

渗透泵技术在中药制剂领域的应用进展

白镇亚, 邵思颖, 徐晓玉, 张继芬*

西南大学药学院, 重庆 400716

摘要: 作为控释制剂的典型代表, 渗透泵制剂近年来已经成为中药新剂型研究的一个热点。通过查阅有关文献资料, 从渗透泵制剂的结构类型、中药渗透泵制剂的辅料、中药渗透泵制剂的处方与制备、体内评价方法、目前存在的问题几个方面对近几年中药渗透泵制剂的研究进展进行了综述, 旨在为开发中药渗透泵制剂提供思路和方法。

关键词: 渗透泵技术; 中药制剂; 新剂型; 体内评价; 辅料

中图分类号: R283.3 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2016)09-1619-06

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2016.09.029

Application of osmotic pump technology in Chinese materia medica preparation

BAI Zhen-ya, SHAO Si-ying, XU Xiao-yu, ZHANG Ji-fen

College of Pharmacy, Southwest University, Chongqing 400716, China

Abstract: As a representative of controlled release preparations, osmotic pump has become a hot spot in the new preparation researches of Chinese materia medica (CMM). This paper reviewed CMM osmotic pump preparation from the following aspects: structure type of osmotic pump preparation, adjuncts of osmotic pump preparation of CMM, *in vivo* evaluation, and problems existing currently, which aimed to provide ideas and methods for the development of CMM osmotic pump preparation.

Key words: osmotic pump technology; Chinese materia medica preparation; new preparation; *in vivo* evaluation; adjunct

渗透泵技术是以渗透压为主要推动力, 能将药物恒速释放至体内的新一代药物传递技术。1973 年 Higuchi 申请了渗透泵专利^[1]; 20 世纪 80 年代初 Alza 公司将植入式渗透泵投入医用, 并于 90 年代初上市了口服渗透泵制剂。渗透泵制剂具有可承载大剂量药物, 能同时释放不同溶解度的药物, 释药速率不受胃肠道 pH 值和进食情况影响, 以及可实现零级释药等优点^[2], 是目前控释制剂的典型代表技术, 临床应用主要涉及心血管类疾病、神经类疾病、周期性疾病和代谢性疾病等方面的用药^[3-4]。

2002 年, 随着《中药现代化发展纲要》的提出, 中药现代化、产业化和国际化进程不断加快, 中药制剂水平不断提高, 以渗透泵制剂为代表的中药缓控释制剂成为中药新型给药系统的重点发展方向之一^[5-7], 其研究对象主要分为中药单体、中药有效部

位和中药复方 3 个层次, 治疗疾病主要集中在心脑血管疾病、糖尿病等慢性疾病。但由于中药存在药效成分复杂、中药缓控释制剂评价体系构建困难、生产重现性不好等缺点, 目前并没有上市的中药渗透泵制剂^[8]。本文从渗透泵的结构类型、中药渗透泵制剂的常用辅料、中药渗透泵制剂的处方与制备和体内评价几个方面, 对近年来中药渗透泵的研究进展进行了综述, 以期对中药渗透泵制剂的进一步发展提供参考。

1 渗透泵的结构类型和控释原理

绝大多数中药渗透泵制剂为口服渗透泵制剂, 一般由片芯和包衣膜两部分组成, 按照结构特点, 可分为单室渗透泵和多室渗透泵两类。

1.1 单室渗透泵

单室渗透泵又称初级渗透泵, 是在水溶性药物及促渗透剂压制的片芯外, 包上半透膜, 膜上激光

收稿日期: 2016-01-15

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (81473549); 国家科技重大新药创制专项 (2014ZX09304-306-04); 教育部中央高校教师基本科研专项 (XDJK2009C084)

作者简介: 白镇亚, 在读硕士, 制药工程专业。Tel: 13098784687 E-mail: 948321140@qq.com

*通信作者 张继芬, 副教授, 博士, 主要从事中药新制剂与新型给药系统的研发。Tel: (023)68251225 E-mail: zhjf@swu.edu.cn

开孔(1个或多个),即得。水分通过包衣膜渗透进片芯,形成药物的饱和溶液或混悬液,在包衣膜内外渗透压差的作用下,通过膜上的释药孔释放出来。中药初级渗透泵制剂研究最多的是微孔渗透泵,需在膜材料中加入水溶性致孔剂,患者服药后,致孔剂在体内遇水溶解,药物在渗透压的作用下通过由致孔剂在膜上形成的微孔持续释放,不但避免了传统的初级渗透泵在包衣膜上机械打孔的工艺,还能减缓由于药物从单个释药孔中释放,局部浓度过高而引起的刺激或由于单一释药孔堵塞引起药物无法释放的缺点^[4]。

微孔渗透泵与初级渗透泵释药机制基本相同,对于已确定处方的渗透泵制剂而言,药物的释药速率均可用下式表示^[9]。

$$dm/dt = (Ak/h)\pi_s C_s$$

dm/dt 为药物的释放速率, A 为膜面积, h 为膜的厚度, k 为常数, π_s 和 C_s 分别为饱和溶液的渗透压和药物的饱和溶解度

因此,药物的溶解度、包衣膜厚度以及致孔剂的量是影响药物恒速释放的关键因素。当渗透泵片的片径和包衣增重确定之后,包衣膜面积和膜厚为常数,在片芯内的药物完全溶解之前,药物的饱和溶解度和饱和溶液的渗透压均为常数,在此时间段内渗透泵片的释药过程为零级释放。

1.2 多室渗透泵

此类渗透泵片适用于水溶性过大或难溶于水的药物。用柔性聚合物膜将片芯隔成 2 个药室,上室含药物,下室含盐类或膨胀剂。水分子渗透入下室后物料溶解产生渗透压或膨胀产生压力,将上室药液顶出小孔。复方制剂(尤其是配伍禁忌的药物)亦可制成每个室都含有药物和渗透促进剂的双室渗透泵片,2 种药物分别以不同零级速率由两边的开孔释放^[10]。

多室渗透泵片中若含有促渗透聚合物,其释药速率和聚合物的水合度也有关系,因此多室渗透泵的释药速率较为复杂^[11]。

$$dm/dt = (Q + F)F_D C_0$$

dm/dt 为药物的释放速率, Q 和 F 分别为进入渗透室内的渗透体积流量和进入药物室的体积速率,二者均与聚合物的水合度有关, F_D 为含药室内药物所占的分数, C_0 为系统疏松的固定浓度

在多室渗透泵制备工艺中,药物的溶解度,含药层与助推层的比例、促渗透聚合物的种类以及衣膜厚度,都是药物能否恒速释放的关键性因素。

2 中药渗透泵制剂的辅料

中药渗透泵制剂的发展相对较晚,所用辅料与化学药渗透泵制剂的辅料并无太大差别。渗透泵制剂是由药物、半透膜材、片芯活性物质等组成,以渗透压作为释药动力的控释制剂。其中半透膜的材料、配比,片芯活性物质的材料、用量都是渗透泵药物释放的主要因素。

2.1 半透膜材料

常用的半透膜材料有醋酸纤维素,特别是二醋酸纤维素,成膜材料还有乙基纤维素、聚氯乙烯、聚碳酸酯等,这些材料现在已很少使用。为了增加半透膜的柔韧性和通透性,通常会在膜材中加入增塑剂和致孔剂,常用的增塑剂有邻苯二甲酸酯、甘油酯、琥珀酸等。常用的致孔剂有聚乙二醇类(PEG)、羟丙甲纤维素、聚乙烯醇、尿素等^[12]。

2.2 片芯活性物质

片芯活性物质主要是指能够产生渗透压,提供释药动力的物质,包括促渗透剂和促渗透聚合物两大类,分别适用于单室渗透泵和双室渗透泵。

促渗透剂一般是盐类物质,起到调节室内渗透压,维持药物释放的作用,常用的促渗透剂主要是氯化钠,还有氯化钾、葡萄糖、乳糖、甘露醇等。促渗透聚合物具有吸水膨胀的性质,当与水或液体接触时可膨胀或溶胀,常用的促渗透聚合物主要有聚氧乙烯、羟丙甲纤维素与聚维酮等高分子材料。选择膨胀性材料的适宜种类和用量,能够调节释药速率,且在一定时间内保持释药稳定^[13]。不同相对分子质量的聚氧乙烯是目前主要的促渗透聚合物。上述高分子材料均为人工合成,伍丽等^[14]选取源自胖大海的天然膨胀性基质(SMS)作为渗透泵片推动剂,以期寻找新型、优良的片芯活性材料。研究表明, SMS 吸水溶胀后的溶液黏度介于聚氧乙烯 WSR-N10 和 WSR-303 之间,以 SMS 作为单层和双层渗透泵片的渗透活性物质,可基本实现药物的零级释放。

3 中药渗透泵制剂的处方与制备

3.1 中药单体渗透泵制剂

以中药材中的单体成分为原料药制备渗透泵制剂,是渗透泵技术在中药制剂领域最早研究的,研究范围主要集中在难溶性中药单体渗透泵制剂的处方筛选和制备工艺。为了提高难溶性药物的溶解度,往往先采用一定的增溶技术对单体药物进行增溶处理。

吴先闯等^[15]先用环糊精包合技术提高槲皮素

的溶解度,再将其制备成单室渗透泵。渗透泵片芯处方中乳糖用量、NaCl 用量和聚氧乙烯 350 (PEO 350) 用量以及包衣膜处方的致孔剂聚乙二醇 4000 (PEG 4000) 用量和包衣增重对释药行为有较大影响。优化后的槲皮素渗透泵片在 12 h 内呈现良好的零级释放 ($r=0.9957$)。

吴超等^[16]先用固体分散体技术,将难溶性药物人参皂苷 R_{g_3} 与泊洛沙姆一起制成固体分散体后,再分别制备增溶型单层和双层渗透泵片。利用单因素法优化处方中促渗剂无水乳糖的用量、助悬剂羟甲基纤维素钠 (CMC-Na) 的用量、包衣液中致孔剂 PEG 6000 的用量和包衣厚度,并比较了 2 种制剂的释药行为。结果发现,人参皂苷 R_{g_3} 固体分散体单层渗透泵片和双层渗透泵片均符合零级释放,双层渗透泵具有更快的释药速率,药物在 24 h 内的释放也更加完全。吴敏等^[17]也利用固体分散体技术增加岩白菜素的溶解度,进而制备单层渗透泵片,发现对渗透泵片释药影响的主要因素有衣膜中增塑剂 PEG 1500 的用量和促渗剂 PEO 的种类和用量,药物在 12 h 内稳定释放且累积释放度可达 90% 以上,但其释药行为符合一级动力学过程。

刘伟星^[18]对葛根素先进行微乳化以提高其溶解度,用固化后的自微乳剂制备渗透泵片,对 PEG 400 用量、促渗剂蔗糖用量及膜的厚度进行中心复合设计优化考察。确定 PEG 400 用量对药物释放速率影响程度比蔗糖的用量和膜增重的影响大,优化的渗透泵片前 12 h 累计释放 82.25%,前 10 h 释药曲线符合零级释药方程。

3.2 中药有效部位渗透泵制剂

中药有效部位相比于中药单体,能更好地体现中医药的特色,发挥其多成分、多途径、多靶点的综合疗效,通过对中药有效部位渗透泵制剂的研究也能为中药复方渗透泵制剂的研究提供参考依据。目前中药有效部位渗透泵制剂的研究对象多集中在总黄酮类、总皂苷类、总生物碱类等。

孙彩霞等^[19]先利用固体分散体技术提高水蜈蚣总黄酮的溶解性,再将水蜈蚣总黄酮固体分散体与促渗剂等辅料混合,制备成微孔渗透泵(每片含水蜈蚣总黄酮 70 mg)。研究发现,其释药行为主要受包衣膜中 PEG 400 用量、增塑剂邻苯二甲酸二丁酯用量、片芯促渗剂氯化钠用量和包衣增重的显著影响。任文东等^[20]在制备香青兰总黄酮渗透泵片过程中(片芯含 150 mg 香青兰总黄酮),考虑到香青

兰总黄酮中有效部位呈弱酸性,在片芯中加入了碳酸氢钠与之反应产生二氧化碳气体,提供推动力使包衣片膨胀,以达到释药完全的目的。研究发现,碳酸氢钠用量对药物体外释放有显著影响,随着碳酸氢钠用量增加,药物的累积释放度明显提高。魏萍等^[21]在淫羊藿总黄酮微孔渗透泵中加入溶解度调节剂碳酸氢钠,同样收到了释药较完全的效果。李江等^[22]针对多成分中药单层渗透泵片存在零级释放不明显、药物释放不完全的问题,将银杏叶总黄酮制备成了双层渗透泵片,其中上层为银杏叶总黄酮和 PEO N-10 等组成的含药层,下层为 PEO WSR303、氯化钠等组成的助推层,使用星点设计-效应面法优化包衣增重和致孔剂 PEG 4000 的量,结果发现,包衣增重为 7.58%,致孔剂 PEG 4000 用量为 3.41 g 时释药效果理想,药物在 1~12 h 内呈零级释放,14 h 内的累积释放率在 90% 以上。

许小红等^[23-24]利用正交设计法优化三七总皂苷渗透泵片处方中乳糖、氯化钠和淀粉的用量,并对三七总皂苷释药机制进行考察,发现药物在水和 pH 6.8 缓冲液中释药行为相似,在 pH 1.0 释药行为极差,主要是三七总皂苷在酸性水溶液中易水解,这与渗透泵制剂的释药速率不受胃肠道 pH 的影响并不背离。

李杰等^[25]在制备夏天无总生物碱微孔渗透泵的过程中,根据弱碱性药物溶解度随着 pH 的减小而逐渐增大的原理,在片芯处方中加入了酒石酸来增加药物的溶解度,达到了很好的增溶效果,并通过星点设计-效应面法优选出夏天无总生物碱微孔渗透泵片的最优处方,确定了对释药行为有显著影响的因素是促渗剂氯化钠用量、致孔剂 PEG 400 用量以及包衣膜厚度。

梁静阁等^[26]在制备银杏内酯双层渗透泵过程中,以银杏内酯 A、银杏内酯 B 累积释放度为考察指标,以含药层 PEO N-750 用量、PEG 4000 用量、包衣增重为考察因素,采用星点设计-效应面法优化处方,制备的银杏内酯渗透泵,其中银杏内酯 A 和银杏内酯 B 能够实现同步释放,且 14 h 累积释放率均达到了 90% 以上。

3.3 中药复方渗透泵制剂

中药复方渗透泵制剂的研究非常必要,因为中药复方符合中医用药的特点,将中药复方和现代制药工艺技术相结合,是将中医药推向国际化的一个重要途径。但是中药复方药效物质复杂,中药药效

物质的半衰期等物性参数各不相同, 在研究中应尽可能保持中药复方的整体性、系统性, 近年来, 国内学者围绕中药复方渗透泵制剂体外释放过程的定量评价进行了一定研究^[27-29]。

有些学者以复方中多个成分为指标, 进行体外释放度研究与评价。王艳明等^[30]在自制益智方渗透泵片中(按每片处方量计栀子提取物 40 mg、三七总皂苷 100 mg), 同时以人参皂苷 R_{g1} 、人参皂苷 R_{b1} 、人参皂苷 R_1 、栀子苷 4 种有效成分的释放度为指标, 研究了不同释放度测定方法、打孔孔径、介质渗透压等因素对渗透泵片的体外释放度的影响, 结果发现, 激光打孔孔径对释放度有一定影响, 衣膜内外渗透压是渗透泵制剂的释药动力, 4 种药效成分释放度相似。

然而, 复方成分复杂, 仅几个成分的释放性能往往并不能代表整个复方的释放性能, 对于有些复方制剂, 药效物质基础也并不明确。因此, 有学者将指纹图谱技术应用于控释制剂的体外释放度评价。杨岩涛等^[31]将补阳还五汤全方药粉和适量微晶纤维素、氯化钠混合, 再制备补阳还五单室渗透泵片。研究将释放度测定与指纹图谱技术相结合, 获得了该渗透泵片 0~9 h 内的指纹图谱, 然后将补阳还五渗透泵片体外释放指纹图谱导入中药色谱指纹图谱相似度评价系统进行数据处理, 由指纹图谱数据匹配结果得出结论, 复方补阳还五渗透泵片中大多数成分均能实现整体受控, 释药量基本能够同步增加, 符合中药复方用药的特点。

陈方伟等^[32]在研究附子理中渗透泵片时, 运用中药物质组释放动力学评价方法, 研究制剂中促渗剂、崩解剂的组成和制备工艺对该方物质组释放度的影响, 该方法是通过扫描附子理中渗透泵片释放溶液在 220~400 nm 波长内的紫外吸收谱, 与附子理中浸膏粉的紫外吸收标准谱进行比较来计算物质组释放度。

3.4 人工神经网络在处方优化中的应用

近年来, 国内外研究学者们已将人工神经网络(artificial neural network, ANN)技术成功引入缓控释制剂的处方设计和预测中^[33-36], 神经网络技术是利用计算机为基础的计算技巧来模拟生物神经网络的某些结构和功能的技术, 由于其独特的模拟、学习、分类能力, 在药学领域有着广阔的应用前景。徐文进等^[37]同时利用均匀设计法和人工神经网络技术优化丹酚酸 B 的微孔渗透泵片, 将片芯中渗透

压促进剂的比例、包衣液中 PEG 400 的用量以及包衣膜厚度作为实验因素, 以释药曲线的线性回归相关系数、各时间点累积释放度与理想释放度差值的绝对值之和作为处方优劣评价指标, 结果显示, 神经网络设计与均匀设计所提供的最佳处方类似, 但神经网络设计的预测误差较小。

4 中药渗透泵制剂的体内评价

中药缓控释制剂评价方法的建立是中药缓控释制剂发展的关键性技术, 也是目前限制其发展的一个瓶颈。大多数中药渗透泵制剂都进行了体外释放度研究和稳定性研究等, 对于中药渗透泵制剂的体内评价报道较少, 原因在于体内评价一般是进行药动学研究, 此方法不仅要求中药有效成分明确, 而且所选指标成分应具有与复方疗效有高度相关性的药理效应, 然而中药多靶点、整体性的特点, 使得选择指标性成分变得困难。另外中药药动学研究也存在着局限性, 中药进入体内后可能会发生变化, 加之中药本身量较低, 造成所选指标成分检测不到等问题。

庞大海^[38]在研究苦参素控释片在家犬体内的药动学时, 应用非隔室模型法求算氧化苦参碱及其代谢产物苦参碱的药动学参数, 并对药时曲线下面积($AUC_{0-\infty}$)、达峰时间(t_{max})及最大血药浓度(C_{max})分别进行方差分析, 结果显示自制苦参素控释片的生物利用度和市售速释胶囊之间无显著性差异。另外考虑到氧化苦参碱在体内转化为苦参碱, 而在体外试验过程则不存在转化问题, 因此在做体内外相关性分析中, 是以氧化苦参碱和苦参碱体内吸收百分数之和与体外累积释放度进行线性拟合, 发现苦参素控释片的体内外释放具有较好的相关性。杨星钢^[39]用 Beagle 犬对复方精制冠心渗透泵控释片进行了药动学研究, 通过非隔室模型法求算精制冠心单层渗透泵控释片中标记性成分芍药苷的药动学参数, 采用双单侧检验法和(1-2 α)置信区间法对 2 种制剂的生物等效性进行判断。结果表明, 精制冠心单层渗透泵控释片与普通片中的芍药苷相比, t_{max} 延长, C_{max} 降低, 具有良好的缓释效果, 其相对生物利用度为 101.8%, 通过反卷积分法证明精制冠心单层渗透泵控释片中芍药苷的体外释放与体内释放相关性良好。方瑜^[40]对连莢胃滞留渗透泵控释片进行了体内药动学研究, 虽然得出了连莢渗透泵片在体内具有一定的缓释作用, 生物利用度与参比制剂相比无显著性差异的结论, 但是由于生物碱类

成分的体内吸收很差,吴茱萸代表性成分吴茱萸碱及吴茱萸次碱的给药剂量低,体内检测效果不理想,因此仅以小檗碱及巴马汀作为指标成分。

5 存在的问题与展望

优先发展中药制剂是中药开发的重要战略。控释制剂作为中药新剂型的典型代表之一,近年来得到了很大的发展,但也存在一些问题:(1)中药活性成分研究少,部分研究者只是单纯进行渗透泵制剂工艺、质量评价研究,满足于制剂的成型性、可控性,对制剂活性成分则极不重视,这必然会影响制剂的深入认识和阐释以及进一步改造;(2)体内过程研究少,中药制剂的疗效是众多药效成分综合作用的结果,体内研究相对困难,因此很少有人进行中药渗透泵制剂体内过程研究,这必然导致将来的临床用药停留在经验基础上,没有科学评价依据;(3)药剂学家和中医药理论脱节,中药缓控释制剂是在化学药的缓控释制剂理论上发展起来的,因此不少研究者沿用研究化学药的做法,将中药当做一般的植物药进行对待,对于中药方剂学和体内环境对中药复方的影响往往忽略,不能从宏观上和整体上去发展中药控释制剂评价方法。

但随着中药药效物质基础的深入研究,新型设备、新型缓控释辅料的不断涌现,必然会将渗透泵技术在中药制剂领域的应用推向更新的阶段。同时生物药剂学的发展和药物代谢物组学的兴起,也为中药渗透泵制剂的体内代谢行为的研究提供了新的思路。

参考文献

- [1] Theeuwes F, Higuchi T. Osmotic dispensing device for releasing beneficial agent: US, 3845770 [P]. 1974-10-05.
- [2] 黄涛,孙燕燕,林宏,等. 中药口服渗透泵制剂的研究进展 [J]. 现代药物与临床, 2012, 27(6): 642-646.
- [3] Malaterre V, Ogorka J, Loggla N, et al. Oral osmotically driven systems: 30 years of development and clinical use [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2009, 73(3): 311-323.
- [4] 张婧,樊光辉,刘辉,等. 微孔型渗透泵控释制剂的研究进展 [J]. 中国医院药学杂志, 2013, 33(16): 1351-1354.
- [5] Duan H Y, Zhang S, Zhu P F, et al. Preparation of osmotic pump controlled release tablets of *Panax notoginsenoside* [J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*, 2010, 16(6): 6-13.
- [6] 徐文进. 丹酚酸微孔渗透泵控释片的研究 [D]. 广州: 广东药学院, 2008.
- [7] Li X Y, Yin R L, Zhong L, et al. Preparation of ginsenosides microbore osmotic pump tablet and investigation of release *in vitro* [J]. *J Med Res*, 2009, 38(1): 66-68.
- [8] 杜佩佩. 生物活性测定法在银杏叶提取物缓控释制剂评价中的应用研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2013.
- [9] Laxminarayanaiah N. *Transport Phenomena in Membranes* [M]. New York: Academic Press, 1969.
- [10] 陆彬. 中药新剂型与新技术 [M]. 北京: 化学工业出版社, 2007.
- [11] Swanson D R, Barclay B R, Wong P S L, et al. Nifedipine gastrointestinal therapeutic system [J]. *Am J Med*, 1987, 83(6B): 3-9.
- [12] 程怡. 中药制药辅料应用学 [M]. 北京: 化学工业出版社, 2010.
- [13] 王文华, 谢秀琼, 杨大坚, 等. 常用亲水膨胀材料性能及其用于推拉型渗透泵片的初步研究 [J]. 中国中药杂志, 2009, 34(18): 2319-2321.
- [14] 伍丽, 李海燕, 殷宪振, 等. 天然膨胀性基质作为渗透泵片推动剂的适用性研究 [J]. 药学报, 2013, 48(8): 1319-1324.
- [15] 吴先闯, 郝海军, 宋晓勇, 等. 槲皮素包合物微孔渗透泵片制备工艺 [J]. 中成药, 2015, 37(6): 1205-1209.
- [16] 吴超, 赵宗哲, 鲁明明, 等. 人参皂苷 Rg_3 固体分散体渗透泵片的研制 [J]. 中草药, 2014, 45(11): 1561-1565.
- [17] 吴敏, 尹蓉莉, 李全, 等. 岩白菜素固体分散体渗透泵片制备工艺 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(2): 35-39.
- [18] 刘伟星. 葛根素自微乳化渗透泵控释给药系统的研究 [D]. 广州: 广东药学院, 2010.
- [19] 孙彩霞, 赵俊霞, 苏建春, 等. 水蜈蚣总黄酮固体分散体微孔渗透泵控释片的处方优化研究 [J]. 中草药, 2014, 45(19): 2782-2786.
- [20] 任文东, 邢建国, 王新春, 等. 香青兰总黄酮渗透泵片的制备及体外释药影响因素考察 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(6): 13-15.
- [21] 魏萍, 尹蓉莉, 李东芬, 等. 淫羊藿总黄酮微孔渗透泵控释片的制备及体外释药因素的考察 [J]. 成都中医药大学学报, 2009, 32(4): 78-82.
- [22] 李江, 杨星钢, 荆恒攀, 等. 星点设计-效应面法优化银杏叶总黄酮双层渗透泵控释片处方 [J]. 中草药, 2014, 45(12): 1702-1708.
- [23] 许小红, 黎聪, 徐霞. 三七总皂苷微孔渗透泵片的制备 [J]. 中国医院药学杂志, 2010, 30(6): 457-460.
- [24] 许小红, 廖丽云, 蒋婷. 三七总皂苷微孔渗透泵片释药机制 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(8): 12-14.
- [25] 李杰, 尹蓉莉, 李东芬, 等. 星点设计-效应面法优化夏天无总生物碱微孔渗透泵片处方 [J]. 中国实验方剂

- 学杂志, 2012, 18(16): 49-52.
- [26] 梁静阁, 潘卫三, 林 威, 等. 星点设计-效应面法优选银杏内酯渗透泵控释片的制备工艺与处方 [J]. 中国药房, 2014, 25(27): 2516-2520.
- [27] Ling D, Zhang J W, Chen L B, *et al.* Application of the theories of materiomic release kinetics to the evaluation of the sustained release kinetics and synchronicity of Yinqiaojiedu honeyed pills [J]. *Acta Pharm Sin*, 2008, 43(11): 1140-1146.
- [28] Li X D, Pan W S, Nie S F, *et al.* Studies on controlled release effervescent osmotic pump tablets from traditional Chinese medicine compound recipe [J]. *J Controlled Release*, 2004, 96(3): 359-367.
- [29] 郭 桢, 凌 昶, 张继稳, 等. 龙胆泻肝丸物质组释放动力学特征研究 [J]. 中草药, 2010, 41(11): 1806-1808.
- [30] 王艳明, 杜守颖, 翟永松, 等. 自制益智方渗透泵片的体外释放度考察 [J]. 中华中医药杂志, 2012, 27(6): 1632-1635.
- [31] Yang Y T, Wu C Y, Zhou J, *et al.* Study on Preparation and *in vitro* sustained release of Bu-Yang-Huan-Wu Sustained-Release Tablet [J]. *World Sci Technol*, 2012, 14(1): 1211-1214.
- [32] 陈方伟, 郭 桢, 李海燕, 等. 附子理中渗透泵片释放度与粉体固有溶出特征的相关性研究 [J]. 中国药科大学学报, 2012, 43(4): 329-333.
- [33] 潘兰英, 袁 弘, 王 芳, 等. 菊花缓释片制备工艺与处方优化 [J]. 中国药学杂志, 2010, 2(2): 124-127.
- [34] 张纪兴, 陈燕忠, 吴智南, 等. 基于人工神经网络-粒子群优化法的灯盏花缓释微丸处方工艺优化研究 [J]. 中药材, 2010, 35(1): 127-133.
- [35] Takahara J, Takayama K, Isowa K, *et al.* Multi-objective simultaneous optimization based on artificial neural network in a katoprofen hydrogel formula containing *O*-ethylmethanol as a percutaneous absorption enhancer [J]. *Int J Pharm*, 1997, 158(2): 203-210.
- [36] Caulfield H J, Lei Q. *Encyclopedia of Complexity and Systems Science* [M]. New York: Springer New York, 2009.
- [37] Xu W J, Li N, Gao C K. Preparation of controlled porosity osmotic pump tablets for salvianolic acid and optimization of the formulation using an artificial neural network method [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2011, 1(1): 64-70.
- [38] 庞大海. 苦参素渗透泵的研究 [D]. 沈阳: 沈阳药科大学, 2005.
- [39] 杨星钢. 复方中药精制冠心渗透泵控释制剂的设计与评价 [D]. 沈阳: 沈阳药科大学, 2006.
- [40] 方 瑜. 复方中药连萸胃滞留渗透泵控释制剂的设计与评价 [D]. 石家庄: 河北医科大学, 2012.