正交设计结合熵权法优选替米沙坦胶囊处方及中试放大研究

严美娇[1]，张清华[2]，王乐云[1,2]*

（1. 江西中医药大学，江西南昌 330004；2. 江西杏林白马药业股份有限公司，江西南昌 330115）

摘要：该研究采用流化床制备替米沙坦颗粒，然后填充制得胶囊。以颗粒的堆密度和卡尔指数，以及自制替米沙坦胶囊与原研制剂溶出曲线的相似因子为指标，采用正交试验优化替米沙坦胶囊的处方。基于熵权法的综合评价结果显示，影响综合评分的主次顺序为卡波姆用量 > 甘露醇与微晶纤维素的比例 > 葡甲胺用量 > 硬脂酸镁用量。最终的优化处方为卡波姆用量 1.2%，葡甲胺用量 5%，甘露醇与微晶纤维素的比例为 2 ∶ 1，硬脂酸镁用量 0.25%。随后，以优化处方进行 10 万粒和 50 万粒的放大试验，并将中试放大样品同小试样品和参比制剂进行比较分析。结果表明，中试样品的关键质量属性符合生产要求。该研究所得优化处方稳定、可靠，工艺操作简单，体外溶出一致性高，可为替米沙坦胶囊的工业化生产提供数据基础。

关键词：替米沙坦胶囊；高血压；抗高血压药；处方；正交设计；熵权法；中试放大

中图分类号：R944.5；R972+.4　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2025)04-0500-05

引用：严美娇，张清华，王乐云．正交设计结合熵权法优选替米沙坦胶囊处方及中试放大研究[J]．中国医药工业杂志，2025, 56(4): 500-504．DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2025.04.010

Optimization of the Formulation of Telmisartan Capsules by Orthogonal Design Combined with Entropy Weight Method and the Pilot Scale-up Study

YAN Meijiao[1], ZHANG Qinghua[2], WANG Leyun[1,2]*

(*1. Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330004; 2. Jiangxi Xinglin Baima Pharmaceutical Co., Nanchang 330115*)

ABSTRACT: Telmisartan granules were prepared using a fluidized bed method, and then filled into capsules. The formulation of above capsules was optimized by orthogonal design with bulk density and Carr index of the granules and similarity factor of the dissolution curves between the self-made capsules and the reference listed drug (RLD) as indicators. The comprehensive evaluation based on the entropy weight method revealed that the order of influence on the overall score was as follows: carbomer dosage > ratio of mannitol to microcrystalline cellulose > meglumine dosage > magnesium stearate dosage. The final optimal formulation consisted of 1.2% of carbomer, 5% of meglumine, the 2 ∶ 1 ratio of mannitol to microcrystalline cellulose, and 0.25% of magnesium stearate. Subsequently, scale-up trials were conducted for 100 000 and 500 000 capsules using the optimal formulation, and the pilot-scale samples were compared with small-scale samples and the reference drug. The results indicated that the key quality attributes of the pilot-scale samples met production requirements. This optimal formulation derived from this study was stable, reliable, easy to operate, and exhibits remarkable consistency in dissolution profiles. These findings establish a solid scientific basis for large-scale production of telmisartan capsules.

Key Words: telmisartan capsule; hypertension; antihypertensive drug; prescription; orthogonal design; entropy weighting method; pilot scale-up

替米沙坦（telmisartan，**1**）是一种血管紧张素Ⅱ受体拮抗药，在临床上用于治疗高血压[1]。**1** 具有苯并咪唑结构，属于 BCS Ⅱ类药物，水溶性差，且溶解度具有 pH 依赖性[2]。在血管紧张素Ⅱ受体拮抗药中，**1** 的作用时间较长，可持续降压 24 h 以上，

收稿日期：2024-09-24

作者简介：严美娇（2000—），女，硕士研究生，专业方向：药物制剂工艺。

通信作者：王乐云（1968—），男，正高级工程师，从事药品生产相关研究。

E-mail：1963035862@qq.com

还能预防其他心血管疾病[3]，研究价值较高。

1 片由德国勃林格殷格翰（Boehringer Ingelheim）公司研发，商品名为美卡素，1998 年在美国获批上市。胶囊能避免药物引湿和氧化，还可掩盖药物的特殊气味，提高患者依从性，且胶囊颜色较丰富，便于识别，可在一定程度上避免药物误用[4]。为进一步提高 **1** 的生物利用度和稳定性，本研究拟将片剂改为胶囊剂。基于单因素试验结果，采用正交试验优化替米沙坦胶囊的处方。由于替米沙坦具有较强的首过效应，属于高变异药物，吸收速度快，pH 7.5、水中的曲线判断价值有限，重点关注 pH 1.2 溶出曲线[5]，故以自制胶囊与原研制剂的 pH 1.2 溶出介质溶出曲线相似性，颗粒的堆密度和卡尔指数作为评价指标，采用熵权法[6]计算综合评价指标，得优化处方。随后，基于优化处方开展中试放大研究，以验证优化处方工艺的稳定性和可行性。

1 仪器与试药

M2302 型百分之一天平、HS153 型卤素水分仪、FE20 型台式 pH 计均购自瑞士梅特勒 - 托利多公司；ZS-2E 型振实仪、RC12ADK 型溶出仪均购自天津市天大天发科技有限公司；Midi-Glatt 小试型流化床（德国格拉特公司）；MD-50 型小试万向混合机（深圳市信宜特科技有限公司）；1260 Infinity 型高效液相色谱仪（美国安捷伦公司）；ES320 型千分之一天平（天津德安特传感技术有限公司）；DPL-60 型多功能制粒包衣机、DPL-120 型多功能制粒包衣机均购自重庆精工制药机械有限责任公司。

1 原料药（江苏中邦制药有限公司，批号 D10011-20231004）；**1** 对照品（中国食品药品检定研究院，批号 100629-202204）；**1** 胶囊放大样品（江西杏林白马药业股份有限公司，批号 200408）；**1** 片（原研制剂，德国勃林格殷格翰公司，规格 40 mg，批号 944948）。氢氧化钠（湖南尔康制药股份有限公司，批号 100920231114）；聚维酮 K30（批号 240102）、微晶纤维素（批号 231235）均购于安徽山河药用辅料股份有限公司；葡甲胺（德国默克集团，批号 E300033735）；甘露醇（湖南新绿方药业有限公司，批号 23092802）；卡波姆（美国路博润先进材料公司，批号 0000093653）。以上辅料均为药用辅料级别。0.45 μm 水系滤膜（天津津腾实验设备有限公司）；20 目筛网（筛网孔径 0.850 mm，德国哈佛博克公司）。

2 方法与结果

2.1 含量测定方法

2.1.1 色谱条件

采用 HPLC 法检测 **1** 含量。色谱条件：色谱柱 Hypersil BDS C_{18} 柱（4.6 mm×150 mm，5 μm）；流动相 2 g/L 磷酸二氢铵溶液（用磷酸调至 pH 3.0）和甲醇（体积比为 30 ∶ 70），等度洗脱；检测波长 298 nm；流速 1 mL/min；柱温 40 ℃；进样量 5 μL。

2.1.2 溶液配制

稀释剂：称取氢氧化钠 0.2 g，置 1 L 烧杯中，加入甲醇 1 L 使氢氧化钠完全溶解，放冷，即得 0.005 mol/L 氢氧化钠甲醇溶液。

对照品溶液：精密称取 **1** 对照品 50 mg 于 50 mL 量瓶中，用稀释剂溶解并定容，摇匀即得对照品贮备液。精密量取对照品贮备液 1 mL，置 25 mL 量瓶中，用稀释剂定容，摇匀，即得 40 μg/mL 对照品溶液。

供试品溶液：取 **1** 胶囊 1 粒，置 1 L 锥形瓶中，加入溶出介质 900 mL，超声 10 min，放冷，用 5 mL 注射器吸取 3 mL，过 0.45 μm 水系滤膜，弃初滤液 2 mL，取续滤液，即得。

2.1.3 标准曲线与方法学验证

取对照品贮备液适量，用稀释剂逐级稀释成 60、50、40、20、8、4 μg/mL，摇匀。按“**2.1.1**”项下色谱条件进样检测，记录峰面积。以 **1** 质量浓度（c）作为横坐标、峰面积（A）作为纵坐标，采用最小二乘法进行线性回归。结果显示，c 在 4 ～ 60 μg/mL 与 A 线性关系良好，线性方程为 A=13 502c − 3 277.8，R^2=0.999 6。经方法学验证，该含量测定方法的精密度、准确度、稳定性均符合要求。

2.2 处方优化

2.2.1 自制胶囊的制备

以 500.00 g 为 1 批自制胶囊总量进行制备。称取纯净水 360.00 g（在制粒过程中除去）于烧杯中，依次加入的氢氧化钠（7.29 g）、葡甲胺（根据占比调整用量）、聚维酮 K30（25.00 g）和 **1**（83.33 g），搅匀，待喷液时使用。再称取根据设计比例调整的处方量甘露醇（过 20 目筛）和微晶纤维素装入自

封袋中，手动混合 10 min 后，放入流化床中预热至 40 ℃后，顶喷制粒。喷液结束后，在流化床中干燥 30 min，至水分低于 2.00%，所得颗粒过 20 目筛。将颗粒与根据占比调整的处方量卡波姆加入混合机中混合 15 min，再加入硬脂酸镁混合 3 min，转速均为 20 r/min，得到干颗粒。最后，进行手工填充，即得自制胶囊。

2.2.2 正交试验设计

基于单因素考察试验结果，选择卡波姆含量（*A*）、葡甲胺含量（*B*）、甘露醇与微晶纤维素的比例（*C*）及硬脂酸镁含量（*D*）作为主要考察因素，每个因素考察 3 个水平，进行正交试验，采用正交表 $L_9(3^4)$ 设计试验方案，以自制胶囊与原研制剂的溶出曲线相似性、颗粒的堆密度和卡尔指数作为评价指标优化处方。具体设计如表 1 所示。

表 1　正交试验因素水平表

Tab.1　Factors and Levels for the Orthogonal Test

水平	*A*/%	*B*/%	*C*	*D*/%
1	0.2	1.25	1 ∶ 1	0.25
2	0.7	2.5	2 ∶ 1	0.5
3	1.2	5.0	4 ∶ 1	1.0

2.2.3 溶出曲线的测定

参考 ChP 2020 年版四部通则 0931 篮法，以 pH 1.2 盐酸为溶出介质测定溶出曲线。取自制胶囊或原研制剂 12 粒 / 片，在溶出介质 900 mL、溶出温度 37 ℃、转速 100 r/min 的条件下试验。分别在 10、20、30、45、60、90、120 min 时取样 3 mL（不补液），用 0.45 μm 水系滤膜过滤，取续滤液作为供试品样品。精密移取“**2.1.2**”项下对照品贮备液 1 mL，加入溶出介质定容至 25 mL，即得对照品溶液。采用“**2.1.1**”项下色谱条件检测，绘制溶出曲线。

根据 2015 年发布的《普通口服固体制剂溶出度试验技术指导原则》[7]，计算相似因子（f_2）。

2.2.4 颗粒堆密度、振实密度和卡尔指数的测定

根据 ChP 2020 年版四部通则 0993 堆密度测定法第一法固定质量法测定堆密度（ρ_B）；根据 ChP 2020 年版四部通 2020 版 ChP 振实密度测定法中第一法进行测定振实密度（ρ_r），振实频率为每 1 min（250±15）次，幅度为（3±0.2）mm。将已填充松散状态粉末的量筒固定于托架上，振实 10 次、500 次和 1 250 次，记录对应的体积 V_{10}、V_{500}、$V_{1\,250}$，并精确至最小刻度。若 V_{500} 与 $V_{1\,250}$ 之差小于 2 mL，取 $V_{1\,250}$ 作为振实体积，计算振实密度。

按式 ① 计算卡尔指数（Carr index，CI）。

$$CI=\frac{\rho_r-\rho_B}{\rho_r}\times 100\% \qquad ①$$

2.2.5 正交试验结果

结合熵权法对 f_2 值、堆密度和卡尔指数进行矩阵处理，得到各个指标的权重指数，并计算综合评分[8]。正交试验结果如表 2 所示。

参考文献[9]，进行熵权法赋值与方差分析，得各指标的信息熵（*H*）分别为 0.903 0、0.895 9、0.895 4，各指标的权重系数（*W*）分别为 0.317 3、0.340 6、0.342 1。按式②计算综合评分（*S*）。4 个影响因素对综合评分的影响程度为 *A*>*C*>*B*>D。将误差的偏差平方设置

表 2　正交试验结果

Tab.2　Results of the Orthogonal Test

试验号	*A*	*B*	*C*	*D*	f_2	ρ_b/(g·mL^{-1})	CI/%	综合评分
1	1	1	1	1	50.3	0.412	21.12	0.116 6
2	1	2	2	2	46.5	0.453	21.04	0.310 5
3	1	3	3	3	47.4	0.444	21.25	0.231 4
4	2	1	2	3	57.7	0.458	19.48	0.745 6
5	2	2	3	1	41.3	0.417	20.00	0.273 1
6	2	3	1	2	50.5	0.411	20.96	0.144 3
7	3	1	3	2	59.8	0.476	19.78	0.802 0
8	3	2	1	3	60.5	0.464	20.27	0.651 2
9	3	3	2	1	70.9	0.476	20.00	0.865 9
R	0.554 3	0.143 4	0.336 7	0.123 9				

为极差最小的因素所对应的偏差平方和值[10]，所得的方差分析结果显示卡波姆含量对 3 个评价指标均有显著影响，根据综合评分结果，确定优化处方为 $A_3B_3C_2D_1$，即选择卡波姆含量为 1.2%，葡甲胺含量为 5%，甘露醇与微晶纤维素的比例为 2 ∶ 1，硬脂酸镁含量 0.25%。

$$S=X'_{i\,相似}\times0.317\,3+X'_{i\,堆}\times0.340\,6+X'_{i\,卡尔}\times0.342\,1 \quad ②$$

式中：$X'_{i\,相似}$、$X'_{i\,堆}$、$X'_{i\,卡尔}$分别为第 i 次试验对应的标准化 f_2 值、ρ_b 和 CI。

2.3 优化处方验证

按“**2.2.5**”项下的优化处方，其余辅料用量及制备工艺同项“**2.2.1**”，平行制备 3 批胶囊，考察其与原研制剂溶出曲线的 f_2 值、颗粒的堆密度和卡尔指数，并计算其综合评分，结果如表 3 所示。结果表明，该优化处方稳定、可靠。

表 3 验证试验结果

Tab.3 Results of the Validation Test

试验号	f_2 值 /%	堆密度 /(g·mL^{-1})	CI/%	综合评分
1	71.50	0.480	20.21	0.818 8
2	71.10	0.482	20.14	0.838 0
3	74.40	0.483	20.31	0.841 7
平均	72.33	0.482	20.22	0.832 8

2.4 中试放大试验

2.4.1 流化床放大关键参数选择

由于小试和放大生产所用的流化床设备型号并不相同，为了得到相似大小的液滴，参考文献[11]调整放大生产过程中流化床工艺的关键参数。本研究所采用顶喷流化床设备，其最小批量（S_{min}）和最大批量（S_{max}）可通过式③、④计算，结果分别为 63 和 147 kg。

$$S_{min}=V\times0.3\times BD \quad ③$$

$$S_{max}=V\times0.7\times BD \quad ④$$

式中：V 为装载产品的腔体体积，为 420 L；BD 为所制得颗粒的堆密度，为 0.5 g/L；0.3 表示腔体体积 30%；0.7 表示腔体体积 70%。

为了保证流化状态的颗粒在放大设备腔体与小试腔体中具有相同的流速，需要根据流化床装载产品腔体的横切面面积计算进风量，公式如式⑤所示。

$$AF_2=AF_1\times\frac{A_2}{A_1} \quad ⑤$$

式中：AF_1 和 AF_2 分别为小试设备和放大设备进风风量；A_1 和 A_2 分别为小试设备和放大设备腔体的横切面面积。

喷液速度的放大程度取决于设备干燥能力，而设备干燥能力与空气分布板的横切面面积成正比。根据空气分布板的横切面面积，可按式⑥计算合适的喷液速度。

$$SR_2=SR_1\times\frac{A_2}{A_1} \quad ⑥$$

式中：SR_1 和 SR_2 分别为小试设备和放大设备的喷液速度；A_1 和 A_2 分别为小试设备和放大设备空气分布板的横切面面积。

2.4.2 小试与中试放大参数的对比及试验结果

由于小试与中试存在设备、批量等不一致的情况，放大时需要根据计算原理进行调整。但往往计算得出的结果在实际应用中还是会出现问题，需要根据生产时的物料状态进行细微调整，从而确认最终的放大参数。

本研究根据在可行性试验型流化床（Midi-Glatt）上的试验结果，采用逐级放大的方法［可行性试验型 Midi-Glatt →中试型 10 万批量（DPL-60）→中试型 50 万批量（DPL-120）］生产，并检测所得 **1** 胶囊中药物含量、有关物质、收率、溶出度（pH 7.5 介质中 30 min 时采样测得）和 pH 1.2 溶出介质溶出曲线，从而优化中试放大工艺[12]。试验结果如表 4、5 和图 1 所示。

试验结果显示，中试放大所制样品与小试制剂的关键质量属性的差异较小，平行测定 3 次与原研制剂的 pH 1.2 溶出介质溶出曲线具有相似性，溶出度符合 2020 年版 ChP 标准，有关物质检验结果符合限制要求，结果证明放大试验的处方工艺稳定、可靠，可为工艺生产提供参考。

3 讨论

本研究在原研制剂的基础上，改良剂型制备了 **1** 胶囊。由于 **1** 属于 BCS Ⅱ类药物，溶出是其吸收的限速步骤，因此需通过体外溶出试验评估自制胶囊是否符合要求或达到与原研制剂一致的溶出特性。此外，粉体的流动性决定了胶囊填充时的流畅性。

表 4　小试与中试放大的参数及试验结果

Tab.4　Parameters for Small and Pilot Scale-up Test and Test Results

参数	Midi-Glatt	DPL-60	DPL-120
最大工作容积 /L	3	150	420
批量 / 粒	2 083	100 000	500 000
物料起始质量 /kg	0.348	17.08	85.40
理论最终批质量 /kg	0.5	24	120
分布板直径 /mm	8	60	78
分布板横切面积 /m^2	0.005	0.283	0.478
进风量 /($m^3 \cdot h^{-1}$)	20 ～ 30	1 400 ～ 1 800	2 200 ～ 3 200
进风温度 /℃	70 ～ 75	70 ～ 75	70 ～ 75
出风温度 /℃	35 ～ 45	35 ～ 45	35 ～ 45
物料温度 /℃	35 ～ 45	35 ～ 45	35 ～ 45
喷嘴直径 /㎜	0.8	2.5	2.5
喷枪套数	1	1	1
雾化压力 /MPa	0.25	0.25	0.25
喷液速度 /($g \cdot min^{-1}$)	4	224	380
堆密度 /($g \cdot mL^{-1}$)	0.482	0.489	0.491
CI/%	20.22	20.17	19.99
水分 /%	1.58	1.67	1.54
含量 /%	98.8	99.3	98.7
收率 /%	96.9	96.4	96.3

故本次试验选择将自制制剂与原研制剂溶出曲线的相似因子、中间颗粒的堆密度和卡尔指数作为评价指标，采用熵权法对每项指标进行赋值得综合评分，以优化处方。最终优化处方为卡波姆含量为 1.2%、葡甲胺含量为 5%、甘露醇与微晶纤维素的比例为 2 ∶ 1、硬脂酸镁含量 0.25%。以此优化处方制备 3 批 **1** 胶囊，相似因子、堆密度和卡尔指数均符合预测。

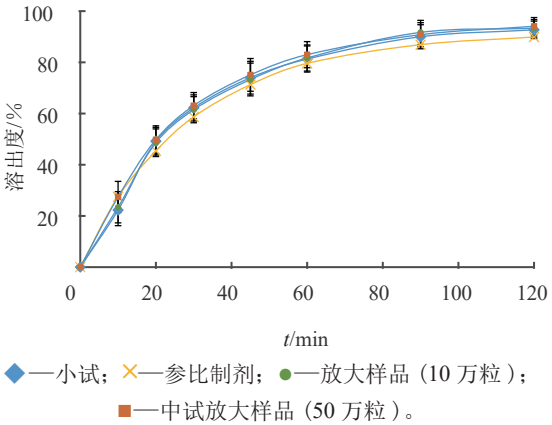


图 1　pH 1.2 介质中不同规模样品的溶出曲线对比（*n*=3）

Fig.1　Comparison of Dissolution Curves of Samples with Different Scales in pH 1.2 Medium (*n*=3)

随后，以此处方为基础进行中试放大研究。中试与小试生产设备的结构原理基本一致，但在喷枪的结构原理等方面有所不同。为了将小试工艺顺利放大到中试，并使产品质量在生产规模放大的过程中保持一致，需保证物料在小试、中试、生产放大过程中的流化速度与流化状态一致，同时使进风温度、物料温度、雾化液滴尺寸一致或尽量接近。本研究采用逐级放大法确定中试放大工艺，所得中试 **1** 胶囊与小试 **1** 胶囊的药物含量、有关物质、收率、溶出度和溶出曲线均一致，说明中试放大成功。本研究为 **1** 胶囊的工业化生产提供了数据基础。

表 5　有关物质、溶出度和溶出度结果

Tab.5　Substances of Interest, Dissolution and Release Results

项目	有关物质		溶出度	溶出度 /%							
	最大单杂 /%	总杂 /%	pH 7.5	10 min	20 min	30 min	45 min	60 min	90 min	120 min	f_2 值
参比制剂	0.06	0.08	—	27.5	45.4	58.7	71.3	79.6	86.9	89.9	—
小试样品	0.04	0.04	97.8	22.3	49.2	62.2	74.0	81.3	90.0	92.7	71.52
DPL-60 样品	0.03	0.02	98.2	23.4	48.6	61.5	73.3	81.7	91.7	93.3	75.38
DPL-120 样品	0.03	0.01	98.5	27.4	49.8	63.1	75.1	83.0	90.8	94.1	71.39
标准 /%	≤ 0.2	≤ 1.0	≥ 80						≥ 85		—

参考文献：

[1] ISAAC J, GANGULY S, GHOSH A. Co-milling of telmisartan with poly(vinyl alcohol)—an alkalinizer free green approach to ensure its bioavailability [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2016, **101**: 43-52.

[2] SANGWAI M, VAVIA P. Amorphous ternary cyclodextrin nanocomposites of telmisartan for oral drug delivery: improved solubility and reduced pharmacokinetic variability [J]. *Int J Pharm*, 2013, **453**(2): 423-432.

[3] SEGURA J, RUILOPE L M. A review of the benefits of early treatment initiation with single-pill combinations of telmisartan with amlodipine or hydrochlorothiazide [J]. *Vasc Health Risk Manag*, 2013, **9**: 521-528.

（下转第 530 页）

[5] 叶　萍, 张慧娥, 李　光, 等. 质谱技术在黄曲霉毒素检测中的研究进展[J]. 食品与机械, 2021, **37**(10): 227-234.
[6] 刘　英, 胡建华, 刘春朝. 黄曲霉毒素毒理效应及检测方法[J]. 生物加工过程, 2013, **11**(3): 83-88.
[7] LOI M, FANELLI F, LIUZZI V C, *et al*. Mycotoxin biotransformation by native and commercial enzymes: present and future perspectives[J]. *Toxins*, 2017, **9**(4): 111.
[8] KADEMI H I, BADA I A, SAAD F T. Modelling the dynamics of toxicity associated with aflatoxins in foods and feeds[J]. *Toxicol Rep*, 2017, **25**(4): 358-363.
[9] 汪秀秀. 色谱检测技术对食品真菌毒素的检测方法研究[J]. 现代食品, 2023, **34**(10): 109-111.
[10] ABNOUS K, DANESH N M, RAMEZANT M, *et al*. A novel colorimetric aptasensor for ultrasensitive detection of aflatoxin M1 based on the combination of CRISPR-Cas12a rolling circle amplification and catalytic activity of gold nanoparticles[J]. *Anal Chim Acta*, 2021, **1165**: 338549.
[11] GAO Y, ZHOU Y Z, CHANDRAWATI R. Metal and metal oxide nanoparticles to enhance the performance of enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)[J]. *ACS Appl Nano Mater*, 2020, **3**(1): 1-21.
[12] ZHAO Q, LU D, ZHANG G Y, *et al*. Recent improvements in enzyme-linked immu-nosorbent assays based on nanomaterials[J]. *Talanta*, 2021, **223**(Pt 1): 121722.
[13] YE Z, CUI P, WANG Y, *et al*. Simulta-neous determination of four aflatoxins in dark tea by multifunctional purification column and immunoaffinity column coupled to liquid chromatography tandem mass spectrometry[J]. *J Agric Food Chem*, 2019, **67**(41): 11481-11488.
[14] 赵　芮, 黄晴雯, 余智颖, 等. QuEChERS-超高效液相色谱-串联质偶发同时测定水果中36种真菌毒素[J]. 色谱, 2023, **41**(9): 760-770.
[15] 邵伍军, 和燕玲, 袁红露, 等. 一种水溶性发酵药物中微量黄曲霉毒素分析检测方法: 中国, 113390992A[P]. 2023-05-12.
[16] HE Z, WANG L, PENG Y, *et al*. Determination of selected polychlorinated biphenyls in soil and earthworm (*Eisenia fetida*) using a QuEChERS-based method and gas chromatography with tandem MS[J]. *J Sep Sci*, 2015, **38**(21): 3766-3773.

(上接第 504 页)

[4] 严易贵. 药物剂型的含义与特点[J]. 心理医生(下半月版), 2012, (10): 459-460.
[5] ONO A, SUGANO K. Application of the BCS biowaiver approach to assessing bioequivalence of orally disintegrating tablets with immediate release formulations[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2014, **64**: 37-43.
[6] 黎桃敏, 彭帮贵, 张兰兰, 等. 陈皮配方颗粒提取工艺的优化[J]. 中国医药工业杂志, 2023, **54**(8): 1241-1246.
[7] 原国家食品药品监督管理总局. 普通口服固体制剂溶出度试验技术指导原则[EB/OL]. (2015-02-05)[2024-09-24]. https://www. nmpa. gov. cn/xxgk/ggtg/ypggtg/ypqtggtg/20150205120001100. html.
[8] 王光函, 姜　鸿, 刘　晶, 等. 基于多指标综合评分法优选化胃舒颗粒挥发油包合工艺[J]. 中草药, 2020, **51**(6): 1537-1541.
[9] 莫秋怡, 施文婷, 徐东婷, 等. 响应面法结合熵权法优选麦门冬汤颗粒的干法制粒工艺[J]. 中南药学, 2022, **20**(5): 1005-1009.
[10] 秦国正, 余正芝, 张明芮, 等. 正交试验数据快速分析Excel模块的建立和应用[J]. 广州化工, 2014, **42**(11): 12-14.
[11] MUKHARYA A, CHAUDHARY S, SHAH A, *et al*. Development and scale-up of SD-FBP formulation technology in line with parametric QbD[J]. *Res J Pharm Sci*, 2012, **1**(1): 1-21.
[12] 梁超峰, 陈桐楷, 卢克伟, 等. 复方非伪调释胶囊的制备及流化床中试放大研究[J]. 今日药学, 2014, **24**(7): 477-480.