

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2021.09.007

盐酸地芬尼多单层渗透泵控释片处方与制备工艺优化*

曾媛¹, 朱兰琼^{1,2}, 彭瑛³, 熊菁^{1,4}, 吴芬^{1,4}, 刘辉^{1△}

(1. 中国人民解放军中部战区总医院医疗保障中心, 湖北 武汉 430070; 2. 南方医科大学药学院, 广东 广州 510515; 3. 中国人民解放军陆军第七十四集团军医院, 广东 广州 510515; 4. 湖北中医药大学药学院, 湖北 武汉 430065)

摘要:目的 优选盐酸地芬尼多单层渗透泵控释片的处方与制备工艺。方法 采用单因素法考察片芯处方、包衣膜处方和体外释放条件,以累积释放度和 f_2 相似因子为评价指标,采用 $L_9(3^4)$ 正交试验优选盐酸地芬尼多单层渗透泵控释片的最佳处方,并进行验证。结果 最佳制备工艺条件为氯化钠90 mg,聚氧乙烯 N_{10} 20 mg,聚乙二醇1500与包衣液配比8 g:1 000 mL,包衣增重4.50%。结论 制备的盐酸地芬尼多单层渗透泵控释片缓释特征显著,且优化后的工艺合理、可行。

关键词:盐酸地芬尼多;单层渗透泵;控释片;正交试验;累积释放度; f_2 相似因子;制备工艺

中图分类号:R971;R983;TQ460.6

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2021)09-0022-05

Optimization of the Prescription and Preparation Process of Difenidol Hydrochloride Single-Layer Osmotic Pump Controlled-Release Tablets

ZENG Yuan¹, ZHU Lanqiong^{1,2}, PENG Ying³, XIONG Jing^{1,4}, WU Fen^{1,4}, LIU Hui¹

(1. Department of Pharmacy of Medical Security Center, The General Hospital of Central Theater Command of the PLA, Wuhan, Hubei, China 430070;

2. College of Pharmacy, Southern Medical University, Guangzhou, Guangdong, China 510515; 3. The 74th Army Hospital of the PLA, Guangzhou,

Guangdong, China 510515; 4. College of Pharmacy, Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan, Hubei, China 430065)

Abstract:Objective To optimize the prescription and preparation process of Difenidol Hydrochloride Single-Layer Osmotic Pump Controlled-Release Tablets. **Methods** Single-factor method was used to screen the core prescription, coating prescription and the release conditions *in vitro*. $L_9(3^4)$ orthogonal test was used to optimize and verify the prescription of Difenidol Hydrochloride Single-Layer Osmotic Pump Controlled-Release Tablets with cumulative release and f_2 similarity factor as the evaluation indexes. **Results** The optimum prescription conditions were as follows: 90 mg of sodium chloride (NaCl), 20 mg of polyoxyethylene N_{10} (PEO- N_{10}), 8 g:1 000 mL of polyethylene glycol 1500 (PEG1500) - coating solution ratio, and 4.50% of coating weight gain. **Conclusion** The sustained-release characteristics of Difenidol Hydrochloride Single-Layer Osmotic Pump Controlled-Release Tablets are significant, and the optimized process is reasonable and feasible.

Key words: difenidol hydrochloride; single-layer osmotic pump; controlled-release tablets; orthogonal test; cumulative release; f_2 similar factor; preparation process

盐酸地芬尼多为抗晕止吐药,疗效确切,于1967年 在美国批准上市,主治各种原因引起的眩晕、恶心呕吐,

*基金项目:国家“十三五”重大新药创制科技重大专项课题[2018ZX09J18110-002];军队后勤科研项目[CLB18J043]。

第一作者:曾媛,女,硕士,主管药师,研究方向为药物新剂型与新技术,(电话)027-50772889(电子信箱)1056873163@qq.com。

△通信作者:刘辉,男,博士,主任药师,研究方向为药物新剂型与新技术,(电话)027-50772871(电子信箱)pharmacyman@126.com。

联网诊疗管理办法(试行)等3个文件的通知[EB/OL].
(2018-07-17)[2020-11-18]. http://www.gov.cn/gongbao/content/2019/content_5358684.htm.

[7] 李琳,宋士平. 新型冠状病毒肺炎疫情期间互联网药学服务实践与研究[J]. 中国药业,2020,29(8):18-20.

[8] 姜旻,赵赞,肖秘苏,等. 疫情期间基于“在线处方”的慢病用药和药学服务新模式的实践[J]. 中国药业,2020,29(6):41-43.

[9] 高洋洋,徐珽,金朝辉,等. 新冠肺炎疫情期间基于互联网医药模式的门诊药学服务实践与探讨[J]. 中国医院药学杂志,2020,40(6):606-611.

[10] 孙华君,魏明月,于广军. 互联网医院云药房的药品配送模式[J]. 上海医药,2020,41(17):6-8.

[11] 广东省药学会. 互联网医院处方流转平台规范化管理专家共识[J]. 今日药学,2020,30(11):721-727.

[12] 孙哲,王钰,赵立怡. 互联网+模式下医院药学服务模式

式转型思考[J]. 智慧健康,2019,5(9):21-22.

[13] 曾大勇,黄品芳,柯蒙,等. 新型冠状病毒肺炎疫情防控期间借助互联网开展医院药学服务的实践与思考[J]. 药物不良反应杂志,2020,22(3):170-172.

[14] 中华人民共和国国务院. 中国防治慢性病中长期规划(2017-2025年)[J]. 中国实用乡村医生杂志,2017,24(11):6-11.

[15] 刘芳芳,刘伟. 药学服务对肺癌患者生命质量的影响[J]. 中国药物与临床,2020,20(20):3494-3497.

[16] 陶荔,徐志英. 药学服务对癌痛规范化治疗患者疼痛控制、不良反应以及用药依从性的影响[J]. 中国处方药,2020,18(10):61-64.

[17] 万素馨,方伟,孙秋艳. “互联网+医联体”一体化药学服务体系的构建及实践[J]. 中国药房,2019,30(23):3199-3204.

(收稿日期:2020-07-06;修回日期:2020-11-20)

如乘车、乘船、乘机时的晕动症状等,在常规治疗剂量下不良反应少且较轻微,主要症状为视物模糊、口干,一般停药后可消失。目前市售的盐酸地芬尼多片(商品名眩晕停,规格为每片 25 mg)用于治疗晕动病时,用法用量为 1 日 3 次,1 次 1~2 片,长程旅行或长远航防治晕动病时需要日服多次,易造成血药浓度波动^[1-6]。渗透泵片由于质量稳定、可实现药物在体内的平稳释放,被认为是最理想的口服缓控释制剂。单层渗透泵控释片是将药物与促渗剂压制成片芯,在片芯外包一层适当厚度的刚性半透膜,再在膜上采用激光打 1 个或多个释药小圆孔。服药后,渗透泵片在胃肠道内遇水分后,水分透过孔隙进入片芯,与药物和渗透压活性物质形成饱和溶液或混悬液,通过溶胀的压力和膜内外渗透压,将药液经释药孔泵出并释放^[7]。本研究中利用单层渗透泵控释技术研制了一种新型长效制剂——盐酸地芬尼多单层渗透泵控释片,并采用正交试验法优选制备工艺。现报道如下。

1 仪器与试剂

1.1 仪器

DP-1.5 型单冲压片机(上海天驹制药机械有限公司);BY-300A 小型包衣机(上海沪粤明科学仪器有限公司);RC-806 型溶出试验仪(天津市天大天发科技有限公司);SDK-I-02 型激光打孔机(天津市工业自动化仪表研究所);WGL-125B 型电热鼓风干燥箱(天津市泰斯特仪器有限公司);DELTA-320 型 pH 计(瑞士梅特勒-托利多公司);BT25S 型电子天平(德国赛多利斯公司,精度为 0.001 g);Agilent1200 型高效液相色谱仪(Agilent Technologies Inc.);85-2 型恒温磁力搅拌器(上海司乐仪器有限公司)。

1.2 试剂

盐酸地芬尼多对照品(中国食品药品检定研究院,批号为 100841-201303,含量为 99.60%);盐酸地芬尼多原料药(湖南千金湘江药业股份有限公司,批号为 20150113);聚氧乙烯 N₁₀(PEO-N₁₀,DOW Inc.,批号为 WP359892);氯化钠(NaCl,江苏勤奋公司,批号为 20151019);聚乙烯吡咯烷酮 K₃₀(PVP-K₃₀,安徽山河药用辅料有限公司,批号为 150206);微晶纤维素(MCC,山东聊城阿华制药有限公司,批号为 2015009);硬脂酸镁(安徽山河药用辅料有限公司,批号为 140216);醋酸纤维素(CA,Eastman Inc.,批号为 AC-02379NF);聚乙二醇 1500(PEG1500,南京威尔化工有限公司,批号为 20150107);95%乙醇(吉林新天龙实业股份有限公司,批号为 20150228);丙酮(分析纯,天津市富宇精细化工有限公司);磷酸、三乙胺(色谱纯,上海 Dikma 公司);甲醇(分析纯,国药集团化学试剂有限公司)。

2 方法与结果

2.1 释放度测定

取样品 6 片,按 2015 年版《中国药典(四部)》通则 0931 第二法^[8],释放介质为 900 mL 脱气新鲜纯化水,介质温度为(37±0.5)℃,50 r/min 离心,于 2,4,6,8,10,12,14 h 时取溶液 4 mL,用 0.45 μm 微孔滤膜滤过,取续滤液 2 mL 作为供试品溶液。另取盐酸地芬尼多对照品 5 mg,精密称定,用上述释放介质制成质量浓度为 50 μg/mL 的对照品溶液,同法测定。按外标法计算累积释放度(Q),绘制每组处方的累积释放曲线,并采用美国食品药品监督管理局(FDA)推荐的 f₂ 相似因子法进行释放曲线相似性评价^[9-10]。计算公式如下。

$$f_2 = 50 \lg \left\{ \left[1 + \frac{1}{n} \sum_{t=1}^n (R_t - T_t^2) \right]^{-0.5} \times 100 \right\}$$

式中,R_t与T_t分别为参比制剂和受试制剂第t时间点的平均累积释放度。当f₂≥50时,可认为2条释放曲线无显著差异。

2.2 制备工艺

包衣液配制:量取处方量丙酮,倒入锥形瓶中,加入磁力搅拌子,置磁力搅拌器上,开启搅拌器,边搅拌边缓慢加入处方量CA;另量取处方量纯化水置烧杯中,加入处方量PEG1500,搅拌使其溶解;将PEG1500水溶液缓慢倒入溶有CA的丙酮溶液中,调整搅拌速率,持续搅拌4h至CA完全溶解并混合均匀,即得。

渗透泵控释片制备工艺:见图1。

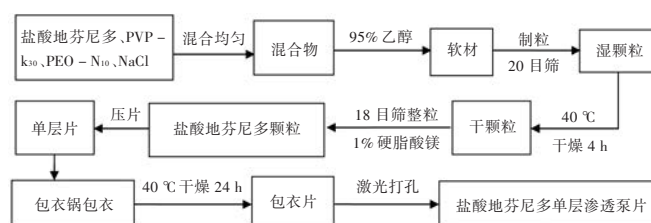


图1 盐酸地芬尼多单层渗透泵控释片制备工艺

Fig. 1 Preparation process of Difenidol Hydrochloride Single-Layer Osmotic Pump Controlled-Release Tablets

2.3 单因素考察

2.3.1 片芯处方

不同渗透压活性物质:固定片芯和包衣液,其他处方因素、包衣参数不变,分别加入NaCl、蔗糖和甘露醇80 mg,依法测定控释片的累积释放度,并绘制释放曲线。结果3个处方的f₂值分别为57.68(NaCl、蔗糖)、44.01(NaCl、甘露醇)、59.06(蔗糖、甘露醇),表明渗透压活性物质不同对释药行为存在影响。详见图2A。NaCl组处方14h内累积释放度最高,释药行为更接近零级释放(r=0.9925),故片芯处方选择NaCl。

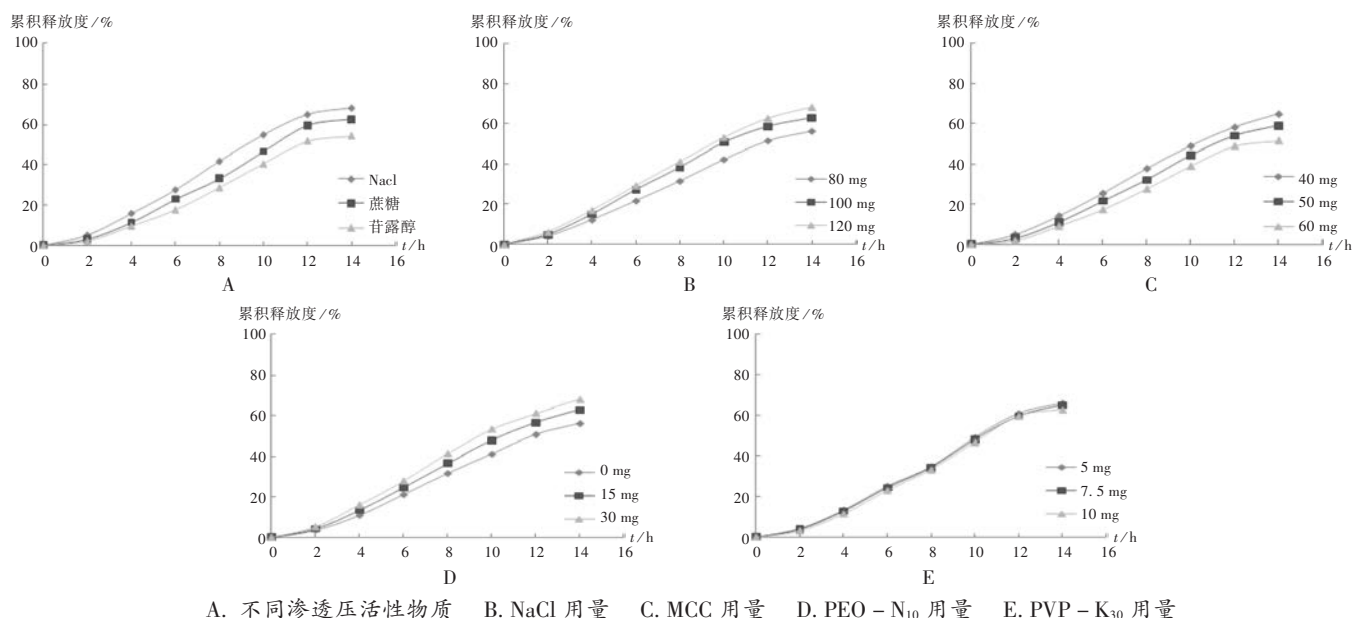


图2 片芯处方对释放度的影响

A. Different osmotic pressure active substances B. Dosage of NaCl C. Dosage of MCC D. Dosage of PEO-N₁₀ E. Dosage of PVP-K₃₀

Fig.2 Effect of core prescription on the surface release

NaCl 用量:固定片芯和包衣液,其他处方因素、包衣参数不变,分别加入渗透压活性物质 NaCl 80,100,120 mg,依法测定控释片的累积释放度,并绘制释放曲线。结果药物释放速率随 NaCl 用量的增加而加快。详见图 2 B。当 NaCl 用量为 80 mg 时,药物释放速率明显缓于其他两组;NaCl 用量为 100 mg 和 120 mg 时,两者累积释放度差异较小,且 100 mg 的零级释放特征更明显,为了减少片重,将片芯处方选择 NaCl 用量为 100 mg/片。

MCC 用量:固定片芯和包衣液,其他处方因素、包衣参数不变,分别加入 MCC 40,50,60 mg 作为填充剂,依法测定控释片的累积释放度,并绘制释放曲线。结果药物的释放速率随 MCC 用量的增加而减慢。详见图 2 C。基于片重和药物最终的累积释放度,选择 MCC 用量为 40 mg/片。

PEO-N₁₀ 用量:固定片芯,其他处方因素、包衣参数不变,分别以 0,15,30 mg PEO-N₁₀ 作为混悬剂,依法测定控释片的累积释放度,并绘制释放曲线。结果 3 个处方的 f_2 值分别为 61.88(0,15 mg),48.54(0,30 mg),64.76(15,30 mg),表明增加 PEO-N₁₀ 的用量,药物的累积释放度增大。详见图 2 D。考虑到 PEO-N₁₀ 遇水黏度增大,可能会影响药物释放,且 15 mg 组与 30 mg 组最终释放度差异不大,故在后期试验中选择 PEO-N₁₀ 用量为每片 15 mg。

PVP-K₃₀ 用量:固定片芯,其他处方因素、包衣参数不变,分别以 5,7.5,10 mg PVP-K₃₀ 作为黏合剂,依法测定控释片的累积释放度,并绘制释放曲线。结果 3 个处方的 f_2 值分别为 92.34(5,7.5 mg),78.53(5,10 mg),85.87(7.5,10 mg),即 PVP-K₃₀ 的用量对控释片的释放无显

著影响。详见图 2 E。故选择 PVP-K₃₀ 用量为 5 mg/片。

2.3.2 包衣膜处方

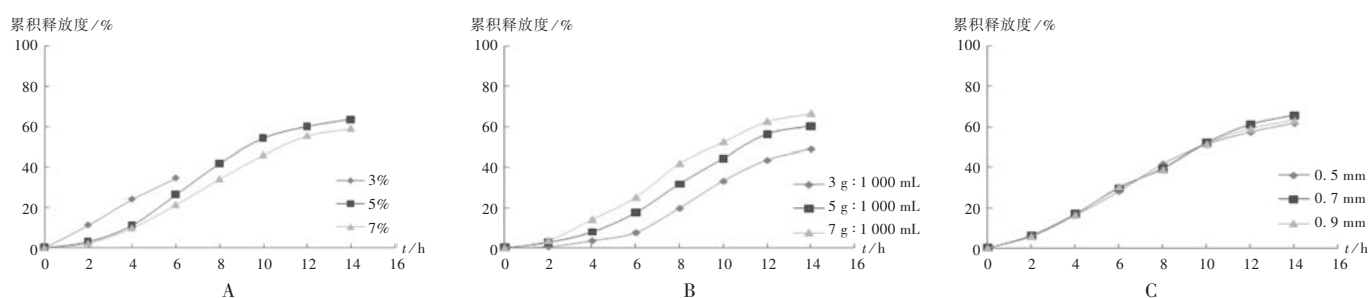
包衣增重:保持片芯处方、包衣液处方和工艺参数不变,分别对片芯包衣增重 3%,5%,7%,考察包衣增重对释放度的影响。结果包衣增重 3% 时,控释片在 5~6 h 时衣膜破裂,引起药物突释;当包衣增重 7% 时,药物释放比包衣增重 5% 缓慢。详见图 3 A。故选择包衣增重 5%。

PEG1500 配比:保持片芯处方、包衣液处方和包衣工艺参数不变,固定 CA 用量,每 1000 mL 溶液中分别加入 PEG1500 3,5,7 g,考察其对释放度的影响。结果 PEG1500 的配比增加时,药物的释放速率变快,累积释放度增大。详见图 3 B。故选择 PEG1500 与包衣液配比为 7 g:1000 mL。

包衣膜释药小孔直径:固定片芯处方、包衣液处方和包衣工艺参数不变,分别考察释药小孔直径为 0.5,0.7,0.9 mm 时对释放度的影响。结果当释药小孔直径介于 0.5~0.7 mm 时,药物的释放行为无显著差异。详见图 3 C。故选择释药小孔孔径为 0.7 mm。

2.3.3 体外释放条件

试验装置:照 2015 年版《中国药典(四部)》制剂通则 0931 溶出度与释放度测定法,分别用桨法和转篮法进行释放度测定,考察 2 种装置对控释片释放度的影响。结果篮法和桨法条件下,盐酸地芬尼多单层渗透泵控释片的释药行为无显著差异($f_2=77.05$)。详见图 4 A。采用篮法时,释药孔中释放出来的物质容易粘附在转篮内侧,可能是片芯处方中 PEO-N₁₀ 遇水后黏度变大所致,故最终选择桨法进行释放度测定。



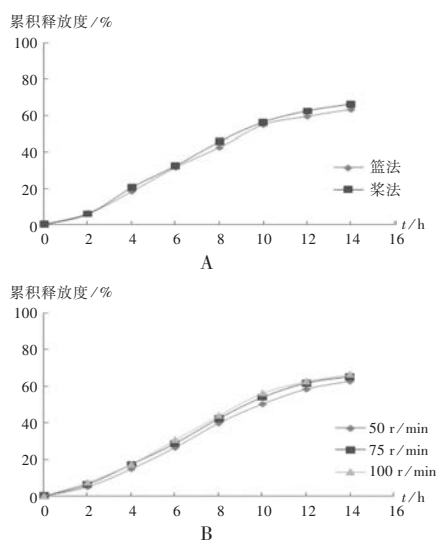
A. 包衣增重 B. PEG1500 与包衣液配比 C. 释药小孔直径

图3 包衣膜处方对释放度的影响

A. Weight gain of coating B. Ratio of PEG1500-coating solution C. Diameter of drug release pore

Fig. 3 Effect of coating prescription on the release rate

转速:保持其余参数不变的情况下,分别采用 50, 75, 100 r/min 的转速,考察转速对释放度的影响。结果不同转速的 f_2 值均大于 50, 表明转速对本品的释药行为影响不显著。详见图 4 B。故最终转速选择为 50 r/min。



A. 仪器装置 B. 转速

图4 试验装置对释放度的影响

A. Device B. Speed

Fig. 4 Effect of test device on the release rate

2.4 处方优化^[11-13]

考察 NaCl 加入量(因素 A)、PEO-N₁₀ 加入量(因素 B)、包衣液中 PEG1500 加入量(因素 C)、包衣液增重(因素 D)对药物累积释放度的影响,各选取 3 个水平进行 $L_9(3^4)$ 正交试验设计,以控释片的累积释放度为评价指标,依次测定各处方的累积释放度。采用 SPSS 16.0 统计学软件,通过极差分析(直观分析)法计算结果,确定最佳组合获得最优处方。因素水平表、 $L_9(3^4)$ 正交试验结果见表 1 和表 2。

由表 2 可见,对盐酸地芬尼多单层渗透泵控释片累积释放度影响程度从小到大依次为 $A < B < C < D$, 即 NaCl 用量 < PEO-N₁₀ 用量 < PEG1500 用量 < 包衣增重,最佳组合优选为 $A_1B_3C_3D_1$, 即 NaCl 90 mg, PEO-N₁₀ 20 mg,

表1 正交试验因素水平表

Tab. 1 The factors and levels of the orthogonal test

水平	因素 A(mg)	因素 B(mg)	因素 C(g:1 000 mL)	因素 D(%)
1	90	10	6	4.50
2	100	15	7	5.00
3	110	20	8	5.50

表2 $L_9(3^4)$ 正交试验结果

Tab. 2 Results of the $L_9(3^4)$ orthogonal test

序号	因素				累积释放度(%)
	A	B	C	D	
1	1	1	1	1	56.73
2	1	2	2	2	53.11
3	1	3	3	3	54.20
4	2	1	2	3	47.24
5	2	2	3	1	64.40
6	2	3	1	2	50.22
7	3	1	3	2	53.13
8	3	2	1	3	45.24
9	3	3	2	1	60.41
K_1	54.70	52.33	50.70	60.50	
K_2	53.93	54.23	53.57	52.13	
K_3	52.90	54.97	57.27	48.90	
R	1.80	1.90	6.57	11.60	

PEG1500 与包衣液配比 8 g:1 000 mL,包衣增重 4.50%。

2.5 验证试验

以正交试验获得的优化处方制得 3 批盐酸地芬尼多单层渗透泵控释片,并进行验证,3 批样品 14 h 平均累积释放度为 66.93%,重复性良好。结果见图 5。

3 讨论

单层渗透泵控释片片芯处方一般由药物、渗透压活性物质、混悬剂、填充剂、黏合剂及润滑剂组成。渗透压为该类制剂的释放动力,影响渗透压的主要因素有药物的溶解度、渗透压活性物质的种类及加入量,对于溶解度好且能产生足够渗透压的药物一般不需要再加入渗透压活性物质,而盐酸地芬尼多略溶于水^[3],需要加入

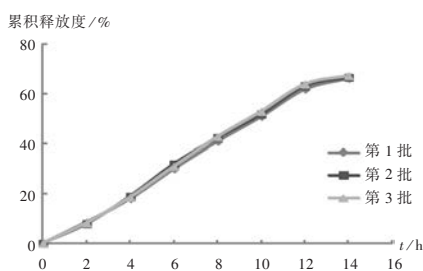


图5 3批样品释放曲线

Fig. 5 Release profiles of three batches of samples

适量的渗透压活性物质;混悬剂能使药物呈混悬状态,缓慢、均匀地从释药孔中释放,最终呈现零级释药特征;填充剂及黏合剂对渗透泵类制剂的释放影响报道较少,本研究中需考虑两者对释放度的影响,故单因素考察中考察了片芯处方的渗透压活性物质种类及加入量、混悬剂、填充剂及黏合剂对药物释放的影响。包衣液处方一般由致孔剂、成膜材料、增塑剂组成,本研究中选择了通透性较好的CA为成膜材料,PEG1500为致孔剂和增塑剂,致孔剂的加入量和半透衣膜的厚度(即包衣增重)可影响片芯水化速率,最终影响药物的释放行为和累积释放度。释药孔隙的多少与大小也是影响药物释放的关键因素,故单因素考察中考察了包衣液处方中PEG1500加入量、包衣增重及孔径大小对药物释放的影响^[14-18]。单因素考察结果与文献报道基本一致,对盐酸地芬尼多单层渗透泵控释片的释放有显著影响的因素主要有渗透压活性物质的加入量、混悬剂的加入量、包衣增重及包衣液中致孔剂的加入量,药物释放速率随着渗透压活性物质和混悬剂加入量的增加而加快,但两者加入量增加到一定值时,释放速率增加不显著;黏合剂对药物释放影响不显著,释药孔大小在一定范围内(0.5~0.9 mm)对药物的释放无影响。

单因素考察结果与正交设计试验结果均显示,对盐酸地芬尼多单层渗透泵控释片累积释放度影响最大的因素为包衣增重,累积释放度随包衣增重的增加而减慢。这可能是由于当半透性衣膜变厚时,介质透过半透性衣膜渗入片芯的速度变慢,使片芯水化过程减慢,从而导致药物释放速率和累积释放度下降。当包衣增重太少时,半透性衣膜太薄,控释片进入体内后包衣膜承受不了内外压差而最终破裂,造成药物突释,引发用药安全性问题。因此,进行体外释放度考察时,同时进行了半透性衣膜耐受性考察,即将包衣片置释放介质中,转速调至100 r/min,24 h后观察衣膜是否破裂。结果发现,上述优化处方制得的盐酸地芬尼多单层渗透泵控释片衣膜完好,无破裂、突释现象。

本品片芯处方中PEO熔点为65~70℃,包衣材料中PEG1500熔点为44~48℃^[19],均不耐热。工艺研究

中发现,当颗粒干燥温度、包衣片床温度过高时,PEO会发黄,并呈熔化状态。为了保证各中间品和成品的稳定性,制备工艺中干燥温度和包衣片床温度应控制在40℃以下。由于PEO,NaCl,PVP-K₃₀均有较强的吸湿性,故在整个制备工艺中,环境的相对湿度应不超过45%。

参考文献

- [1] YANG CC, DENG JF. Clinical experience in acute overdose of diphenidol[J]. J Toxicol Clin Toxicol, 1998, 36(1/2): 33-39.
- [2] 王子健, 张洪志. 戴芬逸多的药理和临床[J]. 中国药理学杂志, 1983, 18(3): 20-24.
- [3] 吴芬, 郭真君, 曾媛, 等. 盐酸地芬尼多的研究进展[J]. 中国药师, 2019, 22(7): 1323-1328.
- [4] MARCELIN - JIMENEZ G, MORALES - MARTINEZ M, ANGELES - MORENO AP, et al. Ultra - fast chromatographic micro - assay for quantification of diphenidol in plasma: application in an oral multi - dose switchability trial[J]. Biomed Chromatogr, 2008, 22(10): 1143-1148.
- [5] KAISER C, SWAGZDIS JE, FLANAGAN TL, et al. Metabolism of diphenidol. Urinary products in humans and dogs[J]. J Med Chem, 1972, 15(11): 1146-1150.
- [6] 王登之, 李勇芝, 陈善广, 等. 盐酸地芬尼多口腔崩解片及其制备工艺: 1931168A[P]. 2007-03-21.
- [7] 安欣欣, 周洪雷, 李传厚, 等. 口服渗透泵控释制剂的研究进展[J]. 中国药房, 2018, 29(22): 3165-3168.
- [8] 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.
- [9] 姜希伟, 费云扬, 连桂玉, 等. 基于QbD理念的苯酚凝胶骨架缓释片处方工艺设计与优化[J]. 中国药房, 2019, 30(18): 2502-2507.
- [10] 谢沐风. 具有区分力的溶出曲线[J]. 中国医药工业杂志, 2014, 45(7): 687-689.
- [11] 张丕德, 龙晓英. 正交设计与数据分析在药学研究中的应用(I)[J]. 广东药学院学报, 2009, 25(5): 546-551.
- [12] 严巍, 胡春霞, 张智强. 姜黄素固体分散体单层渗透泵控释片的制备和处方优化[J]. 中成药, 2019, 41(8): 1768-1773.
- [13] 邓容, 丁兵. 枸橼酸莫沙必利胃内漂浮缓释微丸的制备及体外释放特性考察[J]. 药学研究, 2016, 35(8): 472-474.
- [14] 万常伟, 傅红兴, 徐艳艳, 等. 渗透泵控释胶囊的制备与释药影响因素研究[J]. 医药导报, 2010, 29(4): 511-515.
- [15] 胡还甫, 衣伟锋, 余林岚. 渗透泵控释制剂释药影响因素研究概况[J]. 实用医药杂志, 2010, 27(1): 81.
- [16] 冀慧雁, 宋文静, 王宁. 口服渗透泵控释制剂的研究进展[J]. 山西医药杂志, 2018, 47(15): 1774-1776.
- [17] NARIMANE L, 平其能. 口服渗透泵药物传递系统[J]. 北方药学, 2014, 11(1): 88-89.
- [18] 凌静, 戚虎昶, 傅翔, 等. 难溶性药物渗透泵制剂制备工艺的研究进展[J]. 中国药房, 2014, 25(5): 464-466.
- [19] ROWE RC, SHESKEY PJ, WELLER PJ. 药用辅料手册(第四版)[M]. 郑俊民, 译. 北京: 化学工业出版社, 2005: 523-531.

(收稿日期: 2020-07-28; 修回日期: 2020-11-22)