

柚皮素纳米晶体的制备及药剂学性质研究

赵 涵¹, 戎欣玉^{1,2*}, 刘 爽¹, 麻雪娜¹, 闫若玉¹, 李志远¹

1. 河北科技大学化学与制药工程学院, 河北 石家庄 050018

2. 河北省药物化工工程技术研究中心, 河北 石家庄 050018

摘要: **目的** 制备柚皮素纳米晶体, 并进行药剂学性质研究。**方法** 采用介质研磨-喷雾干燥法制备柚皮素纳米晶体; 用马尔文激光粒度测定仪测定柚皮素纳米晶体的平均粒径和分散指数 (PDI); 用扫描电镜观察晶体形态; 用 X-射线粉末衍射法、差示扫描量热法及傅里叶红外光谱法考察晶型和化学结构是否变化; 用转篮法测定纳米晶体的溶出度。**结果** 柚皮素纳米晶体平均粒径为 (400.7±6.9) nm, PDI 为 0.23; 制备成纳米晶体后, 柚皮素晶型及化学结构未发生明显变化; 溶解度明显提高 (在 pH 1.2 盐酸溶液和 pH 4.5 磷酸盐溶液中, $P < 0.01$; 在 pH 6.8 磷酸盐溶液和水中, $P < 0.05$); 溶出度明显改善, 药物溶出参数 T_{50} 、 T_d (药物溶出 50% 和 63.2% 所需时间) 显著减小 ($P < 0.01$)。**结论** 优选的柚皮素纳米晶体制备工艺稳定可行, 制备的纳米晶体粒径小且较为均匀, 纳米化后柚皮素仍为结晶态, 溶解和溶出得到明显改善, 这为柚皮素进一步开发提供了依据。

关键词: 柚皮素; 纳米晶体; 介质研磨; 喷雾干燥; 药剂学性质; 分散指数; 溶出度

中图分类号: R283.6 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2018)13-3026-07

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2018.13.011

Preparation and pharmaceutical characteristics of naringenin nanocrystals

ZHAO Han¹, RONG Xin-yu^{1,2}, LIU Shuang¹, MA Xue-na¹, YAN Ruo-yu¹, LI Zhi-yuan¹

1. School of Chemical and Pharmaceutical Engineering, Hebei University of Science and Technology, Shijiazhuang 050018, China

2. Hebei Research Center of Pharmaceutical and Chemical Engineering, Shijiazhuang 050018, China

Abstract: Objective To prepare and investigate the pharmaceutical characteristics of naringenin (NAR) nanocrystals. **Methods** NAR nanocrystals were prepared by media milling combined with spray drying method. The mean particle size and polydispersity index (PDI) of NAR nanocrystals were analyzed by Malvern Zetasizer. The morphology of the nanoparticles was observed by scanning electron microscope (SEM). The crystalline state and the chemical structure of NAR before and after nanonization were characterized using X-ray powder diffraction (XRPD), differential scanning calorimetry (DSC), and fourier transform infrared spectrometry (FT-IR). Dissolution rate of NAR before and after nanonization were studied using rotary basket method. **Results** The mean particle size of NAR nanocrystals was (400.7 ± 6.9) nm, and PDI value was 0.23. After nanonization, the crystalline state and chemical structure of NAR were not obviously altered, and the solubility was significantly increased (in pH 1.2 hydrochloric acid solution and pH 4.5 phosphate solution, $P < 0.05$; in pH 6.8 phosphate solution and water, $P < 0.01$). The dissolution was obviously improved, T_{50} and T_d were visibly decreased ($P < 0.01$). **Conclusion** The optimized process is stable and feasible for the preparation of NAR nanocrystals. NAR nanocrystals have a tiny and uniform particle size. After nanonization, NAR was still crystalline, the solubility and the dissolution were significantly increased, which can provide the basis for the further development of NAR.

Key words: naringenin; nanocrystals; media milling; spray drying; pharmaceutical characteristics; polydispersity index; dissolution

柚皮素 (4',5,7-三羟基黄酮, NAR) 是二氢黄酮类化合物, 来源于葡萄、葡萄柚、柠檬、柚子等植物^[1-3]。其对生物系统有多种药用活性, 如抗炎、抗癌、抗氧化、抗纤维化等^[4-10]。NAR 在水中具有

收稿日期: 2018-01-19

基金项目: 河北省自然科学基金资助项目 (H2014208151); 河北省高等学校科学技术研究项目 (ZD2014079)

作者简介: 赵 涵 (1992—), 女, 在读硕士, 研究方向为药物新剂型与制剂新技术。Tel: 18230118136 E-mail: 592516782@qq.com

*通信作者 戎欣玉 (1962—), 女, 硕士生导师, 教授, 研究方向为药物新剂型与制剂新技术。Tel: (0311)81668375 E-mail: rongxy@163.com

极低的溶解度(约 34 $\mu\text{g/mL}$),口服制剂溶出速度缓慢,其口服生物利用度仅为 5.81%,限制了其临床应用^[11-15]。纳米晶体技术可以使药物粒径显著减小,利于提高药物生物利用度,并且具有操作简便、重现性好、载药量高等优点,越来越受到药剂工作者的关注^[16-20]。本课题采用介质研磨法-喷雾干燥法制备 NAR 纳米晶体,并对制备的纳米晶体进行药剂学性质研究,为 NAR 进一步制剂设计和研究提供依据,有潜在的市场应用前景。

1 仪器与试剂

1.1 仪器

YXQM 型行星球磨机,长沙米淇仪器设备有限公司;B-290 喷雾干燥器,瑞士 Buchi 公司;UV2600 型紫外可见分光光度计,上海天美科学仪器有限公司;Nano-S90 激光粒度测定仪,英国马尔文公司;S-4800-I 型冷场发射扫描电子显微镜,日本 Hitachi 公司;FTS-135 型傅里叶红外光谱仪,美国 Bio-Rad 公司;D/MAX-2500 型 X 射线衍射仪,日本株式会社理学公司;STD-2960 型差热-热重联用热分析仪,美国 Ta 公司;THZ-312 台式恒温振荡器,上海精宏实验设备有限公司;ZRS-8GD 智能溶出试验仪,天大天发科技有限公司。

1.2 试剂

NAR,药用级,质量分数 98.2%,四川青益纯医药科技有限公司,批号 160802;聚乙烯吡咯烷酮 K30 (PVPK30),上海昌为医药辅料技术有限公司;聚乙二醇 4000 (PEG4000),天津市永大化学试剂开发中心;盐酸,分析纯,石家庄市华迪化工工贸有限公司;磷酸二氢钾,分析纯,天津博迪化工股份有限公司;氢氧化钠,分析纯,上海化学试剂采购供应站经销厂;0[#]胶囊壳,山西广生胶囊有限公司。

2 方法

2.1 NAR 纳米晶体的制备

将稳定剂(8% PVPK30 和 0.3% PEG4000,相对于主药量)加入 15 mL 蒸馏水中溶胀,加入 NAR 原料药,超声 5 min 使其分散均匀,倒入装有氧化锆(ZrO_2)研磨珠的研磨罐中,设置球磨机运行参数,运行时间为 6 h。机器停止运行后过筛分离研磨珠,即得 NAR 纳米混悬液。将其稀释到一定浓度,进行喷雾干燥(进口温度 120 $^{\circ}\text{C}$,出口温度 78 $^{\circ}\text{C}$,进料体积流量 6 mL/min,喷雾空气流量 667 L/h),得到 NAR 纳米晶体。

2.2 NAR 纳米晶体药剂学性质研究

2.2.1 粒径及粒度分布 将 NAR 纳米晶体加入到适量蒸馏水中稀释并超声,使其分散均匀,用马尔文激光粒度测定仪测定其粒径及粒度分布情况。测定参数:室温;水折光率:1.33;NAR 折光率:1.69。

2.2.2 外观形态 将 NAR 原料药和纳米晶体分别用蒸馏水稀释为适当浓度的溶液,用毛细管将样品滴至载玻片上,自然晾干,喷金后在扫描电镜下观察其外观形态。

2.2.3 晶型及结构

(1) X 射线粉末衍射分析:将 NAR 原料药、纳米晶体、辅料及处方量比例物理混合物用 X 射线粉末衍射仪分别测定其结晶衍射峰。测定条件:Cu 靶,管压 40 kV, Ni 泥片,管流 120 mA,扫描速度 4 $^{\circ}/\text{min}$,扫描范围 0 $^{\circ}$ ~60 $^{\circ}$ 。

(2) 差示扫描量热分析:将 NAR 原料药、纳米晶体、辅料及处方量比例物理混合物用差示扫描量热仪分别测定其吸热峰。测定条件:参比物 Al_2O_3 ;气氛: N_2 ;程序升温:初温 40 $^{\circ}\text{C}$,终温 350 $^{\circ}\text{C}$,升温速率 10 $^{\circ}\text{C}/\text{min}$ 。

(3) 傅里叶红外光谱分析: NAR 原料药和 NAR 纳米晶体压片后分别用红外光谱仪进行测定。压片方法:取少量待测样品,碾碎后加入 KBr 混合均匀、研磨后压片。红外光谱测定扫描范围 4 000~500 cm^{-1} 。

2.2.4 NAR 纳米晶体溶解度及溶出度测定方法学考察

(1) 检测波长的选择:用紫外可见分光光度计在波长 200~400 nm 对 NAR 样品溶液进行波长扫描,得最大吸收波长为 289 nm,而空白辅料(PVP K30 和 PEG4000)在此波长处无干扰,因此确定检测波长为 289 nm。

(2) 线性关系:精密称取 10 mg NAR 于 100 mL 量瓶中,加适量甲醇溶解,用蒸馏水稀释得 100 $\mu\text{g/mL}$ 储备液。取储备液适量,用蒸馏水溶解并稀释成质量浓度为 2、4、6、8、10、12、14 $\mu\text{g/mL}$ 的系列对照品溶液,于 289 nm 处测定吸光度(A)。以 A 值对质量浓度(C)进行线性回归,得到线性回归方程。同法测定 NAR 在其他 3 种介质中的线性回归方程。NAR 在 pH 1.2 盐酸溶液、pH 4.5 磷酸盐溶液、pH 6.8 磷酸盐溶液以及蒸馏水中的线性回归方程依次为 $A=0.057\ 60\ C+0.011\ 91$, $r=0.999\ 7$; $A=0.056\ 56\ C+0.013\ 14$, $r=0.999\ 6$; $A=0.040\ 33$

$C+0.014\ 13$, $r=0.999\ 6$; $A=0.057\ 73\ C+0.011\ 74$, $r=0.999\ 6$ 。NAR 对照品溶液在 4 种介质中日内精密度的 RSD 分别为 0.92%、1.53%、0.88%、1.45%；日间精密度的 RSD 分别为 1.05%、1.29%、1.23%、1.14%；加样回收率分别为 100.24%、100.44%、100.17%、100.42%，RSD 分别为 1.24%、0.82%、1.18%、0.99%，均符合分析要求。

2.2.5 溶解度 称取过量 NAR 原料药、物理混合物 (NAR、8% PVPK30 和 0.3% PEG4000, 相对于主药量) 和纳米晶体各 3 份于 100 mL 具塞锥形瓶中, 分别加入 pH 1.2 盐酸溶液、pH 4.5 磷酸盐溶液、pH 6.8 磷酸盐溶液以及蒸馏水各 50 mL, 于 (37.0±0.5) °C 恒温振荡器中震荡 72 h, 取样, 置于离心管中, 以 12 000 r/min 离心 5 min, 取上清液经 0.22 μm 滤膜滤过, 弃初滤液。将续滤液适当稀释, 照紫外分光光度法, 在 289 nm 波长处测定其 A 值, 计算溶解度。

2.2.6 溶出度 采用转篮法, 将相当于 NAR 30 mg 的原料药、纳米晶体及物理混合物装胶囊后进行体外溶出度测定。在 5、10、15、30、45、60、75、90 min 各取样 10 mL (同时补充 10 mL 新鲜溶出介质), 0.22 μm 滤膜滤过, 将续滤液适当稀释, 照紫外分光光度法, 在 289 nm 波长处测定其吸光度, 计算溶出率。实验条件: 温度 (37.0±0.5) °C, 转速 100 r/min, 溶出介质: 900 mL (pH 1.2 盐酸溶液、pH 4.5 磷酸盐溶液、pH 6.8 磷酸盐溶液及蒸馏水)。

3 结果与讨论

3.1 药物纳米混悬液制备工艺的正交试验设计

以纳米晶体粒径大小及多分散指数 (PDI) 为主要评价指标, 根据“2.1”项所述的制备工艺首先对纳米混悬液的处方工艺进行预试验, 对 PVPK30、P188、HPMC 和 SDS 4 种稳定剂、研磨珠大小以及研磨时间进行了筛选, 结果选择 PVPK30 为稳定剂, 研磨珠直径 $\varphi=0.5\ \text{mm}$, 研磨时间为 6 h。在此条件下, 影响混悬液粒径的主要因素包括稳定剂质量分数、研磨珠用量、主药质量浓度和研磨速度。

将稳定剂种类 (PVPK30)、研磨珠大小 ($\varphi=0.5\ \text{mm}$) 及研磨时间 (6 h) 作为固定条件, 采用 $L_9(3^4)$ 表设计并进行正交试验, 进一步优化稳定剂质量分数 (A)、研磨珠用量 (B)、主药质量浓度 (C) 和研磨速度 (D) 等工艺条件。正交试验因素与水平及试验结果见表 1, 方差分析结果见表 2。

表 1 中各因素对纳米晶粒径影响的主次关系为

表 1 正交试验设计与结果

Table 1 Design and results of orthogonal test

编号	A/%	B/g	C/(mg·mL ⁻¹)	D/(r·min ⁻¹)	平均粒径/nm
1	3 (1)	8 (1)	120 (1)	150 (1)	818.7
2	3 (1)	16 (2)	160 (2)	200 (2)	738.8
3	3 (1)	24 (3)	200 (3)	250 (3)	591.1
4	5 (2)	8 (1)	160 (2)	250 (3)	730.9
5	5 (2)	16 (2)	200 (3)	150 (1)	582.8
6	5 (2)	24 (3)	120 (1)	200 (2)	710.1
7	8 (3)	8 (1)	200 (3)	200 (2)	384.5
8	8 (3)	16 (2)	120 (1)	250 (3)	643.4
9	8 (3)	24 (3)	160 (2)	150 (1)	506.4
K_1	2 148.6	1 934.1	2 172.2	1 907.9	
K_2	2 023.8	1 965.0	1 976.1	1 833.4	
K_3	1 534.3	1 807.6	1 558.4	1 965.4	
R	614.3	157.4	613.8	132.0	

表 2 方差分析

Table 2 Variance analysis

误差来源	偏差平方和	自由度	F 值	显著性
A	70 283.308 9	2	24.069 2	$P<0.05$
B	4 636.868 9	2	1.587 9	
C	65 519.882 2	2	22.437 9	$P<0.05$
D	2 920.055 6	2	1.000 0	

$A>C>B>D$ 。本实验以平均粒径为评价指标, 选择平均粒径小的处方, 即 $A_3B_3C_3D_2$, 正交试验优选的处方工艺参数为 8% PVPK30、NAR 质量浓度 200 mg/mL、0.5 mm 研磨珠 24 g, 研磨速度 200 r/min。

按正交试验得出的处方工艺 ($A_3B_3C_3D_2$) 制备样品, 经测定平均粒径为 (396.3±8.9) nm, PDI 为 0.183±0.021 ($n=3$)。经与正交试验中粒径最小的 7 号处方相比, 二者粒径无显著性差异 ($P>0.05$)。7 号样品的 PDI 为 0.119, 粒子较为均匀, 且节省研磨珠用量。综合考虑粒径和成本因素, 混悬液制备的处方工艺调整为 8% PVPK30、NAR 质量浓度 200 mg/mL、0.5 mm 研磨珠 8 g, 研磨速度 200 r/min。

3.2 液态纳米晶体的固化

采用“3.1”项确定的处方工艺制备 NAR 纳米混悬液, 喷雾干燥后, 粒子发生团聚现象。考虑其原因可能有 2 种: (1) 在喷雾干燥过程中, 水分子的脱除使颗粒间接触的机会增大, 易于使纳米粒子相互吸附发生团聚。(2) 当研磨时间较长时, 较高

的能量使纳米粒子表面形成许多高活性点，处于能量不稳定状态，在喷雾干燥过程中，粒子环境发生改变，容易发生聚集而达到稳定状态。

为了克服液态混悬液固化过程粒子的团聚现象，进一步在处方中加入 0.3% PEG，这种高分子聚合物可以在纳米粒子表面形成吸附膜，利用“静电空间位阻稳定作用”抑制纳米粒子的团聚。将混悬液研磨时间减少到 3 h，降低纳米粒子表面能，减小其团聚的可能性。最终确定的 NAR 纳米晶体的处方工艺参数为将 8% PVPK30 和 0.3% PEG（相当于主药量）加入 15 mL 蒸馏水中溶胀，加入 NAR 200 mg/mL，超声 5 min 使其分散均匀，倒入装有 8 g ZrO₂ 研磨珠（ $\phi=0.5$ mm）的研磨罐中，以 200 r/min 的速度运行 3 h。机器停止运行后过筛分离研磨珠，即得 NAR 纳米混悬液。将其稀释到一定质量浓度（10 mg/mL），进行喷雾干燥（进口温度 120 °C，出口温度 78 °C，进料流量 6 mL/min，雾化压力 40 L/h），即得 NAR 纳米晶体。

3.3 处方工艺的验证

采用“3.2”项所述的处方工艺，制备 3 批 NAR 纳米晶体，用马尔文激光粒度测定仪测定其粒径分别为 407.2、401.4、393.5 nm，平均粒径为（400.7±6.9）nm，批间平均粒径 RSD 值为 1.72%，PDI 为 0.23，显示其重现性良好，制备工艺稳定。

3.4 纳米晶体药剂学性质研究

3.4.1 粒径及形态分析 用马尔文激光粒度测定仪对 NAR 纳米晶体进行粒度测定，并采用扫描电镜观察其形态，结果如图 1 和 2。经过介质研磨后，NAR 由原来的不规则棒状晶体变为不规则块状晶体，大部分的 NAR 纳米晶体的粒径分布在 300~500 nm 的范围内，且分散性良好。

3.4.2 傅里叶红外光谱分析 (FT-IR) NAR 原料药及纳米晶体的红外光谱图见图 3。结果显示，NAR 酚羟基的 ν_{OH} 峰出现在 3 207 cm^{-1} ， $\nu_{C=O}$ 峰出现在 1 737 cm^{-1} ，芳环的 ν_{C-H} 和 $\nu_{C=C}$ 分别出现在 3 100~3 000 cm^{-1} 和 1 650~1 430 cm^{-1} ，与 NAR 纳米晶体的 ν_{OH} 、 $\nu_{C=O}$ 、 ν_{C-H} 和 $\nu_{C=C}$ 峰位置基本相同，其他特征峰的峰形和位置也基本相似。说明 NAR 纳米化后，NAR 的化学结构未发生明显变化。

3.4.3 X-射线粉末衍射分析 (XRPD) NAR 原料药、纳米晶体、物理混合物及辅料（8% PVPK30 和 0.3% PEG4000，相对于主药量）的 XRPD 图谱见图 4。NAR 原料药和其物理混合物的谱图在

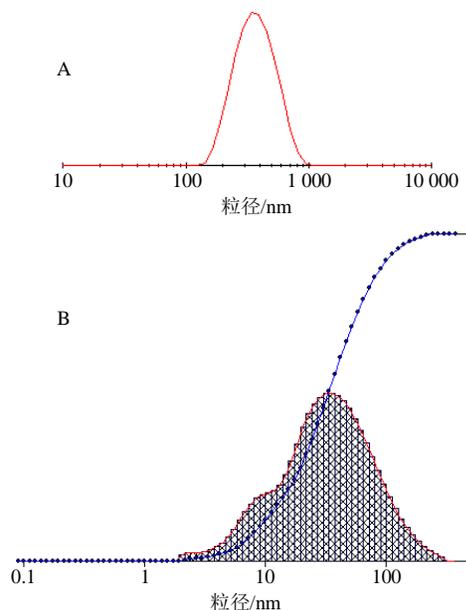


图 1 NAR 原料药 (A) 及纳米晶体 (B) 粒度分布图
Fig. 1 Particle size distributions of bulk NAR (A) and NAR nanocrystals (B)

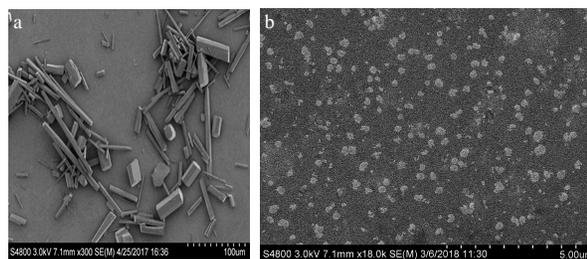


图 2 NAR 原料药 ($\times 300$, a) 及纳米晶体 ($\times 18\ 000$, b) 扫描电镜图
Fig. 2 SEM images of NAR bulk ($\times 300$, a) and nanocrystals ($\times 18\ 000$, b)

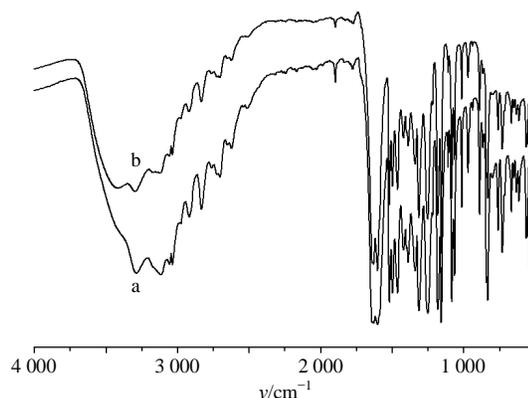


图 3 NAR 原料药 (a) 及 NAR 纳米晶体 (b) FT-IR 图谱
Fig. 3 FT-IR curves of NAR bulk (a) and nanocrystals (b)

10.45°、15.78°、18.14°、23.06°、26.24°处有尖锐的结晶衍射峰；纳米晶体的 XRPD 图谱在相应位置也都有峰形相似的衍射峰。说明药物经过纳米化后仍

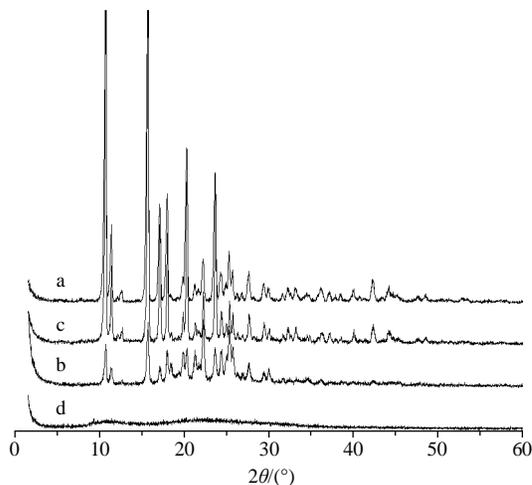


图 4 NAR 原料药 (a)、纳米晶体 (b)、物理混合物 (c) 及辅料 (d) 的 XRPD 图谱

Fig. 4 XRPD patterns of NAR bulk (a), nanocrystals (b), physical mixtures (c), and excipients (d)

呈现出 NAR 的晶型特征, 晶型没有发生明显变化。

3.4.4 差示扫描量热分析 (DSC) NAR 原料药、纳米晶体、物理混合物及辅料的 DSC 图谱见图 5。由图 5 可以看出, NAR 原料药在 258 °C 左右处有 1 个尖锐的吸热峰; NAR 纳米晶体以及物理混合物在 250 °C 左右也有 1 个尖锐的吸收峰; 空白辅料没有出现特别明显的峰。结果提示, NAR 纳米化后晶型没有发生变化。

3.4.5 溶解度的测定 NAR 原料药、物理混合物及纳米晶体在 pH 1.2 盐酸溶液、pH 4.5 磷酸盐溶液、pH 6.8 磷酸盐溶液及水中的溶解度见表 3。在 pH 1.2

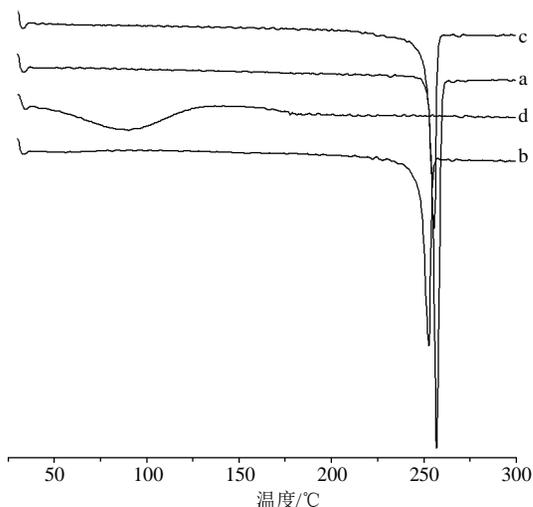


图 5 NAR 原料药 (a)、纳米晶体 (b)、物理混合物 (c) 及辅料 (d) 的 DSC 图谱

Fig. 5 DSC curves of NAR bulk (a), nanocrystals (b), physical mixtures (c), and excipients (d)

表 3 NAR 原料药、物理混合物及纳米晶体在 4 种介质中的溶解度 (n = 3)

Table 3 Solubility of bulk NAR, physical mixtures, and nanocrystals in different media (n = 3)

介质	平衡溶解度/($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)		
	原料药	物理混合物	纳米晶体
pH 1.2	36.76 \pm 2.28	39.90 \pm 2.62	66.69 \pm 3.51
pH 4.5	32.56 \pm 1.74	36.59 \pm 1.80	115.15 \pm 4.19
pH 6.8	84.74 \pm 2.56	88.21 \pm 0.68	99.02 \pm 0.08
水	34.11 \pm 0.36	34.71 \pm 0.44	37.35 \pm 0.52

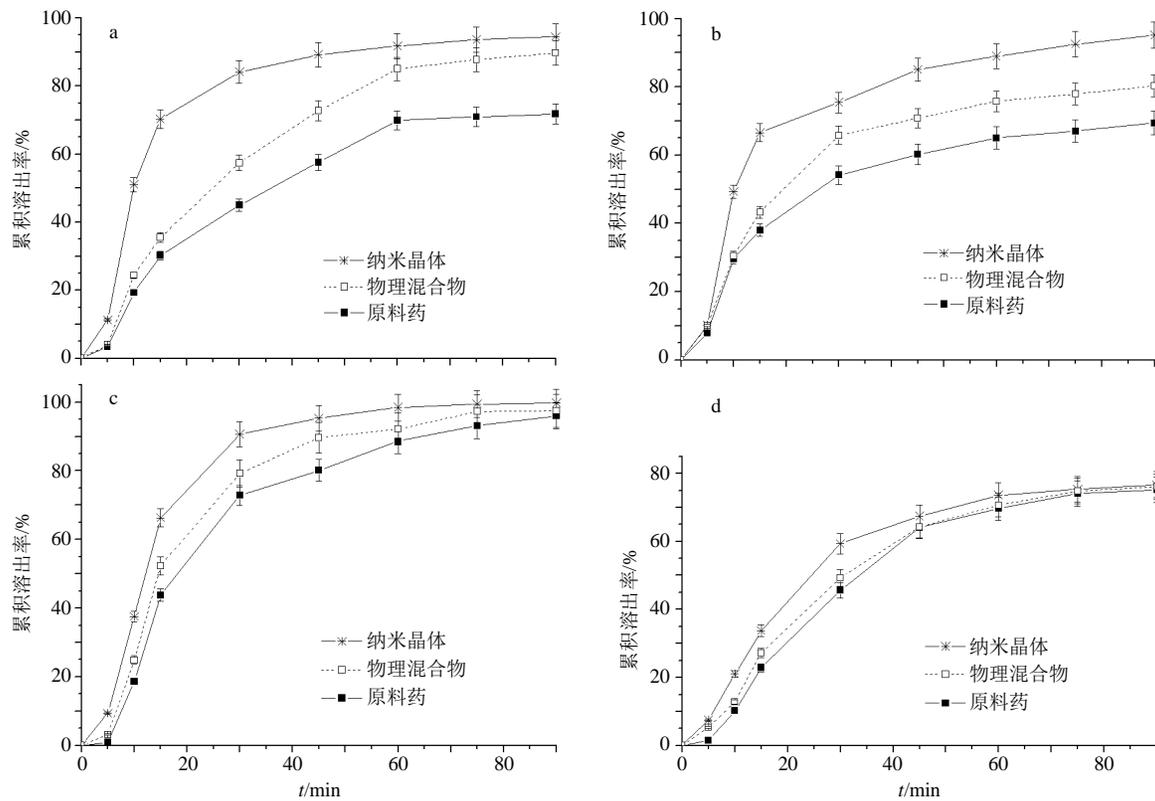
盐酸溶液和 pH 4.5 磷酸盐溶液中, NAR 纳米晶体的药物溶解度与原料药相比显著提高 ($P < 0.01$), 分别提高 1.8 和 3.5 倍; 在 pH 6.8 磷酸盐溶液和水中, NAR 纳米晶体的药物溶解度与原料药相比也有明显改善 ($P < 0.05$)。而物理混合物在以上 4 种介质中的药物溶解度与原料药相比无显著差异 ($P > 0.05$)。实验结果提示, 纳米化对 NAR 有增溶作用。

3.4.6 溶出度测定 NAR 纳米晶体、物理混合物及 NAR 原料药的溶出曲线见图 6。在 pH 1.2 盐酸溶液、pH 4.5 磷酸盐溶液、pH 6.8 磷酸盐溶液及水等 4 种溶出介质中, 药物纳米晶体的溶出速度最快, 均高于原料药及原料与辅料的物理混合物, 在 pH 1.2、pH 4.5 溶出介质中尤为明显。纳米晶体的药物溶出参数 T_{50} 、 T_d (药物溶出 50% 和 63.2% 所需时间) 较原料药及物理混合物相比显著减小 ($P < 0.01$)。说明将 NAR 制成纳米晶体可以改善药物溶出。

4 结论

本课题采用介质研磨-喷雾干燥法制备 NAR 纳米晶体。以粒径和 PDI 为指标, 通过纳米混悬液预实验、正交试验以及纳米混悬液喷雾干燥结果确定了 NAR 纳米晶体的处方工艺, 解决了喷雾干燥后 NAR 纳米晶体团聚的问题。制备的 NAR 纳米晶体为不规则块状形态, 平均粒径为 (400.7 \pm 6.9) nm, PDI 为 0.23。试验重现性好, 制备工艺稳定, 易于工业生产。与原料药相比, NAR 纳米晶体粒径明显减小, 药物化学结构、晶型均未发生明显变化, 改善了药物的溶解度 (在 pH 1.2 盐酸溶液和 pH 4.5 磷酸盐溶液中, $P < 0.01$; 在 pH 6.8 磷酸盐溶液和水中, $P < 0.05$), 也改善了药物的溶出度, 药物溶出参数 T_{50} 、 T_d 显著减小 ($P < 0.01$)。

何小龙等^[21]用高压均质-真空干燥法制备了 NAR 纳米晶体, 制得的 NAR 纳米晶体平均粒径为 (467 \pm 12) nm。本课题利用介质研磨-喷雾干燥法



a-pH 1.2 盐酸溶液中溶出曲线 b-pH 4.5 磷酸盐溶液中溶出曲线 c-pH 6.8 磷酸盐溶液中溶出曲线 d-蒸馏水中溶出曲线
 a-dissolution profiles of the samples in hydrochloric acid solution (pH 1.2) b-dissolution profiles of the samples in phosphate solution (pH 4.5) c-dissolution profiles of the samples in phosphate solution (pH 6.8) d-dissolution profiles of the samples in water

图 6 NAR 纳米晶体、物理混合物及 NAR 原料药在 4 种不同介质中的溶出曲线

Fig. 6 Dissolution profiles of NAR nanocrystals, physical mixtures, and bulk NAR in different media

制备 NAR 纳米晶体，具有纳米混悬液制备设备简单，混悬液固化过程耗时少，且所得纳米晶体流动性较好等特点，为今后进一步制成片剂、胶囊等剂型奠定了基础，具有较好的应用前景。

参考文献

[1] 王元文. 柚皮素脂质体的制备及其特性研究 [D]. 镇江: 江苏大学, 2016.
 [2] Khan A W, Kotta S, Husain A, et al. Enhanced dissolution and bioavailability of grapefruit flavonoid naringenin by solid dispersion utilizing fourth generation carrier [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2014, 41(5): 772-779.
 [3] Jayaraman J, Veerappan M, Namasivayam N. Potential beneficial effect of naringenin on lipid peroxidation and antioxidant status in rats with ethanol-induced hepatotoxicity [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2009, 61(10): 1383-1390.
 [4] 季 鹏, 赵文明. 柚皮素脂质体冻干粉的制备及其药效学评价 [J]. *中国医学科学院学报*, 2015, 37(2): 208-214.
 [5] 杨文青, 马 晶, 余华荣. 柚皮素改善阿尔茨海默病模

型大鼠的认知能力及其机制研究 [J]. *中草药*, 2013, 44(6): 715-720.
 [6] 霍 平, 刘万云. 柚皮素芳酰胺化合物的微波合成与抑菌活性研究 [J]. *化学试剂*, 2012, 34(4): 312-314.
 [7] 李瑞芳, 左学兰, 周 颖, 等. 柚皮素对人髓系白血病 K562 细胞增殖的作用 [J]. *武汉大学学报: 医学版*, 2007, 28(3): 344-347.
 [8] Esmaeili M A, Alilou M. Naringenin attenuates CCl₄-induced hepatic inflammation by the activation of an Nrf2-mediated pathway in rats [J]. *Clin Exp Pharmacol P*, 2014, 41(6): 416-422.
 [9] Lin Y, Vermeer M A, Bos W. Molecular structures of citrus flavonoids determine their effects on lipid metabolism in HepG2 cells by primarily suppressing ApoB secretion [J]. *J Agr Food Chem*, 2011, 59(9): 4496-4503.
 [10] 杨宏亮, 田 珩, 李沛波, 等. 柚皮苷及柚皮素的生物活性研究 [J]. *中药材*, 2007, 30(6): 752-754.
 [11] 姚艳胜, 季 鹏, 刘 畅, 等. 柚皮素固体脂质纳米粒冻干粉的制备及其大鼠肺部给药药动学研究 [J]. *中草药*, 2016, 47(4): 591-598.

- [12] 马 燕, 林宝琴, 李卫中, 等. 柚皮素大鼠在体肠吸收动力学的研究 [J]. 中成药, 2012, 34(8): 1487-1491.
- [13] 李静静, 贾运涛, 田 睿, 等. 柚皮素纳米结构脂质载体的处方优化和初步评价 [J]. 中草药, 2015, 46(2): 211-215.
- [14] Kanaze F I, Bounartzi M I, Georarakis M, *et al.* Pharmacokinetics of the citrus flavanone aglycones hesperetin and naringenin after single oral administration in human subjects [J]. *Eur J Clin Nutr*, 2007, 61(4): 472-477.
- [15] 王章姐, 胡容峰, 王国凯, 等. Box-Behnken 设计-效应面法优化柚皮素自微乳给药系统 [J]. 中草药, 2014, 45(17): 2461-2466.
- [16] 朱 勋, 靳新位, 刁美艳. 纳米科技与纳米经济 [J]. 河北工业科技, 2013, 20(5): 6-9.
- [17] 武 娜, 张利红, 程 玲, 等. 金丝桃苷固体纳米晶体的制备及其体外释放研究 [J]. 中草药, 2015, 46(12): 1759-1763.
- [18] 马 静, 王晓青, 李 翔, 等. 药物纳米晶体混悬液的给药途径的研究进展 [J]. 中国药学杂志, 2012, 47(24): 1965-1970.
- [19] 周小圆, 林华庆, 雷 伟. 难溶性药物纳米晶体的研究进展 [J]. 中南药学, 2013, 11(5): 353-358.
- [20] 罗开沛, 李小芳, 罗 佳, 等. 纳米混悬技术在中药制剂中的应用及发展趋势 [J]. 中草药, 2016, 47(6): 865-871.
- [21] 何小龙, 宋红萍. 柚皮素纳米晶体的制备及体外性质研究 [J]. 中国医院药学杂志, 2016, 36(4): 289-293.