

过程性因素对固体分散体稳定性的影响

欧丽泉^a, 赵国巍^{a*}, 张守德^a, 曾庆云^a, 蔡萍^a, 徐堃杰^b, 陈林^b(江西中医药大学, a.现代中药制剂教育部重点实验室, b.药学院, 南昌 330004)

摘要: 固体分散体是改善难溶性药物溶解度、溶出行为和生物利用度的有效途径, 但固体分散体稳定性差已成为制约以固体分散技术为基础的给药系统市场化的瓶颈问题。本文探讨制备方法、制剂工艺、储存条件等过程性因素对固体分散体的重结晶、药物成分含量、溶出、外观等稳定性的影响, 为固体分散体研究与开发提供指导。

关键词: 固体分散体; 稳定性; 过程性因素

中图分类号: R944.4 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2020)09-1139-06

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2020.09.021

引用本文: 欧丽泉, 赵国巍, 张守德, 等. 过程性因素对固体分散体稳定性的影响[J]. 中国现代应用药理学, 2020, 37(9): 1139-1144.

Effect of Process Factors on the Stability of Solid Dispersions

OU Liquan^a, ZHAO Guowei^{a*}, ZHANG Shoude^a, ZENG Qingyun^a, CAI Ping^a, XU Kunjie^b, CHEN Lin^b(*Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, a.Key Laboratory of Modern Chinese Medicine Preparation, Ministry of Education, b.School of Pharmacy, Nanchang 330004, China*)

ABSTRACT: Solid dispersion(SD) is an effective way to improve the solubility, dissolution behavior and bioavailability of insoluble drugs. However, the poor stability of SD has become the bottleneck problem restricting the marketization of drug delivery system based on solid dispersion technology. The effects of process factors such as preparation method, preparation technology and storage conditions on the stability of SD recrystallization, drug composition content, dissolution and appearance are discussed, which provides guidance for SD research and development.

KEYWORDS: solid dispersion; stability; process factor

固体分散体(solid dispersion, SD)是指药物与载体混合制成的固体分散物, 药物以分子、胶态、微晶或无定形态高度分散在载体中^[1]。SD 作为制剂的中间体, 根据需要可以进一步制成颗粒剂、片剂等。SD 在提高难溶性药物的溶解度方面有明显优势, 而且与成盐技术^[2]、纳米技术^[3]等相比, SD 的制备更简单、可行性更高, 但市场上以固体分散技术为基础的产品数量却寥寥可数^[4-8](表 1)。这主要是由于在生产过程或存储期间 SD 的稳定性差而引起粒径增大、相分离和重结晶等问题, 导致药物的溶解度和溶出速率下降, 使 SD 优势降低。因此, 本文从 SD 的制备方法、制剂工艺、储存条件等方面, 综述过程性因素对 SD 重结晶、药物成分含量、溶出、外观等稳定性的影响, 为 SD

的研究与开发提供指导。

1 制备方法

制备 SD 的常见方法有研磨法、熔融法、热熔挤出法、减压干燥法、喷雾干燥法、冷冻干燥法、自旋涂层法、超临界流体技术等。相关研究表明, 制备方法对 SD 的结晶度、溶出行为、外观等稳定性有显著差异^[9-11]。表 2 根据各种制备方法对 SD 的稳定性影响进行探讨, 并针对不同的影响因素提出相应措施。

1.1 研磨法

研磨法是通过施加一定的机械冲击力破坏药物晶体结构, 将药物转变成无定形态, 并促进药物与载体形成分子间相互作用, 以制备 SD 的方法^[12]。研磨法包括球磨法和低温研磨法。Sun 等^[13]用球磨

基金项目: 国家自然科学基金项目(81560654); 江西省卫生计生委中医药科研课题项目(2015A055); 江西省教育厅科学技术研究项目(170735); 江西省中药学一流学科专项科研基金项目(JXSJLXK-ZHYAO058)

作者简介: 欧丽泉, 女, 硕士 Tel: 18379972923 E-mail: 714685463@qq.com *通信作者: 赵国巍, 女, 副教授 Tel: (0791)87118658 E-mail: weiweihaoyunqi@163.com

表 1 FDA 批准的无定形固体分散体药物

Tab. 1 Examples of amorphous solid dispersion drugs approved by FDA

| 商品名 | 批准时间 | 英文通用名 | 中文通用名 | 高分子材料 | 制备方法 |
|------------------------|------------|--------------------------|-----------|------------------------------|-------------|
| Afedital [®] | 2000-03-10 | nifedipine | 硝苯地平 | 泊洛沙姆(Poloxamer)/聚乙烯吡咯烷酮(PVP) | 熔融吸附 |
| Crestor [®] | 2003-08-12 | rosuvastatin | 瑞舒伐他汀 | 羟丙甲基纤维素(HPMC) | 喷雾干燥 |
| Cymbalta [®] | 2004-08-03 | duloxetine | 度洛西汀 | 醋酸羟丙甲基纤维素琥珀酸酯(HPMCAS) | 喷雾干燥制微丸、流化床 |
| Noxafil [®] | 2006-09-15 | posaconazole | 泊沙康唑 | HPMCAS | 热熔挤出 |
| Fenoglide [®] | 2007-08-10 | fenofibrate | 非诺贝特 | 聚乙二醇(PEG) | 喷雾挤出 |
| Intelence [®] | 2008-01-18 | etravirine | 依韦韦林 | HPMC | 喷雾干燥 |
| Samsca [®] | 2009-05-19 | tolvaptan | 托伐普坦 | 羟丙基纤维素(HPC) | 喷雾干燥 |
| Zortress [®] | 2010-04-20 | everolimus | 依维莫司 | HPMC | 热熔挤出或者喷雾干燥 |
| Zelboraf [®] | 2011-08-17 | vemurafenib | 维罗非尼 | HPMCAS | 共沉淀 |
| Kalydeco [®] | 2012-01-31 | ivacaftor | 依伐卡托 | HPMCAS | 喷雾干燥 |
| Belsomra [®] | 2014-08-13 | suvorexant | | 共聚维酮(PVP/VA) | 热熔挤出 |
| Orkambi [®] | 2015-07-02 | lumacaftor/ ivacaftor | 鲁玛卡托/依伐卡托 | HPMCAS/十二烷基硫酸钠(SLS) | 喷雾干燥 |
| Venclexta [®] | 2016-04-11 | venetoclax | 维奈托克 | PVP/VA/吐温 80/胶态二氧化硅 | 热熔挤出 |
| Maviret [®] | 2017-09-27 | glecaprevir/pibrentasvir | 格来普韦/匹布他韦 | PVP/VA/维生素 E 聚乙二醇琥珀酸酯 | 热熔挤出 |

表 2 制备方法对固体分散体的影响

Tab. 2 Effect of preparation method on solid dispersion

| 制备方法 | 影响因素 | 解决措施 |
|---------|-----------------|------------------------|
| 研磨法 | 研磨强度、研磨温度 | 低温 |
| 熔融法 | 兼容性、载药量、载体、温度 | 药物内悬浮熔融载体 |
| 热熔挤出法 | 温度、载体黏度 | 高温快挤 |
| 减压干燥 | 干燥时间、残留溶剂 | 优化工艺、储存在干燥器 |
| 喷雾干燥 | 工艺条件、混溶性、粉体表面积大 | 优化工艺,加大溶剂量、存储在干燥器、下游加工 |
| 冷冻干燥 | 有机溶剂 | 溶剂应具有较高蒸汽压力 |
| 超临界流体技术 | 工艺参数(压力、临界温度) | 优化工艺 |

法制备了喜树碱 SD, 研究表明喜树碱以无定形态存在于载体材料中, 溶出度增加了 189 倍。但是, 在制备 SD 的研磨过程中, 研磨强度过大可能会引起药物降解, 导致药物含量降低; 由机械冲击力引发的晶态药物向无定形态转变不完全, 会影响 SD 的理化性质, 导致产品质量存在批次之间差异; 当研磨温度高于药物的玻璃化转变温度(T_g)时, 制备出的 SD 稳定性较差。有研究发现^[14-15], 研磨强度与温度成反比更利于药物制备成无定形态。Kang 等^[12]用低温研磨法制备的甲胺酸 SD 的溶解度比球磨法至少提高 4 倍, 也证实了温度在制备 SD 中的重要性。

1.2 熔融法

熔融法制备 SD 不需要任何溶剂, 这是它的突出优点, 也因此被广泛运用, 但该方法的一个重

要前提是在熔融状态下药物和载体相容; 若不相容, 在所制备的 SD 中药物和载体会自发聚集形成富药层和载体层, 发生相分离, 处于富药层的药物易进一步形成晶核、晶体^[16]。此外, 在熔融阶段, 高黏度的聚合物载体也会影响药物与载体的相容性, 从而形成不均匀的混合物, 在某些情况下, 可选择合适的载体, 或加入聚氧乙烯醚、聚山梨酸酯等表面活性剂防止这种现象^[17]。熔融法的另一个局限性是在制备 SD 的过程中, 药物和载体在高温条件下的稳定性易受影响, 这可以通过将药物成分内悬浮在熔融的载体中, 缩短药物加热时间和降低制备 SD 时的工艺温度来改善。热熔挤出法就是熔融法的改进方法之一。

1.3 热熔挤出法

热熔挤出技术与熔融法相比的一个主要优点是, 在高温的挤出机下, 药物和载体的停留时间很短, 降低了药物降解的风险^[18]; 而且, 此技术的原料停留时间和剪切条件也可通过不同的螺杆设计、机械设置和加工条件进行调整^[19]。Hu 等^[20]用热熔挤出法制备拉帕替尼 SD, 发现高温会降解药物, 低温容易使药物与载体熔融不完全, 溶出度降低。Haser 等^[21]通过高温快挤的方法消除了此弊端, 提高了美洛昔康 SD 的化学稳定性。虽然高黏度的聚合物会影响 SD 的相容性, 但是, 熔体的高黏度及在挤出过程中 SD 始终保持较高的 T_g , 这些在热力学上有效防止了 SD 的重结晶。当样品离

开挤出机时, 熔体冷却, 高黏度的聚合物降低分子迁移率, 这时动力学稳定性成为 SD 物理稳定性的驱动力^[22]。因此, 在熔体挤出过程中, 应控制载药量, 并与载体混合均匀, 让高黏度的聚合物成为制备过程中独特的优势, 以防止重结晶。

1.4 减压干燥法

减压干燥法是在温和的温度下除去溶剂以制备 SD 的方法。减压干燥法可避免因高温而增加分子流动性, 导致相分离的风险, 还可以防止药物和载体在高温下降解。在制备过程中, 因药物与载体在有机溶剂中混合均匀, 药物分散性好, 能显著改善药物的溶出行为。姜修婷^[23]采用减压干燥法制备的叶黄素 SD 1 h 内累积溶出率为 51.62%, 明显高于研磨法(14.99%)、熔融法(38.34%)和溶剂-熔融法(30.65%)。虽然该方法容易执行, 成本低, 但在干燥过程中, 溶剂蒸发过程长, 容易发生药物的相分离和再结晶, 可通过优化制备工艺来选择最佳干燥时间, 以提高其应用性。黄智龙等^[24]通过正交试验优化减压干燥法制备小叶杜鹃总黄酮 SD 的制备工艺, 通过累计溶出率的测定及计算, 筛选出的最佳工艺操作性和重复性均较好。减压干燥法所得 SD 一般会有溶剂残留, 为避免残留溶剂像水一样降低 SD 的 T_g ^[25], 应尽可能除去残余溶剂, 或将 SD 储存在真空干燥器内。

1.5 喷雾干燥法

喷雾干燥法制备的 SD 中药物通常处于无定形状态, 但是, 在喷雾干燥的过程中药物可能会被部分结晶, 可以通过改变工艺条件来防止 SD 的再结晶。Vehring 等^[26]通过选择溶剂、干燥温度、进料速率及液滴大小来改变蒸发速率, 从而降低再结晶的概率。喷雾干燥的一个主要优点是减少了溶剂蒸发冷却产生的热应力, 从而减少了药物和聚合物的降解。但药物和聚合物若不能高度混溶, 在去除溶剂后会立即发生相分离^[27], 因此需要大量的溶剂, 并选择最佳的溶剂以降低发生相分离的风险^[28]。而且, 采用喷雾干燥法制备的 SD 比表面积通常较大, 在储存过程中要避免吸湿而发生再结晶。

1.6 冷冻干燥法

在冷冻干燥法制备 SD 的过程中, 药物受温度应力影响最小, 这种方法特别适用于制备易分解、易氧化及对热不稳定药物的 SD。冷冻干燥法制备

的 SD 比表面积大, 结晶度低, 对溶解度提高有明显作用。Fitriani 等^[29]通过冷冻干燥方法制备依法韦仑-PVPK30-SD, 与依法韦仑原料药相比, SD 的溶解度明显增加。冷冻干燥法的优点是相分离的风险, 缺点是大多数有机溶剂具有较低的冷冻温度, 在升华过程中不会保持冻结状态^[30-31], 因此应选择合适的溶剂。此外, 当非晶体形成时, 样品温度必须保持在冷冻浓缩馏分的 T_g 以下, 该工艺操作时间长, 为了在干燥过程中获得可接受的持续时间, 溶剂应具有足够高的蒸汽压力。

1.7 自旋涂层法

自旋涂层法制备 SD, 是以溶剂蒸发为基础的成膜方法, 与薄膜铸造类似, 溶剂蒸发速率超快, 它是一种速度极快、控制精确的加工方法, 可生产微米至纳米厚度的薄膜^[32-33]。自旋涂层制备的无定形 SD 薄膜极薄, 比表面积较高, 从而其溶解度也会增大。由于有机溶剂在自旋涂层过程中的超快蒸发, 产生了局部的“量子冷却”效应, 有助于无定形 SD 中药物分子的快速“冻结”, 因而采用该工艺制备的样品的分子流动性低, 物理稳定性高。Ziyi 等^[34]采用自旋涂层法和热熔挤出法制备了无定形非洛地平 SD, 研究发现自旋涂层法制备的 SD 具有更高的物理稳定性。

1.8 超临界流体技术

超临界流体(super critical fluid, SCF)技术的工艺参数是影响 SD 稳定性的重要因素之一。Obaidat 等^[35]研究压强、临界温度和加载时间对他克莫司-Soluplus[®]-SD 性质的影响, 溶出度测定结果表明, 工艺参数不同, 溶出效果明显不一, 其中临界温度和压强为关键操作参数。裴英等^[36]采用单因素法考察 CO₂ 的超临界条件(压强和温度)对 SD 中药物溶出行为的影响, 结果显示, SCF 的密度随压强增大而增大, 而溶解度随密度的增大而增强, 因此提高压强可提高溶解度; 高温会使 SCF 的流量变大, 对药物的分散有一定的阻碍作用; 孟晴等^[37]对不同压强及温度下制备的 SD 溶出情况进行考察, 也得出类似结论。因此, 根据不同的药物及载体, 选择最佳的临界温度及压强是必要的。

2 制剂工艺

多种方法制备的 SD 粉体, 粒径小, 流动性差, 不适宜直接应用, 需要将其制成颗粒剂、片剂、胶囊剂等适合于市场产品的制剂形式。因为胶囊

剂中填充的多为药物颗粒,因此将胶囊剂对SD稳定性的影响,并入颗粒剂中进行讨论。在制备制剂的过程中,制粒液浓度、干燥温度、片剂压力等多种制剂工艺参数均对SD的稳定性有影响,见表3。

表3 制剂工艺对固体分散体稳定性的影响

Tab. 3 Effect of preparation process on the stability of solid dispersions

| 制剂工艺 | 影响 | 解决措施 |
|------|-----------------------|----------|
| 制粒 | 工艺参数(制粒液用量、乙醇浓度、干燥温度) | 优化工艺 |
| 压片 | 压力 | 根据药物调节压力 |

2.1 制粒

湿法制粒是制备颗粒剂的主要方法,其主要工艺参数有制粒液中乙醇浓度、干燥温度等。在制粒的过程中,SD粉体中的疏水性药物易溶于乙醇,在干燥过程中随着乙醇的蒸发,药物浓度升高,甚至达到过饱和状态;干燥温度直接影响制粒液的蒸发速率和制粒时间;在所制备的SD颗粒中,残留的溶剂会降低SD的 T_g ;以上这些均可能导致SD重结晶速率增加,影响SD的稳定性。因此,采用湿法制备SD颗粒,需要严格控制工艺条件。Kinoshita等^[38]在研究湿法制粒过程参数对SD溶解性和物理稳定性的影响实验中,通过XRD和溶出实验对这些参数的阶乘效应进行统计分析,得出当选择适当的条件,如减少制粒液用量、降低制粒液中乙醇浓度、提高干燥温度的情况下,采用湿法制粒开发SD颗粒,药物溶出行为最佳,结晶度最低。

2.2 压片

在压片过程中,压力是影响SD稳定性最大的因素。压力会影响塑性变形和塑性流动而增强分子的流动性,形成微裂纹,破坏药物与载体形成的氢键,这些均会改变SD的相行为,增加药物重结晶速率。Ayenew等^[39]在研究压力对纳普生-PVP K25-SD的兼容性的影响时,结果表明压力可破坏纳普生和PVP K25之间的分子间氢键,从而导致亚稳态组合物的不稳定。压力增大,不仅会导致相分离,也会增强颗粒间结合力,从而导致片剂孔隙率及溶解度降低。Kolašinac等^[40]在研究不同压力对地氯雷他定-泊洛沙姆-SD片剂溶解度影响时,发现随着压力的增加,片剂的溶解度明显降低。

3 储存条件

3.1 湿度

对于无定形的SD,水的存在会降低载体的浓度及保护作用,从而导致相分离,加快药物的重结晶;SD易受空气中水分的影响发生塑化作用,使 T_g 降低,分子迁移率随之增加,故在较高的湿度,无定形SD在室温下就可能发生结晶。Trasi等^[41]用差示扫描量热法分析他克莫司-HPMC-SD,结果表明当SD在高湿度下存储时, T_g 会降低。此外湿度也会影响SD的溶出度、药物含量及外观状态,姜修婷^[23]对SD进行高湿试验,对SD的吸湿性、溶出度、药物含量、外观状态进行测定和观察,结果表明湿度越高,吸湿增重、含量降低、溶出度减弱、颜色加深、结块现象越明显。

3.2 温度

影响无定形SD稳定性的一个重要参数是 T_g 。温度高于 T_g 时,分子流动性增加迅速,因此,存储无定形SD的温度应该远低于 T_g 。高温也会破坏药物与载体之间的氢键等相互作用,从而影响SD稳定性。Shibata等^[42]研究发现,高温和常温下,番茄红素中氢键供体与交联聚维酮的酰胺羧基相互作用的差异,是导致高温下SD中番茄红素再结晶的重要因素。Tian等^[43]比较温度与湿度对SD影响的强弱上也证实,在无水的条件下,高温贮存会导致物理老化,甚至即使没有结晶,溶解度也会降低。

3.3 光照

光照和热一样,可产生化学反应所必需的活化能。物体受光照射时间愈长,吸收的辐射能频率愈高,对光敏感药物的影响越强烈。杨科^[44]通过考察光照对蒲地蓝SD缓释胶囊稳定性影响,发现黄芩苷含量略有下降。唐婷等^[45]研究了光照对莲心碱-PVPK30-SD稳定性的影响,结果显示,在强光照的环境下,莲心碱SD颜色加深,药物含量及溶出度都下降。

3.4 氧气

对氧敏感、易氧化的药物,氧气不仅会造成药物变质,甚至有时会导致疗效降低或失去药用价值。李安^[46]在考察氧气对L-硒-甲基硒代半胱氨酸SD的稳定性影响中发现,物理混合物中硒的保留率与SD相比显著降低。这是由于在SD中,药物高度分散于载体,载体对药物起到了保护作用。

4 小结

尽管 SD 在提高难溶性药物的溶解度和生物利用度方面效果显著,但因制备过程及存储过程中诸多因素对 SD 稳定性的影响,使得应用 SD 技术的商业产品相对较少。因此,制备方法、制剂工艺、存储条件等过程性因素对 SD 稳定性影响机制的研究,仍然是现阶段 SD 研究的热点和难点,需不断深入探索。

REFERENCES

- [1] 杨明. 中药药剂学[M]. 第 10 版. 北京: 中国中医药出版社, 2016.
- [2] WENQI W, HIROSHI U, KORBINIAN L, et al. Organic acids as co-formers for co-amorphous systems-influence of variation in molar ratio on the physicochemical properties of the co-amorphous systems [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2018(131): 25-32.
- [3] GUERRERO S, INOSTROZA-RIQUELME M, CONTRERAS-ORELLANA P, et al. Curcumin-loaded nanoemulsion: a new safe and effective formulation to prevent tumor recurrence and metastasis [J]. *Nanoscale*, 2018, 10(47): 22612-22622.
- [4] YANG B, WU L, KE J, et al. Effects of polymer/surfactant as carriers on the solubility and dissolution of fenofibrate solid dispersion [J]. *AAPS Pharm Sci Tech*, 2019, 20(3): 102.
- [5] KALLAKUNTA, SARABU, BANDARI, et al. An update on the contribution of hot-melt extrusion technology to novel drug delivery in the twenty-first century: part I [J]. *Expert Opin Drug Delivery*, 2019, 16(5): 539-550.
- [6] SIMOES M F, PINTO R M A, SIMOES S. Hot-melt extrusion in the pharmaceutical industry: toward filing a new drug application [J]. *Drug Discovery Today*, 2019, 24(9): 1749-1768.
- [7] SUN W J, MYUNG J K. Improved oral absorption and chemical stability of everolimus via preparation of solid dispersion using solvent wetting technique [J]. *Int J Pharm*, 2014, 473(1/2): 187-193.
- [8] EMAMI R A, LINDLEY D J, HALL J A, et al. Mechanistic physiologically based pharmacokinetic modeling of the dissolution and food effect of a biopharmaceutics classification system IV compound-the venetoclax story [J]. *J Pharm Sci*, 2018, 107(1): 495-502.
- [9] ZHAO G, ZENG Q Y, ZHANG S D, et al. Effect of carrier lipophilicity and preparation method on the properties of andrographolide-solid dispersion [J]. *Pharmaceutics*, 2019, 11(2): 74-91.
- [10] HOMAYOUNI A, SADEGHI F, NOKHODCHI A, et al. Preparation and characterization of celecoxib dispersions in soluplus®: comparison of spray drying and conventional methods [J]. *Iran J Pharm Res*, 2015, 14(1): 35-50.
- [11] OBAIBAT R M, KHANFAR M, GHANMA R. A comparative solubility enhancement study of cefixime trihydrate using different dispersion techniques [J]. *AAPS Pharm Sci Tech*, 2019, 20(5): 194. Doi: 10.1208/s12249-019-1395-y.
- [12] KANG N, LEE J, CHOI J N, et al. Cryomilling-induced solid dispersion of poor glass forming/poorly water-soluble mefenamic acid with polyvinylpyrrolidone K12 [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2015, 41(6): 978-988.
- [13] SUN X, ZHU D B, YUE C, et al. One-step mechanochemical preparation and prominent antitumor activity of SN-38 self-micelle solid dispersion [J]. *Int J Nanomed*, 2019(14): 2115-2126.
- [14] PRIEMEL P A, GROHGANZ H, RADEA T. Unintended and in situ, amorphisation of pharmaceuticals [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2016(100): 126-132.
- [15] DESCAMOS M, WILLART J F. Perspectives on the amorphisation/milling relationship in pharmaceutical materials [J]. *Adv Drug Delivery Rev*, 2016(100): 51-66.
- [16] ZHANG S D, ZHONG Y Q, ZHAO G W, et al. A review of factors affecting the stability of solid dispersions and methods for improving stability [J]. *Chin J Pharm(中国医药工业杂志)*, 2018, 49(4): 433-439.
- [17] CENSI R, GIGLIOBIANCO M, CASADIDIO C, et al. Hot melt extrusion: highlighting physicochemical factors to be investigated while designing and optimizing a hot melt extrusion process [J]. *Pharmaceutics*, 2018, 10(3): E89. Doi: 10.3390/pharmaceutics10030089.
- [18] LEUNER C, DRESSMAN J. Improving drug solubility for oral delivery using solid dispersions [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2000, 50(1): 47-60.
- [19] HUANG S, O'DONNELL K P, VAUX S M D D, et al. Processing thermally labile drugs by hot-melt extrusion: the lesson with gliclazide [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2017(119): 56-67.
- [20] HU X Y, LOU H, HAGEMAN M J. Preparation of lapatinib ditosylate solid dispersions using solvent rotary evaporation and hot melt extrusion for solubility and dissolution enhancement [J]. *Int J Pharm*, 2018, 552(1/2): 154-163.
- [21] HASER A, HUANG S, LISTRO T, et al. An approach for chemical stability during melt extrusion of a drug substance with a high melting point [J] *Int J Pharm*, 2017, 524(1/2): 55-64.
- [22] HASER A, CAO T, LUBACH J, et al. Melt extrusion vs. spray drying: the effect of processing methods on crystalline content of naproxen-povidone formulations [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2017(102): 115-125.
- [23] JIANG X T. Preparation and evaluation of lutein tablets based on solid dispersion technology [D]. Qingdao: Qingdao University of Science and Technology, 2018.
- [24] HUANG Z L, LI L, HE Y N. Preparation technology of total flavonoids from rhododendron capitatum solid dispersions [J]. *Chin J Exp Tradit Med Form(中国实验方剂学杂志)*, 2011, 17(23): 18-20.
- [25] VO L N, PARK C, LEE B J. Current trends and future perspectives of solid dispersions containing poorly water-soluble drugs [J]. *Eur J Pharm Sci Biopharm*, 2013, 85(3): 799-813.
- [26] VEHRING R, FOSS W R, LECHUGA-BALLESTEROS D. Particle formation in spray drying [J]. *J Aerosol Sci*, 2007, 38(7): 728-746.
- [27] PAUDEL A, MOOTER G V D. Influence of solvent composition on the miscibility and physical stability of naproxen/PVP K 25 solid dispersions prepared by cosolvent spray-drying [J]. *Pharm Res*, 2012, 29(1): 251-270.
- [28] MARK D, GAVIN W. Recent strategies in spray drying for the enhanced bioavailability of poorly water-soluble drugs [J]. *J Controlled Release*, 2018(269): 110-127.
- [29] FITRIANI L, HAQI A, ZAINI E. Preparation and characterization of solid dispersion freeze-dried efavirenz -

- polyvinylpyrrolidone K-30 [J]. *J Adv Pharm Tech Res*, 2016, 7(3): 105-109.
- [30] SRIDHAR I, DOSHI A, JOSHI B, et al. Solid dispersions: an approach to enhance solubility of poorly water soluble drug [J]. *J Sci Innovat Res*, 2013, 2(3): 685-694.
- [31] ASARE-ADDO K, ALSHAFIEE M, WALTON K, et al. Effect of preparation method on the surface properties and UV imaging of indomethacin solid dispersions [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2019(137): 148-163.
- [32] EERDENBRUGH B V, BAIRD J A, TAYLOR L S. Crystallization tendency of active pharmaceutical ingredients following rapid solvent evaporation-classification and comparison with crystallization tendency from undercooled melts [J]. *J Pharm Sci*, 2010, 99(9): 3826-3838.
- [33] QI S, MOFFAT J, YANG Z. Early stage phase separation in pharmaceutical solid dispersion thin films under high humidity: improved spatial understanding using probe-based thermal and spectroscopic nanocharacterization methods [J]. *Mol Pharm*, 2013, 10(3): 918-930.
- [34] ZIYI Y, KATHRIN N, JESSICA A, et al. The effect of processing on the surface physical stability of amorphous solid dispersions [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2014, 88(3): 897-908.
- [35] OBAIDAT R M, TASHTOUSH B M, AWAD A A. Using supercritical fluid technology (SFT) in preparation of tacrolimus solid dispersions [J]. *Aaps Pharmscitech*, 2016, 18(2): 1-13.
- [36] PEI Y, TAN D Y, MENG Q, et al. Investigation of supercritical CO₂ fluid technology in preparation of solid dispersions of bifendate [J]. *Chin J Pharm(中国医药工业杂志)*, 2016, 47 (10): 1270-1274.
- [37] MEMG Q, PEI Y, TAN D Y, et al. Investigation of supercritical CO₂ fluid technology in preparation of solid dispersions of lapatinib [J]. *Anhui Med(安徽医药)*, 2018, 22(4): 603-607.
- [38] KINOSHITA R, OHTA T, SHIRAKI K, et al. Effects of wet-granulation process parameters on the dissolution and physical stability of a solid dispersion [J]. *Int J Pharm*, 2017, 524(1/2): 304-311.
- [39] AYENEW Z, PAUDEL A, MOOTER G V D. Can compression induce demixing in amorphous solid dispersions? a case study of naproxen-PVP K25 [J]. *Eur J Pharm and Biopharm*, 2012, 81(1): 207-213.
- [40] KOLASINAC N, KACHRIMANIS K, HOMSEK I, et al. Solubility enhancement of desloratadine by solid dispersion in poloxamers [J]. *Int J Pharm*, 2012, 436(1/2): 161-170.
- [41] TRASI N S, PUROHIT H S, TAYLOR L S. Evaluation of the crystallization tendency of commercially available amorphous tacrolimus formulations exposed to different stress conditions [J]. *Pharm Res*, 2017, 34(10): 2142-2155.
- [42] SHIBATA Y, FUJII M, SUZUKI A, et al. Effect of storage conditions on the recrystallization of drugs in solid dispersions with crospovidone [J]. *Pharm Dev Tech*, 2014, 19(4): 468-474.
- [43] TIAN B, ZHANG L, PAN Z, et al. A comparison of the effect of temperature and moisture on the solid dispersions: aging and crystallization [J]. *Int J Pharm*, 2014, 475(1/2): 385-392.
- [44] 杨科. 蒲地蓝缓释胶囊的制备工艺研究及其质量评价[D]. 武汉理工大学, 2012.
- [45] 唐婷, 吴婷婷, 周江, 等. 莲心碱-PVP-K30 固体分散体稳定性研究[J]. *时珍国医国药*, 2014, 25(12): 2907-2908.
- [46] 李安. L-硒-甲基硒代半胱氨酸固体分散体的制备及在牛奶中的应用[D]. 南昌大学, 2014.

收稿日期: 2019-07-01

(本文责编: 蔡珊珊)