

激光衍射法测定富马酸喹硫平口服混悬液粒径



张 燕¹, 刘留成²

1. 江苏省中医院药学部 (南京 210029)

2. 江苏四季青生物科技有限公司 (南京 210061)

【摘要】目的 建立激光衍射法测定富马酸喹硫平口服混悬液的粒度和粒度分布。**方法** 采用 Hydro MV 湿法进样器, 以激光粒度法 (湿法) 开展富马酸喹硫平口服混悬液的粒径分析并进行方法学研究, 分别考察了分散剂浓度、搅拌速率和遮光率, 并对最终确定的粒径测定方法进行了精密度和稳定性考察。**结果** 最优分散剂选择标准分散剂, 搅拌速率为 3 000 r/min, 遮光率为 10%~15%, 精密度试验、稳定性试验中 D_{10} 、 D_{50} 和 D_{90} (累积分布百分数分别达到 10%、50% 和 90% 时对应的粒径值) 的 RSD 均符合标准规定。富马酸喹硫平口服混悬液的溶出行为与其所使用的原料药的溶出行为一致。**结论** 激光粒度法 (湿法) 适合富马酸喹硫平口服混悬液的粒径测定, 可用于富马酸喹硫平口服混悬液的实际研发和生产的质量控制。

【关键词】 富马酸喹硫平口服混悬剂; 粒度; 粒度分布; 激光粒度法 (湿法); 质量控制

【中图分类号】 R927.1

【文献标识码】 A

Determination of particle size of quetiapine fumarate oral suspension by laser diffraction method

ZHANG Yan¹, LIU Liucheng²

1. Department of Pharmacy, Jiangsu Province Hospital of Chinese Medicine, Nanjing 210029, China

2. Jiangsu Sijiqing Biotechnology Co., Ltd, Nanjing 210061, China

Corresponding author: LIU Liucheng, Email: llc127@126.com

【Abstract】Objective To establish a laser diffraction method for determining the particle size and particle size distribution of quetiapine fumarate oral suspension. **Methods** The Hydro MV wet autosampler was used to conduct the particle size analysis of quetiapine fumarate oral suspension by laser diffraction method (wet method) and the methodological research. The dispersion solution concentration, agitation rate and obscuration were investigated, and precision and stability tests were conducted on the final particle size determination method. **Results** The optimum parameters are as follows: dispersion was standard dispersion solution concentration, the agitation rate was 3 000 r/min and obscuration was 10%-15%. The RSD of D_{10} , D_{50} and D_{90} (the particle size values corresponding to cumulative distribution percentages of 10%, 50% and 90%, respectively) met the requirements in the precision and stability tests. The dissolution behavior of quetiapine fumarate oral suspension was consistent with the dissolution behavior of its active pharmaceutical ingredient. **Conclusion** The laser diffraction method (wet method) is suitable for the measurement of quetiapine fumarate oral suspension

DOI: 10.12173/j.issn.2097-4922.202411079

通信作者: 刘留成, 硕士, 高级工程师, Email: llc127@126.com

<https://yxqy.whuznhmedj.com>

particle size, and can be applied to the actual research and development as well as the quality control of the quetiapine fumarate oral suspension..

【Keywords】 Quetiapine fumarate oral suspension; Particle size; Particle size distribution; Laser diffraction method (wet method); Quality control

喹硫平口服制剂属于新型非典型抗精神病类药物,是《精神分裂症防治指南》收录治疗精神病首发患者的一线用药,也是《中国双相情感障碍防治指南》收录治疗双相 II 型抑郁发作唯一的一线用药^[1-3]。国内上市固定剂量的喹硫平口服片剂,参照本品的用法用量^[4],在临床使用中需要频繁更换不同规格的片剂,部分患者可能没有适合规格的片剂可用,极大地影响患者用药的顺应性及治疗效果,或增加了不良反应发生的风险^[5-6],且口服制剂亦不能满足吞咽困难的特殊人群用药。富马酸喹硫平口服混悬液以液体形式给药,剂量调整方便、快捷,能够满足个体化精准用药的需求。

有研究者通过筛选出电荷与富马酸喹硫平所带电荷相反的无机盐体系,构建有效的“盐桥”提高混悬剂的稳定性,“盐桥”起到的最主要的作用是维持混悬液体系的平衡^[7-8]。初步筛选出的富马酸喹硫平口服混悬液呈负电性,这有利于保持混悬体系的长期稳定性^[9]。为了实现富马酸喹硫平口服混悬液与片剂的临床可替代,杨奕等^[10]对富马酸喹硫平混悬液的流变特性、粒径和溶出行为等指标进行研究,混悬液粒径(D_{90} :累积分布百分数分别达到 90% 时对应的粒径值)在 10~30 μm 之间发生变化,流变特性没有差异,故只对富马酸喹硫平口服混悬液使用的原料药及制剂的粒径、溶出行为进行相关研究,并建立富马酸喹硫平及口服混悬液的粒径测定方法。王越等^[11]开发了操作方便、可重复检测、经方法学验证的激光粒度仪测定法,该法可用于富马酸喹硫平口服混悬液的研发和生产质量控制。

1 材料

1.1 主要仪器

Mastersizer 3000 型激光粒度仪、Mastersizer 3000 分析软件、HYDRO MV 湿法进样器均购自英国 Malvern 公司; IX53 型光学倒置显微镜(日本 OLYMPUS); XS205Du 型电子分析天平(瑞

士 Mettler-Toledo 公司); Elite 8 G2 型溶出仪(美国 Hanson 公司); DF-101S 型集热式恒温加热磁力搅拌器(巩义予华仪器有限公司); KH-500B 型超声波清洗器(昆山禾创超声仪器有限公司)。

1.2 主要药品与试剂

富马酸喹硫平原料药(江苏泊尔制药有限公司,批号:011-200201,含量 99.1%);富马酸喹硫平口服混悬液(批号:20240601,规格:150 mL : 3.0 g);丙二醇(湖南九典宏阳制药有限公司,批号:TF31240602);羟苯甲酯(批号:20240101)和羟苯丙酯(批号:20240201)购自山西天谷生物科技有限公司;三氯蔗糖(安徽金禾实业股份有限公司,批号:20210709045);西甲硅油(批号:20240201)和柠檬香精(批号:20240124)购自上海爱普植物科技有限公司;磷酸氢二钠十二水合物(批号:202206066C)和枸橼酸(批号:200228011C)购自南京化学试剂股份有限公司;水为超纯水。

2 方法与结果

2.1 富马酸喹硫平口服混悬液的制备

取 30 g 丙二醇,加入 1.47 g 羟苯甲酯、0.37 g 羟苯丙酯,高速剪切 20 min 使其溶解,在搅拌机持续搅拌的条件下加入 4.0 g 黄原胶,继续搅拌 6 min 使其分散均匀。取 840 g 纯化水,加入枸橼酸,高速剪切 3 min 使溶解;加入磷酸氢二钠十二水合物,高速剪切 15 min 使溶解;加入 2.0 g 三氯蔗糖,高速剪切 5 min 使溶解;加入 0.69 g 西甲硅油,高速剪切 5 min 使分散均匀;加入 23.05 g 富马酸喹硫平,高速剪切 10 min 使分散均匀。将制备辅料加入主配制液中,高速剪切使之形成均一稠厚混悬体系,加入柠檬香精,继续高速剪切 3 min 使分散均匀;使用 8% 磷酸氢二钠溶液调节 pH 至 5.2~5.8,补加纯化水至 1 000 mL,继续高速剪切 15 min 使分散均匀,即得。

2.2 粒度测定方法选择

富马酸喹硫平在水中几乎不溶,在甲醇或乙醇中微溶,在冰醋酸中溶解。参照《中国药典》(2020

年版)》四部通则 0982^[12], 本研究样品为混悬剂, 本课题组尝试采用湿法测定富马酸喹硫平口服混悬液粒径, 首先选择经富马酸喹硫平饱和的超纯水作为分散剂, 将样品加入后瞬间出现白色絮状物, 推测为样品中的多个原料药通过无机盐(磷酸氢二钠-枸橼酸缓冲体系)建立的“盐桥”被打散, 原料药、无机盐及黄原胶瞬间析出, 经检测, 粒径测定结果与该批制剂使用的原料药粒径结果一致。为了真实反映富马酸喹硫平口服混悬液的粒径, 采用经富马酸喹硫平饱和的无机盐体系(磷酸氢二钠-枸橼酸缓冲体系)作为分散剂, 可快速准确地反映混悬液粒径的整体情况。

光学参数的设置: 初始选择颗粒折射率为 1.52, 检测混悬液粒度, 根据 D_{50} (累积分布百分数分别达到 50% 时对应的粒径值) 的测量值及加权残差 $<2\%$ 原则, 调整颗粒折射率, 直至 D_{50} 的测量值稳定, 加权残差 $<2\%$ 。最终确定吸收率为 0.01 (混悬液使用的原料药为晶体粉末), 颗粒折射率为 1.59, 检测时间设定为样品 10 s, 背景 10 s, 计算模式采用通用模式。

2.3 方法学考察

对激光粒度仪的分散剂浓度、搅拌速率、遮光率进行考察, 并对最终确认参数后的方法进行精密密度试验、稳定性试验。

2.3.1 标准分散剂制备

取枸橼酸 18.14 g, 磷酸氢二钠十二水合物 87.27 g, 加入超纯水 1 000 mL, 搅拌后超声(功率: 500 W, 频率: 40 kHz)使溶解, 用枸橼酸调节 pH 至 5.5, 加富马酸喹硫平约 6.013 6 g, 搅拌, 超声(功率: 500 W, 频率: 40 kHz)约 30 min, 继续搅拌 1 h, 静置后通过 0.22 μm 滤膜过滤, 即得富马酸喹硫平饱和无机盐溶液, 作为标准分散剂。

2.3.2 分散剂浓度的选择

为优化分散条件, 首先考察了分散剂浓度的影响。初步选择搅拌速率 3 000 r/min, 遮光率在 10%~15% 范围内, 按照标准分散剂浓度的 25%、50%、100%、125% 配制。取富马酸喹硫平口服混悬液 1 瓶, 摇匀, 使用一次性滴管取已分散的混悬液, 少量多次加至湿法进样器中, 分别检测并绘制粒度和粒度分布图, 结果见表 1 和图 1。随着分散剂浓度的增加, 粒径逐渐变大; 分散剂浓度较低时, 推测为富马酸喹硫平口服混悬液中的多个原料药颗粒通过无机盐(磷酸氢二钠-枸橼酸缓冲体系)建立的“盐桥”被打散, 原料药、无机盐及黄原胶析出, 原料药呈单个独立的颗粒, 粒径测定结果与该批制剂使用的原料药粒径结果一致。标

表1 分散剂浓度考察结果 (n=3)

Table 1. Investigation results of dispersion solution concentration (n=3)

分散剂浓度 (%)	D_{10}		D_{50}		D_{90}		遮光率 (%)
	粒径 (μm)	RSD (%)	粒径 (μm)	RSD (%)	粒径 (μm)	RSD (%)	
25	3.84	1.09	9.73	1.03	19.2	0.90	11
50	3.90	1.43	10.00	1.45	21.10	0.72	11
100	18.10	0.85	43.20	0.40	78.80	0.22	13
125	18.00	0.56	43.10	0.46	78.30	0.66	12

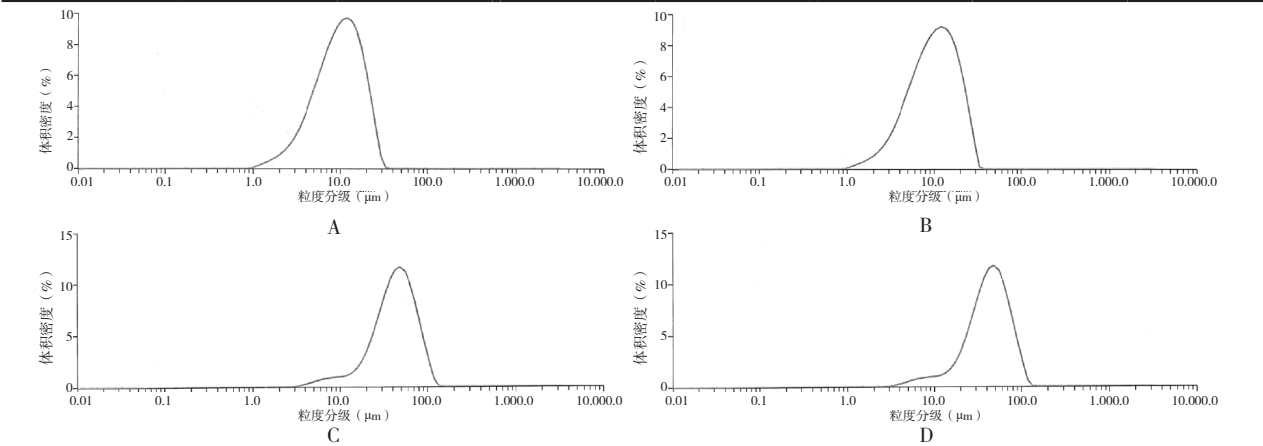


图1 各分散剂浓度粒度和粒度分布图

Figure 1. Particle size and its distribution state diagrams of different dispersion solution concentration

注: A. 标准分散剂浓度25%; B. 标准分散剂浓度50%; C. 标准分散剂浓度100%; D. 标准分散剂浓度125%。

准分散剂浓度 100% 与制剂使用的磷酸氢二钠 - 枸橼酸缓冲体系浓度完成一致，也进一步证实了在该缓冲体系下，多个原料药颗粒可以通过无机盐建立的“盐桥”保持其稳定的混悬状态。故选择标准分散剂浓度 100% 作为本品粒径测定方法的分散剂浓度。

2.3.3 搅拌速率的选择

为优化分散条件，接着考察了搅拌速度的影响。分散剂选择为标准分散剂，取富马酸喹硫平口服混悬液并按“2.2”项下设置相关参数，搅拌速率分别选择 1 000、2 000、3 000、4 000 r/min，考察其对口服混悬液分散均匀及稳定测定的影响，结果见表 2。不同搅拌速率 RSD 均满足测定要求，当搅拌速率为 1 000 r/min 和 4 000 r/min 时，本品粒径测定平行性差，可能在低搅拌速率下，口服混悬液不能完全分散均匀；在高搅拌速率下，多个原料药颗粒通过无机盐（磷酸氢二钠 - 枸橼酸缓

冲体系）建立的“盐桥”可能处于一个打散 - 聚集 - 打散的动态平衡状态。为了客观准确地反映本品粒径分布状态，富马酸喹硫平口服混悬液粒径测定方法的搅拌速率选择为 3 000 r/min。

2.3.4 遮光率的选择

为优化分散条件，还考察了遮光率的影响。分散剂选择为标准分散剂，取富马酸喹硫平口服混悬液并按“2.2”项下设置相关参数，固定搅拌速率为 3 000 r/min，考察不同遮光率（5%、10%、15%、20%）对口服混悬液分散均匀及稳定测定的影响，结果见表 3。当遮光率为 5% 时，RSD 较大，可能是因为本品浓度较小，响应值较低，测定误差较大；当遮光率为 20% 时，RSD 也较大，可能是因为本品浓度较大，粒子会发生多次散射。为了客观准确地反映本品粒径分布状态，富马酸喹硫平口服混悬液粒径测定方法的遮光率选择为 10%~15%。

表2 搅拌速率考察结果 (n=3)
Table 2. Investigation results of agitation rate (n=3)

搅拌速率 (r/min)	D ₁₀		D ₅₀		D ₉₀		遮光率 (%)
	粒径 (μm)	RSD (%)	粒径 (μm)	RSD (%)	粒径 (μm)	RSD (%)	
1 000	18.00	3.40	42.60	2.00	78.30	2.04	13
2 000	17.90	1.17	42.70	0.98	78.40	0.65	12
3 000	17.80	0.86	42.60	0.76	78.20	0.39	11
4 000	17.10	3.01	41.80	2.17	77.00	1.60	12

表3 遮光率考察结果 (n=3)
Table 3. Investigation results of obscuration (n=3)

遮光率 (%)	D ₁₀		D ₅₀		D ₉₀	
	粒径 (μm)	RSD (%)	粒径 (μm)	RSD (%)	粒径 (μm)	RSD (%)
5	18.50	2.77	43.00	2.10	78.70	1.52
10	18.00	0.85	42.70	0.47	78.50	0.89
15	17.80	0.56	42.50	0.59	78.10	0.20
20	17.60	2.56	42.40	1.77	77.90	2.33

2.3.5 精密度试验

根据方法学考察结果，确定富马酸喹硫平口服混悬液测定方法：分散剂选择为标准分散剂，搅拌速率为 3 000 r/min，遮光率为 10%~15%。两名研究人员分别在不同时间平行取本品适量，少量多次加入湿法进样器中，每人平行测定 6 次，结果见表 4。精密度（重复性、中间精密度）试验的样品测定结果 D₁₀、D₅₀ 和 D₉₀ 的 RSD 分别为 1.06%、0.71% 和 0.88%，均符合标准规定（D₁₀、D₉₀ 的 RSD 应 <10%，D₅₀ 的 RSD 应 <5%），说明方法的精密度良好。

2.3.6 稳定性试验

取富马酸喹硫平口服混悬液 1 瓶，按照

“2.3.5”项下设置相应参数，混悬液加入至遮光度 10%~15%，持续搅拌，分别于 0、5、15、25 min 测定粒径，考察样品在样品池中的稳定性；取样品于室温条件下分别存放 0、30、60、90 min，测定粒径，考察本品室温条件下存放的稳定性。每个时间点平行测定 3 次，计算平均值，结果见表 5。样品在样品池中的稳定性测定结果 D₁₀、D₅₀、D₉₀ 的 RSD 分别为 1.21%、0.96% 和 0.81%，均符合标准规定；样品（贮藏条件为密封，2~8℃保存）室温条件下存放稳定性测定结果 D₁₀、D₅₀、D₉₀ 的 RSD 分别为 0.95%、0.30% 和 0.51%，均符合标准规定，说明本品在样品池中能够稳定维持 25 min，在室温条件下能够稳定维持 90 min。

表4 精密度试验结果 (n=12)

Table 4. Results of precision tests (n=12)

研究人员	编号	D ₁₀ (μm)	D ₅₀ (μm)	D ₉₀ (μm)
1	1	17.60	42.60	79.30
	2	17.90	42.10	77.90
	3	17.70	42.30	78.10
	4	18.00	42.80	77.40
	5	17.60	42.40	77.80
	6	18.10	41.80	78.90
2	1	17.90	42.50	78.00
	2	17.80	42.60	77.20
	3	17.50	42.90	78.10
	4	17.90	42.50	79.10
	5	17.70	42.40	77.30
	6	18.00	42.20	78.20
平均值		17.80	42.40	78.10
RSD (%)		1.06	0.71	0.88

2.3.7 富马酸喹硫平口服混悬液的显微观察

精密量取本品 20 μL 加入自动细胞计数板样品孔内，置于光学倒置显微镜下检查，观察粒径的分布情况，结果见图 2。在显微镜下观察的样品由多个原料颗粒通过“盐桥”聚集在一起，粒径分布与激光散射法测定本品粒径的结果一致。

表5 溶液稳定性考察结果 (n=3)

Table 5. Results of solution stability (n=3)

项目	时间 (min)	D ₁₀ (μm)	D ₅₀ (μm)	D ₉₀ (μm)
本品在样品池中的稳定性	0	17.90	42.80	78.10
	5	17.70	43.40	79.40
	15	18.20	42.40	78.50
	25	17.80	42.90	78.00
	平均值	17.90	42.90	78.50
	RSD (%)	1.21	0.96	0.81
本品室温存放稳定性	0	17.90	42.80	78.10
	30	18.10	42.90	79.00
	60	18.00	42.60	78.40
	90	17.70	42.70	78.20
	平均值	17.90	42.80	78.40
	RSD (%)	0.95	0.30	0.51

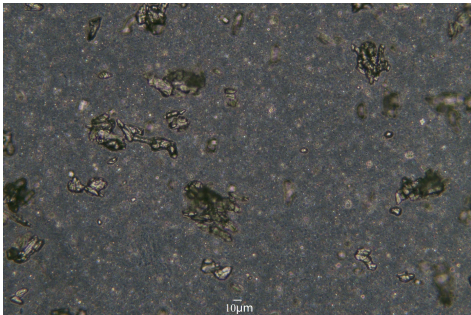


图2 富马酸喹硫平口服混悬液在显微镜下观察图 (200 ×)

Figure 2. Observation diagram of quetiapine fumarate oral suspension under microscope (200 ×)

2.3.8 富马酸喹硫平口服混悬液的溶出行为

富马酸喹硫平按照国家儿童健康与人类发展研究院和美国食品药品监督管理局研究归纳的生物药剂学分类系统分类为Ⅱ类(低溶解性和高渗透性)，其粒径分布显著影响样品的溶出速率。鉴于富马酸喹硫平口服混悬液吸收部位在胃部，考察其在 pH 1.2 介质中的溶出曲线(溶出方法为桨法，转速为 50 r/min，溶出介质体积为 900 mL)，同时与其使用的原料药(D₉₀ 约为 19 μm，按 20 mg/mL 的浓度加入超纯水，快速搅拌分散，投入溶出杯中)进行溶出行为的对比^[13]。结果表明：本品的溶出行为(溶出速度与累计溶出率)与其使用的原料药一致，样品通过“盐桥”聚集的原料药颗粒在加入溶出介质后迅速分散成单个独立的较小颗粒，其较大的比表面积与较小的扩散层厚度，可显著增大溶出速率。富马酸喹硫平口服混悬液与其使用的原料药的溶出曲线见图 3。富马酸喹硫平口服混悬液自制制剂与参比制剂按照上述测定方法测定溶出行为，取 5、10、15 min 进行相似因子比较，两者相似度 >60%，证实了自制制剂与原研制剂的体外溶出行为一致。

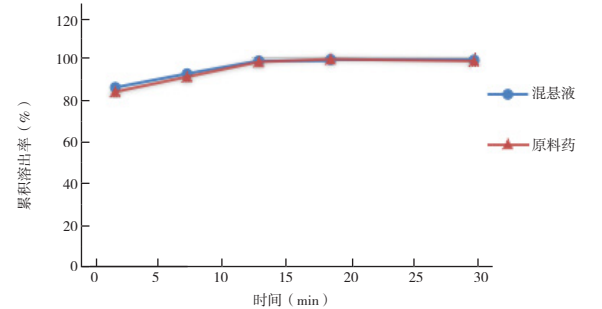


图3 富马酸喹硫平口服混悬液及其原料药在 pH1.2溶出介质中的溶出曲线

Figure 3. Dissolution curves of quetiapine fumarate oral suspension and its active pharmaceutical ingredient in pH 1.2

3 讨论

经探索,本课题组建立了激光粒度法(湿法)测定富马酸喹硫平口服混悬液粒径的方法^[10],并对该方法进行了相关参数研究及方法学验证,结果表明该方法重复性好,可操作性强。采用经原料药饱和的磷酸氢二钠-枸橼酸缓冲体系作为分散剂,避免多个混悬的原料药颗粒在分散剂中的溶解,准确地反映口服混悬液的粒度和粒度分布。通过对本品与其使用的原料药的溶出曲线研究,表明两者的溶出行为(溶出速度与累计溶出率)一致,进一步说明多个原料药颗粒通过“盐桥”连接并聚集在一起,为采用难溶于水原料药制备制剂测定粒径提供了新的方法与思路,并已成功应用于富马酸喹硫平口服混悬液这一类制剂的开发和质量控制中。

激光衍射法作为测量混悬液中微粒动态的重要方法之一,在多种液体混合体系中应用广泛,但其也存在着一定的局限性。首先波长分配不足,混悬液中的复合物可能存在不规则结构或复杂动态状态,这可能导致激光光束无法清晰分辨不同层次的波动信息,从而影响检测准确度。因此选择合适的可见光频谱和非可见光频谱:如可以选择一定波长范围内的可见光频谱,避免引入干扰;可以使用一定波长范围内的非可见光频率来测定浓缩液,这样能够捕捉到更细微的变化。其次混悬液中的物理干扰:多种分层特性可能随浓度变化而改变,这些特征值可能对应于不规则的光斑分布;成形过程中可能出现明显的视觉噪声或结构干扰。因此优化混悬液的分散性和稀释性:在加分散介质时,适当控制分散度和溶解度变化的空间范围,确保各分层成分充分显现;使用多种研磨步骤(如预液、分散、聚焦等)来加强混悬相的均匀性和可分散性。

在分子动力学模拟中,电子层分布通常呈现出半正态电子层的情况,富马酸喹硫平口服混悬液中的粒子通过“盐桥”链接成分子量较大的复合物,该复合物呈负电性,复合物间的相互作用主要为静电相互作用。静电相互作用是最常见的一种相互作用,其是由于“盐桥”连接的复合物表面带有电荷而产生的相互作用,当两个带电的复合物粒子靠近时,其之间会产生相互作用力,这种力的大小与其之间的距离、电荷大小和电荷

类别有关。当两个带同种电荷的复合物粒子靠近时,其之间的相互作用力是排斥力,会使其保持一定的距离,富马酸喹硫平口服混悬液在这种微环境下(一定的浓度和负电性),有利于稳定性的维持,避免本品在长期贮藏过程中发生团聚、沉降或絮凝,也有利于本品在临床使用过程中的极快速溶解,快速起效。

参考文献

- 1 罗瑾,张鑫,杨国萍.喹硫平治疗精神疾病的血药浓度探讨[J].中国医药指南,2022,20(15):64-67,70.[Luo J, Zhang X, Yang GP. Study on the blood concentration of quetiapine in the treatment of mental disorders[J]. Guide of China Medicine, 2022, 20(15): 64-67, 70.] <https://www.cnki.com.cn/Article/CJFDTOTAL-YYYK202215017.htm>.
- 2 潘艳娟,王来海,张瑞岭.某精神专科医院超说明书使用喹硫平调查分析[J].中国医院药学杂志,2022,42(9):926-929.[Pan YJ, Wang LH, Zhang RL. Investigation on off-label use of quetiapine in a psychiatric hospital[J]. Chinese Journal of Hospital Pharmacy, 2022, 42(9): 926-929.] DOI: [10.13286/j.1001-5213.2022.09.10](https://doi.org/10.13286/j.1001-5213.2022.09.10).
- 3 兰铮,欧丽琴,龙志光.低频重复经颅磁刺激联合喹硫平治疗双相情感障碍患者的疗效分析[J].慢性病学杂志,2022,23(1):128-130.[Lan Z, Ou LQ, Long ZG. Analysis of the therapeutic effect of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation combined with quetiapine in the treatment of patients with bipolar disorder[J]. Chronic Pathematology Journal, 2022, 23(1): 128-130.] DOI: [10.16440/J.CNKI.1674-8166.2022.01.37](https://doi.org/10.16440/J.CNKI.1674-8166.2022.01.37).
- 4 司晓菲,姜典卓,刘孟斯.富马酸喹硫平缓释片仿制药处方工艺研究的一般思考[J].中国药学杂志,2021,56(19):1617-1620.[Si XF, Jiang DZ, Liu MS. General consideration on preparation study of generic quetiapine fumarate extended release tablets[J]. Chinese Pharmaceutical Journal, 2021, 56(19): 1617-1620.] DOI: [10.11669/cpj.2021.19.015](https://doi.org/10.11669/cpj.2021.19.015).
- 5 周婧琪,朱峰,胡金涛.喹硫平致儿童癫痫持续状态1例[J].海峡药学,2022,34(1):210-211.[Zhou JQ, Zhu F, Hu JT. A case of status epilepticus in a child induced by quetiapine[J]. Strait Pharmaceutical Journal, 2022, 34(1): 210-211.] DOI: [10.3969/j.issn.1006-3765.2022.01.061](https://doi.org/10.3969/j.issn.1006-3765.2022.01.061).
- 6 刘亮亮,张丽丽,蔡湘龙,等.急性喹硫平中毒的现状 & 研究进展[J].临床急诊杂志,2022,23(4):294-298.[Liu LL, Zhang LL, Cai XL, et al. Current status and research progress of acute quetiapine poisoning[J]. Journal of Clinical Emergency, 2022, 23(4): 294-298.] DOI: [10.13201/j.issn.1009-5918.2022.04.015](https://doi.org/10.13201/j.issn.1009-5918.2022.04.015).
- 7 刘艳如,赵丙春,董盼盼,等.理性设计盐桥构建伯克霍尔德菌脂肪酶热稳定突变体[J].微生物学报,2017,57(7):1014-1025.[Liu YR, Zhao BC, Dong PP, et al. Computer-aid screening of thermostable lipase LipA from Burkholderia sp.ZYB002[J]. Acta Microbiologica Sinica, 2017, 57(7): 1014-1025.] DOI: [10.13343/j.cnki.wsxb.20160386](https://doi.org/10.13343/j.cnki.wsxb.20160386).

- 8 李晨. “盐桥”牵线: 围剿“癌症之王”[N]. 中国科学报, 2022-02-23 (001).
- 9 吕亚男, 王琳琳, 綦玉洁, 等. 稳定剂对不同药物纳米混悬剂性质的影响[J]. 烟台大学学报(自然科学与工程版), 2022, 35(4): 421-427. [Lyu YN, Wang LL, Qi YJ, et al. Effects of stabilizers on properties of different drug nanosuspensions[J]. Journal of Yantai University (Natural Science and Engineering Edition), 2022, 35(4): 421-427.] DOI: [10.13951/j.cnki.371-213/n.210813](https://doi.org/10.13951/j.cnki.371-213/n.210813).
- 10 杨奕, 杨子毅, 林霞. 自制布洛芬混悬剂与原研制剂质量对比研究[J]. 中国处方药, 2023, 21(2): 34-37. [Yang Y, Yang ZY, Lin X. Comparative study on the quality of selfmade ibuprofen suspension and reference preparation[J]. Journal of China Prescription Drug, 2023, 21(2): 34-37.] DOI: [10.3969/j.issn.1671-945X.2023.02.010](https://doi.org/10.3969/j.issn.1671-945X.2023.02.010).
- 11 王越, 吴松, 薛丹, 等. 激光衍射法测定盐酸溴己新粒度分布的方法学研究[J]. 药物分析杂志, 2021, 41(8): 1448-1453. [Wang Y, Wu S, Xue D, et al. Methodological study of particle size distribution of bromhexine hydrochloride by laser diffraction method[J]. Chinese Journal of Pharmaceutical Analysis, 2021, 41(8): 1448-1453.] DOI: [10.16155/j.0254-1793.2021.08.20](https://doi.org/10.16155/j.0254-1793.2021.08.20).
- 12 谢丽, 栗立, 肖瑶, 等. 激光衍射法测定吸入用布地奈德混悬液的粒度分布[J]. 药物分析杂志, 2024, 44(11): 2004-2010. [Xie L, Su L, Xiao Y, et al. Determination of particle size distribution of budesonide suspension for inhalation by laser diffraction method[J]. Chinese Journal of Pharmaceutical Analysis, 2024, 44(11): 2004-2010.] DOI: [10.16155/j.0254-1793.2023-0812](https://doi.org/10.16155/j.0254-1793.2023-0812).
- 13 谢慧, 何估彦. 木犀草素纳米混悬剂的制备与质量评价[J]. 天津中医药, 2020, 37(6): 711-716. [Xie H, He JY. Preparation and quality evaluation of luteolin nanosuspension[J]. Tianjin Journal of Traditional Chinese Medicine, 2020, 37(6): 711-716.] DOI: [10.11656/j.issn.1672-1519.2020.06.25](https://doi.org/10.11656/j.issn.1672-1519.2020.06.25).

收稿日期: 2024 年 11 月 23 日 修回日期: 2025 年 03 月 21 日
本文编辑: 钟巧妮 李 阳