

[制 剂]

波棱瓜子木脂素纳米混悬剂的制备

刘 肖， 刘 园， 宋 青， 沈成英， 袁海龙*
(空军特色医学中心药学部，北京 100142)

摘要：目的 制备波棱瓜子木脂素（波棱甲素、波棱素、波棱酮、波棱内酯 A）纳米混悬剂。**方法** 微量介质研磨法制备纳米混悬剂，考察研磨速度、研磨介质用量、研磨时间对平均粒径、多分散指数、稳定系数的影响，扫描电镜下观察形态，测定体外溶出度。**结果** 波棱甲素、波棱素、波棱酮、波棱内酯 A 最佳研磨速度分别为 1 000、800、1 000、1 000 r/min，研磨介质用量分别为 4.0、4.0、5.0、5.0 mL，研磨时间分别为 2.0、1.0、6.0、6.0 h，平均粒径小于 300 nm，多分散指数小于 0.30（波棱甲素除外），稳定系数大于 0.80。纳米混悬剂明显提高了波棱甲素、波棱酮体外溶出度。**结论** 该方法简单、稳定、可行，可用于制备波棱瓜子木脂素纳米混悬剂。
关键词：波棱瓜；种子；木脂素；纳米混悬剂；制备；微量介质研磨法
中图分类号：R944 **文献标志码：**A **文章编号：**1001-1528(2019)10-2285-06
doi:10.3969/j.issn.1001-1528.2019.10.001

Preparation of nanosuspensions of lignans in *Herpetospermum caudigerum* seeds

LIU Xiao, LIU Yuan, SONG Qing, SHEN Cheng-ying, YUAN Hai-long*
(Department of Pharmacy, Air Force Medical Center, Beijing 100142, China)

ABSTRACT: **AIM** To prepare the nanosuspensions of lignans (herpetrione, herpetin, herpetone, herpetolide A) in *Herpetospermum caudigerum* Wall. seeds. **METHODS** Miniaturized media milling method was applied to preparing the nanosuspensions. The effects of milling speed, milling media consumption and milling time on average particle size, polydispersity index and stability coefficient were investigated, the micromorphology was observed under scanning electron microscopy, and the *in vitro* dissolution rate was determined. **RESULTS** Herpetrione, herpetin, herpetone, herpetolide A demonstrated the optimal milling speeds of 1 000, 800, 1 000, 1 000 r/min, milling media consumption of 4.0, 4.0, 5.0, 5.0 mL, and milling time of 2.0, 1.0, 6.0, 6.0 h, respectively, whose average particle sizes were less than 300 nm, polydispersity indices were less than 0.30 (except for herpetrione), stability coefficients were more than 0.80. The nanosuspensions could obviously improve the *in vitro* dissolution rates of herpetrione and herpetone. **CONCLUSION** This simple, stable and feasible method can be used for the preparation of nanosuspensions of lignans in *H. caudigerum* seeds.
KEY WORDS: *Herpetospermum caudigerum* Wall.; seeds; lignans; nanosuspensions; preparation; miniaturized media milling method

目前，约有 40% 化学实体（单体化合物）存在难溶问题，在天然产物中更常见^[1-2]，使得本来有价值的活性成分容易被抛弃或忽视，也是导致中药越分越细、越分越无效的重要原因之一。纳米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胶体分散体系^[3]，可显著增加药物溶出和吸收，提高其生物利用度^[4-5]。

波棱瓜子是葫芦科波棱瓜子属植物波棱瓜 *Herpetospermum caudigerum* Wall. 的干燥成熟种子，为藏医治疗肝病的常用药物之一^[6-7]，具有明显的抗乙肝病毒活性，尤其是 HBeAg 血清学转换率较高，

收稿日期：2018-11-27
基金项目：国家自然科学基金项目（81573697，81873092）；国家重大新药创制（2016ZX09101073）；北京市科委“十病十药”研发专项（Z141100002214007）
作者简介：刘 肖（1993—），男，硕士，研究方向为中药新制剂、新剂型、新技术。E-mail: 877207844@qq.com
* 通信作者：袁海龙（1970—），男，研究员，博士生导师，研究方向为中药新型给药系统。E-mail: yhlpharm@126.com

临床价值和应用前景良好^[8-9]。课题组前期从波棱瓜子中分离得到了 4 种木脂素，即波棱甲素、波棱酮、波棱内酯 A、波棱素，但富集该类单体成分的量非常有限，常规方法制备纳米混悬剂所需原料药较多，故本实验采用微量介质研磨法制备。而且，前期以槲皮素、黄芩苷、葛根素、水飞蓟素等为模型药验证该方法的可行性^[10]，发现它能成功制备纳米混悬剂，而且原料药消耗少，工艺简单，操作方便，为本实验打下了良好的基础，也为进一步发现波棱瓜子中抗乙肝病毒活性成分奠定基础。

1 材料

DF101S 集热式恒温加热磁力搅拌器（北京恒丰长伟科技有限公司）；Winner 802 纳米激光粒度仪（济南微纳颗粒仪器股份有限公司）；S-4800 扫描电镜（日本日立公司）；ZRS-8G 智能溶出试验仪（天津市天大天发科技有限公司）；LC-20A 高效液相色谱系统（日本岛津公司）。氧化锆珠子（直径 0.4~0.6 mm）购于长沙华尊陶瓷材料有限公司。波棱甲素、波棱酮、波棱内酯 A、波棱素原料药（自制，含有量均在 85% 以上）。聚维酮 K30 由安徽山河药用辅料股份有限公司馈赠；十二烷基硫酸钠购于天津市光复精细化工研究所。

2 方法与结果

2.1 稳定剂溶液制备^[11] 称取 12.0 mg 聚维酮 K30、9.0 mg 十二烷基硫酸钠，置于 50 mL EP 管中，加入 30 mL 蒸馏水摇匀，作为含稳定剂的溶液 A，用于制备波棱甲素、波棱酮、波棱内酯 A 纳米混悬剂；称取聚维酮 K30 24.0 mg、十二烷基硫酸钠 18.0 mg，置于 50 mL EP 管中，加入 30 mL 蒸馏水摇匀，作为含稳定剂的溶液 B，用于制备波棱素纳米混悬剂。

2.2 纳米混悬剂制备 称取波棱甲素、波棱酮、波棱内酯 A 各 6.0 mg，波棱素 12.0 mg，置于

10 mL 西林瓶中，加入 3.0 mL 稳定剂溶液及适量磁力搅拌子、氧化锆珠子，冰水浴中以一定速度研磨一段时间，即得。

2.3 粒径分布、稳定系数测定 适量纳米混悬剂用蒸馏水稀释，粒度仪测定其平均粒径和多分散指数，重复 3 次，取平均值。另取适量纳米混悬剂，于 1 500 r/min 转速下离心 30 min^[12]，测定上层混悬液平均粒径，重复 3 次，取平均值，计算稳定系数，公式为稳定系数=离心后上层混悬液的平均粒径/离心前的平均粒径。

2.4 工艺参数优化 固定波棱甲素、波棱酮、波棱内酯 A 纳米混悬剂处方中药物浓度为 0.2%，稳定剂溶液 A 用量均为 3.0 mL；波棱素纳米混悬剂处方中药物浓度为 0.4%，稳定剂溶液 B 用量为 3.0 mL。以平均粒径、多分散指数、稳定系数为指标，考察研磨速度、研磨介质用量、研磨时间对平均粒径、多分散指数、稳定系数的影响。

2.4.1 研磨速度 固定研磨时间 1.0 h、氧化锆珠用量 3.0 mL，考察不同研磨速度，结果见表 1。由表可知，随着研磨速度增加，波棱甲素纳米混悬剂平均粒径先增加后降低，但在 600、800 r/min 时差异不明显，波棱酮、波棱素纳米混悬剂均无明显差异，波棱内酯 A 纳米混悬剂先降低后趋于不变；波棱甲素纳米混悬剂多分散指数逐渐减小，但在 600、800 r/min 时无明显差异，波棱酮、波棱素纳米混悬剂无明显差异，波棱内酯 A 纳米混悬剂先减小后增加；波棱甲素、波棱素纳米混悬剂稳定系数先变大后变小，波棱酮、波棱内酯 A 纳米混悬剂逐渐增加，但在 800、1 000 r/min 时波棱酮、波棱素纳米混悬剂无明显差异。综合考虑，最终确定波棱甲素、波棱酮、波棱内酯 A 纳米混悬剂研磨速度均为 1 000 r/min，波棱素纳米混悬剂为 800 r/min。

表 1 研磨速度对平均粒径、多分散指数、稳定系数的影响 ($\bar{x}\pm s$, $n=3$)

Tab. 1 Effects of milling speed on average particle size, polydispersibility index and stability coefficient ($\bar{x}\pm s$, $n=3$)													
研磨速度/ ($r\cdot min^{-1}$)	平均粒径/nm				多分散指数				稳定系数				
	波棱甲素	波棱酮	波棱内酯 A	波棱素	波棱甲素	波棱酮	波棱内酯 A	波棱素	波棱甲素	波棱酮	波棱内酯 A	波棱素	
600	244±7	324±8	282±8 *	289±14	0.395±0.021	0.302±0.026	0.335±0.016 *	0.324±0.007	0.754±0.038 *	0.628±0.025 *	0.603±0.024 *	0.685±0.037 *	
800	260±14	306±11	248±9	264±8	0.376±0.019	0.276±0.036	0.254±0.009	0.314±0.012	0.877±0.068	0.703±0.035	0.685±0.036	0.926±0.031	
1 000	227±9 *	308±13	236±11	268±12	0.335±0.011 *	0.231±0.024	0.295±0.019 *	0.297±0.028	0.721±0.053 *	0.728±0.045	0.770±0.029 *	0.851±0.048	

注:与 800 r/min 比较, * $P<0.05$

2.4.2 研磨介质用量 固定研磨时间 1.0 h，波棱甲素、波棱酮、波棱内酯 A 纳米混悬剂研磨速度均为 1 000 r/min，波棱素纳米混悬剂为 800 r/min，考察不同研磨介质用量，结果见表 2。由表可知，随着研磨介质用量增加，波棱甲素纳米混悬剂平均

2286

粒径逐渐增加，波棱酮、波棱素纳米混悬剂先减小后趋于不变，波棱内酯 A 纳米混悬剂先变大后减小，但在 3.0、4.0 mL 时波棱甲素、波棱内酯 A 纳米混悬剂无明显差异；波棱甲素、波棱素纳米混悬剂多分散指数均无明显差异，波棱酮纳米混悬剂

先变大后变小，但在 4.0、5.0 mL 时无明显差异，4.0 mL，波棱酮、波棱内酯 A 纳米混悬剂为波棱内酯 A 纳米混悬剂先不变后减小。综合考虑，5.0 mL。最终确定波棱甲素、波棱素纳米混悬剂介质用量为

表 2 研磨介质用量对平均粒径、多分散指数、稳定系数的影响 ($\bar{x}\pm s$ ， $n=3$)

Tab. 2 Effects of milling media consumption on particle size, polydispersibility index and stability coefficient ($\bar{x}\pm s$ ， $n=3$)

介质用量/ mL	平均粒径/nm				多分散指数				稳定系数			
	波棱甲素	波棱酮	波棱内酯 A	波棱素	波棱甲素	波棱酮	波棱内酯 A	波棱素	波棱甲素	波棱酮	波棱内酯 A	波棱素
3.0	227±9	308±13 *	236±11	264±8 *	0.335±0.011	0.231±0.024 *	0.295±0.019	0.314±0.012	0.721±0.053 *	0.728±0.045	0.77±0.029	0.926±0.031
4.0	231±6	281±10	252±8	241±10	0.286±0.035	0.283±0.033	0.294±0.026	0.292±0.028	0.876±0.025	0.790±0.030	0.715±0.027	0.932±0.016
5.0	252±11 *	277±7	231±12 *	245±11	0.314±0.028	0.269±0.005	0.245±0.016 *	0.277±0.026	0.873±0.037	0.816±0.032	0.799±0.040 *	0.92±0.043

注:与 4.0 mL 比较,* $P<0.05$

2.4.3 研磨时间 固定波棱甲素、波棱酮、波棱内酯 A 纳米混悬剂研磨速度为 1 000 r/min，波棱素纳米混悬剂为 800 r/min；波棱甲素、波棱素纳米混悬剂介质用量为 4.0 mL，波棱酮、波棱内酯 A 纳米混悬剂为 5.0 mL，考察不同研磨时间，结果见表 3。由表可知，随着研磨时间延长，波棱甲素纳米混悬剂平均粒径无明显规律，波棱酮、波棱内酯 A 纳米混悬剂逐渐减小后趋于稳定，波棱素纳米混悬剂逐渐增加；波棱甲素纳米混悬剂多分散

指数逐渐增加，但无明显差异，波棱酮纳米混悬剂先变大后减小，波棱内酯 A 纳米混悬剂无明显规律，波棱素纳米混悬剂明显变大；波棱甲素纳米混悬剂稳定系数逐渐减小，波棱酮纳米混悬剂无明显规律，波棱内酯 A 纳米混悬剂先增加后趋于不变，波棱素纳米混悬剂明显减小。综合考虑，最终确定波棱甲素、波棱酮、波棱内酯 A、波棱素纳米混悬剂研磨时间分别为 2.0、6.0、6.0、1.0 h。

表 3 研磨时间对平均粒径、多分散指数、稳定系数的影响 ($\bar{x}\pm s$ ， $n=3$)

Tab. 3 Effects of milling time on particle size, polydispersibility index and stability coefficient ($\bar{x}\pm s$ ， $n=3$)

研磨时间/ h	平均粒径/nm				多分散指数				稳定系数			
	波棱甲素	波棱酮	波棱内酯 A	波棱素	波棱甲素	波棱酮	波棱内酯 A	波棱素	波棱甲素	波棱酮	波棱内酯 A	波棱素
1.0	231±6	277±7 [#]	231±12 [#]	241±10	0.286±0.035	0.269±0.005	0.245±0.016 [#]	0.292±0.028	0.876±0.025	0.816±0.032	0.799±0.040 [#]	0.932±0.016
2.0	214±19	226±12 [#]	205±16 [#]	343±17 [△]	0.306±0.008	0.301±0.015 [#]	0.222±0.007	0.325±0.026	0.867±0.047	0.811±0.010	0.933±0.059	0.899±0.025 [△]
4.0	237±14	174±4	183±5 [#]	397±23 [△]	0.319±0.020	0.270±0.011	0.238±0.015	0.360±0.023 [△]	0.786±0.061	0.846±0.008	0.910±0.034	0.609±0.013 [△]
6.0	228±14	169±8	154±10	561±18 [△]	0.323±0.027	0.264±0.013	0.220±0.008	0.384±0.032 [△]	0.682±0.096 *	0.827±0.012	0.921±0.015	0.526±0.023 [△]

注:波棱甲素纳米混悬剂与 2.0 h 比较,* $P<0.05$;波棱酮、波棱内酯 A 纳米混悬剂与 6 h 比较,[#] $P<0.05$;波棱素纳米混悬剂与 1.0 h 比较,[△] $P<0.05$

2.4.4 验证试验 按优化参数制备 3 批样品，结果与筛选过程结果基本一致，表明工艺稳定结果见表 4。由表可知，4 种木脂素纳米混悬剂指可行。

表 4 验证试验结果 ($\bar{x}\pm s$ ， $n=3$)

Tab. 4 Results of verification tests ($\bar{x}\pm s$ ， $n=3$)

纳米混悬剂	研磨速度/($r\cdot min^{-1}$)	介质用量/mL	研磨时间/h	平均粒径/nm	多分散指数	稳定系数
波棱甲素	1 000	4.0	2.0	231±11	0.315±0.016	0.873±0.016
波棱酮	1 000	5.0	6.0	170±12	0.269±0.028	0.817±0.025
波棱内酯 A	1 000	5.0	6.0	147±8	0.216±0.009	0.912±0.014
波棱素	800	4.0	1.0	237±21	0.306±0.021	0.926±0.022

2.5 形态观察 取最优参数制备的纳米混悬剂适量，蒸馏水适当稀释后滴于锡箔纸上，常温下自然挥干，于扫描电镜下观察，结果见图 1。由图可知，波棱甲素原料药呈不规则卷曲的片状，大小 5~50 μm ，而其纳米混悬剂呈均匀颗粒状，大小约为 500 nm；波棱酮原料药呈棱角分明的块状，大小大多为 10~50 μm ，而其混悬剂呈棒状，长度 200 nm 左右；波棱内酯 A 原料药呈不规则的球状或块状，大小大多为 5~50 μm ，而其纳米混悬剂呈棱角分明的颗粒状，大小大多为 200 nm，部分超过 400 nm；波棱素原料药呈不均匀的颗粒状，大小约为 5~40 μm ，而其纳米混悬剂为类球形，大小大多为 200 nm 左右。由此可知，自然挥干后仅波棱甲素纳米混悬剂粒径明显增加。

2.6 体外溶出度考察 由于课题组自制的波棱内酯 A、波棱素原料药量较少，故未考察两者体外溶出度。

2.6.1 色谱条件^[13] 波棱甲素、波棱酮均采用

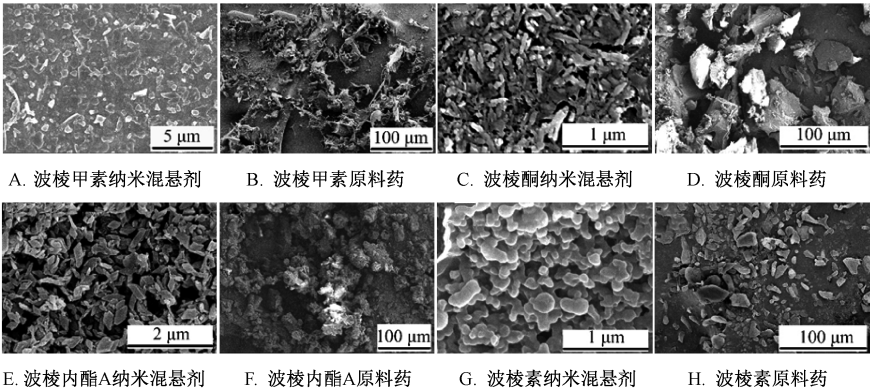


图 1 样品扫描电镜图

Fig. 1 Scanning electron microscope images for samples

Kromasil C₁₈ 色谱柱 (4.6 mm×250 mm, 5 μm); 前者流动相为乙腈-0.1% 磷酸 (23 : 77), 后者为乙腈-0.1% 磷酸 (35 : 65); 检测波长 280 nm; 体积流量 1.0 mL/min; 柱温 30 ℃; 进样量 20 μL。

2. 6. 2 溶液制备

2. 6. 2. 1 对照品溶液 精密称取波棱甲素原料药 5.02 mg、波棱酮原料药 3.70 mg, 无水甲醇分别制成 502、370 μg/mL, 即得。

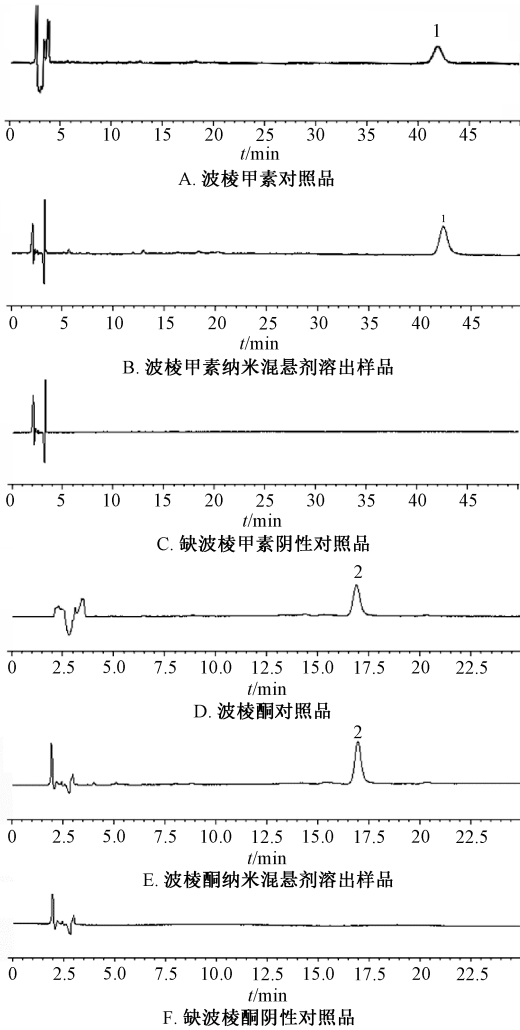
2. 6. 2. 2 供试品、阴性对照溶液 取波棱甲素、波棱酮纳米混悬剂各 500 μL, 按溶出度测定方法操作, 于 30 min 取样, 过 0.45 μm 微孔滤膜, 即得供试品溶液。另取溶出介质适量, 过 0.45 μm 微孔滤膜, 即得阴性对照溶液。

2. 6. 3 专属性考察 取对照品、供试品、阴性对照溶液, 在“2. 6. 1”色谱条件下进样测定, 结果见图 2, 可知溶出介质不影响测定。

2. 6. 4 线性关系考察 取波棱甲素、波棱酮对照品溶液适量, 稀释成 1.88、4.69、9.39、14.08 μg/mL, 2.56、6.40、12.79、19.19 μg/mL, 以峰面积 (Y) 对溶液质量浓度 (X) 进行回归, 得方程分别为 $Y = 10\,044X - 7\,560.2$ ($R^2 = 0.999\,6$)、 $Y = 8\,553.1X - 540.87$ ($R^2 = 0.999\,9$), 分别在 1.88~14.08、2.56~19.19 μg/mL 范围内线性关系良好。

2. 6. 5 精密度试验 精密吸取 9.39 μg/mL 波棱甲素对照品溶液、12.79 μg/mL 波棱酮对照品溶液各 10 μL, 在“2. 6. 1”项色谱条件下进样测定 3 次, 测得波棱甲素、波棱酮峰面积 RSD 分别为 1.53%、1.37%, 表明仪器精密度良好。

2. 6. 6 稳定性试验 取“2. 6. 2”项下供试品溶液适量, 于 0、5、10 h 在“2. 6. 1”项色谱条件下进样测定, 测得波棱甲素、波棱酮峰面积 RSD 分



1. 波棱甲素 2. 波棱酮
1. herpetrine 2. herpetone

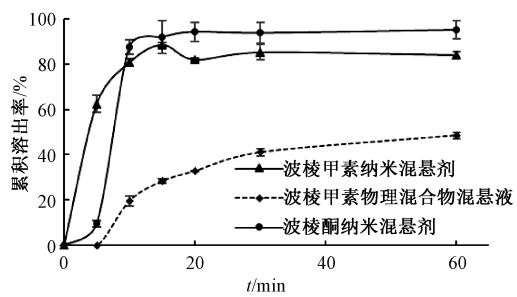
图 2 各成分 HPLC 色谱图

Fig. 2 HPLC chromatograms of various constituents

别为 0.44%、1.53%, 表明溶液在 10 h 内稳定性良好。

2.6.7 加样回收率试验 取“2.6.2”项下供试品溶液适量，在“2.6.1”项色谱条件下进样测定，计算回收率，重复 9 次。结果，波棱甲素、波棱酮平均加样回收率分别为 102.76%、101.23%，RSD 分别为 1.88%、1.94%。

2.6.8 体外溶出度测定 参照 2015 年版《中国药典》第四部附录释放度测定方法。取波棱甲素纳米混悬剂、波棱酮纳米混悬剂、波棱甲素物理混合物混悬液（制备方法为称取波棱甲素原料药各 1.00 mg 于 1.5 mL EP 管中，加入“2.1”项下稳定剂溶液 500 μ L，超声混匀。溶出试验时，将其转移至溶出介质中，后者迅速清洗 EP 管 3 次，每次 1 mL，清洗液倒入溶出杯中）、波棱酮物理混合物混悬液（制备方法同波棱甲素）各 0.5 mL，以 pH 7.5 磷酸盐缓冲液（0.05 mol/L 磷酸二氢钾与 0.05 mol/L 磷酸二氢钠等量混合，1 mol/L 氢氧化钠溶液调节 pH 至 7.5）为释放介质，控制转速 100 r/min、温度（37 $\pm$ 0.5） $^{\circ}$ C，于 5、10、15、20、30、60 min 各取样 1.0 mL，0.45 μ m 微孔滤膜过滤并稀释，同时补充等温等体积释放介质，续滤液经 HPLC 分析，计算体外累积溶出度，平行 3 次，结果见图 3。由图可知，波棱甲素、波棱酮纳米混悬剂 10 min 内体外累积释放度分别达（80.59 $\pm$ 1.59）%、（87.48 $\pm$ 1.30）%，而波棱甲素、波棱酮物理混合物混悬液在 60 min 内仅分别为（48.47 $\pm$ 1.52）%、（2.47 $\pm$ 0.46）%，表明纳米混悬剂能明显提高波棱甲素、波棱酮体外释放度。



注：波棱酮物理混合物混悬液 0~30 min 溶出样品中未检测到波棱酮，故图中未展示其溶出曲线

图 3 样品体外溶出曲线

Fig. 3 In vitro dissolution curves for samples

3 讨论

微量介质研磨制备纳米混悬剂的装置简单易得，而且 1 次制备仅需几十毫克甚至几毫克，可有效节约科研成本^[14]。由于装置体积小，研磨效率高，故部分药物通过该方法制成纳米混悬剂只需要

几小时。此外，还可通过调整装置体积来制备不同量的纳米混悬剂，以满足相应需求^[10]。

在 3 个纳米混悬剂指标中，平均粒径最重要，通常为 200~500 nm；多分散指数可反应纳米混悬剂的粒径分布，其值越小，表明粒径分布越集中^[3]；稳定系数可用于初步判定纳米混悬剂的稳定性，其值越接近 1，表明越稳定^[12]，在制备纳米混悬剂过程中，一般遵循的重要性顺序为平均粒径>多分散指数>稳定系数。本实验发现，波棱素用量 0.2% 时难以测定其粒径，故确定为 0.4%；随着研磨时间延长，波棱素纳米混悬剂平均粒径和多分散指数均有所增加，而且稳定系数逐渐减小，4.0 h 后其颜色加深，而且稍有浑浊，可能是在研磨过程中波棱素粒径变小，与空气接触面积增加，同时局部产热而发生氧化变质；纳米混悬剂可明显增加波棱甲素、波棱酮溶出度，可能是两者在微量介质研磨的作用下被纳米化，粒径减小，比表面积增大，从而提高饱和溶解度和溶出率^[3]。

综上所述，本实验对波棱甲素、波棱素、波棱酮、波棱内酯 A 纳米混悬剂的工艺参数进行了考察，旨在探究微量介质研磨制备波棱瓜子木脂素纳米混悬剂的可行性，发现该方法操作简单，稳定可行。但如何解决研磨过程中局部产热、成分被氧化、成分对光敏感而导致纳米混悬剂稳定性差等问题尚不明确，仍需要进一步研究。

参考文献：

[1] Cheow W S, Kiew T Y, Yang Y, et al. Amorphization strategy affects the stability and supersaturation profile of amorphous drug nanoparticles[J]. *Mol Pharm*, 2014, 11(5): 1611-1620.

[2] Mishra B, Sahoo J, Dixit P K. Formulation and process optimization of naproxen nanosuspensions stabilized by hydroxy propyl methyl cellulose[J]. *Carbohydr Polym*, 2015, 127: 300-308.

[3] Sudhakar B, Nagajyothi K, Murthy K V. Nanosuspensions as a versatile carrier based drug delivery system-an overview[J]. *Curr Drug Deliv*, 2014, 11(3): 299-305.

[4] Agarwal V, Bajpai M. Nanosuspension technology for poorly soluble drugs: recent researches, advances and patents[J]. *Recent Pat Nanotechnol*, 2015, 9(3): 178-194.

[5] Lai F, Pini E, Corrias F, et al. Formulation strategy and evaluation of nanocrystal piroxicam orally disintegrating tablets manufacturing by freeze-drying[J]. *Int J Pharm*, 2014, 467(1-2): 27-33.

[6] Shen B, Chen H, Shen C, et al. Hepatoprotective effects of lignans extract from *Herpospermum caudigerum* against CCl₄-induced acuteliver injury in mice[J]. *J Ethnopharmacol*, 2015, 164: 46-52.

[7]

李隆云, 舒 抒, 卫莹芳, 等. 波棱瓜子子的原植物和显微鉴别研究[J]. 中国中药杂志, 2005, 30(14): 1073-1076.

[8]

Yuan H L, Yang M, Li X Y, *et al.* Hepatitis B virus inhibiting constituents from *Herpetospermum caudigerum*[J]. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*, 2006, 54(11): 1592-1594.

[9]

Yang F, Zhang H J, Zhang Y Y, *et al.* A hepatitis B virus inhibitory neolignan from *Herpetospermum caudigerum*[J]. *Chem Pharm Bull*, 2010, 58(3): 402-404.

[10]

申宝德, 连王权, 沈成英, 等. 微型化介质研磨法制备难溶性黄酮类化合物纳米混悬剂[J]. 中草药, 2017, 48(21): 4413-4418.

[11]

沈 刚. 标准化的波棱瓜子总木脂素纳米混悬剂的制备和评价[D]. 成都: 成都中医药大学, 2016.

[12]

Dong X, Niu Y, Ding Y, *et al.* Formulation and drug loading features of nano-erythrocytes[J]. *Nanoscale Res Lett*, 2017, 12(1): 202.

[13]

沈 刚, 李娟娟, 程 玲, 等. 制备波棱瓜子总木脂素纳米混悬剂[J]. 中成药, 2015, 37(10): 2153-2158.

[14]

Romero G B, Keck C M, Müller R H. Simple low-cost miniaturization approach for pharmaceutical nanocrystals production[J]. *Int J Pharm*, 2016, 501(1-2): 236-244.

半夏泻心结肠靶向片的制备及其体外释放行为

余 巧, 冯白茹, 申 茹, 李大炜, 徐英辉, 祁银德*
(惠州卫生职业技术学院, 广东 惠州 516025)

摘要: **目的** 制备半夏泻心结肠靶向片, 并考察其体外释放行为。**方法** 以粉碎度、乙醇体积分数、乙醇用量、渗漉速度为影响因素, 黄芩苷、盐酸小檗碱含量为评价指标, 正交试验优化提取工艺。制备包衣片后, 小杯法测定黄芩苷、盐酸小檗碱体外释放度, 筛选包衣处方。**结果** 最佳提取工艺为粉碎度粗粉, 乙醇体积分数 70%, 乙醇用量 10 倍, 渗漉速度 2~3 mL/(min·kg), 黄芩苷、盐酸小檗碱含量分别为 14.687 4%、6.993 0%; 最佳包衣处方为 4.4% Eudragit S100, 0.6% 邻苯二甲酸二乙酯, 1% 滑石粉, 包衣增重 8%。结肠靶向片在 0.1 mol/L HCl (2 h)、磷酸盐缓冲液 (pH 6.8, 4 h) 中累积释放度小于 5%, 而在磷酸盐缓冲液 (pH 7.8~8.0, 1 h) 中达到 85% 以上。**结论** 半夏泻心结肠靶向片可实现结肠定位释药的目的。

关键词: 半夏泻心结肠靶向片; 制备; 体外释放行为; 正交试验; 小杯法

中图分类号: R944 文献标志码: A 文章编号: 1001-1528(2019)10-2290-06
doi:10.3969/j.issn.1001-1528.2019.10.002

Preparation and *in vitro* release behaviors of Banxia Xiexin colon-targeted tablets

YU Qiao, FENG Bai-ru, SHEN Ru, LI Da-wei, XU Ying-hui, QI Yin-de*
(Huizhou Health Sciences Polytechnic, Huizhou 516025, China)

ABSTRACT: **AIM** To prepare Banxia Xiexin colon-targeted tablets and to investigate the *in vitro* release behaviors. **METHODS** With comminution degree, ethanol concentration, ethanol consumption and diacolation speed as influencing factors, baicalin and berberine hydrochloride contents as evaluation indices, the extraction process was optimized by orthogonal test. The coated tablets were prepared, after which small glass method was adopted in the *in vitro* release rate determination of baicalin and berberine hydrochloride, and the coating formulation was screened. **RESULTS** The optimal extraction process was determined to be coarse powder for comminution degree, 70% for ethanol concentration, 10 times for ethanol consumption, and 2–3 mL/(min·kg) for diacolation speed,

收稿日期: 2019-04-07
基金项目: 2016 年度惠州市科技专项资金资助项目 (2016X0401016)
作者简介: 余 巧 (1983—), 女, 硕士, 讲师, 从事中药新药开发研究。Tel: 15916361694, E-mail: 19614140@qq.com
* 通信作者: 祁银德 (1971—), 男, 硕士, 副教授, 从事药用植物资源及生药鉴定研究。Tel: 13928327927, E-mail: qiyinde@163.com