

马甲子总三萜固体分散体的制备及其溶出性能研究

任娟^{1,2}, 孙兴^{1,2}, 阮佳², 谭镭², 詹雁², 徐超群^{2*}

1. 成都中医药大学药学院, 四川 成都 610075

2. 四川省中医药科学院, 四川 成都 610041

摘要: **目的** 制备马甲子总三萜固体分散体(TTPR-SD)并考察其溶出性能。**方法** 以马甲子素和白桦脂酸的溶出率为指标,采用单因素实验考察不同载体材料和不同制备方法对TTPR-SD中药物溶出的影响,采用正交试验筛选最佳制备工艺;采用傅里叶红外光谱(FT-IR)和X射线衍射(X-ray)分析药物的存在状态。**结果** 采用溶剂法制备固体分散体,以PVPK30为载体,药物/载体比例为1:5,超声10 min,磁力搅拌温度80℃时,马甲子素和白桦脂酸在60 min的累积溶出率分别达到89.19%和80.49%;马甲子总三萜以无定型状态存在于PVPK30中,与载体以氢键的形式结合。**结论** 马甲子总三萜制成固体分散体能显著提高其溶出性能。

关键词: 马甲子总三萜; PVPK30; 固体分散体; 溶出率; 马甲子素; 白桦脂酸

中图分类号: R283.6 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2018)17-4038-07

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2018.17.011

Preparation and dissolution performance of total triterpenes from *Paliurus ramosissimus* solid dispersion

REN Juan^{1,2}, SUN Xing^{1,2}, RUAN Jia², TAN Lei², ZHAN Yan², XU Chao-qun²

1. College of Pharmacy, Chengdu University of TCM, Chengdu 610075, China

2. Sichuan Academy of Chinese Medicine Sciences, Chengdu 610041, China

Abstract: **Objective** To prepare total triterpene of *Paliurus ramosissimus* solid dispersions (TTPR-SD) and study their dissolution properties *in vitro*. **Methods** The dissolution of paliurusene and betulinic acid were used as indicators to examine the effect of different carrier materials and different preparation methods on drug dissolution in total triterpenoid solid dispersions by single factor. The preparation technology parameters of total triterpenes of *P. ramosissimus* solid dispersion were optimized by orthogonal design. Existential state of drugs in this solid dispersion was analyzed by FT-IR and X-ray. **Results** The solid dispersion was prepared by solvent method with PVPK30 as carrier, the ratio of drug to carrier was 1:5, ultrasonic for 10 min, and the magnetic stirring temperature was 80℃. The cumulative dissolution of paliurusene and betulinic acid within 60 min was achieved 89.19% and 80.49%, respectively. The drug dispersed in the PVPK30 in an amorphous state, and combined with the carrier in the form of hydrogen bonds. **Conclusion** The prepared solid dispersion can significantly improve the dissolution properties of total triterpene of *P. ramosissimus*. **Key words:** total triterpenes of *Paliurus ramosissimus*; PVPK30; solid dispersion; dissolution; paliurusene; betulinic acid

马甲子 *Paliurus ramosissimus* (Lour.) Poir. 是鼠李科植物,又名铁篱笆、铜钱树、马鞍树。在《四川中药志》上记载,其味苦、性平、无毒,具有除寒活血、发表解毒、消肿的功效。本课题组前期用大孔树脂对马甲子醇提物进行纯化工艺研究^[1],并

考察了体外抗肿瘤活性,发现马甲子总三萜(total triterpenes of *Paliurus ramosissimus*, TTPR)有很好的抗肿瘤活性^[2],其化学成分主要包括白桦脂酸、马甲子素、马甲子素A、马甲子素B、messagenic acid A、messagenic acid B等五环三萜类化合物,该类型

收稿日期: 2018-04-17

基金项目: 国家重大新药创制项目(2018ZX09731013); 四川省重大科技专项(2017SZDZX005); 四川省公益性科研院所基本科研业务专项(A-2017N-31)

作者简介: 任娟(1992—),女,硕士在读,研究方向为中药新制剂、新工艺和新技术。Tel: 15208236509 E-mail: 2296542175@qq.com

*通信作者 徐超群(1964—),女,博士,研究员,硕士生导师,研究方向为中药新药与新型给药系统。

Tel: (028)85213973 E-mail: chaoqun_xu@sina.com

合物水溶性较差,生物利用度较低,大大限制了药物在临床的使用^[3-6]。固体分散体(solid dispersion, SD)技术可以将难溶性药物以分子、胶体、微晶或无定形的状态高度分散在载体中,大大改善药物的溶出与吸收,从而提高生物利用度^[7-12]。本实验将 TTPR 制成 SD (TTPR-SD),采用单因素实验和正交试验设计筛选 TTPR-SD 的最佳制备工艺,并用 HPLC 测定马甲子素和白桦脂酸 2 种成分的溶出率,为马甲子新剂型的研究奠定了基础。

1 仪器与材料

Agilent 1260 高效液相色谱仪,美国 Agilent 公司,检测器为 1260DAD 检测器和 3300ELSD 检测器; Nicolet6700 傅里叶红外光谱仪,美国热电公司; EMPYREAN 帕纳科 X 射线衍射仪,荷兰帕纳科公司; DZF-6050 型真空干燥箱,上海精密实验设备有限公司; ZRS-8C 智能溶出试验仪,天津大学无线电厂; MTN-2800W 氮吹仪,天津奥特赛恩斯仪器有限公司; SB-5200D 超声波清洗机,宁波新芝生物科技股份有限公司。

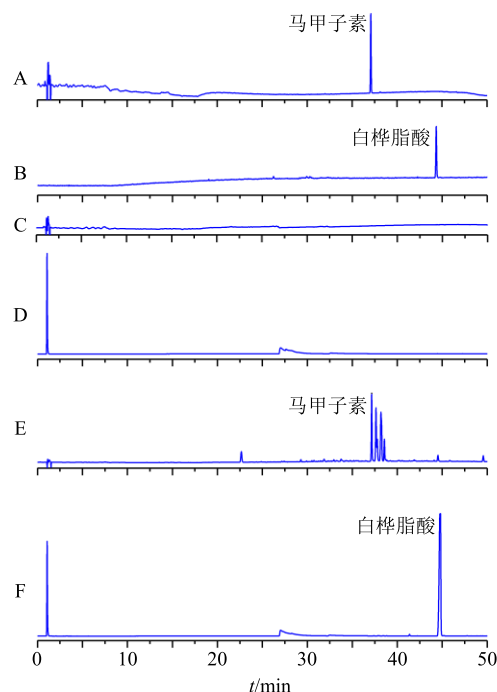
实验用马甲子鲜叶于 2017 年 7 月采自四川省双流县牧马山,经四川省中医药科学院舒光明研究员鉴定为鼠李科马甲子属植物马甲子 *Paliurus ramosissimus* (Lour.) Poir.; 马甲子素对照品,课题组自制,质量分数 $\geq 98\%$,批号 20150801; 白桦脂酸对照品,中国食品药品检定研究院,批号 111802-201402,质量分数 $\geq 98\%$; 聚乙烯吡咯烷酮(VA64)、聚维酮 K30 (PVPK30)、聚乙二醇 4000 (PEG4000) 粉、聚乙二醇 6000 (PEG6000) 粉、泊洛沙姆 188 (Poloxamer188, P188),德国 Clariant 公司; 乙腈,色谱纯,美国 Sigma 公司; 水为自制超纯水; 无水乙醇、甲醇、甲酸等试剂均为分析纯。

2 方法

2.1 含量测定

2.1.1 色谱条件 色谱柱为 Gemini-C₁₈ (250 mm×4.6 mm, 5 μ m); 流动相为 0.1%甲酸水溶液-乙腈,梯度洗脱: 0~5 min, 2%乙腈; 5~55 min, 2%~100%乙腈,体积流量 1.0 mL/min; 柱温 30 $^{\circ}$ C; DAD 检测波长 320 nm; ELSD 漂移管温度 45 $^{\circ}$ C, 体积流量 1.0 mL/min; 进样量 10 μ L; 马甲子素用 DAD 检测器检测,白桦脂酸用 ELSD 检测器检测。在此条件下,辅料对其无干扰作用,结果见图 1。

2.1.2 对照品溶液的制备 分别取马甲子素、白桦脂酸对照品适量,精密称定,加甲醇定容至 50 mL,



A-马甲子素对照品 DAD 图 B-白桦脂酸对照品 ELSD 图
C-0.5% SDS 辅料的 DAD 图 D-0.5% SDS 空白的 ELSD 图
E-TTPR-SD 样品的 DAD 图 F-TTPR-SD 样品的 ELSD 图
A-paliurusene reference substance DAD chromatograms
B-betulinic acid reference substance ELSD chromatograms C-0.5%
SDS accessories DAD chromatograms D-0.5% SDS accessories
ELSD chromatograms E-TTPR-SD sample DAD chromatograms
F-TTPR-SD sample ELSD chromatograms

图 1 HPLC 图

Fig. 1 HPLC chromatograms

制成马甲子素质量浓度为 0.228 mg/mL、白桦脂酸质量浓度为 0.217 mg/mL 的混合对照品溶液,备用。

2.1.3 供试品溶液的制备 称取适量马甲子鲜叶,粉碎,加 95%乙醇渗漉,收集渗漉液,回收乙醇,减压真空干燥,粉碎,过 80 目筛,得到马甲子醇提取物。将醇提取物用 70%乙醇溶解,离心取上清液过 AB-8 大孔树脂柱,用一定量的 60%乙醇洗脱杂质,然后用一定量的 80%乙醇解吸附并收集该洗脱液,回收乙醇,减压真空干燥,粉碎,过 100 目筛,得到 TTPR 提取物。精密称取 TTPR 20 mg,加适量甲醇超声溶解,然后加甲醇定容至 50 mL,备用。

2.1.4 线性关系考察 精密吸取混合对照品溶液 5、10、12、15、17、20 μ L 注入高效液相色谱中,按“2.1.1”项下色谱条件测定色谱峰面积,以马甲子素进样量为横坐标(X)、峰面积为纵坐标(Y),绘制标准曲线,计算得回归方程 $Y=1.6507 \times 10^3 X+2.1556$, $r=0.9998$,线性范围 1.14~4.56 μ g; 以白桦脂酸进样量的对数值($\lg M$)为纵坐标、峰

面积的对数值 ($\lg A$) 为横坐标, 绘制标准曲线, 计算得回归方程: $\lg M = 1.3207 \lg A + 2.4207$, $r = 0.9995$, 线性范围 $1.09 \sim 4.34 \mu\text{g}$ 。

2.1.5 精密度试验 将马甲子素、白桦脂酸的对照品溶液在“2.1.1”项色谱条件下, 1 d 内连续进样 6 次, 测定马甲子素和白桦脂酸峰面积的 RSD 分别为 1.29%、2.42%, 表明仪器精密度良好。

2.1.6 重复性试验 精密称取同一批次的 TTPR 0.2 g, 平行称取 6 份, 按“2.1.3”项下方法制样, 在“2.1.1”项色谱条件下进样, 测定马甲子素和白桦脂酸质量分数的 RSD 值分别为 0.76% 和 0.83%, 表明该方法重复性良好。

2.1.7 稳定性试验 取同一批次供试品溶液在“2.1.1”项色谱条件下, 分别于 0、2、4、8、12、24 h 进样, 测定马甲子素和白桦脂酸峰面积的 RSD 分别为 1.24% 和 2.11%。表明供试品溶液在 24 h 内稳定。

2.1.8 加样回收率试验 精密称取同一批次的供试品溶液 6 份, 每份 3 mL, 分别准确加入马甲子素和白桦脂酸对照品溶液, 摇匀, 结果马甲子素和白桦脂酸的加样回收率分别为 96.98% 和 97.01%, RSD 值分别为 1.38% 和 0.93%。

2.1.9 TTPR 中有效成分含量的测定 精密称取 TTPR 100 mg 置于 50 mL 量瓶中, 加适量甲醇超声溶解后, 定容至刻度, 0.22 μm 微孔滤膜滤过, 取续滤液在“2.1.1”项色谱条件下, 测定马甲子素和白桦脂酸的峰面积, 通过标准曲线计算其含量, 结果马甲子素为 $(0.85 \pm 0.09)\%$, 白桦脂酸为 $(58.4 \pm 2.37)\%$ ($n=6$)。

2.1.10 溶出介质的选择 查阅文献可知^[13-15], 人工胃液 (pH 1.2)、人工肠液 (pH 6.8)、40% 乙醇、0.3% SDS、0.5% SDS 被选择作为白桦脂酸的同类物质及其制剂的溶出介质。本实验比较了 TTPR 原料药在蒸馏水、人工胃液、人工肠液和 SDS 中的溶解情况, 发现指标成分马甲子素和白桦脂酸在蒸馏水、盐酸溶液、人工胃液和人工肠液中溶解均极少, 用 HPLC 无法测得其含量, 而在 0.5% SDS 水溶液中溶解量较大, 本实验为满足漏槽条件, 以 0.5% SDS 水溶液为溶出介质。

2.1.11 溶出率的测定 以《中国药典》2015 年版中的 0913 溶出率与释放度项下第二法进行测定。精密称取一定量 TTPR 原料药、不同载体制备的固体分散体 (相当于原料药约 50 mg)。以 900 mL 0.5%

SDS 水溶液作为溶出介质, 转速设为 50 r/min, 水浴温度设为 $(37.0 \pm 0.5)^\circ\text{C}$ 。于 5、10、15、30、45、60 min 时取样 5 mL 并用空白介质补足。过 0.45 μm 微孔滤膜, 取续滤液按“2.1.1”项下色谱条件进样测定马甲子素和白桦脂酸含量, 计算不同时间点的累积溶出率。

2.2 TTPR-SD 的制备

2.2.1 溶剂法制备 TTPR-SD 精密称取 TTPR 0.5 g (2 份), 将药物分别与一定比例的 VA64、PVPK30 混合, 然后分别加入 50 mL 无水乙醇超声溶解 20 min, 将其置于恒温 (80°C) 磁力搅拌挥发乙醇, 真空干燥 24 h, 粉碎, 过 80 目筛, 备用。

2.2.2 溶剂-熔融法制备 TTPR-SD 精密称取 TTPR 0.5 g (3 份), 分别加入 50 mL 无水乙醇超声溶解 20 min, 再以一定的比例精密加入 PEG4000、PEG6000、P188, 在恒温 (80°C) 磁力搅拌器上熔融, 将溶解后的 TTPR 倒入熔融的载体中, 磁力搅拌挥去乙醇, 真空干燥 24 h, 粉碎, 过 80 目筛, 备用。

2.2.3 物理混合物 (mix) 的制备 将 TTPR 分别与一定比例的 VA64、PVPK30、PEG4000、PEG6000、P188 精密称定, 于研钵中混匀, 过 80 目筛, 装于自封袋中振摇 5 min, 备用。

2.3 单因素筛选处方工艺

2.3.1 溶剂筛选 通过预试验发现, TTPR 易溶于乙醇、甲醇、丙酮、醋酸乙酯等有机溶剂, 但考虑到溶剂毒性和成本问题, 最终选择乙醇作为制备固体分散体的溶剂。

2.3.2 筛选制备方法和载体种类 按“2.2.1”“2.2.2”“2.2.3”项下方法, 以药载比 1:5 的比例, 制备 TTPR-SD 和物理混合物, 测定各 TTPR-SD、物理混合物及 TTPR 提取物在 60 min 内的体外溶出率, 制作溶出曲线, 结果见图 2。由图可看出, 以 PVPK30、PEG6000、PEG4000、P188、VA64 为载体材料制备的 TTPR-SD 均能不同程度地增加 TTPR 中马甲子素和白桦脂酸的溶出率, 在 5 min 内的累积溶出率明显高于 TTPR 提取物和物理混合物。且以 PVPK30 为载体材料时, 能显著提高马甲子素和白桦脂酸的累积溶出率, 在 5 min 内的累积溶出率分别比提取物高 40.11% 和 68.48%, 比物理混合物高 30.98% 和 61.42%, 而且 PVPK30 熔点高, 不能熔融, 且干燥后易粉碎, 因此选择 PVPK30 作载体, 用溶剂法制备 TTPR-SD。

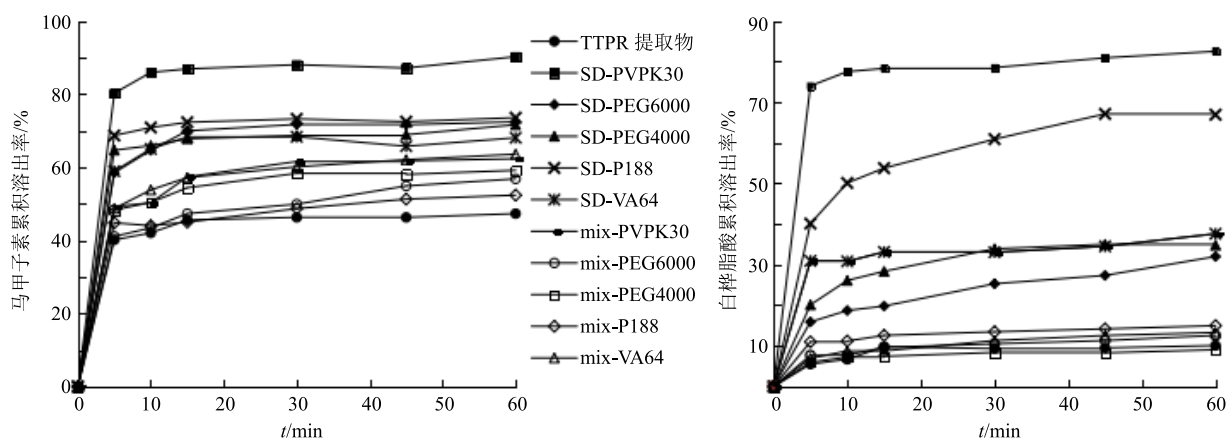


图 2 不同制备方法及不同载体材料对 TTPR-SD 中马甲子素和白桦脂酸累积溶出率的影响

Fig. 2 Effect of different preparation methods and carrier materials on cumulative dissolution of paliurusene and betulinic acid in TTPR-SD

2.3.3 筛选药载比 以 PVPK30 为载体, 固定其他条件不变, 将药物与载体分别以 1:1、1:3、1:5、1:7、1:9 的比例混合, 用溶剂法制备 TTPR-SD, 测定不同比例 TTPR-SD 的溶出率, 制作溶出曲线, 结果见图 3。由图可以看出, 随着药物与载体质量比的增加, 药物的溶出率不断增大, 药载比为 1:1 和 1:3 时, 马甲子素和白桦脂酸的溶出率虽比原药

高, 但白桦脂酸在 60 min 内的累积溶出率仅能达到 25%, 而药载比为 1:5、1:7、1:9 时, 马甲子素和白桦脂酸的累积溶出率均能达到 80%以上。

2.3.4 筛选乙醇体积分数 以 PVPK30 为载体, 药载比为 1:5, 考察 75%乙醇、95%乙醇和无水乙醇对 TTPR-SD 体外溶出率的影响, 溶出曲线见图 4。由图 4 可以看出, 以无水乙醇作溶剂时, 马甲子素

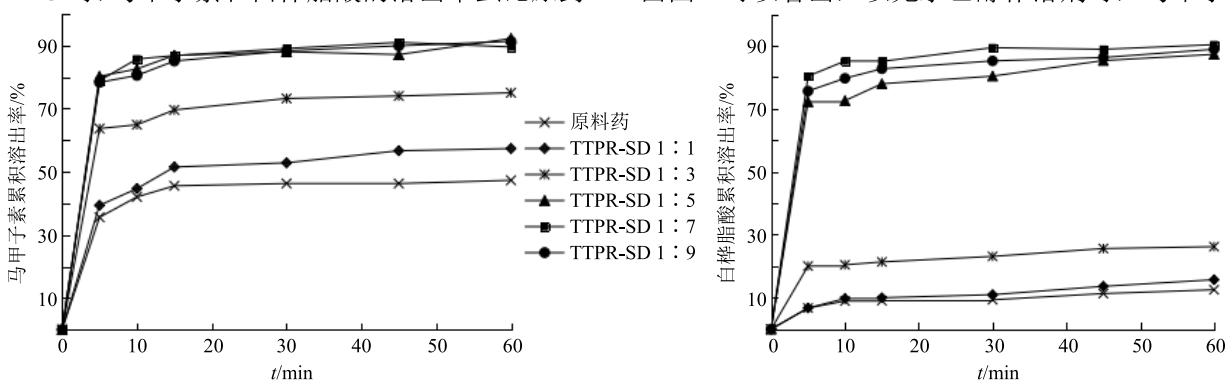


图 3 不同药载比对 TTPR-SD 中马甲子素和白桦脂酸溶出的影响

Fig. 3 Effect of different drug carrier ratio on dissolution of paliurusene and betulinic acid in TTPR-SD

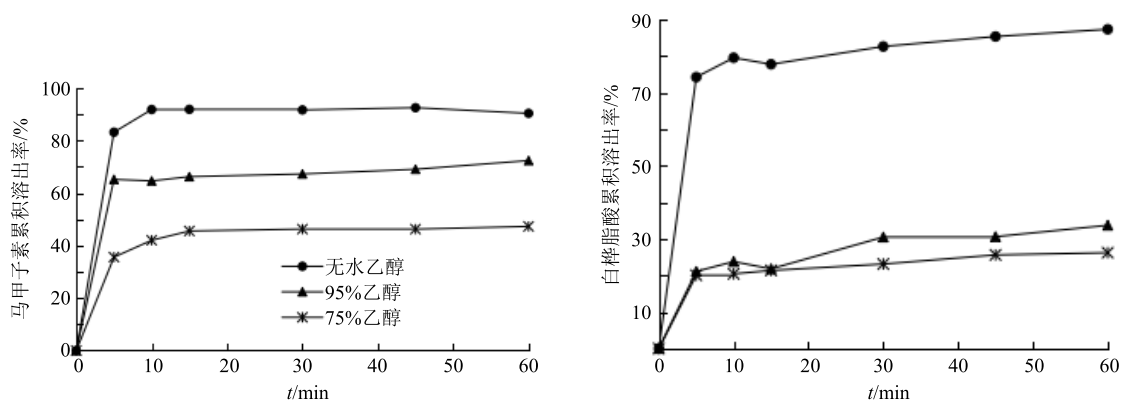


图 4 不同乙醇体积分数对 TTPR-SD 中马甲子素和白桦脂酸溶出的影响

Fig. 4 Effect of different ethanol concentrations on dissolution of paliurusene and betulinic acid in TTPR-SD

和白桦脂酸的溶出率最高, 因此最终选择无水乙醇作溶剂。

2.4 正交试验

在单因素实验基础上, 选取药载比 (A)、磁力搅拌温度 (B) 和超声时间 (C) 作为考察因素, 按 $L_9(3^4)$ 进行正交试验, 以 60 min 内马甲子素的溶出率 (Y_1) 和白桦脂酸的溶出率 (Y_2) 为指标, 考察 TTPR-SD 的最佳制备工艺。因素水平、试验安排及结果表 1, 方差分析见表 2。

由表 1 可知, 各因素对马甲子素和白桦脂酸溶出率影响的大小顺序为 $A > C > B$ 。由表 2 可知, 药载比对两者的溶出率有显著的影响 ($P < 0.05$)。在制备过程中发现磁力搅拌温度为 90 °C 时, TTPR-SD 的颜色变深, 70 °C 时, 溶剂挥发较慢, 综合各因素, 最终确定 TTPR-SD 的最佳制备工艺为 $A_2B_2C_1$ 。采用最佳处方工艺制备 3 批 TTPR-SD, 测得 60 min 内马甲子素和白桦脂酸的累积溶出率平均值分别为 89.19% 和 80.49% ($n=3$), RSD 值分

表 1 TTPR-SD 正交试验安排及结果

Table 1 Orthogonal test arrangement and results of TTPR-SD

实验号	A	B/°C	C/min	D (误差)	$Y_1/\%$	$Y_2/\%$	合计/%
1	1 : 3 (1)	70 (1)	10 (1)	(1)	58.75	20.45	79.20
2	1 : 3 (1)	80 (2)	20 (2)	(2)	59.81	25.18	84.99
3	1 : 3 (1)	90 (3)	30 (3)	(3)	59.24	23.36	82.60
4	1 : 5 (2)	70 (1)	20 (2)	(3)	94.63	85.02	179.65
5	1 : 5 (2)	80 (2)	30 (3)	(1)	74.02	78.53	152.55
6	1 : 5 (2)	90 (3)	10 (1)	(2)	72.49	87.14	159.63
7	1 : 7 (3)	70 (1)	30 (3)	(2)	66.76	56.68	123.44
8	1 : 7 (3)	80 (2)	20 (2)	(3)	68.34	62.99	131.33
9	1 : 7 (3)	90 (3)	10 (1)	(1)	64.57	74.15	138.72
K_1	246.79	382.29	370.16	370.47			
K_2	491.83	368.87	403.36	368.06			
K_3	393.49	380.95	358.59	393.58			
R	245.04	13.42	44.77	25.52			

表 2 方差分析

Table 2 Variance analysis

方差来源	偏差平方和	自由度	F 值	显著性
A	10 137.360 8	2	76.595 0	$P < 0.05$
B	36.424 3	2	0.275 2	
C	360.050 9	2	2.720 4	
D (误差)	132.350 1	2		

别为 1.86% 和 2.71%, 表明该制备工艺稳定可靠, 重复性良好, 制得的 TTPR-SD 增溶效果明显。

2.5 TTPR-SD 的物象鉴别

2.5.1 X 射线衍射法 (XRD) 对 TTPR 原料药、空白载体 PVPK30、TTPR 与 PVPK30 的物理混合物及 TTPR-SD 进行 XRD 分析。测试条件是室温, Cu-K α 靶, 管流 40 mA, 高压 40 kV, 扫描速度 10°/min; 掠角 (θ) 5~50°, 分别记录原料药、PVP K30 载体材料、物理混合物、TTPR-SD 的衍射图谱, 见图 5。由图 5 可知, 原料药的晶体衍射峰可辨, 但不明显, 可能是由于原料药晶体过细导致。物理混合物和原料药相比虽然衍射峰明显减小, 但仍然存在衍射峰, 说明仍有部分药物以晶体存在。TTPR-SD 和空白载体 PVPK30 均没有衍射峰, 表明药物在 TTPR-SD 中以无定形的形式存在。

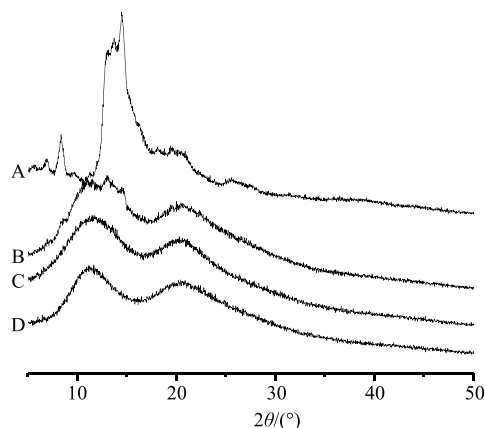


图 5 TTPR (A)、物理混合物 (B)、TTPR-SD (C)、PVPK30 (D) 的 XRD 图

Fig. 5 XRD of total triterpenes of *P. ramosissimus* (A), physical mixture (B), TTPR-SD (C), and PVPK30 (D)

2.5.2 傅里叶红外光谱 (FT-IR) 分析 对 TTPR 原料药、空白载体 PVPK30、TTPR 与 PVPK30 的物理混合物及 TTPR-SD 进行 FT-IR 分析, 波数范围 400~4 000 cm^{-1} , 见图 6。从图 6 可看出原料药在 3 430 cm^{-1} 处存在很强的 O-H 伸缩振动峰, 在 2 940 cm^{-1} 处存在 C-H 振动峰, 在 1 690 cm^{-1} 处存在 C=O 伸缩振动峰, 物理混合物的伸缩振动峰与其相似, 表明物理混合物中的药物与 PVPK30 没有发生化学变化。固体分散体中的 O-H 伸缩振动峰向高波数 (3 440 cm^{-1}) 发生位移, C=O 伸缩振动峰向低波数 (1 666 cm^{-1}) 位移, 且吸收峰强度明显增加。由此推测, TTPR-SD 中药物与载体之间可能存在氢键的作用。

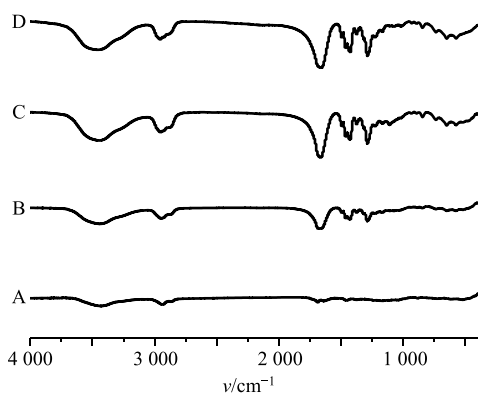


图6 TTPR (A)、物理混合物 (B)、TTPR-SD (C)、PVPK30 (D) 的 FT-IR 图

Fig. 6 FT-IR of total triterpenes of *P. ramosissimus* (A), physical mixture (B), TTPR-SD (C), and PVPK30 (D)

3 讨论

本课题组前期对 TTPR 进行纯化分离得到 2 个单体化合物, 分别为 2 α ,27-二反式对羟基肉桂酰氧基-白桦脂酸 (**1**) 和白桦脂酸。其中 **1** 为新化合物, 命名为马甲子素^[2]。白桦脂酸具有抗肿瘤、抗炎、抗菌、抗 HIV 等多种活性, 有很好的发展前景^[17-20], 由于马甲子素是以白桦脂酸为母核的五环三萜类化合物, 由此猜想马甲子素可能具有抗肿瘤活性, 故以白桦脂酸为对照, 比较两者的抗肿瘤活性, 结果发现马甲子素抗肿瘤活性强于白桦脂酸^[21], 其抗肿瘤活性的作用机制有待进一步研究。由于马甲子中总三萜中含有的五环三萜类化合物水溶性较差, 生物利用度低, 因此本研究将其制成固体分散体, 提高体外溶出速率^[22-24]。因其中马甲子素 A、马甲子素 B 和 messagenic acid A、messagenic acid B 为 2 对同分异构体^[25], 液相同时检测, 分离难度较大。所以最终选择马甲子素和极性最小、水溶性最低的白桦脂酸为检测指标。

为保证 TTPR 提取物与载体材料充分溶解在水乙醇中, 本研究用超声进行助溶, 由于药物与载体材料质轻, 润湿性差, 所以超声时间的长短对溶解速度有一定影响, 且在前期实验中发现超声时间过长, 对 TTPR 提取物中的有效成分有一定的影响, 所以对药物的溶出有一定影响。而磁力搅拌温度对指标性成分的含量、有机溶剂挥发的速度以及所制备固体分散体的色泽有一定影响, 所以在正交试验选择超声时间和磁力搅拌温度等因素来进行考察固体分散体的制备工艺。在预试验的过程中, 分别采用恒温磁力搅拌器搅拌和恒温水浴搅拌挥发溶剂, 2

种方法制得的 TTPR-SD 经 XRD 图谱和 FI-IR 显示, 用恒温水浴搅拌挥发溶剂所制得的 TTPR-SD 最终仍以晶体的形式存在, 体外溶出率实验也表明后者溶出率较低, 推测 TTPR-SD 的形成与否与搅拌的力度有关系, 本实验最终选择用恒温磁力搅拌器来挥发溶剂。

本实验通过一系列研究, 制备了理想的 TTPR-SD。结合体外溶出率、FI-IR 分析和 XRD 分析, 药物制成 TTPR-SD 后与载体以氢键的方式结合, 以无定型态分散于载体材料中, 增加了药物的分散度, 有利于药物在体内的吸收和利用, 对于开发该药的口服剂型具有重要意义。

参考文献

- [1] 王京, 阮佳, 徐超群. 大孔树脂纯化马甲子五环三萜类成分的工艺研究 [J]. 天然产物研究与开发, 2018, 30(4): 697-701.
- [2] 武蕊娟, 宋联强, 谭镭, 等. 马甲子的化学成分研究 [J]. 中草药, 2015, 46(19): 2834-2838.
- [3] 阮氏越秋, 赵浩如. 齐墩果酸固体分散体的制备及体外溶出度测定 [J]. 中国药科大学学报, 2003, 34(3): 236-239.
- [4] 赖玲. 白桦脂酸的提取与胶囊剂的制备 [D]. 武汉: 华中科技大学, 2006.
- [5] 蔡雪萍. 枇杷叶有效部位总三萜酸固体分散体片剂的研制 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2013.
- [6] 陈晨, 罗观堤, 付宏征. 马甲子的三萜类成分研究 [J]. 中草药, 2017, 48(1): 36-41.
- [7] 崔福德. 药剂学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2007.
- [8] 李韶静, 廖应芬, 杨慧慧, 等. 槲皮素固体分散体的制备及大鼠体内生物利用度研究 [J]. 中草药, 2017, 48(20): 4229-4234.
- [9] 王娇, 许浚, 张铁军. 蒙花苷固体分散体的制备及其性质研究 [J]. 现代药物与临床, 2013, 28(6): 870-873.
- [10] 王朝勃, 赵京华, 张金凤, 等. 莪术醇固体分散体的制备及体外评价 [J]. 中草药, 2017, 48(22): 4655-4660.
- [11] 谭佳威, 孙如煜, 曾滢棱, 等. 固体分散技术在制剂领域的研究进展 [J]. 药物评价研究, 2017, 40(8): 1182-1188.
- [12] 徐艳, 张心怡, 狄留庆, 等. 基于热熔挤出技术的虎杖提取物速释固体分散体制备研究 [J]. 中草药, 2017, 48(23): 4865-4871.
- [13] 阮氏越秋. 齐墩果酸分散片的研制 [D]. 南京: 中国药科大学, 2003.
- [14] 徐晓阳, 李伟光. 用固体分散法提高齐墩果酸片溶出速率 [J]. 黑龙江医药, 1997, 10(6): 343-345.

- [15] 颜耀东, 冯波, 黄晓洁, 等. 齐墩果酸- β -环糊精包合物的研究 [J]. 中成药, 1995, 17(6): 2-4.
- [16] 陈秀玮, 王丹云, 刘佳, 等. 白桦脂酸对 HeLa 细胞的抑制作用及其机制研究 [J]. 中国癌症杂志, 2012, 22(4): 252-256.
- [17] Hang X, Hu J, Chen Y. Betulinic acid and the pharmacological effects of tumor suppression (Review) [J]. *Mol Med Rep*, 2016, 14(5): 4489-4495.
- [18] Liu C M, Qi X L, Yang Y F, *et al*. Betulinic acid inhibits cell proliferation and fibronectin accumulation in rat glomerular mesangial cells cultured under high glucose condition [J]. *Biomed Pharmacother*, 2016, 80: 338-342.
- [19] 徐军, 王晋萍, 钱辰旭, 等. 白桦脂酸的研究进展 [J]. 生命科学, 2011, 23(5): 503-510.
- [20] 武蕊娟. 马甲子抗肿瘤活性部位的筛选及其制剂工艺的研究 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2016.
- [21] 霍涛涛, 张美敬, 陶春, 等. 基于多组分评价的雷公藤提取物固体分散体的制备及体外表征 [J]. 中草药, 2018, 49(1): 128-134.
- [22] 浦益琼, 缪凯名, 王冰, 等. 茜草总酚固体分散体的制备及体外溶出性能评价 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(15): 9-13.
- [23] 李美云, 雷小小, 周江, 等. 星点设计-效应面法优化莲心总碱固体分散体渗透泵控释片处方 [J]. 中草药, 2016, 47(18): 3204-3210.
- [24] 卢辛未, 谢莹, 王京, 等. 马甲子叶中两个新化合物 [J]. 有机化学, 2017, 37(2): 520-525.