

• 药剂与工艺 •

白藜芦醇口崩片制备工艺及质量评价研究

喻 樊, 徐小刚, 汤新慧, 杨志荟

盐城师范学院药学院, 江苏 盐城 224051

摘要: 目的 研究白藜芦醇口崩片制备工艺, 确定最佳处方, 并进行溶出度和粉体学方面的质量评价。方法 以崩解时限、口感、硬度等为综合评价指标, 开展 Box-Behnken 中心组合试验, 确定了采用粉末直接压片法工艺制备白藜芦醇口崩片的最优处方, 采用溶出度测定方法考察口崩片的累积溶出度, 以休止角、松密度、振实密度、压缩度为指标对口崩片的粉体学性质进行考察。结果 最佳处方为白藜芦醇 50 mg (22.5%)、微晶纤维素 PH-101 (MCC) 63.5 mg (28.6%)、交联聚维酮 (PVPP) 18.6 mg (8.4%)、低取代羟丙基纤维素 (L-HPC) 10 mg (4.5%)、甘露醇 78 mg (35.1%)、硬脂酸镁 2 mg (0.9%), 制备的白藜芦醇口崩片崩解时限合格, 10 min 白藜芦醇可溶出 90% 以上, 粉体学研究表明物料有良好的流动性和填充性。结论 白藜芦醇口崩片处方工艺可行, 操作简便, 能满足工业化大生产的要求。

关键词: 白藜芦醇; 口崩片; 制备工艺; 质量评价; 溶出度

中图分类号: R283.6 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2016)02-0227-06

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2016.02.009

Preparation and quality evaluation of resveratrol orally disintegrating tablets

YU Fan, XU Xiao-gang, TANG Xin-hui, YANG Zhi-hui

College of Pharmacy, Yancheng Teacher's University, Yancheng 224051, China

Abstract: Objective The process of preparing resveratrol orally disintegrating tablets was researched, the best prescription was determined and the quality of resveratrol orally disintegrating tablets about dissolution and micromeritics were evaluated. **Methods** The optimal prescription of direct powder compression method was determined by adopting Box-Behnken center combination experiment design, with universal evaluation indexes, including disintegration time, mouthfeel, and hardness. The accumulative dissolution was tested by using dissolution test. The micromeritics about the angle of repose, loose density, tap density, and compressibility index were evaluated. **Results** The optimal prescription were 50 mg resveratrol (22.5%), 63.5 mg MCC (28.6%), 18.6 mg PVPP (8.4%), 10 mg L-HPC (4.5%), 78 mg (35.1%), and 2 mg magnesium stearate (0.9%). The disintegration time of resveratrol orally disintegrating tablets prepared with the optimized prescription was qualified. More than 90% resveratrol was dissolved within 10 min. The micromeritics showed that the powder had good fluidity and filling property. **Conclusion** The process of preparation for orally disintegrating tablets by using direct compression method is feasible, it is easy to operate, and this method can meet the requirement in industry.

Key words: resveratrol; orally disintegrating tablets; preparation; quality evaluation; dissolution rate

白藜芦醇 (resveratrol, RES), 无味, 色白, 又称芪三酚, 化学名称为 3,4',5'-三羟基二苯乙烯, 是含有芪类结构的非黄酮多酚类化合物, 难溶于水, 广泛存在于葡萄、虎杖、桑椹、买麻藤等天然植物中。现代药理研究表明, RES 口服具有抗癌、

抗氧化、抗血小板聚集、抗菌、调节脂类代谢等多种功能, 因而被广泛应用于医药、食品、保健品等领域^[1-3]。但其具有很强的还原性, 化学性质不稳定, 易被氧化, RES 在胃肠道中不稳定, 很容易被氧化分解^[4-5]。Boocock 等^[6]采用 HPLC-UV 和

收稿日期: 2015-07-14

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81102817); 国家星火计划项目 (2015GA690276); 江苏省大学生创新重点项目 (201410324011Z);

盐城师范学院教研项目 (13YCTCJY046); 盐城师范学院博士科研启动基金资助项目

作者简介: 喻 樊 (1979—), 男, 博士, 从事药剂学等方面的研究。Tel: (0515)83258773 E-mail: pharmanyufan@163.com

HPLC-MS 分析方法对 RES 的代谢进行检测。结果表明,游离的 RES 在体内被迅速吸收,血药浓度比较低,仅为 73 ng/mL,生物利用度很低,限制了白藜芦醇的应用。

口腔崩解片是近年新出现的一种新型速释制剂,在口腔中能快速崩解而释药。RES 制成口崩片后,在极短的时间内崩解,经口腔、食道黏膜直接被吸收入血进入体内,从而减少漫长的胃肠道吸收过程对 RES 的氧化破坏,对药物起到了保护作用。同时还可避免 RES 的肝首关效应,与其他 RES 片剂相比有更好的吸收效果^[7-8]。目前尚未见关于 RES 口崩片的报道。本实验以口感、硬度、崩解时间为综合评价指标,采用 Box-Behnken 中心组合方法探讨了规格为 50 mg/片的 RES 口崩片的处方和工艺,得到了最佳处方及制备工艺,有较大的应用价值。

1 仪器与材料

YPJ-200A 型片剂硬度计,上海黄海药检仪器有限公司; TDP-2A 单冲压片机,南通市华宇制药机械有限公司; ME104E 电子天平,梅特勒-托利多仪器(上海)有限公司; 自制体外崩解仪器(10 目筛网,酸式滴定管); UV-1800 型紫外分光光度计,日本岛津制作所。

RES,质量分数>98%,批号 20131020-15,西安小草植物科技有限责任公司; 低取代羟丙基纤维素(L-HPC)、交联聚维酮(PVPP)、羟甲淀粉钠(CMS-Na)、羧甲基纤维素钠(CMC-Na)、硬脂酸

镁、微粉硅胶、滑石粉、甘露醇,淮南山河药业有限公司药用辅料厂; 微晶纤维素 PH-101 (MCC), Asahi Kasei Chemicals Corporation。

2 方法与结果

2.1 体外崩解时间的测定方法

按照国家药品评审中心的指导意见,口崩片的体外崩解时限测定介质首选用水。参考相关文献方法^[9-11],采用滴定法,自制了相应的实验装置。装置主要由铁架台、酸式滴定管、10 目筛网、接液装置组成。测定方法:将滴定管中装满水至 0 刻度,控制好水滴体积流量(以 2 mL/min 为宜),水滴距片剂垂直距离不大于 2 cm。将片剂置于 10 目筛网上,使滴定管中的水恰能滴到片剂上,开始计时,当片剂崩裂并从筛网中全部漏下这段时间记为崩解时间。

2.2 制片工艺的选择

按照选定的辅料,以粉末直接压片法和湿法制粒压片法分别进行空白试验,结果见表 1。湿法制粒法制得的片剂硬度太大,达到 52 N,平均崩解时间太长,为 74 s。而粉末直接压片法,其硬度测得为 41 N,平均崩解时间为 42 s,达到口崩片的崩解时限不超过 1 min^[12]的规定,而且省去了制粒步骤,且生产出来的片剂美观光洁。所以,本实验确定采用粉末直接压片法进行 RES 口崩片的处方筛选。

2.3 辅料种类选择

对稀释剂、崩解剂、润滑剂、矫味剂进行单因素筛选实验^[6]。

表 1 粉末直接压片法和湿法制粒法比较

Table 1 Comparison on direct compression method and wet granule compression method

制片方法	外观	片质量差异	平均崩解时间/s	平均硬度/N	缺点
粉末直接压片法	光滑美观,麻点较少	±3%以内	42	41	工艺简单,但粉末浪费较多
湿法制粒压片法	光滑度欠佳,麻点较少	±3%以内	74	52	制作程序复杂,效率稍低

2.3.1 对崩解剂自身崩解性能的考察 常用崩解剂有 MCC、L-HPC、PVPP、CMS-Na、CMC-Na 等。将崩解剂单独压片,控制片质量 0.2 g,硬度 40 N,测定崩解时间,观察崩解现象。结果 MCC、L-HPC、PVPP、CMS-Na、CMC-Na 为崩解剂的崩解时间分别为 108、40、32、153、94 s。实验结果表明,与其他 4 种崩解剂相比,PVPP 的润湿时间明显缩短,崩解时间也最短。可能是由于 PVPP 的纤维结构和交联度使其具有很高的吸水性和强烈的毛细管作用,使润湿时间加快,可促使其网状结构膨胀而使

片剂迅速崩解。而在相同用量的情况下,CMC-Na、CMS-Na、L-HPC 比 PVPP 更易形成凝胶,可能延长了润湿时间和崩解时间。

2.3.2 润滑剂的选择 分别按适当比例加入滑石粉、硬脂酸镁和微粉硅胶作为润滑剂,控制片剂的硬度约为 40 N,考察其对口崩片的外观及崩解时间的影响。由表 2 可知,滑石粉的助流效果好,但润滑效果差。加入量为 0.5%时,压片中常出现黏冲现象;加入量达 1%时,会影响药片崩解。微粉硅胶为经典的助流剂,能较好地满足压片对流动性和可

表 2 不同润滑剂对崩解时间和片剂外观的影响

Table 2 Disintegration time of different disintegrants

试验号	滑石粉	微粉硅胶	硬脂酸镁	崩解时间/s	片剂外观
1	0.5%	—	—	48	略黏冲
2	1.0%	—	—	63	正常
3	—	1.0%	—	55	正常
4	—	2.0%	—	72	正常
5	—	—	0.1%	35	正常
6	—	—	0.5%	44	表面光滑

压性要求,但崩解后有大量的白色不溶物质;硬脂酸镁加入量少,压出来的片剂外形美观,故选用硬脂酸镁。

2.3.3 稀释剂的选择 MCC 因其良好的流动性、可压性,常用于直接压片,但其用量过大常引起沙砾感,通常与 L-HPC 合用改善其性质。而甘露醇具有清凉爽口的甜味常用于口崩剂的生产,在本实验中选用 MCC 和甘露醇作为稀释剂,同时加入一定量的 L-HPC 减轻由 MCC 引起的沙砾感。

根据预试验结果,本研究最终确定 MCC 和甘露醇为稀释剂, PVPP 为崩解剂, L-HPC 为辅助崩解剂,硬脂酸镁为润滑剂来进行处方的优选。

2.4 Box-Behnken 中心组合试验及设计

口崩片要求片剂在很短的时间内发生崩解,同时要求有较好的口感,在本课题中选用崩解时间、硬度和口感作为评价口崩片质量的主要指标。通过预试验,发现影响 RES 口崩片崩解时间和口感的主要因素为 PVPP、MCC 和甘露醇,故采用 3 因素 3 水平,以甘露醇用量 (A)、PVPP 用量 (B) 和 MCC 用量 (C) 为 3 个水平 (表 3), 根据 Box-Behnken 中心组合试验设计原理,按照粉末直接压片法工艺制备 RES 口崩片,控制所有片剂硬度在 40 N 左右,测定其崩解时间、硬度和口感,将结果进行加权相加后得出总分,最后结合响应面进行分析,评价指标: (1) 各项结果权重: 崩解时间 (T) 4 分, 口感 (I) 4 分, 片剂硬度 (H) 2 分。 (2) 计算方法: 根据文献报道^[13-16]按公式计算: $H = (h_i - h_{min}) / (h_{max} - h_{min}) \times \text{权重}$ (h_i 为某试验硬度值, h_{max} 和 h_{min} 分别为硬度测定值中的最大值和最小值), 硬度小于 30 N 或大于 50 N, $H = 0$ 。 $T = (t_{max} - t_i) / (t_{max} - t_{min}) \times \text{权重}$ (t_i 为某试验崩解时间, h_{max} 和 h_{min} 分别为崩解时间测定值中的最大值和最小值), 做处方的初步筛选。 (3) I 评价方法: 将各试验组样品乱序排放, 让志

愿者做双盲尝味实验,从味道、沙砾感、爽口度等方面对口感好坏进行评分。(4) 综合评分 (D) = $H + T + I$ 。试验结果见表 3。

表 3 中心组合实验设计及响应值

Table 3 Central composite design and response value

试验号	A/mg	B/mg	C/mg	H	T	I	D
1	50 (-1)	10 (-1)	75 (0)	1.24	1.27	2.5	5.01
2	100 (1)	10 (-1)	75 (0)	1.29	1.04	4.0	6.33
3	50 (-1)	50 (1)	75 (0)	1.55	1.16	0.5	3.21
4	100 (1)	50 (1)	75 (0)	0.66	1.56	1.0	3.22
5	50 (-1)	30 (0)	50 (-1)	2.79	0.23	2.5	5.52
6	100 (1)	30 (0)	50 (-1)	2.52	0.00	3.0	5.52
7	50 (-1)	30 (0)	100 (1)	2.38	1.20	1.0	4.58
8	100 (1)	30 (0)	100 (1)	1.88	1.47	1.5	4.85
9	75 (0)	10 (-1)	50 (-1)	3.66	0.36	3.5	7.52
10	75 (0)	50 (1)	50 (-1)	2.04	0.50	1.5	4.04
11	75 (0)	10 (-1)	100 (1)	2.44	1.53	2.0	5.97
12	75 (0)	50 (1)	100 (1)	1.53	1.40	0.5	3.43
13	75 (0)	30 (0)	75 (0)	2.84	0.80	3.5	7.14
14	75 (0)	30 (0)	75 (0)	2.88	0.90	3.5	7.28
15	75 (0)	30 (0)	75 (0)	2.75	0.80	3.5	7.05
16	75 (0)	30 (0)	75 (0)	2.8	0.90	3.5	7.20
17	75 (0)	30 (0)	75 (0)	2.93	0.97	3.5	7.40

2.5 模型的建立与显著性检验

将表 3 中试验因素水平、试验结果用 Design expert 8.0 统计软件进行处理,以 D 为指标对甘露醇、PVPP、MCC 的各水平进行多元线性拟合,回归方程方差分析见表 4。由表 4 结果表明,该回归模型达到显著水平。拟合方程为 $D = 7.22 + 0.20A - 1.37B - 0.47C - 0.33AB + 0.067AC + 0.24BC - 1.45A^2 - 1.33B^2 - 0.65C^2$ 。该方程相关系数 $r = 0.9916$,修正相关系数为 0.9806,表明该模型拟合良好,实测值与方程预测值有高度相关性;失拟项不显著,说明该模型选择合理,因此可以用回归方程对方工艺进行预测和分析。

2.6 响应面分析与最优水平的确定

根据回归方程,利用 Design expert 8.0 统计软件绘出响应面分析立体图,见图 1。根据实验结果来看,甘露醇主要影响片剂的口感, MCC 主要影响片剂的成型, MCC 越少片剂越不易成型,对硬度的影响越大。因此,结合响应面模型分析, RES 口崩片的最佳处方为 RES 50 mg (22.5%)、硬脂酸镁 2 mg

表 4 以综合评价为指标的回归方程方差分析
Table 4 Variance analysis of regression equation with comprehensive evaluation indexes

来源	平方和	自由度	F 值	P 值
回归模型	37.57	9	71.987 8	<0.000 1
A	0.32	1	5.518 8	0.051 1
B	14.93	1	257.487 0	<0.000 1
C	1.80	1	30.983 7	0.000 8
AB	0.43	1	7.386 5	0.029 9
AC	0.02	1	0.311 7	0.594 0
BC	0.22	1	3.845 8	0.090 7
A ²	8.82	1	152.148 5	<0.000 1
B ²	7.40	1	127.538 9	<0.000 1
C ²	1.78	1	30.653 8	0.000 9
残差	0.41	7		
失拟项	0.34	3	6.527 2	0.050 8
净误差	0.07	4		
总误差	37.97	16		

(0.9%)、L-HPC 10 mg (4.5%)、甘露醇 78 mg (35.1%)、PVPP 18.6 mg (8.4%)、MCC 63.5 mg (28.6%)。由回归方程预测综合评分 *D* 为 7.73。

2.7 验证实验

根据响应面分析结果的优化处方制备口崩片，硬度控制在 40 N 左右，制备 3 批样品，并进行崩解时间测定，结果 3 批(批号 2015050801、2015050802、2015050803) 样品的平均崩解时间分别为 27、27、26 s (*n*=3)，平均硬度分别为 40、41、41 N (*n*=3)，且口感均较好。由结果可知，以实验筛选出的最优处方制成片剂，平均崩解时间在 30 s 内，口感较好，无沙砾感，可作为本实验的最终结果。

2.8 溶出度测定

2.8.1 检测波长的确定 精密称取 RES 10 mg，加无水乙醇溶液适当稀释，稀释液用 0.45 μm 微孔滤膜滤过，200~600 nm 波长扫描。结果 RES 在 306 nm 处有最大吸收，且辅料在此处无吸收干扰，故选择 306 nm 作为 RES 的检测波长。

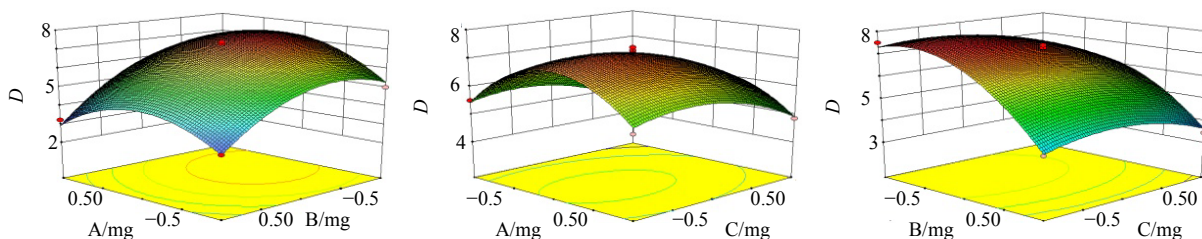


图 1 *D* 与 A、B、C 3 因素的三维效应面图
Fig. 1 3D Response surface plot of *D* and A, B, and C factors

2.8.2 线性关系考察 精密称取 RES 50 mg，置入 100 mL 棕色量瓶，用无水乙醇溶液溶解并稀释至刻度，摇匀。分别精密量取上述溶液 0.2、0.4、0.6、0.8、1.0、1.2 mL，置入 10 mL 棕色量瓶，加无水乙醇溶液稀释至刻度，摇匀。在 306 nm 波长处测定吸光度 (*A*) 值，以 *A* 值为纵坐标，质量浓度 (*C*) 为横坐标，计算回归方程为 $A=1.822 1 C+0.001 1$ ， $r=0.999 5$ ，线性范围为 100.1~600.6 μg/L。

2.8.3 累积溶出率的测定 采用《中国药典》2010 年版二部附录“溶出度测定法”规定的转篮法测定溶出度。溶出介质：采用盐酸 (9→1 000) 为溶出介质，体积 900 mL；温度 (37.0±0.5) °C；转速 100 r/min。分别在 0.5、1、5、10、15、30 min 取样，每次 5 mL，经 0.45 μm 微孔滤膜滤过，同时向溶出液中补充新鲜介质 5 mL。量取续滤液，取无水乙醇适当稀释，按紫外分光光度法在 306 nm 波长处测

定 *A* 值，根据标准曲线计算 RES 的质量浓度，折算成溶出率^[17]，绘制累积溶出率曲线。取 RES 口崩片，按上述方法测定溶出度，并绘制累积溶出率曲线，见图 2。由图 2 可见，口崩片 1 min 溶出率为 72%，10 min 可溶出 90%。

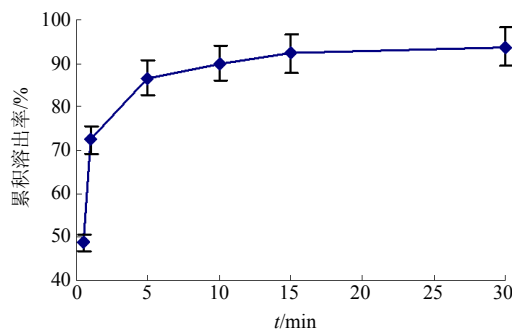


图 2 RES 口崩片的溶出率曲线
Fig. 2 Dissolution curve of RES orally disintegrating tablets

2.9 粉体学性质

根据文献方法^[18],测定 RES 口崩片最优处方的粉体学性质。

2.9.1 休止角的测定 将漏斗置放于水平面上,按最优处方比例称取辅料,混合好后小心地将辅料倒入短颈漏斗中,直到漏斗下形成的圆锥体的尖端刚好与漏斗的出口接触为止,测量出漏斗下端口距水平面的高度(h ,圆锥体的高)和圆锥体底面的直径(d),按公式 $\tan\alpha=2h/d$ 求出休止角(α),重复测定 5 次,测定结果平均休止角为 37.22° 。实验结果表明,粉末 $\alpha < 40^\circ$,物料流动性良好,能满足工业化生产的需求。

2.9.2 松密度(堆密度, ρ_b)的测定 利用短颈漏斗将 10 g 辅料缓慢沿漏斗壁倒入 50 mL 量筒中,使量筒中的粉末表面铺平,不得振荡,读出其体积(V_b),重复 5 次,按公式 $\rho_b=10/V_b$ 计算 ρ_b 。结果平均 ρ_b 为 0.399 4 g/mL。

2.9.3 振实密度(ρ_{bt})的测定 将上述装有辅料粉末的量筒,以一定振幅振动 300 次,记录振实后的体积(V_{bt}),按公式 $\rho_{bt}=10/V_{bt}$ 计算 ρ_{bt} 。结果平均 ρ_{bt} 为 0.544 0 g/mL。

2.9.4 压缩度(C)的测定 根据上述测定的颗粒密度实验结果,按公式 $C=(\rho_{bt}-\rho_b)/\rho_{bt}$ 计算颗粒的 C 。结果 C 为 26.6%,物料 C 越小,说明物料内部孔隙率小,粒子之间摩擦力小,流动性、填充性好。

3 讨论

目前,关于口崩片崩解时间的体外测定方法的研究很少。本实验建立了体外崩解时间的测定方法,由于人口腔中处于缓慢流动状态的唾液量为 2 mL,在本实验中采用体积流量为 2 mL/min 的水来模拟流动的唾液,1 min 恰好为口腔中唾液的量,若口崩片能在该设置 1 min 内崩解完全,在人体口腔内也能取得较好的崩解效果。选用标准的 10 目筛也较通过感觉判断崩解是否完全更准确。如实验条件允

许,也可在恒温 37 °C 条件下进行,以保证滴定管中的液体与口腔内维持同等温度。在本实验中,还取同批生产的口崩片,用该方法所得的崩解时间与在人体口腔中的崩解时间进行了对比,该装置测得的崩解时间与人体试验结果基本一致,体内、外有较好的关联性。该装置的使用可为口崩片崩解时间的测定提供一种新的体外评价方法。

实验以 PVPP、MCC、甘露醇为主要因素,着重考察了对 RES 口崩片崩解时间、口感、硬度的影响,并以此筛选口腔崩解片的处方。经 Box-Behnken 中心组合试验设计,利用 Design expert 8.0 统计软件绘出响应面分析立体图对考察指标进行分析,根据表 3 中各因素的响应值,若单独以 T 为考察指标,通过 Design expert 8.0 统计软件建立相应的响应面分析模型(图 3),随着 MCC 量增多,其图形呈马鞍形,按其增长趋势,在本实验设置的 MCC 范围内无最高点极值。

另外,对其进行方差分析,回归模型达到显著性水平, $R_{pred}\text{-Squared}$ 值(0.073 2)与 $R_{adj}\text{-Squared}$ 值(0.842 9)相差较大,表明该模型拟合欠佳,实测值与方程预测值相关性不高。同时,失拟项($P=0.001\ 4 < 0.01$)显著,说明该模型选择不合理,有待进一步优化。因本实验中片剂硬度受人为控制程度较大,以及口感评价受主观因素的影响较多,因此,这 2 个因素响应值不太适合单独作为评价指标筛选片剂最优处方,因此本实验中采用 D 进行评判,最终筛选出最佳处方为白藜芦醇 50 mg (22.5%)、硬脂酸镁 2 mg (0.9%)、L-HPC 10 mg (4.5%)、甘露醇 78 mg (35.1%)、PVPP 18.6 mg (8.4%)、MCC 63.5 mg (28.6%)。

在最佳处方中, PVPP 18.6 mg, 占片剂总质量的 8.4%。有研究表明^[9]: PVPP 用量为 8% 时, PVPP 结构中的孔径分布处于最合理的细孔结构,总孔隙率容积达到饱和,能产生最有效的崩解,获得最佳

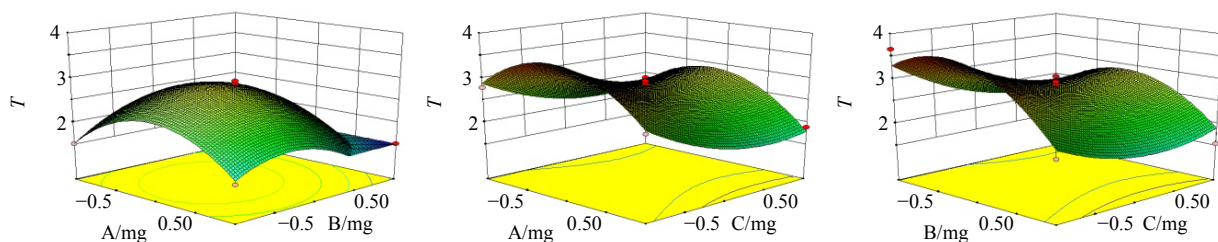


图 3 T 与 A、B、C 3 因素的三维效应面图

Fig. 3 3D Response surface plot of T and A, B, and C factors

的崩解性能。

本实验以硬度、崩解时限、口感为综合指标,采用 Box-Behnken 中心组合试验设计优选了 RES 口腔崩解片的处方,并对其进行了粉体学初步研究。RES 口腔崩片具有崩解时间显著缩短,溶出速度提高,吸收快,生物利用度提高,胃肠道不良反应低的特点,同时也为改善难溶性药物的口服吸收提供了一种新的方法。

参考文献

- [1] 张敏,曹庸,于华忠,等. 虎杖提取物中白藜芦醇的荧光分析研究 [J]. 分析实验室, 2005, 24(5): 15-18.
- [2] 任秀莲,邢峰,解利利. 花生中白藜芦醇的研究现状及应用展望 [J]. 食品研究与开发, 2008, 29(5): 163-166.
- [3] 郑湘娟,余淑娟,徐晓芳,等. 紫外分光光度法测定虎杖中白藜芦醇的含量 [J]. 时珍国医国药, 2008, 19(8): 1881-1882.
- [4] 杨宝平,欧阳五庆,吴旭锦,等. 白藜芦醇纳米乳的制备及其质量评价 [J]. 西北农业学报, 2008, 17(2): 20-23.
- [5] Filip V, Plockova M, Smidrkal J, et al. Resveratrol and its antioxidant and antimicrobial effectiveness [J]. *Food Chem*, 2003, 83(4): 585-593.
- [6] Boocock D J, Faust G E, Patel K R, et al. Phase I dose escalation pharmacokinetic study in healthy volunteers of resveratrol, a potential cancer chemopreventive agent [J]. *Cancer Epidem Biomar*, 2007, 16(6): 1246-1252.
- [7] 吕维玲,胡晋红,刘思恒,等. 氢溴酸东莨菪碱口崩片的制备 [J]. 第二军医大学学报, 2010, 31(5): 558-560.
- [8] 赵晶丽,李超英. 口腔崩解片研究概况 [J]. 吉林中医药, 2006, 26(8): 73-75.
- [9] 林伟豪,朱新华. 阿司匹林口崩片的制备 [J]. 华西药理学杂志, 2012, 27(5): 547-549.
- [10] 姚方耀,刘欢,刘衡,等. 口腔崩解片体外崩解评价方法探讨 [J]. 中国药理学杂志, 2007, 42(4): 276-279.
- [11] 马丽,王从品,朱星光,等. 苯磺酸左旋氨氯地平口崩片的制备及质量控制 [J]. 中国医药工业杂志, 2009, 40(7): 502-503.
- [12] Liu M, Cui G H. Development of orally disintegrating tablets [J]. *Foreign Med (Pharm)*, 2000, 27(6): 347-350.
- [13] Fan Y, Cheng H H, Ayman Y W, et al. N-octyl-N-arginine-chitosan (OACS) micelles for gambogic acid oral delivery: preparation, characterization and its study on in situ intestinal perfusion [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2014, 40(6): 774-782.
- [14] Xian Z, Can Z, Xiao L W, et al. Preparation, physical properties, and stability of gambogic acid-loaded micelles based on chitosan derivatives [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2008, 34(1): 2-9.
- [15] 喻樊,杨锦明. β -谷甾醇替代胆固醇构建槲皮素脂质体的可行性研究 [J]. 中草药, 2013, 44(23): 3303-3308.
- [16] 喻樊. 绞股蓝总皂苷脂质体的制备与表征 [J]. 中草药, 2013, 44(18): 2526-2530.
- [17] 张盛,张胜. 白藜芦醇分散片的制备工艺 [J]. 中国医院药学杂志, 2013, 33(19): 1631-1632.
- [18] 杨昕,元英进,王春龙. 片剂生产中颗粒粉体学性质对压片质量影响的初步探讨 [J]. 天津理工大学学报, 2008, 24(3): 85-88.