

丹皮酚纳米混悬剂的制备及固化

宗时宇¹, 刘洋¹, 王春柳¹, 张红¹, 王苗², 李晔¹

(1 陕西省中医药研究院, 西安 710003; 2 陕西中医药大学, 咸阳 712046)

[摘要] **目的:** 筛选丹皮酚纳米混悬剂的制备与固化工艺。**方法:** 采用溶剂-非溶剂沉淀法制备丹皮酚纳米混悬剂, 以外观性状、粒径及聚合物分散性指数(PDI)为评价指标, 考察稳定剂种类、搅拌时间、搅拌速度、药-辅比、有机相水相比比例和水相温度对纳米混悬剂制备的影响, 并考察其稳定性。采用冷冻干燥法固化, 考察冻干保护剂对固化的影响。对固化的纳米混悬剂进行载药量、扫描电镜、差示扫描量热、X射线衍射及体外溶出度表征。**结果:** 以聚维酮 K60 为稳定剂, 药-辅比 1:3, 有机相水相比比例 1:10, 于 25 ℃, 400 r·min⁻¹ 磁力搅拌 30 min, 制备得粒径约为 40 nm 且分布较窄、稳定性较好的丹皮酚纳米混悬剂。固化的冻干保护剂确定为 5% 的海藻糖。固体纳米混悬剂载药量为 21.63%, 微观表面形态呈类球形, 药物结构由晶型转变为无定形态分散于介质中, 1 h 累积溶出度可达 87.12%。**结论:** 所确定的丹皮酚纳米混悬剂的处方与制备工艺简单、易操作, 固化后成形性好, 溶出速度快, 为其更多剂型的开发奠定了基础。

[关键词] 丹皮酚; 纳米混悬剂; 固化; 制备工艺; 冷冻干燥

[中图分类号] R943 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2023)20-2099-07

Preparation and solidification of paeonol nanosuspensions

ZONG Shi-yu¹, LIU Yang¹, WANG Chun-liu¹, ZHANG Hong¹, WANG Miao², LI Ye¹

(1 Shaanxi Academy of Traditional Chinese Medicine, Xi'an 710003, China; 2 Shaanxi University of Chinese Medicine, Xian yang 712046, China)

[Abstract] **Objective:** To optimize the preparation and solidification process of paeonol nanosuspensions. **Methods:** Paeonol nanosuspensions was prepared by solvate-non-solvent precipitation method. With the appearance character, particle size and polymer dispersity index (PDI) as the evaluation indexes, the type of stabilizer, stirring time, stirring speed, drug-auxiliary ratio, organic phase-water ratio and water phase temperature as the influencing factors, the preparation process of nanosuspensions was optimized, and the stability of the prepared nanosuspensions was investigated. The freeze-drying method was used for solidification, and the effect of freeze-drying protectant on solidification was investigated. The drug loading, scanning electron microscopy, differential scanning calorimetry, X-ray diffraction and dissolution *in vitro* of the solidified nanosuspensions were characterized. **Results:** The preparation process of paeonol nanosuspensions was povidone K60 as stabilizer, drug-to-auxiliary ratio 1:3, organic phase water ratio 1:10, at 25 ℃, 400 r·min⁻¹ magnetic stirring for 30 min. The prepared nanosuspensions had a particle size of about 40 nm, with narrow distribution and good stability. The lyophilized protectant was determined to be 5% trehalose. The drug loading capacity of solidified nanosuspensions was 21.63%, and the microscopic surface

[基金项目] 陕西省自然科学基金基础研究计划资助项目(2020JQ-987); 陕西省创新药物研究中心资助项目(2022YWZX-PG-02); 陕西省中医体质与疾病防治重点实验室开放课题资助项目(KF2210)

[作者简介] 宗时宇, 女, 硕士, 助理研究员, 主要从事中药药效物质基础与新型给药系统研究。联系电话: (029) 85395696, E-mail: zongsy114@163.com。

[通讯作者] 李晔, 女, 硕士生导师, 研究员, 主要从事新型给药系统研究。联系电话: (029) 85395696, E-mail: liyelsj@163.com。

morphology was spherical, and the drug structure changed from crystalline form to amorphous form. The cumulative dissolution rate of the suspension reached 87.12% in 1 h. **Conclusion:** The formulation and preparation process of paeonol nanosuspensions are simple, easy to operate, with good formability after solidification and fast dissolution, which lay a foundation for the development of more dosage forms.

[Key words] Paeonol; nanosuspensions; solidification; preparation technology; freeze drying

丹皮酚是我国传统中药材徐长卿 [*Cynanchum paniculatum* (Bge.) Kitag.] 和牡丹皮 (*Aaeoina suffruticosa* Andr.) 的主要活性成分, 又称牡丹酚, 是一种小分子酚类化合物^[1]。大量研究表明, 丹皮酚具有显著的抗炎、抗变态反应作用, 对脾脏、胸腺等免疫器官及淋巴细胞、单核细胞等免疫分子均具有显著的调节作用^[2]。在前期的研究中也发现, 丹皮酚对三硝基苯磺酸诱导的溃疡性结肠炎大鼠模型具有良好的治疗作用^[3]。但丹皮酚水溶性较差^[3-4], 机体生物利用度低, 在较小剂量下难以实现理想的疗效。目前用于提高药物溶解度及生物利用度的新型给药技术有纳米乳^[5]、聚合物胶束^[6]、脂质纳米粒^[7]和聚合物纳米粒^[8]等。然而这些技术普遍存在载药量低、制备工艺复杂等问题。

混悬剂是仅利用少量表面活性剂或高分子材料的稳定作用, 通过机械粉碎或控制晶体析出过程的方法, 将药物分子悬浮于分散介质中, 形成的药物纳米分散体系^[9]。纳米混悬剂既可以是结晶态也可以是无定型态, 当药物以晶体状态分散于介质中时, 这种纳米混悬剂又可被称为纳米结晶^[10]。相比其他纳米载体, 纳米混悬剂具有载药量高^[11]、处方工艺简单、比表面积大、溶出速度快^[12-13]、生物利用度高^[14-15]等优势, 为水难溶性药物提供了一个更好发挥自身价值的机会。然而, 纳米混悬液属于热力学与动力学不稳定体系^[16], 在贮存期间易发生沉降、团聚和晶体成长等多种不稳定现象^[17], 故需将其固化从而实现稳定化。固化的纳米混悬剂既可结合纳米混悬液和固体制剂的多重优点, 又可作为中间体进一步制备成为其他靶向或缓控释制剂。因此, 本研究采用溶剂-非溶剂沉淀法, 筛选和优化了丹皮酚纳米混悬剂的处方和制备工艺, 并进行了固化和表征, 以期有助于扩大丹皮酚的剂型应用范围。

材 料

1 仪器

Agilent 1260 高效液相色谱仪 (配有 G1311B 四元泵、G1329B 自动进样器、G1316A 柱温箱、G4212B

DAD 检测器和 Open LAB CDS 工作站, Agilent 公司); Zetasizer Nano ZS 粒径仪 (英国马尔文仪器公司); RLPHR 1-2 LD plus 冷冻干燥机 (北京博励行仪器有限公司); HJ-6B 型数显多头磁力恒温搅拌器 (常州市万丰仪器制造有限公司); RCZ-6C1 药物溶出仪 (上海黄海药检仪器有限公司); XM-P22H 型无级调功超声波清洗机 (昆山小美超声仪器有限公司); BT25S 型和 BS210S 型电子分析天平 (北京赛多利斯科学仪器有限公司)。

2 药物与试剂

丹皮酚对照品 (中国药品生物制品检定所, 批号: 708-9704, 纯度 > 98%, 规格: 20 mg); 丹皮酚原料药 (成都克洛玛生物科技有限公司, 批号: CHB200920, 纯度 > 98%, 规格: 500 g); 聚维酮 K30 (PVP K30, 安徽山河药用辅料股份有限公司); 聚维酮 K60 (PVP K60, 上海麦克林生化科技有限公司); 海藻糖 (Hayashibara 有限公司); 吐温 80、十二烷基硫酸钠 (SDS, 国药集团化学试剂有限公司); 甘露醇、聚乙烯醇 (PVA, 上海阿拉丁生物试剂有限公司); 泊洛沙姆 188 (P188, 北京凤礼精求商贸有限公司), 乳糖 (上海源叶生物科技有限公司); 甲醇 (美国 Thermo Fisher Scientific 公司, 色谱纯); 水为娃哈哈纯净水; 其他试剂均为分析纯。

方法与结果

1 丹皮酚纳米混悬液的制备

采用溶剂-非溶剂沉淀法制备丹皮酚纳米混悬液, 具体操作如下: 称取一定量的丹皮酚原料药, 加入一定体积的无水乙醇, 超声使其完全溶解, 作为有机相; 在一定速度的磁力搅拌下, 将有机相注入适量体积的稳定剂水溶液中, 搅拌一段时间, 即得丹皮酚纳米混悬液。

1.1 稳定剂种类考察 按“1”项下方法, 分别以 PVP K30, PVP K60, SDS, P188, PVA 和吐温 80 为稳定剂 (保持各稳定剂溶液浓度一致), 制备丹皮酚纳米混悬液, 观察其外观性状, 并测定粒径和聚合物分散性指数 (PDI)。结果如表 1 所示, PVP K60 作为

稳定剂时,得到的纳米混悬液外观稳定均一,粒径和PDI最小。

表1 不同稳定剂的考察结果 $n=3$

稳定剂	Z-Ave/nm	PDI	外观性状
PVP K60	40.56 ± 1.395	0.266 ± 0.029	均一,浅乳白色
PVP K30	176.3 ± 49.41	0.239 ± 0.029	澄清透明
PVA	—	—	生成白色絮状沉淀
SDS	754.3 ± 193.9	0.731 ± 0.093	澄清透明
P188	—	—	生成白色絮状沉淀
吐温80	—	—	生成白色絮状沉淀

1.2 搅拌时间考察 按“1”项下方法,分别搅拌15,30,60和120 min,制备丹皮酚纳米混悬液,测定其粒径和PDI。结果如表2所示,随着搅拌时间的增加,丹皮酚纳米混悬液的粒径无明显变化,PDI稍有增大,故选择搅拌时长为30 min。

表2 不同搅拌时间的粒径和PDI $n=3$

搅拌时间/min	Z-Ave/nm	PDI
15	39.96 ± 0.237	0.254 ± 0.003
30	39.25 ± 0.119	0.270 ± 0.002
60	39.84 ± 1.920	0.335 ± 0.018
120	38.79 ± 1.363	0.302 ± 0.047

1.3 搅拌速度考察 按“1”项下方法,分别在400,800和1200 $r \cdot \min^{-1}$ 的磁力搅拌下,将有机相加入至水相中,考察不同磁力搅拌速度对丹皮酚纳米混悬液粒径和PDI的影响。结果如表3所示,搅拌速度越快,粒径和PDI越小,但差异不明显;且在制备过程中发现,搅拌速度过快,制剂工艺的重复性差且制剂易洒出,另外从节能角度综合考虑,选择搅拌速度为400 $r \cdot \min^{-1}$ 。

表3 不同搅拌速度的粒径和PDI $n=3$

搅拌时间/ $r \cdot \min^{-1}$	Z-Ave/nm	PDI
400	39.31 ± 0.995	0.276 ± 0.013
800	38.89 ± 0.484	0.268 ± 0.008
1200	37.39 ± 0.352	0.247 ± 0.006

1.4 药-辅比考察 按“1”项下方法,分别以药-辅比1:1,1:1.5,1:2,1:2.5,1:3,1:4,1:5和1:6制备丹皮酚纳米混悬液,观察其外观性状,并测定粒径和

PDI。结果如表4所示,随着PVP K60加入量的增加,所制备的纳米混悬液越接近澄清透明,粒径也越小。为了使药物丹皮酚的载药量尽可能高,故选择药-辅比为1:3,此时即得到稳定、均一且粒径和PDI均较小的丹皮酚纳米混悬液体系。

表4 不同药-辅比的考察结果 $n=3$

药-辅比	Z-Ave/nm	PDI	外观性状
1:1	—	—	生成白色絮状沉淀
1:1.5	—	—	生成白色絮状沉淀
1:2	64.49 ± 30.05	0.240 ± 0.084	浑浊,乳白色
1:2.5	49.42 ± 0.872	0.314 ± 0.016	均一,乳白色
1:3	39.72 ± 1.268	0.270 ± 0.035	均一,浅乳白色
1:4	38.6 ± 0.430	0.268 ± 0.006	均一,浅乳白色
1:5	38.09 ± 0.990	0.288 ± 0.034	澄清透明
1:6	37.27 ± 0.707	0.257 ± 0.014	澄清透明

1.5 有机相水相比比例考察 按“1”项下方法,分别以有机相和水相比比例为1:1,1:5,1:10,1:15和1:20制备丹皮酚纳米混悬液,测定其粒径和PDI。结果如表5所示,当有机相和水相比比例为1:10时,所制备的纳米混悬液粒径和PDI均最小。

表5 不同有机相水相比比例的考察结果

$n=3$

有机相水相比比例	Z-Ave/nm	PDI
1:1	52.97 ± 4.768	0.432 ± 0.031
1:5	40.00 ± 0.534	0.337 ± 0.006
1:10	37.73 ± 0.274	0.256 ± 0.004
1:15	37.95 ± 0.475	0.375 ± 0.406
1:20	44.43 ± 1.270	0.384 ± 0.020

1.6 水相温度考察 按“1”项下方法,分别控制水相温度为4℃,15℃和25℃,制备丹皮酚纳米混悬液,观察其外观性状,并测定粒径和PDI。结果如表6所示,当水相温度为25℃时,所制备的纳米混悬液体系均一、稳定,PDI最小。

表6 不同水相温度的考察结果 $n=3$

水相温度/℃	Z-Ave/nm	PDI	外观性状
4	39.35 ± 0.756	0.326 ± 0.014	有晶体析出
15	40.76 ± 0.722	0.337 ± 0.009	有少量晶体析出
25	40.07 ± 0.256	0.256 ± 0.004	均一,浅乳白色

综合以上实验结果,确定最优制备工艺为:以 PVP K60 为稳定剂,按药-辅比 1:3,有机相水相比例 1:10,于 25 ℃,400 r·min⁻¹ 转速连续磁力搅拌 30 min,即得丹皮酚纳米混悬液。

1.7 工艺验证 以确定的最佳制备工艺,平行制备 3 批丹皮酚纳米混悬液,测定其粒径和 PDI。结果如表 7 和图 1 所示,测得 3 批制剂的粒径为(39.25 ± 0.097) nm,PDI 为(0.270 ± 0.001),外观为均一浅乳白色。

表 7 丹皮酚纳米混悬液粒径和 PDI $n = 3$

NO.	Z-Ave/nm	PDI	外观性状
1	39.12	0.272	均一,浅乳白色
2	39.29	0.269	
3	39.35	0.269	
mean	39.25	0.270	
SD	0.097	0.001	

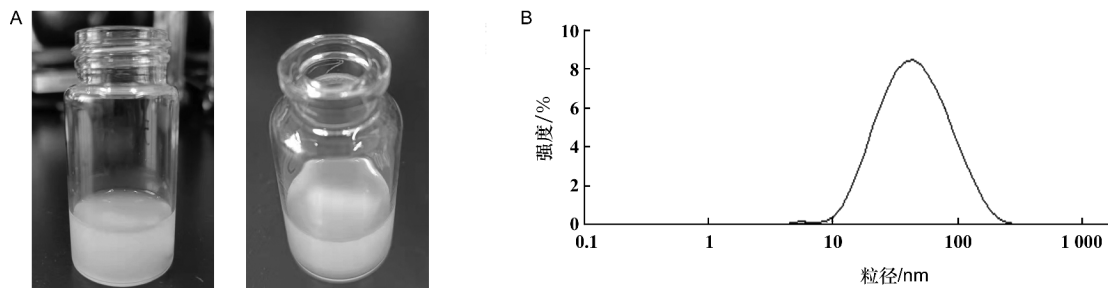


图 1 丹皮酚纳米混悬液外观性状(A)及粒径分布图(B)

2 丹皮酚纳米混悬液的稳定性

取同一份丹皮酚纳米混悬液,置于室温,分别于 d 0, d 3, d 6, d 10 观察外观性状,并测定其粒径和 PDI。结果如表 8 所示,随着放置时间的增加,混悬

液外观由均一乳白色逐渐转变为较透明状,底部出现白色沉淀;粒径和 PDI 较 d 0 均无明显变化。说明所制备的丹皮酚纳米混悬液稳定性相对较好,但不宜长时间存放。

表 8 丹皮酚纳米混悬液稳定性考察结果

$n = 3$

时间/d	Z-Ave/nm	PDI	外观性状
0	38.60 ± 0.351	0.270 ± 0.001	浅乳白色
3	38.77 ± 0.377	0.295 ± 0.033	浅乳白色,底部有微量白色沉淀
6	38.96 ± 0.163	0.332 ± 0.004	颜色变浅,底部有少量白色沉淀
10	39.84 ± 0.194	0.315 ± 0.020	颜色变为较透明状,底部有较多白色沉淀

3 丹皮酚纳米混悬液的固化及表征

3.1 冻干保护剂种类及用量考察 取以最优处方工艺制备的丹皮酚纳米混悬液 7 份,其中一份不加任何冻干保护剂,其余 6 份分别加入 5% (w/v) 的甘露醇、乳糖、海藻糖;10% (w/v) 的甘露醇、乳糖、海藻糖,待冻干保护剂溶解后,置于 -80 ℃ 冰箱预冻 24 h,再放入冷冻干燥机中,冷冻干燥 48 h,即得固体丹皮酚纳米混悬剂。以冷冻干燥后的丹皮酚纳米混悬剂的外观性状和再分散性能(粒径和 PDI)为评

价指标,筛选冻干保护剂种类及加入比例。结果如表 9 和表 10 所示,以海藻糖做冻干保护剂时,得到的固体丹皮酚纳米混悬剂疏松饱满,易于转移,且 5% 与 10% 的效果无明显差异,因此,选用 5% 的海藻糖作为冻干保护剂。用纯化水将冷冻干燥后丹皮酚纳米混悬剂重新分散,测定再分散粒径及 PDI,结果相比冻干前均有所增加,但冻干后粒径整体维持在约 45 nm 以下,PDI < 0.4,提示固体丹皮酚纳米混悬剂的再分散性良好。

表 9 冻干保护剂种类考察结果

n = 3

冻干保护剂	Z-Ave/nm		PDI		冻干后外观性状
	冻干前	冻干后	冻干前	冻干后	
甘露醇	38.43 ± 0.417	42.79 ± 1.544	0.278 ± 0.022	0.406 ± 0.062	疏松塌陷,不易转移
乳糖	40.97 ± 1.051	46.88 ± 1.914	0.324 ± 0.032	0.375 ± 0.008	疏松不饱满,较易转移
海藻糖	39.81 ± 0.713	42.46 ± 1.306	0.292 ± 0.056	0.336 ± 0.069	疏松饱满,易转移

表 10 海藻糖用量考察结果

n = 3

加入量/%	Z-Ave/nm		PDI		冻干后外观性状
	冻干前	冻干后	冻干前	冻干后	
0	39.14 ± 0.571	42.06 ± 1.258	0.334 ± 0.006	0.337 ± 0.021	坍塌轻浮,不易转移
5	39.74 ± 1.283	40.72 ± 0.956	0.293 ± 0.046	0.375 ± 0.045	疏松饱满,易转移
10	38.57 ± 0.421	40.90 ± 0.684	0.263 ± 0.002	0.342 ± 0.007	疏松饱满,易转移

3.2 载药量 精密称取一定量的丹皮酚固体纳米混悬剂,平行 3 份,用甲醇溶解,利用 HPLC 测定载药量^[3],结果测得丹皮酚固体纳米混悬剂的平均载药量为 21.63%。

3.3 表面形态 分别取丹皮酚原料药和丹皮酚固体纳米混悬剂适量,采用扫描电镜 (SEM) 观察表面形态,结果如图 2 所示,丹皮酚原料药呈不规则结晶状,粒径处于微米级,大小不均一。而丹皮酚固体纳米混悬剂呈类球形,分布均匀,其粒径大小与激光粒度仪所测结果一致。

氮气流下进行 DSC 扫描,升温范围为 30 °C ~ 500 °C,升温速率为 10 °C · min⁻¹,得到各样品的 DSC 图谱(见图 3),丹皮酚原料药和物理混合物在 50 °C 处均有明显的特征吸热峰,表明此时丹皮酚以晶体形式存在;丹皮酚固体纳米混悬剂在 50 °C 处的丹皮酚特征峰消失,表明药物可能以无定形状态均匀分散在介质中。

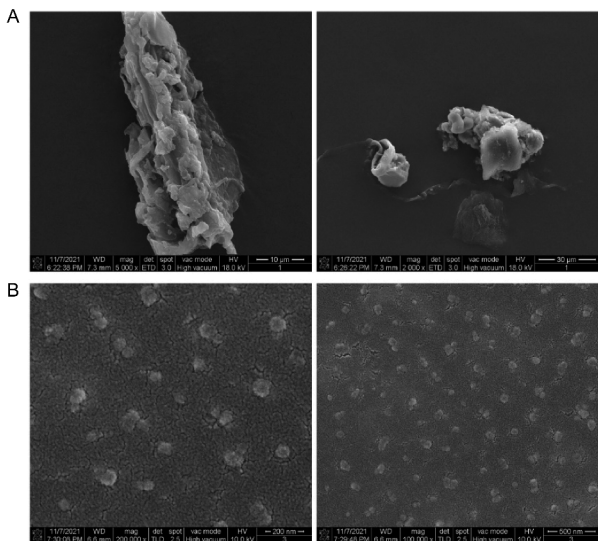
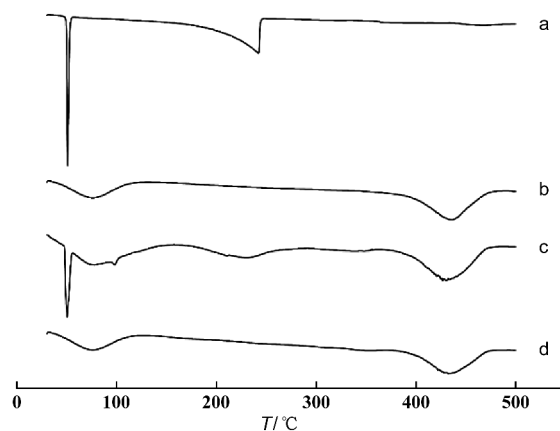


图 2 丹皮酚原料药 (A) 和固体纳米混悬剂 (B) 扫描电镜图

3.4 差示扫描量热分析 (DSC) 取丹皮酚原料药、PVP K60、丹皮酚固体纳米混悬剂、物理混合物适量,在



a: 丹皮酚原料药; b: PVP K60; c: 物理混合物;
d: 丹皮酚固体纳米混悬剂

图 3 样品 DSC 图

3.5 X 射线衍射分析 (XRD) 取丹皮酚原料药、PVP K60、丹皮酚固体纳米混悬剂、物理混合物适量进行 XRD 分析,条件为 Cu 靶, K 线,电压 40 kV,步长 0.02°,扫描范围 5° ~ 90°,扫描速率 8° · min⁻¹,得到各样品的 XRD 图谱(见图 4),丹皮酚原料药在 11.80°, 16.48°, 21.06°, 23.66°, 24.30°, 25.64°, 27.42° 处有明显的衍射峰,说明药物具有完整的晶体状态;物理混合物中药物的晶体衍射峰强度有所

减弱,可能是药物在与辅料简单的物理混合过程中产生了较弱的相互作用,但仍然能清晰分辨出药物的特征衍射峰,说明药物在介质中的晶体状态并未发生改变;丹皮酚固体纳米混悬剂中药物的特征衍射峰消失,其结构由晶体转变为无定形态,这与DSC的结果相符。

讨 论

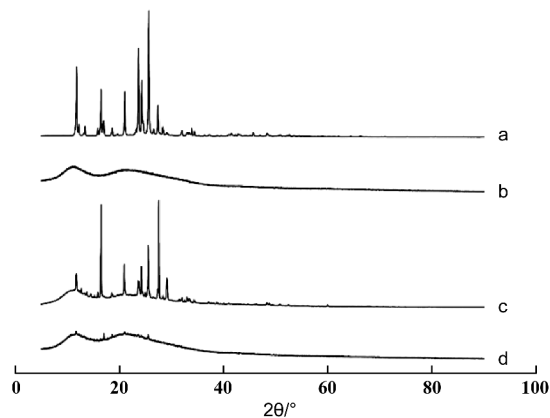
本研究采用溶剂-非溶剂沉淀法制备了平均粒径在40 nm左右、PDI < 0.3且药物以无定型态分散在介质中的纳米混悬剂。纳米混悬剂的制备方法有由上到下(top-down)和由下到上(bottom-up)2种类型^[18],其中溶剂-非溶剂沉淀法属于“bottom-up”制备法中的一种,是制备纳米混悬剂的常用方法^[19-20]。溶剂-非溶剂沉淀法对设备要求低,操作工艺简单易行,且药物在制备过程中多可转变为无定形态,能更大幅度地增大溶解度和溶出速率^[21]。

本研究重点考察了制备丹皮酚纳米混悬剂的影响因素,包括稳定剂种类、搅拌时间、搅拌速度、药-辅比、有机相水相比比例和水相温度,结果发现稳定剂种类、药-辅比和有机相水相比比例对纳米混悬剂的粒径影响较大。选择合适的稳定剂是制备纳米混悬剂的重要内容之一,稳定剂多为高分子聚合物和表面活性剂,用以阻止纳米粒子的吸附、聚集以及沉降^[22]。通过筛选PVP K30, PVP K60, SDS, P188, PVA和吐温80,发现PVP K60作为稳定剂时效果最好。PVP是一种非离子型高分子化合物,具有优异的低毒性、生理惰性和生物相容性,常作为分散剂和稳定剂,被广泛应用于食品饮料和医药卫生领域^[23]。PVP K60相比PVP K30黏度更大,因而在同等使用剂量下,PVP K60比PVP K30表现出更好的稳定性能。不同药-辅比的考察结果表明,当药-辅比高于1:3时,纳米混悬剂的粒径增大,体系难以维持稳定状态。

冷冻干燥法是纳米混悬剂固化的常用方法,在冷冻干燥过程中,通常需要加入合适的冻干保护剂来发挥骨架支撑作用,用以减小冷冻损伤和固化损伤^[24]。本研究考察加入不同种类及比例的冻干保护剂,结果发现加入冻干保护剂对固化后的粉末粒径均无明显改变;当以海藻糖做冻干保护剂时,得到的固体丹皮酚纳米混悬剂成型好、外观疏松饱满,更易于进一步的转移和保存。

[参 考 文 献]

- [1] 李骅,王四旺,张邦乐. 丹皮酚的药理活性和药物动力学研究进展[J]. 亚太传统医药, 2010, 6(2): 110-112.
- [2] 朱娜,李见春,张文静,等. 徐长卿药材中丹皮酚超声提取工艺研究[J]. 亚太传统医药, 2015, 11(2): 37-39.
- [3] ZONG SY, PU YQ, XU BL, et al. Study on the physicochemical properties and anti-inflammatory effects of paeonol in rats with TNBS-induced ulcerative colitis [J]. *Int Immunopharmacol*,



a: 丹皮酚原料药; b: PVP K60; c: 物理混合物;
d: 丹皮酚固体纳米混悬剂

图4 样品XRD图

3.6 体外溶出度的测定 按照《中华人民共和国药典》2020年版四部通则“0931 溶出度与释放度测定法”第三法(小杯法),测定丹皮酚固体纳米混悬剂的体外溶出度。具体条件如下:以200 mL纯水(含0.1%吐温)为溶出介质,温度为(37 ± 0.5) °C,转速为100 r·min⁻¹,分别于5, 10, 20, 30, 45, 60, 90, 120 min取样1 mL,同时补给等体积同温溶出介质,样品溶液经0.45 μm微孔滤膜滤过,利用HPLC测定丹皮酚含量^[3],计算累积溶出度并绘制溶出曲线,如图5所示,丹皮酚固体纳米混悬剂在1 h时的平均累积溶出度可达87.12%,溶出速度较快。

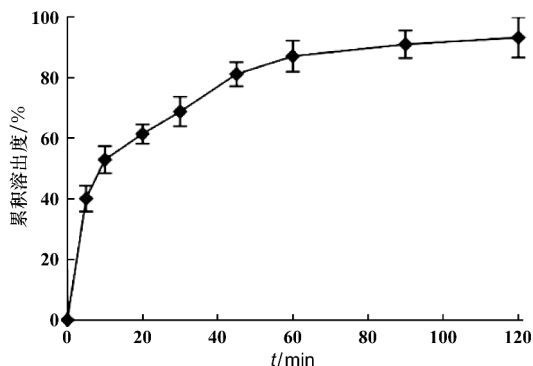


图5 丹皮酚固体纳米混悬剂的溶出曲线(n = 3)

- 2017, 42: 32 – 38.
- [4] 徐本亮, 王冰, 浦益琼, 等. 丹皮酚平衡溶解度与油水分配系数测定及大鼠在体肠吸收研究[J]. 中成药, 2012, 34(10): 1892 – 1896
- [5] SHAH B, KHUNT D, MISRA M, *et al.* Non-invasive intranasal delivery of quetiapine fumarate loaded microemulsion for brain targeting: formulation, physicochemical and pharmacokinetic consideration[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2016, 91: 196 – 207.
- [6] ELEZABY RS, GAD HA, METWALLY AA, *et al.* Self-assembled amphiphilic core-shell nanocarriers in line with the modern strategies for brain delivery[J]. *J Control Release*, 2017, 261: 43 – 61.
- [7] SHAH B, KHUNT D, MISRA M, *et al.* “Application of Box-Behnken design for optimization and development of quetiapine fumarate loaded chitosan nanoparticles for brain delivery via intranasal route *” [J]. *Int J Biol Macromol*, 2016, 89: 206 – 218.
- [8] KATARE YK, PIAZZA JE, BHANDARI J, *et al.* Intranasal delivery of antipsychotic drugs[J]. *Schizophr Res*, 2017, 184: 2 – 13.
- [9] MD S, MUSTAFA G, BABOOTA S, *et al.* Nanoneurotherapeutics approach intended for direct nose to brain delivery[J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2015, 41(12): 1922 – 1934.
- [10] 何小龙, 宋红萍. 柚皮素纳米晶体的制备及体外性质研究[J]. 中国医院药学杂志, 2016, 36(4): 289 – 293.
- [11] GAO HL. Progress and perspectives on targeting nanoparticles for brain drug delivery[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2016, 6(4): 268 – 286.
- [12] THORNE RG, PRONK GJ, PADMANABHAN V, *et al.* Delivery of insulin-like growth factor-I to the rat brain and spinal cord along olfactory and trigeminal pathways following intranasal administration[J]. *Neuroscience*, 2004, 127(2): 481 – 496.
- [13] SONVICO F, CLEMENTINO A, BUTTINI F, *et al.* Surface-modified nanocarriers for nose-to-brain delivery: from bioadhesion to targeting[J]. *Pharmaceutics*, 2018, 10(1): 34.
- [14] PIRES PC, SANTOS AO. Nanosystems in nose-to-brain drug delivery: A review of non-clinical brain targeting studies[J]. *J Control Release*, 2018, 270: 89 – 100.
- [15] QUINTANA DS, GUASTELLA AJ, WESTLYE LT, *et al.* The promise and pitfalls of intranasally administering psychopharmacological agents for the treatment of psychiatric disorders[J]. *Mol Psychiatry*, 2016, 21(1): 29 – 38.
- [16] SI XA, XI JX, KIM J, *et al.* Modeling of release position and ventilation effects on olfactory aerosol drug delivery[J]. *Respir Physiol Neurobiol*, 2013, 186(1): 22 – 32.
- [17] COLE P. The four components of the nasal valve[J]. *Am J Rhinol*, 2003, 17(2): 107 – 110.
- [18] 卢懿, 黄味子, 戚建平, 等. 杂化纳米结晶及其体内命运研究进展[J]. 药学进展, 2020, 44(5): 342 – 350.
- [19] 张春娟, 丁彦戈, 杨阳, 等. 白藜芦醇纳米结晶的制备及体外抗氧化性的研究[J]. 中国药剂学杂志(网络版), 2019(5): 157 – 168.
- [20] ZHOU YX, FANG QY, NIU BY, *et al.* Comparative studies on amphotericin B nanosuspensions prepared by a high pressure homogenization method and an antisolvent precipitation method[J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2018, 172: 372 – 379.
- [21] 马妍妮, 王涛, 张文萍, 等. 甘草黄酮纳米结晶的制备与评价[J]. 中国医院药学杂志, 2016, 36(10): 795 – 798.
- [22] 王建筑, 鞠晓月. 柚皮素纳米混悬剂的制备及表征[J]. 中国医院药学杂志, 2020, 40(11): 1212 – 1216, 1227.
- [23] 万鹏. 聚乙烯基吡咯烷酮研究进展[J]. 精细与专用化学品, 2004, 12(8): 8 – 10.
- [24] 杜俊锋, 涂亮星, 胡凯莉, 等. 葛根素纳米晶的制备工艺及其表征[J]. 湖南中医药大学学报, 2017, 37(4): 369 – 372.

编辑:刘卓越/接受日期:2023-05-16