双层片剂的研究进展

王　楠[1]，时晓燕[2]，潘增玉[2]，贾俊伟[2]，冯　中[1,2]*

（1. 山东中医药大学药学院，山东济南 250355；2. 鲁南制药集团股份有限公司，山东省药物国际化工程实验室，山东临沂 273400；3. 鲁南贝特制药有限公司，药物新制剂研发山东省工程研究中心，山东临沂 276006）

摘要：双层片剂是一种广受关注的新型制剂，具有双层结构，可通过联合用药或调整释药速率来增强药效、减轻药物不良反应、提高患者依从性。该综述总结了近年来双层片剂的研究进展，汇总了双层片剂的特点、制备方法和分类情况，并结合案例介绍了双层片剂的临床应用情况，以期为双层片剂的研究与开发提供参考。

关键词：双层片；速释层；缓释层；药效；固体制剂

中图分类号：R944.4　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2024)04-0494-07

DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2024.04.007

Research Progress on Double-layer Tablets

WANG Nan[1], SHI Xiaoyan[2], PAN Zengyu[2], JIA Junwei[2], FENG Zhong[1,2]*

(*1. School of Pharmaceutical Sciences, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355; 2. International Pharmaceutical Engineering Lab. in Shandong Province, Lunan Pharmaceutical Group Co., Ltd., Linyi 273400; 3. Shandong Engineering Research Center for New Drug Pharmaceuticals R&D, Lunan Better Pharmaceutical Co., Ltd., Linyi 276006*)

ABSTRACT: Double-layer tablets are a novel dosage form which attract wide attention. With bilayer structures, double-layer tablets can enhance drug efficacy, reduce adverse drug reactions and improve patient compliance by combination medication or adjusting the release rate. This review summarizes the research progress of double-layer tablets in recent years, generalizes the characteristics, preparation methods and classification of double-layer tablets, and introduces its clinical applications with case studies. It is hoped to provide a reference for the research and development of double-layer tablets.

Key Words: double-layer tablet; immediate-release layer; sustained-release layer; efficacy; solid dosage form

双层片剂的上、下层可分别含有不同的药物或辅料[1]，具有延长药物在体内的作用时间、提高载药量和患者依从性的特点，通过控制释药速率或联合用药还可提高药效。双层片剂可仅含有单一API，通常一层为API层，另一层为API或功能性辅料层。辅料可附予药物“漂浮”或“黏附”等特殊功能，以满足临床需求。双层片剂也可同时包含2种及2种以上API，分别分散在不同的片层。双层片剂的压片过程与普通单层片不同，在完成第1层药粉过量填充后，将中模中过量的药粉顶出，收集过量药粉，然后进入第2层进料系统，填充一定比例的第2层药粉，收集过量的药粉，最后进行第2层的预压和主压（图1）[2]。近年来，双层片剂在固体制剂领域中受到广泛关注，目前已有多个品种获得NMPA批准上市（表1）。本文总结了近年来双层片剂的最新进展，以期对双层片剂的研发提供一定的参考和指导作用。

收稿日期：2023-07-28

基金项目：泰山产业领军人才项目（No.TSCX202306086）、山东省重大科技创新工程项目（2020CXGC010506）

作者简介：王　楠（1999—），女，硕士研究生，主要从事药物制备技术与工艺研究。

通信作者：冯　中（1982—），男，正高级工程师，主要从事新药研究与开发。

E-mail：13734352772@163.com

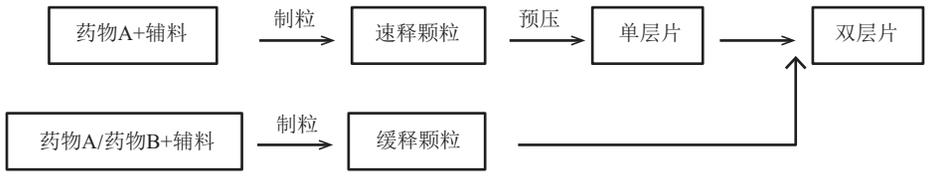


图 1 双层片的制备工艺路线

Fig.1 Preparation Process Route of Double-layer Tablets

表 1 国内外已上市的双层片剂的产品信息

Tab.1 Product Information of the Double-layer Tablets Listed at Home and Abroad

药品名称	API	规格	产品分类	原研厂家	上市年份
雷公藤双层片	雷公藤甲素	50 μg	单方速释 - 缓释双层片	湖北安联药业有限公司	2002[1)]
磷酸苯丙哌林双层缓释片（服松）	磷酸苯丙哌林	79.2 mg	单方速释 - 缓释双层片	东盛科技股份有限公司西安制药一厂	2004[1)]
醋酸地塞米松口腔贴片（意可贴）	醋酸地塞米松	0.3 mg	单方速释 - 缓释双层片	深圳太太药业有限公司	2003[1)]
愈创甘油醚缓释片（Mucinex）	愈创甘油醚	600 mg	单方速释 - 缓释双层片	Adams Laboratories Ltd.	2002[1)]
达格列净二甲双胍缓释片（安达释®）	达格列净 / 二甲双胍	10 mg/1 000 mg	复方双层片	阿斯利康	2023[1)]/2014[2)]
复方维 U 颠茄铋铝片	维生素 U/ 甘草酸 / 碱式碳酸铋 / 珍珠粉 / 氢氧化铝 / 叶绿素铜钠 / 颠茄流浸膏	25 mg/12.5 mg/100 mg/100 mg/75 mg/1.0 mg/2.6 mg	复方双层片	广州白云山医药集团股份有限公司白云山制药总厂	2003[1)]
复方阿司匹林双层片（太极）	阿司匹林 / 对乙酰氨基酚 / 咖啡因	230 mg/126 mg/30 mg	复方双层片	西南药业股份有限公司	2003[1)]
依折麦布阿托伐他汀钙片（Atozet®）	依折麦布 / 阿托伐他汀钙	10 mg/10 mg、10 mg/20 mg	复方双层片	欧加隆	2013[3)]/2023[1)]
甲磺酸多沙唑嗪缓释片（Cardura® XL）	甲磺酸多沙唑嗪	4 mg	渗透泵型双层片	辉瑞制药	2001[1)]
格列吡嗪控释片（瑞易宁）	格列吡嗪	5 mg/10 mg	渗透泵型双层片	辉瑞制药	1993[1)]
帕利哌酮缓释片（芮达®）	帕利哌酮	3 mg/6 mg/9 mg	渗透泵型双层片	西安杨森制药	2009[1)]
盐酸哌甲酯缓释片（专注达®）	盐酸哌甲酯	18 mg/36 mg	渗透泵型双层片	西安杨森制药	2000[3)]/2005[1)]

注：[1)] 中国上市年份；[2)] 全球上市年份；[3)] 美国上市年份。

1 双层片剂的特点及优点

1.1 调节释药速率

双层片剂可根据药物的临床疗效和患者的治疗需求，灵活调整 2 层药物的释药速率或顺序。市场上常用的片剂一般分为 2 种：一种是速释剂型，可迅速释放药物，但 API 浓度下降较快[3]；另一种是缓释剂型，释药速率相对于普通制剂较低[4]，可实现长效给药。双层片剂可将两者的优点结合起来，制成同时具有速释和缓释作用的双层片剂，从而根据临床需求和患者需要来调整片剂中的药物含量及释放顺序，以提高药效，减轻临床不良反应。

1.2 增强疗效，提高用药依从性

与普通片剂相比，双层片剂可以通过联用药物来提高药效。如卡托普利地高辛双层片，速释层中包含地高辛，可治疗充血性心力衰竭，缓释层中的卡托普利可提高地高辛的血药浓度，增强药效，更好地缓解症状，延长药物作用时间[5]。同时，该双层片剂也可降低临床用药剂量、减少服用药物次数、延长服药周期、提高患者用药依从性[6]。

1.3 提高药物的稳定性

不相容性的药物或辅料可通过分别制备、用惰性物质分隔的方式制成双层片剂，以防止相互间发

生反应。如替米沙坦氢氯噻嗪片，缓释层中 API 为替米沙坦，速释层中 API 为氢氯噻嗪，2 种成分都有抗高血压的作用，联合使用可提升疗效；但氢氯噻嗪常用的碱性辅料与替米沙坦不相容，因此制成双层片剂以防止二者混合后发生反应 [7]。又如复方盐酸吡格列酮格列美脲片，临床主要用于治疗 2 型糖尿病，但由于盐酸吡格列酮和格列美脲间存在相容性问题，普通单层片剂颜色会变黄，因此需要制成双层片剂，以提高药物稳定性 [8]。

2　双层片剂的制备工艺

2.1　湿法制粒压片

常用的湿法制粒工艺所制备的颗粒外形美观，流动性和可压性良好 [9]。贾璐瑶等 [10] 在布洛芬速释 - 缓释双层片的制备过程中，采用湿法制粒法分别制备速释颗粒和缓释颗粒后压片，可将双层片剂的硬度控制在 120 ～ 140 N。ELZAYAT 等 [11] 采用湿法制粒工艺制备了双氯芬酸多层骨架片，速释层包含溶解度和水溶性较高的双氯芬酸钾，而缓释层包含溶解度较低的钠盐，通过调控药物释放速率来提供持续的镇痛作用。

2.2　粉末直接压片法

粉末直接压片是直接将药物和辅料的混合物进行压片，优点是可以节省时间且工艺较为简单，适用于湿 / 热不稳定的药物。杨绪跃等 [12] 采用直接粉末压片法制备替米沙坦氨氯地平双层片，可降低湿法制粒工艺带来的不稳定因素，如湿 / 热不稳定等。孙歆慧等 [13] 在制备替米沙坦氨氯地平双层片时，分别研究了湿法制粒和混粉直压所得的 2 种颗粒的粉体学性质。结果显示，2 种粉末的粒度分布情况基本一致，但粉末直压工艺较为简单，所以采用粉末直压法进行制备。

2.3　3D 打印技术

2015 年 8 月 3 日，全球首个应用 3D 打印技术的左乙拉西坦 3D 打印片（Spritam®）获 FDA 批准上市 [14]，开启了片剂制备的新篇章。3D 打印又称为增材制造 [15]，主要是结合 3D 模型设计软件和数控打印机 [16]，通过逐层铺粉黏结、层层堆积成型，制得片剂 [17]。不同于传统压片法，3D 打印片无需压片过程 [18]，工艺更简单，所得片剂的孔隙率较多 [19]，且因无需进行制粒，可制备复杂结构。此外，3D 打印片具有特殊的微观结构，可大幅提高片剂中药物的释放度 [20]。徐光辉等 [21] 使用 3D 打印技术制备了复方丹参缓控释制剂，使冰片仅在肠道中释放，而丹参和三七在胃肠道中释放。HONG 等 [22] 采用 3D 打印技术制备了复方盐酸左乙拉西坦 - 吡哆醇分散片，可对药物剂量进行精确控制，使片剂具有良好的机械性能，并在口腔中快速崩解。

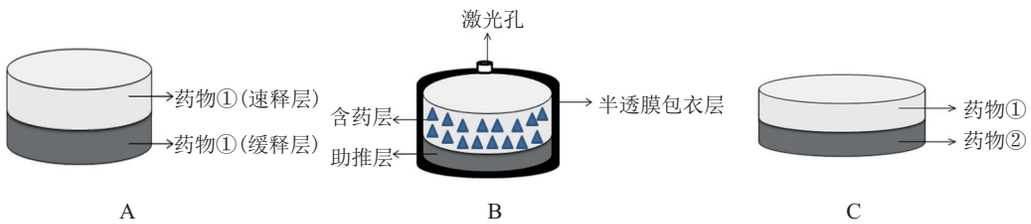
3　双层片剂的分类

根据 API 种类和释药方式，双层片剂可分为单方速释 - 缓释型双层片（图 2A）、渗透泵型双层片（图 2B）和复方双层片（图 2C）[23]。

3.1　单方双层片

3.1.1　单方速释 - 缓释型双层片

单方速释 - 缓释型双层片只含有一种 API，分为速释层和缓释层。速释层可使药物在短时间内达到有效血药浓度，之后，缓释层使药物浓度维持在一定的范围内，可减少血药浓度波动和药物服用次数 [24]。孙晓飞等 [25] 将布洛芬制成速释 - 缓释型双



A—单方速释 - 缓释型双层片；B—渗透泵型双层片；C—复方双层片。

图 2　不同双层片剂的示意图

Fig.2　Schematic Diagrams of Different Kinds of Double-layer Tablets

层片，再采用 HPLC 法研究辅料和制备工艺参数对片剂中药物释放行为的影响。结果显示，在基于缓控释技术的布洛芬速释 - 缓释型双层片中，速释层中布洛芬的溶解度增大、溶出速度快，而缓释层可维持有效血药浓度，提高药物的生物利用度。ZHANG 等[26] 采用粉末直接压片法制备了双氢杨梅素零级控释双层胃漂浮片，片芯由双氢杨梅素、HPMC K4M 和充当润滑剂和填充剂的无水磷酸氢组成；涂层包含双氢杨梅素和其余功能性辅料，可通过自身溶胀和捕获 $NaHCO_3$ 产生的 CO_2 气泡来降低片剂的表观密度，从而长时间保持漂浮状态[27]。

3.1.2 渗透泵型双层片

渗透泵制剂是一种具零级释药特征的口服缓控释系统[28]，由片芯和半透膜包衣层组成。其中，片芯是由含药层和助推层组成的双层片芯[29]：前者一般由 API 和分散介质组成，后者一般包含膨胀剂和渗透压活性物质。渗透泵型双层片剂的制备多采用双层压片技术[30]，即先加入含药层颗粒进行预压片，之后加入助推层颗粒二次压片，对所得双层片包衣后，在含药层一侧激光打孔，即得。渗透泵型双层片的释药机制如图 3 所示，当水分通过半透膜包衣层进入片芯时，含药层发生水化，形成药物混悬液；同时，助推层发生水化、膨胀[31]，帮助药物在悬浮状态下由释药孔释放。渗透泵型双层片能在一段时间内以恒定速率释放药物[32]，且释放速率不受胃肠道等可变因素的影响，血药浓度稳定、给药次数少[33]，适用于低溶解度的药物。

卢立等[34] 考察了含药层辅料种类和用量、助推层辅料种类和用量、包衣增重、释药孔径大小等处方因素，以及释放试验装置和转速等对益心酮渗透泵双层控释片体外释放行为的影响，并最终获得了释药行为达到控释要求的中药制剂。LI 等[35] 制备了阿克他利双层渗透泵控释片，体外释放和药动学的研究结果显示，前 10 h 药物释放速率恒定，可满足临床用药需求。

3.2 复方双层片

复方双层片能简化联合用药方案、提高药效并减少患者的服药次数。如许婷婷等[36] 制备的复方硫酸氢氯吡格雷阿司匹林双层片，2 种主药都可用于治疗心脏病、心绞痛、心肌梗死等疾病，联用后可提高血药浓度、增强药效。大部分复方双层片被设计为速释层和缓释层，可根据用药需求合理选择速释层与缓释层所含的药物种类。方奕巍等[37] 先预压得到蒜酶层，再填入蒜氨酸微丸，压制成蒜氨酸微丸 - 蒜酶肠溶双层片，即可避免蒜氨酸和蒜酶接触后发生催化反应，也可利用联合用药，提高药物的体外抗肿瘤效率。

4 双层片剂的应用

4.1 双相释放氯诺昔康双层片

氯诺昔康是昔康类非甾体抗炎药[38]，属于 BSC Ⅱ类药物（低溶解度、高渗透性）。由于氯诺昔康的血浆半衰期较短[39]，临床需要每天服用 2 ～ 3 次以维持有效血药浓度。为减少服药次数、提高患者依从性，SONGA 等[40] 设计开发了一种双相释放氯诺昔康片剂，采用直接压片技术制备了由速释层和控释层组成的双层片剂，其中含有氯诺昔康的速释层能在 15 min 内快速释药，而控释层中的药物释放时间长达 24 h。

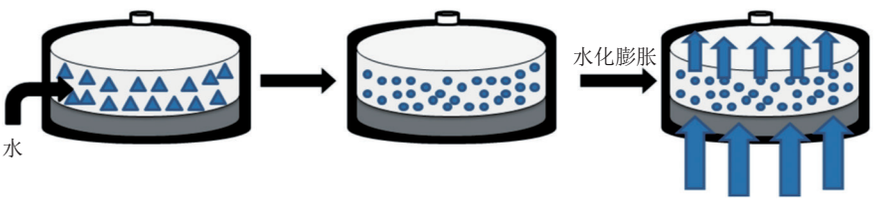


图 3 渗透泵型双层片的释药机制示意图

Fig.3 Schematic Diagram of Mechanism of Drug Release from Double-layer Osmotic Pump Controlled-release Tablets

4.2 双相速 / 缓释药的酒石酸唑吡坦缓释片

酒石酸唑吡坦是一种咪唑并吡啶衍生物，非苯二氮卓类药物[41]，临床上被用作催眠剂[42]。酒石酸唑吡坦的上市剂型大部分为速释片，起效快、半衰期短，因此 MAHAPATRA 等[43] 采用双相递送系统技术，以直接压片法制备酒石酸唑吡坦缓释片。该制品中，速释层以羟乙酸淀粉钠作为超级崩解剂，可使药物快速释放，而缓释层以 HPMC 为缓释载体，引导药物缓慢释放以维持有效血药浓度。

4.3 复方苯磺酸氨氯地平阿托伐他汀钙双层片

苯磺酸氨氯地平阿托伐他汀钙是由辉瑞公司开发的新型复方制剂，于 2004 年 6 月作为处方药在美国获批上市。苯磺酸氨氯地平和阿托伐汀钙联合用药可降低血压，治疗心绞痛等[44]。但苯磺酸氨氯地平稳定性较差、易吸潮且需要避光，而阿托伐他汀钙在水和酸中较难溶。夏伟等[45] 以粉末压片法处理苯磺酸氨氯地平，以湿法制粒法处理阿托伐他汀钙，采用双层压片技术压片，包衣后所得制品既可达到防潮、避光、防氧化的目的，也可达到联合用药目的，增强疗效。

4.4 氨酚氯雷伪麻双层片

氨酚氯雷伪麻双层片是以含有对乙酰氨基酚和硫酸伪麻黄碱的缓释层，以及含有氯雷他定的速释层构成的三组分复方双层片，可用于解热镇痛，缓解各种感冒症状和季节性过敏鼻炎症状[46]。岳惠玲[47] 优化了氨酚氯雷伪麻双层片的处方工艺，使片剂中药物的释放率和含量均匀度均达到药典要求。

4.5 盐酸普萘洛尔双层口腔黏膜黏附片

口腔黏膜给药可使药物经口腔黏膜吸收进入体循环而发挥药效，既可避免胃肠道内酶的破坏，也可避免肝脏首过效应[48]。盐酸普萘洛尔是心血管系统疾病的常用治疗药，需要日服 4 ～ 5 次。因此，KURCUBIC 等[49] 采用直接压片法开发了一种双层片，通过颊黏膜定向持续释放盐酸普萘洛尔。为了防止盐酸普萘洛尔在口腔中释放并被吞咽，片剂的第 2 层由难溶且惰性的疏水聚合物制成。

4.6 新型阴道用益生菌双层黏膜黏附片

益生菌疗法已被提出可替代抗菌药治疗阴道感染，并可避免抗菌药带来的不良反应[50]。阴道途径是益生菌给药的首选方式。SÁNCHEZ 等[51] 设计并制备了一种含有乳杆菌的新型阴道片，以用于治疗外阴、阴道感染。该片剂分为速释层和缓释层，两层均包含相同数量的乳酸菌。速释层可在与阴道液接触后的 5 min 内快速分散、释放乳酸菌，而缓释层则通过基质扩散，长时间释放乳酸菌，从而维持疗效。

5 结语

由于可调整释药速度、释药部位和释药时间等，双层片剂在口服固体制剂方面受到了广泛关注和研究。虽然双层片剂和单层片剂相比有多方面进步，但仍有一些不足需要改进，如硬度不足、片重差异大、产量较低、须避免 2 层药粉交叉污染等。在片剂的工艺制备方面需要重点关注上述问题。相信随着双层片剂技术的不断发展，这些不足将会得到妥善解决，更多的双层片剂将获批上市，为各种疾病的治疗带来新希望。

参考文献：

[1] GÖNÜLLÜ Ü, GÜRPINAR P, ÜNER M. Double-layer tablets of lornoxicam: validation of quantification method, *in vitro* dissolution and kinetic modelling [J]. *Trop J Pharm Res*, 2015, **14**(9): 1659-1666.

[2] 张立冬. 关于双层压片机压片技术及常见问题的探讨 [J]. 现代盐化工 , 2023, **50**(5): 79-82.

[3] MOLAVI F, HAMISHEHKAR H, NOKHODCHI A. Impact of tablet shape on drug dissolution rate through immediate released tablets [J]. *Adv Pharm Bull*, 2020, **10**(4): 656-661.

[4] AHMED K, SHOAIB M H, YOUSUF R I, *et al*. Comparative pharmacokinetics of osmotic-controlled and immediate-release Eperisone tablet formulation in healthy human subjects using a sensitive plasma LC-ESI-MS/MS method [J]. *Sci Rep*, 2020, **10**(1): 1867.

[5] 马晓星 , 孔　欣 , 张　华 , 等. 卡托普利 - 地高辛双层片的制备 [J]. 中国卫生产业 , 2018, **15**(36): 28-30.

[6] 胡静波 , 胡　晓 , 苏　卫 , 等. 复方阿魏酸钠 / 天麻素缓速释双层片的处方优化 [J]. 中国药房 , 2013, **24**(23): 2148-2151.

[7] 马海勇. 替米沙坦氢氯噻嗪双层片处方工艺研究 [J]. 药

学与临床研究 , 2022, **30**(4): 309-310.

[8] 杨鲁杰 , 司 婕 , 卢来春 , 等. 基于 QbD 理念的盐酸吡格列酮格列美脲双层片制备工艺优化 [J]. 中国药业 , 2021, **30**(12): 33-39.

[9] 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.

[10] 贾璐瑶 , 赵世娟 , 时云龙 , 等. 布洛芬速释 - 缓释双层片的制备及体内药动学研究 [J]. 中国新药杂志 , 2020, **29**(2): 129-135.

[11] ELZAYAT E M, ABDEL-RAHMAN A A, AHMED S M, *et al*. Formulation and pharmacokinetics of multi-layered matrix tablets: biphasic delivery of diclofenac [J]. *Saudi Pharm J*, 2017, **25**(5): 688-695.

[12] 杨绪跃 , 陆高圣 , 赵晓红 , 等. 替米沙坦氨氯地平双层片的制备及体外释放度研究 [J]. 中国医药科学 , 2012, **2**(17): 69-71.

[13] 孙歆慧 , 王 征 , 刘 欢 , 等. 粉体学性质对替米沙坦氨氯地平双层片制备的影响 [J]. 现代药物与临床 , 2016, **31**(3): 290-293.

[14] 张 强. 从 3D 打印片批准上市谈释药系统的创新 [J]. 药学学报 , 2016, **51**(11): 1655-1658.

[15] DEON M, DOS SANTOS J, DE ANDRADE D F, *et al*. A critical review of traditional and advanced characterisation tools to drive formulators towards the rational development of 3D printed oral dosage forms [J]. *Int J Pharm*, 2022, **628**: 122293.

[16] SEN K, MEHTA T, SANSARE S, *et al*. Pharmaceutical applications of powder-based binder jet 3D printing process — a review [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2021, **177**: 113943.

[17] 陈如心 , 韩晓璐 , 刘伯石 , 等. 3D 打印氯氮平分散片工艺优化及个性化剂量模型建立 [J]. 药学学报 , 2021, **56**(4): 1155-1162.

[18] OKAFOR-MUO O L, HASSANIN H, KAYYALI R, *et al*. 3D printing of solid oral dosage forms: numerous challenges with unique opportunities [J]. *J Pharm Sci*, 2020, **109**(12): 3535-3550.

[19] 于丽萍 , 杨 帆 , 吕竹芬 , 等. 3D 打印技术制备复方卡比多巴双层片 [J]. 中国新药杂志 , 2019, **28**(9): 1131-1138.

[20] 张惠檄 , 游 剑. 3D 打印阿司匹林速释缓释双层片 [J]. 中国药学杂志 , 2017, **52**(4): 298-302.

[21] 徐光辉 , 何冬婷 , 袁毅亦 , 等. 基于 3D 打印技术制备复方丹参缓控释制剂的研究 [J]. 今日药学 , 2022, **32**(2): 117-119.

[22] HONG X X, HAN X L, LI X F, *et al*. Binder jet 3D printing of compound LEV-PN dispersible tablets: an innovative approach for fabricating drug systems with multicompartmental structures [J]. *Pharmaceutics*, 2021, **13**(11): 1780.

[23] 史一杰 , 刘 芮. 阿莫西林双相释药双层片的制备及释放度研究 [J]. 北方药学 , 2018, **15**(8): 149-150.

[24] 胡 杰 , 侯靖宇 , 陆 苑 , 等. 右旋酮洛芬氨丁三醇速释缓释双层片在 Beagle 犬体内的药物动力学及生物等效性 [J]. 沈阳药科大学学报 , 2015, **32**(8): 642-646.

[25] 孙晓飞 , 孙敬蒙 , 景啸澜 , 等. 基于缓控释技术制备布洛芬双层片的研究及释药机制评价 [J]. 长春中医药大学学报 , 2019, **35**(1): 112-118.

[26] ZHANG R, SHI H, LI S, *et al*. A double-layered gastric floating tablet for zero-order controlled release of dihydromyricetin: design, development, and *in vitro*/*in vivo* evaluation [J]. *Int J Pharm*, 2023, **638**: 122929.

[27] PHAECHAMUD T, CHONCHEEWA C E. Double-layered matrix of shellac wax-lutrol in controlled dual drug release [J]. *AAPS PharmSciTech*, 2016, **17**(6): 1326-1335.

[28] 宋 莎 , 俞洪珍 , 朱春柳 , 等. 可形成过饱和胶束的环孢素 A 渗透泵片的研究 [J]. 药学学报 , 2019, **54**(1): 22-28.

[29] 韩云川 , 司晓菲 , 徐晓宏 , 等. 双层推拉式渗透泵控释制剂仿制药处方工艺研究的一般考虑 [J]. 中国新药杂志 , 2022, **31**(13): 1254-1258.

[30] 曾 媛 , 刘 辉 , 胡 华 , 等. Box-Behnken 设计 - 响应面法优化盐酸地芬尼多双层渗透泵控释片处方 [J]. 中国药业 , 2022, **31**(1): 40-45.

[31] ALMOSHARI Y. Osmotic pump drug delivery systems—a comprehensive review [J]. *Pharmaceuticals* (Basel), 2022, **15**(11): 1430.

[32] LI N N, FAN L, WU B, *et al*. Preparation and *in vitro*/*in vivo* evaluation of azilsartan osmotic pump tablets based on the preformulation investigation [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2019, **45**(7): 1079-1088.

[33] SONG Q Q, JIANG C J, WANG C Y, *et al*. Preparation and *in vitro* evaluation of osmotic-pump lorcaserin-hydrochloride controlled-release tablets [J]. *Chem Pharm Bull* (Tokyo), 2022, **70**(3): 202-210.

[34] 卢 立 , 刘 辉 , 杨楚颢 , 等. 益心酮渗透泵片的制备及体外释放度考察 [C]//2015 年全国医院药学 (药学监护)

学术会议论文集．2015 年全国医院药学（药学监护）学术会．西宁：中国药学会医院药学专业委员会 , 2015．

［35］ LI Y N, PAN H, DUAN H L, *et al*．Double-layered osmotic pump controlled release tablets of actarit: *in vitro* and *in vivo* evaluation［J］．*Asian J Pharm Sci*, 2019, **14**(3): 340-348．

［36］ 许婷婷 , 王宏响 , 季金玉 , 等．复方硫酸氢氯吡格雷阿司匹林双层片的制备和溶出度测定［J］．沈阳药科大学学报 , 2015, **32**(2): 85-91．

［37］ 方奕巍 , 朱文涛 , 陈金明．蒜氨酸微丸 - 蒜酶肠溶双层片制备工艺优选及体外抗肿瘤作用评价［J］．中国药业 , 2022, **31**(3): 59-64．

［38］ 华　韵 , 吴宇申 , 郑道一 , 等．共晶技术改善氯诺昔康溶出行为及可压片性的研究［J］．药学学报 , 2022, **57**(4): 1163-1171．

［39］ BAŞAK N, AKSOY Y, KAYDU A, *et al*．Lornoxicam use to reduce the pain associated with propofol injection［J］．*Libyan J Med*, 2017, **12**: 1313093．

［40］ SONGA S, MEKA S V, RAO N S, *et al*．Design and evaluation of lornoxicam bilayered tablets for biphasic release［J］．*Braz J Pharm Sci*, 2012, **48**(4): 609-619．

［41］ 方海燕 , 陈立新．老年患者酒石酸唑吡坦临床用药合理性分析［J］．实用药物与临床 , 2022, **25**(8): 733-739．

［42］ AL-KERIDIS L A, GALIL F M A, AL-MEKHLAFI F A, *et al*．Impact of hypnotic drug zolpidem tartrate on the development of forensic fly *Sarcophaga ruficornis*（Diptera: Sarcophagidae）［J］．*J Med Entomol*, 2022, **59**(3): 820-825．

［43］ MAHAPATRA A K, SAMEERAJA N H, MURTHY P N．Development of modified-release tablets of zolpidem tartrate by biphasic quick/slow delivery system［J］．*AAPS PharmSciTech*, 2015, **16**(3): 579-588．

［44］ PORWAL A, DWIVEDI H, PATHAK K．Gastroretentive bilayer film for sustained release of atorvastatin calcium and immediate release of amlodipine besylate: pharmaceutical, pharmacokinetic evaluation, and IVIVC［J］．*Pharm Dev Technol*, 2020, **25**(4): 416-431

［45］ 夏　伟 , 尹子丽 , 孙　静 , 等．复方苯磺酸氨氯地平阿托伐他汀钙双层片的制备方法［J］．中国药业 , 2012, **21**(21): 30-32．

［46］ 王健松 , 廖颂明 , 邢　盛 , 等．氯雷氨酚伪麻缓释片的研制［J］．中国新药杂志 , 2017, **26**(1): 106-111．

［47］ 岳惠玲．氨酚氯雷伪麻双层片的处方设计［J］．医学信息（上旬刊）, 2011, **24**(8): 5306-5307．

［48］ 王　冰 , 刘宏锐 , 陈　芳 , 等．口腔黏膜给药系统的药物动力学研究进展［J］．药学学报 , 2020, **55**(2): 226-234

［49］ KURCUBIC I, CVIJIC S, FILIPCEV B, *et al*．Development of propranolol hydrochloride bilayer mucoadhesive buccal tablets supported by in silico physiologically-based modeling［J］．*React Funct Polym*, 2020, **151**: 104587．

［50］ CHEN C, HAO L L, ZHANG Z, *et al*．Cervicovaginal microbiome dynamics after taking oral probiotics［J］．*J Genet Genomics*, 2021, **48**(8): 716-726．

［51］ SÁNCHEZ M T, RUIZ M A, CASTÁN H, *et al*．A novel double-layer mucoadhesive tablet containing probiotic strain for vaginal administration: design, development and technological evaluation［J］．*Eur J Pharm Sci*, 2018, **112**: 63-70．