

# 明胶型号对环孢素软胶囊质量影响研究

毛万祥 林梅珊 徐凯 王则澡 钟贞\*

丽珠集团丽珠制药厂 广东珠海 519000

**摘要:**目的: 研究不同明胶型号对环孢素软胶囊质量的影响, 为制剂开发提供科学依据。方法: 使用不同型号的明胶用于环孢素软胶囊的生产, 以囊壳接缝厚度、乙醇含量和水介质溶出曲线作为考察指标, 评估明胶型号对环孢素软胶囊质量的影响, 筛选符合质量要求的明胶型号。结果: 采用低分子量明胶制备的环孢素软胶囊表现出乙醇含量更高, 水介质溶出曲线与参比制剂相似, 且储存期间溶出行为为稳定性更好的特性; 然而, 其囊壳接缝厚度低于高分子量明胶制备的环孢素软胶囊, 但通过优化和严格控制溶胶用水量和压丸工艺参数, 可有效解决该问题。结论: 使用低分子量明胶制备环孢素软胶囊, 可改善乙醇含量并降低因明胶交联化导致的溶出性能下降。然而, 为确保囊壳接缝质量, 需严格控制制备过程中的关键工艺参数。

**关键词:** 环孢素软胶囊; 乙醇含量; 明胶; 溶出曲线; 接缝厚度

环孢素又称环孢菌素 A, 其分子为环状多肽, 含有 11 个氨基酸, 属于新型的 T 淋巴细胞调节剂, 能特异性地抑制辅助 T 淋巴细胞的活性, 但并不抑制 T 淋巴细胞, 反而促进其增殖, 临床上主要用于预防和治疗同种异体器官移植或骨髓移植后的排斥反应或移植物抗宿主反应。环孢素软胶囊最早由 Sandoz (山德士) 公司成功研发, 于 1982 年 12 月在瑞士批准上市, 商品名为 Sandimmune/Sandimmun (山地明)。环孢素软胶囊最早由 Sandoz (山德士) 公司研发, 于 1982 年 12 月在瑞士批准上市, 商品名为 Sandimmune/Sandimmun (山地明)。然而, 该制剂在临床使用中表现出明显的个体差异和变异性, 口服吸收缓慢且不完全, 体内生物利用度仅为 20% ~ 50%。为提高其临床效果, 自 1990 年起, 山德士公司通过技术改良, 在原有山地明的基础上, 将自微乳化药物传递系统 (SMEDDS) 技术成功应用于环孢素制剂, 于 1994 年 5 月 16 日在瑞士获批上市改良后的软胶囊制剂, 商品名为 Sandimmun Neoral (新山地明)。

参照阿根廷药监局官网公布的 Sanimmun Neoral 的处方可推测, 环孢素软胶囊由药液和囊壳两部分组成, 其中药液辅料包括聚氧乙烯 40 氢化蓖麻油、单亚油酸甘油酯、乙醇、丙二醇及 DL- $\alpha$ -生育酚; 囊壳辅料包括明胶、甘油、丙二醇、二氧化钛及纯化水, 明胶为囊壳的基质材料。明胶是通过动物胶原部分或完全降解得到的产物, 具有多分散性, 其分子量分布因工艺条件不同而变化。这种分子量分布直接影

响明胶的理化性能, 从而影响含明胶制剂的整体质量。例如, 明胶的性质会影响软胶囊压丸时囊壳接缝的状态, 而接缝状态不良可能增加漏油风险, 影响产品的生产顺应性和质量; 此外, 在储存过程中, 明胶受高温、高湿、光照等外部因素和因接触到醛类化学物质、pH 值、物质迁移等内部因素影响, 导致明胶发生交联化进而导致制剂崩解延缓溶出下降<sup>[1]</sup>。值得注意的是, Sandimmun Neoral 的软胶囊中含有乙醇。乙醇作为潜溶剂有助于环孢素在药液中的溶解, 但乙醇的挥发性和软胶囊干燥工艺使其含量难以控制, 明胶的性质可能通过与乙醇发生分子间作用而影响其含量, 从而间接影响药物的自微乳化行为和溶出性能。

本文通过对比不同型号明胶对环孢素软胶囊溶出行为、乙醇含量及接缝厚度的影响, 筛选出满足环孢素软胶囊质量和稳定性要求的明胶型号, 并对筛选出的明胶进行了工艺优化研究。研究结果可为环孢素软胶囊的一致性评价和商业化生产提供科学参考依据, 具有重要的实践意义。

## 1. 仪器与材料

### 1.1 材料

环孢素软胶囊参比制剂 (商品名为 Sandimmun Neoral, 持证商为 Novartis New Zealand Limited), 环孢素原料药 (华北制药华胜有限公司), 无水乙醇 (安徽安特食品股份有限公司), 丙二醇 (南京威尔药业集团股份有限公司), 聚氧乙烯 40 氢化蓖麻油 (BASF SE), 二氧化钛 (江苏宏远药

业有限公司), 单亚油酸甘油酯(Gattefosse SAS), 甘油(浙江遂昌惠康药业有限公司), 明胶(嘉利达(辽源)明胶有限公司), 明胶(罗赛洛(广东)明胶有限公司)。

## 1.2 仪器

仪器信息详见表1。

表1 仪器名称、型号和厂家信息

仪器	型号	厂家
配料系统	-	温州市天瑞制药机械有限公司
溶胶系统	-	温州市天瑞制药机械有限公司
压丸机	770SR	CHANG SUNG SOFTGEL SYSTEM LTD.
软胶囊机转笼	-	CHANG SUNG SOFTGEL SYSTEM LTD.
铝塑包装机	DPN760	NOACK
高效液相色谱仪	1260	Agilent
气相色谱仪	7890A	Agilent
全自动溶出仪	AT Xtend	SOTAX
电子分析天平	MS204S	METTLER
pH计	S220K	METTLER
紫外可见分光光度计	UV-2600	岛津
旋转粘度计	DV-II+Pro	BROOKFIELD
Viscotek GPC 三检测系统	-	Malvern Panalytical

## 2. 方法与结果

### 2.1 环孢素软胶囊的制备

将环孢素用无水乙醇溶解后, 与丙二醇、聚氧乙烯40氢化蓖麻油和单亚油酸甘油酯投入到配料系统中配制成药液; 将明胶和纯化水投入到溶胶系统中, 加入丙二醇和甘油以及二氧化钛后制得胶液; 使用压丸机将药液和胶液压制软胶囊, 继续进行转笼干燥、筛盘干燥、选丸和包装后得成品。

### 2.2 溶出度的检查

#### 2.2.1 方法

按照《普通口服固体制剂溶出度试验技术指导原则》和《普通口服固体制剂溶出曲线测定与比较指导原则》的要求, 参考征求意见稿标准以及美国FDA溶出数据库所收录的溶出方法, 考察多种溶出介质下参比制剂和自研制剂的溶出曲线, 最终选择以水为介质建立有区分力的溶出度测定方法(桨法75rpm, 溶出介质1000ml)。

采用高效液相色谱法测定, 具体色谱条件如下:

色谱柱: Kromasil 100-5 C18 (4.6\*250mm, 5 $\mu$ m); 流动相: 四氢呋喃-0.01mol/L磷酸氢二钠缓冲液(pH至1.95) (45:55); 柱温: 75 $^{\circ}$ C; 流速: 1.0ml/min; 检

测波长: 220nm; 溶出条件: 以纯化水为溶出介质, 桨法75转; 取样时间: 于10、15、30、45、60分钟取样;

#### 2.2.2 方法学验证

准确度: 三个浓度水平(50%、100%、150%)的供试品溶液平均回收率在98.0%~102.0%之间。

专属性: 在溶出介质中, 溶剂空白和空白辅料溶液对环孢素溶出曲线均无明显的干扰, 专属性验证结果符合要求。

#### 精密度:

(1) 重复性: 在水介质中, 6份样品测得的溶出度RSD均小于10%, 表明方法的重复性符合要求。

(2) 中间精密度试验: 两名分析人员共12份样品RSD小于10%, 表明方法精密度符合要求。

(3) 线性: 在10%~200%供试品浓度范围内线性方程的相关系数 $r \geq 0.998$ 。

(4) 耐用性: 在水介质中, 使用不同溶出仪测定6份样品溶出度结果的平均值绝对差值为1.5%, 方法耐用性较好。

(5) 溶出供试溶液稳定性: 供试品溶液在37 $^{\circ}$ C条件下放置48h内稳定。

### 2.3 乙醇含量的检查

#### 2.3.1 方法

采用气相色谱法测定, 具体色谱条件如下:

色谱柱: DB-WAXETR(50m\*0.32mm, 1.0 $\mu$ m); 检测器: 火焰离子化检测器; 载气: 氮气; 进样口温度: 250 $^{\circ}$ C; 流速: 1.0ml/min; 进样口温度: 220 $^{\circ}$ C; 升温程序: 起始温度为60 $^{\circ}$ C, 维持2分钟, 再以每分钟10 $^{\circ}$ C的速率升温至200 $^{\circ}$ C, 维持9分钟; 内标物: 正丙醇; 计算方法: 内标法。

#### 2.3.2 方法学验证

准确度: 三个浓度水平(50%、100%、150%)的供试品溶液平均回收率在98.0%~102.0%之间。

专属性: 溶剂空白对乙醇测试无明显的干扰, 专属性验证结果符合要求。

#### 精密度:

(1) 重复性: 6份样品测得的溶出度RSD均小于2.0%, 表明方法的重复性符合要求。

(2) 中间精密度试验: 两名分析人员共12份样品RSD小于2.0%, 表明方法精密度符合要求。

(3) 线性: 在10%~200%供试品浓度范围内线性方程的相关系数 $r$ 为1.000。

(4)耐用性: 调整进样口温度、检测器温度和载气流速, 各参数变动时, 系统适应性符合规定, 供试品溶液测定结果为参数变动前测定结果的98.0%~102.0%, 方法耐用性较好。

(5)溶出供试溶液稳定性: 供试品溶液在37℃条件下放置72h内稳定。

#### 2.4 囊壳和囊壳接缝厚度的检查

软胶囊干燥完成后, 将药液挤出软胶囊壳后, 将胶囊壳剪成约2mm厚度的空心圈, 置于数字显微镜下测定软胶囊壳及接缝厚度。

#### 2.5 明胶型号筛选与影响研究

明胶可通过热变性胶原并辅以稀酸(生成A型明胶)或稀碱(生成B型明胶)的方式制得<sup>[2]</sup>。A型明胶通常显示出较高的塑性和弹性, 而B型明胶则表现出较高的凝胶强度, 所生产的胶囊塑性较好, 在高速罐装时不易脆裂。本文使用不同型号和来源的B型明胶研究对环孢素软胶囊质量的影响。

##### 2.5.1 不同型号明胶分子量对比研究

采用马尔文Viscotek GPC三检测系统, 检测环孢素软胶囊参比制剂及不同型号明胶之间分子量差异, 结果见表2。

表2 明胶分子量测定结果

样品	来源	冻力	运动粘度	重均分子量 (M <sub>w</sub> )	数均分子量 (M <sub>n</sub> )	多分散性 (M <sub>w</sub> /M <sub>n</sub> )
参比制剂	Norvatis	-	-	81304	42711	1.901
RXL 明胶	嘉利达	≥ 180g	3.4~4.0mPa.S	172593	77749	2.220
RXL R2 明胶	嘉利达	92~138g	1.5~2.5mPa.S	64903	27614	2.365
150 明胶	罗赛洛	≥ 150g	3.5~4.3mPa.S	172527	75539	2.284
180 明胶	罗赛洛	≥ 180g	≥ 3.5mPa.S	207552	33860	6.130

结果表明, 参比制剂所用明胶的分子量相对较小, 不同型号的明胶分子量存在较大差异, 以重均分子量对比: RXL R2 < 参比制剂 < 150 ≈ RXL < 180。使用以上四种型号的明胶制备环孢素软胶囊, 对比产品水介质溶出曲线相似性、溶出曲线稳定性、乙醇含量及接缝厚度。

##### 2.5.2 不同型号明胶对产品质量的影响研究

通过对参比制剂的囊壳处方成分进行反向工程检测, 确认了参比制剂中囊壳处方各辅料处方用量, 明胶约47%, 丙

二醇约7%, 甘油约5%, 二氧化钛约1%, 纯化水约40%, 本次研究在此囊壳处方的基础上考察不同明胶型号对产品质量的影响。试验设计见表3, 0天溶出曲线的试验结果见表4, 加速条件下(40℃ ± 2℃, 75%RH ± 5%RH)6月的溶出曲线试验结果见表5, 乙醇含量测定结果见表6, 接缝厚度结果见表7。

表3 明胶型号筛选试验设计表

处方编号	a	b	c	d
明胶型号	RXL R2	150	RXL	180

表4 试验批及参比制剂在水介质中溶出曲线测定结果 n=12, %

介质	处方编号	10min	15min	30min	45min	60min	相似性评价①
纯化水	a	99	99	100	100	101	相似
	b	87	95	98	100	100	相似
	c	83	98	95	97	98	相似
	d	70	96	99	101	101	相似
	参比制剂	95	98	99	100	100	—②

“①”15min 累积溶出度大于85%, 则溶出曲线与参比制剂相似; “②”参比制剂不需进行相似性评价

**表 5 试验批及参比制剂在 40℃ ± 2℃, 75%RH ± 5%RH 条件下加速 6 个月在水介质中溶出曲线测定结果 n=12, %**

介质	处方编号	10min	15min	30min	45min	60min
纯化水	a	89	89	93	93	98
	b	2	30	48	65	71
	c	5	52	78	82	89
	d	0	2	30	43	46
	参比制剂	7	54	83	88	91

**表 6 试验批及参比制剂乙醇含量测定结果 标准限度 80~120%, %**

处方编号	a	b	c	d	参比制剂
乙醇含量 (0 天)	100.6	89.3	90.5	85.2	99.7

**表 7 试验批及参比制剂接缝厚度范围测定结果 n=20, mm**

处方编号	a	b	c	d	参比制剂
接缝厚度	0.161 (0.132~0.271)	0.239 (0.150~0.384)	0.238 (0.121~0.398)	0.283 (0.210~0.363)	0.253 (0.209~0.398)
胶皮厚度	0.522 (0.389~0.615)	0.549 (0.420~0.664)	0.538 (0.419~0.642)	0.562 (0.452~0.700)	0.551 (0.483~0.694)

研究结果表明,所有试验批次 0 天时水介质中溶出曲线均与参比制剂相似,15min 的累计溶出度均能高于 85%;在 40℃ ± 2℃, 75%RH ± 5%RH 条件下加速 6 个月后,分子量越大的明胶所制备的环孢素软胶囊溶出越慢,除使用 RXL R2 明胶制备的环孢素软胶囊制剂 15min 的累计溶出度能高于 85% 外,包括参比制剂在内的制剂 15min 累计溶出度均低于 85%,溶出速度明显变慢。

乙醇含量检测结果表明,分子量越大的明胶制备的环孢素软胶囊乙醇含量越低,使用 RXL R2 明胶制备的样品乙醇含量与参比制剂接近,其他样品乙醇含量均低于参比制剂。

接缝厚度方面,在胶皮厚度接近的情况下,小分子量明胶制备的环孢素软胶囊压丸接缝较薄,这提示成品出现漏液的风险更大,其他软胶囊接缝厚度均能与参比制剂接近。

结合以上水介质溶出曲线及其稳定性、乙醇含量以及接缝厚度的检测结果,可优选小分子量明胶 RXL R2 用于环

孢素软胶囊的制备,但因其接缝厚度较薄,需优化压丸关键工艺参数,以保障产业化生产的可行性。

## 2.6 压丸工艺优化研究

本文采用滚模法压制软胶囊,以质量源于设计(QbD)的理念分析,对于输入物料因素而言,明胶胶液的粘度将会对压丸工艺产生较大影响。而确定了明胶型号及与参比制剂一致的增塑剂型号和用量后,制备明胶胶液的加水量为影响胶液粘度的重要因素;对于压丸工艺参数而言,冷鼓温度、喷体温度及压丸速度为影响压丸工艺的关键工艺参数。本文将对以上因素进行研究。

### 2.6.1 溶胶水量研究

RXL R2 明胶的冻力及运动粘度均较低,为提高化胶后的胶液粘度,保证压丸顺应性和产品质量,选择较常规用量少的加水量进行研究考察。试验设计及考察结果分别见表 8 和表 9。

**表 8 溶胶用水量考察试验设计表**

处方编号	a	b	c	d	e
溶胶用水量 (%)	28	30	32	34	36

**表 9 试验批胶液黏度、接缝厚度和压丸顺应性评估结果**

处方编号	a	b	c	d	e
胶液黏度③ (cp)	18985	10258	8467	6675	5428
接缝厚度 (n=20, mm)	0.151 (0.122~0.300)	0.294 (0.209~0.411)	0.285 (0.190~0.388)	0.183 (0.110~0.336)	0.135 (0.109~0.355)
胶皮厚度 (n=20, mm)	0.555 (0.381~0.625)	0.583 (0.426~0.614)	0.503 (0.433~0.672)	0.586 (0.466~0.702)	0.534 (0.453~0.714)
压丸顺应性	有漏液现象,压丸顺应性较差	无漏液现象,可顺利压丸	无漏液现象,可顺利压丸	有漏液现象,压丸顺应性较差	有漏液现象,压丸顺应性较差

“③”检测方法：DV-II+Pro 旋转粘度计，64# 转子，10rpm，60℃水浴条件下测定

研究结果表明，胶液用水量为 28% 时，胶液粘度较大，胶皮拉扯后易断裂，胶囊接缝厚度较薄，易漏液；而用水量过高为 34–36% 时，则胶液粘度低，胶皮软（拉扯后无法回弹），胶囊接缝厚度也较薄，易漏液。因此使用明胶 RXL R2 制备环孢素软胶囊时，溶胶用水量范围可控制为

30~32%，以提高商业化生产时制剂压丸质量和生产效率。

### 2.6.2 冷鼓温度和喷雾温度研究

压丸时胶液通过冷鼓冷却形成胶皮，再通过喷体加热熔胶后在滚模上压合成丸。冷鼓温度和喷体温度对胶囊接缝厚度影响较大。本文考察了压丸时冷鼓温度（10℃、15℃、20℃）和喷体温度（34℃、36℃和 38℃）对压丸质量的影响。试验设计和试验结果分别见表 10 和表 11。

表 10 冷鼓温度和喷体温度试验设计表

批号	a	b	c	d	e	f	g	h	i
冷却水温度 /℃		10			15			20	
喷体温度 /℃	34	36	38	34	36	38	34	36	38

表 11 试验批接缝厚度和压丸顺应性结果 n=20, mm

批号	a	b	c	d	e	f	g	h	i
接缝厚度	0.300 (0.219-0.406)	0.281 (0.194-0.380)	0.292 (0.205-0.396)	0.299 (0.198-0.443)	0.312 (0.242-0.455)	0.276 (0.195-0.381)	0.299 (0.221-0.404)	0.290 (0.187-0.433)	0.287 (0.216-0.487)
胶皮厚度	0.535 (0.328-0.653)	0.529 (0.463-0.644)	0.540 (0.472-0.712)	0.568 (0.416-0.666)	0.553 (0.437-0.694)	0.511 (0.395-0.689)	0.555 (0.427-0.702)	0.549 (0.460-0.699)	0.571 (0.500-0.722)
压丸顺应性	无漏液现象，可顺利压丸								

试验结果表明：冷却水温度为 10–20℃，喷体温度为 34–38℃时，胶皮成形较好，接缝厚度均能不低于参比制剂，压丸顺应性能符合生产要求。

### 2.6.3 压丸速度研究

采用滚模法压制软胶囊时，压丸速度会影响软胶囊的压制时间，进而影响接缝厚度。本文考察了压丸速度在 1.0–2.0rpm 时对接缝厚度的影响。试验设计和检测结果分别见表 12 和表 13。

表 12 冷鼓温度和喷体温度试验设计表

批号	a	b	c
压丸速度 /rpm	1.0	1.5	2.0

表 13 试验批接缝厚度和压丸顺应性评估结果 n=20, mm

批号	a	b	c
接缝厚度	0.302 (0.229-0.411)	0.291 (0.244-0.483)	0.297 (0.194-0.387)
胶皮厚度	0.556 (0.482-0.635)	0.574 (0.437-0.696)	0.590 (0.503-0.710)
压丸顺应性	无漏液现象，可顺利压丸	无漏液现象，可顺利压丸	无漏液现象，可顺利压丸

试验结果表明：压丸速度在 1.0–2.0rpm 时，接缝厚度良好，均能不低于参比制剂，压丸顺应性能符合生产要求。

## 3. 讨论

### 3.1 明胶型号对溶出行为的影响

明胶在储存过程中，尤其在高温、高湿以及强光照射等不当条件下，易发生明胶–明胶自身交联或明胶–药物分子间交联<sup>[3]</sup>。研究表明，测定明胶胶囊中伯胺基的含量可确定明胶交联程度<sup>[4]</sup>，醛基含量是衡量明胶胶囊交联程度的一项重要指标之一<sup>[5]</sup>。对于工业化生产的软胶囊产品，交联化程度可通过溶出度或溶出曲线的变化间接反映。交联反应

使明胶蛋白质形成更高分子量的聚合物，导致明胶溶解性下降，从而影响药物的溶出行为。基于此机理，选用低分子量明胶可有效减缓交联反应对分子量和溶解度的影响，进而保证产品在货架期内的溶出性能。本文的研究结果也证实，低分子量明胶能够延缓储存期间溶出曲线的降低程度。

### 3.2 明胶型号对乙醇含量的影响

环孢素软胶囊处方中使用了乙醇作为溶剂以溶解环孢素。然而，由于乙醇的挥发性以及软胶囊特有的干燥工艺，乙醇含量的控制成为生产中的一大难点。本研究表明，选用低分子量明胶有助于提高乙醇的保留率，且乙醇含量更容易

控制在标准范围内。这可能是由于低分子量明胶分子中暴露的氨基和羧基数量较多,与乙醇分子羟基之间形成更多氢键,增强了对乙醇的保留能力。

### 3.3 明胶型号对接缝厚度的影响

接缝厚度是滚模法压制软胶囊的重要参数之一,直接影响产品的漏油风险。本研究结果显示,低分子量明胶制备的软胶囊接缝厚度较薄。这可能与低分子量明胶具有更高流动性有关,在压制过程中更容易均匀铺展,形成较薄的接缝。此外,由于低分子量明胶分子链较短,分子间作用力较弱,即使接缝厚度与高分子量明胶制备的产品相同,其机械强度可能较低,漏油风险相对较大。因此,在生产过程中需通过优化化胶时的加水量、压丸机冷鼓温度、喷体温度及压丸速度等工艺参数,将接缝厚度严格控制在可接受范围内,从而降低漏油风险。

## 4. 结论

本研究系统对比了不同型号与厂家的B型明胶在环孢素软胶囊中的性能表现。结果表明,嘉利达(辽源)明胶有限公司生产的RXL R2明胶制备的环孢素软胶囊在储存期间溶出曲线降低程度最小、乙醇含量最高、接缝厚度最薄。然而,通过优化和严格控制生产工艺参数,可将接缝厚度控制在可接受范围内,从而满足产品质量要求。在软胶囊产品开发过程中,应根据产品特性和实际需求选择明胶。但需注意,高分子量明胶可能导致产品在货架期内溶出性能下降,而低分子量明胶可能面临生产顺延性方面的挑战。通过明胶的合理选择和工艺优化,可以更好地满足软胶囊产品的质量与稳

定性要求,为其工业化生产提供参考依据。

### 参考文献:

- [1] 张强, 张纯刚, 程岚, 李瑾, 等. 软胶囊崩解迟缓问题及评测方法的研究进展[J]. 中南药学, 2022, 20(6): 1354-1358.
- [2] Gullapalli R P, Soft Gelatin Capsules (Softgels). Journal of Pharmaceutical Sciences, 2010, 99(10), 4107-4148.
- [3] PROMEYRAT A, DAUDIN J D, ASTRUC T, et al. Kinetics of protein physicochemical changes induced by heating in meat using mimetic models: (2) Effects of fibre type, peroxides and antioxidants[J]. Food Chem, 2013, 138(4): 2283-2290.
- [4] 崔迎, 苏宇, 凌宗涛, 等. 明胶胶囊中伯胺基含量测定研究与应用[J]. 中国药理学杂质(网络版), 2023, 21(4): 198-203.
- [5] 徐雅婷, 金孔语恬, 沈晨栋, 等. 明胶胶囊中醛基的测定研究与应用[J]. 中国药理学杂质(网络版), 2023, 21(5): 241-249.

### 作者简介:

毛万祥(1987-),男,山东省,汉族,药剂学专业硕士,丽珠集团丽珠制药厂,药学中级职称

通信作者: 钟贞(1989-),女,广西壮族自治区,汉族,工商管理学博士,丽珠集团丽珠制药厂,副主任药师

### 基金项目:

《2021年珠海市产学研合作项目》,项目编号: ZH22017001210021PWC