综述

影响药物玻璃化形成能力的因素及评判方法的研究概况

欧阳料淇[1]，赵国巍[1]，蒋且英[2]，曾慧玲[1]，廖正根[1]*

（1. 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；2. 江西中医药大学实验动物科技中心，江西南昌 330004）

摘要：目前，诸多药用活性成分由于溶解度低、生物利用度低而未能被开发成药物制剂。因此，提高药物的溶解度和生物利用度是制剂研究的重要挑战。将药物由晶态转变为非晶态，能大幅增加药物的溶解度，从而改善其溶出速度和生物利用度。了解并掌握药物的玻璃化形成能力（即由晶态转变成非晶态的能力）及其影响因素，是判断是否适宜制备非晶态药物的基础。因此，本研究从药物结构、热力学性质、动力学性质和外部环境等方面分析了药物玻璃化形成能力的影响因素，总结了评判药物玻璃化形成能力的方法，以期为非晶态制剂的开发与设计提供帮助。

关键词：玻璃化形成能力；药物结构；热力学性质；动力学性质；评判方法

中图分类号：O751 **文献标志码**：A **文章编号**：1001-8255(2022)02-0167-08

DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2022.02.001

Survey Research of Influence Factors and Evaluation Methods for Glass-forming Ability of Drugs

OUYANG Liaoqi[1], ZHAO Guowei[1], JIANG Qieying[2], ZENG Huiling[1], LIAO Zhenggen[1]*

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

ABSTRACT: At present, many active pharmaceutical ingredients have not been developed in formulations due to their low aqueous solubilities, which cause low bioavailabilities of drugs. Therefore, improving the solubility and bioavailability of drugs is an important challenge in preparation research. The transformation of drugs from crystalline state to amorphous state can greatly increase the solubility, resulting in higher dissolution rate and bioavailability. Understanding and mastering the glass-forming ability (GFA) of drugs (namely the transformation ability of a crystalline compound to an amorphous state) and their influence factors are the basis for judging the suitability of preparation of amorphous drugs. Therefore, this review analyzes the influence factors of GFA from the aspects of drug structure, thermodynamic properties, kinetic properties and external environment. The methods to evaluate GFA of drugs are also summarized. It is hoped to provide a reference for the development and design of amorphous preparations.

Key Words: glass-forming ability; drug structure; thermodynamic property; kinetic property; evaluation method

现代药剂应用主要以固体制剂为主（约占70%），生物药剂学分类系统（BCS）Ⅰ类药物在肠道内的渗透性较好、溶解度高，能以稳定的药物晶体形式存在，适宜制备片剂、胶囊剂、颗粒剂等固体制剂。但目前水溶性差的候选药物越来越多，这是药物制剂开发面临的主要挑战[1]。水溶性差可能导致生物利用度降低，将药物由结晶态转化为非晶态是改善药物水溶性的有效方法。

近年来，非晶态药物的研究主要包括单一无

收稿日期：2021-05-14

基金项目：国家自然科学基金资助项目(81660757)

作者简介：欧阳料淇(1995—)，女，硕士，从事药物制剂及新剂型研究。

通信作者：廖正根(1967—)，男，教授，理学博士，博士生导师，从事中药制剂及新剂型研究。

E-mail：lyzlyg@163.com

定形药物给药体系、药物 - 聚合物无定形固体分散体以及药物 - 药物 / 辅料共无定形给药系统 [2]。与晶态药物相比，非晶态药物进入溶液中的能垒大幅降低，可增加其表观溶解度 [3—4]；且化学活性和生物利用度也均有大幅提高，有可能克服与溶出度和（或）溶解度限制吸收有关的问题，可减少时间、成本和材料需求。目前，已有多种非晶态药物被成功开发并上市销售，如 Afeditab®（硝苯地平）、Crestor®（瑞舒伐他汀）、Noxafil®（泊沙康唑）等 [5]，具有广阔的市场前景。

尽管非晶态药物有众多优势，学术界和制药行业中这一领域的研究也较热门，但目前市场上也只有少数非晶态药物制剂，原因是并非所有的晶态药物都适宜被开发成以非晶态药物为活性成分的制剂。非晶态药物制剂在开发的过程中，需要研究晶态药物到非晶态药物的转变、非晶态药物的稳定性、工业生产放大等一系列问题，这些因素均影响着非晶态药物制剂的市场化。其中，晶态药物到非晶态药物的转变，即晶态转变成非晶态的能力［又称为玻璃化形成能力（glass-forming ability，GFA）］，是非晶态药物应用的第一步；而了解并掌握非晶态药物的形成能力及其影响因素，是判断某种晶态药物转化为非晶态药物适宜性的基础。

GFA 通常以临界冷却速率为特征，用来评价药物转变为非晶态的难易程度 [6]。本研究从药物结构、热力学性质、动力学性质等方面出发，分析药物 GFA 的影响因素及机制，并对评判 GFA 的方法进行总结概括，为非晶态药物制剂的设计研究与开发提供帮助。

1　GFA 的影响因素

虽然 GFA 是一个活跃的研究领域，但由于影响结晶的参数很多，而且不可能用单一参数简单地解释整个结晶过程，所以进展缓慢。以下将从药物结构、热力学性质、动力学性质以及外界环境等关键因素入手，探讨这些因素对 GFA 的影响。

1.1　药物结构

1.1.1　空间结构

药物的空间结构决定了药物的理化性质，也影响药物非晶化的难易程度，见图 1。有研究表明，相对分子质量（*Mr*）是确定 GFA 的重要参数：*Mr* 大于 300 的药物一般具有良好的 GFA，小于 200 的则 GFA 差，而在 200 ～ 300 时又不能用其预测该药物的 GFA[7]。

分子的柔性（由可旋转键的数量反映）是预测药物 GFA 的另一个重要性质。除了 *Mr*，可旋转的键、支链碳架、电负性原子的存在和苯环的数量也被认为是影响 GFA 的因素 [6,8—9]。BAIRD 等通过主成分分析（principal component analysis，PCA）表明，GFA 较差的药物分子一般 *Mr* 较小、结构简单、旋转键数目较少，而 GFA 较好的分子则往往结构复杂 [6]。要发生结晶，分子必须处于受晶格结构约束的特定方向上；柔性分子（含有更多的可旋转键）可作为能量相似的构象存在于熔体中，所以其在结晶过程中必须在众多由可旋转键组成的不同构象中，选择“正确”的构象，这是刚性分子没有的复杂过程。因此，增加旋转键数目可降低分子处于正确方向上、将要发生成核或被纳入有序晶体基质（生长）事件的概率，导致 GFA 增强。

MAHLIN 等通过潜在结构的偏最小二乘判别分析（partial least squares discrimination analysis，PLS-DA）模型发现，支链越多、对称性越差的分子更容易形成非晶态；将这些化合物的 3D 晶体结构与支链较少、对称性高的分子进行比较时观察到，前者具有更复杂的相互作用模式，有大量形成分子间键的可能性 [8]。而苯环的数量增加将导致 GFA 减弱，这可能是由于苯环分子通常是平面的，易堆积在一起，不同层面中苯环之间的强范德华相互作用力将进一步加强晶体的形成。

1.1.2　分子间相互作用

药物的化学结构将直接决定分子间相互作用的性质，因此分子间的相互作用是反映药物 GFA 的重要参数，见图 1。WANG 等通过研究三嗪类衍生物的晶体结构，探讨氢键在这类化合物玻璃化过程中的作用，结果证明氢键通过形成堆积不良的聚集体而阻碍结晶，以此提高稳定性，因而提出氢键比范德华引力更有利于玻璃态形成的结论 [10]。

LAVENTURE 等证明，含有 2,3,4,5,6- 五氟二苯乙烯结构的化合物中的氢键会阻碍结晶，而在它们的非氟类衍生物中，占主导地位的非共价供体 - 受体芳香族相互作用（π-π 堆积）则会促进结晶，这是因为 π-π 堆积施加了更高的构象限制，从而降低了分子自由度和与其他分子发生二次相互作用的可能性 [11]。KOPERWAS 等研究了碳酸丙烯酯及其极性结构类似物 3- 甲基环戊酮的分子间作用力，结果表明范德华体系中的偶极 - 偶极作用力的增强有利于药物形成非晶态 [12]。

1.2 热力学性质

关于药物非晶态形成的热力学指导和解释，多数情况下是基于液相和固相 Gibbs 自由能开展的。

由 Gibbs 自由能和温度的关系（图 2，图中小球所在的不同高度代表不同的能态；Δ G 为晶态与过冷液态的 Gibbs 自由能之差；Δ G_c 为非晶态与过冷液态的 Gibbs 自由能之差；Δ G_g 为晶态与非晶态的 Gibbs 自由能之差）可见，当体系进入过冷液态后，晶体的 Gibbs 自由能（G_c）将比液体的 Gibbs 自由能（G_l）更低。根据能量最低原理，体系倾向于以晶体形式存在。液态和晶态的 Gibbs 自由能之差（Δ G_{l-c}，即晶化的热力学驱动力）可表示为：

$$\Delta G_{l-c}(T)=G_l-G_c=\Delta H_m-T_m\cdot\Delta S_m-\int_T^{T_m}\Delta C_p^{l-c}(T)\,dT+\int_T^{T_m}\frac{\Delta C_p^{l-c}(T)}{T}dT$$

式中，Δ H_m 为晶体的熔化焓；Δ S_m 为晶体的熔化熵；T_m 为晶体的熔点；ΔC_p^{l-c} 为液态和晶态比热差；T 为温度。Δ G_{l-c} 低意味着形成晶体的热力学驱动力小，这有利于非晶态的形成 [13]。

熔化焓和熔化熵都是影响成核率的热力学参数，较高的熔化焓或熔化熵意味着更大的热力学驱动力，较低的熔化焓或熔化熵意味着需要较少的能量来破坏晶格 [14]，因此，在熔化焓较高的系统中，结晶速度更快。KALRA 等研究了结构相似的有机化合物在过冷液体状态下结晶的热力学和动力学特征 [15]，根据成核理论和晶体生长理论，寻找热力学参数与非晶态形成之间的关系。该研究为了验证上述观点对 60 种化合物进行分析，首先依据检测得到的熔化熵（Δ S_{fus}），将其分为 3 组：Δ S_{fus}< 30×10^{-2} J·cm^{-3}·K^{-1}，30×10^{-2} J·cm^{-3}·K^{-1}< Δ S_{fus}< 45×10^{-2} J·cm^{-3}·K^{-1} 和 Δ S_{fus}> 45×10^{-2} J·cm^{-3}·K^{-1}，再经验证表明，熔化焓和熔点越大的化合物 GFA 越差；相反，熔化熵较低的化合物则 GFA 越强，且化合物的 Δ S_{fus} 往往接近 30×10^{-2} J·cm^{-3}·K^{-1}。

需要指出的是，热力学因素仅表明形成晶核的先决条件。由于晶体的组成通常不同于液体，晶体的成核与长大都需要原子的扩散，而原子的扩散速度与液体的动力学（黏度或弛豫时间）有关，因此晶体的形成是热力学因素和动力学因素共同作用的结果。

1.3 动力学性质

1.3.1 黏度

黏度是流体的内部性质。在分子水平上，液体的黏度一般可认为是相邻分子之间的摩擦；并且，它还与分子的性质（结构、分子间相互作用）以及外力（温度、压力）有关。化合物在其熔点时的黏度被认为是决定液体 GFA 的重要因素，因此只有在熔点处具有一定黏度和（或）冷却时黏度迅速上升的液体才能以容易达到的冷却速度形成非晶态。ANGELL 通过测量一些过冷液体的黏度得出以下结论：一种化合物通常需要在熔点温度时具有不低于

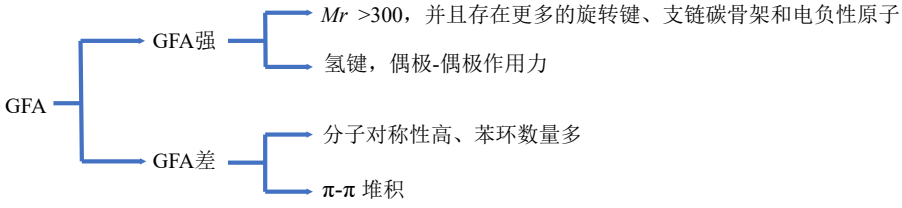
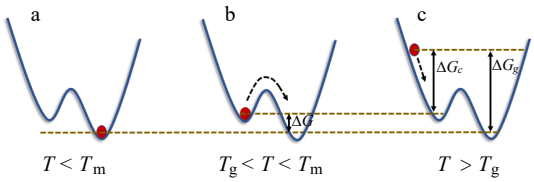


图 1 以药物结构为基础的 GFA 特性

Fig.1 Features of GFA Based on Drug Structure



a：晶态物质能量图，温度（T）< 熔点（T_m），能量最低，最稳定；b：过冷液态能量图，玻璃化转变温度（T_g）<T<T_m，所具有的能量较高；c：非晶态能量图，T<T_g，为亚稳态，容易转化为晶态

图 2　晶态、过冷液态、非晶态热力学能量关系示意图 [16]

Fig.2　Schematic Diagrams of Thermodynamic Energy Relationship among Crystalline, Supercooled Liquid and Amorphous State[16]

1 Pa·s 的黏度才能有良好的 GFA[17]。BAIRD 等采用标准流变仪测量了多种化合物在过冷熔体区的稳态剪切黏度，探讨了有机化合物在过冷熔融状态下的黏度与结晶倾向之间的潜在联系[18]。结果显示，具有高结晶倾向的化合物的熔体黏度低于具有低结晶倾向的化合物，提示黏度是了解有机物结晶倾向的关键参数之一。

1.3.2　分子迁移率

有研究表明，分子迁移率较高时会引发药物表面重结晶的非均相成核，并加速原料药内部的晶体生长，促进药物的结晶[19—20]。分子迁移率可能通过以下 3 种方式影响结晶（图 3）：使药物分子发生远程扩散，即结构松弛，导致体系的熵和焓降低，从而减缓迁移率、降低稳定性；可能使整个系统在结构上均匀地向更稳定的晶型移动，并可能成核；药物分子具有基态分布和弛豫时间的差异，具有较高迁移率的基态可能导致非晶态的局部形核[21—22]。MASUDA 等用 ^{13}C NMR 测定了非晶态吲哚美辛和水杨素的分子迁移率，结果表明在比 T_g 低 40 K 的温度下，吲哚美辛和水杨素的结晶行为有显著差异[23]。非晶态吲哚美辛的分子移动缓慢，其结晶过程就比非晶态水杨素分子缓慢得多；非晶态水杨素分子具有更大的流动性，导致其结晶更快速。因此可认为，非晶态的结晶涉及成核和生长，这与分子的迁移率有关，较高的分子迁移率可能会引起分子的移位和重排，从而导致成核和结晶。

1.4　外界环境

除了药物结构、热力学性质和动力学性质以外，外界环境如温湿度及添加剂等也将在药物形成过饱和溶液、晶体成核及生长等阶段影响晶体的成核速度、晶体生长时间、晶型、粒径和粒度分布等。

温度和湿度作为外界环境因素可通过影响药物的热力学性质、动力学性质以及药物的结构，进而对药物的结晶行为产生影响。在结晶过程中，成核速率和晶体的生长速率都会受到温度与湿度的影响，温度过低时晶体的生长速率会受到抑制，温度过高则会加快晶核的形成；而湿度过高时，引入的水分会起到增塑剂的作用，可能诱导结晶[25]。SHETTY 等研究了不同湿度条件对喷雾干燥获得的

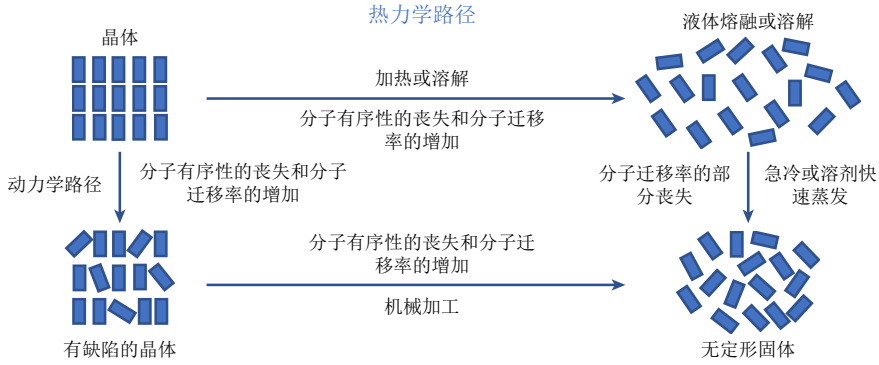


图 3　晶态化合物非晶化的动力学和热力学途径机制图 [24]

Fig.3　A Mechanism Diagram of Kinetic and Thermodynamic Pathways for Amorphization of Crystalline Compounds[24]

可吸入无定形粉末制剂（以盐酸环丙沙星为模型药物）的结晶和气雾剂性能的影响[26]。粉末X射线衍射（PXRD）分析显示，喷雾干燥的环丙沙星在相对湿度20%的条件下存放3周仍为非晶态；但若在相对湿度55%和75%的条件下贮存，1 h后就开始结晶。XIE等评估了塞来昔布非晶态固体分散体在不同温度和相对湿度条件下的结晶情况[27]。在40、60和80 ℃条件下进行的长期稳定性研究中观察到，随着温度的升高，晶体生长速率加快；当温度和湿度都升高时，出现结晶的时间更早。

此外，添加的某些聚合物（如表面活性剂、抗塑剂和沉淀抑制剂等）能通过吸附在晶体生长面上而使结晶“毒化”，进而影响药物的结晶[28—29]。表面活性剂可通过降低熔体的黏度（从而降低结晶的动力学障碍）、降低晶体熔体界面的界面能或通过引入晶核来诱导成核。抗塑剂是一种特殊的分子，能够降低T_g，同时增加玻璃态药物的弹性模量或刚度[30]。T_g高的抗塑剂，如聚乙烯基己内酰胺-聚乙酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物（soluplus）、聚乙烯吡咯烷酮（PVP）等可升高药物的T_g、降低其分子迁移率，从而抑制药物的结晶[31]。沉淀抑制剂可吸附到临界团簇的界面层上降低晶体生长速度，还可通过影响与晶体生长速率成正比的扩散系数而影响晶体生长[32]；另外还可通过改变晶体介质界面的溶剂化程度来改变晶格中的分子整合[33]。CHEN等采用喷雾干燥法制备塞来昔布与醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯（HPMCAS）的固体分散体，然后将其加入含有不同表面活性剂［十二烷基硫酸钠（SDS）、牛磺胆酸钠（sodium taurocholate，STC）、聚山梨酯80、泊洛沙姆188和聚乙二醇辛基苯基醚（Triton X100）］的酸化介质中制备水悬浮液，以此评价塞来昔布在表面活性剂存在和不存在时的成核诱导时间[34]。结果表明，STC和Triton X 100等表面活性剂有抑制结晶的作用，这主要是由于表面活性剂对过饱和溶液中溶质的成核动力学有影响。XIE等评估了不同聚合物［PVP、羟丙甲纤维素（HPMC）和HPMCAS］对非晶态塞来昔布结晶倾向的影响，以及对非晶态固体分散体溶解速度的影响[35]。结果表明，在HPMC和HPMCAS的试验中，6 h内未观察到成核或晶体生长，说明其能有效地抑制结晶；在溶解过程中，观察到添加纤维素类聚合物可降低塞来昔布的溶解速度，因此证明聚合物与药物分子的相互作用力可有效地阻碍晶体生长。

2 GFA的评判方法

近年来报道了多种方法，主要包括熔融冷却法、溶剂挥发法及溶剂转换法，用来研究不同药物GFA的能力。

2.1 熔融冷却法

熔融冷却法是指将药物熔融后快速冷却，根据药物分子在过冷熔体中的结晶行为进行分类[6]：当样品在熔体冷却过程中以20 ℃/min的速度降温时能观察到结晶，则属于Ⅰ类；随后，将样品熔体以10 ℃/min的速度重新加热，期间能观察到结晶的被称为Ⅱ类；在冷却过程和随后的重新加热期间都没有观察到结晶的则被归类为Ⅲ类。这一分类系统在BLAABJERG等的一项研究中得到了显著改进，该研究中考虑了原料药转化为非晶态时的临界冷却速率（与预定义的冷却和加热速率无关），通过确定临界冷却速率来对化合物的GFA进行分类[36]。在这种情况下，Ⅰ类原料药只能在大于750 ℃/min的降温速率条件下实现非晶化转变；Ⅱ类原料药则要求降温速率大于10 ℃/min；而Ⅲ类原料药的降温速率甚至只要低于2 ℃/min就能实现非晶化转变。

值得注意的是，将活性药物成分分类为特定的GFA类别还可能受到用于确定GFA的方法的影响。例如，根据原料药在冷却循环中熔体凝固的方法判定时桂利嗪被归类为Ⅱ类原料药[6]，而根据临界冷却速率法判定时则将被归类为Ⅲ类原料药[36]。

2.2 溶剂挥发法

溶剂挥发法是将有机溶剂或溶剂混合物从原料药溶液中挥发除去，通过确定溶剂挥发的速率来进行分类。一般情况下，在溶剂挥发阶段会产生过饱和状态，在过饱和溶液中药物会发生晶体成核，然后生长。VAN EERDENBRUGH等利用旋涂法研究了多种化合物溶液在溶剂快速蒸发过程中的结晶行为，并将化合物的结晶行为进行如下分类[37]，即

Ⅰ类快速结晶（样品溶液在旋涂过程中溶剂迅速蒸发，可立即观察到大量结晶）、Ⅱ类中间结晶和Ⅲ类缓慢结晶。Ⅱ类和Ⅲ类化合物在旋涂后均可立即产生非晶态薄膜，但Ⅱ类化合物在室温下相对较短（1 周）的贮存期内具有更高的结晶倾向，Ⅲ类化合物则仍主要为非晶态。

2.3 溶剂转换法

溶剂转换法是利用溶剂转移的方式，即通过将药物溶解在溶解度较高的有机溶剂中，然后将其转移到溶解度较低的溶液中形成过饱和溶液而产生沉淀，从而评估化合物的结晶行为。VAN EERDENBRUGH 等将原料药溶解在二甲基亚砜中，随后将其转移到缓冲液中形成过饱和溶液，根据产生沉淀的情况对不同化合物的结晶行为进行分类[38]：在短期（150 s）内出现结晶的化合物被归类为Ⅰ类化合物或快速结晶；在 1 h 后观察到结晶的化合物被归类为Ⅱ类化合物或中间结晶；需要较长结晶时间的化合物则被归类为Ⅲ类化合物或缓慢结晶。RATHI 等通过溶剂转移法制备过饱和溶液，采用紫外 - 可见光谱监测不同药物的过饱和度曲线，根据药物的成核诱导时间（t_{ind}）和晶体生长速度将其分为 4 类[39]：快速成核 - 快速晶体生长（Ⅰ类）、快速成核 - 慢速晶体生长（Ⅱ类）、慢速成核 - 快速晶体生长（Ⅲ类）和慢速成核 - 慢速晶体生长（Ⅳ类）。

2.4 不同评判方法的限制

目前，GFA 分类系统还处于实验室基础研究阶段，这些分类方法相对简便、快速，但并未形成统一的、公认的分类标准，且每种方法均有一定的局限性。熔融冷却法基于原料药的热诱导结晶行为，不适用于熔融时会发生降解的不耐热化合物。在熔体淬火和随后的再加热过程中观察到的结晶行为取决于试验条件（冷却、加热速度）以及晶体成核和生长过程的温度依赖性和速率，这 2 个过程本质上都是复杂的，因此采用简单冷却和加热的方式研究结晶趋势并不足以支撑对关键现象的基本认识。溶剂法分类系统包括溶剂挥发法与溶剂转移法，能反映药物在溶液环境中的结晶行为，适用于大多数化合物，其限制是溶剂或溶剂混合物的选择。例如，当使用二氯甲烷（DCM）进行样品制备时，桂利嗪被归类为Ⅱ类；而当使用 DCM ∶乙醇（1 ∶ 1）混合溶剂进行样品制备时，桂利嗪被归类为Ⅲ类。此外，氯雷他定在 DCM 中被归类为Ⅲ类，但如果选择乙醇或 DCM ∶乙醇（1 ∶ 1）混合溶剂，则被归类为Ⅱ类[35]。但是，无论采用何种评判方法，同一化合物的结晶行为总体上是相似的，而不同化合物之间的结晶行为差异很大。

3 晶态和非晶态药物的分析方法

本课题组已对药物晶态和非晶态的测定方法做了系统综述[40]，因此以下简要介绍 PXRD、差示扫描量热（DSC）、偏振光显微镜（PLM）3 种简便的分析方法。

PXRD 主要用于晶态和非晶态化合物的定性及定量分析，若药物是非晶态，其衍射峰消失、只存在衍射环，若衍射图谱上出现明显的特征衍射峰，则说明药物是晶态的。晶态药物在 DSC 分析的程序升温过程中，会出现明显的吸热熔融峰，非晶态药物则在较低的温度下会发生玻璃化转变，在 DSC 图谱中表现为微小的吸热峰。PLM 借助偏振光及所测物质产生的折射现象来鉴别物质的形态，即晶体物质会出现双折射现象，而非晶体则没有。刘欢等使用 PXRD、DSC 及 PLM 分析喷雾干燥法制备的葛根素水飞蓟宾共无定形物[41]。结果显示，葛根素原料药、水飞蓟宾原料药和二者的物理混合物均为晶态，而喷雾干燥法制备的葛根素水飞蓟宾共无定形物、无定形葛根素、无定形水飞蓟宾则均为非晶态。

近年来随着科学技术的发展，各种表征方法不断得以改进。除了上述检测方法外，也有采用固体核磁共振技术、透射电镜法等手段的研究，并且几种技术还可联合使用，提高分析的准确性。

4 结论与展望

随着临床治疗需求的增加，大量具有较好药理活性的新化合物被合成出来，并且被纳入药物研发的候选药物序列中。但遗憾的是，大多数候选药物的水溶性较差。因此，提高难溶性药物的水溶性和

生物利用度已成为当前药学研究的重点和难点。而非晶态制剂可提高难溶性药物尤其是BCS Ⅱ类药物的水溶性和生物利用度，是一种应用前景广阔的制剂技术。

尽管非晶态制剂的研究已取得了诸多实质性成果，但市场上的无定形制剂产品却很少。主要原因是对非晶态体系中分子间相互作用和形成机制的研究不够详细，并且缺少可精确预测药物GFA的评判方法。因此，如何从药物结构、热力学、动力学等方面准确地阐述影响药物GFA的作用机制以及寻找精准预测评判药物GFA的方法，仍然是现阶段的研究难点，需不断进行深入探索。

致谢：江西中医药大学校级研究生创新专项资金项目(JZYC21S37)给予资助。

参考文献：

[1] DI L, KERNS E H, CARTER G T. Drug-like property concepts in pharmaceutical design [J]. *Curr Pharm Des*, 2009, **15**(19): 2184-2194.

[2] 王星星, 孟 旭. 共无定形给药系统研究进展[J]. 中国药事, 2019, **33**(5): 544-554.

[3] MCFALL H, SARABU S, SHANKAR V, *et al*. Formulation of aripiprazole-loaded pH-modulated solid dispersions via hot-melt extrusion technology: *in vitro* and *in vivo* studies [J]. *Int J Pharm*, 2019, **554**: 302-311.

[4] SAILAJA U, THAYYIL M S, KUMAR N S K, *et al*. Molecular dynamics of amorphous pharmaceutical fenofibrate studied by broadband dielectric spectroscopy [J]. *J Pharm Anal*, 2016, **6**(3): 165-170.

[5] 欧丽泉, 赵国巍, 张守德, 等. 过程性因素对固体分散体稳定性的影响[J]. 中国现代应用药学, 2020, **37**(9): 1139-1144.

[6] BAIRD J A, VAN EERDENBRUGH B, TAYLOR L S. A classification system to assess the crystallization tendency of organic molecules from undercooled melts[J]. *J Pharm Sci*, 2010, **99**(9): 3787-3806.

[7] MAHLIN D, BERGSTRÖM C A. Early drug development predictions of glass-forming ability and physical stability of drugs [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2013, **49**(2): 323-332.

[8] MAHLIN D, PONNAMBALAM S, HÖCKERFELT M H, *et al*. Toward *in silico* prediction of glass-forming ability from molecular structure alone: a screening tool in early drug development [J]. *Mol Pharm*, 2011, **8**(2): 498-506.

[9] MIYAZAKI T, YOSHIOKA S, ASO Y, *et al*. Crystallization rate of amorphous nifedipine analogues unrelated to the glass transition temperature [J]. *Int J Pharm*, 2007, **336**(1): 191-195.

[10] WANG R Y, PELLERIN C, LEBEL O. Role of hydrogen bonding in the formation of glasses by small molecules: a triazine case study [J]. *J Mater Chem*, 2009, **19**(18): 2747-2753.

[11] LAVENTURE A, MARIS T, PELLERIN C, *et al*. Glass versus crystal: a balancing act between competing intermolecular interactions [J]. *Cryst Growth Des*, 2017, **17**(5): 2365-2373.

[12] KOPERWAS K, ADRJANOWICZ K, WOJNAROWSKA Z, *et al*. Glass-forming tendency of molecular liquids and the strength of the intermolecular attractions [J]. *Sci Rep*, 2016, **6**: 36934.

[13] BUSCH R, LIU W, JOHNSON W L. Thermodynamics and kinetics of the Mg_{65} Cu_{25} Y_{10} bulk metallic glass forming liquid [J]. *J Appl Phys*, 1998, **83**(8): 4134-4141.

[14] CHATURVEDI K, SHAH H S, NAHAR K, *et al*. Contribution of crystal lattice energy on the dissolution behavior of eutectic solid dispersions [J]. *ACS Omega*, 2020, **5**(17): 9690-9701.

[15] KALRA A, LUNER P, TAYLOR L S, *et al*. Gaining thermodynamic insight from distinct glass formation kinetics of structurally similar organic compounds [J]. *J Pharm Sci*, 2018, **107**(1): 192-202.

[16] 高 鹏. 二元分子共晶体系中热力学与玻璃化转变行为的研究[D]. 秦皇岛: 燕山大学硕士学位论文, 2018.

[17] ANGELL C A. Glass-formers and viscous liquid slowdown since David Turnbull: enduring puzzles and new twists [J]. *MRS Bull*, 2008, **33**(5): 544-555.

[18] BAIRD J A, SANTIAGO-QUINONEZ D, RINALDI C, *et al*. Role of viscosity in influencing the glass-forming ability of organic molecules from the undercooled melt state [J]. *Pharm Res*, 2012, **29**(1): 271-284.

[19] KAPOURANI A, VARDAKA E, KATOPODIS K, *et al*. Crystallization tendency of APIs possessing different thermal and glass related properties in amorphous solid dispersions [J]. *Int J Pharm*, 2020, **579**: 119149.

[20] YAN H M, ZHANG Z H, JIANG Y R, *et al*. An attempt

to stabilize tanshinone IIA solid dispersion by the use of ternary systems with nano-$CaCO_3$ and poloxamer 188 [J]. *Pharmacogn Mag*, 2014, **10**(Suppl 2): S311-S317.

[21] JOHARI G P, KIM S, SHANKER R M. Dielectric relaxation and crystallization of ultraviscous melt and glassy states of aspirin, ibuprofen, progesterone, and quinidine [J]. *J Pharm Sci*, 2007, **96**(5): 1159-1175.

[22] BHUGRA C, PIKAL M J. Role of thermodynamic, molecular, and kinetic factors in crystallization from the amorphous state [J]. *J Pharm Sci*, 2008, **97**(4): 1329-1349.

[23] MASUDA K, TABATA S, SAKATA Y, *et al*. Comparison of molecular mobility in the glassy state between amorphous indomethacin and salicin based on spin-lattice relaxation times [J]. *Pharm Res*, 2005, **22**(5): 797-805.

[24] BLAABJERG L I, LINDENBERG E, RADES T, *et al*. Influence of preparation pathway on the glass forming ability [J]. *Int J Pharm*, 2017, **521**(1/2): 232-238.

[25] 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.

[26] SHETTY N, ZENG L, MANGAL S, *et al*. Correction to: effects of moisture-induced crystallization on the aerosol performance of spray dried amorphous ciprofloxacin powder formulations [J]. *Pharm Res*, 2018, **35**(3): 54.

[27] XIE T, TAYLOR L S. Effect of temperature and moisture on the physical stability of binary and ternary amorphous solid dispersions of celecoxib [J]. *J Pharm Sci*, 2017, **106**(1): 100-110.

[28] GHEBREMESKEL A N, 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.

[29] KONNO H, TAYLOR L S. Influence of different polymers on the crystallization tendency of molecularly dispersed amorphous felodipine [J]. *J Pharm Sci*, 2006, **95**(12): 2692-2705.

[30] RIGGLEMAN R A, DOUGLAS J F, DE PABLO J J. Tuning polymer melt fragility with antiplasticizer additives [J]. *J Chem Phys*, 2007, **126**(23): 234903.

[31] TU W, KNAPIK-KOWALCZUK J, CHMIEL K, *et al*. Glass transition dynamics and physical stability of amorphous griseofulvin in binary mixtures with low-T_g excipients [J]. *Mol Pharm*, 2019, **16**(8): 3626-3635.

[32] GAO P, AKRAMI A, ALVAREZ F, *et al*. Characterization and optimization of AMG 517 supersaturatable self-emulsifying drug delivery system (S-SEDDS) for improved oral absorption [J]. *J Pharm Sci*, 2009, **98**(2): 516-528.

[33] ILEVBARE G A, LIU H, EDGAR K J, *et al*. Inhibition of solution crystal growth of ritonavir by cellulose polymers–factors influencing polymer effectiveness [J]. *CrystEngComm*, 2012, **14**(20): 6503-6514.

[34] CHEN J, ORMES J D, HIGGINS J D, *et al*. Impact of surfactants on the crystallization of aqueous suspensions of celecoxib amorphous solid dispersion spray dried particles [J]. *Mol Pharm*, 2015, **12**(2): 533-541.

[35] XIE T, TAYLOR L S. Dissolution performance of high drug loading celecoxib amorphous solid dispersions formulated with polymer combinations [J]. *Pharm Res*, 2016, **33**(3): 739-750.

[36] BLAABJERG L I, LINDENBERG E, LÖBMANN K, *et al*. Glass forming ability of amorphous drugs investigated by continuous cooling and isothermal transformation [J]. *Mol Pharm*, 2016, **13**(9): 3318-3325.

[37] VAN EERDENBRUGH B, BAIRD J A, TAYLOR L S. Crystallization tendency of active pharmaceutical ingredients following rapid solvent evaporation--classification and comparison with crystallization tendency from undercooled melts [J]. *J Pharm Sci*, 2010, **99**(9): 3826-3838.

[38] VAN EERDENBRUGH B, RAINA S, HSIEH Y L, *et al*. Classification of the crystallization behavior of amorphous active pharmaceutical ingredients in aqueous environments [J]. *Pharm Res*, 2014, **31**(4): 969-982.

[39] 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.

[40] 曾庆云, 祝婧云, 赵国巍, 等. 固体分散体中药物分散状态测定方法的研究进展[J]. 中成药, 2019, **41**(1): 146-150.

[41] 刘　欢, 赵国巍, 蒋且英, 等. 共无定形技术改善水飞蓟宾的溶出行为及物理稳定性研究[J]. 中国中药杂志, 2022, **47**(1): 103-110.