

星点设计-效应面法优选银杏内酯渗透泵控释片的制备工艺与处方^Δ

梁静阁^{1*}, 潘卫三¹, 林威¹, 薛颖娜¹, 郭迎新¹, 萧伟^{2,3}, 杨星钢^{1,3#}(1.沈阳药科大学药学院, 沈阳 110016; 2.江苏康缘药业股份有限公司, 江苏连云港 222001; 3.中药制剂过程新技术国家重点实验室, 江苏连云港 222001)

中图分类号 R283;R914 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)27-2516-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.27.07

摘要 目的: 优选银杏内酯渗透泵控释片的制备工艺, 并对其进行处方优化。方法: 以银杏内酯 A(GA)、银杏内酯 B(GB)累积释放度为考察指标, 以药层聚氧乙烯(PEO)用量、聚乙二醇(PEG)4000用量、包衣增质量为考察因素, 采用单因素试验优选制备工艺; 以 GA、GB 14 h 累积释放度、药物释放曲线的相关系数作为考察指标, 以药层 PEO 用量、PEG 4000 用量、包衣增质量为考察因素, 效应面分析法优选提取工艺。结果: 最优处方为药层 PEO 用量 211.2 mg, PEG 4000 用量 5.9 g, 包衣增质量 8.9%; GA 和 GB 实现同步恒速释放, 且 14 h 累积释放度均达 90% 以上, 实测值与预测值差异无统计学意义。结论: 所选工艺合理、可行, 可用于银杏内酯渗透泵控释片的制备。

关键词 银杏内酯; 渗透泵控释片; 星点设计-效应面法

Optimization of Preparation Technology and Formulation of Ginkgolides Osmotic Pump Controlled Release Tablets by Central Composite Design and Response Surface Method

LIANG Jing-ge¹, PAN Wei-san¹, LIN Wei¹, XUE Ying-na¹, GUO Ying-xin¹, XIAO Wei^{2,3}, YANG Xing-gang^{1,3}(1. School of Pharmacy, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China; 2. Jiangsu Kanion Pharmaceutical Co., Ltd., Jiangsu Lianyungang 222001, China; 3. State Key Laboratory of New-tech for Chinese Medicine Pharmaceutical Progress, Jiangsu Lianyungang 222001, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To optimize the preparation technology and formulation of Ginkgolides osmotic pump controlled release tablets. METHODS: The extraction technology was optimized by single factor test with the contents of ginkgolide A (GA) and ginkgolide B (GB) as index, using amount of polyoxyethylene (PEO) in drug layer, amount of PEG4000, type of penetrating agent, the amount of PEO and penetrating agent in push-layer, coating formulation, coating weight as factors. The extraction technology was optimized by response surface method with accumulative rate of GA and GB within 14 h and correlation coefficient of release curves as index using the amount of PEO in drug layer and PEG 4000 in coating solution, weight gain of coating film as factors. RESULTS: The optimized formulation was as follows: PEO 211.2 mg, PEG4000 5.9 g and weight gain of coating film 8.9%. The release rate of GA and GB were synchronous; the cumulative release of the optimal osmotic pump tablet was 90% within 14 h. There was no significant difference between measured value and the predicted one. CONCLUSIONS: The technology is reasonable and feasible, and can be used for the preparation of Ginkgolides osmotic pump controlled release tablets.

KEYWORDS Ginkgolides; Osmotic pump controlled release tablets; Central composite design-response surface

银杏内酯(Ginkgolides, GG)是传统中药银杏叶提取物的重要活性成分, 主要包括银杏内酯 A、B、C(GA、GB、GC)和白果内酯等。银杏内酯能与血小板活化因子(PAF)受体结合, 是强 PAF 拮抗药, 其中 GB 的活性最强, 被认为是最有临床应用

前景的 PAF 拮抗药, 而 GA 具有协同作用, 被广泛用于预防和治疗心脑血管疾病^[1-3]。但是, 银杏内酯在人体内的半衰期一般为 2~3 h^[4], 需要长期口服给药时, 易造成给药次数频繁, 患者适应性差。为此, 考虑将银杏内酯制备成缓控释制剂。

^Δ 基金项目: 国家科技重大专项子课题(2008ZX09402-001-4); 国家重点基础研究发展计划(973 计划)项目(No.2012CB724001); 中药制药过程新技术国家重点实验室开放基金项目(No.SKL2010Z0301)

* 硕士研究生。研究方向: 缓控释给药系统。E-mail: liangjingge0530@163.com

通信作者: 副教授, 硕士研究生导师。研究方向: 药物新剂型与中药现代化。电话: 024-23986315。E-mail: yanxg123@163.com

渗透泵控释片具有药物在体内释放速率恒定且释药不受胃肠道 pH 和食物的影响, 血药浓度平稳, 给药次数少等优点^[5-7]。因此, 笔者将银杏内酯与现代制剂技术结合起来制备成银杏内酯渗透泵控释片。在单因素试验的基础上, 采用星点设计-效应面法对银杏内酯渗透泵控释片处方进行优化, 使得 GA、GB 同步零级释放。

1 材料

1.1 仪器

LC-10ATVP型高效液相色谱仪,包括SPD-10AVP型检测器(日本岛津公司);AG245型超微量电子天平(瑞士Mettler Toledo公司);DZF-6020型真空干燥箱(上海精宏实验设备有限公司);TDP型单冲式压片机(上海第一制药机械厂);小型包衣机(上海黄海药检仪器厂);2RS-6G型智能溶出度仪(天津天大天发科技有限公司)。

1.2 药品与试剂

GA、GB对照品(中国食品药品检定研究院,批号分别为110862-201009、110863-200508);银杏内酯(江苏康缘药业有限公司,GA质量分数:42.91%,GB质量分数:49.65%);聚氧乙烯(PEO,上海卡乐康辅料有限公司);醋酸纤维素(CA,中国医药集团上海化学试剂公司);聚乙二醇4000(PEG4000,分析纯,沈阳化学试剂厂);氯化钠(天津博迪化工有限公司);硬脂酸镁(上海药用辅料厂);甲醇、异丙醇均为色谱纯。

2 方法与结果

2.1 银杏内酯渗透泵控释片的制备

将原、辅料分别过80目筛,称取处方量的原料药(每片100 mg银杏内酯),采用等量递加法与药层辅料混匀,再将助推层辅料充分混合。采用粉末直接压片法进行压片,先将含药层加入直径为10 mm浅凹冲中进行预压,再加入助推层压成渗透泵片芯。将CA和PEG4000溶于水和丙酮的混合溶剂中制成包衣液。采用包衣锅滚动包衣法,将渗透泵片芯放入包衣锅中,片床温度30~40℃,包衣液流速8 ml/min。包衣片于40℃干燥12 h,然后用直径为1.0 mm的打孔针在片的含药层(白色)表面中心位置打释药孔,即得。

2.2 体外释放度测定方法的建立

2.2.1 色谱条件 色谱柱:Diamonsil C₁₈(250 mm×4.6 mm, 4.6 μm);流动相:水-甲醇-异丙醇(70:18:12, V/V/V);检测波长:220 nm;柱温:30℃;流速:1.0 ml/min;进样量:20 μl。在上述色谱条件下,GA、GB分别在9、10 min左右出峰,理论板数按GB色谱峰计≤4 000。

2.2.2 标准曲线的制备 精密称取GA、GB对照品8.68、10.04 mg,置100 ml的量瓶中,加甲醇溶解,用流动相稀释至刻度,得混合对照品溶液。分别精密量取上述溶液0.5、1、2、3、5、7、10 ml,置10 ml量瓶中,用1%十二烷基碘酸钠(SDS)溶液稀释至刻度,得系列混合对照品溶液。精密吸取上述系列混合对照品溶液各20 μl,按“2.2.1”项下色谱条件进样测定。分别以GA、GB对照品质量浓度(c , μg/ml)为横坐标,GA、GB峰面积(A)为纵坐标,进行线性回归,得GA、GB回归方程分别为 $A_1 = 656.10c - 313.03$ ($r = 0.9998$)、 $A_2 = 608.38c - 445.59$ ($r = 0.9996$)。结果表明,GA、GB质量浓度在4.34~86.8 μg/ml、5.02~100.4 μg/ml范围内与其峰面积呈良好线性关系。

2.2.3 方法学考察 GA、GB的精密度、稳定性、加样回收率等均符合方法学要求。

2.2.4 释放度的测定 取银杏内酯渗透泵控释片,装入沉降

篮中,按2010版《中国药典》附录释放度测定第二法有关规定,以1%十二烷基硫酸钠(SDS)溶液900 ml为溶剂,转速为100 r/min,温度为(37±0.5)℃,按设定时间点取样3 ml(同时补加等温等体积的释放介质),用微孔滤膜(0.45 μm)滤过,弃去初滤液,得续滤液1 ml,作为供试品溶液。吸取供试品溶液,按“2.2.1”项下色谱条件进样测定,采用外标一点法计算药物累积释放度。

2.3 单因素试验

影响银杏内酯渗透泵控释片药物释放的因素很多,本研究仅列出对药物累积释放度影响显著的3个因素考察结果。

2.3.1 药层PEO用量对药物累积释放度的影响 固定处方中其他辅料的用量、包衣和工艺条件不变,分别考察PEO N-750用量在150、225、300 mg时对药物累积释放度的影响。结果,药层PEO的用量对药物的释放有显著影响,PEO用量越小前期药物释放越快,但是后期释药不完全。药层PEO用量对药物累积释放度的影响见图1。

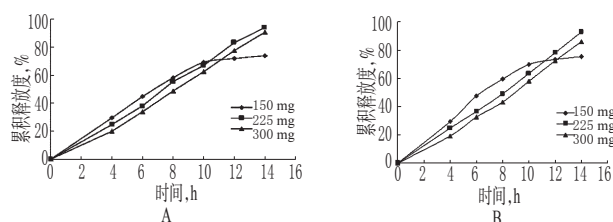


图1 药层PEO用量对药物累积释放度的影响($n=3$)

A.GA;B.GB

Fig 1 Effects of amount of PEO in drug layer on the accumulative release rate($n=3$)

A.GA;B.GB

2.3.2 PEG4000用量对药物累积释放度的影响 水溶性材料PEG可以起到致孔剂和增塑剂两方面作用^[7]。因此,本试验在固定片芯处方、包衣增质量和CA用量下,选择PEG4000作为致孔剂,考察其不同用量对药物累积释放度的影响。结果,PEG4000用量对药物累积释放度影响显著,药物随着PEG4000用量增大而释放显著加快。PEG4000用量对药物累积释放度的影响见图2。

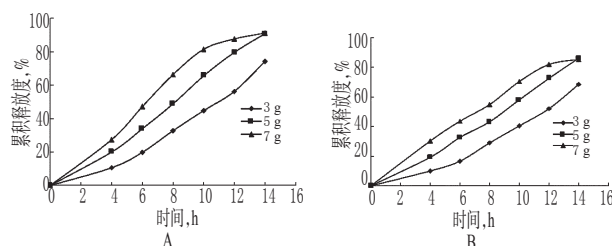


图2 PEG4000用量对药物累积释放度的影响($n=3$)

A.GA;B.GB

Fig 2 Effects of amount of PEG4000 on the accumulative release rate($n=3$)

A.GA;B.GB

2.3.3 包衣增质量对药物累积释放度的影响 固定片芯处方和工艺条件不变的情况下,以包衣膜质量(以片芯增质量计算)表示包衣膜的厚度,制备衣膜增质量为5%、7%、9%的渗透泵控释片,考察衣膜增质量对药物累积释放度的影响。结

果表明,包衣增质量对药物累积释放度有显著影响,包衣增质量越大,药物释放越慢。包衣增质量对药物累积释放度的影响见图3。

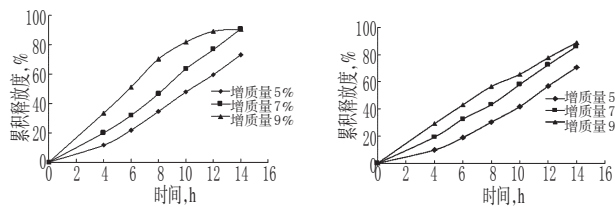


图3 包衣增质量对药物累积释放度的影响($n=3$)

A.GA;B.GB

Fig 3 Effects of weight gain of coating film on the accumulative release rate($n=3$)

A.GA;B.GB

2.4 星点设计-效应面法优选工艺

通过单因素考察结果发现,银杏内酯渗透泵控释片两组分体外释放行为均受药层PEO用量、PEG4000用量、包衣增质量3个因素影响较大。因此,以药层PEO用量(X_1)、PEG4000用量(X_2)、包衣增质量(X_3)为考察因素;渗透泵制剂的特征是零级释药,所以选择以GA14 h累积释放度 Y_1 (%)及其释放曲线相关系数 Y_2 ,GB 14 h累积释放度 Y_3 (%)及其释放曲线的相关系数 Y_4 作为考察指标。根据星点设计-效应面法原理,设计三因素五水平的试验。因素与水平见表1;星点设计-效应面试验安排与结果见表2。

表1 因素与水平

Tab 1 Factor and levels

水平	因素		
	X_1 ,mg	X_2 ,g	X_3 ,%
-1.682	100.00	3.00	4.00
-1	140.54	3.81	5.60
0	200.00	5.00	8.00
1	259.46	6.19	10.38
1.682	300.00	7.00	12.00

采用Design-Expert 7.0软件对所测得各试验数据进行处理,并对各水平进行多元非线性回归,得到二项式拟合方程如下及模型拟合方程。 $Y_1 = -32.09871 + 0.7237X_1 + 23.42205X_2 - 0.92778X_3 + 7.07107E-004X_1X_2 - 0.016263X_1X_3 + 1.50260X_2X_3 - 1.61672E-003X_1^2 - 2.84180X_2^2 - 0.41045X_3^2$ ($r=0.9062$)、 $Y_2 = 0.89481 + 2.41393E-004X_1 - 7.02896E-003X_2 + 0.019923X_3 + 1.02530E-005X_1X_2 - 1.73241E-00X_1X_3 + 1.67054E-003X_2X_3 - 2.65250E-007 \times X_1^2 - 1.17563E-003X_2^2 - 1.33766E-003X_3^2$ ($r=0.9018$)、 $Y_3 = -31.39418 + 0.43575X_1 + 23.30366X_2 + 5.24391X_3 + 0.026340X_1X_2 - 0.019357X_1X_3 + 0.60546X_2X_3 - 1.26654E-003X_1^2 - 2.50386X_2^2 - 0.46659X_3^2$ ($r=0.9113$)、 $Y_4 = 0.93144 - 7.46891E-005X_1 - 0.025058X_2 + 0.028475X_3 + 4.10122E-005X_1X_2 - 9.01561E-006X_1X_3 + 1.20208E-003X_2X_3 - 2.40428E-009X_1^2 + 2.43989E-003X_2^2 - 1.78275E-003X_3^2$ ($r=0.9223$)。方差分析结果见表3。由拟合的 r 及方差分析结果可知,4个指标采用二项式拟合效果较好。

2.5 效应面优化及预测

表2 星点设计-效应面法试验安排与结果

Tab 2 Design and results of central composite design and response surface method

序号	X_1	X_2	X_3	X_1 ,mg	X_2 ,g	X_3 ,%	Y_1 ,%	Y_2	Y_3 ,%	Y_4
1	-1	-1	-1	140.54	3.81	5.6	87.9	0.9833	80.6	0.9922
2	1	-1	-1	259.46	3.81	5.6	84.9	0.9904	71.2	0.9888
3	-1	1	-1	140.54	6.19	5.6	99	0.9578	99.8	0.9603
4	1	1	-1	259.46	6.19	5.6	91.7	0.9735	90.3	0.9855
5	-1	-1	1	140.54	3.81	10.38	66.5	0.9861	68.3	0.9869
6	1	-1	1	259.46	3.81	10.38	49.8	0.9890	40.4	0.9954
7	-1	1	1	140.54	6.19	10.38	90.1	0.9851	86.8	0.9856
8	1	1	1	259.46	6.19	10.38	78.1	0.9853	73.9	0.9887
9	-1.682	0	0	100	5	8	82.3	0.9840	88.1	0.9802
10	1.682	0	0	300	5	8	81.6	0.9917	78.2	0.9880
11	0	-1.682	0	200	3	8	72.9	0.9881	72.8	0.9906
12	0	1.682	0	200	7	8	100.6	0.9835	99.4	0.9796
13	0	0	-1.682	200	5	4	99.3	0.9482	96.4	0.9243
14	0	0	1.682	200	5	12	83.8	0.9901	80.3	0.9869
15	0	0	0	200	5	8	93.6	0.9918	92.1	0.9909
16	0	0	0	200	5	8	93.6	0.9922	90.7	0.9902
17	0	0	0	200	5	8	92.1	0.9902	89.7	0.9912
18	0	0	0	200	5	8	97.9	0.9903	89.4	0.9915
19	0	0	0	200	5	8	96.7	0.9928	90.2	0.9915
20	0	0	0	200	5	8	96	0.9895	90.3	0.9905

表3 方差分析结果

Tab 3 Analysis of variance

方差来源	Y_1		Y_2		Y_3		Y_4	
	F	P	F	P	F	P	F	P
模型	10.74	0.0005	9.1	0.0009	7.29	0.0023	4.89	0.0399
X_1	8.11	0.0170	8.97	0.0158	9.07	0.0131	5.40	0.0202
X_2	34.48	0.0002	7.91	0.0184	28.37	0.0003	4.30	0.0275
X_3	28.10	0.0003	32.41	0.0002	15.43	0.0028	10.43	0.0090
X_1X_2	0.0007	0.9795	0.16	0.7008	0.59	0.4603	0.52	0.4853
X_1X_3	1.47	0.2531	1.74	0.2161	1.27	0.2854	0.10	0.7566
X_2X_3	5.02	0.0489	6.39	0.0300	0.50	0.4963	0.72	0.4155
X_1^2	16.37	0.0023	0.38	0.5501	6.31	0.0308	0.011	0.9201
X_2^2	8.09	0.0174	1.3	0.2808	3.75	0.0817	0.24	0.6348
X_3^2	2.70	0.1313	28.91	0.0003	2.24	0.1658	12.12	0.0059

按照上述二次多项式拟合方程,固定3个变量之一为中值,采用Origin8.0软件绘制任意两因素对各评价指标的三维等高效应面图。三维等高线图的叠加后的交集区域即为最优处方的范围。三维效应面见图4~图7。

由图4、图5可知, Y_1 值随着包衣增质量的减小、PEG4000用量增加而变大,这是由于当包衣膜厚度增加,PEG4000用量变大,包衣膜变薄,衣膜上形成的孔道变多,致使片芯的吸水速度变快,药物的释放速率加快。 Y_1 值和 Y_2 值随PEO N-750用量增加,呈先增大后减小的趋势,这可能是由于GA和GB都是难溶性药物,当PEO的用量过少时,药物不能达到混悬状态,沉淀在包衣膜壳中最终释放不完全;而用量过多,单位体积药量减少,释放速度变慢的缘故。

由图6、图7可知,随着包衣增质量变小或者PEG4000用量的增加, Y_3 值逐渐变小,这是由于包衣增质量变薄或者致孔剂增多,水进入片芯的速率过快,导致药物过早释放完全,使14小时内零级释放特征不显著,线性相关性系数下降。当

PEO N-750用量较小时, Y_4 随着PEG4000的用量增加而变大, 当PEO N-750用量较大时, Y_4 随着PEG4000的用量增加而变小, 说明PEG4000用量和PEO N-750的用量对 Y_4 的作用是相互影响的。

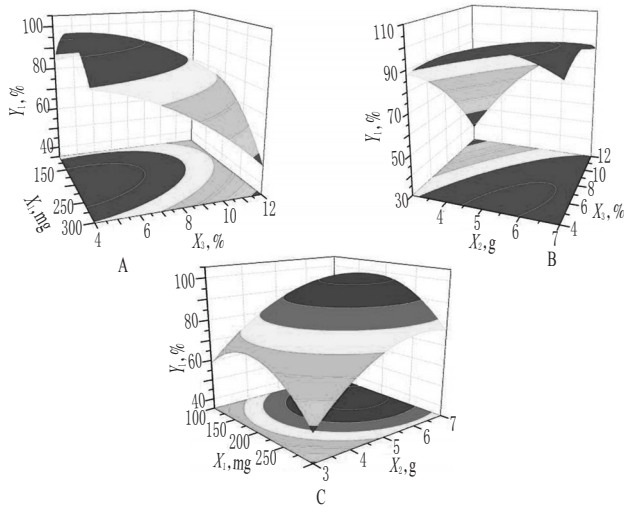


图4 以GA 14 h累积释放度为指标的三维效应面

A.药层PEO用量和包衣增质量的影响; B. PEG4000用量和包衣增质量的影响; C. 药层PEO用量和PEG4000用量的影响

Fig 4 Three-dimensional response surface with the accumulative release rate of GA in 14 h as index

A.the effect of amount of PEO and weight gain of coating film; B.the effect of amount of PEG4000 and weight gain of coating film; C.the effect of amount of PEG and amount of PEG4000

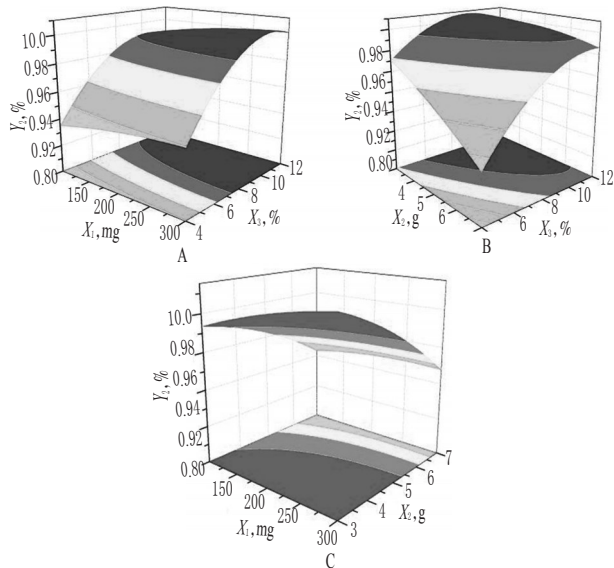


图5 以GA 14 h累积释放度释放曲线相关系数为指标的三维效应面图

A.药层PEO用量和包衣增质量的影响; B. PEG4000用量和包衣增质量的影响; C. 药层PEO用量和PEG4000用量的影响

Fig 5 Three-dimensional response surface with cumulative release release curve correlation coefficient GA in 14 h as index

A.the effect of amount of PEO and weight gain of coating film; B.the effect of amount of PEG4000 and weight gain of coating film; C.the effect of amount of PEG and amount of PEG4000

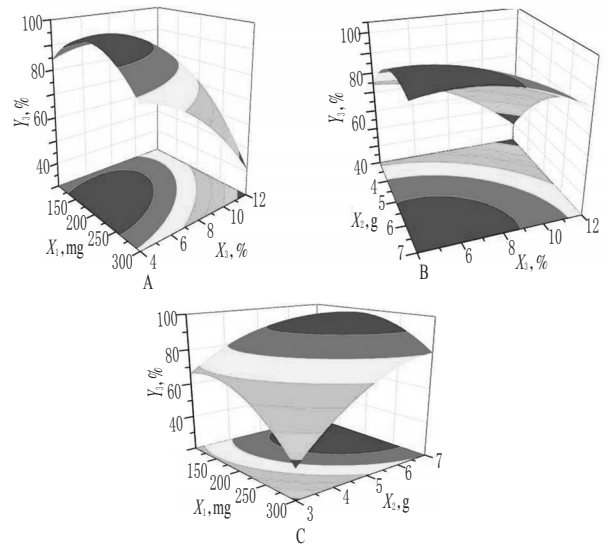


图6 以GB 14 h累积释放度为指标的三维效应面

A.药层PEO用量和包衣增质量的影响; B. PEG4000用量和包衣增质量的影响; C. 药层PEO用量和PEG4000用量的影响

Fig 6 Three-dimensional response surface with the accumulative release rate of GB in 14 h as index

A.the effect of amount of PEO and weight gain of coating film; B.the effect of amount of PEG4000 and weight gain of coating film; C.the effect of amount of PEG and amount of PEG4000

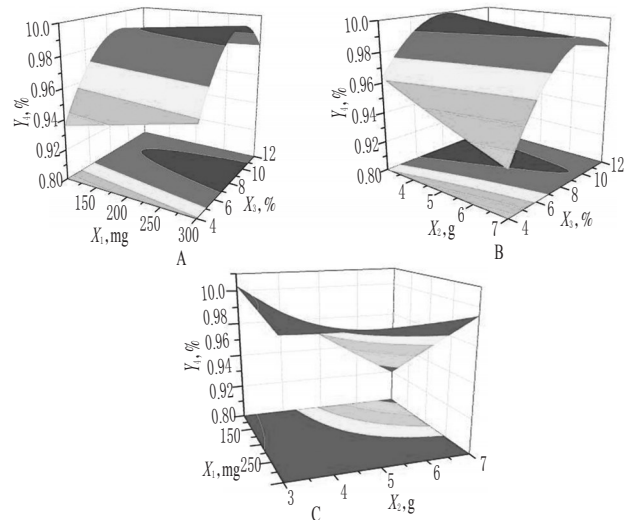


图7 以GB 14 h累积释放度释放曲线相关系数为指标的三维效应面图

A.药层PEO用量和包衣增质量的影响; B. PEG4000用量和包衣增质量的影响; C. 药层PEO用量和PEG4000用量的影响

Fig 7 Three-dimensional response surface with cumulative release release curve correlation coefficient GB in 14 h as index

A.the effect of amount of PEO and weight gain of coating film; B.the effect of amount of PEG4000 and weight gain of coating film; C.the effect of amount of PEG and amount of PEG4000

2.6 模型预测结果验证

由于GA和GB的14 h累积释放度越大, 药物最终释放越完全, Y_2 和 Y_4 的值越接近1, 证明药物释放度越恒定, 零级释药特征越显著。因此, 考察指标定为 $90\% < Y_1 < 100\%$, $0.990 <$

$Y_2 < 1, 90\% < Y_3 < 100\%, 0.990 < Y_4 < 1$, 根据 Design Expert 软件综合评价后给出的最佳处方: $X_1 = 211.2 \text{ mg}, X_2 = 5.7 \text{ g}, X_3 = 8.9\%$ 。按此处方制备 3 批渗透泵控释片, 以试验测得数值对预测值进行相关性分析, 并采用相似因子比较两组分累积释放度曲线的相似性。结果, 4 个考察指标的试验测得值和预测值的相对误差都小于 5%, 预测值与实测值很接近, 说明拟合的方程可以很好的预测实验结果和趋势。最优处方的实测值与预测值见表 4; 优化处方的药物释放曲线见图 8。

表 4 最优处方的实测值与预测值 ($\bar{x} \pm s$)

Tab 4 The measured and predicted values for the optimized formulation ($\bar{x} \pm s$)

项目	预测值	实测值	预测偏差, %
$Y_1, \%$	95.56	92.61 ± 0.89	3.08
Y_2	0.990 3	0.991 9 ± 0.003 8	0.16
$Y_3, \%$	91.45	90.07 ± 1.74	1.51
Y_4	0.991 8	0.990 3 ± 0.001 7	0.15

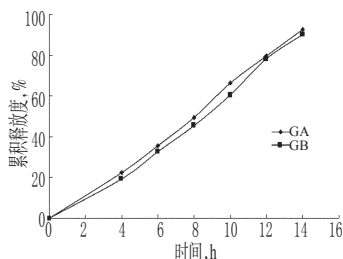


图 8 优化处方的药物释放曲线

Fig10 The release profile of drug in the optimized formulation

由图 8 可知, GA 和 GB 释放曲线线性良好, 呈现零级释放, 14 h 累积释放度均大于 90%, 达到了控释目的。采用相似因子 f_2 法^[8]对最终处方 GA 和 GB 的释放度曲线进行相似性评价, 得到 $f_2 = 71.23$, 说明 GA 和 GB 的释放曲线之间相似性较好, 达到了两个指标成分同步释放的要求。

3 讨论

由于两组分的溶解度存在差异, 即 GB 的溶解度比 GA 小, 会产生组分间释药速率不同步。在试验中发现, 加大药层 PEO 的用量可以改善组分间释药速率的差异。试验发现当 PEO 的用量较低时, GB 的释药速度明显低于银杏内酯 A; 但当 PEO N-750 的用量达到 200 mg 以上时, 两组分的释药速度基本同步。原因可能是 PEO 用量加大能够使药物充分的达到混悬状态, 随着 PEO 的释放而同步释放。

星点设计是多因素五水平的试验设计, 是在二水平析因设计的基础上加上极值点和中心点构成的, 适合线性和非线性方程拟合, 与正交设计与均匀设计相比更简化, 试验精度更高^[9-10]。本研究采用了星点设计-效应面法对银杏内酯渗透泵控释片处方进行优选, 用多指标综合考察, 得到最优处方; GA 和 GB 的 14 h 累积释放度都达到 90% 以上, 且释放符合零级释药的要求, 实现了 GA 和 GB 两组分同步释放的目的。通过处方验证表明, 所拟合的方程具有很好的预测性, 同时可为多组分中药渗透泵制剂的研究奠定基础。

参考文献

- [1] 章红燕, 侯桂兰, 何福根. 银杏叶总黄酮和银杏内酯对心脑血管作用的研究进展[J]. 浙江临床医学, 2008, 10(4): 543.
- [2] 聂珍贵, 梁翠因. 银杏内酯 B 防治脑缺血的研究进展[J]. 中国药房, 2012, 23(3): 282.
- [3] Hu YY, Huang M, Dong XQ, et al. Ginkgolide B reduces neuronal cell apoptosis in the hemorrhagic rat brain: possible involvement of Toll-like receptor 4/nuclear factor-kappa B pathway[J]. J Ethnopharmacol, 2011, 37(3): 1462.
- [4] 付艳. 银杏内酯 PELGE 纳米粒的研究[D]. 成都: 四川大学, 2007.
- [5] 黄涛, 孙燕燕, 林宏, 等. 中药口服渗透泵制剂的研究进展[J]. 现代药学与临床, 2012, 27(6): 642.
- [6] 钱亚琴, 刘汉清, 庄炜, 等. 中药缓释、控释制剂的研究进展[J]. 广西中医学报, 2004, 7(3): 79.
- [7] 孙光美. 大剂量难溶性药物非诺贝特渗透泵控释制剂的研究[D]. 沈阳: 沈阳药科大学, 2009.
- [8] Shah VP, Tsong Y, Sathe P, et al. In vitro dissolution profile comparison-statistics and analysis of the similarity factor, f_2 [J]. Pharm Res, 1998, 15(6): 889.
- [9] 邱颖, 朱玲, 孙晓英. 星点设计-效应面优化法与正交设计和均匀设计的比较及其在药剂研究中的应用[J]. 海峡药学, 2011, 23(2): 18.
- [10] 刘艳杰, 项荣武. 星点设计效应面法在药学实验中的应用[J]. 中国现代应用药学杂志, 2007, 24(6): 455.

(收稿日期: 2013-09-16 修回日期: 2013-11-21)

国家卫生和计划生育委员会印发《关于进一步加强麻疹疫情防控工作的通知》

本刊讯 为进一步做好全国麻疹疫情防控工作, 国家卫生和计划生育委员会近日印发了《关于进一步加强麻疹疫情防控工作的通知》, 要求各地要夯实预防接种工作, 提高麻疹疫苗接种率和接种及时性; 认真组织开展监测工作, 提高监测

质量; 有关单位协调配合, 做好疫情报告和处置工作; 开展风险评估, 及时处置麻疹疫情; 加强组织管理, 对工作中的问题及时整改。