

## 辅料联用固体分散技术在丹参提取物多组分释放中的研究

熊秀莉, 郑颖\*, 王一涛

澳门大学中华医药研究院, 中国 澳门

**摘要:** 目的 比较单独和联合使用辅料对丹参提取物物理性质和其水溶性和脂溶性成分溶出的影响。方法 分别以聚乙烯吡咯烷酮 (PVP10)、帕洛沙姆 (F127) 及二者联用 (PVP10-F127) 为载体, 采用喷雾干燥法制备丹参提取物的固体分散体, 并对其物理性质进行表征。选取水溶性成分丹参素、迷迭香酸、丹酚酸 B 和脂溶性成分隐丹参酮、丹参酮 II<sub>A</sub> 作为指标成分, 采用相似因子法分别对其脂溶性和水溶性成分的体外溶出行为进行评价。结果 扫描电镜和粉末 X 射线衍射结果显示喷雾干燥制得的样品为无特征晶体峰的球形颗粒。无论在原提取物还是在制得的固体分散体中, 水溶性成分均可完全溶出; 而脂溶性成分均无法在使用单一辅料制备的固体分散体中完全释放。联用辅料时, 当 PVP10-F127 的质量比为 5:4 时, 丹参脂溶性和水溶性成分均可完全快速释放。提取物原药和不同辅料制备的剂型中无晶体峰出现。而辅料联用可增加粉体的润湿角, 但不能增加其比表面积。结论 辅料联用能显著提高丹参固体分散体中脂溶性成分的溶出, 其原因可能是增加了粉体的润湿性。相似因子评价结果显示, 丹参提取物中的多组分分别达到了同步完全释放, 符合《中国药典》体外溶出的要求。

**关键词:** 丹参; 固体分散体; 辅料联用; 表征; 体外释放

中图分类号: R284.2; R286.02 文献标识码: A 文章编号: 0253-2670(2011)01-0050-06

## Application of solid dispersion combined with carriers for *in vitro* release of multi-components from Danshen extract

XIONG Xiu-li, ZHENG Ying, WANG Yi-tao

Institute of Chinese Medical Sciences, University of Macau, Macau, China

**Abstract: Objective** To investigate the effect of sole and combined utilizing of carriers to prepare solid dispersion for improving dissolution rate of hydrophilic and lipophilic components in extracts of *Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma* (Danshen). **Methods** Solid dispersions were prepared with PVP10 and F127 as sole carrier or their combinations by Spray Drying (SD) method. The prepared powders were characterized by various methods. Three hydrophilic (danshensu, rosmarinic acid, and salvianolic acid B) and two lipophilic components (cryptotanshinone and tanshinone II<sub>A</sub>) of Danshen were determined as bioactive markers. The simulating factor ( $f_2$ ) was utilized to evaluate similarities of dissolution profiles of hydrophilic and lipophilic components, respectively. **Results** SEM and PXRD results showed that solid dispersion prepared by SD method was amorphous spheroid particles without intensive characteristic peaks. The hydrophilic components were completely released from the bulk Danshen extract and from the prepared solid dispersions. However, no lipophilic components could be completely dissolved from solid dispersions prepared by sole carrier. When combined using carriers (e.g. PVP10-F127 = 5:4), both of the lipophilic and hydrophilic components could be rapidly and completely released from the solid dispersion. Combined use of carriers could increase the wetting angle without changing the specific surface area. **Conclusion** The combined use of carriers significantly increases the *in-vitro* release of lipophilic components in Danshen extract, which may be attributed to the increased wettability of powders. The simulating factor evaluation results suggest that the release profiles of either the lipophilic or the hydrophilic components in Danshen extract are complete and similar, which could meet the requirements of *Chinese Pharmacopoeia*.

**Key words:** *Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma* (Danshen); solid dispersion; combined carriers; characterization; *in vitro* release

丹参为唇形科植物丹参 *Salvia miltiorrhiza* Bunge 的干燥根及根茎<sup>[1]</sup>, 收载于《中国药典》2010 年版一部。丹参的活性成分可分为水溶性和脂溶性

两大类, 按结构亦可分为二萜醌类、酚酸类和其他成分<sup>[2]</sup>。丹参具有祛瘀止痛、活血通经、清心除烦等功效, 近年来多用于治疗冠心病、心绞痛等心脑血管

收稿日期: 2010-04-12

基金项目: 澳门科学技术发展基金资助项目 (008/2007/A1); 澳门大学科研基金资助项目 (UL016/09-Y2/CMS/WYT01/ICMS)

作者简介: 熊秀莉 (1983—), 女, 澳门大学中华医药研究院中药学硕士研究生, 研究方向为中药制剂的质量评价及新剂型研究。

E-mail: shirley-hung@163.com

\*通讯作者 郑颖 Tel: (853)3974687 Fax: (853)28841358 E-mail: yzheng@umac.mo

血管系统疾病<sup>[3-6]</sup>。作为传统常用中药,丹参已被开发成各种复方制剂<sup>[7]</sup>。以水溶性有效成分丹参素、酚酸类化合物入药,如复方丹参滴丸;加入三七、冰片等兼用脂溶性和水溶性成分入药并成为复方制剂,如复方丹参片,是市售丹参制剂的主体。虽然已有报道把复方丹参开发成为缓释片、胃漂浮片和脉冲释放片等新剂型<sup>[8-10]</sup>,但是针对丹参中的脂溶性和水溶性成分同时入药,且达到两类成分完全释放的速释剂型还未见报道。

固体分散体是由药物与载体混合制成的高度分散的固体分散体系,可增加难溶性药物的溶解度和溶出速度。根据文献报道,载体单独应用存在一定的缺陷。如 PVP 在溶解时黏度增大,对药物的溶出反而起到阻滞作用<sup>[11]</sup>。而利用辅料联用技术制备的固体分散体具有可调节药物的释放速度,降低载体的吸湿性和增加药物溶解及分散等优点<sup>[12-14]</sup>。本实验加入 PVP10 制备成的固体分散体可以提高丹参中脂溶性成分的溶出,而 F127 对脂溶性成分有较好的润湿和分散作用,两者联用可以进一步提高脂溶性成分的溶出,为研制成复方丹参速释剂提供参考。

## 1 仪器与试药

Agilent1100 系列高效液相色谱仪(包括四元泵、自动进样器、柱温箱、二极管阵列检测器);ERWEKA DT706/1000LH 溶出测定仪;Buchi B-290 微型喷雾干燥仪;BRANSON 8510 超声仪;Beckman coulter X-15R Centrifuge 高速离心机。

丹参素钠(批号 08-2003)、丹酚酸 B(批号 08-2006)、隐丹参酮(批号 04-2005)和丹参酮 II<sub>A</sub>(批号 03-2008)对照品购于上海中药标准化研究中心;迷迭香酸(批号 11-2009)对照品购于上海融禾医药科技发展有限公司;对羟基苯甲酸(批号 1299968)对照品购于 Sigma 公司。丹参药材购于陕西商洛,丹参提取物为自制。乙醇(UNI-CHEM),甲醇、乙腈等色谱纯试剂均购于德国 Merck 公司;水为 Milli-Q 去离子水。

## 2 方法与结果

### 2.1 丹参固体分散体的制备<sup>[15]</sup>

采用药材加入 20 倍量的 70%乙醇,超声提取 40 min。将上述丹参提取溶液放入离心机后以 4 750 r/min 高速离心 15 min,取上清液,加入不同辅料后超声 10 min 后至完全溶解,进行喷雾干燥。喷雾干燥仪的有关参数为:入口温度 160 °C,出口温度 115 °C,抽

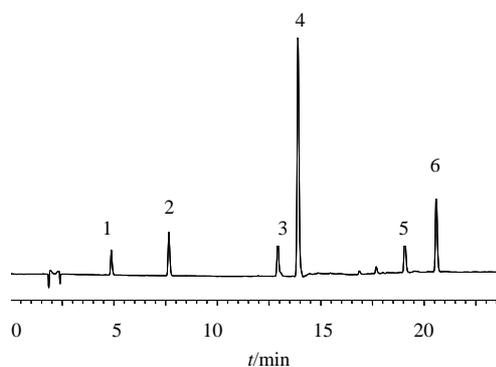
气机效率 85%,料液流量 10 mL/min,氮气压力 400 kPa。喷雾干燥过程完成后,收集样品。测定指标成分,结果显示所制备的固体分散体稳定性和重现性良好,可以判断和控制丹参提取物固体分散体的质量,其工艺过程的稳定性良好。

### 2.2 物理混合物的制备

取丹参提取物喷雾干燥产品和不同的辅料按照 100:9 比例混合均匀,得到和固体分散体对应的物理混合物。

### 2.3 有效成分的测定

**2.3.1 色谱条件** 丹参中几类成分极性差别较大,为达到良好分离效果需使用梯度洗脱<sup>[14]</sup>。Agilent Zorbax SB-C<sub>18</sub> 色谱柱(250 mm×4.6 mm, 5 μm);流动相 A 为 0.5%磷酸-水, B 为乙腈;梯度洗脱:0~7.0 min、6.0%~20.0% B, 7.0~8.5 min、20.0%~25.0% B, 8.5~11.5 min、25.0%~30.0% B, 11.5~13.0 min、30.0%~70.0% B, 13.0~14.0 min、70.0%~75.0% B, 14.0~15.0 min、75.0%~75.5% B, 15.0~19.0 min、75.5%~90.0% B, 19.0~24.0 min、90.0% B;检测波长 281 nm;柱温 30 °C;体积流量 1.5 mL/min;进样量 10 μL。在上述条件下,各指标成分及内标峰达到完全基线分离,且出峰时间适宜,符合定量分析要求,见图 1。辅料 PVP10 和 F127 对指标成分出峰无干扰。



1-丹参素 2-对羟基苯甲酸(内标) 3-迷迭香酸  
4-丹酚酸 B 5-隐丹参酮 6-丹参酮 II<sub>A</sub>  
1- danshensu 2- *para*-hydroxybenzoic acid (IS) 3- rosmarinic acid  
4- salvanolic acid B 5- cryptotanshinone 6- tanshinone II<sub>A</sub>

图 1 混合对照品溶液的 HPLC 色谱图

Fig. 1 HPLC chromatogram of mixed reference solution

**2.3.2 对照品溶液的制备** 称取丹参素钠、迷迭香酸、丹酚酸 B、隐丹参酮、丹参酮 II<sub>A</sub> 对照品适量,丹参素钠加 0.5%磷酸水溶液,其他加甲醇依次配成 3.44、26.50、270.72、15.40、20.38 mg/L 的储备液。

称取内标(对羟基苯甲酸)适量,加甲醇配成 133.00 mg/L 的储备液。

**2.3.3 供试品溶液的制备** 取不同辅料配比的丹参固体分散体粉末,取约 0.06 g,精密称定,置 25 mL 棕色量瓶中,甲醇定容,25 °C 超声 10 min,静置放冷,补足溶剂。混匀后,0.45 μm 微孔滤膜滤过,精密吸取续滤液加入内标溶液,摇匀后即得供试品溶液。

**2.3.4 线性关系考察** 精密吸取各对照品储备液,加甲醇稀释得一系列质量浓度的混合对照品溶液进样,以指标成分与内标峰面积比定量。结果表明指标成分线性良好, $r^2 > 0.999$ ,丹参素、迷迭香酸、丹酚酸 B、隐丹参酮、丹参酮 II<sub>A</sub> 的线性范围依次为 0.05~3.44、0.41~26.50、4.23~270.72、0.24~15.40、0.32~20.38 mg/L。以上 5 个指标成分的检测限依次为 0.02、0.1、0.13、0.06、0.07 mg/L。

**2.3.5 精密度试验** 取混合对照品溶液,高、中、低 3 个质量浓度共进样 9 次,连续 2 d,每天进样 1 次,峰面积比的 RSD < 2%。

**2.3.6 准确度试验** 取混合对照品溶液,高、中、低 3 个质量浓度共进样 9 次,准确度在 95%~101%。

**2.3.7 重现性试验** 取同一批次丹参提取物的固体分散体,平行制备 6 份供试品溶液,进样,测得 5 个指标成分质量分数的 RSD < 3%。

**2.3.8 稳定性试验** 取混合对照品溶液和丹参提取物固体分散体制备的供试品溶液各 1 份,分别于 0、2、4、8、12、24、48 h 进样,并与 0 h 进样峰面积比较降解小于 5%,表明样品溶液 48 h 内基本稳定。

**2.3.9 样品的测定** 将不同批次制备的固体分散体制备供试品溶液,进样,计算各指标成分。

## 2.4 固体分散体的表征

**2.4.1 溶出度测定** 按照《中国药典》2010 年版第二部附录 XC 项下溶出度测定第二法(浆法)对丹参的不同辅料配方的固体分散体分别进行溶出度测定。以 500 mL 纯水作为溶出介质,转速 100 r/min,温度为(37±0.5) °C,分别于 0、5、10、20、30、45、60、120 min 取样 5 mL(立刻补充等温等体积的溶出介质),0.45 μm 微孔滤膜滤过,精密吸取滤液并定量加入内标,混匀,测定,计算累积溶出度。

根据预实验,以丹参酮 II<sub>A</sub> 为目标药物,筛选了辅料 PVP10、PVP40、PVP360。结果显示,随着 PVP 相对分子质量的增大,所制得的固体分散体中丹参酮 II<sub>A</sub> 的体外溶出呈现递减趋势。而单独帕洛

沙姆系列的 F68、F127 时,在喷雾干燥的过程中收率较低,粘壁现象严重。筛选辅料 PEG4000、PEG8000 时,同样粘壁,且累积溶出度低于 F127,故舍去。最后选取 PVP10、F68、F127 作为备选辅料。辅料联用时,PVP10 配合 F68 或 F127 所制备的固体分散体累积溶出度相似,所以最终选取 PVP10、F127 作为辅料制备固体分散体。《中国药典》2010 年版二部规定,药物在 45 min 内溶出成分标示量的 70% 即视为溶出完全。单独使用 PVP10、F127 制备出来的固体分散体,水溶性成分丹参素,迷迭香酸和丹酚酸 B 在水中均溶出完全,而脂溶性成分隐丹参酮和丹参酮 II<sub>A</sub> 不能完全溶出。两种辅料联合使用时,当 PVP10-F127 辅料质量比为 5:4 时,丹参素、迷迭香酸、丹酚酸 B、隐丹参酮、丹参酮 II<sub>A</sub> 可以从喷雾干燥后的丹参固体分散体中完全溶出,符合药典关于完全溶出的要求(图 2)。而在其他辅料配比时,上述几个指标成分则不能完全溶出。

**2.4.2 相似因子分析** 美国 FDA 和欧盟推荐使用相似因子( $f_2$ )法评价仿制品与对照药品(即市售品)溶出度,确定两者的溶出度差异,以考察仿制药的生物等效性。本研究运用此方法对溶出曲线进行统计分析<sup>[16]</sup>。本研究中的丹参固体分散体,无对照药品,故将不同制剂间的指标成分依次设为对照药品,评价其他指标成分间的溶出相似度。

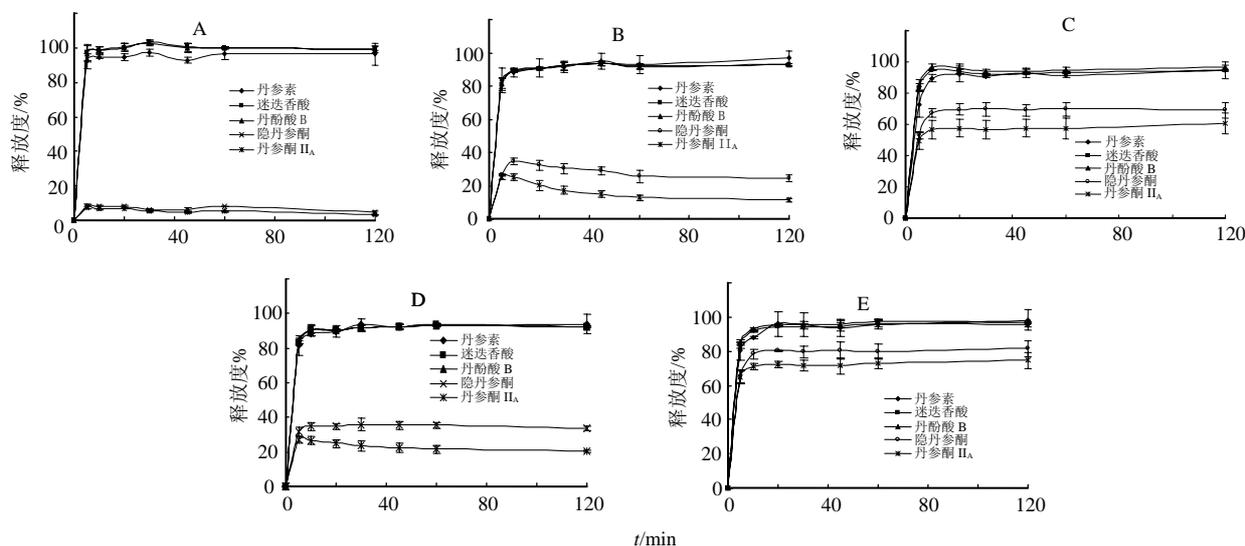
$f_2$  值的简化数学表达式为:

$$f_2 = 50 \times \lg \left\{ \left[ 1 + \frac{\sum_{i=1}^n (Y_{Ri} - Y_{Ti})^2}{n} \right]^{-0.5} \right\} \times 100$$

$Y_{Ri}$  为  $t$  时间对照制剂累积溶出度, $Y_{Ti}$  为  $t$  时间受试制剂累积溶出度, $n$  为取点数目

以丹参素为例,将其他水溶性指标成分设为对照指标,用公式计算可得 3 个指标成分的相似因子  $f_2 > 50$  ( $0 \leq f_2 \leq 100$ )。同理以隐丹参酮为参照指标,以丹参酮 II<sub>A</sub> 为对照指标,计算得到 2 个指标的相似因子  $f_2 > 50$ 。如  $f_2 > 50$ ,表明受试指标成分与对照成分具有相似的溶出曲线。结果见表 1。辅料联用 PVP10-F127 为 5:4 时,相同性质的指标成分达到同步释放。

**2.4.3 热场扫描电镜** 使用 FEIQuanta 400F 热场扫描电镜观察丹参提取物原药、辅料、物理混合物及其相对应的固体分散体的粉末表面形态。样品已于



A-丹参提取物 B-以 PVP10 制备的丹参提取物固体分散体 C-以 F127 制备的丹参提取物固体分散体  
 D-丹参提取物与混合辅料 PVP10-F127 (5 : 4) 的物理混合物 E-以混合辅料 PVP10-F127 (5 : 4) 制备的丹参提取物的固体分散体  
 A-Danshen extract B-solid dispersion of Danshen extract prepared with PVP10 C-solid dispersion of Danshen extract prepared with F127  
 D-physical mixture of Danshen extract with PVP10-F127 (5 : 4) E-solid dispersion of Danshen extract prepared with PVP10-F127 (5 : 4)

图 2 溶出曲线图

Fig. 2 Dissolution curves

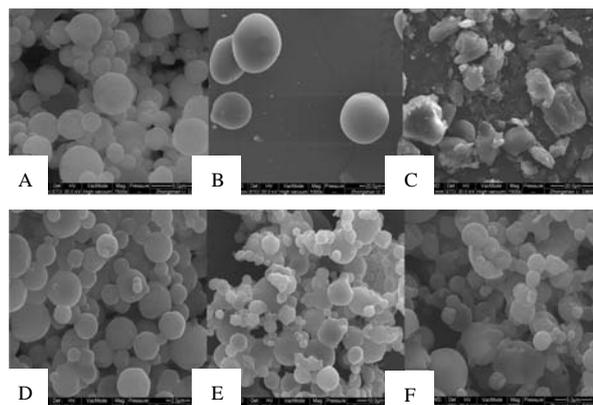
表 1 相同性质的对照成分与受试成分之间的相似因子

Table 1 Simulating factor ( $f_2$ ) between control components and tested components with same nature

对照成分	受试成分	$f_2$
丹参素	迷迭香酸	79.95
丹参素	丹酚酸 B	75.08
隐丹参酮	丹参酮 II <sub>A</sub>	56.85

观测前进行超细喷金处理。以 PVP10 和 F127 作为辅料制备的丹参提取物（包括两个单一辅料和一个辅料联用制备的固体分散体）产品和辅料进行了热场扫描电镜的观察，见图 3。可以看到，F127 原辅料因为颗粒较大需要在实验前进行研磨，所以其形态呈粒径分布较大的不规则晶体状态，而 PVP10 和丹参提取物的原药以及 3 个不同辅料的喷雾干燥产物多为小于 5  $\mu\text{m}$  的球体。

**2.4.4 粉末 X 射线衍射** 取少量产品固体粉末，装入样品容器中进行测定。X 射线图谱由 RIGAKU 粉末 X 射线衍射系统测定并记录，使用 3 kV Cu 电极 ( $\lambda=0.154\ 056\ \text{nm}$ )， $2\theta$  角扫描范围为  $2.0^\circ\sim 50.0^\circ$ ，每 2 秒扫描  $0.02^\circ$ 。对丹参提取物原药、辅料，物理混合物及相对应的固体分散体分别进行了粉末 X 射线衍射的表征，结果见图 4。从 F127 的图谱中可以看到在  $19.12^\circ$  和  $23.56^\circ$  有两个特征的晶体峰，表明 F127 具有一定的晶体结构。而原药、PVP10



A-丹参提取物 B-PVP10 C-F127 D-PVP10 制备的固体分散体 E-F127 制备的固体分散体 F-混合辅料 PVP10-F127(5 : 4) 制备的固体分散体

A-Danshen extract B-PVP10 C-F127 D-Danshen solid dispersion with PVP10 E- Danshen solid dispersion with F127 F- Danshen solid dispersion with PVP10-F127 (5 : 4)

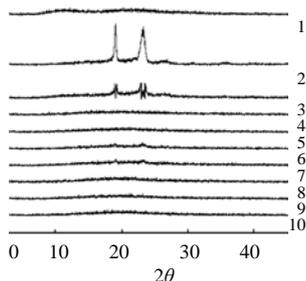
图 3 扫描电镜图

Fig. 3 SEM Micrographs

和单独及联合使用辅料制备的固体分散体制剂中则无晶体峰出现。

**2.4.5 比表面积的测定** 用 BET 氮气吸附法测定丹参提取物原药和 3 个固体分散体剂型的比表面积。采用 Flow Sorb III 2310 比面积测定仪测定并记录，待测样品需在测定前置于  $29\ ^\circ\text{C}$  下脱气 30 min。按照上述方法，测定了丹参提取物原药、两个单一辅料的剂型、混合辅料 PVP10/F127 为 5 : 4 制备出

来的剂型的比表面积, 见表 2。可以看出, 载体单独使用制备出的固体分散体和原提取物有相似的比表面积, 而载体的联合使用并没有提高粉体的比表面积, 反而使其有所下降, 机制有待阐明。上述结果提示, 丹参中脂溶性成分溶出度的提高不是通过改善比表面积来达到的。



1-PVP10 2-F127 3-混合辅料 PVP10-F127 (5:4) 4-丹参提取物  
5-PVP10 和丹参提取物的物理混合物  
6-F127 和丹参提取物的物理混合物  
7-混合辅料 PVP10-F127 (5:4) 和丹参提取物的物理混合物  
8-以 PVP10 制备的丹参提取物固体分散体  
9-以 F127 制备的丹参提取物固体分散体  
10-丹参提取物和混合辅料的物理混合物  
1- PVP10 2-F127 3- mixed PVP10-F127 (5:4) 4- Danshen extract  
5- physical mixture of PVP10 and Danshen extract  
6- physical mixture of F127 and Danshen extract  
7- physical mixture of PVP10-F127 (5:4) and Danshen extract  
8- solid dispersion of Danshen extract prepared with PVP10  
9- solid dispersion of Danshen extract prepared with F127  
10- physical mixture of Danshen extract and PVP10-F127 (5:4)

图 4 粉末 X 射线衍射图

Fig. 4 Powder X-ray diffraction

表 2 丹参提取物及其固体分散体的比表面积  
Table 2 Specific surface area of Danshen extract  
and its solid dispersion

样品名称	比表面积/(m <sup>2</sup> ·g <sup>-1</sup> )
丹参提取物原药	14.03
单一辅料剂型 (PVP10)	12.12
单一辅料剂型 (F127)	11.32
辅料联用剂型 PVP10-F127 (5:4)	5.10

**2.4.6 润湿角的测定** 润湿在药物溶出上有着重要的作用, 反映了药物与溶出介质的接触能力。常用接触角来测定难溶性药物粉末与溶出介质之间的表面张力, 从而反映其润湿性。最小接触角 0°, 为完全润湿; 最大接触角 180°, 为完全不润湿。采用 OCA 40 Micro 仪, 以水为介质, 用底滴法测定药物粉体与介质之间的接触角。取稳定后的左右接触角平均值。结果丹参提取物和混合辅料 PVP10-F127 为 5:4 制备出来的固体分散体的接触角分别为

15.05°、10.40°。与原提取物相比, 利用混合辅料制备出来的固体分散体改善了粉体的润湿性。

**2.4.7 红外光谱分析** 红外光谱具有高度的特征性, 可以用来研究分子的结构和化学键, 广泛地用于表征和鉴别各种化学物种。醇水共提状态下的丹参提取物, 含有多糖成分; 另外喷雾干燥产品比表面积相对比较大, 这样造成了样品很容易吸湿, 无法进行压片。因此没有进行进一步的红外光谱的测定。

### 3 讨论

通过比较研究, 发现辅料单用、辅料联用制备出的固体分散体和简单物理混合物对丹参提取物中脂溶性成分均有增溶作用, 但二者增溶机制不同。一般认为, 物理混合物加快药物溶出, 是由于水溶性载体增加了药物的湿润性; 而添加辅料后制备出的固体分散体可加快药物溶出, 除了水溶性载体 F127 起到了表面活性剂的作用外, 还因为丹参提取物中脂溶性部分可能本来成晶体状态分散 (虽然不能通过 X 射线衍射图证明), 而加入载体制备成为固体分散体后转变为无定型状态分散, 使溶出提高。本研究还发现, 在中药提取物中, 相同质量的脂溶性成分的累积释放度大于其单体药物在水中的累积释放度。提示在中药多成分的溶出行为上, 各个成分有一定的协同作用。

从 X 射线衍射图可以看到, 无论原提取物还是不同辅料的剂型中, 都不存在相应晶体峰。但是中药提取物成分复杂, 单位质量中的指标成分的量相对很低, 所以有可能造成 X 射线粉末衍射并不能真实的反映喷雾干燥后的中药提取物中是否存在晶体状态, 即使看不到相应的晶体峰, 也不能说明这些指标成分是以无定型状态存在的。

根据文献报道, 单独应用 PVP10 制备固体分散体时, 由于氢键作用、络合作用及黏度增大, 抑制药物晶核的形成和成长, 形成具有较高能量的非结晶无定形物<sup>[17]</sup>。联用 F127 后, 从上述比表面积和接触角测得结果来看, 与原提取物相比, 虽然辅料联用没有增大粉体的比表面积, 但是改善了粉体的润湿性。因为 F127 是一种表面活性剂, 可同时降低药物、PVP10 与水之间的界面张力, 从而提高脂溶性药物的溶出度。

自从 1982 年国外首次发表了在固体分散体技术中, 采用联合载体优于单一载体的报道, 目前国内外研究并不少见, 但多用于西药单体成分<sup>[18]</sup>, 针

对中药中的两类不同性质的化合物同时达到完全溶出还是鲜有报道。虽然本实验也尝试使用常用的固体表征方法来探讨溶出提高的机制,但由于中药提取物本身的复杂性和表征方法的局限性,机制还有待进一步深入研究。

#### 参考文献

- [1] 中国药典 [S]. 一部. 2010.
- [2] Zhou L M, Zou Z, Chow M. Danshen: an overview of its chemistry, pharmacology, pharmacokinetics, and clinical use [J]. *J Clin Pharmacol*, 2005, 45: 1345-1359.
- [3] Piek N C, Jian C M, Shan H H, *et al.* Analysis of cardioprotective effects using purified *Salvia miltiorrhiza* extract on isolated rat hearts [J]. *J Pharmacol Sci*, 2006, 101: 245-249.
- [4] Zheng Y X, Jia Z G, David M A, *et al.* Antioxidant therapy with *Salvia miltiorrhiza* decreases plasma endothelin-1 and thromboxane B2 after bypass in cardiopulmonary patients with congenital heart disease [J]. *J Thoracic Cardiovasc Surg*, 2003, 11: 1404-1410.
- [5] Francis F Y L, John H K Y, Kam M C, *et al.* Relaxant effects of Danshen aqueous extract and its constituent Danshensu on rat coronary artery are mediated by inhibition of calcium channels [J]. *Vasc Pharmacol*, 2007, 46: 271-277.
- [6] 丁发明, 徐德祥, 张新丽. 复方丹参注射液联合生脉散对心肌梗死患者 PCI 短期预后的影响 [J]. *山东医药*, 2007, 47(27): 150-151.
- [7] 刘小清, 罗宪堂, 欧阳小安. 复方丹参制剂研究简况 [J]. *时珍国医国药*, 2001, 12(5): 474-475.
- [8] 张玉祥, 邱蔚芬, 王 林. 复方丹参骨架缓释片的研制 [J]. *中医药导报*, 2007, 13(8): 85-86.
- [9] 张玉祥, 王金香. 复方丹参胃漂浮缓释片的制备及其体外释放度研究 [J]. *中国医药导报*, 2008, 5(19): 34-35.
- [10] 李元波, 薛立安, 殷建华, 等. 复方丹参脉冲片的制备工艺及体外释药特性研究 [J]. *中国中药杂志*, 2009, 34(1): 30-34.
- [11] 黄 华, 王显著. 表面活性剂对葛根素固体分散体体外溶出的影响 [J]. *中国药科大学学报*, 2004, 35(4): 315-317.
- [12] 谢 燕, 邹珊珊, 李国文, 等. 醋柳黄酮固体分散体的制备研究 [J]. *中草药*, 2010, 41(9): 1469-1473.
- [13] 宗 莉, 肖衍宇, 陈伶俐. 用二元载体固体分散技术提高尼索地平溶出度和调节溶出速率 [J]. *中国药学杂志*, 2005, 40(3): 203-206.
- [14] 张 烨, 郑 颖, 王一涛. 复方丹参制剂的质量研究 [J]. *中成药*, 2009, 31(12): 1855-1860.
- [15] Song J Z, Qiao C F, Li S L, *et al.* Quality assessment of granule of Danshen extract by high performance liquid chromatography [J]. *Chin J Nat Med*, 2009, 7(5): 368-375.
- [16] 夏锦辉, 刘昌孝. 固体药物制剂的体外溶出度的统计学评价分析 [J]. *中国药学杂志*, 2000, 35(2): 130-131.
- [17] Balani P N, Wong S Y, Ng W K, *et al.* Influence of polymer content on stabilizing milled amorphous salbutamol sulphate [J]. *Int J Pharm*, 2010, 31, 391(1-2): 125-136.
- [18] Ghebremeskel A N, Vemavarapu C, Lodaya M. Use of surfactants as plasticizers in preparing solid dispersions of poorly soluble API Selection of polymer-surfactant combinations using solubility parameters and testing the processability [J]. *Int J Pharm*, 2007, 328: 119-129.