

• 药剂与工艺 •

白藜芦醇苷固体分散体的制备及体内外评价

成伟业¹, 陈 怡¹, 张彩云^{1*}, 马 梦¹, 王浩智¹, 徐珊珊², 袁慧玲¹

1. 安徽中医药大学 安徽省中药研究与开发重点实验室, 安徽 合肥 230031

2. 南京大学生命科学学院, 江苏 南京 210046

摘要: 目的 制备白藜芦醇苷(PD)固体分散体(SD), 以期提高 PD 的生物利用度。方法 以溶出度为指标, 采用溶剂蒸发法制备 PD-SD, 利用傅里叶变换红外光谱(FT-IR)、差示扫描量热分析(DSC)、粉末 X 衍射(XRD)和扫描电子显微镜(SEM)对 PD-SD 进行表征。采用 HPLC 法测定大鼠 ig 给药后的血药浓度。结果 PD-SD 的体外溶出度较 PD 明显提高, FT-IR 显示药物与载体间没有形成新的化学键, DSC 和 XRD 结果显示 PD 在载体中以无定型的形式存在, SEM 结果表明制备成的 PD-SD 外观形态为不规则球形。ig 给药后, PD-SD 和 PD 的药时曲线下面积(AUC_{0-∞})分别为 328.79、139.70 μg·min/mL。结论 溶剂蒸发法制备 PD-SD 工艺简单可行, PD-SD 能显著提高 PD 的生物利用度。

关键词: 白藜芦醇苷; 固体分散体; 体外溶出; 药动学; 生物利用度; 溶出度; 溶剂蒸发法; HPLC; 傅里叶变换红外光谱; 差示扫描量热分析; 粉末 X 衍射

中图分类号: R283.6

文献标志码: A

文章编号: 0253-2670(2017)03-0468-06

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2017.03.009

Preparation and *in vitro/in vivo* evaluation of polydatin solid dispersionCHENG Wei-ye¹, CHEN Yi¹, ZHANG Cai-yun¹, MA Meng¹, WANG Hao-zhi¹, XU Shan-shan², YUAN Hui-ling¹

1. Anhui Province Key Laboratory of Research and Development of Traditional Chinese Medicine, Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230031, China

2. School of Life Sciences, Nanjing University, Nanjing 210046, China

Abstract: Objective Polydatin solid dispersion (PD-SD) was prepared for improving bioavailability. **Methods** In this study, PD-SD was prepared by solvent evaporation method with dissolution as index for improving bioavailability. The physicochemical properties of PD-SD were evaluated by Fourier transform infrared spectroscopy (FT-IR), differential scanning calorimetry (DSC), X-ray power diffraction (XRD), and scanning electron microscope (SEM). HPLC was employed to determine the plasma concentration of PD-SD with PD crude drug as reference group in rats after oral administration. **Results** FT-IR revealed that there was no new chemical bond between drug and carrier. DSC and XRD results indicated that PD in PD-SD was amorphous. SEM results showed that the morphology of PD-SD was close to irregular globular. The AUCs of PD-SD and PD were 328.79 and 139.70 μg·min/mL after oral administration, respectively. **Conclusion** PD-SD is prepared by simple technology. PD-SD significantly improved the *in vitro* dissolution and oral bioavailability of PD in rats.

Key words: polydatin; solid dispersion; *in vitro* dissolution; pharmacokinetics; bioavailability; dissolution; solvent evaporation; HPLC; Fourier transform infrared spectroscopy; differential scanning calorimetry; X-ray power diffraction

白藜芦醇苷(polydatin, PD)是虎杖的主要成分, 在植物中分布广泛。研究表明, PD 对心肌细 胞和血管平滑肌细胞等具有保护作用^[1], 可抗血小板聚集、改善微循环^[2], 同时具有抗菌^[3]、抗病毒、

收稿日期: 2016-09-05

基金项目: 国家自然科学基金项目(51303006); 安徽省自然科学基金项目(1408085MH196, KJ2012ZD09); 安徽中医药大学教学研究项目(2014xjjy025, 2013xjzc014)

作者简介: 成伟业, 硕士, 研究方向为中药药动学。Tel: 18256939930 E-mail: gyzcw@163.com

*通信作者 张彩云(1975—), 博士, 教授, 研究方向为药物新剂型、药动学研究。Tel: 13856022992 E-mail: cyzhang6@163.com

抗氧化^[4]、调血脂^[5-6]及抗肿瘤^[7]等作用。然而, PD 在水中溶解度小, 对光、温度不稳定, 半衰期短^[8], 生物体内消除迅速^[9]等特性限制了其在临床上的应用。因此开发 PD 的相关剂型, 改善 PD 的理化性质对开拓 PD 的临床应用具有重要的意义。目前, PD 的相关剂型有脂质体、包合物等^[10-11]。

固体分散体(SD)是利用一定的技术使药物以固体溶液、微晶或无定型状态高度分散在载体中所形成的分散体系^[12]。药物粒子因粒径降低使其表面吉布斯能显著增大, 从而提高难溶性药物的溶解度、溶出度和生物利用度^[13-14]。SD 可以是最终产品, 也可作为剂型中间体^[15-16], 这对于 PD 的产品化和后开发具有重要意义。本研究采用溶剂蒸发法制备 PD-SD, 对其理化性质进行表征, 并进行生物利用度评价。

1 仪器与材料

AB135-S 型十万分之一分析天平, 德国梅特勒公司; KQ-300B 型超声波清洗机, 昆山超声仪器有限公司; DZF-6050 型真空干燥箱, 上海博讯实业有限公司; UV-3150 紫外分光光度计, 日本岛津公司; Avater370 傅里叶红外光谱仪, X 射线衍射仪, 荷兰菲利普公司; DSC204 热分析仪, 德国 Netzsch 公司; JSM-T20 型扫描电镜, 日本电子公司; 岛津 LC-15C 高效液相色谱仪, 日本岛津公司; LC-4016 低速离心机, 安徽中科中佳科学仪器有限公司; XW-80A 微型旋涡混合仪, 上海沪西分析仪器厂有限公司。

PD 对照品, 质量分数 $\geq 98\%$, 批号 W3890, 成都西亚化工股份有限公司; PVPK30、P188, 国药集团化学试剂有限公司; PEG 6000, 天津市光复精细化工研究所; 透析袋, 美国 biosharp 公司; 色谱甲醇, 天津市大茂化学试剂厂; 无水乙醇, 上海苏懿化学试剂有限公司; 其余试剂均为分析纯。

SD 大鼠, 许可证号: 2011(皖)-002, 雌雄各半, 体质量(200 ± 20) g, 由安徽省实验动物中心提供。

2 方法

2.1 溶出度的测定

2.1.1 标准曲线的绘制 精密称取 PD 对照品 5.00 mg, 置于 50 mL 量瓶中, 加入甲醇适量使其溶解, 所得溶液作为储备液。精密吸取适量储备液, 加水稀释, 配制质量浓度为 15、12、9、6、4、2 $\mu\text{g/mL}$ 的系列对照品溶液, 以水为空白对照, 在 322 nm 处测定吸光度(A)值。以 A 值对 PD 质量浓度(C)

作线性回归, 得线性方程: $A = 0.0695C - 0.0102$, $r = 0.9995$, 线性范围为 2~15 $\mu\text{g/mL}$ 。

2.1.2 溶出度实验 精密称定相当于 PD 4 mg 的样品, 置于透析袋中(截留相对分子质量为 8 000~14 000), 按《中国药典》2015 年版二部第三法小杯法, 以 100 mL 水为溶出介质, 温度为(37.0 ± 0.5) $^{\circ}\text{C}$, 转速设定为 100 r/min。分别于 15、30 min 及 1、1.5、2.5、3.5、5、7、9、12、24 h 取样 1 mL, 同时补加等体积介质。样品稀释 3 倍, 以水作为空白对照, 在 322 nm 波长处测 A 值, 根据“2.1.1”项下标准曲线方程计算累积溶出率。

2.2 PD-SD 的制备

采用溶剂蒸发法制备 PD-SD。精密称取定量的 PD 原料药和载体, 加定量无水乙醇充分溶解。然后旋转蒸发除去溶剂, 真空干燥 24 h, 最后将所得产物研细, 即得 PD-SD。

2.3 PD-SD 处方比例的筛选与优化

2.3.1 载体材料的筛选 按药物与载体为 1:2 的比例分别称取 PD、PVPK30^[17-18]、P188^[19-20]以及 PEG 6000^[12,21], 按“2.2”项下方法制备 PD-SD, 采用体外溶出方法筛选最优载体材料。当药物-载体比例相同时, 不同的载体对药物的溶出行为有一定的影响^[22-23]。如图 1 所示, 当载体为 PVPK30 时, 药物溶出速率较载体为 P188 和 PEG 6000 时快, 24 h 的累积溶出率为 94.2%, 相对于 P188 (68.1%) 和 PEG 6000 (77.8%), 溶出度的提高也更明显, 因此, 在这 3 种载体中, PVPK30 为最优载体。

2.3.2 药物-载体比例的筛选 按药物与载体比例为 1:1、1:2、1:3、1:4 分别称取 PD 和最优载体(PVPK30)^[17], 按“2.2”项下方法制备 PD-SD, 采用体外溶出方法筛选药物与载体的最适比例。当

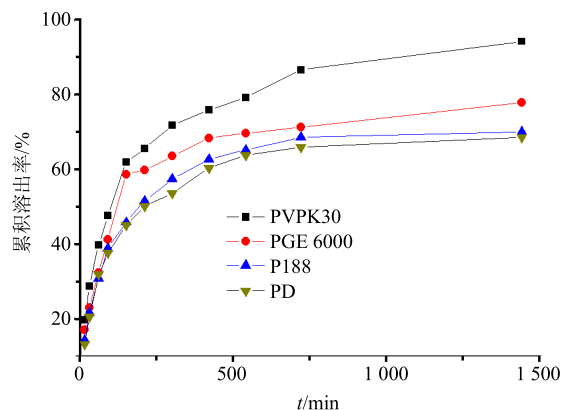


图 1 不同载体的 PD-SD 溶出曲线

Fig. 1 Dissolution curves of PD-SD with different carriers

载体相同, 药物-载体比例不同时, 溶出结果显示, 随着载体比例的增加, 体外溶出速率及累积溶出率均呈现增加的趋势。如图 2 所示, 当药物-载体比例低于 1:3 时, 可能载体没有完全包裹药物, 药物的溶出速率虽有一定的增加, 但并没有完全释放。当比例增加至 1:3 时, 药物释放速率迅速增加, 且累积溶出率达到 96.2%。继续增加载体的量至 1:4 时, 溶出速率几乎没有继续增加, 进一步增加载体用量将会阻碍药物释放^[24]。同时考虑制剂的安全性, 最佳处方的药物-载体比例选择为 1:3。

2.4 PD-SD 理化性质的表征

2.4.1 傅里叶变换红外光谱 (FT-IR) 分析 采用 KBr 压片, 在波数为 $4\ 000\sim 500\text{ cm}^{-1}$ 分别对 PD、最优载体 (PVPK30)、PD-SD 以及 PD 与 PVPK30 物理混合物进行 FT-IR 分析, 考察药物与载体间是否有相互作用。由 FT-IR 图谱 (图 3) 可看出, PD-SD

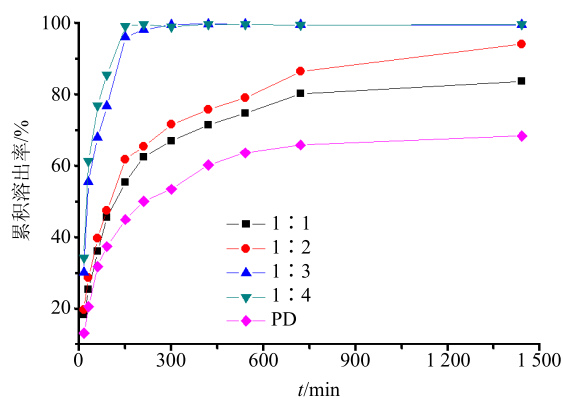


图 2 不同药物-载体比例的 PD-SD 的溶出曲线

Fig. 2 Dissolution curves of PD-SD with different drug-carriers ratios

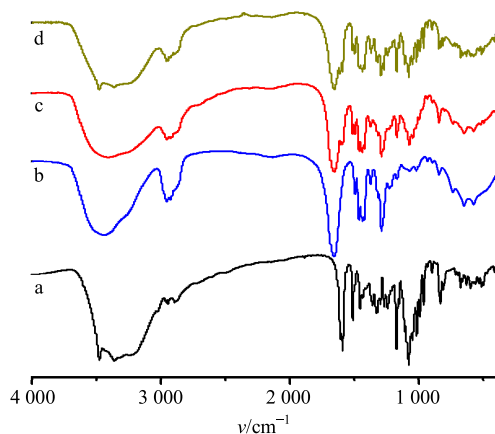


图 3 PD (a)、PVPK30 (b)、PD-SD (c) 以及 PD 与 PVPK30 物理混合物 (d) 的 FT-IR 图

Fig. 3 FT-IR curves of PD (a), PVPK30 (b), PD-SD (c), and physical mixture of PD and PVPK30 (d)

的 FT-IR 吸收峰几乎为 PD 与载体 PVPK30 的物理叠加。PD-SD 中 PD 相对于 PD 原料药特征峰没有明显的变化, 说明 PD-SD 在制备的过程中没有明显的化学键改变。

2.4.2 差示扫描量热 (DSC) 分析 分别对 PD、最优载体 (PVPK30)、PD-SD 以及 PD 与 PVPK30 物理混合物进行 DSC 分析。将约 10 mg 的待测样品置于 DSC 坩埚中, 以空白坩埚为对照, 气体为 N_2 , 升温速度 $10\text{ }^\circ\text{C}/\text{min}$, 扫描范围 $0\sim 250\text{ }^\circ\text{C}$ 。由图 4 可知, 原料药 PD 在 $223.45\text{ }^\circ\text{C}$ 有尖锐熔融峰存在, 说明 PD 主要为晶体结构。在 PD 与 PVPK30 的物理混合物中, 该熔融峰虽然有所减小, 但仍然存在, 说明简单的物理混合虽然能使药物的结晶度减小, 但药物仍以原来的晶形存在。而 PD-SD 中的药物 PD 熔融峰完全消失, 说明 PD 在载体中的晶形发生了改变, 可能以分子或无定形的形式存在于载体中。

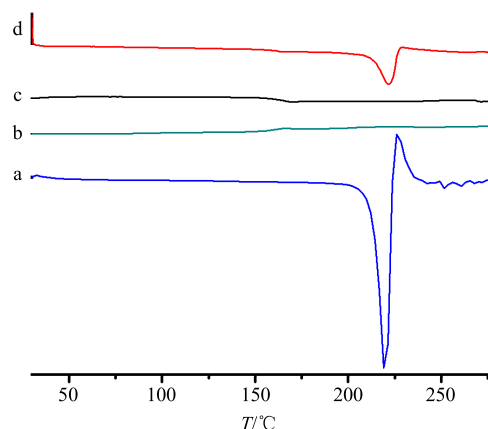


图 4 PD (a)、PVPK30 (b)、PD-SD (c) 以及 PD 与 PVPK30 物理混合物 (d) 的 DSC 图

Fig. 4 DSC curves of PD (a), PVPK30 (b), PD-SD (c), and physical mixture of PD and PVPK30 (d)

2.4.3 粉末 X 射线衍射 (XRD) 分析 分别对 PD、最优载体 (PVPK30)、PD-SD 以及 PD 与 PVPK30 物理混合物进行粉末 XRD 分析。XRD 分析条件为 $\text{Cu-K}\alpha$ 辐射; 电流: 20 mA; 电压: 40 kV; 扫描范围: $10^\circ\sim 80^\circ(2\theta)$; 步长: $0.05\text{ }^\circ\text{C}$; 扫描速率: $5^\circ/\text{min}$ 。

图 5 中 (b) 为载体 PVPK30 的衍射峰, 峰宽而平缓, 说明载体结晶程度较弱, 主要呈无定形形式存在; (a) 为 PD 原料药粉末的衍射峰, 图中出现了尖锐的晶体衍射峰, 表明 PD 结构为晶形结构; 而 PD-SD 的衍射峰 (c) 中, PD 的特征结晶峰完全消失, 表明 PD 在载体中的晶形结构已发生变化, 药物以无定形或分子存在于 PD-SD 中。这些结果证

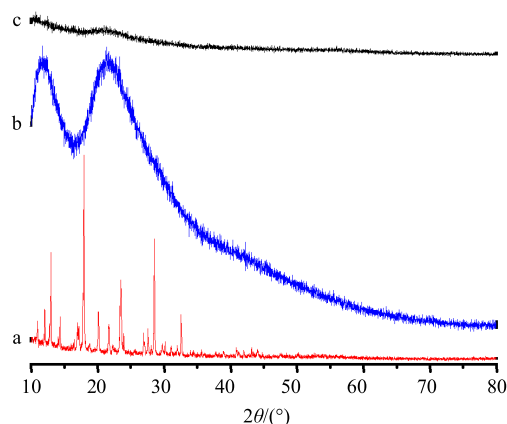


图 5 PD (a)、PVPK30 (b) 以及 PD-SD (c) 的 XRD 图
Fig. 5 XRD patterns of PD (a), PVPK30 (b), and PD-SD (c)

实了 PD 在形成 PD-SD 后, 结构发生了变化, 由晶形转变成无定形。这也解释了 PD-SD 提高体外溶出和生物利用度的原因。

2.4.4 扫描电子显微镜 (SEM) 观察 将 PD 和 PD-SD 涂于干净的铜片上, 喷金后观测 PD-SD 的表面形态。

由图 6-a 可知, PD 原料药是以棒状晶体结构存在, 而在图 6-b 中 PD-SD, PD 在载体中分散均匀, 并且粒径较原料药明显变小。PD 以无定形的非规则形态存在, 该结果进一步证实了 PD 以分子态或无定形的形态存在于 PD-SD 体系中, 且比表面积小, 从而实现溶出速率的变化。

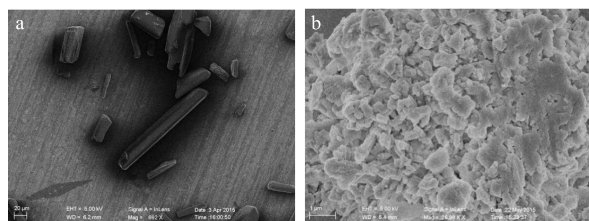


图 6 PD (a) 和 PD-SD (b) 的扫描电镜图
Fig. 6 SEM of PD (a) and PD-SD (b)

2.5 药动学研究

2.5.1 给药方法及血样采集 将 12 只 SD 大鼠 (体重 180~220 g) 随机分为 2 组, 每组 6 只。给药量以 PD 计为 300 mg/kg, 分别记录为 A 组、B 组, 大鼠禁食不禁水 12 h。A 组大鼠 ig 给予 PD 原料药溶液, B 组大鼠 ig 给予 PD-SD 溶液。A 组、B 组分别于给药后 5、15、30、60、90、120、180、240、360、480、600 min 等时间点时眼底静脉丛取血 300 μ L, 加入肝素化离心管中, 3 000 r/min 离心 15 min, 取上层血浆, -20 $^{\circ}$ C 条件下避光保存备用。

2.5.2 血浆样品的预处理 将血浆样品置于涂有肝素的 EP 管中, 3 000 r/min 离心 15 min, 取 100 μ L 血浆, 加入 200 μ L 乙腈, 涡旋振荡 2 min, 3 600 r/min 离心 15 min, 吸取上清液过 0.22 μ m 有机滤膜后, 经 HPLC 测定。

2.5.3 样品测定色谱条件 COSMOSIL 5C₁₈-MS-II 色谱柱 (250 mm $\times$ 4.6 mm, 5 μ m); 流动相为乙腈-水 (20:80); 体积流量 1 mL/min; 柱温 30 $^{\circ}$ C; 检测波长 322 nm; 进样量 20 μ L。

2.5.4 方法专属性实验 在上述色谱条件下, 取空白血浆及血浆样品溶液, 按照“2.5.2”项下方法进行操作, 进样, 记录色谱图。考察血浆对 PD 测定的影响, 结果如图 7。从图中可以看出, 该方法分离效果好, 专属性强, 血浆中杂质或内源性物质均不干扰测定。

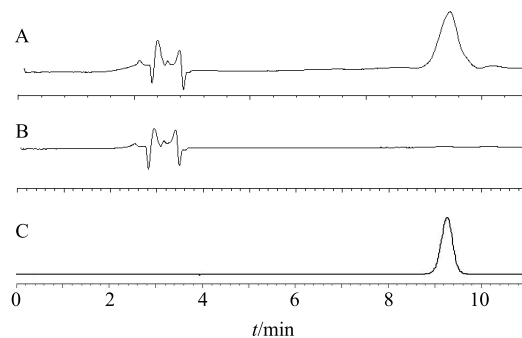


图 7 血浆样品溶液 (A)、空白血浆 (B) 和白藜芦醇苷+空白血浆 (C) HPLC

Fig. 7 HPLC of plasma sample (A), blank plasma (B), and polydatin + blank plasma (C)

2.5.5 标准曲线的制备 精密称取 10 mg PD 对照品至 100 mL 棕色量瓶中, 用 10 mL 甲醇溶解, 再用甲醇定容至 100 mL, 摇匀, 即得质量浓度 100 μ g/mL 的对照品储备液。精密吸取适量对照品储备液, 用甲醇稀释得质量浓度为 20、10、5、2.5、1.25、0.625、0.312 5 μ g/mL 的系列对照品溶液。

分别精密吸取系列对照品溶液 20 μ L, 加 80 μ L 空白血浆, 混合后按“2.5.2”项下血浆样品的预处理方法处理。分别取 20 μ L 进样, 以待测物质量浓度 (C) 为横坐标, 待测物峰面积 (A) 为纵坐标, 用加权最小二乘法进行回归计算, 求得的直线回归方程为 $Y=27\,179\,X+2\,330.1$, r 值为 0.999 5, 线性范围 0.312 5~20 μ g/mL。

2.5.6 精密度试验 分别制备高、中、低 3 种质量浓度 (20、2.5、0.312 5 μ g/mL) PD 血浆样品, 按

“2.5.2”项下方法处理后,进样分析,同 1 日内批内平行测定 5 次,计算日内精密性;连续测定 3 d,计算日间精密性。结果高、中、低 3 个质量浓度血浆样品的日内精密性分别为 6.58%、6.26%和 3.37%,日间精密性分别为 3.33%、1.05%和 0.91%。

2.5.7 方法回收率试验 分别制备高、中、低 3 种质量浓度 (20、2.5、0.312 5 $\mu\text{g/mL}$) PD 血浆样品,按照“2.5.2”项下方法操作,以测得的药物质量浓度与真实质量浓度之比表示方法回收率。计算高、中、低 3 个质量浓度血浆样品的方法回收率。结果高、中、低 3 个质量浓度血浆样品的平均回收率分别为 96.71%、95.84%和 96.04%,均符合要求。

2.5.8 稳定性试验 将血浆样品反复冻融 3 次;室温放置 24 h; $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 冷冻放置 15 d。结果表明药物在放置和测定过程中均稳定,满足分析要求。

2.5.9 药动学参数 PD 和 PD-SD 经大鼠 ig 给药后血药浓度-时间曲线见图 8,实验数据经 3p97 软件计算得到的主要药动学参数见表 1。由图 8 和表 1

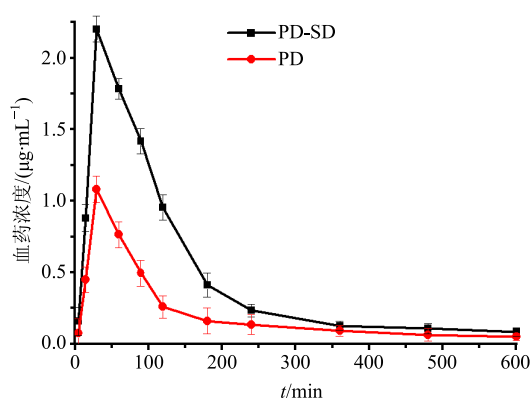


图 8 PD 及 PD-SD 口服后药时曲线 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

Fig. 8 Concentration-time curves of PD and PD-SD after oral administration ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

表 1 大鼠 ig 给药 PD 和 PD-SD 后的主要药动学参数 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

Table 1 Pharmacokinetic parameters of PD and PD-SD after oral administration ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

药动学参数	单位	PD	PD-SD
$t_{1/2}$	min	239.46 ± 34.31	408.94 ± 78.62
$t_{\max}$	min	30.00 ± 2.78	30.00 ± 4.37
$C_{\max}$	$\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$	1.08 ± 0.13	2.20 ± 0.24
$\text{AUC}_{0 \sim t}$	$\mu\text{g} \cdot \text{min} \cdot \text{mL}^{-1}$	122.83 ± 17.91	279.41 ± 39.35
$\text{AUC}_{0 \sim \infty}$	$\mu\text{g} \cdot \text{min} \cdot \text{mL}^{-1}$	139.70 ± 21.49	328.79 ± 48.52
$\text{MRT}_{0 \sim \infty}$		248.96 ± 51.87	294.24 ± 51.89
CL/F		5.91 ± 1.21	2.51 ± 0.44

可知,大鼠 ig 给药后,PD-SD 血药浓度在 30 min 时达到峰值 2.20 $\mu\text{g/mL}$,与原料药 PD (1.08 $\mu\text{g/mL}$) 相比血药浓度提高了 2.04 倍。PD 和 PD-SD 的 $\text{AUC}_{0 \sim \infty}$ 分别为 (139.70 ± 21.49)、(328.79 ± 48.52) $\mu\text{g} \cdot \text{min/mL}$ 。PD-SD 的相对生物利用度是 PD 的 2.35 倍。

3 讨论

PD 具有抗肿瘤、抗氧化、抗病毒等多种生物活性和广泛的药理作用^[4-7],人们对它的研究越来越多^[10-11,25],然而水溶性较差和生物利用度较低等缺陷限制了其在临床上的应用。为了提高 PD 的生物利用度,本实验采用溶剂蒸发法^[26-27]制备 PD-SD。在载体材料的筛选的阶段,当载体选择 PVPK30 时,药物溶出速率快于 P188 和 PEG 6000,故采用 PVPK30 为载体材料。确定载体材料后,药物-载体比为 1:3 时,体外溶出度达到最大值。

本实验采用 FT-IR、DSC、XRD、SEM 对 PD-SD 的结构变化和形态进行表征,发现相比于原料药,PD 形成 PD-SD 后结晶度显著降低,主要以无定形态存在,主要由于载体的抑晶作用。同时由于药物分散在载体中,增加了药物的粒径,这些也解释了 PD-SD 累积溶出率增大的原因^[22]。越来越多的报道关于 SD 可以提高难溶性药物的口服生物利用度^[28-29]。药物的溶解性极大程度影响了口服药物在胃肠道吸收。PD 具有较低的溶解性,对于难溶性药物而言,溶出是吸收的限速过程^[30]。

PD-SD 经 ig 给药后其生物利用度为 (328.79 ± 48.52) $\mu\text{g} \cdot \text{min/mL}$,而 PD 原料药生物利用度仅为 (139.70 ± 21.49) $\mu\text{g} \cdot \text{min/mL}$,PD-SD 明显提高了 PD 的生物利用度。主要因为 PD-SD 增加了药物的溶出,进而增大了药物在大鼠体内的吸收。可见 SD 技术可用于改善 PD 口服给药的体内生物利用度。本次研究成功制备了 PD-SD,方法简单可行,以期能够为后期临床研究提供指导。

参考文献

- [1] Miao Q, Wang S W, Miao S, *et al.* Cardioprotective effect of polydatin against ischemia/reperfusion injury: Roles of protein kinase C and mito KATP activation [J]. *Phytomedicine*, 2011, 19(1): 8-12.
- [2] He H, Zhao Y, Chen X J, *et al.* Quantitative determination of trans-polydatin, a natural strong anti-oxidative compound, in rat plasma and cellular environment of a human colon adenocarcinoma cell line for

- pharmacokinetic studies [J]. *J Chromatogr B*, 2007, 855(2): 145-151.
- [3] 刘顺, 李赫宇, 赵玲. 白藜芦醇降尿酸、抗炎作用研究进展 [J]. *药物评价研究*, 2016, 39(2): 304-307.
- [4] Ince S, Acaroz D A, Neuwirth O, *et al.* Protective effect of polydatin, a natural precursor of resveratrol, against cisplatin-induced toxicity in rats [J]. *Food Chem Toxicol*, 2014, 72: 147-153.
- [5] Xing W W, Wu J Z, Jia M, *et al.* Effects of polydatin from *Polygonum cuspidatum* on lipid profile in hyperlipidemic rabbits [J]. *Biomed Pharmacother*, 2009, 63(7): 457-462.
- [6] Du Q H, Peng C, Zhang H. Polydatin: A review of pharmacology and pharmacokinetics [J]. *Pharm Biol*, 2013, 51(11): 1347-1354.
- [7] Zhang Y S, Zhuang Z X, Meng Q H. Polydatin inhibits growth of lung cancer cells by inducing apoptosis and causing cell cycle arrest [J]. *Oncol Lett*, 2014, 7(1): 295-301.
- [8] Ding X, Hou X, Gao S, *et al.* Pharmacokinetics and bioavailability study of polydatin in rat plasma by using a LC-MS/MS method [J]. *Pak J Pharm Sci*, 2014, 27(6): 1931-1937.
- [9] Lv C Y, Zhang L T, Wang Q, *et al.* Determination of piceid in rat plasma and tissues by high-performance liquid chromatographic method with UV detection [J]. *Biomed Chromatogr*, 2006, 20(11): 1260-1266.
- [10] 熊利容. 白藜芦醇苷脂质体的制备及其药代动力学的研究 [D]. 武汉: 湖北中医学院, 2007.
- [11] 夏威. 白藜芦醇苷分子包合物的制备及其性能研究 [D]. 保定: 河北农业大学, 2012.
- [12] 饶小勇, 尹珊, 何明珍, 等. 白头翁皂苷 D 固体分散体制备及体内外评价 [J]. *中草药*, 2015, 46(21): 3179-3184.
- [13] Milne M, Liebenberg W, Aucamp M. The stabilization of amorphous zopiclone in an amorphous solid dispersion [J]. *AAPS Pharm Sci Tech*, 2015, 16(5): 1190-1202.
- [14] Keratichevanun S, Yoshihashi Y, Sutanthavibul N, *et al.* An investigation of nifedipine miscibility in solid dispersions using raman spectroscopy [J]. *Pharm Res*, 2015, 32(7): 2458-2473.
- [15] 赵俊霞, 孙彩霞, 苏建春, 等. 星点设计-效应面法优化广金钱草总黄酮固体分散体微孔渗透泵控释片处方 [J]. *中草药*, 2014, 45(21): 3081-3086.
- [16] Shah A V, Serajuddin A T M. Conversion of solid dispersion prepared by acid-base interaction into free-flowing and tabletable powder by using Neusilin® US2 [J]. *Int J Pharm*, 2015, 484(1/2): 172-180.
- [17] 孙彩霞, 尹蓉莉, 赵俊霞, 等. 水蜈蚣总黄酮固体分散体的制备及其性质研究 [J]. *中草药*, 2014, 45(14): 2018-2021.
- [18] 焦艳, 任红暖, 袁堂娟, 等. 白藜芦醇固体分散体的制备及其性质研究 [J]. *中药材*, 2014, 37(3): 517-520.
- [19] 乔井会, 郭建鹏, 马艳, 等. 阿托伐他汀钙泊洛沙姆 188 固体分散体的制备及表征 [J]. *中国药房*, 2015, 26(1): 103-106.
- [20] 任红暖, 王晓丽, 陈肖如, 等. 白藜芦醇-泊洛沙姆 188 固体分散体的制备及其性能研究 [J]. *中国药房*, 2015, 26(25): 3554-3557.
- [21] 徐文杰, 朱颖, 孙冬梅. 布渣叶总黄酮固体分散体的制备及体外溶出度测定 [J]. *中国医院药学杂志*, 2015, 35(2): 119-125.
- [22] 董雅芬, 胡滨, 杨秋娅, 等. 固体分散体在提高难溶性药物口服生物利用度中的应用 [J]. *药学与临床研究*, 2015, 23(1): 51-54.
- [23] 刘娱姗, 高署, 柯学, 等. 难溶性药物固体分散体研究新进展 [J]. *药学进展*, 2013, 37(4): 166-173.
- [24] 韩刚, 阎林奇, 索炜, 等. 大黄素固体分散体的制备及其溶出度测定 [J]. *中草药*, 2011, 42(3): 487-490.
- [25] Asare-Addo K, Šupuk E, Al-Hamidi H, *et al.* Triboelectrification and dissolution property enhancements of solid dispersions [J]. *Int J Pharm*, 2015, 485(1/2): 306-316.
- [26] 胡绍英, 张振海, 蒋艳荣, 等. 雷公藤红素胶体二氧化硅缓释固体分散体研究 [J]. *中草药*, 2013, 44(6): 692-695.
- [27] 姚静. 吡啶美辛无定型态固体分散体的制备及评价 [D]. 开封: 河南大学, 2014.
- [28] Shamsuddin, Fazil M, Ansari S H, *et al.* Atorvastatin solid dispersion for bioavailability enhancement [J]. *J Adv Pharm Technol Res*, 2016, 7(1): 22-26.
- [29] Boghra R J, Kothawade P C, Belgamwar V S, *et al.* Solubility, dissolution rate and bioavailability enhancement of irbesartan by solid dispersion technique [J]. *Chem Pharm Bull*, 2011, 59(4): 438-441.
- [30] 李光华. 口服药物吸收的研究进展 [J]. *天津药学*, 2014, 26(2): 69-71.