

黄芩苷的提取工艺及剂型研究进展

张 媛^{1,2*}, 谷福根^{2#}(1.内蒙古医科大学药学院,呼和浩特 010110;2.内蒙古医科大学附属医院药剂部,呼和浩特 010050)

中图分类号 R284.2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)16-2285-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.16.37

摘要 目的:为黄芩苷的进一步研究及开发利用提供参考。方法:以“黄芩苷”“药理作用”“提取工艺”“制剂研究”为关键词,组合检索2010年1月—2015年9月在中国知网、万方等数据库中的国内相关文献,就该药物新的提取工艺以及新剂型研究进行系统介绍。结果:共检索到相关文献259篇,其中有效文献34篇。黄芩苷新提取工艺有闪式提取法、超声提取法、双水相分配提取法、微波提取法、超高压提取法等。新剂型研究包括固体分散体、磷脂复合物、环糊精包合物、脂质体、固体脂质纳米粒、纳米乳、纳米混悬液、分散片、口崩片、缓释胶囊与微囊剂、微丸、微球剂、滴丸、巴布剂、凝胶剂、乳膏剂、栓剂、膜剂等。结论:尽管新提取工艺各具优势及特点,但要将这些新工艺运用于实际工业化生产中还有很多问题有待解决。迄今未有该药物新的制剂产品获批上市,大多数研究仍停留在基础研究阶段。围绕该药物新剂型产品的应用研究亟待加强和深化。

关键词 黄芩苷;黄酮化合物;提取工艺;新剂型

黄芩苷(Baicalin)是从中药材黄芩(*Scutellaria baicalensis* Georgi)中提取分离出的黄酮类化合物,是该药材的主要有效成分之一,具有解热、镇静、降压、保肝、抗过敏、抗氧化、抗心律失常、抗微生物、抗动脉粥样硬化等多种药理作用^[1-4]。目前,其国内已上市制剂仅有胶囊剂及片剂,主要用于急、慢性肝炎和迁延性肝炎的辅助治疗。黄芩苷水溶性和脂溶性差,导致其体内吸收差、生物利用度低,从而影响其疗效^[5-9]。为探索黄芩苷新的提取工艺,增加其溶解度从而改善其体内吸收及临床疗效,近年来国内开展了广泛而深入的相关研究。笔者以“黄芩苷”“药理作用”“提取工艺”“制剂研究”为关键词,组合检索2010年1月—2015年9月在中国知网、万方等数据库中的国内相关文献。结果,共检索到相关文献259篇,其中有效文献34篇。现就黄芩苷新的提取工艺以及新剂型研究进行系统介绍,旨在为黄芩苷的进一步研究及开发利用提供参考。

1 新提取工艺

1.1 闪式提取法

闪式提取是依靠高速机械剪切力和超动分子渗透技术,在室温及溶剂存在下数秒内把植物的根、茎、叶等物料破碎至细微颗粒,并使有效成分迅速达到组织内外分配平衡,通过过滤达到提取的目的。范成杰等^[7]采用Box-Behnken设计、响应面分析法优化了黄芩苷的闪式提取工艺,确定最佳工艺条件为:14倍量70%乙醇提取102 s。在此条件下得到黄芩苷的实测值达13.58%,理论值可达13.59%,二者完全吻合。与传统提取方法比较,闪式提取法提取快速、完全,且不需加热,可节约时间、溶剂和能源,是一种高效、快速的黄芩苷提取方法。

1.2 超声提取法

超声提取是利用超声波的机械效应、空化效应和热效应,通过增大介质分子的运动速度、增大介质的穿透力以提取药材中有效成分。马爽等^[8]采用中心组合设计-响应面分析法优选了黄芩苷的超声提取工艺,并研究乙醇体积分数、超声时间、液固比及其交互作用对黄芩苷提取率的影响,结果得到黄芩苷的最佳提取条件:乙醇体积分数为67%,超声时间为57

- 法:中国,201210207727.8[P]. 2012-10-24.
- [33] 农柳群.一种治疗乳腺增生的药物组合物及其制备方法:中国,200610075714.4[P]. 2007-10-24.
- [34] 胡桂荣.一种治疗阴部奇痒型霉菌性阴道炎的中药洗剂制备方法:中国,201210198595.7[P]. 2012-10-24.
- [35] 孙晓辉.一种治疗咽喉溃疡的口含片及其制备方法:中国,201510735607.9[P]. 2015-11-03.
- [36] 江淑芬.一种用于治疗慢性胃炎的药物:中国,201510-552388.0[P]. 2015-09-02.
- [37] Farzamfar B, Madani H, Gharibdoust F, et al. *Herbal extracts of Melilotus officinalis for treatment of chronic wounds*: WO, 2009053850 A2[P]. 2009-04-30.
- [38] 孔伶俐,魏吉城.一种治疗痔病的天然药物结肠溶胶囊剂:中国,200710056921.X[P]. 2008-09-17.
- [39] Tang CN. Study on the extraction process of total flavonoids from *Melilotus officinalis*[J]. *Medicinal Plant*, 2012,3(5):23.
- [40] 周媛,严铭铭,邵帅,等.黄花草木犀总皂苷提取纯化工艺优选[J].中国实验方剂学杂志,2012,18(5):1.
- [41] 严铭铭,杨智,王医术,等.黄花草木犀总皂苷及其制备方法和药物用途:中国,201110119176.5[P]. 2011-09-14.
- [42] 高成富.草木犀制剂:中国,200610032656.7[P]. 2006-10-04.
- [43] 陶君彦,冯其麟,张宝徽,等.草木樨药材中香豆素类化合物提取分离纯化研究[J].中国医院药学杂志,2008,28(14):1173.
- [44] 汤春妮.黄花草木樨总黄酮的提取及鉴别[J].安徽化工,2014,40(1):28.

* 硕士研究生。研究方向:鼻腔给药剂型。E-mail:976979745@qq.com

通信作者:主任药师,硕士生导师,博士。研究方向:环糊精包合物及药物新剂型。电话:0471-6636650。E-mail:fgczh@sina.com

(收稿日期:2015-10-18 修回日期:2016-04-19)
(编辑:余庆华)

min,液固比为150 ml/g。该条件下黄芩苷的提取率为10.05%。与水煎法、热回流法提取比较,超声提取法同样具有提取温度低、提取率高、时间短等特点。

1.3 双水相分配提取法

双水相分配提取法,也称双水相萃取法,是一种较新的固-液分离方法,其原理是利用被提取物在不同的两相系统间分配行为的差异来进行提取分离。其可获得较高收率,具有较高的选择性和专一性,为中药有效成分的提取提供了一种新的方法。杨根生等^[9]以摩尔比为1:1、平均分子质量为4 000的环氧乙烷-环氧丙烷共聚物(EOPO)溶液和混合磷酸盐为上下相材料,考察了利用双水相技术来分离提取黄芩提取液中黄芩苷的效果。实验表明,当pH超过7时,黄芩苷不稳定,故在黄芩的双水相提取中,需用缓冲液;当pH在3.0~6.5时,黄芩苷的分配系数随水溶液pH值的增大而增大。分离黄芩中的黄芩苷,可通过两步法:第一步,双水相分配体系将黄芩中大部分的黄芩苷提取到富含EOPO的上相,而一些杂质留在下相;第二步,取出富含EOPO的上相,加入适量无机盐,升温后形成新的两相系统,即温度诱导相分离,这样将大部分黄芩苷提取到几乎不含EOPO的水相中,达到分离的目的。赵爱丽等^[10]通过实验选择非离子表面活性剂聚乙二醇(PEG)- K_2HPO_4 - H_2O 双水相体系,分离纯化黄芩苷。试验得出最佳分离条件:PEG6000质量分数为26%, K_2HPO_4 质量分数为18%,pH值为7.0,温度为30℃。在此条件下黄芩苷的分配系数可达29.8,萃取率为98.6%。双水相分配法提取黄芩苷,具有操作温度低、萃取率高、溶剂可循环利用、成本低、利于环保、适用于工业化大生产等优点。

1.4 微波提取法

微波提取是利用电磁场的作用使药材中有效成分与基体有效分离的一种提取方法,具有良好的重复性和工艺稳定性,可有效地降低生产成本。韩忠明等^[11]以黄芩苷含量为指标,采用正交设计试验优选微波提取黄芩苷的最佳工艺,发现最佳提取条件为:料液比为1:15,乙醇体积分数为70%,提取时间为5 min,提取温度为90℃。与常规回流提取法比较,5 min微波处理就可超过2 h回流提取法的效果,可见微波辅助加热可大大缩短黄芩苷的提取时间。

1.5 药效结合正交设计试验提取法

药效结合正交设计试验提取法适用于有效成分不明确的单味药材或复方的提取工艺优选。于蓓蓓等^[12]采用滤纸片法和抑菌率法测定黄芩水提物和60%乙醇提物的体外抑菌药效,分别以黄芩的黄芩苷、汉黄芩苷、黄芩素、汉黄芩素4种有效成分提取量的总评归一值及抑菌率为指标,进行正交设计试验,优选提取工艺,并确定最佳提取工艺为:加水提取2次,每次2 h,加水倍量依次为12、10倍。优选工艺所得提取物有较高的抑菌药效,稳定可行。

1.6 超高压提取法

超高压提取法是指在常温下用100~1 000 MPa的流体静压力作用于料液,在预定压力下保持一段时间,使细胞内外压力达到平衡(有效成分达到溶解平衡)后迅速卸压,使细胞内、外渗透压差突然增大,细胞内的有效成分穿过细胞的各种膜转移到细胞外的提取液中,达到提取有效成分的目的。叶陈丽等^[13]应用Box-Behnken试验设计优选了黄芩的超高压提取工艺,结果最佳提取工艺条件:72%乙醇溶液,提取压力为100 MPa,液固比为100:1,提取时间为10 s。黄芩苷提取率为

102.65 mg/g。与传统提取方法比较,该提取方法具有提取时间短、提取率高、能耗小、可在常温下快速提取、机械化程度高、适用于工业化大生产等优点。

2 新剂型研究

关于黄芩苷的新剂型研究,主要是单体化合物新制剂的基础研究,目前仍处于实验室研究阶段,迄今还没有进入临床研究以及获批上市的产品报道。

2.1 固体分散体

郑志新等^[14]以泊洛沙姆188为载体,通过体外溶出度对比,考察载体泊洛沙姆188的用量及熔融温度、冷却温度对固体分散体中黄芩苷溶出速率的影响,筛选出黄芩苷固体分散体的制备工艺条件。结果发现,药物的溶出度在一定程度上随水溶性载体比例增加而增加,当药物和载体比例达到1:11时药物的溶出速率增大最为明显;熔融温度对溶出率影响较小;冷却温度较低、冷却速率较快时,则颗粒或晶体的粒径较小、溶出较快。

2.2 磷脂复合物

许润春等^[15]考察了黄芩苷与磷脂形成磷脂复合物的最佳工艺条件。采用单因素考察和正交设计试验进行系统研究,考察了反应溶剂类型、药物与磷脂投料比例、药物浓度、反应时间、反应温度等因素对磷脂复合物形成的影响。确定了黄芩苷磷脂复合物的最佳制备条件为:在55℃下以四氢呋喃为反应溶剂,黄芩苷与大豆磷脂最佳比例为1:2,反应系统中黄芩苷质量浓度为2.5 mg/ml,反应时间为1 h。黄芩苷磷脂复合物的形成受溶剂类型、反应物浓度和反应温度的影响较大,所确定的工艺稳定可行。

2.3 环糊精包合物

张玲等^[16]采用饱和溶液法制备黄芩苷- β -环糊精包合物,在单因素试验的基础上,以 β -环糊精与黄芩苷的比例、包合时间、包合温度为考察因素,采用响应面法优化包合工艺条件,并用差示量热分析法对黄芩苷- β -环糊精包合物进行鉴定。结果发现,随着 β -环糊精与黄芩苷比例的增加,黄芩苷的包合率开始增高,当二者比例达到2.5:1时,包合率最高;随包合时间的延长,包合率开始增大,当时间为1.5 h时,包合率达到最高;随着包合温度的增加,包合率增大,当包合温度达到65℃时,包合率最高。最优包合条件为: β -环糊精与黄芩苷的比例为2.5:1,包合时间1.57 h,包合温度63.79℃。包合率的实测结果与预测值符合性良好。

2.4 脂质体

肖礼娥等^[17]采用正交设计试验确定了黄芩苷脂质体的最佳制备工艺为:水相与有机相比例为1:4,黄芩苷投入量(料液比)为5 mg/ml,磷脂用量为200 g,磷脂与胆固醇比例为1:6。制得的脂质体平均粒径为178 nm,包封率为50.3%。

2.5 固体脂质纳米粒

黄义等^[18]以硬脂酸为载体材料,采用薄膜超声法制备出了黄芩苷固体脂质纳米粒,采用动态透析技术研究黄芩苷固体脂质纳米粒的体外释药性能。结果,黄芩苷原料药的体外释放符合一级动力学模型,黄芩苷固体脂质纳米粒的体外释药符合Hixon-Crowell模型;黄芩苷原料药在5 h的累积释放度已达到99.9%,相比之下,黄芩苷固体脂质纳米粒体外释放7 h仅释放了70.4%,表明其有良好的缓释作用。

2.6 纳米乳

吴旭锦等^[19]以肉豆蔻异丙酯(IPM)、液体石蜡和维生素E

为油相、蓖麻油聚氧乙烯醚(EL-40)为表面活性剂、乙醇为助表面活性剂,制备黄芩苷纳米乳,通过绘制伪三元相图优化处方。结果,制得的黄芩苷纳米乳在透射电镜下呈圆球形,分布均匀,平均粒径为(35.3±0.27) nm,恒温加速试验结果显示其未分层,仍为澄清透明纳米乳状液,说明纳米乳质量稳定,可提高黄芩苷的溶解度,有很好的皮肤渗透性。

2.7 纳米混悬液

魏世杰^[20]运用新型微晶制造技术,以粒径及多分散系数(PDI)为指标,通过单因素试验优选黄芩苷纳米混悬液的制备工艺为:将药物溶于二甲基亚砷中配成50 g/L的溶液,然后注入20倍量0.5%卵磷脂水溶液中,冰水浴下以30 000 r/min高速剪切8 min,即制得类球形纳米混悬液。该药物纳米混悬液溶解度较原药提高了1.64倍;大鼠体内药动学研究表明,静注黄芩苷纳米混悬液,其药-时曲线下面积(AUC)较原药明显提高,体内平均滞留时间明显延长,清除率显著下降。

2.8 分散片

姚梦竹等^[21]通过湿法制粒压片法,以淀粉为填充剂、交联聚乙烯吡咯烷酮(PVPP)为崩解剂、5%聚维酮(PVP)乙醇溶液为黏合剂、硬脂酸镁为润滑剂,制得黄芩苷分散片。结果,制剂在3 min内完全崩解,30 min体外溶出度大于90%。其中,采用乙醇为黏合剂制粒后,湿颗粒在室温下即可挥干,避免了加热过程对药物稳定性的影响。

2.9 口崩片

宋卫中等^[22]采用正交设计试验优选得到黄芩苷口崩片最优处方为:黄芩苷环糊精包合物5.0 g, PVPP 0.9 g, 可压性淀粉8.35 g, 硬脂酸镁0.15 g, 甘露醇0.225 g, 阿司帕坦0.225 g, 5% PVP乙醇溶液3 ml, 共制成50片。结果,所制黄芩苷环糊精口崩片在45 min内溶出度达到85%以上。崩解剂PVPP最佳用量为6%,采用内外加法,硬度控制在4.0 kg为佳。

2.10 缓释胶囊剂

岳红坤等^[23]以黄芩苷为原料药,羟丙甲纤维素(HPMC)、微晶纤维素(MCC)、乳糖、PVP为辅料制备缓释胶囊,考察不同因素对药物释放度的影响。通过正交设计试验优化得到黄芩苷缓释胶囊的处方为:黄芩苷0.5 g, HPMC 0.25 g, MCC 0.2 g, 6% PVP乙醇溶液, 乳糖0.25 g。体外释放研究表明,该缓释胶囊改善了黄芩苷的溶出速率以及体外释放度,为进一步研究黄芩苷的缓释口服制剂奠定了基础。

2.11 微丸

朱东霞等^[24]在单因素试验的基础上,以MCC和乳糖为辅料、水为黏合剂,采用正交设计试验,优选出黄芩苷微丸的最佳工艺参数:挤出速度为35 Hz,滚圆速度为45 Hz,滚圆时间为6 min。体外溶出度测定结果发现,该微丸在30 min内累积溶出度达80%以上。此外,滚圆速度在微丸的制备中起关键作用;与其他辅料比较,MCC制备的微丸表面光滑、圆整度高;处方中加入乳糖可以改善微丸的溶出效果。

2.12 缓释微囊

汪玉梅等^[25]以聚山梨酯80为润湿剂,以明胶和阿拉伯胶为复合囊材,采用复凝聚法制备黄芩苷的微囊。结果发现,当明胶和阿拉伯胶的质量浓度均为13.3 mg/ml、反应温度为50℃、囊材与药物质量比为5:1、pH为3.90时,所制备微囊的药物包封率较高、稳定性良好。

2.13 微球剂

严佳佳等^[26]以可生物降解的明胶为载体、液体石蜡为油

相、山梨醇酐单油酸酯为乳化剂、戊二醛为交联剂,采用乳化化学交联法制备黄芩苷明胶微球。通过正交设计试验筛选出最佳制备工艺:20%明胶溶液,乳化剂用量为7 ml,交联剂用量为6 ml,固化时间为0.5 h,搅拌速度为400~500 r/min。结果,所制得黄芩苷微球的粒径为27.47 μm,载药量为8.18%,包封率为70.21%。

2.14 滴丸

崔佰吉等^[27]以滴丸的溶散时限、圆整度及丸重差异等作为综合评定指标,通过正交设计试验优选出黄芩苷滴丸的最佳成型工艺条件:以PEG4000-PEG6000(2:1)为基质,药物-基质按1:6配比,料温为90℃,液体石蜡为冷却剂,冷却液温度为10℃。该成型工艺成品率高,符合滴丸的质量要求。夏海建等^[28]以单硬脂酸甘油酯和PEG4000为复合基质材料,采用熔融法制备黄芩苷缓释滴丸,以圆整度、丸重差异和体外释放度为评价指标,采用正交设计试验优选得到滴丸的最佳成型工艺:黄芩苷-基质的比例为1:9,单硬脂酸甘油酯-PEG4000的质量比为1.0:2.5,药液温度为80~85℃,滴距为3 cm。结果,所制备的缓释滴丸12 h累积释放度达90%,且制备工艺简单,具有较好的促进溶出和缓慢释药的效果。

2.15 巴布剂

林以宁等^[29]以持黏力、赋形性为指标,采用正交设计试验优化黄芩苷巴布剂处方。结果发现,该巴布剂基质处方中聚丙烯酸钠-羧甲基纤维素钠-高岭土-甘油以5.5:1.5:2.0:40.0的比例为最佳用量配比;黄芩苷及其不同给药载体,包括固体分散物、磷脂复合物、磷脂复合物的固体分散体等制得的巴布剂中,磷脂复合物的PVP固体分散体、PVP固体分散物、磷脂复合物均可促进黄芩苷的渗透性,其中磷脂复合物的PVP固体分散体的透皮效果最好。

2.16 凝胶剂

武昊昀等^[30]研究了pH敏感型黄芩苷眼用原位凝胶剂,结果发现,0.3%卡波姆是制备眼用凝胶的最理想辅料,具备良好缓释、延效和增效的作用,并增加了患者的依从性;凝胶基质黏度随pH值的增大而增大,其拐点在pH 5.8~6.0之间;在一定范围内,亲水凝胶材料用量越大,凝胶基质的缓释作用越好。此外,经鼻给药是药物透过血脑屏障的捷径。国大亮等^[31]以卡波姆-936为凝胶基质、丙三醇为助溶剂、三乙胺为pH值调节剂,采用正交设计试验优化得到黄芩苷鼻用凝胶最佳处方为:卡波姆-936用量为0.5%,丙三醇用量为30%,载药量为2%。制剂pH值为6.85~7.00,平均黏度为1 850~2 350 Pa·s。

2.17 乳膏剂

倪文澎等^[32]以乳膏外观及高速离心后油层高度为考察指标,采用正交设计试验,确定黄芩乳膏的最佳制备工艺为:以搅拌方式为变速(混相成乳时以720 r/min搅拌,继以120 r/min搅拌),油相与水相比为30:70,成相温度为90℃。研究发现,搅拌方式对试验结果有极显著性影响,当水相加入油相中时以720 r/min恒定搅拌至加完,继续搅拌2 min,有利于成相时提供分散内相所需的额外能量,可制得颗粒较小、色泽均匀、质地细腻均匀的乳膏;后改为120 r/min恒定搅拌,自然冷却至25~30℃,有利于排除快速搅拌时带进体系的空气,可制得色泽均匀、质地细腻均匀、品质良好的乳膏。

2.18 栓剂

朱铁梁等^[33]以PEG为基质采用熔融法制备黄芩苷水溶性栓剂,应用体外溶出试验方法考察栓剂的释放特性。结果发

现,水溶性栓剂中药物释放速度快,在40 min时可达到最大释放,其释放行为符合Weibull分布模型。其中,以PEG4000-PEG400比例为7:6的处方所制黄芩苷栓剂释药速度最快。

2.19 膜剂

刘小平等^[34]制备黄芩苷-海藻酸钠-聚乙烯醇双层口腔贴膜,发现当壳聚糖-海藻酸钠-聚乙烯醇质量比为33%:43%:24%时所制成的膜剂质量最优。其体外黏附力为254 g/cm²,体外黏附时间为240 min,抗拉力强度为61.5 N,体外溶解时间为260 min。该制剂以壳聚糖、海藻酸钠、聚乙烯醇为生物黏附释药层,以乙基纤维素为背衬层,确保了药物的单向释药,克服了唾液对药物的溶蚀作用,延长了药物作用时间。其中,海藻酸钠的加入增加了膜剂的黏附性能;聚乙烯醇可形成黏胶骨架,可减慢释药速度。从体外黏附力、黏附时间以及溶解速度来看,该膜剂较适合于颊膜给药。

3 结语

黄芩苷作为中药黄芩中重要的单体有效成分,因其药理学活性广泛、毒副作用小、使用安全等显著特点,近年来已受到国内医药科研工作者的关注。目前,国内围绕其新提取工艺研究的主要目的是提高提取效率及产品纯度,降低提取成本。尽管新提取工艺各具优势及特点,但要将这些新工艺运用于实际工业化生产中还有很多问题有待解决。此外,有关黄芩苷新剂型的研究异常活跃,但迄今还没有该药物新的制剂产品获批上市,大多数研究仍停留在基础研究阶段。因此,围绕该药物新剂型产品的应用研究亟待加强和深化。相信随着对其制剂学研究的不断深入,黄芩苷在临床疾病治疗中的重要性也将大幅提升。

参考文献

[1] 辛文好,宋俊科,何国荣,等.黄芩素和黄芩苷的药理作用及机制研究进展[J].中国新药杂志,2013,22(6):647.
[2] 黄志军.黄芩苷药理作用研究进展[J].天津药学,2012,24(3):61.
[3] 欧阳俊杰.黄芩苷及其衍生物抗病原体作用研究新进展[J].宜春学院学报,2015,37(3):28.
[4] 胡秀梅.黄芩苷对大鼠脑缺血再灌注损伤的保护作用[J].山西医科大学学报,2010,41(2):100.
[5] 李俊生,吕佳佳,王兴慧,等.黄芩总黄酮及其单体的溶解性及体外经皮渗透性能研究[J].中草药,2014,45(2):200.
[6] 靳世英,袁海龙,靳士晓,等.黄芩苷纳米晶体微丸的制备及其药代动力学初步研究[J].中国中药杂志,2013,38(8):1156.
[7] 范成杰,江道峰,凌宗士.响应面法优化黄芩中黄芩苷闪式提取工艺[J].中国实验方剂学杂志,2012,18(6):49.
[8] 马爽,赵岩,赵晓红,等.中心组合设计-响应面分析法优选黄芩中黄芩苷的超声提取工艺[J].中国医药导报,2014,11(9):142.
[9] 杨根生,竹弘,蒋亚群.双水相分配技术提取黄芩中的黄芩苷的实验研究[J].中国现代应用药学杂志,2004,21(7):14.
[10] 赵爱丽,陈晓青,蒋新宇.应用双水相萃取法分离黄芩苷的研究[J].中成药,2008,30(4):498.

[11] 韩忠明,郭洪丽,常波,等.黄芩中黄芩苷微波提取工艺研究[J].时珍国医国药,2011,22(12):2840.
[12] 于蓓蓓,吕凌,于宗渊,等.药效学结合正交试验优选黄芩提取工艺[J].中国中药杂志,2013,38(24):4314.
[13] 叶陈丽,贺帅,张守尧,等.Box-Behnken设计优化黄芩超高压提取工艺[J].中国实验方剂学杂志,2013,19(3):40.
[14] 郑志新,陈奕伸,陈苏丹,等.固体分散体技术对黄芩苷的增溶研究[J].中药材,2014,37(6):1068.
[15] 许润春,林彦君,吴品江,等.黄芩苷磷脂复合物制备工艺的研究[J].中华中医药杂志,2011,26(1):132.
[16] 张玲,许薇,孙媛,等.响应曲面法优化黄芩苷-β-环糊精包合物的制备[J].畜牧与兽医,2014,46(1):67.
[17] 肖礼娥,吴品江,魏萍,等.正交实验法优选黄芩苷脂质体的制备工艺[J].海峡药学,2010,22(2):17.
[18] 黄义,李新中,雷鹏,等.黄芩苷固体脂质纳米粒体外释放研究[J].中国药房,2009,20(9):646.
[19] 吴旭锦,欧阳五庆,朱小甫,等.黄芩苷纳米乳的制备[J].精细化工,2007,24(5):470.
[20] 魏世杰.黄芩苷纳米混悬液的研究[D].兰州:兰州大学,2014:7.
[21] 姚梦竹,袁开,洪怡.黄芩苷分散片处方优化及溶出度的研究[J].中国医药导报,2013,10(1):122.
[22] 宋卫中,杨磊,刘蔚,等.黄芩苷口崩片的制备及质量标准研究[J].河南大学学报:医学版,2014,33(3):175.
[23] 岳红坤,王景翔,周冉,等.黄芩苷缓释胶囊的研制[J].石家庄学院学报,2012,14(6):26.
[24] 朱东霞,谭梅英,詹利之.基于正交试验设计的黄芩苷微丸制备工艺研究[J].海峡药学,2015,27(4):15.
[25] 汪玉梅,岳红坤,常明,等.黄芩苷缓释微囊的研制研究[J].安徽农业科学,2011,39(20):12086.
[26] 严佳佳,李安平,李先荣.黄芩苷明胶微球制备工艺研究[J].中国中医药信息杂志,2009,16(增刊):30.
[27] 崔佰吉,张宏梅,张秀荣.黄芩苷滴丸成型工艺的研究[J].吉林医药学院学报,2013,34(5):331.
[28] 夏海建,张振海,徐凤娟,等.正交试验法优化黄芩苷缓释滴丸的制备工艺[J].中华中医药杂志,2013,28(10):2937.
[29] 林以宁,赵浩如,蔡晓翠.黄芩苷不同给药载体的巴布剂的制备及体外透皮性能[J].中国医院药学杂志,2010,30(12):1855.
[30] 武昊昀,刘志东,李琳,等.pH敏感型黄芩苷眼用原位凝胶剂的体外研究[J].中国新药杂志,2011,20(6):509.
[31] 国大亮,何新,刘玉璇,等.黄芩苷鼻用凝胶的制备及其经鼻扩散研究[J].中草药,2013,44(10):1253.
[32] 倪文澎,王裕盛,罗会盛,等.黄芩乳膏制备工艺及质量标准研究[J].现代中药研究与实践,2012,26(5):59.
[33] 朱铁梁,张磊,张莉,等.黄芩苷水溶性栓剂的制备及体外释放特性研究[J].中国实验方剂学杂志,2010,16(8):1.
[34] 刘小平,白莉,鄢烈祥,等.黄芩苷双层缓释口腔贴膜的制备工艺研究[J].中国医药导报,2007,4(12):17.

(收稿日期:2015-09-14 修回日期:2015-10-14)

(编辑:余庆华)