往复筒法测定硝苯地平缓释片(Ⅰ)的体外释放度

区淑蕴，高永坚，梁思韵，赵淑晶，肖　艳*
(国药集团广东环球制药有限公司，广东佛山 528305)

摘要：该研究采用往复筒溶出度测定装置，对释放介质体积、筛网孔径、浸入时间、沥水时间、表面活性剂、消泡剂、往复频率等参数进行考察，建立了硝苯地平(**1**)缓释片(Ⅰ)的体外释放度测定法，即采用大杯法，释放介质900 mL，不添加表面活性剂，上、下筛网孔径分别为590、38 μm，浸入时间5 s，沥水时间60 s，往复频率5 dip/min，多排管模式测定。以该法测定3批体内释放速度有差异的仿制制剂样品的释放曲线，并与参比制剂进行比较。结果表明，该研究建立的测定条件对不同释放速度的样品具有区分力，但体内外相关性不佳。

关键词：硝苯地平缓释片；往复筒法；释放曲线；体内外相关性
中图分类号：R944.4　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2023)12-1761-07
DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2023.12.011

In vitro Release Determination of Nifedipine Sustained-release Tablets(Ⅰ) by Reciprocating Cylinder Method

OU Shuyun, GAO Yongjian, LIANG Siyun, ZHAO Shujing, XIAO Yan*
(*Sinopharm Group Guangdong Medi-world Pharmaceutical Co., Ltd., Foshan 528305*)

ABSTRACT: A method for determining the *in vitro* release of nifedipine(**1**) sustained-release tablets(Ⅰ) was established by using the reciprocating cylinder dissolution testing device, and parameters such as the volume of release medium, screen mesh size, immersion time, drip time, surfactant, defoamer, and reciprocating rate were investigated. The release curves of three batches of generic preparation samples with different release rates *in vivo* were determined under the optimized conditions of 900 mL medium without adding surfactants; the mesh size of upper screen and lower screen were 590 μm and 38 μm; 5 seconds immersion time; 60 seconds drip time; reciprocating rate 5 dip/min using multi-row mode of large dissolving cup method, and were compared with the release curves of reference preparations. The results showed that the determination method established in this study could distinguish generic preparation samples with different release rates, but the *in vitro-in vivo* correlation of the method was unsatisfactory.

Key Words: nifedipine sustained-release tablet; reciprocating cylinder method; release curve; *in vitro-in vivo* correlation

往复筒法是一种溶出度与释放度的测定方法，通过改变介质pH值和组成、搅拌速率、离子强度、每排运行时间及往复时间等，可避免样品在溶出杯底部出现堆积现象，并能根据需求添加表面活性剂和惰性珠子，更好地模拟缓控释制剂在胃肠道中动态变化的释放环境。与传统的桨法和篮法比较，往复筒法具有明显优势。目前该方法收载于《美国药典》(USP 42)、《英国药典》(BP 2022)、《欧洲药典》(EP 10.0)和《中华人民共和国药典》2020年版(ChP 2020)中。

硝苯地平(nifedipine，**1**)为二氢吡啶类钙拮抗药，临床用于治疗高血压和心绞痛，其缓释制剂能实现**1**在体内的缓慢释放，维持血药浓度平衡，减小血压波动和不良反应。**1**缓释片(Ⅰ)(规

收稿日期：2023-05-06
作者简介：区淑蕴(1985—)，女，硕士，从事药物研发工作。
通信作者：肖　艳(1989—)，女，硕士，从事仿制药一致性评价研究。
E-mail：673152985@qq.com

格 10 mg）参比制剂[1]为拜耳公司生产的 Adalat retard（欧盟上市）、Adalat-L（日本上市）。

1 为生物药剂学分类系统（BCS）Ⅱ类药物（低溶解性、高渗透性），有文献[2]报道 **1** 缓释片的体内外相关性较差，桨法检测结果不能较准确地预测体内释放行为。USP 42 收载了 **1** 缓释片的往复筒溶出测定法，但该方法的下筛网孔径较大（840 μm），不适用于 **1** 缓释片（10 mg）参比制剂和自研制剂的测定。ChP 2020 未收载使用往复筒法测定溶出度的品种。本研究建立了适用于 **1** 缓释片（10 mg）的往复筒法释放度试验测定条件，并与桨法进行比较，初步探讨其特征和区分力。

1　仪器与试药

RCWF-1 型往复筒法溶出仪（天津市天大天发科技有限公司）；EVOLUTION 6300 型溶出仪（美国 Distek 公司）；H-Class 型液相色谱仪（美国 Waters 公司）；MS105DU 型、ME2002E/02 型电子天平（瑞士梅特勒 - 托利多集团）。

1 对照品（中国食品药品检定研究院，含量 99.9%，批号 100338-201806）；**1** 缓释片（Ⅰ）（自研制剂，批号 210501、210902、211206）；**1** 缓释片（Ⅰ）参比制剂[1]（Adalat®-L 10，日本拜耳药品株式会社，批号 JPS2548）；某厂已通过仿制药一致性评价的市售 **1** 缓释片（Ⅰ）（批号 22212191）；自研制剂空白辅料（自制，批号 KB200901）。

消泡剂 B 乳液（美国 Sigma-Aldrich 公司，批号 MKCM0812）；甲醇、乙腈均为色谱纯，盐酸、冰乙酸、无水乙酸钠、磷酸二氢钾、氢氧化钠、Tween-80 均为分析纯，水为纯化水。

2　方法与结果

2.1　测定方法

2.1.1　色谱条件

色谱柱 Waters BEH C_{18} 柱（2.1 mm×50 mm，1.7 μm）；流动相　甲醇和水（体积比 60 ∶ 40），等度洗脱；检测波长　235 nm；流速　0.3 mL/min；柱温　30 ℃；进样量　2 μL。

2.1.2　释放介质的配制

参照《普通口服固体制剂溶出曲线测定与比较指导原则》[3]，分别制备 pH 值为 1.2、4.0、5.8、6.8 的释放介质。

2.1.3　释放曲线测定法

往复筒法：避光操作。取样品，照 ChP 2020 四部通则 0931 第七法测定。介质体积 250 或 900 mL；往复频率（dip rate）1、5、10 或 20 dip/min；筛网材质为不锈钢，上、下筛网孔径分别为 590、38 μm；浸入时间 5 s；沥水时间 60 s；释放介质、换排时间、取样时间点等参数详见各考察项下。采用多排管模式依法操作，分别在设定的时间点取释放液适量，过滤，取续滤液作为供试品溶液。

桨法：避光操作。取样品，照 ChP 2020 四部通则 0931 第二法测定。以 pH 1.2 的盐酸或含 0.3% Tween-80 的 pH 1.2 盐酸 900 mL 为释放介质，转速为 50 或 75 r/min，依法操作，分别在 0.25、0.5、1、2、4、8、12 h 时取释放液适量，过滤，取续滤液作为供试品溶液。

HPLC 法：取 **1** 对照品约 10 mg，精密称定，置 50 mL 量瓶中，加甲醇适量，超声使其溶解，放冷，用甲醇定容，摇匀，得对照品贮备液；精密量取对照品贮备液 3 mL，置 100 mL 量瓶中，用与供试品溶液相应的释放介质定容，摇匀，作为对照品溶液。精密量取往复筒法和桨法的供试品溶液与上述对照品溶液，分别上样，按“**2.1.1**”项下色谱条件检测，记录色谱图。按外标法以峰面积计算不同时间的累积释放量。

2.1.4　方法学验证结果

经方法学验证，**1** 浓度为 1.108 ～ 12.188 μg/mL（相当于 10%～ 110%释放度）时，线性关系良好，线性方程为 A=69 490.400 4c − 289.345 5，r=0.999 9。重复性试验 RSD（n=6）为 0.6%；在不同日期、不同分析人员、不同液相色谱条件下，中间精密度试验 RSD（n=12）为 0.5%。采用空白辅料加入对照品的方法，配制 10%、50%、110% 3 种不同浓度样品溶液，测得回收率（n=3）分别为 97.6%、97.7%、98.2%，平均回收率（n=9）为 97.8%，RSD 为 0.73%。不同 pH 值释放介质、Tween-80、空白辅料对主峰无干扰，专属性强。不同 pH 值介质的对照品溶液和供试品溶液于室温放置 48 h 稳定。

2.2　释放介质体积的选择

RCWF-1 型往复筒法溶出仪可配备 300 和

1 000 mL 的溶出杯。文献[4]报道 300 mL 溶出杯通常放置释放介质 200 ～ 250 mL，不能少于 150 mL。实际操作中发现，介质体积为 150 mL 时，因介质量过少，往复筒向上运动时其底部会离开介质液面，筒内介质完全排出；往复筒向下运动时，筒内不能充满介质，且筛网底部经常产生气泡，阻碍筒内外介质交换。本研究小杯法采用常用的 250 mL，大杯法采用 900 mL。

2.3 筛网孔径的选择

往复筒法可通过改变圆筒的筛孔尺寸、往复速率，获得不同的流体动力学模式[4]。本品接触释放介质后，会崩散成颗粒和细粉，能通过下筛网沉降在溶出杯底部。且本品为缓释制剂，若未溶解释放药物的颗粒不能随往复筒转移到下一排溶出杯中，最终释放量可能偏低，不能准确体现药物释放过程。往复频率较快或颗粒细粉较轻时，颗粒细粉能从往复筒螺帽的排气孔漏出。上筛网孔径较小时，也会影响介质流入筒内的速度，甚至筒内未充满介质时往复筒已开始向上运动。为减少颗粒和细粉从下筛网漏出并保证筒内介质的流动，本研究采用的上、下筛网孔径分别为 590、38 μm，在不同往复频率（1 ～ 30 dip/min）下，往复筒内均可充满介质，且参比制剂漏出的细粉较少。

2.4 浸入时间的选择

设置为 5 s 可使释放介质充满往复筒。

2.5 沥水时间的选择

RCWF-1 型往复筒法溶出仪的沥水时间至少设定为 40 s，沥水时间不宜设置过长，以免药物暴露在空气中的时间过长，阻碍药物持续释放，与体内胃肠道情况不一致。由于本研究使用孔径 38 μm 的不锈钢筛网为下筛网，沥水慢，沥水时间设置为 60 s 能满足沥干介质的要求。

2.6 添加表面活性剂的考察

采用大杯法（介质用量为 900 mL、往复频率 5 dip/min），按表 1 所示条件，分别测定参比制剂和自研制剂（批号 210501）的释放曲线，考察添加表面活性剂对相似因子（f_2）的影响。结果如图 1 所示，在 2 种条件下，自研制剂与参比制剂的 f_2 值均为 83，表明 2 种条件的区分力无明显差异。

表 1 释放介质添加表面活性剂考察方案

Tab.1 Investigation Scheme for Adding a Surfactant in Release Medium

释放介质	排数	取样时间/h
pH 1.2+0.3% Tween-80	1	0.25、0.5、1、2
pH 4.0+0.3% Tween-80	2	3、4、5、6、9、12
pH 1.2	1	0.25、0.5、1、2
pH 4.0	2	3、4、5、6、9、12

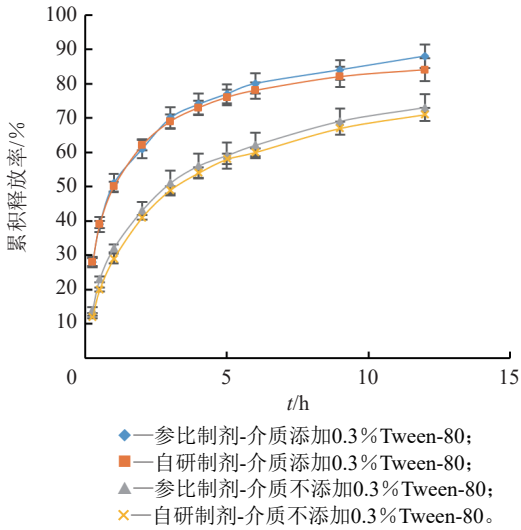


图 1 释放介质中添加表面活性剂的释放曲线对比（n=3）

Fig.1 Comparison on Release Curves of Adding a Surfactant in Release Medium (n=3)

2.7 消泡剂的考察

采用小杯法（介质用量为 250 mL、往复频率 20 dip/min），按表 2 所示条件，分别测定参比制剂的释放曲线，考察添加消泡剂对结果的影响。结果如图 2 所示，参比制剂在没有添加消泡剂条件下的释放速度比添加了消泡剂时慢。

释放介质含有表面活性剂时，往复频率高或表面活性剂浓度较大时，会产生大量泡沫，影响测定结果。如图 3 所示，泡沫从装置上口溢出，导致释放介质减少，并带走溶解在其中的部分药物；往复筒内也可能产生泡沫，导致释放介质体积减少和释放状态混乱。在往复频率 20 dip/min 且释放介质含有 0.3% Tween-80 时，添加 0.1%消泡剂可避免产生泡沫，且对 HPLC 测定结果无干扰。

表 2　释放介质添加消泡剂考察方案

Tab.2　Investigation Scheme for Adding a Defoamer in Release Medium

释放介质	排数	取样时间/h
pH 1.2+0.3%　Tween-80	1	0.25、0.5、1
pH 4.0+0.3%　Tween-80	2	2、3
pH 5.8+0.3%　Tween-80	3	4、5
pH 6.8+0.3%　Tween-80	4	6、9、12
pH 1.2+0.3%　Tween-80+0.1%消泡剂	1	0.25、0.5、1
pH 4.0+0.3%　Tween-80+0.1%消泡剂	2	2、3
pH 5.8+0.3%　Tween-80+0.1%消泡剂	3	4、5
pH 6.8+0.3%　Tween-80+0.1%消泡剂	4	6、9、12

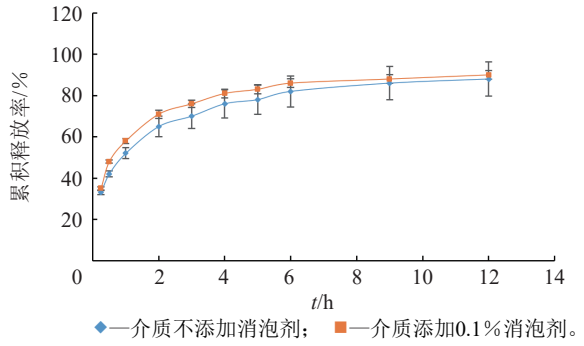


图 2　释放介质添加消泡剂的释放曲线对比（*n*=6）

Fig.2　Comparison on Release Curves of Adding a Defoamer in Release Medium (*n*=6)



A　　B

A—往复筒内；B—溶出杯盖帽外。

图 3　介质未添加消泡剂时产生大量泡沫的照片

Fig.3　Photos of Abundant Foam in Medium without Defoamer

2.8　往复频率考察

2.8.1　小杯法

采用小杯法（介质用量为 250 mL），按表 3 所示条件，分别测定参比制剂的释放曲线，并与桨法 50 r/min 和桨法 75 r/min 的测定结果进行对比。结果如图 4 所示。在不加 0.3% Tween-80 的情况下，往复频率 5 与 10 dip/min 条件下所得的参比制剂释放度差异不大（最大差异约 5%）；往复筒法 5 dip/min 与桨法 50 r/min 条件下测得的释放度相当。在加入 0.3% Tween-80 的情况下，往复频率 5 与 20 dip/min 条件下所得的参比制剂释放度差异较大（最大差异约 18%）；与桨法比较，往复筒法 5 dip/min 比桨法 50 r/min 条件下测得的释放速度高约 15%，比桨法 75 r/min 释放速度慢约 8%，提示往复筒法 5 dip/min 的条件强度介于桨法 75 r/min 和桨法 50 r/min 之间；而往复筒法 20 dip/min 条件下测得的释放速度比桨法 75 r/min 快约 10%。

表 3　小杯法往复频率考察方案

Tab.3　Investigation Scheme for Reciprocating Rate of Small Dissolving Cup Method

往复频率/(dip·min^{-1})	排数	溶出介质	取样时间/h
5	1	pH 1.2	0.25、0.5、1
	2	pH 4.0	2、3
	3	pH 5.8	4、5
	4	pH 6.8	6、9、12
10	1	pH 1.2	0.25、0.5、1
	2	pH 4.0	2、3
	3	pH 5.8	4、5
	4	pH 6.8	6、9、12
5	1	pH 1.2+0.3%　Tween-80	0.25、0.5、1、2
	2	pH 4.0+0.3% Tween-80	3、4
	3	pH 6.8+0.3%　Tween-80	5、8、12
20	1	pH 1.2+0.3% Tween-80+0.1%消泡剂	0.25、0.5、1
	2	pH 4.0+0.3% Tween-80+0.1%消泡剂	2、3
	3	pH 5.8+0.3% Tween-80+0.1%消泡剂	4、5
	4	pH 6.8+0.3%　Tween-80+0.1%消泡剂	6、9、12

2.8.2　大杯法

采用大杯法（介质用量为 900 mL），按表 4 所示条件，分别测定参比制剂的溶出曲线，并与桨法 50 r/min 和桨法 75 r/min 的检测结果进行对比。另取自研制剂（批号 210501）分别用往复筒法（不

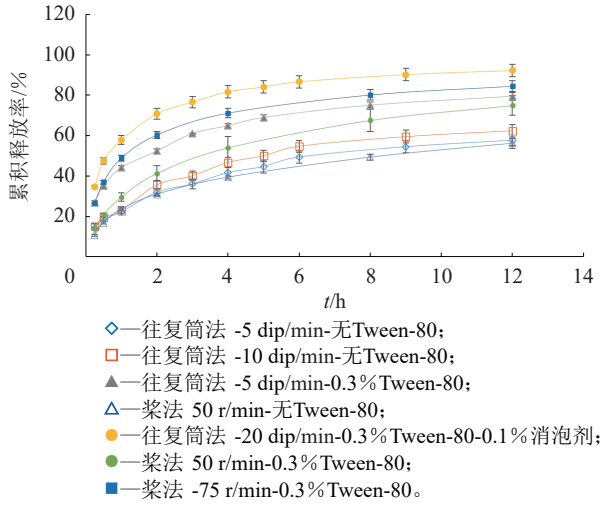


图 4 小杯法不同往复频率和桨法的释放曲线对比（n=3）

Fig.4 Comparison on Release Curves Determined by Small Dissolving Cup Method with Different Reciprocating Rates and Paddle Method (n=3)

加 Tween-80 和加 Tween-80）、桨法（50 r/min 不加 Tween-80、50 r/min 加 Tween-80、75 r/min 加 Tween-80）测定释放度，并与参比制剂释放曲线进行相似性对比。

在大杯法、不加 Tween-80 的情况（图 5A）下，20 dip/min 条件下测得参比制剂在释放前期（2 h）的累积释放率仅比 5 dip/min 高约 5%；5 dip/min 条件下测得参比制剂的累积释放率比 1 dip/min 高约 15%；往复筒法 5 dip/min 条件下测得的释放速度比桨法 50 r/min 条件下快约 17%，比桨法 75 r/min 条件慢约 8%；往复筒法 1 dip/min 与桨法 50 r/min 测得的累积释放率相当。

如图 6 所示，往复频率较低时，自研制剂和参比制剂释放曲线的 f_2 值较小，提示区分力越好。在往复筒法 1 dip/min 和桨法 50 r/min 的条件下，测得自研制剂与参比制剂释放曲线的 f_2 值分别为 73、67，可见这 2 种方法测得的释放度接近，f_2 值接近，区分力相当；往复筒法 5 dip/min 的条件下，测得的自研制剂与参比制剂释放曲线的 f_2 值为 83，区分力略差。

在大杯法、加 0.3% Tween-80 的情况（图 5B）下，往复筒法 5 dip/min 与桨法 75 r/min 测得的释放度相当，比桨法 50 r/min 条件下测得释放速度快约 20%。如图 6 所示，在往复筒法 5 dip/min 和桨法 75 r/min 的条件下，自研制剂与参比制剂释放曲线的 f_2 值分别为 83、86，提示区分力相当；桨法 50 r/min 条件下，自研制剂与参比制剂释放曲线的 f_2 值为 74，区分力略优。

表 4 大杯法往复频率考察方案

Tab.4 Investigation Scheme for Reciprocating Rate of Large Dissolving Cup Method

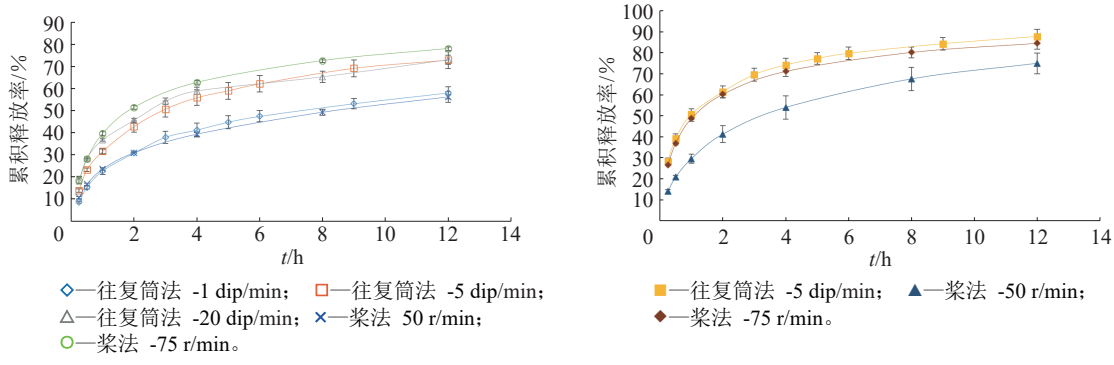
往复频率/(dip·min^{-1})	排数	释放介质	取样时间/h
1	1	pH 1.2	0.25、0.5、1、2
	2	pH 4.0	3、4、5、6、9、12
5	1	pH 1.2	0.25、0.5、1、2
	2	pH 4.0	3、4、5、6、9、12
20	1	pH 1.2	0.25、0.5、1、2
	2	pH 4.0	3、4、8、12
5	1	pH 1.2+0.3% Tween-80	0.25、0.5、1、2
	2	pH 4.0+0.3% Tween-80	3、4、5、6、9、12

2.9 往复筒法区分力的探讨

采用大杯法（介质用量为 900 mL、往复频率 5 dip/min），按表 5 所示条件，测定自研制剂［批号 211206，体内不等效，释放快，达峰浓度（c_{max}）显著高于参比制剂］、处方工艺改进后生物不等效自研制剂（批号 210902，体内不等效，释放慢，c_{max} 低于参比制剂）、某厂家市售的已过评制剂（批号 22212191，简称等效制剂）的释放曲线，评价与参比制剂释放曲线的相似性，考察该大杯法释放条件的区分力。结果如图 7 所示。3 批样品体外释放从快到慢分别为：原工艺体内偏快不等效制剂、体内等效制剂、体内偏慢不等效制剂，与参比制剂的 f_2 值分别为 83、57、44。该往复筒法释放条件能在一定程度上区分 3 批样品的释放速度差异，但原工艺体内偏快不等效样品 f_2 值为 83，而体内等效样品 f_2 值为 57，体外释放曲线的相似性与体内生物等效情况的相关性较差。

3 讨论

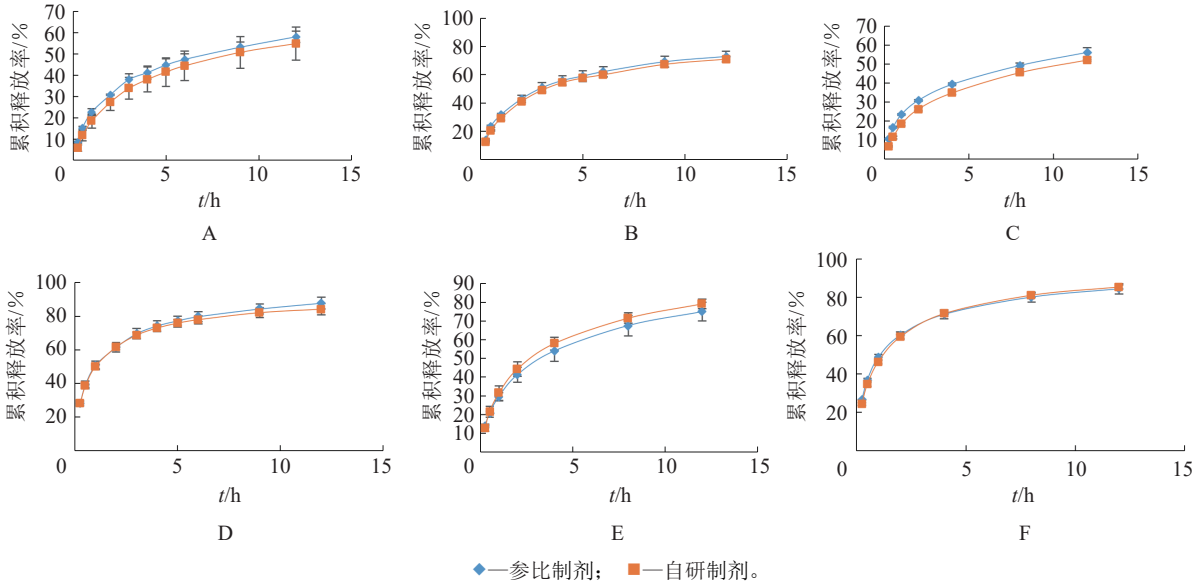
本研究初步建立了 **1** 缓释片（Ⅰ）的往复筒法释放度测定条件，结果表明所建立的测定条件对不同释放速度的样品具有区分力，但体内外相关性不佳。往复筒法在试验过程中能通过改变介质的 pH



A—不加 Tween-80；B—加 0.3% Tween-80。

图 5　不同往复频率大杯法和桨法测得的参比制剂释放曲线对比（*n*=3）

Fig.5　Comparison on Release Curves of the Reference Preparation Determined by Large Dissolving Cup Method with Different Reciprocating Rates and Paddle Method (*n*=3)



A—往复筒法，1 dip/min，无 Tween-80（f_2=73）；B—往复筒法，5 dip/min，无 Tween-80（f_2=83）；C—桨法，50 r/min，无 Tween-80（f_2=67）；D—往复筒法，5 dip/min，0.3% Tween-80（f_2=83）；E—桨法，50 r/min，0.3% Tween-80（f_2=74）；F—桨法，75 r/min，0.3% Tween-80（f_2=86）。

图 6　自研制剂和参比制剂在往复筒法和桨法不同条件下测得的释放曲线对比（*n*=3）

Fig.6　Comparison on Release Curves of the Self-made and Reference Preparations Determined by Reciprocating Cylinder Method and Paddle Method with Different Conditions (*n*=3)

值模拟胃肠道 pH 值的梯度变化，但 **1** 为非 pH 依赖型药物，其在不同 pH 值释放介质中的溶解度接近，不同 pH 值条件下的释放结果无明显差异。在测定 **1** 缓释片释放度时，往复筒法能随意改变介质 pH 值这一特点与桨法比较并无优势。下一步可尝试采用含有生物表面活性剂和酶的生物相关介质，更好地模拟人体不同饮食状态下胃肠道液体的复杂生理状态，建立具有体内外相关性的释放条件，以期用于预测自研制剂在体内的生物等效性，指导处方工艺研究。

表 5 往复筒法测定不同制剂释放曲线考察方案

Tab.5 Investigation Scheme for Dissolution Curves Determination of Different Preparationsusing Reciprocating Cylinder Method

排数	释放介质	取样时间/h
1	pH 1.2	0.25、0.5、1、2
2	pH 4.0	3、4、8、12、16、20、24、30

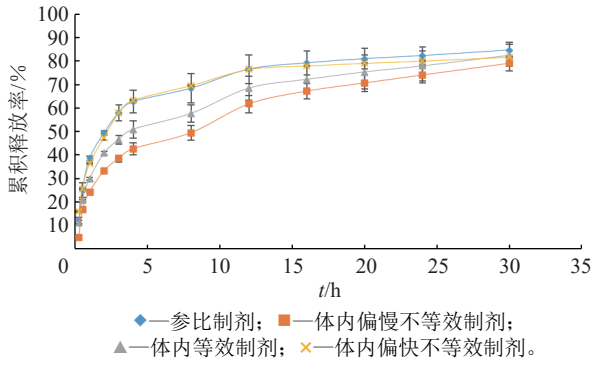


图 7 往复筒法测定的不同制剂的释放曲线对比（n=3）

Fig.7 Comparison on Release Curves of Different Preparations using Reciprocating Cylinder Method (n=3)

通常释放度试验不要随意采用高于 50 r/min 的转速，否则会弱化对不同制剂或处方释放行为的区分力[5]。而“《已上市化学药品药学变更研究技术指导原则（试行）》溶出曲线研究的问答”[6]也建议采用桨法 50 r/min 进行溶出曲线对比研究。本品在桨法 50 r/min 的条件下，样品在杯底出现锥度堆积；而往复筒法不会产生堆积问题。文献[7]报道往复频率 10 ～ 20 dip/min 适合用于模拟人体内生理条件。ROHRS 等[8]证明往复筒法 5 dip/min 的往复速率，相当于篮法或桨法中 50 r/min 的搅拌速率。本研究结果表明，在小杯法、不添加表面活性剂的条件下，往复筒法 5 dip/min 的往复速率与桨法 50 r/min 的搅拌速率相当。但在小杯法、添加表面活性剂和大杯法的条件下，往复筒法 5 dip/min 的流体力学强度比桨法 50 r/min 大，说明往复筒法较低的往复频率与桨法较高的转速效果相当，且可解决堆积问题。这与不同的参数组合可产生不同强度的流体力学有关。

本研究还存在以下问题有待改进：本研究使用的下筛网孔径为 38 μm，孔径非常小，由于表明张力的影响导致换排后下筛网底部有时候会出现较大的气泡，且试验过程中不能消除，对介质进入筒内造成一定阻碍，影响试验结果的准确性；大杯法试验过程中只测定了 2 种溶出介质，如果要测定 2 种以上介质，需要在试验过程中把已完成取样的介质更换为后续时间点的其他介质。**1** 为低溶解性药物，在使用小杯法时，释放介质含 0.3% Tween-80 仍不能满足漏槽条件，需继续提高表面活性剂的浓度。

致谢：国药集团广东环球制药有限公司史紫娟、梁标志对本研究给予帮助。

参考文献：

[1] 国家药品监督管理局药品审评中心. 总局关于发布仿制药参比制剂目录（第八批）的通告（2017年第116号）[EB/OL]. (2017-07-21)[2023-03-01]. https://www.cde.org.cn/yzxpj/news/viewInfoCommon/d65a256f91ccbcb581154a4eea684a1d.

[2] 王 池, 颜起航, 高于珠, 等. 硝苯地平缓释片体内外相关性研究[J]. 山东化工, 2022, **51**(8): 53-55.

[3] 国家药品监督管理局药品审评中心. 总局关于发布普通口服固体制剂参比制剂选择和确定等3个技术指导原则的通告（2016年第61号）[EB/OL]. (2016-03-18)[2023-03-01]. https://www.cde.org.cn/yzxpj/news/viewInfoCommon/ac8321a1fdb64521afb4604bef4fb6d4.

[4] 李伊娜, 张 娜, 刘万卉, 等. 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.

[5] 谢沐风. 如何科学、客观地制订溶出度试验质量标准[J]. 中国医药工业杂志, 2012, **43**(3): 243-252.

[6] 国家药品监督管理局药品审评中心. 《已上市化学药品药学变更研究技术指导原则（试行）》溶出曲线研究的问答[EB/OL]. (2022-11-08)[2023-03-01]. https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=40b69dc8a8f3b752fe2fafb0e309a9d9.

[7] 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.

[8] ROHRS B R, BURCH-CLARK D L, WITT M J, *et al*. USP dissolution apparatus 3 (reciprocating cylinder): instrument parameter effects on drug release from sustained release formulations [J]. *J Pharm Sci*, 2010, **84**(8): 922-926.