

水飞蓟宾控释制剂的制备及释放机制研究

王立, 杨硕, 马维阳, 刘华石, 乔晓溪, 张文君*

哈尔滨商业大学药学院, 黑龙江 哈尔滨 150076

摘要: **目的** 综合利用固体分散体、泡腾技术制备水飞蓟宾(SLB)控释制剂,并考察其释药机制。**方法** 采用单因素考察法,将药物体外释放度作为评价指标,确定SLB控释制剂的最佳处方及制备工艺。采用相似因子(f_2)法考察所制控释制剂的释药机制。**结果** SLB控释片片芯以SLB-聚乙二醇6000固体分散体(1:2)为主药,以酒石酸和碳酸氢钠为泡腾剂,羧甲基纤维素钠为阻滞剂;包衣处方中醋酸纤维素为包衣材料,聚乙二醇400为致孔剂,所制控释片以零级速率释药。释放机制研究中,致孔剂、阻滞剂和泡腾剂对药物释放行为有显著影响,溶出仪转速及释放介质pH值对药物释放行为无显著影响。**结论** SLB控释制剂制备工艺简单,12 h内呈现零级释放($r>0.9965$)。

关键词: 水飞蓟宾;控释制剂;固体分散体;泡腾技术;释放机制;相似因子

中图分类号: R283.6 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2015)08-1145-06

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2015.08.009

Preparation of silybin controlled-release formulations and study on their release mechanism

WANG Li, YANG Shuo, MA Wei-yang, LIU Hua-shi, QIAO Xiao-xi, ZHANG Wen-jun

Pharmaceutical Research Institute, Harbin University of Commerce, Harbin 150076, China

Abstract: **Objective** To prepare silybin (SLB) controlled-release formulations with the utilization of solid dispersion and effervescent technology and to study their release mechanism. **Methods** To determine the optimal formulation and preparation of SLB controlled release formulations was by using single factor test depending on drug release *in vitro*. The similarity factor method was used to explore the release mechanism of the controlled release formulations prepared. **Results** The SLB controlled release formulations cores were prepared using SLB-polyethylene glycol 6000 solid dispersion (1:2) as main drug, tartaric acid and sodium bicarbonate as effervescence, sodium carboxymethyl cellulose as blockers. The tablets were prepared using cellulose acetate as coating materials, polyethylene glycol 400 as porogen. SLB controlled release formulations released at a rate of zero-order. In the research on the release mechanism, the coating solution with/without porogen, tablet cores with/without blockers and effervescence had a significant impact on the drug release. On the contrary, the speed of the dissolution tester and the pH value of the release medium had no significant effect on the drug release. **Conclusion** The preparation process of SLB controlled release formulations is simple. SLB controlled release formulations release with zero-order release in 12 h ($r>0.9965$).

Key words: silybin; controlled release; solid dispersion; effervescent technology; release mechanism; similarity factor

水飞蓟宾(silybin, SLB)主要用于治疗肝硬化、慢性肝炎、与饮酒相关的肝脏疾病等,是世界公认的肝损伤修复药^[1]。SLB的水溶性差,体内消除半衰期短,需频繁给药,口服生物利用度低^[2-3]。于莲等^[4-5]采用叶酸修饰SLB固体脂质纳米粒以增强其体内靶向性,取得了一定的效果。控释制剂具有零级释药的特征,能够降低血药浓度“峰谷”现

象,降低给药频率,减少毒副作用。本实验先利用固体分散体技术^[6-9]提高SLB的溶出速率,然后二次制剂,利用泡腾原理^[10]提供释药动力,制备基于膜控的SLB控释制剂,改善难溶性药物SLB溶解度差的特点,也使药物释放更平稳,利于口服给药生物利用度的提高,同时降低服药次数及不良反应发生率。

收稿日期: 2014-11-25

基金项目: 黑龙江省博士后科研启动金(120575); 哈尔滨商业大学研究生创新项目(YJSCX2014-337HSD)

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: kurb521@126.com

*通信作者 张文君 Tel: 18746065251 E-mail: wenjun0501@126.com

1 仪器与材料

DP30 单冲压片机, 北京国药龙立科技有限公司; JGB-400 高效包衣锅, 上海三利制药装备技术有限公司; UV-2102PC 型紫外可见分光光度计, 尤尼科上海仪器有限公司; SL102N 电子天平, 上海民桥精密科学仪器有限公司; TDA-8002 水浴锅, 余姚市东方电工仪器厂。

SLB 对照品, 上海源叶生物科技有限公司, 批号 20120925, 质量分数 $\geq 98\%$; SLB, 上海江莱生物有限公司, 质量分数 80%; 酒石酸, 天津市光复科技发展有限公司, 批号 20101025; 碳酸氢钠, 天津市风船化学试剂有限公司, 批号 20100523; 醋酸纤维素 (CA), 乙酰率 40%, 上海紫一试剂厂, 批号 ZY131128; 羧甲基纤维素钠 (CMC-Na), 800~1 200, 国药集团化学试剂有限公司, 批号 30036365; 聚乙二醇 (PEG400, 批号 35073; PEG1500, 批号 36366; PEG4000, 批号 35789; PEG6000, 批号 30461)、羟丙基甲基纤维素 (HPMC4000, 批号 27806; HPMC15000, 批号 27624), 阿拉丁化学试剂有限公司; 邻苯二甲酸二乙酯 (DEP), 天津市博迪化工有限公司, 批号 20051125; 聚乙烯吡咯烷酮 (PVP k30), 上海东风生物技术有限公司, 批号 2005925; 甲醇, 色谱纯; 其余药品均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 SLB 固体分散体的制备

按处方称取 SLB 与载体, 将载体 80 °C 加热至熔融, 加入 SLB, 搅拌至混合均匀, 迅速放入 -20 °C 冰箱中, 冷却固化 4 h, 干燥器干燥, 粉碎, 过 80 目筛。

2.2 SLB 控释制剂的制备

2.2.1 片芯制备 称取处方量 SLB 固体分散体, 平均分为 2 份, 分别加入处方量阻滞剂、酸源酒石酸和碱源碳酸氢钠, 过筛混匀, 加入适量 3% PVP k30 无水乙醇溶液作为黏合剂, 酸源、碱源分别制软材, 16 目筛制粒, 干燥, 所得 2 份干颗粒与 1% 滑石粉 (占总物料质量) 混匀, 压片, 得到每片含药 47 mg 的片芯。

2.2.2 包衣液配制 30 mg/mL CA 的丙酮溶液中, 加入处方量致孔剂和增塑剂, 搅拌均匀。

对片芯进行包衣, 得到 SLB 控释制剂。

2.3 定量测定

精密称取 5 mg SLB 对照品, 置于 100 mL 量瓶中, 无水乙醇稀释至刻度, 得储备液质量浓度为 50

μg/mL。精密吸取储备液, 用 pH 6.8 PBS 配制质量浓度分别为 4、8、12、16、20 μg/mL 的对照品溶液, 紫外 287 nm 处测吸光度 (A) 值。以 A 对质量浓度 (C) 进行线性回归, 得标准曲线方程 $A=0.029 C-0.004 2$, $r=0.999 9$, 线性范围 4~20 μg/mL。日内精密度 RSD $<1.46\%$; 日间精密度 RSD $<1.82\%$; 回收率为 97.8%~99.4%, RSD $<1.57\%$; PBS (pH 6.8) 中 SLB 24 h 的稳定性 RSD 为 1.68% ($n=9$)。

取 SLB 控释制剂 10 片, 剥去衣膜, 研细, 精密称取适量粉末 (约相当于 SLB 50 mg), 置 100 mL 量瓶中, 加入适量 pH 6.8 PBS 超声溶解, 并定容至刻度, 过 0.45 μm 滤膜, 吸取 2 mL 续滤液稀释至 100 mL 量瓶中, 紫外测定 A 值, 代入标准曲线计算其量。

2.4 体外释放度测定

2.4.1 SLB 固体分散体溶出度测定 采用《中国药典》2010 年版第二部溶出度测定法第二法装置, 溶出介质为已脱气的 pH 6.8 的 PBS 900 mL, 温度为 (37.0 $\pm$ 0.5) °C, 转速 60 r/min。分别于 5、10、20、30、45、60、90、120 min 取样 5 mL (同时迅速补回 5 mL 同温的新鲜溶出介质), 过 0.45 μm 滤膜, 续滤液于 287 nm 测定 A 值, 代入标准曲线方程, 并计算累积溶出度。

2.4.2 SLB 控释制剂释放度测定 采用《中国药典》2010 年版第二部溶出度测定法第一法装置, 转速 80 r/min, 分别于 2、4、6、8、10、12 h 取样 5 mL (同时迅速补回 5 mL 同温的新鲜溶出介质), 其余条件与 SLB 固体分散体溶出度测定方法相同。

2.5 SLB 固体分散体处方单因素考察

2.5.1 载体材料种类对 SLB 溶出的影响 实验考察了 PEG1500、PEG4000、PEG6000 作为载体材料时对 SLB 溶出的影响。SLB 与载体材料质量比均为 1:5, 制备的固体分散体进行溶出度检测, 结果见图 1。结果显示, PEG6000 作为载体材料时, SLB 的溶出速率、累积溶出度相对较高, 故选择 PEG6000 为载体材料。

2.5.2 PEG6000 对 SLB 溶出的影响 将 SLB 与 PEG6000 按质量比 1:5 混匀, 过 80 目筛, 得到二者物理混合物。SLB 与 PEG6000 质量比 1:5 制备 SLB 固体分散体。比较物理混合物、固体分散体、SLB 原料药 3 者溶出情况, 结果见图 2。结果表明, PEG6000 与 SLB 以物理混合的形式并不能使 SLB 溶出速率增加, 而制成固体分散体则可以大幅增加

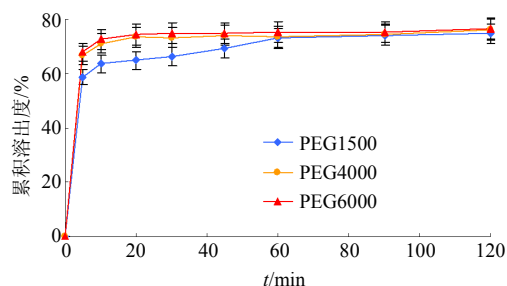


图1 不同载体材料对SLB溶出的影响 ($\bar{x} \pm s, n=6$)

Fig. 1 Effects of different kinds of carrier materials on dissolution of SLB ($\bar{x} \pm s, n=6$)

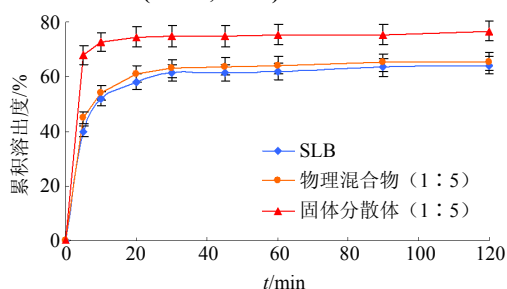


图2 PEG6000对SLB溶出的影响 ($\bar{x} \pm s, n=6$)

Fig. 2 Effects of PEG6000 on dissolution of SLB ($\bar{x} \pm s, n=6$)

SLB的溶出速率。

2.5.3 SLB与PEG6000比例对SLB溶出的影响 SLB与载体材料PEG6000质量比依次为1:1、1:2、1:3、1:5、1:7，制备固体分散体，溶出情况见图3。结果表明，1:2、1:3、1:5、1:7的溶出速率和累积溶出度明显高于其他，由于后期制备SLB控释片的载药量有限，故选择二者质量比为1:2。

2.5.4 SLB固体分散体最优处方 综上，得到SLB固体分散体最优处方，即SLB 30 g、PEG6000 60 g。

2.6 SLB控释制剂处方单因素考察

2.6.1 阻滞剂种类对药物释放的影响 实验选用CMC-Na、HPMC15000、HPMC4000作为片芯阻滞

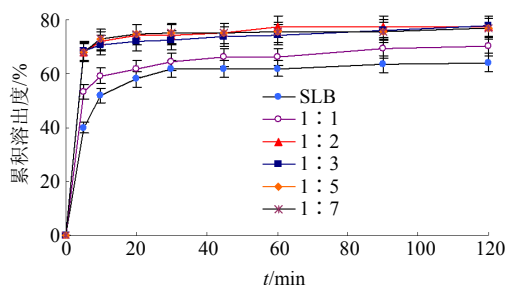


图3 不同SLB与PEG6000比例对SLB溶出的影响 ($\bar{x} \pm s, n=6$)

Fig. 3 Effects of different ratios of SLB and PEG6000 on dissolution of SLB ($\bar{x} \pm s, n=6$)

剂，考察其对药物释放的影响。结果见图4。3者作为阻滞剂时均符合零级动力学特点。其中，CMC-Na作为阻滞剂时，12 h内累积释放度最高。因而选择CMC-Na为阻滞剂。

2.6.2 包衣增加质量对药物释放的影响 考察包衣增加质量分别为3%、5%、7%时，对药物释放的影响，结果见图5。当包衣增加质量达到5%时，控释片累积释放度较好，释药符合零级动力学。故选择5%水平的包衣增加质量。

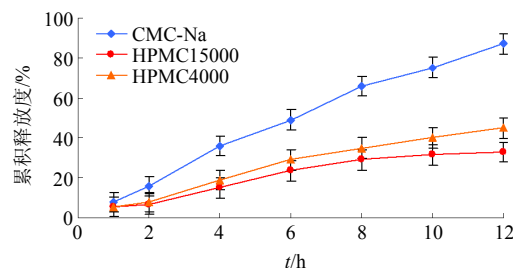


图4 阻滞剂种类对药物释放的影响 ($\bar{x} \pm s, n=6$)

Fig. 4 Effects of different kinds of blockers on drug release ($\bar{x} \pm s, n=6$)

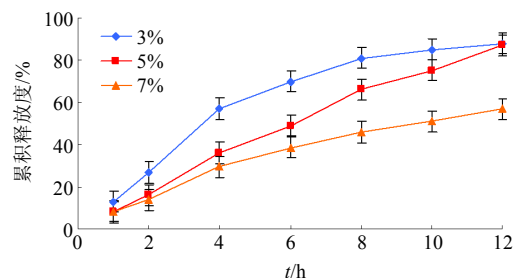


图5 包衣增加质量对药物释放的影响 ($\bar{x} \pm s, n=6$)

Fig. 5 Effects of different coating levels on drug release ($\bar{x} \pm s, n=6$)

2.6.3 致孔剂种类对药物释放的影响 分别选用PEG400、PEG1500、PEG4000作为致孔剂，考察其对药物释放的影响，结果见图6。3者作为致孔剂，释药行为均符合零级动力学特点，PEG400作为致孔剂时，累积释放度相对较高，故选择PEG400作为致孔剂。

2.6.4 致孔剂用量对药物释放的影响 实验选取30%、50%、70%（占包衣材料CA的质量分数）3个水平的致孔剂（PEG400）用量，考察致孔剂用量对药物释放的影响，结果见图7。结果表明，50%致孔剂用量所制控释片累积释放度更高，且符合零级释药，故选择50%水平的致孔剂用量。

2.6.5 增塑剂用量对药物释放的影响 分别选取0%、10%、20%（占CA的质量分数）水平增塑剂（DEP）

用量,考察不同 DEP 用量对控释片释药的影响,结果见图 8。DEP 用量对控释片释药行为、累积释放度无显著影响。但考虑到增塑剂可增加包衣膜柔韧性,使衣膜与片芯贴服,因而选用 10% 水平 DEP 用量。

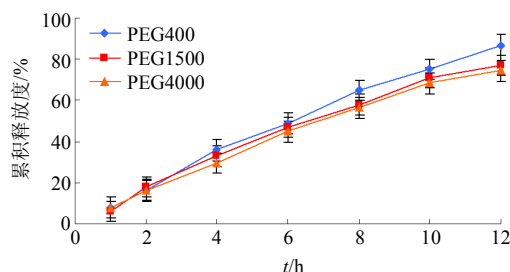


图 6 致孔剂种类对药物释放的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

Fig. 6 Effects of different kinds of porogens on drug release ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

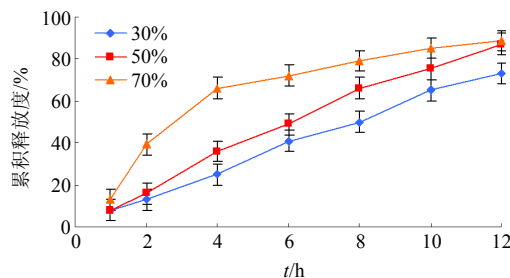


图 7 不同致孔剂用量对药物释放的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

Fig. 7 Effects of PEG400 in different amounts on drug release ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

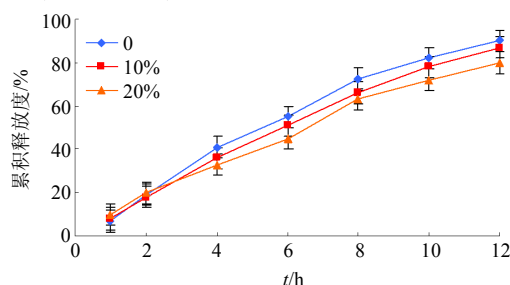


图 8 不同增塑剂用量对药物释放的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

Fig. 8 Effects of DEP in different amounts on drug release ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

2.6.6 最优处方确定与验证 由以上单因素考察结果,得到最佳处方:片芯(每片)为 SLB-PEG6000 固体分散体(1:2) 175 mg、CMC-Na 60 mg、酒石酸 60 mg、碳酸氢钠 65 mg、滑石粉 2%、3% PVP k30 无水乙醇溶液适量;包衣液为 CA 30 g、PEG400 15 mL、DEP 3 mL,加丙酮溶液至 1 000 mL。按最优处方制备 3 批 SLB 控释片,考察 3 个批次间重现性,结果见图 9,表明批次间重现性良好。

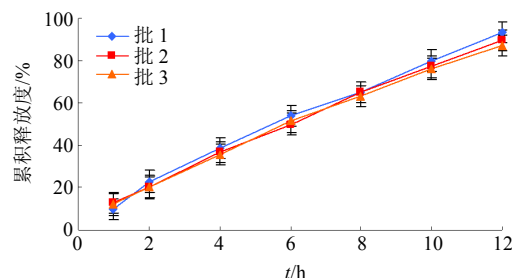


图 9 最优处方的体外累积释放度 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

Fig. 9 *In vitro* cumulative release of best prescription ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

2.7 SLB 控释制剂释放机制的研究

2.7.1 评价方法 采用美国 FDA 颁布的相似因子(f_2)法评价各因素对自制 SLB 控释制剂释药的影响,考察其释药机制, f_2 公式如下^[11]:

$$f_2 = 50 \lg \left\{ \left[1 + \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n W_i (\bar{R}_i - \bar{T}_i)^2 \right]^{-0.5} \times 100 \right\}$$

其中, n 为取样点数目, $\bar{R}_i$ 与 $\bar{T}_i$ 分别为 t 时间点参比制剂和待测制剂平均累积百分率, W_i 为权重系数,本实验 W_i 为 1

f_2 值在 50~100,即 2 条曲线相似。 f_2 值越接近 100,2 条曲线的相似度越高; f_2 值越小,2 条曲线差异越大。

2.7.2 渗透压对药物释放的影响 以水及 0.5、1.0 mol/L NaCl 溶液代表不同渗透压的释放介质,考察渗透压对控释片释药的影响,结果见图 10。其中在水中与在不同浓度 NaCl 溶液中的释药曲线 f_2 值分别为 35.75 和 26.22,可知渗透压对控释片释药有显著影响,证明包衣膜内外的渗透压差对控释片释药提供了一定释药动力。

2.7.3 扩散作用对药物释放的影响 以 PEG6000 代替处方量泡腾剂和阻滞剂,其他辅料及工艺不变,制备待测制剂,以自制 SLB 控释制剂为参比制剂,考察扩散作用对控释片释药是否有贡献,结果见图 11。二者释药曲线 f_2 值为 20.34,待测制剂 12 h 内

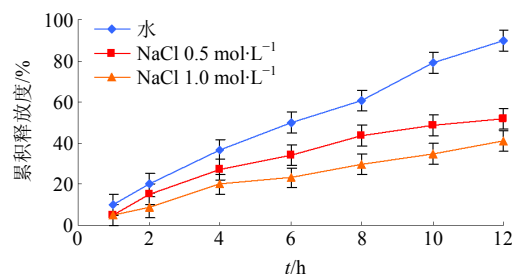


图 10 渗透压对药物释放的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 12$)

Fig. 10 Effects of osmotic pressure on drug release ($\bar{x} \pm s, n = 12$)

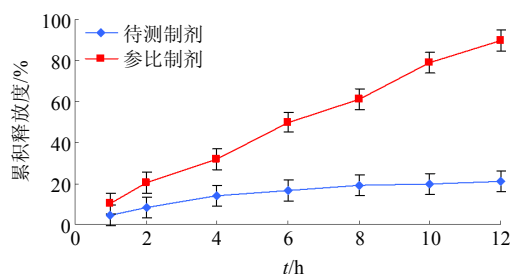


图 11 扩散作用对药物释放的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 12$)

Fig. 11 Effects of diffusion on drug release ($\bar{x} \pm s, n = 12$)

累积释放度达到 20%，表明扩散作用对控释片释药有一定贡献。

2.7.4 CMC-Na 对药物释放的影响 按表 1 中处方制备待测、参比制剂片芯，包衣处方、工艺不变，考察 CMC-Na 对释药的影响，结果见图 12。参比制剂/待测制剂 I 的 f_2 值为 31.59，说明有无 CMC-Na 的加入对控释制剂的释药有显著影响。待测制剂 I 相比于参比制剂，前期释药速率快，说明 CMC-Na 起到阻滞作用。待测制剂 II/待测制剂 III 的 f_2 值为 68.13，即没有显著性差异。待测制剂 II 在 6 h 以后的累积释放度略高于待测制剂 III，说明 CMC-Na 水化后具有助悬作用，在一定程度上促进了释药。

2.7.5 泡腾剂对药物释放的影响 以 PEG6000 替代处方量泡腾剂，其他辅料、工艺不变，制得待测制剂，以自制的 SLB 控释制剂为参比制剂，考察泡腾剂对控释制剂释药的作用，结果见图 13。二者释

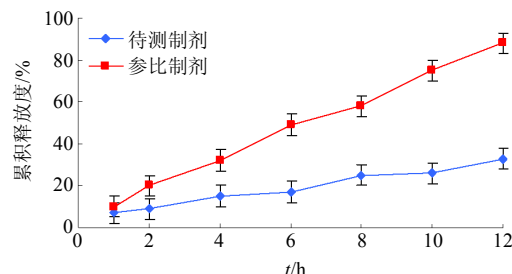


图 13 泡腾剂对药物释放的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 12$)

Fig. 13 Effects of effervescent on drug release ($\bar{x} \pm s, n = 12$)

药曲线的 f_2 值为 24.51，且参比制剂各时间点对应的累积释放度均高于待测制剂，证明泡腾剂遇水产生的 CO_2 在控释片释药过程中起到提供释药动力的作用。

2.7.6 有/无致孔剂对药物释放的影响 以有/无 PEG400 的 2 种包衣液对同一批片芯进行包衣，考察 SLB 控释片的释药途径，结果见图 14。 f_2 值为 34.06，包衣液中无致孔剂时，在 0~2 h 内无药物释放，在 4 h 时释放大量药物，说明包衣膜破裂、发生突释，证明 SLB 控释制剂的释药途径为 PEG400 溶于释放介质后在包衣膜表面形成的孔道。

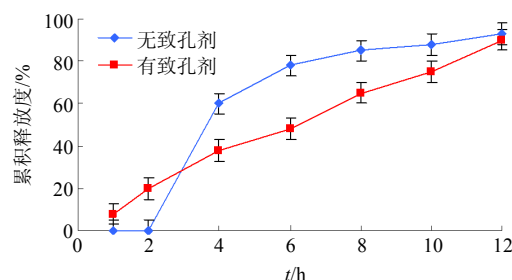


图 14 有/无致孔剂对药物释放的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 12$)

Fig. 14 Effects with/without PEG400 on drug release ($\bar{x} \pm s, n = 12$)

2.7.7 溶出仪转速对药物释放的影响 将同一批 SLB 控释片分别以 60、80、100 r/min 转速进行释放度实验，考察溶出仪转速对药物释放的影响，结果见图 15。所得 f_2 值均在 50~100，即溶出仪转速对药物释放无影响，同时也说明扩散机制对控释片的释药贡献所占比例较小。

2.7.8 释放介质 pH 值对药物释放的影响 分别采用 pH 6.8、7.4 的 PBS 和动态介质 [pH 1.2 盐酸溶液 (0~2 h)，pH 7.4 PBS (2~12 h)]^[12] 作为释放介质，考察释放介质 pH 值对释药的影响，结果见图 16。 f_2 值均在 50~100，即释放介质 pH 值对控释制剂释药无明显影响。

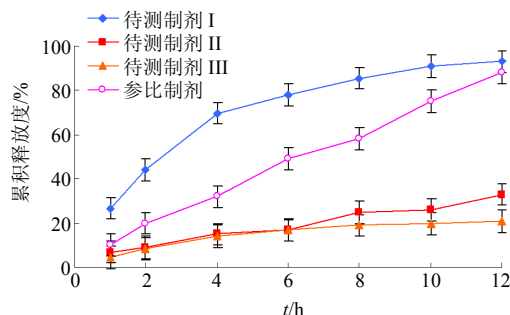
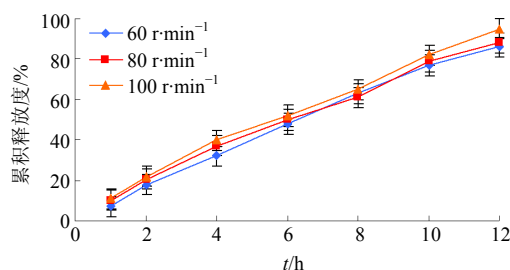
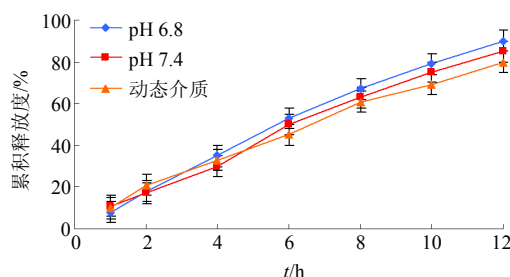


图 12 CMC-Na 对药物释放的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 12$)

Fig. 12 Effects of CMC-Na on drug release ($\bar{x} \pm s, n = 12$)

表 1 待测制剂和参比制剂的处方
Table 1 Prescriptions of test and reference preparation

样品	泡腾剂	阻滞剂	主药
待测制剂 I	处方量	PEG6000	处方量
待测制剂 II	PEG6000	处方量	处方量
待测制剂 III	PEG6000	PEG6000	处方量
参比制剂	处方量	处方量	处方量

图 15 不同转速对药物释放的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 12$)Fig. 15 Effects of different speeds on drug release ($\bar{x} \pm s, n = 12$)图 16 不同 pH 释放介质对药物释放的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 12$)Fig. 16 Effects of different pH media on drug release ($\bar{x} \pm s, n = 12$)

2.7.9 释药机制 所制控释片的释药动力为泡腾剂遇水产生 CO_2 气体形成的气压、泡腾剂中酒石酸和 NaHCO_3 反应后生成盐形成的渗透压、低黏度 CMC-Na 的助悬作用及贡献较小的扩散作用。释药途径为 PEG400 溶解后在包衣膜表面产生的孔道。此外, SLB 控释片的释药不受溶出仪转速及释放介质 pH 值的影响。

3 讨论

选择酒石酸作为泡腾剂酸源, 根据其 与碱源 NaHCO_3 反应产生的气泡强度大, 且相对于柠檬酸作为酸源, 不易粘冲。

固体分散体技术将难溶性 SLB 分散在水溶性 PEG6000 中, 通过将 SLB 分散, 减少聚集, 改变 SLB 晶型, 形成无定形结构, 提高 SLB 溶解性能。实验选用最常用的载体材料——PEG, 并采用其作为载体常用的熔融法制备固体分散体, 避免了有机试剂的使用, 制备方便, 易于粉碎^[13]。相对于溶剂法制备的固体分散体黏度小, 脆度大, 便于后期压片。

选择 CA 作为包衣材料基于其对水分的通透性优于乙基纤维素等常用的包衣膜材料, 且其对水的通透性由乙酰化率决定, 同时成膜性好, 包衣膜不易破裂。

自制的 SLB 控释制剂利用扩散原理与渗透压原理相结合, 并融合了泡腾和固体分散体技术, 达到控释效果。

包衣膜内的 SLB 固体分散体首先溶解成溶液, 在泡腾剂遇水产生的 CO_2 气体推动、膜内外渗透压差、高分子材料助悬及一定的扩散作用下, 通过包衣膜上释药孔向外界释放, 其中包衣膜厚度、包衣膜中致孔剂的用量及高分子材料的阻滞作用, 控制了释药速率的快慢, 以达到控释效果。

参考文献

- [1] Lee J I, Hsu B H, Wu D, *et al.* Separation and characterization of silybin, isosilybin, silydianin and silychristin in milk thistle extract by liquid chromatography-electrospray tandem mass spectrometry [J]. *J Chromatogr A*, 2006, 1116(1/2): 57-68.
- [2] Kvasnicka F, Biba B, Sevcík R, *et al.* Analysis of the active components of silymarin [J]. *J Chromatogr A*, 2003, 990(1/2): 239-245.
- [3] 杨 晋, 刘雅敏, 刘延泽. 水飞蓟素药学研究进展 [J]. 天然产物研究与开发, 2004, 16(2): 185-187.
- [4] 于 莲, 杜 妍, 田丽华, 等. 叶酸修饰水飞蓟宾固体脂质纳米粒的制备及其对 A549 细胞抑制作用研究 [J]. 中草药, 2013, 44(2): 158-164.
- [5] 于 莲, 杜 妍, 平 洋, 等. 叶酸修饰的水飞蓟宾固体脂质纳米粒体内药动学及靶向性研究 [J]. 中草药, 2014, 45(8): 1110-1114.
- [6] 邓 莉, 邹 豪, 蒋雪涛. 水飞蓟宾固体分散体的制备及体外溶出研究 [J]. 第二军医大学学报, 2000, 21(10): 961-964.
- [7] 缪海均, 刘皋林, 钱 方, 等. 水飞蓟宾固体分散体胶囊的人体生物利用度 [J]. 第二军医大学学报, 2000, 21(10): 965-967.
- [8] 傅 聪, 杨 硕, 王 立. 将难溶性药物制成单层渗透泵片的中间技术-固体分散体技术 [J]. 黑龙江医药, 2013, 26(6): 1016-1018.
- [9] 陈 超, 周福军, 刘时乔, 等. 固体分散技术在中药制剂中的应用 [J]. 药物评价研究, 2011, 34(4): 279-282.
- [10] 王 立, 张 君, 王文倩. 葛根素泡腾性渗透泵控释片的制备及其体外评价 [J]. 中草药, 2013, 44(6): 686-691.
- [11] 谢沐风. 溶出曲线相似性的评价方法 [J]. 中国医药工业杂志, 2009, 40(4): 308-311.
- [12] 葛乐乐, 范 辉. 特拉唑嗪单芯渗透泵片研制及其控制释放的因素 [J]. 中国医院药学杂志, 2007, 27(6): 740-743.
- [13] Heo M Y, Piao Z Z, Kim T W, *et al.* Effect of solubilizing and microemulsifying excipients in polyethylene glycol 6000 solid dispersion on enhanced dissolution and bioavailability of ketoconazole [J]. *Arch Pharm Res*, 2005, 28(5): 604-611.