

厚朴酚纳米晶体混悬剂的制备及质量评价[△]

邹清^{1,2*}, 谈唯^{1,2}, 宁青^{1,2}, 崔莉^{1,2}, 范永春^{1,2#}(1.南京中医药大学附属中西医结合医院药学部中药房, 南京 210028; 2.江苏省中医药研究院, 南京 210028)

中图分类号 R283.6 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2019)15-2037-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2019.15.05

摘要 目的:制备厚朴酚纳米晶体混悬剂(MAG-NS),并对其质量评价。方法:采用星点设计-效应面法,以粒径和分散系数的“归一值”(OD)为评价指标,有机相与水相的体积比、辅-药比、厚朴酚浓度为考察因素,优化MAG-NS制备工艺,并进行验证试验。对最优制备工艺所制MAG-NS进行质量评价。结果:优选的制备工艺为有机相与水相的体积比1:5,辅-药比4:1,厚朴酚浓度2 mg/mL。在3次验证试验中,平均OD为0.940 0(RSD=0.08%),与预测值0.977 7的相对误差为3.86%。最优制备工艺所制MAG-NS的厚朴酚纳米晶体为圆球状、大小均匀、表面光滑,粒径为(34.88±0.33) nm,分散系数为0.032±0.001,载药量为(17.83±0.92)%。结论:建立的制备方法简单可行,所制MAG-NS质量符合要求,可为MAG-NS的进一步开发提供参考。

关键词 厚朴酚;纳米晶体混悬剂;星点设计-效应面法;制备;质量评价

Preparation and Quality Evaluation of Magnolol Nano-crystal Suspension

ZOU Qing^{1,2}, TAN Wei^{1,2}, NING Qing^{1,2}, CUI Li^{1,2}, FAN Yongchun^{1,2}(1.TCM Pharmacy, Dept. of Pharmacy, the Affiliated Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Nanjing University of TCM, Nanjing 210028, China; 2.Jiangsu Province Academy of TCM, Nanjing 210028, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To prepare Magnolol nano-crystal suspension (MAG-NS), and to conduct quality evaluation. METHODS: The preparation technology of MAG-NS was optimized by central composite design-response surface methodology with OD value of particle size and polydispersity coefficient as evaluation indexes, using volume ratio of organic phase to water phase, ratio of excipient to drug, concentration of magnolol as factors and conduct validation tests. The quality of MAG-NS prepared optimal technology was evaluated. RESULTS: Optimized technology included that the volume ratio of organic phase to water phase was 1:5, mass ratio of excipient to drug was 4:1, concentration of magnolol was 2 mg/mL. In 3 times of validation tests, average OD value was 0.940 0 (RSD=0.08%), relative error of which to predicted value 0.977 7 was 3.86%. magnolol nano-crystals of MAG-NS prepared by the optimal technology were spherical, uniform in size, smooth in surface, with particle size of (34.88 ± 0.33) nm, polydispersity coefficient of 0.032 ± 0.001 and drug loading amount of (17.83 ± 0.92)%. CONCLUSIONS: Established preparation method is simple and feasible. Prepared MAG-NS is in line with quality requirements. It can provide reference for further development and utilization of MAG-NS.

KEYWORDS Magnolol; Nano-crystal suspension; Central composite design-response surface methodology; Preparation; Quality evaluation

厚朴酚是一种苯基联苯化合物,是从中药厚朴的根和茎皮中分离出来的主要活性成分^[1]。厚朴酚具有广泛的生物学效应,如抗炎、抗中风、抗焦虑、抗抑郁和抗肿瘤等作用^[2]。但是,厚朴酚易被氧化的特性是限制其保存、制剂和临床应用的瓶颈,另外其较差的水溶性和极低的生物利用度,也阻碍了其新药的开发^[2]。因此,研制新的给药系统以解决厚朴酚生物利用度低的问题,已经成为药剂工作者的研究重点^[3]。

近年来,纳米技术作为一种新兴的技术吸引了广大科研工作者的关注,该技术是通过降低药物粒径至纳米级来增加难溶性药物的溶解度和溶出速度的制剂手

段^[4-5]。其中,纳米晶体混悬剂就是一种被广泛研究的纳米制剂^[6]。制备药物纳米晶体混悬剂的技术理论可靠、操作简明、易于规模化生产,将难溶性药物制备成纳米晶体,可以显著提高其溶解度和溶出度,进而增加其在体内的吸收,提高生物利用度^[7]。据统计,目前已有16种纳米晶体药物产品投放市场^[4]。

星点设计-效应面优化法(Central composite design-response surface methodology, CCD-RSM)是一种多元非线性拟合试验设计的方法,通过非线性数学模型绘制效应面并优选试验条件,能较好地保证试验准确性,且分析各因素之间的相互作用,具有准确度较高、预测性较好、选择范围大、试验次数少的优点^[8-9]。

本文采用反溶剂沉淀法^[10-11]制备厚朴酚纳米晶体混悬剂(MAG-NS)以提高厚朴酚的溶解度和溶出速率,并通过星点设计-效应面法优化MAG-NS的制备工艺,并对优化后制备的MAG-NS进行质量评价,为MAG-NS的应用开发提供依据。

[△] 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81403121);南京药学会-常州四药医院药学科研基金项目(No.2017YX007)

* 主管中药师,学士。研究方向:中药制剂。电话:025-85608675。E-mail: zq0910nj@sina.com

通信作者:主任中药师,博士。研究方向:中药制剂。电话:025-85608675。E-mail: fyc2018@sina.com

1 材料

1.1 仪器

Alliance2695 高效液相色谱仪,包括四元泵及自动进样系统、2996 二极管阵列检测器、Empower 色谱工作站(美国 Waters 公司);AT201 十万分之一天平、MT5 百万分之一天平(瑞士 Mettler 公司);Milli-Q 纯水机(美国双杰有限公司);RCZ-8M 智能溶出仪(天津市天大天发科技有限公司);Nano-ZS 粒径分析仪(英国 Malvern 公司);JEM-2100 透射电子显微镜(日本 Jeol 公司)。

1.2 药品与试剂

厚朴酚对照品(上海源叶生物科技有限公司,批号:B20498,纯度:>99.8%);厚朴酚原料药(南京景竹药业有限公司,批号:JZ15031502,纯度:98%);泊洛沙姆 407(北京凤礼精求商贸有限责任公司,批号:WPAJ508B);乙腈、甲醇为色谱纯;水为超纯水,其余试剂为分析纯。

2 方法与结果

2.1 MAG-NS 的制备

采用反溶剂沉淀法制备 MAG-NS。称取泊洛沙姆 407 适量于烧杯中,加入 10 mL 纯水搅拌至全部溶解,形成水相。另称取厚朴酚原料药适量溶解于无水乙醇形成含药有机相。室温下,将有机相在磁力搅拌下注入水相中形成初悬液,通过旋转蒸发除去乙醇,既得厚朴酚纳米晶体混悬液。

2.2 厚朴酚的含量测定

2.2.1 色谱条件 色谱柱 Alltima C₁₈(250 mm×4.6 mm, 5 μm);流动相:甲醇-0.1%磷酸水溶液(75:25, V/V);流速:1 mL/min;检测波长:290 nm;柱温:35 °C;进样量:10 μL。

2.2.2 厚朴酚对照品溶液的制备 精密称取 1.72 mg 厚朴酚对照品于 50 mL 量瓶中,加甲醇溶解,制成质量浓度为 34.40 μg/mL 的厚朴酚对照品贮备液。精密吸取上述对照品贮备液 1、2、4、6、8、10 mL 分别置于 10 mL 量瓶中,甲醇定容,即得质量浓度为 3.44、6.88、13.76、20.64、27.52、34.40 μg/mL 的系列对照品溶液。

2.2.3 供试品溶液的制备 称取 40 mg 泊洛沙姆 407 和 10 mg 厚朴酚原料药,按“2.1”项下方法制备 MAG-NS(厚朴酚质量浓度为 2 mg/mL)。精密量取 1 mL MAG-NS 于 100 mL 量瓶中,加甲醇稀释至刻度线,摇匀,取适量溶液于 13 000 r/min 下离心 10 min 后即得供试品溶液。

2.2.4 系统适用性试验 取“2.2.2”“2.2.3”项下厚朴酚对照品溶液和供试品溶液,按“2.2.1”项下色谱条件进样分析,记录色谱图。结果,供试品溶液色谱图中厚朴酚在对照品溶液色谱图相同的保留时间处有色谱峰出现,供试品溶液中其他成分对待测成分无干扰,理论板数按厚朴酚峰计>5 000。高效液相色谱图见图 1。

2.2.5 线性范围考察 精密吸取“2.2.2”项下系列质量浓度的厚朴酚对照品溶液 10 μL,按“2.2.1”项下色谱条件进样分析,以厚朴酚质量浓度为横坐标(x),峰面积为纵坐标(y),进行回归分析。结果,厚朴酚的回归方程为

$y=1.61\times 10^7x-1.63\times 10^4$ ($r=0.9999$),检测质量浓度线性范围为 3.44~34.40 μg/mL。

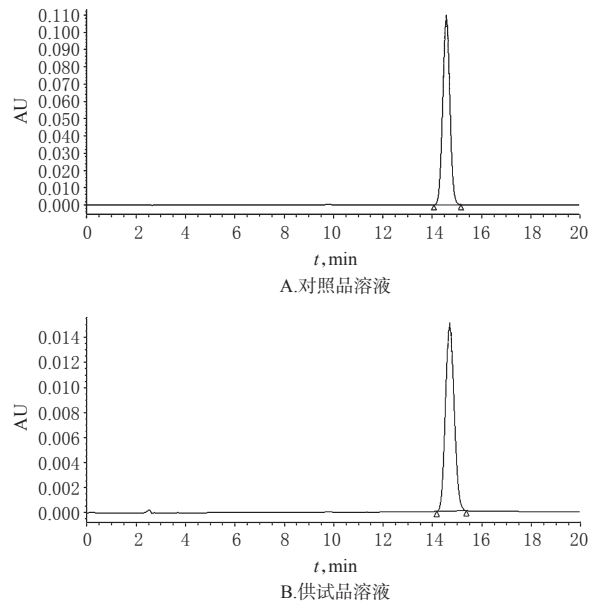


图 1 高效液相色谱图

Fig 1 HPLC chromatograms

2.2.6 检测限与定量限考察 取“2.2.2”项下浓度为 3.44 μg/mL 的厚朴酚对照品溶液,倍比稀释,按“2.2.1”项下色谱条件连续进样测定 6 次,记录峰面积。当信噪比为 3:1 时,得检测限;当信噪比为 10:1 时,得定量限。结果,厚朴酚的检测限为 0.028 7 μg/mL;定量限为 0.057 3 μg/mL。

2.2.7 精密度试验 精密吸取质量浓度为 13.76 μg/mL 的厚朴酚对照品溶液 10 μL,按“2.2.1”项下色谱条件连续进样 6 次,记录峰面积。结果,厚朴酚峰面积的 RSD 为 0.98%($n=6$),表明本方法精密度良好。

2.2.8 稳定性试验 精密吸取供试品溶液适量,分别于室温条件下放置 2、4、6、8、10、12 h,按“2.2.1”项下色谱条件进样分析,记录峰面积。结果,厚朴酚峰面积的 RSD 为 1.76%($n=6$),表明本方法在 12 h 内稳定性良好。

2.2.9 重复性试验 按“2.2.3”项下方法平行制备 6 份供试品溶液,按“2.2.1”项下色谱条件进样分析,记录峰面积并计算厚朴酚的含量。结果,供试品溶液中厚朴酚的含量为 19.67 μg/mL,厚朴酚含量的 RSD 为 1.44%($n=6$),表明本方法重复性良好。

2.2.10 加样回收率试验 取已知含量的 MAG-NS,共 6 份,每份 1 mL(厚朴酚的含量为 2.015 mg),置于 100 mL 量瓶中,再精密加入 2.130 mg 厚朴酚对照品,按“2.2.3”项下方法制备样品,按“2.2.1”项下色谱条件进样分析,记录峰面积并计算回收率。结果,厚朴酚的平均加样回收率为 100.81%($RSD=1.73%$, $n=6$)。回收率试验结果见表 1。

2.3 MAG-NS 制备相关工艺参数的确定

参考相关文献方法^[12],以制得的纳米晶体混悬剂的外观为指标,考察搅拌速度和有机相注入速度对

MAG-NS 制备工艺的影响,以确定 MAG-NS 制备中的固定工艺参数。

表 1 回收率试验结果

Tab 1 Results of recovery tests

样品编号	取样量,mg	加入量,mg	测得量,mg	回收率,%	平均回收率,%	RSD,%
1	2.015	2.130	4.113	98.50	100.81	1.73
2	2.015	2.130	4.198	102.49		
3	2.015	2.130	4.144	99.95		
4	2.015	2.130	4.134	99.48		
5	2.015	2.130	4.182	101.74		
6	2.015	2.130	4.203	102.72		

2.3.1 搅拌速度 磁力搅拌速度分别设置为低速(100 r/min)、中速(500 r/min)和高速(1 000 r/min),按“2.1”项下方法制备 MAG-NS。结果,较低搅拌速度下无法成功制备 MAG-NS,体系有沉淀生成;当增大搅拌速度后,制备的 MAG-NS 无沉淀析出,且体系澄清透明,因此选择 1 000 r/min 为制备工艺中的搅拌速度。搅拌速度对 MAG-NS 外观的影响结果见表 2。

表 2 搅拌速度对 MAG-NS 外观的影响结果

Tab 2 Results of effects of stirring speed on the appearance of MAG-NS

搅拌速度,r/min	外观
100	呈乳白色,无混悬状
500	不呈混悬状,有沉淀析出
1 000	呈具有蓝色乳光的澄清透明状

2.3.2 有机相注入速度 设置有机相注入速度分别为缓慢滴加(0.01 mL/s)和快速注入(0.5 mL/s),按“2.1”项下方法制备 MAG-NS。结果,缓慢滴加有机相,无法成功制备 MAG-NS,体系有沉淀生成,因此,选择 0.5 mL/s 为制备工艺中的有机相注入速度。有机相注入速度对 MAG-NS 外观的影响结果见表 3。

表 3 有机相注入速度对 MAG-NS 外观的影响结果

Tab 3 Results of effects of organic phase injection rate on the appearance of MAG-NS

有机相注入速度,mL/s	外观
0.01	呈乳白色,无混悬状
0.5	呈具有蓝色乳光的澄清透明状

2.4 MAG-NS 制备工艺的单因素考察

以 MAG-NS 外观、粒径、多分散系数(PDI)为指标,分别考察了有机相与水相的体积比、泊洛沙姆 407 与 MAG 的质量比(辅-药比)、厚朴酚浓度对 MAG-NS 的影响。

2.4.1 有机相与水相的体积比 固定搅拌速度为 1 000 r/min,有机相注入速度为 0.5 mL/s,水相体积为 10 mL,厚朴酚浓度为 1 mg/mL,辅-药比为 2:1,考察有机相和水相的体积比分别为 1:20、1:10、1:5 时对 MAG-NS 的外观、粒径和 PDI 的影响。结果,当有机相与水相的体积比为 1:20 时,无法成功制备 MAG-NS;有机相与水相的体积比越接近时,形成的晶体粒径越小,且分布更均匀。有机相与水相的体积比对 MAG-NS 的影响结果见表 4。

2.4.2 辅-药比 固定搅拌速度为 1 000 r/min,有机相注入速度为 0.5 mL/s,有机相与水相的体积比为 1:5,厚朴

表 4 有机相与水相的体积比对 MAG-NS 的影响结果

Tab 4 Results of effects of volume ratio of organic phase to aqueous phase on MAG-NS

有机相与水相的体积比	外观	粒径,nm	PDI
1:20	乳白色浑浊液体		
1:10	透明蓝色乳光溶液	43.29±1.23	0.074±0.002
1:5	透明蓝色乳光溶液	33.58±1.56	0.034±0.001

酚浓度为 1 mg/mL,分别考察辅-药比为 1:2、1:1、2:1、4:1、6:1 时对 MAG-NS 外观、粒径、PDI 的影响。结果,当辅药比为 1:2 和 1:1,无法成功制备 MAG-NS。辅-药比对 MAG-NS 的影响结果见表 5。

表 5 辅-药比对 MAG-NS 的影响结果

Tab 5 Results of effects of the mass ratio of excipient to drug on MAG-NS

辅-药比	外观	粒径,nm	PDI
1:2	乳白色浑浊液体		
1:1	乳白色浑浊液体		
2:1	透明蓝色乳光溶液	196.34±2.56	0.089±0.003
4:1	透明蓝色乳光溶液	57.48±1.76	0.065±0.003
6:1	透明蓝色乳光溶液	76.66±2.01	0.072±0.002

2.4.3 厚朴酚浓度 固定搅拌速度为 1 000 r/min,有机相注入速度为 0.5 mL/s,有机相与水相的体积比为 1:5,辅-药比为 2:1,分别考察厚朴酚浓度为 1、2、3、4、5 mg/mL 时对 MAG-NS 外观、粒径、PDI 的影响。结果,当厚朴酚浓度为 4、5 mg/mL 时,无法成功制备 MAG-NS;随着厚朴酚浓度的增加,MAG-NS 粒径没有明显差异,PDI 的分布趋向于变宽。厚朴酚浓度对 MAG-NS 的影响结果见表 6。

表 6 厚朴酚浓度对 MAG-NS 的影响结果

Tab 6 Results of effects of the concentration of magnolol on MAG-NS

厚朴酚浓度,mg/mL	外观	粒径,nm	PDI
1	透明蓝色乳光溶液	187.45±1.36	0.040±0.002
2	透明蓝色乳光溶液	190.33±1.37	0.045±0.002
3	透明蓝色乳光溶液	196.34±2.56	0.089±0.003
4	乳白色浑浊液体		
5	乳白色浑浊液体		

2.5 星点设计-效应面法优化制备工艺

2.5.1 试验设计 根据单因素试验考察结果,确定影响 MAG-NS 制备工艺的因素以及各因素所取的水平范围。以粒径和 PDI 为考察指标,考察有机相与水相的体积比(X_1)、辅-药比(X_2)、厚朴酚浓度(X_3) 3 个因素对 MAG-NS 制备工艺的影响。两个指标的测定结果标准化为 0~1 之间的“归一值”(OD),再求算几何平均数的 OD 值,以粒径和 PDI 的 OD 值为评价指标对制剂处方进行优化^[13]。采用 Hassan 方法进行数学转换求“归一值” $d_n[d_n=(Y_{max}-Y_n)/(Y_{max}-Y_{min}),n=1\sim 20]$,OD 值 $=(d_{1n}\times d_{2n})^{1/2}$,其中 d_1 为粒径的 OD 值, d_2 为 PDI 的 OD 值, $n=1\sim 20$ 。根据星点设计的原理^[14-15],每个因素设置 5 水平,应用 Design Expert 9 软件进行 3 因素 5 水平试验设计,并按“2.1”项下方法制备 MAG-NS。因素与水平见表 7,试验设计与结果见表 8。

表7 因素与水平

Tab 7 Factors and levels

水平	因素		
	有机相与水相的体积比(X_1)	辅-药比(X_2)	厚朴酚浓度(X_3),mg/mL
-1.732	1:10	2:1	1
-1	1.2:10	2.8:1	1.4
0	1.5:10	4:1	2
+1	1.8:10	5.2:1	2.6
+1.732	1:5	6:1	3

表8 试验设计与结果

Tab 8 Design and results of experiments

试验号	X_1	X_2	X_3	粒径,mm	PDI	OD值
1	-1	-1	-1	78.33	0.129	0.599 4
2	1	-1	-1	75.41	0.119	0.636 0
3	-1	1	-1	73.22	0.056	0.804 6
4	1	1	-1	75.22	0.059	0.791 3
5	-1	-1	1	201.43	0.229	0
6	1	-1	1	199.23	0.081	0.097 5
7	-1	1	1	50.93	0.063	0.853 9
8	1	1	1	48.65	0.045	0.905 8
9	-1.732	0	0	35.87	0.089	0.822 5
10	1.732	0	0	34.28	0.034	0.975 3
11	0	-1.732	0	198.34	0.212	0.039 2
12	0	1.732	0	75.35	0.024	0.868 5
13	0	0	-1.732	73.52	0.134	0.595 5
14	0	0	1.732	176.13	0.212	0.112 0
15	0	0	0	55.33	0.056	0.858 9
16	0	0	0	65.23	0.042	0.862 1
17	0	0	0	64.45	0.045	0.857 6
18	0	0	0	55.73	0.044	0.886 9
19	0	0	0	54.95	0.043	0.891 7
20	0	0	0	65.45	0.042	0.861 4

2.5.2 模型拟合与方差分析 应用Design Expert 9软件进行多元线性回归,得回归方程为 $OD=0.87+0.031X_1+0.25X_2-0.13X_3-0.012X_1X_2+0.016X_1X_3+0.16X_2X_3+0.013X_1^2-0.14X_2^2-0.17X_3^2$ ($R^2=0.997 7$),方差分析见表9。

表9 方差分析

Tab 9 Analysis of variance

来源	平方和	自由度	F值	P值
模型	2.01	9	396.77	<0.000 1
X_1	0.014	1	24.29	0.000 6
X_2	0.85	1	1 518.04	<0.000 1
X_3	0.23	1	416.36	<0.000 1
X_1X_2	1.14×10^{-3}	1	2.03	0.185 1
X_1X_3	1.98×10^{-3}	1	3.52	0.09
X_2X_3	0.21	1	376.22	<0.000 1
X_1^2	2.65×10^{-3}	1	4.71	0.055 1
X_2^2	0.29	1	512.66	<0.000 1
X_3^2	0.45	1	796.4	<0.000 1
残差	5.63×10^{-3}	10		
失拟项	4.46×10^{-3}	5	3.82	0.083 9
纯误差	1.17×10^{-3}	5		
总和	2.02	19		

由表9可知,失拟项 $P>0.05$,表明方程拟合度较好,模型具有极显著性差异,预测性高;各因素对OD值均有显著的影响。

2.5.3 效应面优化 根据所得回归方程进行响应面分析,并采用Design Expert 9绘制有机相与水相的体积比、

辅-药比、厚朴酚浓度对OD值影响的三维效应面图。结果,最终确定最优处方:有机相与水相的体积比为1:5、辅-药比为4:1、厚朴酚浓度为2 mg/mL。各因素对总评OD值影响的三维效应面图见图2。

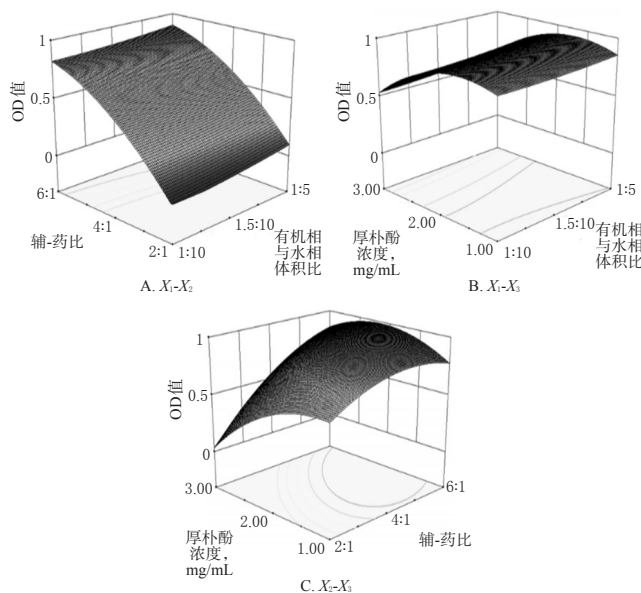


图2 各因素对OD值影响的三维效应面图

Fig 2 Three-dimensional response surface plots of the effects of each factor on OD

2.5.4 验证试验 根据最优处方工艺平行制备3批样品进行验证试验。结果,MAG-NS的平均OD为0.940 0(RSD=0.08%),与预测值0.977 7的相对误差为3.86%,表明所建模型预测性良好,试验设计结果具有较高的可靠性。

2.6 MAG-NS的质量评价

2.6.1 粒径与形态 采用动态光散射技术^[16]测定MAG-NS的粒径与分布。待测样品先在室温下平衡3 min后再进行测定,每个样品平行测定3次。采用透射电子显微镜观察MAG-NS的形态;取适量的MAG-NS滴在载样铜网上,在红外光灯下干燥后,转移至透射电子显微镜观察其形态。结果,MAG-NS的厚朴酚晶体为圆球状、大小均匀、表面光滑,粒径为 (34.88 ± 0.33) nm,多分散系数为 0.032 ± 0.001 。MAG-NS的粒径分布见图3,MAG-NS的透射电镜图见图4。

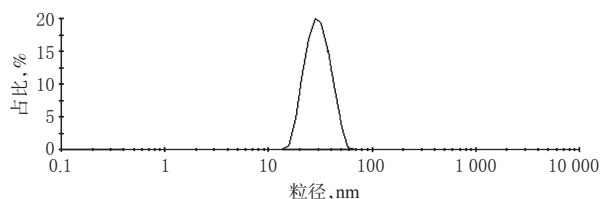


表3 MAG-NS的粒径分布

Tab 3 Particle size distribution of MAG-NS

2.6.2 载药量的测定 将厚朴酚纳米晶体混悬液冻干^[17],精密称取冻干后的粉末(质量记为 W),加入一定体积的甲醇(记为 V)充分溶解,13 000 r/min离心10

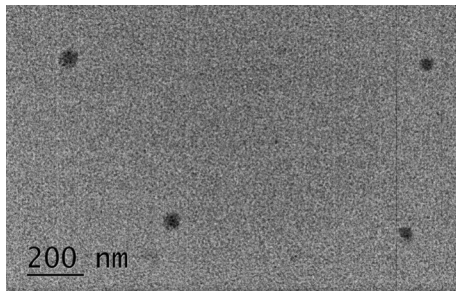


图4 MAG-NS的透射电镜图

Fig 4 TEM photograph of MAG-NS

min,取上清液10 μL,按“2.2.1”项下色谱条件进样分析,计算厚朴酚的浓度(记为C)。根据载药量计算公式(载药量=C/V/W)^[18]测定载药量,平行测定3次。结果,MAG-NS的载药量为(17.83±0.92)%。

3 讨论

纳米晶体混悬剂是运用“top down”法或“bottom up”法将纯药物在液体介质中形成纳米级晶体颗粒的胶状分散体系^[19];整个体系中无需载体材料,纳米级粒径的纯药物晶体颗粒只需依靠稳定剂维持静电效应及空间效应从而稳定地混悬于体系中^[20]。与其他的纳米制剂相比,纳米晶体混悬剂具有其独特的优点,其制备方法具有通用性、操作简单,易于工业化大生产;另外纳米晶体混悬液通过喷雾干燥、冷冻干燥和流化床干燥可进一步固化,制备成胶囊、片剂等固体剂型或冻干粉剂或注射剂型^[4,7,12]。

本文用于制备MAG-NS的方法是反溶剂沉淀法。采用反溶剂沉淀法制备的纳米晶体混悬剂的外观及粒径与制备工艺密切相关,受多种因素的影响,例如搅拌速度、有机相注入速度、有机相与水相的体积比、辅-药比、药物浓度等因素,均对其造成了较大影响,需要一一进行考察。较快的搅拌速度和有机相注入速度,可以确保有机相和水相之间以较快的速率混匀,满足纳米晶核快速生长且分散均匀的条件,使制备的纳米晶体混悬剂粒径小、分散性较好。因此,本文首先筛选出合适的搅拌速度和有机相注入速度作为后续优化试验的固定制备工艺,然后通过星点设计-效应面法进行优化,建立了拟合度高、相关性好的数学模型,优化得出MAG-NS的制备工艺。

综上所述,本研究成功优化了MAG-NS的制备工艺,所制MAG-NS质量符合要求,可为MAG-NS的进一步开发提供参考,也为MAG-NS的工业化生产提供技术支持,希望在此基础上,继续深入进行该制剂的药学研究,为厚朴酚在临床上的应用提供可能性。

参考文献

[1] CHEN YH, HUANG PH, LIN FY, et al. Magnolol: a multifunctional compound isolated from the Chinese medicinal plant *magnolia officinalis*[J]. *Eur J Integr Med*, 2011, 3(4): e317-e324.

[2] 张勇,唐方.厚朴酚药理作用的最新研究进展[J]. *中国中药杂志*, 2012, 37(23): 3526-3530.

[3] SHEN HX, LIU S, DING PG, et al. Enhancement of oral bioavailability of magnolol by encapsulation in mixed micelles containing pluronic F127 and L61[J]. *J Pharm Pharmacol*, 2018, 70(4): 498-506.

[4] 李炜.难溶性药物理化性质对其纳米混悬剂生物利用度的影响[D].沈阳:沈阳药科大学,2013.

[5] 王丽丽,祝美华,刘正平,等.纳米混悬剂给药系统的研究进展[J]. *中国药房*, 2017, 28(10): 1415-1418.

[6] GAO L, LIU GY, MA JL, et al. Application of drug nanocrystal technologies on oral drug delivery of poorly soluble drugs[J]. *Pharm Res*, 2013, 30(2): 307-324.

[7] 岳鹏飞,但济修,谢元彪,等.难溶性中药成分纳米晶体给药系统的研究进展与思考[J]. *世界中医药*, 2015, 10(3): 310-314.

[8] 张雪峰,杨轲,欧燕,等.星点设计-效应面法优化天山雪莲提取物磷脂复合物制备工艺[J]. *中草药*, 2014, 45(16): 2326-2332.

[9] 汤涛,袁其红,董伟,等.星点设计-效应面法优化欧前胡素脂质微球的处方工艺研究及质量评价[J]. *中草药*, 2018, 49(1): 109-114.

[10] 黄婷,林巧平,钱勇,等.塞来昔布纳米晶体的制备与表征[J]. *中国医药工业杂志*, 2015, 46(4): 358-363.

[11] GERA S, TALLURI S, RANGARAJ N, et al. Formulation and evaluation of naringenin nanosuspensions for bioavailability enhancement[J]. *AAPS PharmSciTech*, 2017, 18(8): 3151-3162.

[12] 魏丽莎.紫杉醇纳米晶体的制备及抗肿瘤研究[D].北京:中国人民解放军军事医学科学院,2014.

[13] 王满,汪露露,陈雪晴,等.星点设计-效应面法优化复方肠泰颗粒成型工艺[J]. *中成药*, 2017, 39(2): 420-423.

[14] 姜英,王晓敏,王艳红,等.星点设计-效应面法优化转铁蛋白修饰粉防己碱与硫酸长春新碱脂质体的处方[J]. *中国药房*, 2015, 26(31): 4399-4401.

[15] 苏艳莹,雷小小,桂卉,等.星点设计-效应面法优化山茱萸总环烯醚萜苷脂质体的制备工艺[J]. *中国药房*, 2018, 29(19): 2612-2616.

[16] 汪小涵,王聪颖,刘肖,等.晶型对落新妇苷纳米混悬剂体内行为的影响[J]. *中国药房*, 2019, 30(4): 458-463.

[17] 李艳红,张健,李之韬,等.高载药量蓝萼甲素纳米混悬剂的制备及体内外研究[J]. *中国药学杂志*, 2015, 50(7): 606-612.

[18] 李怡静,敖惠,李好文,等.西瑞香素纳米混悬剂的制备及其体外抗肿瘤作用研究[J]. *现代药学与临床*, 2018, 33(2): 231-237.

[19] 贺艳丽,张迎庆.难溶性药物纳米混悬剂的制备方法[J]. *中国药房*, 2016, 27(4): 556-559.

[20] 郑爱萍,石靖.纳米晶体药物研究进展[J]. *国际药学研究杂志*, 2012, 39(3): 177-183.

(收稿日期:2019-03-04 修回日期:2019-05-09)

(编辑:唐晓莲)