

· 药剂与炮制 ·

20(S)-原人参二醇自微乳释药系统的处方优化和有效期预测

王冰, 浦益琼, 徐本亮, 张彤, 陶建生*
(上海中医药大学, 上海 201203)

[摘要] 目的:优化 20(S)-原人参二醇自微乳释药系统处方并预测其有效期。方法:以油相中油酸质量分数、油相比例、乳化剂与助乳化剂比值为自变量,载药量,粒径,Zeta 电位和优选 10 min 时药物溶出度为因变量,采用星点设计-效应面法优选 20(S)-原人参二醇自微乳的处方组成;利用单因素试验优选制备工艺;通过 Q_{10} 法在较高温度下进行加速试验,预测该制剂的有效期。结果:自微乳的最佳处方为油相中油酸质量分数 84.09%,油相比例 30%,乳化剂-助乳化剂(2.58:1);载药量 102.22 $\text{mg}\cdot\text{g}^{-1}$,粒径 39.67 nm,Zeta 电位 -13.1 mV,10 min 时药物溶出度 75.01%。制备工艺参数为混合方式为磁力搅拌,混合速度 400 $\text{r}\cdot\text{min}^{-1}$,混合时间 30 min,混合温度 45 $^{\circ}\text{C}$ 。 Q_{10} 法预测自微乳的室温贮存有效期约 1.51 年。结论:优选的制剂处方合理、工艺可行、样品稳定性良好,可为 20(S)-原人参二醇的新型制剂探索提供研究数据。

[关键词] 20(S)-原人参二醇;自微乳释药系统;有效期;载药量;粒径;油酸

[中图分类号] R283.6;R284.1;R451;R942 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2016)22-0001-06

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2016220001

[网络出版地址] <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20160919.1031.002.html>

[网络出版时间] 2016-09-19 10:31

Prescription Optimization and Expiration Term Prediction of 20(S)-Protopanaxadiol Self-microemulsion Drug Delivery System

WANG Bing, PU Yi-qiong, XU Ben-liang, ZHANG Tong, TAO Jian-sheng*
(Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China)

[Abstract] **Objective:** To optimize prescription of 20(S)-protopanaxadiol self-microemulsifying drug delivery system (PPD-SMEDDS) and predict its expiration term. **Method:** Ratio of oleic acid in oil phase, ratio of oil phase and ratio of emulsifier to co-emulsifier were selected as independent variables. Drug loading, particle size, Zeta-potential and dissolution of PPD in 10 min were set as dependent variables. Central composite design-response surface methodology was applied to optimize prescription of PPD-SMEDDS, and then its preparation technology was investigated by single factor tests. Q_{10} method was adopted to predict the expiration term by the accelerated test at high temperature. **Result:** Optimal prescription was as following, ratio of oleic acid in oil phase was 84.09%, ratio of oil phase was 30%, ratio of emulsifier to co-emulsifier was 2.58:1. Under these conditions, drug loading was 102.22 $\text{mg}\cdot\text{g}^{-1}$, the particle size was 39.67 nm, the Zeta potential was -13.1 mV, dissolution of PPD in 10 min was 75.01%. The process parameters were determined as: magnetic stirring, the mixing speed of 400 $\text{r}\cdot\text{min}^{-1}$, the mixing time of 30 min, the mixing temperature of 45 $^{\circ}\text{C}$. The expiration term at room temperature of PPD-SMEDDS was about 1.51 years by Q_{10} method. **Conclusion:** These optimized processes are stable and feasible with good stability of samples, which can provide some research data for the new preparations exploration of PPD.

[Key words] 20(S)-protopanaxadiol; self-microemulsifying drug delivery system; period of validity; drug loading; particle size; oleic acid

[收稿日期] 20160111(003)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81303233)

[第一作者] 王冰,副教授,博士,从事中药微粒给药系统研究,E-mail:annabel_cn@163.com

[通讯作者] *陶建生,研究员,从事中药新剂型和新技术研究,E-mail:taojis@sohu.com

20(S)-原人参二醇(PPD)为二醇型皂苷元,水溶性差,生物利用度较低,在一定程度上限制了其临床疗效的发挥。但作为天然来源的活性成分,PPD在抗抑郁和抗肿瘤方面表现出较强的活性^[1-5],是一种很有前景的疗效高、安全性好的治疗药物。自微乳释药系统的处方组成主要包括油相、乳化剂和助乳化剂,除不含水相外,其他组分与微乳相同,也可作为疏水性、难吸收、易水解药物的载体^[6-7]。自微乳释药系统除了具有微乳的优点外,其所形成的粒径较微乳更小、更稳定,自微乳经口服进入胃肠道与消化液可自发形成载药微乳,将难溶性药物包裹在 O/W 型微乳中,能够增加药物溶解度及提高溶出速率,使药物快速均匀分散于消化道,从而增加药物的吸收以提高生物利用度^[8-10]。

自微乳释药系统是在微乳的基础上发展起来的,大部分微乳制剂多用于改善难溶性化学药物的吸收,在中药水难溶性成分研究方面应用相对较少。目前,与 PPD 有关的制剂研究主要包括透皮吸收剂、固体分散体、油溶液、微乳剂等^[11-13]。本实验以增加药物载药量和溶解度为目的,采用星点设计-效应面法优化 20(S)-原人参二醇自微乳释药系统处方,采用单因素试验优选主要制备工艺参数,以 Q_{10} 法结合高温加速试验预测制剂有效期,为该药物新型给药系统的药效学研究及新药开发提供参考。

1 材料

1100 系列高效液相色谱系统(美国 Agilent 公司),BS124S 型电子天平[赛多利斯科学仪器(北京)有限公司],XW-80A 型旋涡混合器(上海精科实业有限公司),DF-101S 型集热式恒温磁力搅拌器(上海予华仪器设备有限公司),LHS-100CL 型恒湿恒温箱(上海一恒科学仪器有限公司),Nano ZS90 型粒径仪(英文马尔文公司),CZ-6C1 型药物溶出仪(上海黄海药检仪器有限公司),H-7650 型透射电镜(日本日立公司)。

20(S)-原人参二醇对照品(PPD,中国食品药品检定研究院,批号 11747-200501),20(S)-原人参二醇(自制,质量分数 > 95%),油酸(国药集团化学试剂有限公司),辛酸癸酸甘油三酯、辛酸癸酸聚乙二醇甘油酯、二乙二醇单乙基醚(法国佳法赛公司),聚氧乙烯化蓖麻油(Cremophor RH40,德国 BASF 公司),水为纯化水,乙腈为色谱纯,其他试剂均为分析纯。

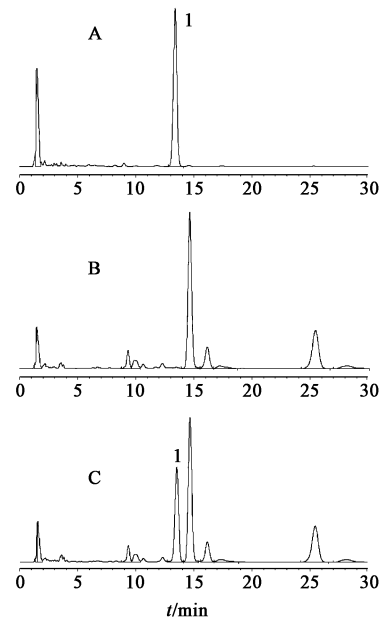
2 方法与结果

2.1 20(S)-原人参二醇的含量测定

2.1.1 色谱条件

Agilent Eclipse XDB-C₁₈ 色谱柱

(4.6 mm × 150 mm, 5 μm),流动相乙腈-0.2% 磷酸水溶液(78:22),流速 1.0 mL·min⁻¹,柱温 25 °C,检测波长 203 nm。理论板数按 PPD 峰计 > 10 000。见图 1。



A. 对照品; B. 空白样品; C. 供试品; 1. 20(S)-原人参二醇

图 1 20(S)-原人参二醇自微乳 HPLC

Fig. 1 HPLC chromatograms of 20(S)-protopanaxadiol self-microemulsion

2.1.2 标准曲线绘制 精密称取 PPD 对照品 24.99 mg,置于 25 mL 量瓶中,加甲醇溶解并定容,得储备液。精密量取该储备液 0.1, 0.2, 0.4, 0.8, 1.6, 3.2, 6.4, 10 mL,分别置于 10 mL 量瓶中,加甲醇稀释至刻度,得系列对照品溶液,精密吸取 20 μL 按 2.1.1 项下色谱条件测定,以质量浓度为横坐标,峰面积为纵坐标,得回归方程 $Y = 12.781X + 13.578$ ($r = 0.9999$),线性范围 10.00 ~ 999.60 mg·L⁻¹。

2.1.3 精密度试验 精密吸取质量浓度依次为 19.990, 159.94, 999.60 mg·L⁻¹ 的 PPD 对照品溶液,按 2.1.1 项下色谱条件测定,同日内连续测定 6 次,连续测定 3 d,计算日内精密度的 RSD 依次为 1.1%, 0.9% 和 1.4%,日间精密度的 RSD 依次为 1.0%, 0.7% 和 1.5%,表明仪器精密度良好。

2.1.4 稳定性试验 精密吸取 999.60 mg·L⁻¹ 对照品溶液,分别在不同时间点按 2.1.1 项下色谱条件测定,计算 PPD 峰面积的 RSD 1.3%,表明 PPD 对照品溶液在 12 h 内稳定。

2.1.5 方法回收率试验 分别配制 19.990, 159.94, 999.60 mg·L⁻¹ 的 PPD 对照品溶液各 3 份,按 2.1.1 项下色谱条件测定,计算方法回收率分别

为 104.21% , 102.91% 和 98.67% , RSD 依次为 1.5% , 0.3% 和 1.6% 。

2.2 载药量的测定 称取各处方样品约 50 mg, 置 10 mL 量瓶中, 加甲醇稀释并定容, 按 2.1.1 项下色谱条件测定, 采用外标法两点法计算样品中 PPD 含量。

2.3 药物溶出度的测定 称取各处方样品约 0.3 g, 灌装于 3 号硬胶囊中, 在 (37 ± 0.5) °C , 100 r · min⁻¹ 条件下, 以 0.1 mol · L⁻¹ 盐酸为溶出介质, 按《中国药典》2015 年版(四部)附录 0931 第二法进行溶出度考察, 在 10 min 时取样, 按 2.1.1 项下色谱条件测定。

2.4 星点设计-效应面法优化处方

2.4.1 试验设计^[14-15] 参考药物在自微乳常用辅料(乳化剂、助乳化剂和油相)中的溶解度、不同种类辅料的成乳能力和伪三元相图初步处方筛选结果, 依据前期试验确定各因素的极大值与极小值水平。选择油相中油酸的质量分数、油相比、乳化剂[辛酸癸酸聚乙二醇甘油酯-Cremophor RH40 (3:1)]与助乳化剂(二乙二醇单乙基醚)的比值(K_m)为自变量, 称取各组分共计 1 g 的自微乳处方, 按三因素五水平星点试验设计试验, 以载药量, 粒径, Zeta 电位和 10 min 时药物溶出度为因变量, 试验安排及结果见表 1。

表 1 20(S)-原人参二醇自微乳处方工艺星点试验分析

Table 1 Central composite test analysis of 20(S)-protopanaxadiol self-microemulsion

No.	X_1 油酸 质量分数/%	X_2 油相 比例/%	X_3 乳化剂- 助乳化剂	载药量(Y_1) /mg · g ⁻¹	粒径(Y_2) /nm	Zeta 电位(Y_3) /mV	10 min 时药物 溶出度(Y_4)/%
1	58.45	18.17	1.633 9	88.69	20.9	-18.9	68.99
2	81.55	18.17	1.633 9	107.11	53.7	-20.0	75.17
3	58.45	26.83	1.633 9	111.15	28.1	-8.2	43.16
4	81.55	26.83	1.633 9	120.71	106.8	-16.9	64.18
5	58.45	18.17	3.366 0	83.77	20.1	-12.4	75.84
6	81.55	18.17	3.366 0	98.49	315.7	-18.6	77.80
7	58.45	26.83	3.366 0	97.78	21.5	-14.3	66.21
8	81.55	26.83	3.366 0	107.14	77.8	-16.8	71.18
9	50.00	22.50	2.500 0	93.00	20.4	-13.0	68.89
10	90.00	22.50	2.500 0	109.65	208.7	-19.3	61.17
11	70.00	15.00	2.500 0	87.92	115.8	-13.9	72.04
12	70.00	30.00	2.500 0	106.74	207.5	-17.8	75.32
13	70.00	22.50	1.000 0	126.73	138.3	-15.9	25.04
14	70.00	22.50	4.000 0	99.09	178.2	-14.3	73.69
15	70.00	22.50	2.500 0	98.89	205.8	-15.5	77.19
16	70.00	22.50	2.500 0	98.12	203.4	-15.8	76.73
17	70.00	22.50	2.500 0	97.92	204.8	-15.9	80.16
18	70.00	22.50	2.500 0	98.97	201.0	-15.7	75.84
19	70.00	22.50	2.500 0	97.15	206.5	-15.1	74.62
20	70.00	22.50	2.500 0	102.24	203.1	-15.0	73.82

2.4.2 模型拟合 采用 Design Expert 7.1.6 统计软件处理试验数据, 因变量分别对各自变量进行多元线性回归和二次三项式拟合, 得回归方程分别为 $Y_1 = 98.520 + 5.778X_1 + 6.523X_2 - 6.311X_3 + 4.347X_3^2$ ($R^2 = 0.927 9, P < 0.01$), $Y_2 = 16.171 + 56.399X_1 - 36.103X_1^2$ ($R^2 = 0.441 9, P < 0.05$), $Y_3 = -15.666 - 2.100X_1$ ($R^2 = 0.442 5, P < 0.05$), $Y_4 = 74.262 + 8.842X_3 - 7.729X_3^2$ ($R^2 = 0.628 1, P < 0.05$)。由于数据特点, Y_3 只能采用多元线性回归, 而 Y_1, Y_2 和 Y_4 则采用二次三项式拟合, Y_1 和 Y_4 拟合效果较好。自变量 X_3 对 Y_1 和 Y_4 均有影响, X_1 对 Y_2 具有明显影响, 而 X_2 对于各因变量的影响均

较为平缓。

2.4.3 效应面优化和预测 采用 Design Expert 7.1.6 软件绘制各因变量与自变量的三维效应面和二维等高线, 见图 2 ~ 5。结果显示在一定范围内, 随着 X_1 的增大, Y_2 明显增大; 随着 X_3 的增大, Y_1 明显降低, Y_4 明显增大。结合自微乳释药系统特点和预试验情况, 将 PPD 自微乳处方的最佳区域设定为 Y_1 100 ~ 130 mg · g⁻¹, Y_2 20 ~ 165 nm, Y_3 -18 ~ -13 mV, Y_4 70% ~ 85%。在此基础上, 将上述各因变量的二维等高线图重叠, 见图 6, 找出各等高线最佳区域的重叠部分。

2.4.4 验证试验 在 PPD 自微乳处方的最佳处方区

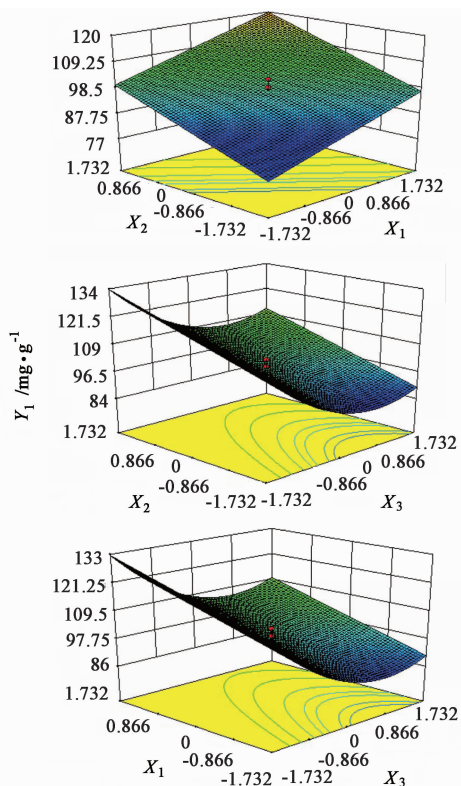


图 2 油酸质量分数、油相比例、乳化剂-助乳化剂对载药量影响的三维效应曲面

Fig. 2 Three-dimensional response surfaces for effects of ratio of oleic acid in oil phase, ratio of oil phase and ratio of emulsifier to co-emulsifier on drug loading

域内最佳处方为油相中油酸质量分数 84.09%，油相比例 30%， K_m 2.58。称取原辅料 5 g ($n=3$)，按选择的处方工艺制备自微乳，结果 Y_1, Y_2, Y_3 和 Y_4 分别为 102.22 $\text{mg} \cdot \text{g}^{-1}$ ，39.67 nm，-13.1 mV，75.01%，与预测值(100.73 $\text{mg} \cdot \text{g}^{-1}$ ，41.67 nm，-13.8 mV，76.38%)的偏差分别为 1.5%，-4.8%，-5.1%，-1.8%，表明建立的模型具有良好的预测效果。

2.5 制剂工艺参数考察

2.5.1 混合方式 按优选的自微乳处方称取各组分共计 1.0 g，考察了超声、旋涡混合、磁力搅拌和电动搅拌等混合方式，由于自微乳释药系统处方中大部分组份(油相、乳化和助乳化剂)具有一定黏稠度，超声和旋涡混合无法达到所需搅拌力度，电动搅拌需要的实验样品量较多，以上混合方式在实验室均不可行，故选择磁力搅拌方式。

2.5.2 混合速度 按优选的自微乳处方称取各组分共计 1.0 g，在 37 °C 条件下，以 200, 400, 600, 800 $\text{r} \cdot \text{min}^{-1}$ 速度进行混合，搅拌 10 min 后，取上述自微乳各 150 μL (约 0.25 g) 注入于水(37 °C, 25 mL)中进行自乳化试验，搅拌速度保持 200 $\text{r} \cdot \text{min}^{-1}$ ，自注

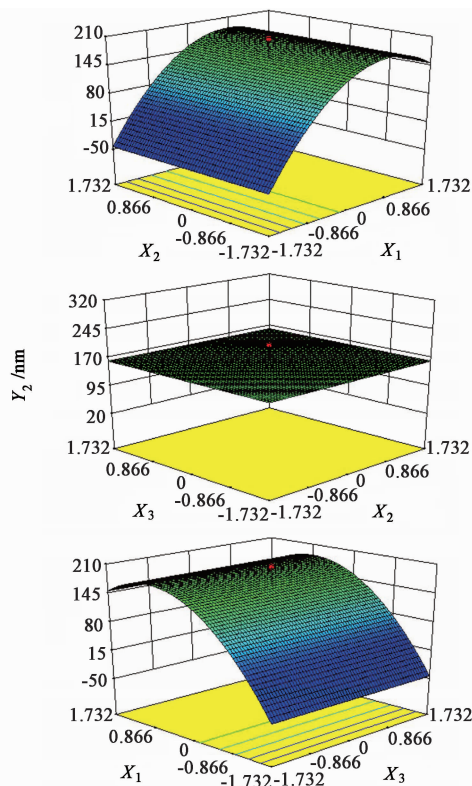


图 3 油酸质量分数、油相比例、乳化剂-助乳化剂对粒径影响的三维效应曲面

Fig. 3 Three-dimensional response surfaces for effects of ratio of oleic acid in oil phase, ratio of oil phase and ratio of emulsifier to co-emulsifier on particle size

入时开始计时，搅拌至均匀分散并能完全形成澄清透明或带乳光的溶液，记录自乳化时间分别为 7.5, 6.5, 6.0, 5.5 s，故选择混合速度 400 $\text{r} \cdot \text{min}^{-1}$ 。

2.5.3 混合时间 按优选的自微乳处方称取各组分共计 1.0 g，在 37 °C 条件下，以 400 $\text{r} \cdot \text{min}^{-1}$ 速度进行混合，混合时间分别为 5, 10, 20, 30 min，其他操作同 2.5.2 项，记录平均乳化时间分别为 9.5, 9.5, 7.5, 6.5 s，故选择混合时间 30 min。

2.5.4 混合温度 按优选的自微乳处方称取各组分共计 1.0 g，分别在 25, 37, 45, 50 °C 条件下，以 400 $\text{r} \cdot \text{min}^{-1}$ 速度混合搅拌 30 min，其他操作同 2.5.2 项，结果平均乳化时间分别为 8.0, 7.5, 6.0, 5.0 s，故选择混合温度 45 °C。

2.6 Q_{10} 法预测有效期^[16] Q_{10} 法是根据 Van't Hoff 规则，在较高温度下进行加速试验，通过计算该温度的速度常数，进而推测得到室温有效期，将温度系数称为 Q_{10} 。选择在 2 个较高温度条件下进行加速试验，计算 $Q_{\Delta t}$ ，得 Q_{10} ，再用 Q_{10} 法外推得到室温条件下的速度常数 K_{25} 和有效期 $t_{0.9}$ 。

$$Q_{\Delta t} = K_{T_2} / K_{T_1}$$

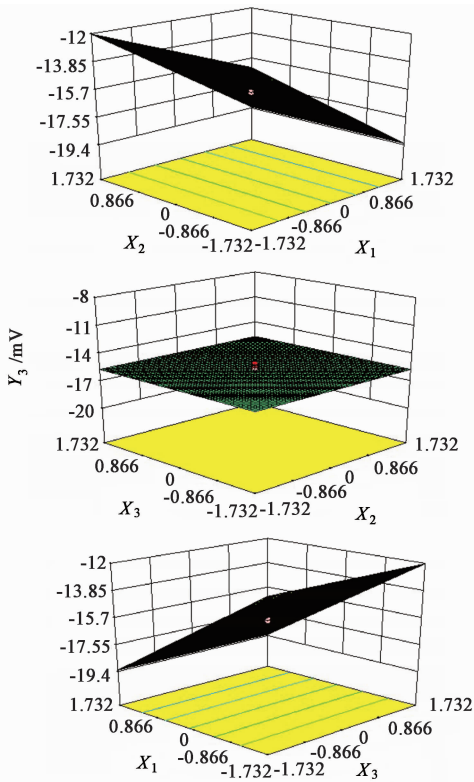


图 4 油酸质量分数、油相比例、乳化剂-助乳化剂对 Zeta 电位影响的三维效应曲面

Fig. 4 Three-dimensional response surfaces for effects of ratio of oleic acid in oil phase, ratio of oil phase and ratio of emulsifier to co-emulsifier on Zeta-potential

$$Q_{10} = Q_{\Delta t}^{10/\Delta t}$$

$$K_{25} = K_{T_1}/Q_{10}^{0.1(T_1-25)}$$

$$t_{0.9}^{25} = 0.1054/K_{25}$$

式中 $Q_{\Delta t}$ 为某温度的速度常数与该温度 $-\Delta t$ 时的速度常数之比, K 为某温度的速度常数, $t_{0.9}^{25}$ 为室温下的有效期, T 表示温度。在高温加速 (80, 85 °C) 条件下, 将 PPD 自微乳置洁净具塞试管中, 放入上述温度的恒湿恒温箱中, 定时 (0, 0.125, 0.25, 0.5, 1.5, 8, 10, 12 d) 取样 50 mg 置于 10 mL 量瓶中, 加甲醇稀释并定容, 测定药物浓度。以 PPD 质量浓度的对数 ($\lg C$) 对时间 t 作图, 以判断反应级数, 若得一直线, 则为一级反应, 再由直线斜率求出各温度下的 K , 进而求出自微乳的室温有效期。得 2 个温度下的方程分别为 $\lg C = -0.0064t - 1.0594$ ($R^2 = 0.9939$), $\lg C = -0.0095t - 1.0495$ ($R^2 = 0.974$), K 分别为 14.739×10^{-3} , $21.879 \times 10^{-3} \text{ d}^{-1}$ 。计算得 $Q_{10} = 2.203$, $K_{25} = 1.91 \times 10^{-4} \text{ d}^{-1}$, 预测 PPD 自微乳的 $t_{0.9}^{25} = 1.51$ 年。

3 讨论

前期已对 PPD 的溶解性、表观油水分配系数及

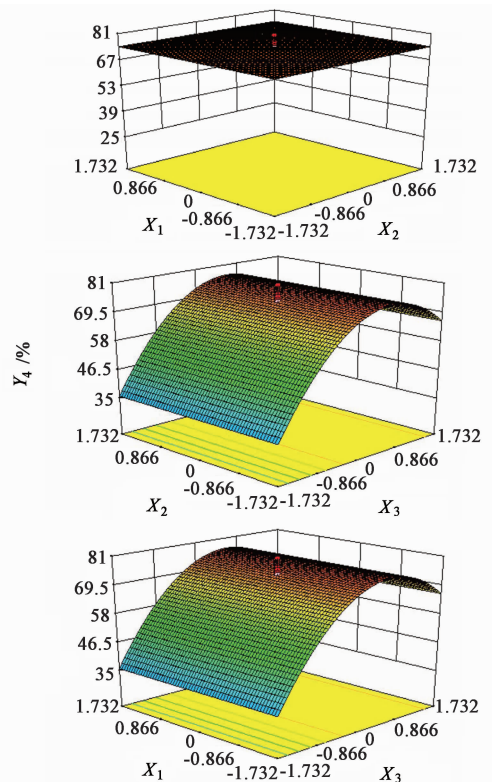


图 5 油酸质量分数、油相比例、乳化剂-助乳化剂对 10 min 时药物溶出度影响的三维效应曲面

Fig. 5 Three-dimensional response surfaces for effects of ratio of oleic acid in oil phase, ratio of oil phase and ratio of emulsifier to co-emulsifier on dissolution of 20(S)-protopanaxadiol in 10 min

在体肠吸收试验等进行了系统研究^[17]; 肠吸收结果显示 PPD 在全肠段均有吸收, 主要吸收部位在小肠段, 试验数据表明 PPD 适合制成自微乳制剂。预试验考察了药物在自微乳常用辅料中溶解度, 比较了辅料成乳能力并绘制伪三元相图。本文采用星点设计-效应面法进一步确定最优处方, 结果表明建立的模型具有良好的预测效果。各种体外评价试验均表明该制剂处方合理、工艺可行、样品稳定性良好。

PPD 难溶于水, 易溶于三氯甲烷和正辛醇等非极性溶剂, 具有极强的亲脂性, 以普通制剂口服给药存在生物利用度低、起效缓慢及个体差异大等缺点, 导致其抗肿瘤或抗抑郁作用无法充分发挥。因此, 结合药物亲脂性强的特点, 将其制成适于口服的自微乳化给药系统, 不仅可以增加 PPD 的溶解度, 促进药物吸收以提高生物利用度, 同时还可减少给药剂量或给药次数, 增加了患者长期服药的顺应性, 从而更好地发挥临床疗效。

PPD 在中药材中含量极低, 在分离制备过程中难以与其异构体分离, 故纯度低; 近年来, 出现了酸碱降解、酶解、柱色谱、微生物转化等制备方法, 各种

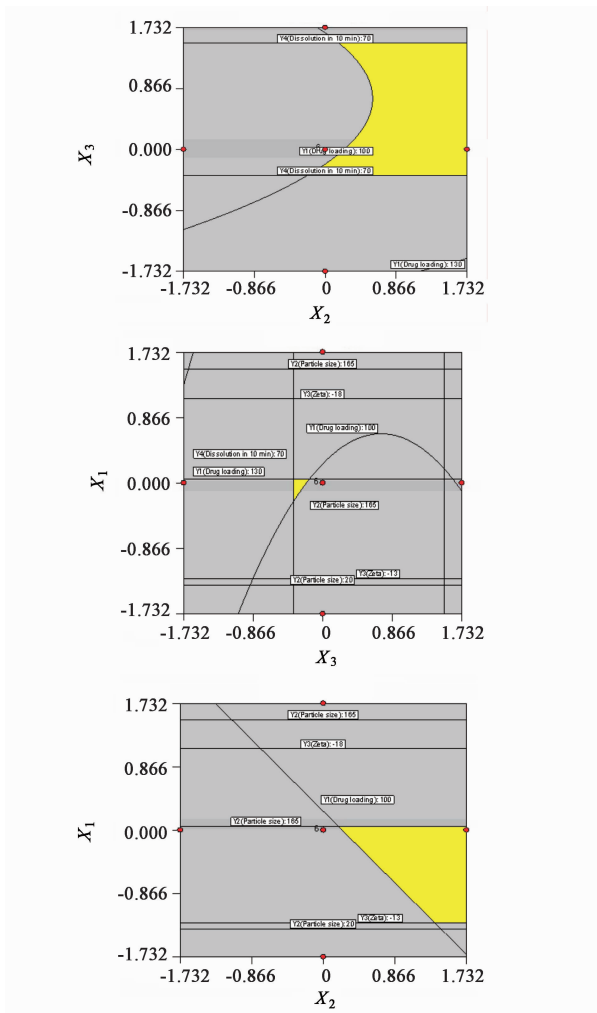


图 6 各效应面与油酸质量分数、油相比例、乳化剂-助乳化剂的二维等高线叠加

Fig. 6 Overlapping of contour plots of response surfaces between ratio of oleic acid in oil phase, ratio of oil phase and ratio of emulsifier to co-emulsifier

方法各有优缺点^[18]；虽然酶解具有反应条件不易控制、反应时间长、产率低的不足，但该方法又具有反应周期短、污染小、所得的产物纯度高优势。近年来，本课题组开展了酶解法制备苷元的研究^[19]，表明优选的酶解工艺简单可靠、反应条件温和，适用于工业化生产。为寻找无污染和适合工业化生产的原料药制备方法，后续将对 PPD 酶解制备工艺进行研究。

【参考文献】

[1] 张锐,徐华丽,于小风,等. 20(S)-原人参二醇对荷瘤裸鼠化疗的增效减毒作用[J]. 吉林大学学报:医学版,2009,35(2):195-200.
[2] 陈明侠,徐华丽,于小风,等. 20(S)-原人参二醇的抗肿瘤及免疫调节作用研究[J]. 中国药师,2007,10(12):1165-1168.
[3] 郭亚雄,刘艳波,李德龙,等. 20(S)-原人参二醇对前列腺癌 RM-1 细胞的生长抑制作用及其机制[J]. 吉

林大学学报:医学版,2010,36(2):349-353.

[4] 翟旭光,陈广通,熊旭东,等. 20(S)-原人参二醇对人前列腺癌细胞凋亡的诱导作用[J]. 交通医学,2010,24(4):354-357.
[5] 惠永正,杨子荣,杨志奇,等. 20(S)-原人参二醇在制备抗抑郁药物中的应用:中国, CN1895256A [P]. 2007-01-17.
[6] Pouton C W. Formulation of self-emulsifying drug delivery systems [J]. Adv Drug Deliver Rev, 1997, 25 (1):47-58.
[7] 叶珍珍,张建,崔升森. 自乳化释药系统在难溶性中药制剂中的应用[J]. 中华中医药杂志,2012,27(7):1882-1885.
[8] Hintzen F, Perera G, Hauptstein S, et al. *In vivo* evaluation of an oral self-microemulsifying drug delivery system (SMEDDS) for leuprorelin [J]. Int J Pharm, 2014,472(1/2):20-26.
[9] Wu X, Xu J, Huang X, et al. Self-microemulsifying drug delivery system improves curcumin dissolution and bioavailability [J]. Drug Dev Ind Pharm, 2011, 37 (1): 15-23.
[10] Chitneni M, Peh K K, Darwis D, et al. Intestinal permeability studies of sulphiride incorporated into self-microemulsifying drug delivery system (SMEDDS) [J]. Pak J Pharm Sci, 2011, 24 (2): 113-121.
[11] 陈婧,韩美华,王键,等. 20(S)-原人参二醇 4 种剂型在体透皮实验的初步研究 [J]. 现代药物与临床, 2009,24(6):354-358.
[12] 韩美华,陈婧,陈士林,等. 氢化磷脂制备原人参二醇药质体及体外评价 [J]. 中国新药杂志, 2010, 19 (10):888-890.
[13] 金圣煊,孙静芸,张龙清,等. 原人参二醇固体分散体及其制备方法:中国, CN1879647A [P]. 2006-12-20.
[14] 许锋,王洛临,施之琪,等. 星点设计-效应面法优化左金胃漂浮-生物粘附小丸处方 [J]. 中药材, 2015, 38 (9):1969-1974.
[15] 吴娟,沙先谊,方晓玲. 星点设计-效应面优化法优化普罗布考自微乳化给药系统 [J]. 复旦学报:医学版, 2010,37(1):63-67.
[16] 王群,刘文,陈中芬,等. 多指标经典恒温法预测戊己胃漂浮缓释片有效期 [J]. 中华中医药杂志, 2014, 29 (7):2370-2373.
[17] 王冰,王玉芹,浦益琼,等. 20(S)-原人参二醇油水分配系数测定和大鼠在体肠吸收研究 [J]. 中国中医药信息杂志, 2011, 18 (12):59-61.
[18] 毛晶晶,张彤,王冰,等. 20(S)-原人参二醇的药理作用研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17 (24):274-277.
[19] 刘艳平,杨轶舜,张彤,等. 知母皂苷 A III 酶解工艺优选 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19 (2):1-4.

【责任编辑 刘德文】