

葛根素泡腾性渗透泵控释片的制备及其体外评价

王立¹, 张君¹, 王文倩^{2*}

1. 哈尔滨商业大学药学院, 黑龙江 哈尔滨 150076

2. 天津药物研究院, 天津 300193

摘要: 目的 利用泡腾剂提供稳定持续的释药动力, 制备葛根素(PU)泡腾性渗透泵控释片, 并考察其体外释药机制。方法 以碳酸氢钠和柠檬酸为泡腾剂, 聚氧乙烯 N80 为助悬剂制备片芯; 以醋酸纤维素为包衣材料, 邻苯二甲酸二乙酯为增塑剂, 聚乙二醇-400 为致孔剂制备 PU 单层渗透泵片; 以体外释放度为评价指标, 单因素考察确定最佳处方。结果 泡腾剂种类和用量、助悬剂的种类和用量、促渗剂的种类及剂量、包衣增重对累积释放度均有显著影响, 增塑剂、释放介质及转速对累积释放度无显著影响。考察工艺的重现性, 并对其释药曲线进行模型拟合, 结果表明工艺可重现。结论 成功制备了 PU 泡腾性渗透泵控释片, 其在 12 h 内呈现零级释放 ($r > 0.999\ 0$), 药物释放比较完全 (累积释放度 $> 85\%$), 工艺简单。

关键词: 葛根素; 泡腾; 渗透泵; 控释; 体外释药

中图分类号: R283.6 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2013)06-0686-06

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2013.06.010

Preparation of pueratin effervescent osmotic pump controlled release tablets and their *in vitro* evaluation

WANG Li¹, ZHANG Jun¹, WANG Wen-qian²

1. School of Pharmacy, Harbin University of Commerce, Harbin 150076, China

2. Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China

Abstract: Objective To prepare pueratin (PU)-effervescent osmotic pump (controlled release) tablets (EOPT) based on the stable and sustained drug release dynamics of effervescent, and to study their *in vitro* release mechanism. **Methods** The EOPT cores were prepared using sodium hydrogen carbonate and citric acid as effervescent and polyethylene oxide N80 as suspending agent. The PU monolayer osmotic pump tablets were prepared using acetyl cellulose as coating, diethyl phthalate as plasticizer, and PEG 400 as porogen. The single-factor test was used to optimize the formulation depending on drug release. **Results** The types and amounts of effervescent agent, suspending agent, osmotic promoter, and the weight of coating substance showed the significant influence on the cumulative release rate, while the amount of plasticizer in the coating, the release media, and the rotation rate had no significant effects on the drug release. The drug release model was fitting and the results of *in vitro* release model simulation showed a good reproducibility. **Conclusion** A successful method for the preparation of PU-EOPT is developed. More than 85% of PU is released from PU-EOPT within 12 h *in vitro* ($r > 0.999\ 0$) following with zero-order release and the preparation process is simple.

Key words: pueratin; effervescent; osmotic pump; controlled release; cumulative release rate

葛根素(puerarin, PU)临床用于治疗高血压^[1-2]、心绞痛^[3]、冠心病^[4-5]、血管栓塞^[6-8]等症,心脑血管病多为慢性病,需长期服药。文献表明,PU体内消除半衰期只有 74 min, PU 质量浓度在 50~200 $\mu\text{g/mL}$ 时,其在大鼠体内各肠段均有吸收,无统计

学差异,吸收机制为被动扩散^[9-13]。因此,若能将其制成恒速释药的渗透泵控释制剂则可以减少给药次数,提高患者的顺应性。

泡腾性渗透泵片 [effervescent osmotic pump (controlled release) tablets, EOPT] 技术是利用片芯

收稿日期: 2013-01-15

基金项目: 黑龙江省博士后科研启动金 (LBH-Q11077); 哈尔滨商业大学研究生创新科研资金 (YJSCX2011-188HSD)

作者简介: 王立,女,博士,副教授,研究方向为中药新剂型与新技术。Tel: 13945175093 E-mail: kurb@sohu.com

*通信作者 王文倩 E-mail: sophiewwq@163.com

网络出版时间: 2013-02-22 网络出版地址: <http://www.cnki.net/kcms/detail/12.1108.R.20130222.1617.001.html>

中的泡腾性物质产生气体,作为释放药物的推动力,与传统的单纯依靠渗透压来推动释放药物的渗透泵片技术相比有一定优势^[14]。PU的水溶性与脂溶性均很差,生物利用度低,研究表明,通过延长PU在体内的滞留时间有望提高药物的生物利用度。因此,本实验选择PU为实验药物,通过向片芯处方中加入泡腾性物质,利用其产生的CO₂气体作为药物释放的推动力,以高相对分子质量聚氧乙烯(polyethylene oxide, PEO)作为助悬剂,制备了体外恒速释药12 h的PU-EOPT。

1 仪器与材料

ZRS—8G 智能溶出仪(天津大学无线电厂); 8X—2 型片剂四用测定仪(上海黄海药检仪器厂); UV—2102PC 型紫外可见分光光度计[尤尼科(上海)仪器有限公司]; 79—Z 型双向磁力搅拌器(江苏省金坛市荣华仪器制造有限公司); JGB—400 高效包衣锅(上海三利制药装备技术公司); DP30 单冲压片机(北京国药龙立科技有限公司); SHA—A 水浴恒温振荡器(江苏金坛市环宇科学仪器厂); BS124S 电子天平(北京赛多利斯仪器系统有限公司); DGX—9243BC—1 电热鼓风干燥箱(上海福玛实验设备有限公司)。

葛根素(PU, 西安艾沃生物科技有限公司, 批号 AW110621, 质量分数>90%); PU 对照品(中国生物制品药品检定所, 批号 110752-200912); 醋酸纤维素(CA, 乙酰度 40%, 批号 1126588)、聚乙二醇-6000(PEG 6000)阿拉丁化学试剂有限公司; 聚乙二醇-400(PEG 400)、聚氧乙烯 N80(PEO-N80, DOW 公司)天津市科密欧化学试剂有限公司; 邻苯二甲酸二乙酯(diethyl phthalate, DEP, 沈阳市东兴试剂厂); 聚乙烯吡咯烷酮 k30 (PVP k30, 上海蓝季科技发展有限公司); 其余试剂均为市售分析纯, 水均为去离子水。

2 方法与结果

2.1 PU-EOPT 的制备

将 80 ℃干燥至恒定质量处方量 PU, 分为 2 等份, 分别加入泡腾剂的碱源和酸源, 过 100 目尼龙筛混合均匀, 以 10% PVP k30 乙醇溶液做黏合剂, 分别制粒, 干燥, 所得干颗粒与润滑剂(0.5% PU 质量的 PEG 6000)混合均匀, 填充于直径 8 mm 浅凹冲模内压片, 调整冲头压力, 所得片芯硬度不低于 2 kg/cm, 备用。将适量 PEG 400 及 DEP 溶解于 40 mg/mL 的 CA 丙酮溶液中作为包衣液。将片芯包

衣后单面打孔, 得每片含 100 mg 药物的 PU-EOPT。

2.2 PU-EOPT 中 PU 的测定

2.2.1 测定波长的选择 取 PU 适量, 溶解于去离子水中, 以去离子水为空白, 在 200~400 nm 波长内进行紫外扫描, PU 在 250 nm 处有最大吸收峰, 处方中其他辅料在 250 nm 处未见吸收峰, 故选择 250 nm 为 PU 的测定波长。

2.2.2 线性关系考察 取 PU 对照品约 20 mg, 精密称定, 以 25% 甲醇溶液超声溶解, 定容于 50 mL 量瓶中, 制得质量浓度为 400 μg/mL 的储备液。分别精密量取储备液适量, 以去离子水稀释至质量浓度分别为 2、4、6、8、10、12 μg/mL 的溶液, 摇匀后于 250 nm 处测定吸光度(*A*)值, 以 *A* 值对质量浓度 *C* 进行线性回归, 得回归方程 $A=0.0725C+0.0075$, $r=0.9999$, 结果表明 PU 在 2~12 μg/mL 与 *A* 值线性关系良好。

2.2.3 精密度和加样回收率的测定 配制 PU 4、8、10 μg/mL 3 种质量浓度对照品溶液, 1 日内重复测定 5 次, 计算精密度的 RSD 分别为 0.38%、0.57%、0.66%。

精密称取 PU 原料药 10、20、30 mg, 按处方比例加入辅料, 置于 100 mL 量瓶中, 加水溶解后定容, 0.45 μm 滤膜滤过, 取续滤液 3 mL 以去离子水稀释至 100 mL 后, 于 250 nm 处测定 *A* 值, 带入回归方程求算回收率。结果 PU 在去离子水中的平均回收率分别为 (97.8±1.4)%、(98.7±1.5)%、(99.2±1.7)%。

2.2.4 稳定性与重复性 取 10 片 PU-EOPT, 去除包衣, 研细混匀, 精密称取粉末 115.2 mg (约相当于 PU 50 mg), 置 100 mL 量瓶中, 振荡, 超声, 加水至刻度, 摇匀后用 0.45 μm 微孔滤膜滤过, 弃去初滤液, 精密量取滤液 1 mL 至 100 mL 量瓶中, 用水稀释至刻度作为供试品溶液, 于 250 nm 处测定 *A* 值, 带入回归方程以外标法计算质量分数。在同一批样品粉末中, 取样品 5 份, 精密称定, 依法测定, 结果 PU 质量分数的 RSD 为 1.58%。对制备的供试品溶液, 每 2 h 测定 1 次, 连续测定 6 次, PU 的 RSD 为 1.89%, 供试品溶液在 10 h 内稳定。

2.3 体外释放度测定

按《中国药典》2010 年版二部释放度测定法测定。采用溶出度测定法第二法的装置, 以新鲜经脱气处理的 900 mL 去离子水为释放介质, 分别取 6 片 PU-EOPT 置于 6 个溶出杯中, 转速 50 r/min, 温

度 (37 ± 0.5) $^{\circ}\text{C}$ 。分别于 1、2、4、6、8、10、12 h 取样 5 mL, 同时迅速补加同温度下等体积介质, 样品经 $0.45 \mu\text{m}$ 微孔滤膜滤过, 取续滤液在 250 nm 处测定 A 值, 带入回归方程计算 PU 的质量浓度, 计算累积释放度 (Q_n)。

$$Q_n = (V_0 C_n + V \sum_{i=1}^{n-1} C_i) / m$$

C_n 为各时间点测得释放介质中 PU 的质量浓度 ($\mu\text{g/mL}$), m 为制剂中 PU 的质量 (mg), V_0 为释放介质的总体积 (mL), V 为每次取样的体积 (mL)。

2.4 PU-EOPT 处方的单因素考察

渗透泵片芯及包衣处方、工艺均会对药物的释放产生影响, 为考察处方因素对药物释放的影响, 结合预试验对设备的调试, 本实验中固定包衣工艺条件为调节包衣锅内温度至 40°C , 倒入片芯, 至锅内片芯温度达 40°C , 调节包衣锅至转速 5 r/min, 调节包衣体积流量为 1.5 mL/min , 气流体积流量为 $0.85 \text{ Nm}^3/\text{h}$ 开始包衣。包衣结束后, 所得包衣片使药片 40°C 下老化 48 h 后单面打孔, 得每片含 100 mg 药物的 PU-EOPT。

采用单因素影响实验对泡腾剂的种类和用量、助悬剂的种类和用量、致孔剂的用量, 增塑剂的用量、包衣增重等进行了考察。片芯固定 PU 量为 100 mg, 润滑剂 PEG 6000 量固定为 PU 质量的 0.5%, 其他辅料的用量没有其他说明均以 PU 质量的百分数表示。

2.4.1 泡腾剂种类和用量对药物释放的影响 本实验选用泡腾剂为渗透压促进剂, 酸源与碱源摩尔比 1:3。以柠檬酸、富马酸、酒石酸作为酸源, NaHCO_3 为碱源, 片芯其他组分不变, 考察酸源种类对释药的影响。结果见图 1, 酸源种类对药物释放有明显影响, 其中以柠檬酸为促渗剂的渗透泵片释放度与其余相比较, 所以选用其作为该制剂酸源。

进而考察以柠檬酸和 NaHCO_3 作为渗透压促进

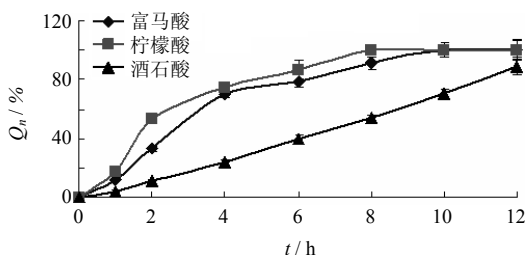


图 1 不同种类酸源对 PU Q_n 的影响 ($\bar{x} \pm s, n=6$)

Fig. 1 Effects of different kinds of acid sources on Q_n of PU ($\bar{x} \pm s, n=6$)

剂, 在片芯中以相当于 PU 质量的 60%、80%、100% 的用量考察其对释药的影响, 结果见图 2, 渗透压促进剂用量对释药有明显影响, 其中 PU 质量 100% 的用量符合零级释药行为。

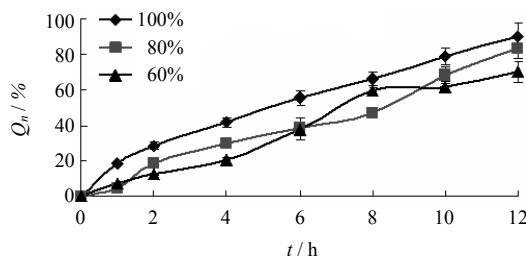


图 2 不同用量渗透压促进剂对 PU Q_n 的影响

($\bar{x} \pm s, n=6$)

Fig. 2 Effects of osmotic pressure accelerant in different amounts on Q_n of PU ($\bar{x} \pm s, n=6$)

2.4.2 助悬剂种类对药物释放的影响 实验中分别考察了以羧甲基纤维素钠 (CMC-Na), 羟丙甲基纤维素 (HPMC, $M_w=100\ 000$) 和 PEO-N80 为助悬剂对药物释放的影响。处方中固定助悬剂的质量占 PU 质量的 10%, 结果见图 3。在片芯其他成分一定时, 以 PEO-N80 和 HPMC 为助悬剂时, 药物的释放符合零级动力学。但由于 HPMC 作为助悬剂时, 药物 Q_n 较低。因此, 选择 PEO-N80 为助悬剂。

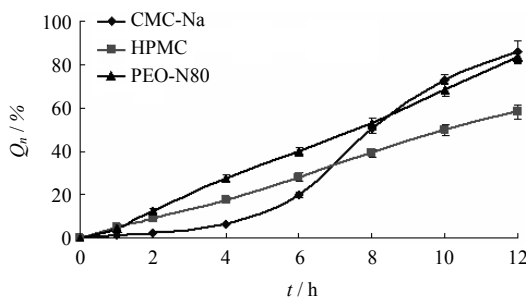


图 3 不同种类助悬剂对 PU Q_n 的影响 ($\bar{x} \pm s, n=6$)

Fig. 3 Effects of different kinds of suspending agents on Q_n of PU ($\bar{x} \pm s, n=6$)

2.4.3 PEO 相对分子质量和用量对药物释放的影响 实验采用不同相对分子质量的 PEO (10 万、20 万、30 万) 作为片芯助悬剂, 进行释放度考察, 结果见图 4。不同相对分子质量的 PEO 对 Q_n 有影响, 当 PEO 相对分子质量为 20 万和 30 万时, 对药物释放影响差别不大, 考虑到价格等因素, 后续实验中采用相对分子质量为 20 万的 PEO 做助悬剂。

进一步对相对分子质量为 20 万的 PEO (PEO-N80) 的用量进行考察, 分别测定 PEO 用量为片芯

质量的8%、10%、12%时对药物释放的影响,结果见图5。当PEO用量为8%时,药物释放过快;当用量为12%时,释药较缓慢;当用量为10%时,4~12 h控释效果良好,因此,后续实验中PEO的用量控制在10%。

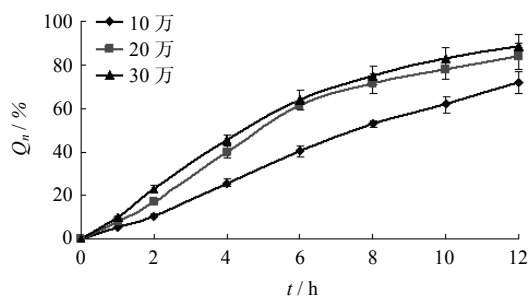


图4 不同相对分子质量PEO对PU Q_n 的影响
($\bar{x} \pm s, n=6$)

Fig. 4 Effects of PEO with different relative molecular weights on Q_n of PU ($\bar{x} \pm s, n=6$)

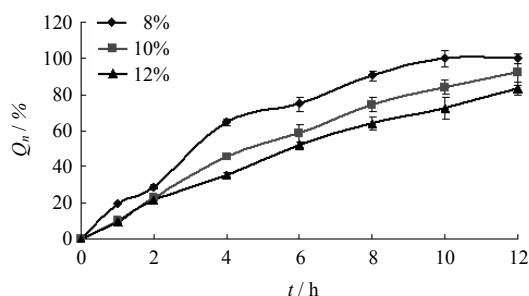


图5 不同用量PEO-N80对PU Q_n 的影响
($\bar{x} \pm s, n=6$)

Fig. 5 Effects of PEO-N80 in different amounts on Q_n of PU ($\bar{x} \pm s, n=6$)

2.4.4 致孔剂用量对药物释放的影响 预试验中考察了山梨醇、PVP、PEG 400作为致孔剂对药物释放的影响。结果显示,PVP作为致孔剂药物释放时滞明显;山梨醇作为致孔剂,包衣后有突释现象;PEG 400效果较好。在包衣增重片芯质量8%的条件下,考察了PEG 400不同用量对释放度的影响,结果见图6。PEG 400用量为CA质量30%时,药物从制剂中的释放行为更接近于恒速释放。

2.4.5 增塑剂对释药的影响 CA单独作为包衣材料弹性不足,机械性能差。一旦进入体内后在胃肠道的挤压下容易变形或破裂影响药物的安全释放。为改进衣膜的质量,本实验在包衣液中添加增塑剂DEP,以期提高衣料的成膜能力,增加柔韧性和强度。考察衣料中质量分别占CA质量的0%、10%、20%的DEP,包衣增重6%的条件下测定 Q_n ,考察

不同增塑剂用量对药物释放的影响,结果见图7。DEP用量对药物 Q_n 影响不大,但考虑到衣膜的强度和柔韧性,后续实验中采用包衣液中添加CA质量10%的DEP作为增塑剂。

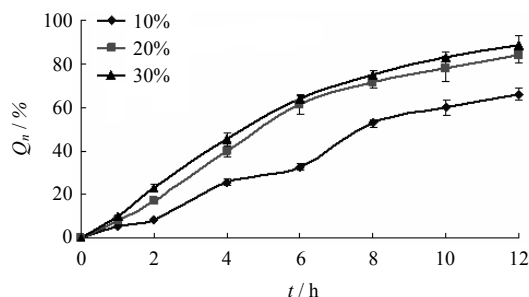


图6 不同用量致孔剂PEG 400对PU Q_n 的影响
($\bar{x} \pm s, n=6$)

Fig. 6 Effects of PEG 400 in different amounts on Q_n of PU ($\bar{x} \pm s, n=6$)

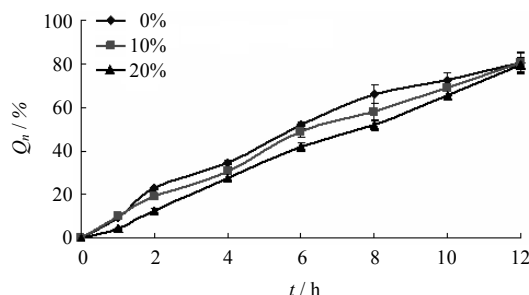


图7 不同用量增塑剂DEP对PU Q_n 的影响
($\bar{x} \pm s, n=6$)

Fig. 7 Effects of plasticizer DEP in different amounts on Q_n of PU ($\bar{x} \pm s, n=6$)

2.4.6 包衣增重对释药的影响 包衣膜的厚度是控释药物制剂重要的影响因素。包衣过薄,制剂在体内易被挤压变性,出现突释现象,或者释药孔堵塞,影响释药速度。包衣太厚释药速度减慢,导致时滞。本实验在预试验基础上考察衣膜增重4%、6%、8%对药物 Q_n 的影响,结果见图8。包衣增重为4%时,药物在4 h前释放过快;而增重6%和8%时药物虽均符合零级释药,但8%时药物6 h前释放量过少,综合考虑EOPT的膜强度和释放度要求,选择6%的包衣增重。

2.5 其他因素的影响

2.5.1 浆转速对药物释放的影响 固定其他实验条件,分别选择50、75、100 r/min的转速,对药物的 Q_n 进行考察,结果见图9。结果表明,转速对药物 Q_n 无显著影响,因此实验中采用的转速为50 r/min。

2.5.2 释放介质对药物释放的影响 固定其他条件,分别考察以水、pH 6.8的磷酸盐缓冲液(PBS)、0.1 mol/L 盐酸为释放介质,考察制剂的体外释放,结果见图 10。结果表明,释放介质对药物释放无显著影响,方便起见,采用水为释放介质。

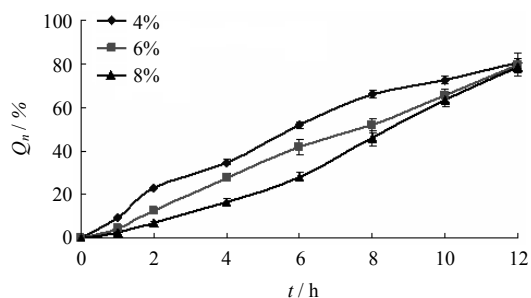


图 8 包衣增重对 PU Q_n 的影响 ($\bar{x} \pm s, n=6$)

Fig. 8 Effects of different coating levels on Q_n of PU ($\bar{x} \pm s, n=6$)

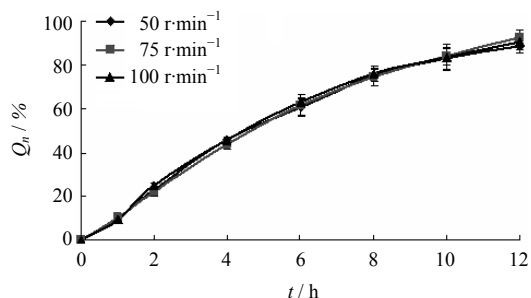


图 9 桨转速对 PU Q_n 的影响 ($\bar{x} \pm s, n=6$)

Fig. 9 Effects of different paddle speeds on Q_n of PU ($\bar{x} \pm s, n=6$)

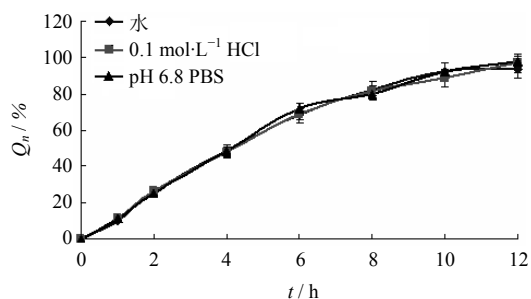


图 10 释放介质对 PU Q_n 的影响 ($\bar{x} \pm s, n=6$)

Fig. 10 Effects of different release media on Q_n of PU ($\bar{x} \pm s, n=6$)

2.6 处方确定与验证

根据单因素考察结果,确定最优处方(每 1 000 片):片芯为 PU 100 g、PEO-N80 10 g、无水柠檬酸 43.25 g、无水碳酸钠 56.75 g、PEG 6000 0.5 g、10% PVP k30 无水乙醇溶液适量;包衣液为 CA 12.6 g、PEG 400 3.78 g、DEP 1.26 g、丙酮 315 mL。按最优

处方制备 3 批样品,对其重现性进行考察,体外释放结果见图 11。3 批样品批间重现性良好,12 h 累积释放度超过 85%。

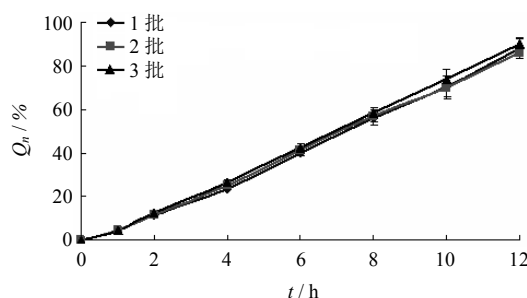


图 11 优化后处方的体外 Q_n ($\bar{x} \pm s, n=6$)

Fig. 11 In vitro Q_n of formulation after optimization ($\bar{x} \pm s, n=6$)

2.7 释药机制的探讨

对制备的 3 批样品体外释放行为分别用零级方程、一级方程和 Higuchi 方程拟合,结果见表 1。PU 制得的渗透泵片符合零级释放($r>0.999\ 0$)模型,符合预期实验设计。

表 1 PU-EOPT 释药曲线的模型拟合 ($\bar{x} \pm s, n=6$)

Table 1 Model fitting for release profiles of PU-EOPT ($\bar{x} \pm s, n=6$)

批次	模型	拟合方程	r
1	零级方程	$Q_n = 7.589 t - 4.648$	0.999 0
	一级方程	$\ln(100 - Q_n) = -0.171 2 t + 4.927$	0.949 1
	Higuchi 方程	$Q_n = 33.64 t^{1/2} - 36.46$	0.982 0
2	零级方程	$Q_n = 7.432 t - 3.403$	0.999 6
	一级方程	$\ln(100 - Q_n) = -0.162 1 t + 4.884$	0.962 2
	Higuchi 方程	$Q_n = 33.10 t^{1/2} - 34.90$	0.986 9
3	零级方程	$Q_n = 7.765 t - 3.657$	0.999 3
	一级方程	$\ln(100 - Q_n) = -0.187 2 t + 4.958$	0.947 0
	Higuchi 方程	$Q_n = 33.53 t^{1/2} - 35.38$	0.985 8

3 讨论

泡腾技术在维持内外渗透压动力方面占有很大优势,在渗透泵控释给药系统研究中利用泡腾原理已有所应用,但均是利用药物自身具有酸性特点添加碱源产生动力为原理^[15-16],这样对药物的选择有一定的局限性。对于难溶性药物而言,制备成单层渗透泵需要解决两个技术难题:一是药物的溶解度;二是长时间维持包衣膜内外渗透压差^[16-17]。

PU 在水中的溶解度为 4.62 mg/mL^[17],实验中采用的释放度测试条件满足漏槽条件。

制备过程中要避免酸源与碱源的吸潮,采用分别制粒的工艺,酸源与碱源用前均于 85 ℃干燥至恒定质量。本实验在片芯处方中以泡腾性物质(由柠檬酸和碳酸氢钠)作为渗透压促进剂,水分通过包衣半透膜进入片芯后,泡腾性物质遇水产生大量的 CO₂ 气体,利用气体产生的压力,增大膜内压力;同时,难溶性药物吸水后很难形成均匀溶液,药物是以混悬的形式释放出来,因此,实验中利用向片芯添加 PEO,其遇水后迅速水化、溶胀,与 PU 形成具有一定黏度的均匀混悬液后^[18],进而利用泡腾剂产生的压力及 PEO 的溶胀压力持续、恒定地将 PU 混悬液从包衣膜小孔中释放。该方法释放药物更彻底,对药物无选择性,实验中取得较好的效果。

参考文献

- [1] 张环宇,李大伟,史彩虹. 葛根素的临床应用研究进展 [J]. 现代药物与临床, 2012, 27(1): 75-78.
- [2] Huang Z G, Zhang N B, Cui W D, *et al.* Effect of puerarin on structure and function of thoracic aorta in spontaneously hypertensive rats [J]. *Chin J Pharmacol Toxicol*, 2012, 26(5): 595-601.
- [3] 张利夫,陈少伟. 葛根素注射液对冠心病心绞痛患者血液流变学的影响 [J]. 中南药学, 2008, 33(4): 495-496.
- [4] 姚丹,丁选胜. 葛根素药理作用机制探讨及临床应用 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2008(4): 468-474.
- [5] 祝星,鱼运寿,李仁君,等. 葛根素对冠心病患者心肌缺血的疗效 [J]. 第二军医大学学报, 2003, 24(3): 343-344.
- [6] 巩红岩,秦元旭,王更富,等. 葛根素对大鼠体外循环后心肌缺血再灌注损伤的保护作用及抗氧化应激机制的探讨 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(1): 165-168.
- [7] 陈少贤,姜琴华,王良兴,等. 葛根素对急性肺血栓栓塞溶栓治疗后再灌注损伤的影响 [J]. 中国药理学通报, 2004, 20(11): 1245-1250.
- [8] 曾祥永. 葛根素注射液预防骨科术后下肢深静脉血栓形成的临床观察 [J]. 中国医药导刊, 2011, 95(9): 1537-1538.
- [9] 周冬菊,赵会英,杨英禄. 大鼠小肠对葛根素吸收的动力学研究 [J]. 北京化工大学学报: 自然科学版, 2006, 35(5): 106-108.
- [10] 相妍笑,刘沙,魏春敏,等. 乙酰葛根素在大鼠体内的药动学研究 [J]. 中草药, 2012, 43(11): 2247-2249.
- [11] 黄嗣航,龙晓英,袁飞,等. 酚红法和改良重量法分别研究葛根素的大鼠在体肠吸收机制 [J]. 广东药学院学报, 2012, 28(6): 1-5.
- [12] 王超权. 葛根素注射液对急性冠脉综合症非再灌注治疗患者血液流变学的影响 [J]. 中草药, 2011, 42(3): 563-565.
- [13] 崔升森,赵春顺,何仲贵. 大鼠肠管外翻模型对葛根素吸收机制的研究 [J]. 时珍国医国药, 2008, 155(7): 1715-1716.
- [14] 李孝栋. 附子理中丸新剂型的制备及其药物动力学的研究 [D]. 沈阳: 沈阳药科大学, 2004.
- [15] Zannou E A, Streng W H, Stella V J. Osmotic properties of sulfobutylether and hydroxypropyl cyclodextrins [J]. *Pharm Res*, 2001, 18(8): 1226-1231.
- [16] 吴衢,杨星钢,张志宏,等. 大剂量难溶性药物苯扎贝特渗透泵片的研制 [J]. 中国药学杂志, 2008, 43(20): 1574-1578.
- [17] 吴正红,朱延勤,严汉英,等. 葛根素的溶解性及高分子聚合物助溶作用的研究 [J]. 江苏药学与临床研究, 1997, 7(1): 9-11.
- [18] Yang L B, Venkatesh G, Fassihi R. Characterization of compressibility and compactibility of poly (ethyleneoxide) polymers for modified release application by compaction simulator [J]. *J Pharm Sci*, 1996, 85(10): 1085-1090.