

蜡质骨架片的研究进展

蒋露,陈丹丹,孙敏捷,平其能*,张灿**

(中国药科大学药剂学教研室,南京 211198)

摘要 蜡质骨架片是药物缓控释制剂中较为特殊的一类制剂,目前还未得到充分的研究和应用。本文综述了近年来用于制备蜡质骨架片的载体材料(山嵛酸甘油酯、氢化蓖麻油、巴西棕榈蜡、十六醇、硬脂酸等)和制备方法(湿法制粒、溶剂法、熔融法、热熔挤出等)的研究进展,并分析比较了它们的优势与不足,对蜡质骨架片的研究与应用具有一定的指导意义。

关键词 蜡质材料;骨架片;缓释;进展

中图分类号 R944 文献标志码 A 文章编号 1000-5048(2016)04-0497-06

doi:10.11665/j.issn.1000-5048.20160418

引用本文 蒋露,陈丹丹,孙敏捷,等. 蜡质骨架片的研究进展[J]. 中国药科大学学报,2016,47(4):497-502.

Cite this article as: JIANG Lu, CHEN Dandan, SUN Minjie, *et al.* Advances of wax matrix tablets[J]. *J China Pharm Univ*, 2016, 47(4):497-502.

Advances of wax matrix tablets

JIANG Lu, CHEN Dandan, SUN Minjie, PING Qineng*, ZHANG Can**

Department of Pharmaceutics, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China

Abstract Wax matrix tablets is a special pharmaceutical controlled release preparation. However, it has not yet been fully studied and applied. In this article, the progress in carriers and techniques for the preparation of wax matrix tablets in recent years was reviewed. Analysis and comparison of their advantages and disadvantages can help to promote the application of wax matrix tablets in the future.

Key words wax; matrix tablets; controlled release; advances

缓控释制剂一直是医药工业重要的研究方向之一。其中,缓释片剂是研究最多、应用最广的一类缓释剂型。制备缓释片最常用的类型有骨架系统、储库系统、渗透泵系统等。骨架片因制备工艺简单且技术成熟,在口服缓控释给药系统中得到广泛应用。骨架片是指药物与一种或多种惰性固体骨架材料通过压制成型技术制成的片剂,药物分散在多孔或无孔的材料中,通过各种机制释放药物,使药物缓慢释放。应用于缓释骨架片中的骨架材料有亲水凝胶骨架材料、溶蚀性骨架材料、不溶性骨架材料、混合骨架材料等。其中亲水凝胶骨架品种最多,发展迅速,大多数药物可利用其制成缓释制剂,而对于蜡质骨架缓释片的研究报道相对

较少。

与常用的纤维素类或聚丙烯酸类等缓释材料相比,蜡质材料具有相对惰性、不受 pH 和水分的影 响、能有效地阻滞水溶性药物的突释等优点,且因为其熔点较低,衍生出与其他缓释材料骨架片不同的制备方法和生产工艺,操作简便且成本低,具有广泛的应用前景。在本课题组的研究基础上,本文对蜡质骨架片的载体材料、制备技术和应用等方面的最新进展进行介绍。

1 蜡质骨架片的载体材料

蜡质骨架片是指药物以蜡质、脂肪酸及其酯等物质^[1-2]为骨架材料压制而成的片剂,其溶出速率

在很大程度上取决于所用载体材料的特性,载体材料应具有以下条件:无毒、无致癌性、不与药物发生化学反应、不影响主药的化学稳定性、能使药物得到最佳分散状态或缓释效果、价廉易得。用于制备蜡质骨架片的载体材料种类较多,主要有山嵛酸甘油酯、巴西棕榈蜡、氢化蓖麻油、硬脂酸、十八醇等。载体的选择与蜡质骨架片的制备密切相关,需综合考虑载体的熔点、理化稳定性、疏水性与亲水性等因素。

1.1 山嵛酸甘油酯

山嵛酸甘油酯(glyceryl benhenate)是由山嵛酸与甘油经酯化而得,主要成分为山嵛酸单甘油酯、山嵛酸二甘油酯及山嵛酸三甘油酯。作为一种长链脂肪酸甘油酯,熔点 $65 \sim 77\text{ }^{\circ}\text{C}$,具有两亲性,可以固体粉末形式存在,方便在制剂中应用。山嵛酸甘油酯具有良好的润滑、乳化、骨架缓释性能^[3]。药剂领域最常用的山嵛酸甘油酯是法国 Gattefosse 公司产品 Compritol® 888 ATO,由山嵛酸和甘油酯化后喷雾干燥制备而成,从 20 世纪 80 年代开始作为片剂的润滑剂应用于药剂领域^[4]。

由于其具有安全性高、可压性好、不同 pH 条件下稳定、无进食差异等优点,Compritol® 作为溶蚀型骨架材料、热熔包衣材料和压制包衣材料在口服缓释制剂中得到较多使用。Fouad 等^[5]将 Compritol® 888 ATO 与聚维酮(按质量比 1:1, 1:2, 1:3 和 3:1)联合使用制备了扑尔敏蜡质骨架片。结果表明:当 Compritol® 888 ATO 与聚维酮用量为 1:3 时,骨架片的缓释效果最佳。Jagdale 等^[6]采用溶剂蒸发及热熔融法,制备出盐酸二甲双胍和山嵛酸甘油酯不同质量比(1:1, 1:2, 1:3, 1:4 和 1:5)的缓释片,并用傅里叶红外光谱(FT-IR)、紫外光谱(UV)、差示扫描(DSC)以及 X 线粉末衍射(XRPD)对其表征。实验表明:当盐酸二甲双胍与山嵛酸甘油酯的质量比为 1:4 时,缓释片效果最好,缓释时间可达 8~10 h,体外释放符合 Korsmeyer-Peppas 方程。许谔等^[7]则以山嵛酸甘油酯为骨架材料,微晶纤维素为致孔剂,采用熔融法制粒技术制备了盐酸二甲双胍缓释片,并考察了山嵛酸甘油酯、微晶纤维素以及制备工艺参数等对该缓释片体外释放的影响。实验结果表明:山嵛酸甘油酯和微晶纤维素的用量是影响药物释放的主要因素,熔融法制备蜡质骨架缓

释片从混合到制粒可一步完成,比湿法制粒和干法制粒更经济和方便。

1.2 氢化蓖麻油

氢化蓖麻油(hydrogenated castor oil)是由蓖麻油氢化而得的一种结晶性硬质白色蜡状固体,熔点 $83 \sim 88\text{ }^{\circ}\text{C}$,主要成分是 12-羟基硬脂酸甘油三酯。其疏水性较强,因而可以延滞水溶性药物的溶解-释放过程,主要在缓释制剂中用作溶蚀性骨架材料,也可用作缓释包衣材料。目前,还未见国产氢化蓖麻油药用辅料级产品,国内市场上常见的国外氢化蓖麻油品牌主要有: Sterotex K, Castwax MP-70/MP-80, Catina, Cerit 3H 等。王秀丽等^[8]以氢化蓖麻油制备了维拉帕米和肉苁蓉提取物的蜡质骨架缓释片,并研究了湿法制粒、干法制粒和粉末直压这 3 种不同制备工艺对水溶性药物蜡质骨架缓释片释放的影响。结果表明:无论是维拉帕米还是肉苁蓉提取物,不同制备方法制得的氢化蓖麻油骨架缓释片的释放曲线之间的差别不大。该实验研究采用了广泛使用的片剂生产工艺,避免了溶剂蒸发法、熔融法等常规蜡质骨架片制备方法在应用中存在的一些问题,为氢化蓖麻油等蜡质材料骨架缓释片的研发提供了一定的参考。

但在生产上实际采用湿法制粒、干法制粒或粉末直压时,特别在以蜡质为主要骨架材料时,有可能产生可压性差、片面油斑、流动性差和快速释放等不同问题。

1.3 巴西棕榈蜡

巴西棕榈蜡(carnauba wax)是从巴西棕榈的叶与叶芽中提取精制得到的蜡质材料,也称卡那巴蜡,熔点 $82 \sim 86\text{ }^{\circ}\text{C}$ 。主要由酸和羟基酸的酯组成,大部分是脂肪酸酯、羟基脂肪酸酯、*p*-甲氧基肉桂酸酯和 *p*-羟基肉桂酸二酯。饱和羟基酯使巴西棕榈蜡具有较高的硬度,不饱和羟基酯使其具有较好的光泽。巴西棕榈蜡广泛应用于口服药物制剂、化妆品和食品领域,基本无毒、无刺激性。用巴西棕榈蜡包衣的片剂具有良好的光泽面且不起皱;用巴西棕榈蜡作缓释制剂辅料时,可以单独与其他辅料混合应用。Cao 等^[9]以巴西棕榈蜡为主要辅料,辅以十八醇和硬脂酸,采用直接压片法制备出载药量高达 74% 的柠檬酸钾片。其研究指出,随着巴西棕榈蜡用量的增加,释放速率减慢,药物的缓释作用主要是通过片剂表面的空隙和裂缝扩散溶出,

释药模型符合 Higuchi 方程。

1.4 十八醇

十八醇(octadecanol)又称硬脂醇(stearyl alcohol),是由鲸油制得或通过氢化铝锂还原硬脂酸乙酯的方法制备,熔点 55~58℃,在药用领域常用作硬化剂、软膏基质、表面活性剂、润滑剂、乳化剂以及缓释材料。蒲道俊等^[10]以十八醇为骨架材料,采用熔融法制粒制备盐酸二甲双胍缓释片,并对制剂进行释放度及稳定性考察。结果发现,十八醇用量和加热熔融的温度会显著影响盐酸二甲双胍缓释片的释药速率。同时,缓释片稳定性考察发现,由于十八醇熔点太低,在高温条件(60℃)下片子的表面起泡,但这种现象未影响产品的释放度和含量。以十八醇为骨架,熔融法制备盐酸二甲双胍缓释片的生产工艺简单,条件易于控制。优化处方制备的 3 批缓释片与市售缓释片体外释放行为相似,无显著差异。张锴等^[11]以十八醇为骨架,以填充剂预胶化淀粉、乳糖等调节药物释放速度,用释放度为指标优化处方,确定了最佳处方组成为:山楂叶总黄酮 100.0 g,十八醇 26.0 g,羟丙基纤维素 10.0 g,乳糖 60.0 g,硬脂酸镁 4.0 g,预胶化淀粉 60.0 g。体外试验表明,山楂叶总黄酮骨架片可延缓药物的释放。通过模型拟合,发现该骨架片释放符合一级动力学方程,释放指数 n 为 0.986 2,药物的释放机制为扩散和溶蚀相结合的双重释药机制。

1.5 硬脂酸

硬脂酸(stearic acid),别名十八酸(octadecanoic acid),是从动植物油脂中得到的固体脂肪酸,主要成分为硬脂酸与棕榈酸,熔点 67~70℃。硬脂酸常用作乳化剂、增溶剂、片剂及胶囊剂的润滑剂,广泛应用于口服及局部用制剂中;可作为黏合剂,与虫胶合用于片剂包衣;也可用作缓释制剂的载体材料。de Oliveira 等^[12]用硬脂酸或单硬脂酸甘油酯为辅料,采用熔融法制备了马来酸依那普利缓释片以提高药物的稳定性。实验结果表明,颗粒的粒径分布均匀、流动性好、片剂体外释放及片剂的稳定性均达到要求,缓释片表现出良好的物理性能,马来酸依那普利的稳定性得到了很好的改善。Patil 等^[13]将硬脂酸与其他辅料联用,采用热熔挤出技术制备了 pH 敏感的盐酸昂丹司琼蜡质骨架缓释片,并在该处方中加入富马酸来调节骨架片的微环境 pH,从而提高药物的释放速率。体外释放的研

究表明,联合使用硬脂酸与乙基纤维素(疏水性聚合物)作为骨架材料制备的缓释片缓释效果很好,24 h 释放 90%;而采用硬脂酸与羟丙基纤维素(亲水性聚合物)作为骨架材料,缓释片 8 h 就全部释放。

1.6 混合骨架片

在应用单一骨架材料很难达到预期的释放度时,可以选择两种或多种骨架材料混合使用。混合骨架片是指将不溶性、溶蚀性和亲水凝胶材料中的两种或以上混合作为药物的载体材料制得的缓释片,在处方中也可以加入其他辅料进一步调节释药速率。

混合骨架片综合了各骨架的优点,如:亲水凝胶材料与蜡质材料制备的混合骨架片,既可解决亲水凝胶骨架的控释不足,也可在一定程度上解决蜡质骨架材料的热稳定性不佳等问题;有文献报道,当两种蜡质材料联合使用,由于获得了更好的脂溶性,制备所得的缓释片的缓释效果更好。Shah 等^[14]以氢化蓖麻油和硬脂酸为蜡质材料,采用熔融法制备了盐酸维拉帕米缓释片,考察了不同质量比(1:1,1:2和1:3)的药物与蜡质以及不同质量比的蜡质混合对药物释放的影响。结果发现,在单独使用一种蜡质材料时,氢化蓖麻油的缓释效果比硬脂酸更好;将两种材料联合使用,制备的混合骨架片的缓释效果均优于氢化蓖麻油骨架片。

但混合骨架片也有一定的缺点,如:制备工艺需视骨架材料而定,释药机制及动力学更为复杂等。王一行等^[15]以亲水凝胶骨架材料羟丙基甲基纤维素(HPMC)和羧甲基纤维素钠(CMC-Na),与蜡质骨架材料十八醇联合使用,用熔融法制备了藻酸双酯钠(PSS)缓释片,并考察这 3 种辅料对缓释片体外药物释放的影响。实验结果表明:PSS 的释放随着 HPMC 和十八醇用量的增加而减缓,这主要与 HPMC 的凝胶特性以及十八醇的疏水性有关。另一方面,随着 CMC-Na 用量的增加,PSS 缓释片的体外释放呈现出前期变慢、后期变快的趋势。这主要是因为随着 CMC-Na 用量的增加,释放前期加快了与 HPMC 共同形成凝胶层的速度,从而减缓前期的药物释放;而在后期,CMC-Na 加快了扩散和溶蚀向片芯移动的速度,进而加快后期的药物释放。对 PSS 缓释片进行模型拟合,结果显示其释放行为符合一级方程。进一步用 Peppas 模型

探讨其释药机制,模型指数 n 为 0.706 7,说明该缓释片以 Fick 扩散和骨架溶蚀两种机制协同作用释放药物。总之,近年来混合骨架片在药物的缓控释方面的应用日益增多,未来将会得到更多的开发和利用。

2 蜡质骨架片的制备技术

传统的蜡质骨架片的制备技术一般有如下几种:湿法制粒、熔融法、溶剂法、溶剂-熔融法等。近年来一些新技术和新方法也被用于制备蜡质骨架片,其中热熔挤出技术应用最多。

2.1 湿法制粒

虽然湿法制粒技术很成熟,但实际生产中以蜡质为主要的骨架材料时,很可能产生过筛难、可压性差、片面油斑、流动性差和快速释放等问题。如果筛选出合适的处方与工艺参数,湿法制粒用于制备蜡质骨架片完全具备可行性。Roberts 等^[16]以 Compritol® 888 ATO 为骨架材料,HPMC Metolose® 603 作黏合剂,采用湿法制粒工艺制备了双氯芬酸钠蜡质骨架片,并考察了放大生产的可行性。结果表明,使用实验室规模的流化床系统制备出的颗粒具有良好的流动性和均一性,使用旋转压片机压制的片剂也具有较高的硬度,湿法制粒工艺可应用于蜡质骨架片的生产。

蜡质材料的熔点普遍较低,在湿颗粒干燥的过程中,蜡质材料还可能出现熔融或部分熔融的现象,影响片剂的溶出。本课题组恽琴素等^[17]采用湿法制粒制备了 HPMC 和十六醇的混合蜡质骨架片,并考察了不同干燥温度对此混合骨架片体外释放的影响。实验表明,40 °C 干燥温度下制备的缓释片体外释放快于 50 °C,这可能是由于十六醇的熔点为 49.6 °C,50 °C 已达到十六醇的熔点,十六醇在干燥过程中发生熔融或部分熔融,分散包裹药物粒子,从而延缓药物释放。

2.2 溶剂法

溶剂法制备蜡质骨架片是将药物与载体共同溶解于有机溶剂中,蒸去有机溶剂后,得到药物在载体中混合而成的共沉淀物,制粒,压片而得骨架片。该法适用于对热不稳定的药物。Jagdale 等^[6]以山嵛酸甘油酯为载体,采用溶剂法制备了盐酸二甲双胍缓释片:将山嵛酸甘油酯和盐酸二甲双胍溶于氯仿中,搅拌使其完全溶解。在空气中放置 2 d

使溶剂挥发,取出固体,过 60 目筛网,压片即得蜡质骨架缓释片。采用差热分析、X 线衍射等方法证实,在该分散体系中盐酸二甲双胍并没有与蜡质骨架材料发生相互作用,也排除了固相转变和复合物形成的可能性。同时,将溶剂法和熔融法制备的盐酸二甲双胍缓释片相比较,发现溶剂法可以使缓释片达到更可控的释放。

溶剂法在应用中存在两方面的挑战:首先,溶剂法需使得药物与载体溶于同一种溶剂中,这是极其困难的,为了克服这一困难,研究者们进行了多种尝试,如:低载药量、添加增溶剂等,均没有取得实质性的进展;其次,在除去溶剂的过程中,药物与载体相分离。研究表明,适当提高干燥温度,减少干燥时间会减少相分离的发生,喷雾干燥法用于改善此问题取得了成功^[18]。但是对于工业化生产而言,环境保护和生产安全都是制约使用大量有机溶剂的重要因素,另外,高成本也将阻碍该方法的实际应用。

2.3 熔融法

熔融法是将熔点较低(50 ~ 80 °C)的载体加热至熔融,加入主药与辅料混合,在搅拌下迅速冷却制粒的一种技术。熔融法不需要加入水或有机溶剂等做润湿剂,减少黏合剂的使用,增加了遇水不稳定药物的稳定性,制备出的颗粒不会像干法制粒一样有过多的细粉,粉末间作用力也较强。

由于这些优点,熔融制粒法在制药行业中受到广泛关注。Ghimire 等^[19]采用山嵛酸甘油酯和低取代羟丙基纤维素作为骨架材料,应用 3 种不同的技术——粉末直压法(direct compression)、熔融制粒法(melt granulation)和直接固化(direct solidify)制备了水不溶性药物的缓释片,并进行了体内外相关性研究。结果指出,直压法体内外相关性良好,但制备的片剂释放很快,1 h 即可释放 80% 药物;熔融法体内外相关性最好,因为此片剂的溶蚀受到溶出介质 pH 和转速的影响最小,释放符合要求;直接固化法体内外相关性最差。这表明,对于水不溶性药物来讲,采用熔融制粒法得到的片剂更稳定。Rao 等^[20]将氨丁三醇和山嵛酸甘油酯及辅料混合,分别采用粉末直压、喷雾干燥、局部熔融、熔融这 4 种方法制粒压片。实验表明,熔融法制得的缓释片的缓释效果最佳,粉末直压的缓释效果最差,这可能是与在熔融法中蜡质材

料充分分散包裹药物粒子,而在粉末直压法中蜡质材料与药物处于分离状态有关。将新压制的片剂在 80 ℃ 下进行烧结处理,发现烧结时间越长,药物溶出越慢。用差示扫描、红外光谱以及电镜扫描分析此现象发生的原因和机制。DSC 排除了固相转变与晶型转变的可能性,红外光谱排除了发生化学作用的可能性。而电镜扫描发现,烧结处理使得蜡质重新分配,蜡质包裹药物颗粒,从而延缓了药物释放。

尽管熔融法应用广泛,但该方法仍然具有一定的局限性。一方面,该方法只适用于药物与基质具有较好的互溶性,否则加热混合物的过程中会出现分层,从而导致蜡质分配不均;另一方面,对于熔融法来讲,蜡质骨架材料在熔融凝固后还存在一个缓慢固化的过程,这种固化不是指材料形态上的变化,而是材料存在内在结构的改变过程。方平飞等^[21]对制备的碘化钾蜡质骨架缓释片进行加速稳定性考察,发现片剂各考察指标均无显著变化,但释放度有随着时间变缓的趋势。不同蜡质辅料的固化时间长短不同,难以预测和控制。

为了阻止这种非可控的、缓慢的转变,研究者们尝试对新压制的蜡质骨架片进行热稳定处理,如:烧结(sintering)或固化(curing),以探究这种现象发生的原因或机制。Jannin 等^[22]对新制备的山嵛酸甘油酯骨架片进行固化处理,即将片剂在低于其蜡质骨架材料熔点的温度下放置一段时间,以形成固相转变。实验表明,山嵛酸甘油酯骨架片在 40 ℃ 下放置 45 d 后,药物的释放发生了变化。为了探究这种改变是否与蜡质材料的多晶型有关,实验使用了同步加速器辐射技术为基础的微 X 射线衍射来扫描片剂中蜡质的晶型结构,发现骨架片储存后药物释放的变化与蜡质材料的多晶型无关,而是由于蜡质材料在片剂中发生了重新分配,改变了片剂的疏水性,影响了药物释放。

2.4 热熔挤出技术

热熔挤出技术(hot-melt extrusion, HME)又称熔融挤出技术,其本质与熔融法基本相同,是指药物、聚合物以及其他辅料在熔融状态下混合,以一定的压力、速度和形状挤出形成产品的技术。该技术具有很多优点,如:较好的可重复性,避免使用有机溶剂,易于实现工业化生产,中间体形状多样化等。该技术已被广泛应用于药物研究中。

Vithani 等^[23]以 Compritol® 888 ATO 为蜡质材料,采用热熔挤出技术制备了双氯芬酸钠骨架缓释片,考察加热温度、载药量以及辅料加入量对药物释放的影响。实验结果表明,药物释放速率主要受载药量与辅料用量的影响,而加热温度对其影响很小。用 Peppas 模型拟合探讨其释药机制,表明该缓释片的主要释放机制是扩散释放。Keen 等^[24]采用双螺旋挤出造粒机制备了以山嵛酸甘油酯为骨架材料的盐酸曲马多缓释片,并通过差示扫描和 X 射线衍射来表征颗粒。结果表明,挤出制粒并没有改变盐酸曲马多的晶型,但挤出机桶内温度和进料速率是影响颗粒粒径分布的主要因素。将缓释片在 40 ℃、湿度 75% 下放置 3 个月,片剂的溶出释放速率没有明显改变;通过 DSC 和 XRD 测定,发现药物的晶型也没有明显变化,说明该法制备的片剂是稳定的。

近 30 年来,热熔挤出技术的发展使其应用范围不断扩大,现已成为国外制备固体分散体的主导技术,使用的载体材料除蜡质材料外更多地使用合成聚合物材料,既用于缓控释制剂也用于速释制剂及用于避味等,但国内对此研究还处于起步阶段。相信随着研究的深入,这一技术及蜡质材料的应用在我国的制剂领域将会更加完善和扩大。

3 结 语

伴随着新辅料、新设备、新工艺的不断涌现,蜡质骨架片作为一类缓控释制剂也得到推广应用。与其他类型的缓释材料相比,蜡质材料及其制剂的生产技术有其独特之处,但对于蜡质骨架缓释片的开发及品种报道相对仍然较少。贮存期的物理稳定性变化,特别是对于一些熔点较低的蜡质材料,可能是制约蜡质骨架缓释片商业化应用的最大难题,国内外学者对此也开展了大量的研究。研究表明,影响蜡质骨架缓释片稳定性的热力学因素有:高于玻璃化转变温度的贮存温度、药物和载体之间的相互作用等;而动力学因素有:分子迁移、药物和载体发生相分离等。迄今,研究者们对这些机制和转变过程仍有争议。本课题组研究发现,通过不同熔点蜡质材料的混合使用、与其他类型聚合物材料混合使用以及结合适宜的制备技术,能够在一定程度提高该类缓释片的物理稳定性。如果能够从理论与实践两

方面完全解决这一难题,蜡质骨架缓释片在缓控释领域将展现出更广阔的应用前景。

参考文献

- [1] Zheng D, Liu YJ, Zhang ZQ, *et al.* Preparation and release of potassium citrate sustained-release tablets[J]. *Pharm Clin Res* (药学与临床研究), 2015, **23**(3): 256-258.
- [2] Zhao YH, Zhang HR, Wang YZ, *et al.* Progress of colon targeted mesalamine formulations[J]. *Chin J New Drug* (中国新药杂志), 2015, **24**(12): 1387-1392.
- [3] Zhang W, He XL, Yang YJ, *et al.* Application of glyceryl behenate in pharmaceuticals[J]. *Pharm Clin Res* (药学与临床研究), 2012, **20**(6): 523-527.
- [4] Uchimoto T, Iwao Y, Ikegami Y, *et al.* Lubrication properties of potential alternative lubricants, glycerin fatty acid esters, to magnesium stearate[J]. *Int J Pharm*, 2010, **386**(1): 91-98.
- [5] Fouad EA, Ibrahim MA, El-Badry M. Embedment of chlorpheniramine maleate in directly compressed matrix tablets of Compritol and Kollidone SR[J]. *Trop J Pharm Res*, 2015, **14**(3): 371-377.
- [6] Jagdale SC, Patil SA, Kuchekar BS, *et al.* Preparation and characterization of metformin hydrochloride- Compritol 888 ATO solid dispersion[J]. *J Young Pharm*, 2011, **3**(3): 197-204.
- [7] Xu A, Sun DQ. Preparation of metformin hydrochloride sustained-release tablets by melt granulation[J]. *Chin J Mod Appl Pharm* (中国现代应用药学), 2013, **30**(7): 758-762.
- [8] Wang XL, Xu HH, Dang XF, *et al.* Effects of different preparation methods of hydrogenated castor oil matrix sustained-release tablets for water-soluble drug[J]. *Chin Pharm* (中国药房), 2014, **25**(31): 2905-2907.
- [9] Cao QR, Kim TW, Lee BJ. Photoimages and the release characteristics of lipophilic matrix tablets containing highly water-soluble potassium citrate with high drug loadings[J]. *Int J Pharm*, 2007, **339**(1): 19-24.
- [10] Pu DJ, Xu J, Luo J, *et al.* On preparation and stability of metformin hydrochloride sustained-release tablets by means of melting[J]. *J Southwest China Normal Uni(Nat Sci)* (西南师范大学学报:自然科学版), 2012, **37**(7): 65-69.
- [11] Zhang K, Chen SS, Wu L, *et al.* Preparation of bioerodible matrix sustained-release tablets of hawthorn leaf flavonoids[J]. *Chin Tradit Pat Med* (中成药), 2014, **36**(8): 1640-1643.
- [12] de Oliveira AP, Cunha TA, Serpa RC, *et al.* Improvement of enalapril maleate chemical stability by high shear melting granulation[J]. *Pharm Dev Technol*, 2015, **20**(8): 1002-1008.
- [13] Patil H, Tiwari RV, Upadhye SB, *et al.* Formulation and development of pH-independent/dependent sustained release matrix tablets of ondansetron HCl by a continuous twin-screw melt granulation process[J]. *Int J Pharm*, 2015, **496**(1): 33-41.
- [14] Shah BM, Panda S, Reddy CU. Formulation and evaluation of sustained release matrix tablets of verapamil hydrochloride by melt granulation[J]. *Int J Pharm Pharm Sci*, 2012, **4**(3): 501-506.
- [15] Wang YX, Zhao X, Wu J, *et al.* Preparation of propylene glycol alginate sodium sulfate sustained-release tablets and evaluation of its drug release *in vitro*[J]. *Chin J Mar Drug* (中国海洋药物), 2014, **33**(6): 59-64.
- [16] Roberts M, Pulcini L, Mostafa S, *et al.* Preparation and characterization of Compritol 888 ATO matrix tablets for the sustained release of diclofenac sodium[J]. *Pharm Dev Technol*, 2015, **20**(4): 507-512.
- [17] Yun QS, Jiang L, Zhang C, *et al.* Studies on the preparation of diclofenac sodium sustained-release tablets by using cetyl alcohol and HPMC[J]. *Strait Pharm J* (海峡药学), 2015, **27**(4): 11-15.
- [18] Dong YF, Hu B, Yang QY, *et al.* Application of solid dispersion to improve the bioavailability of poorly water-soluble drugs[J]. *Pharm Clin Res* (药学与临床研究), 2015, **23**(1): 51-54.
- [19] Ghimire M, Hodges LA, Band J, *et al.* Correlation between *in vitro* and *in vivo* erosion behaviour of erodible tablets using gamma scintigraphy[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2011, **77**(1): 148-157.
- [20] Rao MRP, Ranpise AA, Thanki KC, *et al.* Effect of processing and sintering on controlled release wax matrix tablets of ketorolac tromethamine[J]. *Indian J Pharm Sci*, 2009, **71**(5): 538.
- [21] Fang PF, Wu ZJ, Zhao XY, *et al.* Optimization of coating technique for potassium iodine wax matrix sustained-release tablets and its stability[J]. *Centr South Pharm* (中南药学), 2010, **8**(1): 24-27.
- [22] Jannin V, Rosiaux Y, Doucet J. Exploring the possible relationship between the drug release of Compritol®-containing tablets and its polymorph forms using micro X-ray diffraction[J]. *J Control Release*, 2015, **197**: 158-164.
- [23] Vithani K, Cuppok Y, Mostafa S, *et al.* Diclofenac sodium sustained release hot melt extruded lipid matrices[J]. *Pharm Dev Technol*, 2014, **19**(5): 531-538.
- [24] Keen JM, Foley CJ, Hughey JR, *et al.* Continuous twin screw melt granulation of glyceryl behenate; development of controlled release tramadol hydrochloride tablets for improved safety[J]. *Int J Pharm*, 2015, **487**(1): 72-80.