

非洛地平-美托洛尔缓释片处方优化及体外释放一致性评价

李艳萍¹, 张晓菲^{2*} [1. 馆陶县人民医院, 河北 邯郸 057750; 2. 青岛市中医医院(青岛市海慈医院), 山东 青岛 266033]

摘要: 目的 优化非洛地平-美托洛尔缓释片的处方, 并评价其与市售制剂体外释放的一致性。方法 采用 HPLC 测定非洛地平-美托洛尔缓释片中非洛地平及美托洛尔的释放度; 以体外释放度为评价指标, 重点考察了固体分散体、微丸以及片芯中关键处方因素对非洛地平/美托洛尔释放行为的影响, 进一步优化处方。结果 微丸组成、微丸粒径、微丸衣膜中致孔剂用量、微丸增重以及片芯中阻滞剂用量均影响药物释放; 处方优化后自制的非洛地平-美托洛尔缓释片与市售制剂在 0.3% SDS 水溶液、含 0.3% SDS 的 pH 4.0 的柠檬酸缓冲液、含 0.3% SDS 的 pH 6.8 的磷酸盐缓冲液、含 0.3% SDS 的 0.1 mol·L⁻¹ HCl 中的体外释放行为一致。结论 自制非洛地平-美托洛尔缓释片与市售制剂的体外释放行为一致。

关键词: 非洛地平; 美托洛尔; 缓释片; 处方优化; 体外释放; 一致性评价

中图分类号: R943

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2023)06-0777-06

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.20220918

引用本文: 李艳萍, 张晓菲. 非洛地平-美托洛尔缓释片处方优化及体外释放一致性评价[J]. 中国现代应用药学, 2023, 40(6): 777-782.

Formulation Optimization and Consistency Evaluation of *In Vitro* Release for Felodipine-metoprolol Sustained-release Tablets

LI Yanping¹, ZHANG Xiaofei^{2*} [1. Guantao People's Hospital, Handan 057750, China; 2. Qingdao Hospital of Traditional Chinese Medicine(Qingdao Hiser Hospital), Qingdao 266033, China]

ABSTRACT: OBJECTIVE To optimize the formulation of felodipine-metoprolol sustained-release tablets and evaluate the consistency of their release *in vitro* with commercially available preparations. **METHODS** The release of felodipine and metoprolol was analyzed by HPLC. The influences of crucial factors of solid dispersion, pellets, and tablets on the release of felodipine and metoprolol were investigated and thereby the formulation was optimized. **RESULTS** The components of pellets, particle size of pellets, amount of porogenic agent in pellet membrane, weight gain of pellets, and amount of retarding agent significantly influenced the *in vitro* release of felodipine or metoprolol. The release of felodipine and metoprolol from self-made felodipine-metoprolol sustained-release tablets in 0.3% SDS solution, pH 4.0 citrate buffer solution containing 0.3% SDS, pH 6.8 phosphate buffered saline containing 0.3% SDS, and 0.1 μmol·L⁻¹ HCl containing 0.3% SDS was conformed with that from commercial felodipine-metoprolol sustained-release tablets. **CONCLUSION** The self-made felodipine-metoprolol sustained-release tablets has the consistent release behaviour with the commercial ones.

KEYWORDS: felodipine; metoprolol succinate; sustained-release tablets; formulation optimization; *in vitro* release; consistency evaluation

高血压是最常见的慢性病, 也是心脑血管疾病最主要的危险因素。然而其发病机制不明确, 影响因素复杂。联合应用不同作用机制的抗高血压药物不仅可以明显提高血压控制率, 而且可以显著降低单药用量, 降低不良反应^[1]。其中, 非洛地平与美托洛尔降压机制互补, 二者联用已成为临床治疗高血压重要的联合用药方案之一^[2-5]。然而, 目前国内仅有非洛地平和美托洛尔的单方片剂, 患者服用极为不便。瑞典阿斯利康制药公司开发了非洛地平-美托洛尔缓释片 Logimax[®], 其已成为国外治疗高血压的一线药物, 但该药尚未进

入中国市场。

为改善中国高血压患者用药顺应性^[6], 降低单方联用的不良反应, 本研究制备非洛地平-美托洛尔缓释片, 考察关键处方因素对药物释放的影响, 并与市售非洛地平-美托洛尔缓释片 Logimax[®]进行体外释放的对比研究。

1 材料与方法

1.1 材料

非洛地平(浙江苏泊尔制药有限公司, 批号: 20100603); 琥珀酸美托洛尔(珠海双博杰生物科技有限公司, 批号: HS-201506); 非洛地平对照品(中

作者简介: 李艳萍, 女, 主管药师
xiaofei198913@163.com

E-mail: 787821626@qq.com

*通信作者: 张晓菲, 女, 硕士, 主管药师

E-mail:

国食品药品检定研究院,批号:100717-201403;纯度:100%);美托洛尔对照品(QCC·USA,批号:25-OTC-16-26;纯度:100%);市售非洛地平-美托洛尔缓释片(阿斯利康制药有限公司,批号:60004066,60011803);聚乙二醇4000、6000(PEG4000、PEG6000,南京威尔化工);乙基纤维素(深圳优普惠);羟丙甲基纤维素K4M、E5(HPMC,北京凤礼精求);十二烷基硫酸钠(SDS,北京凤礼精求);甲醇、乙腈均为色谱纯(J.T.Baker);其他试剂均为分析纯。

FLP-1.5 流化造粒包衣干燥机(常州市佳发制粒干燥设备有限公司);WL-300 离心式制丸机(重庆市科旭制药机械设备制造有限公司);ZP-5 旋转式压片机(上海天和制药机械有限公司);D-800LS 智能药物溶出仪(天津大学无线电厂);Agilent 1200 高效液相色谱仪(美国 Agilent 公司)。

1.2 非洛地平-美托洛尔缓释片的制备与体外释放评价

1.2.1 非洛地平-美托洛尔缓释片的制备 称取 30 mg PEG6000,加热至 75~85 °C 使 PEG6000 熔融,加入 30 mg 非洛地平,搅拌,溶解药物后,继续搅拌 15 min,立即冷却,然后置于真空干燥箱中干燥 24 h,取出粉碎,过 80 目筛,得非洛地平固体分散体。

称取不同比例的美托洛尔和二氧化硅,混匀,制软材,过 45 目制粒,颗粒滚圆后干燥,然后进行流化床包衣,干燥 3~5 min 后,取出称重,计算微丸包衣增重,40 °C 老化 8~12 h,取出,得美托洛尔微丸^[7-8]。

称取非洛地平固体分散体(相当于非洛地平 5 mg)和处方中其他辅料过 60 目筛混合,另称取美托洛尔微丸(相当于美托洛尔 50 mg),加入上述混粉中,过筛混合,制软材,制粒,40~42 °C 烘箱干燥 6~8 h 后,加入硬脂酰富马酸钠,整粒混匀,压片,即得非洛地平-美托洛尔缓释片。

1.2.2 释放度测定 取本品,照溶出度与释放度测定法(中国药典,通则 0931 第一法)测定。释放介质为 0.3% SDS 溶液 500 mL,转速 100 r·min⁻¹,介质温度为(37.0±0.5) °C。分别于 1, 2, 4, 8, 12, 16, 24 h 取样 5 mL,以 0.45 μm 微孔滤膜过滤,并及时补充等体积同温释放介质,取续滤液 20 μL 进样,照高效液相色谱法(中国药典 2020 年版通则 0512)测定释放度,并计算累积释放百分率。HPLC

色谱条件:Agilent Eclipse C₁₈(4.6 mm×250 mm, 5 μm)色谱柱,流动相为 SDS 水溶液(取 SDS 2.88 g,磷酸 1.96 g,加水溶解并稀释到 1 000 mL)-乙腈(40:60),流速为 1.0 mL·min⁻¹,检测波长 254 nm^[6],进样量 20 μL^[9]。

为保证数据的可靠性,对该检测方法进行了系统的方法学验证。

1.2.3 非洛地平-美托洛尔缓释片的处方筛选 因本品制备工艺复杂,影响药物释放速率的因素繁多,本研究重点考察了非洛地平固体分散体、美托洛尔微丸及缓释片片芯制备过程中涉及的关键组成及其用量对非洛地平/美托洛尔释放速率的影响。

1.2.3.1 固体分散体组成及用量对非洛地平释放度的影响 由于非洛地平属于难溶性药物,为避免释放速率过慢及释放不完全等问题,本研究采用固体分散技术对非洛地平进行增溶。在前期研究工作中确定了固体分散基质为 PEG,并重点考察了 PEG 型号及其用量以及固体分散体粒径对非洛地平释放度的影响。

1.2.3.2 美托洛尔丸芯组成及其用量对美托洛尔释放度的影响 琥珀酸美托洛尔易溶于水,为此拟通过将其制备成微丸后包衣控制其释放速率。本研究重点考察了美托洛尔微丸丸芯种类及其用量、丸芯粒径、衣膜中致孔剂用量以及包衣增重等关键因素对美托洛尔释放度的影响。

1.2.3.3 片芯中组成对非洛地平及美托洛尔释放度的影响 分别获得非洛地平固体分散体与美托洛尔微丸后,需要将二者共同压制成片,获得最终的非洛地平-美托洛尔缓释片,因此片剂中的辅料组成可能影响非洛地平及美托洛尔的释放。本研究重点考察了黏合剂种类、黏合剂用量以及阻滞剂的用量对非洛地平和美托洛尔释放的影响。

1.2.4 自制样品与原研制剂的释放度对比研究 为评价自制样品与市售对照制剂体外释放行为的一致性,本研究在处方优化的基础上连续制备了 3 批样品,考察了自制样品与原研制剂的释放度,同时分别以含 0.3% SDS 的 0.1 mol·L⁻¹ HCl 溶液、pH 4.0 柠檬酸缓冲溶液以及 pH 6.8 磷酸盐缓冲液为释放介质,考察了不同释放介质中两者的释放行为。

2 结果

2.1 释放度检测方法的验证

方法学研究结果显示,该方法的系统适用性

良好,空白溶剂及空白辅料不干扰非洛地平及美托洛尔的检测,非洛地平在 $0.10\sim 12.01\ \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 、美托洛尔在 $1.00\sim 120.04\ \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 内峰面积与浓度线性关系良好(相关系数 r 均 $>0.999\ 5$);非洛地平和美托洛尔的检出限分别为 $0.4\ \text{ng}$ 和 $4\ \text{ng}$;定量限分别为 $1.2\ \text{ng}$ 和 $12\ \text{ng}$;回收率及精密度均符合要求;方法耐用性良好,且非洛地平及美托洛尔溶液在 $37\ ^\circ\text{C}$ 条件下放置 $36\ \text{h}$ 稳定。说明该方法可以用于非洛地平及美托洛尔释放度的检测。

2.2 处方因素对药物释放度的影响

2.2.1 固体分散体基质及其用量对非洛地平释放度的影响

重点考察固体分散体基质 PEG 型号及用量对非洛地平释放度的影响,结果见图 1。以相似因子 f_2 作为评价指标,考察释药差异。 $f_2=50\times\lg[1+1/n\sum W_t(R_t-T_t)^2-1/2\times 100]$,其中 R_t 和 T_t 分别是 2 个样品在 t 时的累积释放率; n 是取样点的个数; W_t 是根据实际需要选择的权重系数(本实验中 $W_t=1.0$)。分析各释放曲线间的相似因子 f_2 ^[10-11],结果显示 f_2 均 >50 ,说明 PEG 型号及其用量不影响非洛地平的释放。但 PEG6000 熔点更高,更利于加速条件下的稳定性,因此拟选择 PEG6000 作为固体分散体基质,结合固体分散体制备成片剂后的性质,选择 PEG6000 用量为 $35\ \text{mg}$ 。

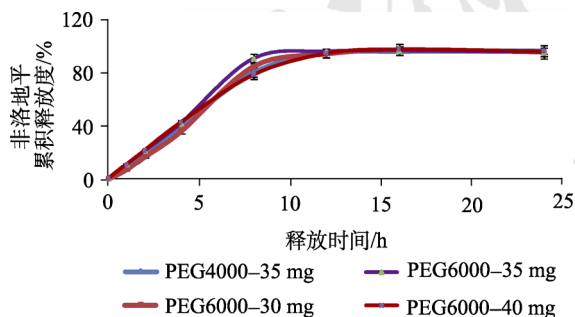


图 1 固体分散体基质及其用量对非洛地平释放度的影响
Fig. 1 Effect of solid dispersion matrix and dosage on the release of felodipine

2.2.2 固体分散体粒径的影响

获得固体分散体后尚需要粉碎处理,然后再与其他辅料混合压片,故粉碎后固体分散体的粒径可能会影响非洛地平的释放。为此,将粉碎后的固体分散体筛分为 <100 目、 $80\sim 100$ 目以及 $60\sim 80$ 目 3 种粒径范围的颗粒,并重点考察了固体分散体粒径对非洛地平释放的影响,结果见图 2。对以上释放曲线进行相似因子分析,结果显示各释放曲线之间的相似因子 f_2 均 >50 ,说明固体分散体粒径对非洛地平的释放无影

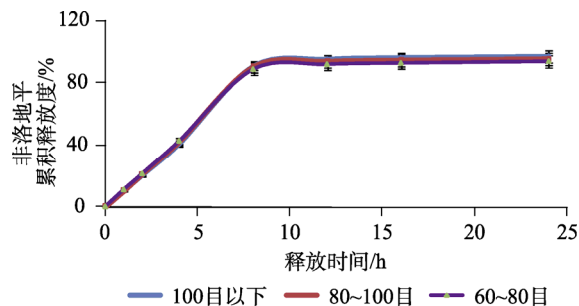


图 2 固体分散体粒径对非洛地平释放度的影响
Fig. 2 Effect of solid dispersion particle size on the release of felodipine

响。但过 100 目操作困难且费时,为提高效率的同时尽量保证混合的均匀性,本研究选择将非洛地平固体分散体粉碎后过 80 目。

2.2.3 丸芯材料种类的筛选

选择二氧化硅及乳糖作为微丸丸芯材料,并考察了丸芯材料种类及丸芯与美托洛尔比例对美托洛尔释放度的影响,结果见图 3。相似因子分析结果显示,分别采用二氧化硅及乳糖为丸芯材料时释放曲线间的相似因子为 43.57,说明丸芯材料种类对释放影响较大,且以二氧化硅为丸芯材料时美托洛尔释放更为完全,因此选择二氧化硅作为丸芯材料。二氧化硅-美托洛尔比例不同时各释放曲线间 f_2 均 >50 ,说明美托洛尔-二氧化硅的比例不影响美托洛尔的释放。参考文献报道,结合丸芯外观,选择美托洛尔-二氧化硅比例为 75 : 25。

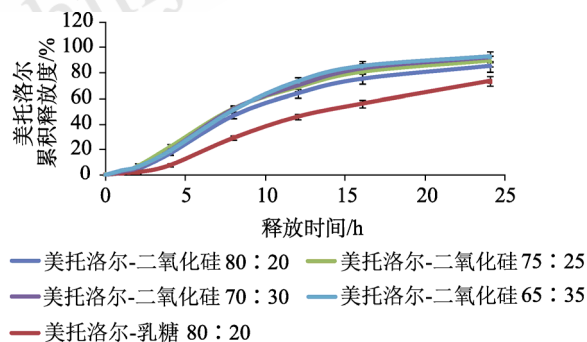


图 3 丸芯材料种类对美托洛尔释放度的影响
Fig. 3 Effect of the components of pellets on the release of metoprolol succinate

2.2.4 微丸粒径的选择

微丸粒径可直接影响药物的扩散距离以及表面积,故极有可能影响美托洛尔的释放行为。为此,本研究通过筛分得到不同粒径的微丸,并考察了微丸粒径对美托洛尔释放行为的影响,结果见图 4。相似因子分析结果显示,各释放曲线间的 f_2 均 <50 ,说明微丸粒径大小可显著影响美托洛尔的释放速率,且微丸粒径越

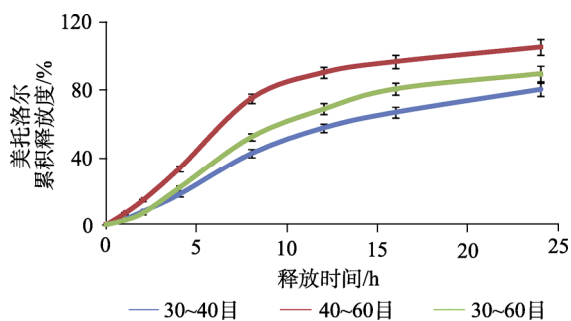


图4 微丸粒径对美托洛尔释放度的影响

Fig. 4 Effect of particle size of pellets on the release of metoprolol succinate

大,美托洛尔释放速率越小,可能与药物扩散距离越长有关;同时在相同包衣增重的情况下,微丸越大,其表面积越小,所包衣膜厚度越大,可进一步降低药物释放速率。但将微丸粒径控制在30~60目时,释放曲线更接近参比制剂,且含量均匀度更好,因此,拟将微丸粒径控制在30~60目。

2.2.5 致孔剂用量的选择 微丸表面的控释衣膜是控制琥珀酸美托洛尔释放速度的主要手段,而衣膜中的致孔剂则是调节美托洛尔释放速率的最主要的因素。选择 PEG4000 作为致孔剂,并考察其用量对美托洛尔释放的影响,结果见图5。分析结果显示,当致孔剂用量为0.3%与0.5%,释放曲线之间的 f_2 为39.35;0.4%与0.5%时,释放曲线之间的 f_2 为42.46,均 <50 。说明致孔剂用量可显著影响美托洛尔的释放速率,且随着致孔剂用量的增加,美托洛尔的释放速率增加。当致孔剂用量为0.5%时,前期突释较为明显,与参比制剂差距较大,故选择 PEG4000 用量为0.4%。

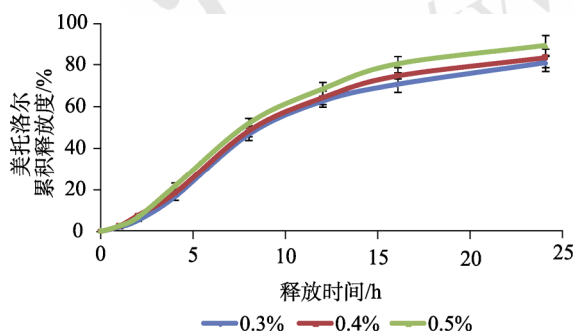


图5 致孔剂用量对美托洛尔释放度的影响

Fig. 5 Effect of amount of porogenic agent in pellet membrane on the release of metoprolol succinate

2.2.6 微丸包衣增重对美托洛尔释放行为的影响 微丸的包衣增重直接决定了衣膜厚度,进而影响着丸内药物的释放速度。本研究考察包衣增重对美托洛尔释放速率的影响,结果见图6。结果显示,

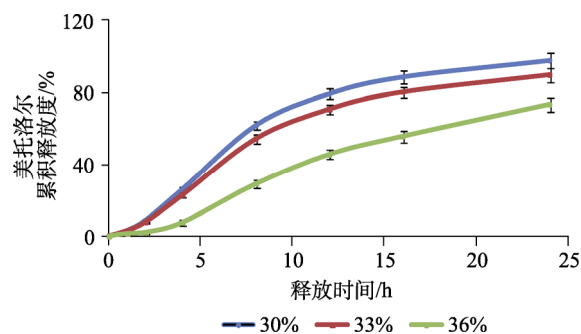


图6 微丸包衣增重对美托洛尔释放度的影响

Fig. 6 Effect of pellet coating on the release of metoprolol succinate

当衣膜增重分别为30%与36%,释放曲线之间的 f_2 为30.44;33%与36%时,释放曲线之间的 f_2 为36.76,均 <50 。说明微丸衣膜增重可显著影响美托洛尔的释放速率,且随着衣膜增重的增加,美托洛尔的释放速率减慢。但当衣膜增重在30%~33%时,衣膜增重对美托洛尔的释放无显著影响。为保证美托洛尔释放曲线与市售制剂一致,同时保证制定参数的可行性,得微丸包衣增重控制在30%~33%。

2.2.7 黏合剂种类对药物释放行为的影响 在常用的片剂辅料中,黏合剂因具有一定的黏度,极有可能影响药物的释放行为。选择 HPC、PVP-K30 及 HPMC E5 作为黏合剂,考察了黏合剂种类对制备过程及药物释放的影响,结果见图7。经分析发现,采用不同黏合剂所得到的非洛地平及美托洛尔释放曲线之间 f_2 均 >50 ,说明黏合剂种类不影响2种药物的释放。但在片剂制备过程中发现,使用 HPC 及 PVP-K30 作黏合剂黏性不够,颗粒易散,采用 HPMC E5 作为黏合剂制备的粒子硬度优于另外2种。经综合考虑,拟选择 HPMC E5 作为黏合剂。

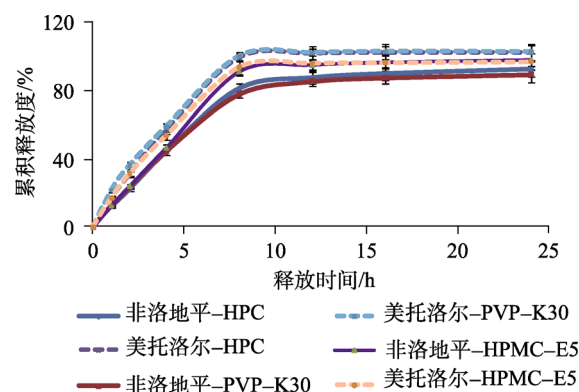


图7 黏合剂种类对非洛地平和美托洛尔释放度的影响

Fig. 7 Effect of adhesive type on the release of felodipine and metoprolol succinate

2.2.8 黏合剂浓度对药物释放行为的影响 在确定黏合剂类型后,进一步考察了黏合剂浓度对制粒及药物释放的影响,结果见图 8。经分析发现,采用不同浓度的黏合剂所得到的非洛地平及美托洛尔释放曲线之间的 f_2 均 >50 ,说明黏合剂浓度对 2 种药物的释放均无显著影响。结合黏合剂浓度对所制颗粒、片芯的影响,选用黏合剂浓度为 1.5%。

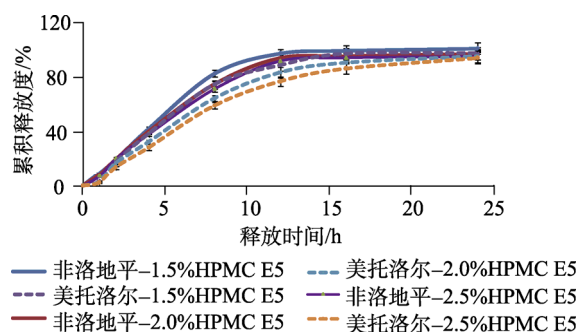


图 8 黏合剂浓度对非洛地平和美托洛尔释放度的影响
Fig. 8 Effect of adhesive concentration on the release of felodipine and metoprolol succinate

2.2.9 阻滞材料 HPMC K4M 用量的筛选 为使自制缓释片中药物释放行为与参比制剂更为接近,在片芯中同时加入了 HPMC K4M 调节药物释放行为,并重点考察了 HPMC K4M 用量对药物释放行为的影响,结果见图 9。经分析发现,当 HPMC K4M 用量分别为 50 mg 与 70 mg 时,非洛地平释放曲线间 f_2 为 44.86,美托洛尔释放曲线间 f_2 为 48.34,说明 HPMC K4M 用量可以显著影响二者的释放行为,且随着 HPMC K4M 用量的增加,非洛地平及美托洛尔的释放速率减慢。当 HPMC K4M 用量为 60 mg 时,自制缓释片中非洛地平与美托洛尔释放曲线与市售制剂的释放曲线最为接近,故选择 HPMC K4M 的用量为 60 mg。

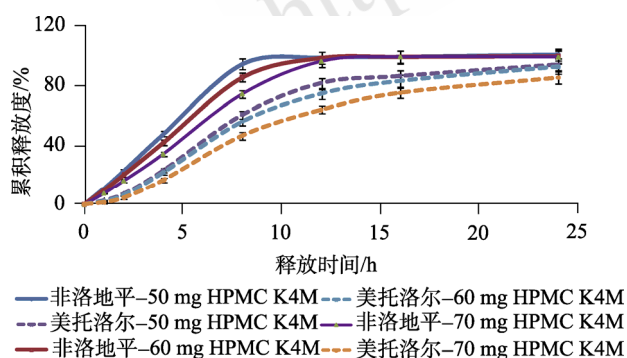


图 9 HPMC K4M 用量对非洛地平和美托洛尔释放度的影响
Fig. 9 Effect of HPMC K4M dosage on the release of felodipine and metoprolol succinate

2.3 自制样品与市售制剂的释放对比研究

为保证自制样品与市售制剂中药物释放的一致性,本研究按照优化后的处方制备了 3 批非洛地平-美托洛尔缓释片,分别以含 0.3% SDS 的 0.1 mol·L⁻¹ HCl 溶液、pH 4.0 柠檬酸缓冲溶液以及 pH 6.8 磷酸盐缓冲液 4 种释放介质,考察了不同释放介质中两者的释放行为。并为了满足漏槽条件,分别以不同 pH 条件下的 0.3% SDS 为释放介质,进行了自制样品与市售制剂中 2 种药物的释放对比研究,结果见图 10~13。经分析发现,各释放介质中自制样品与市售制剂中非洛地平及美托洛尔释放曲线间的 f_2 均 >50 ,说明自制样品与市售制剂中非洛地平及美托洛尔在各介质中的释放行为均一致。

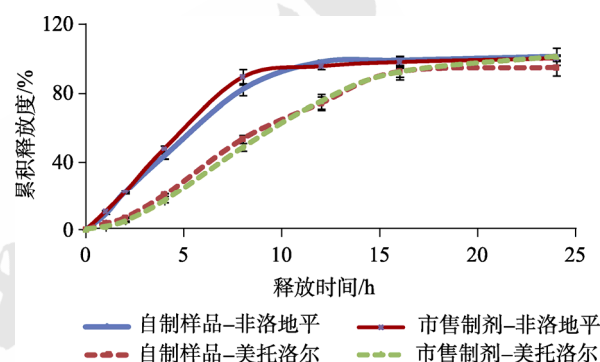


图 10 0.3% SDS 水溶液中非洛地平和美托洛尔的释放
Fig. 10 Release of felodipine and metoprolol succinate in 0.3% SDS aqueous solution

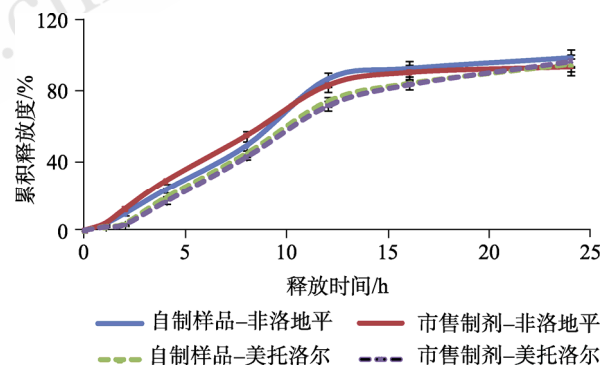


图 11 0.3% SDS pH 4.0 柠檬酸缓冲溶液中非洛地平和美托洛尔的释放
Fig. 11 Release of felodipine and metoprolol succinate in 0.3% SDS pH 4.0 citric acid buffer solution

3 讨论

非洛地平-美托洛尔缓释片中的 2 种药物水中溶解度及用药剂量差异大,通过单一的控释手段难以获得理想的释放效果。本研究利用固体分散体技术对难溶性的非洛地平选择 35 mg PEG6000

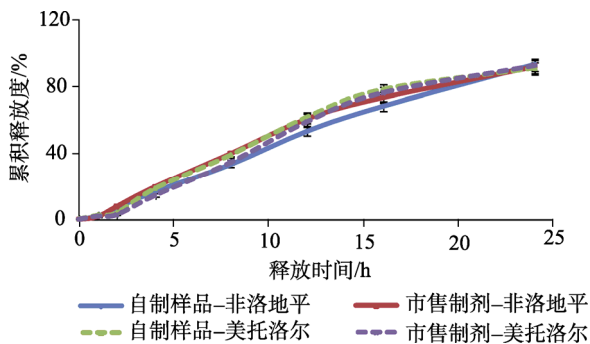


图 12 0.3% SDS pH 6.8 磷酸盐缓冲溶液中非洛地平和美托洛尔的释放

Fig. 12 Release of felodipine and metoprolol succinate in 0.3% SDS pH 6.8 phosphate buffer solution

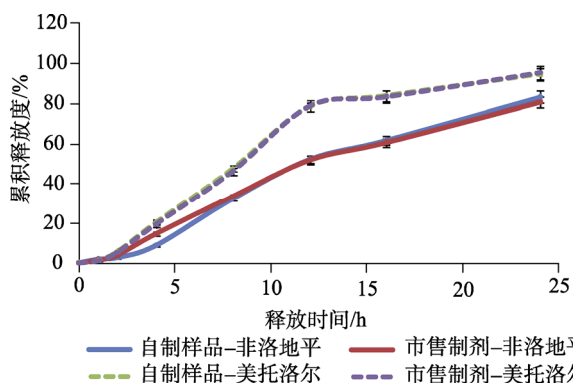


图 13 含 0.3% SDS 0.1 mol·L⁻¹ HCl 中非洛地平和美托洛尔的释放

Fig. 13 Release of felodipine and metoprolol succinate in 0.3% SDS 0.1 mol·L⁻¹ HCl

为基质进行增溶，避免释放速率过慢及释放不完全等问题；利用微丸包衣技术将易溶于水的琥珀酸美托洛尔与二氧化硅按照 75 : 25 的比例，加入 0.4%PEG4000 致孔剂制备成微丸后包衣，微丸包衣增重控制在 30%~33%，进而控制其释放速率；以及利用微丸压片技术将非洛地平固体分散体粉碎后过 80 目筛与美托洛尔微丸，加入 1.5%HPMC E5 黏合剂，加入 60 mg 的 HPMC K4M 调节药物释放，制备非洛地平-美托洛尔缓释片。以上制备工艺复杂，影响药物释放的因素繁多，本研究着重选择了可能影响药物释放的处方因素进行了研究，并在 0.3% SDS pH 4.0 柠檬酸缓冲溶液、0.3%

SDS pH 6.8 磷酸盐缓冲溶液以及 0.3% SDS 0.1 mol·L⁻¹ HCl 中研究发现自制样品与市售非洛地平-美托洛尔缓释片体外释放行为基本一致。

尽管自制样品与市售制剂在体外的释放行为基本一致，但二者的一致性尚需要进一步含量、有关物质以及体内非临床药动力学等数据的支持。

REFERENCES

- [1] KALRA S, KALRA B, AGRAWAL N. Combination therapy in hypertension: An update[J]. Diabetol Metab Syndr, 2010, 2(1): 44.
- [2] 黄志东. 非洛地平联合美托洛尔缓释片治疗老年高血压疗效观察[J]. 中国当代医药, 2010, 17(19): 70, 73.
- [3] 李海涛. 非洛地平联合美托洛尔治疗高血压患者的临床效果观察[J]. 临床合理用药, 2019, 12(20): 7-8.
- [4] WANG W G, YUN L H, WANG R, et al. Evaluation of pharmacokinetics and bioavailability of felodipine and metoprolol transdermal patch[J]. Chin J Pharmacol Toxicol(中国药理学与毒理学杂志), 2008, 22(3): 212-220.
- [5] YAN K, LI Z P, LIU H Y, et al. Preparation of osmotic pump controlled release tablets of compound felodipine with metoprolol tartrate[J]. Mil Med Sci(军事医学), 2011, 35(3): 214-218.
- [6] FLACK J M, NASSER S A. Benefits of once-daily therapies in the treatment of hypertension[J]. Vasc Health Risk Manag, 2011(7): 777-787.
- [7] SONG L, HE S J, PING Q N. Development of a sustained-release microcapsule for delivery of metoprolol succinate[J]. Exp Ther Med, 2017, 13(5): 2435-2441.
- [8] WANG S, FANG Y, AN Z H, et al. Preparing metoprolol succinate sustained-release pellet tablets and investigating their release behaviors *in vitro*[J]. Chin J Hosp Pharm(中国医院药学杂志), 2013, 33(21): 1767-1771.
- [9] DI Z, LI Z P, LIU Y, et al. Simultaneous determination of two constituents of compound felodipine controlled release tablets by HPLC[J]. Chin Pharm J(中国药理学杂志), 2013, 48(12): 1015-1018.
- [10] GOHEL M C, PANCHAL M K. Novel use of similarity factors *f*₂ and *S*_d for the development of diltiazem HCl modified-release tablets using a 3(2) factorial design[J]. Drug Dev Ind Pharm, 2002, 28(1): 77-87.
- [11] SATHE P M, TSONG Y, SHAH V P. *In-vitro* dissolution profile comparison: Statistics and analysis, model dependent approach[J]. Pharm Res, 1996, 13(12): 1799-1803.

收稿日期: 2022-03-20

(本文责编: 沈倩)