

法制得载药微丸剂量过大,因此本实验选用挤出滚圆法来载药丸芯,以增加患者的顺应性。通过考察丸芯的圆整度、脆碎度和溶出度来确定载药丸芯的处方组成,结果发现,微丸中药物的最高含量可达70%,不含CMS-Na的药物释放较慢,CMS-Na加入过多又会影响小丸的脆碎度和圆整性,加入乳糖可以改善小丸的光滑程度、脆碎度、圆整度,同时可以改善药物的溶出,因此最终选定处方4作为高载药量丸芯处方。

### 3.2 溶胀层增重

本脉冲控释微丸的释药原理为溶胀层吸水膨胀后使控释膜破裂导致药物脉冲释放,因此溶胀层的厚度对释药时滞有非常重要的影响。从结果中可看出,溶胀层增重在16%内,随着溶胀层厚度的增加时滞明显缩短,但当溶胀层厚度超过16%时,进一步增加溶胀层的厚度,并不能进一步缩短时滞,反而使时滞略有延长。这是由于溶胀层厚度太小时,需要较长时间的吸水膨胀才能冲破控释层。随着溶胀层厚度的增加,其吸水产生的溶胀力更大,故能在更短时间内胀破外膜,所以时滞变短<sup>[7-8]</sup>。但是随着溶胀层厚度再增加反而使时滞略有延长,这是由于溶胀层厚度增大,相同控释层增重下其相对厚度也增加,故延长了时滞。另一方面增加溶胀层厚度也会减慢水分的渗入,阻碍了药物的释放,因此时滞变长且药物释放变慢。

### 3.3 控释层处方

控释层的处方是膜控型脉冲释药系统的关键,EC为最常用的控释膜材之一,但单独使用时透水性太差,常需加入适量致孔剂来调节水分的

渗入。本研究采用HPMC作为致孔剂考察其分子量和用量对释药性能的影响,结果发现随着HPMC分子量的增加,时滞明显变短,这可能是由于高分子量的HPMC具有更强的吸水能力,能加快水分的进入。控释层中增塑剂TEC的加入会增加膜的韧性,从而提高控释膜耐受胀破的能力,故加入增塑剂可延长药物的释放时滞。

## REFERENCES

- [1] XU P. Clinical applications of doxofylline in the treatment of bronchial asthma [J]. Mod Diagn Treat(现代诊断与治疗), 2013, 24(16): 3658-3659
- [2] LIN R. Safety and efficacy of doxofylline and aminophylline in COPD patients [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2014, 31(12): 1525-1528
- [3] GUO X, HE Z, ZHAO C, et al. The factors influencing doxofylline release from hydroxypropylmethylcellulose matrix tablets [J]. J Shenyang Pharm Univ(沈阳药科大学学报), 2000, 17(6): 395-397.
- [4] ZHANG Y J, LI J Y. Study on preparation and *in vitro* release of doxofylline sustained-release capsules [J]. China Pharm(中国药房), 2004, 15(3): 155-156.
- [5] BUSSEMER T, PEPPAS N A, BODMEIER R. Evaluation of the swelling, hydration and rupturing properties of the swelling layer of a rupturable pulsatile drug delivery system [J]. Eur J Pharm Biopharm, 2003, 56(2): 261-270.
- [6] LI J, WANG K, ZONG L. Preparation and *in vitro* evaluation of zaleplon pulsatile release pellets [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2012, 29(10): 924-930.
- [7] BUSSEMER T, DASHEVSKY A, BODMEIER R. A pulsatile drug delivery system based on rupturable coated hard gelatin capsules [J]. J Control Release, 2003, 93(3): 331-339.
- [8] MOHAMAD A, DASHEVSKY A. Development of pulsatile multiparticulate drug delivery system coated with aqueous dispersion Aquacoat® ECD [J]. Int J Pharm, 2006, 318(1/2): 124-131.

收稿日期: 2015-11-04

## 高乌甲素凝胶贴膏的流变学研究

岳素荣<sup>1,3</sup>, 楼炜<sup>2\*</sup>, 贺吉香<sup>1</sup>, 王剑<sup>1</sup>, 沈腾<sup>3\*</sup> (1.山东中医药大学药学院, 济南 250355; 2.浙江中医药大学附属第三医院, 杭州 310005; 3.复旦大学药学院药剂学教研室, 智能化递药教育部重点实验室, 上海 201203)

**摘要:** 目的 利用流变学对高乌甲素凝胶贴膏配方进行研究。方法 利用SMS物性测试仪测定胶强度,初步筛选高乌甲素凝胶贴膏的填充剂,然后利用旋转流变仪考察填充剂的用量和增黏剂对流变学的影响。结果 微粉硅胶增加基质胶强度最好,选作填充剂。流变学测定显示微粉硅胶可增加凝胶贴膏的弹性模量(elastic modulus,  $G'$ )和黏性模量(viscous modulus,  $G''$ ),对前者增加效果更好,最佳含量为2.5%;不同增黏剂均显著增加 $G''$ ,而PVA对 $G'$ 影响小,故选作增黏剂。采用中国药典2015年版第四部的黏附性检查法证实优化的高乌甲素凝胶贴膏黏附性能良好。结论 流变学参数是

基金项目: 浙江省重点科技创新团队计划(2013TD15)

作者简介: 岳素荣,女,硕士生 Tel: 17753121290 E-mail: yuesr0808@163.com \*通信作者: 楼炜,男,副主任药师 Tel: (0571)88393509 E-mail: louf112@163.com 沈腾,男,副教授 Tel: (021)51980081 E-mail: shenteng@fudan.edu.cn

筛选凝胶贴膏处方的一种有用工具。

关键词: 高乌甲素; 凝胶贴膏; 流变学; 黏弹性; 弹性模量; 黏性模量

中图分类号: R944.21

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2016)07-0900-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2016.07.016

## Rheological Research of Lappaconitine Cataplasm

YUE Surong<sup>1,3</sup>, LOU Wei<sup>2\*</sup>, HE Jixiang<sup>1</sup>, WANG Jian<sup>1</sup>, SHEN Teng<sup>3\*</sup> (1.School of Pharmacy, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China; 2.The Third Affiliated Hospital of the Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310005, China; 3.Key Laboratory of Smart Drug Delivery of the Ministry of Education, Department of Pharmaceutics, School of Pharmacy, Fudan University, Shanghai 201203, China)

**ABSTRACT: OBJECTIVE** To research on the formulations of lappaconitine cataplasm by means of rheology **METHODS** The gel strength was measured by SMS Texture Analyser and the fillers of lappaconitine cataplasm were preliminary screen out. The rheology was measured by Malvern Rotational Rheometer and then the dosage of fillers and tackifiers were investigated and determined. **RESULTS** Aerosol could increase gel strength most remarkably and was designated as filler. Rheological measurement showed the aerosol could increase elastic modulus( $G'$ ) and viscous modulus( $G''$ ) simultaneously, but the former was more remarkable and the optimal content was 2.5%; All kinds of tackifiers could increase  $G''$  remarkably. PVA have the least influence on  $G'$  and was screened out as tackifier. The adhesiveness examination according to the 2015 edition of Chinese Pharmacopoeia (Part IV) verified the optimized lappaconitine cataplasm has good adhesive property. **CONCLUSION** Rheological parameters are useful tools for screening out the formulations of cataplasm.

**KEY WORDS:** lappaconitine; cataplasm; rheology; viscoelasticity; elasticity modulus; viscosity modulus

高乌甲素是从毛茛科植物高乌头根中提取的一种二萜类生物碱, 为国内首创的非成瘾性镇痛新药, 用于治疗中度以上疼痛<sup>[1]</sup>。药理研究证明其还具有较强的抗炎、局麻及抗心律失常作用<sup>[2]</sup>。高乌甲素的化学结构显示其具有较适宜的油水分配系数<sup>[3]</sup>, 具备一定的经皮渗透性, 因此可将其制成透皮制剂, 目前报道的有高乌甲素贴剂、凝胶剂<sup>[4-7]</sup>。

凝胶贴膏是指原料药物与适宜的亲水性基质混匀后涂布于背衬材料上制成的贴膏剂, 相对于贴剂, 具有载药量大、血药浓度稳定、皮肤亲和性好、使用安全方便等诸多优点<sup>[8]</sup>, 因此具有广泛的应用前景。目前凝胶贴膏主要为交联型凝胶贴膏, 是交联型骨架材料通过与交联剂螯合固化, 形成三维网络结构而成型<sup>[9]</sup>。主要由交联型高分子骨架材料、交联剂、交联调节剂、增黏剂、填充剂、透皮促进剂、保湿剂和蒸馏水等组成。

黏弹性是交联型凝胶贴膏的基本特性, 不仅影响基质的制备过程, 如混合、搅拌、涂布, 也可以控制其黏附到皮肤表面的程度及持续时间。凝胶贴膏的黏弹性可通过测量流变参数来表征。弹性模量(elastic modulus,  $G'$ )又称为储能模量, 是材料在弹性变形阶段内, 正应力和对应的正应变的比值, 是反映材料抵抗弹性变形能力的指标,

其值越大, 材料刚度越大, 凝胶贴膏贮存时不“冷流”, 剥离时不残留; 黏性模量(viscous modulus,  $G''$ )又称为损耗模量, 是材料在发生形变时, 由于黏性形变(不可逆)而损耗的能量, 反映材料黏性大小, 其值越大, 凝胶贴膏黏附性越大<sup>[10]</sup>。流变学特性可迅速、精确地反映材料的内部行为, 从而克服目前通常用于界定凝胶贴膏黏附性能的表现参数(如初黏力、持黏力、剥离力等)的缺陷<sup>[11]</sup>, 而且有文献证实流变学参数与表现黏附力呈正相关<sup>[12]</sup>, 可用于预测贴膏的黏附性能。因此, 可将流变学参数有效地用于凝胶贴膏的处方工艺的筛选和优化。

本研究通过用 SMS 物性测试仪和旋转流变仪重点对高乌甲素凝胶贴膏的填充剂和增黏剂进行筛选和优化, 为类似凝胶贴膏处方工艺的筛选提供借鉴。

### 1 仪器与试剂

BP221S 电子分析天平(德国 Sartorius AG); PL2002 电子精密天平(梅特勒-托利多仪器上海有限公司); TB-0612B 型小型实验用涂布机(上海铂凯科技贸易有限公司); SMS 物性测试仪(北京超技仪器公司); Bohlin Gemini<sup>TM</sup> 旋转流变仪(英国 Malvern 公司); CZY-G 初黏性测试仪和 BLD-200N 电子剥离试验机(济南兰光机电技术有限公司)。

高乌甲素原料药(陕西大河药业有限责任公司, 批号: 20150702); Transcutol P[嘉法狮(上海)贸易有限公司]; 油酸、吐温 80、CMC-Na、海藻土、酒石酸(国药集团化学试剂有限公司); 药用甘油(上海运佳黄浦制药有限公司); Viscomate NP-700(上海汇翔生化科技有限公司); 甘羟铝(上海柯豪国际贸易有限公司); 微粉硅胶[赢创特种化学(上海)有限公司]; 高岭土(上海奉贤精细化工厂); PVPK-90、PPVP-XL-10(亚什兰特材料赠送); 麦芽糖糊精(法国罗盖特公司); 卡波姆[路博润特种化工(上海)有限公司]。

## 2 方法与结果

### 2.1 高乌甲素凝胶贴膏制备

称取高乌甲素原料药适量, 加至 Transcutol P 和油酸的混合溶液(4:1)中, 再加入少量吐温 80, 搅拌并超声 30 min, 制成高乌甲素混悬液, 备用; 取甘羟铝加入甘油中, 搅拌均匀后再加入 Viscomate NP-700, 搅匀, 再加入高乌甲素混悬液和填充剂, 混匀, 作为 A 相。另取酒石酸, 加入蒸馏水中溶解, 再加入增黏剂搅拌溶解, 作为 B 相。将 B 相加入到 A 相中, 快速搅拌至适当黏稠度, 用涂布机涂布, 再切割成合适的尺寸, 用铝箔袋包装, 即得凝胶贴膏。在常温下放置 4 d, 用于胶强度和流变学特性的测定。

### 2.2 填充剂对高乌甲素凝胶贴膏胶强度的影响

经预实验筛选, 在保证各填充剂加入后凝胶贴膏成型基础上选择 3.5% 的填充剂加入量, 考察的填充剂为微粉硅胶、海藻土、高岭土、PPVP-XL-10、麦芽糖糊精。

将凝胶贴膏置于 SMS 多功能测力仪探头正下方, 移动探头, 至与贴膏平面相齐(当移动到测力仪读数出现微小变化则说明测力仪探头已与基质平面平齐)。随后将探头暂停于上方。设定测定参数: 探测深度设置为 6 mm, 测定速度为  $1 \text{ mm} \cdot \text{s}^{-1}$ , 连续测定 5 次, 取平均值。基质反抗探头做功的强度, 即为胶强度。测定结果显示: 微粉硅胶、PVPP-XL-10、海藻土、高岭土、麦芽糖糊精的胶强度分别为  $(260.5 \pm 1.4)$ ,  $(162.4 \pm 0.9)$ ,  $(135.7 \pm 3.8)$ ,  $(120.2 \pm 0.8)$ ,  $(87.4 \pm 0.6) \text{g}$ 。可见, 微粉硅胶对凝胶贴膏胶强度的提升能力最好, 因此, 选择微粉硅胶作填充剂, 进一步利用旋转流变仪考察微粉硅胶加入量对高乌甲素凝胶贴膏流变学参数的影响。

### 2.3 微粉硅胶含量对高乌甲素凝胶贴膏流变学参数的影响

按“2.1”项下方法制备微粉硅胶含量为 0%, 1.5%, 2.5% 和 3.5% 的凝胶贴膏用于流变学测定。采用旋转流变仪测定流变学参数, 所有的实验在  $25 \text{ }^\circ\text{C}$  下进行。采用直径为 20 mm 平板夹具, 夹具的间距设定为  $1000 \text{ }\mu\text{m}$ 。测定参数: 剪切应力为 50 Pa, 频率为  $0 \sim 16 \text{ Hz}$ <sup>[11]</sup>。由测定结果可见, 微粉硅胶显著增加凝胶贴膏的  $G'$  和  $G''$ , 结果见图 1。

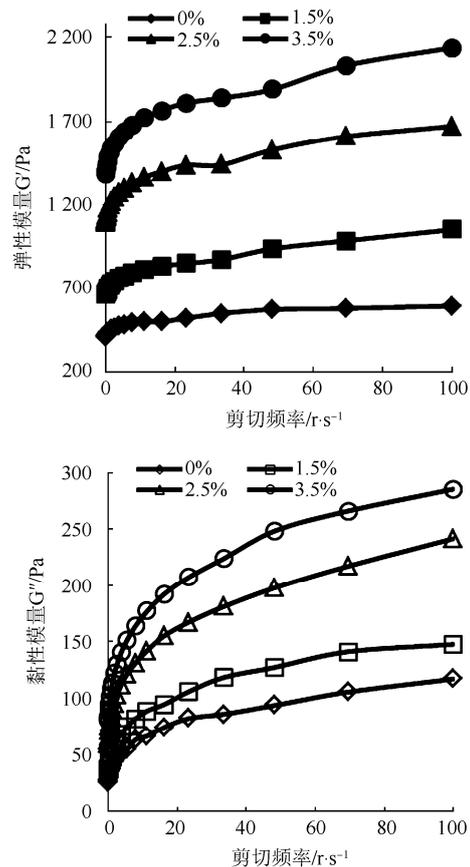


图 1 不同含量微粉硅胶对凝胶贴膏  $G'$  和  $G''$  的影响

Fig. 1 The effect on  $G'$  and  $G''$  of different contents of aerosol in cataplasm

选择在剪切频率 1 Hz、剪切应力 50 Pa 时定量比较微粉硅胶对  $G'$  和  $G''$  的增加程度, 结果见表 1。微粉硅胶含量从 0% 增至 3.5%,  $G'$  和  $G''$  分别增加 2.1 倍和 1.3 倍, 这表明微粉硅胶含量对  $G'$  增加程度更加显著, 但其含量高于 2.5% 后, 微粉硅胶对  $G'$  和  $G''$  的提升效应明显减弱。故选择微粉硅胶含量为 2.5%。

### 2.4 增黏剂对高乌甲素凝胶贴膏流变学参数的影响

按“2.1”项下方法制备微粉硅胶为 2.5%, 增黏剂为 2% 的 PVA、PVPK-90、卡波姆、CMC-Na

的凝胶贴膏，按“2.3”项下方法进行流变学测定，结果见图2。选择剪切频率1 Hz、剪切应力50 Pa定量比较增黏剂对G'和G''的影响，结果见表1。PVA对G'几乎没有增加，CMC-Na增加71%，卡波姆增加最显著，约1.2倍，其次为PVPK-90；各增黏剂均显著增加G''，卡波姆增加G''为2.76倍，其次为PVA，增加98%。

表1 填充剂和增黏剂在剪切频率1 Hz、剪切应力50 Pa下对凝胶贴膏G'和G''的影响

Tab. 1 The effect on G' and G'' of fillers and tackifiers in cataplasm under shear frequency of 1 Hz and shear stress of 50 Pa

配方组别	G'		G''	
	测定值/Pa	增加比例/%	测定值/Pa	增加比例/%
0%微粉硅胶	478		56	
1.5%微粉硅胶	781	63	75	33
2.5%微粉硅胶	1 297	171	122	116
3.5%微粉硅胶	1 508	210	130	132
2%PVPK-90	1 509	16	150	22
2%CMC-Na	2 218	71	186	52
2%PVA	1 360	4	242	98
2%卡波姆	2 900	123	478	276

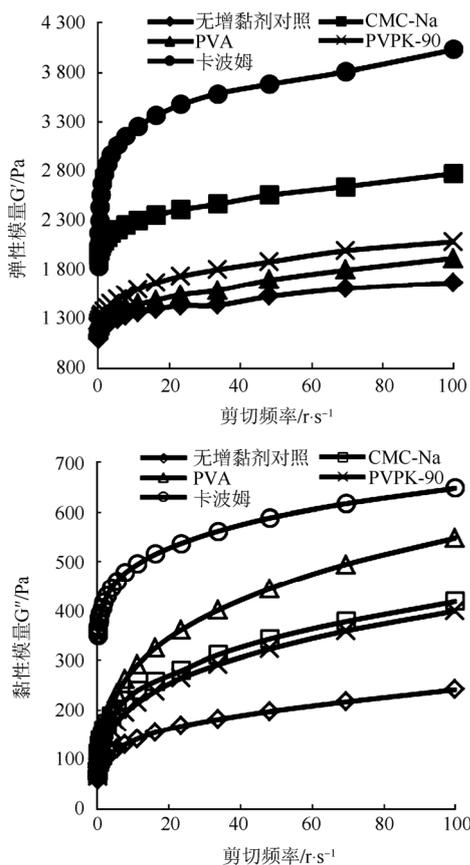


图2 不同增黏剂对凝胶贴膏G'和G''的影响

Fig. 2 The effect on G' and G'' of different tackifiers in cataplasm

## 2.5 高乌甲素凝胶贴膏的黏附性考察

根据流变学的研究结果确定凝胶贴膏处方中采用2.5%微粉硅胶作为填充剂和2% PVA作为增黏剂。进一步按中国药典2015年版四部中第一法和第四法测定高乌甲素凝胶贴膏的初黏力和黏着力<sup>[13]</sup>。

初黏力采用滚球斜坡停止法测定。取供试品3片，除去保护层，置于倾斜角为15°的倾斜板中央，膏面向上，斜面上部10 cm及下部15 cm用0.025 mm厚的涤纶薄膜覆盖，中间留出5 cm膏面。取不同直径的钢球，自斜面顶端自由滚下，根据黏性面能粘住的最大钢球的球号，评价其初黏性的大小。结果显示3片高乌甲素凝胶贴膏分别粘住16、15、16号的钢球，初黏力性能良好<sup>[14]</sup>。

黏着力采用BLD-200N电子剥离试验机进行。取凝胶贴膏(70 cm×50 cm)3片，黏性面向上，置于上样模块上，对准刻度线。将两边的盖衬分别撕开少许，用压条分别压住两边露出的黏性面，小心除去盖衬，居中自然放置在夹具底板上，使供试品平整地贴合在底板上。将压板水平压下，用两侧螺栓固定底板和压板，使矩形条上的供试品黏性面均匀绷紧，放于仪器上，固定后设定压辊前行速度为600 mm·min<sup>-1</sup>，后退速度为21 mm·min<sup>-1</sup>进行测定。黏着力测定结果为(1 820±156)mN，符合中国药典2015年版规定的凝胶贴膏黏着力应为1 000~2 000 mN的标准。

## 3 讨论

本实验首先利用SMS物性测试仪测定胶强度对高乌甲素凝胶贴膏的填充剂进行预筛，结果显示微粉硅胶增加胶强度能力最强。进一步利用旋转流变仪测定了凝胶贴膏基质的流变学特性，结果显示，高乌甲素凝胶贴膏基质主要表现为弹性体特征，弹性模量G'远大于黏性模量G''。传统上认为填充剂只增加基质强度，即G'，而流变学测定结果显示微粉硅胶不仅增加了G'，还大幅度增加G''，但微粉硅胶并非比例越高越好，最佳含量为2.5%。流变学测定结果显示，各增黏剂显著增加基质的黏性模量G''，这与增黏剂的使用目的相符。卡波姆和CMC-Na同时还显著增加了G'，由于凝胶贴膏基质本身更表现为弹性特征而非黏性特征，故G'进一步增加对改善黏附性是不利的。PVA对G'几乎没有影响，增加G''近一倍，故选为高乌甲素凝胶贴膏的增黏剂。

通过流变学研究确定优化处方采用 2.5%微粉硅胶作为填充剂和 2%PVA 作为增黏剂,进一步利用中国药典规定的黏附性检查方法进行验证,结果显示本品初黏力良好<sup>[14]</sup>,黏着力符合中国药典 2015 年版标准。笔者同时还应用了大拇指黏性法和反复揭帖于自身上臂皮肤的感官试验证实了本品黏附性能良好。总之,本研究证实了流变学参数是筛选凝胶贴膏处方的有用工具,它充分克服了依赖非生理性介质如不锈钢板(球)的黏附性测定方法<sup>[15]</sup>,具有重复性好、灵敏度高、简单方便等优点,相信会越来越受到业界的重视。

## REFERENCES

- [1] LI X L, LUAN J, WANG H, et al. *In vitro* percutaneous absorption of Lappaconitine microemulsion [J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*(中国实验方剂学杂志), 2012, 18(10): 52-54.
- [2] 魏华波, 张宝华, 谭兵等. 氢溴酸高乌甲素的药理作用及临床应用研究进展[J]. *重庆医学*, 2014, 43(20): 2660-2662.
- [3] QIU Y F, SHA X Y, FANG X L. Research of two kinds of lappaconitine hydrobromide transdermal preparation pharmacodynamics [J]. *Chin J Ethnomed Ethnopharm*(中国民族民间医药), 2012(6): 38-39.
- [4] LIU X G, LI J Y, WANG X, et al. Release and percutaneous permeability of Lappaconitine Transdermal Patch *in vitro* [J]. *Chin Tradit Pat Med*(中成药), 2012, 34(9): 1692-1695.
- [5] HAN M, ZHONG Y W, LI X P, et al. Influence of different penetration enhancers on Lappaconitine transcutaneous permeation [J]. *Chin J Chin Mater Med*(中国中药杂志), 2008, 33(11): 1252-1255.
- [6] LI X P, ZHONG Y W, WU Z, et al. Effect of gel matrixes and enhancers on the permeability of Lappaconitine hydrobromide through human skin [J]. *Herb Med*(医药导报). 2008, 27(7): 745-748.
- [7] GAO Y, LI Y F, LIU L, et al. Hydrophilic matrix sustained release tablets of Lappaconitine hydrobromide: preparation and release *in vitro* [J]. *Chin J Mod Appl Pharm*(中国现代应用药学), 2013, 30(7): 740-744.
- [8] LIU S P. Research and clinic application of cataplasm [J]. *Mod Prev Med*(现代预防医学), 2010, 37(16): 3188-3189.
- [9] ONUKI Y, NISHIKAWA M, MORISHITA M, et al. Development of photocrosslinked polyacrylic acid hydrogel as an adhesive for dermatological patches: involvement of formulation factors in physical properties and pharmacological effects [J]. *Int J Pharm*, 2008, 349(1/2): 47-52.
- [10] HO Y K, DODOU K. Rheological studies on pressure-sensitive silicone adhesives and drug-in-adhesive layers as a means to characterise adhesive performance [J]. *Int J Pharm*, 2007, 333(1/2): 24-33.
- [11] WANG J, ZHANG H Q, AN D Y, et al. Rheological characterization of cataplasm bases composed of cross-linked partially neutralized polyacrylate hydrogel [J]. *AAPS Pharm Sci Tech*, 2014, 15(5): 1149-1154.
- [12] VENKATRAMAN S, GALE R. Skin adhesives and skin adhesion. 1. Transdermal drug delivery systems [J]. *Biomaterials*, 1998, 19(13): 1119-1136.
- [13] 中国药典. 四部[S]. 2015.
- [14] ZHANG S J, LIU L, GUO J B, et al. Preparation of TCM cataplasms of cross-linked hydrogel matrix [J]. *Mod Chin Med*(中国现代中药), 2015, 17(6): 587-589.
- [15] WOLFF H M, IRSAN, DODOU K. Investigations on the viscoelastic performance of pressure sensitive adhesives in drug-in-adhesive type transdermal films [J]. *Pharm Res*, 2014, 31(8): 2186-2202.

收稿日期: 2016-01-03

## 热熔造粒技术提高恩格列净溶出速度的研究

余慧<sup>1,2</sup>, 彭俊清<sup>2</sup>, 陈浩<sup>2</sup>, 王红莲<sup>2</sup>, 余露山<sup>1\*</sup>(1.浙江大学药学院, 杭州 310058; 2.浙江华海药业股份有限公司, 浙江 临海 317024)

**摘要:** 目的 采用热熔造粒技术提高恩格列净的体外溶出速度。方法 选用微晶纤维素为辅料, 热熔造粒法制备恩格列净与微晶纤维素的组合物, 组合物 1, 2, 3 中恩格列净与微晶纤维素的质量比分别为 1:2, 1:3 和 1:4。采用显微镜观察组合物外观, 采用差示扫描量热法、X-射线粉末衍射法对所得组合物进行检测, 并对比组合物和不同粒径药物的体外溶出速度。结果 组合物中恩格列净的存在形式是晶体与无定形的混合状态, 体外溶出度实验表明其溶出速度能得到提升, 组合物 2、3 的溶出速度与微粉化的原料药溶出速度类似。结论 采用热熔造粒技术能有效提高药物的溶出速度。

**关键词:** 恩格列净; 溶出速度; 微粉化

中图分类号: R944.2

文献标志码: A

文章编号: 1007-7693(2016)07-0904-04

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2016.07.017

作者简介: 余慧, 女, 硕士生, 工程师 Tel: (0576)85016040  
教授 Tel: (0571)88208407 E-mail: yulsh@zju.edu.cn

E-mail: yuhui@huahaipharm.com \*通信作者: 余露山, 男, 博士, 副