid dispersions of *Magnoliae officinalis Cortex* ethanol extract. **METHODS** The medicinal material was extracted with 70% ethanol and then prepared into solid dispersions by solvent method. With carrier (PEG6000-F68) ratio, drug-carrier ratio and stirring time as influencing factors, the total dissolution rate of magnolol and honokiol as an evaluation index, the preparation process was optimized by Box-Behnken response surface method on the basis of single factor test. Subsequently, the *in vitro* characterization was performed by scanning electron microscopy (SEM), differential scanning calorimetry (DSC) and Fourier transform infrared spectroscopy (FT-IR). **RESULTS** The optimal conditions were determined to be 0.9 : 1 for carrier ratio, 1 : 5.4 for drug-carrier ratio, and 115 min for stirring time, the total dissolution rate within 60 min was 97.12%. The obtained solid dispersions existed in an amorphous state, and chemical reaction occurred during the preparation. **CONCLUSION** Solid dispersions can obviously improve the solubilities of effective components in *Magnoliae officinalis Cortex* ethanol extract.

KEY WORDS: *Magnoliae officinalis Cortex*; ethanol extract; solid dispersions; preparation; characterization; solvent method; Box-Behnken response surface method

厚朴始载于《神农本草经》，具有燥湿消痰、下气除满的功效^[1-3]，其主要成分为木脂素、生物碱、挥发油等，具有缓解胃肠运动障碍、抗抑郁、抗菌、抗炎等药理作用^[4]，常与其他药物合用，临床使用广泛，如《伤寒杂病论》中的小承气汤、半夏厚朴汤等^[4]。厚朴传统入药形式为水煎液，随着对其研究的不断深入，提取方式也日益完善，在2015年版《中国药典》中，有9种中成药都是以不同体积分数乙醇提取，在一定程度上提高了其有效成分提取率，但厚朴酚、和厚朴酚等主要有效成分难溶于水，其口服生物利用度仍然较低，从而限制了相关制剂开发，影响了临床应用^[5-6]。

针对药物难溶性的问题，目前大多制备微乳、纳米粒、脂质体、固体分散体等剂型加以改善^[7-8]，同时，中药提取物多成分同时增溶是制剂领域的一大难题，将提取物制成固体分散体^[9]后可实现这一点。前期报道，将厚朴酚、和厚朴酚、厚朴总酚制成固体分散体^[10-12]可提高厚朴主要有效成分溶解性。本实验制备厚朴乙醇提取物固体分散体^[13]，通过 Box-Behnken 响应面法优化其制备工艺，并进行体外表征，以期解决提取物多成分同时增溶的难题，为相关制剂开发提供参考。

1 材料

1.1 仪器 电子天平（上海花潮电器有限公司）；

ZDHW 调温电热套（北京中兴伟业仪器有限公司）；SHZ-D（Ⅲ）循环水式多用真空泵（巩义市予华仪器有限责任公司）；DZF-6050 台式真空干燥箱（上海一恒科学仪器有限公司）；UPK-I-107 优普系列超纯水器（四川优普超纯科技有限公司）；LC-2030C 高效液相色谱仪（日本岛津制作所）；电子天平 [十万分之一，赛多利斯科学仪器（北京）有限公司]；UV756CRT 紫外可见分光光度计（上海佑科仪器仪表有限公司）。

1.2 试剂与药物 厚朴采自四川省都江堰虹口镇，经成都中医药大学标本中心连艳老师鉴定为木兰科植物厚朴 *Magnolia officinalis* Rehd. et Wils. 厚朴酚（批号 A0316AS，纯度>98%）、和厚朴酚（批号 S0318AS，纯度>98%）对照品（大连美仑生物技术有限公司）。聚乙二醇 6000（PEG6000）、羟丙基甲基纤维素（HPMC）（成都科龙化工试剂厂）；泊洛沙姆 188（F68，德国 BASF 公司）；聚乙烯吡咯烷酮（PVP，天津市欧博凯化工有限公司）。

2 方法与结果

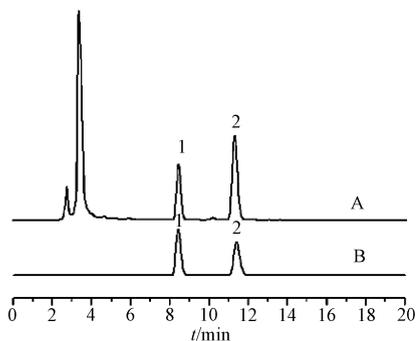
2.1 提取物制备 根据课题组前期所得最佳提取工艺，饮片粉碎成粗粉，称取约 1 kg，8 倍量 70% 乙醇回流提取 2 次，每次 1.5 h，合并提取液，50℃下减压浓缩至无醇味，提取液冷冻干燥，粉碎，即得。

2.2 厚朴酚、和厚朴酚含有量测定

2.2.1 对照品溶液制备 分别精密称取厚朴酚、和厚朴酚对照品 10.10、10.72 mg，置于 50 mL 量瓶中，甲醇超声溶解后稀释至刻度，各取 25 mL 于 50 mL 量瓶中混合，即得。

2.2.2 供试品溶液制备 取提取物约 100 mg，精密称定，置于 100 mL 量瓶中，甲醇超声溶解后稀释至刻度，摇匀，经 0.45 μm 微孔滤膜过滤，取续滤液，即得。

2.2.3 色谱条件 参考 2015 年版《中国药典》，分析采用 Agilent 5 TC-C₁₈₍₂₎ 色谱柱 (250 mm × 4.6 mm, 5 μm)；流动相 甲醇-0.1% 磷酸 (78 : 22)；体积流量 1.0 mL/min；检测波长 294 nm；柱温 25 °C；进样量 10 μL。色谱图见图 1。



注：A、B 分别为 70% 乙醇提取物、对照品。

1. 和厚朴酚 2. 厚朴酚
1. honokiol 2. magnolol

图 1 各成分 HPLC 色谱图

Fig. 1 HPLC chromatograms of various constituents

2.2.4 方法学考察

2.2.4.1 线性关系考察 精密量取“2.2.1”项下对照品溶液 5 mL，甲醇倍比稀释至厚朴酚质量浓度分别为 3.16、6.31、12.63、25.25、50.50、101.00 μg/mL，和厚朴酚质量浓度分别为 3.35、6.70、13.40、26.80、53.60、107.20 μg/mL，摇匀，在“2.2.3”项色谱条件下进样测定。以溶液质量浓度为横坐标 (X)，峰面积为纵坐标 (Y) 进行回归，得方程分别为厚朴酚 $Y = 15\ 915\ 320X + 33\ 591$ ($r = 0.999\ 5$)，线性范围 3.16~101.00 μg/mL；和厚朴酚 $Y = 16\ 793\ 512X + 47\ 215$ ($r = 0.999\ 1$)，线性范围 3.35~107.20 μg/mL。表明各成分在各自范围内线性关系良好。

2.2.4.2 精密密度试验 精密量取“2.2.1”项下对照品溶液，在“2.2.3”项色谱条件下进样测定 6 次，测得厚朴酚、和厚朴酚峰面积 RSD 分别为

0.28%、0.34%，表明仪器精密度良好。

2.2.4.3 稳定性试验 精密量取“2.2.2”项下供试品溶液，分别于 0、3、6、12、24、48 h 在“2.2.3”项色谱条件下进样测定，测得厚朴酚、和厚朴酚峰面积 RSD 分别为 0.42%、0.34%，表明供试品溶液在 48 h 内稳定性良好。

2.2.4.4 重复性试验 取提取物适量，按“2.2.2”项下方法平行制备 6 份供试品溶液，在“2.2.3”项色谱条件下进样测定，测得厚朴酚、和厚朴酚含有量 RSD 分别为 1.32%、1.53%，表明该方法重复性良好。

2.2.4.5 加样回收率试验 精密称取 6 份含有量已知的提取物，精密加入对照品溶液适量，按“2.2.2”项下方法制备供试品溶液，在“2.2.3”项色谱条件下进样测定，计算回收率。结果，厚朴酚、和厚朴酚平均加样回收率分别为 98.47% (RSD=1.92%)，99.69% (RSD=2.31%)。

2.2.5 测定结果 厚朴酚、和厚朴酚平均含有量 ($n = 3$) 分别为 (18.54 ± 0.18)%、(10.53 ± 0.79)%。

2.3 固体分散体制备^[5] 采用溶剂法、PEG6000-F68 联合载体制备，溶出介质为人工肠液。取厚朴提取物适量，与载体按一定比例混合均匀后用适量乙醇溶解，置于磁力搅拌器上搅拌适当时间，旋蒸除去乙醇后置于真空干燥箱中 24 h，取出，粉碎，过 40 目筛，即得，置于干燥器中备用。

2.4 体外溶出度测定 将约含 1 g 厚朴提取物的固体分散体直接投入溶出杯中，按照 2015 年版《中国药典》四部通则 0931 第二法 (浆法)^[3] 测定溶出度，溶出介质 900 mL 人工肠液，转速 50 r/min，溶出液温度 (37 ± 0.5) °C。分别于 5、10、15、20、30、45、60、120 min 各取 5 mL，补加同温同体积溶出介质，取出液加同体积甲醇，0.45 μm 微孔滤膜过滤，取续滤液，在“2.2.3”项色谱条件下进样测定，计算厚朴酚、和厚朴酚总溶出率，绘制溶出度曲线。

2.5 工艺考察

2.5.1 制备方法 固定药载比为 1 : 5，载体为 F68，分别采用下列方法制备。(1) 溶剂法，同“2.3”项；(2) 熔融法，将载体置于蒸发皿中，70 °C 水浴锅上使其熔融后加入适量厚朴提取物，水浴锅上继续搅拌均匀，室温下冷却变脆后粉碎；(3) 溶剂-熔融法，将载体置于蒸发皿中，70 °C 水浴锅上使其熔融后加入适量乙醇溶解的厚朴提取

物, 搅拌除去乙醇, 室温下冷却, 置于真空干燥箱中干燥后粉碎; (4) 研磨法, 将厚朴提取物和载体置于研钵中, 用力研磨至颜色均匀, 按“2.4”项下方法测定上述固体分散体溶出度, 结果见图2A, 由此可知, 120 min内累积溶出度依次为溶剂法>熔融法>溶剂-熔融法>研磨法, 故选择溶剂法进行制备^[14]。

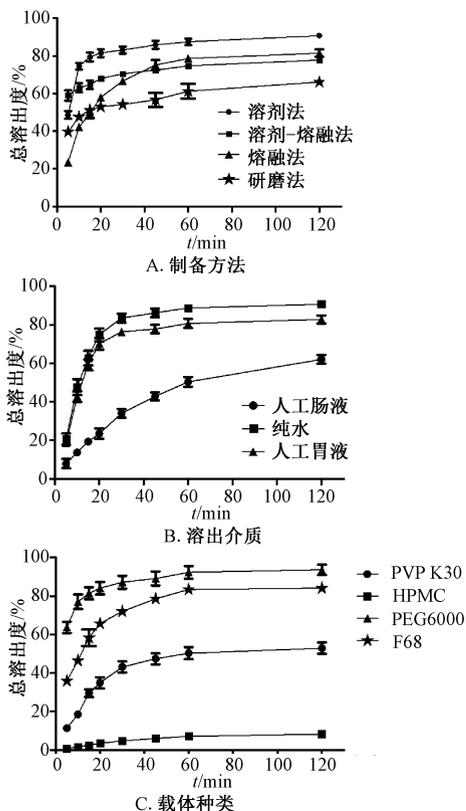


图2 制备方法、溶出介质、载体种类对总溶出度的影响
Fig. 2 Effects of preparation method, dissolution medium and carrier kind on total dissolution rate

2.5.2 溶出介质 固定药载比为1:5, 载体为F68, 按“2.3”项下方法制备固体分散体, 按“2.4”项下方法分别测定其在人工胃液、人工肠液、纯水中的溶出度, 结果见图2B。由此可知, 120 min内累积溶出度依次为人工肠液>纯水>人工胃液, 故选择人工肠液作为溶出介质。

2.5.3 载体种类 固定药载比为1:5, 选择PEG6000、F68、HPMC、PVP K30作为载体, 按“2.3”项下方法制备固体分散体, 按“2.4”项下方法测定溶出度, 结果见图2C。由此可知, 120 min内累积溶出度依次为PEG6000大于F68大于PVP K30大于HPMC, 故选择PEG6000-F68(1:1)作为载体, 并可避免单一载体造成的老化问题^[15]。

2.6 单因素试验 考察了载体(PEG6000-F68)比、药载比、搅拌时间、乙醇体积分数, 考察四者对60 min内厚朴酚、和厚朴酚总溶出度的影响, 结果见图3。由此可知, 乙醇体积分数为90%时总溶出度最高, 故固定溶剂为90%乙醇, 不作后续优化。

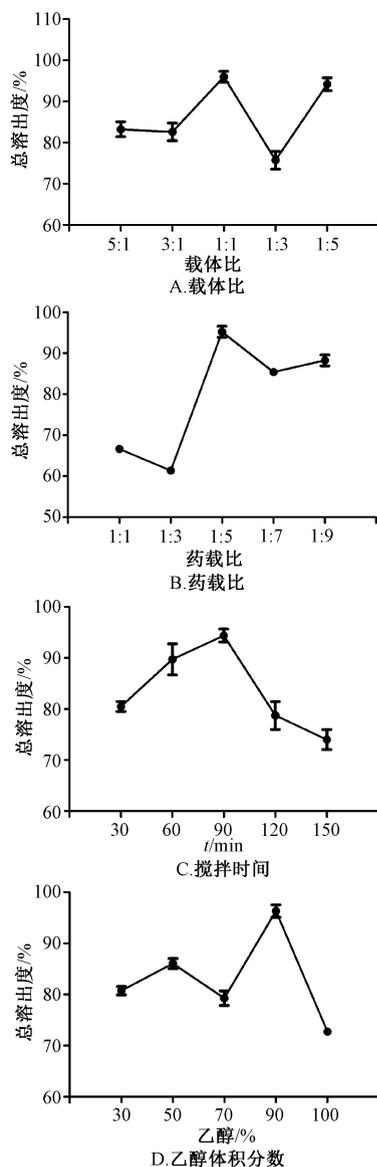


图3 载体比、药载比、搅拌时间、乙醇体积分数对总溶出度的影响

Fig. 3 Effects of carrier ratio, drug-carrier ratio, stirring time and ethanol concentration on total dissolution rate

2.7 Box-Behnken 响应面法优化 在单因素试验基础上, 选择载体比(A)、药载比(B)、搅拌时间(C)作为影响因素, 总溶出度(Y)作为评价指标来优化制备工艺, 因素水平见表1, 结果见表2。

表 1 因素水平

Tab. 1 Factors and levels

水平	A 载体比	B 药载比	C 搅拌时间/min
-1	3 : 1	1 : 3	60
0	1 : 1	1 : 5	90
1	1 : 3	1 : 9	120

表 2 试验设计与结果

Tab. 2 Design and results of tests

试验号	A 载体比	B 药载比	C 搅拌时间	Y 总溶出度/%
1	0	1	-1	69.63
2	-1	0	-1	80.48
3	0	-1	-1	63.82
4	0	0	0	97.17
5	-1	1	0	89.21
6	1	0	1	66.18
7	0	-1	1	61.10
8	-1	-1	0	61.94
9	-1	0	1	70.82
10	0	1	1	66.06
11	0	0	0	100.49
12	0	0	0	96.67
13	1	0	-1	73.77
14	1	-1	0	66.05
15	1	1	0	63.68
16	0	0	0	100.49
17	0	0	0	89.64

通过 Design-Expert 10.0.7 软件对表 2 数据进行处理, 得到拟合回归方程为 $Y = 96.89 - 4.10A + 4.46B - 2.94C - 7.41AB + 0.52AC - 0.21BC - 9.51A^2 - 17.17B^2 - 14.57C^2$, 方差分析见表 3。由表可知, 模型 $P < 0.01$, 表明其极显著; 失拟项 $P > 0.05$, 表明模型拟合度良好; 一次项中, A、B 均为显著项 ($P < 0.05$), C 为不显著项 ($P > 0.05$), 程度依次为 $B > A > C$; 二次项中, A^2 、 B^2 、 C^2 均有显著影响 ($P < 0.05$); 交互项中, AB 为显著项 ($P < 0.05$), AC、BC 均为不显著项 ($P > 0.05$); 调整系数 R_{adj}^2 为 0.914 3, 即能解释 91.43% 响应值的变化, 表明模型拟合程度高, 试验误差小。响应面分析见图 4。

由此可知, 最优制备工艺为载体比 0.885 : 1, 药载比 1 : 5.388, 搅拌时间 116.775 min, 考虑到实际可操作性, 将其修正为载体比 0.9 : 1, 药载比 1 : 5.4, 搅拌时间 115 min。按该优化工艺进行 3 批验证试验, 测得平均溶出度为 97.12%, RSD 为 1.77%, 与预测值 98.08% 接近, 表明模型稳定可靠, 工艺合理可行。

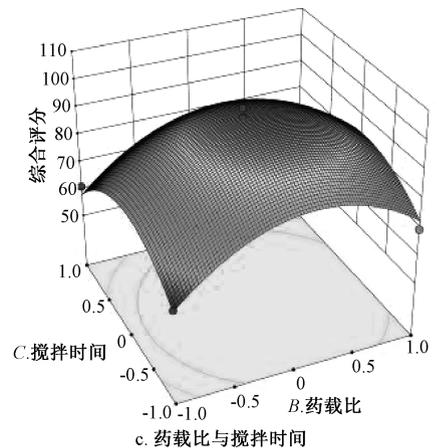
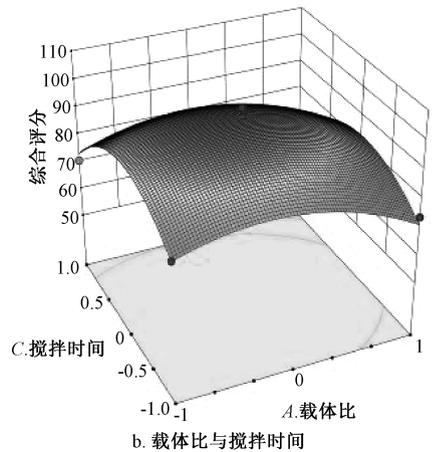
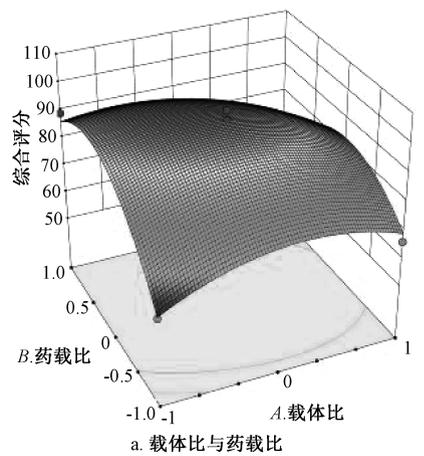


图 4 各因素响应面图

Fig. 4 Response surface plots for various factors

2.8 体外表征

2.8.1 体外溶出度 精密称取厚朴提取物、厚朴物理混合物、厚朴固体分散体适量, 按“2.4”项下方法测定总溶出度, 结果见图 5, 可知厚朴固体分散体能提高有效成分溶出度。

2.8.2 扫描电镜 (SEM) 图 6 显示, 提取物呈块状物, 表面光滑或有细密小孔; 载体为颗粒形, 表面有明显孔隙; 药物-载体物理混合物可见药物块状物, 载体颗粒物更小, 颗粒剂也有孔隙存在;

表3 方差分析
Tab.3 Analysis of variance

来源	离均差平方和	自由度	F 值	P 值
模型	3 373.61	9	19.98	0.000 3
A	134.29	1	7.16	0.031 8
B	159.17	1	8.48	0.022 6
C	69.26	1	3.69	0.096 2
AB	219.61	1	11.70	0.011 1
AC	1.08	1	0.06	0.817 4
BC	0.18	1	0.01	0.924 9
A ²	380.45	1	20.27	0.002 8
B ²	1 240.88	1	66.13	<0.000 1
C ²	894.19	1	47.65	0.000 2
残差	131.36	7	—	—
失拟项	52.69	3	0.89	0.517 8
纯误差	78.67	4	—	—
总差	3 504.97	16	—	—

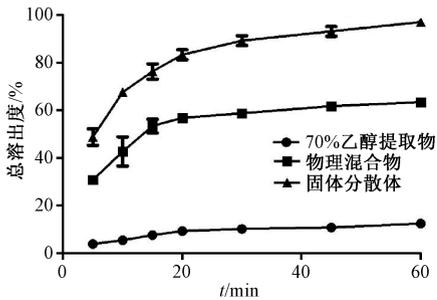


图5 厚朴各样品溶出曲线

Fig. 5 Dissolution curves for various samples of *M. officinalis*

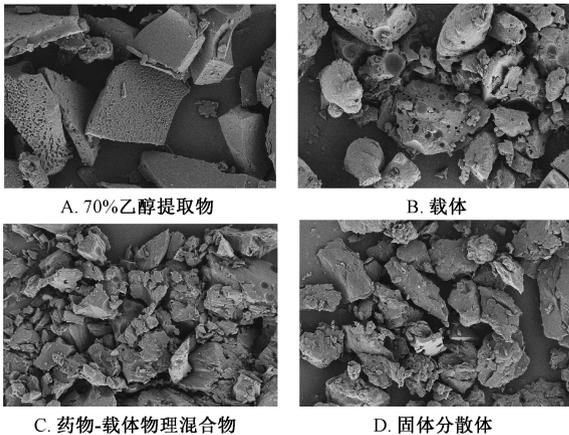


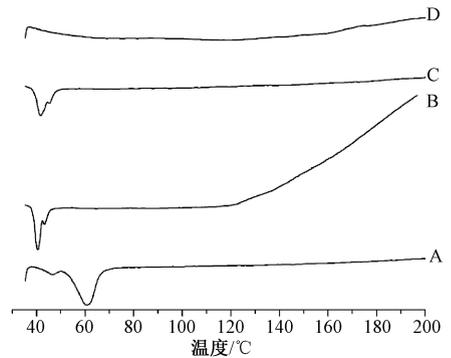
图6 厚朴各样品 SEM 图

Fig. 6 SEM images for various samples of *M. officinalis*

固体分散体呈无定形态, 完全看不到孔隙, 推测药物可能已高度分散于载体中, 表明制备成功。

2.8.3 差示量热扫描 (DSC) 以空铝坩为参考池, 另一空铝坩为样品池, 放入约 10 mg 样品, 扫描速度 10 °C/min, 扫描范围 35~200 °C, 结果见图 7。由此可知, 提取物在 60 °C 左右有明显吸热峰; 载体在 40~50 °C 有 2 个吸热峰, 吸热峰较大; 药物-

载体物理混合物在 40~50 °C 也有 2 个吸热峰, 但均较小; 固体分散体吸热峰消失, 表明其以无定型状态存在, 并且制备成功。

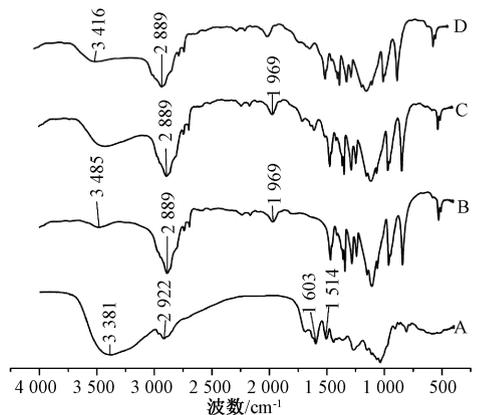


注: A~D 分别为 70% 乙醇提取物、载体、药物-载体物理混合物、固体分散体。

图7 厚朴各样品 DSC 图

Fig. 7 DSC diagrams for various samples of *M. officinalis*

2.8.4 傅里叶变换红外光谱 (FT-IR) KBr 压片, 扫描范围 4 000~400 cm^{-1} , 结果见图 8。由此可知, 提取物在 3 381 cm^{-1} 有 1 个强而宽的吸收峰, 表明有 -OH 存在; 载体仅在 3 485 cm^{-1} 处有 1 个小吸收峰, 与提取物明显不同; 药物-载体物理混合物中同时具有药物、载体特征吸收峰, 表明两者之间未形成新化学键; 固体分散体在 3 416 cm^{-1} 处形成了 1 个新吸收峰, 表明在制备过程中发生了化学反应, 可能药物中 -OH 在载体材料中形成分子内氢键, 从而对其吸收峰位置、形状、强度均产生一定影响。



注: A~D 分别为 70% 乙醇提取物、载体、药物-载体物理混合物、固体分散体。

图8 厚朴各样品 FT-IR 图谱

Fig. 8 FT-IR spectra for various samples of *M. officinalis*

3 讨论

厚朴乙醇提取物组成复杂, 含有木脂素 (如厚朴酚、和厚朴酚)、生物碱 (如木兰花碱) 等成

分,以厚朴酚、和厚朴酚为主,但两者水溶性差,体外溶出度低^[16],故本实验以其总溶出度为评价指标,采用Box-Behnken响应面法优化^[17]制备工艺,并进行体外表征。结果表明,工艺稳定可行。

在用PEG 6000、F68、HPMC、聚乙烯吡咯烷酮(PVP K30)等几种水溶性材料制备固体分散体时,载体强大的增溶效果,可使药物处于过饱和状态,并且后者在载体中的分散度大大提高^[13],使其以分子形式不规则地分散在载体中,从而形成无定形固体分散体^[18-20]。本实验选择PEG 6000、F68联合载体,有利于同时增加厚朴乙醇提取物多成分溶出度,提高其生物利用度。

固体分散体在储存过程中,环境中的水分会竞争性地与药物或载体结合,破坏药物与载体之间的氢键相互作用,出现不稳定这一“老化”问题^[21]。今后,将针对厚朴乙醇提取物固体分散体的稳定性、生物利用度进行深入研究。

参考文献:

[1] 郑义蕾,王 潇,刘 芳,等. 基于网络药理学的厚朴“发汗”科学内涵探究[J]. 中草药, 2019, 50(8): 1857-1862.

[2] 巢 蕾,曹雨诞,陈佩东,等. 厚朴对胃肠动力障碍作用的研究[J]. 中国医药导报, 2018, 15(13): 31-34.

[3] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 2015年版一部[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2015: 111-355.

[4] Luo H Y, Wu H W, Yu X K, et al. A review of the phytochemistry and pharmacological activities of *Magnoliae Officinalis Cortex*[J]. *J Ethnopharmacol*, 2019, 236: 412-442.

[5] 唐 岚,裘帅波,吴 兰,等. 厚朴酚-交联羧甲基纤维素钠固体分散体的制备及体外溶出研究[J]. 中国中药杂志, 2016, 41(3): 433-437.

[6] 徐振中,杨 坚,白 娟,等. 和厚朴酚口服自微乳制剂的制备及药代动力学研究[J]. 中国新药杂志, 2012, 21(8): 857-862; 878.

[7] 姜 红,张定堃,柯秀梅,等. 姜黄提取物二氧化硅固体分

散体的制备与表征[J]. 中成药, 2018, 40(2): 320-325.

[8] 杨海跃,余 越,林 兵,等. 难溶性中药增溶方法对体外药效学影响的研究进展[J]. 中成药, 2017, 39(6): 1248-1251.

[9] 霍涛涛,张美敬,陶 春,等. 基于多组分评价的雷公藤提取物固体分散体的制备及体外表征[J]. 中草药, 2018, 49(1): 128-134.

[10] 李 杰,杨军辉,蒋志涛,等. 厚朴酚固体分散体的制备及生物利用度研究[J]. 中草药, 2019, 50(14): 3337-3344.

[11] 赵 娜,史 雨,王中彦. 和厚朴酚固体分散体的制备及表征[J]. 沈阳药科大学学报, 2019, 36(6): 469-473.

[12] 李 杰,狄留庆,李俊松,等. 厚朴总酚固体分散体不同制备方法的比较研究[J]. 中国中药杂志, 2015, 40(22): 4400-4405.

[13] 王星星,孟 旭. 共无定形给药系统研究进展[J]. 中国药事, 2019, 33(5): 544-554.

[14] 姜修婷. 基于固体分散技术的叶黄素片的制备及评价[D]. 青岛: 青岛科技大学, 2018.

[15] 宋 航,高利芳,付 强,等. 以Soluplus为载体的固体分散体提高螺内酯体外溶出和物理稳定性[J]. 药学报, 2019, 54(1): 14-21.

[16] Hu H, Wang Z, Hua W, et al. Effect of chemical profiling change of processed *Magnolia officinalis* on the pharmacokinetic profiling of honokiol and magnolol in rats[J]. *J Chromatogr Sci*, 2016, 54(7): 1201-1212.

[17] 孙 强,李小芳,罗开沛,等. 基于CRITIC权重赋值的Box-Behnken响应面法优化甘草黄酮纳米海绵制备工艺[J]. 中国中药杂志, 2018, 43(24): 4855-4861.

[18] 汤晶晶,苏为科. 高分子材料在固体分散体中应用的研究进展[J]. 浙江化工, 2018, 49(6): 1-3.

[19] 张守德,衷友泉,赵国巍,等. 固体分散体稳定性的影响因素及改善方法的研究进展[J]. 中国医药工业杂志, 2018, 49(4): 433-439.

[20] 曾庆成. 固体分散技术的研究进展[J]. 中南药学, 2017, 15(1): 81-84.

[21] 侯天凌,张 琦,刘丽花,等. 聚维酮联用轻质碳酸钙用于槲皮素固体分散体的制备及评价[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(10): 17-21.