

海蒙制酸缓释片制备工艺研究

张爱丽¹, 邵杰^{2,3}, 张庆芬^{2,3}, 王振中^{2,3}, 萧伟^{2,3*}

1. 江苏联合职业技术学院连云港中医药分院, 江苏 连云港 222007

2. 江苏康缘药业股份有限公司, 江苏 连云港 222001

3. 中药制药过程新技术国家重点实验室, 江苏 连云港 222001

摘要: 目的 优选海蒙制酸胃漂浮缓释片的最优处方配比, 并考察其体外释药特征。方法 利用 Plackett-Burman 设计实验, 以 CaCO_3 在 2、6、12 h 累积释放率的综合评分为指标, 筛选出影响缓释片制备的 3 个主要影响因素: 骨架材料、助漂剂、填充剂, 并确定非主要影响因素的水平。在此基础上, 利用 Box-Behnken 中心复合原理设计 3 因素 3 水平实验, 以累积释放率为指标优选处方, 并利用响应优化器优化实验结果, 拟合释药动力学方程。结果 优化后的最佳处方为海螵蛸 225.0 mg、蒙脱石 25.0 mg, 加入辅料羟丙基甲基纤维素 (HPMC K100M) 100.0 mg、微晶纤维素 (MCC) 48.3 mg、乙基纤维素 (EC) 25.0 mg、十八醇 74.7 mg, 5% 聚乙烯吡咯烷酮 (PVP-K30) 的乙醇溶液作黏合剂。用 Minitab 优化方案制得的缓释片与模型预测值基本一致, 所制备片剂的漂浮时间在人工胃液中均能持续 12 h 以上, 体外释药符合一级释药模型。结论 海蒙制酸缓释片处方合理, 制备工艺可行, 12 h 内有良好的体外释药性。

关键词: 海螵蛸; 胃漂浮缓释片; 制备工艺; 体外释放; Minitab

中图分类号: R283.6 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2015)23-3514-06

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2015.23.012

Preparation technology of Haimeng Zhisuan sustained release tablets

ZHANG Ai-li¹, SHAO Jie^{2,3}, ZHANG Qing-fen^{2,3}, WANG Zhen-zhong^{2,3}, XIAO Wei^{2,3}

1. Lianyungang TCM Branch, Jiangsu Union Technical Institute, Lianyungang 222007, China

2. Jiangsu Kanion Pharmaceutical Co., Ltd., Lianyungang 222001, China

3. State Key Laboratory of Pharmaceutical Process New-teach for Chinese Medicine, Lianyungang 222001, China

Abstract: Objective To optimize the formulation of Haimeng Zhisuan gastric floating sustained-release tablets and to investigate its *in vitro* release properties. **Methods** Plackett-Burman design was used to screen three most influential factors, i.e. matrices, floating material, and fillers which had significant impact on the preparation of floating sustained-release tablet by evaluating the cumulative release rate of CaCO_3 at 2, 4, and 12 h; The levels of non-important factors were also determined. A 3-factor, 3-level Box-Behnken design was led to optimize the formulation, using cumulative release rate as index. The experiment result was optimized and the drug release kinetics equation was fitted by response optimizer. **Results** The optimized tablet formulation was as follows: cuttlebone 225.0 mg, Montmorillonite 25.0 mg, HPMC K100M 100.0 mg, MCC 48.3 mg, EC 25.0 mg, searyl alcohol 74.7 mg, and 5% PVP-K30 ethanol solution as adhesive. The experimental data of optimized tablet were similar to the predicted values. The floating duration was over 12 h in simulated gastric fluid. Data of the *in vitro* release were fitted to the first-order equation. **Conclusion** Formulation of Haimeng Zhisuan floating sustained-release tablet is found to be reasonable. The preparation technology is feasible. The tablet shows good *in vitro* release properties within 12 h.

Key words: cuttlebone; gastric floating sustained-release tablet; preparation technology; *in vitro* release; Minitab

收稿日期: 2015-05-29

基金项目: 科技部重大新药创制项目: 现代中药创新集群与数字制药技术平台 (2013ZX09402203)

作者简介: 张爱丽 (1972—), 女, 江苏连云港人, 副教授, 硕士, 从事中药制剂研究工作。E-mail: 251866513@qq.com

*通信作者 萧伟, 研究员级高级工程师, 南京中医药大学博士生导师, 主要从事中药新药研究及中药制药新技术研究。

Tel: (0518)81152325 Fax: (0518)81152327 E-mail: wzhhz-nj@163.com

海螵蛸为乌贼科海洋动物无针乌贼 *sepiella maindroni de rochebrune* 或金乌贼 *Sepia esculenta* Hoyle 的干燥内壳。用于溃疡病、胃酸过多、胃痛吞酸等症，是一味常用的海洋中药。海螵蛸制酸止痛的作用源于其富含的碳酸钙，可中和胃酸，用于治疗 and 缓解消化性溃疡、慢性胃炎等引起的胃酸过多^[1]。但目前含有海螵蛸的药物仅限于普通制剂，存在碳酸钙与胃酸反应速度过快、制酸止痛作用时间短、短时间内放出较多的 CO₂ 易引起胃胀等不良反应^[2]。考虑到海螵蛸药物的性质特点，为适当减慢海螵蛸与胃酸反应速率，延长制酸止痛时间，本实验拟将海螵蛸制成胃漂浮型缓释片。

处方中加入蒙脱石作辅药，除了作为黏膜的保护剂，防止胃酸对消化道黏膜的侵害外，蒙脱石与海螵蛸充分混合后，形成具有新颖结构的复合粒子，使海螵蛸与胃酸反应的接触面积减少，延长主药与胃酸中和反应的时间，从而达到蒙脱石对海螵蛸药物的缓释作用^[3]。

胃漂浮型缓释片剂是以亲水凝胶为骨架，并加入一些附加剂来增加浮力，使之漂浮于胃液表面，延长药物在体内的滞留时间，从而达到延缓释放和增加吸收的目的^[4]。本研究利用 Minitab 软件中的 Plackett-Burman 设计对可能影响片剂释放度和漂浮性能的骨架材料、填充剂、阻滞剂、助漂剂、黏合剂、药片硬度等 6 大因素进行筛选。在此基础上，采用 Box-Behnken 和响应优化器对方辅料用量进行优化，为进一步研究开发新药制剂奠定基础。

1 仪器与材料

ZP-35B 型旋转式压片机，上海天祥制药机械有限公司；260 型粉碎机，哈尔滨纳诺技术经济开发有限公司；YK-160 型摇摆制粒机，常州市磐丰干燥设备有限公司；DZF 6020 型真空干燥箱，杭州蓝天化验仪器厂；BJ-I 型智能崩解时限仪，天津市新天光分析仪器技术有限公司；FA-2004 型电子天平，上海精密仪器厂。

海螵蛸购自安徽亳州药材市场，经江苏康缘药业股份有限公司高级工程师吴舟鉴定，为乌贼科动物无针乌贼 *Sepiella maindroni de Rochebrune* 的干燥内壳；蒙脱石，内蒙古润隆化工有限责任公司；盐酸、氢氧化钾、基准氧化锌、氯化铵、甲基红、氨水、乙二胺四乙酸二钠（EDTA-2Na）、钙黄绿素均为分析纯，上海国药集团化学试剂有限公司；铬黑 T，批号 F1320033，上海晶纯生化科技股份有限

公司；羟丙基甲基纤维素（HPMC K4M、K100M），上海 Colorcon 公司；微晶纤维素（MCC），安徽山河药用辅料有限公司；聚乙烯吡咯烷酮（PVP-K30），武汉江民华泰医药化工有限公司；乙基纤维素（EC），泸州化工厂医药辅料厂；聚丙烯酸树脂 III 号（Eudragit III），连云港万泰医药有限公司；预胶化淀粉（Starch 1500）、十六醇、十八醇、硬脂酸镁均购自湖州展望药业有限公司；其他试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 碳酸钙测定

2.1.1 EDTA-2Na 滴定液标定^[5] 取于 800 °C 灼烧至恒定质量的基准物氧化锌 0.10 g，精密称定 5 份，加稀盐酸 3 mL 使溶解，加水 20 mL，加 0.025% 甲基红乙醇溶液 1 滴，滴加氨试液至溶液显淡黄色，加水 25 mL，氨-氯化铵缓冲液（pH 10.0）10 mL，滴加铬黑 T 指示剂少许，滴定液滴定至溶液由紫色变蓝色，将滴定的结果用空白实验校正。每 1 毫升 EDTA-2Na（0.05 mol/L）相当于 3.391 mg 的氧化锌，EDTA-2Na 溶液平均消耗量为 24.15 mL，经计算本滴定液浓度为 42.4 mmol/L，每 1 毫升此滴定液相当于 4.240 mg 碳酸钙。

2.1.2 定量测定^[6] 取样品溶液置于锥形瓶中，滴加稀盐酸 3 mL，摇匀，加水 50 mL 摇匀，加甲基红指示液 1 滴，滴加 10% 氢氧化钾至溶液显黄色，继续多加 6 mL，加钙黄绿素指示剂少量，用 EDTA-2Na 滴定液滴定至溶液黄绿色消失而显橙色。按上述方法对不同时间收集的样品溶液进行碳酸钙定量测定。

2.2 释放度测定方法^[7]

取海螵蛸制酸缓释片 6 片，按《中国药典》2010 年版二部附录 XD 释放度第三法进行体外释放度测定，以 100 mL 脱气纯化水为释放介质，转速为 100 r/min，温度为（37±0.5）°C，依法操作，分别于 2、6、12 h 取样 5 mL（同时补充相同温度相同体积溶出介质），定量移入锥形瓶内，按“2.1.2”项下测定，计算碳酸钙累积释放率（Q_n）。对缓释片 Q₂、Q₆ 和 Q₁₂ 进行综合考察，采用综合评分法^[8]对 Plackett-Burman 及 Box-Behnken 实验结果进行分析。综合评分 $Y=|Q_2-0.35|+|Q_6-0.70|+|Q_{12}-0.90|$ 。以 Y 值为考察指标，Y 值越小，释药效果越好，以最小者为最适处方。

2.3 漂浮性能评价^[9]

片剂从开始投入释放介质中到浮至液面所需的

时间为起漂时间,自浮起至持续漂浮在介质表面不下沉的时间记为漂浮滞后时间(floating lag time, FLT)。取海蒙制酸缓释片各6片依次投入盛有150 mL人工胃液的烧杯中,温度为 $(37 \pm 0.5)^\circ\text{C}$,转速100 r/min,观察并记录每片药片的FLT。

2.4 制备工艺

按处方量称取过80目筛的主药和辅料,采用等量递加法混匀,加入适量黏合剂制软材,过20目筛制粒,于 60°C 干燥4 h,再过18目筛整粒,干颗粒中加入硬脂酸镁适量,混匀,压片,片径10 mm,片质量约为500 mg,片芯硬度为50~90 N,本品每片含海螵蛸225.0 mg。

2.5 海蒙制酸缓释片处方筛选

2.5.1 海螵蛸与蒙脱石配伍质量比考察 按照“2.4”项下方法制备海蒙制酸缓释片,固定其他辅料用量,考察海螵蛸和蒙脱石配伍质量比分别为12:1、9:1、6:1对碳酸钙释放度的影响。另取海螵蛸仅与填充剂MCC混匀,采用湿法制粒,压制成单纯的海螵蛸普通片(单纯的海螵蛸普通片的配方中海螵蛸的用量为300 g, MCC的用量为200 g,二者混匀后,湿法制粒,干燥,整粒,加适量硬脂酸镁,压制成普通片剂。以考察不加其他缓释辅料的情况下对片剂释放度的影响)。由图1可知,单纯的海螵蛸片与盐酸反应的速率较大,可以推断用于中和胃酸的时间较短。加入蒙脱石及其他辅料后,反应速度变慢,制酸时间延长。随着蒙脱石用量的增加,药物扩散速度减慢,降低了药物的释放速度。为保证缓释片载药量并兼顾考虑蒙脱石对胃黏膜的保护作用,故选择海螵蛸与蒙脱石配伍质量比为9:1。

2.5.2 Plackett-Burman 设计筛选主因素 本实验利用 Minitab 软件对海蒙制酸缓释片所用辅料进行筛选, Plackett-Burman 设计法是一种2水平的试验设

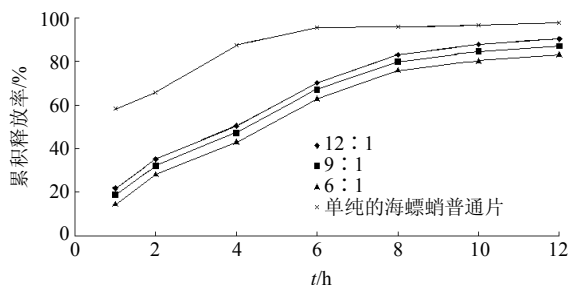


图1 蒙脱石不同用量比例对释放率的影响

Fig. 1 Effect of montmorillonite at different concentration on release rate

计方法,它用最少数试验次数达到因素的主效果得到尽可能精确估计的目的,适用于从众多的考察因素中快速有效地筛选出最为重要的几个因素,供进一步研究^[10]。

在前期预实验基础上,本实验选取影响最大的6个因素,每个因素取2个水平(-1、1),即:骨架材料(A, HPMC K100M、HPMC K4M)、填充剂(B, MCC、Starch 1500)、阻滞剂(C, Eudragit III、EC)、助漂剂(D, 十六醇、十八醇)、黏合剂(E, 2% EC 乙醇溶液、5% PVP-K30 乙醇溶液)、药片硬度(F, 50、90 N)。根据片剂的可压性及成型性固定处方中A、B、C、D因素中各辅料的用量分别为片质量的15%、10%、5%、10%, Plackett-Burman 设计生成的12次试验,每个试验号重复3次,实验结果以释放度综合评分的3次平均值为考察指标, Plackett-Burman 试验设计及筛选结果见表1。

由图2可知,6个因素对考察指标影响的次序为 $A > D > B > F > C > E$,其中因素A、D和B效应显著,可作为进一步优化的因素。对A、B、D3个主因素再次进行单因素预试验考察,最后主因素的辅料确定为骨架材料HPMC K100M、填充剂MCC、助漂剂十八醇。因素C、E、F效应不显著,对试验结果影响不大,考虑到受海螵蛸中碳酸钙碱性成分影响,可能会改变Eudragit III的溶解性,在下一步研究中,确定阻滞剂为5% EC,黏合剂确定为5% PVP-K30 乙醇溶液,药片硬度为50 N。

2.5.3 Box-Behnken 试验设计 根据 Box-Behnken 的中心复合实验设计原理,综合单因素实验结果,以 Q_2 、 Q_6 和 Q_{12} 释放度的综合评分值(Y)为考察指标,选取骨架材料用量(X_1)、填充剂用量(X_2)、助漂剂用量(X_3)3个对缓释片质量影响较显著的因素为自变量,每个自变量的低、中、高实验取值以占片质量比例计算,水平分别以-1、0、1进行编码。按“2.4”项下方法制备压片,片质量约500 mg,每片含海螵蛸225.0 mg、蒙脱石25.0 mg,每个试验号重复3次,实验结果取均值,试验设计和结果见表2。

2.5.4 Box-Behnken 试验结果分析 由 Minitab 软件中 DOE 程序对表2中的实验数据进行分析,经过二项式回归拟合后,得出释放度综合评分Y值与影响因素X之间的拟合方程: $Y = 8.54 - 4.37 X_1 - 0.52 X_2 + 0.39 X_3 + 1.98 X_1^2 - 1.10 X_3^2 - 1.99 X_1 X_2 - 1.69 X_1 X_3 - 0.09 X_2 X_3$ 。其标准偏差为1.125 2,回归

表 1 Plackett-Burman 试验设计及结果 ($n = 3$)

Table 1 Design and results of Plackett-Burman test ($n = 3$)

试验号	A	B	C	D	E	F/N	累积释放率/%			Y/%
							2 h	6 h	12 h	
1	HPMC K100M	MCC	Eudragit III	十八醇	5% PVP 乙醇溶液	90	36.01	73.07	91.89	5.97
2	HPMC K100M	MCC	EC	十八醇	5% PVP 乙醇溶液	50	35.34	72.45	91.05	3.84
3	HPMC K4M	Starch 1500	Eudragit III	十八醇	5% PVP 乙醇溶液	50	31.35	65.01	85.63	13.01
4	HPMC K4M	Starch 1500	Eudragit III	十八醇	2% EC 乙醇溶液	50	38.96	75.62	95.54	15.12
5	HPMC K100M	Starch 1500	Eudragit III	十六醇	2% EC 乙醇溶液	90	37.24	75.08	93.03	10.35
6	HPMC K100M	Starch 1500	EC	十八醇	2% EC 乙醇溶液	90	36.82	74.66	93.08	9.56
7	HPMC K100M	Starch 1500	EC	十六醇	5% PVP 乙醇溶液	50	37.11	74.86	93.84	10.81
8	HPMC K4M	Starch 1500	EC	十六醇	5% PVP 乙醇溶液	90	30.79	58.96	85.23	20.02
9	HPMC K100M	MCC	Eudragit III	十六醇	2% EC 乙醇溶液	50	36.45	74.25	91.31	7.01
10	HPMC K4M	MCC	Eudragit III	十六醇	5% PVP 乙醇溶液	90	31.44	63.11	83.78	16.67
11	HPMC K4M	MCC	EC	十八醇	2% EC 乙醇溶液	90	37.34	75.89	93.77	12.00
12	HPMC K4M	MCC	EC	十六醇	2% EC 乙醇溶液	50	39.36	76.06	97.88	18.30

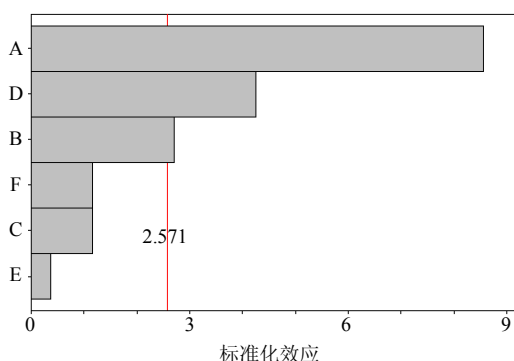


图 2 影响因素标准化的帕拉图

Fig. 2 Pareto chart of influencing factor standardization

方程的系数 R^2 为 0.971 1, 预测 R^2 为 0.578 6, 调整后 R^2 为 0.919 0, 说明方程可靠性较高。失拟项 P 值为 0.153, 大于 0.05, 表明失拟项相对于绝对误差是不显著的, 说明该回归方程对实验拟合情况较好。

2.5.5 响应优化器优化工艺 Minitab 软件中有专门的响应变量优化器窗口, 从下拉列表中选择望大、望目或望小, 通过输入预期变量参数限定条件, 寻求更理想的解, 以优化出符合设计目标的处方^[10]。

如图 3, 当设定释放度综合评分 Y 望目为 3.70 时, 相对应的实验条件为 HPMC K100M 20.0%、MCC 9.672 2%、十八醇 14.949 6%。考虑到实际操作的方便, 参照此最佳工艺条件修正为 HPMC K100M 20.0%, MCC 9.67%、十八醇 14.95%。

2.6 优化工艺验证

为检验优化工艺的可靠性, 按优化后的辅料配

表 2 Box-Behnken 试验设计及结果 ($n = 3$)

Table 2 Design and results of Box-Behnken test ($n = 3$)

试验号	$X_1/\%$	$X_2/\%$	$X_3/\%$	Y
1	15 (0)	15 (1)	5 (-1)	9.08
2	20 (1)	10 (0)	5 (-1)	5.28
3	20 (1)	10 (0)	15 (1)	3.68
4	15 (0)	5 (-1)	5 (-1)	9.24
5	10 (-1)	10 (0)	5 (-1)	11.78
6	10 (-1)	5 (-1)	10 (0)	18.77
7	15 (0)	10 (0)	10 (0)	8.24
8	15 (0)	10 (0)	10 (0)	8.17
9	15 (0)	5 (-1)	15 (1)	9.18
10	10 (-1)	10 (0)	15 (1)	16.95
11	20 (1)	15 (1)	10 (0)	9.45
12	10 (-1)	15 (1)	10 (0)	13.05
13	15 (0)	10 (0)	10 (0)	9.20
14	20 (1)	5 (-1)	10 (0)	7.20
15	15 (0)	15 (1)	15 (1)	8.66

方比例, 称取海螺蛸 225.0 g、蒙脱石 25.0 g, 加入辅料 HPMC K100M 100.0 g、MCC 48.3 g、EC 25.0 g、十八醇 74.7 g, 以质量分数为 5% PVP-K30 的乙醇溶液作黏合剂, 按“2.4”项下方法制备 3 批缓释片, 片质量 500 mg, 硬度为 50 N。按“2.2”项下方法进行释放度实验, 按“2.3”项下方法进行漂浮性能实验, 结果见表 3。结果表明, 释放度综合评分实际值与预测值 3.70 比较接近, 所制备片剂的漂

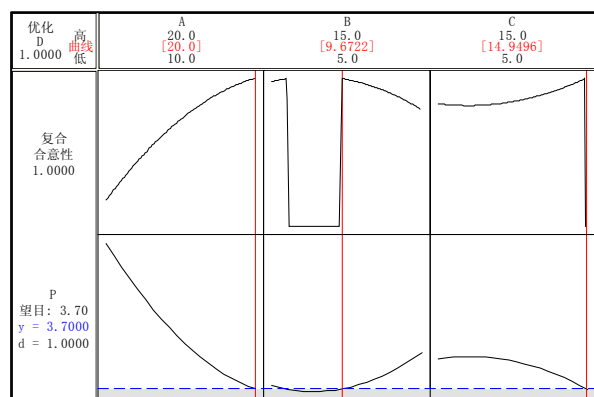


图3 响应优化器寻优结果

Fig. 3 Result of response optimizer

表3 优化处方评价指标的验证

Table 3 Process verification results of optimized formulation

试验号	$Q_1/\%$	$Q_2/\%$	$Q_6/\%$	$Q_8/\%$	$Q_{10}/\%$	$Q_{12}/\%$	$Y/\%$	起漂时间/min	漂浮时长/h
1	22.56	35.28	72.10	84.58	88.76	91.30	3.68	2.35	12.45
2	22.04	35.10	72.08	84.88	88.94	91.54	3.72	2.40	12.52
3	22.69	35.44	72.05	84.20	88.64	91.21	3.70	2.36	12.48

表4 海蒙制酸缓释片释药模型的拟合

Table 4 Release model fitting of Haimeng Zhisuan sustained-release tablets

拟合模型	拟合方程	r
零级动力学方程	$Q=6.5004t+23.5106$	0.9040
一级动力学方程	$Q=98.7489(1-e^{-0.2282t})$	0.9967
Higuchi 方程	$Q=29.7333t^{1/2}-5.1928$	0.9884
Ritger-Peppas 方程	$\ln Q=0.5874 \ln t+3.1508$	0.9879

有很大的比表面积，能吸附大量的水和阳离子。水分子侵入单元层后，使晶格发生膨胀，体积涨大15倍左右，并呈凝胶状态。蒙脱石已收载于部颁标准[WS1-(X-343)-2004Z]、欧洲药典及美国药典中，用于治疗胃肠道疾病，是目前国际上公认的高效、无毒的消化道清除剂和黏膜保护剂。蒙脱石不进入血液循环系统，可以连同其所固定的攻击因子随消化道自身蠕动排出体外。本实验选用蒙脱石与主药海螵蛸充分混匀后，蒙脱石作为子粒子吸附、填充于海螵蛸母粒子中，从质和量两方面修复，提高胃黏膜屏障的防御功能。

本实验利用 Minitab 软件对海蒙制酸缓释片所用辅料进行筛选，在完成6个因素对考察指标影响的排序后，对影响效果较大的骨架材料、填充剂和助漂剂三者再次进行单因素预实验考察，结果发现

浮时间在人工胃液中均能持续12 h以上，优化实验方案可信，制备工艺稳定、可行。

2.7 模型拟合与释药机制结果分析

将按最优处方工艺制备的海蒙制酸缓释片体外释放结果按零级方程、一级方程、Higuchi 方程及 Peppas 方程进行拟合，并用相关系数判断其拟合程度，以 r 大者为最优释放模型^[11]。结果见表4，可见其体外释药呈现一级释药特征。

3 讨论

有研究报道^[4]，蒙脱石具有双八面体层纹状结构，是由两层硅氧四面体片层中间夹一层铝氧八面体片层构成的2:1型层硅酸盐，结构松散，颗粒细小，

随着黏度的增加，HPMC 作为骨架材料的释放速度也减慢，HPMC K100M 缓释效果优于 HPMC K4M；与 MCC 相比，湿法制粒过程中，预胶化淀粉因黏性过强，制成的颗粒干燥后过硬，效果不如 MCC，难溶性材料 MCC 还可使海螵蛸吸水速率减慢，延长药物与胃酸反应的速度，并可调节颗粒的流动性和可压性便于压片；与十八醇相比，采用十六醇为助漂剂时，药物释放偏快些。综上，6种辅料中确定选用 HPMC K100M 作为胃漂浮片的骨架材料；选用 MCC 为填充剂；选用十八醇作为助漂剂，提高漂浮性能，加入适量硬脂酸镁做润滑剂，可以防止黏冲、降低颗粒间的摩擦力，使片剂光滑美观。预实验中还发现，海蒙制酸缓释片采用粉末直接压片容易出现突释现象，而采用湿法制粒，无此现象发生。

在处方优化过程中，实验条件的微小改变会造成指标结果发生较大变化，目前常用的正交设计等传统软件仅考虑了几个实验点之间的结果变化，很难对实验中各因素的变化规律做出准确描述，预测精确度不高，不能获得理想的参数取值。本实验运用 Minitab 软件中的 Response optimizer，方便直观地通过调整输入图中的预期限定条件，能准确分析效应与因素在指定区域内的非线性关系，描绘出响应优化图，优化出符合设计目标的处方。Minitab

为实验者提供了强大的处方筛选及制备工艺优化功能,对药学工作者来说,是一个非常适用的软件。

参考文献

- [1] 沈亚芬, 沈金根, 朱曙东, 等. 中药海螵蛸药理作用研究进展 [J]. 中国药业, 2010, 19(10): 87-88.
- [2] 刘永刚, 赵富花, 何进来. 海螵蛸的研究概况 [J]. 时珍国医国药, 2005, 16(1): 72-73.
- [3] 武志富, 王绍梅, 邓德华. 纳米蒙脱石对海螵蛸和瓦楞子的缓释作用研究 [J]. 离子交换与吸附, 2011, 27(5): 444-450.
- [4] 廖庆文, 杨宏博, 鄢 丹, 等. 左金丸胃漂浮缓释片的制剂配方研究 [J]. 中草药, 2009, 40(10): 1559-1563.
- [5] 李宝林, 李博诚. 从不确定度对比 EDTA 滴定液两种不同标定方法 [J]. 当代化工, 2014, 43(8): 1664-1666.
- [6] 中国药典 [S]. 一部. 2010.
- [7] 中国药典 [S]. 二部. 2010.
- [8] 李 芳, 张海燕, 王 欣, 等. 栀子抗血栓缓释片的研制 [J]. 中国新药杂志, 2013, 22(2): 2369-2404.
- [9] 沈 红, 朱玲英, 李步阳. 费氏七味胃阴胃漂浮缓释片的制备及体外释放度研究 [J]. 中成药, 2012, 34(7): 1263-1267.
- [10] 张爱丽, 章晨峰, 邵 杰. 基于 Minitab 软件优化天舒胶囊一步制粒工艺 [J]. 中草药, 2013, 44(22): 3131-3135.
- [11] 王一行, 赵 峡, 吴 健, 等. 藻酸双酯钠缓释片的制备及体外释放特性研究 [J]. 中国海洋药物, 2014, 33(6): 59-64.