

采用 JMP 软件进行托法替尼缓释片处方的设计与优化

王阿强¹, 袁弘¹, 席一峰², 沈丽美²(1.浙江大学药学院, 杭州 310000; 2.杭州华东医药集团新药研究院有限公司, 杭州 310000)

摘要: **目的** 采用 JMP 软件的实验设计及预测刻画器功能, 对托法替尼缓释片的片芯处方进行筛选, 探讨 JMP 软件在片剂处方筛选中的实用性。**方法** 采用粉末直压工艺, 通过实验设计筛选辅料用量, 以自制样品与参比制剂片芯溶出曲线的 f_2 值为指标建立模型, 并通过 JMP 软件的预测刻画器预测最佳处方及溶出结果, 对预测的最佳处方结果进行实验验证。**结果** 实验结果与软件预测结果非常接近。**结论** 采用 JMP 软件进行处方设计与预测简单方便, 可推广用于药品的处方开发过程。

关键词: 托法替尼; 参比制剂; 片芯; 质量源于设计; JMP 软件

中图分类号: R941 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2022)22-2952-07

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2022.22.008

引用本文:王阿强, 袁弘, 席一峰, 等. 采用 JMP 软件进行托法替尼缓释片处方的设计与优化[J]. 中国现代应用药学, 2022, 39(22): 2952-2958.

Design and Optimization of the Formulation of Tofacitinib Sustained-release Tablets with JMP Software

WANG Aqiang¹, YUAN Hong¹, XI Yifeng², SHEN Limei²(1.School of Pharmacy, Zhejiang University, Hangzhou 310000, China; 2.Hangzhou Huadong Medicine Group Pharmaceutical Research Institute Co., Ltd., Hangzhou 310000, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To screen the core formulation of tofacitinib sustained-release tablets by using the experimental design and predictive descriptor function of JMP software, and to explore the practicability of JMP software in tablet prescription screening. **METHODS** The powder direct compression process was adopted, the amount of excipients was screened through the experimental design, and the f_2 value of the dissolution curve of the self-made sample and the reference tablet core was used as an indicator to establish a model. Moreover, the prediction profiler of the JMP software was used to find the optimal formulation and dissolution result, and the predicted optimal formulation result was verified. **RESULTS** The actual test results were very close to the software prediction results. **CONCLUSION** The use of JMP software to design and predict formulation is simple and convenient, the prescription development process for drugs can be promoted.

KEYWORDS: tofacitinib; reference preparation; tablet core; quality by design; JMP software

国际人用药品注册技术协调会(international council for harmonization of technical requirements for pharmaceutical for human use, ICH)Q8 中提出了质量源于设计(quality by design, QbD)的理念, 该理念强调对物料属性、工艺参数和产品质量属性之间关系的透彻理解, 采用科学可靠的实验设计方法进行药品处方工艺的开发, 避免处方工艺参数在风险的边缘, 从而将风险控制前移, 减少生产过程中可能出现的问题^[1]。在实验设计软件中, JMP 是美国医药行业常用的软件之一。JMP 软件不仅包含了传统的实验设计模型(如部分析因设计、完全析因设计、响应曲面设计、混料设计和田口设计等), 也具有独特的设计模型(如空间填充设计、非线性设计和定制设计等)。

托法替尼是辉瑞公司开发的一种小分子 JAK 抑制剂, 可有效抑制 JAK1 和 JAK3 的活性, 阻断

多种炎性细胞因子的信号转导。研究表明, 托法替尼对类风湿关节炎、溃疡性结肠炎、银屑病等多种炎症相关疾病有良好的治疗效果^[2]。其化学名称为: 3-((3R,4R)-4-甲基-3-(甲基(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)-3-氧代丙腈, 2-羟基丙烷-1,2,3-三羧酸(1:1)^[3]。专利 CN105101952A 中提出, 托法替尼持续释放制剂可以提供最佳 PK 性质^[4]。因此, 辉瑞公司在速释片的基础上开发了缓释片(渗透泵片, 商品名: XELJANZ XR), 于 2016 年 2 月获得美国 FDA 批准上市。

本研究以辉瑞公司的托法替尼缓释片为参比制剂, 采用 QbD 理念进行托法替尼缓释片的仿制研究。前期实验结果显示, 黏合剂和崩解剂的用量为影响片芯溶出的关键工艺参数(critical process parameter, CPPs)。本研究采用 JMP 软件中的响应曲面设计和单因素筛选设计对上述 CPPs 的用量进

作者简介: 王阿强, 男, 硕士, 工程师 E-mail: wang552@126.com

行研究,以样品与参比制剂片芯的溶出曲线 f_2 值为响应指标,建立模型;并进一步用 JMP 软件的预测刻画器功能,预测获得最佳 f_2 值时 CPPs 的值,并用实际实验对预测结果进行验证,考察 JMP 软件预测结果的可靠性。

1 仪器与试剂

ZPS8 型压片机(上海天祥健台制药机械有限公司); FODT-601FX 型光纤溶出仪(上海富科思分析仪器有限公司); BS110S 型电子天平(北京赛多利斯天平有限公司); UV-2450 型紫外-可见分光光度计(SHIMADZU Corporation); PL203 型天平[梅特勒-托利多仪器(上海)有限公司]; SAS-JMP 13.0(SAS Institute Inc.)。

托法替尼缓释片(Pfizer Inc., 批号: N30256); 托法替尼(浙江华义制药有限公司, 批号: 170902); 山梨醇(德国默克, 批号: MP20030083); 羟乙基纤维素(hydroxyethyl cellulose, HEC, Ashland Industries Nederland BV, 批号: R0107); 共聚维酮[巴斯夫(中国)有限公司, Poly(1-vinylpyrrolidone-co-vinyl acetate), PPVP, 批号: 180101]; 交联羧甲基纤维素钠(croscarmellose sodium, CCNa, DuPont Nutrition USA, Inc., 批号: TN19832746); 硬脂酸镁(FACI Asia Pacific Pte Ltd, 批号: MGS-U0210); 醋酸纤维素(Eastman Chemical Company, 批号: AC-01970NF); 羟丙基纤维素(Ashland Industries Nederland BV, 批号: 63920)。

2 方法与结果

2.1 溶出方法的开发

2.1.1 溶出介质的配制 参考《普通口服固体制剂溶出度试验技术指导原则》^[5], 分别配制 pH 1.2 的盐酸溶液、pH 4.5 的醋酸缓冲液、pH 6.8 的磷酸缓冲液作为溶出介质。

2.1.2 检测波长的选择 精密称取托法替尼对照品约 25 mg, 置 50 mL 量瓶中, 加 pH 6.8 缓冲液溶解, 取 1 mL 上述溶液用 pH 6.8 缓冲液稀释至 25 mL, 得托法替尼对照品溶液。用紫外-可见分光光度计在 200~400 nm 波长范围内扫描, 结果显示在 286 nm 波长处有最大吸收; 同法测定空白辅料, 在 286 nm 波长处无吸收。采用同样的方法, 测定托法替尼在 pH 1.2 盐酸溶液和 pH 4.5 醋酸缓冲液中的最大吸收波长, 结果显示均在 286 nm 处有最大吸收。因此, 选择 286 nm 为托法替尼的检测波长。

2.1.3 溶出方法的确定 参考 FDA 溶出度数据库中托法替尼缓释片的溶出方法^[6], 采用 FODT-601FX 光纤药物溶出仪, 桨法每分钟 50 转, 5 mm 探头, 900 mL 溶出介质进行样品的溶出曲线测定。

2.2 参比制剂的溶出曲线

取托法替尼参比制剂, 用刀片剥去包衣层, 得参比制剂片芯。

取托法替尼参比制剂片芯和参比制剂, 用 FODT-601FX 光纤药物溶出仪, 分别测定其在 pH 1.2 的盐酸溶液、pH 4.5 的醋酸缓冲液、pH 6.8 的磷酸缓冲液中的溶出曲线和释放曲线。结果见图 1~2。

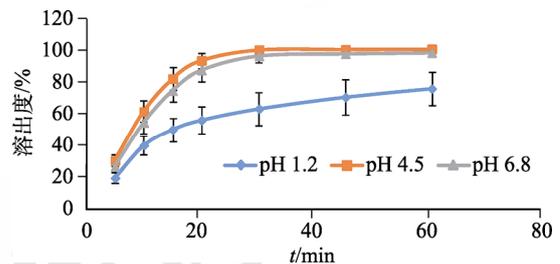


图 1 托法替尼参比制剂片芯在不同介质中的溶出曲线
Fig. 1 Dissolution profiles of tofacitinib reference preparation tablet core in different media

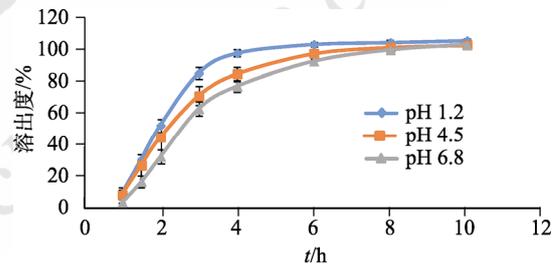


图 2 托法替尼参比制剂在不同介质中的释放曲线
Fig. 2 Dissolution profiles of tofacitinib reference preparation in different media

结果显示参比制剂片芯在 pH 1.2 条件下溶出较慢, SD 值较大, 不适合作为处方筛选用溶出介质; pH 4.5 缓冲液中溶出略快; pH 6.8 缓冲液中溶出居中。参比制剂在 pH 1.2 条件下溶出较快, pH 6.8 缓冲液中溶出最慢。

综合参比制剂片芯的溶出曲线、参比制剂的释放曲线以及 FDA 溶出数据库中推荐的 pH 6.8 溶出介质, 笔者选择 pH 6.8 磷酸缓冲液作为片芯处方筛选和缓释包衣研究的溶出介质。

2.3 片芯的辅料组成及制备工艺

参比制剂说明书中显示^[3], 托法替尼缓释片的辅料组成为: 山梨醇、HEC、PPVP、硬脂酸镁、

醋酸纤维素、羟丙基纤维素、HPMC2910/羟丙甲纤维素、二氧化钛、甘油三乙酸酯和红色氧化铁。根据处方组成分析,片芯辅料为山梨醇、HEC、PPVP 和硬脂酸镁;渗透层包衣组成为醋酸纤维素、羟丙基纤维素;保护层包衣组成为 HPMC2910/羟丙甲纤维素、二氧化钛、甘油三乙酸酯和红色氧化铁。

根据参比制剂片芯的质量,拟定自制片芯的质量为 198 mg,采用粉末直压工艺制备。在初步实验中发现,如按照参比制剂的辅料种类,仅使用山梨醇、HEC、PPVP、硬脂酸镁,制得的片芯溶出较慢,因此在处方中增加 CCNa,以加快片芯的溶出。CCNa 在处方中几乎无崩解作用,其主要用于控制羟乙基纤维素凝胶层的形成速度。

自制托法替尼片芯的具体制备工艺为:取托法替尼原料、PPVP、HEC 和 CCNa,充分混合,加入山梨醇和硬脂酸镁,过 40 目筛,混匀,采用 5.4 mm×10.6 mm 椭圆形冲模压片。

2.4 片芯处方的实验设计及结果

2.4.1 响应曲面设计

根据参比制剂的反向工程以及初步实验结果,设计自制片芯的处方组成和用量范围,见表 1。

表 1 片芯处方组成

Tab. 1 Formula composition of tablet core

处方组成	用量/mg	占比/%	功能
托法替尼	17.8	9.0	活性成分
山梨醇	130.7~178.2	66.0~89.0	填充剂/渗透压调节剂
PPVP	0~19.8	0~10	黏合剂
HEC	0~19.8	0~10	黏合剂
CCNa	0~5.9	0~3	崩解剂
硬脂酸镁	4.0	2	润滑剂
片重	198	100	/

在各处方组成中,黏合剂和崩解剂的用量对溶出曲线影响最为关键,因此,将 PPVP、HEC 和 CCNa 的用量作为实验设计因子,见表 2,将与参比制剂溶出曲线相似度的 f_2 值作为响应因子。

表 2 实验设计因子

Tab. 2 Experimental design factor

因子	用量范围/%	水平/%		
		低	中	高
A: PPVP	0~10	0	5	10
B: HEC	0~10	0	5	10
C: CCNa	0~3	0	1.5	3

f_2 值的计算方法:根据《普通口服固体制剂溶出度试验技术指导原则》,药物溶出量>85%的取样点≤1 个,由于参比制剂片芯在 20 min 溶出度>85%,因此选择自制样品与参比制剂片芯的 5, 10, 15, 20 min 溶出度计算 f_2 值。

在 JMP 软件的实验设计-经典-响应曲面设计表中,输入 f_2 值为响应值,输入 3 个因子的低值和高值,在后续的设计类型中选择 Box-Behnken,中心点数设为 3,制表得处方设计表。根据软件给出的实验安排进行实验,测定各处方的溶出曲线,并计算与参比制剂相比的 f_2 值。处方设计及实验结果见表 3 实验 1~15。

2.4.2 f_2 值的模型拟合及效应分析

在响应曲面设计实验 1~15 完成后,将结果输入 JMP 软件,在分析-拟合模型中,以 f_2 值为响应指标建立模型,采用最小二乘法进行模型的“预测值-实际值”相关性分析,并对各设计因子的效应进行汇总分析,结果见图 3A 和图 3C。

相关性分析结果显示, $P=0.0686(P>0.05)$,说明模型“预测值-实际值”相关性不显著。效应汇总结果显示,CCNa 对响应值 f_2 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。

2.4.3 单因素筛选设计

由于响应曲面设计实验建立的模型不显著,且实验 1~15 样品 5 min 的溶出值绝大部分均小于参比制剂片芯的 5 min 溶出值,而 CCNa 对响应值 f_2 有显著影响;因此,增加单因素筛选试验,在固定 PPVP 和 HEC 用量为常规用量 5%的情况下,考察 CCNa 用量在 3%~12%内样品的 5 min 溶出值及 f_2 值。处方设计及试验结果见表 3 实验 16~19。

2.4.4 f_2 值的再次模型拟合及效应分析

在单因素筛选试验完成后,将响应曲面和单因素筛选试验的所有实验结果输入 JMP 软件,再次以 f_2 值为响应指标建立模型,采用最小二乘法进行模型的“预测值-实际值”相关性分析,并对各设计因子效应进行汇总分析,结果见图 3B 和图 3D。

相关性分析结果显示, $P=0.0076(P<0.05)$,说明模型的“预测值-实际值”相关性显著。可以用该模型进行 f_2 值的预测。

2.4.5 片芯在各时间点溶出度值的模型拟合

在 f_2 值建立的模型显著后,继续以 5, 10, 15, 20 min 的溶出度值为响应指标建立模型,并采用最小二乘法进行模型的“预测值-实际值”相关性分析,

表 3 响应曲面设计处方和单因素处方实验结果

Tab. 3 Response surface design and single factor test results

实验序号	PPVP/%	HEC/%	CCNa/%	5 min	10 min	15 min	20 min	30 min	45 min	60 min	f_2 值
1	5	0	3	21.4	43.1	60.8	73.8	88.6	91.3	91.4	47
2	0	10	1.5	25.9	49.0	65.3	75.9	84.4	87.5	89.3	55
3	5	5	1.5	23.6	47.5	65.3	78.7	93.0	94.7	94.9	57
4	0	5	0	14.5	31.4	46.0	59.4	77.6	90.2	94.0	31
5	0	5	3	28.2	54.0	71.2	82.6	93.4	95.3	96.0	76
6	5	10	3	26.4	46.7	58.6	65.3	71.2	74.9	76.7	43
7	10	0	1.5	14.8	32.7	49.6	63.7	83.3	95.1	95.5	34
8	5	0	0	11.3	18.8	24.0	27.6	32.8	39.2	43.7	18
9	5	5	1.5	18.6	39.0	56.3	71.2	90.9	97.4	97.7	41
10	0	0	1.5	11.8	22.1	31.9	40.8	58.1	67.3	71.7	22
11	5	10	0	23.5	41.6	55.1	65.1	75.4	81.4	84.4	40
12	10	5	3	20.8	42.0	60.0	73.4	89.7	97.8	98.1	46
13	10	10	1.5	20.0	38.5	51.6	60.8	71.0	76.4	79.6	35
14	5	5	1.5	19.4	39.9	56.6	69.5	86.7	101.0	101.3	41
15	10	5	0	14.2	32.3	47.8	60.8	80.2	94.1	97.8	32
16	5	5	3	29.5	56.2	75.6	87.6	97.6	98.8	99.8	86
17	5	5	6	29.9	54.3	73.6	87.4	98.7	99.5	99.6	87
18	5	5	9	29.5	52.2	70.2	83.1	92.8	94.9	95.5	73
19	5	5	12	36.8	63.8	81.9	91.1	97.7	99.8	100.4	55

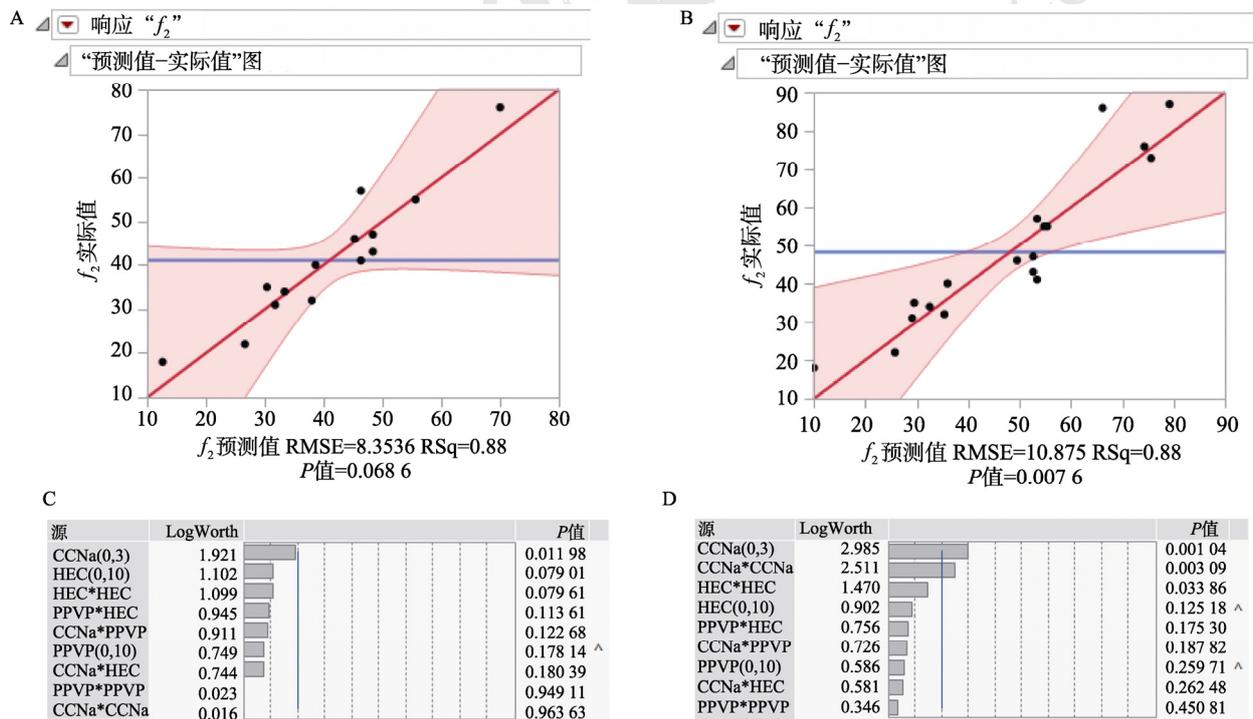


图 3 2 次实验的模型相关性分析和效应汇总结果

A-响应曲面设计的相关性分析；B-响应曲面设计+单因素筛选的相关性分析；C-响应曲面设计的效应汇总；D-响应曲面设计+单因素筛选的效应汇总。

Fig. 3 Correlation analysis and effect summary results of the two experiments

A-correlation analysis of response surface design; B-correlation analysis of response surface design+single factor screening; C-summary of response surface design effects; D-summary of response surface design+single factor screening.

结果见图 4。

相关性分析结果显示，各时间点的 P 值均 < 0.05 ，说明各模型“预测值-实际值”相关性显著，可以用这些模型进行各时间点溶出度值的预测。

2.5 片芯的模型预测

用软件建立建模的目的是能预测实验的结果，这样可以大大减少实验的工作量，且可以避免处方工艺参数在风险的边缘。JMP 软件自带预测功能，其提供的预测刻画器，可以直观、形象地展现预测的结果，在预测刻画器中，可以看到各设计因子对实验结果的影响情况，并且可以给出设计因子在任意取值下预测的响应值结果。

2.5.1 f_2 值的预测 本研究在建立的 f_2 值“预测值-实际值”模型相关性显著后，用软件自带的预测刻画器预测达到最佳 f_2 值时的辅料用量。结果显示，PPVP 和 HEC 选择常规用量 5%、CCNa 选择用量 6.6% 时， f_2 值接近最大值 79.8 (置信区间为 67.2~92.4)，结果见图 5。

2.5.2 片芯在各时间点溶出度值的预测 在确定最佳 f_2 值的辅料用量后，继续采用 JMP 软件的预测刻画器功能，预测在这些辅料用量下，样品在 5，

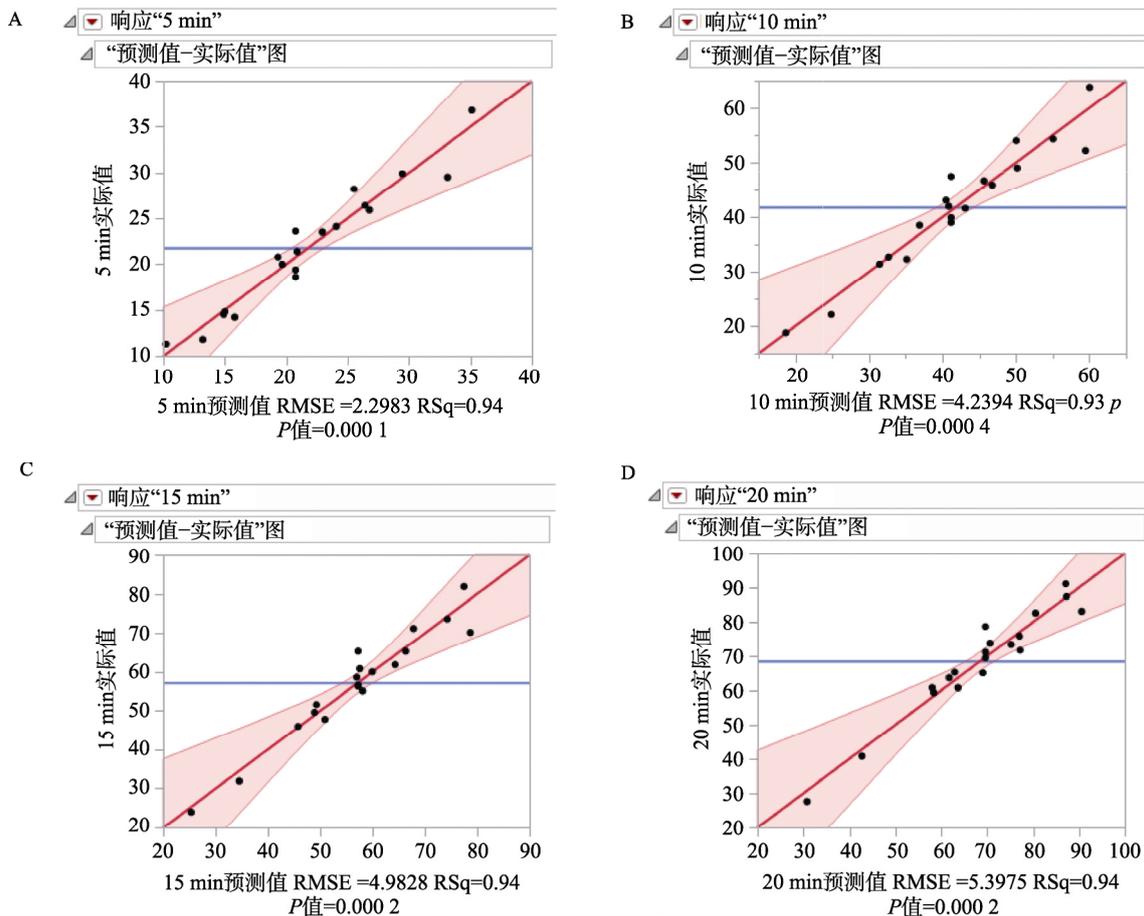


图 4 各时间点溶出度模型“预测值-实际值”相关性分析
A-5 min 溶出度；B-10 min 溶出度；C-15 min 溶出度；D-20 min 溶出度。

Fig. 4 Correlation analysis of the “predicted value-actual value” of the dissolution model at each time point
A-5 min dissolution; B-10 min dissolution; C-15 min dissolution; D-20 min dissolution.

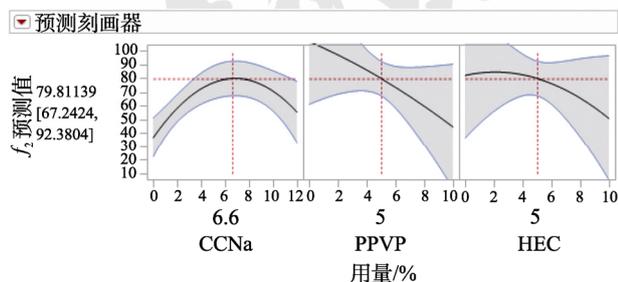


图 5 预测刻画器给出的 f_2 预测值
Fig. 5 Predicted value of f_2 given by the predictive profiler

10, 15, 20 min 的溶出度, 结果显示预测值分别为 30.3%, 56.2%, 75.6% 和 88.5%, 预测值与参比制剂片芯各时间点的溶出度 27.0%, 54.5%, 74.5%, 87.1% 非常接近。预测刻画器的预测结果见图 6。

2.6 片芯最佳处方的确定

根据 JMP 软件推荐的最佳处方用量, 选择 CCNa 用量为 6.6%, PPVP 用量为 5%, HEC 用量为 5%, 制备 3 批样品, 测定溶出曲线, 考察预测结果的准确性, 结果见表 4。

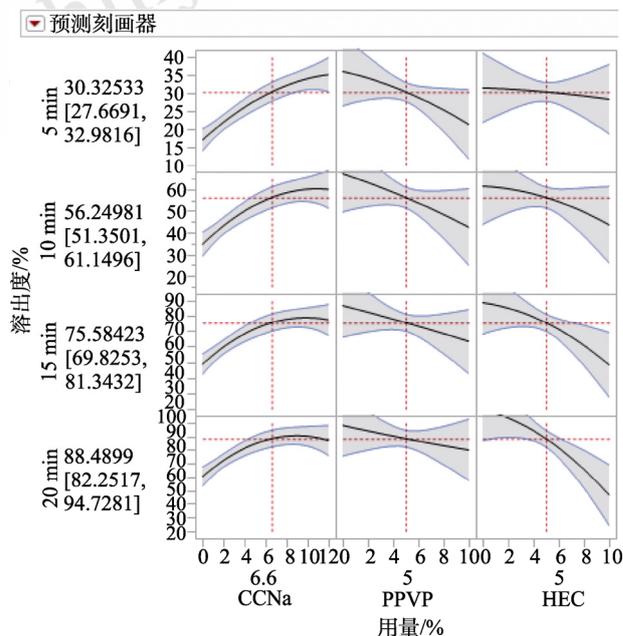


图 6 预测刻画器给出的不同时间点溶出度预测值
Fig. 6 Predicted value of dissolution at different time points given by the predictive profiler

表 4 推荐处方制备的 3 批样品的溶出曲线($n=6$)

Tab. 4 Dissolution curves of three batches prepared by the recommended prescription($n=6$)

时间	5 min	10 min	15 min	20 min	f_2 值
第 1 批	31.7±4.8	56.9±8.1	74.2±10.0	84.4±9.5	75
第 2 批	32.4±1.3	56.9±3.7	74.2±5.3	83.0±6.2	71
第 3 批	33.9±3.3	58.2±2.7	75.6±1.6	86.6±1.8	69

结果显示, 3 批样品的 f_2 值分别为 75, 71 和 69, 在 JMP 软件预测的置信区间内; 5, 10, 15, 20 min 各时间点的溶出值与预测值非常接近。

上述结果表明软件推荐的处方较好, 因此确定该处方为片芯的最终处方。

2.7 包衣片的制备及释放结果

为了验证产品包衣后的效果, 笔者对制得的片芯进行包衣, 并打孔测定释放曲线。

参比制剂说明书显示, 渗透层包衣组成为醋酸纤维素、羟丙基纤维素。参考专利 CN105101952A 实施例 1 的包衣处方, 见表 5, 对上述第 1 批样品进行包衣。在包衣增重约 7% 和 8% 时取样, 将样品置于 40 °C 烘箱中 16 h 老化包衣膜。然后在与参比制剂释药孔同样的位置, 用机械方式打一直径 0.8 mm 的小孔。测定样品在 pH 6.8 缓冲液中的释放曲线。不同包衣增重样品及参比制剂在 pH 6.8 缓冲液中的释放曲线见图 7。

表 5 渗透包衣处方

Tab. 5 Permeable coating formulation

包衣组分	型号	比例/%
醋酸纤维素	398-10 NF	1.2
羟丙基纤维素	Klucel EF	0.8
丙酮	分析纯	88.2
纯化水	/	9.8

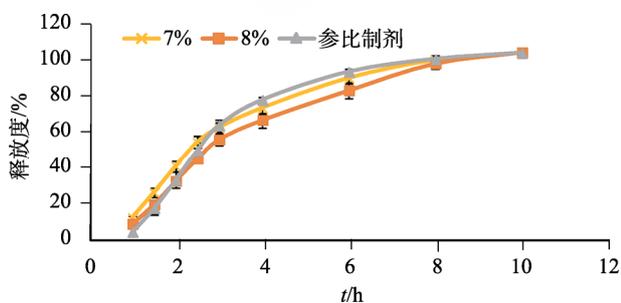


图 7 不同包衣增重样品及参比制剂的释放曲线

Fig. 7 Release curves of different coated weight gain samples and reference preparations

结果显示, 渗透层包衣增重 7% 和 8% 样品的释放曲线与参比制剂相比, f_2 值分别为 62 和 58。结果表明, 用上述方法成功仿制出了与参比制剂释放曲线一致的样品。

3 讨论

目前制剂处方筛选过程中, 试验设计软件主要有正交设计软件^[7-9]、Design-Expert^[10-11]和 JMP 几种。与 JMP 相比, 正交设计软件和 Design-Expert 在实验设计方面不够灵活, 均不能根据需要增减实验次数, 因而使用时受到一定的限制。

JMP 软件是 SAS 公司旗下一款面向非统计专业背景人员的统计分析软件, 具有交互性好、可视化能力强和使用方便的特点。JMP 软件主要包含三大模块, 分别为实验设计、数据统计分析和图形输出功能。由于其使用简单方便, 目前已在多个领域得到了广泛应用。与其他实验设计软件相比, JMP 软件在实验设计过程中, 可以灵活选择实验次数, 因此被很多工程师称为“能量体裁衣的实验设计”。其在医药行业中主要用于实验设计和数据的统计分析。据报道, 美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)对药企申报的新药报告中的统计分析部分, 只接受用 SAS 和 JMP 分析获得的统计结果^[12]。

本研究首先采用 JMP 软件的响应曲面设计进行处方筛选试验, 在第 1 次结果不够理想的情况下, 增加了单因素考察试验。然后采用 JMP 软件的数据统计分析功能, 将所有结果汇总后进行统计分析, 在模型“预测值-实际值”相关性显著的情况下, 采用 JMP 软件的预测刻画器功能预测最佳的片芯处方及溶出结果, 经实验验证, 实际结果与预测结果非常接近, 说明 JMP 软件建立的模型可以较好地进行的实验的预测。

本次采用 JMP 软件进行的研究过程简单、高效, 预测结果准确, 为药品开发相关的非统计专业人员提供了一种简便的实验设计、结果统计分析以及预测实验结果的思路, 可以推广用于药品的处方开发过程。

REFERENCES

- [1] International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH). Pharmaceutical development. Q8(R2)[J/OL].

- 2009-08[2021-09-30]. http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q8_R1/Step4/Q8_R2_Guideline.pdf.
- [2] WANG S W, TAN C B, XU W R. Tofacitinib, a new drug for the treatment of rheumatoid arthritis[J]. Chin J New Drugs(中国新药杂志), 2013, 22(14): 1607-1609, 1680.
- [3] XELJANZ XR LABEL[J/OL]. (2019-12-12)[2021-11-01]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/208246s009lbl.pdf.
- [4] S·M·赫尔比希, S·克里希纳斯瓦米, J·库什纳四世, 等. 托法替尼口服持续释放剂型: 中国, CN111419817A[P]. 2020-07-17.
- [5] 国家药品监督管理局药品审评中心. 普通口服固体制剂溶出度试验技术指导原则[S]. 2015.
- [6] Dissolution Methods Database Search[J/OL]. (2016-07-28)[2021-03-02]. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/dissolution/index.cfm>.
- [7] HE L J, XU X M, YAN Y H, et al. Optimization of preparation process of compound three herbs droplet by orthogonal experiment[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2018, 35(9): 1355-1359.
- [8] ZHANG X L, FU Z L, LIU H, et al. Optimization of extraction process of Jingulian Capsules by orthogonal test[J]. Chin J New Drugs(中国新药杂志), 2022, 31(5): 464-469.
- [9] CUI X J, LU X L, FENG W W. Preparation of paclitaxel-loaded mPEG-PLGA-PLL nanoparticles and their effects on drug-resistant ovarian cancer cells[J]. Chin J New Drugs Clin Rem(中国新药与临床杂志), 2020, 39(9): 552-557.
- [10] ZHAO S, XIAO Q M, ZHU Q H, et al. Optimization of the preparation of camptothecin loaded mPEG-S-S-C18 nanoparticles by central composite design-response surface method[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2019, 36(10): 1173-1177.
- [11] TANG Y, ZHANG A J, LI S, et al. Optimization of preparation process of Qiwei Chanshen Capsules by Box-Behnken design-response surface method combined with G1-entropy weight method and its quality standard research[J]. Chin J New Drugs(中国新药杂志), 2021, 30(10): 953-960.
- [12] ZHANG P. Application of JMP software in the formulation and process optimization of tenofovir disoproxil fumarate tablets[D]. Hangzhou: Zhejiang University of Technology, 2019.

收稿日期: 2021-11-08

(本文责编: 陈怡心)