

• 药剂与工艺 •

基于热熔挤出技术的虎杖提取物速释固体分散体制备研究

徐 艳^{1,2}, 张心怡^{1,2}, 狄留庆^{1,2}, 樊文玲^{1,2,3*}

1. 南京中医药大学药学院, 江苏 南京 210023

2. 江苏省中药高效给药系统工程技术研究中心, 江苏 南京 210023

3. 江苏省中药资源产业化过程协同创新中心, 江苏 南京 210023

摘要: **目的** 采用热熔挤出技术制备虎杖提取物(PCE)速释固体分散体(SD), 以提高其有效成分的体外溶出度, 并探索热熔挤出技术在中药提取物SD的制备适用性。 **方法** 以丙烯酸树脂 Eudragit EPO 为载体, 热熔挤出技术制备 PCE-SD, 以 PCE 中有效成分白藜芦醇和大黄素的体外溶出为评价指标, 采用单因素试验对其制备工艺进行优化, 并采用差示扫描量热法(DSC)、X射线衍射法(XRD)、傅里叶变换红外光谱法(FTIR)和扫描电子显微镜(SEM)法对最佳SD进行表征。 **结果** 最佳制备工艺: 螺杆转速为 120 r/min, 机筒温度为 160 °C, 冷却方法为液氮冷却。在优化条件下制备的 PCE-SD, 白藜芦醇和大黄素的溶出度均有显著提高, PCE 以无定形态分散在载体中。 **结论** 热熔挤出技术可制备 PCE 速释 SD, 提高其有效成分白藜芦醇和大黄素的溶出度, 为采用热熔挤出技术制备中药复方 SD 的研究提供了一定的数据支持和实验参考。 **关键词:** 虎杖提取物; 速释; 固体分散体; 热熔挤出技术; 溶出度; 丙烯酸树脂; 白藜芦醇; 大黄素; 单因素试验

中图分类号: R283.6 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2017)23-4865-07

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2017.23.008

Preparation of solid dispersion of *Polygonum cuspidatum* extract by hot melt extrusionXU Yan^{1,2}, ZHANG Xin-yi^{1,2}, Di Liu-qing^{1,2}, FAN Wen-ling^{1,2,3}

1. Pharmacy School, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China

2. Jiangsu Engineering Research Center for Efficient Delivery System of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210023, China

3. Nanjing University of Chinese Medicine Collaborative Innovation Center of Chinese Medicinal Resources Industrialization of Jiangsu Province, Nanjing 210023, China

Abstract: Objective To prepare solid dispersions (SD) of *Polygonum cuspidatum* extract (PCE) with the intention of improving the dissolution rate of its active ingredients *in vitro* and exploring the applicability of hot melt extrusion in SD of traditional Chinese medicine extract. **Methods** The SD of PCE were prepared via hot melt extrusion based on Eudragit EPO. The cumulative dissolution of resveratrol and emodin in the extract of PCE was used as an evaluation index, and the single factor experiment was optimized. Then physicochemical properties of the SD prepared by optimized process were investigated by differential scanning calorimetry (DSC), powder X-ray diffraction (XRD), Fourier transform infrared spectroscopy (FTIR), and scanning electron microscope (SEM). **Results** The optimized process was 120 r/min for screw speed, 160 °C for barrel temperature and liquid nitrogen cooling. Under the optimized conditions, the dissolution rate of resveratrol and emodin in the extract was significantly improved, and the drug was present in the amorphous state in the carrier. **Conclusion** Hot melt extrusion can prepare SD of PCE to improve the dissolution rate of resveratrol and emodin, which provided experimental reference and data support for the study of

收稿日期: 2017-07-12

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(30801552, 81274095); 江苏省中药资源产业化过程协同创新中心第三批立项资助重点项目(012092002006-10); 第55批博士后课题(021062001001)

作者简介: 徐 艳(1993—), 女, 江苏盐城人, 在读硕士, 从事中药新剂型与新技术研究。Tel: 15150512254 E-mail: xuzhou56784@qq.com

*通信作者 樊文玲(1976—), 女, 山东聊城人, 硕士生导师, 副研究员, 从事中药新剂型与新技术研究。

Tel: (025)83511317 E-mail: fanwL.happy@163.com

preparation of SD of traditional Chinese medicine by hot melt extrusion.

Key words: *Polygonum cuspidatum* extract; quick release; solid dispersion; hot melt extrusion; dissolution rate; acrylic resin; resveratrol; emodin; single factor experiment

虎杖 *Polygonum cuspidatum* Sieb. et Zucc. 具有广泛的药理活性, 如保护心血管系统、肝保护、抗氧化、抗病毒、抗肿瘤等, 其抗癌效果显著, 对多种癌细胞有抑制作用, 具有较好的抗癌应用前景^[1-3]。白藜芦醇 (resveratrol, RES)^[4] 和大黄素 (emodin, EMO)^[5] 是虎杖中主要的抗癌有效成分, 其中 RES 的抗癌效果更显著^[2,4,6], 但两者的水溶性差, 生物利用度低, 影响疗效。

固体分散体 (solid dispersion, SD) 是提高药物溶解度的有效手段之一, 将药物制备成 SD 后, 减小粒径, 改善润湿性, 增大孔隙率, 减少结块, 改善药物的物理状态, 甚至可使药物达到分子水平分散状态, 从而提高药物的生物利用度^[7-10]。热熔挤出技术是近年来兴起的 SD 制备方法, 相比其他制备方法, 热熔挤出法具有以下优点: 无需有机溶剂, 无污染; 工艺简单, 可连续化操作; 生产效率高, 可实现工业化生产^[11-12]。目前固体分散技术应用于虎杖提取物 (*Polygonum cuspidatum* extract, PCE) 尚未见报道。本研究以聚丙烯酸树脂 Eudragit EPO (EPO) 为载体, 采用热熔挤出技术制备 PCE-SD, 以 PCE 中白藜芦醇和大黄素的溶出为指标, 采用单因素试验优化制备工艺, 并对最佳 SD 进行表征, 以期提高白藜芦醇和大黄素的溶出, 为制备中药复方 SD 的可行性研究提供一定的实验参考。

1 仪器与材料

Process 11 双螺杆热熔挤出机, 美国 Thermo Scientific 公司; 立式行星磨, 长沙天创粉末技术有限公司; Waters e2695 高效液相色谱仪, 美国 Waters 公司; ZRS-8GD 智能溶出试验仪, 天津天大天发公司; XP-6 1/100 万电子天平, 瑞士梅特勒-托利多公司; Pyris 1 DSC 热重分析仪, 美国 PerKinElmer 公司; 200 F3 差示扫描量热仪, 德国 NETZSCH 公司; D/Max-2500PC X 射线粉末衍射仪, 日本理学公司; NEXUS870 傅里叶变换红外光谱仪, 美国 NICOLET 公司; S-3400N II 电子扫描显微镜, 日本 Hitachi 公司。

PCE, 其中含白藜芦醇 50%、大黄素 1.3%, 批号 ZL20161218, 南京泽朗生物科技有限公司; 对照品白藜芦醇 (批号 R02J6S1)、大黄素 (批号 C18F8Q29653), 上海源叶生物科技有限公司, 质量

分数均 ≥ 98%; EPO, 德国 EVONIK 公司; 甲醇、乙腈为色谱纯, 其他试剂为分析纯。

2 方法与结果

2.1 处方前研究

采用热重分析仪 (TGA) 和差示扫描量热仪 (DSC) 进行热力学性质的考察, 分别测定 PCE 和 EPO 的热分解温度 (T_d)、PCE 的熔点 (T_m) 以及 EPO 的玻璃化转变温度 (T_g)。取样品适量, 以空白氧化铝坩埚为参比物, 氮气为保护气体, 进行升温扫描, TGA 的升温程序是以 10 °C/min 的升温速率, 从 30 °C 升至 500 °C, DSC 的升温程序是以 10 °C/min 的升温速率, 从 30 °C 升至 300 °C, 得 TGA 和 DSC 图。如图 1 所示, PCE 在 249 °C 附近有一明显吸热峰, 即为 PCE 的 T_m , 而在 254 °C 附近开始显著失重。EPO 在 56 °C 附近有一小的放热峰, 为载体的 T_g , T_d 则在 240 °C 左右。热熔挤出制

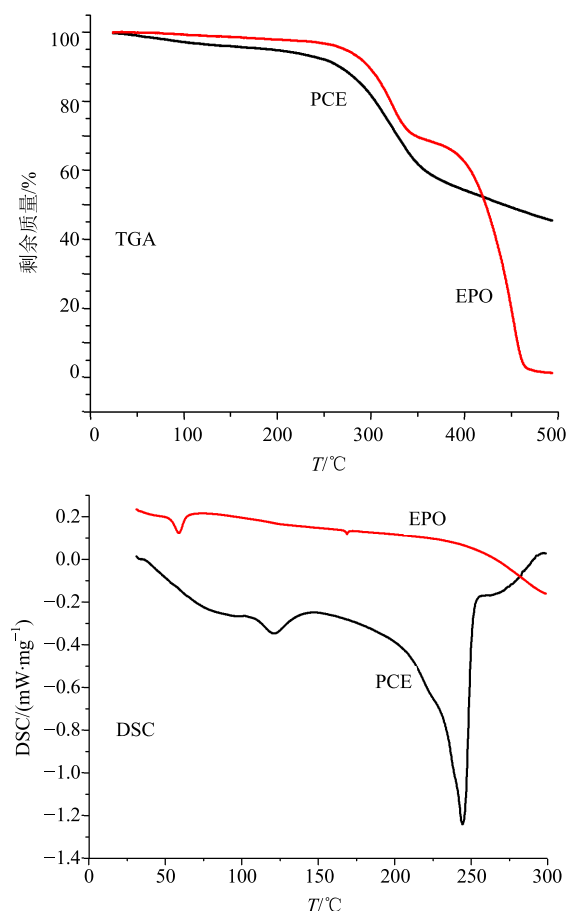


图 1 PCE 与 EPO 的热分析图

Fig. 1 Thermograms of PCE and EPO

备过程中,药物的 T_m 远高于载体时,为保证挤出的可操作性,操作温度一般高于载体的 T_g 值 $60\text{ }^{\circ}\text{C}$,不超过原料药的 T_d ^[13]。Lin等^[14]研究发现,温度高于 $180\text{ }^{\circ}\text{C}$ 时,EPO分子内的酯环会发生缩合反应,形成六元环状酸酐。因此,本实验过程中操作温度设为 $120\sim 180\text{ }^{\circ}\text{C}$ 。

2.2 分析方法的建立

2.2.1 色谱条件 Heder ODS-2柱($250\text{ mm}\times 4.6\text{ mm}$, $5\text{ }\mu\text{m}$)色谱柱;流动相为乙腈-0.3%磷酸水溶液,梯度洗脱程序:0~4 min, 15%乙腈;4~5 min, 15%~45%乙腈;5~9 min, 45%乙腈;9~10 min, 45%~70%乙腈;10~12 min, 70%乙腈;12~14 min, 70%~90%乙腈;14~20 min, 90%乙腈;柱温 $35\text{ }^{\circ}\text{C}$;体积流量为 1.0 mL/min ;检测波长为 306 nm (白藜芦醇)和 280 nm (大黄素),进样量 $10\text{ }\mu\text{L}$ 。

2.2.2 标准曲线的制备 精密称取白藜芦醇、大黄素对照品 10.044 、 0.528 mg ,置于 10 mL 棕色量瓶中,加甲醇溶解,定容至刻度,配成对照品储备液。分别精密量取储备液适量,加甲醇稀释,配制成一系列质量浓度的白藜芦醇对照品溶液和大黄素对照品溶液。按“2.2.1”项下色谱条件测定,以各指标成分峰面积为纵坐标(Y),质量浓度为横坐标(X),绘制标准曲线,白藜芦醇的回归方程为 $Y=79\ 389X+54\ 634$, $r=0.999\ 9$;大黄素的回归方程为 $Y=38\ 528X+3\ 050.6$, $r=0.999\ 8$,结果表明,白藜芦醇和大黄素分别在 $1.962\sim 125.500\text{ }\mu\text{g/mL}$ 和 $0.103\sim 6.600\text{ }\mu\text{g/mL}$ 线性关系良好。

2.2.3 精密度试验 取同一对照品溶液,按“2.2.1”项下色谱条件,重复进样6次,分别测定白藜芦醇和大黄素的峰面积,计算其RSD。结果表明,白藜芦醇和大黄素峰面积的RSD分别为 0.62% 和 0.93% ,结果表明仪器的精密度良好。

2.2.4 重复性试验 取PCE样品约 10 mg ,精密称定,置 10 mL 棕色量瓶内,加甲醇溶解,稀释至刻度。平行制备6份供试品溶液,按“2.2.1”项下色谱条件测定峰面积,计算其质量浓度的RSD。白藜芦醇和大黄素的RSD分别为 2.00% 和 2.62% ,表明该方法的重复性良好。

2.2.5 稳定性试验 取同一供试品溶液,室温放置,分别于0、2、4、6、12、24 h,按“2.2.1”项下色谱条件进样,测定峰面积,计算其RSD。白藜芦醇和大黄素的RSD分别为 0.91% 和 2.12% ,表明该供试品溶液在24 h内相对稳定。

2.2.6 加样回收率试验 取PCE样品约 10 mg ,精密称定,置于 10 mL 棕色量瓶中,分别精密加入等量的白藜芦醇和大黄素对照品溶液,加甲醇稀释,定容至刻度。平行制备6份,按“2.2.1”项下色谱条件进样,测定峰面积,计算回收率和RSD。结果表明,白藜芦醇和大黄素的平均回收率分别为 101.13% 和 103.05% ,RSD分别为 1.48% 和 2.97% ,该方法的加样回收率良好。

2.3 体外溶出试验

取粉末样品适量(相当于白藜芦醇 12 mg),参照《中国药典》2015年版中溶出度试验中的桨法。以 $\text{pH}\ 1.2$ 的盐酸溶液为溶出介质,温度为 $(37.0\pm 0.5)\text{ }^{\circ}\text{C}$,转速为 100 r/min 。分别于5、10、15、20、30、45 min,取样 1 mL , $14\ 000\text{ r/min}$ 离心 10 min ,取上清液,并同时补给同体积等温的新鲜溶出介质,HPLC法测定上清液中白藜芦醇和大黄素的峰面积值,按照上述回归方程,计算质量浓度,进一步计算其溶出度。

2.4 物理混合物(physical mixture, PM)的制备

称取质量比为1:1的PCE与载体EPO适量,研钵混匀,过筛(5号筛),即得PM。

2.5 SD的制备与优化

称取质量比为1:1的PCE与载体适量,置于球磨机内充分混合(设定球磨频率为 30 Hz ,球磨程序:转动 15 min ,暂停 5 min ,共 60 min)。将均匀混合的物料从加料口加入到热熔挤出机内,调节转速至设定值,见表1。挤出物冷却,研磨,过筛(5号筛),将粉末状PCE-SD置于干燥器内备用。

2.5.1 冷却方式的筛选 固定热熔挤出过程中螺杆转速和机筒温度,考察不同冷却方式对挤出物溶出的影响(表1中1~3号试验),结果见图2。白藜

表1 SD制备过程中的不同工艺参数

Table 1 Different process parameters in preparation of SD

试验号	机筒温度/ $^{\circ}\text{C}$	螺杆转速/($\text{r}\cdot\text{min}^{-1}$)	冷却方式
1	160	120	液氮
2	160	120	冰水浴
3	160	120	空气
4	160	100	液氮
5	160	120	液氮
6	160	140	液氮
7	140	120	液氮
8	160	120	液氮
9	180	120	液氮

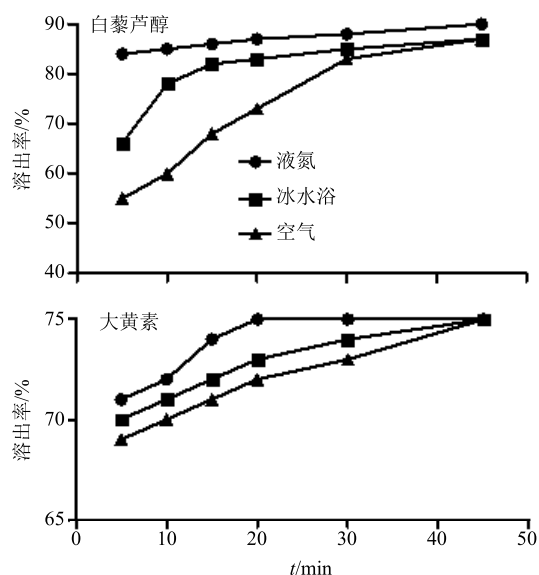


图2 冷却方式对PCE-SD溶出的影响

Fig. 2 Effects of cooling methods on dissolution of PCE-SD

芦醇和大黄素的初期溶出速率均是液氮冷却>冰水浴冷却>空气冷却,后期溶出速率差异不大。一般情况下,冷却速率越快,药物固化的越快,药物与载体的分散性更好,药物溶出的速率越快。此外,快速冷却,可减少药物与载体间的相分离,或者药物的重结晶。因此,本实验选择液氮冷却作为冷却方式。

2.5.2 螺杆转速的筛选 固定冷却方式和机筒温度,考察不同螺杆转速对PCE-SD溶出的影响(表1中4~6号试验),结果见图3。对白藜芦醇而言,转速为120 r/min时,白藜芦醇的溶出速率最快,而对于大黄素而言,转速为140 r/min时,大黄素的溶出速率最快。这可能是因为提高转速,剪切力增加,降低载体的黏度,增加药物与载体混合对流的可能性,同时也减少滞留时间;而当转速超过一定值后,虽然剪切力增加,但机械能可能转化为热能,降低体系的稳定性;混合物挤出时间缩短,药物受热时间减少,药物与载体的混合变差。相对于每种成分而言,螺杆转速都有一个临界值。考虑到提取物中主要含白藜芦醇(质量分数达到50%),而大黄素所占比例较少(1.3%),提取物中白藜芦醇发挥主要的抗癌作用。因此,螺杆转速选择120 r/min。

2.5.3 机筒温度的筛选 固定冷却方式和螺杆转速,考察不同机筒温度对PCE-SD溶出率的影响(表1中7~9号试验),结果见图4。当机筒温度为120℃时,扭矩较大,挤出困难,故温度设为140、160、180℃。机筒温度为160℃时,白藜芦醇和

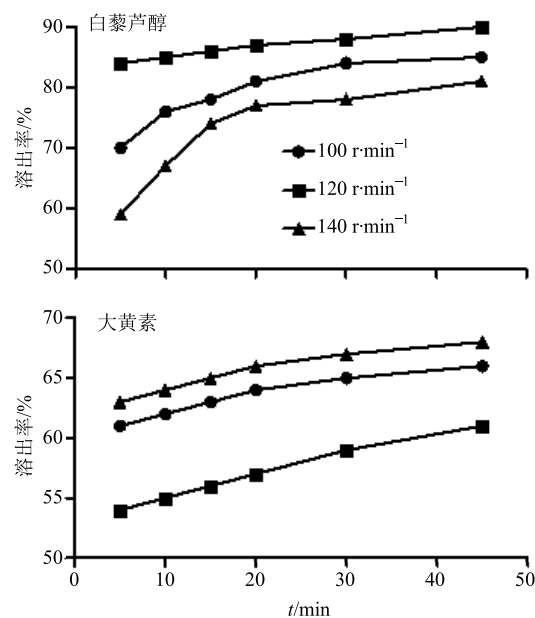


图3 螺杆转速对PCE-SD溶出的影响

Fig. 3 Effects of screw speed on dissolution of PCE-SD

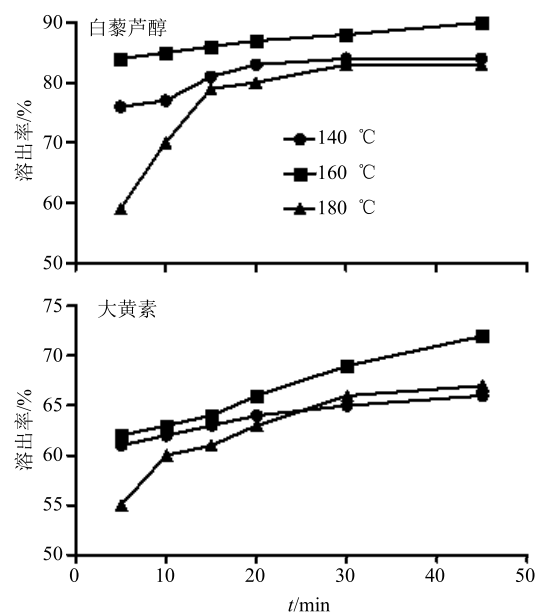


图4 机筒温度对PCE-SD溶出的影响

Fig. 4 Effects of barrel temperature on dissolution of PCE-SD

大黄素的溶出效果最好。这可能是因为在一定范围内,提高机筒温度,药物越易熔融,药物的分散程度越大,提高药物的溶出率;此外,温度越高,载体的黏度越低,流动性越大,越有利于药物分散在载体中,提高药物的溶出率。而当温度增大至一定程度时,溶出率不再随着温度的升高而升高,药物受热降解的可能性增加^[15]。随着温度达到180℃,载体或者提取物中其他成分可能性质不稳定,从而

影响药物的溶出^[16]。

因此, PCE-SD 的最终工艺为将混合物加入到机筒温度为 160 °C 的热熔挤出机内, 调节转速 120 r/min。挤出物置于液氮中冷却, 研磨, 过筛, 即得 PCE-SD, 其溶出结果见图 5。相比较原料药 PCE, PM 中白藜芦醇的溶出和 SD 中的白藜芦醇和大黄素的溶出均有显著提高, 而 PM 中大黄素的溶出几乎无明显的提高。这可能是因为 PM 中由于载体的存在, 具有一定的增溶效果, 但白藜芦醇与大黄素的化学结构不同, 两者与载体结合存在一定的竞争关系, 其中白藜芦醇与载体的相容性更好, 更容易于载体结合; PCE-SD 中除了载体的作用外, 白藜芦醇和大黄素的物理性质也可能均发生了改变, 从而改善其溶出特性。

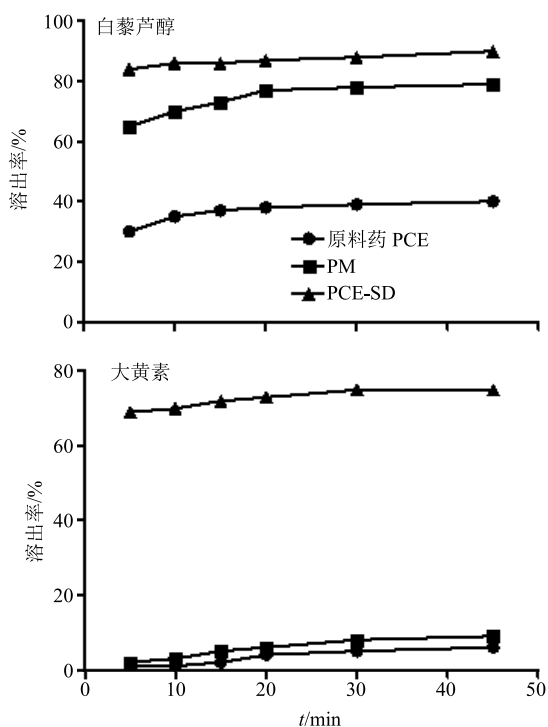


图 5 原料药 PCE、PM 与 PCE-SD 的溶出曲线

Fig. 5 *In vitro* release profiles of raw materials PCE, PM, and PCE-SD

2.6 SD 的物相鉴别

2.6.1 DSC 法 精密称取样品适量 (约 6 mg), 置于穿孔的铝坩埚内, 以氧化铝为参比物, 以氮气为保护气体, 升温程序: 30~300 °C, 10 K/min, 考察药物在载体中的存在形式, 结果见图 6。PM 中仍然有结晶峰存在, 由于载体的存在, 结晶峰峰面积变小, 且前移。而 PCE-SD 中, 药物的结晶峰消失, 这说明药物不再以晶体形式存在于载体中, 可能是

以无定形存在于载体中。

2.6.2 X 射线衍射法 (XRD) 采用 XRD 考察药物在载体的存在状态。测量条件: Cu K α 靶石墨单色器衍射束单色比, 高压 40 kV, 电流 100 mA, 扫描角度 2θ 为 3~40°, 扫描速度为 0.2°/min。由图 7 可知, PCE 在 16.3°、19.1°、22.3°、23.5°、28.3° 有明显的强而尖锐的晶体衍射峰, PCE 以晶体形式存在, 而载体无晶体衍射峰, 为一宽带, 说明载体以无定形态存在, PM 中仍有晶体的特征衍射峰, 而 PCE-SD 中特征衍射峰消失, 呈现宽带峰, 说明挤出物中提取物是以无定形分散在载体材料中。这与上述 DSC 的分析结果一致。

2.6.3 傅里叶变换红外光谱法 (FTIR) 取 PCE-SD 样品适量, 与 KBr 混合, 进行压片, 对样品进行红外光谱测定, 波数范围 4 000~400 cm^{-1} , 分辨率 4 cm^{-1} , 考察药物与载体间的相互作用, 结果见图 8。PCE 在 3 283 cm^{-1} 处有一宽峰, 为 PCE (白藜芦醇

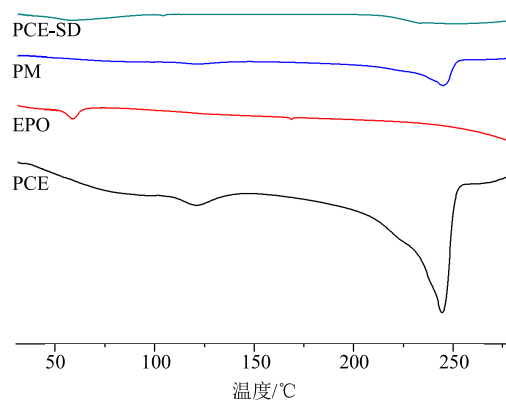


图 6 PCE、载体 EPO、PM 与 PCE-SD 的 DSC 曲线

Fig. 6 DSC thermograms of PCE, EPO, PM, and PCE-SD

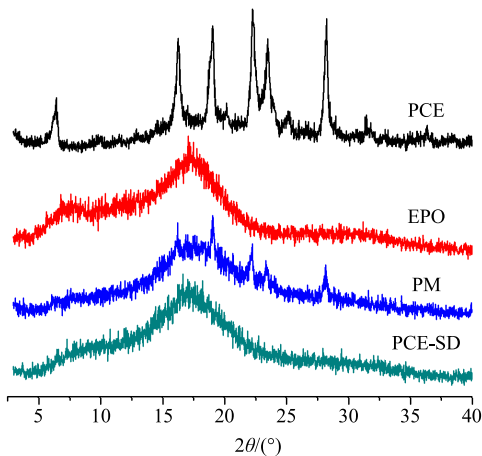


图 7 PCE、载体 EPO、PM 与 PCE-SD 的 XRD 图

Fig. 7 X-ray diffraction patterns of PCE, EPO, PM, and PCE-SD

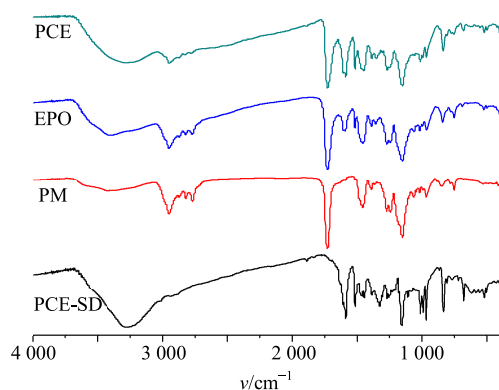


图8 PCE、载体EPO、PM与PCE-SD的FTIR图
Fig. 8 FTIR spectra of PCE, EPO, PM, and PCE-SD

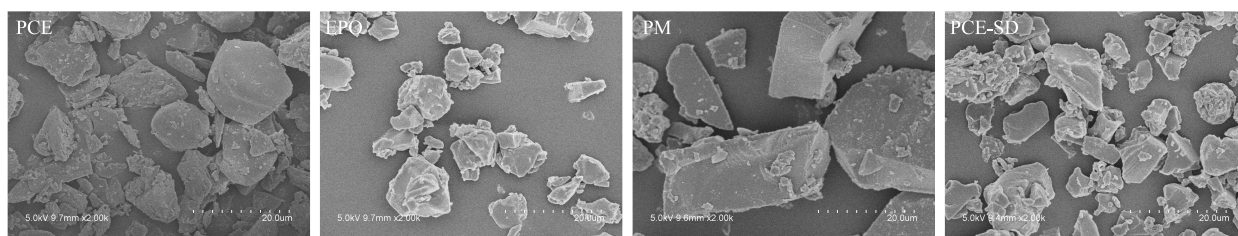


图9 PCE、载体EPO、PM与PCE-SD的SEM图
Fig. 9 SEM micrograph of surface morphology of pure PCE, EPO, PM, and PCE-SD

SD中以无定形态分散于载体中。

3 讨论

除了热熔挤出技术外,SD的制备方法还有溶剂蒸发法^[8]、熔融冷却法、喷雾干燥法^[17]等。李杰等^[18]比较热熔挤出技术、溶剂蒸发法和熔融冷却法制备厚朴总酚SD,研究发现,热熔挤出技术制备的SD,其稳定性优于其他2种方法。稳定性是SD研究的关键问题之一,制约着其发展,利托那韦SD制剂因重结晶问题而退出市场。因此,本实验采用热熔挤出法制备PCE-SD。

热熔挤出技术是将提取物与载体经过加热熔融、剪切混合、排气匀化、熔体输送等过程,在剪切力和热能的作用,减小粒径,混合均匀,最终形成高度分散体系^[19]。为了更好地挤出,热熔挤出技术制备SD时,尽量选择玻璃化转变温度适宜、易于挤出的载体。涂瑶生等^[20]选择PEG 4000、PEG 6000、Poloxamer 407、Poloxamer 188等传统辅料作为载体,热熔挤出技术制备布渣叶总黄酮SD,显著提高布渣叶总黄酮的体外溶出度。本实验则选择新型载体 soluplus、PVP VA 和 EPO,经预试验筛选,最终选择玻璃化转变温度为56℃的EPO。机筒温度和螺杆转速是对剪切力和热能影响最大的2个因

和大黄素结构中均有酚羟基)中酚羟基O-H伸缩振动吸收峰;而PCE-SD中,酚羟基的峰左移,且在2951 cm⁻¹出现1个小峰,这说明PCE在原料药与PCE-SD中酚羟基的分子环境不同,PCE与载体可能形成相互作用。

2.6.4 扫描电子显微镜(SEM) 将样品粘在铝表面台上,胶布固定,氮气吹扫,高压喷金,于扫描电镜下观察其表面形态,并拍照,结果见图9。PCE呈团块状或柱状晶体存在,粒径较大,载体则多以无规则存在。PM中PCE仍以大块状晶体形式存在为主,清晰可见,药物与载体分布不均匀,而SD中,几乎看不到PCE晶体。这进一步说明,药物在

素,影响药物的混合程度和存在状态。因此,本实验考察了机筒温度和螺杆转速对SD性质的影响。除了机筒温度和螺杆转速,本实验还考察了冷却方式对SD性质的影响。结果表明,最佳工艺参数为螺杆转速120 r/min,机筒温度160℃,液氮冷却。最佳工艺制备出的SD,提取物以无定形态高度分散于载体中,粒径减小,白藜芦醇和大黄素的体外溶出显著提高,其体内生物利用度还有待进一步研究。热熔挤出技术制备PCE-SD的可行性为解决难溶性中药复方提供了新的途径。

参考文献

- [1] 时圣明,潘明佳,王文倩,等.虎杖的化学成分及药理作用研究进展[J].药物评价研究,2016,39(2): 317-321.
- [2] Peng W, Qin R, Li X, et al. Botany, phytochemistry, pharmacology, and potential application of *Polygonum cuspidatum* Sieb. et Zucc.: A review [J]. *J Ethnopharm*, 2013, 148(3): 729-745.
- [3] Lee C C, Chen Y T, Chiu C C, et al. *Polygonum cuspidatum* extracts as bioactive antioxidants, anti-tyrosinase, immune stimulation and anticancer agents [J]. *J Biosci Bioeng*, 2015, 119(4): 464-469.
- [4] 李先宽,李赫宇,李帅,等.白藜芦醇研究进展[J].

- 中草药, 2016, 47(14): 2568-2578.
- [5] 刘 岸, 邓姿峰, 胡金喜, 等. 大黄素对人胰腺癌 Panc-1 细胞增殖和凋亡的影响 [J]. 中草药, 2011, 42(4): 756-759.
- [6] Robinson K, Mock C, Liang D. Pre-formulation studies of resveratrol [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2014, 41(9): 1-6.
- [7] 曾庆成. 固体分散技术的研究进展 [J]. 中南药学, 2017(1): 81-84.
- [8] 成伟业, 陈 怡, 张彩云, 等. 白藜芦醇苷固体分散体的制备及体内外评价 [J]. 中草药, 2017, 48(3): 468-473.
- [9] Vasconcelos T, Sarmiento B, Costa P. Solid dispersion as strategy to improve oral bioavailability of poorly water soluble drugs [J]. *Drug Discov Today*, 2008, 12(23/24): 1068-1075.
- [10] Dhirendra K, Lewis S, Udupa N, *et al.* Solid dispersions: a review [J]. *J Pharm Sci Innov*, 2009, 22(2): 234-246.
- [11] Repka M A, Shah S, Lu J, *et al.* Melt extrusion: process to product [J]. *Expert Opin Drug Del*, 2011, 9(1): 105-25.
- [12] 杨晶晶, 柴鸿宇, 陶 涛. 热熔挤出技术在制备口服固体分散体中的应用 [J]. 中国医药工业杂志, 2017, 48(4): 583-588.
- [13] Chokshi R J, Sandhu H K, Iyer R M, *et al.* Characterization of physico-mechanical properties of indomethacin and polymers to assess their suitability for hot-melt extrusion processes as a means to manufacture solid dispersion/solution [J]. *J Pharm Sci*, 2010, 94(11): 2463-2474.
- [14] Lin S Y, Yu H L, Li M J. Formation of six-membered cyclic anhydrides by thermally induced intramolecular ester condensation in Eudragit E film [J]. *Polymer*, 1999, 40(12): 3589-3593.
- [15] Saerens L, Vervaet C, Remon J P, *et al.* Visualization and process understanding of material behavior in the extrusion barrel during a hot-melt extrusion process using Raman spectroscopy [J]. *Anal Chem*, 2013, 85(11): 5420-5429.
- [16] 朱 丽, 杨 森, 张 强, 等. 热熔挤出技术制备泊沙康唑固体分散体及其体外评价 [J]. 中国药科大学学报, 2015, 46(3): 309-315.
- [17] 熊秀莉, 郑 颖, 王一涛. 辅料联用固体分散技术在丹参提取物多组分释放中的研究 [J]. 中草药, 2011, 42(1): 50-55.
- [18] 李 杰, 狄留庆, 李俊松, 等. 厚朴总酚固体分散体不同制备方法的比较研究 [J]. 中国中药杂志, 2015, 40(22): 4400-4405.
- [19] 陈美婉, 陈文荣, 陈桐楷, 等. 热熔挤出技术制备固体分散体的应用研究 [J]. 药学学报, 2012, 47(2): 163-167.
- [20] 涂瑶生, 朱 颖, 孙冬梅, 等. 热熔挤出技术制备布渣叶总黄酮固体分散体及其表征研究 [J]. 中药材, 2014, 37(3): 508-512.