

制剂增溶技术中高分子聚合物对难溶性药物释放性能的影响

班俊峰¹, 温玉琴², 黄思玉¹, 孙美丽¹, 吕竹芬^{1*} (1.广东药学院药物研究所, 广东省药物新剂型重点实验室, 广州 510006; 2.广东药学院图书馆, 广州 510006)

摘要: 目的 综述制剂增溶技术中高分子聚合物对难溶性药物释放度的影响, 为实际应用提供参考。方法 在查阅国内外相关文献的基础上, 对制剂技术中高分子聚合物的加入对难溶性药物释放的影响进行分析和总结。结果 高分子聚合物的类型、性质、药物在聚合物中的存在状态、结合方式以及聚合物与其他辅料的配伍等因素均能影响难溶性药物在制剂中的释放。结论 高分子聚合物与难溶性药物从制剂中的释放有必然的联系。

关键词: 难溶性药物; 高分子聚合物; 释放度; 影响因素

中图分类号: R943.4

文献标志码: A

文章编号: 1007-7693(2011)12-1100-06

Effects of Polymers on Insoluble Drug Release in Solubilization Technique

BAN Junfeng¹, WEN Yuqin², HUANG Siyu¹, SUN Meili¹, LÜ Zhufen^{1*} (1.Guangdong Pharmaceutical University, Guangdong Provincial Key Laboratory of New Dosage Form of Drugs, Guangzhou 510006, China; 2.Guangdong Pharmaceutical University Library, Guangzhou 510006, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To study the effects of polymers on insoluble drugs in solubilization technique and to provide the reference for the practical application. **METHODS** On the base of extensive literature all over the world, the effects of polymers on the release of insoluble drugs were analyzed and summarized. **RESULTS** Preparation method, dosage of polymers and type of polymers had a certain impact on the release mechanism of insoluble drugs. **CONCLUSION** Polymers on the release of insoluble drugs have a great impact.

KEY WORDS: insoluble drugs; polymers; release; factors

理想的药物剂型进入体内后应具有一定的生物溶解度和生物利用度, 据报道, 有 40% 的候选药物存在溶解度问题^[1], 难溶性药物制备成适宜的

制剂, 首先要解决的问题是增加溶解度。在药物开发过程中超过三分之一的工作量是用来提高难溶性药物的溶解度和生物利用度的^[2]。因此, 提高

作者简介: 班俊峰, 男, 硕士生
E-mail: luzhufen@163.com

Tel: (020)39352506

E-mail: banjunfeng@163.com

*通信作者: 吕竹芬, 女, 硕士

Tel: (020)39352506

难溶性药物的溶解度或溶出速率成为当今药剂学家所面临最艰难的挑战之一^[3]。

近年来,制剂技术拓宽难溶性药物应用范围的研究不断增加,一些制剂技术如液固压缩技术、嵌段聚合物胶束技术、微粒结晶技术、固体分散技术、微粉化技术、脂质体技术、分子包含技术等,不仅能够显著增加难溶性药物的溶解度,还能增加药物的靶向性、掩盖药物的不良嗅味、提高药物的稳定性。制剂技术中影响药物释放的因素有很多:包括药物本身的理化性质、处方设计时加入的高分子聚合物以及制备工艺条件等诸多因素,其中高分子聚合物应用于制剂技术中可通过改善分散度,改变药物在制剂中的存在方式,形成复合物和包合物或与具有表面活性的聚合物达到一定浓度时形成的缔合胶束,改善其溶解性,促进药物分子与细胞膜的结合,增加生物利用度,笔者以制剂处方设计时加入的高分子聚合物对难溶性药物释放行为的影响进行概述。

1 聚合物的类型

不同类型聚合物对难溶性药物释放的影响差异较大。水溶性高分子聚合物作为乳化剂加入给药系统中可增加药物的溶解度,提高难溶性药物口服生物利用度^[4],Ahmed等^[5]制备灰黄霉素冻干乳剂速崩片时发现吐温-80、司盘-80及羟丙基甲基纤维素(HPMC)K100LV 3种不同类型乳化剂对片剂崩解有显著影响($P<0.01$),使用吐温-80和司盘-80混合乳化剂所制成的冻干片0.05 min内可完全崩解,使用 HPMC K100LV 崩解可在3 min左右完成,与普通制剂相比,冻干乳剂使药物溶解度提高近一倍。马桂蕾^[6]选用泊洛沙姆 188(F68)、1%聚乙烯醇(PVA)作为乳化剂制备紫杉醇纳米粒,制备溶液均有絮凝沉淀析出,即使提高乳化剂 F68 浓度也无明显改变,其原因是由于乳化剂的乳化能力差异导致制备过程中纳米粒子泄漏,导致纳米微粒体系的不稳定,进而影响了药物的释放。

此外,Rupp等^[7]对同一浓度不同类型增溶剂增溶地西洋的效果进行了考察,结果表明,同一浓度不同类型增溶剂的增溶效果为:蔗糖肉豆蔻酸酯(Sucrose myristate)>蔗糖月桂酸酯(Sucrose laurate)>吐温-80>聚甘油肉豆蔻酸酯(Decaglycerol myristate)>聚甘油月桂酸酯(Decaglycerol laurate)>羟丙基- β -环糊精(HP- β -CD)。

2 聚合物的性质

高分子聚合物对药物释放的影响因聚合物的黏度、分子量等性质不同而表现出显著差异。HPMC 等改性高分子聚合材料作为一种性能优良的药用辅料正被广泛地应用于各类制剂中,其黏度和分子量与药物从载体材料中的释放有直接的关系^[8]。何燕等^[9]以葛根素为模型药物,选用3种不同黏度的 HPMC(K4M、K15M 和 K100M)作为骨架材料,以释放指数为评价指标考察了 HPMC 对难溶性药物葛根素释放的影响,结果表明,HPMC 的黏度对葛根素的释放速度有显著影响,随着聚合物黏度的增大,葛根素的释放速度减慢,因此制备葛根素的 HPMC 骨架材料以 K4M 最佳。

另外,聚合物结构中较长的非极性链有助于增加与疏水物质之间的作用,从而提高难溶药物的溶解度。Akinlade等^[10]对比了呋塞米在 Synperonic[®] PE/L 81、Caprol[®] PGE 860, PEG 400 及水中的溶解度,聚合物均可显著增加其溶解度,其中以 Caprol[®] PGE 860 增溶效果最佳。

此外,Shokri等^[11]制备吡啶美辛渗透泵片时,分别加入 HPMC E15LV、PVP K30、HPMC K100M、HPMC E50LV、HPMC E5LV 5种不同分子量的高分子聚合物,结果24 h后药物释放总量分别为99.59%,86.19%,85.07%,74.29%和18.53%,其中加入低分子量的 HPMC E5LV 时药物的释放速率优于其他几种聚合物。低分子量的 HPMC 较高分子量的 HPMC 膨胀速度较慢,故药物的释放更慢。可见高分子聚合物的膨胀速度也是影响难溶性药物从渗透泵中释放的一个重要因素。

3 聚合物的用量

增溶技术中以高分子聚合物为载体材料制备时,聚合物的引入可显著改变难溶性药物的释放。Jalali等^[12]考察了格列齐特与不同比例 PVP 浓度对4种方法制得的格列齐特固体分散体溶出速度的影响,结果显示,随着聚合物用量的增加,其溶出度均有所增加。孙彦辉等^[13]采用熔融法以 PEG 6000 为载体,设计药物-载体质量比分别为1:1,1:3,1:5制备尼美舒利-PEG 固体分散体,考察了聚合物用量对药物体外释放度的影响,结果所制备的尼美舒利固体分散体均可显著提高释放度,其中1:3的固体分散体药物释放最快约20 min,药物累计释放量可达到100%。原因是药物在水溶性高分子载体中形成高度分散状态,与水

接触时载体溶解,加速了药物分散在水中的速度,因而释放加快。Xia 等^[14]采用超声沉淀法制备尼群地平纳米晶体,固定超声功率及时间,考察不同浓度 PVA 对纳米晶型的影响,PVA 浓度为 0.15%~0.4%、药物浓度为 20~30 mg·mL⁻¹时所形成的纳米结晶与市售商品相比,口服生物利用度可提高 5 倍。Xu 等^[15]采用 20%,40%和 60%的 HPMC K4M 考察其对难溶性药物氢氯噻嗪释药行为的影响。结果表明,当 HPMC K4M 的用量为 40%和 60%时,释放机制均符合零级方程。HPMC K4M 用量的改变会影响药物的释放机制,当用量达一定程度,用量的增加对释放机制的影响不大。

然而聚合物的用量与药物释放之间并无固定的规律。Richter 等^[16]选用聚乙二醇-b-聚己内酯、聚乙二醇-b-聚乳酸,薄膜法制备沙戈匹隆(Sagopilone)胶束时发现两种聚合物对难溶性药物具有相似的增溶效果,其增溶率分别为(95±6.8)%和(83±1.2)%,但增大聚合物的用量对溶解度并无明显提高。戚燕等^[17]测定了 HP-β-CD 对匹诺塞林的包合作用,结果表明,随 HP-β-CD 用量的增加,药物的溶解度呈线性增加,但包合作用降低,只有二者比例为 1:1 时,匹诺塞林溶解度及稳定性最佳。因此,制剂设计时高分子聚合物与药物的比例应针对药物特性,根据其结构特点、理化性质、剂量、剂型、临床要求等因素综合考虑,选择适宜的比例,改善难溶性药物的溶解度和溶出速率,以提高其生物利用度和疗效。张兰等^[18]采用不同产地的 PVA 制备难溶性药物格列吡嗪双层渗透泵片,并比较了其用量对药物释放度的影响,采用国产 PVA(上海联胜化工有限公司)用量比 PolyoxTM(美国 Dow 公司)产品用量少时,格列吡嗪的释放更加平稳,可见,药物释放的快慢取决于 PVA 的水化速度;当用量与 PolyoxTM相同时释药不完全,原因在于国产 PVA 吸水后产生的内部溶胀压大,形成凝胶屏障强,因此处方中应适当减少聚合物的用量。

4 聚合物与药物所处的微环境

在制备单室渗透泵片剂中,难溶性药物由于其自身极低的溶解度,在片芯微环境中难以形成恒定的有效释药速度,因此制备过程中常导致释药不完全。刘辉等^[19]制备布地奈德固体分散体增溶型渗透泵片时,以氯化钠、氯化钾和甘露醇 3 种促渗剂调节片芯微环境,考察了布地奈德在不

同介质中的释放度,由于布地奈德在几种介质中的溶解度不同,当促渗剂为 NaCl 时,药物在片芯内溶解形成均匀溶液,提高了片芯内的渗透压,释药效果较其他两种为好。吴衡等^[20]以聚氧乙烯为载体,同时加入少量碳酸钠调节片芯的微环境,制备了苯扎贝特单室高分子渗透泵片,药物溶解度提高的同时,释放行为随着碳酸钠用量的增加先增快后减慢。

聚合物胶束常用于增加难溶性药物溶解度,其增溶作用不仅与聚合物的组成和性质有关,而且与药物所处于聚合物中的微环境也有一定关系,Yi 等^[21]采用聚乙二醇-b-聚乳酸和聚乳酸制备伊曲康唑的混合胶束,使其溶解度增加到 15.4 mg·mL⁻¹,究其原因这是由于聚合物胶束的疏水内核为伊曲康唑提供了适宜的微环境,从而提高了其在水溶液中的溶解度。

5 其他

5.1 药物的粒度

由 Fick's 扩散定律可知,溶出速率与药物接触的比表面积呈正相关,Rasenack 等^[22]认为制备微粒给药体系时,药物的粒径降低,药物与介质的有效接触面积增加,难溶性药物的溶解度和溶出速度有所提高。Zhang 等^[23]分别采用反溶剂沉淀法和喷雾干燥法制备了粒径为 1~3 μm 阿托伐他汀钙微粉,与未微粉化的原料药相比,微粉化的洛伐他汀比表面积由 4.8 m²·g⁻¹增加到 9.5 m²·g⁻¹,60 min 时溶解率由 74%增加到 89%。Baert 等^[24]通过湿磨法制备利吡韦林 200,400 和 800 nm 3 种粒径的纳米结晶,通过小鼠及狗的动物在体试验表明,纳米结晶的粒径越小,对该药物的释放影响越显著,而与制剂中表面活性剂的种类和用量无相关性。

另有研究表明,减小难溶性药物的粒径,增加溶解度,并非提高生物利用度的主要决定因素。Langguth 等^[25]在研究难溶性药物螺内酯纳米混悬剂时,对微粉化、固体脂质纳米颗粒等同一类型不同粒径的混悬剂作对比,以药物代谢产物为评价指标,发现处方中表面活性剂的性质对生物利用度的影响较粒径减小的作用更大。因此在实际工作中,应根据情况对处方中不同影响因素进行考察,得出最优处方。

5.2 药物在聚合物中的存在状态

根据 Noyes-Whitney 方程可知,增加药物的分

散度, 可以提高其溶出速率。一方面, 药物稳定分散是增加其溶出速率的必要条件, Bhakay 等^[26]认为在湿磨技术制备难溶性药物纳米混悬液时, 药物能够稳定分散, 除与聚合物的使用有关外, 还与空间位阻和静电作用有关。Grant 等^[27]通过冻干纳米乳液的方法提高吲哚美辛的溶解度, 制备的成品能够稳定分散, 与乳液水相中 PVA 的加入有关, 作者认为, 加入 PVA 的目的是形成一个多孔支架, 从而保证纳米粒的稳定存在。Akanbi 等^[28]采用真菌产生的自组装蛋白质 SC3 为载体材料制备难溶性药物微粒混悬剂, 处方中增加 SC3 用量可使混悬剂分散稳定均一, 药物溶解度提高数倍。另一方面, 难溶性药物若在水溶性载体材料中形成分子、胶体、微晶或无定形等高度分散的状态, 其溶出速率会相应增加。Zhang 等^[29]采用球形介孔二氧化硅纳米粒包载难溶性药物替米沙坦时表明, 溶出度提高是由于药物在核内由晶态向非晶态存在状态的改变所致。张晶等^[30]采用 PEG、淀粉、麦芽糖、微粉硅胶、PVP、HP- β -CD 等多种聚合物为载体制备了乙烷磺胺颗粒, 结果表明, 以强亲水性的 PVP 为载体材料制备的颗粒溶出效果最佳。原因是乙烷磺胺在颗粒中有一定程度的无晶化, 乙烷磺胺在溶解过程中不需克服晶格能, 这种改变药物存在状态的方法, 对改善药物的亲水性有重要的作用。

Zhou 等^[31]制备了环孢菌素 A 与三甲基壳聚糖的固体共聚物, 并评价了该体系对药物溶解度的影响, 结果表明, 环孢菌素 A 在该体系中呈无定型态存在, 与原料药和物理混合物相比, 药物在载体材料中的无定型状态可明显增加药物的溶解速率。另外, 选用非挥发性溶剂将难溶性药物溶解, 再采用高分子涂层材料将其吸收, 得到固体的液固压缩体(Liquisolid technique), 也可提高难溶性药物的溶出。Javadzade^[32]以微粉硅胶为涂层材料, 微晶纤维素或乳糖为载体, 分别选用 PEG400、PEG 200、丙三醇和吐温-80 等 5 种不同类型的溶剂制备卡马西平液固压缩体, 结果表明, 卡马西平在 PEG 200 中的溶解度最高。与其他几种溶剂相比, 卡马西平在 PEG 200 中呈分子状态的比例较高, 此种状态更利于难溶性药物的溶出。

可见, 药物在聚合物中的存在状态改变了药物的分散度, 进而改变药物的溶出速率。

5.3 药物与聚合物结合的方法

药物与高分子聚合物的结合随其粒径的大小、Zeta 电位、分子量及相变温度等性质的不同而表现为简单的物理包合、静电作用或共价键合等方式。Prabagar 等^[33]采用喷雾干燥法制得克霉唑 β -环糊精包合物, 口服药物动力学结果表明, 克霉唑与 β -环糊精形成的包合物在大鼠体内吸收增加, 药时曲线下面积和血药峰浓度均比以混悬剂给药的粉末显著提高。

药物与聚合物结合方式的差异可以改变药物定位释放的比例及速率。Yoo 等^[34]制备了阿霉素的聚乳酸羟基乙酸-聚乙二醇二嵌段共聚物(DOX-PLGA-PEG), 与阿霉素物理包埋物相比, 嵌段共聚物缓释可超过 2 周。Shin 等^[35]制备了紫杉醇、依托泊苷(Etoposide)、多西他赛(Docetaxel)等药物的聚乙二醇-b-聚乳酸羟基乙酸胶束, 结果显示, 药物与聚合物形成胶束后, 在水中的溶解度比原药提高了数百倍。

药物与聚合物以氢键方式结合, 可以增加难溶性药物的溶解度及提高药物的稳定性。李瑞等^[36]在制备氯硝西泮的羟丙基- β -环糊精包合物过程中, 发现 PVP 与 HP- β -CD 合用的增溶效果较 HPMC 明显, 体系中加或不加 HP- β -CD, 均可增加模型药物的溶解度。这说明药物与聚维酮或羟丙基甲基纤维素发生了由氢键引发的相互作用。随着氢键的形成, HP- β -CD 与 PVP 达到了协同增溶的作用。

5.4 聚合物的联合应用

高分子聚合物因其特殊的结构, 联合应用可使许多难溶性药物溶解度、生物利用度、稳定性等某一方面或几个方面得到明显的改善。Singh 等^[37]在研究水溶性聚合物对环糊精包合体系中的影响时指出, 体系中加入羧甲基纤维素钠、PVP、PEG-6000 等少量的高分子聚合物更有利于包合物的稳定状态, 这 3 类聚合物提高包合体系稳定性的同时可增加罗非考昔的水溶性。Loftsson 等^[38]研究了非甾体抗炎药制备环糊精包合物理化特性时提出, 低浓度乙醇、丙二醇的加入对包合过程的进行有抑制作用。可见, 高分子聚合物的联合应用提高难溶性药物溶解度并不一定能起到协同作用。Dong 等^[39]采用 *N*-甲基-2-吡咯烷酮为反溶剂制备螺内酯纳米粒, 体系中 0~0.125% HPMC 的存在可增加纳米粒的稳定性, 继续增加 HPMC 浓度并无显著作用。

聚合物的联合应用随聚合物及药物的结构特点、理化性质等方面显现不同的释放行为。El-Samaligy 等^[40]制备难溶性药物水飞蓟素脂质体口腔给药系统时,考察了卵磷脂与胆固醇的比值及其他辅料联合应用对于药物释放的影响,结果表明,胆固醇和吐温比例提高到一定程度时药物的溶解度下降,以卵磷脂:胆固醇为 7:4 时最佳,当体系中加入硬脂酰胺、吐温高分子聚合物时,水飞蓟素脂质体给药体系能够达到最好的药物吸收和渗透性,鸡颊囊(chicken cheek pouch)实验可实现 6 h 稳态释放。另外, Holm 等^[41]以脂质为基础选择 11 种难溶性药物为模型考察了两种辅料对药物释放的影响,结果表明 1-全氟己基辛烷(1-perfluorohexyloctane)较大豆油表现为较低的平衡溶解度,其中的原因与该化合物与其他辅料相容性差有关。

6 讨论与展望

难溶性药物疏水性强,释放速度难以控制,通过制剂技术中加入高分子聚合物,改善了难溶性药物的溶解度,同时避免对制剂的吸收和药物的生理活性产生较大的影响,为制备释放速度和释放量达到临床治疗要求的难溶性药物制剂提供了途径。在实际工作中,针对某一难溶药物,使用高分子聚合物增溶时,应当结合药物本身物理化学性质特点,考虑不同辅料性质与规格所带来的基础性、粉体学等方面的差异性,选取适当的材料,改善药物的溶解度和溶出速率,以提高药物的生物利用度。可以预见,随着高分子聚合物研究的不断深入,更多的瓶颈环节可望克服,更多性能优良的高分子聚合物将得以发掘利用,应用于难溶药物增溶技术。

REFERENCES

- [1] CHEN H, KHEMTONG C, YANG X, et al. Nanonization strategies for poorly water-soluble drugs [J]. *Drug Discov Today*, 2011, 16(7/8): 354-360.
- [2] SHEGOKAR R, MULLER R H. Nanocrystals: industrially feasible multifunctional formulation technology for poorly soluble actives [J]. *Int J Pharm*, 2010, 399(1/2): 129-139.
- [3] YANG S G. Biowaiver extension potential and IVIVC for BCS class II drugs by formulation design: Case study for cyclosporine self-microemulsifying formulation [J]. *Arch Pharm Res*, 2010, 33(11): 1835-1842.
- [4] GAO P, MOROZOWICH W. Development of supersaturable self-emulsifying drug delivery system formulations for improving the oral absorption of poorly soluble drugs [J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2006, 3(1): 97-110.
- [5] AHMED I S, ABOUL-EINIEN M H. *In vitro* and *in vivo*

evaluation of a fast-disintegrating lyophilized dry emulsion tablet containing griseofulvin [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2007, 32(1): 58-68.

- [6] MA G L. Paclitaxel PCL/F68 loaded microspheres and nanoparticles in the application of local anti-tumor [D]. Peking Union Medical College(中国协和医科大学), 2007.
- [7] RUPP C, STECKEL H, MULLER B W. Solubilization of poorly water-soluble drugs by mixed micelles based on hydrogenated phosphatidylcholine [J]. *Int J Pharm*, 2010, 395(1/2): 272-280.
- [8] JAMZAD S, TUTUNJI L, FASSIHI R. Analysis of macromolecular changes and drug release from hydrophilic matrix systems [J]. *Int J Pharm*, 2005, 292(1/2): 75-85.
- [9] HE Y, NI Q C, NIE J Y, et al. Effect of formulation and technology on drug release mechanism of puerarin gel matrix sustained-release tablets [J]. *Chin J Hosp Pharm J(中国医院药学杂志)*, 2009, 29(08): 634-637.
- [10] AKINLADE B, ELKORDY A A, ESSA E A, et al. Liquisolid systems to improve the dissolution of furosemide [J]. *Sci Pharm*, 2010, 78(2): 325-344.
- [11] SHOKRI J, AHMADI P, RASHIDI P, et al. Swellable elementary osmotic pump (SEOP): an effective device for delivery of poorly water-soluble drugs [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2008, 68(2): 289-297.
- [12] BARZEGAR-JALALI M, VALIZADEH H, SHADBAD M S, et al. Cogrounding as an approach to enhance dissolution rate of a poorly water-soluble drug (gliclazide) [J]. *Powder Technol*, 2010, 197(3): 150-158.
- [13] SUN Y H, LI S M, PENG B, et al. Preparation and evaluation of nimesulide solid dispersion [J]. *J Shenyang Pharm Univ(沈阳药科大学学报)*, 2009, 26(2): 93-97.
- [14] XIA D, QUAN P, PIAO H, et al. Preparation of stable nitrendipine nanosuspensions using the precipitation-ultrasonication method for enhancement of dissolution and oral bioavailability [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2010, 40(4): 325-334.
- [15] XU B H, GUO L H, XU H L. Influencing factors of release mechanism of hydrochlorothiazide HPMC matrix tablets [J]. *Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学)*, 2010, 27(6): 527-531.
- [16] RICHTER A, OLBRICH C, KRAUSE M, et al. Solubilization of sagopilone, a poorly water-soluble anticancer drug, using polymeric micelles for parenteral delivery [J]. *Int J Pharm*, 2010, 389(1/2): 244-253.
- [17] QI Y, QINGYUN Y, SONG W. Study of pinocembrin-hydroxypropyl-β-cyclodextrin inclusion compound [J]. *Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学)*, 2009, 26(10): 837-840.
- [18] ZHANG L, ZHANG W P, LIU X H, et al. Preparation of glipizide two-layer osmotic pump controlled release tablets [J]. *Chin J Pharm(中国药理学杂志)*, 2009, 7(6): 417-424.
- [19] LIU H, ZHANG Y, FU X D, et al. Preparation of budesonide solid dispersion solubilizing osmotic pump tablets and its release mechanism [J]. *Chin Pharm(中国药师)*, 2009, 12(1): 5-8.
- [20] WU H, YANG X G, ZHANG Z H, et al. Studies on preparation of osmotic pump tablets of bezafibrate [J]. *Chin Pharm J(中国药理学杂志)*, 2008, 43(20): 1574-1578.
- [21] YI Y, YOOH H J, KIM B O, et al. A mixed polymeric micellar formulation of itraconazole: Characteristics, toxicity and pharmacokinetics [J]. *J Control Release*, 2007, 117(1): 59-67.
- [22] RASENACK N, MULLER B W. Micron-size drug particles: common and novel micronization techniques [J]. *Pharm Dev*

- Technol, 2004, 9(1): 1-13.
- [23] ZHANG H X, WANG J X, ZHANG Z B, et al. Micronization of atorvastatin calcium by antisolvent precipitation process [J]. Int J Pharm, 2009, 374(1/2): 106-113.
 - [24] BAERT L, VAN T KG, DRIES W, et al. Development of a long-acting injectable formulation with nanoparticles of rilpivirine (TMC278) for HIV treatment [J]. Eur J Pharm Biopharm, 2009, 72(3): 502-508.
 - [25] LANGGUTH P, HANAFY A, FRENZEL D, et al. Nanosuspension formulations for low-soluble drugs: pharmacokinetic evaluation using spironolactone as model compound [J]. Drug Dev Ind Pharm, 2005, 31(3): 319-329.
 - [26] BHAKAY A, MERWADE M, BILGILI E, et al. Novel aspects of wet milling for the production of microsuspensions and nanosuspensions of poorly water-soluble drugs [J]. Drug Dev Ind Pharm, 2011, 37(8): 963-976.
 - [27] GRANT N, ZHANG H. Poorly water-soluble drug nanoparticles via an emulsion-freeze-drying approach [J]. J Colloid Interface Sci, 2011, 356(2): 573-578.
 - [28] AKANBI MHJ, POST E, METER-ARKEMA A, et al. Use of hydrophobins in formulation of water insoluble drugs for oral administration [J]. Colloids and Surfaces B: Biointerfaces, 2010, 75(2): 526-531.
 - [29] ZHANG Y, ZHI Z, JIANG T, et al. Spherical mesoporous silica nanoparticles for loading and release of the poorly water-soluble drug telmisartan [J]. J Control Release, 2010, 145(3): 257-263.
 - [30] ZHANG J, LIU X, WU F L, et al. Effect of different carriers on the dissolution of the poorly water-soluble ethaselen [J]. Chin New Drugs J(中国新药杂志), 2008, 17(19): 1688-1691.
 - [31] ZHOU X, HU Y, TIAN Y, et al. Effect of *N*-trimethyl chitosan enhancing the dissolution properties of the lipophilic drug cyclosporin A [J]. Carbohydr Polym, 2009, 76(2): 285-290.
 - [32] JAVADZADEH Y, JAFARI-NAVIMIPOUR B, NOKHOD-CHI A. Liquisolid technique for dissolution rate enhancement of a high dose water-insoluble drug (carbamazepine) [J]. Int J Pharm, 2007, 341(1/2): 26-34.
 - [33] PRABAGAR B, YOO B K, WOO J S, et al. Enhanced bioavailability of poorly water-soluble clotrimazole by inclusion with beta-cyclodextrin [J]. Arch Pharm Res, 2007, 30(2): 249-254.
 - [34] YOO H S, PARK T G. Biodegradable polymeric micelles composed of doxorubicin conjugated PLGA-PEG block copolymer [J]. J Control Release, 2001, 70(1/2): 63-70.
 - [35] SHIN H C, ALANI A W, RAO D A, et al. Multi-drug loaded polymeric micelles for simultaneous delivery of poorly soluble anticancer drugs [J]. J Control Release, 2009, 140(3): 294-300.
 - [36] LI R, XU Q W, ZHANG Q, et al. Effect of HPMC and PVP on inclusion of clonazepam with hydroxypropyl- β -cyclodextrin [J]. Chin J Pharm(中国医药工业杂志), 2006, 37(12): 827-829.
 - [37] SINGH I, ABOUL-ENEIN H Y. Influence of water soluble polymers on hydroxypropyl-beta-cyclodextrin complexation of rofecoxib [J]. Pharmazie, 2007, 62(4): 284-286.
 - [38] LOFTSSON T, OLAFSDOTTIR B J, FRIORIKSDOTTIR H. Cyclodextrin complexatrin with NSAIDS_physicochemistry characteristics [J]. Eur J Pharm Sci, 1993(1): 95-101.
 - [39] DONG Y, NG W K, SHEN S, et al. Preparation and characterization of spironolactone nanoparticles by antisolvent precipitation [J]. Int J Pharm, 2009, 375(1/2): 84-88.
 - [40] EI-SAMALIGY M S, AFIFI N N, MAHMOUD E A. Increasing bioavailability of silymarin using a buccal liposomal delivery system: Preparation and experimental design investigation [J]. Int J Pharm, 2006, 308(1/2): 140-148.
 - [41] HOLM R, JøRGENSEN E B, HARBORG M, et al. A novel excipient, 1-perfluorohexyloctane shows limited utility for the oral delivery of poorly water-soluble drugs [J]. Eur J Pharm Sci, 2011, 42(4): 416-422.