

共聚维酮在药物制剂中的应用研究进展

姜文雅，刘怡（亚什兰（中国）投资有限公司，上海，200233）

摘要

共聚维酮（Copovidone）作为常用药用辅料在现代药物制剂中的应用越来越广泛，它可以作为制粒和压片的黏合剂、固体分散体和渗透泵制剂的载体材料和膜剂中的亲水性功能性辅料，用于提高制剂稳定性、改善难溶性药物的溶解度等。本文介绍了共聚维酮的性能特点，并综述其应用现状和发展前景。

关键词

共聚维酮；黏合剂；载体；稳定性；溶解度；综述

随着现代药物制剂的快速发展，高分子聚合物已经在现代药物制剂中占有越来越重要的地位，共聚维酮（CAS 25086-89-9）作为有机高分子化合物，是 N-乙烯基吡咯烷酮与乙酸乙烯酯以 3：2 投料得到的线性、随机共聚物，外观为白色或黄白色无定形粉末，已被美国药典、欧洲药典和日本药用辅料手册收载。共聚维酮中的吡咯烷酮结构使得其在水、乙醇和二氯甲烷等诸多溶剂中都有良好的溶解性，并具有良好的黏附性、增溶效果和成膜性；而乙酸乙烯酯基团降低了其玻璃化转变温度（ T_g ）值，并降低了引湿性。因此，共聚维酮具有良好的成型性，作为优良的黏合剂，在固体制剂如颗粒剂和片剂中得到广泛的应用和研究，并在难溶性药物增溶、渗透泵等制剂技术中有其独特的应用。

1. 共聚维酮作为粘合剂的应用

1.1 制粒工艺

湿法制粒：赵钢涛等报道采用湿法制粒时，以共聚维酮 S630 和聚维酮（PVP）K30 的乙醇溶液或水溶液作尼美舒利分散片的亲水性黏合剂均能保证制品的质量要求^[1]。在脆碎度和硬度性能上二者表现相同，但在分散均匀性方面，共聚维酮 S630 的乙醇溶液或水溶液均优于 PVP K30。这是由于共聚维酮 S630 结构上的乙酸乙烯酯基团引入了一定程度的疏水性，使其具有两亲性，因此对疏水性粉末或已加入润滑剂的颗粒具有良好的亲和性；且乙酸乙烯酯基团降低了吡咯烷酮分子的吸湿性，可增加片剂在暴露或高湿环境中的稳定性。

干法制粒：干法制粒可减少物料与水 and 热的接触，提高制剂稳定性。共聚维酮由喷雾干燥制得，具有良好的流动性，且由于 T_g 值低而有良好的成型性，使之在干法制粒中有明显的优势。Moroni 比较了羟丙甲纤维素（HPMC）、微晶纤维素和共聚维酮在干法制粒工艺中对氢氯噻嗪片剂性能的影响，结果加入共聚维酮的氢氯噻嗪片剂的硬度优于另 2 种产品^[2]。谈震等报道共聚维酮可促进干压法制得的桂葛颗粒中葛根素的溶出^[3]。

热熔制粒：热熔制粒是在较高的温度下，利用可熔融的黏合剂将物料细粉有效地黏合在一起制成颗粒，或将物料直接熔融、冷却制成颗粒的操作^[4]。与湿法制粒比较，热熔制粒过程无需使用水或有机溶剂。陈博等选用聚乙二醇（PEG）、共聚维酮为黏合剂，在 70℃ 下采用热熔融制粒工艺改进异福片的制粒工艺，解决了制粒中粉尘污染严重的问题^[5]。

1.2 粉末直接压片

粉末直接压片工艺对于原辅料的流动性和可压性有较高的要求。新型功能辅料的应用能在一定程度上改善物料的性质，从而帮助进行直接压片。干性黏合剂如共聚维酮在用量较低的情况下，即能较大程度地改善物料的压片性能。共聚维酮由于成型性好，因此常用于可压性差的片剂硬度的提高和脆碎度的降低。陈盛君等考察了常用的直接压片辅料（微晶纤维素、乳糖和共聚维酮）的流动性和可压性，比较各辅料粉体抗张强度-压力回归方程的斜率大小，判断其在常规压力范围内（400 MPa 以下）各粉体可压缩性^[6]。结果优劣顺序为：Plasdone® S630 > Ceolus™ KG-802 > Celldone® 200 > Vivapur® PH 101 > Cellactose® 80 > Flowlactose® 100。

总体看来，共聚维酮可压缩性最佳，其次为微晶纤维素类粉体，最后为乳糖类粉体。主要原因在于共聚维酮 Tg 值较低，有优良的塑性变形性能。Kolter 等比较了共聚维酮、PVP K30、微晶纤维素（Avicel® PH-101）、羟丙甲 HPMC 2910（Pharmacoat® 606）和麦芽糊精（Maldex® 18）在直接压片中的干性黏合效果^[7]。结果表明，黏合剂的物理性质尤其是粒径、表面结构和塑性会影响黏合效果，理想的干性黏合剂应粒径小、塑性高、表面积大。经对比研究，共聚维酮优于其他干性黏合剂。

1.3 共聚维酮作黏合剂的其他优势

共聚维酮作黏合剂时，有时还能发挥其他的功能。王如意等报道在中药丹参分散片的处方中外加共聚维酮作干性黏合剂，除可提高分散片的可压性、改善片面光洁度外，还能在显著减少崩解剂交联聚维酮用量的情况下仍维持分散片良好的分散均匀性^[8]。另外，笔者所在实验室在实践中观察到共聚维酮可通过外加的方式将易脱落的颗粒黏附在片芯上，防止颗粒在薄膜包衣过程中脱落，从而有效地改善薄膜包衣片的片面外观质量（图 1）。共聚维酮作黏合剂时还有增溶的效果^[9]。文中提到可能的增溶原理如下：共聚维酮中疏水性的乙烯醋酸酯基团可能会与难溶性药物产生疏水相互作用，继而抑制药物晶核的成长速度，阻碍已溶解药物的重结晶，维持药物的过饱和度，从而达到提高难溶性药物溶出度的作用。头孢呋辛酯，阿苯达唑和吡哌美辛的疏水基团数量依次减少，同试验中发现共聚维酮对三者促进溶出的效果从强到弱相一致。此外，共聚维酮溶液有一定的黏度，其增溶的机理可能与减慢分子运动，减慢药物形成晶核的速度，从而达到抑制重结晶的作用有关。



左：片芯处方中不含共聚维酮；右：片芯处方中含共聚维酮

图 1. 薄膜包衣片外观质量

2. 共聚维酮在固体分散体中的应用

随着药物高通量筛选技术的应用，难溶性活性成分的比例在快速上升（约 25% ~ 40%）^[10]。如何提高口服固体制剂中难溶性药物的溶解度是一个很大的难题。人们尝试将这类化合物从低能量和低溶解性的晶体形式转化成相对应的高能态，即无定形态来解决这个问题。与晶体形势比较，无定形态在溶出过程中的热动力程度高，无需能量打破晶格，从而可以提高表观溶解度和溶解速度^[11]。固体分散体技术被认为是增加溶解度和提高生物利用度最有效的方法之一^[12]。制备固体分散体的方法有很多，如溶剂蒸发法、共沉淀法、融化聚集法、喷雾干燥法、热熔挤出法等^[13]。共聚维酮兼有亲水和疏水性，因此可作为固体分散体的载体和稳定剂，其具备的羰基与药物形成的氢键被认为是共聚维酮实现难溶性药物增溶甚至抑制重结晶很重要的原因^[14]。

2.1 热熔挤出工艺法制备的固体分散体

热熔挤出技术具备不需要使用溶剂，可连续化生产的独特优势，也是目前最常用的制备固体分散体提高难溶性药物溶解度的方法之一。共聚维酮有合适的 Tg 值（109 ~ 112 °C），比同等相对分子量的聚维酮（PVP）K30（165 °C）低，因此在热熔挤出工艺中有良好的可操作性。PEG 的熔点较低，如 PEG 4000 为 50 ~ 58 °C、PEG 6000 为 55 ~ 63 °C^[15]，不利于固体分散体在储存期间的稳定性。共聚维酮的 Tg 值比 PEG 高，得到的固体分散体 Tg 也相应较高，有利于提高制品贮存期间的稳定性。He 等报道使用 Eudragit E100 和共聚维酮 S630，通过热熔挤出法制备非诺贝特固体分散体，可提高溶出和生物利用度^[16]。彭俊清等使用共聚维酮，通过热熔挤出法制备了晶型稳定的阿戈美拉汀固体分散体^[17]。李慧等比较了共聚维酮 S630、丙烯酸树脂和 PEG 6000 以同向双螺杆挤出法得到的固体分散体，其中共聚维酮得到的挤出物在 4 种溶出介质中溶出度均可达到 60% 左右，丙烯酸树脂 IV 号对药物溶出度提高的作用在不同介质中不同，这与其溶解度的 pH 依赖性有关，在水中、人工胃液和 pH 为 4.5 的磷酸缓冲液中的溶出度分别可达到 40%、80%、60%，而 PEG6000 挤出物与市售滴丸的溶出度一致，均为 17% 左右^[18]。在热熔挤出过程中，有时会加入表面活性剂来降低物料的熔融黏度和增加原料药在载体聚合物中的溶解度和混合均匀性，Ghebremeskel 等使用热熔挤出法研究表面活性剂 [吐温 80 和多库酯钠（Docusate Sodium）] 作为增塑剂对固体分散体长期稳定性的影响^[19]。结果表明：使用 HPMC E5 作聚合物载体时，固体分散体在加速试验中不稳定，有 6% 重结晶现象产生，加入表面活性剂也有相同程度的部分重结晶现象。而使用共聚维酮 S630 或聚维酮 PVP K30 为聚合物载体时，加速试验中的重结晶的现象则有所减少，前者重结晶比例约为 0.8%，后者为 1.5-2.5%。

2.2 喷雾干燥法制备的固体分散体

喷雾干燥工艺由于使用的温度相对较低，操作过程无需剪切力的作用，因而更加适用于对温度敏感和剪切敏感的药物。此外，喷雾干燥工艺要求所使用的溶剂能够同时溶解聚合物和药物，而共聚维酮在水、甲醇、乙醇、二氯甲烷、丙酮中都有很好的溶解性，因此尤适合使用在喷雾干燥工艺中制备固体分散体。Dahan 等分别使用羟丙甲纤维素醋酸琥珀酸酯（HPMCAS）、共聚维酮和 PVP 制备硝苯地平无定形固体分散体^[20]。相比其他增溶技术如表面活性剂、环糊精、共溶剂法，以喷雾干燥的方式用上述聚合物所制备无定形固体分散体不仅可以增加硝苯地平的表观溶解度，还可以帮助提高药物的通量（Drug Flux）和整体的吸收。Zhao 等使用亲水性聚合物结合喷雾干燥的方式制备低 Tg 值的药物（对乙酰氨基酚）的固体分散体^[21]。结果表明：PVP 类的聚合物，特别是共聚维酮，由于溶液粘度低，液滴干燥时间快，比纤维类的聚合物如 HPMC K4M、HPMC E4M、HPMC 5cp、HPMCAS HF、HPMCAS LF，形成的固体分散体有更好的热稳定性。共聚维酮形成的对乙酰氨基酚固体分散体，在载药量高达 40% 时，仍无结晶出现。

2.3 其他工艺制备的固体分散体

其他固体分散体的制备方法，如溶剂蒸发法和流化床法等中也有应用。如 Kim 等使用超临界反溶剂法制备阿托伐他汀钙的固体分散体^[22]。其中，使用共聚维酮制备的固体分散体比使用 HPMC 和 PVP K30 能够得到更高的过饱和浓度（阿托伐他汀钙无定形纳米粒 < HPMC 固体分散体 < PVP K30 固体分散体 < 共聚维酮固体分散体），并且在大鼠的口服给药实验中也显

示出更好地吸收（阿托伐他汀钙无定形纳米粒 < HPMC 固体分散体 = PVP K30 固体分散体 < 共聚维酮固体分散体）。Chen 等比较了使用溶剂蒸发法以共聚维酮和聚维酮为载体制备的难溶性药物双嘧达莫固体分散体的性质，结果 2 种固体分散体中药物均以无定形存在，并且溶出效果相当^[23]。但使用共聚维酮制备的固体分散体可压性更好、吸湿性更低，有利于维持固体分散体的稳定。Hong 等结合溶剂蒸发法和流化床包衣技术，首先将原料药与共聚维酮以不同的比例（1:0.5, 1:1, 1:2, 1:3, 和 1:5）溶解在二氯甲烷和乙醇的混合溶剂中，再以蔗糖为底物，使用流化床包衣锅将溶液喷在底物上，最后进行干燥得到醋酸甲地孕酮固体分散体，有效地增加了药物的溶出度，且生物利用度提高到 220%^[24]。此外，还有其它使用共聚维酮制备固体分散体的研究，如熔融法。张晶晶等用熔融法制备的非诺贝特与共聚维酮固体分散体，在各个时间点的溶出百分比明显优于物理混合物^[25]。

使用固体分散体技术来改善难溶性药物的溶出时，需要考虑聚合物与药物的可混合性。如 Verma 等通过 4 阶段法来评估不同聚合物和非聚合物制备西洛他唑固体分散体提高其溶解度的结果^[26]。最后基于药物与载体可混合型的研究结果表明，在所考察的几种辅料（PVP、共聚维酮、HPMC、Eudragit EPO、柠檬酸、一水乳糖、聚乙烯醇、蔗糖和甘露醇）中，只有 PVP、共聚维酮和 HPMC 有利于西洛他唑固体分散体的物理稳定性。Zhao 等选择共聚维酮为聚合物载体，研究和讨论了药物吲哚美辛和聚合物在无定型固体分散体中的可混合性^[27]。通过熔点降低法和溶解度参数法评估在不同温度下药物和共聚维酮的 Flory-Huggins 反应参数，建立了 F-H 反应参数与温度的关系，预测在不同温度下形成的固体分散体的热稳定性。结果发现共聚维酮可以抑制药物的结晶，所预测的临界值与实验数据有很好的相关性。

此外，不同方法所得到的固体分散体之间由于物料特性的不同，最终性能也可能具有一定的差异。如 Agrawal 等比较了使用热熔挤出技术和喷雾干燥工艺制备的某化合物（为一弱碱）的固体分散体^[28]，在成型性、可压性、崩解性和溶解性方面，两者并无显著差异；但是由于两种工艺得到的固体分散体的物料特性如表面积、形态结构、粉体密度、流动性不同，在加速试验中发现使用热熔挤出比使用喷雾干燥得到的固体分散体具有更好地物理稳定性。

固体分散体是提高难溶性药物表观溶解度很有效的一种方法。但是由于共聚维酮的亲水性很强，并且具有非常快速的溶解速度，因此在有些情况下会造成药物在体内的重结晶，从而影响药物的生物利用度。因此，在制备固体分散体时，除了需要选择合适的工艺外，聚合物的选择也至关重要。

3. 共聚维酮在渗透泵控释片中的应用

传统渗透泵控释片的主要功能性辅料是聚氧乙烯（PEO）。但 PEO 有其固有的缺点包括：PEO 的吸水速度和水合速度均较慢，导致药物释放时滞较长；PEO 的典型 T_g 范围是 65 ~ 67 °C，热稳定性不好，因此对制剂生产以及成品贮存环境都有较为苛刻的要求^[29]。由于 PVP 和（或）共聚物的 T_g 比 PEO 高，如共聚维酮为 105 °C，可替代 PEO 成为渗透泵控释制剂的新型亲水性功能性辅料，从而克服传统以 PEO 为主要辅料的渗透泵制剂的诸多缺点。甘勇等使用共聚维酮和（或）聚维酮等辅料分别制备硝苯地平、格列吡嗪渗透泵控释片，二者释放度都符合标准要求，与市售品相比，自制样品起效快，且最终释放完全^[30]。其中格列吡嗪控释片的释放度试验结果显示：自制样品 2 小时的平均释放度为 6.00%，高于市售品（0.89%）；与市售片第 16 小时的平均释放度（101.54%）相比，自制样品为 102.55%，二者均释放完全。格列吡嗪控释片的体内药物动力学试验表明：自制制剂和市售制剂均具有良好的药物控释特征，但是自制制剂的初始血药浓度较市售制剂明显高，达峰时间也相应缩短。充分说明自制制剂的体内药物释放时滞较市售制剂明显缩短。

4. 共聚维酮作为成膜材料的应用

水性包衣体系目前已被广泛使用在片剂包衣过程中，其中 HPMC 是应用最广泛的聚合物之一。但由于纯 HPMC 具有一定的脆性，因此需要在包衣配方中加入增塑剂以降低衣膜的脆性，增加延展性和柔韧性。Kwok 等考察了共聚维酮对 HPMC 衣膜性能影响，并和常规的增塑剂如聚乙二醇和聚乙烯醇进行比较^[31]。结果表明，相较于 PEG 和聚乙烯醇，以共聚维酮（用量 10%）作为增塑剂和成膜材料更能增加 HPMC 衣膜的黏附强度和韧性。因此，共聚维酮有望可替代其他增塑剂，改善衣膜的质量。

乙基纤维素（EC）是一种水不溶性的成膜材料，由于具有良好的机械性质和成膜性能，常用作缓控释制剂薄膜包衣材料。但由于 EC 水溶性和水汽渗透性很差，应用受到了一定的限制。Chan 等研究了几种亲水性聚合物（共聚维酮和不同规格的 PVP）改善 EC 衣膜的物理性能的作用^[32]。结果显示，混有较高相对分子量 PVP 的 EC 膜透光度明显下降，外观也发生变化。加入的亲水性聚合物种类和浓度不同，EC 膜的 Tg 值、弹性模量、抗张强度和穿刺强度的提高程度也不同。可见，EC 与亲水性聚合物之间的相互作用依赖于聚合物的相对分子量和浓度。

5 其他

共聚维酮除了作为常用的黏合剂、固体分散体载体和成膜材料外，还在喷雾干燥工艺、包合工艺中得到应用与研究。

常用的喷雾干燥技术具有可以一步完成浓缩、干燥，且无需粉碎的优点，已广泛应用。多数中药提取物含有糖类、蛋白质和淀粉等物质，黏性较大，在喷雾干燥过程中容易产生黏壁现象，从而导致粉体结块、流动性差、收率低。而共聚维酮结构中的乙酸乙烯酯基团具有疏水性，从而减少了药物粉体的吸湿性，可以加入中药提取物中改善喷雾干燥的黏壁现象，提高得率。蒋艳荣等通过在馨月舒提取液中添加共聚维酮进行共喷雾干燥研究，发现共聚维酮抗黏壁效果显著，共喷雾干燥粉体粒径无明显变化，流动性提高，吸湿性改善，其有效成分金丝桃苷体外溶出度显著提高^[33]。

文献报道了伊曲康唑-β 环糊精-共聚维酮三元包合物，并与伊曲康唑-β 环糊精二元包合物比较，结果在二元包合物的基础上加入共聚维酮可以进一步提高难溶性药物的溶出性能和稳定性^[34]。

6. 展望

随着现代药物制剂技术水平的发展，药用辅料在制剂中的作用越来越突现。就共聚维酮而言，虽然与现在应用极其广泛的聚维酮产品相比，目前使用共聚维酮成功上市的产品还相对较少。但是，共聚维酮作为一种多功能的高分子材料，在未来的制剂开发和生产中将会得到越来越广泛地研究和越来越成熟地应用。

参考文献

1. 赵钢涛,徐琳,赵应征,等.聚维酮 K30、S630 对尼美舒利分散片性能的影响 [J]. 中国药房, 2009, 20(19): 1486-1487.
2. Moroni A. A novel copovidone binder for dry granulation and direct compression tableting [J]. Pharm Tech, 2001, 24(9): 8-12.
3. 谈震,郑立发,邓瑾.共聚维酮对干压法制备的桂葛颗粒中葛根素溶出速率的影响 [J]. 中成药, 2014, 36(4): 851-853.
4. 朱海彦,方增军,孙杰,等.热熔制粒在口服固体制剂中的应用 [J]. 中国现代应用药学, 2011, 28(7): 622-629.
5. 陈博,张莉,周维,等.易福片制粒工艺改进 [J]. 中国药房, 2013, 24(29): 2746-2749.
6. 陈盛君,朱家壁,祁小乐.粉末直接压片常用辅料的粉体学性质评价 [J]. 中国医药工业杂志, 2013, 44(10): 1010-1013.
7. Kolter K and Flick D. Structure and Dry Binding Activity of Different Polymers, Including Kollidon VA 64 [J]. Drug Dev Ind Pharm, 2000, 26(11): 1159-1165.
8. 王如意,刘怡.共聚维酮和交联聚维酮对中药分散片分散均匀性的影响 [J]. 中成药, 2014, 36(11): 2410-2412.
9. 王如意,刘怡.共聚维酮对交联聚维酮改善溶出度作用的影响 [J]. 中国现代应用药学, 2015, 32(1): 42-45.
10. Maniruzzaman M, Rana MM, Boateng JS, et al. Dissolution enhancement of poorly water-soluble APIs processed by hot-melt extrusion using hydrophilic polymers [J]. Drug Dev Ind Pharm, 2013, 39(2): 218-227.
11. Mahmah O, Tabbakh R, Kelly A, et al. A comparative study of the effect of spray drying and hot-melt extrusion on the properties of amorphous solid dispersions containing felodipine [J]. Pharm Pharmacol, 2014, 66(2): 275-84.
12. Leuner C, Dressman J. Improving drug solubility for oral delivery using solid dispersions [J]. Eur J Pharm Biopharm, 2000, 50(1): 47-60.

13. Vasconcelos T, Sarmiento B, Costa P. Solid dispersions as strategy to improve oral bioavailability of poor water soluble drugs [J]. Drug Discov Today, 2007, 12(23-24): 1068-1075.
14. Matsumoto T, Zografi G. Physical properties of solid molecular dispersions of indomethacin with poly (vinylpyrrolidone) and poly (vinylpyrrolidone-co-vinyl-acetate) in relation to indomethacin crystallization [J]. Pharm Res, 1999, 16(11): 1722-1728.
15. Rowe RC, Sheskey PJ, Quinn ME. Handbook of pharmaceutical excipients [M]. 6th edition London: Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association, 2009: 197.
16. He H, Yang R, Tang X. In vitro and in vivo evaluation of fenofibrate solid dispersion prepared by hot-melt extrusion [J]. Drug Dev Ind Pharm, 2010, 36(6): 681-687.
17. 彭俊清, 胡功允, 徐彪, 等. 热熔挤出法制备阿戈美拉汀固体分散体 [J]. 中国医药指南, 2012, 10(31): 34-35.
18. 李慧, 唐星. 热熔挤出法制备联苯双酯固体分散体的工艺 [J]. 沈阳药科大学学报, 2008, 25(7): 515-518.
19. Ghebremeskel AN, Vemavarapu C, Lodaya M. Use of Surfactants as Plasticizers in Preparing Solid Dispersions of Poorly Soluble API: Stability Testing of Selected Solid Dispersions [J]. Pharm Res, 2006, 23(8): 1928-1936.
20. Dahan A, Beig A, Loffe-Dahan V, et al. The Twofold Advantage of the Amorphous Form as an Oral Drug Delivery Practice for Lipophilic Compounds: Increased Apparent Solubility and Drug Flux Through the Intestinal Membrane [J]. AAPS J, 2013, 15(2): 347-353.
21. Zhao M, Barker SA, Belton PS, et al. Development of fully amorphous dispersions of a low T_g drug via co-spray drying with hydrophilic polymers [J]. Eur J Pharm Biopharm, 2012, 82(3): 572-579.
22. Kim MS, Kim JS, Cho W, et al. Oral absorption of atorvastatin solid dispersion based on cellulose or pyrrolidone derivative polymers [J]. Int J Biol Macromol, 2013, 59: 138-142.
23. Chen S, Zhu J, Ma F, et al. Preparation and characterization of solid dispersions of dipyridamole with a carrier "Copovidonum plasdone® S630" [J]. Drug Dev Ind Pharm, 2007, 33(8): 888-899.
24. Hong SW, Lee BS, Park SJ, et al. Solid Dispersion Formulations of Megestrol Acetate with Copovidone for Enhanced Dissolution and Oral Bioavailability [J]. Arch Pharm Res, 2011, 34(1): 127-135.
25. 张晶晶, 王少平. 熔融法制备非诺贝特固体分散体及体外溶出研究 [J]. 药学与临床研究, 2014, 22(2): 109-111.
26. Verma S, Rudraraju VS. A systematic approach to design and prepare solid dispersions of poorly water-soluble drug [J]. AAPS Pharm Sci Tech, 2014, 15(3): 641-657.
27. Zhao Y, Inbar P, Chokshi HP, et al. Prediction of the thermal phase diagram of amorphous solid dispersions by Flory-Huggins theory [J]. J Pharm Sci, 2011, 100(8): 3196-3207.
28. Agrawal AM, Dudhedia MS, Patel AD, et al. Characterization and performance assessment of solid dispersions prepared by hot melt extrusion and spray drying process [J]. Int J Pharm, 2013, 457(1): 71-81.
29. 周新腾, 魏敏吉, 石晓东, 等. 多剂量口服硝苯地平控释片的人体药动学及生物等效性研究 [J]. 中国现代应用药学杂志, 2009, 26(11): 924-928.
30. 甘勇, 周新腾. 一种控释给药的药芯组合物和控释制剂及其制备方法: 中国, 200610113725.7 [P]. 2009-12-02.
31. KWOK TSH, SUNDERLAND BV, HENG PW. An Investigation on the Influence of a Vinyl Pyrrolidone/Vinyl Acetate Copolymer on the Moisture Permeation, Mechanical and Adhesive Properties of Aqueous-Based Hydroxypropyl Methylcellulose Film Coatings [J]. Chem Pharm Bull, 2004, 52(7): 790-796.
32. Chan LW, Ong KT, Heng PW. Novel Film Modifiers to Alter the Physical Properties of Composite Ethylcellulose Films [J]. Pharm Res, 2005, 22(3): 476-489.
33. 蒋艳荣, 张振海, 丁冬梅, 等. 共聚维酮辅助替月舒喷雾干燥及其对粉体学性质的影响 [J]. 中国中药杂志, 2013, 38(23): 4067-4070.
34. Kumari K, Sharma V, Philip B, et al. Preparation and evaluation of binary and ternary inclusion complex of Itraconazole [J]. Der Pharmacia Lettre, 2010, 2(4): 144-155.