

• 药剂与工艺 •

十二烷基硫酸钠与羟丙基甲基纤维素联合改善黄芩苷-欧前胡素共无定形系统的溶出作用及机制研究

赖安琪¹, 蒋且英², 苏桐¹, 陈廷超¹, 方伟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: 目的 明确十二烷基硫酸钠(sodium dodecyl sulfate, SDS)与羟丙基甲基纤维素(hydroxypropyl methyl cellulose, HPMC)联用能否改善黄芩苷-欧前胡素共无定形系统(baicalin-imperatorin co-amorphous system, Bai-Imp-CAS)的溶出行为, 并探讨其联合增益机制。方法 运用喷雾干燥法制备 SDS 与 HPMC 不同比例的 Bai-Imp-CAS, 通过粉末 X 射线衍射(powder X-ray diffraction, PXRD)、差示扫描量热(differential scanning calorimetry, DSC)确认固态形态; 以结块率、分散时间评价分散性能, 用接触角和表面自由能表征润湿性; 基于分散性能确定 SDS 与 HPMC 最优比例并参照《中国药典》2025 年版溶出度法考察最优比例 SDS/HPMC (2:1)-CAS 与单用 SDS 或 HPMC 的溶出行为; 采用紫外分光光度法研究药物成核及晶体生长速率。结果 各喷雾干燥产物均为共无定形态。SDS/HPMC (2:1)-CAS 的结块率(15.30 ± 1.55)%显著低于单辅料组, 分散时间与 SDS 单用组无显著差异; 其水接触角低至 24.23° , 表面自由能达 57.54 mJ/m^2 , 润湿性最佳。体外溶出显示, SDS/HPMC (2:1)-CAS 中黄芩苷和欧前胡素的溶出曲线下面积(area under the curve, AUC)分别为($38\,661.00 \pm 375.32$)和($4\,565.00 \pm 434.65$) $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$, 均显著高于 SDS-CAS 和 HPMC-CAS; 溶出前期趋势与 SDS 组相近, 中后期溶出衰减速率与 HPMC 组一致。结晶动力学表明, HPMC (单用或联用)显著抑制两药成核及黄芩苷的晶体生长, 但对欧前胡素晶体生长无显著影响; SDS 对成核和生长均无作用。结论 SDS/HPMC (2:1)-CAS 分散性能最优, SDS 与 HPMC 可对 2 种药物的溶出实现联合增益, 其机制为通过时序性功能互补改善 Bai-Imp-CAS 的溶出: SDS 主导初期快速分散与抗团聚, 并通过降低局部过饱和度产生间接抑晶作用; HPMC 于溶出中后期直接抑制晶体生长。两者在抑晶层面形成“间接+直接”的叠加效应, 共同维持过饱和状态。该策略为难溶性药物组合的共无定形系统设计提供了新思路, 且可减少 SDS 用量, 具有“减量增效”的临床转化优势。

关键词: 共无定形系统; 溶出; 联合增益; 十二烷基硫酸钠; 羟丙基甲基纤维素; 黄芩苷; 欧前胡素; 喷雾干燥法; 结块率; 分散时间; 接触角; 表面自由能

中图分类号: R283.6 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2026)18-7271-10

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2026.18.016

Study on improvement of dissolution and mechanism of baicalin-imperatorin co-amorphous system by SDS combined with HPMC

LAI Anqi¹, JIANG Qieying², SU Tong¹, CHEN Tingchao¹, FANG Wei¹, LIAO Zhenggen¹

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

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

Abstract: Objective To clarify whether the combined use of sodium dodecyl sulfate (SDS) and hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) can improve the dissolution behavior of baicalin-imperatorin co-amorphous system (Bai-Imp-CAS), and explore the

收稿日期: 2026-04-16

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: 赖安琪(2001—), 女, 硕士研究生, 研究方向为中药药剂。E-mail: 1613509138@qq.com

*通信作者: 廖正根(1967—), 男, 教授, 理学博士, 博士生导师, 从事中药制剂及新剂型研究。E-mail: lyzlyg@163.com

mechanism of combination benefit. **Methods** A series of Bai-Imp CAS with different ratios of SDS and HPMC were prepared by the spray-drying method. Powder X-ray diffraction (PXRD) and differential scanning calorimetry (DSC) were adopted to characterize the solid-state properties of samples. Dispersion performance was evaluated by determining caking rate and dispersion time, and wettability was analyzed via contact angle and surface free energy measurements. The optimal ratio of SDS to HPMC was determined based on dispersion performance. According to the requirements of the 2025 Edition of *Chinese Pharmacopoeia*, the *in vitro* dissolution of the optimal SDS/HPMC (2 : 1)-CAS was investigated and compared with those of SDS-CAS and HPMC-CAS. UV-visible spectrophotometry was used to detect the nucleation time and crystal growth rate of the two drugs. **Results** All spray-dried products were identified as co-amorphous systems. The caking rate of SDS/HPMC (2 : 1)-CAS was $(15.30 \pm 1.55)\%$, which was significantly lower than that of single excipient groups. There was no significant difference in dispersion time between SDS/HPMC (2 : 1)-CAS and SDS-CAS. The water contact angle of SDS/HPMC (2 : 1)-CAS was 24.23° , with a surface free energy of 57.54 mJ/m^2 , indicating favorable wettability. The *in vitro* dissolution results showed that the area under curve (AUC) values of baicalin and imperatorin in SDS/HPMC (2 : 1)-CAS were $(38\,661.00 \pm 375.32)$ and $(4\,565.00 \pm 434.65) \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$, respectively, both significantly higher than those of SDS-CAS and HPMC-CAS. The early dissolution profile of SDS/HPMC (2 : 1)-CAS was similar to that of SDS-CAS, while its dissolution decline rate in the middle and late stages was consistent with HPMC-CAS. Crystallization kinetics demonstrated that HPMC alone or combined with SDS could inhibit the nucleation of the two drugs and the crystal growth of baicalin, but exert no obvious effect on the crystal growth of imperatorin. SDS had no significant influence on the nucleation and crystal growth of both drugs. **Conclusion** SDS/HPMC (2 : 1)-CAS shows the best dispersibility, and SDS and HPMC can jointly boost the dissolution of both drugs. The mechanism works by sequentially complementing each other's functions to improve the dissolution of Bai-Imp-CAS: SDS mainly drives fast initial dispersion and prevents aggregation, while also indirectly inhibiting crystallization by lowering local supersaturation; HPMC directly inhibits crystal growth during the mid to late stages of dissolution. Together, they create a combined “indirect and direct” effect on crystal inhibition, helping to maintain a supersaturated state. This strategy offers a fresh approach for designing co-amorphous systems for poorly soluble drug combinations, and it can reduce the amount of SDS needed, giving a “less is more” advantage for clinical translation.

Key words: co-amorphous system; dissolution; combination benefit; sodium dodecyl sulfate; hydroxypropyl methyl cellulose; baicalin; imperatorin; spray drying method; caking rate; dispersion time; contact angle; surface free energy

联合疗法可提升药效、降低毒性、延缓耐药性发生, 现已成为多种疾病的标准治疗方案, 也是解决临床未被满足需求的重要研究方向。药物-药物 CAS 因兼具溶出改善与协同治疗作用而成为备受关注的复方制剂开发策略^[1-4], 但现有研究多集中在难溶性药物与易溶性药物组合^[5-6], 该体系亲水性较高, 在溶出阶段不易发生团聚。但由于大多数临床药物均难溶^[7], 临床上常需同时应用 2 种难溶性药物, 而难溶性药物组合构建的 CAS 可能在溶出时既容易团聚, 又容易结晶, 因此有必要研究既能改善团聚又能抑制结晶的难溶性药物组合的传递策略。

中药活性成分配伍既能保留中药药对的部分药性和功能主治, 又能明确药理机制、实现质量可控^[8]。基于常用药对白芷-黄芩的活性成分欧前胡素和黄芩苷都对鼻炎、哮喘等呼吸道黏膜慢性炎症有治疗效果, 本课题组构建了均为难溶性药物的黄芩苷-欧前胡素共无定形系统 (baicalin-imperatorin co-amorphous system, Bai-Imp-CAS)^[9], 发现该系统在溶出过程中存在显著的团聚现象, 严重阻碍了药物释放, 导致 CAS 的溶出增强优势难以充分发挥。

为解决该问题, 本课题组分别构建了添加少量十二烷基硫酸钠 (sodium dodecyl sulfate, SDS) 或羟丙基甲基纤维素 (hydroxypropyl methyl cellulose, HPMC) 单辅料的 Bai-Imp-SDS-CAS^[10]及 Bai-Imp-HPMC-CAS^[11]。研究发现, SDS 主要通过改善分散性发挥作用^[10]; 而 HPMC 则兼具分散和直接抑晶作用^[11], 但其分散作用弱于 SDS^[10-11]。文献也报道 HPMC 能通过形成保护膜直接抑制药物结晶、维持无定形状态^[12], 但它改善药物润湿性和分散性的能力较弱, 单独使用时药物粒子易聚集, 难以充分提升溶出速率^[13]。基于 SDS 和 HPMC 改善溶出机制不同的特性, 将固体分散体技术与表面活性剂体系整合, 构建表面活性剂-颗粒杂化药物递送系统具有改善溶出的组合效应^[14]。为此, 推测同时添加这 2 种辅料可充分发挥其功能互补的优势: SDS 改善分散性的同时可降低局部过饱和度 (S), 间接抑制结晶; HPMC 则直接抑制结晶。两者在抑晶层面形成“间接+直接”的叠加, 从而在溶出方面实现联合增益, 克服难溶药物组合 CAS 在溶出中“团聚与结晶并存的瓶颈”。为验证该假说, 本研究开展相关试验。

与前期单独添加 SDS 或 HPMC 的研究相比^[10-11], 本研究的区别在于: ①首次将 SDS 和 HPMC 同时引入 Bai-Imp-CAS, 探索双辅料联合修饰策略的可行性; ②基于分散性能筛选确定辅料比例, 并从分散性能和结晶性能 2 个维度, 系统解析双辅料组合改善 CAS 溶出的内在机制。

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; Diamond DSC 型差示扫描量热分析仪, 美国 PerkinElmer 公司; Genius 3 型漩涡混合器, 德国 IKA 集团; 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; 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; OCAS20 型视频光学接触角测量仪, 德国 Dataphysics 公司。

1.2 材料

原料药黄芩苷(批号 AF21021101)、欧前胡素(批号 AF21100901), 质量分数均为 98.0%, 购自成都埃法生物科技有限公司; 纯化水, Milli-Q 水纯化系统自制; 对照品黄芩苷(批号 B20570)、欧前胡素(批号 B20929), HPLC 测定质量分数均 $\geq 98.0\%$, 购自上海源叶生物科技有限公司; HPMC, 黏度 40~60 mPa·s, 批号 F0306A, 购自大连美仑生物技术有限公司; SDS, 批号 20201014, 化学纯, 购自国药集团化学试剂有限公司; 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 物理混合物及共无定形系统的制备

按物质的量比 8:1, 精密称取过 100 目筛的黄芩苷(66.10 g)与欧前胡素(5.00 g)^[9], 采用等量递增混合法制得两者的物理混合物(physical mixture, PM), 取一定量的 PM 平均分为 5 份, 分别按照药物与辅料质量比为 10:1^[10-11], 加入不同比例的 SDS 和 HPMC, 除只添加 SDS 的 PM, 加无水乙醇-甲醇(1:1)溶液超声至完全溶解, 另外 4 份含 HPMC 的 PM, 加无水乙醇-甲醇-二氯甲烷(1:1:0.5)溶解。各溶液经喷雾干燥, 制得 5 种含 Bai-Imp 的 CAS, 分别命名为 SDS-CAS、SDS/HPMC (2:1)-CAS、SDS/HPMC (1:1)-CAS、SDS/HPMC

(1:2)-CAS、HPMC-CAS, 置于干燥器中保存备用。

喷雾干燥条件: 雾化气为氮气, 雾化压力 0.2 MPa; 蠕动泵体积流量 8.4 mL/min, 氮气体积流量 40 m³/h, 进口温度设置为 60 °C。

2.2 黄芩苷和欧前胡素的含量测定方法^[15]

2.2.1 HPLC 色谱条件 色谱柱为 Hypersil ODS2 (150 mm $\times$ 4.6 mm, 5 μ m); 黄芩苷流动相为甲醇-0.2%磷酸水溶液(47:53), 检测波长为 288 nm; 欧前胡素流动相为甲醇-水(65:35), 检测波长为 250 nm; 体积流量为 1.0 mL/min; 柱温 30 °C; 进样量 10 μ L。

2.2.2 黄芩苷、欧前胡素对照品溶液的制备 分别精密称取黄芩苷对照品 20 mg 和欧前胡素对照品 10 mg, 置于 25 mL 量瓶中, 甲醇定容, 得到黄芩苷和欧前胡素对照品溶液。

2.2.3 供试品溶液的制备 在溶出实验的设定时间点取 1 mL 样品, 样品经过 0.22 μ m 滤膜滤过, 取续滤液, 续滤液用甲醇适当稀释(黄芩苷是 3 倍稀释, 欧前胡素是 2 倍稀释)后, 即得溶出供试品溶液。

2.2.4 线性范围和回归方程 精密吸取“2.2.2”项下黄芩苷和欧前胡素对照品溶液, 分别用 80%甲醇和甲醇连续稀释成不同质量浓度的对照品溶液, 按照“2.2.1”项下的 HPLC 条件进样检测。以药物质量浓度为横坐标(X), 对应的峰面积为纵坐标(Y), 进行线性回归, 得到标准曲线回归方程分别为黄芩苷 $Y=34.618X-228.73$, $R^2=0.9996$; 欧前胡素 $Y=26.317X-4.6786$, $R^2=0.9998$; 结果表明, 黄芩苷在 25~800 μ g/mL、欧前胡素在 3.125~100.000 μ g/mL 峰面积与质量浓度线性关系良好。

2.3 过饱和和溶出性能评价

采用《中国药典》2025 年版通则 0931 溶出度与释放度测定法第三法测定样品的溶出, 为避免粒径影响溶出, 各样品先过 80 目筛。量取 100 mL 经脱气处理的水置于溶出杯中, 加热使溶出介质保持在 (37.0 ± 0.5) °C, 并调整转速为 100 r/min。分别投入 0.1 g 的各样品, 立即开始旋转并计时, 在设定时间点分别取 1 mL 样品, 同时补充同温介质。样品经过 0.22 μ m 滤膜滤过, 续滤液稀释后采用 HPLC 法测定质量浓度, 以时间为横坐标, 质量浓度为纵坐标绘制溶出曲线, 并用梯形法计算质量浓度-时间曲线下面积(area under mass concentration-time curve, AUC)。

各样品中黄芩苷的溶出曲线见图 1。黄芩苷原

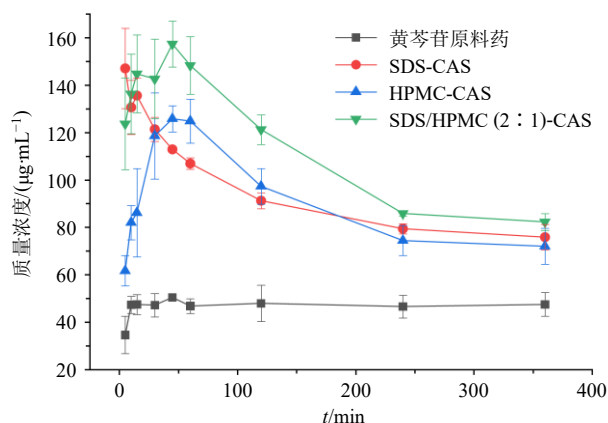


图 1 各样品中黄芩苷 6 h 溶出曲线 ($\bar{x} \pm s, n=3$)
Fig. 1 6 h Dissolution curves of baicalin in each sample ($\bar{x} \pm s, n=3$)

料药溶出浓度在前 15 min 上升, 之后稳定于其晶体溶解度附近, 与前期报道一致^[10]。3 种 CAS 均呈现“弹簧-降落伞”特征。HPMC-CAS 中黄芩苷在 0~45 min 溶出升至峰值 126 $\mu\text{g/mL}$, 随后缓慢下降, 趋势与前期报道一致 (前期 150 $\mu\text{g/mL}$)^[11], 但峰值较低。SDS-CAS 中黄芩苷, 在 5 min 即达到峰值 147 $\mu\text{g/mL}$, 随后 5~45 min 快速下降, 后期缓慢, 趋势与前期报道一致但峰值较低 (前期 248 $\mu\text{g/mL}$)^[10]。SDS/HPMC (2:1)-CAS 中黄芩苷在 0~45 min 持续上升至峰值 157 $\mu\text{g/mL}$, 随后缓慢下降。在 5 min 时, SDS/HPMC (2:1)-CAS 溶出显著优于 HPMC-CAS, 与 SDS-CAS 接近; 在 5~45 min, SDS/HPMC (2:1)-CAS 与 HPMC-CAS 一样继续上升, 峰值略高于 SDS-CAS; 在 45~240 min, SDS/HPMC (2:1)-CAS 的下降速度与 HPMC-CAS 相当, 慢于 SDS-CAS 在 5~45 min 的下降速率。240 min 后三者趋于稳定。AUC 分析结果 (表 1) 显示, SDS/HPMC (2:1)-CAS 显著高于 2 种单辅料 CAS ($P<0.01$), 后两者间无统计学差异。

各样品中欧前胡素的溶出曲线见图 2。欧前胡

表 1 各样品中黄芩苷溶出的 AUC ($\bar{x} \pm s, n=3$)

Table 1 AUC of baicalin dissolution from various samples ($\bar{x} \pm s, n=3$)

样品	AUC/($\mu\text{g}\cdot\text{h}\cdot\text{mL}^{-1}$)
黄芩苷原料药	16 676.66 $\pm$ 1 350.19
SDS-CAS	32 201.00 $\pm$ 674.64
HPMC-CAS	31 797.33 $\pm$ 2 521.56
SDS/HPMC (2:1)-CAS	38 661.00 $\pm$ 375.32 ^{###¥¥}

与 SDS-CAS 比较: ^{###} $P<0.01$; 与 HPMC-CAS 比较: ^{¥¥} $P<0.01$; 表 2 同。

^{###} $P<0.01$ vs SDS-CAS; ^{¥¥} $P<0.01$ vs HPMC-CAS; Same as table 2.

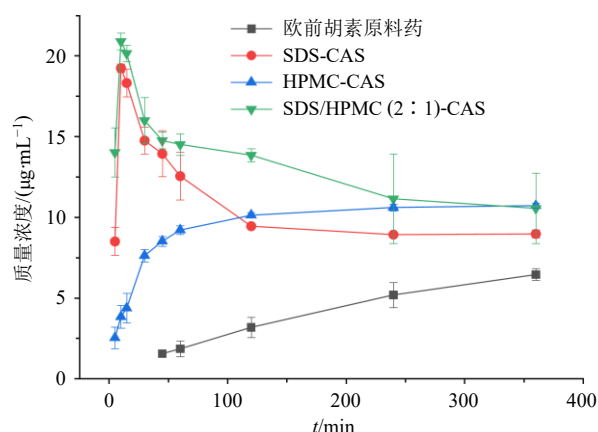


图 2 各样品中欧前胡素 6 h 溶出曲线 ($\bar{x} \pm s, n=3$)
Fig. 2 6 h Dissolution curves of imperatorin in each sample ($\bar{x} \pm s, n=3$)

素原料药 45 min 前未检出, 45 min 后逐渐增加, 6 h 达 6 $\mu\text{g/mL}$, 与前期报道一致^[10]。SDS-CAS 中欧前胡素在 5~10 min 迅速上升, 10 min 即达到峰值 19 $\mu\text{g/mL}$, 随后迅速下降, 120 min 降至 8 $\mu\text{g/mL}$ 后减缓, 趋势与前期报道一致^[10]。HPMC-CAS 中欧前胡素在 0~360 min 持续上升, 0~60 min 上升较快, 后变慢, 与前期报道一致^[11]。SDS/HPMC (2:1)-CAS 中欧前胡素在 10 min 达峰值 21 $\mu\text{g/mL}$, 随后 10~45 min 迅速下降, 然后缓慢下降。在 5~10 min, SDS/HPMC (2:1)-CAS 中欧前胡素溶出显著优于 HPMC-CAS, 与 SDS-CAS 接近; 在 10~45 min, 其下降速度与 SDS-CAS 相当; 45 min 后, 其下降速率慢于 SDS-CAS, 逐渐靠近 HPMC-CAS。AUC 分析结果 (表 2) 显示, SDS/HPMC (2:1)-CAS 显著高于 2 种单辅料 CAS ($P<0.01$), 后两者间无统计学差异。

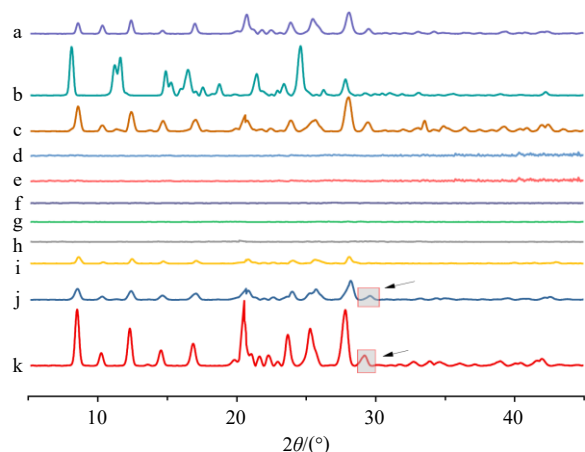
表 2 各样品中欧前胡素溶出的 AUC ($\bar{x} \pm s, n=3$)

Table 2 AUC of imperatorin dissolution from various samples ($\bar{x} \pm s, n=3$)

样品	AUC/($\mu\text{g}\cdot\text{h}\cdot\text{mL}^{-1}$)
欧前胡素原料药	1 378.00 $\pm$ 82.81
SDS-CAS	3 663.00 $\pm$ 74.51
HPMC-CAS	3 484.67 $\pm$ 64.05
SDS/HPMC (2:1)-CAS	4 565.00 $\pm$ 434.65 ^{###¥¥}

2.4 CAS 的固态表征

2.4.1 粉末 X 射线衍射 (powder X-ray diffraction, PXRD) 法表征固态特征 取“2.3”项下溶出 6 h 时的沉淀物 40 $^{\circ}\text{C}$ 干燥 1.5 h 和“2.1”项下样品, 使用 X 射线衍射仪进行观测, 观测条件: 光源为 Cu 靶 $\text{K}\alpha$ 射线, 电压 50 kV, 管电流 1.0 mA, 步长 0.02° , 步时 10 s, 扫描范围 $2\theta 5^{\circ}\sim 45^{\circ}$ 。结果 (图 3) 显示,



a-黄芩苷原料药; b-欧前胡素原料药; c-PM; d-SDS-CAS; e-SDS/HPMC (2 : 1)-CAS; f-SDS/HPMC (1 : 1)-CAS; g-SDS/HPMC (1 : 2)-CAS; h-HPMC-CAS; i-SDS/HPMC (2 : 1)-CAS (溶出 6 h); j-HPMC-CAS (溶出 6 h); k-SDS-CAS (溶出 6 h); 图 4 同。
a-baicalin bulk drug; b-imperatorin bulk drug; c-PM; d-SDS-CAS; e-SDS/HPMC (2 : 1)-CAS; f-SDS/HPMC (1 : 1)-CAS; g-SDS/HPMC (1 : 2)-CAS; h-HPMC-CAS; i-SDS/HPMC (2 : 1)-CAS (dissolution for 6 h); j-HPMC-CAS (dissolution 6 h); k-SDS-CAS (dissolution 6 h); same as figure 4.

图 3 各样品的 XRD 图

Fig. 3 XRD of each sample

CAS 系统均呈弥散衍射环,黄芩苷和欧前胡素及其 PM、“2.3”项下 3 种 CAS 体系溶出 6 h 的样品,均有不同程度的晶体衍射峰,SDS/HPMC (2 : 1)-CAS 在 2θ 约 29.5° 处未出现 SDS-CAS 和 HPMC-CAS 均有的特征衍射峰(图 3 中箭头所示)。

2.4.2 差示扫描量热(differential scanning calorimetry, DSC) 法分析 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 放于干燥的铝坩埚内,加盖,氮气为保护气,体积流量为 10 mL/min,升温速率 $10^\circ\text{C}/\text{min}$,从 30°C 升温至 250°C ,数据用 Netzsch Proteus 热分析软件 (Version 4.2) 处理。结果(图 4)显示,PM 的 DSC 图在 213°C 、 101°C 各有 1 个吸热熔峰,分别对应黄芩苷和欧前胡素的吸热熔峰;SDS-CAS、SDS/HPMC (2 : 1)-CAS、SDS/HPMC (1 : 1)-CAS、SDS/HPMC (1 : 2)-CAS 及 HPMC-CAS 体系分别在 56.07°C 、 58.18°C 、 59.40°C 、 60.80°C 、 60.96°C 处,仅出现单一玻璃化转变温度 (glass transition temperature, T_g),随后在 160°C 左右出现了 1 个放热峰,提示在 160°C 出现重结晶。

2.5 分散性能评价

2.5.1 结块率评价 取“2.1”项下粉末适量 (m),加入恒温 37°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,

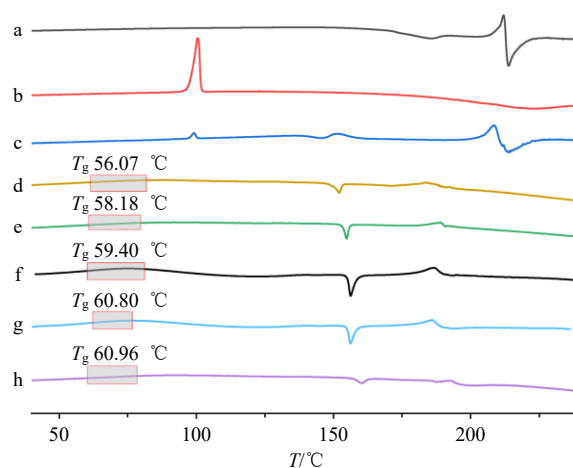


图 4 各样品的 DSC 图

Fig. 4 DSC diagram of each sample

取沉淀于恒定质量后的蒸发皿 (m_1) 中, 105°C 干燥至恒定质量 (m_2),按照公式计算各样品的结块率和降低率^[16]。结果(表 3)表明,随着 SDS 的减少和 HPMC 的升高,结块率先减少,然后增加,以 HPMC-CAS 为基准,SDS-CAS、SDS/HPMC (2 : 1)-CAS、SDS/HPMC (1 : 1)-CAS、SDS/HPMC (1 : 2)-CAS 结块率分别降低 38.48%、53.64%、34.03%、6.67%。其中,SDS/HPMC (2 : 1)-CAS 的结块率最低,HPMC-CAS 结块率最高,SDS-CAS 结块率中等。SDS-CAS 的结块率显著低于 SDS/HPMC (1 : 2)-CAS、HPMC-CAS,SDS/HPMC (2 : 1)-CAS 结块率显著低于其余 4 种 CAS。

$$\text{结块率} = (m_2 - m_1) / m$$

$$\text{结块率降低率} = (\text{HPMC-CAS 结块率} - \text{受试样品结块率}) / \text{HPMC-CAS 结块率}$$

2.5.2 分散时间评价 取“2.1”项下粉末适量,加入 37°C 恒温的 25 mL 水中,置于磁力搅拌器以 300 r/min 的速率搅拌,记录粉体从水面到水中的分散时间^[17]。结果(表 4)显示,分散时间随着 SDS 的减

表 3 各样品的结块率 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

Table 3 Caking rate for each sample ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

样品名称	结块率/%	降低率/%
SDS-CAS	20.30 ± 3.86	38.48
SDS/HPMC (2 : 1)-CAS	$15.30 \pm 1.55^{##}$	53.64
SDS/HPMC (1 : 1)-CAS	$21.77 \pm 3.52^{**}$	34.03
SDS/HPMC (1 : 2)-CAS	$30.80 \pm 1.71^{###@@@}$	6.67
HPMC-CAS	$33.00 \pm 3.1^{###@@@}$	—

与 SDS-CAS 比较: $^{##}P < 0.01$; 与 SDS/HPMC (2 : 1)-CAS 比较:

$^{**}P < 0.01$; 与 SDS/HPMC (1 : 1)-CAS 比较: $^{@@}P < 0.01$ 。

$^{##}P < 0.01$ vs SDS-CAS; $^{*}P < 0.05$ $^{**}P < 0.01$ vs SDS/HPMC (2 : 1)-CAS; $^{@@}P < 0.01$ vs SDS/HPMC (1 : 1)-CAS。

表 4 各样品的分散时间 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)
Table 4 Dispersion time for each sample ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

样品名称	分散时间/s	降低率/%
SDS-CAS	9.30±0.79	68.85
SDS/HPMC (2 : 1)-CAS	11.48±2.41	61.55
SDS/HPMC (1 : 1)-CAS	14.78±1.66 ^{##}	50.50
SDS/HPMC (1 : 2)-CAS	20.61±1.88 ^{##**@}	30.98
HPMC-CAS	29.86±2.29 ^{##**@@&&}	—

与 SDS-CAS 比较: ^{##} $P < 0.01$; 与 SDS/HPMC (2 : 1)-CAS 比较: ^{**} $P < 0.01$; 与 SDS/HPMC (1 : 1)-CAS 比较: [@] $P < 0.05$ ^{@@} $P < 0.01$; 与 SDS/HPMC (1 : 2)-CAS 比较: ^{&&} $P < 0.01$ 。

^{##} $P < 0.01$ vs SDS-CAS; ^{**} $P < 0.01$ vs SDS/HPMC (2 : 1)-CAS; [@] $P < 0.05$ ^{@@} $P < 0.01$ vs SDS/HPMC (1 : 1)-CAS; ^{&&} $P < 0.01$ vs SDS/HPMC (1 : 2)-CAS。

少和 HPMC 的升高而升高,以 HPMC-CAS 为基准, SDS-CAS、SDS/HPMC (2 : 1)-CAS、SDS/HPMC (1 : 1)-CAS、SDS/HPMC (1 : 2)-CAS、分散时间分别降低 68.85%、61.55%、50.50%、30.98%。SDS-CAS 的分散时间低于 SDS/HPMC (2 : 1)-CAS, 但无统计学差异,显著低于其余 3 种 CAS;SDS/HPMC (2 : 1)-CAS 的分散时间显著低于 SDS/HPMC (1 : 2)-CAS CAS 和 HPMC-CAS, 也低于 SDS/HPMC (1 : 1)-CAS, 但无统计学差异。

分散时间降低率=(HPMC-CAS 分散时间-受试样品分散时间)/HPMC-CAS 分散时间

表 5 各样品与不同液体的接触角及其表面自由能 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

Table 5 Contact angles of various samples with different liquids and their surface free energies ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

样品	接触角/(°)			表面自由能/ (mJ·m ⁻²)
	水	甘油	二碘甲烷	
SDS-CAS	30.60±1.65	67.23±1.26	25.70±0.38	51.31±0.34
HPMC-CAS	56.83±1.40 ^{##}	76.57±1.20 ^{##}	36.90±1.64 ^{##}	38.31±0.66 ^{##}
SDS/HPMC (2 : 1)-CAS	24.23±0.83 ^{##¥¥}	53.60±2.45 ^{##¥¥}	16.60±4.62 ^{##¥¥}	57.54±0.55 ^{##¥¥}

与 SDS-CAS 比较: ^{##} $P < 0.01$; 与 HPMC-CAS 比较: ^{¥¥} $P < 0.01$ 。

^{##} $P < 0.01$ vs SDS-CAS; ^{¥¥} $P < 0.01$ vs HPMC-CAS。

的接触角和增加系统的表面自由能。

2.6 SDS 和 HPMC 联合对黄芩苷和欧前胡素结晶性能的影响

2.6.1 SDS 和 HPMC 联合对黄芩苷和欧前胡素成核时间的影响 按照“2.1”项下的比例制备含不同比例 SDS 和 HPMC 及药物的混合物,用 2% DMSO 溶解,按照 S 公式,通过溶剂转移法将黄芩苷和欧前胡素分别制成 S 分别为 20、5 的黄芩苷、欧前胡素过饱和溶液^[10-11]。使用紫外/可见分光光度计测量溶液在 $\lambda = 500$ nm (非吸收波长) 下的光散射变化,每间隔 20 s 测量 1 次吸光度 (A),持续 1 h。绘制

2.5.3 接触角和表面自由能计算 精密称取各共无定形粉末 120 mg, 压片。采用视频光学接触角测量仪分别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 μ L/min。采用 SCA20 软件采集静态接触角, 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^[18]计算片剂的表面自由能。

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

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

$$\gamma_{sl} = [(\gamma_s^{LW})^{1/2} - (\gamma_l^{LW})^{1/2}]^2 + 2[(\gamma_s^+ \gamma_s^-)^{1/2} + (\gamma_l^+ \gamma_l^-)^{1/2} - (\gamma_s^+ \gamma_l^-)^{1/2} - (\gamma_s^- \gamma_l^+)^{1/2}]$$

$$\gamma_l \cos \theta = \gamma_s - \gamma_{sl}$$

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

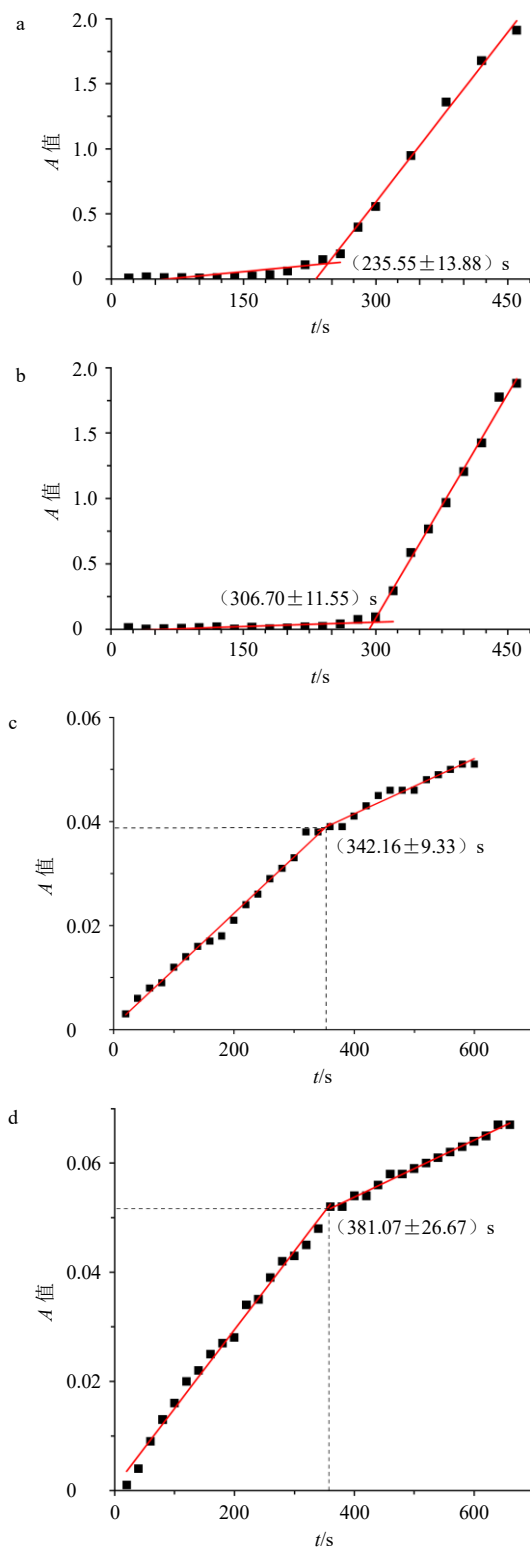
γ_{sl} 为固-液界面自由能, γ_s 为固体表面能, γ_l 为液体表面张力 (表面能), θ 为液体在固体表面的接触角, γ^{LW} 为非极性分量, γ^{AB} 为极性分量, γ^+ 为电子受体分量, γ^- 为电子供体分量

接触角测定结果 (表 5) 显示, SDS/HPMC (2 : 1)-CAS 与 3 种介质的接触角均小于其余 2 种 CAS。基于接触角数据计算的表面自由能见表 5, 结果显示, SDS/HPMC (2 : 1)-CAS 的表面自由能显著高于 SDS-CAS, 而 SDS-CAS 的表面自由能显著高于 HPMC-CAS, 提示 SDS 和 HPMC 联合可以降低 CAS

A 值-时间曲线, 以 A 值随时间变化形成 2 个不同线性区域回归线的交点为成核时间^[19], 代表性图谱见图 5。结果 (表 6、7) 显示, SDS 对黄芩苷和欧前胡素的成核时间无明显影响, SDS 与 HPMC 联合可明显抑制二者在水中的成核过程, 而单独添加 HPMC 对黄芩苷和欧前胡素在水中的成核具有更显著的抑制作用。

$$S = C/C^*$$

C^* 为药物在含 2% DMSO 的水中测定的平衡质量浓度, C 为根据所需过饱和水平配制的药物 DMSO 溶液加入水后计算的理论质量浓度



a-黄芩苷+SDS/HPMC (2 : 1); b-黄芩苷+HPMC; c-欧前胡素+SDS/HPMC (2 : 1); d-欧前胡素+HPMC。
a-baicalin + SDS/HPMC (2 : 1); b-baicalin + HPMC; c-imperatorin + SDS/HPMC (2 : 1); d-imperatorin + HPMC.

图 5 S 条件下黄芩苷和欧前胡素的成核时间 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)
Fig. 5 Nucleation time of baicalin and imperatorin under supersaturation (S) ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

表 6 S 条件下黄芩苷的成核时间和晶体生长速率 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

Table 6 Nucleation time and crystal growth rates of baicalin under S ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

药物	S	成核时间/s	晶体生长速率/ s^{-1}
黄芩苷原料药	20	125.00 ± 7.23	-0.009 5 ± 0.000 9
黄芩苷+SDS	20	103.00 ± 9.54	-0.008 9 ± 0.000 8
黄芩苷+SDS/ HPMC (2 : 1)	20	235.55 ± 13.88 ^{§§##}	-0.007 1 ± 0.000 6 ^{§#}
黄芩苷+HPMC	20	306.60 ± 11.57 ^{§§###}	-0.006 7 ± 0.000 3 ^{§###}

与黄芩苷原料药比较: [§] $P < 0.05$ ^{§§} $P < 0.01$; 与黄芩苷+SDS 比较: [#] $P < 0.05$ ^{##} $P < 0.01$; 与黄芩苷+SDS/HPMC (2 : 1) 比较: ^{**} $P < 0.01$ 。

[§] $P < 0.05$ ^{§§} $P < 0.01$ vs baicalin bulk drug; [#] $P < 0.05$ ^{##} $P < 0.01$ vs baicalin + SDS; ^{**} $P < 0.01$ vs baicalin + SDS/HPMC (2 : 1)。

表 7 S 条件下欧前胡素的成核时间和晶体生长速率 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

Table 7 Nucleation time and crystal growth rates of imperatorin under supersaturation S ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

药物	S	成核时间/s	晶体生长速率/ s^{-1}
欧前胡素原料药	5	302.22 ± 4.30	0.001 2 ± 0.000 2
欧前胡素+SDS	5	297.79 ± 19.66	0.001 1 ± 0.000 1
欧前胡素+SDS/ HPMC (2 : 1)	5	342.16 ± 9.33 ^{§#}	0.001 3 ± 0.000 3
欧前胡素+HPMC	5	381.07 ± 21.67 ^{§§###}	0.001 5 ± 0.000 4

与欧前胡素原料药比较: [§] $P < 0.05$ ^{§§} $P < 0.01$; 与欧前胡素+SDS 比较: [#] $P < 0.05$ ^{##} $P < 0.01$; 与欧前胡素+SDS/HPMC (2 : 1) 比较: ^{*} $P < 0.05$ 。

[§] $P < 0.05$ ^{§§} $P < 0.01$ vs imperatorin bulk drug; [#] $P < 0.05$ ^{##} $P < 0.01$ vs imperatorin + SDS; ^{*} $P < 0.05$ vs imperatorin + SDS/HPMC (2 : 1)。

2.6.2 SDS 和 HPMC 联合对黄芩苷和欧前胡素晶体生长速率的影响 将盛有一定量水的锥形瓶, 放在 $(37.0 \pm 0.1) ^\circ\text{C}$ 、100 r/min 的振荡水浴中预热, 按照 S 分别为 5 和 20, 分别将“2.6.1”项中的药物 DMSO 溶液加入到锥形瓶中, 混合 30 s 后, 加入相当于溶液体积 5% 的过 60 目筛的黄芩苷、欧前胡素原料药作为晶种^[20], 分别在设定时间点取样品 1 mL, 0.22 μm 微孔滤膜滤过除去结晶沉淀, 适当稀释后, 立即使用紫外可见分光光度计在 λ_{max} 处对样品进行分析。以实验开始 30 min 的 A 值-时间曲线的斜率作为晶体生长速率^[20]。

代表性图谱见图 6。结果 (表 6、7) 表明, SDS 的添加不影响黄芩苷和欧前胡素的晶体生长速率, 单用 HPMC 以及 SDS 与 HPMC 联合, 均可显著抑制黄芩苷的晶体生长速率, 且 2 种处理对欧前胡素的晶体生长速率均无明显影响。

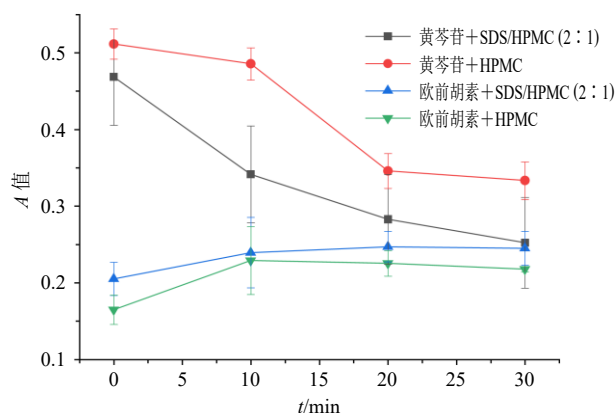


图6 黄芩苷和欧前胡素的晶体生长速率的测定 ($\bar{x} \pm s$, $n=3$)

Fig. 6 Determination of crystal growth rates of baicalin and imperatorin ($\bar{x} \pm s$, $n=3$)

2.7 统计学分析

所有实验均重复3次,采用GraphPad Prism 10.5.0软件进行数据处理,数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示。各组数据采用单因素方差分析——LSD多重比较进行统计学分析,以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

3 讨论

为验证SDS与HPMC联用能对Bai-Imp-CAS的溶出实现增益的假说,首先制备了SDS与HPMC比例不同、药辅比相同的5种喷雾干燥产物,并用PXRD、DSC确认其均为共无定形态,然后以结块率和分散时间为指标优选出分散性能最优的SDS/HPMC (2:1)-CAS进行后续联合增益机制研究。结果显示,SDS/HPMC (2:1)-CAS中2种药物的AUC均显著高于单辅料CAS,而2种单辅料CAS之间无统计学差异,证实双辅料联合产生联合增益。SDS与HPMC联合增益可能归因于两者在不同溶出阶段的时序性功能互补。分散性与抗结块能力越强越有利于药物溶出^[21-22]。本研究结果与前期报道一致:HPMC-CAS的分散时间更长、结块率更高,表明其分散性弱于SDS-CAS^[10-11,13]。SDS/HPMC (2:1)-CAS的分散时间与SDS-CAS无显著差异,但结块率显著低于2种单辅料CAS,表明双辅料联合可改善分散性。因此,溶出初期(0~10 min),SDS/HPMC (2:1)-CAS中黄芩苷和欧前胡素的溶出均显著优于HPMC-CAS,且黄芩苷接近SDS-CAS,而欧前胡素略高于SDS-CAS,这一优势主要源于SDS主导的快速分散。另一方面,辅料的抑晶能力越强,越有利于维持过饱和状态^[23]。结晶动力学结果显示,HPMC具有直接抑晶作用:抑制黄芩

苷的成核与生长以及欧前胡素的成核。因此,溶出中期(10~45 min),SDS/HPMC (2:1)-CAS中黄芩苷溶出持续上升,而SDS-CAS已下降;溶出后期(45 min后),SDS/HPMC (2:1)-CAS中黄芩苷的溶出下降速率慢于SDS-CAS,欧前胡素在45~120 min的溶出下降速率亦慢于SDS-CAS。这些结果体现了HPMC对过饱和状态的保护作用。

值得注意的是,SDS本身不具备直接抑制药物结晶的能力,但SDS通过改善分散性、减少颗粒团聚,可在溶出介质中降低药物颗粒周围的局部 S 。 S 是结晶的驱动力,局部 S 的降低客观上减缓了药物的结晶趋势^[24]。这种由分散性改善介导的结晶抑制作用,在本研究中被定义为“间接抑晶”。

HPMC的抑晶能力呈浓度依赖性^[23],本实验亦观察到相同规律:SDS/HPMC (2:1)-CAS中HPMC比例(3.33%)低于HPMC单用组(10%),其对成核和生长的直接抑制作用弱于HPMC-CAS。然而,溶出6 h沉淀物的PXRD分析显示,SDS/HPMC (2:1)-CAS的衍射峰最少,抑晶表现反而优于HPMC-CAS。推测其原因可能恰好揭示了间接抑晶与直接抑晶的联合增益——SDS通过分散改善降低了局部 S (间接抑晶),HPMC则直接抑制了结晶过程,两者叠加共同维持了过饱和状态,使联用组的抑晶效果优于单独使用HPMC。

HPMC单用及与SDS联用均可显著抑制黄芩苷的成核和晶体生长;对欧前胡素而言,HPMC可显著抑制其成核,但对其晶体生长无显著影响。由于SDS对两药的成核和生长均无影响,上述差异归因于HPMC与两药分子结构的不同。黄芩苷分子含多个酚羟基,氢键供体丰富,可与HPMC形成较强分子间氢键,从而同时抑制成核与生长。欧前胡素分子仅含1个羟基,氢键供体极少,与HPMC的相互作用较弱。这一弱相互作用可能足以干扰欧前胡素分子在溶液中的有序排列(延缓成核),但难以在晶体表面形成有效吸附以阻滞后续的晶体生长^[23,25]。

片剂与探针液体的接触角越小,粉体润湿性越强,分散时间越短^[26];而HPMC的水化层会产生增黏效应,延缓崩解^[27-28]。这2种相反作用可能解释了为何SDS/HPMC (2:1)-CAS的接触角虽显著低于SDS-CAS,但其分散时间增加无统计学差异。此外,表面自由能越高,颗粒与水亲和力越强,结块率越低^[29]。本研究中SDS/HPMC (2:1)-CAS的表面自由能显著高于2种单辅料CAS,与其结块率最

低的结果一致。

本研究所用 SDS 浓度低于临界胶束浓度^[10],可排除胶束增溶干扰。制剂不含酶解底物且 SDS 为变量,采用纯水能真实反映制剂的润湿、分散及过饱和行为,保证组间可比,故未选用含酶/表面活性剂的介质。

需要指出,本研究中 SDS-CAS 和 HPMC-CAS 的欧前胡素溶出趋势与前期报道一致,但黄芩苷的峰值低于前期报道^[10-11]。这一差异可能源于喷雾干燥工艺对操作细节的敏感性^[30]:即便采用相同原辅料和参数,其理化性质仍可能存在差异;而欧前胡素和黄芩苷表现不一致,则可能是黄芩苷在处方中占比高且更易溶于水,因而更易受环境湿度影响。重要的是,所有样品均平行制备,内部可比性可靠,联用优于单用的结论不受影响。

综上,SDS/HPMC (2:1)-CAS 分散性能最优,SDS 与 HPMC 联用通过时序性功能互补改善 Bai-Imp-CAS 的溶出,其机制表现为三重作用:SDS 主导快速分散与抗团聚,并通过降低局部 *S* 产生间接抑晶,解决了溶出初期的药物释放障碍;HPMC 提供直接抑晶。三者叠加,在溶出全程形成“快速释放+双重抑晶”的联合增益。该策略为难溶性药物组合的共无定形系统设计提供了新思路,且可减少 SDS 用量,具有“减量增效”的临床转化优势。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Chen X, Deng J, Dai Q, *et al.* Recent advances in coamorphous systems of natural active pharmaceutical ingredients: Preparations, characterizations, and applications [J]. *ACS Omega*, 2025, 10(32): 35352-35366.
- [2] 童雨, 廖正根, 蒋且英, 等. 活性药物成分复方的制剂与新技术策略研究进展 [J]. 中国新药杂志, 2024, 33(7): 662-670.
- [3] Syed Y Y. Xanomeline/trospium chloride: First approval [J]. *Drugs*, 2025, 85(1): 103-109.
- [4] Wang H G, Zhao P X, Ma R L, *et al.* Drug-drug co-amorphous systems: An emerging formulation strategy for poorly water-soluble drugs [J]. *Drug Discov Today*, 2024, 29(2): 103883.
- [5] Tiwari M, Singh K, Chatterjee B. Considerations and challenges to develop drug-drug coamorphous system: A recent update [J]. *Curr Pharm Biotechnol*, 2025, 26(17): 2649-2663.
- [6] Mahmoud A A K, Regdon G Jr, Kristó K. Cutting-edge approaches in the co-amorphization process [J]. *Pharmaceutics*, 2025, 17(7): 850.
- [7] Singh S, Bajpai M, Mishra P. Self-emulsifying drug delivery system (SEDDS): An emerging dosage form to improve the bioavailability of poorly absorbed drugs [J]. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst*, 2020, 37(4): 305-329.
- [8] 郑晓宇, 宋文婷, 张业昊, 等. 中药组分配伍理论研究思路 [J]. 中国中西医结合杂志, 2025, 45(11): 1311-1316.
- [9] 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.
- [10] 苏桐, 童雨, 蒋且英, 等. 十二烷基硫酸钠改善黄芩苷-欧前胡素共无定形系统的溶出作用研究 [J]. 中国医药工业杂志, 2025, 56(6): 775-782.
- [11] Su T, Liang X L, Jiang Q Y, *et al.* Dissolution amelioration by small amounts of HPMC in the difficult-to-solve drug combination baicalein-imperator in co-amorphous system: Dispersion and crystallization inhibition [J]. *AAPS PharmSciTech*, 2025, 26(8): 236.
- [12] 武欣, 胡晓龙, 石心红, 等. 黄酮类化合物固体分散体研究进展 [J]. 现代中药研究与实践, 2024, 38(4): 98-102.
- [13] 冯唐德, 欧丽泉, 赵国巍, 等. 载体材料对汉防己甲素固体分散体性质的影响 [J]. 中国新药杂志, 2024, 33(7): 714-721.
- [14] Kim K S, Cho H J, Din F U, *et al.* Surfactant-particle engineering hybrids: Emerging strategies for enhancing solubility and oral bioavailability of poorly water-soluble drugs [J]. *Pharmaceutics*, 2025, 18(1): 37.
- [15] 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.
- [16] 江蕾, 吕庆云, 王学东, 等. 烘烤加工对谷物代餐粉 GI 值及其理化特性的影响 [J]. 食品工业科技, 2024, 45(12): 101-111.
- [17] 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.
- [18] Suryadi G S, Nikmatin S, Susiani S, *et al.* Investigation of surface free energy of palm oil-based offset printing ink on coated paper [C] // Proceedings of 1st Tegal International Conference on Multidiscipline Studies. Tegal: Politeknik Harapan Bersama, 2024: 020002.
- [19] 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.
- [20] 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 Deliv Transl Res*, 2020, 10(1): 70-82.
- [21] 朱卫丰, 陈富财, 刘文君, 等. 基于粒子设计原理的中药粉体改性研究进展 [J]. *药学学报*, 2022, 57(6): 1781-1791.
- [22] Hiew T N, Solomos M A, Kafle P, *et al.* The importance of surface composition and wettability on the dissolution performance of high drug loading amorphous dispersion formulations [J]. *J Pharm Sci*, 2025, 114(1): 289-303.
- [23] 时念秋, 张勇, 张秀荣, 等. 纤维素类聚合物抑制超饱和状态下药物结晶的规律特征 [J]. *药学学报*, 2016, 51(3): 462-468.
- [24] Van Duong T, Ni Z L, Taylor L S. Phase behavior and crystallization kinetics of a poorly water-soluble weakly basic drug as a function of supersaturation and media composition [J]. *Mol Pharm*, 2022, 19(4): 1146-1159.
- [25] 戴琴, 雷先荣, 杨建华, 等. 黄芩苷的晶体结构研究 [J]. *化学学报*, 2009, 67(20): 2363-2367.
- [26] 华东东, 李鹤然, 杨白雪, 等. 药用辅料接触角的测定及表面活性剂对辅料润湿性的调节作用 [J]. *药学学报*, 2015, 50(10): 1342-1345.
- [27] Li C L, Martini L G, Ford J L, *et al.* The use of hypromellose in oral drug delivery [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2005, 57(5): 533-546.
- [28] 张梦珊, 罗毓, 高雅婷, 等. HPMC 共喷雾干燥改善干姜醇提物压缩成型性的研究 [J]. *中国中药杂志*, 2022, 47(4): 931-937.
- [29] 宋丽华, 宋强, 阎杰, 等. 基于微观形貌及表面自由能的煤尘润湿性研究 [J]. *煤炭转化*, 2018, 41(3): 12-18.
- [30] Parkes A, Ziaee A, O'Reilly E. Controlling the solid-state and particle properties of a fixed-dose combination co-amorphous system by spray drying [J]. *RSC Pharm*, 2025, 2(1): 102-113.

[责任编辑 郑礼胜]