洛索洛芬钠透皮贴剂的研制

王菊香，周　达，孙永强
（常州四药制药有限公司，江苏常州 213018）

摘要：采用苯乙烯 - 异戊二烯 - 苯乙烯（SIS）的嵌段共聚物为基质，以液体石蜡作为载体分散剂、氢化石油树脂为增黏剂、*N*- 甲基吡咯烷酮（NMP）为增溶剂、薄荷醇为促渗剂、枸橼酸为酸度调节剂及丁基化羟基甲苯（BHT）为抗氧剂制备了洛索洛芬钠透皮贴剂，并通过正交试验设计优化了处方工艺。所得优化处方为：SIS 的质量分数为 27%，液体石蜡为 33%，氢化石油树脂为 26%，枸橼酸为 1.2%，薄荷醇为 5.67%，NMP 与 BHT 为 0.85%。照优化处方制备的洛索洛芬钠贴剂质量稳定，透皮效果与参比制剂（Loxonin®）性能相当（24 h 单位面积累积透过量可达 72.69 μg），且黏附性能良好。

关键词：洛索洛芬钠；贴剂；透皮；黏附性能
中图分类号：R944.9　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2023)09-1354-06
DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2023.09.011

Preparation of Loxoprofen Sodium Transdermal Patches

WANG Juxiang, ZHOU Da, SUN Yongqiang
(*Changzhou Siyao Pharmaceuticals Co., Ltd., Changzhou 213018*)

ABSTRACT: This study used styrene-isoprene-styrene (SIS) block copolymer as the matrix, liquid paraffin as carrier dispersant, hydrogenated petroleum resin as the tackifier, *N*-methyl pyrrolidone (NMP) as solubilizer, menthol as the penetration enhancer, citric acid as the acidity regulator and butylated hydroxytoluene (BHT) as the antioxidant to prepare loxoprofen sodium (**1**) transdermal patches. The preparation process was optimized by orthogonal design. The optimized formulation compositons of the patch were as follows: the mass fraction of SIS was 27%, liquid paraffin was 33%, hydrogenated petroleum resin was 26%, citric acid was 1.2%, menthol was 5.67%, and both NMP and BHT were 0.85%. The quality of **1** patch prepared according to the optimal formulation was stable, and the adhesive property was good. Its transdermal effect was equivalent to the reference preparation (the permeability per unit area at 24 h reached 72.69 μg).

Key Words: loxoprofen sodium; patch; transdermal; adhesive property

洛索洛芬钠（loxoprofen sodium，**1**）是一种非甾体抗炎药（NSAIDs）[1]，能掩盖环氧合酶（COX）的活性中心，抑制前列腺素（PG）代谢，具有解热、镇痛、抗炎的功效[2]。NSAIDs 长期服用会增加胃肠道和心血管不良反应的风险[3]。

日本第一三共株式会社于 2018 年研发上市了 **1** 透皮贴剂，商品名为 Loxonin®，在临床上广泛用于类风湿性关节炎、腰痛、肩周炎、颈肩腕综合征等的抗炎镇痛。经皮给药方式避免了 **1** 的胃肠道不良反应，安全性较高，且临床疗效优于氟比洛芬凝胶膏以及一些中成药贴膏[4]。

基于 **1** 原研贴剂，本研究开发了 **1** 透皮贴剂处方工艺，以苯乙烯 - 异戊二烯 - 苯乙烯（SIS）嵌段共聚物为基质，并添加枸橼酸以增加药物溶解度和透皮效率[5]，所得仿制药处方比原研处方更温和，且制备过程无需添加有机溶剂，工艺稳定可控。随后，采用正交试验和验证性试验优化了处方工艺，以期为 **1** 经皮给药制剂的开发提供试验依据。

收稿日期：2022-11-26
作者简介：王菊香（1981—），女，硕士，副高级工程师，从事药物制剂研究。
E-mail：7190183@163.com

1 仪器与试药

RCZ-8B 型药物溶出试验仪（天津市天大天发科技有限公司）；1260 型高效液相色谱仪（美国安捷伦公司）；FYF-0.03 型多功能搅拌机（江阴市双丰化工机械有限公司）；T600 型涂布仪（江苏泛亚微透科技股份有限公司）；CZY-GY 型初黏性测定仪、CZY-6S 型持黏性测定仪（济南兰光机电技术有限公司）；TransView C12 型全自动采样型透皮扩散实验仪（日本 Cosmed 制药株式会社）；BM-59XCD 型电脑偏光显微镜（上海彼爱姆光学仪器制造有限公司）。

1 原料药（威海迪素制药有限公司，含量为 99.7%，批号 LS150107）；**1** 对照品（中国食品药品检定研究院，含量 100.0%，批号 100638-200401）；2-［对（5- 羧基 -2- 氧代戊基）苯基］丙酸（杂质 A，批号 CAA-1023-1405）、2-［4-［（1- 羟基 -2- 氧代环戊基）甲基］苯基］丙酸（杂质 B，批号 CAA-1024-1412）、2- 异丙基 -5- 甲基环己基 2-［4-［（2- 氧代环戊基）甲基］苯基］丙酸酯（杂质 C，批号 CAA-1025-1412）均购自 CATO 公司；**1** 透皮贴剂（参比制剂，第一三共株式会社，商品名 Loxonin®，规格 50 mg，批号 K254S）；SIS 嵌段共聚物（美国科腾聚合物公司，型号 D1161JSP）；丙烯酸酯压敏胶（德国汉高集团，型号 Durotak 87-2677）；氢化石油树脂（日本荒川化学工业株式会社，型号 ARKON P-90）；液体石蜡（南昌白云药业有限公司）；丁基化羟基甲苯（BHT，德国洋樱集团有限公司）；枸橼酸（湖南尔康制药股份有限公司）；薄荷醇（安徽丰乐香料有限责任公司）；*N*- 甲基吡咯烷酮（NMP，百灵威科技有限公司）；酒石酸（国药集团化学试剂有限公司）。

体外猪背部皮肤（芝罘区有容生物工作室）；9702 型仿生膜（美国 3M 公司）。

2 方法和结果

2.1 质量控制

2.1.1 释放率

参照《中华人民共和国药典》2020 年版四部通则 0931 第四法（桨碟法），转速为 50 r/min，溶出介质 500 mL，温度 32 ℃，于 1、3、6、12、18、24 h 时取样 5 ml（及时补充同温等量释放介质），采用 HPLC 法进行测定。溶出介质包括 pH 4.0 乙酸盐缓冲液（2.99 mg/mL 乙酸钠溶液，用 2 mol/L 乙酸调节 pH 值）、含 0.5% Tween-80 的 0.9%氯化钠溶液、pH 6.8 和 pH 8.0 的 PBS（0.2 mol/L 磷酸二氢钾溶液，用 0.2 mol/L 氢氧化钠溶液调节 pH 值）。

色谱条件：色谱柱 十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂（4.6 mm×250 mm，5 μm）；流动相 磷酸三乙胺缓冲液（pH 3.0）和乙腈（体积比 65 ∶ 35），等度洗脱；检测波长 222 nm[6]；柱温 30 ℃；流速 1.0 mL/min；进样量 30 μL。

称取 **1** 原料药约 22.6 mg（相当于洛索洛芬 20 mg）置 20 mL 容量瓶内，加 THF 10 mL、水 8 mL 和流动相 2 mL 溶解并定容，摇匀，作为标准贮备液，于 2 ～ 8 ℃保存。取标准贮备液用 0.9% 氯化钠溶液（含 0.5% Tween-80）稀释成 0.5、0.3、0.1、0.05、0.01、0.005 mg/mL 的溶液，作为线性试验溶液，按上述色谱条件进样测试，记录峰面积，并将峰面积（*A*）与浓度（*c*）进行线性回归。结果显示，**1** 的质量浓度为 0.005 ～ 1.026 mg/mL 时线性关系良好，得线性回归方程为：*A*=412.424*c* − 1.378，*r*=0.999 9。其定量限为 5.13 ng（*S*/*N*=10 ∶ 1）。高、中、低浓度（0.061、0.051、0.041 mg/mL）**1** 溶液的平均回收率为 99.8%，RSD 为 0.42%（*n*=9）。

2.1.2 相关杂质检测

取 **1** 贴剂 1 枚，切割成 3 块，剥除保护膜，或取与 **1** 贴剂 1 枚含胶等质量的压敏胶膏体，分别溶于 THF 25 mL 中，超声 30 min 使溶解，然后加水 25 mL，超声 30 min。量取 5 mL 溶液于 50 mL 量瓶中，用混合溶剂［0.01%磷酸溶液和乙腈（体积比 65 ∶ 35）］定容，作为供试品溶液。

精密称取 **1** 对照品 11.5 mg，加 THF 50 mL、水 50 mL，混合均匀。量取该混合溶液 5 mL 于 50 mL 量瓶中，用混合溶剂定容，作为 1%对照溶液。

色谱条件：色谱柱 十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂（4.6 mm×150 mm，5 μm）；流动相 A 为混合溶剂，B 为乙腈，梯度洗脱（如表 1 所示）；检测波长 222 nm[6]；柱温 40 ℃；流速 1.0 mL/min；进样量 10 μL。

线性回归试验结果显示，**1** 的质量浓度为 0.005 ～ 2.052 mg/mL 时峰面积（*A*）与 *c* 呈良好线性关系，线性回归方程为：*A*=282.421*c* − 1.553，*r*=0.999 9。

表 1　梯度洗脱程序

Tab.1　Gradient Elution Program

保留时间/min	A/%	B/%
0	100	0
3	81	19
5	28	72
20	28	72
22	100	0
26	100	0

方法学验证结果显示，本品的有关物质专属性图谱出峰次序依次为杂质 A、杂质 B、洛索洛芬、杂质 C，主成分及各个杂质间分离度均不小于 1.5。用空白贴片同法制备样品溶液，分别添加 3 个浓度（50%、100%、150%）的杂质 A、杂质 B、杂质 C 以及洛索洛芬钠，重复 6 次进行加样回收试验，结果显示，杂质 A、杂质 B、杂质 C 及洛索洛芬钠的加样回收率的平均值分别为 99.2%、98.3%、60.8%、100.6%，杂质 C 除以 0.6 进行校正，经校正计算后加样回收率为 101.2%。有关物质计算采用 1%对照，杂质 A、B、C 仅作为系统适应性试验溶液进行定位，杂质 A、B 相对校正因子为 0.9 ～ 1.1，杂质 C 相对校正因子为 2.3。

2.1.3　黏附力

初黏力测定：采用滚球斜坡停止法测定初黏力。将滚球装置水平固定在试验台上，再将测试品固定在装置斜面上。保证测试品离型膜一面朝上，固定后撕掉离型膜，使测试品胶层暴露向上。助跑用纸（长度为 100 mm）等固定在测试品上端。滚球从倾斜跑道上滚落，停留在测试品上的最大球号，即为测试结果。测试时保持温度为 18 ～ 25 ℃，相对湿度为 30%～ 60%。

持黏力测定：将贴片粘贴于试验板表面，垂直放置，下方悬挂 200 g 砝码，记录脱落时间。测试时保持温度为 18 ～ 25 ℃，相对湿度为 30%～ 60%。

2.1.4　透皮性能测定

使用全自动采样型透皮扩散实验仪进行体外透皮量试验。将测试用贴剂（裁切成直径 20 mm 小圆片）粘贴在试验皮肤（直径 25 mm，正交试验处方研究中采用离体猪背部皮肤，自制贴剂与原研贴剂的体外透皮率一致性评价采用仿生膜）上，Franz 扩散池内注满接收液，于 32 ℃条件下试验。于 3、6、12、24 h 分别取接收液 500 μL（及时补充同温等量接受液），采用“**2.1.1**”项下色谱条件分析，计算单位面积药物的累积渗透量。

2.1.5　结晶观察

透皮贴剂中 API 的析晶将直接影响产品的黏附性和透皮效果，是重要的影响因子。本研究通过电脑偏光显微镜观察产品在稳定性试验放置期间的结晶变化情况。

2.2　处方工艺和优化

1 贴剂的制备步骤具体分为配胶、涂布及模切，首先对不同黏合剂基质进行了筛选，丙烯酸酯压敏胶黏合剂属于溶剂型胶，配胶过程采用机械搅拌，涂布后加热干燥，去除有机溶剂，并经覆合背衬压辊后模切；SIS 树脂类黏合剂采用加热熔融方式配制，在热熔状态下延展涂布，经覆合背衬压辊后模切。在确定黏合剂的基础上，通过正交试验设计，对影响透皮效果的 3 个因素，枸橼酸、薄荷醇和 NMP 设计 3 水平进行处方优化。

2.2.1　黏合剂的选择和 **1** 贴剂制备方法

首先，探究丙烯酸酯压敏胶黏合剂与 SIS 嵌段共聚物黏合剂对经皮渗透性能的影响。分别照表 2 和 3 中的处方制备以 SIS 嵌段共聚物或丙烯酸酯压敏胶为黏合剂的 **1** 贴剂，分别记为 LSP-01 和 LSP-02，并按“**2.1.4**”项下方法测试经皮渗透量，结果如图 1 所示，LSP-01 的经皮渗透性优于 LSP-02。因此，选择 SIS 嵌段共聚物为黏合剂进行后续制剂优化，制备方法如下。

表 2　以 SIS 嵌段共聚物为黏合剂的 1 贴剂处方组成

Tab.2　Formulation Compositions of **1** Patches with SIS Block Copolymers as the Adhesive

成分	质量分数/%
D1161JSP	25.6
ARKON P-90	25.6
液体石蜡	25.6
1	11.9
枸橼酸	6.3
NMP	5.0

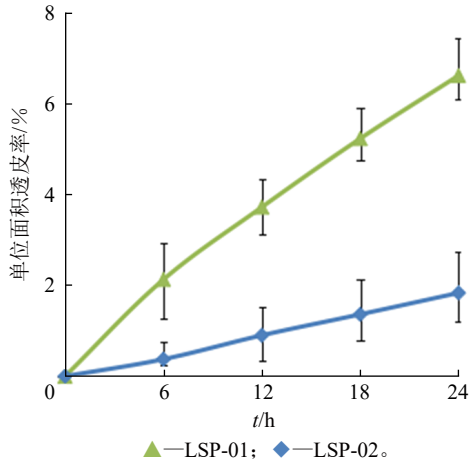


图 1　2 种贴剂中 1 透过猪皮的累积渗透曲线（n=4）

Fig.1　Cumulative Pigskin Penetration Curves of **1** in Two Patches（n=4）

表 3　以丙烯酸酯压敏胶为黏合剂的 1 贴剂处方组成

Tab.3　Formulation Compositions of **1** Patches with Acrylic Pressure-sensitive Adhesives as the Adhesive

成分	质量分数/%
DURO-TAK 87-2677	81.1
1	11.9
枸橼酸	6.7
BHT	0.3

自制 **1** 贴剂的制备：以表 2 所示配方，将 D1161JSP、ARKON P-90、液体石蜡，以及全量的 BHT 放入搅拌机，设置搅拌缸温度为 140 ℃，在氮气保护下以 36 r/min 的速度搅拌。由于搅拌过程中会产生热量，当搅拌液温度上升到 160 ℃时，停止加热，继续搅拌均匀，投入 NMP，搅拌（55 r/min）10 min，再加入枸橼酸一水合物，搅拌 10 min，当搅拌液降温至 120 ℃时，加入 **1** 水合物搅拌 15 min。最后加入 L- 薄荷醇，搅拌约 15 min，即为胶液。将制备好的胶液均匀涂至聚对苯二甲酸乙二酯（PET）离型膜上（1 g/70 cm^2），再加盖背衬层（无纺布），通过辊压覆合制成贴剂卷材。将已制备成的贴剂卷材切割成 7 cm×10 cm 的单块。

2.2.2　辅料的选择

以枸橼酸（A）、促渗剂薄荷醇（B）和增溶剂 NMP（C）作为考察因素，照正交设计表 $L_9(3^3)$ 安排试验，进行处方优化。各因素水平如表 4 所示，其他成分用量分别为：**1** 50 mg、D1161JSP 270 mg、ARKON P-90 260 mg、液体石蜡 330 mg、BHT 8.5 mg，按“**2.2.1**”项下方法制备 **1** 贴剂，并通过比较各组制品透过离体猪皮的累积渗透量来优化处方。

表 4　透皮试验结果

Tab.4　Results of Transdermal Test

试验编号	因素			单位面积24 h透皮率/%
	A/mg	B/mg	C/mg	
1	10	55.3	6.5	11.2
2	10	56.0	7.5	12.2
3	10	56.7	8.5	13.5
4	11	55.3	7.5	11.9
5	11	56.0	8.5	12.7
6	11	56.7	6.5	11.3
7	12	55.3	8.5	16.2
8	12	56.0	6.5	14.4
9	12	56.7	7.5	15.6

采用“**2.1.4**”项下方法，以 0.9% 氯化钠水溶液为介质，测量各试验组制品的渗透行为，于 24 h 时取样，测定扩散池溶液中药物的量，按式①计算单位面积 24 h 累积透皮率。结果如表 4 所示。

$$\text{单位面积 24 h 累积透皮率} = c_{24\,h} \times V / (S \times \text{剂量}) \times 100\% \quad ①$$

式中：$c_{24\,h}$ 为 24 h 时扩散池溶液中药物的质量浓度；V 为接收池体积（6.6 mL）；S 为猪背部离体皮肤面积（3.14 cm^2）；剂量为每 70 cm^2 含 **1** 50 mg。

结果表明，枸橼酸和增溶剂 NMP 的添加量均为主要影响因子（P<0.01），而薄荷醇的添加量在此范围内对透皮结果无显著影响（P>0.05）。筛选得优化配方为 $A_3B_3C_3$。

以目标贴剂面积 70 cm^2、胶体厚度 120 μm（胶体质量为 1.0 g）、配方中主药含量为 50 mg 计，则主药的配方含量为 5.0%。1 000 片规模的优化处方为 D1161JSP 270.0 g、ARKON P-90 260.0 g、液体石蜡 330.0 g、**1** 50.0 g、枸橼酸 12.0 g、L- 薄荷醇 56.7 g、NMP 8.5 g、BHT 8.5 g。以此优化处方连续制备 3 批样品，测定单位面积 24 h 累积透皮率，结果分别为 17.8%、17.1% 和 17.0%，说明该优化处方稳定性良好。

2.3　等效性评价

2.3.1　溶出曲线

按“**2.1.1**”项下方法，测试自制 **1** 贴剂与参比制剂的累积释放率，绘制释放曲线，并计算在不同介质中的相似因子 f_2。不同介质中的释放曲线如图

2 所示，计算结果显示各介质中的 f_2 均大于 50，可认为二者体外释放曲线相似。

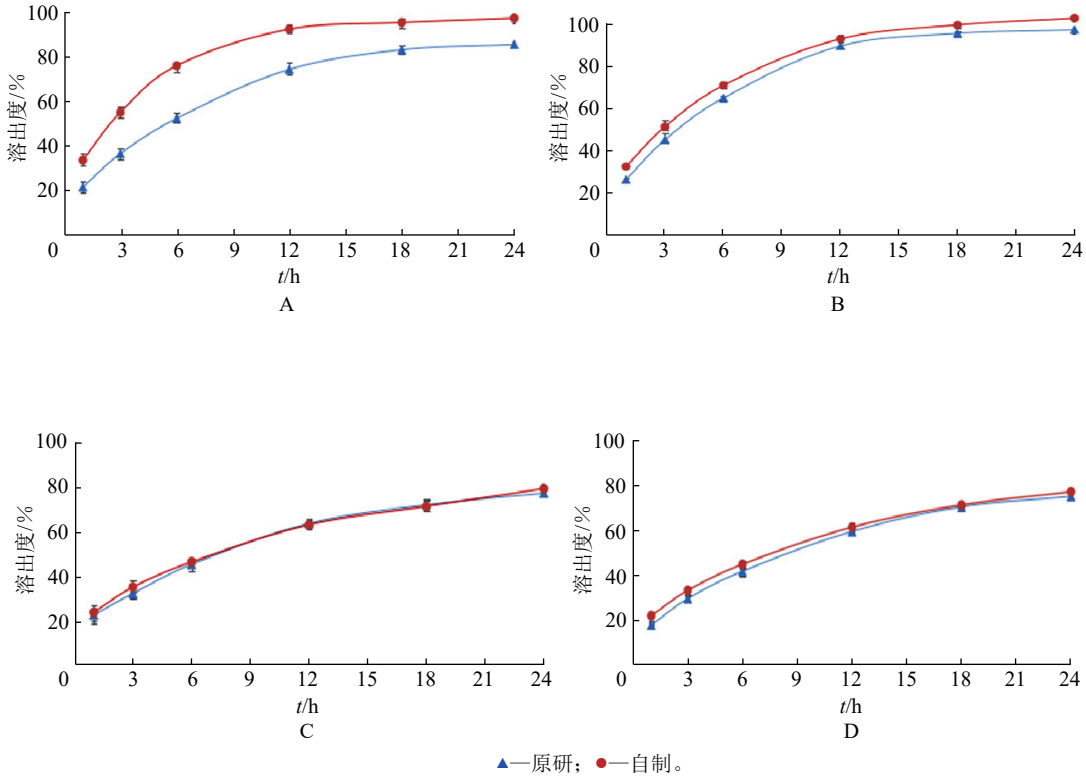
2.3.2　黏附力

各取 3 片自制 **1** 贴剂和参比制剂，按“**2.1.3**”项下方法测试初黏力。结果显示，参比制剂均能停住的最大球为 24 号，自制 **1** 贴剂能停住的最大球为 25 号，提示二者初黏性基本一致。各取 6 片自制 **1** 贴剂和参比制剂，按“**2.1.3**”项下方法测试持黏力，参比制剂与自制 **1** 贴剂的平均脱落时间均在 24 h 以上。

2.3.3　相关杂质测定

为考察抗氧剂 BHT 对 **1** 贴剂的影响，在工艺研究中分别制备 2 种自制 **1** 贴剂，Lox-1（加 BHT）和 Lox-2（不加 BHT），并重点考察 d0 与 60 ℃加速 10 d 后 **1** 贴剂中有关物质的变化，结果如表 5 所示。

d0 时，Lox-1 的有关物质含量与参比制剂相当，Lox-2 有关物质含量明显较高，说明了抗氧剂对产品处方的重要性。加速试验结果显示，自制 **1** 贴片



A—0.9%氯化钠溶液；B—pH 4.0 缓冲液；C—pH 6.8 缓冲液；D—pH 8.0 缓冲液。

图 2　不同 pH 介质中 1 的释放曲线（n=12）

Fig.2　Release Curves of **1** in Various pH Media（n=12）

表 5　相关杂质测定结果

Tab.5　Determination Results of the Related Substances

时间/d	样品	杂质A/%	杂质B/%	杂质C/%	总杂质%
0（室温放置）	参比制剂	0.06	0.18	—	0.72
	Lox-1	0.06	—	0.16	0.66
	Lox-2	0.22	0.37	0.18	0.97
10（60 ℃放置）	参比制剂	0.28	0.07	0.51	1.33
	Lox-1	0.17	—	0.42	1.16
	Lox-2	0.35	0.32	0.55	1.52

的相关杂质增加比参比制剂少，稳定性可能更好。

2.3.4 透皮效果测定

本研究采用仿生膜测定透皮量，以避免动物皮肤处理误差。采用“**2.1.4**”项下方法测量透皮量，各时间点的累积透皮量如图 3 所示，单位面积透皮速率如表 6 所示。

表 6 单位面积透皮速率（*n*=12）

Tab.6 Transdermal Rate per Unit Area（*n*=12）

t/h	单位面积透皮速率/(μg·cm^{-2}·h^{-1})		SD值/(μg·cm^{-2}·h^{-1})	
	Lox-1	参比制剂	Lox-1	参比制剂
3	3.03	2.77	3.01	1.68
6	6.96	2.86	6.44	3.20
12	2.49	0.94	2.23	1.36
24	2.32	0.76	2.19	0.89

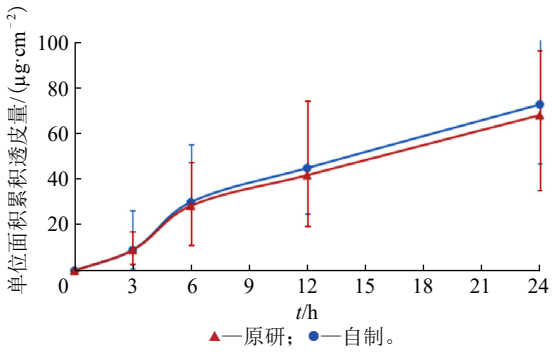


图 3 贴剂中的 1 透过仿生膜的累积透皮曲线（*n*=12）

Fig.3 Cumulative Transdermal Curves of **1** from the Patches through the Biomimetic Membrane（*n*=12）

经统计分析，自制 **1** 贴剂与参比制剂的单位面积累积透皮量的差异因子 f_1<10、f_2>50，表明二者单位面积累积透皮曲线一致。

为考察自制与参比制剂的透皮效果及局部刺激性，选取 6 位健康志愿者分别在上臂外侧交叉贴用参比制剂与自制 Lox-1 贴剂，24 h 后取下。然后，采用医用聚乙烯（PE）胶带采集皮肤样品，最初的 2 层弃去，再用 10 层胶带进行角质层剥离，合并 10 层胶带，用 THF 和水（体积比 3 ∶ 2）提取，按“**2.1.2**”项下方法检测 **1** 含量，并观察贴用部位的皮肤状况。结果（表 7）显示，自制 **1** 贴剂在透皮效果上与参比制剂无显著差异，贴用部位均未观察到红肿、瘙痒情况。

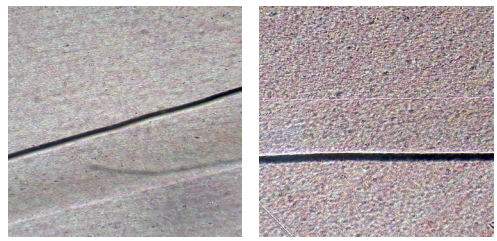
表 7 角质层中药物含量（*n*=6）

Tab.7 Drug Content in Stratum Corneum（*n*=6）

样品	**1**含量/μg						均值/μg	RSD/%
	1	2	3	4	5	6		
参比制剂	33.63	37.89	42.12	36.25	36.60	33.21	36.62	8.85
自制**1**贴剂	36.45	38.54	40.58	36.02	37.87	35.07	37.42	5.32

2.3.5 结晶观察

按“**2.1.5**”项下方法考察自制 **1** 贴剂的稳定性，放置过程中结晶变化的电脑偏光显微镜观察图片如图 4 所示。图中黑线为胶面分界线，通过结晶观察图片显示，本品在放置过程中无析晶，表明产品稳定。



A B

A—Lox-1（0 d）；B—Lox-1（40 ℃加速 6 个月）。

图 4 自制贴剂的偏光显微镜照片（×100）

Fig. 4 Polarizing Microscope Images of Self-made Patches（×100）

3 总结

本研究制备了 **1** 透皮贴剂，通过正交试验以 24 h 透皮率为目标值进行处方筛选，获得了优化处方，并验证了优化处方的透皮效果。**1** 透皮制剂的优化处方工艺为：采用 SIS 嵌段共聚物（质量分数 27%）为基质，以液体石蜡（质量分数 33%）作为载体分散剂，通过添加一定量的氢化石油树脂 ARKON P-90（质量分数 26%）为增黏剂，以 NMP（质量分数 0.85%）作为增溶剂、薄荷醇（质量分数 5.67%）作为透皮促进剂，枸橼酸（质量分数 1.2%）作为酸度调节剂及 BHT（质量分数 0.85%）作为抗氧剂。以优化处方制备的 **1** 贴剂具有良好的皮肤黏附性和透皮效果，在贴用过程中无红肿瘙痒等不良反应，为 **1** 经皮给药制剂的开发提供了数据支持。

（下转第1390页）

欧盟及WHO已联合发布的《无菌产品生产》，国内法规及药品监管机构也将逐步倾向于要求企业开展PUPASIT。

建议企业依据自身战略规划，考虑产品是面对国内市场还是国外市场，基于产品质量及安全性风险评估结果做出抉择。风险评估应考虑除菌滤器的灭菌工艺（温度、压力、时间等灭菌参数），已灭菌滤器的来源及运输过程（委托方灭菌场所、包装、运输等）、工艺知识（产品特性、除菌过滤前的预处理等）。

参考文献：

[1] EMA. EudraLex The Rules Governing Medicinal Products in the European Union Volume 4 EU Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use Annex 1 Manufacture of Sterile Medicinal Products [EB/OL]. (2022-08-22) [2023-02-13]. https://health. ec. europa. eu/system/files/2022-08/20220825_gmp-an1_en_0. pdf.

[2] WHO. TRS1044 Annex 2 WHO Good Manufacturing Practices for Sterile Pharmaceutical Products [EB/OL]. (2022-12-22) [2023-02-13]. https://www. who. int/publications/i/item/9789240063822.

[3] ISO. ISO 13408-2:2018(E), Aseptic Processing of Health Care Products Part2: Sterilizing Filtration [EB/OL]. (2018-01) [2023-02-13]. https://www. iso. org/standard/66452. html.

[4] PIC/S. Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products Annex 1 Manufacture of Sterile Medicinal Products [EB/OL]. (2022-09-09) [2023-02-13]. https://picscheme. org/docview/4737.

[5] FDA. Guidance for Industry Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing – Current Good Manufacturing Practice [EB/OL]. (2004-09) [2023-02-13]. https://www. fda. gov/media/71026/download.

[6] 国家药品监督管理局. 药品生产质量管理规范(2010年修订)附录1无菌药品[EB/OL]. (2011-02-24) [2023-02-13]. https://www. nmpa. gov. cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20110224164501312. html.

[7] PDA. Technical Report No. 26 Revised 2008 Sterilizing Filtration of Liquids [EB/OL]. (2008) [2023-02-13]. https://techpubportal. pda. org/publication/?i=474590.

[8] JORNITZ M W. Preuse/poststerilization integrity testing of sterilizing grade filter [M]//GORSKY I, BASEMAN H S. Principles of Parenteral Solution Validation. Amsterdam: Elsevier, 2020: 233-242.

[9] GUPTA V S, JINDAL J, GUPTA A, *et al*. Pre-use/poststerilization integrity testing (PUPSIT): to do or not to do? [J]. *PDA J Pharm Sci Technol*, 2020, **74**(3): 301-308.

（上接第1359页）

参考文献：

[1] 曾宪国, 郭　珩, 吴海波, 等. 洛索洛芬钠的合成[J]. 中国医药工业杂志, 2017, **48**(1): 12-15.

[2] 张兴贤, 胡克斌, 周敦峰, 等. 洛索洛芬钠的合成新方法研究[J]. 中国药物化学杂志, 2010, **20**(1): 25-28.

[3] 杨　艳. 长期口服非甾体抗炎药患者的胃肠道和心血管不良反应防治策略研究[J]. 临床医药文献杂志, 2019, **6**(18): 197.

[4] 陈晓涛, 刘　晨. 外用洛索洛芬钠治疗急慢性疼痛的荟萃分析[J]. 中国处方药, 2021, **19**(9): 68-70.

[5] 胡曼曼, 刘金来, 李笑慧, 等. 洛索洛芬钠贴片的研制及质量控制[J]. 中国药师, 2014, **17**(5): 755-757.

[6] 邓　滢, 郭利民, 钟世华, 等. 紫外分光光度法测定洛索洛芬钠片的含量[J]. 中国当代医药, 2010, **17**(14): 40.