

坎地沙坦固体分散体的制备及溶出度、稳定性研究

王美荣, 王利珍, 林建英* (太原理工大学化学化工学院制药工程系, 太原 030024)

摘要: 目的 利用固体分散技术提高坎地沙坦的溶解性。方法 以体外溶出度为指标, 通过单因素试验, 考察处方和工艺因素对坎地沙坦固体分散体中药物溶出的影响, 运用正交试验选定坎地沙坦固体分散体的最优处方; 采用 FTIR、DSC、XRD 分析技术对药物与载体间的相互作用及药物在固体分散体中的存在状态进行鉴定, 探讨固体分散体的增溶机制, 考察固体分散体的稳定性。结果 以聚乙烯吡咯烷酮(PVPK30)为载体, 二氯甲烷: 甲醇: 乙醇=2: 2: 1 为混合溶剂制备的固体分散体溶出度 1 h 可达 99%; 红外分析表明坎地沙坦与 PVPK30 间有氢键形成; DSC 及 XRD 表征表明坎地沙坦以微晶或无定形态分散于 PVPK30 中; 稳定性加速试验显示固体分散体经过 30 d 后 XRD 显示药物无明显的团聚, 仍以微晶或无定形态存在。结论 固体分散技术能有效提高坎地沙坦的溶出度。制得的坎地沙坦固体分散体为一稳定体系, 具有实际应用价值。

关键字: 坎地沙坦; 固体分散体; 正交实验; 溶出度; 稳定性

中图分类号: R944.2; R927.13 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2011)07-0654-05

Studies on Preparation of Candesartan Solid Dispersion and Its Dissolution and Stability

WANG Meirong, WANG Lizhen, LIN Jianying* (Department of Pharmaceutical Engineering, College of Chemistry and Chemical Engineering, Taiyuan University of Technology, Taiyuan 030024, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To improve the solubility of candesartan by using solid dispersion(SD) technology. **METHODS** Single factor method and orthogonal experimental method were adopted to obtain the optimal formula by using the *in vitro* dissolution as an index. FTIR, DSC, XRD were used to study the existing status of candesartan in SD and bond between candesartan and carriers, so as to study solubilizing mechanism and the stability. **RESULTS** The ideal candesartan SD was prepared under the condition as follows, carrier was PVPK30 and the solvent volume ratio was methylene chloride : methanol : ethanol=2 : 2 : 1. The dissolution of the candesartan SD is up to 99% in one hour. XRD and DSC results showed that drug exists in crystallite or amorphous form in SD. FTIR results indicated that hydrogen bonds were formed between drug and PVPK30. Accelerated stability tests demonstrated that stability of SD was well in 30 days. **CONCLUSION** SD technology can obviously improve dissolution of candesartan. Candesartan SD is a stabilizing system which having actual applied value.

KEY WORDS: candesartan; solid dispersion; orthogonal design; dissolution; stability

坎地沙坦是一种新型的血管紧张素 II (Ang II) 受体 AT1 的拮抗剂, 具有强效、长效、选择性高、降压作用显著、不良反应少的特点, 临床上用于治疗原发性高血压、心力衰竭、高血压合并左心室肥厚、糖尿病肾病等多种疾病。坎地沙坦口服吸收差, 生物利用度不高(15%~42%)^[1-3], 在人体内的吸收和转运是影响其药动学特征的主要因素^[4]。坎地沙坦在水中不溶, 故制剂的溶出度成为药物吸收、发挥疗效的限制因素, 改善其水溶性是改善其吸收的前提。

固体分散技术是改善药物溶解性的方法之一, 将难溶性药物与适宜载体制成固体分散体, 由于载体材料的抑晶作用, 药物以微晶态、无定型态、胶体分散态或分子分散态存在, 具有很大的分散

度, 可显著提高药物的溶解度和溶出速率, 从而提高难溶性药物的口服生物利用度^[5]。由于固体分散体处于一种热力学不稳定状态, 所以其中分散的药物有转化为稳定的原料药结晶状态或更大的晶体的趋势^[6]。载体材料的种类或用量直接影响着药物在固体分散体中的理化性质、溶出性能及贮存过程中的稳定性^[7]。

为了改善坎地沙坦的溶出性能, 提高口服吸收及生物利用度, 本试验采用溶剂法^[8]制备了坎地沙坦固体分散体。以体外溶出度为指标, 系统考察了亲水性高分子载体材料、溶剂的种类和用量对固体分散体性能的影响; 同时探讨了固体分散体的增溶机制和稳定性, 以期坎地沙坦新剂型的开发奠定基础。

作者简介: 王美荣, 女, 硕士生
E-mail: linjianying@tyut.edu.cn

Tel: 13934137730

E-mail: wmr530@163.com

*通信作者: 林建英, 女, 博士, 副教授

Tel: (0351)6018534

1 仪器和材料

DSC 204 HP phoenix型高压差示扫描量热仪(德国耐驰); DX-2007 X射线衍射仪(中国丹东方圆仪器有限公司); FTIR-8400S红外光谱仪(日本岛津); TU-1901双光束紫外可见分光光度仪(北京普析通用仪器有限责任公司); ZRS-8G智能溶出试验仪(天津大学无线电厂); RE-52旋转蒸发器仪(上海亚荣生化仪器厂); WD-A药物稳定性检查仪(天津药典标准仪器厂)。

坎地沙坦(武汉威顺达科技有限公司, 纯度>99.5%); PEG4000(天津市光复精细化工有限公司); PEG6000(中国医药集团上海化学试剂公司); PVP/VA64(上海厚诚精细化工有限公司); HPMC(上海厚诚精细化工有限公司, 黏度: K4 M); PVPK30(北京化学试剂公司); 二氯甲烷、甲醇、无水乙醇(分析纯, 天津市申泰化工)。

2 方法

2.1 样品制备

2.1.1 固体分散体的制备 按一定的质量比分别称取坎地沙坦 0.6 g 与 5 种载体材料, 用适量的混合溶剂(二氯甲烷: 甲醇=1: 1)加热搅拌溶解坎地沙坦, 乙醇溶解载体, 待充分溶解至澄清, 将 2 种溶液混合均匀, 搅拌仍为澄清溶液, 置于 50 mL 的圆底烧瓶中, 于 45 °C 减压蒸干溶剂, 待溶剂除尽成白色固体状时于 -20 °C 迅速冷冻 2 h, 然后置 60 °C 烘箱中干燥除去残余溶剂, 干燥器内保存备用。

2.1.2 物理混合物制备 按比例称取药物与载体, 混合均匀, 于干燥器内保存备用。

2.2 溶解度及溶出速率测定

2.2.1 测定方法的确定 精密称取坎地沙坦原药适量, 甲醇溶解, 配成浓度为 1 mg·mL⁻¹ 的溶液; 精确量取 1 mL 于 50 mL 量瓶中, 用 pH 6.8 磷酸盐缓冲液(取磷酸二氢钾 6.8 g, 加 500 mL 水溶解, 0.1 mol·L⁻¹ NaOH 调 pH 至 6.8, 于 1 000 mL 量瓶中稀释至刻度)稀释至刻度, 于 200~400 nm 波长内进行紫外光谱扫描, 在波长 252 nm 处有强而稳定的吸收峰(排除了末端吸收的干扰); 同法测得 PEG4000、PEG6000、PVPK30、PVPVA64、HPMC 5 种载体在此波长处无吸收, 故选择 252 nm 作为检测波长。

2.2.2 标准曲线的绘制 精密称取坎地沙坦原药 25 mg, 适量甲醇溶解, 转移至 250 mL 量瓶中, pH 6.8 磷酸盐缓冲液稀释至刻度, 得 100 μg·mL⁻¹ 的对照品溶液。分别精密量取上述溶液 0.5, 1.0,

2.0, 3.0, 4.0, 5.0 和 6.0 mL 分别置于 50 mL 量瓶中, 用 pH 6.8 磷酸盐缓冲液定容。以 pH 6.8 磷酸盐缓冲液为参比液, 在 252 nm 处测量吸光度(A)。以坎地沙坦浓度(C)对吸光度(A)进行线性回归, 得回归方程: $C=19.76A+0.5000$ ($r=1.0000$), 线性范围为 1.00~12.00 μg·mL⁻¹, 线性关系良好。同法所得坎地沙坦在蒸馏水中的工作曲线为: $C=22.94A-0.2523$ ($r=0.9999$), 线性范围为 1.00~12.00 μg·mL⁻¹, 线性关系良好。

2.3 溶解度测定

分别取过量的坎地沙坦原料药、物理混合物(坎地沙坦: PVPK30=1: 5)及固体分散体(坎地沙坦: PVPK30=1: 5)各 3 份于 10 mL 具塞刻度试管中, 加 10 mL 蒸馏水, 置磁力搅拌器上, 调节温度 25 °C, 搅拌 24 h, 达到平衡后取出, 取上清液 0.45 μm 微孔滤膜过滤, 取续滤液, 蒸馏水稀释适当倍数后, 于 252 nm 处分别测定吸光度 A, 计算各自的平均溶解度。

2.4 体外溶出度实验

按照中国药典 2005 年版规定的转篮法测定^[9], 以 700 mL pH 6.8 磷酸盐缓冲液为溶出介质, 温度 (37±0.1) °C, 转速 100 r·min⁻¹。装入相当于原药 100 mg 的固体分散体, 分别于 5, 10, 20, 30, 45, 60, 90, 105, 120 min 取样 10 mL, 经 0.45 μm 微孔滤膜过滤, 并补充同温同体积的介质, 取续滤液作为样品溶液, 经适当稀释, 以 pH 6.8 磷酸盐缓冲液为参比于 252 nm 处测定吸光度, 计算溶出度并绘制溶出曲线。

2.5 差示扫描量热分析(DSC)

工作条件: 以空铝坩埚为参比, 升温速率: 10 °C·min⁻¹; 升温范围: 30~350 °C; 气氛: 氩气; 流速: 50 mL·min⁻¹。

2.6 X-射线衍射分析(XRD)

工作条件: Cu 靶; 40 kV 电压和 300 mA, 发散、散射和接受狭缝分别为 1°, 1°, 0.15 mm; 测速: 8°·min⁻¹, 宽 0.02°, 扫描范围 5~50°。

2.7 红外光谱分析

取药物、载体、药物-载体物理混合物及固体分散体 KBr 压片, 红外光谱扫描, 范围为 400~4 000 cm⁻¹, 分辨率为 4 cm⁻¹。

2.8 稳定性的初步考察

参照中国药典 2005 年版的原料药影响因素实验, 在相对湿度 75%, 40 °C 条件下考察固体分散

体稳定性。将适量固体分散体置培养皿中，摊成厚度 ≤ 5 mm的薄层，在40℃、相对湿度为75%的条件下放置，在0，5，10和30 d取样分析。

3 结果及讨论

3.1 坎地沙坦固体分散体溶解度

坎地沙坦原料药的溶解度为 $82.57 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ ，物理混合物的溶解度为 $186.93 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ ，以PVPK30为载体的坎地沙坦固体分散体(药物载体比为1:5)的溶解度为 $12\ 631.88 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ (均以坎地沙坦原药计)，物理混合物溶解度较原药提高了2倍多，而固体分散体较原药的溶解度提高了152倍多，表明将坎地沙坦制备成固体分散体增溶效果极为显著。

3.2 固体分散体制备工艺优化

3.2.1 药物载体对坎地沙坦固体分散体体外溶出的影响 为了获得合适的载体，选择了5种水溶性载体材料制备坎地沙坦固体分散体(1:5)，考察不同载体对药物溶出程度的影响。溶出曲线见图1，5种载体的固体分散体的溶出较原药都有较大的提高，其中坎地沙坦-PVPK30固体分散体在30 min的累计溶出百分率 $>96\%$ ，且前30 min溶出几乎呈线性，药物释放速度较为理想不会因瞬间药物浓度过高而造成患者不适，故选择PVPK30做为坎地沙坦固体分散体的载体。

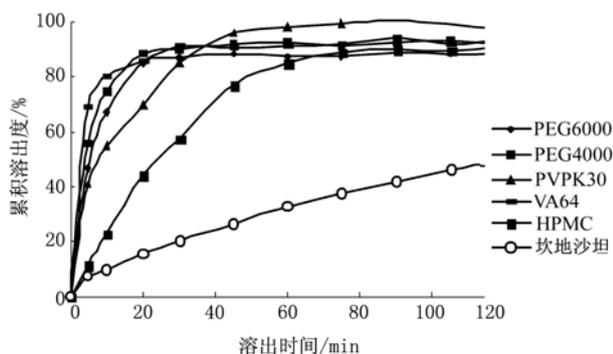


图1 不同载体对坎地沙坦固体分散体溶出的影响

Fig 1 Effects of various carriers on the dissolution of candesartan SD

3.2.2 药物载体比例对坎地沙坦固体分散体体外溶出的影响 制备了不同药物载体比例的PVPK30固体分散体(质量比1:1, 1:2, 1:3, 1:4)，考察他们的体外溶出行为。体外溶出度结果表明：1:1, 1:2, 1:3的固体分散体溶出都很迅速，且随着载体量的增加溶出加快，而继续增大载体比例溶出反而变慢，这可能与载体的吸湿性，

黏度大有关，固体分散体含载体量大时，溶出时在其表面形成厚厚的扩散层，抑制药物快速溶出。

3.2.3 溶剂比对坎地沙坦固体分散体体外溶出的影响 制备不同溶剂比(以下溶剂比体积比，其余比例皆为质量比)，二氯甲烷:甲醇:乙醇=1:1:2, 1:1:1, 2:2:1(总体积30 mL)的固体分散体，经体外溶出度测定结果表明：在溶剂比为1:1:2时，固体分散体溶出最快，而增大二氯甲烷，甲醇混合溶剂的量溶出反而变慢，可能是由于乙醇量过少，使载体不能均匀分散药物，导致固体分散体中药物晶体粒径大而不能增溶的缘故^[10]。

3.2.4 正交试验 根据单因素考察结果，选定坎地沙坦与PVPK30的比例(A)，溶剂比(二氯甲烷:甲醇:乙醇)(B)，旋蒸温度(C)3个因素，每因素选定3个水平，采用 $L_9(3^4)$ 表，以固体分散体5 min内的累积溶出度为指标，结果见表1。

表1 正交试验及结果

Tab 1 Results of the orthogonal experiment

编号	A	B	C	5 min 累积溶出度/%
1	1(1:1)	1(1:1:4)	1(30℃)	31.60
2	1(1:1)	2(1:1:2)	2(45℃)	58.77
3	1(1:1)	3(1:1:1)	3(50℃)	27.25
4	2(1:2)	1(1:1:4)	2(45℃)	75.75
5	2(1:2)	2(1:1:2)	3(50℃)	15.80
6	2(1:2)	3(1:1:1)	1(30℃)	71.18
7	3(1:3)	1(1:1:4)	3(50℃)	52.45
8	3(1:3)	2(1:1:2)	1(30℃)	54.10
9	3(1:3)	3(1:1:1)	2(45℃)	52.47
K ₁	39.21	53.27	52.29	
K ₂	54.24	42.89	62.33	
K ₃	53.01	50.3	31.83	
R	15.04	10.38	30.5	

由直观分析结果可知，药物载体比例与溶剂比对固体分散体5 min的溶出的影响相当且较小，温度对其影响相对较大，最优组合为 $A_2B_1C_2$ ，即实验4，5 min累积溶出度为75.75%。采用最优化处方，制备3批坎地沙坦固体分散体样品，进行体外溶出度实验，3批样品的5 min累积溶出度分别为75.28%，73.87%，74.51%，表明优化处方的制备工艺稳定，重复性良好。采用该处方制备的固体分散体，载体用量较小，旋蒸温度适中，适合实际生产应用。

3.3 增溶机制研究

坎地沙坦、PVPK30、物理混合物(1:5)、固体分散体(1:5)的 DSC 曲线见图 2。原料药的 DSC 曲线在 181.2 °C, 257.2 °C 有两处放热峰, 通过与热重分析结果对比, 可以推断出两个峰分别为坎地沙坦的晶型转变放热峰和分解峰; PVPK30 在 159.1 °C 有一吸热峰, 为其熔融峰; 物理混合物(1:5)在 158.3 °C 处有一弱于 PVP 的吸热峰, 为原药的晶型转变放热峰与 PVPK30 熔融峰抵消的结果, 257.2 °C 存在原药的放热分解峰, 故物理混合物为原药和载体的简单混合物; 固体分散体(1:5)中, 药物的放热峰消失, 而在 81.2 °C 存在一微弱的吸热峰, 提示药物与载体可能形成低共熔物, 药物以微晶或无定形态分散于载体中。

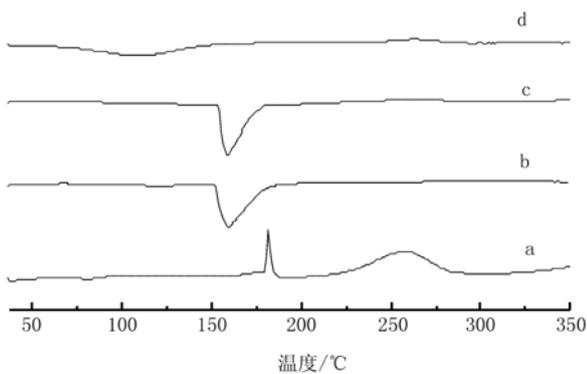


图 2 坎地沙坦、PVPK30、物理混合物和固体分散体的 DSC 曲线图

a-坎地沙坦; b-PVPK30; c-物理混合物(1:5); d-固体分散体(1:5)

Fig 2 DSC thermograms for candesartan, PVPK30, physical mixture and solid dispersions

a-candesartan; b-PVPK30; c-physical mixture(1:5); d-SD(1:5)

坎地沙坦及其固体分散体的 XRD 图见图 3。结果得出, 坎地沙坦原药的晶体衍射峰明显, 特征衍射峰有 $2\theta=10.3^\circ$, 13.72° , 18.98° , 20.68° , 21.76° , 24.70° 。辅料的 XRD 图没有明显的衍射峰, 为无定型态。物理混合物的 XRD 图显示原药的特征吸收峰仍存在, 原药以晶体形态存在于物理混合物中。固体分散体的 XRD 图则显示药物与载体比例为 1:1 时存在强的药物特征衍射峰, 说明载体量过小不能使药物分散于载体中, 药物仍以大的晶体存在, 药物与载体未能形成固体分散体; 在药物载体比小于 1:1, 载体量增大时, 衍射峰消失, 说明药物以微晶^[11]或无定型态存在于载体中, 药物与载体形成了固体分散体。

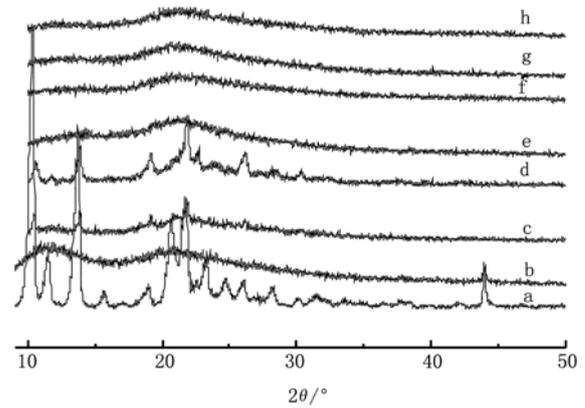


图 3 X-射线衍射图

a-坎地沙坦; b-PVPK30; c-物理混合物(1:5); d-1:1 固体分散体; e-1:3 固体分散体; f-1:5 固体分散体; g-1:7 固体分散体; h-1:9 固体分散体

Fig 3 X-Ray diffraction spectra

a-candesartan; b-PVPK30; c-physical mixture(1:5); d-SD(1:1); e-SD(1:3); f-SD(1:5); g-SD(1:7); h-SD(1:9)

FTIR 分析谱图见图 4, 在原药谱图中 2977.89 cm^{-1} 为坎地沙坦 $-\text{CH}_3$ 的特征吸收峰, 1706.88 cm^{-1} 为 $-\text{C}=\text{O}$ 的吸收峰, 3030 cm^{-1} , 1400 cm^{-1} 为苯环的特征吸收, 987.49 cm^{-1} 为环己氧基吸收峰, 1240.14 cm^{-1} 为 $-\text{C}-\text{N}$ 的吸收峰; PVPK30 中 $-\text{OH}$ 吸收峰在 3479.34 cm^{-1} , $-\text{C}=\text{O}$ 吸收峰在 1679.88 cm^{-1} ; 物理混合物中坎地沙坦特征吸收峰位置没有出现明显的变化, 说明物理混合物中载体未与坎地沙坦发生化学结合。在固体分散体中, $-\text{CH}_3$ 吸收峰由原药的 2977.89 cm^{-1} 变 2954.74 cm^{-1} , $-\text{C}=\text{O}$ 吸收峰由 1706.88 cm^{-1} 变为 1677.95 cm^{-1} , 在 3479.34 cm^{-1} 处的 $-\text{OH}$ 吸收峰变为 3446.55 cm^{-1} 很宽的吸收峰, 说明坎地沙坦中的 $-\text{C}=\text{O}$, $-\text{CH}_3$ 与 PVPK30 中的 $-\text{OH}$ 间有氢键形成^[12-13]。

综合 DSC、XRD、IR 分析结果, 坎地沙坦中的 $-\text{C}=\text{O}$ 、 $-\text{CH}_3$ 与 PVP 中的 $-\text{OH}$ 以氢键结合, 增加了药物的亲水性, 药物以微晶或无定形态分散于 PVPK30 中, 有利于药物的溶出和吸收。

3.4 坎地沙坦固体分散体在不同 pH 溶出介质中的溶出特性

坎地沙坦固体分散体在 pH 1.2~7.6 介质中的体外溶出曲线见图 5, 随着 pH 的增大固体分散体溶出变快, 这一结果说明坎地沙坦制成固体分散体后, 提高了药物的肠道吸收, 有效增加了药物的生物利用度。

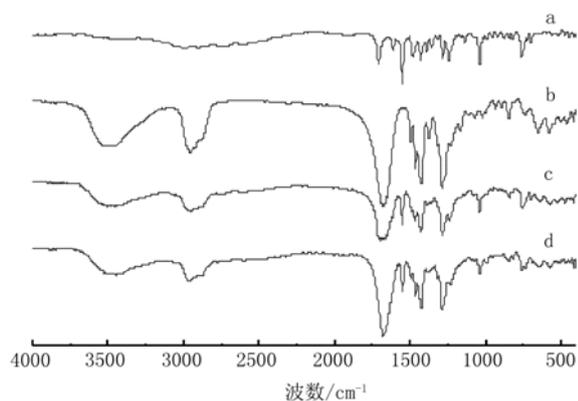


图4 坎地沙坦、PVPK30、物理混合物和固体分散体的红外谱图

a-坎地沙坦; b-PVPK30; c-物理混合物(1 : 5); d-固体分散体(1 : 5)

Fig 4 FTIR spectra for candesartan, PVP, physical mixture and solid dispersion

a-candesartan; b-PVPK30; c-physical mixture(1 : 5); d-SD(1 : 5)

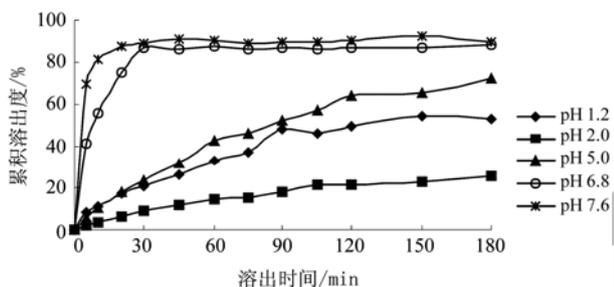


图5 溶出介质 pH 对固体分散体中坎地沙坦溶出的影响

Fig 5 Effect of pH of solvent on the dissolution of candesartan SD

3.5 固体分散体的稳定性

为了探讨此固体分散体的应用性, 本试验初步考察了固体分散体的稳定性。固体分散体在稳定性加速试验条件下放置0, 5, 10, 30 d的X射线衍射图。结果得出, 固体分散体在放置30 d的时间内XRD谱图并无明显的变化, 说明载体PVP黏度较高, 抑晶作用强, 有效降低了药物分子热运动时相互碰撞的几率, 抑制药物聚积结晶, 很好地维持药物的分散状态。对不同放置时间的固体分散体进行体外溶出实验研究, 结果表明, 溶出特性未发生变化。以上表明坎地沙坦-PVPK30固体分散体在实验考察时间范围内性状稳定。

4 结论

本研究通过系统的研究, 制备了理想的坎地沙坦固体分散体。结合DSC、XRD、FTIR结果分析, 在制得的固体分散体中, 药物与载体间有氢键形成, 药物以微晶或无定形态均匀分散于载体

中, 增加了药物的润湿性和分散度, 使坎地沙坦的表观溶解度及体外溶出度都显著提高, 利于药物在体内的吸收和利用, 可改善和降低坎地沙坦的口服剂量。经稳定性试验验证, 坎地沙坦-PVPK30固体分散体在40 °C、相对湿度75%的环境下放置30 d溶出性能没有改变, 原药在固体分散体中的存在形态也未发生变化, 表明坎地沙坦-PVP固体分散体为一稳定体系, 对于进一步开发该药的口服固体剂型具有重要意义。

REFERENCES

- [1] GLERTER C H, MORIKE K E. Clinical pharmacokinetics of candesartan [J]. Clin Pharmacokinet, 2002, 41 (1): 7-17.
- [2] ISRAILI Z H. Clinical Pharmacokinetics of angiotensi II (AT1) receptor blockers in hypertension [J]. J Hum Hypertens, 2000, 14 (Suppl 1): S73-S86.
- [3] HUBNER R, HOGEMANN A M, SUNZEL M, et al. Pharmacokinetics of candesartan after single and repeated doses of candesartan cilexetil in young and elderly healthy volunteers [J]. J Hum Hypertens, 1997, 11(Suppl 2): S19-S25.
- [4] ZHOU L J. Pharmacokinetics and bioequivalence of candesartan cilexetil tablets in healthy volunteers and mechanism of absorption of candesartan[D]. Shanghai: Fudan University, 2008.
- [5] WANG K, ZHAO T, HE Z M. Preparation of andrographolide solid dispersion systems and their dissolution test *in vitro* [J]. Chin J Mod Appl Pharm (中国现代应用药学), 2009, 26(8): 638-641.
- [6] WEUTS I, KEMPEN D, SIX K, et al. Evaluation of different calorimetric methods to determine the glass transition temperature and molecular mobility below T_g for amorphous drugs [J]. Int J Pharm, 2003, 259(1/2): 17-25.
- [7] Craig D Q M. The mechanisms drug release from solid dispersions in water-soluble polymers [J]. Int J Pharm, 2002, 231(2): 131-144.
- [8] SHANG X J, DONG R Y, MA S Y, et al. Studies on preparation and dissolution of oridonin solid dispersions[J]. Chin J Mod Appl Pharm (中国现代应用药学), 2010, 27(5): 418-421.
- [9] Ch.P (2005) Vol II (中国药典 2005 年版. 二部) [S]. 2005: 407.
- [10] AL-HAMIDI H, EDWARDS A A, MOHAMMAD M A, et al. To enhance dissolution rate of poorly water-soluble drugs: Glucosamine hydrochloride as a potential carrier in solid dispersion formulations [J]. Colloid Surf B Biointerfaces, 2010, 76(1): 170-178.
- [11] HSIEN Y H, CHANG C F, CHEN Y H, et al. Photodegradation of aromatic pollutants in water over TiO₂ supported on molecular sieves [J]. Appl Catal, 2001, 31(4): 241-249.
- [12] KARAVAS E, GEORGARAKIS E, SIGALAS M P, et al. Investigation of the release mechanism of a sparingly water-soluble drug from solid dispersions in hydrophilic carriers based on physical state of drug, particle size distribution and drug-polymer interactions [J]. Eur J Pharm Biopharm, 2007, 66(3): 334-347.
- [13] LIU H, WANG P, ZHANG X, et al. Effects of extrusion process parameters on the dissolution behavior of indomethacin in Eudragit® E PO solid dispersions [J]. Int J Pharm, 2010, 383(1/2): 161-169.

收稿日期: 2010-09-29