

# 布地奈德鼻喷雾剂粒度分布的测定及一致性分析

钟潇骁<sup>1,2\*</sup>,曹雯<sup>1,2</sup>,杨必勇<sup>1,2</sup>(1.重庆市食品药品检验检测研究院,重庆 401121;2.重庆市化学药品质量控制与评价协同创新中心,重庆 401121)

中图分类号 R944.9 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)18-2560-04  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.18.32

**摘要** 目的:建立布地奈德鼻喷雾剂样品粒度分布的测定方法,并分析其粒度分布的一致性。方法:以水为分散剂,搅拌(1 800 r/min)分散;分别以累积粒度分布为10%、50%、90%所对应的粒径 $[d(0.1)$ 、 $d(0.5)$ 、 $d(0.9)]$ 为特征值。采用光散射法测定样品的粒度分布,并采用SAS 9.3统计软件分析2个厂家(A和B)样品间、同一厂家不同批次间及同一批次内样品粒度分布的一致性。结果:A厂3批样品 $d(0.1)$ 平均值为3.96  $\mu\text{m}$ , $d(0.5)$ 平均值为29.58  $\mu\text{m}$ , $d(0.9)$ 平均值为67.10  $\mu\text{m}$ ;B厂3批样品 $d(0.1)$ 平均值为2.00  $\mu\text{m}$ , $d(0.5)$ 平均值为7.53  $\mu\text{m}$ , $d(0.9)$ 平均值为28.51  $\mu\text{m}$ 。通过分析得出,2个厂家样品粒度分布差异较大,A厂样品的粒径大于B厂;B厂样品各批次之间的一致性好于A厂;2个厂家各批次内的一致性均较好。结论:所建立的方法适用于测定布地奈德鼻喷雾剂的粒度分布,并可用于分析其粒度分布的一致性。  
**关键词** 布地奈德;鼻喷雾剂;粒度分布;光散射法;一致性

进行测定。笔者考察了203 nm和283 nm两个波长,结果选择283 nm为本试验的检测波长时,芍药苷、柚皮苷、新橙皮苷的色谱峰较高,而三七皂苷 $R_1$ 、人参皂苷 $R_g$ 和人参皂苷 $R_b$ 色谱峰则较低,与前3个成分相差悬殊;改用203 nm波长进行测定时,三七皂苷 $R_1$ 、人参皂苷 $R_g$ 和人参皂苷 $R_b$ 的色谱峰较高,而且其他3个成分的色谱峰也适中,故本试验确定检测波长为203 nm。

### 3.3 柱温的选择

笔者曾考察了20、25、30  $^{\circ}\text{C}$  3个柱温对色谱分离效果的影响。结果,柱温为20  $^{\circ}\text{C}$  时,与25  $^{\circ}\text{C}$  和30  $^{\circ}\text{C}$  相比,新橙皮苷、人参皂苷 $R_g$ 的分离度有明显改善,故确定本试验的柱温为20  $^{\circ}\text{C}$ 。

### 3.4 流动相的选择

笔者参考相关报道<sup>[9-12]</sup>,考察了不同流动相系统及流动相比例对各成分的洗脱效果。结果,用甲醇-水系统进行梯度洗脱时,部分成分未能洗脱出,不适合作为本试验的流动相;用乙腈-水系统进行梯度洗脱时,各成分虽均被洗脱,但峰形差、有拖尾,改用0.1%磷酸-乙腈作为流动相进行梯度洗脱,并经过多次调整流动相比例,各成分峰形得到改善,且分离度较好,最终本试验选择0.1%磷酸-乙腈作为流动相。

综上所述,本方法简便快速、稳定可行、重复性好,可用于祛瘀止痛合剂中6种成分含量的同时测定。

### 参考文献

[1] 刘东平,杨军,丁丹.三七及其有效成分对血液系统的药理活性研究概况[J].中医药信息,2012,29(4):172-174.

[2] 王海燕,容蓉,田景振.三七活性成分药理作用及临床应用概述[J].山东中医药大学学报,2014,38(2):178-180.  
[3] 李岩.白芍及其化学成分的药理研究进展[J].职业与健康,2015,31(15):2153-2156.  
[4] 张建军,李伟,王丽丽,等.赤芍和白芍品种、功效及临床应用述评[J].中国中药杂志,2013,38(20):3595-3601.  
[5] 舒尊鹏,胡书法,翟亚东,等.中药枳壳化学成分及药理作用研究[J].科技创新,2012,7(1):8-9.  
[6] 陈振鹤,吴国泰,任远.枳壳的化学成分、药理作用及临床应用[J].安徽农业科学,2016,44(26):95-97.  
[7] 高颖,高文远,董玄.HPLC-ELSD法测定血府逐瘀胶囊中苦杏仁苷、芍药苷和柚皮苷[J].中草药,2009,40(11):1756-1758.  
[8] 刘翔,黄京.HPLC法同时测定麻仁丸中芍药苷、柚皮苷及橙皮苷的含量[J].中国药品标准,2010,11(6):442-446.  
[9] 陈亮,钱一帆.HPLC测定田七痛经胶囊中人参皂苷 $R_g$ 、 $R_b$ 及三七皂苷 $R_1$ 含量[J].中国中医药信息杂志,2015,22(10):77-80.  
[10] 耿燕娜,张文鑫.一测多评法同时测定复方丹参片中人参皂苷 $R_g$ 、 $R_e$ 、 $R_b$ 和三七皂苷 $R_1$ 含量[J].中国实验方剂学杂志,2015,21(1):69-72.  
[11] 方德宇,田原,樊晖,等.HPLC法测定温阳活血颗粒中芍药苷及人参皂苷 $R_g$ 、 $R_e$ 、 $R_b$ 含量[J].中华中医药学刊,2016,34(5):1228-1230.  
[12] 杨佳静,薛佳,周华方,等.HPLC法同时测定胃苏颗粒中柚皮苷、橙皮苷和新橙皮苷的含量[J].中国药房,2014,25(4):372-374.

\*药师,硕士。研究方向:药物分析与药品质量标准。电话:023-86072741。E-mail:zxx-zoe@163.com

(收稿日期:2017-01-13 修回日期:2017-03-17)  
(编辑:刘柳)

# Determination and Consistency Analysis of Particle Size Distribution of Budesonide Nasal Spray

ZHONG Xiaoxiao<sup>1,2</sup>, CAO Wen<sup>1,2</sup>, YANG Biyong<sup>1,2</sup> (1.Chongqing Institute for Food and Drug Control, Chongqing 401121, China; 2.Chongqing Collaborative Innovation Center for Chemical Medicine Quality Control and Evaluation, Chongqing 401121, China)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE:** To establish the method for the determination of particle size distribution of Budesonide nasal spray, and to analyze the consistency of particle size distribution of spray samples. **METHODS:** Water was used as dispersant for mixing and dispersing (1 800 r/min). The particle sizes [ $d(0.1)$ ,  $d(0.5)$ ,  $d(0.9)$ ] corresponded to accumulative particle size of 10%, 50% and 90% were used as characteristic value. The distribution of granularity was determined by laser scattering method. The consistency of particle size distribution of samples from 2 manufacturers (A, B) were analyzed among different batches or same batch of same manufacturer by SAS 9.3 statistical software. **RESULTS:** The mean values of  $d(0.1)$ ,  $d(0.5)$  and  $d(0.9)$  were 3.96  $\mu\text{m}$ , 29.58  $\mu\text{m}$  and 67.10  $\mu\text{m}$  in manufacturer A. The mean values of  $d(0.1)$ ,  $d(0.5)$  and  $d(0.9)$  were 2.00  $\mu\text{m}$ , 7.53  $\mu\text{m}$  and 28.51  $\mu\text{m}$  in manufacturer B. By analysis, there was great difference in particle size of samples from 2 manufacturers. The particle size of the samples from manufacturer A were larger than that of manufacturer B. The consistency among different batches from manufacturer B was better, and the consistency among same batch were all good from 2 manufacturers. **CONCLUSIONS:** The established method is suitable for particle size distribution of Budesonide nasal spray and the consistency analysis of particle size distribution.

**KEYWORDS** Budesonide; Nasal spray; Particle size distribution; Light scattering method; Consistency

布地奈德是一种常见的糖皮质激素,其喷雾剂在临床上常用于变应性鼻炎<sup>[1]</sup>、过敏性鼻炎<sup>[2]</sup>、鼻内镜手术后的慢性鼻-鼻窦炎伴变应性鼻炎<sup>[3-5]</sup>等的治疗。药物被鼻黏膜吸收程度受多种因素影响,如鼻腔血液循环、鼻腔pH、药物的脂溶性和粒子大小等。其中,不溶性药物的粒子大小与其在鼻腔中的分布位置密切相关。研究表明,喷雾剂中约有60%粒径范围为2~20  $\mu\text{m}$ 的粒子可分布在鼻腔吸收部位的前部,并能进一步被气流、纤毛或膜扩散作用引入吸收部位后部<sup>[6]</sup>。因此,有必要对鼻喷雾剂的粒度进行控制,而现有标准中尚未有布地奈德鼻喷雾剂的粒度检查项。

2013年2月国家食品药品监督管理总局启动了仿制药一致性评价,在已经批准上市的仿制药按与原研药品质量和疗效一致的原则下进行,而粒度分布属于制剂质量控制。不同厂家、同一厂家批间及批内粒度分布一致有利于保证药物的疗效,从而有利于患者的有效治疗。2015年版《中国药典》(四部)<sup>[7]</sup>采用光散射法来测定药物制剂的粒度分布。光散射法采用激光散射粒度分布仪测定,其测量范围可达0.02~3 500  $\mu\text{m}$ ,广泛应用于药物的粒度分布测定<sup>[8-11]</sup>。但尚未有测定布地奈德鼻喷雾剂中粒度的报道,因此笔者采用光散射法测定样品的粒度分布,并采用SAS 9.3统计软件分析原研药和仿制药两个厂家样品间、同一厂家不同批次间及同一批次内样品粒度分布的一致性,以期为该制剂的质量控制提供参考。

## 1 材料

### 1.1 仪器

Mastersizer 2000型激光粒度分析仪,包括Hydro 2000MU(A)型湿法进样器(英国Malvern公司);Milli-Q Advantage A10型超纯水仪(美国Millipore公司);SK5200H型超声波清洗器(上海科导超声仪器有限公

司,功率:200 W,频率:53 kHz);HJB-S180型实验室搅拌机(杭州雷曼机械公司)。

### 1.2 药品与试剂

布地奈德鼻喷雾剂[原研药,阿斯利康制药有限公司(A厂),批号:MARU1507123、MARY1508022、MASX1602033(编号A1~3),规格:64  $\mu\text{g}/\text{喷}$ ;仿制药,健乔信元医药生技股份有限公司(B厂),批号:528471、529131、529161(编号B4~6),规格:64  $\mu\text{g}/\text{喷}$ ];水为超纯水。

## 2 方法与结果

### 2.1 分散方法的考察

物理分散方法有搅拌和超声两种,均可以使样品分散均匀。搅拌速率越大越有利于样品的分散,但搅拌过快会产生气泡而影响测量,因此选择不产生气泡的最大泵速1 800 r/min进行测定。取A厂(编号:A1)、B厂(编号:B4)各1瓶上下颠倒混匀约10次,避免剧烈振摇,使样品成为均匀分布的混悬液。将样品加入盛有约700 mL超纯水的烧杯中,为了在检测器中产生可接受的信噪比,遮光度必须超过最低水平,为了避免多次散射,遮光度必须低于最大水平,因此选择遮光度在5%~10%之间,平衡1~20 min进行测定。

药物制剂的粒度分布常采用粒度分布特征值累积粒度分布为10%、50%、90%所对应的粒径 $[d(0.1)$ 、 $d(0.5)$ 和 $d(0.9)]$ 来表示。不同分散方法下样品粒度分布的测定结果见表1。由表1可知,仅在搅拌(1 800 r/min)条件下,各时间点测得的两个厂家的样品 $d(0.1)$ 、 $d(0.5)$ 和 $d(0.9)$ 变化很小,RSD<3%;而在搅拌(1 800 r/min)+超声条件下,A厂 $d(0.1)$ 、 $d(0.5)$ 和 $d(0.9)$ 均逐渐减小,B厂 $d(0.5)$ 和 $d(0.9)$ 逐渐减小,且粒径较大的A厂样品粒度分布特征值的变化更为明显。这可能是因为超声波产生的机械能使原始颗粒破裂<sup>[12]</sup>,从而导致粒径测定的结果偏小,因此选择搅拌(1 800 r/min)方式进行样品分

散。又由于1~20 min的测定结果均较稳定,综合考虑选择搅拌平衡时间为5 min。

表1 不同分散方法下样品粒度分布的测定结果  
Tab 1 Determination of particle size under different dispersion conditions

| 厂家 | 分散条件               | 时间,min | $d(0.1),\mu\text{m}$ | $d(0.5),\mu\text{m}$ | $d(0.9),\mu\text{m}$ |
|----|--------------------|--------|----------------------|----------------------|----------------------|
| A厂 | 搅拌(1 800 r/min)    | 1      | 3.575                | 29.129               | 66.292               |
|    |                    | 3      | 3.679                | 29.231               | 66.693               |
|    |                    | 5      | 3.741                | 29.342               | 66.941               |
|    |                    | 7      | 3.775                | 29.435               | 67.404               |
|    |                    | 10     | 3.793                | 29.351               | 67.494               |
|    |                    | 15     | 3.765                | 29.082               | 67.004               |
|    |                    | 20     | 3.733                | 28.786               | 66.982               |
|    |                    | 平均值    | 3.723                | 29.194               | 66.973               |
|    |                    | RSD, % | 2.01                 | 0.75                 | 0.61                 |
|    | 搅拌(1 800 r/min)+超声 | 1      | 3.064                | 30.016               | 72.144               |
|    |                    | 3      | 2.497                | 25.087               | 74.234               |
|    |                    | 5      | 2.321                | 13.508               | 69.921               |
|    |                    | 7      | 2.038                | 8.368                | 62.063               |
|    |                    | 10     | 1.712                | 6.598                | 41.866               |
|    |                    | 15     | 1.858                | 6.061                | 20.428               |
|    |                    | 20     | 1.844                | 5.885                | 18.094               |
|    |                    | 平均值    | 2.191                | 13.646               | 51.250               |
|    |                    | RSD, % | 21.71                | 72.92                | 47.58                |
| B厂 | 搅拌(1 800 r/min)    | 1      | 1.864                | 6.739                | 26.384               |
|    |                    | 3      | 1.930                | 6.901                | 26.154               |
|    |                    | 5      | 1.963                | 6.994                | 27.176               |
|    |                    | 7      | 1.981                | 7.020                | 26.593               |
|    |                    | 10     | 1.997                | 7.028                | 26.409               |
|    |                    | 15     | 2.022                | 7.126                | 27.187               |
|    |                    | 20     | 2.027                | 7.088                | 26.632               |
|    |                    | 平均值    | 1.969                | 6.985                | 26.648               |
|    |                    | RSD, % | 2.91                 | 1.86                 | 1.49                 |
|    | 搅拌(1 800 r/min)+超声 | 1      | 1.803                | 6.230                | 23.981               |
|    |                    | 3      | 1.826                | 5.999                | 21.199               |
|    |                    | 5      | 1.825                | 5.846                | 19.443               |
|    |                    | 7      | 1.826                | 5.772                | 18.459               |
|    |                    | 10     | 1.830                | 5.733                | 17.851               |
|    |                    | 15     | 1.832                | 5.699                | 17.405               |
|    |                    | 20     | 1.832                | 5.677                | 17.182               |
|    |                    | 平均值    | 1.825                | 5.851                | 19.360               |
|    |                    | RSD, % | 0.55                 | 3.41                 | 12.72                |

2.2 仪器的校正和参数设置

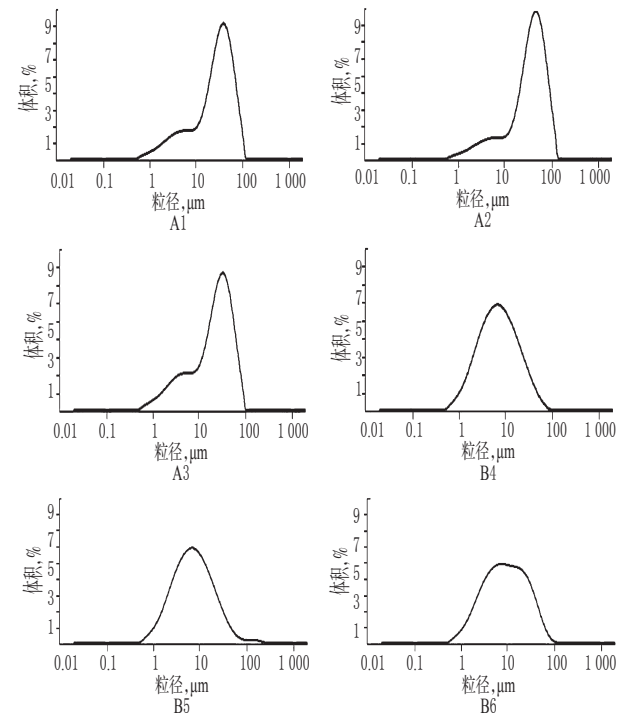
为满足测定要求,试验前先采用粒度分布特征值 $[d(0.1)、d(0.5)、d(0.9)]$ 已知的“标准粒子”对激光粒度分析仪进行校正参数设置。

分析模式:通用;颗粒折射率:1.520;颗粒吸收率:0.1;粒径范围:0.020~2 000.000  $\mu\text{m}$ ;遮光度:5%~10%;分散剂:超纯水;分散剂折射率:1.330;泵速:1 800 r/min。

2.3 粒度分布的测定

每批样品取5瓶,将样品上下颠倒混匀约10次,避免剧烈振摇,使样品成为均匀分布的混悬液。用滴管将样品加入盛有约700 mL超纯水的烧杯中,使遮光度在5%~10%之间,1 800 r/min的泵速搅拌5 min后进行测定。每个样品平行测定2次,测定结果为2次读数的平

均值。结果,A厂3批样品 $d(0.1)$ 分布为2.99~5.33  $\mu\text{m}$ ,平均值为3.96  $\mu\text{m}$ ; $d(0.5)$ 分布为22.74~37.90  $\mu\text{m}$ ,平均值为29.58  $\mu\text{m}$ ;  $d(0.9)$ 分布为55.00~79.58  $\mu\text{m}$ ,平均值为67.10  $\mu\text{m}$ 。B厂3批样品 $d(0.1)$ 分布为1.90~2.11  $\mu\text{m}$ ,平均值为2.00  $\mu\text{m}$ ;  $d(0.5)$ 分布为6.83~8.81  $\mu\text{m}$ ,平均值为7.53  $\mu\text{m}$ ;  $d(0.9)$ 分布为24.95~34.94  $\mu\text{m}$ ,平均值为28.51  $\mu\text{m}$ 。A厂3批样品中,A3批样品的粒径最小,A2批样品的粒径最大。B厂3批样品中,B4批和B5批样品的粒径大小相似,且均小于B6批样品。A厂和B厂样品粒度分布图见图1。由图1可知,2个厂家样品的粒度分布图形状不一致,A厂3批样品的粒度分布曲线形状相似;B厂中B4批和B5批样品的粒度分布曲线几乎重合,与B6批样品的粒度分布曲线形状略有差异。



A1~A3.A厂的样品(编号:A1~A3)粒度分布图;B4~A6.B厂的样品(编号:B4~B6)粒度分布图

A1~3. particle size distribution of the sample (numbering A1-A3) from manufacturer A; B4~6. particle size distribution of the sample (numbering B4-B6) from manufacturer B

图1 A厂和B厂样品粒度分布图  
Fig 1 Particle size distribution of the samples from manufacturer A and manufacturer B

2.4 粒度分布一致性分析

2.4.1 厂间一致性分析 由“2.3”粒度分布的测定结果可知,2个厂家样品粒度分布差异较大,A厂样品的粒径大于B厂。采用SAS 9.3统计软件,统计粒度分布特征值,通过Wilcoxon秩和检验进行厂间一致性统计学验证与上述结果一致。

2.4.2 批间一致性分析 6批样品,每批取5瓶,将6批样品30瓶上下颠倒混匀约10次,避免剧烈振摇,使样品成为均匀分布的混悬液,按“2.2”项下仪器参数进行设

置,把测出的粒度分布特征值采用SAS 9.3统计软件统计粒度分布特征值,通过Kruskal-Wallis检验进行批间一致性统计学分析,结果见表2。由表2可知,A厂3批样品之间的粒度分布差异有统计学意义( $P<0.05$ );B厂3批样品之间的粒度分布差异亦有统计学意义( $P<0.05$ );且从批间变异系数来看,A厂粒径分布特征值的批间变异系数均>B厂,说明B厂样品各批次之间的一致性较A厂好。

表2 样品批间及批内粒径统计结果( $n=5$ )  
Tab 2 Statistical results of particle size among batches and same batch( $n=5$ )

| 粒度分布特征值, $\mu\text{m}$ | 指标                 | A厂    |         |       | B厂    |         |       |
|------------------------|--------------------|-------|---------|-------|-------|---------|-------|
|                        | 批次编号               | A1    | A2      | A3    | B4    | B5      | B6    |
| d(0.1)                 | 平均值                | 3.66  | 5.22    | 3.00  | 1.97  | 1.94    | 2.08  |
|                        | 标准偏差               | 0.07  | 0.08    | 0.01  | 0.03  | 0.03    | 0.02  |
|                        | 批内变异系数             | 1.79  | 1.63    | 0.34  | 1.37  | 1.53    | 0.79  |
|                        | 批间变异系数             |       | 24.40   |       |       | 3.47    |       |
|                        | H                  |       | 12.52   |       |       | 10.52   |       |
|                        | P                  |       | 0.001 9 |       |       | 0.005 2 |       |
| d(0.5)                 | 平均值, $\mu\text{m}$ | 29.04 | 36.81   | 22.88 | 6.93  | 6.90    | 8.76  |
|                        | 标准偏差               | 0.26  | 0.25    | 0.11  | 0.04  | 0.08    | 0.02  |
|                        | 批内变异系数             | 0.89  | 0.69    | 0.49  | 0.61  | 1.10    | 0.28  |
|                        | 批间变异系数             |       | 19.96   |       |       | 11.99   |       |
|                        | H                  |       | 12.50   |       |       | 9.85    |       |
|                        | P                  |       | 0.001 9 |       |       | 0.007 3 |       |
| d(0.9)                 | 平均值, $\mu\text{m}$ | 66.76 | 79.30   | 55.25 | 25.26 | 25.73   | 34.55 |
|                        | 标准偏差               | 0.55  | 0.39    | 0.33  | 0.25  | 0.39    | 0.33  |
|                        | 批内变异系数             | 0.82  | 0.49    | 0.56  | 1.01  | 1.50    | 0.97  |
|                        | 批间变异系数             |       | 15.16   |       |       | 15.54   |       |
|                        | H                  |       | 12.50   |       |       | 11.20   |       |
|                        | P                  |       | 0.001 9 |       |       | 0.003 7 |       |

2.4.3 批内一致性分析 6批样品,每批样品取5瓶,将每批样品5瓶上下颠倒混匀约10次,避免剧烈振摇,使样品成为均匀分布的混悬液,按“2.2”项下仪器参数进行设置,采用SAS 9.3统计软件统计粒径分布特征值,通过Kruskal-Wallis检验进行批内一致性统计学分析,结果见表2。由表2可知,6批样品粒度分布特征值的批内变异系数均<2,说明每批样品之间的粒度分布一致性均较好。

3 讨论

光散射法分为湿法测定和干法测定。湿法测定用于测定混悬样品或不溶于分散介质的样品,干法测定用于测定水溶性或无合适分散介质的固态样品。由于布地奈德不溶于水和庚烷,微溶于乙醇,易溶于氯仿<sup>[13]</sup>,因此选择湿法测定,以水为分散剂。

布地奈德鼻喷雾剂为混悬型喷雾剂,其制备需将原料药细粉和附加剂充分混匀、研细,制成稳定的混悬液。通过厂间一致性分析,A厂和B厂样品的粒度分布差异很大,A厂样品粒径大于B厂。这可能与不同厂家的制备工艺不同、原料粉碎工艺及所添加的辅料不同有关。

2个厂家样品的粒度分布存在一定的差异,B厂样品各批次之间的一致性好于A厂,2个厂家各批次内的一致性均较好。因此,建议患者在使用该鼻喷雾剂的过程中使用同一个厂家的药品以获得稳定的治疗效果。

进一步分析A厂和B厂的累积粒度分布可以发现,粒径为20  $\mu\text{m}$ 时,A厂3批样品对应的累积粒度分布为25.52%~44.50%,B厂3批样品对应的累积粒度分布为75.40%~85.06%。由于粒径范围为2~20  $\mu\text{m}$ 的粒子更容易被鼻黏膜吸收,推测B厂的样品更容易被鼻黏膜吸收,但由于影响鼻喷雾剂吸收的因素较多,因此需要更多临床试验来确认。

综上所述,本研究所建立的方法适用于测定布地奈德鼻喷雾剂的粒度分布,并可用于分析其粒度分布的一致性。

参考文献

[1] 吴莉.布地奈德鼻喷雾剂治疗变应性鼻炎的疗效分析[J].当代医学,2015,21(12):130-131.

[2] 余景恒.布地奈德鼻喷雾剂治疗过敏性鼻炎患者的临床疗效[J].中国药物经济学,2017,12(1):35-37.

[3] 刘学良,雷刚.鼻内镜手术后使用布地奈德鼻喷雾剂治疗慢性鼻-鼻窦炎伴变应性鼻炎的临床观察[J].中国药房,2017,28(2):215-219.

[4] 张卫东,李晓丽,王艳丽.盐酸非索非那定片联合布地奈德鼻喷雾剂治疗变应性鼻炎临床观察[J].中国现代医学杂志,2015,25(12):84-86.

[5] 王任霞,张春晖.孟鲁司特钠联合布地奈德鼻喷雾剂和枸地氯雷他定治疗中-重度持续性变应性鼻炎的临床疗效分析[J].临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2015,29(23):2041-2043.

[6] 刘建平,孙进,张娜,等.生物药剂学与药物动力学[M].5版.北京:人民卫生出版社,2016:74-78.

[7] 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,2015:132-134.

[8] 李洁,李婷婷.激光散射法测定磺胺嘧啶银原料粒度分布[J].中国药事,2015(1):40-44.

[9] 谷广志,王也牧,刘蔚,等.依非韦仑原料药粒度的激光散射法测定[J].中国医药工业杂志,2016,47(1):67-70.

[10] 陈勇军,梁学良,钱锦花,等.激光法检测中药破壁饮片粒度的影响因素探讨[J].今日药学,2014,24(02):102-105.

[11] 杨琰,杨永华,蔡光先.100种中药粉末的粒度测定[J].时珍国医国药,2006,17(12):2401-2402.

[12] Fedorak RN, Bistriz L. Targeted delivery, safety, and efficacy of oral enteric-coated formulations of budesonide [J]. *Adv Drug Deliv Rev*,2005,57(2):303-316.

[13] 陈祝康,陈桂良,李慧义.药物及其制剂粒度测定法探讨[J].中国药品标准,2013,13(6):405-408.

(收稿日期:2017-02-18 修回日期:2017-04-11)  
(编辑:刘 柳)