

复方芎七脉冲片的制备工艺研究

马盼盼, 陈书慧, 田效志, 黄甜甜, 贾永艳*

河南中医药大学, 河南 郑州 450046

摘要: **目的** 选取对冠心病有治疗作用的川芎嗪和三七总皂苷组成芎七复方为模型药物, 以羟丙甲纤维素 (HPMC) 为包衣材料, 控制释药时滞为 4 h, 采用压制包衣法制备复方芎七脉冲片。**方法** 采用粉末直接压片法制备复方芎七脉冲片的片芯; 通过星点设计-效应面法优选包衣最佳处方, 采用压制包衣法制备复方芎七脉冲片。用 DDsolver 软件进行释药模型拟合, 并对药物同步释放进行研究。**结果** 复方芎七脉冲片剂的体外累积释放率拟合度顺序为 Logistic 模型 > Higuchi 模型, Logistic 模型的拟优合度 ($R_{sqr-adj}$) 为 0.950 1, 拟合度 (AIC) 为 29.432 0, 因此该复方芎七脉冲片的释药机制为 S 型的溶蚀过程, 且体外累积释放率模型为 Logistic 模型。**结论** 通过对复方芎七脉冲片制备工艺和释药机制的研究, 制得的复方芎七脉冲片性质稳定, 释药时滞为 4 h, 不同成分累积释放率均达到 90% 以上, 符合脉冲制剂的释药标准。

关键词: 复方芎七脉冲片; 川芎嗪; 三七总皂苷; 星点设计; 压制包衣; 冠心病; 累积释放率

中图分类号: R286.3 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2017)16-3327-06

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2017.16.011

Study on preparation of Compound Xiongqi Maichong Tablets

MA Pan-pan, CHEN Shu-hui, TIAN Xiao-zhi, HUANG Tian-tian, JIA Yong-yan

Henan University of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China

Abstract: **Objective** To prepare Compound Xiongqi Maichong Tablets (CXMT) by selecting ligustrazine and *Panax notoginseng* saponins (PNS) in the treatment of coronary heart disease as a model drug, using hypromellose (HPMC) as coating material, and control of drug release delay as 4 h. **Methods** The core system of CXMT was prepared by direct powder compression method; The best coating prescription and preparation of CXMT by press coated was optimized by central composite design and response surface method. The release model was fitted by DDsolver software, and the synchronous release of drug was studied. **Results** The *in vitro* cumulative release fitting order of CXMT preparation was Logistic > Higuchi; Logistic model fitting degree was 0.950 1, and AIC was 29.432 0. So the drug release mechanism of CXMT was type S dissolution process, and the *in vitro* cumulative release model was the Logistic model. **Conclusion** Through the study of CXMT preparation technology and the drug release mechanism, the quality of the prepared CXMT is stable, and the lag time is 4 h; Different components of the cumulative dissolution rate are over 90%, which reach the pulse drug release standard.

Key words: Compound Xiongqi Maichong Tablets; ligustrazine; *Panax notoginseng* saponins; central composite design; press-coated; coronary heart disease; accumulated release

冠状动脉粥样硬化性心脏病 (coronary heart disease) 又称冠心病, 发病较迅速, 研究发现, 患有心肌梗死的患者发病多在凌晨 2:00~5:00^[1], 因此理想的治疗手段是在病人入睡前给药, 经过给药时滞后, 有治疗作用的药物恰好在发病频率最高的时段前迅速释放且达到有效血药峰浓度, 即口服脉冲释药系统。口服脉冲释药系统能够按照时辰药理学原理适时地释放药物, 即按预定时间单次或多

次地释放药物, 故脉冲控释给药系统具有普通制剂和缓释制剂不可比拟的优点^[2-4]。本实验以三七总皂苷和川芎嗪组成芎七复方为模型药物, 选择压制包衣制备复方芎七脉冲片, 通过星点设计-效应面法以及体外释放度实验, 以药物的累积释放率为评价指标, 考察包衣材料比例和包衣增加质量对复方芎七脉冲片药物释放的影响, 进而得出合适的最优比例, 筛选出符合时滞要求的包衣处方。

收稿日期: 2017-07-24

基金项目: 河南省高等学校重点科研项目“基于渗透泵原理的脉冲释药系统研究”(15A360047); 呼吸疾病诊疗与新药研发河南省协同创新中心“复方芎七脉冲控释制剂的研究”(14104225)

作者简介: 马盼盼, 女, 河南中医药大学硕士研究生, 药剂学专业。Tel: 18300679645 E-mail: 1137298412@qq.com

*通信作者 贾永艳 (1965—), 教授, 硕士生导师, 从事药物制剂新技术与新剂型研究。Tel: 13526862076 E-mail: hnzyjy@126.com

1 仪器与试剂

E2695 高效液相色谱仪 (Waters 公司); 溶出试验仪 (天津天大天发有限公司); TDP 型单冲压片机 (上海天祥制药机械有限公司); 紫外可见分光光度计 (北京普析通用仪器有限责任公司)。

对照品人参皂苷 R_{g_1} (批号 140306)、人参皂苷 R_{b_1} (批号 140406)、三七皂苷 R_1 (批号 140415)、川芎嗪 (批号 140415) 购于四川省维克奇生物科技有限公司, 质量分数均大于 98%; 川芎嗪原料药 (批号 161015, 南京泽朗生物科技有限公司); 三七总皂苷原料药 (批号 161015, 昌宁生物科技有限公司); 羟丙甲纤维素 (HPMC, 安徽山河药用辅料股份有限公司); 交联羧甲纤维素钠 (批号 DHG-9123A)、羧甲基淀粉钠 (批号 SSG0015076)、羟丙甲纤维素钠 (批号 0501681254)、乳糖 (批号 20161008)、硬脂酸镁 (批号 201610060) 购于安徽山河药用辅料股份有限公司; 磷酸二氢钾 (致远化学试剂有限公司, 质量分数 >99.5%); 氢氧化钠 (恒兴化学试剂制造有限公司, 质量分数 >96.0%); 其他试剂均为分析纯。

2 方法

2.1 复方芎七脉冲片的制备

称取一定量的川芎嗪、三七总皂苷和按照处方比例的辅料于研钵中混合均匀, 压制复方芎七脉冲片片芯, 得到表面光滑且硬度适宜的片芯, 片芯质量约 150 mg。将精密称定的半量外包衣材料置冲模中, 置片芯于中央, 轻压, 再将剩余半量外包衣材料加入冲膜中, 压片, 得到脉冲片。

2.2 川芎嗪、三七皂苷 R_1 、人参皂苷 R_{g_1} 、人参皂苷 R_{b_1} 的测定

2.2.1 色谱条件 色谱柱为 Diamonsi C_{18} 柱 (250 mm×4.6 mm, 5 μ m), 流动相为乙腈-水溶液, 体积流量 1.0 mL/min, 进样量 30 μ L, 检测波长 202、280 nm, 柱温 25 $^{\circ}$ C。

2.2.2 对照品溶液的制备 精密称取川芎嗪、三七皂苷 R_1 、人参皂苷 R_{g_1} 、人参皂苷 R_{b_1} 对照品适量, 用甲醇制成含川芎嗪 0.203 mg/mL、三七皂苷 R_1 0.214 mg/mL、人参皂苷 R_{g_1} 0.202 mg/mL、人参皂苷 R_{b_1} 0.206 mg/mL 的对照品溶液, 摇匀, 即得。

2.2.3 供试品溶液的制备 取“2.1”项制备的复方芎七脉冲片, 研细, 精密称定, 用磷酸盐缓冲液溶解并定容, 摇匀, 滤过, 即得。

2.2.4 阴性对照溶液的制备 按“2.1”项复方芎七

脉冲片的制备方法, 去除处方中的三七总皂苷和川芎嗪, 制成去三七总皂苷和川芎嗪的阴性样品, 同“2.2.3”项方法制备, 即得。

2.2.5 标准曲线的建立 取人参皂苷 R_{g_1} 、三七皂苷 R_1 、人参皂苷 R_{b_1} 、川芎嗪对照品适量, 精密称定, 置量瓶中加入甲醇定容, 精密吸取 0.1、0.2、0.3、0.6、0.7 mL 于具塞试管中, 按照“2.2.1”项方法测定人参皂苷 R_{g_1} 、三七皂苷 R_1 、人参皂苷 R_{b_1} 、川芎嗪的峰面积值, 以质量浓度为横坐标 (X), 峰面积值为纵坐标 (Y) 进行线性回归, 得到标准曲线方程为人参皂苷 R_{g_1} : $Y=339\,975\,X-7\,395.2$, $R^2=0.999\,4$, 在 2.02~30.30 μ g/mL 线性关系良好; 三七皂苷 R_1 : $Y=211\,055\,X-4\,347$, $R^2=0.999\,5$, 在 2.14~32.10 μ g/mL 线性关系良好; 人参皂苷 R_{b_1} : $Y=223\,081\,X-3\,733.3$, $R^2=0.999\,5$, 在 2.06~30.90 μ g/mL 线性关系良好; 川芎嗪: $Y=3\,500\,000\,X-40\,050$, $R^2=0.999\,4$, 在 2.03~30.45 μ g/mL 线性关系良好。

2.3 三七总皂苷的测定

2.3.1 标准曲线的建立 取人参皂苷 R_{g_1} 对照品适量, 精密称定, 加入甲醇溶解, 得质量浓度为 27.9 μ g/mL 的对照品溶液。取对照品溶液 0.1、0.2、0.3、0.6、0.7 mL 于具塞试管中, 水浴加热蒸干, 分别加入 5% 的香草醛溶液 0.2 mL; 加入高氯酸 0.8 mL, 60 $^{\circ}$ C 水浴锅中加热 15 min, 立刻冰浴, 然后加入冰醋酸立刻采用紫外分光光度法, 在 550 nm 测定吸光度 (A) 值。以 A 值为纵坐标 (Y), 质量浓度为横坐标 (X), 得到标准曲线方程为 $Y=56.46\,X+0.104\,5$, $R^2=0.999$, 在 2.79~15.63 μ g/mL 内线性关系良好。

2.3.2 三七总皂苷的测定 取复方芎七脉冲片, 研细, 精密称定, 加磷酸盐缓冲液 (pH 6.8) 定容, 制成储备液, 取 10 mL 于分液漏斗中, 用水饱和正丁醇溶液 15 mL, 萃取 3 次, 合并萃取液, 热水浴挥干, 再用甲醇定容至 2 mL 量瓶中, 取 1 mL 于具塞试管中, 60 $^{\circ}$ C 水浴挥干溶剂, 加入 5% 香草醛-冰醋酸溶液 0.2 mL 和高氯酸 0.8 mL, 于 60 $^{\circ}$ C 恒温水浴 15 min, 立刻冰水浴内冷却 5 min, 再加入冰醋酸 5 mL 后, 摇匀, 紫外全波长扫描测定相应波长下的 A 值^[5-7], 代入标准曲线计算三七总皂苷量。

2.4 累积释放率的测定

按《中国药典》2015 年版四部转篮法测定, 以

600 mL 磷酸缓冲液 (pH 6.8) 为溶出介质模拟人体肠液, 温度 $(37.0 \pm 0.5) ^\circ\text{C}$, 转速 100 r/min。将脉冲片剂放入溶出杯中分别于 2、4、5、6、7、8 h 取样 10 mL, 取样后迅速补加等量的新鲜介质。样品溶液经 $0.8 \mu\text{m}$ 微孔滤膜滤过, 弃去初滤液, 取续滤液, 测定, 计算各时间点药物的累积释放率。

2.5 复方芎七脉冲片的包衣处方筛选

通过星点设计-效应面法进行实验设计, 考察主要影响因素包衣组分 HPMC 占外包衣层比例 (X_1) 和包衣增质量 (X_2) 对复方芎七脉冲片时滞的影响^[8-9], 以 4 h 时川芎嗪 (Y_1) 和三七总皂苷 (Y_2) 的累积释放率为考察指标。

2.6 复方芎七脉冲片的释药模型选取与拟合

采用 DDSolver 软件进行释药度数学模型拟合运算, 拟合指标主要有拟合优度 (Rsqr-adj) 和拟合度 (AIC), 前者数值越接近 1, 曲线与数学模型拟合程度越好; 后者数值越小表明偏差越小、越精准^[10-12]。

2.7 复方芎七脉冲片的不同成分同步释放研究

相似因子 (f_2) 法, 常用于比较 2 种释放曲线的相似性, 可用于药物释放机制的分析和药物同步释放的检测。一个处方中含多组分药物, 在释放时是否为同步释放, 可以通过计算某一时间 2 种药物的释放百分比, 比较 f_2 值, 若 $f_2 \geq 50$ 便可认为 2 种药物的溶出过程为同步释放。

3 结果与分析

3.1 累积释放率的测定结果

采用压制包衣法按照 HPMC 比例、包衣增加质量分别制备 13 个不同处方复方芎七脉冲片, 进行释药度测定, 定时取样, 测定, 用 DDSolver 软件计算出不同时间段的累积释放率, 结果见表 1。

3.2 数学模型拟合

采用 Minitab 软件对数据进行拟合, 该软件对数据分别进行了二次多项式模型拟合, 得出的最佳二次多项式拟合方程及相应 r 值如下: $Y_1 = 4\,701.53 - 152.31 X_1 - 10.01 X_2 + 1.37 X_1^2 + 0.01 X_2^2 + 0.01 X_1 X_2$,

表 1 实验设计与结果

编号	$X_1/\%$	X_2/g	$Y_1/\%$	$Y_2/\%$
1	45 (0)	150 (-1.414)	90.00	100.00
2	45 (0)	200 (0)	13.60	15.80
3	48.535 (1)	235.355 (1)	7.31	8.64
4	45 (0)	200 (0)	13.60	15.80
5	45 (0)	200 (0)	13.60	15.80
6	41.646 (-1)	235.355 (1)	34.58	44.33
7	40 (-1.414)	200 (0)	99.00	96.69
8	48.535 (1)	164.645 (-1)	21.35	27.41
9	41.646 (-1)	164.645 (-1)	100.00	100.00
10	50 (1.414)	200 (0)	5.81	9.89
11	45 (0)	200 (0)	13.60	15.80
12	45 (0)	250 (1.414)	4.74	16.00
13	45 (0)	200 (0)	13.60	15.80

$r = 0.971\,8$; $Y_2 = 4\,611.39 - 145.1 X_1 - 10.71 X_2 + 1.32 X_1^2 + 0.02 X_2^2 + 0.09 X_1 X_2$, $r = 0.980\,0$ 。对回归方程及二次多项拟合模型进行方差分析, 结果见表 2~5。由表 3、5 可知, 川芎嗪和三七总皂苷累积释放率二次回归模型的 F 值分别为 48.27 和 68.54, 有显著影响。 P 值均小于 0.05, 说明该模型拟合结果良好。由表 2、4 回归方程方差分析结果可知, HPMC 比例 (X_1) 和包衣增质量 (X_2) 对复方芎七脉冲片在 1~8 h 的累积释放曲线的 R^2 有显著影响, 因素 (X_1 、 X_2) 一次项、二次项的 P 值均小于 0.05, 说明 HPMC 比例和包衣增质量对复方芎七脉冲片的时滞有显著影响。

表 2 川芎嗪累积释放率回归方程方差分析

Table 2 Regression analysis on variance of cumulative release rate of ligustrazine

测定项	系数	T 值	P 值
常量	4 701.53	7.897	0.000
X_1	-152.31	-6.603	0.000
X_2	-10.01	-5.683	0.001
X_1^2	1.37	5.576	0.001
X_2^2	0.01	4.757	0.002
$X_1 X_2$	0.01	3.170	0.016

表 3 川芎嗪累积释放率二次回归模型方程方差分析

Table 3 Variance analysis of two regression model equation for cumulative release rate of ligustrazine

来源	自由度	离差	均方差	F 值	P 值
回归	5	15 851.90	3 170.38	48.27	0.000
线性	2	3 845.15	1 922.57	29.27	0.000
平方	2	3 126.84	1 563.42	23.80	0.001
交互作用	1	659.98	659.98	10.05	0.016

表 4 三七总皂苷累积释放率回归方程方差分析

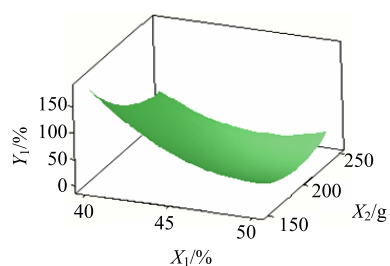
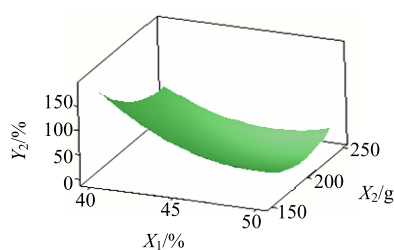
Table 4 Total saponins of PNS cumulative release rate regression equation analysis of variance

测定项	系数	<i>T</i> 值	<i>P</i> 值
常量	4 611.39	9.057	0.000
X_1	-145.1	-7.355	0.000
X_2	-10.71	-7.109	0.000
X_1^2	1.32	6.296	0.000
X_2^2	0.02	7.192	0.000
X_1X_2	0.09	3.167	0.016

表 5 三七总皂苷累积释放率二次回归模型方程方差分析

Table 5 Variance analysis of two regression model equation for cumulative release rate of PNS

来源	自由度	离差	均方差	<i>F</i> 值	<i>P</i> 值
回归	5	16 463.88	3 292.78	68.54	0.000
线性	2	3 859.52	1 929.76	40.17	0.000
平方	2	3 887.87	1 943.94	40.47	0.000
交互作用	1	481.80	481.80	10.03	0.016

图 1 Y_1 与 X_1 、 X_2 的曲面图和等值线图Fig. 1 Surface map and contour map of Y_1 , X_1 and X_2 图 2 Y_2 与 X_1 、 X_2 的曲面图和等值线图Fig. 2 Surface map and contour map of Y_2 , X_1 and X_2

AIC 为 29.432 0, 因此该复方芎七脉冲片的释药机制为 S 型的溶蚀过程。

3.5 复方芎七脉冲片的不同成分同步释放研究

本实验将三七总皂苷中 3 种成分的累积释放率分别与川芎嗪的累积释放率进行比较, 结果见表 7。结果表明, 川芎嗪、三七皂苷 R_1 、人参皂苷 R_{g1} 和人参

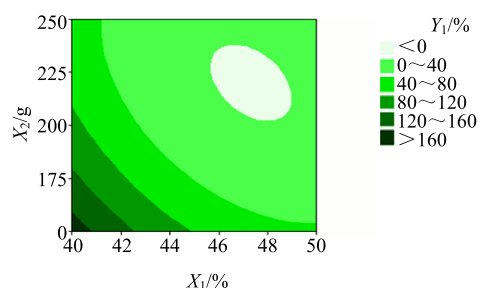
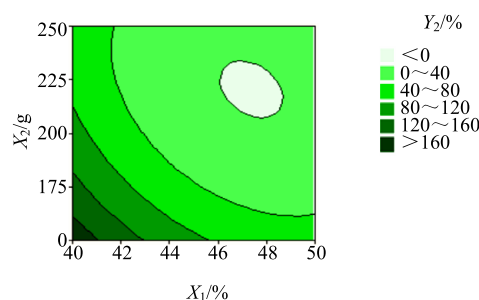
3.3 效应面优化估测及验证试验

采用 Minitab 软件绘制指标 Y_1 和 Y_2 与自变量 (X_1 、 X_2) 的三维曲面图及二维等值线图, 对实验结果进行优化, 以累积释放率在 10% 以下, 包衣增加质量较少为原则^[13], 得到最优处方 HPMC 量为 45%, 包衣增加质量为 200 mg^[6,13], 结果见图 1、2。按照最优处方压制包衣复方芎七脉冲片进行验证, 按“2.4”项测定累积释放率, 药物以缓慢的速度达到相对较高的释放率, 累积释放率时滞为 4 h, 符合要求, 验证良好。

3.4 复方芎七脉冲片的释药模型选取与拟合

本实验要制备时滞为 4 h 的脉冲制剂, 所以选择拟合模型时应选取具有时滞的模型方程, 川芎嗪释药曲线及数学模型见图 3 和表 6。

从图 3 和表 6 中可以看出, 复方芎七脉冲制剂的体外累积释放率拟合度顺序为 Logistic 模型 > Higuchi 模型, Logistic 模型的 Rsqr-adj 为 0.950 1,

图 1 Y_1 与 X_1 、 X_2 的曲面图和等值线图Fig. 1 Surface map and contour map of Y_1 , X_1 and X_2 图 2 Y_2 与 X_1 、 X_2 的曲面图和等值线图Fig. 2 Surface map and contour map of Y_2 , X_1 and X_2

皂苷 R_{b1} 4 种成分的释放都是良好的, 为验证 4 种成分是否为同步释放, 即验证 4 种成分在释放过程中释放量是否相似。以 4 种成分在不同时间的累积释放率为考察指标, 通过计算三七皂苷 R_1 、人参皂苷 R_{g1} 、人参皂苷 R_{b1} 分别与川芎嗪累积释放率的 f_2 值, 得到 f_2 均 ≥ 50 , 所以 4 种成分在释放过程中为同步释放。

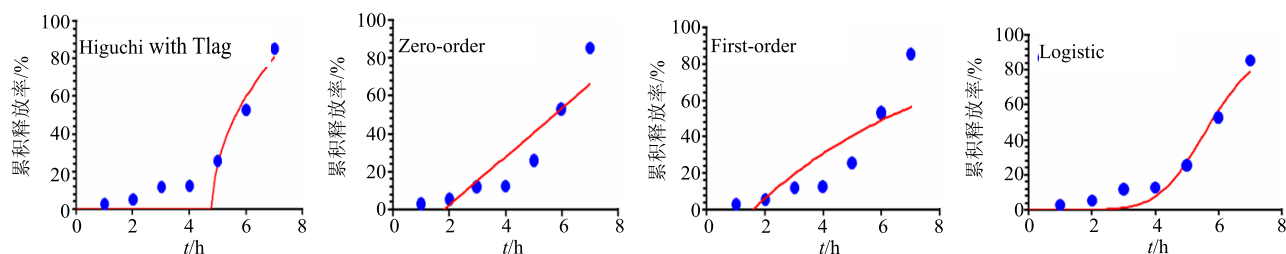


图 3 不同数学模型的川芎嗪释药曲线

Fig. 3 Dissolution curves of mathematical model of ligustrazine

表 6 释药曲线数学模型方程

Table 6 Dissolution curves equation mathematical models

数学模型	方程式参数	Rsqr-adj	AIC
Higuchi with Tlag	$K=54.265$; $Tlag=4.804$	0.913 2	45.926 6
Zero-order	$K=12.674$; $Tlag=1.800$	0.778 0	52.497 5
First-order	$K=0.152$; $Tlag=0.159 8$	0.648 4	55.717 5
Logistic	$\alpha=-11.980$; $\beta=15.746$	0.950 1	29.432 0

表 7 累积释放率比较

Table 7 Cumulative release rate

考察指标	累积释放率/%					
	3 h	4 h	5 h	6 h	7 h	8 h
川芎嗪	5.81	8.82	34.40	55.83	82.62	89.27
三七总皂苷	4.96	12.07	46.83	68.14	75.14	80.56
三七皂苷 R_1	—	—	37.35	58.26	77.58	99.32
人参皂苷 R_{g1}	—	12.90	43.21	64.35	77.35	99.25
人参皂苷 R_{b1}	—	—	32.96	68.37	80.26	90.30

4 讨论

本实验通过星点设计优选出最佳片芯处方比,再采用粉末直接压片法制片芯。粉末直接压片法可以有效避免因加热和水分对主药的影响,崩解剂也不会因提前接触到水分而降低崩解性,使片芯具有良好的崩解性,可以保证药物的迅速释放和有效吸收。实验中优选的崩解剂为 CCMC-Na/CMS-Na,其最佳比例为 1.25:1,粉末直接压片法制得的脉冲片片芯有良好的崩解性和溶出度,使片芯在释药阶段的释药速率得到大大提高,也符合复方芎七脉冲制剂的释药目的,并且为脉冲片的制备打下了良好的基础。

复方芎七脉冲片由片芯和外包衣层组成,包衣是由具有黏性的亲水性材料 HPMC、乳糖和硬脂酸镁组成,将片芯置于外包衣层辅料中心直接压制即可完成片芯的包衣,其释药过程需先经外包衣吸水溶胀,此阶段药物会少量释放,产生一定的时滞,然后外包衣层再逐步溶解,药物很快溶出达到快速

释放的目的,由此可见外包衣层 HPMC 比例是主要影响因素。考虑到含药量要求所以外包衣量不宜过大,选择 250 mg 作为上限。在本实验范围内,调整 HPMC 比例和外包衣量进行实验设计,最终得到 HPMC 比例为 45%,包衣增加质量为 200 mg 时满足释药时滞要求。

本实验的目的是制备有 4 h 时滞的复方芎七脉冲片,4 h 后开始迅速释药,此时制剂应该进入了小肠部位,选用 pH 6.8 的磷酸缓冲盐溶液可以更好地模拟人体肠液,也更真实地反映脉冲片在体内的释药情况。通过体外释药模型拟合实验,得出压制包衣法制备的复方芎七脉冲片的释药模型为 Logistic 模型,为 S 型溶蚀过程,并在此种释药模型下进行药物的同步释放实验,将三七总皂苷和三七中所测单一成分的累积释放率分别与川芎嗪的累积释放率进行 f_2 比较,结果 f_2 均大于 50,表明相似度良好,得出复方芎七脉冲片中多种药物成分为同步释放。

参考文献

- [1] 戴光辉. 冠心病心绞痛的中医药辨证论治研究进展 [J]. 医药产业资讯, 2006, 3(20): 153-154.
- [2] 曾佳, 黄婷, 王志. 基于时辰治疗学的给药技术研究进展 [J]. 中国新药杂志, 2012, 21(8): 873-877.
- [3] 吕懿平, 尹蓉莉, 李东芬, 等. 口服脉冲式给药系统的研究概况 [J]. 中药与临床, 2012, 3(1): 60-63.
- [4] 李慧, 王一涛. 脉冲释药制剂的研究进展 [J]. 中国医院药学杂志, 2002, 22(3): 177-178.
- [5] 陆燕, 潘旭. 三七总皂苷中代表性皂苷含量测定方法学的建立及稳定性研究 [J]. 中国药物应用与监测, 2014, 11(2): 88-91.
- [6] 吕维, 吴恋, 罗红丽, 等. 星点设计-效应面法优化川芎提取工艺 [J]. 药物评价研究, 2014, 37(1): 53-57.
- [7] 吴莹, 张桂芝, 林宁. 三七总皂苷控释制剂的制备及其释药特性研究 [J]. 湖北中医药大学学报, 2013, 15(2): 33-36.
- [8] 涂瑶生, 李绍林, 孙冬梅, 等. 星点设计-效应面法优选苦参提取工艺 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(5): 34-37.
- [9] 黄元红, 卫天喜, 张发生, 等. 星点设计-效应面法优选丹参提取工艺 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(17): 28-31.
- [10] 纪立伟, 董燕, 陈桂兰. 脉冲式药物传输系统的体内外评价方法 [J]. 药学进展, 2002, 26(5): 271-274.
- [11] 严国俊, 潘金火, 陈军. 中成药中药复方缓释制剂评价方法研究进展 [J]. 中成药, 2011, 33(12): 2137-2140.
- [12] 李俊松, 冯怡. 白芍总苷缓释微丸体外释放评价方法的研究 [J]. 中成药, 2008, 30(3): 357-360.
- [13] 刘艳杰, 项荣武. 星点设计效应面法在药学试验设计中的应用 [J]. 中国现代应用药学, 2007, 24(6): 455-457.