市售奥美拉唑肠溶微丸相对圆形度测定新方法

谢俊 1 ,杨俊 1 ,汤卫国 1 ,张静 2 ,赵志英 3 ,戴岳 3* (1.金陵药业股份有限公司技术中心,南京 210009; 2.中国药科大学药剂教研室,南京 210009; 3.中国药科大学中药学院,南京 210009)

摘要:目的 以市售奥美拉唑肠溶微丸为模型药物探索微丸制剂相对圆形度测定的新方法。方法 首先采用图像分析法 对样品进行初步形态学分析,随后结合微丸制剂自身特点,采用圆弧面滚动法对其相对圆形度进行进一步量化测定和结果分析。结果 多批次样品 A 的相对圆形度均>80%且各批次样品间相对圆形度均无显著性差异;各厂家生产的微丸样品 在制剂外观形态学方面存在较大差异性,其中样品 A 的相对圆形度为(82.74±1.48)%,样品 B 和 C 的相对圆形度分别为(88.03±3.40)%和(88.20±3.42)%,而样品 D 的相对圆形度仅为(65.63±5.91)%,表明国内各厂家在本品处方组成、制备工艺或关键工艺参数控制条件方面均有可能存在一定差异。结论 该测定方法操作简单、样本采集量大,数据测定准确度好。关键词: 奥美拉唑;微丸;相对圆形度

中图分类号: R943 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2017)07-0997-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2017.07.014

引用本文: 谢俊, 杨俊, 汤卫国, 等. 市售奥美拉唑肠溶微丸相对圆形度测定新方法[J]. 中国现代应用药学, 2017, 34(7): 997-1001.

New Method for Determination of Omeprazole Enteric-coated Pellets Relative Sphericity

XIE Jun¹, YANG Jun¹, TANG Weiguo¹, ZHANG Jing², ZHAO Zhiying³, DAI Yue^{3*}(1.R&D Center of Jinling Pharmaceutical Co., Ltd., Nanjing 210009, China; 2.Department of Pharmaceutics, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China; 3.Department of Traditional Chinese Medicine, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To develope a new method for the determination of pellets relative sphericity by using commercially available omeprazole enteric-coated pellets as model drug. **METHODS** The initial morphological analysis of the samples was carried out by image analysis method. Then the relative sphericity was quantitatively measured and analyzed by the circular surface rolling method combined with the characteristics of pellets. **RESULTS** The relative sphericity of multi-batch samples A was >80%, and there was no significant difference in the relative sphericity in batches. The pellet samples produced by each manufacturer had great differences in appearance morphology, the relative sphericity were (82.74±1.48)%, (88.03±3.40)%, (88.20±3.42)% and (65.63±5.91)% for sample A, B, C and D, indicating that the domestic manufacturers in the prescription composition, preparation process or key process parameters control conditions were likely to exist some differences. **CONCLUSION** The established method is simple, good for large samples and accurate.

KEY WORDS: omeprazole; pellets; relative sphericity

微丸制剂作为多单元给药系统的典型代表,以其独特的优越性备受关注,现已成为新型高端制剂的热点研究对象。圆形度作为微丸制剂质量评价体系中重要的组成部分,是表征微丸外观形态的重要几何参数之一,它直接反映了微丸制剂品质的优劣,尤其对膜控型微丸包衣的完整性和均匀性影响更为显著[1]。目前,微丸制剂圆形度的测定方法主要有临界斜面法、休止角法以及图像分析法等^[2],但上述方法在实际测量过程中均存在诸多问题,如前两种方法精确度较差且数值结果往往无统计学意义,而图像分析技术是通过测算小丸的二维投影影像的一些几何学参数求解小丸的一些形状参数值,较传统方法更适用于微丸形

态学的研究,但是图像分割技术作为图像信息工程中的一大经典难题,其处理结果的好坏将直接影响数值精度和后续的分析处理,尽管众多国内外学者对此进行了广泛、深入的研究,提出了不少应用算法,但仍没有一种方法能很好地分割所有测试图像^[3]。

本研究在参考相关文献^[4-5]基础上,以市售奥美 拉唑肠溶胶囊(微丸型)为主要考察对象,尝试采用 圆弧面滚动法对微丸相对圆形度进行量化测定,以 期为国内微丸制剂的研究与开发方面提供帮助。

1 仪器与试药

BT-1600 型图像颗粒分析系统(丹东百特仪器有限公司); 微丸相对圆形度测定装置(自制); 国

E-mail: pisces314@126.com *通信作者: 戴岳, 男, 博士, 教授,

作者简介: 谢俊,男,博士,副主任药师 Tel: (025)83118559 專导 Tel: (025)83271400 E-mail: yuedaicpu@ hotmail.com 产 4 个厂家的奥美拉唑肠溶胶囊样品 A(批号: 15110301, 16010201, 16050301, 16090101, 16062501)、B(批号: 1511074)、C(批号: 061642)、D(批号: 20160705), 规格均为 20 mg; 标准分样筛(南京市土壤仪器厂有限公司)。

2 方法与结果

2.1 微丸相对圆形度装置设计

微丸相对圆形度的测定装置见图 1,主要包括储料斗、圆弧槽、平面滚动槽及水平调节装置,其中圆弧槽为半径等于 10 cm 的四分之一圆弧且底边与平面滚动槽无缝相切,滚动槽边附计量标尺。

研究表明,料斗出口宽度与滚动槽宽度的比例(φ)及料斗与圆弧槽之间的夹角(θ)对微丸样品的测定结果存在一定影响。当 φ 和 θ 取值过小时,样品均易形成堆积现象;当 φ 取值过大时,易造成样品测定的重复性差(RSD>5%);而当 θ 取值过大时,则有部分微丸样品因滚动距离过长而超过标尺设定的最大量程。因此,在预实验研究基础之上,本测定装置固定 φ =1:5,并同时设定 θ =45°进行后续研究。

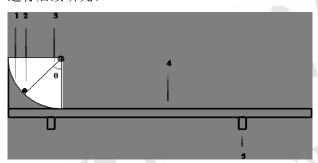


图1 微丸相对圆形度测定装置简图

1-圆弧槽; 2-样品; 3-支架、料斗及启动挡板; 4-平面滚动槽及标尺; 5-水平调节装置。

Fig. 1 A schematic diagram of a device for measuring relative sphericity of pellets

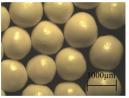
1-circular groove; 2-sample; 3-support, hopper and starting baffle; 4-flat rolling groove and scale; 5-level adjustment device.

2.2 微丸相对圆形度的测定方法

2.2.1 市售样品的选择 分别取 4 个不同厂家的 奥美拉唑肠溶微丸样品(A、B、C、D), 置图像颗粒分析系统下观察并进行圆形度分析,结果见图 2 及表 1。

分析结果显示,A、B、C厂家生产的奥美拉唑肠溶微丸样品其圆形度、长径比以及平均粒度均无显著性差异;但样品D与样品A相比,存在显著性差异(P<0.05),初步分析原因可能是由于该制剂的处方组成、制备工艺或关键工艺参数控制

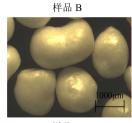
条件不同所致。考虑到本研究是基于微丸制剂圆形度分析角度出发,故随机选取样品 A(批号: 16062501)开展进一步研究。



1000µm

样品A

1000μm



样品 C

样品 D

图 2 国产各厂家奥美拉唑肠溶微丸显微镜照片(12×)

Fig. 2 Microphotographs of domestic omeprazole enteric-coated pellets from different manufacturers $(12 \times)$

表 1 国产奥美拉唑肠溶微丸图像分析法圆形度分析结果 $(n=3, \bar{x}\pm s)$

Tab. 1 Results of domestic omeprazole enteric-coated pellets sphericity using image analysis $(n=3, \bar{x} \pm s)$

样品	圆形度	长径比	平均粒度/μm
样品A	0.94±0.01	1.05±0.01	1 086.52±83.71
样品 B	0.94±0.01	1.05±0.02	1 067.89±84.89
样品C	0.94 ± 0.00	1.03 ± 0.02	1 252.34±51.18
样品 D	0.91 ± 0.01	1.17±0.06 ¹⁾	1 411.85±212.20

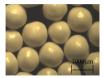
注: 与样品 A 相比, 1)P<0.05。

Note: Compared with sample A, ¹⁾P<0.05.

2.2.2 测定方法 在预实验基础上,首先将料斗设定至一定角度(θ =45°)后调节测定装置至水平状态,取适量微丸样品于料斗中,后打开料斗下方的挡板使微丸沿圆弧槽快速落下至底部并沿平面槽中滚动一定距离,待运动停止后,收集样品,记录待测样品累计质量百分率约为 50%的微丸在平面滚动槽中的水平滚动距离,即为 L_{50} (以圆弧滑动槽与平面滚动槽相接处为零点)。

2.2.3 标准样品的制备 取 0.250 g 市售样品 A 置测定装置中,按 "2.2.2" 项下方法操作后,以样品达滚动距离最远处为起始点,分别收集分布于前位置样品(累计质量百分率≤20%样品),中位置(累计质量百分率为 40%~60%样品)和后位置样品(累计质量百分率≥80%的样品); 另取数份市售样品重复上述操作,分段收集所得样品,并将其分别混匀、筛分(14~16 目),即得。将所得样品分别置图像颗粒分析系统下观察并进行圆形度分析,

实验结果见图 3 和表 2。







前位置

中位置

后位置

图 3 分布于前、中、后位置的样品显微镜照片(12×)

Fig. 3 Microphotographs of samples distributed in the former, middle and back location $(12 \times)$

表 2 不同累计质量百分率的样品圆形度分析结果 $(n=3, \bar{x}\pm s)$

Tab. 2 Sphericity results of samples with different cumulative weight percentage($n=3, \overline{x} \pm s$)

累计质量百分率/%	粒度范围/μm	圆形度	长径比
€20	1 094.12±74.28	0.94±0.00	1.04±0.01
40~60	1 082.93±94.63	0.94 ± 0.00	1.04 ± 0.02
≥80	1 095.13±94.92	0.93 ± 0.00	$1.08\pm0.03^{1)}$

注: 与样品 A(累计质量百分率≤20%)比, ¹)P<0.05。

Note: compared with sample A(cumulative mass percentage $\leq 20\%$), $^{1)}P < 0.05$.

结果显示,随收集样品累计质量百分率的增加,微丸圆形度略有降低,相应长径比则呈上升趋势。当累计质量百分率《20%时,所得样品外观较好,其圆形度和长径比最优;当累计质量百分率达 40%~60%时,所得样品外观、圆形度和长径比与前者相似;而当累计质量百分率》80%时,观察视野中缺陷样品的出现率明显增加,其圆形度下降,长径比与前两者相比存在显著性差异(P<0.05)。因此,初步选取累计质量百分率《20%的收集样品作为本项目研究用标准样品。考虑到标准样品的选取对测定结果存在较大影响,故有必要对初选标准样品开展进一步的圆形度分析验证工作。

2.2.4 标准样品的确认 取上述初选标准样品适量,置测定装置中,按"2.2.2"项下方法操作,再次分段收集累计质量百分率≤20%、40%~60%以及≥80%的样品,采用图像分析法分别对其进行圆形度验证,结果见表3。

表 3 标准样品的圆形度验证结果 $(n=3, \bar{x}\pm s)$

Tab. 3 Sphericity validation results of standard samples $(n=3, \ \overline{x} \pm s)$

累计质量百分率/%	粒度范围/μm	圆形度	长径比	
€20	1 098.12±72.21	0.94±0.00	1.04±0.01	
40~60	1 092.93±86.22	0.94 ± 0.00	1.04 ± 0.01	
≥80	1 096.13±75.33	0.94 ± 0.00	1.04 ± 0.01	

研究数据显示,各取样段样品之间的圆形度 及长径比均无显著性差异,故最终确认上述标准 样品作为本研究用标准样品。

2.2.5 取样量的筛选 分别称取不同质量的上述标准样品按 "2.2.2" 项下方法操作,观察样品分散情况后分段收集微丸并称重,按下列公式(1)计算样品质量分布率。以质量分布率同微丸滚动距离作图并对数据进行分析^[6-7]。

质量分布率 (%) =
$$\frac{W_1}{W_2} \times 100\%$$
 (1)

式中, W₁为单元间隔样品的质量; W₂为取样量。 表 4 实验结果显示,取样量在 0.150~0.500 g 内,微丸样品在平面滚动槽中分散性较好,三者 质量分布率对应总体均服从正态分布(P>0.05);当 取样量达 0.750 g 时,微丸样品在平面滚动槽中存 有堆积现象,质量分布率对应总体不服从正态分 布(P<0.05),分析其原因可能是由于样品过载所导 致的粒子间相互干扰所致。综合考虑,最终选取 0.250 g 作为测定微丸相对圆形度的取样量。

表 4 不同取样量的样品单一样本 Kolmogorov-Smirnov 检验结果

Tab. 4 One-sample Kolmogorov-Smirnov test of different quantitative samples

取样量/g	检验统计量(D)	显著性水平(P)
0.150	0.120	0.200
0.250	0.129	0.200
0.500	0.080	0.200
0.750	0.179	0.046

当取样量为 0.250 g 时,样品质量分布率的测定结果见图 4 及表 5。由图 4 可见,该样品质量分布曲线呈现以均数为中心,对称性较好的钟形曲线,符合正态分布曲线特征,其累积质量百分率 50%所对应的滚动距离为 L_{50} =23.63 cm,标准偏差 σ =6.12 cm。

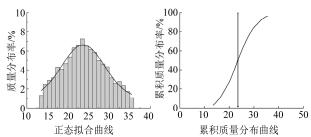


图 4 样品质量分布曲线的正态拟合曲线图和样品累积质量分布曲线

Fig. 4 Normal distribution curve and accumulation distribution curve of sample

Tab. 5 Results of sample mass distribution rate

I ab. 5	results of sumple mass distribution rate					
序号	取样	间隔	单元	质量分	累积质量	
月 5	间隔/cm	中值/cm	质量/g	布率/%	分布率/%	
1	<13	-	0.004 4	1.74	1.74	
2	13~14	13.5	0.003 4	1.32	3.06	
3	14~15	14.5	0.0063	2.50	5.56	
4	15~16	15.5	0.0074	2.90	8.46	
5	16~17	16.5	0.0080	3.16	11.62	
6	17~18	17.5	0.0109	4.28	15.90	
7	18~19	18.5	0.0103	4.07	19.97	
8	19~20	19.5	0.0118	4.65	24.62	
9	20~21	20.5	0.013 7	5.38	30.00	
10	21~22	21.5	0.016 1	6.34	36.34	
11	22~23	22.5	0.0168	6.63	42.97	
12	23~24	23.5	0.0184	7.26	50.23	
13	24~25	24.5	0.016 5	6.52	56.75	
14	25~26	25.5	0.015 7	6.18	62.93	
15	26~27	26.5	0.0148	5.84	68.77	
16	27~28	27.5	0.012 7	4.99	73.76	
17	28~29	28.5	0.0117	4.61	78.37	
18	29~30	29.5	0.0110	4.32	82.69	
19	30~31	30.5	0.0080	3.17	85.86	
20	31~32	31.5	0.0066	2.59	88.45	
21	32~33	32.5	0.0070	2.77	91.22	
22	33~34	33.5	0.005 9	2.32	93.54	
23	34~35	34.5	0.004 4	1.73	95.27	
24	35~36	35.5	0.002 8	1.10	96.37	
25	>36	_	0.009 0	3.56	99.93	

2.2.6 多批次相同厂家来源样品的相对圆形度测定 将同一厂家不同批号的待测样品 A 置测定装置中,按"2.2.3"项下方法操作制备标准微丸样品,称取标准样品 0.250 g,按"2.2.2"项下方法操作,计算累计质量百分率约为 50%的微丸在平面滚动槽中的水平滚动距离,记为 L_{so}^{ξ} ; 另取等量

经筛分(14~16 目)处理后的待测样品按"2.2.2"项下方法操作,记为 L_{50}^T ,按公式(2)计算制剂相对圆形度 $(R)^{[8]}$,结果见表 6。

$$R(\%) = \frac{L_{50}^{T}}{L_{50}^{S}} \times 100\%$$
 (2)

表 6 多个批次奥美拉唑肠溶微丸相对圆形度测定结果 $(n=5, \bar{x}\pm s)$

Tab. 6 Relative sphericity results of samples from various batches made in same manufacturer $(n=5, \bar{x} \pm s)$

批 号	L_{50}^{S}/cm	L_{50}^{T}/cm	R/%
15110301	23.44±0.50	19.49±0.30	83.03±1.21
16010201	23.76 ± 0.44	19.34±0.36	81.43 ± 2.69
16050301	24.04 ± 0.37	20.06 ± 0.35	83.47±2.42
16090101	23.92±0.19	20.34±0.44	85.04±2.12

研究结果显示,同一厂家生产的各批次样品 A 相对圆形度均>80%,且各批次样品间 \mathcal{L}_{50}^{S} 、 \mathcal{L}_{50}^{T} 以及相对圆形度均无显著性差异,说明该厂家产品处方组成、生产工艺以及关键工艺参数的控制基本保持稳定,各批次间差异较小。

2.2.7 不同厂家来源样品的相对圆形度测定 取不同厂家的待测样品分别置测定装置中,按"2.2.3"项下方法操作制备标准微丸样品,将所得各标准样品进行圆形度分析及验证,从中取标准微丸样品按"2.2.6"项下方法操作,另取等量经筛分处理后的待测样品同法操作,分别测定 2组微丸样品滚动距离 L_{50} ,并计算制剂的相对圆形度(R)。结果见表 7。

表 7 不同厂家生产的奥美拉唑肠溶微丸相对圆形度测定结果 $(n=5, \bar{x}\pm s)$

Tab. 7 Relative sphericity results of samples made in different manufacturers (n=5, $\bar{x} \pm s$)

样品	筛分目数	标准样品圆形度	标准样品长径比	L_{50}^{S}/cm	L_{50}^{T}/cm	R/%
样品 A	14~16	0.94±0.00	1.04±0.01	23.50±0.47	19.44±0.30	82.74±1.48
样品 B	14~16	0.94±0.00	1.04 ± 0.01	23.38 ± 0.63	20.60 ± 0.79	$88.03\pm3.40^{1)}$
样品 C	12~14	0.94 ± 0.00	1.03±0.01	$28.16\pm0.49^{2)}$	24.84±1.14 ²⁾	88.20±3.42 ¹⁾
样品 D	12~14	0.94 ± 0.00	1.04±0.01	$14.02\pm0.19^{2)}$	$9.20\pm0.82^{2)}$	65.63±5.91 ²⁾

注: 与样品 A 比, ¹⁾P<0.05, ²⁾P<0.01。

Note: Compared with sample A, ${}^{1)}P < 0.05$, ${}^{2)}P < 0.01$.

研究结果显示,样品 B 和样品 C 的相对圆形度为 88%左右,较样品 A 明显改善且存在显著性差异(P<0.05),而样品 B 和样品 C 组间则无显著性差异;样品 D 的相对圆形度仅为 65%左右,与样品 A 存在极显著差异(P<0.01),进一步提示该厂家产品的内在质量与其他各厂家产品之间存在较大差异。

研究结果进一步揭示微丸样品的粒度大小与 其滚动距离密切相关。如样品 A 和样品 B 2 组之 间由于其粒度差异较小,故两者滚动距离差异较 小,同时也说明两者产品之间的相似性较好;而 样品 C 由于粒度相对较大,故其滚动距离则显著 增加(*P*<0.01),同时也说明样品 C 与样品 A 和样 品 B 之间仍存有一定差异。

3 讨论

奥美拉唑肠溶胶囊是由阿斯利康制药公司研发的首个苯丙咪唑类质子泵抑制剂,临床主要用于胃溃疡、十二指肠溃疡、应激性溃疡的治疗。该品种于 1988 年最早在瑞士上市,随后于美国、日本及欧洲其他国家上市销售,商品名 Losec[®]。该产品已于 2016 年 6 月退市,目前仅在欧洲少数国家使用。现阶段国内仍有众多厂家生产奥美拉唑肠溶胶囊,但由于各厂家产品制剂处方组成和制备工艺的不同导致其内在质量差异较大,进而影响了药物临床疗效的发挥^[9]。

本研究尝试从制剂外观形态学角度出发,通过对样品相对圆形度进行量化测定,揭示国内各厂家产品之间的差异性,同时也为微丸制剂的处方研究和工艺评价提供了新的研究方法。

测定原理研究表明^[10-12],具有一定质量的微丸样品首先在圆弧面上受到重力作用产生滑动,随后微丸在轨道表面摩擦力的作用下发生滚动并加速向下,当到达面圆弧末端即平面槽的起始端时,重力作用力消失,微丸在惯性作用下继续沿平面槽向前滚动,由于其受到摩擦阻力作用而逐渐减速,最终停止于平面的某个位置。因此,微丸样品沿圆弧面轨道的运动过程可分解为 3 个阶段:①圆弧轨道滑下;②圆弧轨道滚动;③水平轨道滚动。其中,影响微丸在平面上滚动距离的主要因素有料斗角度的设定(初始速度)、样品与轨道材料表面的摩擦系数、微丸大小、质量以及圆形度。微丸滚动距离的大小与样品初始速度、密度、粒度、圆形度成正比,而与摩擦系数成反比。

因此,如对来源相同的同一厂家生产的样品进行比较分析时,其处方组成、生产工艺均应一致,制剂产品的密度和粒度也应基本相同,故在相同测定条件下,其滚动距离仅与样品的圆形度相关。此时,通过样品滚动距离测量或相对圆形度的计算的即可进行多批次产品质量差异的控制。如针对来源不同的多个厂家制剂产品圆形度比较时,因各企业产品之间的处方组成和生产工艺均有可能存在一定的差异,其直接导致了各产品内在质量属性的不同,故通用型标准微丸的获取存在一定困难。此时,需要通过圆弧面滚动法优选圆形度较好的标准样品,再通过适当筛分处理后,得到标准样品(相对圆形度为 100%),然后在相同测定条件下,测定两者滚动距离(L50),再按

公式(2)计算相对圆形度后进行比较。

上述研究结果表明,当采用图像分析法对微 丸样品进行圆形度分析时,其视野较小,样本采 集量较少且图像分割处理困难,故导致数据处理 结果往往无统计学意义,因此仅适用于微丸制剂 圆形度的定性分析。而采用圆弧面滚动法进行微 丸制剂圆形度分析时,其显著优点是样品采集量 大,测定方法简单、数据测定准确度好,可作为 微丸制剂圆形度分析的量化测定方法,进而为微 丸制剂的一致性评价研究工作提供帮助。目前, 该项目测定方法的数学建模和实践应用工作尚在 进一步研究进行中。

REFERENCES

- [1] FANG Y, ZHANG J S, ZHOU J P. Evaluation and optimization of pellet processing by extrusion spheronization via imagine analysia [J]. Pharm Clin Res(药学与临床研究), 2009, 17(5): 382-385.
- [2] ZHU Y W, GONG W, GAO Y, et al. A new algorithm for pellet sphericity determination [J]. J Zhejiang Business Technol Institute(浙江工商职业技术学院学报), 2010, 9(2): 27-30.
- [3] LIU L L. Study on the segmentation circle-like particle images [D]. Chongqing: College of Computer Science of Chongqing University, 2009.
- [4] ZHAO J B, WANG Y, SHI Y L, et al. Establishment and application of determination method of DAP granule roundness [J]. Phosphate Compound Fertilizer(磷肥与复肥), 2013, 28(5): 25-28.
- [5] CUI T, LIU J, YANG L, et al. Experiment and simulation of rolling friction characteristic of cornseed based on high-speed photography [J]. Trans Chin Soc Agri Eng(农业工程学报), 2013, 29(15): 34-40.
- [6] 李洪成. 数据的正态性检验方法及其统计软件实现[J]. 统计与决策, 2009(12): 155-156.
- [7] QIN S X, CAI X S. Experimental study on in-line measurement of size distribution and concentration of pulverized coal [J]. Proceed CSEE(中国电机工程学报), 2010, 30(12): 30-34.
- [8] ZHAO J B, WANG Y, SHI Y L, et al. Device for determining relative roundness of granular material and determination method thereof: China, CN102279145B [P]. 2013-04-17.
- [9] CHENG M, ZOU M J, CHENG G. Comparison of *in vitro* release of profiles between domesticomeprazole enteric-coated capsules and the innovator product [J]. Chin J Pharm(中国药剂学杂志), 2014, 12(6): 193-200.
- [10] ZHAO Y Z, JIANG M Q, XU P, et al. Discrete element simulation of the microscopicmechanical structure in sandpile [J]. Acta Physic Sin(物理学报), 2009, 58(3): 1819-1825.
- [11] SUN S S, SU Y, JI S Y. Experimental study of rolling-sliding transition and friction coefficients of particles [J]. Rock Soil Mech(岩土力学), 2009, 30(S1): 110-115.
- [12] 吴玉泰. 揭开"滚动摩擦"的真面目[J]. 数理化学习, 2014(9): 24.

收稿日期: 2016-12-05 (本文责编: 蔡珊珊)