

# 关节腔注射用双醋瑞因聚乳酸-羟基乙酸共聚物微球的制备及相关性质研究<sup>Δ</sup>

蔡雁<sup>1\*</sup>, 钦富华<sup>2#</sup>, 胡英<sup>2</sup>, 魏瑞龙<sup>2</sup>(1.宁波市第九医院药剂科, 浙江宁波 315020; 2.浙江医药高等专科学校制药工程学院, 浙江宁波 315100)

中图分类号 R944;R927 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)12-1600-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.12.04

**摘要** 目的:制备关节腔注射用双醋瑞因(DCR)聚乳酸-羟基乙酸共聚物(PLGA)微球,并考察其相关性质。方法:以PLGA为微球材料,采用乳化-溶剂挥发法制备DCR-PLGA微球;以高效液相色谱法测定DCR-PLGA微球的含量并计算载药量及包封率;以包封率为评价指标,采用正交试验设计优化制备工艺;通过光学显微镜、扫描电镜观察微球的形态及粒径;以体外释放试验考察其累积释放度。结果:DCR的检测质量浓度线性范围为2.1~105.0 μg/mL( $r=0.999\ 9$ );精密度、稳定性、重复性、回收率试验的RSD均小于2.0%;最优工艺条件为PLGA的质量浓度为200 mg/mL,油水两相的体积比为1:50,聚乙烯醇体积分数为1%。所得DCR-PLGA微球形态圆整,平均粒径为(11.2±4.7)μm,载药量为(4.25±0.26)%,包封率为(92.30±1.93)%,360 h内累积释放度为(73.08±5.33)%。结论:成功制得DCR-PLGA微球,其形态良好,粒径适宜,具有较好的缓释作用,适合关节腔注射给药。

**关键词** 双醋瑞因;关节腔注射;聚乳酸-羟基乙酸共聚物;微球;体外释放;性质

## Study on Preparation and Related Properties of Diacerein-loaded PLGA Microspheres for Intra-articular Injection

CAI Yan<sup>1</sup>, QIN Fuhua<sup>2</sup>, HU Ying<sup>2</sup>, WEI Ruilong<sup>2</sup>(1. Dept. of Pharmacy, Ningbo 9th Hospital, Zhejiang Ningbo 315020, China; 2. College of Pharmaceutical Engineering, Zhejiang Pharmaceutical College, Zhejiang Ningbo 315100, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To prepare Diacerein (DCR)-loaded (poly lactic-co-glycolic acid) PLGA microspheres for intra-articular injection and investigate its related properties. METHODS: PLGA was used as microspheres material, and the microsphere was prepared by emulsification solvent evaporation method. The contents of DCR-PLGA microspheres were determined by HPLC, and drug-loading amount and entrapment efficiency were also calculated. Using entrapment efficiency as evaluation index, the preparation technology was optimized by orthogonal test. The morphology and particle size of microspheres were observed by optical microscope and SEM. Accumulative release rate was investigated by using *in vitro* release test. RESULTS: The linear range of DCR was 2.1-105.0 μg/mL ( $r=0.999\ 9$ ). RSDs of precision, stability, reproducibility and recovery tests were all lower than 2.0%. The optimal technology was PLGA concentration of 200 mg/mL, volume ratio of oil-water 1:50, polyvinyl alcohol concentration of 1%. The prepared DCR-PLGA microspheres were spherical, average particle size was (11.2±4.7)μm, drug-loading amount was (4.25±0.26)% and encapsulation rate was (92.30±1.93)%, respectively. The drug release rate of DCR-PLGA microspheres within 360 h was about (73.08±5.33)%. CONCLUSIONS: DCR-PLGA microspheres are prepared successfully with good morphology, suitable particle size and obvious sustained release effect, which are suitable for intra-articular injection.

**KEYWORDS** Diacerein; Intra-articular injection; PLGA; Microspheres; *in vitro* drug release; Property

骨关节炎(Osteoarthritis, OA)为一种退行性病变,是由多种因素引起的关节软骨退化损伤、关节边缘和软骨下骨反应性增生,已成为中老年人群慢性致残的主要原因之一<sup>[1]</sup>。目前,临床对OA尚缺乏特异性的药物治疗

方案,主要以减轻疼痛、改善代谢、延缓退变为主;其常用药物包括非甾体抗炎药(NSAIDs)、选择性Ⅱ型环氧化酶(COX-2)抑制剂及肾上腺皮质激素等,但均存在明显的不良反应,如NSAIDs长期应用可引起严重的胃肠不适和肾脏损害<sup>[2]</sup>。

Δ 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81773673);宁波市科技创新团队项目(No.2015C110027)

\* 主管药师,硕士。研究方向:临床药学。电话:0574-56803998。E-mail:ruby101010@126.com

# 通信作者:副教授,硕士。研究方向:药物制剂新剂型和新剂技术。电话:0574-88225752。E-mail:qinfh@mail.zjpc.net.cn

萘醌类衍生物双醋瑞因(Diacerein, DCR)是一种治疗OA的新型药物。有研究显示,DCR及其活性代谢产物大黄酸可抑制促炎因子白细胞介素1β(IL-1β)的生成而发挥抗炎、镇痛作用<sup>[3]</sup>。此外,该药还可以抑制软骨降

解,促进软骨合成<sup>[4]</sup>。临床研究显示,DCR能有效缓解OA患者疼痛,改善关节功能,与NSAIDs相比,患者用药后胃黏膜损伤较小<sup>[4]</sup>。DCR以口服给药为主,但因其溶解度极低,吸收差,而致起效缓慢、作用弱<sup>[4]</sup>。有研究发现,关节腔注射用药可使药物直接与滑膜、软骨等靶器官/组织接触而发生作用,能更有效地控制OA模型大鼠的炎症反应,减少软骨Ⅱ型胶原蛋白细胞的丢失<sup>[5]</sup>。但该给药方式在关节腔易被快速清除,局部滞留时间短。为延长药物释放时间,减少给药次数和用药剂量,提高用药依从性,本研究以聚乳酸-羟基乙酸共聚物(PLGA)为微球材料,制备了关节腔注射用DCR-PLGA微球,并对其相关性质进行了考察。

## 1 材料

### 1.1 仪器

1260型高效液相色谱仪,包括G1315D二极管阵列检测器、G1312B二元泵、G1329B进样器、G1316A柱温箱、LC-1260色谱工作站(美国Agilent公司);S-3400N型扫描电子显微镜(日本Hitachi公司);SECURA125-1CN型电子天平[赛多利斯科学仪器(北京)有限公司];DSC 3<sup>+</sup>差示扫描量热仪(瑞士Mettler-Toledo公司);SC-3616型台式离心机(安徽中科中佳科学仪器有限公司);DZF-6050型真空干燥箱(上海一恒科学仪器有限公司);XSZ-M207型光学显微镜(宁波永新光学股份有限公司);SB25-12DTD型超声波清洗机(宁波新芝生物科技股份有限公司);C-MAGHS1型磁力搅拌器(德国IKA公司)。

### 1.2 药品与试剂

DCR原料药(陕西弗森天然制品有限公司,批号:20170528,纯度:>98%);DCR对照品(浙江省中医药研究院,纯度:99.3%,液相色谱面积归一化法);PLGA[山东省医疗器械研究所,批号:16072609,分子量:15 000 Da,丙交酯(LA)-乙交酯(GA)(50:50),酯封端,特性黏度:0.18 dL/g];聚乙烯醇(PVA1788,国药集团化学试剂有限公司,批号:20160720);甲醇为色谱纯,其余试剂均为分析纯,水为蒸馏水。

## 2 方法与结果

### 2.1 微球的制备

2.1.1 DCR-PLGA微球 采用乳化-溶剂挥发法制备DCR-PLGA微球<sup>[6-7]</sup>。分别精密称取DCR原料药、PLGA各适量,置于小烧杯中,加二氯甲烷4 mL,超声(功率:500 W,频率:40 kHz,下同)处理5 min使其完全溶解作为油相,另配制一定质量浓度的PVA1788溶液作为水相。于4℃冰浴条件下将油相缓慢滴入水相中,同时辅以1 000 r/min磁力搅拌,滴加完毕后继续搅拌10 min,形成O/W乳液。将上述O/W乳液转移至两倍体积的蒸

馏水中,室温(25℃)下继续磁力搅拌(300 r/min)4 h使微球固化,得到微球混悬液。6 000 r/min离心10 min,收集微球,用蒸馏水洗涤3次,经真空干燥48 h,得DCR-PLGA微球。

2.1.2 空白微球 不加DCR原料药,按“2.1.1”项下方法制备空白微球。

### 2.2 DCR含量测定

2.2.1 色谱条件与系统适用性 色谱柱:Agilent ZORB-AX SB-C<sub>18</sub>(250 mm×4.6 mm,5 μm);流动相:甲醇-水(用冰醋酸调pH至2.0)(65:35,V/V);检测波长:254 nm;流速:1.0 mL/min;柱温:25℃;进样量:20 μL<sup>[8]</sup>。在该色谱条件下,DCR出峰时间适宜,峰形良好,分离度大于1.5,理论板数以DCR峰计应不低于3 000,详见图1。

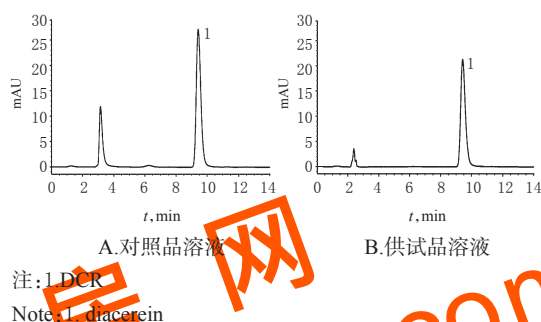


图1 高效液相色谱图

Fig 1 HPLC chromatograms

2.2.2 对照品溶液的制备 精密称取干燥至恒质量的DCR对照品10.50 mg,置于50 mL量瓶中,加适量二甲基甲酰胺溶解,加甲醇定容,摇匀,得质量浓度为210 μg/mL的对照品贮备液。精密量取上述对照品贮备液2.0 mL,加流动相定容至10 mL,得质量浓度为42.0 μg/mL的对照品溶液。

2.2.3 供试品溶液的制备 取“2.1.1”项下制备的DCR-PLGA微球约20 mg,精密称定,加适量二氯甲烷,超声处理5 min使微球完全溶解,加甲醇定容至25 mL,溶液经0.22 μm微孔滤膜滤过,取续滤液作为供试品溶液。

2.2.4 线性关系考察 分别精密量取“2.2.2”项下对照品贮备液0.1、0.2、0.5、1.0、2.0、5.0 mL,加流动相定容至10 mL,制成质量浓度分别为2.1、4.2、10.5、21.0、42.0、105.0 μg/mL的系列对照品溶液。分别取上述系列对照品溶液20 μL,按“2.2.1”项下色谱条件进样测定,记录峰面积。以DCR质量浓度(x, μg/mL)为横坐标、峰面积(y)为纵坐标进行线性回归,得回归方程为 $y=54.054x+2.1039$ ( $r=0.9999$ )。结果表明,DCR的检测质量浓度线性范围为2.1~105.0 μg/mL。

2.2.5 精密度的试验 取“2.2.4”项下制备的低、中、高3种质量浓度(2.1、21.0、105.0 μg/mL)的对照品溶液各适量,

按“2.2.1”项下色谱条件于日内分别连续进样测定5次,记录峰面积并计算日内精密度;按“2.2.1”项下色谱条件连续进样5 d,记录峰面积并计算日间精密度。结果,低、中、高3种质量浓度对照品溶液中DCR峰面积的日内和日间RSD分别为0.67%、0.58%、0.81%和1.03%、0.74%、0.96%( $n=5$ ),表明日内和日间精密度均良好。

**2.2.6 稳定性试验** 取“2.2.3”项下供试品溶液适量,分别于室温下放置0、1、2、4、8、12、24 h时按“2.2.1”项下色谱条件进样测定,记录峰面积。结果,DCR峰面积的RSD为0.58%( $n=7$ ),表明供试品溶液室温放置24 h内稳定性良好。

**2.2.7 重复性试验** 取“2.1.1”项下制备的DCR-PLGA微球适量,按“2.2.3”项下方法制备供试品溶液,共6份,再按“2.2.1”项下色谱条件进样测定,记录峰面积并按回归方程计算样品含量。结果,DCR的平均含量为42.2 mg/g,RSD为0.56%( $n=6$ ),表明本方法重复性良好。

**2.2.8 回收率试验** 取“2.1.2”项下制备的空白微球适量,共9份,分别置于25 mL量瓶中,每3份分别加“2.2.2”项下对照品贮备液0.25、2.5、12.5 mL,加二氯甲烷适量,超声处理5 min使微球完全溶解,加甲醇定容,制成低、中、高3种质量浓度(2.1、21.0、105.0  $\mu\text{g/mL}$ )的供试品溶液各3份,经0.22  $\mu\text{m}$ 微孔滤膜滤过,取续滤液按“2.2.1”项下色谱条件进样测定,记录峰面积并按回归方程计算质量浓度,进而计算回收率。结果,低、中、高3种质量浓度的供试品溶液中的DCR的回收率分别为(99.42  $\pm$  0.88)%、(98.92  $\pm$  0.63)%、(101.15  $\pm$  1.07)%、RSD分别为0.89%、0.64%、1.06%( $n=9$ ),表明本方法准确度良好。

### 2.3 载药量和包封率的测定

取“2.1.1”项下制备的DCR-PLGA微球约20 mg,精密称定,按“2.2.3”项下方法制备供试品溶液,再按“2.2.1”项下色谱条件进样测定,记录峰面积并按回归方程计算DCR的含量<sup>[9]</sup>,进而计算载药量和包封率。载药量(%)=微球中药物质量/微球的总质量 $\times$ 100%;包封率(%)=微球中药物质量/药物的投药量 $\times$ 100%。

### 2.4 正交试验设计优化微球制备工艺

在DCR-PLGA微球的制备过程中,载药量和包封率受PLGA的种类、PLGA在有机相中的浓度、有机溶剂的种类、油水两相的比例、药物与聚合物的比例等因素的影响<sup>[10]</sup>。本研究在预试验的基础上,确定有机溶剂为二氯甲烷,药物与聚合物的质量比为1:20,进而选取油水两相的体积比(A)、PLGA的质量浓度(B)、PVA1788体积分数(C)为因素,以包封率为指标,优化微球制备的工艺;每个因素取3个不同的水平,按 $L_9(3^4)$ 正交试验设计进行试验。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	B,mg/mL	C,%
1	1:10	50	1
2	1:30	100	3
3	1:50	200	5

表2 正交试验设计与结果

Tab 2 Design and results of orthogonal tests

序号	A	B	C	D(空白)	包封率,%
1	1	1	1	1	65.3
2	1	2	2	2	72.6
3	1	3	3	3	80.4
4	2	1	2	3	69.3
5	2	2	3	1	76.4
6	2	3	1	2	90.5
7	3	1	3	2	69.3
8	3	2	1	3	80.3
9	3	3	2	1	91.2
$K_1$	72.767	67.967	78.700	77.630	
$K_2$	78.733	76.433	77.700	77.460	
$K_3$	80.267	87.367	75.367	76.660	
R	7.500	19.400	3.333	0.960	

表3 方差分析结果

Tab 3 Results of variance analysis

因素	离均差平方和	自由度	均方差	F	P
A	94.20	2	47.10	58.80	<0.05
B	567.58	2	283.79	354.30	<0.01
C	17.56	2	8.78	10.96	>0.05
误差	1.60	2			

注: $F_{0.05}(2,2)=19, F_{0.01}(2,2)=99$

Note: $F_{0.05}(2,2)=19, F_{0.01}(2,2)=99$

由表2、表3可知,对包封率影响程度大小为 $B>A>C$ ,最优工艺条件为 $B_3A_3C_1$ ,即PLGA的质量浓度为200 mg/mL,油水两相的体积比为1:50,PVA1788体积分数为1%。根据优化的工艺条件制备DCR-PLGA微球3批,按“2.3”项下载药量和包封率的测定方法,测得载药量和包封率分别为(4.25  $\pm$  0.26)%和(92.30  $\pm$  1.93)%,表明优化的工艺稳定,适于制备DCR-PLGA微球。

### 2.5 DCR-PLGA微球的外观形态观察、流动性、分散性和粒径分布

“2.1.1”项下制备得到的DCR-PLGA微球外观呈淡黄色粉末状,流动性好。将适量微球用水分散后制成载玻片,以测微尺测量微球粒径,记录300个微球的粒径,计算微球的平均粒径及粒径分布<sup>[8]</sup>(见图2),结果显示微球的平均粒径为(11.2  $\pm$  4.7) $\mu\text{m}$ ;同时,显微镜下观察可见微球形态圆整,粒径较为均匀,分散性良好(见图3)。取适量DCR-PLGA微球,均匀分散后粘在双面胶上,于铜板载样台上喷金后用扫描电镜观察微球的表面形态,DCR-PLGA微球的扫描电镜图见图4。

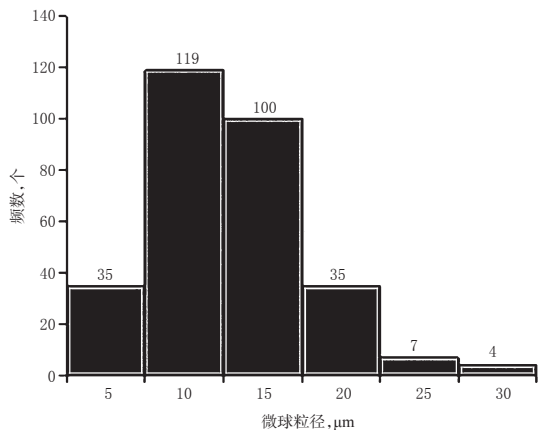


图2 DCR-PLGA微球的粒径分布

Fig 2 Particle size distribution of DCR-PLGA microsphere

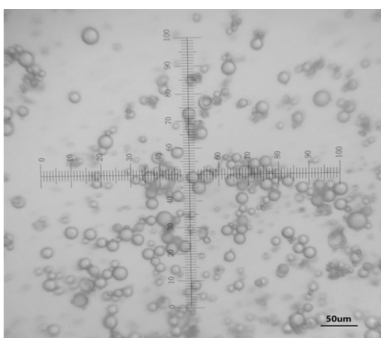


图3 DCR-PLGA微球的光镜图( $\times 200$ )

Fig 3 Optical microscope graph of DCR-PLGA microsphere( $\times 200$ )

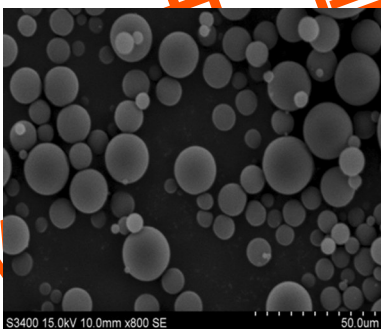


图4 DCR-PLGA微球的扫描电镜图( $\times 800$ )

Fig 4 Scanning electron microgram of DCR-PLGA microsphere( $\times 800$ )

## 2.6 DCR-PLGA微球的差示扫描量热分析

分别取DCR原料药、空白微球、空白微球与DCR原料药的物理混合物(20:1)及DCR-PLGA微球各约5 mg,放入铝坩埚中,轧盖后上机进行差示扫描量热分析。分析条件:扫描温度25~280  $^{\circ}\text{C}$ ,升温速率10  $^{\circ}\text{C}/\text{min}$ ,氮气流速100 mL/min,分析结果见图5。

由图5可知,DCR原料药、空白微球与DCR原料药的物理混合物在258  $^{\circ}\text{C}$ 处有吸收峰,空白微球在258  $^{\circ}\text{C}$ 处不出峰,DCR-PLGA微球在258  $^{\circ}\text{C}$ 处也不出峰,表明DCR-PLGA微球中的DCR可能以固态分子溶液或无定

形而非结晶状态存在。

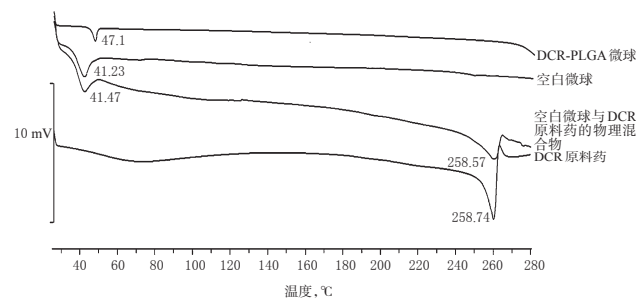


图5 DCR-PLGA微球的差示扫描量热图

Fig 5 Differential scanning calorimetry of DCR-PLGA microsphere

## 2.7 DCR-PLGA微球的体外释放试验

取“2.1.1”项下制备的DCR-PLGA微球约20 mg,精密称定,加0.9%氯化钠注射液2 mL分散均匀,置于截留分子质量为3 500 Da的透析袋内,两端扎紧后置于离心管中,加释放介质(含0.02%叠氮化钠的pH 7.4磷酸盐缓冲液)20 mL;将离心管固定于水浴振荡器中,设定温度37  $^{\circ}\text{C}$ ,转速50 r/min,进行体外释放试验。分别于1、4、8、12、24、48、96、144、192、240、360 h时取样1 mL,并立即补充等温的新鲜释放介质1 mL。供试品溶液经0.22  $\mu\text{m}$ 微孔滤膜滤过,取续滤液按“2.2.1”项下色谱条件进样测定,记录峰面积并计算药物累积释放度( $Q$ )<sup>[1]</sup>,以时间( $t, \text{h}$ )为横坐标、药物累积释放度( $Q, \%$ )为纵坐标绘制释放曲线,结果见图6。结果显示,DCR-PLGA微球360 h内 $Q$ 为(73.08  $\pm$  5.33)%,具有较好的缓释作用。DCR-PLGA微球的体外释放数据分别采用零级动力学方程、一级动力学方程、Higuchi方程和Weibull方程进行拟合,发现其符合Weibull方程,结果见表4。

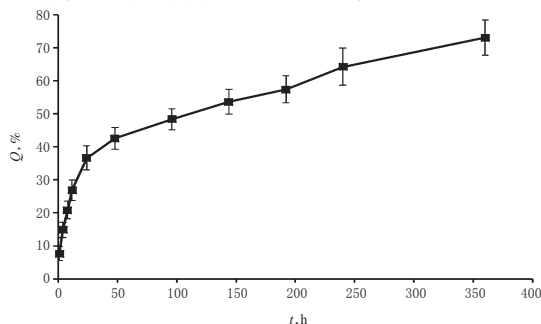


图6 DCR-PLGA微球的体外释放曲线

Fig 6 Drug release curve of DCR-PLGA microsphere *in vitro*

表4 DCR-PLGA微球体外释放数据的模型拟合结果

Tab 4 Model fitting results of drug release of DCR-PLGA microsphere *in vitro*

模型	拟合方程	$r$
零级动力学方程	$Q=0.161 4t+24.000$	0.907 1
一级动力学方程	$\ln(100-Q)=-0.003 1t+4.342 5$	0.964 4
Higuchi方程	$Q=3.379 9t^{1/2}+12.536$	0.974 9
Weibull方程	$\ln\ln[(100/100-Q)]=0.448\ln t-2.401 9$	0.992 9

## 3 讨论

乳化-溶剂挥发法是目前制备 PLGA 微球最常用的方法之一<sup>[10]</sup>。但在制备过程中,除药物的理化性质外,诸多的处方和工艺参数对微球的成型性、粒径、包封率和载药量等有较大的影响。研究发现,微球的粒径主要受搅拌速度影响,微球的成型性与 PLGA 的种类、PLGA 在有机相中的浓度以及有机相滴加和挥发的速度等因素相关<sup>[10]</sup>。因影响因素较多且较为复杂,为简化处理,本研究固定了搅拌速度、PLGA 种类、药物与聚合物的比例以及滴加速度等因素,主要考察了油水两相的体积比、PLGA 的质量浓度、PVA1788 体积分数对包封率的影响。结果显示,油水两相的体积比和 PLGA 的质量浓度为显著影响因素,随着水相体积的增加,微球固化速度加快,有利于药物的包封,但是水相体积过大则可能因剪切力降低而导致微球粒径增大;随着 PLGA 的质量浓度增加,有机相黏度增大,可减少药物从微球向外水相扩散,有利于提高药物包封率,但是其质量浓度太高则可能导致微球形态变差及粒径增加。

DCR 口服给药后在体内迅速分解为代谢产物大黄酸,而大黄酸难溶于水,胃肠道吸收差,起效缓慢,且易在肠道内转化为大黄酸蒽酮而产生泻下作用。注射方式给药可将药物直接递送至关节腔,在局部形成较高的浓度,并可减小口服给药产生的副作用。但普通注射剂给药周期短,需频繁给药,患者用药依从性差。缓释微球是将药物溶解或分散在骨架材料中制成的微粒制剂,具有提高药物稳定性、延长药物释放、减少给药频率等优势,特别是以 PLGA 为载体材料制备的微球,具有良好的生物相容性和可降解性,且可通过选择的材料类型调节药物释放速度,目前已被用于 OA 的治疗中<sup>[12]</sup>。

本研究采用乳化-溶剂挥发法将 DCR 包载于 PLGA 材料中制成 DCR-PLGA 微球,360 h 内  $Q$  为  $(73.08 \pm 5.33)\%$ , 具有较好的缓释作用,为 DCR 关节腔注射给药提供了一种新的思路。

#### 参考文献

[1] 王斌,邢丹,董圣杰,等.中国膝骨关节炎流行病学和疾病

负担的系统评价[J].中国循证医学杂志,2018,18(2):134-142.

- [2] El-SAY KM, ABD-ALLAH FI, LILA AE, et al. Diacerein niosomal gel for topical delivery: development, in vitro and in vivo assessment[J]. *J Liposome Res*, 2016, 26(1): 57-68.
- [3] 余佳,吴晓晴,孙海峰,等.大黄酸及其衍生物的生物活性研究进展[J].药学与临床研究,2008,16(2):125-128.
- [4] KONGTHARVONSKUL J, ANOTHASINTAWEE T, MCEVOY M, et al. Efficacy and safety of glucosamine, diacerein, and NSAIDs in osteoarthritis knee: a systematic review and network meta-analysis[J]. *Eur J Med Res*, 2015. DOI:10.1186/s40001-015-0115-7.
- [5] 孙先润,姚绍平,叶吉云,等.关节腔注射双醋瑞因对 SD 大鼠骨关节炎形态及 ED1 和 COL2 表达的影响[J].中国矫形外科杂志,2014,22(6):539-543.
- [6] 朱娅芳,姜丰,吴朝花,等.丹参酮 II<sub>A</sub> 微球的研制与药剂学性质表征[J].中药材,2016,39(1):138-142.
- [7] 刘国磊,王帅,王静,等.长春西汀聚乳酸-聚乙醇酸缓释微球的研制[J].中国药房,2012,23(13):1203-1206.
- [8] 苑洪忠,于文国,赵孝先,等.双醋瑞因有关物质的 HPLC 法测定[J].中国医药工业杂志,2016,47(7):459-463.
- [9] 刘斌斌,简晖,黄珊珊,等.HPLC 法测定盐酸表阿霉素-索拉非尼 PLGA 栓塞微球的载药量和包封率[J].中国药房,2017,28(21):2967-2970.
- [10] 孙美丽,班俊峰,黄思玉,等. PLGA 微球载药量和包封率的影响因素及控制[J].广东药学院学报,2011,27(6):643-648.
- [11] 车珂科,王丽娟,张如超,等.关节腔注射用雷公藤甲素 PLGA 微球的制备与体外释放研究[J].中国新药杂志,2016,25(23):2745-2749.
- [12] 夏晓君,杨振磊,荆俊丽.微球给药系统在骨性关节炎治疗中的应用[J].中国生化药物杂志,2015,35(7):185-188.

(收稿日期:2018-01-24 修回日期:2018-04-29)

(编辑:陈宏)

《中国药房》杂志——中文核心期刊,欢迎投稿、订阅