

## NMR 技术测定 PVPP 交联度及其粉体可压缩性研究

王 珏<sup>1,2#</sup>, 胡 丽<sup>3#</sup>, 武美芹<sup>2</sup>, 杨 锐<sup>1</sup>, 孙会敏<sup>1\*</sup>, 涂家生<sup>2\*</sup>

- (1. 中国食品药品检定研究院, 国家药品监督管理局药用辅料质量研究与评价重点实验室, 北京 100050;
2. 中国药科大学, 国家药品监督管理局药物制剂及辅料研究与评价重点实验室, 江苏 南京 210009;
3. 成都盛迪医药有限公司, 四川 成都 610000)

**摘要:** 本文采用低场核磁共振技术 Carr-Purcell-Meiboom-Gill (CPMG) 回波法测定了不同厂家交联聚维酮 (crospovidone, PVPP) 的交联度和交联密度, 在交联聚维酮 7 个物理属性基础上建立了 20 个二级质量指标的物理指纹图谱, 通过指纹图谱计算得到 3 个可压性评价指标: 参数指数 (index of parameter, IP)、参数轮廓指数 (index of parametric profile, IPP)、良好可压性指数 (index of good compression, IGC)。相关性分析发现交联聚维酮的交联度与可压性指标 IP 的相关性系数为 0.816, 呈现强相关性, 表明交联聚维酮的交联度是影响其可压性的重要质量指标之一。

**关键词:** 交联聚维酮; 交联度; 交联密度; 核磁共振; 可压性; 物理指纹图谱

中图分类号: R917 文献标识码: A 文章编号: 0513-4870(2022)02-0474-06

## Study on the cross-linking degree of PVPP by NMR technology and its powder compressibility

WANG Jue<sup>1,2#</sup>, HU Li<sup>3#</sup>, WU Mei-qin<sup>2</sup>, YANG Rui<sup>1</sup>, SUN Hui-min<sup>1\*</sup>, TU Jia-sheng<sup>2\*</sup>

- (1. NMPA Key Laboratory for Quality Research and Evaluation of Pharmaceutical Excipients, National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 100050, China;
2. NMPA Key Laboratory for Research and Evaluation of Pharmaceutical Preparations and Excipients, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China;
3. Chengdu Suncadia Medicine Co., Ltd., Chengdu 610000, China)

**Abstract:** In this paper, the low-field nuclear magnetic resonance technology CPMG (Carr-Purcell-Meiboom-Gill) echo method was used to determine the cross-linking degree and cross-linking density of crospovidone (PVPP) from different manufacturers. Based on the seven physical properties of PVPP, a fingerprint spectrum (radar chart) of twenty secondary quality indicators were obtained, and three compressibility evaluation indicators, index of the parameter (IP), index of parametric profile (IPP), index of good compression (IGC) were calculated by the fingerprint spectrum. It was found that the cross-linking degree and compressibility index IP of PVPP showed a strong correlation ( $r = 0.816$ ) by the correlation analysis, indicating that the cross-linking degree is one of the key quality attributes for evaluating the compressibility of PVPP.

**Key words:** crospovidone; crosslinking degree; crosslinking density; NMR; compressibility; physical fingerprint

交联聚维酮 (crospovidone, PVPP) 是由单体 *N*-乙

烯-2-吡咯烷酮 (*N*-vinyl-2-pyrrolidinone, NVP) 合成交联的水不溶性高分子交联聚合物, 具备独特的网状性能结构, 在药物制剂中常用作崩解剂。分子式为  $(C_6H_9NO)_n$ , 其中  $n$  代表 NVP 链节的平均数, 结构式和网状结构示意图如图 1 所示。对于弹性高分子而言, 分子内存在 3 种链结构: 两端受到交联点束缚的交联链 (a), 链段运

收稿日期: 2021-06-28; 修回日期: 2021-10-08.

基金项目: 国家科技重大新药创制专项 (2017ZX09101001006).

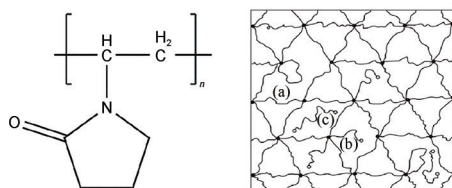
#共同第一作者.

\*通讯作者 Tel: 86-10-53852486, E-mail: sunhm@126.com;

Tel: 86-25-83271305, E-mail: jiashengtu@aliyun.com

DOI: 10.16438/j.0513-4870.2021-0937

动性很差;一端受到交联点束缚的悬垂链 (b), 链段运动性好于交联链; 以及体系中未受到束缚的自由链 (c)。



**Figure 1** Schematic diagram of crospovidone (PVPP) structure and mesh connection structure. a: Cross-linked chain; b: Hanging chain; c: Free chain

高分子链的交联程度通过交联度或交联密度进行表征。在橡胶工业中, 交联度通常指总结构单元中被交联的结构单元占有多少, 就是交联聚合物包含多少交联键, 通常用交联链占有所有类型链段的比例表示; 交联密度通常与两个相邻交联点间链的数均分子量 (number average weight between crosslinks,  $M_c$ ) 有关, 且  $M_c$  越小, 交联密度越大, 表示单位体积的交联键越多, 交联程度越大<sup>[1]</sup>。交联提高了聚合物的力学性能、热稳定性、耐磨性、耐溶剂性及抗蠕变性。交联结构中并没有分子间滑移, 在受力时交联点间链段伸长, 撤消力时链段恢复蜷曲, 使交联度较小的聚合物具有弹性, 同时提高了强度和硬度。在橡胶工业中交联度和交联密度是橡胶结构的重要表征指标之一, 测定方法有很多; 而在医药工业中交联高分子聚合物的交联度通常是用间接的方法得到, 并且交联度 (或交联密度) 对材料性能影响的研究报道很少。

事实上, 测定高分子聚合物交联度 (或交联密度) 的方法有很多种, 如化学法、力学测试法和平衡溶胀法等, 但化学法的反应体系复杂, 定量关系准确度不高; 力学测试法对高交联密度的测定误差较大; 平衡溶胀法测定周期长<sup>[2]</sup>。低场核磁共振 (NMR) 技术测定聚合物交联度 (或交联密度) 操作简单、样品无损、准确度高, 在橡胶工业中测定橡胶交联度 (或交联密度) 已有很广泛的应用<sup>[3-6]</sup>。

本文将低场核磁共振技术测定交联度和交联密度的方法用于药用辅料交联聚维酮的测定中, 通过建立基于交联聚维酮 7 个物理属性的 20 个质量评价指标的物理指纹图谱计算其可压性评价指数, 即参数指数 (index of parameter, IP)、参数轮廓指数 (index of parametric profile, IPP) 及良好可压性指数 (index of good compression, IGC)。通过相关性分析发现, Carr-Purcell-Meiboom-Gill (CPMG) 回波法测定的交联聚维酮的交联度与可压性评价指数 IP 之间具有显著相关性。

## 材料与方法

**材料与仪器** VTMR20-010V-I 低场核磁共振成像分析仪 (苏州纽迈分析仪器股份有限公司); 粉体综合特性测试仪 (丹东百特仪器有限公司, BT-1000); 激光粒度仪 (丹东百特仪器有限公司, BT-902); 全自动比表面积孔径分析仪 (北京精微高博科学技术有限公司, BK200C-01); 膨胀度测定管 (北京博兴实验玻璃仪器厂); 交联聚维酮 (厂家 A, 批号: F205C180301; 厂家 B, 批号: 181008; 厂家 C, 批号: 20172017; 厂家 D, 批号: 050218008; 厂家 E, 批号: 0002246331; 厂家 F, 批号: 05100282587; 厂家 G, 批号: 01776829U0)。

**实验原理** 由于交联聚维酮分子中 3 种交联形式的链结构即交联链、悬垂链和自由链 (图 1) 上 H 质子受到的束缚力依次减弱, 且弛豫时间 ( $t_2$ ) 反映了各个链的自由度的大小, 因此通过对比各自的弛豫时间, 并通过 Bi-exponential 模型式 (1) 可以得出交联度和交联密度的信息。

### Bi-exponential 模型

$$\frac{M_t}{M_0} = A_0 \cdot \exp(-t/t_{2A}) + B_0 \cdot \exp(-t/t_{2B}) + C_0 \quad (1)$$

其中:  $\frac{M_t}{M_0}$  为归一化后横向弛豫随时间的变化,  $M_0$

为横向弛豫的最大值,  $M_t$  为横向弛豫在  $t$  时间时的横向弛豫值,  $A_0$  和  $B_0$  分别表示交联链的核磁共振信号和非交联链的核磁共振信号,  $C_0$  无实际物理意义。  $t_2$  为内部交联链和悬垂链部分信号的横向弛豫时间。交联度通过式 (2) 计算得到。

$$\text{交联度} = A_0 / (A_0 + B_0) \quad (2)$$

另外, 通过样品的核磁衰减图通过外推法即可得到式 (3):

$$M(t) = A \cdot \exp\left\{-\frac{t}{t_2} - \frac{1}{2} q M_{nl} t^2\right\} + B \cdot \exp\left\{-\frac{t}{t_2} - \frac{1}{2} q M_{nl} t^2\right\} + C \cdot \exp\left\{-\frac{t}{t_{2,\text{sol}}}\right\} \quad (3)$$

其中:  $q$  为高于玻璃化转变温度 ( $T_g$ ) 的二阶矩与刚性晶格二阶矩间的比率因子, 即各向异性的参数,  $M_{nl}$  为远低于玻璃化转变温度 ( $T_g$ ) 的温度下刚性晶格的二阶矩。

交联密度:

$$C_d = \frac{1}{\rho} \left[ \frac{2}{f \times \frac{\xi \times T_2^{av}}{a \times T_2^{rl}} \times C_\infty \times \frac{M_u}{n}} \right] \quad (4)$$

其中:  $C_d$  为交联密度,  $\rho$  为样品密度,  $T_2^{av}$  为化学与物理交联参数 ( $\mu\text{s}$ ),  $f$  为网络交联参数;  $\xi$  为转换参数,  $a$

为统计链段中旋转主链系数,  $C_\infty$  为质子间距及局部链段运动参数,  $T_2^{rl}$  为刚性极限值 ( $\mu\text{s}$ ),  $M_u$  为平均分子量 ( $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$ ),  $n$  为重复单元内的主链键数。

$$\frac{1}{T_2^{av}} = \sum (f^i/T_2^i) \quad (5)$$

$$f^i = \frac{A_0^i}{A_0 + B_0} \dots \text{(Bi-exponential 模型)} \quad (6)$$

$$f^i = \frac{A_0^i}{A_0 + B_0 + C_0} \quad (7)$$

(Weibull and bi-exponential 模型)

为方便计算, 参考文献<sup>[2]</sup>将以上交联密度的公式(4)~(7)简化, 并以  $M_c$  表示, 详见式(8):

$$M_c = \frac{3cM_u}{5n\sqrt{q}} \quad (8)$$

其中:  $c = 7.2$ , 为 Kuhn 链段内的主链键数;  $M_u$  是重复单元内的摩尔质量, 单位为  $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$ ,  $n$  为重复单元内的主链键数,  $q$  是高于玻璃化转变温度 ( $T_g$ ) 的二阶矩与刚性晶格二阶矩间的比率因子, 通过式(3)计算得到。

将质子横向弛豫曲线利用 Bi-exponential 模型公式(3)拟合可以得到二阶矩的比率因子  $q$ , 将  $q$  代入交联密度式(8)可计算分子交联点间的相对分子量  $M_c$ 。

**核磁共振实验参数** CPMG 序列: 射频频率的主值 (SF) = 21 MHz, 射频频率的偏移量 (O1) = 574 830.34 Hz, 硬脉冲 90 度脉宽 (P1) = 3  $\mu\text{s}$ , 硬脉冲 180 度脉宽 (P2) = 6.24  $\mu\text{s}$ , SW (采样带宽) = 200 kHz, 重复采样间隔时间 (TW) = 1 000 ms, 采样时间 (RFD) =

0.08 ms, 模拟增益 (RG1) = 20 db, 数字增益 (DRG1) = 3, 前置放大增益 (PRG) = 3, 累加采样次数 (NS) = 32, TE (回波时间) = 0.1 ms, 回波个数 (NECH) = 1 000。

**物理指纹图谱的建立** 根据 PVPP 物理性质和功能特性, 从吸水性、流动性、堆积性、可压性、均一性、充填性和稳定性 7 个方面综合评价其作为崩解剂的性能。分别用下面 20 个质量指标进行表征: 膨胀率 ( $S$ )、最大吸水量 ( $V$ )、吸水速率 ( $v$ )、休止角 (AR)、松密度 (Da)、振实密度 (Dc)、卡尔指数 (Ic)、豪斯纳比 (IH)、颗粒间空隙率 (Ie)、比表面积 (BET)、粒径 D10、粒径 D50、粒径 D90、体积平均径  $D[4,3]$ 、面积平均径  $D[3,2]$ 、粒度分布宽度 (span)、川北方程常数  $a$ 、川北方程常数  $1/b$ 、久野方程常数  $k$  和干燥失重 HR (%)。采用粉体综合性测试仪, 按照《中国药典》2020 年版四部通则 0993 测定堆密度、振实密度, 按照 USP43 通则 1174 测定休止角, 并由此计算卡尔指数<sup>[7]</sup>、豪斯纳比值和颗粒间空隙率, 按照文献方法计算川北方程常数  $a$  和  $1/b$ <sup>[8]</sup>以及久野方程常数<sup>[9]</sup>; 采用全自动比表面积孔径分析仪, 按照《中国药典》2020 年版四部通则 0991 测定比表面积 (BET), 粒径 D10、D50、D90, 体积平均径, 面积平均径和粒度分布宽度; 按照《中国药典》2020 年版四部通则 2101 测定膨胀率; 按照文献<sup>[10]</sup>方法测定最大吸水量和吸水速率。另取样品约 1.0 g, 精密称定, 在 105  $^\circ\text{C}$  条件下干燥 3 h, 计算减失的重量, 即为干燥失重 HR (%)。

根据各项指标的性质将 20 个质量指标的实际测定值按照表 1 进行标准化转换, 使所有测定值落在 0~10 内, 并绘制雷达图; 以各指标标准值的平均值绘制雷达图, 作为对照图谱<sup>[11]</sup>。

**Table 1** Physical quality attributes, evaluation indexes and standardized conversion. <sup>#</sup>Measured value directly obtained from experiments

Physical property	Evaluation index	Physical quantity/unit	Numerical range ( $x^{\#}$ )	Conversion formula
Water absorption	Expansion rate	$S/\text{mL}\cdot\text{g}^{-1}$	1 - 10	$x$
	Maximum water absorption	$V/\text{mL}$	1 - 10	$x$
	Water absorption rate	$v/\text{mL}\cdot\text{s}^{-1}$	0 - 0.25	$40x$
Fluidity	Angle of repose	AR/ $^\circ$	60 - 0	$10 - x/6$
	Carr index	Ic	60 - 0	$10 - x/6$
	Hausner ratio	IH	3 - 1	$(30 - 10x)/2$
	Kawakita equation constant $a$	$a$	0 - 1	$10x$
Accumulation	Bulk density	Da/ $\text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$	0 - 1	$10x$
	Tapped density	Dc/ $\text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$	0 - 1	$10x$
Compressibility	Inter-particle porosity	Ie	0 - 5	$2x$
	Specific surface area	BET/ $\text{m}^2\cdot\text{g}^{-1}$	0 - 6	$5x/3$
Uniformity	Particle size D10	D10/ $\mu\text{m}$	100 - 0	$10 - x/10$
	Particle size D50	D50/ $\mu\text{m}$	200 - 0	$10 - x/20$
	Particle size D90	D90/ $\mu\text{m}$	300 - 0	$10 - x/30$
	Volume average diameter	$D[4,3]/\mu\text{m}$	200 - 0	$10 - x/20$
	Area average diameter	$D[3,2]/\mu\text{m}$	100 - 0	$10 - x/10$
	Size distribution width	Span/ $\mu\text{m}$	3 - 1	$(30 - 10x)/2$
Filling	Kawakita equation constant $1/b$	$1/b$	70 - 0	$10 - x/7$
	Kuno equation constant $k$	$k$	0 - 0.1	$100x$
Stability	Loss on drying	HR/%	15 - 0	$10 - 2x/3$

**可压性参数的计算** 在 PVPP 物理指纹图谱建立的基础上计算可压性评价指数: IP、IPP 及 IGC, 对 PVPP 可压性进行评价。IP 定义为半径值  $\geq 5$  的物理指标个数占物理指纹图谱中物理指标总数的百分比; IPP 定义为所有物理指标半径值的平均数; IGC 公式为:

$$\text{IGC} = \text{IPP} \times f \quad (9)$$

其中:  $f$  为可靠性因子,  $f = \text{正多边形面积}/\text{圆的面积}$  (半径为 10), 由于本研究构建的物理指纹图谱共有 20 个指标, 因此  $f = 0.984$ 。

**交联度/交联密度与可压性的相关性分析** 相关性分析是用来揭示变量之间是否存在相关性及相关密切程度的一种统计学方法, 相关系数  $r$  越接近 1, 说明两组数据的正相关性越好,  $r$  越接近 -1, 说明两组数据的负相关性越好, 式 (10) 是计算公式。

$$r = \frac{\sum(x - \bar{x})(y - \bar{y})}{\sqrt{\sum(x - \bar{x})^2 \sum(y - \bar{y})^2}} \quad (10)$$

利用式 (10) 分别计算交联度/交联密度与可压性参数 IP、IPP 和 IGC 之间的相关性系数。

## 结果

### 1 交联度和交联密度

CPMG 回波法是核磁共振技术中常用于测量横向弛豫的一种脉冲序列, 它更适合在主磁场均匀性较差的低场 NMR 谱仪测量质子横向弛豫。本实验将来自 7 个厂家的交联聚维酮样品进行了质子横向弛豫的测量 (图 2), 然后通过计算得到交联聚维酮的交联度和交联密度。交联度、 $M_c$ 、交联密度、交联链及悬垂链含量占比的结果详见表 2。

结果表明, 7 个厂家 PVPP 交联度相对标准偏差分别为 27.0% 和 39.0%, 说明各厂家产品之间的交联度和交联密度差异较大。P-4-4 和 P-5-4 两个厂家 PVPP 的交联度和交联密度均高于其他厂家,  $M_c$  小于其余厂家, 表明样品分子中两个交联点间链的分子量较小, 但是交联键所占比例较大。这意味着 P-4-4 和 P-5-4 两个样品的机械强度和硬度都可能大于其他产品。P-8-5 厂家 PVPP 的交联度和交联密度均最小,  $M_c$  值最大, 有

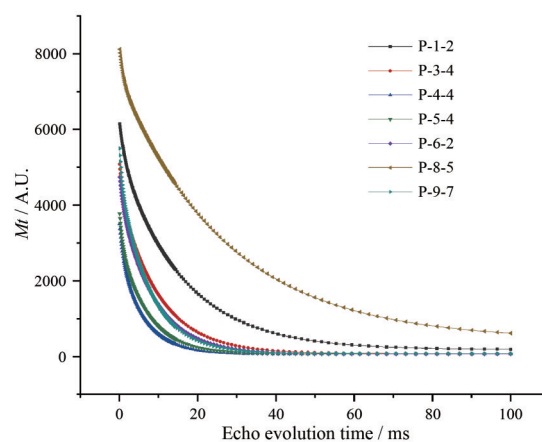


Figure 2 Nuclear magnetic attenuation diagram of crospovidone from different manufacturers

可能宏观上表现出的机械强度和硬度不如其他厂家。

### 2 物理指纹图谱和可压性评价

物理指纹图谱可用于同种辅料不同批次不同来源的质量一致性评价, 包括直观评价法和相似度法。直观评价法是将物理指纹图谱叠加, 以显示辅料在各指标上的相似或差异程度; 相似度评价法是通过夹角余弦法, 从整体角度比较辅料的相似性。物理指纹图谱是一种可以评价辅料制备工艺可重复性和可控性的工具。

分别测定 7 个厂家 7 批样品的 20 种指标并按表 1 转化为标准值后绘制样品雷达图, 每个样品对应一个物理指纹图谱 (雷达图), 详见图 3; 以各指标标准值的平均值绘制雷达图, 作为对照图谱。雷达图可以直观地反映出数值  $\geq 5$  的物理指标的个数, 从而计算 IP、IPP 和 IGC。

可压性是物料压制片剂时的成型性能。物料具有弹性和塑性两种性功能, 塑性较强的物料易产生塑性变形, 可产生较强的结合力, 可压性较好, 所得片剂的硬度较大; 弹性较强的物料, 由于弹性还原, 可压性一般较差。按照 IP 和 IPP 的定义及 IGC 计算公式 (9), 计算 PVPP 的可压性评价指数, 结果见表 3。当  $\text{IP} \geq 0.5$ ,  $\text{IPP} \geq 5$ ,  $\text{IGC} \geq 5$ <sup>[12]</sup> 时, PVPP 具有良好的压缩成型性。由表 3 可以看出, 样品 P-3-4、P-4-4、P-5-4 和 P-9-7 的 IP、IPP 及 IGC 值均在各自阈值以上, 表明这 4 个 PVPP 样品具有较好的压缩成型性。

Table 2 Cross-linking degree and cross-linking density of crospovidone from different manufacturers

Sample	Crosslinking degree	A (crosslinking proportion/%)	B (suspension chain weight/%)	Crosslinking density/ $\times 10^{-4} \text{ mol} \cdot \text{mL}^{-1}$	$M_c / \times 10^{-4} \text{ kg} \cdot \text{mol}^{-1}$
P-1-2	14.58	14.58	85.42	2.094	4 776
P-3-4	16.86	16.86	83.14	4.056	2 465
P-4-4	23.56	23.56	76.44	5.731	1 745
P-5-4	22.51	22.51	77.49	5.484	1 823
P-6-2	13.76	13.76	86.24	3.719	2 689
P-8-5	10.87	10.87	89.13	1.983	5 043
P-9-7	17.41	17.41	82.59	5.499	1 819

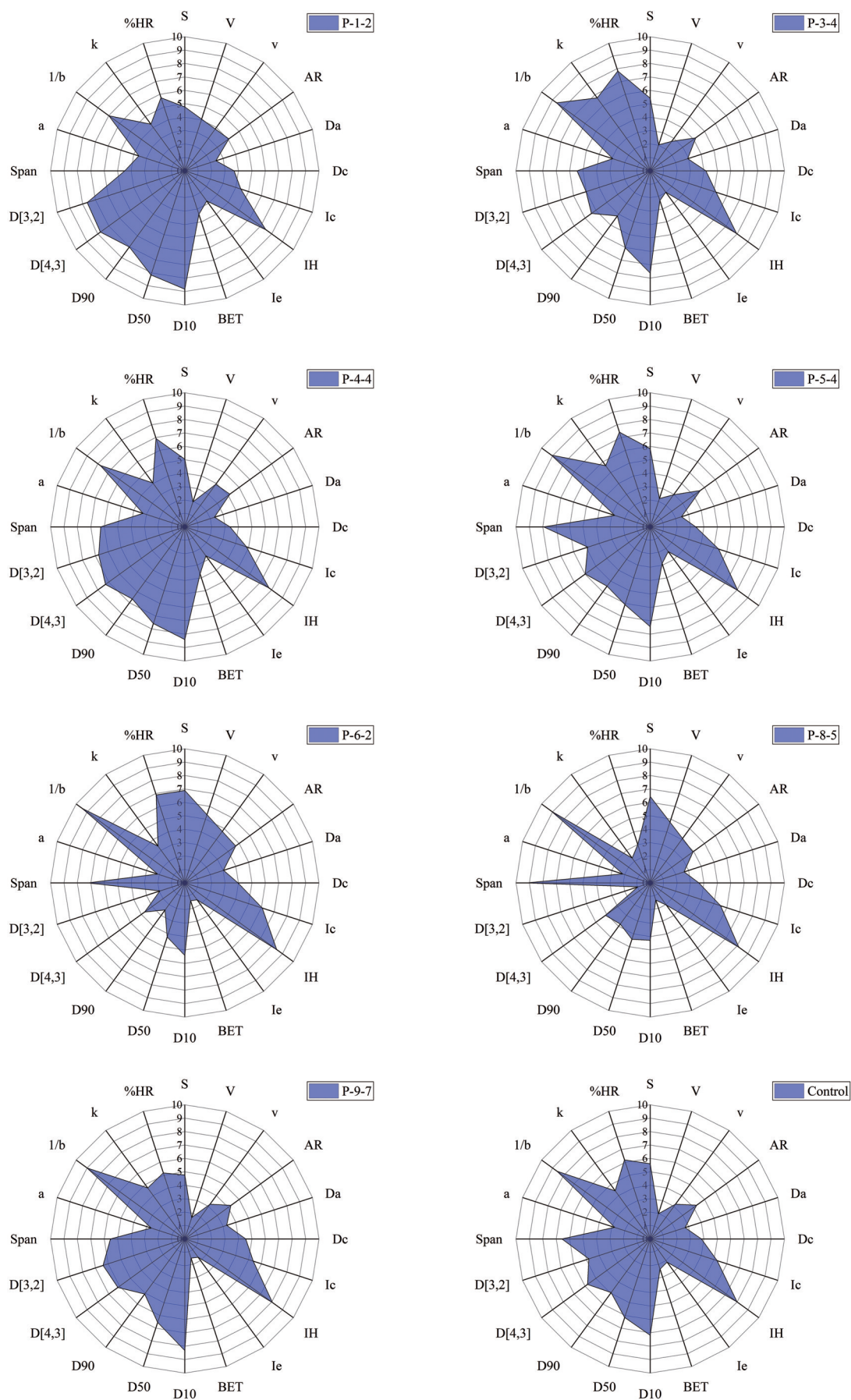


Figure 3 Physical fingerprints of crospovidone from different manufacturers and their control physical fingerprint

**Table 3** Compressibility evaluation indexes of crospovidone form different manufacturers. IP: Index of parameter; IPP: Index of parametric profile; IGC: Index of good compression

Sample	IP	IPP	IGC
P-1-2	0.40	5.44	5.35
P-3-4	0.55	4.93	4.85
P-4-4	0.50	5.23	5.15
P-5-4	0.55	5.14	5.06
P-6-2	0.35	4.61	4.53
P-8-5	0.25	4.28	4.21
P-9-7	0.50	4.89	4.81

### 3 交联度/交联密度与可压性的相关性分析

由于 PVPP 的交联度 (或交联密度) 大小会影响其力学性能, 因此, 将交联度的测试值与 PVPP 的可压性指标进行了比较, 并利用式 (10) 计算了相关性系数。结果表明, 交联度与可压性指标的相关性系数为 0.816, 呈显著的相关关系。因此, 可以推断, PVPP 中交联链的比例 (即交联度) 是影响 PVPP 可压性的重要因素。

### 讨论

本文为交联聚合物药用辅料分子结构的交联度表征提供了一种新的方法, 同时发现了交联聚维酮的交联度和其粉体的可压性呈显著的相关性, 建立了交联聚维酮高分子材料的微观结构与宏观性能间的联系。但对交联度和交联密度实验本身而言, 采用低场核磁共振技术测定的交联度和交联密度是相对值, 特征参数需采用其他方法得到聚合物本身的特性值方可准确测定绝对值。此外, 利用物理指纹图谱的方法综合评价粉体可压性是比单一指标评价粉体可压性更为科学的手段, 可压性指标与交联度的相关性证明了这一点。交联度是评价交联聚维酮可压性的关键质量属性之一。

**作者贡献:** 王珏和胡丽负责实验、文献检索和文章撰写; 武美芹负责绘制插图; 杨锐负责绘制表格; 孙会敏和涂家生为通讯作者, 负责实验设计和把关以及文章修改。

**利益冲突:** 所有作者声明本文不存在任何利益冲突。

### References

- [1] Gu YD. Chemistry Dictionary (化学词典) [M]. Shanghai: Shanghai Cishu Press, 1989: 337.
- [2] Gao PF, Chu LL, Yang Y, et al. Comparison of three NMR methods for measuring crosslink density of rubbers [J]. Chin J Magn Reson (波谱学杂志), 2017, 34: 409-419.
- [3] Zhang H, Xu W, Zhang XL. Long-term aging and storage lifetime of specific damping silicone rubber in hot air environment [J]. Polym Mater Sci Eng (高分子材料科学与工程), 2019, 35: 74-77.
- [4] Yuan ZK, Li LL, Chen T, et al. Change in structure and property of NR during aging and its storage life prediction [J]. China Rubber Ind (橡胶工业), 2019, 66: 495-498.
- [5] Wen JR, Li FR, Yang HB, et al. Finite element simulation and experimental study of vulcanization process for cylindrical rubber specimens [J]. China Plast (中国塑料), 2020, 34: 41-47.
- [6] Pang S, Xu JX, Chen JH, et al. Effect of curing time on distribution of crosslinking density in NR/BR blends and wear resistance of rubber compounds [J]. China Elastom (弹性体), 2019, 29: 11-16.
- [7] Bolhuis GK, Vankamp HV, Proost JH, et al. The role of water-uptake on tablet disintegration [J]. Pharm Weekblad Sci Ed, 1986, 8: 102.
- [8] Chen SJ, Zhu JB, Qi XL. Evaluation of micromeritic properties of excipients for direct compression [J]. Chin J Pharm (中国医药工业杂志), 2013, 44: 1010-1013.
- [9] Zhang JZ, Zhang XM, Ding JX, et al. Effects of the critical quality attribute (CQA) of hypromellose on the release of diclofenac sodium sustained-release tablets *in vitro* [J]. Chin Pharm J (中国药理学杂志), 2019, 54: 382-389.
- [10] Rao XY, Liu Wei, Zeng WX, et al. Performance comparison of different cross-linked povidone [J]. Chin J Exp Tradit Med Form (中国实验方剂学杂志), 2012, 18: 18-21.
- [11] Liang Y, Liu T, Jiang TY, et al. Establishment of physical fingerprint of Shengmai Injection and its quality evaluation [J]. Chin Tradit Herb Drugs (中草药), 2018, 49: 2571-2576.
- [12] Johnny EA, Encarna G, José MS, et al. Predicting orally disintegrating tablets formulations of ibuprofen tablets: an application of the new SeDeM-ODT expert system [J]. Eur J Pharm Biopharm, 2012, 80: 638-648.