吸入制剂原辅料中无定型物含量检测方法的研究进展

夏 菁[1,2,3]，杨玉兰[2]，陈晓东[2]，王晓飞[2*]

（1. 江西中医药大学药学院，江西南昌 330004；

2. 上海欧米尼医药科技有限公司，上海 201203；3. 南通市海门长三角药物高等研究院，江苏南通 226133）

摘要：近年来，随着慢性阻塞性肺疾病、哮喘等呼吸系统疾病的多发，肺部给药逐渐成为治疗这些疾病的新趋势，而吸入给药是其中一种应用较多的途径。在吸入制剂的研发过程中，通常会因为微粉化、研磨等工艺而使原料药、辅料和中间体中存在一定量的无定型态物质。无定型态物质的热稳定性较差，在一定条件下容易转变成晶态物质，很可能会引发许多潜在的问题，比如影响最终产品的稳定性等。因此，无论是单一化合物还是依据处方得到的中间体，成熟的药品研发过程必须包括药物中无定型物的检测和定量分析。文章主要对药学领域中无定型物含量的常用检测方法进行系统阐述。

关键词：吸入制剂；无定型；含量；检测方法；定量分析

中图分类号：R917 **文献标志码：**A **文章编号：**1001-8255(2024)02-0203-07

DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2024.02.005

Research Progress on Detection Methods for Amorphous Content in Active Pharmaceutical Ingredients and Excipients of Inhalation Preparations

XIA Jing[1,2,3], YANG Yulan[2], CHEN Xiaodong[2], WANG Xiaofei[2*]

(*1. School of Pharmacy, Jiangxi University of Chinese Medicine, Nanchang 330004;*

2. Shanghai Omni Pharmaceutical Co., Ltd., Shanghai 201203; 3. Yangtze Delta Drug Advance Research Institute, Nantong 226133)

ABSTRACT: In recent years, with the frequent occurrence of respiratory diseases such as chronic obstructive pulmonary disease and asthma, pulmonary administration has gradually become a new trend in the treatment of these diseases. And inhalation administration is one of the more widely used ways. In the development of inhalation, there is often a certain amount of amorphous material present in the active pharmaceutical ingredients, excipients, and intermediates due to the processes such as micronization and grinding. Amorphous material has poor thermal stability and can easily transform into the crystalline under certain conditions, which can potentially cause many issues, such as affecting the stability of the final products. Therefore, whether it is a single compound or an intermediate obtained according to a prescription, a mature drug development process must include the detection and quantitative analysis of amorphous material in the drug. This review mainly elaborates on the detection methods commonly used in the pharmaceutical field for the amorphous content.

Key Words: inhalation preparation; amorphism; content; detection method; quantitative analysis

近年来，随着对肺功能及哮喘、肺气肿、慢性阻塞性肺疾病、囊性纤维化等呼吸系统疾病的深入了解，人们逐渐意识到这些疾病病程长、治愈困难并且需要长期用药。肺部给药是治疗上述疾病较为简单、有效的给药途径。肺部给药可以避免首过效

收稿日期：2023-05-05

作者简介：夏 菁(1999—)，女，硕士研究生，专业方向：新型制剂研究。

通信作者：王晓飞(1982—)，男，高级工程师，博士硕士生导师，从事吸入制剂等复杂制剂的研究与开发。

E-mail：xfwang@omni-pharma.com

应，能够将更高浓度的药物递送至肺部，提高疗效并减轻全身不良反应[1]。吸入给药为治疗全身性疾病提供了一种非侵入性途径[2]。《中华人民共和国药典》2020年版（ChP 2020）中定义：吸入制剂是指药物活性成分（active pharmaceutical ingredient，API）溶解或分散到适宜介质中，以气溶胶或蒸气的形式递送至肺部，发挥局部或全身作用的液体或固体制剂；吸入制剂可分为吸入气雾剂、吸入粉雾剂、吸入喷雾剂、吸入液体制剂和可转变成蒸气的制剂[3]。

由于呼吸道生理结构的特点，只有空气动力学粒径为1～5 μm的粒子才能分散到肺部，因此需要对颗粒较大的药物进行微粉化处理以达到肺部给药的要求。然而，目前制药行业主要应用的微粉化工艺通常会导致颗粒的表面性质发生变化，例如在结晶固体表面产生少量的无定型物。相对于晶体药物，无定型药物分子呈长程无序、短程有序排列，故其表面自由能较大。然而，较高的表面自由能会导致无定型药物处于热力学不稳定状态，易引发许多潜在问题，比如影响最终产品的稳定性、相容性、吸湿性等。因此，成熟的药品研发过程必须包含药物中无定型物含量的检测。

近年来，许多分析技术如粉末X射线衍射法（powder X-ray diffraction，PXRD）[4—6]、差示扫描量热（differential scanning calorimetry，DSC）法[7—9]、红外光谱法（infrared spectroscopy，IR）、拉曼光谱（Raman spectroscopy，RS）[10]、等温微量热法（isothermal microcalorimetry，IMC）、动态蒸汽吸附法（dynamic vapor sorption，DVS）等已被用于检测药物中的无定型物含量。这些技术在分析仪器、样品制备、分析程序等方面有所不同。

1　无定型物的来源

1.1　乳糖中无定型物的来源

在吸入制剂中，结晶乳糖是较常用的辅料之一[11]。它主要有两个功能，即作为载体和促进药物雾化。乳糖中存在的杂质会对药物递送到肺部的效率产生剧烈影响，其中有一种特殊的杂质是无定型乳糖。结晶乳糖中出现无定型乳糖可能是由多种原因引起的，其中可能性较大的是结晶后的干燥或研磨过程[12]。从乳糖水溶液中经析晶、过滤得到的结晶乳糖表面会黏附微量溶剂，这会导致微量乳糖溶解并残留在晶体表面，经过干燥后，它们可能形成无定型区域。而采用冷冻干燥和喷雾干燥技术时[13]，前者是将溶液冷冻并通过升华除去溶剂，由于冷冻和固定的基质，乳糖分子缺乏将自身重排成晶格的迁移性；后者是非常快速地将水从乳糖溶液中除去，限制了乳糖结晶的时间。此外，研磨是无定型乳糖的另一个重要来源[14]，研磨的能量越高，对结晶相的破坏就越大。即使无定型物含量较低，有时也可能产生较大影响，尤其是对于吸入级乳糖，因为非晶相不稳定，易转变成晶相，而相转变过程可能会导致吸入制剂中乳糖的功能发生变化[15]。

1.2　原料药中无定型物的来源

目前制药行业中常用的微粉化工艺有球磨法[16]、气流粉碎法、喷雾干燥法[17]和超临界流体法[18—19]等，但这些过程中通常会导致颗粒的表面性质发生变化，如在结晶固体表面产生少量的无定型物。例如，气流粉碎法过程中[20]，固体粉末会吸收部分机械能，并以热能、变形或晶体表面缺陷的形式消散多余的能量。机械能也会在敏感的晶体位点引起应变，导致晶体破碎和新表面的产生；这可能会导致晶体缺陷或无序，并在某些情况下导致部分或者完全非晶化。在一定的温度和湿度条件下，无定型物又可能重新结晶，从而对样品的稳定性造成影响。

2　无定型物含量的检测方法

2.1　PXRD

固体药物中存在的多晶型现象是指其同时包含晶态和非晶态物质。PXRD是鉴别多晶型的最主要手段。任何晶体物质都具有固定的晶体结构类型、晶胞大小，晶胞中的分子、原子或离子数目以及它们所在的位置也都是特定的。PXRD正是利用这个特性给出不同物质的特定多晶体衍射谱图。PXRD可通过给出晶胞参数确定药物的晶型与结构。另外，每种物相的各衍射线条 d 值（晶面间距）和双面夹角不会发生变化，而混合物中各物相衍射峰的相对强度会随着各物相在混合物中百分含量的变化而变

化，因此 PXRD 可被用于分析混合物中非晶态物质的含量。

ADHIKARI 等 [21] 为了研究亮氨酸对制剂中药物稳定性的影响，通过喷雾干燥制备了含不同比例亮氨酸的沙丁胺醇制剂，经 PXRD 检测表明，不含亮氨酸的制剂均呈现非晶态，而含亮氨酸制剂的 PXRD 衍射谱图显示有结晶峰，对比峰位（2θ=5.8°、18.8° 和 23.9°）可见该结晶峰归属于亮氨酸。WANG 等 [22] 同样使用 PXRD 检测了旋转蒸发后的铂霉素、盐酸小檗碱，观察到衍射图中无任何结晶峰，表明非晶化完全，所以 PXRD 可定性检测物质为晶态还是非晶态。

ALEXANDER 等 [23] 于 1948 年首次提出用于定量分析粉末混合物中无定型物的基本参数，并推导出衍射峰强度与样品中相应晶型组分含量的数学关系式，奠定了 PXRD 用于检测无定型物含量的理论基础。SHETTY 等 [24] 通过 PXRD 分析了喷雾干燥环丙沙星粉末的结晶度。他们假设试验测得的晶型和非晶型衍射峰强度与样品中相应组分含量存在比例关系，那么可以通过衍射峰中结晶峰面积在所有峰面积总和中的占比来求得结晶度。在该试验中，2θ 值在 25.7° 至 27.2° 内的单峰显示为衍射图中最强和最明显的峰，所以使用该特定峰来建立定量模型。通过 OriginPro 2016 软件对该范围内的每个衍射峰进行积分，以获得相应的特征峰面积，以此来计算结晶度。另外还通过混合不同比例无定型和结晶型环丙沙星制备了标准品，分别收集这些标准品的 PXRD 衍射图，然后建立结晶度的计算值与实测值之间的线性相关模型；结果观察到该模型具有良好的线性，适用于定量分析粉末结晶度。PARTY 等 [25] 同样通过 PXRD 分析，观察到美洛昔康在 2θ 为 6.6°、11.4°、13.1°、13.5°、15.1°、18.7°、19.3°、25.9° 和 26.4° 处显示出高强度的特征峰，并根据特征峰面积计算出喷雾干燥制得的美洛昔康与亮氨酸的混合物中美洛昔康的结晶度（不含亮氨酸的美洛昔康制剂的结晶度约 71%，含 1/3 亮氨酸时结晶度约 52%，含 1/2 亮氨酸时结晶度约 53%）。

这些研究表明，PXRD 既可以定性也可以定量研究粉末中的无定型物。然而，PXRD 在定量分析少量无定型物方面的精密度较差。多晶体中各晶粒的取向朝某些方向偏聚，使衍射强度表现异常，这是引起 PXRD 定量检测结果存在偏差的重要原因。

2.2 DSC

物质的物理状态和化学状态发生改变（如脱水、结晶、熔融、晶格改变等）时，往往伴随着热力学性质（如热焓）的变化。DSC 是一种在程序控制温度条件下测量输入给样品相对于参比物质的功率差与温度关系的热分析技术。熔融、玻璃化转变、脱水或去溶剂化及热降解等吸热转变会消耗热量，而结晶或分解等放热过程会释放热量。

传统 DSC 在研究药物多晶型方面主要作为定性工具。MOLINA 等 [26] 研究了 L- 亮氨酸对维持药物晶型稳定性的影响，使用 DSC 分析了含不同浓度 L- 亮氨酸的乳糖 - 硫酸沙丁胺醇共喷雾干燥粉末的热行为，观察到不含或含有低浓度 L- 亮氨酸的喷雾干燥制剂呈现无定型态并且都在 170 ℃处存在吸热峰（对应无定型乳糖转变成结晶乳糖的变化），而含有高浓度 L- 亮氨酸的制剂在该位置均未显示尖锐或明显的峰，说明制剂仍为结晶态。另外，DSC 可以根据晶态与非晶态之间热行为的差异（主要是测量玻璃化转变温度）来量化制剂中的无定型物含量。

DSC 能测量样品和参考材料的热流温差，并检测两种材料之间的热流差异，但有时很难对产生的结果做出正确解释，尤其是在检测组分相似的混合物时。使用调制差示扫描量热法（modulated differential scanning calorimetry，MDSC）可以解决这个问题，它即使在非常低的加热速率下也能直接测定物质热容。GUNASEELAN 等 [27] 提出了一种使用 MDSC 测定结晶头孢呋辛中无定型含量的方法，该方法基于无定型物在玻璃化转变温度处的热响应。该研究测定了不同含量（1%、2%、5%、7.5%、10%、100%）无定型物样品的相应热容（分别为 0.005 604、0.015 74、0.028 48、0.049 98、0.069 88 和 0.467 5 $J \cdot g^{-1} \cdot ℃^{-1}$），并进行了线性拟合，结果显示两组数据之间线性关系良好（R^2=0.997 9）。

DSC 可分析出物质由无定型态向结晶态转变时的玻璃化转变温度，在此基础上可对无定型物进行定量。但是，使用 DSC 通常会将样品暴露在相对较高的温度下，这可能会导致相变及其他物理效应，如水或溶剂的损失和 / 或所研究化合物发生降解等。

2.3 IR

IR 的检测原理是当电磁辐射与物质分子发生相互作用时，其能量与分子的振动或转动能量差相当，引起分子由低能级向高能级的跃迁，结果使某些特定波长的电磁辐射被物质分子所吸收。测量在不同波长处的辐射强度就能得到分子吸收红外辐射后发生振动能级和转动能级的跃迁光谱。IR 是能够灵敏检测有机物分子结构、晶体和非晶体材料的方法。

无定型与结晶型物质的分子间相互作用不同，使用 IR 可以研究这种差异 [25]。LU 等 [28] 对布地奈德和精氨酸进行了共喷雾干燥，并采用 IR 分析了二者间可能存在的分子间相互作用。他们选择波数为 1 200 ～ 1 800 cm^{-1} 的光谱图，因为该段谱图中包括了布地奈德的羰基振动（约 1 700 cm^{-1}）以及精氨酸的酰胺基振动和胍基振动（约 1 600 cm^{-1}），这些振动可能参与分子间的相互作用。布地奈德中 1 666 cm^{-1} 的峰归属于共轭乙酰基 C=O，而对于无定型态的布地奈德，1 666 cm^{-1} 处的峰向低波数（1 656 cm^{-1}）移动，可能是由于无定型态布地奈德的排列顺序松散。相比于单独喷雾干燥的布地奈德，与精氨酸共同喷雾干燥的布地奈德在 1 724 cm^{-1} 处的峰（归属于非共轭乙酰基 C=O 的振动）和 1 666 cm^{-1} 处的峰（归属于共轭二氢苯醌 C=O 的振动）变得更宽且峰强度更低，这是因为晶体分子的排列顺序向无定型状态转变，导致峰宽和峰强度发生了变化。因此，可根据光谱中归属于无定型物的特征峰与所有峰的峰面积之比与无定型物含量建立线性关系，从而求出样品中无定型物的含量。但由于无法精确判断峰面积的大小，IR 更多的是起到半定量作用。

2.4 RS

激光光源的高强度入射光被分子散射时，大多数散射光与入射激光具有相同的波长，无法提供有用信息。然而，还有极小一部分散射光的波长与入射光不同，其波长的改变由测试样品的化学结构所决定，这部分散射光称为拉曼散射。拉曼光谱是基于光和材料内化学键的相互作用而产生的，可以提供样品化学结构、结晶度、分子间相互作用等详细信息。自 20 世纪 90 年代初以来，RS 已经稳步发展成为量化固态药物中相关物质的流行方法之一。

EDUENG 等 [29] 用 RS 表征了多种药物的无定型物含量。首先选择结晶样品和无定型样品光谱中基线恒定且差异较大的波数区域，对基线进行校正，通过光谱除以背景校正光谱的强度总和（相当于曲线下面积）来对测得的每个光谱强度进行归一化处理；经过背景校正和归一化后，得到的光谱被视为与结晶光谱和无定型光谱的加权和等效，从而可以得到计算公式；之后，根据结晶光谱与无定型光谱的差异就可以粗略计算出样品中的无定型物含量。EDINGER 等 [30] 使用透射拉曼光谱观察到结晶 API 与无定型 API 的光谱之间存在显著差异；在此基础上选择观察无定型物变化的最佳光谱区域和无定型物的特征峰，并通过开发偏最小二乘回归模型而快速分析了塞来昔布制剂中的无定型物含量；最终测试表明，该模型具有较高的精度。此外，共聚焦拉曼光谱已经被证明可以检测小分子共非晶二元混合物中的非晶 - 非晶相分离现象，以及由于非晶相分离所演变的两个非晶相组成 [31—32]。

RS 是一种无损的分析技术，无需样品制备，并且能够在几分钟内获得结果。但它也存在局限性，如一些样品的固有荧光会掩盖拉曼信号 [33]。在量化无定型物方面，RS 与 IR 相似，更多地被作为一种半定量方法。

2.5 IMC

大部分等温微量热仪是基于热传导原理：样品和对照品（热容量相似且与样品数量相等）在仪器内部的合适腔室（通常是可拆卸安瓿）通过反应吸收或释放一定的热量，这些热量会通过热电偶阵列（热电堆）与周围的散热器进行定量交换，热量与无定型物含量成正比 [34]。

ANGBERG 等 [35—37] 以乳糖为研究对象，研究

了其长时间放热和急剧结晶放热的特性，发表了第一个量化无定型物含量的IMC数据。MACKIN等[38]使用IMC定量分析了微粉化药物中低水平（<10%）无定型物的含量。首先制备了结晶与无定型物标准品，再将一定量的两种标准品（即无定型物含量已知）混合并加至蒸气灌注安瓿中；由计算机程序控制流入安瓿的相对蒸气压（以丙酮为溶剂、氮气为载气），对样品进行5个阶段的处理：0，3 h；30%，3 h；90%，4 h；30%，3 h；30%，3 h。其中，第二阶段放出的热量包括结晶和无定型物吸附产生的热量；经过第三阶段后，样品中的无定型物已完全结晶，所以第五阶段放出的热量仅代表结晶药物吸附产生的热量。根据第二与第五阶段的热响应曲线下面积之差，便可计算无定型物吸附丙酮的热量，该值与无定型物含量成正比，并被验证具有良好的线性（R^2=0.984 0）。

IMC在无定型物含量的测定方面具有很大潜力，只要有合适的溶剂，该技术几乎可以应用于所有样品，而且可以实现低无定型物含量的测定。但是，IMC所测得的数据可能会很复杂，并且需要通过改变试验条件来帮助进行研究者正确解释所有过程中发生的热变化。此外，使用IMC检测无定型物含量的公开发表文献较少。

2.6 DVS

DVS是通过将样品暴露于可控的温度和湿度条件下，精确测定样品对蒸气的吸附或对蒸气吸附、解吸附前后的重量变化来研究样品中无定型物含量。这里的蒸气可以来自水或任何挥发性溶剂。

传统的DVS法是通过将无定型乳糖暴露在水蒸气中诱导其结晶并检测重结晶引起的质量变化来测定乳糖中无定型物含量的。室温下，环境相对湿度（relative humidity，RH）高于58%时，无定型乳糖会自发结晶成为热力学上更稳定的结晶形式。假设结晶后仅形成α-乳糖一水合物，通过干燥去除结晶乳糖中存在的多余水分，再通过结晶前后的质量差异就能计算无定型物的含量。STANKOVIC-BRANDL等[39]为了研究不同RH的贮存条件对乳糖理化性质的影响，通过DVS对暴露在不同RH下的乳糖进行无定型物含量的测定，在DVS中设置方法为RH 0—45%—0—85%—0，每RH的平衡标准为质量变化率小于0.02%，根据最后一个RH 0和第一个RH 0平衡后的质量差异来计算无定型物含量。

此外，还可以通过测定物质在合适湿度或蒸气分压下的吸附量来计算无定型物含量。MÜLLER等[40]开发了用于测试不同亲水性和疏水性药物中无定型物含量的DVS方法，他们通过球磨、冷冻干燥、喷雾干燥等方法对API进行处理并得到了无定型标准品，选择不同溶剂、不同的RH/蒸气压测试得到无定型API的吸附等温线，在此基础上选择合适条件（需确保无定型API在该条件下能维持无定型态），测试无定型API在该条件下的吸附量。不同无定型物含量的样品具有不同的吸附量，并且二者间存在线性关系，由此开发API无定型物含量的检测方法。以富马酸福莫特罗为例，通过球磨制备无定型API，与结晶API一起混合得到不同含量无定型物的样品。在DVS中，使用纯化水作为提供蒸气的溶剂，设置方法为RH 0—90%—0（步进10% RH），得到吸附等温线。进一步选出API发生重结晶前的RH（RH 40%）进行了吸附量测试，测得的吸附量与已知无定型物含量存在线性关系，根据回归方程可以求得未知样品中无定型物的含量，结果显示该DVS法具有良好的精度。BAGWAN等[41]同样使用DVS法开发出能够检测硫酸特布他林中无定型物含量的方法，该方法的检测限和定量限分别为0.999%和0.41%。

DVS对于研究不同固体形式与吸附蒸气之间的关系非常重要，在检测无定型物含量方面是一种操作简便、灵敏度高的方法，缺点是检测样品时间较长。

3 小结

在吸入制剂的研发过程中，研磨、气流粉碎、喷雾干燥等都会对固体药物造成不同程度的晶型破坏，有可能会形成无定型物，而无定型物不稳定的性质将会对药物的生产、贮存和运输产生影响，因此准确测定药物中的无定型物含量至关重要。

PXRD是较常用于定性检测药物晶型的方法之一，能够很好地鉴定药物的晶态或非晶态，也可用于定量分析药物中的无定型物，但灵敏度相较于其他方法较差。DSC是通过测定物质由无定型态向晶态转变时所伴随的热力学性质变化来检测药物中的无定型物含量，MDSC可用于定量无定型物含量仅1%的样品。IR和RS是通过检测物质中的分子结构来定量分析物质中的非晶相组成，属于半定量方法。IMC灵敏度高，可以实现低无定型含量（<1%）样品的测定。DVS可采用平衡吸湿、蒸气吸收、残留质量等多种方法对含少量无定型物的药物进行定量检测。这些方法在分析前都需要制备完全均一的晶体和无定型的标准混合物。

参考文献：

[1] CIPOLLA D, CHAN H K. Current and emerging inhaled therapies of repositioned drugs [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2018, **133**: 1-4.

[2] ANSELMO A C, GOKARN Y, MITRAGOTRI S. Non-invasive delivery strategies for biologics [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2018, **18**(1): 19-40.

[3] 袁利佳, 王　健. 我国吸入制剂的研发应用现状与监管思考[J]. 中国医药工业杂志, 2022, **53**(12): 1810-1813.

[4] THAKRAL N K, ZANON R L, THAKRAL S, *et al*. Applications of powder X-ray diffraction in small molecule pharmaceuticals: achievements and aspirations [J]. *J Pharm Sci*, 2018, **107**(12): 2969-2982.

[5] LI B, HU Y, LU S, *et al*. Apigenin-oxymatrine binary co-amorphous mixture: enhanced solubility, bioavailability, and anti-inflammatory effect [J]. *Food Chem*, 2022, **373**: 131485.

[6] ALHAJJ N, O'REILLY N J, CATHCART H. Development and characterization of a spray-dried inhalable ciprofloxacin-quercetin co-amorphous system [J]. *Int J Pharm*, 2022, **618**: 121657.

[7] LIU J, LI Y, LI S, *et al*. Preparation and characterization of aprepitant solid dispersion with HPMCAS-LF [J]. *ACS Omega*, 2022, **7**(44): 39907-39912.

[8] LAPUK S E, ZUBAIDULLINA L S, GERASIMOV A V, *et al*. Kinetic stability of amorphous solid dispersions with high content of the drug: a fast scanning calorimetry investigation [J]. *Int J Pharm*, 2019, **562**: 113-123.

[9] ABDUL-JABBAR S, WONG D W, ROYALL P G, *et al*. Repurposing melt degradation for the evaluation of mixed amorphous-crystalline blends [J]. *AAPS Pharm Sci Tech*, 2021, **22**(3): 105.

[10] TRENFIELD S J, JANUSKAITE P, BASIT A W, *et al*. Prediction of solid-state form of SLS 3D printed medicines using NIR and Raman spectroscopy [J]. *Pharmaceutics*, 2022, **14**(3): 589.

[11] HEBBINK G A, JASPERS M, DICKHOFF B H J, *et al*. Recent developments in lactose blend formulations for carrier-based dry powder inhalation [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2022, **189**: 114527.

[12] DAS S, LARSON I, YOUNG P, *et al*. Influence of storage relative humidityon the dispersion of salmeterol xinafoate powders for inhalation [J]. *J Pharm Sci*, 2009, **98**(3): 1015-1027.

[13] KE W R, CHANG R Y K, CHAN H K, *et al*. Spray drying lactose from organic solvent suspensions for aerosol delivery to the lungs [J]. *Int J Pharm*, 2020, **591**: 119984.

[14] TEJEDOR M B, PAZESH S, MILLQVIST-FUREBY A, *et al*. Milling induced amorphisation and recrystallization of alpha-lactose monohydrate [J]. *Int J Pharm*, 2018, **537**(1/2): 140-147.

[15] AFRASSIABIAN Z, GUESSASMA M, SALEH K. A study on the caking behaviour of binary mixtures of lactose due to solid-state crystallisation of the amorphous phase [J]. *Chem Eng Res Des*, 2019, **147**: 354-366.

[16] BRUNAUGH A, SMYTH H D C. Process optimization and particle engineering of micronized drug powders via milling [J]. *Drug Deliv Transl Res*, 2018, **8**(6): 1740-1750.

[17] 张　杰, 蔡　挺. 无定型态药物制备技术研究进展[J]. 药学进展, 2018, **42**(9): 41-50.

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

[19] MISRA S K, PATHAK K. Supercritical fluid technology for solubilization of poorly water soluble drugs via micro and naonosized particle generation [J]. *Admet Dmpk*, 2020, **8**(4): 355-374.

[20] ZHANG Y, MACKENZIE B, WILLIAMS R, *et al*. Development of an excipient-free peptide dry powder inhalation for the treatment of pulmonary fibrosis [J]. *Mol Pharm*, 2020, **17**(2): 632-644.

[21] ADHIKARI B R, DAS S C. Amorphicity and aerosolization

of soluplus-based inhalable spray dried powders [J]. *Pharmaceutics*, 2022, **14**(12): 2618.

[22] WANG Z, CHEN X, HUANG Y, *et al*. Platensimycin-berberine chloride co-amorphous drug system: sustained release and prolonged half-life [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2022, **179**: 126-136.

[23] ALEXANDER L, KLUG H P. Basic aspects of X-ray absorption in quantitative diffraction analysis of powder mixtures [J]. *Anal Chem*, 1948, **20**(10): 886-889.

[24] SHETTY N, ZENG L, ZHOU Q T, *et al*. Effects of moisture-induced crystallization on the aerosol performance of spray dried amorphous ciprofloxacin powder formulations [J]. *Pharm Res*, 2018, **35**(1): 7.

[25] PARTY P, BARTOS C, AMBRUS R, *et al*. Formulation and *in vitro* and in silico characterization of "nano-in-micro" dry powder inhalers containing meloxicam [J]. *Pharmaceutics*, 2021, **13**(2): 211.

[26] MOLINA C, KAIALY W, NOKHODCHI A, *et al*. Agglomerated novel spray-dried lactose-leucine tailored as a carrier to enhance the aerosolization performance of salbutamol sulfate from DPI formulations [J]. *Drug Deliv Transl Res*, 2018, **8**(6): 1769-1780.

[27] GUNASEELAN S, RAO R, SIVAKUMAR B, *et al*. Determination of traces of amorphous cefuroxime axetil content in cefuroxime axetil crystalline drug substance using modulated differential scanning calorimetry (MDSC) [J]. *J Chem Pharm Res*, 2012, **4**(11): 4743-4751.

[28] LU W, RANTANEN J, YANG M, *et al*. Inhalable co-amorphous budesonide-arginine dry powders prepared by spray drying [J]. *Int J Pharm*, 2019, **565**: 1-8.

[29] EDUENG K, BERGSTROM C A S, MAHLIN D, *et al*. Long-term physical (in) stability of spray-dried amorphous drugs: relationship with glass-forming ability and physicochemical properties [J]. *Pharmaceutics*, 2019, **11**(9): 1-4.

[30] EDINGER M, KNOPP M M, LÖBMANN K, *et al*. Quantification of microwave-induced amorphization of celecoxib in PVP tablets using transmission Raman spectroscopy [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2018, **117**: 62-67.

[31] LUEBBERT C, KLANKE C, SADOWSKI G. Investigating phase separation in amorphous solid dispersions via Raman mapping [J]. *Int J Pharm*, 2018, **535**(1/2): 245-252.

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

[33] CALVO N L, MAGGIO R M, KAUFMAN T S. Chemometrics-assisted solid-state characterization of pharmaceutically relevant materials polymorphic substances [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2018, **147**: 518-537.

[34] GAISFORD S. Isothermal microcalorimetry for quantifying amorphous content inprocessed pharmaceuticals [J]. *Adv Drug Deliver Rev*, 2012, **64**(5): 431-439.

[35] ANGBERG M, NYSTROM C, CASTENSSON S. Evaluation of heat-conduction microcalorimetry in pharmaceutical stability studies. Ⅲ. Crystallographic changes due to water vapour uptake in anhydrous lactose powder [J]. *Int J Pharm*, 1991, **73**(3): 209-220.

[36] ANGBERG M, NYSTROM C, CASTENSSON S. Evaluation of heat conduction microcalorimetry in pharmaceutical stability studies. Ⅴ. A new approach for continuous measurements in abundant water vapour [J]. *Int J Pharm*, 1992, **81**(2/3): 153-167.

[37] ANGBERG M, NYSTROM C, CASTENSSON S. Evaluation of heat-conduction microcalorimetry in pharmaceutical stability studies. Ⅵ. Continuous monitoring of the interaction of water vapour with powders and powder mixtures at various relative humidities [J]. *Int J Pharm*, 1992, **83**(1/3): 11-23.

[38] MACKIN L, ZANON R, DEMONTE M, *et al*. Quantification of low levels (<10%) of amorphous content in micronised active batches using dynamic vapour sorption and isothermal microcalorimetry [J]. *Int J Pharm*, 2002, **231**(2): 227-236.

[39] STANKOVIC-BRANDL M, ZELLNITZ S, PAUDEL A, *et al*. The influence of relative humidity and storage conditions on the physico-chemical properties of inhalation grade fine lactose [J]. *AAPS Pharm Sci Tech*, 2021, **23**(1): 1.

[40] MÜLLER T, SCHIEWE J, STECKEL H, *et al*. Measurement of low amounts of amorphous content in hydrophobicactive pharmaceutical ingredients with dynamic organic vapor sorption [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2015, **92**: 102-111.

[41] BAGWAN N U, SHEOKAND S, KUMAR A, *et al*. Role of surface molecular environment and amorphous content in moisture sorption behavior of milled Terbutaline Sulphate [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2021, **161**: 105782.