

正交试验优选磷酸二甲啡烷片的处方工艺^Δ

郑保根^{1*}, 刘薇芝¹, 任小旦¹, 颜 锵², 胡汉昆^{1#}(1. 武汉大学中南医院, 武汉 430071; 2. 武汉药谷生物工程有限公司, 武汉 430070)

中图分类号 R943 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)07-0952-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.07.27

摘要 目的: 优化磷酸二甲啡烷片的处方。方法: 以磷酸二甲啡烷 60 min 的溶出度为考察指标, 采用 $L_9(3^4)$ 正交表进行设计, 对处方中淀粉用量、微晶纤维素用量、羟丙甲纤维素 E5 溶液浓度和交联羧甲基纤维素钠用量进行优化, 检测最优处方所制片剂的脆碎度、硬度、60 min 溶出度和主药含量; 比较其与进口片剂在 0.1 mol/L 盐酸、pH 6.8 的磷酸盐缓冲液、水、pH 4.0 的醋酸盐缓冲液中溶出曲线的相似性。结果: 磷酸二甲啡烷片(1 000 片)的最优处方为磷酸二甲啡烷 10 g、淀粉 60 g、微晶纤维素 40 g、10% 羟丙甲纤维素 E5 水溶液、交联羧甲基纤维素钠 25 g。按最优处方制备的 3 批磷酸二甲啡烷片的脆碎度为 0.42%~0.58%、硬度为 9.8~10.5 kg、60 min 溶出度为 94.89%~96.21%、主药含量为 99.21%~99.52%。在 4 种溶出介质中, 自制片剂与进口片剂溶出曲线的相似因子(f_2)均大于 50。结论: 成功制得磷酸二甲啡烷片, 且处方合理; 所制片剂与进口片剂的体外溶出行为相似。
关键词 磷酸二甲啡烷片; 溶出度; 正交设计; 处方优化; 相似性

Optimization of the Formulation of Dimemorfan Phosphate Tablets by Orthogonal Test

ZHENG Baogen¹, LIU Weizhi¹, REN Xiaodan¹, YAN Qiang², HU Hankun¹(1. Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan 430071, China; 2. Wuhan Yaogu Bio-tech Co., Ltd., Wuhan 430070, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To optimize the formulation of Dimemorfan phosphate tablets. METHODS: Using 60 min dissolution rate of dimemorfan phosphate as index, $L_9(3^4)$ orthogonal test was used to optimize the amount of starch, microcrystalline cellulose, croscarmellose sodium and concentration of HPMC E5 solution. The friability, hardness, 60 min dissolution rate and main component were detected. The similarity of dissolution curves of Dimemorfan phosphate tablets was compared with that of imported tablets in 0.1 mol/L hydrochloric acid, pH 6.8 phosphate buffer, water and pH 4.0 acetate buffer. RESULTS: The optimized formulation of Dimemorfan phosphate tablet (1 000 tablets) was composed of dimemorfan phosphate 10 g, starch 60 g, microcrystalline cellulose 40 g, 10% HPMC E5 solution and croscarmellose sodium 25 g. The friability, hardness, 60 min dissolution rate and main component of 3 batches of Dimemorfan phosphate tablets prepared by optimized prescription were 0.42%-0.58%, 9.8-10.5 kg, 94.89%-96.21% and 99.21%-99.52%, respectively. In 4 dissolution mediums, similar factors f_2 of dissolution curves between prepared tablets and imported tablets were above 50. CONCLUSIONS: Dimemorfan phosphate tablets were prepared successfully. The optimized formulation is rational. The dissolution behavior of prepared tablets is similar to that of imported tablets *in vitro*.
KEYWORDS Dimemorfan phosphate tablets; Dissolution rate; Orthogonal design; Formulation optimization; Similarity

磷酸二甲啡烷是一种新型镇咳药, 其可通过直接抑制延髓咳嗽中枢而起到镇咳作用, 为非依赖型中枢镇咳药。磷酸二甲啡烷在镇咳效果方面略优于右美沙芬, 约为可待因的 3 倍, 且毒性更低, 反复应用不会产生依赖性, 且安全性好、持续时间长^[1-3]。磷酸二甲啡烷片是我院与武汉药谷生物工程有限公司联合开发的 3.1 类新药, 本研究采用正交试验对其处方进行了优化, 研制了磷酸二甲啡烷片, 并对自制片剂和进口片剂的体外溶出行为进行了比较, 以评价自制片剂的质量。

1 材料

1.1 仪器

UV-1800 型紫外分光光度计和 LC-15C 型高效液相色谱仪(日本岛津公司); ZRS-8G 型智能溶出试验仪(天津大学无线电厂); ZP-11A 型多冲压片机(上海天九机械厂); FT-2000 型脆硬度检测仪(天津市矽新科技有限公司); YPD-300C 型智能片

剂硬度仪(上海黄海药检仪器有限公司)

1.2 药品与试剂

磷酸二甲啡烷对照品(批号: 20140201, 精制, 纯度: >99%) 和磷酸二甲啡烷片(批号: 20140511、20140512、20140513, 规格: 每片 10 mg)均由武汉药谷生物工程有限公司提供; 进口磷酸二甲啡烷片(商品名: Astomin[®]片, 日本安斯泰来药品株式会社, 批号: H027R0, 规格: 每片 10 mg); 微晶纤维素(型号: 102, 批号: 130415)、淀粉(型号: WJ-102, 批号: 131002)、交联羧甲基纤维素钠(批号: 130905)、羟丙甲纤维素 E5(批号: 130801)和硬脂酸镁(批号: 130601)均由安徽山河药用辅料股份有限公司提供; 甲醇为色谱纯, 其他试剂为分析纯, 实验室用水为超纯水。

2 方法与结果

2.1 磷酸二甲啡烷片的制备

按处方量精密称取已过 80 目筛的磷酸二甲啡烷、微晶纤维素、淀粉和交联羧甲基纤维素钠, 然后按等量递加法加入原辅料, 混合均匀, 备用。称取羟丙甲纤维素 E5 适量, 加入纯化水适量, 搅拌至少 30 min, 制成 10% 羟丙甲纤维素 E5 水溶液。将溶液均匀加入到调配好的原料中, 制软材。24 目制粒, 80 ℃ 干燥 2 h, 24 目整粒, 加入硬脂酸镁混合均匀, 压片, 即得。

^Δ 基金项目: 2013 年湖北省重大科技创新计划项目(No.2013-ACA006)

* 硕士。研究方向: 天然药物合成与质量标准。E-mail: qilinzaibeiji@163.com

通信作者: 主任药师, 硕士。研究方向: 新药研究与开发。E-mail: 651840905@qq.com

2.2 溶出度的测定

2.2.1 色谱条件^[6] 色谱柱: Hypersil C₁₈(250 mm×4.6 mm, 5 μm); 流动相: 1% 三乙胺溶液(磷酸调pH至2.5)-乙腈(70:30, V/V), 流速: 1.0 ml/min; 检测波长: 278 nm; 柱温: 30 °C; 进样量: 20 μl。该色谱条件下, 理论板数按二甲啡烷峰计应不低于2 000, 拖尾因子应不大于2.0。

2.2.2 溶出方法^[7] 取样品6片, 照溶出度测定法(2010年版《中国药典》附录XC第二法)^[8], 以水900 ml为溶出介质, 转速为50 r/min, 温度为37.5 °C, 依法操作。经60 min时, 取溶液10 ml, 并及时补充等量水。将所取的溶出液经一次性针式过滤器(0.45 μm, 水系)滤过, 弃去5 ml初滤液, 取续滤液作为供试品溶液。另取经105 °C干燥3 h的磷酸二甲啡烷对照品适量, 精密称定, 加流动相稀释制成磷酸二甲啡烷质量浓度为10 μg/ml的溶液, 按上法进行溶出, 将所取的溶出液滤过, 取续滤液作为对照品溶液。精密量取上述两种溶液各20 μl, 注入高效液相色谱仪, 按“2.2.1”项下色谱条件进行测定, 记录峰面积, 按外标法计算每片溶出度, 应符合规定。

2.2.3 溶液的制备 (1)对照品溶液: 取磷酸二甲啡烷对照品, 干燥至恒质量, 取约20 mg, 精密称定, 置于100 ml量瓶中, 加水溶解并稀释至刻度, 摇匀; 精密量取5 ml, 置于100 ml量瓶中, 加水定量稀释至刻度, 摇匀, 经一次性针式过滤器(0.45 μm, 水系)滤过, 弃去5 ml初滤液, 取续滤液作为对照品溶液。(2)供试品溶液: 取自制样品(批号: 20140511)6片, 照“2.2.2”项下供试品溶液制备方法操作制成供试品溶液。(3)空白辅料溶液: 按处方比例取不含磷酸二甲啡烷的空白辅料适量, 照“2.2.2”项下供试品溶液制备方法制成空白辅料溶液。

2.2.4 滤膜吸附试验 取“2.2.3”项下对照品溶液制备过程中所得未过滤的溶液, 按“2.2.1”项下色谱条件直接进样测定; 再经一次性针式过滤器(0.45 μm, 水系)滤过, 弃去5 ml初滤液, 取续滤液, 按“2.2.1”项下色谱条件进样测定。结果, 对照品溶液滤过前、后的磷酸二甲啡烷峰面积无明显变化, 说明一次性针式过滤器(0.45 μm, 水系)对磷酸二甲啡烷没有吸附。

2.2.5 专属性试验 精密量取“2.2.3”项下对照品溶液、供试品溶液及空白辅料溶液各20 μl, 注入高效液相色谱仪, 按“2.2.1”项下色谱条件进样测定, 记录色谱图。结果表明, 主峰的峰形良好, 空白辅料对测定无干扰。色谱图见图1。

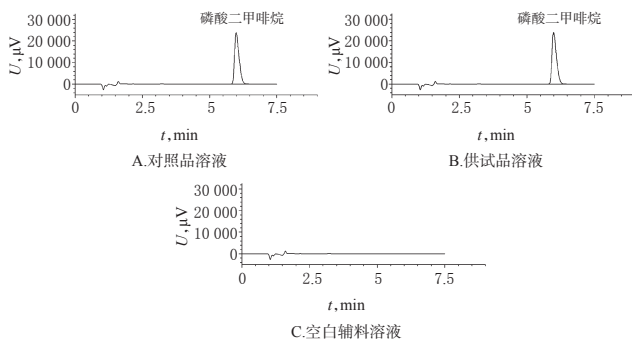


图1 高效液相色谱图

Fig 1 HPLC chromatograms

2.2.6 线性关系考察 称取磷酸二甲啡烷对照品适量, 精密称定, 加水溶解制成质量浓度为82.5 μg/ml的溶液作为磷酸二甲啡烷对照品贮备液。精密量取磷酸二甲啡烷贮备液适量, 用水稀释制成磷酸二甲啡烷质量浓度分别为1.65、4.95、8.25、11.55、14.85 μg/ml的系列对照品溶液。依次精密量取各对照品溶液20 μl, 注入高效液相色谱仪, 按“2.2.1”项下色谱条件

进样测定, 记录峰面积。以质量浓度(x)为横坐标、峰面积(y)为纵坐标, 进行线性回归, 得回归方程为 $y=7\ 193.333x+698.8$ ($r=0.999\ 9, n=5$)。磷酸二甲啡烷检测质量浓度的线性范围为1.65~14.85 μg/ml。

2.2.7 精密度试验 (1)仪器精密度: 精密量取“2.2.3”项下对照品溶液, 在“2.2.1”项下色谱条件下连续进样5次, 记录峰面积。结果, 磷酸二甲啡烷峰面积的RSD为0.27% ($n=5$), 表明仪器精密度良好。(2)中间精密度: 取同一批样品(批号: 20140511), 分别在不同日期、不同的仪器上(美国Agilent公司和日本Shimadzu公司)由两组实验人员投6片于溶出介质水中, 按“2.2.3”项下方法制备成供试品溶液, 测定并计算溶出度和RSD。结果, 两组实验人员测得磷酸二甲啡烷的平均溶出度分别为95.32%、94.18%, 组间RSD为1.6% ($n=12$), 说明本方法中间精密度良好。

2.2.8 稳定性试验 取“2.2.3”项下供试品溶液(批号: 2014-0511), 在室温下放置0、2、4、6、8、10、12 h时, 取20 μl按“2.2.1”项下色谱条件进样测定, 记录峰面积。结果, RSD为0.34% ($n=7$), 说明在室温条件下, 供试品溶液在12 h内稳定。

2.2.9 准确度试验 精密称取磷酸二甲啡烷对照品适量, 加水溶解并定量稀释制成质量浓度为10 μg/ml的溶液, 作为磷酸二甲啡烷对照品贮备液。取适量对照品贮备液, 用水分别制备成相当于处方量的50%、80%、100%的梯度溶液, 分别加入处方比例辅料, 每个梯度平行制备3份, 作为供试品溶液, 再按“2.2.1”项下色谱条件进行测定。记录峰面积, 计算方法回收率及RSD, 结果见表1。

表1 回收率测定结果($n=3$)

Tab 1 Results of recovery test($n=3$)

水平	加入量,mg	测得量,mg	方法回收率,%	方法平均回收率,%	RSD,%
1	10.01	9.95	99.40	99.22	0.58
	9.97	9.89	99.20		
	10.05	9.92	98.71		
2	15.96	15.91	99.69	99.22	0.58
	15.93	15.86	99.56		
	16.09	15.95	99.13		
3	20.02	19.73	98.55	99.22	0.58
	20.06	19.95	99.45		
	20.04	19.89	99.25		

2.3 原料药与辅料的相容性试验

将原料药与辅料按一定的比例混合(原料药-淀粉-微晶纤维素-交联羧甲基纤维素钠-羟丙甲纤维素E5-硬脂酸镁的比例为1:10:10:5:5:5), 研磨使其分散均匀, 分成3份, 分别放入60 °C(高热)、相对湿度(RH)92.5%(高湿)和4 500 lx的光照(强光)的条件下。于第10天取样, 按《中国药典》方法, 分别检查原料药与辅料的有关物质。结果表明, 所考察的各辅料有关物质与原料药无明显的差异, 可以判断原料药与辅料之间无配伍禁忌, 在处方筛选中可以采用上述辅料。有关物质检查结果见表2。

表2 有关物质检查结果(%)

Tab 2 Results of the determination of related substances(%)

时间及条件	总有关物质	
	原料药	辅料
零时	0.078	0.093
高热10 d	0.081	0.094
高湿10 d	0.074	0.085
强光10 d	0.079	0.097

2.4 正交试验优化处方

在处方初筛的基础上,以处方中的淀粉用量、微晶纤维素用量、羟丙甲纤维素E5溶液浓度、交联羧甲基纤维素钠用量为因素,以60 min时的溶出度为考察指标,采用正交试验对磷酸二甲啡烷片的处方进行优化。因素与水平见表3,正交试验设计与结果见表4。

表3 因素与水平

Tab 3 Factors and levels

水平	因素			
	A(淀粉),g	B(微晶纤维素),g	C(羟丙甲纤维素E5)	D(交联羧甲基纤维素钠),g
1	20	25	5%溶液	25
2	40	40	8%溶液	20
3	60	55	10%溶液	15

表4 正交试验设计与结果

Tab 4 Design and results of orthogonal test

试验编号	A	B	C	D	60 min时的溶出度, %
1	1	1	1	1	72.43
2	1	2	2	2	77.13
3	1	3	3	3	72.57
4	2	1	2	3	71.26
5	2	2	3	1	95.98
6	2	3	1	2	67.55
7	3	1	3	2	89.18
8	3	2	1	3	64.46
9	3	3	2	1	92.16
K_1	74.04	77.62	68.15	86.86	
K_2	78.26	79.19	80.18	77.95	
K_3	81.93	77.43	85.91	69.43	
R	7.89	1.76	17.76	17.43	

数据采用SPSS 20.0统计软件进行正交设计方法分析。由于正交表被占满,缺乏自由度,为估算误差,根据极差的分析结果,将微晶纤维素的数据不作处理,视为误差列,进行方差分析。方差分析结果见表5。

表5 方差分析结果

Tab 5 Results of variance analysis

变异来源	离均差平方和	自由度	均方	F	P
A	93.529	2	46.765	16.694	>0.05
C	493.212	2	246.606	88.035	<0.05
D	455.605	2	227.803	81.322	<0.05
B(误差)	5.602	2	2.801		

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

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

由表5可知,羟丙甲纤维素E5和交联羧甲基纤维素钠对处方优化具有显著影响。由表4可知,磷酸二甲啡烷片的较优工艺条件是 $A_3B_2C_3D_1$ 。故确定本品的最优处方组成为磷酸二甲啡烷10 g,淀粉60 g,微晶纤维素40 g,交联羧甲基纤维素钠25 g,10%羟丙甲纤维素E5水溶液,硬脂酸镁0.50%,30%乙醇溶液适量,共制成1 000片。

2.5 验证试验

将最优处方制备3批磷酸二甲啡烷片(批号:20140511、20140512、20140513),送检测定3批自制片剂的脆碎度、硬度、溶出度和含量^[6]。验证试验结果见表6。

表6 验证试验结果

Tab 6 Results of validation test

批号	脆碎度, %	硬度, kg	60 min溶出度, %	含量, %
20140511	0.47	10.3	95.43	99.52
20140512	0.42	9.8	94.89	99.21
20140513	0.58	10.5	96.21	99.39

2.6 自制片剂与进口片剂在不同溶出介质中的溶出曲线比较

按“2.2.2”项下方法,比较自制片剂(批号:20140511)与进口片剂Astomin®片(批号:H027R01)在0.1 mol/L盐酸、pH 6.8的磷酸盐缓冲液、水、pH 4.0的醋酸盐缓冲液中的溶出曲线。自制片剂与进口片剂在4种溶出介质中的溶出曲线见图2。

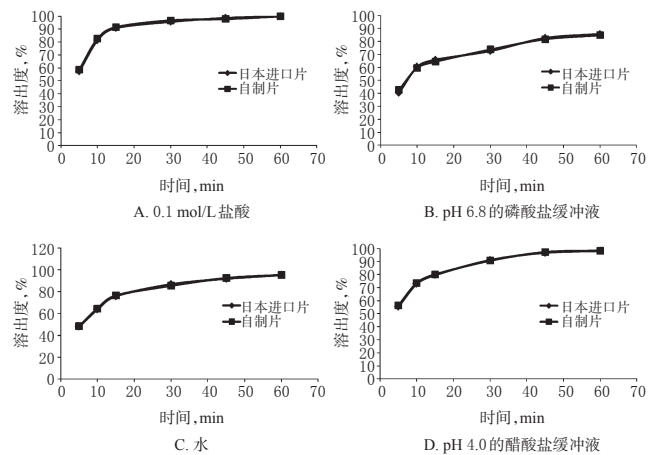


图2 自制片剂与进口片剂在4种溶出介质中的溶出曲线

Fig 2 Dissolution curves of prepared tablets and imported tablets in 4 dissolution mediums

根据《普通口服固体制剂溶出度试验技术指导原则》里推荐的相似因子(f_2)法,在4种溶出介质即0.1 mol/L盐酸溶液、pH 6.8的磷酸盐缓冲液、水和pH 4.0的醋酸盐缓冲液中,采用 f_2 法评价自制片剂和日本进口参比片的溶出度差异。其计算公式 $f_2 = 50 \lg \{ [1 + \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (R_i - T_i)^2]^{-0.5} \times 100 \}$,式中: R_i 与 T_i 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 $50 < f_2 < 100$,则表示自制制剂与参比制剂溶出行为相似^[9]。结果在4种溶出介质中, f_2 分别为78、68、74、76,均大于50,表明自制片剂与进口片剂的体外溶出行为相似。

3 讨论

处方优化是制剂研究中的重要环节,通常使用的方法有均匀设计、正交设计、混料设计、中心组合设计、神经网络设计等。正交设计是研究多水平多因素的一种设计方法,具有“均匀分散,齐整可比”的特点^[10]。在制剂研究中,其是一种有效而成熟的手段,在适合的条件下,可以得到准确的试验结果,有效减轻了研究人员的时间和精力,成为了药学研究的重要手段。

在制备工艺相同的情况下,填充剂、崩解剂和黏合剂的加入量是影响片剂溶出度的主要因素^[11]。本处方中使用微晶纤维素和淀粉作为填充剂,交联羧甲基纤维素钠作为崩解剂,羟丙甲纤维素E5水溶液作为黏合剂,硬脂酸镁作为润滑剂。硬脂酸镁为压片前外加润滑剂,用量少,对溶出基本无影响。用正交试验对微晶纤维素用量、淀粉用量、交联羧甲基纤维素钠用量和羟丙甲纤维素E5溶液浓度进行优化。正交试验和方差分析的结果表明,影响磷酸二甲啡烷片的溶出度最主要的因素为黏合剂羟丙甲纤维素E5溶液的浓度和崩解剂交联羧甲基纤维素钠的用量。填充剂淀粉和微晶纤维素对片剂的溶出度均有一定的影响,但影响较小。羟丙甲纤维素E5溶液作为黏合剂,其浓度越大,黏性越大,制备的颗粒越粗越硬,片剂的溶出度会越小;交联羧甲基纤维素钠作为崩解剂,用量减少,片剂崩解速度会变慢,溶出度会减少。通过正交试验,确定羟丙甲纤维素E5溶液浓度和交联羧甲基纤维素钠的最佳用量,使片剂的溶出度符合质量要求。研究结果表明,采用正交试验

乙酰半胱氨酸活性炭微囊的制备工艺筛选[△]

方红英*, 庄让笑, 潘旭旺, 孙晶晶, 席建军, 王福根, 史婷婷, 刘寿荣[#](浙江中医药大学附属杭州西溪医院, 杭州 310030)

中图分类号 R943 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)07-0955-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.07.28

摘要 目的:制备乙酰半胱氨酸活性炭微囊(ACNAC),并优化工艺条件。方法:以生物可降解材料明胶为囊材,采用乳化交联法制备ACNAC。以载药量、包封率和粒径分布百分数(粒径为80~140 μm者所占百分数)的综合评价指标为指标,以药载比、明胶用量、搅拌速度、乳化剂用量为因素,采用单因素试验和正交试验优化处方工艺,验证并测定所制ACNAC的粒径分布。结果:最优处方工艺为药载比1:1、明胶15%、乳化剂2.0%、搅拌速度1 000 r/min。所制6批ACNAC的平均载药量为15.9%(RSD=1.21%),平均包封率为78.1%(RSD=1.11%),平均粒径分布百分数为81.9%。结论:成功制得ACNAC,且处方工艺合理、可行。**关键词** 活性炭;乙酰半胱氨酸;微囊;制备工艺;乳化交联法;正交试验

Preparation Technology Screening of Activated Carbon *N*-acetylcysteine Microcapsule

FANG Hongying, ZHUANG Rangxiao, PAN Xuwang, SUN Jingjing, XI Jianjun, WANG Fugen, SHI Tingting, LIU Shourong(Hangzhou Xixi Hospital Affiliated to Zhejiang TCM University, Hangzhou 310030, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To prepare Activated carbon *N*-acetylcysteine microcapsule (ACNAC), and to optimize preparation technology. METHODS: ACNAC was prepared by emulsion cross-linked method using biodegradable material gelatin as capsule wall material. Using comprehensive evaluation index of drug-loading amount, entrapment rate and particle size distribution percentage (the percentage of 80-140 μm particle) as index, drug-loading ratio, amount of gelatin, mixing speed and the amount of emulsifier as factors, single factor test and orthogonal test were used to optimize formulation technology. The technology was validated and distribution of particle size of ACNAC was determined. RESULTS: The optimal formulation technology was as follows as drug-loading ratio 1:1, gelatin 15%, emulsifier 2.0%, mixing speed 1 000 r/min. Average drug-loading amount of 6 batches of ACNAC was 15.9% (RSD=1.21%), average encapsulation efficiency was 78.1% (RSD=1.11%) and average particle size distribution percentage was 81.9%. CONCLUSIONS: ACNAC is prepared successfully, and formulation technology is reasonable and feasible.

KEYWORDS Activated carbon; *N*-acetylcysteine; Microcapsule; Preparation technology; Emulsion cross-linked method; Orthogonal test

优化后的处方,片剂外观、硬度和含量均符合规定,所制样品体外溶出良好,自制片剂和日本进口片剂在4种不同pH的溶出介质中溶出曲线的 f_2 均大于50,认为两者溶出行为相似。因此,本试验结果表明,优化后的磷酸二甲啡烷片处方工艺合理、简单易行、质量可控。

参考文献

- [1] 华烨,裴奇,谭鸿毅,等.磷酸二甲啡烷糖浆剂在中国健康受试者的药代动力学[J].中国临床药理学杂志,2015,31(12):1 136.
- [2] 谭鸿毅,阳国平,黄路,等.磷酸二甲啡烷片在中国健康志愿者中的药物代谢动力学研究[J].中南药学,2014,12(5):423.
- [3] 刘为中,崔进.非成瘾性中枢镇咳药磷酸二甲啡烷药理综述[J].广东化工,2014,41(23):108.
- [4] 汪胜军,向瑾,余勤,等. HPLC-MS/MS法测定人血浆和尿液中二甲啡烷的浓度[J].四川大学学报:医学版,2014,45(3):497.

- [5] 刘萍,刘薇芝,胡汉昆,等.镇咳药:磷酸二甲啡烷[J].医药导报,2012,31(12):1 592.
- [6] 刘薇芝,胡汉昆,郑保根,等.高效液相色谱法测定磷酸二甲啡烷片的含量[J].中国医院药学杂志,2013,33(24):2 084.
- [7] 药品体外溶出试验信息库中磷酸二甲啡烷片溶出度.日本医疗用药品品质情报集(日本橙皮书)[EB/OL].[2014-11-20].http://www2.jp-orangebook.gr.jp/data/04/04_08/04_08_Dimemorfan_Phosphate.pdf.
- [8] 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,2010:85-86.
- [9] 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>.
- [10] 张源,董鸿晔.均匀设计与正交设计联用方法在药学实验中的应用[J].中国医药指南,2013,11(18):787.
- [11] 闫虹,吴玉波,丛艳,等.正交设计优化孟鲁司特钠片的处方工艺[J].中国药房,2011,22(29):2 743.

△基金项目:杭州市科技发展计划项目(No.20110833B17)

*副主任药师。研究方向:药物检验、制剂开发。电话:0571-85463955。E-mail:fhzyj88@126.com

#通信作者:主任医师,硕士。研究方向:临床用药。电话:0571-85463990。E-mail:lsr85463990@sina.com

(收稿日期:2015-06-18 修回日期:2015-12-05)

(编辑:邹丽娟)