

卡托普利择时渗透泵片的处方优化^Δ

叶吴琦*,左 丁,张子豪,陈天民,焦敏芬,韩翠艳*(齐齐哈尔医学院药学院,黑龙江 齐齐哈尔 161006)

中图分类号 R914.2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)10-1328-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.10.08

摘要 目的:优化卡托普利择时渗透泵片的处方。方法:以卡托普利择时渗透泵片的累积释放百分率(Q)为指标,采用单因素法考察阻滞层包衣增质量,半透膜包衣增质量,含药层聚环氧乙烷(PEO)种类及含药层PEO(3×10^5)、羟丙基甲基纤维素(HPMC)用量,助推层PEO(7×10^6)、氯化钠(NaCl)用量对释药情况的影响;在单因素考察基础上,以释放行为综合评分(L)为指标,以含药层PEO(3×10^5)和HPMC用量、助推层PEO(7×10^6)和NaCl用量为主要因素,按 $L_9(4^3)$ 表进行正交试验优化片芯处方,并进行验证。结果:片芯最优处方为含药层PEO(3×10^5)用量71 mg,含药层HPMC用量15 mg,助推层PEO(7×10^6)用量61 mg,助推层NaCl用量18 mg;阻滞层包衣增质量为7%,半透膜包衣增质量为10%。按优化处方制备的渗透泵片4 h之后开始释药,4~20 h的体外释药回归方程为 $Q=5.118t-21.441(R^2=0.9956)$,符合零级释药特征。结论:优化的处方稳定可行、质量可控,可为卡托普利择时渗透泵片的进一步开发提供参考。

关键词 卡托普利;择时渗透泵片;单因素考察;正交试验;处方优化

Formula Optimization of Captopril Timing Osmotic Pump Tablets

YE Wuqi, ZUO Ding, ZHANG Zihao, CHEN Tianmin, JIAO Minfen, HAN Cuiyan (College of Pharmacy, Qiqihar Medical University, Heilongjiang Qiqihar 161006, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To optimize the formula of Captopril timing osmotic pump tablets. METHODS: Using accumulative release rate (Q) as index, single factor test was used to investigate the effects of blocking layer coating weight gain, semipermeable membrane coating weight gain, the type of polyepoxide (PEO), the amount of PEO (3×10^5) and HPMC in drug bearing layer, the amount of PEO (7×10^6) and NaCl in booster layer on drug release of Captopril timing osmotic pump tablets. Based on single factor investigation, using comprehensive score of release behavior (L) as index, the amount of PEO (3×10^5) and HPMC in drug bearing layer, the amount of PEO (7×10^6) and NaCl in booster layer as factors, $L_9(4^3)$ orthogonal test was used to optimize the formula of tablet core validation test was conducted. RESULTS: The optimal formula of tablet core included PEO(3×10^5) 71 mg and HPMC 15 mg in drug bearing layer, PEO (7×10^6) 61 mg and NaCl 18 mg in booster layer, coating weight gain 7% and semipermeable membrane coating weight gain 10% in blocking layer. The osmotic pump tablet prepared by optimized formula released after 4 h; *in vitro* drug release regression equation was $Q=5.118t-21.441(R^2=0.9956)$, which was in line with zero-order release characteristics. CONCLUSIONS: The optimal formula is stable, feasible and controllable in quality, and can provide reference for further development of Captopril timing osmotic pump tablets.

KEYWORDS Captopril; Timing osmotic pump tablets; Single factor investigation; Orthogonal test; Formula optimization

由于人体血压有明显昼夜节律性,在清晨6点血压开始上升,下午6点开始下降,而高血压事件多发于清晨^[1],因此择时降压治疗非常必要。卡托普利(Captopril)为人工合成的非肽类血管紧张素转化酶抑制剂^[2],具有一定降压作用,为抗高血压的一线药物^[3]。其上市的剂型大多需多次服药,且血药浓度不平稳,不能满足择时降压的要求^[4]。

渗透泵型择时释药系统不仅具有控释药物、维持血药浓度平稳的特点,并且由于其释药动力为渗透压差,故释药行为不受介质环境pH、胃肠蠕动等因素影响,现

已成为国内、外研发的热点^[5]。本研究优化卡托普利择时渗透泵片的处方,旨在控制其于晚上9—10点服药后约4 h开始释药,并持续缓慢释药20 h,这样不仅可减少给药次数,还能克服高血压节律性发作的问题^[6-7]。

1 材料

1.1 仪器

DP-30AX型系列单冲压片机(北京国药龙立科技有限公司);78X-2型片剂四用测定仪(上海黄海药检仪器厂);BYW型无极调速不锈钢包衣机(宝鸡建华制药机械有限公司);RZQ-8A型药物溶出试验仪(天津大学无线电厂制造);T6型紫外-可见分光光度计(北京普析通用仪器有限责任公司);AL204型电子分析天平[梅特勒-托利多(上海)有限公司];KQ-500E型超声波清洗仪(昆山市超声仪器有限公司)。

1.2 药品与试剂

^Δ基金项目:黑龙江省大学生创新创业训练计划项目(No.201511230007)

*本科生。研究方向:药物制剂新技术、新剂型。E-mail:18225907605@163.com

#教授,硕士生导师。研究方向:药物制剂新技术、新剂型。电话:0452-2663382。E-mail:hcyjy2013@163.com。

卡托普利原料药(批号:25+C12347EKI0,规格:25 g)、聚环氧乙烷(PEO)均购自天津希恩思生化科技有限公司;氯化钠(NaCl,天津市凯通化学试剂有限公司);微晶纤维素、羟丙甲基纤维素[HPMC(K4M)]、硬脂酸镁、醋酸纤维素(上海昌为医药辅料技术有限公司);羟乙基纤维素(天津市光复精细化工研究所);靛蓝(上海文华化工颜料有限公司);聚乙二醇4000(PEG4000,天津市福晨化学试剂厂);1,10-二氮杂菲-(Ⅲ)铁显色剂(沈阳市试剂五厂);浓硫酸(天津市耀华化工厂);氟化钠、无水乙酸钠(天津市凯通化学试剂有限公司);硫酸高铁铵(上海埃彼化学试剂有限公司);其余试剂均为分析纯,水为纯化水。

2 方法与结果

2.1 卡托普利择时渗透泵片的制备

2.1.1 渗透泵片的组成 卡托普利择时渗透泵片由片芯、阻滞层和带有释药孔的半透膜组成。片芯分为含药层和助推层,含药层组成为卡托普利原料药37.5 mg、PEO(相对分子质量为 3×10^5)适量、微晶纤维素30 mg、HPMC(K4M)适量、NaCl 20 mg和硬脂酸镁5 mg;助推层组成为PEO(相对分子质量为 7×10^6)适量、微晶纤维素30 mg、NaCl适量和硬脂酸镁5 mg^[8-9]。

2.1.2 片芯的制备 采用粉末直接压片法。分别精密称取含药层和助推层处方量的主药和辅料,分别充分混匀,压片即可。

2.1.3 阻滞层包衣液的制备 称取羟乙基纤维素适量,加至50%乙醇溶液中,搅拌至溶解后用无水乙醇调节黏度,再加入适量靛蓝,搅拌均匀,滤过,取续滤液,即得。

2.1.4 半透膜包衣液的制备 称取PEG4000适量,缓慢加入丙酮,搅拌至溶解,然后缓慢加入适量醋酸纤维素,搅拌至溶解即可。

2.1.5 渗透泵片的制备 将制得的片芯放入包衣锅内转动,将阻滞层包衣液均匀喷入,同时吹入40℃左右热风,待片芯增至规定质量后置于40℃烘箱中干燥24 h;然后再用喷入半透膜包衣液。用微型钻头在片剂含药层一侧表面中央打一个释药孔(孔径:0.5 mm),即得卡托普利择时渗透泵片样品。

2.2 释放度的测定

2.2.1 波长的确定 精密称取卡托普利原料药适量,加水溶解,制成溶液I。取上述溶液I 1 mL,置于10 mL试管中,加入1,10-二氮杂菲-(Ⅲ)铁显色剂溶液1 mL、0.1 mol/L醋酸钠溶液1 mL,加水稀释至8 mL,摇匀,沸水浴加热20 min,冷却至室温,加入0.2 mol/L氟化钠溶液1 mL,加水定容,摇匀;在330~600 nm波长范围内扫描,得溶液I最大吸收波长为510 nm^[10]。以水为空白试剂,在330~600 nm波长范围内扫描^[1],结果空白试剂无吸收。

2.2.2 线性关系考察 精密称取卡托普利原料药适量,加水溶解,制成质量浓度为25 μg/mL的溶液II。分别精密量取上述溶液II 0.25、0.5、1.0、1.5、2.0、2.5、3.0 mL,各置于10 mL试管中,加水定容,按“2.2.1”项下方法在

510 nm波长处测定,记录吸光度。以卡托普利质量浓度($x, \mu\text{g/mL}$)为横坐标、吸光度(y)为纵坐标进行线性回归,得卡托普利回归方程 $y=0.052x+0.087$ ($r=0.9985$)。结果表明,卡托普利检测质量浓度线性范围为0.625~7.50 μg/mL。

2.2.3 方法学考察 按2015年版《中国药典》(四部)^[11]相关规定进行精密度、稳定性、重复性、加样回收率试验。结果,精密度、稳定性、重复性试验的RSD均小于2.0%($n=6$),加样回收率为99.3%~100.2%(RSD=0.38%, $n=9$),表明本方法精密度、稳定性、重复性、准确性均良好。

2.2.4 含量测定 取卡托普利择时渗透泵片样品10片,除去包衣膜,精密称定质量,研细后精密称取适量(相当于卡托普利原料药37.5 mg),置于100 mL量瓶中,加水适量超声(功率:250 W,频率:40 kHz)处理10 min,加水溶解并定容,滤过。取续滤液,按“2.2.1”项下方法在510 nm波长处进样测定,记录吸光度,代入回归方程计算含量。

2.2.5 累积释放百分率(Q)的计算 参照2015年版《中国药典》(四部)通则0931“溶出度与释放度测定法”^[11]测定。设定释放介质(水)900 mL,介质温度37℃,定时间取样5 mL(同时补加等体积空白释放介质)。取样液经0.45 μm微孔滤膜滤过后,取续滤液1 mL,置于10 mL试管中,按“2.2.1”项下方法操作后在510 nm波长处进样测定,记录吸光度并计算 Q 。 $Q(\%) = (V_0 \times c_t + V_i \times \sum_{n=1}^{i-1} c_i) / (m \times X) \times 100\%$ 。式中, V_0 为释放介质的总体积(mL), c_t 为各时间点的实测药物质量浓度(g/L), V_i 为每次取样体积(mL), c_i 为各取样点的实测药物质量浓度(g/L), m 为投入的片剂总质量(mg), X 为载药量。

2.3 单因素考察

2.3.1 阻滞层包衣增质量对释药情况的影响 设定片芯处方和半透膜包衣增质量不变,按“2.2.5”项下方法考察当阻滞层包衣增质量为3%、7%、9%时的释药情况,结果见图1。由图1可知,阻滞层包衣增质量为7%、9%时,释药时滞为4 h,且4 h后阻滞层包衣增质量7%的渗透泵片的零级释药趋势明显;增质量过大(9%)使释药时滞过度延长而增加后期释药不完全的风险。因此,选择阻滞层包衣增质量为7%进行后续试验。

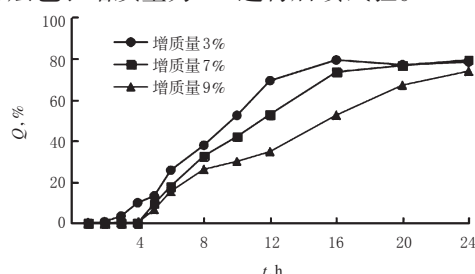


图1 阻滞层包衣增质量对释药情况的影响

Fig 1 Effects of coating weight gain of block layer on drug release

2.3.2 半透膜包衣增质量对释药情况的影响 设定片芯处方和阻滞层包衣增质量不变,按“2.2.5”项下方法考察当半透膜包衣增质量为7%、10%、12%时的释药情况,结果见图2。由图2可知,半透膜包衣增质量为10%时,零级释药趋势明显;半透膜包衣增质量为12%时,有释药不完全的现象;半透膜包衣增质量为7%时,8 h前释药过快。因此,选择半透膜包衣增质量为10%进行后续试验。

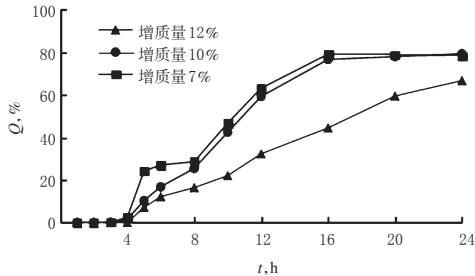


图2 半透膜包衣增质量对释药情况的影响

Fig 2 Effects of semipermeable coating weight gain on drug release

2.3.3 含药层PEO种类对释药情况的影响 设定阻滞层包衣增质量、半透膜包衣增质量及片芯其他处方不变,按“2.2.5”项下方法考察采用不同相对分子量的聚环氧乙烷 PEO-N12K (1×10^6)、PEO-N10 (1×10^5)、PEO (3×10^5)时的释药情况,结果见图3。由图3可知,含药层PEO对释药行为的影响与相对分子量有关,PEO-N10相对分子量最小,释药速率最慢;PEO-N12K相对分子量最大,释药最快,但时滞不足2 h;而PEO (3×10^5)既可实现4 h时滞效果,同时线性关系良好。因此,选择PEO (3×10^5)进行后续试验。

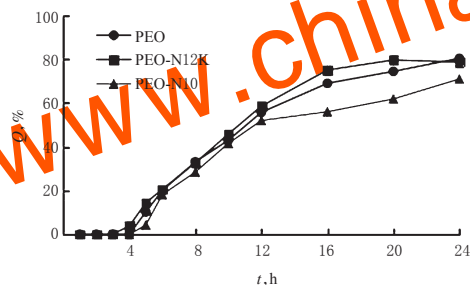


图3 含药层PEO种类对释药情况的影响

Fig 3 Effects of PEO type of drug bearing layer on drug release

2.3.4 含药层PEO (3×10^5)用量对释药情况的影响 设定阻滞层包衣增质量、半透膜包衣增质量及片芯其他处方不变,按“2.2.5”项下方法考察当含药层PEO (3×10^5)用量为61、71、81 mg时的释药情况,结果见图4。由图4可知,含药层PEO用量对药物释放后期有较大影响(后期效果和前期效果正好相反):PEO (3×10^5)用量为61、81 mg时在12 h之前释放最快,用量为71 mg时释放最慢;用量为71 mg时在12 h后释放量最多,用量为81 mg时释放量最少。因此,选择含药层PEO (3×10^5)用量为

71 mg进行后续试验。

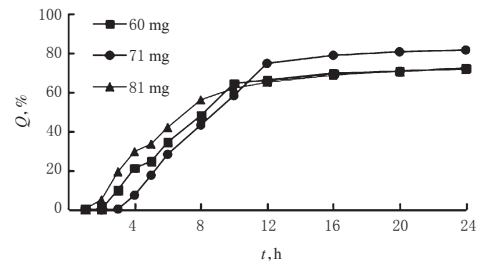


图4 含药层PEO (3×10^5)用量对释药情况的影响

Fig 4 Effects of PEO (3×10^5) amount of drug bearing layer on drug release

2.3.5 含药层HPMC用量对释药情况的影响 设定阻滞层包衣增质量、半透膜包衣增质量及片芯其他处方不变,按“2.2.5”项下方法考察当含药层HPMC用量为5、10、15 mg时的释药情况,结果见图5。由图5可知,含药层HPMC用量对释药有显著影响,用量越大,释药越慢。

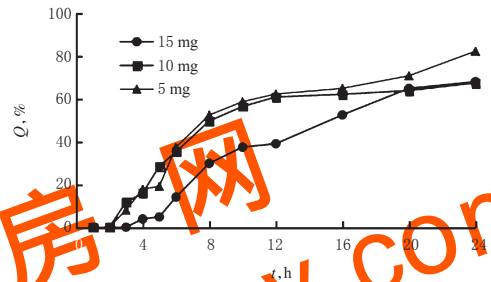


图5 含药层HPMC用量对释药情况的影响

Fig 5 Effects of HPMC amount of drug bearing layer on drug release

2.3.6 助推层PEO (7×10^6)用量对释药情况的影响 设定阻滞层包衣增质量、半透膜包衣增质量及片芯其他处方不变,按“2.2.5”项下方法考察当助推层PEO (7×10^6)用量为61、71、81 mg时的释药情况,结果见图6。由图6可知,助推层PEO对释药有显著影响前期释药的速度随用量为81、61、71 mg而下降,而后期的累积释放量随用量71、61、81 mg而下降。

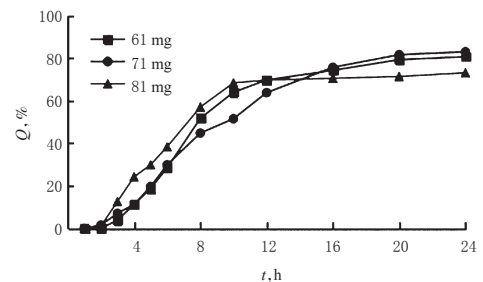


图6 助推层PEO (7×10^6)用量对释药情况的影响

Fig 6 Effects of PEO (7×10^6) amount of booster layer on drug release

2.3.7 助推层NaCl用量对释药情况的影响 设定阻滞层包衣增质量、半透膜包衣增质量及片芯其他处方不变,按“2.2.5”项下方法考察当助推层NaCl用量为8、18、28 mg时的释药情况,结果见图7。由图7可知,助推层

NaCl一定范围(8~28 mg)内用量越大,释药越快。

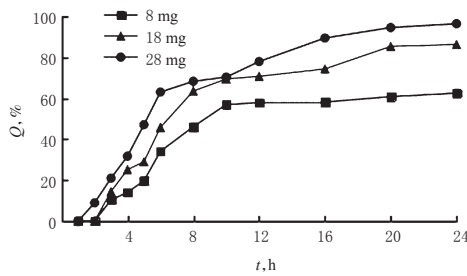


图7 助推层 NaCl用量对释药情况的影响

Fig 7 Effects of NaCl amount of booster layer on drug release

2.4 片芯处方优化

2.4.1 正交试验 由单因素考察结果可知,释药时滞主要由阻滞层和半透膜包衣增质量决定,片芯处方影响较小,因此确定阻滞层包衣增质量为7%、半透膜包衣增质量为10%。在此基础上,确定片芯中影响释药行为的主要因素为含药层PEO(3×10^5)用量(A)、含药层HPMC用量(B)、助推层PEO(7×10^6)用量(C)、助推层NaCl用量(D)。按 $L_9(3^4)$ 表进行正交试验,因素与水平见表1。

表1 因素与水平

Tab 1 Factors and levels

水平	因素			
	A,mg	B,mg	C,mg	D,mg
1	61	5	61	8
2	71	10	71	18
3	81	15	81	28

采用4个评价指标:(1)4 h的累积释放度(L_4),以0%为指标,考察渗透泵片是否具备释药时滞特点;(2)6 h的累积释放度(L_6),以10%为指标;(3)14 h的累积释放度(L_{14}),以60%为指标,与(2)一起考察释药线性特性;(4)18 h的累积释放度(L_{18}),以80%为指标,考察释药是否完全,权重系数均定为1^[4]。释放行为综合评分的计算公式为: $L = (|L_4 - 0\%| + |L_6 - 10\%| + |L_{14} - 60\%| + |L_{18} - 80\%|) \times 1 \times 100\%$ 。L越小表示释药效果越好^[4]。正交试验设计与结果见表2,方差分析结果见表3。

表2 正交试验设计与结果

Tab 2 Design and results of orthogonal tests

试验号	因素				$L, \%$
	A	B	C	D	
1	61	5	61	8	28.83
2	61	10	71	18	45.10
3	61	15	81	28	30.25
4	71	5	71	28	36.22
5	71	10	81	8	40.40
6	71	15	61	18	10.79
7	81	5	81	18	35.83
8	81	10	61	28	33.42
9	81	15	71	8	25.19
X_1	34.727	33.627	24.347	31.473	
X_2	29.137	39.640	35.503	30.573	
X_3	31.480	22.077	35.493	33.297	
R	5.590	17.563	11.156	2.724	

表3 方差分析结果

Tab 3 Analysis of variance

因素	离均差平方和	自由度	均方差	F	P
A	47.280	2	23.640	0.241	>0.05
B	478.033	2	239.017	2.434	<0.05
C	248.719	2	124.360	1.266	<0.05
D	11.551	2	5.776	0.059	>0.05
误差	785.580	8	98.198		

注: $F_{0.05}(2,2)=19.00$

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

由表2可知,各因素对药物释放影响大小顺序为 $B > C > A > D$;最优片芯处方为 $A_2B_3C_1D_2$,即含药层PEO(3×10^5)用量71 mg,含药层HPMC用量15 mg,助推层PEO(7×10^6)用量61 mg,助推层NaCl用量18 mg。

2.4.2 验证试验 根据以上试验结果,确定片芯最优处方:含药层包含卡托普利原料药37.5 mg、PEO(3×10^5)71 mg、微晶纤维素30 mg、HPMC 15 mg、NaCl 20 mg、硬脂酸镁5 mg;助推层包含PEO(7×10^6)61 mg、微晶纤维素30 mg、NaCl 18 mg、硬脂酸镁5 mg;阻滞层包衣增质量7%;半透膜包衣增质量10%。按此优化处方制备3批卡托普利释时渗透泵片并测定其24 h累积释放量,结果见图8。由图8可知,渗透泵片前4 h几乎不释药,4 h后才开始释药,并持续释放20 h。以释药时间t与Q进行回归,4~20 h内释药方程为 $Q = 5.118t - 21.441$ ($R^2 = 0.9956$),表明所制渗透泵片在4~20 h内符合零级释放特点。

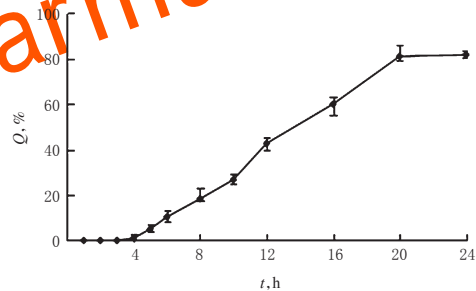


图8 自制卡托普利释时渗透泵片释放曲线(n=3)

Fig 8 Release curve of self-made Captopril timing osmotic pump tablets (n=3)

3 讨论

渗透泵片制备过程中,影响药物释放的因素较多,在释药孔径大小的选择和含药层NaCl用量的确定上,取决于前期查阅文献的基础和预试验的结果。预试验中笔者曾尝试0.4 mm释药孔径,但存在释药缓慢和释药不完全现象,Q只能达到50%左右;选择0.5 mm的释药孔径时,上述情况得到明显改善,因此固定释药孔径为0.5 mm。实际操作过程中,释药小孔需打透半透膜,并且必须在含药层,同时又不能打破阻滞层。为解决这一问题,在完成片芯压制后,对含药层进行标记,在阻滞层包衣液中加入靛蓝,以便直观控制半透膜打孔的深度。

本项目前期研究制备的是单层片,但存在释药缓慢

正交试验优化参芪妇康颗粒的提取工艺^Δ

孙臻^{1*}, 张影², 汪杰², 陈明聪², 黄祖光², 高华宏^{3#}(1. 三亚市妇幼保健院, 海南 三亚 572000; 2. 三亚市中医院, 海南 三亚 572000; 3. 广东省中药研究所, 广州 510095)

中图分类号 R932 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)10-1332-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.10.09

摘要 目的: 优化参芪妇康颗粒的提取工艺。方法: 采用单因素法, 以药材吸水率为指标考察第1次加水倍数, 以干膏得率为指标考察药材浸泡时间; 在单因素试验的基础上, 采用加权综合评分法, 以干膏得率和75%乙醇浸出物含量为指标, 以提取时间、加水倍数、提取次数为因素, 采用L₉(3⁴)正交表试验优化参芪妇康颗粒的水提工艺, 并进行验证。结果: 参芪妇康颗粒最优水提工艺为8倍水量(L/kg), 提取3次, 每次1 h。结论: 优化的提取工艺操作稳定、质量可控, 可为参芪妇康颗粒的工业化生产提供一定参考。

关键词 参芪妇康颗粒; 提取工艺; 正交试验; 干膏得率; 乙醇浸出物含量

Optimization of Extraction Technology of Shenqi Fukang Granules by Orthogonal Test

SUN Zhen¹, ZHANG Ying², WANG Jie², CHEN Mingcong², HUANG Zuguang², GAO Huahong³ (1. Sanya Maternal and Child Care Service Centre, Hainan Sanya 572000, China; 2. Sanya Hospital of TCM, Hainan Sanya 572000, China; 3. Guangdong Institute of TCM, Guangzhou 510095, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To optimize extraction technology of Shenqi fukang granules. METHODS: Single factor method was used to investigate water multiple at first time using water absorption as index, soaking time using yield of dry extract as index. Based on single factor test, by weighted comprehensive scoring method, using the yield of dry extract and the content of 75% ethanol extraction as indexes, extraction time, water multiple and extraction times as factors, L₉(3⁴) orthogonal test was used to optimize water extraction technology of Shenqi fukang granules. Validation test was conducted. RESULTS: The optimal water extraction technology included 8-fold water (L/kg), extracting for 3 times, 1 h each time. CONCLUSIONS: The optimized extraction technology is stable and controllable in quality, and can provide reference for industrial production of Shenqi fukang granules.

KEYWORDS Shenqi fukang granules; Extraction technology; Orthogonal test; Yield of drug extract; Content of ethanol extract

和释药不完全的现象, 这与促渗剂NaCl的用量也有很大的关系。为更好解决这一问题, 后期研究采用双层片芯法, 并将单层片芯NaCl的用量定为双层片芯含药层NaCl的用量进行预试验, 结果Q可达到80%左右, 释药不完全的现象得到很大改善。因此, 单因素考察时固定了含药层NaCl的用量, 而选择了影响更大的助推层进行考察。预试验结果证明, 双层片芯不仅可以改善释药不完全的问题, 而且零级释药趋势更显著。

阻滞层的作用是控制水分进入片芯的速度, 以延缓药物的释放, 因此其厚度对于释药时滞的保障至关重要。在阻滞层包衣过程中, 较为困难的是控制阻滞层包衣的增质量, 包衣液质量浓度太低则增质量不明显, 质量浓度太高则包衣液太过黏稠会导致喷液变慢、变少, 加大包衣难度, 所以在包衣过程中控制好包衣液浓度、温度以及喷枪的流速是包衣是否成功的关键。

综上所述, 本试验优化的处方稳定可行、质量可控, 可为卡托普利释时渗透泵片的进一步开发提供参考。

参考文献

[1] 张晓辉. 高血压性急性脑血管病发病时间规律性研究

Δ 基金项目: 三亚市医疗卫生科技创新项目(No.2016YW03)

* 副主任中药师。研究方向: 医院药学。电话: 0898-88283055。

E-mail: sunzhensyzy123@163.com

通信作者: 高级工程师, 博士。研究方向: 中药新药新剂型、新工艺。电话: 0898-88706059。E-mail: gaohuahong@aliyun.com.cn

[1]. 社区医学杂志, 2013, 11(10): 38-39.

[2] 石舵, 许晓杰, 刘晶, 等. 血管紧张素转化酶抑制剂的临床应用与发展[J]. 内蒙古医科大学学报, 2014, 4(36): 183-187.

[3] 杨宝锋. 药理学[M]. 8版. 北京: 人民卫生出版社, 2014: 125-137.

[4] XU L, LI SM, SUNADA H. Preparation and evaluation in vitro and in vivo of captopril elementary osmotic pump tablets[J]. AJPS, 2006, 1(3/4): 236-245.

[5] 王夫堂, 王艳秋. 择时释药系统研究进展[J]. 山西医药杂志, 2014, 41(4): 360-361.

[6] 马磊. 渗透泵给药系统的研究进展[J]. 中国药科大学学报, 2014, 45(6): 726-730.

[7] 赵红. 口服渗透泵制剂的研究进展[J]. 科技视界, 2014(13): 82, 141.

[8] LAMMARI, NARIMANE, 平其能. 口服渗透泵药物传递系统[J]. 北方药学, 2014, 11(1): 88-89.

[9] 朱兰琼, 刘辉, 廖诗琴, 等. 盐酸地芬尼多双层渗透泵片的制备及体外释放的研究[J]. 中国药房, 2017, 28(13): 1823-1826.

[10] 谢晓梅, 张国栋, 刘学永. 卡托普利糖衣的1, 10-二氮杂菲-铁(III)分光光度测定[J]. 中国医药工业杂志, 1996, 27(6): 268-269.

[11] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 四部[S]. 2015年版. 北京: 中国医药科技出版社, 2015: 57, 121.

(收稿日期: 2017-09-29 修回日期: 2017-12-05)

(编辑: 张静)