

- (13): 1006-1010.
- [6] Jeevitha D, Amarnath K. Chitosan/PLA nanoparticles as a novel carrier for the delivery of anthraquinone: Synthesis, characterization and *in vitro* cytotoxicity evaluation [J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2013, 101: 126-134.
- [7] 蒋新宇, 周春山, 唐课文. 二元溶剂分散法制备 PLA 和 PLGA 纳米粒[J]. 应用化学, 2003, 20(8): 732-735.
- [8] 史小媛, 刘伟, 张磊, 等. 骆驼蓬总生物碱中骆驼蓬碱、去氢骆驼蓬碱及其代谢产物大鼠体内药代动力学研究 [J]. 中成药, 2014, 36(6): 1169-1175.
- [9] 毛春芹, 陆免林, 钱丽, 等. 正交试验法筛选川芎嗪纳米粒制备的最佳工艺[J]. 中成药, 2013, 35(8): 1792-1794.
- [10] 马君义, 陈香玲, 亢俊瑞, 等. 高乌甲素聚乳酸纳米粒的制备及体外释药特性的研究[J]. 中国药学杂志, 2015, 50(7): 613-618.
- [11] 万坤, 孙立力, 胡雪原, 等. 姜黄素纳米结构脂质载体的药动学[J]. 中成药, 2014, 36(12): 2503-2507.
- [12] 尚小广, 李颖, 徐陆忠, 等. 大黄酸聚乳酸纳米粒的制备及大鼠体内药动学研究[J]. 中国药学杂志, 2012, 47(7): 524-528.
- [13] 戴东波, 徐金中, 尤文挺, 等. 盐酸阿霉素聚乳酸纳米粒的制备及大鼠体内药动学研究[J]. 中国现代应用药学, 2017, 34(8): 1127-1132.
- [14] 牛小童, 张力中, 冯易, 等. 吴茱萸碱固体脂质纳米粒的制备和抗肿瘤活性[J]. 中成药, 2016, 38(10): 2149-2156.

## 黄芩总黄酮纳米混悬剂冻干粉的表征及辅料对其粉体学性质和吸湿性的影响

赵甜甜, 李小芳\*, 马祖兵, 孙强, 刘罗娜, 仲粒

(成都中医药大学药学院, 中药材标准化教育部重点实验室, 四川省中药资源系统研究与开发利用重点实验室——省部共建国家重点实验室培育基地, 四川成都 611137)

**摘要:** 目的 制备黄芩总黄酮纳米混悬剂冻干粉后进行表征, 并考察滑石粉、糊精、可溶性淀粉、羧甲基淀粉钠、微晶纤维素对其粉体学性质和吸湿性的影响。方法 冷冻干燥法制备冻干粉后, 差示扫描量热 (DSC)、X 射线衍射 (XRD)、傅里叶红外光谱 (FT-IR) 进行结构表征。然后, 考察 5 种辅料对粉体学参数 (休止角、堆密度、振实密度)、溶出度、湿度参数 (吸湿加速度、平衡吸湿率) 的影响。结果 药物与载体之间无相互作用, 并且前者以无定型状态存在。滑石粉和糊精增加了冻干粉流动性, 阻湿效果良好。结论 不同辅料对黄芩总黄酮纳米混悬剂冻干粉的粉体学性质和吸湿性有明显影响。

**关键词:** 黄芩总黄酮; 纳米混悬剂冻干粉; 表征; 冷冻干燥法; 辅料; 粉体学性质; 吸湿性

**中图分类号:** R944      **文献标志码:** A      **文章编号:** 1001-1528(2019)07-1485-06

**doi:** 10.3969/j.issn.1001-1528.2019.07.002

## Characterization of nanosuspension lyophilized powder of *Scutellariae baicalensis* total flavonoids and effects of excipients on the powder properties and hygroscopicity

ZHAO Tian-tian, LI Xiao-fang\*, MA Zu-bing, SUN Qiang, LIU Luo-na, ZHONG Li

(Ministry of Education Key Laboratory for Standardization of Chinese Herbal Medicine; Sichuan Provincial Key Laboratory for Systematic Research, Development and Utilization of Chinese Medicine Resources—State Key Laboratory Breeding Base Co-founded by Sichuan Province and MOST; College of Pharmacy, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 611137, China)

收稿日期: 2018-09-13

基金项目: 四川省中医药管理局科研项目 (2018YY001); 成都市科技局科技惠民项目 (2016-HM01-00299-SF)

作者简介: 赵甜甜 (1992—), 女, 硕士生, 研究方向为中药新制剂、新剂型、新技术。Tel: 18328323259, E-mail: 2193966924@qq.com

\*通信作者: 李小芳 (1964—), 女, 教授, 博士生导师, 研究方向为中药新制剂、新剂型、新技术。Tel: 13808195110, E-mail: lixitaoafang918@163.com

**ABSTRACT:** AIM To prepare and characterize the nanosuspension lyophilized powder of *Scutellariae baicalensis* total flavonoids, and to investigate the effects of talcum powder, dextrin, soluble starch, sodium carboxymethyl starch, microcrystalline cellulose on powder properties and hygroscopicity. METHODS For the lyophilized powder prepared by freeze-drying method, differential thermal analysis (DSC), X-ray diffraction (XRD) and infrared spectroscopy (FT-IR) were used for structural characterization. Subsequently, the effects of five excipients on powder parameters (repose angle, bulk density, tap density), dissolution rate and humidity parameters (moisture absorption accelerated speed, equilibrium moisture absorption rate) were investigated. RESULTS No interaction between drug and carrier was found, and the former existed in an amorphous state. Both talcum powder and dextrin increased the fluidity of lyophilized powder and thus brought forth a good moisture-resistance effect. CONCLUSION Different excipients obviously affect the properties and hygroscopicity of nano-suspension lyophilized powder of *Scutellariae baicalensis* total flavonoids.

**KEY WORDS:** *Scutellariae baicalensis* total flavonoids; nanosuspension lyophilized powder; characterization; freeze-drying method; excipients; powder properties; hygroscopicity

黄芩总黄酮是从唇形科植物黄芩 *Scutellaria baicalensis* Georgi 干燥根中分离得到的成分，主要包括黄芩苷、黄芩素、汉黄芩苷、汉黄芩素，具有多种药理活性，如解热抗炎、抗氧化、保肝、抗病毒、抗肿瘤<sup>[1]</sup>等，临幊上广泛应用于病毒性肝炎、肺炎、肠炎、上呼吸道感染等疾病的治疗<sup>[2]</sup>。但其水溶性较差，生物利用度低<sup>[3]</sup>，影响了临床广泛应用。

纳米混悬剂有着制备简单、辅料用量少等优势，已广泛应用于难溶性药物增溶研究中，故本实验将制备黄芩总黄酮纳米混悬剂冻干粉。另外，同一化学结构的药物由于制备工艺的影响，其晶型会发生改变<sup>[4]</sup>，从而在稳定性、溶出度、生物利用度方面存在差异<sup>[5]</sup>，故本实验通过差示扫描量热（DSC）、傅里叶变换红外光谱（FT-IR）、X射线粉末衍射（XRD）对纳米混悬剂冻干粉进行结构表征，并考察辅料对其粉体学性质和吸湿性的影响，以期为黄芩总黄酮相关制剂开发提供依据。

## 1 材料

Nicomp 380ZLS 型激光粒度仪（美国 PSS 粒度仪公司）；AH-100D 型高压均质机（加拿大 ATS 公司）；Nicolet 6700 型傅里叶红外光谱仪（美国赛默飞世尔科技公司）；HSC-1 型差示扫描量热仪（北京恒久科学仪器厂）；Mini Fex 600 型 X 射线衍射仪（日本 Rigaku 公司）；UV-6000 型紫外分光光度计（上海美谱达仪器有限公司）；SJIA-10N-50 型冷冻干燥机（宁波市双嘉仪器有限公司）；ZRS-8G 型智能溶出试验仪（天津市天大天发科技有限公司）。

黄芩总黄酮原料药（西安小草植物科技有限

责任公司，批号 XC20180112，总黄酮含有量 85%）；黄芩苷对照品（成都曼斯特生物科技有限公司，批号 MUST-14083014，含有量 98%）。泊洛沙姆 188（德国巴斯夫公司，批号 WPAK539B）；聚乙二醇 400、甘露醇、羧甲基淀粉钠、糊精、滑石粉、可溶性淀粉、微晶纤维素均为分析纯，购自成都市科龙化工试剂厂。

## 2 方法与结果

2.1 线性关系考察 精密称取黄芩苷对照品 10.9 mg 于 100 mL 量瓶中，无水乙醇超声溶解并定容，摇匀，制得 109.0 μg/mL 溶液，无水乙醇稀释成 8.72、9.81、10.9、11.99、13.08 μg/mL，以无水乙醇为空白对照，在 277.0 nm 波长处测定吸光度。以黄芩苷质量浓度为横坐标（X），吸光度为纵坐标（A）进行回归，得方程为  $A = 0.053X + 0.06$  ( $R^2 = 0.9997$ )，在 8.72~13.08 μg/mL 范围内线性关系良好。

2.2 纳米混悬液制备 采用沉淀-高压均质法。取黄芩总黄酮 0.51 g，加入 10 mL 无水乙醇，室温下超声溶解，作为有机相；取稳定剂（P188：PEG400=1:1）0.52 g，溶于 100 mL 纯水中，作为水相，持续搅拌水相至无气泡时，将有机相匀速注入水相中，700 r/min 下持拌 15 min，55 ℃水浴中旋蒸除尽乙醇，得到粗混悬液。然后，将上述混悬液转入高压均质机中，先于 50 MPa 下预均质循环 2 次，再于 100 MPa 下均质循环 16 次，即得。

2.3 纳米混悬剂冻干粉制备 取“2.2”项下纳米混悬剂，加入 4% 甘露醇后分装于西林瓶中，采用慢冻方式，经 3 ℃(2 h) 预冷、-18 ℃(12 h)、-70 ℃(12 h) 分步预冻后减压干燥 48 h，即得。

**2.4 物理混合物制备** 依次称取黄芩总黄酮0.51 g、P188 260 mg、PEG-400 260 mg, 纯水混匀, 加入4%甘露醇, 按“2.3”项下方法制备, 即得。

**2.5 空白辅料制备** 依次称取P188 260 mg、PEG-400 260 mg, 纯水混匀, 加入4%甘露醇, 按“2.3”项下方法制备, 即得。

**2.6 体外溶出度测定** 取纳米混悬剂冻干粉、物理混合物适量(各含黄芩总黄酮10 mg), 按2015年版《中国药典》四部0931第二法(桨法)测定溶出度, 介质900 mL超纯水, 温度( $37\pm0.5$ ) $^{\circ}\text{C}$ , 转速100 r/min。从药物粉末与溶出介质液面接触时开始计时, 分别于5、10、20、30、40、50、60 min各取样5 mL(同时补加5 mL等温介质超纯水), 0.45  $\mu\text{m}$ 微孔滤膜过滤, 计算溶出率, 结果见图1。由图可知, 纳米混悬剂冻干粉在60 min内的溶出度达到88.4%, 而物理混合物仅为28.7%。

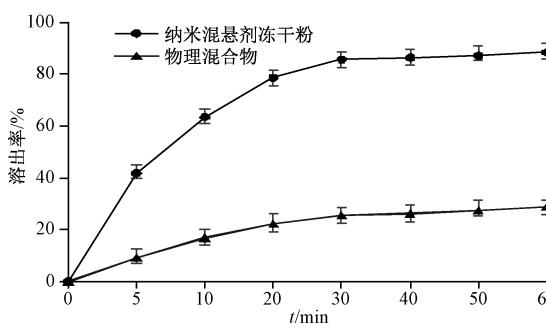


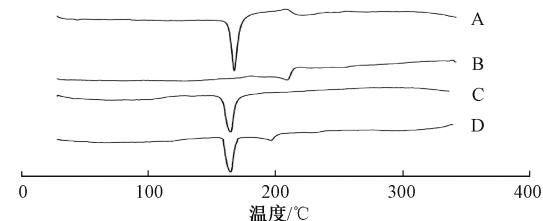
图1 样品溶出曲线

Fig. 1 Dissolution curves for samples

## 2.7 理化性质研究

**2.7.1 差示扫描量热(DSC)分析** 取空白辅料、黄芩总黄酮、纳米混悬剂冻干粉、物理混合物适量, 进行DSC分析, 条件为升温速率10  $^{\circ}\text{C}/\text{min}$ , 扫描范围30~350  $^{\circ}\text{C}$ , 结果见图2。由图可知, 空白辅料在154.31  $^{\circ}\text{C}$ 处有特征吸热峰; 黄芩总黄酮在225.94  $^{\circ}\text{C}$ 处有明显吸热峰; 物理混合物在155.93  $^{\circ}\text{C}$ 处有辅料吸热峰, 黄芩总黄酮特征峰向低温方向发生了移动, 可能是辅料和药物熔融时互相影响造成的<sup>[6]</sup>; 纳米混悬剂冻干粉仅在153.37  $^{\circ}\text{C}$ 处有辅料吸热峰, 而黄芩总黄酮特征峰消失, 表明药物可能以无定形状态均匀分散在载体中。

**2.7.2 X射线衍射(XRD)分析** 取空白辅料、黄芩总黄酮、纳米混悬剂冻干粉、物理混合物适量, 进行XRD分析, 条件为Cu靶, K线, 电压

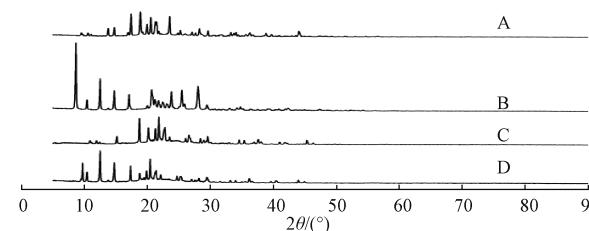


注: A~D 分别为空白辅料、黄芩总黄酮、纳米混悬剂冻干粉、物理混合物

图2 样品DSC曲线

Fig. 2 DSC curves for samples

40 kV, 步长0.02 $^{\circ}$ , 扫描范围5 $^{\circ}$ ~90 $^{\circ}$ , 结果见图3。由图可知, 黄芩总黄酮在9.06 $^{\circ}$ 、10.44 $^{\circ}$ 、12.50 $^{\circ}$ 、14.75 $^{\circ}$ 、17.07 $^{\circ}$ 、23.85 $^{\circ}$ 、28.03 $^{\circ}$ 处有明显的衍射峰, 具有完整的晶型状态; 物理混合物中药物晶体衍射峰强度有所减弱, 并稍移动, 可能是辅料和药物在简单的搅拌混合过程中发生了较弱的相互作用, 但依然能清晰分辨出药物特征衍射峰, 即在载体中的晶型并未发生改变; 纳米混悬剂冻干粉中药物特征衍射峰消失, 其结构由晶体转变为无定形状态<sup>[7]</sup>。

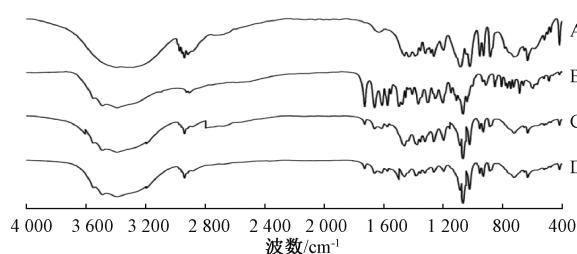


注: A~D 分别为空白辅料、黄芩总黄酮、纳米混悬剂冻干粉、物理混合物

图3 样品XRD图

Fig. 3 XRD patterns for samples

**2.7.3 傅里叶红外变换(FT-IR)分析** 取空白辅料、黄芩总黄酮、纳米混悬剂冻干粉、物理混合物适量, 采用KBr压片法, 在4 000~400  $\text{cm}^{-1}$ 处扫描, 进行FT-IR分析, 结果见图4。由图可知, 黄芩总黄酮分别在3 550.36、1 726.69、1 660.01  $\text{cm}^{-1}$ 处有-OH、C=O、C=C伸缩振动峰, 在1 301.15、1 200.73  $\text{cm}^{-1}$ 处分别为苯环骨架上的C-H弯曲振动、C=C伸缩振动特征峰, 在1 252.00、1 065.84  $\text{cm}^{-1}$ 处出现C-O-C伸缩振动峰; 空白辅料在1 197.02  $\text{cm}^{-1}$ 处的吸收峰对物理混合物造成干扰, 导致其苯环骨架上的C=C伸缩振动特征峰消失, 但药物其他几个特征峰依然存在; 纳米混悬剂冻干粉吸收峰与物理混合物相似, 即药物与载体之间无相互作用。



注: A~D 分别为空白辅料、黄芩总黄酮、纳米混悬剂冻干粉、物理混合物

图 4 样品 FT-IR 光谱图

Fig. 4 FT-IR spectra for samples

## 2.8 辅料对粉体学基本性质的影响

**2.8.1 休止角** 采用固定圆锥法测定。将玻璃漏斗固定在铁架台上, 漏斗下端距离水平桌面高为  $H$ , 取冻干粉、冻干粉与辅料混合粉(2:1)适量, 使药粉从漏斗上面均匀流下, 直到圆锥体顶点

与漏斗下端接触为止, 测量圆锥体直径  $2R$ , 平行3次, 取平均值, 再计算休止角  $\theta$ , 公式为  $\theta = \arctg(H/R)$ 。结果见表1。

**2.8.2 堆密度** 取已称重的10 mL量筒, 质量记为  $m$ , 用漏斗将适量冻干粉、冻干粉与辅料混合粉(2:1)匀速注入量筒中, 精密称定质量, 记为  $M$ , 同时记录粉末体积  $V_1$ , 平行3次, 取平均值, 计算堆密度  $\rho_1$ , 公式为  $\rho_1 = (M-m) / V_1$ 。结果见表1。

**2.8.3 振实密度** 将“2.8.2”项下装有一定体积药粉的量筒从距离水平桌面大概2 cm处自由下落, 重复15次, 记录粉末体积  $V_2$ , 计算堆密度  $\rho_2$ , 公式为  $\rho_2 = (M-m) / V_2$ 。结果见表1。

**2.8.4 溶出度** 取适量冻干粉与辅料混合粉(2:1), 按“2.6”项下方法测定溶出度。结果见表1。

表 1 5种辅料对纳米混悬剂冻干粉粉体学性质的影响( $n=3$ )

Tab. 1 Effects of five excipients on the powder properties of nanosuspension lyophilized powder ( $n=3$ )

样品	休止角/(°)	堆密度/(g·cm⁻³)	振实密度/(g·cm⁻³)	溶出度/%
冻干粉	42.30	0.287	0.388	88.3
冻干粉+滑石粉	29.32	0.357	0.420	88.2
冻干粉+糊精	30.24	0.364	0.475	88.2
冻干粉+可溶性淀粉	41.23	0.324	0.416	88.2
冻干粉+羧甲基淀粉钠	44.37	0.294	0.387	88.3
冻干粉+微晶纤维素	39.54	0.333	0.410	88.3

**2.8.5 结果分析** 一般情况下,  $\theta < 30^\circ$  表明流动性良好,  $> 45^\circ$  表明流动性较差<sup>[8]</sup>。由表1可知, 纳米混悬剂冻干粉的休止角约为  $42.30^\circ$ , 流动性较差; 加入滑石粉、糊精后有所减小, 表明两者可改善其流动性; 加入糊精后堆密度和振实密度最大, 表明该混合粉蓬松, 有利于填充, 而且粒子之间的黏附力和摩擦力最小, 有利于粉体流动和堆积<sup>[9-10]</sup>; 溶出度无明显变化, 表明辅料不影响药物溶出。

## 2.9 辅料对吸湿性的影响

**2.9.1 吸湿率** 配制氯化钠过饱和溶液(相对湿度75%)于干燥器中,  $25^\circ\text{C}$ 下饱和24 h。称取纳米混悬剂冻干粉、冻干粉与辅料(2:1)混合粉各0.3 g, 混合均匀后置于干燥器内恒重48 h, 平铺在已饱和的具塞称量瓶(敞口)中, 精密称定质量后置于干燥器中, 于第0、1、2、3、4、6、8、10天取样称重, 计算吸湿率, 公式为吸湿率=[(吸湿后样品质量-吸湿前样品质量)/吸湿前样品质量]×100%, 以时间为横坐标, 吸湿率为纵

坐标绘制吸湿曲线, 见图5。由图可知, 不同辅料对纳米混悬剂冻干粉吸湿性的影响不同, 其中羧甲基淀粉钠可加剧吸湿过程, 可溶性淀粉与微晶纤维素的阻湿过程相近, 滑石粉与糊精的阻湿过程相近, 并优于前者。

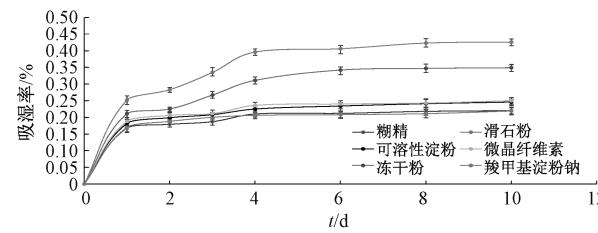


图 5 辅料吸湿曲线

Fig. 5 Moisture absorption curves for excipients

**2.9.2 吸湿方程** 由于吸湿加速度越小, 平衡吸湿率、样品吸湿能力越低<sup>[11]</sup>, 故本实验以吸湿加速度和平衡吸湿率为指标, 考察辅料对纳米混悬剂冻干粉吸湿性的影响。根据“2.9.1”项下测得吸湿率进行二项式回归拟合, 得吸湿方程为  $w = at^2 + bt + c$  ( $w$  为吸湿率,  $t$  为吸湿时间,  $a$ 、 $b$ 、 $c$  均为常数),

对其进行一阶求导，得吸湿速率方程为  $v = dw/dt = 2at + b$ ，再对其进行一阶求导，得吸湿加速度方程为  $v' = dw'/dt = 2a$ ，当吸湿速率为 0 时可得到平衡吸湿率，结果见表 2。由表可知，多项式拟合方程相关系数  $R^2$  都接近 1，表明拟合效果良好，吸湿加速度

依次为滑石粉<糊精=可溶性淀粉<微晶纤维素<冻干粉<羧甲基淀粉钠，平衡吸湿率依次为滑石粉<糊精<微晶纤维素<可溶性淀粉<冻干粉<羧甲基淀粉钠，可知羧甲基淀粉钠的吸湿加速度和平衡吸湿率均较大，而滑石粉两者均较小，与图 5 一致。

表 2 5 种辅料对纳米混悬剂冻干粉吸湿性的影响

Tab. 2 Effects of five excipients on the hygroscopicity of nanosuspension lyophilized powder

样品	吸湿方程	$R^2$	吸湿速率方程	吸湿加速度/(g·h <sup>-1</sup> )	平衡吸湿率/%
冻干粉	$w = -0.0028t^2 + 0.0466t + 0.1576$	0.9745	$v = -0.0056t + 0.0466$	0.0056	0.3517
冻干粉+滑石粉	$w = -0.0007t^2 + 0.0125t + 0.1638$	0.9107	$v = -0.0014t + 0.0125$	0.0014	0.2196
冻干粉+糊精	$w = -0.0009t^2 + 0.016t + 0.1523$	0.9553	$v = -0.0018t + 0.016$	0.0018	0.2234
冻干粉+可溶性淀粉	$w = -0.0009t^2 + 0.0168t + 0.1677$	0.9874	$v = -0.0018t + 0.0168$	0.0018	0.2461
冻干粉+羧甲基淀粉钠	$w = -0.0036t^2 + 0.0584t + 0.1941$	0.9645	$v = -0.0072t + 0.0584$	0.0072	0.4309
冻干粉+微晶纤维素	$w = -0.0011t^2 + 0.0173t + 0.1734$	0.9504	$v = -0.002t + 0.0173$	0.0020	0.2448

### 3 讨论

纳米混悬液是近年来针对难溶性药物开发的一种新型制剂形式，由于它属于热力学与动力学不稳定体系，因此要将其固化<sup>[12]</sup>，常用的固化技术有喷雾干燥<sup>[13]</sup>、真空干燥<sup>[14]</sup>、冷冻干燥<sup>[15]</sup>等，本实验选择冷冻干燥制备复水效果较好的黄芩总黄酮纳米混悬剂冻干粉。但在干燥过程中发现，由于冻结应力与低温应力的存在，会发生“冻干损伤”<sup>[16]</sup>，导致冻干粉粒径增大，故开发安全低毒或药辅合用的新型冻干保护剂具有重大意义。

然后，通过 DSC、FT-IR、XRD 对纳米混悬剂冻干粉的理化性质进行表征。DSC、XRD 显示，黄芩总黄酮在冻干粉中呈无定形高度分散，药物结晶度与其饱和溶解度呈负相关<sup>[17]</sup>，无定形纳米粒促进了药物溶出；FT-IR 显示，黄芩总黄酮与载体之间无相互作用，不影响其药效发挥。

纳米混悬剂冻干粉作为一种制剂中间体，通常要加入不同辅料制成相应制剂，才能应用于临床，同时它作为粉体，流动性好时有利于减少装量差异<sup>[18]</sup>。吴超群等<sup>[19]</sup>通过高湿实验发现，纳米混悬剂冻干粉分别在相对湿度 75%、92.5% 下有吸湿加重、严重结块现象，故选择辅料时不仅要考虑对冻干粉粉体学性质的影响，还要关注其吸湿性。目前，尚无不同辅料对纳米混悬剂冻干粉性质影响的报道，本实验选择常用的 5 种辅料（滑石粉、糊精、可溶性淀粉、羧甲基淀粉钠、微晶纤维素）对冻干粉休止角、堆密度、振实密度、溶出度、吸湿性进行研究，可为黄芩总黄酮相关制剂开发中辅料筛选提供可靠的实验依据和理论支持。

### 参考文献：

[1] 刘志辉, 李俊生, 郑 喉, 等. 透皮促渗剂对黄芩总黄酮

- 凝胶膏剂成分体外经皮渗透的影响[J]. 中草药, 2015, 46(18): 2703-2711.
- [2] 梁 英, 韩鲁佳. 黄芩中黄酮类化合物药理学作用研究进展[J]. 中国农业大学学报, 2003, 8(6): 9-14.
- [3] 李晨睿, 牛银波, 潘亚磊, 等. 黄芩药动学研究进展[J]. 中国药理学通报, 2013, 29(8): 1048-1053.
- [4] 黄雅萍. R1347 多晶型纳米混悬剂的制备与评价[D]. 广州: 广东药科大学, 2017.
- [5] 陈充抒, 梁 艳, 梁 莉, 等. 纳米混悬剂的制备、表征及其应用研究进展[J]. 武警医学, 2013, 24(4): 358-361.
- [6] Gao Y, Liao J, Qi X, et al. Coamorphous repaglinide-saccharin with enhanced dissolution[J]. Int J Pharm, 2013, 450(1-2): 290-295.
- [7] 郭东杰, 顾成波, 祖元刚, 等. 牡荆昔纳米混悬剂冻干粉的制备及表征[J]. 植物研究, 2014, 34(4): 567-571.
- [8] 陈绪龙, 赵国巍, 廖正根, 等. 当归超微粉体和普通粉体的粉体学性质比较[J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(18): 1-5.
- [9] 梁生林, 褚洪标, 张燕军, 等. 厚朴超微粉体和普通粉体的粉体学性质及药效比较[J]. 中成药, 2015, 37(11): 2459-2464.
- [10] 陈盛君, 朱家壁, 祁小乐. 粉末直接压片常用辅料的粉体学性质评价[J]. 中国医药工业杂志, 2013, 44(10): 1010-1013.
- [11] 范凌云, 余 焕, 高建德, 等. 不同辅料对三黄粉吸湿性的影响[J]. 中成药, 2015, 37(12): 2764-2766.
- [12] Müller R H, Gohla S, Keck C M. State of the art of nanocrystals-special features, production, nanotoxicology aspects and intracellular delivery[J]. Eur J Pharm Biopharm, 2011, 78(1): 1-9.
- [13] Xu Y, Liu X, Lian R, et al. Enhanced dissolution and oral bioavailability of aripiprazole nanosuspensions prepared by nano-precipitation/homogenization based on acid-base neutralization[J]. Int J Pharm, 2012, 438(1-2): 287-295.
- [14] Kim S, Lee J. Effective polymeric dispersants for vacuum, convection and freeze drying of drug nanosuspensions[J]. Int J Pharm, 2010, 397(1-2): 218-224.

- [15] 杜郁茜, 李 艳, 魏 巍, 等. 非洛地平纳米混悬液固化方法的考察[J]. 中国药学杂志, 2014, 49(13): 1152-1155.
- [16] 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.
- [17] Zhang X, Xia Q, Gu N. Preparation of all-trans retinoic acid nanosuspensions using a modified precipitation method [J]. Drug Dev Ind Pharm, 2006, 32(7): 857-863.
- [18] 李远辉, 伍振峰, 李延年, 等. 基于粉体学性质分析浸膏干燥工艺与中药配方颗粒制粒质量的相关性[J]. 中草药, 2017, 48(10): 1930-1935.
- [19] 吴超群, 李小芳, 牟倩倩, 等. 甘草总黄酮纳米混悬剂冻干粉的表征及稳定性考察[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(2): 29-33.

## 鱼腥草挥发油聚合物胶束的制备

张壮丽<sup>1</sup>, 王纪芬<sup>2\*</sup>, 汪婉莹<sup>2</sup>, 赵志鸿<sup>1</sup>, 王桂芳<sup>1</sup>, 邹 敏<sup>1</sup>

[1. 河南省(郑州大学)医药科学研究院, 河南 郑州 450052; 2. 郑州大学药物研究院, 河南 郑州 450001]

**摘要:** 目的 制备鱼腥草挥发油聚合物胶束。方法 薄膜分散法制备聚合物胶束后, 以挥发油与泊洛沙姆407比例、有机溶剂用量、水化体积为影响因素, 包封率为评价指标, Box-Behnken响应面法优化制备工艺。然后, 观察聚合物胶束形态, 测定其粒径、PDI、Zeta电位、累积释放度。结果 最佳条件为挥发油与泊洛沙姆407比例1:3, 有机溶剂用量5 mL, 水化体积5.4 mL, 包封率87.26%, 载药量3.68%。聚合物胶束平均粒径35.20 nm, PDI 0.158, Zeta电位-7.51 mV, 具有一定缓释作用。**结论** 该方法稳定可靠, 可用于制备鱼腥草挥发油聚合物胶束。

**关键词:** 鱼腥草挥发油; 聚合物胶束; 制备; 薄膜分散法; Box-Behnken响应面法

中图分类号: R944 文献标志码: A 文章编号: 1001-1528(2019)07-1490-06

doi:10.3969/j.issn.1001-1528.2019.07.003

## Preparation of polymeric micelles of *Houttuyniae Herba* volatile oils

ZHANG Zhuang-li<sup>1</sup>, WANG Ji-fen<sup>2\*</sup>, WANG Wan-ying<sup>2</sup>, ZHAO Zhi-hong<sup>1</sup>, WANG Gui-fang<sup>1</sup>, ZOU Min<sup>1</sup>

[1. Henan Provincial (Zhengzhou University) Academy of Medical and Pharmaceutical Sciences, Zhengzhou 450052, China; 2. Institute of Drug Discovery & Development, Zhengzhou University, Zhengzhou 450001, China]

**ABSTRACT: AIM** To prepare the polymeric micelles of *Houttuyniae Herba* volatile oils. **METHODS** For the polymeric micelles prepared by film dispersion method, volatile oils-Poloxamer 407 ratio, organic solvent consumption and hydration volume were taken as influencing factors with encapsulation efficiency as an evaluation index, Box-Behnken response surface method was applied to optimizing the preparation process. Subsequently, the morphology of polymeric micelles was observed, along with the determination of particle size, PDI, Zeta potential and accumulative release rate. **RESULTS** The optimal conditions were determined to be 1:3 for volatile oils-Poloxamer 407 ratio, 5 mL for organic solvent consumption, and 5.4 mL for hydration volume, encapsulation efficiency and drug loading were 87.26% and 3.68%, respectively. The polymeric micelles demonstrated the average particle size of 35.20 nm, PDI of 0.158, and Zeta potential of -7.51 mV, exhibiting a certain sustained-release effect. **CONCLUSION** This stable and reliable method can be used for the preparation of polymeric micelles of *Houttuyniae Herba* volatile oils.

收稿日期: 2018-08-25

基金项目: 河南省高等学校重点科研项目(18A360005); 河南省医药科学研究院基本业务费科研项目(YYYJK201710, YYYJK201804)

作者简介: 张壮丽(1978—), 女, 博士, 副研究员, 从事中药新药研究。Tel: (0371) 66658204, E-mail: zzl7814@163.com

\*通信作者: 王纪芬, 女, 从事新剂型与新型给药系统研究。Tel: 18624925750, E-mail: m18265925851@163.com