

硫酸吗啡口腔崩解片的稳定性研究[△]

胡蕾^{1,2*},戴青¹,刘芳¹,刘松青^{1#}(1.第三军医大学第一附属医院药学部,重庆 400038;2.重庆市第三人民医院药学部,重庆 400014)

中图分类号 R927.11 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)04-0515-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.04.27

摘要 目的:考察硫酸吗啡口腔崩解片制剂的稳定性,确定其贮藏条件和有效期。方法:以性状、崩解时限、主药含量和有关物质为考察指标,根据《中国药典》相关方法要求对硫酸吗啡口腔崩解片模拟上市包装样品进行影响因素试验(强光4 500 lx,高温60 ℃,25 ℃、相对湿度75%,10 d)、加速试验(40 ℃、相对湿度75%、6个月)及长期试验(24个月)。结果:3种试验中,各指标与0天(0月)比较未见明显变化;本品对光、热、湿均较稳定,但有一定吸湿性。结论:建议硫酸吗啡口腔崩解片于阴凉处密闭保存,保质期为2年。

关键词 硫酸吗啡口腔崩解片;高效液相色谱法;含量测定;稳定性

Study on the Stability of Morphine Sulfate Orally Disintegrating Tablets

HU Lei^{1,2}, DAI Qing¹, LIU Fang¹, LIU Song-qing¹(1.Dept. of Pharmacy, The First Affiliated Hospital of Third Military Medical University, Chongqing 400038, China; 2.Dept. of Pharmacy, The Third People's Hospital of Chongqing, Chongqing 400014, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To study the stability of morphine sulfate orally disintegrating tablets and determine the storage conditions and the period of validity. METHODS: According to *Chinese Pharmacopoeia* requirements and related methods, morphine sulfate oral disintegrating tablet sample were tested by influential factors test (glare of 4 500 lx, high temperature of 60 ℃, 25 ℃ and relative humidity of 75%, 10 d), accelerated test (40 ℃, relative humidity of 75%, 6 months) and long-term test (24 months), with the index of characters, disintegration, the main drug content and related substances. RESULTS: The index has no significant changes compared with 0 day (0 month) and it is relatively stable with light, temperature and humidity, but it has certain moisture. CONCLUSIONS: Morphine sulfate orally disintegrating tablets should be kept in the shade airtight with 2-year shelf life.

KEYWORDS Morphine sulfate orally disintegrating tablets; HPLC; Content determination; Stability

硫酸吗啡口腔崩解片(Morphine sulfate orally disintegrating tablets, 以下简称硫酸吗啡口崩片)具有服用方便、起效时间快、生物利用度高、镇痛效用强的特点,特别适用于无水条件下的镇痛治疗和吞水即呕吐的癌症化疗患者的治疗,也可有效地被运用于战伤救治^[1-2]。已有研究讨论了吗啡口崩片的制备工艺及处方,本试验在其基础上进一步考察所选处方的质量及稳定性^[3]。参考2010年版《中国药典》(二部)硫酸吗啡缓释片^[4]项下要求,以高效液相色谱(HPLC)法测定口崩片中硫酸吗啡的含量,且通过影响因素试验、加速试验及长期试验评价该制剂的稳定性,初步确定该制剂贮藏条件及有效期。

1 材料

1.1 仪器

BP211D型电子天平(德国Sartorius公司);3531型离心机(美国Abbott公司);Waters2690液相色谱系统、2487双波长紫外检测器(美国Waters公司);XMTD-7007型药品稳定性试验箱

△基金项目:国家科技重大专项课题资助项目——重大新药创制(No.2008ZXJ09004-042)

*药师,硕士。研究方向:缓控释、靶向药物制剂。电话:023-68765991。E-mail:hl68668479@sina.com

#通信作者:主任药师。研究方向:药物制剂。电话:023-68765997。E-mail:songqingliu@hotmail.com

箱(重庆市永生实验仪器厂)。

1.2 药品与试剂

硫酸吗啡口崩片(第三军医大学西南医院自制,批号:100401、100402、100403,片质量:60 mg,含硫酸吗啡:每片10 mg);硫酸吗啡对照品(中国食品药品检定研究院,批号:171238-200907,纯度:99.9%);庚烷磺酸钠、甲醇均为色谱纯,冰醋酸、氢醌均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 含量测定 HPLC方法学的建立与考察

2.1.1 色谱条件与系统适用性试验^[4] 色谱柱:Diamosil C₁₈(2) (250 mm×4.6 mm, 5 μm);流动相:甲醇-庚烷磺酸钠醋酸溶液(取庚烷磺酸钠2.02 g,加水适量溶解,加冰醋酸5 ml,加水稀释至1 000 ml,摇匀,50:50, V/V),流速:0.8 ml/min;柱温:30 ℃;检测波长:233 nm;进样体积:10 μl。理论板数按硫酸吗啡峰计不低于1 000。

2.1.2 对照品溶液的制备 精密称取对照品适量(硫酸吗啡10.0 mg),加氢醌溶液(取氢醌30 mg,加流动相1 000 ml溶解)10 ml溶解成1 000 μg/ml;精密量取4 ml置于50 ml量瓶中,再以氢醌溶液稀释成80 μg/ml的母液,待用。

2.1.3 供试品溶液的制备 取自制硫酸吗啡口崩片样品20片,精密称定,研细,精密称取适量(60 mg,相当于硫酸吗啡10

mg),置于25 ml量瓶中,加氢醌溶液适量,超声处理使硫酸吗啡溶解,用氢醌稀释至刻度,摇匀,滤过;精密量取续滤液1 ml,置于25 ml量瓶中,加氢醌溶液稀释至刻度,摇匀成16 μg/ml溶液,即得。

2.1.4 方法专属性试验 取相同处方组成但缺主药成分的空白口崩片样品,按“2.1.3”项下方法制得硫酸吗啡阴性对照液,考察辅料对主药的测定是否存在干扰。阴性对照、对照品和供试品溶液(批号:100401)的色谱图见图1。

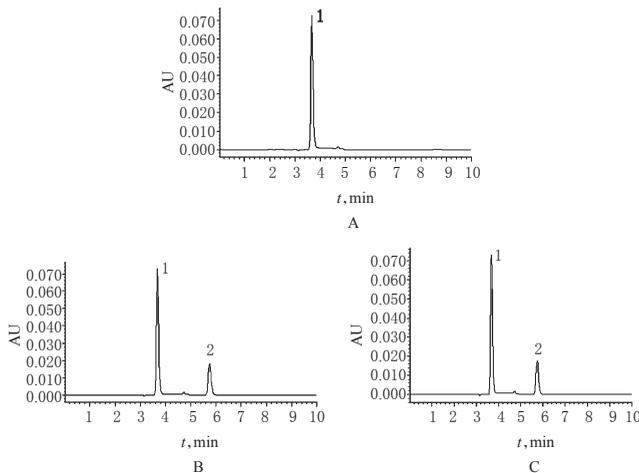


图1 高效液相色谱图

A. 阴性对照; B. 对照品; C. 供试品; 1. 溶剂; 2. 吗啡

Fig 1 HPLC chromatograms

A. negative control; B. control; C. sample; 1. solvent; 2. morphine

由图1可见,在此色谱条件下,硫酸吗啡与其他峰分离较好,且峰形良好,保留时间适中,辅料对其测定无干扰。

2.1.5 标准曲线的制备 分别精密吸取硫酸吗啡对照品母液(80 μg/ml)1.0、1.5、2.0、2.5、3.0 ml至10 ml量瓶中,以氢醌溶液定容成8、12、16、20、24 μg/ml的系列质量浓度溶液,摇匀,分别精密量取10 μl注入色谱仪,记录色谱图,测定峰面积。将峰面积(y)与质量浓度(x)作线性回归,得硫酸吗啡的线性回归方程: $y=9.54 \times 10^3 x + 1.37 \times 10^3 (r=0.9999)$ 。结果表明,硫酸吗啡检测质量浓度线性范围为8~24 μg/ml。

2.1.6 精密度的考察 按“2.1.5”项下方法,精密制备高、中、低3种质量浓度(8、16、24 μg/ml)硫酸吗啡对照品溶液各5份,进样测定,计算日内精密度的RSD分别为0.38%、0.34%、0.42%(n=5);按上述方法连续5 d分别进样测定,计算日间精密度的RSD分别为0.89%、0.69%、0.31%(n=5)。

2.1.7 加样回收率考察 取硫酸吗啡口崩片样品(批号:100401)20片,研细,精密称取适量(60 mg,相当于硫酸吗啡10 mg),置于25 ml量瓶中,加氢醌溶液适量,超声处理使硫酸吗啡溶解,用氢醌稀释至刻度(80 μg/ml);分别精密量取上述供试品溶液(80 μg/ml)0.5 ml 15份置于10 ml量瓶中,分为3组,分别加入硫酸吗啡对照品溶液(80 μg/ml)0.6、1.5、2.4 ml,分别用氢醌溶液稀释至刻度,定容成质量浓度为8.8、16、23.2 μg/ml的3种溶液,摇匀,离心,取上清液进样10 μl,测定硫酸吗啡含量,计算回收率。结果,平均回收率为98.36%~100.80%,表明该方法回收率较好,能满足含量测定的要求,详见表1。

表1 加样回收率试验结果(n=3)

Tab 1 Results of recovery test(n=3)

| 样品中吗啡含量, μg | 加入量, μg | 实测值($\bar{x} \pm s$) | 回收率, % | 平均回收率, % | RSD, % |
|-------------|---------|------------------------|--------|----------|--------|
| 4.0 | 4.8 | 8.656 ± 0.062 | 98.36 | | |
| 4.0 | 12.0 | 15.981 ± 0.089 | 99.88 | 99.68 | 1.24 |
| 4.0 | 19.2 | 23.385 ± 0.040 | 100.80 | | |

2.1.8 溶液稳定性考察 (1)样品稳定性试验:按照“2.1.3”项下方法进行样品处理后,分别考察其在仪器样品室10 ℃条件下0、6、12、24 h的稳定性,及在常温下0、1、2、4 h的稳定性。结果在两种条件下,测得含量的RSD分别为0.82%和0.13%(n=4),表明样品的稳定性良好。(2)对照品稳定性:取80 μg/ml对照品母液置于-20 ℃下考察其稳定性。分别于0、1、3、6 d时取2 ml,置于10 ml量瓶中用氢醌溶液稀释成16 μg/ml,测定质量浓度,计算含量的RSD为0.88%(n=4),表明对照品溶液在-20 ℃条件下6 d内的稳定性良好。

2.1.9 样品含量测定 分别取3个批号的样品各20片研细,分别按“2.1.3”项下的方法制得供试品溶液,每批各3份,摇匀,进样,测定样品中的硫酸吗啡含量,结果分别为(102.40 ± 0.51)%、(102.26 ± 0.59)%、(101.13 ± 2.60)%,RSD为0.68%,表明其含量符合口崩片的制剂标准。

2.2 硫酸吗啡口崩片的稳定性研究

根据2010年版《中国药典》对制剂稳定性考察要求^[4],通过影响因素试验、加速试验及长期试验考察硫酸吗啡口崩片的稳定性,确定其贮存条件及有效期。

有关物质检测方法:参考硫酸吗啡缓释片标准中相关方法^[4],取本品20片,精密称定,研细,精密称取细粉适量(约相当于硫酸吗啡20 mg),加氢醌溶液(取氢醌30 mg,加流动相1 000 ml溶解)10 ml,超声处理,使硫酸吗啡溶解,摇匀,滤过,取续滤液作为供试品溶液(2 000 μg/ml);精密量取适量,加氢醌溶液溶解并定量稀释制成每1 ml中约40 μg的溶液,作为对照溶液(40 μg/ml)。精密量取供试品溶液和对照品溶液各10 μl,分别注入色谱仪,记录色谱图至主成分峰保留时间的4倍。供试品溶液色谱图中如有杂质峰,各杂质峰面积之和不得大于对照溶液主峰面积(2.0%)。有关物质(%)=各杂质峰面积之和/对照溶液主峰面积×100%。

崩解时间测定方法:在5 ml玻璃小管中预先盛有37 ℃、2 ml蒸馏水,任取片剂1片置于小玻璃管中,即刻计时,静态条件下观察片剂崩解情况。以完全崩解且混悬介质全部通过710 μm筛网为准,记录崩解时间^[3]。

2.2.1 影响因素试验 取批号为100402的样品,除去外包装,分别取20片样品置于2种高湿条件下[25 ℃、相对湿度(RH)92.5%、25 ℃、RH 75%]放置10 d。于第5天、第10天取样测定,并与0 d质量比较,结果见表2。

表2 吸湿增质量结果

Tab 2 Results of hygroscopic growth

| 条件 | 0 d | | 5 d | | 10 d | |
|----------------|---------|---------|---------|---------|---------|-------|
| | 质量, g | 质量, g | 增质量率, % | 质量, g | 增质量率, % | 质量, g |
| 25 ℃, RH 92.5% | 1.221 1 | 1.315 8 | 7.75 | 1.320 5 | 8.14 | |
| 25 ℃, RH 75% | 1.204 8 | 1.223 8 | 1.58 | 1.228 5 | 1.97 | |

由表2可知,高湿(25℃、RH 92.5%)条件下样品的吸湿增质量率大于5%,因此选择高湿(25℃、RH 75%)条件下考察吸湿增质量率。

取批号为100402的样品,除去外包装,分别取20片样品置于强光(4 500 lx)、高温(60℃)、高湿(25℃、RH 75%)条件下,放置10 d。于第5天、第10天取样测定,并与0 d质量比较,结果见表3。

表3 影响因素试验结果

Tab 3 Results of influential factors test

| 放置条件 | 时间,d | 性状 | 崩解时限, s(n=6) | 含量,% (n=3) | 有关物质,% |
|------|------|------------|-----------------|---------------|--------|
| 强光 | 0 | 白色片,表面光洁均匀 | 17 | 101.78±0.29 | 1.19 |
| | 5 | 白色片,表面光洁均匀 | 19 | 99.55±0.18 | 1.14 |
| | 10 | 白色片,表面光洁均匀 | 18 | 98.35±0.57 | 1.52 |
| 高温 | 5 | 白色片,表面光洁均匀 | 21 | 101.75±0.76 | 1.24 |
| | 10 | 白色片,表面光洁均匀 | 20 | 98.13±0.80 | 1.46 |
| 高湿 | 5 | 白色片,表面光洁均匀 | 18 | 103.25±0.41 | 1.23 |
| | 10 | 白色片,表面光洁均匀 | 17 | 101.55±0.39 | 1.25 |

由表3可知,本品3种试验条件下放置10 d,外观、含量、有关物质各检查项均无明显变化,表明本品对强光、高温较稳定;另,吸湿增质量研究表明本品有一定吸湿性,但吸湿增质量率未超过规定标准(5%)。因此,模拟的上市包装选择铝塑包装,并于阴凉处密闭保存以维持产品质量稳定。

2.2.2 加速试验 3批样品模拟上市包装,取适量,在40℃、RH75%条件下放置6个月。于1、2、3、6月分别取样测定,并与0月数据比较。结果表明各项检测指标未见明显变化,详见表4。

表4 加速试验结果

Tab 4 Results of accelerated rest

| 批号 | 时间,月 | 性状 | 崩解时限, s(n=6) | 含量,% (n=3) | 有关物质,% |
|--------|--------|------------|-----------------|---------------|-------------|
| 100401 | 0 | 白色片,表面光洁均匀 | 18 | 102.17±0.96 | 1.180 |
| | 1 | 白色片,表面光洁均匀 | 20 | 101.92±0.89 | 0.964 |
| | 2 | 白色片,表面光洁均匀 | 19 | 99.62±1.44 | 0.796 |
| | 3 | 白色片,表面光洁均匀 | 19 | 98.33±0.37 | 0.901 |
| | 6 | 白色片,表面光洁均匀 | 20 | 99.43±0.13 | 0.981 |
| | 100402 | 0 | 白色片,表面光洁均匀 | 17 | 101.78±0.29 |
| 1 | | 白色片,表面光洁均匀 | 20 | 102.37±0.79 | 0.965 |
| 2 | | 白色片,表面光洁均匀 | 20 | 99.97±1.35 | 0.781 |
| 3 | | 白色片,表面光洁均匀 | 18 | 97.34±0.75 | 0.913 |
| 6 | | 白色片,表面光洁均匀 | 21 | 99.26±0.81 | 1.00 |
| 100403 | | 0 | 白色片,表面光洁均匀 | 18 | 101.03±0.76 |
| | 1 | 白色片,表面光洁均匀 | 21 | 101.53±0.16 | 0.937 |
| | 2 | 白色片,表面光洁均匀 | 20 | 101.02±0.40 | 0.772 |
| | 3 | 白色片,表面光洁均匀 | 18 | 98.58±0.52 | 0.931 |
| | 6 | 白色片,表面光洁均匀 | 20 | 100.82±0.48 | 0.991 |

2.2.3 长期试验 3批样品模拟上市包装,取适量,在25℃、RH60%条件下放置,于3、6、9、12、18、24个月分别取样测定,并与0月数据比较。结果表明,各项检测指标结果基本稳定,吸湿增质量率未超过规定标准(5%);体外崩解时限检查结果表明样品在贮存的过程中崩解时限无明显变化趋势,详见表5。因此,长期稳定性考察结果表明本口崩片有效期可定为2年。

3 讨论

表5 长期试验结果

Tab 5 Results of long-term test

| 批号 | 时间,月 | 性状 | 崩解时限, s(n=6) | 含量,% (n=3) | 有关物质,% | |
|--------|------------|------------|-----------------|---------------|-------------|-------|
| 100401 | 0 | 白色片,表面光洁均匀 | 18 | 102.17±0.96 | 1.180 | |
| | 3 | 白色片,表面光洁均匀 | 19 | 98.52±0.54 | 0.781 | |
| | 6 | 白色片,表面光洁均匀 | 18 | 98.67±0.19 | 0.998 | |
| | 9 | 白色片,表面光洁均匀 | 17 | 96.38±0.69 | 1.040 | |
| | 12 | 白色片,表面光洁均匀 | 20 | 97.28±0.65 | 0.823 | |
| | 18 | 白色片,表面光洁均匀 | 18 | 98.10±1.39 | 0.927 | |
| | 24 | 白色片,表面光洁均匀 | 19 | 97.17±0.75 | 0.933 | |
| | 100402 | 0 | 白色片,表面光洁均匀 | 17 | 101.78±0.29 | 1.190 |
| | | 3 | 白色片,表面光洁均匀 | 19 | 97.90±0.81 | 0.946 |
| 6 | | 白色片,表面光洁均匀 | 19 | 98.64±0.59 | 1.020 | |
| 9 | | 白色片,表面光洁均匀 | 18 | 97.09±0.72 | 1.060 | |
| 12 | | 白色片,表面光洁均匀 | 20 | 97.07±1.52 | 0.884 | |
| 18 | | 白色片,表面光洁均匀 | 18 | 96.76±1.19 | 0.909 | |
| 100403 | 0 | 白色片,表面光洁均匀 | 18 | 101.03±0.76 | 1.180 | |
| | 3 | 白色片,表面光洁均匀 | 20 | 97.20±0.49 | 1.020 | |
| | 6 | 白色片,表面光洁均匀 | 18 | 98.36±1.44 | 1.030 | |
| | 9 | 白色片,表面光洁均匀 | 17 | 96.90±1.83 | 1.070 | |
| | 12 | 白色片,表面光洁均匀 | 20 | 97.51±0.75 | 0.880 | |
| | 18 | 白色片,表面光洁均匀 | 17 | 96.52±0.16 | 0.932 | |
| 24 | 白色片,表面光洁均匀 | 20 | 97.28±0.12 | 0.944 | | |

本研究参照2010年版《中国药典》硫酸吗啡缓释片项下方法,以HPLC法测定硫酸吗啡口崩片中硫酸吗啡的含量。根据方法专属性试验结果表明,口崩片中的空白辅料不影响主药硫酸吗啡的测定,故不需改变方法学中的色谱条件即可准确测定硫酸吗啡含量。硫酸吗啡具还原性,在光照条件下能被空气氧化,可生成伪吗啡和N-氧化吗啡,而其水溶液在中性或碱性条件下易被氧化^[9],故使用HPLC法测定硫酸吗啡含量时,流动相中加入了冰醋酸调节pH,且加入具有较强还原性质的氢醌(邻苯二醌)作为抗氧化剂,使检测时样品性质保持稳定^[6-7]。

本品为口崩片,由于其制剂工艺的特点,所用辅料具有较强的吸湿性,因此需密封保存^[8]。本文模拟上市包装选择泡罩包装(又称水泡眼包装)作为硫酸吗啡口崩片直接接触药品的包装材料。所用材料主要为药用铝箔及塑料硬片(PTP),泡罩包装外加防潮袋,符合原国家药品监督管理局《药品包装材料、容器管理办法(暂行)》有关各项规定^[9]。参考《中国药典》稳定性考察项目,根据影响因素试验、加速试验及长期试验(24个月)结果,各项指标均符合规定,产品质量稳定,产品有效期确定为2年。

参考文献

- [1] 陈新谦,金有豫,汤光.新编药理学[M].17版.北京:人民卫生出版社,2011:164-165.
- [2] 陆彬.药物新剂型与新技术[M].2版.北京:人民卫生出版社,2005:636.
- [3] 胡蕾,刘芳,戴青,等.硫酸吗啡口腔崩解片的制备及处方工艺研究[J].中国药房,2014,25(37):3 493.
- [4] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:二部[S].2010年版.北京:中国医药科技出版社,2010:973-974、附录199-201.

Plackett-Burman 设计与星点设计-效应面法优化珠子参皂苷磷脂复合物制备工艺^Δ

史亚军*,王 媚,吴 星,宋小妹(陕西中医学院药学院,陕西 咸阳 712046)

中图分类号 R283.6 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)04-0518-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.04.28

摘要 目的:优化珠子参皂苷磷脂复合物的制备工艺。方法:以溶剂挥发法制备珠子参皂苷磷脂复合物;以复合率为评价指标,采用 Plackett-Burman 设计确定珠子参皂苷磷脂复合物复合工艺的主要影响因素、星点设计优化主要影响因素的水平、效应面法预测最佳工艺。结果:投料比、皂苷的质量浓度和反应温度对磷脂复合物形成具有显著影响;星点设计中的二项式方程拟合度较高(复相关系数 R 为 0.949 8),效应面法优化的最佳工艺为磷脂与珠子参皂苷投料比 3:1、皂苷质量浓度 10 mg/ml、反应温度 40 ℃。最佳工艺试验验证结果与二项式拟合方程预测结果的偏差小于 2%。结论:优化得到的珠子参皂苷磷脂复合物最佳制备工艺稳定、可行。

关键词 珠子参皂苷;磷脂复合物;Plackett-Burman 设计;星点设计;效应面法;制备工艺

Optimization of the Preparation Technology of *Panax japonicus* Saponin-phospholipid Complex Using Plackett-Burman Design and Central Composite Design-response Surface Methodology

SHI Ya-jun, WANG Mei, WU Xing, SONG Xiao-mei (College of Pharmacy, Shaanxi University of TCM, Shaanxi Xianyang 712046, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To optimize the preparation technology of *Panax japonicus* saponin-phospholipid complex. METHODS: *P. japonicus* saponin-phospholipid complex was prepared by solvent evaporation method. Using complex ratio as evaluation criterion, Plackett-Burman design was used to determine main influential factors of preparation technology; central composite design was adopted to optimize the main influential factors; the optimal technology was predicted by response surface methodology. RESULTS: The ratio of saponin to phospholipid, saponin concentration and reaction temperature had significance effect on the formation of complex. In central composite design, binomial equation had high fitting degree (correlation coefficient $R=0.949\ 8$). The technology optimized by response surface methodology was as follows: ratio of saponin to phospholipid 3:1; saponin concentration 10 mg/ml; reaction temperature 40 ℃. The deviation between the result of the best technology verification test and the binomial fitting equation forecast value was less than 2%. CONCLUSIONS: The optimized preparation technology of *P. japonicus* saponin-phospholipid complex is practical and stable.

KEYWORDS *Panax japonicus* saponin; Phospholipid complex; Plackett-Burman design; Central composite design; Response surface methodology; Preparation technology

珠子参为五加科植物珠子参中的干燥根状茎,具有补肺、养阴、活络、止血之功,主要用于气阴两虚、烦热口渴、虚劳咳嗽、跌扑损伤、关节疼痛、咳血、吐血、外伤出血等^[1]。珠子参主要含有多种皂苷、多糖、氨基酸和多种微量元素等,其中主要

有效成分为皂苷类。现代药理学研究表明,珠子参具有镇痛、镇静、抗炎^[2]、增强免疫力^[3]、抗肿瘤^[4-5]等活性。但由于皂苷口服吸收差^[6]、生物利用度低而影响了其疗效的发挥。磷脂复合物作为一种有效的药物改性技术,在天然药物研究中显示出

[5] 郑虎. 药物化学[M]. 5版. 北京:人民卫生出版社,2002: 38-39.

[6] Pawula M, Barrett DA, Shaw PN. An improved extraction method for the HPLC determination of morphine and its metabolites in plasma[J]. *J Pharma Biomed Anal*, 1993, 11(4):401.

Δ 基金项目:陕西省中药制药重点学科建设项目;陕西省重点科技创新团队项目(No.2013KCT-26)

* 副教授,博士。研究方向:中药新剂型与新型给药系统。电话:029-38185165。E-mail:328573751@qq.com

[7] Laux-Biehlmann A, Mouheiche J, Vérièpe J, et al. Endogenous morphine and its metabolites in mammals: history, synthesis, localization and perspectives[J]. *Neuroscience*, 2013(233):95.

[8] 柯学,王小琼,平其能. 口腔崩解片及其制备技术进展[J]. *中国药学杂志*, 2005, 40(11):801.

[9] 国家食品药品监督管理局. 药品包装用材料、容器管理办法: 暂行[S]. 2000-10-01.

(收稿日期:2014-03-06 修回日期:2014-05-19)

(编辑:刘 萍)