

[制 剂]

大黄酸纳米混悬剂的制备及其体内药动学研究

张亚林¹, 喻海洋², 黄 涛^{1*}

(1. 黄河科技学院, 河南 郑州 450005; 2. 河南省人民医院, 河南 郑州 450011)

摘要: **目的** 制备大黄酸纳米混悬剂, 并考察其体内药动学。**方法** 高压均质法制备纳米混悬剂。在单因素试验基础上, 以 PVP K30 用量、均质压力、均质次数为影响因素, 粒径为评价指标, 正交试验优化制备工艺, 检测纳米混悬剂形态、载药量、粒径、Zeta 电位、体外释药。大鼠随机分为 2 组, 分别灌胃给予大黄酸及其纳米混悬剂的 0.5% CMC-Na 混悬液 (50 mg/kg), 于 0.083、0.167、0.25、0.5、1.0、2.0、4.0、6.0、8.0、10.0、12.0 h 采血, HPLC 法测定大黄酸血药浓度, 计算主要药动学参数。**结果** 最佳条件为 PVP K30 用量 75 mg, 均质压力 100 MPa, 均质次数 15 次, 所得纳米混悬剂中纳米粒呈球形, 分布均匀, 无粘连, 平均载药量为 (32.14±0.92)%, Zeta 电位为 (-31.90±1.34) mV, 粒径为 (170.86±3.07) nm, 40 min 内累积溶出度为 95.73%。纳米混悬剂 $t_{1/2}$ 、 C_{max} 、 AUC_{0-1} 、 $AUC_{0-\infty}$ 高于原料药 ($P<0.01$), 相对生物利用度提高至 2.02 倍。**结论** 纳米混悬剂可改善大黄酸体内吸收, 提高其口服生物利用度。

关键词: 大黄酸; 纳米混悬剂; 制备; 体内药动学; 高压均质法; 正交试验; HPLC

中图分类号: R944 文献标志码: A 文章编号: 1001-1528(2020)11-2829-06

doi:10.3969/j.issn.1001-1528.2020.11.001

Preparation and *in vivo* pharmacokinetics of rhein nanosuspensions

ZHANG Ya-lin¹, YU Hai-yang², HUANG Tao^{1*}

(1. Huanghe Science & Technology College, Zhengzhou 450005, China; 2. Henan Provincial People's Hospital, Zhengzhou 450011, China)

ABSTRACT: AIM To prepare rhein nanosuspensions and to investigate their *in vivo* pharmacokinetics.

METHODS The nanosuspensions were prepared by high pressure homogenization method. With PVP K30 consumption, homogenization pressure and homogenization frequency as influencing factors, particle size as an evaluation index, the preparation process was optimized by orthogonal test on the basis of single factor test, after which the morphology, drug loading, particle size, Zeta potential, and *in vitro* drug release of nanosuspensions were detected. Rats were randomly assigned into two groups and given intragastric administration of the 0.5% CMC-Na suspensions of rhein and its nanosuspensions (50 mg/kg), respectively, after which blood collection was performed at 0.083, 0.167, 0.25, 0.5, 1.0, 2.0, 4.0, 6.0, 8.0, 10.0, 12.0 h. HPLC was adopted in the plasma concentration determination of rhein, and the main pharmacokinetic parameters were calculated. **RESULTS**

The optimal conditions were determined to be 75 mg for PVP K30 consumption, 100 MPa for homogenization pressure, and 15 times for homogenization frequency, the spherical nanoparticles demonstrated uniform distribution without adhesion, whose average drug loading, Zeta potential, particle size and accumulative release rate within 40 min were (32.14±0.92)%, (-31.90±1.34) mV, (170.86±3.07) nm and 95.73%, respectively. The nanosuspensions displayed higher $t_{1/2}$, C_{max} , AUC_{0-1} and $AUC_{0-\infty}$ than the raw medicine ($P<0.01$), and the relative bioavailability was increased to 2.02 times. **CONCLUSION** Nanosuspensions can improve the *in vivo* absorption of rhein and enhance its oral bioavailability.

KEY WORDS: rhein; nanosuspensions; preparation; *in vivo* pharmacokinetics; high pressure homogenization

收稿日期: 2020-03-02

基金项目: 郑州市医药创新科技服务平台项目 (02031346)

作者简介: 张亚林 (1985—), 女, 硕士, 副教授, 从事基础医学实验研究。Tel: (0371) 56677231, E-mail: yalin19850511@126.com

* 通信作者: 黄 涛 (1972—), 男, 硕士, 教授, 从事基础医学实验研究。Tel: (0371) 68787667, E-mail: 419865751@qq.com

method; orthogonal test; HPLC

近年来,大黄临床应用范围正在逐渐扩大^[1-2],其主要活性成分为大黄酸,具有抗炎、降血脂、降血压、保肝、抗肿瘤等药理活性^[3-4],研发价值较大,但该成分在 37 ℃ 时的溶解度仅为 3.89 μg/mL^[5],生物利用度也仅为 16.4%^[6]。

纳米混悬剂是将难溶性药物与稳定剂通过不同制剂技术制得的一种“纯”药物胶态分散体系^[7-9],其载药量大,制备工艺简单,可促进药物快速溶出,提高其口服吸收生物利用度,丹曲林(商品名 Ryanodex,英国 Norgine 公司)、茶碱(商品名 Theodir,日本 Mitsubishi Tanabe Pharma 公司)等上市产品均采用了该技术。本实验制备了大黄酸纳米混悬剂,并考察其体内药动学,以期为其他相关制剂的开发提供参考。

1 材料

AR2140 型电子天平(瑞士梅特勒-托利多公司);Agilent 1260 型高效液相色谱仪(美国 Agilent 公司);ATS 型均质机(加拿大 Seeker 公司);DF-101S 型集热式恒温加热磁力搅拌器(郑州长城科工贸有限公司);Master-sizer 型粒度分析仪(英国马尔文仪器有限公司);VORTEX-5 型涡旋混合器(海门市其林贝尔仪器制造有限公司);AP-40-110LA 型超低温冰箱(浙江爱普生仪器有限公司);TYH-2 型氮气吹扫仪(广西大学附属科学仪器有限公司)。

大黄酸原料药(批号 H160515,纯度 98.0%,陕西森弗生物技术有限公司);大黄酸对照品(批号 110757-201504,纯度 98.6%,中国食品药品检定研究院);大豆卵磷脂(批号 AL-PC-98T,辅必成上海医药科技有限公司);羧甲基纤维素钠(CMC-Na,批号 A1706-32,上海长光企业发展有限公司);聚乙烯吡咯烷酮 K30(PVP K30,批号 25000240379,亚什兰集团公司);肝素钠(批号 20160511S,新泰市朝阳生化研究所)。

清洁级 SD 大鼠,体质量(300±20)g,购自河南省动物实验中心,动物生产许可证号 SCXK(豫)2016-0001。

2 方法与结果

2.1 大黄酸含量测定(HPLC 法)

2.1.1 色谱条件 Agilent Plus C₁₈ 色谱柱(4.6 mm×150 mm, 5 μm);流动相 0.2% 磷酸-甲醇(35:65);体积流量 1.0 mL/min;柱温 25 ℃;检测波
2830

长 254 nm。

2.1.2 线性关系考察 精密称取 10.14 mg 大黄酸对照品,溶于 10 mL 甲醇中,得到 1.014 mg/mL 贮备液,流动相依次稀释至 507、253.5、101.4、50.7、5.07 μg/mL,作为对照品溶液,在“2.1.1”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,得方程为 $Y=0.5011X-5.3221$ ($r=1.0000$),在 5.07~507 μg/mL 范围内线性关系良好。

2.1.3 方法学考察 取 1.0 mL 大黄酸纳米混悬液至 10 mL 量瓶中,甲醇超声溶解后定容,作为供试品溶液,于 4、8、12、24、48 h 在“2.1.1”项色谱条件下进样测定,测得大黄酸峰面积 RSD 为 0.57%,表明溶液在 48 h 内稳定性良好。取“2.1.2”项下 5.07、253.5、507 μg/mL 对照品溶液,在“2.1.1”项色谱条件下进样测定,测得大黄酸日内精密密度 RSD 小于 0.63%,日间精密密度 RSD 小于 1.03%,表明该方法精密密度良好。取不含大黄酸的空白纳米混悬剂适量,甲醇依次稀释至 50、100、150 μg/mL,测得大黄酸加样回收率为 99.36%~100.07%,RSD 小于 1.54%。

2.2 大黄酸纳米混悬剂制备 取大黄酸 50 mg、大豆卵磷脂 25 mg,加入 30 mL 丙酮,45 ℃ 下磁力搅拌 3 h 至溶液澄清,减压浓缩至约 5 mL,作为有机相,冷却至室温;取适量 PVP K30,加到 50 mL 蒸馏水中溶解,作为水相,在转速 1 000 r/min、一定制备温度下将有机相缓慢滴加到水相中,45 ℃ 下减压浓缩 20 min 以除去丙酮,在一定均质压力下循环均质一定次数,补加蒸馏水至 50 mL,即得。

2.3 单因素试验

2.3.1 PVP K30 用量 固定制备温度 15 ℃,均质压力 80 MPa,均质次数 10 次,考察 PVP K30 用量 25、50、75、100 mg 对粒径的影响,结果见图 1。由此可知,PVP K30 用量为 75 mg 时粒径最小。

2.3.2 制备温度 固定 PVP K30 用量 75 mg,均质压力 80 MPa,均质次数 10 次,考察制备温度 0、15、30、45 ℃ 对粒径的影响,结果见图 2。由此可知,制备温度为 0 ℃ 时粒径最小。

2.3.3 均质压力 固定 PVP K30 用量 75 mg,制备温度 0 ℃,均质次数 10 次,考察均质压力 60、80、100、120 MPa 对粒径的影响,结果见图 3。由

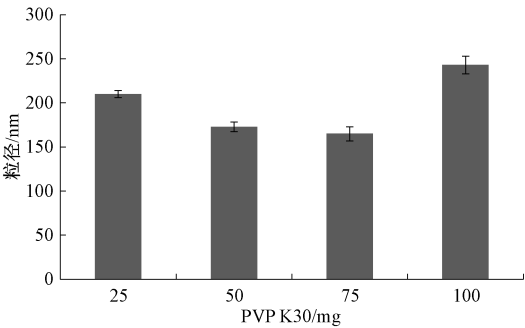


图 1 PVP K30 用量对粒径的影响

Fig. 1 Effect of PVP K30 consumption on particle size

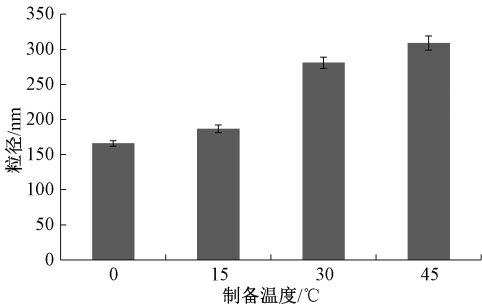


图 2 制备温度对粒径的影响

Fig. 2 Effect of preparation temperature on particle size

此可知，均质压力为 100 MPa 时粒径最小。

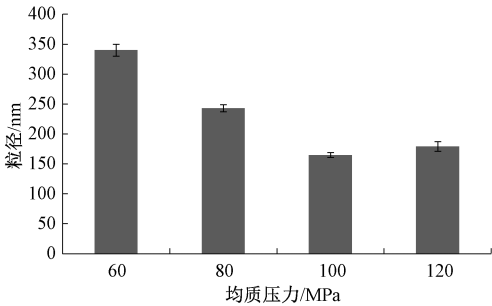


图 3 均质压力对粒径的影响

Fig. 3 Effect of homogenization pressure on particle size

2.3.4 均质次数 固定 PVP K30 用量 75 mg，制备温度 0 ℃，均质压力 100 MPa，考察均质次数 8、10、12、15、20 次对粒径的影响，结果见图 4。由此可知，均质次数 15 次时粒径最小。

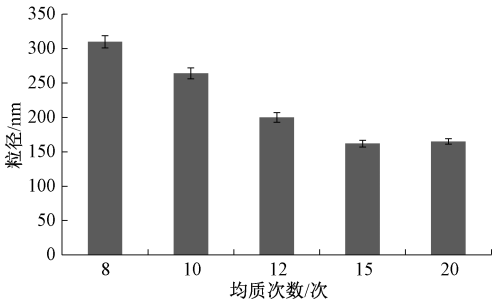


图 4 均质次数对粒径的影响

Fig. 4 Effect of homogenization frequency on particle size

2.4 正交试验 在单因素试验基础上，以 PVP K30 用量 (*A*)、均质压力 (*B*)、均质次数 (*C*) 为影响因素，粒径 (*Y*) 为评价指标，正交试验优化制备工艺，因素水平见表 1，结果见表 2，方差分析见表 3。

表 1 因素水平

Tab. 1 Factors and levels

水平	A PVP K30/mg	B 均质压力/MPa	C 均质次数/次
1	70	90	13
2	75	100	15
3	80	110	17

表 2 试验设计与结果

Tab. 2 Design and results of tests

试验号	A	B	C	Y 粒径/nm
1	1	1	1	209.2
2	1	2	2	178.3
3	1	3	3	185.4
4	2	1	2	183.1
5	2	2	3	186.8
6	2	3	1	195.0
7	3	1	3	191.3
8	3	2	1	186.5
9	3	3	2	190.2
R_{1j}	190.967	194.533	196.900	—
R_{2j}	188.300	183.867	183.867	—
R_{3j}	189.333	190.200	187.833	—
R_j	2.667	10.666	13.033	—

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
A(误差)	10.847	2	1.000	—
B	172.667	2	15.918	>0.05
C	267.807	2	24.689	<0.05

由表 2 可知，粒径最小的最优工艺为 $A_2B_2C_2$ ；由表 3 可知，因素 *C* 具有显著影响 ($P<0.05$)，而 *B* 无显著影响 ($P>0.05$)。最终确定，大黄酸纳米混悬剂制备方法为取大黄酸 50 mg、大豆卵磷脂 25 mg，加入 30 mL 丙酮，45 ℃下磁力搅拌 3 h 至溶液澄清，减压浓缩至约 5 mL，作为有机相，冷却至室温；取 75 mg PVP K30，加入 50 mL 蒸馏水中溶解，作为水相，在转速 1 000 r/min、制备温度 0 ℃下将有机相缓慢滴加到水相中，45 ℃下减压浓缩 20 min 以除去丙酮，在均质压力 100 MPa 下循环均质 15 次，补加蒸馏水至 50 mL，即得。按上述优化工艺进行 3 批验证试验，测得平均粒径为 (170.86 ± 3.07) nm，表明该方法稳定可靠。

2.5 大黄酸纳米混悬剂表征

2.5.1 载药量 精密量取 5 mL 纳米混悬剂，不加

冻干保护剂进行冷冻干燥，称定质量 M_1 ，加入 100 mL 甲醇溶解，10 000 r/min 离心 15 min，0.45 μm 微孔滤膜过滤，取续滤液，在“2.1.1”项色谱条件下进样测定，计算质量 M_2 ，平行 3 次，计算载药量，公式为载药量 = $M_2/M_1 \times 100\%$ 。结果，载药量为 $(32.14 \pm 0.92)\%$ 。

2.5.2 粒径、Zeta 电位 按优化工艺平行制备 3 批大黄酸纳米混悬剂，各取 0.1 mL，蒸馏水稀释 50 倍后测定粒径、Zeta 电位，结果见图 5~6。由此可知，纳米混悬剂平均粒径为 (170.86 ± 3.07) nm，Zeta 电位为 (-31.90 ± 1.34) mV，PDI 为 0.124 ± 0.016 。

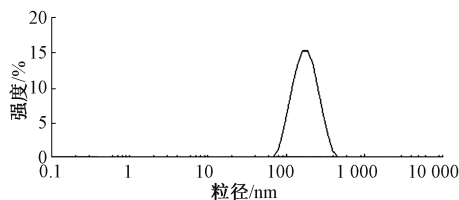


图 5 纳米粒粒径分布

Fig. 5 Particle size distribution of nanoparticles

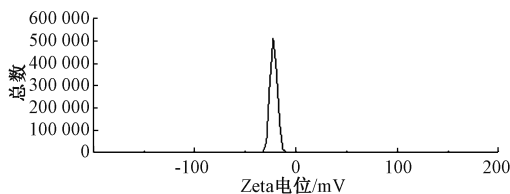


图 6 纳米粒 Zeta 电位

Fig. 6 Zeta potential of nanoparticles

2.5.3 形态 取大黄酸纳米混悬剂适量，稀释 50 倍后滴于铜网上，滤纸吸去水分后自然晾干，置于透射电镜 (TEM) 选定区域中拍照，结果见图 7。由此可知，纳米混悬剂中纳米粒呈球形，分布均匀，粒子之间无粘连。

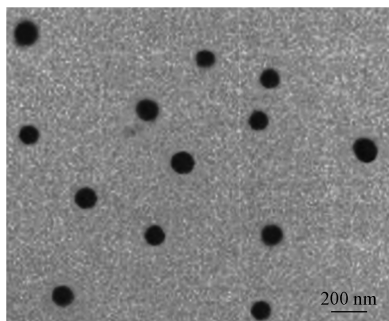


图 7 纳米混悬剂 TEM 图

Fig. 7 TEM image for nanosuspensions

2.5.4 体外释药 取大黄酸纳米混悬液 4 mL，加入 5% 甘露醇，在 $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ 超低温冰箱中预冻 48 h 后

取出，迅速置于 $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$ 冷冻干燥机中处理 12 h，再于 6 h 内缓慢升温至 $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ ，保持 3 h 后取出，即得冻干粉。取大黄酸及其纳米混悬液冻干粉（以大黄酸计 10 mg）适量，加入 2 mL 超声脱气水制备混悬液，转移至活化透析袋中，两端扎紧，设定溶出仪温度为 $(37 \pm 1)\text{ }^{\circ}\text{C}$ ，转速为 100 r/min，溶出介质为 900 mL 超声脱气水，于不同时间点各取样 3.0 mL，并保持溶出介质体积不变，0.45 μm 微孔滤膜过滤，在“2.1.1”项色谱条件下进样测定，绘制体外释药曲线，见图 8。由此可知，纳米混悬剂 40 min 内累积溶出度为 95.73%，但原料药 90 min 内仅为 16.13%。

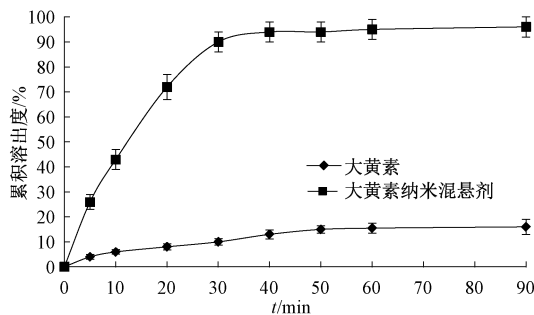


图 8 大黄酸体外释药曲线

Fig. 8 *In vitro* drug release curves for rhein

2.6 药动学研究

2.6.1 分组、给药及采血 12 只大鼠随机分为 2 组，每组 6 只，给药前空腹 12 h，灌胃给予大黄酸及其纳米混悬剂冻干粉的 0.5% CMC-Na 混悬液 (25.0 mg/mL)，给药剂量均为 50 mg/kg（以大黄酸计），于 0.083、0.167、0.25、0.5、1.0、2.0、4.0、6.0、8.0、10.0、12.0 h 眼眶静脉丛取血各约 0.3 mL，置于肝素化离心管中（在 6 h 内补充适量生理盐水以防止生理性缺血），2 500 r/min 离心 2 min，置于 $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 冰箱中。

2.6.2 血浆样品处理 参考文献 [4] 报道的方法。血浆样品在室温下解冻后精密吸取 100 μL 至离心管中，加入 1.5 mL 甲醇涡旋 5 min 后 12 000 r/min 离心 5 min，取上清液， $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下缓慢吹干，100 μL 甲醇复溶。

2.6.3 线性关系、专属性考察 取“2.1.2”项下贮备液适量，甲醇依次稀释至 12.68、6.34、3.17、1.585、0.317 $\mu\text{g/mL}$ ，各精密量取 0.4 mL， $45\text{ }^{\circ}\text{C}$ 氮气缓慢吹去有机溶剂后加入 0.4 mL 空白血浆，作为血浆对照品溶液，各精密吸取 100 μL ，按“2.6.2”项下方法处理后在“2.1.1”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, 得方程为 $Y = 2.523\ 7X - 2.208\ 4$ ($r = 0.991\ 3$), 在 $0.317 \sim 12.68\ \mu\text{g/mL}$ 范围内线性关系良好。另外, 大黄酸在 $7.68\ \text{min}$ 时出峰, 血浆内源性物质不干扰测定, 表明该方法专属性良好。

2.6.4 方法学考察 取给药后 $1.0\ \text{h}$ 血浆样品, 室温下解冻后于 $0、2、6、12、24、48\ \text{h}$ 在“2.1.1”项色谱条件下进样测定, 测得大黄酸峰面积 RSD 为 2.14% , 表明溶液在 $48\ \text{h}$ 内稳定性良好。取“2.6.3”项下 $12.68、6.34、0.317\ \mu\text{g/mL}$ 血浆对照品溶液, 同一天在“2.1.1”项色谱条件下进样测定 6 次, 测得大黄酸日内精密度 RSD 分别为 $11.38\%、7.62\%、8.27\%$; 每天测定 1 次, 连续 $5\ \text{d}$, 测得大黄酸日间精密度 RSD 分别为 $10.93\%、8.44\%、9.63\%$, 表明该方法精密度良好。取 $100\ \mu\text{L}$ 空白血浆, 甲醇依次稀释至 $12.68、6.34、1.585\ \mu\text{g/mL}$, 在“2.1.1”项色谱条件下进样测定 6 次, 测得大黄酸方法回收率 (测得质量浓度、初始质量浓度的比值) 为 $92.87\% \sim 97.14\%$, RSD 均小于 5.96% 。取“2.6.3”项下 $12.68、6.34、1.585\ \mu\text{g/mL}$ 血浆对照品溶液, 按“2.6.2”项下方法处理后在“2.1.1”项色谱条件下进样测定 6 次; 另取“2.6.3”项下不加空白血浆的上述 3 种质量浓度对照品溶液, 在“2.1.1”项色谱条件下进样测定 6 次, 测得大黄酸萃取回收率 (加血浆、不加血浆对照品溶液峰面积的比值) 为 $85.37\% \sim 91.61\%$ 之间, RSD 分别为 $9.91\%、10.48\%、8.43\%$ 。

2.6.5 分析结果 采用 3P97 程序统计矩模型计算主要药动学参数, 结果见表 4, 绘制血药浓度-时间曲线, 见图 9。由此可知, 纳米混悬剂 $t_{1/2}、C_{\text{max}}、\text{AUC}_{0-1}、\text{AUC}_{0-\infty}$ 高于原料药 ($P < 0.01$), t_{max} 虽有所提前但差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 相对生物利用度提高至 2.02 倍。

表 4 大黄酸主要药动学参数 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)
Tab. 4 Main pharmacokinetic parameters for rhein ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

参数	单位	大黄酸	大黄酸纳米混悬剂
t_{max}	h	0.55 ± 0.13	0.44 ± 0.18
$t_{1/2}$	h	3.49 ± 0.48	$4.29 \pm 0.72^{**}$
C_{max}	$\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$	4.66 ± 1.17	$8.92 \pm 2.03^{**}$
AUC_{0-1}	$\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1} \cdot \text{h}$	11.24 ± 1.83	$22.71 \pm 3.57^{**}$
$\text{AUC}_{0-\infty}$	$\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1} \cdot \text{h}$	12.49 ± 1.95	$25.36 \pm 4.06^{**}$

注: 与大黄酸比较, $^{**} P < 0.01$ 。

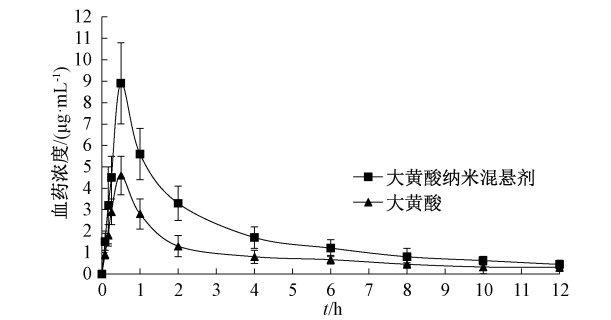


图 9 样品血药浓度-时间曲线
Fig. 9 Plasma concentration-time curves for samples

3 讨论

前期预实验对聚山梨酯 80、聚乙烯醇、磷脂、泊洛沙姆 188 等稳定剂进行了考察, 发现所制得纳米混悬剂均存在粒径稍大、 $\text{PDI} > 0.3$ 、稳定性差等问题^[10-11]。本实验将 PVP K30 与磷脂联合应用后, 有效改善了上述问题, 其原因可能为 PVP K30 分子链具有一定延展性, 可形成空间阻力而防止纳米粒之间聚集^[12-13]; 磷脂吸附于纳米粒表面时提供了电荷, 可利用电荷排斥力来提高其稳定性^[14-15]。据报道, 大黄酸在 $70\ ^\circ\text{C}$ 下可在 $3\ \text{h}$ 内保持稳定^[16], 故本实验的制备条件 ($45\ ^\circ\text{C}$ 下磁力搅拌 $3\ \text{h}$) 不会对大黄酸稳定性产生明显影响。另外, 在制备体系中加入大豆磷脂也有助于提高大黄酸的稳定性^[17]。

体内药动学研究结果显示, 大黄酸纳米混悬剂冻干粉 t_{max} 较大黄酸略有提前, 但无显著差异, 由于两者该参数均较快, 故在 $0.5\ \text{h}$ 内设置 4 个采血点; 冻干粉 $t_{1/2}、C_{\text{max}}、\text{AUC}_{0-1}、\text{AUC}_{0-\infty}$ 显著高于原料药, 相对生物利用度提高至 2.02 倍, 其原因可能是纳米混悬剂口服进入机体后可增强药物对肠道黏膜的黏附性, 延长滞留时间, 间接促进药物吸收, 同时也对其药动学参数产生影响^[18], 而且纳米级药物可在伊派尔结中大量聚集, 通过淋巴结中的 M 细胞进入血液循环, 从而改变了药物吸收途径及药动学^[19-22]。另外, 大黄酸水溶性、脂溶性均不理想^[5], 而纳米混悬剂可不改变该成分脂溶性 (透膜性) 的同时影响其生物利用度, 能为该剂型后续研究 (如药效学等) 奠定基础^[23-24]。

参考文献:

[1] He Z H, He M F, Ma S C, et al. Anti-angiogenic effects of rhubarb and its anthraquinone derivatives [J]. J Ethnopharmacol, 2009, 121(2): 313-317.

[2]

武 超, 曹红燕, 孙明瑜. 大黄酸在肝病中的应用研究[J]. 辽宁中医杂志, 2015, 42(12): 2382-2387.

[3]

郭 博, 刘彦晶, 连 丽. 大黄的药理作用研究进展[J]. 中国中医药现代远程教育, 2015, 13(20): 152-154.

[4]

李琳玉, 王 昆, 潘 菲, 等. 大黄酸固体分散体在大鼠体内药动学研究[J]. 中药新药与临床药理, 2015, 26(2): 214-216.

[5]

钦富华, 蔡 雁, 俞佳丹. 大黄酸平衡溶解度和油水分配系数的测定[J]. 医药导报, 2018, 37(1): 88-91.

[6]

张锦雯, 孙建国, 王广基, 等. 大黄酸在大鼠和比格犬体内的吸收动力学研究[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2010, 15(5): 511-518.

[7]

刘 肖, 刘 园, 宋 青, 等. 波棱瓜子木脂素纳米混悬剂的制备[J]. 中成药, 2019, 41(10): 2285-2290.

[8]

石 森, 张 洪, 吕 舰, 等. 氯雷他定纳米混悬剂的制备与稳定性考察[J]. 医药导报, 2018, 37(11): 1381-1385.

[9]

裴岩岩, 闫春生, 牛美兰, 等. 柚皮素纳米混悬剂的制备及其体内药动学行为[J]. 中成药, 2019, 41(9): 2034-2038.

[10]

吴浩天, 赵京华, 贾德超, 等. 莪术醇纳米混悬剂的制备和体外释药研究[J]. 沈阳药科大学学报, 2017, 34(8): 623-628.

[11]

申献玲, 张 洪, 彭 锐. 泊那替尼纳米混悬剂的表面活性剂筛选及其稳定性考察[J]. 中国医院药学杂志, 2015, 35(12): 1147-1149.

[12]

陈 莉, 汤 恣, 陆伟根. 纳米混悬剂粒径稳定性及其控制策略[J]. 世界临床药物, 2010, 31(4): 245-249.

[13]

Wang Y C, Zheng Y, Zhang L, et al. Stability of nanosuspensions in drug delivery[J]. J Control Release, 2013, 172(3): 1126-1141.

[14]

蒋 爱, 李国源, 王 鑫, 等. 星点设计-效应面法优化紫杉醇-白桦脂酸混合纳米混悬剂[J]. 中草药, 2019, 50(4): 852-859.

[15]

Müller R H, Peters K. Nanosuspensions for the formulation of poorly soluble drugs: I. Preparation by a size-reduction technique[J]. Int J Pharm, 1998, 160(2): 229-237.

[16]

哈 飞, 李瑞明, 张兰兰, 等. 大黄浓缩干燥过程中活性成分的稳定性[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(6): 10-12.

[17]

欧 燕, 周 俊, 张雪峰, 等. 天山雪莲提取物磷脂复合物溶解度及稳定性的考察[J]. 中成药, 2015, 37(5): 986-990.

[18]

杨晓茗, 黄 尊, 张 君, 等. 黄豆苷元纳米混悬剂胶囊的制备、表征及其体内外吸收特性考察[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(2): 40-47.

[19]

徐 凯, 魏永鸽. 高乌甲素磷脂复合物纳米粒的制备、表征及药动学研究[J]. 天然产物研究与开发, 2018, 30(5): 870-874.

[20]

陈光宇, 何 群, 廖扬振, 等. 双烟酸姜黄素酯纳米粒与双烟酸姜黄素酯体内转运动力学特性研究[J]. 中国现代应用药学, 2019, 36(2): 133-137.

[21]

刘 丹, 于丽红, 李 磊. 提高白藜芦醇生物利用度的制剂策略[J]. 医药导报, 2018, 37(3): 333-337.

[22]

陈 奋, 杨 月, 张 玲, 等. 姜黄素纳米制剂在肿瘤治疗中的研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2019, 36(21): 2731-2737.

[23]

邱胜卫, 王 彬, 蔡乃亮. 小檗碱对 A549 细胞增殖、迁移和侵袭的影响[J]. 中成药, 2019, 41(7): 1521-1526.

[24]

陈祥艳, 孙 云, 陈 舒, 等. 姜黄素对宫颈癌小鼠的抗肿瘤活性及免疫功能的影响[J]. 中国现代应用药学, 2019, 36(15): 1861-1864.