

利格列汀双层缓释片的制备及体外释放研究

付强¹, 蒋香云², 雷钧涛^{3*}, 姜英子^{1*} (1. 延边大学, 吉林 延吉 133000; 2. 华北理工大学, 河北 唐山 063210; 3. 吉林医药学院, 吉林 吉林 132013)

摘要: 目的 制备一种新型利格列汀双层缓释片, 并考察其体外释放行为。方法 以羟丙基甲基纤维素(hydroxyl propyl methyl cellulose, HPMC)为骨架材料、黄原胶为黏合剂, 采用单因素设计筛选处方, 进行利格列汀双层缓释片的制备, 并绘制处方在 pH 6.80 介质中的体外溶出曲线; 采用常规 Ritger-Peppas、Higuchi、一级、零级释放曲线方程进行拟合, 分析样品释药原理。结果 经优化后的样品由含药缓释层和含药速释层构成。缓释层由主成分利格列汀 3 mg、缓释骨架材料 HPMC(型号: K4M 及 K100M, 用量均 50 mg)、填充剂微晶纤维素 100 mg、凝胶缓释基质黄原胶 15 mg、润滑剂硬脂酸镁 1 mg 组成; 速释层由主成分利格列汀 2 mg、填充剂微晶纤维素 10 mg、崩解剂交联聚乙烯吡咯烷酮 15 mg、润滑剂硬脂酸镁 1 mg 组成。最终结果与零级释放方程匹配度最高, 极具相关性, 拟合结果 r^2 无限接近于 1。结论 成功制得利格列汀双层缓释片, 并实现零级释放。

关键词: 利格列汀; 羟丙基甲基纤维素; 双层缓释片; 零级释放

中图分类号: R944.4 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2021)06-0704-06

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2021.06.012

引用本文: 付强, 蒋香云, 雷钧涛, 等. 利格列汀双层缓释片的制备及体外释放研究[J]. 中国现代应用药学, 2021, 38(6): 704-709.

Study on Preparation Process and *in Vitro* Release Behavior of Linagliptin Double-layer Sustained-release Tablets

FU Qiang¹, JIANG Xiangyun², LEI Juntao^{3*}, JIANG Yingzi^{1*} (1. Yanbian University, Yanji 133000, China; 2. North China University of Science and Technology, Tangshan 063210, China; 3. Jilin Medical University, Jilin 132013, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To prepare novel linagliptin sustained-release tablets with double layers and to investigate the *in vitro* release behavior. **METHODS** The formulation was evaluated with a single factor design, hydroxyl propyl methyl cellulose (HPMC) were used as skeletal material and xanthan gum were used as adhesive, the dissolution curve *in vitro* was draw in pH 6.80 medium. The Ritger-Peppas, Higuchi, zero-order and first-order release equations were used to fit the dissolution curves and the principle of drug release was analyzed. **RESULTS** The optimized sample was composed of a drug-containing sustained-release layer and a drug-containing immediate-release layer. The sustained-release layer was composed of ligliptin (the main component) 3 mg, HPMC (the sustained-release matrix material, the models were K4M and K100M) 50 mg, microcrystalline cellulose (the filler) 100 mg, xanthan gum (gel sustained-release matrix) 15 mg, magnesium stearate (lubricant) 1 mg. The immediate release layer was composed of ligliptin (the main component) 2 mg, microcrystalline cellulose (filler) 10 mg, polyplasdone (disintegrating agent) 15 mg, magnesium stearate (lubricant) 1 mg. The final result had the highest matching degree with the zero-order release equation and was highly correlated. The fitting result r^2 was infinitely close to 1. **CONCLUSION** The linagliptin sustained-release tablets with double layers are successfully prepared and zero-order release is realized.

KEYWORDS: ligliptin; hydroxypropyl methylcellulose; double-layer sustained-release; zero-order release

利格列汀为二肽基肽酶抑制剂, 主要作用为促进肠胰岛素在血液中快速释放, 最终目的是在体内降低胰高血糖素, 满足糖尿病患者的降糖需求。

利格列汀在 2011 年 5 月 2 日获得 FDA (Food and Drug Administration) 批准上市。据临床文献报道^[1], 申办者的初步剂量选择标准是在稳态下 (即给药后 24 h), ≥ 5 mg 的剂量在 $\geq 80\%$ 的患者中可

以达到 $\geq 80\%$ 的 DPP-4 抑制效果。在这项研究中, 2.5 mg 剂量的平均稳态下 DPP-4 抑制率 $< 80\%$; 然而, 即使在 2.5 mg 的剂量下, 在相对较长的给药时间后仍可达到 DPP-4 抑制效果。同时有文献表明^[2], 由于与血浆和组织 DPP-4 的饱和结合, 表现出非线性的药动学且血浆 DPP-4 抑制时间曲线的模拟表明, 每日 1 次 5 mg 利格列汀是最佳治疗剂量, 因此拟定 5 mg 作为开发规格。

作者简介: 付强, 男, 硕士生 Tel: 15335562625 E-mail: 1779872628@qq.com *通信作者: 姜英子, 女, 硕士, 教授 Tel: (0433)2436009 E-mail: yzjiang@ybu.edu.cn 雷钧涛, 男, 硕士, 教授 Tel: (0432)64560527 E-mail: leijuntao123@126.com

由临床相关文献[2]可知,利格列汀需要在体内达到 $\geq 80\%$ 的抑制率,虽然目前市场上的利格列汀片用法用量为每日1次,但在体内维持抑制率($>80\%$)的时间仅为8~10 h,无法维持24 h。为提高利格列汀在体内的抑制率,开发一种能够快速起效,维持血糖平稳持久的改良型新药很有必要。

针对以上问题,结合患者需求,开发一种每天服用1次的速+缓双层片,使药物进行双相释放,速释层快速释放2 mg,缓释层缓慢释放3 mg,双相释放的目的在于能够快速释放药物降低血糖的同时,能够缓慢释放维持较久的有效血药浓度,提高及维持体内抑制效果(24 h, $\geq 80\%$)。本研究将以羟丙基甲基纤维素(hydroxyl propyl methyl cellulose, HPMC)作为关键骨架材料,通过多层片技术成功制备一种具有零级释放特征的双层缓释片,使药物保持恒定的释放速率。对于II型糖尿病患者来说,此药可快速起效降低血糖的同时,较久维持血糖平稳,提高体内抑制率,在口服降糖药物中具有广阔的应用前景^[3-7]。

1 仪器与试剂

Waters2690 高效液相色谱仪(美国 Waters 公司); Agilent C₁₈ 色谱柱(150 mm $\times$ 4.6 mm, 5 μ m); Agilent708-DS 溶出仪[Agilent 科技(中国)有限公司]; SHL-100 湿法制粒机(宜春万申制药机械有限公司); WBF 系列流化床(重庆英格造粒包衣技术有限公司); Kilian Style one 多功能压片机(德国 Kilian 公司); LGY200 干法制粒机(北京国药龙立科技有限公司); FA2004 型电子天平(上海舜宇恒平科学仪器有限公司); HLS-100 料斗混合机(浙江小伦制药机械有限公司)。

利格列汀(乳源东阳光药业有限公司,批号:20190221;含量:99.8%); HPMC[杜邦(上海)实业有限公司],型号分别为K100LV、K4M、K100M,黏度依次为100, 4 000, 100 000 mPa $\cdot$ s; 交联聚乙烯吡咯烷酮(crosslinked polyvinylpyrrolidone, PVPP)[巴斯夫(中国)有限公司,批号:92913047GO]; 微晶纤维素(microcrystalline cellulose, MCC)(上海昌为医药辅料技术有限公司,批号:180117); 黄原胶(xanthan gum, XG)(湖北葛店人福药用辅料有限责任公司,批号:190720); 硬脂酸镁(magnesium stearate, MS)(湖州展望药用辅料股份有限公司,批号:20190830); 十二烷基硫酸钠(上海泰坦科技股份有限公司,批

号:P1419780); 磷酸二氢铵(批号:20160314)、磷酸二氢钾(批号:20190722)、氢氧化钠(批号:20190610)均购自国药集团化学试剂有限公司; 乙腈(WURTH,批号:UN1648); 乙腈为色谱纯,其余试剂均为分析级,水为纯化水。

2 方法与结果

2.1 利格列汀双层缓释片的制备

2.1.1 速释层颗粒的制备 主成分过100目筛,辅料过60目筛处理。速释层原辅料组成:利格列汀2 mg, MS 1 mg, PVPP 15 mg, MCC 10 mg。将以上原辅料,除MS外,加入多功能造粒机混合5 min,以纯化水作润湿剂缓慢匀速加入,制粒。多功能流化床干燥,温度设置45~55 $^{\circ}$ C,干燥时间13~35 min,控制水分0.5%~3.0%,根据成品率折算,外加MS总混,时间3 min,即为利格列汀缓释片速释层颗粒。

2.1.2 缓释层颗粒的制备 原辅料处理方式同上,本层原辅料组成:利格列汀3 mg, HPMC(K4M、K100M)各50 mg, XG 15 mg, MCC 100 mg, MS 1 mg。制备方式同速释层, XG 作为黏合剂,采用纯化水制粒。干燥方式同上,温度设置45~55 $^{\circ}$ C;干燥时间10~25 min;控制水分0.5%~3.0%,总混及外加方式同速释层,即为利格列汀缓释片缓释层颗粒。

2.1.3 压制利格列汀缓释片 以多功能压片机进行单层、双层片样品制备。其中单层片仅为缓释层,而双层片由速释层与缓释层组成,单层片硬度控制在150~200 N,双层片硬度控制在200~250 N。

2.2 利格列汀的含量测定

2.2.1 溶液的配制 对照品溶液:精密称量利格列汀原料5 mg,加入100 mL量瓶中,加入适量甲醇震荡,肉眼见无不溶性微粒后,采用pH 6.80的PBS稀释,定容,终浓度为0.5 mg $\cdot$ mL⁻¹,为对照品溶液。

供试品溶液:将利格列汀缓释片采用研钵敲碎,顺时针方向研磨成细粉,精密称取(相当于利格列汀5 mg),加入100 mL量瓶中,加5%体积(50:40)的甲醇-乙腈溶液震荡7 min,再加入半数体积的PBS(pH 6.80)超声25 min直至全部溶解,定容。使用PES滤膜(0.22 μ m)压滤,作为供试品溶液。

空白辅料溶液:取处方量的辅料置量瓶中

(100 mL), 加 5% 体积(50 : 40)的甲醇-乙腈溶液, 震摇 9 min, 加溶出介质超声 25 min 定容。使用 PES 滤膜(0.22 μm)压滤, 作为空白辅料溶液。

2.2.2 色谱条件与系统适应性试验 色谱柱: Agilent C₁₈ 柱(150 mm×4.6 mm, 5 mm); 流动相 A: PBS(精密称取磷酸氢二钠约 4 g 加 2 L 纯化水溶解, 并调节 pH 至 2.0±0.2); 流动相 B: 甲醇-乙腈(50 : 40); 梯度洗脱(0 min, 75% A; 8 min, 75% A; 15 min, 25% A; 25 min, 25% A; 30 min, 75% A); 检测波长: 225 nm; 流速: 1.0 mL·min⁻¹; 柱温: 35 °C; 进样体积: 10 μL 。基于以上条件, 本样品峰形完美, 无其他杂质干扰, 保留时间约为 4.012 min, 符合预期目标, 结果见图 1。

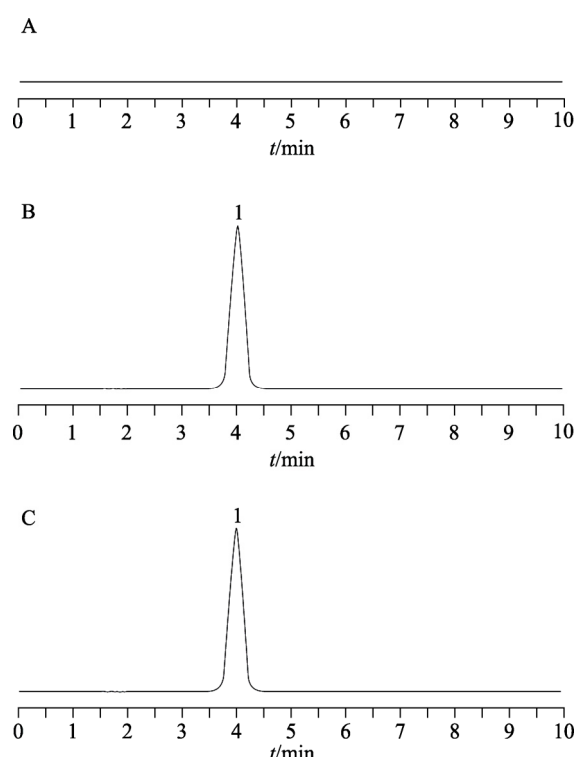


图 1 高效液相色谱图
A-空白溶液; B-供试品溶液; C-对照品溶液; 1-利格列汀。

Fig. 1 HPLC chromatograms

A-blank solution; B-sample solution; C-standard solution; 1-liglipitin.

2.2.3 方法学考察

2.2.3.1 线性关系考察 储备液制备: 精密称量利格列汀对照品约 5 mg, 转移至 100 mL 量瓶, 加适量甲醇震荡, 无肉眼可见不溶性颗粒后, 溶出介质定容, 为储备液。取 25 mL 量瓶, 按 0.5, 2.0, 3.0, 4.0, 5.0, 6.0 mL 的不同梯度加入储备液, 溶出介质稀释, 定容, 终浓度为 10%, 40%, 60%, 80%, 100%, 120% 系列的对照品溶液, 注入系统,

测定峰面积, 记录色谱图。绘制对应回归曲线, 设定横坐标为浓度 C , 纵坐标为峰面积 A , 结果表明, 利格列汀在 1.02~12.15 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 内线性关系良好, 最终方程为 $A=15.034C-0.3371$, $r^2=0.9998$ 。

2.2.3.2 精密度试验 精密吸取供试品溶液 10.0 μL , 连续进样 5 次, 测定利格列汀峰面积, 计算日内精密度, 结果为 1.14 %。取供试品溶液连续进样测定 3 d, 每天测定 5 次, 测定峰面积, 计算日间精密度分别为 0.65 %, 1.28 %, 0.57 %。结果表明精密度良好。

2.2.3.3 回收率试验 按“2.2.1”项下方法配制供试品溶液, 配制相当于样品含量 80%, 100%, 120% 的对照品, 使用 HPLC 测定峰面积, 据其结果计算回收率。结果表明: 采用 PBS(pH 6.80)作为配制液, 各浓度样品回收率在 99.15%~100.85%, 平均回收率为 100.08%($n=9$), RSD 值为 0.78%, 符合规定要求。

2.3 释放度测定

按中国药典 2015 年版释放度测定法第一法(篮法)^[8]进行测定, 溶出介质: PBS(pH 6.80)。实施方式: 将利格列汀缓释片装入转篮中, 介质体积 900 mL, 设置转速 100 $\text{r}\cdot\text{min}^{-1}$, 温度为 (37±0.5)°C, 分别于 0.5, 1.0, 2.0, 4.0, 8.0, 12.0, 16.0, 18.0, 20.0, 24.0 h 取样 5.0 mL(不补液), 使用 PES 微孔滤膜, 滤膜孔径 0.45 μm , 预滤 2 mL, 剩余溶液进样, 按“2.2.3.1”标准线性曲线($A=15.034C-0.3371$, $r^2=0.9998$), 计算浓度与全部释放率, 并绘制对应释放曲线。

2.4 利格列汀双层缓释片处方优化

2.4.1 双层片处方筛选 与单层片相比, 多层片具有更多可变性, 可以根据层数、形状, 每层位置的不同, 设计成不同类型的缓控释制剂。目前比较常见的主要制备方法为通过调整不同层级的位置或者改变片剂的形状, 达到控制药物释放的目的^[9-10]。按“2.1”项下所述制备单层、双层利格列汀缓释片, 鉴于前期开发中积累了较多的试验, 确定了原辅料种类及用量, 其中单层片处方组成为利格列汀 5 mg, HPMC K100M 50 mg, MCC 100 mg, XG 15 mg, MS 1 mg; 双层片由缓+速释层 2 部分构成, 先将速释层定量充填后进行预压, 然后定量填充缓释层进行主压, 出片后即双层缓释片。双层片中缓释层处方为利格列汀 3 mg,

HPMC K100M 50 mg, MCC 100 mg, XG 15 mg, MS 1 mg。速释层处方为利格列汀 2 mg, MS 1 mg, MCC 10 mg, PVPP 15 mg。

按“2.3”项下方法检测,设定横坐标为时间(h),纵坐标为累积释放度(%),考察单双层释放曲线,结果见图2。结果表明,双层片样品释放更接近零级。因此选用双层片继续进行处方优化。

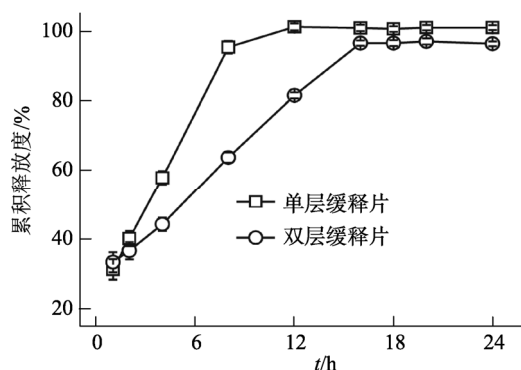


图2 利格列汀单、双层缓释片释放曲线($n=6$)

Fig. 2 Dissolution curves of single and double tablets for ligiptin($n=6$)

2.4.2 缓释层中骨架材料筛选 低黏度的 HPMC 在缓控释制剂中起到致孔剂的作用,高黏度的 HPMC 主要作为骨架材料(亲水凝胶),根据自身性质起到阻滞及控释的作用^[11],使药物达到零级或一级释放,以保持血药浓度在最佳治疗浓度范围之内。在缓控释片中,HPMC 作为最常用的骨架材料,其黏度是影响药物释放的主要因素,取代基的不同将导致不同型号之间黏度差异较大,从而直接影响成品的药物释放度曲线^[12]。按“2.4.1”项下对应的利格列汀双层片处方,保持活性成分利格列汀不变,缓释层采用不同黏度的 HPMC(即 100 mPa·s 黏度的 K100LV、4 000 mPa·s 黏度的 K4M、100 000 mPa·s 黏度的 K100M),速释层原辅料组成保持不变,制备双层缓释片^[13]。

按“2.3”项下测定方法,对释放度进行测定,并绘制相对应的释放曲线,结果见图3。由数据可知,利格列汀释放速率与 HPMC 的黏度直接相关。双层缓释片中,低黏度型号的 K100LV 前期释放效率最快,易突释。高黏度型号 K4M 和 K100M 满足释放速率要求,3 种型号的 HPMC 在体内释放行为仍有较大差距。考虑体内释放行为,并结合数据分析,选择 K4M、K100M 联合进行样品制备。

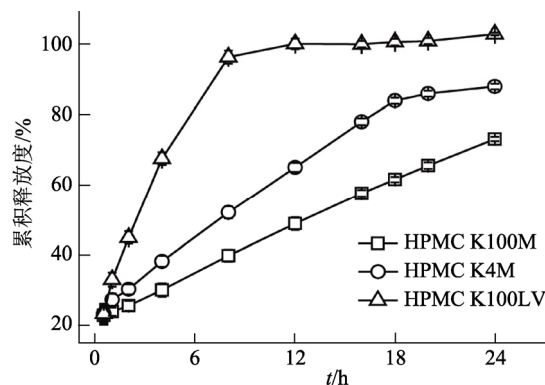


图3 不同 HPMC 型号对释放曲线的影响($n=6$)

Fig. 3 Effect of drug layer with different HPMC model on release curve($n=6$)

2.4.3 缓释层中骨架比例筛选 通过对骨架材料 HPMC 不同型号之间的比例进行筛选,药物体外溶出释放行为可控制。依据 HPMC 不同黏度,按不同比例(K4M : K100M=1 : 1, 1 : 2, 2 : 1)制备双层缓释片。根据“2.3”项下的释放度测定方法进行释放度测定,绘制溶出曲线,结果见图4,不同比例的缓释材料对体外溶出释放影响较大,K4M : K100M=1 : 2 时,释放速率较慢,释放度不满足要求。K4M : K100M=2 : 1 时,虽然终点释放满足限度要求,但前期释放较快,在体内可能会发生“突释”,为达到药物按照理想状态释放的效果,骨架材料用量比例选择 K4M : K100M=1 : 1 作为终配比^[14]。

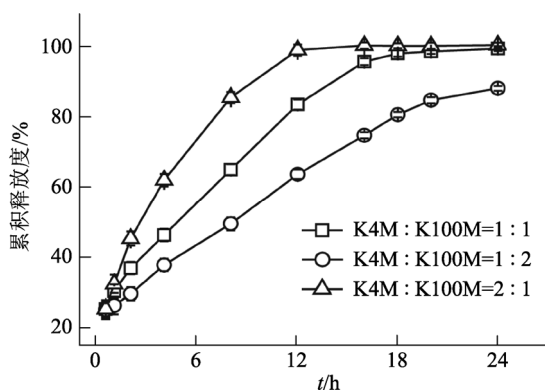


图4 缓释层 HPMC 不同比例对溶出的影响($n=6$)

Fig. 4 Effect of different proportion of HPMC in slow release layer on dissolution($n=6$)

2.5 验证试验

以“2.1”项下的双层片的处方制备方法,并采用上述已优化的处方组成,制备 3 批利格列汀双层缓释片,每批各 1 000 片(批号:19122501, 19122601, 19122701)。按“2.2”项下方法测定 3

批利格列汀双层缓释片在 PBS 介质中(pH 6.80) 24 h 的累积释放度, 并绘制溶出释放曲线, 结果见图 5, 各时间点的批间差异符合相关规定^[15]。

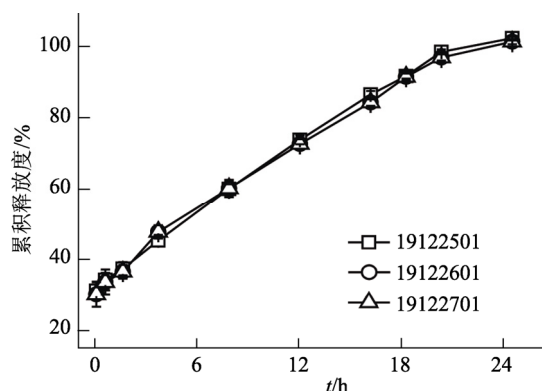


图 5 3 批利格列汀缓释片验证实验的体外释放曲线($n=6$)
Fig. 5 In vitro release curves of three batches of linagliptin sustained-release tablets validation experiments($n=6$)

2.6 释放方程拟合

使用 DDSlover 对释放曲线采用 Ritger-Peppas、Higuchi、一级、零级方程进行拟合, 处理结果见表 1, 依据回归系数 r 可以判断, 3 批双层缓释片均与零级释放模型拟合度较高, 符合预计目标^[16-17]。

表 1 利格列汀缓释片的释放曲线方程拟合

Tab. 1 Fitting the release curve equation of linagliptin sustained-release tablets

批号	动力学模型	拟合方程	r^2
19122501	零级释放	$Q=3.0647t+33.537$	0.9937
	一级释放	$\ln(1-Q)=-0.1556t+4.609$	0.9454
	Higuchi 方程	$Q=17.235t^{1/2}+15.841$	0.9933
	Ritger-Peppas 方程	$\ln(Q)=0.0497t+3.5803$	0.9756
19122601	零级释放	$Q=3.0383t+33.352$	0.9939
	一级释放	$\ln(1-Q)=-0.1505t+4.6011$	0.9378
	Higuchi 方程	$Q=17.111t^{1/2}+15.738$	0.9925
	Ritger-Peppas 方程	$\ln(Q)=0.0498t+3.5725$	0.9723
19122701	零级释放	$Q=2.9242t+34.805$	0.9976
	一级释放	$\ln(1-Q)=-0.1663t+4.6825$	0.8911
	Higuchi 方程	$Q=16.412t^{1/2}+18.015$	0.9922
	Ritger-Peppas 方程	$\ln(Q)=0.0471t+3.6126$	0.9778

3 讨论

当前普通降糖药物口服频率高, 且较难维持较久(24 h)的有效血药浓度, 为提高患者顺应性及维持降糖时间, 本次研究新型利格列汀双层缓释片的目的在于解决此问题, 以期在体内达到零级

释放, 使得可以在快速起效的同时, 维持较久的有效血药浓度(24 h)。

骨架材料 HPMC 在缓释制剂中对释放起决定性作用, 其在吸水后膨胀, 药物通过其孔隙释放, 延缓药物释放时间, 达到设计目的。本研究通过考察关键骨架材料不同型号、比例对利格列汀双层缓释片释放行为的影响, 得知其整体黏度越大, 体外释放行为越慢。根据此特性进行优化, 得出最佳配比, 制成更符合零级释放特征的双层缓释片。

本研究目前仅完成体外释放试验, 在此研究基础上后期尚需开展大量临床试验, 进一步验证二者相关性。作为降糖药物新剂型, 本研究提供了全新的研发思路及技术资料, 且本双层缓释片生产工艺简单, 无需特种设备, 为日后 GMP 车间的商业生产奠定理论基础。

REFERENCES

- [1] TAN F L, LIU X. New antidiabetic drug linagliptin: Research advances[J]. J Int Pharm Res(国际药学研究杂志), 2013, 40(3): 286-290, 294.
- [2] FDA. Center for drug evaluation and research. Application number: 201280Orig1s000. Clinical pharmacology and biopharmaceutics review(s)[R/OL]. 2010. (2020-07-02). https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2011/201280Orig1s000ClinPharmR.pdf.
- [3] YUAN W D, SUN J, HE Z G. Preparation and in-vitro release of glipizide sustained-release pellets[J]. Editorial Depart Chin J Pharmaceutics: Online Edition (中国药理学杂志: 网络版), 2009, 7(6): 409-416.
- [4] HOMAE BORUJENI S, MIRDAMADIAN S Z, VARSHOSAZ J, et al. Three-dimensional(3D) printed tablets using ethyl cellulose and hydroxypropyl cellulose to achieve zero order sustained release profile[J]. Cellulose, 2020, 27(3): 1573-1589.
- [5] TADAYASU Y, SARASHINA A, TSUDA Y, et al. Population pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis of the DPP-4 inhibitor linagliptin in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus[J]. J Pharm Pharm Sci, 2013, 16(5): 708-721.
- [6] 王森. 利格列汀与格列美脲分别联合二甲双胍治疗初发 2 型糖尿病的临床疗效[J]. 中国实用医药, 2019, 14(9): 127-129.
- [7] YAMAMOTO F, IKEDA R, OCHIAI K, et al. Long-term safety and effectiveness of linagliptin in Japanese patients with type 2 diabetes and renal dysfunction: A post-marketing surveillance study[J]. Diabetes Ther, 2020, 11(2): 523-533.
- [8] 中国药典. 四部[S]. 2015: 121-122.
- [9] JIA L Y, ZHAO S J, SHI Y L, et al. Preparation and pharmacokinetic study of ibuprofen rapid-release and sustained-release bilayer tablets[J]. Chin J New Drugs(中国新

- 药杂志), 2020, 29(2): 129-135.
- [10] APAIJAI N, PINTANA H, CHATTIPAKORN S C, et al. Effects of vildagliptin versus sitagliptin, on cardiac function, heart rate variability and mitochondrial function in obese insulin-resistant rats[J]. Br J Pharmacol, 2013, 169(5): 1048-1057.
- [11] 沈丽琳. 羟丙甲纤维素在药物制剂方面的应用与研究[J]. 中国药业, 2007, 16(12): 64-66.
- [12] XU H, LIU L, LI X, et al. Extended tacrolimus release via the combination of lipid-based solid dispersion and HPMC hydrogel matrix tablets[J]. Asian J Pharm Sci, 2019, 14(4): 445-454.
- [13] XU G Q, SU F, HE G W. Development of HPMC in pharmaceutical formulations[J]. Guangzhou Chem Ind(广州化工), 2014, 42(4): 5-7, 28.
- [14] WANG M, WU W C, ZHANG D S. Effect of HPMC on release characteristics of cefaclor sustained-release tablets *in vitro*[J]. Chin J Biochem Pharm(中国生化药物杂志), 2015, 35(10): 127-130.
- [15] WANG J H, YAO J, ZHOU J P. Application of multiple layer tablet drug delivery system in the site-specific and controlled delivery[J]. Prog Pharm Sci(药学进展), 2008, 32(7): 303-308.
- [16] WANG L, YIN C Y, LIU X H, et al. *In vitro* release of ibuprofen from hydroxypropylmethylcellulose matrix tablets[J]. Chin J Pharm: Line(中国药剂学杂志: 网络版), 2011, 9(3): 51-58.
- [17] WANG Y, WANG J, DUN J N, et al. Preparation and *in vitro* release of lacosamide gel-matrix tablets[J]. Chin J New Drugs(中国新药杂志), 2015, 24(5): 499-505.

收稿日期: 2020-04-15

(本文责编: 蔡珊珊)