

• 药剂与工艺 •

少量添加剂改善葛根素-欧前胡素共无定形系统的溶出作用及其机制

欧阳琪¹, 蒋且英², 童雨¹, 梁新丽¹, 江和栋³, 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

3. 江西中医药大学药学院, 江西 南昌 330004

摘要: **目的** 考察少量添加剂对葛根素-欧前胡素共无定形系统 (puerarin-imperatorin co-amorphous system, Pue-Imp-CAS) 溶出行为的改善作用及机制。**方法** 利用芴荧光探针法考察葛根素、欧前胡素对十二烷基硫酸钠 (sodium dodecyl sulfate, SDS) 临界胶束浓度 (critical micelle concentration, CMC) 的影响; 摇瓶法考察 SDS、羟丙基甲基纤维素 (hydroxypropyl methylcellulose, HPMC)、聚乙烯吡咯烷酮 K30 (polyvinylpyrrolidone K30, PVP-K30) 对葛根素、欧前胡素平衡溶解度的影响; 利用喷雾干燥法制备共无定形系统, 采用 X 射线单晶衍射法 (X-ray single crystal diffraction method, XRD) 表征其固态特征; 按照《中国药典》2020 年版溶出度测定法测定葛根素、欧前胡素的溶出度; 通过分散性实验评估样品的分散时间和结块程度; 使用接触角测定仪器测量样品动/静态接触角, 使用 Lewis acid-base (LW-AB) 法与 Young's 方程计算表面自由能。**结果** 葛根素、欧前胡素对 SDS 的 CMC 无影响; 少量 SDS、HPMC、PVP-K30 对葛根素、欧前胡素的晶体溶解度无影响; 固态表征结果显示喷雾干燥产物为无定形; 含少量添加剂的共无定形系统中葛根素、欧前胡素的溶出优于不含添加剂的共无定形系统, 共无定形系统优于原料药及物理混合物, 且不同添加剂的影响不同; 含添加剂共无定形系统的接触角及分散时间均低于 Pue-Imp-CAS。**结论** 少量添加剂可改善 Pue-Imp-CAS 的溶出行为, 其改善机制与添加剂改善系统的润湿性、添加剂及共无定形系统组成物的性质有关。

关键词: 葛根素; 欧前胡素; 共无定形系统; 临界胶束浓度; 分散性; 集聚率; 解团聚; 接触角; 润湿性能

中图分类号: R283.6 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2024)17-5785-10

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2024.17.005

Improvement of dissolution behavior and mechanism of puerarin-imperatorin co-amorphous system by a small amount of additives

OUYANG Qi¹, JIANG Qieying², TONG Yu¹, LIANG Xinli¹, JIANG Hedong³, LIAO Zhenggen¹

1. Ministry of Education Key Laboratory for Modern Preparations of Chinese Medicine, Jiangxi University of Chinese Medicine, Nanchang 330004, China

2. Experimental Animal Science and Technology Center, Jiangxi University of Chinese Medicine, Nanchang 330004, China

3. College of Pharmacy, Jiangxi University of Chinese Medicine, Nanchang 330004, China

Abstract: Objective To study the improvement effect and mechanism of small amount of additives on the dissolution behavior of puerarin-imperatorin co-amorphous system (Pue-Imp-CAS). **Methods** The effects of puerarin and imperatorin on the critical micelle concentration (CMC) of sodium dodecyl sulfate (SDS) were investigated by pyrene fluorescent probe method, the effects of SDS, hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) and polyvinylpyrrolidone K30 (PVP-K30) on the equilibrium solubility of puerarin and imperatorin were investigated by shake flask method, the co-amorphous system was prepared by spray drying method, and its solid-state characteristics were characterized by X-ray single crystal diffraction (XRD). The dissolution of imperatorin, the dispersion time and the degree of agglomeration of the sample were evaluated by dispersion experiment, the dynamic/static contact angle of the sample

收稿日期: 2024-04-23

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

作者简介: 欧阳琪, 女, 硕士研究生, 研究方向为药物新剂型与新技术。E-mail: 2449425221@qq.com

*通信作者: 廖正根, 男, 教授, 理学博士, 博士生导师, 从事中药制剂及新剂型研究。Tel: (0791)87118658 E-mail: lyzlyg@163.com

was measured by the contact angle measuring instrument, and the surface free energy was calculated by the Lewis acid-base (LW-AB) method and Young's equation. **Results** Puerarin and imperatorin had no effect on the CMC of SDS, a small amount of SDS, HPMC and PVP-K30 had no effect on the crystal solubility of puerarin and imperatorin, the solid state characterization results showed that the spray-dried product was amorphous, puerarin and imperatorin in the co-amorphous system with a small amount of additives, The dissolution of puerarin and imperatorin was better than that of the co-amorphous system without additives, and the co-amorphous system was better than that of the active pharmaceutical ingredient (API) and physical mixture, and the effects of different additives were different, and the contact angle and dispersion time of the co-amorphous system with additives were lower than those of Pue-Imp-CAS. **Conclusion** A small amount of additives can improve the dissolution behavior of Pue-Imp-CAS, and the improvement mechanism is related to the wettability of the additive-improved system, the properties of the additives and the components of the amorphous system.

Key words: puerarin; imperatorin; co-amorphous system; critical micelle concentration; dispersibility; agglomeration rate; deaggregation; contact angle; wetting properties

固体分散体 (solid dispersion) 技术是提高难溶性活性成分溶解度常用方法^[1], 目前, 已有多种聚合物为基础的无定形固体分散体被开发成产品并上市, 实现成果转化^[2], 然而该类固体分散体存在易吸湿、载药量低等缺点^[3]。而药物-药物/低分子辅料构成的共无定形系统, 因可克服聚合物为基础的固体分散体的弊端, 药物-药物组合还能发挥协同治疗和减毒增效作用, 逐渐成为固体分散体研究的新方向^[4-7]。

前期基于葛根素与欧前胡素的溶解度低以及两者存在治疗偏头痛的潜能等原因, 构建了葛根素-欧前胡素共无定形体系 (puerarin-imperatorin co-amorphous system, Pue-Imp-CAS)^[8], 但在溶出评价过程中出现团聚现象且溶出效果不理想。考虑到粒子表面积是影响药物溶出的重要影响因素^[9], 且文献也报道了难溶性药物无定形化或构建的共无定形系统, 由于团聚凝胶化导致溶出较差甚至低于晶体^[10-13], 因此, 改善团聚现象可能有利于改善葛根素-欧前胡素的溶出性能。

亲水性聚合物辅料可增加难溶性药物的溶出性能^[14]。适量的羟丙基甲基纤维素 (hydroxypropyl methylcellulose, HPMC)^[15]、聚乙烯吡咯烷酮 K30 (polyvinylpyrrolidone K30, PVP-K30)^[16]等聚合物可作为分散剂通过产生空间位阻或改变颗粒表面结构阻止颗粒聚集。而十二烷基硫酸钠 (sodium dodecyl sulfate, SDS) 等表面活性剂具有改善润湿性的功能^[17], 且 SDS 的静电排斥作用可降低二者界面能, 防止粒子聚集, 在溶液或载体中起到分散作用^[18-20]。少量聚合物的添加有助于共无定形系统的解聚与溶出优化^[13-14,21]。为明确少量添加剂是否可改善 Pue-Imp-CAS 的溶出行为以及改善机制, 故开展本研究。

1 仪器与材料

1.1 仪器

BAS124S 型电子天平, 赛多利斯科学仪器北京有限公司; B-290 型小型喷雾干燥机, 瑞士 Büchi 公司; Oxford Diffraction 型 X 射线衍射仪, 日本 Rigaku 公司; Genius3 型漩涡混合器, 德国 IKA 集团; Plus-E2-10TH 型衡量分析型超纯水机, 南京易普易达科技发展有限公司; ZRS-8G 型智能溶出度仪, 天津市天大天发科技有限公司; Agilent 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; PLUS-E2-10TH 型衡量分析型超纯水机, 南京易普易达科技发展有限公司; THZ 型恒温摇床, 上海一恒科学仪器有限公司; ZNCL-BS23 型数显磁力搅拌器, 河南爱博特科技型号有限公司; OCA20 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。

1.2 材料

欧前胡素原料药 (批号 AF21100901, 质量分数 98.0%)、葛根素原料药 (批号 AFCL110, 质量分数 98.0%) 购自成都埃法生物科技有限公司; SDS, 批号 20201014, 化学纯, 购自国药集团化学试剂有限公司; HPMC, 黏度 40~60 mPa·s, 批号 F0306A, 购自大连美仑生物技术有限公司; PVP-K30, 黏度 2.1~2.7 mPa·s, 批号 GBK20240112, 购自上海攻碧克新材料科技有限公司; 纯化水, Milli-Q 水纯化系统自制; 甲醇为色谱纯, 购自湖北弗顿科学技术有限公司; 其他试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 葛根素、欧前胡素的含量测定^[22]

2.1.1 HPLC 色谱条件

(1) 葛根素: 色谱柱为 Hypersil ODS2 柱 (150

mm×4.6 mm, 5 μm); 流动相为甲醇-水 (25:75); 体积流量为 1.0 mL/min; 检测波长为 250 nm; 柱温 30 °C; 进样量 10 μL。

(2) 欧前胡素: 色谱柱为 Hypersil ODS2 柱 (150 mm×4.6 mm, 5 μm); 流动相为甲醇-水 (65:35); 体积流量为 1.0 mL/min; 检测波长为 300 nm; 柱温 30 °C; 进样量 10 μL。

2.1.2 葛根素的线性范围和回归方程 精密称取葛根素对照品 46.66 mg, 乙醇溶解并定容至 25 mL 量瓶中, 得到质量浓度为 1 866.40 μg/mL 葛根素对照品溶液。精密量取葛根素对照品溶液 0.1、0.2、0.3、0.5、0.9、1.0 mL, 分别置于 10 mL 量瓶中, 30%乙醇溶解并定容至刻度, 得到质量浓度分别为 18.664、37.328、55.992、93.320、167.976、186.640 μg/mL 的葛根素对照品溶液。HPLC 测定峰面积, 以质量浓度对峰面积进行线性回归。方法学考察结果表明, 葛根素在质量浓度 18.664~186.640 μg/mL 与峰面积呈良好线性关系, 线性回归方程为 $Y=10.266X+10.805$, $R^2=0.9997$ 。

2.1.3 欧前胡素的线性范围和回归方程 精密称取欧前胡素对照品 2.30 mg, 甲醇溶解并定容至 10 mL 量瓶中, 得到质量浓度为 230.00 μg/mL 欧前胡素对照品溶液。精密量取欧前胡素对照品溶液 0.075、0.15、0.3、0.5、0.6、0.8、0.9 mL, 分别置于 10 mL 量瓶中, 甲醇溶解并定容至刻度, 得到质量浓度分别为 1.725、3.450、6.900、11.500、13.800、18.400、20.700 μg/mL 的欧前胡素对照品溶液。按“2.1.2”项方法进行线性回归。方法学考察结果表明, 欧前胡素在质量浓度 1.725~20.700 μg/mL 与峰面积呈良好线性关系, 线性回归方程为 $Y=25.609X-2.8248$, $R^2=0.9996$ 。

2.2 芫荧光探针法测定 SDS 的临界胶束浓度 (critical micelle concentration, CMC)

2.2.1 SDS-芫供试品溶液制备 称取 12 mg 芫, 精密称定, 丙酮溶解并稀释定容至 100 mL, 制得 0.12 mg/mL 的母液, 取 1 mL 稀释至 100 mL 得到芫质量浓度为 1.2 μg/mL 的丙酮溶液。称取 80 mg SDS, 精密称定, 使用超纯水充分溶解并稀释定容至 10 mL, 制得 8 mg/mL 的胶束母液, 分别加入超纯水稀释至系列质量浓度的溶液。在 1.5 mL 离心管中加入 0.1 mL 芫溶液, 用氮气吹干丙酮后在含有微量芫的离心管中分别加入质量浓度为 0.25、0.5、1、2、4、8 mg/mL 的 SDS 溶液 1 mL, 超声 30 min 混匀, 即

得系列质量浓度的 SDS-芫供试品溶液。

2.2.2 Pue/Imp-SDS-芫供试品溶液制备

(1) Pue-SDS-芫供试品溶液制备: 取葛根素原料药适量, 加入按“2.2.1”项同法制备的系列质量浓度的 SDS-芫供试品溶液中, 超声混匀, 移取各样品溶液 1 mL 于含微量芫的离心管中, 制得含葛根素质量浓度分别为 1.25、2.50、5.00 mg/mL 的 Pue-SDS-芫供试品溶液。

(2) Imp-SDS-芫供试品溶液制备: 精密称取 8 mg 欧前胡素原料药于 1 000 mL 量瓶中, 纯水定容至刻度线, 制得 8 μg/mL 欧前胡素溶液。精密移取 25、50 mL 的 8 μg/mL 欧前胡素溶液于 100 mL 量瓶中, 纯水定容至刻度线, 分别制得 2、4 μg/mL 欧前胡素溶液。按“2.2.1”项下系列质量浓度取 SDS 适量, 分别加入至不同质量浓度的欧前胡素溶液中, 超声混匀, 移取各样品溶液 1 mL 于含微量芫的离心管中, 制得含欧前胡素质量浓度分别为 2、4、8 μg/mL 的 Imp-SDS-芫供试品溶液。

2.2.3 CMC 的测定^[23-24] 荧光分光酶标仪发射波长范围为 350~500 nm, 设定扫描激发波长为 335 nm, 激发波长与发射波长狭缝宽度为 5 nm, 记录芫在 I_1 (373 nm) 和 I_3 (384 nm) 处的荧光强度, 计算 I_1/I_3 , 使用 Origin 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 Boltzmann 方程 (下式) 进行曲线拟合。

$$y=(A_1-A_2)/[1+e^{(X-X_0)/dx}]+A$$

y 为 I_1/I_3 值; A_1 、 A_2 分别为 I_1/I_3 的最大值和最小值; X 为表面活性剂溶液浓度; dx 为曲线突变程度的参数, 具体为突变中点 X_0 处切线与 $y_1=A_1$ 及 $y_2=A_2$ 2 条线相交点横坐标差值的 1/4; 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

I_1/I_3 和 SDS 质量浓度拟合的曲线结果及 CMC 值分别见图 1 和表 1, 各样品 I_1/I_3 值与胶束质量浓度的 Boltzmann 曲线拟合度较好, $R^2>0.95$ 。SDS 供试品溶液的 CMC 为 (1.68 ± 0.26) mg/mL, 与含葛根素和欧前胡素时 SDS 的 CMC 无显著性差异 ($P>0.05$), 表明葛根素和欧前胡素对 SDS 的 CMC 值无影响。

2.3 不同介质中葛根素和欧前胡素的平衡溶解度的测定

分别称取 500 mg HPMC、PVP-K30 及 SDS 于烧杯中, 用 500 mL 纯水充分溶解, 得到 0.1% HPMC、0.1% PVP-K30 及 0.1% SDS 溶液, 取过量

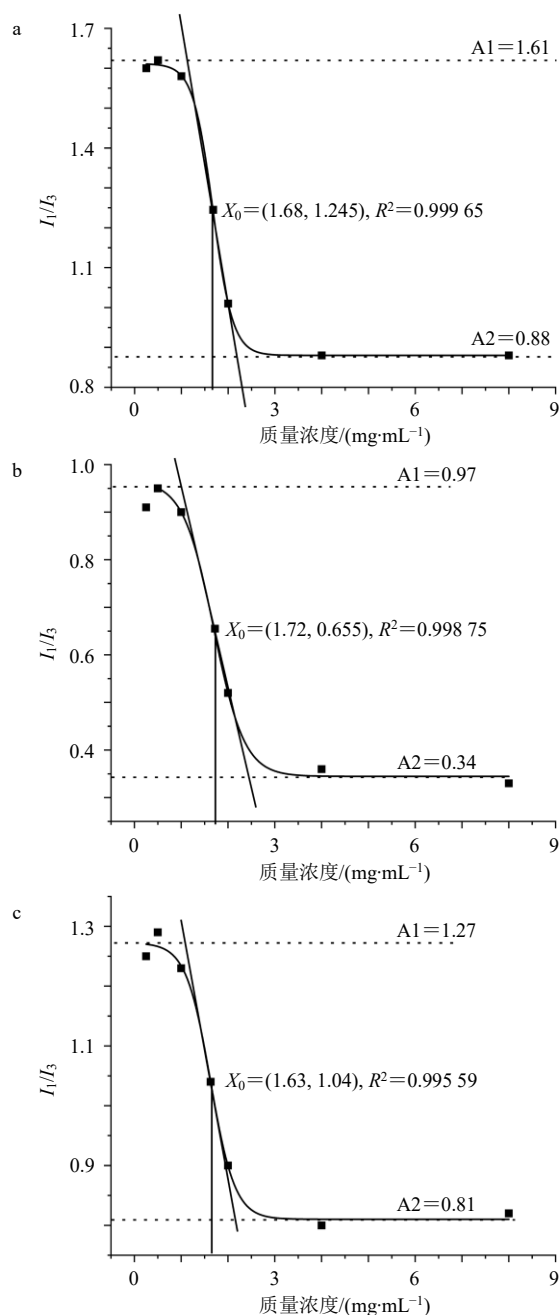


图 1 各样品的 CMC 图
Fig. 1 CMC graphs of each sample

的葛根素、欧前胡素原料药分别加入水和含添加剂的各溶液中。摇瓶法测定条件为 200 r/min、37 ℃ 恒温摇床平衡 48 h，分别于 12、24、48 h 取上清液经 0.22 μm 微孔滤膜滤过，续滤液稀释适宜倍数后，HPLC 法进样测定。

葛根素与欧前胡素在不同介质中的平衡溶解度

表 1 各样品的 CMC 值 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

Table 1 CMC values of each sample ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

样品	CMC 值/(mg·mL ⁻¹)
SDS-芎供试品溶液	1.68 ± 0.26
1.25 mg·mL ⁻¹ Pue-SDS-芎供试品溶液	1.51 ± 0.13
2.5 mg·mL ⁻¹ Pue-SDS-芎供试品溶液	1.68 ± 0.27
5 mg·mL ⁻¹ Pue-SDS-芎供试品溶液	1.72 ± 0.25
2 μg·mL ⁻¹ Imp-SDS-芎供试品溶液	1.70 ± 0.25
4 μg·mL ⁻¹ Imp-SDS-芎供试品溶液	1.63 ± 0.30
8 μg·mL ⁻¹ Imp-SDS-芎供试品溶液	1.80 ± 0.23

结果见表 2、3，结果表明，各样品 24 h 平衡溶解度与 48 h 平衡溶解度无显著性差异 ($P > 0.05$)，表明该时段溶解已达平衡。葛根素与欧前胡素原料药在水中的平衡溶解度与含添加剂各溶液的平衡溶解度无显著性差异 ($P > 0.05$)，表明实验中所使用的 0.1% HPMC、0.1% PVP-K30 及 0.1% SDS 溶液不会对原料药的平衡溶解度造成影响。

2.4 样品的制备

2.4.1 共无定形样品的制备

(1) Pue-Imp-CAS：精密称取欧前胡素原料药 2.16 g 和葛根素原料药 10 g（物质的量比 1 : 3）至烧杯中，加入无水乙醇，超声溶解后进行喷雾干燥，条件为雾化气为氮气，雾化压力 0.2 MPa；加料速度

表 2 葛根素在不同介质中的 48 h 平衡溶解度 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)
Table 2 Puerarin equilibrium solubility in different media for 48 h ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

介质	平衡溶解度/(mg·mL ⁻¹)		
	12 h	24 h	48 h
水	4.71 ± 0.37	4.59 ± 0.45	4.61 ± 0.46
0.1% HPMC 溶液	4.69 ± 0.29	4.93 ± 0.30	4.98 ± 0.29
0.1% PVP-K30 溶液	4.74 ± 0.52	4.79 ± 0.49	4.81 ± 0.48
0.1% SDS 溶液	4.54 ± 0.47	4.76 ± 0.43	4.77 ± 0.43

表 3 欧前胡素在不同介质中的 48 h 平衡溶解度 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

Table 3 Imperatorin equilibrium solubility in different media for 48 h ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

介质	平衡溶解度/(μg·mL ⁻¹)		
	12 h	24 h	48 h
水	7.48 ± 0.28	8.35 ± 0.11	8.31 ± 0.14
0.1% HPMC 溶液	8.01 ± 0.41	7.88 ± 0.39	7.98 ± 0.69
0.1% PVP-K30 溶液	7.97 ± 0.72	8.00 ± 0.66	7.96 ± 0.70
0.1% SDS 溶液	7.55 ± 0.58	8.52 ± 0.53	8.38 ± 0.51

为 8.4 mL/min, 氮气流量为 40 m³/h, 进口温度为 60 ℃, 出口温度为 30~40 ℃。收集粉末于干燥器中保存备用。

(2) 含添加剂的共无定形样品: 精密称取与制备 Pue-Imp-CAS 相同量的原料药分别加入 HPMC、PVP-K30 及 SDS 311.8 mg (药辅比 2.5%) 至烧杯中, 按 Pue-Imp-CAS 项下制备方法操作, 得到 Pue-Imp-HPMC-CAS、Pue-Imp-PVP-CAS 和 Pue-Imp-SDS-CAS 样品。

2.4.2 葛根素-欧前胡素物理混合物 (Pue-Imp-PM) 样品的制备 精密称取欧前胡素原料药 1.08 g、葛根素原料药 5 g 于 EP 管中, 混匀, 即得 Pue-Imp-PM 样品。

2.5 过饱和溶出性能评价

依照《中国药典》2020 年版通则 0931 溶出度与释放度测定法第三法, 分别取葛根素、欧前胡素原料药、Pue-Imp-PM 和各共无定形产物, 过 80 目筛处理, 以避免粉末粒径引起的溶出差异, 以水为溶出介质, 量取经脱气处理的 100 mL 水于溶出杯中, 加热使溶出介质温度保持在 (37.0±0.5) ℃, 调整转速达 100 r/min。取过饱和样品适量投入溶出杯中, 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。样品经 0.22 μm 滤膜滤过, 续滤液经适当稀释后, 采用 HPLC 法测定质量浓度, 以时间为横坐标 (x), 质量浓度为纵坐标 (y), 绘制曲线图, 梯形法计算质量浓度-时间曲线下面积 (AUC)。

葛根素的溶出曲线如图 2 所示, 葛根素原料药及物理混合物溶出趋势基本一致, 在溶出介质中浓度缓慢升高并稳定在晶体溶解度附近; Pue-Imp-CAS 中葛根素在溶出介质中的质量浓度至 15 min 达到 7.80 mg/mL, 随后缓慢下降并稳定在 6.3 mg/mL 左右, 呈现一定程度的“弹簧-降落伞”效应。含少量聚合物的共无定形系统中葛根素在溶出介质中的质量浓度快速升至 10 mg/mL 左右, 随后极缓慢下降, 呈现明显的“弹簧-降落伞”效应; Pue-Imp-SDS-CAS 中葛根素则在 5 min 时便达到 9.4 mg/mL, 随后略微升高后以相较于聚合物系统更快的速度下降。溶出 5 min 时, 葛根素的溶出大小为 Pue-Imp-SDS-CAS > Pue-Imp-PVP-CAS > Pue-Imp-CAS > Pue-Imp-PM > Pue-Imp-HPMC-CAS ≈ 葛根素原料药; 随着溶出时间延长, 6 h 时, 葛根素的溶出大小为 Pue-Imp-PVP-CAS ≈ Pue-Imp-HPMC-CAS > Pue-

Imp-SDS-CAS ≈ Pue-Imp-CAS > Pue-Imp-PM ≈ 葛根素原料药。梯形法计算的 AUC 见表 4, 结果显示添加少量添加剂后的共无定形系统的 AUC, 极显著高于 Pue-Imp-CAS, Pue-Imp-CAS 的 AUC 高于 Pue-Imp-PM。

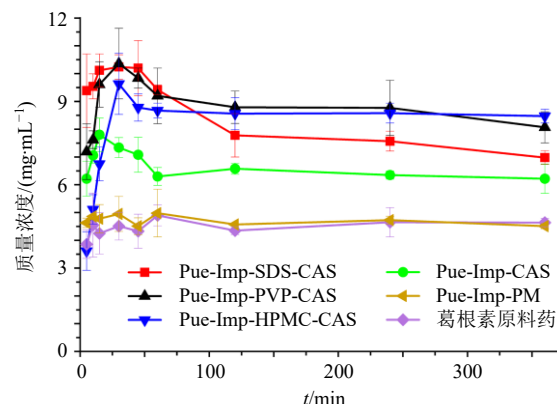


图 2 葛根素原料药、Pue-Imp-PM、Pue-Imp-CAS、Pue-Imp-HPMC-CAS、Pue-Imp-PVP-CAS 及 Pue-Imp-SDS-CAS 样品 6 h 溶出曲线图 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

Fig. 2 6 h dissolution curves of puerarin API, Pue-Imp-PM, Pue-Imp-CAS, Pue-Imp-HPMC-CAS, Pue-Imp-PVP-CAS and Pue-Imp-SDS-CAS samples ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

表 4 葛根素溶出的 AUC ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

Table 4 AUC for dissolution of puerarin ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

样品	AUC/(mg·h·mL ⁻¹)
Pue-Imp-CAS	2 308.63±69.13 ^{*#}
Pue-Imp-SDS-CAS	2 860.50±49.28 ^{*#@}
Pue-Imp-PVP-CAS	3 128.08±237.31 ^{*#@}
Pue-Imp-HPMC-CAS	3 011.43±54.21 ^{*#@}
Pue-Imp-PM	1 663.33±65.89
葛根素原料药	1 620.44±127.05

与葛根素原料药比较: ^{*} $P < 0.01$; 与 Pue-Imp-PM 比较: [#] $P < 0.01$; 与 Pue-Imp-CAS 比较: [@] $P < 0.01$ 。

^{*} $P < 0.01$ vs puerarin API group; [#] $P < 0.01$ vs Pue-Imp-PM; [@] $P < 0.01$ vs Pue-Imp-CAS group.

欧前胡素的溶出曲线如图 3 所示, 欧前胡素原料药与物理混合物分别于 45 min 与 10 min 时质量浓度可检测并缓慢上升至晶体溶解度附近; Pue-Imp-CAS 中欧前胡素于 10 min 时质量浓度可测, 并以相较于物理混合物更快的速度上升后稳定在晶体溶解度附近; Pue-Imp-PVP-CAS 于 10 min 时质量浓度可测并以较 Pue-Imp-CAS 更快的速度升至并稳定在晶体溶解度附近; Pue-Imp-HPMC-CAS 于 5 min 时质量浓度可测并快速升至略高于晶体溶解度 (9.4 μg/mL) 后迅速下降并稳定在晶体溶解度附近; Pue-

Imp-SDS-CAS 在 5 min 时便达到 14.9 $\mu\text{g/mL}$, 随后快速升高至 19.4 $\mu\text{g/mL}$ 后迅速下降至 1 h 后缓慢下降, 至 6 h 时, 欧前胡素质量浓度仍显著高于晶体溶解度。添加少量添加剂后的共无定形系统的 AUC (表 5) 显著高于 Pue-Imp-CAS, Pue-Imp-CAS 高于 Pue-Imp-PM 的 AUC 高于欧前胡素。

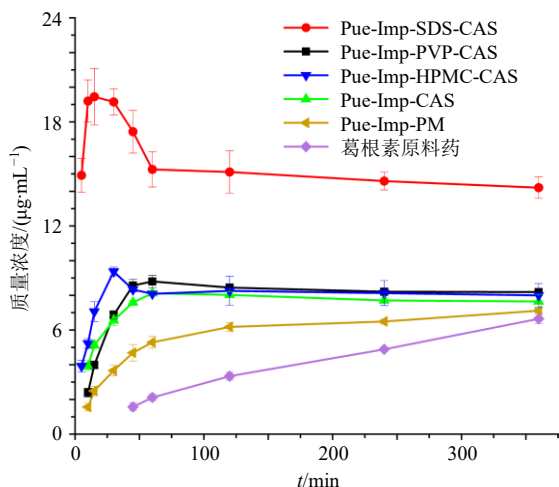


图 3 欧前胡素原料药、Pue-Imp-PM、Pue-Imp-CAS、Pue-Imp-HPMC-CAS、Pue-Imp-PVP-CAS 及 Pue-Imp-SDS-CAS 样品 6 h 溶出曲线图 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

Fig. 3 6 h dissolution curves of imperatorin API, Pue-Imp-PM, Pue-Imp-CAS, Pue-Imp-HPMC-CAS, Pue-Imp-PVP-CAS and Pue-Imp-SDS-CAS ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

表 5 欧前胡素溶出的 AUC ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

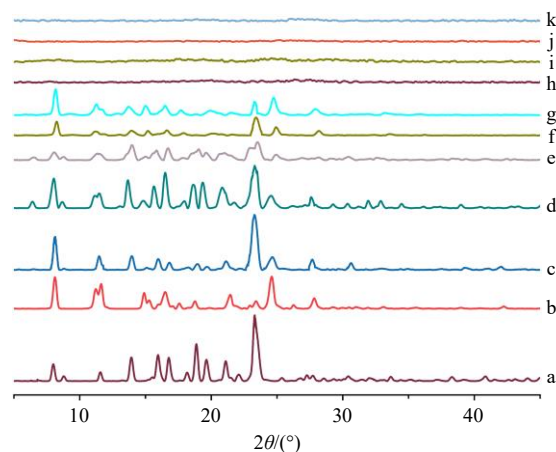
样品	AUC/($\mu\text{g} \cdot \text{h} \cdot \text{mL}^{-1}$)
Pue-Imp-CAS	2 684.67 $\pm$ 31.34 [#]
Pue-Imp-SDS-CAS	5 326.58 $\pm$ 154.28 ^{###}
Pue-Imp-PVP-CAS	2 849.34 $\pm$ 48.12 ^{#*}
Pue-Imp-HPMC-CAS	2 852.04 $\pm$ 61.91 ^{#*}
Pue-Imp-PM	2 114.89 $\pm$ 87.93

与 Pue-Imp-PM 比较: [#] $P < 0.01$; 与 Pue-Imp-CAS 比较: ^{*} $P < 0.05$
^{**} $P < 0.01$ 。

[#] $P < 0.01$ vs Pue-Imp-PM group; ^{*} $P < 0.05$ ^{**} $P < 0.01$ vs Pue-Imp-CAS group.

2.6 固态表征

取“2.4”项下样品及“2.5”项下各产物经冷冻干燥处理后的 6 h 过饱和粉末溶出实验所得沉淀物, 使用 X 射线单晶衍射仪进行观测, 观测条件: 光源为 Cu 靶 K α 射线, 电压 50 kV, 管点流 1.0 mA, 步长 0.02°, 步时 10 s, 扫描范围 2θ ($5^\circ \sim 45^\circ$)。各喷干产物及 6 h 溶出沉淀的 XRD 结果见图 4, 结果表明, 葛根素和欧前胡素原料药有明显的晶体特征衍



a-葛根素原料药; b-欧前胡素原料药; c-Pue-Imp-PM; d-6 h-Pue-Imp-CAS; e-6 h-Pue-Imp-SDS-CAS; f-6 h-Pue-Imp-HPMC-CAS; g-6 h-Pue-Imp-PVP-CAS; h-Pue-Imp-CAS; i-Pue-Imp-PVP-CAS; j-Pue-Imp-SDS-CAS; k-Pue-Imp-HPMC-CAS。

a-puerarin-API; b-imperatorin-API; c-Pue-Imp-PM; d-6 h-Pue-Imp-CAS; e-6 h-Pue-Imp-SDS-CAS; f-6 h-Pue-Imp-HPMC-CAS; g-6 h-Pue-Imp-PVP-CAS; h-Pue-Imp-CAS; i-Pue-Imp-PVP-CAS; j-Pue-Imp-SDS-CAS; k-Pue-Imp-HPMC-CAS。

图 4 各样品的 XRD 图

Fig. 4 XRD of each sample

射峰。Pue-Imp-PM 基本是原料药 XRD 图谱的叠加, 表明原料药及其物理混合物均为晶体。而共无定形样品的图谱均呈弥散状衍射环, 晶体特征衍射峰消失, 表明它们均为无定形态。6 h 溶出沉淀中含无定形成分的所有样品均呈现原料药晶体特征衍射峰的叠加, 提示样品均在溶出 6 h 时葛根素和欧前胡素均出现不同程度的结晶。

2.7 分散时间与结块率 (团聚率) 的考察

参考文献方法^[25]并稍作修改。取“2.4.1”项下药物量相当的粉末适量, 加入恒温 37 $^\circ\text{C}$ 的 25 mL 水中, 磁力搅拌器以 300 r/min 的速率搅拌, 记录粉体从水面到水中分散的时间。

参考文献方法^[26]并稍作修改。取“2.4.1”项下药物量相当的粉末适量 (m), 加入恒温 37 $^\circ\text{C}$ 的 25 mL 水中, 磁力搅拌器以 100 r/min 速度搅拌 1 min, 静置 10 min 后过 20 目筛网, 取沉淀于恒定质量蒸发皿 (m_1) 中, 105 $^\circ\text{C}$ 干燥至恒定质量 (m_2), 按公式计算结块率。

$$\text{结块率} = (m_2 - m_1) / m$$

各样品的分散时间和结块率见表 6。可见, 各样品的分散时间为 Pue-Imp-SDS-CAS > Pue-Imp-PVP-CAS $\approx$ Pue-Imp-HPMC-CAS > Pue-Imp-CAS。Pue-Imp-SDS-CAS 的结块率极显著少于 Pue-Imp-CAS; 聚合物体系的结块率少于 Pue-Imp-CAS, 但

表 6 各样品的分散时间和结块率 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

Table 6 Dispersion time and agglomeration rate for each sample ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

样品名称	分散时间/s	结块率/%
Pue-Imp-CAS	217.53 ± 2.14	71.59 ± 3.11
Pue-Imp-SDS-CAS	74.25 ± 4.03**	46.34 ± 4.42*
Pue-Imp-PVP-CAS	207.79 ± 3.88*@@	67.37 ± 2.37@@
Pue-Imp-HPMC-CAS	211.45 ± 3.06*@@	64.56 ± 4.17@@

与 Pue-Imp-CAS 比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$; 与 Pue-Imp-SDS-CAS 比较: @@ $P < 0.01$ 。

* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ vs Pue-Imp-CAS; @@ $P < 0.01$ vs Pue-Imp-SDS-CAS。

无统计学差异。

2.8 接触角的测定与表面自由能计算

2.8.1 共无定形系统片剂样品的制备 精密称取各共无定形粉末 120 mg, 于压片模具下压 20 s, 压力 6 N。

2.8.2 接触角的测定^[27] 接触角测量仪测定共无定形系统片剂与探针液体水、二碘甲烷、丙三醇的接触角, 条件为温度 25 °C, 液体体积流量 0.1 μL/min, 针内径 0.41 mm, 针外径 0.72 mm, 针距离片剂 0.50 cm。采用 SCA20 软件捕捉动/静态接触角, 根据探针液体表面能的分量参数使用 Lewis acid-base (LW-AB) 法结合 Young's 方程^[28] [公式 (1) ~ (5)] 计算片剂的表面自由能。

$$\gamma_s = \gamma_s^{LW} + \gamma_s^{AB} = \gamma_s^{LW} + 2(\gamma_s^+ \gamma_s^-)^{1/2} \quad (1)$$

$$\gamma_L = \gamma_L^{LW} + \gamma_L^{AB} = \gamma_L^{LW} + 2(\gamma_L^+ \gamma_L^-)^{1/2} \quad (2)$$

$$\gamma_{SL} = [(\gamma_s^{LW})^{1/2} - (\gamma_L^{LW})^{1/2}]^2 + 2[(\gamma_s^+ \gamma_s^-)^{1/2} + (\gamma_L^+ \gamma_L^-)^{1/2} - (\gamma_s^+ \gamma_L^-)^{1/2} - (\gamma_s^- \gamma_L^+)^{1/2}] \quad (3)$$

$$\gamma_L \cos \theta = \gamma_s - \gamma_L \quad (4)$$

$$\gamma_L (1 + \cos \theta) = 2[(\gamma_s^{LW} \gamma_L^{LW})^{1/2} + (\gamma_s^+ \gamma_L^-)^{1/2} + (\gamma_s^- \gamma_L^+)^{1/2}] \quad (5)$$

γ_{SL} 为固-液界面自由能, γ_s 为固体表面能, γ_L 为液体表面张力 (表面能), θ 为液体在固体表面的接触角, γ^{LW} 为非极性分量, γ^{AB} 为极性分量, γ^+ 为电子受体分量, γ^- 为电子供体分量

各系统的与水的接触角随时间推移而快速降低 (图 5), 初始接触角与平衡接触角按顺序 Pue-Imp-SDS-CAS > Pue-Imp-HPMC-CAS > Pue-Imp-PVP-CAS > Pue-Imp-CAS 下降。各系统与 3 种探针液体的接触角见表 7, 各系统的表面自由能见表 8, 可见添加少量添加剂后可显著降低接触角, 增加系统的表面自由能, 尤其是含 SDS 的系统。

3 讨论

含少量添加剂的共无定形系统中, 无论是葛根

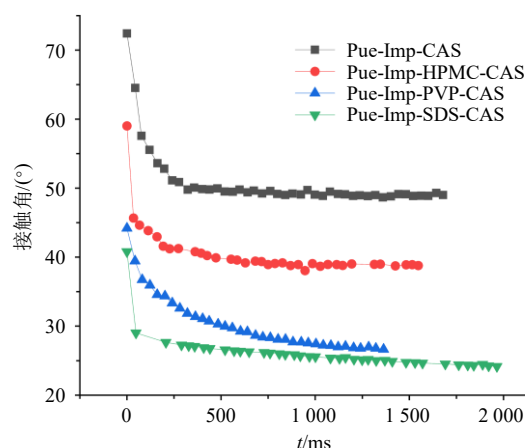


图 5 各样品动态接触角趋势图

Fig. 5 Trend graph of dynamic contact angle of each sample

表 7 使用水、丙三醇、二碘甲烷作为探针液体时共无定形样品的接触角 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

Table 7 Contact angle of amorphous sample when water, glycerol, and diiodomethane were used as liquid to be measured ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

样品名称	接触角/(°)		
	水	丙三醇	二碘甲烷
Pue-Imp-CAS	51.17 ± 1.47	100.0 ± 3.19	51.45 ± 2.31
Pue-Imp-SDS-CAS	25.50 ± 1.42	66.38 ± 2.36	23.18 ± 2.21
Pue-Imp-PVP-CAS	28.80 ± 0.79	85.50 ± 1.72	34.00 ± 2.78
Pue-Imp-HPMC-CAS	43.13 ± 1.61	90.85 ± 1.44	44.23 ± 2.82

表 8 各样品的表面自由能 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

Table 8 Surface free energy of each sample ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

样品名称	表面自由能/(mN·m ⁻¹)
Pue-Imp-CAS	35.14 ± 1.39
Pue-Imp-SDS-CAS	57.09 ± 1.09
Pue-Imp-PVP-CAS	48.70 ± 0.85
Pue-Imp-HPMC-CAS	41.51 ± 1.08

素, 还是欧前胡素, 其溶出曲线的 AUC 均显著高于 Pue-Imp-CAS、Pue-Imp-PM 中的相应药物, 提示少量添加剂的存在显著改善了 Pue-Imp-CAS 的溶出行为。固体药物的溶出与亲水性聚合物辅料同药物相互作用导致的增溶效应成正比^[29-30]; SDS 质量浓度较大时会形成胶束, 从而对难溶性药物产生增溶作用^[31]。本研究 SDS 的 CMC 值与文献相符^[32], 且药物对 SDS 的 CMC 无影响, 实验中所用添加剂浓度对葛根素、欧前胡素晶体溶解度无影响, 故可认为共无定形系统溶出的改善与添加剂对药物热力学溶解度的影响无关。

添加少量添加剂,尤其是添加 SDS,可降低共无定形体系的分散时间与结块率,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表面积成正比^[33],由于分散时间短和更低的结块率,有利于提高固体粒子与水的接触面积,这可能是含添加剂的共无定形系统中药物以更快的速度达到高点(如欧前胡素),或到达更高浓度(如葛根素)的原因。由于接触角越小,固体表面能越高,则固体的润湿能力越强^[34],具有更快的分散速度,含少量添加剂的共无定形系统具有更小的初始和平衡接触角,更高的表面能,这可能是其降低共无定形体系的分散时间与结块率的原因。可见添加少量添加剂改善分散性可能与添加剂改善系统的润湿性相关。

接触角以及分散性反映了水进入固体的速度,药物的溶出固然与水进入的速度成正相关,也应与药物在介质中的扩散速度有关,聚合物在水中溶解后容易在局部形成高黏度的介质系统,可阻碍药物分子的扩散^[35-38],由于 HPMC 黏度>PVP 黏度,由于黏度和分散性的作用相反及在各系统中贡献不同,这可能是各系统中的葛根素初始溶出速度(5 min 时)均按 Pue-Imp-SDS-CAS>Pue-Imp-PVP-CAS>Pue-Imp-CAS>Pue-Imp-PM>Pue-Imp-HPMC-CAS 的顺序递减的原因。各系统中欧前胡素的初始溶出速度(5~10 min 时)除含 SDS 的系统中与葛根素初始溶出均表现为最快外,其余系统中欧前胡素的溶出顺序则与葛根素的溶出不一致,一个可能的解释是葛根素的溶解度远大于欧前胡素,且葛根素在水中浓度远大于欧前胡素,对欧前胡素而言,葛根素同样改善了其溶出,实验结果也显示 Pue-Imp-PM 中欧前胡素的溶出速度显著快于欧前胡素原料药。

根据晶体生长理论,过饱和度越大,生长速率越大^[39-40]。欧前胡素为 I 类快速结晶药物^[8],由于聚合物和无添加剂的系统溶出时导致固体周围局部药物过饱和度大,并进一步导致欧前胡素快速结晶,而含有 SDS 的系统能快速分散而降低局部过饱和度,一定程度上抑制结晶,这可能是只有含 SDS 系统中的欧前胡素在水中可溶出至高于平衡溶解度,而其他系统溶出仅能到达平衡溶解度的原因;而葛根素为 II 类中等结晶速度药物^[8],一方面添加剂可加快分散降低局部药物过饱和度,另一方面亲水性聚合物如 HPMC、PVP 可作为沉淀抑制剂发挥抑制

结晶作用^[41-42],这可能是各无定形系统中葛根素在水中的溶出可达到超过晶体溶解度,且添加剂可进一步提高无定形系统中葛根素在水中浓度的原因。同理,由于欧前胡素和葛根素分别为 I 类和 II 类结晶药物,在有一定团聚作用的 Pue-Imp-CAS 中,欧前胡素快速结晶而使 SDS 的分散作用显得更为重要;而葛根素相对更慢结晶使得 SDS 的分散作用显得相对较为次要,这可能是 Pue-Imp-SDS-CAS 中 SDS 对欧前胡素的溶出影响远大于对葛根素影响的原因。

许多研究表明由于聚合物的抑晶作用含聚合物无定形系统的溶出表现出“弹簧-降落伞效应”^[43-46],这可能是含聚合物的共无定形系统中葛根素的溶出表现出明显的“弹簧-降落伞效应”、且其“降落伞效应”比含 SDS 系统更为明显的原因。此外,已经溶出、以分子状态存在的药物要以晶体的形式析出的条件是必须相互碰撞,过低的浓度则碰撞机会少则难以析出晶体,这可能是含 SDS 的系统中葛根素及欧前胡素溶出也呈现一定程度的“降落伞效应”的原因。

综上所述,少量添加剂可改善对 Pue-Imp-CAS 的溶出行为,其改善机制与添加剂改善系统的润湿性、添加剂及共无定形系统组成物的性质有关。对 Pue-Imp-CAS 中 I 类快速结晶药物欧前胡素而言,具有更强分散作用的表面活性剂更为重要;对于 II 类中等结晶速度药物葛根素而言,具有分散同时具有抑晶作用的亲水聚合物性能更好。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 吴昊旻,张杰,骆敏倩,等. 无定形固体分散体的溶出与吸收研究进展 [J]. 药学学报, 2022, 57(5): 1312-1321.
- [2] 张杰,蔡挺. 无定形态药物制备技术研究进展 [J]. 药学进展, 2018, 42(9): 675-684.
- [3] Browne E. Factors affecting the stability and performance of amorphous solid dispersions of poorly soluble active pharmaceutical ingredients [D]. Dublin: Trinity College, 2020.
- [4] Liu J W, Grohgan H, Löbmann K, *et al.* Co-amorphous drug formulations in numbers: Recent advances in co-amorphous drug formulations with focus on co-formability, molar ratio, preparation methods, physical stability, *in vitro* and *in vivo* performance, and new formulation strategies [J]. *Pharmaceutics*, 2021, 13(3):

- 389.
- [5] Li Y W, Zhang H M, Cui B J, *et al.* “Felodipine-indomethacin” co-amorphous supersaturating drug delivery systems: “Spring-parachute” process, stability, *in vivo* bioavailability, and underlying molecular mechanisms [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2021, 166: 111-125.
- [6] Chen X, Li D X, Zhang H L, *et al.* Co-amorphous systems of sinomenine with nonsteroidal anti-inflammatory drugs: A strategy for solubility improvement, sustained release, and drug combination therapy against rheumatoid arthritis [J]. *Int J Pharm*, 2021, 606: 120894.
- [7] Karagianni A, Kachrimanis K, Nikolakakis I. Co-amorphous solid dispersions for solubility and absorption improvement of drugs: Composition, preparation, characterization and formulations for oral delivery [J]. *Pharmaceutics*, 2018, 10(3): 98.
- [8] 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.
- [9] 欧阳苍鸿, 胡春晖, 熊德庆, 等. 阿苯达唑无定型固体分散体的制备表征及大鼠药效学初步研究 [J]. 中国药理学杂志, 2020, 55(21): 1812-1818.
- [10] Han J W, Li L Y, Yu Q, *et al.* Self-gelation involved in the transformation of resveratrol and piperine from a co-amorphous system into a co-crystal system [J]. *Cryst Eng Comm*, 2022, 24(32): 5733-5747.
- [11] 任俊杰, 衡伟利, 周生研, 等. 小分子无定形药物的凝胶化研究 [J]. 药学报, 2021, 56(3): 855-864.
- [12] Han J W, Wei Y F, Li L Y, *et al.* Gelation elimination and crystallization inhibition by co-amorphous strategy for amorphous curcumin [J]. *J Pharm Sci*, 2023, 112(1): 182-194.
- [13] Han J W, Zhang C C, Zhang Y P, *et al.* Mechanistic insight into gel formation of co-amorphous resveratrol and piperine during dissolution process [J]. *Int J Pharm*, 2023, 634: 122644.
- [14] Han J W, Li L Y, Su M L, *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.
- [15] 张牧原, 刘伟, 张自立, 等. 可发性聚甲基丙烯酸酯亚胺前驱体珠粒的制备及发泡性能 [J]. 高分子材料科学与工程, 2023, 39(9): 9-18.
- [16] 王玉玺, 王冬, 唐春霞, 等. 乙二醇基炭黑色浆的制备及其性能 [J]. 应用化学, 2023, 40(3): 389-396.
- [17] 罗怡婧, 黄桂婷, 郑琴, 等. 药物固体分散体技术回顾与展望 [J]. 中国药理学杂志, 2020, 55(17): 1401-1408.
- [18] 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.
- [19] 潘信诚, 林政淇, 杨柳, 等. 石墨烯增强铜基复合材料制备工艺及性能的研究进展 [J]. 机械工程材料, 2023, 47(1): 1-10.
- [20] 于超峰, 单兴杰, 闫占宽, 等. 他达那非固体分散体的制备和性质研究 [J]. 西北药学杂志, 2016, 31(5): 500-504.
- [21] Liu J W, Grohgan H, Rades T. Influence of polymer addition on the amorphization, dissolution and physical stability of co-amorphous systems [J]. *Int J Pharm*, 2020, 588: 119768.
- [22] 曾慧玲. 葛根药对组分共无定形系统的构建及其制剂性能研究 [D]. 南昌: 江西中医药大学, 2023.
- [23] 任霞, 王珏, 孙会敏, 等. 表面活性剂临界胶束浓度测定方法的建立和比较 [J]. 中国药事, 2020, 34(8): 916-924.
- [24] 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) [2024-03-25]. <https://www.chp.org.cn/#/business/standard>.
- [25] 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.
- [26] 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.
- [27] 曾庆云. 粉体性质及片剂辅料对穿心莲内酯固体分散体重结晶的影响 [D]. 南昌: 江西中医药大学, 2020.
- [28] Suryadi G S, Nikmatin S, Susiani S, *et al.* Investigation of surface free energy of palm oil-based offset printing ink on coated paper [A] // Proceedings of the Tegal International Conference on Applied Sciences 2022: Applied Science Research Post-COVID-19 Pandemic [C]. Tegal: AIP Conference Proceedings, 2024: 020002-020003.
- [29] Bejaoui M, Kalfat R, Galai H. The effect of adding PVP to the binary solid dispersion (Indomethacin: Kaolin) on the formation of physically stable amorphous drug [J]. *J Pharm Innov*, 2022, 17(3): 736-746.
- [30] Rosiak N, Wdowiak K, Tykarska E, *et al.* Amorphous solid dispersion of hesperidin with polymer excipients for enhanced apparent solubility as a more effective approach to the treatment of civilization diseases [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(23): 15198.
- [31] Rangel-Yagui C O, Hsu H W L, Pessoa-Jr A, *et al.* Micellar solubilization of ibuprofen: Influence of surfactant head groups on the extent of solubilization [J]. *Rev Bras Cienc Farm*, 2005, 41(2): 237-246.

- [32] Khan S A, Asiri A M. Physicochemical and critical micelle concentration (CMC) of cationic (CATB) and anionic (SDS) surfactants with environmentally benign blue emitting TTQC dye [J]. *J Fluoresc*, 2015, 25(6): 1595-1599.
- [33] Heng D, Cutler D J, Chan H K, *et al.* What is a suitable dissolution method for drug nanoparticles? [J]. *Pharm Res*, 2008, 25(7): 1696-1701.
- [34] Javaid M A, Zia K M, Ilyas H N, *et al.* Influence of chitosan/1, 4-butanediol blends on the thermal and surface behavior of polycaprolactone diol-based polyurethanes [J]. *Int J Biol Macromol*, 2019, 141: 1022-1034.
- [35] Pandi P, Bulusu R, Kommineni N, *et al.* Amorphous solid dispersions: An update for preparation, characterization, mechanism on bioavailability, stability, regulatory considerations and marketed products [J]. *Int J Pharm*, 2020, 586: 119560.
- [36] 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.
- [37] Qiu S, Li M Z. Effects of coformers on phase transformation and release profiles of carbamazepine cocrystals in hydroxypropyl methylcellulose based matrix tablets [J]. *Int J Pharm*, 2015, 479(1): 118-128.
- [38] Wang W X, Li M T, Yang Q L, *et al.* The opposed effects of polyvinylpyrrolidone K30 on dissolution and precipitation for indomethacin supersaturating drug delivery systems [J]. *AAPS Pharm Sci Tech*, 2020, 21(3): 107.
- [39] Wu K J, Tse E C M, Shang C X, *et al.* Nucleation and growth in solution synthesis of nanostructures-From fundamentals to advanced applications [J]. *Prog Mater Sci*, 2022, 123: 100821.
- [40] 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.
- [41] Odeh A B, El-Sayed B, Knopp M M, *et al.* Influence of polyvinylpyrrolidone molecular weight and concentration on the precipitation inhibition of supersaturated solutions of poorly soluble drugs [J]. *Pharmaceutics*, 2023, 15(6): 1601.
- [42] 程慧, 吕慧侠. 过饱和药物递送系统的研究与应用进展 [J]. *药学进展*, 2019, 43(3): 181-190.
- [43] Terebetski J L, Cummings J J, Fauty S E, *et al.* Combined use of crystalline sodium salt and polymeric precipitation inhibitors to improve pharmacokinetic profile of ibuprofen through supersaturation [J]. *AAPS Pharm Sci Tech*, 2014, 15(5): 1334-1344.
- [44] Abbou Oucherif K, Raina S, Taylor L S, *et al.* Quantitative analysis of the inhibitory effect of HPMC on felodipine crystallization kinetics using population balance modeling [J]. *Cryst Eng Comm*, 2013, 15(12): 2197-2205.
- [45] Hanada M, Jermain S V, Thompson S A, *et al.* Ternary amorphous solid dispersions containing a high-viscosity polymer and mesoporous silica enhance dissolution performance [J]. *Mol Pharm*, 2021, 18(1): 198-213.
- [46] Chavan R B, Lodagekar A, Yadav B, *et al.* Amorphous solid dispersion of nisoldipine by solvent evaporation technique: Preparation, characterization, *in vitro*, *in vivo* evaluation, and scale up feasibility study [J]. *Drug Deliv Transl Res*, 2020, 10: 903-918.

[责任编辑 郑礼胜]