

甘草总黄酮纳米混悬剂冻干粉的表征及稳定性考察

吴超群, 李小芳*, 牟倩倩, 严敏嘉, 刘肖, 谢龙, 廖艳梅

(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, 成都 611137)

[摘要] **目的:**制备甘草总黄酮纳米混悬剂冻干粉并对其进行表征及稳定性考察。**方法:**采用冷冻干燥法制备甘草总黄酮纳米混悬剂冻干粉,测定其粉体学性质(休止角、堆密度),采用紫外分光光度法(UV),傅里叶变换红外光谱法(FT-IR)和X射线衍射法(XRD)等对其进行理化性质表征,考察甘草总黄酮纳米混悬剂冻干粉的初步稳定性。**结果:**甘草总黄酮纳米混悬剂冻干粉再分散后的平均粒径(239.7 ± 2.1) nm,多分散指数 0.193 ± 0.032 ;休止角41.45度,堆密度 $0.267 \text{ g} \cdot \text{cm}^{-3}$,UV和FT-IR分析显示甘草总黄酮的化学结构未发生改变,XRD分析显示药物始终是以无定型状态存在,且制备剂冻干过程中未发生晶型的转变;稳定性试验显示在高温60℃,相对湿度75%,光照强度($4\ 500 \pm 500$) Lx条件下对甘草总黄酮纳米混悬剂冻干粉的外观性状、再分散性、休止角、堆密度、甘草总黄酮含量及1h溶出度均无显著影响。**结论:**甘草总黄酮制成纳米混悬剂冻干粉可显著提高药物的溶出度,且药物的理化性质均未发生改变,冻干粉稳定性良好,可进一步制备甘草总黄酮固体制剂,为扩大该有效部位的应用范围提供参考。

[关键词] 甘草;总黄酮;纳米混悬剂;冻干粉;表征;稳定性试验;体外溶出度

[中图分类号] R283.6;R944.2;O434;R284 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2018)02-0029-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2018020029

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20171102.1926.080.html>

[网络出版时间] 2017-11-02 19:26

Characterization of Licorice Total Flavonoids Nanosuspension Lyophilized Powder and Investigation of Its Stability

WU Chao-qun, LI Xiao-fang*, MOU Qian-qian, YAN Min-jia, LIU Xiao, XIE Long, LIAO Yan-mei
(Pharmacy College, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Key Laboratory of Standardization of Chinese Herbal Medicine, Ministry of Education, Key Laboratory of Systematic Research, Development and Utilization of Chinese Medicine Resources in Sichuan Province, Key Laboratory Breeding Base of Co-founded by Sichuan Province and Ministry of Science and Technology, Chengdu 611137, China)

[Abstract] **Objective:** To prepare licorice total flavonoids nanosuspension lyophilized powder, and research for its characterization and stability. **Method:** Licorice total flavonoids nanosuspension lyophilized powder was prepared by freeze-drying method, its powdery properties (angle of repose and bulk density) were determined, and it was characterized by the laser particle size analyzer, ultraviolet spectroscopy (UV), Fourier transform infrared spectroscopy (FT-IR) and X-ray diffraction (XRD), then its stability was investigated. **Result:** Mean particle size of licorice total flavonoids nanosuspension lyophilized powder was (239.7 ± 2.1) nm and the polydispersity index (PDI) was 0.193 ± 0.032 , the angle of repose was 41.45 degree and the bulk density was $0.267 \text{ g} \cdot \text{cm}^{-3}$. UV and FT-IR showed that the chemical structure of licorice total flavonoids did not change, XRD analysis showed that the drug was always in the amorphous state, and no crystal transformation

[收稿日期] 20170709(005)

[基金项目] 四川省教育厅重点项目(15ZA0094)

[第一作者] 吴超群,在读硕士,从事中药新制剂、新剂型、新技术研究,Tel:18728431128,E-mail:wuchaoqun212@163.com

[通信作者] *李小芳,教授,博士生导师,从事中药新制剂、新剂型、新技术研究,Tel:13808195110,E-mail:lixiaofang918@163.com

occurred during the freeze-drying process. The stability test showed that appearance, redispersibility, angle of repose, bulk density, total flavonoid content and dissolution in 1 h of the lyophilized powder were not significantly affected at high temperature of 60 °C, relative humidity of 75% and light intensity of (4 500 ± 500) Lx. **Conclusion:** The lyophilized powder can significantly improve the dissolution of licorice total flavonoids, and the physical and chemical properties of drug do not change, the stability of lyophilized powder is good, and it can be further prepared as licorice total flavonoids solid preparation.

[Key words] Glycyrrhizae Radix et Rhizoma; total flavonoids; nanosuspension; lyophilized powder; characterization; stability test; *in vitro* dissolution

甘草总黄酮是从豆科植物甘草根及根茎中提取的一类脂溶性物质,现代研究表明该有效部位具有抗溃疡、保肝、抗炎、降血糖、降血脂、抗变态反应等药理活性^[1-2]。但因其水溶性差、生物利用度低,严重影响了临床疗效。目前已有研究通过制备微海绵^[3]、脂质体^[4]和 β -环糊精包合物^[5]等来提高甘草总黄酮的溶解性,但均存在辅料用量大、制备工艺繁琐等问题。纳米混悬剂具有处方简单、制备快速、载药量高、靶向性强等优势,已被广泛用于难溶性药物的增溶^[6]。

为提高甘草总黄酮的溶出度,本实验拟制备甘草总黄酮纳米混悬剂,为改善其稳定性,采用冷冻干燥法将其进一步固化为甘草总黄酮纳米混悬剂冻干粉,前期体外溶出试验表明其溶出度显著优于原料药。制剂中药物晶型的不同将对其稳定性、溶出度及生物利用度产生影响,故对纳米混悬剂的晶体形态进行表征十分必要^[7]。本实验采用紫外分光光度法(UV),傅里叶变换红外光谱法(FT-IR)和 X 射线衍射法(XRD)对甘草总黄酮纳米混悬剂冻干粉的理化性质进行表征,测定其粉体学性质并考察其初步稳定性,为甘草总黄酮的制剂开发及药效学研究提供参考。

1 材料

Nicomp380ZLS 型激光粒度分析仪(美国 PSS 公司),AH-100D 型高压均质机(加拿大 ATS 公司),UV-6000 型紫外-可见分光光度计(上海美谱达有限公司),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),D8 型 X 射线衍射仪(德国布鲁克),Spectrum Two 型红外光谱仪(广州西江仪器设备有限公司),WHP250G 型综合药品稳定性试验箱(重庆英博实验仪器有限公司)。

甘草总黄酮(西安小草植物科技有限责任公司,批号 XC20160508,总黄酮质量分数 70.0%),甘草苷对照品(成都曼思特生物科技有限公司,批号

MUST-16032801,纯度 98%),聚维酮 K30(PVP-K30)和聚乙二醇 400(PEG400)均购自成都市科龙化工试剂厂,水为蒸馏水或纯水,试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 标准曲线的绘制^[8-9] 精密称取甘草苷对照品适量,加 70% 乙醇超声使溶解,得 0.206 g·L⁻¹甘草苷对照品溶液。分别吸取该对照品溶液 0.3,0.4,0.5,0.6,0.7,0.8 mL 置于 10 mL 量瓶中,加 70% 乙醇至 1 mL,精确加入 10% KOH 溶液 0.5 mL,静置 5 min,加 70% 乙醇稀释至刻度。量取 70% 乙醇 1 mL,置于 10 mL 量瓶中,精确加入 10% KOH 溶液 0.5 mL,加 70% 乙醇定容至刻度,作为空白对照。于 335.1 nm 处测定吸光度 A,以 A 为纵坐标,质量浓度为横坐标,得回归方程 $Y = 0.0497X - 0.0829$ ($r = 0.9993$),线性范围 6.18 ~ 16.48 mg·L⁻¹。

2.2 甘草总黄酮纳米混悬剂的制备 称取甘草总黄酮 1 g,加入适量无水乙醇,超声使其完全溶解;匀速注入到含稳定剂(PVP-K30-PEG400 = 1:1)0.46 g 的水中,匀速搅拌 15 min,旋转蒸发去乙醇,得粗混悬液。将其置于高压均质机中,在 50 MPa 下循环 3 次,在 120 MPa 下循环 15 次,即得甘草总黄酮纳米混悬剂。取甘草总黄酮纳米混悬剂 1 mL,用水稀释一定倍数,采用激光粒度分析仪测定粒径及多分散指数(PDI)。

2.3 甘草总黄酮纳米混悬剂冻干粉的制备 量取适量的甘草总黄酮纳米混悬剂,加入 5% 的甘露醇-乳糖(3:2),放入冷冻干燥机中,-70 °C 预冻 24 h,减压干燥 48 h,即得。

2.4 甘草总黄酮物理混合物的制备 称取适量干燥至恒重的甘草总黄酮原料药,按甘草总黄酮纳米混悬剂的处方比例称取适量辅料,加水混匀,加 5% 的甘露醇-乳糖(3:2),同 2.3 项下方法进行冷冻干燥,即得。

2.5 体外溶出度的测定 精密称取适量甘草总黄酮纳米混悬剂冻干粉,按 2015 年版《中国药典》(四

部)0931 项下第二法(浆法)进行溶出度测定,溶出介质为 900 mL 的水,转速 $100 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$,温度 $(37 \pm 0.5) \text{ }^\circ\text{C}$ 。分别于 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60 min 取样 5 mL,同时补足等温等量的溶出介质,经 $0.45 \text{ } \mu\text{m}$ 微孔滤膜滤过,按 2.1 项下方法进行测定,计算溶出率。结果发现甘草总黄酮纳米混悬剂冻干粉在 1 h 时的溶出率达 87.71%。

2.6 分析与表征^[10-11]

2.6.1 休止角

采用固定漏斗法测定休止角。将大小相同的 2 个玻璃漏斗上下交错重叠,将其固定在铁架台上,漏斗高度 6 cm,取甘草总黄酮纳米混悬剂冻干粉,缓慢均匀加入,测量圆锥体的半径(r)及高度(h),重复 3 次,取平均值,按公式 $\theta = \arctg(h/r)$ 计算休止角为 41.45 度,表明甘草总黄酮纳米混悬剂冻干粉需添加一定的助流剂才能满足生产分装要求。

2.6.2 堆密度

取 10 mL 量筒,精密称定质量,记为 m ,将甘草总黄酮纳米混悬剂冻干粉均匀注入量筒至刻度,精密称定质量,记为 M ,重复 3 次,取平均值,计算堆密度(ρ) = $(M - m)/V$, ($V = 10 \text{ cm}^3$),结果堆密度 $0.267 \text{ g} \cdot \text{cm}^{-3}$,表明甘草总黄酮纳米混悬剂冻干粉蓬松。

2.6.3 再分散性能

取适量甘草总黄酮纳米混悬剂冻干粉,加入适量水,振摇使其溶解,同 2.2 项下方法测定其再分散粒径及 PDI,平行 3 次试验。结果冷冻干燥后甘草总黄酮纳米混悬剂冻干粉的粒径较冻干前增长了 64.63 nm, PDI 平均增长了 0.017,但冻干后粒径维持在约 240 nm, PDI < 0.2,表明再分散后的甘草总黄酮纳米混悬剂粒径小且分散均匀,提示甘草总黄酮纳米混悬剂冻干粉的再分散性良好。

2.6.4 UV 分析

取甘草总黄酮、甘草总黄酮纳米混悬剂冻干粉、物理混合物适量,分别采用无水乙醇溶解,滤过,于 200 ~ 500 nm 扫描,见图 1。结果发空白辅料在 200 ~ 500 nm 处无明显吸收峰,甘草总黄酮、甘草总黄酮纳米混悬剂冻干粉及物理混合物的紫外光谱相似,均在 335.1 nm 处有最大吸收,提示甘草总黄酮纳米混悬剂冻干粉中甘草总黄酮的发色团结构未发生改变。

2.6.5 FT-IR 分析

取甘草总黄酮、甘草总黄酮纳米混悬剂冻干粉、物理混合物及空白辅料与 KBr 混合压片,于 $4000 \sim 400 \text{ cm}^{-1}$ 进行红外扫描,见图 2。结果发现甘草总黄酮在 $3400, 1680, 1270 \text{ cm}^{-1}$ 处分别出现了羟基、羰基及醚键的 3 个特征吸收峰,在

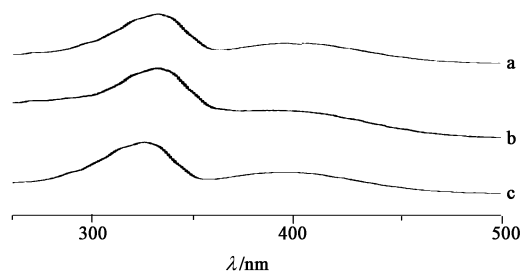


图 1 甘草总黄酮(a),甘草总黄酮纳米混悬剂冻干粉(b)及物理混合物(c)的紫外光谱

Fig. 1 UV spectra of licorice total flavonoids (a), licorice total flavonoids nanosuspension lyophilized powder (b) and physical mixture (c)

物理混合物出现与甘草总黄酮同样的特征吸收峰,提示甘草总黄酮与空白辅料进行物理混合后,其化学结构未发生改变。甘草总黄酮纳米混悬剂冻干粉的 IR 与物理混合物曲线图大致相同,并未出现新的特征吸收峰,提示甘草总黄酮在甘草总黄酮纳米混悬剂冻干粉中的化学结构未发生改变,与 UV 分析结果一致。

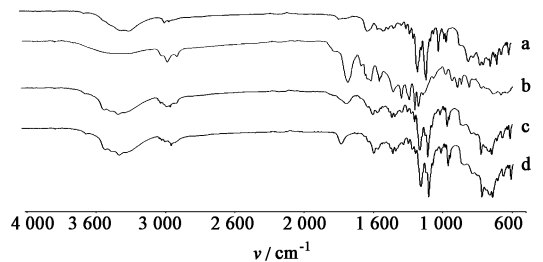


图 2 空白辅料(a),甘草总黄酮(b),甘草总黄酮纳米混悬剂冻干粉(c)及物理混合物(d)的红外光谱

Fig. 2 FT-IR spectra of blank excipients (a), licorice total flavonoids (b), licorice total flavonoids nanosuspension lyophilized powder (c) and physical mixture (d)

2.6.6 XRD 分析

取甘草总黄酮、甘草总黄酮纳米混悬剂冻干粉、物理混合物及空白辅料进行 XRD 分析,测试条件为温度 $5 \sim 60 \text{ }^\circ\text{C}$,电压 40 kV,电流 200 mA,扫描范围 $5 \sim 90$ 度,扫描步长 0.02 度,扫描速度 $10 \text{ 度}/\text{min}$,见图 3。结果发现甘草总黄酮没有检测到晶体的衍射峰,表明其是以无定型的状态存在。而在甘草总黄酮纳米混悬剂冻干粉检测到了特征的晶体衍射峰,可能是由于赋形剂的存在,因为晶体峰的出峰位置与空白辅料及物理混合物的特征峰位置相同。但在甘草总黄酮纳米混悬剂冻干粉中的特征峰强度及峰数较物理混合物均有所减少,可能是由于粒子粒径减小以及赋形剂发生包层反应造成的^[12]。说明甘草总黄酮在甘草总黄酮纳米混悬剂

冻干粉中始终以无定型状态存在,在制备及冻干过程中始终未发生晶型的改变。

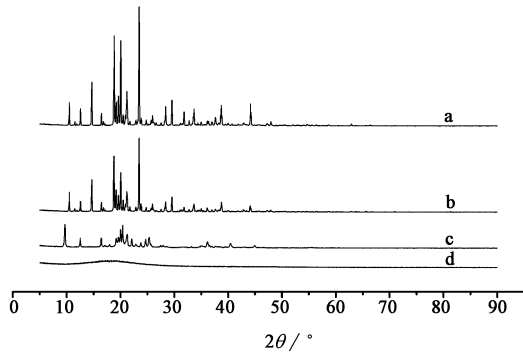


图3 空白辅料(a),物理混合物(b),甘草总黄酮纳米混悬剂冻干粉(c)及甘草总黄酮(d)的XRD

Fig.3 XRD spectra of blank excipients (a), physical mixture (b), licorice total flavonoids nanosuspension lyophilized powder (c) and licorice total flavonoids (d)

2.7 影响因素试验研究

2.7.1 高温试验 取甘草总黄酮纳米混悬剂冻干粉置于培养皿中,平摊成 <5 mm 的薄层,在 60 °C 恒温条件下放置 10 d,分别于 0,5,10 d 取样,观察其外观性状、再分散性、休止角、堆密度、甘草总黄酮含量及溶出度的变化,见表 1。结果发现甘草总黄酮纳米混悬剂冻干粉的各项考察指标均未发生显著变化,表明在此条件下该冻干粉的性质稳定。

表1 甘草总黄酮纳米混悬剂冻干粉的高温稳定性试验

Table 1 High temperature test of licorice total flavonoids nanosuspension lyophilized powder

t/d	再分散性		休止角 /°	堆密度 /g·cm ⁻³	甘草总黄酮质量分数/%	1 h 的溶出率 /%
	平均粒径 /nm	PDI				
0	238.7	0.179	41.31	0.262	30.4	87.74
5	242.5	0.182	41.35	0.264	30.1	87.26
10	245.6	0.186	41.36	0.261	30.2	87.53

注:外观性状均为棕黄色粉末(表2,3同)。

2.7.2 高湿试验 取甘草总黄酮纳米混悬剂冻干粉置于培养皿中,平摊成 <5 mm 的薄层,在相对湿度 92.5% 的恒湿条件下放置 10 d,分别于 0,5,10 d 取样,观察其外观性状、再分散性、休止角、堆密度、甘草总黄酮含量、溶出度及吸湿增重的变化。结果发现第 5 天取样时,甘草总黄酮纳米混悬剂冻干粉发生结块现象,吸湿严重,第 10 天吸湿率达 13.63%。因此在相对湿度 75% 的条件下,同法进行试验,见表 2。结果发现在相对湿度 75% 的恒湿条件下,甘草总黄酮纳米混悬剂冻干粉在 5,10 d

均发生了一定的吸湿情况,其吸湿增重分别为 1.43% 和 2.61%,但对甘草总黄酮纳米混悬剂冻干粉的外观性状、再分散性、休止角、堆密度、甘草总黄酮含量及溶出度均无显著影响,提示甘草总黄酮纳米混悬剂冻干粉在高湿条件下有轻微的吸湿现象,故建议干燥环境储存。

表2 甘草总黄酮纳米混悬剂冻干粉的高湿稳定性试验

Table 2 High humidity test of licorice total flavonoids nanosuspension lyophilized powder

t/d	再分散性		休止角 /°	堆密度 /g·cm ⁻³	甘草总黄酮质量分数/%	1 h 的溶出率 /%	吸湿增重 /%
	平均粒径 /nm	PDI					
0	237.5	0.178	41.28	0.265	30.3	87.69	-
5	242.3	0.184	41.32	0.261	30.5	87.37	1.43
10	246.9	0.181	41.29	0.264	30.1	87.41	2.61

2.7.3 光照试验 取甘草总黄酮纳米混悬剂冻干粉置于培养皿中,平摊成 <5 mm 的薄层,在照射强度 (4 500 ± 500) Lx 条件下放置 10 d,分别于 0,5,10 d 取样,观察其外观性状、再分散性、休止角、堆密度、甘草总黄酮含量及溶出度的变化,见表 3。结果发现照射强度 (4 500 ± 500) Lx 对甘草总黄酮纳米混悬剂冻干粉无显著影响,表明在此条件下该冻干粉性质稳定。

表3 甘草总黄酮纳米混悬剂冻干粉的光照稳定性试验

Table 3 Strong light irradiation test of licorice total flavonoids nanosuspension lyophilized powder

t/d	再分散性		休止角 /°	堆密度 /g·cm ⁻³	甘草总黄酮质量分数/%	1 h 的溶出率 /%
	平均粒径 /nm	PDI				
0	238.4	0.178	41.26	0.263	30.3	87.69
5	240.8	0.180	41.14	0.261	30.5	87.54
10	239.9	0.182	41.38	0.264	30.6	87.61

3 讨论

纳米混悬剂属于热力学不稳定体系,常采用冷冻干燥^[13]、喷雾干燥^[14]及流化床干燥^[15]等方式将其转化为药物粉末形式以改善其稳定性。本文采用冷冻干燥法制备甘草总黄酮纳米混悬剂冻干粉,再分散试验结果显示该冻干粉复溶后平均粒径与 PDI 较固化前均增大,可能是由于在冷冻干燥时,随着纳米混悬剂中水分散失,粒子之间出现了团聚、增长等现象,出现“固化损伤”,导致冻干粉再分散后的纳米粒子粒径增大^[16]。通过添加适当的冻干保护剂,可防止纳米粒子之间聚集,保护纳米混悬剂的再分散性能^[17]。但固化后再分散是否会引起纳米混悬

剂的质变还有待进一步探究。

纳米混悬剂冻干粉呈粉末状,可通过测定粒径的大小和冻干粉的流动性、润湿性、松紧密度等粉体学性质来评价其质量。粉体流动性的差异不仅影响其生产工艺、储存、填充,且对中药制剂中成分的混合,颗粒剂、胶囊剂、片剂等剂型的成型、装量均有重要影响^[18]。因此,测定纳米混悬剂冻干粉的流动性在评价冻干粉质量及后续制剂研究中具有重要意义。本文将粉体流动性作为纳米混悬剂冻干粉的稳定性考察指标,结果显示在高温60℃,相对湿度75%,光照强度(4 500 ± 500) Lx条件下其粉体流动性未发生显著变化,有望将其作为中间体进一步制备成胶囊剂、颗粒剂及片剂等。

通常由于不同的制备工艺,同一药物可能会呈现不同晶型,产生多晶型,多晶型的药物会因晶型不同影响其稳定性、溶出度及生物利用度。尤其在纳米混悬剂中,高能量的无定型产品趋向于转化成低能量的晶型产品^[19]。因此对纳米混悬剂进行晶型、药物结构的表征很必要。目前,纳米混悬剂固体制剂常用的表征方法有XRD,差示扫描量热法(DSC)与FT-IR。UV是对药物的发色团进行鉴定,因其具有操作简单、适用性强、成本低等优势。张盛伟等^[20]、罗开沛等^[15]通过采用UV对已制备的纳米混悬剂固体制剂进行表征,发现其结果显示与FT-IR一致,可作为FT-IR的补充。本文通过UV,FT-IR和XRD分析发现,在制备及冷冻干燥过程中甘草总黄酮药物晶型及结构均未发生改变,始终以无定型形式存在,利于保持甘草总黄酮的生物活性。体外溶出试验结果表明纳米混悬技术能有效提高甘草总黄酮的溶出度,为难溶性药物的增溶研究提供了新思路。本课题组后续将对甘草总黄酮纳米混悬剂冻干粉进行体内药效学研究,以期对甘草总黄酮口服制剂的研究与开发奠定基础。

[参考文献]

[1] 伍卫平,孙文基. 甘草黄酮类化学成分研究进展[J]. 中国药品标准, 2004, 5(1): 10-14.
[2] 刘洋,金玉姬,吴湘军,等. 甘草黄酮的研究现状及进展[J]. 吉林医药学院学报, 2014, 35(2): 135-139.
[3] 洪军辉,乡世健,曹思玮,等. 甘草总黄酮微海绵的制备及体外释放度评价[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 32(14): 12-18.
[4] 孙芸,江钰,单丽娟,等. 甘草黄酮脂质体的制备及理化性质考察[J]. 现代中药研究与实践, 2011(3): 55-58.

[5] 孙芸,燕雪花,葛亮,等. 甘草黄酮-β-环糊精包合工艺优化[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(4): 30-32.
[6] SHEN B D, JIN S, YU C, et al. Enhanced intestinal absorption activity and hepatoprotective effect of herpitrone via preparation of nanosuspensions using pH-dependent dissolving-precipitating/homogenization process [J]. J Pharm Pharmacol, 2013, 65(9): 1382-1392.
[7] 陈充抒,梁艳,梁莉. 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.
[8] 梁旭霞,刘莉,张文新,等. 甘草黄酮-β-CD包合物的制备及增溶作用研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(7): 1-3.
[9] 陈丽华,徐德生,冯怡,等. 甘草总黄酮微丸溶出度的考察[J]. 中国医院药学杂志, 2008, 28(20): 1758-1761.
[10] 胡慧慧. 伊曲康唑纳米结晶干混悬剂的研制[D]. 武汉:华中科技大学, 2011.
[11] 崔向龙,徐冰,张毅,等. 质量源于设计在银杏叶片粒粒工艺中的应用(I): 颗粒粉体学性质综合评价[J]. 中国中药杂志, 2017, 42(6): 1037-1042.
[12] DENG Z, XU S, LI S. Understanding a relaxation behavior in a nanoparticle suspension for drug delivery applications [J]. Int J Pharm, 2008, 351(1/2): 236-243.
[13] 郭东杰,顾成波,祖元刚,等. 牡荆苷纳米混悬剂冻干粉的制备及表征[J]. 植物研究, 2014, 34(4): 567-571.
[14] 靳世英. 难溶性中药有效成分(黄芩苷)纳米混悬剂固体化及其体内外评价研究[D]. 成都:成都中医药大学, 2013.
[15] 罗开沛,李小芳,罗佳,等. 水飞蓟素纳米结晶微丸的表征及稳定性考察[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(4): 7-11.
[16] 岳鹏飞,万晶,胡鹏翼,等. 中药固体化纳米混悬剂给药系统的研究进展与思考[J]. 中草药, 2012, 43(4): 625-629.
[17] 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.
[18] 章波,冯怡,徐德生,等. 粉体流动性的研究及其在中药制剂中的应用[J]. 中成药, 2008, 30(6): 904-907.
[19] 顾艳,何军,卞玮,等. 注射纳米混悬剂制备及表征的研究进展[J]. 中国医药工业杂志, 2016, 47(4): 471-477.
[20] 张盛伟,李湘洲,李文生,等. 姜黄素纳米混悬剂的制备及其表征[J]. 林产化学与工业, 2016, 36(2): 109-114.

[责任编辑 刘德文]