

- [17] 盛剑勇, 杨晓宇, 陈佶棠, 等. 胰岛素口服纳米给药系统研究进展[J]. 医药导报, 2018, 37(6): 703-707.
- [18] 杨宁辉, 曹伶俐, 付国辉, 等. 蛇床子素纳米结构脂质载体的制备及其体内药动学行为[J]. 中成药, 2019, 41(6): 1205-1209.
- [19] 徐 凯, 魏永鸽. 高乌甲素磷脂复合物纳米粒的制备、表征及药动学研究[J]. 天然产物研究与开发, 2018, 30(5): 870-874.
- [20] 陈 奋, 杨 月, 张 玲, 等. 姜黄素纳米制剂在肿瘤治疗中的研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2019, 36(21): 2731-2737.
- [21] Jang J H, Jeong S H, Lee Y B. Preparation and *in vitro/in vivo* characterization of polymeric nanoparticles containing methotrexate to improve lymphatic delivery[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(13): 3312.

环维黄杨星 D 包合物微孔渗透泵控释片的制备及处方优化

王玉华¹, 杨海燕², 郝海军³

(1. 郑州卫生健康职业学院, 河南 郑州 450199; 2. 河南中医药大学第一附属医院, 河南 郑州 450100; 3. 上海雷允上药业有限公司, 上海 201401)

摘要: 目的 制备环维黄杨星 D 包合物微孔渗透泵控释片, 并优化处方。方法 将环维黄杨星 D 制成包合物以提高溶解度后, 进一步制备微孔渗透泵控释片。在单因素试验基础上, 以聚氧乙烯 (PEO) 用量、聚乙二醇 400 (PEG 400) 用量、增塑剂 (邻苯二甲酸二乙酯) 用量、包衣增重为影响因素, 累积释放度为评价指标, 正交试验优化处方。结果 最佳处方为 PEO 用量 8 mg/片, PEG 400 用量 25%, 增塑剂用量 18%, 包衣增重 3%, 12 h 内累积释放度为 90.82%。所得微孔渗透泵控释片的体外释药符合零级方程 ($R^2 = 0.9924$), 并且不受释放介质 pH 值的影响。结论 微孔渗透泵控释片可使环维黄杨星 D 包合物缓慢恒速释药, 从而抑制血药浓度波动, 减少不良反应。

关键词: 环维黄杨星 D; 包合物; 微孔渗透泵控释片; 制备; 处方; 正交试验

中图分类号: R944

文献标志码: A

文章编号: 1001-1528(2020)10-2555-06

doi:10.3969/j.issn.1001-1528.2020.10.003

Preparation and formulation optimization for microporous osmotic pump controlled release tablets of cyclovirobuxine D inclusion complex

WANG Yu-hua¹, YANG Hai-yan², HAO Hai-jun³

(1. Zhengzhou Health Vocational College, Zhengzhou 450199, China; 2. The First Hospital Affiliated to Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450100, China; 3. Shanghai Leiyunshang Pharmaceutical Co., Ltd., Shanghai 201401, China)

ABSTRACT: **AIM** To prepare the microporous osmotic pump controlled release tablets of cyclovirobuxine D inclusion complex and to optimize the formulation. **METHODS** Cyclovirobuxine D was prepared into inclusion complex to enhance dissolution rate, after which the microporous osmotic pump controlled release tablets was further prepared. With polyethylene oxide (PEO) consumption, polyethylene glycol 400 (PEG 400) consumption, plasticizer (diethyl phthalate) consumption and coating weight gain as influencing factors, accumulative release rate as an evaluation index, the formulation was optimized by orthogonal test on the basis of single factor test. **RESULTS** The optimal formulation was determined to be 8 mg/tablet for PEO consumption, 25% for PEG 400 consumption, 18% for plasticizer consumption, and 3% for coating weight gain, the accumulative release rate within 12 h was 90.82%. The *in vitro* drug release of obtained microporous osmotic pump controlled release tablets accorded with zero-order equation ($R^2 = 0.9924$), which was not affected by the pH value of release medium.

收稿日期: 2020-05-29

作者简介: 王玉华 (1976—), 女, 硕士, 高级讲师, 从事中医药基础和临床研究。E-mail: chuntian6543210@126.com

CONCLUSION Microporous osmotic pump controlled release tablets can make the slow and constant-speed drug release of cyclovirobuxine D inclusion complex, thus inhibit the fluctuation of plasma concentration and reduce adverse reactions.

KEY WORDS: cyclovirobuxine D; inclusion complex; microporous osmotic pump controlled release tablets; preparation; formulation; orthogonal test

环维黄杨星 D 是从黄杨科植物小叶黄杨 *Buxus sinica* (Rehd. Et Wils) Cheng 中提取得到的一种生物碱,具有保护心肌、改善心脏功能、降低心肌耗氧量、增强心肌收缩力等药理作用^[1],临床主要用于心脑血管疾病的治疗^[2]。市场上其相关制剂主要是黄杨宁片,但患者每次需服用 2~4 片,每天 3 次,容易导致顺应性变差,故有必要开发其缓控释制剂。

前期药动学研究结果显示^[3-4],环维黄杨星 D 半衰期为 3.3~4.9 h,较为适中,而且该成分在胃肠道各段均有吸收^[5],适合制成缓控释制剂,其口服吸收生物利用度为 32%^[3],而制成控释片、微丸后均有一定程度的提高^[4,6]。姚琳等^[4]制备了环维黄杨星 D 缓释滴丸,但其释药方式为非匀速^[7];虽然其双层渗透泵控释片^[8]释药匀速,但制备工艺复杂^[9];梁涛等^[6]制备了其单层渗透泵控释片,但在 12 h 内累积释放度仅为 70%,可能与该成分溶解度较差有关。本研究采用包合技术提高环维黄杨星 D 溶解度^[10],并进一步将其制成微孔渗透泵控释片^[11-12],该剂型无需打孔,工艺大大简化,再通过正交试验优化处方,以期对相关制剂革新提供借鉴。

1 材料

1.1 仪器 AB204-E 型电子分析天平(瑞士 Mettler-Toledo 公司);Agilent 1260 型高效液相色谱仪(美国 Agilent 公司);Edi-S10 型超纯水系统(上海和泰仪器有限公司);V5 型实验室粉体混匀机(广州康诺医药机械有限公司);RE-52AB 型旋转蒸发仪(上海亚荣生化仪器厂);HWS-12 型智能水浴锅(上海一恒科技有限公司);TDP 型单冲压机(上海第一制药机械厂);DZF 型真空干燥箱(北京中科仪器有限公司);SHZ-D 型循环水式真空泵(巩义市予华仪器有限责任公司);ZRS-8 型智能溶出试验仪(天津大学无线电厂);WKY-200 型小型包衣设备(沈阳明若轩制药设备有限公司)。

1.2 试剂与药物 环维黄杨星 D 原料药(批号 181022,纯度 98%,南京青泽医药科技公司);环

维黄杨星 D 对照品(批号 110888-201503,纯度 99.8%,中国食品药品检定研究院)。黄杨宁片(批号 190520,开封明仁药业有限公司)。羟丙基-β-环糊精(HP-β-CD,批号 201805-3,淄博千汇生物科技有限公司);氯化钠(批号 180614-8H,廊坊天科生物科技有限公司);聚氧乙烯(PEO,分子量 1.05×10^5 Da,上海甄准生物科技有限公司);醋酸纤维素(CA,含 54.5%~56.0% 结合酸,国药集团化学试剂有限公司);乳糖(批号 201710,郑州万顺食品科技有限公司);聚乙二醇 400 [PEG 400,批号 72000050,巴斯夫(中国)有限公司];硬脂酸镁(批号 150617,辽宁奥达制药有限公司);邻苯二甲酸二乙酯(批号 170515,泰州市常佳化工有限公司)。

2 方法与结果

2.1 环维黄杨星 D 含量测定

2.1.1 色谱条件 Agilent C₁₈ 色谱柱(250 mm×4.6 mm, 5 μm);流动相 0.01 mol/L 磷酸二氢钾与 0.01 mol/L 庚烷磺酸钠等量混合溶液(稀磷酸调 pH 至 3.5)-乙腈(75:25);体积流量 1.0 mL/min;柱温 30 ℃;检测波长 206 nm;进样量 20 μL。

2.1.2 对照品溶液制备 称取环维黄杨星 D 对照品 10 mg,溶于 50 mL 乙腈中,作为贮备液(200 μg/mL),流动相依次稀释至 10、5、2.5、1、0.5、0.05 μg/mL,即得。

2.1.3 供试品溶液制备

2.1.3.1 包合物 取包合物粉末约 20 mg,加入流动相超声处理 5 min 后定容至 100 mL,0.45 μm 微孔滤膜过滤,精密量取 1 mL 滤液,置于 10 mL 量瓶中,流动相定容至刻度,即得。

2.1.3.2 微孔渗透泵控释片 取 10 片微孔渗透泵控释片,研细,称取粉末约 0.4 g,置于 100 mL 量瓶中,加水定容至刻度,0.45 μm 微孔滤膜过滤,精密量取 1 mL 滤液,置于 10 mL 量瓶中,流动相定容至刻度,即得。

2.1.4 线性关系考察 取“2.1.2”项下对照品溶液适量,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 $Y=21.2507X-3.1415$ ($r=0.9997$)，在 $0.05\sim 10\ \mu\text{g/mL}$ 范围内线性关系良好。

2.1.5 方法学考察 取“2.1.2”项下 0.05 、 5 、 $10\ \mu\text{g/mL}$ 对照品溶液适量，在“2.1.1”项色谱条件下进样测定 6 次，测得环维黄杨星 D 峰面积 RSD 分别为 1.02% 、 0.31% 、 0.48% ，表明仪器精密度良好。取“2.1.3”项下 2 种供试品溶液适量，于 0 、 2 、 4 、 6 、 8 、 $12\ \text{h}$ 在“2.1.1”项色谱条件下进样测定，测得环维黄杨星 D 峰面积 RSD 分别为 0.84% 、 1.07% ，表明溶液在 $12\ \text{h}$ 内稳定性良好。取包合物及其微孔渗透泵控释片适量，按“2.1.3”项下方法各平行制备 6 份供试品溶液，在“2.1.1”项色谱条件下各进样测定 6 次，测得环维黄杨星 D 含有量 RSD 分别为 1.54% 、 1.21% ，表明该方法重复性良好。取环维黄杨星 D 包合物微孔渗透泵控释片适量，羟丙基- β -环糊精溶液制成 3 、 4 、 $5\ \mu\text{g/mL}$ 溶液，每个质量浓度平行 3 份，在“2.1.1”项色谱条件下各进样测定 3 次，测得环维黄杨星 D 平均加样回收率分别为 98.82% 、 100.19% 、 99.33% ，RSD 分别为 1.07% 、 0.64% 、 0.75% 。取不含环维黄杨星 D 包合物的空白微孔渗透泵控释片适量，按“2.1.3.2”项下方法制备空白供试品溶液，以其稀释“2.1.2”项下 $10\ \mu\text{g/mL}$ 对照品溶液至 5 、 6 、 $7\ \mu\text{g/mL}$ ，每个质量浓度平行 3 份，在“2.1.1”项色谱条件下各进样测定 3 次，测得环维黄杨星 D 平均加样回收率分别为 98.49% 、 99.90% 、 99.31% ，RSD 分别为 1.82% 、 1.36% 、 1.55% ，表明空白辅料对制剂制备无明显影响。

2.2 环维黄杨星 D 包合物制备 参考文献 [13-14] 报道。称取环维黄杨星 D $0.5\ \text{g}$ ，溶于 $80\ \text{mL}$ 无水乙醇中；称取羟丙基- β -环糊精 $2.1\ \text{g}$ ，溶于 $50\ \text{mL}$ 蒸馏水中，置于磁力搅拌器上， $50\ ^\circ\text{C}$ 下缓慢将环维黄杨星 D 乙醇溶液滴加到羟丙基- β -环糊精溶液中，继续搅拌 $3\ \text{h}$ 后抽滤， $-75\ ^\circ\text{C}$ 下冷冻 $24\ \text{h}$ ，再置于 $-35\ ^\circ\text{C}$ 真空冷冻干燥机中干燥 $48\ \text{h}$ ，即得，其平均包封率为 98.26% ，环维黄杨星 D 质量分数为 0.187% ，该成分溶解度由 $36.2\ \mu\text{g/mL}$ 提高至 $386.8\ \mu\text{g/mL}$ 。

2.3 环维黄杨星 D 包合物微孔渗透泵控释片制备 取 $32\ \text{mg/片}$ 环维黄杨星 D 包合物及 $20\ \text{mg/片}$ NaCl (促渗剂)、PEO、乳糖等辅料，采用等量递

增法进行混匀，以 70% 乙醇为粘合剂制备片芯软材，过 20 目筛， 18 目筛整粒后干燥，加入 1% 硬脂酸镁作为润滑剂，压制片芯 (硬度 $45\sim 65\ \text{N}$)。取醋酸纤维素、PEG 400、邻苯二甲酸二乙酯适量，溶于丙酮-无水乙醇混合溶液 (两者比例为 $9:1$ ，超声 $2\ \text{min}$ 混匀) 中形成包衣液，密封备用。设定包衣锅温度为 $35\ ^\circ\text{C}$ ，转速为 $30\ \text{r/min}$ ，倾角调整为 30° ，体积流量为 $5\ \text{mL/min}$ ，将片芯置于包衣锅中进行包衣，再置于 $35\ ^\circ\text{C}$ 鼓风干燥箱中固化 $3\ \text{h}$ ，即得，按上述处方量取样，共制备 100 片。不加辅料，同法制备空白辅料渗透泵控释片。

2.4 累积释放度测定 采用转篮法。设定释放介质为 $900\ \text{mL}$ 超纯水，溶出仪温度为 $(37\pm 0.5)\ ^\circ\text{C}$ ，转篮转速为 $100\ \text{r/min}$ 。溶出杯内外温度达到平衡后，于 0 、 1 、 2 、 4 、 6 、 8 、 10 、 $12\ \text{h}$ 各自动取样 $3\ \text{mL}$ (自动补加 $3\ \text{mL}$ 释放介质)， $8\ 000\ \text{r/min}$ 离心 $15\ \text{min}$ 后取 $20\ \mu\text{L}$ ，在“2.1.1”项色谱条件下进样测定，计算累积释放度。

2.5 单因素试验 一般来说，口服药物在胃肠道吸收部位的转运时间为 $10\sim 12\ \text{h}$ ，故本实验设定控释时间为 $12\ \text{h}$ 。

2.5.1 PEO 用量 取 $32\ \text{mg/片}$ 环维黄杨星 D 包合物、 $20\ \text{mg/片}$ NaCl，并加入乳糖至 $400\ \text{mg/片}$ 以制备片芯。固定 PEG 400 用量为 30% (占醋酸纤维素用量的比例)，增塑剂 (邻苯二甲酸二乙酯) 用量为 20% (占醋酸纤维素用量的比例)，配制包衣液后将片芯置于包衣锅中，设定包衣增重为 5% ，考察 PEO 用量 4 、 6 、 $8\ \text{mg/片}$ 对恒速释放和累积释放度的影响，结果见图 1。由此可知，当 PEO 用量为 $4\ \text{mg/片}$ 时释药线性稍差，累积释放度仅为 61.5% ；为 6 、 $8\ \text{mg/片}$ 时释药线性良好，以 $8\ \text{mg/片}$ 累积释放度最高，达到 88.4% 。

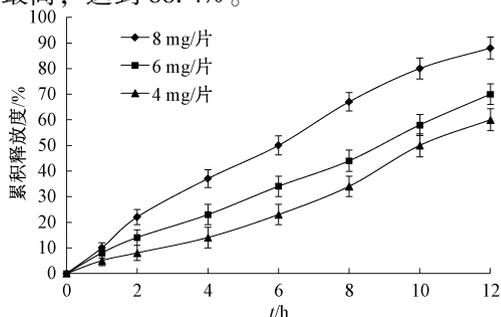


图 1 PEO 用量对累积释放度的影响
Fig. 1 Effect of PEO consumption on accumulative release rate

2.5.2 PEG 400 用量 取 32 mg/片环维黄杨星 D 包合物、8 mg/片 PEO、20 mg/片 NaCl，并加入乳糖至 400 mg/片以制备片芯。固定增塑剂用量为 20%，配制包衣液后将片芯置于包衣锅中，设定包衣增重为 5%，考察 PEG 400 用量 25%、30%、35% 对恒速释放和累积释放度的影响，结果见图 2。由此可知，随着 PEG 400 用量增加，累积释放度逐渐升高，为 30% 时最高，但释药线性不理想；为 20% 或 25% 时释药线性理想，但累积释放度稍低。

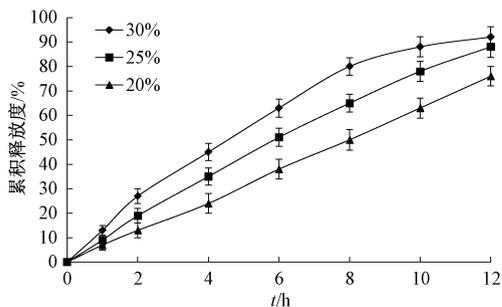


图 2 PEG 400 用量对累积释放度的影响

Fig. 2 Effect of PEG 400 consumption on accumulative release rate

2.5.3 增塑剂 (邻苯二甲酸二乙酯) 用量 邻苯二甲酸二乙酯在包衣液中可提高包衣膜韧度，防止释药过程中微孔渗透泵控释片破裂，故本实验选择其作为增塑剂。取 32 mg/片环维黄杨星 D 包合物、8 mg/片 PEO、20 mg/片 NaCl，并加入乳糖至 400 mg/片以制备片芯。固定 PEG 400 用量为 25%，配制包衣液后将片芯置于包衣锅中，设定包衣增重为 5%，考察增塑剂用量 15%、20%、25% 对恒速释放和累积释放度的影响，结果见图 3。由此可知，当增塑剂用量为 15% 时累积释放度最高，但释药线性不理想，并出现包衣膜破裂现象；为 20% 或 25% 时渗透泵控释片累积释放度稍低，但释药线性理想，而且其外形完整，无破裂现象。

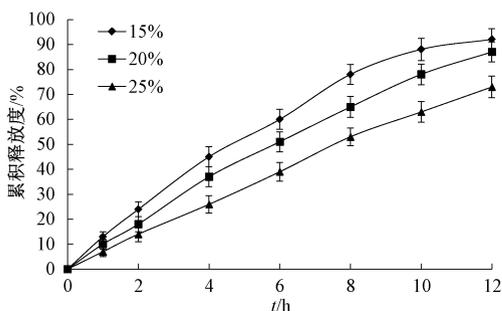


图 3 增塑剂用量对累积释放度的影响

Fig. 3 Effect of plasticizer consumption on accumulative release rate

2.5.4 包衣增重 取 32 mg/片环维黄杨星 D 包合物、8 mg/片 PEO、20 mg/片 NaCl，加入乳糖至 400 mg/片以制备片芯。固定 PEG 400 用量为 25%，增塑剂用量为 20%，配制包衣液后将片芯置于包衣锅中，考察包衣增重 3%、5%、7% 对恒速释放和累积释放度的影响，结果见图 4。由此可知，3 种包衣增重下释药线性均较好，为 3% 时累积释放度最高。

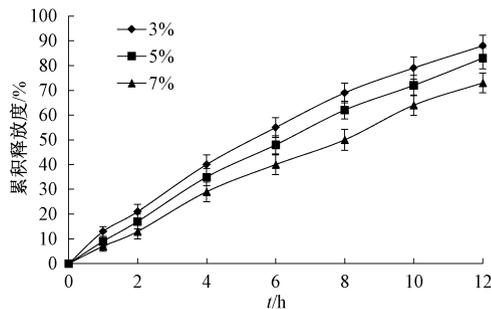


图 4 包衣增重对累积释放度的影响

Fig. 4 Effect of coating weight gain on accumulative release rate

2.6 正交试验 在单因素试验基础上，确定因素水平分别为 PEO 用量 (A) 7、8、9 mg/片，PEG 400 用量 (B) 28%、25%、22%，增塑剂用量 (C) 22%、20%、18%，包衣增重 (D) 2%、3%、4%，在兼顾释药线性的前提下测定渗透泵控释片在 2 h (L_1 ，考察有无时滞或突释)、6 h (L_2 ，中间阶段释药情况)、12 h (L_3 ，释药是否完全) 内的累积释放度，计算综合评分 L ，公式为 $L = |L_1 - 0.2| \times 100 \times 1 + |L_2 - 0.5| \times 100 \times 1 + |L_3 - 0.9| \times 100 \times 2$ 。结果见表 1，方差分析见表 2。

表 1 试验设计与结果

Tab. 1 Design and results of tests

试验号	A PEO/ (mg·片 ⁻¹)	B PEG 400/ %	C 增塑剂/ %	D 包衣 增重/%	L
1	7(1)	28(1)	22(1)	2(1)	29.1
2	7(1)	25(2)	20(2)	3(2)	26.8
3	7(1)	22(3)	18(3)	4(3)	27.3
4	8(2)	28(1)	22(1)	4(3)	21.4
5	8(2)	25(2)	20(2)	2(1)	18.5
6	8(2)	22(3)	18(3)	3(2)	19.3
7	9(3)	28(1)	18(3)	3(2)	20.4
8	9(3)	25(2)	22(1)	4(3)	19.7
9	9(3)	22(3)	20(2)	2(1)	21.3
R_1	27.733	23.633	22.700	22.967	—
R_2	19.733	21.667	23.167	22.167	—
R_3	20.467	22.633	22.067	22.800	—
R_j	8.000	1.966	1.100	0.800	—

注：括号内数字为水平。

表2 方差分析
Tab. 2 Analysis of variance

来源	离均差平方和	自由度	F 值	P 值
A	117.342	2	109.768	<0.05
B	5.802	2	5.428	>0.05
C	1.829	2	1.711	>0.05
D(误差)	1.069	2	1.000	—

注: $F_{0.05}(1,2) = 19.00$ 。

由表1可知,各因素影响程度依次为 $A > B > C > D$; 由表2可知,因素A具有显著影响 ($P < 0.05$)。因此,确定最优处方为 $A_2B_2C_3D_2$, 即PEO用量8 mg/片,加入乳糖至400 mg/片,PEG 400用量25%,增塑剂(邻苯二甲酸二乙酯)用量18%,包衣增重3%,置于35℃鼓风干燥箱中固化3 h。

2.7 验证试验及模型拟合 按照优化处方平行制备3批环维黄杨星D包合物微孔渗透泵控释片,测定其释药线性和累积释放度,结果见图5,可知该处方重复性良好,12 h内平均累积释放度为90.82%,符合2015年版《中国药典》9013项下缓释、控释和迟释制剂指导原则规定(累积释放度达到90%以上),综合评分为17.8。

分别采用Higuchi方程、一级方程、零级方程对环维黄杨星D包合物微孔渗透泵控释片体外释药进行拟合,其中 M_∞ 为 ∞ 时累积释放度, t 为时间, M_t 为 t 时间点累积释放度, M_t/M_∞ 为 t 时间点累积释放率, k 为常数。结果,3种方程分别为 $M_t/M_\infty = 0.250 \sqrt{7t} - 0.060$ ($R^2 = 0.924$)、 $\ln(1 - M_t/M_\infty) = -0.1875t + 0.1912$ ($R^2 = 0.9364$)、 $M_t/M_\infty = 0.0766t + 0.0243$ ($R^2 = 0.9924$),可知该制剂体外释药最符合零级方程,即以恒速方式释放。

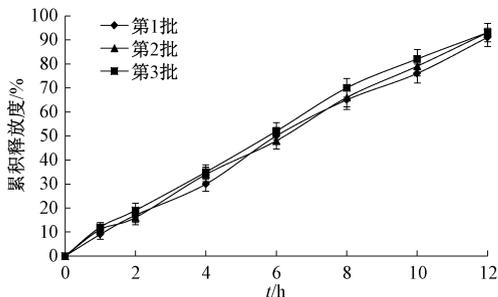


图5 3批样品释药曲线

Fig. 5 Drug release curves for three batches of samples

2.8 体外释药比较 按照处方比例称取环维黄杨星D、羟丙基- β -环糊精适量,制备物理混合物,按优化处方制备微孔渗透泵控释片,并比较它与包合物微孔渗透泵控释片的释药线性和累积释放

度,结果见图6。由此可知,2种微孔渗透泵控释片的体外释药均基本以恒速方式进行,但环维黄杨星D包合物微孔渗透泵控释片在不同时间点的累积释放度均明显高于物理混合物微孔渗透泵控释片。

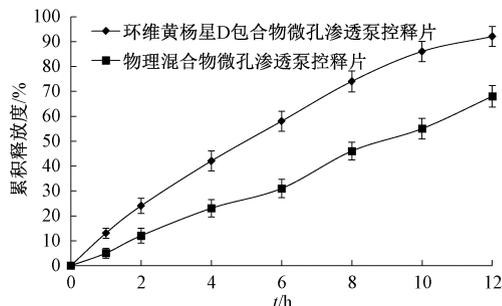


图6 2种微孔渗透泵控释片释药曲线

Fig. 6 Drug release curves for two microporous osmotic pump controlled release tablets

2.9 释放介质对释药的影响 考察环维黄杨星D包合物微孔渗透泵控释片在水、pH1.2盐酸溶液、pH4.5醋酸盐缓冲液、pH6.8磷酸缓冲液中的体外释药,结果见图7。参考文献[15-16]计算2种释药曲线之间的相似因子,发现均大于50,最低也有69.7,表明释放介质对该制剂体外释药无明显影响。另外,释放介质pH可能会影响包衣膜中增塑剂(邻苯二甲酸二乙酯)性能^[17],但环维黄杨星D包合物微孔渗透泵控释片释药曲线的拟合度(R^2)仍大于0.9686。

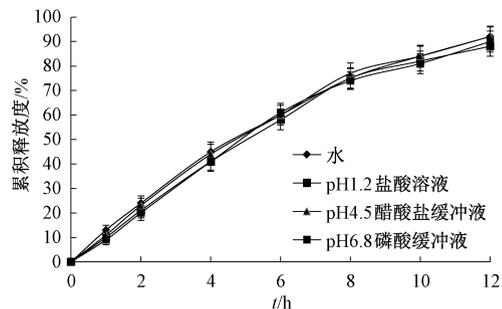


图7 释放介质对体外释药的影响

Fig. 7 Effect of release medium on *in vitro* drug release

3 讨论

微孔渗透泵控释片属于单层渗透泵,而药物溶解度、半透膜两侧渗透压等是影响其释药方式、释药速率、累积释放度的主要因素^[10-11]。为了保证足够的渗透压,本实验首先将环维黄杨星D制成包合物,可使其溶解度升至10.7倍,同时处方中助悬剂PEO及渗透活性物质NaCl均可提高半透膜两侧渗透压,有助于药物顺利释放。

虽然 NaCl 是处方中不可缺少的一种辅料,但由于它本身有吸湿性,前期预实验发现其用量过多时会将对片剂包衣膜有一定影响,不利于长期保存,故将其控制在 20 mg/片。同时,选择 PEO 作为促渗聚合物,一方面可利用其吸水膨胀性质,增加渗透泵半透膜两侧渗透压;另一方面,可将药物与水形成混悬液以防止药物沉淀,从而有助于提高累积释放度^[18-19]。

梁涛等^[6]制备的环维黄杨星 D 单层渗透泵控释片释放度不高,本实验采用包合技术提高其溶解度,印证增溶技术引入渗透泵控释片的必要性^[20]。陈静等^[21]比较了环维黄杨星 D 及其包合物在大鼠体内的药动学,虽然生物利用度升至 248.58%,但也加大了血药浓度的波动程度,本实验将环维黄杨星 D 包合物制成缓释片后,由于渗透泵控释片控制了其缓慢释放,可有助于抑制血药浓度波动,降低不良反应,提高疗效。另外,黄杨宁片每天口服剂量为 6 mg,故本实验将所制备环维黄杨星 D 包合物微孔渗透泵控释片的剂量也设定为 6 mg,后续将对该制剂体内药动学、生物利用度等作进一步研究^[22-23]。

参考文献:

[1] 柯仲成,桂双英,虞盛舟,等. 黄杨宁的研究进展[J]. 甘肃中医学院学报, 2011, 28(1): 71-73.

[2] 李倩. 参松养心胶囊联合黄杨宁片治疗室性期前收缩的疗效观察[J]. 临床合理用药杂志, 2012, 5(10C): 70.

[3] 李秀梅,周莉玲,于洋. 环维黄杨星 D 透皮贴剂的药动学研究[J]. 中药新药与临床药理, 2009, 20(3): 231-233.

[4] 姚琳. 环维黄杨星 D 缓释微丸的研究[D]. 沈阳: 沈阳药科大学, 2004.

[5] 钟玲,赖钦艺,先杜,等. 环维黄杨星 D 的大鼠在体肠吸收机制研究[J]. 时珍国医国药, 2011, 22(10): 2476-2477.

[6] 梁涛,刘梅,陆群,等. 环维黄杨星 D 控释片犬体内生物等效性研究[J]. 解放军药科学学报, 2007, 23(5): 329-332.

[7] 孟戎茜,王曼,王慧芳,等. 卡维地洛凝胶骨架缓释片的处方优选与表征[J]. 中国现代应用药学, 2019, 36(15): 1876-1881.

[8] 许宣林,邓亚利. 环维黄杨星 D 双层片的制备方法及其体外评价[J]. 中国药业, 2014, 23(17): 56-58.

[9] 李阳杰,周敬. 马钱子碱双层渗透泵控释片的研制及处方优化[J]. 中国现代应用药学, 2019, 36(22): 2805-2809.

[10] 鲁文娟,陈静,张景勃,等. 酮康唑促进环维黄杨星 D 羟丙基-β-环糊精包合物大鼠在体肠吸收[J]. 第二军医大学学报, 2018, 39(5): 568-572.

[11] 吴先闯,郝海军,宋晓勇,等. 槲皮素包合物微孔渗透泵片制备工艺[J]. 中成药, 2015, 37(6): 1205-1209.

[12] 杨宁辉,付金芳,曹伶俐. 蛇床子素渗透泵控释片制备工艺的优化及其体外释药行为[J]. 中成药, 2018, 40(9): 1954-1958.

[13] 王彦竹,赵亚绘,张赫然,等. TM-4000 磺丁基醚-β-环糊精包合物的制备及增溶效果研究[J]. 中国现代应用药学, 2019, 36(5): 545-550.

[14] 修宪,田伟,王雪姣,等. 丁苯酞-磺丁基醚-β-环糊精包合物制备工艺优化[J]. 医药导报, 2018, 37(6): 727-731.

[15] 石云峰,汤亚妮,付馨慰,等. 非诺贝特片仿制药与原研药溶出度一致性评价研究[J]. 中国现代应用药学, 2019, 36(2): 148-151.

[16] 章燕,曹琳,陈仲益. 不同厂家洛索洛芬钠片溶出度比较[J]. 中国现代应用药学, 2019, 36(20): 2531-2534.

[17] 胡菲菲,邵庆国. UV/Fe⁰ 体系降解邻苯二甲酸二乙酯的研究[J]. 环境污染与防治, 2013, 35(1): 77-80.

[18] 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.

[19] 张琳,赵凤平,张传辉,等. 三七皂苷缓释片处方的优化[J]. 中成药, 2018, 40(6): 1287-1291.

[20] Wu X C, Wang J J, Hao H J, et al. Lappaconitine solid dispersion monolithic osmotic tablet and lappaconitine push-pull osmotic pump: preparation and comparison of their release performance *in vitro* [J]. *J Chin Pharm Sci.* 2017, 26(6): 413-422.

[21] 陈静,张景勃,赵华,等. 环维黄杨星 D 羟丙基-β-环糊精包合物理化性质与小鼠口服生物利用度[J]. 重庆医科大学学报, 2017, 42(2): 200-204.

[22] 徐兵勇,潘迎锋,平丽. 氟伐他汀钠缓释片的制备及其 Beagle 犬体内药动学研究[J]. 中国现代应用药学, 2019, 36(4): 421-425.

[23] 朱焯,张洁,关志宇,等. 五味金色缓释片处方筛选及其在比格犬体内药动学研究[J]. 医药导报, 2020, 39(3): 292-297.