

硫酸氢氯吡格雷片的制备及其处方工艺优化

孙霞^{1,2*}, 王雪^{1,2}, 郭庆明^{1,2}, 萧伟^{1,2#}(1.江苏康缘药业股份有限公司, 江苏连云港 222001; 2.中药制药过程新技术国家重点实验室, 江苏连云港 222001)

中图分类号 R943 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)31-4429-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.31.36

摘要 目的:制备硫酸氢氯吡格雷片并优化其处方工艺。方法:采用单因素试验联合相容性试验对片剂的填充剂、崩解剂、黏合剂、润滑剂和制备方法进行筛选;以黏冲情况和崩解时间的综合评分为指标,采用正交试验优选崩解剂[低取代羟丙基纤维素(L-HPC)]、润滑剂(氢化植物油和聚乙二醇6000)的用量,并进行验证;考察所制片剂与进口制剂(波立维)在水、pH 2.0 盐酸盐缓冲液、pH 4.5 磷酸盐缓冲液(PBS)、pH 6.8 PBS 中的溶出情况并进行影响因素试验。结果:采用干法制粒,最优处方(1 000片)为硫酸氢氯吡格雷97.8 g、甘露醇84 g、预胶化淀粉36 g、L-HPC 8 g、氢化植物油8 g、聚乙二醇6000 6 g;所制片剂压片无黏冲现象且崩解时间适中,其与波立维在4种溶出介质中溶出曲线均相似;影响因素试验结果与波立维比较无明显差异。结论:成功制得硫酸氢氯吡格雷片,且处方合理、工艺可行、质量稳定可控。

关键词 硫酸氢氯吡格雷片;处方;工艺;正交试验;优化

Preparation of Clopidogrel Bisulfate Tablets and Optimization of the Formulation and Technology

SUN Xia^{1,2}, WANG Xue^{1,2}, GUO Qing-ming^{1,2}, XIAO Wei^{1,2}(1.Jiangsu Kanion Pharmaceutical Co., Ltd., Jiangsu Lianyungang 222001, China; 2.State Key Lab of New-tech for TCM Manufacturing Process, Jiangsu Lianyungang 222001, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To prepare Clopidogrel bisulfate tablets, and to optimize its formulation and technology. METHODS: The single factor test and compatibility test were used to optimize the fillers, disintegrating agents, adhesive, lubricants and preparation technology; using sticking situation and disintegration time as indexes, the orthogonal test was used to optimize the amount of disintegrating agents [low substituted hydroxypropyl cellulose (L-HPC)], lubricants (hydrogenated vegetable oil and PEG6000), and the optimal technology was validated. The dissolution of prepared tablet and imported tablet (Plavix) in water, pH 2.0 hydrochlorate buffer, pH 4.5 phosphate buffer (PBS) and pH 6.8 PBS were investigated, and influential factor test was conducted. RESULTS: Clopidogrel bisulfate tablets were prepared with dry granulating. The optimal formulation (1 000 tablets) was as follows as clopidogrel bisulfate 97.8 g, mannitol 84 g, amylum pregelatinisatum 36 g, L-HPC 8 g, hydrogenated vegetable oil 8 g, PEG6000 6 g; no tablet compressing sticking situation was found in prepared tablets and it owned medium disintegration time; accumulative dissolution curves of prepared tablets in 4 kinds of medium were similar to those of Plavix; there were no significant difference in results of influential factor test between prepared tablet and Plavix. CONCLUSIONS: Clopidogrel bisulfate tablets are prepared successfully, and the formulation is reasonable, practical, stable and controllable in quality.

KEYWORDS Clopidogrel bisulfate tablet; Formulation; Technology; Orthogonal test; Optimization

硫酸氢氯吡格雷(Clopidogrel bisulfate, CB)是一种血小板聚集抑制剂,能选择性地抑制二磷酸腺苷(ADP)与血小板受体的结合,从而抑制血小板的聚集^[1]。1997年11月17日,美国FDA批准赛诺非-安万特公司的Plavix(“波立维”)用于心梗后、卒中后和确诊的外周动脉疾病,临床常联合阿司匹林用于抗血小板聚集^[2]。CB原料药有多种晶型,美国FDA先后批准了I晶型和II晶型,两种晶型的生物利用度一致;但我国国家食品药品监督管理总局(CFDA)仅批准了I晶型。综合考虑,笔者选用I晶型的CB原料药进行处方工艺优化。

1 材料

1.1 仪器

GL2-25型干法制粒机(江苏张家港市开创机械制造有限公司)

*工程师。研究方向:新药的研究与开发。电话:0518-81152332。E-mail: sunnylinglan@163.com

#通信作者:研究员级高级工程师,博士。研究方向:中药新药的研究与开发。电话:0518-81152367。E-mail: kanionlunwen@163.com

公司);THP-4型花篮式压片机(中外合资上海天祥·健台制药机械有限公司);BY 300A型包衣机(上海黄海药检仪器厂);UV2401型紫外-可见分光光度计(日本Shimadzu公司);1260型高效液相色谱仪(美国Agilent公司);BP211D型电子天平、PB-10型pH计(德国Sartorius公司)。

1.2 药品与试剂

进口CB片(商品名:波立维,法国Sanofi Winthrop Industrie公司,批号:3A650,规格:每片75 mg);CB片(江苏康缘药业股份有限公司,批号:141101、141102、141103,规格:每片75 mg);CB对照品(中国食品药品检定研究院,批号:110819-201102,纯度:99.5 %);氯吡格雷杂质(以下简称杂质)I对照品(批号:WS-1022-A-1301,纯度:99.6 %)、杂质II对照品(批号:WS-1022-B-1301,纯度:99.7 %)、杂质III对照品(批号:WS-1022-C-1301,纯度:99.7 %)、CB原料药(批号:1022-1310002, I晶型,纯度:99.8 %)均购自浙江普洛家园药业有限公司;甘露醇(法国Roquette公司);无水乳糖(美国Kerry公司);微晶纤

表1 原辅料组成

Tab 1 The composition of raw material and excipients

组号	原辅料配伍组成	配伍比例(m/m)
1	CB原料药	
2	CB原料药/预胶化淀粉	1:5
3	CB原料药/无水乳糖	1:5
4	CB原料药/微晶纤维素	1:5
5	CB原料药/甘露醇	1:5
6	CB原料药/羟丙甲纤维素	2:1
7	CB原料药/聚维酮K30	2:1
8	CB原料药/羧甲基淀粉钠	2:1
9	CB原料药/CMC-Na	2:1
10	CB原料药/L-HPC	2:1
11	CB原料药/氢化植物油	5:1
12	CB原料药/PEG6000	5:1
13	CB原料药/微粉硅胶	5:1
14	CB原料药/硬脂富马酸钠	5:1

升高。高湿条件下,组7、组8、组9的杂质I、其他最大单个杂质和总杂质含量均明显升高,组13的杂质I和总杂质均明显升高。在高温、强光、高湿条件下,组3、组5、组10、组11和组12各有关物质含量均无明显升高,组2、组6、组14各有关物质含量均有所升高,其他配伍组有关物质含量明显升高。在高湿条件下,组2、组4、组5、组6、组7、组8、组9、组13的吸湿增质量明显($\geq 2\%$);组1、组3、组10、组11、组12、组14的吸湿增质量不明显($< 2\%$)。

综上所述,CB片处方中首选的填充剂为无水乳糖和甘露醇,次选的填充剂为预胶化淀粉;首选的崩解剂为L-HPC;首选的黏合剂为羟丙甲纤维素;首选的润滑剂为氢化植物油和PEG6000,次选的润滑剂为硬脂富马酸钠。

2.4 制剂工艺的筛选

由“2.3”项下结果可知,CB原料药与辅料配伍后在高湿条件下杂质I明显升高,水分明影响其稳定。因此笔者仅考察以非水制备工艺直接压片法和滚压干法制粒法制备CB片。

2.4.1 直接压片法 CB原料药黏性较强,处方中不需要再加黏合剂。笔者参考波立维处方组成及片质量,结合相容性试验结果,选用流动性好的进口辅料,以CB片中间体粉末流动性(粉末流动性用休止角 θ 表示)为主要考察指标。 θ 的测定方法^[9]:采用注入法,粉末自固定的漏斗上自由下落,在圆盘上堆积,测定圆盘的半径 r 及堆积体的高度 h ,休止角由 $\tan\theta = h/r$ 求得。 θ 值越小表示中间体流动性越好, $\theta < 40^\circ$ 即可满足实际生产的需要。在常规用量范围内组方压片筛选填充剂甘露醇、预胶化淀粉、润滑剂氢化植物油、PEG6000用量,其中崩解剂L-HPC对粉末流动性影响较小,固定使用量为每片8 mg。原辅料混合对中间体流动性的影响考察结果见表2。

由表2可知,组7处方的 $\theta < 40^\circ$,但此处方在批量压片时粉末流动性仍略差,片质量差异较大;且片子溶出较快,(10 ± 1) min时主药已完全溶出,与波立维[(26 ± 2) min完全崩解]的溶出曲线差异较大,因此不能采用直接压片法^[9]。

2.4.2 滚压干法制粒法 适当调整“2.4.1”项下组7处方,取CB原料药过60目筛,氢化植物油和PEG6000分别过120目筛,原料药先与PEG6000混合均匀后,再与甘露醇、预胶化淀粉混匀,用干法制粒机制粒(压力50 N)后,外加L-HPC及氢化植物油,混合均匀后压片包衣。结果表明,此法所制片子的片质量稳定,且溶出速度较直接压片法慢[(18 ± 2) min完全溶出];

纤维素(日本旭化成株式会社);羟丙甲纤维素(安徽山河药用辅料股份有限公司,黏度:50 cps);聚维酮K30(上海申美医药科技开发有限公司);交联羧甲基纤维素钠(CMC-Na,上海赫力斯特化工有限公司);低取代羟丙基纤维素(L-HPC,日本信越化学有限公司);聚乙二醇6000(PEG6000,湖南尔康制药股份有限公司);硬脂富马酸钠、氢化植物油(德国JRS公司);预胶化淀粉、薄膜包衣粉(卡乐康包衣技术有限公司);甲醇、乙腈为色谱纯,其余均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 有关物质测定方法

相容性试验中有关物质检测方法参考2010年版《中国药典》(第二增补本)CB片有关物质项^[3]。

2.1.1 色谱条件 色谱柱:ULTRONES-OVM(150 mm \times 4.6 mm,5 μ m);流动相:乙腈-0.01 mol/L磷酸二氢钾溶液(25:75),流速:1.0 ml/min;检测波长:220 nm;柱温:25 $^\circ$ C。

2.1.2 供试品溶液的制备 精密称取原辅料混合细粉适量(约相当于氯吡格雷75 mg),置于200 ml量瓶中,加甲醇5 ml,超声溶解,用流动相稀释至刻度,摇匀,滤过,取续滤液作为供试品溶液。

2.1.3 混合对照品溶液的制备 分别取CB对照品、杂质I对照品、杂质II对照品、杂质III对照品适量,精密称定,加甲醇溶解并用流动相稀释制成含CB 2 μ g/ml、杂质I 2 μ g/ml、杂质II 4 μ g/ml、杂质III 8 μ g/ml的混合对照品溶液。

2.1.4 测定方法 按照高效液相色谱法,精密量取混合对照品溶液和供试品溶液各10 μ l,分别注入液相色谱仪,记录色谱。供试品溶液记录的色谱图中如有杂质峰,按外标法以峰面积计算,杂质I不得超过0.5%,杂质III不得超过1.0%;其他单个杂质及杂质总和以CB为对照品、以氯吡格雷峰面积计算,并将结果乘以0.766,其他单个杂质不得超过0.2%,除杂质II的杂质总和不得超过1.5%(由于杂质II为工艺杂质,试验过程中不会变化,《中国药典》明确说明无限量定)。

2.2 溶出度测定方法

溶出度检测方法参考2010年版《中国药典》(第二增补本)CB片溶出度项^[3]。取样品,照溶出度测定法浆法,以pH 2.0盐酸盐缓冲液1 000 ml为溶出介质,转速为50 r/min,依法操作。经30 min时,取溶液滤过,精密量取续滤液适量,用溶出介质定量稀释制成每1 ml中约含氯吡格雷25 μ g的溶液,作为供试品溶液;另取CB对照品,精密称定,加甲醇使溶解,用溶出介质定量稀释成相同质量浓度的溶液。取上述两种溶液,照紫外-可见分光光度法于240 nm波长处测定吸光度,计算溶出度。

2.3 原辅料稳定性影响因素

将CB原料药与各辅料(按表1配伍)比例混合后制备14组样品,分别放置于高温(60 $^\circ$ C)、强光(4 500 lx)、高湿(相对湿度92.5%)条件下,于0、5、10 d取样,按照“2.1”项下方法检测有关物质。

结果表明,各组样品在高温、强光、高湿条件下CB含量均无明显变化。高温条件下组13性状为淡黄色粉末;高湿条件下组7性状为淡黄色团块,组6、组12为类白色粉末,略黏结;其他配伍组样品在高温、强光、高湿条件下性状均为类白色粉末。高温条件下,组13的杂质I、杂质III和除杂质II的总杂质含量均明显升高;组4的杂质III和总杂质含量均明显升高。强光照条件下,组8、组9的其他最大单杂和总杂质含量均明显

虽然压片时略黏冲,但通过调整处方中各辅料用量可改善^[6]。

表2 原辅料混合对中间体流动性的影响

Tab 2 Effect of raw material and excipients mixing on the flow property of intermediates

组号	甘露醇-预胶化淀粉-氢化植物油-PEG6000(m/m/m/m)	$\theta, ^\circ$
1	36:84:1:1	51
2	36:84:2:2	48
3	36:84:3:3	45
4	60:60:1:2	46
5	60:60:2:4	43
6	60:60:4:1	45
7	84:36:4:4	38
8	84:36:2:1	43
9	84:36:4:2	41

2.5 正交试验优化处方

由于CB在pH 2.0的盐酸盐缓冲液中溶解性好(1 g样品可完全溶解于10 ml溶剂中),且经过多批样品的溶出度检测,发现片子崩解时主药已基本完全溶出。采用滚压干法制粒工艺,选用 $L_9(3^4)$ 正交表,以直接影响CB片黏冲情况和溶出度测定条件下的崩解时间的主要指标,即崩解剂L-HPC用量(A)、氢化植物油用量(B)、PEG6000用量(C)为因素,每个因素取3个水平。因素与水平详见表3。

表3 因素与水平(1 000片)

Tab 3 Factors and levels(1 000 tablets)

水平	因素		
	A,mg	B,mg	C,mg
1	4	4	4
2	8	6	6
3	12	8	8

采用综合评分法,按照压片黏冲情况(目测),以溶出度测定条件下的崩解时间(见2.2项“溶出度测定方法”,采用溶出度检测方法,肉眼观察并记录片子完全崩解的时间)为检查指标综合评分。评分标准:完全不黏冲,片面光洁美观为100分;略黏冲,片面粗糙,但压片时可以自动出片为60分;黏冲严重,压片时片子黏冲,需手动辅助方可出片为0分。崩解时间24~28 min为100分;崩解时间22~23 min或29~30 min均为80分;崩解时间19~22 min或31~32 min均为60分;其他均为0分。综合评分=黏冲情况 \times 50%+崩解时间 \times 50%。正交试验结果及极差分析见表4,方差分析结果见表5。

表4 正交试验结果及极差分析

Tab 4 Results of orthogonal test and range analysis

试验号	A	B	C	D(空白)	崩解时间评分	黏冲评分	综合评分
1	1	1	1	1	60	0	30
2	1	2	2	2	100	100	100
3	1	3	3	3	60	100	80
4	2	1	2	3	100	60	80
5	2	2	3	1	80	100	90
6	2	3	1	2	80	60	70
7	3	1	3	2	100	100	100
8	3	2	1	3	60	0	30
9	3	3	2	1	100	100	100
K_1	70.00	70.00	43.33	73.33			
K_2	80.00	73.33	93.33	90.00			
K_3	76.67	83.33	90.00	63.33			
R	10.00	13.33	50.00	26.67			

表5 方差分析结果

Tab 5 Results of variance analysis

方差来源	离均差平方和	自由度	F	P
A	155.56	2	1.00	
B	288.89	2	1.86	
C	4 688.89	2	30.14	<0.05
D	1 088.89	2	7.00	
误差	155.56	2		

注: $F_{0.01}(2,2)=99.00$; $F_{0.05}(2,2)=19.00$

Note: $F_{0.01}(2,2)=99.00$; $F_{0.05}(2,2)=19.00$

由表4、表5可知,各因素对CB片的影响顺序为C>B>A,C对其有显著影响($P<0.05$),A、B影响不显著($P>0.05$),最优处方为 $A_2B_3C_2$ 。故确定本品1 000片处方组成为:硫酸氢氯吡格雷97.8 g、甘露醇84 g、预胶化淀粉36 g、L-HPC 8 g、氢化植物油8 g、PEG6000 6 g。本处方制得的颗粒流动性好,压片时无黏冲现象,片子光洁美观、崩解时间适中、溶出度较高。

2.6 工艺验证试验

按照最优处方制备3批样品,并对其性状、溶出度、有关物质、含量等基本评价指标进行测定,结果见表6。

表6 验证试验结果

Tab 6 Results of verification test

批号	性状	溶出度, %	有关物质, %			含量, %
			杂质I	杂质III	总杂质	
141101	本品为薄膜衣片,除去包衣显类白色	95.8	0.04	0.28	0.49	99.6
141102	本品为薄膜衣片,除去包衣显类白色	94.7	0.05	0.29	0.50	99.4
141103	本品为薄膜衣片,除去包衣显类白色	96.4	0.05	0.29	0.50	100.1

由表6可知,所制样品各项质量指标均符合规定,说明本处方工艺合理可行,制得产品质量稳定可控。

2.7 自研制剂与进口参比制剂的溶出曲线比较

取141101批次CB片为受试制剂,分别以1 000 ml水、pH 2.0盐酸盐缓冲液、pH 4.5磷酸盐缓冲液(PBS)、pH 6.8 PBS作为溶出介质^[7],转速为50 r/min^[2],分别于5、10、15、20、30、45、60 min取样检测累积溶出度,并与进口参比制剂波立维进行比较。2种制剂在4种溶出介质中的溶出曲线见图1。

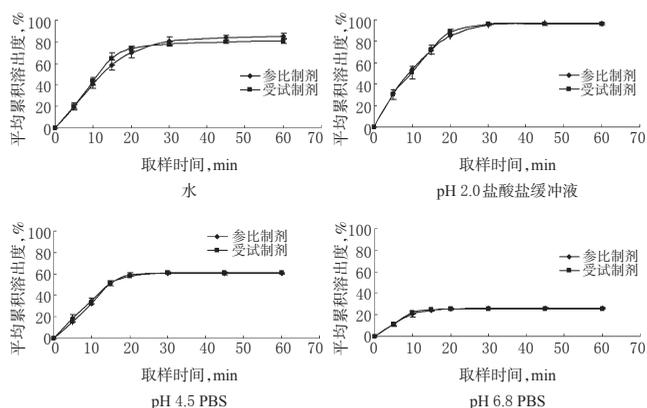


图1 2种制剂在4种溶出介质中的溶出曲线

Fig 1 Dissolution curves of 2 kinds of preparations in 4 kinds of medium

由图1可知,自研制剂和进口参比制剂在pH 2.0盐酸盐缓冲液中溶出度均较高,30 min时样品的溶出度均达到90%以上;在水中略差,30 min时溶出度均达到75%以上;而在pH 4.5 PBS中,30 min时溶出度仅达到60%左右;在pH 6.8 PBS

中溶出度最差,30 min时均未达到30%。

2.8 自研制剂与进口参比制剂溶出曲线的评价

根据原国家食品药品监督管理局药品审评中心发布的《普通口服固体制剂溶出度试验技术指导原则》中推荐使用的相似因子(f_2)法,评价自研制剂CB片与进口参比制剂波立维的溶出度差异,计算公式为: $f_2=50 \times \lg\{[1+(1/n) \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2]^{-0.5} \times 100\}$,式中: R_t 与 T_t 分别代表参比制剂和自研制剂第 t 时间点的平均累积溶出度, n 为测试点数。若 $50 < f_2 < 100$,表示自研制剂与参比制剂溶出行为相似^[8]。结果表明,在水、pH 2.0 盐酸盐缓冲液、pH 4.5 PBS、pH 6.8 PBS中,自研制剂与参比制剂溶出曲线 f_2 分别为71、81、83、95,均大于50,说明自研制剂与进口参比制剂体外溶出曲线相似^[9]。

2.9 影响因素考察

将自研制剂CB片与进口参比制剂波立维同时放置于高温(60℃)、高温(40℃)、强光(4 500 lx)、高湿(相对湿度92.5%)条件下进行影响因素考察,于0、10 d取样,按照“2.1”项下方法测定有关物质及“2.2”项下方法测定溶出度。2种制剂的影响因素试验结果见表7。

表7 2种制剂的影响因素试验结果

Tab 7 Results of influential factor tests of 2 kinds of preparations

取样时间,d	试验条件	样品	有关物质,%			溶出度,%
			杂质I	杂质III	总杂质	
0	正常	CB片	0.04	0.28	0.49	95.8
		波立维	0.04	0.39	0.77	95.5
10	高温(60℃)	CB片	0.63	1.00	2.97	94.4
		波立维	0.92	0.93	3.20	93.5
	高温(40℃)	CB片	0.05	0.36	0.94	96.7
		波立维	0.06	0.65	1.05	96.3
	光照	CB片	0.13	0.35	1.10	96.1
		波立维	0.08	0.65	1.12	96.4
	高湿	CB片	0.25	0.37	1.09	94.0
		波立维	0.52	0.45	1.60	93.8

由表7可知,在高温(60℃)、高温(40℃)、强光、高湿条件下放置10 d,CB片及波立维溶出度均无明显变化;CB片有关物质在各条件下均有所增加,均略低于波立维同条件下的有关物质,但差异不明显。这表明按照最优处方工艺制备的CB片质量优良,与波立维质量相当。

3 讨论

CB片湿法制粒时原料晶型易从I型转变为II型^[10],且杂质明显增加。通过原辅料的相容性试验发现,吸湿性强及含水量高的辅料与原料药的相容性较差。由于I型原料药黏性较大,易起静电,粉末直接压片法中间体的流动性、黏冲、含量均一性差等原因难以满足工业化大生产的要求,最重要的是粉末直接压片法溶出速度快,与原研进口制剂波立维溶出曲线不相似。有研究采用熔融制粒工艺,此法黏合剂用量太少则难以制成颗粒,用量太多则颗粒硬且易成团块、片子溶出较慢;且制粒温度需要严格控制,温度较低时(55℃)不足以产生黏合作用,只有一部分原辅料形成颗粒,而温度较高时(超过70℃)容易产生“过湿现象”而导致团块^[11]。因此熔融制粒工艺操作复杂、难度较大,大批量生产时难以控制工艺参数。有文献采用有机溶剂制粒,取PEG在氯仿(或丙酮)中搅拌加

热溶解后放冷,加入CB,搅拌加热至溶解并蒸干溶剂,过筛得CB包合颗粒^[10]。此工艺较熔融制粒更加复杂,大批量生产需要防爆设备和车间,且存在有机残留,故不宜采用。而滚压干法制粒仅需将原辅料混合,适当调整制粒压力进行生产,工艺简单并易于操作,有利于片剂生产的自动化操作^[5]。鉴于以上综合考虑,本研究最终选用滚压干法制粒工艺。

CB原料药与部分辅料配伍时高湿(相对湿度92.5%)条件下容易降解出杂质I,高温(60℃)条件下容易降解出杂质III。笔者选择与原料药相容性好的辅料组方,通过正交试验考察压片时的黏冲情况和崩解时间(可间接体现本品的体外溶出情况)。结果,随润滑剂用量增加,黏冲情况明显改善,但片子崩解时间增加;随甘露醇(喷雾干燥)用量增加,中间体流动性更好,但用量较大时,压片略有黏冲。笔者按确定的CB片最优处方工艺制备样品,与原研进口制剂波立维同时放置于高温(60℃)、高温(40℃)、强光照射(4 500 lx)、高湿(相对湿度92.5%)条件下10 d,考察有关物质及溶出度变化情况。结果,各条件下自制片的溶出度与波立维无明显差异,有关物质项略低于(优于)波立维。

本试验仅对常用的十余种辅料进行了考察,其他辅料对产品的影响还有待于进一步研究。随着制剂技术的发展,其他的制剂工艺也需要继续研究。

参考文献

- [1] 朱海颜,孙杰,张曼红.硫酸氢氯吡格雷的临床应用进展[J].齐鲁药事,2010,29(11):674.
- [2] 胡君茹,姜华,刘效栓.阿司匹林联合氯吡格雷抗血小板治疗的研究进展[J].中国药房,2013,24(8):750.
- [3] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:第二增补本[S].2010年版.北京:中国医药科技出版社,2010:325.
- [4] 崔福德,龙晓英.药剂学[M].7版.北京:人民卫生出版社,2011:98.
- [5] 高春生.粉末直接压片工艺:制药工业整体发展的助推剂[J].国际药学研究杂志,2009,36(1):1.
- [6] 陈明.干法制粒工艺在硫酸氢氯吡格雷片制备中的应用[J].中国药师,2012,15(11):1 585.
- [7] 张启明,谢沐风,宁保明,等.采用多条溶出曲线评价口服固体制剂的内在质量[J].中国医药工业杂志,2009,40(12):946.
- [8] 国家食品药品监督管理局药品审评中心.普通口服固体制剂溶出度试验技术指导原则[EB/OL]. [2014-11-20]. <http://www.cde.org.cn/zdyz.do?method=largePage&id=177>.
- [9] 谢沐风.溶出曲线相似性的评价方法[J].中国医药工业杂志,2009,40(4):308.
- [10] 天津泰普药品科技发展有限公司.结晶型硫酸氢氯吡格雷片剂的制备方法:中国,CN102240269A[P].2011-11-16.
- [11] 高原,蔡轶军,高峰.硫酸氢氯吡格雷片处方和制备工艺研究[J].中国药学杂志,2011,46(2):117.

(收稿日期:2015-01-20 修回日期:2015-03-04)

(编辑:邹丽娟)