

布洛芬缓释滴丸的处方工艺优化及体外释药行为评价

孟戎茜*, 邵圣娟, 朱雪莲(太原工业学院化学与化工系, 太原 030008)

中图分类号 R943 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)28-3984-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.28.26

摘要 目的:优化布洛芬缓释滴丸的处方工艺并评价其体外释药特征。方法:以硬脂酸为缓释基质、聚乙二醇6000为速释基质,采用熔融法制备布洛芬缓释滴丸。以圆整度、丸重差异、载药率、体外释药时间的综合评分为指标,以药物与基质质量比、药液温度、冷凝温度、滴距为因素,通过正交试验优化处方工艺并验证。在去离子水、盐酸溶液(pH 1.2)、磷酸盐缓冲液(pH 4.5、6.8)4种介质中,比较自制缓释滴丸与市售布洛芬缓释胶囊的体外释药行为,并对前者的释药行为进行拟合。结果:最优处方工艺为布洛芬-聚乙二醇6000-硬脂酸的质量比为4.0:15.3:0.7,药液温度为83℃,冷凝温度为8℃,滴距为11cm;所制3批布洛芬缓释滴丸的丸重差异为2.067%、圆整度为96.73%、载药率为96.31%、12h的累积释放度为93.05%,RSD分别为1.19%、0.28%、0.19%、0.81%。自制缓释滴丸与市售布洛芬缓释胶囊体外释药行为的相似因子 f_2 均大于50,前者释药更符合Higuchi方程(r 为0.988 1~0.997 2)。结论:成功优化布洛芬缓释滴丸的处方工艺,所制缓释滴丸的体外释药行为与市售布洛芬缓释胶囊相似。

关键词 布洛芬缓释滴丸;制备工艺;正交试验;体外释药

Optimization of Formulation Technology of the Ibuprofen Sustained-release Dropping Pill and Evaluation of Its *in vitro* Drug-release Behavior

MENG Rongqian, SHAO Shengjuan, ZHU Xuelian(Dept. of Chemistry and Chemical Engineering, Taiyuan Institute of Technology, Taiyuan 030008, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To optimize the formulation technology of Ibuprofen sustained-release dropping pill and evaluate its *in vitro* drug-release characteristics. METHODS: Using stearic acid as sustained-release matrix, polyethylene glycol 6 000 as immediate-release matrix, melting method was used to prepare the Ibuprofen sustained-release dropping pill. Using the comprehensive scores of roundness, weight difference, drug loading rate, *in vitro* drug-release time as indexes, drug-matrix mass ratio, liquid temperature, condensation temperature, dropping distance as factors, orthogonal test was adopted to optimize the formulation technology, and verification test was conducted. In media of deionized water, hydrochloric acid solution (pH 1.2), phosphate buffer (pH 4.5, 6.8), the *in vitro* drug-release were compared between self-made sustained-release dropping pill and commercially available Ibuprofen sustained-release capsule, which were fitted for former drug-release behavior. RESULTS: The optimal formulation technology was as follows as mass ratio of ibuprofen-polyethylene glycol 6000-stearic acid of 4.0 : 15.3 : 0.7, liquid temperature of 83 °C, condensation temperature of 8 °C, and dropping distance of 11 cm. The weight difference of prepared 3 batches of Ibuprofen sustained-release dropping pill was 2.067% (RSD=1.19%), roundness was 96.73% (RSD=0.28%), drug loading rate was 96.31% (RSD=0.19%), cumulative release rate in 12 h was 93.05% (RSD=0.81%). The f_2 values of self-made sustained-release dropping pill and commercially available Ibuprofen sustained-release capsule were greater than 50, the former one fitted more into Higuchi equation ($r=0.988\ 1-0.997\ 2$). CONCLUSIONS: The formulation technology of Ibuprofen sustained-release dropping pill is successfully optimized, and *in vitro* drug-release behavior of prepared sustained-release dropping pill is similar to commercially available Ibuprofen sustained-release capsule.

KEYWORDS Ibuprofen sustained-release dropping pill; Preparation technology; Orthogonal test; *in vitro* drug-release

布洛芬(Ibuprofen)是一种非甾体抗炎药,主要用于解热镇痛、类风湿的治疗。其水溶性差,普通剂型生物利用度低、人体吸收效果差、半衰期短,频繁给药易造成胃肠黏膜损伤^[1],因此有必要制备成缓释制剂以减少其不良反应。

目前,许多文献报道了该药物的缓释制剂,包括缓释片、缓释胶囊、缓释微丸微球、脂质体凝胶等^[2-3],而缓释滴丸并未见相关报道。与其他缓释制剂相比,缓释滴

丸运用了固体分散技术,不仅可增大难溶药物的溶解度、提高生物利用度、使药物高效平稳长久地释放、保持平稳血药浓度、减少副作用和提高患者的依从性,同时还可增加药物稳定性,且设备简单、操作方便,因此得到了广泛的应用^[4-6]。为此,笔者尝试制备布洛芬缓释滴丸,并对其处方工艺及体外释放度进行研究,与市售缓释胶囊进行比较^[7],评价两种剂型的体外释药行为。

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

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

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-可见分光光度计(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)。

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%);布洛芬原料药(湖北兴河化工有限公司,批号:20141224,纯度:96.73%);布洛芬缓释胶囊(商品名:芬必得,中美史克制药有限公司,批号:14110005、14090351、14120121,规格:每粒0.3g);聚乙二醇6000(PEG 6000,天津市科密欧化学试剂有限公司,分析纯);硬脂酸、磷酸二氢钾、氢氧化钠均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 布洛芬含量测定方法

参考文献[7],拟选用去离子水、盐酸溶液(pH 1.2)、磷酸盐缓冲液(pH 4.5、6.8)为溶出介质。参考文献[8]进行含量测定,采用紫外分光光度法,分别以上述4种溶出介质制备质量浓度为8、10、12、14、16、18 $\mu\text{g/mL}$ 的布洛芬对照品溶液,在最大吸收波长222 nm处测定吸光度。以布洛芬的质量浓度为横坐标(x)、吸光度为纵坐标(y)绘制4种溶出介质中布洛芬的标准曲线,得回归方程依次为 $y=0.0417x-0.0707$ 、 $y=0.0397x-0.0814$ 、 $y=0.0418x-0.0718$ 、 $y=0.0435x-0.0785$, r^2 依次为0.9995、0.9992、0.9990、0.9996。这表明布洛芬在4种溶出介质中线性关系良好,线性范围均为8~18 $\mu\text{g/mL}$ 。此外,以上述4种溶出介质所制备的质控样品进行的精密度试验RSD依次为1.2%、1.5%、1.8%、1.8%($n=6$),重复性试验RSD依次为0.27%、0.71%、0.98%、0.45%($n=6$),回收率依次为96.52%(RSD=0.664%)、90.82%(RSD=0.398%)、96.56%(RSD=0.672%)、95.09%(RSD=0.321%)($n=3$),均符合相关规定要求。

2.2 布洛芬缓释滴丸的制备

以PEG 6000作为速释基质、硬脂酸作为缓释基质,用熔融法制备布洛芬缓释滴丸。称取PEG 6000、硬脂酸适量,粉碎,过4号筛,按照一定的比例与药液(加热布洛芬原料药熔融制成的布洛芬溶液)均匀混合,水浴加热搅拌至熔融,进料至滴罐后搅拌约30 min。调整滴距、药液温度、冷凝温度到设定值,打开滴制阀门,调节滴速为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,先后用医用纱布和滤纸吸附滴丸表面的二甲基硅油,在自然条件下晾干,即得。

2.3 单因素试验

2.3.1 布洛芬-PEG 6000-硬脂酸质量比的选择 固定药物和基质总量的质量比为1:4,改变2种基质的比例来筛选缓释滴丸的处方。按照“2.2”项下方法,在药液温度为85 $^{\circ}\text{C}$ 、冷凝温度为8 $^{\circ}\text{C}$ 、滴距为12 cm、滴速控制为30~40滴/min的滴制条件下制备布洛芬缓释滴丸。以

药液流动性、易滴制程度、下沉速度、圆整度、丸重差异、12 h体外累积释放度、载药率为指标,筛选得到布洛芬缓释滴丸中布洛芬-PEG 6000-硬脂酸质量比分别为4.0:15.3:0.7、4.0:15.2:0.8和4.0:15.1:0.9时,上述指标均符合相关规定要求,载药率达到95%以上,体外释放12 h的累积释放度达90%以上。试验平行3次。

2.3.2 药液温度的选择 按照“2.3.1”项下方法,固定处方比例和滴制条件,筛选缓释滴丸处方工艺中的药液温度。结果显示,在药液温度为83、85、87 $^{\circ}\text{C}$ 下所滴制的布洛芬缓释滴丸的各项指标符合相关规定要求,载药率达到94%以上,体外释药12 h的累积释放度达90%以上。试验平行3次。

2.3.3 冷凝温度的选择 按照“2.3.1”项下方法,固定处方比例和滴制条件,筛选缓释滴丸处方工艺中的冷凝温度。结果显示,在冷凝温度为7、8、9 $^{\circ}\text{C}$ 下所滴制的布洛芬缓释滴丸的各项指标均符合相关规定要求,载药率达到92%以上,体外释药12 h的累积释放度达85%以上。试验平行3次。

2.3.4 滴距的选择 按照“2.3.1”项下方法,固定处方比例和滴制条件,筛选缓释滴丸处方工艺中的滴距。结果显示,当滴距为11、12、13 cm时所滴制的布洛芬缓释滴丸的丸重差异和圆整度均符合《中国药典》相关要求,载药率可达到90%以上,体外释药12 h的累积释放度达85%。试验平行3次。

2.4 正交试验

根据单因素试验结果,选取布洛芬缓释滴丸处方工艺中布洛芬-PEG 6000-硬脂酸质量比(A)、药液温度(B)、冷凝温度(C)、滴距(D)为因素,按 $L_9(3^4)$ 表进行正交试验设计,以圆整度、丸重差异、载药率和累积释放度偏差为评价指标优化处方工艺。其中累积释放度偏差= $|Q_{2h}-45\%|+|Q_{6h}-65\%|+|Q_{12h}-95\%|$,累积释放度偏差越小则证明累积释放度越符合相关规定要求,以1-累积释放度偏差计入评分^[9]。圆整度为每粒滴丸的最短粒径/最长粒径($S/L>0.8$)。丸重差异为 $\Sigma(|x_i-\bar{x}|/\bar{x})/20$,以1-丸重差异计入评分。载药率为缓释滴丸的实际含量/理论含量 $\times 100\%$ 。综合评分= $[圆整度\times 0.1+(1-丸重差异)\times 0.1+载药率\times 0.3+(1-累积释放度偏差)\times 0.5]\times 100\%$ 。因素与水平见表1,正交试验设计与结果见表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(布洛芬-PEG 6000-硬脂酸)	B(药液温度), $^{\circ}\text{C}$	C(冷凝温度), $^{\circ}\text{C}$	D(滴距),cm
1	4.0:15.3:0.7	83	7	11
2	4.0:15.2:0.8	85	8	12
3	4.0:15.1:0.9	87	9	13

由表3可知,A因素对指标具有显著影响($P<0.01$),B、C、D因素对指标均无显著影响。结合表2可

表2 正交试验设计与结果

Tab 2 Orthogonal test design and results

序号	A	B	C	D	圆整度	1-九重差异	载药率	1-累积释放度偏差	综合评分
1	1	1	1	1	0.930 0	0.980 5	0.979 3	0.935 6	95.26
2	1	2	2	2	0.953 5	0.977 8	0.953 8	0.901 2	92.99
3	1	3	3	3	0.934 5	0.975 3	0.929 4	0.895 1	91.74
4	2	1	2	3	0.933 5	0.978 8	0.903 7	0.951 7	93.82
5	2	2	3	1	0.947 5	0.978 8	0.952 7	0.866 1	91.15
6	2	3	1	2	0.928 5	0.975 5	0.846 9	0.962 9	92.59
7	3	1	3	2	0.908 5	0.972 6	0.872 5	0.816 2	85.80
8	3	2	1	3	0.952 0	0.983 2	0.918 5	0.835 6	88.69
9	3	3	2	1	0.950 5	0.985 1	0.899 2	0.876 0	90.13
K_1	280.0	274.9	276.6	276.5					
K_2	277.6	272.8	276.9	271.4					
K_3	264.6	274.5	268.7	274.3					
R	15.4	2.1	8.2	5.1					

表3 方差分析结果

Tab 3 Results of variance analysis

因素	偏差平方和	自由度	F比	F临界值	P
A	45.53	2	22.77	10.26	0.006 2
B	0.784 4	2	0.392 2	0.176 7	0.841 2
C	14.44	2	7.229	3.254	0.092 4
D	4.438	2	2.219	1	0.409 6
误差	65.2	8	8.15		

知,影响指标的主次因素依次为A>C>D>B。综合考虑,最终确定最优处方工艺为A₁B₁C₂D₁,即布洛芬-PEG 6000-硬脂酸质量比为4.0:15.3:0.7,药液温度为83℃,冷凝温度为8℃,滴距为11 cm。

2.5 验证试验

按最优处方工艺制备3批次的布洛芬缓释滴丸(批号为16050101、16050102、16050103),进行质量评价。结果表明,3批布洛芬缓释滴丸的丸重差异为2.067%(RSD=1.19%),圆整度为96.73%(RSD=0.28%),载药率为96.31%(RSD=0.19%),12 h的累积释放度为93.05%(RSD=0.81%),各项指标均符合《中国药典》相关规定,说明该工艺稳定可行。

2.6 体外释放度研究

采用2015年版《中国药典》(四部)溶出度测定法第1法(篮法)^[10]测定3批次布洛芬缓释滴丸的体外累积释放度。分别以水、pH 1.2 盐酸溶液、pH 4.5 磷酸盐缓冲液、pH 6.8 磷酸盐缓冲液900 mL作为溶出介质,温度为(37±0.5)℃,转速为100 r/min。分别于2、4、6、8、10、12 h时取样,立即经微孔滤膜滤过,溶出介质定容,作为供试品溶液(自取样至滤过在30 s内完成,并及时补液)。采用紫-可见外分光光度仪在222 nm波长处测定吸光度,计算累积释放度;并与市售布洛芬缓释胶囊的体外累积释放度进行比较,评价相似性。自制布洛芬缓释滴丸与市售布洛芬缓释胶囊在不同介质中的累积释放度见表4。

由表4可以看出,布洛芬缓释滴丸在pH 6.8 磷酸盐缓冲液中释药速度最快、释药最完全,2 h的累积释放度达到40%左右,12 h的累积释放度达到90%左右;接下

表4 自制布洛芬缓释滴丸与市售布洛芬缓释胶囊在不同介质中的累积释放度($\bar{x} \pm s, n=3, \%$)Tab 4 Cumulative release rate of self-made Ibuprofen sustained-release dropping pill and commercially available Ibuprofen sustained-release capsule in different mediums ($\bar{x} \pm s, n=3, \%$)

时间, h	水		pH 1.2 盐酸溶液		pH 4.5 磷酸盐缓冲液		pH 6.8 磷酸盐缓冲液	
	自制	市售	自制	市售	自制	市售	自制	市售
2	27.79±0.68	28.18±0.96	8.14±0.48	8.55±0.54	18.44±0.83	17.94±0.72	40.18±0.90	37.49±0.53
4	38.54±1.37	37.77±1.01	9.48±0.68	11.04±0.79	22.09±0.89	24.43±0.88	58.34±1.32	63.75±1.69
6	44.17±1.82	43.39±1.26	11.81±0.65	12.88±0.88	28.84±0.17	29.12±0.41	70.64±1.14	72.18±0.87
8	52.46±1.50	51.78±1.33	13.99±0.54	15.63±1.08	30.08±0.20	31.51±0.22	78.46±1.25	80.95±1.40
10	59.55±1.85	58.63±1.25	15.51±0.92	16.40±0.81	34.42±0.53	34.67±0.44	84.59±1.09	86.14±0.62
12	62.82±0.55	61.29±0.85	16.61±0.61	17.40±0.45	37.13±0.79	36.07±0.99	93.05±0.81	92.44±0.49
f_2	93.42		90.92		90.03		76.17	

来依次是水、pH 4.5 磷酸盐缓冲液、pH 1.2 盐酸溶液。且3批次布洛芬缓释滴丸的体外累积释放度的RSD均小于2%,表明其重复性良好。在4种溶出介质中,自制布洛芬缓释滴丸与市售布洛芬缓释胶囊的体外释药行为的 f_2 均大于50,表明二者体外释药行为相似^[11],具有体外释药一致性。

2.7 释药方程的拟合

根据表4中自制布洛芬缓释滴丸的体外累积释放度结果,分别以零级方程、一级方程、Weibull方程、Higuchi方程,对累积释放度(Q)和时间(t)进行拟合。结果表明,4种介质中,以Higuchi方程的r值最大,说明自制布洛芬缓释滴丸的体外释药更符合骨架溶蚀型释药机制。自制布洛芬缓释滴丸的释药方程拟合结果见表5。

表5 自制布洛芬缓释滴丸的释药方程拟合结果

Tab 5 Fitting results for drug-release equation of self-made Ibuprofen sustained-release dropping pill

介质	释药模型	拟合方程	r
水	零级方程	$Q=0.047 5x+0.123$	0.894 6
	一级方程	$\ln(1-Q)=-0.078 3x-0.107$	0.967 1
	Weibull方程	$\ln\ln[1/(1-Q)]=0.626\ln x-1.586$	0.989 5
	Higuchi方程	$Q=0.182x^{0.5}+0.008 8$	0.997 2
pH 1.2 盐酸溶液	零级方程	$Q=0.012 44x+0.033 9$	0.884 9
	一级方程	$\ln(1-Q)=-0.013 6x-0.034 1$	0.902 4
	Weibull方程	$\ln\ln[1/(1-Q)]=-0.448\ln x-2.839$	0.968 1
	Higuchi方程	$Q=0.047 5x^{0.5}+0.004$	0.992 1
pH 4.5 磷酸盐缓冲液	零级方程	$Q=0.027 6x+0.082 1$	0.860 5
	一级方程	$\ln(1-Q)=-0.034 6x-0.083 5$	0.905 2
	Weibull方程	$\ln\ln[1/(1-Q)]=-0.468\ln x-1.957$	0.974 4
	Higuchi方程	$Q=0.105x^{0.5}+0.013 9$	0.988 1
pH 6.8 磷酸盐缓冲液	零级方程	$Q=0.069 3x+0.191 7$	0.875 7
	一级方程	$\ln(1-Q)=-0.203x-0.022 6$	0.979 1
	Weibull方程	$\ln\ln[1/(1-Q)]=-0.871\ln x-1.318$	0.982 1
	Higuchi方程	$Q=0.269x^{0.5}+0.019 8$	0.995 3

3 讨论

本研究在设计正交试验时,采用多种评价指标,根据各个指标值的离散程度来考虑综合评分中的权重,这样可更客观地评价各因素及水平之间的影响差异。在

Box-Behnken 响应面法优化水溶性壳聚糖对黄莪凝胶水提液的除杂工艺

王冬东*,张辉靠,孙程,吕晓敏,胡荣[#](扬州大学医学院药理学系,江苏扬州 225001)

中图分类号 R284.2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)28-3987-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.28.27

摘要 目的:优化水溶性壳聚糖对黄莪凝胶水提液除杂的工艺条件。方法:以透光率比、杂质去除率、柚皮苷保留率的综合评分为指标,采用 Box-Behnken 响应面法优化除杂工艺中水溶性壳聚糖用量、振荡时间和温度,并进行验证。结果:比重 ≥ 1.3 的中药水提液与 0.01 g/mL 水溶性壳聚糖溶液用量的体积比为 2.2,70 °C 下振荡 100 min 除杂效果最佳;验证试验中 3 批样品的平均透光率比为 87.3%、杂质去除率为 41.50%、柚皮苷保留率为 131.38%,综合评分的实测值分别为 97.35%、98.92%、98.04%,与预测值(98.27%)的相对误差分别为 -0.87%、0.73%、-0.16%。结论:该方法可有效优化水溶性壳聚糖对黄莪凝胶水提液的除杂工艺参数。

关键词 响应面法;水溶性壳聚糖;中药水提液;柚皮苷

Optimization of Clarification Technology of Water-soluble Chitosan on Huang' e Gel Water Extract by Box-Behnken Response Surface Method

WANG Dongdong, ZHANG Huikao, SUN Cheng, LYU Xiaomin, HU Rong (Dept. of Pharmacy, Medical College of Yangzhou University, Jiangsu Yangzhou 225001, China)

累积释放度评价指标上,以 2、6、12 h 时布洛芬缓释滴丸的累积释放度偏差为指标,既考察了滴丸的释药过程,又避免了片面性,使得筛选出的布洛芬缓释滴丸最佳制备工艺客观、合理和可靠。

当制备滴丸过程中,滴制初期和后期时由于滴灌中药液太多或太少,使得滴速不均匀,而中期滴速均匀且温度相对稳定,滴丸质量好,圆整度、丸重差异符合规定。故为了保证滴丸的良好成型性,初始的滴丸和后期的滴丸原则上不采用,而是以中期的缓释滴丸进行评价。

本研究制备的缓释滴丸辅料价廉易得,具有良好的缓释效果,制备工艺简单、稳定、可行。选取接近消化道体液的环境作为释放介质,通过考察不同介质条件下药物的释放情况,根据释放曲线可以直观反映药物体外释放的速度和程度;借助适宜释放曲线相似性评价方法,可提高体内生物等效性试验的成功率^[12-13]。相似性评价结果表明,自制缓释滴丸与市售布洛芬缓释胶囊体外释药行为相似,有望得到与市售缓释胶囊芬必得相似的疗效,为该新滴丸制剂的临床研究奠定了基础。

参考文献

- [1] 李萍,蔡悄悄,蒋涛.布洛芬缓释制剂研究概况[J].海峡药学,2014,26(10):17-18.
- [2] 祝侠丽,贾永艳,黄海英,等.正交设计法优化布洛芬缓释

* 硕士研究生。研究方向:药剂学。电话:0514-87978840。E-mail:1606974450@qq.com

通信作者:教授,硕士。研究方向:药剂学。电话:0514-87978840。E-mail:398563432@qq.com

骨架片的处方工艺[J].中国药房,2014,25(9):830-832.

- [3] 李海刚,陈香,郭绍芬.右旋布洛芬缓释微丸的制备及其释药行为分析[J].中国药房,2016,27(1):95-97.
- [4] 辛嫣琼,王金,潘辉,等.缓释滴丸的研究进展[J].黑龙江医药,2013,26(3):428-429.
- [5] 胡瀚文,张学顺.缓释滴丸研究概况[J].药学研究,2013,16(5):404-406.
- [6] 周长征.缓释滴丸的研究进展[J].中国实验方剂学杂志,2012,18(3):250-252.
- [7] 胡昌勤,潘瑞雪.溶出度试验评价/预测固体口服制剂生物等效性的研究进展[J].中国新药杂志,2014,23(1):44-49.
- [8] 孟戎茜,王曼,郭聪.布洛芬滴丸的成型工艺及体外溶出度研究[J].中国药房,2016,27(25):3558-3560.
- [9] 王俊俊,黄挺,董晓蕾,等.马来酸曲美布汀缓释滴丸的制备工艺研究[J].中国药学杂志,2014,49(23):2096-2099.
- [10] 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,2015:121-122.
- [11] 王昕,唐素芳,高立勤.溶出曲线相似性的两种评价方法[J].天津药学,2011,23(1):53-56.
- [12] 陈艳君,胡容峰,朱双双,等. f_2 法与 AV 值法评价国内不同厂家格列齐特缓释片与原研制剂的体外释放曲线的相似性[J].中国药房,2016,27(9):1230-1233.
- [13] 朱凤昌,王爱国,韩凤,等.口服固体仿制药品生物等效性研究国际指导原则要点调研[J].中国药学杂志,2016,51(20):1807-1813.

(收稿日期:2016-12-26 修回日期:2017-02-16)

(编辑:邹丽娟)