

白杨素固体脂质纳米粒水凝胶骨架缓释片的制备

李宏伟<sup>1</sup>, 付金芳<sup>2</sup>, 范明松<sup>3\*</sup>  
(1. 黄河科技学院, 河南 郑州 450005; 2. 郑州澍青医学高等专科学校, 河南 郑州 450064; 3. 上海雷允上药业有限公司技术中心, 上海 201401)

**摘要:** **目的** 制备白杨素固体脂质纳米粒水凝胶骨架缓释片。**方法** 乳化超声-低温固化法制备固体脂质纳米粒后进一步制成冻干粉, 再以 HPMC 15KM 为缓释材料制备水凝胶骨架缓释片。在单因素试验基础上, 以 HPMC 15KM 用量、PEG400 与 PEG4000 比例、PEG 用量、硬脂酸镁用量为影响因素, 累积释放度为评价指标, 正交试验优化处方, 再进行释药模型拟合。**结果** 最优处方为 HPMC K15 M 用量 50 mg, PEG 400 与 PEG 4000 比例 2 : 1, PEG 用量 30 mg, 硬脂酸镁用量 0.5%, 12 h 内累积释放度为 93.19%。水凝胶骨架缓释片体外释放符合一级方程 ( $r=0.994\ 1$ ), 释药机制为骨架溶蚀与扩散并存。**结论** 该方法简便可靠, 可用于制备具有明显体外缓释特征的白杨素固体脂质纳米粒水凝胶骨架缓释片。

**关键词:** 白杨素; 固体脂质纳米粒; 水凝胶骨架缓释片; 制备; 乳化超声-低温固化法  
**中图分类号:** R944      **文献标志码:** A      **文章编号:** 1001-1528(2020)03-0564-06  
**doi:** 10.3969/j.issn.1001-1528.2020.03.003

Preparation of hydrogel matrix sustained-release tablets of chrysin solid lipid nanoparticles

LI Hong-wei<sup>1</sup>, FU Jin-fang<sup>2</sup>, FAN Ming-song<sup>3\*</sup>  
(1. Huanghe Science & Technology College, Zhengzhou 450005, China; 2. Zhengzhou Shuqing Medical College, Zhengzhou 450064, China; 3. Technique Center, Shanghai Leiyunshang Pharmaceutical Co., Ltd., Shanghai 201401, China)

**ABSTRACT:** **AIM** To prepare the hydrogel matrix sustained-release tablets of chrysin solid lipid nanoparticles. **METHODS** The solid lipid nanoparticles were prepared by emulsification ultrasound-low temperature solidification method and then further prepared into freeze-dried powder, after which hydrogel matrix sustained-release tablets were prepared with HPMC 15KM as a sustained-release material. With HPMC 15KM consumption, PEG400-PEG4000 ratio, PEG consumption and magnesium stearate consumption as influencing factors, and accumulative release rate as an evaluation index, the formulation was optimized by orthogonal test, then the model fitting of drug release was performed. **RESULTS** The optimal formulation was determined to be 50 mg for HPMC 15KM consumption, 2 : 1 for PEG400-PEG4000 ratio, 30 mg for PEG consumption, and 0.5% for magnesium stearate consumption, the accumulative release rate within 12 h was 93.19%. The *in vitro* release of hydrogel matrix sustained-release tablets accorded with first-order equation ( $r=0.994\ 1$ ), whose drug release mechanism was the co-existence of matrix corrosion and diffusion. **CONCLUSION** This simple and reliable method can be used for the preparation of hydrogel matrix sustained-release tablets of chrysin solid lipid nanoparticles with obvious *in vitro* sustained-release characteristics.

**KEY WORDS:** chrysin; solid lipid nanoparticles; hydrogel matrix sustained-release tablets; preparation; emulsification ultrasound-low temperature solidification method

收稿日期: 2019-07-16  
作者简介: 李宏伟 (1975—), 男, 硕士, 讲师, 从事临床医学外科研究。E-mail: lihongwei1975@126.com  
\* 通信作者: 范明松 (1973—), 男, 博士, 高级工程师, 从事药物研发。E-mail: msfan007@163.com

白杨素主要是从紫葳科植物木蝴蝶 *Oroxylum indicum* (Linn.) Kurz 中提取出的一种活性成分, 属于黄酮类化合物, 具有多种药理活性, 比如抗肿瘤、抗炎、抗心律失常、降血压等<sup>[1-3]</sup>, 对动脉粥样硬化、高血压等心脑血管疾病有明显的预防、治疗作用<sup>[4]</sup>, 但其水溶性较差<sup>[5-6]</sup>, 导致生物利用度很低。课题组<sup>[7]</sup>前期曾采用固体脂质纳米粒技术改善白杨素体内吸收, 极大提高了其生物利用度, 但血药浓度仍较大<sup>[8-9]</sup>, 故有必要联用缓控释技术加以改善。

水凝胶骨架缓释片一般采用亲水性高分子羟丙基甲基纤维素 (hydroxypropyl methylcellulose, HPMC) 作为骨架材料, 制备工艺简单, 适合工业化生产, 是缓释制剂研究的热点之一<sup>[10-11]</sup>。本实验首先采用冻干保护剂将白杨素固体脂质纳米粒制备成冻干粉末, 然后选择 HPMC 作为缓释材料, 聚乙二醇 (polyethylene glycol, PEG) 作为缓释片释药速率调节剂, 进一步制成具有缓释特征的水凝胶骨架缓释片, 以期对相关制剂革新提供参考。

## 1 材料

1.1 仪器 安捷伦 1100 型高效液相色谱仪 (美国安捷伦公司); PB203-N 型电子分析天平 [梅特勒-托利多国际贸易 (上海) 有限公司]; TF-86-200-WA 型超低温冰箱 (上海田枫实业有限公司); Mastersizer 3000E 型激光粒度仪 (英国马尔文仪器有限公司); BP-8170-B 型手摇单冲压片机 (河南宝品科技有限公司); LGJ-10 型冷冻干燥机 (北京松原华兴科技发展有限公司); ZRS8G 型智能溶出试验仪 (上海双旭电子有限公司)。

1.2 试剂与药物 白杨素原料药 (批号 161018001, 纯度 >98%, 河南莱尔茵科技有限公司); 白杨素对照品 (批号 20161025, 纯度 99.3%, 上海源叶生物有限公司)。蔗糖 (西安悦来医药科技有限公司); 淀粉 (批号 20170620, 曲阜市药用辅料有限公司); 甘露醇 (批号 M160525, 法国罗盖特公司); 乳糖 (批号 56522108, 上海宏运实业有限公司); 羟丙基甲基纤维 K15M (HPMC K15M, 批号 SH234187, 上海卡乐康公司); 泊洛沙姆 188 (F68, 批号 WPMD507C, 德国 BASF 公司)、Tween-80 (国药集团化学试剂有限公司); 卵磷脂 (批号 PC20170510, 郑州明欣化工产品有限公司); 单硬脂酸甘油酯 (批号 P20160517, 上海金锦乐实业有限公司); 硬脂酸镁 (批号 151026, 曲阜市天利药

用辅料有限公司)。磷酸为色谱纯 (批号 C10197679, 上海麦克林生化科技有限公司); 乙腈为色谱纯 (德国 Merck 公司)。

## 2 方法与结果

### 2.1 白杨素含量测定

2.1.1 色谱条件 Waters C<sub>18</sub> 色谱柱 (250 mm×4.6 mm, 5 μm); 流动相乙腈-0.15% 磷酸 (28 : 72); 体积流量 1.0 mL/min; 柱温 25 ℃; 检测波长 222 nm; 进样量 20 μL。

2.1.2 线性关系考察 精密称取白杨素对照品 10.44 mg, 转移至 100 mL 量瓶中, 70 mL 乙腈超声处理 20 s, 静置 0.5 h 后定容并混匀, 精密量取适量, 流动相逐步稀释成 0.104、0.52、1.04、5.22、10.44、26.10 μg/mL, 在“2.1.1”项色谱条件下进样测定。以溶液质量浓度为横坐标 ( $X$ ), 峰面积为纵坐标 ( $Y$ ) 进行回归, 得方程为  $Y = 15.2364X + 0.9231$  ( $r = 0.9998$ ), 在 0.104 ~ 26.10 μg/mL 范围内线性关系良好。

2.1.3 供试品溶液制备 精密量取固体脂质纳米粒混悬液 1.0 mL 于 100 mL 量瓶中, 乙腈超声处理 5 min 进行破乳, 放置 30 min 后流动相定容混匀, 取 1 mL 上清液, 加入 1 mL 流动相混匀, 即得。

2.1.4 方法学考察 选择 26.10、10.44、0.104 μg/mL 作为白杨素高、中、低质量浓度, 日内精密度 RSD 分别为 0.51%、0.67%、0.86%, 日间精密度 RSD 分别为 0.94%、0.38%、0.55%; 供试品溶液在 0、1、2、3、4、5 d 内峰面积无明显变化, 表明在 5 d 内稳定性良好; 平均加样回收率分别为 99.68% (RSD=0.51%)、100.38% (RSD=0.93%)、100.09% (RSD=0.99%)。

2.2 固体脂质纳米粒制备<sup>[7]</sup> 采用乳化超声-低温固化法, 整个操作过程注意避光。称取白杨素 30 mg、单硬脂酸甘油酯 250 mg、大豆卵磷脂 50 mg, 置于 10 mL 无水乙醇中, 水浴加热至 (75±1)℃, 搅拌溶解, 作为油相; 称取 Tween-80、F68 各 80 mg, 溶于 20 mL 蒸馏水中, 水浴加热至 (75±1)℃, 搅拌溶解, 作为水相, 将油相缓慢滴入水相中, 并继续搅拌使混悬液体积浓缩至约 10 mL, 作为初乳, 继续超声 (800 W, 每 6 s 间隔 3 s) 处理 10 min 后, 置于 -20 ℃ 冰箱中固化, 0.45 μm 微孔滤膜过滤, 即得。

2.3 包封率、载药量、粒径测定 避光条件下精密量取 2.0 mL 固体脂质纳米粒混悬液, 加到超滤离心管 (10 kD) 内管中, 12 000 r/min 离心

60 min, 取超滤离心管外管滤液适量, HPLC 法测定游离白杨素含有量 ( $m_{\text{游离}}$ )。取同体积固体脂质纳米粒混悬液, 置于 10 mL 量瓶中, 加入乙腈, 超声法破坏纳米粒, 定容至刻度, 计算纳米粒中白杨素含有量 ( $m_{\text{总}}$ )。然后, 根据课题组前期报道的方法<sup>[7]</sup>测定包封率、载药量, 测得两者分别为 80.57%、6.04%。

纳米粒混悬液用蒸馏水稀释后, 测定其粒径分布情况, 结果见图 1, 可知平均粒径为  $(215.84 \pm 16.38)$  nm。另外, 纳米粒 PDI 为  $0.108 \pm 0.025$ 。Zeta 电位为  $-(21.61 \pm 2.34)$  mV。

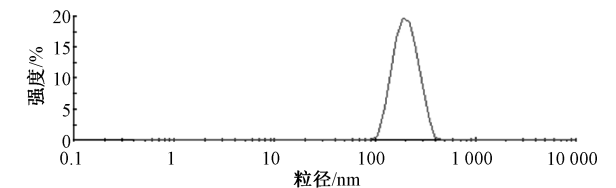


图 1 固体脂质纳米粒粒径分布

Fig. 1 Particle size distribution of solid lipid nanoparticles

2.4 水凝胶骨架缓释片制备 按 100 片量进行制备, 每片取纳米粒混悬液 9.1 mL (含药量 2.75 mg/mL), 加入冻干保护剂 (蔗糖、乳糖、甘露醇) 350 mg/片,  $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$  下预冻后冷冻干燥。取过 80 目筛的纳米粒冻干粉末、HPMC 15K、PEG, 充分混匀。加入适量 6% 淀粉浆制软材, 20 目筛制粒,  $45\text{ }^{\circ}\text{C}$  真空干燥 24 h, 过 20 目筛整粒, 加入适量硬脂酸镁, 充分混匀后压片 [压力  $(50 \pm 10)$  N], 即得。该缓释片直径为 1.1 cm, 形状为圆形, 片重约为 0.5 g (辅料用量考察时会发生变化), 含药量约为 25 mg/片。

2.5 释放度测定 采用转篮法测定。取适量缓释片, 以 900 mL 经超声波法处理的 1.0% SDS 溶液为释放介质, 温度  $(37.0 \pm 0.5)\text{ }^{\circ}\text{C}$ , 转速 75 r/min, 预定时间点取样 3 mL, 补加同体积蒸馏水, 精密量取 2 mL, 同时加入 1.0 mL 乙腈, 称定质量, 超声处理 30 s, 乙腈补充缺失的质量, 作为供试品溶液, 滤过, HPLC 法测定白杨素含有量。计算各取样时间点累积释放度, 绘制体外释药曲线。

## 2.6 单因素试验

2.6.1 冻干保护剂种类 设定 HPMC K15M 用量为 50 mg/片, PEG 4000 用量为 30 mg/片, 硬脂酸镁用量为片芯质量的 1.0%, 考察蔗糖、乳糖、甘露醇对药物释放的影响, 结果见图 2。由此可知, 甘露醇、乳糖作为冻干保护剂时冻干粉外观、色泽、再分散性较优, 而蔗糖相对较差; 制成缓释片

后, 片剂外观依次为乳糖>甘露醇>蔗糖, 释药速率依次为甘露醇>乳糖>蔗糖, 由于释药速率可通过骨架材料及 PEG 种类、用量来调节, 故选择乳糖作为冻干保护剂。

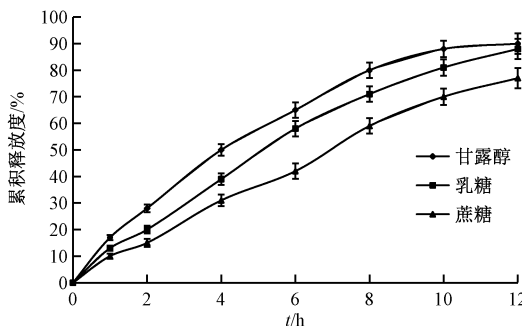


图 2 冻干保护剂种类对药物释放的影响

Fig. 2 Effect of freeze-drying protective agent kind on drug release

然后, 取冻干粉约 10 mg, 加入 5 mL 蒸馏水振荡复溶,  $0.45\text{ }\mu\text{m}$  微孔滤膜过滤, 测定其粒径分布情况, 结果见图 3, 可知平均粒径为  $(303.76 \pm 18.34)$  nm。另外, 冻干粉 PDI 为  $0.152 \pm 0.036$ , Zeta 电位为  $-(18.17 \pm 1.64)$  mV, 与固体脂质纳米粒比较, 平均粒径有增大趋势, 而 Zeta 电位绝对值有减小趋势。

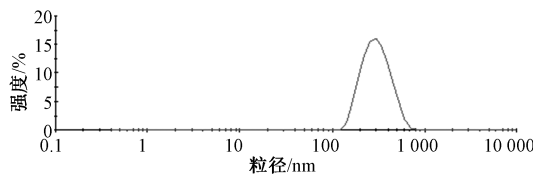


图 3 冻干粉粒径分布

Fig. 3 Particle size distribution of freeze-dried powder

2.6.2 HPMC 15K 用量 选择 HPMC 15K 作为缓释材料, 乳糖作为冻干保护剂, 设定 PEG 4000 用量为 30 mg/片, 硬脂酸镁用量为片芯质量的 1.0%, 考察 HPMC 15K 用量 40、50、60 mg/片对药物释放的影响, 结果见图 4。由此可知, 随着 HPMC 15K 用量增加, 释药速率、12 h 内累积释放度逐渐下降。

2.6.3 PEG 型号 选择乳糖作为冻干保护剂, 设定 HPMC K15M 用量为 50 mg/片, PEG 用量为 30 mg/片, 硬脂酸镁用量为片芯质量的 1.0%, 考察 PEG 400、PEG 4000、PEG 10000 对药物释放的影响, 结果见图 5。由此可知, 释药速率随着 PEG 分子量升高而逐渐变慢, 故选择 PEG 400、PEG 4000 联合使用。

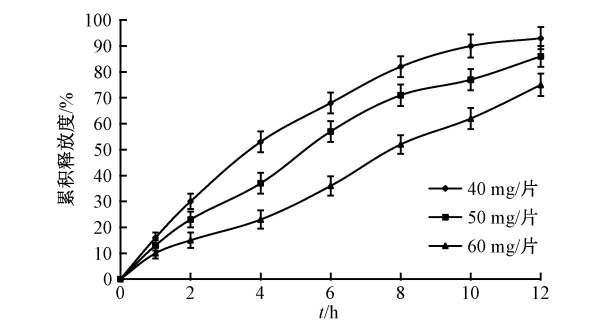


图4 HPMC 15K 用量对药物释放的影响  
Fig. 4 Effect of HPMC 15K consumption on drug release

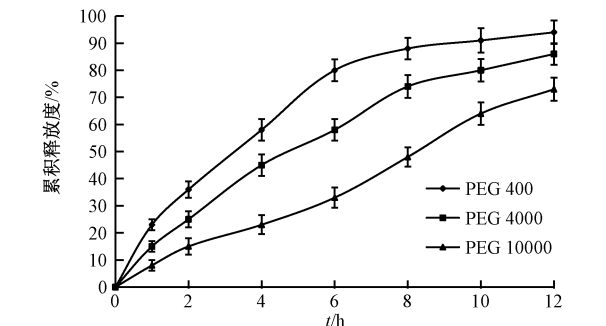


图5 PEG 型号对药物释放的影响  
Fig. 5 Effect of PEG type on drug release

2.6.4 PEG 400 与 PEG 4000 比例考察 选择乳糖作为冻干保护剂，设定 HPMC K15M 用量为50 mg/片，PEG 用量为 30 mg/片，硬脂酸镁用量为片芯质量的 1.0%，考察 PEG 400 与 PEG 4000 比例 1：2、1：1、2：1 对药物释放的影响，结果见图 6。由此可知，随着两者比例升高，释药速率呈增加趋势。

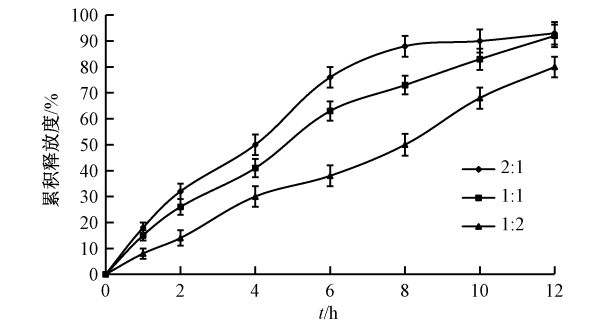


图6 PEG 400 与 PEG 4000 比例对药物释放的影响  
Fig. 6 Effect of PEG 400-PEG 4000 ratio on drug release

2.6.5 PEG 用量 选择乳糖作为冻干保护剂，设定 HPMC K15M 用量为 50 mg/片，硬脂酸镁用量为片芯质量的 1.0%，PEG 400 与 PEG 4000 比例为 2：1，考察 PEG 用量 20、25、30 mg 对药物释放的影响，结果见图 7。由此可知，随着 PEG 用量升

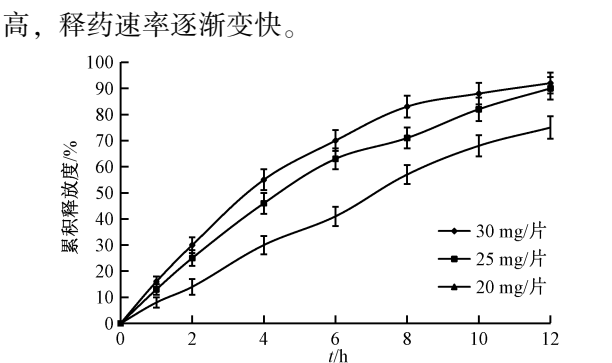


图7 PEG 用量对药物释放的影响  
Fig. 7 Effect of PEG consumption on drug release

2.6.6 硬脂酸镁用量 选择乳糖作为冻干保护剂，设定 HPMC K15M 用量为 50 mg/片，PEG 400 与 PEG 4000 比例为 2：1，PEG 用量为 30 mg/片，考察硬脂酸镁用量 0.5%、1.0%、1.5% 对药物释放的影响，结果见图 8。由此可知，随着硬脂酸镁用量升高，释药速率逐渐下降。

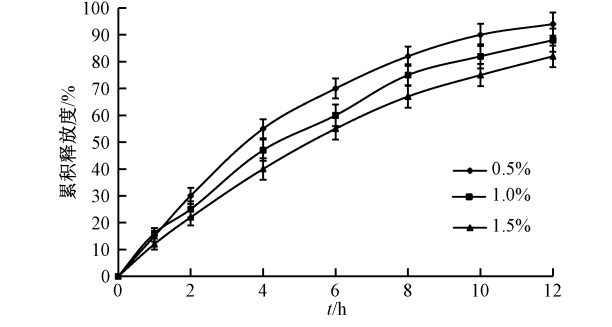


图8 硬脂酸镁用量对药物释放的影响  
Fig. 8 Effect of magnesium stearate consumption on drug release

2.7 正交试验 根据“2.6”项下单因素试验结果，选择 HPMC K15M 用量 (A)、PEG 400 与 PEG 4000 比例 (B)、PEG 用量 (C)、硬脂酸镁用量 (D) 作为影响因素， $L_9(3^4)$  正交试验优化处方，因素水平见表 1，结果见表 2。水凝胶骨架缓释片在初始阶段的累积释放度 ( $L_{2h}$ ) 表示是否存在时滞或突释情况，中间阶段的累积释放度 ( $L_{6h}$ ) 表示是否存在释放不足或过度释放情况，最后阶段的累积释放度 ( $L_{12h}$ ) 表示是否释放完全，综合评分  $L = |L_{2h} - 0.25| \times 100 \times 1 + |L_{6h} - 0.60| \times 100 \times 1 + |L_{12h} - 0.95| \times 100 \times 2$ ，以最低者为优。方差分析见表 3。

由此可知，各因素影响程度依次为  $A > C > B > D$ ，其中因素 A 有明显影响 ( $P < 0.05$ )；最优处方为  $A_2B_1C_3D_1$ ，即 HPMC K15M 用量 50 mg，PEG 400



与 PEG 4000 比例 2 : 1, PEG 用量 30 mg, 硬脂酸镁用量 0.5%。

然后, 取缓释片体外释放样品, 0.45 μm 微孔滤膜过滤后测得平均粒径为 (553.44 ± 25.96) nm, PDI 为 0.318±0.067, 其中前者变

大, 可能与压片过程中纳米粒受到挤压而发生形变有关; Zeta 电位为- (17.36±1.92) mV, 略低于冻干粉, 表明制成缓释片后仍有部分药物以纳米粒形式从中释放。

表 1 因素水平

Tab. 1 Factors and levels

水平	A HPMC K15 M/mg	B PEG 400 与 PEG 4000 比例	C PEG/mg	D 硬脂酸镁/%
1	40	2 : 1	20	0.5
2	50	1 : 1	25	1.0
3	60	1 : 2	30	1.5

表 2 试验设计与结果

Tab. 2 Design and results of tests

试验号	A	B	C	D(误差)	L
1	1	1	1	1	28.2
2	1	2	2	2	26.8
3	1	3	3	3	27.7
4	2	1	2	3	15.9
5	2	2	3	1	17.9
6	2	3	1	2	27.3
7	3	1	3	2	21.3
8	3	2	1	3	27.9
9	3	3	2	1	25.0
R <sub>1</sub>	27.567	21.800	27.800	23.700	—
R <sub>2</sub>	20.367	24.200	22.567	25.133	—
R <sub>3</sub>	24.733	26.667	22.300	23.833	—
R <sub>j</sub>	7.200	4.867	5.500	1.433	—

表 3 方差分析

Tab. 3 Analysis of variance

来源	离均差平方和	自由度	F 值	P 值
A	78.936	2	20.982	<0.05
B	35.529	2	9.444	>0.05
C	57.709	2	15.340	>0.05
D(误差)	3.762	2	1.000	—

注:  $F_{0.05}(2,2)=19.00$ 。

2.8 验证试验及释药机制研究 按“2.7”项下最优处方制备 3 批缓释片。按“2.5”项下方法测定释放度, 结果见图 9。由此可知, 该工艺重复性良好, 水凝胶骨架缓释片 12 h 内累积释放度为 93.19%。

然后, 对水凝胶骨架缓释片释药情况进行拟

合, 结果见表 4, 可知其符合一级方程 ( $r=0.994\ 1$ ), 而且机制可由 Ritger-Pepps 方程描述。对于圆柱形片剂而言,  $0.45<n<0.89$  时为扩散与溶蚀协同作用, 而本实验测得  $n$  为 0.782 6, 可知水凝胶骨架缓释片体外释药与上述作用一致。

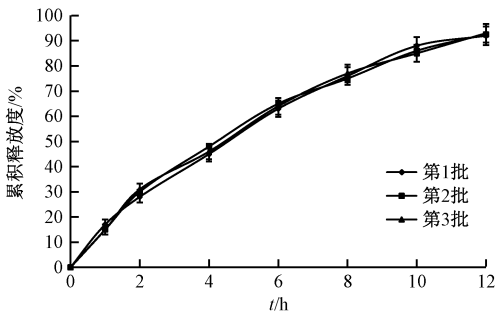


图 9 水凝胶骨架缓释片体外释药曲线

Fig. 9 In vitro drug release curves for hydrogel matrix sustained-release tablets

表 4 模型拟合结果

Tab. 4 Results of model fitting

模型	方程	r	n
Higuchi	$M_t/M_\infty=0.275\ 3t^{1/2}-0.091\ 5$	0.980 7	—
一级	$\ln(1-M_t/M_\infty)=-0.176\ 3t+0.088\ 3$	0.994 1	—
零级	$M_t/M_\infty=0.074\ 2t+0.070\ 9$	0.981 7	—
Ritger-Pepps	$\ln(M_t/M_\infty)=0.782\ 6\ln t-2.000\ 7$	0.998 2	0.782 6

3 讨论

纳米制剂在促进药物吸收的同时, 容易导致血药浓度波动较大, 故控制纳米粒在体内缓释越来越受到相关学者的关注<sup>[10-11]</sup>。前期报道<sup>[12]</sup>, 双层渗透泵制剂技术可有效控制纳米粒缓慢释放, 但它包有含药层、助推层、包衣膜等, 制备工艺复杂; 水凝胶骨架缓释片制备工艺简单<sup>[13-15]</sup>, 容易实现工业化生产, 因此本研究采用该技术将白杨素固体脂

质纳米粒制成缓释片，而且并未除去混悬液中的游离药物，故缓释片中大部分是以纳米粒状态存在，少部分以游离状态存在。研究表明<sup>[16]</sup>，胶体溶液中游离药物可不采取分离措施，它与纳米粒中药物处于动态平衡，若分离前者可能会导致纳米粒中药物释放出来；胶体溶液制备冻干粉时可使游离药物吸附于纳米粒，有助于增加后者负载量；缓释片释放度的测定方法并未区分游离药物和纳米药物，而是针对各时间点两者总释放度，由于两者体内吸收情况差别较大，故本实验所得缓释片的体内药动力学还需进一步结合动物实验研究。

目前，白杨素市售品大多为保健品，比如白杨素胶囊、蜂胶软胶囊、蜂胶葛根软胶囊等<sup>[17-18]</sup>，每天剂量一般在 14.4~50.0 mg 之间，而本实验制备的缓释片剂量约为 25 mg/片。另外，缓释片剂量调整可通过改变骨架材料、PEG 用量来实现，今后将研究该剂量是否合适、在比格犬体内药动力学等，以期对相关新型保健品或制剂的开发提供借鉴。

参考文献：

[ 1 ] Jaganathan S K, Mandal M. Antiproliferative effects of honey and of its polyphenols: a review [ J ]. *J Biomed Biotechnol*, 2009, 2009: 830616.

[ 2 ] Li X W, Wang X M, Li S, *et al.* Effects of chrysin (5, 7-dihydroxyflavone) on vascular remodeling in hypoxia-induced pulmonary hypertension in rats[ J ]. *Chin Med*, 2015, 10: 4.

[ 3 ] El-Bassossy H M, Abo-Warda S M, Fahmy A. Chrysin and luteolin attenuate diabetes-induced impairment in endothelial-dependent relaxation: effect on lipid profile, AGEs and NO generation[ J ]. *Phytother Res*, 2013, 27(11): 1678-1684.

[ 4 ] 刘敏婕. 白杨素对老年大鼠冠状动脉的保护作用及其机制研究[ J ]. *中药药理与临床*, 2016, 32(1): 52-56.

[ 5 ] 陆 祥, 蒋成君. 黄酮类化合物共晶研究进展[ J ]. *医药导报*, 2019, 38(7): 921-926.

[ 6 ] 崔晓鸽, 曹伶俐, 侯佳威, 等. 白杨素磷脂复合物的制备及其药动学行为[ J ]. *中成药*, 2017, 39(5): 934-939.

[ 7 ] 杨金枝, 孙文霞, 王姣姣, 等. 白杨素固体脂质纳米粒的制备及其药动学行为[ J ]. *中成药*, 2018, 40(1): 76-80.

[ 8 ] 饶 荣, 杨祥良, 刘 卫. 多肽蛋白质药物口服纳米载药系统研究进展[ J ]. *医药导报*, 2018, 37(6): 697-702.

[ 9 ] 李月灵, 王丽华, 周 竞. 青藤碱磷脂复合物纳米结构脂质载体的制备、表征及药动学研究[ J ]. *天然产物研究与开发*, 2019, 31(4): 669-674.

[ 10 ] 黎炜烘. 富马酸酮替芬缓释胶囊的制备与体外释放度评价[ J ]. *医药导报*, 2019, 38(3): 365-370.

[ 11 ] 马 频, 张 洪, 颜丹萍. 小檗碱壳聚糖缓释片的制备及其释放度测定[ J ]. *医药导报*, 2017, 36(11): 1291-1294.

[ 12 ] Zhao Z Z, Wu C, Zhao Y, *et al.* Development of an oral push-pull osmotic pump of fenofibrate-loaded mesoporous silica nanoparticles[ J ]. *Int J Nanomedicine*, 2015, 10: 1691-1701.

[ 13 ] 郭留城, 杜利月, 郝海军, 等. 青藤碱固体脂质纳米粒凝胶骨架缓释片的制备及处方优化[ J ]. *中国医院药学杂志*, 2018, 38(18): 1893-1897.

[ 14 ] 王素娟, 贺宝霞, 张文周, 等. 头孢克洛缓释片的制备与体外释放度考察[ J ]. *医药导报*, 2016, 35(3): 296-299.

[ 15 ] 付金芳, 曹伶俐, 李乘欣, 等. 氢溴酸高乌甲素纳米粒缓释片的制备[ J ]. *中成药*, 2017, 39(5): 952-955.

[ 16 ] 李超英, 侯世祥, 阳长明, 等. 葫芦素毫微粒冻干针剂的研究[ J ]. *中国中药杂志*, 2001, 26(5): 315-317.

[ 17 ] 杨晓梅, 董丽荣, 郭菊玲. HPLC 法测定保健食品蜂胶软胶囊中白杨素和高良姜素的含量[ J ]. *中外女性健康研究*, 2017(14): 62-63.

[ 18 ] 张 竞, 李振国. 高效液相色谱法测定蜂胶片中白杨素和高良姜素的含量[ J ]. *中医研究*, 2015, 28(6): 70-72.