

氯沙坦钾氢氯噻嗪片体外药物释放关键影响因素的研究

付芳芳, 赵周明*, 朱军敏, 袁博, 谢文玉, 滕哲翊, 郭晓迪(浙江华海药业股份有限公司, 浙江 临海 317024)

摘要: 目的 研究影响氯沙坦钾氢氯噻嗪片体外药物释放的关键因素。方法 以 pH 值 3.5 缓冲液为溶出介质, 采用桨法+沉降篮(转速 $50\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$)测定体外溶出量。HPLC 色谱柱为 Kromasil 100-10 C₈, 流动相为 $0.01\text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 磷酸二氢钾溶液(pH 值 2.5)-乙腈(2:3), 检测波长 230 nm, 进样量 $20\text{ }\mu\text{L}$, 流速为 $2.3\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ 。结果 研究发现, 证实自研片和原研片在该介质中释放差异的主要原因系包衣粉中着色剂不同。进一步研究发现, 喹啉黄铝色淀本身的形态和性质在酸介质中有延缓药物释放的作用, 此外包衣粉中的水溶性聚合物羟丙纤维素与 pH 值 3.5 缓冲液的相互作用也是延缓药物释放的重要因素。结论 速释薄膜包衣粉中着色剂和水溶性聚合物实际上对药物的体外释放有直接的影响。

关键词: 氯沙坦钾氢氯噻嗪片; 区分性检测; 体外释放; 包衣组分

中图分类号: R944

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2022)18-2328-06

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2022.18.005

引用本文: 付芳芳, 赵周明, 朱军敏, 等. 氯沙坦钾氢氯噻嗪片体外药物释放关键影响因素的研究[J]. 中国现代应用药学, 2022, 39(18): 2328-2333.

Investigation on the Key Factors of Affecting *in Vitro* Release of Losartan Potassium and Hydrochlorothiazide Tablets

FU Fangfang, ZHAO Zhouming*, ZHU Junmin, YUAN Bo, XIE Wenyu, TENG Zheyi, GUO Xiaodi(Zhejiang Huahai Pharmaceutical Co., Ltd., Linhai 317024, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To investigate the key factors of affecting *in-vitro* release of losartan potassium and hydrochlorothiazide tablets. **METHODS** The *in vitro* dissolution of the products were determined by paddle+sinker(the stirring speed was $50\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$) in pH 3.5 buffer solution as dissolution medium. The HPLC method was adopted using Kromasil 100-10 C₈, with mobile phase of $0.01\text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ monobasic potassium phosphate solution(pH 2.5)-acetonitrile(2:3), detection wavelength of 230 nm, injection volume of $20\text{ }\mu\text{L}$, and flow rate of $2.3\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$. **RESULTS** It was found that the coloring agent in the coating powder for the tablets was the main reason for the difference in dissolution between the self-prepared formulation and reference listing drug. Through further investigation, it was found that the morphology and properties of aluminum lakes could delay drug release in acid medium. In addition, the interaction between aqueous polymer hydroxypropyl-cellulose and pH 3.5 buffer solution was also an important factor toward delaying the drug release. **CONCLUSION** The types of coloring agent and aqueous polymer in immediate-release coating powder actually can directly affect drug product release.

KEYWORDS: losartan potassium and hydrochlorothiazide tablets; discriminatory test; *in-vitro* release; coating components

氯沙坦钾氢氯噻嗪片属于即时释放复方降压药, 2个药物成分组合在一起, 能大幅提升降压效果, 并减少不良反应^[1-2], 对于治疗原发性高血压有较为理想的临床效果^[3]。主成分氯沙坦钾和氢氯噻嗪分别为生物药剂学分类体系 BCS I类、BCS III类, 即高溶高渗和高溶低渗类药物^[4]。在对药物片剂体外释放系统研究过程中, 发现氯沙坦钾氢氯噻嗪片原、自研产品在脱气水、 $0.1\text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 盐酸、pH 4.5 缓冲液、pH 6.8 缓冲液这 4 个介质中的溶出曲线相似, 氯沙坦钾/氢氯噻嗪的溶出相似因子 f_2 均 >50 。但在 pH 3.5 介质中, 不同批次自研片与原研片(reference listing drug, RLD)在药物的体外

释放却呈现出显著差异。无论在包衣的溶解还是在片芯的溶蚀过程中, 自研片 001 批均比 002 批快很多, 自研片 001 批与 RLD 的氯沙坦钾/氢氯噻嗪的溶出相似因子为 17.2/16.4, 而自研片 002 批与 RLD 的溶出相似因子为 70.0/94.1。

溶出曲线直观反映药物体外释放, 影响药物体外释放的因素有很多, 包括药物活性成分(active pharmaceutical ingredient, API)的溶解度、粒径、晶型, 制剂处方中的辅料种类、辅料型号、各辅料配比、包衣材料的种类、型号及包衣成分配比, 以及溶出介质的 pH 值、缓冲液种类等。本研究在观察现象的基础上针对导致不同批次的氯沙坦钾

作者简介: 付芳芳, 女, 工程师
huahai pharm.com

E-mail: fufangfang@huahai pharm.com

*通信作者: 赵周明, 男, 博士

E-mail: zhaozhouming@

氢氯噻嗪片溶出差异的原因做了进一步的探索和研究,以确保原、自研产品质量的一致性。

1 仪器与试药

1.1 仪器

X'Pert Pro X-射线粉末衍射仪(Panalytical); 2000S/2000MS 激光粒度分析仪(Malvern); 708-DS/850-DS 溶出仪(美国 Agilent); e2695/2489 高效液相色谱仪(美国 Waters); XS105DU 分析天平(瑞士 METTLER); EM30-PLUS 台式扫描电子显微镜(COXEM)。

1.2 试药

磷酸氢二钠(分析纯,批号:20200116)、柠檬酸(分析纯,批号:20200225)均购自杭州青辰化学试剂厂;氯沙坦钾氢氯噻嗪片(默沙东,批号:R033837;规格:50/12.5 mg);羟丙纤维素(hydroxypropyl-cellulose, HPC)+羟丙甲纤维素(hypromellose, HPMC)+喹啉黄铝色淀包衣粉(批号:20A22078-cn)、聚乙烯醇(polyvinyl-alcohol, PVA)+喹啉黄铝色淀包衣粉(批号:85G620004)、HPMC+喹啉黄铝色淀包衣粉(批号:03B120008)、HPC+喹啉黄铝色淀包衣粉(批号:85G620005)、不含喹啉黄铝色淀包衣粉(批号:20A620031-cn)、含喹啉黄铝色淀包衣粉(批号:20A22078)均购自上海卡乐康包衣技术有限公司;氯沙坦钾氢氯噻嗪自研片(浙江华海药业股份有限公司自制,规格:50/12.5 g)。

2 方法

2.1 参数

溶出参数:中国药典溶出第二法(桨法)+沉降篮,转速为 $50 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$,介质为 pH 3.5 缓冲液(用 $0.025 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 柠檬酸调节 $0.05 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 磷酸氢二钠溶液,使最终 pH 值为 3.5),介质体积为 900 mL,水浴温度为 $(37 \pm 0.5)^\circ\text{C}$,自动取样体积为 10 mL。

色谱参数:Kromasil 100-10 C_8 (4.6 mm $\times$ 250 mm, 10 μm),检测波长 230 nm,进样量 20 μL ,流速 $2.3 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$,柱温 35°C ,流动相为 $0.01 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 磷酸二氢钾溶液(用磷酸调 pH 值至 2.5)-乙腈(2:3)。

2.2 方法

氯沙坦钾氢氯噻嗪片 RLD、001 批、002 批样品信息见表 1,根据 001 批与 002 批的处方差异,从片芯处方和包衣处方 2 个方面研究并设计相关试验。

001 批和 002 批的片芯处方种类和比例完全一致,片芯的主要区别在于使用了不同工艺合成的

表 1 氯沙坦钾氢氯噻嗪片的样品信息

Tab. 1 Sample information of losartan potassium and hydrochlorothiazide tablets

项目	原研片	自研片 001 批	自研片 002 批
片芯	氯沙坦钾、氢氯噻嗪	氯沙坦钾(工艺I)、氢氯噻嗪	氯沙坦钾(工艺II)、氢氯噻嗪
处方	微晶纤维素、单水乳糖	微晶纤维素、单水乳糖	微晶纤维素、单水乳糖
	预胶化淀粉	预胶化淀粉	预胶化淀粉
	硬脂酸镁	硬脂酸镁、微粉硅胶	硬脂酸镁、微粉硅胶
包衣	羟丙基纤维素、羟丙甲纤维素、二氧化钛、喹啉黄铝色淀	羟丙基纤维素、羟丙甲纤维素、二氧化钛、喹啉黄铝色淀	羟丙基纤维素、羟丙甲纤维素、二氧化钛、黄氧化铁
处方	黄铝色淀 巴西棕榈蜡	-	-

氯沙坦钾。为考察不同 API 生产工艺对药物片剂在 pH 值 3.5 介质中的体外释放影响,采用固有溶出度分析法、X-射线粉末衍射法、激光散射法和溶出曲线检测,分别对 001 批和 002 批片剂中氯沙坦钾的固有溶出度、晶型、颗粒度及溶出曲线结果进行比较分析。

通过考察素片与包衣片的溶出曲线的区别,并设计含着色剂喹啉黄铝色淀和不含喹啉黄铝色淀 2 种包衣组分,研究包衣组分中喹啉黄铝色淀在 pH 3.5 介质中对药物片剂体外释放的影响。

采用含不同的水溶性聚合物 HPC、HPMC 和 PVA 作为包衣材料对同一批素片进行包衣,研究不同水溶性聚合物对氯沙坦钾氢氯噻嗪片在 pH 3.5 介质中的药物释放影响。

3 结果与讨论

3.1 不同生产工艺的氯沙坦钾对溶出的影响

001 批与 002 批片剂的主要差异为主成分氯沙坦钾合成工艺不同。粒径考察结果显示,2 批氯沙坦钾的粒径差异较小,结果见表 2。此外,001 批与 002 批所用的氯沙坦钾的晶型均为 Form I,不存在晶型差异。另一方面,根据 USP<1087>考察了这 2 个不同生产工艺的 API 的固有溶出度,但由于氯沙坦钾本身无法压制成非崩解片,未能得到相关的固有溶出数据。故采用不同合成工艺的 API 制备氯沙坦钾氢氯噻嗪素片(即未进行包衣),其处方组分比例及生产工艺均完全一致。2 批素片在 pH 3.5 介质的药物释放行为相似,氯沙坦钾/氢氯噻嗪的溶出相似因子 f_2 为 70.4/64.9,见图 1,说明氯沙坦钾的生产工艺并不是造成素片溶出显著差异的原因。氯沙坦钾氢氯噻嗪片所用的速释薄膜包衣片,主要用于提高产品外观,增强患者对产品的识别能力,为非功能性包衣。为排除不同生产工

艺的 API 与包衣粉之间的相互作用影响药物释放的可能,故再对其采用相同包衣粉进行包衣,检测结果见图 2,结果显示 2 个药物在 pH 3.5 介质的药物释放行为相似,氯沙坦钾/氢氯噻嗪溶出相似因子 f_2 为 60.5/61.6。

表 2 001 批和 002 批片剂中氯沙坦钾粒径信息

Tab. 2 Particle size information of losartan potassium of batches 001 and 002

自研片批号	$d(0.1)/\mu\text{m}$	$d(0.5)/\mu\text{m}$	$d(0.9)/\mu\text{m}$	$(d_{90}-d_{10})/d_{50}$
001 批	12	74	207	2.635
002 批	9	73	234	3.082

上述结果表明,氯沙坦钾的生产工艺差异不是导致药物片剂释放显著差异的关键因素。

3.2 针对包衣粉的研究

将 001 批、002 批和 RLD 3 批样品分别除去包衣,考察三者在 pH 值 3.5 介质中的溶出情况,001 批与 002 批相对于 RLD 的溶出相似因子 f_2 见表 3,溶出结果见图 3。

表 3 氯沙坦钾氢氯噻嗪片除去包衣后的 f_2 值

Tab. 3 f_2 value of losartan potassium and hydrochlorothiazide tablets after removing coating

不同片剂对比	氯沙坦钾 f_2 值	氢氯噻嗪 f_2 值
001 批片芯 vs 原研片片芯	51.5	51.0
002 批片芯 vs 原研片片芯	60.8	69.3

结果表明,氯沙坦钾氢氯噻嗪片 001 批、002 批和 RLD 3 个产品除去包衣后的溶出趋势基本一致,由此可推测 3 批样品的溶出的显著差异很可能是包衣粉所致。

对比这 3 个样品包衣粉的组分,其主要差异在于包衣色素的不同,001 批使用的着色剂为黄氧化铁,而 002 批和 RLD 使用的着色剂均为喹啉黄铝色淀。使用了喹啉黄铝色淀的 002 批和 RLD 的溶出情况相对一致,明显比 001 批的溶出速度慢,故推测在 pH 3.5 介质中,喹啉黄铝色淀可能是影响溶出的关键因素之一。

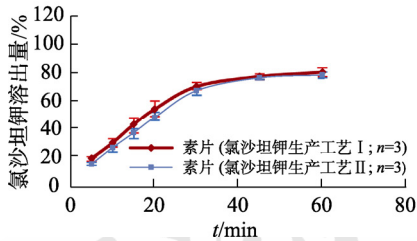


图 1 含有不同生产工艺的氯沙坦钾复方素片的溶出曲线

Fig. 1 Dissolution curves of uncoated compound tablets with losartan potassium of different process

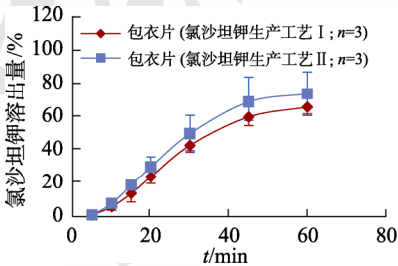


图 2 含有不同生产工艺氯沙坦钾和相同包衣的复方片剂的溶出曲线

Fig. 2 Dissolution curves of coated compound tablets with losartan potassium of different process and the same coating

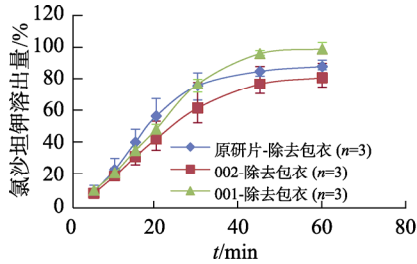
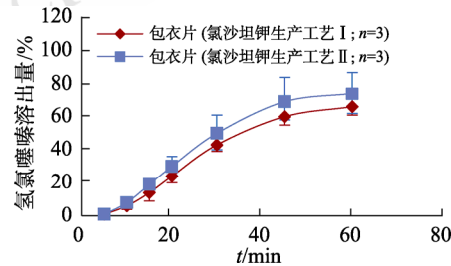
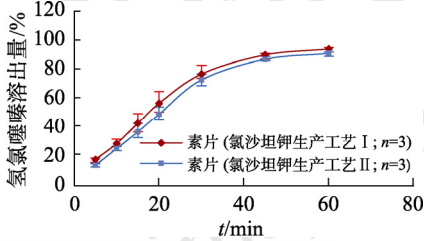
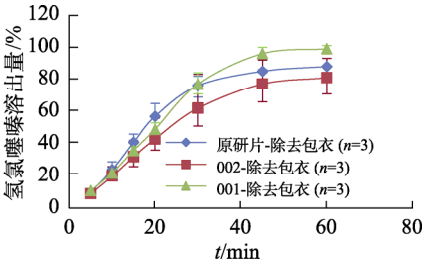


图 3 氯沙坦钾氢氯噻嗪片除去包衣后溶出曲线(pH 3.5 介质)

Fig. 3 Dissolution curves of losartan potassium and hydrochlorothiazide tablets after removing coating(pH 3.5 medium)



为进一步确定喹啉黄铝色淀是影响溶出的关键因素,采用含喹啉黄铝色淀和不含喹啉黄铝色淀的包衣粉分别对相同的片芯进行薄膜包衣,考察其在 pH 3.5 介质中的溶出情况,并将其与原研片进行比较,检测结果见图 4。含喹啉黄铝色淀的包衣粉的溶出情况与 RLD 类似,由此证实包衣粉中的喹啉黄铝色淀是影响片剂在 pH 值 3.5 介质中溶出快慢的重要影响因素。

002 批和 RLD 包衣粉中所用的喹啉黄铝色淀是一种常用的有机色淀,通过将水溶性的喹啉黄部分吸附到氢氧化铝基质中,形成不溶于水的复合物^[5]。而 001 批包衣粉中的着色剂是一种无机染料黄氧化铁,通过沉淀反应制备而成。

Maul 等^[6]报道过由于颜料和不溶性填料的掺入,薄膜涂层的渗透性和药物释放可能受到不同程度的影响,这取决于着色剂颗粒的体积浓度、大小和形态分布以及它们的化学组成和表面电荷;而球状颜料(二氧化钛)或针状颜料(红氧化铁)表面的亲水性能形成毛细通道,对药物释放起到一定的辅助作用。经扫描电子显微镜放大 5 000 倍观察,001 批包衣粉中所用的黄氧化铁为针状结构,见图 5,对药物的释放没有屏障作用。而喹啉黄铝色淀呈不规则状分布,见图 6,且在其制备过

程中,亲水的氢氧化铝基质吸附了大量的喹啉黄色淀,使其亲水能力大幅下降,不易产生药物释放的毛细通道。

另外, Nyamweya 等^[7]在研究铝色淀对溶出释放的影响时,观察到铝色淀最佳 pH 稳定范围为 4~7,将片剂放入低 pH 值溶出介质下色淀底物会发生解离^[8-9]。包衣粉中大量的水溶性聚合物在液体溶液中,为保持系统的电中性,在其表面会形成双层电子,即斯特恩双层电子结构,呈稳定胶体分散体系^[10]。但包衣粉中喹啉黄铝色淀基底在 pH 3.5 介质溶解,释放电解质,从而导致水溶性聚合物分散体系不稳定^[6],出现了聚集沉降,并附着在片剂表面,从而直接影响了药物释放通道,进而减缓了片剂的溶出情况。而无机染料黄氧化铁则不受 pH 值影响,没有减缓药物释放的作用。0.1 mol·L⁻¹ 盐酸介质的 pH 值相较于 pH 3.5 介质更低,由于主成分在该介质中几乎不溶,药物释放主要受限于溶解度,即使包衣崩解时限不同,001 批、002 批与 RLD 在 0.1 mol·L⁻¹ 盐酸介质中也呈现相似的溶出曲线。

3.3 对薄膜包衣中水溶性聚合物的研究

药物的释放调节机制主要由 2 个连续的阶段组成。第 1 阶段是界面反应,水溶性物质从固相

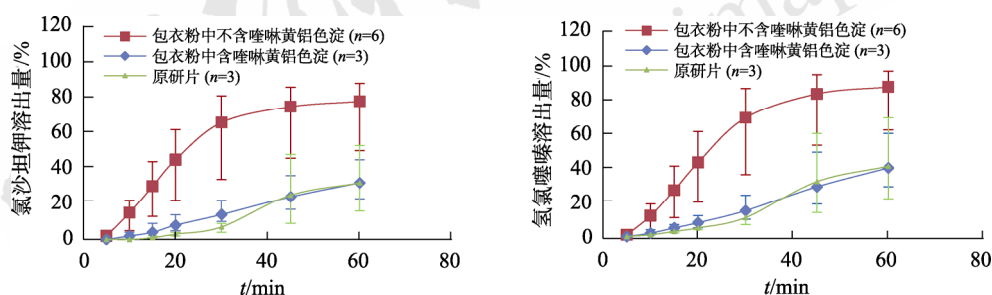


图 4 喹啉黄铝色淀对氯沙坦钾氢氯噻嗪片溶出曲线影响(pH 3.5 介质)

Fig. 4 Effect of quinine aluminum lakes on dissolution curves of losartan potassium and hydrochlorothiazide tablets(pH 3.5 medium)

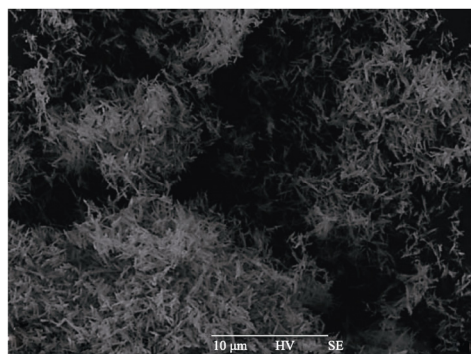


图 5 黄氧化铁形态分布图

Fig. 5 Morphology distribution of yellow iron oxides

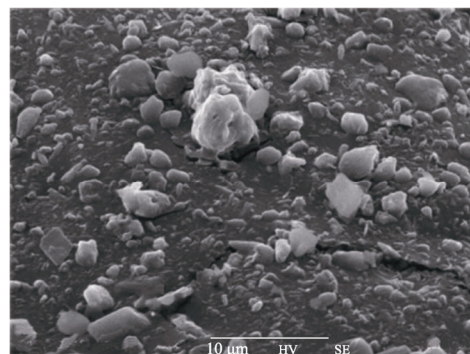


图 6 喹啉黄铝色淀形态分布

Fig. 6 Morphology distribution of quinine aluminum lakes

中溶解,第2阶段是水溶性物质在扩散或对流的作用下从药品中迁移^[11],从而实现药物的最终释放。包衣片中包衣的作用往往体现在第1阶段,采用不同的聚合物作为包衣材料来可以实现药物的不同释放机制^[12]。即时释放药物的包衣材料往往是水溶性包衣材料,能在介质中溶解或崩散,包衣材料的水溶性聚合物选择往往直接影响包衣膜的溶解或剥落的时长。经上述研究,确定了喹啉黄铝色淀是影响氯沙坦钾氢氯噻嗪片溶出的关键因素,但同时也注意到喹啉黄铝色淀在整个包衣粉中占比很低,至于占包衣成分组最大的水溶性聚合物是否也影响药物片剂的释放,笔者对此进行了进一步的研究和探讨。

通过使用不同的水溶性聚合物 HPC、HPMC 和 PVA 作为包衣材料分别对同一批素片进行包衣,研究不同水溶性聚合物对氯沙坦钾氢氯噻嗪片在 pH 3.5 介质中的药物释放影响。各溶出曲线相对于 RLD 的 f_2 值见表 4,溶出曲线图见图 7。

表 4 氯沙坦钾氢氯噻嗪片 f_2 值

Tab. 4 f_2 value of losartan potassium and hydrochlorothiazide tablets

不同包衣组成与原研片对比	氢氯噻嗪 f_2 值	氯沙坦钾 f_2 值
PVA+喹啉黄铝色淀 vs 原研片	20	20
HPMC+喹啉黄铝色淀 vs 原研片	35	37
HPC+喹啉黄铝色淀 vs 原研片	77	69

HPMC、HPC、PVA 三者均在水中有良好的溶解度,但综合以上数据来看,包衣膜聚合物减缓药物释放的效果为 HPC>HPMC>PVA,针对该情况进行分析。HPC 与 PVA、HPMC 相比,其主要特性如下^[13-16]。

①HPC 的水溶液在 pH 值 6.0~8.0 非常稳定,在低 pH 值时因产生酸水解而发生链断裂。

②HPC 和无机盐的相容性根据盐的种类、浓

度的变化而变化;HPC 与高浓度的其他溶解性物质不相混溶,见表 5。

③HPC 具有亲脂-亲水平衡性质(即溶解度上的双亲性)^[17],在其他高浓度可溶性物质的存在下其盐析作用增强。

表 5 在水溶液中羟丙纤维素与无机盐的相容性^[10]

Tab. 5 Compatibility of hydroxypropyl cellulose with inorganic salts in aqueous solutions^[10]

盐类	盐的浓度/%						
	2	3	5	7	10	30	50
硫酸铝	S	S	I	I	I	I	I
硝酸铵	S	S	S	S	S	I	I
硫酸铵	S	S	I	I	I	I	I
氯化钙	S	S	S	S	S	T	I
重铬酸	S	S	S	S	S	S	S
磷酸氢二钠	S	S	I	I	I	I	I
三氯化铁	S	S	S	S	S	I	I
亚铁氰化钾	S	S	S	S	I	I	I
硝酸银	S	S	S	S	S	S	T
醋酸钠	S	S	S	S	I	I	I
碳酸钠	S	S	I	I	I	I	I
氯化钠	S	S	I	I	I	I	I
硝酸钠	S	S	I	I	I	I	I
硫酸钠	S	S	I	I	I	I	I
亚硫酸钠	S	S	I	I	I	I	I
硫代硫酸钠	T	T	T	I	I	I	I

注: S—全溶; T—白色浑浊; I—不溶。

Note: S—total solution; T—white turbidity; I—insoluble.

根据特性①,在 pH 值 3.5 介质中, HPC 会发生水解反应,造成 HPC 的胶体分散体系不稳定,导致胶体聚集沉降,附着在片剂表面,影响药物释放。

根据特性②和特性③, pH 3.5 介质中含有磷酸氢二钠,浓度的增高会降低 HPC 的溶解,再加上喹啉黄铝色淀溶解产生的电解质不断与 HPC 争夺溶液中的水分子,导致其水合能力下降,这 2 个因素在一定程度上导致 HPC 在 pH 3.5 介质中不相混溶的情况。

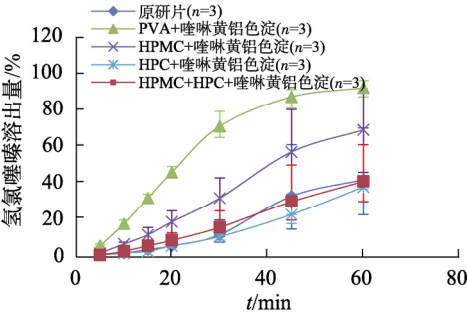
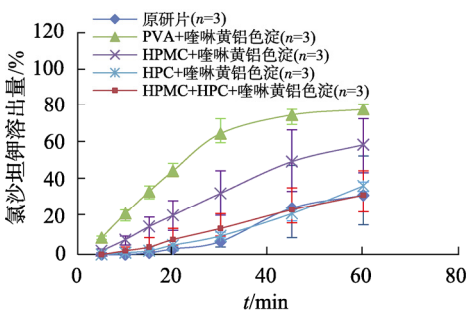


图 7 采用不同水溶性聚合物包衣粉的氯沙坦钾氢氯噻嗪片的溶出曲线

Fig. 7 Dissolution curves of losartan potassium hydrochlorothiazide tablets with coating containing different aqueous polymer

综合 HPC 以上物理化学性质, 在 pH 3.5 介质中, HPC 会有一定沉淀, 从而导致薄膜包衣变成有孔包衣的速度减缓, 进而影响药物的释放。

速释薄膜包衣对药物释放的影响, 与包衣组分、工艺参数等方面相关^[12,18-20]。在氯沙坦钾氢氯噻嗪片中, 包衣粉中的色素与水溶性聚合物是影响药物释放的关键因素。

4 小结

在仿制药开发中, 区分性介质常用于衡量仿制药和原研制剂差异, 进而控制仿制药的质量^[21]。而 pH 3.5 介质就是氯沙坦钾氢氯噻嗪片的区分性介质, 用于分析自研药和原研药在处方及工艺上的差异, 用于保证自研药与原研药质量上的一致性。通过对氯沙坦钾氢氯噻嗪片的 API、处方工艺、素片等多方面调查, 证实原自研片在 pH 3.5 介质的释放差异主要是包衣粉中着色剂的不同。通过进一步研究发现, 喹啉黄铝色淀的本身的形态和性质使其在酸介质中有延缓药物释放的作用, 此外包衣粉中的水溶性聚合物 HPC 与 pH 3.5 缓冲液的相互作用也是影响药物释放的重要因素。研究表明, 该片剂中水溶性包衣粉组分对药物的溶出释放有直接显著的影响。

REFERENCES

- [1] UCHIWA H, KAI H, IWAMOTO Y, et al. Losartan/hydrochlorothiazide combination is safe and effective for morning hypertension in very-elderly patients[J]. Clin Exp Hypertens, 2018, 40(3): 267-273.
- [2] TSYGANKOVA O V, TROSHINA M S, LATYNTSEVA L D. Hypertension treatment in elderly patients in 2019: Well-known, hot-topics and surprises[J]. Rossiiskii Zhurnal Geriatricheskoi Meditsiny, 2020(1): 64-73.
- [3] 贺永辉. 氯沙坦钾氢氯噻嗪片治疗老年原发性高血压的临床效果[J]. 现代诊断与治疗, 2020, 31(16): 2587-2589.
- [4] Platform NICHHD. Intra-agency Agreement Between the Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health Development(NICHHD) and the U.S. Food and Drug Administration(FDA)[EB/OL]. (2011). <http://www.nichd.nih.gov/research/supported/bpca/historical-initiatives>.
- [5] WOU L L, MULLEY B A. Microstructure of aluminum hydroxides and the formation of aluminum dye lakes[J]. J Pharm Sci, 1984, 73(12): 1738-1744.
- [6] MAUL K A, SCHMIDT P C. Influence of different-shaped pigments on bisacodyl release from Eudragit L 30 D[J]. Int J Pharm, 1995, 118(1): 103-112.
- [7] NYAMWEYA N, MEHTA K A, HOAG S W.

- Characterization of the interactions between polymethacrylate- based aqueous polymeric dispersions and aluminum lakes[J]. J Pharm Sci, 2001, 90(12): 1937-1947.
- [8] FELTON L A. Aqueous Polymeric Coatings for Pharmaceutical Dosage Forms[M]//Aqueous Polymeric Coatings for Pharmaceutical Dosage Forms. CRC Press, 2016.
- [9] DESAI A, PECK G E, LOVELL J E, et al. The effect of aluminum hydroxide dissolution on the bleeding of aluminum lake dyes[J]. Pharm Res, 1993, 10(10): 1458-1460.
- [10] SKALSKY B, PETEREIT H U. Chemistry and application properties of polymethacrylate systems[M]//Aqueous Polymeric Coatings for Pharmaceutical Dosage Forms. CRC Press, 2008: 257-298.
- [11] PAARAKH M P, JOSE P A, SETTY C M, et al. Release kinetics-concepts and applications[J]. Int J Pharm Res Technol, 2019, 8(1): 12-20.
- [12] SEO K S, BAJRACHARYA R, LEE S H, et al. Pharmaceutical application of tablet film coating[J]. Pharmaceutics, 2020, 12(9): 853.
- [13] CHEN L, YANG G B, CHU X Y, et al. Polymer distribution and mechanism conversion in multiple media of phase-separated controlled-release film-coating[J]. Pharmaceutics, 2019, 11(2): 80.
- [14] ROWE R C, SHESKEY P, QUINN M. Handbook of pharmaceutical excipients[M]//Libros Digitales-Pharmaceutical Press, 2009.
- [15] MARRIOTT P H, JOHN E G. Influence of electrolytes on the hydration of methylcellulose in solution[J]. J Pharm Pharmacol, 1973, 25(8): 633-639.
- [16] JOHNSON J L, HOLINEJ J, WILLIAMS M D. Influence of ionic strength on matrix integrity and drug release from hydroxypropyl cellulose compacts[J]. Int J Pharm, 1993, 90(2): 151-159.
- [17] TALIK P, MOSKAL P, PRONIEWICZ L M, et al. The Raman spectroscopy approach to the study of Water-Polymer interactions in hydrated hydroxypropyl cellulose (HPC)[J]. J Mol Struct, 2020(1210): 128062.
- [18] PORTER S C. Coating of pharmaceutical dosage forms[M]//Remington. Amsterdam: Elsevier, 2021: 551-564.
- [19] GHADERMAZI R, HAMDIPOUR S, SADEGHI K, et al. Effect of various additives on the properties of the films and coatings derived from hydroxypropyl methylcellulose-A review[J]. Food Sci Nutr, 2019, 7(11): 3363-3377.
- [20] MING L S, ZHU L, LI Z, et al. Quality assessment of film coating tablet samples using confocal laser scanning microscopy imaging and near infrared spectroscopy[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2021, 38(11): 1281-1288.
- [21] MEI M, ZHANG M, LI Y, et al. Similarity evaluation of dissolution curves of simvastatin tablets and study on dissolution method with discriminatory power[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2018, 35(6): 816-819.

收稿日期: 2021-11-09

(本文责编: 李艳芳)