

• 药剂与工艺 •

微型化介质研磨法制备难溶性黄酮类化合物纳米混悬剂

申宝德^{1,2}, 连王权^{1,2}, 沈成英², 徐玲霞¹, 刘肖², 朱卫丰^{1*}, 袁海龙^{2*}

1. 江西中医药大学 现代中药制剂教育部重点实验室, 江西 南昌 330004

2. 中国人民解放军空军总医院 药学部, 北京 100142

摘要: **目的** 探讨微型化介质研磨法制备难溶性黄酮类化合物纳米混悬剂(NS)的可行性。**方法** 以磁力搅拌器为动力装置,西林瓶为研磨室,采用氧化锆珠子为研磨介质构建微型化介质研磨法制备槲皮素(QCT)、黄芩苷(BCN)、葛根素(PRN)及水飞蓟素(SLR)4种黄酮类化合物NS,以平均粒径、多分散度指数(PDI)和稳定性指数(SI)为指标,对工艺参数转速、研磨介质用量和研磨时间进行优化。**结果** QCT-NS、BCN-NS、PRN-NS和SLR-NS制备的最佳工艺参数转速、研磨时间、氧化锆用量与药物混悬液比例分别为QCT-NS 800 r/min、8 h、1:1, BCN-NS 800 r/min、24 h、1:1, PRN-NS 800 r/min、24 h、2:1, SLR-NS 800 r/min、12 h、1:1;以最佳工艺参数制备所得QCT-NS、BCN-NS、PRN-NS和SLR-NS的平均粒径均在400 nm以下,QCT-NS、BCN-NS和SLR-NS的PDI在0.3以下,SI高于0.75;PRN-NS的PDI和SI分别为0.41和0。**结论** 微型化介质研磨法制备难溶性黄酮类化合物NS工艺简单、稳定可行,值得进一步深入研究。

关键词: 微型化介质研磨法; 纳米混悬剂; 工艺优化; 难溶性; 黄酮类化合物; 槲皮素; 黄芩苷; 葛根素; 水飞蓟素; 多分散度指数; 稳定性指数

中图分类号: R283.6

文献标志码: A

文章编号: 0253-2670(2017)21-4413-06

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2017.21.008

Preparation of insoluble flavonoids nanosuspensions by miniaturized media milling

SHEN Bao-de^{1,2}, LIAN Wang-quan^{1,2}, SHEN Cheng-ying², XU Ling-xia¹, LIU Xiao², ZHU Wei-feng¹, YUAN Hai-long²

1. Key Laboratory of Modern Preparation of Traditional Chinese Medicine (TCM), Ministry of Education, Jiangxi University of TCM, Nanchang 330004, China

2. Department of Pharmacy, Air Force General Hospital, PLA, Beijing 100142, China

Abstract: Objective To study the feasibility of preparing insoluble flavonoids nanosuspensions (NS) by miniaturized media milling.

Methods The miniaturized media milling method was constructed with the magnetic stirrer, vial and zirconia beads as the power plant, milling chamber and milling media to prepare the nanosuspensions of four flavonoids: quercetin (QCT), baicalin (BCN), puerarin (PRN), and silymarin (SLR). The process of stirring speed, the amount of milling medium and the milling time were optimized with average particle size, polydispersity index (PDI) and stability index (SI) as indicators. **Results** The optimized process of stirring speed, the amount of milling medium and the milling time of QCT-NS, BCN-NS, PRN-NS and SLR-NS were QCT-NS 800 r/min, 8 h, 1:1, BCN-NS 800 r/min, 24 h, 1:1, PRN-NS 800 r/min, 24 h, 2:1, SLR-NS 800 r/min, 12 h, 1:1. The average particle sizes of QCT-NS, BCN-NS, PRN-NS and SLR-NS prepared with the optimized process were below 400 nm. The PDI of QCT-NS, BCN-NS and SLR-NS was below 0.3 (PRN-NS) and SI was above 0.75, the PDI and SI of PRN-NS were 0.41 and 0, respectively. **Conclusion** The miniaturized media milling methods for preparation of insoluble flavonoids NS is simple, stable and feasible, and it is worth for further study.

收稿日期: 2017-06-30

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81573697); 后勤科研重点项目(BKJ16J025, BKJ16J011)

作者简介: 申宝德, 博士研究生, 研究方向为中药制剂与工程技术研究。E-mail: shenbaode@163.com

*通信作者 朱卫丰, 教授, 博士生导师, 研究方向为中药经皮给药新剂型与新技术研究。Tel: (0791)87118614 E-mail: zwf0322@126.com
袁海龙, 研究员, 博士生导师, 研究方向为中药新型给药系统研究。Tel: (010)66928505 E-mail: yhlpharm@126.com

Key words: miniaturized media milling; nanosuspensions; process optimization; insoluble; flavonoids; quercetin; baicalin; puerarin; silymarin; polydispersity index; stability index

难溶性药物的递送一直是药剂学及制药行业面临的一个挑战。纳米混悬剂(nanosuspensions, NS)又称纳米晶体混悬剂,是采用少量表面活性剂或聚合物稳定的纯药物颗粒所构成的一种亚微米(1~1 000 nm)胶体分散体系,能够有效解决难溶性药物吸收差、生物利用度低的问题^[1-8]。与其他剂型相比,NS 具有载药量高、工艺简单、适用范围广、给药途径多样(如口服给药、注射给药、经皮给药、肺部给药、眼部给药)等显著特点^[9-12]。目前,FDA 已批准 10 余个基于纳米混悬技术的制剂产品上市,同时有数十个产品进入临床研究阶段^[11],NS 显示了良好的临床应用前景。NS 的制备方法主要有“bottom-up”和“top-down”,以及 2 种方法的联合应用 3 类^[11,13-15]。随着难溶性药物的不断出现,现有的制备技术并不能很好地满足 NS 的制备需求,其中贵重药物及可获得量较少的活性化合物,在前期实验室的制备研究中往往只需要少量及微量的药物进行工艺及处方的研究,以避免造成不必要的浪费^[16-17]。使用传统的高压均质法及介质研磨技术制备 NS,不仅需要专门的高压均质机、介质研磨机,而且 1 次制备所需原料药物较多,制剂成型前系统的处方及工艺优化过程必然会造成大量原料药物的浪费^[17]。近年来,为了节能减排,发展绿色制药,节约研究成本,发展微型化技术制备难溶性药物 NS 受到越来越广泛的关注^[16]。

黄酮类化合物是中药中广泛存在的一类活性成分,在治疗心脑血管疾病、肝病、癌症及抗自由基、抗氧化等方面应用广泛^[18]。然而,多数黄酮类化合物难溶于水,生物利用度低,应用疗效大打折扣,严重限制了该类活性化合物的深度开发。本研究参考文献方法^[17,19],采用一种基于“top-down”原理的微型化介质研磨技术,用于中药黄酮类化合物 NS 的制备及处方工艺优化。该法以磁力搅拌器为动力

装置,西林瓶为研磨室,采用氧化锆珠子为研磨介质,一次制备所需原料量较少,能够有效节约成本,避免浪费^[17]。本实验选取难溶性中药有效成分槲皮素(quercetin, QCT)、黄芩苷(baicalin, BCN)、葛根素(puerarin, PRN)及有效部位水飞蓟素(silymarin, SLR)为模型药物用以探讨该方法微量制备难溶性黄酮类化合物 NS 的可行性。

1 仪器与材料

Winner 802 纳米激光粒度仪,济南微纳颗粒仪器股份有限公司;DF-101S 集热式恒温磁力搅拌器,北京恒丰长伟科技有限公司;氧化锆珠子,直径为 0.4~0.6 mm,长沙华尊陶瓷材料有限公司;S-4800 扫描电镜,日本日立公司。SLR 原料药,含水飞蓟宾≥80%,宝鸡浩翔生物技术有限公司,批号 HX20160823;QCT 原料药,质量分数≥98%,陕西慈缘生物技术有限公司,批号 CY160517;BCN 原料药,质量分数≥95%,陕西永健制药有限公司,批号 160608;PRN 原料药,质量分数≥99%,陕西惠诚生物科技有限公司,批号 20160521;十二烷基硫酸钠、聚维酮 K30、泊洛沙姆 188 均购于北京凤礼精求商贸有限责任公司;羟丙基甲基纤维素 E15 由安徽山河药用辅料股份有限公司赠送;卵磷脂购于上海太伟药业有限公司。

2 方法与结果

2.1 NS 的制备

按表 1 所示处方比例,称取原料药及稳定剂,置于 10 mL 西林瓶中,加入 4 mL 双蒸水,加入搅拌子及适量的直径为 0.4~0.6 mm 氧化锆珠子,将西林瓶置于磁力搅拌器上,冰水浴控温,在一定的转速下搅拌研磨数小时,取出,滤过去除氧化锆珠子,即得药物 NS。

2.2 粒径分析及稳定性指数(SI)测定

取 NS 样品适量,用蒸馏水稀释至合适浓度,

表 1 不同模型药物 NS 处方
Table 1 NS prescription of different drugs

NS	处方组成
QCT-NS ^[20]	槲皮素 10 mg·mL ⁻¹ 、泊洛沙姆 188 7.5 mg·mL ⁻¹ 、卵磷脂 2.5 mg·mL ⁻¹
BCN-NS ^[21]	黄芩苷 5 mg·mL ⁻¹ 、泊洛沙姆 188 5 mg·mL ⁻¹ 、十二烷基硫酸钠 2.5 mg·mL ⁻¹
PRN-NS ^[22]	葛根素 10 mg·mL ⁻¹ 、卵磷脂 5 mg·mL ⁻¹ 、羟丙基甲基纤维素 E15 2.5 mg·mL ⁻¹
SLR-NS ^[23]	水飞蓟素 4 mg·mL ⁻¹ 、聚维酮 K30 1.3 mg·mL ⁻¹ 、十二烷基硫酸钠 0.7 mg·mL ⁻¹

采用纳米激光粒度仪测定 NS 的平均粒径及多分散度指数 (PDI), 设定介质系数 1.333, 测定温度为 25 °C, 平行测定 3 次, 取其平均值。

以 SI 作为评判 NS 稳定性的指标^[24]。取 NS 样品, 1 500 r/min 离心 30 min, 取未沉淀部分测定平均粒径, 与离心前平均粒径相比即得 SI。

SI=1 500 r/min 离心 30 min 后未沉淀部分平均粒径/离心前平均粒径

2.3 工艺因素考察

以平均粒径、PDI 和 SI 为指标, 分别对磁力搅拌器转速、研磨时间、氧化锆用量比例 (氧化锆用量与药物混悬液体积比) 3 个工艺因素进行考察。

2.3.1 转速考察 固定研磨时间为 2 h, 氧化锆用量与药物混悬液比例为 1:1, 对磁力搅拌器转速 600、800、1 000 r/min 进行考察。由表 2 可知, 随着转速的增加, QCT-NS 和 SLR-NS 的平均粒径基本不变; BCN-NS 平均粒径先降低, 后趋于不变; PRN-NS 的平均粒径则先降低后增加。QCT-NS 的 PDI 随着转速的增加先降低后增加, 但变化不明显; BCN-NS 的 PDI 则先降低后趋于不变; SLR-NS 的 PDI 逐步降低; PRN-NS 的 PDI 先升高后降低。不同转速, PRN-NS 的 SI 均为 0; QCT-NS 的 SI 随着转速的增加逐步降低, 但 600 r/min 和 800 r/min 的 SI 差异不明显; BCN-NS 的 SI 逐步升高, 但 800 r/min 和 1 000 r/min 的 SI 差异不明显; SLR-NS 在 800 r/min 时 SI 最佳。综合考虑平均粒径、PDI 和 SI, 接受相对最

优值, 最终确定 4 种模型药的 NS 的最佳转速均为 800 r/min。

2.3.2 氧化锆用量考察 固定研磨时间为 2 h, 磁力搅拌器转速为 800 r/min, 药物混悬液用量不变, 对氧化锆用量与药物混悬液比例 1:1、2:1 进行考察。由表 3 可知, QCT-NS、BCN-NS、SLR-NS 的平均粒径与 PDI 均在药物混悬液与氧化锆用量比例 1:1 时最佳, 而 PRN-NS 则在 2:1 最佳。不同氧化锆用量, PRN-NS 的 SI 均为 0; QCT-NS 和 BCN-NS 的 SI 均在药物混悬液与氧化锆用量比例 1:1 时最佳, SLR-NS 的 SI 无明显区别。综合考虑平均粒径、PDI 和 SI, 接受相对最优值, 最终确定 QCT-NS、BCN-NS 以及 SLR-NS 氧化锆用量与药物混悬液比例 1:1, PRN-NS 为 2:1。

2.3.3 研磨时间考察 固定磁力搅拌器转速为 800 r/min, 药物混悬液与氧化锆用量比例为 1:1 (PRN 为 2:1), 对研磨时间 2、4、8、12、24 h 进行考察。由表 4 可知, 随着研磨时间的延长, BCN-NS、PRN-NS 和 SLR-NS 的平均粒径逐步降低, QCT-NS 平均粒径 12 h 内无明显变化, 24 h 时显著降低, 但是研磨 24 h, QCT-NS 外观颜色发生较明显变化。PRN-NS 的 PDI 随着研磨时间的延长逐步升高, 其他 3 组 PDI 无明显规律。随着研磨时间的延长, QCT-NS、SLR-NS 的 SI 先增加后减小, BCN-NS 的 SI 无明显变化规律, PRN-NS 的 SI 全部为 0。综合考虑平均粒径、PDI 和 SI, 接受相对最优值, 最终确定 QCT-

表 2 转速对 NS 平均粒径、PDI 和 SI 的影响 ($n=3$)

Table 2 Effect of stirring speed on average particle size, PDI, and SI of NS ($n=3$)

转速/ ($r \cdot min^{-1}$)	平均粒径/nm				PDI				SI			
	QCT-NS	BCN-NS	PRN-NS	SLR-NS	QCT-NS	BCN-NS	PRN-NS	SLR-NS	QCT-NS	BCN-NS	PRN-NS	SLR-NS
600	189±23	277±25*	1 838±162*	188±23	0.284±0.017	0.301±0.027*	0.374±0.035*	0.279±0.005	0.803±0.029	0.785±0.017*	0	0.819±0.033
800	180±25	211±27	1 667±78	179±22	0.257±0.035	0.241±0.029	0.472±0.056	0.243±0.015	0.781±0.015	0.824±0.022	0	0.853±0.012
1 000	194±23	220±24	1 900±88*	186±19	0.269±0.047	0.238±0.025	0.435±0.036	0.192±0.019	0.724±0.054*	0.832±0.020	0	0.828±0.013

与 800 $r \cdot min^{-1}$ 组比较: * $P<0.05$

* $P<0.05$ vs 800 $r \cdot min^{-1}$ group

表 3 药物混悬液与氧化锆用量比例对 NS 平均粒径、PDI 和 SI 的影响 ($n=3$)

Table 3 Effect of ratio of drug suspension to zirconia on average particle size, PDI, and SI of NS ($n=3$)

氧化锆 用量	平均粒径/nm				PDI				SI			
	QCT-NS	BCN-NS	PRN-NS	SLR-NS	QCT-NS	BCN-NS	PRN-NS	SLR-NS	QCT-NS	BCN-NS	PRN-NS	SLR-NS
1:1	180±25	211±27	1 667±78	179±22	0.257±0.035	0.241±0.029	0.472±0.056	0.243±0.015	0.781±0.015	0.824±0.022	0	0.853±0.012
2:1	245±23*	273±27*	718±46*	231±29*	0.346±0.033*	0.274±0.027	0.299±0.052*	0.251±0.023	0.652±0.019*	0.783±0.025*	0	0.868±0.017

与 1:1 组比较: * $P<0.05$

* $P<0.05$ vs 1:1 group

表 4 研磨时间对 NS 平均粒径、PDI 和 SI 的影响 ($n=3$)Table 4 Effect of milling time on average particle size, PDI, and SI of NS ($n=3$)

研磨时间/h	平均粒径/nm				PDI				SI			
	QCT-NS	BCN-NS	PRN-NS	SLR-NS	QCT-NS	BCN-NS	PRN-NS	SLR-NS	QCT-NS	BCN-NS	PRN-NS	SLR-NS
2	180±25	211±27*	718±46*	179±22*	0.257±0.035	0.241±0.029	0.299±0.052*	0.243±0.015	0.781±0.015*	0.824±0.022	0	0.853±0.012*
4	165±9	154±26*	666±19*	163±18*	0.291±0.016*	0.197±0.017	0.373±0.015	0.260±0.020	0.891±0.024*	0.707±0.031	0	0.875±0.015*
8	175±16	115±18*	457±20*	139±26	0.233±0.035	0.256±0.022	0.405±0.022	0.292±0.061	0.970±0.032	0.504±0.028*	0	0.936±0.022
12	164±14	86±21	435±31*	127±19	0.245±0.023	0.225±0.021	0.404±0.009	0.251±0.029	0.965±0.082	0.592±0.025*	0	0.924±0.019
24	88±24*	61±19	334±53	116±15	0.321±0.048*	0.210±0.024	0.412±0.023	0.328±0.057*	0.921±0.030	0.791±0.024	0	0.895±0.045

QCT-NS 与 8 h 组比较: * $P<0.05$; BCN-NS、PRN-NS 与 24 h 组比较: * $P<0.05$; SLR-NS 与 12 h 组比较: * $P<0.05$ * $P<0.05$ vs 8 h group of QCT-NS; * $P<0.05$ vs 24 h group of BCN-NS and PRN-NS; * $P<0.05$ vs 12 h group of SLR-NS

NS 研磨时间为 8 h, BCN-NS 与 PRN-NS 的研磨时间均为 24 h, SLR-NS 的研磨时间为 12 h。

2.3.4 最佳工艺的确定及验证 按上述优化的最佳工艺参数制备 3 批样品, 分别测定平均粒径、PDI 和 SI, 结果见表 5, 各模型药物 NS 的平均粒径、PDI 及 SI 与前述优化过程所得结果基本一致, 表明微型化介质研磨法制备难溶性黄酮类化合物 NS 工艺稳定可行。

2.4 形态观察

取 NS 适量, 稀释后滴加至锡箔纸上, 室温自然干燥, 于扫描电镜 (SEM) 下观察形貌, 并与原料药比较, 结果见图 1。QCT 原料药呈棒状结构, 棱角分明, 大小不一, 粒径在 10~100 μm , QCT-NS 呈圆球状, 大小均一, 粒径在 100~200 nm; BCN 原料药呈不规则块状或片状, 颗粒大小 5~50 μm 不等, BCN-NS 呈短棒状或不规则颗粒状, 粒径在

表 5 不同药物 NS 最佳工艺及工艺验证结果

Table 5 Optimal process parameters of different drug NS and validation results

NS	工艺参数			3 批验证结果 ($n=3$)		
	转速/($\text{r}\cdot\text{min}^{-1}$)	研磨时间/h	氧化锆用量	平均粒径/nm	PDI	SI
QCT-NS	800	8	1 : 1	171±14	0.233±0.035	0.970±0.032
BCN-NS	800	24	1 : 1	74±7	0.210±0.024	0.791±0.024
PRN-NS	800	24	2 : 1	342±31	0.412±0.023	0
SLR-NS	800	12	1 : 1	135±17	0.251±0.029	0.924±0.019

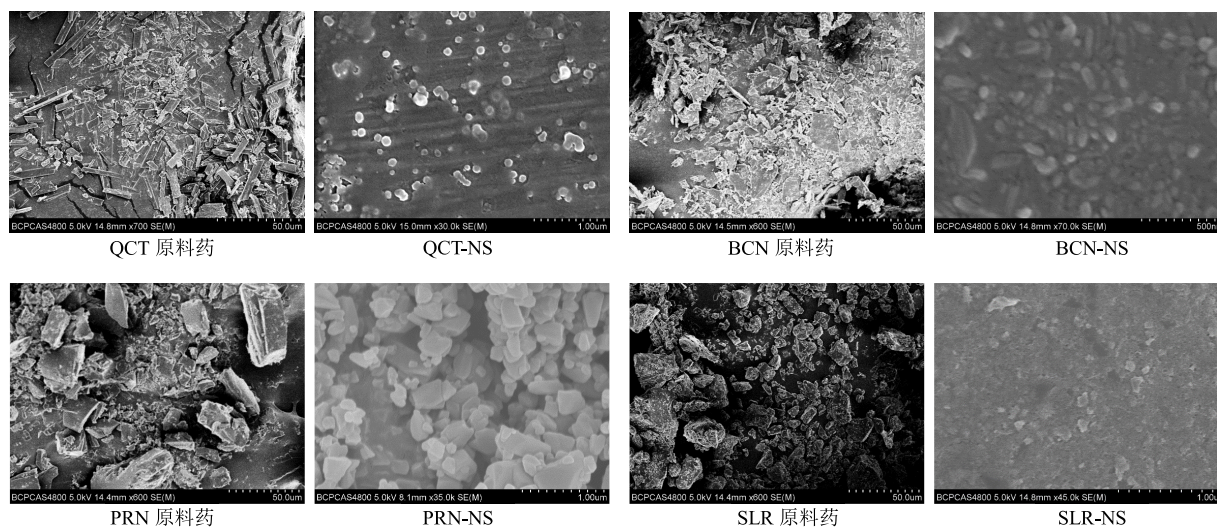


图 1 扫描电镜图

Fig. 1 SEM images

50~100 nm, 分布较均一; PRN 原料药呈不规则块状, 大小 10~50 μm 不等, PRN-NS 呈不规则颗粒状, 粒径分布范围较广, 在 100~600 nm; SLR 原料药形状不规则, 大小 5~30 μm 不等, SLR-NS 呈不规则颗粒状, 粒径在 150 nm 左右。SEM 观察到的 NS 粒径与粒径分析结果基本一致。除 QCT-NS 外, BCN-NS、PRN-NS 和 SLR-NS 颗粒均有较明显的聚集。

3 讨论

介质研磨法制备 NS, 通常需要专门的介质研磨机, 设备费用昂贵。微型化介质研磨法制备 NS 仅需磁力搅拌器、西林瓶等, 装置易得; 且该法制备 NS 可在数小时内完成, 研磨效率较高, 装置体积小, 制备 1%浓度的药物 NS, 一次制备量仅需几十毫克样品, 能够有效节约原料^[17,19]。虽然装置体积及动力有限, 无法直接扩大制备, 但因装置简单, 可进一步改装, 如将西林瓶换成相对大体积的容器, 磁力搅拌器换成机械搅拌, 根据需求调整装置组成, 进而适合不同体积 NS 的制备。

NS 最重要的一个指标即为平均粒径, 典型的 NS 平均粒径通常在 200~500 nm^[3]。PDI 是体现 NS 粒径分布的重要指标, PDI 值越小, 粒径分布越窄^[3]; SI 是用于初步表征 NS 稳定性的指标, 值越接近于 1, 表明 NS 越稳定^[24]。对于 NS 的制备而言, 三者的重要性顺序一般为平均粒径>PDI>SI, 因此, 在工艺优化过程三者最佳值参数均不一致时优先考虑顺序为平均粒径>PDI>SI。QCT-NS 研磨 24 h 粒径最小, 但其颜色发生较明显变化, 可能因研磨 12~24 h 一般是过夜, 限于实验条件无法保证完全的冰水浴控温, QCT 不稳定, 易氧化, 且研磨过程产热, 接触空气, 导致 QCT 氧化变质而发生变色。PRN NS 整个制备过程中, 所获得 PRN NS 离心后全部沉淀, 测不到上清粒径, 故认为其 SI 为 0, 分析其原因可能是由于 PDI 较大, 粒径分布广, 不稳定, 离心过程易于沉降^[25]。然而, SI 仅能说明 NS 离心不稳定, 可用于 NS 稳定性的预判, 能否直接表征 NS 真实的储存稳定性及其与 NS 稳定性的相关性值得进一步研究。

相同处方情况下, 微型化介质研磨技术制备的 4 种黄酮类化合物 NS 粒径显著低于文献报道不同方法制备的 NS 粒径。本研究旨在探讨微型化介质研磨法制备难溶性中药黄酮类化合物 NS 的可行性, 仅进行了简单的单因素实验, 考察了工艺参数

对 NS 粒径及分布的影响; 结果表明, 微型化介质研磨法制备难溶性黄酮类化合物 NS 工艺简单, 稳定可行, 值得深入研究。然而, 本研究优化所得最优结果均为相对最优值, 工艺及处方对 NS 的粒径分布、形态、晶型等都可能产生影响^[20,26], 系统的处方工艺优化、理化性质表征、稳定性及体内评价等有待于进一步的深入研究。此外, 后续研究中应考虑研磨过程控温、低温、避光及密封条件操作, 以适应热不稳定、光不稳定及易氧化等稳定性差的药物 NS 的制备。

参考文献

- [1] Rabinow B E. Nanosuspensions in drug delivery [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2004, 3(9): 785-796.
- [2] 张明珠, 李怡静, 苏文晶, 等. 雷公藤红素纳米混悬剂的制备及其抗肿瘤作用研究 [J]. *现代药物与临床*, 2016, 31(10): 1528-1534.
- [3] Shen B, Wu N, Shen C, *et al.* Hyperoside nanocrystals for HBV treatment: Process optimization, *in vitro* and *in vivo* evaluation [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2016, 42(11): 1772-1781.
- [4] 苏文晶, 肖 瑶, 张明珠, 等. 番荔枝素纳米混悬剂的制备及其抗肿瘤作用研究 [J]. *药物评价研究*, 2016, 39(6): 966-972.
- [5] Ye L, Miao M, Li S, *et al.* Nanosuspensions of a new compound, ER- β 005, for enhanced oral bioavailability and improved analgesic efficacy [J]. *Int J Pharm*, 2017, 531(1): 246-256.
- [6] Sattar A, Chen D, Jiang L, *et al.* Preparation, characterization and pharmacokinetics of cyadox nanosuspension [J]. *Sci Rep*, 2017, <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-017-02523-4>.
- [7] 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.
- [8] Singh S K, Vaidya Y, Gulati M, *et al.* Nanosuspension: Principles, perspectives and practices [J]. *Curr Drug Deliv*, 2016, 13(8): 1222-1246.
- [9] Pawar V K, Singh Y, Meher J G, *et al.* Engineered nanocrystal technology: *In-vivo* fate, targeting and applications in drug delivery [J]. *J Control Release*, 2014, 183: 51-66.
- [10] 邸 静, 洪靖怡, 刘营营, 等. 槲皮素纳米混悬剂的制备及其性能研究 [J]. *现代药物与临床*, 2015, 30(6): 647-652.
- [11] Shegokar R, Müller R H. Nanocrystals: Industrially feasible multifunctional formulation technology for

- poorly soluble actives [J]. *Int J Pharm*, 2010, 399(1/2): 129-139.
- [12] 刘莹莹, 肖 瑶, 苏文晶, 等. 高载药量甘草次酸纳米混悬剂的制备及其大鼠体内药动学研究 [J]. *药物评价研究*, 2016, 39(1): 74-79.
- [13] Du J, Li X, Zhao H, *et al.* Nanosuspensions of poorly water-soluble drugs prepared by bottom-up technologies [J]. *Int J Pharm*, 2015, 495(2): 738-749.
- [14] Zhang X, Li L C, Mao S. Nanosuspensions of poorly water soluble drugs prepared by top-down technologies [J]. *Curr Pharm Des*, 2014, 20(3): 388-407.
- [15] Salazar J, Müller R H, Möschwitzer J P. Combinative particle size reduction technologies for the production of drug nanocrystals [J]. *J Pharm*, 2014, <http://dx.doi.org/10.1155/2014/265754>.
- [16] 刘孝天, 刘 涛. 药物纳米混悬液的制备——微型化技术 [J]. *现代化工*, 2016(3): 38-41.
- [17] Romero G B, Keck C M, Müller R H. Simple low-cost miniaturization approach for pharmaceutical nanocrystals production [J]. *Int J Pharm*, 2016, 501(1): 236-244.
- [18] 赵雪巍, 刘培玉, 刘 丹, 等. 黄酮类化合物的构效关系研究进展 [J]. *中草药*, 2015, 46(21): 3264-3271.
- [19] Lestari M L, Müller R H, Möschwitzer J P. Systematic screening of different surface modifiers for the production of physically stable nanosuspensions [J]. *J Pharm Sci*, 2015, 104(3): 1128-1140.
- [20] Gao L, Liu G, Wang X, *et al.* Preparation of a chemically stable quercetin formulation using nanosuspension technology [J]. *Int J Pharm*, 2011, 404(1): 231-237.
- [21] Jin S Y, Han J, Jin S X, *et al.* Characterization and evaluation *in vivo* of baicalin-nanocrystals prepared by an ultrasonic-homogenization-fluid bed drying method [J]. *Chin J Nat Med*, 2014, 12(1): 71-80.
- [22] Wang Y, Ma Y, Zheng Y, *et al.* *In vitro* and *in vivo* anticancer activity of a novel puerarin nanosuspension against colon cancer, with high efficacy and low toxicity [J]. *Int J Pharm*, 2013, 441(1): 728-735.
- [23] 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.
- [24] Yue P F, Li Y, Wan J, *et al.* Process optimization and evaluation of novel baicalin solid nanocrystals [J]. *Int J Nanomed*, 2013, 8: 2961-2973.
- [25] Wang Y, Zheng Y, Zhang L, *et al.* Stability of nanosuspensions in drug delivery [J]. *J Control Release*, 2013, 172(3): 1126-1141.
- [26] Ali H S M, York P, Ali A M A, *et al.* Hydrocortisone nanosuspensions for ophthalmic delivery: A comparative study between microfluidic nanoprecipitation and wet milling [J]. *J Control Release*, 2011, 149(2): 175-181.