

# 鸦胆子油结肠定位硬胶囊制备工艺和质量标准

张偲偲, 陈嘉敏, 潘仲华, 高崇凯\*  
(广东药学院 药科学院, 广州 510006)

**[摘要]** 目的:制备 pH 依赖型的口服结肠定位给药的鸦胆子油硬胶囊。方法:通过薄膜包衣法制备结肠定位硬胶囊,以崩解时限为指标,在单因素试验基础上,通过正交设计优选包衣处方,考察不同包衣处方硬胶囊在不同 pH 条件下的崩解情况。建立鸦胆子油硬胶囊中油酸和亚油酸的 HPLC 含量测定方法,流动相甲醇-水(83:17),流速 1.0 mL·min<sup>-1</sup>,检测波长 242 nm。结果:制备的结肠靶向给药鸦胆子油硬胶囊在 pH 6.8 以下时均不崩解,只有在 pH 7.8 下才迅速崩解,使药物达到结肠定位释药的目的;最佳包衣处方为丙烯酸树脂Ⅲ号 1.6 g, eudragit RL100 和 eudragit RS100 各 0.2 g, 邻苯二甲酸二乙酯 1.5 mL, 蓖麻油 1 mL, 无水乙醇、丙酮各 47.5 mL, 包衣增重 3.8%。HPLC 测定鸦胆子油提取物中各种脂肪酸的分离度均符合要求,亚油酸、油酸质量浓度分别为 116.37, 288.26 mg·L<sup>-1</sup>, 相对质量分数依次为 2.91%, 7.21%。结论:优化的处方能达到结肠定位的要求。建立的含量测定方法准确可靠、灵敏度高、重复性好,可用于鸦胆子油控释胶囊的质量控制。

**[关键词]** 结肠定位给药系统; 鸦胆子油; 包衣处方; 柱前衍生化; 油酸; 亚油酸

**[中图分类号]** R283.6; R284.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2014)23-0046-05

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.2014230046

## Preparation Technology and Quality Standard of Bruceae Fructus Seed Oil Colon-specific Hard Capsules

ZHANG Si-si, CHEN Jia-min, PAN Zhong-hua, GAO Chong-kai\*

(College of Pharmacy, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, China)

**[Abstract]** **Objective:** To prepare pH sensitive oral colon-specific drug delivery for Bruceae Fructus seed oil hard capsules. **Method:** Colon-specific drug delivery of Bruceae Fructus seed oil hard capsules were prepared by thin film coating method, with disintegration time as index, based on single factor tests, orthogonal design was adopted to optimize coating prescription, disintegration of hard capsules with different coating prescriptions under different pH conditions were investigated. HPLC was performed on determination of linoleic acid and oleic acid in Bruceae Fructus seed oil hard capsules with mobile phase of methanol-water (83:17), flow rate of 1.0 mL·min<sup>-1</sup>

**[收稿日期]** 20140402(024)

**[通讯作者]** \* 高崇凯, 教授, 从事固体工业药剂学和天然药物给药系统研究, Tel: 020-39352117, E-mail: godck01@163.com

- [9] Joshi R P, Schoenbach K H. Bioelectric effects of intense ultrashort pulses[J]. J Crit Rev Biomed Eng, 2010, 38(3):255.
- [10] Chen X H, Schoenbach K H, Zheng S S, et al. Comparative study of long and short pulsed electric fields for treating melanoma in an *in vivo* mouse model[J]. In Vivo, 2011, 25(1):23.
- [11] 杜存臣, 颜伟强, 颜惠庚, 等. 在静态高压脉冲电场(PEF)中粉体香精的灭菌试验[J]. 常州工程职业技术学院学报, 2009, 61(3):65.
- [12] 祖国仁, 孔繁东, 刘阳, 等. 高压方波脉冲电场对微生物的致死作用[J]. 高电压技术, 2004, 30(8):47.
- [13] 陈新梅. 纳秒脉冲技术在医药领域中的应用[J]. 中国民族民间医药, 2010, 23(14):1.
- [14] 陈新梅, 李莹, 陈新华. 高压脉冲电场灭菌方法研究概况[J]. 中国执业药师, 2014, 11(2/3):38.
- [责任编辑 刘德文]

and detection wavelength at 242 nm. **Result:** These prepared colon-specific drug delivery of Bruceae Fructus seed oil hard capsules below pH 6.8 were not collapse and only under pH 7.8 rapidly disintegrate, make this drug to achieve purpose of colon specific delivery; optimum coating formulations was as follows: acrylic resin III 1.6 g, eudragit RL100 of 0.2 g, eudragit RS100 of 0.2 g, diethyl phthalate 1.5 mL, castor oil 1 mL, absolute ethyl alcohol 47.5 mL, acetone 47.5 mL, coating weight 3.8%. HPLC determination of separation degree of all kinds of fatty acids in Bruceae Fructus seed oil extract conformed to requirements, concentrations of linoleic acid and oleic acid were 116.37, 288.26 mg · L<sup>-1</sup>, relative mass fractions were 2.91% and 7.21%, respectively. **Conclusion:** This optimized prescription can achieve positioning requirement of colon specific. This assaying method is reproducible and accurate with high sensitivity, which can be used for quality control of Bruceae Fructus seed oil controlled release capsules.

[**Key words**] colon specific drug delivery system; Bruceae Fructus seed oil; coating prescription; precolumn derivatization; oleic acid; linoleic acid

鸦胆子油为苦木科植物鸦胆子的干燥成熟果实经石油醚提取后得到的脂肪油,具有广泛的抗肿瘤活性,如胃癌、食管癌、原发性肝癌、大肠癌、胰腺癌等,可抑制多种癌细胞增殖,且具有降压、降脂等功效。目前市场上鸦胆子油口服固体制剂只有鸦胆子油软胶囊,但软胶囊的制作较复杂,胶皮处理与内容物包裹须同时进行,与硬胶囊相比,软胶囊的水分和氧透过率明显较高,不利于药物的贮存,且胶皮易失水老化,导致产品崩解不合格<sup>[1]</sup>。充液硬胶囊作为一种较新的制剂技术,除了制备相对方便外还可提高制剂稳定性和生物利用度,达到缓释的目的,提高病人的顺应性。口服结肠定位释药系统可提高大分子药物口服给药后的生物利用度,亦可定位治疗一些特殊疾病,如结肠溃疡、克罗氏病、结肠癌等<sup>[1]</sup>;由于口服结肠靶向药物后需一定时间才能到达结肠,故可用于昼夜规律性疾病<sup>[2]</sup>。鸦胆子油结肠定位硬胶囊的制备工艺国内尚无报道,故本实验采用薄膜包衣技术,通过正交试验筛选包衣处方,运用HPLC测定鸦胆子油提取物中各种脂肪酸的分离度,以使得鸦胆子油硬胶囊能达到结肠定位释药的要求,为鸦胆子油新制剂的研发和产品质量控制提供参考。

## 1 材料

BY-400型荸荠式糖衣机(中国泰州市金泰制药机械有限公司),ZB-1D型智能崩解仪(天大天发科技有限公司),10A型高效液相色谱仪(LC-20AB型泵,SPD-20A型紫外检测器,LC solution色谱工作站,日本岛津公司),AT-330型色谱柱恒温箱(天津奥特赛恩斯仪器有限公司)。

鸦胆子油硬胶囊(自制),丙烯酸树脂Ⅲ号(连云港万泰医药材料有限公司),甲基丙烯酸酯共聚

物(eudragit) RL100和eudragit RS100(德国罗姆Rohm公司),邻苯二甲酸二乙酯(天津市福晨化学试剂厂),蓖麻油(华东师范大学试剂厂),油酸、亚油酸对照品(中国食品药品检定研究院,批号分别为111621-201004,111622-201002),油酸(天津市富宇精细化工有限公司),甲醇、乙腈为色谱纯,其他试剂均为分析纯。

## 2 方法与结果

**2.1 体外崩解试验**<sup>[3]</sup> 取鸦胆子油硬胶囊在包衣锅中包衣,室温下通风蒸发溶剂,包衣后的硬胶囊在40℃烘箱固化>12 h。按2010年版《中国药典》的规定,将固化后的包衣硬胶囊置于智能崩解仪中,让胶囊分别在pH 1.2盐酸溶液中崩解2 h,pH 6.8磷酸盐缓冲液中崩解3 h,pH 7.8磷酸盐缓冲液中崩解1 h。要求包衣后的硬胶囊在盐酸溶液和pH 6.8磷酸盐缓冲液中都不崩解,而在pH 7.8磷酸盐缓冲液中在1 h内崩解。

**2.2 包衣材料筛选** 处方为丙烯酸树脂Ⅲ号2 g,邻苯二甲酸二乙酯、蓖麻油各1 mL,无水乙醇、丙酮各47.5 mL。在只有丙烯酸树脂Ⅲ号作为包衣材料的处方中,当包衣增重3.5%时,在pH 6.8磷酸盐缓冲液中55 min有油释放,可见溶液浑浊,3 h崩解完全。增大包衣增重至5.0%时,崩解时间延长,但在pH 6.8磷酸盐缓冲液中59 min可见溶液浑浊,3 h后只剩少量胶囊壳,在pH 7.8磷酸盐缓冲液中32 min完全崩解。说明2种包衣胶囊均不能达到结肠定位释药的要求。

在以上处方中分别加入eudragit RL100(RL)和eudragit RS 100(RS),二者均占包衣材料的27.3%,即丙烯酸树脂Ⅲ号1.6 g,RL或RS 0.6 g,邻苯二甲酸二乙酯1.5 mL,蓖麻油1 mL,无水乙醇47.5 mL,

丙酮 47.5 mL。结果显示在盐酸溶液和 pH 6.8 磷酸盐缓冲液中均不崩解或释放,而在 pH 7.8 磷酸盐缓冲液中能在 5 min 内开始崩解,崩解时间 > 1 h,分别为 102,77 min,虽然崩解时间长于要求的时间,但初步达到结肠定位释药要求。

### 2.3 单因素试验考察

**2.3.1 包衣增重** 根据预试验结果确定包衣增重的处方为丙烯酸树脂 III 号 1.6 g,RL 0.6 g,邻苯二甲酸二乙酯 1.5 mL,蓖麻油 1 mL,无水乙醇 47.5 mL,丙酮 47.5 mL。选定包衣增重分别为 2%,4%,6%,结果见表 1,表明增重在 2% 时包衣膜基本不能保护胶囊,可能是因为包衣膜不完整或者是由于处方中 RL 的渗透作用;增重 > 4% 基本能达到要求,但崩解时间偏长。

表 1 鸦胆子油结肠定位硬胶囊包衣材料单因素试验考察

| 因素          | 参数/% | 崩解时限/min          |                   |                   |
|-------------|------|-------------------|-------------------|-------------------|
|             |      | pH 1.0            | pH 6.8            | pH 7.8            |
| 包衣增重        | 2    | 45 <sup>1)</sup>  | 35 <sup>1)</sup>  | 22 <sup>1)</sup>  |
|             | 4    | 120 <sup>2)</sup> | 180 <sup>2)</sup> | 60 <sup>1)</sup>  |
|             | 6    | 120 <sup>2)</sup> | 180 <sup>2)</sup> | 102 <sup>1)</sup> |
| RL 质量分数     | 10   | 120 <sup>2)</sup> | 109 <sup>1)</sup> | 50 <sup>1)</sup>  |
|             | 18   | 120 <sup>2)</sup> | 180 <sup>2)</sup> | 64 <sup>1)</sup>  |
|             | 25   | 120 <sup>2)</sup> | 180 <sup>2)</sup> | 57 <sup>1)</sup>  |
| RS 质量分数     | 10   | 120 <sup>2)</sup> | 82 <sup>1)</sup>  | 36 <sup>1)</sup>  |
|             | 18   | 120 <sup>2)</sup> | 180 <sup>2)</sup> | 52 <sup>1)</sup>  |
|             | 25   | 120 <sup>2)</sup> | 180 <sup>2)</sup> | 58 <sup>1)</sup>  |
| RL 和 RS 混合物 | 10   | 120 <sup>2)</sup> | 136 <sup>1)</sup> | 45 <sup>1)</sup>  |
|             | 18   | 120 <sup>2)</sup> | 180 <sup>2)</sup> | 56 <sup>1)</sup>  |
|             | 25   | 120 <sup>2)</sup> | 180 <sup>2)</sup> | 67 <sup>1)</sup>  |

注: <sup>1)</sup> 为崩解, <sup>2)</sup> 为不崩解。

**2.3.2 RL 质量分数**<sup>[4-7]</sup> 包衣处方为 RL 分别为 0.20,0.36,0.50 g,丙烯酸树脂 III 号依次为 1.80,1.64,1.50 g,邻苯二甲酸二乙酯 1.5 mL,蓖麻油 1 mL,无水乙醇 47.5 mL,丙酮 47.5 mL。包衣增重 5%,RL 质量分数分别为 10%,18%,25%,见表 1,结果显示 RL 为 10% 时不能达到结肠定位要求,可能是因为处方中丙烯酸树脂用量较大,18% 和 25% 时基本达到结肠定位要求。

**2.3.3 RS 质量分数** 包衣处方为丙烯酸树脂 III 号 1.80,1.64,1.50 g,RS 分别为 0.20,0.36,0.50 g,其他条件同 2.3.2 项。RS 质量分数的 3 个水平为 10%,18%,25%,见表 1。结果显示,RS 质量分数为 10% 时不能达到结肠定位要求,其他 2 个水平的

包衣胶囊基本达到结肠定位释药要求。加入 RL 的包衣硬胶囊影响崩解的因素有丙烯酸树脂 III 号能溶于 pH 7.8 磷酸盐缓冲液和 RL 的渗透作用<sup>[8]</sup>。

**2.3.4 RL 和 RS 混合物的质量分数** 包衣处方为丙烯酸树脂 III 号 1.80,1.64,1.50 g,RS 分别为 0.10,0.18,0.25 g,RS 依次为 0.10,0.18,0.25 g,其他条件同 2.3.2 项。设置 RL-RS(1:1) 混合物质量分数分别为 10%,18%,25%,见表 1。结果显示混合物质量分数在 10% 时不能达到结肠定位要求。其他 2 个水平基本能达到要求。

**2.4 正交试验筛选处方**<sup>[9]</sup> 根据单因素试验结果,确定包衣增重应 > 2%,加入 RL 和 RS 的混合物应 > 10%。选择包衣增重,RL 和 RS 混合物质量分数,RL 和 RS 的混合比例为考察因素,3 个因素各取 3 个水平,采用 L<sub>9</sub>(3<sup>4</sup>) 正交表进行试验,试验安排及直观析见表 2,方差分析见表 3。由直观分析可知,各因素影响崩解的顺序为 A > C > B;方差分析表明因素 A 具有显著性影响,其他因素则均无显著性影响,根据崩解试验的要求,选取崩解时间较短的为优选方案,即包衣增重 3.8%,RL 与 RS 混合物占包衣材料的比例 20%,RL-RS(1:1)。

表 2 鸦胆子油结肠定位硬胶囊包衣处方正交设计安排及直观分析

| No.            | A 包衣增重 /% | B RL + RS /% | C RL-RS | pH 7.8 时崩解时限/min |
|----------------|-----------|--------------|---------|------------------|
| 1              | 7.0       | 15           | 1:1     | 75               |
| 2              | 7.0       | 17           | 1:2     | 74               |
| 3              | 7.0       | 20           | 1:3     | 67               |
| 4              | 5.1       | 15           | 1:2     | 64               |
| 5              | 5.1       | 17           | 1:3     | 72               |
| 6              | 5.1       | 20           | 1:1     | 57               |
| 7              | 3.8       | 15           | 1:3     | 55               |
| 8              | 3.8       | 17           | 1:1     | 57               |
| 9              | 3.8       | 20           | 1:2     | 66               |
| K <sub>1</sub> | 217       | 194          | 189     |                  |
| K <sub>2</sub> | 193       | 203          | 204     |                  |
| K <sub>3</sub> | 178       | 190          | 194     |                  |
| R              | 39        | 13           | 15      |                  |

注:在 pH 1.0 溶液中除了试验 1 有一个凹陷但溶液无油外,其他组均 120 min 内不崩解;在 pH 6.8 溶液中均 180 min 内不崩解;在 pH 7.8 溶液中均崩解。

表 3 崩解时限方差分析

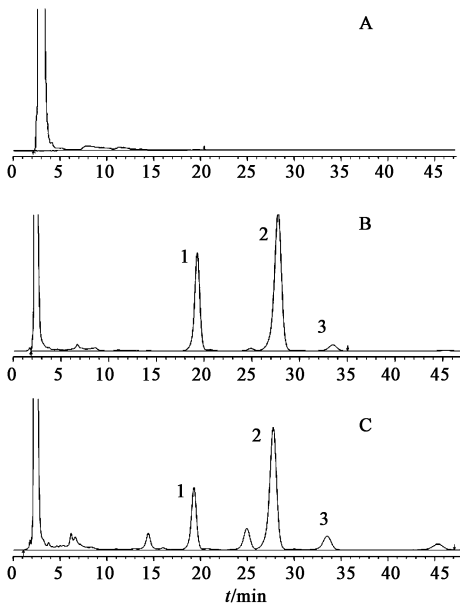
| 方差来源  | SS     | MS     | f | F    | P     |
|-------|--------|--------|---|------|-------|
| A     | 244.22 | 122.11 | 2 | 7.14 | <0.05 |
| B     | 29.56  | 14.78  | 2 | 0.86 | >0.05 |
| C     | 38.89  | 19.45  | 2 | 1.14 | >0.05 |
| D(误差) | 68.45  | 17.11  | 4 |      |       |

注: F<sub>0.05</sub>(2,4) = 6.94。

**2.5 包衣处方验证试验** 确定包衣处方为丙烯酸树脂Ⅲ号 1.6 g, RL 0.2 g, RS 0.2 g, 邻苯二甲酸二乙酯 1.5 mL, 蓖麻油 1 mL, 无水乙醇 47.5 mL, 丙酮 47.5 mL, 包衣增重 3.8%。按该处方进行 3 次包衣, 得到的包衣硬胶囊分别进行崩解试验, 结果硬胶囊在 pH 1.0 溶液中 120 min 内不崩解; 在 pH 6.8 溶液中 180 min 内不崩解; 在 pH 7.8 溶液中均崩解, 崩解时间分别为 50, 52, 54 min, 说明优选的处方稳定可行。

**2.6 柱前衍生化 HPLC 测定胶囊中油酸和亚油酸的含量**<sup>[10-11]</sup>

**2.6.1 色谱条件** Agela Venusil C<sub>18</sub> (2) 色谱柱 (4.6 mm × 150 mm, 5 μm), 流动相 甲醇-水 (83:17), 流速 1.0 mL·min<sup>-1</sup>, 柱温 30 °C, 检测波长 242 nm, 进样量 20 μL, 见图 1。



A. 空白样品; B. 对照品; C. 供试品;

1. 亚油酸衍生物; 2. 油酸衍生物; 3. 内标衍生物

图 1 鸦胆子油结肠定位硬胶囊中油酸和亚油酸 HPLC

**2.6.2 溶液的制备** 精密称取油酸对照品 20 mg 和亚油酸对照品 10 mg, 分别置于 10 mL 量瓶中, 加甲醇定容至刻度, 摇匀, 即得对照品溶液。精密称取十七烷酸对照品 10 mg, 加甲醇定容至 10 mL 量瓶, 得内标溶液。精密称取鸦胆子油储备液 100 μL, 置于 10 mL 离心管中, 加入 0.5 mol·L<sup>-1</sup> 氢氧化钾-甲醇溶液 0.4 mL, 漩涡振荡 1 min, 于 60 °C 水浴加热 30 min, 冷却至室温, 加异丙醇-正庚烷-冰乙酸溶液 (40:10:1) 2.5 mL, 漩涡振荡 1 min, 间断超声 2 min (间断 30 s, 强度 500 W, 下同), 室温放置 10 min, 精

密加入正庚烷 1 mL 和水 1.5 mL, 漩涡振荡 1 min, 间断超声 2 min, 2 500 r·min<sup>-1</sup> 离心 10 min, 精密吸取上清液, 即得供试品溶液。

**2.6.3 衍生化反应** 精密取油酸、亚油酸储备液适量, 置于 5 mL 带塞离心管中, 精密加入内标溶液 30 μL, 氮气吹干, 精密加入 25 g·L<sup>-1</sup> 三乙醇胺和 20 g·L<sup>-1</sup> ω-溴代苯乙酮的丙酮溶液各 50 μL, 乙腈 300 μL, 试管加塞密封, 混合摇匀, 于 100 °C 水浴加热 25 min, 冷却至室温, 精密加入 10 g·L<sup>-1</sup> 冰乙酸 75 μL, 置于 100 °C 水浴加热 5 min, 氮气吹干, 精密加入甲醇 2 mL, 振荡 1 min, 经 0.45 μm 滤膜过滤, 即得。

**2.6.4 标准曲线的制备** 精密吸取油酸、亚油酸对照品溶液各 10, 25, 50, 100, 200, 300 μL, 分别置于 5 mL 具塞离心管中, 按 2.6.3 项下操作得不同质量浓度的对照品衍生化溶液, 按 2.6.1 项下色谱条件测定, 以对照品与内标的峰面积比为纵坐标, 质量浓度为横坐标, 得亚油酸、油酸回归方程分别为  $Y = 32.972X + 0.0418$  ( $r = 0.9994$ ),  $Y = 31.643X + 0.2527$  ( $r = 0.9997$ ), 线性范围依次为 0.005 ~ 0.15, 0.01 ~ 0.3 g·L<sup>-1</sup>。

**2.6.5 精密度试验** 精密吸取油酸 (0.1 g·L<sup>-1</sup>) 和亚油酸 (0.05 g·L<sup>-1</sup>) 的混合对照品溶液, 按 2.6.1 项下色谱条件重复进样 6 次, 计算油酸、亚油酸、内标峰面积的 RSD 分别为 0.7%, 0.8%, 1.1%, 表明仪器精密度良好。

**2.6.6 稳定性试验** 取鸦胆子油储备液 400 μL, 按 2.6.2 项下方法制备供试品溶液, 吸取该溶液 100 μL, 按 2.6.3 项下方法处理, 分别于 0, 4, 6, 8, 10, 16 h 按 2.6.1 项下色谱条件进样, 结果油酸、亚油酸、内标峰面积的 RSD 分别为 3.0%, 2.8%, 2.0%, 表明供试品溶液在 16 h 内稳定性良好。

**2.6.7 重复性试验** 精密称取同一批样品, 共 6 份, 按 2.6.2 项下方法制备供试品溶液, 各精密吸取等量溶液置于 5 mL 离心管中, 按 2.6.3 项下操作, 按 2.6.1 项下色谱条件进样, 结果油酸、亚油酸、内标峰面积的 RSD 分别为 2.5%, 1.9%, 2.3%, 表明该方法重复性良好。

**2.6.8 加样回收率试验** 精密称取已知含量的样品 9 份, 等分为 3 组, 分别精密加入高 (180 μg)、中 (110 μg)、低 (85 μg) 质量的油酸对照品溶液, 对应加入高 (59 μg)、中 (40 μg)、低 (29 μg) 质量的亚油酸对照品溶液, 按 2.6.3 项下方法进行衍生化反应, 按 2.6.1 项下色谱条件测定, 计算油酸高、中、低质

量浓度的回收率分别为 99.09% , 97.77% , 97.57% ;RSD 分别为 1.0% ,3.1% ,2.4% 。亚油酸高、中、低质量浓度的回收率分别为 103.17% , 97.57% , 100.19% ; RSD 分别为 0.9% , 2.8% , 3.9% ,表明该方法回收率良好。

**2.7 样品测定** 取 3 批样品,取出内容物,按 **2.6.2** 项下方法制备供试品溶液,按 **2.6.3** 项下方法进行衍生化反应,按 **2.6.1** 项下色谱条件测定,结果鸦胆子油供试品中亚油酸质量浓度(相对质量分数)分别为 117.13 (2.93%) , 115.32 (2.88%) , 116.67(2.92%)  $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$  ,油酸质量浓度(相对质量分数)依次为 290.25 (7.26%) , 286.57 (7.16%) , 287.96(7.20%)  $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$  。

### 3 讨论

本文在鸦胆子油结肠定位硬胶囊处方中分别加入渗透型的 RL 和 RS,能达到理想结肠释药的目的。制备的硬胶囊保持了 RL 和 RS 的渗透性能,在 pH 6.8 缓冲溶液中静置 12 h,胶囊壳顶部爆开,内容物漏出。由于胶囊剂自身的特殊性,包衣后的胶囊固化温度不宜太高或时间太长,否则固化后的胶囊很硬而且很脆,容易损坏。固化温度可设置在 40  $^{\circ}\text{C}$  ,固化时间不宜 >24 h。本文使用柱前衍生化 HPLC 测定鸦胆子油控释胶囊中油酸和亚油酸含量,结果药物浓度和峰面积具有良好的线性关系,且衍生化反应物无干扰,可用于鸦胆子油控释胶囊的质量控制。

### [参考文献]

- [ 1 ] 邹梅娟,程刚.口服结肠定位给药系统[J].沈阳药科大学学报,2001,18(5):376.
- [ 2 ] 刘林,段芳,梁国成,等.口服结肠定位释药系统的设计[J].广东药学院学报,2008,24(6):621.
- [ 3 ] 国家药典委员会.中华人民共和国药典.二部[S].北京:中国医药科技出版社,2010:附录 83.
- [ 4 ] 大森英三.朱传稽译.丙烯酸酯及其聚合物[M].北京:化学工业出版社,1985:42.
- [ 5 ] 郑俊民.药用高分子材料学[M].北京:中国医药科技出版社,2009:188.
- [ 6 ] 王模强.丙烯酸树脂在药物制剂中的应用[J].海峡药学,2009,21(9):19.
- [ 7 ] 李红菊,张向荣,刘洪卓,等.丙烯酸树脂 RS100 和丙烯酸树脂 RL100 混合包衣制备法莫替丁渗透泵控释片[J].沈阳药科大学学报,2007,24(7):398.
- [ 8 ] 祝国强.医药数理统计方法[M].北京:高等教育出版社,2009:201.
- [ 9 ] 李宏,岳昌林,项琪,等.高效液相色谱法测定鸦胆子油乳注射液中脂肪酸含量[J].中国现代应用药学杂志,2006,23(4):329.
- [ 10 ] 丁怡,唐星.柱前衍生 HPLC 法测定鸦胆子油中的脂肪酸含量[J].中草药,2004,35(9):988.
- [ 11 ] 项琪,周莉玲,姚崇舜,等.HPLC 法测定鸦胆子油中脂肪酸[J].中草药,2006,37(3):383.

[责任编辑 刘德文]