

大川芎方多元释药系统的体外释药特征和大鼠体内药动学研究

魏元锋^{1*}, 张 宁², 林 晓^{3,4}, 冯 怡⁴

(1. 中国药科大学中药学院, 江苏 南京 211198; 2. 上海中医药大学科学技术实验中心, 上海 201203;
3. 上海中医药大学中药学院, 上海 201203; 4. 上海中医药大学中药现代制剂技术教育部工程研究中心, 上海 201203)

摘要: 本文评价了大川芎方多元释药系统 (Da Chuanxiong Fang multiunit drug delivery system, DCXFMDDS) 体内外释药特点。以已知的有效成分阿魏酸 (ferulic acid, FA) 与洋川芎内酯 I (senkyunolide I, SI) 为指标成分, 采用 HPLC 法测定其含量, 比较了 DCXFMDDS 与大川芎片的体外释药特征, 以及与大川芎方效应组分 (Da Chuanxiong Fang active fraction, DCXFAP) 的大鼠体内药动学特征。结果表明, DCXFMDDS 中 FA 在体内外具有明显的缓释作用, 而 SI 在体内外均能快速释药, 两种物质体外释药特征及其机制均不相同, 但体内吸收程度 (以 AUC 表征) 均好于 DCXFAP 组。DCXFMDDS 改变了不同化学成分在体内外释药特征, 可能是其起效快、药效好、药效维持时间长的原因之一。

关键词: 大川芎方; 多元释药系统; 阿魏酸; 洋川芎内酯 I; 体外释药度; 药代动力学

中图分类号: R969.1

文献标识码: A

文章编号: 0513-4870 (2011) 09-1150-06

Release characteristics *in vitro* and pharmacokinetics of Da Chuanxiong Fang multiunit drug delivery system in rats

WEI Yuan-feng^{1*}, ZHANG Ning², LIN Xiao^{3,4}, FENG Yi⁴

(1. College of Traditional Chinese Medicine, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China;
2. Experimental Center for Science and Technology, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China;
3. College of Chinese Materia Medica, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China;
4. Engineering Research Center of Modern Preparation Technology of Traditional Chinese Medicine of Ministry of Education, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China)

Abstract: The drug release characteristics of Da Chuanxiong Fang multiunit drug delivery system (DCXFMDDS) *in vivo* and *in vitro* were evaluated. Ferulic acid (FA) and senkyunolide I (SI) were used as marker components, which were two of the effective components of Da Chuanxiong Fang. And their contents were determined by HPLC. Drug release characteristics *in vitro* of DCXFMDDS and Da Chuanxiong pills and pharmacokinetics characteristics of DCXFMDDS and Da Chuanxiong Fang active fraction (DCXFAP) in rats were compared. It was obvious that FA released from the DCXFMDDS in a sustained fashion but SI in a fast fashion both *in vitro* and *in vivo*. The releasing process and the releasing mechanism of FA and SI from DCXFMDDS were different, but the AUC value indicated that compared with DCXFAP the extent of absorption of FA and SI from DCXFMDDS was increased. Though from the same multiunit drug delivery system, FA and SI had different drug release characteristics both *in vitro* and *in vivo*, and that may be one of the reason why DCXFMDDS has the good properties such as rapid and long-lasting effect and high efficiency.

Key words: Da Chuanxiong Fang; multiunit drug delivery system; ferulic acid; senkyunolide I; drug release *in vitro*; pharmacokinetics

收稿日期: 2011-04-06.

基金项目: 上海市教育委员会科研创新项目 (09YZ117); 上海市教育委员会重点学科资助项目 (J5030).

*通讯作者 Tel: 1525175256, E-mail: weiyuanfengyuer@yeah.net

大川芎方多元释药系统 (DCXFMDDS) 是在现代中药复方多元释药系统理念^[1]指导下以治疗偏头痛的经典方剂大川芎方为模型复方制成的时间型现代中药复方多元释药系统, 该系统根据大川芎方作用特点及所含药味川芎、天麻中提取的效应组分的理化性质, 分别制成川芎速释及缓释微丸、天麻速释及缓释微丸, 各微丸通过优化配伍组合最终得到的最佳组方配比为天麻速释微丸: 天麻缓释微丸: 川芎速释微丸 = 1: 4.25: 6.5, 药效学研究表明, 与原方相比, 该释药系统既能快速降低硝酸甘油型偏头痛模型大鼠血浆中一氧化氮 (NO) 含量, 又能明显延长该作用的维持时间, 达到了起效快、药效好、药效维持时间长的目的^[2]。本文即以该系统中两个主要有效成分阿魏酸 (ferulic acid, FA) 与洋川芎内酯 I (senkyunolide I, SI) 为指标成分, 从体外释药及大鼠体内药代动力学角度探讨该释药系统体内外释药特点。

材料与方法

药品和试剂 DCXFMDDS (自制); 大川芎方效应组分 (DCXFAF, 自制); 大川芎片 (大连富生制药有限公司); FA 对照品 (批号: 0773-9910, 中国药品生物制品检定所); SI 对照品 (自制, 纯度 > 96%); 香豆素对照品 (Sigma 公司产品); 甲醇 (色谱纯, Sigma 公司产品); 水为超纯水; 其他试剂均为分析纯。

仪器 高效液相色谱仪 (LC-20AB 型, 日本岛津公司), 配有 SPD-M20A 型 DAD 检测器, 二元梯度泵, SIL-20A 型自动进样系统, LC Solution 色谱工作站; RCZ-6C2 型药物溶出度仪 (上海黄海药检仪器有限公司)。

动物 SPF 级 SD 大鼠, 体重 250 g 左右, 雌雄各半, 由上海中医药大学实验动物中心提供, 合格证号 SCXK (沪) 2009-0018。

体外释药研究

色谱条件 采用 C₁₈ 反相色谱柱 (250 mm × 4.6 mm, 5 μm), 流动相甲醇 (A) - 1% 冰醋酸 (B) 梯度洗脱, 洗脱条件: 0~35 min, 5%~35% A; 35~50 min, 35%~80% A; 50~60 min, 80% A; 60~65 min, 80%~5% A。流速 1 mL·min⁻¹, 柱温 25 °C, FA 检测波长 322 nm, SI 检测波长 276 nm。

释放介质的配制^[3] 人工胃液 (0.1 mol·L⁻¹ HCl) 的配制: 精密量取浓盐酸 18.8 mL, 加入去离子水 2 L, 超声混匀, 即得。人工肠液的配制: 精密称取磷酸三钠 38.01 g, 置 250 mL 量瓶, 以去离子水溶解并稀释至刻度, 超声混匀, 得 0.2 mol·L⁻¹ 磷酸钠溶液, 取该

溶液 250 mL 与 0.1 mol·L⁻¹ HCl 溶液 750 mL 混合, 超声混匀, 即得 pH 值为 6.8 的人工肠液。各释放介质临用前超声脱气 30 min。

释放度实验 取 DCXFMDDS 及大川芎片采用转篮法进行体外释放度实验, DCXFMDDS 释药时间较长, 前 2 h 以人工胃液为释放介质, 之后换成人工肠液为释放介质^[4,5], 取样时间点设定在 0.25、0.5、1、2、3、4、6、8、10、12、18 和 24 h; 大川芎片在 1 h 内即能完全崩解, 因此, 其释放介质选择单一的人工胃液, 取样时间点设定在 0.25、0.5、0.75、1 和 2 h。溶出液用 0.22 μm 微孔滤膜滤过, 采用高效液相色谱仪测定各指标成分的峰面积, 计算释放度, 绘制释放度曲线, 拟合实验结果。

药代动力学研究

色谱条件 采用 C₁₈ 反相色谱柱 (250 mm × 4.6 mm, 5 μm), 流动相: 甲醇 (A) - 1% 冰醋酸 (B) 梯度洗脱, 洗脱条件: 0~10 min, 2.5% A; 10~20 min, 2.5%~28% A; 20~50 min, 28%~75% A; 50~60 min, 75%~80% A; 60~65 min, 80%~2.5% A。流速 1 mL·min⁻¹, FA、SI 检测波长分别为 322 和 276 nm, 柱温 25 °C, 进样量 20 μL。

标准溶液的制备 精密称取 FA 对照品 4.21 mg, SI 对照品 20.60 mg 和香豆素对照品 5.41 mg, 分别置 10 mL 量瓶。FA 和 SI 分别加甲醇及超纯水定容至刻度, 摇匀, 得质量浓度为 421 和 2 060 ng·μL⁻¹ 的储备液。取上述储备液适量, 用超纯水稀释, 得各种不同浓度的两种对照品标准溶液。香豆素加甲醇 0.3 mL 助溶后, 加超纯水定容至刻度, 摇匀, 得质量浓度为 541 ng·μL⁻¹ 的香豆素储备液, 取该储备液适量, 以超纯水稀释 20 倍, 得 27.05 ng·μL⁻¹ 的香豆素标准液^[6]。

造模、给药与样品处理 SD 大鼠, 按体重编号, 随机分为 DCXFMDDS 组和 DCXFAF 组, 每组 6 只, 给药前禁食 12 h, 不禁水, 皮下注射硝酸甘油 (10 mg·kg⁻¹) 造模^[7], 30 min 后眼眶后静脉丛取空白血 0.3 mL, 按照生药 35 g·kg⁻¹ 的剂量分别灌胃给予 DCXFMDDS 微丸 (0.94 g·kg⁻¹) 及 DCXFAF 混悬水液 (10 mL·kg⁻¹), 分别于给药后 5、10、15、30、45、60、90、120、180、240、360、480 和 600 min 同法取血 0.3 mL, 置于肝素化塑料离心管中, 轻轻混匀, 4 000 r·min⁻¹ 离心 10 min, 分离血浆, 取血浆 100 μL 置 1.5 mL 离心管, 各加入内标物香豆素标准液 10 μL, 涡旋混匀, 再加入 70% 高氯酸 20 μL^[8], 涡旋 30 s, 12 000 r·min⁻¹ 离心 10 min, 取上清液待测。

数据处理 实验数据采用 3P97 药动力学软件进行

处理, FA 及 SI 均为二室模型, 权重值均为 $1/C/C$, 以 SPSS16.0 统计软件对 DCXFMDDS 组及 DCXFAP 组中 FA 及 SI 的药动力学参数进行双侧 t 检验。

结果

1 体外释药度

1.1 标准曲线的绘制与方法学验证 精密称取 FA 与 SI 对照品适量, 加甲醇-1%冰醋酸 (35:65) 混合液制成 FA、SI 分别为 0.12 和 0.91 $\text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的混合对照品溶液。精密吸取混合对照品溶液 1、4、8、12、16 和 20 μL , 注入液相色谱仪, 按体外释药研究色谱条件测定峰面积, 以进样量 (C , μg) 为横坐标, 色谱峰面积 (A) 为纵坐标, 进行线性回归。FA 回归方程为 $A = 64\,535C - 47\,729$, 相关系数 $r = 1.000\,0$, 线性范围为 0.12~2.44 μg ; SI 回归方程为 $A = 5.07 \times 10^8 C + 179\,898.1$, 相关系数 $r = 1.000\,0$, 线性范围为 0.91~36.32 μg 。取同一混合对照品溶液, 按上述色谱条件测定峰面积, 重复测定 5 次, FA 峰面积 RSD 为 0.17%, SI 峰面积 RSD 为 0.04%, 表明方法精密度良好。重复性测定发现, FA 峰面积 RSD 为 0.83%, SI 峰面积 RSD 为 1.51%, 方法重复性良好。取供试品, 测定 48 h 内稳定性, 结果表明, FA 48 h 内峰面积 RSD 为 1.70%, SI 48 h 内峰面积 RSD 为 0.05%, 表明样品溶液在 48 h 内稳定。回收率测定结果表明, FA 平均加样回收率为 101.15% (RSD = 1.52%), SI 平均加样回

收率为 99.07% (RSD = 2.46%), 本法准确、可靠。专属性研究结果表明, 供试品中其他成分对 FA 及 SI 的含量测定均无干扰 (图 1)。

1.2 DCXFMDDS 体外释药特征 DCXFMDDS 与大川芎片中 FA、SI 体外释药曲线见图 2。

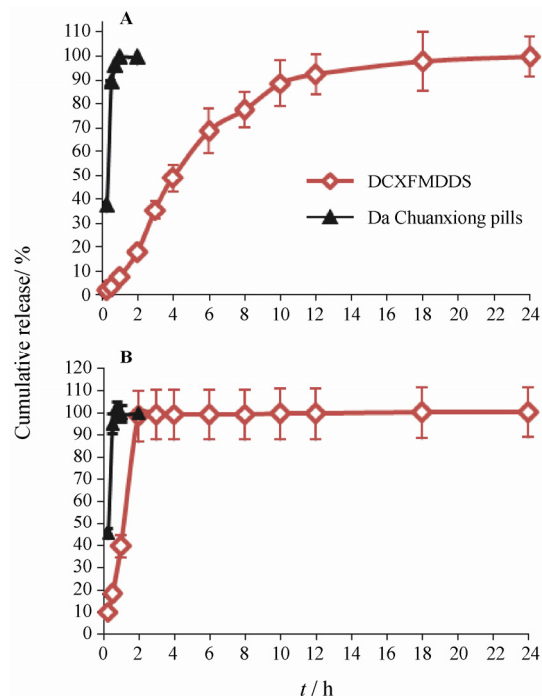


Figure 2 Drug release curve of Da Chuanxiong Fang multiunit drug delivery system (DCXFMDDS) and Da Chuanxiong pills ($n = 6$). A: FA release curve; B: SI release curve

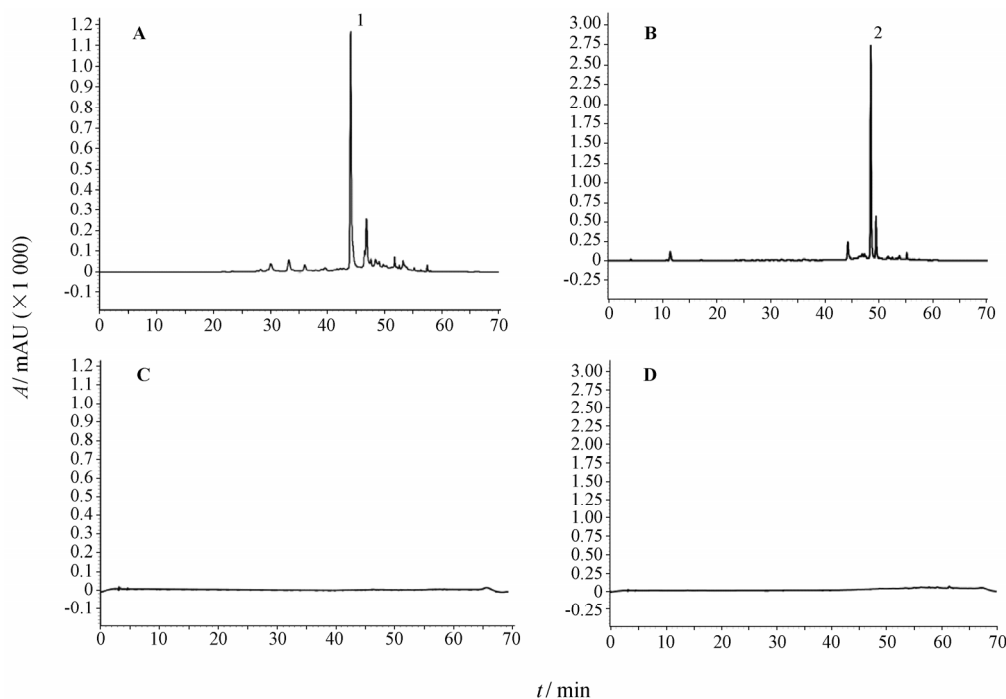


Figure 1 The HPLC chromatograms of ferulic acid (FA) and senkyunolide I (SI). A: Sample at 322 nm; B: Sample at 276 nm; C: Blank at 322 nm; D: Blank at 276 nm. Peak 1: FA; Peak 2: SI

1.3 DCXFMDDS 中 FA、SI 体外释放度模型拟合及释药机制分析 对体外释放度数据进行单指数模型、Weibull 分布模型、Higuchi 模型和 Ritger-Peppas 模型拟合^[9], 结果见表 1。

2 药动学研究

2.1 方法专属性 按血浆样品处理方法操作, 图 3 是不同来源样品的色谱图。结果表明, 血浆中内源性杂质不干扰 FA、SI 的含量测定, 内标物及 FA、SI 峰形良好。

2.2 线性范围与检测限 FA 标准曲线的制备: 取大鼠空白血浆 100 μL , 加入不同浓度的 FA 标准液及香豆素标准液, 配制 4.5、50.0、100.0、500.0、1 000.0、2 000.0 和 2 760.7 $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的 FA 血浆样品, 按照血浆样品处理方法进行操作, 建立标准曲线。以 FA 与内标的峰面积比 (Y) 对 FA 浓度 (X) 作线性回归, 所

得回归方程为 $Y = 0.526X - 1.632$, $r = 0.999\ 8$, 在 0.090~55.214 ng 内线性关系良好。

SI 标准曲线的制备: 同法操作, 所配制的 SI 质量浓度分别为 5.0、50.1、100.0、501.1、1 000.1、2 000.0、4 000.5 和 5 999.6 $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。以 SI 与内标的峰面积比 (Y) 对 SI 浓度 (X) 作线性回归, 所得回归方程为 $Y = 9\times 10^{-5}X + 0.004$, $r = 0.999\ 5$, 在 0.100~119.992 ng 内线性关系良好。

2.3 精密度及稳定性 取空白血浆 100 μL , 制备线性范围内高、中、低 3 个质量浓度样品 (FA: 2 760.0、500.0、5.0 $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$, SI: 6 000.0、3 000.0、10.0 $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$), 按血浆样品处理方法操作, 每个浓度平行做 5 份, 测定 FA、SI 日内精密度, FA 高、中、低日内 RSD 分别为 1.13%、0.48%和 4.73%, SI 高、中、低日内 RSD 分别为 1.26%、3.93%和 11.01%; 同法制备高、中、

Table 1 Results of release curve fitting

Index component	Model	Fitting equation	r
FA	Single exponential model	$M_t / M_\infty = 1 - e^{0.224\ 9\ t}$	0.997 7
	Weibull model	$\ln[1 / (1 - M_t / 100)] = 1.376\ 7 \ln t - \ln 1.542\ 8$	0.997 4
	Higuchi model	$M_t / M_\infty = 26.462\ 8\ t^{1/2} - 9.716\ 6$	0.949 8
	Ritger-Peppas equation	$M_t / M_\infty = 9.275\ 8\ t^{0.960\ 3} + 2.227\ 4$	0.974 6
SI	Single exponential model	$M_t / M_\infty = 1 - e^{0.732\ 0\ t}$	0.861 2
	Weibull model	$\ln[1 / (1 - M_t / 100)] = 1.198\ 8 \ln t - \ln 1.298\ 7$	0.909 7
	Higuchi model	$M_t / M_\infty = 13.865\ 8\ t^{1/2} + 34.844\ 3$	0.636 6
	Ritger-Peppas equation	$M_t / M_\infty = 44.795\ 7\ t^{0.361\ 0} + 3.802\ 1$	0.788 1

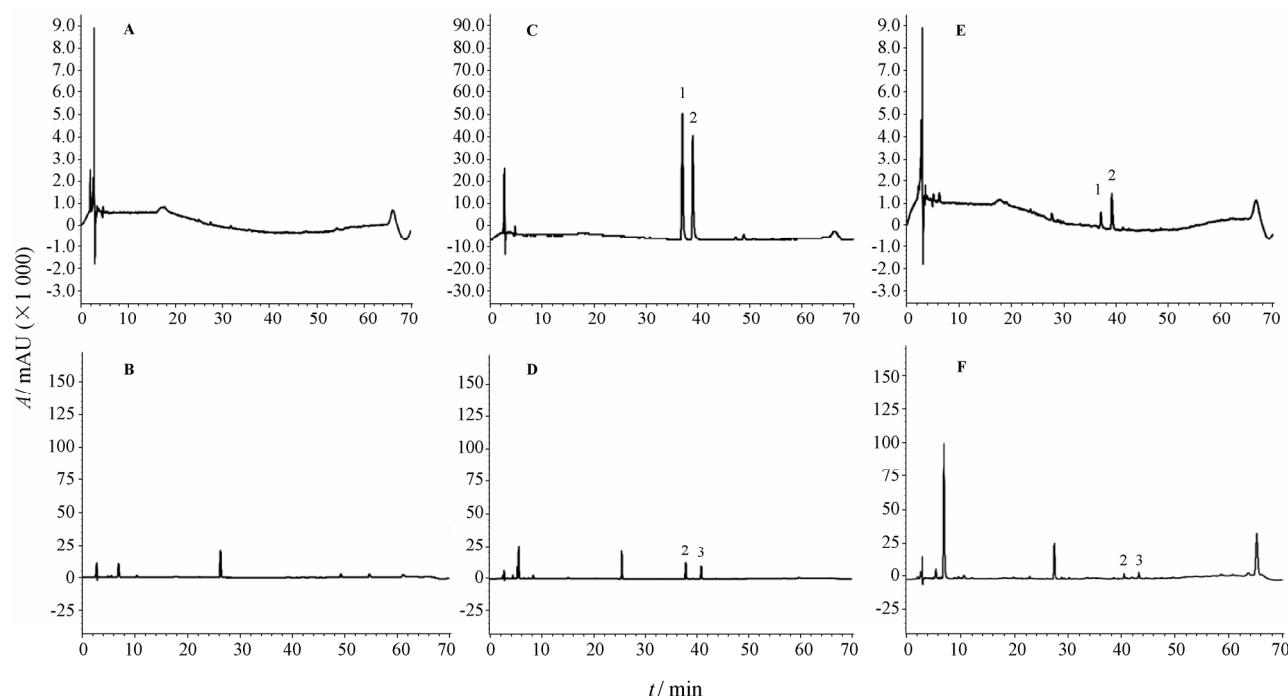


Figure 3 HPLC chromatograms of blank plasma (A: 322 nm, B: 276 nm), blank plasma spiked with FA (SI) and internal standard coumarin (C: 322 nm (FA), D: 276 nm (SI)), rat plasma sample obtained after ig DCXFMDDS and Da Chuanxiong Fang active fraction (DCXFADF) (E: 322 nm, F: 276 nm). Peak 1: FA; Peak 2: Coumarin; Peak 3: SI

低 3 个质量浓度样品, 0~2 °C 放置 5 天, 每天测定 1 次, FA 高、中、低日间 RSD 分别为 3.67%、4.70% 和 13.96%, SI 高、中、低日间 RSD 分别为 7.39%、8.97% 和 6.52%。血浆样品处理后 2 °C 保存, 放置 5 天, 记录各指标成分及内标物峰面积变化, 计算得 FA、SI 与内标物峰面积比值的 RSD 分别为 9.10%、4.27%; 血浆样品反复冻融 5 次, 进样测定每次冻融后各指标成分及内标物峰面积变化, 计算得 FA、SI 与内标物峰面积比值的 RSD 分别为 5.72% 和 5.20%, 样品稳定性良好。

2.4 回收率 取空白血浆 100 μL , 制备线性范围内高、中、低 3 个质量浓度样品 (FA: 2 760.0、500.0、5.0 $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$, SI: 6 000.0、3 000.0、10.0 $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$), 按照血浆样品处理方法操作, 分别测定 FA、SI 色谱峰面积, 并与相应浓度对照品溶液直接进样的色谱峰面积相比, 计算回收率, 每个浓度平行做 5 份。FA 高、中、低 3 种浓度回收率分别为 92.64% (RSD = 10.19%)、102.71% (RSD = 6.52%) 和 80.41% (RSD = 6.04%), SI 高、中、低 3 种浓度回收率分别为 113.57% (RSD = 2.38%)、109.93% (RSD = 1.56%) 和 100.86% (RSD = 10.32%), 回收率良好。

2.5 血药浓度经时曲线及药动学参数 单剂量口服 DCXFMDDS 与 DCXFAP 后 FA 与 SI 平均血药浓度-时间曲线见图 4, 各组 FA、SI 药动学参数及统计分析结果见表 2、表 3。

Table 2 Pharmacokinetic parameters of FA after ig DCXFMDDS and DCXFAP. * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ vs DCXFAP group

Parameter	FA	
	DCXFMDDS	DCXFAP
K_a/min^{-1}	0.1248 ± 0.0694	0.1892 ± 0.0852
$t_{1/2(K_a)}/\text{min}$	7.3298 ± 4.1437	3.6256 ± 2.0800
$\text{AUC}/\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}\cdot\text{min}$	13823 ± 6831.09	12536 ± 5336.74
$t_{\text{peak}}/\text{min}$	$17.2622 \pm 8.6111^*$	7.6864 ± 2.7927
$C_{\text{max}}/\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$	$76920.6 \pm 47317.1^{**}$	382.76 ± 219.18
MRT/min	$328.28 \pm 156.45^{**}$	50.42 ± 18.49

Table 3 Pharmacokinetic parameters of SI after ig DCXFMDDS and DCXFAP

Parameter	SI	
	DCXFMDDS	DCXFAP
K_a/min^{-1}	0.1035 ± 0.0717	0.1732 ± 0.1639
$t_{1/2(K_a)}/\text{min}$	8.9248 ± 4.5371	6.7684 ± 4.1386
$\text{AUC}/\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}\cdot\text{min}$	$6.7791 \times 10^4 \pm 3.0711 \times 10^4$	$3.3714 \times 10^4 \pm 1.8621 \times 10^4$
$t_{\text{peak}}/\text{min}$	21.7233 ± 11.0016	16.2721 ± 9.3106
$C_{\text{max}}/\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$	508.42 ± 125.44	395.33 ± 130.36
MRT/min	157.87 ± 81.09	64.9678 ± 14.66

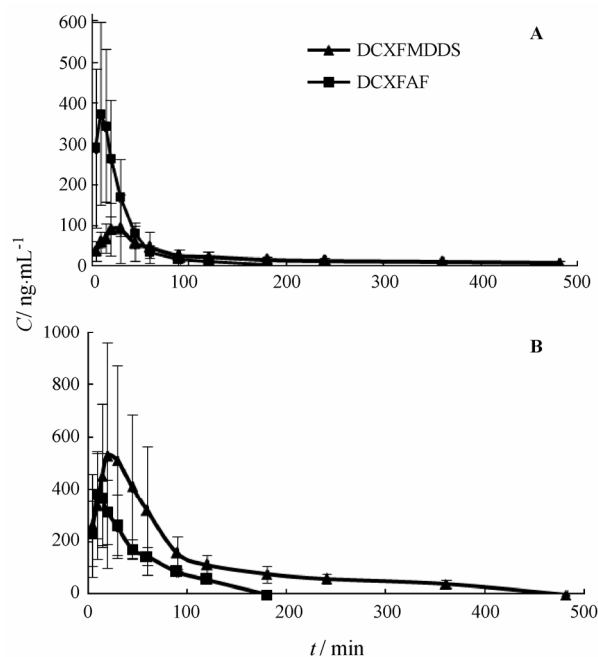


Figure 4 Mean plasma concentration-time curves of FA and SI in rats after ig DCXFMDDS and DCXFAP ($n = 6$). A: FA; B: SI

讨论

DCXFMDDS 与大川芎片中 FA、SI 体外释药特征有明显差异。大川芎片在 1 h 内完全崩解, FA、SI 均快速释放, 无缓释特征。DCXFMDDS 中 FA 释药时间可维持 12 h 以上, 在 12 h 内累积释放百分率 > 90%, 具有明显的缓释特征, 而 SI 释放速度较快, 2 h 内累积释放百分率可达 98% 以上, 与大川芎片中 SI 释放速度接近。DCXFMDDS 中 FA 的体外释放符合单指数模型 ($r = 0.9977$), 而 SI 的体外释放符合 Weibull 模型 ($r = 0.9097$)。Ritger-Peppas 方程式 $M_t / M_\infty = kt^n$, M_t / M_∞ 为 t 时间的累积释放百分数, k 为释放速率常数, 释放指数 n 为表征释放机制的特征参数, 当 $0.45 < n < 0.89$ 时药物的释放机制为非 Fick 扩散, 即扩散与溶蚀并存, 当 $n < 0.45$ 时为 Fick 扩散, 当 $n > 0.89$ 时为骨架溶蚀机制^[10], 因此, DCXFMDDS 中 FA 为骨架溶蚀机制 ($n = 0.9603$), SI 为 Fick 扩散机制 ($n = 0.3610$)。

药动学参数表明, DCXFMDDS 组与 DCXFAP 组中 FA 的 AUC 虽无显著性差异 ($P > 0.05$), 但 DCXFMDDS 组 AUC 亦有明显增大, 说明 DCXFMDDS 中 FA 的吸收程度好于 DCXFAP, 而 DCXFMDDS 组 FA 的 t_{peak} 及 MRT 与 DCXFAP 组相比显著延长 ($P < 0.05$, $P < 0.01$), C_{max} 显著降低 ($P < 0.01$), 表明与 DCXFAP 相比, DCXFMDDS 中 FA 体内滞留时间明显延长, 在体

内具有显著的缓释作用。DCXFMDDS 组 SI 的 AUC 显著高于 DCXFAP 组 ($P < 0.05$), 说明 DCXFMDDS 中 SI 的吸收程度显著好于 DCXFAP, 而 t_{peak} 、 C_{max} 及 MRT 均无显著性差异 ($P > 0.05$), 说明与 DCXFAP 相比, DCXFMDDS 中 SI 亦能快速释药, 无缓释特征。

DCXFMDDS 中各有效成分释药特征与药效作用之间存在必然的联系, 因此, 不同化学成分在 DCXFMDDS 中释药特征不同, 可能是该释药系统起效快、药效好、药效维持时间长的原因之一。天麻素亦为 DCXFMDDS 的药效物质基础之一, 但由于该物质吸收入血后色谱峰值较低, 定量困难, 本实验未对其释药特征作出评价, 可考虑采用 LC-MSⁿ 法提高检测灵敏度, 以准确定量。

References

- [1] Yang M, Feng Y, Xu DS, et al. Technical lines for advanced TCM drug release system [J]. World Sci Technol Mod Tradit Chin Med (世界科学技术-中医药现代化), 2006, 8: 10-15.
- [2] Wei YF. Construction of Da Chuanxiong Fang Multiunit Drug Delivery System and Its Quality Evaluation System (大川芎方多元释药系统及其质量评价体系的构建) [D]. Shanghai: Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, 2010.
- [3] State Pharmacopoeia Committee of the People's Republic of China (中华人民共和国药典) [S]. 2005 ed. Part II. Beijing: Chemical Industry Press, 2005: Append XD.
- [4] Zhang ZQ, Lu B. Fractional factorial design of oral colon-specific delivery metronidazole microspheres and its *in vitro* release [J]. Acta Pharm Sin (药学报), 2001, 36: 874-876.
- [5] Fu CD, Xu HN, Zhang Y. Preparation and *in vitro* release of 5-aminosalicylic acid time-controlled release pellets for colon-specific delivery [J]. Acta Pharm Sin (药学报), 2000, 35: 389-393.
- [6] Sun SR, Huang X, Ren P, et al. Quantitative analysis of ferulic acid in serum after oral administration of decoction of both Ligusticum chuanxiong and Salviae miltiorrhizae root in patients with blood stasis by HPLC [J]. Chin Tradit Herb Drugs (中草药), 2002, 33: 223-225.
- [7] Wang LL, Fan JP. The use of the model animals with migraine in studying of traditional Chinese medicine [J]. Chin Arch Tradit Chin Med (中华中医药学刊), 2007: 760-762.
- [8] Yuan Y, Lin X, Feng Y, et al. *In vivo* transmigration of anti-migrainous compounds from Ligusticum chuanxiong Hort [J]. Chin Pharm J (中国药学杂志), 2010, 45: 694-697.
- [9] Liu H, Pan WS, Nie SF, et al. Study on *in vitro* release empirical method and the release mechanism of budesonide colonic localization tablet [J]. Acta Pharm Sin (药学报), 2008, 43: 1147-1151.
- [10] Ling WQ. Biopharmaceutics and Pharmacokinetics (生物药剂学与药物动力学) [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2004.