

卡维地洛凝胶骨架缓释片的处方优选与表征

孟戎茜, 王曼, 王慧芳, 王燕婷(太原工业学院化学与化工系, 太原 030008)

摘要: 目的 优选 12 h 内体外缓慢释药的卡维地洛凝胶骨架缓释片的处方工艺并进行表征。方法 以 2 种型号的 HPMC 为骨架材料, 通过正交试验法, 优选处方工艺并验证, 考察制剂在 4 种介质中 12 h 内的体外释放度, 利用 X-射线衍射法和红外光谱法分析药物的存在状态。结果 最佳处方为卡维地洛 7.5%, 单硬脂酸甘油酯 30%, HPMC K4M+E50 占片重 25%, HPMC K4M : E50 的比例为 2 : 1, 乳糖占 15%, 硬度为 3.5 kg; 制剂在 pH 1.2 的介质中释药最快, 12 h 内达到 90% 以上, 体外释药稳定(RSD<1.5%, n=3), 符合 Higuchi 动力学方程, 属于骨架溶蚀型释药系统; 药物在片中以部分晶体存在, 原辅料之间没有新键生成。结论 该制备工艺简单, 重复性良好, 在 12 h 内具有良好的体外缓释特征。

关键词: 卡维地洛; 处方优选; 释放度; 表征

中图分类号: R943 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2019)15-1876-06

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2019.15.005

引用本文: 孟戎茜, 王曼, 王慧芳, 等. 卡维地洛凝胶骨架缓释片的处方优选与表征[J]. 中国现代应用药学, 2019, 36(15): 1876-1881.

Formulation Optimization and Characterization of Carvedilol Hydrogel Matrix Sustained-release Tablets

MENG Rongqian, WANG Man, WANG Huifang, WANG Yanting(Department of Chemistry and Chemical Engineering, Taiyuan Institute of Technology, Taiyuan 030008, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To investigate the formulation process and characterization of carvedilol hydrogel matrix sustained-release tablets for slow release *in vitro* in 12 h. **METHODS** Two models of HPMC was used as hydrophilic matrix to prepare Carvedilol sustained-release tablets and the optimal formulation was screened by orthogonal test and validated. The release rate *in vitro* were investigated in four mediums. The existing state of sulfadiazine was identified by X-ray diffraction and IR spectroscopy. **RESULTS** The results showed that the optimal prescription was as follows: carvedilol of 7.5%, glycerin monostearate of 30%, HPMC K4M+E50 of 25%, the ratio of HPMC K4M to E50 was 2 : 1, lactose of 15%, the hardness of 3 kg. The release rate *in vitro* was the fastest within 12 h in the hydrochloric acid solution of pH 1.2, reaching over 90%, and the drug release was stable(RSD<1.5%, n=3). It was in line with Higuchi equation, which belonged to matrix erosion drug delivery system. Some crystals of the drug existed in the tablet, and there were no bonds between the main drug and excipients. **CONCLUSION** The preparation technology is feasible and exhibits perfect sustained-release characteristics *in vitro* in 12 h.

KEYWORDS: carvedilol; formulation optimization; release rate; characterization

卡维地洛是 β 受体阻滞剂, 具有防止心肌缺血和钙拮抗作用, 在人体内可以降低血压, 保护肾脏功能, 治疗慢性心力衰竭疗效显著^[1]。国内市售的卡维地洛为速释剂型, 如普通片剂、胶囊剂等, 有文献报道在 pH 1.2 盐酸溶液中, 国内厂家生产的卡维地洛片 5 min 体外累积释药>60%, 15 min 时可接近或超过 90%。卡维地洛溶出过快将会导致血药浓度波动大, 产生体位性低血压, 患者顺应性差等问题^[2-3]。缓释制剂可有效延缓药物溶出, 减少不良反应, 目前已有卡维地洛缓释片^[4]、缓释微丸^[5]、缓释胶囊^[6]的报道, 但体外释药时间为 25 h, 释药过缓。因此本研究结合前期

工作选用 2 种羟丙基甲基纤维素(HPMC)亲水凝胶骨架材料, 通过湿法制粒, 采用正交试验拟优选 12 h 内缓慢且平稳释药的卡维地洛凝胶骨架缓释片的处方工艺, 以减少给药次数, 减少不良反应, 提高生物利用度。

1 仪器与试剂

卡维地洛对照品(中国药品生物制品检定所, 批号: 100730-201602; 纯度: 100.0%); 卡维地洛原料药(湖北兴银河化工有限公司, 批号: 20170906; 纯度: 99.82%); 卡维地洛片 A(齐鲁制药有限公司, 批号: 6J0121D43, 7J0156D26, 7J0124D26); 卡维地洛片 B(北京巨能制药有限公司,

基金项目: 山西省科技攻关项目(20140311007-5)

作者简介: 孟戎茜, 女, 博士生, 讲师 Tel: (0351)3569476

E-mail: 670382876@qq.com

批号: 16150303123, 07150404145, 07150909163); 卡维地洛片 C(宁波天衡药业股份有限公司, 批号: 160303002, 170202002, 171202002); 硬脂酸镁(天津市风船化学试剂有限公司, 分析纯); 单硬脂酸甘油酯(天津市光复精细化工研究所, 分析纯); 羟丙基甲基纤维素(K4M, 安徽山河药用辅料股份有限公司, 分析纯); 羟丙基甲基纤维素(E50, 山东光大科技发展有限公司, 分析纯); 乳糖(天津市申泰化学试剂有限公司, 分析纯); 95%乙醇(天津市大茂化学试剂厂, 分析纯); 盐酸(国药集团, 分析纯); 磷酸二氢钾(天津市申泰化学试剂有限公司, 分析纯); 氢氧化钠(天津市申泰化学试剂有限公司, 分析纯)。

DP30A 型单冲压片机(北京新龙立科技有限公司); TD-35 型片剂硬度仪(天大天发科技有限公司); ZRS-8LD 型智能溶出试验仪(天大天发科技有限公司); TM-1950 型紫外可见分光光度仪(北京普析通用仪器有限责任公司); FT-2000AE 型脆碎度检查仪(天大天发科技有限公司); Smartlab 型 X-射线衍射仪(日本理学株式会社); Spectrum 100 型红外吸收光谱仪(美国 PerkinElmer 公司)。

2 方法与结果

2.1 含量测定方法的考察

2.1.1 体外释放介质的选择 选用去离子水、磷酸盐缓冲溶液(pH=6.8、pH=4.5)、盐酸溶液(pH=1.2)作为卡维地洛的含量测定和释放度试验介质。

2.1.2 最大波长的选择 精密称取卡维地洛对照品 10.0 mg, 置于 100 mL 量瓶, 加无水乙醇稀释至刻度, 摇匀, 即得卡维地洛对照品储备液。吸取该溶液 3.5 mL, 置于 25 mL 量瓶, 分别加 4 种介质定容, 摇匀, 自制一批空白片, 研细后精密称取 15.0 mg, 置于 100 mL 量瓶, 定容, 按照 UV 法, 以介质为空白对照, 用紫外分光光度仪在 200~300 nm 扫描, 结果确定最大吸收波长为 285 nm。

2.1.3 标准曲线的绘制 分别精密吸取对照品储备液 2.5, 3.0, 3.5, 4.0, 4.5 mL 于 25 mL 量瓶中, 加入去离子水定容摇匀, 制备成质量浓度为 10, 12, 14, 16, 18 mg·L⁻¹ 的对照品溶液, 于 285 nm 处测定其吸光度, 得回归方程为 $y=0.0032x-0.0058$ ($r^2=0.9994$)。其余 3 种介质的线性回归方程为: pH 1.2 盐酸: $y=0.0372x-0.0492$ ($r^2=0.9990$), pH 4.5 磷酸: $y=0.04x-0.0444$ ($r^2=0.999$), pH 6.8 磷酸:

$y=0.0369x-0.0789$ ($r^2=0.9989$)。

2.1.4 稳定性试验 取浓度为 14 mg·L⁻¹ 对照品溶液, 分别于 0, 2, 4, 6, 8 h 测定吸光度值。其余 3 种介质的试验方法同上所述。结果表明, 该溶液在 4 种介质中吸光度的 RSD 值分别为 0.955%, 0.815%, 0.575%, 0.923%, 均 < 2%, 说明稳定性良好。

2.1.5 仪器精密度试验 取浓度为 14 mg·L⁻¹ 的对照品溶液, 连续测定吸光度 6 次, 计算 RSD 值, 结果在 4 种介质中吸光度的 RSD 分别为 0.191%, 0.089%, 0.297%, 0.513%, 说明仪器精密度良好。

2.1.6 回收率试验 按照处方称取空白辅料 9 份, 每份 100 mg, 置于 50 mL 量瓶中, 以主药含量的 80%, 100%, 120%, 吸取对照品溶液 5.5, 7.0, 8.5 mL 各 3 份, 分别加入量瓶中, 用介质定容, 测定其吸光度并计算加样回收率。结果, 在 pH 1.2 盐酸介质下 3 个浓度的平均加样回收率为 101.3%, 100.5%, 99.93%, RSD=1.145%; pH 4.5 磷酸介质: 平均加样回收率为 99.24%, 100.0%, 99.76%, RSD=1.327%; pH 6.8 磷酸介质: 平均加样回收率为 100.9%, 99.67%, 100.6%, RSD=1.447%; 去离子水介质: 平均加样回收率为 99.08%, 100.3%, 100.0%, RSD=1.223%, 表明本方法的加样回收率高、准确度高。

2.2 凝胶骨架缓释片的制备

将卡维地洛、HPMC K4M、HPMC E50、乳糖、单硬脂酸甘油酯、淀粉过 40 目筛, 按照处方比例称取原辅料适量, 采用等量递加法、内加法将全部药物混合均匀。经湿法制粒制软材(95%乙醇), 制粒(30 目筛), 在 70 °C 条件下干燥 1 h, 再经 30 目筛整粒, 最后加入 1%硬脂酸镁, 混合均匀, 压片。

2.3 单因素试验

结合预实验, 分别考察 K4M+E50、单硬脂酸甘油酯、乳糖占片总重的比例、K4M:E50 比例、压制硬度对所制缓释片在 pH 1.2 盐酸介质中 12 h 内体外释药完全情况的影响, 并筛选出缓释片的主要影响因素及水平范围。

HPMC 作为缓释材料制备缓释制剂时, 一般用量为片重的 20%~30%以上。固定 HPMC K4M 与 E50 的比例为 2:1 及其他辅料用量, 考察 K4M+E50 用量为 20%, 25%, 30%, 35%时, 对缓释片体外释放平稳和完全程度的影响, 结果见图 1。筛选出的比例为 20%, 25%, 30%。

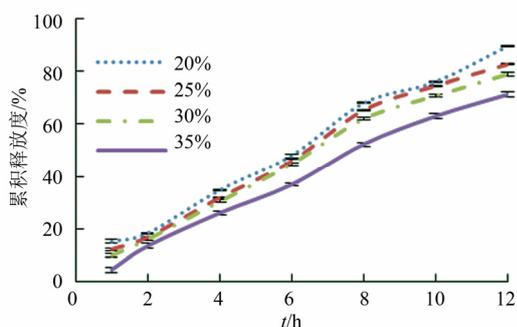


图1 HPMC K4M + HPMC E50 用量对片剂释放度的影响 (n=6)

Fig. 1 Effect of the amount of HPMC K4M and E50 on tablet release degree(n=6)

固定 K4M+E50 用量为片重的 25%，考察 K4M : E50 比例分别为 1 : 2, 1 : 1, 2 : 1, 3 : 1, 对缓释片体外释放情况的影响, 结果见图 2。筛选出的比例为 1 : 1, 1.5 : 1, 2 : 1。

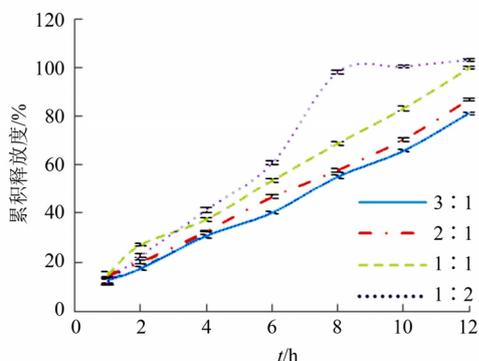


图2 HPMC K4M : E50 比例对片剂释放度的影响(n=6)

Fig. 2 Effect of the ratio of HPMC K4M : E50 on tablet release degree(n=6)

固定其他辅料的种类和用量, 考察单硬脂酸甘油酯的用量分别为 20%, 25%, 30%, 35%, 40% 时, 对缓释片体外释放情况的影响, 结果见图 3, 确定最佳用量为 30%。

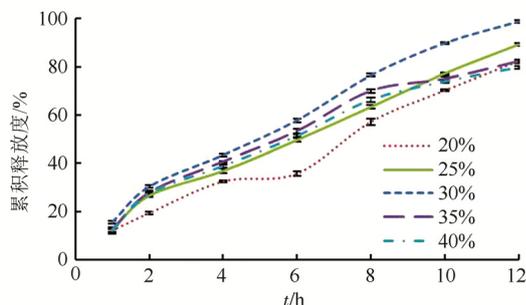


图3 单硬脂酸甘油酯用量对片剂释放度的影响(n=6)

Fig. 3 Effect of the ratio of the amount of glycerin monostearate on tablet release degree(n=6)

固定其他辅料和用量, 分别考察乳糖用量为 5%, 10%, 15% 时对片剂的体外释放度的影响, 结果见图 4, 筛选出范围为 10%, 12.5%, 15%。

固定其他辅料和用量, 分别压制硬度为 2, 3, 4, 5 kg 的卡维地洛缓释片, 结果表明硬度为 2 kg 时, 由于硬度太小片剂表面有粉末, 且可用手碾碎, 硬度为 5 kg 时压片太大无法压制。因此, 选择硬度为 3~4 kg。

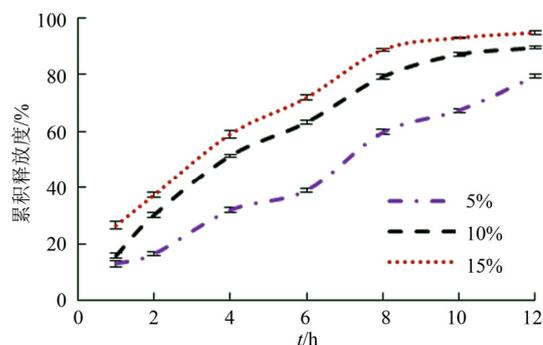


图4 乳糖用量对片剂释放度影响(n=6)

Fig. 4 Effect of the ratio of the amount of lactose on tablet release degree(n=6)

2.4 正交试验设计

本设计选择 HPMC K4M+E50 用量(A)、HPMC K4M : E50 的比例(B)、乳糖(C)、压制硬度(D)为主要影响因素, 利用正交表 $L_9(3^4)$ 优选凝胶骨架缓释片的最佳制备工艺, 结果见表 1~2。固定卡维地洛占片重 7.5%, 单硬脂酸甘油酯占 30%, 按照正交试验设计表, 以 pH 1.2 盐酸为介质, 考察缓释片在 2, 6, 12 h 3 个时间点的累积释放度, 分别用 Q_{2h} , Q_{6h} , Q_{12h} 表示, 并计算综合评价因子 Q 筛选最佳制备工艺。综合评价因子^[7] $Q = |Q_{2h} - 45\%| + |Q_{6h} - 65\%| + |Q_{12h} - 95\%|$, Q 值越小则证明释放度越符合要求。

表 1 因素水平表

Tab. 1 Factor level table

因素水平	因素			
	A	B	C	D
1	20%	1 : 1	10%	3 kg
2	25%	1.5 : 1	12.5%	3.5 kg
3	30%	2 : 1	15%	4 kg

正交试验结果显示, 影响缓释片释药的主次因素为 $A > C > B > D$, 其中 A 因素(HPMC K4M+E50 用量)具有显著性差异, 最终优选出的处方工艺为 $A_2B_3C_3D_2$, 即 HPMC K4M+E50 占片重 25%,

HPMC K4M : E50 的比例为 2 : 1, 乳糖占 15%, 硬度为 3.5 kg, 平均片重约为 0.2 g, 结果见表 2~3。

表 2 正交试验设计与结果

Tab. 2 Design and result of orthogonal experiment

序号	因素				释放度/%			Q
	A	B	C	D	2 h	6 h	12 h	
1	1	1	1	1	65.5	88.6	101.1	50.2
2	1	2	2	2	56.1	83.2	95.4	29.7
3	1	3	3	3	52.7	69.6	90.2	17.1
4	2	1	3	2	47.8	63.6	84.8	14.4
5	2	2	1	3	42.5	57.7	77.4	27.4
6	2	3	2	1	33.6	56.3	78.9	36.2
7	3	1	2	3	35.8	50.1	76.3	42.8
8	3	2	3	1	27.5	35.2	50.2	92.1
9	3	3	1	2	34.9	48.6	67.6	53.9
均值 1	32.3	35.8	59.5	43.8				
均值 2	26.0	49.7	32.7	36.2				
均值 3	62.9	35.7	29.1	41.2				
极差	36.9	14.0	30.4	7.6				

表 3 方差分析结果

Tab. 3 Result of ANOVA analysis

因子	偏差平方和	自由度	F 比	F 临界值	显著性
A	2 340.5	2	26.2	19.0	*
B	390.1	2	4.37	19.0	
C	1 656.9	2	18.5	19.0	
D	89.4	2	1.00	19.0	
误差	89.4	2			

2.5 最佳处方工艺验证

按照最佳处方工艺制备 3 批卡维地洛凝胶骨架缓释片(批号分别为 1812071, 1812072, 1812073), 每批 1 000 片。

2.5.1 体外释放度 按照中国药典 2015 年版第四部的体外凝胶骨架缓释片的释放度^[8]。选择含量测定方法中的 4 种溶剂作为释放介质, 体积为 900 mL, 转速为 100 r·min⁻¹, 温度为(37±0.5)°C, 每次取样后补加相等取液量, 分析每批缓释片中药物在 12 h 的体外释药情况, 绘制 3 批药物的累积释药误差曲线。结果见图 5。

由图 5 可知, 卡维地洛缓释片 pH 1.2 的盐酸溶液中释药速度最快, 2 h 时达到 46%左右, 12 h 达到 93%左右, 释药完全, 接下来依次是 pH 4.5, pH 6.8 磷酸盐缓冲溶液, 水, 这与卡维地洛的 pKa 值有关, 且 3 批缓释片在 4 种介质中每个时间点体外累积释药度 RSD 均<1.5%, 故重复性良好。

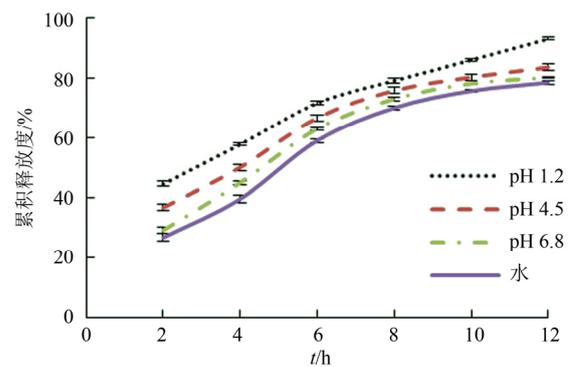


图 5 缓释片 4 种介质中的释药误差曲线(n=6)

Fig. 5 Release error curves of release tablet in four mediums(n=6)

根据释放度(Q)和时间(t)数据, 选用不同的方程对自制制剂释放行为进行拟合, 结果见表 4。结果表明, 除以水介质外, 自制缓释片在其他 3 种介质中体外释药更符合 Higuchi 动力学方程, 属于骨架溶蚀型释药系统。

表 4 自制制剂释放方程的拟合

Tab. 4 Fitting results for drug release equation of self-prepared Sustained-release tablets

介质	释药模型	拟合方程	r
水	零级	$Q=0.054x+0.205 5$	0.930 5
	一级	$\ln(1-Q)=-0.131 1x-0.061 2$	0.976 5
	Higuchi 方程	$Q=0.271 1x^{1/2}-0.109 0$	0.970 0
pH=1.2	零级	$Q=0.047 7x+0.386 2$	0.971 9
	一级	$\ln(1-Q)=-0.199 2x-0.089 2$	0.975 1
	Higuchi 方程	$Q=0.266 9x^{1/2}+0.033 1$	0.992 7
pH=4.5	零级	$Q=0.047 7x+0.321 9$	0.927 2
	一级	$\ln(1-Q)=-0.140 7x-0.199 3$	0.983 1
	Higuchi 方程	$Q=0.251 1x^{1/2}+0.012 4$	0.990 1
pH=6.8	零级	$Q=0.05 2x+0.250 4$	0.913 3
	一级	$\ln(1-Q)=-0.135 2x-0.119 8$	0.970 0
	Higuchi 方程	$Q=0.248 4x^{1/2}-0.016 7$	0.984 3

2.5.2 片重差异和脆碎度检查 分别照中国药典 2015 年版第四部 0101 项下方法^[8]考察 3 批自制缓释片片重差异, 可得平均片重约为 0.2 g, 片重差异分别为 0.282%, 0.152%, -0.063%, <±7.5%, 符合要求。

照中国药典 2015 年版第四部 0923 项下^[8]方法检查 3 批自制缓释片的脆碎度, 结果为 0.883%, 0.641%, 0.659%, 均<1%, 符合要求。

2.6 表征

2.6.1 X-射线粉末衍射谱图分析(XRD) 物理混合物按照最佳处方和制备步骤进行制备至整粒,

即得。采用 Cu K α 靶, 电压为 40 kV, 电流为 40 mA, 2 θ 测量范围为 5°~40°, 扫描速度为 2°·min⁻¹, 分别对原料药、物理混合物、空白辅料物理混合物、卡维地洛凝胶骨架缓释片 4 个样品进行 X-射线粉末衍射分析, 结果见图 6。由图可知, 卡维地洛在 5.80°, 11.64°, 12.94°, 14.80°, 17.46°, 18.38°, 24.28°, 26.14° 处有 8 个强衍射峰, 表明卡维地洛原料药为晶体; 物理混合物和卡维地洛缓释片 12.40°, 19.14°, 19.58°, 20° 附近存在大的晶体衍射峰, 与空白辅料晶体衍射峰一致, 说明这些峰由辅料产生, 在 14.80°, 17.46°, 24.28° 处存在小的衍射峰而空白辅料没有, 说明原料药有部分晶体存在, 可延缓药物的释放。

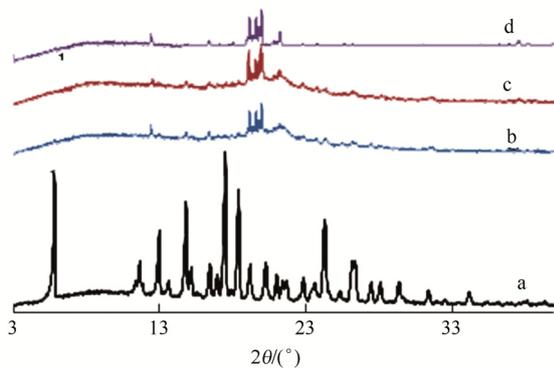


图 6 X-射线粉末衍射谱图
a-卡维地洛原料药; b-物理混合物; c-卡维地洛片; d-空白辅料物理混合物。
Fig. 6 X- ray powder diffraction spectrogram
a-CAR(a); b-physical mixture; c-tablets; d-blank excipient physical mixture.

2.6.2 红外光谱分析(FTIR) 分别取上述 4 个样品在 4 000~650 cm⁻¹ 内进行红外光谱分析, 结果见图 7。卡维地洛原料药图谱中, 在 2 914, 2 849 cm⁻¹ 处为甲基或亚甲基的伸缩振动峰, 1 591.42, 1 504.33, 1 454.78 cm⁻¹ 处出现苯环骨架伸缩振动吸收峰, 在 860~690 cm⁻¹ 内为苯环上 C-H 面外弯曲振动吸收峰; 物理混合物和卡维地洛缓释片的红外图谱基本一致, 为卡维地洛原料药与空白辅料的叠加, 可能是辅料所占比例较大, 致使药物的一些峰位被掩盖; 物理混合物与固体分散体的红外光谱图中未见新的吸收峰出现, 说明没有新的化学键的生成。

2.7 市售卡维地洛片的体外溶出研究

选取国内市售最常见的 3 个厂家生产的卡维地洛片进行体外溶出度研究, 每个厂家选择 3 个批

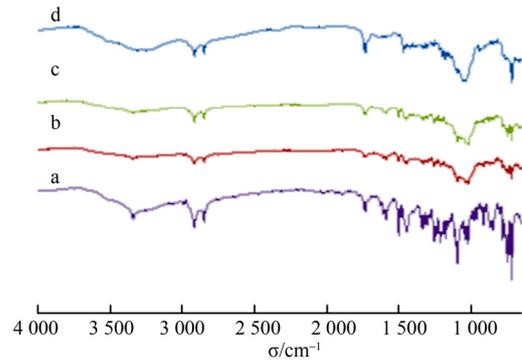


图 7 红外光谱图
a-卡维地洛原料药; b-物理混合物; c-卡维地洛片; d-空白辅料物理混合物。
Fig. 7 FTIR spectra
a-CAR(a); b-physical mixture; c-tablets; d-blank excipients physical mixture.

号, 按“2.5.1”项下方法考察 3 种卡维地洛片在 4 种介质中的体外溶出, 绘制体外溶出误差曲线, 结果见图 8。由图可知, 市售的 3 种卡维地洛片均为速释剂型, 在 pH 1.2 介质中, 在 5 min 时除了 B 厂家生产的卡维地洛片, 其他 2 种产品累积溶出度 >60%, 45 min 时累积溶出达 80% 左右, 随着 pH 升高, 溶出有减缓趋势, 由于该药为口服剂型, 服药后在胃中难免会存在突释现象, 将导致不良反应增加, 本研究所优化的卡维地洛缓释片处方, 在 12 h 缓慢释药且释药完全, 有望达到减少不良反应发生的目的。

3 结论

本课题设计出 12 h 内释药的卡维地洛亲水凝胶型骨架缓释片, 最佳处方为: 卡维地洛 7.5%, 单硬脂酸甘油酯 30%, HPMC K4M+E50 25%, HPMC K4M : E50 的比例为 2 : 1, 乳糖占 15%, 硬度为 3.5 kg, 平均片重约为 0.2 g, 片形为圆形, 有浅弧度, 直径约为 9 mm, 其中 HPMC K4M+E50 骨架材料的用量对缓释片体外释药有显著性影响。HPMC 高黏度型号可阻滞药物释放达到缓释的目的^[9-10]。但单一骨架材料一般不能使药物平稳释放, 结合本课题前期工作和相关文献可知, 通过高低黏度的 HPMC 的协同作用可改善药物的释药曲线, 更易控制药物释放^[11-12], 有望降低首过消除, 建立起治疗所需的最佳血药浓度。故本处方采用 HPMC E50 作为混合骨架材料与 HPMC K4M 协同应用于缓释片, 在 4 种介质中 12 h 内达到了稳定释药的目的, 在模拟胃液条件 pH 1.2

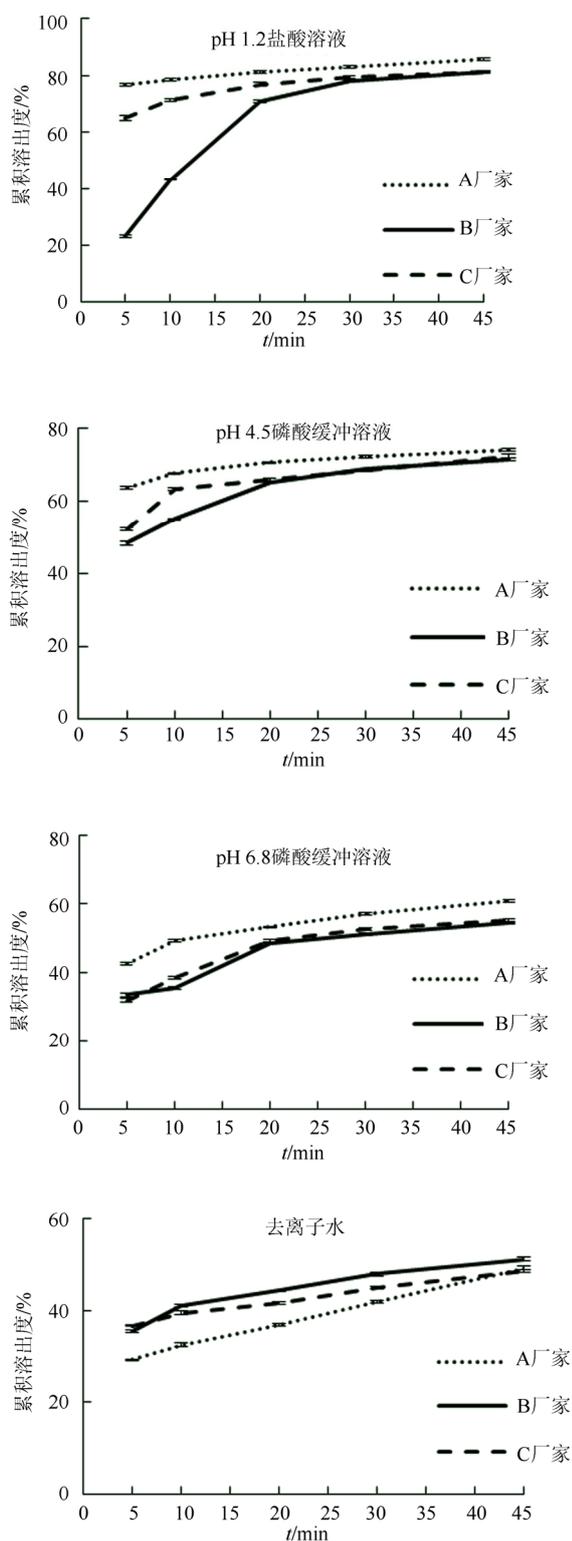


图8 市售卡维地洛片的体外溶出误差曲线($n=9$)
Fig. 8 The release error curves of carvedilol tablets on sale in four mediums($n=9$)

盐酸溶液中 12 h 基本完全释药, 同时在 2 h 释药达到 45%左右, 有望达到在体内胃中短时间内较快速释药, 达到治疗浓度, 之后在肠道中缓慢释药维持有效浓度的目的。同时辅料的粒径对药物的释放有一定的影响, 粒度减小后药物的释药速度也随之减小, 故需将辅料过 40 目筛可减小粒径的同时且保证粒径均匀原辅料混合均匀, 确保药物稳定的释药速度。通过 X-射线表征可知, 药物以部分晶体存在, 延缓药物释放。

REFERENCES

- [1] YE Z R, LIN Y J, HONG N J, et al. Clinical trial of carvedilol tablets in the treatment of chronic systolic heart failure [J]. *Chin J Clin Pharmacol*(中国临床药理学杂志), 2018, 34(14): 1592-1594.
- [2] FU L N. Study on *in vitro* dissolution and establishment of the dissolution methods [D]. Zhejiang: Zhejiang University of Technology, 2014.
- [3] ZHENG X X, GAO J. Comparison of dissolution of carvedilol tablets from four pharmaceutical factories [J]. *China Pharm*(中国药房), 2008, 19(13): 1005-1006.
- [4] WU W, ZHOU N. Preparation and drug release of carvedilol sustained-release tablet [J]. *Cent South Pharm*(中南药学), 2012, 10(4): 261-262.
- [5] YANG Z J, LU B S, LI Y P, et al. Preparation and biological equivalence study of Carvedilol phosphate sustained-release pellets [J]. *West China J Pharm Sci*(华西药理学杂志), 2017, 32(4): 364-368.
- [6] LI J, WANG J, YANG Z J. Preparation of carvedilol phosphate sustained-release capsules [J]. *Chin J Pharm*(中国医药工业杂志), 2017, 48(2): 204-206.
- [7] WANG J J, HUANG T, DONG X L, et al. Preparation technology of sustained-release dropping pills of trimebutine maleate [J]. *Chin Pharm J*(中国药理学杂志), 2014, 49(23): 2096-2099.
- [8] 中国药典. 二部[S]. 2015: 4, 120, 121-124.
- [9] LIU J N, SHI X J, LIU X M, et al. Feasibility study of paroxetine hydrochloride extended-release tablets prepared with gel-forming matrix material [J]. *Chin J Med Appl Pharm*(中国现代应用药理学), 2019, 36(6): 702-705.
- [10] WANG J, WANG X F, WANG J M, et al. Preparation of desvenlafaxine succinate sustained-release tablets and study of release behavior *in vitro* [J]. *Chin J Mod Appl Pharm*(中国现代应用药理学), 2016, 33(7): 912-917.
- [11] 唐星. 口服缓控释制剂[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2006.
- [12] LI X. Development of carvedilol floating tablets in stomach and its pharmacokinetics and relative bioavailability study in Beagle's dogs [D]. Shandong: Shandong university, 2007.

收稿日期: 2018-09-20

(本文责编: 曹粤锋)