

• 药剂与工艺 •

口服葛根总黄酮纳米混悬液冻干粉的制备及其4种有效成分溶出度考察

王治平¹, 周群², 樊化³, 王一飞³

1. 广东药学院药科学院, 广东 广州 510006
2. 华中科技大学同济药学院, 湖北 武汉 430030
3. 暨南大学生物医药研究院, 广东 广州 510632

摘要: 目的 制备葛根总黄酮纳米混悬液冻干粉, 并考察其主要有效成分(3'-羟基葛根素、葛根素、大豆苷和大豆苷元)的溶出度。方法 采用高压均质法制备葛根总黄酮纳米混悬液, 以甘露醇为冻干保护剂制备冻干粉, 以人工胃液(pH 1.2)为溶出介质, 考察葛根总黄酮纳米混悬液冻干粉及其物理混合物中葛根素、3'-羟基葛根素、大豆苷和大豆苷元的溶出度。结果 单因素试验并验证制备葛根总黄酮纳米混悬液冻干粉, 其粒径、多分散指数及Zeta电位分别为(479.7±14.7) nm、0.524±0.220及(29.68±3.97)mV。葛根总黄酮纳米混悬液冻干粉4种有效成分的溶出速率显著高于其物理混合物。结论 葛根总黄酮纳米混悬液冻干粉制备方法简便, 能显著提高主要有效成分的溶出速率, 有望成为葛根总黄酮的新型纳米给药系统。关键词: 葛根总黄酮; 纳米混悬液; 有效成分; 溶出度; 冻干粉; 3'-羟基葛根素; 葛根素; 大豆苷; 大豆苷元

中图分类号: R283.6 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2014)05-0635-07

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2014.05.008

Preparation of lyophilized powder of oral *Pueraria* flavonoids nanosuspension and determination of dissolution rates of its four effective componentsWANG Zhi-ping¹, ZHOU Qun², FAN Hua³, WANG Yi-fei³

1. School of Pharmacy, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, China
2. Tongji School of Pharmacy, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China
3. Institute of Biological Medicine, Jinan University, Guangzhou 510632, China

Abstract: Objective To prepare the lyophilized powder of *Pueraria* flavonoids nanosuspension (PF-NS) and to determine the dissolution rates of its four effective components (3'-hydroxypterarin, puerarin, daidzin, and daidzein). **Methods** PF-NS was prepared by the high pressure homogenization (HPH) technology. The lyophilized formula contained mannitol as lyoprotectant. The dissolution rates of the four effective components from lyophilized powder of PF-NS as well as the physical mixture were determined, with artificial gastric juice (pH 1.2) as dissolvent. **Results** The optimal lyophilized powder of PF-NS was loosed with the particle size of (479.7 ± 14.7) nm, polydisperse index of 0.524 ± 0.220, and Zeta potential of (29.68 ± 3.97) mV, respectively. The *in vitro* accumulated dissolution rate of lyophilized powder of PF-NS was higher than that of the physical mixture. **Conclusion** The method employed to prepare the lyophilized powder in PF-NS is simple and feasible. The lyophilized powder of PF-NS could improve the *in vitro* dissolution rate notably. It might be a novel vehicle potentially for nano-drug delivery system of PF.

Key words: *Pueraria* flavonoids; nanosuspension; effective components; dissolution rate; lyophilized powder; 3'-hydroxypterarin; puerarin; daidzin; daidzein

葛根为豆科植物野葛 *Pueraria lobata* (Willd.) Ohwi 的干燥根^[1], 其化学成分主要有异黄酮类、三萜类、皂苷类、香豆素类及葛酚苷类等化合物^[2]。

葛根总黄酮 (*Pueraria* flavonoids, PF) 是葛根的有效部位, 具有活血化瘀之功, 用于缺血性中风中经络恢复期瘀血痹阻脉络证^[3]。现代药理研究表明, PF

收稿日期: 2013-10-29

基金项目: 国家重大新药创制项目 (2011ZX09401-307)

作者简介: 王治平, 男, 博士, 研究方向为中药药效物质、新剂型及质量控制研究。Tel: 13570314011 E-mail: wzping_jshb@126.com

具有抗血栓形成^[4]、抗细胞凋亡^[5-6]、抗胰腺损伤^[7]、抗偏头痛^[8]及抗氧化应激^[9]等作用。PF 主要由葛根素、大豆苷元、大豆苷、3'-羟基葛根素、染料木素、染料木苷等组成^[10]。但 PF 的水溶性和稳定性均较差，其主要有效成分葛根素的生物利用度仅为 5.45%^[11]或 3.95%^[12]，制约其临床应用。为提高 PF 主要有效成分的生物利用度，有学者研究了固体分散体^[13-14]、混合胶束^[15]及聚合物共沉淀物^[16]等，但结果不甚理想。

纳米混悬液(NS)或称纳米晶体是一种普遍适用于难溶性药物的制剂形式，是加入适宜表面活性剂或高分子聚合物的纳米分散体系，不含其他载体材料。NS 处方简单、制备快速，药物以纳米状态高度分散，比表面积大，提高了药物的可润湿性、饱和溶解度及溶解速度^[17-18]。NS 可增强与生物膜的黏附性，延长胃肠道的黏附时间和滞留时间，有效地提高药物生物利用度^[19]。

为提高 PF 溶解性、稳定性和生物利用度，本实验采用高压均质技术制备 PF-NS，加入甘露醇冷冻干燥得 PF-NS 冻干粉。采用转篮法考察其中 4 种有效成分的溶出度，为其临床前研究奠定基础。

1 仪器与试药

IKA T18 basic ULTRA-TURRAX[®] 高速分散机(德国 IKA 公司); APV—2000 高压均质机(德国 APV 公司); Nano ZS90 粒径测定仪(英国 Malvern 公司); NETZSCH DSC 204 F1 差示扫描量热仪(耐驰公司); D/max—III A 全自动 X 射线衍射仪(日本理学); ZRS—8G 智能溶出试验仪(天津大学无线电厂); Waters 高效液相色谱仪(Empower Pro 色谱工作站, 996 二极管阵列检测器, 600 四元泵, 717plus 自动进样器, 在线脱气机); Sigma 1—13 高速离心机(Sigma 公司); BP211D 电子天平(Sartorius 公司); 超纯水器(Millipore 公司)。

葛根素对照品(批号 110752-200511, 质量分数 $\geq 99\%$)购自中国食品药品检定研究院, 大豆苷元对照品(批号 09020513, 质量分数 $\geq 99\%$)购自上海同田生物技术有限公司, 3'-羟基葛根素及大豆苷对照品由本实验室自制(质量分数均 $> 95\%$)。Poloxmer188(P188, 德国巴斯夫), 羟丙甲纤维素(HPMC, 美国陶氏化学), 甲醇为色谱纯, 其他试剂为分析纯。PF 原料由本实验室制备(UV 法测得葛根素计的总黄酮质量分数为 62.19%, HPLC 法测得 3'-羟基葛根素、葛根素、大豆苷及大豆苷元质

量分数分别为 1.04%、10.39%、1.46%、0.52%)。

2 方法与结果

2.1 PF 原料总黄酮定量测定^[2]

精密称取葛根素对照品适量, 用 95%乙醇制成含葛根素 0.1 mg/mL 的对照品溶液。精密吸取对照品溶液 0.2、0.4、0.6、0.8、1.0 mL, 分别置 10 mL 量瓶中, 加 95%乙醇至 1 mL, 再加水至刻度, 摇匀, 以相应的溶液为空白。按照紫外-可见分光光度法(《中国药典》2010 年版附录 V A), 在 250 nm 波长处测定吸光度(A)值, 以 A 值为纵坐标(Y)、质量浓度为横坐标(X), 绘制标准曲线, 得回归方程: $Y = 0.0681X - 0.0068$, $r = 0.9999$ 。葛根素在 1.645~13.160 $\mu\text{g/mL}$ 与 A 值呈良好的线性关系。

精密取 PF 原料细粉 10 mg, 置 50 mL 量瓶中, 加 95%乙醇至刻度, 摇匀, 精密量取 1 mL, 置 25 mL 量瓶中, 加乙醇至 2.5 mL, 再加水至刻度, 摇匀, 以相应的溶液为空白, 依法测定 A 值, 根据标准曲线计算供试品溶液中葛根素的量, 以葛根素计的 PF 原料总黄酮的量为 62.19%。

2.2 PF-NS 制备

采用高压均质法^[20-24]制备 PF-NS。经过预试验确定了以表面活性剂 P188、空间稳定剂 HPMC 等为主的 PF-NS 处方。称取处方量的 P188、HPMC 及 PF 原料, 加适量超纯水分散均匀, 先高速分散机 4 000 r/min 分散 5 min(预试验发现, 低于 5 min, 则需增大高压均质次数, 才能制得合适粒径的混悬液; 而超过 5 min, 分散形成的泡沫过多, 严重影响后续操作), 继以高压均质机 150 MPa 均质 15 次, 制备 PF-NS。以粒径、多分散指数(polydispersity index, PDI)、Zeta 电位及载药量等为考察指标, 优化 P188-HPMC 比例及用量、PF 用量、均质压力和次数。

2.2.1 P188-HPMC 比例 固定 P188-HPMC 总量 2.0%、PF 原料用量 10.0%, 考察 P188-HPMC 不同比例对 PF-NS 粒径、Zeta 电位等参数的影响, 结果见表 1。由考察结果可知, 当 P188-HPMC 比例为 1:2 时, 所得 PF-NS 的 PDI、粒径最小而 Zeta 电位最高, 稳定性较高, 故选择表面活性剂、空间稳定剂 P188-HPMC 的比例为 1:2。

2.2.2 P188-HPMC 用量 固定 P188-HPMC 比例 1:2、PF 原料用量 10.0%, 考察 P188-HPMC 不同用量对 PF-NS 粒径、电位等参数的影响, 结果见表 2。由考察结果可知, 当 P188-HPMC 用量为 1.0%

表 1 P188-HPMC 不同比例对 PF-NS 粒径等参数的影响 ($\bar{x} \pm s, n=3$)

Table 1 Effect of P188-HPMC ratio on parameters of PF-NS ($\bar{x} \pm s, n=3$)

P188-HPMC	PDI	粒径 / nm	Zeta 电位 / mV
2 : 1	0.476±0.290	545.8±19.7	26.39±2.61
3 : 1	0.431±0.360	518.7±17.4	28.21±2.99
1 : 1	0.428±0.210	478.4±14.3	29.32±3.02
1 : 2	0.408±0.170	458.3±10.1	31.38±3.29
1 : 3	0.414±0.220	469.7±13.3	27.83±4.01

表 2 P188-HPMC 不同用量对 PF-NS 粒径等参数的影响 ($\bar{x} \pm s, n=3$)

Table 2 Effect of P188-HPMC dosage on parameters of PF-NS ($\bar{x} \pm s, n=3$)

P188-HPMC / %	PDI	粒径 / nm	Zeta 电位 / mV
0.5	0.393±0.140	445.2±15.3	24.78±1.53
1.0	0.387±0.170	441.6±14.8	32.21±2.92
1.5	0.396±0.280	462.7±15.6	30.81±2.81
2.0	0.408±0.170	458.3±10.1	31.38±3.29
2.5	0.434±0.460	551.7±16.9	29.12±3.94

时, 所得 PF-NS 的 PDI、粒径最小而 Zeta 电位最高, 稳定性较高, 故选择 P188-HPMC 的用量为 1.0%。

2.2.3 PF 原料用量 固定 P188-HPMC 比例 1 : 2、用量 1.0%, 考察 PF 不同用量对 PF-NS 粒径、电位等参数的影响, 结果见表 3。由考察结果可知, 当 PF 用量为 5.0% 及 10.0% 时, 所得 PF-NS 的 PDI、粒径均最小而 Zeta 电位均较高, 稳定性较好。为减少临床口服剂量, 故选择 PF 用量为 10.0%。

2.2.4 均质压力及次数 固定 P188-HPMC 比例 1 : 2、用量 1.0% 及 PF 用量 10.0%, 考察均质压力和时间对 PF-NS 粒径、电位等参数的影响, 结果见表 4。由考察结果可知, 当均质压力 150 MPa 时, 均质次数 15 及 20 次所得 PF-NS 的 PDI、粒径均最

表 3 PF 不同用量对 PF-NS 粒径等参数的影响 ($\bar{x} \pm s, n=3$)

Table 3 Effect of PF dosage on parameters of PF-NS ($\bar{x} \pm s, n=3$)

PF / %	PDI	粒径 / nm	Zeta 电位 / mV
5.0	0.373±0.110	439.7± 13.9	31.97±1.91
10.0	0.387±0.170	441.6± 14.8	32.21±2.92
15.0	0.591±0.470	661.9± 75.2	27.88±3.03
20.0	0.989±0.690	986.7±113.6	24.17±2.91

表 4 均质压力和次数对 PF-NS 粒径等参数的影响 ($\bar{x} \pm s, n=3$)

Table 4 Effect of homogenization time and pressure on parameters of PF-NS ($\bar{x} \pm s, n=3$)

压力 / MPa (次数)	PDI	粒径 / nm	Zeta 电位 / mV
100 (15)	0.407±0.190	496.8±14.6	31.03±1.74
100 (20)	0.393±0.180	449.9±16.1	31.63±2.93
150 (15)	0.387±0.170	441.6±14.8	32.21±2.92
150 (20)	0.381±0.140	430.1±12.9	31.91±2.91

小而 Zeta 电位均较高, 但无显著性差别。为节能降耗, 故选择均质压力为 150 MPa、次数为 15 次。

2.2.5 PF-NS 制备工艺验证 根据以上单因素试验结果 (未考虑交互效应), 得 PF-NS 制备工艺参数为 P188-HPMC 比例为 1 : 2、用量为 1.0%、PF 用量为 10.0%、150 MPa 高压均质 15 次。据此工艺条件验证生产 3 批, 所得 PF-NS 的 PDI、平均粒径及 Zeta 电位分别为 0.384±0.130、(434.7±13.1) nm 及 (32.03±2.71) mV。

2.3 PF-NS 冻干粉制备及验证

为保持 PF-NS 的稳定, 将上述工艺验证制得的纳米混悬液加入 2% 甘露醇于 -80 °C 冰箱中预冻 8 h, 冷冻干燥 (-40 °C, -0.01 MPa) 20 h, 即得。

按比例称取原辅料, 验证 PF-NS 及其冻干粉制备工艺, 得疏松 PF-NS 冻干粉。

2.4 PF 物理混合物制备

称取处方量的 P188、HPMC 及 PF, 加适量超纯水分散均匀, 加 2% 甘露醇同法冷冻干燥, 即得 PF 物理混合物。

2.5 PF-NS 冻干粉表征

2.5.1 PF-NS 冻干粉粒径、PDI 及 Zeta 电位测定 采用激光粒度仪测定 PF-NS 及其冻干粉的粒径、多分散指数及 Zeta 电位。PF-NS 用超纯水稀释 25 倍测定粒径, 原液直接测定 Zeta 电位。PF-NS 冻干粉用超纯水制成适宜浓度的溶液, 测定粒径及 Zeta 电位。测定粒径分布见图 1。PF-NS 冻干粉的粒径为 (479.7±14.7) nm, PDI 为 0.524±0.220, Zeta 电位为 (29.68±3.97) mV。

2.5.2 PF-NS 冻干粉差示扫描量热 (DSC) 分析 将 P188、HPMC、PF 原料药、PF 物理混合物及 PF-NS 冻干粉进行 DSC 分析。以氧化铝为参比物, 在氮气流中, 从 30 °C 到 300 °C, 以 10 °C/min 的速率升温扫描, 结果见图 2。由分析结果可知, PF 在 66.9 °C

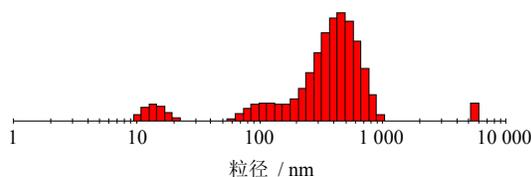


图 1 PF-NS 冻干粉粒径分布图

Fig. 1 Particle size of lyophilized powder in PF-NS

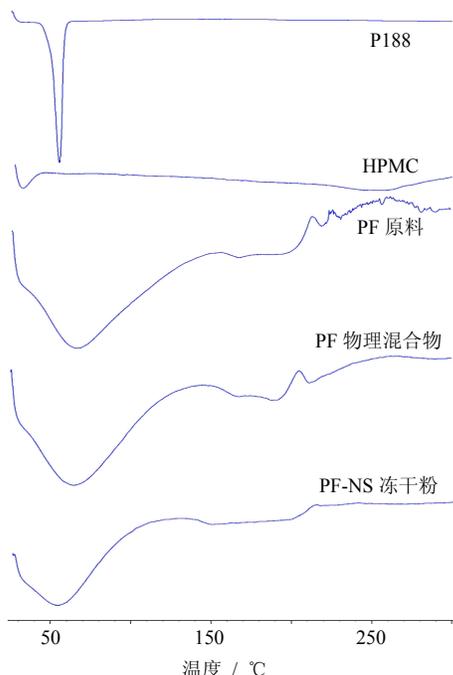


图 2 PF-NS 冻干粉 DSC 分析图谱

Fig. 2 DSC curves of lyophilized powder in PF-NS

有吸热峰, PF 物理混合物保留了药物和辅料的特征峰, 基本是 PF 与各辅料的吸热峰的叠加, 而 PF-NS 冻干粉的 DSC 图谱上 66.9 °C 吸热峰消失, 说明 PF 以无定形态分散于纳米粒子中。

2.5.3 PF-NS 冻干粉 X 射线衍射 (XRD) 分析 采用 XRD 分析测试样品 (P188、HPMC、PF 原料、PF-NS 冻干粉)。测试条件为 CuK α 作为辐射源衍射 ($r=0.154$ nm), 40 kV, 154 mA, 连续扫描, 扫描速度 5°/min, 间隔 0.1°。通过不同晶面发生的衍射现象的强度来绘制衍射图, 以得到样品晶体结构和粒度方面的信息。分析结果见图 3。由分析结果可知, PF-NS 冻干粉与 PF 原料药的 XRD 谱图相似, 可能是多成分相互影响掩盖了葛根素等主要成分的晶体衍射信息。

2.6 HPLC 测定 PF-NS 冻干粉中 4 种有效成分方法建立

2.6.1 色谱条件 Kromasil 100-5 C₁₈ (250 mm×4.6 mm, 5 μ m) 色谱柱, 预柱 (Security Guard, C₁₈,

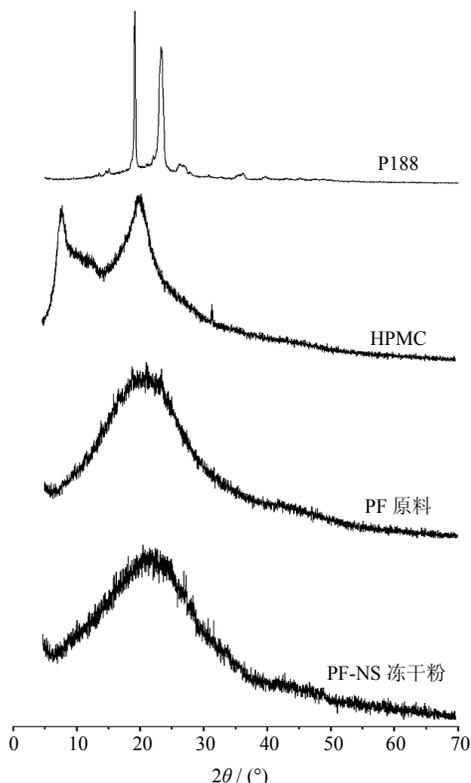


图 3 PF-NS 冻干粉 XRD 图谱

Fig. 3 XRD spectra of lyophilized powder in PF-NS

4.0 mm×3.0 mm, Phenomenex); 以甲醇-0.1%枸橼酸溶液为流动相, 梯度洗脱^[1]; 体积流量为 1.0 mL/min; 柱温为 40 °C; 进样量为 10 μ L; 检测波长为 250 nm。

2.6.2 供试品溶液的制备 精密称取 PF-NS 冻干粉 0.1 g, 置 25 mL 量瓶中, 加入 30%乙醇溶液稀释至刻度, 0.45 μ m 微孔滤膜滤过, 即得。

2.6.3 空白供试品溶液的制备 按处方比例称取缺 PF 的辅料, 制得空白纳米混悬液冻干粉, 同“2.6.2”项制备即得。

2.6.4 对照品溶液的制备 精密称取各对照品适量, 分别用甲醇制成含 3'-羟基葛根素 0.294 mg/mL、葛根素 0.721 mg/mL、大豆苷 0.317 mg/mL 及大豆苷元 0.219 mg/mL 的溶液, 即得。精密吸取各对照品溶液适量, 用起始比例的流动相制成含 3'-羟基葛根素 29.4 μ g/mL、葛根素 144.2 μ g/mL、大豆苷 31.7 μ g/mL 及大豆苷元 21.9 μ g/mL 的混合对照品溶液。

2.6.5 系统适应性试验 精密吸取空白供试品溶液、供试品溶液及混合对照品溶液各 10 μ L, 注入液相色谱仪, 分析, 结果见图 4。由分析结果可知, 3'-羟基葛根素、葛根素、大豆苷和大豆苷元吸收峰分离良好, 辅料对测定无干扰。

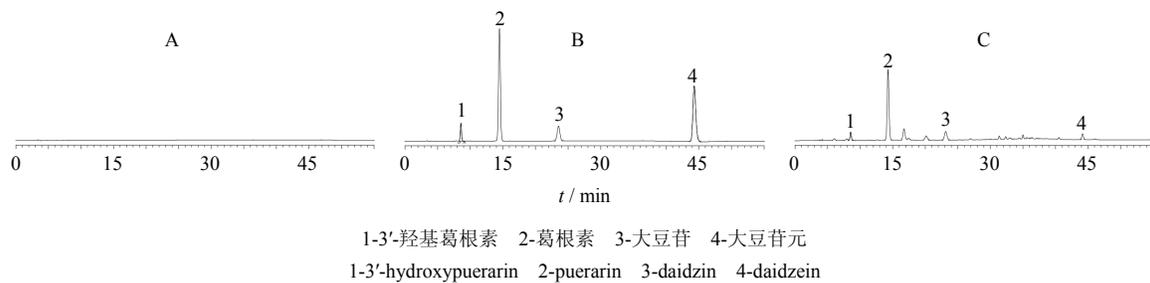


图4 空白供试品 (A)、混合对照品 (B) 及 PF-NS 冻干粉 (C) HPLC 色谱图

Fig. 4 HPLC chromatograms of blank (A), mixed reference substances (B), and lyophilized powder of PF-NS (C)

2.6.6 检测限及定量限 将各对照品色谱峰测出的信号与空白样品测出的信号进行比较, 分别以信噪比为 3:1 及 10:1 时注入仪器的量确定检测限和定量限。结果 3'-羟基葛根素、葛根素、大豆苷和大豆苷元的检测限分别为 9.41、8.65、10.14、7.01 ng, 定量限分别为 29.40、28.84、34.87、21.90 ng。

2.6.7 线性关系考察 分别精密吸取上述混合对照品溶液适量, 进样分析, 以峰面积 (Y) 对对照品的进样质量 (X, ng) 进行线性回归, 得回归方程及线性范围分别为 3'-羟基葛根素: $Y=2\ 889.3 X+811\ 837$, 81.28~406.4 ng; 葛根素: $Y=4\ 892.7 X-429\ 161$, 670.4~3 352 ng; 大豆苷: $Y=4\ 151.7 X-69\ 893$, 136.96~684.8 ng; 大豆苷元: $Y=7\ 807.3 X-43\ 979$, 31.04~155.2 ng; r 均 > 0.999 5。

2.6.8 精密度试验 精密吸取各对照品溶液, 注入液相色谱仪进行分析, 重复 6 次, 所得 3'-羟基葛根素、葛根素、大豆苷和大豆苷元峰面积的 RSD 分别为 1.03%、1.18%、0.97%、1.26%, 表明仪器精密度良好。

2.6.9 重复性试验 精密称取 PF-NS 冻干粉 0.1 g, 6 份, 按“2.6.2”项下方法制备。进样分析, 所得 3'-羟基葛根素、葛根素、大豆苷和大豆苷元质量分数分别为 1.036、10.396、1.462、0.524 mg/g, 其 RSD 分别为 1.61%、1.21%、0.98%、1.57%, 表明本法重复性良好。

2.6.10 稳定性试验 于 0、1、2、4、8 h, 分别精密吸取供试品溶液, 注入色谱仪分析, 测得 3'-羟基葛根素、葛根素、大豆苷和大豆苷元峰面积的 RSD 分别为 1.21%、1.34%、0.96%、1.13%。表明供试品溶液在 8 h 内稳定。

2.6.11 加样回收试验 精密量取已测定的 PF-NS 冻干粉 0.05 g, 6 份, 分别精密加入相当量的对照品溶液, 挥干溶剂, 同“2.6.2”项下方法处理, 测定, 计算加样回收率。结果 3'-羟基葛根素、葛根素、大

豆苷和大豆苷元的平均回收率分别为 (100.28 ± 2.52) %、(100.26 ± 2.33) %、(100.08 ± 3.35) %、(100.44 ± 3.48) %。结果表明, 回收率符合规定。

2.7 溶出度测定

取 PF-NS 冻干粉及其物理混合物各 1.2 g, 各 6 份, 采用《中国药典》2010 年版一部附录 XC 规定的溶出度测定项下第一法转篮法, 以人工胃液 (pH 1.2) 300 mL 为溶出介质, 温度为 (37 ± 0.5) °C, 转速 100 r/min。分别于 3、5、10、15、20、30、45、60 min 取样 1 mL, 同时补充同温度超纯水 1 mL, 0.45 μm 微孔滤膜滤过, 精密量取滤液 10 μL, HPLC 分析, 计算 4 种有效成分的累积溶出量, 以时间对累积溶出率作图得溶出曲线, 结果见图 5。

由 DD solver 软件 Univariate ANOVA 分析数据可知, PF-NS 冻干粉中 4 种有效成分的溶出速率均明显高于其物理混合物 ($P < 0.01$), PF-NS 冻干粉中 4 种有效成分的溶出速率无明显差异 ($P > 0.05$)。由 DD solver 软件 Weibull Model 分析 (表 5) 结果说明 PF-NS 冻干粉可显著提高总黄酮中葛根素等 4 种成分的释放速率, 4 种成分基本为同步释放。

3 讨论

溶出速率是指药物于一定条件下从制剂中溶出的速度和程度, 是一种控制药物制剂质量的体外检测方法。溶出度试验可部分反映固体制剂中主药的某些理化性质、处方组成、辅料品种及性质、生产工艺等差异。目前, 体外溶出试验已作为固体制剂的质控手段之一。

中药制剂有效成分的溶出是体内吸收的必要前提, 也必将影响其药效的发挥。为改善葛根总黄酮的水溶性及生物利用度问题, 本实验采用高压均质法制备了 PF-NS, 并测定了其中 4 种有效成分的体外溶出度。PF-NS 冻干粉中 4 种有效成分溶出迅速, 其溶出速率显著优于其物理混合物。PF-NS 冻干粉在 15 min 时几乎全部溶出, 而其物理混合物的累积

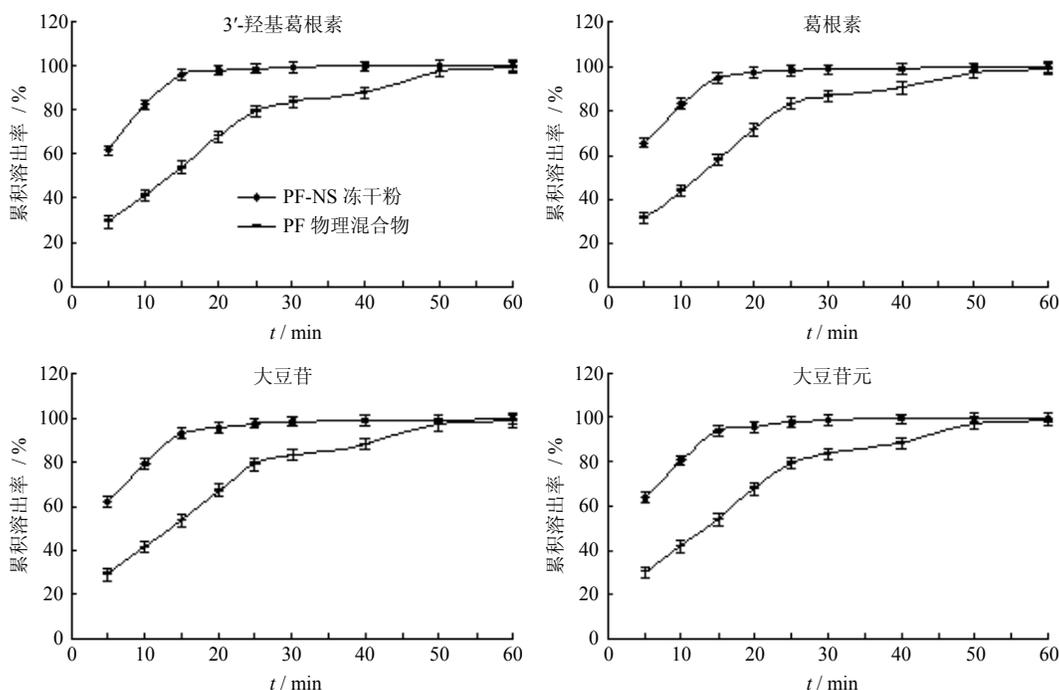


图 5 PF-NS 冻干粉 4 种有效成分的溶出曲线

Fig. 5 Dissolution curves of four PF effective components of lyophilized powder of PF-NS

表 5 4 种黄酮类成分 DD solver 测定结果 ($\bar{x} \pm s, n=6$)

Table 5 DD solver results of four effective components ($\bar{x} \pm s, n=6$)

成分	T_{50} / min		T_d / min		β	
	PF-NS 冻干粉	物理混合物	PF-NS 冻干粉	物理混合物	PF-NS 冻干粉	物理混合物
3'-羟基葛根素	3.64 ± 0.26	12.13 ± 0.49	5.44 ± 0.32	17.42 ± 0.71	0.92 ± 0.06	1.01 ± 0.01
葛根素	3.08 ± 0.31	11.03 ± 0.62	4.73 ± 0.36	15.82 ± 0.90	0.86 ± 0.07	1.02 ± 0.03
大豆苷	3.40 ± 0.19	12.16 ± 0.45	5.25 ± 0.18	17.40 ± 0.62	0.85 ± 0.05	1.02 ± 0.02
大豆苷元	3.26 ± 0.09	12.04 ± 0.29	5.06 ± 0.09	17.31 ± 0.49	0.83 ± 0.02	1.01 ± 0.02

T_{50} 及 T_d 分别指药物溶出 50% 及 63.2% 所需的时间

T_{50} and T_d are the time required for 50% and 63.2% drug dissolution, respectively

溶出率不足 50%。

NS 不仅可大幅减小药物的粒径, 增大其比表面积, 增强其渗透性, 从而使药物的饱和溶解度和溶出率都得到了提高; 还可改变药物的晶型, 增加药物中无定型态晶型的比例或完全转换成无定型态, 提高药物的溶解度。当药物粒子 $< 1 \mu\text{m}$ 时, 其内在溶出速率会发生突然增大的现象。因此, 将难溶性药物制成 NS 后, 其体外溶出率可得到明显提高^[18]。

本实验对 PF-NS 冻干粉的研究结果表明, NS 可以显著改善难溶性药物的体外溶出速度, 适合作为难溶性药物 PF 的给药系统。条件许可时应进一步研究甘露醇等冻干保护剂的用量对 PF-NS 冻干粉粒径、PDI 及 Zeta 电位以及溶出度得影响, 并制备

PF-NS 片剂或胶囊进一步研究其成型工艺、质量标准 and 释放特性。

参考文献

[1] 中国药典 [S]. 一部. 2010.
 [2] 付爱珍, 吴学芹, 董娟, 等. 葛根正丁醇部位的化学成分研究 [J]. 现代药物与临床, 2013, 28(4): 484-486.
 [3] 国家食品药品监督管理局国家药品标准颁布件 [S]. YBZ013422006-2009Z, 2009.
 [4] 禹志领, 张广钦, 赵红旗. 葛根总黄酮对血液粘度、血栓形成及血小板功能的影响 [J]. 中药材, 1997, 20(9): 468-469.
 [5] 李娟, 胡永华. 葛根素对小鼠细胞肺癌 H446 细胞周期和相关周期蛋白表达的影响 [J]. 中草药, 2008, 39(10): 1535-1537.
 [6] 季鸥, 沈群, 司叶俊. 葛根总黄酮对维甲酸耐药急

- 性早幼粒细胞白血病细胞系 NB4-R1 增殖及凋亡的影响 [J]. 中华血液学杂志, 2013, 34(5): 455-457.
- [7] 徐灵源, 黎 荣, 梁 韬, 等. 葛根总黄酮逆转链脲佐菌素诱导糖尿病小鼠胰腺损伤的研究 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(8): 231-234.
- [8] 张素慧, 宁 炼, 石劲敏, 等. 葛根总黄酮经鼻给药对硝酸甘油致偏头痛模型大鼠的保护作用 [J]. 中国新药与临床杂志, 2013, 22(5): 394-398.
- [9] 熊正英, 张 怡, 李宝成. 葛根总黄酮对大强度耐力训练大鼠红细胞抗氧化能力和 ATP 酶活性影响的实验研究 [J]. 北京体育大学学报, 2008, 31(2): 193-195.
- [10] 肖培根. 新编中药志 (第 5 卷) [M]. 北京: 化学工业出版社, 2007.
- [11] 张志荣, 游学均, 魏振平, 等. 愈风宁心胶囊在兔体内的药动学和生物利用度研究 [J]. 中国药学杂志, 1997, 32(4): 224-226.
- [12] 吴燕红, 苏子仁, 赖小平, 等. 愈风宁心片中葛根素在小鼠体内的药动学和生物利用度研究 [J]. 中药新药与临床药理, 2004, 15(4): 259-261.
- [13] 郭建平, 孙其荣, 姚康德, 等. 葛根黄酮载药系统表征 [J]. 中国药学杂志, 2001, 36(11): 745-747.
- [14] 葛月宾, 王旭彬, 郭伟林, 等. 大豆昔元-水溶性壳聚糖固体分散体的制备 [J]. 中国中药杂志, 2010, 35(3): 293-296.
- [15] 何典鸿, 韩立炜, 王 媛, 等. 以胆盐/磷脂混合胶束制备技术提高葛根素溶解度的研究 [J]. 中国中药杂志, 2010, 35(11): 1395-1398.
- [16] 汤丽娟, 乔培香, 张凌云. 大豆昔元-PVP 共沉淀物的制备及其体外溶出度的研究 [J]. 药学学报, 1989, 24(10): 778-782.
- [17] Jacobs C, Kayser O, Müller R H. Nanosuspensions as a new approach for the formulation for the poorly soluble drug tarazepide [J]. *Int J Pharm*, 2000, 196(2): 161-164.
- [18] Rabinow B E. Nanosuspensions in drug delivery [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2004, 3(9): 785-796.
- [19] Kocbek P, Baumgartner S, Kristl J. Preparation and evaluation of nanosuspensions for enhancing the dissolution of poorly soluble drugs [J]. *Int J Pharm*, 2006, 312(1/2): 179-186.
- [20] Wang Y C, Liu Z P, Zhang D R, *et al.* Development and *in vitro* evaluation of deacety mycoepoxydiene nanosuspension [J]. *Colloids Surf B: Biointerfaces*, 2011, 83(2): 189-197.
- [21] 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.
- [22] 胡霓霓, 谭群友, 魏农农, 等. 水飞蓟宾纳米粒的制备及其理化性质研究 [J]. 中草药, 2009, 40(9): 1384-1387.
- [23] 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度测定 [J]. 中草药, 2012, 43(3): 467-470.
- [24] 武毅君, 姚 静, 周建平, 等. 姜黄素温敏型纳米凝胶的制备及性质研究 [J]. 中草药, 2013, 44(16): 2234-2239.