

## · 前沿与进展 ·

ADVANCES IN  
PHARMACEUTICAL SCIENCES

## 无定形态药物制备技术研究进展

张杰<sup>1</sup>, 蔡挺<sup>1,2\*</sup>

(1. 中国药科大学药学院药剂系, 江苏 南京 210009; 2. 中国药科大学天然药物活性组分与药效国家重点实验室, 江苏 南京 210009)

**[摘要]** 将药物的固体形态由晶态转变成分子无序排列的无定形态, 可用于提高难溶性药物溶解度和溶出速率。无定形药物制剂已经成为提高难溶性药物生物利用度的最常用策略之一。目前, 已有多种技术方法可将药物从晶态转变为无定形态, 其中应用最成熟的技术包括喷雾干燥、热熔挤出技术等, 在药物制剂工业中得到广泛的运用。此外, 一些新型的技术方法例如 3D 打印技术和电纺丝技术等近年来也被报道用于无定形态药物的制备。这些不同的制备方法将会对无定形态药物的理化性质产生重要的影响。对无定形态药物制备方法的最新研究进行总结和分析, 为无定形态药物的开发提供借鉴。

**[关键词]** 难溶性药物; 无定形态; 晶态; 制备; 固体分散体

**[中图分类号]** R944.2

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1001-5094 (2018) 09-0675-10

## Recent Progress in Manufacturing Process of Amorphous Pharmaceutical Solids

ZHANG Jie<sup>1</sup>, CAI Ting<sup>1,2</sup>

(1. Department of Pharmaceutics, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China; 2. State Key Laboratory of Natural Medicines, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China)

**[Abstract]** Compared with the crystalline form, the amorphous form can increase the solubility and dissolution rate of poorly water-soluble drugs. Amorphous pharmaceutical solid has become one of the most effective formulation approaches to enhance the oral bioavailability of poorly water-soluble drugs. A number of preparation methods have been developed to manufacture amorphous drugs. For instance, spray drying and hot melt extrusion have been widely used in pharmaceutical industry to manufacture amorphous drugs in large scales. In recent years, some new technologies have been developed to produce amorphous solid dispersions, including 3D printing, solvent-based electrospinning method, etc.. Different manufacturing methods will significantly affect the physicochemical properties and performances of amorphous pharmaceutical solids. This review outlined and analyzed the most recent advances in the preparation of amorphous pharmaceutical solids, so as to provide reference for the development of amorphous drugs.

**[Key words]** poorly water-soluble drug; amorphous form; crystal form; preparation; solid dispersion

近年来, 随着新药发现手段的进步, 分子设计以及高通量筛选的应用, 新化学实体的候选药物开发速度迅猛。但是许多新候选药物的溶解度极低, 药物溶出缓慢, 进而导致生物利用度低, 成为其成药性评价过程

中的一个障碍<sup>[1-4]</sup>。将药物从晶态转变成无定形态成为提高难溶性药物溶解度和溶出速率最常用的策略之一。目前已有多种无定形态药物和固体分散体被成功开发成产品并上市销售(见表1)<sup>[5-9]</sup>。

晶态药物转变成无定形态药物需要破坏其原有的有序晶体结构, 而多种制备方法可以实现这种转变<sup>[3,9]</sup>。常用的制备方法有溶剂辅助的溶剂蒸发法、溶剂沉淀法等, 以及无溶剂参与的固态方法如熔融冷却、研磨、热熔挤出等<sup>[9]</sup>。近年来, 很多新颖的技术也被开发用于无定形态药物的制备<sup>[10-11]</sup>。无定形态药物有更高的能量状态, 受到多种因素的影响有可能向其热力学更稳定的晶态发生转变, 从而失去其原有的优势<sup>[12-13]</sup>。其中,

**接受日期:** 2018-06-20

**项目资助:** 重大新药创制科技重大专项项目 (No.2017XZ09301075); 国家自然科学基金资助项目 (No.81872813); 天然药物活性组分与药效国家重点实验室创新研究培育项目 (No.SKLNZZCX201826); 江苏省研究生科研与实践创新计划项目 (No.KYCX18\_0757)

**\*通讯作者:** 蔡挺, 教授;

**研究方向:** 物理药剂学、药物晶体学、药物制剂工程、创新药物剂型设计和药物体内过程评价等;

**Tel:** 025-83271123; **E-mail:** tcai@cpu.edu.cn

无定形态药物的制备方法也是影响无定形态药物稳定性的重要原因之一<sup>[4]</sup>, 所以在制备无定形态药物时, 选择合适的制备方法十分重要。本文通过对无定形态药物制备方法的最新进展进行总结, 旨在为无定形态药物制剂的开发提供借鉴。

表 1 FDA批准的无定形或固体分散体药物

Table 1 Examples of amorphous or solid dispersion drugs approved by FDA

药物商品名	FDA批准时间	英文通用名	中文通用名	高分子材料	制备方法
Cesamet <sup>®</sup>	1985-12-26	nabilone	大麻隆	聚乙烯吡咯烷酮 (PVP)	热熔挤出
Fenoglide <sup>®</sup>	2007-08-10	fenofibrate	非诺贝特	聚乙二醇 (PEG)	喷雾挤出
Gris-PEG <sup>®</sup>	1975-04-16	griseofulvin	灰黄霉素	PEG	热熔挤出
Incivek <sup>®</sup>	2011-05-23	telaprevir	特拉匹韦	羟丙基甲基纤维素醋酸琥珀酸酯 (HPMCAS)	喷雾干燥
Intelence <sup>®</sup>	2008-01-18	etravirine	依曲韦林	羟丙基甲基纤维素 (HPMC)	喷雾干燥
Kalydeco <sup>®</sup>	2012-01-31	ivacaftor	依伐卡托	HPMCAS	喷雾干燥
Kaletra <sup>®</sup>	2000-09-15	lopinavir/ritonavir	洛匹那韦/利托那韦	共聚维酮 (PVP/VA)	热熔挤出
Norvir <sup>®</sup>	1996-03-01	ritonavir	利托那韦	PVP/VA	热熔挤出
Noxafil <sup>®</sup>	2006-09-15	posaconazole	泊沙康唑	HPMCAS	热熔挤出
Onmel <sup>®</sup>	2010-04-29	itraconazole	伊曲康唑	PVP/VA	热熔挤出
Prograf <sup>®</sup>	1994-04-08	tacrolimus	他克莫司	HPMC	喷雾干燥
Sporonox <sup>®</sup>	1996-12-06	itraconazole	伊曲康唑	HPMC	喷雾干燥
Zelboraf <sup>®</sup>	2011-08-17	vemurafenib	维罗非尼	HPMCAS	共沉淀
Zortress <sup>®</sup>	2010-04-20	everolimus	依维莫司	HPMC	热熔挤出或者喷雾干燥
Crestor <sup>®</sup>	2003-08-12	rosuvastatin	瑞舒伐他汀	HPMC	喷雾干燥
Cymbalta <sup>®</sup>	2004-08-03	duloxetine	度洛西汀	HPMCAS	喷雾干燥制微丸、流化床
Samsca <sup>®</sup>	2009-05-19	tolvaptan	托伐普坦	羟丙基纤维素 (HPC)	喷雾干燥
Viekira <sup>™</sup>	2015-07-24	ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	奥比 他韦/帕利普韦/ 利托那韦	PVP/VA/维生素E聚乙二醇琥珀酸酯 (TPGS)	热熔挤出
Orkambi <sup>®</sup>	2015-07-02	lumacaftor/ ivacaftor	鲁玛卡托/依伐卡托	HPMCAS/十二烷基硫酸钠 (SLS)	喷雾干燥
Afeditab <sup>®</sup>	2000-03-10	nifedipine	硝苯地平	泊洛沙姆 (Poloxamer) /PVP	熔融吸附
Nimotop <sup>®</sup>	1988-12-28	nimodipine	尼莫地平	PEG	喷雾干燥
Sovaldi <sup>®</sup>	2014-10-10	ledipasvir/ sofosbuvir	雷迪帕韦/索非布韦	PVP/VA	喷雾干燥
Ceftin <sup>®</sup>	1987-12-28	cefuroxime axetil	头孢呋辛酯	-	-
Viracept <sup>®</sup>	1997-03-14	nelfinavir mesylate	甲磺酸奈非那韦	-	-
Accupril <sup>®</sup>	1991-11-19	quinapril hydrochloride	盐酸喹那普利	-	-
Crestor <sup>®</sup>	2003-08-12	rosuvastatin calcium	瑞舒伐他汀钙	-	-
Accolate <sup>®</sup>	1996-09-26	zafirlukast	扎鲁司特	-	-

注: -: 药物未结合高分子材料, 单独以无定形态存在

## 1 溶剂辅助方法

溶剂辅助方法通过将药物或者药物和载体材料溶解于合适的溶剂当中, 然后再通过各种手段去除溶剂, 例如溶剂蒸发和溶剂沉淀过滤处理等。此类方法中去除溶剂的手段较多, 可以根据实际情况具体选择。溶剂辅助方法需要考虑将药物和载体材料溶解到合适的

溶剂中, 同时还需要考虑溶剂残留问题。

### 1.1 溶剂蒸发

1.1.1 常压下去除溶剂-涂膜法 涂膜法将药物和载体材料溶解到有机溶剂中, 然后通过涂膜器均匀地涂布在玻璃片上, 最后在常压下去除溶剂。通过这种方法, 可以对固体分散体制备的载体材料进行筛选以及快速

确定药物和载体材料比例。Parikh 等<sup>[15]</sup>以伊曲康唑作为研究对象, 选用羟丙甲纤维素钛酸酯 (HPMCP)、PVP/VA、聚丙烯酸树脂 (Eudragit® EPO)、聚乙烯己内酰胺-聚醋酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物 (Soluplus®) 等材料作为载体, 将药物和载体材料溶解于甲醇和二氯甲烷 (1:1) 的混合溶剂当中, 然后采用涂膜的方法将溶剂涂膜到玻璃片上, 室温下去除溶剂, 产物再在 40℃、相对湿度 75% 的条件下储存 1 个月, 观察是否结晶, 研究者采用这种方法筛选合适的制备固体分散体的材料。Gumaste 等<sup>[16]</sup>以伊曲康唑为模型药物, 采用涂膜的方法研究药物与载体材料, 以及添加表面活性剂之后的相容性, 通过差示扫描量热仪 (DSC) 和 X 射线粉末衍射对涂膜干燥后的产物进行表征, 调整药物、载体材料以及表面活性剂的量, 可以制作三相体系的稳定性三相图, 用于筛选合适的载体材料以及表面活性剂用量。此方法实验装置简单, 操作易行, 属于传统和简单的制备无定形态药物的方法。涂膜法制备无定形态药物所需要的物料很少, 可以用于前期筛选无定形药物制剂的处方, 可为工业化生产方法 (如喷雾干燥和热熔挤出等) 生产无定形药物制剂提供参考。在制备过程中, 特别是溶剂蒸发过程中, 会受到水分等外界因素的影响, 产生误导性实验结果, 在实际应用中应该予以注意。

**1.1.2 高温和负压下去除溶剂-旋转蒸发法** 旋转蒸发法因为制备方法简单, 只需要借助旋转蒸发仪和真空泵等相对简单的设备, 因此也是实验室制备固体分散体的常用方法之一<sup>[17]</sup>, 可为筛选合适的载体材料以及药物和载体材料的比例发挥作用。本方法将药物和载体材料溶解到有机溶剂中, 然后转移到旋转蒸发仪上, 在负压的环境下去除溶剂。Xie 等<sup>[18]</sup>以塞来昔布为模型药物, 采用旋转溶剂蒸发的方法, 将药物与高分子材料 PVP、HPMC、HPMCAS 混合制备固体分散体, 通过拉曼表征制备的固体分散体中药物是否以无定形态存在。旋转蒸发法可以通过少量的物料和简单的实验即可筛选合适的载体材料<sup>[18]</sup>。但旋转蒸发法需要进行前期的溶剂筛选, 同时还需要考虑溶剂残留问题; 溶剂蒸发法制备无定形态药物产量一般不高, 只适合实验室小规模制备。

**1.1.3 冷冻干燥法** 冷冻干燥法在处理热不稳定的物料方面具有天然的优势, 此方法将含有药物和载体材料的溶液或者混悬液进行冷冻处理变成固体, 然后再降低压力, 在一定温度下使样品中原本的溶剂或水以固体

升华的方式去除<sup>[19]</sup>。Fong 等<sup>[20]</sup>以塞来昔布为模型药物, 以海藻糖和磷脂为载体材料, 通过喷雾干燥和冷冻干燥 2 种方法制备脂质纳米体系, 结果显示 2 种方法制备的产物中药物均为无定形态。冷冻干燥法制备无定形态药物的过程比较温和, 最大限度地保持了物料原有的固体结构和形状, 适合热不稳定的药物制备无定形态药物。

**1.1.4 超临界流体方法** 超临界流体方法也是制备无定形态药物的常用方法。对于某一特定的物质而言, 存在一个临界温度和临界压力 (临界点), 高于此临界点, 物质状态处于气体和液体之间, 此范围内的流体称为超临界流体<sup>[21]</sup>。超临界流体既具有液体的性质, 药物和载体材料在其中具有高溶解度, 同时也具有气体的性质, 使得超临界流体自身容易从体系移除, 也有利于体系中其他有机溶剂同时去除。Kim 等<sup>[22]</sup>以缙沙坦为模型药物, 采用多种材料作为载体材料, 将药物溶解到乙醇中, 将载体材料溶解到二氯甲烷中, 然后再将药物和聚乳酸溶液混合, 配置溶质含量为  $50 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$  的溶液, 以二氧化碳作为超临界流体介质, 在临界温度 40℃ 和压力为  $1.5 \times 10^7 \text{ Pa}$  以上制备固体分散体, 制备的产物用 DSC 和 X 射线粉末衍射表征, 证实药物为无定形态。超临界流体法制备无定形态药物一般选择二氧化碳为辅助溶剂。二氧化碳作为溶剂安全性高、容易获得、价格便宜、回收方便, 而且可防止产物被氧化, 适应于热不稳定或者遇水易降解的药物, 但该方法需要用到特殊设备, 在压力可控的安全环境下进行。

**1.1.5 喷雾干燥法** 喷雾干燥法是无定形态药物工业化生产中常用的技术方法, 不同类型的多晶型药物溶解到有机溶剂当中, 然后借助喷雾干燥的装置, 将液料喷成雾状, 使其与加热气体接触而被干燥, 快速去除有机溶剂, 获得药物的无定形态。喷雾干燥方法容易从小试放大到工业生产规模, 相关设备和生产方法容易达到药品生产质量管理规范 (GMP) 要求, 因此被广泛用于上市的无定形药物制剂 (见表 1), 装置原理如图 1 所示<sup>[9]</sup>。但是采用此方法制备无定形态药物, 需要考虑的因素有溶剂的类型、溶剂的溶解能力以及干燥条件等。Thybo 等<sup>[23]</sup>以对乙酰氨基酚和 PVP K30 为研究体系, 采用喷雾干燥的方法制备固体分散体, 小试批和生产批制备固体分散体, 采用 X 射线粉末衍射表征, 药物在固体分散体中处于无定形态<sup>[23]</sup>。Kim 等<sup>[14]</sup>通过喷雾干燥法和超临界溶剂沉淀法 (SAS) 分别制备无定形态阿伐他汀, 这 2 种途径得到的无定形态药物的生物利用

度均高于晶态药物,但在 SAS 法条件下,药物粒径更小并较为均匀,且在大鼠体内的生物利用度是喷雾干燥法条件下的 1.5 倍。该研究结论说明不同制备方法获得的固体分散体,提高生物利用度的能力也有所差异,在具体的研究和生产中需要加以筛选和考虑。喷雾干燥制备固体分散体时主要分为雾化和干燥这 2 个过程,在干燥的过程中,多种因素可影响药物或高分子材料在固体分散体表面聚集,包括溶剂中药物和高分子材料

表面张力差异,高分子材料和药物在溶剂挥发时扩散速率差异以及药物和高分子材料之间的相互作用。而上述聚集行为将对药物的流动性、物理稳定性以及溶出释放行为造成影响<sup>[24]</sup>。喷雾干燥法虽然在制剂工业上应用广泛,但是溶剂残留问题依然不容忽视,溶剂残留可能导致药物和高分子材料之间发生相分离行为,影响固体分散体的物理稳定性;同时残留溶剂因为其毒性也将带来安全性问题。

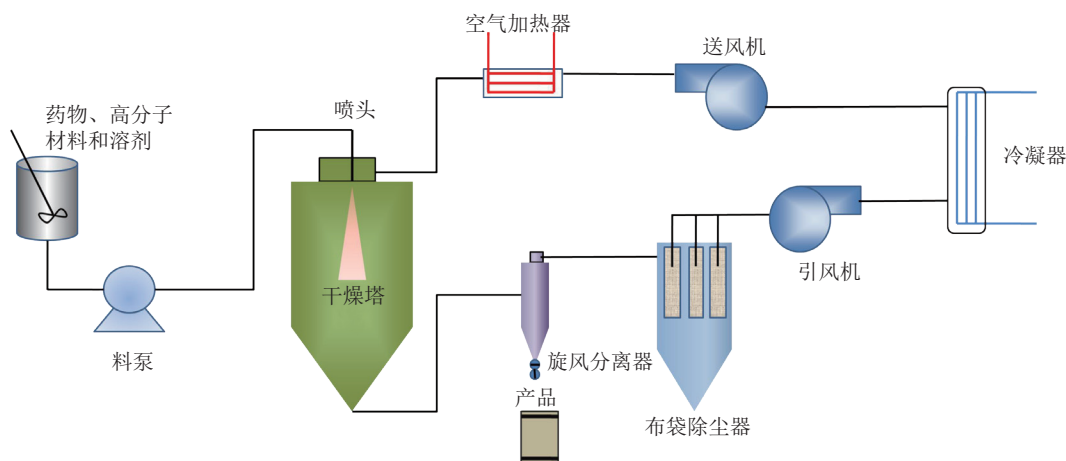


图 1 喷雾干燥仪器装置示意图

Figure 1 Schematic diagram of spray-dryer configuration

## 1.2 溶剂沉淀处理

沉淀处理是制备无定形态药物的常用方法,该方法前期处理和溶剂蒸发一样,先将药物和载体材料溶解到有机溶剂当中。然后通过向饱和溶液中添加适量不溶的溶剂,使药物和(或)载体材料快速沉淀而获得无定形态药物。与其他的方法比较,该方法操作简单,成功率高,适用于多种类型的化合物,也是常用的制备无定形态药物的主要方法之一。例如采用超声沉淀法制备纳米级别无定形态头孢呋辛酯,得到的药物粒径小且均匀,可以达到理想的溶出和吸收效果。而采用无超声沉淀法或喷雾干燥法制备的无定形态头孢呋辛酯,虽然可以获得无定形态药物,但是药物粒径不均一,且粒径较大的粒子容易聚集,因此改善药物溶出和吸收性质的效果不及超声沉淀法<sup>[25]</sup>。Shah 等<sup>[26]</sup>以 2 个新的候选药物作为研究对象,将药物和离子化的辅料在二甲基乙酰胺中进行溶解,接着用冷酸化的纯化水进行沉淀处理,然后再用纯水冲洗去除有机溶剂,最后过滤和干燥,采用此方法制备的固体分散体粒径在 0.2 μm 左右,通过 X 射线衍射确证为无定形态,且在 40℃、75% 湿度条件下具有良好的稳定性;溶出实验结果显示,相比

于晶态药物,固体分散体溶出速率得到了显著性的提高,动物体内药动学实验也显示其生物利用度有显著性的提高。溶剂沉淀的方法在无定形药物制剂工业化生产中也有应用,目前,罗氏公司用于治疗晚期转移性或不能切除的黑色素瘤的维罗非尼片(商品名:Zelboraf<sup>®</sup>)即是采用药物和高分子材料共沉淀的方法制备<sup>[9]</sup>。

## 1.3 其他方法

借助溶剂制备药物无定形态的技术可通过多种方法实现,实际应用中可以根据药物自身的理化性质选择适当的方法,除了上述提及的常见制备方法,现在越来越多的新方法被开发出来,特别是各种技术的联合应用,拓宽了无定形态药物制备的选择范围。

**1.3.1 喷墨打印法** Suzuki 等<sup>[27]</sup>借鉴喷墨打印技术,通过喷墨打印结合液滴干燥的方法制备环孢素 A 和 HPC 的固体分散体,获得的固体分散体平均粒径只有 3.6 μm,与利用喷雾干燥制备的无定形态环孢素 A 相比粒径更均匀,相比药物本身,通过喷墨打印制备的固体分散体在大鼠体内的生物利用度提高了 18 倍。喷墨打印法为制备均一微尺寸的固体分散体提供了一种新的选择。

**1.3.2 超音速喷雾干燥** 液滴干燥方法通过减小药物固

体分散体粒径可进一步提高生物利用度, 但是固体分散体的尺寸依旧在微米级别。而 Amstad 等<sup>[28]</sup> 则设计了一种微流控的设备, 通过超音速气体将药物进行喷雾干燥, 获得纳米尺寸的无定形态药物, 研究显示通过调节喷雾气体的流速可以调节无定形态药物的尺寸。在超音速气流的作用下, 喷射出的极小的液滴在晶核形成之前被迅速干燥, 最终获得稳定的无定形态药物; 通过此方法制备的 14 nm 无定形态非洛贝特, 即便没有添加载体材料, 在 65℃ 放置 3 个月依旧维持无定形态<sup>[28]</sup>。采用该技术制备的无定形态药物尺寸很小, 不需要高分子材料就能保持良好的物理稳定性, 但是该项目处于实验室阶段, 制备产量仍然是该技术应用的瓶颈, 值得进一步的研究和改进。

**1.3.3 溶液电纺丝技术** 电纺丝技术在纺织工业中应用十分普遍, 有研究者将其应用到无定形态药物的制备

中, 制备的产物能形成尺寸很小的细丝, 还可以提高产物的比表面积, 进一步提高溶出的效果。电纺丝技术装置如图 2 所示<sup>[11]</sup>, 有研究者将药物溶解到合适的溶剂当中, 喷嘴在高压电极之间, 溶液从喷嘴的顶端喷出, 在电压的驱动下加速变薄, 制备生成固体分散体。Paaver 等<sup>[11]</sup> 采用电纺丝技术制备了吡罗昔康和 HPMC 的固体分散体, 通过各种手段表征显示, 药物在 HPMC 中以无定形态存在, 并且通过溶出实验显示固体分散体具有控制释放的效果。目前, 电纺丝技术尚未应用于无定形药物制剂的大批量生产, 但是通过电纺丝技术可以获得微米甚至纳米级别的无定形态药物, 在通过无定形态提高药物溶解度的前提下, 可进一步增加比表面积, 提高难溶性药物的溶出速率, 具有广阔的前景。

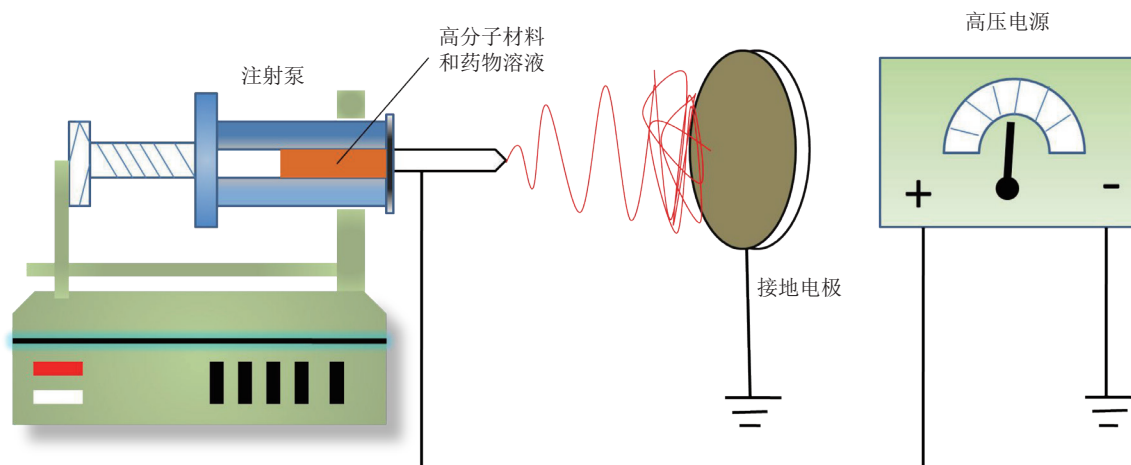


图 2 静电纺丝设备示意图

Figure 2 Schematic diagram of electrospinning equipment

**1.3.4 溶液电喷雾技术** 电喷雾技术和电纺丝技术的装置比较类似, 但是两者制备的固体分散体形貌有较大的差异。电纺丝技术制备的固体分散体从喷嘴喷出为细丝状, 而电喷雾技术制备固体分散体时, 溶液从喷嘴出来后在两电极之间分散成小液滴, 相比丝状的固体分散体, 可以进一步提高无定形态药物的比表面积。电驱动力、溶液黏度以及重力等参数都有可能影响制备的过程。Roine 等<sup>[29]</sup> 采用电喷雾技术制备灰黄霉素和肠溶性材料的固体分散体, 灰黄霉素基本呈现无定形态, 灰黄霉素固体分散体比灰黄霉素晶体溶出速率有显著的提高; 制备的固体分散体在加速试验条件下 (相对湿度为 67%, 温度为 30℃) 放置 6 个月, 依旧具有很好的稳定性。电喷雾技术提供了一种制备具有特定微

结构 (比如壳核结构和多层结构) 的固体分散体的方法。

**1.3.5 旋涂法** 旋涂法和涂膜法比较类似, 涂膜法通过涂膜器形成薄膜去除有机溶剂, 而旋涂法则通过旋涂仪, 将溶液滴加到样品盘上, 通过旋转和离心力的作用将液滴均匀分布成特定尺寸的薄膜。Baird 等<sup>[30]</sup> 采用旋涂的方法将一系列的药物和材料制备成薄膜, 通过稳定性放样观察结晶状况, 筛选合适的制备稳定固体分散体的材料。

## 2 非溶剂辅助方法

非溶剂辅助的固态方法不需要溶剂的辅助来制备无定形态药物, 一般通过加热或施加机械力的方式, 破坏晶态药物的晶格结构, 促使无定形态药物的形成。

与溶剂辅助制备无定形态药物的方法比较, 不需要考虑溶剂残留的问题, 但是制备时往往需要加热或者机械力, 需要考虑药物和载体材料的化学稳定性。非溶剂辅助的固态方法包括熔融法、研磨和热熔挤出等。

### 2.1 熔融法

将晶态药物加热到熔融状态, 然后迅速骤冷降低温度, 药物分子在快速降温时来不及重排结晶, 最终获得无定形态药物。采用这种方法制备的无定形态药物在研究纯药物在特定状态下的结晶形貌和结晶动力学方面有广泛的运用<sup>[31]</sup>。Shi 等<sup>[32]</sup>以灰黄霉素为模型药物, 采用熔融冷却方法制备无定形态药物, 偏光显微镜借助热台观察不同温度下生长的晶体形貌, 同时通过测量无定形态药物向晶态药物转变的速度, 研究无定形态药物结晶的影响因素和结晶的机制。Tuong 等<sup>[33]</sup>采用熔融法制备固体分散体, 姜黄素和 PEG 6000 分别为模型药物和载体材料, 然后通过向 PEG 6000 中添加溶胀材料 HPMC 4000、HPMC E6、聚氧乙烯 (PEO) 等, 观察添加不同的高分子材料对药物结晶度和溶出的影响, 发现溶胀材料种类和加入方式可影响最终处方中药物的结晶度以及释放速率等。熔融法制备无定形态药物无溶剂残留等问题, 但由于物料在制备过程中需要经历高温过程, 有可能导致物料升华或者化学降解。

### 2.2 研磨方法

研磨方法是通过施加机械力的方法破坏晶态药物的晶体结构, 制备结构无序的无定形态药物。研磨方法属于比较简便的制备无定形态药物的方法<sup>[34]</sup>。研磨法包括球磨法和冷冻研磨, 其中研磨的温度以及强度是采用研磨法制备无定形态药物时生成效率的主要影响因素, 目前的主要观点认为研磨强度越高, 研磨温度越低越有利于无定形态药物的生成<sup>[34]</sup>。Lin 等<sup>[35]</sup>以 23 种晶态物质为模型药物进行研究, 结果显示, 通过冷冻研磨的方法可以将部分药物完全变为无定形态, 比如甲氰咪胍经过 180 min 的冷冻研磨, 晶态药物完全变为无定形态, 但是对于萘普生, 经过 240 min 的冷冻研磨, 依旧有晶态药物的存在。通过不同药物的性质以及制备参数进行比较, 发现影响无定形态药物研磨制备的因素主要有 7 种, 包括药物的玻璃化转变温度、熔点、融化焓、晶体密度、杨氏模量、摩尔体积、内聚能等, 这些因素都会影响冷冻研磨将晶态药物变为无定形态的效率<sup>[35]</sup>。Dujardin 等<sup>[36]</sup>以葡萄糖为研究对象, 发现温度在研磨过程中对葡萄糖从晶态向无定形态转变起着非常重要

的作用, 葡萄糖在室温下研磨, 晶态药物不发生转变, 但是如果在  $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$  研磨时, 药物从晶态向无定形态发生转变; 此外, 晶态药物在研磨过程中溶剂分子的存在有可能加速药物向无定形态转变。研磨是将晶态药物转变成无定形态的有效手段, 但是在实际生产过程中, 却有可能引入一些风险, 影响药物质量。首先, 晶态药物在研磨过程中可能会诱导药物降解, 导致药物含量降低; 其次, 在一些制剂工艺中, 由机械力引发的晶态药物向无定形态转变并不一定是完全转变, 这将会影响药物的溶出等性能, 导致产品质量的批次之间的差异<sup>[37]</sup>。综上, 研磨方法可以作为制备无定形态药物的一种方法, 但是依旧存在一些不足, 在无定形制剂工艺研究中需予以注意。

### 2.3 热熔挤出

热熔挤出最早应用于塑料和橡胶工业, 20 世纪 70 年代引入制药工业, 将纯药物或者药物与辅料加热达到熔融状态, 通过螺杆推动混匀, 最后通过不同的模口挤出成型并在空气中快速冷却, 热熔挤出机根据螺杆的类型可以分为单螺杆挤出机和双螺杆挤出机<sup>[9,38]</sup>。目前更多的是采用双螺杆挤出机, 挤出的产物可以为片型、颗粒、小丸或者条状物, 再根据具体的制剂需要进一步处理或者包装。它具有符合 GMP 标准、生产工艺容易放大、更容易连续化生产、无需考虑溶剂去除等优点<sup>[1]</sup>。已经上市的无定形药物制剂有许多产品采用热熔挤出方法制备, 如表 1 所示。但是物料挤出过程需要经历高温, 所以对于热不稳定的药物和辅料不适合采用这种方法。热熔挤出过程中, 体系的黏度也是需要考虑的重要参数, 根据经验总结  $1\ 000\sim 10\ 000\ \text{Pa}\cdot\text{s}$  是合适的热熔挤出黏度范围<sup>[39]</sup>。热熔挤出的温度和转速等参数变化对制备无定形态药物的效果有很大影响, 例如 Yang 等<sup>[40]</sup>以克霉唑 (质量分数为 50%) 和 PVP/VA 为研究体系, 采用热熔挤出的方式制备固体分散体, 在  $140\text{ }^{\circ}\text{C}$ 、螺杆转速  $100\ \text{r}\cdot\text{min}^{-1}$  条件下制备的固体分散体, 采用固态核磁  $^{13}\text{C}$  作为表征手段可发现, 克霉唑以无定形态存在。Sarode 等<sup>[41]</sup>以酸性药物吲哚美辛和碱性辅料丙烯酸树脂, 以及碱性伊曲康唑与酸性辅料羟丙基甲基纤维素醋酸琥珀酸酯为研究对象, 通过热熔挤出方式制备固体分散体, 所获得的产物显示药物和载体材料通过离子键相互作用能获得稳定的体系, 同时也能够在水分的作用下保持长期的物理稳定性, 获得良好的溶出效果。此外, 为了降低体系的黏度, 可以在挤出处方中添加

塑化剂, 例如 Bruce 等<sup>[42]</sup>以 5-氨基水杨酸为模型药物, Eudragit<sup>®</sup> S100 为载体, 在热熔挤出过程中添加塑化剂柠檬酸三乙酯(质量分数为 12%), 塑化剂的加入可以降低挤出温度, 同时还提升了溶出速率。

热熔挤出是目前制备无定形态药物最受关注的方法之一, 制备设备和制备过程容易满足 GMP 的要求, 而且无需考虑工艺过程溶剂去除和最终产品溶剂残留问题。与喷雾干燥不同, 喷雾前药物和高分子材料已经溶解在溶剂中, 而热熔挤出过程中药物溶解或者分散到高分子材料中去, 而体系一般具有较高的黏度, 当制备药物和高分子比例较高的固体分散体时, 有可能造成晶态药物向无定形态转变不完全的情况<sup>[43]</sup>。但热熔挤出的体系经过热熔挤出过程中热处理和机械混合过程, 将提供给药物和高分子材料体系更多的能量, 相比喷雾干燥制备固体分散体, 药物和高分子材料之间将产生更强的相互作用, 而这将有利于固体分散体的稳定性<sup>[43]</sup>。同时热熔挤出过程中需要关注物料的加工性能和热稳定性能, 药物和高分子材料需要在热熔挤出的机筒内保持一定的流动性, 体系黏度需要维持在一定的水平; 此外, 保证药物和高分子材料在热处理和机械处理过程中保持化学稳定也是制备无定形态药物需要考虑的重要方面<sup>[43]</sup>。

## 2.4 3D 打印

3D 打印技术在近几年得到了迅速的发展, 3D 打印在制药行业也取得了实质性的进展, 2015 年 8 月 3 日, 美国 FDA 批准了 Aprelia 制药公司采用 3D 打印技术制备的抗癫痫药物 Spritam<sup>®</sup> (左乙拉西坦, levetiracetam) 速溶片, 证明 3D 打印可以满足工业化生产和 GMP 要求。同时, 3D 打印在制备无定形态药物方面也得到了广泛的应用, Skowrya 等<sup>[10]</sup>以氢化泼尼松为模型药物, 以聚乙烯醇树脂(PVA)为载体材料, 通过 3D 打印技术, 获得的产品通过热分析方法和拉曼光谱表征, 药物处于无定形态。相比于传统的方法, 3D 打印技术生产过程比较耗时, 同时成本很高。但是, 3D 打印可实现自动化控制, 将物料直接打印成型, 省去了常规制备过程中粉碎、制粒和压片等工艺, 可以实现连续化生产。3D 打印是一种新兴的技术, 随着 3D 打印技术的发展, 以及可用于 3D 打印的新型辅料的开发, 该领域未来值得更多的关注和探索。

## 2.5 其他方法

**2.5.1 熔融法联合静电纺丝技术** 通过非溶剂的方法制

备无定形态药物还包括一些其他的特殊技术, Nagy 等<sup>[44]</sup>以熔融法联合静电纺丝技术, 将药物和辅料加热熔融后, 在 2 个电极之间获得了几十微米的纤维, 采用此种方法获得的固体分散体, 相比纯药物以及其他的方法获得的固体分散体, 具有更高的溶出速率。熔融法联合静电纺丝技术结合了熔融法以及静电纺丝技术各自的优点, 制备的无定形态药物在不需要溶剂辅助的情况下, 可以获得很大的比表面积, 进一步提高了难溶性药物的溶出速率。

**2.5.2 气相沉积** 将药物加热升华然后冷凝可以制备稳定的无定形态药物。Swallen 等<sup>[45]</sup>将吡啶美辛等小分子药物采用气相沉积的方法制备了极其稳定的无定形态药物: 相比采用常规方法制备的无定形态药物, 这种超稳定的无定形态吡啶美辛玻璃化转变温度提高了 16 °C, 密度升高 2%~4%, 焓降低了 20 J·g<sup>-1</sup> 左右。气相沉积制备的无定形态吡啶美辛所处的能量状态与常规方法制备的无定形态药物分子经过了数万年的老化弛豫后的状态一致。Zhu 等<sup>[46]</sup>采用同样的方法制备了一系列无定形态的药物, 结果显示它们相比熔融冷却方法制备的无定形态药物, 具有更高的稳定性, 同时研究表明沉积速率和衬底温度是制备超稳定无定形药物的 2 个关键的物理因素。在特定的衬底温度下, 沉积速率越慢形成无定形态药物的稳定性越强。目前, 该方法制备薄膜材料得率较低, 仅用于实验室研究。

**2.5.3 KinetiSol<sup>®</sup>** KinetiSol<sup>®</sup> 为一种新的制备固体分散体的技术平台, 主要是针对那些黏度比较高, 而且不具备热塑性的材料, 最早被用于塑料工业, 最近被引入了制药行业。装置的构造为水平的加工室, 中央有一个旋转轴, 装配不同类型的搅拌桨叶, 旋转速度每分钟可达数千转<sup>[19,38]</sup>。高速的旋转使得物料颗粒之间以及物料与加工室壁、桨叶之间的摩擦力大大提高, 巨大的摩擦力导致物料温度短暂性地急剧上升, 药物和辅料可以熔融和混合<sup>[38]</sup>。因为 KinetiSol<sup>®</sup> 的加工特性, 相比于热熔挤出, 可以在不加入塑化剂的条件下进行固体分散体的制备。Dinunzio 等<sup>[47]</sup>以伊曲康唑为模型药物, 以 Eudragit<sup>®</sup> L100-55 和 Carbomer 974P 为载体材料, 当采取热熔挤出方式制备固体分散体, 需要添加柠檬酸三乙酯作为塑化剂降低黏度, 而采取 KinetiSol<sup>®</sup> 技术则不需要加入塑化剂, 相比加入塑化剂的处方, KinetiSol<sup>®</sup> 技术制备的固体分散体玻璃化转变温度要高于添加塑化剂的热熔挤出的处方, 稳定性长期试验显示具有更好的稳定性。

KinetiSol<sup>®</sup> 技术弥补了热熔挤出制备无定形态药物方面的一些不足(例如难以制备热不稳定的药物和黏度较高的固体分散体体系),同时所使用的设备能满足无定形药物制剂大量的生产,为工业化制备无定形药物制剂提供了更多选择。

**2.5.4 激光法** 关于激光的理论由爱因斯坦提出。组成物质的原子中,有不同数量的粒子(电子)分布在不同的能级上,在能级上的粒子受到某种光子的激发,会从高能级跳到(跃迁)到低能级上,这时将会辐射出光,而且在特定状态下,一个弱光可激发出一个强光的现象,即“受激辐射的光放大”,简称激光。激光是一个高能级的状态,在医学和化学领域有非常广泛的运用。Titapiwatanakun 等<sup>[48]</sup>将二氧化碳的激光运用到制备无定形态药物中,通过高能的二氧化碳的激光,可以将晶态的吡哆美辛转变为无定形态。研究认为,采取激光法制备的无定形态药物相比熔融冷却制备的无定形态药物具有更高的重结晶活化能,因此具有更高的稳定性<sup>[48]</sup>。采用激光法制备无定形态药物本质上是用激光的手段,将晶态药物短暂性升温到熔点以上,导致药物从晶态向无定形态转变。激光法制备无定形态药物在工业化生产方面存在一定的限制,目前相关设备开发仍然处于实验室阶段,同时采用该方法制备成功的无定形态药物案例并不多,但是该方法为处方前研究阶段的无定形态药物的制备提供了一个新的思路和选择。

**2.5.5 微波法** 微波是指频率为 300 MHz~300 GHz 的电磁波,家用微波炉的频率被固定在 2.45 GHz,波长为 12.23 cm。Doreth 等<sup>[49]</sup>采用日本松下公司生产的常用的微波炉研究微波对晶态吡哆美辛的影响,将吡哆美辛和 PVP K12 在 1:2 的质量比例下压片,再在不同湿度条件下储存,放置 2 周后再用微波处理,研究显示高湿度条件下的片剂经过微波后,晶态吡哆美辛中质量分数为 80% 的药物可以转化为无定形态,而固有溶出速率显示其与熔融冷却制备的无定形态药物类似。

微波法制备无定形态药物不需要复杂仪器,可以快速地实现无定形态药物的制备,但是微波需要水分的参与,物料中水分的含量将影响无定形态药物的转变效率。

**2.5.6 溶剂合物脱溶剂** 晶态的药物溶剂合物或水合物在脱溶剂或者脱水之后也有可能转变成无定形态药物。例如 Sakata 等<sup>[50]</sup>研究五水乳酸钙以及脱水后的乳酸钙的性质特征,通过粉末 X 射线衍射表征发现,五水乳酸钙为晶态,但是脱水后的乳酸钙则为无定形态。溶剂合物脱溶剂并不是常规的制备无定形态药物的方法,而且这种转变在制剂工艺中往往并不是期望出现的现象。因此,在新药或者仿制药制剂开发过程中,例如制粒、干燥和包衣等工艺中,应予以格外注意。

### 3 结语

无定形态药物可以显著提高药物溶解度、溶出速率以及生物利用度,是提高难溶性药物成药性的一种重要途径。无定形态药物的制备是无定形药物制剂开发中的首要环节。无定形态药物的制备方法影响药物由晶态向无定形态转变的效率、无定形态药物的理化稳定性、溶出速率以及生物利用度等。选择合适的无定形态药物的制备方法十分重要。不同无定形态药物的制备方法具有各自的特点,适用范围也不同。在实际应用中,需要根据药物和高分子材料的理化性质、产量、制剂下游生产工艺以及质量控制等多方面因素进行综合考虑和选择。研究新型的无定形药物制备方法依旧是难溶性药物制剂的一个重要研究方向,尤其是适合工业化大规模制备的方法有待被进一步开发和完善。随着对于无定形态物理论研究的不断深入,研究人员将会推动无定形态药物制备方法和设备的不断创新,促进难溶性药物固体制剂的发展。无定形态药物制备技术的研究具有广阔的应用前景,相信未来将会有更多的无定形药物制剂产品上市。

### 【参考文献】

- [1] Mooter G V D. The use of amorphous solid dispersions: a formulation strategy to overcome poor solubility and dissolution rate [J]. *Drug Discov Today Technol*, 2012, 9(2): e79-e85.
- [2] He Y, Ho C. Amorphous solid dispersions: utilization and challenges in drug discovery and development [J]. *J Pharm Sci*, 2015, 104(10): 3237-3258.
- [3] 施秦,蔡挺. 无定形态药物结晶行为的研究进展 [J]. *中国药科大学学报*, 2017, 48(6): 654-662.
- [4] Brough C. Amorphous solid dispersions and nano-crystal technologies for poorly water-soluble drug delivery [J]. *Int J Pharm*, 2013, 453 (1): 157-166.
- [5] Newman A. *Pharmaceutical Amorphous Solid Dispersions* [M]. New



- Jersey: John Wiley & Sons, 2015: 117-169.
- [6] Wyttenbach N, Kuentz M. Glass-forming ability of compounds in marketed amorphous drug products [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2017, 112: 204-208.
- [7] Tu V D, Mooter G V D. The role of the carrier in the formulation of pharmaceutical solid dispersions. Part I: crystalline and semi-crystalline carriers [J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2016, 13 (11): 1583-1594.
- [8] Tu V D, Mooter G V D. The role of the carrier in the formulation of pharmaceutical solid dispersions. Part II: amorphous carriers [J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2016, 13 (12): 1681-1694.
- [9] Vasconcelos T, Marques S, Neves J D, et al. Amorphous solid dispersions: rational selection of a manufacturing process [J]. *Adv Drug Deliver Rev*, 2016, 100(100): 85-101.
- [10] Skowrya J, Pietrzak K, Alhnan M A. Fabrication of extended-release patient-tailored prednisolone tablets via fused deposition modelling (FDM) 3D printing [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2015, 68: 11-17.
- [11] Paaver U, Heinämäki J, Laidmäe I, et al. Electrospun nanofibers as a potential controlled-release solid dispersion system for poorly water-soluble drugs [J]. *Int J Pharm*, 2015, 479 (1): 252-260.
- [12] Yu L. Amorphous pharmaceutical solids: preparation, characterization and stabilization [J]. *Adv Drug Deliver Rev*, 2001, 48(1): 27-42.
- [13] Haser A, Zhang F. New strategies for improving the development and performance of amorphous solid dispersions[J]. *AAPS PharmSciTech*, 2018, 19(3): 1-13.
- [14] Kim J S, Kim M S, Park H J, et al. Physicochemical properties and oral bioavailability of amorphous atorvastatin hemi-calcium using spray-drying and SAS process [J]. *Int J Pharm*, 2008, 359(1): 211-219.
- [15] Parikh T, Gupta S S, Meena A K, et al. Application of film-casting technique to investigate drug-polymer miscibility in solid dispersion and hot-melt extrudate[J]. *J Pharm Sci*, 2015, 104(7): 2142-2152.
- [16] Gumaste S G, Gupta S S, Serajuddin A T M. Investigation of polymer-surfactant and polymer-drug-surfactant miscibility for solid dispersion [J]. *AAPS J*, 2016, 18(5): 1131-1143.
- [17] Sethia S, Squillante E. Solid dispersion of carbamazepine in PVP K30 by conventional solvent evaporation and supercritical methods [J]. *Int J Pharm*, 2004, 272(1): 1-10.
- [18] 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.
- [19] Vo L N, Park C, Lee B J. Current trends and future perspectives of solid dispersions containing poorly water-soluble drugs [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2013, 85(3): 799-813.
- [20] Fong S Y K, Ibisogly A, Bauer-Brandl A. Solubility enhancement of BCS Class II drug by solid phospholipid dispersions: spray drying versus, freeze-drying [J]. *Int J Pharm*, 2015, 496(2): 382-391.
- [21] Potter C, Tian Y, Walker G, et al. Novel supercritical carbon dioxide impregnation technique for the production of amorphous solid drug dispersions: a comparison to hot melt extrusion[J]. *Mol Pharm*, 2015, 12(5): 1377-1390.
- [22] Kim M S, Baek I. Fabrication and evaluation of valsartan-polymer-surfactant composite nanoparticles by using the supercritical antisolvent process[J]. *Int J Nanomedicine*, 2014, 9: 5167-5176.
- [23] Thybo P, Hovgaard L, Lindeløv J S, et al. Scaling up the spray drying process from pilot to production scale using an atomized droplet size criterion[J]. *Pharm Res*, 2008, 25(7): 1610-1620.
- [24] Chen Z, Yang K, Huang C, et al. Surface enrichment and depletion of the active ingredient in spray dried amorphous solid dispersions[J]. *Pharm Res*, 2018, 35(2): 38.
- [25] Dhupal R S, Biradar S V, Yamamura S, et al. Preparation of amorphous cefuroxime axetil nanoparticles by sonoprecipitation for enhancement of bioavailability[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2008, 70(1): 109-115.
- [26] Shah N, Sandhu H, Phuapradit W, et al. Development of novel microprecipitated bulk powder (MBP) technology for manufacturing stable amorphous formulations of poorly soluble drugs [J]. *Int J Pharm*, 2012, 438 (1/2): 53-60.
- [27] Suzuki H, Moritani T, Morinaga T, et al. Amorphous solid dispersion of cyclosporine A prepared with fine droplet drying process: physicochemical and pharmacokinetic characterization[J]. *Int J Pharm*, 2017, 519(1/2): 213-219.
- [28] Amstad E, Gopinadhan M, Holtze C, et al. NANOPARTICLES. Production of amorphous nanoparticles by supersonic spray-drying with a microfluidic nebulator [J]. *Science*, 2015, 349(6251): 956-960.
- [29] Roine J, Kaasalainen M, Peurla M, et al. Controlled dissolution of griseofulvin solid dispersions from electrosprayed enteric polymer micromatrix particles: physicochemical characterization and *in vitro* evaluation[J]. *Mol Pharm*, 2015, 12(7): 2254-2264.
- [30] Baird J A, Eerdenbrugh B V, 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.
- [31] Yu L. Surface mobility of molecular glasses and its importance in physical stability [J]. *Adv Drug Deliver Rev*, 2016, 100: 3-9.
- [32] Shi Q, Cai T. Fast crystal growth of amorphous griseofulvin: relations

- between bulk and surface growth modes [J]. *Cryst Growth Des*, 2016, 16 (6): 3279-3286.
- [33] Tuong Ngoc-Gia N, Phuong Ha-Lien T, Thanh Van T, *et al.* Development of a modified-solid dispersion in an uncommon approach of melting method facilitating properties of a swellable polymer to enhance drug dissolution[J]. *Int J Pharm*, 2015, 484(1/2): 228-234.
- [34] Descamps M, Willart J F. Perspectives on the amorphisation/milling relationship in pharmaceutical materials [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2016, 100: 51-66.
- [35] Lin Y, Cogdill R P, Wildfong P L. Informatic calibration of a materials properties database for predictive assessment of mechanically activated disordering potential for small molecule organic solids [J]. *J Pharm Sci*, 2008, 98 (8): 2696-2708.
- [36] Dujardin N, Willart J F, Dudognon E, *et al.* Solid state vitrification of crystalline  $\alpha$  and  $\beta$ -D-glucose by mechanical milling [J]. *Solid State Commun*, 2008, 148 (1/2): 78-82.
- [37] Priemel P A, Grohganz H, Rades T. Unintended and in situ, amorphisation of pharmaceuticals [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2016, 100: 126-132.
- [38] Lafontaine J S, Mcginity J W, Rd W R. Challenges and strategies in thermal processing of amorphous solid dispersions: a review [J]. *AAPS PharmSciTech*, 2016, 17(1): 43-55.
- [39] Aho J, Boetker J P, Baldursdottir S, *et al.* Rheology as a tool for evaluation of melt processability of innovative dosage forms [J]. *Int J Pharm*, 2015, 494(2): 623-642.
- [40] Yang F, Su Y, Lei Z, *et al.* Rheological and solid-state NMR assessments of copovidone/clotrimazole model solid dispersions [J]. *Int J Pharm*, 2016, 500(1/2): 20-31.
- [41] Sarode A L, Sandhu H, Shah N, *et al.* Hot melt extrusion (HME) for amorphous solid dispersions: predictive tools for processing and impact of drug-polymer interactions on supersaturation [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2013, 48(3): 371-384.
- [42] Bruce L D, Shah N H, Malick A W, *et al.* Properties of hot-melt extruded tablet formulations for the colonic delivery of 5-aminosalicylic acid[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2005, 59(1): 85-97.
- [43] Tian Y, Caron V, Jones D S, *et al.* Using Flory-Huggins phase diagrams as a pre-formulation tool for the production of amorphous solid dispersions: a comparison between hot-melt extrusion and spray drying[J]. *J Pharm Pharmacol*, 2014, 66(2): 256-274.
- [44] Nagy Z K, Balogh A, Drávavölgyi G, *et al.* Solvent-free melt electrospinning for preparation of fast dissolving drug delivery system and comparison with solvent-based electrospun and melt extruded systems[J]. *J Pharm Sci*, 2013, 102(2): 508-517.
- [45] Swallen S F, Kearns K L, Mapes M K, *et al.* Organic glasses with exceptional thermodynamic and kinetic stability[J]. *Science*, 2007, 315(5810): 353-356.
- [46] Zhu L, Yu L. Generality of forming stable organic glasses by vapor deposition[J]. *Chem Phys Lett*, 2010, 499(1): 62-65.
- [47] Dinunzio J C, Brough C, Miller D A, *et al.* Applications of KinetiSol dispersing for the production of plasticizer free amorphous solid dispersions[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2010, 40(3): 179-187.
- [48] Titapiwatanakun V, Tankul J, Basit A W, *et al.* Laser irradiation to produce amorphous pharmaceuticals[J]. *Int J Pharm*, 2016, 514(1): 282-289.
- [49] Doreth M, Hussein M A, Priemel P A, *et al.* Amorphization within the tablet: using microwave irradiation to form a glass solution in situ[J]. *Int J Pharm*, 2017, 519(1/2): 343-351.
- [50] Sakata Y, Shiraishi S, Otsuka M. Characterization of dehydration and hydration behavior of calcium lactate pentahydrate and its anhydrate[J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2005, 46(3): 135-141.



**【专家介绍】蔡挺:** 中国药科大学药学院教授, 博士生导师, 江苏特聘教授。本科毕业于复旦大学化学系, 博士毕业于美国弗吉尼亚理工大学化学系, 随后在美国威斯康辛大学麦迪逊分校药学院从事药剂学博士后研究工作。2014年回国工作前在美国上市制药公司药物制剂部担任研究员, 工作期间主持和完成多项难溶性药物复杂制剂的研发工作。目前主要的研究方向为物理药剂学、药物晶体学、创新药物剂型设计、药物体内过程评价和难溶性药物制剂工程等; 近年来在国际知名药学、化学领域发表论文 30 余篇, 引用近 1 000 次。作为项目负责人主持国家“十三五”新药创制重大专项、国家自然科学基金等项目; 入选江苏省“双创团队计划领军人才”和“六大人才高峰计划”; 获得 2015 年中国药物制剂大会“青年药剂学奖”; 目前担任中国颗粒学会青年理事会理事、中国晶体协会药物晶体学专业委员会委员、中华中医药学会中药制药工程分会委员、《药学进展》青年编委。