

咖啡因口崩片的研究

刘职瑞¹, 叶显撑², 王芳³, 张宁¹, 樊旭熾¹, 鲁莹¹, 钟延强¹, 邹豪¹ (1. 第二军医大学药学院, 上海 200433; 2. 同济大学附属同济医院药剂科, 上海 200065; 3. 上海出入境检验检疫局, 上海 200065)

摘要 目的: 本实验以咖啡因为模型药物, 优化及研制咖啡因口腔崩解片。方法: 采用低取代羟丙基纤维素、微晶纤维素(MCC)作为崩解剂, 用干粉直接压片法制备咖啡因口腔崩解片。采用正交实验优化处方组成, 以达到最短的崩解时间。通过质量研究, 建立了初步的质量标准。结果: 处方中主药咖啡因的含量固定为 100 mg MCC为 40 mg L-HPC为 25 mg 甘露醇为 105 mg 硬度固定在 3 kg/cm²。按拟定的质量标准对咖啡因口崩片质量检查结果表明, 咖啡因口崩片质量可控。结论: 咖啡因口崩片的制剂简单、质量可控。

关键词 口腔崩解片; 崩解剂; 正交设计; 质量标准

中图分类号: R94 文献标识码: A 文章编号: 1006-0111(2009)03-0179-05

Studies on orally disintegrating tablet of caffeine

LIU Zhirui¹, YE Xian-cheng², WANG Fang³, ZHANG Ning¹, FAN Xu-yan¹, LU Ying¹, ZHONG Yan-qiang¹, ZOU Hao¹ (1. School of pharmacy, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China; 2. Department of pharmacy, Tongji Hospital of Tongji University, Shanghai 200065, China; 3. Shanghai Entry-Exit Inspection and Quarantine Bureau, Shanghai 200135, China)

ABSTRACT Objective To optimize the formula of caffeine orally disintegrating tablet and to investigate the related indexes. **Methods** Taking the contents of L-HPC, MCC (disintegrating agent) as disintegrants and the disintegrating time (td) as evaluation indexes to carry out the orthogonal experiment to optimize the formula. The dissolution curve of the optimized formula was drawn. **Results** The optimized formula for caffeine orally disintegrating tablet was as follows: the contents of caffeine, MCC, L-HPC, and mannitol were 100, 40, 25, and 105 mg respectively. The prepared orally disintegrating tablets disintegrated completely within 30 s and dissolved basically within 2 min. **Conclusion** This preparation method of orally disintegrating tablet of caffeine is simple and available. Determination method has high accuracy and recovery. It is a suitable method for the preparation and content determination of caffeine orally disintegrating tablet.

KEY WORDS orally disintegrating tablet; caffeine

现代战事的激烈与强度越来越大, 对军人的心理状态产生的影响也越来越深。应用精神药物维持大脑觉醒并保持工作效率, 以提高战时人员在高技术条件下的局部战争中的作战能力已成为各国军队战时保障的重要任务。英、美、法等国空军飞行人员在近代几次高技术条件下的局部战争中均使用了中枢兴奋药包括苯丙胺、莫非达尼、咖啡因以抗疲劳^[1,2]。咖啡因^[3,4]能提高细胞内环磷腺苷的含量, 兴奋大脑皮层, 振奋精神, 提高注意力、自信心以及工作效率和积极性; 增强警觉性和减少疲乏感, 提高警惕性和维持持久工作的能力; 增强识别能力, 缩短反应时间, 并能提高瞬时口头记忆力。美军军队营养研究委员会(CMNR)曾对 6 种咖啡因给药剂型包括 100mg 食品、600mg 食品、软饮料、药丸、口香糖缓

释剂进行了评价, 其中咖啡因口香糖吸收和起效最快, 滥用低, 并具有舌下吸收迅速, 体积小, 无厌烦问题等优点。口腔崩解片是近年来国内外研究开发的一种速释新剂型^[5], 它具有不需水或只需少量水, 特别适用于沙漠等缺水地区作战。因此本课题研制咖啡因口腔崩解片。

本文选用低取代羟丙基纤维素(LHPC)、微晶纤维素(MCC)作为崩解剂, 以一定量的甘露醇改善味道, 制成每片含 100 mg 的咖啡因口崩片, 专门提供给紧急情况时的空运、雷达、声纳监测、潜水艇值班和战斗人员使用。

1 仪器和试剂

咖啡因原料药(新华制药股份有限公司, 批号 0507448); 咖啡因标准品(新华制药股份有限公司, 批号 100101-198403); 微晶纤维素(MCC)(德国 JRS 公司); 低取代羟丙基纤维素(LHPC)(上海浦

作者简介: 刘职瑞(1986-), 男, 硕士研究生。

通讯作者: 邹豪. Tel: (021) 81870393 E-mail: mlzou@sina.com.

王芳. E-mail: wangying88_2@hotmail.com.

力膜药用辅料公司); 甘露醇(上海浦力膜有限公司上海化学试剂有限公司); 其他均为上海化学试剂有限公司。

高效液相仪(美国 WATERS 公司, 515 HPLC 泵, Rheodyne 7725 定量进样器, 996 photodiode array 检测器, millennium 32 色谱数据工作站); 单冲压片机(上海天翔·健台制药机械有限公司); 片剂硬度仪(上海黄河药检仪器厂); 精密 pH 计(上海精密科学仪器有限公司); BS142S 型电子分析天平(北京赛多利斯仪器系统有限公司); 0508-2 低速离心机(上海医疗器械有限公司); PHG-9070A 型恒温鼓风箱(上海华连医疗器械股份有限公司)。

2 方法与结果

2.1 制备工艺 处方中主药咖啡因的含量固定为 100 mg 平均片重固定为 270 mg 咖啡因味较苦, 在处方中加入一定量的甘露醇能够满足矫味要求, 不需要做特殊掩味处理。原料药咖啡因及处方中其他辅料分别过 80 目筛, 至 60 °C 烘干, 称取处方量咖啡因与甘露醇、MCC、L-HPC, 采取等量递加法充分混合均匀, 过 60 目筛后, 采用直接压片法制备口腔崩解片。

2.2 崩解时间测定方法的确立 本法采用 5 mL 的离心试管, 注入 2 mL 蒸馏水, 置于 37 °C 的水槽中, 从药片接触水面起开始计时, 直至药片完全崩开结束, 每批体外崩解各测定 5 片, 记录平均崩解时间。

2.3 单因素考察 口崩片的技术研究关键是选择合适的崩解剂^[6]。本课题在预实验基础上, 初步拟选 MCC、L-HPC 作为制备片剂的崩解剂。

2.3.1 L-HPC 用量的考察 固定 MCC 用量 50 mg 改变处方中 L-HPC 的用量 (5 15 25 mg), 测定各处方在同等条件下压制片剂的吸水崩解过程, 考察不同用量的 MCC 对片剂崩解时间的影响, 结果见图 1。

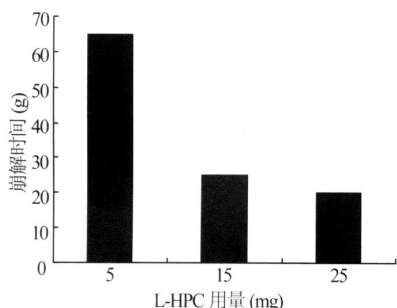


图 1 咖啡因口崩片中 L-HPC 含量与崩解时间的关系

由图 1 可见, 固定 MCC 50 mg 随着 L-HPC 量的增加, 崩解时间逐渐缩短。

2.3.2 MCC 用量的考察 固定 L-HPC 用量为 15 mg 改变处方中 MCC 的用量 (40 50 60 mg), 测定同等条件下压制片剂的吸水过程, 考察不同用量的 MCC 对片剂崩解时间的影响, 结果见图 2。

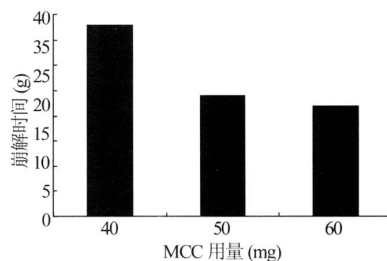


图 2 咖啡因口崩片中 MCC 含量与崩解时间的关系

由图可见, 固定 L-HPC 15 mg 随着 MCC 量的增加, 崩解时间随之减少。

2.4 咖啡因口崩片处方优化 本课题选用正交实验来优化处方组成, 设计 3 因素 3 水平正交实验, 在相同条件下制备口崩片, 以片剂在体外崩解时间为指标进行处方的评价与筛选。正交实验设计 9 个处方分别测定崩解时间, 结果见表 1。

表 1 咖啡因口崩片处方优化设计表及结果

NO	A	B	C	崩解时间 (s)
	MCC (mg)	L-HPC (mg)	硬度 (kg/cm ²)	
R1	60	25	3	10.8
R2	60	15	4.5	17.2
R3	60	5	6	36.8
R4	50	25	4.5	12.8
R5	50	15	6	19.8
R6	50	5	3	13.5
R7	40	25	6	15.7
R8	40	15	3	11.5
R9	40	5	4.5	14.2
K1	64.1	38.6	35.1	
K2	46.0	48.4	44.2	
K3	41.4	64.4	72.3	
R	23.4	25.8	37.2	

从实验结果的方差分析表明, 影响因素主次关系 C⁻ B⁻ A (主⁻次), 最佳工艺组合为 A₃B₁C₁, 处方中主药咖啡因的含量固定为 100 mg MCC 为 40 mg L-HPC 为 25 mg 甘露醇为 105 mg 硬度固定在 3 kg/cm²。

2.5 溶出度检查

2.5.1 不同介质中溶出度考察 分别考察 3 批优化处方在蒸馏水、人工胃液、人工肠液中溶出度, 结果见图 3。

考察了 3 批优化后的处方在蒸馏水、人工胃液、人工肠液中溶出度, 结果显示 3 种介质间溶出度间

无明显差异。

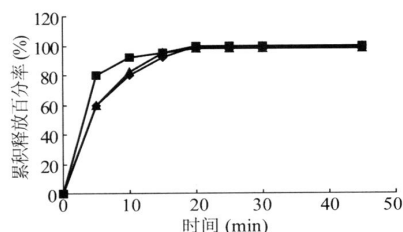


图 3 咖啡因口崩片在不同介质中的溶出度结果

▲ 蒸馏水; ■ 人工胃液; ◆ 人工肠液

2.5.2 与普通片溶出度的比较

普通片处方的确定:主药含咖啡因 100 mg 保持不变,每片含崩解剂 L-HPC 5% 即 13.5 mg 甘露醇仍与口崩片中含量一样,也为 105 mg 稀释剂乳糖为 62.5 mg 使普通片的总重量保持 270 mg 不变。

将优化处方制得的片剂以咖啡因普通片为对照,比较他们在蒸馏水中溶出度。测定结果图 4

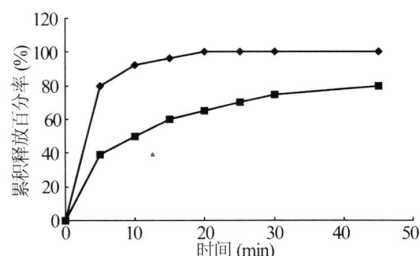


图 4 咖啡因口崩片和普通片在蒸馏水中溶出度结果

■ 普通片; ◆ 咖啡因口崩片

可以看出,咖啡因口腔崩解片在水中迅速崩解,药物的溶出速度比普通片快。

2.6 咖啡因口崩片的质量评价研究

2.6.1 性状 根据目视,咖啡因口崩片 3 批样品 (080421, 080422, 080423) 均为白色片,表面光滑 (规格:以咖啡因计 100mg/片)。

2.6.2 鉴别 ①化学反应法^[7]:取本品细粉适量 (约相当于咖啡因 10 mg),加甲醇 10 mL,充分震荡,滤过,滤液至水浴上蒸干,残渣加盐酸 1 mL 与氯酸钾 0.1 g 至水浴上蒸干,残渣遇氨气既显紫色,再加氢氧化钠数滴,紫色即消失。②高效液相色谱法:取含量测定项下的溶液,照含量测定项下的色谱条件测定,供试品溶液的主峰保留时间与咖啡因对照峰的保留时间一致,而空白辅料溶液色谱图在相同保留时间无色谱峰,空白辅料不干扰咖啡因的鉴别。

2.6.3 有关物质检查 ①仪器和色谱条件: Waters 高效液相色谱仪 (515H PLC 泵, Rheodyne 7725 定量进样器, 996 photodiode array 检测器, millennium³² 色谱数据工作站)。Kromasil C₁₈ 色谱柱 (4.6 mm × 150 mm, 5 μm), 流动相 0.01 mol/L 醋酸钠-乙腈-四氢呋喃 (体积比 95: 25: 20) 用冰醋酸调节 pH 至 4.5 检测波长 275 nm, 流速 1.0 mL/min, 进样量 20 μL, 柱温为室温。②精密称取常压减压干燥至恒重的咖啡因原料药适量,置于 100 mL 量瓶中,用流动相稀释至刻度,摇匀,为咖啡因标准储备液。精密量取咖啡因储备液适量,用流动相制成每 1 mL 含 200 μg 的溶液作为对照品溶液。精密称取样品适量 (约相当于咖啡因 100 mg),置于 100 mL 量瓶中,加流动相超声处理 30 min 使溶解。取 2 mL 至 10 mL 容量瓶,加流动相至刻度,摇匀,用 0.45 μm 水相微孔滤膜过滤,取续滤液备用。

取供试品溶液 20 μL 注入液相色谱仪,记录色谱图至主成分色谱保留时间的 2 倍。供试品溶液的色谱图中如有杂质峰 (溶剂峰除外),杂质的峰面积总和 (溶剂峰不计)不得大于总面积的 0.1%。咖啡因口崩片 3 批样品 (080421, 080422, 080423) 有关物质检查结果列于表 2。

表 2 3 批咖啡因口崩片有关物质和溶出度测定结果

样品批号	有关物质 (%)	溶出度 (%)
080421	0.051	92.62
080422	0.029	91.78
080423	0.038	93.18

实验结果表明,本品 3 批样品的有关物质均小于 0.1%。

2.6.4 溶出度考察 根据“咖啡因口崩片质量标准草案”,口崩片在 30 min 之内应至少溶出 75%,分别测定 3 个批次的咖啡因口崩片在 30 min 时的溶出度,结果在该时间点溶出度均超过 75%,符合规定。结果见表 2。

2.6.5 含量测定研究

2.6.5.1 标准曲线的制备 精密称取常温减压干燥至恒重的咖啡因对照品 25 mg 置于 25 mL 量瓶中,流动相溶解并稀释至刻度,摇匀,作为咖啡因标准储备液 1 mg/mL。分别精密量取咖啡因标准溶液 1.2, 1.4, 1.6, 2.2, 2.4, 2.6 mL 置于 10 mL 量瓶中,用流动相稀释至刻度,摇匀,配制成 121.9, 142.2, 162.6, 203.2, 223.5, 243.8, 264.2 μg/mL 的咖啡因标准溶液。分别吸取咖啡因标准溶液各 20 μL 进样,记录咖啡因峰面积。以样品浓度 (μg/mL) 为横坐标 C, 峰面积为纵坐标 A 作标准曲线,结果见

表 3. 咖啡因高效液相色谱测定在 121.9~264.2 $\mu\text{g/mL}$ 浓度范围内线性关系良好。

表 3 咖啡因含量测定标准曲线及其线性回归结果

C ($\mu\text{g/mL}$)	A ($\times 10^6$)
121.9	6.792
142.2	8.172
162.6	9.110
203.2	11.463
223.5	12.748
243.8	13.950
264.2	15.189

$$A = 58.377C - 293.082, r = 0.99955 (n = 7)$$

2.6.5.2 精密度试验 取咖啡因标准储备液 1 mg/mL 用流动相稀释成 162.6, 203.2, 243.8 $\mu\text{g/mL}$ 样品液, 于 1 d 内分别连续测定 3 次, 计算精密度, 结果见表 4。平均 RSD 为 1.63%。结果表明, 咖啡因峰面积的精密度良好, RSD < 2.0%。

表 4 咖啡因含量测定精密度试验结果 (日内, n = 3)

浓度 C ($\mu\text{g/mL}$)	峰面积 A ($\times 10^6$)				RSD (%)
	1	2	3	平均值	
162.6	9.110	9.502	9.597	9.403	2.74
203.2	11.612	11.381	11.597	11.530	1.12
243.8	13.974	13.892	14.173	14.013	1.03

2.6.5.3 回收率试验 精密称取咖啡因对照品约 25 mg 置于 25 mL 量瓶中, 再加入处方量辅料, 加流动相适量, 超声处理 30 min, 取出, 并用流动相溶解并稀释至刻度, 摇匀。分别精密量取续滤液 1.6, 2.0, 2.4 mL 置于 10 mL 量瓶中放冷至室温, 加流动相至刻度, 摇匀, 取续滤液 20 μL 注入液相色谱仪, 记录色谱图; 另取咖啡因对照品溶液, 同法测定, 计算回收率。结果列于表 5。咖啡因口崩片 HPLC 定量分析的平均方法回收率为 (98.14 \pm 1.68)%, RSD 为 1.71%。

表 5 咖啡因含量测定回收率测定

加入量 ($\mu\text{g/mL}$)	测得量 ($\mu\text{g/mL}$)	回收率 (%)	平均回收率 (%)	RSD (%)
80%				
158.72	153.67	96.82		
158.72	159.97	100.79		
158.72	160.70	101.25		
100%				
198.4	192.90	97.23		
198.4	191.76	96.66	98.14	1.68
198.4	194.39	97.98		
120%				
238.08	232.20	97.53		
238.08	232.30	97.57		
238.08	232.03	97.46		

2.6.5.4 含量测定 ①供试品溶液制备: 取本品 10 片, 精密称定, 研细, 精密称取适量 (约相当于咖啡因 100 mg), 置于 100 mL 量瓶中, 加流动相约 60 mL, 超声处理 30 min, 取出, 放冷至室温, 加流动相至刻度, 摇匀。精密量取 2 mL 上述溶液至 10 mL 容量瓶中, 加流动相至刻度, 摇匀, 用 0.45 μm 水相微孔滤膜过滤, 取续滤液备用。②对照品溶液制备: 精密称取常温减压干燥至恒重的咖啡因对照品 100 mg 置于 100 mL 量瓶中, 用流动相溶解并稀释至刻度, 摇匀; 精密量取 2 mL, 置于 10 mL 量瓶中, 用流动相稀释至刻度, 摇匀, 即得每 1 mL 含 100 μg 咖啡因的对照品溶液。

分别精取供试品溶液和对照品溶液各 20 μL , 注入高效液相色谱仪, 记录色谱图, 按外标一点法以峰面积计算供试品中咖啡因含量, 要求所含咖啡因应为标示量的 95.0% ~ 105.0%, 结果见表 6。

表 6 咖啡因口崩片含量测定 HPLC 含量测定结果

样品批号	080421	080422	080423
含量 (%)	103.29	102.88	102.13

根据含量测定结果, 咖啡因口崩片中含咖啡因在标示量的 95.0% ~ 105.0%, 符合规定。

3 讨论

3.1 口腔崩解片 要求在口腔中能迅速崩解成细小的颗粒, 因此选用优质的崩解剂是关键。本实验在预实验的基础上, 筛选 MCC, L-HPC 为崩解剂。其中 MCC 流动性、可压性好, 具有高度变形性。具有海绵的多孔管状结构, 受压时粒子间借助氢键而结合, 具有较强的结合力, 压成的片剂有较大的硬度, 尤其适合直接压片法; L-HPC 具有极强的吸水性, 在水中能迅速溶胀, 崩解性能十分优越。

3.2 在药品质量标准制定中, 对药品有关物质的检查是一个很重要的组成部分, 目前药品的有关物质的检查方法主要有气相色谱法 (GC)、薄层色谱法 (TLC)、高效液相色谱法 (HPLC)、紫外分光光度法 (UV) 等多种^[8]。药典使用 TLC 法对咖啡因原料药的有关物质进行检查。TLC 法虽然具有简洁微量的优点, 但影响因素比较多, 温度、湿度、硅胶板的厚度均对其有影响^[9]。本研究参照美国药典, 使用 HPLC 法对咖啡因的有关物质和含量测定同时进行检查, 该方法分离效果好, 灵敏度和准确度均较高。

(下转第 217 页)

糖尿病药学保健的开展, 与我国当前医疗改革中提出的“完善城乡公共卫生服务体系, 提高服务效率和质量”的方向是一致的, 必将有助于 2型糖尿病防治工作, 提升全民健康水平, 逐步实现人人享有基本医疗卫生服务的目标。

参考文献:

[1] Consensus statement on self monitoring in diabetes Institute of health economics[C]. 2006, 1(1).

[2] Prevalence of diabetes in Canada by province, and sex for persons 20 years and older [EB/OL]. (2002-7-31) [2008-10-11] http://secure.chi.ca/chiweb/en/pire_indicators_7d_Province_sex_e.html

[3] Diabetes in Nova Scotia: A ten year perspective [EB/OL]. (2003) [2008-10-11] http://www.diabetescareprogram.ns.ca/statistics/diab.pdf

[4] Mil JW, Schulz M, Tromp TFJ. Pharmaceutical care: European developments in concepts, implementation, teaching and research: a review [J]. *Pharm World Sci*, 2004, 26: 303.

[5] Fera T, Blum BM, Ellis WM, et al. The Diabetes Ten City Challenge: Interim Clinical and Humanistic Outcomes of a Multisite Community Pharmacy Diabetes Care Program [J]. *J Am Pharm Assoc* 2008, 48(2): 181.

[6] Berenguer B, La Casa C, Matta M J, et al. Pharmaceutical Care: Past, Present and Future [J]. *Current Pharmaceutical Design*, 2004, 10: 3931.

[7] The role of Norwegian pharmacies in the prevention and treatment of diabetes [C/OL]. http://www.diabetes.no/index.asp?id=26256 (27 Jul 2005).

[8] Armour CL, Taylor SJ, Hourihan F, et al. Implementation and Evaluation of Australian Pharmacists' Diabetes Care Services [J]. *J Am Pharm Assoc* (2003), 2004, 44(4): 455.

[9] 谷涌泉, 张 建, 许樟荣. 糖尿病足病诊疗新进展 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2006.

[10] Engelgau MM, Narayan KM, Heman WH. Screening for type 2 diabetes [J]. *Diabetes Care* 2000, 23(10): 1563.

[11] Hersberger KE, Botonino A, Mancini M, et al. Sequential screening for diabetes: evaluation of a campaign in Swiss commu-

nity pharmacies [J]. *Pharm World Sci* 2006, 28(3): 171.

[12] Kjm e RL, Sandberg S, Granas AG. Diabetes care in Norwegian pharmacies: a descriptive study [J]. *Pharm World Sci* 2008, 30(2): 191.

[13] Wem eille J, Bennie M I, Brown I, et al. Pharmaceutical care model for patients with type 2 diabetes: integration of the community pharmacist into the diabetes team—a pilot study [J]. *Pharm World Sci*, 2004, 26: 18.

[14] Mehuys E, De BL, Van BL, et al. Medication use and disease management of type-2 diabetes in Belgium [J]. *Pharm World Sci* 2008, 30(1): 51.

[15] Haggerty SA, Cenuili J, Zeolka MM, et al. Community pharmacy Target Intervention Program to improve aspirin use in persons with diabetes [J]. *J Am Pharm Assoc* (2003), 2005, 45(1): 17.

[16] Ho PM, Runsfeld JS, Masoudi FA, et al. Medication nonadherence increases hospitalization and mortality among patients with diabetes mellitus [J]. *Arch Intern Med* 2006, 166: 1836.

[17] Krass I, Taylor SJ, Smith C, et al. Impact on Medication Use and Adherence of Australian Pharmacists' Diabetes Care Services [J]. *J Am Pharm Assoc* 2005, 45(1): 33.

[18] Rendell M, Lassek WD, Ross DA, et al. A pharmaceutical profile of diabetic patients [J]. *J Chronic Dis* 1983, 36(2): 193.

[19] Douglas E, Bennie M, McAnaw J, et al. Diabetes mellitus [J]. *Pharm J* 1998, 261: 810.

[20] Colley CA, Lucas LM. Polypharmacy: the cure becomes the disease [J]. *J Gen Intern Med*, 1993, 8(5): 278.

[21] Paes AH, Bakker A, Soer-Agnie CJ. Impact of dosage frequency on patient compliance [J]. *Diabetes Care* 1997, 20: 1512.

[22] Making a difference: the business community takes on diabetes [DB/OL]. [2008-10-15] http://ndep.nih.gov/resources/business/index.htm, December 11, 2007.

[23] Ohinmaa A, Itä-Jacobs Philip, Simpson Scot, Johnson Jeffrey A. The projection of prevalence and cost of diabetes in Canada: 2000 to 2016 [J]. *Can J Diabetes* 2004, 28: 116.

[24] Cranor CW, Christensen DB. The Asheville Project: Short-Term Outcomes of a Community Pharmacy Diabetes Care Program [J]. *J Am Pharm Assoc* (Wash), 2003, 43(2): 149.

收稿日期: 2008-11-27

(上接第 182 页)

参考文献:

[1] Nicholson AN. Longrange air capability and the South Atlantic Campaign [J]. *Aviat Space Environ Med*, 1984, 55(3): 267.

[2] Em onson DL, Vanderbeek RD. The use of amphetamine in US Air Force tactical operations during desert shield and storm [J]. *Aviat Space Environ Med*, 1995, 66(3): 260.

[3] 崔福德. 药剂学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 223.

[4] Dias M, Farinha A, Faustino E, et al. Topical delivery of caffeine from some commercial formulations [J]. *International journal of*

pharmaceutics 1999, 182(1): 41.

[5] 金 一, 大熊英树, 汪发树, 等. 尼可地尔口腔速溶片的研究 [J]. *药学学报*, 2001, 36(7): 535.

[6] 任 麒. 药用崩解剂性能比较及应用 [J]. *中国医药工业杂志*, 1997, 28(12): 539.

[7] 中国药典 [S]. 2005年版二部. 2005: 335.

[8] 许润娟, 汤艳群. HPLC法在药品有关物质检查中的应用探讨 [J]. *国际医药卫生导报*, 2005, (7): 96.

[9] 方 磊. 诺氟沙星缓释片的质量标准研究 [J]. *安徽工程科技学院学报*, 2005, 20(1): 60.

收稿日期: 2008-09-16