

# 木犀草素固体分散体的体外溶出度和体内药动学研究<sup>Δ</sup>

黄子婷\*,王梦颜,常金花,刘沛,王汝兴,刘喜纲<sup>#</sup>(承德医学院中药研究所,河北承德 067000)

中图分类号 R944;R969.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2024)10-1215-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2024.10.11



**摘要** **目的** 研究木犀草素固体分散体的体外溶出度和在 Beagle 犬体内的药动学行为。**方法** 按照 2020 年版《中国药典》(四部)“溶出度测定法”第二法(桨法)测定木犀草素固体分散体的溶出度。采用超高效液相色谱-串联质谱(UPLC-MS/MS)法测定 Beagle 犬血浆中木犀草素浓度。取 Beagle 犬 12 只,随机分为木犀草素原料药组和木犀草素固体分散体组,每组 6 只,均口服相应药物,给药剂量相当于木犀草素 10 mg/kg。分别于给药前(0 h)、给药后 5、10、15、30、45 min 和 1、2、4、6、8、10、12、24、48 h 取血,用乙腈沉淀蛋白后,采用 UPLC-MS/MS 法测定 Beagle 犬体内木犀草素血药浓度。运用 DAS 3.2.8 药动学软件,采用非房室模型计算药动学参数。**结果** 木犀草素固体分散体在纯水、0.1% 十二烷基硫酸钠溶液中的溶出度高于木犀草素原料药,在 0.1% 十二烷基硫酸钠溶液中 120 min 的溶出度可达 95%。木犀草素固体分散体组 Beagle 犬体内木犀草素的峰浓度( $c_{max}$ )是木犀草素原料药组的 5.62 倍,其相对生物利用度为 348%。与木犀草素原料药组比较,木犀草素固体分散体组 Beagle 犬体内木犀草素的  $c_{max}$  和药时曲线下面积均显著升高,表观分布容积显著降低( $P<0.05$ )。**结论** 木犀草素固体分散体可提高木犀草素的体外溶出度和在 Beagle 犬体内的生物利用度。

**关键词** 木犀草素;固体分散体;UPLC-MS/MS法;药动学;溶出度;生物利用度

## Study on *in vitro* dissolution and *in vivo* pharmacokinetics of Luteolin solid dispersion

HUANG Ziting, WANG Mengyan, CHANG Jinhua, LIU Pei, WANG Ruxing, LIU Xigang (Institute of Chinese Materia Medica, Chengde Medical University, Hebei Chengde 067000, China)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE** To explore *in vitro* dissolution and *in vivo* pharmacokinetics of Luteolin solid dispersion in Beagle dogs. **METHODS** The dissolution of Luteolin solid dispersion was investigated according to the second method (paddle method) of the “dissolution determination method” in the 2020 edition of *Chinese Pharmacopoeia* (Part IV). UPLC-MS/MS method was established to determine the concentration of luteolin in the plasma of Beagle dogs. Twelve Beagle dogs were randomly divided into luteolin group and Luteolin solid dispersion group, with 6 dogs in each group. They were given relevant medicine orally at the dose of 10 mg/kg luteolin. Blood was collected before medication (0 h), at 5, 10, 15, 30, 45 min and 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 24, 48 h after administration. After protein precipitation with acetonitrile, the blood concentration of luteolin in Beagle dogs was determined by UPLC-MS/MS and the major pharmacokinetic parameters were calculated with non-compartmental models by using DAS 3.2.8 pharmacokinetic software. **RESULTS** The dissolutions of Luteolin solid dispersion in purified water and 0.1% sodium dodecyl sulfate solution was significantly higher than those of luteolin; the dissolution rate reached 95% in 0.1% sodium dodecyl sulfate solution for 120 minutes. The peak concentration ( $c_{max}$ ) of luteolin in the Luteolin solid dispersion group of Beagle dogs was 5.62 times higher than the luteolin group, and the relative bioavailability was 348%. Compared with luteolin group,  $c_{max}$  and the area under the drug time curve of luteolin in the Luteolin solid dispersion group of Beagle dogs were significantly increased, while the apparent distribution volume was significantly reduced ( $P<0.05$ ). **CONCLUSIONS** Luteolin solid dispersion can improve *in vitro* dissolution and bioavailability of luteolin in Beagle dogs.

**KEYWORDS** luteolin; solid dispersion; UPLC-MS/MS; pharmacokinetics; dissolution; bioavailability

<sup>Δ</sup>基金项目 河北省高等学校科学研究项目(No.ZD2022-121);承德医学院自然科学研究计划项目(No.202010)

\*第一作者 硕士研究生。研究方向:中药制剂新技术。电话:0314-2290629。E-mail:2903186925@qq.com

<sup>#</sup>通信作者 教授,硕士生导师,硕士。研究方向:中药制剂新技术。电话:0314-2290629。E-mail:liuxg@mail@sina.com

木犀草素是一种黄酮类化合物,具有保护神经、抗肿瘤和保肝等药理作用,临床应用广泛<sup>[1-3]</sup>。由于木犀草素溶解度较低( $1.93 \times 10^{-5}$  mol/kg, 20 °C)<sup>[4]</sup>,导致其口服生物利用度低,影响了其在临床的使用。固体分散体技术主要通过提高药物的溶解度及溶出速率,来提高药

物的生物利用度,是提高难溶性药物溶出度和生物利用度的常用方法之一。固体分散体制备工艺简单,还可以作为制剂的中间体,进一步制备成胶囊剂、片剂、软膏剂和栓剂等。本课题组前期通过筛选载体,制备了以共聚维酮为载体的木犀草素固体分散体,提高了木犀草素的溶出度<sup>[5]</sup>。本研究通过检测木犀草素固体分散体溶出度,并建立超高效液相色谱-串联质谱(UPLC-MS/MS)法测定 Beagle 犬血浆中木犀草素浓度,研究木犀草素固体分散体在 Beagle 犬体内的药动学行为,旨在为木犀草素制剂的开发应用提供实验依据。

## 1 材料

### 1.1 主要仪器

本研究所用主要仪器有 Acquity 型超高效液相色谱仪(美国 Waters 公司)、ABSCIEX QTRAP<sup>®</sup>5500 型三重串联四极杆质谱仪(美国 AB Sciex 公司)、GT16-3 型高速台式离心机(北京时代北利离心机有限公司)、MS3DS25 型涡旋仪(德国 IKA 公司)、DW-HL528S 型超低温冷冻储存箱(中科美菱低温科技股份有限公司)等。

### 1.2 主要药品与试剂

木犀草素原料药(批号 20210214,纯度 98%)购自陕西艾德文生物科技有限公司;木犀草素对照品(批号 20121605,纯度 99.02%)购自成都普菲德生物技术有限公司;槲皮素对照品(批号 22060604,纯度 99.27%)购自成都格利普生物技术有限公司;共聚维酮(批号 Ords030720005)购自上海昌为医药辅料技术有限公司;甲醇、甲酸、乙腈均为质谱级,水为纯水。

### 1.3 实验动物

本研究所用动物为 Beagle 犬,雄性,共 12 只,体重 9~12 kg,由山西萌泰贝格生物科技有限公司提供,动物生产许可证号为 SCXK(晋)2022-0001。本实验获得北京祺瑞康宇生物技术有限公司动物实验伦理批准,编号为 QRKY202209003。

## 2 方法与结果

### 2.1 木犀草素固体分散体的制备

采用溶剂法<sup>[5]</sup>制备,以共聚维酮为载体,按药载比 1:11(*m/m*),分别称取木犀草素原料药和载体,置于茄形瓶中混匀,加入适量无水乙醇,超声 5 min,至溶液呈澄明状;减压回收溶剂至干,沉淀于-20℃冷冻过夜,转移至干燥器内,室温干燥 48 h,粉碎,过 80 目筛,即得木犀草素固体分散体。

### 2.2 木犀草素固体分散体溶出度的检测

按照 2020 年版《中国药典》(四部)“溶出度测定法”(0931)第二法(浆法)进行测定,考察木犀草素固体分散体在 pH1.0 盐酸溶液、pH4.5 磷酸盐缓冲液、pH6.8 磷酸

盐缓冲液、纯水和 0.1% 十二烷基硫酸钠溶液中,以及木犀草素原料药在纯水和 0.1% 十二烷基硫酸钠溶液中 120 min 内的溶出度<sup>[6]</sup>。结果(图 1)显示,木犀草素固体分散体在 pH1.0 盐酸溶液和 pH4.5 磷酸盐缓冲液中 120 min 的累积溶出度较低(均约为 46%),在纯水和 pH6.8 磷酸盐缓冲液中 120 min 的累积溶出度均约为 87%,在 0.1% 十二烷基硫酸钠溶液中 120 min 的累积溶出度可达 95%。木犀草素固体分散体在纯水、0.1% 十二烷基硫酸钠溶液中的溶出度明显高于木犀草素原料药。

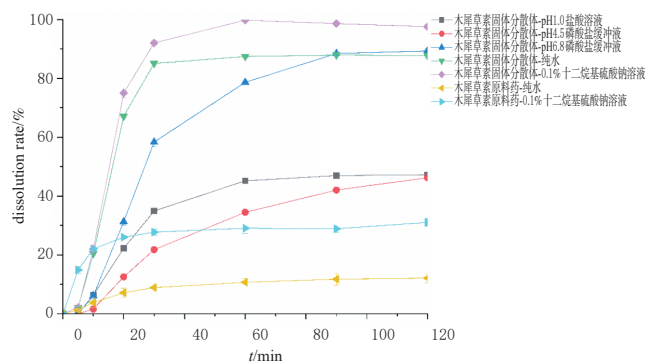


图 1 木犀草素固体分散体和木犀草素原料药在不同溶出介质中的溶出度

### 2.3 Beagle 犬血浆中木犀草素分析方法的建立

#### 2.3.1 色谱条件

以 ACQUITY UPLC BEH C<sub>18</sub> (2.1 mm×50 mm, 1.7 μm) 为色谱柱,以乙腈-0.05% 甲酸溶液(50:50, V/V) 为流动相;流速为 0.3 mL/min;柱温为 30℃;进样量为 2 μL;运行时间为 2 min。

#### 2.3.2 质谱条件

采用电喷雾离子源,以负离子模式进行质谱扫描,喷雾电压为-5 500 V;离子源温度为 500℃;气帘气压力为 35 psi;雾化气 1 压力为 45 psi;离子源气体 2 压力为 55 psi;采用多反应监测模式(multiple reaction monitoring, MRM)进行测定。待测成分的 MRM 参数见表 1。

表 1 待测成分的 MRM 参数

对照品	母离子 <i>m/z</i>	子离子 <i>m/z</i>	碰撞电压/V	去簇电压/V
木犀草素	284.9	132.9	-42.32	-120.01
槲皮素(内标)	301.2	151.0	-24.00	-28.00

#### 2.3.3 溶液的制备

(1)木犀草素对照品溶液。精密称取木犀草素对照品 5.00 mg,置于 10 mL 容量瓶中,加入适量乙腈,超声溶解 10 min,放置至室温后,定容,摇匀,即得质量浓度为 500 μg/mL 的木犀草素对照品储备液;取上述储备液适量,置于 10 mL 容量瓶中,加乙腈稀释,得到质量浓度分别为 5 000、4 000、2 000、500、50、10、5 ng/mL 的对照品溶液。

(2)内标溶液。精密称取槲皮素对照品 5.00 mg,置于 10 mL 容量瓶中,加入适量乙腈,超声溶解 10 min,放置至室温后,定容,摇匀,即得质量浓度为 500  $\mu\text{g/mL}$  的槲皮素对照品储备液;取上述储备液适量,用乙腈稀释,得到质量浓度为 1  $\mu\text{g/mL}$  的内标溶液。

### 2.3.4 空白血浆的处理

精密吸取空白血浆 100  $\mu\text{L}$ ,加入乙腈 40  $\mu\text{L}$ ,涡旋 1 min,再加入乙腈 400  $\mu\text{L}$  沉淀蛋白,涡旋 5 min,静置 1 min 后,离心(10 000 r/min,下同)10 min,取上清液,再离心 10 min,取上清液 100  $\mu\text{L}$ ,即得。

### 2.3.5 含药血浆的处理

精密吸取含药血浆 100  $\mu\text{L}$ ,加入“2.3.3(2)”项下内标溶液 20  $\mu\text{L}$  和乙腈 20  $\mu\text{L}$ ,涡旋 1 min,再加入乙腈 400  $\mu\text{L}$  沉淀蛋白,涡旋 5 min,静置 1 min 后,离心 10 min,取上清液,再离心 10 min,取上清液 100  $\mu\text{L}$ ,即得。

### 2.3.6 专属性考察

取空白血浆、空白血浆+木犀草素对照品(10  $\text{ng/mL}$ )、血浆样品(给药 12 h 后取样),分别按照“2.3.4”和“2.3.5”项下方法处理后,再按照“2.3.1”和“2.3.2”项下条件进样分析,记录色谱图(图 2)。结果显示,空白血浆中的内源性物质与其他物质对木犀草素的测定无干扰。

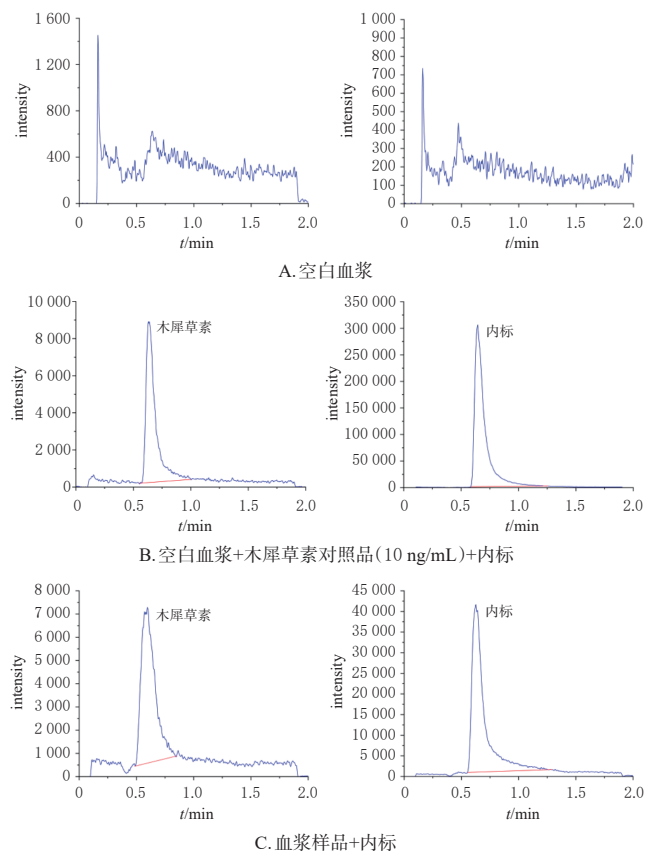


图 2 Beagle 犬血浆中木犀草素和内标的 MRM 色谱图

### 2.3.7 标准曲线绘制和定量下限考察

精密吸取空白血浆 100  $\mu\text{L}$ ,分别加入“2.3.3”项下系列质量浓度的对照品溶液 20  $\mu\text{L}$ ,得到质量浓度分别为 1 000、800、400、100、10、2、1  $\text{ng/mL}$  的校正标样。按照“2.3.5”项下方法处理后,再按照“2.3.1”和“2.3.2”项下条件进样分析,以木犀草素质量浓度为横坐标( $x$ )、木犀草素与内标的峰面积比值为纵坐标( $y$ )进行线性回归(权重系数为  $1/x^2$ ),得到木犀草素的标准曲线为  $y=0.017\ 04x-0.003\ 10$  ( $R^2=0.999\ 0$ ),表明木犀草素检测质量浓度的线性范围为 1~1 000  $\text{ng/mL}$ ,定量下限为 1  $\text{ng/mL}$ 。

### 2.3.8 精密度和准确度试验

取空白血浆 100  $\mu\text{L}$ ,加入已知含量的木犀草素对照品溶液,按照“2.3.7”项下方法分别制备定量下限(1  $\text{ng/mL}$ )及低、中、高质量浓度(2、400、800  $\text{ng/mL}$ )的质控样品,每个浓度各 6 份。按照“2.3.5”项下方法处理后,再按照“2.3.1”和“2.3.2”项下条件进样分析,考察日内精密密度;连续测定 3 d,考察日间精密密度;将实测质量浓度与理论质量浓度进行比较,以相对误差(relative error, RE)考察准确度。结果(表 2)显示,日内、日间精密密度试验的 RSD 均不高于 18.7%,RE 为 2.6%~12.4%,表明该方法的准确度、精密密度良好,均符合 2020 年版《中国药典》要求<sup>[6]</sup>。

表 2 Beagle 犬血浆中木犀草素分析方法的精密度和准确度试验结果

理论浓度/ ( $\text{ng/mL}$ )	日内( $n=6$ )			日间( $n=3$ )		
	实测质量浓度( $\bar{x}\pm s$ )/( $\text{ng/mL}$ )	RSD/%	RE/%	实测质量浓度( $\bar{x}\pm s$ )/( $\text{ng/mL}$ )	RSD/%	RE/%
1	$1.14\pm 0.15$	13.2	9.3	$1.07\pm 0.20$	18.7	7.4
2	$2.20\pm 0.27$	12.2	10.2	$2.07\pm 0.23$	11.1	2.6
400	$436.90\pm 15.12$	3.5	9.2	$407.44\pm 50.44$	12.4	3.0
800	$899.36\pm 28.17$	3.1	12.4	$868.60\pm 105.36$	12.1	11.0

### 2.3.9 基质效应和提取回收率试验

取 6 份来源不同的空白血浆 100  $\mu\text{L}$ ,分别加入高、低质量浓度(800、2  $\text{ng/mL}$ )的木犀草素对照品溶液 20  $\mu\text{L}$ ,按照“2.3.5”项下方法处理后,再按照“2.3.1”和“2.3.2”项下条件进样分析,记录峰面积( $A$ )。取 6 份来源不同的空白血浆 100  $\mu\text{L}$ ,加乙腈 400  $\mu\text{L}$  沉淀蛋白,涡旋 5 min,分别加入高、低质量浓度(800、2  $\text{ng/mL}$ )的木犀草素对照品溶液和内标溶液 20  $\mu\text{L}$ ,涡旋 1 min,静置 1 min 后,离心 10 min,取上清液,按照“2.3.1”和“2.3.2”项下条件进样分析,记录峰面积( $B$ )。分别取高、低质量浓度(800、2  $\text{ng/mL}$ )的木犀草素对照品溶液 20  $\mu\text{L}$ ,按照“2.3.5”项下方法处理后,再按照“2.3.1”和“2.3.2”项下条件进样分析,记录峰面积( $C$ )。以  $B/C$  计算基质因子,以  $A/B$  计算提取回收率,以木犀草素的基质因子/内标的基质因子计算经内标归一化的基质因子。结果显示,在

低、高质量浓度下,内标归一化基质因子的RSD分别为3.2%、9.6% ( $n=6$ ),提取回收率分别为110.77%、95.04% ( $n=6$ ),RSD分别为13.2%、9.9% ( $n=6$ ),均符合2020年版《中国药典》要求<sup>[6]</sup>。

### 2.3.10 稳定性试验

按照“2.3.8”项下方法制备高、低质量浓度(800、2 ng/mL)的质控样品,每个浓度平行制备6份,按照“2.3.5”项下方法处理后,再按照“2.3.1”和“2.3.2”项下条件进样分析,分别考察样品在自动进样器4 °C放置24 h、室温放置4 h、冻融循环3次、-80 °C放置7 d的稳定性。结果显示,低质量浓度样品在上述条件下稳定性试验的RSD分别为11.4%、11.7%、14.9%、9.8% ( $n=6$ ),高质量浓度样品在上述条件下稳定性试验的RSD分别为9.3%、11.4%、5.2%、11.1% ( $n=6$ ),表明不同条件下各样品稳定性良好,且均符合2020年版《中国药典》要求<sup>[6]</sup>。

## 2.4 木犀草素固体分散体在 Beagle 犬体内的药动学研究

### 2.4.1 分组给药及血药浓度检测

分别将木犀草素原料药和木犀草素固体分散体过80目筛,装入胶囊,备用。将12只Beagle犬随机分为木犀草素原料药组和木犀草素固体分散体组,每组6只,均口服相应药物,给药剂量相当于木犀草素10 mg/kg(根据人临床应用剂量换算)。所有Beagle犬实验前禁食12 h(自由饮水),给药后4 h进食。分别于给药前(0 h)、给药后5、10、15、30、45 min和1、2、4、6、8、10、12、24、48 h经前肢内侧皮下头静脉或后肢外侧小隐静脉取血3 mL,置于乙二胺四乙酸抗凝试管中,离心5 min,取上层血浆,于-80 °C保存。取血浆,室温放置自然解冻后,按照“2.3.5”项下方法处理后,再按照“2.3.1”和“2.3.2”项下条件进样分析,记录色谱图,并按标准曲线计算木犀草素的血药浓度。

### 2.4.2 药时曲线绘制及药动学参数计算

根据不同采样时间的木犀草素血药浓度数据绘制药时曲线(图3)。由图3可知,木犀草素固体分散体组Beagle犬体内木犀草素的血药浓度明显高于木犀草素原料药组。

运用DAS 3.2.8药动学软件,采用非房室模型计算给药后Beagle犬体内木犀草素的药动学参数,再根据 $t$ 时间内药时曲线下面积( $AUC_{0-t}$ )计算相对生物利用度(表3)。采用SPSS 22软件对数据进行统计分析,组间比较采用单因素方差分析,检验水准 $\alpha=0.05$ 。结果显示,木犀草素固体分散体组Beagle犬体内木犀草素的峰浓度( $c_{max}$ )是木犀草素原料药组的5.62倍, $AUC$ 亦高于

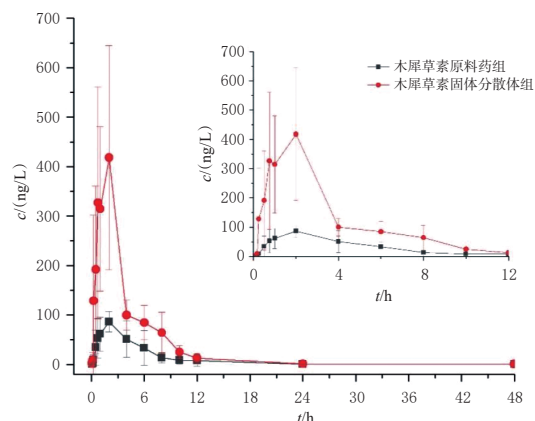


图3 木犀草素原料药和木犀草素固体分散体在 Beagle 犬体内的药时曲线( $n=6$ )

木犀草素原料药组,其相对生物利用度为348%。与木犀草素原料药组比较,木犀草素固体分散体组Beagle犬体内木犀草素的 $c_{max}$ 和 $AUC$ 均显著升高,表观分布容积( $V_z/F$ )显著降低( $P<0.05$ )。结果见表3。

表3 2组 Beagle 犬体内木犀草素的药动学参数比较 ( $\bar{x} \pm s, n=6$ )

参数	木犀草素原料药组	木犀草素固体分散体组
$AUC_{0-\infty}/(ng \cdot h/L)$	473.226 ± 273.251	1 645.626 ± 480.269 <sup>a</sup>
$AUC_{0-t}/(ng \cdot h/L)$	474.305 ± 274.432	1 645.721 ± 480.182 <sup>a</sup>
$MRT_{0-\infty}/h$	4.941 ± 1.425	4.193 ± 0.434
$MRT_{0-t}/h$	5.004 ± 1.462	4.197 ± 0.433
$t_{1/2}/h$	4.556 ± 1.681	3.631 ± 0.916
$t_{max}/h$	2.125 ± 1.046	1.375 ± 0.685
$V_z/F/(L/kg)$	166.154 ± 85.514	36.138 ± 18.262 <sup>a</sup>
$CL_z/F/(ng \cdot h/L)$	27.299 ± 15.492	6.514 ± 1.832
$c_{max}/(ng/L)$	95.939 ± 26.772	539.540 ± 122.664 <sup>a</sup>

a: 与木犀草素原料药组比较,  $P<0.05$ ;  $MRT$ : 平均滞留时间;  $t_{1/2}$ : 半衰期;  $t_{max}$ : 达峰时间;  $CL_z/F$ : 清除率。

## 3 讨论

### 3.1 检测方法的建立

本课题组前期研究木犀草素固体分散体的制备工艺时,发现采用高效液相色谱法测定木犀草素溶出度的灵敏度较低,不能检测血浆中的药物浓度<sup>[9]</sup>,故本研究采用灵敏度较高的UPLC-MS/MS法测定Beagle犬血浆中木犀草素的浓度。UPLC-MS/MS法常用的流动相包括甲醇-水和乙腈-水,但在实验中为了获得更好的离子化效率,可加入低浓度的挥发性电解质,如甲酸、乙酸、甲酸铵等。本课题组前期采用乙腈-水为流动相时,发现木犀草素的保留时间适宜,但峰形略有拖尾,而加入0.05%甲酸后,木犀草素的峰形得到明显改善,故选用乙腈-0.05%甲酸溶液(50:50,  $V/V$ )作为本研究的流动相。

### 3.2 内标的选择

检测生物样品中药物浓度时,使用内标可降低基质效应的影响,减少误差,常推荐使用同位素标记的内标。但实验时常因同位素标记的内标价格高,且难以获得,

而选择结构类似的物质作为内标<sup>[7]</sup>。故本研究选择同为黄酮类化合物的槲皮素为内标。

### 3.3 生物样品前处理方法的选择

生物样品前处理方法主要有蛋白沉降法、液-液萃取法和固相萃取技术<sup>[8]</sup>。本研究选择蛋白沉降法进行生物样品前处理。当采用甲醇沉淀蛋白时,基质效应较大,内源性物质干扰木犀草素的测定;改用乙腈为沉淀试剂时,蛋白沉淀较为完全,基质效应符合2020年版《中国药典》要求,且木犀草素的测定不受内源性物质的干扰。

### 3.4 药动学实验动物的选择

药动学研究的常用实验动物包括小鼠、大鼠、家兔、Beagle犬等。固体分散体是一种中间体,需要加或不加辅料进一步制备成制剂使用,将固体分散体装入胶囊后服用,更能反映制剂中药物在体内的情况。将木犀草素固体分散体装入胶囊后,Beagle犬可以吞服,因此选择Beagle犬作为研究对象。

### 3.5 药动学研究结果分析

本研究结果显示,木犀草素固体分散体组Beagle犬体内木犀草素的 $c_{max}$ 和AUC均显著高于木犀草素原料药组,提示木犀草素固体分散体能显著提高木犀草素的口服生物利用度。其原因可能是在木犀草素固体分散体中药物以无定形态存在,增加了木犀草素的溶出度,进而提高了木犀草素的生物利用度<sup>[9]</sup>。

综上所述,木犀草素固体分散体可提高木犀草素的体外溶出度和在Beagle犬体内的生物利用度。

### 参考文献

- [1] SIDDIQUE Y H. Role of luteolin in overcoming Parkinson's disease[J]. *Biofactors*, 2021, 47(2):198-206.
- [2] 祝德秋,刘皋林. 木犀草素的药理作用研究进展[J]. *中国药房*, 2010, 21(19):1807-1810.  
ZHU D Q, LIU G L. Research progress on pharmacological effects of luteolin[J]. *China Pharm*, 2010, 21(19):1807-1810.
- [3] YANG Y, CHEN J, YANG L, et al. Combination of met-

formin and luteolin synergistically protects carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity: mechanism involves antioxidant, anti-inflammatory, antiapoptotic, and Nrf2/HO-1 signaling pathway[J]. *Biofactors*, 2019, 45(4):598-606.

- [4] ALSHEHRI S, IMAM S S, ALTAMIMI M A, et al. Enhanced dissolution of luteolin by solid dispersion prepared by different methods: physicochemical characterization and antioxidant activity[J]. *ACS Omega*, 2020, 5(12):6461-6471.
- [5] 黄子婷,张圣英,常金花,等. 不同载体木犀草素固体分散体的制备及溶出度测定[J]. *中国医院药学杂志*, 2023, 43(5):494-500.  
HUANG Z T, ZHANG S Y, CHANG J H, et al. Preparation and *in vitro* dissolution determination of Luteolin solid dispersion with different vehicles[J]. *Chin J Hosp Pharm*, 2023, 43(5):494-500.
- [6] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典:一部[M]. 2020年版. 北京:中国医药科技出版社, 2020:467-468.  
National Pharmacopoeia Commission. Pharmacopoeia of the People's Republic of China: part I [M]. 2020 edition. Beijing: China Medical Science and Technology Press, 2020:467-468.
- [7] 董春柳. 阿苯达唑固体分散体的制备及其在犬体内药代动力学研究[D]. 哈尔滨:东北农业大学, 2015.  
DONG C L. Study on the preparation of albendazole solid dispersion and its pharmacokinetics in dogs[D]. Harbin: Northeast Agricultural University, 2015.
- [8] 赵宁宁. 基于液质联用技术的生物样本前处理方法开发及应用[D]. 合肥:中国科学技术大学, 2021.  
ZHAO N N. The development and application of biological sample pretreatment method based on the UPLC-MS technology[D]. Hefei: University of Science and Technology of China, 2021.

(收稿日期:2023-11-01 修回日期:2024-04-20)

(编辑:邹丽娟)