

共无定形体系改善二氢杨梅素的溶解性能和物理稳定性

龙梨^{1,2}, 徐方舟², 贺智勇², 陈英², 王玉娥², 沈祥春^{2*}, 陶玲^{1,2*}

1. 贵州大学药学院, 贵州 贵阳 550025

2. 贵州医科大学天然药物资源优效利用重点实验室, 贵州 贵阳 561113

摘要: 目的 采用牛磺脱氧胆酸钠 (sodium taurodeoxycholate, STD) 与二氢杨梅素 (dihydromyricetin, DMY) 进行共无定形体系 (coamorphous system, CAS) 制备考察, 以改善 DMY 溶解性能和物理稳定性。方法 通过减压旋转蒸发法进行制备, 根据溶解度考察 DMY 与 STD 最佳物质的量比; 利用粉末 X 射线衍射、差示扫描量热分析、傅里叶变换红外光谱、拉曼光谱和扫描电子显微镜技术表征其固态特征, 并考察其在不同 pH 值缓冲液中的溶解度, 选择最佳物质的量比的共无定形体系进行过饱和和粉末溶出考察, 并进一步探究其物理稳定性、原辅料相容性、吸湿及引湿性质。结果 固态表征结果显示, DMY 与 STD 存在分子间相互作用, 具有单一玻璃化转变温度; 溶解度结果显示, 在 DMY 与 STD 的物质的量比为 1:1、1:2、1:3 的 CAS 中, DMY 的溶解度均高于其原料药及其物理混合物; 物质的量比为 1:3 时, DMY-STD-CAS-3 中 DMY 在不同介质下平衡溶解度均明显提升; 在 40 °C、75%相对湿度条件下, 其稳定性高达 3 个月。结论 DMY-STD-CAS 大幅提高了 DMY 的溶解度和溶出度, 并具有良好的物理稳定性。

关键词: 二氢杨梅素; 牛磺脱氧胆酸钠; 共无定形体系; 溶解度; 溶出性质; 稳定性; 吸湿性

中图分类号: R283.6 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2025)12-4216-11

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2025.12.006

Coamorphous system of dihydromyricetin for improving dissolution and physical stability

LONG Li^{1,2}, XU Fangzhou², HE Zhiyong², CHEN Ying², WANG Yu'e², SHENG Xiangchun², TAO Ling^{1,2}

1. School of Pharmacy, Guizhou University, Guiyang 550025, China

2. Key Laboratory of Optimal Utilization of Natural Medicine Resources, Guizhou Medical University, Guiyang 561113, China

Abstract: Objective To prepare a coamorphous system (CAS) of sodium taurodeoxycholate (STD) and dihydromyricetin (DMY) to improve the solubility and physical stability of DMY. **Methods** The CAS was prepared by vacuum rotary evaporation. The optimal molar ratio of DMY to STD was determined based on solubility. The solid-state characteristics were characterized by powder X-ray diffraction, differential scanning calorimetry, Fourier transform infrared spectroscopy, Raman spectroscopy, and scanning electron microscopy. The solubility in different pH buffer solutions was investigated. The supersaturated powder dissolution of the CAS with the optimal molar ratio was examined, and its physical stability, compatibility of raw materials and excipients, and hygroscopic and moisture-attracting properties were further explored. **Results** The solid-state characterization showed that there was an intermolecular interaction between DMY and STD, and a single glass transition temperature was observed. Solubility results indicated that the solubility of DMY in the CAS with molar ratios of 1:1, 1:2 and 1:3 was higher than that of the raw material and its physical mixture. The equilibrium solubility of DMY in DMY-STD-CAS-3 (molar ratio 1:3) has significantly increased under different media. The stability was maintained for up to three months at 40 °C and 75% relative humidity. **Conclusion** DMY-STD-CAS significantly improved the solubility and dissolution rate of DMY and exhibited good physical stability.

收稿日期: 2025-01-08

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (82260827); 国家自然科学基金资助项目 (U1812403-4-4); 贵州省自然科学基金会 ([2020] 1Z069); 贵州省科技计划项目 (黔科合支撑 [2020] 4Y240 号); 贵州省高层次人才十层次人才项目 (黔科合平台人才-GCC [2023] 048); 贵州省科技创新基地 (黔科合中引地 [2023] 003)

作者简介: 龙梨, 女, 硕士研究生, 研究方向为药物共无定形。E-mail: 1401058785@qq.com

*通信作者: 陶玲, 教授, 女, 博士生导师, 研究方向为药物制剂新技术与新剂型。E-mail: taoling@gmc.edu.cn

沈祥春, 教授, 男, 博士生导师, 研究方向为民族药理学。E-mail: shenxiangchun@163.com

Key words: dihydromyricetin; sodium taurodeoxycholate; coamorphous system; solubility; dissolution properties; stability; hygroscopicity

许多活性成分因溶解性差、稳定性低,难以在制剂中发挥预期药疗效,成为药物研发的顽固瓶颈,如二氢槲皮素、芹菜素等虽具有抗细胞凋亡、抗氧化以及抗肿瘤等药理作用^[1-2],但它们的水溶性和胃肠吸收率极低,导致其药效不佳。

而药物共无定形化可有效地提高此类难溶性药物的溶解度和生物利用度^[3],药物共无定形体系(coamorphous system, CAS)是由药物与小分子辅料或药物共同形成均匀单相的特殊状态,主药与配合物之间通过氢键、离子键等相互作用连接^[4]。相较于单独的无定形,不仅可显著提高药物的溶解度、溶出度,并且具有更强的物理稳定性^[5-6]。如酮康唑与甘草酸二钠形成共无定形后,体外溶出度提高了原料药的26.7倍,体内最大血药浓度提高了原料药的2.3倍^[7]。厄贝沙坦通过与阿替洛尔形成物质的量比1:1的共无定形药物,显著改善了厄贝沙坦的溶出度和生物利用度,且保持了长达6个月的物理稳定性^[8]。

二氢杨梅素(dihydromyricetin, DMY),又称为双氢杨梅素、蛇葡萄素等,是一类广泛存在于草药中的黄酮类化合物^[9-10],具有抗菌、抗炎、抗氧化、保肝、保护心血管系统等广泛的药理活性^[11-12],但其溶解度差,属于生物药剂学分类系统中的IV类药物^[13],口服生物利用度仅有4.02%^[14],难以在食品和药品中得到充分利用。目前,DMY有共晶^[15]、固体分散体^[16]、自微乳^[17]等研究,未见共无定形相关报道。因此,本实验通过共无定形技术改善DMY溶解性能,期望为DMY及其他难溶性药物研究及开发提供思路。

胆盐是源自肝细胞分泌的胆汁酸与甘氨酸或牛磺酸结合而形成的钠盐或钾盐,包括3个六元环和1个五元环组成的甾体骨架,在 α 面的羟基和侧链的羧基共同形成亲水端,在 β 面的多个甲基形成疏水端^[18],这种独特的弯曲结构有助于提高难溶性药物的平衡溶解度。如牛磺胆酸钠与卡马西平、吡喹酮和甲芬那酸共无定形化后,显著改善了共形成药物的溶出性能^[19]。胆盐还能够抑制晶体药物在胃肠道中过饱和条件下的重结晶,如在单体形式的塞来昔布和奈韦拉唑饱和溶液中,发现糖胆酸钠和糖脱氧胆酸钠能够有效抑制其结晶^[20]。牛磺脱氧胆酸

钠(sodium taurodeoxycholate, STD)也是一种具有表面活性剂功能和两亲性结构的内源性胆汁盐。

因此,本研究以溶解度为考察指标,进行DMY与STD共无定形体系(DMY-STD coamorphous system, DMY-STD-CAS)制备探究,考察了DMY与STD不同物质的量比CAS的溶解度,并通过粉末X射线衍射(powder X-ray diffraction analysis, PXRD)、差示扫描量热(differential scanning calorimetry, DSC)分析、傅里叶变换红外光谱(Fourier transform infrared spectroscopy, FTIR)等技术对最优物质的量比的CAS的固体形态进行表征,并对其引湿性和物理稳定性进行评估,旨在为该制剂开发和拓展应用提供一定的试验基础。

1 仪器与材料

1.1 仪器

K-98-II型电热恒温水浴锅,购自天津市泰斯特仪器有限公司;R-1001W型旋转蒸发仪,购自郑州长城有限公司;SHZ-88型水浴恒温振荡箱,购自江苏省金坛市医疗仪器厂;ZRS-8G型溶出度测试仪,天津盛达三合光学仪器有限公司;FTIR-650型傅里叶变换红外光谱仪,购自天津港东科技发展股份有限公司;UltiMate 3000型高效液相色谱仪,购自美国Thermo Fisher Scientific公司;UPW-UP-10型纯水仪,购自成都天萃宁科技有限公司;Ultima IV型X射线衍射仪,购自日本株式会社理学公司;DSC 1型专业型热分析仪器,购自瑞士梅特勒托利多仪器有限公司;Quanta FEG 250型扫描电子显微镜(SEM),购自美国FEI公司;LabRAM Odyssey型拉曼光谱仪,购自日本Horiba公司。

1.2 试药和试剂

DMY原料药,批号D2060701,质量分数98.0%,由贵州苗药生物技术有限公司提供;STD原料药,批号BD152418,质量分数95.0%,购自毕得医药有限公司;无水乙醇、甲醇,分析纯,均购自重庆川东化工(集团)有限公司;甲醇,色谱纯,购自美国Tedia试剂公司。

2 方法与结果

2.1 样品制备

2.1.1 DMY-STD-CAS的制备 精密称取DMY与STD物质的量比为1:1、1:2、1:3的混合物,

分别加至 50 mL 茄形瓶中, 加入 15 mL 甲醇, 超声至溶解。60 °C 水浴减压回收溶剂, 得淡黄色的泡沫状固体, 分别为 DMY-STD-CAS-1、2、3。

2.1.2 物理混合物的制备 称取上述同样物质的量比的 DMY 与 STD, 涡旋 30 min 混匀, 分别得到 DMY 与 STD 的物理混合物(physical mixture, PM), 分别为 DMY-STD-PM-1、2、3。

各样品真空干燥后, 收集在密封的容器中并储存在室温下。

2.2 固态表征

2.2.1 PXRD 分析 DMY 原料药、STD 原料药、DMY-STD-PM-3 和 DMY-STD-CAS-1、2、3 的 PXRD 光谱通过 X 射线粉末衍射仪采集, CuK α 辐射源。检测条件: 扫描范围 2θ 为 $5^\circ\sim 50^\circ$, 扫描速度 $10^\circ/\text{min}$ 。共无定形相的形成首先通过 PXRD 确定, 各样品的 PXRD 如图 1 所示, DMY 原料药、STD 原料药、DMY-STD-PM-3 中均对应各自的晶体特征衍射峰, 其中, DMY 原料药在 9.07° 、 10.40° 、 12.17° 、 17.06° 、 23.54° 、 25.86° 、 27.23° 处均出现较强晶体衍射峰, 而 STD 原料药在 5.6° 、 9.7° 、 11.2° 、 13.7° 、 15.9° 、 16.8° 、 19.4° 、 20.2° 、 24.3° 、 25.7° 、 26.9° 、 27.5° 等位置出现晶体衍射峰, DMY-STD-PM-3 中出现了 DMY、STD 的混合衍射峰, 即为两者峰形的简单叠加, 表明并未产生相互作用; 在 DMY-STD-CAS-1、2、3 图谱中, 均未发现晶体特征衍射峰, 表明成功制备了不同物质的量比 DMY 的 CAS。

2.2.2 DSC 分析 结合平衡溶解度的考察结果, 选择最优物质的量比的 DMY-STD-CAS-3, 进行以下

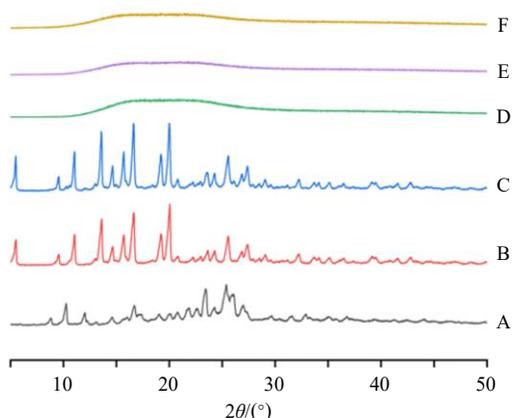


图 1 DMY 原料药 (A)、STD 原料药 (B)、DMY-STD-PM-3 (C) 和 DMY-STD-CAS-1 (D)、2 (E)、3 (F) 的 PXRD 图
Fig. 1 PXRD patterns of DMY bulk drug (A), STD bulk drug (B), DMY-STD-PM-3 (C), DMY-STD-CAS-1 (D), 2 (E), 3 (F)

表征。采用 DSC 法考察 DMY 原料药、STD 原料药、DMY-STD-PM-3、DMY-STD-CAS-3 的热行为, 检测条件为氮气气氛, 体积流量 $50\text{ mL}/\text{min}$, 升温速度 $10^\circ\text{C}/\text{min}$, 温度范围 $30\sim 300^\circ\text{C}$ 。各样品的 DSC 分析图如图 2 所示, DMY 原料药在 252.2°C 处有 1 尖锐的熔融峰, 对应 DMY 原料药的熔点, 表明其为晶体形式。STD 原料药在 199.9°C 有 1 较宽的吸热熔融峰。在物理混合物中, 分别在 201.1°C 、 249.4°C 发现了非尖锐的熔融峰, 表明可能是在持续升温下, DMY 与 STD 形成了晶体熔融的混合物, 熔融过程中可能会产生分子间弱相互作用。在 DMY-STD-CAS-3 的 DSC 谱图中并未显示 DMY 和 STD 的熔融峰, 特征参数玻璃态转化温度 (glass transition temperature, T_g) 显示为 150.4°C , 结果表明, 其中的 DMY 和 STD 形成单相 CAS。

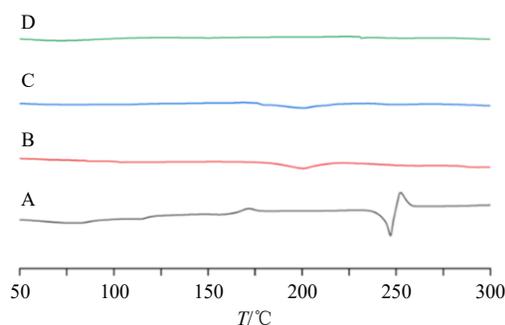


图 2 DMY 原料药 (A)、STD 原料药 (B)、DMY-STD-PM-3 (C)、DMY-STD-CAS-3 (D) 的 DSC 分析图
Fig. 2 DSC patterns of DMY bulk drug (A), STD bulk drug (B), DMY-STD-PM-3 (C), DMY-STD-CAS-3 (D)

2.2.3 FTIR 分析 使用 KBr 压片法收集 FTIR。分别将 DMY 原料药、STD 原料药、DMY-STD-PM-3、DMY-STD-CAS-3 和 KBr 研磨混合均匀至无明显颗粒存在, 并使用液压机将其压缩至透明薄片。每个样本在 $4000\sim 400\text{ cm}^{-1}$ 进行扫描、分辨率设置为 4 cm^{-1} , 扫描次数为 32 次。各样品的 FTIR 如图 3 所示, 从 $4000\sim 400\text{ cm}^{-1}$ 的红外图谱特征区可以看出, DMY 原料药光谱中 3345 cm^{-1} 处出现的宽而钝的强峰对应为酚羟基伸缩振动峰; 在 1640 cm^{-1} 处出现的强峰对应为羰基伸缩振动峰, 在 1472 cm^{-1} 处的强峰是由于 $\text{C}=\text{C}$ 的振动引起的; 在 1160 cm^{-1} 处的强峰归因于 $\text{C}-\text{H}$ 伸缩振动峰。STD 原料药在 3637 cm^{-1} 处显示出 1 个较弱的 $\text{O}-\text{H}$ 伸缩振动峰, 在 3415 、 1642 cm^{-1} 处显示出强的 $\text{N}-\text{H}$ 、 $\text{C}=\text{O}$ 伸缩振动带, STD 的 $-\text{SO}_3$ 在 1205 、 1052 cm^{-1} 处有较强的振动峰。物理混合物的光谱为 DMY、STD 吸

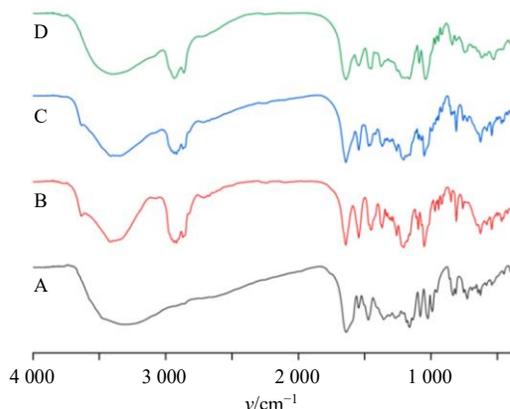


图3 DMY原料药(A)、STD原料药(B)、DMY-STD-PM-3(C)、DMY-STD-CAS-3(D)的FTIR图

Fig. 3 FTIR patterns of DMY bulk drug (A), STD bulk drug (B), DMY-STD-PM-3 (C), DMY-STD-CAS-3(D)

收峰的简单叠加,表明两者经过机械混合并未产生分子间的相互作用;DMY-STD-CAS-3与单独的DMY原料药和STD原料药相比,STD的-SO₃在1205 cm⁻¹处的振动峰由尖锐变得宽而平缓,在1052 cm⁻¹处的振动峰移动到了1044 cm⁻¹,在3637 cm⁻¹处的振动峰消失,可能是因为原料药晶体结构破坏,分子内部无序堆积,呈现短程有序、长程无序的结构;同时DMY酚羟基特征峰移动到3354 cm⁻¹,推测DMY酚羟基与STD的-SO₃、O-H官能团可能形成了氢键。

2.2.4 拉曼光谱分析 取DMY原料药、STD原料药、DMY-STD-PM-3、DMY-STD-CAS-3适量,用载玻片将粉末样品压平,以获得平整表面,进行拉曼光谱分析。扫描范围4000~400 cm⁻¹,设置激发光波长532 nm,激发光功率200 mW,平均扫描次数3,分辨率2~3 cm⁻¹。相较于晶体结构来说,由于无序度的增加,无定型态的晶格对称性会更高,导致更少更宽的振动带,即发生拉曼峰的宽化、简并、消失等现象^[21]。各样品的拉曼光谱如图4所示,DMY原料药的O-H的特征峰应在3300 cm⁻¹以上,

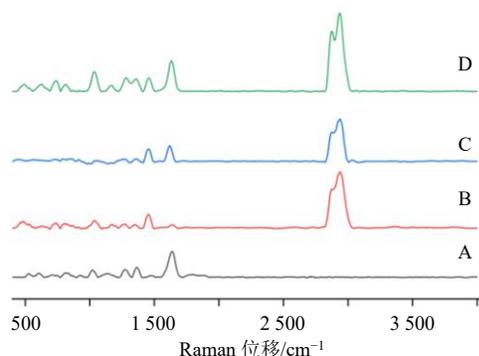


图4 DMY原料药(A)、STD原料药(B)、DMY-STD-PM-3(C)、DMY-STD-CAS-3(D)的拉曼光谱图

Fig. 4 Raman spectrogram of DMY bulk drug (A), STD bulk drug (B), DMY-STD-PM-3 (C), DMY-STD-CAS-3 (D)

在图中未显示是由于该峰较弱;苯环上C-H的弯曲振动峰在1354、1478 cm⁻¹处,O-H的弯曲振动峰在1275 cm⁻¹处。在STD原料药中,N-H的伸缩振动峰在3407 cm⁻¹处,STD环上C-H的伸缩振动峰在2872、2957 cm⁻¹处,磺酸基的振动峰在1446 cm⁻¹处。物理混合物的拉曼光谱图只是2种原料药图谱的简单叠加,而在DMY-STD-CAS-3中,DMY的羟基氢的弯曲振动峰移动到了1281 cm⁻¹处,STD中磺酸基的振动峰,则移动至1457 cm⁻¹处,且在1200~1500 cm⁻¹观察到峰的简并、消失。说明在DMY-STD-CAS中,DMY的酚羟基可能与STD的-SO₃通过氢键形成分子间相互作用。

2.2.5 SEM观察 用SEM分析DMY原料药、STD原料药、DMY-STD-PM-3、DMY-STD-CAS-3的形貌,各样品被固定在导电胶带上,用金溅射。在5 kV加速电压下拍摄扫描电子照片。各样品的SEM结果如图5所示,DMY原料药、STD原料药、MY-STD-PM-3及DMY-STD-CAS-3的外观形貌和颗粒形状差异显著。DMY晶体呈现长条形的棱柱状晶体,STD晶体呈大小不规则的颗粒或团状,DMY-STD-PM-3中分别观察到棱柱状晶体、颗粒或团状

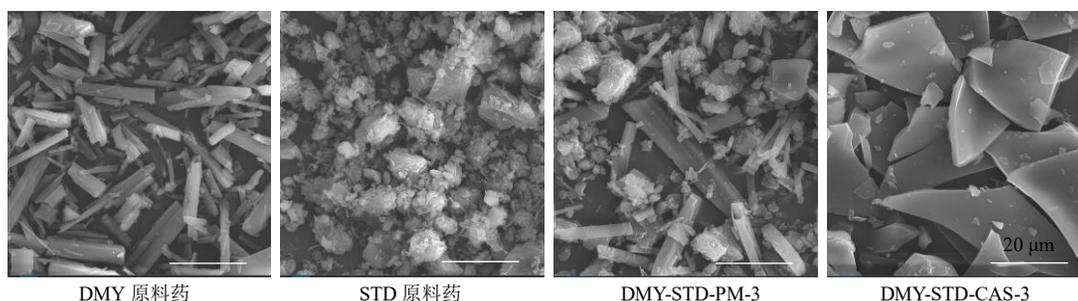


图5 各样品的SEM图

Fig. 5 SEM images of each sample

晶体, 为 DMY 原料药和 STD 原料药晶体的叠加, 说明物理混合物为 2 种原料药的简单混合, 仍为结晶体, 未生成新相; 而 DMY-STD-CAS-3 中呈现出貌似大片碎裂后的大小不规则边缘锋利的片状, 不存在 DMY 和 STD 的单独物态, 表明形成了均匀单一的共无定形相, 与 DMY 原料药、STD 原料药、DMY-STD-PM-3 的微观形貌相比有显著的转变, 这与前述 PXRD 固态表征结果一致。

2.3 DMY 定量测定方法建立

2.3.1 色谱条件 色谱柱为 Diamonsil C₁₈ 柱 (250 mm×4.6 mm, 5.0 μm); 流动相为甲醇-0.05%磷酸水溶液 (73:27), 等度洗脱; 检测波长为 291 nm; 体积流量 1.0 mL/min; 柱温为 28 °C; 进样体积为 10 μL。

2.3.2 对照品溶液的配制 精密称取 DMY 对照品 12.5 mg, 置于 25 mL 量瓶中, 加入适量色谱甲醇超声至完全溶解, 放至室温后, 加入甲醇定容至刻度得 DMY 质量浓度为 500 μg/mL 的对照品溶液。

2.3.3 供试品溶液的配制 精密称取 DMY-STD-CAS-3 样品 29.41 mg (含 5 mg DMY), 置于 10 mL 量瓶中, 加入色谱甲醇溶解, 定容至刻度, 得 DMY 质量浓度为 500 μg/mL 的供试品溶液。

2.3.4 阴性对照溶液的配制 阴性对照溶液不含 DMY 与 STD, 以空白流动相代替 (前期做过紫外全波长扫描, 在 292 nm 波长下 STD 没有吸收, 所以这里就没有考虑 STD 的影响)。

2.3.5 专属性考察 分别吸取上述 DMY 对照品溶液、DMY-STD-CAS-3 供试品溶液, 以及不含 DMY 和 STD 的阴性对照溶液, 分别以流动相稀释, 按照“2.3.1”项下色谱条件进行测定, 记录色谱图。结果见图 6, DMY 对照品溶液与 DMY-STD-CAS-3 供试品溶液在保留时间为 14.19 min 处有相同色谱峰, 且峰形良好, STD 无吸收峰、阴性对照无吸收峰, 不干扰 DMY 的测定。

2.3.6 线性关系考察 精密量取 DMY 对照品溶液进行稀释, 配制质量浓度分别为 10、20、40、80、160、200 μg/mL 的系列对照品溶液。取各对照品溶液, 按照“2.3.1”项下色谱条件分别进样测定, 记录峰面积, 以峰面积对质量浓度进行线性回归, 绘制标准曲线, 以 DMY 质量浓度为横坐标 (X), 峰面积为纵坐标 (Y) 进行线性回归, 得回归方程为 $Y=0.2633X+0.1681$, $R^2=0.9998$, 结果表明, DMY 在 10~200 μg/mL 与其峰面积线性关系良好。

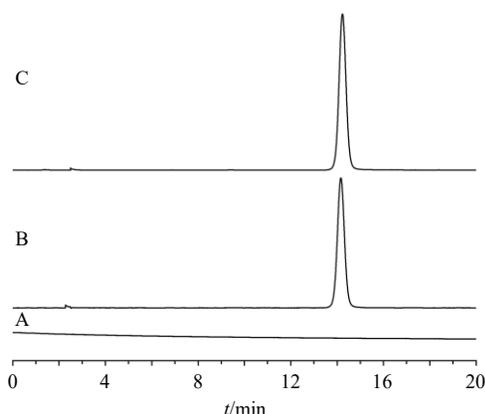


图 6 阴性对照溶液 (A)、DMY 对照品溶液 (B)、DMY-STD-CAS-3 供试品溶液 (C) 的 HPLC 图

Fig. 6 HPLC of negative control solution (A), DMY reference solution (B) and DMY-STD-CAS-3 test solution (C)

2.3.7 精密度考察 取“2.3.3”项下供试品溶液进行稀释, 制成 DMY 质量浓度为 50 μg/mL 的供试品溶液, 按照“2.3.1”项下色谱条件连续进样测定 6 次, 记录峰面积。结果 DMY 峰面积的 RSD 为 0.41%, 表明该仪器精密度良好。

2.3.8 稳定性考察 取“2.3.3”项下供试品溶液进行稀释, 制成 DMY 质量浓度为 50 μg/mL 的供试品溶液, 按照“2.3.1”项下色谱条件, 分别在制备后 0、2、4、6、8、12、24 h 进样分析, 记录峰面积, 24 h 内 DMY 峰面积的 RSD 为 0.57%, 结果表面供试品溶液在 24 h 内稳定性良好。

2.3.9 重复性考察 取 DMY-STD-CAS-3 样品, 按照“2.3.3”项下方法制备供试品溶液, 平行 6 份, 分别进行稀释, 制成 DMY 质量浓度为 50 μg/mL 的供试品溶液, 分别按照“2.3.1”项下色谱条件进样分析, 记录峰面积。结果 DMY 质量分数的 RSD 为 1.38%, 表明该方法重复性良好。

2.3.10 加样回收率考察 精密量取 9 份已测定 DMY 含量的 DMY-STD-CAS-3 样品溶液 1 mL (50 μg/mL) 于 5 mL 量瓶中, 分为 3 组。取“2.3.2”项下对照品溶液进行稀释, 配制为 DMY 质量浓度分别为 40、50、60 μg/mL 的溶液, 各平行 3 份。精密量取浓度分别为 40、50、60 μg/mL 的对照品溶液各 1.00 mL, 加入上述样品溶液中, 定容至刻度, 配制成相当于样品中 DMY 含量的 80%、100%、120% 的 3 种质量浓度溶液, 各平行 3 份, 按照“2.3.1”项下色谱条件进样测定, 记录峰面积并计算加样回收率。结果平均加样回收率为 100.26%, RSD 值为 0.39%, 表明该方法准确度良好。

2.4 平衡溶解度考察

溶解度是实现药物在体循环中达到所需浓度的重要参数之一,直接影响预期的治疗效果。考虑尺寸对溶解结果的影响,所用考察样品均经100目筛筛分,得到粒径范围相近的粉体。

取过量DMY原料药、DMY-STD-CAS、物理混合物分别置于0.1 mol/L HCl缓冲液、pH 4.5 PBS、pH 6.8 PBS、水中,密封,恒温37℃、频率150 r/min的条件下,振摇48 h使溶液至过饱和状态,取上清液,0.45 μm滤膜滤过,取续滤液,精密量取适量续滤液用流动相稀释到合适质量浓度。按照“2.3.1”项下色谱条件在HPLC上测定样品的峰面积,计算溶解度,所有实验平行3次。

各样品的平衡溶解度如表1所示。与DMY原料药相比,DMY-STD-CAS-1、2、3的平衡溶解度均不同程度增加,且溶解度均显著高于对应物质的量比的物理混合物。在0.1 mol/L HCl缓冲液中,DMY-STD-CAS-3中的DMY溶解度达到28.51

mg/mL(分别是DMY原料药、DMY-STD-PM-3的19.94、6.74倍),DMY-STD-CAS-2中DMY溶解度达到11.58 mg/mL(分别是DMY原料药、DMY-STD-PM-2的8.10、3.22倍),DMY-STD-CAS-1中DMY溶解度达到4.42 mg/mL(分别是DMY、DMY-STD-PM-1的3.09、1.34倍)。

在pH 6.8 PBS中,DMY在DMY-STD-CAS-2和DMY-STD-CAS-3中溶解度分别达到了28.92、22.97 mg/mL,相较于DMY原料药分别提升15.07和11.76倍,相较于相应的物理混合物分别提升了5.76和4.10倍。物理混合物中DMY溶解度的增加可能是因为STD具有增溶作用^[22],随着STD比例的增大,溶解度相应增加;而在DMY-STD-CAS中DMY溶解度增加主要是由于DMY与STD通过分子间氢键形成共无定形后,DMY的固体形态从晶态变为无定形态,相比于晶态,无定形态不受晶格的束缚,自由能更大,药物分子更容易进入溶剂中,因此,溶解度能够大幅度提升^[23]。

表1 各样品的平衡溶解度 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

Table 1 Equilibrium solubility of each sample ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

样品	溶解度/(mg·mL ⁻¹)			
	0.1 mol·L ⁻¹ HCl	pH 4.5 PBS	pH 6.8 PBS	水
DMY原料药	1.43 ± 0.03	2.46 ± 0.02	1.80 ± 0.06	1.55 ± 0.07
DMY-STD-CAS-1	4.42 ± 0.30 ^{***#}	5.35 ± 0.22 ^{***##}	3.45 ± 0.18 ^{***}	4.77 ± 0.24 ^{**##}
DMY-STD-PM-1	3.30 ± 0.29 ^{***}	3.58 ± 0.24 ^{**}	2.87 ± 0.23 ^{**}	3.05 ± 0.54 ^{**}
DMY-STD-CAS-2	11.58 ± 0.42 ^{***###}	15.44 ± 0.21 ^{***###}	28.92 ± 0.64 ^{***###}	13.69 ± 0.53 ^{***###}
DMY-STD-PM-2	3.60 ± 0.19 ^{***}	4.30 ± 0.32 ^{***}	4.28 ± 0.12 ^{***}	3.69 ± 0.27 ^{**}
DMY-STD-CAS-3	28.51 ± 0.96 ^{***###}	19.13 ± 0.60 ^{***###}	22.97 ± 0.85 ^{***###}	16.19 ± 0.66 ^{***###}
DMY-STD-PM-3	4.23 ± 0.69 ^{***}	4.82 ± 0.24 ^{***}	4.50 ± 0.16 ^{***}	4.16 ± 0.18 ^{**}

与DMY组比较: ** $P < 0.01$ *** $P < 0.001$; 各比例的CAS组与PM组比较: ## $P < 0.01$ ### $P < 0.001$ 。

** $P < 0.01$ *** $P < 0.001$ vs DMY group; ## $P < 0.01$ ### $P < 0.001$ vs between CAS group and PM group in different proportions.

以上结果表明,制备成为CAS后,在不同物质的量比和不同pH值水平下,DMY溶解优势均提升,维持至少48 h的饱和浓度,且DMY-STD-CAS-3中DMY在不同pH值下溶解度均明显提升,表明其为最优物质的量比。

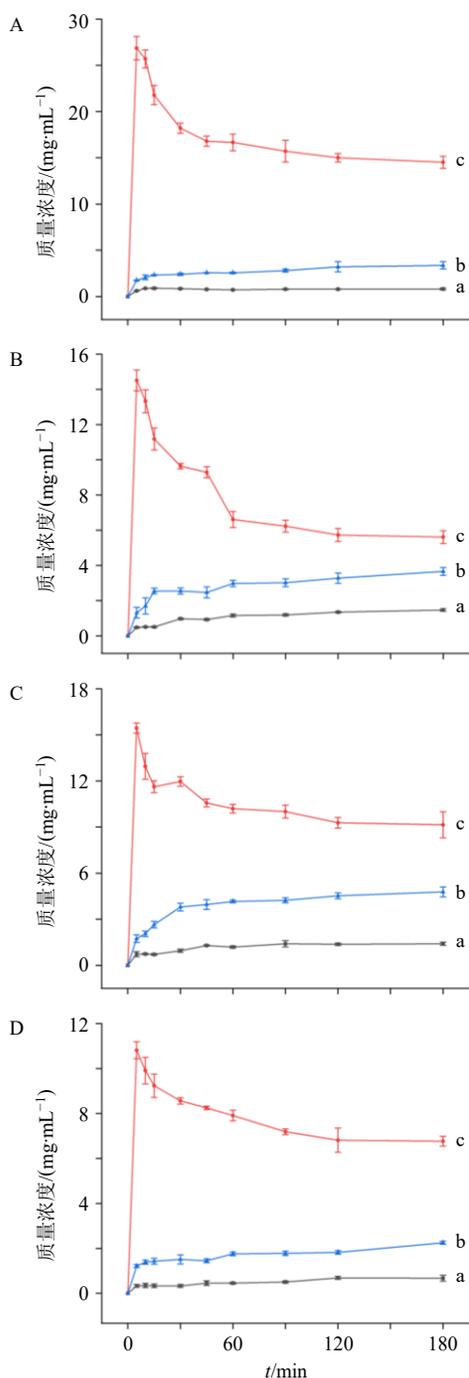
2.5 过饱和粉末溶出研究

根据平衡溶解度考察结果,选择进一步测定最优物质的量比的DMY-STD-CAS-3的过饱和溶出曲线。考虑尺寸对溶解结果的影响,所用考察样品均经100目筛筛分,得到粒径范围相近的粉体。依照《中国药典》2020年版通则0931溶出度与释放度测定法第3法,根据DMY平衡溶解度的测定结果,选择超过平衡溶解度的质量,分别在37℃的水、

0.1 mol/L HCl缓冲液、pH 4.5 PBS、pH 6.8 PBS中使用桨法考察DMY原料药、DMY-STD-CAS-3及DMY-STD-PM-3的溶出度。

精密称取各样品,添加到相应的100 mL缓冲液中,100 r/min搅拌,分别在5、10、15、30、45、60、90、120、180 min取2 mL等份试样,同时补充等体积相同温度的溶出介质,精密量取适量试样溶液用流动相稀释到合适质量浓度,按照“2.3.1”项下色谱条件进样测定样品中DMY峰面积,计算质量浓度,所有实验平行3次。

药物溶出是药物吸收的先决条件,快速溶出有利于药物在体内的吸收。各样品在过饱和状态下的质量浓度-时间曲线如图7所示。DMY原料药与物



a-DMY 原料药; b-DMY-STD-PM-3; c-DMY-STD-CAS-3; A-0.1 mol·L⁻¹ HCl; B-pH 4.5 PBS; C-pH 6.8 PBS; D-水。
a-DMY bulk drug; b-DMY-STD-PM-3; c-DMY-STD-CAS-3; A-0.1 mol·L⁻¹ HCl; B-pH 4.5; C-pH 6.8; D-water.

图7 DMY 过饱和和粉末溶出曲线 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

Fig. 7 Supersaturated powder dissolution curves of DMY ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

理混合物在4种溶出介质中的起始质量浓度均低于共无定形组,并随时间的推移缓慢升高直至平衡。共无定形在不同介质中均表现出优于DMY原料药和物理混合物的溶出优势,但却具有不同的溶出行

为;在DMY-STD-CAS-3中,DMY原料药在0.1 mol/L HCl、pH 4.5 PBS、pH 6.8 PBS和水中时,均在5 min时迅速达到最大质量浓度,随后缓慢下降至一个较高的质量浓度,表现出明显的“弹簧-降落伞”现象,这可能是由于DMY处于高能无定形态,与溶出介质接触的瞬间形成不稳定的过饱和溶液(“弹簧”),与STD配伍形成共无定形后,抑制了无定形态的DMY晶体生长或成核过程,DMY转晶变慢,从而使药物质量浓度呈现缓慢下降的趋势(“降落伞”),这有利于DMY保持长时间的高质量浓度。如在0.1 mol/L HCl缓冲液中,与DMY原料药、DMY-STD-PM-3相比,DMY-STD-CAS-3中DMY的溶出性能显著提升,在5 min时达到最大质量浓度(分别是DMY原料药、DMY-STD-PM-3的43.45、14.69倍),随后在90 min时基本保持稳定溶出,整体仍显著高于原料药和物理混合物组,可能是由于在DMY-STD-CAS-3中,DMY处于高自由能和结构短程无序无定形态,溶出过程中无需克服晶格能,从而呈现快速溶出^[24]。综上所述,DMY的共无定形化物能在4种不同pH值环境下显著提高DMY的溶出性能。

2.6 物理稳定性考察

根据平衡溶解度结果,选取DMY-STD-CAS-3样品3份,参照《中国药典》2020年版通则9103—原料药物与制剂稳定性试验指导原则,加速试验在40℃,相对湿度(relative humidity, RH)约为75%的密闭烘箱中进行,烘箱底部放置饱和NaCl溶液,考察时间为3个月,使用PXRD在相应时间点进行考察,以评价抗再结晶的能力,结果见图8。共无定形药物在贮存过程中,会受到湿度、温度、外力等的影响发生转晶从而影响药物发挥药效,通过研究其贮存期间的物理稳定性,从而采取有效措施来

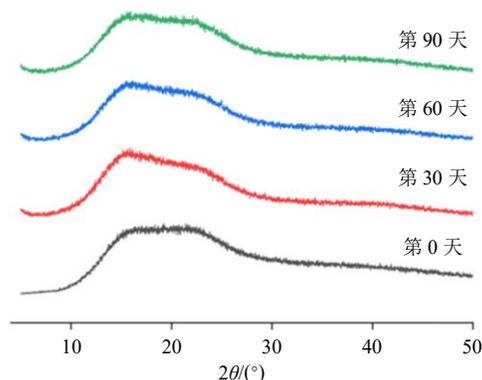


图8 DMY-STD-CAS-3 的物理稳定性

Fig. 8 Physical stability of DMY-STD-CAS-3

避免转晶的发生非常重要^[3],因此,本研究评估了在加速条件下DMY-STD-CAS-3的物理稳定性,结果表明DMY-STD-CAS-3在放置90 d后的PXRD仍呈现弥散状衍射环,未发生晶型转变,表明其具有良好的物理稳定性,究其原因可能是DMY和STD通过形成分子间相互作用而稳定,这为DMY共无定形相关制剂开发的可行性提供了一定参考。

2.7 原辅料相容性考察

药物和辅料相容性是开发安全稳定药品的必要前提,且药物和辅料相容性与药物的物理化学性质密切相关^[25];对于共无定形药物而言,与辅料混合物的物理稳定性是决定其进行制剂开发的关键。因此,选用常见的辅料可溶性淀粉来进行DMY-STD-CAS-3的原辅料相容性研究。

参照《中国药典》2020年版通则9103—原料药与制剂稳定性试验指导原则,以及质量设计指南指导原则,精确称量200 mg的DMY-STD-CAS-3样品与200 mg淀粉充分混匀后,使用研钵和研杵混合研磨2 min。将混合物等分成2份,并在40 °C、75% RH(在含有饱和氯化钠溶液的密闭烘箱中)条件下暴露1个月。通过PXRD检测储存约30 d后的共无定形样品和可溶性淀粉的混合物。此外,还收集了置于上述条件下的可溶性淀粉的PXRD图谱作为参考,结果见图9。在25 °C、75%RH密闭环境中储存1个月后,可溶性淀粉与DMY-STD-CAS-3的均保持无定形特征,未检测到晶体信号,表明

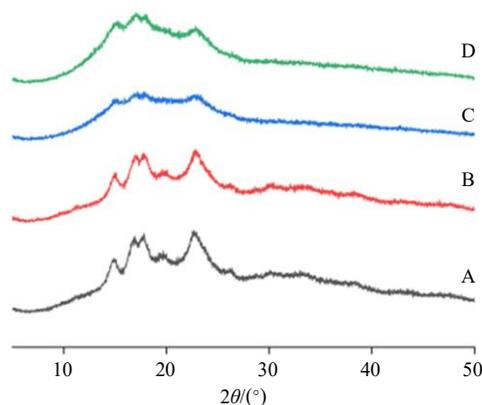


图9 可溶性淀粉(A)、储存30 d后的可溶性淀粉(B)、可溶性淀粉与DMY-STD-CAS-3的物理混合物(C)和储存30 d后的可溶性淀粉与DMY-STD-CAS-3的物理混合物(D)的PXRD谱图

Fig. 9 PXRD patterns of soluble starch (A), soluble starch stored after 30 d (B), physical mixture of soluble starch with DMY-STD-CAS-3 (C), physical mixture of soluble starch with DMY-STD-CAS-3 stored after 30 d (D)

DMY-STD-CAS-3与可溶性淀粉的相容性良好,2组分间不发生相互作用,可溶性淀粉可作为该共无定形制剂进一步开发的辅料。

2.8 吸湿及引湿性质考察

2.8.1 引湿性 照《中国药典》2020年版通则9103引湿性试验指导原则,取干燥具塞玻璃称量瓶数个,于试验前1 d置于(25±1) °C密闭烘箱中,底部盛有NH₄Cl饱和溶液,24 h后精密称定质量(*m*₁),取各样品粉末适量,分别平铺于上述称量瓶内,精密称定质量(*m*₂);将称量瓶敞口,与瓶盖一同置于上述恒温恒湿条件下24 h后,封盖,精密称定质量(*m*₃);计算吸湿率。

$$\text{吸湿率} = (m_3 - m_2) / (m_2 - m_1)$$

药物在环境湿度较高时会吸附空气中水分,水分子具有增塑作用,可使无定形的*T_g*显著降低,内部结构分子流动性增强,继而无定形转晶的可能性增加^[26]。因此,本研究在25 °C、75%RH条件下,考察各样品的引湿性,结果见表2,发现STD原料药及DMY-STD-PM-1、2、3吸湿率大于2%,表明他们均具有引湿性,其原因可能是STD作为水溶性成分,与水分子具有一定亲和力,导致其具有引湿性;DMY原料药及DMY-STD-CAS-1、2、3吸湿率均处于0.2%~2.0%,表明其略有引湿性;原料药的引湿性主要通过与水形成分子间氢键,而在共无定形中,DMY与STD形成分子间相互作用,氢键结合位点被占据,阻止了原料药与水分子结合,因此引湿性降低。

2.8.2 动态吸湿性 根据引湿性结果,选择DMY原料药、STD原料药、DMY-STD-PM-3和DMY-STD-

表2 各样品的吸湿性 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

Table 2 Hygroscopicity of each samples ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

样品	吸湿率/%	引湿性
DMY原料药	1.54±0.10	略有
STD原料药	2.58±0.11	有
DMY-STD-PM-1	2.10±0.10 ^{***}	有
DMY-STD-PM-2	2.29±0.13 ^{***}	有
DMY-STD-PM-3	2.51±0.12 ^{***}	有
DMY-STD-CAS-1	0.94±0.09 ^{**}	略有
DMY-STD-CAS-2	0.85±0.11 ^{**}	略有
DMY-STD-CAS-3	0.61±0.08 ^{#####}	略有

与DMY组比较: ^{**}*P*<0.01 ^{***}*P*<0.001; 与STD组比较: [#]*P*<0.05 ^{##}*P*<0.01 ^{###}*P*<0.001。

^{**}*P*<0.01 ^{***}*P*<0.001 vs DMY group; [#]*P*<0.05 ^{##}*P*<0.01 ^{###}*P*<0.001 vs STD group.

CAS-3 进一步考察引湿量随环境湿度变化情况,按照“2.8.1”项下方法,分别精密称取各样品适量,平铺于称量瓶(m_1)中,精密称定质量记为 m_2 。将称量瓶敞口,分别放在盛有 KOH (8% RH)、 K_2CO_3 (43% RH)、 $NaNO_2$ (65% RH)、NaCl (75% RH)、KCl (85% RH)、 KNO_3 (92.5% RH) 饱和溶液的密闭烘箱内,放置 24 h 平衡后称定质量,记为 m_3 ,计算吸湿率,以 RH 为横坐标,各样品吸湿率为纵坐标作图,吸湿量开始迅速增加时的 RH 即为样品的临界相对湿度 (critical relative humidity, CRH)。结果如图 10 所示,4 种试样的吸湿量均与环境湿度呈正相关,DMY 原料药的 CRH 约为 65%,STD 原料药、DMY-STD-PM-3 的 CRH 约为 70%,DMY-STD-CAS-3 的 CRH 约为 76%。其中 DMY 原料药、STD 原料药、DMY-STD-PM-3 在 25 °C、92.5% RH 环境中吸湿率分别为 (2.45 ± 0.11) %、 (4.22 ± 0.09) %、 (5.12 ± 0.13) %,表明 STD 原料药和 DMY-STD-PM-3 对高湿条件敏感;而 DMY-STD-CAS-3 在不同湿度环境中吸湿率均较小,在 25 °C、92.5% RH 条件下为 (1.10 ± 0.10) %,对环境湿度不敏感。以上结果表明在 DMY 与 STD 之间分子相互作用下,共无定形中 DMY 和 STD 的吸湿率均下降,对 DMY 共无定形贮存时环境的温度和湿度提供参考。

3 讨论

与药物的共无定形形式相比,共晶由于各组分子间相互作用较弱,在储存过程中易发生解

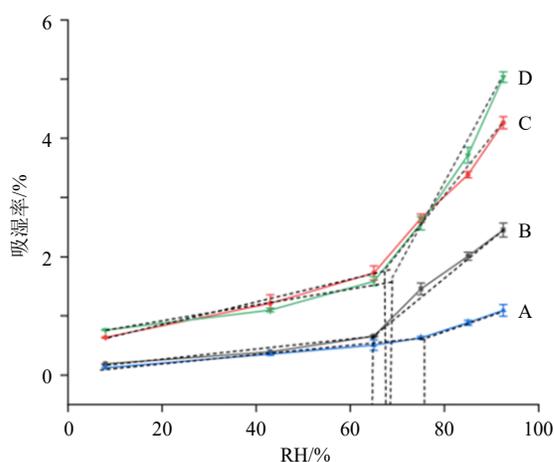


图 10 DMY-STD-CAS-3 (A)、DMY 原料药 (B)、STD 原料药 (C)、DMY-STD-PM-3 (D) 的动态吸湿性能 ($\bar{x} \pm s$, $n = 3$)

Fig. 10 Dynamic hygroscopic profiles of DMY-STD-CAS-3 (A), DMY bulk drug (B), STD bulk drug (C), DMY-STD-PM-3 (D) ($\bar{x} \pm s$, $n = 3$)

离,且传统机械研磨制备共晶的方法不适合放大生产^[27];固体分散体中大量载体的存在使粉体吸湿性过高,降低载体材料黏度从而增加分子迁移率,加速老化,使药物的性质发生改变从而导致药效降低^[28];传统自微乳制剂存在剂型单一、稳定性不佳、无法实现缓控释等问题^[29]。而共无定形克服了以上缺点,能有效改善难溶性药物的溶解度和溶出度,具有较好的稳定性,从而提高其生物利用度,已经成为一种很有潜力的新型药物传递系统^[30],但共无定形技术同样存在挑战,如在药物与辅料的 CAS 中需要筛选合适的辅料,通过分子间相互作用来稳定无定形状态,这将会增加研发的不确定性与复杂性;在药物与药物的 CAS 中若形成最优的物质的量比,联合药物的剂量可能不合适^[31];此外,还需要解决与 CAS 放大生产、长期稳定性和监管审批等问题,总体而言,共无定形技术促进了难溶性药物的进一步开发,在制药行业具有广阔的前景^[32]。

DMY 药理活性广泛,安全性好,极具开发价值^[33],但水溶性和脂溶性均较差;STD 作为一种表面活性剂,达到一定浓度后,具有一定的增溶作用,结构中含有羧基和多个羟基,多个极性基团的存在导致其具有亲水性,同时也易与空气中的水蒸气结合使其具有吸湿性;根据实验室前期研究基础^[34],选择 STD 与 DMY 设计稳定的 CAS 来改善 DMY 的溶解性能和物理稳定性;相较于 DMY-STD-CAS-1、2、3 为最优物质的量比,是由于在溶解过程中,DMY-STD-CAS-1、2 的溶液在达到过饱和后,振摇约 8 h 后,均不同程度地析出大量悬浮状的沉淀物 (DMY-STD-CAS-2 在 pH 6.8 PBS 缓冲溶液中除外),而 DMY-STD-CAS-3 在溶解过程中始终保持过饱和状态,无明显沉淀析出。

过饱和溶解是药物在溶液中长时间达到平衡的过程,DMY-STD-CAS-1、2 之所以在溶解过程中析出大量悬浮状的沉淀物,猜测原因可能是溶剂中 H_2O -DMY 和 H_2O -STD 分子间作用力比 DMY-STD 间大,破坏了 DMY 与 STD 之间的氢键,在分子水平使 DMY-STD-CAS-1、2 的结构不稳定,导致溶解过程析出悬浮状的沉淀物,与此文献报道共无定形的氢键被溶剂中 H_2O 破坏的现象一致^[35]。DMY-STD-CAS-3 在溶解过程中无明显沉淀析出,表明 DMY 与 STD 之间的氢键并未遭到破坏。溶出是药物在介质中短时间内的溶解过程,DMY-STD-CAS-3 在 4 种介质下均迅速溶出,在 5 min 时达到

最高质量浓度, 溶出性能显著优于 DMY 原料药及物理混合物, 是因为 DMY-STD-CAS-3 与介质接触时, DMY 处于无定形形态, 无需克服晶格能从而快速溶出, 通过与 STD 共无定形化, DMY 的分子迁移率降低, 能稳定保持无定形形态, 不易重结晶, 因此, DMY-STD-CAS-3 能够在 4 种介质中迅速溶出。根据引湿性结果, 判断 DMY-STD-PM 中的引湿性主要来自亲水性的 STD, 但在 DMY-STD-CAS 中, 引湿性降低, 可能是由于亲水性的 STD 与 DMY 通过氢键形成共无定形后, 占据了水分子的结合位点, 导致引湿性降低。

本实验采用减压蒸发法成功制得适宜物质的量比的 DMY 与 STD 的 DMY-STD-CAS, 首先通过 PXRD 确定了共无定形相的形成, DSC 证明了其具有单一的玻璃态转变温度的单相体系, FTIR 和拉曼光谱分析结果表明, DMY 酚羟基与 STD 的-SO₃、O-H 官能团可能形成了氢键, SEM 观察到 DMY-STD-CAS 的外观形态明显区别于原料药与物理混合物; DMY-STD-CAS 可保持长达 48 h 的过饱和溶解度, 有利于药物的吸收; DMY-STD-CAS-3 在 4 种介质下均快速溶出, 随后快速下降至一较高的稳定浓度; 物理稳定性试验结果表明, DMY-STD-CAS-3 能在加速实验条件下至少保持 3 个月的稳定性, 原辅料相容性试验表明, DMY-STD-CAS-3 与可溶性淀粉相容性良好, 引湿性最小, 在不同湿度条件下始终保持低引湿性。综上所述, 该体系表现出良好的溶解性能和物理稳定性、引湿性, 对 DMY 口服固体制剂的开发提供一定的技术支持及配方参考。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Das A, Baidya R, Chakraborty T, *et al.* Pharmacological basis and new insights of taxifolin: A comprehensive review [J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 142: 112004.
- [2] Açar Y, Akbulut G. Nutritional epigenetics and phytochemicals in cancer formation [J]. *J Am Nutr Assoc*, 2023, 42(7): 700-705.
- [3] 申亚静, 覃蕾, 衡伟利, 等. 他达拉非-达泊西汀共无定形物的形成及其溶出度与稳定性的评价 [J]. *药学报*, 2018, 53(7): 1162-1168.
- [4] 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.
- [5] 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.
- [6] Ueda H, Wu W Q, Löbmann K, *et al.* Application of a salt coformer in a co-amorphous drug system dramatically enhances the glass transition temperature: A case study of the ternary system carbamazepine, citric acid, and L-arginine [J]. *Mol Pharm*, 2018, 15(5): 2036-2044.
- [7] 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.
- [8] 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.
- [9] Chen S H, Zhao X L, Wan J, *et al.* Dihydromyricetin improves glucose and lipid metabolism and exerts anti-inflammatory effects in nonalcoholic fatty liver disease: A randomized controlled trial [J]. *Pharmacol Res*, 2015, 99: 74-81.
- [10] 杨璞, 李晓, 宋亚琼, 等. 二氢杨梅素混合胶束的制备、表征及药动学研究 [J]. *药物评价研究*, 2024, 47(10): 2351-2360.
- [11] 石依姗, 方建国, 施春阳, 等. 二氢杨梅素抗菌、抗病毒作用的研究进展 [J]. *现代药物与临床*, 2021, 36(2): 408-413.
- [12] 吴聪, 王文茂, 彭彩云, 等. 二氢杨梅素结构修饰及生物活性研究进展 [J]. *天然产物研究与开发*, 2024, 36(3): 540-553.
- [13] 王晨光. 基于药代动力学性质的藤茶中二氢杨梅素构型和晶型研究 [D]. 武汉: 华中科技大学, 2016.
- [14] Liu L, Yin X L, Wang X, *et al.* Determination of dihydromyricetin in rat plasma by LC-MS/MS and its application to a pharmacokinetic study [J]. *Pharm Biol*, 2017, 55(1): 657-662.
- [15] Liu L, Li Y, Zhang M, *et al.* A drug-drug cocrystal of dihydromyricetin and pentoxifylline [J]. *J Pharm Sci*, 2022, 111(1): 82-87.
- [16] 范炎峰, 荆玲, 范金点, 等. 二氢杨梅素固体分散体的制备及其体内药动学研究 [J]. *中成药*, 2020, 42(3): 553-558.
- [17] Zheng Y M, Chen B Y, Huang X X, *et al.* A designed self-microemulsifying delivery system: Stability and Anti-inflammation *in vivo* enhancement of dihydromyricetin [J]. *J Funct Foods*, 2024, 118: 106266.
- [18] Lu J, Ormes J D, Lowinger M, *et al.* Maintaining

- supersaturation of active pharmaceutical ingredient solutions with biologically relevant bile salts [J]. *Cryst Growth Des*, 2017, 17(5): 2782-2791.
- [19] Gniado K, MacFhionnghaile P, McArdle P, *et al.* The natural bile acid surfactant sodium taurocholate (NaTC) as a cofomer in coamorphous systems: Enhanced physical stability and dissolution behavior of coamorphous drug-NaTC systems [J]. *Int J Pharm*, 2018, 535(1/2): 132-139.
- [20] Chen J, Mosquera-Giraldo L I, Ormes J D, *et al.* Bile salts as crystallization inhibitors of supersaturated solutions of poorly water-soluble compounds [J]. *Cryst Growth Des*, 2015, 15(6): 2593-2597.
- [21] Hédoux A. Recent developments in the Raman and infrared investigations of amorphous pharmaceuticals and protein formulations: A review [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2016, 100: 133-146.
- [22] Lalde R, Kaur N, Duggirala N K, *et al.* Dual functionality of bile acid: Physical stabilization of drugs in the amorphous form and solubility enhancement in solution [J]. *Mol Pharm*, 2022, 19(7): 2595-2606.
- [23] 骆敏倩, 衡伟利, 代娟, 等. 药物无定形的转晶及其抑制策略 [J]. *化学进展*, 2021, 33(11): 2116-2127.
- [24] Zou Z R, Huang Q, Li X B, *et al.* Dissolution changes in drug-amino acid/biotin co-amorphous systems: Decreased/increased dissolution during storage without recrystallization [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2023, 188: 106526.
- [25] Chen X, Li D X, Zhang H L, *et al.* Co-amorphous systems of sinomenine with platensimycin or sulfasalazine: Physical stability and excipient-adjusted release behavior [J]. *Mol Pharm*, 2022, 19(11): 4370-4381.
- [26] Hancock B C, Zografi G. The relationship between the glass transition temperature and the water content of amorphous pharmaceutical solids [J]. *Pharm Res*, 1994, 11: 471-477.
- [27] Kavanagh O N, Croker D M, Walker G M, *et al.* Pharmaceutical cocrystals: From serendipity to design to application [J]. *Drug Discov Today*, 2019, 24(3): 796-804.
- [28] 欧丽泉, 赵国巍, 曾庆云, 等. 聚合物载体对固体分散体稳定性影响的研究进展 [J]. *中国医院药学杂志*, 2020, 40(19): 2077-2081.
- [29] 马巧芳, 曾佳, 沙康, 等. 口服自微乳给药系统的研究进展 [J]. *药学进展*, 2020, 44(6): 466-475.
- [30] Han J W, Wei Y F, 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.
- [31] Shi Q, Wang Y N, Moinuddin S M, *et al.* Co-amorphous drug delivery systems: A review of physical stability, *in vitro* and *in vivo* performance [J]. *AAPS PharmSciTech*, 2022, 23(7): 259.
- [32] Shelke R, Velagacherla V, Nayak U Y. Recent advances in dual-drug co-amorphous systems [J]. *Drug Discov Today*, 2024, 29(2): 103863.
- [33] 侯小龙, 王文清, 施春阳, 等. 二氢杨梅素药理作用研究进展 [J]. *中草药*, 2015, 46(4): 603-609.
- [34] 李珏, 姜飞, 李慧丽, 等. 白藜芦醇-牛磺脱氧胆酸钠共无定形体系改善溶解度和物理稳定性 [J]. *中草药*, 2024, 55(21): 7248-7256.
- [35] 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.

[责任编辑 郑礼胜]