

中图分类号: R917; R97 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2023)16-0052-05
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2023.16.013



盐酸羟考酮缓释片体外释药特性研究*

刘新颖¹, 许向阳¹, 曾令高², 毛文星², 郑冬梅¹, 高梓真^{1△}

(1. 江苏恩华药业股份有限公司药物研究院·江苏省中枢神经药物研究重点实验室, 江苏 徐州 221000; 2. 重庆市食品药品检验检测研究院·国家药品监督管理局麻醉精神药品质量监测重点实验室, 重庆 401120)

摘要:目的 研究盐酸羟考酮缓释片的体外释药特性。方法 采用篮法进行溶出试验, 分别测定盐酸羟考酮缓释片在 pH 1.2 氯化钠盐酸溶液、pH 4.5 醋酸盐溶液、pH 6.8 磷酸盐溶液介质中的溶出度, 并作溶出曲线, 对体外溶出曲线进行模型拟合, 考察其释放动力学及释药机制; 采用往复筒法进行溶出试验, 对往复筒的关键设置参数进行考察。测定样品在含不同体积分数(0, 5%, 20%, 40%)乙醇 pH 1.2 盐酸介质的溶出度, 并作溶出曲线, 评估剂量倾泻风险。结果 盐酸羟考酮缓释片的体外释放呈一级动力学, 释药机制为溶蚀与扩散相结合; 往复频率与溶出速率呈正相关, 筛网规格在 20~40 目之间对溶出行为的影响较小。且乙醇不会导致剂量倾泻。结论 本研究中分别建立了篮法及往复筒法测定盐酸羟考酮缓释片体外溶出度, 可为体外溶出评价提供更多的评估手段。并建立了体外溶出曲线模型拟合及乙醇剂量倾泻实验方法, 为了解该药体外释放规律及行为提供了更多参考。

关键词: 盐酸羟考酮缓释片; 溶出曲线; 模型拟合; 剂量倾泻; 篮法; 往复筒法; 体外释药特性

Study on the *in Vitro* Release Characteristics of Oxycodone Hydrochloride Sustained - Release Tablets

LIU Xinying¹, XU Xiangyang¹, ZENG Linggao², MAO Wenxing², ZHENG Dongmei¹, GAO Zizhen¹

(1. Pharmaceutical Research Institute of Jiangsu Nihua Pharmaceutical Co., Ltd. · Jiangsu Provincial Key Laboratory of Central Nervous System Drug, Xuzhou, Jiangsu, China 221000; 2. Chongqing Institute for Food and Drug Control · NMPA Key Laboratory for Quality Monitoring of Narcotic Drugs and Psychotropic Substances, Chongqing, China 401120)

Abstract: Objective To study the *in vitro* release characteristics of Oxycodone Hydrochloride Sustained - Release Tablets. **Methods** The basket method was used to determine the dissolution of Oxycodone Hydrochloride Sustained - Release Tablets in sodium chloride - hydrochloric acid solution (pH 1.2), acetate buffer solution (pH 4.5) and phosphate buffer solution (pH 6.8), respectively. The dissolution profiles were made, and its release kinetics and release mechanism were investigated by the model fitting of *in vitro* dissolution profiles. The reciprocating cylinder method was used for dissolution test, and the key setting parameters of reciprocating cylinder were investigated. The dissolution of Oxycodone Hydrochloride Sustained - Release Tablets in hydrochloric acid solution (pH 1.2) containing ethanol with different volume fractions (0, 5%, 20%, 40%) was determined, and the dissolution profiles were made to assess the risk of dose dumping. **Results** The *in vitro* release of Oxycodone Hydrochloride Sustained - Release Tablets was corresponded with the characteristics of first - order kinetics, and the release mechanism was a combination of corrosion and diffusion. The reciprocating frequency was positively correlated with the dissolution rate, and the sieve size in the range of 20 to 40 mesh had little effect on the dissolution behavior. Ethanol did not induce the dose dumping. **Conclusion** We

* 基金项目: 国家药品监督管理局麻醉精神药品监测重点实验室开放课题[NPKF-2021-01]; 重庆英才计划“包干制”项目[cstc2021ycjh-bgzxm0315]。

第一作者: 刘新颖, 女, 硕士, 工程师, 研究方向为药物质量分析及控制, (电子信箱)zlb223lx@126.com。

△通信作者: 高梓真, 女, 硕士, 高级工程师, 研究方向为口服固体制剂, (电子信箱)gaozz1983@163.com。

- Women's Health Initiative Hormone Therapy Trial[J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2012, 21(11): 2022-2032.
- [11] SUND M, GARMO H, ANDERSSON A, et al. Estrogen therapy after breast cancer diagnosis and breast cancer mortality risk [J]. Breast Cancer Res Treat, 2023, 198(2): 361-368.
- [12] AMANATULLAH DF, TAMAREISIS JS, CHU P, et al. Local estrogen axis in the human bone microenvironment regulates estrogen receptor - positive breast cancer cells [J]. Breast Cancer Res, 2017, 19(1): 121.
- [13] SHARMA D, KUMAR S, NARASIMHAN B. Estrogen alpha receptor antagonists for the treatment of breast cancer: a review [J]. Chem Cent J, 2018, 12(1): 107.
- [14] NARAYANANKUTTY A. Phytochemicals as PI3K / Akt / mTOR Inhibitors and Their Role in Breast Cancer Treatment[J]. Recent Pat Anticancer Drug Discov, 2020, 15(3): 188-199.
- [15] CIRUELOS GIL EM. Targeting the PI3K / AKT / mTOR pathway in estrogen receptor - positive breast cancer [J]. Cancer Treat Rev, 2014, 40(7): 862-871.

(收稿日期: 2023-03-07; 修回日期: 2023-06-01)

have established the basket method and the reciprocating cylinder method to determine the *in vitro* dissolution of Oxycodone Hydrochloride Sustained - Release Tablets in this study, which can provide a basis for the *in vitro* dissolution evaluation. We also carry out model fitting of *in vitro* dissolution profiles and dose dumping research of ethanol, which can provide a reference for explaining the *in vitro* release law and behavior of this drug.

Key words: Oxycodone Hydrochloride Sustained - Release Tablets; dissolution profile; model fitting; dose dumping; basket method; reciprocating cylinder method; *in vitro* drug release characteristics

溶出是控制药物吸收的关键因素,在口服固体药物制剂的研发与质量控制中,体外溶出试验对制剂处方筛选及工艺优化、评价质量的一致性、预测体外溶出速率与生物利用度的相关性^[1-4]有指导意义。目前,口服普通制剂常选择篮法或桨法测定溶出度,随着制药行业的不断发展,复杂新型制剂大量涌现,在评估药物制剂的体外释放行为时面临更多的挑战^[5]。传统溶出度测定方法存在一些固有局限性(尤其是对缓/控释制剂),故常用往复筒法、流通池法等^[6-8]新方法作为其必要补充。往复筒溶出度测定装置具有介质灵活(能快速、简便地改变溶出介质组分、pH等)、流体力学独特(通过上下往复提供剪切力)等优势,能更好地模拟体内生理环境,更具区分力,可更全面地考察制剂质量。目前第43版《美国药典》中碳酸锂缓释片、氟西汀迟释胶囊、硝苯地平缓释片等品种已采用往复筒法进行溶出度测定,《中国药典》暂无相关方法收载品种。同时,对于体外溶出行为,除考察常规生理pH介质的溶出外,对于缓/控释制剂,因其含较高活性物质和不同的辅料,某些情况(食物或含酒精饮料)会导致其中的活性物质快速释放,从而导致药物系统暴露量发生变化,引发用药安全问题。故需合理地选择体外试验方法,评估乙醇剂量倾泻风险^[9-11]。本研究中以盐酸羟考酮缓释片为研究对象。盐酸羟考酮是临床治疗中重度癌痛的常用药物,其生物利用度高,不良反应轻^[12]。目前已上市的固体剂型有速释胶囊、速释片剂及缓释片,与口服速释制剂相比,缓释制剂可减少给药次数,提高患者的用药依从性,减少血药浓度的峰谷现象,减轻毒副作用,尤其适用于长期用药患者,临床优势明显^[13-15]。为促进盐酸羟考酮缓释片仿制药的开发,保证临床用药需求,本研究中建立了制剂篮法和往复筒法溶出测定方法,并进行含乙醇介质的剂量倾泻评估,探讨其体外释药特性,从而为后续仿制药的工艺改进及质量控制研究提供借鉴。现报道如下。

1 仪器与试药

1.1 仪器

XSE205 DU型电子天平(瑞士Mettler Toledo公司,精度为0.01 mg);LC-20AD型液相色谱仪(日本

Shimadzu公司);FADT-1202型自动取样溶出仪(上海富科思分析仪器有限公司);DISSO III-7型往复筒溶出仪(美国Logan Instruments公司)。

1.2 试药

盐酸羟考酮对照品(中国食品药品检定研究院,批号为171271-201501,含量94.9%);盐酸羟考酮缓释片(奥施康定,Purdue Pharma LP公司,批号为WF1T4,规格为每片40 mg);庚烷磺酸钠、甲醇、乙腈均为色谱纯,其余试剂均为分析纯,水为纯化水。

2 方法与结果

2.1 色谱条件

色谱柱:Agilent Eclipse XDB C₈柱(150 mm×4.6 mm, 5 μm);流动相:1.1 g/L庚烷磺酸钠溶液(用磷酸调pH至2.0)-甲醇-乙腈(750:150:100, V/V/V);流速:1.5 mL/min;检测波长:230 nm;柱温:45℃;进样量:50 μL。

2.2 溶液制备

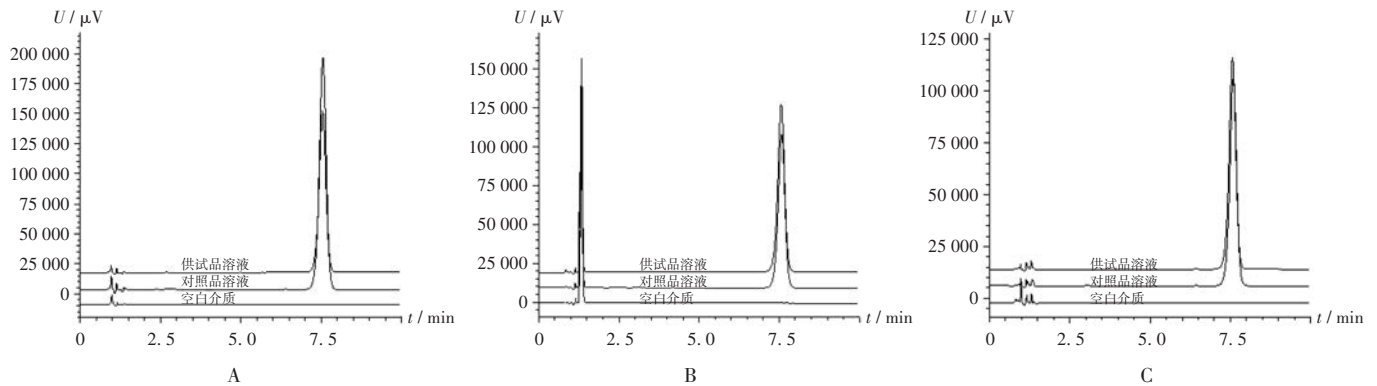
溶出介质:根据人体内吸收部位的pH环境(胃液pH为1.2~6.8)配制。取氯化钠2.0 g、盐酸7 mL,精密称定,加水至1 000 mL,即得pH 1.2氯化钠盐酸溶液;取乙酸钠2.99 g、冰醋酸1.68 g,精密称定,加水至1 000 mL,即得pH 4.5醋酸盐溶液;精密量取0.2 mol/L磷酸二氢钾溶液250 mL、0.2 mol/L氢氧化钠溶液118 mL,加水至1 000 mL,即得pH 6.8磷酸盐溶液。分别记为介质1,2,3(下文顺序同)。

对照品溶液:取盐酸羟考酮对照品适量,精密称定,用甲醇溶解,制成质量浓度为1 mg/mL的对照品贮备液;精密量取适量,用溶出介质稀释成质量浓度为40 μg/mL的对照品溶液。

2.3 方法学考察

专属性考察:取2.2项下介质1,2,3及对照品溶液各适量,按2.1项下色谱条件进样测定,记录色谱图。结果介质1,2,3在与对照品溶液保留时间相同处无干扰峰,表明专属性良好。详见图1。

线性关系考察:分别精密量取2.2项下对照品贮备液适量,用介质1,2,3稀释制成系列对照品溶液,按2.1项下色谱条件进样测定,记录色谱图。以盐酸羟考酮质量浓度(*C*, μg/mL)为横坐标、峰面积(*A*)为纵坐标进行线性



A. pH 1.2 氯化钠盐酸溶液 B. pH 4.5 醋酸盐溶液 C. pH 6.8 磷酸盐溶液

图1 高效液相色谱图

A. Sodium chloride - hydrochloric acid solution (pH 1.2) B. Acetate buffer solution (pH 4.5) C. Phosphate buffer solution (pH 6.8)

Fig. 1 HPLC chromatograms

回归,得回归方程 $A_1 = 45\,405C_1 - 3\,677.5$ ($r = 1.000\,0$),
 $A_2 = 45\,331C_2 - 2\,235.4$ ($r = 1.000\,0$), $A_3 = 45\,863C_3 - 2\,992.1$ ($r = 1.000\,0$)。结果表明,介质1,2,3中盐酸羟考酮质量浓度均在 $0.5 \sim 80\,\mu\text{g}/\text{mL}$ 范围内与峰面积线性关系良好。

精密性试验:取2.2项下对照品溶液适量,按2.1项下色谱条件连续进样测定6次,记录峰面积。结果的RSD分别为0.28%,0.34%,0.05% ($n = 6$),表明仪器精密性良好。

稳定性试验:取2.2项下对照品溶液适量,分别于室温下放置0,8,16,24,36,48 h时按2.1项下色谱条件进样测定,记录峰面积。结果的RSD分别为0.09%,0.11%,0.21% ($n = 6$),表明对照品溶液在室温下放置48 h内稳定性良好。

加样回收试验:取样品适量,精密称定,共9份,分别精密加入低、中、高质量浓度的对照品溶液,制备待测溶液,按2.1项下色谱条件进样测定,记录峰面积,并计算加样回收率。结果平均加样回收率分别为99.78%,99.16%,100.04%,RSD分别为1.76%,1.32%,1.18% ($n = 9$),表明方法准确度较高。

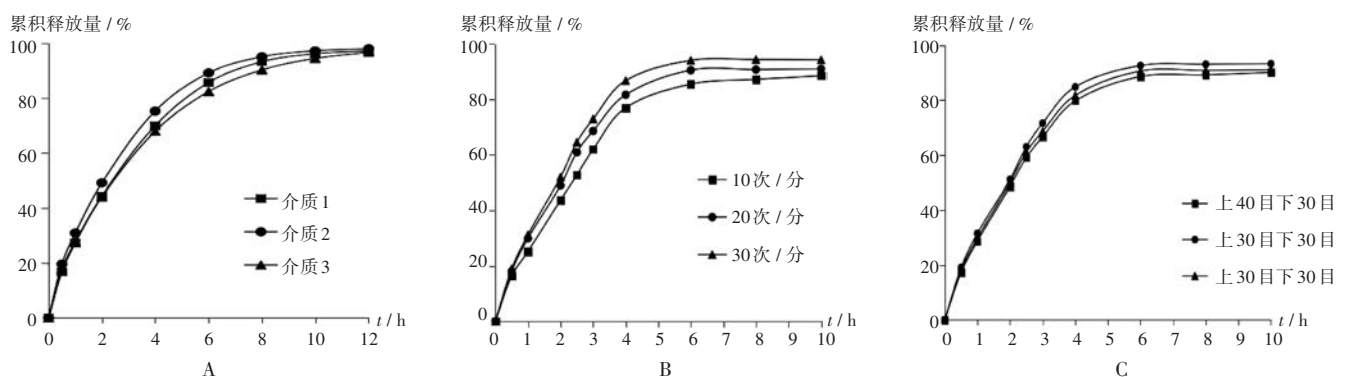
2.4 体外溶出测定

2.4.1 篮法

照2020年版《中国药典(四部)》通则0931“溶出度与释放度测定法”第一法(篮法)测定,取样品适量,分别以3种介质各900 mL为溶出介质,转速为 $100\,\text{r}/\text{min}$,依法操作,分别于0.5,1,2,4,6,8,10,12 h时取样5 mL(同时补充等温等体积的相同释放介质),滤过,取续滤液,作为供试品溶液;取适量,按2.1项下色谱条件进样测定,记录色谱图,计算不同时间的累积释放量,并绘制体外释放量(溶出量)-pH-时间三维释放特性图,结果见图2 A和图3。

2.4.2 体外释放机制及模型拟合

按2020年版《中国药典(四部)》指导原则9013“缓释、控释和迟释制剂指导原则”规定,采用Origin软件,对介质1的体外释药曲线分别按零级释放模型、一级释放模型、Higuchi方程和Rigter-Peppas方程拟合^[16-19],用相关系数(R^2)判断其拟合程度,并分析扩散指数,研究释药规律和机制,结果见表1(其中, Q 为平均累积释放量, t 为时间)。



A. 不同介质 B. 不同往复频率 C. 不同筛网规格

图2 盐酸羟考酮缓释片不同条件下溶出曲线

A. Different media B. Different reciprocating frequencies C. Different sieve sizes

Fig. 2 Dissolution profiles of Oxycodone Hydrochloride Sustained-Release Tablets under different conditions

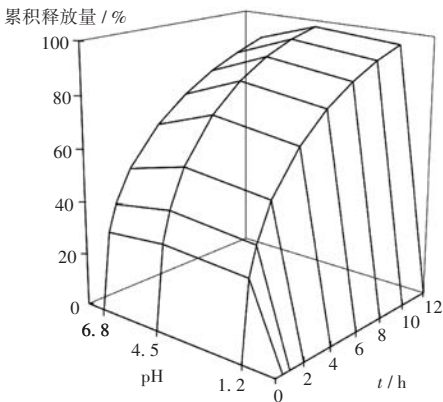


图3 盐酸羟考酮缓释片的三维释放特性

Fig. 3 Three-dimensional release characteristics of Oxycodone Hydrochloride Sustained-Release Tablets

表1 溶出曲线拟合结果

Tab. 1 Results of model fitting of dissolution profiles

释药规律	方程	R^2
零级释放	$Q = 7.8671 + 21.1757t$	0.8373
一级释放	$Q = 100.51688 \times (1 - \exp(-0.30999 \times t))$	0.9976
Higuchi 方程	$Q = 0.51549 + 31.02153t^{1/2}$	0.9675
Ritger-Peppas 方程	$Q = 33.40644 \times t^{0.46604}$	0.9696

2.4.3 往复筒法

体外溶出测定结果显示样品无明显pH依赖性,且美国食品和药物管理局(FDA)溶出数据库收录的溶出介质为pH 1.2氯化钠盐酸溶液,故选取该溶液为代表介质进行研究。采用往复筒测定装置,设定水浴温度为 $(37 \pm 0.5)^\circ\text{C}$,介质体积为250 mL,行程为10 cm,滴水时间为10 s,浸入时间均为10 s。往复频率和筛网孔径是影响往复筒法溶出速率的关键因素。其考察参数中,往复频率分别为10, 20, 30次/分,筛网规格分别为上20目、下30目,上30目、下30目,上40目、下30目。将样品置往复筒内管中,在第1排介质1中往复,分别在0.5, 1, 2 h时取样5 mL;2 h后,自动移至第2排,在介质3中继续往复至实验结束,分别于0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8 h时(已到平台,后续不再检测)取样5 mL,滤过,取续滤液,作为供试品溶液。

往复频率考察:分别采用往复频率10, 20, 30次/分,上、下筛网目数均设为30目。取各时间点的溶出液测定,绘制溶出曲线。结果见图2 B。可见,随往复频率加快,溶出速率逐渐增加,且均基本在6 h时达平台。往复频率为10次/分时部分片剂一直黏附在玻璃筒内部,影响往复状态,而20, 30次/分时几乎无上述现象发生,再考虑低往复频率可保持方法的适度区分力,因此优选往复频率为20次/分。

筛网规格考察:往复筒溶出度测定装置的上筛网规格一般在20~100目(或部分品种不加),下筛网常用

目数为20~40目,本研究中选择前述3种上下筛网组合,溶出曲线见图2 C。可见,随着上筛网目数的增加,筛网孔径减小,介质在制剂表面形成的剪切力减小,释放速率后期有减缓趋势,但整体区别不明显。考虑往复筒上下运行过程中,筒内外水能快速、平稳、完全地进行交换,筛网上下目数均选择30目。

2.5 剂量倾泻试验

照2020年版《中国药典(四部)》通则0931“溶出度与释放度测定法”第一法(篮法)测定,取样品适量,分别以pH 1.2盐酸溶液及含5%, 20%, 40%乙醇的pH 1.2盐酸溶液(V/V)各900 mL为释放介质。设定温度为 $(37 \pm 0.5)^\circ\text{C}$,调节转速为100 r/min,于15, 30, 45, 60, 75, 90, 105, 120 min时分别取溶液5 mL(同时补充等温、等体积的释放介质),滤过,取续滤液2 mL,作为供试品溶液1;取适量,按2.1项下色谱条件进行测定,计算累积溶出度。溶出曲线见图4。结果显示,与pH 1.2盐酸溶液比较,随着乙醇体积分数的增加,各时间点溶出量逐渐减少,表明乙醇不会导致剂量倾泻。

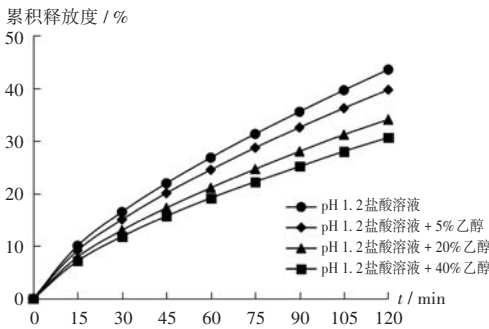


图4 含不同体积分数乙醇pH 1.2盐酸介质中盐酸羟考酮溶出曲线
Fig. 4 Dissolution profiles of Oxycodone Hydrochloride Sustained-Release Tablets in hydrochloric acid (pH 1.2) containing ethanol with different volume fractions

3 讨论

预试验中分别对比离心法和滤膜过滤法弃去不同体积滤液方式制备的对照品溶液测定结果,结果表明,弃去初滤液2 mL时,吸附达饱和,与离心方式处理的溶液峰面积基本一致,因此采用滤过方式时需弃去初滤液2 mL,取续滤液测定。

样品在3种不同pH介质中的体外溶出曲线结果显示,盐酸羟考酮累积释放量随时间延长逐渐增加,10 h起达溶出平台,12 h药物基本溶出完全。溶出量-pH-时间三维释放图显示,各pH介质中盐酸羟考酮的释放量无明显差异,表明pH的变化对辅料特性释放基本无影响。

口服缓控释制剂按其结构以及其释药机理,大致分为骨架型、膜控型与渗透泵型,主要释药原理有溶出、扩散、溶蚀、渗透泵与离子交换等。盐酸羟考酮缓释片的体外溶出曲线拟合结果显示,平均累积释放量(Q)与时间

(t)呈一定关系,以一级方程为最佳拟合模型(R^2 最大为0.997 6)。按 Ritger - Peppas 模型描述其体外溶出曲线 [$R^2 = 0.969 6$, 释放参数(n)为0.47], $0.45 < n < 0.89$, 显示其释药机制为药物扩散和骨架溶蚀协同作用。

往复频率是装载制剂的玻璃筒在溶出杯中每分钟往复的次数,可反映不同的流体动力学变化,且不同往复频率对药品的体外溶出可能有影响。《美国药典》目前收录的品种往复筒溶出度方法的往复频率一般规定在6~30次/分,有研究表明,往复频率在10~20次/分时,更贴合人体生理条件^[20-21]。本研究中采用往复筒溶出度装置测定盐酸羟考酮缓释片溶出度,对往复频率、筛网规格等因素进行考察,结果显示,往复频率(10, 20, 30次/分)与溶出速率呈正相关。筛网规格在20~40目考察范围内,随着上筛网目数的增加,筛网孔径减小,溶出速率略有减缓,但差异不显著,表明筛网孔径在上述范围内变化时,筒内外介质交换受影响较小。但筛网孔径小到一定程度时,可能出现介质交换不畅情况,导致溶出速率明显降低。结合试验过程溶出现象及结果,最终确定往复筒溶出度装置测定关键参数为,往复频率20次/分,筛网上下目数均为30目。该方法考察样品在酸性溶出介质中及缓冲溶出介质中的溶出情况,该过程模拟了缓释制剂在胃肠道中不同滞留时间和pH环境变化,与篮法相比,吸水膨胀后的药物制剂不会黏附在篮的内部,且几乎无流体动力学死角,影响溶出结果的稳定性及准确性,该溶出方法能更真实地反映本品的释放特性,更好地预测体内的释药情况,在仿制药工艺改进方面具有一定的参考价值。

剂量倾泻试验结果表明,随着介质乙醇体积分数的增加,各时间点溶出量逐渐减少,表明乙醇不会引导产生剂量倾泻。这种现象可能与处方中的关键辅料聚氧乙烯在乙醇中的溶胀速率变缓有关。

综上所述,本研究中建立了盐酸羟考酮缓释片溶出度测定的篮法和往复筒法,可为本品体外溶出度测定方法的选择提供依据;对溶出曲线进行模型拟合,考察其药物释放动力学及释药机制;为工艺改进提供支持;测定在含不同体积分数乙醇盐酸介质中的释放曲线,对剂量倾泻的风险进行评估,进而为本品的仿制药开发及体内外评价提供更多参考。

参考文献

- [1] 程晓昆,仇俊新,王娅莉,等. 关于体外溶出实验在仿制药一致性评价中的应用与思考[J]. 中国医药工业杂志,2019,50(9):1065-1071.
- [2] 胡昌勤,潘瑞雪. 溶出度试验评价/预测固体口服制剂生物等效性的研究进展[J]. 中国新药杂志,2014,23(1):44-51.
- [3] 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.

- [4] 李正凯,刘静,潘永祥,等. 硝苯地平缓释片I体外溶出曲线方法研究及质量一致性评价[J]. 中国药业,2019,28(23):9-13.
- [5] 刘艳,张志鹏,索绪斌,等. 缓控释制剂体外释放度的研究进展[J]. 时珍国医国药,2011,22(3):701-703.
- [6] 李伊娜. 往复筒法在药物溶出度研究中的应用进展[J]. 药物分析杂志,2021,41(2):185-194.
- [7] DE CARVALHO MENDES T, SIMON A, MENEZES JCV, et al. Development of USP Apparatus 3 Dissolution Method with IVIVC for Extended Release Tablets of Metformin Hydrochloride and Development of a Generic Formulation[J]. Chem Pharm Bull(Tokyo), 2019, 67(1):23-31.
- [8] 周畅,方瑜,杜青,等. 流通池法在药物制剂中的应用进展[J]. 中国药理学杂志,2021,56(21):1706-1711.
- [9] 魏赫,李雪梅. 口服调释类仿制药乙醇诱导的剂量倾泻研究探讨[J]. 中国药理学杂志,2022,57(3):209-213.
- [10] 司晓菲,李武超,姜典卓. 精神障碍类口服调释制剂乙醇剂量倾泻试验的研究考虑[J]. 中国医药工业杂志,2022,53(3):407-412.
- [11] 张小娇,张海龙,向优琴,等. 盐酸左米那普仑缓释胶囊剂的剂量倾泻研究[J]. 中国药科大学学报,2022,53(1):60-66.
- [12] 陈为轻. 盐酸羟考酮的药理学和临床应用[J]. 中西医结合心血管病电子杂志,2020,8(24):36.
- [13] 丁旭平,刘锐锋. 盐酸羟考酮缓释片治疗晚期肿瘤中重度疼痛的临床分析[J]. 中国现代药物应用,2021,15(14):171-173.
- [14] 彭顺清,曹爱良,吴霞,等. 盐酸羟考酮缓释片与硫酸吗啡缓释片治疗重度癌痛的有效性及安全性比较[J]. 临床合理用药杂志,2022,15(23):94-96.
- [15] 殷霞,罗晶. 盐酸羟考酮缓释片治疗中晚期恶性肿瘤疼痛患者的效果[J]. 中国民康医学,2023,35(6):36-39.
- [16] 刘军田,陈修毅. 缓控释骨架片药物体外释放行为的评价方法[J]. 齐鲁药事,2005,24(3):178-179.
- [17] 叶玉杰,李芳,任德全,等. Origin 软件拟合制剂体外释药规律的应用[J]. 数理医药学杂志,2014,27(1):93-94.
- [18] 祁飞,张晨光,马悦. 非洛地平缓释片体外多pH溶出方法建立的研究[J]. 中国药业,2017,26(18):8-10.
- [19] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(四部)[M]. 北京:中国医药科技出版社,2020:472-474.
- [20] FOTAKI N, AIVALIOTIS A, BUTLER J, et al. A comparative study of different release apparatus in generating *in vitro* - *in vivo* correlations for extended release formulations [J]. Eur J Pharm Biopharm, 2009, 73(1):115-120.
- [21] 肖娟,李瑞翔,秦晶,等. 盐酸普拉克索蜡质骨架缓释片的体外释放与在Beagle犬体内吸收的相关性[J]. 中国医药工业杂志,2014,45(7):629-633.

(收稿日期:2023-02-15;修回日期:2023-04-27)