

布洛芬滴丸的成型工艺及体外溶出度研究

孟戎茜*, 王 曼, 郭 聰(太原工业学院化学与化工系, 太原 030008)

中图分类号 R944.2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)25-3558-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.25.31

摘要 目的:研究布洛芬滴丸的成型工艺并测定其体外溶出度。方法:在单因素试验的基础上,采用响应面法,以圆整度、载药率、九重差异为评价指标,筛选成型工艺中的药物与基质质量比、药液温度、制冷温度;同时进行验证试验,考察最优工艺所制滴丸的体外溶出度并与市售片剂进行比较。结果:布洛芬滴丸的最优成型工艺为药物与基质质量比1:6,药液温度83℃,制冷温度7.3℃。验证试验中自制滴丸的圆整度为0.945 9、载药率为99.82%、九重差异为0.040 28,含药量约为30 mg/丸;综合评分的实际值为0.972 5,与理论值(0.980 0)的偏差值为0.771 2%,RSD<1.5%(n=3)。所制滴丸5 min溶出度为25.36%,30 min累积溶出度达到90.12%,与市售布洛芬片剂体外释药行为相似($f_2=54.91$),符合一级药动学方程。结论:该成型工艺方法简单、稳定可行;以优化成型工艺所制滴丸可快速释药且重复性好。

关键词 布洛芬;滴丸;响应面法;成型工艺;体外溶出度

Study on the Formation Technology and Dissolution *in vitro* of Ibuprofen Dropping Pills

MENG Rongqian, WANG Man, GUO Cong(Dept. of Chemistry and Chemical Engineering, Taiyuan Institute of Technology, Taiyuan 030008, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To study the formation technology of Ibuprofen dropping pills and determine the dissolution *in vitro*. METHODS: Based on single factor test and with the spherical degree, drug-loading rate and pill weight variation as the evaluated indexes, response surface methodology was employed to screen the ratios of drug to matrix, drug solution temperatures and cryogenic temperatures in the formation technology, and verification tests were conducted. The dissolution *in vitro* of the dropping pills prepared by the optimal technology was investigated and compared with that of the preparations sold in the market. RESULTS: The optimal formation technology of Ibuprofen dropping pills was as follows as the ratio of drug to matrix of 1:6, drug solution temperature of 83 ℃ and cryogenic temperature of 7.3 ℃. In the verification tests, the self-made dropping pills demonstrated a spherical degree of 0.945 9, drug-loading rate of 99.82%, pill weight variation of 0.040 28 and drug-loading capacity of 30 mg/pill, with the actual comprehensive score of 0.972 5, deviating from the theoretical one (0.980 0) by 0.771 2% (RSD<1.5%, n=3). The dropping pills prepared had a dissolution rate of 25.36% at 5 min and an accumulated dissolution rate up to 90.12% at 30 min, similar with the Ibuprofen tablets sold in the market in drug release *in vitro* ($f_2=54.91$), conforming to a first-order kinetic equation. CONCLUSIONS: The optimized formation technology is simple, stable, feasible and well reproducible, and the dropping pills which are prepared by such technology can release drug quickly.

KEYWORDS Ibuprofen; Dropping pills; Response surface methodology; Formation technology; Dissolution *in vitro*

布洛芬是一种非甾体类的解热、镇痛、抗炎药物,药效强于阿司匹林和吲哚美辛,应用较广泛^[1]。由于布洛芬的水溶性较差,片剂、颗粒剂等普通剂型的生物利用度低,且容易引发视觉异常、胃肠道反应等不良反应^[2-3],从而降低患者依从性,影响疗效。滴丸剂采用固体分散技术,使药物在滴丸中高度分散,具有比表面积大、溶出速率快等优点^[4]。本研究采用响应面法对布洛芬滴丸剂的成型工艺进行研究,旨在改善布洛芬的生物利用度;并考察其体外溶出情况,为其临床应用提供依据。

1 材料

1.1 仪器

DWJDW-Ⅲ型实验大丸机(烟台开发区博森制药机械有限公司);RC-8DS型溶出度测试仪(天津市富兰斯电子科贸有限公司);TU-1901型双光束紫外-可见光分光度计(北京普析通用仪器有限责任公司);DZF-6021型真空干燥箱(上海一恒科学仪器有限公司);FA2104型电子天平(上海舜宇恒平科学仪器有限公司)。

* 讲师,硕士。研究方向:药物制剂与质量分析。电话:0351-3569476。E-mail:670382876@qq.com

1.2 药品与试剂

布洛芬对照品(中国食品药品检定研究院,批号:100179-201406,纯度:100.0%);布洛芬原料药(湖北兴银河化工有限公司,批号:20141224,纯度:96.73%);布洛芬片(哈尔滨某药厂,批号:141230、141201、141116,规格:0.1 g/片);磷酸二氢钾、氢氧化钠均为分析纯;聚乙二醇(PEG)6000(分析纯,天津市科密欧化学试剂有限公司)。

2 方法与结果

2.1 布洛芬含量测定方法的建立

2.1.1 溶剂的筛选 结合文献[5-7],选用去离子水和pH为6.8、7.0、7.2的磷酸盐缓冲液(PBS)考察布洛芬的溶解情况。结果表明,布洛芬在pH为7.2的PBS中15 min内即可完全溶解,而在pH为7.0和6.8的PBS中仅部分溶解,在去离子水中几乎不溶解。故选择pH为7.2的PBS(以下简称PBS)为溶剂,用于含量测定及体外溶出度考察。

2.1.2 最大吸收波长的确定 取布洛芬对照品真空干燥至恒质量,配制成质量浓度为0.2 mg/ml的对照品贮备液,采用紫外-可见光分光光度法,用PBS为空白对照,在200~400 nm波长范围内进行扫描。结果,布洛芬在222 nm波长处有最大吸

收。自制1批空白滴丸在222 nm波长处观察其对吸光度的影响,结果空白滴丸的吸光度为0.005,说明辅料对布洛芬的检测几乎无干扰。故确定最大吸收波长为222 nm。

2.1.3 标准曲线的绘制 分别精密量取“2.1.2”项下的对照品贮备液1.25、1.5、1.75、2.0、2.25、2.5 ml置于25 ml量瓶中,加入PBS稀释至刻度,摇匀,制成质量浓度分别为10、12、14、16、18、20 mg/L的布洛芬对照品溶液,于222 nm波长处测定其吸光度。以布洛芬的质量浓度(x ,mg/L)为横坐标、吸光度(y)为纵坐标进行线性回归,得回归方程 $y=0.030 3x+0.051 9(r=0.998 3)$,布洛芬线性范围为10~20 mg/L。

2.1.4 稳定性试验 取布洛芬滴丸20丸,研细,称取6份,每份约10 mg,溶解稀释至100 ml量瓶中,制备供试品溶液,室温(25 ℃)下于放置0、2、4、6、8 h时在222 nm波长处测定其吸光度。结果,吸光度的RSD=0.832 5%(n=5),表明供试品溶液在8 h内稳定性良好。

2.1.5 重复性试验 取“2.1.4”项下供试品溶液6份,于222 nm波长处测定吸光度。结果,吸光度的RSD=0.353 7%(n=6),表明本方法重复性良好。

2.1.6 精密度试验 取“2.1.3”项下质量浓度为16 mg/L的布洛芬对照品溶液,连续测定吸光度6次,结果日内RSD为0.234 1%(n=6);每日测定1次,连续测定5 d,结果日间RSD为1.362 3%(n=5),表明仪器精密度良好。

2.1.7 加样回收率试验^[8] 按照处方比例精密称取空白辅料9份,分别置于100 ml量瓶中,以处方中主药量的80%、100%、120%,分别精密吸取对照品贮备液(0.2 mg/ml)5.5、7、8.5 ml各3份,加入量瓶中,以PBS稀释至刻度,摇匀,定容。于222 nm波长处测定其吸光度并计算加样回收率。结果,3个浓度的平均加样回收率分别为98.12%、99.23%、100.76%,RSD=1.334%(n=3),表明本方法回收率高、准确度好。

2.2 布洛芬滴丸的制备

选择熔点低、分散性好、内聚力大的PEG6000作为速释基质。称取速释基质适量,按照一定的比例与药物均匀混合,水浴加热搅拌至熔融,进料至滴罐后搅拌约30 min。控制滴距、药液温度、制冷温度在一定水平,打开滴制阀门,调节滴速在30~40滴/min,将药液滴入二甲基硅油冷却液中。收集滴制中段的滴丸,吸去滴丸表面的二甲基硅油,在室温条件下晾干。

2.3 单因素试验初步筛选各因素水平

以圆整度(>0.8为合格)、载药率(90%~100%之间为合格)、丸重差异(±12%之间为合格)、体外完全溶出时间(≤30 min为合格)为评价指标,筛选出影响滴丸质量的主要因素及水平。各指标计算公式为^[8]:圆整度=每粒滴丸最短粒径(S)/最长粒径(L);丸重差异=[$\sum_{i=1}^{20} (x_i - \bar{x})^2 / 20$],其中 x_i 为每粒滴丸的质量, \bar{x} 为20粒滴丸平均质量;载药率=滴丸中布洛芬实际含量/理论含量×100%。

2.3.1 药物与基质的质量比 设定药液温度为85 ℃、制冷温度为8 ℃、滴制的距离为12 cm,依次改变药物与基质的质量比为1:3、1:4、1:5、1:6、1:7,考察各水平对滴丸质量的影响。结果显示,在药物与基质的质量比为1:3、1:4、1:5、1:6条件下,制备的滴丸丸重差异、圆整度均符合标准;载药率均大于90%,在合格范围内。但当药物与基质质量比为1:3时,完全溶出时间为40 min,不符合要求,故排除。当药物与基质质量比为1:7时,滴制过程不易控制且易发生粘连,所得到的滴丸较小且大小不均匀,圆整度与丸重差异不符合要求^[9],故排除。故确定响应面试验中考察药物与基质的质量比水平分别

为1:4、1:5、1:6。

2.3.2 药液温度 设定药物与基质的质量比为1:4、制冷温度为8 ℃、滴距为12 cm,依次改变药液温度为80、83、85、87、90 ℃,考察各水平对滴丸质量的影响。结果显示,在5个药液温度条件下,所制滴丸丸重差异、圆整度均符合标准,载药率均达到90%以上;但当温度达到90 ℃时,载药率有所下降;当温度为80、90 ℃时,体外完全溶出时间分别为38、35 min,不符合要求。故确定响应面试验中考察药液温度水平分别为83、85、87 ℃。

2.3.3 制冷温度 设定药物与基质的质量比为1:4、药液温度为85 ℃、滴距为12 cm,依次改变制冷温度为6、7、8、9、10 ℃,考察各水平对滴丸质量的影响。结果表明5个制冷温度条件下,所制滴丸的丸重差异和圆整度均符合标准;在制冷温度为10 ℃时,载药率最大值为107.2%,不符合要求;在制冷温度为6 ℃时,溶出时间为37 min,不符合要求。故确定响应面试验中考察制冷温度水平分别为7、8、9 ℃。

2.3.4 滴距 固定药物与基质的质量比为1:4,药液温度为85 ℃,制冷温度为8 ℃,依次改变滴距的值为11、11.5、12、13 cm,考察各水平对滴丸质量的影响。结果显示,在4个滴距条件下制备的滴丸,丸重差异符合标准;滴距为11、11.5、12 cm时载药率非常接近,趋于100%,体外溶出时间也几乎都接近30 min;而滴距为13 cm时载药率下降至94.5%,体外溶出时间超过30 min,故排除。由于滴距为11、11.5、12 cm对滴丸质量影响并不大,而滴距越长,冷凝液在冷凝柱内上升的高度低、时间短、便于测量,故以下试验固定滴距为12 cm。

2.4 响应面法优化成型工艺

在单因素试验基础上,选取药物与基质质量比(A)、药液温度(B)、制冷温度(C)为自变量,根据Box-Behnken响应面法^[9~10],以圆整度、载药率、平均丸重差异的综合评分为响应值[综合评分(Y)=载药率×0.6+(1-丸重差异)×0.2+圆整度×0.2],设计3因素3水平的响应面分析试验。试验因素与水平见表1,试验安排与结果见表2,方差分析结果见表3。

表1 因素与水平

Tab 1 Factors and levels

| 水平 | 因素 | | |
|----|-------------|------------|------------|
| | A(药物与基质质量比) | B(药液温度), ℃ | C(制冷温度), ℃ |
| -1 | 1:4 | 83.0 | 7.0 |
| 0 | 1:5 | 85.0 | 8.0 |
| 1 | 1:6 | 87.0 | 9.0 |

由表2可知,经回归拟合后,各因素与响应值的回归方程为 $Y=0.94-0.019A-0.021B-0.013C-0.008AB+0.006AC+0.010BC-0.010A^2-0.002B^2-0.019C^2$,回归模型 $F=4.93, P<0.05$,表明回归方程模型显著,建立方程有意义;失拟项 $P=0.101 6>0.05$,表明失拟不显著,说明模型拟合度良好且能够对布洛芬滴丸的制备进行准确地预测和分析。从回归模型系数的显著性检验结果中可以看出,模型的一次项中A(药物与基质质量比)和B(药液温度)影响最为显著($P<0.01$);二次项C²影响显著,AB、AC、BC交互作用不显著($P>0.05$),由此可知,各影响因素对综合评分的影响不是简单的线性关系。在所选取的各因素水平范围内,按照对结果的影响排序,得出影响布洛芬滴丸成型工艺的因素排序为B>A>C。

根据回归方程制得模型的响应曲面及其等高线,考察各因素对布洛芬滴丸质量的影响,响应面结果见图1。利用统计软件求解回归方程,以综合评分为指标,得到布洛芬滴丸的最

表2 试验安排与结果

Tab 2 Arrangement and results of the tests

| 试验顺序 | A | B, °C | C, °C | 圆整度 | 载药率, % | 平均丸重差异 | 综合评分Y |
|------|----|-------|-------|---------|--------|----------|---------|
| 1 | 0 | 0 | 0 | 0.923 1 | 92.27 | 0.061 66 | 0.925 9 |
| 2 | 0 | 0 | 0 | 0.947 4 | 94.22 | 0.065 41 | 0.941 7 |
| 3 | 0 | 0 | 0 | 0.947 4 | 94.88 | 0.034 20 | 0.951 9 |
| 4 | -1 | 1 | 0 | 0.927 4 | 84.77 | 0.040 45 | 0.886 0 |
| 5 | -1 | 0 | 1 | 0.923 1 | 86.48 | 0.041 53 | 0.895 2 |
| 6 | 0 | 1 | 1 | 0.947 4 | 83.06 | 0.037 18 | 0.880 4 |
| 7 | 0 | 1 | -1 | 0.923 1 | 86.59 | 0.040 31 | 0.896 1 |
| 8 | 0 | 0 | 0 | 0.947 4 | 92.41 | 0.040 13 | 0.935 9 |
| 9 | 0 | -1 | -1 | 0.923 1 | 99.86 | 0.021 32 | 0.979 5 |
| 10 | 1 | 1 | 0 | 0.947 4 | 94.52 | 0.034 35 | 0.949 7 |
| 11 | -1 | 0 | -1 | 0.965 0 | 85.87 | 0.052 98 | 0.897 6 |
| 12 | 1 | -1 | 0 | 0.924 4 | 97.23 | 0.063 25 | 0.955 6 |
| 13 | 0 | -1 | 1 | 0.973 7 | 89.37 | 0.041 93 | 0.922 6 |
| 14 | 0 | 0 | 0 | 0.9231 | 94.85 | 0.031 73 | 0.947 4 |
| 15 | 1 | 0 | -1 | 0.9350 | 93.88 | 0.057 29 | 0.938 8 |
| 16 | 1 | 0 | 1 | 0.9244 | 90.24 | 0.065 60 | 0.913 2 |
| 17 | -1 | -1 | 0 | 0.9744 | 89.72 | 0.052 42 | 0.922 7 |

表3 方差分析结果

Tab 3 Results of variance analysis

| 变异来源 | 平方和 | 自由度 | 均方 | F | P |
|----------------|------------------------|-----|------------------------|-------|---------|
| 模型 | 0.011 | 9 | 1.195×10^{-3} | 4.93 | 0.023 6 |
| A | 3.034×10^{-3} | 1 | 3.034×10^{-3} | 12.51 | 0.009 5 |
| B | 3.536×10^{-3} | 1 | 3.536×10^{-3} | 14.58 | 0.006 6 |
| C | 1.265×10^{-3} | 1 | 1.265×10^{-3} | 5.22 | 0.056 3 |
| AB | 2.372×10^{-4} | 1 | 2.372×10^{-4} | 0.98 | 0.355 7 |
| AC | 1.346×10^{-4} | 1 | 1.346×10^{-4} | 0.55 | 0.480 6 |
| BC | 4.244×10^{-4} | 1 | 4.244×10^{-4} | 1.75 | 0.227 5 |
| A ² | 4.428×10^{-4} | 1 | 4.428×10^{-4} | 1.83 | 0.218 7 |
| B ² | 1.372×10^{-5} | 1 | 1.372×10^{-5} | 0.057 | 0.818 8 |
| C ² | 1.537×10^{-3} | 1 | 1.537×10^{-3} | 6.34 | 0.040 0 |
| 误差 | 1.698×10^{-3} | 7 | 2.426×10^{-4} | | |
| 失拟项 | 1.285×10^{-3} | 3 | 4.282×10^{-4} | 4.14 | 0.101 6 |
| 纯误差 | 4.133×10^{-4} | 4 | 1.033×10^{-4} | | |
| 总和 | 0.012 | 16 | | | |

优成型工艺为药物与基质质量比1:5.88、药液温度83 °C、制冷温度7.28 °C。结合实际生产需要,将最优成型工艺调整为药物与基质质量比1:6、药液温度83 °C、制冷温度7.3 °C;综合评分的理论值为0.980 0。

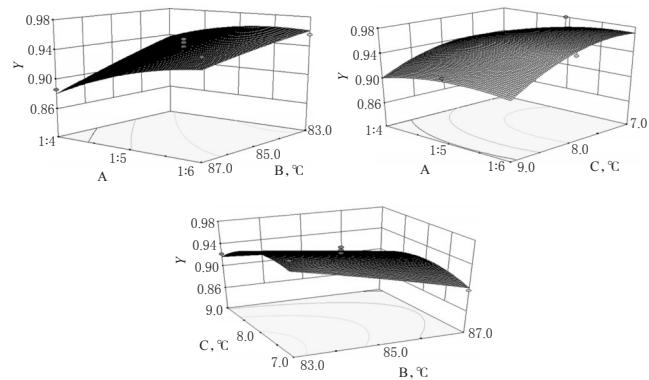


图1 各因素对综合评分的响应面图

Fig 1 Response surface of every factor to the comprehensive score

2.5 验证试验

按“2.4”项下最优成型工艺条件重复制备3批布洛芬滴丸

(批号:15042301、15042302、15042303),测得圆整度为0.945 9、载药率为99.82%、平均丸重差异为0.040 28、含药量约为30 mg/丸。按此条件制备的滴丸综合评分的实际值为0.972 5,与理论值(0.980 0)的偏差值为0.771 2%;RSD值均<1.5%(n=3),说明在此条件下制备的滴丸重复性较好、方法可行。

2.6 体外溶出度试验

结合文献[11]和2015年版《中国药典》(四部)溶出度测定法第1法(篮法)^[8]测定“2.5”项下制备的3批滴丸的体外溶出度。在4个溶出杯中加入PBS 900 ml,转速:100 r/min,温度:(37±0.5) °C。取自制布洛芬滴丸3份,每份10粒,分别置于3个转篮中,分别于2、5、10、15、20、30 min时取样10 ml(同时补充等温介质),立即用0.45 μm微孔滤膜过滤,取续滤液作为供试品溶液。测定并计算累积溶出度,绘制误差曲线。取布洛芬片剂作为参比制剂,每批取3片,按上述方法测定累积溶出度,考察自制滴丸与市售片剂的体外溶出曲线,结果见图2。

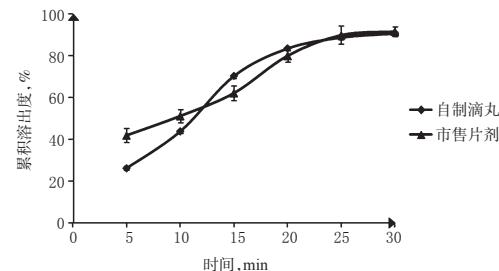


图2 自制滴丸与市售片剂的体外溶出曲线

Fig 2 in vitro dissolution curves of the self-made dropping pills and the tablets sold in the market

由图2可知,与市售布洛芬片剂比较,自制滴丸5 min时体外溶出度小,为26.21%,释药相对平稳;在5~20 min内,释药速度加快;在13 min时体外释药量超过市售片剂,在30 min时达到90.12%,与市售片剂接近。这说明自制滴丸起效平稳,中间释药速度快,释药完全、稳定性好,可有望达到减少毒副作用、提高生物利用度的目的。

将自制滴丸与市售片剂进行差异性(f_1)和相似性评价(f_2)。结果, $f_1=8.803 < 15$, $f_2=54.91 > 50$,表明自制滴丸与市售片剂体外释药行为相似。

2.7 体外溶出拟合方程

根据累积溶出度和时间数据,选用不同的方程对布洛芬滴丸释药行为进行拟合,详见表4。结果,滴丸在体外释药更符合一级动力学方程($r=0.973 7$)。

表4 布洛芬滴丸体外溶出的拟合方程

Tab 4 Fitted dissolution equation of Ibuprofen dropping pills in vitro

| | 拟合方程 | r |
|-----------|--|---------|
| 零级 | $Q=0.027 4t+0.188 4$ | 0.930 5 |
| 一级 | $\ln(1-Q)=-0.084 12t+0.049 99$ | 0.973 7 |
| Weibull方程 | $\ln\{\ln[1/(1-Q)]\}=0.922 3\ln t-2.331$ | 0.925 3 |
| Higuchi方程 | $Q=0.194 3t^{0.5}-0.104 2$ | 0.954 0 |
| Peppas方程 | $\ln Q=0.589 6\ln t-2.056$ | 0.941 8 |

3 讨论

本研究在单因素试验的基础上,利用响应面法对布洛芬滴丸的工艺进行优化。利用模型的响应面及其等高线对影响滴丸成型性的关键因素及其相互作用进行探讨,以获取最优的工艺参数。与目前广泛使用的正交试验设计法比较,该方法可以在指定的整个区域获得响应值与试验因素之间的明确

正交试验优化杠板归的蜜炙工艺

沈伟^{1*},路立峰²,李赫宇³(1.山东中医药高等专科学校科研处,山东烟台 264199;2.山东药品食品职业学院中药系,山东威海 264210;3.天津市益倍建生物技术有限公司,天津 300457)

中图分类号 R285.2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)25-3561-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.25.32

摘要 目的:优化杠板归的蜜炙工艺。方法:以有效成分槲皮素和水溶性浸出物的含量为综合评价指标,选取蜂蜜用量、闷润时间、烘制温度及烘制时间为考察因素,采用L₉(3⁴)正交试验优化杠板归的蜜炙工艺并进行验证试验。结果:最优蜜炙工艺条件为取杠板归药材加蜂蜜30%,闷润120 min,70 ℃温度下烘制50 min。验证试验中制备的3批蜜炙杠板归的槲皮素含量均大于0.05%,水溶性浸出物含量均大于25%(RSD均<2.5%,n=3)。结论:优化的炮制工艺稳定、可行,为规范杠板归饮片的蜜炙操作与成品质量控制提供了一定的参考依据。

关键词 杠板归;蜜炙工艺;正交试验;槲皮素;水溶性浸出物

Optimization of Processing Technology of Honey-fired *Polygonum perfoliatum* by Orthogonal Test

SHEN Wei¹, LU Lifeng², LI Heyu³(1. Dept. of Scientific Research, Shandong College of Traditional Chinese Medicine, Shandong Yantai 264199, China; 2. Dept. of Traditional Chinese Medicine, Shandong Drug and Food Vocational College, Shandong Weihai 264210, China; 3. Tianjin Ubasichealth Nutrition Co., Ltd., Tianjin 300457, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To optimize the processing technology of honey-fired *Polygonum perfoliatum*. METHODS: The processing method of honey-fired *P. perfoliatum* was optimized by L₉(3⁴) orthogonal test with the contents of effective component quercetin and water-soluble extract as comprehensive evaluation index, with the amount of honey, moistening time, baking temperature and baking time as investigating factors. RESULTS: The optimal processing technology was as follows as 30% honey, moistening for 120 min, baking for 50 min at 70 ℃. In verification test, the content of quercetin in 3 batches of honey-fired *P. perfoliatum* was higher than 0.05%, and the content of water-soluble extract was higher than 25% (RSD<2.5%, n=3). CONCLUSIONS: The optimized processing technology is stable and practical, and can provide reference for standardizing the processing technology and quality control of honey-fired *P. perfoliatum*.

KEYWORDS *Polygonum perfoliatum*; Processing technology of honey-fired; Orthogonal test; Quercetin; Water-soluble extract

函数表达式,从而获得最优因素组合和响应值;而且当试验因素具有较多水平时,可有效减少试验次数,并可以考虑到各水平的非试验值的影响,如在本研究得出的最优工艺中制冷温度为7.3 ℃。响应面法具有试验次数少、试验周期短、精密度高、预测性能好等特点,目前在制药领域多用于中药提取^[12-14],而在药物剂型研究、特别是滴丸研究方面并不常见,故本研究也为该方法在滴丸剂型方面的应用提供重要参考。

参考文献

- [1] 张娇.布洛芬的临床研究进展[J].中国药业,2010,19(5):63.
- [2] 路长飞,田月洁,谢彦军,等.布洛芬口服制剂致不良反应/事件监测数据分析[J].药学研究,2013,32(10):618.
- [3] 路长飞,马晶,田月洁,等.布洛芬口服制剂致视觉异常不良反应/不良事件64例分析[J].中国药房,2013,24(40):3 822.
- [4] 翁蓓,张岩.中药滴丸剂的研究进展[J].天津药学,2013,25(2):50.
- [5] 耿东升,兰建国,陈明.光纤药物溶出仪实时测定布洛芬片溶出度的研究[J].西北药学杂志,2009,24(5):394.

*讲师,硕士。研究方向:中药化学、中药炮制学。电话:0535-5136962。E-mail:shenweitcm@163.com

- [6] 祝侠丽,贾永艳,黄海英,等.正交设计法优化布洛芬缓释骨架片的处方工艺[J].中国药房,2014,25(9):830.
- [7] 彭婷婷,王卫华.高效液相色谱法测定布洛芬片中布洛芬的含量[J].齐齐哈尔医学院学报,2011,32(17):2 820.
- [8] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:四部[S].2015年版.北京:中国医药科技出版社,2015:375,11-12,121-122.
- [9] 张艳,李永哲.响应面法及其在药学领域中的应用[J].吉林化工学院学报,2012,29(7):20.
- [10] 李莉,张赛,何强,等.响应面法在试验设计与优化中的应用[J].实验室研究与探索,2015,34(8):41.
- [11] 谢沐风.如何科学、客观地制订溶出度试验质量标准[J].中国医药工业杂志,2012,43(3):A23.
- [12] 李晓斌,陈振斌,杨旸,等.响应面分析法优化槐叶中黄酮类化合物的提取工艺[J].中国药房,2015,26(7):960.
- [13] 刘水英,李新生,党娅,等.响应面法优化紫山药花青苷提取工艺及其抗氧化活性[J].食品科学,2015,35(22):85.
- [14] 陈丹妮,秦昆明,陈林伟,等.响应面法优化五倍子总鞣质的提取工艺[J].中国实验方剂学杂志,2015,21(14):20.

(收稿日期:2015-11-26 修回日期:2016-07-19)

(编辑:刘明伟)