

金丝桃苷固体纳米晶体的制备及其体外释放研究

武娜^{1,2}, 张利红^{1,2}, 程玲^{2,3}, 李娟娟^{2,3}, 邱玲^{2,3}, 沈刚^{2,3}, 韩晋^{2*}, 袁海龙^{2*}

1. 江西中医药大学, 江西 南昌 330000

2. 中国人民解放军第三〇二医院, 北京 100039

3. 成都中医药大学, 四川 成都 611137

摘要: 目的 制备金丝桃苷固体纳米晶体(hyperoside solid nanocrystal, Hyp-SN), 并考察其体外释放特性。方法 采用高压均质法制备Hyp纳米混悬剂, 并进一步冷冻干燥得Hyp-SN。以平均粒径及多分散度指数(PI)为指标, 通过单因素试验优化处方及制备工艺; 对最佳处方及制备工艺所得Hyp-SN进行理化性质表征, 并测定其体外释放特性。结果 以叔丁醇为冻干保护剂制备的Hyp-SN平均粒径为 (405.2 ± 14.6) nm, PI为 0.25 ± 0.08 ($n=3$); 扫描电镜显示Hyp-SN呈不规则棒状, 大小较均匀, X射线衍射图谱表明Hyp制备成纳米混悬剂后, 仍以结晶状态存在; 体外释放结果表明Hyp-SN的溶出速率和溶解度显著高于Hyp物理混合物。结论 Hyp-SN制备方法简便, 能显著提高难溶性药物的溶解度和溶出速率, 具有广阔的应用前景。

关键词: 金丝桃苷; 叔丁醇; 固体纳米晶体; 冷冻干燥; 体外释放

中图分类号: R283.6 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2015)12-1759-05

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2015.12.009

Preparation of hyperoside solid nanocrystal and evaluation of its *in vitro* release

WU Na^{1,2}, ZHANG Li-hong^{1,2}, CHENG Ling^{2,3}, LI Juan-juan^{2,3}, QIU Ling^{2,3}, SHEN Gang^{2,3}, HAN Jin², YUAN Hai-long²

1. Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330000, China

2. 302 Military Hospital of China, Beijing 100039, China

3. Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 611137, China

Abstract: Objective To prepare the hyperoside solid nanocrystal (Hyp-SN) and to determine the *in vitro* release. **Methods** The high pressure homogenization technology was applied to preparing Hyp nanosuspension, and then Hyp-NS was solidificated into Hyp-SN by freeze-drying. The fomulation and process of Hyp-SN were optimized by the single factor experiment. Dried powders were prepared under the optimal condition and characterized for crystallinity and particle size. *In vitro* dissolution of Hyp-SN was also determined. **Results** The particle size of Hyp-SN protected by tert-butyl alcohol was (405.2 ± 14.6) nm, as well as the polydispersity index (PI) was 0.25 ± 0.08 . The results of SEM showed that Hyp-SN powder was irregular rod and XRD showed Hyp was crystalline in both coarse powder and nanosuspensions. In the *in vitro* dissolution test, Hyp-SN showed an increased dissolution markedly. **Conclusion** The method employed to prepare the Hyp-SN is simple and feasible. Hyp-SN could significantly improve the dissolution of Hyp. It has a broad application prospects.

Key words: hyperoside; tert-butyl alcohol; solid nanocrystal; freeze-drying; *in vitro* release

金丝桃苷(hyperoside, Hyp)又名槲皮素-3-O- β -D-吡喃半乳糖苷, 是广泛存在于金丝桃科(Clusiaceae)、蔷薇科(Rosaceae)、锦葵科(Malvaceae)等多种植物体内的黄酮醇苷类化合物。

药理研究表明Hyp具有镇痛、抗氧化、保护心肌和抗乙肝病毒等广泛的药理活性^[1-2]。Hyp属于难溶性物质, 其生物利用度较低, 极大限制了该药物的应用。制备成纳米混悬剂(nanosuspension, NS)后,

收稿日期: 2015-01-31

基金项目: 国家新药创制重大专项(2012ZX09J12108-04C); 国家教育部留学归国人员科研启动基金(20101561)

作者简介: 武娜(1992—), 女, 硕士研究生, 研究方向为中药新制剂、新剂型、新技术研究。E-mail: 258025846@qq.com wnpharm@163.com

*通信作者 韩晋, 硕士, 硕士生导师, 研究方向为医院药学。Tel: (010)66933225 E-mail: hanjin302emba@163.com

袁海龙, 博士, 研究员, 博士生导师, 研究方向为中药新型给药系统。Tel: (010)66933367 E-mail: yhlpharm@126.com

能减小药物粒径,增大比表面积,因而能有效提高药物饱和溶解度及溶出速率^[2]。此外 NS 能增强药物与生物膜的黏附性,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^[3]。然而,NS 属热力学与动力学不稳定体系,物理稳定性差,其在储存中经常会产生晶体长大和粒子聚集、沉降的现象^[4]。固体纳米晶体(solid nanocrystal, SN)作为 NS 给药系统的一种改良技术,是实现 NS 稳定化的理想选择^[5]。在冷冻干燥或喷雾干燥制备 SN 的过程中,随着水分的散失,粒子之间发生不可逆的聚合、团聚、增长等“固化损伤”,且疏水性越强的药物越容易发生聚集^[6]。在固化前加入保护剂,借助立体稳定作用或静电排斥作用能产生“固化保护”作用,所以保护剂的选择对纳米粒的保护作用至关重要。平均粒径较小且高度均一可以增加药物的稳定性,尽量避免奥氏熟化作用^[7]。

本实验采用高压均质法制备 Hyp-NS,并进一步冷冻干燥制得 Hyp-SN。以 NS 最重要的指标平均粒径和多分散度指数(PI)为考察指标,通过单因素试验优化处方及工艺;对最佳处方及工艺所得 Hyp-SN 进行理化性质表征,并测定其体外溶出度。

1 仪器与材料

Nano DeBEE 高压均质机,美国必宜 DeBEE 公司;S-4800 扫描电镜,日本日立公司;Winner801 纳米激光粒度仪,济南微纳颗粒仪器股份有限公司;D8-Advance X 射线衍射仪,德国布鲁克公司;FSH-2 型可调高速匀浆器,江苏省金坛市荣华仪器制造有限公司;FD-1-50 真空冷冻干燥机,北京博医康实验仪器有限公司;RC-6D 溶出度测试仪,天津市光学仪器厂;LC-20AT 高效液相色谱仪、SPD-M20A 检测器,日本岛津公司。

Hyp 原料药,质量分数>90%,由中国人民解放军第三〇二医院药理学部药理研究室提供,批号 20140421;Hyp 对照品,成都普菲德生物技术有限公司,批号 140207,质量分数>98%;明胶空心胶囊,浙江天龙胶丸有限公司;十二烷基硫酸钠(SDS)、聚维酮(PVP K30)、甘露醇、叔丁醇、山梨醇、丙三醇均购于北京凤礼精求商贸有限责任公司;乙腈为色谱纯;磷酸为分析纯;水为超纯水。

2 方法与结果

2.1 Hyp-NS 的制备

采用高压均质法制备 Hyp-NS。首先将稳定剂 PVP K30 和 SDS 各 10.0 mg 均匀分散在 20 mL 纯化

水中,再加入 0.1 g Hyp,用高速匀浆机剪切后,再进入高压均质机制备 Hyp-NS。通过纳米激光粒度仪测量混悬剂的平均粒径和 PI 值,以二者为指标,对稳定剂(PVP K30-SDS 1:1)和 Hyp 的比例(质量比)、高速剪切次数(10 000 r/min,每次 1 min)、高压均质压力以及高压均质循环圈数 4 个影响因素进行考察,结果见表 1~4。

表 1 显示 Hyp-NS 平均粒径和 PI 值随着稳定剂用量的增加显著减小,虽然当稳定剂用量达到 4:10 时,平均粒径和 PI 值均增大,但和 3:10 的用量组相比无显著性差异。表 2 显示高速剪切次数对表 1 稳定剂(PVP K30-SDS 1:1)与 Hyp 质量比对 Hyp-NS 平均粒径和 PI 值的影响($n=3$)

Table 1 Effect of stabilizer (PVP K30-SDS 1:1) vs Hyp mass ratio on average particle size and PI values ($n=3$)

稳定剂与 Hyp 质量比	平均粒径/nm	PI 值
1:10	1 465.7±70.1**	0.47±0.14*
2:10	1 204.4±62.3*	0.42±0.12
3:10	1 099.2±50.7	0.36±0.09
4:10	1 127.5±55.1	0.41±0.13

与 3:10 组比较: * $P<0.05$ ** $P<0.01$

* $P<0.05$ ** $P<0.01$ vs 3:10 group

表 2 高速剪切次数对 Hyp-NS 平均粒径和 PI 值的影响($n=3$)

Table 2 Effect of high-speed cut times on average particle size and PI values ($n=3$)

高速剪切次数	平均粒径/nm	PI 值
1	1 057.6±51.5**	0.36±0.12*
3	972.9±43.6**	0.30±0.11
5	715.7±35.9	0.26±0.09
7	809.2±40.4	0.27±0.11

与 5 次组比较: * $P<0.05$ ** $P<0.01$

* $P<0.05$ ** $P<0.01$ vs 5 times group

表 3 高压均质压力对 Hyp-NS 平均粒径和 PI 值的影响($n=3$)

Table 3 Effect of homogenization pressure on average particle size and PI values ($n=3$)

高压均质压力/MPa	平均粒径/nm	PI 值
60	680.9±30.3**	0.26±0.08
100	540.6±28.4*	0.25±0.08
140	480.4±25.7	0.23±0.05
180	510.2±27.8	0.24±0.06

与 140 MPa 组比较: * $P<0.05$ ** $P<0.01$

* $P<0.05$ ** $P<0.01$ vs 140 MPa group

表 4 高压均质循环圈数对 Hyp-NS 平均粒径和 PI 值的影响 ($n=3$)Table 4 Effect of homogenization cycles on average particle size and PI values ($n=3$)

高压均质循环圈数	平均粒径/nm	PI 值
10	487.2±15.9**	0.24±0.07
20	372.7±13.6	0.22±0.06
30	412.5±14.7	0.26±0.09

与 20 圈组比较: ** $P<0.01$ ** $P<0.01$ vs 20 cycles group

混悬剂平均粒径和 PI 值的影响与稳定剂用量类似, 平均粒径和 PI 值随着剪切次数的增加而减小, 剪切 5 次时达到最小值。表 3 和 4 显示 Hyp-NS 平均粒径和 PI 值均随着均质压力和圈数的增加先减小后增大。综合上述所有因素, 最佳工艺参数为稳定剂和 Hyp 的比例为 3:10, 高速剪切 5 次(每次 1 min, 10 000 r/min)、高压均质压力 140 MPa 以及高压均质循环 20 圈。

2.2 最佳工艺的验证

按照处方比例称取 Hyp 与稳定剂各 3 份, 按上述确定的最佳工艺制备 3 批 Hyp-NS 进行验证试验, 测定 Hyp-NS 的平均粒径及 PI 值。实验结果表明, 最佳工艺制备出的 3 批 Hyp-NS 平均粒径分别为 (364.6±13.3)、(380.7±16.1)、(396.1±18.8) nm, PI 值分别为 0.20±0.07、0.22±0.09、0.23±0.09, 说明此制备工艺稳定、可行。

2.3 冻干保护剂的筛选

为保持 NS 的稳定, 考察不同保护剂种类及用量对纳米晶体的保护作用。选取甘露醇、山梨醇、丙三醇、叔丁醇 4 种多元醇各 10% 作冻干保护剂, 将最佳工艺制得的 Hyp-NS [平均粒径为 (364.6±13.3) nm, PI 值为 0.20±0.07] 1 mL 置于 5 mL 的西林瓶中, 放置于 -50 °C 冷冻干燥机冷阱中预冻 2 h, 再抽真空, 于压强 10 Pa 下冷冻干燥, 即得。由表 5 可知, 叔丁醇对纳米粒的保护作用最好。再选取不同质量分数的叔丁醇(质量分数为 0、10%、20%、30%, 2 mL) 加入到纳米混悬液中, 按上述工艺冷冻干燥。由表 6 可知, 叔丁醇对纳米粒的保护作用与其加入的质量相关, 20% 叔丁醇的保护效果最好。

2.4 Hyp-SN 冻干粉制备

按处方制得的 Hyp-NS 中加入质量分数为 20% 叔丁醇, -60 °C 冷冻干燥机冷阱中预冻 12 h, 再抽

表 5 不同种类冻干保护剂对 Hyp-NS 的保护作用 ($n=3$)Table 5 Effect of different freeze-drying protective agents on Hyp-NS aggregation ($n=3$)

冻干保护剂	平均粒径/nm	PI 值
甘露醇	462.4±18.5*	0.25±0.10
叔丁醇	444.2±17.2	0.23±0.08
丙三醇	497.6±19.7*	0.27±0.12
山梨醇	478.4±17.1*	0.26±0.10

与叔丁醇组比较: * $P<0.05$ * $P<0.05$ vs tert-butyl alcohol group表 6 叔丁醇不同用量对 Hyp-NS 的保护作用 ($n=3$)Table 6 Effect of amount of tert-butyl alcohol on Hyp-NS aggregation ($n=3$)

叔丁醇用量/%	平均粒径/nm	PI 值
0	632.7±25.4	0.30±0.11
10	444.2±17.6**#	0.26±0.10
20	406.8±14.2**	0.24±0.08*
30	794.5±36.3**	0.42±0.13**

与未添加叔丁醇组比较: * $P<0.05$ ** $P<0.01$; 与添加 20% 叔丁醇组比较: # $P<0.05$ * $P<0.05$ ** $P<0.01$ vs 0% tert-butyl alcohol group; # $P<0.05$ vs 20% tert-butyl alcohol group

真空, 于压强 10 Pa 下完全干燥后取出, 即得。

按上述方法制得 3 批疏松的浅黄色 Hyp-SN 冻干粉, 测得复溶后粒径为 (405.2±14.6) nm ($n=3$)。

2.5 物理混合物冻干粉制备

称取适量 Hyp 粉末并按制备 Hyp-NS 的处方比例称取辅料, 加适量蒸馏水混匀后, 加 20% 叔丁醇同法冷冻干燥, 即得 Hyp 物理混合物冻干粉。

2.6 Hyp-SN 冻干粉表征

2.6.1 扫描电镜观察形态 取适量 Hyp 原料药和 Hyp-SN 冻干粉, 黏附于样品池上, 表层减压喷金处理以增加其电导率, 于扫描电镜 (SEM) 下观察其形态并拍摄照片。由图 1 可以看出, Hyp 原料药呈不规则块状结构。在高倍数电镜下观察 Hyp-SN 呈棒状结构, 粒径分布大部分在 400 nm 左右, 说明 Hyp-SN 经冷冻干燥过程仍能保持较小的粒径。

2.6.2 X 射线衍射 (XRD) 分析 将 Hyp 原料药 (Hyp-Bulk)、Hyp 原料药与 PVP K30 和 SDS 的物理混合物 (Hyp-PM)、PVP K30、SDS、Hyp-SN 冻干粉分别加入带有凹槽的定性分析用塑料玻璃板材中, 用毛玻璃片压实。扫描参数: 铜靶, k 线, 扫描范围 (2 θ) 3°~60°, 管压 40 kV, 管流 60 mA, 扫描步长 0.02°, 扫描速度 2°/min, 发散和散射狭缝

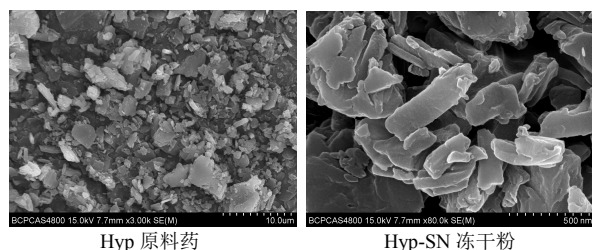


图1 扫描电镜图

Fig. 1 SEM images

1°, 接收狭缝 0.15 mm, 其 XRD 图谱见图 2。由图 2 可知, Hyp 在 10°~40° 具有特征性的高能衍射峰, 说明药物具有典型的晶体结构特征, 同时 SDS 在 0°~30° 也有 1 个明显的晶体衍射峰, PVP K30 无明显衍射峰。Hyp 与 PVP K30 和 SDS 的物理混合物的 X 衍射图与 Hyp 原料药相比, XRD 图中仍有明显的晶体衍射峰, 但是该衍射峰已被 PVP K30 和 SDS 的衍射宽带所掩盖和重叠, 衍射峰有所减小。Hyp-SN 冻干粉的 XRD 图谱则显示, 在该区间内, 固化粉末仍具有 Hyp 原料药结晶型的特征衍射峰, 但强度和数目明显减少。这一变化是因为 NS 的制备过程使药物结晶度降低。一般来说, 药物的粒径小、结晶度低有利于其溶出和吸收^[8]。

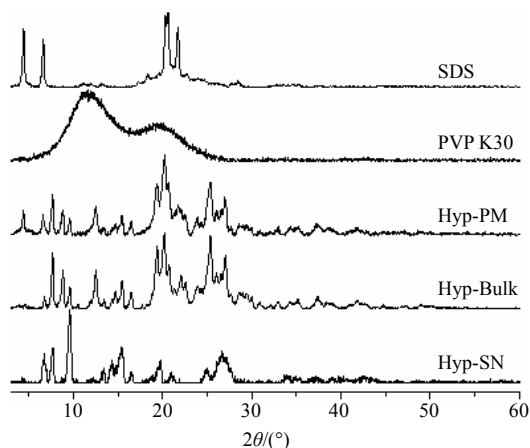


图2 XRD图

Fig. 2 X-ray diffractograms

2.7 Hyp-SN 体外释药特性考察

2.7.1 色谱条件 色谱柱为 Alltima™ C₁₈ 柱 (250 mm×4.6 mm, 5 μm); 流动相为乙腈-0.1%磷酸水溶液 (20:80), 体积流量 1.0 mL/min, 检测波长 360 nm, 柱温 25 °C, 进样体积 10 μL。

2.7.2 对照品溶液的配制 精密称取 Hyp 对照品 15.0 mg, 置 50 mL 量瓶中, 加甲醇溶解并稀释至刻度, 得 0.3 mg/mL 的 Hyp 对照品储备液。

2.7.3 供试品溶液的配制 取 Hyp-SN, 装入明胶空心胶囊壳中 (含 Hyp-SN 100 mg), 按照溶出度测定法 (《中国药典》2010 年版二部附录 XC 第一法), 以 pH 6.8 的磷酸盐缓冲液 (PBS) 900 mL 为溶出介质, 转速为 100 r/min, 依法操作, 60 min 时取样 2 mL, 过 0.45 μm 微孔滤膜, 取续滤液即得供试品溶液。

2.7.4 专属性考察 取 Hyp 对照品溶液、供试品溶液、阴性对照溶液 (空白溶出介质), 按 “2.7.1” 项下色谱条件进行测定, 阴性对照溶液在与 Hyp 对照品相同保留时间处未见色谱峰, 故认为其他成分对 Hyp 的测定无干扰, 其色谱图见图 3。

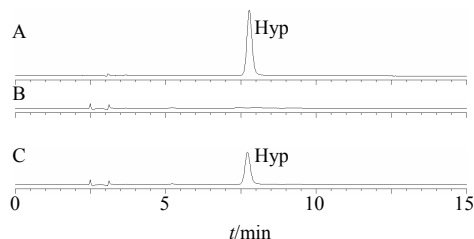


图3 Hyp 对照品 (A)、阴性对照溶液 (B) 和 Hyp-SN 供试品 (C) 的 HPLC 色谱图

Fig. 3 HPLC of Hyp reference substance (A), negative reference solution (B), and Hyp-SN sample (C)

2.7.5 线性关系考察 精密吸取质量浓度为 0.3 mg/mL 的 Hyp 对照品储备液适量, 用甲醇稀释得质量浓度为 6、12、24、48、96、120 μg/mL 系列对照品溶液, 按 “2.7.1” 项下色谱条件测定, 以质量浓度为横坐标 (X), 色谱峰面积为纵坐标 (Y), 绘制标准曲线, 得到回归方程为 $Y = 18\,571X + 2\,853.9$, $r = 0.999\,8$, 表明 Hyp 在 6~120 μg/mL 呈良好线性关系。

2.7.6 精密度试验 精密吸取 Hyp 质量浓度为 48 μg/mL 的对照品溶液, 按 “2.7.1” 项下色谱条件平行测定 6 次。结果显示, Hyp 峰面积 RSD 为 1.75%。

2.7.7 稳定性试验 精密吸取 “2.7.3” 项下供试品溶液于 0、3、6、9、12、24 h 测定峰面积, 结果显示, 供试品溶液在 24 h 内, Hyp 峰面积积分值的 RSD 为 0.71%, 说明供试品溶液在 24 h 内稳定。

2.7.8 重复性试验 取 “2.7.3” 项下供试品溶液 5 份, 按 “2.6.1” 项下色谱条件进样分析, 记录峰面积, 计算质量浓度。结果其 RSD 为 1.89%。

2.7.9 加样回收率试验 精密称取已测定 Hyp 质量分数的 Hyp-SN 6 份, 加入一定量的 Hyp 对照品溶液, 按 “2.7.3” 项下方法制备供试品溶液, 按 “2.7.1” 项下色谱条件进行测定, 计算回收率。结果回收率

平均值为 100.24%, RSD 为 2.63%, 说明本方法准确度高。

2.7.10 溶出介质的选择 模拟人体胃肠道环境, 选用 4 种不同的溶出介质, 分别为 pH 1.2 的盐酸溶液 (A) 及 pH 4.5、6.8、7.4 的 PBS (B、C、D), 于 60 min 时取样测定并计算累积溶出率, 结果 Hyp 在 4 种不同溶出介质的累积溶出率分别为 (41.81±0.74)%、(73.15±1.01)%、(89.81±1.25)%、(78.44±1.07)% ($n=3$)。可以看出, Hyp-SN 在 pH 6.8 的 PBS 中累积溶出率最好。故选用 pH 6.8 的 PBS 作为溶出介质。

2.7.11 体外释放度的测定 取 Hyp-SN 冻干粉和 Hyp 物理混合物装入胶囊中, 得 Hyp-SN 胶囊 (含 Hyp-SN 100 mg) 和 Hyp 物理混合物胶囊 (含 Hyp 原料药 100 mg) 各 3 粒, 按《中国药典》2010 年版二部附录 XC 第一法^[9], 以 900 mL pH 6.8 的 PBS 溶液为溶出介质, 温度 37 °C, 转速为 100 r/min, 依法操作, 分别于 5、10、15、20、30、45、60 min 时取样 2 mL (并同时补加等量的空白溶出介质), 0.45 μm 微孔滤膜滤过, 取续滤液作为供试品溶液。按“2.7.1”项下色谱条件测定, 记录峰面积, 计算样品累积溶出率, 结果见图 4。由溶出曲线图 (图 4) 可知, 在 60 min 时, Hyp-SN 的累积溶出率为 86.29%, 而 Hyp 物理混合物的累积溶出率为 51.25%, Hyp-SN 胶囊的溶出速率及溶出度显著优于 Hyp 物理混合物胶囊 ($P<0.01$)。

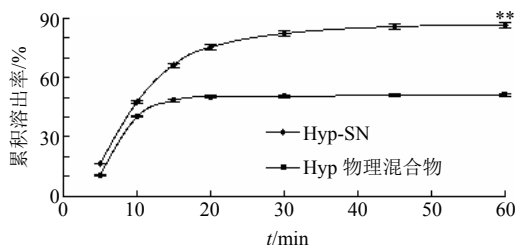
3 讨论

本实验使用高压均质法可简便、有效地制备难溶性药物 Hyp-NS, 使药物的粒径减小, 表面积增大, 结晶度降低。冷冻干燥提高了 NS 的贮存稳定性且再分散性好, 叔丁醇能起到支架保护剂^[10]的作用, 有效阻止粒子间的聚合, 减少 NS 在冻干期

间的固化损伤。且相比其他冻干保护剂, 叔丁醇在冻结时会形成针状结晶, 冰晶升华后留下了管状通道, 使水蒸气阻力大大减小, 升华速率显著提高, 节省了时间和能耗。药物在体内吸收常常由溶解的程度而决定, 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^[11], 从而影响药物生物利用度和疗效, Hyp-SN 和 Hyp 物理混合物胶囊相比, 溶出度和溶出速率均明显增大。将难溶性药物 Hyp 制成 SN 后, 其体外溶出速率及溶出量都得到明显改善。

参考文献

- [1] Wen J Y, Chen Z W. Protective effect of pharmacological preconditioning of total flavones of abelmoschus manihot on cerebral ischemic reperfusion injury in rats [J]. *Am J Chin Med*, 2007, 35(4): 653-661.
- [2] Ai G, Huang Z M, Liu C X. Pharmacokinetic study on hyperoside in Beagle's dogs [J]. *Chin Herb Med*, 2012, 4(3): 213-217.
- [3] Ghosh I, Bose S, Vippagunta R, et al. Nanosuspension for improving the bioavailability of a poorly soluble drug and screening of stabilizing agents to inhibit crystal growth [J]. *Int J Pharm*, 2011, 409(1/2): 260-268.
- [4] Guo J J, Yue P F, Lv J L, et al. Development and *in vivo/in vitro* evaluation of novel herpetrine nanosuspension [J]. *Int J Pharm*, 2013, 441(1/2): 227-233.
- [5] Wu L B, Zhang J, Watanabe W. Physical and chemical stability of drug nanoparticles [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2011, 63(6): 456-469.
- [6] 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.
- [7] Wang B H, Zhang W B, Zhang W, et al. Progress in drying technology for nanomaterials [J]. *Dry Technol*, 2005, 23(1/2): 7-32.
- [8] Müller R H, Jacobs C. Buparvaquone mucoadhesive nanosuspension: preparation, optimisation and longterm stability [J]. *Int J Pharm*, 2002, 237(1/2): 151-161.
- [9] Kocbek P, Baumgartner P, 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.
- [10] 中国药典 [S]. 二部. 2010.
- [11] 李春雷, 邓英杰. 叔丁醇-水共溶剂体系冻干脂质体 [J]. *沈阳药科大学学报*, 2005, 22(4): 241-244.
- [12] Mosharrar S M, Nystrom C. The effect of particle size and shape on the surface special dissolution rate of micronized practically insoluble drugs [J]. *Int J Pharm*, 1995, 122(1/2): 5-47.



与物理混合物组比较: ** $P<0.01$
** $P<0.01$ vs physical mixture group

图4 Hyp-SN胶囊和Hyp物理混合物胶囊的溶出曲线
Fig. 4 Dissolution curves of Hyp-SN Capsules and Hyp Physical Mixture Capsules