·综述·

载体材料对固体分散体溶出行为的影响及机制研究进展

蔡　萍,欧丽泉,赵国巍,曾庆云,梁新丽,董　伟,廖正根
(江西中医药大学现代中药制剂教育部重点实验室,南昌 330004)

[摘要]　固体分散体(solid dispersion,SD)是提高难溶性药物溶解度、溶出速率及改善其口服生物利用度最具有应用价值的方法之一。SD 将难溶性药物分散到载体材料中,通过改变药物分散状态、增加比表面积、增加润湿性等来改善药物的溶解度和溶出行为,进而提高药物的生物利用度。溶出是 SD 最重要的药剂学性质之一,是决定 SD 能否成功改善难溶性药物生物利用度的基础。在 SD 中,载体材料是配方中最大的组成部分,载体材料的性质是影响溶解过程和溶出行为的重要因素之一。基于此,本文综述了载体材料对 SD 溶出行为、饱和溶解度等方面的影响,为 SD 选择合适的载体材料提供参考。

[关键词]　载体材料;固体分散体;溶出行为
[中图分类号] R943　　[文献标志码] A　　[文章编号] 1003 - 3734(2021)17 - 1600 - 05

Research progress in the influence of carrier materials on the dissolution behavior of solid dispersion and its mechanism

CAI Ping, OU Li-quan, ZHAO Guo-wei, ZENG Qing-yun, LIANG Xin-li, DONG Wei, LIAO Zheng-gen
(*Key Laboratory of Modern Preparation of Traditional Chinese Medicine*, *Ministry of Education*, *Jiangxi University of Chinese Medicine*, *Nanchang* 330004, *China*)

[**Abstract**]　Solid dispersion (SD) is one of the most valuable methods to improve the solubility, dissolution rate and oral bioavailability of poorly soluble drugs. SD disperses poorly soluble drugs into carrier materials, and improves the solubility and dissolution of drugs by changing their dispersion state, increasing specific surface area, increasing wettability, and so on, so as to improve the bioavailability. Dissolution is one of the most important pharmacological properties of SD and is the basis for determining whether it can successfully improve the bioavailability for the poorly soluble drugs. In SD, the carrier material is the largest component in the formulation, and the nature of it is an important factor that affects the dissolution process and dissolution behavior. Based on these, this article reviews the effects of carrier materials on the dissolution behavior and saturation solubility of SD, and provides references of selecting a suitable carrier material for SD.

[**Key words**]　carrier material; solid dispersion; dissolution behavior

大约 40% 的已上市药物和 75% 的正在开发的化合物是难溶于水的[1]。固体分散体(solid dispersion,SD)是将难溶性药物分散到载体材料中,通过改变药物分散状态、增加比表面积及增加润湿性等来改善药物的溶解度和溶出行为,进而提高药物的生物利用度。溶出是 SD 最重要的药剂学性质之一,是决定 SD 能否成功改善难溶性药物生物利用度的基础[2-4]。在大多数情况下,载体材料是 SD

[基金项目]　国家自然科学基金地区科学基金资助项目(81560654);江西省中医药管理局科技计划项目(2019A010);江西中医药大学校级研究生创新专项资金项目(JZYC20S13);江西中医药大学校级大学生创新创业训练计划项目(202010412195);江西中医药大学博士科研启动基金资助项目(2019WBZR001)

[作者简介]　蔡萍,女,硕士研究生,研究方向:中药药剂学。E-mail:499369329@qq.com。
[通讯作者]　赵国巍,女,副教授,研究方向:药物新剂型与新技术。联系电话:(0791)87118658,E-mail:weiweihaoyunqi@163.com。

配方中的主要组成部分,载体材料的性质、含量及与药物之间的相互作用等均对 SD 的溶出有着重要影响[5-6]。基于此,本文从 SD 的溶出速率、饱和溶解度及其稳定机制等方面出发,探讨载体材料对 SD 溶出的影响,为 SD 选择适合的载体材料提供参考。

1 载体对 SD 体外溶出行为的影响

1.1 速释型 SD 有研究表明,载体的选择对 SD 的溶解行为有显著影响[7-9]。对难溶性药物,常采用水溶性载体制备 SD,可提高药物润湿性,有效提高药物溶解度,加快药物的溶出速率,从而提高药物的生物利用度,因此,水溶性载体多被用于制备速释型 SD。常用的高分子聚合物类水溶性载体包括聚乙二醇(polyethyleneglycol,PEG)类、聚乙烯吡咯烷酮(polyvinylpyrrolidone,PVP)类等。PEG 为亲水性高聚物,熔点较低(约 55 ℃ ~65 ℃),在多种有机溶剂中的溶解度好,常单独或与其他载体以一定比例混合作为难溶性药物的载体,制成速释型 SD。熔融状态下的 PEG 分子呈螺旋状链展开,药物在其中以分子、无定形或微晶形式高度分散,能显著增加难溶性药物在水中的溶解度和溶出速率,提高药物的生物利用度[10]。Hussain 等[11]采用熔融法制备聚乙二醇硬脂酸酯 Solutol HS15-吡罗昔康-SD,结果发现 SD 中药物相对于晶体药物的溶出速率快 7 ~8 倍。Yousaf 等[12]以 PVP-PEG 复合材料为载体制备了水飞蓟素-SD,结果表明,在负载水飞蓟素的 PVP-PEG 聚合物复合物中,所有成分均以非晶态存在,与普通水飞蓟素相比,SD 在 40 min 内溶出度达到约 100%。Setyawan 等[13]采用溶剂法制备了美洛昔康(meloxicam,MLX)-羟丙基甲基纤维素(hydroxypropyl methylcellulose,HPMC)-烟酸(nicotinic acid,NA)-SD,发现当 SD 中 MLX∶HPMC∶NA 比例为1∶2∶1时,MLX 在 SD 中的溶解度是纯药物的 9 倍,且 SD 中药物在 5 min 内溶出度即达到 70%,而原料药仅为 20% 左右。这种增加可能是由于 MLX 在聚合物中以分子形式存在。SD 中 MLX∶HPMC∶NA 比例为1∶2∶1时具有最大的溶解度,这是由于使用了 HPMC 作为载体,HPMC 分子能够覆盖 MLX 分子,NA 是一种水溶助长剂,可以增加润湿过程,防止 MLX 聚集,从而保持其小颗粒的能力。水溶性载体是提高难溶性药物溶出速率的重要影响因素,因此,选择合适的水溶性载体可以有效改善其溶出行为。

与一般的亲水性高分子聚合物相比,具有表面活性的聚合物载体不仅能够降低表面张力,还可以增加药物与辅料的混溶性,改善 SD 的润湿性,并且有效减少药物的再结晶,提高难溶性药物的溶解度和生物利用度[14]。实际生产中,使用表面活性剂一般有 2 种情况:一种是直接将具有表面活性的聚合物直接作为 SD 的载体;另一种是将具有表面活性的聚合物与一般高分子材料联合使用。吴玲等[15]以一种非离子型表面活性剂的载体材料泊洛沙姆 188 为载体,采用熔融法制备淫羊藿素-SD,溶出实验发现 50 min 内 SD 的溶出速率相对于原料药增加了约 3 倍,体外溶出度也显著提高。近年来,使用联合载体制备的三元 SD 备受关注,这类三元 SD 的载体大多是聚合物与表面活性剂的混合载体。聚乙烯己内酰胺-聚乙酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物(Soluplus®)是一种新型的两亲性非离子型药用高分子材料,已被用于难溶性药物 SD 的制备。许甜甜等[16]以替米沙坦(telmisartan,TEL)为模型药,PVPK30 和 Soluplus®作为混合载体,成功制备三元 TEL-PVPK30-Soluplus®-SD,结果显示,与二元 SD 和原料药相比,三元 SD 在溶出行为方面具有显著的优势,在 60 min 内溶出可达 90%。

不仅是表面活性剂类高分子材料,多孔材料作为 SD 载体材料也备受关注,如介孔二氧化硅、多孔淀粉、介孔氧化锌和氧化铝等。药物在多孔材料装载过程中首先吸附在多孔辅料表面,然后进入孔隙结构,药物多呈无定型态或极细小的微晶态,减少了药物聚集成团,提高了药物的溶解度,并达到快速释放的效果。Zhang 等[17]以乌普萨盐为载体,无定型布洛芬为模型药物制备无定型 SD。结果表明,药物的结晶在处方中被完全抑制,导致药物的表观溶解度更高,SD 的溶出速率与游离形式的结晶药物相比快 3 倍。Maleki 等[18]比较了介孔硅泡沫(siliceous mesocellular foam,MSF)和 2D-六角二氧化硅纳米结构(SBA-15)两类介孔二氧化硅材料作为载体对提高难溶性药物溶解度的影响,发现两类材料能明显增加药物的释放,并且 MSF 显示更快的释放速率,证明了介孔二氧化硅材料在提高难溶性药物的溶出方面有较好的应用前景。

1.2 缓释型 SD 水不溶性或脂溶性载体在实际生产中多被应用于缓释 SD 的制备。有研究表明,与亲水聚合物相比,疏水聚合物在大多数情况下表现出较慢的溶解速率[19-20]。常用的难溶性载体主要有乙基纤维素(ethylcellulose,EC)类、含季铵基团的聚丙烯酸树脂类、胆固醇、谷甾醇等[21]。EC 是疏水

性的聚合物,因此配方中 EC 浓度的增加通常会阻止水分子穿透,从而使制剂达到缓释的效果[22]。为了调节他克莫司的释放速率,Tsunashima 等[23]将乳糖与疏水性聚合物 EC 结合作为载体,采用溶剂蒸发法制备缓释他克莫司-SD。溶出实验表明 EC 与药物的比值越大,药物溶出速率和溶出度均越小,因此可以通过调节 EC 的用量来延缓他克莫司的释放,达到缓释的目的。

1.3 肠溶型 SD 肠溶型 SD 是利用肠溶性载体制成定位于肠道溶解和释放的 SD,由于载体材料溶解的特殊 pH 条件,使得靶向释药型 SD 可在胃中不释放或较少释放,到达肠液才快速释药。肠溶性载体有羧甲基纤维素(carboxymethyl cellulose,CMC)、羟丙甲纤维素邻苯二甲酸酯(hydroxypropyl methylcellulose phthalate,HPMCP)、聚丙烯酸树脂类(Eudragit L 和 Eudragit S)等。Eudragit L 型和 Eudragit S 型聚丙烯酸树脂是常用的 pH 依赖型肠溶性材料,L 型在 pH 6.0 以上的肠液中溶解,S 型在 pH 7.0 以上的介质中溶解,在酸性介质中不溶,可以大大降低药物在胃中的释放[24-25]。王冠华等[26]选用 Eudragit S100 为载体,通过溶剂挥发法制备盐酸小檗碱(berberine hydrochloride,HB)-Eudragit S100-SD,以达到控制药物释放的目的。溶出结果表明 SD 在碱性条件下溶出速率和溶出度均要高于酸性介质,表明 Eudragit S100 对药物有良好的控制释放能力。随着 Eudragit S100 比例的增加,SD 释放速率逐渐降低,这可能是由于随着 Eudragit S100 的比例增加,Eudragit S100 与 HB 二者间的黏度更大,结合更牢固,所以溶出速率减慢,释放程度也降低。醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯(hydroxypropyl methylcellulose acetate succinate,HPMCAS)是羟丙甲纤维素(HPMC)的乙酸酯和琥珀酸酯的混合物,可作为针对肠道的控释制剂的载体。与低 pH 下的非电离态相比,高 pH 下的琥珀酸部分电离导致溶解度和溶出速率增加。Alqahtani 等[27]以 HPMCAS 作为载体材料,采用热熔挤出法制备了卡马西平(carbamazepine,CBZ)-HPMCAS-SD,溶出实验表明 HPMCAS 作为载体材料在药物 CBZ 的整体控释制剂中显示出良好的控释效果。

2 载体材料对 SD 体内、体外溶出行为一致性的影响

体内外相关性(*in vitro-in vivo* correlation,IVIVC)是将药物剂型体外的释药情况与其在体内相应的应答关联起来,用数学模型描述药物体外性质与体内特性的关系。研究某个药物制剂的体内外相关性的目的,在于建立一个可以说明生物利用度的体外质量标准和用作制剂批量生产时的质控指标。《中华人民共和国药典》规定难溶性药物 SD 需要进行生物利用度和溶出度测定,一些研究表明 SD 中药物溶出度与生物利用度间具有较好的相关性。Matthias 等[28]以塞来昔布(celebrex,CCX)为模型药,以疏水性聚合物醋酸乙烯酯(polyvinyl vinyl acetate,PVA)、亲水性聚合物 PVP 和 HPMC 分别作为载体材料,制备了 3 种非晶态 SD,并对其体外溶出行为和体内生物利用度进行研究。他们发现无论是在体外还是在体内,与疏水聚合物制备的非晶态 CCX-PVA-SD 相比,亲水性聚合物制备的 SD(CCX-HPMC-SD 和 CCX-PVP-SD)具有更快的体外溶出和更大的血浆药物浓度-时间曲线面积(AUC)。这说明无论是 HPMC 还是 PVP,对提高药物的体外溶出和生物利用度具有相同的趋势,且均高于疏水性载体 PVA。虽然 2 种亲水性载体对体外溶出和体内血药浓度提高的程度不同,这可能与所选用的亲水性载体结构不同有关。但也有一些研究表明体外溶出并不能很好反映出药物在体内的吸收代谢,Zhang 等[29]制备了 2 种肠溶型非诺贝特(fenofibrate,FB)-SD(FB-HPMC E5-SD 和 FB-HPMCAS-SD),体外溶出度试验表明,这 2 种 SD 的过饱和溶出曲线中药物的最大浓度相似,但大鼠体内药动学研究表明,FB-HPMCAS 颗粒悬浮液显示出比 FB-HPMC E5 颗粒悬浮液更高的血浆药物浓度,表明 FB-HPMCAS 颗粒剂的生物利用度比 FB-HPMC E5 颗粒剂有显著提高。这是由于 HPMCAS 在 pH 5 以上被部分电离,其空间位阻能够维持药物过饱和,防止药物聚集,有效抑制药物重结晶并使游离药物更容易释放到溶液中[30];其次,HPMCAS 是一种两亲性聚合物,其疏水部分可以提高药物的溶解度,亲水区域可促进在水性介质中形成稳定的水合胶体结构。

3 载体对 SD 溶出的影响机制

对 SD 的溶出行为进行研究发现,无定形 SD 在溶出过程中达到平衡溶解度后仍会继续溶出形成过饱和状态,在此状态下可以促进药物的吸收,但其属于热力学不稳定体系,存在较大的结晶趋势。载体的作用不仅在于稳定无定形药物在贮存过程中的固态结晶,还在于保证了药物的高度分散性,维持药物的过饱和状态,抑制药物在过饱和溶液中的沉淀。载体可以通过增加溶液黏度、减缓结晶动力学、与药物分子相互作用以及吸附在新生成的药核表面来减

少药物在溶液中的沉淀,从而减少晶体生长和破坏晶格的形成。

3.1 增加溶液黏度 载体可以通过增加溶液黏度来减少药物在溶液中的沉淀,从而抑制晶体的生长。溶液黏度随着载体分子量的增加而增加,溶液黏度的增加将增大药物再结晶的空间阻碍作用,从而抑制药物的重结晶,加快药物的溶出。Pacułt 等[31]通过正电子湮灭寿命谱测量不同分子量的聚合物(PVPK10,PVPK30,PVPK90)形成的无定型比卡鲁胺 SD 的自由体积值,发现使用分子量最大的 PVPK90 制备 SD 的自由体积值最大,结晶速率最快。因为对于分子量小的聚合物,他们的灵活性使得他们在体系中的密度更大,从而可以阻碍晶核形成和晶体生长;相对而言,分子量大的 PVPK90,其松散的排列方式使药物重结晶速率加快。Bolourchian 等[32]为研究 PEG 分子量对 SD 体系中药物溶出速率的影响,制备了不同分子量的 PEG(6 000,12 000 和 20 000)-辛伐他汀-SD,发现 PEG 分子量的增加会导致更高的药物相溶解度。而不同分子量聚合物产生的局部黏度不同,黏度过大时,药物与聚合物结合更加紧密,可能不利于药物的释放。Školáková 等[33]通过对他达拉非与不同分子量的聚乙烯吡咯烷酮(Kollidon12 PF 和 KollidonVA 64)溶出关系的研究,发现他达拉非的释放受聚合物分子量影响。结果显示,与 KollidonVA 64 相比,包含 Kollidon12 PF 的 SD 显示出更快的溶解速度。因此,在选择载体时,可以根据载体的分子量来选择适宜的载体材料。

3.2 减缓结晶动力学 有些高分子载体材料如 PVP 和 HPMC 具有抑晶性,能够减缓药物的结晶过程,使药物以非结晶性无定形状态分散于载体材料中,这类载体可以通过延迟结晶动力学而有效维持过饱和状态。Punčochová 等[34]以 Soluplus® 和 PVP 为联合载体制备了阿瑞匹坦-SD,发现随着处方中 Soluplus® 含量的增加,药物的结晶速率明显减慢,药物的溶出速率大大提高,并显著增加药物的溶出度。这可能是因为处方中 Soluplus® 含量的增加延缓了药物结晶的开始。因此,选择能够减缓药物结晶动力学的载体来维持溶液的过饱和状态,减少药物沉淀和结晶,增加药物的溶出。

3.3 与药物分子相互作用 不同的聚合物具有不同的官能团结构,使其与药物分子间产生不同的相互作用(如氢键、酸碱作用等),从而维持药物在聚合物中的过饱和状态。PVP 和 HPMC 具有截然不同的结构,也具有不一样的氢键特性。由于聚合物主链上有羰基,PVP 是质子受体,而 HPMC 含有游离羟基,使其成为质子供体。从氢键的角度来看,PVP 和 HPMC 在溶液中的溶出行为应该有很大的不同,因此可以预期它们在过饱和溶液中表现出不同的稳定特性。Miller 等[35]研究发现,与 PVP 相比,伊曲康唑(itraconazole,ITZ)在溶液中与 HPMC 的相互作用更强,这可能是由于 HPMC 聚合物链上的游离羟基氢键作用,而 PVP 不含游离羟基,无法形成氢键作用。随着 ITZ 与溶液中聚合物分子相互吸引作用的增强,溶液的焓降低,从而降低了对 ITZ 过饱和的热力学阻力。因此,与 PVP 相比,HPMC 能更大程度维持溶液的过饱和状态。因此在选择合适的载体时,可以根据药物与聚合物之间的相互作用来预期它们维持过饱和的能力。

3.4 吸附在新生成的药核表面 载体通过吸附在新形成的药核表面,阻碍药物的聚集,抑制药物结晶的形成,来减少晶体的生长,增大药物与载体的比表面积,增加药物润湿性,进而增加溶解速率和溶出度。Zajc 等[36]通过熔融法制备甘露醇-硝苯地平-SD,发现与纯硝苯地平和物理混合物相比,SD 中药物晶体结构和颗粒大小没有变化,红外色谱结果提示药物与载体间不存在相互作用。但溶出结果显示,添加甘露醇的 SD 对硝苯地平的溶解速率比原料药的溶解速率明显提高,这主要是由于载体颗粒在晶体表面的吸附,使晶体硝苯地平的润湿性得到改善。Schram 等[37]研究了吸附到药物表面的聚合物对晶体生长抑制并延长过饱和度的影响。他们在 2 种不同的 pH 条件下(pH 3 和 pH 6.8),测定了难溶性药物化合物非洛地平的晶体生长速率,发现 HPMCAS 在 pH 6.8 条件下,维持过饱和的时间更长,使用原子力显微镜进一步研究发现,在 pH 6.8 条件下,HPMCAS 在药物表面吸附更均匀,掩盖了非洛地平晶体的生长位点,增大了药物与载体的比表面积,使无定型药物的溶出和释放加快。此外,载体在药物晶体表面的排列也有助于药物颗粒的分离,从而防止药物颗粒的聚集。

4 结语

溶出是 SD 最重要的药剂学性质之一,是决定 SD 能否成功改善难溶性药物生物利用度的基础。载体材料是 SD 配方中最大的组成部分,因此,载体材料的性质是影响药物溶解过程和溶出行为的重要

因素,探究不同载体材料对 SD 溶出行为的影响及其机制,对选择合适的载体材料来制备 SD 尤为重要。随着现代科学技术的发展及各界科研工作者的努力,相信不久将来会涌现更多性能优异的载体材料,也会有更佳快捷的载体材料筛选方法。

[参 考 文 献]

[1] DI L, KERNS EH, CARTER GT. Drug-like property concepts in pharmaceutical design[J]. *Curr Pharm Des*, 2009, 15(19): 2184 – 2194.

[2] ZHAO GW, ZENG QY, ZHANG SD, *et al*. Effect of carrier lipophilicity and preparation method on the properties of andrographolide(–)solid dispersion[J]. *Pharmaceutics*, 2019, 11(2): 74.

[3] 李荣敏,何鸿玲,马志敏,等. 热熔挤出制备恩杂鲁胺三元固体分散体[J]. 今日药学, 2021,31(4) :290 – 294.

[4] 刘雯君,费煊婷,胡巧红,等. Soluplus、PVP VA64 为载体的氟苯尼考固体分散体的制备及体外评价[J]. 中国现代应用药学, 2021,38(9): 1031 – 1037.

[5] MICHAEL DM, PETER LDW. Aqueous solubility enhancement through engineering of binary solid composites: pharmaceutical applications[J]. *J Pharm Innov*, 2009, 4(1): 36 – 49.

[6] CRAIG DQ. The mechanisms of drug release from solid dispersions in water-soluble polymers[J]. *Int J Pharm*, 2002, 231(2): 131 – 144.

[7] KNOPP MM, NGUYEN JH, MU H, *et al*. Influence of copolymer composition on *in vitro* and *in vivo* performance of celecoxib-PVP/VA amorphous solid dispersions[J]. *AAPS J*, 2016, 18(2): 416 – 423.

[8] JACKSON MJ, KESTUR US, HUSSAIN MA, *et al*. Dissolution of danazol amorphous solid dispersions: supersaturation and phase behavior as a function of drug loading and polymer type[J]. *Mol Pharm*, 2016, 13(1): 223 – 231.

[9] XIE T, TAYLOR LS. Dissolution performance of high drug loading celecoxib amorphous solid dispersions formulated with polymer combinations[J]. *Pharm Res*, 2016, 33(3): 739 – 750.

[10] 刘文. 药用高分子材料学[M]. 北京:中国中医药出版社, 2010:151 – 154.

[11] HUSSAIN A, FARRUKH M, ABBAS N, *et al*. Effect of low melting hydrophilic carriers on the solubility and dissolution rate of Piroxicam using solid dispersion technique[J]. *Pak J Pharm Sci*, 2019, 32(Suppl 5): S2257 – S2260.

[12] YOUSAF AM, MALIK UR, SHAHZAD Y, *et al*. Silymarin-laden PVP-PEG polymeric composite for enhanced aqueous solubility and dissolution rate: preparation and *in vitro* characterization[J]. *J Pharm Anal*, 2019, 9(1): 34 – 39.

[13] SETYAWAN D, DEWI MY, ISADIARTUTI D. Ternary solid dispersion to improve solubility and dissolution of meloxicam[J]. *J Basic Clin Physiol Pharmacol*, 2019, 30(6):256 – 272.

[14] SMRUTI PC, ROHIT PD. Application of surfactants in solid dispersion technology for improving solubility of poorly water soluble drugs[J]. *J Drug Deliv Sci Tec*, 2017, 41: 68 – 77.

[15] 吴玲. 淫羊藿素-泊洛沙姆 188 固体分散体的制备及溶出度研究[J]. 中国药房, 2015, 26(19): 2702 – 2704.

[16] 许甜甜. 替米沙坦三元固体分散体及片剂制备与载体材料协同作用机制研究[D]. 浙江工业大学.

[17] ZHANG P, FORSGREN J, STROMME M. Stabilisation of amorphous ibuprofen in upsalite, a mesoporous magnesium carbonate, as an approach to increasing the aqueous solubility of poorly soluble drugs[J]. *Int J Pharm*, 2014, 472(1 – 2): 185 – 191.

[18] MALEKI A, HAMIDI M. Dissolution enhancement of a model poorly water-soluble drug, atorvastatin, with ordered mesoporous silica: comparison of MSF with SBA-15 as drug carriers[J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2016, 13(2): 171 – 181.

[19] CHEN Y, WANG S, WANG S, *et al*. Initial drug dissolution from amorphous solid dispersions controlled by polymer dissolution and drug-polymer interaction[J]. *Pharm Res*, 2016, 33(10): 2445 – 2458.

[20] SARODE AL, SANDHU H, SHAH N, *et al*. Hot melt extrusion (HME) for amorphous solid dispersions: predictive tools for processing and impact of drug-polymer interactions on supersaturation[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2013, 48(3): 371 – 384.

[21] 刘文利, 魏振平. 新型固体分散体技术改善水难溶药物溶解度的研究进展[J]. 中国药学杂志, 2016, 51(22): 1901 – 1906.

[22] CHEU SJ, CHEN RR, CHEN PF, *et al*. *In vitro* modified release of acyclovir from ethyl cellulose microspheres[J]. *J Microencapsul*, 2001, 18(5): 559 – 565.

[23] TSUNASHIMA D, YAMASHITA K, OGAWARA K, *et al*. Preparation of extended release solid dispersion formulations of tacrolimus using ethylcellulose and hydroxypropylmethylcellulose by solvent evaporation method[J]. *J Pharm Pharmacol*, 2016, 68(3): 316 – 323.

[24] ZHANG L, CAO F, DING B, *et al*. Eudragit(R) S100 coated calcium pectinate microspheres of curcumin for colon targeting[J]. *J Microencapsul*, 2011, 28(7): 659 – 667.

[25] 张兆旺. 中药药剂学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2003: 430 – 432.

[26] 王冠华, 王金悦, 黄金,等. 盐酸小檗碱-Eudragit S100 固体分散体的制备及评价[J]. 沈阳药科大学学报, 2019, 36(1): 1 – 6.

[27] ALQAHTANI F, BELTON P, WARD A, *et al*. An investigation into the use of low quantities of functional additives to control drug release from hot melt extruded solid dispersions for poorly soluble drug delivery[J]. *Int J Pharm*, 2020, 579: 119172.

[28] KNOPP MM, CHOURAK N, KHAN F, *et al*. Effect of polymer type and drug dose on the *in vitro* and *in vivo* behavior of amorphous solid dispersions[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2016, 105: 106 – 114.

[29] ZHANG M, LI H, LANG B, *et al*. Formulation and delivery of improved amorphous fenofibrate solid dispersions prepared by thin film freezing[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2012, 82(3): 534 – 544.

[30] FRIESEN DT, SHANKER R, CREW M, *et al*. Hydroxypropyl methylcellulose acetate succinate-based spray-dried dispersions: an overview[J]. *Mol Pharm*, 2008, 5(6): 1003 – 1019.

[31] PACULT J, RAMS-BARON M, CHRZASZCZ B, *et al*. Effect of polymer chain length on the physical stability of amorphous drug-polymer blends at ambient pressure[J]. *Mol Pharm*, 2018, 15(7): 2807 – 2815.

[32] BOLOURCHIAN N, MAHBOOBIAN MM, DADASHZADEH S. The effect of PEG molecular weights on dissolution behavior of simvastatin in solid dispersions[J]. *Iran J Pharm Res*, 2013, 12(Suppl): S11 – S20.

[33] SKOLAKOVA T, SLAMOVA M, SKOLAKOVA A, *et al*. . Investigation of dissolution mechanism and release kinetics of poorly water-soluble tadalafil from amorphous solid dispersions prepared by various methods[J]. *Pharmaceutics*, 2019, 11(8):383.

[34] PUNCOCHOVA K, EWING AV, GAJDOSOVA M, *et al*. The combined use of imaging approaches to assess drug release from multicomponent solid dispersions[J]. *Pharm Res*, 2017, 34(5): 990 – 1001.

[35] MILLER DA, DINUNZIO JC, YANG W, *et al*. Enhanced *in vivo* absorption of itraconazole via stabilization of supersaturation following acidic-to-neutral pH transition[J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2008, 34(8): 890 – 902.

[36] ZAJC N, OBREZA A, BELE M, *et al*. Physical properties and dissolution behaviour of nifedipine/mannitol solid dispersions prepared by hot melt method[J]. *Int J Pharm*, 2005, 291(1 – 2): 51 – 58.

[37] SCHRAM CJ, BEAUDOIN SP, TAYLOR LS. Impact of polymer conformation on the crystal growth inhibition of a poorly water-soluble drug in aqueous solution[J]. *Langmuir*, 2015, 31(1): 171 – 179.

编辑:刘卓越/接受日期:2021 – 02 – 22