十二烷基硫酸钠改善黄芩苷 - 欧前胡素共无定型系统的溶出作用研究

苏 桐[1]，童 雨[1]，蒋且英[2]，欧阳琪[1]，廖正根[1*]

（1. 江西中医药大学现代中药制剂教育部重点实验室，江西南昌 330004；2. 江西中医药大学实验动物科技中心，江西南昌 330004）

摘要：采用喷雾干燥法制备黄芩苷（**1**）- 欧前胡素（**2**）共无定型系统（**1-2**-CAS），随后采用粉末 X 射线衍射法（PXRD）、差示扫描量热法（DSC）确证其共无定型状态。通过摇瓶法考察了少量十二烷基硫酸钠（SDS）对 **1**、**2** 平衡溶解度的影响；采用芘荧光探针法考察 **1-2** 物理混合物对 SDS 临界胶束浓度的影响；利用紫外 - 可见光谱法监测 SDS 对 **1** 和 **2** 晶体成核和晶体生长速度的影响；通过分散性试验评估样品的分散时间和结块程度，并采用接触度测量仪测量了样品的静态接触角。结果表明，少量 SDS 在不改变难溶性药物溶解度及结晶性质的前提下，通过改善润湿、增强分散作用，可以大幅改善 **1-2**-CAS 中 **1** 和 **2** 的溶出速度，为难溶性药物 - 难溶性药物共无定型系统的溶出改善作用提供参考。

关键词：黄芩苷；欧前胡素；共无定型；喷雾干燥；临界胶束浓度；润湿性能；分散性；接触角

中图分类号：R944.9；R283.6 **文献标志码**：A **文章编号**：1001-8255(2025)06-0775-08

引用：苏 桐，童 雨，蒋且英，等．十二烷基硫酸钠改善黄芩苷 - 欧前胡素共无定型系统的溶出作用研究［J］．中国医药工业杂志，2025, 56(6): 775-782．DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2025.06.010

Stude on the Dissolution Improvement Effect of Sodium Dodecyl Sulfate on the Baicalin-imperatorin Co-amorphous System

SU Tong[1], TONG Yu[1], JIANG Qieying[2], OUYANG Qi[1], LIAO Zhenggen[1*]

(*1. Key Lab. of Modern Chinese Medicine Preparations, Ministry of Education, Jiangxi University of Chinese Medicine, Nanchang 330004; 2. Laboratory. Animal Science and Technology Center, Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330004*)

ABSTRACT: In this study, baicalin(**1**)-imperatorin(**2**) co-amorphous system(**1-2**-CAS) was prepared by spray drying method. Subsequently, powder X-ray diffraction(PXRD) and differential scanning calorimetry(DSC) were used to confirm its amorphous state. The effects of a small amount of sodium dodecyl sulfate(SDS) on the equilibrium solubility of **1** and **2** were investigated by shaking flask method. The effect of **1-2** physical mixture on the critical micelle concentration of SDS was investigated by pyrene fluorescence probe method. The inhibitory effects of SDS on the nucleation and crystal growth rates of **1** and **2** crystals were monitored by UV-Vis spectroscopy. The dispersion time and agglomeration degree of the samples were evaluated by dispersion tests. And a contact angle analyzer was employed to measure the static contact angle of the samples. The results showed that small amount of SDS could significantly enhance the dissolution rates of **1** and **2** in **1-2**-CAS by improving wettability and dispersion without altering the solubility or crystalline properties of the insoluble drugs, which provided a reference for optimizing the dissolution of co-amorphous systems containing two poorly soluble drugs.

Key Words: baicalin; imperatorin; co-amorphous system; spray drying; critical micelle concentration; wettability; dispersion; contact angle

共无定型系统（co-amorphous system，CAS）是活性药物成分与其他小分子物质（药物或辅料）制成的具有单一玻璃化转变温度的单相无定型二元体系，可改善药物的溶出速率、稳定性及生物利用度等理化性质[1]。目前，CAS 主要是以亲水性小分子

收稿日期：2025-03-01

基金项目：国家自然科学基金项目（82160751）、江西中医药大学中药制剂传承创新与转化团队项目（CXTD22006）

作者简介：苏 桐（2001—），女，硕士研究生，专业方向：中药药剂。

通信作者：廖正根（1967—），男，教授，博士生导师，从事中药制剂及新剂型研究。

E-mail：lyzlyg@163.com

物质作为配体与难溶性药物构建而成[2]。目前，约40%的上市药物和约90%的候选化合物均属于难溶性分子[3]，而实践过程中易出现2种难溶性药物联合用药的可能。为此，基于黄芩苷（**1**）与欧前胡素（**2**）有联用治疗鼻炎的潜能，本课题组前期构建了包含2种难溶性药物的**1**-**2**-CAS[4]；但溶出评价结果显示该CAS易团聚，导致溶出效果不理想。团聚既可造成因溶出表面积减少而引起的溶出下降，又可导致局部过饱和度过大而加速药物结晶，进一步降低溶出度[5]。因此，改善药物团聚现象可能会改善该CAS中**1**和**2**的溶出性能。

表面活性剂可以促进难溶性药物与溶出介质的相互作用，改善分散性[6]。十二烷基硫酸钠（sodium dodecyl sulfate，SDS）作为阴离子表面活性剂，具有改善润湿性的功能[7]；并且，SDS的静电排斥作用可降低界面能，防止粒子聚集，在溶液或载体中起到分散作用[8]。本研究旨在明确少量SDS是否可改善**1**-**2**-CAS的溶出行为及其改善机制，以期为难溶性药物-难溶性药物共无定型系统的溶出度改善研究提供参考。

1　仪器与试药

BAS124S型电子天平（赛多利斯科学仪器北京有限公司）；Oxford Diffraction型X射线衍射仪（日本Rigaku公司）；Diamond DSC型差示扫描量热分析仪（美国PerkinElmer公司）；ZRS-8G型智能溶出度仪（天津市天大天发科技有限公司）；1200型高效液相色谱仪（美国安捷伦公司）；ELx800型酶标仪（美国BioTek公司）；OCAS20型视频光学接触角测量仪（德国Dataphysics公司）；A502210型可视氮吹仪［月旭科技（上海）股份有限公司］。

1（质量分数98.0%，批号AF21021101）和**2**（质量分数98.0%，批号AF21100901）均购自成都埃法生物科技有限公司；SDS（国药集团化学试剂有限公司，化学纯，批号20201014）；甲醇为色谱纯，其他试剂均为分析纯，水为纯化水。

2　方法与结果

2.1　**1**和**2**的含量测定方法

2.1.1　HPLC色谱条件

色谱柱　Hypersil ODS2柱（4.6 mm×150 mm，5 μm）；流动相　甲醇-0.2%磷酸（体积比47 ∶ 53，**1**检测用），甲醇-水（体积比65 ∶ 35，**2**检测用）；检测波长288 nm（**1**检测用），250 nm（**2**检测用）；流速1.0 mL/min；柱温30 ℃；进样量10 μL。

2.1.2　线性试验

分别精密称取**1**和**2**各5 mg，分别置10和5 mL量瓶中，用甲醇定容，得**1**和**2**对照溶液，再分别用80%甲醇和甲醇稀释成系列浓度的对照溶液，按“**2.1.1**”项下条件进样检测。以药物质量浓度（*c*）为横坐标、对应的峰面积（*A*）为纵坐标，进行线性回归，得到**1**的标准曲线方程为A=31.592c－79.895，R^2=0.999 5，**2**的标准曲线方程为A=26.664c－2.747 9，R^2=0.999 7。试验结果表明，**1**和**2**的质量浓度分别在10～250 μg/mL和1～25 μg/mL与峰面积线性关系良好。

2.2　物理混合物（physical mixture，PM）和共无定型样品的制备

按物质的量比8 ∶ 1精密称取过100目筛（孔径150 μm）的**1**和**2**，采用等量递增混合法初步制得物理混合物**1**-**2**-PM。取一定量的**1**-**2**-PM，共2份，1份按辅药比10%添加SDS，加入无水乙醇-甲醇（体积比1 ∶ 1），超声至完全溶解后进行喷雾干燥，得到**1**-**2**-SDS-CAS样品；另1份不添加SDS，加入无水乙醇，同法制备，得**1**-**2**-CAS样品。喷雾干燥条件为：雾化气　氮气；雾化压力　0.2 MPa；蠕动泵流速8.4 mL/min；氮气流量　40 m^3/h；进口温度60 ℃。

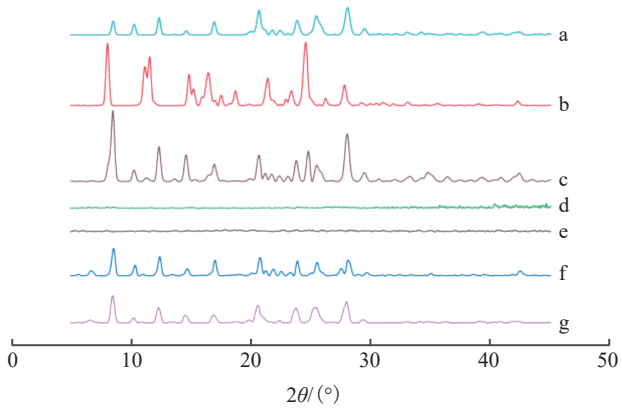
2.3　PXRD表征固态特征

取“**2.2**”项下样品及“**2.5**”项下溶出6 h时杯中的剩余物，使用X射线衍射仪进行观测。观测条件为：光源Cu靶Kα射线；电压50 kV；管点流1.0 mA；步长0.02°；步时10 s；2θ扫描范围5°～45°。

结果如图1所示。CAS系统均呈弥散状衍射环，**1**、**2**、PM和“**2.5**”项下**1**-**2**-SDS-CAS溶出6 h的样品均有不同程度的晶体衍射峰（图1）。

2.4　DSC分析

采用差示扫描热分析仪对各样品进行热行为测试。取各样品约5 mg，置干燥的铝坩埚内，加盖，以氮气为保护气，流速为10 mL/min，以10 ℃/min的速率从30 ℃升温至250 ℃。所得数据用Netzsch



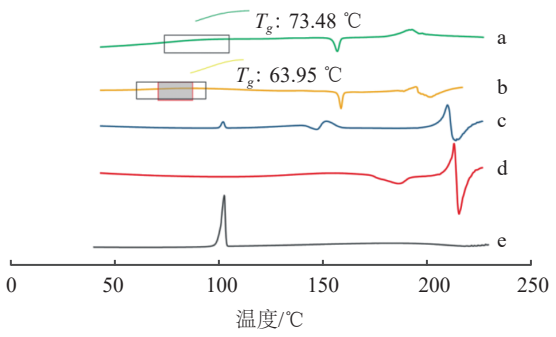
a—**1**；b—**2**；c—**1**-**2**-PM；d—**1**-**2**-CAS；e—**1**-**2**-SDS-CAS；f—6 h-**1**-**2**-CAS；g—6 h-**1**-**2**-SDS-CAS。

图 1 不同样品的 PXRD 图

Fig.1 PXRD Patterns of Different Samples

Proteus 热分析软件（Version 4.2）处理。

结果（图 2）显示，**1**-**2**-PM 的 DSC 曲线在 213 和 101 ℃各有 1 个吸热熔融峰，分别对应 **1**、**2** 的吸热熔融峰；**1**-**2**-CAS 和 **1**-**2**-SDS-CAS 分别在 63.95 ℃和 73.48 ℃处仅有 1 个玻璃化转变温度（T_g），随后在 160 ℃左右出现了 1 个放热峰，提示在 160 ℃出现重结晶。



a—**1**-**2**-SDS-CAS；b—**1**-**2**-CAS；c—**1**-**2**-PM；d—**1**；e—**2**。

图 2 不同样品的 DSC 曲线

Fig.2 DSC Curves of Different Samples

2.5 过饱和溶出性能评价

照 ChP 2020 年版四部通则 0931 第三法操作。各样品试验前过 80 目筛（孔径 178 μm），以避免粉末粒径引起的溶出差异。量取经脱气处理的水 100 mL 于溶出杯中，加热使其温度保持在（37±0.5）℃，调整转速为 100 r/min。分别取 **1**-**2**-SDS-CAS 0.1 g 及相应药量的其他样品投入溶出杯中，立即开启旋转并计时，在设定时间点取样 1 mL（同时补充同温等量的介质），经 0.22 μm 滤膜过滤，取续滤液经适当稀释后，采用 HPLC 法测定其中的药物质量浓度。以时间为横坐标、质量浓度为纵坐标，绘制曲线图。采用梯形法计算质量浓度 - 时间曲线下面积（AUC）。

各样品中 **1** 的溶出曲线如图 3A 所示。**1** 和 **1**-**2**-PM 的溶出曲线相似，前 15 min 呈上升趋势，并稳定在晶体溶解度附近。**1**-**2**-CAS 中 **1** 的溶出曲线在 0 ～ 30 min 上升至略高于晶体溶解度后趋于稳定。**1**-**2**-SDS-CAS 中 **1** 的溶出在 5 min 时达到最大点，约 248 μg/mL，随后在 5 ～ 45 min 快速下降，然后缓慢下降，后期呈现“降落伞”效应。相较于 **1** 和 **1**-**2**-PM，未加 SDS 和加入少量 SDS 的 CAS 样品中 **1** 的最大溶出度分别提高至 1.2 倍和 4.9 倍。经单因素方差分析，**1**-**2**-SDS-CAS 的 AUC 显著大于 **1**-**2**-CAS，而 **1**-**2**-CAS 的 AUC 大于 **1**-**2**-PM（表 1）。

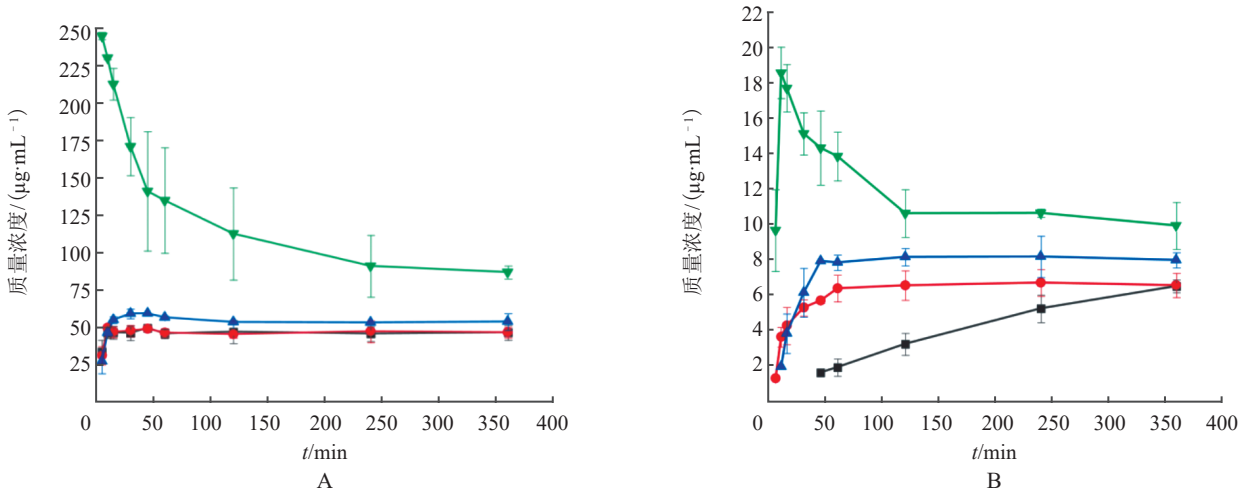
各样品中 **2** 的溶出曲线如图 3B 所示。**2** 在前 45 min 内未达到检测限，随后质量浓度一直缓慢上升，6 h 时达到 6 μg/mL。而 **1**-**2**-PM 投入水中后，**2** 的质量浓度快速升高至 6 μg/mL 后趋于稳定；**1**-**2**-CAS 中 **2** 的溶出度在 0 ～ 45 min 上升至晶体溶解度附近后稳定。而 **1**-**2**-SDS-CAS 中 **2** 的溶出度在 5 ～ 10 min 快速上升，10 min 时达到约 18 μg/mL，提高至晶体溶解度约 2.25 倍，随后快速下降，120 min 时降至 10 μg/mL 后下降趋势减缓。经单因素方差分析，**1**-**2**-SDS-CAS 的 AUC 显著大于 **1**-**2**-CAS，而 **1**-**2**-CAS 的 AUC 大于 **1**-**2**-PM（表 1）。

表 1 6 h 时 1 和 2 溶出的 AUC（$\bar{x}\pm s$，n=3）

Tab.1 AUC Values for Dissolutions of **1** and **2** ($\bar{x}\pm s$, n=3)

样品	AUC/(μg·h·mL^{-1})	
	1	**2**
1-**2**-SDS-CAS	39 421.67±1 568.32[2)3)]	4 601±131.56[2)3)]
1-**2**-CAS	19 512±359.67[1)]	2 695.33±78.55[2)]
1-**2**-PM	16 714.67±1 156.55	2 095±78.55[2)]
原料药	16 676.66±1 350.19	1 378±82.81

注：与原料药相比，[1)]P<0.05；[2)]P<0.01；[3)] 与 **1**-**2**-CAS 相比，P<0.01。



■—原料药；●—**1**-**2**-PM；▲—**1**-**2**-CAS；▼—**1**-**2**-SDS-CAS。

图 3　6 h 内不同样品中 1（A）和 2（B）的溶出曲线（*n*=3）

Fig.3　Dissolution Curves of **1**（A）and **2**（B）from Different Samples within 6 h（*n*=3）

2.6　少量 SDS 和 DMSO 对 1 和 2 溶解度的影响

分别将过量的 **1**、**2** 原料药加至 100 μg/mL 的 SDS、2% DMSO 溶液和纯水中，置 200 r/min、37 ℃恒温摇床中平衡 48 h。于 48 h 时取上清液经 0.22 μm 微孔滤膜过滤，将滤液稀释适宜倍数后，按“**2.1.1**”项下条件进样测定。经单因素方差分析，少量添加剂对 **1** 和 **2** 的平衡溶解度无影响（表 2）。

表 2　1 和 2 在不同介质中 48 h 平衡溶解度 /（μg·mL⁻¹）（$\bar{x}\pm s$，*n*=3）

Tab.2　Equilibrium Solubility of **1** and **2** in Different Media in 48 h/（μg·mL⁻¹）（$\bar{x}\pm s$, *n*=3）

介质	1	2
纯水	49.46±2.23	8.31±0.14
100 μg/mL SDS 溶液	48.60±1.08	8.38±0.51
2% DMSO 溶液	49.56±3.12	8.21±0.38

2.7　1-2-PM 对 SDS 临界胶束浓度（critical micelle concentration，CMC）的影响

2.7.1　SDS- 芘供试品溶液制备

用丙酮溶解芘配制质量浓度为 1.2 μg/mL 的芘溶液，取芘溶液 0.1 mL，置离心管中，再用氮气吹干，待用。用超纯水配制 8 mg/mL 的 SDS 胶束母液并稀释成系列质量浓度的溶液。在含芘的离心管中分别加入系列质量浓度的 SDS 溶液 1 mL，超声 30 min。

2.7.2　1-2-PM-SDS 芘供试品溶液制备

用超纯水配制含 **1** 45 μg/mL 和 **2** 8 μg/mL 的 **1**-**2**-PM 溶液。取“**2.7.1**”项下系列质量浓度的 SDS 溶液适量，分别加至 **1**-**2**-PM 溶液中，超声混匀；移取各样品溶液 1 mL，加至含微量芘的离心管中，超声 30 min。

上述所有样品均避光放置过夜后检测。

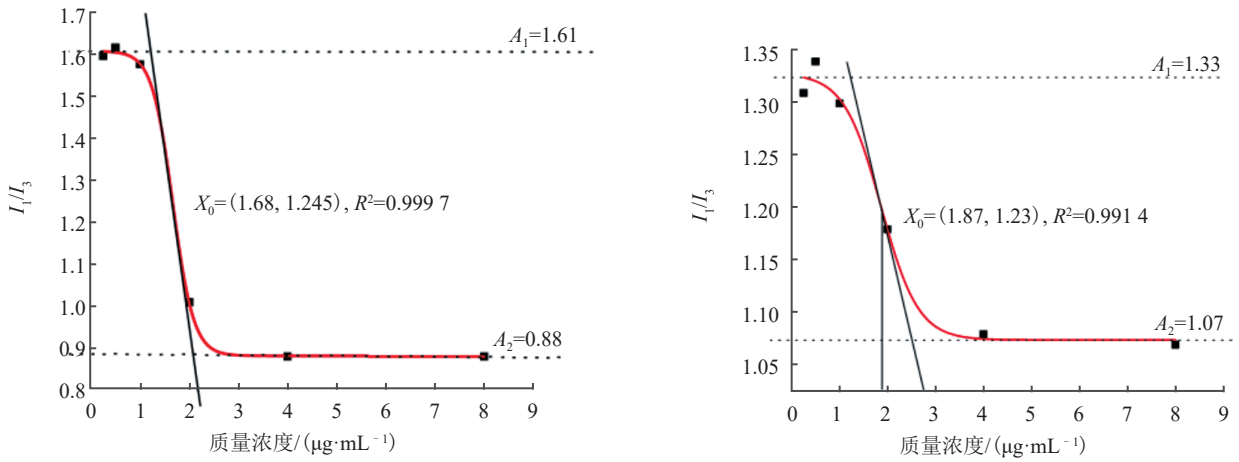
2.7.3　CMC 的测定方法 [9]

使用酶标仪测定芘在 I_1（373nm）和 I_3（384 nm）处的荧光强度，设定激发波长为 335 nm，激发波长与发射波长狭缝宽度为 5 nm，记录计算 I_1/I_3。使用 Origin2020 软件，以 I_1/I_3 为纵坐标、SDS 质量浓度为横坐标绘制散点图，并应用玻尔兹曼方程（式①）进行拟合。

$$y=\frac{A_1-A_2}{1+e^{(X-X_0)/dx}}+A \qquad ①$$

式中：y 为 I_1/I_3 值；A_1、A_2 分别为 I_1 和 I_3 的最大值和最小值；X 为表面活性剂的质量浓度；X_0 为曲线突变中点，该点所对应的质量浓度即为样品的 CMC；dx 为曲线突变程度的参数，具体为突变中点 X_0 处的切线与 $y_1=A_1$ 及 $y_2=A_2$ 两条线相交点的横坐标差值的 1/4。

I_1/I_3 和 SDS 质量浓度的拟合曲线结果如图 4 所



A—SDS- 茚供试品溶液；B—**1**-**2**-PM-SDS- 茚供试品溶液。

图 4 不同样品的拟合曲线图

Fig.4 Fitting Curves of Different Samples

示。两种供试液的 I_1/I_3 值与 SDS 质量浓度用玻尔兹曼方程拟合的效果较好，R^2 均大于 0.99，计算得 CMC 值分别为（1.68±0.26）和（1.87±0.38）mg/mL。经 *t* 检验分析，2 种供试液中 SDS 的 CMC 值无显著性差异（P>0.05）。

2.8 SDS 对 **1** 和 **2** 成核时间的影响

按过饱和度 S=c/c*（式中：c* 为药物在含 2% DMSO 的溶液中测定的平衡质量浓度；c 为根据所需的过饱和水平配制药物的 DMSO 溶液中药物的理论质量浓度），采用溶剂转移法分别配制成 1S 为 20、2S 为 5 的溶液，使用紫外 - 可见分光光度计（需要补充仪器型号和来源）测量 2 种溶液在非吸收波长（λ=500 nm）处的光散射行为随时间的变化情况。每隔 20 s 测量 1 次吸光度（A）值，持续 1 h。绘制吸光度 - 时间曲线，结果如图 5 所示。A 值随时间变化的曲线由 2 个不同的线性区域组成。这两个区域绘制曲线的回归线的交点称为成核时间（t_{ind}）[10]。结果显示，SDS 对 **1** 和 **2** 的成核时间无明显影响。

2.9 SDS 对 **1** 和 **2** 晶体生长速率的影响

将盛有一定量水的锥形瓶放在温度（37.0±0.1）℃、振荡速度 100 r/min 的水浴中预热，按过饱和度分别为 5 和 20，将“**2.8**”项下的含药 DMSO 溶液加至锥形瓶中，混合 30 s 后，加入 5% 的原料药［过 60 目筛（孔径 250 μm）］作为晶种，分别在 0、10、20、30、45、60、90、120 min 时取样品 1 mL，经 0.22 μm 微孔滤膜过滤除去结晶，滤液经适当稀释后，立即使用紫外 - 可见分光光度计在 λ_{max} 处对样品进行检测。

以试验开始 30 min 时的吸光度 - 时间曲线的斜率作为晶体生长速率[11]，结果如表 3 和图 6 所示。可见，SDS 的添加并没有影响 **1** 和 **2** 的晶体生长速率。

表 3 在过饱和度下 1 和 2 的晶体生长速率（$\bar{x}$±s，n=3）

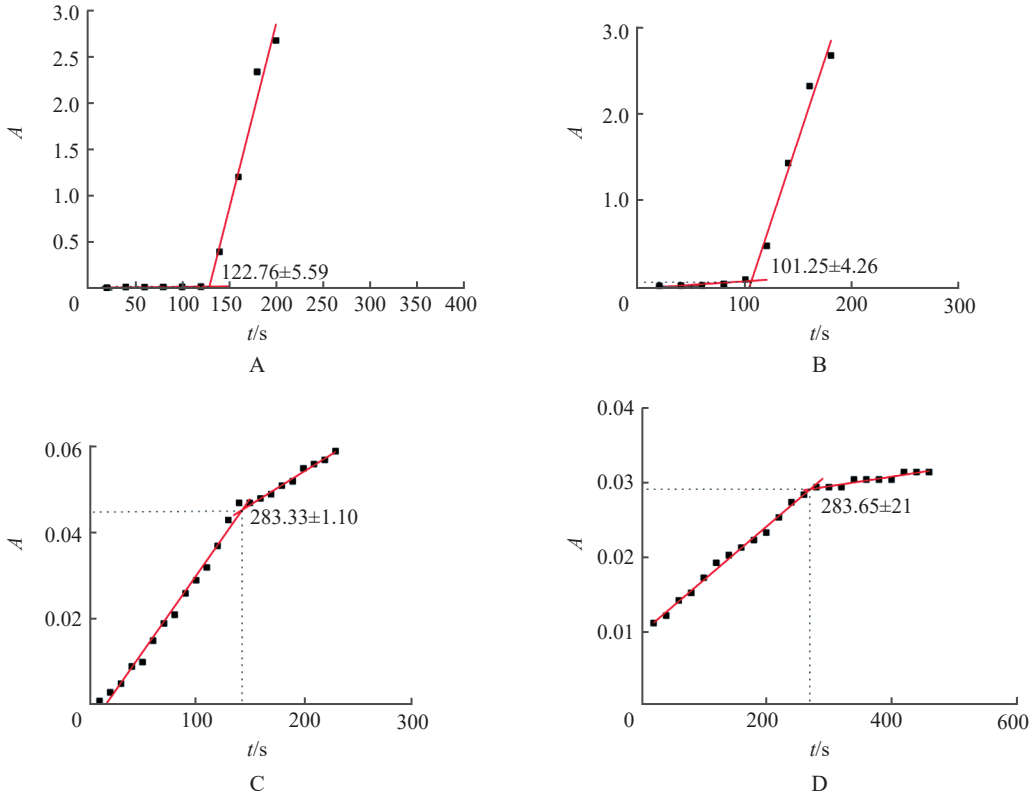
Tab.3 Crystal Growth Rates of **1** and **2** under Supersaturated Condition ($\bar{x}$±s, n=3)

药物	过饱和度（S）	平均斜率
1	20	−0.215 1±0.009 2
1-SDS	20	−0.215 8±0.025 8
2	5	0.047 2±0.007 6
2-SDS	5	0.043 8±0.001 8

2.10 SDS 对 CAS 分散时间及结块率的影响[12—13]

取“**2.2**”项下药物量相当的粉末适量，加至 37 ℃的水 25 mL 中，以 300 r/min 的速率搅拌，记录粉体从水面到水中分散的时间。

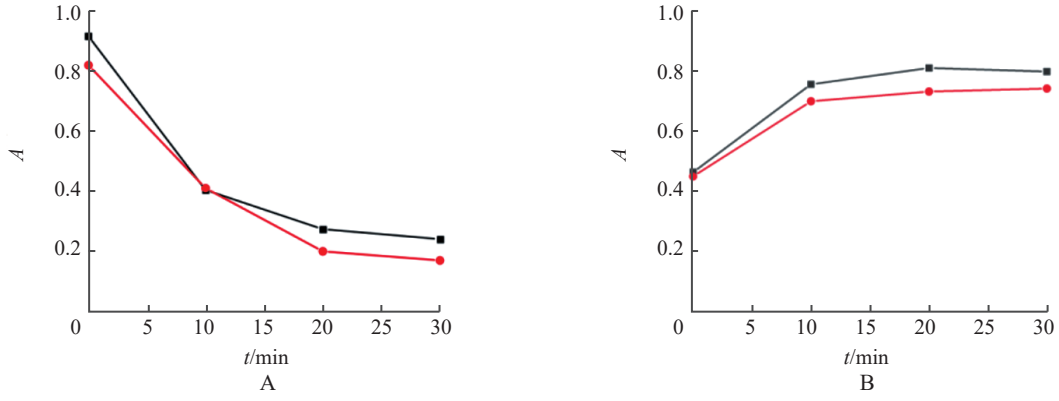
取“**2.2**”项下药物量相当的粉末适量（m），加至 37 ℃的水 25 mL 中，以 100 r/min 速度搅拌 1 min，静置 10 min 后过 20 目筛（孔径 850 μm），取沉淀



A—**1** 的过饱和溶液；B—含 SDS 的 **1** 的过饱和溶液；C—**2** 的过饱和溶液；D—含 SDS 的 **2** 的过饱和溶液。

图 5　SDS 对 1 和 2 成核时间的影响（n=3）

Fig.5　Effects of SDS on Crystallization Induction Periods of **1** and **2**（n=3）



■—无 SDS 时；●—存在 SDS 时。

图 6　1（A）**和 2**（B）**的晶体生长速率**

Fig.6　Crystal Growth Rates of **1**（A）and **2**（B）

于恒重蒸发皿（m_1）中，于 105 ℃干燥至恒重（m_2），照式②计算结块率（agglomeration rate，AR）。

$$AR=\frac{m_2-m_1}{m}\times 100\% \qquad ②$$

各样品的分散时间及结块率如表 4 所示。**1-2**-SDS-CAS 的分散时间和结块率较 **1-2**-CAS 显著降低。

2.11　SDS 对 CAS 与水接触角的影响

精密称取各共无定型粉末 120 mg，于压

表 4 2 种样品的分散时间及结块率（$\bar{x}\pm s$，n=3）

Tab.4 Dispersion Time and Agglomeration Rates of the Two Samples（$\bar{x}\pm s$, n=3）

样品名称	分散时间 /s	AR/%
1-2-CAS	32.33±2.08	55.82±1.55
1-2-SDS-CAS	8.67±1.53[1)]	21.69±1.28[1)]

注：[1)] 与 **1-2**-CAS 相比，P<0.01。

片模具下压片。采用接触角测量仪测定共无定型系统片剂与探针液体水的接触角，用 SCAS 20 软件进行辅助处理。结果显示，**1-2**-CAS 和 **1-2**-SDS-CAS 的接触角分别为 76.00°±2.16° 和 32.23°±2.07°，可见 **1-2**-SDS-CAS 的接触角显著小于 **1-2**-CAS（P<0.01）。

3 讨论

喷雾干燥 CAS 样品的 PXRD 图谱均呈弥散状衍射环，且 CAS 样品的 DSC 图均呈现单一 T_g，表明所制成的 CAS 均为共无定型态。

过饱和溶出试验结果显示，**1-2**-CAS 中 **1**、**2** 的溶出较 **1-2**-PM 略有提高，但并不明显；而有少量 SDS 加入的 **1-2**-SDS-CAS 极显著地改善了 **1**、**2** 的溶出。根据 Noyes-Whitney 方程，固体药物的瞬时溶出速率与固体粒子在溶出时的表面积成正比；过饱和度越高，越易结晶。尽管 **1-2**-CAS 中的 **1**、**2** 呈无定型状态，有利于溶出，但本研究中 **1-2**-CAS 的接触角接近临界值（90°）。由于接触角越大，样品的润湿性越不理想[14]。因此，**1-2**-CAS 在介质中会很快发生团聚。团聚现象既会导致溶出表面积下降，又会导致局部药物过饱和度大而加快结晶。这可能是 **1-2**-CAS 中 **1**、**2** 的溶出较 **1-2**-PM 略有提高但并不明显的原因。少量 SDS 的加入显著降低了 CAS 与水的接触角以及在水中的分散时间和结块率，更短的分散时间和较低的结块率表明药物粒子能更快的与水接触并分散[15]，既可增大溶出表面积，又可降低局部过饱和度。这可能是 **1-2**-SDS-CAS 中的 **1**、**2** 溶出更快且远高于 **1-2**-CAS 的原因，与文献[16]报道观点一致。

SDS 作为一种常用的阴离子表面活性剂，当达到 CMC 时会形成胶束，从而对药物起到良好的热力学增溶作用[17—18]。为了进一步了解 SDS 对 CAS 中 **1**、**2** 的溶出是否存在热力学因素的影响，本研究测定了 **1-2**-PM 在存在或不存在 SDS 状态下的 CMC，并考察了少量 SDS 对 **1**、**2** 晶体溶解度的影响。结果显示，**1-2**-PM 对 SDS 的 CMC 无影响；同时，少量 SDS 对 **1** 及 **2** 的晶体溶解度也无影响。本研究的溶出试验中，SDS 在溶出介质中的理论浓度为 0.1 mg/mL，远低于 CMC 值，表明 **1-2**-SDS-CAS 中 **1**、**2** 的溶出提高，与药物热力学溶解度的影响无关。

许多研究[19—20]表明，聚合物或 CAS 可通过抑制药物的结晶而改善药物的溶出。为了解 SDS 是否会影响药物的结晶行为，本研究测定了 SDS 对 **1**、**2** 晶体的成核时间及生长速率的影响。结果显示，少量 SDS 的添加对 **1**、**2** 晶体的成核时间和生长速率无明显影响，提示 **1-2**-SDS-CAS 提高 **1** 和 **2** 溶出率也与抑制结晶作用无关。

已经溶出的药物分子要以晶体形式析出的条件是必须相互碰撞；浓度越高，药物分子间的有效碰撞越多；而过低的浓度会使碰撞机会变少，难以析出晶体[21]。这可能是 **1-2**-SDS-CAS 的溶出曲线前期快速下降而后期呈现“降落伞效应”的原因。而 **1-2**-CAS 虽因无定型状态加快了溶出速率，但由于出现团聚而导致药物分子的碰撞减少。这可能是 **1-2**-CAS 的溶出曲线上升至略高于 **1-2**-PM 后趋于稳定的原因。

根据 RATHI 等[11]的分类标准，成核时间小于 1 h 的药物为快速成核药物，大于 1 h 则为缓慢成核药物；晶体生长过程中表现出负斜率的药物归为快速晶体生长药物，表现出正斜率或者为常数的药物归为缓慢晶体生长药物。本研究中，**1** 晶体生长速率的斜率为负值，表明发生了晶体快速生长；**2** 的斜率为正值，表明晶体生长速率缓慢。**1** 在过饱和度（S=20）的情况下属于快速成核 - 快速晶体生长类别的药物（Ⅰ类）；**2** 在过饱和度（S=5）的情况下属于快速成核 - 缓慢晶体生长类别的药物（Ⅱ类）。

综上所述，少量 SDS 的加入能改善 **1-2**-CAS 的溶出行为，其机制与 SDS 改善系统的润湿性以增强分散作用有关，与药物热力学溶解度的影响无关，且少量 SDS 没有抑制 **1**、**2** 结晶的作用。

参考文献：

[1] 郭慧慧 , 苗娜娜 , 李腾飞 , 等. 共无定形药物 - 新型单相无定形二元体系 [J]. 化学进展 , 2014, **26**(2): 478-486.

[2] OKADA H, UEDA K, YASUDA Y, *et al*. Correlation between drug dissolution and resistance to water-induced phase separation in solid dispersion formulations revealed by solid-state NMR spectroscopy [J]. *Int J Pharm*, 2020, **577**: 119086.

[3] 张少钲 , 单识宇 , 郭敏珊 , 等. 难溶性药物共晶的溶出与吸收研究进展 [J]. 药学学报 , 2024, **59**(8): 2205-2215.

[4] 童　雨 , 曾慧玲 , 蒋且英 , 等. 组成及比例和制备工艺对欧前胡素 - 黄芩苷 / 葛根素共无定形系统形成和储存稳定性的影响 [J]. 中草药 , 2023, **54**(21): 6997-7006.

[5] ZHANG H, DU S, WANG Y, *et al*. Prevention of crystal agglomeration: mechanisms, factors, and impact of additives [J]. *Crystals*, 2024, **14**(8): 676.

[6] BORDE S, PAUL S K, CHAUHAN H. Ternary solid dispersions: classification and formulation considerations [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2021, **47**: 1011-1028.

[7] 罗怡婧 , 黄桂婷 , 郑　琴 , 等. 药物固体分散体技术回顾与展望 [J]. 中国药学杂志 , 2020, **55**(17): 1401-1408.

[8] 谢英花 , 张冬梅 , 韩　钰 , 等. 基于增溶作用的阿苯达唑分散片研究 [J]. 河北科技大学学报 , 2021, **42**(6): 619-626.

[9] 国家药典委员会. 通则辅料包材处　国家药典委员会关于《中国药典》临界胶束浓度测定指导原则标准草案的公示 [EB/OL]. (2023-08-03)[2024-12-01]. https://www. chp. org. cn/ydw/u/cms/www/202206/161614095sya. pdf.

[10] 欧阳料淇 , 蒋且英 , 陈绪龙 , 等. 难溶性中药成分在过饱和体系下晶体成核和生长行为研究 [J]. 中草药 , 2021, **52**(15): 4537-4543.

[11] RATHI S, CHAVAN R B, SHASTRI N R. Classification of the crystallization tendency of active pharmaceutical ingredients (APIs) and nutraceuticals based on their nucleation and crystal growth behaviour in solution state [J]. *Drug Delivery Transl Res*, 2020, **10**(1): 70-82.

[12] 赵志浩 , 刘　磊 , 张名位 , 等. 预酶解 - 挤压膨化对全谷物糙米粉品质特性的影响 [J]. 食品科学 , 2019, **40**(1): 108-116.

[13] 戴晓慧 , 张名位 , 马永轩 , 等. 蒸汽酶解调质 - 挤压膨化工艺改善速食米粉冲调分散性和预消化性 [J]. 现代食品科技 , 2020, **36**(10): 200-209.

[14] CHAU T T, BRUCKARD W J, KOH P T L, *et al*. A review of factors that affect contact angle and implications for flotation practice [J]. *Adv Colloid Interface Sci*, 2009, **150**(2): 106-115.

[15] HAN J, LI L, SU M, *et al*. Deaggregation and crystallization inhibition by small amount of polymer addition for a co-amorphous curcumin-magnolol system [J]. *Pharmaceutics*, 2021, **13**(10): 1725.

[16] CHEN J, ORMES J D, HIGGINS J D, *et al*. Impact of surfactants on the crystallization of aqueous suspensions of celecoxib amorphous solid dispersion spray dried particles [J]. *Mole Pharm*, 2015, **12**(2): 533-541.

[17] 邢肇碧 , 过治军 , 张雨微 , 等. SDS 对 SB3-12 胶束表面电荷密度的调控作用及对药物增溶的影响 [J]. 物理化学学报 , 2019, **36**(6): 56-63.

[18] 孔维恺忻 , 鄢尤奇 , 蔡文康 , 等. 十二烷基硫酸钠和吐温 20 复配体系对姜黄素的增溶和保护作用 [J]. 北京大学学报 (医学版), 2021, **53**(1): 227-231.

[19] 施　秦 , 蔡　挺. 无定形态药物结晶行为的研究进展 [J]. 中国药科大学学报 , 2017, **48**(6): 654-662.

[20] FRANK D S, ZHU Q, MATZGER A J. Inhibiting or accelerating crystallization of pharmaceuticals by manipulating polymer solubility [J]. *Mole Pharm*, 2019, **16**(8): 3720-3725.

[21] HAN Y R, LEE P I. Effect of extent of supersaturation on the evolution of kinetic solubility profiles [J]. *Mole Pharm*, 2017, **14**(1): 206-220.