

doi:10.11751/ISSN.1002-1280.2024.06.08

烯丙孕素片的制备及质量研究

黄虎¹, 邓衡露¹, 程怀灵¹, 侯永敏^{1*}, 李跃龙^{2*}

(1. 广州威生医药科技有限公司, 广州 510730; 2. 广东省农产品质量安全中心, 广州 510230)

[收稿日期] 2023-12-14 [文献标识码] A [文章编号] 1002-1280 (2024) 06-0065-07 [中图分类号] S859.79

[摘要] 对烯丙孕素片的制备及质量进行研究。以药物的崩解时限和溶出度为主要指标, 应用正交设计法对其处方进行优化, 制备一种延缓崩解开始时间的烯丙孕素片, 以适应不同猪场和环境的湿法饲喂需求。考察烯丙孕素片的外观性状、硬度、片重差异、脆碎度、崩解时限、溶出度、含量测定等, 重点对烯丙孕素片的溶出度方法进行了研究。结果表明, 烯丙孕素片外观性状、硬度、片重差异、脆碎度、崩解时限、溶出度、含量测定等结果符合要求, 含量测定为标示量的 90.0% ~ 105.0%。崩解时限和溶出度结果表明, 烯丙孕素片在遇水后 7 ~ 15 min 全部崩解完毕, 溶出度大于 90%。研究所得烯丙孕素片的崩解时限延长了 5 ~ 10 min, 且溶出度和含量均达标。由此确定研制的烯丙孕素片处方工艺可行, 质量可控, 符合拟定的质量标准。

[关键词] 烯丙孕素片; 崩解时限; 溶出度; 质量研究

Preparation and Quality Study of Altrenogest Tablets

HUANG Hu¹, DENG Heng-lu¹, CHENG Huai-ling¹, HOU Yong-min^{1*}, LI Yue-long^{2*}

(1. Guangzhou Vbio Pharma Co., Ltd., Guangzhou 510730, China;

2. Guangdong Agricultural Products Quality and Safety Center, Guangzhou 510230, China)

Corresponding author: LI Yue-long, E-mail: gdllyuelong@163.com; HOU Yong-min, E-mail: ymhou@vbio-pharma.com

Abstract: The preparation and quality of altrenogest tablets were studied. Taking the disintegration time and dissolution degree of the drug as the main indexes, the orthogonal design method was used to optimize the prescription, and an altrenogest tablet with delayed disintegration time was prepared to meet the wet feeding needs of different pig farms and environments. The appearance characteristics, hardness, weight difference, fragility, disintegration time, dissolution and content determination of altrenogest tablets were investigated, and the dissolution method of altrenogest tablets was studied. The results showed that the results of appearance traits, hardness, weight differences, fragility, disintegration time, dissolution and content determination of altrenogest tablets met the requirements, and the content was determined to be 90.0% ~ 105.0% of the labeled amount. The results of disintegration time and dissolution showed that the disintegration of altrenogest tablets was completed

作者简介: 黄虎, 硕士研究生, 从事兽药与新兽药的研究与开发。

通讯作者: 李跃龙, E-mail: gdllyuelong@163.com; 侯永敏, E-mail: ymhou@vbio-pharma.com

7 ~ 15 minutes after contact with water, and the dissolution was greater than 90%. The disintegration time of the altrenogest tablets obtained in the study was extended by 5 ~ 10 minutes, and the dissolution and content reached the standards. Therefore, it was determined that the prescription process of the developed altrenogest tablets was feasible, the quality was controllable, and it met the proposed quality standards.

Key words: altrenogest tablets; time limit for disintegration; dissolution; quality study

烯丙孕素 (Altrenogest, 又名四烯雌酮) 是一种人工合成的三烯 C_{21} 甾类促孕激素, 属于 19 - 去甲睾酮类。其分子式为 $C_{21}H_{26}O_2$, 化学名为 (17 α - 烯丙基 - 17 - 羟基雌甾 - 4, 9, 11 - 三烯 - 3 - 酮), CAS 号为: 850 - 52 - 2, 分子量为 310. 46^[1]。烯丙孕素物理性状为淡黄色粉末, 不溶于水, 易溶于乙腈、二甲基亚砜。在光的作用下, 烯丙孕素可形成同分异构烯丙孕素和它的结合物, 从而降低其活性^[2], 因此应在 50 °C 以下, 避光保存。

烯丙孕素作为一种新型药物, 在养猪生产中应用广泛。目前, 市场上的烯丙孕素剂型以油溶液剂为主, 饲喂方式是通过专用的饲喂枪直接喂进母猪口腔或者是喷到饲料上, 这种饲喂方式不仅增加了疫病传播的风险, 而且可能会导致使用剂量不足的问题。针对此问题, 研发新型烯丙孕素片是非常必要的。烯丙孕素片只需要在给母猪喂料的时候直接人工投到饲料上, 随着母猪将饲料吃完, 整个片剂也同时被吃完, 不仅可以减少疫病传播的风险, 而且使用效果更稳定, 同时饲喂过程也更加便捷。目前猪场饲喂的饲料有两种, 一种是干料, 一种是湿拌料, 对于饲喂干料的猪场可以将烯丙孕素片直接投到饲料上让母猪同饲料一起直接吃完, 而饲喂湿拌料的猪场要考虑片剂遇水崩解的问题。这给烯丙孕素片带来新的要求, 即需要制备延长崩解时间的片剂, 才能确保母猪给药剂量的准确。本文主要通过处方筛选和优化, 开发一种延长崩解时间的烯丙孕素片, 以满足猪场的饲喂需求。

1 材料

1.1 药品与试剂 烯丙孕素 (厦门欧瑞捷生物科技有限公司, 兽药原字 130327045); 烯丙孕素对照品 (中国兽医药品监察所, 批号 K0712003); 微晶纤维素 (山东聊城阿华制药股份有限公司); 倍他环糊

精 (河南凯斯特实业有限公司); 药用淀粉 (山东聊城阿华制药股份有限公司); 糖精钠 (江西阿尔法高科药业有限公司); 奶香香精 (乐达 (广州) 香味剂有限公司); 硬脂酸镁 (湖州展望药业有限公司); 甲醇、冰醋酸, 色谱纯; 盐酸, 十二烷基磺酸钠, 分析纯; 均购自国药集团化学试剂有限公司。

1.2 试验仪器 万能粉碎机 (江阴嘉源药化设备有限公司); SYH 三维运动混合机 (常州市钱江干燥设备工程有限公司); 旋转式压片机 (广州市德工机械设备有限公司); Thermo U3000 高效液相色谱仪 (赛默飞世尔仪器有限公司); 电子天平 (赛多利斯科学仪器有限公司); RCZ - 1B 溶出试验仪 (上海黄海药检仪器有限公司); CJY - 300E 片剂脆碎度测定仪 (上海黄海药检仪器有限公司); YD - 2B 智能片剂硬度仪 (天津创兴电子设备制造有限公司); ZB - ID 智能崩解仪 (天津市鑫洲科技有限公司)。

2 方法

2.1 处方筛选及优化

2.1.1 单因素试验 通过单因素试验筛选填充剂、黏合剂、崩解剂、润滑剂、矫味剂的种类和用量范围, 以粉体的流动性、片剂的成型性和外观性状、硬度、片重差异、脆碎度及崩解时限为评价指标。

2.1.1.1 填充剂的筛选 分别选用蔗糖、乳糖、甘露醇、微晶纤维素为填充剂, 以流动性和片剂的成型性为考察指标, 筛选最合适的填充剂。

2.1.1.2 黏合剂的筛选 分别选用聚维酮 K30、聚乙二醇 4000 和倍他环糊精为黏合剂, 以粘合效果和崩解时限为考察指标, 筛选最佳的黏合剂。

2.1.1.3 崩解剂的筛选 分别选用羧甲基纤维素钠、乙基纤维素、药用淀粉为崩解剂, 以片剂的崩解

时限为考察指标,筛选合适的崩解剂。

2.1.1.4 矫味剂的筛选 以糖精钠和奶香香精为矫味剂时,使用由空白辅料制得的片剂进行猪的适口性试验。

2.1.1.5 润滑剂的筛选 选用常用的润滑剂。

2.1.2 处方优化 根据单因素试验的筛选结果,选取黏合剂(倍他环糊精)、崩解剂(药用淀粉)、润滑剂(硬脂酸镁)这三个对各评价指标影响较大的辅料为考察因素,建立 3 因素 3 水平正交试验(表 1)。

表 1 因素及水平表

Tab 1 Table of factors and levels

水平	因素		
	倍他环糊精(A)	药用淀粉(B)	硬脂酸镁(C)
1	15%	5%	0.1%
2	30%	10%	0.3%
3	45%	15%	0.5%

2.2 制备工艺的确定^[3] 使用普通片剂的制备方法,对单因素试验和处方设计筛选出的辅料种类和用量进行片剂的制备,根据辅料的性质、粉体的流动性及片剂的成型性选择最佳制备方法,并确定辅料和原料的添加顺序。

2.3 片剂一般性能的检查 取烯丙孕素片剂,按照 2020 年版《中华人民共和国兽药典(一部)》^[4] 要求,对外观性状、硬度、片重差异、脆碎度、崩解时限进行检查。

2.4 含量测定^[5]

2.4.1 色谱条件与系统适用性试验 用辛烷基硅烷键合硅胶为填充剂(C8, 250 × 4.6 mm, 5 μm 或等效柱);以 0.05 mol/L 冰醋酸溶液(6 mL 冰醋酸溶于 2 L 水中)为流动相 A,甲醇为流动相 B,按表 2 进行线性梯度洗脱;柱温 32 °C;检测波长 275 nm,流速:2 mL/min,运行时间:55 min。取 30 μL 对照品溶液注入液相色谱仪,记录色谱图,烯丙孕素峰拖尾应小于 1.5。烯丙孕素与相邻峰分离度应大于 1.5。

表 2 线性梯度洗脱

Tab 2 Linear gradient elution

时间/min	流动相 A/%	流动相 B/%
0	63.0	37.0
3.0	63.0	37.0
35.0	29.0	71.0
47.0	5.0	95.0
50.0	5.0	95.0
50.1	63.0	37.0
55.0	63.0	37.0

2.4.2 测定法 避光操作,取烯丙孕素片 10 片,研磨后,精密称取适量(相当于烯丙孕素约 12 mg),精密称定,置 25 mL 量瓶中,加甲醇溶解并稀释至刻度。摇匀,滤过,取续滤液作为供试品溶液;另取烯丙孕素对照品适量,精密称定,用甲醇溶解并定量稀释制成每 1 mL 中约含 0.8 mg 的溶液,作为烯丙孕素对照品贮备液。精密量取 15 mL 烯丙孕素对照品贮备液,置 25 mL 量瓶中,用甲醇稀释至刻度,摇匀,滤过,取续滤液作为供试品。取烯丙孕素对照品适量作为对照品溶液,精密吸取对照品溶液与供试品各 30 μL,注入液相色谱仪,记录色谱图;按外标法以峰面积计算,即得。

2.5 溶出度 溶出度是片剂质量控制的重要指标。溶出度试验是一种体外模拟口服固体制剂在胃肠道中崩解和溶出的简易试验方法,通常作为一种替代体内生物等效性研究,为体内外相关性研究提供信息和指导^[6],也可以评价药物形态改变后活性成分的溶解性,以寻求更合理的生产工艺^[7]。烯丙孕素片由于其处方和使用方法与已上市的烯丙孕素内服溶液不同,故需要考察烯丙孕素片剂的溶出度。

2.5.1 方法的建立 溶出介质:0.1 mol/L 盐酸溶液(含 0.5% 十二烷基磺酸钠);色谱条件与系统适用性试验:辛烷基硅烷键合硅胶;流动相:0.05 mol/L 冰醋酸溶液为流动相 A,甲醇为流动相 B;检测波长:275 nm;流速:2.0 mL/min;柱温:32 °C。

2.5.2 溶液的配制 对照品溶液的配制:精密称

取烯丙孕素标准品 20 mg, 置 100 mL 容量瓶中, 加甲醇 7.4 mL, 再加 12.6 mL 0.05 mol/L 冰醋酸溶液 (相当于流动相 20 mL 流动相), 用溶出介质稀释定容至刻度, 摇匀, 取适量, 用溶出介质稀释至每 1 mL 中约含 20 μg 的对照品。供试品溶液的配制: 取本品 1 片, 用 0.1 mol/L 盐酸溶液 (含 0.5% 十二烷基磺酸钠) 900 mL 为溶出介质, 转速为每分钟 50 转, 经 60 min 后, 取溶液过滤, 取续滤液作为供试品溶液。

2.5.3 专属性 按处方量称取辅料, 用 0.1 mol/L 盐酸溶液 (含 0.5% 十二烷基磺酸钠) 900 mL 为溶出介质, 转速为每分钟 50 转, 经 60 min 后, 取溶液过滤, 取续滤液作为空白对照, 精密吸取空白对照液 30 μL , 注入液相色谱仪, 记录色谱图。

2.5.4 线性与范围 分别精密称取烯丙孕素对照品 5、10、20、40、60、80 μg 及处方量的辅料, 加溶出介质溶解并分别定容至 1000 mL。配制成 5、10、20、40、60、80 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 浓度的溶液, 作为线性试验溶液。分别精密吸取各线性试验溶液各 30 μL , 注入液相色谱仪, 记录色谱图。以溶液中烯丙孕素浓度作为横坐标, 峰面积作为纵坐标, 进行线性回归。

2.5.5 准确度 分别精密称取烯丙孕素对照品 8、16、20、24 mg 及处方量的辅料, 加溶出介质溶解并分别定容至 1000 mL, 分别配制溶出度测定供试品溶液浓度为 8、16、20、24 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的供试品溶液, 每种浓度溶液平行配制 3 份, 取溶液过滤, 取续滤液作为供试品溶液; 取烯丙孕素对照品适量, 精密称定, 用溶出介质定量稀释制成每 1 mL 中约含 20 μg 的溶液, 作为对照品溶液。精密吸取对照品溶液与供试品各 30 μL , 注入液相色谱仪, 记录色谱图; 按外标法以峰面积计算, 根据供试品测定含量与实际加入对照品量比较, 计算回收率。

2.5.6 精密度 取 6 份烯丙孕素片照溶出度测定法测定, 计算 6 份样品的溶出量的变异系数。

2.5.7 溶出度测定 取本品, 照溶出度测定法 (中国兽药典附录 0931 第一法), 以 0.1 mol/L 盐酸溶液 (含 0.5% 十二烷基磺酸钠) 溶液 900 mL 为溶出

介质, 转速为每分钟 50 转, 经 60 min 后, 取溶液过滤, 取续滤液作为供试品溶液; 另精密称取烯丙孕素对照品 20 mg, 置 100 mL 量瓶中, 加流动相 20 mL, 超声使烯丙孕素溶解, 放冷, 用溶出介质稀释至刻度, 摇匀, 精密量取适量, 用溶出介质定量稀释制成每 1 mL 中约含 20 μg 的溶液作为对照品, 计算每片的溶出量。

3 结果与分析

3.1 处方筛选及优化

3.1.1 单因素试验 通过单因素试验筛选辅料, 初步确定烯丙孕素片的处方组成。

3.1.1.1 填充剂的筛选 结果显示, 使用蔗糖为填充剂时, 粉体的流动性差; 使用乳糖和甘露醇为填充剂时, 粉体的流动性和片剂的成型性均一般, 只有使用微晶纤维素为填充剂时, 粉体的流动性和片剂的成型性均良好, 因此选用微晶纤维素为填充剂。

3.1.1.2 黏合剂的筛选 结果显示, 以聚维酮 K30 和聚乙二醇 4000 为黏合剂时, 粘合效果一般, 崩解时间较短。而以倍他环糊精为黏合剂时, 粘合效果较强, 片剂的崩解时限延长, 因此选择倍他环糊精作为本处方中的黏合剂。

3.1.1.3 崩解剂的筛选 结果显示, 使用羧甲基纤维素钠、乙基纤维素为崩解剂时, 6 片烯丙孕素片均在 5 min 内崩解完毕; 使用药用淀粉为崩解剂时, 在 15 min 内崩解完毕。因此选择药用淀粉作为处方的崩解剂。

3.1.1.4 矫味剂的筛选 结果显示, 以糖精钠和奶香香精为矫味剂时, 猪能够主动采食, 因此选择糖精钠和奶香香精为矫味剂。

3.1.1.5 润滑剂的筛选 润滑剂选择最常用的硬脂酸镁。

3.1.2 处方优化 根据单因素试验筛选的结果, 对黏合剂、崩解剂、润滑剂等处方因素进行 3 因素 3 水平的正交试验设计, 矫味剂正常加入。正交试验烯丙孕素片评分细则见表 3, 正交试验结果见表 4。

表 3 烯丙孕素片评分细则

Tab 3 Scoring rules for Altrenogest tablets

崩解时限(50 分)	溶出度(35 分)	片面外观(10 分)	硬度(3 分)	片重差异(2 分)
10 ~ 15 min 为 50 分 5 ~ 10 min 为 40 分 5 min 以下为 30 分	≥90% ,35 分 85 ~ 90% ,18 分 <85% ,9 分	片面光洁 10 分 边缘整齐 8 分 无掉粉 6 分	>50 N,3 分 ≤50 N,0 分	符合药典要求 2 分 否则 0 分

表 4 正交试验结果

Tab 4 Orthogonal test results

编号	因素			综合评分
	倍他状糊精(A)	药用淀粉(B)	硬脂酸镁(C)	
1	A1(15%)	B1(5%)	C1(0.1%)	60
2	A1	B2(10%)	C2(0.3%)	75
3	A1	B3(15%)	C3(0.5%)	66
4	A2(30%)	B1	C2	72
5	A2	B2	C3	78
6	A2	B3	C1	72
7	A3(45%)	B1	C3	78
8	A3	B2	C1	87
9	A3	B3	C2	87
K1	67	70	73	
K2	74	80	78	
K3	84	75	74	
R	17	20	5	

K1、K2、K3 分别为 1、2、3 水平的平均值,R 为各水平的平均值之间的极差

从表中可以看出:应选择 A 因素的 3 水平,B 因素的 2 水平,C 因素的 2 水平来制备烯丙孕素片。由此可得最优处方:以 100 g 计,烯丙孕素为 2 g,微晶纤维素为 42.3 g,倍他环糊精为 45 g,药用淀粉 10 g,糖精钠为 0.2 g,奶香香精为 0.2 g,硬脂酸镁为 0.3 g。

3.2 制备工艺 制备方法选择粉末直接压片法。制备流程:将所有辅料和烯丙孕素原料药分别研磨,过 80 目筛,得到均匀无结块的粉末。投料时,首先将倍他环糊精、糖精钠、奶香香精和烯丙孕素混合均匀,再加入微晶纤维素、药用淀粉,最后加入硬脂酸镁,混合均匀。将得到的粉末使用旋转式压片机直接压片,即得烯丙孕素片。

3.3 片剂一般性能的检查

3.3.1 外观性状检查 20220801、20220802 和 20220803 批次样品均为片形一致,片面光洁、色泽均匀、类白色片剂。

3.3.2 硬度检查 供试品的硬度检查结果表明,10 片的硬度均大于 50 N,符合要求。

3.3.3 片重差异检查 精密称定 20 片总重为 20.0890 g,则平均每片重 1.0045 g,再精密称定每片的重量均在 0.9845 ~ 1.0246 g 范围内,20 片均符合要求。

3.3.4 脆碎度检查 精密称定 20 片供试品的初始重量为 20.0978 g,检查后的重量为 20.0558 g,计算得出减失重量为 0.0420 g,减失重量约为初始重量的 0.21%,未超过 1%,符合要求。

3.3.5 崩解时限检查 6 片供试品全部在 7 ~ 15 min 内崩解完成,符合要求。

3.4 含量测定 20220801、20220802 和 20220803 批次样品含量测定结果如表 5 所示。三批次样品的含量均在标示量的 90.0% ~ 105.0% 之间,符合拟定的企业质量标准。

表 5 含量测定结果

Tab 5 Content determination results

	20220801	20220802	20220803
标示量/%	99.8	100.5	101.2

3.5 溶出度

3.5.1 专属性 空白对照溶液在主峰位置处无峰,对主峰无干扰。

3.5.2 线性与范围 结果表 6 所示。片剂终浓度在 5~80 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 范围内具有很好的线性,因此,将测定的标准曲线范围定为 5~80 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。

表 6 线性与范围测定

Tab 6 Linearity and range determination

	序号					
	1	2	3	4	5	6
浓度/ $(\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1})$	5	10	20	40	60	80
峰面积	0.819	1.652	3.405	6.669	9.926	13.206
线性方程	$y = 0.1649x + 0.0365$					
相关系数	$R^2 = 0.9999$					

3.5.3 准确度 结果如表 7 所示。加不同量的烯丙孕素对照品与等量片剂混合粉做成片剂,照溶出度测定,测定烯丙孕素片溶出度的回收率。

表 7 回收率试验结果

Tab 7 Recovery test results

样品 / $(\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1})$	加入量 /mg	测得量 /mg	回收率 /%	平均回收率 /%	RSD /%
	8	8.1	101.3		
8	8	7.9	98.8	100.4	1.4
	8	8.1	101.3		
	16	16.1	100.6		
16	16	16.1	100.6	100.2	0.7
	16	15.9	99.4		
	20	20.0	100.0		
20	20	20.1	100.5	100.0	0.5
	20	19.9	99.5		
	24	23.8	99.2		
24	24	23.9	99.6	99.4	0.2
	24	23.9	99.6		

结果表明,本法用于测定不同浓度的样品(相当于供试品溶液浓度 40%~120% 范围内)的溶出度,平均回收率在 99.4%~100.4% 之间,测定结果的 RSD 为 0.2%~1.4%。本法用于溶出度的测定,准确可靠。

3.5.4 精密度 结果如表 8 所示。同一试验内同一浓度样品测定的变异系数均 <5%,表明测定方法精密性高。

表 8 同一浓度样品测定的变异系数

Tab 8 The coefficient of variation of the same sample concentration

	样品					
	1	2	3	4	5	6
峰面积	3.312	3.405	3.306	3.358	3.381	3.326
RSD	1.2%					

3.5.5 溶出度测定 20220801、20220802 和 20220803 批次样品按照 2020 年版《中华人民共和国药典(一部)》附录 0931 第一法,结果见表 9,三批产品的溶出度均大于标示量的 90%,符合拟定的质量标准。

表 9 溶出度测定结果

Tab 9 Dissolution measurement results

	20220801	20220802	20220803
溶出度/%	92	94	91

4 讨论与结论

烯丙孕素在水中不溶,本研究的重点是选择适宜的辅料和工艺,延缓片剂的崩解,从而达到药物设计要求。从处方工艺筛选试验看出对崩解时限和溶出度影响最大的是黏合剂、崩解剂,其次是润滑剂,通过试验选择了微晶纤维素为填充剂,倍他环糊精为黏合剂,药用淀粉为崩解剂,硬脂酸镁为润滑剂,使得药物在 7~15 min 全部崩解完毕。相对于常规的片剂遇水 2~5 min 崩解完毕,崩解时限延长了 5~10 min。该处方工艺制备的片型外观美观光洁,片重差异较小,硬度大。

烯丙孕素片剂使用甜味剂、香精进行矫味,避免烯丙孕素本身的异味,母猪更容易主动摄食,避免了使用烯丙孕素内服溶液需要驯化的问题。烯丙孕素固体制剂除片剂外,还可以开发其他剂型如粉剂、颗粒剂、胶囊剂、栓剂、皮下埋剂固体制剂^[8];也可以开发咀嚼片^[9]、软糖^[10]等剂型。

综上,烯丙孕素片制备方法简单,操作简便,生产效率更高。烯丙孕素片配方工艺可行,质量可控,使用方便。本研究主要对母猪的特殊使用环境需求做了新的探索,也将对烯丙孕素的新剂型研发提供重要参考。

参考文献:

[1] Ziecik A J, Klos J, Przygodzka E, *et al.* Aberrant effects of altrenogest and exposure to exogenous gonadotropins on follicular cysts appearance in gilts[J]. *Theriogenology*, 2017, 89(2):250-254.

[2] D. C. Plumb(Ed.), *Veterinary Drug Handbook*, Second ed., Iowa State University Press, Ames, Iowa, p. 16.

[3] 岑桂英,钱星宇,李伟,等.一种烯丙孕素片剂及其制备方法.中国, CN112587490B [P]. 2023-07-04.

Cen G Y, Qian X Y, Li W, *et al.* Altrenogest tablet and preparation method thereof. China, CN112587490B [P]. 2023-07-04.

[4] 中国兽药典委员会.《中华人民共和国兽药典(一部)》2020年版[M].北京:中国农业出版社,2020.

Chinese Veterinary Pharmacopoeia Commission. *Veterinary Pharmacopoeia of the People's Republic of China*, 2020 [M]. Beijing: China Agriculture Press, 2020.

[5] 农业农村部公告第415号-2021.烯丙孕素内服溶液质量标准[S].

Notice No. 415 of the Ministry of rural Agriculture in China, 2021. Quality standards for Altrenogest Oral Solution[S].

[6] 陈桂良,李君婵,彭兴盛,等.药物晶型及其质量控制[J].*药物分析杂志*, 2012(8)1503-1509.

Chen G L, Li J C, Peng X S, *et al.* Drug polymorphism and related quality[J]. *Chinese Journal of Pharmaceutical Analysis*, 2012(8):1503-1509.

[7] 谢沐风.简介日本“药品品质再评价”工程(溶出度研究系列一)[J].*中国药品标准*, 2005, 6(6):42-46.

Xie M F. The Introduce about the Project of Drug Quality's Re-evaluation in Japan (Series one of the Dissolution Study) [J]. *Drug Standards of China*, 2005, 6(6):42-46.

[8] 焦晓军,李成应,焦伟丽,等.烯丙孕素固体制剂及其制备方法和应用.中国, CN109464400A [P]. 2019-03-15.

Jiao X J, Li C Y, Jiao W L, *et al.* Altrenogest solid pharmaceutical preparation and its preparation method and application. China, CN109464400A [P]. 2019-03-15.

[9] 刘凯卫,潘英萍.一种烯丙孕素咀嚼片的制备方法.中国, CN112641737A [P]. 2021-04-13.

Liu K W, Pan Y P. Preparation method of Altrenogest chewable tablets. China, CN112641737A [P]. 2021-04-13.

[10] 黄正,程诗文,赵华荣,等.一种烯丙孕素软糖及其制备方法.中国, CN114344242A [P]. 2022-04-15.

Huang Z, Cheng S W, Zhao H R, *et al.* Altrenogest soft sweets and preparation method thereof. China, CN114344242A [P]. 2022-04-15.

(编辑:侯向辉)