

葛根素自微乳化渗透泵控释胶囊的制备

刘伟星, 李 宁, 高崇凯*

广东药学院 药剂系, 广东 广州 510006

摘要: 目的 制备葛根素自微乳化渗透泵缓控释胶囊, 通过微孔渗透泵制剂控释难溶性药物的释放, 以期提高葛根素的生物利用度。方法 通过构建葛根素自微乳化体系及渗透泵控释胶囊的制备, 采用微乳色谱法进行定量测定。通过单因素考察确定了对药物释放影响较大的3个因素: 促渗剂氯化钠的用量、包衣增重、致孔剂聚乙二醇(PEG) 400用量, 采用中心复合设计和效应面优化, 预测了最优处方。结果 葛根素自乳化渗透泵缓控释胶囊的处方为葛根素 0.07 g、油酸乙酯 0.25 g、聚山梨酯 80 0.45 g、PEG 400 0.3 g、甘露醇 1.07 g、氯化钠 1.07 g; 通过对制备处方和预测处方在 4、8、12 h 的释放度的考察, 发现该缓控释胶囊符合零级释放模型。结论 自微乳化渗透泵胶囊可以解决难溶性药物的控释制剂的设计要求。

关键词: 葛根素; 自微乳化; 渗透泵控释胶囊; 中心复合设计和效应面优化; 生物利用度; 微乳色谱法

中图分类号: R286.2 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2013)12-1568-06

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2013.12.009

Preparation of puerarin self-microemulsifying osmotic pump controlled-release capsule

LIU Wei-xing, LI Ning, GAO Chong-kai

Faculty of Pharmaceutics, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, China

Abstract: Objective Through the preparation of puerarin self-microemulsifying osmotic pump controlled-release capsule and controlled-release insoluble drug to improve the bioavailability of puerarin. **Methods** Through the construction of self-microemulsifying osmotic pump controlled-release capsule of puerarin to do quantitative determination using microemulsion chromatography method. Through the single factor investigation, the three influencing factors were determined: dosage of penetration enhancer NaCl, coating weight, and porogen PEG 400. The optimal prescription was predicted by using central composite design and response surface optimization. **Results** The formulation for puerarin self-microemulsifying osmotic pump controlled-release capsule was puerarin 0.07 g, ethylolate 0.25 g, Polysorbate 80 0.45 g, PEG 400 0.3 g, mannitol 1.07 g, and NaCl 1.07 g. Based on the release of preparation and prediction of prescriptions in 4, 8, and 12 h, the controlled-release capsule conformed to the zero-order release model. **Conclusion** Self-microemulsifying osmotic pump capsule could solve the controlled-release of insoluble drugs.

Key words: puerarin; self-microemulsifying; osmotic pump controlled-release capsules; central composite design and response surface optimization; bioavailability; microemulsion chromatography

难溶性药物渗透泵片剂设计通常是采用双层或多室结构和激光打孔, 药物释放是以结晶混悬状态释放, 技术复杂。自微乳化给药系统(self-microemulsifying drug delivery systems, SMEDDS)解决了药物的溶解性问题, 药物以纳米乳状态释放, 其纳米油相在体液中具有良好的物理稳定性, 而且与

生物膜和肠道淋巴系统具有良好的亲和性, 某些药物可以减少肝脏首过效应, 明显提高药物的生物利用度^[1-3]。自胶囊微乳化体系的渗透泵胶囊系统, 克服了难溶性药物多层渗透片剂制备技术的复杂性, 也避免了自微乳化体系片剂的成型和粘冲的困难, 有利于这一技术的产业化^[4-6]。

收稿日期: 2013-01-11

作者简介: 刘伟星, 福建漳州人, 药剂学硕士研究生。

*通信作者 高崇凯 Tel: (020)39352117 Fax: (020)39352129 E-mail: godck01@163.com

网络出版时间: 2013-05-16 网络出版地址: <http://www.cnki.net/kcms/detail/12.1108.R.20130516.1040.008.html>

葛根素主要用于冠心病等心血管疾病治疗, 适用于研制缓控释制剂, 但其溶解度低, 生物利用度差^[7-11]。本课题以葛根素作为模型药物^[12], SMEDDS能显著提高葛根素的溶解度和生物利用度, 渗透泵控释系统 (osmotic pump controlled-release system, OPCRS) 和 SMEDDS 结合, 为难溶性药物缓控释制剂的研发提供了良好的平台。本实验将自微乳化制剂通过固化技术制备成固体粉末, 灌装于硬质胶囊壳, 采用中心复合设计和效应面优化法预测了最优处方, 制备成自微乳化渗透泵控释胶囊^[13-15]。

1 仪器与材料

ZRS—8G 型智能药物溶出仪 (天大天发科技有限公司); ZDY—8 型重型单冲压机 (上海远东制药机械总厂); BY—40U 型糖衣机 (泰州市金台制药机械有限公司); UV—1700 型紫外可见分光光度仪 (日本岛津公司); LC—20A 高效液相色谱仪 (日本 Shimadzu 公司)。

葛根素 (批号 20080801, 质量分数 98.73%, 河南省宛西制药股份有限公司); 油酸乙酯 (上海千为油脂有限公司); 聚山梨酯 80 (上海试剂公司); 醋酸纤维素 (结合酸为 54.5%~56.0%, 国药集团化学

试剂有限公司); 聚乙二醇 (PEG) 400、异丙醇、邻苯二甲酸二乙酯 (DEP) 均为天津大茂化学试剂厂产品; 十二烷基硫酸钠 (SDS, 质量分数 99.9%, Sigma 公司); 聚氧乙烯月桂醚 (Brij35, 质量分数 99.9%, 美国 Amresco 公司); 0 号硬质胶囊壳 (广东省潮州市强基制药厂); 正丁醇、异丙醇、正辛烷、正辛醇、均为分析纯。乳糖、氯化钠、蔗糖、甘露醇 (天津市福晨化学试剂厂)。

2 方法与结果

2.1 葛根素自微乳化体系的筛选^[16]

以葛根素为模型药物, 考察了葛根素在不同油相、表面活性剂和辅助表面活性剂中的溶解度, 绘制伪三元相图, 通过乳化区域面积的大小及乳剂的外观对其 SMEDDS 进行筛选。在此实验基础上, 最终确定了葛根素 SMEDDS 的最优处方 (处方 IV): 葛根素、聚山梨酯 80、油酸乙酯、PEG 400 的质量比为 7:45:25:30。处方设计及各处方制剂自微乳化时间和平均粒径考察结果见表 1。

2.2 微乳液相色谱条件^[13-15]

HPLC 采用微乳色谱的方法。色谱柱为 ASB C₁₈ 柱 (150 mm×4.6 mm, 5 μm); 流动相为 2.5% Brij35-

表 1 葛根素 SMEDDS 处方及不同处方制剂的自微乳化时间和平均粒径

Table 1 Self-microemulsifying time and particle diameter of puerarin SMEDDS formulation and other different prescriptions

处方	葛根素 / mg	油酸乙酯 / mg	聚山梨酯 80 / mg	PEG 400 / mg	自微乳化时间 / s	平均粒径 / nm
I	70	100	540	360	98	20.3
II	70	150	510	340	95	26.7
III	70	200	480	320	96	51.5
IV	70	250	450	300	98	65.2
V	70	300	420	280	125	109.4

6.6%正丁醇-0.8%正辛醇-5%异丙醇-水组成的微乳液 (用磷酸调 pH 值至 2.0); 体积流量 0.7 mL/min; 柱温 35 °C; 检测波长 250 nm; 进样量 10 μL。

2.3 葛根素自微乳化缓控释胶囊的制备

将葛根素置于油酸乙酯中搅拌至溶解, 加入处方量的乳化剂聚山梨酯 80 和助乳化剂 PEG 400, 搅拌成为自微乳化液体。将自微乳化液体 2 倍量的甘露醇在 120 °C 油浴中熔融, 加入自微乳化液体中, 待充分搅拌均匀后, 迅速将混合液体倒入不锈钢板上, 涂成薄层, 常温放置冷却后, 置于真空干燥器中干燥 24 h, 得到白色固体, 然后将自微乳化固体基质粉碎过 40 目筛, 与促渗剂氯化钠按 1:1 比例混合均匀, 灌装于硬质胶囊壳中, 得到葛根素自微

乳化缓控释胶囊。

称取 37.5 g 醋酸纤维素加入到 1 000 mL 丙酮-异丙醇 (80:20) 混合溶剂中, 超声直至溶解后, 加入增塑剂 DEP 6.0 g 和致孔剂 PEG 400 9.0 g, 搅拌混合溶解即得。取适量的葛根素自乳化胶囊置包衣锅内, 控制转速 20 r/min 和温度 40 °C, 以 10 mL/min 体积流量喷液包衣。包衣完成后, 在包衣锅内以 40 °C 热风干燥固化, 即得包衣胶囊。

2.4 单因素考察

2.4.1 不同促渗剂对药物释放度的影响 选择乳糖、氯化钠、蔗糖、甘露醇 4 种不同的促渗剂进行考察。按促渗剂占囊芯物质量 50% 制备自微乳化缓控释胶囊, 测定药物释放度, 结果见图 1。可知, 氯

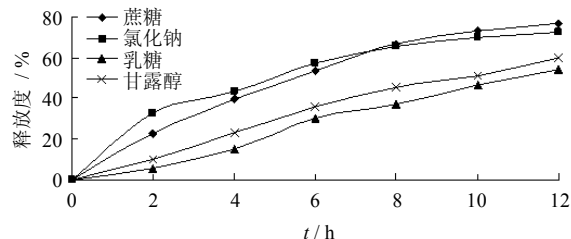


图 1 不同种类促渗剂对药物释放度的影响

Fig. 1 Effect of different penetration enhancers on drug release

化钠能产生较大的渗透压，用量少，能有效地控制药物的释放度，故选择氯化钠作为葛根素自微乳化缓控释胶囊的促渗剂。

2.4.2 不同用量氯化钠对药物释放度的影响 在其他成分用量不变的情况下，以氯化钠作为促渗剂，分别制备氯化钠占囊芯物总量 40%、50%、60%、70%的包衣胶囊，测定不同用量氯化钠对药物释放度的影响，结果见图 2。可知，氯化钠的用量对药物释放有显著的影响，随着氯化钠用量的增加，药物的释放度也随之增大。

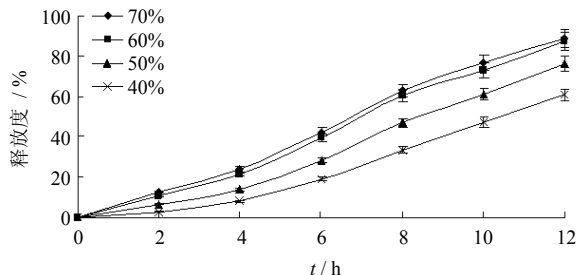


图 2 不同用量氯化钠对药物释放度的影响

Fig. 2 Effect of different amounts of NaCl on drug release

2.4.3 不同用量增塑剂 DEP 对药物释放度的影响 在包衣处方中增添增塑剂以提高包衣材料的成膜能力，降低包衣材料的玻璃化转化温度，增强衣膜的柔韧性和强度，改善衣膜对底物的黏附状态。包衣液中其他组分不变，氯化钠占囊芯物总量的 50%，分别考察 DEP 占醋酸纤维素的 6%、8%、10%对药物释放的影响，结果见图 3。可知 DEP 在 6%~10% 对包衣膜能起到较好的增塑作用，且不同用量的 DEP 对药物的释放有影响，随着 DEP 用量的增加，药物释放速度降低。这可能是因为 DEP 为疏水性增塑剂，因而降低了水对包衣膜的通透性。

2.4.4 致孔剂 PEG 400 用量对药物释放度的影响 本实验选择 PEG 400 作为致孔剂，包衣液的其他组

分不变，氯化钠占囊芯物总量的 50%，并考察 PEG 400 用量分别为 6.0、9.0、12.0 g 对药物释放度的影响，结果见图 4。结果表明，随着 PEG 400 用量的增加，药物释放速度加快。

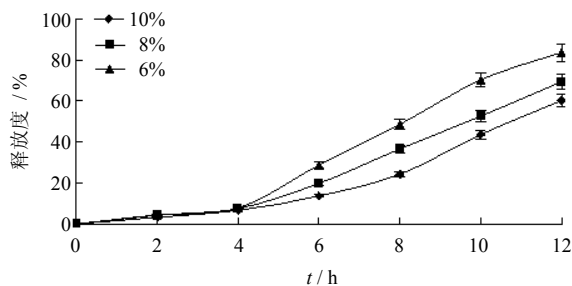


图 3 不同用量 DEP 对药物释放的影响

Fig. 3 Effect of different amounts of DEP on drug release

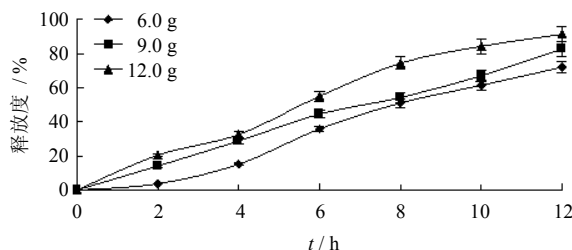


图 4 不同用量 PEG 400 对药物释放的影响

Fig. 4 Effect of different amounts of PEG 400 on drug release

2.4.5 包衣增重对药物释放度的影响 包衣膜的厚度对于药物的释放有着很大的影响，膜太厚容易引起时滞，释药速度太慢，难以维持有效的血药浓度；而膜太薄释放速度太快，且强度小，韧性差，一旦破裂，药物会迅速倾泻而出，有可能引起药物浓度过大的危险。包衣处方如“2.3”项下，氯化钠占囊芯物总量的 50%。本实验考察包衣膜增重分别为 3%、4%、5%对药物释放速度的影响，结果见图 5。结果表明，包衣增重对药物释放影响显著，随着包衣增重的增加，药物的释放逐渐减少。

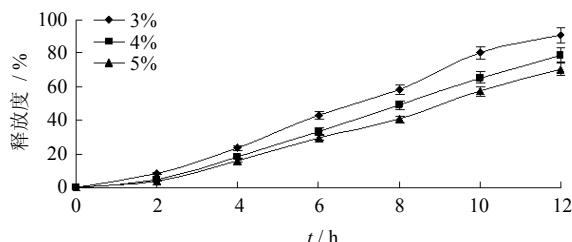


图 5 包衣增重对药物释放的影响

Fig. 5 Effect of different coating levels on drug release

2.5 中心复合设计优化葛根素自微乳化缓控释胶
囊处方^[17-19]

在单因素考察基础上, 选择对药物释放影响较大的3个因素: 促渗剂氯化钠的用量(X_1)、包衣增重(X_2)、致孔剂 PEG 400 用量(X_3 , PEG 400 与醋酸纤维素的百分比)。根据预试验所得的较好的处方因素水平为中心, 按中心复合设计分别确定5个水平, 共20个组合, 按照自微乳化缓控释胶囊的制备工艺, 将制得的葛根素缓控释胶囊依照释放度测定方法, 测定缓控释胶囊在4、8、12 h的释放度(评价指标), 标准化代码及其对应的试验量值见表2, 试验结果见表3。

表2 标准化代码及其对应的试验量值
Table 2 Standardized codes and their corresponding values

标准化代码	$X_1 / \%$	$X_2 / \%$	$X_3 / \%$
-1.682	33.18	2.66	13.18
-1	40	3.00	20
0	50	3.50	30
+1	60	4.00	40
+1.682	66.82	4.34	46.82

本研究预计将葛根素自微乳化胶囊制备成在12 h内达到缓慢释放, 考虑到包衣胶囊特性, 外界水介质透过包衣膜后, 要先溶蚀硬质胶囊壳, 需要一段时间, 才能进入胶囊壳内形成自微乳, 然后通过内外渗透压差, 以缓慢的速率持续地释放药物。因此, 预计在4、8、12 h的释放度分别为20%~30%、40%~60%、70%~90%。

将表3的试验数据采用 Design-expert 7.1 软件, 以评价指标(因变量)分别对各因素(自变量)进行二项式方程拟合。结果4 h 释放度: $Y=12.35+4.81 X_1-2.00 X_2+3.40 X_3-1.97 X_1 X_2+0.72 X_1 X_3+0.042 X_2 X_3+0.89 X_1^2+0.21 X_2^2+2.71 X_3^2$ ($r=0.963 4$, $P=0.000 1<0.01$); 8 h 释放度: $Y=36.18+10.00 X_1-4.12 X_2+5.91 X_3-5.90 X_1 X_2+0.13 X_1 X_3+0.28 X_2 X_3+3.48 X_1^2+0.32 X_2^2+4.97 X_3^2$ ($r=0.972 5$, $P=0.000 1<0.01$); 12 h 释放度: $Y=72.84+6.01 X_1-2.38 X_2+3.50 X_3-3.26 X_1 X_2-0.76 X_1 X_3+0.096 X_2 X_3-2.08 X_1^2-0.092 X_2^2+2.81 X_3^2$ ($r=0.908 1$, $P=0.000 1<0.01$)。

药物释放度随着氯化钠用量和 PEG 400 用量的增加而提高, 对释放度的影响趋势是呈正比的; 而理论包衣增重(X_2)的系数为负数, 即包衣增重对

表3 中心组合设计结果
Table 3 Results of central composite design

试验号	$X_1 / \%$	$X_2 / \%$	$X_3 / \%$	释放度 / %		
				4 h	8 h	12 h
1	50	3.50	30	12.52	36.67	72.30
2	50	3.50	30	12.06	35.89	73.19
3	40	4.00	40	12.57	38.52	75.28
4	60	4.00	40	20.63	48.38	80.17
5	60	4.00	20	15.83	42.56	78.15
6	33.18	3.50	30	9.26	32.25	70.35
7	40	4.00	20	8.22	31.46	69.42
8	50	3.50	30	11.87	35.54	72.18
9	50	3.50	30	12.72	36.49	73.82
10	50	2.66	30	16.38	43.42	78.03
11	40	3.00	40	11.16	34.28	72.32
12	50	3.50	46.82	28.38	67.56	90.27
13	66.82	3.50	30	20.27	60.41	87.23
14	60	3.00	20	22.49	63.05	88.24
15	50	3.50	13.18	11.42	33.57	71.48
16	50	4.34	30	9.28	31.39	68.37
17	40	3.00	20	9.40	30.09	67.26
18	50	3.50	30	12.65	35.48	72.32
19	50	3.50	30	12.32	36.93	73.18
20	60	3.00	40	29.54	69.51	91.24

各个时间点的释放度的影响趋势是呈反比的, 药物释放度随着包衣增重的增加而降低。且通过系数大小, 能看出氯化钠用量(X_1)对药物释放度影响最大, PEG 400 用量(X_3)的影响次之, 包衣增重(X_2)的影响最小。结果表明氯化钠用量(X_1)、包衣增重(X_2)、PEG 400 用量(X_3)3个因素对响应值有极显著影响。

2.6 效应面优化与处理结果

根据二项式方程, 应用 Origin 7.1 软件分别绘制各种指标与影响较显著的2个自变量(X_1 和 X_2)的三维效应面和二维等高图(其他1个自变量设有中心点值), 结果见图6。

根据方程描绘因变量和自变量的三维效应面和二维等高图, 以提高药物释放度为主要目的, 对拟合方程进行预测分析, 在最优区域选取一点进行验证。当氯化钠用量为60%、PEG 400 用量为40%时, 药物的释放度较大。考虑到实际应用过程中, 包衣增重3.0%~3.5%时, 膜的厚度可以达到药物溶出释放的可行性要求, 即膜稳定性好。以该处方制备3批缓释胶囊, 胶囊的释放度数据和溶出曲线图见表

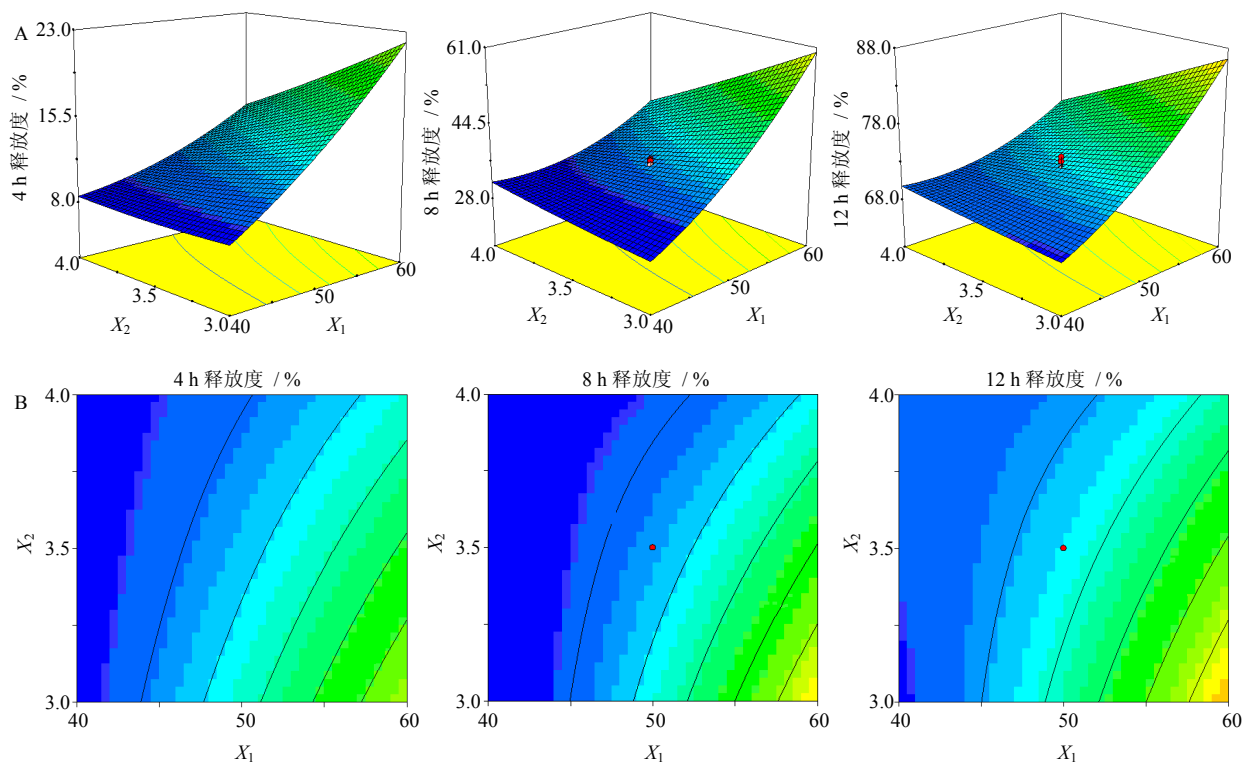


图 6 释放度对氯化钠用量 (X_1) 和包衣增重 (X_2) 的响应面 (A) 和等高线 (B)

Fig. 6 Response surface (A) and contour plot (B) of drug release on dosage of NaCl (X_1) and coating levels (X_2)

4 和图 7。结果表明，3 批优化处方的释放均能很好地符合要求，释放度预测值和实测值非常接近，证明用星点设计来优化处方是科学和可靠的。此外，3 批处方间体外释放情况差异很小，表明该优化处方的工艺重现性良好。

表 4 最优处方在 4、8、12 h 释放度的预测值和实测值
Table 4 Predicted and experimental release of optimal prescription in 4, 8, and 12 h

批次	实测释放度 / %			预测释放度 / %		
	4 h	8 h	12 h	4 h	8 h	12 h
2010032101	28.93	71.38	91.21			
2010032102	29.82	72.23	92.12	29.01	70.73	92.18
2010032103	30.12	70.29	93.27			

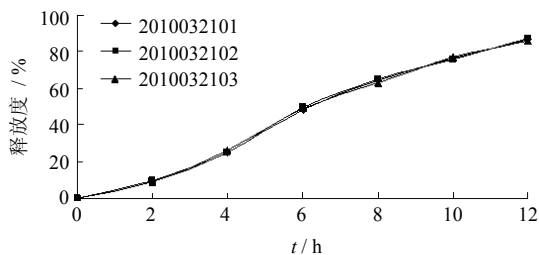


图 7 优化处方的验证

Fig. 7 Verification of optimal formulation

2.7 释药曲线的拟合

本实验对以上 3 批实测释放数据进行了不同释药模型的拟合，通过比较不同模型的 r 来确定葛根素自微乳化缓释胶囊的释药行为是否为零级释放。根据《中国药典》2010 年版二部附录 XIX D 缓释、控释和迟释制剂指导原则，本实验选用了零级方程、一级方程、Higuchi 方程对上述释放曲线进行拟合，用 r 判断拟合程度，结果见表 5。从拟合结果可以看出， r 以零级方程的最大，其次是 Higuchi 方程，最小的是一级方程。因此，葛根素自微乳化缓释胶囊的释放行为最接近零级释放，然后是 Higuchi 方程，最后是一级方程。

2.8 包衣胶囊与未包衣胶囊的溶出曲线对比

未包衣胶囊的自微乳基质处方和包衣胶囊处方

表 5 葛根素自微乳化渗透泵片释放数据拟合模型 ($n=6$)
Table 5 Fitted pattern of release for puerarin SMEDDS ($n=6$)

模型类型	拟合方程	r
零级模型	$Y=8.05 t-0.478 6$	0.994 0
一级模型	$\ln(100-Y)=-0.227 3 t+5.117$	0.982 3
Higuchi 模型	$Y=40.07 t^{1/2}-46.51$	0.992 3

相同, 比较包衣胶囊与未包衣胶囊的体外释放度, 未包衣胶囊分别在 5、10、20、30、40、50、60、120、240 min 时间点取样, 并测定其释放度, 结果见图 8。通过包衣技术后, 自微乳化控释胶囊(包衣)能缓慢的释放药物, 避免葛根素自微乳化(未包衣)在体内迅速溶解而带来血药浓度的波动。

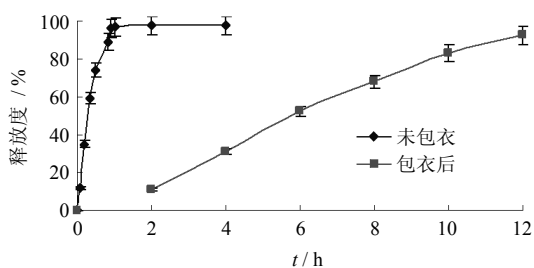


图 8 包衣前后溶出曲线的对比

Fig. 8 Dissolution curves before and after coating

3 讨论

样品在初始阶段由于硬胶囊壳的溶解需要时间, 所以释放曲线出现稍微的 S 形, 但对于总体释放仍显现零级释放的特征。

以氯化钠为促渗透剂, 可以制备固体自微乳体系。但该组成压片由于粘冲, 不适合渗透泵片剂的制备。

对最优处方进行了验证, 结果表明优化所得处方能很好达到要求, 说明星点设计在本实验的应用具有准确、可靠、预测性好等优点。

本体系释药机制初步可以认为由以下几个过程组成。葛根素自微乳缓释胶囊是由微孔膜包覆而成。膜的微孔是由致孔剂 PEG 400 在水中溶解后形成。胶囊释药过程可分为 3 个过程: ①在体外释药时水分透过膜上的微孔, 逐渐溶蚀硬质胶囊壳, 水分渗入囊芯。②囊芯遇水后, 在外界轻微震动下, 部分囊芯发生自微乳化, 形成葛根素自微乳液, 药物溶解在微乳的油相中。③葛根素乳液油相, 借助内外渗透压差, 使微乳油相中的药物经膜上微孔恒定释出, 接近零级释放。释放的药物不是分子分散于介质中, 而是从溶于油相的油滴的形式扩散。

自微乳化渗透泵控释体系可以在缓控释的基础上提高药物的生物利用度, 但由于载药量小, 适用于一些小剂量的难溶性药物的给药系统设计。

参考文献

[1] 张 瑛, 张钧寿, 陈国广, 等. 盐酸维拉帕米自乳化缓释片的研制及释药行为的探讨 [J]. 中国药科大学学

报, 2002, 33(3): 208-210.

[2] Gursoy R N, Benita S. Self-emulsifying drug delivery systems (SEDDS) for improved oral delivery of lipophilic drugs [J]. *Biomed Pharmacother*, 2004, 58(3): 173-182.

[3] 涂秋榕, 陈 洁, 朱家壁. 自乳化药物传递系统 [J]. 国外医药: 合成药 生化药 制剂分册, 2002, 23(3): 170-173.

[4] Mahmoud E A, Bendas E R, Mohamed M I. Preparation and evaluation of self-nanoemulsifying tablets of carvedilol [J]. *AAPS PharmSciTech*, 2009, 10(1): 183-192.

[5] 张晓峰, 韦 玮, 陆皞然, 等. 自微乳化释药系统 (SMEDDS) 的研究进展 [J]. 现代药物与临床, 2009, 24(5): 261-264.

[6] Wei L, Li J, Guo L, et al. Investigations of a novel self-emulsifying osmotic pump tablet containing carvedilol [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2007, 33(9): 990-998.

[7] 赵莹莲. 葛根素的药理作用及临床应用进展 [J]. 安徽医药, 2010, 14(12): 1377-1379.

[8] 戴 琳, 余兴华. 葛根素的药理作用及临床应用新进展 [J]. 海峡药学, 2004, 16(6): 8-10.

[9] 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.

[10] 于爱华, 翟光喜, 崔 晶, 等. 葛根素固体自微乳的研制 [J]. 中药材, 2006, 8(8): 834-837.

[11] 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.

[12] 陈小新, 原 素, 谢称石, 等. 葛根素自微乳给药系统的制备及其质量评价 [J]. 中草药, 2011, 42(8): 1512-1516.

[13] 刘国良, 文力奇, 郝秀华, 等. 中心复合设计法优化盐酸氨溴索缓释片处方 [J]. 中国医院药学杂志, 2004, 24(6): 321-323.

[14] 赵存婕, 尹莉芳, 周建平, 等. 中心复合设计优化氧化苦参碱生物黏附缓释片处方 [J]. 中国医院药学杂志, 2007, 27(8): 1025-1028.

[15] 何 艳, 李 高, 吴笑春, 等. 星点设计-效应面法优化盐酸巴尼地平自微乳释药系统 [J]. 中国药师, 2010, 13(1): 11-13.

[16] 刘伟星. 葛根素自微乳渗透泵控释给药系统的研究 [D]. 广州: 广东药学院, 2010.

[17] 李 宁, 黄光亮, 李玉兰, 等. 微乳液相色谱法同时测定山楂叶提取物中 4 种黄酮成分 [J]. 分析化学, 2009, 12(37): 1791-1794.

[18] 李 宁, 黄纪云, 黄碎锦, 等. 微乳液相色谱测定药物的油-水分配系数的新方法研究 [J]. 化学学报, 2009, 67(18): 2116-2120.

[19] 黄鸿章, 龙振棋, 李 宁. 微乳液相色谱法测定非诺贝特自微乳与脂质立方晶体系中非诺贝特的含量 [J]. 广东药学院学报, 2012, 28(6): 615-618.