

吡罗昔康原料晶型对片剂溶出度的影响研究

谭菊英, 黄丽丽, 孙煜, 何虹, 朱建萍, 戴向东

(广西食品药品检验所, 南宁 530021)

摘要 **目的:** 研究吡罗昔康原料及其在片剂中的晶型特征, 并探讨不同晶型对吡罗昔康原料、片剂溶出度的影响。**方法:** 通过差示扫描量热分析(DSC)、傅里叶红外光谱(FTIR)、粉末X射线衍射谱(PXRD)测定吡罗昔康原料的晶型; 通过近红外光谱(NIR)使用相关系数模型快速筛查吡罗昔康片的原料晶型; 使用光纤溶出仪测定不同晶型原料的固有溶出速率及不同晶型原料片剂的溶出度。**结果:** 目前市场上吡罗昔康原料主要存在2种晶型; 不同晶型的吡罗昔康原料固有溶出速率存在差异, 不同原料晶型片剂溶出度亦有一定差异。**结论:** 吡罗昔康P II晶型与P I晶型相比, 溶出行为更优, 晶型的测定为吡罗昔康的质量控制提供了科学依据。

关键词: 吡罗昔康; 晶型; 差示扫描量热法; 傅里叶红外光谱法; 粉末X射线衍射法; 近红外光谱法

中图分类号: R 917

文献标识码: A

文章编号: 0254-1793(2017)03-0550-08

doi: 10.16155/j.0254-1793.2017.03.28

Characterization of crystal form of piroxicam and its impacts on dissolution in tablets

TAN Ju-ying, HUANG Li-li, SUN Yu, HE Hong, ZHU Jiang-ping, DAI Xiang-dong

(Guangxi Institute for Food and Drug Control, Nanning 530021, China)

Abstract **Objective:** To investigate the polymorphic forms of piroxicam and its influence of polymorphism on dissolution profile in tablets. **Methods:** The crystal forms of piroxicam were measured and analyzed by differential scanning calorimeter(DSC), Fourier transform infrared spectroscopy(FTIR) and X-ray powder diffractometer(PXRD); the correlation coefficient model was applied for rapid screening of the crystal form of API in piroxicam tablets by near-infrared spectroscopy(NIR); the intrinsic dissolution rates of different crystal forms of piroxicam as well as the dissolution rates of piroxicam tablets were investigated. **Results:** Two different crystal forms of piroxicam were observed; differences of intrinsic dissolution rate and dissolution rate of tablets between various polymorphic forms were confirmed. **Conclusion:** Piroxicam of polymorphic form P II has better solubility compared with the form P I, and crystal form investigation provide a scientific evidence for the specification setting of piroxicam and dosage forms.

Keywords: piroxicam; crystal form; DSC; FTIR; PXRD; NIR

吡罗昔康是昔康类非甾体消炎镇痛药,广泛用于类风湿性关节炎、骨关节炎、急性痛风等疾病,对痛经、牙痛、术后疼痛、骨骼肌肉疾病和运动损伤等引起的疼痛有很好的镇痛效果^[1]。目前已不再作为首选药物使用^[2]。吡罗昔康原料及片剂质量标准收载于中国药典 2015 年版二部^[3], BP 2015^[4]及 JP 16^[5]亦有收载。据文献报道^[6],吡罗昔康至少存在 P I、P II 和 PM 这 3 种晶型,吡罗昔康的不同晶型可通过不同溶剂重结晶而得到^[7]。从吡罗昔康原料生产厂家提供的资料及文献^[8]了解,目前吡罗昔康原料合成工艺使用了重结晶工艺。由于药物的晶型与药品质量等特性相关^[9-12],鉴于目前吡罗昔康片在我国的使用率仍较高(2015 年国家抽检评价在全国 31 个省市均能抽到样品),且目前对吡罗昔康晶型与疗效等的关系研究较少,故本文参照仿制药晶型研究的技术指导原则^[13]及药品晶型研究及晶型质量控制指导原则^[14]拟使用红外光谱、粉末 X-射线衍射、差示扫描量热分析测定吡罗昔康原料的晶型,通过近红外光谱,利用相关系数模型快速筛查吡罗昔康片的原料晶型,考察晶型与溶出度的关系等,为吡罗昔康的质量控制提供科学依据。

1 样品、试药和仪器、方法

1.1 样品、试药 吡罗昔康原料及片剂均来自 2015 年国家抽检评价收集到的样品,其中原料来自 3 个原料生产厂家共 7 批,吡罗昔康片来自于 14 个制剂厂家共 138 批。样品信息见表 1、2。实验中使用的溴化钾为光谱纯,水为纯化水,其余试剂均为分析纯。

表 1 吡罗昔康原料信息

Tab. 1 Piroxicam raw material information

编号 (No.)	生产企业 (manufacturer)	批号 (lot No.)
1	开封制药 (集团) 有限公司 [Kaifeng Pharmaceutical (Group) Co., Ltd.]	201402012
2		201404025
3		201310040
4	精华制药集团南通有限公司 (Nantong Jinghua Pharmaceutical Co., Ltd.)	PRX150101
5		PRX150303
6	山东东方明药业集团股份有限公司 (Shandong Fangming Pharmaceutical Group Co., Ltd.)	150603
7		140604

表 2 吡罗昔康片剂信息表

Tab. 2 Information sheet for piroxicam tablets

编号 (No.)	生产企业 (manufacturer)	批数 (batch quantity)
1	安徽济丰药业有限公司 (Anhui Jifeng Pharmaceutical Co., Ltd.)	4
2	广州康和药业有限公司 (Guangzhou Kanghe Pharmaceutical Co., Ltd.)	1
3	江苏瑞年前进制药有限公司 (Jiangsu Ruinian Advance Pharmaceutical Co., Ltd.)	4
4	开封制药 (集团) 有限公司 [Kaifeng Pharmaceutical (Group) Co., Ltd.]	3
5	辽源市迪康药业有限责任公司 (Liaoyuan City Dikang Pharmaceutical Limited Liability Company)	5
6	辽源市真雨药业有限公司 (Liaoyuan City Zhenyu Pharmaceutical Co., Ltd.)	1
7	山东东方明药业集团股份有限公司 (Shandong Fangming Pharmaceutical Group Co., Ltd.)	34
8	山西利丰华瑞制药有限责任公司 (Shanxi Li & Fung Huarui Pharmaceutical Co., Ltd.)	2
9	山西省临汾健民制药厂 (Shanxi Linfen Jianmin Pharmaceutical Factory)	13
10	山西云鹏制药有限公司 (Shanxi Yunpeng Pharmaceutical Co., Ltd.)	47
11	上海金不换兰考制药有限公司 (Shanghai Jinbuhuan Lankao Pharmaceutical Co., Ltd.)	9
12	上海信谊药厂有限公司 (Shanghai Xinyi Pharmaceutical Co., Ltd.)	3
13	西安天一秦昆制药有限责任公司 (Xi'an Tianyi Qinkun Pharmaceutical Co., Ltd.)	8
14	重庆和平制药有限公司 (Chongqing Heping Pharmaceutical Co., Ltd.)	4

1.2 粉末 X 射线衍射 (PXRD) 分析 仪器: 德国 Bruker XRD Phaser 2 型粉末 X 射线衍射仪。测定条件: CuK α 辐射, 石墨单色器, 管压 40 kV, 管流 40 mA, 扫描范围 6~45°, 扫描时间 0.2 s, 步长 0.05°, 发散狭缝 0.6 mm, 接收狭缝 8 mm。

1.3 傅里叶红外光谱 (FTIR) 分析 仪器: 美国 Thermo Nicolet FT-I R 6700 傅立叶变换红外光谱仪, 溴化钾压片法测定, 扫描范围为 4 000~400 cm⁻¹。

1.4 差示扫描量热 (DSC) 分析 仪器: 美国 TA

Q200 差示扫描量热仪。测定条件: 氮气流 $50 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$, $40 \mu\text{L}$ 铝坩埚, 升温速率为 $5 \text{ }^{\circ}\text{C} \cdot \text{min}^{-1}$, 升温范围 $45 \sim 250 \text{ }^{\circ}\text{C}$ 。

1.5 近红外建模快速筛查原料和片剂的晶型 仪器: 德国布鲁克 Matrix-F, 测定光谱时所用仪器的自检方法(XPM)与 SFDA 的药品检验 XPM 一致, 光谱扫描范围为 $12\,000 \sim 4\,000 \text{ cm}^{-1}$, 分辨率为 8 cm^{-1} , 扫描次数 32 次。

1.6 原料固有溶出速率的测定 参照美国药典 <1087> 中原料溶出速率的测定^[15], 使用普通口服固体制剂溶出度实验技术指导原则^[16] 中溶出介质条件开展原料固有溶出速率测定工作。仪器: 富科思 FODT-101 光纤药物溶出度实时测定仪; 溶出介质: 水、pH 4.0 醋酸盐缓冲液(参照溶出度一致性评价指导原则中的相关方法介质配制)、pH 1.0 盐酸溶液、pH 6.8 磷酸盐缓冲液(参照美国药典配制), 介质体积 700 mL ; 压模规格: 直径 8 mm ; 压模条件:

压力 150 kg , 每次压 2 min , 压 3 次; 溶出条件: 转盘法, 转速 $300 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$, 温度 $37.0 \text{ }^{\circ}\text{C}$; 检测波长: 水 355 nm , 醋酸盐 362 nm , pH 1.0 盐酸溶液 335 nm , 磷酸盐 354 nm ; 参比波长: 550 nm ; 探头规格: 1 mm ; 对照品溶液质量浓度: 用相应介质制成 $32 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$; 记录时间 $1\,200 \text{ min}$ 。

1.7 片剂溶出速率的测定 仪器: 富科思 FODT-601FX 光纤溶出度测定仪, 中国药典 2015 年版第二法(桨法); 介质: 水 900 mL ; 转速 $50 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$, 温度 $37.0 \text{ }^{\circ}\text{C}$; 测定波长 335 nm ; 参比波长 550 nm ; 测定时间点: $5, 10, 15, 30, 45, 60 \text{ min}$, 探头规格: 2 mm ; 对照品溶液浓度: $11 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。

2 结果

2.1 粉末 X 射线衍射分析 采用粉末 X 射线衍射法对 7 批吡罗昔康原料测定分析, 通过与参考文献[6]对比, 6 批为 P I 晶型, 1 批为 P II 晶型。结果见图 1, 表明, P I 和 P II 晶型样品的粉末 X 射线衍射

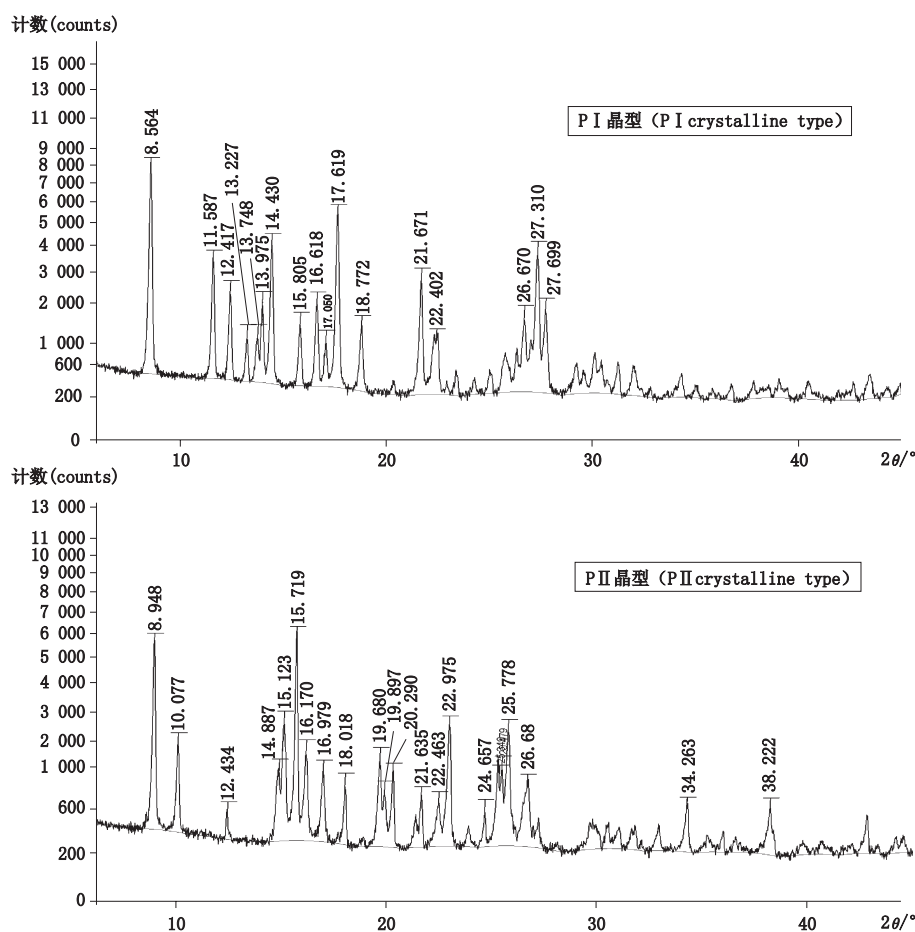


图 1 吡罗昔康粉末 X 射线衍射分析图谱

Fig. 1 PXRD spectrograms of piroxicam

图存在明显差异:P I 晶型的特有 2θ 角峰为 11.587° 、 13.227° 、 17.619° 、 18.772° 、 27.310° 、 27.699° , P II 晶型的特有 2θ 角峰为 10.077° 、 19.680° 、 19.897° 、 20.290° 、 22.976° 、 34.263° 、 38.222° 。

2.2 傅里叶红外光谱测定 2 种晶型样品的测定图谱见图 2,表明两晶型在 $4\ 000\sim 440\text{ cm}^{-1}$ 内的吸收峰位

置及强度存在差异:P I 晶型样品峰 $3\ 337\text{ cm}^{-1}$ 、 $1\ 250\sim 1\ 300\text{ cm}^{-1}$ 为较尖锐峰, $820\sim 830\text{ cm}^{-1}$ 为单峰; P II 晶型样品峰 $3\ 392\text{ cm}^{-1}$ 、 $1\ 250\sim 1\ 300\text{ cm}^{-1}$ 为较钝峰, $820\sim 830\text{ cm}^{-1}$ 为双峰, $750\sim 800\text{ cm}^{-1}$ 两峰相对强度与 P I 不同; P I 晶型在 650 cm^{-1} , P II 晶型在 630 cm^{-1} 各有一峰

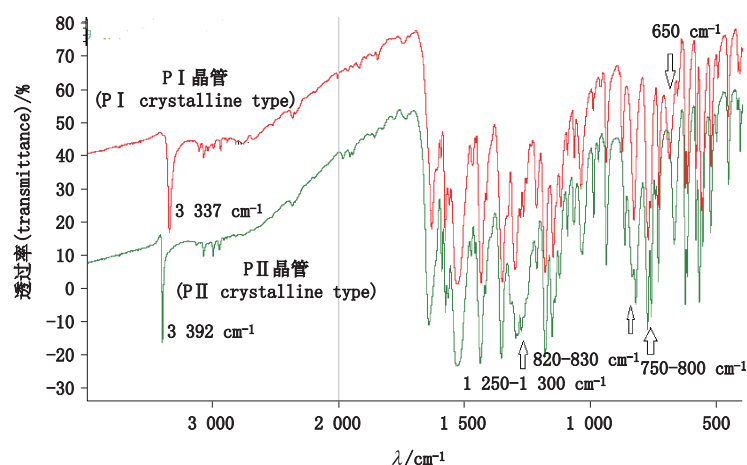


图 2 吡罗昔康傅里叶红外光谱图谱

Fig. 2 FTIR spectrograms of piroxicam

2.3 差示扫描量热分析 P I 晶型和 P II 晶型的差示扫描量热分析曲线也明显不同(图 3), P I 晶型为单吸热峰,峰顶点温度 201.25°C , 熔融焓 $108.6\text{ J}\cdot\text{g}^{-1}$;

P II 晶型为 2 个吸热峰,峰顶点温度分别为 197.90°C 、 201.06°C , 熔融焓为 63.31 、 $58.71\text{ J}\cdot\text{g}^{-1}$ 。

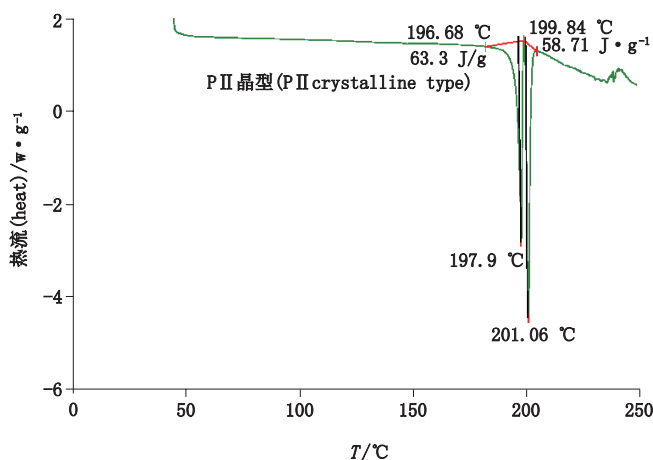
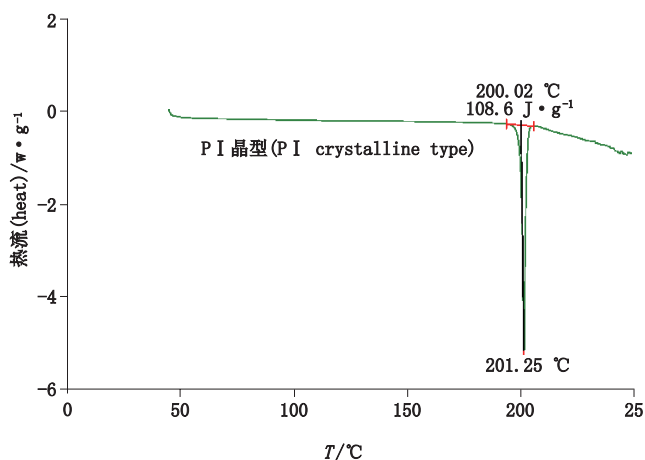


图 3 吡罗昔康差示扫描量热图谱

Fig. 3 DSC spectrograms of piroxicam

2.4 近红外测定 结合原料的 X 射线衍射图谱,利用 OPUS 软件对 7 批吡罗昔康原料进行聚类分析,确认 1 批为 P II 晶型;5 批为 P I 晶型;1 批原料光谱兼有 2 种晶型的特征峰,以 P I 晶型特征峰为主,其性质特点也接近 P I 晶型样品,推测该批原料为

在 P I 晶型中混有少部分 P II 晶型的样品。原料红外测定图谱见图 4。原料二阶导数处理图谱见图 5,不同晶型光谱经二阶导数处理后在 $9\ 900\sim 9\ 600$ 、 $9\ 200\sim 8\ 700$ 、 $8\ 300\sim 7\ 600$ 、 $6\ 850\sim 6\ 300$ 、 $4\ 900\sim 4\ 450\text{ cm}^{-1}$ 处看到明显差异。

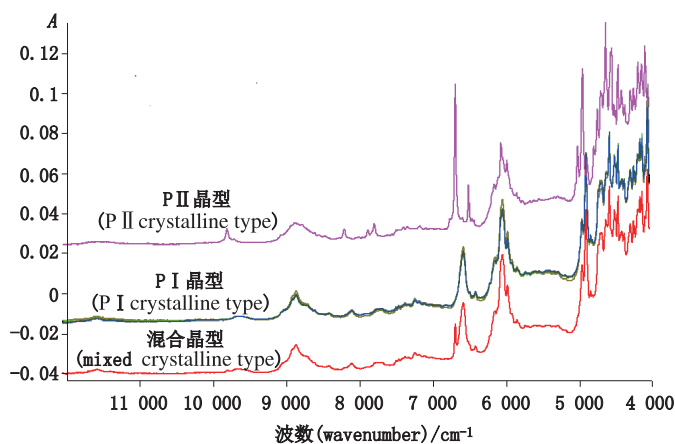


图4 吡罗昔康原料近红外光谱图

Fig. 4 NIR spectrograms of piroxicam

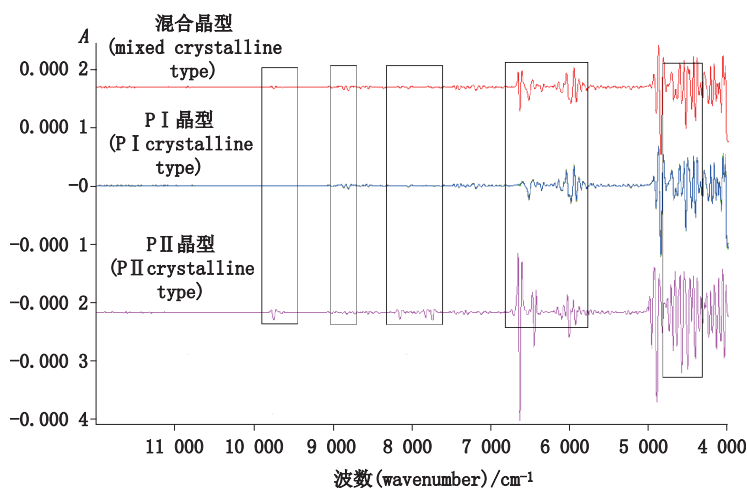


图5 吡罗昔康原料近红外光谱图(经二阶导数处理)

Fig. 5 NIR spectrograms of piroxicam (processed by the second derivative)

经过比较吡罗昔康原料、片剂的近红外图谱,结合吡罗昔康原料晶型研究的结果,可将吡罗昔康片的 NIR 图谱大致分为 3 类: A 类为使用 P I 晶型原料的制剂, B 类为使用 P II 晶型原料的制剂, C 类为使用混晶原料的片剂。3 类图谱片剂与原料共同特征谱段见表 3。

表 3 吡罗昔康原料和片剂的共同特征谱段

Tab. 3 Common characteristic spectrum of piroxicam and its tablets

晶型 (crystalline type)	谱段 (spectrum)
P I	8 000~8 100, 6 600~6 480, 6 050~5 960 钝峰 (blunt peak), 4 830~4 880, 4 580~4 530 cm^{-1}
P II	9 800~9 700, 8 200~8 100, 7 860~7 700, 6 700~6 600, 6 480~6 440, 6 050~5 960 尖峰 (tip peak), 5 000~4 800, 4 620~4 450 cm^{-1}

鉴于图谱明显的峰形差异,用相关系数法,建立 2 个模型配合筛查制剂中的原料晶型,建模参数见表 2。

模型的验证:用剩余企业的样品去验证模型的可靠性,结果显示,采用混晶原料以及 P I 晶型的样品,在 $6\,700\sim6\,600\text{ cm}^{-1}$ 处都有 1 个小峰,模型 1 能够成功筛选出来;而模型 2 则能够成功识别 P II 晶型的药物。因此,可以看出这 2 个模型质量很好,能准确识别样品的晶型。

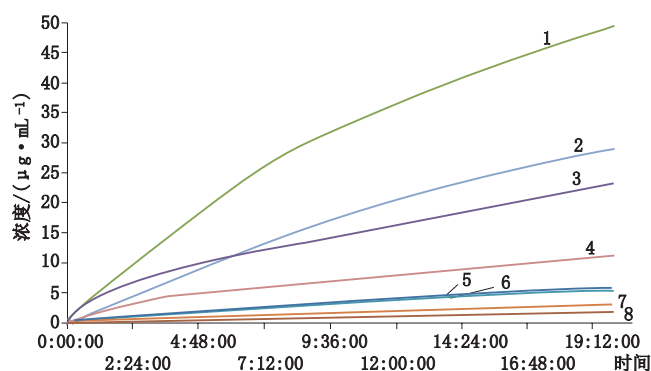
利用以上 2 个模型,对 138 批片剂进行区分,预测结果表明:使用 P I 晶型原料的片剂有 109 批,使用 P II 晶型原料的片剂有 10 批,使用混晶原料的片剂有 19 批。

2.5 原料固有溶出速率的测定 经测定,来自同一厂家生产的不同晶型原料固有溶出速率曲线见图 6,结果表明,PI 晶型溶出速率小于 PII 晶型。

表 4 吡罗昔康片相关系数模型参数

Tab. 4 Parameters of correlation coefficient model of piroxicam tablets

模型参数 (parameter)	模型 1 (model 1)	模型 2 (model 2)
参与建模企业 (manufacturer)	C	B
建模光谱 (spectrogram)	1 批共 1 张原始光谱 (1 original spectrum of 1 batch)	3 批共 18 张原始光谱 (18 original spectrum of 3 batches)
光谱预处理方法 (pretreatment method)	二阶导数法 (second derivative method)	二阶导数法 (second derivative method)
光谱谱段 (spectrum)	6 675~ 6 625 cm^{-1}	9 800~9 720, 8 180~8 140, 7 860~7 720, 6 700~6 600, 6 480~6 440, 6 100~5 980, 4 995~4 960, 4 850~4 800, 4 620~4 450 cm^{-1}
平滑点数 (smoothing point)	13	21
设定阈值 (threshold)/%	99	99



P II 晶型 (crystalline type P II): 1. 磷酸盐缓冲液 (phosphate buffer) 2.0.1 mol·L⁻¹ 盐酸溶液 (hydrochloric acid solution) 5. 醋酸盐缓冲液 (acetate buffer) 6. 水 (water)

P I 晶型 (crystalline type P I): 3. 磷酸盐缓冲液 (phosphate buffer) 4.0.1 mol·L⁻¹ 盐酸溶液 (hydrochloric acid solution) 7. 水 (water) 8. 醋酸盐缓冲液 (acetate buffer)

图 6 吡罗昔康原料固有溶出速率溶出曲线图谱

Fig. 6 Profile of intrinsic dissolution rate of different crystalline type of piroxicam

2.6 不同晶型片剂溶出速率的测定 根据近红外光谱筛选结果,对 A (山西省临汾健民制药厂)、B (上海金不换兰考制药有限公司) 厂的 PI、PII 晶型原料的片剂各 3 批测定溶出曲线,将各晶型的测定结果取均值后绘制时间-溶出量曲线图,见图 7;结果表明 P I 晶型片剂溶出速率小于 P II 晶型, A 厂两晶型之

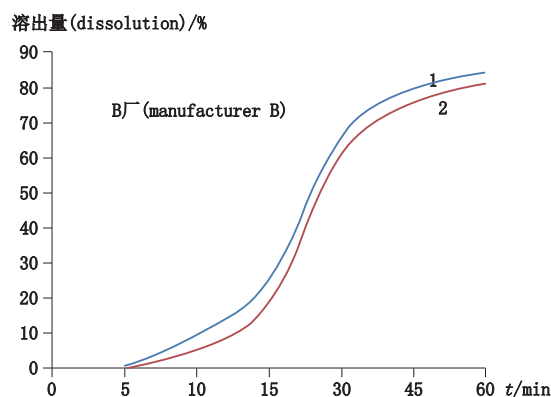
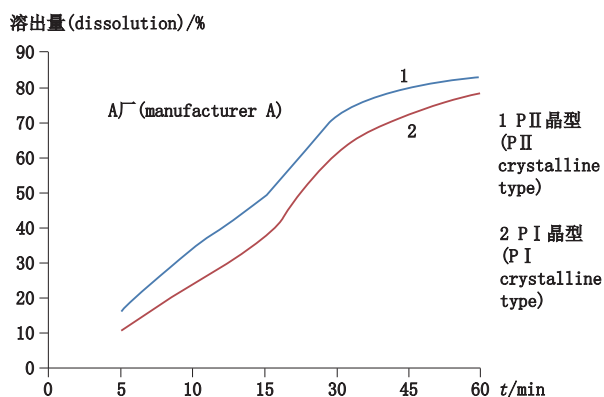


图 7 不同晶型片剂溶出曲线图谱

Fig. 7 dissolution profile map of different crystalline types of tablets

间的差距大于 B 厂,具体见表 5,原因可能与 B 厂的处方中使用了十二烷基硫酸钠、聚山梨酯 80 等表面活性剂的助溶作用有关。

3 讨论

3.1 红外图谱的测定 在实验过程中,发现中国食品药品检定研究院提供的吡罗昔康对照品 (批号 100177-200603) 与对照图谱 (药品红外光谱集第一

卷 (1995)) 188 图) 不一致,对照品为 P I 晶型,对照图谱为 P II 晶型;中国药典 2015 年版吡罗昔康红外光谱鉴别仍规定与对照的图谱 (药品红外光谱集第一卷 (1995)) 188 图) 一致;而 BP 2015^[4] 及 JP 16^[5] 红外图谱的鉴别项中均规定应与对照品图谱一致,如有差异,样品和对照品分别用二氯甲烷溶解,于水浴上蒸干后试验;故建议中国药典进行修订。

表 5 不同晶型片剂溶出度测定结果 (%)
Tab. 5 The test results of dissolution of different
crystalline types of piroxicam tablets

厂家 (manufacturer)	时间 (time)/ min	5	10	15	30	45	60
A	PI 晶型 (PI crystalline type)	11.0	24.5	37.5	61.6	72.4	78.4
	P II 晶型 (P II crystalline type)	17.0	34.4	49.2	71.8	79.6	83.1
B	PI 晶型 (PI crystalline type)	0.4	5.5	19.8	61.6	75.9	81.5
	P II 晶型 (P II crystalline type)	1.0	9.5	25.8	66.6	79.7	84.4

3.2 残留溶剂 1, 2- 二氯乙烷的测定 在对吡罗昔康原料药的残留溶剂进行研究时,发现 1 批晶型为 P II 的原料药中检出一类溶剂 1, 2- 二氯乙烷。利用上述模型对 138 批吡罗昔康片的预测结果,对 10 批使用 P II 晶型原料的片剂及 19 批使用混晶原料的片剂进行残留溶剂测定并使用气质联用法进行确证。方法:使用公司安捷伦 6890N 气相色谱仪(配备安捷伦 5975C 质谱检测器、安捷伦化学工作站、COLINTECH 顶空进样装置),DB-225 毛细管柱(30 m × 0.25 mm × 0.25 μm);柱温:程序升温(40 ℃维持 2 min,以 2 ℃ · min⁻¹ 的升温速率升至 70 ℃,再以 60 ℃ · min⁻¹ 升温速率升至 200 ℃维持 3 min);进样口温度:210 ℃;分流比:10:1;载气:氮气,流速 1.0 mL · min⁻¹;顶空瓶平衡温度及平衡时间:90 ℃,30 min;进样量:1.0 mL;离子源温度:230 ℃;四极杆温度:150 ℃;质子进样口温度:280 ℃;1, 2- 二氯乙烷特征离子:*m/z* 62、49、98、27。对照品溶液:使用二甲基亚砜配制质量浓度为 0.26、0.52、1.30、2.60、3.90 μg · mL⁻¹ 的溶液,即得,精密量取 1 mL 置于 20 mL 顶空瓶中,加盖密封;原料供试品溶液:取吡罗昔康原料 0.1 g,置于 20 mL 顶空瓶中,加入二甲基亚砜 1.0 mL,加盖密封,摇匀,即得;片剂供试品溶液:取相当于吡罗昔康 50 mg 的药品粉末,置于 20 mL 顶空瓶中,加入二甲基亚砜 1.0 mL,加盖密封,摇匀,即得。结果使用 P II 晶型原料的片剂中均检出一类溶剂 1, 2- 二氯乙烷,使用混晶原料的片剂中

有 3 批检出 1, 2- 二氯乙烷,检测结果较好地验证了近红外模型的筛查结果。

3.3 结论 本文经使用 X 射线衍射等方法测定,确定了目前市场上使用的吡罗昔康原料存在 P I、P II 2 种晶型,主要为 P I 晶型。将 P I 晶型与 P II 晶型进行比较,固有溶出速率较低,熔点较高,说明 P I 晶型应为吡罗昔康的稳定型晶型。本文的研究为吡罗昔康的质量控制提供了科学依据。

参考文献

- [1] 徐积恩,刘松林. 昔康(Oxicam)类非甾体消炎镇痛药的现状和动向[J]. 药学进展, 1992, 16(1): 20
XU JN, LIU SL. Situation and trends of non-steroidal anti-inflammatory analgesic of meloxicam (Oxicam) [J]. Prog Pharm Sci, 1992, 16(1): 20
- [2] 国家食品药品监督管理局修订吡罗昔康全身给药制剂说明书[J]. 中国药事, 2009, 23(3): 213
Revised instructions for systematic administration of piroxicam to the state food and drug administration. [J]. Chin Pharm Aff, 2009, 23(3): 213
- [3] 中国药典 2015 年版. 二部[S]. 2015: 469
ChP 2015. Vol II [S]. 2015: 469
- [4] BP 2015. Vol II [S]. 2015: 603
- [5] JP 16 [S]. 2011: 1261
- [6] 刘巍. 固体核磁技术在药物多晶型研究中的作用[D]. 兰州: 兰州大学化学化工学院, 2011
LIU W. Structural Studies of Polymorphs of Pharmaceutical Compound Using Solid-State NMR Spectroscopy [D]. Lanzhou: College of Chemistry and Chemical Engineering, Lanzhou University, 2011
- [7] 赵会英,苏德森,胡愈,等. 吡罗昔康多晶型的制备及其热稳定性[J]. 沈阳药科大学学报, 2000, 17(2): 101, 113
ZHAO HY, SU DS, HU Y, et al. Preparation and thermal stability of the crystalline form of piroxicam [J]. J Shenyang Pharm Univ, 2000, 17(2): 101, 113
- [8] 付金广. 吡罗昔康工艺的改进[J]. 山东化工, 2013, 42(9): 19
FU JG. Improvement of piroxicam synthesis [J]. Shandong Chem Ind, 2013, 42(9): 19
- [9] 陈桂良,李君婵,彭兴盛,等. 药物晶型及其质量控制[J]. 药物分析杂志, 2012, 32(8): 1503
CHEN GL, LI JC, PENG XS, et al. Drug polymorphism and its quality control [J]. Chin J Pharm Anal, 2012, 32(8): 1503
- [10] 陈华,赵文,毛睿,等. 2 种晶型利福平制剂之间溶出曲线的差异[J]. 药物分析杂志, 2013, 33(5): 881
CHEN H, ZHAO W, MAO R, et al. Differences of dissolution profiles between two crystalline types of fixed dose combinations of rifampin [J]. Chin J Pharm Anal, 2013, 33(5): 881

- [11] 王建,曾红霞,陈悦. 罗红霉素晶型分析与溶解速率、溶出度的关系[J]. 中国现代应用药学, 2013, 30(10): 1094
WANG J, ZENG HX, CHEN Y. Relationship of roxithromycin crystal types, dissolution rates and dissolution[J]. Chin J Mod Appl Pharm, 2013, 30(10): 1094
- [12] 郝甜媛,刘欢,陈常青. 晶型转化对药物稳定性的影响研究进展[J]. 现代药物与临床, 2013, 28(3): 457
HAO TY, LIU H, CHEN CQ. Advances in study on influence of crystal transformation on drug stability[J]. Chin J Mod Appl Pharm, 2013, 28(3): 457
- [13] 仿制药晶型研究的技术指导原则[EB/OL]. [2009-6] [2015-8-16]. <http://www.cde.org.cn/guide.do?method=showGuide&id=210>
Technical Guidelines for the Study of Generic Drug Crystal Forms [EB/OL]. 2009-6 [2015-8-16]. <http://www.cde.org.cn/guide.do?method=showGuide&id=210>
- [14] 中国药典 2015 年版 . 四部[S]. 2015: 371
ChP 2015. Vol IV [S]. 2015: 371
- [15] USP 34-NF 29[S]. 2011: 609
- [16] 普通口服固体制剂溶出度试验技术指导原则[EB/OL]. [2015-2-5] [2015-8-15]
Technical Guidelines for Dissolution Testing of Common Oral Solid Preparations [EB/OL]. 2015-2-5 [2015-8-15]. <http://www.cde.org.cn/zdyz.do?method=largePage&id=236>

(本文于 2016 年 3 月 21 日收到)

《药物分析杂志》编辑部声明

本刊采用在线投稿系统,作者稿件一经本刊审核通过,确定录用,可优先数字出版,同时被中国学术期刊网络出版总库等数据库收录,进入因特网提供信息服务,并通过本刊在线系统等实现全文查询。本刊所付稿酬包含刊物内容上网服务报酬,不再另付。

本刊未委托其他任何机构或个人代理征收稿件,所有稿件须登录本刊网站(<http://www.ywfxzz.cn>)在线投稿,并须提交加盖公章的单位介绍信。

本刊未委托其他任何机构或个人代收任何费用,所有收费按本刊缴费通知办理。