

乙酰半胱氨酸活性炭微囊的制备工艺筛选^Δ

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] 华焯,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.

Δ 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)

乙酰半胱氨酸(*N*-acetylcysteine, NAC)是细胞内还原型谷胱甘肽的前体。经国内外大量研究显示, NAC具有独特的抗氧化性能,能抑制肝纤维化的发展^[1-3]。但NAC进入体内后代谢很快,导致体内游离的NAC在血浆中持续时间极短、生物利用度低,要达到临床疗效必须加大剂量。活性炭孔隙结构发达,具有优良的吸附性能,可用来吸附一些代谢过快、生物利用度低、有不良气味及对正常细胞损害大的药物^[4-5];另外,活性炭性质稳定,作为载体具有广阔的应用前景。本研究针对NAC存在的不足,利用活性炭良好的吸附特性,以价廉可降解的药用高分子材料明胶作为载体,制备NAC活性炭微囊(ACNAC),以延缓作用时间,提高NAC抗纤维化疗效和生物利用度。本研究还通过正交设计优化制备ACNAC的最优工艺条件,为今后活性炭微囊长效制剂研发提供参考依据。

1 材料

1.1 仪器

Agilent1200高效液相色谱仪(德国Agilent公司);78HW-1数显恒温磁力搅拌器(杭州仪表电机有限公司);OPTIKA显微镜(意大利DAD公司);XL30扫描电子显微镜(荷兰FEI公司);FA2004分析天平(上海精密科学仪器有限公司);DZF-6050真空干燥箱(上海精宏实验设备有限公司);2XZ-0.5旋片真空泵(浙江黄岩求精真空泵厂)。

1.2 药品与试剂

NAC原料药(武汉远大弘元股份有限公司,批号:20120103,纯度:>98%);NAC对照品(中国食品药品检定研究院,批号:140671-200501,纯度:99.8%);针用活性炭(浙江杭木工业有限公司,批号:20100727);明胶(南京化学试剂有限公司,批号:11082920849,分析纯);25%戊二醛(上海化学试剂采购供应五联化工厂,批号:20121111);液体石蜡、山梨醇酐单油酸酯(司盘80)、异丙醇、氢氧化钠、磷酸、磷酸二氢钠均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 ACNAC中NAC的含量测定^[6]

2.1.1 色谱条件 采用高效液相色谱法进行测定,外标法进行定量。色谱柱:Agilent ODS(150 mm×4.6 mm, 5 μm);流动相:0.01 mol/L磷酸盐缓冲液(取磷酸二氢钠1.56 g,加水700 ml溶解后,用磷酸调pH 2.5,加水至1 000 ml)-甲醇(90:10),流速:1 ml/min;柱温:30 ℃;检测波长:210 nm;进样量:20 μl。

2.1.2 标准曲线的绘制 精密称定NAC对照品12.5 mg,置于25 ml量瓶中,用流动相稀释至刻度,作为对照品贮备液;精密吸取对照品贮备液0.25、0.5、1.0、2.0、4.0、8.0 ml,分别用流动相稀释至10 ml,进样测定峰面积。以峰面积(*y*)对质量浓度(*x*)进行线性回归分析,得回归方程为 $y=11.69x(r=0.998)$ 。结果表明,NAC检测质量浓度在12.5~400.0 μg/ml范围内与峰面积线性关系良好。

2.2 ACNAC形态、粒径大小及其分布

2.2.1 光镜观察 取室温下不少于500个的ACNAC,轻涂载玻片上,滴少许液体石蜡分散,在光学显微镜下用测微尺目测粒径并进行形态观察;同时计算微球的平均粒径(d_{av})和粒径分布,公式为: $d_{av} = \frac{\sum_{i=1}^{500} n_i d_i}{\sum_{i=1}^{500} n_i}$,式中 d_i 为微囊的粒径, n_i 为粒径为 d_i 的微囊个数。

2.2.2 扫描电镜观察 另取少量干燥ACNAC,经喷金后,在扫描电子显微镜下观察,记录扫描电镜图谱。

2.3 ACNAC的制备^[7]

采用乳化交联法制备ACNAC。称取一定量明胶,加水适量、固定温度在一定搅拌速度下充分溶胀。称取一定量载药活性炭加入明胶溶液中,搅拌成混悬液作为水相。取液体石蜡适量,加入适量司盘80混匀作为油相。将水相线状加入油相,继续搅拌乳化一定时间,加异丙醇脱水,用戊二醛固化,搅拌,于4 ℃放置24 h,异丙醇洗涤3次,过滤,水洗涤3次,过滤,干燥即得。

2.4 ACNAC包封率和载药量的测定

精密称取ACNAC适量置于锥形瓶中,加入20 ml醋酸胃蛋白酶溶液,在37 ℃水浴中消化2 h,完全消化后,放冷,定容。将消化液经微孔滤膜过滤,收集续滤液定容至100 ml量瓶中,按“2.1”项下方法测定其中NAC含量。根据公式计算载药量=(ACNAC中NAC的含量/ACNAC的质量)×100%;包封率=(ACNAC中NAC的含量/加入NAC的总量)×100%。

2.5 单因素试验筛选处方工艺

ACNAC制备过程中受多种因素影响。笔者分别考察明胶用量(10%、15%、20%)、药载比(NAC-明胶比例,1:1、1:2、1:3)、搅拌速度(600、800、1 000 r/min)、乳化剂用量(1.0%、1.5%、2.0%)、水油相比例(1:1、1:5、1:10)和乳化温度(45、55、65 ℃)对ACNAC的粒径、外观、载药量、包封率等的影响。

2.5.1 明胶用量 明胶用量对ACNAC制备工艺的影响比较大。随着明胶用量的增大,ACNAC的粒径增大,载药量和包封率也随之增大。这是因为明胶用量增大,黏度随之增大,从而产生较大乳滴,使微囊粒径增大、包裹的药物聚集。但明胶用量过大,会发生粘连现象,不易形成微囊。综合考虑,明胶用量为15%较适宜。不同明胶用量对微囊制备的影响见表1。

表1 不同明胶用量对微囊制备的影响

Tab 1 Effects of different amount of gelatin on microcapsule preparation

明胶用量, %	粒径, μm	载药量, %	包封率, %
10	73.9	12.3	51.1
15	110.6	14.7	68.3
20	260.5	16.4	82.5

2.5.2 药载比 随着载体的增加,ACNAC的粒径逐渐增加。与载药比为1:2时比较,载药比为1:3时的ACNAC的载药量和包封率差异不明显。综合考虑,药载比为1:1~1:2较适宜。不同药载比对微囊制备的影响见表2。

表2 不同药载比对微囊制备的影响

Tab 2 Effects of drug-loading ratio on microcapsule preparation

药载比	粒径, μm	载药量, %	包封率, %
1:1	73.9	15.1	71.3
1:2	110.6	10.9	85.9
1:3	180.5	10.7	83.6

2.5.3 搅拌速度 搅拌速度对ACNAC制备工艺有显著影响。搅拌速度越快,所制得的ACNAC粒径越小、载药量和包封率逐渐增加。在一定程度上加快搅拌速度,有利于油相在水相中分散,形成均匀的乳滴。当搅拌速度为600 r/min时,微囊严重粘连;搅拌速度逐渐增加,成囊较好,少量微囊粘连;当搅拌速度增加至1 000 r/min,微囊成囊好,无粘连现象。综合考虑,搅拌速度为800~1 000 r/min较适宜。不同搅拌速度对微囊制备的影响见表3。

表3 不同搅拌速度对微囊制备的影响

Tab 3 Effects of different stirring speeds on microcapsule preparation

搅拌速度, r/min	粒径分布, μm	载药量, %	包封率, %
600	50~260	13.7	64.4
800	100~190	15.2	75.5
1 000	80~120	15.6	77.9

2.5.4 乳化剂用量 乳化剂用量对 ACNAC 的制备工艺有较大的影响。乳化剂用量在 1.0%~2.0% 时,随着乳化剂用量的增大,载药量和包封率逐渐增加,ACNAC 粒径分布从 120~200 μm 下降到 130~160、70~100 μm,粒径分布也较均匀。随着乳化剂用量增加,成囊较好,无粘连现象。综合考虑,乳化剂用量为 1.5%~2.0% 较适宜。不同乳化剂用量对微囊制备的影响见表 4。

表4 不同乳化剂用量对微囊制备的影响

Tab 4 Effects of different amounts of emulsifier on microcapsule preparation

乳化剂用量, %	粒径分布, μm	载药量, %	包封率, %
1.0	120~200	14.0	65.3
1.5	130~160	14.9	69.7
2.0	70~100	16.1	79.8

2.5.5 油水相比例 当水相比例较大时,ACNAC 流动性不是很好,有粘连现象,但制得的微囊的成囊数目较多,产率较高。而油水相比例对微囊粒径的影响不是很大,但对成囊产率影响较大,其中成囊产率(%)=微囊质量/(投药量+明胶量)×100%。综合考虑,水油相比例为 1:5 较适宜。不同水油相比例对微囊制备的影响见表 5。

表5 不同水油相比例对微囊制备的影响

Tab 5 Effects of different water phase-oil phase ratios on microcapsule preparation

水油相比例	粒径, μm	载药量, %	包封率, %	成囊产率, %
1:1	100.8	14.4	67.2	46.5
1:5	111.5	15.8	79.1	62.3
1:10	123.2	17.1	74.5	75.7

2.5.6 乳化温度 乳化温度对 ACNAC 的载药量和包封率的影响不是很大。由于明胶在温度低于 36 °C 时会出现胶凝现象,故乳化温度不宜过低。当乳化温度在 45 °C 以上时,温度对微囊粒径大小的影响不明显;但温度过高,不利于微囊的成囊和交联固化,所得的微囊粒径不均匀、分布范围较广。综合考虑,乳化温度为 55 °C 较适合。乳化温度对微囊制备的影响结果见表 6。

表6 不同乳化温度对微囊制备的影响

Tab 6 Effects of different emulsion temperatures on microcapsule preparation

乳化温度, °C	粒径分布, μm	载药量, %	包封率, %	成囊特性
45	80~100	15.4	76.5	微囊粘连严重
55	90~100	16.3	80.9	成囊较好,无粘连
65	70~150	15.7	78.3	成囊不好,不圆整

2.6 正交试验优化处方工艺

根据单因素试验结果和文献[8-9],确定药载比(A)、明胶用量(B)、搅拌速度(C)和乳化剂用量(D)为因素,每个因素 3 个水平。根据正交设计原理,取 L₉(3⁴)正交试验表进行试验。以载药量(S₁)、包封率(S₂)、粒径分布百分数(粒径为 80~140 μm 者所占百分数, S₃)为评价指标, S 为综合评价指标。考虑到粒径不是口服制剂的重要影响因素,故 S=S₁×0.4+S₂×0.4+S₃×

0.2。因素与水平见表 7,正交试验设计与结果见表 8,方差分析见表 9。

表7 因素与水平

Tab 7 Factors and levels

水平	因素			
	A	B, %	C, r/min	D, %
1	1:1	13	800	1.6
2	1:1.5	15	900	1.8
3	1:2	17	1 000	2.0

表8 正交试验设计与结果

Tab 8 Design and results of orthogonal test

编号	A	B	C	D	S ₁ , %	S ₂ , %	S ₃ , %	S
1	1	1	1	1	14.1	66.5	78.2	47.9
2	1	2	2	2	16.2	73.8	72.4	50.5
3	1	3	3	3	15.9	75.4	75.7	51.7
4	2	1	2	3	10.9	73.2	71.6	47.9
5	2	2	3	1	9.8	71.8	87.1	50.1
6	2	3	1	2	10.1	69.3	83.6	48.5
7	3	1	3	2	8.7	74.6	75.3	48.4
8	3	2	1	3	9.2	77.5	70.8	48.8
9	3	3	2	1	8.3	73.4	67.2	46.1
K ₁	50.0	48.1	48.4	48.0				
K ₂	48.8	49.8	48.2	49.1				
K ₃	47.8	48.8	50.0	49.5				
R	2.2	1.7	1.8	1.5				

表9 方差分析结果

Tab 9 Results of variance analysis

变异来源	离均差平方和	自由度	均方	F	P
A	7.716	2	3.858	1.397	>0.05
B	4.562	2	2.281	0.826	>0.05
C	6.442	2	3.221	1.166	>0.05
D	3.376	2	1.688	0.611	>0.05
总计	21 523.430	9			

注: F_{0.05}(2, 2)=19.00

Note: F_{0.05}(2, 2)=19.00

由表 8 中极差分析表明,各因素影响大小顺序为 A>C>B>D。由表 9 中方差分析表明,各因素对指标均无显著影响,因此最优处方工艺为 A₁B₂C₃D₃,即药载比为 1:1,明胶用量为 15%,搅拌速度为 1 000 r/min,乳化剂用量为 2.0%。

2.7 验证试验

根据最优处方制备 6 批 ACNAC 并测定。结果其平均载药量为 15.9%, RSD 为 1.21%; 平均包封率为 78.1%, RSD 为 1.11%; 光镜观察 3 批 ACNAC, 每批不少于 500 个, 可见微囊呈黑色, 微囊外形圆整, 粒径较均匀, 分散性好; 扫描电子显微镜下观察, ACNAC 表面光滑, 未见有药物附着于表面; 平均粒径分布百分数为 81.9%。ACNAC 的光镜图见图 1, 扫描电镜图见图 2, 粒径分布图见图 3。

3 讨论

微囊是近年发展较快的新型技术, 目前市场上已有很多类药物的微囊制剂。药物微囊化对提高药物的性能和作用具有很重要的意义, 并有很多优点: 能减少复方制剂中药物之间的配伍禁忌, 隔绝药物组分间的反应; 遮蔽药物的苦味或异味, 控制药物的释放; 降低药物的毒性。

由于本研究中的 ACNAC 用于口服, 而口服粒径小于 200 μm 的微囊与黏性的液体或食物共服时, 在口腔内无异物感; 但粒径过小会降低药物的释放率及载药量等, 对药物发挥缓

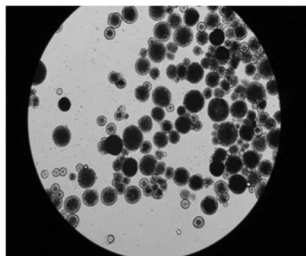


图1 ACNAC的光镜图($\times 200$)

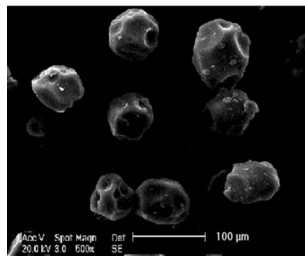


图2 ACNAC的扫描电镜图
Fig 2 SEM of ACNAC

Fig 1 Microphotograph of ACNAC($\times 200$)

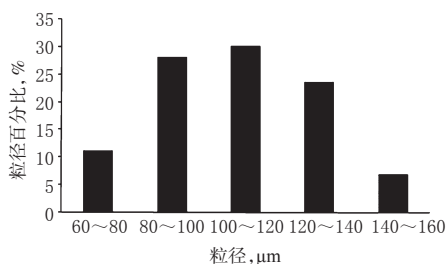


图3 ACNAC的粒径分布图

Fig 3 Particle size distribution of ACNAC

释作用造成一定的影响。故其粒径基本确定在80~140 μm 范围内。

明胶微囊常用的固化剂有甲醛和戊二醛,用甲醛固化需要在碱性条件下才能完成。但由于NAC在碱性条件下不稳定,而戊二醛只需在中性或酸性条件下即可固化完全,故ACNAC制备过程中固化剂选用25%戊二醛^[10]。

肝纤维化病程较长,需要长期用药,但每天输液患者依从性差。为了减轻患者的用药困难,本研究采用药用活性炭作为缓释载体,探讨药用活性炭的吸附行为和释放性能,并制备成ACNAC,旨在提高NAC生物利用度和疗效,降低临床使用剂量,减少不良反应的发生,增加药物稳定性,提升口服NAC

的抗肝纤维化的治疗效果。

参考文献

- [1] 赵宗豪,梅俏,吴军,等. N-乙酰半胱氨酸保护大鼠肝纤维化的机制初步研究[J]. 安徽医学,2010,31(1):5.
- [2] Zhuang RX, Wang FG, Zhou HP, *et al.* Role of N-acetylcysteine and magnesium on liver fibrosis[J]. *Chin J Hepatol*,2012,20(7):549.
- [3] Vercelino R, Crespo I, de Souza GF, *et al.* S-nitroso-N-acetylcysteine attenuates liver fibrosis in cirrhotic rats[J]. *J Mol Med*,2010,88(4):401.
- [4] Sun ML, Wang CM, Wen YM. Anticancer effects of Pingyangmycin-activated carbon nanoparticles against human oral squamous carcinoma Tca8113 and BcaCD885 cell lines in vitro[J]. *West China Journal of Stomatology*,2010,28(3):257.
- [5] Zhong Y, Shuzheng M, Yingge Z. Using activated carbon nanoparticles to decrease the genotoxicity and teratogenicity of anticancer therapeutic agents[J]. *J Nanosci Nanotechnol*,2010,10(12):8 603.
- [6] 方红英,席建军,王福根,等. 2种测定N-乙酰半胱氨酸含量的方法比较[J]. 中国药房,2012,23(8):731.
- [7] 陈永顺,陈黎.水飞蓟宾明胶微球的制备及体外释药[J]. 中国实验方剂学杂志,2011,17(24):23.
- [8] 余琰,范凌云,高德建,等.盐酸小檗碱微囊的制备及其体外释放研究[J]. 中国药房,2015,26(1):109.
- [9] 胡荣,罗先钦,秦伟瀚,等.正交试验优选白藜芦醇微囊处方[J]. 中国药房,2013,24(47):4 449.
- [10] Yan JJ, Li AP, Li XR. Study on techniques of preparing bicalin gelatin microspheres[J]. *Chinese Journal of Information on Traditional Chinese Medicine*,2009(S1):30.

(收稿日期:2015-05-07 修回日期:2015-07-11)

(编辑:邹丽娟)

全国计划生育避孕药具政府采购改革工作会在北京召开

本刊讯 2016年2月2日,全国计划生育避孕药具政府采购改革工作会在北京召开。会议的主要任务是,以党的十八大和十八届三中、四中、五中全会精神为指导,贯彻落实全国卫生计生工作会议精神,研究分析药具工作面临的新形势、新任务,探讨计划生育药具政府采购改革工作,部署2016年工作任务。国家卫生计生委副主任、国家中医药管理局局长王国强出席会议并讲话。

王国强指出,药具发放服务作为延续时间最长的基本公共服务项目,在长期的探索实践过程中,形成了独具特色的服务方式和网络优势,为广大育龄人群提供了安全有效、及时便捷、易得优质的免费药具产品及相关服务,有力保障了计划生育基本国策的落实。随着全面深化改革的推进,药具事业发展面临着前所未有的新形势、新挑战,长期沿袭下来的带有浓重计划经济模式的药具管理体制机制已不适应新时期的工作需要,改革和完善计划生育药具管理服务势在必行。

王国强强调,计划生育药具工作,要以“四个全面”战略和“五大发展理念”为统领,紧紧围绕《中共中央国务院关于实施全面两孩政策改革完善计划生育服务管理的决定》,推进计划

生育药具工作又好又快发展。2016年重点做好以下几方面工作:一要把药具工作作为计划生育技术服务的重要内容、作为妇幼健康服务的有机组成部分,纳入卫生计生“十三五”规划和健康中国规划纲要。二要依法办事,明确职责任务,加强工作协调,积极推进计划生育药具采购体制改革。三要认真贯彻落实《关于加强和改进计划生育药具发放服务工作的指导意见》,创新发放服务方式和宣传工作,拓展药具发放渠道,稳定和健全药具发放服务体系。四要进一步规范制度,加强绩效考核,建立信息共享和业务协调机制,完善计划生育药具服务管理运行新机制。

王国强要求,要扎实推动2016年度计划生育药具各项工作的开展。要强化大局意识、进取意识、廉政意识。要加强政策理论学习,增强把握政策的能力。要加强工作指导,狠抓贯彻落实,把“三严三实”要求贯穿到药具工作的每一个环节。

国家卫生计生委相关司局负责同志,各省、自治区、直辖市卫生计生委、计划单列市和新疆生产建设兵团人口计生委分管负责同志及计划生育药具管理机构,解放军、武警部队计划生育领导小组办公室负责人参加了会议。