

以交联聚维酮为载体的吲哚美辛固体分散体稳定性和溶出行为研究

任沁¹, 刘怡¹, 王伟芳², 蔡挺^{2*} (1. 上海亚什兰化工技术开发有限公司, 上海 200233; 2. 中国药科大学药学院, 南京 210009)

摘要:目的 以交联聚维酮为载体, 通过喷雾干燥方法制备吲哚美辛固体分散体粉末和片剂。方法 采用调质差示扫描量热、粉末 X 射线衍射和傅里叶转换红外光谱法, 确定药物在载体中的物理状态和药物与载体之间可能存在的相互作用。结果 当载药量低于 20% 时, 药物在交联聚维酮中以无定形态存在, 且药物与载体之间存在氢键相互作用。加速稳定性实验结果表明, 固体分散体载药量低于 20% 时, 以交联聚维酮为载体的固体分散体中物理稳定性良好。结论 与聚维酮或共聚维酮相比, 以交联聚维酮为载体的固体分散体片剂具有更快的片剂崩解速度和更高的药物溶出速率。

关键词: 吲哚美辛; 交联聚维酮; 固体分散体; 喷雾干燥; 稳定性; 溶出

doi:10.11669/cpj.2024.01.007 中图分类号:R944 文献标志码:A 文章编号:1001-2494(2024)01-0052-08

Stability and Dissolution Study of Indomethacin Amorphous Solid Dispersion Using Crospovidone as Carrier

REN Qin¹, LIU Yi¹, WANG Weifang², CAI Ting^{2*} (1. Shanghai Ashland Chemical Technology Development Co., Ltd., Shanghai 200233, China; 2. School of Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To prepare the powders and tablets of indomethacin solid dispersion by spray drying method with crospovidone as carrier. **METHODS** Modulated differential scanning calorimetry, powder X-ray diffraction analysis and Fourier transform infrared were used to investigate the physical state of the drug in carriers and to detect the possible interactions between the drug and carriers in the solid dispersions. **RESULTS** Indomethacin remained amorphous in the presence of crospovidone when the drug loading was below 20%, and the hydrogen bonds between the drug and carriers were formed in the solid dispersion. Accelerated stability tests demonstrated that the amorphous solid dispersions using crospovidone as carrier were stable when the drug loading was less than 20%. **CONCLUSION** The solid dispersion tablets prepared with crospovidone exhibited shorter disintegration time and faster dissolution rate compared with the tablets using povidone or copovidone.

KEY WORDS: indomethacin; crospovidone; solid dispersion; spray drying; stability; dissolution

目前约有 40% 的市售药和大约 90% 的在研药为难溶性药物^[1]。因此, 如何提高难溶性药物溶出成为许多制剂研发人员面临的主要问题。目前常规方法, 例如微粉化, 成盐, 环糊精包合, 脂质体, 前药修饰, 添加表面活性剂或助溶剂, 无定形固体分散体 (amorphous solid dispersion, ASD) 技术都可以提高难溶性药物的溶出度和生物利用度^[2-6]。在上述增溶技术中, ASD 技术发展迅速, 已有多个不同疾病领域的难溶性药物通过应用该技术成功上市, 表明 ASD 技术有着非常好的发展前景和临床应用价值^[7-10]。溶剂蒸发法是 ASD 的常用制备方法。其工业化生产主要通过喷雾干燥的方式实现, 产品形态为粉末状, 无需进一步粉碎操作, 生产效率高^[11]。喷雾干燥在应用过程中受热时间较短, 不易产生过

热的情况, 适合热敏感和剪切敏感的物质, 所以能够应用于更广泛的药物和辅料^[12]。

亲水性聚合物聚维酮 (povidone, PVP) 或共聚维酮 (copovidone, PVPVA) 是 ASD 常用的载体材料, 其制得的固体分散体通常有着良好的增溶效果和物理稳定性。但是 PVP 或 PVPVA 的 ASD 片剂常遇到崩解缓慢的问题, 这是由于当 PVP 或 PVPVA 在 ASD 片剂中含量较高时^[13-14], 遇水后大量的 PVP 或 PVPVA 易快速水化形成凝胶层, 阻碍片剂快速崩解, 反而降低药物的溶出速率。因此提高固体分散体片剂的崩解速率, 对于改善药物溶出显得尤为重要。交联聚维酮 (crospovidone, PVPP) 是一种常用的超级崩解剂, 这得益于其独特的粒状多孔结构和较高的表面积, 可以促进口服固体制剂快速崩解。

基金项目: 国家自然科学基金项目资助 (81872813)

作者简介: 任沁, 女, 硕士, 应用技术工程师 研究方向: 聚维酮类、纤维素类、PLGA 类药用辅料技术服务及应用研究 * 通讯作者: 蔡挺, 男, 教授, 博士生导师 研究方向: 物理药剂学、药物晶体学、药物制剂工程、创新药物剂型设计和药物体内过程研究 Tel: (025)83271123

并且 PVPP 在大量使用时不产生凝胶层。与 PVP 或 PVPVA 相比,以 PVPP 为载体,制备的 ASD 片剂理论上具有更短的崩解时间,从而有利于提高药物的溶出速率。

吲哚美辛(indomethacin, IMC)作为本研究的难溶性模型药,是一种典型的生物药剂学分类系统(biopharmaceutics classification system, BCS) II 类药物^[15]。本研究分别以 PVP、PVPVA、PVPP 为载体,通过喷雾干燥的方法制备了不同载药量的 IMC ASD,比较不同载体对 IMC 的增溶效果。对 ASD 粉末进行物态表征,研究药物与载体之间的相互作用,并初步考察了不同载体 ASD 粉末的物理稳定性。最后,制备 ASD 片,比较不同载体制的 ASD 片的崩解和溶出行为。

1 仪器与试剂

Yamato ADL311S 喷雾干燥机(日本雅马拓公司);C&C800 型旋转式压片机(北京创博佳维科技有限公司); μ DISS profiler 型原位光纤溶出度测定仪(美国 Pion 公司);华溶 DS-808 溶出度仪(深圳华溶分析仪器有限公司);Phenom XL G2 台式扫描电镜(复纳科学仪器上海有限公司);Q2000 差示量热扫描仪(美国 TA 仪器有限公司);Nicolet IS5 傅里叶红外光谱仪(美国赛默飞公司);Aeris X-射线衍射仪(马尔文帕纳科公司)。

IMC(湖州恒远生物化学技术有限公司);PVP(规格 Plasdone K-29/32)、PVPVA(规格 Plasdone S-630)、PVPP(规格 Polyplasdone INF-10)(美国亚什兰公司);微晶纤维素(MCC,规格 PH101,德国 JRS 公司);无水乙醇;硬脂酸镁(美国 FACI 公司)。

2 方法和结果

2.1 IMC ASD 的制备

采用喷雾干燥法制备 IMC ASD。按照表 1 分别称取 IMC 和聚合物(PVP, PVPVA, PVPP)不同质量比例(1:9, 2:8, 3:7, 4:6 和 5:5)的混合物共 30 g,加入 342 mL 无水乙醇,搅拌溶解或分散均匀后进行喷雾干燥,喷干进风温度为 85 °C,出风温度为 50 °C,进液速度为 5.2 mL · min⁻¹。将喷干得到的 ASD 粉末置于减压干燥箱中 40 °C 干燥 12 h 以除去残留的溶剂。

2.2 IMC ASD 粉末溶出动力学研究

称取 1mg IMC 和适量的 ASD 粉末(相当于 1 mg IMC)进行溶出动力学的考察。以纯水 15 mL 为溶

出介质,温度为(37 ± 0.5) °C,转速为 200 r · min⁻¹。采用原位光纤药物溶出度测试仪,分别于 5、10、15、30、45、60、90 和 120 min 时测定,结果见图 1。

表 1 不同聚合物比例的吲哚美辛(IMC) 无定形固体分散体(ASD)处方

Tab. 1 Indomethacin ASD formulations with different ratio of polymers

The ratio of IMC and polymers	Content IMC /%	Content Polymers /%
1:9	10	90
2:8	20	80
3:7	30	70
4:6	40	60
5:5	50	50

图 1 结果表明,通过喷雾干燥制备的 ASD 粉末能够有效地对药物进行增溶。PVP 或 PVPVA 作为载体时,在较高药物含量时(> 30%),其增溶效果相较于 PVPP 更加明显。推测其中原因,配制喷雾干燥溶液/混悬液时,PVP 和 PVPVA 都能完全溶于乙醇,与溶解的 IMC 能够达到分子级别的混合,有助于实现载体控制的药物快速溶出^[16]。而由于 PVPP 不能溶于乙醇,PVPP 制得的 ASD 存在局部的药物和聚合物的相分离,进而影响药物的溶出。

2.3 调试差示扫描量热研究(modulated differential scanning calorimetry, mDSC)

采用 mDSC 对制备的 ASD 样品进行表征,称取样品 5 mg,置于铝坩埚中,坩埚压盖密封,以氧化铝为参比。以 5 °C · min⁻¹的速度从 0 °C 升温至 180 °C,每 60 s 调制 0.796 °C。以 PVP 或 PVPVA 为载体的 5 个比例的 ASD 都以无定形态存在(图 2)。IMC-PVPP 比例为 5:5 和 4:6 的 ASD 粉末中各出现一个熔融吸热峰,说明以 PVPP 为载体制备的 ASD 粉末,当药物含量较高时,有部分 IMC 仍然以晶体形式存在。可能是当 PVPP 用量较少时,在喷雾干燥的过程中,无法使药物完全以无定形态分散在载体中。当 PVPP 用量提高后,即 IMC-PVPP 比例为 1:9, 2:8 和 3:7 时,对应的 DSC 曲线均没有吸热峰,说明 IMC 完全以无定形态存在于粉末中。

2.4 傅里叶转换红外光谱法(Fourier transform infrared spectroscopy, FT-IR)研究 ASD 分子间相互作用

将不同载体不同比例的 IMC ASD 进行 FT-IR 表征,以考察其可能存在的相互作用。将不同载体

不同比例的 ASD 粉末与溴化钾混合压片进行红外透光率扫描,结果见图 3。无定形 IMC 分别在 $1\ 682$ 和 $1\ 711\ \text{cm}^{-1}$ 处有羰基的伸缩振动峰,其中 $1\ 682\ \text{cm}^{-1}$ 对应苯甲酰的羰基振动, $1\ 711\ \text{cm}^{-1}$ 对应羧酸的羰基振动^[17]。当 IMC 与聚合物载体制备成固体分散体后,IMC 上的羧酸羰基振动峰均出现位移,并向高波段移动,表明药物与聚合物存在氢键相互作用。当 IMC 分别与 PVP、PVPVA、PVPP 以 5:5 的比例制成 ASD 后,羧基的伸缩振动由 $1\ 711\ \text{cm}^{-1}$ 变为 $1\ 723$ 、 $1\ 735$ 和 $1\ 718\ \text{cm}^{-1}$,根据位移程度不同,5:5 PVP ASD 向高波段位移 $12\ \text{cm}^{-1}$,5:5

PVPVA ASD 位移 $24\ \text{cm}^{-1}$,5:5 PVPP ASD 位移 $7\ \text{cm}^{-1}$,且随样品中聚合物含量增加,羧酸峰的位移程度增大。以上结果表明,IMC 和 3 种聚合物载体之间均有氢键相互作用,根据羰基峰的偏移程度,IMC 与 PVPVA 的相互作用最明显,PVP 次之,PVPP 最弱。PVP 和 PVPVA 在无水乙醇中可完全溶解,因此可以与 IMC 达到分子级别的混合,形成均相的固体分散体。而 PVPP 在无水乙醇中不溶,与 IMC 制得的固体分散体可能存在药物和聚合物局部相分离。因此,以 PVPP 为聚合物载体制备的固体分散体氢键相互作用减弱。

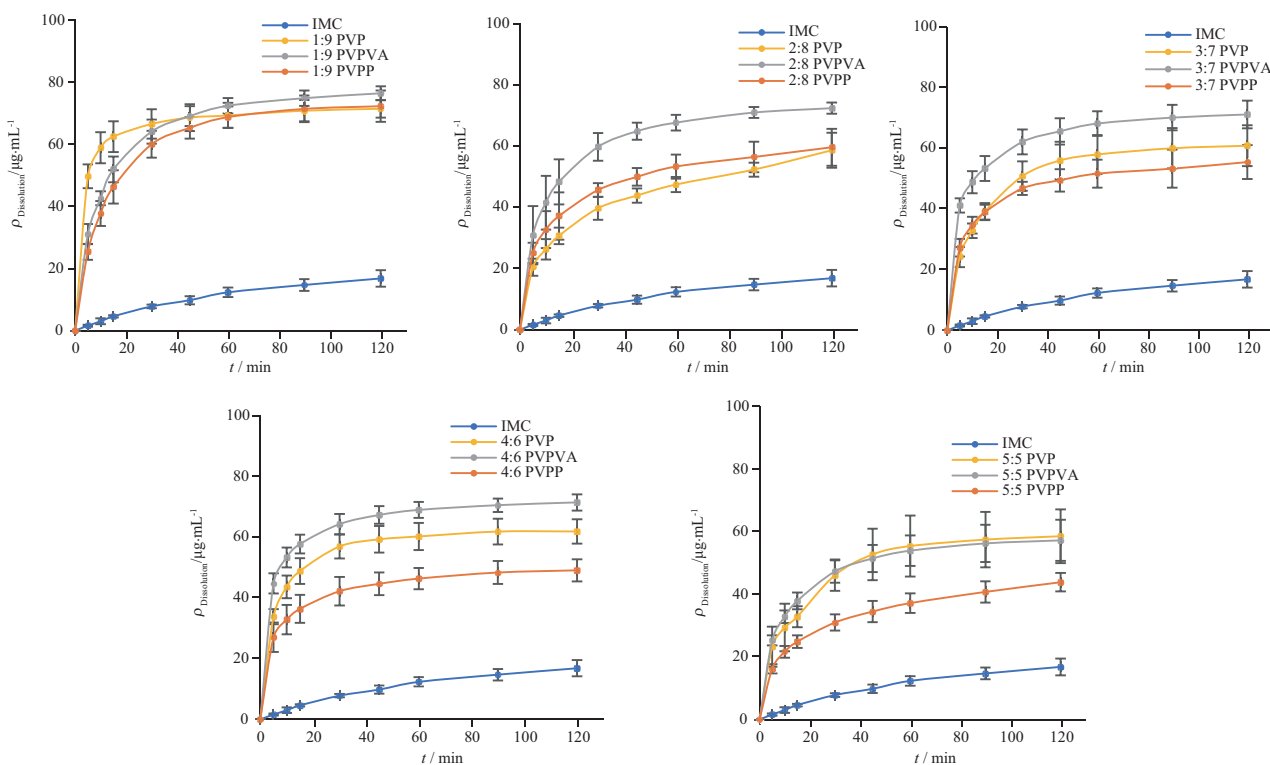


图 1 IMC 和不同载体不同比例下的 ASD 粉末溶出曲线。 $n=6, \bar{x} \pm s$

Fig. 1 Dissolution curves of ASD powders with different ratio of IMC and carriers. $n=6, \bar{x} \pm s$

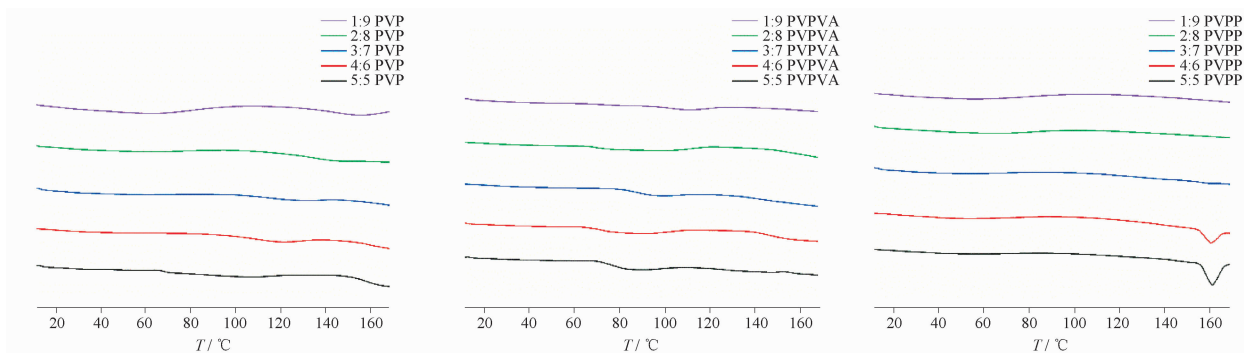


图 2 不同载体不同比例下的 ASD 粉末的 DSC 结果

Fig. 2 DSC results of ASD powders with different ratio of different carriers

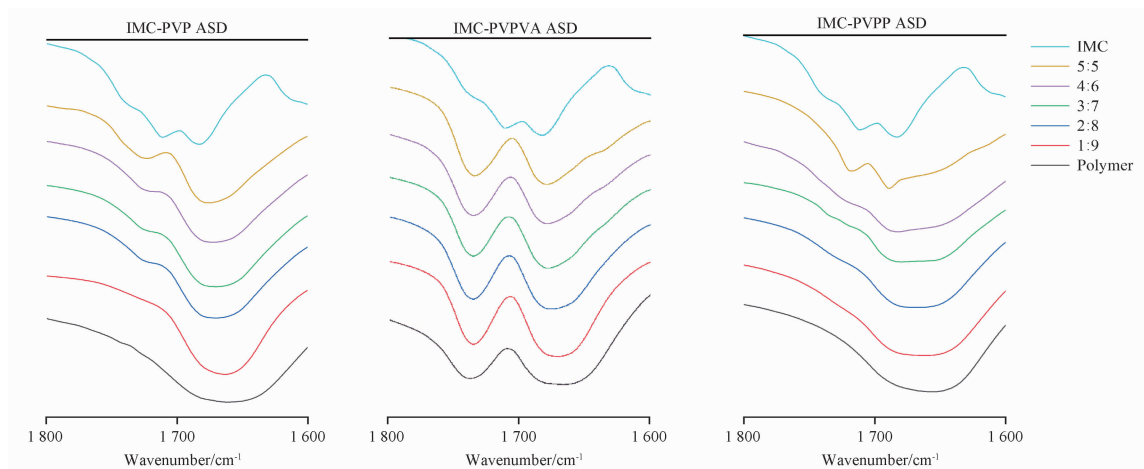


图3 不同载体不同比例的 IMC ASD FT-IR 结果

Fig. 3 FT-IR results of IMC ASD with different ratio of different carriers

2.5 扫描电镜 (scanning electron microscope, SEM) 粉末形貌研究

分别扫描 IMC 以及 IMC 和不同载体 (PVP、PVPVA、PVPP) 比例为 5:5 的 ASD 粉末。从电镜照片中可以观察到,IMC 是以不规则的块状晶体存在 (图 4A)。对于 PVP 和 PVPVA 为载体喷干后得到的 ASD 中,颗粒呈球形,未观察到明显的晶体颗粒存在 (图 4B,4C)。而当 PVPP 为载体时,所得到的 ASD 颗粒呈不规则状态,伴随有少量晶体颗粒 (图 4D)。当载体为 PVP 或 PVPVA 时,PVP 和 PVPVA 能完全溶于乙醇,与溶解的 IMC 达到分子溶液状态,形成更加均一的 ASD。其次 PVP 和 PVPVA 与

药物之间有明显的氢键作用,且相互作用力较强,使得整个 ASD 体系具有高稳定性,有助于抑制无定形药物结晶并维持无定形态^[18]。当载体为 PVPP 时,虽然其多孔结构的孔隙可吸附一定量的无定形 IMC,但当载药量较高时,过量的 IMC 无法全部接触 PVPP 的有效表面,导致药物和聚合物载体的接触有限,影响 IMC 和 PVPP 之间的相互作用,最终引起重结晶的发生^[19]。很明显 PVP 或 PVPVA 对 IMC 结晶抑制作用更强,从 FT-IR 结果也能表明,IMC 与 PVP 或 PVPVA 之间存在的氢键作用明显强于 IMC 与 PVPP 之间的相互作用,有利于 IMC 维持在无定形态。

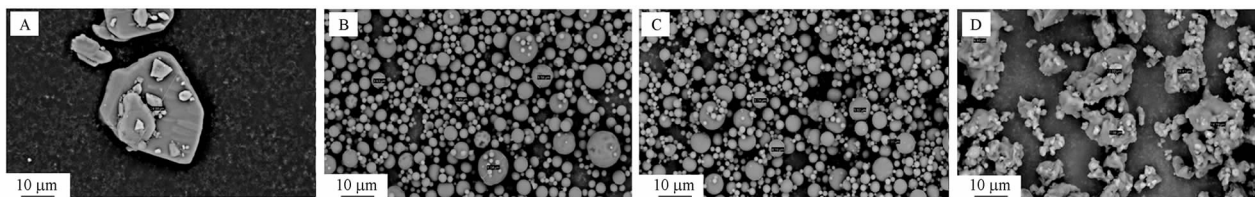


图4 IMC 晶体(A), IMC-PVP ASD(B), IMC-PVPVA ASD(5:5)(C)和 IMC-PVPP ASD(5:5)(D)的粉末 SEM 图

Fig. 4 SEM of powders of IMC crystals(A), IMC-PVP ASD (5:5)(B), IMC-PVPVA ASD(5:5) (C) and IMC-PVPP ASD(5:5)(D)

2.6 固体分散体粉末稳定性考察

加速稳定性试验:将不同载体的 ASD 粉末放置在 75% 湿度 (饱和氯化钾溶液容器内) 的 40 °C 烘箱中进行稳定性实验,第 1、2、4 周分别测定粉末 X 射线衍射 (powder X-ray diffraction, PXRD) (图 5),考察 ASD 粉末的稳定性。对于以 PVP 或 PVPVA 为载体的 ASD,样品在高温高湿条件下放置 4 周后,除了比例为 5:5 的样品出现了微量的衍射峰,其余比例均稳定性良好。而以 PVPP 为聚合物载体制备的 ASD,在放样前的 PXRD 结果显示,比例为 5:5 和

4:6 的样品有明显的衍射峰出现,表明这 2 组固体分散体中有少量 IMC 晶体存在。当以 PVPP 为载体,4:6 和 5:5 的样品在 40 °C 和 75% 湿度条件下放样 4 周后,衍射峰显著增强,表明有更多的无定形 IMC 转变为晶体。此外,比例为 3:7 的样品也出现了衍射峰。而 IMC 和 PVPP 比例为 2:8 和 1:9 的样品在四周的稳定性试验后仍维持无定形态,表明其稳定性良好。稳定性试验结果显示,以 PVP 或 PVPVA 为聚合物载体的 IMC 固体分散体样品在高温高湿条件下稳定性优于以 PVPP 为聚合物载体的 IMC 固

体分散体。

根据加速稳定性试验结果,结合 FT-IR 分析,IMC 与 PVPVA、PVP、PVPP 均可相互作用形成氢键,从而抑制 ASD 结晶。通过红外光谱显示的羰基伸缩振动带发现,IMC 和 PVPVA 的羰基峰的偏移程度最明显,PVP 次之,PVPP 最弱,说明 IMC 和聚合物氢键作用的强弱差异会影响 ASD 稳定性,在用量相同的情况下,氢键相互作用越弱 ASD 越不稳定。有相关研究发现,分子运动性是影响无定形药物结晶

的本质因素^[20-22]。在本研究中,加速条件下,IMC 和 PVPP 之比为 1:9 和 2:8 时制得的 ASD 均不存在明显的 IMC 衍射峰,这表明无定形态的 IMC 没有结晶行为。这可能是因为低载药量时,无定形态 IMC 可被 PVPP 的孔隙结构吸附,分子间相互作用和孔隙的受限效应降低了药物分子运动性,有利于无定形药物的物理稳定性。而当 IMC 含量较高时,PVPP 孔隙吸附药物有限,多余的无定形药物无法与聚合物载体形成较强的相互作用,从而导致物理稳定性降低。

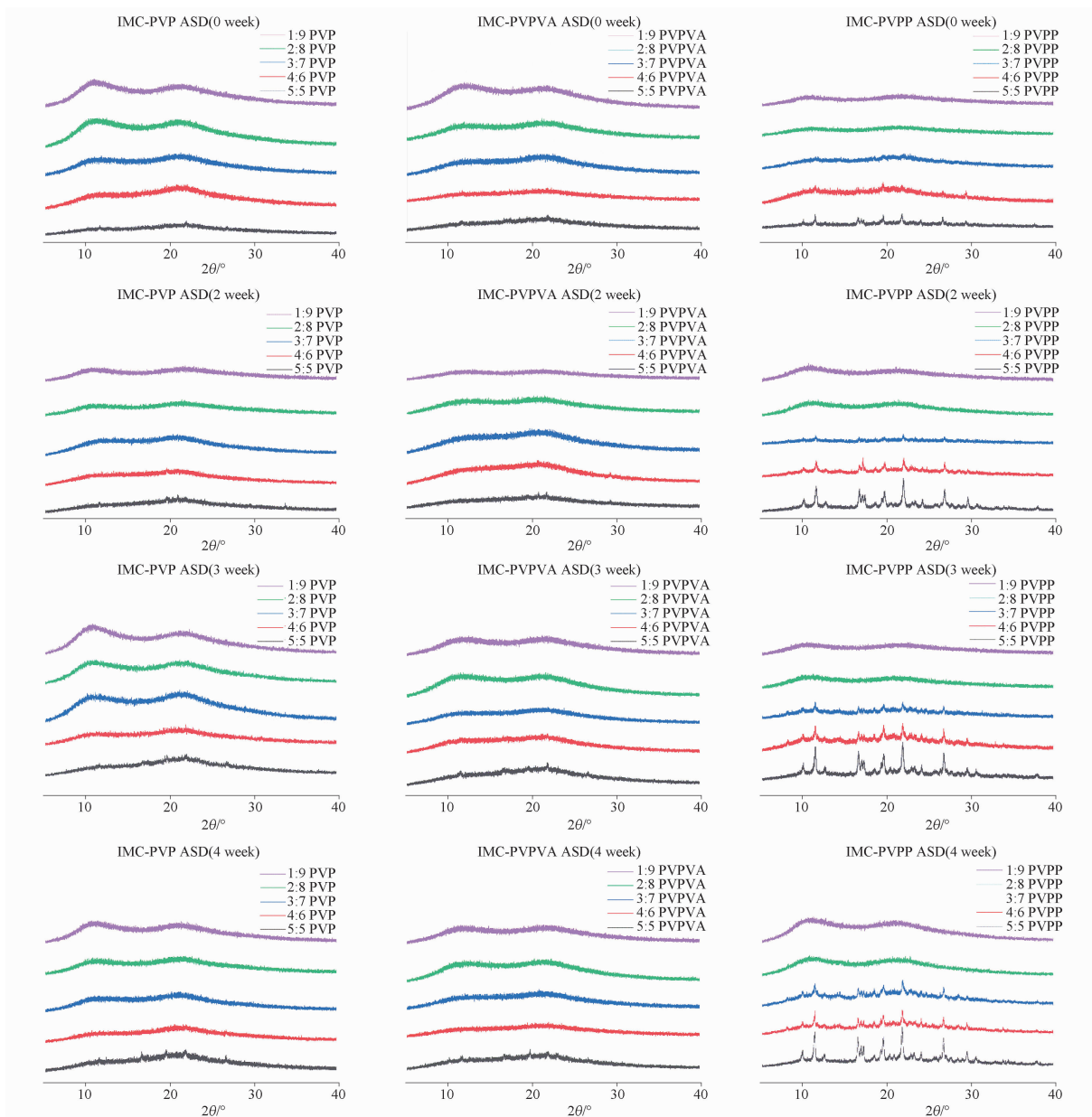


图5 IMC ASD 粉末物理稳定性实验结果

Fig. 5 Physical stability results of IMC ASD powders

2.7 IMC ASD 片剂的制备

考察不同聚合物载体 (PVP、PVPVA、PVPP) 和

不同比例的 IMC ASD 片剂的崩解和药物溶出。IMC ASD 粉末通过旋转压片机压制成直径 11 mm、片重

500 mg 的浅弧圆形片,含药量为 25 mg,硬脂酸镁 5 mg,微晶纤维素适量(IMC 和聚合物不同质量比例 1:9,2:8,3:7,4:6,5:5 的微晶纤维素用量分别为 245, 370, 411.7, 432.5, 445 mg)。片剂硬度为 70~80 N。

2.8 片剂的崩解

按照 2020 年版《中国药典》通则 0921 崩解时限检查法,取供试品 6 片,分别置于吊篮的玻璃管中,启动崩解仪进行检查,各片均应在 15 min 内完全崩解。结果表明不同 ASD 制得片剂的崩解差异明显。聚合物为 PVP 或 PVPVA 的片剂崩解时间(disintegration time, DT)都超过 60 min(表 2)。因为 PVP 和 PVPVA 均为优异的黏合剂,作为 ASD 载体的用量远超过作为片剂黏合剂的常规用量。制得的片剂

与水接触时,大量 PVP 或 PVPVA 会水化形成有着较强结构的凝胶层,这个凝胶层会牢固黏附片芯中的颗粒,并且阻止水分渗入片芯内部,从而导致片芯长时间无法顺利崩解(图 6A,6B)。

当 PVPP 作为载体,制得不同 IMC 载药量的 ASD 粉末并压片,所有片剂在 10 s 内都能全部崩解(表 2)。这得益于 PVPP 是一款超级崩解剂,具有粒状多孔结构。其崩解机理首先是芯吸效应。当片芯遇水后,PVPP 的多孔结构能将水分快速吸入到片芯内部。其次是应力释放。PVPP 在压片时受力后产生形变并能保持应力。当片芯吸收水分后,PVPP 释放应力产生强大的膨胀力即崩解力,促进片芯的崩解(图 6C)。因此,以 PVPP 为载体制得的 ASD 片剂,不同比例均能够在水中快速崩解。

表 2 不同载体不同比例 IMC ASD 粉末制得片剂的崩解时间

Tab. 2 Disintegration time of tablets prepared with different ratio and different carriers of IMC ASD powders

Carriers	IMC -Polymers				
	1:9	2:8	3:7	4:6	5:5
PVP	>60 min	>60 min	>60 min	>60 min	>60 min
PVPVA	>60 min	>60 min	>60 min	>60 min	>60 min
PVPP	3 s	5 s	5 s	6 s	6 s

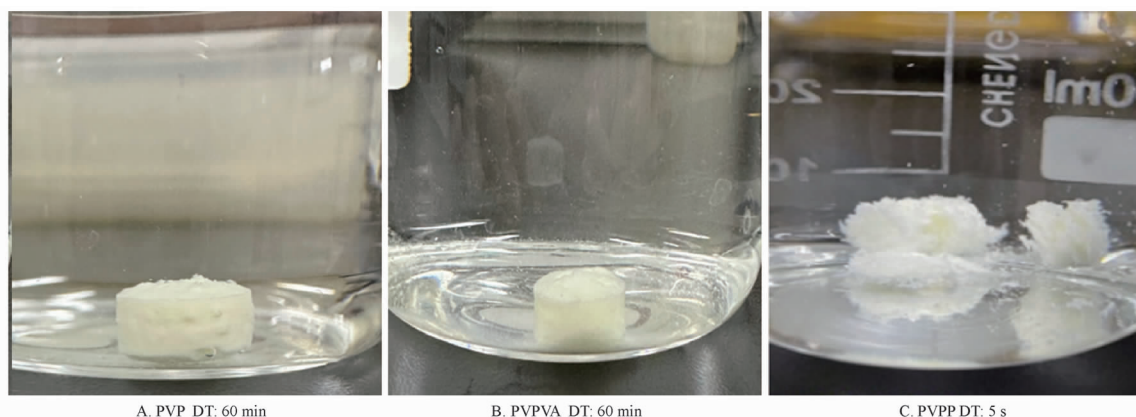


图 6 IMC 和不同载体(A,B,C)比例为 2:8 时的 ASD 片剂崩解状态

Fig. 6 The disintegration state of ASD tablets when the ratio of IMC and different carriers (A,B,C) was 2:8

2.9 IMC 片剂溶出

考察 IMC 片剂的体外溶出,按照 2020 年版《中国药典》通则 0931 溶出度测定法,以纯水 500 mL 为溶出介质,温度为 $(37 \pm 0.5)^\circ\text{C}$,转速为 $75 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 。采用原位光纤药物溶出度测试仪,分别于 5、10、15、30、45、60、90 和 120 min 时测定。

IMC ASD 粉末的溶出动力学(图 1)结果表明,PVP 或 PVPVA 作为载体时,增溶效果更优。但 ASD 粉末通常会进一步制成片剂用于临床,因此片剂的

崩解及溶出行为更为重要。前期崩解实验结果显示,以 PVP 或 PVPVA 作为载体时,由于最终片剂中水溶性聚合物含量偏高,导致片剂无法在规定时间内崩解。而片剂崩解速率过慢会导致药物溶出速率慢。

不同的 IMC ASD 片剂的溶出行为见图 7,相较于 PVP 或 PVPVA,不同比例的以 PVPP 为载体的 ASD 片剂均具有更快的药物溶出行为。以 PVP 或 PVPVA 为载体的片剂溶出速率慢,这是

由于 PVP 和 PVPVA 是高效黏合剂,在最终片剂中的用量远高于常规黏合剂用量,片剂崩解慢从而导致药物溶出慢。其次,这 2 种聚合物均为亲水性载体,在较高用量时,水化后形成致密的凝胶层并保持较长时间,阻碍水分润湿颗粒渗入片芯内,并且阻碍药物扩散释放,从而不利于药物快速溶出。

以 PVPP 为载体的片剂溶出速率更快,因为 PVPP 是超级崩解剂,在最终片剂中含量高,并且大量使用不会形成凝胶层,从而能促进片剂的快速崩

解。当片剂崩解后,以 PVPP 为载体的 ASD 粉末迅速分散,从而药物快速从分散的 ASD 中溶出。

通过以上溶出的结果显示,对于 ASD 片剂,崩解是溶出的关键因素之一。即使 PVP 或 PVPVA 能够在 IMC ASD 粉末形式中促进 IMC 的快速溶出,但由于片剂无法快速崩解,导致片剂体外溶出速率大大降低。PVPP 虽然在 IMC ASD 粉末形式中增溶效果略逊于 PVP 或 PVPVA,但在片剂溶出过程中,PVPP 所带来的片剂快速崩解效应,对药物溶出有着非常大的促进作用。

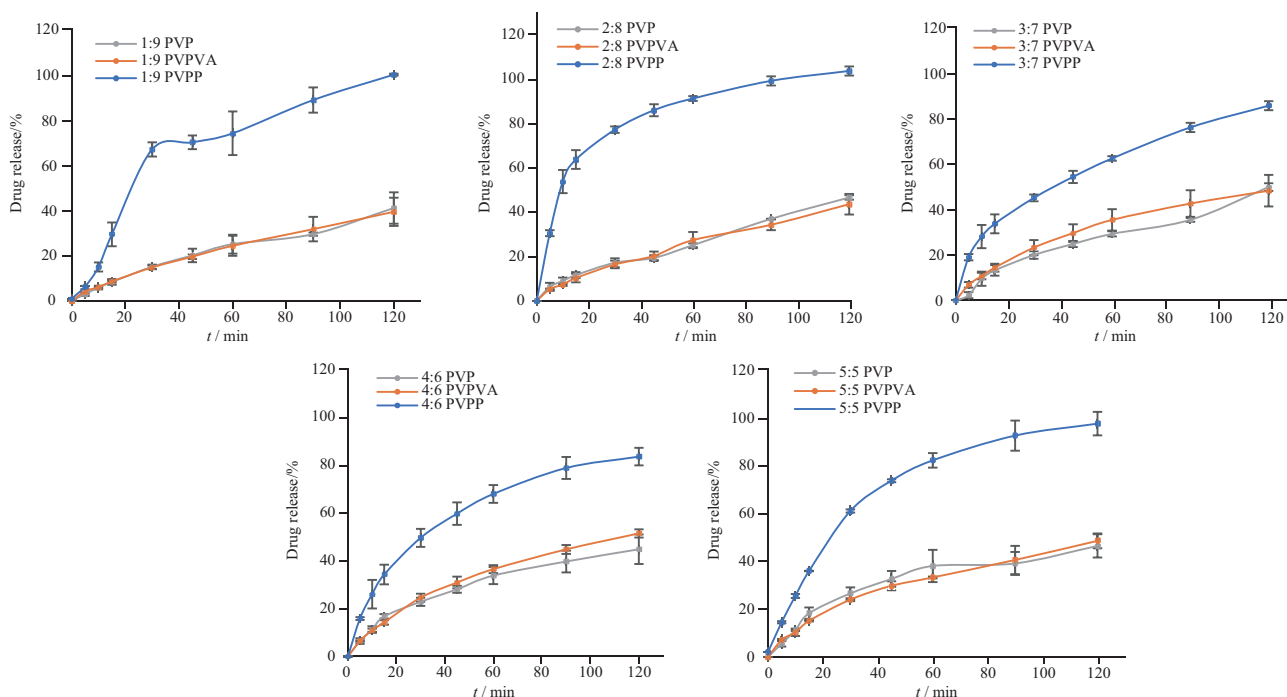


图7 不同载体不同比例 IMC ASD 粉末制得片剂的体外溶出度. $n=6, \bar{x} \pm s$

Fig. 7 *In vitro* dissolution of tablets prepared by different ratio and different carriers of IMC ASD powders. $n=6, \bar{x} \pm s$

3 结论

IMC 作为 BCS II 类药,其水中溶解度低,本研究使用 PVPP 作为载体,通过喷雾干燥制备 ASD,不仅能够改善 IMC 的溶出,同时一定程度上解决了 PVP 或 PVPVA 作为常用的 ASD 载体材料时,片剂崩解时间过长,从而导致药物溶出慢的问题。

从研究结果中发现,相较于 PVPP,以 PVP 或 PVPVA 为载体制得的 ASD 有着更佳物理稳定性,原因可能在于,以 PVP 或 PVPVA 为载体时,聚合物与药物互溶性更好,形成均相的 ASD,有利于提高物理稳定性;而以 PVPP 为载体时,由于 PVPP 不溶于乙醇,ASD 中存在药物和聚合物的局部相分

离,降低稳定性。PVPP 的空间位阻或三维高分子链结构可能导致药物和聚合物载体的接触有限,影响 IMC 和 PVPP 的相互作用^[23]。FT-IR 的结果也表明,PVP 或 PVPVA 与药物的相互作用较于 PVPP 更明显,所以 PVPP 为载体的 ASD 物理稳定性不如 PVP 或 PVPVA。当降低载药量至 20%,以 PVPP 作为载体制备的 ASD 能够在加速条件下储存 4 周后,仍保持无定形态。选择合适用量的 PVPP,既能够提高片剂中药物的溶出,也可在储存期间达到良好的物理稳定性,从而为固体分散体片剂的开发提供了一个新的思路。当然,目前的实验结果显示以 PVPP 为载体的 ASD,在较低载药量时才能保持相对较好的物理稳定性,在商业化 ASD 片剂的开发中

受到一定限制。如何提高PVPP为载体的ASD的物理稳定性,对于商业化产品的开发,显得尤为重要。如选择孔隙率更高、孔径更小、表面积更大规格的PVPP,或可提高其物理稳定性,这些研究工作有待进一步开展。

REFERENCES

- [1] KALEPU S, NEKKANTI V. Insoluble drug delivery strategies: review of recent advances and business prospects [J]. *Acta Pharm Sin B (药学报 英文)*, 2015, 5 (5): 442-453.
- [2] LI M, AZAD M, DAVÉ R, *et al.* Nanomilling of drugs for bio-availability enhancement: a holistic formulation-process perspective [J]. *Pharmaceutics*, 2016, 8 (2): 17. DOI: 10.3390/pharmaceutics8020017.
- [3] LOFTSSON T, BREWSTER M E. Cyclodextrins as functional excipients: methods to enhance complexation efficiency [J]. *J Pharm Sci*, 2012, 101 (9): 3019-3032.
- [4] PORTER C J, TREVASKIS N L, CHARMAN W N. Lipids and lipid-based formulations: optimizing the oral delivery of lipophilic drugs [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2007, 6 (3): 231-248.
- [5] MU H, HOLM R, MüLLERTZ A. Lipid-based formulations for oral administration of poorly water-soluble drugs [J]. *Int J Pharm*, 2013, 453(1): 215-224.
- [6] HUANG Y, DAI W G. Fundamental aspects of solid dispersion technology for poorly soluble drugs [J]. *Acta Pharm Sin B (药学报 英文)*, 2014, 4(1): 18-25.
- [7] TRAN P, PYO Y C, KIM D H, *et al.* Overview of the manufacturing methods of solid dispersion technology for improving the solubility of poorly water-soluble drugs and application to anticancer drugs [J]. *Pharmaceutics*, 2019, 11 (3): 132. DOI: 10.3390/pharmaceutics11030132.
- [8] LEUNER C, DRESSMAN J. Improving drug solubility for oral delivery using solid dispersions [J]. *Eur Pharm Biopharm*, 2000, 50 (1): 47-60.
- [9] ALFREDSON T, ZELLER M. Formulation technologies to overcome poor drug-like properties [J]. *Drug Discov Today Technol*, 2012, 9 (2): e71-e74.
- [10] MOHAMMAD J A. An overview of techniques for multifold enhancement in solubility of poorly soluble drugs [J]. *Curr Issu Pharm Med Sci*, 2019, 32 (4): 203-209.
- [11] ZHANG J, CAI T. Recent progress in manufacturing process of amorphous pharmaceutical solids [J]. *Prog Pharm Sci (药学报 英文)*, 2018, 42 (9): 675-684.
- [12] JOG R, KUMAR S, SHEN J, *et al.* Formulation design and evaluation of amorphous ABT-102 nanoparticles [J]. *Int J Pharm*, 2016, 498(1/2): 153-169.
- [13] LI N, CAPE J L, MANKANI B R, *et al.* Water-induced phase separation of spray-dried amorphous solid dispersions [J]. *Mol Pharm*, 2020, 17 (10): 4004-4017.
- [14] CHAN S Y, CHUNG Y Y, CHEAH X Z, *et al.* The characterization and dissolution performances of spray dried solid dispersion of ketoprofen in hydrophilic carriers [J]. *Asian J Pharm Sci*, 2015, 5 (10): 372-385.
- [15] ELSHAER A, KHAN S, PERUMAL D, *et al.* Use of amino acids as counterions improves the solubility of the BCS II model drug, indomethacin [J]. *Curr Drug Deliv*, 2011, 8 (4): 363-372.
- [16] WU H M, ZHANG J, LUO M Q, *et al.* Recent progress on dissolution and absorption of amorphous solid dispersions [J]. *Acta Pharm Sin (药学报)*, 2022, 57 (5): 1312-1321.
- [17] TAYLOR L S, ZOGRAFI G. Spectroscopic characterization of interactions between PVP and indomethacin in amorphous molecular dispersions [J]. *Pharm Res*, 1997, 14 (12): 1691-1698.
- [18] ILEVBARÉ G A, LIU H Y, EDGAR K J, *et al.* Maintaining supersaturation in aqueous drug solutions: impact of different polymers on induction times [J]. *Cryst Growth Des*, 2013, 13 (2): 740-751.
- [19] NAKANISHI S, FUJII M, SUGAMURA Y, *et al.* Evaluation of the physicochemical characteristics of crospovidone that influence solid dispersion preparation [J]. *Int J Pharm*, 2011, 413 (1/2): 119-125.
- [20] CHOKSHI R J, SHAH N H, SANDHU H K, *et al.* Stabilization of low glass transition temperature indomethacin formulations: impact of polymer-type and its concentration [J]. *J Pharm Sci*, 2008, 97 (6): 2286-2298.
- [21] GRZYBOWSKA K, CAPACCIOLI S, PALUCH M. Recent developments in the experimental investigations of relaxations in pharmaceuticals by dielectric techniques at ambient and elevated pressure [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2016, 100 (1): 158-182.
- [22] SHI Q, ZHANG C, SU Y, *et al.* Acceleration of crystal growth of amorphous griseofulvin by low-concentration poly(ethylene oxide): aspects of crystallization kinetics and molecular mobility [J]. *Mol Pharm*, 2017, 14 (7): 2262-2272.
- [23] SHIBATA Y, FUJII M, KOKUDAI M, *et al.* Effect of characteristics of compounds on maintenance of an amorphous state in solid dispersion with crospovidone [J]. *J Pharm Sci*, 2007, 96 (6): 1537-1547.

(收稿日期:2022-11-21)