

· 综述 ·

中药滴丸剂研究概况

荣立新¹, 鲁爽¹, 张保献^{2*}

(1. 中国中医科学院广安门医院, 北京 100053; 2 中国中医科学院中药研究所, 北京 100700)

[摘要] 利用固体分散技术新原理制备的中药滴丸剂现已成为一种有发展前途的中药新剂型。该剂型以中医、中药学为理论基础, 辅以现代剂型新技术, 并与其他制剂技术相结合, 经过精制、富集有效成分或有效部位制备而成, 其成分明确, 质量易于控制、提高药物生物利用度。随着近年来滴丸相关辅料和制备工艺研究的不断深入和发展, 在临床应用中逐渐显示出其优势, 并表现出其他传统中药剂型所不具备的一些优点。与传统中药制剂相比避免了传统中药生物利用度低、服用不方便、起效慢的缺点, 同时发扬了传统中药毒副作用小、安全性好、不良反应少等优点。更接近中药现代化要求。中药滴丸剂这一优良剂型得到了更为广泛的应用。

[关键词] 中药制剂; 滴丸; 研究

[中图分类号] R284.1 [文献标识码] A [文章编号] 1005-9903(2013)20-0325-05

[doi] 10.11653/syfy2013200325

Research on Traditional Chinese Medicine Dropping Pills

RONG Li-xin¹, LU Shuang¹, ZHANG Bao-xian^{2*}

(1. Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100053, China;
2. Institute of Chinese Mateia Madica, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China;)

[Abstract] Based on the principle of the solid dispersion prepared traditional Chinese medicine pills agent has now become a promising new formulations of traditional Chinese medicine. The formulation based on the theory of Chinese medicine and Chinese pharmacy, Supplemented by modern forms of technology and other preparation techniques, refined and enriched preparation can be obtained from the active ingredients or effective parts. Their composition is clear, the mass is easy to control and improve the bioavailability of a drug. Recent years, with dripping pills accessories and preparation deepening of the research and development, clinical applications gradually shows its advantages of traditional Chinese medicine formulations than others do not have. Compared with the traditional Chinese medicine, dripping pills can avoid the low bioavailability and functional shortcomings of slow, meanwhile carry forward the ascendancies of traditional Chinese medicine, such as low side effects, security and fewer adverse reactions, etc. Chinese medicine pills agent has been more widely used, which be much closer to the requirements of the modernization of traditional Chinese medicine.

[Key words] traditional Chinese medicine preparation; dropping pills; study

滴丸是利用固体分散技术的原理制备的丸剂, 即将固体或液体药物溶解、混悬或乳化在载体中, 然后滴入到与药物基质不相溶的液体冷凝剂中, 经迅速冷却收缩而成, 用以口服、舌下含服、腔道使用或配制成溶液服用等。

中药滴丸与传统的中药制剂相比较, 在药效、方便使用、起效时长等方面具有一定的优势, 同时又兼具安全性好和不良反应较小的特点。近年来, 随着滴丸剂的制备工艺不断改进, 新技术、新设备、新辅料的逐渐成熟, 使得中药滴丸剂这一现代中药剂型有了广泛的发展前景, 现就其制备工艺、质量控制、

[收稿日期] 20130402(007)

[基金项目] 中国中医科学院自主选题项目(2011xycz-02)

[通讯作者] * 张保献, 研究员, 从事中药制剂研究, Tel: 010-84014127, E-mail: zhangbaoxian925@sohu.com

生物利用度、优势和存在的问题综述如下。

1 制备工艺

现有滴丸剂的制法可分为下行滴法(悬滴)、上行滴法(躺滴)、定量制丸法、脉冲切法和振荡制丸法等几种,其中下行滴法是最简单、最常用的滴制法。滴制法的一般工艺流程如下:药物+基质→熔融→滴制→冷凝成型→出丸→离心→筛选→干燥→质检→分装^[1]。

不同工艺条件对滴丸的质量有一定影响,如滴制温度及速度、冷凝剂的选择等。此外由于中药滴丸不是单成分处方,对其成型也有一定影响。因此,中药滴丸的质量是不能仅用一个指标来衡量的。目前工艺研究中多应用正交试验法和均匀设计法,采用具量化指标的丸重差异系数与溶散时限,包括滴制成型性、外形和硬度在内的外观质量的评分等几项指标来评定工艺的优劣,优选滴丸的制备工艺^[2-3]。

1.1 圆整度影响因素

1.1.1 液滴在冷凝剂中的移动速度 液滴进入冷凝剂之后将受 3 个力,向下的重力、向上的浮力和向上的表面黏性摩擦力,从而产生一向上的加速度。移动速度越快,受重力和浮力的影响越大,就越容易呈扁形,液滴与冷凝剂的密度相差大或冷凝剂的黏度小都能增加移动速度,影响其圆整度^[4]。

1.1.2 单位质量面积 表面积大的液滴收缩成球体的力量较强,圆整度较好,小丸表面积大于大丸,因而小丸的圆整度比大丸好。

1.1.3 冷凝剂的性质 含有空气的液滴滴入冷凝剂中,在下降的同时逐渐冷却收缩成丸并逸出所带入的气泡,倘若滴丸在气泡未能逸出前凝固,即可产生空洞,此时需要适当增加冷凝剂和液滴的亲合力,使空气尽早排出,提高凝固时滴丸的圆整度。

1.1.4 料温 料温过低,易出现拖尾,圆整度差;料温过高,挥发性药物可能会产生挥发现象,并可能发生局部焦糊现象。而且,料温过高易使滴丸表面褶皱严重,圆整度降低,这时可以减少每次的投料量,以缩短药液受热时间。

1.1.5 冷凝剂的温度 冷凝剂的温度与药液的温度之间存在一个优化的工艺差值,该值应当使液滴在表面张力作用下,在冷凝剂中充分收缩成球体。不同的药液该值不同^[5]。在一定范围内降低冷凝剂的温度有利于滴丸迅速散热凝固,使基质形成细小结晶,同时在较低的温度下,冷凝剂的比重增大,黏滞度提高,滴丸下降速度减缓,有利于提高滴丸的圆整度。

1.1.6 丸重 丸重增加后散热缓慢,基质易形成粗大的结晶而使滴丸的表面粗糙不平,使圆整度变差。

1.1.7 其他 以提取物(干浸膏)粉碎过筛后与基质混合或将干浸膏预先用水少研成细腻的糊状后再与基质混合,在其他条件相同的情况下分别滴制,结果后者所制的滴丸外表光滑,色泽均匀,较前者更为理想,且既省时又可减少原料损耗。基质与水的配比变化对滴丸成型影响较大,而在一定范围内药液温度,滴头口径,滴速与冷凝剂温度的变化对滴丸成型影响较小。

1.2 丸重差异影响因素 溶散时限制备滴丸时,药液自滴管口自然滴出,液滴的质量即是丸重。丸重与滴管的口径和药液的表面张力有关。在药液的温度和滴速不变的情况下,滴管口的半径是决定丸重的主要因素。

其影响因素有三:一是管口尺寸,它与丸重成正比,但尺寸过大易造成丸重差异;二是黏度,黏度大可充满管口增加丸重;三是温度,随温度上升而直线下降,则丸重减少,故为防止质量差异,应操作时保持恒温,此外滴出口与冷凝液面距离应适当,一般在 5~10 cm。有的滴丸改为滴出管口浸入冷凝液中滴制,可增加丸重^[6]。

当丸重适宜,而外观圆整的滴丸测溶散时限或测溶出度不符合该滴丸的规格时,就需调整处方使之合格。一般来说,溶散时限较慢或溶出度较低的,要增加水溶性基质或减少水不溶性基质;溶散时限或溶出度快的就要作相反的调整。有的滴丸初滴出时呈透明状,这是不稳定的玻璃态,具有较快的溶散时限,溶解性及吸潮性,宜仍浸在冷凝剂中待转变为不透明的稳定状态再测,以免测出的结果不准,如转变时间过长,不便于生产时,就要采取破坏这种玻璃态的措施。同时,药物与基质的混合顺序也会影响溶散时限或溶出度。

2 滴丸辅料

2.1 常用滴丸基质及分类 由于滴丸是由药物与基质熔融后经冷却而成,因此,基质与冷凝剂的选择,成为制造滴丸的关键因素。滴丸的基质分两大类,即水溶性基质与脂溶性基质。对基质要求首先应与主药不发生反应,对人体无害。此外,熔点要比较低,易熔化,遇冷能很快凝固成固体,且加入药物后这一性质不变。

常用的水溶性基质有 PEG-4000/6000、硬脂酸钠,脂溶性基质有硬脂酸、单硬脂酸甘油酯、虫蜡、蜂蜡、氢化油及植物油等。在水溶性基质中,尤其是中药滴丸生产中,PEG4000/6000 为首选基质。由于

大部分有机药物分子量大多是低于 400 或 500,而聚乙二醇的相对分子量为 1 500,4 000,6 000 或 20 000,因此高分子量的聚乙二醇可以和很多药物形成固态溶液。而且,高分子量的聚乙二醇在熔融状态下十分黏稠,当药物和聚乙二醇的混合溶液冷却固化时,由于在黏稠介质中药物分子移动慢而形成晶核困难,故药物结晶迟缓,固化时间越快,形成的结晶越小,因此可以得到亚稳态的固态溶液或者药物微粒,达到速释目的。

国内常用的是将两种 PEG 基质按一定比例混合制成,如王贞佐等^[7]在研究当归丹参滴丸的制备工艺时,起初以 PEG6000 作基质时,滴丸的硬度、流动性和耐热性均不理想,加入少量 PEG4000 调整,成型效果较好。徐珍霞等^[8]在制备柠檬烯滴丸的初步实验表明,以 PEG6000 作基质,滴丸的硬度、流动性和耐热性均较好,但光泽度差;而用 PEG4000 作基质时,滴丸的光泽度和圆整度良好,但硬度、流动性和耐热性均较差,为此采用 PEG4000-PEG6000 (1:1.5)复合基质。

近年来,又有一些优良的聚合物材料被开发用作滴丸剂的基质,并发挥越来越重要的作用。用聚氧乙烯单硬脂酸酯(S-40)作为固体分散基质,能够增加水难溶性药物的溶解利于药物的吸收。新型固体分散载体泊洛沙姆(poloxamer)在滴丸中的应用已有报道,以 poloxamer 作为基质的滴丸制备工艺较为简单,制备时的温度控制亦比 PEG 基质简单,不象以 PEG 混合物作为基质时须根据不同地区的温度和湿度条件进行调整^[9]。在水飞蓟素缓释滴丸研究中,采用联合载体 PEG-6000 和 poloxamer188 为速释性固体分散载体材料,硬脂酸为缓释载体骨架材料,最终获得了缓释效果良好的缓释滴丸^[10]。

2.2 冷凝剂 冷凝剂也分为水溶性和脂溶性两种,对冷凝剂的要求是,不能与基质或药物起化学反应,而且其比重应略高或略低于药物,并且需要基质有一定的黏度,使药丸下沉或上浮的速度减慢,让其充分冷却,以免黏结变形。

常用的水溶性基质有其相应的冷凝剂如脂溶性的液体石蜡、植物油、煤油以及它们的混合液等。但由于液体石蜡的表面张力较大,加之其黏度较小,有些滴丸在液体石蜡中成型不好或不圆整。甲基硅油以其特有的表面张力低、黏度较大,利于滴丸成型和改善滴丸的圆整度等优点,而被广泛地应用于中药滴丸的研究与生产中。近年来,将玉米油作为冷凝剂已有报道,玉米油的表面张力近似于二甲基硅油,

但其黏度较小,故作为冷凝剂时常与二甲基硅油合用^[9]。

3 制备滴丸剂-试验方法学考察

在制备滴丸剂时应多因素综合考虑,如基质和药液的温度、冷凝液的温度、基质的种类及配比、冷凝液的种类及黏度、滴制速度等,才能制备出合格的产品。目前中药滴丸剂工艺优化和处方筛选中最常用的优化方法是星点设计-效应面优化法^[11-12]、正交试验法^[13-14]、平行实验法^[15]。

4 中药滴丸剂特点

中药滴丸剂在中药丸剂的基础上发展而来,与传统中药制剂具有本质的区别。它避免了传统中药生物利用度低、服用不方便、起效慢的缺点,同时发扬了传统中药安全性好、不良反应小的优点,具有速效、高效、缓释-控释、降低毒副作用、增加药物在基质中的稳定性等优点。尤其适用于心脑血管等疾病的治疗。临床中药滴丸制剂除制成可口服或含服的速效救心丸、复方丹参滴丸等速效、高效的滴丸,还可制成缓释和控释滴丸、包衣滴丸、栓剂滴丸、硬胶囊滴丸、肠溶滴丸、药液固化滴丸等以适应多种给药途径^[16]。

4.1 应用优势

4.1.1 速效-高效作用 口服固体制剂进入体内后,需经过溶出过程才能透过生物膜被机体吸收。含难溶性成分的中药制成普通的口服制剂时,由于其溶出速度受溶解度的限制,影响了药物吸收,因此作用缓慢,生物利用度较低。以固体分散技术制备的滴丸,符合 Noyes-whitney 溶出速度方程 $dw/dt = KS(C_{sat} - C_{sol})$ 。式中 dw/dt 为溶出速率;K 为溶出速率常数;S 为固体药物表面积; C_{sat} 为饱和溶液浓度; C_{sol} 为任一时间溶液浓度。溶出速度随表面积的增加而增加。因此,提高药物的分散度,减小药物粒度,使比表面积增加,则可以加快药物的溶出速度,能使中药有效成分与黏膜表面充分接触,提高生物利用度。

以水溶性基质制备的滴丸,溶散时限大多在 5~15 min,所以起效快;舌下含服时可通过口腔黏膜直接吸收入血,起效更快,故称速效。作为中医急症制剂,已研制了苏冰滴丸、速效救心丸、复方丹参滴丸等。其中以冰片为指标的速效救心丸,在人体试验中 10 min 即达血药浓度峰值^[17];复方丹参滴丸对主动脉舒张作用比片剂起效快 6 倍,适用于心绞痛的急性发作^[18]。

4.1.2 缓释-长效作用 以脂溶性载体制成的固体分散体的滴丸剂具有缓释长效作用。此分散系可以

看作溶散扩散或骨架分散系,释放理论与相应的缓释制剂和控释制剂相同,有一级过程、Higuchi 过程和零级过程。此种滴丸药物从载体中缓慢释放,维持药物所需浓度,可呈长效作用。如广州军区武汉总医院的刘宏等通过固体分散技术与缓释技术相结合,制得具有良好的缓释效果的灯盏花素缓释滴丸,体外释放度研究表明,灯盏花素缓释滴丸释药动力学较好地符合 Higuchi 方程^[19]。缓释滴丸制剂,与普通剂型相比较,提高了生物利用度,减少用药次数,避免了血药浓度峰谷现象的出现,毒副作用降低,提高了病人顺应性,在临床得到广泛的应用。

4.1.3 降低毒副作用 传统中药一般体积较大、服用量多、口味不佳,有些药物对胃肠道有刺激作用。以固体分散技术制成滴丸后,在增加药物的溶解度提高吸收率的同时,可减少服用剂量,从而减少对胃肠道的刺激性。同时,滴丸通过舌下含服给药,直接通过口腔黏膜上皮细胞吸收,可减少药物经吸收后对胃肠道刺激和降低药物引起的不良反应。滴丸与注射液比较,在一定程度上保留了起效较快、生物利用度高的特点,又可避免中药注射液直接进入血可能引起的急性毒性和过敏反应。

4.1.4 增加药物稳定性 易水解、氧化、分解的挥发性药物被包埋在滴丸中而增强了稳定性。如牙痛停滴丸中的丁香油被包埋在固体基质中,既增强了稳定性,又减少了刺激性和不良气味^[20]。

4.1.5 服用剂量小、贮存、运输、携带、使用方便 中药滴丸剂与其他口服剂型比较,体积小,质量轻,携带、使用更加方便。不仅可口服,而且可舌下含服;服用不受饭前或饭后影响;分剂量使用更为方便,克服了有些药物一次口服半片的弊端;也可根据需要制成耳用滴丸、眼用滴丸等供临床选择。如复方黄连耳用滴丸、牙痛定滴丸、氯霉素眼用滴丸等,临床应用表明,局部应用滴丸药物具有浓度高、不易流失、药效长、用药次数少等特点。药物成分在基质中分散均匀,所以溶散时限、含量、外观、质量差异稳定,药物损耗率低;因滴丸制备时间短,温度变化范围小,中药中的贵重药材、易氧化、易水解和挥发性的成分可制成滴丸,也可包衣或装胶囊后服用^[20]。

4.1.6 生产方便 制备滴丸设备主要由保温罐、滴头、制冷循环装置组成。制备过程是将药物和基质融化,通过保温罐滴入冷凝液中,取出干燥即可。与其他剂型比较设备简单、操作方便,工序少、生产周期短,自动化程度高、劳动强度低,生产车间无粉尘,有利于劳动保护。由于滴丸生产效率高,其

生产成本低于同品种片剂的 50% 以下^[20]。

4.2 应用局限性

4.2.1 与临床用药要求相关 滴丸剂具有 3 个显著特点:速效、高效、缓释长效。因此能增加药物分散度、溶出度和溶解度,提高生物利用度,减少用药次数,避免血药浓度峰谷出现,从而提高了病人顺应性适用临床上病势较急的病症,如冠心病、心脏病、感染性疾病、过敏性疾病等。将难溶性药物制成滴丸剂尤其能体现该剂型的特点。因此适合这种临床用药要求,并且具有上述药物性质的处方,可选择滴丸剂,否则不宜制成滴丸。

4.2.2 载药量低,适合活性强,纯度高的药物 由于滴丸制剂的剂型比较小,大多数丸重 < 100 mg,且基质所占比例较大,载药量比较低,因此剂量过大的处方难以制成滴丸制剂,否则服用粒数过多,因此不是所有中药处方都适于制成滴丸^[21]。只有当药物的生物活性较强时,才可能用小量的药物达到临床治疗要求。通常中药的粗提取体积大而活性低,选择滴丸剂会使服用体积很大,不能被病人接受。所以滴丸剂同其他剂型相比,还要求中药提取物具有更高的活性和纯度。

4.2.3 其他因素 滴丸有黏结情况发生时,可采用降低滴速、降低冷凝剂的温度和增加冷凝柱的长度等途径来解决。如果滴丸不能够凝固,则通过更换冷凝剂种类,或改变处方等途径来解决。另外据报道,增大基质用量、加入少量水与甘油均可改善滴制条件,但这些方法同时也增大了服药量,有待改进。另外,滴丸剂能够快速释放药物,进入胃肠道后可能会造成短时间局部药物浓度过高,而对胃肠道有较大刺激的药物也不宜做成滴丸剂,因为即便滴丸剂减少了其服用剂量,其对肠胃道的刺激仍不可忽视。这一局限性可以通过制备缓释滴丸得以克服。滴丸剂是药物和基质混匀后滴制而成,所以在滴丸表面有药物暴露在空气中,一些易氧化、易挥发、易潮解的药物就会使滴丸表面发生变化,如发干、结露、挂霜等,对产品质量造成影响^[22]。另外也存在着设备研发滞后,辅料应用水平低,基础研究水平不高等诸多问题^[23]。

5 展望

中药滴丸剂的研制常以中药材为起始原料,为了达到疗效高、剂量小的要求,一般药材都需要经过粉碎、提取、浓缩和干燥等过程,在多学科互相渗透、有机结合的基础上,这方面的技术研究已有新的进展,如药物粉碎中的超微细粉化技术;半仿生提取法、超临界流体萃取法、旋流提取法、加压逆流

提取法、酶法提取等浸提新方法^[24-25]、新技术;超滤法、高速离心法、分子蒸馏技术等分离和精制的新方法^[26]等,用于中药制剂生产,必将大大改善中药加工的技术水平,提高生产效率和制剂的质量,也必将促进滴丸剂的发展。固体分散技术、包衣技术、包合技术、乳化技术和纳米技术等最新技术的发展与应用,必将为滴丸剂的发展提供了更为广阔的空间。此外,新辅料和新聚合物的应用,将进一步拓宽滴丸剂的应用范围。可以设法将多剂型联合制剂或将不同性质的有效成分采用包合技术或乳化技术,分别包合后与基质混合进行滴制,采用现代制剂技术加强缓释、速效、控释制剂、长效滴丸制剂的研究,或制成微丸^[27]、脂质体滴丸等。最新异型滴丸机的出现,提示可通过设备工艺研究,避免采用冷凝剂,从而扩大复方中药滴丸的适用范围,解决目前困扰中药滴丸剂研究和发展的基质与冷凝剂问题。中药滴丸剂应为具有稳定明确的成分指标,以及可重复的药理和临床效用数据的“标准化制剂”。利用与国际水平同步的现代检测手段和定性、定量方法建立客观的质量检测指标,对有效成分进行准确定量控制,使制剂生产研究与世界研制工作接轨,这是今后研究的中心。大多数中药复方制剂存在体大量多、不便服用,且粗粉制药难以吸收、成分复杂、剂型不配套、缺乏速效性等缺点,因此,可根据中医药学理论,在保持原剂型特点的基础上,与现代制剂科学相结合,开发中药新剂型,中药滴丸正是向这一要求迈进了一步。目前中药滴丸剂的品种和数量迅速增加,随着新技术、新工艺的发展,相信中药滴丸的研究及应用必将得到更大的发展。

[参考文献]

- [1] 沈曼丽,王显忠.中药固体滴丸剂规模生产中工艺参数的设定[J].制剂技术,2010,19(6):35.
- [2] 付尚文,马飞.滴丸剂工艺与新近研发的装备[J].机电信息,2005(4):19.
- [3] 郭维图,李富昌.滴丸剂生产工艺制备及设备验证[J].机电信息,2005(12):23.
- [4] 杜洪儒,王金,孙文博,等.滴丸圆整度影响因素的研究[J].黑龙江医药,2013,26(1):78.
- [5] 王明川,吕莉娟.中药滴丸冷凝成型过程的研究[J].设计研究与设备探讨,2006(7):49.
- [6] 梁伟春,王金,曹惠琪,等.影响滴丸丸重因素现状的研究[J].黑龙江医药,2013,26(1):76.
- [7] 王贞佐,呼海涛,孟庆繁,等.当归丹参滴丸的制备工

- 艺研究[J].中成药,2006,28(3):436.
- [8] 徐珍霞,龚莉桂,张爱丰,等.柠檬烯滴丸制备工艺研究[J].中药材,2005,28(5):418.
- [9] 朱莹,黄绳武.中药滴丸剂的研究进展[J].医药导报,2007,26(12):1469.
- [10] 唐春发.水飞蓟素缓释滴丸的研制及其体外释放特性[J].中国药师,2005,8(4):273.
- [11] 吴伟,崔光华.星点设计——效应面优化法及其在药学中的应用[J].国外医学:药学分册,2000,27(5):292.
- [12] 宋英,樊敏伟.星点设计——效应面法优化穿心莲滴丸制备工艺研究[J].时珍国医国药,2008,19(7):1753.
- [13] 余楚钦,方玉婵,张坤泉.安中滴丸制备工艺的研究[J].中国民族民间医药,2009(13):32.
- [14] 谢华,孙大威,宋建平.当归补血滴丸的制备工艺的研究[J].黑龙江医药,2011,24(24):409.
- [15] 黄绳武,吴智慧.安心康滴丸成型工艺研究[J].浙江中医药大学学报,2006,30(3):293.
- [16] 杜文炜.中药滴丸剂的研究开发进展[J].中国药业,2013,22(5):1.
- [17] 孙世仁,黄熙,张莉.速效救心丸的药动-药效学及临床研究进展[J].中草药,2002,33(1):89.
- [18] 吴迺峰,闫希军,朱永宏.复方丹参滴丸与复方丹参片的药理作用比较[J].中成药,1993,15(8):24.
- [19] 巢艳红,徐希明,余江南.灯盏花素新剂型及其质量控制的研究进展[J].中国药事,2010,24(17):711.
- [20] 刘建清,曲韵智,彭晓云,等.中药滴丸剂的研究进展[J].中国新药杂志,2006,15(16):1334.
- [21] 刘冰.中药滴丸剂的研究进展[J].继续教育医学,2011,25(8):58.
- [22] 郭长源.滴丸制剂技术[M].天津:天津科学技术出版社,2008.
- [23] 杜文炜.中药滴丸剂的研究开发进展[J].中国药业,2013,22(5):1.
- [24] 杨光义,叶方,王刚,等.半仿生提取法在中药新药研究中的应用[J].中国药师,2012,13(8):1188.
- [25] 易克传,曾其良,徐淑亮,等.连续逆流提取机及其在绞股蓝皂苷提取工艺中的应用[J].生物加工过程,2011,9(1):15.
- [26] 翟增伟,阎韵,杜佳,等.分子增殖技术及其在药学领域的应用[J].海峡药学,2009,21(8):1.
- [27] 刘善奎,钟延强,孙其荣,等.盐酸尼卡地平肠溶缓释微丸的研制[J].第二军医大学学报,1999,20(7):455.

[责任编辑 顾雪竹]