

水溶性高分子材料对蛇床子素结晶的抑制作用

秦凌浩*, 于 泓

(广东药学院药剂系, 广东 广州 510006)

摘要: 本文分别研究了水溶性高分子甲基纤维素 (MC)、羟丙甲基纤维素 (HPMC)、羟丙基纤维素 (HPC-M)、泊洛沙姆 (F68) 和聚维酮 (PVP) 对蛇床子素 (OST) 结晶的抑制作用, 考察了高分子浓度和黏度对其的影响, 并通过测定不同时间点的药物浓度绘制蛇床子素的药物浓度-时间关系曲线图。结果表明, HPMC 对药物结晶抑制作用最为明显, 在测定时间内 (8 h) 维持药物浓度水平是空白对照的 1.61 倍, 其次是 PVP 和 MC, 分别为 1.54 和 1.45 倍。药物的结晶过程符合一级动力学方程, 根据结晶曲线回归计算其结晶速率常数, 结果显示抑制药物晶体形成最显著的高分子材料为 HPMC-60SH-4000 和 HPMC-60SH-10000。与空白对照相比, 吸附高分子的蛇床子素在 pH 1.2 盐酸和 pH 6.8 磷酸盐缓冲液中的累积溶出量均大幅提高, 表明高分子材料不但可以抑制 OST 晶体生长而且可改善难溶性药物的溶出行为。

关键词: 蛇床子素; 高分子材料; 抑制作用; 动力学

中图分类号: R943

文献标识码: A

文章编号: 0513-4870 (2010) 12-1559-06

Effect of water-soluble polymers on the inhibition of osthole crystallization

QIN Ling-hao*, YU Hong

(Department of Pharmaceutics, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, China)

Abstract: This paper is to study the inhibitory effect of water soluble polymers — methyl cellulose (MC), hydroxypropyl methyl cellulose (HPMC), hydroxypropyl cellulose (HPC-M), poloxamer (F68) and polyvidon (PVP) on osthole (OST) crystallization and investigate the impact of polymer concentration and viscosity on crystallization behavior. Also, UV spectrophotometry method was used to determine the drug concentration at different time point to draw the OST concentration-time curve. Results show that HPMC has the most significant inhibition effect on OST crystallization, and drug concentration level is 1.61 times higher than that in control solution within 8 h followed by PVP (1.54) and MC (1.45) respectively. The kinetics of OST recrystallization can be described using first-order reaction, and the crystallization rate constants obtained by analyzing the regression equation indicate that HPMC-60SH-4000 and HPMC-60SH-10000 can greatly influence OST crystal formation. The dissolution rate of drugs precipitated from water-soluble polymer solutions is faster compared with controls in pH 1.2 HCl and pH 6.8 phosphate buffers, which demonstrated that water-soluble polymers can not only change the behavior of drug crystallization but markedly improve the dissolution rate of water insoluble drugs.

Key words: osthole; polymer; inhibition; kinetics

收稿日期: 2010-06-09.

*通讯作者 Tel / Fax: 86-20-39352117, E-mail: dor_qin@yahoo.com.cn

高分子材料广泛应用于药物制剂, 以高分子为载体制备难溶性药物的包合物^[1, 2]、固体分散体^[3, 4]和共研磨物^[5, 6]可显著改善药物溶出速率, 提高其生物利用度。大量实验研究还证实高分子材料可以不同程度影响药物的结晶过程, 难溶性药物在溶液环境下进行结晶, 高分子材料可以吸附在药物微粒表面, 抑制药物的结晶行为并影响药物结晶的形态结构及性质, 改变晶体大小、形状、药物润湿性和溶解特性^[7–10]。

蛇床子素 (osthole, OST) 又名甲氧基欧芹酚, 是伞形科植物蛇床子的主要有效成分之一。该药物几乎不溶于水, 对光、热均不稳定, 易降解^[11]。蛇床子素临床用药多年, 虽然已有多种内服和外用制剂用于治疗皮癣、皮肤湿疹和阴道滴虫等病症, 但仍因蛇床子素在水中溶解度低而影响其新剂型的研究和临床应用效果^[12]。本文将蛇床子素作为难溶性药物模型, 探讨水溶性高分子材料对药物结晶的抑制作用, 考察不同种类高分子对于药物结晶过程的影响, 并对药物结晶动力学进行初步研究, 尝试以此方法提高难溶性药物的体外溶出水平。

材料与方法

材料与仪器 蛇床子素 (西安天本生物工程有限公司); 羟丙甲基纤维素 (hydroxypropyl methyl cellulose, HPMC)-60SH-50、60SH-4000、60SH-10000、90SH-4000 (日本信越化学工业株式会社); 聚维酮 (polyvidon, PVP) K30 (天津市海纳川科技发展有限公司); 甲基纤维素 (methyl cellulose, MC) SM-100 (日本信越化学工业株式会社); 羟丙基纤维素 (hydroxypropyl cellulose, HPC-M) (日本曹达株式会社); 泊洛沙姆 188 (poloxamer, F68, 德国 BASF 化学公司); 十二烷基硫酸钠 (sodium dodecyl sulfate, SDS, 天津市百世化工有限公司); 磷酸二氢钾、氢氧化钠和盐酸 (天津市福晨化学试剂厂); 无水乙醇 (天津市富宇精细化工有限公司); ZRS-8G 智能溶出度测定仪 (天津海益达科技有限公司); UV-1810 紫外分光光度计 (北京谱析通用仪器有限公司); 其余试剂均为分析纯。

抑晶溶液配制 取 $2 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ OST 无水乙醇溶液 150 mL, 加入 0.5% (w/v) 的不同种类高分子溶液 10、20 或 40 mL, 加水稀释至 400 mL。得到初始浓度 (C_0) $0.075 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ OST 水醇混合溶液, 其中高分子材料浓度为 0.012 5%、0.025% 和 0.05%。另取

$2 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ OST 无水乙醇溶液 150 mL, 加水稀释至 400 mL 作为空白对照。

抑晶实验测定 将实验溶液倒入溶出仪 (37°C) 中, 转速 $50 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$, 于 30、60、75、90、110、140、180、210、240、300、360、420 和 480 min 时分别取溶液 3 mL 置于具塞试管中, 加入硫酸钠 5 mg, 涡旋振荡, 静置 15 min 后用 $0.45 \mu\text{m}$ 微孔滤膜过滤, 精密移取 $400 \mu\text{L}$ 滤液至 25 mL 量瓶中, 以蒸馏水定容至刻度。在 322 nm 处测定吸收度, 相同条件下重复实验 3 次, 通过外标法计算其不同时间溶液浓度, 绘制抑晶曲线。

体外溶出实验 按照《中华人民共和国药典》2005 年 (二部) 浆法测定。加入溶出介质 900 mL, 预热至 $(37 \pm 0.5)^\circ\text{C}$, 搅拌浆转速为 $100 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 。投入待测样品适量 (相当于蛇床子素 6 mg, 预先粉碎并过 80 目筛), 分别置于 6 个溶出杯中, 定时取样 5 mL, 并即时在操作容器中补充溶出介质 5 mL。样品过 $0.8 \mu\text{m}$ 微孔滤膜, 续滤液经适当稀释后在 322 nm 波长下测定吸收度, 计算药物累积溶出百分率, 每个时间点取样 6 次。

将不同高分子溶液中重结晶的 OST 晶体, 按照上述方法分别以 0.2% SDS 的 pH 1.2 盐酸液和 0.2% SDS 的 pH 6.8 磷酸盐缓冲液作为溶出介质, 比较溶出行为的差异。

结果

1 不同种类高分子材料对药物结晶的抑制作用

分别配制蛇床子素与高分子材料的混合水醇溶液 (药物质量浓度为 $0.075 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$, 高分子材料浓度为 0.025%), 按照抑晶实验测定方法进行测定, 以溶液药物浓度对时间作图, 结果见图 1。在 1 h 内 OST 溶液由溶液 $\rightarrow$ 饱和溶液 $\rightarrow$ 过饱和溶液, 并逐渐开始析出药物结晶, 由于高分子材料的存在导致药物溶液过饱和度和普遍增大, 并且初始结晶时间产生不同程度延迟, 表现出抑制 OST 晶核形成和生长的双重作用。从各种高分子材料溶液中药物的析晶曲线可以看出不同水溶性高分子具有不同程度的结晶抑制作用, PVP 和 MC 使 OST 达到最大浓度 ($C_{\max}$) 的时间在 60~75 min, 而 HPC-M 延迟至 75 min 后, 与初始药物浓度相比, PVP 溶液中 $C_{\max}$ 提高了 5.75%。HPC-M 溶液中提高 6.13%, HPMC-60SH-4000 溶液中提高 4.21%。空白对照、F68、MC、PVP、HPC-M 和 HPMC-60SH-4000 在 8 h 时溶液中 OST 浓度分别为

初始浓度的 28.0%、32.5%、43.3%、40.8%、34.7% 和 45.2%，其中 HPMC-60SH-4000 的析晶抑制作用最为明显。

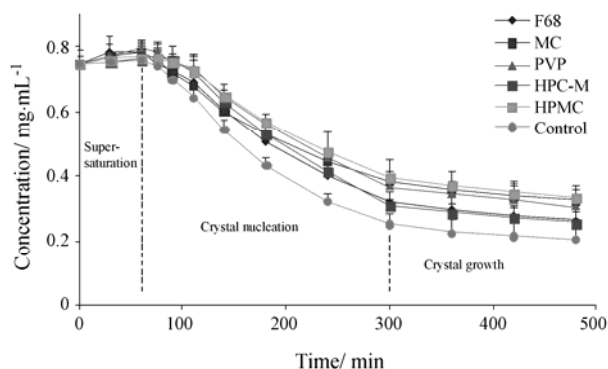


Figure 1 Inhibitory effects of different types of water-soluble polymers on the recrystallization of osthole (OST) supersaturated solution. $n = 3$, $\bar{x} \pm s$

2 不同黏度 HPMC-60SH 对药物结晶的抑制作用

按照抑晶实验方法进行测定, 以溶液药物浓度对时间作图, 结果见图 2。空白对照组、黏度为 50、4 000 和 10 000 的 HPMC-60SH 组中, 药物达到 $C_{\max}$ 与初始浓度相比分别提高约 1.2%、5.5%、3.4% 和 4.3%。空白对照组中药物达到 $C_{\max}$ 时间在 60 min 内, 而 HPMC-4000 组中药物达到 $C_{\max}$ 时间延迟至 75 min 左右。480 min 时药物浓度分别下降到 C_0 的 28.0%、34.7%、44.2% 和 38.5%, 随后曲线趋于平缓。结果表明高分子材料的黏度和结晶形成抑制作用并非正相关, 这是因为水溶性高分子材料抑制药物晶体析出的机制为高分子表面形成水化膜并吸附于药物晶体上, 这种水化膜形成屏障保护, 防止药物微晶的聚集合并。对于 HPMC-60SH-50, 其体系中低聚合度的分子占有较大比例, 重均分子量只有 6.3×10^4 , 因此高分子链长度较短, 抑制微晶聚集合并的能力较弱; 而对于高黏度的材料 HPMC-60SH-10000, 虽然其组成中高聚合度的比例很大, 重均分子量达到 2.2×10^5 , 但由于分子链过长, 可能对药物微晶的聚集合并起到架桥作用, 因此抑制晶体形成作用微弱。从析晶曲线上看 480 min 内 HPMC-60SH-4000 抑制药物结晶效果最优。

3 不同浓度 HPMC-60SH-4000 对药物结晶的抑制作用

不同浓度 HPMC 对药物结晶的抑制作用见图 3。结果表明, 浓度对于析晶曲线的影响与黏度相似, 低浓度和高浓度 HPMC 的抑制析晶作用不如中等浓度的高分子溶液。这是由于高分子材料浓度发生变化,

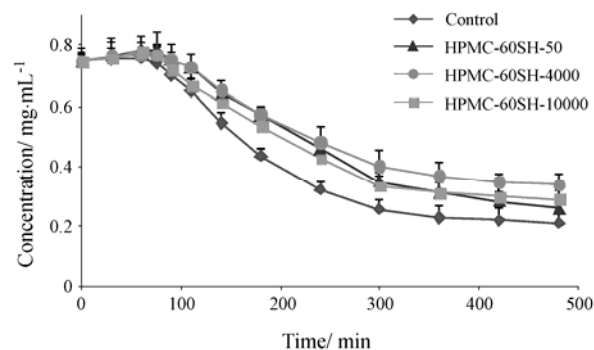


Figure 2 Inhibitory effects of different viscosity of HPMC-60SH on the recrystallization of OST supersaturated solution. $n = 3$, $\bar{x} \pm s$

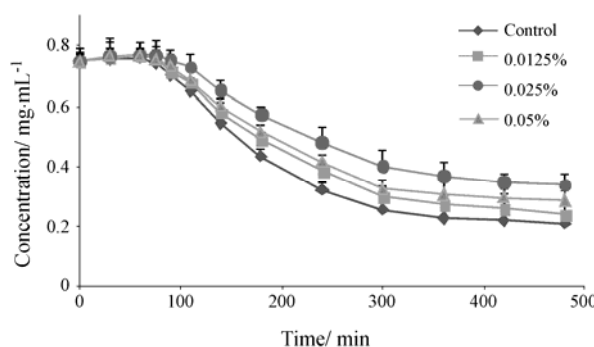


Figure 3 Inhibitory effects of various concentration of HPMC-60SH-4000 on the recrystallization of OST supersaturated solution. $n = 3$, $\bar{x} \pm s$

导致单位体积溶液中高分子数量的增多, 由于高分子的抑晶作用需要溶液中的高分子靠近药物微晶并形成吸附, 因此随着高分子浓度增大, 药物微晶之间相互聚集合并的几率提高, 当 HPMC 浓度达到 0.05% 时, 90 min 后 OST 溶液浓度的降低明显快于浓度为 0.025% 的溶液。从 240 min 到 480 min 时, 0.025% HPMC 溶液和 0.05% HPMC 溶液中药物浓度分别下降了 13% 和 19.6%, 表明中等浓度 HPMC 对于抑制晶体析出的效果较理想。

4 不同取代度 HPMC 对药物结晶的抑制作用

分别配制蛇床子素与 HPMC-60SH-4000 和 HPMC-90SH-4000 的混合水醇溶液, 按照抑晶实验方法进行测定, 以溶液药物浓度对时间作图。结果表明, 不同取代度 HPMC 对药物结晶抑制作用各异 (图 4), HPMC-90SH-4000 对 OST 结晶的抑制作用明显弱于 HPMC-60SH-4000。

5 药物结晶动力学

由药物析晶曲线可知, 在 75 min 左右药物达到最大过饱和浓度, 随之产生药物的晶体析出, 在极短时间内生成大量微小晶核, 而此晶核会充当药物结晶

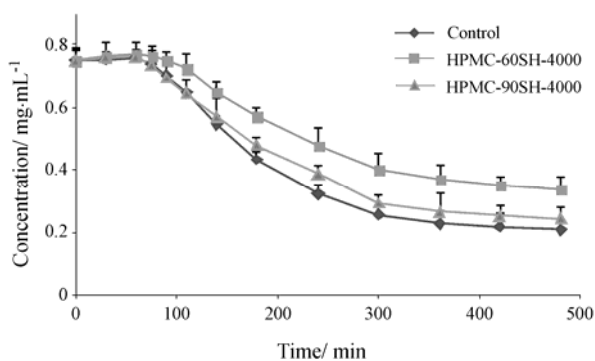


Figure 4 Inhibitory effects of different types of HPMC on the recrystallization of OST supersaturated solution. ($n = 3$, $\bar{x} \pm s$)

的品种, 导致溶液中的药物吸附并结晶于其上, 使药物浓度快速降低, 此过程对应析晶曲线中 90~300 min 区域。随着时间推移, 溶液中的药物浓度与晶体表面区域形成的浓度梯度持续降低, 药物只能缓慢靠近并吸附于晶体表面, 使晶体长大, 此过程对应析晶曲线中 300~480 min 区域。通过对药物浓度-时间曲线的回归方程结果可知, 药物的结晶动力学可以用一级反应速率方程表示:

$$C = C_0 e^{-K_1 t}$$

式中 C_0 为溶液中 OST 质量浓度 ($\text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$); C 为时间 t 时溶液中 OST 的质量浓度 ($\text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$); t 为药物结晶时间 (h); K_1 为晶核生长速率常数。同样, 药物的晶体生长速率也符合一级反应方程, K_2 表示晶体生长速率常数。根据指数方程作图结果见图 5。

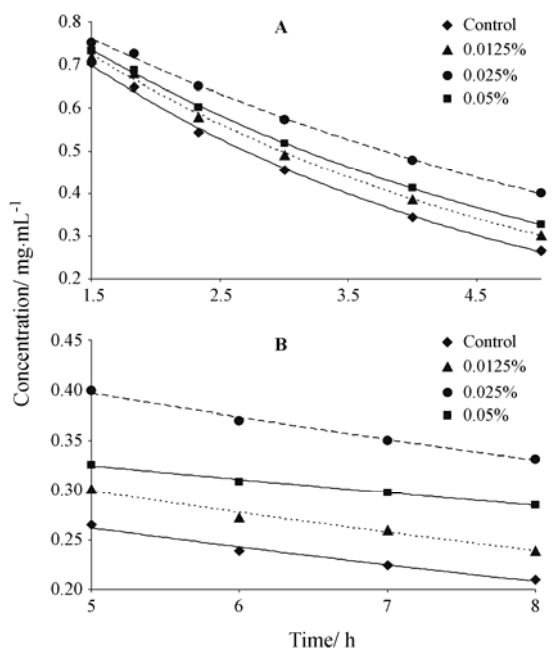


Figure 5 Exponential curves of crystal nucleation (A) and crystal growth (B) in the presence of different HPMC-60SH-4000 concentrations

从表 1 和表 2 可以看出不同浓度和不同黏度的 HPMC 对于 OST 结晶过程影响有显著差异。随着 HPMC 浓度的增加, 对于抑制药物晶核形成的动力学过程并非正相关, 3 个不同浓度的高分子溶液的抑制晶核形成速率强弱为 $K_{0.025\%} > K_{0.05\%} > K_{0.0125\%} > K_{\text{空白}}$ 。而对于抑制药物晶体的增长则具有明显的正相关性为 $K_{0.05\%} > K_{0.025\%} > K_{0.0125\%} > K_{\text{空白}}$ 。不同黏度的 HPMC 对晶核形成速率常数影响最大的是 HPMC-60SH-4000, 晶核增长速率常数 K_1 为 0.1746 h^{-1} , 与空白对照相比晶核形成速率下降约 38%。而对于 0.025% 的 HPMC-60SH-4000 和 HPMC-60SH-10000, 药物晶体增长速率常数 (K_2) 分别为 0.0615 h^{-1} 和 0.0492 h^{-1} , 与空白对照相比分别下降 19.6% 和 35.7%。

不同种类水溶性高分子材料对于结晶过程影响各异。根据表 2 不同材料抑制药物晶核形成强弱依次为: HPMC-60SH-4000 > MC-100 > PVP > HPMC-60SH-50 > HPMC-60SH-10000 > F68 > HPC-M。而抑制药物晶体增长强弱依次为: HPMC-60SH-10000 > MC-100 > F68 >

Table 1 Effect of HPMC-60SH-4000 concentration on drug crystallization kinetics

HPMC-60SH-4000 concentration (w/v)/%	Crystallization kinetics	K/h^{-1}	r
0	K_1 $\ln c = 0.0636 - 0.2809t$	0.2809	0.9986
	K_2 $\ln c = -0.9569 - 0.0765t$	0.0765	0.9855
0.0125	K_1 $\ln c = 0.0587 - 0.2515t$	0.2515	0.9984
	K_2 $\ln c = -0.8341 - 0.0748t$	0.0748	0.9835
0.025	K_1 $\ln c = 0.0059 - 0.1746t$	0.1746	0.9982
	K_2 $\ln c = -0.6176 - 0.0615t$	0.0615	0.9922
0.05	K_1 $\ln c = 0.0496 - 0.2323t$	0.2323	0.9996
	K_2 $\ln c = -0.9076 - 0.0436t$	0.0436	0.9935

Table 2 Effect of different water-soluble polymers on drug crystallization kinetics. *Polymer concentration = 0.025%

Type of polymer*	Crystallization kinetics	K/h^{-1}	r
HPMC-60SH-50	K_1 $\ln c = 0.0709 - 0.2189t$	0.2189	0.9971
	K_2 $\ln c = -0.5596 - 0.0997t$	0.0997	0.9966
HPMC-60SH-4000	K_1 $\ln c = 0.0059 - 0.1746t$	0.1746	0.9982
	K_2 $\ln c = -0.6176 - 0.0615t$	0.0615	0.9922
HPMC-60SH-10000	K_1 $\ln c = 0.0289 - 0.2223t$	0.2223	0.9989
	K_2 $\ln c = -0.8547 - 0.0492t$	0.0492	0.9956
PVP	K_1 $\ln c = 0.0523 - 0.2084t$	0.2084	0.9985
	K_2 $\ln c = -0.8246 - 0.0634t$	0.0634	0.9983
F68	K_1 $\ln c = 0.00497 - 0.2392t$	0.2392	0.9993
	K_2 $\ln c = -0.0881 - 0.0591t$	0.0591	0.9967
MC-100	K_1 $\ln c = 0.0701 - 0.1807t$	0.1807	0.9969
	K_2 $\ln c = -0.6754 - 0.0569t$	0.0569	0.9955
HPC-M	K_1 $\ln c = 0.1345 - 0.2573t$	0.2573	0.9988
	K_2 $\ln c = -0.6866 - 0.0623t$	0.0623	0.9997

HPMC-60SH-4000 > HPC-M > PVP > HPMC-60SH-50。

6 药物体外溶出

空白对照与不同高分子溶液中结晶析出的蛇床子素在 pH 1.2 盐酸溶液和 pH 6.8 磷酸盐缓冲液中的体外溶出曲线见图 6。如图可知, 与空白对照相比, 在 120 min 时不同高分子溶液中结晶析出药物的体外溶出均有不同程度的提高。在 pH 1.2 盐酸中, 50 min 时不同药物结晶累积溶出分别为: 空白对照 (45.6%), F68 (66.1%), PVP (68.8%), HPC-M (78.4%) 和 HPMC-60SH-4000 (78.7%); 120 min 时不同高分子溶液中结晶药物的累积溶出均大于 95%, 而空白对照只达到 65.1%。在 pH 6.8 磷酸盐缓冲液中, 药物结晶的溶出行为与 pH 1.2 盐酸中药物溶出情况基本一致。120 min 时不同药物结晶累积溶出分别为: 空白对照 (53.9%), F68 (79.7%), PVP (73.3%), HPC-M (82.7%) 和 HPMC-60SH-4000 (95.3%)。结果表明 HPMC 对于难溶性药物的溶出促进作用最为明显。

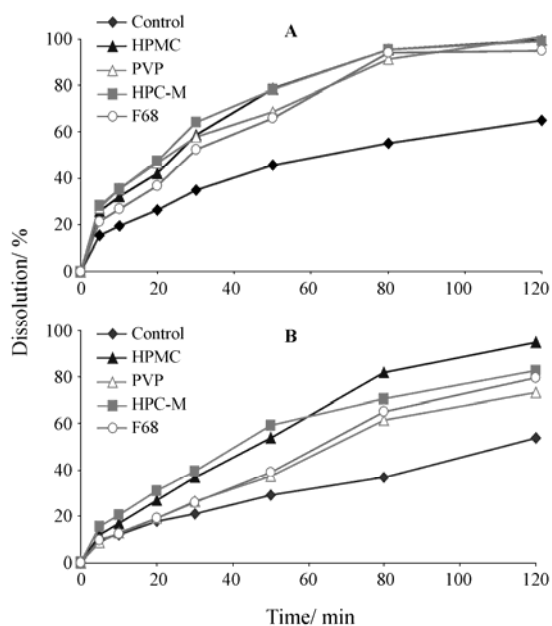


Figure 6 Dissolution curve of drug precipitated particles in pH 1.2 HCl solutions (A) and pH 6.8 phosphate buffers (B). ($n = 6$)

讨论

药物结晶动力学的研究, 有助于研究高分子材料对药物结晶过程的影响。蛇床子素晶体形成主要包括以下一些过程^[13]: 药物溶液 → 药物饱和溶液 (I) → 药物过饱和溶液 (II) → 药物分子簇 (III) → 药物结晶核 (IV) → 药物晶体长大 (V)。通过对抑晶曲线分析得到的结果综合了 I ~ V 的药物结晶过程。曲线中上升部分对应结晶过程的 I 和 II, 其结果表

明高分子材料提高了药物在溶液中的过饱和程度和维持药物溶液过饱和状态的能力。而曲线下降部分则对应结晶过程的 III ~ V。通过结晶动力学的方法分析抑晶曲线实际上是对结晶过程 IV 和 V 的研究。

高分子材料对于晶体生长的抑制作用也是复杂的, 不同种类的材料对药物晶体生长各阶段的作用和影响结果不同, 如图 1 中 PVP 对于结晶过程 I ~ III 的抑制作用优于相同浓度 HPMC-60SH-4000, 而通过结晶动力学分析结晶过程 IV 和 V 发现 HPMC-60SH-4000 对于结晶核形成和晶粒成长的抑制作用明显大于相同浓度 PVP; 另外, 高浓度的 HPMC 溶液对于结晶过程 I ~ III 的抑制作用较弱, 过高浓度甚至产生促进作用, 对于结晶过程 IV 的抑制作用也并不明显, 但对结晶过程 V 的抑制作用却明显优于其他高分子材料。

OST 析晶曲线呈类抛物线趋势。由于单位时间内晶核形成增长速度明显快于晶体的增长速度, 瞬时反应速率变化趋势 (单位时间内药物浓度变化的趋势) 由小到大, 然后再逐渐变小, 这与曲线上 75 min 后每一点的切线斜率一致, 因此会形成抛物线趋势。而结晶动力学的研究表明: 当高分子溶液浓度较低时, 一定范围内随浓度增大结晶速率常数 K 减小, 当浓度超过某个范围后 K_2 仍然随浓度增加而减小, 而 K_1 则逐渐增大。这可能是由于在晶核形成增长过程中 (过程 IV), 高分子溶液对 OST 溶液中晶体析出的抑制作用的增长速度小于结晶核形成数量的增长速度, 因此表现出抑制 OST 晶体析出能力的减弱, 甚至可能促进晶体析出。而结晶核数量的增加对于晶体生长速度的减慢有一定程度的促进作用, 因此在高黏度和高浓度的高分子材料中, 晶体形成数量较多但粒径很小。

研究表明, 难溶性药物在 120 min 时析出结晶时, 高分子一方面可以抑制难溶性药物的析晶过程, 另一方面可以吸附于已析出药物晶体上, 不同种类的高分子材料在药物晶体上的吸附比例和吸附状态具有很大差异, 导致药物的晶体形态, 晶体大小发生显著变化^[14]。作者通过显微观察发现, 不同种类高分子吸附药物晶体形态及大小确实存在显著差异, 其结果与前期研究报道基本一致。由于高分子材料的这种吸附作用, 提高了难溶性药物结晶表面的润湿性能, 因此可以改善难溶性药物的溶出速率。而本实验中蛇床子素结晶的体外溶出结果也符合该结论。在给定的时间内, 表面吸附了高分子材料的药物结晶的溶出速率和累计溶出比例明显高于未吸附高分子

材料的药物, 提示该方法可能会成为一种提高难溶性药物生物利用度的手段。

References

- [1] Zhang Z, Chen BL, Wang K, et al. Pharmacokinetics and relative bioavailability of probucol inclusion complex capsule in healthy dogs [J]. Acta Pharm Sin (药学报), 2007, 37: 210–213.
- [2] Zhang HY, Ping QN, Guo JX, et al. Pharmacokinetics of breviscapine and its β -cyclodextrin complex in rats [J]. Acta Pharm Sin (药学报), 2005, 40: 563–567.
- [3] Xia XJ, Tao ZH, Ren Y, et al. Preparation and *in vitro* study of buagafuran solid dispersion [J]. Acta Pharm Sin (药学报), 2008, 43: 548–552.
- [4] Li FQ, Hu JH, Wang H, et al. Relativities between lattice changes and the function of dissolution improvement of poorly soluble drug silymarin based upon PEG6000 solid dispersion system [J]. Acta Pharm Sin (药学报), 2002, 37: 294–298.
- [5] Zhang YL, Lin WH, Wang L, et al. Improvement of dissolution rate and oral bioavailability of poorly water soluble drug-nitrendipine [J]. J Shenyang Pharm Univ (沈阳药科大学学报), 2007, 24: 1–8.
- [6] Markus V, Klaus K, Jennifer BD. Dissolution improvement of four poorly water soluble drugs by cogrinding with commonly used excipients [J]. Eur J Pharm Biopharm, 2008, 68: 330–337.
- [7] Hajime K, Tetsuro H, David EA, et al. Effect of polymer type on the dissolution profile of amorphous solid dispersions containing felodipine [J]. Eur J Pharm Biopharm. 2008, 70: 493–499.
- [8] Lechuga-Ballesteros D, Rodriguez-Hornedo N. Effects of molecular structure and growth kinetics on the morphology of L-alanine crystals [J]. Int J Pharm, 1995, 115: 151–160.
- [9] Lechuga-Ballesteros D, Rodriguez-Hornedo N. The influence of additives on the growth kinetics and mechanism of L-alanine crystals [J]. Int J Pharm, 1995, 115: 139–149.
- [10] Raghavan SL, Trividic A, Davis AF, et al. Crystallization of hydrocortisone acetate: influence of polymers [J]. Int J Pharm, 2001, 212: 213–221.
- [11] Sun XB, Ye JQ. Studies on the Preparation of Inclusion Complexes of Osthol- β -Cyclodextrin and Absorption Through Nasal Membrane and Skin [D]. Beijing: Beijing University of Chemical Technology, 2007.
- [12] Ma YM. Pharmacological progress and formulation development of osthol [J]. Chin J Mod Drug Appl (中国现代药物应用), 2008, 2: 112–114.
- [13] Zhang XN, Yu P, Luo YB. Study on kinetics of formation of CaCO_3 crystal by solution conductivity measurement [J]. Chin J App Chem (应用化学), 2004, 21: 187–191.
- [14] Anne Z, Anna MF, Michiel RE, et al. Adsorption of pharmaceutical excipients onto microcrystals of siramesinehydrochloride: effects on physicochemical properties [J]. Eur J Pharm Biopharm, 2009, 71: 109–116.