填充剂及崩解剂对尼莫地平固体分散体片剂溶出行为的影响

陈梦娇[1]，戴安印[2]，尚龙宇[1]，陈丽娜[1]，王文喜[1*]

（1. 浙江工业大学药学院，浙江杭州 310014；2. 中国人民解放军联勤保障部队第九〇三医院，浙江杭州 310013）

摘要：该研究采用热熔挤出法制备了尼莫地平（**1**）固体分散体（SD），并以粉末直接压片法压制成 **1**-SD 片剂。以体外溶出度为指标，考察了填充剂类型、崩解剂种类及用量对 **1**-SD 片剂中 **1** 溶出行为的影响。结果显示，以磷酸二氢钾为填充剂、泡腾剂［*m*（碳酸氢钠）：*m*（枸橼酸）=5 ：4］为崩解剂时，所得片剂的溶出度较好。以优化处方（含 **1**-SD 240 mg、磷酸二氢钾 124 mg、崩解剂 32 mg 和硬脂酸镁 4 mg）制备的 **1**-SD 片剂 5 min 即可崩解，10 min 时 **1** 的溶出率可超过 95%。该研究制备的 **1**-SD 片剂溶出性能良好，有效克服了由亲水性载体所产生的凝胶屏障，为 SD 片剂的开发提供了参考。

关键词：尼莫地平；难溶性药物；固体分散体；片剂；溶出度；崩解

中图分类号：R944.4；R944.9　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2025)01-0066-07

引用：陈梦娇 , 戴安印 , 尚龙宇 , 等．填充剂及崩解剂对尼莫地平固体分散体片剂溶出行为的影响［J］．中国医药工业杂志 , 2025, 56(1): 66-72．DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2025.01.007

Effects of Fillers and Disintegrants on Dissolution Behavior of Nimodipine Solid Dispersion Tablets

CHEN Mengjiao[1], DAI Anyin[2], SHANG Longyu[1], CHEN Lina[1], WANG Wenxi[1*]

(*1. College of Pharmaceutical Science, Zhejiang University of Technology, Hangzhou 310014; 2. The 903rd Hospital of Joint Logistic Support Force of the Chinese People's Liberation Army, Hangzhou 310013*)

ABSTRACT: Nimodipine (**1**) solid dispersion (SD) was prepared by hot melt extrusion, and the tablets based on **1**-SD were prepared by direct compression method. Taking the *in vitro* dissolution as an indicator, the impacts of filler type, type and amount of disintegrants on drug dissolution of **1**-SD tablets were investigated. The results showed that the tablets prepared with potassium dihydrogen phosphate as the filler and the effervescent agent[*m* (sodium bicarbonate) : *m* (citric acid)=5 : 4] as the disintegrant exhibited a favorable dissolution behavior. The **1**-SD tablets prepared with the optimized formulation (containing 240 mg of **1**-SD, 124 mg of potassium dihydrogen phosphate, 32 mg of above disintegrant, and 4 mg of magnesium stearate) disintegrated in 5 min, and their dissolution rate at 10 min could be over 95% . The **1**-SD tablets prepared in this study effectively overcame the gel barrier produced by the hydrophilic carrier and had a good dissolution performance, which provided a reference for the development of SD tablets.

Key Words: nimodipine; poorly water-soluble drug; solid dispersion; tablet; dissolution; disintegration

随着组合化学和高通量筛选法在药物开发中的应用，候选药物，尤其是难溶性候选药物的数量急剧增加[1]。为了提高难溶性药物的溶出度和生物利用度，采用亲水性聚合物将其制备成稳定的固体分散体（solid dispersion，SD）已成为一种常用的增溶策略[2—3]。片剂具有质量稳定、生产效率高等优点，是临床中最常用的剂型，也是 SD 产品开发优先考虑的剂型。然而，许多亲水性聚合物与水接触后往往会形成凝胶层，阻滞水分进一步渗入，从而影响 SD 片剂崩解和药物快速溶出的行为，严重影响 SD 增溶优势的发挥[4]。为了克服这一问题，在制备 SD

收稿日期：2024-05-16

作者简介：陈梦娇（1999—），女，硕士研究生，专业方向：药物增溶技术。

通信作者：王文喜（1977—），男，副教授，硕士生导师，博士，从事药物新剂型与新技术的研究。

E-mail：yjw@zjut.edu.cn

片剂时，常需加入大量填充剂和崩解剂[5]，但这进一步增大了成品片重，使得一些剂量较大的药物无法口服给药。本研究以尼莫地平（nimodipine，**1**）为模型药物，先采用热熔挤出法制备 SD，后通过加入少量填充剂和崩解剂，以粉末直接压片法制备了一种溶出性能良好的高 SD 含量片剂（**1**-SD），有效克服了由亲水性载体所产生的凝胶屏障，为 SD 片剂的广泛应用提供帮助。

1 仪器与试药

MiniCTW 型热熔挤出机（德国 Thermo Fisher 公司）；XZ-MNLF 10T 型万能试验机（浙江一测仪器制造有限公司）；Adventurer™ AR 1140 型电子分析天平（美国 OHAUS 公司）；TU1900 型紫外 - 可见分光光度计（北京普析通用仪器有限责任公司）；ZRS-8GD 型智能溶出仪（天津市天大天发科技有限公司）；DSC60 型差示扫描量热仪（日本 Shimadzu 公司）；D/max-Ultima Ⅳ型 X 射线衍射仪（日本 Rigaku 公司）。

1 原料药（山东科汇药业有限公司，含量 99.5%，批号 2201001）；羟丙甲纤维素 SH-E50（hydroxypropyl methyl cellulose，HPMC E50，批号 220412）、微晶纤维素（microcrystalline cellulose，MCC）PH101、羧甲淀粉钠（sodium carboxyl methylstarch，CMS-Na）、交联聚维酮（polyvinylpolypyrrolidone，PVPP）均购于安徽山河药用辅料股份有限公司；SDS（湖南尔康制药股份有限公司）；无水枸橼酸（citric acid，CA）、磷酸二氢钾均购于国药集团化学试剂有限公司；甘露醇（西安晋湘药用辅料有限公司）；碳酸氢钠（上海麦克林生化科技股份有限公司）；交联羧甲纤维素钠（croscarmellose sodium，CCNa，德国 JRS 集团药用辅料公司）。

2 方法与结果

2.1 **1**-SD 的制备

照质量比 1 ∶ 3 称取 **1** 和 HPMC E50 并充分搅匀，得物理混合物（physical mixture，PM）。在挤出温度 140 ℃、螺杆速度 30 r/min 的条件下将上述 PM 加至热熔挤出机的投料口中，收集挤出条，待其冷却、固化后，经打粉机粉碎，过 120 目筛（孔径 125 μm），所得 **1**-SD 置干燥器中备用。

2.2 溶出度测定方法

照 ChP 2020 年版四部通则 0931 第二法检测溶出度。精密称取 **1** 原料药、**1**-SD 以及 PM 适量（均相当于 **1** 60 mg）。在转速 75 r/min 条件下，用含 0.3% SDS 的乙酸缓冲液（pH 4.5）900 mL 作为溶出介质，于 37 ℃下进行溶出度试验。分别于 2、5、10、15、30、45、60 min 时取样 10 mL（立即补充等温、等量的溶出介质），用 0.45 μm 滤膜过滤。以溶出介质作为对照，于 357 nm 波长处测定滤液的吸光度，计算不同时间点样品的溶出率。结果如图 1 所示。

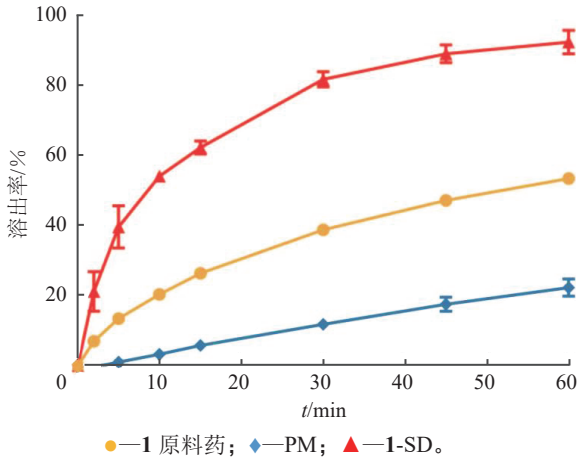


图 1 1 原料药、PM 及 1-SD 的溶出曲线（*n*=3）

Fig.1 Dissolution Curves of Bulk Drug **1**, PM and **1**-SD (*n*=3)

结果显示，**1** 原料药的溶出速度较慢，60 min 时的溶出率为 53.31%。PM 中 **1** 的溶出速度明显下降，60 min 时仅溶出 22.30%。这可能是由于 HPMC E50 接触溶出介质后发生溶胀，使药物粉末团聚并浮在液面上，且药物颗粒周围形成了凝胶层，阻碍了溶出。而 **1**-SD 中 **1** 的溶出速度大幅增加，60 min 时的溶出率超过 90%，说明制成 **1**-SD 对 **1** 的增溶作用良好。

2.3 挤出物的表征

2.3.1 DSC 分析

称取 **1** 原料药、HPMC E50、PM 和 **1**-SD 粉末适量，置铝制坩埚中。在氮气流（50 mL/min）中，以 10 ℃ /min 的速率从 40 ℃升至 200 ℃，进行 DSC 分析。结果如图 2 所示。

结果显示，**1** 原料药在 121.5 ℃处出现 1 个吸热峰，与文献[6]报道的晶型Ⅱ熔点峰相一致，且

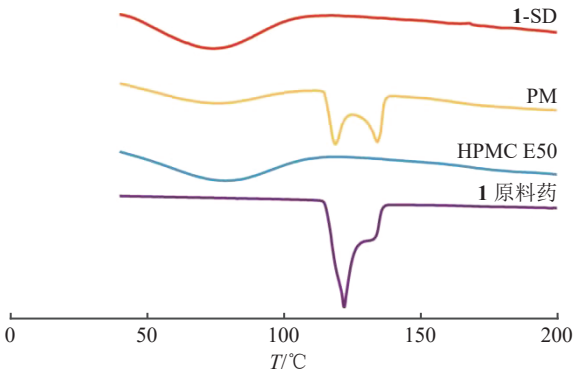


图 2　1 原料药、HPMC E50、PM 及 1-SD 的 DSC 曲线

Fig.2　DSC Curves of Bulk Drug **1**, HPMC E50, PM and **1**-SD

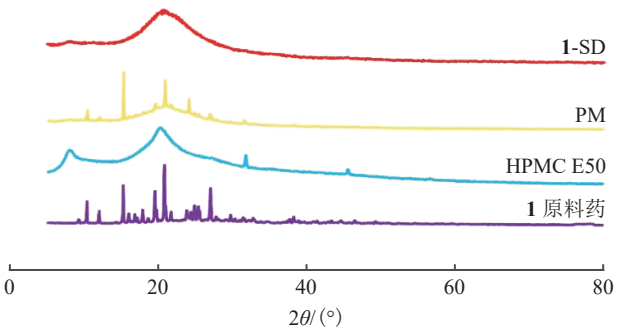


图 3　1 原料药、HPMC E50、PM 及 1-SD 的 PXRD 图谱

Fig.3　PXRD Patterns of Bulk Drug **1**, HPMC E50, PM and **1**-SD

133.5 ℃处出现 1 个较小的吸热峰，可能是 **1** 光学异构体的熔点峰[7]；HPMC E50 在 80.71 ℃处有 1 个较宽的吸热峰，但无熔点峰；PM 的 DSC 曲线呈现出 **1** 原料药与 HPMC E50 二者热行为简单叠加的特征；而 **1**-SD 在 **1** 熔点峰附近未出现吸热峰，说明所得的 **1**-SD 中药物已完全由晶体转化为无定型。

2.3.2　PXRD 分析

对 **1** 原料药、HPMC E50、PM、**1**-SD 粉末进行 PXRD 分析。参数设置：放射源 Cu Kα 射线；扫描速度 20(°)/min；步长 0.02°；衍射角扫描范围 3° ～ 80°。结果如图 3 所示。

结果显示，**1** 原料药在 10.46°、15.20°、19.56°、20.84° 和 27.00° 处有较强的衍射峰，与剑桥晶体数据库及文献[8]报道的晶型 II 特征峰一致，载体 HPMC E50 在 31.74° 和 45.46° 出现强度较小的尖锐衍射峰，说明存在部分晶型。在 PM 中，虽然这些衍射峰的强度有所下降，但仍然存在，表明 **1** 的晶型在 PM 中没有改变。而 **1**-SD 中 **1** 的晶型 II 特征衍射峰完全消失，证明 **1** 以无定型形式分散在载体 HPMC E50 中。

2.4　片剂处方的筛选

2.4.1　填充剂种类

1-SD 片剂的基础处方组成（单片）为：**1**-SD 240 mg、填充剂 196.8 mg、崩解剂 38.4 mg、硬脂酸镁 4.8 mg。首先，分别选用甘露醇、MCC、磷酸二氢钾为填充剂，以探究填充剂种类对片剂中 **1** 溶出度的影响。照处方称取 50 片量的辅料和药物，混匀后用万能试验机以 112 MPa 的压力粉末直接压片，照“**2.2**”项下方法检测体外溶出率，结果如图 4 所示。

结果显示，药物溶出率受到填充剂种类的显著影响。以 MCC 作为填充剂时，60 min 时的溶出率仅为 9.92%；采用甘露醇为填充剂时，60 min 时溶出率达 94.07%；而以磷酸二氢钾为填充剂的片剂在 10 min 时溶出率即可达 99.59%。因此，后续试验采用磷酸二氢钾作为填充剂。

为了分析填充剂影响药物溶出行为的原因，将甲基红加至 HPMC E50 与不同填充剂的混合物

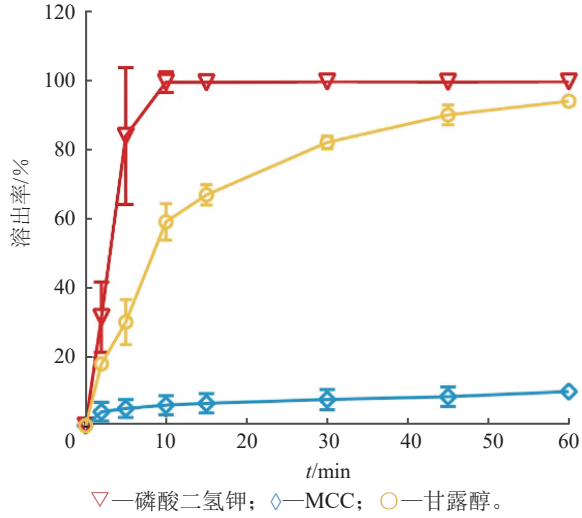


图 4　含不同填充剂 1-SD 片剂的溶出曲线（*n*=3）

Fig.4　Dissolution Curves of **1**-SD Tablets with Different Fillers (*n*=3)

中（三者质量比为 1 ∶ 60 ∶ 40），用万能试验机以 112 MPa 的压力进行压片。将制得的片剂投入 37 ℃水中，分别于 5、15、30、60 min 时，将药片小心地从水中取出，沿径向对称切割，并拍摄切面图像，结果如图 5 所示。

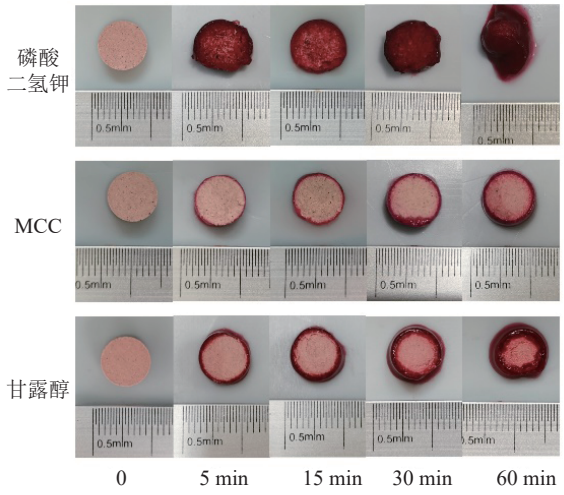


图 5　含不同填充剂片剂暴露于溶出介质不同时间点的横截面图

Fig.5　Cross-sectional Diagrams of the Tablets with Different Fillers Exposed to Dissolving Medium at Different Time Points

5 min 时，以磷酸二氢钾为填充剂的片芯几乎全部呈红色，说明介质非常容易渗透进入片剂中；60 min 时，片剂部分溶解，不能保持原有形状。而以 MCC 和甘露醇为填充剂的片剂表面观察到明显的凝胶层，阻碍了介质的渗透。相对于以甘露醇为填充剂的片剂，以 MCC 为填充剂的片剂凝胶层更致密、水渗透性更差，因而药物溶出更慢。

2.4.2　崩解剂种类

在上述试验结果的基础上，分别选用泡腾剂[*m*（碳酸氢钠）∶ *m*（枸橼酸）=5 ∶ 4]、CMS-Na、PVPP 和 CCNa 作为崩解剂，同上制备 **1**-SD 片剂。照“**2.2**”项下方法检测，考察崩解剂种类对 **1**-SD 片剂中 **1** 溶出率的影响，结果如图 6 所示。

当崩解剂用量为片重的 8 % 时，以 CMS-Na 和 CCNa 为崩解剂的 **1**-SD 片剂几乎不能溶出，以

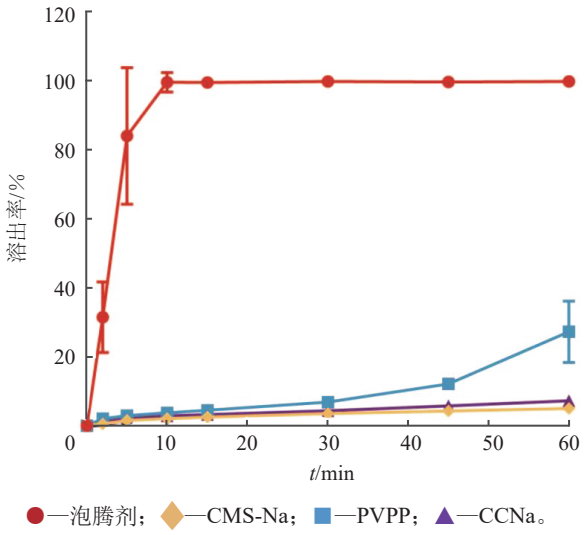


图 6　含不同崩解剂 1-SD 片剂的溶出曲线（*n*=3）

Fig.6　Dissolution Curves of **1**-SD Tablets Containing Different Disintegrants（*n*=3）

PPVP 为崩解剂的片剂在 30 min 时才开始溶出。而使用泡腾剂的 **1**-SD 片剂，药物溶出速度大幅增加，10 min 时溶出率即可超过 90%，发挥了良好的崩解促溶作用，故后续试验均采用该泡腾剂为崩解剂。

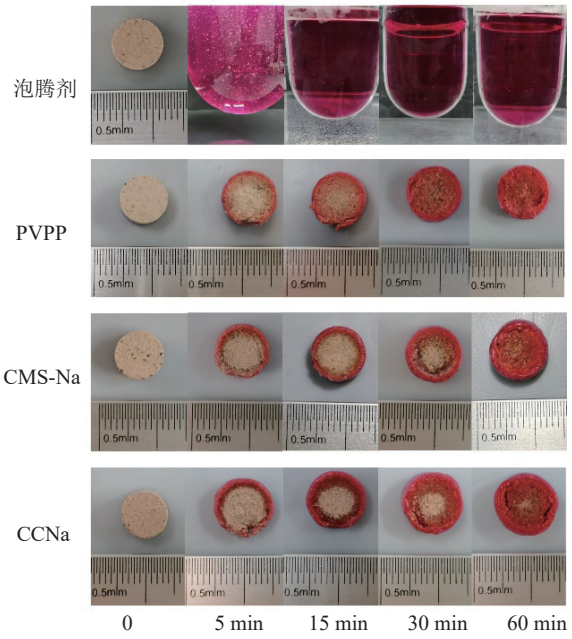
取甲基红（处方用量为片重的 1%）分别加至上述处方中，同上制备 **1**-SD 片剂。将制得的片剂投入 37 ℃水中，分别于 5、15、30、60 min 时将药片小心地从水中取出，沿径向对称切割，并拍摄切面图像，结果如图 7 所示。

即使采用磷酸二氢钾为填充剂，以 PVPP、CMS-Na 或 CCNa 为崩解剂制得的 **1**-SD 片剂与水接触后也能形成凝胶层阻滞水的渗透和片剂崩解，30 min 内水分不能完全进入片芯；即使 60 min 时水分渗入了片芯，但由于凝胶层的阻滞作用，片剂也未能崩散成粉末。而采用泡腾剂的片剂在接触介质后迅速崩解成粉末，5 min 时溶出杯中仅剩部分粉末。

2.4.3　崩解剂用量

分别选用 30%、20%、8%、5%和 1%的泡腾剂或 30%、20%和 8%的 CMS-Na 作为崩解剂，具体处方如表 1 所示，照“**2.4.1**”项下方法制备 **1**-SD 片剂。以片剂的体外溶出率为指标，考察崩解剂用量对 **1** 溶出率的影响，结果如图 8 所示。

相较于崩解剂种类，崩解剂用量对 SD 片剂的



注：含泡腾剂的片剂 5 min 后即完全崩解，故展示溶出杯中溶液的照片。

图 7　含不同崩解剂片剂暴露于溶出介质不同时间点的横截面图

Fig.7　Cross-sectional Diagrams of the Tablets Containing Different Disintegrants Exposed to Dissolving Medium at Different Time Points

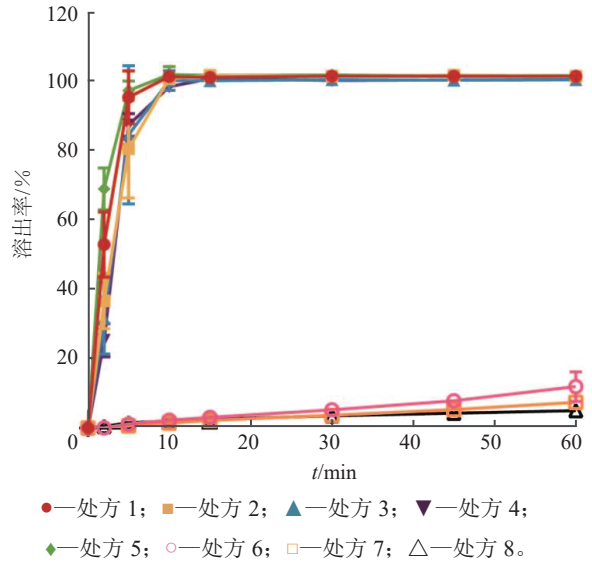


图 8　崩解剂种类和用量不同的 1-SD 片剂的溶出曲线（*n*=3）

Fig.8　Dissolution Curves of **1**-SD Tablets with Different Types and Amounts of the Disintegrants (*n*=3)

溶出度影响不大。当使用 CMS-Na 为崩解剂时，即使用量增加到片重的 30%也不能提高片剂的溶出速度，60 min 时溶出率只达到 11.91%。而当使用 30%泡腾剂为崩解剂时，仅 10 min 就达到溶出平台。但随着泡腾剂用量的变化，片剂的溶出行为只发生了微小变化，甚至仅添加 1%泡腾剂就可以使 **1**-SD 片剂在 5 min 时的溶出率达到 96.63%。考虑到提高 SD 含量可能会导致片剂的凝胶化程度高，1%泡腾剂可能并不能实现快速溶出，同时为获得更高 **1**-SD 含量的片剂处方，选择了 8%泡腾剂进行后续试验。

2.4.4　1-SD 含量的筛选

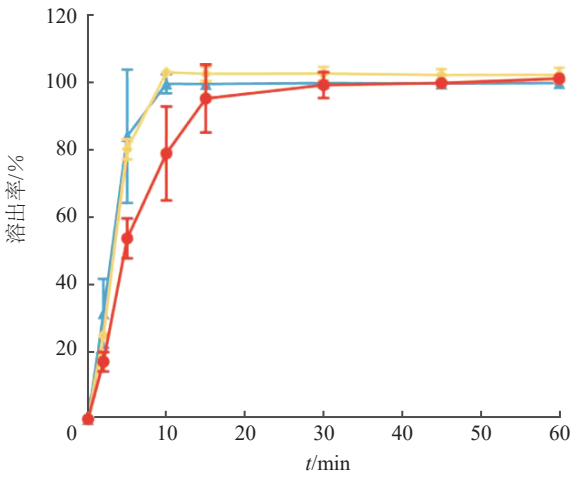
固定处方中药物含量为 60 mg、泡腾剂用量为 8%、硬脂酸镁为 1%，分别压制 **1**-SD 含量为 50%、60%和 70%的片剂，剩下部分用磷酸二氢钾补足。照表 2 所示的处方量称取对应辅料和药物，照“**2.4.1**”项下方法制备 **1**-SD 片剂。以片剂的体外溶出率为指标，考察 **1**-SD 含量对 **1** 溶出率的影响，结果如图 9 所示。

当 SD 含量为 50%和 60%时，**1**-SD 片剂的溶出

表 1　崩解剂种类及用量不同的 1-SD 片剂的处方组成

Tab.1　Formulation Composition of **1**-SD Tablets with Different Types and Amounts of the Disintegrants

处方编号	**1**-SD/mg	磷酸二氢钾 /mg	枸橼酸 /mg	碳酸氢钠 /mg	CMS-Na/mg	硬脂酸镁 /mg	片重 /mg
1	240.00	91.20	64.00	80.00	—	4.80	480.00
2	240.00	139.20	42.67	53.33	—	4.80	480.00
3	240.00	196.80	17.07	21.33	—	4.80	480.00
4	240.00	211.20	10.67	13.33	—	4.80	480.00
5	240.00	230.40	2.13	2.67	—	4.80	480.00
6	240.00	91.20	—	—	144.00	4.80	480.00
7	240.00	139.20	—	—	96.00	4.80	480.00
8	240.00	196.80	—	—	38.40	4.80	480.00



▲—处方 9；♦—处方 10；●—处方 11。

图 9 1-SD 含量不同的 1-SD 片剂的溶出曲线（*n*=3）

Fig.9 Dissolution Curves of **1**-SD Tablets with Different Amounts of **1**-SD (*n*=3)

速率均很快，在 10 min 时的溶出率均可超过 95%，但将 **1**-SD 含量增加到 70%时，溶出速率显著下降，10 min 时的溶出率下降为 78.89%，但 15 min 时的溶出率仍可超过 90%，优于文献[9]报道的水平。

综上所述，优化后的处方为 **1**-SD 240 mg、磷酸二氢钾 124 mg、崩解剂 32 mg 和硬脂酸镁 4 mg。优化处方与处方 10 一致。限于篇幅，不再详述验证试验的内容。

3 讨论

含有 SD 的片剂在处方开发、制造和性能方面存在一些固有挑战[10]。例如，用作原料药载体的高比例亲水性聚合物（如 HPMC、共聚维酮和 Soluplus® 等）在溶出时容易形成凝胶聚合物网络（gelling polymer network，GPN）[11]，从而影响片剂的崩解和药物的溶出。为了阻止 GPN 的形成，可采用添加合适的填充剂来克服[12—14]。如 DINUNZIO 等[12]研究了吲哚美辛 SD 片剂的处方，结果显示采用小粒度的、可压缩 MCC（如 UF-711）为填充剂制成的片剂具有较快的崩解速度。AGRAWAL 等[15]研究了填充剂种类对 SD 溶出行为的影响，结果显示以乳糖为填充剂的崩解效果要好于 MCC 和磷酸氢钙。本研究结果表明，以 MCC 为填充剂的 **1**-SD 片剂溶出效果最差，以甘露醇为填充剂时溶出率有所提高，而以磷酸二氢钾为填充剂的片剂溶出效果最好。这可能是因为磷酸二氢钾作为水溶性填充剂可以提供良好的润湿性，介质容易完全渗透进片剂中；同时作为亲液盐（kosmotropic salts），可抑制 HPMC 在溶液中的水化，阻止凝胶层的形成[16]。

崩解剂的合理选择对减少 SD 片剂的凝胶阻滞现象、促进药物溶出也有至关重要的作用[14]。本研究表明，当 **1**-SD 的含量为 50%时，即使以磷酸二氢钾为填充剂，使用各种超级崩解剂，依旧不能实现 **1**-SD 片剂的快速溶出，而采用泡腾剂可获得良好的效果，甚至当其用量低至 1%时也可实现片剂在短时间内的快速崩解、溶出。可能的原因是碳酸氢根离子促使 HPMC 脱水形成的弱水凝胶结构与产生的气体在有效破坏 GPN 时存在协同作用。当泡腾剂与介质接触后，产生的气体能促使空隙形成，加速片剂表面的侵蚀，从而使溶出介质能更快速、深入地渗透到片剂内部，最终导致片剂快速崩解、释药[17—18]。此外，研究[16,19]表明碳酸氢根离子可通过竞争水分子使 HPMC 脱水，有效降低浊点并抑制凝胶的形成。

进一步分析图 5、7，可见将 HPMC 换成 **1**-SD 后，片剂的吸水和崩解性能显著下降。这可能是由于 **1** 的疏水性减慢了水的渗入。另外，热熔挤出工艺也可能使 HPMC 的胶凝倾向增加，促进 GPN 的形成。填充剂和崩解剂的使用可弱化 GPN 的形成，但同时也降低了 **1**-SD 在片剂中的含量，增加了成品的片重。文献[20—21]表明，当 SD 含量超过片重的 50%时，药物不能快速崩解、溶出。本研究通过选择合适的填充剂和崩解剂，最终可获得 **1**-SD 含量高达 70%

表 2 不同 1-SD 含量的 1-SD 片剂处方组成

Tab.2 Formulation Composition of **1**-SD Tablets with Different Amounts of **1**-SD

处方编号	**1**-SD/mg	磷酸二氢钾 /mg	枸橼酸 /mg	碳酸氢钠 /mg	硬脂酸镁 /mg	片重 /mg
9	240.00	196.80	17.07	21.33	4.80	480.00
10	240.00	124.00	14.22	17.78	4.00	400.00
11	240.00	72.13	12.20	15.24	3.43	343.00

且仍有较高溶出率的 **1**-SD 片剂处方，为 SD 片剂的处方设计提供了一种有效策略。

参考文献：

[1] BHALANI D V, NUTAN B, KUMAR A, *et al*. Bioavailability enhancement techniques for poorly aqueous soluble drugs and therapeutics [J]. *Biomedicines*, 2022, **10**(9): 2055.

[2] BHUJBAL S V, MITRA B, JAIN U, *et al*. Pharmaceutical amorphous solid dispersion: a review of manufacturing strategies [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2021, **11**(8): 2505-2536.

[3] 饶泽鹏, 金鹤翔, 屠露萍, 等. 高载药量尼莫地平固体分散体的制备及其性能表征 [J]. 中国医药工业杂志, 2023, **54**(11): 1607-1613.

[4] KOKOTT M, KLINKEN S, BREITKREUTZ J, *et al*. Downstream processing of amorphous solid dispersions into orodispersible tablets [J]. *Int J Pharm*, 2023, **631**: 122493.

[5] FU J J, XU L S, WANG X L, *et al*. Nimodipine (NM) tablets with high dissolution containing NM solid dispersions prepared by hot-melt extrusion [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2011, **37**(8): 934-944.

[6] 王　晋, 张汝华, 孙淑英. 尼莫地平多晶型的研究 [J]. 药学学报, 1995, **30**(6): 443-448.

[7] GRUNENBERG A, KEIL B, HECK J O. Polymorphism in binary mixtures, as exemplified by nimodipine [J]. *Int J Pharm*, 1995, **118**: 11-21.

[8] 郭　栋, 宋嘉熙, 李　丹, 等. 手性尼莫地平绝对构型的确定和关联 [J]. 物理化学学报, 2016, **32**(9): 2241-2254.

[9] ZHANG W, NOLAND R, CHIN S, *et al*. Impact of polymer type, ASD loading and polymer-drug ratio on ASD tablet disintegration and drug release [J]. *Int J Pharm*, 2021, **592**: 120087.

[10] 杨　茜, 李慧义. 无定型固体分散体制剂的处方、工艺与质量控制策略 [J]. 中国医药工业杂志, 2024, **55**(6): 743-749.

[11] LENZ J, FINKE J H, BUNJES H, *et al*. Tablet formulation development focusing on the functional behaviour of water uptake and swelling [J]. *Int J Pharm X*, 2021, **3**: 100103.

[12] DINUNZIO J C, SCHILLING S U, CONEY A W, *et al*. Use of highly compressible ceolus microcrystalline cellulose for improved dosage form properties containing a hydrophilic solid dispersion [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2012, **38**(2): 180-189.

[13] GODDEERIS C, WILLEMS T, VAN DEN MOOTER G. Formulation of fast disintegrating tablets of ternary solid dispersions consisting of TPGS 1000 and HPMC 2910 or PVPVA 64 to improve the dissolution of the anti-HIV drug UC 781 [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2008, **34**(4/5): 293-302.

[14] DÉMUTH B, NAGY Z K, BALOGH A, *et al*. Downstream processing of polymer-based amorphous solid dispersions to generate tablet formulations [J]. *Int J Pharm*, 2015, **486**(1/2): 268-286.

[15] AGRAWAL A, DUDHEDIA M, DENG W B, *et al*. Development of tablet formulation of amorphous solid dispersions prepared by hot melt extrusion using quality by design approach [J]. *AAPS PharmSciTech*, 2016, **17**(1): 214-232.

[16] TAKANO R, MAURER R, JACOB L, *et al*. Formulating amorphous solid dispersions: impact of inorganic salts on drug release from tablets containing itraconazole-HPMC extrudate [J]. *Mol Pharm*, 2020, **17**(8): 2768-2778.

[17] DESAI P M, LIEW C V, HENG P W S. Review of disintegrants and the disintegration phenomena [J]. *J Pharm Sci*, 2016, **105**(9): 2545-2555.

[18] CHAIYA P, OKONOGI S, PHAECHAMUD T. Stereo-microscope with imaging analysis: a versatile tool for wetting, gel formation and erosion rate determinations of eutectic effervescent tablet [J]. *Pharmaceutics*, 2022, **14**(6): 1280.

[19] HUGHEY J R, KEEN J M, MILLER D A, *et al*. The use of inorganic salts to improve the dissolution characteristics of tablets containing Soluplus®-based solid dispersions [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2013, **48**(4/5): 758-766.

[20] XI H M, REN J, NOVAK J M, *et al*. The effect of inorganic salt on disintegration of tablets with high loading of amorphous solid dispersion containing copovidone [J]. *Pharm Res*, 2020, **37**(4): 70.

[21] WANG Y, XU S Y, XIAO Z Y, *et al*. Stiripentol enteric solid dispersion-loaded effervescent tablets: enhanced dissolution, stability, and absorption [J]. *AAPS PharmSciTech*, 2022, **23**(5): 141.