综述

药物共无定型递送系统在制药领域应用的研究进展

陈佳欣，李　硕，张黄亮，王　珏，刘晓骞，韩加伟 *
（常州大学，药学院 生物与食品工程学院，江苏常州 213164）

摘要：药物共无定型递送系统是由 2 种相容性药物，或药物与一种高生物安全性的小分子配体组成的均相单相系统。作为一种具有潜力的制剂技术，共无定型递送系统已被广泛用于改善难溶性药物的体外与体内关键性能，包括溶解度、溶出度、制剂稳定性和生物利用度。该文围绕药物共无定型系统的分类、制备方法、理化性质及体内生物性能等方面，系统综述了该领域的研究进展，以期为共无定型递送系统的开发、应用提供参考。

关键词：共无定型；分类；制备；理化性质；生物利用度
中图分类号：R944.9　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2026)04-0377-09
引用：陈佳欣, 李　硕, 张黄亮, 等. 药物共无定型递送系统在制药领域应用的研究进展[J]. 中国医药工业杂志, 2026, **57**(4): 377-385. DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2026.04.001

Recent Advances in the Application of Co-amorphous Drug Delivery Systems in Pharmaceutical Fields

CHEN Jiaxin, LI Shuo, ZHANG Huangliang, WANG Jue, LIU Xiaoqian, HAN Jiawei*
(*School of Pharmacy & School of Biological and Food Engineering, Changzhou University, Changzhou 213164*)

ABSTRACT: Co-amorphous drug delivery systems are homogeneous single-phase systems composed of two compatible drugs or a drug combined with a small-molecule ligand exhibiting high biosafety. As a highly promising formulation technology, these systems have been widely used to improve the critical *in vitro* and *in vivo* properties of poorly soluble drugs, including solubility, dissolution, physical stability, and bioavailability. This paper systematically reviews the latest research advances in this field, focusing on the classification, preparation techniques, physicochemical properties, and *in vivo* biological performance of drug co-amorphous systems, aiming to provide a reference for the development and application of co-amorphous drug delivery systems.

Key Words: co-amorphous; classification; preparation; physicochemical property; bioavailability

无定型系统是提高难溶性药物的溶解度和溶出度的常用策略[1]。其作用机制是破坏药物晶格，实现药物的无定型化，从而增强难溶性药物的水溶性，改善口服吸收[2]。无定型系统可分为单一无定型药物、无定型固体分散体（amorphous solid dispersion，ASD）和共无定型（co-amorphous，CM）系统（图 1）。由于固有的热力学不稳定性和较高的吉布斯自由能，单一无定型药物易发生相分离和重结晶，导致其优势减弱甚至完全丧失。ASD 通过将药物分散在具有高玻璃化转变温度（glass transition temperature，T_g）的聚合物基质中，增强分子间作用力并降低分子流

收稿日期：2025-12-24
基金项目：国家自然科学基金青年科学基金项目（82404546）、江苏省自然科学基金青年基金项目（BK20240964）、常州市科技项目领军型创新人才引进培育项目（CQ20230080 和 CQ20240110）、常州西太湖细胞治疗前沿技术发展基金会项目（2024-P-057）、常州大学大学生创新训练计划项目（S202510292089 和 S202510292099）
作者简介：陈佳欣，助理实验师，硕士，从事药物新剂型与新技术的研究。
通信作者：韩加伟，副教授，博士，从事药物制剂晶体学与物理药剂学的研究。

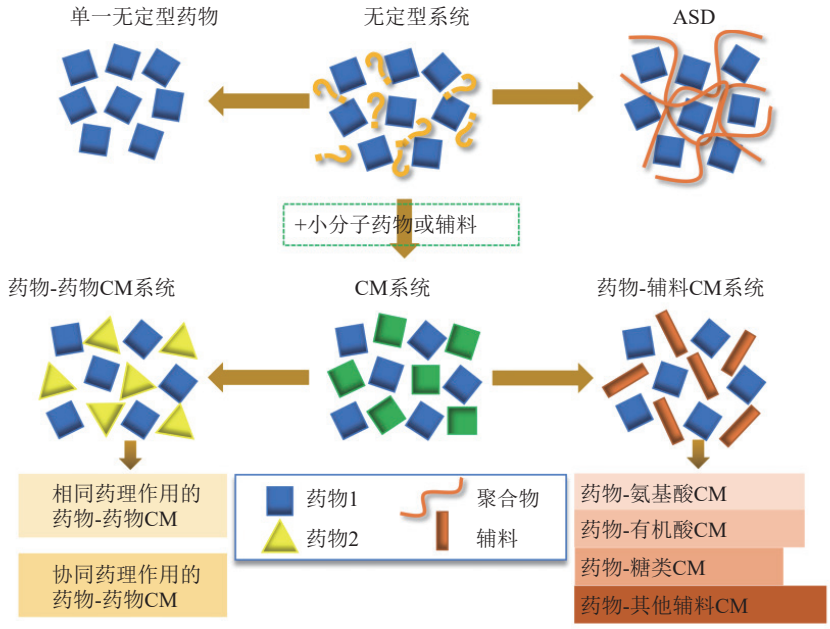


图 1　CM 系统的分类

Fig.1　Classification of CM Systems

动性，从而增强无定型药物的稳定性[3-4]。然而，药物和聚合物载体之间的潜在不相容性或低相容性，可能导致必须用更多的聚合物以达到有效的临床剂量，造成口服制剂体积或质量过大，从而降低患者依从性[5]。另外，大部分 ASD 的载体为亲水性材料，吸湿性较强，易导致物理稳定性下降。CM 则利用晶体工程学的原理和方法，将药物和配体（生物安全性高的小分子配体或另一种药物）通过分子间非共价键结合形成的均相单相无定型体系[6-7]。CM 可显著改善难溶性药物的溶解度、溶出度及物理稳定性[8-10]。此外，药物 - 药物组成的 CM 系统还可被设计用于协同治疗，如阿替洛尔 - 厄贝沙坦[11]、苦参碱 - 槐定碱[12] 和花旗松素 - 氧化苦参碱[13] 等。因此，药物的 CM 系统对药物制剂的处方前研究及制剂设计具有重要意义，日益受到国内外学者的关注和重视。

本文系统梳理并汇总了 CM 系统的分类、制备、理化性质表征及体内药代动力学评价的研究进展，以明确其在改善难溶性药物关键药学性能中的应用价值。

1　CM 系统的制备方法

根据形成机制，CM 系统的制备方法可分为 2 类，即热力学方法和动力学方法（表 1）。在热力学方法制备过程中，药物和配体处于熔融或溶液状态[14]，为了完全无定型化，需通过快速冷却（或称为骤冷）使熔融物经历玻璃化，或采用挥发性溶剂以实现溶剂快速去除[15]。动力学方法则需要通过机械应力（剪切、压碎和冲击）导致晶格缺陷和无序，使药物直接从晶体形态转变为无定型态[16]。

1.1　热力学方法

1.1.1　熔融 - 骤冷法

熔融 - 骤冷法是将预先混合的药物和配体加热至熔融状态后，通过骤冷得到 CM 系统[17]。骤冷能使药物分子无法重排，从而抑制药物晶核的生长，有利于 CM 系统形成。该方法经济快速，无需加入有机溶剂，适用于热稳定性强的药物。如 PACULT 等[18] 通过熔融 - 骤冷法成功制备了氟他胺 - 比卡鲁胺 CM 系统，并且该系统贮存 182 d 后未发生重结晶。

1.1.2　溶剂挥发法

溶剂挥发法是将药物和配体按一定的化学计量

表 1 CM 系统的制备方法及其优缺点

Tab.1 Preparation Methods of CM Systems and Their Advantages and Disadvantages

方法类型	方法名称	优点	缺点
热力学方法	熔融 - 骤冷法	操作简单、工艺时间短；骤冷得到的无定型纯度较高，可实现放大生产	高温可能破坏药物自身的结构
	溶剂挥发法	可快速得到所需样品，供选择的溶剂种类较多	有些难溶性药物和配体缺乏合适的溶剂
	冻干法	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，能源消耗大，溶剂选择有限
	喷雾干燥法	可快速无定型化，可实现大规模生产	成本高，耗能大
	热熔挤出法	无需有机溶剂，操作简单，可实现大规模生产	工艺优化过程中会消耗大量药物，成本高，耗能大
动力学方法	球磨法	无需有机溶剂，产率高，绿色环保	操作时间长，研磨产生的热量可能增加转晶的风险，可能存在未破坏的晶格结构
	低温球磨法	低温条件能避免快速转晶及药物热分解	低温操作相对烦琐
	液体辅助研磨法	少量溶剂的加入能增大反应界面，促进 CM 的形成	操作时间长，溶剂的选择范围有限

比溶解于挥发性有机溶剂中，通过减压蒸发，在短时间内快速除去有机溶剂，以避免成核和晶体生长[19]。该方法适用于热不稳定性药物。HU 等[20]采用溶剂挥发法制备了曲尼司特 - 苦参碱 CM 系统。将曲尼司特、苦参碱共溶于甲醇中，于 50 ℃减压旋蒸除去甲醇，获得的固体粉末在 30 ℃减压干燥过夜以除去残余溶剂，所得的 CM 系统在 25 和 40 ℃均表现出优异的物理稳定性。

溶剂挥发法的难点在于筛选出能同时溶解药物和配体的有机溶剂。其次，溶剂类型、蒸发速率和溶剂去除技术等均会影响该方法的制备效果[16]。同时，根据 ICH 指南的要求，应严格控制 CM 系统中的有机溶剂残留量。残留的有机溶剂可能会在贮存过程中引起 CM 系统发生重结晶，导致物理稳定性较差[3]。

1.1.3 喷雾干燥法

喷雾干燥法被用于制备各种制剂，如纳米粒、脂质体、微囊、固体分散体，以及 CM 系统[21]。该法同样需将各组分按一定的化学计量比溶于适当的溶剂（水或有机溶剂）中，然后通过特殊设计的装置进行喷雾干燥，以在短时间内快速除去溶剂，获得干燥品。溶剂的快速挥发可抑制分子重排与结晶，进而形成 CM。该方法对热稳定性和热不稳定性药物均适用。在喷雾干燥过程中，入口温度、进料速率和干燥气体流速是关键工艺参数。BEYER 等[22]尝试通过喷雾干燥法制备萘普生 - 吲哚美辛 CM 系统，结果显示，喷雾干燥样品的结晶度和重结晶趋势主要受入口温度和泵进料速率的影响。通常，较高的入口温度和较低的泵进料速率可加速溶剂的蒸发，从而降低溶剂残留和重结晶速率[3-4]。值得注意的是，出口温度应低于物料的 T_g 值，以避免结晶和 / 或黏附在干燥旋风分离器的壁上[23]。

1.1.4 其他热力学方法

除上述热力学方法外，热熔挤出法、冷冻干燥法和微波辐射技术等均可用于 CM 系统的制备[24]。ALSALHI 等[25]将吲哚乙酸和色氨酸溶解在叔丁基醇 - 水中，并通过冷冻干燥法制备了溶解度和溶出速率均得到显著改善的吲哚乙酸 - 色氨酸 CM 系统。此外，微波辐射技术在制备分散体方面既环保又经济、高效。该技术将微波频段电磁能引入反应体系，依靠微波与物质间的热效应主导并强化反应过程，具有反应时间短、可恒温控温、能降低药物降解风险等优点。SHINDE 等[26]通过化学电磁场微波辅助技术，在恒温、恒压条件下制备了不同比例的布洛芬 - 对乙酰氨基酚 CM 系统，显著改善了药物的溶解度、溶出度和稳定性。

1.2 动力学方法

机械研磨是一种通过机械活化制备无序产物的动力学方法，包括球磨法、低温球磨法、液体辅助研磨法等。球磨法通过不断高速撞击与摩擦样品，破坏其晶格而得到 CM 系统。该方法不涉及有机溶剂和高温环境，是一种绿色和高产率的 CM 制备方法[27]。但不足之处是难以将晶体完全转变成无定型物。这是因为研磨时产生大量的能量会导致设备内部温度

升高，从而诱导 CM 系统重结晶。鉴于此，低温球磨法通过降低研磨过程中的温度来维持 CM 系统的物理稳定性 [28]。例如，GUINET 等 [29] 采用低温球磨法制备布洛芬 - 精氨酸 CM 系统，以避免 T_g 较低的布洛芬重结晶。

在研磨过程中加入少量溶剂辅助，即为液体辅助研磨法。溶剂可促进分子扩散，作为药物与配体之间发生潜在反应的介质，有利于 CM 的形成。如 GUO 等 [30] 通过乙醇辅助研磨法成功制备了非布司他 - 苦豆碱 CM 系统。少量乙醇的加入增加了 2 种成分的反应界面，从而诱导 CM 的形成。

2　CM 系统的理化性质

将药物制备成 CM 系统已成为一种公认改善药物理化性质的策略。本项重点介绍 CM 系统在提升难溶性药物的溶解度、促进过饱和溶出、加快溶解速率和提高物理稳定性 4 个方面的重要优势。

2.1　溶解度

溶解度包括平衡溶解度、表观溶解度和动态溶解度 [3,16]。其中，表观溶解度常用于评价无定型物（包括 CM 系统）或亚稳态化合物。CM 系统通常表现出比相应晶体更高的表观溶解度。例如，SHI 等 [31] 测定了在 pH 2.5 ～ 8.0 范围内伊鲁替尼晶体和伊鲁替尼 - 糖精 CM 系统的表观溶解度，结果表明后者中药物的溶解度为晶体的 4.0 ～ 7.7 倍。

2.2　过饱和溶出

CM 技术可以有效克服无定型药物的重结晶。然而，CM 通常会发生过饱和溶出，进而引发“弹簧 - 降落伞”现象 [14,16]（图 2）。“弹簧”效应源于高能态无定型药物本身固有的热力学不稳定性，像螺旋弹簧一样，促使药物处于过饱和状态。多种因素都可能影响 CM 系统的过饱和度，如溶出介质、药物和配体的溶出速率，以及晶态和无定型态的自由能差 [32]。“降落伞”效应是指加入的配体能延迟或阻止已溶解药物重结晶，并在一定时间内维持或延长过饱和浓度状态 [15,33]。

2.3　溶出速率

溶出速率是指一定时间内固体制剂中的有效成分在溶出介质中溶解的速率。溶出度试验贯穿于药物研发和商业化生产的全过程。它不仅是创新药研发的关键参考指标，也是仿制药开发和质量控制的重要评价手段。CM 系统的溶出速率评价指标包括特性溶出速率和累积溶出率；前者指固体药物在单位时间从片剂的单位表面积上溶出的量 [32,34]，后者表示一定时间内药物在介质中的溶出量占固体制剂中总药物量的百分比 [35]。HAN 等 [33] 制备了 3 种酮洛芬 CM 系统。与晶态酮洛芬相比，3 种 CM 系统中药物的表观溶解度提升了 6.08 ～ 7.02 倍，固有溶出速率提高了 2 318.81 ～ 3 620.48 倍。

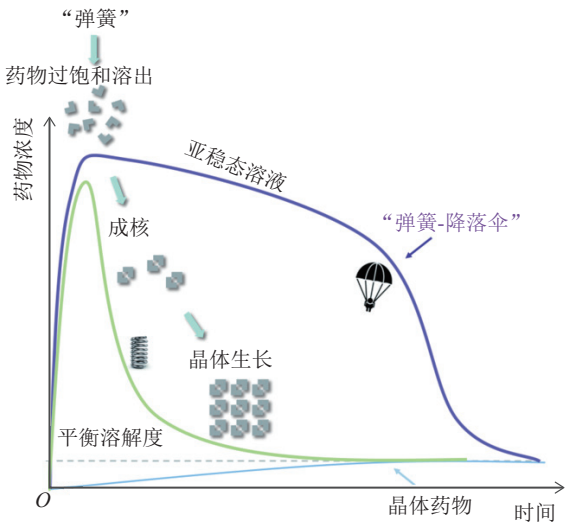


图 2　“弹簧 - 降落伞”效应图

Fig.2　Diagram of “Spring-parachute” Effect

2.4　物理稳定性

物理稳定性是 CM 系统的重要质量属性 [15-16]。为获得良好的稳定性，CM 中的 2 种或多种组分应在分子水平上混合。通常，CM 系统表现出比单一无定型药物更高的物理稳定性。分子水平的均匀混合能阻碍 2 种组分分子间的直接作用，从而抑制药物的重结晶。例如，在 25 和 40 ℃贮存至少 3 个月后，姜黄素 - 胡椒碱 CM 系统中未发生重结晶，而无定型姜黄素和无定型胡椒碱在相同条件下贮存 30 和 10 d，即可观察到转晶现象 [36]。目前，研究者已提出了影响 CM 系统物理稳定性的几种因素 [14-16]，包括良好的混溶性、较高的 T_g、较强的分子间相互作用等（图 3）。

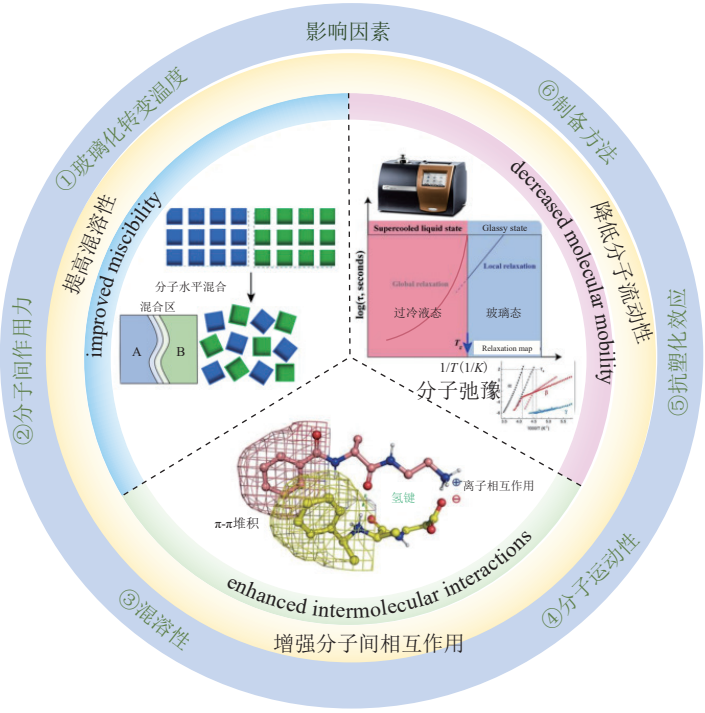


图 3 CM 载药系统物理稳定性的改善机制

Fig.3 Stabilization Improvement Mechanism of CM Delivery Systems

2.4.1 混溶性

为获得单一、均相的 CM 系统，2 种组分必须是热力学可混溶的。如果 CM 中的各组分表现出较好的相容性，则所得体系通常具有优良的物理稳定性。通常，若 DSC 分析结果显示 CM 系统只有单一的 T_g 值，则表明 CM 中的组分有良好的相容性。理论方法（溶解度参数和 Flory-Huggins 方程）也可用于预测 CM 系统中不同组分的相容性 [15-16]。例如，在含黄酮类成分的 CM 系统中，3 种黄酮成分（黄芩素、山柰酚和槲皮素）与 2 种配体（绿原酸和葡甲胺）的溶解度参数之差均满足小于 7.0 $MPa^{1/2}$ 的条件，且这些 CM 系统的 DSC 分析结果均仅呈现单一的 T_g，证实了该理论预测的正确性 [8-9]。

2.4.2 分子流动性

CM 系统的分子迁移率是影响结晶行为的重要动力学因素之一。通常，分子流动性越高，结晶倾向越强。T_g 是分子流动性的指标之一。通常，根据抗增塑效应，无定型体系的 T_g 值越高，物理稳定性越好 [15]。CM 系统的 T_g 通常介于其组分的 T_g 值之间，所以可通过加入具有高 T_g 的配体获得 T_g 值更高的 CM 系统，从而增强 T_g 值较低的药物的物理稳定性。例如，KNAPIK 等 [37] 采用加入 T_g 较高的吲达帕胺的方式制备了吲达帕胺 - 依折麦布 CM 系统。该 CM 系统的 T_g 值高于依折麦布，表现出显著增强的物理稳定性。

此外，焓弛豫速率也反映了分子迁移率和流动性。UEDA 等 [38] 研究显示曲尼司特 - 盐酸苯海拉明 CM 系统形成后焓弛豫速率降低，进而抑制了 2 种组分的等温结晶行为。

2.4.3 分子间相互作用

CM 系统组分间的分子间相互作用（如氢键、离子键和 π-π 堆积等）对体系物理稳定性具有至关重要的影响 [39]。CM 系统形成后，不同组分的分子间相互作用降低了体系的吉布斯自由能，增加了单一组分的成核能垒，从而抑制相分离和重结晶。在单组分无定型体系中，自缔合力可加速结晶速率 [3,15]；而对于 CM 系统，转晶仅在分子间相互作用被破坏和分子自组装成有序排列后才会发生。例如，LI 等 [40] 研究显示，非洛地平 - 吲哚美辛 CM 系统中的氢键

降低了分子迁移率，有助于降低 CM 体系统在贮存过程中的重结晶速率。CHEN 等 [41] 研究显示，青藤碱与 3 种非甾体抗炎药（吲哚美辛、萘普生和舒林酸）之间的离子键能显著升高了 CM 系统的 T_g 值。

3　共无定型载药系统的体内药代动力学

将难溶性药物制备为 CM 系统可有效提升其溶解度与溶出速率，并形成过饱和状态，从而显著增加生物利用度。这一特性在 BCS Ⅱ类及Ⅳ类药物的应用中尤为突出 [42-44]。相较于传统 ASD 制剂，CM 系统的给药体积更小，且在临床联合用药场景中表现出独特的适用性。因此，在难溶性药物口服固体制剂的开发领域中展现出广阔的应用潜力。

3.1　BCS Ⅱ类药物

BCS Ⅱ类药物呈现出低溶解性与高渗透性的特性。其生物利用度欠佳的主要根源在于溶解性不足引发的溶出度低下，因而提升药物的溶解能力及溶出速率成为改善口服生物利用度的核心要点。WANG 等 [45] 开展了 BCS Ⅱ类药物氯雷他定与枸橼酸形成的 CM 系统的体内研究。结果显示，口服该 CM 系统后，大鼠体内的氯雷他定血浆峰浓度和 AUC 分别提升了 2.6 和 2.5 倍，达峰时间也从 0.75 h 缩短至 0.5 h。这些体内药代动力学参数的优化，得益于氯雷他定制成 CM 后溶出度的增加。阿托伐他汀钙也属于 BCS Ⅱ类化合物，口服生物利用度低（0 ～ 14%）。大鼠体内药代动力学研究 [46] 表明，相较于阿托伐他汀钙晶体，其与烟酰胺形成的 CM 系统能显著提升其血药浓度水平，血药峰浓度提高了 2.2 倍，相对生物利用度提升了 1.7 倍。

3.2　BCS Ⅳ类药物

体外研究显示的 CM 系统优势未必能完全决定其体内行为，药物的降解、代谢及外排转运等均可能对其体内行为产生影响。尤其对于 BCS Ⅳ类药物而言，低溶解性与低渗透性构成了其口服吸收的双重限制因素。因此，提升该类药物的口服生物利用度须同步改善其溶出特性与膜渗透性。在筛选 CM 系统的配体时，也应综合考量这些关键因素。从溶解度与溶出度角度分析，CM 系统的过饱和溶出状态，有利于提高该类药物的胃肠道吸收效率。以多烯紫杉醇 - 比卡鲁胺 CM 系统为例，其在模拟肠液环境中能长时间维持过饱和状态，使 2 种药物的口服生物利用度分别提升 11.8 与 3.2 倍 [47]。

针对渗透性问题，部分 BCS Ⅳ类药物渗透性不足的主因在于外排转运体的主动外排作用 [48]。因此，选择兼具转运体抑制活性的化合物作为配体，与 BCS Ⅳ类药物制成 CM 系统，可在提升溶出度的同时，通过抑制外排机制改善药物渗透性，实现口服生物利用度的提升。以姜黄素为例，其存在水溶性差、膜渗透性低、易被葡萄糖醛酸酶代谢的问题。胡椒碱是葡糖醛酸化反应的抑制剂，还能通过改变膜动力学特性调节肠道渗透性。WANG 等 [49] 制备了姜黄素 - 胡椒碱 CM 系统，并对大鼠灌胃给药。结果显示，相较于姜黄素晶体及无定型，该 CM 系统给药后的血药峰浓度与 AUC 均显著提升。

4　总结与展望

近年来，CM 技术已成为改善难溶性药物溶解度和溶出度的一种可行方法，有望提高此类药物的口服生物利用度及治疗效果。但 CM 系统的开发仍面临诸多挑战。选择合适的配体是获得具有预期稳定性和药学性能的 CM 系统的关键。目前，配体的筛选仍缺乏明确的原则或作用机制指导，还主要依赖试错法。因此，需要在全面了解药物和配体理化性质的基础上，建立合理的筛选方法。未来可借助人工智能与机器学习技术，关联药物与配体的理化性质、分子相互作用特征等信息，构建筛选 CM 系统配体的高通量方法，通过挖掘数据规律建立配体选择的指导原则，替代传统试错法，提升 CM 系统设计的效率与精准性。值得注意的是，药物 - 药物 CM 系统在联合治疗中具有潜在优势。然而，从药学角度来看，协同治疗的固定比例与高稳定性 CM 系统的化学计量比存在显著差异。因此，如何实现兼具高稳定性和联合治疗效果的 CM 制剂产品，还需要进一步思考并获取临床支持。未来可通过分子模拟预测不同化学计量比下，CM 系统的稳定性与药效协同效应，结合体外细胞模型与动物实验验证，探索“稳定性 - 协同性”平衡的机制，为获得兼具治疗价值与制剂稳定性的 CM 产品开发提供依据。

参考文献：

[1] LUGTU-PEA J A, ZHANG X N, MIRZAIE S, *et al*. An emerging terpolymeric nanoparticle pore former as an internal recrystallization inhibitor of celecoxib in controlled release amorphous solid dispersion beads: experimental studies and molecular dynamics analysis [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2024, **14**(6): 2669-2684.

[2] HAN J W, LI L Y, PANG Z T, *et al*. Mechanistic insight into gel-induced aggregation of amorphous curcumin during dissolution process [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2022, **170**: 106083.

[3] HAN J W, TANG M Y, 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.

[4] 杨 茜, 李慧义. 无定型固体分散体制剂的处方、工艺与质量控制策略[J]. 中国医药工业杂志, 2024, **55**(6): 743-749.

[5] HAN J W, LI L Y, YU Q, *et al*. Self-gelation involved in the transformation of resveratrol and piperine from a co-amorphous system into a co-crystal system [J]. *CrystEngComm*, 2022, **24**(32): 5733-5747.

[6] SONG Y T, CHEN Y, HENG W L, *et al*. The potential of supramolecular synthon to develop coamorphous systems with tailored physical stability: mechanistic insights integrating kinetics and thermodynamics [J]. *Int J Pharm*, 2024, **667**: 124857.

[7] 方晓萍, 胡 义, 卢 山, 等. 共无定形药物的研究进展[J]. 中国医药工业杂志, 2022, **53**(7): 953-961.

[8] HAN J W, SUN W, FANG W T, *et al*. An efficient design strategy for flavonoid co-amorphous systems and enhanced their antioxidant and antibacterial activities for application potential in food preservation and functional products [J]. *Chem Eng J*, 2025, **519**: 165093.

[9] HAN J W, SUN W, CHEN J X, *et al*. Design of coamorphous systems for flavonoid components coformed with meglumine by integrating theory-model-experiment techniques [J]. *Mol Pharm*, 2025, **22**(6): 3045-3060.

[10] 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.

[11] SONG J Q, BAO R, LIN M Q, *et al*. Investigation of the dissolution rate and oral bioavailability of atenolol-irbesartan co-amorphous systems [J]. *Int J Pharm*, 2024, **665**: 124704.

[12] CHEN X, QIN Y R, WANG L J, *et al*. Co-amorphous systems of sulfasalazine with matrine-type alkaloids: enhanced solubility behaviors and synergistic therapeutic potential [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2024, **203**: 114475.

[13] PU F Y, WANG S Q, YANG J Z, *et al*. Study on co-amorphous emerging solubilization behavior after gelation during dissolution: the importance of complexation and anti-crystallization [J]. *Int J Pharm*, 2024, **664**: 124592.

[14] RODE K, MAJI I, MAHAJAN S, *et al*. Unlocking the potential of flavonoid-based co-crystal and co-amorphous systems [J]. *Drug Discov Today*, 2024, **29**(7): 104050.

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

[16] SHELKE R, VELAGACHERLA V, NAYAK U Y. Recent advances in dual-drug co-amorphous systems [J]. *Drug Discov Today*, 2024, **29**(2): 103863.

[17] HAN J W, ZHANG C C, ZHANG Y P, *et al*. Mechanistic insight into gel formation of co-amorphous resveratrol and piperine during dissolution process [J]. *Int J Pharm*, 2023, **634**: 122644.

[18] PACULT J, RAMS-BARON M, CHMIEL K, *et al*. How can we improve the physical stability of co-amorphous system containing flutamide and bicalutamide? The case of ternary amorphous solid dispersions [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2021, **159**: 104947.

[19] SRINIVAS N S K, YARLAGADDA D L, BHEEMISHETTY B, *et al*. Raloxifene HCl-naringin co-amorphous system: preparation, characterization and pharmacokinetic studies [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2025, **209**: 114667.

[20] HU D D, CHEN X, LI D X, *et al*. Tranilast-matrine co-amorphous system: strong intermolecular interactions, improved solubility, and physiochemical stability [J]. *Int J Pharm*, 2023, **635**: 122707.

[21] YANG Y J, KE Y X, XIE W, *et al*. Amphiphilic disodium glycyrrhizin as a co-former for ketoconazole co-amorphous systems: biopharmaceutical properties and underlying molecular mechanisms [J]. *Int J Pharm*, 2024, **665**: 124673.

[22] BEYER A, RADI L, GROHGANZ H, *et al*. Preparation and recrystallization behavior of spray-dried co-amorphous naproxen-indomethacin [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2016,

104: 72-81.

[23] CHEN N, HUANG S Q, NIE T, *et al*. Spray drying strategies for the construction of drug-loaded particles: insights into design principles and pharmaceutical applications [J]. *Int J Pharm*, 2025, **682**: 125917.

[24] PARTHENIADIS I, NIKOLAKAKIS I. Development and characterization of co-amorphous griseofulvin/L-leucin by modified solvent processing hot-melt extrusion [J]. *Int J Pharm*, 2024, **652**: 123824.

[25] ALSALHI M S, ROYALL P G, AL-OBAIDI H, *et al*. Non-salt based co-amorphous formulation produced by freeze-drying [J]. *Int J Pharm*, 2023, **645**: 123404.

[26] SHINDE A, JADHAV N, SHINDE O, *et al*. Enhancement solubility and dissolution rate of paracetamol and ibuprofen by coamorphous particles using microwave technique [J]. *Asian J Pharm Clin Res*, 2019, **11**(12): 155-162.

[27] LIU X Z, SHEN L Y, ZHOU L, *et al*. Nucleotides as new co-formers in co-amorphous systems: enhanced dissolution rate, water solubility and physical stability [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2024, **200**: 114333.

[28] GUINET Y, PACCOU L, HÉDOUX A. Mechanism for stabilizing an amorphous drug using amino acids within co-amorphous blends [J]. *Pharmaceutics*, 2023, **15**(2): 337.

[29] GUINET Y, PACCOU L, HÉDOUX A. Co-amorphous versus deep eutectic solvents formulations for transdermal administration [J]. *Pharmaceutics*, 2023, **15**(6): 1710.

[30] GUO N Z, LIU Z H, WU Y L, *et al*. Febuxostat-aloperine co-amorphous drug delivery system with enhanced water solubility and binding affinity to xanthine oxidase [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2025, **214**: 107313.

[31] SHI X J, SONG S J, DING Z J, *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.

[32] 魏艳华, 姜子瑜, 吴　豪, 等. 共无定形体系对紫杉醇溶解度、溶出度的改善作用[J]. 中成药, 2023, **45**(7): 2105-2110.

[33] HAN J W, FANG W T, SUN H Z, *et al*. Green *in situ* co-amorphization strategy by introducing small molecular coformers: mechanistic understanding and enhanced dissolution of ketoprofen with complexation [J]. *Colloids Surf A*, 2026, **728**: 138576.

[34] CHATZIADI A, NEUBERGEROVÁ K, BALAGA V K R, *et al*. Selective formation of coamorphous systems with enzalutamide: benzene rings as key structural features [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2025, **214**: 107281.

[35] KANP T, DHURI A, AALHATE M, *et al*. Investigation of a palbociclib and naringin co-amorphous system to ameliorate anticancer potential: insights on in silico modeling, physicochemical characterization, *ex vivo* permeation, and *in vitro* efficacy [J]. *Mol Pharm*, 2025, **22**(5): 2446-2465.

[36] HAN J W, YANG Y, HOU Y J, *et al*. Insight into formation, synchronized release and stability of co-amorphous curcumin-piperine by integrating experimental-modeling techniques [J]. *J Pharm Sci*, 2024, **113**(7): 1874-1884.

[37] KNAPIK J, WOJNAROWSKA Z, GRZYBOWSKA K, *et al*. Molecular dynamics and physical stability of coamorphous ezetimib and indapamide mixtures [J]. *Mol Pharm*, 2015, **12**(10): 3610-3619.

[38] UEDA H, KADOTA K, IMONO M, *et al*. Co-amorphous formation induced by combination of tranilast and diphenhydramine hydrochloride [J]. *J Pharm Sci*, 2017, **106**(1): 123-128.

[39] TUREK M, RÓZYCKA-SOKOLOWSKA E, OWSIANIK K, *et al*. New perspectives for antihypertensive sartans as components of co-crystals and co-amorphous solids with improved properties and multipurpose activity [J]. *Mol Pharm*, 2024, **21**(1): 18-37.

[40] LI Y W, ZHANG H M, CUI B J, *et al*. "Felodipine-indomethacin" co-amorphous supersaturating drug delivery systems: "spring-parachute" process, stability, bioavailability, and underlying molecular mechanisms [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2021, **166**: 111-125.

[41] CHEN X, LI D X, ZHANG H L, *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.

[42] RODE K, MAJI I, DHURI A, *et al*. Enhancing oral bioavailability of pazopanib via co-amorphous system: formulation, characterization, pharmacokinetics and toxicity evaluation [J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2025, **256**(Pt 2): 115034.

[43] GUO Y H, WANG H Y, ZHU Q, *et al*. Exploration of enalapril-lacidipine co-amorphous system with superior dissolution, *in vivo* absorption and physical stability via incorporated into mesoporous silica [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2025, **207**: 107033.

[44] KHEMCHANDANI R, PARDHI E, GOUD S, *et al*. Multi-method coamorphous systems of lumefantrine with alpha ketoglutaric acid: comprehensive characterization, biological evaluation and stability analysis [J]. *Int J Pharm*, 2025, **669**: 125056.

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

[46] SHAYANFAR A, GHAVIMI H, HAMISHEHKAR H, *et al*. Coamorphous atorvastatin calcium to improve its physicochemical and pharmacokinetic properties [J]. *J Pharm Pharm Sci*, 2013, **16**(4): 577-587.

[47] BOHR A, NASCIMENTO T L, HARMANKAYA N, *et al*. Efflux inhibitor bicalutamide increases oral bioavailability of the poorly soluble efflux substrate docetaxel in co-amorphous anti-cancer combination therapy [J]. *Molecules*, 2019, **24**(2): 266.

[48] KANP T, DHURI A, AALHATE M, *et al*. Manifesting the dasatinib-gallic acid co-amorphous system to augment anticancer potential: physicochemical characterization, in silico molecular simulation, *ex vivo* permeability, and *in vitro* efficacy [J]. *Int J Pharm*, 2024, **665**: 124672.

[49] WANG R N, HAN J W, JIANG A, *et al*. Involvement of metabolism-permeability in enhancing the oral bioavailability of curcumin in excipient-free solid dispersions co-formed with piperine [J]. *Int J Pharm*, 2019, **561**: 9-18.

