

白藜芦醇-泊洛沙姆188固体分散体的制备及其性能研究

任红暖^{1*}, 王晓丽¹, 陈肖如¹, 陈丽萍¹, 周婷婷¹, 高振坤^{1,2#}, 宋兴良^{2,3,4}(1.临沂大学药学院, 山东临沂 276005; 2.临沂大学现代中药研究所, 山东临沂 276005; 3.临沂大学化学化工学院, 山东临沂 276005; 4.山东省资源与环境分析化学重点实验室, 山东临沂 276005)

中图分类号 R944.9 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)25-3554-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.25.33

摘要 目的:制备白藜芦醇-泊洛沙姆188固体分散体(RES-P188-SD),并对其体外溶出特性及抑菌性进行研究。方法:以P188为载体,采用溶剂法制备RES-P188-SD。以药物与载体质量比、熔融温度、筛孔目数为考察因素,以RES溶解度与收率为考察指标,设计 $L_9(3^4)$ 正交试验优选其制备工艺。以考察指标的综合评分进行结果分析,并进行验证试验。根据最优工艺制备RES-P188-SD后采用篮法测定其溶出度并计算累积溶出度,扫描电镜法分析物相表征,管碟法测定其抑菌性。结果:最优工艺为药物与载体质量比1:10,熔融温度70℃,筛孔目数80目。按最优工艺所制样品的平均溶解度为0.51 mg/ml(RSD=1.96%, $n=3$),平均收率为91%(RSD=0.64%, $n=3$),15 min的平均累积溶出度即达83%(RSD=0.69%, $n=3$);其药物以非晶形式均匀分散在载体中;RES-P188-SD对金黄色葡萄球菌和大肠埃希菌均有抑制作用。结论:优选工艺稳定、可行。成功制得RES-P188-SD,可为提高RES的溶解度、溶出速率及抑菌性提供依据。

关键词 白藜芦醇;泊洛沙姆188;固体分散体;溶解度;抑菌性

Preparation and Properties of Resveratrol-poloxamer 188-solid Dispersion

REN Hong-nuan¹, WANG Xiao-li¹, CHEN Xiao-ru¹, CHEN Li-ping¹, ZHOU Ting-ting¹, GAO Zhen-shen^{1,2}, SONG Xing-liang^{2,3,4}(1.School of Pharmacy, Linyi University, Shandong Linyi 276005, China; 2.Institute of Modern Pharmaceutical Research, Linyi University, Shandong Linyi 276005, China; 3.School of Chemistry & Chemical Engineering, Linyi University, Shandong Linyi 276005, China; 4.Key Laboratory of Resource and Environment Analytical Chemistry of Shandong Province, Shandong Linyi 276005, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To prepare Resveratrol-poloxamer 188-solid dispersion (RES-P188-SD) and study its dissolving characteristic *in vitro* and antibacterial activity. METHODS: With P188 as the carrier, solvent method was used to prepare RES-P188-SD. With the mass ratio of drug to carrier, melting temperature and mesh number as the observed factors, and solubility and yield of RES as the observed indexes, $L_9(3^4)$ orthogonal test was designed to optimize the preparation technology, and comprehensive score of observed indexes were analyzed. The verification test was carried out. After RES-P188-SD was prepared by the optimal technology, basket method was used to determine its dissolution rate and then its accumulative dissolution rate was calculated, scanning electron microscopy to analyze phase characterization and cylinder-plate method to determine antibacterial activity. RESULTS: The optimal technology was as follows as the mass ratio of drug to carrier of 1:10, melting temperature of 70℃ and mesh number of 80. For the sample prepared by the optimal technology, average solubility was 0.51 mg/ml (RSD=1.96%, $n=3$), average yield was 91% (RSD=0.64%, $n=3$), average 15 min accumulative dissolution rate was up to 83% (RSD=0.69%, $n=3$); the drug in amorphous form was homogenously distributed in the carrier; RES-P188-SD could inhibit *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli*. CONCLUSIONS: The optimal technology is stable and feasible, by which RES-P188-SD has been prepared successfully, providing reference for increasing the solubility, dissolution rate and antibacterial activity of RES.

KEYWORDS Resveratrol; Poloxamer 188; Solid dispersion; Solubility; Antibacterial activity

白藜芦醇(RES)是一种非黄酮类多酚化合物,具有抗氧化、抗炎、抗癌、心血管保护、神经系统保护以及延长低等生物寿命等多种生理活性^[1]。RES在水中的溶解度低,常用乙醇、二甲基亚砜等溶剂溶解,但使用这些溶剂制备的RES溶液对体外培养的细胞和对体内细胞都会产生不利的影

响^[2]。目前,已有研究报道,将其制成纳米粒、包合物、改性葡聚糖结合物等来提高其溶解度、稳定性^[2-4]。泊洛沙姆188(P188)是一种非离子型高分子表面活性剂,在药物制剂中主要用作乳化剂和增溶剂,也是常用的载体材料之一。笔者拟以P188为载体材料,制备白藜芦醇-P188固体分散体(RES-P188-SD),从而提高RES的溶解度,改善RES的溶出性能和抑菌性,达到增强药效的目的,以期为RES新制剂的开发及应用提供参考。

1 材料

1.1 仪器

* 学士。研究方向:药物新剂型与新技术。E-mail:1982730719@qq.com

通信作者:讲师,硕士。研究方向:药物新剂型与新技术。E-mail:zhenshengao@163.com

TU-1810 紫外-可见分光光度计(北京普析通用仪器有限责任公司);S3400 扫描电镜(日本日立公司);ZRS-8G 释放仪(天津鑫洲科技有限公司);DZF-6021 真空干燥箱(上海一恒科技有限公司);SW-CJ-2FD 净化工作台(上海龙跃仪器设备有限公司);XFS-280A 高压蒸汽灭菌锅(上海新丰医疗器械有限公司);SPX-400B 生化培养箱(上海博讯实业有限公司)。

1.2 药品与试剂

RES 原料药(南京泽朗医药科技有限公司,批号:20141010,纯度: $>98\%$);RES 对照品(中国食品药品检定研究院,批号:111535-200502,纯度: $\geq 98\%$);P188(德国 Basf 公司,批号:WPMG557C);其余试剂均为分析纯。

1.3 菌种

大肠埃希菌 ATCC 29523、金黄色葡萄球菌 ATCC 29213 由临沂大学现代中药研究所提供。

2 方法与结果

2.1 RES 分析方法的建立

2.1.1 测定波长选择 取 RES 对照品适量,用无水乙醇溶解并制备成适宜质量浓度的 RES 对照品溶液;按处方比例称取空白辅料,用无水乙醇制备成适宜质量浓度的辅料对照溶液,0.45 μm 微孔滤膜滤过,在 200~500 nm 波长范围内紫外扫描。结果,RES 对照品溶液在 305 nm 波长处有最大吸收,且辅料在此处无干扰,故选择 305 nm 为测定波长。

2.1.2 标准曲线的制备 精密称定干燥至恒质量的 RES 对照品 0.01 g,置于 100 ml 棕色量瓶中,用无水乙醇溶解并定容至刻度,制备成质量浓度为 0.1 mg/ml 的 RES 对照品贮备液。分别量取 RES 对照品贮备液 0.2、0.4、0.6、0.8、1.0 ml 于 10 ml 棕色量瓶中,用无水乙醇稀释并定容至刻度,制备成质量浓度为 0.002、0.004、0.006、0.008、0.010 mg/ml 的 RES 对照品系列溶液。分别在 305 nm 波长处测定吸光度(A),以 A 为纵坐标、质量浓度(c ,mg/ml)为横坐标绘制标准曲线,得标准曲线方程为 $A=0.118 6c-0.017 7(r=0.999 7,n=5)$ 。结果显示,RES 检测质量浓度线性范围为 0.002~0.010 mg/ml。

2.1.3 精密度的试验 量取质量浓度为 0.006 mg/ml RES 的对照品溶液,在 305 nm 波长处测定 A ,同日内连续测定 5 次,考察日内精密度;每日测定 1 次,连续测定 5 d,考察日间精密度。结果,日内和日间精密度的 RSD 分别为 0.14%、0.75% ($n=5$),表明该方法精密度良好。

2.1.4 方法回收率试验 量取对照品贮备液 6、8、10 ml,各取 3 份,共 9 份,分别置于 100 ml 量瓶中,按照处方比例精密称取辅料并分别加入量瓶中,加入 5 ml pH 为 6.8 的磷酸盐缓冲液,再用无水乙醇定容至刻度,摇匀后,0.45 μm 微孔滤膜滤过,即得相应质量浓度的对照品溶液。于 305 nm 波长处测定 A ,计算方法回收率。结果,平均回收率为 100.5% ($RSD=0.57\%$, $n=9$),表明该方法准确度较好。

2.2 RES-P188-SD 的制备

称取 RES 原料药 1 g 于蒸发皿中,加无水乙醇适量,使其充分溶解。称取处方量的 P188 于蒸发皿中,用乙醇溶解并与 RES 原料药混合均匀,于恒温水浴中挥干乙醇,置于 60 $^{\circ}\text{C}$ 干燥箱中干燥,粉碎,过 80 目筛,即得。

2.3 RES 和 P188 物理混合物的制备

按照最佳方案的药物与载体的质量比,分别精密称取 RES 原料药、P188 于研钵中,混匀,过 80 目筛,即得。

2.4 溶解度的测定^[6]

取过量的 RES 原料药和 RES-P188-SD 分别置于 25 ml 具塞三角烧瓶中(避光),分别加入 5 ml 蒸馏水,在温度为 (25 ± 1) $^{\circ}\text{C}$ 下恒温振荡 24 h,制成过饱和溶液。待达到溶解平衡后,取上清液用 0.45 μm 的微孔滤膜滤过,取续滤液,用适量蒸馏水稀释后,采用紫外吸收法在 305 nm 波长处测定 A ,分别计算 RES 和 RES-P188-SD 在水中的溶解度。

2.5 溶出度测定

参照 2010 年版《中国药典》(二部)附录 X C 项下溶出度测定第一法(篮法)测定溶出度^[6]。将 RES 原料药、RES 与 P188 的物理混合物和 RES-P188-SD(相当于 RES 原料药 15 mg)分别均匀分散于温度为 (37 ± 0.5) $^{\circ}\text{C}$ 、体积为 900 ml、pH 6.8 的磷酸盐缓冲液中,设置转速为 100 r/min,分别在 5、10、15、30、60、90、120 min 时通过玻璃管过滤器(0.45 μm 微孔滤膜)定位时吸取 10 ml 溶出液(同时补充同温新鲜缓冲溶液 10 ml),滤过。取续滤液 5 ml,置于 10 ml 棕色量瓶中,放至室温,适当稀释后,于 305 nm 波长处测定 A ,计算累积溶出度。

2.6 单因素试验考察

2.6.1 熔融温度的考察 预试验中按照 RES 原料药与 P188 的质量比为 1:2 制备 RES-P188-SD,蒸发溶剂的温度分别设定在 60、70、80、90 $^{\circ}\text{C}$ 。结果 RES 收率(收率=收得量/投料量 $\times 100\%$)分别为 92.15%、89.50%、89.19%、89.82%。60 $^{\circ}\text{C}$ 时熔融时间较长,70 $^{\circ}\text{C}$ 时熔融速度较快,而 80 $^{\circ}\text{C}$ 和 90 $^{\circ}\text{C}$ 时熔融迅速,随温度的升高,熔融用时缩短,收率也有所降低。

2.6.2 药载比的考察 分别以 RES 原料药与 P188 的质量比为 1:1、1:3、1:5、1:7、1:9,在 70 $^{\circ}\text{C}$ 下熔融,制备 RES-P188-SD,观察其性状并测定收率。结果显示,RES-P188-SD 干燥后呈暗黄胶态,表面泛油光;随着 P188 质量的增加,固体分散体干燥的时间越短,干燥的效果越好(不同比例下 RES 收率分别为 68.87%、71.11%、82.80%、88.23%、88.59%)。

2.6.3 筛网目数的考察 分别以 RES 原料药与 P188 的质量比为 1:1,在 70 $^{\circ}\text{C}$ 下熔融,分别过 18 目、40 目、80 目筛,制备 RES-P188-SD,测定收率。结果显示,收率分别为 75.80%、74.23%、73.01%。

2.7 正交试验设计

为获得较优的试验条件,根据预试验及单因素试验结果,以药物 RES 与载体 P188 质量比(A)、熔融温度(B)、筛孔目数(C)为考察因素,按 $L_9(3^1)$ 正交表进行试验,以 RES-P188-SD 的溶解度(x)和收率(y)为考察指标,以两者的综合评分(Z)进行结果分析,优选最优制备工艺。评分总分为 100 分, x 、 y 分别为 50 分($Z=x/x_{\text{max}}\times 50+y/y_{\text{max}}\times 50$)。因素与水平见表 1,正交试验结果见表 2,方差分析结果见表 3。

表 1 因素与水平

Tab 1 Factors and levels

水平	因素		
	A, m/m	B, $^{\circ}\text{C}$	C, 目
1	1:3	60	80
2	1:6	70	40
3	1:10	80	18

通过直观分析和方差分析可知 $A_3 > A_2 > A_1$, $B_2 > B_3 > B_1$, $C_1 > C_3 > C_2$, 各因素对试验结果影响的大小顺序为 $C > A > B$ 。由此可以得最优工艺条件为 $A_3B_2C_1$, 即药物与载体质量比为 1:10、熔融温度为 70 $^{\circ}\text{C}$ 、筛孔目数为 80 目。

表2 正交试验结果

Tab 2 Results of orthogonal test

编号	A	B	C	溶解度,mg/ml	收率,%	综合评分
1	1	1	1	0.36	76	73
2	1	2	2	0.32	74	68
3	1	3	3	0.34	76	71
4	2	1	2	0.31	79	70
5	2	2	3	0.31	82	71
6	2	3	1	0.46	79	85
7	3	1	3	0.41	86	83
8	3	2	1	0.51	91	96
9	3	3	2	0.31	82	71
\bar{K}_1	70.667	75.333	84.667			
\bar{K}_2	75.333	78.333	69.667			
\bar{K}_3	83.333	75.667	75.000			
R	12.667	3.000	15.000			

表3 方差分析结果

Tab 3 Results of variance analysis

变异来源	离均差平方和	自由度	均方	F	P
A	246.222	2	123.111	15.178	
B(误差)	16.222	2	8.111	1	
C	346.889	2	173.444	21.384	<0.05

注: $F_{0.05}(2,2)=19.00$ Note: $F_{0.05}(2,2)=19.00$

2.8 验证试验

按最优工艺条件制备3批RES-P188-SD样品。结果,3批RES-P188-SD的溶解度分别为0.51、0.52、0.50 mg/ml,平均溶解度为0.51 mg/ml(RSD=1.96%, $n=3$);收率分别为91%、90%、91%,平均收率为91%(RSD=0.64%, $n=3$);15 min累积溶出度分别为83%、84%、83%,平均累积溶出度为83%(RSD=0.69%, $n=3$),表明优化的处方和工艺合理、稳定。

2.9 扫描电镜分析物相表面特征

真空镀金70 s,用扫描电镜观察RES原料药、载体材料P188、RES与P188的物理混合物以及RES-P188-SD的表面和晶体结构。结果,RES原料药与RES-P188-SD的表面结构完全不同,RES以大小不一的结晶体存在,P188以非晶形存在;RES与P188的物理混合物为晶体和非晶体的混合物;而RES-P188-SD中已经没有晶体存在,即表明RES以非晶形态均匀分散在载体P188中,形成了RES-P188-SD。电镜扫描图见图1。

2.10 抑菌试验^[7]

2.10.1 菌悬液的制备 将各试验菌种(大肠埃希菌、金黄色葡萄球菌)活化后,用生理盐水制备菌悬液,并用麦氏比浊管比浊,制成浓度为 10^8 CFU/ml的菌悬液,备用。

2.10.2 药物分组 将“2.2”项下所制备的RES-P188-SD用蒸馏水稀释至质量浓度为0.20 mg/ml,作为试验组;用蒸馏水制备RES原料药饱和水溶液,取上清液适量(相当于质量浓度为0.03 mg/ml),作为对照组。121 °C高压灭菌20 min,置4 °C冰箱中贮藏,备用。

2.10.3 抑菌试验 采用管碟法将灭菌后的营养琼脂培养基加热融化,冷却至55 °C左右,制备平板。取“2.10.1”项下制备的菌悬液0.3 ml,按“2.10.2”项下分组,用L型玻璃棒均匀涂在平板上,均匀放置3个牛津杯,每个加入药物溶液0.2 ml,置

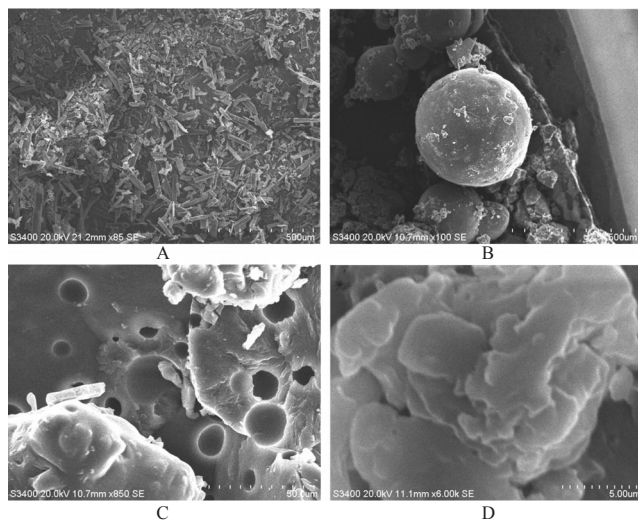


图1 扫描电镜图

A. RES原料药;B.P188;C.RES与P188物理混合物;D. RES-P188-SD

Fig 1 Scanning electron microscopy figures

A. crude resveratrol; B. poloxamer 188; C. physical mixture of resveratrol and poloxamer 188; D. resveratrol-poloxamer 188-solid dispersion

37 °C培养箱中培养18~24 h后,测量抑菌圈直径。根据抑菌圈直径(mm)确定敏感性:抑菌圈直径小于10 mm为耐药,10~15 mm为中度敏感,15 mm以上为高度敏感^[8]。结果显示,RES饱和水溶液对金黄色葡萄球菌表现出耐药(抑菌圈直径为3 mm),对大肠埃希菌无抑制作用;RES-P188-SD水溶液对金黄色葡萄球菌呈高度敏感(抑菌圈直径为17 mm),对大肠埃希菌呈中度敏感(抑菌圈直径为11 mm)。

3 讨论

本试验以P188为载体,采用溶剂熔融法制备了RES-P188-SD。与RES原料药相比,RES-P188-SD溶解度提高了近17倍(RES原料药溶解度为0.03 mg/ml)。在pH 6.8磷酸盐缓冲液中,RES 15 min累积溶出度仅为12%,物理混合物达39%,而RES-P188-SD则达83%以上。可见,制成RES-P188-SD后显著提高了RES的溶解度和溶出速率。焦艳等^[9]曾以聚乙烯吡咯烷酮为载体制备RES固体分散体,其溶解度为0.23 mg/ml,人工胃液中2 h累积溶出度为88%。可见,P188和聚乙烯吡咯烷酮均对RES的溶解度和溶出度有所改善,但P188的改善作用更加明显。同时抑菌性试验结果表明,RES-P188-SD具有抑菌活性。

(注:本课题为大学生创新创业计划项目资助,项目编号为201410452021,指导教师为高振坤、宋兴良)

参考文献

- [1] Atanacković M, Gojković-Bukarica L, Cvejić J. Improving the low solubility of resveratrol[J]. *BMC Pharmacology and Toxicology*, 2012, 13(1):1.
- [2] Francioso A, Mastromarino P, Restignoli R. Improved stability of trans-resveratrol in aqueous solutions by carboxymethylated (1, 3/1, 6)- β -D-glucan[J]. *Agric Food Chem*, 2014, 62(7):1 520.
- [3] 胡荣,罗先钦,秦伟瀚,等.正交试验优选白藜芦醇微囊处方[J]. *中国药房*, 2013, 24(47):4 449.
- [4] 王慧竹,陈帅,薛健飞.正交试验法优化白藜芦醇包合物

左金胃黏附片的制备与体外释放度研究

吕珊*,许瑞祥,蒋岑岑,陈勇川#,岑菁(第三军医大学第一附属医院药学部,重庆 400038)

中图分类号 R944.4 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)25-3557-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.25.34

摘要 目的:制备左金胃黏附片并评价其体外释药性能。方法:以羟丙基甲基纤维素K15M(HPMC-K15M)、卡波姆934P、HPMC-E50为生物黏附剂和骨架材料,以碱式碳酸镁(发泡材料)、95%乙醇溶液(黏合剂)、微粉硅胶(助流剂、润滑剂)为辅料制备左金胃黏附片。以2、6、10 h黄连总生物碱累积释放度(Q_{2h} 、 Q_{6h} 、 Q_{10h})为指标,采用正交设计试验对HPMC-K15M、卡波姆934P、HPMC-E50、碱式碳酸镁的用量进行优化,并进行验证。考察所制制剂与左金普通片的体外释药特性,并测定其体外黏附力。结果:最优处方为50片用量中含HPMC-K15M 0.7 g、卡波姆934P 0.2 g、HPMC-E50 3.5 g、碱式碳酸镁0.4 g;所制3批样品的 Q_{2h} 、 Q_{6h} 、 Q_{10h} 分别为24.32%、56.10%、77.04%;所制样品1~12 h的体外释药符合Ritger-Peppas方程。左金普通片和左金胃黏附片的 Q_{2h} 分别为80.46%、24.04%, Q_{12h} 分别为92.15%、95.83%,胃黏附力分别为24.2、74.0 g/cm²。结论:成功制得具有缓释作用和黏附性能的左金胃黏附片。

关键词 左金胃黏附片;体外释放;释药模型;制备

Study on Preparation and Release *in vitro* of Zuojin Gastric-mucoadhesive Tablets

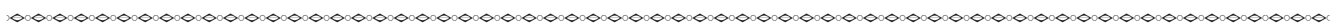
LYU Shan, XU Rui-xiang, JIANG Cen-cen, CHEN Yong-chuan, CEN Jing (Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Third Military Medical University, Chongqing 400038, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To prepare Zuojin gastric-mucoadhesive tablets and evaluate their drug release properties *in vitro*. METHODS: Zuojin gastric-mucoadhesive tablets were prepared with hydroxypropyl methyl cellulose K15M (HPMC-K15M), carbomer 934P and HPMC-E50 as the bioadhesive and matrix materials, and basic magnesium carbonate (foaming material), 95% alcohol solution (adhesive) and aerosil (glidant and lubricant) as the adjuvants. With the accumulative release of total alkaloids from *Coptis chinensis* Franch. at 2, 6 and 10 h (Q_{2h} , Q_{6h} and Q_{10h}) as the indexes, orthogonal design test was conducted to optimize the amounts of HPMC-K15M, carbomer 934P, HPMC-E50 and basic magnesium carbonate, and verification was carried out. Drug release properties *in vitro* of the preparation and Zuojin conventional tablets were observed and *in vitro* adhesion thereof determined. RESULTS: The optimal formulation was as follows as that for 50 tablets, HPMC-K15M of 0.7 g, carbomer 934P of 0.2 g, HPMC-E50 of 3.5 g and basic magnesium carbonate of 0.4 g. The Q_{2h} , Q_{6h} and Q_{10h} of three batches of prepared samples were 24.32%, 56.10% and 77.04% respectively. 1-12 h drug release *in vitro* of prepared samples was in conformity with Ritger-Peppas equation. The Q_{2h} of Zuojin conventional tablets and Zuojin gastric-mucoadhesive tablets were 80.46% and 24.04%, Q_{12h} thereof 92.15% and 95.83% and gastric adhesion thereof 24.2 and 74.0 g/cm², respectively. CONCLUSIONS: Zuojin gastric-mucoadhesive tablets which have sustained-release effect and adhesive property have been prepared successfully.

KEYWORDS Zuojin gastric-mucoadhesive tablet; Release *in vitro*; Drug release model; Preparation

左金丸由黄连、吴茱萸两味药材以6:1(m/m)配方组成,具有泻火、疏肝、和胃、止痛的功效,为2010年版《中国药典》(一部)收载方^[1]。目前,临床多用于治疗因脾胃功能失调而致的相关疾病,如胃脘痛、腹痛、呕吐、泄泻、痢疾等^[2-3]。左金丸虽是传统名方,但受剂型和药物本身难溶性的影响,其有效成分

在作用部位的吸收较差。为延长其在胃内滞留时间和缓慢释药,提高药物局部作用时间及生物利用度,从而达到胃内缓释、长效的目的,笔者在传统左金丸处方的基础上,提取药材有效部位总生物碱,参考左金普通片剂量将其设计制成胃内定位释放的生物缓释黏附片,并对其体外释药性能进行考察。



的制备工艺[J].吉林化工学院学报,2014,31(1):26.
[5] 晋晨晨,李瑾,马澜,等.葛根素及其纳米混悬剂平衡溶解度测定[J].亚太传统医药,2014,10(11):42.
[6] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:二部[S].2010年版.北京:中国医药科技出版社,2010:附录86-87.

[7] 张新娟,左国营,张云玲,等.20种滇东南中草药体外抗菌活性筛选[J].解放军药学学报,2012,28(6):481.
[8] 夏美玲,吕丽艳,刘野,等.5种中草药体外抑菌实验的研究[J].齐齐哈尔医学院学报,2009,30(24):3 024.
[9] 焦艳,任红暖,袁堂娟,等.白藜芦醇固体分散体的制备及其性质研究[J].中药材,2014,37(3):517.

*药师。研究方向:医院药学。E-mail: zimengwenxin@126.com
#通信作者:副主任药师,硕士生导师。研究方向:医院药学。电话:023-68754462。E-mail: zwmcy@163.com

(收稿日期:2014-12-05 修回日期:2014-12-31)
(编辑:林 静)