

分子间相互作用对结晶固体分散体药物粒径及其溶出行为的影响

章勇¹, 闫秋丽², 杨文川², 严海英², 胡春晖^{1*} (1. 青海大学 省部共建三江源生态与高原农牧业国家重点实验室, 西宁 810001; 2. 青海大学医学部, 西宁 810001)

摘要:目的 以酮康唑(ketoconazole, KET)和索拉非尼(sorafenib, SOR)为模型药物, 泊洛沙姆 188(P188)为载体制备结晶固体分散体(crystalline solid dispersion, CSD), 探讨分子间相互作用力对药物粒径的调控机制, 最终达到通过减小药物粒径提高溶出速率的目的。方法 旋转蒸发法制备药物-P188-CSD, 采用溶解度参数法(SP)、差示扫描量热法(DSC)和偏光显微镜(POM)对CSD中药物-P188的分子间相互作用以及结晶动力学进行研究, 然后采用粉末X射线衍射法(PXRD)对CSD制剂中药物晶畴尺寸进行测量, 最后使用体外溶出评价CSD制剂对难溶性药物的增溶效果。结果 SP以及DSC结果显示CSD中, 两种模型药物与P188存在相互作用, 并且SOR与P188的相互作用更为显著; POM与PXRD结果显示, 药物-P188相互作用会抑制P188的结晶, 并通过对药物晶体的成核速率和生长速率进行综合的调控, 从而达到减小药物粒径的目的。同时, 相互作用力越强, 对P188的抑制效果越强, CSD中药物粒径减小程度越大; 体外溶出结果显示, CSD制剂可以有效地提高药物的溶出度, 且粒径越小, 百分累计溶出率越大。结论 CSD制剂中药物-P188相互作用越强, 药物粒径减小程度越大, 增溶效果越显著。

关键词:分子间相互作用; 结晶固体分散体; 药物粒径; 体外溶出

doi:10.11669/cpj.2024.14.008 中图分类号:R944 文献标志码:A 文章编号:1001-2494(2024)14-1320-11

Effect of Drug-Polymer Interaction on Drug Particle Size in Crystalline Solid Dispersion

ZHANG Yong¹, YAN Qiuli², YANG Wenchuan², YAN Haiying², HU Chunhui^{1*} (1. State Key Laboratory of Plateau Ecology and Agriculture, Qinghai University, Xining 810001, China; 2. Medical College, Qinghai University, Xining 810001, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To prepare crystalline solid dispersion (CSD) with ketoconazole (KET) and sorafenib (SOR) as model drugs and poloxamer 188 (P188) as carrier, improve the dissolution rate of drug by reducing the drug particle size *in vitro* and discuss the mechanism of intermolecular interaction on drug particle size regulation. **METHODS** The drug-P188-CSD was prepared by rotary evaporation method. The intermolecular interaction and crystallization kinetics of drug-P188 in CSD were studied by solubility parameter method (SP), differential scanning calorimetry (DSC) and polarizing microscope (POM). Then the crystal domain size of drug in CSD preparation was measured by powder X-ray diffraction (PXRD). Finally, the solubilization effect of CSD preparation on insoluble drugs was evaluated by dissolution *in vitro*. **RESULTS** SP and DSC results showed that in CSD, the two model drugs interacted with P188, and the interaction between SOR and P188 was more significant. The results of POM and PXRD showed that the interaction of drug-P188 would inhibit the crystallization of P188 and reduce the drug particle size by comprehensively regulating the nucleation rate and growth rate of the drug crystal. At the same time, the stronger the interaction force, the stronger the inhibition effect on P188, and the greater the reduction of drug particle size in CSD. The results of dissolution *in vitro* showed that CSD preparation can effectively improve the dissolution of the drug. The smaller the particle size, the greater the percentage cumulative dissolution rate. **CONCLUSION**

The stronger the interaction between drug and P188 in CSD, the greater the reduction in drug particle size, and the more significant the solubilization effect.

KEY WORDS: intermolecular interaction; crystalline solid dispersion; drug particle size; *in vitro* dissolution

随着生命科学在过去30年里迅猛发展, 结构愈发复杂的药物新靶点被逐渐确认。针对这些药物靶点的新药发现往往依赖于组合化学^[1]和高通量筛选^[2]。这一过程虽然有助于筛选出最具生物活性的分子, 但药物的成药性质常常不能被有效评估和

顾及。以上原因造成了药物中有40%难溶于水^[3], 直接合成的药物中又有高达60%难溶于水, 而已上市药物中大约40%的药物是难溶于水的^[4]。根据Noyes-Whitney溶出速率方程可知, 在不改变药物结构性质的前提下, 影响药物溶解速率的因素主要包

基金项目:国家自然科学基金项目资助(82060644); 青海省科技厅项目资助(2022-QY-201)

作者简介:章勇, 男, 硕士研究生 研究方向: 物理药剂学 * 通讯作者: 胡春晖, 男, 博士, 副教授 研究方向: 物理药剂学
Tel: (0971) 5312252

括固体药物颗粒的有效表面积、药物的溶解度和扩散层厚度。在口服制剂设计中常见的方法包括:制备可溶性盐类^[5]、减小晶体颗粒尺寸^[6]、制备固体分散体^[7]、用亲水性包合材料制成包合物^[8],以及利用增溶剂制备胶束或脂质体^[9]等。其中减小药物粒径可有效增加难溶性药物的溶出速率^[10]和生物利用度^[11]。

结晶固体分散体 (crystalline solid dispersions, CSD)是指通过高分子调控药物的微观结构,从而将微米或者纳米级别的晶体药物均匀分散在材料中,最终达到增加药物溶解度和溶出速率的目的^[12]。研究表明,CSD 中药物晶粒尺寸减小及高分子材料的润湿性,可显著提高药物的溶出速率和生物利用度^[12-14]。同时对于一些结晶趋势较强的药物,如阿苯达唑^[14]、非诺贝特^[15]和 β -拉帕醌^[16]等,CSD 有着良好的增溶效果。Hu 等^[14]采用喷雾干燥法制备了阿苯达唑 (albendazole, ABZ) 与泊洛沙姆 188 (poloxamer 188, P188) 的结晶固体分散体 (ABZ-P188-CSD), CSD 中 ABZ 晶体尺寸显著减小,显著提高药物溶解性能,与商业 ABZ 口服产品 (史克肠

虫清)相比,通过比较比格犬体内抗寄生虫活性代谢物阿苯达唑亚砷的血药浓度差异,发现 CSD 制剂的药时曲线下面积 (AUC) 比史克肠虫清高约 4.2 倍,有效提高了 ABZ 的生物利用度。Liu 等^[16]比较了共晶、无定形固体分散体 (amorphous solid dispersion, ASD)、CSD 3 种增溶方法对具有极高结晶倾向的难溶性化合物 β -拉帕醌的增溶效果,结果显示,在比格犬体内 CSD 制剂生物利用度的提高最明显。

但是,目前 CSD 的研究大部分集中于对难溶性药物的增溶以及生物利用度的提升效果评价,而对于 CSD 中药物的微观结构 (如药物粒径) 受什么因素影响的研究相对较少且不成系统。根据文献 [17-18] 报道,药物-高分子间的相互作用可能是影响药物结晶动力学、晶粒尺寸等微观结构的重要因素。因此,本实验拟采用 BCS II 类药物酮康唑 (ketoconazole, KET) 和索拉非尼 (sorafenib, SOR) 为模型药物,三嵌段共聚物 P188 为高分子载体 (图 1),研究 CSD 中药物-高分子相互作用对 CSD 的结晶动力学、晶粒尺寸等药物微观结构的调控和溶出行为的影响,最终为难溶性药物设计成 CSD 制剂提供理论依据。

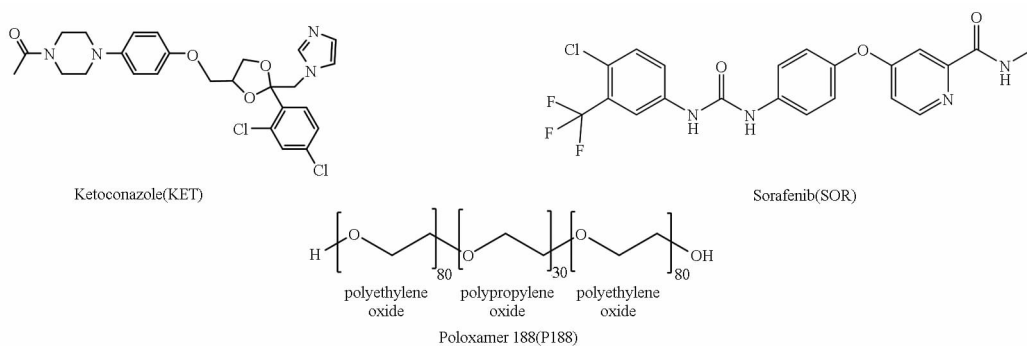


图 1 酮康唑 (KET)、索拉非尼 (SOR) 及泊洛沙姆 188 (P188) 的化学结构

Fig. 1 Chemical structural of KET, SOR and P188

1 材料与仪器

1.1 药品与试剂

KET (纯度 98.0%, 批号:65277421)、SOR (纯度 98.0%, 批号:284461730)、P188 (纯度 98.0%, 批号:9003116, 北京偶合科技有限公司); 甲醇为色谱纯, 水为超纯水, 无水乙醇等其余试剂均为分析纯。

1.2 仪器

X 射线衍射仪 (XRD-max2500PC 型, 日本理化学研究所); 高效液相色谱仪 (Agilent 1260 Series, 美国安捷伦科技有限公司); 多点加热磁力搅拌器 (IKA[®] RT10 型, 广州仪科实验室技术有限公司); 徕卡偏光显微镜 (DM4P 型, 北京莱博瑞杰科技有限

公司); 台式匀胶机 (KW-4A 型, 中国科学院微电子研究所)。

2 方法与结果

2.1 色谱条件

2.1.1 KET 检测方法 采用 Diamonsil C₁₈ (4.6 mm × 250 mm, 5 μm) 色谱柱, 以甲醇-水 (体积比 80:20) 为流动相, 流速 1.00 mL · min⁻¹, 检测波长 220 nm, 柱温 30 °C, 进样量 20.00 μL。

2.1.2 SOR 检测方法 采用 Diamonsil C₁₈ (4.6 mm × 250 mm, 5 μm) 色谱柱, 流动相为甲醇-乙酸-乙酸铵缓冲液的水溶液 (1.00 mg · mL⁻¹), 体

积比为 80:20, 流速 1.00 mL · min⁻¹, 检测波长 260 nm, 柱温 30 °C, 进样量 20.00 μL。

2.2 药物-P188-CSD 样品的制备

精密称取药物和 P188 质量比为 5:5 的样品粉末, 溶于 20.00 mL 氯仿中, 使用旋转蒸发法制备样品。设定条件为旋转速度 150 r · min⁻¹; 水浴温度为 40 °C, 旋蒸时间为 20 min, 收集 CSD 样品粗粉, 于真空干燥箱中 20 °C 下干燥处理 48 h, 过 80 目筛, 置于干燥器皿中备用, 记作药物-P188-CSD。其中, 载药率为 50% 的 KET-P188-CSD 以及 SOR-P188-CSD 依次记作 50%-KET-SD 和 50%-SOR-CSD。

2.3 药物 + P188 物理混合 (physical mixing, PM)

精密称取已过 80 目筛的药物与 P188 样品粉末 (质量比 5:5), 过筛充分混匀, 即得到二者的物理混合物, 记作药物-P188-PM。其中, 载药率为 50% 的 KET-P188-PM 以及 SOR-P188-PM。

2.4 药物与载体间相互作用力

2.4.1 溶解度参数法 (solubility parameter, SP)

KET、SOR 与 P188 的溶解度参数采用基团贡献法 (GCM)^[3] 计算。采用 GCM 计算部分溶解度参数 (公式 1~3):

$$\delta_d = \frac{\sum F_d}{V} \quad \text{公式(1)}$$

$$\delta_p = \frac{\sqrt{\sum F_p^2}}{V} \quad \text{公式(2)}$$

$$\delta_h = \frac{\sqrt{\sum E_h}}{V} \quad \text{公式(3)}$$

式中, $\delta_d, \delta_p, \delta_h$ 分别代表色散、极性、氢键的溶解度参数, F_d, F_p, E_h 分别代表色散力、偶极相互作用、氢键相互作用, V 是药物的摩尔体积或高分子材料的重复结构单元体积。

根据公式 4 比较药物与高分子材料部分溶解度参数的差值 $\Delta\delta_p$:

$$\Delta\delta_p = [(\delta_{d,p} - \delta_{d,d})^2 + (\delta_{p,p} - \delta_{p,d})^2 + (\delta_{h,p} - \delta_{h,d})^2]^{1/2} \quad \text{公式(4)}$$

式中 $\delta_{d,p}, \delta_{p,p}, \delta_{h,p}$ 分别为高分子材料的 $\delta_d, \delta_p, \delta_h$, $\delta_{d,d}, \delta_{p,d}, \delta_{h,d}$ 分别为药物的 $\delta_d, \delta_p, \delta_h$ 。 $\Delta\delta_p$ 越小表示药物与高分子材料的部分溶解度参数越接近, 相容性越好。

根据 Hansen 溶解度参数可知, 若两种物质具有相容性, 二者之间的总溶解度参数值 (δ_{total}) 相近, 则二者的差值 $\Delta\delta < 7.0 \text{ MPa}^{1/2}$, 其差值越小, 二者之间的相容性越好^[3]。采用 GCM 计算样品的相关溶解度参数值, 见表 1, KET 和 SOR 分别与 P188 的总溶解度参数差值为 5.17 和 3.57 ($\Delta\delta < 7.0 \text{ MPa}^{1/2}$), 表明两种药物与 P188 均具有相容性。同时与 KET 相比, SOR 的 $\Delta\delta$ 差值更小, 表明 SOR 与 P188 的相容性更好。

表 1 KET, SOR 与 P188 的溶解度参数

Tab. 1 The solubility parameters of KET, SOR and P188

Samples	$\delta_d/\text{MPa}^{1/2}$	$\delta_p/\text{MPa}^{1/2}$	$\delta_h/\text{MPa}^{1/2}$	$\delta_{total}/\text{MPa}^{1/2}$	$\Delta\delta/\text{MPa}^{1/2}$
KET	25.09	6.62	0.55	25.96	5.17
SOR	23.59	5.87	0.52	24.31	3.52
P188	20.78	0.76	0.09	20.79	-

2.4.2 差示扫描量热法 (differential scanning calorimetry, DSC) 采用慢速扫描法测定相互作用力参数 χ 值^[18], 将制备得到的 CSD (已真空 20 °C 干燥 48 h) 分别以不同的扫描速度加热至熔融, 将溶解热切线和熔融基线相交点视为熔融温度 ($T_{c, onset}$)。根据公式 Van't Hoff 方程 (公式 5) 计算药品在 P188 中的有效活度 (α_1), 再根据 Flory-Huggins 方程 (公式 6) 计算出药品与 P188 的相互作用参数。

$$\ln \alpha_1 = (\Delta H_{m0}/R) (1/T_{m0} - 1/T_m) \quad \text{公式(5)}$$

T_{m0} 为药品的初始熔融温度, ΔH_{m0} 为药物的熔融焓; T_m 为药品在 P188 中的平衡熔融温度。

$$\ln \alpha_1 = \ln \phi_1 + (1 - 1/x)\phi_2 + \chi\phi_2^2 \quad \text{公式(6)}$$

ϕ 为药品或 P188 的体积分数, x 为 P188 与药品的摩尔体积比, χ 为药品与 P188 之间的相互作用参数。

药物与载体之间的分子间相互作用强弱常用 Flory-Huggins 相互作用参数 χ 值来衡量^[19]。对一个药物-高分子两相体系, 如果 $\chi > 0$, 则说明药物-高分子之间不存在很强的相互作用; 而 $\chi < 0$, 一般说明药物-高分子之间的相互作用力明显大于同组分自身之间的相互作用, 并且 χ 值越小, 药物-高分子之间的相互作用力越强。

DSC 结果见表 2, 在载药率为 50% 的 CSD 体系中, 不同扫描速度得到的药物的熔融温度不同, 升温速度越慢, 药物的熔融温度越小, 可能原因是升温速

度越慢,药物熔化越完全。

表2 不同升温速度下结晶固体分散体(CSD)中药物的熔融温度。℃

Tab. 2 Melting temperature of drug in crystalline solid dispersion(CSD) at different heating speeds. °C

Parameters	Sweep speed		
	1.0 °C · min ⁻¹	2.0 °C · min ⁻¹	5.0 °C · min ⁻¹
$T_{c,onset}(KET)$	139.40	140.10	142.67
$T_{c,onset}(SOR)$	171.50	172.30	173.60

根据表2中的数据,以扫描速度 $X(°C \cdot min^{-1})$ 为横坐标,熔融温度 $Y(°C)$ 为纵坐标进行线性拟合,KET-P188 与 SOR-P188 拟合曲线分别为 $Y = 0.842\ 9X + 138.45$ ($r^2 = 0.978\ 9$) 和 $Y = 0.503\ 8X + 171.12$ ($r^2 = 0.979\ 3$)。将拟合曲线外推到零点,即升温速度为 $0\ °C \cdot min^{-1}$ 时,分别得 50%-KET-CSD 和 50%-SOR-CSD 的平衡熔融温度 (T_m) 为 $138.45\ °C$ 和 $171.12\ °C$ 。与晶体原料药(KET 熔点为 $147.00\ °C$, SOR 熔点为 $202.00\ °C$) 相比,依次下降了 8.55 和 $30.88\ °C$ 。根据公式 5~6 计算得到的相关参数,见表 3。KET 与 SOR 在 P188 中的有效活度 (α_1) 依次为 $0.660\ 9$ 和 $0.377\ 5$;KET 和 SOR 与 P188 的相互作用参数 χ 值依次为 $-0.757\ 4$ 和 $-3.013\ 1$ 。结果显示 KET 和 SOR 与 P188 之间存在相互作用;50%-SOR-CSD 与 50%-KET-CSD 相比,50%-SOR-CSD 相互作用力参数 χ 值更小,因此 SOR 与 P188 的相互作用更强。

表3 CSD 中药物的平衡熔融温度、有效活度及相互作用参数

Tab. 3 The data of equilibrium melting temperature, effective activity and interaction parameters of drug in CSD

Drug-polymer	$T_m/°C$	α_1	χ
KET-P188	138.45	0.660 9	-0.757 4
SOR-P188	171.12	0.377 5	-3.013 1

2.5 CSD 的结晶动力学

2.5.1 CSD 中 P188 的结晶动力学 采用偏振光显微镜 (polarizing microscope, POM) 观察制备的样品,分别取适量药物、P188 和不同载药量的药物-P188-PM 粉末溶于氯仿中,利用自旋涂布机快速去除氯仿溶液以模拟晶体生成的环境,转速 $2\ 000\ r \cdot min^{-1}$,甩膜时间为 $1.0\ min$ 。

纯 P188 晶体结晶快速,20 s 晶体铺满偏光可视觉界面(图 2A)。不同载药率的药物-P188-CSD 体系中 P188 晶体生长见图 2A、2C,随着药物含量的加大,P188 晶体的平均尺寸依次减小,表明在 CSD 体系中 P188 的结晶速率被抑制。

为了更加直观地比较 CSD 体系中不同药物对 P188 晶体生长的抑制作用,拟合不同药物在不同载药量的 CSD 中 P188 晶体的生长速率。以时间 X (s) 为横坐标,不同载药量的 CSD 中 P188 晶体的大小 $Y(\mu m)$ 为纵坐标进行线性拟合,结果见图 2B。纯 P188 晶体生长速率为 $12.50\ \mu m \cdot s^{-1}$;在 KET-P188-CSD 的体系中,不同载药量(1%、3%、5%)的 CSD 中 P188 晶体的生长速率随载药量的增大依次减小,即载药率为 1%、3%、5% 时,P188 晶体平均生长速率分别为 4.30 、 3.54 和 $3.01\ \mu m \cdot s^{-1}$,依次减小 3.68 、 3.53 、 4.15 倍;同理,在 SOR-P188-CSD 的体系中,载药率为 1%、3%、5% 的 CSD 中 P188 平均生长速率分别为 3.15 、 2.56 和 $1.05\ \mu m \cdot s^{-1}$,依次减小 3.97 、 4.88 、 11.90 倍;在相同载药量的情况下,与 KET-P188-CSD 相比较,SOR-P188-CSD 中 P188 晶体的生长速率减小的倍数更大,表明 SOR 对 P188 的抑制效果更加明显。

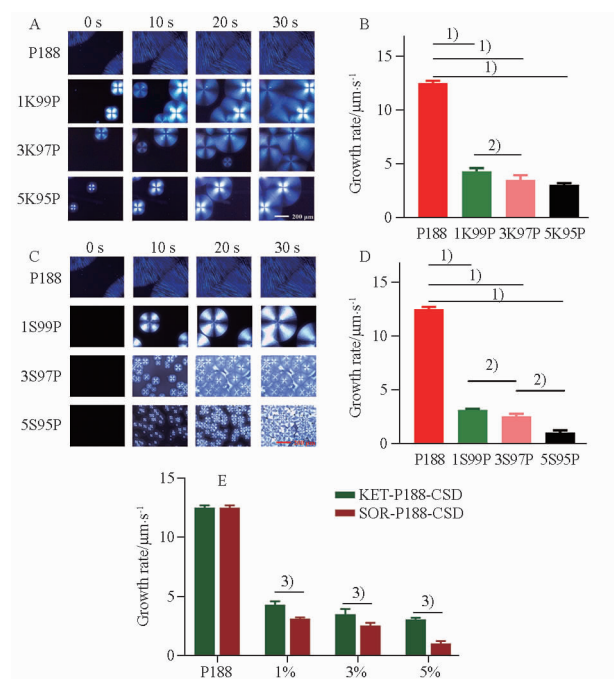
统计学分析结果见图 2B 和图 2D,所有不同载药率的药物-P188-CSD 中 P188 晶体生长速率与纯的 P188 晶体的生长速率相比,都具有统计学差异 ($P < 0.05$);在 KET-P188-CSD 中,不同载药率 CSD 中相邻两组进行比较,载药率为 1% 与 3% 的 CSD 中 P188 晶体的生长速率存在差异 ($P < 0.05$);而载药率为 3% 与 5% 的 CSD 中 P188 晶体的生长速率不存在统计学差异。同理,在 SOR-P188-CSD 中,不同载药率 CSD 中相邻两组进行比较,载药率为 1% 与 3% 的 CSD 中 P188 晶体的生长速率存在统计学差异 ($P < 0.05$);而载药率为 3% 与 5% 中 P188 晶体的生长速率也存在统计学差异 ($P < 0.05$)。相同载药率不同药物-P188-CSD 中 P188 晶体生长速率相比较,都具有统计学差异 ($P < 0.05$)。

相同载药率不同药物-P188-CSD 中 P188 晶体生长速率相比较,都具有显著性差异 ($P < 0.01$)。

综上,药物-P188-CSD 中药物的加入会抑制 P188 晶体的生长速率,且不同药物的抑制效果不一样,可能与药物-P188 的相互作用有关。

2.5.2 CSD 中药物的结晶动力学 以 50% 载药率的 CSD 体系为例,采用 POM 对 50%-KET-CSD 与 50%-SOR-CSD 的样品进行了观察。

在 50%-KET-SD 体系中,4 h 可以在偏光界面观察到 KET 晶体,呈现圆形,随着时间的推移,CSD 中 KET 晶体开始长大,其晶体的生长速率为 $8.13\ \mu m \cdot h^{-1}$,36 h 可观察到药物晶体的长满了整个偏光可视觉界面(图 3)。



A - 纯 P188 和不同载药率的 KET-P188-CSD 中 P188 的偏光图; B - 纯 P188 和不同载药率的 KET-P188-CSD 中 P188 的晶体生长速率; C - 不同载药率的 SOR-P188-CSD 中 P188 的偏光图; D - 不同载药率的 SOR-P188-CSD 中 P188 晶体生长速率; E - P188 在不同载药率的药物-P188-CSD 中的晶体生长速率; K - 酮康唑; S - 索拉非尼; P - 泊洛沙姆 188; 与纯 P188 相比, ¹⁾ $P < 0.05$; 相邻两组比较, ²⁾ $P < 0.05$; 与 KET-P188-CSD 比较, ³⁾ $P < 0.05$ 。

A - polarized micrograph of pure P188 and P188 in KET-P188-CSD with different drug loading; B - crystal growth rate of P188 in KET-P188-CSD with different drug loading; C - polarized micrograph of P188 in SOR-P188-CSD with different drug loading; D - crystal growth rate of P188 in SOR-P188-CSD with different drug loading; E - crystal growth rate of P188 in drug-P188-CSD with different drug loading; K - KET; S - SOR; P - P188; ¹⁾ $P < 0.05$, compared with pure P188; ²⁾ $P < 0.05$, compare two adjacent groups; ³⁾ $P < 0.05$; compare with KET-P188-CS.

图 2 CSD 中 P188 的结晶动力学

Fig. 2 Crystallization kinetics of P188 in CSD

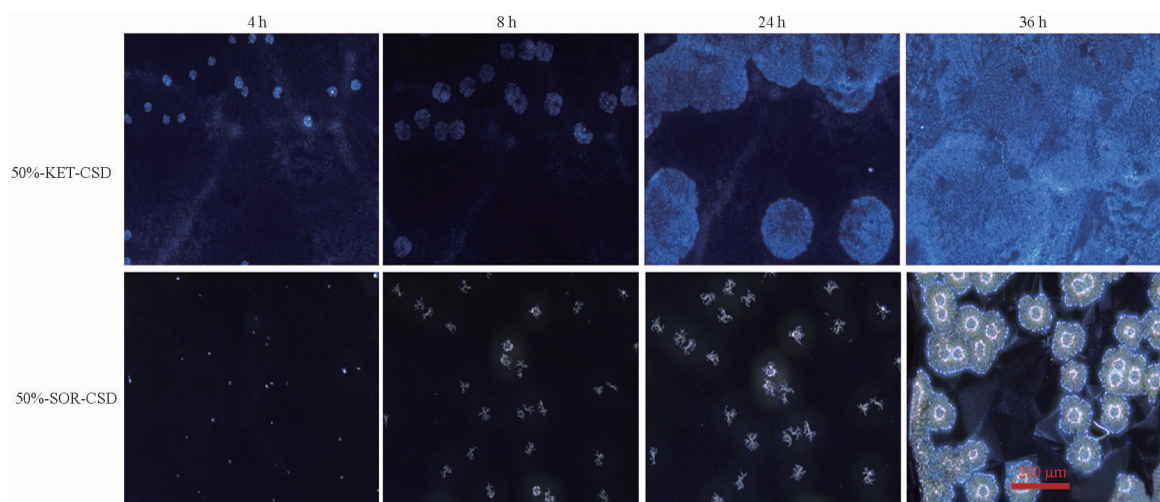


图 3 50% 载药率 CSD 中药物的偏光图

Fig. 3 Polarized micrograph of drug in CSD with 50% drug loading

在 50% -SOR-CSD 体系中, 4 h 可以在偏光界面观察到细小的 SOR 晶体, 但是无法观察到其形貌, 随着时间的推移, CSD 中 SOR 晶体开始长大, 其晶体的生长速率为 $3.13 \mu\text{m} \cdot \text{h}^{-1}$, 36 h 可观察到药物晶体的形貌。与 50% -KET-CSD 相比较, 相同时间的情况下, 可观察到 50% -SOR-CSD 中 SOR 药物晶体的平均尺寸更小。同时, 还发现 50% -SOR-CSD 中药物晶体的数目也明显多于 50% -KET-CSD 中药物晶体的数目。统计学分析显示, 不同药物晶体生长速率相比较, 具有统计学差异 ($P < 0.05$)。

为了进一步系统地研究 50% 载药率的 CSD 体系中的药物的结晶动力学, 采用粉末 X 射线衍射法 (powders X-ray diffraction, PXRD) 对两种药物的 CSD 进行了进一步的观察研究。

采用 PXRD 动态地监控了相同的载药量的 50% -KET-CSD 与 50% -SOR-CSD 的结晶动力学 (图 4)。图 4A 从下到上依次为: 最下方 KET 晶体原料药的 PXRD 图谱, 中间部分为不同时间下 50% -KET-CSD 的 PXRD 图谱, 最上方 P188 晶体的 PXRD 图谱。在 50% -KET-CSD 中, 0 h 时 P188 就结晶出来了; 0.5 h 时, 就可以观察到 KET 结晶; 同理, 而在 50% -SOR-CSD 中 (图 4B), 0 h 时 CSD 体系还是处于无定形态; 1.0 h 时, 才观察到 P188 结晶出来; 而 SOR 在 6.0 h 才从 CSD 体系中结晶出来。

同时, 结果还表明在 50% 载药率的两种药物的 CSD 体系中 (50% -KET-CSD 与 50% -SOR-CSD), SOR 对 P188 晶体的结晶速率 (即晶体生长速率) 抑制程度更强。

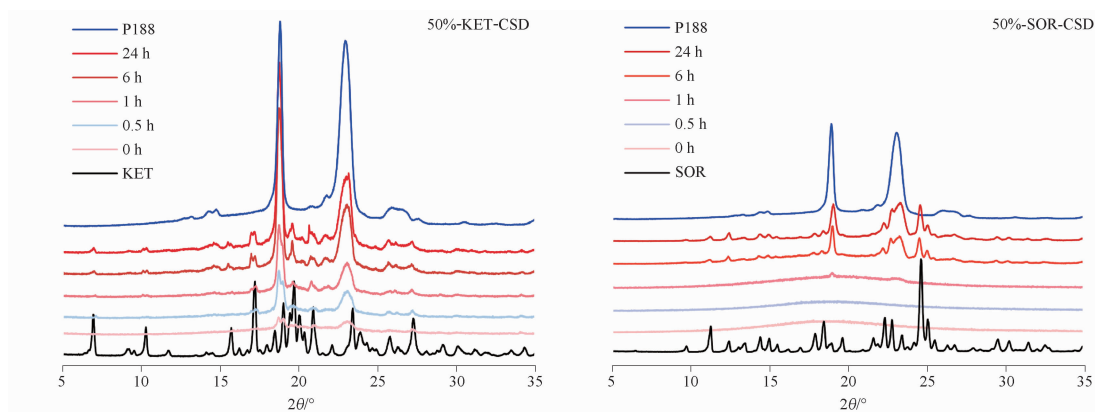


图4 不同时间下药物-P188-CSD样品的粉末X射线衍射(PXRD)图

Fig. 4 The PXRD of drug-P188-CSD at different time

查阅相关文献[13]发现,根据经典的成核理论:晶体的生长分为成核和生长两部分,并且二者是相互竞争的关系。即晶体的成核速率大,则生长速率小。这也解释了本研究在POM中观察到的实验现象:在50%-KET-CSD体系中,KET晶体的生长速率大,则成核速率小,观察到的KET药物晶体呈现大而少;而在50%-SOR-CSD体系中,SOR晶体的生长速率小,则成核速率大,观察到的SOR药物晶体呈现小而多。

综上,通过对两种不同药物的CSD体系的研究,发现药物-P188之间的分子间相互作用可以调节CSD中药物与P188的结晶动力学,抑制P188的结晶速度,并通过对药物晶体的成核速率和生长速率进行综合的调控,从而达到减小药物粒径的目的。同时,相互作用力越强,对P188的抑制效果越强,CSD中药物晶体的生长速率越小。

2.6 CSD中药物晶畴的变化

采用PXRD对CSD样品进行扫描测试,分别取适量待测样品,采用Cu-K α 靶测定,扫描范围为 $2\theta = 5^\circ \sim 35^\circ$,扫描速度为 $1^\circ \cdot \text{min}^{-1}$,扫描步长为 $0.01^\circ/2\theta$ 。然后,根据Scherrer公式(公式7)计算药物平均晶体尺寸。

$$D = K \gamma / (B \cos \theta) \quad \text{公式(7)}$$

式中, K 为Scherrer常数、 D 为晶粒垂直于晶面方向的平均厚度、 B 为实测样品衍射峰半峰宽度或者积分宽度、 θ 为布拉格角、 γ 为X射线波长,为 1.54056 \AA 。

图5A显示,KET药物晶体在 2θ 为 7.0° 、 10.5° 、 15.7° 、 17.2° 、 21.0° 、 27.2° 有特征衍射峰,P188晶体在 2θ 为 18.9° 和 23.0° 有特征衍射峰,两者的特征衍射峰均与文献[20-21]报道一致。PM

和CSD的PXRD衍射峰与原型药物相比未发生改变,说明CSD中KET药物晶型与KET原料药的晶型一致,未发生转晶现象。

图5B显示,与KET晶体原料药相比,50%-KET-PM中KET特征衍射峰的半峰宽几乎没有发生变化;而50%-KET-CSD中KET特征衍射峰的半峰宽都有着较为明显的变宽。根据Scherrer公式可知峰展宽与药物晶畴尺寸成反比,即半峰宽变宽,药物晶畴尺寸变小,计算结果见表4。KET与50%-KET-PM中药物的晶畴尺寸基本一致,50%-KET-CSD中KET药物的晶畴尺寸比原料药减小了 7.50 nm ,减小了 17.64% 。

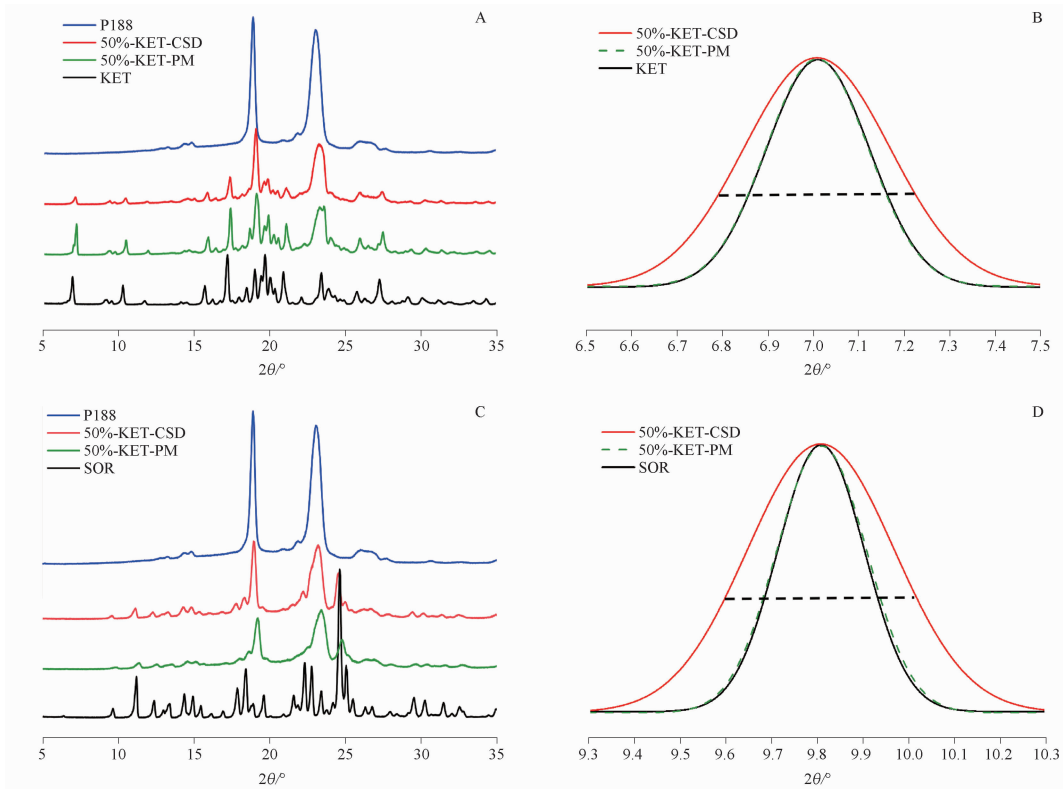
图5C显示,SOR药物晶体在 2θ 为 9.8° 、 11.3° 、 12.5° 、 18.5° 、 24.6° 、 25.1° 有特征衍射峰,与相关文献[22]中所报道相一致。同时,制备的50%-SOR-PM以及50%-SOR-CSD中具有与SOR药物晶体相同的特征峰,说明CSD中SOR药物晶型与SOR原料药的晶型一致,未发生转晶现象。

与SOR晶体原料药相比,50%-SOR-PM中SOR特征衍射峰的半峰宽几乎没有发生变化;50%-SOR-CSD中SOR特征衍射峰的半峰宽都有着较为明显的变宽(图5D)。根据Scherrer公式计算SOR药物晶畴的结果见表4。纯SOR药物晶体的晶畴为 $(44.81 \pm 1.77) \text{ nm}$;SOR与50%-SOR-PM中药物的晶畴尺寸基本一致;50%-SOR-CSD中SOR药物晶体的晶畴为 $(24.59 \pm 0.85) \text{ nm}$,比纯SOR药物晶体减小了 20.22 nm ,减小了 45.12% 。

值得注意的是药物晶畴属于药物粒径的微观范畴,通常来说,本研究看到制备出的样品粉末属于宏观范畴(肉眼可见的),其实际是由许多微小的颗粒聚集而成的,而晶胞就是这些微小颗粒的基本组成,其

中晶胞与晶胞之间的距离为晶畴尺寸,即晶畴尺寸越小,颗粒的单位体积越小,粒径越小^[23]。因此,本研究也常用药物晶畴尺寸去衡量药物粒径的大小^[24-25]。综上,本研究进一步验证了在 CSD 的体系中,

药物-载体的相互作用可以对 CSD 中药物的粒径(药物的晶畴)进行调控,并且相互作用力越强,CSD 中药物粒径减小程度越大,粒径越小,与 CSD 结晶动力学中得到的实验结果相一致。



A - P188、KET、50%-KET-PM 和 50%-KET-CSD 的 PXRD 图; B - 与纯 KET 相比,50%-KET-PM 和 50%-KET-CSD 中 KET 的峰展宽效应图; C - P188、SOR、50%-SOR-PM 和 50%-SOR-CSD 的 PXRD 图; D - 与纯 SOR 相比,50%-SOR-PM 和 50%-SOR-CSD 中 SOR 的峰展宽效应图。

A - PXRD profiles of P188, KET, 50%-KET-PM and 50%-KET-CSD; B - Peak broadening effect in PXRD profiles of KET in 50%-KET-PM and 50%-KET-CSD compared to KET; C - PXRD profiles of P188, SOR, 50%-SOR-PM and 50%-SOR-CSD; D - Peak broadening effect in PXRD profiles of SOR in 50%-SOR-PM and 50%-SOR-CSD compared to raw KET.

图 5 KET、SOR、P188、药物-P188-PM 及药物-P188-CSD 样品的 PXRD 图

Fig. 5 PXRD profiles of KET, SOR, P188, durg-P188-PM and durg-P188-CSD

表 4 50% 载药率 PM 及 CSD 中药物平均晶畴尺寸。n=3, $\bar{x} \pm s$

Tab. 4 The average domain size of drug in PM and CSD with 50% drug loading. n=3, $\bar{x} \pm s$

Samples	The average domain size/nm
KET	42.52 ± 1.95
50%-KET-PM	43.05 ± 1.05
50%-KET-CSD	35.02 ± 0.58
SOR	44.81 ± 1.77
50%-SOR-PM	43.96 ± 1.43
50%-SOR-CSD	24.59 ± 0.85

2.7 药物体外释放评价 (in vitro drug release evaluation)

本研究的目的是提高难溶性药物的溶出速率,因此溶出行为是本研究的一个重要衡量指标,

且本研究认为 CSD 的溶出行为会直接受到其粒径等微观结构的影响,一方面本研究可以通过 CSD 的溶出行为间接判断其粒径的变化程度,另一方面本研究需要通过溶出行为来确定 CSD 对难溶性药物的增溶效果。因此,本研究选用本征溶出与粉末溶出对 CSD 的溶出行为进行评价。

2.7.1 本征溶出速率 (intrinsic dissolution rate, IDR) IDR 是指使用石蜡将已经压好的片剂密封在注射器中,只留一个表面与溶出介质接触。具体方法为精密称取样品粉末 150.00 mg,放入模具中,使用手动压力器,压力为 0.069 MPa,时间为 30.0 s,压成底部直径为 10.0 mm 的圆形的片剂,随后将药片放入 5.0 mL 的一次性注射器中,用石蜡封

住,只留一个底部出来,最后将其固定在溶出装置中。量取 20.00 mL pH = 7.2 的磷酸缓冲液(含有 0.1% SDS)溶出介质;搅拌速度为 400 r · min⁻¹;温度为 37 °C。每 1.0 min 抽取 0.2 mL 溶液,样品抽出后立即用 0.22 mm 的滤膜进行过滤,稀释后进行 HPLC 测定分析,每组平行测试 3 次。

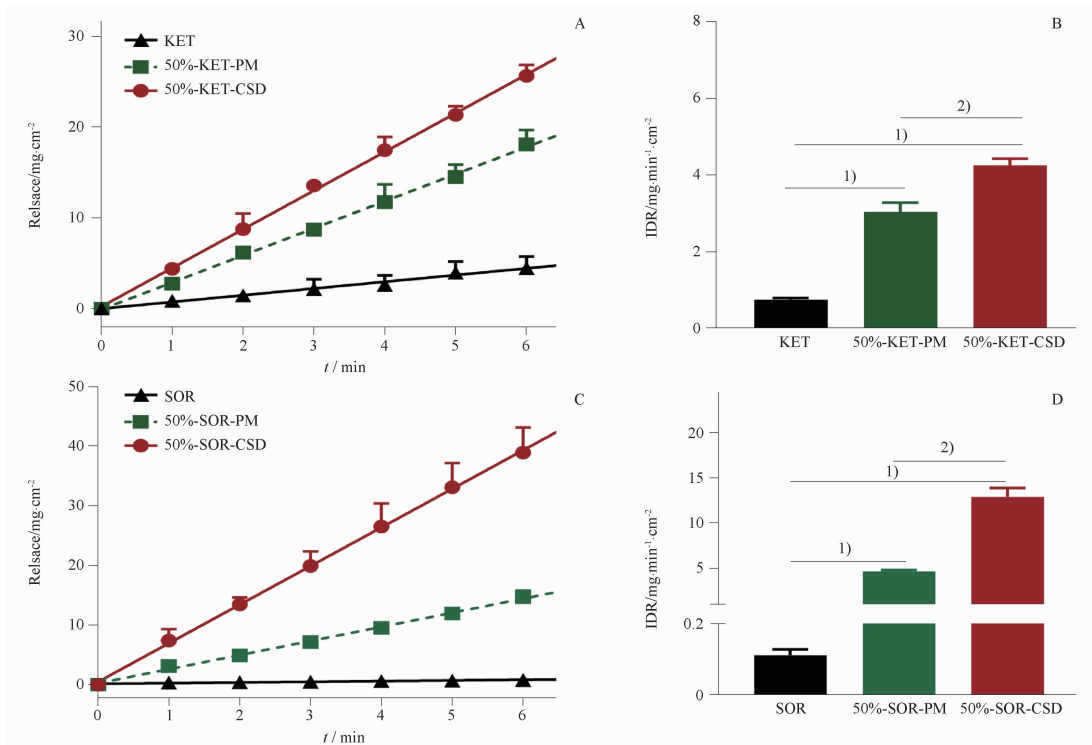
本征溶出又称为特性溶出是指将药片的固定在特定的装置中,只留出药片一个面与溶出介质接触,固定装置转速,固定时的溶出速率^[26-27]。与其他溶出相比较更能反映溶出过程中的一些现象,并且可能与药物在体内的药物代谢联系更加密切^[7]。

KET 原料药、50% -KET-PM 和 50% -KET-CSD 中 KET 的 IDR 有着显著的差别(图 6A),其中,CSD(4.26 mg · cm⁻² · min⁻¹)的 IDR 最大,PM(2.98 mg · cm⁻² · min⁻¹)次之,KET 原料药

(0.74 mg · cm⁻² · min⁻¹) 最小,PM 和 CSD 中 KET 的 IDR 分别是原料药的 4.03 和 5.76 倍。CSD 和 PM 制剂中 KET 的 IDR 差异主要是由于药物晶体的粒径发生了变化,即 CSD 中 KET 粒径减小,将 CSD 的 IDR 进一步提高。

图 6B 显示,SOR 原料药最小,50% -SOR-PM 次之,50% -SOR-CSD 的 IDR 最大,IDR 分别为 0.11、4.59 和 12.83 mg · cm⁻² · min⁻¹;与 SOR 原料药的本征溶出速率相比,分别提高了 40.32 和 112.65 倍;相同载药量的 CSD 与 PM 相比,CSD 是 PM 的 2.79 倍。

统计学分析后,结果见图 6B 和图 6D,所有不同药物-P188-CSD 和药物-P188-PM 中药物的本征溶出速率与相应纯药物的本征溶出速率相比,都具有统计学差异($P < 0.05$);相同药物-P188-CSD 与药物-P188-PM 中药物的本征溶出速率相比,也都具有统计学差异($P < 0.05$)。



A - KET, 50% -KET-PM 和 50% -KET-CSD 的本征溶出图;B - KET, 50% -KET-PM 和 50% -KET-CSD 的本征溶出速率;C - SOR, 50% -SOR-PM 和 50% -SOR-CSD 的本征溶出图;D - SOR, 50% -SOR-PM 和 50% -SOR-CSD 的本征溶出速率。与纯药相比,¹⁾ $P < 0.05$;与药物-P188-PM 相比,²⁾ $P < 0.05$ 。

A - Intrinsic dissolution profiles of KET, 50% -KET-PM and 50% -KET-CSD; B - Intrinsic dissolution rate of KET, 50% -KET-PM and 50% -KET-CSD; C - Intrinsic dissolution profiles of SOR, 50% -SOR-PM and 50% -SOR-CSD; D - Intrinsic dissolution rate of SOR, 50% -SOR-PM and 50% -SOR-CSD. ¹⁾ $P < 0.05$, compared with pure drug; ²⁾ $P < 0.05$, compared with drug-P188-PM.

图 6 KET, SOR、药物-P188-PM 及药物-P188-CSD 的本征溶出。n = 3, $\bar{x} \pm s$

Fig. 6 Intrinsic dissolution of KET, SOR, drug-P188-PM and drug-P188-CSD. n = 3, $\bar{x} \pm s$

2.7.2 粉末溶出速率(powder dissolution rate) 分别精确称取 100.00 mg 的原料药、PM、CSD 样品粉

末置于装有 250.00 mL pH 为 7.2 的磷酸缓冲液[含有十二烷基磺酸钠 1.00 mg · mL⁻¹]溶出装置中,搅

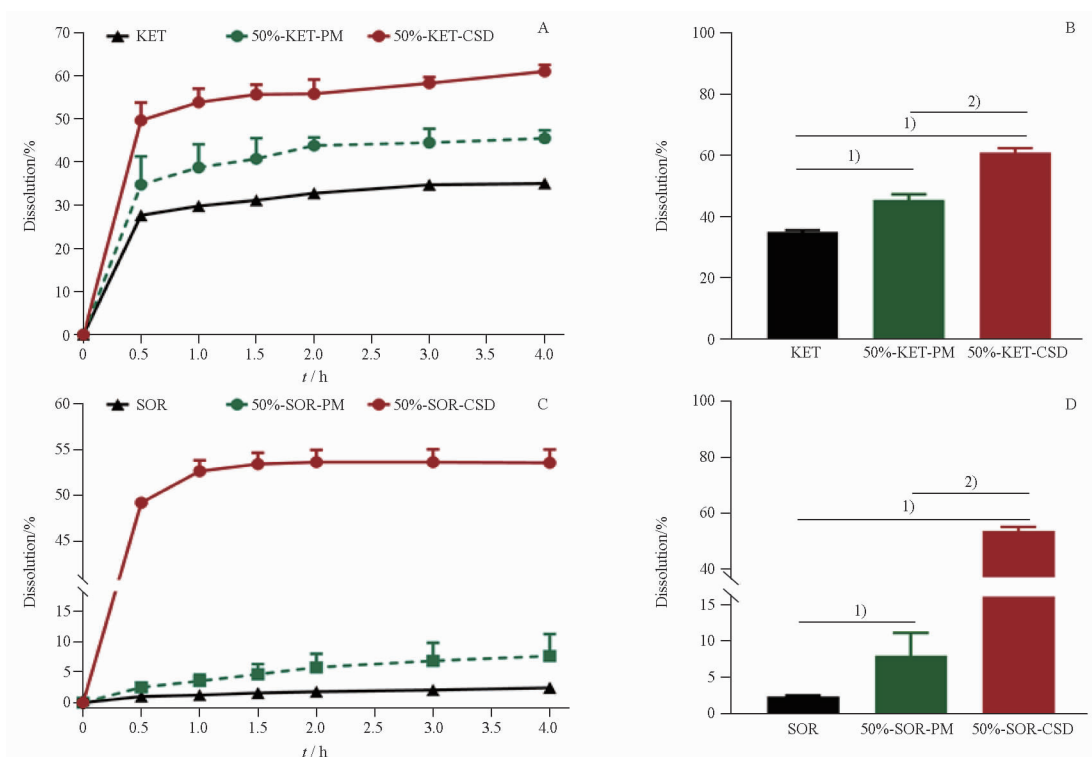
拌速率分别采用 $100 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$, 温度为 $37 \text{ }^\circ\text{C}$ 。分别在 0.5、1.0、1.5、2.0、2.5、3.0、4.0 h 取样 1.0 mL, 同时加入等量等温的溶出介质, 样品抽出后立即用 $0.22 \text{ }\mu\text{m}$ 的滤膜进行过滤, 稀释后进行 HPLC 测定分析, 每组平行测试 3 次。

50% -KET-CSD 中药物的累积溶出率约为 61%, 高于 50% -KET-PM (约 42%) 和纯 KET 原料药 (约 30%) (图 7A), 这可能是 P188 自身的润湿性和 KET 的粒径减小联合作用的结果^[12-13], 因此, 药物晶体粒径减小有利于 KET 的增溶。

图 7C 显示, 与纯 SOR 晶体原料药相比, 在 50% -SOR-PM 和 50% -SOR-CSD 中, SOR 的累计

溶出率依次为 $\text{CSD} > \text{PM} > \text{纯 SOR}$; 50% -SOR-PM 与 50% -SOR-CSD 相比, SOR 的累计溶出率增大 48%, 提高了 8 倍。

以 4 h 的累计溶出率为指标, 分析纯药、药物-P188-CSD 和药物-P188-PM 之间的累计溶出率是否具有统计学差异。统计学分析的结果见图 7B 和图 7D, 所有不同药物-P188-CSD 和药物-P188-PM 中药物的累计溶出率与相应纯药物的累计溶出率相比, 都具有统计学差异 ($P < 0.05$); 相同的药物-P188-CSD 与药物-P188-PM 中药物的累计溶出率相比, 都具有统计学差异 ($P < 0.05$)。



A - KET, 50% -KET-PM 和 50% -KET-CSD 的粉末溶出图; B - KET, 50% -KET-PM 和 50% -KET-CSD 的粉末溶出速率; C - SOR, 50% -SOR-PM 和 50% -SOR-CSD 的粉末溶出图; D - SOR, 50% -SOR-PM 和 50% -SOR-CSD 的粉末溶解速率; 与纯药相比,¹⁾ $P < 0.05$;

与药物-P188-PM 相比,²⁾ $P < 0.05$ 。A - powder dissolution profiles of KET, 50% -KET-PM and 50% -KET-CSD; B - powder dissolution rate of KET, 50% -KET-PM and 50% -KET-CSD; C - powder dissolution profiles of SOR, 50% -SOR-PM and 50% -SOR-CSD; D - powder dissolution rate of SOR, 50% -SOR-PM and 50% -SOR-CSD; ¹⁾ $P < 0.05$, compared with pure drug; ²⁾ $P < 0.05$, compared with drug-P188-PM.

图 7 KET, SOR 药物-P188-PM 及药物-P188-CSD 不同样品的粉末溶出。 $n = 3, \bar{x} \pm s$

Fig. 7 Powder dissolution of KET, SOR, drug-P188-PM and drug-P188-CSD. $n = 3, \bar{x} \pm s$

对纯药、PM、CSD 的药物释放曲线进行方程模拟, 结果显示, 药物释放符合一级动力学模型, 拟合后的一级动力学相关参数见表 5。

体外溶出结果显示, CSD 制剂可以有效地提高药物的溶出速度, 并且 PM 也对药物溶出提高有着一定作用, 可能是因为 P188 作为一种广泛用于制药

工业的两亲性表面活性剂, P188 的存在可以提高 KET 的溶解度和润湿性。然而, CSD 中药物晶粒尺寸的减小明显起到了关键作用, 如 CSD 制剂中 SOR 溶出度的提高。

综上, 药物与高分子材料间的相互作用会影响 CSD 中药物的结晶行为, 进而调控以及减小 CSD 体

表5 50%载药率PM及CSD中药物释放的一阶动力学模拟

Tab. 5 First-order kinetics simulation of drug release in PM and CSD with 50% drug loading

Samples	Equation	r^2
KET	$Y = 59.60(1 - e^{-4.70t})$	0.994 8
50% -KET-PM	$Y = 46.12(1 - e^{-1.24t})$	0.940 4
50% -KET-CSD	$Y = 60.93(1 - e^{-3.83t})$	0.962 6
SOR	$Y = 2.58(1 - e^{-0.68t})$	0.967 6
50% -SOR-PM	$Y = 8.33(1 - e^{-0.62t})$	0.991 3
50% -SOR-CSD	$Y = 53.57(1 - e^{-2.92t})$	0.971 1

系中药物粒径以达到增溶的目的。同时,相互作用力越强,对P188的结晶抑制效果越强,CSD中药物粒径减小程度越大,增溶效果越显著。

3 讨论

依据生物药剂学分类系统(biopharmaceutics classification system,BCS),BCS II类药物具有溶解度低,渗透性高的特点,溶出速度是限制人体药物吸收的关键因素。因此,难溶性药物在制成口服制剂后,其溶出速率会成为难药物口服吸收的限速步骤,大大限制了许多新化合物作为药物的应用^[28]。而本实验研究的两种药物(KET和SOR)属于典型的BCS II类药物,根据Noyes-Whitney溶出速率方程(公式8),减小药物粒径可有效地提高难溶性药物的溶出速率。而将难溶性药物制备成CSD可显著地减小药物的粒径^[14,29-30],从而达到增溶的目的,因此,研究CSD中药物的调控因素是十分重要且必要的。

$$\frac{dW}{dt} = \frac{D \times A \times (C_s - c)}{L} \quad \text{公式(8)}$$

dW/dt :固体药物颗粒的溶解速率, D :药物分子在溶液中的扩散率, A :颗粒的比表面积, C_s :药物的溶解度, c :药物在溶液中的浓度, L :颗粒和溶液界面处扩散层厚度。

前期文献报道,玻璃化转变温度^[29]、空间位阻^[30]及分子间相互作用^[17-18]可能对药物晶粒尺寸均有影响,其中本课题组已经证实前两种作用机制对CSD中药物粒径的影响。

在玻璃化转变温度调控CSD中药物的晶粒尺寸发现,CSD中高分子材料与药物的混合玻璃化转变温度(有效玻璃化转变温度)可通过温度与载药量来调控药物晶体的成核速率与生长速率来达到减小药物粒径的目的^[29]。在空间位阻的调节机制中发现,低载药率(30%以下)的KET-P188-CSD体系,

高分子材料的空间位阻作用对药物粒径的影响显著^[30];而当载药量加大时,高分子材料的比例较小,使得空间位阻对粒径的影响减小,取而代之的是高分子材料与药物之间的相互作用对药物粒径的调控作用。因此,本研究是在前期研究的基础上,进一步阐明高载药量时分子间相互作用对药物粒径的调控机制。

值得注意的是,首先,本实验中只是简单地用两种难溶性药物进行了研究,还需要用其他大量的难溶性药物对本文的结论进行进一步的验证。其次,相互作用可以调控CSD中药物粒径,但是药物的结构、理化性质等都会影响药物与载体的相互作用,而本实验选取的两种药物在结构存在一定差异,需要使用结构相似的药物对本文的结论进行进一步的研究,这也将是本课题组下一步研究的重点。

总的来说,本实验以KET和SOR为模型药物,P188为载体,对药物-P188-CSD中药物与P188的相互作用力进行初步研究,初步探究了相互作用力对CSD体系中药物与P188结晶行为的影响,从而对药物的微观结构如晶体粒径进行调控,达到减小药物粒径的目的。同时,提出相互作用力的强弱对CSD中的药物粒径调控作用也存在影响,相互作用力越大,CSD中药物粒径减小程度越大,药物粒径越小,增溶效果越好,为难溶性药物开发为CSD制剂提供了理论基础和数据支持。

REFERENCES

- [1] LIPINSKI C A. Poor aqueous solubility-An industry wide problem in drug discovery [J]. *Am Pharm Rev*, 2002, 5(3): 82-85.
- [2] LIPINSKI C A. Drug-like properties and the causes of poor solubility and poor permeability [J]. *J Pharmacol Toxicol Methods*, 2000, 44(1): 235-249.
- [3] YAN M M, WU X J, ZHU H Q, *et al.* Optimization and screening of carrier for solid dispersion of olaparib based on the solubility parameter and differential scanning calorimetry [J]. *Acta Pharm Sin (药学报)*, 2022, 57(5): 1486-1494.
- [4] BAGHEL S, CATHCART H, O'REILLY N J. Polymeric amorphous solid dispersions: a review of amorphization, crystallization, stabilization, solid-state characterization, and aqueous solubilization of biopharmaceutical classification system class II drugs [J]. *J Pharm Sci*, 2016, 105(9): 2527-2544.
- [5] CHUNHUI H, FABIN Z, HAINING F. Improvement of the bioavailability and anti-hepatic alveolar echinococcosis by albendazole-isethionate/hypromellose acetate succinate HPMC-AS complex [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2021, 65(7): 223320.
- [6] KUMAR R, THAKUR A K, CHAUDHARI P, *et al.* Particle size reduction techniques of pharmaceutical compounds for the enhancement of their dissolution rate and bioavailability [J]. *J Pharm Innov*, 2021, 17(2): 1-20.

- [7] HONG O C, HUI H C, QING X D, *et al.* Characterization of albendazole amorphous solid dispersion, *in vitro* dissolution behavior and preliminary pharmacodynamics [J]. *Chin Pharm J* (中国药学杂志), 2020, 55(21): 1812-1818.
- [8] ZHANG H, YANG H, ZHOU B, *et al.* Effects of cyclodextrin polymer on the gelation of amphiphilic polymer in inclusion complex [J]. *J Mol Liq*, 2020, 305: 112850.
- [9] HIROMU Y, KEITA Y, RIKU K, *et al.* Cyclodextrin-induced release of drug-entrapping liposomes associated with the solation of liposome gels [J]. *RSC Adv*, 2022, 12(34): 22202-22209.
- [10] JIN H M, YOUNG J M, TAEK J H, *et al.* Effect of particle size on *in vivo* performances of long-acting injectable drug suspension [J]. *J Controlled Release*, 2022, 341(5): 533-547.
- [11] SUJAN B, KOHEI Y, HIDEYUKI S, *et al.* Development of poly (lipoic acid) nanoparticles with improved oral bioavailability and hepatoprotective effects of quercetin [J]. *Mol Pharm*, 2022, 19(5): 1468-1476.
- [12] YIN S X, FRANCHINI M, CHEN J, *et al.* Bioavailability enhancement of a COX-2 inhibitor, BMS-347070, from a nanocrystalline dispersion prepared by spray-drying [J]. *J Pharm Sci*, 2005, 94(7): 1598-1607.
- [13] QIAN F, JING T, DESIKAN S, *et al.* Mechanistic investigation of Pluronic based nano-crystalline drug-polymer solid dispersions [J]. *Pharm Res*, 2007, 24(8): 1551-1560.
- [14] HU C, LIU Z, LIU C, *et al.* Improvement of antialveolar echinococcosis efficacy of albendazole by a novel nanocrystalline formulation with enhanced oral bioavailability [J]. *ACS Infect Dis*, 2020, 6(5): 802-810.
- [15] QING Z, HARRIS M T, TAYLOR L S. Modification of crystallization behavior in drug/polyethylene glycol solid dispersions [J]. *Mol Pharm*, 2012, 9(3): 546-553.
- [16] LIU C, LIU Z, CHEN Y, *et al.* Oral bioavailability enhancement of β -lapachone, a poorly soluble fast crystallizer, by cocrystal, amorphous solid dispersion, and crystalline solid dispersion [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2018, 124: 73-81.
- [17] ANDREWS G P, ZHAI H, TIPPING S, *et al.* Characterisation of the thermal, spectroscopic and drug dissolution properties of mefenamic acid and polyoxyethylene-polyoxypropylene solid dispersions [J]. *J Pharm Sci*, 2009, 98(12): 4545-4556.
- [18] JING T, YE S, Z Z G G, *et al.* Solubility of small-molecule crystals in polymers; D-mannitol in PVP, indomethacin in PVP/VA, and nifedipine in PVP/VA [J]. *Pharm Res*, 2009, 26(4): 855-864.
- [19] YE S, JING T, ZHANG G, *et al.* Solubilities of crystalline drugs in polymers: An improved analytical method and comparison of solubilities of indomethacin and nifedipine in PVP, PVP/VA, and PVAc [J]. *J Pharm Sci*, 2010, 99(9): 4023-4031.
- [20] MAHORE J G, DESHKAR S S, KUMARE P P. Solid Dispersion Technique for Solubility Improvement of Ketoconazole for Vaginal Delivery [J]. *Res J Pharm Technol*, 2019, 12(4): 1649-1654.
- [21] KHALID A M, MUZAFFAR I, MUQTADER A M, *et al.* Improving the solubilization and bioavailability of arbidol hydrochloride by the preparation of binary and ternary β -cyclodextrin complexes with poloxamer 188 [J]. *Pharmaceuticals*, 2021, 14(5): 411.
- [22] TAHIR N, MADNI A, LI W, *et al.* Microfluidic fabrication and characterization of Sorafenib-loaded lipid-polymer hybrid nanoparticles for controlled drug delivery [J]. *Int J Pharm*, 2020, 581: 119275.
- [23] JANNE R, JUKKA S, JARI M, *et al.* Structure and dissolution of l-leucine-coated salbutamol sulphate aerosol particles [J]. *AAPS PharmSciTech*, 2012, 13(2): 707-712.
- [24] LAMMEL A S, HU X, PARK S H, *et al.* Controlling silk fibroin particle features for drug delivery [J]. *Biomaterials*, 2010, 31(16): 4583-4591.
- [25] ZONGQIANG Y, CAILI L, XUEWEI W, *et al.* Preparation, characterization, and in-vitro cytotoxicity of nanoliposomes loaded with anti-tubercular drugs and TGF- β 1 siRNA for improving spinal tuberculosis therapy [J]. *BMC Infect Dis*, 2022, 22(1): 824.
- [26] QIAN S, LI Z, HENG W, *et al.* Charge-assisted intermolecular hydrogen bond formed in coamorphous system is important to relieve the pH-dependent solubility behavior of lurasidone hydrochloride [J]. *RSC Adv*, 2016, 108(6): 106396-106412.
- [27] YA S P, TAO D H, SHUAI Q, *et al.* Mechanism studies on solubility enhancement of ibuprofen by complexation with nicotinamide [J]. *Acta Pharm Sin* (药学报), 2019, 54(1): 41-47.
- [28] SANDRIEN J, GUY V D M. Review: physical chemistry of solid dispersions [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2010, 61(12): 1571-1586.
- [29] YONG Z, QIULI Y, YAO L, *et al.* Study on the regulation mechanism of effective glass transition temperature on the crystallization of crystalline solid dispersion. [J]. *Drug Deliv Transl Res*, 2023, 13(10): 2677-2689.
- [30] ZHANG Y, YAN Q L, YAN H Y, *et al.* Preparation of ketoconazole crystalline solid dispersion and preliminary study on solubilization mechanism [J]. *Chin Pharm J* (中国药学杂志), 2023, 58(13): 1196-1204.

(收稿日期:2023-02-13)