PVP 对黄芩苷 - 欧前胡素共无定型系统溶解和稳定性的改善作用考察

蒋且英[1]，苏　桐[2]，陈廷超[2]，童　雨[2]，赖安琪[2]，廖正根[2*]

（1. 江西中医药大学实验动物科技中心，江西南昌 330004；2. 江西中医药大学现代中药制剂教育部重点实验室，江西南昌 330004）

摘要：该研究采用喷雾干燥法制备含与不含 PVP K30 的黄芩苷（**1**）- 欧前胡素（**2**）共无定型系统（CAS），以考察 PVP 能否改善 **1**-**2**-CAS 的溶解行为，并提升其物理稳定性。结果显示，少量 PVP 不会改变 **1**、**2** 的平衡溶解度，但可使 CAS 的玻璃化转变温度（T_g）从 64.0 ℃升至 77.0 ℃。与 **1**-**2**-CAS 相比，6 h 内 **1**-**2**-PVP-CAS 中 **1** 和 **2** 的质量浓度 - 时间曲线下面积分别显著提高了 30.4%和 23.6%。同时，**1**-**2**-PVP-CAS 的分散时间较 **1**-**2**-CAS 缩短了 48%，结块率从 55.82%降至 44.28%；表面自由能增至 32.27 mN/m。结晶行为研究表明，PVP 能显著抑制 **1** 的晶体成核与生长，但对 **2** 无显著影响。加速稳定性试验（40 ℃、相对湿度 75%）结果显示，**1**-**2**-PVP-CAS 放置 14 d 后仍保持无定型态，而未加 PVP 的 **1**-**2**-CAS 已出现明显结晶；并且，PVP 的加入不影响 CAS 的含水量。该研究表明，在不改变难溶性药物溶解度的前提下，添加少量 PVP 可通过增大润湿性、增强分散作用、抑制结晶等作用，改善 **1**-**2**-CAS 中 **1** 和 **2** 的溶出性能，同时通过提高体系的 T_g 而增强贮存稳定性，可为难溶性药物组合 CAS 的构建提供理论和方法学参考。

关键词：黄芩苷；欧前胡素；共无定型系统；PVP；喷雾干燥；润湿性能；分散性；结晶性能

中图分类号：TQ420.6^{+}8；R283.6　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2026)04-0427-09

引用：蒋且英, 苏　桐, 陈廷超, 等. PVP对黄芩苷-欧前胡素共无定型系统溶解和稳定性的改善作用考察[J]. 中国医药工业杂志, 2026, **57**(4): 427-435. DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2026.04.008

Investigation of the Improvement Effect of PVP on the Solubility and Stability of Baicalin-imperatorin Co-amorphous System

JIANG Qieying[1], SU Tong[2], CHEN Tingchao[2], TONG Yu[2], LAI Anqi[2], LIAO Zhenggen[2*]

(*1. Laboratory Animal Science and Technology Center, Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330004; 2. Key Lab. of Modern Chinese Medicine Preparations, Ministry of Education, Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330004*)

ABSTRACT: In this study, baicalin (**1**)-imperatorin (**2**) co-amorphous systems (CAS), both with and without PVP, were prepared by spray drying. The solid-state characteristics of the obtained CAS were characterized by powder X-ray diffraction (PXRD) and differential scanning calorimetry (DSC). The results showed that adding a small amount of PVP did not change the equilibrium solubility of **1** and **2**, but increased the glass transition temperature (T_g) of the CAS from 64.0 ℃ to 77.0 ℃. Compared with **1**-**2**-CAS, the **1**-**2**-PVP-CAS showed significantly enhanced 6-h dissolution $AUC_{0\rightarrow 6\ h}$ values of mass concentration-time curves for **1** and **2** by 30.4% and 23.6%, respectively. The dispersion time was shortened by 48% relative to **1**-**2**-CAS, while the agglomeration rate was decreased from 55.82% to 44.28%, and the surface free energy increased to 32.27 mN/m. Crystallization behavior studies revealed that PVP significantly inhibited the crystal nucleation and growth of **1**, but had no significant effect on **2**. Accelerated stability testing (40 ℃/75% RH) showed that **1**-**2**-PVP-CAS remained amorphous after 14 d of storage, whereas the **1**-**2**-CAS without PVP exhibited obvious crystallization. In addition, the addition of PVP did not affect the water content of the CAS. These findings indicate that, without compromising the solubility of poorly soluble drugs, the addition of a small amount of PVP improved the dissolution properties of **1** and **2** in **1**-**2**-CAS by improving wettability and dispersion as well as inhibiting crystallization, while simultaneously improving storage stability through increasing the T_g of the CAS. This study provides a theoretical and methodological reference for the rational design of co-amorphous systems of poorly soluble drug combinations.

Key Words: baicalin; imperatorin; co-amorphous system; PVP; spray drying; wettability; dispersion; crystallization property

溶解度 / 溶出度低是限制难溶性药物口服生物利用度的重要因素 [1]。共无定型系统（co-amorphous system，CAS）是由活性药物成分与其他小分子物质（药物或辅料）制成的具有单一玻璃化转变温度（glass transition temperature，T_g）的单相无定型体系。因可改善药物的溶出速率、提高口服生物利用度等，CAS 目前已成为难溶性药物制剂研发的一种新途径 [2]。药物 - 药物 CAS 既能发挥联合治疗作用，又能增强系统内难溶性药物的溶解度 / 溶出度和无定型状态下的物理稳定性，已成为药物联合治疗的一种新型应用策略 [3-4]。目前，药物 - 药物 CAS 的构建与评价多以难溶性药物 - 水溶性药物组合为主 [5]，对于难溶性药物 - 难溶性药物 CAS 的研究较少。

黄芩苷（baicalin，**1**）和欧前胡素（imperatorin，**2**）是中药黄芩 - 白芷药对的主要活性成分，二者在鼻炎、哮喘等呼吸道慢性炎症治疗中具有协同作用 [6]，且 **2** 可通过抑制 P 糖蛋白的外排作用增强 **1** 的吸收 [7-8]。因此，本课题组前期构建了二者的共无定型系统（**1-2**-CAS）[9]。然而，评价该系统溶出度时观察到团聚现象，对改善 **1** 和 **2** 溶出行为的作用有限。团聚不仅会降低有效溶出面积导致溶出性能下降，还会使局部过饱和度过高而加速药物结晶，进一步阻碍溶出 [10]。PVP 作为一种亲水性聚合物辅料，可改善润湿性、促进分散 [11]；并且，PVP 也可作为沉淀抑制剂，通过增加溶液黏度，降低溶质分子扩散到晶核表面的速率，进而抑制药物结晶 [12]。基于此，推测在 **1-2** 组合中加入少量 PVP 可改善 **1-2**-CAS 的分散性和结晶性，继而改善溶出行为。为了验证该假说，本研究构建了含少量 PVP K30 的 **1-2** 三元系统，并考察了 PVP 能否改善 **1-2**-CAS 的溶解行为、提升其物理稳定性，并深入解析了其机制。

1　仪器与试药

B-290 型小型喷雾干燥机（瑞士 Büchi 公司）；XtaLAB PRO Ⅱ型 X 射线单晶衍射仪（日本理学公司）；ZRS-8G 型智能溶出度仪（天津市天大天发科技有限公司）；1200 型高效液相色谱仪（美国 Agilent 公司）；OCA20 型视频光学接触角测量仪（德国 DataPhysics 公司）；HE53/02 型快速水分测定仪［梅特勒 - 托利多仪器（上海）有限公司］。

1 原料药（含量 98.0%，批号 AF21021101）、**2** 原料药（含量 98.0%，批号 AF21100901）均购自成都埃法生物科技有限公司；PVP K30［攻碧克新材料科技（上海）有限公司，黏度 2.1 ～ 2.7 mPa·s，批号 GBK20240112］。

2　方法与结果

2.1　1、2 含量的 HPLC 测定法

2.1.1　色谱条件

色谱柱 Hypersil ODS2 柱（4.6 mm×150 mm，5 μm）；流速 1.0 mL/min；柱温 30 ℃；进样量 10 μL。检测 **1** 时，流动相为甲醇和 0.2% 磷酸（体积比 47 ∶ 53），等度洗脱，检测波长为 288 nm；检测 **2** 时，流动相为甲醇和水（体积比 65 ∶ 35），等度洗脱，检测波长为 250 nm。

2.1.2　线性范围和回归方程

精密称取 **1** 和 **2** 原料药各 5 mg，分别置 10 和 5 mL 量瓶中，以甲醇溶解并定容。随后，分别使用 80% 甲醇和纯甲醇将 **1** 和 **2** 逐级稀释成不同质量浓度的系列溶液。按“**2.1.1**”项下条件对各对照品溶液进行检测。以药物质量浓度 c 为横坐标，对应的峰面积 A 为纵坐标，绘制标准曲线并进行线性回归分析。结果表明，**1** 的质量浓度为 10 ～ 250 μg/mL 时与峰面积线性关系良好，标准曲线方程为 A=31.592c – 79.895，R^2=0.999 5；**2** 的质量浓度为 1 ～ 25 μg/mL 时与峰面积线性关系良好，标准曲线方程为 A=26.664c – 2.747 9，R^2=0.999 7。

2.2　样品制备

精密称取过筛（孔径 150 μm）后的 **1** 和 **2** 原料药，按物质的量比 8 ∶ 1 混合，制得物理混合物（physical mixture，PM）。取 PM 适量，平均分为 2 份，其中一份添加 10% PVP；分别用无水乙醇溶解，再用小型喷雾干燥机喷雾干燥，得到 **1-2**-CAS 和 **1-2**-PVP-CAS。喷雾干燥条件：雾化气氮气，雾化压力 0.2 MPa，蠕动泵流速 8.4 mL/min，氮气流量 40 m^3/h，进口温

收稿日期：2025-10-15

基金项目：国家自然科学基金资助项目（82160751）、江西中医药大学中药制剂传承创新与转化团队项目（CXTD22006）

作者简介：蒋且英，高级实验师，从事中药制剂及新剂型研究。

通信作者：廖正根，教授，理学博士，博士生导师，从事中药制剂及新剂型研究。

度 60 ℃。

待全部料液喷完后，继续通入氮气干燥 10 min，以确保粉末充分干燥，随后关闭加热装置，冷却后收集样品。

2.3 溶解度研究

将过量的 **1**、**2** 原料药分别加至 100 μg/mL PVP 水溶液、2% DMSO 水溶液及纯水中，置 37 ℃恒温摇床上以 200 r/min 的速度振摇，平衡 48 h；取上清液，经 0.22 μm 微孔滤膜过滤，取续滤液稀释后按“**2.1.1**”项下色谱条件进行 HPLC 分析。采用 SPSS 26.0 软件进行双样本 *t* 检验。结果显示，少量 PVP 和 DMSO 的加入并未影响 **1**、**2** 的平衡溶解度（表 1）。

表 1　1 和 2 在不同介质中的 48 h 平衡溶解度 /（μg·mL^{-1}）（$\bar{x}\pm s$，n=3）

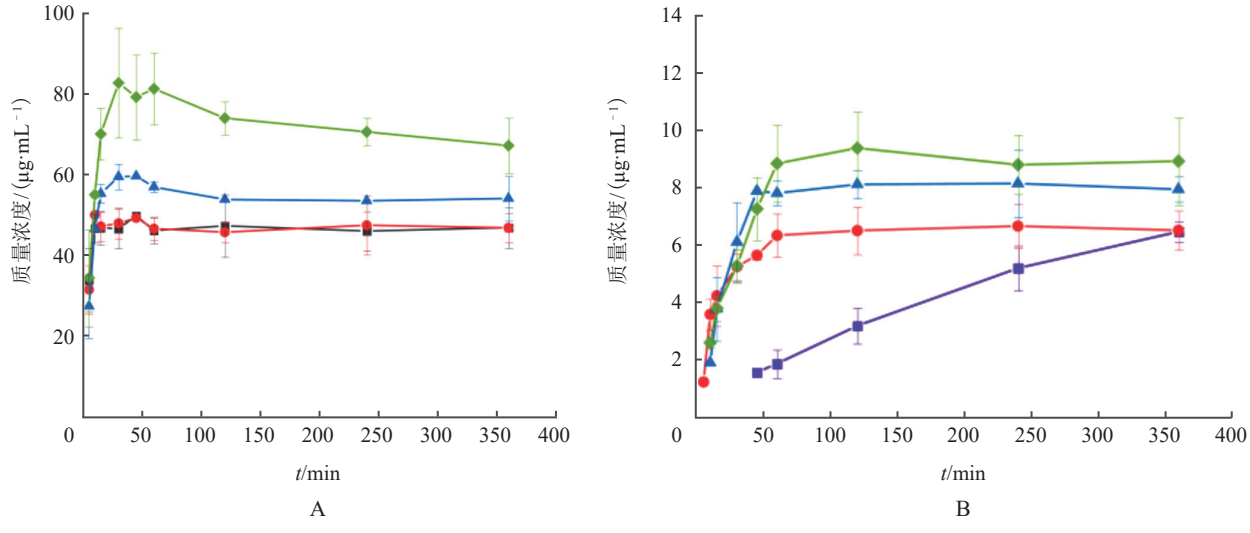
Tab.1　48 h Equilibrium Solubilities of **1** and **2** in Different Media/(μg·mL^{-1}) ($\bar{x}\pm s$, n =3)

介质	待测物	
	1	**2**
纯水	49.46±2.23	8.31±0.14
PVP 水溶液	49.74±2.04	7.96±0.70
DMSO 水溶液	49.56±3.12	8.21±0.38

2.4 过饱和溶解性能评价

照 ChP 2025 年版四部通则 0931 第三法（小杯法）操作。各样品试验前过 80 目筛（孔径 178 μm），以避免粉末粒径引起的溶解行为差异。量取经脱气处理的水 100 mL 于溶出杯中，温度保持在（37±0.5）℃，转速为 100 r/min。分别取 **1**-**2**-PVP-CAS 0.1 g 及相应药量的其他样品投入溶出杯中，立即开启旋转并计时，在设定时间点取样 1 mL（同时补充同温、等量介质），经 0.22 μm 滤膜过滤，取续滤液适当稀释，照“**2.1.1**”项下条件测定其中的药物质量浓度。以时间为横坐标、质量浓度为纵坐标，绘制曲线图。采用梯形法计算 0 ～ 360 min 质量浓度 - 时间曲线下面积（AUC）。试验结束后，立即取小杯中的沉淀，分离、干燥后进行 PXRD 分析，确定各样品物质的存在状态。

如图 1A 所示，**1** 原料药和 PM 的质量浓度 - 时间曲线相似，前 15 min 呈上升趋势，并稳定在晶体溶解度附近。在 5 min 时，**1**-**2**-CAS 中的 **1** 溶解量略低于 PM 和 **1**-**2**-PVP-CAS；在 5 ～ 30 min 则上升至略高于晶体溶解度，随后略微下降并趋于稳定。而 **1**-**2**-PVP-CAS 中的 **1** 在 5 ～ 30 min 溶解量快速升高到最大值，达到约 80 μg/mL，随后在 30 ～ 120 min 缓慢下降并逐渐趋于平稳，呈现出一定程度的“弹簧 - 降落伞”效应；并且，在 5 ～ 10 min 时的溶解量高于 PM 和 **1**-**2**-CAS。采用 SPSS 26.0 软件进行单因素方差分析。最小显著性差异（least significant difference，LSD）法检验结果（表 2）显示，AUC 依



■—原料药；●—**1**-**2**-PM；▲—**1**-**2**-CAS；◆—**1**-**2**-PVP-CAS。

图 1　6 h 内不同样品中 1（A）和 2（B）的质量浓度 - 时间曲线（n=3）

Fig.1　Mass Concentration-time Curves of **1** (A) and **2** (B) from Different Samples within 6 h (n=3)

序为 **1**-**2**-PVP-CAS>**1**-**2**-CAS>PM ≈ **1**。可见，添加与未添加 PVP，对 CAS 中 **1** 的 AUC 有极显著影响（P<0.01）。

如图 1B 所示，**2** 原料药在 0 ～ 45 min 的溶解量未达到检测限，6 h 时达到约 6 μg/mL。而 PM 投入水中后，**2** 溶解量先快速升高至 4 μg/mL，然后较缓慢地升至 6 μg/mL，趋于稳定；**1**-**2**-CAS 中的 **2** 则在 10 ～ 45 min 上升至晶体溶解度附近后稳定。**1**-**2**-PVP-CAS 中的 **2** 溶解量在 10 ～ 125 min 呈上升趋势，最大溶解量高于 **1**-**2**-CAS，随后逐渐平稳。2 种 CAS 在 5 min 时均未检测到 **2**，10 min 时均低于 PM，且 **1**-**2**-PVP-CAS 略高于 **1**-**2**-CAS；15 ～ 45 min 时，**1**-**2**-PVP-CAS 中 **2** 的溶解量上升速率略低于 **1**-**2**-CAS。采用 SPSS 26.0 软件进行单因素方差分析。LSD 法检验结果（表 2）显示，AUC 依序为 **1**-**2**-PVP-CAS>**1**-**2**-CAS>PM>**2**。可见，添加与未添加 PVP，对 CAS 中 **2** 的 AUC 具有显著影响（P<0.05）。

与 **1**-**2**-CAS 相比，6 h 内 **1**-**2**-PVP-CAS 中 **1** 和 **2** 的 AUC 分别显著提高了 30.4% 和 23.6%。

表 2　6 h 时不同样品中 1 和 2 质量浓度 - 时间曲线的 AUC 值 /（μg·h·mL^{-1}）（$\bar{x}\pm s$，n=3）

Tab.2　AUC Values of Mass Concentration-time Curves of **1** and **2** from Different Samples at 6 h/（μg·h·mL^{-1}）（$\bar{x}\pm s$, n=3）

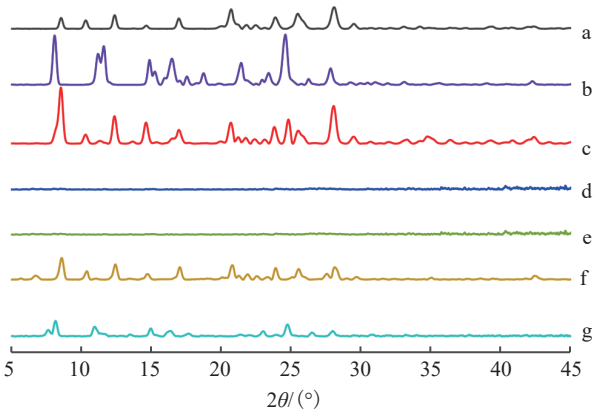
样品	1	2
原料药	16 676.66±1350.19	1 378±82.81
PM	16 714.67±1156.55	2 095±78.55[2)]
1-**2**-CAS	19 512±359.67[1)]	2 695.33±78.55[2)]
1-**2**-PVP-CAS	25 446.67±1 452.78[2)3)]	3 330.67±96.52[2)4)]

注：与原料药相比，[1)] P<0.05；[2)] P<0.01；与 **1**-**2**-CAS 相比，[3)] P<0.01；[4)] P<0.05。

2.5　PXRD 法表征固态特征

取“**2.2**”项下样品及“**2.4**”项下沉淀，使用 X 射线单晶衍射仪进行观测。检测条件：光源 Cu 靶 K_α 射线，电压 50 kV，管点流 1.0 mA，步长 0.02°，步时 10 s，扫描范围（2θ）5° ～ 45°。

结果显示，CAS 均呈弥散状衍射环，而 **1**、**2**、PM 和“**2.4**”项下的 2 种 CAS 样品均可见不同程度的晶体衍射峰（图 2）。



a—**1** 原料药；b—**2** 原料药；c—PM；d—**1**-**2**-CAS；e—**1**-**2**-PVP-CAS；f—**1**-**2**-CAS，溶解 6 h；g—**1**-**2**-PVP-CAS，溶解 6 h。

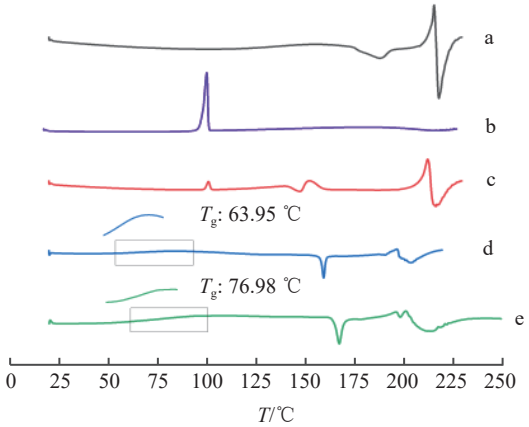
图 2　不同样品的 PXRD 图谱

Fig.2　PXRD Patterns of Different Samples

2.6　DSC 分析

精密称取各样品（3 ～ 5 mg），放入铝盘中并密封，采用氮气为保护气，以 10 ℃ /min 的速率从 30 ℃ 升至 250 ℃。所得数据用 Netzsch Proteus 热分析软件（Version 4.2）处理。

结果（图 3）显示，PM 的 DSC 曲线上可见 213 和 101 ℃处各有 1 个吸热熔融峰，分别对应 **1**、**2** 的吸热熔融峰；**1**-**2**-CAS 和 **1**-**2**-PVP-CAS 分别在 64.0 和 77.0 ℃处仅有 1 个峰（T_g），表明形成了均相共无定型体系，随后在 160 ℃附近出现了 1 个放热峰，提示在 160 ℃出现重结晶。



a—**1** 原料药；b—**2** 原料药；c—PM；d—**1**-**2**-CAS；e—**1**-**2**-PVP-CAS。

图 3　不同样品的 DSC 曲线

Fig.3　DSC Curves of Different Samples

2.7 PVP 对 **1** 和 **2** 分散时间和结块率的影响

取“**2.2**”项下药物量相当的 CAS 样品粉末，加至 37 ℃的水 25 mL 中，以 300 r/min 的速度搅拌，记录粉体从水面分散到水中的时间[13]。

取“**2.2**”项下药物量相当的 CAS 样品粉末，精密称定质量（m），加至 37 ℃的水 25 mL 中，以 100 r/min 搅拌 1 min，静置 10 min 后过筛（孔径 850 μm）；将残留物置恒重蒸发皿（质量为 m_1）中，于 105 ℃干燥至恒重（m_2），按下式计算结块率（Y）[14]。

$$Y=\frac{m_2-m_1}{m}\times 100\%$$

采用 SPSS 26.0 软件进行双样本 t 检验。结果（表 3）显示，添加 PVP 可显著降低 CAS 的分散时间和结块率（P<0.01）。

2.8 接触角测量和表面自由能计算

精密称取各共无定型粉末 120 mg，压片。用视频光学接触角测量仪在 25 ℃分别测定所得片剂与探针液体（水、二碘甲烷、甘油）的接触角，液体体积流量为 0.1 μL/min。采用 SCA20 软件测定接触角并计算片剂的表面自由能[15]。

由图 4A 可见，**1-2**-CAS 与水的接触角为 74.40°，而 **1-2**-PVP-CAS 与水的接触角为 67.53°，二者具有显著差异（P<0.01）。采用其他探针液体（甘油和二碘甲烷）时，2 种 CAS 样品的接触角显示出与水测试时类似的趋势。此外，根据接触角数据，计算得 **1-2**-CAS 的表面自由能为 23.13 mN/m（图 4B）。双样本 t 检验结果显示，**1-2**-PVP-CAS 的表面自由能（32.27 mN/m）显著升高（P<0.01）。

上述结果提示，加入少量 PVP 可显著降低 CAS 的接触角，增加系统的表面自由能。

2.9 PVP 对 **1** 和 **2** 结晶性能的影响

2.9.1 PVP 对成核时间的影响

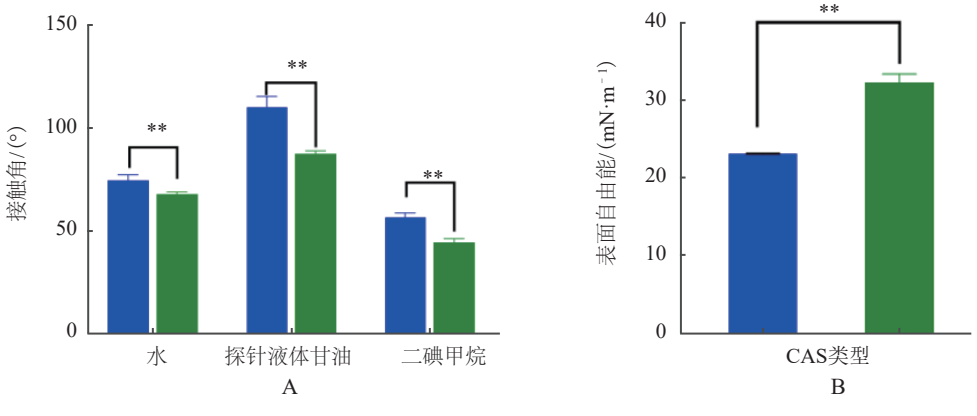
过饱和度（S）定义为药物在过饱和溶液中的初始理论浓度（c_0）与其在相应介质中的平衡溶解度（c_s）之比，即 $S=c_0/c_s$。本文中，c_s 为药物在 2% DMSO 水溶液中的平衡溶解度；c_0 为将一定浓度的药物 DMSO 溶液加入水中后的理论初始质量浓度。用溶剂转移法分别配制 S_1=20、S_2=5 的溶液。使用紫外 - 可见分光光度计测量溶液在非吸收波长（λ=500 nm）处光散射量随时间的变化，开展成核试验。每间隔 20 s 记录 1 次吸光度（D）值，总时长为 1 h。如图 5 所示，吸光度 - 时间曲线包含 2 个不同的线

表 3 各样品的分散时间和结块率（$\bar{x}\pm s$，n=3）

Tab.3 Dispersion Time and Agglomeration Rates for Different Samples ($\bar{x}\pm s$, n =3)

样品名称	分散时间 /s	结块率 /%
1-2-CAS	32.33±2.08	55.82±1.55
1-2-PVP-CAS	16.8±1.63[1)]	44.28±3.02[1)]

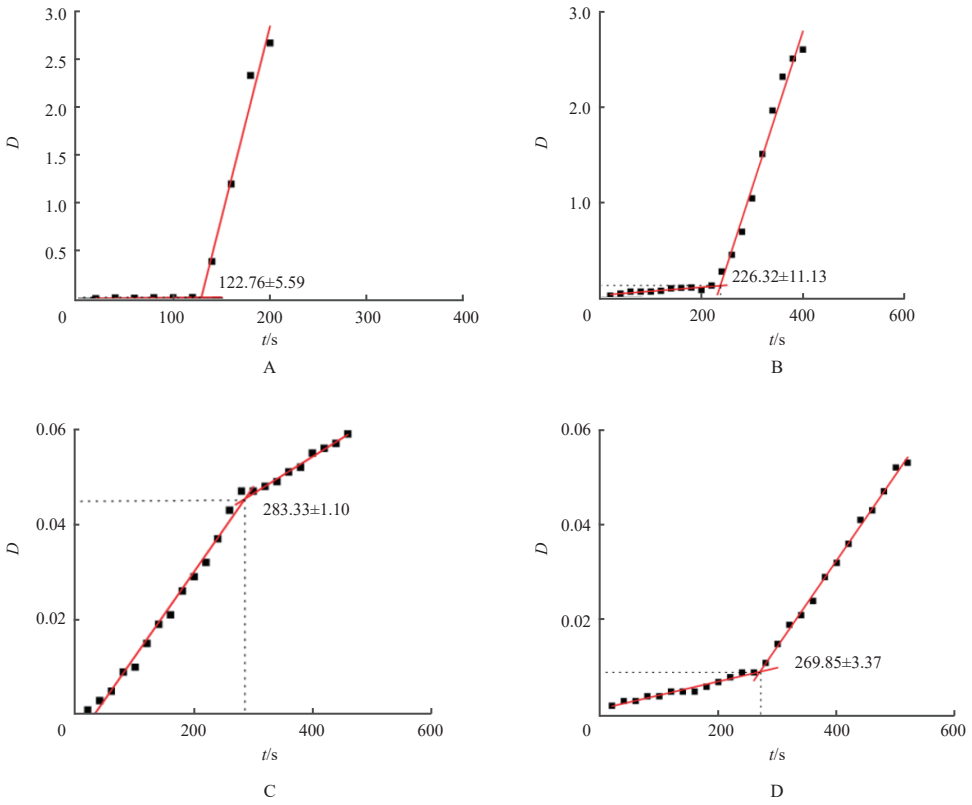
注：与 **1-2**-CAS 相比，[1)]P<0.01。



■—**1-2**-CAS；■—**1-2**-PVP-CAS。

图 4 CAS 样品与不同液体的接触角及 CAS 样品表面自由能（** 表示 P<0.01；n=3）

Fig.4 Contact Angles of CAS Samples with Different Liquids and Surface Free Energy of CAS Samples (**Represents P<0.01; n=3)



A—**1** 的过饱和溶液 ；B—PVP 存在时 **1** 的过饱和溶液 ；C—**2** 的过饱和溶液 ；D—PVP 存在时 **2** 的过饱和溶液。

图 5　PVP 对 1 和 2 成核时间的影响（*n*=3）

Fig.5　Effect of PVP on Crystallization Induction Periods of **1** and **2**（*n*=3）

性区域，这 2 个区域拟合所得回归线的交点即成核时间（t_{ind}）[16]。使用 OriginPro（v 9.1 版）软件进行分段回归分析，以确定诱导时间。双样本 *t* 检验结果显示，少量 PVP 可显著抑制 **1** 在水中的成核（*P*<0.01），但对 **2** 的成核无显著影响。

2.9.2　PVP 对晶体生长速率的影响

将装有适量水的锥形瓶置（37±0.1）℃、转速为 100 r/min 的振荡水浴中预热。照“**2.9.1**”项下的过饱和度值，将 **1** 和 **2** 的 DMSO 溶液分别加入锥形瓶内，混合 30 s。分别向各锥形瓶中投入 5％过筛（孔径 250 μm）的原料药作为晶种。在 0、10、20、30、45、60、90、120 min 时分别从锥形瓶中取样 1 mL（立即补同温、等量的空白介质），用 0.22 μm 的微孔滤膜过滤，以去除其中的结晶物。过滤后的样品适当稀释，立即采用紫外 - 可见分光光度计在最大吸收波长（λ_{max}）处测定。最终，以初始 30 min 内吸光度 - 时间曲线的斜率作为晶体生长速率 [16]。

在晶体生长试验中，负斜率表示浓度下降，说明分子在试验期间经历快速晶体生长；相反，正斜率则表示晶体生长缓慢 [17]。结果（图 6）表明，**1** 在 *S*=20 时表现出晶体快速生长的趋势，而加入 PVP 后吸光度缓慢下降，表明 PVP 显著抑制了 **1** 晶体的生长（*P*<0.01）；在不含和含 PVP 情况下，平均斜率分别为 －0.215 1±0.009 1 和 －0.109 1±0.006 8。对于 **2**（*S*=5），2 种样品的平均斜率分别为 0.047 2±0.007 6 和 0.049 6±0.010 5，二者没有显著差异，表明 **2** 晶体生长速率缓慢，且不受 PVP 的影响。

2.10　稳定性

考察 **1**-**2**-CAS、**1**-**2**-PVP-CAS 在加速试验（40 ℃，相对湿度 75％）过程中的稳定性。照“**2.5**”项下方

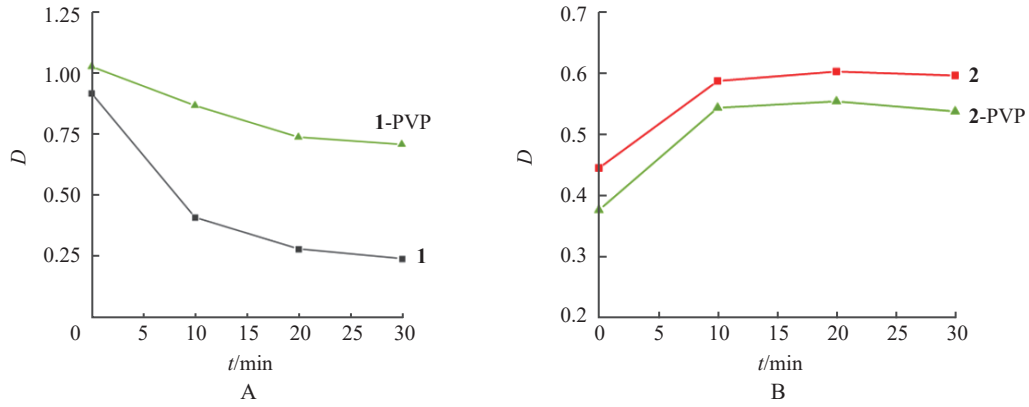


图 6　1 和 2 的晶体生长速率（*n*=3）

Fig.6　Crystal Growth Rates of **1** and **2** (*n*=3)

法表征 0 和 14 d 时样品的固态特征。结果（图 7）显示，**1-2**-CAS 放置 14 d 后，PXRD 图谱中出现了较强的晶体衍射峰；而 **1-2**-PVP-CAS 图谱中未见明显的晶体衍射峰，表明未出现明显的结晶现象，提示少量 PVP 的加入改善了 CAS 的物理稳定性。

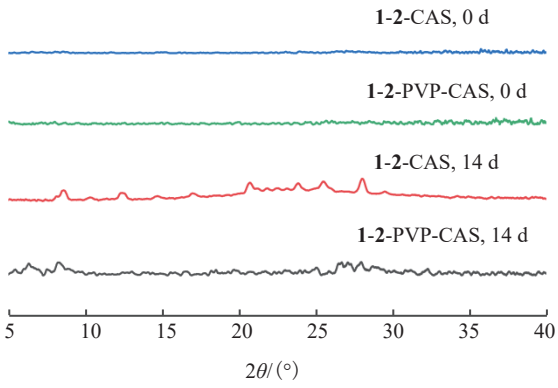


图 7　加速试验条件下放置 14 d 的 2 种 CAS 样品 XRPD 图谱

Fig.7　XRPD Patterns of Two CAS Samples Stored under Accelerated Testing Conditions for 14 d

2.11　含水量测定

分别取“**2.10**”项下 2 种共无定型样品（加速条件放置 14 d）适量，使用快速水分测定仪测定含水量。结果显示 **1-2**-CAS 和 **1-2**-PVP-CAS 的含水量分别为 4.80%和 5.37%（*n*=3），双样本 *t* 检验结果显示添加少量 PVP 对共无定型系统的含水量无明显影响（*P*>0.05）。

3　讨论

固体药物的溶出速率与药物本身的溶解度及 AUC 呈正相关[17]。粉末粒子在溶解过程中可能因团聚导致分散性降低而使 AUC 下降[18]。对 **1** 而言，5 min 时 **1-2**-CAS 的溶解量与 PM 相当甚至更差，而 **1-2**-PVP-CAS 则表现出更优的溶解性能。分散性试验结果显示，添加 PVP 后 CAS 结块率从 55.82%显著降至 44.28%，分散时间缩短 48%。这一结果从物理性质角度解释了 **1-2**-PVP-CAS 溶解性能优于 **1-2**-CAS 的机制，即 PVP 通过抑制粉末团聚、改善分散性，有效增加了药物粉末的表面积。

除改善分散性外，抑制结晶是 PVP 的另一重要作用机制。通常无定型药物的溶解度高于晶体，但溶出过程中易发生结晶，导致失去优势，且过饱和度程度越大，越易结晶[19-20]。聚合物可作为结晶抑制剂，通过分子间相互作用维持药物的过饱和状态[21]。结晶性能试验表明，PVP 显著延缓了 **1** 的成核时间并降低了其晶体生长速率。因此，含 PVP 的 CAS 溶出性能改善可能归因于双重机制：一方面 PVP 直接抑制 **1** 的结晶；另一方面通过改善分散性、降低局部过饱和度，间接延缓 **1** 结晶。此外，PVP 使 **1** 的溶解量趋势呈现“降落伞效应”，可能与其抑制重结晶、维持后期过饱和状态有关[22]。值得注意的是，结晶需要分子间有足够的碰撞机会，若药物

浓度较低，分子间碰撞的机会就会减少。这可能是**1-2**-CAS 后期也能维持略高于晶体溶解度的原因。

对 **2** 而言，2 种 CAS 在 5 min 时均未检测到 **2**，而 PM 可检测到；10 min 时仍低于 PM，后续才逐渐升高。这可能是由于无定型的加速溶出效应，与团聚导致的溶出速率减缓作用相互抵消。同时，**1** 的溶解度和溶出速率显著高于 **2**，且 CAS 中 **1** 的占比更高，因此 **1** 的快速溶出增加了 **2** 在溶出介质中的暴露量。这与将高溶解度物质作为无定型体系共形成剂的常规实践相一致。10 min 时，**1-2**-PVP-CAS 中 **2** 的溶解量略高于 **1-2**-CAS，提示 PVP 的分散作用同样增加了 **2** 的溶解；然而在 15 ～ 45 min，**1-2**-PVP-CAS 质量浓度 - 时间曲线的上升速率略低于 **1-2**-CAS，原因可能是 PVP 增加了介质黏度，从而减缓了 **2** 从分散粉末中扩散出来的速度。与 **1** 不同，**1-2**-CAS 中的 **2** 在达到晶体溶解度后溶解量不再升高，提示 **2** 已结晶。事实上，**2** 在过饱和度为 20 时因快速成核而无法测定成核时间，且单独喷雾干燥无法形成无定型物，均证实 **2** 较 **1** 更易结晶。与 **1-2**-CAS 中的 **1** 在后期能维持略高于晶体溶解度的原因一样，**1-2**-PVP-CAS 中的 **2** 在后期也能维持略高于晶体溶解度，也可能是由于介质中 **2** 的浓度较低。

润湿性研究进一步解释了分散性改善的原因。通常，接触角越大，样品的润湿性越不理想；表面能越高，润湿能力就越强 [23]。而润湿性的提高能促进水对药物的渗透，有利于药物粉末在溶解过程中的分散 [24]。本研究中 **1-2**-CAS 与水的接触角达 74.40°，提示其易团聚；而 **1-2**-PVP-CAS 接触角降至 67.53°，表面自由能从 23.13 mN/m 增至 32.27 mN/m，表明其润湿性较强。故含 PVP 的 CAS 系统分散更快、结块率更低。

物理稳定性是评价 CAS 配方质量的关键指标。尽管 PVP 具有一定吸湿性 [11]，但“**2.11**”项下结果显示添加 PVP 对 CAS 的含水量无显著影响。此外，加入 PVP 的 CAS 体系 T_g 值从 63.95 ℃升至 76.98 ℃（图 3），160 ℃附近的放热峰出现时间延迟。文献 [25] 报道，无定型体系的 T_g 值越高，物理稳定性越好。因此，本研究结果提示加入少量 PVP 的 CAS 稳定性优于 **1-2**-CAS。

综上所述，少量 PVP 通过增强分散性、抑制结晶及提高 T_g 等多重作用，显著改善了难溶性药物组合 **1-2**-CAS 的溶解性能和物理稳定性。本研究为难溶性药物组合 CAS 的构建提供了理论和方法学参考。

参考文献：

[1] HAN J, TANG M, YANG Y, *et al*. Amorphous solid dispersions: stability mechanism, design strategy and key production technique of hot melt extrusion [J]. *Int J Pharm*, 2023, **646**: 123490.

[2] SABERI A, KOUHJANI M, YARI D, *et al*. Development, recent advances, and updates in binary, ternary co-amorphous systems, and ternary solid dispersions [J]. *J Drug Deliv Sci Technol*, 2023, **86**: 104746.

[3] WANG H, ZHAO P, MA R, *et al*. Drug-drug co-amorphous systems: an emerging formulation strategy for poorly water-soluble drugs [J]. *Drug Discov Today*, 2024, **29**(2): 103883.

[4] 苏　桐，童　雨，蒋且英，等. 十二烷基硫酸钠改善黄芩苷-欧前胡素共无定型系统的溶出作用研究[J]. 中国医药工业杂志，2025, **56**(6): 775-782.

[5] FAEL H, DEMIREL A L. Indomethacin co-amorphous drug-drug systems with improved solubility, supersaturation, dissolution rate and physical stability [J]. *Int J Pharm*, 2021, **600**: 120448.

[6] CHEN S, CHEN G, SHU S, *et al*. Metabolomics analysis of baicalin on ovalbumin-sensitized allergic rhinitis rats [J]. *R Soc Open Sci*, 2019, **6**(2): 181081.

[7] ZHU M L, LIANG X L, ZHAO L J, *et al*. Elucidation of the transport mechanism of baicalin and the influence of a *Radix Angelicae Dahuricae* extract on the absorption of baicalin in a Caco-2 cell monolayer model [J]. *J Ethnopharmacol*, 2013, **150**(2): 553-559.

[8] ZIENIUK B, UĞUR Ş. The therapeutic potential of baicalin and baicalein in breast cancer: a systematic review of mechanisms and efficacy [J]. *Curr Issues Mol Biol*, 2025, **47**(3): 181.

[9] 童　雨, 曾慧玲, 蒋且英, 等. 组成及比例和制备工艺对欧前胡素-黄芩苷/葛根素共无定形系统形成和储存稳定性的影响[J]. 中草药, 2023, **54**(21): 6997-7006.

[10] ZHANG H, DU S, WANG Y, *et al*. Prevention of crystal

agglomeration: mechanisms, factors, and impact of additives [J]. *Crystals*, 2024, **14**(8): 676.

[11] MANOJ K, SEENIVASAN P, ARUL K, *et al*. Study of the effect of PVP K30 in the enhancement of solubility of telmisartan by polymer assisted crystal agglomeration using polymer enriched bridging liquid technique [J]. *Int J Res Pharm Sci*, 2019, **10**: 2290-2299.

[12] 吕鑫科, 曾爱国. 木犀草素-聚乙二醇400/PVP K30固体分散体的制备及体内外评价[J]. 西北药学杂志, 2023, **38**(6): 100-104.

[13] 欧阳琪, 蒋且英, 童 雨, 等. 少量添加剂改善葛根素-欧前胡素共无定形系统的溶出作用及其机制[J]. 中草药, 2024, **55**(17): 5785-5794.

[14] 赵志浩, 刘 磊, 张名位, 等. 预酶解-挤压膨化对全谷物糙米粉品质特性的影响[J]. 食品科学, 2019, **40**(1): 108-116.

[15] 方双翠, 李 琼, 钟志坚, 等. HP-*β*-CD 对共喷雾干燥复合粒子结构、表面自由能与关键直压性能的影响[J]. 中国医药工业杂志, 2026, **57**(3): 324-331.

[16] RATHI S, CHAVAN R B, SHASTRI N R. Classification of the crystallization tendency of active pharmaceutical ingredients (APIs) and nutraceuticals based on their nucleation and crystal growth behaviour in solution state [J]. *Drug Deliv Transl Res*, 2020, **10**(1): 70-82.

[17] HUANG Z, STAUFENBIEL S, BODMEIER R. Kinetic solubility improvement and influence of polymers on controlled supersaturation of itraconazole-succinic acid nano-co-crystals [J]. *Int J Pharm*, 2022, **616**: 121536.

[18] HAN J, LI L, SU M, *et al*. Deaggregation and crystallization inhibition by small amount of polymer addition for a co-amorphous curcumin-magnolol system [J]. *Pharmaceutics*, 2021, **13**(10): 1725.

[19] WANG Y N, WANG Y, CHENG J, *et al*. Recent advances in the application of characterization techniques for studying physical stability of amorphous pharmaceutical solids [J]. *Crystals*, 2021, **11**(12): 1440.

[20] KONG Y, WANG W, WANG C, *et al*. Supersaturation and phase behavior during dissolution of amorphous solid dispersions [J]. *Int J Pharm*, 2023, **631**: 122524.

[21] EDUENG K, MAHLIN D, LARSSON P, *et al*. Mechanism-based selection of stabilization strategy for amorphous formulations: insights into crystallization pathways [J]. *J Control Release*, 2017, **256**: 193-202.

[22] HANADA M, JERMAIN S V, THOMPSON S A, *et al*. Ternary amorphous solid dispersions containing a high-viscosity polymer and mesoporous silica enhance dissolution performance [J]. *Mol Pharm*, 2021, **18**(1): 198-213.

[23] JAVAID M A, ZIA K M, ILYAS H N, *et al*. Influence of chitosan/1,4-butanediol blends on the thermal and surface behavior of polycaprolactone diol-based polyurethanes [J]. *Int J Biol Macromol*, 2019, **141**: 1022-1034.

[24] McCARTHY C A, AHERN R J, DEVINE K J, *et al*. Role of drug adsorption onto the silica surface in drug release from mesoporous silica systems [J]. *Mol Pharm*, 2018, **15**(1): 141-149.

[25] 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.