

基于 HPMCAS 载体的依非韦伦固体分散体溶出模式研究

刘一欢^{1,2}, 顾王文³, 陆振举⁴, 刘怡⁴, 孙考祥^{1*} [1.烟台大学药学院, 山东 烟台 264000; 2.中国科学院上海药物研究所药物制剂研究中心, 上海 201203; 3.烟台药物研究所, 山东 烟台 264003; 4.亚什兰(中国)投资有限公司, 上海 200233]

摘要: 目的 以依非韦伦为原料药、不同规格(L、M、H)HPMCAS 为载体, 采用喷雾干燥法制备固体分散体并对其溶出模式进行初步探究。方法 通过 X 射线粉末衍射(XRPD)、扫描电子显微镜(SEM)对固体分散体理化性质进行制剂学表征; 以动力溶解度为指标考察不同药载比、不同规格 HPMCAS 固体分散体的溶出情况; 通过粒度分析仪和透射电子显微镜(TEM)、SEM 探讨固体分散体溶出时的不同模式。结果 XRPD 分析显示, 固体分散体中药物以无定形的形态分散在 HPMCAS 中; SEM 分析显示, L、M、H 规格 HPMCAS 与依非韦伦形成的固体分散体均具有“萎缩葡萄干”形态; 在 pH 6.8 磷酸缓冲盐溶液中溶出时, 药载比 1:6 的固体分散体溶出好, 药载比 1:1.5 的固体分散体溶出差且相同药载比时 L 规格 HPMCAS 的固体分散体溶出更快。结论 以不同规格 HPMCAS 为载体制备的依非韦伦固体分散体在 pH 6.8 磷酸缓冲盐溶液中溶出时, 存在多种溶出模式。药载比 1:6 时, L、M 规格 HPMCAS 的固体分散体以药物纳米颗粒的形式溶出; 药载比 1:1.5 时, L、M 规格 HPMCAS 的固体分散体存在类似溶蚀的溶出模式, 药物从载体骨架中释放。

关键词: 依非韦伦; 醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯; 固体分散体; 动力溶解度; 药物纳米颗粒; 溶蚀

中图分类号: R917 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2020)09-1096-06

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2020.09.014

引用本文: 刘一欢, 顾王文, 陆振举, 等. 基于 HPMCAS 载体的依非韦伦固体分散体溶出模式研究[J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(9): 1096-1101.

Study on the Dissolution Model of Efavirenz in Solid Dispersion Based on HPMCAS Carrier

LIU Yihuan^{1,2}, GU Wangwen³, LU Zhenju⁴, LIU Yi⁴, SUN Kaoxiang^{1*} [1.School of Pharmacy, Yantai University, Yantai 264000, China; 2.Center for Formulations System, Shanghai Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 201203, China; 3.Yantai Institute of Materia Medica, Yantai 264003, China; 4.Ashland(China)Holding Co., Ltd., Shanghai 200233, China]

ABSTRACT: OBJECTIVE To prepare the solid dispersion of efavirenz by spray drying with different grades(L, M, H) HPMCAS as the carrier, and the different dissolution models based on 3 grades of HPMCAS were preliminarily explored. **METHODS** The physicochemical properties of solid dispersion were characterized by X-ray powder diffraction(XRPD) and scanning electron microscope(SEM), the dissolution of solid dispersion with different drug loading ratios and different grades of HPMCAS was determined with dynamic solubility, the different dissolution models were determined by particle size analyzer and transmission electron microscope(TEM) and SEM. **RESULTS** XRPD analysis showed that efavirenz in the solid dispersion exhibited an amorphous form in HPMCAS. The morphology of efavirenz-HPMCAS observed by SEM exhibiting “shriveled raisin”. Compared with 1:1.5, the solid dispersion with drug loading ratio of 1:6 displayed faster dissolution in pH 6.8 phosphate buffer solution. Furthermore, the solid dispersion of HPMCAS L dissolved faster at the same drug loading ratio. **CONCLUSION** Various dissolution models are determined in the solid dispersions with various grades of HPMCAS under pH 6.8 phosphate buffer solution. Efavirenz in the solid dispersion with HPMCAS L and M is dissolved in nanoparticles at the drug loading ratio of 1:6, while in 1:1.5, the drugs were released from the skeleton of carrier, similar to erosion dissolution model. **KEYWORDS:** efavirenz; hypromellose acetate succinate; solid dispersion; dynamic solubility; drug nanoparticles; erosion

依非韦伦是一种新型非核苷类 HIV-1 反转录酶抑制剂, 由默克公司于 1999 年在欧盟上市, 2013 年默克公司将依非韦伦片(商品名: 施多宁)转让给华海药业, 2018 年国家药品监督管理局将它列为仿制药参比制剂。依非韦伦片适用于与其他抗病毒药物联合治疗 HIV-1 感染的成人、青少年及儿童。其为

国际艾滋病治疗指导方针推荐的首选药物^[1]。依非韦伦分子式为 C₁₄H₉ClF₃NO₂, 分子量 315.68, 水中的溶解度为 5.3 μg·mL⁻¹, Log P 为 3.99, 亲脂性强。其单剂量给药的终点半衰期为 52~76 h, 多次给药后半衰期为 40~55 h^[2]。依非韦伦为白色粉末, 扫描电镜下呈现杆状结晶形态, 见图 1A, 结构式见图 1B^[3]。

作者简介: 刘一欢, 女, 硕士生 Tel: 17861106133 E-mail: 975884952@qq.com

*通信作者: 孙考祥, 男, 教授, 博导 Tel:

(0535)6706021 E-mail: sunkx@ytu.edu.cn

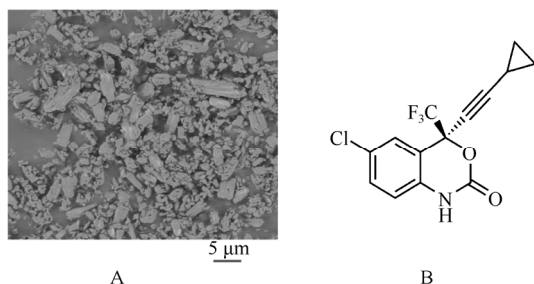


图1 依非韦伦的晶体形态(A)及结构式(B)
Fig. 1 Crystal morphology(A) and structural formula(B) of efavirenz

依非韦伦的水溶性差,如果能提高溶解度,增加其吸收,对于降低剂量、减小不良反应、避免耐药都有重要意义。通常情况下,提高药物溶解度的方法有成盐、形成络合物、微粉化、制备包合物和固体分散体等^[4-5]。其中固体分散体技术是提高难溶性药物溶解度、生物利用度的有效方法之一^[6]。

有研究^[7]以聚维酮、共聚维酮、聚乙烯己内酰胺-聚乙酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物以及醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯(HPMCAS)为载体材料,分别制备依非韦伦固体分散体,结果表明,HPMCAS的增溶效果最好。HPMCAS是近年来兴起的一种可用于固体分散体的理想载体^[8],其 T_g 值约120℃,有较广泛的有机溶剂溶解性和较低的溶液黏度,故工艺可操作性较好^[9],结构式见图2^[10]。通常HPMCAS有3种规格:L、M、H,其中L规格琥珀酰基含量最高,亲水性最强;H规格乙酰基含量最高,疏水性最强。HPMCAS具有两亲性,乙酰基疏水性基团可与难溶性药物产生疏水结合,琥珀酰基亲水性基团有利于在水性介质中形成稳定的胶束;在pH5以上环境中HPMCAS会电离,电荷有利于维持药物载体胶束的稳定,故HPMCAS能有效维持药物的过饱和浓度^[11],抑制药物的重结晶^[12]。综上,具有独特属性的HPMCAS非常适合难溶性药物固体分散体的制备。

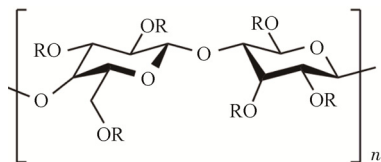


图2 HPMCAS的结构式
R: -H, -CH₃, -C(O)CH₃, -C(O)CH₂CH₂CO₂H, -[CH₂CH(CH₃)O]_mR¹
R¹: -H, -CH₃, -C(O)CH₃, -C(O)CH₂CH₂CO₂H.
Fig. 2 Structural formula of HPMCAS
R: -H, -CH₃, -C(O)CH₃, -C(O)CH₂CH₂CO₂H, -[CH₂CH(CH₃)O]_mR¹;
R¹: -H, -CH₃, -C(O)CH₃, -C(O)CH₂CH₂CO₂H.

固体分散体的形成机制如固体溶液、低共熔物等已有大量文献报道,但是形成固体分散体后测定溶出度,基于不同的溶出曲线的溶出模式在国内文献鲜有报道。本实验以依非韦伦为原料药、HPMCAS为载体采用喷雾干燥法制备固体分散体。首先将制得的粉末通过X射线粉末衍射(XRPD)、扫描电子显微镜(SEM)进行表征以确定不同药载比(即药物与载体的质量比)固体分散体的形成;然后以原位光纤技术测得的动力溶解度为指标,考察不同药载比、不同规格载体固体分散体在pH6.8磷酸缓冲盐溶液中的溶出情况;最后通过粒度分析仪和透射电子显微镜(TEM)、SEM观察溶出试验中微粒的变化情况,从微观角度分析依非韦伦固体分散体的溶出模式,便于更好地理解并解释固体分散体溶出现象不同的原因,为以HPMCAS为载体的固体分散体的处方筛选、溶出度调整作参考。

1 仪器与试剂

Buchi B-295型喷雾干燥仪(瑞士Buchi Labortechnik AG); μDISS Profiler™型原位光纤溶出仪(美国Pion公司); Agilent 8500 FE-SEM场发射扫描电镜(Agilent科技中国有限公司); Bruker D8 Advance型X射线衍射仪[布鲁克(北京)科技有限公司]; ZS90型粒度分析仪、Mastersizer 3000型粒度分析仪(英国Malvern公司); TECNAI G2 S-TWIN场发射透射电子显微镜(美国FEI公司)。

依非韦伦原料药(大连美仑生物技术有限公司,批号:J0902A;含量>98%); HPMCAS(美国亚什兰公司,规格L,批号:55G-510007;规格M,批号:60G-610002;规格H,批号:65G-510006); 磷酸二氢钾、氢氧化钠、无水甲醇均为分析纯,购自国药集团化学试剂有限公司。

2 方法与结果

2.1 固体分散体的制备

根据表1,称取相应的原料药及各规格载体,然后分别用50 mL的无水甲醇溶解依非韦伦原料药,用450 mL的无水甲醇溶解L、M、H规格载体,最终将依非韦伦的甲醇溶液和载体甲醇溶液混合为喷雾干燥的溶液。各规格载体在无水甲醇中均完全溶解,药载比1:1.5,1:6时,各规格载体的浓度分别为0.024,0.036 g·mL⁻¹,固含量分别为4.8%和5.0%。

根据表1中喷雾干燥条件进行固体分散体的

制备,制备结束后将固体分散体置于 60 °C 真空干燥箱中干燥 2 h, 即得干燥的固体分散体粉末。

表 1 喷雾干燥时药物载体质量及喷干条件

Tab. 1 Quality and spray drying condition of drug carrier during spray drying

药载比	载药量/%	原料药/g	载体/g	载体规格	进风温度/°C	氮气流速/mm	泵流速/%
1 : 1.5	40	8	12	L	80	50	12
				M			
				H			
1 : 6	14	3	18	L	80	50	12
				M			
				H			

2.2 固体分散体的表征

2.2.1 XRPD 在室温条件下,采用铜靶,加速电压 40 kV,加速电流 40 mA,扫描 2θ 角度 $3^\circ\sim 40^\circ$,扫描速度 $6^\circ\cdot\text{min}^{-1}$ 。采用压片法制片,分别对依非韦伦、HPMCAS(L、M、H 规格)、依非韦伦与 HPMCAS 物理混合物及依非韦伦固体分散体进行 XRPD 分析。结果见图 3。

图 3 所示,依非韦伦在 2θ 为 6.101° , 10.418° , 12.263° , 13.246° , 14.209° , 16.937° , 20.143° , 21.266° 及 24.958° 处均有晶体衍射峰,并且 2θ 为 6.101° 处的衍射峰强度最大,说明依非韦伦是一种高结晶度药物;L、M、H 规格 HPMCAS 是无定型粉末,无明显的晶体衍射峰;药载比为 1 : 1.5, 1 : 6 的物理混合物,均保留了依非韦伦的相关衍射峰,且衍射峰的强度随着载体比例的增大而降低;而药物与各规格 HPMCAS 形成固体分散体后,无晶体衍射峰,说明固体分散体中药物以无定形的形态分散在 HPMCAS 中。即药载比 1 : 1.5, 1 : 6 时,L、M、H 规格 HPMCAS 与依非韦伦均形成了固体分散体。

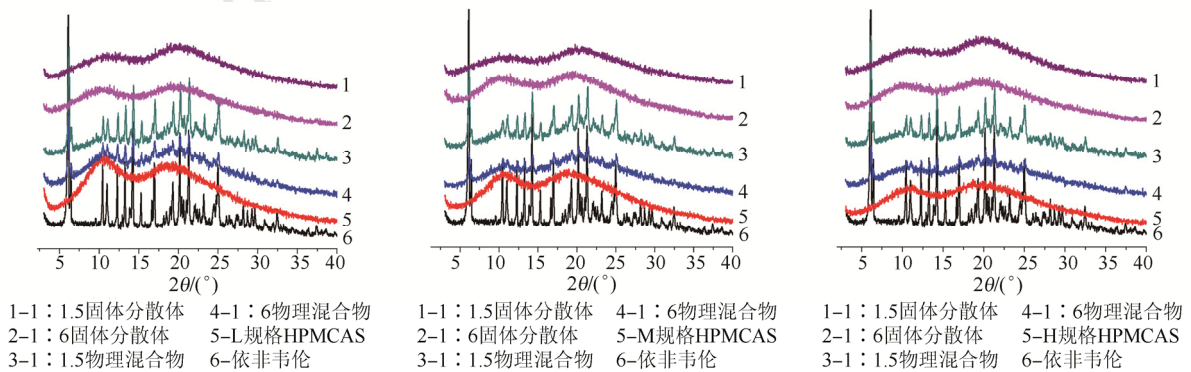


图 3 3 种 HPMCAS 载体制备依非韦伦固体分散体 X 射线粉末衍射图

Fig. 3 X-ray diffractograms of efavirenz in solid dispersions prepared by three HPMCAS carriers

2.2.2 SEM 分别黏附适量干燥的各规格 HPMCAS 及 HPMCAS 制备的固体分散体粉末于样品观察台,在真空环境进行电子扫描,分别记录扫描图谱。

结果显示,L、M、H 规格 HPMCAS 均呈现不规则的颗粒状,形态饱满,立体感较强;经喷雾干燥,各规格载体与依非韦伦形成固体分散体,呈现出典型的“萎缩葡萄干”形态,见图 4。这是因为在喷雾干燥中,首先将依非韦伦和 HPMCAS 溶解在甲醇中,然后将该溶液泵送到干燥室内的雾化器,雾化器会将溶液分解成小液滴再进行干燥。在干燥室中,液滴与热干燥气体(通常为氮气)混合,热量从热干燥气体传递到液滴,以提供从液滴中快速蒸发溶剂所需的蒸发热量。当从含有成膜成分的液滴中去除溶剂时,在液滴外侧形成高黏度的凝胶或“皮”。通常,在干燥阶段,液滴表面被充分塑化,当溶剂从液滴核心蒸发时,液滴表面凝胶会自动塌陷,产生具有“萎缩葡萄干”形态的颗粒^[11],当有类似结构产生,充分表明固体分散体的形成。

同时观察到,喷雾干燥后,不同规格药载比的固体分散体的粒径比载体本身均减小,但相互之间的粒径并没有明显差异。在放大相同倍数(约 4 000 倍)的 SEM 视野中,未见到如图 1A 显示的依非韦伦晶体结构,结合 XRPD 的数据,显示依非韦伦完全包裹于载体中间。

2.3 溶出度的测定

使用 $\mu\text{DISS Profiler}^{\text{TM}}$ 系统,投入含 15 mg 依非韦伦的各种固体分散体及 15 mg 依非韦伦原料药(其粒径 D_{50} : $2.01\ \mu\text{m}$; D_{90} : $6.16\ \mu\text{m}$),在非漏槽条件下测定动力溶解度,溶出介质为 pH 6.8 的磷酸缓冲盐溶液,溶出介质体积为 10 mL,磁力

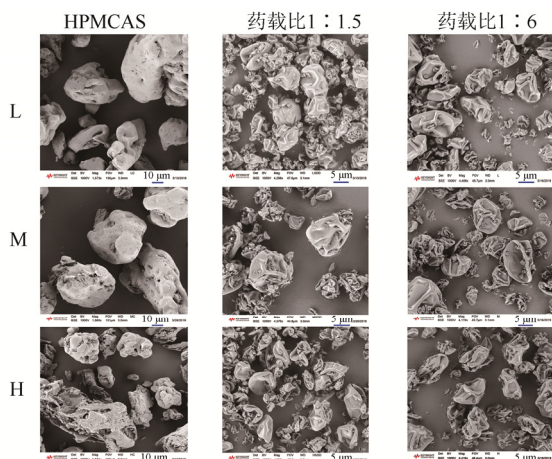


图4 HPMCAS 以及依非韦伦-HPMCAS 固体分散体扫描电子显微镜图像

放大倍数: L 规格×157 3, ×428 8, ×448 6; M 规格×156 0, ×457 6, ×411 9; H 规格×157 4, ×450 3, ×441 6。

Fig. 4 SEM images of HPMCAS and efavirenz-HPMCAS solid dispersion

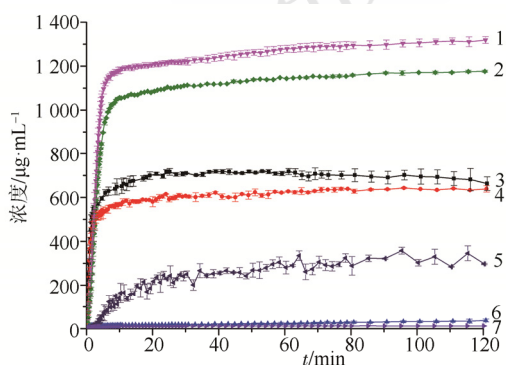
Magnifications: L grade×157 3, ×428 8, ×448 6; M grade×156 0, ×457 6, ×411 9; H grade×157 4, ×450 3, ×441 6.

搅拌速度 $200 \text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$, 测定温度 $37 \text{ }^\circ\text{C}$, 全波长检测, 光纤探头 2 mm , 分析波长范围 $290\sim 300 \text{ nm}$, 测定时长 120 min 。分别取“2.1”项中制备的不同规格载体、药载比的固体分散体, 观察溶出现象并测定溶出曲线。结果见表 2 和图 5。

表 2 固体分散体溶出测定结果

Tab. 2 Result of solid dispersion dissolution

药载比	HPMCAS 规格	120 min 的溶出度/%	溶出液现象
1 : 6	L	85	溶出液澄清, 稍带乳光
	M	80	溶出液澄清, 稍带乳光
	H	18	溶出液浑浊
1 : 1.5	L	60	溶出液浑浊
	M	58	溶出液浑浊
	H	4	浑浊液
依非韦伦	-	3	混悬液



1-HPMCAS L(1 : 6) 2-HPMCAS M(1 : 6) 3-HPMCAS L(1 : 1.5)
4-HPMCAS M(1 : 1.5) 5-HPMCAS H(1 : 6) 6-HPMCAS H(1 : 1.5)
7-依非韦伦

图 5 不同固体分散体的溶出曲线($n=3$)

Fig. 5 Dissolution curves of different solid dispersions($n=3$)

结果显示, 药载比是影响溶出度大小的重要因素。以固体分散体的过饱和浓度理论就能解释这种现象, HPMCAS 在 pH 5 以上环境中电离, 电荷能有效维持药物的过饱和浓度, 抑制药物的重结晶。载体用量高时, 溶出的 HPMCAS 能够维持较高的药物过饱和状态; 而载体用量低时, 溶出的 HPMCAS 不足以维持该种状态。故药载比 1 : 6 时溶出好, 药载比 1 : 1.5 时溶出差。而要想 HPMCAS 发挥作用, 首先需要 HPMCAS 溶解在溶出介质中, L 规格 HPMCAS 琥珀酰基含量最高, 亲水性最强, 在相同浓度下, L 规格 HPMCAS 在溶出介质中的溶解度比 M 和 H 规格高, 所以 L 规格 HPMCAS 的固体分散体的溶出更快。

为了进一步考察各条曲线溶出时的溶出状态, 取各固体分散体 120 min 时的溶出液进行电镜拍摄, 初步探讨各曲线的溶出模式。

2.4 电镜下固体分散体的溶出状态

2.4.1 药载比 1 : 6 溶出液的粒度分析以及 TEM 由于各类固体分散体的溶出液中, L、M 规格 HPMCAS 在药载比 1 : 6 时的溶出液澄清、带乳光, 并没有固体物质存留, 所以直接取溶出液测定粒径并置于 TEM 中, 铜网上制样, 采用磷钨酸染色、观察, H 规格 HPMCAS 在药载比 1 : 6 时的溶出液同法操作进行对比。结果见图 6~7。

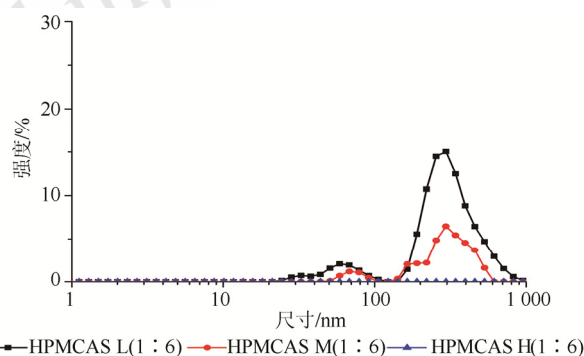


图 6 粒径分布图

Fig. 6 Particle size distribution

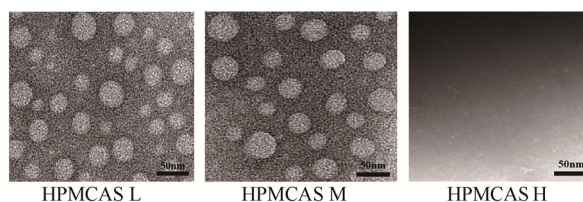


图 7 各规格固体分散体溶出液 TEM 图像($\times 43\ 000$)

Fig. 7 TEM images of solid dispersion eluates of various grades($\times 43\ 000$)

粒径测定结果表明,药载比 1:6 时,L 型 HPMCAS 固体分散体溶出液粒径分别为 53.39, 340.7 nm, M 型分别为 72.23, 286.6 nm, 而 H 型的平均粒径大得多,平均粒径>1 000 nm,所以在 10~1 000 nm 没有显示。由此可见,药载比 1:6 时,L、M 规格 HPMCAS 制备的固体分散体溶出形成了纳米颗粒,溶出时,包裹药物的固体分散体颗粒分离并产生大量、高能无定形的药物纳米颗粒,HPMCAS 在 pH 5 以上环境中会电离,处于电离状态的 HPMCAS 可以作为药物纳米颗粒的表面稳定剂使其稳定存在;这些药物纳米颗粒存在于溶液中,具有小尺寸(20~300 nm),可以快速地穿过肠壁被吸收且能够维持过高的饱和药物浓度^[11,13]。H 规格 HPMCAS 制备的固体分散体,由于载体本身的溶解度小,在此溶出模式下,只能形成少量纳米颗粒,因此溶出度也小。

2.4.2 药载比 1:1.5 溶出液残存固体的 SEM

“2.4.1”项结果表明,溶解的 HPMCAS 液中形成了纳米颗粒的溶出模式,但是在药载比 1:1.5 的各类 HPMCAS 固体分散体溶出液中,溶液浑浊,说明存留未溶解的固体分散体,因此溶出 2 h 后过滤溶出液收取固体物质,干燥后在 SEM 下观察(扫描电压:1 000 V),结果见图 8。

结果可见,药载比 1:1.5 时,不同规格 HPMCAS 固体分散体的溶出还存在另一种溶出模式。与“2.4.1”项中的纳米颗粒模式不同,该溶出过程存在类似溶蚀^[11]的模式,固体分散体形成骨架,药物从骨架中溶蚀释放,SEM 中呈现孔状结构,图 8 所示,L 规格 HPMCAS 固体分散体中形成孔状结构的程度稍高于 M 规格,因此在图 5 的溶出曲线中,L 规格的溶出度稍快于 M 规格。而 H 规格 HPMCAS 制备的固体分散体溶出 2 h 仍然是成致密的片状结构,没有孔状结构,表明药物不能溶出,与图 5 的溶出曲线完全对应。

综上所述,以不同规格 HPMCAS 为载体制备的依非韦伦固体分散体,在 pH 6.8 磷酸缓冲盐溶液中溶出时,存在多种溶出模式。药载比 1:6 时,L、M 规格 HPMCAS 的固体分散体以药物纳米颗粒的形式溶出;药载比 1:1.5 时,还存在类似溶蚀的溶出模式,L、M 规格 HPMCAS 固体分散体中药物从载体骨架中释放,而 H 规格 HPMCAS 制备的固体分散体形成片状结构、药物难以溶蚀,溶出慢。

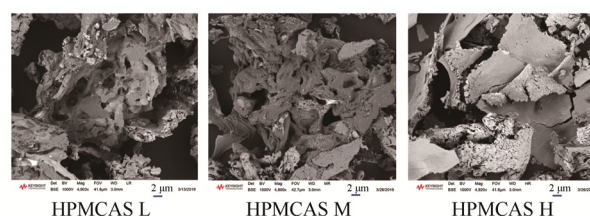


图 8 各规格固体分散体溶出液残存固体 SEM 图像

放大倍数依次为×4 903, ×4 800, ×4 920。

Fig. 8 SEM images of residual solids in solid dispersion eluates of various grades

Magnifications were ×4 903, ×4 800, ×4 920.

3 讨论

依非韦伦原料药 T_m 值约 138 °C, 故 $T_m/T_g=1.15$ 。据文献报道,当 $T_m/T_g<1.4$, 可以形成高载药量、有良好物理稳定性的固体分散体^[8]; 且药物分子的迁移率降低, 药物从固体分散体中结晶的风险减少, 故以 HPMCAS 为载体制备的固体分散体稳定性较好^[8]。有文献^[7]报道, 制备的依非韦伦 HPMCAS 固体分散体在加速稳定性条件下放置 6 个月, XRPD 图显示没有药物的晶体峰出现, 固体分散体没有结晶。所以这也是本试验选择 HPMCAS 为载体的原因之一。此外, 以聚维酮类等其他载体制备固体分散体, 需要加入低分子量的 HPMC 类聚合物, 以防止药物在胃肠道过饱和状态下的重结晶, 而 HPMCAS 本身就有抑制结晶的作用, 不需要另外加入。

目前, 固体分散体的制备方法主要有喷雾干燥法和热熔挤出法。热熔挤出技术是近年来应用于药物制剂领域的一项新技术^[14], 其中, 温度是该技术的关键因素之一。HPMCAS 的 T_g 为 120 °C, 依非韦伦的 T_m 为 138 °C, 如果采用热熔挤出法, 需要的温度至少 120 °C, 而依非韦伦原料药在此温度下并不稳定。喷雾干燥具有避免高温操作、药物受热时间短、形成的药物具有高度分散性、效率高等优点^[15]; 且依非韦伦原料药和 HPMCAS 在甲醇中可完全溶解, 药物和载体能完全混合, 采用喷雾干燥法的混合性强于热熔挤出法, 所以本品采用喷雾干燥法制备。

经查阅文献, 溶蚀机制的形成需要高载药量(含药量>35%)^[11]。选择药载比 1:1.5 的固体分散体, 含药量为 40%, 符合要求; 选择药载比 1:6 的固体分散体, 含药量 14%, 形成的溶出液澄清, 带乳光, 无固体物质存留。本研究也进行了药载比 1:3 的固体分散体进行溶出试验, 取溶出液少

许,在粒度分析仪上测定并在 TEM 下观察,发现药物纳米颗粒的数量少;而溶出液中残留的固体颗粒也较少,不容易收集。推测溶出过程存在着纳米颗粒与溶蚀等多种溶出模式。本研究选择药载比 1:6 与 1:1.5,是因为其溶出模式较为典型。

本研究采用原位光纤溶出仪测定固体分散体的动力溶解度。该法与传统溶出方法相比:使用该设备可以不用取样,能够在位实时自动检测药物浓度并进行全波长扫描,同时其最低检测时间仅为 1 s^[16]。由于不存在因取样、过滤等环节造成的人为误差,因此提高了测定数据的精密度,测定结果会更加准确。此方法常用于固体分散体处方筛选阶段。固体分散体是将难溶性药物增溶,在胃肠道中快速溶解,形成过饱和药物体系。而非漏槽条件就是在药物过饱和的状态下考察不同固体分散体的溶出快慢,故能更加真实地模拟药物在胃肠道溶出的实际情况。

药载比 1:6 时,L、M 规格 HPMCAS 的固体分散体以药物纳米颗粒的形式溶出,取其 120 min 的溶出液进行粒径测定和 TEM 观察,此时固体分散体的溶出是一个动态过程,从表 2 可知 L、M 规格 HPMCAS 的固体分散体 120 min 的溶出度分别为 85%,80%,所以取样时溶出液中肯定会存在较大的纳米颗粒,故在粒径测定时会出现 100~1 000 nm 的粒子;激光粒度仪测定的是水合粒径,而 TEM 下看到的是经过干燥,失去水分的纳米颗粒,所以 TEM 下观察到的纳米颗粒尺寸会比粒度测定仪上测定的小。

REFERENCES

- [1] GU G Z, WANG Y M, LIU W, et al. Determination of efavirenz particle size by laser light scattering method [J]. Chin J Pharm(中国医药工业杂志), 2016, 47(1): 67-70.
- [2] 王珍燕, 卢洪洲. HIV-1 非核苷类反转录酶抑制剂依非韦伦 [J]. 世界临床药物, 2007, 28(11): 680-683.
- [3] ZHAI H, GU Z L, BAI J, et al. Synthesis of efavirenz [J]. Anhui Med Pharm J(安徽医药), 2012, 16(5): 595-597.

- [4] WANG J X, LUAN H S, WANG H. Application of computational pharmaceutics in improving solubility of insoluble drugs [J]. Chin J Pharm(中国医药工业杂志), 2018, 49(8): 1066-1072.
- [5] KHADKA P, RO J, KIM H, et al. Pharmaceutical particle technologies: An approach to improve drug solubility, dissolution and bioavailability [J]. Asian J Pharm Sci, 2014, 9(6): 304-316.
- [6] LIU X, WEN X G, MIAO X, et al. Progress in the study on physical stability and anti-aging of solid dispersion [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2011, 28(8): 710-717.
- [7] LI J F, LU Z J, GU W W, et al. Preparation of efavirenz solid dispersion and its *in vitro* and *in vivo* evaluation [J]. Chin J Pharm(中国医药工业杂志), 2019, 50(5): 530-538.
- [8] FRIESEN D T, SHANKER R, CREW M, et al. Hydroxypropyl methylcellulose acetate succinate-based spray-dried dispersions: An overview [J]. Mol Pharm, 2008, 5(6): 1003-1019.
- [9] WANG R Y, LIU Y. Application of hydroxypropyl methylcellulose acetate succinate to preparation of solid dispersions [J]. Chin J Pharm(中国医药工业杂志), 2016, 47(1): 111-116.
- [10] UEDA K, HIGASHI K, YAMAMOTO K, et al. The effect of HPMCAS functional groups on drug crystallization from the supersaturated state and dissolution improvement [J]. Int J Pharm, 2014, 464(1/2): 205-213.
- [11] VODAK DT, MORGEN M. Design and development of HPMCAS-based spray-dried dispersions [M]. Springer New York, 2014.
- [12] SHI N Q, ZHANG H, ZHANG Y, et al. Study on the properties of felodipine solid dispersions prepared by different technologies [J]. J Peking Univ Heal Sci, 2016, 48(6): 1067-1073.
- [13] CURATOLO W, NIGHTINGALE J A, HERBIG S M. Utility of hydroxypropylmethylcellulose acetate succinate (HPMCAS) for initiation and maintenance of drug supersaturation in the GI milieu [J]. Pharm Res, 2009, 26(6): 1419-1431.
- [14] LIU S S, ZHAO H Y, HOU Z X. Preparation of quercetin solid dispersion by hot melt extrusion [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2013, 30(7): 748-755.
- [15] ZHANG K, WANG K, XU Y N, et al. Study on the preparation and drug release mechanism of hawthorn leaf total flavonoids sustained release capsules based on solid dispersion technology [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2017, 34(3): 378-384.
- [16] LU Z J, L Y. Preparation and characterization of nimodipine solid dispersion [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2018, 35(12): 1786-1791.

收稿日期: 2019-08-27

(本文责编: 李艳芳)