

中药固体速释制剂及其工艺设计研究进展

包强*,刘效栓,李喜香,肖正国(甘肃省中医院药学部,兰州 730050)

中图分类号 R944.2;R943 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)43-4108-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.43.26

摘要 目的:为设计开发新型中药固体速释制剂提供研究思路。方法:检索近期国内、外相关文献,以处方设计为切入点,系统阐述中药泡腾片、分散片、崩解片、舌下片、口含片、口腔速溶膜剂等固体速释制剂的类型、处方设计和制备工艺等方面的研究进展。结果与结论:中药固体速释制剂具有崩解及溶出迅速、药效发挥快等特点,适用于急症患者的治疗,老年人、儿童及吞咽固体困难的患者服药方便,但相关药学基础研究较薄弱。建议从处方的粉体学性质、体外释药模式的建立与评价、药动学等方面进行研究。

关键词 速释制剂;处方设计;制备工艺;中药

中药固体速释制剂是指给药后可迅速崩解或溶解,通过口腔黏膜或胃肠道黏膜吸收的一大类制剂的总称,包括泡腾片、分散片、崩解片、舌下片、口含片、口腔速溶膜剂、自乳化/自微乳化解药系统等。相对于常规的片剂、丸剂和胶囊剂等固体制剂,固体速释制剂具有崩解和溶出迅速、药效发挥快的特点,适合于急症患者。而且为老人、儿童及吞咽固体困难的患者提供了用药方便,服药的依从性较高,已成为药学领域的研究热点^[1]。双黄连泡腾片、清开灵泡腾片、颠茄口腔崩解片和银黄分散片等一大批中药速释制剂相继问世,改变了传统固体制剂的体内、外释药行为,显示了速释固体制剂溶出快、吸收迅速、药效发挥快的优越性能,为临床用药提供了更好的选择。本文拟通过综述中药速释制剂的主要类型、处方设计与制备工艺等,旨在为开发新型速释制剂提供研究思路。

1 固体速释制剂的特点

1.1 崩解和溶出迅速、药效发挥快

崩解和溶出迅速、吸收快、起效时间短,可达到及时发挥药效的目的。难溶性药物影响吸收的限速步骤主要是溶解过程,因此制备成分散片、速溶片等可以使药物迅速溶出。对心脑血管疾病药品,以及甾体抗炎药、解痉止吐药特别适用。

1.2 避免肝脏首关效应,提高药物的生物利用度

对于首关效应强的药物,可通过口腔黏膜或舌下给药,以避免胃肠道复杂环境及肝脏的首关效应对药物的破坏和降解,提高生物利用度。如,盐酸阿扑吗啡有明显的首关效应,口服生物利用度仅为1%~2%,而舌下给药10 min即可检测出盐酸阿扑吗啡,生物利用度可达16%~18%^[2]。

1.3 减少药物对食管和胃肠道的刺激作用

普通固体制剂口服后崩解过程较慢,有些刺激性大的药物在体内吸收的过程中对局部组织损伤较大,而泡腾片、分散片等速释制剂,在药物转运到胃肠道之前已经崩解成细微的粒子,呈现出弥漫性分布,增加了药物的吸收位点,减轻了一些药物的局部刺激性作用。

1.4 为临床治疗急症提供了新型制剂

通常,急症患者用药首选注射剂,但这种剂型给药需要专业的医护人员。在心绞痛、心肌梗死及急性高血压突发的状况下,口服速溶片等患者可自主用药,及时缓解症状,争取抢

救时间。

2 固体速释制剂类型及其制备工艺

2.1 泡腾片

自20世纪70年代起泡腾片产品就已开始上市,系指含有碳酸盐和有机酸,遇水可产生气体而成泡腾状的片剂,按给药途径可分为口服泡腾片和外用泡腾片。口服泡腾片咀嚼后立即吸收水分,产生大量的泡沫,使药物泡沫与口腔黏膜充分接触,迅速发挥药效。除了主药和泡腾赋形剂外,口服泡腾片一般还加入了黏合剂、矫味剂、甜味剂、润滑剂等,可满足泡腾溶液澄清、透明、口感好的质量要求。泡腾片的制粒方法基本可分为湿法制粒、干法制粒和直接粉末压片等。

饶小勇等^[3]采用干法制粒工艺研制了感冒退热泡腾片,将处方量的泡腾赋形剂(柠檬酸和碳酸氢钠)和感冒退热浸膏粉混合均匀,干法制粒,取24~60目的颗粒,压制成片,即得。干法制粒压片工艺不需要使用黏合剂,可避免对方中的酸源、碱源反应,提高了片剂的稳定性,且生产周期短,节约能耗。

半夏厚朴泡腾片的研制中,将碱源碳酸氢钠用熔融的聚乙二醇6000包裹,搅拌均匀,冷却粉碎^[4]。干浸膏加乳糖进行稀释,粉碎过80目筛后与柠檬酸、甜蜜素等混合均匀,制粒,干燥,加入0.4%润滑剂硬脂酸镁,压制成0.5 g的泡腾片。制备的泡腾片制剂崩解时间为1 min左右,口感较好,片剂硬度在1个月内变化不明显。该制备工艺将碱源用聚乙二醇6000包裹,可与酸及CO₂隔离,保证了制剂的稳定性。

2.2 分散片

分散片可在水溶液中迅速崩解均匀,具有吸收快、生物利用度较高的特点,在2000年版《中国药典》(二部)中首次收载。近年来,国内有银黄分散片、灯盏花素分散片、肝苏分散片等一大批新药上市,是速释制剂中发展最快的一种剂型。其处方除了主药、一种或多种高效崩解剂和溶胀性辅料外,还需加入适宜的填充剂、黏合剂或润湿剂、甜味剂,有时还需考虑加入表面活性剂、着色剂等^[5]。分散片的制备多采用湿法制粒、非水制粒、干法制粒和粉末直接压片等工艺。

林素静等^[6]制备穿心莲内酯分散片时,以乳糖和微晶纤维素为稀释剂,采用内加与外加相结合的方式加入崩解剂羧甲基淀粉钠,再加入助流剂微粉硅胶,过100目筛,混匀,以聚维酮K30为黏合剂,湿法制粒压片。该制剂在45 min时的累积溶出度可达90%以上,分散均匀性良好。稳定性影响因素试

*药师,硕士研究生。研究方向:中药新剂型与给药系统。电话:0931-2687060。E-mail:tunshu2008@163.com

验结果显示,高湿条件对制剂的溶出度影响明显,贮藏时应注意防潮。

王周丽等^[7]采用逆向混合搅拌法制备了蛇床子素 β -环糊精包合物,粉碎过80目筛,交联聚乙烯吡咯烷酮和低取代羟丙基纤维素作为崩解剂联合应用,再加入稀释剂和润滑剂,辅料混合均匀后按等体积法与包合物混合,粉末直接压片。处方设计中,交联聚乙烯吡咯烷酮(PVPP)和低取代羟丙基纤维素联合应用,休止角较小,硬度适宜,适合于粉末直接压片。

由于中药提取物黏性一般较大,遇水分散性不佳,所以在工艺设计时崩解剂的联合应用与加入的方式需要根据具体实验详细考察确定。控制分散片质量的关键因素有:选用适宜的辅料,并且控制用量;药物在片剂处方中的比例,一般以在50%为宜;辅料与药物的粒度,原料药一般要求过100目筛,辅料过80目筛^[8]。

2.3 口腔崩解片

口腔崩解片系指一种在口腔内部不需要用水或者只需少量水即能崩解或溶解的片剂,服用时将片剂置于舌面,无需咀嚼,遇唾液在口腔中15~60 s内可迅速崩解成细小的颗粒,靠自主吞咽动作即能完成服药过程^[9]。这种剂型对于儿童、老年、卧床不起和严重伤残患者最为适宜。国外已经开发出的口腔崩解片品种较多,包括盐酸雷莫司琼(商品名:Nasea)、米氮平(商品名:Remeron)等。硫酸沙丁胺醇口腔崩解片已于2004年7月正式上市,成为国内第一个以口腔崩解片剂型上市的品种。目前,中药品种有颠茄口腔崩解片。

游本刚等^[10]在研制丹参酮Ⅱ_A磺酸钠口腔崩解片时,以10%交联羧甲基纤维素钠为崩解剂,7.5%乳糖为稀释剂,微晶纤维素为填充剂,再加入阿斯巴甜和微粉硅胶,采用粉末直接压片制备。所得的片剂可在30 s内崩解,2.5 min时溶出度达到90%以上。

施卉等^[11]将灯盏花素微粉化处理,采用甘露醇与明胶为基质,黄原胶为助悬剂,阿斯帕坦为甜味剂,薄荷香精为芳香剂,上述辅料溶于纯化水中,加入微粉化后的灯盏花素,按应装量灌装于聚氯乙烯泡眼上,冷冻干燥即得灯盏花素口腔速崩片。与市售普通片相比,冷冻干燥工艺生产的片剂4 min溶出度可达到98.72%,并在数分钟内完全溶出。市售的灯盏花素片在30 min溶出度为83.83%。

原国家食品药品监督管理局(SFDA)将速释片、口腔速溶片和口腔崩解片统一命名为口腔崩解片,并作为新制剂加以评审。口腔崩解片的制备工艺较多,常见的主要有直接压片法、湿法制粒法、喷雾干燥法、冷冻干燥法、模制法。此外,固体溶液技术、预处理技术、闪流技术、微囊化技术、纳米结晶技术、泡腾技术等也有相关报道^[12]。冷冻干燥技术制备口腔崩解片在国外已经很成熟,有多个产品上市,国内也有相关的专利报道^[13]。直接压片法成本低廉,制备工艺简便,适用于主药和辅料溶解性、粉末流动性、可压性均较好的药物。目前,国内广泛使用粉末直接压片法,但服药后存在不溶性辅料残留导致口腔内有砂砾感的问题。

2.4 口腔咀嚼片

咀嚼片是指于口腔中咀嚼或吮服后吞咽下的片剂,具有药物溶出迅速、吸收快、生物利用度高的特点。咀嚼片服用方便,即使在缺水的条件下也可按时服药,适合小儿、老人、吞咽困难或胃肠功能较差的患者^[14]。2000年版《中国药典》首次收录了这一剂型,目前国内已经注册的中药咀嚼片有独一味、板

蓝根、肿节风、三七止血、全天麻等,由于其特有的优势,已受到药学工作者的广泛青睐。

杨春梅等^[15]研制了紫苏咀嚼片,处方中以低聚异麦芽糖和微晶纤维素为黏合剂,三氯蔗糖、赤藓糖为甜味剂,乳糖为填充剂,再加入维生素C作为酸味剂,湿法制粒后加入适量的润滑剂,压片即得。

在对银杏叶提取物咀嚼片的研制中,以甘露醇为稀释剂,阿巴斯甜为矫味剂,薄荷油为芳香剂,2%羟丙基甲基纤维素溶液制成软材,湿法制粒,加入适量润滑剂后压片^[16]。制备的咀嚼片外形美观,口感清香,服用方便。

咀嚼片的处方与普通片剂相似,因为经咀嚼后直接吞咽,不经过普通片剂的崩解过程,所以无需添加崩解剂。咀嚼片必须具有良好的口感,处方设计时对矫味剂、甜味剂的选择非常重要。

2.5 口含片

口含片是指在口腔或颊膜内缓慢溶解而不吞咽下的片剂,多用于口腔及咽喉疾患,起局部消炎作用,药效发挥迅速^[17];具有剂量准确、便于携带、服用方便等优点。目前,复方甘草含片、双黄连含片、薄荷桉油含片、板蓝根含片、冰硼含片等临床使用广泛,效果良好,服用方便。

何宇新等^[18]采用中心复合设计法优选玉竹多糖口含片的制备工艺,以20%山梨醇和40%糊精为稀释剂,蔗糖、薄荷脑和纽甜为混合矫味剂,50%蔗糖溶液为黏合剂,75%乙醇为润湿剂。湿法制粒后喷入薄荷脑的乙醇溶液,加入适量硬脂酸镁混匀,压片。

彭潇波等^[19]在玉竹多糖口含片的制备中,以微晶纤维素、甘露醇的用量及矫味剂阿斯巴甜与柠檬酸的加入比例为考察因素,片剂的口感和相对累积溶出百分率为考察指标,通过中心复合设计优化制剂处方。采用湿法制粒压片工艺,影响考察指标综合评分的因素为微晶纤维素的用量>甘露醇的用量>阿斯巴甜与柠檬酸的比例。

口含片一般用于治疗口腔局部疾病,近年来也有口含片用于全身治疗方面的报道,如抗肿瘤的灰树花多糖口含片^[20]、防治老年痴呆症的复方红景天口含片^[21]。

2.6 舌下片

舌下含服给药可直接通过舌下毛细血管吸收进入血液循环,虽然给药量有限,但是无首关消除作用,吸收完全且速度较快^[22],吸收速度仅次于气雾剂。目前,硝酸甘油舌下片、尼古丁舌下片、盐酸纳诺酮舌下片、盐酸丁丙诺啡舌下片等已广泛使用,柴胡挥发油舌下片、茴香烯羟丙基- β -环糊精包合物舌下片等已注册了专利。

治疗心血管疾病的灯盏花素舌下片的研制中,处方由水溶性的填充剂、崩解剂、表面活性剂和助流剂等组成,采用湿法制粒压片技术,避免了肝脏的首关效应,舌下含服后吸收迅速,药效发挥快^[23]。

王阳等^[24]设计了一种柴胡挥发油舌下片,制备时将脂溶性的柴胡挥发油制备成羟丙基- β -环糊精包合物,冷冻干燥制成注射用冻干粉,再加入崩解剂等辅料,压制成舌下片。

舌下片的处方设计中不能有刺激唾液分泌的成分,制剂一般在5 min内全部溶化。辅料应是易溶性的糖类,在压片的过程中应控制压力和片剂的硬度。由于其硬度较低,对包装和运输具有一定的要求。

2.7 口腔速溶膜剂

口腔速溶膜剂系指药物与适宜的成膜材料经加工制成的可供口服、黏膜用膜剂,具有患者用药依从性好、可避免首关效应、生产工艺简便、包装和运输方便等优点,是一种较新的药物传递系统。已上市的速溶膜剂主要涉及口腔保健类产品和非处方药领域。目前,速溶膜剂已成功应用于中枢神经系统、心脑血管系统药物。2010年7月,Strative制药公司开发了昂丹司琼舌溶膜剂(Zuplenz),是美国FDA批准的第一个舌溶膜剂处方药^[25]。

肖璐等^[26-27]研制了一种新型的速溶膜剂——银杏叶总黄酮自微乳口腔速溶膜。首先采用溶解度法和伪三元相图法筛选了银杏叶总黄酮自微乳的处方,选择油酸聚乙二醇甘油酯作为油相,聚山梨酯80作为乳化剂,二乙二醇单乙基醚为助乳化剂,三者比例为2:6:2(V/V/V)。再将低取代羟丙基纤维素和微晶纤维素作为混合崩解剂,羟丙基甲基纤维素和聚乙二醇为成膜剂,甘露醇为矫味剂,混合溶于适蒸馏水中与上述自微乳溶液混合均匀,平铺在玻璃板上,干燥,切割即得。自微乳可显著提高难溶性药物溶解度和生物利用度,口腔速溶膜具有患者用药依从性强、稳定性好、制备工艺简便的特点,将自微乳技术用于口腔膜剂,所制备的自微乳口腔速溶膜平均崩解时间为(9.94±0.26)s,在5 min时能稳定释放(70.98±0.31)%的药物。

口腔速溶膜剂的制备方法有溶剂浇铸法、热熔挤压法、固体分散挤压法、碾压法、半固体浇铸法等,普遍采用的是溶剂浇铸法和热熔挤压法。与口腔崩解片相比,速溶膜剂制备时无需冻干技术,生产工艺简便,具有一定的柔韧性,有利于包装和运输。

2.8 自微乳/过饱和和自微乳化释药系统

自微乳化释药系统(Self-microemulsifying drug delivery system)是由药物、油相、非离子表面活性剂及助乳化剂按适当的比例混合组成的浓缩微乳,粒径一般为10~100 nm。口服这种自微乳后,在胃肠中因胃蠕动和乳化剂作用下自发形成O/W型微乳,可提高药物的溶解度,降低表面张力,形成易通过胃、肠壁的水化层,增加对肠道上皮细胞的穿透性,从而提高药物的溶解度^[28]。过饱和和自微乳是在自微乳的处方中添加水溶性纤维聚合材料,可抑制药物结晶析出,增加了游离药物的浓度。与自微乳相比,过饱和和自微乳系统中乳化剂的用量有所减少,药物的口服生物利用度提高^[29]。1994年,Novartis公司成功上市的环孢素A自微乳软胶囊,极大地推动了自微乳产品的产业化发展。

丁沐淦等^[30]采用正交设计和伪三元相图,对水飞蓟宾自微乳系统中的药物水飞蓟宾、油相中链甘油三酯、乳化剂聚氧乙烯化蓖麻油及助乳化剂聚乙二醇400的组成、用量进行考察,确定最佳比例为3.85:16.15:60:20(V/V/V/V)。所制备的自微乳平均粒径为14.6 nm,在人工胃液/人工肠液中16 min内累积溶出百分率均超过95%,参比制剂水飞蓟宾颗粒胶囊溶出很少。大鼠体内药动学自微乳的 c_{max} 为0.70 μg/ml,而参比制剂的 c_{max} 为0.104 μg/ml,AUC提高了11.7倍,其相对生物利用度达1265.22%。结果提示,水飞蓟宾自微乳能显著提高其体外溶出和体内吸收。

3 展望

中药有效成分复杂,各种成分的理化性质各异,现有的科学技术水平难以完全阐明其有效物质基础和作用机制,就现

阶段,固体制剂口服/口腔给药符合传统中医理论及用药习惯,又是相对安全的给药方式^[31]。但是,传统中药固体制剂如丸剂、片剂等普遍存在崩解迟缓、吸收较慢、生物利用度较低的问题,影响了其药效的充分发挥。其次,由于老年人生理和心理的特殊性,儿童患者用药的依从性问题,常规的固体制剂患者用药具有一定的困难。还有一些老年人存在记忆力衰退和吞咽困难的情况,服用片剂、胶囊剂等不便。因此,采用新型速释辅料和制备工艺,优化中药制剂处方,设计中药速释制剂,研制崩解及溶出快、吸收迅速、起效快的中药新型制剂,方便临床用药等具有重要意义。

目前,中药速释制剂集中在单味药、有效成分/有效部位的研究,中药复方速释制剂的上市剂型较少,且品种单一,新剂型基础研究的深度和广度还远远不够。基于此,应注重中药速释制剂原料的药剂学基本性质(如溶解度、油水分配系数、酸碱性和粉体学性质(密度、粒径、流动性等)的考察、药物与新型辅料间的相容性研究、体外释药模式建立及评价、药动学研究等方面。

综上,与传统片剂、丸剂等剂型相比,中药固体速释制剂具有诸多优势,但相关的药学基础研究还比较薄弱。应加强质量评价新型模式的建立,着重考虑活性成分指标和药理效应指标的结合,体外释药与体内药动学行为的相关性研究。因此,进一步加强剂型的基础理论研究,解决应用技术工艺中存在的问题,对推动新型中药固体速释制剂的研发具有积极的意义。

参考文献

- [1] Parkash V, Maan S, Deepika, et al. Fast disintegrating tablets: opportunity in drug delivery system[J]. *J Adv Pharm Technol Res*, 2011, 2(4): 223.
- [2] 贺占举,金杰,张凯,等.盐酸阿扑吗啡舌下片治疗勃起功能障碍的安全性和有效性研究[J]. *中国男科学杂志*, 2009, 23(2): 24.
- [3] 饶小勇,黄恺,张国松,等.感冒退热泡腾片的干法制粒工艺研究[J]. *中草药*, 2009, 40(12): 1 890.
- [4] 郑平,王文忠,张鹏,等.正交设计法优选半夏厚朴泡腾片制备工艺[J]. *中药材*, 2006, 29(10): 1 087.
- [5] 王艳荣,李慧,张保献,等.新型辅料在中药分散片中的应用[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2010, 16(10): 207.
- [6] 林素静,范铭.穿心莲内酯分散片的制备及质量研究[J]. *中成药*, 2010, 32(7): 1 223.
- [7] 王周丽,贝永燕,朱爱军,等.蛇床子素β-环糊精包合物分散片的制备及大鼠体内药动学研究[J]. *中成药*, 2012, 34(10): 1 887.
- [8] 蔡治纲,王小平.中药分散片研究进展[J]. *中成药*, 2004, 26(9): 757.
- [9] Olmez SS, Vural I, Sahin S, et al. Formulation and evaluation of clozapine orally disintegrating tablets prepared by direct compression[J]. *Pharmazie*, 2013, 68(2): 110.
- [10] 游本刚,费香东,陆晓文,等.丹参酮Ⅱ_A磺酸钠口腔崩解片的制备[J]. *中成药*, 2011, 33(9): 1 513.
- [11] 施卉,赵文霞,王成润,等.灯盏花素口腔速崩片的研制[J]. *中国现代应用药学杂志*, 2009, 26(6): 477.
- [12] 邓英贤,张晓东.口腔崩解片的概况与制备工艺[J]. *解放*

小檗碱的药理学研究进展

王丽萍*, 宋金春[#](武汉大学人民医院药学部, 武汉 430060)

中图分类号 R969;R913 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)43-4111-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.43.27

摘要 目的:了解近年来国内、外关于小檗碱药理学的最新研究进展。方法:查阅美国国立生物技术信息中心(NCBI)和相关专业学术期刊全文数据库1993—2013年有关小檗碱的研究文献,对小檗碱的药理学研究进展作一整理归纳。结果与结论:小檗碱可通过抑制花生四烯酸代谢,调节葡萄糖代谢途径,降低血浆丙氨酸氨基转移酶和血浆天冬氨酸氨基转移酶,直接嵌入微生物DNA,拮抗肿瘤细胞的分化、侵袭、加速凋亡,具有对神经系统的保护等多种分子机制,进而起到抗血小板、降糖、保肝、抗菌、抗肿瘤、治疗神经系统疾病的作用,具有广阔的应用前景。

关键词 小檗碱;药理学;药动学;药效学

小檗碱(Berberine)在小檗属植物、金银草属植物和黄连根茎中的含量很高,是一种黄色的异喹啉类生物碱^[1-4]。现代研究表明,小檗碱在抗免疫、心肌保护、抗肿瘤、抗氧化等方面表现出很强的生物活性,其以盐酸盐和硫酸盐的形式在临床中得到广泛应用^[5-7]。本文拟对小檗碱的药动学参数和抗血小板、降血糖、保肝、抗菌、抗肿瘤、保护神经系统等药效学最新研究进展进行阐述。小檗碱的化学结构见图1。

1 小檗碱的药动学参数研究

近几十年来,随着小檗碱在医疗领域的广泛应用,其药动学参数改变对于治疗效果产生了重要影响,因此有关小檗碱的药动学研究成为人们关注的焦点。在人体和不同动物中进行的小檗碱相关药动学实验表明,不同种属、不同给药剂量对于小檗碱的药代学参数改变均有重要影响^[2-3,8-11]。小檗碱在人体和动物中的药动学参数见表1。

- 军药学报,2006,22(3):212.
- [13] 施卉,王成润,赵文霞,等.灯盏花素冻干口腔崩解片及其制备方法:中国,200810163444.1[P].2009-05-20.
- [14] 施昕磊,黄绳武.咀嚼片的研究进展[J].中国药业,2008,17(14):17.
- [15] 杨春梅,吴金鸿,包萨日娜,等.紫苏咀嚼片制备工艺的研究[J].食品与药品,2012,14(7):241.
- [16] 蔡亚敏,刘凤琴.银杏叶提取物咀嚼片的制备及质量标准研究[J].中国药物与临床,2011,11(11):1 295.
- [17] 刘郁,刘连新,李素婷,等.复方口腔溃疡口含片制备工艺优选[J].中国实验方剂学杂志,2012,18(8):58.
- [18] 何宇新,李玲.黏膜溃疡含片辅料筛选工艺研究[J].中国实验方剂学杂志,2010,16(6):33.
- [19] 彭潇波,刘佳佳,徐宽,等.中心复合设计优化玉竹多糖口含片制备工艺[J].中成药,2012,34(8):1 607.
- [20] 宋明侠.灰树花多糖口含片的制备[J].天津药学,2009,21(3):7.
- [21] 张瑞堂,石晓峰,张红梅.复方红景天口含片提取工艺优选[J].中国实验方剂学杂志,2011,17(13):42.
- [22] Bredenberg S, Duberq M, Lennernäs B, *et al.* In vitro and in vivo evaluation of a new sublingual tablet system for rapid oro mucosal absorption using fentanyl citrate as the active substance[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2003, 20(3): 327.
- [23] 孙敏,王京昆,刘波,等.灯盏花素舌下片及其制备方法:中国,200410079573.4[P].2005-07-06.
- [24] 王阳,李强,赵学玲,等.柴胡挥发油的羟丙基-β-环糊精包合物、制法和应用:中国,200610151015.3 [P].2008-05-14.
- [25] 沈淑媛,吴赞,王成港.口腔速溶膜剂的研究进展[J].现代药物与临床,2012,27(3):287.
- [26] 肖璐,易涛,刘颖,等.银杏叶总黄酮自微乳口腔速溶膜的制备及其性质研究[J].中草药,2011,42(8):1 517.
- [27] 肖璐,易涛,刘颖,等.效应面法优化新型自微乳口腔速溶膜[J].药学学报,2011,46(5):586.
- [28] Kim GG, Poudel BK, Marasini N, *et al.* Enhancement of oral bioavailability of fenofibrate by solid self-microemulsifying drug delivery systems[J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2013,39(9):1 431.
- [29] Chen ZQ, Liu Y, Zhao JH, *et al.* Improved oral bioavailability of poorly water-soluble indirubin by a supersaturable self-microemulsifying drug delivery system[J]. *Int J Nanomedicine*, 2012,7:1 709.
- [30] 丁沐淦,龙晓英,陈莉,等.水飞蓟宾自微乳胶囊剂的制备及大鼠体内药动学[J].中成药,2012,34(2):242.
- [31] 冯耀荣,袁强.中药口服给药新剂型研究进展[J].中华中医药学刊,2009,27(4):793.
- (收稿日期:2013-06-17 修回日期:2013-07-17)

* 药师。研究方向:临床药理学与遗传药理学。电话:027-88047471。E-mail:lpwang2009@163.com

[#] 通信作者:教授,硕士研究生导师。研究方向:临床药物新剂型。电话:027-88047471。E-mail:songjc1234@126.com