亲水凝胶骨架片凝胶强度的研究进展

高 谐，刘 怡
（上海亚什兰化工技术开发有限公司，上海 200233）

摘要：亲水凝胶骨架片由于缺少合适的凝胶形成行为考察方法，在体内评价中往往存在不必要的风险。近年来，随着体外模拟检测手段的发展，已有研究通过穿刺负荷、流变学测试、质量和体积检测、透射成像等手段量化凝胶层骨架的强度和稳健性。这些方法逐渐在凝胶骨架片的早期研究中被开发和应用。本综述就亲水凝胶骨架片的体内外相关性、凝胶强度检测方法及处方和工艺参数的关键影响进行阐述，以期为凝胶骨架片的相关研究与产业化提供参考。

关键词：亲水凝胶骨架片；凝胶强度；体内外相关性；体外模拟；影响因素
中图分类号：R917 **文献标志码**：A **文章编号**：1001-8255(2022)08-1121-12
DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2022.08.005

Research Advances in Gel Strength of Hydrophilic Matrix Tablets

GAO Xie, LIU Yi
(*Shanghai Ashland Chemical Technology Development Co., Ltd., Shanghai 200233*)

ABSTRACT: Due to the lack of methods for investigating gel-forming behaviors, hydrophilic matrix tablets always face unnecessary risks in *in vivo* evaluation. In recent years, with the development of *in vitro* simulated detection methods, studies have been conducted to quantify the strength and robustness of the gel layer of hydrophilic matrix tablets by puncturing, rheological testing, mass and volume measurement, and transmission imaging. These gel strength detection methods are continuously developed and applied in early research and development. In this review, *in vitro-in vivo* correlation of hydrophilic matrix tablets, gel strength detection methods, and critical influences of formulation and process parameters, are summarized to provide a brief reference for the relevant studies and manufacturing on gel matrix tablets.

Key Words: hydrophilic matrix tablet; gel strength; *in vitro-in vivo* correlation; *in vitro* simulation; influence factor

口服固体制剂是最便利、常用的药物递送系统，全球口服固体制剂市场于2017年达493.2亿美元，预计于2027年达926.3亿美元[1]。随着以提高疗效、减小毒性、降低使用频率为目的的口服长效缓控释制剂研发需求激增，基于亲水凝胶骨架材料的药物递送系统日渐受到关注[2—3]。

亲水凝胶骨架片通过表面逐层水化形成连续的凝胶屏障，阻滞介质渗透以延缓基质内药物释放，具有缓释、顺应性高、安全性良好等应用优势，而凝胶骨架片的体内外相关性尚未得到充分研究，凝胶骨架在人体消化道生理条件下的缓释效果与稳健性，以及处方、工艺、聚合物种类等因素对凝胶强度的影响亟待探索[4]。

1 凝胶骨架材料分类

全球范围内，上市凝胶骨架片产品采用了多样化的凝胶骨架材料，依据溶解性可分为溶蚀型和不溶型[5]。

亲水凝胶骨架，又称溶蚀型骨架，通过聚合物缠结链段与介质形成氢键，吸纳介质形成凝胶骨架，同时，介质不断占据聚合物链段间的氢键并解除链

收稿日期：2021-11-09
作者简介：高 谐(1995—)，男，硕士，应用技术工程师，从事纤维素类、聚维酮类药用辅料的缓控释给药系统新技术，PLGA类生物可降解聚合物质量评价，长效缓释制剂技术的研究。
E-mail：Xie.Gao@ashland.com

间缠结。骨架表层聚合物基于浓度差异呈溶胀、溶蚀形态，部分药物在溶胀形态的凝胶骨架中溶解并扩散释出，剩余药物则待骨架溶蚀后暴露在介质中进一步释放。常用的溶蚀型骨架材料包括纤维素类［羟丙甲纤维素（HPMC）、羟丙纤维素（HPC）、羟乙纤维素（HEC）、羧甲纤维素钠（CMC-Na）等］、天然多糖类（海藻酸钠、壳聚糖、明胶、瓜尔胶等）、合成聚合物类［卡波姆、泊洛沙姆、聚乙二醇（PEG）、聚乙烯醇（PVA）、聚氧乙烯（PEO）等］[5—6]。表 1 中列举了亲水凝胶骨架片参比制剂采用的骨架材料。

2　体内外相关性

由于体内运输期间骨架片所处的动态物理、化学环境难以考察和预测，导致其体内吸收研究与体外释放结果无法取得一致[7]。因此，凝胶骨架片的体外研究应综合体内环境条件，建立具有体内外相关性的研究方法。

人体胃肠道具有自发性的收缩、蠕动行为，称为移行性复合运动（migrating motor complex，MMC）[8]。禁食时 MMC 周期一般为 1.5 ～ 2 h，期间主要分为 4 个阶段，包括：①静止期，持续 30 ～ 60 min，几乎无剪切力；②中等强度收缩期，20 ～ 40 min，峰值约 5.3 kPa（40 mmHg）；③高强度收缩期，10 ～ 20 min，峰值约 10.7 kPa（80 mmHg）；④静止恢复期，占 MMC 循环时间的 12%以下[9]。在高强度收缩期时，胃窦部位收缩压达 10.0 kPa（75 mmHg），十二指肠部位达 4.4 kPa（33 mmHg）。依据所在位置和时段，凝胶骨架片会受到随机性的挤压和剪切力，而具有更高凝胶强度的骨架可耐受更剧烈的物理作用力，宏观表现为更稳定的药物释放和更低的骨架溶蚀，如有文献报道监测了含 50%

表 1　亲水凝胶骨架片参比制剂采用的骨架材料（截至第 46 批一致性评价参比制剂目录）

Tab.1　Matrix Materials Used in Reference Listed Hydrophilic Gel Matrix Tablets (up to Catalog No.46 of Consistency Evaluation Reference Listed Drug)

药品名	药品品种	凝胶骨架材料	持证商
Natrilix®	吲达帕胺缓释片	HPMC	Les Laboratoires Servier
Adalat CC®	硝苯地平缓释片	HPC	Bayer
Plendil®	非洛地平缓释片	HPC	AstraZeneca
Trental®	己酮可可碱缓释片	HEC	Aventis
Glucophage XR®	盐酸二甲双胍缓释片	HPMC、CMC-Na	Merck
Lescol XL®	氟伐他汀钠缓释片	HPMC、HPC	Novartis
Cefaclor®	头孢克洛缓释片	HPMC	Lily
Kombiglyze XR®	沙格列汀二甲双胍缓释片	HPMC、CMC-Na	AstraZeneca
Xanax XR®	阿普唑仑缓释片	HPMC	Pharmacia & Upjohn
Kapvay®	盐酸可乐定缓释片	HPMC	Concordia
Opana ER®	盐酸羟吗啡酮缓释片	HPMC	Impax Laboratories
Forfivo XL®	盐酸安非他酮缓释片	HPMC、CMC-Na	Alvogen
Keppra XR®	左乙拉西坦缓释片	HPMC	UCB Inc.
Ambien CR®	酒石酸唑吡坦缓释片	HPMC	Sanofi-Aventis
Desvenlafaxine®	去甲文拉法辛缓释片	海藻酸、HPMC	Alembic
Nucynta ER®	盐酸他喷他多缓释片	HPMC、PEO	DEPO NF SUB LLC
Glumetza®	盐酸二甲双胍缓释片	HPMC	Santarus
Pristiq®	琥珀酸去甲文拉法辛缓释片	HPMC	PF Prism CV
Seroquel XR®	富马酸喹硫平缓释片	HPMC	AstraZeneca
Mirapex ER®	盐酸普拉克索缓释片	HPMC、卡波姆	Boehringer Ingelheim
Toprol XL®	琥珀酸美托洛尔缓释片	HPMC	Toprol Acquisition
Lescol XL®	氟伐他汀钠缓释片	HPC、HPMC	Novartis
Ampyra®	达伐吡啶缓释片	HPMC	Acorda
Oxtellar XR®	奥卡西平缓释片	HPMC	Supernus Pharma
Invokamet XR®	卡格列净盐酸二甲双胍缓释片	HPC、HPMC	Janssen
Intuniv®	盐酸胍法辛缓释片	HPMC	Shire Development
Xigduo XR®	达格列净盐酸二甲双胍缓释片	HPMC、CMC-Na	AstraZeneca

HPMC（50 或 10 000 mPa·s）的骨架缓释片在人体内的溶蚀行为，低、高黏度 HPMC 骨架的溶蚀时间为 5.0 和 8.1 h，且低黏度 HPMC 骨架的体内溶蚀曲线变异性相对提高[7,10]。

胃肠道 pH 值是影响骨架片稳健性的关键因素之一，不仅影响活性药物的溶解性，而且会调控部分骨架材料的性能。胃内 pH 值通常为 1 ～ 3，小肠为 6 ～ 7，大肠为 5 ～ 8[11]。据报道，多数亲水凝胶骨架材料的水化、溶胀速率与介质 pH 值具有相关性，使得骨架片在不同介质中会产生差异化的药物释放结果，如海藻酸盐为酸性聚合物，在 pH 1.2 介质中可形成弹性凝胶，而在 pH 6.8 介质中则趋于形成高黏度流体，造成凝胶强度下降，加速凝胶层的侵蚀和脱落；壳聚糖为碱性多糖，在 pH 7.0 介质中骨架的溶胀量约为 pH 2.0 条件下的 2.3 倍，且能在 24 h 内维持骨架形态[12—13]。

在药物研发阶段，由进食、病变等因素引起的胃肠道环境变化应同样予以关注和考虑。FDA 指南明确了进食引起的胃、肠性质变化，包括胃排空延迟、刺激胆汁分泌、pH 值变化、流量增加等，这些变化可导致缓释制剂生物利用度和生物等效性的差异[14]。禁食时成人胃分泌量较低，平均为 4 mmol/h。进食期间，胃液分泌量显著提高，一般可于 3.5 h 内上升至 90 ～ 100 mmol/h；同时胃排空延迟，导致骨架片的胃内滞留时间延长。由于胃内剪切、挤压力较肠内更显著，凝胶骨架片在饱腹状态下的溶蚀速率显著高于空腹状态。JAIN 等以磁标记法监测 HPMC K100LV 骨架片在进食 / 禁食状态下的溶蚀速率[15]，结果显示当 HPMC 含量为 20%～ 40% 时，禁食状态下骨架片进入十二指肠时间为 0.3 ～ 0.9 h，进食状态下则延长至 3.6 ～ 4.3 h；且禁食状态下骨架片达到 50%溶蚀量的时间为 5.3 ～ 6.8 h，进食状态下则缩短至 2.4 ～ 4.2 h。DAVIS 等监测了同种盐酸二甲双胍缓释骨架片在餐前和餐后的溶蚀速率和生物利用度，观察到餐前服用的骨架片于 8 h 溶蚀完全，餐后组片剂完全溶蚀时间缩短至 3 h，餐后组 AUC 较餐前组提高约 4 倍，且餐前组血药浓度由于骨架凝胶强度不足，在 3 ～ 8 h 出现吸收波动[16]。

小肠菌群过度生长、功能性消化不良、糖尿病、肥胖、衰老等因素均会对 MMC 节律产生影响，如肠道菌群和糖尿病会引起高强度收缩期的缩短或消失、消化不良和衰老会引起收缩强度及速率下降等[8,9,17]。

以生理条件下胃肠运动和环境为基础的检测方法及体外模拟装置逐渐被开发与应用，为建立凝胶骨架片的体内外相关性模型提供了便利[18—19]。近年来胃肠健康检查中已广泛使用传感器胶囊，即通过胶囊中内置的传感器实现长时间实时监测胃肠道环境的相关理化参数（如温度、pH 值、渗透压、O_2 和 CO_2 浓度等[20—21]），并通过无线信号传导装置进行反馈，如表 2 所示。

表 2 可吞服的无线信号传导装置[21]

Tab.2 Wireless Signal Transmitting Devices for Swallowing

传感器胶囊名称	公司	监测参数
e-Celsius	BodyCap	温度
CorTemp	Hqinc	温度
VitalSense	Equivital	温度
myTemp	myTemp	温度
Heidelberg pH capsule	Heidelberg Medical	pH值
Bravo™ pH capsule	Medtronic	pH值
SmartPill	Medtronic	温度、pH值、压力
Atmo Gas capsule	Atmo Biosciences	温度及H_2、O_2、CO_2、CH_4的浓度

除了在释放过程中通过介质体积、pH 值、胆汁盐、卵磷脂、胃蛋白酶等模拟体内环境以外，模仿凝胶骨架片在 MMC 过程中输送、剪切、挤压等机械力作用的装置也已被应用。该类装置可模拟胃肠道单一隔室内的排空节律、机械力、流体动力学特征，填补了单室系统内动态消化（连续消化过程、pH 程序性变化、MMC 动态节律等）的缺失，体外机械胃系统（*in vitro* mechanical gastric system，IMGS）设计了 16 cm×19 cm、J 型的聚乳酸胃袋，外周通过 10 个活塞模拟 MMC 过程，能还原流体行为和胃内机械力[22]。TNO 肠道模型（TNO intestinal model，TIM）由胃、小肠、结肠三部分模拟组件组成，可通过在结肠模拟段中高密度培养

微生物群来还原片剂在肠内菌群作用下的变化[23]。体外动态人胃部模拟系统（dynamic *in vitro* human stomach system，DIVHS）能模拟胃腔蠕动和流体动力学特征，同时能基于倾斜角为 ±30 ° 的胃排空模式测试人坐立姿势下胃内容物排空行为的差异[24]。人工胃消化系统（artificial gastric digestive system，AGDS）添加了 pH 工作站模拟胃肠液的 pH 梯度变化，能考察 pH 特异性药物或凝胶骨架在生理消化状态下的动态变化[25]。

3　骨架凝胶强度检测方法

凝胶骨架片的释放行为与凝胶骨架强度具有高度相关性。基于骨架的润湿状态，凝胶骨架片表层会产生骨架材料浓度梯度以形成不同质地的凝胶层，如图 1 所示，表层凝胶由边界向片芯方向可划分为溶蚀层（erosion layer）、扩散层（diffusion layer）、溶胀层（swelling layer）。随着聚合物链段不断受到介质的塑化，玻璃化转变温度（T_g）下降，链段由玻璃态转变为橡胶态，链段间迁移逐渐增多。一般来说，凝胶亚层的解缠结程度为：溶蚀层 > 扩散层 > 溶胀层。受凝胶层中聚合物链缠结的影响，药物在不同亚层内的扩散效率有差异，有效监测凝胶层的变化过程将有助于研究和量化分析凝胶骨架片的释放行为[26]。目前，常用的凝胶强度分析方法主要有质构分析、流变学分析、溶胀和溶蚀行为分析（表 3）。

3.1　质构分析

质构仪通过棒状探头穿刺骨架凝胶层，并依据行进距离或时间检测探头负荷，以此表征凝胶层的凝胶强度梯度和凝胶层厚度。主要表征曲线为负荷 - 距离曲线（load-distance curve）和负荷 - 时间曲线（load-time curve）。前者显示凝胶层强度梯度，

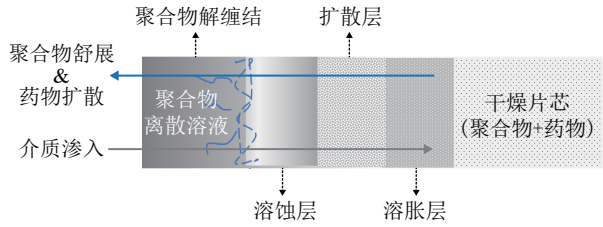


图 1　凝胶骨架片表层凝胶层组成图

Fig.1　Gel Layer Diagram of Gel Matrix Tablet Surface

负荷越大则凝胶强度越高；后者分为正向和负向，正向代表凝胶强度和内聚力大小，负向代表剥离强度和黏度大小。同时，通过凝胶强度和厚度可评估骨架片的释放机制。一般来说，亲水凝胶骨架具有一定的凝胶层厚度和强度，而不溶性骨架通过孔道释放药物，无显著凝胶层。DURIG 等采用直径 2 mm 的探头进行质构分析，研究了凝胶强度负荷 - 进程曲线与 ^{1}H NMR 成像中凝胶亚层分布的相关性[27]。碱性聚合物壳聚糖（CS）的凝胶骨架强度受 pH 值影响，LIANG 等基于负荷和距离计算穿透总功，表征了 CS 与 6 种离子型聚合物（Eudragit L100、卡波姆、卡拉胶、黄原胶、CMC-Na 和海藻酸钠）的组合物（质量比 1 ∶ 1）的凝胶骨架强度，结果显示各组在 pH 6.8 介质中以桨法（100 r/min）溶胀 12 h 时的负荷 - 时间曲线有显著差异，海藻酸钠与 CS 形成的凝胶负荷约为 10 N，而卡波姆与 CS 的凝胶负荷可达约 120 N；根据穿透总功可知，CS 与离子型聚合物组成的凝胶骨架强度为 Eudragit L100> 卡波姆 > 卡拉胶 > 黄原胶 >CMC-Na> 海藻酸钠[28]。

3.2　流变学分析

基于可变频率或振幅下平板探头与凝胶触面的

表 3　不同凝胶强度分析方法的特点

Tab.3　Characteristics of Various Gel Strength Detection Methods

凝胶强度分析方法	适用范围	优点	不足
质构分析	凝胶骨架片；凝胶骨架材料	骨架片凝胶强度定量分析、凝胶亚层分布分析；骨架材料受力形变分析	负荷值受探头规格、行进速率的影响显著
流变学分析	凝胶骨架材料	骨架材料黏弹性、剪切稀化性质分析	无法满足凝胶非均一化的凝胶骨架片动态监测
溶胀、溶蚀行为分析	凝胶骨架片	质量法操作简便、成像法清晰直观	质量法试验时间长、稳定性低；成像法设备昂贵、定量方法烦琐

剪切力，可测定凝胶制剂在剪切过程中的应力、应变指标，主要包括弹性模量（G'）、黏性模量（G''）、黏度（η）。其中，G' 和 G'' 分别表示凝胶的高弹态取向和黏流态取向；η 表示聚合物流体在流动过程中需要克服链段跃迁的阻力，可反映凝胶耐剪切性能的强弱。一般来说，当流体的 $G'>G''$ 时呈凝胶形态，非牛顿流体现象更显著；$G'<G''$ 时呈黏流体形态。由于凝胶骨架片的凝胶层基于片剂表面生成，而不规则的片剂表面常会影响凝胶层的平整性，使得流变仪平板与凝胶触面不一致，因而在检测骨架片动态溶胀和溶蚀过程中的应用较少。相对的，基于流体黏弹性的表征可区分流体的凝胶 - 溶胶变化，多应用于凝胶骨架材料的筛选研究。ISREB 等以相对分子质量为 1×10^5 ～ 9×10^5 的 PEO 和 PEG 6000（质量比 1 ∶ 1）为基质，在 60 ～ 80 ℃条件下通过热熔挤出（hot melt extrusion，HME）制备 PEO 拉丝，以评估 PEO 在熔融沉积建模 3D 打印技术中的适用性，通过流变仪测定 PEO 拉丝在 6 ～ 6 000 r/min 频率范围内的 G'（G''）- 频率曲线，结果表明 1×10^5 ～ 2×10^5 的 PEO 拉丝在该剪切频率下均呈黏流态，而 3×10^5 ～ 9×10^5 的 PEO 拉丝随着剪切频率的升高由黏流态转变为高弹态，且相对分子质量越高，转变所需要的剪切功越低 [29]。

3.3 溶胀和溶蚀行为分析

凝胶骨架的溶胀和溶蚀行为代表了缓释片中凝胶层生成、溶解的动态过程，可通过质量、体积、浓度变化间接表征其凝胶强度。溶胀和溶蚀行为分析方法主要分为质量法和成像法。质量法简便易行，通过在溶出过程中不同时间点取样测定片剂吸收介质后和完全干燥后的总质量，计算并绘制介质吸收量 - 时间曲线（dissolution medium uptake-time curve）和剩余量 - 时间曲线（remaining mass-time curve），基于曲线变化评价溶胀、溶蚀行为。介质吸收量 - 时间曲线的斜率和平台期分别表示凝胶骨架片的水化速率和溶胀量，而通过剩余量 - 时间曲线则可得到凝胶骨架片的溶蚀速率 [30—31]。美国 Ashland 公司以硝苯地平为模型药物，利用不同相对分子质量的 HPC 制备缓释骨架片，并采用质量法评估其对骨架片溶胀和溶蚀行为的影响，结果表明相对分子质量升高可使骨架片水化速率提高、溶胀量增加、溶蚀速率下降 [32]。

随着核磁共振成像（nuclear magnetic resonance imaging）和 X 射线计算机断层扫描（X-ray computed tomography）等技术的发展和应用，以成像手段评价凝胶骨架溶胀和溶蚀行为的分析方法逐渐受到关注。前法通过静态磁场捕获水质子，基于正交磁场梯度，采集空间内质子信号，再通过信号强度进行成像，以成像亮度评估水分子浓度，从而判断凝胶层形态和亚层分布 [33]。后法则采用单侧 X 射线扫描凝胶骨架片，由于单位空间内的骨架对 X 射线的吸收有差异，可依据反射的射线量获得强度图像，多层扫描可形成完整的凝胶骨架结构，以结构中信号的疏密程度判断凝胶层强度 [34—35]。

4 骨架凝胶强度的影响因素

得益于凝胶强度相关研究方法的应用，基于凝胶强度表征来优化骨架片性能的研究不断深入，部分处方、工艺因素被证明对骨架片凝胶强度有重要影响。

4.1 处方因素

聚合物种类是影响凝胶强度的重要因素，各类聚合物骨架材料主要在组成单元、聚合度、粉体粒度等特异性属性方面存在差异 [36—37]。

组成单元决定聚合物的亲水、疏水性，使其在不同的温度、pH 值、剪切力等因素影响下形成的水凝胶的润湿和保水性能不同，从而影响释放效率。DA SILVA 等在含 15% 泊洛沙姆 407 的凝胶中分别添加 HPMC 和 CMC-Na，结果表明 HPMC 可提高水凝胶体系的剪切恢复效率，但耐剪切形变性能相对下降，且升温过程（5 ～ 37 ℃）中复合水凝胶的黏度呈上升趋势；而 CMC-Na 则降低了复合水凝胶黏度 [38]。此外，增加 HPMC 和 CMC-Na 含量可使复合水凝胶的溶胶 - 凝胶温度（$T_{sol/gel}$）下降，改变水凝胶的热相变行为。值得关注的是，不同聚合物链间氢键的结合效率具有差异，会影响骨架链段间或内部的交联作用，影响凝胶强度 [39]。羟基 - 羟基间的氢键力弱于羰基 - 羟基间的氢键力，Ashland

公司的技术团队基于该现象进行了骨架片凝胶强度的质构分析，结果表明 HPMC 与 CMC-Na 间的强交联作用使得复合骨架凝胶层的负荷显著高于 HPMC 单一骨架，提示复合骨架具有更强的缓释效果；此外，复合骨架凝胶层厚度为 1.7 mm，而单一骨架为 3.0 mm，表明复合凝胶层可阻滞介质渗入至片芯深部，减慢药物润湿和扩散的速度 [40]。

相同种类但取代特性不同的聚合物形成的亲水凝胶骨架强度也具有显著差异，如纤维素醚衍生化的 HPMC 根据羟丙氧基、甲氧基含量可分为 A、F、K、E 型，其中高甲氧基含量且无羟丙氧基的 A 型号产品具有较高的疏水性，而 F、K、E 型号产品的羟丙氧基取代量分别为 6%、8% 和 10%，亲水性逐渐提高。MITCHELL 等验证了 HPMC A4M、E4M、F4M、K4M 在纯水（24 ～ 45 ℃）中体积溶胀的差异 [41]。结果显示，A4M 在 24 和 37 ℃下的体积扩张量分别为 27.5 mm×0.41 mm 和 1.67 mm×0.26 mm，呈显著下降趋势，由于体系升温使得熵对混合自由能的贡献超过 A4M 与水分子间氢键焓的贡献，A4M 于 45 ℃时自聚形成链内氢键结合复合体，不再吸收水并保留水凝胶形态。而 E4M、F4M、K4M 中外露的羟丙氧基减少了原纤维素分子中链内氢键的结合量，因此在 45 ℃下仍能维持水凝胶形态，F4M 较 E4M 具有更低的羟丙氧基含量，径向体积扩张量相对提高了 28.5% ～ 88.2%，且温度越高，两组间体积扩张量差异越大。

聚合物的交联度是控制同种聚合物的凝胶体积、触变性和流体黏度等性质的关键影响因素，通常以相对分子质量、流体黏度表征其交联度。同一类型聚合物用作亲水凝胶骨架时，低交联度聚合物链段与水分子间的氢键力较弱，链段跃迁能垒低，难以耐受高剪切力，宏观表现为 G' 和 G'' 较低，且 $G'<G''$，呈黏流体形态，凝胶骨架形态稳定性不足。交联度提高，聚合物链段就具有更多的氢键结合位点，骨架的凝胶形态取向更高、溶蚀速率更低，同时能产生更高的溶胀体积。对 HPMC K100LV 和 HPMC K4M 的体内和体外溶蚀行为的比较研究表明，前者在模拟胃液和肠液中具有更高的溶蚀量，完全溶蚀时间较后者缩短了约 75%；在体内胃肠转运研究中，前者的凝胶骨架在约 7 h 时累积溶蚀量达 60%，而后者凝胶骨架的 12 h 累积溶蚀量为 30% ～ 50%；此外，后者的体内溶蚀量变异性较低，具有较高的稳健性 [15,42]。

粉体粒度的差异可引起聚合物骨架水化速率、溶胀和溶蚀效率参差，在相同工艺条件下，粉体粒度通常与比表面积、孔隙率相关，比表面积反映了聚合物可供介质润湿和水化的骨架总表面积，孔隙率则基于毛细作用改变深部润湿和溶胀效率 [43]。MIRANDA 等分别以氯化钾和氯苯扎利二钠（lobenzarit disodium，LBD）为模型药制备了 HPMC K4M 凝胶骨架片，并考察了 K4M 与药物粒度比为 0.42 ～ 4.16 时片剂在纯水介质中的骨架渗滤阈，用以表征凝胶骨架片达到期望药物阻滞效率的骨架材料用量 [44]。结果表明，骨架 / 药物的粒度比与骨架渗滤阈呈近线性相关，HPMC K4M 的渗滤阈随骨架 / 药物粒度比的增大呈上升趋势，且与药物溶解度（针对氯化钾和 LBD 而言）无显著相关性，即 HPMC K4M 粒度越高，水化速率越低，越难以形成完整的表面凝胶层，从而失去预期的阻滞性能。

除聚合物骨架材料的自身性质以外，凝胶骨架片研制中还应关注其他辅料的性质及其与骨架材料的相容性。例如，填充剂为骨架片中除骨架材料外具有较高比例的成分，且会赋予骨架片一定的功能性，可能对片剂最终性能产生重要影响，如溶解性、膨胀度等 [45—46]。英国 AstraZeneca 公司的研发团队分别采用甘露醇（溶解度 240 g/L）和磷酸氢钙（溶解度 0.05 g/L）为填充剂，考察由 40% HPMC K100LV 和 60% 填充剂组成的骨架片的性质变化，结果表明，HPMC- 甘露醇骨架片较 HPMC- 磷酸氢钙骨架片的完全溶蚀时间加快约 10 h，且表现出更高的溶胀程度（3.0 mm vs. 1.9 mm）和更短的溶胀峰值时间（0.5 h vs. 0.8 h），主要原因在于甘露醇溶解引起的片芯高渗透压环境提高了介质的渗入效率，加速了 HPMC 骨架的溶胀、溶蚀进程 [45]。同样的，部分聚合物材料基于其组成单元的结构特性，存在受其他辅料诱导的自聚或络合等理化现象，从而影

响凝胶强度，所以在选择辅料时应着重考察相容性。BAUMGARTNER 等观察到以黄原胶为基质的水凝胶在含氯化钠或氯化钙的介质中会受到离子强度主导的黏度和凝胶强度变化影响[47]。例如，黄原胶的组成单元具有三葡萄糖基侧链，且侧链末端为乙酸基，受到 Na^+ 和 Ca^{2+} 诱导时，其链间原有的静电排斥作用削弱，趋于发生链内氢键结合；在介质离子强度由 0 提高至 20.0 mol/L 时，黄原胶水凝胶的 *G'* 和 *G''* 显著提高，且以黄原胶为骨架的凝胶骨架片的负荷强度（穿刺距离 4 mm）由 151.2 mN 提高至 322.3 N（溶胀时间 1 h），在 8 h 时负荷强度则下降至 22.5 N。

4.2 工艺因素

随着大量亲水凝胶骨架片产品上市，以解决成型性、满足连续化生产和提高缓控释性能为目的的骨架片制备技术不断出现并用于满足各类需求。而不同工艺及条件参数对于聚合物材料的再加工强度存在影响，使其原有特性发生改变，进而影响骨架片的凝胶强度及缓释性能[48]。

制粒为目前应用最广泛的压片前处理工序，颗粒的强度和成型性与制粒、压片工艺中凝胶骨架片的凝胶强度具有关联性。目前，制粒工艺根据润湿剂的使用划分为湿法制粒和干法制粒。湿法制粒工艺常以高速剪切制粒（high shear granulation，HSG）、流化床制粒（fluidized-bed granulation，FBG）和双螺杆挤出制粒（twin-screw granulation，TSG）技术实现。

HSG 工艺是在粉体中加入黏合剂溶液或润湿剂，并在高转速叶轮的剪切作用下混合、团聚、成粒。影响 HSG 工艺中骨架片凝胶强度的关键参数包括剪切频率、混合时间、液固比等。剪切频率和混合时间主要影响成型颗粒的致密程度，较高的剪切频率和较长的混合时间能以更高的混合能促进粉体间聚结，降低密实颗粒的孔隙度和粒度差异。已有文献报道聚结程度高的颗粒由于硬度和密实度高，在压片过程中的压实行为会受阻；与之相反，因内部结构变异性降低，低孔隙率颗粒制备的凝胶骨架片具有更低、更平稳的溶胀和溶蚀量，缓释性能和稳定性得以优化[44,49—50]。液固比的增大可改善黏合剂的润湿面积，在混合过程中提高颗粒体积的增长速率，易形成大粒度的多孔颗粒，压实行为良好、孔隙丰度相对提高。BAJDIK 等考察不同液固比对含有 30% HPMC E6 的粉体以 HSG 工艺造粒的影响，纯水用量由 20 g 增加至 35 g，颗粒的 $d(0.5)$ 由 461 μm 提高至 974 μm，其中≤ 500 μm 的颗粒占比下降了 37.8%，>2 000 μm 的颗粒占比提高了 3.4%[49]。此外，HSG 工艺中常引入有机溶剂以提高黏合剂溶液的分散和涂布性能，而溶剂体系的极性对骨架材料的分散和聚集有显著影响，HPMC、HPC、HEC 等纤维素醚类在乙醇中的流体黏度均低于纯水。文献报道通过偏光显微镜观察到 HPMC 在 80%乙醇中出现了细微的不溶结晶体，随体系中乙醇比例上升，结晶体数量显著增多；CMC-Na 于 60%乙醇中的结晶体数量增多，同时出现大量团聚，从而造成骨架材料在颗粒中的分布出现差异[51—52]。

FBG 工艺以恒定气流翻滚粉体，形成粉体流，并通过喷洒黏合剂溶液对粉体进行润湿、聚集成粒。一般来说，FBG 制得的颗粒具有较窄的粒度分布、较高的孔隙率和更好的流动性，主要通过喷雾压力、气流流量、进出口温度等参数调节所得颗粒的性质，从而改善凝胶骨架片的成型性和凝胶强度[53]。DJURIS 等基于质量源于设计（QbD）理念，考察了 FBG 工艺的关键参数对 PEO 颗粒的影响，通过主成分分析（principal component analysis，PCA）、偏最小二乘法（partial least squares，PLS）回归模型确定流化床温度和喷雾压力对颗粒的关键质量属性（CQA）具有显著影响，主要表现为控制流化床温度范围可改善颗粒成型性，以及喷雾压力能调节 PEO 骨架内药物的释放效率，但文献中未进一步阐明二者的主要影响原因、机制[54]。

TSG 工艺作为兴起的连续化制粒技术，通过在模块化设计的螺杆通道中填入粉体，经少量黏合剂或润湿剂作用，使物料在混合区和输送区连续地完成混合、输送，并沿通道被均匀地挤出。近年来，用 TSG 工艺制备的亲水凝胶骨架片不断被开发，骨架颗粒的可加工性和凝胶骨架性能在工艺参数可

控范围内的变化也被主要研究并报道，其中，受到关注的工艺参数包括螺杆组成、螺杆转速、腔体温度、填料速率等[55]。由于亲水凝胶骨架材料通常在受热时具有黏性，高加工能量的螺杆组成导致骨架颗粒黏结、团聚呈长条状。THOMPSON 等设计了不同混合区分布的螺杆模块，设置螺杆转速为 120 ～ 320 r/min、腔体温度为 30 ℃、填料速率为 10 kg/h，当螺杆中高剪切能的混合模块由起始区替换至末尾区，含有 20% HPMC K4M 的骨架材料颗粒的挤出形态由条状团块（直径 1 ～ 3 cm）变为紧实颗粒［$d(0.5)$=250 ～ 4 760 μm］，可免除后续粉碎工序[56]。此外，TSG 中螺杆的加工能量会与粉体的摩擦力、弹性模量通过螺杆扭动、挤压作用抵消，以完成骨架颗粒的混合、输送，螺杆扭矩可表征期间粉体的混合程度、输送效率。VANHOORNE 等设计了不同的 TSG 加工参数，如腔体温度为 25 或 40 ℃，螺杆转速为 600 或 900 r/min，填料速率为 10 或 25 kg/h，螺杆混合 - 输送单元组成为 1-6 或 2-5，考察不同加工能量下 HPMC 骨架材料颗粒的粒度、压片行为，结果表明螺杆转速在高填料速率时可显著降低螺杆扭矩，混合单元数量的增加使得颗粒粒度增大且片剂成品脆碎度下降，高腔体温度通过降低黏合剂溶液黏度，提高了黏合剂的渗透率，使粒度分布更为集中[57]。

直接压片（direct compression，DC）是以一系列具备干黏合性质的辅料实现直接压缩制备片剂的连续化工艺。以 DC 法制备的凝胶骨架片具有孔隙丰度高的特点，不同于速释制剂，丰富的渗透孔道可导致凝胶层的不连续、深部溶胀和溶蚀加剧等潜在风险，增加凝胶骨架片产品的不稳定性因素[43]。渗滤阈理论（precolation theory）阐释了凝胶骨架含量低于片剂表面覆盖量或凝胶层水化速率不匹配片芯润湿速率时引起的突释和速释现象。DC 工艺中引起渗滤阈变异的关键参数为压片压力，通过压片压力改变成型片剂的孔隙率，调节以毛细作用为主导的水化效率。VAIDYA 等采用了 17.5 ～ 30 kN 的压片压力制备了 HPMC 骨架片，于体外释放试验中观察到在该范围内压片压力的下降可阻滞药物释放[58]。

HME 工艺是在高热条件下将呈熔融态的药物和骨架材料在狭窄螺杆内以近流体形式进行剪切、混合、输送，最终冷却形成药物 - 骨架混合物，经粉碎、压片而制备凝胶骨架片，具有可连续生产、无溶剂、高载药量的特点。近流体的混合过程使药物 - 骨架挤出物具有极低的孔隙率，相较于常规湿法制粒或 DC 工艺，HME 工艺制备的凝胶骨架片表面水化均匀、深部溶胀量低，具有更稳健的药物释放效率。CROWLEY 等对比了 HME 和 DC 工艺制备的 EC 骨架片的孔道半径和扩散速率，以大粒径 EC 为骨架，HME 工艺所得骨架片的孔道半径约为 DC 工艺制品的 25.8%～ 49.9%，药物的扩散速率由 1.18 $g\cdot cm^{-2}\cdot s^{1/2}$ 下降至 0.37 $g\cdot cm^{-2}\cdot s^{1/2}$，以小粒径 EC 为骨架，其比例下降至 24.4%～ 27.2%，扩散速率由 3.08 $g\cdot cm^{-2}\cdot s^{1/2}$ 下降至 0.36 $g\cdot cm^{-2}\cdot s^{1/2}$[59]。

HME 装置的基本组成与 TSG 相似，主要区别在于螺杆内为非溶剂引入的热黏流体混合，除聚合物和活性药物的热稳定性须满足要求等必要条件以外，涉及的主要工艺参数包括：螺杆组成、螺杆转速、分区温度、填料速率等[60]。其中，螺杆提供必要的剪切力和挤出通道，螺杆设计（输送、混合与粉碎单元的构成、螺杆直径、分区长度等）决定了腔体热传输效率、产能上限，被认为是放大生产中提高产能和稳定性的关键因素。例如，VAN RENTERGHEM 等考察了放大生产过程中酒石酸美托洛尔晶型和释放效率的变化，以体积放大因子 q=3 进行放大，设置螺杆转速为 120 r/min，液、固填料速率为 0.18、0.55 kg/h，当螺杆直径由 11 mm 变为 16 mm，缓释骨架颗粒中酒石酸美托洛尔在 12 h 的释放量由约 90%提高至 100%[61]。此外，骨架材料的熔融黏度随分区温度的上升呈下降趋势，HME 分区温度决定了骨架材料的黏流体形态及黏流体混合和输送的可行性。TANG 等研究表明，常用凝胶骨架材料在 90 ～ 140 ℃的挤出性能存在差异，HPMC、聚乙烯吡咯烷酮（PVP K30）、黄原胶在该温度设定条件下难以挤出，HPC、共聚维酮（PVP/VA）呈透明半固体挤出物，PEG 6000 呈流体[62]。

5 结语

亲水凝胶骨架片在口服缓控释领域的研究与开发历史悠久，因独特的缓控释机制、良好的安全性、低廉的工艺成本受到广泛青睐。目前，大量新药亟待缓控释制剂技术的改良，且缓释骨架片的仿制需求高涨，因此，基于体内外相关性建立亲水凝胶骨架性能的评价方法具有重要经济意义。在体外模拟条件下，亲水凝胶骨架片的凝胶强度研究有助于从机制角度分析缓释性能和骨架稳健性，降低临床试验的研发风险，为亲水凝胶骨架片产品的早期开发提供新方向与思路。

结合现有相关文献，表征凝胶强度的研究方法逐渐被参考并应用到制剂产品的研发和生产控制中。然而，多数文献尚聚焦于处方因素（聚合物材料、规格、比例等）对于凝胶强度的影响，工艺因素由于制备方式多样化、未同行对比等原因，缺少可考文献以系统综述不同参数对于凝胶强度的影响规律，有待进一步的比较和总结，是未来凝胶强度影响因素的一个研究方向。

参考文献：

[1] FMI. Oral solid dosage pharmaceutical formulation market: emerging markets of Latin America APEJ and MEA to collectively hold over 45 market value share: global industry analysis 2012–2016 and opportunity assessment 2017–2027 [EB/OL]. [2021-11-09]. https://www.futuremarketinsights.com/reports/oral-solid-dosage-pharmaceutical-formulation-market.

[2] LAYEK B, MANDAL S. Natural polysaccharides for controlled delivery of oral therapeutics: a recent update [J]. *Carbohydr Polym*, 2020, **230**: 115617.

[3] CEREA M, MARONI A, PALUGAN L, *et al*. Oral hydrophilic matrices having non uniform drug distribution for zero-order release: a literature review [J]. *J Control Release*, 2020, **325**: 72-83.

[4] BARMPALEXIS P, KACHRIMANIS K, MALAMATARIS S. Statistical moments in modelling of swelling, erosion and drug release of hydrophilic matrix-tablets [J]. *Int J Pharm*, 2018, **540**(1/2): 1-10.

[5] VASVÁRI G, KALMÁR J, VERES P, *et al*. Matrix systems for oral drug delivery: formulations and drug release [J]. *Drug Discov Today Technol*, 2018, **27**: 71-80.

[6] MADERUELO C, ZARZUELO A, LANAO J M. Critical factors in the release of drugs from sustained release hydrophilic matrices [J]. *J Control Release*, 2011, **154**(1): 2-19.

[7] GARBACZ G, WEDEMEYER R S, NAGEL S, *et al*. Irregular absorption profiles observed from diclofenac extended release tablets can be predicted using a dissolution test apparatus that mimics *in vivo* physical stresses [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2008, **70**(2): 421-428.

[8] DELOOSE E, JANSSEN P, DEPOORTERE I, *et al*. The migrating motor complex: control mechanisms and its role in health and disease [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2012, **9**(5): 271-285.

[9] TAKAHASHI T. Interdigestive migrating motor complex-its mechanism and clinical importance [J]. *J Smooth Muscle Res*, 2013, **49**: 99-111.

[10] ABRAHAMSSON B, ALPSTEN M, BAKE B, *et al*. *In vitro* and *in vivo* erosion of two different hydrophilic gel matrix tablets [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 1998, **46**(1): 69-75.

[11] O'FARRELL C, STAMATOPOULOS K, SIMMONS M, *et al*. *In vitro* models to evaluate ingestible devices: present status and current trends [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2021, **178**: 113924.

[12] HODSDON A C, MITCHELL J R, DAVIES M C, *et al*. Structure and behaviour in hydrophilic matrix sustained release dosage forms: 3. the influence of pH on the sustained-release performance and internal gel structure of sodium alginate matrices [J]. *J Control Release*, 1995, **33**(1): 143-152.

[13] SOGIAS I A, WILLIAMS A C, KHUTORYANSKIY V V. Chitosan-based mucoadhesive tablets for oral delivery of ibuprofen [J]. *Int J Pharm*, 2012, **436**(1/2): 602-610.

[14] FDA. Guidance for industry: food-effect bioavailability and fed bioequivalence studies: FDA-2001-D-0040 [S]. Rockville: Center for Drug Evaluation and Research, 2002: 12.

[15] JAIN A K, SÖDERLIND E, VIRIDÉN A, *et al*. The influence of hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) molecular weight, concentration and effect of food on *in vivo* erosion behavior of HPMC matrix tablets [J]. *J Control*

Release, 2014, **187**: 50-58.

[16] DAVIS J, BURTON J, CONNOR A L, *et al*. Scintigraphic study to investigate the effect of food on a HPMC modified release formulation of UK-294,315 [J]. *J Pharm Sci*, 2009, **98**(4): 1568-1576.

[17] KOSTEWICZ ES, ABRAHAMSSON B, BREWSTER M, *et al*. *In vitro* models for the prediction of i*n vivo* performance of oral dosage forms [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2014, **57**: 342-366.

[18] WU P, CHEN X D. On designing biomimic *in vitro* human and animal digestion track models: ideas, current and future devices [J]. *Curr Opin Food Sci*, 2020, **35**: 10-19.

[19] HENS B, SINKO P D, JOB N, *et al*. Formulation predictive dissolution (fPD) testing to advance oral drug product development: an introduction to the US FDA funded '21st Century BA/BE' project [J]. *Int J Pharm*, 2018, **548**(1): 120-127.

[20] CHETTY M, JOHNSON T N, POLAK S, *et al*. Physiologically based pharmacokinetic modelling to guide drug delivery in older people [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2018, **135**: 85-96.

[21] WEITSCHIES W, MÜLLER L, GRIMM M, *et al*. Ingestible devices for studying the gastrointestinal physiology and their application in oral biopharmaceutics [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2021, **176**: 113853.

[22] BARROS L, RETAMAL C, TORRES H, *et al*. Development of an *in vitro* mechanical gastric system (IMGS) with realistic peristalsis to assess lipid digestibility [J]. *Food Res Int*, 2016, **90**(3): 216-225.

[23] SCHNORR S L, CRITTENDEN A N, VENEMA K, *et al*. Assessing digestibility of Hadza tubers using a dynamic *in-vitro* model [J]. *Am J Phys Anthropol*, 2015, **158**(3): 371-385.

[24] WANG J J, WU P, LIU M H, *et al*. An advanced near real dynamic *in vitro* human stomach system to study gastric digestion and emptying of beef stew and cooked rice [J]. *Food Funct*, 2019, **10**(5): 2914-2925.

[25] LIU W L, FU D Y, ZHANG X J, *et al*. Development and validation of a new artificial gastric digestive system [J]. *Food Res Int*, 2019, **122**: 183-190.

[26] SIEPMANN J, PEPPAS N A. Modeling of drug release from delivery systems based on hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2001, **48**(2/3): 139-157.

[27] DURIG T, FASSIHI R. Guar-based monolithic matrix systems: effect of ionizable and non-ionizable substances and excipients on gel dynamics and release kinetics [J]. *J Control Release*, 2002, **80**(1-3): 45-56.

[28] LIANG L, WANG L L, LI J F, *et al*. Insights into the mechanisms of chitosan-anionic polymers-based matrix tablets for extended drug release [J]. *Int J Pharm*, 2014, **476**(1/2): 253-265.

[29] ISREB A, BAJ K, WOJSZ M, *et al*. 3D printed oral theophylline doses with innovative 'radiator-like' design: impact of polyethylene oxide (PEO) molecular weight [J]. *Int J Pharm*, 2019, **564**: 98-105.

[30] GHIMIRE M, HODGES L A, BAND J, *et al*. *In-vitro* and *in-vivo* erosion profiles of hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) matrix tablets [J]. *J Control Release*, 2010, **147**(1): 70-75.

[31] GOLDOOZIAN S, MOHYLYUK V, DASHEVSKIY A, *et al*. Gel strength of hydrophilic matrix tablets in terms of *in vitro* robustness [J]. *Pharm Res*, 2021, **38**(7): 1297-1306.

[32] 亚什兰(中国)投资有限公司. 羟丙基纤维素用于缓释骨架系统：聚合物分子量控制药物释放速率及其机理[EB/OL]. (2015-05-07)[2022-07-04]. https://www.ashlandchina.com/uploads/2015/05/071047452520.pdf.

[33] NOVELLINE R A, SQUIRE L F. Squire's fundamentals of radiology [M]. 7th edition, Cambridg: Harvard University Press, 2004.

[34] HUANBUTTA K, TERADA K, SRIAMORNSAK P, *et al*. Advanced technologies for assessment of polymer swelling and erosion behaviors in pharmaceutical aspect [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2013, **83**(3): 315-321.

[35] YIN X Z, LI L, GU X Q, *et al*. Dynamic structure model of polyelectrolyte complex based controlled-release matrix tablets visualized by synchrotron radiation micro-computed tomography [J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2020, **116**: 111137.

[36] VIRIDEN A, LARSSON A, WITTGREN B. The effect of substitution pattern of HPMC on polymer release from matrix tablets [J]. *Int J Pharm*, 2010, **389**(1/2): 147-156.

[37] MAŠKOVÁ E, KUBOVÁ K, RAIMI-ABRAHAM B T, *et al*. Hypromellose — a traditional pharmaceutical excipient with modern applications in oral and oromucosal drug delivery [J]. *J Controlled Release*, 2020, **324**: 695-727.

[38] DA SILVA J B, COOK M T, BRUSCHI M L. Thermoresponsive systems composed of poloxamer 407 and HPMC or NaCMC: mechanical, rheological and sol-gel transition analysis [J]. *Carbohydr Polym*, 2020, **240**: 116268.

[39] JUÁREZ H, RICO G, VILLAFUERTE L. Influence of admixed carboxymethylcellulose on release of 4-aminopyridine from hydroxypropyl methylcellulose matrix tablets [J]. *Int J Pharm*, 2001, **216**(1/2): 115-125.

[40] 王如意, 刘 怡. 盐酸二甲双胍亲水凝胶骨架片的凝胶强度与漂浮性能评价[J]. 中国现代应用药学, 2021, **38**(5): 600-603.

[41] MITCHELL K, FORD J L, ARMSTRONG D J, *et al*. The influence of substitution type on the performance of methylcellulose and hydroxypropylmethycellulose in gels and matrices [J]. *Int J Pharm*, 1993, **100**(1-3): 143-154.

[42] SANCHEZ-BALLESTER N M, BATAILLE B, SOULAIROL I. Sodium alginate and alginic acid as pharmaceutical excipients for tablet formulation: structure-function relationship [J]. *Carbohydr Polym*, 2021, **270**(3): 118399.

[43] GRUND J, KOERBER M, WALTHER M, *et al*. The effect of polymer properties on direct compression and drug release from water-insoluble controlled release matrix tablets [J]. *Int J Pharm*, 2014, **469**(1): 94-101.

[44] MIRANDA A, MILLAN M, CARABALLO I. Investigation of the influence of particle size on the excipient percolation thresholds of HPMC hydrophilic matrix tablets [J]. *J Pharm Sci*, 2007, **96**(10): 2746-2756.

[45] CACCAVO D, LAMBERTI G, BARBA A A, *et al*. Effects of HPMC substituent pattern on water up-take, polymer and drug release: an experimental and modelling study [J]. *Int J Pharm*, 2017, **528**(1/2): 705-713.

[46] FERNANDEZ-AREVALO M, HOLGADO-VILLAFUERTE M A, GINES-DORADO J M, *et al*. Effects of different fillers and wetting liquids on the dissolution behavior of carteolol hydrochloride controlled release inert matrix tablets [J]. *Int J Pharm*, 1993, **95**(1-3): 117-125.

[47] BAUMGARTNER S, PAVLI M, KRISTL J. Effect of calcium ions on the gelling and drug release characteristics of xanthan matrix tablets [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2008, **69**(2): 698-707.

[48] TEIXEIRA M T, SA-BARRETO L L, TAVEIRA S F, *et al*. The influence of matrix technology on the subdivision of sustained release matrix tablets [J]. *AAPS PharmSciTech*, 2019, **21**(1): 8.

[49] BAJDIK J, BAKI G, KELEMEN A, *et al*. The effect of wetting of powder mixture on the preparation of hydrophilic matrix granules with high-shear granulator [J]. *Chem Eng Res Des*, 2008, **86**(1): 1-7.

[50] WANG L G, OMAR C, LISTER J D, *et al*. Tableting model assessment of porosity and tensile strength using a continuous wet granulation route [J]. *Int J Pharm*, 2021, **607**: 120934.

[51] PERINELLI D R, BERARDI A, BISHARAT L, *et al*. Rheological properties of cellulosic thickeners in hydro-alcoholic media: the science behind the formulation of hand sanitizer gels [J]. *Int J Pharm*, 2021, **604**: 120769.

[52] DE SIMONE V, DALMORO A, LAMBERTI G, *et al*. Effect of binder and load solubility properties on HPMC granules produced by wet granulation process [J]. *J Drug Deliv Sci Technol*, 2019, **49**: 513-520.

[53] ARNDT O R, BAGGIO R, ADAM A K, *et al*. Impact of different dry and wet granulation techniques on granule and tablet properties: a comparative study[J]. *J Pharm Sci*, 2018, **107**(12): 3143-3152.

[54] DJURIS J, MEDAREVIC D, KRSTIC M, *et al*. Application of quality by design concepts in the development of fluidized bed granulation and tableting processes [J]. *J Pharm Sci*, 2013, **102**(6): 1869-1882.

[55] VANHOORNE V, VANBILLEMONT B, VERCRUYSSE J, *et al*. Development of a controlled release formulation by continuous twin screw granulation: influence of process and formulation parameters [J]. *Int J Pharm*, 2016, **505**(1/2): 61-68.

[56] THOMPSON M R, DONNELL K P. "Rolling" phenomenon in twin screw granulation with controlled-release excipients [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2015, **41**(3): 482-492.

[57] VANHOORNE V, JANSSENS L, VERCRUYSSE J, *et al*. Continuous twin screw granulation of controlled release formulations with various HPMC grades [J]. *Int J Pharm*, 2016, **511**(2): 1048-1057.

[58] VAIDYA M P, AVACHAT A M. Investigation of the impact of insoluble diluents on the compression and release properties of matrix based sustained release tablets [J]. *Powder Technol*, 2011, **214**(3): 375-381.

[59] CROWLEY M M, SCHROEDER B, FREDERSDORF A, *et al*. Physicochemical properties and mechanism of drug release from ethyl cellulose matrix tablets prepared by direct compression and hot-melt extrusion [J]. *Int J Pharm*, 2004, **269**(2): 509-522.

[60] SURYAWANSHI D, SHINDE U, JHA D K, *et al*. Application of quality by design approach for hot-melt extrusion process optimization [J]. *Pharm Qual Des*, 2019, **2019**: 209-228.

[61] VAN RENTERGHEM J, VAN DE STEENE S, DIGKAS T, *et al*. Assessment of volumetric scale-up law for processing of a sustained release formulation on co-rotating hot-melt extruders [J]. *Int J Pharm*, 2019, **569**: 118587.

[62] TANG B, LIU Z H, TIAN Z, *et al*. Development and evaluation of synchronized and sustained release *Tripergium Wilfordii* tablets based hot-melt extrusion and direct powder compression [J]. *J Drug Delivery Sci Technol*, 2019, **53**: 101208.

广告索引

封二：苏伊士水务技术（上海）有限公司
封三：天津市天大天发科技有限公司
封底：苏州海顺包装材料有限公司
中彩插 1：鲁南厚普制药有限公司
中彩插 2：《中国医药工业杂志》征订信息
1111 页：公益广告