

基于 UPLC 测定桂枝茯苓胶囊中 8 种活性成分的溶出度

何艳梅, 林焯, 王雪, 李家春, 黄文哲, 萧伟*

(江苏康缘药业股份有限公司, 中药制药过程新技术国家重点实验室, 江苏连云港 222001)

[摘要] 目的:建立桂枝茯苓胶囊溶出度的测定方法,为该制剂的质量评价提供参考。方法:采用 UPLC,没食子酸、芍药苷、苯甲酸、苯甲酰芍药苷、丹皮酚、肉桂酸、桂皮醛的流动相为 0.02% 三氟乙酸水溶液-乙腈梯度洗脱,检测波长分别为 230 nm (没食子酸、芍药苷、苯甲酸、苯甲酰芍药苷、丹皮酚)和 275 nm (肉桂酸、桂皮醛)。苦杏仁苷的流动相为水-甲醇(80:20),检测波长 218 nm。结果:确定溶出介质为 0.1 mol·L⁻¹ 盐酸,转速 50 r·min⁻¹,采用转篮法测定溶出度。没食子酸、芍药苷、苯甲酸、苯甲酰芍药苷、丹皮酚、肉桂酸、桂皮醛、苦杏仁苷的线性范围分别为 0.097 6~24.389 9,0.097 1~24.275 4,0.052 6~5.262,0.053~5.295 6,0.108 3~27.062 9,0.050 1~5.005,0.052 4~5.236 4,0.096 6~24.139 5 mg·L⁻¹,平均加样回收率分别为 102.3%,97.3%,99.3%,97.9%,97.8%,95.8%,97.0%,100.4%。样品溶出度均一性良好,45 min 内各成分溶出度均能达到 80% 以上。结论:该方法操作简便、结果准确、重复性较好,可用于桂枝茯苓胶囊溶出度的测定,为中药复方制剂的质量标准评价提供了参考。

[关键词] 桂枝茯苓胶囊; 溶出度; 转篮法; 没食子酸; 肉桂酸; 苯甲酸; 芍药苷

[中图分类号] R283.6;R284;R944.5;R917 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2018)01-0014-06

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2018010014

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20170926.1144.076.html>

[网络出版时间] 2017-09-26 11:44

Determination of Dissolution of Eight Active Ingredients in Guizhi Fuling Capsules by UPLC

HE Yan-mei, LIN Xiao, WANG Xue, LI Jia-chun, HUANG Wen-zhe, XIAO Wei*

(State Key Laboratory of Pharmaceutical New-Tech for Chinese Medicine, Jiangsu Kanion
Pharmaceutical Co. Ltd., Lianyungang 222001, China)

[Abstract] **Objective:** To establish a method for the determination of dissolution of 8 active ingredients in Guizhi Fuling capsules. **Method:** UPLC was employed, mobile phase of gallic acid, paeoniflorin, benzoic acid, benzoylpaeoniflorin, paeonol, cinnamic acid and cinnamaldehyde was 0.02% trifluoroacetic acid aqueous solution-acetonitrile for gradient elution, their detection wavelenghtes were 230 nm and 275 nm. The mobile phase of amygdalin was water-methanol (80:20) and its detection wavelength was 218 nm. **Result:** The soluble medium was determined to be 0.1 mol·L⁻¹ hydrochloric acid, the rotation speed was 50 r·min⁻¹, the solubility measurement was carried out by the basket method. The linear ranges of gallic acid, paeoniflorin, benzoic acid, benzoylpaeoniflorin, paeonol, cinnamic acid, cinnamaldehyde, amygdalin were 0.097 6-24.389 9, 0.097 1-24.275 4, 0.052 6-5.262, 0.053-5.295 6, 0.108 3-27.062 9, 0.050 1-5.005, 0.052 4-5.236 4, 0.096 6-24.139 5 mg·L⁻¹, their average recovery rates were 102.3%, 97.3%, 99.3%, 97.9%, 97.8%, 95.8%, 97.0% and 100.4%, respectively. The dissolution rate of samples was good, and the dissolution rate of each component in 45 min could reach >80%. **Conclusion:** This method is simple, accurate and reproducible, and it

[收稿日期] 20170509(012)

[基金项目] 国家“重大新药创制”科技重大专项(2011ZX09101-403)

[第一作者] 何艳梅, 硕士, 从事药品质量标准研究, Tel:15961306706, E-mail:hymhym@126.com

[通信作者] * 萧伟, 研究员级高级工程师, 博士, 从事中药新药的研究与开发, Tel:0518-81152367, E-mail:kanionlunwen@163.com

can be used for determination of dissolution of Guizhi Fuling capsules.

[Key words] Guizhi Fuling capsules; dissolution; rotating basket method; gallic acid; cinnamic acid; benzoic acid; paeoniflorin

桂枝茯苓胶囊由桂枝、茯苓、牡丹皮、桃仁、白芍 5 味药材组成,具有活血、化瘀、消癥之功效,主治妇人瘀血阻络所致癥块、经闭、痛经、产后恶露不尽,子宫肌瘤,慢性盆腔炎包块,子宫内膜异位症,卵巢囊肿见上述证候者^[1]。桂枝茯苓胶囊源于经典复方制剂——桂枝茯苓丸,临床疗效显著,而 2015 年版《中国药典》中收录的含量测定标准仅检查了 3 种成分;另外,廖正根等^[2]对桂枝茯苓胶囊进行了溶出度研究,但仅研究了 3 种成分,检测成分不够全面,相关质量标准还有补充和改进的空间。药物的吸收是口服药物发挥作用关键的第一步,而药物的溶出则是吸收的前提条件^[3],在制剂学中,溶出度可较为客观地反映药物的体外释放情况。为了更好地体现桂枝茯苓胶囊的体外释放情况,本实验采用 UPLC 研究该制剂中 8 种活性成分的体外溶出度,为该制剂的质量评价研究提供有效依据。

1 材料

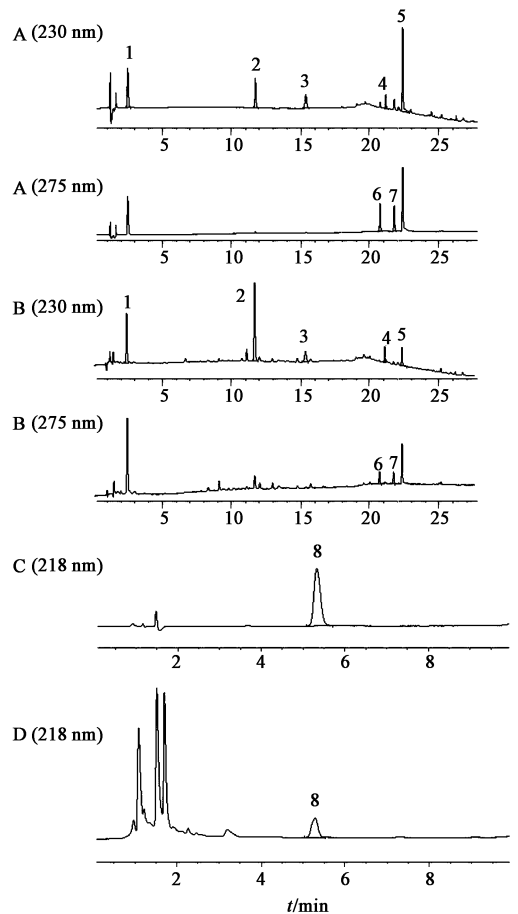
RCZ-8M 型智能溶出仪(天津天大天发科技有限公司),1290 型超高效液相色谱仪(美国 Agilent 公司),H1650 型台式高速离心机(湖南湘仪实验室仪器开发有限公司),BSA224S-CW 型电子分析天平(德国 Sartorius 公司),Milli-Q Academic 型纯水机(美国密理博公司)。

桂枝茯苓胶囊(江苏康缘药业股份有限公司,批号 20130501,每粒含没食子酸、芍药苷、苯甲酸、苯甲酰芍药苷、丹皮酚、肉桂酸、桂皮醛、苦杏仁苷 2.67,8.33,0.33,0.75,4.91,0.25,0.74,7.87 mg),没食子酸、芍药苷、苯甲酸、丹皮酚、肉桂酸、桂皮醛、苦杏仁苷对照品(中国食品药品检定研究院,批号分别为 110831-201204,110736-201337,100419-201302,110708-201407,110786-200503,110710-201418,110820-201004,纯度依次为 89.9%,94.9%,100%,99.9%,100%,99.4%,93.6%),苯甲酰芍药苷对照品(成都曼斯特生物科技有限公司,批号 MUST-14112704,纯度 99.28%), β -环糊精(山东曲阜天利药用辅料有限公司),水为自制纯化水,甲醇、乙腈、三氟乙酸为色谱纯,其他试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 色谱条件 没食子酸、芍药苷、苯甲酸、苯甲酰

芍药苷、丹皮酚、肉桂酸、桂皮醛采用的流动相为 0.02% 三氟乙酸水溶液(A)-乙腈(B)梯度洗脱(0~2 min,5% B;2~8 min,5%~17% B;8~12 min,17%~19% B;12~16 min,19%~26% B;16~24 min,26%~88% B,24~28 min,88% B),流速 0.2 mL·min⁻¹,检测波长分别为 230 nm(没食子酸、芍药苷、苯甲酸、苯甲酰芍药苷、丹皮酚)和 275 nm(肉桂酸、桂皮醛),进样量 2 μ L。苦杏仁苷采用的流动相为水-甲醇(80:20),流速 0.2 mL·min⁻¹,检测波长 218 nm,进样量 2 μ L。均选用 Agilent RRHD SB-C₁₈ 色谱柱(2.1 mm \times 100 mm,1.8 μ m),柱温 30 $^{\circ}$ C。结果发现在该色谱条件下各成分的分离度良好,见图 1。



A, C. 对照品; B, D. 供试品; 1. 没食子酸; 2. 芍药苷; 3. 苯甲酸; 4. 苯甲酰芍药苷; 5. 丹皮酚; 6. 肉桂酸; 7. 桂皮醛; 8. 苦杏仁苷

图 1 桂枝茯苓胶囊中 8 种成分的 UPLC

Fig. 1 UPLC chromatograms of eight components in Guizhi Fuling capsules

2.2 对照品溶液的制备 分别精密称取没食子酸、芍药苷、苯甲酸、苯甲酰芍药苷、丹皮酚、肉桂酸、桂皮醛对照品适量,加 50% 甲醇溶解并稀释,制得质量浓度分别为 4.878, 4.855 1, 1.052 4, 1.059 1, 5.412 6, 1.001, 1.047 3 $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 的混合对照品溶液。另精密称取苦杏仁苷对照品适量,同法制得质量浓度为 9.655 8 $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 的对照品溶液。

2.3 转速的选择 取桂枝茯苓胶囊 6 粒,平行 2 份,以 0.1 $\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 盐酸为溶出介质,转速分别设定为 50, 75, 100 $\text{r}\cdot\text{min}^{-1}$,向溶出杯中加入溶出介质,

设定温度 37 $^{\circ}\text{C}$,待温度达到后,于转蓝中投入桂枝茯苓胶囊 1 粒,分别于 5, 10, 20, 30, 45, 60 min 手动取样,并补加同温同体积溶出介质,比较桂枝茯苓胶囊在 3 种转速下的溶出曲线,见图 2。结果表明 3 种转速下桂枝茯苓胶囊各成分的溶出度均较好。50 $\text{r}\cdot\text{min}^{-1}$ 时,各成分拐点在 30 ~ 45 min;转速选择 75 $\text{r}\cdot\text{min}^{-1}$ 时,各成分拐点在 20 ~ 30 min;100 $\text{r}\cdot\text{min}^{-1}$ 时,各成分溶出速度太快,5 min 溶出度基本 >70%,降低了溶出趋势差异,为了更真实地体现不同人群的体内溶解情况,故选取转速 50 $\text{r}\cdot\text{min}^{-1}$ 。

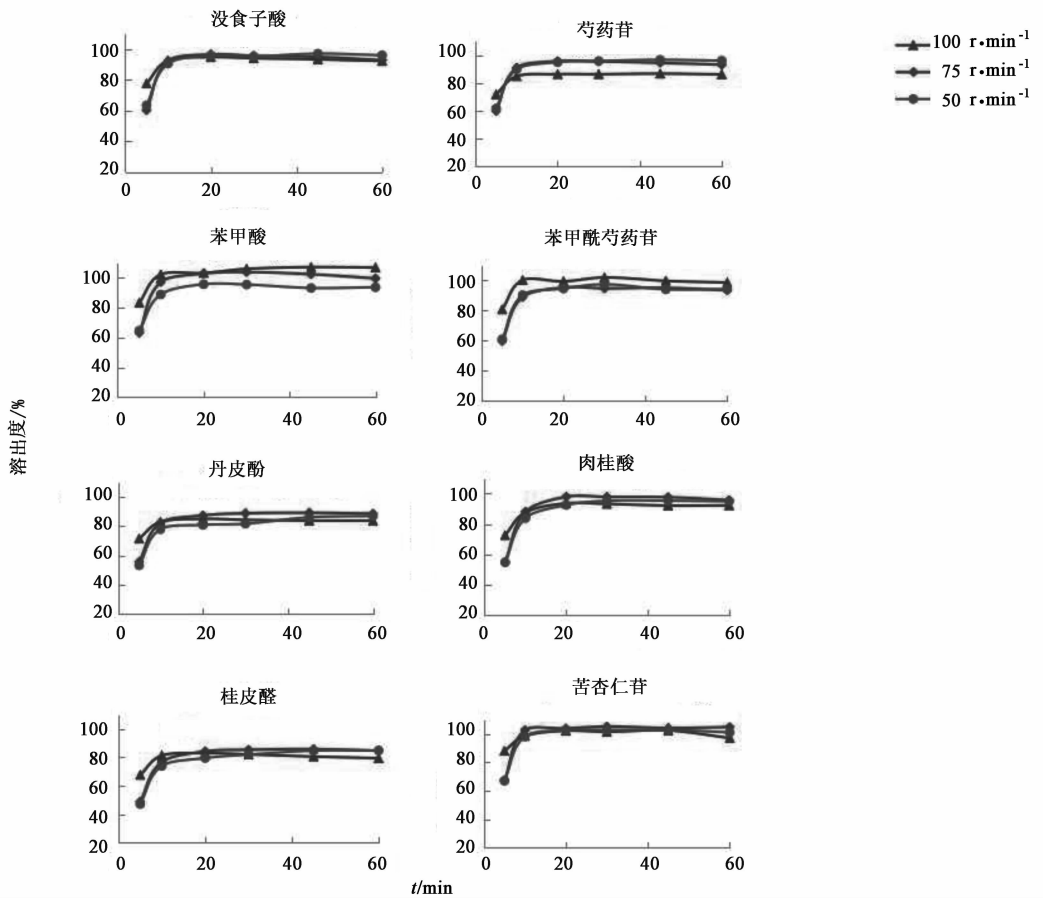


图 2 桂枝茯苓胶囊中各成分在不同转速下的溶出曲线

Fig. 2 Dissolution curves of various components in Guizhi Fuling capsules at different speed

2.4 不同介质累积溶出度的测定 取桂枝茯苓胶囊 6 粒,平行 2 份,向溶出杯中加入溶出介质,转速 50 $\text{r}\cdot\text{min}^{-1}$,其他操作同 2.3 项,比较桂枝茯苓胶囊在 4 种介质(0.1 $\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 盐酸,水, pH 4.0 乙酸盐缓冲液, pH 6.8 磷酸盐缓冲液)中的溶出曲线,见图 3。

结果表明在 pH 6.8 磷酸盐缓冲液中没食子酸、苯甲酸 2 种酸性成分含量呈逐渐减小的趋势;而桂皮醛含量逐渐减小,肉桂酸含量逐渐升高,推测是桂皮醛在该介质中被逐渐氧化为肉桂酸所致。同时苦杏仁苷在该介质中呈现裂峰;由于在该介质下以上

几种成分均不稳定,故不再进行该介质下溶出曲线的绘制。没食子酸、芍药苷、苯甲酰芍药苷 3 种成分在 0.1 $\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 盐酸溶液中溶出度最大, pH 4.0 乙酸盐缓冲液中次之,水中溶出度最小;苯甲酸则在 0.1 $\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 盐酸溶液中溶出度最大,水中次之, pH 4.0 乙酸盐缓冲液中最小;丹皮酚、桂皮醛、肉桂酸、苦杏仁苷在 0.1 $\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 盐酸的溶出明显优于水和 pH 4.0 乙酸盐缓冲液,而在水和 pH 4.0 乙酸盐缓冲液溶出差不多;综合考虑选择 0.1 $\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 盐酸为溶出介质。综合考虑,取样时间点定为 45 min。

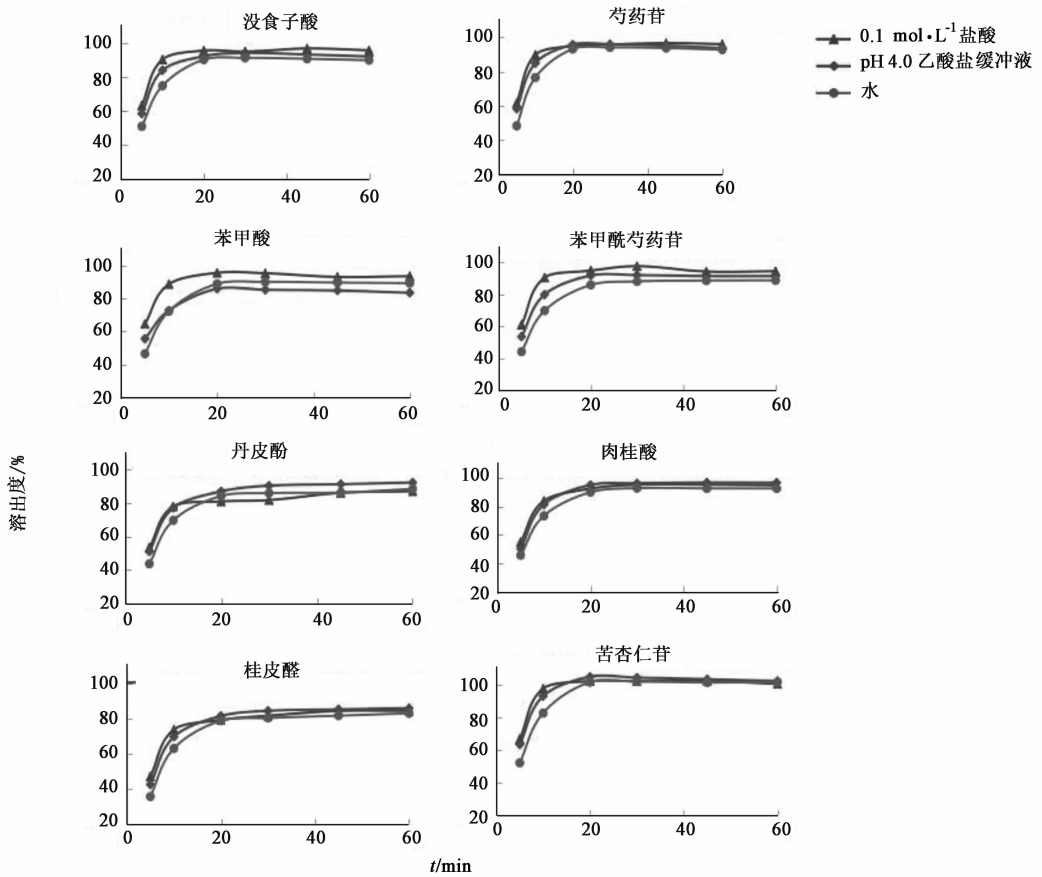


图 3 桂枝茯苓胶囊中各指标成分在不同介质中的溶出曲线

Fig. 3 Dissolution curves of various components from Guizhi Fuling capsules in different medium

2.5 溶出限度的制定 由 2.3 和 2.4 项下结果可知,桂枝茯苓胶囊中各成分在 45 min 内的溶出度均 >80%,但考虑到各批次样品溶出情况存在差异,故确定溶出限度为不低于 75%。另取 3 批桂枝

茯苓胶囊(20130501,20131223,20140202)对溶出限度的合理性进行验证,结果各成分在 45 min 内的溶出度均 >80%,这表明 3 批样品均能达到溶出要求,具体数据见表 1。

表 1 3 批桂枝茯苓胶囊样品中各指标成分在 45 min 内的溶出度

Table 1 Dissolution of various components in 3 batches of Guizhi Fuling capsules within 45 min

批号	没食子酸	芍药苷	苯甲酸	苯甲酰芍药苷	丹皮酚	肉桂酸	桂皮醛	苦杏仁苷
20130501	97.73	98.30	90.67	97.41	98.47	96.73	84.98	98.69
20131223	94.68	93.63	85.44	93.22	93.87	90.76	80.34	94.15
20140202	97.77	97.80	90.34	97.55	98.07	95.91	84.68	97.58

2.6 专属性试验

2.6.1 辅料干扰试验 取 β -环糊精 60 mg,加入溶出介质 500 mL,超声,充分溶解后取样,经 0.22 μ m 微孔滤膜滤过,按 2.1 项下条件进样分析,结果表明辅料对各有效成分的溶出无影响。

2.6.2 胶囊壳干扰试验 取桂枝茯苓胶囊 1 粒,将内容物倒出,用棉签擦拭干净,加入溶出介质 500 mL,超声,充分溶解后取样,经 0.22 μ m 微孔滤膜滤过,按 2.1 项下条件进样分析,结果表明胶囊壳

对各有效成分的溶出无影响。

2.6.3 溶剂干扰试验 取适量溶出介质,经 0.22 μ m 微孔滤膜滤过,按 2.1 项下条件测定,结果表明溶剂对各有效成分的溶出无影响。

2.6.4 滤膜吸附试验 于同一溶出杯中取 2 份样品,1 份经 0.22 μ m 微孔滤膜滤过后进样测定,另外 1 份样品经离心机离心(12 000 $r \cdot \min^{-1}$,5 min,下同)2 遍后进样测定,结果表明两者测定结果无显著差异,表明滤膜对各有效成分的测定无影响。

2.7 线性关系考察 分别精密称取没食子酸、芍药苷、丹皮酚对照品 5.426, 5.116, 5.418 mg, 置于 100 mL 量瓶 I 中, 加 50% 甲醇溶解并稀释至刻度, 摇匀, 分别精密量取 5, 4, 3, 2, 1, 0.4, 0.2, 0.1, 0.02 mL 于 10 mL 量瓶中, 备用; 分别精密称取苯甲酸、苯甲酰芍药苷、肉桂酸对照品 5.262, 5.334, 5.005 mg 于 50 mL 量瓶中, 加 50% 甲醇溶解稀释至刻度, 摇匀, 精密量取 10 mL 于 100 mL 量瓶 II 中, 加 50% 甲醇定容, 备用; 另精密称取桂皮醛对照品 13.17 mg 于 25 mL 量瓶中, 加 50% 甲醇溶解并稀释至刻度, 摇匀, 精密量取 2 mL 于 100 mL 量瓶 II 中, 加 50% 甲醇稀释至刻度, 摇匀, 分别精密量取 5, 4, 3, 2, 1, 0.5, 0.25, 0.1, 0.05 mL 于上述 9 个 10 mL 量瓶中, 用 50% 甲醇稀释至刻度, 摇匀。即得系列质量浓度的混合对照品溶液。精密称取苦杏仁苷 5.158 mg 于 100 mL 量瓶中, 加 50% 甲醇溶解并稀释至刻度, 摇匀, 分别精密量取 5, 4, 3, 2, 1, 0.4, 0.2, 0.1, 0.02 mL 于 10 mL 量瓶中, 摇匀, 得系列苦杏仁苷对照品溶液。按 2.1 项下色谱条件测定, 记录峰面积, 以质量浓度为横坐标, 峰面积为纵坐标, 得各成分的回归方程, 见表 2。

表 2 桂枝茯苓胶囊中各指标成分的线性关系考察
Table 2 Study on linear relationship of each index component in Guizhi Fuling capsules

指标成分	回归方程	r	线性范围/mg·L ⁻¹
没食子酸	Y=20.423X+0.758 6	1.000 0	0.097 6~24.389 9
芍药苷	Y=12.184X+2.017 8	0.999 8	0.097 1~24.275 4
苯甲酸	Y=46.556X+1.862 0	0.999 9	0.052 6~5.262 0
苯甲酰芍药苷	Y=19.444X+0.748 6	0.999 8	0.053 0~5.295 6
丹皮酚	Y=30.547X+2.940 4	0.999 8	0.108 3~27.062 9
肉桂酸	Y=71.953X+2.967 0	0.999 8	0.050 1~5.005 0
桂皮醛	Y=72.992X+0.686 8	0.999 5	0.052 4~5.236 4
苦杏仁苷	Y=6.357X+2.654 1	0.999 3	0.096 6~24.139 5

2.8 精密度试验 取 2.2 项下对照品溶液, 按 2.1 项下色谱条件连续进样 6 次, 结果没食子酸、芍药苷、苯甲酸、苯甲酰芍药苷、丹皮酚、肉桂酸、桂皮醛、苦杏仁苷峰面积的 RSD 分别为 0.3%, 0.7%, 0.4%, 1.6%, 1.6%, 0.7%, 1.5%, 1.2%, 表明仪器精密度良好。

2.9 稳定性试验

2.9.1 对照品溶液 取 2.2 项下对照品溶液适量, 分别于 0, 2, 4, 6, 8, 12, 24 h 按 2.1 项下色谱条件测定, 结果没食子酸、芍药苷、苯甲酸、苯甲酰芍药苷、

丹皮酚、肉桂酸、桂皮醛、苦杏仁苷峰面积的 RSD 分别为 0.7%, 1.8%, 1.4%, 1.5%, 1.1%, 0.8%, 1.1%, 1.7%, 表明对照品溶液在 24 h 内稳定。

2.9.2 供试品溶液 分别取桂枝茯苓胶囊 1 粒, 加入不同介质 500 mL, 超声至完全溶解, 离心, 经 0.22 μm 微孔滤膜滤过, 分别于 0, 2, 4, 6, 8, 12, 24 h 按 2.1 项下色谱条件测定, 结果没食子酸、芍药苷、苯甲酸、苯甲酰芍药苷、丹皮酚、肉桂酸、桂皮醛、苦杏仁苷在 0.1 mol·L⁻¹ 盐酸中峰面积的 RSD 分别为 0.3%, 0.9%, 1.1%, 1.3%, 1.0%, 0.7%, 1.8%, 0.7%, 在 pH 4.0 乙酸盐缓冲液中峰面积的 RSD 分别为 1.2%, 1.0%, 1.8%, 0.4%, 0.8%, 1.4%, 0.8%, 0.7%, 在水中峰面积的 RSD 分别为 1.7%, 0.6%, 1.5%, 1.7%, 0.5%, 1.3%, 1.6%, 0.8%, 表明供试品溶液在上述介质中 24 h 内均较为稳定。而在 pH 6.8 磷酸盐缓冲液中, 供试品溶液中没食子酸、苯甲酸、肉桂酸及桂皮醛的稳定性均较差。

2.10 重复性试验 于同一溶出杯中连续取样 6 次 (介质为 0.1 mol·L⁻¹ 盐酸), 按 2.1 项下色谱条件测定, 结果每粒胶囊中没食子酸、芍药苷、苯甲酸、苯甲酰芍药苷、丹皮酚、肉桂酸、桂皮醛、苦杏仁苷的质量分别为 2.70, 8.41, 0.31, 0.72, 4.41, 0.25, 0.64, 8.15 mg, RSD 分别为 0.9%, 0.5%, 1.8%, 1.5%, 0.6%, 1.8%, 0.9%, 1.0%, 表明该方法重复性较好。

2.11 回收率试验 精密称取已知指标成分含量的桂枝茯苓胶囊 (批号 20130501) 约 0.245 g, 平均 9 份, 每 3 份 1 组, 分别置具塞量瓶中, 依次按样品中量的 55%, 75%, 95% 加入没食子酸、芍药苷、苯甲酸、苯甲酰芍药苷、丹皮酚、肉桂酸、桂皮醛、苦杏仁苷对照品, 加入 0.1 mol·L⁻¹ 盐酸 500 mL, 超声至完全溶解, 摇匀, 滤过, 取续滤液, 按 2.1 项下色谱条件测定, 结果没食子酸、芍药苷、苯甲酸、苯甲酰芍药苷、丹皮酚、肉桂酸、桂皮醛、苦杏仁苷的平均加样回收率分别为 102.3%, 97.3%, 99.3%, 97.9%, 97.8%, 95.8%, 97.0%, 100.4%, RSD 分别为 1.5%, 0.6%, 1.0%, 1.4%, 1.3%, 1.1%, 1.4%, 1.5%。表明该方法准确率良好。

综上所述, 桂枝茯苓胶囊溶出度的测定方法为取桂枝茯苓胶囊适量, 按 2015 年版《中国药典》通则 0931 第一法 (转篮法) 测定, 以 0.1 mol·L⁻¹ 盐酸 (取浓盐酸 9 mL 加水稀释至 1 L) 500 mL 为溶出介质, 设定温度 (37 ± 0.5) °C, 转速 50 r·min⁻¹, 待温度达到后于转篮中投入胶囊 1 粒, 45 min 后取样, 经

0.22 μm 微孔滤膜滤过,进样,计算溶出度。各成分溶出限度为不低于75%。

3 讨论

由于桂枝茯苓胶囊较轻,采用浆法测定溶出度时,胶囊漂浮于液面上,且该制剂中含有丹皮酚及桂皮醛2种挥发性成分,使二者更易随溶剂的蒸发而损失,因此选用篮法进行溶出度的测定。对于溶出介质体积的确定,分别考察了500,900 mL,并进行了漏槽条件试验,结果显示2种体积下含量无差异,由于样品中苯甲酸及肉桂酸的含量太低,故溶出介质体积选择500 mL。

目前虽然已有桂枝茯苓胶囊溶出度测定方法的相关报道,但检测成分仅为芍药苷、丹皮酚、苦杏仁苷3种,且采用HPLC,溶剂使用量较大,操作费时^[3]。本文采用UPLC同时测定桂枝茯苓胶囊中8种指标成分,检测的活性成分较全面,超高压色谱柱与常规色谱柱相比,单位长度内具有更高的塔板数,样品能得到更好的分离,明显缩短了样品分析时间^[4]。由于检测的8种成分中有3种为有机酸类,在相对偏碱性的pH 6.8磷酸盐缓冲液中随着时间的推移其性质开始不稳定;而另外3种苷类及丹皮酚挥发性成分性质相对稳定;桂皮醛则氧化为肉桂酸,在24 h时其含量已检测不到,肉桂酸含量则明显增加。因此,在测定中药制剂的溶出度时,尤其是多种成分同时测定时,由于成分复杂,应综合考虑多方面的因素,确定最佳的溶出条件,各类成分在不同

介质中的稳定性需重点关注。

在一定程度上,体外溶出试验能预测药物在体内的溶出状况^[5],药物溶出度的测定是证明体内药物释放的一种严谨而有效的实验室检测方法^[6]。中药复方制剂的溶出度更为重要,本研究同时检测了桂枝茯苓胶囊中8种成分的溶出度,检测成分多,能更准确地反应药物本身的质量。

[参考文献]

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典. 四部[M]. 北京:中国医药科技出版社,2015:121-124.
- [2] 廖正根,蒋且英,梁新丽,等. 桂枝茯苓胶囊中3种活性成分体外溶出度的比较研究[J]. 中成药,2008,30(8):1141-1144.
- [3] 肖林林,温琰,吴坚. 茵栀黄分散片中3种活性成分的体外溶出度比较[J]. 中国实验方剂学杂志,2013,19(13):48-50.
- [4] 李元元,丁杰,李明波. 超高压液相色谱法测定马鞭草中齐墩果酸的含量[J]. 中外医学研究,2014,12(8):152-153.
- [5] 胡军华,王晓娇,乔善义,等. 六味地黄苷糖片多指标成分的溶出度考察[J]. 中国实验方剂学杂志,2016,22(13):15-18.
- [6] 谢沐风. 如何科学客观地制定溶出度试验质量标准[J]. 中国医药工业杂志,2012,43(3):89-98.

[责任编辑 刘德文]