

注射用依匹哌唑缓释微球的体外释放度研究

孙金梅^{1,2}, 余飞^{1,2,3}, 徐志红^{1,2,3}, 张连庆³, 周凤梅³, 刘万卉^{1,2,3}

(1 烟台大学药学院, 烟台 264005; 2 烟台大学分子药理和药物评价教育部重点实验室, 烟台 264005;

3 山东绿叶制药有限公司长效和靶向制剂国家重点实验室, 烟台 264670)

[摘要] **目的:**建立注射用依匹哌唑缓释微球的体外加速释放度方法,并探讨与体内释放的相互关系,为该制剂处方筛选和质量控制提供参考。**方法:**考察了释放介质中表面活性剂的种类和浓度、盐种类、温度等对释放行为的影响,通过区分能力和体内外关系(*in vivo* and *in vitro* relationship, IVIVR)分析最终确定了体外加速释放方法。**结果:**建立了45℃、pH 7.4的羟乙基哌秦乙硫磺酸(HEPES,含0.2%十六烷基三甲基溴化铵)的体外加速释放度方法,与体内释放具有良好的相互关系($r^2 > 0.99$)。**结论:**本研究建立的体外加速释放度方法可以在药物开发的各阶段指导处方筛选以及工艺变更,对产品的质量控制具有重大意义。

[关键词] 依匹哌唑;缓释微球;体内外关系;十六烷基三甲基溴化铵;体外加速释放实验

[中图分类号] R943 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2023)16-1684-06

In vitro release study of brexpiprazole sustained release microspheres for injection

SUN Jin-mei^{1,2}, YU Fei^{1,2,3}, XU Zhi-hong^{1,2,3}, ZHANG Lian-qing³, ZHOU Feng-mei³, LIU Wan-hui^{1,2,3}

(1 College of Pharmacy, Yantai University, Yantai 264005, China; 2 Key Laboratory of Molecular

Pharmacology and Drug Evaluation of Ministry of Education, Yantai University, Yantai 264005, China;

3 State Key Laboratory of Long-acting and Targeting Drug Delivery System, Shandong Luye Pharmaceutical Co., Ltd., Yantai 264670, China)

[Abstract] **Objective:** To establish a method of accelerated release of brexpiprazole sustained release microspheres for injection *in vitro* and discuss the *in vivo* and *in vitro* relationship, so as to provide reference for prescription screening and quality control of this preparation. **Methods:** The effects of surfactant type, salt type and temperature on the release behavior were investigated by the method of constant temperature water bath. The *in vitro* accelerated release method was finally determined by the analysis of distinguishing ability and *in vivo* and *in vitro* relationship (IVIVR). **Results:** A method for accelerated release of pH 7.4 HEPES (containing 0.2% cetyltrimethylammonium bromide) at 45 °C *in vitro* was established, which showed a good correlation with *in vivo* release ($r^2 > 0.99$). **Conclusion:** The method of accelerated release *in vitro* established in this paper can guide prescription screening and process modification in all stages of drug development, and it is of great significance for product quality control.

[Key words] brexpiprazole; sustained release microspheres; *in vivo* and *in vitro* relationship; cetyltrimethylammonium bromide; accelerated release test *in vitro*

依匹哌唑是一种对多巴胺、5-羟色胺和去甲肾

上腺素受体具有高亲和力的精神疾病临床候选药物^[1]。目前,已上市的依匹哌唑制剂为*qd*给药的口服片剂^[2]。与口服抗精神病药物相比,对于自主意识差且需长期用药的精神病患者来说,储库型抗精神病药物可显著降低复发率^[3]。本文用生物可降解的丙交酯乙交酯共聚物(PLGA)将依匹哌唑制备

[作者简介] 孙金梅,女,硕士研究生,主要从事缓释微球的质量控制的研究。E-mail:13345122766@qq.com。

[通讯作者] 刘万卉,男,博士生导师,教授,主要从事新药及长效缓释制剂开发与质量控制研究。联系电话:(0535)3946176, E-mail: wanhui@luye.com。

成1~3个月给药1次的注射用缓释微球,可显著降低用药频率,维持稳定的血药浓度,预计可提高患者的依从性,保证临床疗效^[4-5]。

缓释微球制剂释放周期长,单剂量制剂中药物负载量高,体外释放度是评价微球制剂性能的关键指标。缓释微球制剂的体外释放由于释放机制复杂,包括球外药物的初始释放、球内药物的渗透释放和微球 PLGA 溶蚀过程中的释放,目前还没有标准的体外释放度测定方法。通常释放介质、释放装置和释放温度是影响释放度测定方法的关键因素^[6-7]。通过调节释放介质的 pH 值、缓冲盐种类、表面活性剂及其浓度等参数,可获得与体内相关性较好的方法^[6];在释放装置的选择上,流通池法被推荐用于长效缓释微球的释放度测定^[8],但该方法仪器价格昂贵、筛选通量小,不适合多样本的释放度测定评价^[9]。多篇文献报道,将一定量的微球置于装有一定体积释放介质的释放瓶中,该释放瓶密塞后置于水浴或水浴摇床测定释放度^[10-13],该方法具有仪器便宜、筛选通量大等优点^[9],可实现处方批量评价;通过提高释放介质温度等手段建立体外加速释放度方法,可显著缩短释放周期,提高药物处方筛选和质量控制的效率。

Wu 等^[14]开展了依匹哌啶微球制剂的体外释放度研究,以 pH 7.4 的磷酸盐缓冲液(PBS,含 1% 的 Tween80)为释放介质,采用透析法约 60 d 达释放平台期,释放量约 65%,采用样品分离法约 35 d 达平台期,释放量约 77%,2 种方法均释放不完全;体内外拟合的相关系数 r^2 分别为 0.916 8 和 0.899 7,说明 2 种方法的体内外释放相关性都不好。为了开发释药周期为 1~3 个月的注射用依匹哌啶缓释微球,需建立释药更完全、体内外关系更好的释放度方法,此外,为提高处方筛选的效率,有必要建立体外加速释放度方法。

本文对依匹哌啶微球进行了体外释放度方法研究和体内外关系的初步探讨。通过释放介质的考察,改善了漏槽条件和微球分散性,促进了药物完全释放(>90%);通过释放温度考察,建立了体外加速释放度方法,该方法对不同处方依匹哌啶微球具有较好的区分能力和良好的体内外关系(IVIVR, $r^2 > 0.99$),对药物处方筛选和质量控制具有重要意义。

材料与方法

1 仪器

API 4000 质谱仪(美国 AB SCIEX 公司);1260

型高效液相色谱仪(配有二元泵、在线脱气机、自动进样器、UV 检测器和 Ezchrom 工作站,美国安捷伦科技有限公司);MVE048594 型扫描电镜(荷兰飞纳公司);Masterizer 3000 激光粒度仪(英国马尔文公司);恒温水浴锅(德国 LAUDA 公司)。

2 试药

注射用依匹哌啶缓释微球(山东绿叶制药有限公司,批号:S1,S2,S3,微球中 PLGA 分子量:32 033,39 709,48 662 Da);依匹哌啶-d8(加拿大多伦多研究化学品公司,批号:14-XAL-49-3);十六烷基三甲基溴化铵(CTAB,上海阿拉丁生化科技股份有限公司);聚山梨酯 20(Tween 20,化学纯)、聚山梨酯 80(Tween 80,化学纯)、十二烷基硫酸钠(SDS,化学纯)均购自国药集团化学试剂有限公司;甲醇(色谱纯)、乙腈(色谱纯)、四氢呋喃(色谱纯)均购自德国 Merck 公司;其他试剂均为分析纯。

3 实验动物

雄性 SD 大鼠 18 只[济南朋悦实验动物有限公司,生产许可证号:SCXK(鲁)20190003],体重:220~250 g,6 周龄。动物饲养环境:SPF 级动物实验室饲养 12 h 明暗交替,饲养环境温度(22±2)℃,相对湿度(50±10)%,常规大鼠饲料喂养。

3 微球的表征

3.1 形貌分析 将依匹哌啶微球固定在平板上,真空条件下进行喷金,置于扫描电镜下观察微球表面形态^[15]。

3.2 载药量 取依匹哌啶微球约 12 mg,精密称定,置于 25 mL 量瓶中,加入 8 mL 甲醇-乙腈-水(3:5:2)超声使溶解并稀释至刻度,摇匀,取上述溶液 1 mL 于 1.5 mL 离心管中,以 13 000 r·min⁻¹ 离心 10 min,取上清液作为供试品溶液。取依匹哌啶对照品适量,精密称定,加甲醇-乙腈-水(3:5:2)溶解并定量稀释制成每 1 mL 中约含依匹哌啶 40 μg 的溶液,作为对照品溶液。

色谱条件:色谱柱为 Waters Symmetry Shield RP₁₈ 柱(150 mm×4.6 mm,3.5 μm);流动相为乙腈-pH 6.7 磷酸二氢钠溶液(60:40);流速为 1 mL·min⁻¹;柱温为 40℃;检测波长为 254 nm。精密量取对照品溶液和供试品溶液各 10 μL 注入液相色谱仪,记录色谱图,按外标法以峰面积计算微球载药量,公式如下:

$$\text{载药量}/\% = \frac{\text{供试品峰面积} \times \text{对照品浓度} \times 25}{\text{对照品峰面积} \times \text{微球称样量}} \times 100\%$$

3.3 粒径 将微球分散在 0.1% 的 Tween 20 溶液中,用马尔文 3000 粒度仪进行分析^[10]。

3.4 体内药动学评价 用 SD 大鼠考察了依匹哌啉微球的体内药动学特性。动物实验(健康雄性 SD 大鼠 18 只,随机分成 3 组。给药剂量为 $12 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)、样品前处理和流动相均参考 Wu 等^[14]的方法。

以依匹哌啉-d8 为内标,色谱条件:色谱柱为 Agilent SB C₁₈ 柱(50 mm × 2.1 mm, 3.5 μm);柱温为 40 °C;进样体积为 2 μL;质谱条件:离子源为电喷雾离子化源;离子喷射电压为 5 500 V;温度为 500 °C;正离子方式检测;扫描方式为多反应监测(MRM);依匹哌啉及其内标(依匹哌啉-d8)的去簇电压(DP)为 80 V;碰撞能量(CE)电压为 32 V;用于定量分析的离子反应为依匹哌啉(434.1/273.1),依匹哌啉-d8(442.2/281.2)。

4 体外释放度方法考察

称取依匹哌啉微球约 20 mg,置 250 mL 具塞玻璃瓶中,分别加入 200 mL 的释放介质,放入恒温水浴锅中,平行制备 3 份样品。在每个取样点前 15 min,轻摇玻璃瓶,在预定的时间间隔精密量取每份溶液 4 mL,并用 0.45 μm 聚醚砜膜过滤,作为供试品溶液,同时补加等体积等温度的新鲜释放介质。用 HPLC 测定供试品溶液中依匹哌啉浓度,色谱条件同“3.2”项。

5 IVIVR 的建立

将体内血药浓度-时间曲线经血药浓度-时间曲线下面积(AUC)去卷积得到体内累积吸收曲线,使用梯形面积法计算 AUC^[16-17]。体内吸收分数计算如下:

$$\text{AUC}(t_1 - t_2) = \left(\frac{C_1 + C_2}{2} \right) \times (t_2 - t_1)$$

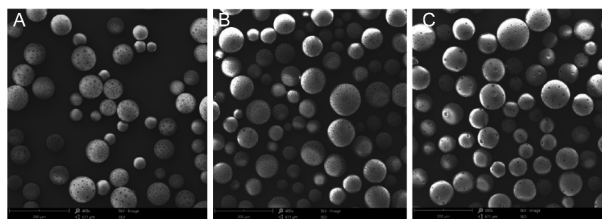
$$\text{Fa}(t) = \text{AUC}_t / \text{AUC}_\infty \times 100\%$$

其中, Fa(*t*) 为在时间 *t* 内被吸收的药物百分数, AUC_{*t*} 为在时间 *t* 内血药浓度-时间曲线下面积, AUC_∞ 为血药浓度-时间曲线下总面积。以体外累积释放度为横坐标,以体内累积释放度为纵坐标进行线性回归,建立 IVIVR 方程,根据相关系数 *r*² 判断二者相关性。

结 果

1 依匹哌啉微球的表征

依匹哌啉微球的扫描电镜照片见图 1,其他质量属性见表 1。结果显示,3 批微球均呈现规整的球形,表面有孔隙;载药量为 34.0% ~ 34.3%,粒度及粒度分布 *d*(0.5) 为 69.2 ~ 72.0 μm。



A: 制剂 S1; B: 制剂 S2; C: 制剂 S3

图 1 依匹哌啉微球的形貌

表 1 依匹哌啉微球的理化性质 $\bar{x} \pm s, n = 3$

制剂	分子量/Da	载药量/%	<i>d</i> (0.5)/μm
S1	32 033	34.3 ± 0.06	69.2 ± 0.06
S2	39 709	34.0 ± 0.04	70.5 ± 0.20
S3	48 662	34.3 ± 0.21	72.0 ± 0.06

依匹哌啉微球在 SD 大鼠肌内注射后的血药浓度-时间曲线见图 2。3 批微球均在给药后 2 h 内,血浆中依匹哌啉浓度达到第 1 次峰值,表现为微球表面或浅表面的药物溶解释放;随后,3 批微球均具有大约 14 d 左右的迟滞期,该阶段释药量较少,为微球内药物通过水性通道扩散释放阶段。在该阶段后,3 批微球均呈明显的单峰,该阶段 PLGA 降解加快,微球骨架溶蚀,药物快速释放。

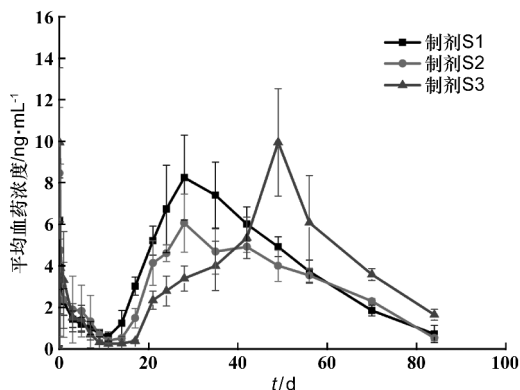


图 2 SD 大鼠肌内注射依匹哌啉微球后的血药浓度-时间曲线 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

2 体外释放度方法考察

2.1 释放介质中表面活性剂种类和浓度的考察

根据释放装置容量,拟采用 20 mg 微球,200 mL 介质体积。为满足漏槽条件,依匹哌啉在介质中的平衡溶解度需 $> 102 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。Zeidan 等^[18]报道,依匹哌啉在生理相关 pH 值范围内,水溶性差,经考察在 pH 7.4 介质中,溶解度仅为 $0.04 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。在溶液中添加表面活性剂可以提高药物的溶解度,同时可

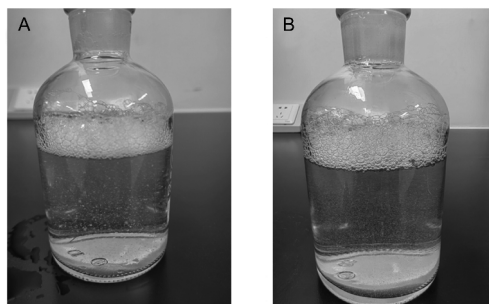
使微球更好地混悬,防止结块,因此考察了不同的表面活性剂种类和浓度对依匹哌唑溶解度的影响,结果见表2。结果表明,在 pH 7.4 介质中添加 2% 的十二烷基硫酸钠 (SDS) 或 0.2% 的 CTAB 均能提高依匹哌唑溶解度,使其满足漏槽条件。

表 2 依匹哌唑在 pH 7.4 PBS 含不同表面活性剂溶液中的平衡溶解度

类型	种类和浓度	临界胶束浓度/% (w/v)	平衡溶解度 / $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$
阴离子型	0.5% SDS	0.18 ~ 0.23	23
	1% SDS		76
	2% SDS		133
非离子型	1% Tween20	0.07 ~ 0.09	15
	2% Tween20		31
	1% Tween80	0.02 ~ 0.08	22
	2% Tween80		45
阳离子型	0.1% CTAB	0.033 ~ 0.036	59
	0.2% CTAB		120

分别在 pH 7.4 的 PBS (含 2% 的 SDS) 和 pH 7.4 的 PBS (含 0.2% 的 CTAB) 介质中考察依匹哌唑微球的体外释放度,以比较释放过程中不同表面活性剂对微球混悬性和分散性的影响。结果表明,在 pH 7.4 的 PBS (含 2% 的 SDS) 介质中微球有结块 (结果见图 3A),混悬性差,由此可能导致释放不完全,且均匀性差。而微球在 pH 7.4 的 PBS (含 0.2% 的 CTAB) 介质中分散性好,没有聚集和结块的现象。CTAB

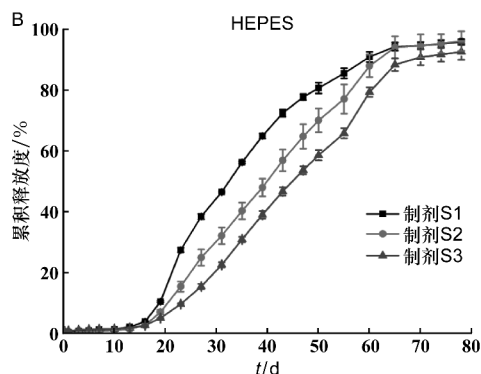
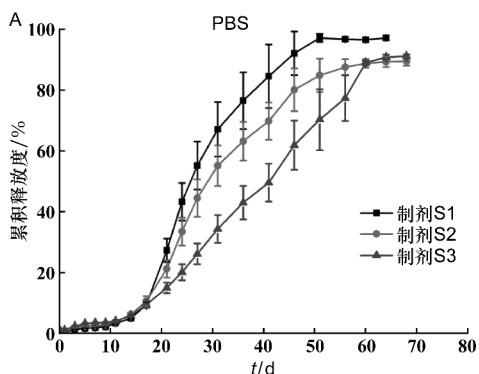
作为阳离子型表面活性剂,可以促进微球的润湿,减少聚集,同时具有抑菌作用,故释放介质中的表面活性剂选择 0.2% 的 CTAB。



A: pH 7.4 的 PBS (含 2% 的 SDS); B: pH 7.4 的 PBS (含 0.2% 的 CTAB)

图 3 制剂 S3 在不同介质中的分散状态

2.2 释放介质盐种类的考察 考察了依匹哌唑微球分别在 pH 7.4 的 PBS 和 pH 7.4 的羟乙基哌秦乙磺酸 (HEPES) 缓冲液中的体外释放曲线,结果见图 4。3 批不同分子量 PLGA 制备的微球,在 2 种介质中的体外释放速率顺序均为:制剂 S1 > 制剂 S2 > 制剂 S3;在 2 种介质中,3 批微球均有较长的迟滞期 (长达 14 d 左右);从整体释药周期看,在 HEPES 缓冲液中释药周期约为 80 d,略长于 PBS 缓冲液中的周期,与体内时间 (约 84 d) 更接近;此外,HEPES 缓冲液中释放度数据变异性较小。综上所述,释放介质盐种类选择 HEPES 缓冲液。



A: $10\text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的 PBS (含 0.2% 的 CTAB), pH 7.4, $37\text{ }^{\circ}\text{C}$; B: $10\text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的 HEPES (含 0.2% 的 CTAB), pH 7.4, $37\text{ }^{\circ}\text{C}$

图 4 依匹哌唑微球的体外释放曲线 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

2.3 释放温度的考察 考察了依匹哌唑微球 (制剂 S3) 在 $37\text{ }^{\circ}\text{C}$, $45\text{ }^{\circ}\text{C}$, $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下, pH 7.4 的 HEPES (含 0.2% CTAB) 介质中的体外释放曲线,结果见图 5A,

制剂 S3 在各温度下均能完全释放 ($>90\%$), 释放周期分别为 78 d ($37\text{ }^{\circ}\text{C}$), 29 d ($45\text{ }^{\circ}\text{C}$), 18 d ($50\text{ }^{\circ}\text{C}$), 即随着温度升高,释放周期缩短。

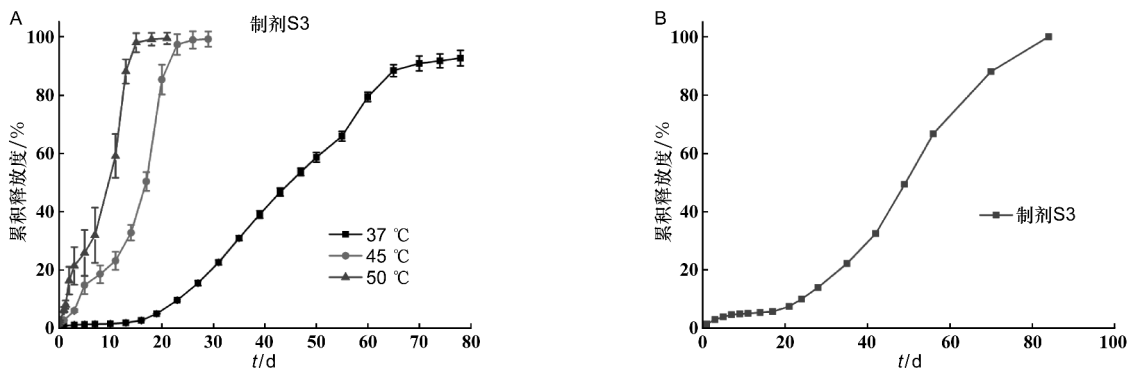


图5 依匹哌啶微球的体外释放曲线(A)和体内释放曲线(B) ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

对各温度下的体外释放数据与体内释放数据进行相关性分析。制剂 S3 的血药浓度-时间数据经 AUC 法进行处理后,得到体内累积释放曲线,结果见图 5B。以体外累积释放度为横坐标,以体内累积释放度为纵坐标进行线性回归,建立了依匹哌啶微球的体外释放度和体内释放度之间的相关性,结果

见图 6。制剂 S3 在 37 °C, 45 °C, 50 °C 条件下的体内外拟合的相关系数 r^2 分别为 0.993 0, 0.999 4, 0.999 5。以上结果表明,依匹哌啶微球各温度下的体外释放与体内释放均具有良好的相关性,45 °C 和 50 °C 条件下相关性更好,但 50 °C 条件下数据变异性大,故选择 45 °C 为体外加速条件。

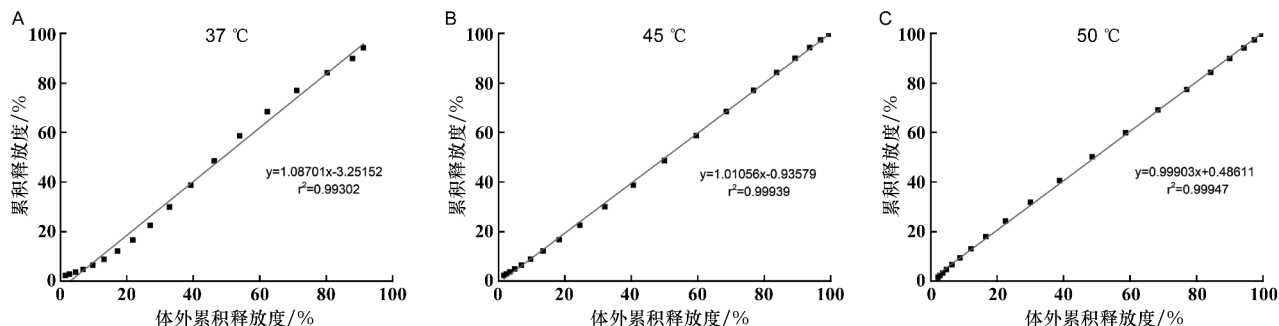


图6 制剂 S3 在不同温度下的体内外释放度的拟合曲线

对比 3 批不同分子量 PLGA 制备的微球在 45 °C 条件下的释放曲线,结果见图 7,该条件对不同处方微球具有良好的区分力,随着 PLGA 分子量增加,微球释放速率减慢。

综上所述,最终选择 45 °C、pH 7.4 的 HEPES (含 0.2% 的 CTAB) 缓冲液作为依匹哌啶微球体外加速释放度方法。

讨论

本研究通过释放介质的考察,得到对依匹哌啶具有更高溶解度的介质(含 0.2% CTAB 的 pH 7.4 缓冲液),且 CTAB 对微球具有更好的混悬性,满足漏槽条件,对分散性有改善,促进了药物完全释放 (>90%)。温度的升高可提高药物活性成分从微球内部扩散到介质中的速率及 PLGA 降解速率,实现微球加速释放,较 37 °C 条件下 78 d 的释放周期,45 °C 加速释放度方法缩短至 29 d,但仍表现对不同处方依匹哌啶微球较好的区分能力和良好的 IVIVR ($r^2 > 0.99$)。本研究建立的体外加速释放度方法可以加快处方筛选效率,并对产品的质量控制在具有重

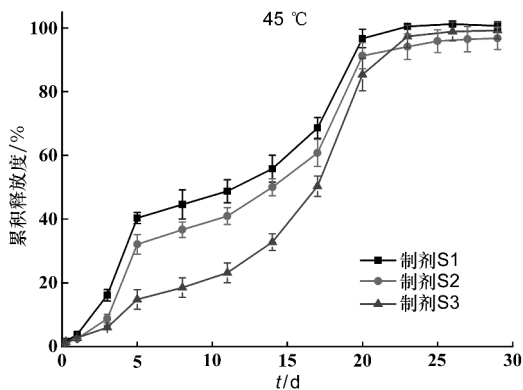


图7 依匹哌啶微球的体外加速释放曲线 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

要意义。此外,依匹哌啶作为难溶性化合物^[19],筛选可以满足漏槽条件的释放介质,并保证微球的混悬性是释放度方法开发的重点,这为难溶性化合物微球的释放度方法开发提供了参考。

[参 考 文 献]

- [1] MAEDA K, SUGINO H, AKAZAWA H, *et al.* Brexpiprazole I; *in vitro* and *in vivo* characterization of a novel serotonin-dopamine activity modulator[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2014, 350(3): 589-604.
- [2] OTSUKA. REXULTI (Brexipiprazole) Tablets, for Oraluse. Prescribing Information[EB/OL]. (2015-09-07) [2022-07-05]. <http://www.otsuka-us.com/Products/Documents/Rexulti.PI.pdf>.
- [3] LEUCHT C, HERES S, KANE JM, *et al.* Oral versus depot antipsychotic drugs for schizophrenia: a critical systematic review and meta-analysis of randomised long-term trials[J]. *Schizophr Res*, 2011, 127(1-3): 83-92.
- [4] MARTINEZ MN, RATHBONE MJ, BURGESS D, *et al.* Break-out session summary from AAPS/CRS joint workshop on critical variables in the *in vitro* and *in vivo* performance of parenteral sustained release products[J]. *J Control Release*, 2010, 142(1): 2-7.
- [5] SATHIENLUCKANA T, TIANGPATTANAWONG P, CHAIYA-SUKTHANANOAN K, *et al.* Comparison of efficacy and safety between long-acting injectable antipsychotic monotherapy and combination of long-acting injectable and oral antipsychotics in patients with schizophrenia[J]. *Schizophr Res Treatment*, 2021, 2021: 8403986.
- [6] KRUG E. The dissolution procedure: development and validation [S]. SciMore USP39-NF34, 2015.
- [7] 梁苑英竹, 袁松, 郭宁子, 等. 注射用醋酸奥曲肽微球体外释放度分析[J]. *药物分析杂志*, 2020, 40(6): 953-963.
- [8] BURGESS DJ, CROMMELIN DJ, HUSSAIN AS, *et al.* Assuring quality and performance of sustained and controlled release parenterals: EUFEPS workshop report [J]. *AAPS Pharm Sci*, 2004, 6(1): e11.
- [9] 彭芳, 周凤梅, 刘万卉. 注射用缓释微球的体外释放度研究[J]. *齐鲁药事*, 2011, 30(5): 285-289.
- [10] 王梦迪, 薛英, 冷广意, 等. 醋酸戈舍瑞林微球的体内外相关性研究[J]. *药学学报*, 2019, 54(1): 159-165.
- [11] 左朋礼, 王爱萍, 刘万卉. 罗替戈汀微球体外释放度的检查方法[J]. *光谱实验室*, 2011, 28(4): 2025-2027.
- [12] FANG YC, ZHANG N, LI Q, *et al.* Characterizing the release mechanism of donepezil-loaded PLGA microspheres *in vitro* and *in vivo*[J]. *J Drug Deliv Sci Technol*, 2019, 51: 430-437.
- [13] YE MZ, DUAN HL, YAO LX, *et al.* A method of elevated temperatures coupled with magnetic stirring to predict real time release from long acting progesterone PLGA microspheres[J]. *Asian J Pharm Sci*, 2019, 14(2): 222-232.
- [14] WU BQ, WU LJ, HE YJ, *et al.* Engineered PLGA microspheres for extended release of brexpiprazole; *in vitro* and *in vivo* studies [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2021, 47(6): 1001-1010.
- [15] 周祥萍, 何冬梅, 杨娟, 等. 马来酸阿塞那平微球的制备及体外释放研究[J]. *中国新药杂志*, 2018, 27(2): 220-224.
- [16] D'SOUZA S, FARAJ JA, GIOVAGNOLI S, *et al.* IVIVC from long acting olanzapine microspheres[J]. *Int J Biomater*, 2014, 2014: 407065.
- [17] CHU DF, FU XQ, LIU WH, *et al.* Pharmacokinetics and *in vitro* and *in vivo* correlation of huperzine A loaded poly(lactic-co-glycolic acid) microspheres in dogs[J]. *Int J Pharm*, 2006, 325(1-2): 116-123.
- [18] ZEIDAN TA, TILAK PA, TROTTE JT, *et al.* Structural Diversity of Brexpiprazole and Related Analogues; Impact on Solubility and Drug Delivery[J]. *Cryst Growth Des*, 2018, 18(4): 2326-2334.
- [19] 吴宛焰, 张培, 黄园, 等. 皮下注射依匹哌啶磷脂原位凝胶的大鼠体内药动学评价[J]. *中国医药工业杂志*, 2021, 52(5): 677-681.

编辑:刘卓越/接受日期:2023-03-28