

· 研究报告 ·

盐酸头孢替安酯片的研制及质量研究

贾 玮¹, 张红侠², 冯志强¹, 孙 路¹ (1. 西安万隆制药股份有限公司, 陕西 西安 710075; 2. 陕西九州制药有限责任公司, 陕西 西安 710000)

[摘要] 目的 研究盐酸头孢替安酯片的制备工艺及质量。方法 以药物的崩解时限和溶出度为主要指标, 采用原研片参比单因素考察法对盐酸头孢替安酯片的处方工艺进行优化, 并对其质量进行研究。结果 实验确定最优处方: 以无水枸橼酸、 α -环糊精、微晶纤维素、羟丙纤维素、二氧化硅、硬脂酸镁、薄膜包衣预混剂(胃溶型)为辅料, 采用干法制粒制备盐酸头孢替安酯片。盐酸头孢替安酯片各项指标符合日本药局方(JPXV)标准。结论 盐酸头孢替安酯片的制备工艺可行, 产品质量具有良好的稳定性。

[关键词] 盐酸头孢替安酯; 崩解时限; 溶出度; 质量研究

[中图分类号] R944.4 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2019)06-0521-06

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2019.06.010

Study on preparation and quality of cefotiam hexetil hydrochloride tablet

JIA Wei¹, ZHANG Hongxia², FENG Zhiqiang¹, SU Lu¹ (1. Xi'an Wanlong Pharmaceutical Co. Ltd, Xi'an 710075, China; 2. Shaanxi Jiuzhou Pharmaceutical Co. Ltd, Xi'an 710000, China)

[Abstract] **Objective** To study the preparation technology and quality of cefotiam hexetil hydrochloride tablet. **Methods** The disintegration time limit and dissolution of drug were taken as the main index. The original piece of reference was used to optimize the prescription process and preliminary study on its quality. **Results** The best prescription was determined by experiments; cefotiam hexetil hydrochloride tablets were prepared by dry granulation with anhydrous citric acid, α -cyclodextrin, microcrystalline cellulose, hydroxypropyl cellulose, silica, magnesium stearate and film-coated premix (gastric-soluble). The indexes of cefotiam hexetil hydrochloride tablet conformed to the Japanese Pharmaceutical Bureau Prescription (JPXV) standard. **Conclusion** The preparation technology of cefotiam hexetil hydrochloride tablet was feasible and the product had good stability.

[Key words] cefotiam hexetil hydrochloride; disintegration time limited; dissolution rate; quality research

据统计抗感染类药物市场销售额约占世界药品销售额的15%, 且以年均8%的速度增长^[1-2]。目前我国上市的头孢替安制剂仅有注射剂, 限制了该产品在轻中度感染患者中的使用。开发口服给药的头孢替安酯片, 拓宽头孢替安的用药途径符合抗生素的使用原则, 有利于满足临床用药的需求。头孢替安酯(cefotiam hexetil)是由日本武田药品工业株式会社研究开发的一种口服头孢类抗生素, 本品自身并无抗菌作用, 口服后在肠道黏膜水解为头孢替安后被吸收发挥抗菌作用^[3-5]。其片剂于1990年首次在日本上市, 商品名为泛司博林(Pansporin T100[®])。头孢替安酯是注射剂头孢替安的结构上引入1-(环己氧羰基氧)乙酯衍生物, 使其成为前体酯, 其化学结构见图1, 临床上使

用其盐酸盐。目前盐酸头孢替安酯片国内暂无生产, 也尚未进口。该药品主要适用于敏感菌所致的呼吸道感染、尿路感染、皮肤感染等^[6-8]。日本上市的盐酸头孢替安酯片原研规格有100 mg/片和200 mg/片两种, 依据产品规格及临床用法用量, 本公司选择研发100 mg/片规格的头孢替安酯片。盐酸头孢替安酯为无定形粉末, 流动性差, 需通过制粒才能压片, 此外其在水中极易溶解, 引湿性强, 只有选择适宜的辅料才可保证其崩解和溶出要求。本文采用原研片参比单因素考察法对盐酸头孢替安酯片处方工艺进行优化, 对制备的盐酸头孢替安酯片质量进行考察, 筛选出制备本品合适的干法制粒工艺, 并获得了质优稳定的盐酸头孢替安酯片。

1 材料与仪器

盐酸头孢替安酯(西安万隆制药股份有限公司); 无水枸橼酸(湖南华日制药有限公司); α -环糊

[作者简介] 贾 玮, 执业药师, 工程师, 研究方向: 药物制剂开发研究及仿制药一致性评价, Email: 409972006@qq.com

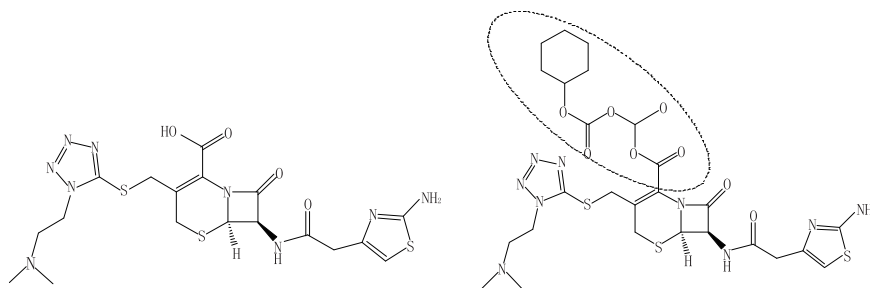


图1 头孢替安及其酯的结构

1. 头孢替安, CAS: 61622-34-2, 分子式: $C_{18}H_{23}N_9O_4S_3$, 分子量: 525.63;
2. 头孢替安酯, CAS: 1308068-626-2, 分子式: $C_{27}H_{37}N_9O_7S_3$, 分子量: 695.83

精(武汉远成共创科技有限公司);微晶纤维素(明台化工股份有限公司);羟丙纤维素、二氧化硅、硬脂酸镁(安徽山河药用辅料有限公司);薄膜包衣预混剂(胃溶型,上海卡乐康包衣技术有限公司)。

SF-350 高效粉碎机(浙江杭州市富阳隆兴塑料机械厂);GL-25 干法制粒机(张家港市开创机械制造有限公司);ZP-9A 压片机(上海天祺制药机械有限公司);GBB-60B 高效包衣机(西安润天制药机械有限公司);ZB-1E 崩解仪(陕西盛德药械科技有限公司);LC-2010CHT 高效液相色谱仪(陕西福瑞进出口有限责任公司);UV-1750 紫外可见分光光度计(陕西捷森科技发展有限公司);RC-806 智能溶出试验仪(天津天大科技有限公司)。

2 方法与结果

2.1 处方筛选与优化

2.1.1 原研药解析及处方关键因素初步确定

通过对原研片(泛司博林)样品及说明书解析,参考日本药学资料(IF 文献)确定关键因素并进行优化。经对其含量检测及不同介质溶出度测定(表1),明确了药物辅料的组成及其在制剂中发挥的作用。由于盐酸头孢替安酯引湿性强,不适宜湿法制粒和全粉末压片工艺,故选择干法制粒压片工艺^[9-11]。

盐酸头孢替安酯原料药的特性是影响产品质量的主要因素之一,其杂质的含量直接影响片剂的质量。综合处方因素,参照对照药“泛司博林”处方进行筛选。由于盐酸头孢替安酯在 pH 值 3.0 以上的不同溶液中易形成凝胶,影响盐酸头孢替安酯的溶出速率及溶出量,故需要添加抑制凝胶化的辅料^[12-14]。原料研究显示本品引湿性强,应采用防潮薄膜包衣材料。为此,结合片剂特性初步确定辅料填充剂、黏合剂、崩解剂、润滑剂等为制片的关键因素。

表1 泛司博林在不同溶出介质中的溶出百分比(%)

时间 (min)	水	盐酸 (0.1mol/L)	缓冲液		
			pH 3.0	pH 5.0	pH 6.8
5	16.46	23.20	5.89	5.29	4.68
10	29.81	43.41	8.95	8.01	6.95
15	46.63	59.47	11.66	11.29	8.80
20	61.62	74.94	15.31	13.81	10.92
30	79.97	88.42	22.21	20.02	14.62
45	91.45	97.52	31.12	27.50	18.87
60	96.98	100.82	39.06	35.34	22.63
90	100.38	101.67	51.62	48.71	29.46
120	101.74	101.65	62.38	60.33	34.23

2.1.2 处方辅料的单因素筛选及处方确定

(1)填充剂等筛选。为抑制凝胶化,提高溶解度,在一定量的盐酸头孢替安酯中加入各种辅料,压片,以分别考察其在不同缓冲液 pH 1.0、3.0、5.0 和水中的崩解时限,结果见表 2。

试验考察显示:仅含有盐酸头孢替安酯的片剂,在 pH 1.0 和水中 10 min 内崩解;添加微晶纤维素或羟丙纤维素辅料的片剂,在 pH 3.0 以上缓冲液和水中形成凝胶,60 min 未能崩解,表明纤维素辅料凝胶化程度加重。加入 α -环糊精辅料的片剂,随着用量的增加大大改善了崩解效果;添加凝胶抑制剂无水枸橼酸的片剂,在 4 种溶出介质中,崩解效果均较好;含无水枸橼酸和 α -环糊精混合的片剂,其崩解速度与仅含枸橼酸的片剂相对较快。故加入无水枸橼酸、 α -环糊精及其混合辅料,可明显抑制盐酸头孢替安酯凝胶化,加快其溶出速率。经检测上市原研药(泛司博林)处方中约含 35% 的无水枸橼酸,确定处方中无水枸橼酸的用量同为 35%。微晶纤维素作为填充剂,用量在其他辅料确定后,填充总片重至 400 mg/片。

表2 抑制凝胶化和提高溶解度的辅料筛选比例及考察结果

序号	样品组成	重量比 (g : g)	崩解时限(min)			
			pH1.0	pH3.0	pH5.0	水
1	盐酸头孢替安酯	—	10	48	>60	10
2	盐酸头孢替安酯/微晶纤维素	1/1	15	>60	>60	>60
3	盐酸头孢替安酯/羟丙纤维素	1/0.5	13	>60	>60	>60
4	盐酸头孢替安酯/ α -环糊精	1/0.25	10	14	>60	18
5	盐酸头孢替安酯/ α -环糊精	1/0.5	9	12	21	14
6	盐酸头孢替安酯/无水枸橼酸	1/0.5	6	8	9	8
7	盐酸头孢替安酯/无水枸橼酸	1/1	5	6	7	6
8	盐酸头孢替安酯/无水枸橼酸/ α -环糊精	1/1/0.25	5	5	6	5
9	盐酸头孢替安酯/无水枸橼酸/ α -环糊精	1/1/0.5	4	4	5	4

(2)崩解剂及用量的筛选。原研药处方信息显示使用羟丙纤维素,故选用羟丙纤维素作为自制片崩解剂,羟丙纤维素在水中不溶但可吸水溶胀,加速片剂崩解,提高药物的溶出速率和生物利用度,用量一般在2%~6%。采用不同用量的羟丙纤维素试制200片盐酸头孢替安酯素片,控制片重为0.4g左右,考察试制样品的崩解情况,其结果见表3。

表3 不同用量的羟丙纤维素制片对崩解时限的影响

项目	处方1	处方2	处方3	
样品组成	盐酸头孢替安酯(g)	29.2	29.2	29.2
	无水枸橼酸(g)	28.0	28.0	28.0
	微晶纤维素(g)	18	16.4	14.8
	羟丙纤维素(g)	1.6	3.2	4.8
片剂特性	压片硬度(N)	155	158	159
	崩解时限(min)	14	9	7

试验结果表明,选用处方2和处方3的羟丙纤维素用量试制的盐酸头孢替安酯素片崩解效果较好,10min内片剂崩解,处方2号羟丙纤维素用量4%所制的片剂(9min)与原研药崩解时限(9min)相近,故暂定采用4%的羟丙纤维素作为崩解剂。

(3) α -环糊精及用量的筛选。原研盐酸头孢替安酯片的处方信息显示, α -环糊精的加入可抑制凝胶的形成,随着添加量的增加亦具有结合剂的性能^[15-16]。为验证 α -环糊精的作用,对比考察了添加 α -环糊精(4%~6%)和不加 α -环糊精试制的盐酸头孢替安酯素片在0.1mol/L盐酸中的溶出情况,其结果见表4。

试验显示,不加 α -环糊精试制的盐酸头孢替安酯素片在0.1mol/L盐酸溶液中的溶出较加 α -环糊精试制的盐酸头孢替安酯素片稍差,加 α -环糊精不同用量(4%~6%)的片剂,溶出量均明显改善,取样

时间短溶出量越增加显著,随着取样时间延长,溶出量略有增加,当 α -环糊精用量为5%时效果最优。故确定在本处方中 α -环糊精用量为5%。

表4 α -环糊精的不同加入量对溶出度的影响

取样时间 min	6片平均累积溶出量(%)			
	未加 α -环糊精	加4% α -环糊精	加5% α -环糊精	加6% α -环糊精
5	14.12	14.12	35.69	36.44
10	36.44	47.57	49.39	50.54
15	54.12	64.20	66.82	65.80
20	63.67	63.67	75.38	76.32
30	78.74	85.74	87.45	86.76
45	91.40	95.90	97.11	98.20
60	101.34	100.76	101.84	100.95
90	102.07	101.18	102.96	101.66
120	101.86	102.30	103.15	102.78

(4)润滑剂和助流剂的筛选。不加润滑剂、助流剂的混合粉末的流动性差,易与干法制粒滚轮粘连,故选用硬脂酸镁、二氧化硅作为防粘剂。为增加干制颗粒的流动性,用硬脂酸镁、二氧化硅混合粉末作为防粘剂和颗粒助流剂外加,试验采用不同用量的硬脂酸镁、二氧化硅,混合制成盐酸头孢替安酯干制粒用混粉,考察干粉末的流动性,混粉干法制粒,外加硬脂酸镁和二氧化硅后,再测试颗粒的流动性,结果见表5。

试验显示,当二氧化硅用量在1%及硬脂酸镁用量在1%以上时,粉末流动性差异较小,滚轴与粉末不粘连,故粉末干制粒时加入二氧化硅的量为1%,硬脂酸镁用量为1%;干颗粒中加入二氧化硅1%及硬脂酸镁1%以上时,颗粒的流动性好,能满足压片对流动性的要求,故选用外加1%二氧化硅和1%硬脂酸镁。

表5 不同润滑剂和助流剂用量对于制颗粒流动性的影响

处方组成	处方号			
	1	2	3	4
盐酸头孢替安酯(g)	29.2	29.2	29.2	29.2
无水枸橼酸(g)	28.0	28.0	28.0	28.0
微晶纤维素(g)	14.4	13.2	12.4	12.4
α -环糊精(g)	4.0	4.0	4.0	4.0
羟丙纤维素(g)	3.2	3.2	3.2	3.2
二氧化硅*(g)	0.4	0.8	0.8	1.6
硬脂酸镁*(g)	0.2	0.4	0.8	1.6
粉末休止角	$\theta=56.0^\circ$	$\theta=42.0^\circ$	$\theta=36.5^\circ$	$\theta=35.8^\circ$
二氧化硅#(g)	0.4	0.8	0.8	/
硬脂酸镁#(g)	0.2	0.4	0.8	/
粉末休止角	$\theta=35.7^\circ$	$\theta=33.6^\circ$	$\theta=32.0^\circ$	/

注: *表示防黏剂和助流剂为内加; #表示防黏剂和助流剂为外加。

(5)处方确定。根据上述处方研究结果,获得处方如表6。

表6 盐酸头孢替安酯片的配方比例

处方组成	处方量(g)	处方比例(%)
盐酸头孢替安酯	145(按头孢替安计100)	36.5
无水枸橼酸	140	35
微晶纤维素	62	15.5
α -环糊精	20	5
羟丙纤维素	16	4
二氧化硅	8(内加4,外加4)	2
硬脂酸镁	8(内加4,外加4)	2
制成	1 000片	100

按上述处方制备样品,分别考察其在 pH 1.0 盐酸溶液、不同 pH(3.0、5.0、6.8)缓冲盐溶液和水中的溶出曲线,结果见表7。

表7 自研样品在不同溶出介质中的溶出百分比(%)

时间 (min)	水	盐酸 (0.1mol/L)	缓冲液		
			pH 3.0	pH 5.0	pH 6.8
5	24.15	30.56	8.99	7.79	4.96
10	40.65	52.88	15.28	10.92	7.43
15	56.83	73.10	20.06	13.82	9.72
20	69.27	85.17	24.37	17.18	10.85
30	87.75	95.21	30.12	21.43	14.29
45	99.31	100.70	35.90	26.77	17.68
60	101.38	102.40	39.41	31.91	20.48
90	101.64	102.74	52.49	46.98	25.33
120	101.64	102.75	60.20	54.16	30.47

以非模型依赖方法之相似因子(f_2)比较自研样品和原研对照药两条溶出曲线的相似度,若 $f_2 > 50$ 即相似。结果自研样品与原研对照药在水及

0.1 mol/L 盐酸溶液中的溶出相似因子均 > 50 , 两者溶出曲线相似,而 30 min 内自研样品比对照药略快。与原研对照药在 pH3.0 和 pH5.0 的缓冲液中的溶出相似因子均 > 50 , 前者 $f_2 = 69$, 后者 $f_2 = 67$, 表明两者溶出相似。在 pH6.8 的缓冲液中基本不溶, 与原研对照药一样, 故可确认两者的溶出行为相似。

为进一步提高片剂质量, 笔者将自研样品(批号: 110320)的崩解剂羟丙纤维素用量减至 3%, 再次考察其在盐酸溶液(0.1 mol/L)和水中的溶出曲线, 并与原研上市样品对比, 结果见表8。

表8 调整处方后自研样品与市售产品溶出百分比的比较

取样时间 (min)	0.1mol/L 盐酸		水	
	自研样品	市售产品	自研样品	市售产品
5	26.36	23.20	16.84	16.46
10	47.69	43.41	36.24	29.81
15	66.91	59.47	54.48	46.63
20	79.49	74.94	68.46	61.62
30	93.31	88.42	85.68	79.97
45	100.94	97.52	95.32	91.45
60	101.66	100.82	98.51	96.98
90	102.82	101.67	99.96	100.38
120	102.65	101.65	101.36	101.74

结果显示, 调整崩解剂制备的盐酸头孢替安酯片在 0.1mol/L 盐酸溶液和水中的溶出曲线与原研市售样品一致。在 0.1 mol/L 盐酸溶液中相似因子 f_2 为 64, 在水中相似因子 f_2 为 60, 处方从而最终确定。

2.2 片剂的制备工艺

本品制备工艺主要包括原辅料预处理、干法制粒、整粒、压片和包衣。关键步骤工艺参数控制如下: 无水枸橼酸易吸潮结块粉碎(筛网 100 目), 其余处方量的原辅料分别过 80 目筛, 其中硬脂酸镁和二氧化硅各取出 50%, 混合均匀; 干法制粒(变频器的频率送料为 10 Hz, 压片为 20 Hz, 制粒为 40 Hz)、整粒(14 目筛网), 加入剩余量硬脂酸镁和二氧化硅混匀, 压片(400 mg/片)、包衣[进风温度(70~80) $^\circ\text{C}$, 雾化压力 2~7 bar, 包衣锅转速 2~5 r/min, 蠕动泵转速 5~30 r/min]。

2.3 质量检测

2.3.1 溶出度测定

取本品, 按照溶出度测定法(中国药典 2015 年版四部通则 0931 第二法), 以 0.1 mol/L 盐酸溶液 900 ml 为溶出介质, 转速 50 r/min, 依法操作, 经 45 min 时, 取溶液 10 ml, 滤过, 精密量取续滤液适量, 用溶出介质定量稀释制成每 1 ml 约含头孢替安

20 μg 的溶液,按照紫外-可见分光光度法(中国药典2015年版四部通则0401),在254 nm的波长处测定吸收度;另精密称取盐酸头孢替安酯对照品适量,加溶出介质溶解并定量稀释制成每1 ml约含头孢替安20 μg的溶液,同法测定。计算出每片的溶出量。限度为标示量的80%,应符合规定。

经测得批号为110426、110427、110428的样品溶出度分别为97.65%、98.30%、96.77%,符合规定。

2.3.2 含量测定

取本品10片,精密称定,研细,精密称取适量(约相当于头孢替安30 mg),置50 ml量瓶中,加1%磷酸-乙腈(4:1)溶解并稀释至刻度,摇匀,过滤;精密量取续滤液5 ml,置50 ml量瓶中,加1%磷酸-乙腈(4:1)稀释至刻度,摇匀,精密量取

20 μl,记录色谱图;另取盐酸头孢替安酯对照品适量,精密称定,用1%磷酸-乙腈(4:1)溶解并定量稀释制成每1 ml约含头孢替安60 μg的溶液,同法测定,按外标法以头孢替安酯两主峰面积计算供试品中头孢替安(C₁₈H₂₃N₉O₄S₃)的含量。

经测得110426、110427、110428批号样品的含量分别为100.62%、101.17%、99.76%,符合规定。

2.4 稳定性考察

2.4.1 影响因素考察

取样品(批号:110426)适量,分别置于高温(40℃)、高湿[(25±2)℃,RH 75%]、强光照射(4500±500)Lx的条件下存放5 d和10 d,然后,对上述样品测定Δ³-异构体、5-巯基-1-二甲氨基乙基-1H-四氮唑(MTZ)、总杂质等的含量,以判断制剂的稳定性。试验结果见表9。

表9 盐酸头孢替安酯片影响因素考察结果

检测项目	0 d	5 d			10 d		
		光照 4500LX	高温 40℃	高湿 75%	光照 4500LX	高温 40℃	高湿 75%
Δ ³ -异构体(%)	0.5730	0.5834	0.5932	0.5760	0.5867	0.6025	0.6007
MTZ(%)	0.1866	0.1805	0.1886	0.1866	0.1894	0.1905	0.1925
总杂质(%)	1.8341	1.9369	1.9096	1.9013	1.9241	1.9426	1.9432
含量(%)	100.62	100.54	100.36	100.45	100.46	100.57	100.59
溶出度(%)	97.84	97.41	97.13	97.59	97.49	96.74	98.18

2.4.2 试验结果

试验结果表明,盐酸头孢替安酯片在(25±2)℃、相对湿度(60±10)%条件下放置6个月,各项指标检测仍符合日本药局方(JPXV)标准,其中7-氨基头孢烷酸(7-ACA)、氨基噻唑乙酸、头孢替安,以及相对头孢替安主峰保留时间0.9倍的杂质(RRT0.9)均未检出,表明该制剂品质较高、稳定性较好。

由影响因素试验可知,盐酸头孢替安酯片在光照[(4500±500)Lx]、高温(40℃)和高湿(75%)条件下,除杂质总和略有上升外,其余指标均无明显变化,结果符合日本药局方(JPXV)标准。在加速试验中于温度(25±2)℃,相对湿度(60±10)%条件下放置6个月,各项指标检测仍符合日本药局方(JPXV)标准,由此说明,盐酸头孢替安酯片的制备工艺可行,产品稳定性良好。

3 讨论

从处方工艺筛选试验可知对崩解时限和溶出度影响最大的是抑制凝胶化剂和崩解剂,其次是润滑剂和助流剂。通过试验成功获得了较优的处方:选

择无水枸橼酸、α-环糊精、羟丙纤维素、硬脂酸镁和二氧化硅,微晶纤维素为填充剂。通过与原研片对比单因素法筛选优化处方工艺,成功实现盐酸头孢替安酯片与原研片质量及疗效的一致性,可满足患者用药可及性。在严格注射剂审评审批的背景下,具有良好的社会效益及应用前景。

【参考文献】

- [1] 徐铮奎. 国际抗感染药物市场现状与前景分析[J]. 中国制药信息, 2016(2): 35-37.
- [2] DLAL K S, BRIDQEMAN M B. Anti-infective drugs [J]. Nursing, 2018, 48(1): 70.
- [3] TIAN Y, WANG Y N, HAN Y, et al. Isolation, identification and in silico toxicity predictions of two isomers from cefotiam hydrochloride [J]. J Pharm Biomed Anal, 2018, 158(1): 425-430.
- [4] QUEROL-FERRER V, ZINI R, TILLEMENT J P. The blood binding of cefotiam and cyclohexanol, metabolites of the pro-drug cefotiam hexetil, in-vitro [J]. J Pharm Pharmacol, 1991, 43(12): 863-866.
- [5] MIZUTANI H, OHYANAGI S, SHIMIZU M. Anaphylaxis from cefotiam hexetil hydrochloride (CTM-HE) in an atopic nurse [J]. Clin Exp Dermatol, 1996, 21(3): 246.
- [6] KUCUKBOYACI N E, KEMMOTSU N, CHENG C E, et al.

- Functional connectivity of the hippocampus in temporal lobe epilepsy: feasibility of a task-regressed seed-based approach [J]. *Brain Connect*, 2013, 3(5): 464-474.
- [7] 韩彬, 刘立涛, 邵振俊, 等. 进口头孢替安酯体内外抗菌作用的实验研究[J]. *四川生理科学杂志*, 2016, 38(2): 57-59.
- [8] 杨晨, 任凤英, 杨红, 等. 顶空气相色谱法测定盐酸头孢替安酯原料药中残留溶剂含量[J]. *医药导报*, 2016, 35(2): 177-180.
- [9] 任凤英, 李强, 杨晨, 等. RP-HPLC法测定盐酸头孢替安酯的含量及有关物质[J]. *国外医药(抗生素分册)*, 2012, 33(6): 253-257.
- [10] WANG D X, LING X, PENG H, et al. High-temperature analogy experimental investigation on dry granulating characteristic of rotating disk for waste heat utilization of molten slag[J]. *Appl Therm Eng*, 2017, 125(10): 846-855.
- [11] TAKEUCHI Y, YOSHIDA M, ITO A, et al. Uniformity of drug content during pharmaceutical dry granulating by roller compaction and tableting processes[J]. *J Drug Deliv Sci Technol*, 2009, 19(2): 119-124.
- [12] LAFONTAINE A, SANSELMÉ M, CARTIGNY Y, et al. Characterization of the transition between the monohydrate and the anhydrous citric acid[J]. *J Therm Anal Calorim*, 2013, 112(1): 307-315.
- [13] 杜昌群, 杜昌勇. 紫外分光光度法测定盐酸头孢替安酯片溶出度的方法[J]. *中国民康医学*, 2013, 25(4): 16-17.
- [14] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(四部) [S]. 北京: 化学工业出版社, 2015.
- [15] 林集端, 赵璐. PEG/ α -环糊精准聚轮烷水凝胶与BSA相互作用的光谱学研究[J]. *化工进展*, 2016, 35(11): 3590-3594.
- [16] WANG J, WILLIAMSON G S, YANG H. Branched polyrotaxane hydrogels consisting of α -cyclodextrin and low-molecular-weight four-arm polyethylene glycol and the utility of their thixotropic property for controlled drug release [J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2018, 165(5): 144-149.
- [收稿日期] 2018-12-03 [修回日期] 2019-07-07
[本文编辑] 陈盛新
-
- (上接第497页)
- [6] LI L, LI Y M, LIU Z L, et al. The renal protective effects of *Anoectochilus roxburghii* polysaccharose on diabetic mice induced by high-fat diet and streptozotocin[J]. *J Ethnopharmacol*, 2016, 178: 58-65.
- [7] ZHANG J G, LIU Q, LIU Z L, et al. Antihyperglycemic activity of *Anoectochilus roxburghii* polysaccharose in diabetic mice induced by high-fat diet and streptozotocin[J]. *J Ethnopharmacol*, 2015, 164: 180-185.
- [8] LIU Z L, LIU Q, XIAO B, et al. The vascular protective properties of kinsenoside isolated from *Anoectochilus roxburghii* under high glucose condition [J]. *Fitoterapia*, 2013, 86: 163-170.
- [9] ZENG B Y, SU M H, CHEN Q X, et al. Antioxidant and hepatoprotective activities of polysaccharides from *Anoectochilus roxburghii*[J]. *Carbohydr Polym*, 2016, 153: 391-398.
- [10] HSIAO H B, LIN H, WU J B, et al. Kinsenoside prevents ovariectomy-induced bone loss and suppresses osteoclastogenesis by regulating classical NF- κ B pathways [J]. *Osteoporos Int*, 2013, 24(5): 1663-1676.
- [11] 刘青, 刘珍伶, 周娟, 等. 金线莲多糖的体外抗氧化活性[J]. *华侨大学学报(自然科学版)*, 2010, 31(6): 718-720.
- [12] 尹泽楠, 徐柯心, 樊娇娇, 等. 中国兰科开唇兰属植物化学成分研究进展[J]. *环球中医药*, 2016, 9(9): 1153-1160.
- [13] 张铁, 万京, 沐建华, 等. 文山地区金线莲种质资源初步调查[J]. *文山师范高等专科学校学报*, 2005, 18(1): 26-28.
- [14] 尹泽楠, 徐柯心, 樊娇娇, 等. 中国兰科开唇兰属植物化学成分研究进展. *环球中医药*, 2016, 9(9): 1153-1160.
- [15] 吴岩斌, 张超, 张秀才, 等. 不同来源金线莲总黄酮含量及其体外抗氧化、降血糖活性研究[J]. *药学服务与研究*, 2017, 17(3): 206-209.
- [16] CAI J, NI J, ZHAO L, et al. An UPLC-MS/MS application to investigate the chemical composition of the ethanol extract from *Anoectochilus chapaensis* and its hypoglycemic activity in insulin-resistant HepG2 cells[J]. *J Chin Pharm Sci*, 2016, 25(5): 380-386.
- [17] 郑成凤, 潘裕添, 蔡文燕. HPLC-UV-MS/MS法对金线莲中黄酮类组分的鉴定和测定[J]. *天然产物研究与开发*, 2013, 25(10): 1381-1386.
- [18] 郑丽香, 田怀珍, 吴锦忠, 等. 中国兰科植物一新记录种: 高金线兰[J]. *中国现代中药*, 2018, 20(1): 14-16.
- [19] 吴岩斌, 田怀珍, 郑丽香, 等. 短唇金线兰: 中国兰科植物新记录种[J]. *亚热带植物科学*, 2017, 46(3): 285-287.
- [收稿日期] 2019-03-24 [修回日期] 2019-07-08
[本文编辑] 陈盛新