共无定形药物的研究进展

方晓萍，胡　义，卢　山，曹　艳*
（湖北中医药大学药学院，湖北武汉 430065）

摘要：近年来，共无定形药物制剂逐渐成为一种很有潜力的新型药物传递系统。共无定形药物制剂可提高无定形态药物的稳定性，改善难溶性药物的溶解度和溶出度，从而潜在提高生物利用度和治疗效果。本研究从制备方法、理化特性、物理稳定性和体外性能的角度对共无定形药物进行了综述，并通过几个经典药物的药代动力学案例回顾，阐明了共无定形药物的体内优势。特别是，重点从理论基础、制备技术、理化性质等方面对共无定形药物的优势进行了探讨，为进一步开发高质量共无定形药物制剂提供参考。

关键词：共无定形药物；难溶性药物；理化特性；物理稳定性
中图分类号：O754　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2022)07-0953-09
DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2022.07.004

Research Progress of Co-amorphous Drugs

FANG Xiaoping, HU Yi, LU Shan, CAO Yan*
(*School of Pharmacy, Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan 430065*)

ABSTRACT: In recent years, the co-amorphous drug formulations have gradually become a new type of drug delivery system with great potential. Co-amorphous drug formulations can improve the stability of amorphous drugs and improve the solubility and dissolution of poorly water-soluble drugs, thereby potentially improving their bioavailability and therapeutic effects. This paper reviews co-amorphous drugs from the perspectives of preparation methods, physicochemical properties, physical stability, and *in vitro* performance, and clarifieds the *in vivo* advantages of co-amorphous drugs through a review of the pharmacokinetics of several classic drugs. In particular, the advantages of co-amorphous drugs in theory, preparation technology, and physicochemical properties are discussed to provide a reference for the further development of high-quality co-amorphous drug formulations.

Key Words: co-amorphous drug; poorly water-soluble drug; physicochemical property; physical stability

随着高通量技术的发展，越来越多的药物活性成分被成功开发[1]。据统计，目前已上市的药物中约40%属于难溶性化合物，新药研发中有90%的候选药物水溶性差[2]，低溶解度和低溶出度已成为口服生物利用度低的主要原因，限制了这些药物的进一步开发。因此，寻找提高药物溶出性能和口服生物利用度的方法已经成为药物制剂处方前研究的重要内容[3]。相比于晶型药物，无定形药物分子呈长程无序、短程有序排列，故其表面自由能较大，在溶出过程中更易分散，进而表现出更大的溶出速率[4]，然而这也导致无定形药物处于热力学不稳定状态[5]。因此，对无定形产品的开发应考虑多方面的因素。

目前，提高难溶性药物溶解度的方法主要有纳米技术、增溶技术、微粉化技术和传统固体分散体技术等。纳米技术是一种提高药物溶解度的常用方法，但制备工艺较复杂；添加表面活性剂或有机溶

收稿日期：2021-09-08
作者简介：方晓萍(1998—)，女，硕士研究生，专业方向：中药制剂及新剂型、新技术、新材料。
通信作者：曹　艳(1975—)，女，教授，从事中药制剂及新剂型、新技术、新材料的研究。
E-mail：caoyan1999@hbtcm.edu.cn

剂等一系列增溶技术能有效提高难溶性药物的溶解度，但可能会影响药物的吸收、稳定性[6]；微粉化技术在制剂制备过程中也存在流动性差、易静电吸附等问题；传统固体分散体载体材料用量大、易吸湿，且存在药物与载体相容性差的缺点[7—8]。上述缺陷大大限制了这些技术在改善难溶性药物溶解度方面的应用。

与之相比，共无定形药物是一种药物活性成分和其他与其药理作用相关的药物活性成分或小分子辅料组合形成的均匀单相无定形体系。共无定形药物不仅能改善难溶性药物的溶解度和溶出度，而且具有较好的稳定性，近几年已成为药剂学领域的研究热点[9]。截至 2021 年 11 月，通过“中国知网”可检索到与共无定形药物相关的中国专利 30 余项，且呈逐年上升趋势，共无定形药物未来有望开发成产品，实现科研成果转化。

本研究系统阐述了共无定形药物的制备、理化性质表征、体外溶出性能与体内吸收情况。同时，也展望了共无定形药物的发展方向以及未来前景。

1　共无定形药物概况

共无定形药物是由 2 种或 2 种以上小分子组分组合而成的单向无定形体系[10]，组分间可通过氢键、π-π 堆积等非共价键连接，也可能无相互作用力[11]。习惯上将共无定形物归属于固体分散体[12]，但其表现出与固体分散体不同的理化性质。共无定形药物选用小分子辅料或具有协同作用的药物活性成分作为配体，两者比例一般为 1 ∶ 1 或 1 ∶ 2；而固体分散体使用高分子聚合物作为载体，为了维持高分散状态，两者比例悬殊，通常为 1 ∶ 8 或 1 ∶ 10，甚至更大。相比之下，固体分散体的载药量显著降低，还存在药物服用剂量过大、产品贮存期间高分子材料老化等问题。此外，用于制备固体分散体的聚合物载体通常易吸潮，导致体系的分子流动性增强，无定形药物易发生转晶[13]。而且，药物与载体材料的相容性同样限制了固体分散体技术的应用[14]。与之相比，共无定形药物一般选用小分子辅料或有协同作用的药物作为配体，使得制剂的质量控制较固体分散体更容易实现。

治疗精神疾病的药物盐酸鲁拉西酮与小分子配体莽草酸形成共无定形形态时，二者之间通过氢键形成异质二聚体[15]，而盐酸鲁拉西酮与瑞格列奈的共无定形产物只需这 2 种药物在分子水平上简单混合就可得到[16]。因此，在共无定形体系中，各组分间的相互作用力并没有明确的规律，需要结合粉末 X 射线衍射（powder X-ray diffractometry，PXRD）、差示扫描量热（differential scanning calorimetry，DSC）、傅里叶变换红外光谱（Fourier transform infrared spectroscopy，FTIR）等表征手段进行综合分析才能确定。表 1 中列举了共无定形药物系统的研究实例[15,17—20]。

2　共无定形药物的制备方法

选择合适的方法制备共无定形药物是保证其质量的前提。通常情况下，药物与配体的性质会影响制备方法的选择。制备方法可分为热力学方法与动力学方法。其中热力学方法主要有溶剂挥发法、熔融 - 骤冷法、冷冻干燥法和喷雾干燥法等；动力学方法主要有球磨法、研磨法、溶剂辅助研磨法和热熔挤出法等。表 2 对几种制备方法进行了比较。

2.1　熔融 - 骤冷法

熔融 - 骤冷法是将物理混合物转化为共无定形

表 1　共无定形药物系统的研究实例

Tab.1　Some Researches on Co-amorphous Drug Systems

共无定形药物系统	制备方法	作用力	优势	表征技术
盐酸鲁拉西酮-莽草酸[15]	溶剂挥发法	氢键	溶解度提高	PXRD、DSC、FTIR、拉曼光谱（Raman spectroscopy）
卡马西平-有机酸[17]	低温球磨法	氢键、π-π键	溶解度和稳定性提高	PXRD、DSC、FTIR
氧氟沙星-氨基酸[18]	溶剂挥发法	离子键	溶解度提高	核磁共振（nuclear magnetic resonance，NMR）、热重分析-差热分析（thermogravimetric analysis-differential thermal analysis，TG-DTA）、FTIR
吡罗昔康-吲哚美辛[19]	熔融-骤冷法	氢键	溶解度和稳定性提高	FTIR、量子力学技术
他达拉非-瑞格列奈[20]	球磨法	无作用力	溶解度提高	PXRD、DSC、FTIR

表 2 共无定形药物体系制备方法的优缺点

Tab.2 Advantages and Disadvantages of Preparation Methods of Co-amorphous Drug Systems

制备方法	优点	缺点	适用范围
熔融-骤冷法	操作简单，所需时间短，制得样品纯度高，可实现放大生产	高温可导致药物结构被破坏	热稳定的药物
溶剂挥发法	可快速得到所需样品，供选择的溶剂种类较多	有些药物找不到合适的溶剂	一些在低沸点溶剂中溶解的药物
球磨法(低温球磨法)	环保，在低温条下研磨不会给予药物过多的能量	操作时间长，可能会破坏药物的晶格结构	热稳定和热不稳定的药物
冻干法	产物外观形态优良，稳定性好，可实现放大生产	成本高、工艺时间长、能耗消耗大、溶剂选择有限	热不稳定的药物
喷雾干燥法	快速无定形化，溶剂可采用有机溶剂或水，可实现放大生产	成本高，耗能大	热稳定和热不稳定药物

药物的常用方法之一[21]。首先将预先混合的原料药和配体加热到熔融状态，在该状态下使之充分混合。然后，在低温环境下将熔融物迅速冷却成固体。最后，在低温条件下干燥得到共无定形药物。该法的关键是高温骤冷，使原料药分子没有时间重新排列，从而抑制药物晶核的生成，得到共无定形药物体系。该法经济、快速，适用于热稳定药物。WANG 等使用熔融 - 骤冷法成功制备了尼美舒利 - 吲哚美辛共无定形体系，在 4 ℃干燥环境条件下 105 d 未发生转晶[22]。研究表明，与球磨法相比，采用熔融 - 骤冷法制备的共无定形体系表现出更好的物理稳定性[23]。

2.2 溶剂挥发法

溶剂挥发法也被广泛地应用于制备共无定形药物[24]，系将药物和辅料溶解于合适的有机溶剂中，快速挥干溶剂获得共无定形药物，通常可选用甲醇、乙醇、乙腈等溶剂。药物和配体在溶剂中的溶解度、溶剂挥发时的温度和压力，均对共无定形药物体系的理化性质有重要影响。该法一般在较低的温度下进行，适用于热不稳定药物的共无定形药物体系的制备[25—26]。HU 等采用溶剂挥发法制备了盐酸鲁拉西酮 - 对羟基肉桂酸共无定形体系，2 种组分在物质的量比例为 1 ∶ 2 时表现出较佳的溶出性能[27]。

2.3 球磨法

球磨法是使用机械外力将药物和材料制备成共无定形物的技术。将药物置于球磨机中，通过高速撞击与摩擦等机械作用对样品进行充分挤压混合，破坏晶格而获得共无定形药物。在球磨过程中，高速碰撞和机械摩擦会产生大量的热能，使体系温度升高，对热不稳定的药物有一定风险。与此同时，共无定形药物是一种热力学不稳定体系，高温会加快其转晶，故采用低温球磨法优势更显著[28]。RUSSO 等以法莫替丁和布洛芬作为模型药物，采用球磨法共研磨 180 min 得到不同物质的量比的法莫替丁 - 布洛芬共无定形体系，其中物质的量比 1 ∶ 1 的法莫替丁 - 布洛芬共无定形体系在 4、25 和 40 ℃条件下，表现出至少 60 d 的物理稳定性[29]。LÖBMANN 等在 6 ℃的低温条件下通过球磨法制备了由吲哚美辛、卡马西平和氨基酸组成的稳定的共无定形体系，在 40 ℃干燥条件下表现出至少 6 个月的物理稳定性[17]。

2.4 冻干法

冻干法是先将样品预冻，然后在减压条件下将样品直接升华，最后除去剩余水分，适于制备热敏性药物共无定形体系。ZHU 等通过冻干法制备了高剂量的共无定形氧氟沙星 - 氨基酸，物质的量比 1 ∶ 1 的氧氟沙星 - 色氨酸共无定形体系的溶解度大幅提高，且在 40 ℃、相对湿度 (RH) 75% 的加速条件下放置 2 个月，未发生晶型的转变[18]。

2.5 喷雾干燥法

喷雾干燥是一种已被工业界广泛接受的干燥工艺，其特点是将各组分溶解于适当的溶剂中，通过特殊设计的装置进行喷雾干燥，在短时间内除去溶剂而获得干燥的产品，溶剂的快速挥发使药物分子来不及重新排列而形成共无定形体系[30]。喷雾干燥的一个优点是易于规模化和连续生产[31—32]。然而，通过喷雾干燥制备的共无定形药物制剂通常受到溶剂选择的限制。此外，干燥不完全导致的残留溶剂还可能会引起共无定形药物的再结晶。出于在生产过程中使用有机溶剂可能会带来的安全性问

题，OJARINTA 等采用以水为溶剂的喷雾干燥法制备了布洛芬 - 精氨酸共无定形体系和吲哚美辛 - 精氨酸共无定形体系 [33]。

3　共无定形药物的理化性质

为更好地理解共无定形药物的理化性质，研究者使用多种技术对其理化性质进行表征。本项将着重介绍共无定形药物的关键理化性质，通常分为热力学性质和动力学性质，其中热力学性质主要有玻璃化转变温度（T_g）、分子间相互作用力及结晶度等；动力学性质主要有溶解度、过饱和溶出度、特性溶出速率及可混溶性等。

3.1　玻璃化转变温度（T_g）

共无定形系统的固有属性是与温度有关的分子弛豫，分为 α - 弛豫和 β - 弛豫 [34—35]。DSC 是用于研究共无定形系统的热力学行为和 α- 弛豫的有效方法。α- 弛豫是指玻璃态与过冷液态之间的过渡形式，其相应的温度即 T_g。当温度高于 T_g 时，无定形药物体系处于过冷液态，分子运动较快，易发生转晶 [36]。在共无定形体系中，通常认为提高 T_g 值可以提高药物的稳定性 [37]。QIAN 等利用旋转蒸发法制备盐酸鲁拉西酮 - 糖精共无定形药物的研究结果表明，与单一的无定形药物相比，共无定形药物的 T_g 值显著升高 [38]。

3.2　分子间相互作用力

表征药物与配体之间的分子相互作用，有助于在分子水平上理解共无定形药物体系的物理稳定性。共无定形药物体系分子间的相互作用主要包括氢键、离子键、π-π 堆积等。研究者采用 FTIR、拉曼光谱、NMR 和分子动力学模拟等不同的技术 [39]，对共无定形药物体系中分子间的相互作用进行了广泛研究。HU 等利用旋蒸法制备了盐酸鲁拉西酮与莽草酸的共无定形药物体系，并利用红外光谱、拉曼光谱和分子动力学模拟对药物和莽草酸之间的相互作用进行了详细研究。结果表明，盐酸鲁拉西酮与莽草酸分子之间非简单的单键连接，而是通过两个氢键相互连接形成了异质二聚体 [15]。

3.3　结晶度

共无定形药物体系在加工或贮存过程中有结晶的倾向，一旦共无定形药物结晶，其物理化学性能会发生显著改变。因此，如何确定共无定形药物体系的结晶度一直是该领域的研究热点。目前许多技术已被用来确定共无定形物的结晶度 [40]。DSC 被广泛用于测定无定形物与晶体相变过程中的热力学性质，PXRD 也是考察共无定形药物在加工和贮存过程中结晶度的成熟技术之一 [41]。此外，低频拉曼光谱（low-frequency Raman spectroscopy，LFRS）技术也被报道为一种测定无定形固体的灵敏方法 [42]。宽频介电谱（broadband dielectric spectroscopy，BDS）法可以研究温度在低于和高于 T_g 值时的弛豫过程，这 2 个过程均被认为与无定形药物的结晶度和稳定性有关。在较高的温度下（$T>T_g$），BDS 可以检测到与整个分子群运动相关的结构 α - 弛豫过程；而当 $T<T_g$，整个分子群的运动没有局部分子移动那么显著。利用 BDS 法可以在一定程度上表征无定形化合物的结晶过程，因此可以用来预测无定形药物的长期稳定性 [43—44]。例如，在对无定形酮康唑的物理稳定性研究中，通过添加小分子有机酸将酮康唑与聚维酮制备成三元无定形固体分散体系，可有效增加 α - 弛豫时间、降低其结晶倾向 [45]。

3.4　溶解度及溶出度

生物药剂学分类系统（BCS）Ⅱ类和Ⅳ类药物的水溶性较差 [46]，阻碍口服吸收。无定形体系可提高难溶性药物的溶解度和溶出速率，从而具有提高药物生物利用度的潜力 [47]。与以萘普生为配体的吲哚美辛共无定形体系相比，吲哚美辛与氨基酸制成的共无定形体系的溶出速率至少提高了 30 倍 [17]。由于无定形药物是热力学不稳定性体系，可能在未达到最大溶解度前就已发生了转晶。因此，通常采用过饱和条件下的溶出曲线来评价共无定形药物体系的溶解度和稳定性 [48]。盐酸鲁拉西酮属于 BCS Ⅱ类药物，HU 等制备了盐酸鲁拉西酮 - 莽草酸共无定形体系，随后考察其在过饱和条件下的溶出曲线。结果表明，盐酸鲁拉西酮 - 莽草酸（1 ∶ 2）共无定形体系在过饱和条件下的最大溶出度是晶体药物平衡溶解度的 1.7 倍 [15]。此外，该课题组选择以肉桂酸和对羟基肉桂酸为配体，研究了盐酸鲁拉西酮 - 肉桂酸（或对羟基肉桂酸）共无定形体系的溶解行为，并根据溶度积原理的公式推导，建立了在不同

pH 值缓冲溶液中盐酸鲁拉西酮的溶解度与配体的 pK_a 值之间的函数关系，该公式表明配体的 pK_a 值将有望成为评价共无定形体系溶解度行为的直接指标[27]。

3.5 可混溶性

共无定形药物体系中多组分的混溶性是关系到体系物理稳定性的重要方面之一。如果共无定形配方中的各组分能相互混溶，这些组分就能充分发挥稳定剂的作用，使共无定形药物获得良好的物理稳定性[49—50]。共无定形药物在 DSC 图谱上呈现单一的 T_g 值表明混合物中各组分相容性较好[38]。此外，溶解度参数也可用于评价共无定形配方中各组分的混溶性。HILDEBRAND 等首先提出了溶解度参数（即 Hildebrand 溶解度参数）的概念，并将其定义为总内聚能[51]。随后，HANSEN 提出了一种改进的方法来确定极性化合物的总溶解度参数（即 Hansen 溶解度参数），在此法中，总溶解度参数由分散性、极性、氢键力贡献的平方构成[52]。由于 Hildebrand 溶解度没有考虑组分之间具有极性或特定相互作用对溶解度行为的影响，因此，与 Hildebrand 溶解度参数相比，Hansen 溶解度参数更合适，适用范围更广。

另一种研究共无定形体系中各组分混溶性的方法是基于 Flory-Huggins 理论，结合熔点降低法等方法计算溶解度参数[53]。根据该理论，可以初步判断两组分的相容性和相互作用力的强弱。当 Flory-Huggins 相互作用参数（χ 值）≤ 0 时，说明组分间相互作用力强于同组分间的作用，相容性良好；当 χ>0 时，表明两组分在分子水平上不易混合。如 LÖBMANN 等使用 Material Studio 软件中的 blend 模块计算了 χ 值，得到辛伐他汀 - 格列吡嗪共无定形体系的 χ 值为 5.5，说明两组分在分子水平上不易混合[54]。

3.6 稳定性

大多数无定形药物体系的物理稳定性均较低，且易发生转晶[55—56]。除了将无定形药物制备成固体分散体外，共无定形体系是一种稳定药物无定形态的有效方法。据报道，与单一的无定形药物相比，共无定形药物体系的稳定性均有所提高。例如，盐酸鲁拉西酮 - 糖精共无定形物在不同温湿度条件下物理稳定性的研究结果表明，在 25 ℃、RH 60%条件下，2 d 内无定形盐酸鲁拉西酮就开始转晶，而盐酸鲁拉西酮 - 糖精共无定形物在 60 d 后仍未发生转晶[38]。共无定形体系可以通过几种机制来使体系稳定，如形成盐[33]、氢键相互作用[57]、π-π 堆积[16]、相容性[58]、抗塑性效应[59]。一般来说，化合物的化学结构会影响分子间的相互作用，从而影响共无定形体系的物理稳定性。许多研究表明，共无定形体系中组分的物质的量比对其物理稳定性有显著影响[60—61]。例如，RUSSO 等以物质的量比 1 ∶ 1 和 7 ∶ 3 制备的法莫替丁 - 布洛芬共无定形体系的物理稳定性优于物质的量比 3 ∶ 7 的共无定形体系，在 4、25 和 40 ℃均能保持 60 d 以上的物理稳定性[29]。因此，选择合适的化学计量比是共无定形药物体系保持物理稳定性的重要因素[62]。

4 共无定形药物的体内药代动力学研究

体内药代动力学研究对评价药物制剂的生物学性能具有重要意义。相比于无定形药物，共无定形药物具有稳定性好以及易联合用药的优势。因此，对于难溶性药物口服制剂的研发，共无定形技术具有广阔的应用前景。本项下着重介绍几个药物的药动学研究，来说明共无定形药物在体内的优势。与晶型药物相比，共无定形药物的 t_{max} 下降，c_{max} 和 AUC 明显升高，生物利用度明显提高。例如，MOINUDDIN 等系统地研究了低水溶性药物氢氯噻嗪在阿替洛尔无定形制剂中的体内性能[63]。与晶体氢氯噻嗪、无定形氢氯噻嗪和相应的物理混合物相比，共无定形物中氢氯噻嗪的 c_{max} 分别提高了 7.3、2.8 和 1.7 倍。共无定形物中氢氯噻嗪的 $AUC_{0\to 24\ h}$ 为 194.0 μg·min·ml^{-1}，是药物晶体、无定形态及物理混合物的 3.4、2.6 和 1.4 倍。此外，还观察到共无定形体系的 t_{max} 显著降低。共无定形氢氯噻嗪生物利用度的提高是由于氢氯噻嗪与水溶性药物阿替洛尔协同作用的结果，在该研究中，体内与体外研究的观察结果一致。被用于治疗过敏性疾病的第二代抗组胺药物氯雷他定，属于 BCS Ⅱ类药物，溶解性差、口服生物利用度低。WANG 等将氯雷他定与枸橼酸制备成共无定形，通过大鼠体内药代动力

学研究表明，与晶体药物相比，共无定形氯雷他定的血药溶度显著提升，t_{max} 从 0.75 h 下降到 0.5 h，c_{max} 提高了 2.6 倍，AUC 提高了 1.45 倍[64]。依鲁替尼是一种布鲁顿酪氨酸激酶抑制剂，然而其水溶性极差、口服生物利用度低（3%），导致口服剂量很高[65]。SHI 等将依鲁替尼和糖精（物质的量比 1 ∶ 1）制备成共无定形体系，通过大鼠体内药代动力学研究表明，与晶体依鲁替尼相比，共无定形体系中依鲁替尼的血药浓度显著提升，t_{max} 明显下降（1.17 h→0.83 h），c_{max} 显著升高（1.14 μg/ml→3.28 μg/ml），表明其吸收的程度和速率都有所改善；$AUC_{0\to 24\,h}$（9.91 μg·h·ml^{-1}→12.65 μg·h·ml^{-1}）和 $AUC_{0\to\infty}$（10.87 μg·h·ml^{-1}→13.33 μg·h·ml^{-1}）增大，表明依鲁替尼的生物利用度得到改善[66]。因此，对于难溶性药物口服制剂的研发，共无定形技术具有广阔的应用前景。

5　结语与展望

目前有许多技术可以提高水溶性差的药物的溶解度和口服生物利用度，其中包括共无定形技术。一般来说，成功开发共无定形制剂需要考虑以下 5 个方面：①药物配体的选择；②适宜的制备方法；③准确且详细的表征手段；④在体内与体外均有较好的性能；⑤良好的稳定性。在开发共无定形制剂方面仍然存在一些挑战，研究人员需要更深入地了解共无定形药物的稳定机制、溶解行为、药代动力学和药效学特征。

首先，目前尚无明确的指导意见来筛选共无定形药物的配体，应在全面了解和分析配体和原料药理化性质的基础上，采用合理的配体筛选方法。其次，寻找合适的配体或加入适当的稳定剂可能是提高稳定性的关键。尽管研究者已经寻找了大量的配体来提高共无定形药物的稳定性，但由于大多在体外进行，且目前还很难预测其潜在的稳定机制，使得大部分共无定形药物难以应用于临床。此外，共无定药物形制剂具有实现联合治疗的潜力，然而从临床应用的角度来看，临床协同治疗的比例与稳定的共无定形物化学计量比有很大的差异。因此如何生产可商业化的、稳定性高的共无定形药物体系和可联合给药的共无定形产品需要进一步的研究。从工业生产角度讲，实现共无定形产品大规模生产仍然是一个具有挑战性的问题，现有的固体分散体制备方法可能不适于生产共无定形产品。总之，共无定形制剂技术是提高难溶性药物口服生物利用度的一个重要手段，应进行更深入的系统研究。

参考文献：

[1] CARNERO A. High throughput screening in drug discovery [J]. *Clin Transl Oncol*, 2006, **8**(7): 482-490.

[2] OLIVEIRA V D S, DE ALMEIDA A S, ALBUQUERQUE I D S, *et al*. Therapeutic applications of solid dispersions for drugs and new molecules: *in vitro* and *in vivo* activities [J]. *Pharmaceutics*, 2020, **12**(10): 933.

[3] 王礼丽, 高紫尧, 刘书好. 药物共晶的研究新进展[J]. 中国医药工业杂志, 2021, **52**(7): 881-890.

[4] PELTONEN L, STRACHAN C J. Degrees of order: a comparison of nanocrystal and amorphous solids for poorly soluble drugs [J]. *Int J Pharm*, 2020, **586**: 119492.

[5] ZHOU C, WANG H. Thermodynamic Descriptions of the Co-Zr and Co-Fe-Zr systems [J]. *J Phase Equilib Diff*, 2021, **42**: 77-90.

[6] POLAKA S, DESAI N, KSHIRSAGAR B, *et al*. Chapter 12 - Revamping the pharmacokinetics of poorly soluble drugs using different formulations [M]// TEKADE R K. Biopharmaceutics and pharmacokinetics considerations. Volume 1 in advances in pharmaceutical product development and research. [S. l.]: Academic Press, 2021: 387-413.

[7] PAUDWAL G, RAWAT N, GUPTA R, *et al*. Recent advances in solid dispersion technology for efficient delivery of poorly water-soluble drugs [J]. *Curr Pharm Des*, 2019, **25**(13): 1524-1535.

[8] SOSNA T, MIKESKA M, DUTKO O, *et al*. Micronization of ibuprofen particles using supercritical fluid technology [J]. *J Nanosci Nanotechnol*, 2019, **19**(5): 2814-2820.

[9] HAN J, WEI Y, LU Y, *et al*. Co-amorphous systems for the delivery of poorly water-soluble drugs: recent advances and an update [J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2020, **17**(10): 1411-1435.

[10] LAITINEN R, LÖBMANN K, STRACHAN C J, *et al*. Emerging trends in the stabilization of amorphous drugs [J]. *Int J Pharm*, 2013, **453**(1): 65-79.

[11] SHI Q, MOINUDDIN S M, CAI T. Advances in coamorphous drug delivery systems [J]. *Acta Pharm Sin B*,

2019, **9**(1): 19-35.

[12] AUCAMP M, MILNE M. The physical stability of drugs linked to quality-by-design (QbD) and in-process technology (PAT) perspectives [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2019, **139**: 105057.

[13] PAS T, BERGONZI A, MICHIELS E, *et al*. Preparation of amorphous solid dispersions by cryomilling: chemical and physical concerns related to active pharmaceutical ingredients and carriers [J]. *Mol Pharm*, 2020, **17**(3): 1001-1013.

[14] ZHU W, FAN W, ZHANG X, *et al*. Sustained-release solid dispersion of high-melting-point and insoluble resveratrol prepared through hot melt extrusion to improve its solubility and bioavailability [J]. *Molecules*, 2021, **26**(16): 4982.

[15] HU Y, JIANG C, LI B, *et al*. A novel lurasidone hydrochloride–shikimic acid co-amorphous system formed by hydrogen-bonding interaction with the retained pH-dependent solubility behavior [J]. *CrystEngComm*, 2020, **22**(35): 5841-5853.

[16] QIAN S, LI Z, HENG W, *et al*. Charge-assisted intermolecular hydrogen bond formed in coamorphous system is important to relieve the pH-dependent solubility behavior of lurasidone hydrochloride [J]. *RSC Adv*, 2016, **6**(108): 106396-106412.

[17] LÖBMANN K, GROHGANZ H, LAITINEN R, *et al*. Amino acids as co-amorphous stabilizers for poorly water soluble drugs--part 1: preparation, stability and dissolution enhancement [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2013, **85**(3 Pt B): 873-881.

[18] ZHU S, GAO H, BABU S, *et al*. Co-amorphous formation of high-dose zwitterionic compounds with amino acids to improve solubility and enable parenteral delivery [J]. *Mol Pharm*, 2018, **15**(1): 97-107.

[19] D'ANGELO A, EDGAR B, HURT A P, *et al*. Physico-chemical characterisation of three-component co-amorphous systems generated by a melt-quench method [J]. *J Therm Anal Calorim*, 2018, **134**(1): 381-390.

[20] SU M, XIA Y, SHEN Y, *et al*. A novel drug-drug coamorphous system without molecular interactions: improve the physicochemical properties of tadalafil and repaglinide [J]. *RSC Adv*, 2020, **10**(1): 565-583.

[21] KILPELÄINEN T, PAJULA K, ERVASTI T, *et al*. Raman imaging of amorphous-amorphous phase separation in small molecule co-amorphous systems [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2020, **155**: 49-54.

[22] WANG M, LIU S, JIA L, *et al*. Exploring the physical stability of three nimesulide-indomethacin co-amorphous systems from the perspective of molecular aggregates [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2020, **147**: 105294.

[23] ZHANG F, AALTONEN J, TIAN F, *et al*. Influence of particle size and preparation methods on the physical and chemical stability of amorphous simvastatin [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2009, **71**(1): 64-70.

[24] PARK H, JIN SEO H, HONG S H, *et al*. Characterization and therapeutic efficacy evaluation of glimepiride and L-arginine co-amorphous formulation prepared by supercritical antisolvent process: influence of molar ratio and preparation methods [J]. *Int J Pharm*, 2020, **581**: 119232.

[25] CHAMBERS LI, GROHGANZ H, PALMELUND H, *et al*. Predictive identification of co-formers in co-amorphous systems [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2021, **157**: 105636.

[26] MOINUDDIN S M, SHI Q, TAO J, *et al*. Enhanced physical stability and synchronized release of febuxostat and indomethacin in coamorphous solids [J]. *AAPS PharmSciTech*, 2020, **21**(2): 41.

[27] HU Y, GUO Y, LI B, *et al*. Influence of the pK_a value of cinnamic acid and *P*-hydroxycinnamic acid on the solubility of a lurasidone hydrochloride-based coamorphous system [J]. *ACS Omega*, 2021, **6**(4): 3106-3119.

[28] WU W, GROHGANZ H, RADES T, *et al*. Comparison of co-former performance in co-amorphous formulations: single amino acids, amino acid physical mixtures, amino acid salts and dipeptides as co-formers [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2021, **156**: 105582.

[29] RUSSO M G, BALDONI H A, DÁVILA Y A, *et al*. Rational design of a famotidine-ibuprofen coamorphous system: an experimental and theoretical study [J]. *J Phys Chem B*, 2018, **122**(37): 8772-8782.

[30] SINGH A, VAN DEN MOOTER G. Spray drying formulation of amorphous solid dispersions [J]. *Adv Drug Deliver Rev*, 2016, **100**: 27-50.

[31] ZHANG Y, GAO Y, DU X, *et al*. Combining co-amorphous-based spray drying with inert carriers to achieve improved bioavailability and excellent downstream manufacturability [J]. *Pharmaceutics*, 2020, **12**(11): 1063.

[32] HIRAKAWA Y, UEDA H, TAKATA Y, *et al*. Co-amorphous formation of piroxicam-citric acid to generate supersaturation and improve skin permeation [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2021, **158**: 105667.

[33] OJARINTA R, LERMINIAUX L, LAITINEN R. Spray drying of poorly soluble drugs from aqueous arginine solution [J]. *Int J Pharm*, 2017, **532**(1): 289-298.

[34] BOURDET A, ARAUJO S, THIYAGARAJAN S, *et al*. Molecular mobility in amorphous biobased copolyesters obtained with 2,5- and 2,4-furandicarboxylate acid [J]. *Polymer*, 2021, **213**: 123225.

[35] PHAN A D, THU THUY T T, KIM AN N T, *et al*. Molecular relaxations in supercooled liquid and glassy states of amorphous gambogic acid: dielectric spectroscopy, calorimetry, and theoretical approach [J]. *AIP Adv*, 2020, **10**: 025128. .

[36] YARLAGADDA D L, SAI KRISHNA ANAND V, NAIR A R, *et al*. Considerations for the selection of co-formers in the preparation of co-amorphous formulations [J]. *Int J Pharm*, 2021, **602**: 120649.

[37] DENGALE S J, GROHGANZ H, RADES T, *et al*. Recent advances in co-amorphous drug formulations [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2016, **100**: 116-125.

[38] QIAN S, HENG W, WEI Y, *et al*. Coamorphous lurasidone hydrochloride−saccharin with charge- assisted hydrogen bonding interaction shows improved physical stability and enhanced dissolution with pH-independent solubility behavior [J]. *Cryst Growth Des*, 2015, **15**(6): 2920-2928.

[39] CHEN X, LI D, ZHANG H, *et al*. Co-amorphous systems of sinomenine with nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a strategy for solubility improvement, sustained release, and drug combination therapy against rheumatoid arthritis [J]. *Int J Pharm*, 2021, **606**: 120894.

[40] TIAN Y, LIU X, XU L, *et al*. Engineering crystallinity and oxygen vacancies of Co(II) oxide nanosheets for high performance and robust rechargeable Zn–air batteries [J]. *Adv Funct Mater*, 2021, **31**(20): 2101239.

[41] 梅　丽, 金　方. 固体分散体表征手段的研究进展[J]. 中国医药工业杂志, 2014, **45**(8): 782-788.

[42] DAMPF S J, KORTER T M. Crystalline molecular standards for low-frequency vibrational spectroscopies [J]. *J Infrared Milli Terahz Waves*, 2020, **41**(11): 1284-1300.

[43] SZCZUREK J, RAMS-BARON M, KNAPIK-KOWALCZUK J, *et al*. Molecular dynamics, recrystallization behavior, and water solubility of the amorphous anticancer agent bicalutamide and its polyvinylpyrrolidone mixtures [J]. *Mol Pharm*, 2017, **14**(4): 1071-1081.

[44] CHMIEL K, KNAPIK-KOWALCZUK J, JURKIEWICZ K, *et al*. A new method to identify physically stable concentration of amorphous solid dispersions (I): case of flutamide + Kollidon VA64 [J]. *Mol Pharm*, 2017, **14**(10): 3370-3380.

[45] FUNG M H, SURYANARAYANAN R. Effect of organic acids on molecular mobility, physical stability, and dissolution of ternary ketoconazole spray-dried dispersions [J]. *Mol Pharm*, 2019, **16**(1): 41-48.

[46] WILSON V R, LOU X, OSTERLING D J, *et al*. Amorphous solid dispersions of enzalutamide and novel polysaccharide derivatives: investigation of relationships between polymer structure and performance [J]. *Sci Rep*, 2020, **10**(1): 18535.

[47] HU C, ZHANG F, FAN H. Evaluation of drug dissolution rate in co-amorphous and co-crystal binary drug delivery systems by thermodynamic and kinetic methods [J]. *AAPS PharmSciTech*, 2021, **22**(1): 21.

[48] BEVERNAGE J, BROUWERS J, BREWSTER M E, *et al*. Evaluation of gastrointestinal drug supersaturation and precipitation: strategies and issues [J]. *Int J Pharm*, 2013, **453**(1): 25-35.

[49] KNAPIK-KOWALCZUK J, CHMIEL K, JURKIEWICZ K, *et al*. Physical stability and viscoelastic properties of co-amorphous ezetimibe/simvastatin system [J]. *Pharmaceuticals*, 2019, **12**(1): 40.

[50] FAEL H, DEMIREL A L. Tannic acid as a co-former in co-amorphous systems: enhancing their physical stability, solubility and dissolution behavior [J]. *Int J Pharm*, 2020, **581**: 119284.

[51] HILDEBRAND J H, SCOTT R L. The solubility of nonelectrolytes (3rd ed) [M]. New York: Dover Publications, 1964.

[52] HANSEN C M. The three dimensional solubility parameter and solvent diffusion coefficient [M]. Copenhagen: Danish Technical Press, 1967.

[53] PAJULA K, HYYRYLÄINEN J, KOISTINEN A, *et al*. Detection of amorphous-amorphous phase separation in small molecular co-amorphous mixtures with SEM-EDS [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2020, **150**: 43-49.

[54] LÖBMANN K, STRACHAN C, GROHGANZ H, *et al*. Co-amorphous simvastatin and glipizide combinations show improved physical stability without evidence of intermolecular interactions [J]. *Eur J Pharm Biopharm*,

2012, **81**(1): 159-169.

[55] DI R, LIU J, GROHGANZ H, *et al*. A multivariate approach for the determination of the optimal mixing ratio of the non-strong interacting co-amorphous system carvedilol-tryptophan [J]. *Molecules*, 2021, **26**(4): 801.

[56] UEDA H, WU W, LÖBMANN K, *et al*. Application of a salt coformer in a co-amorphous drug system dramatically enhances the glass transition temperature: a case study of the ternary system carbamazepine, citric acid, and L-arginine [J]. *Mol Pharm*, 2018, **15**(5): 2036-2044.

[57] TUREK M, RÓŻYCKA-SOKOŁOWSKA E, KOPROWSKI M, *et al*. Role of hydrogen bonds in formation of co-amorphous valsartan/nicotinamide compositions of high solubility and durability with anti-hypertension and anti-COVID-19 potential [J]. *Mol Pharm*, 2021, **18**(5): 1970-1984.

[58] HATANAKA Y, UCHIYAMA H, KADOTA K, *et al*. Improved solubility and permeability of both nifedipine and ketoconazole based on coamorphous formation with simultaneous dissolution behavior [J]. *J Drug Deliv Sci Tec*, 2021, **65**: 102715.

[59] FUNG M H, DEVAULT M, KUWATA K T, *et al*. Drug-excipient interactions: effect on molecular mobility and physical stability of ketoconazole-organic acid coamorphous systems [J]. *Mol Pharm*, 2018, **15**(3): 1052-1061.

[60] WANG Z, SUN M, LIU T, *et al*. Co-amorphous solid dispersion systems of lacidipine-spironolactone with improved dissolution rate and enhanced physical stability [J]. *Asian J Pharm Sci*, 2019, **14**(1): 95-103.

[61] UEDA H, PETER BØTKER J, EDINGER M, *et al*. Formulation of co-amorphous systems from naproxen and naproxen sodium and *in situ* monitoring of physicochemical state changes during dissolution testing by Raman spectroscopy [J]. *Int J Pharm*, 2020, **587**: 119662.

[62] UEDA H, MURANUSHI N, SAKUMA S, *et al*. A strategy for co-former selection to design stable co-amorphous formations based on physicochemical properties of non-steroidal inflammatory drugs [J]. *Pharm Res*, 2016, **33**(4): 1018-1029.

[63] MOINUDDIN S M, RUAN S, HUANG Y, *et al*. Facile formation of co-amorphous atenolol and hydrochlorothiazide mixtures via cryogenic-milling: enhanced physical stability, dissolution and pharmacokinetic profile [J]. *Int J Pharm*, 2017, **532**(1): 393-400.

[64] WANG J, CHANG R, ZHAO Y, *et al*. Coamorphous loratadine-citric acid system with enhanced physical stability and bioavailability [J]. *AAPS PharmSciTech*, 2017, **18**(7): 2541-2550.

[65] ZVONÍČEK V, SKOŘEPOVÁ E, DUŠEK M, *et al*. First crystal structures of pharmaceutical ibrutinib: systematic solvate screening and characterization [J]. *Cryst Growth Des*, 2017, **17**(6): 3116-3127.

[66] SHI X, SONG S, DING Z, *et al*. Improving the solubility, dissolution, and bioavailability of ibrutinib by preparing it in a coamorphous state with saccharin [J]. *J Pharm Sci*, 2019, **108**(9): 3020-3028.