

无定型固体分散体相态表征研究进展

朱 玲, 王慧洁, 王 欢, 李 瑶, 赵媛媛, 周 浩

正大天晴药业集团股份有限公司 (南京 211100)

【摘要】 固体分散体技术是改善难溶性药物溶出度和生物利用度的先进技术。抑制无定型固体分散体 (ASD) 活性药物成分的重结晶和非晶相分离是保证产品稳定性的关键手段, 因此 ASD 相态的表征至关重要。本文从相分离的原理出发, 对各种表征技术的优缺点与适用性进行分析与总结, 为 ASD 的表征及稳定性研究提供有效参考。

【关键词】 无定型固体分散体; 相分离; 表征技术; 稳定性; 重结晶; 监管要求

【中图分类号】 R943 **【文献标识码】** A

Research progress on characterization of phase separation of amorphous solid dispersion

ZHU Ling, WANG Huijie, WANG Huan, LI Yao, ZHAO Yuanyuan, ZHOU Hao

Chia Tai Tianqing Pharmaceutical Co. Ltd, Nanjing 211100, China

Corresponding author: ZHOU Hao, Email: zhouhao@cttq.com

【Abstract】 Solid dispersion technology is an advanced technology to improve the solubility and bioavailability of poorly soluble drugs. Inhibition of the recrystallization and amorphous phase separation of amorphous solid dispersion (ASD) active pharmaceutical ingredients are important to ensure product stability, so the characterization of ASD phase separation is essential. Based on the principle of phase separation, this paper analyzed and summarized the advantages, disadvantages and applicability of the various characterization techniques, in order to provide an efficient reference for the characterization and stability study of ASD.

【Keywords】 Amorphous solid dispersion; Phase separation; Characterization techniques; Stability; Recrystallization; Regulatory requirements

无定型固体分散体 (amorphous solid dispersion, ASD) 是常用的溶解度增强策略之一, 与其他增溶方法相比, 具有高溶解度增强窗口, 且无渗透性受损的风险。然而, ASD 是热力学不稳定的体系, 很可能在 ASD 生产、储存和溶解过程中发生相分离, 导致结晶和药物性质的变化^[1]。目前相分离现象的机制及其对 ASD 性能的影响尚未得到充分研究与阐释, 主要是受药

物-聚合物相互作用、聚合物类型、药物-聚合物比例、药物理化性质、储存条件等综合因素的限制, 其次是检测该现象的发生对分析方法具有一定挑战性。因此, 采用适宜的分析手段对相分离进行表征, 阐明其发生的原因, 对保证制剂产品的稳定性至关重要。常用的表征方法有光学显微镜 (optical microscope, OM)、荧光显微镜 (fluorescence microscope, FM)、原子力显微镜



(atomic force microscope, AFM)、差示扫描量热法 (differential scanning calorimetry, DSC)、拉曼光谱法 (raman spectroscopy, RM)、核磁共振法 (nuclear magnetic resonance spectroscopy, NMRS)、红外光谱法 (infrared absorption spectrometry, IR)、近红外光谱法 (near infrared spectrometry, NIR)、粉末 X 射线衍射法 (powder X-ray diffraction, PXRD) 等。每种分析方法均有其适用性和优缺点, 且 ASD 的相分离较复杂, 采用不合理的分析技术将导致错误的判断。在研究相分离过程中需结合实际样品情况综合选择互补的分析手段。

1 ASD相分离

无定型态处于热力学非稳态, 容易自发向其能量更低且更为稳定的晶态发生转变, 这种转变不仅会发生在无定型态药物生产过程中, 也有可能发生在其储存或溶出等过程中^[2]。Dedroog 等^[3]报道, 当活性药物成分 (active pharmaceutical ingredient, API) 在聚合物中的溶解度低于其在聚合物中的热力学溶解度时, 可产生稳定的单相

系统 (图 1a), 反之则产生过饱和 (亚稳态) 系统 (图 1b)。在 ASD 制备、储存及溶出过程中, 由于机械作用、溶剂作用和物理老化的影响, 聚合物可能无法完全稳定 API, 发生相分离, 产生富含聚合物和富含药物区域 (图 1c)。由于聚合物的稳定作用在药物富集区会减弱, 相分离的形成往往是结晶的第 1 步, 将形成易于结晶的无定型药物簇 (图 1d) 或立即从药物富集区开始结晶 (图 1e)。除此之外, 还可以直接从过饱和 ASD 中形成晶体 (图 1f)。最终, API 将完全结晶 (图 1g), ASD 的溶解度优势将消失。根据图 1 可知, ASD 主要的相分离表征包括结晶度测试和无定型相态测试, 在关键表征阶段 1 需明确 API 在聚合物中的热力学溶解度 (图 1a 和图 1b), 在关键表征阶段 2 确认 ASD 是否发生相分离 (图 1c 和图 1d), 在关键表征阶段 3 识别 API 成核或结晶 (图 1e~图 1g)。在 ASD 长期储存期间或在加速稳定性试验条件下, 也可能发生成核及晶体生长。无论是生产过程残留的晶核, 还是储存过程产生的结晶, 均可能导致 ASD 失去溶解度优势, 并在储存期间或溶解过程进一步结晶^[4]。

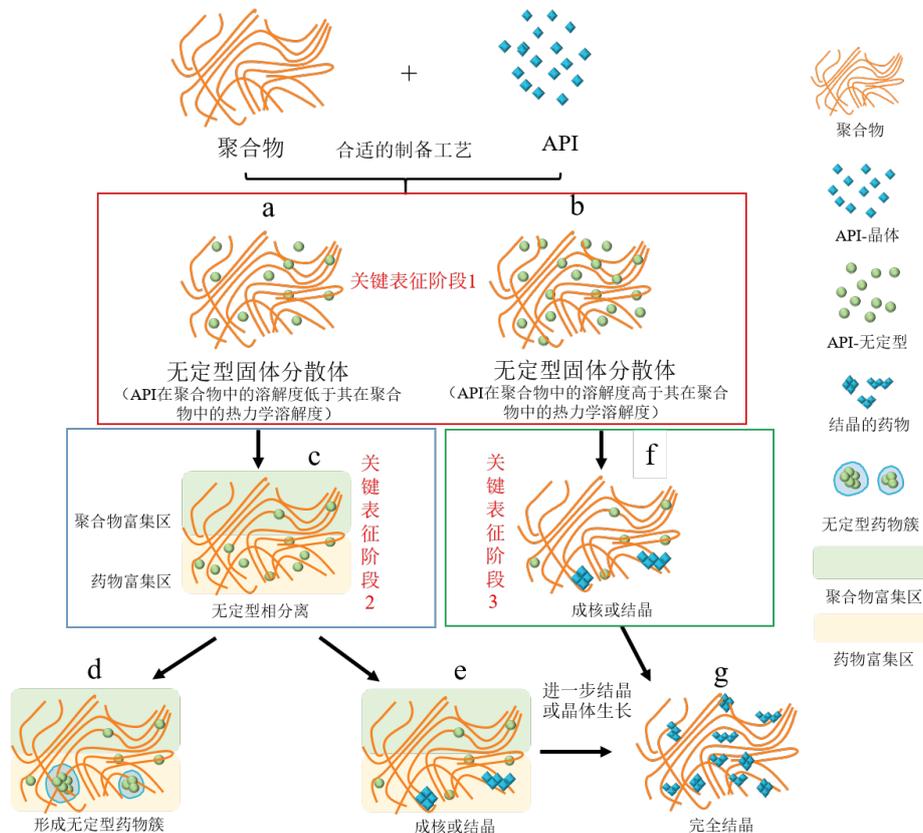


图1 ASD相分离及结晶过程分析^[3]

Figure 1. Analysis of phase separation and crystallization process of ASD^[3]

2 ASD相态表征方法

ASD 的相态表征一般可以分为两类：固态 ASD 和溶剂介质中 ASD 的表征，本文主要介绍常用的固态表征方法。ASD 的相态表征具有一定挑战性，API 和聚合物的相互作用、低水平的结晶、物理老化、相分离中无定形态的复杂性等限制了固态分析技术的灵敏度。目前，随着新技术的出现和各种分析方法的综合应用，上述表征缺陷正在被逐渐克服。

2.1 热分析法

常用的 ASD 相态表征热分析方法包括 DSC、热重分析法和等温微量量热法 (isothermal titration calorimetry, ITC) [5]。DSC 通常被认为是表征 ASD 均匀性的金标准，通过 DSC 可测定玻璃化转变温度 (glass transition temperature, T_g)、API 的熔融峰及其他热现象，并评估药物-聚合物之间的相互作用，定性或定量表征样品的结晶度和相态均匀性。一直以来研究人员均以单一 T_g 判断 ASD 相态均匀性，两个及以上 T_g 通常表明相分离。但 Qian 等 [6] 利用 DSC、PXRD 和共焦拉曼显微镜研究了不同热熔挤出工艺条件下制备的 ASD 的混溶性，通过试验证明 DSC 测定的单一 T_g 在指示 ASD 相态均一性方面具有误导性。据报道，DSC 法的分辨率限度约为 30 nm，微观结构的相分离检测不到 [7]。此外，DSC 不适用于鉴定 ASD 中的微量结晶度，在动态加热过程可诱导晶体与聚合物发生共熔，检测灵敏度也会受到样品均一性和结构域尺寸的限制 [4]。

对于一些存在溶剂、焓恢复、其他热事件等效应干扰的 ASD 表征，调制差示扫描量热法 (modulated differential scanning calorimetry, MDSC) 可以更准确地测定 T_g 。MDSC 的独特之处在于，其将波形 (通常是正弦调制) 叠加在传统的线性升温速率上，允许将 DSC 中测量的总热流通过傅里叶变换分离为可逆热流与不可逆热流 [5]。Dedroog 等 [3] 详细阐述了 MDSC 和 PXRD 两种分析技术在 ASD 相态表征的优缺点、适用性和互补性质，并通过 MDSC 中可逆热流的一阶导数中 T_g 峰值的宽度和面积准确描述了相分离的程度。Péter-Haraszti 等 [8] 联合应用 DSC、MDSC、热刺激去极化电流 (thermally stimulated

depolarization current, TSDC) 和 RM，将不同的热分析研究结果与光谱学方法相结合，研究了萘普生和螺内酯 ASD 的弛豫跃迁，比较药物-聚合物之间的“强相互作用”“弱相互作用”“非相互作用”ASD 弛豫行为，为 ASD 处方筛选提供了参考价值。在某 ASD 制剂产品开发阶段，本课题组联合应用 PXRD、DSC 和 MDSC 可有效表征药物-聚合物相互作用强度及相态均一性。如图 2 所示，采用 PXRD 测试了聚合物尤特奇 E100、结晶型原料药及 ASD 制剂样品，结果显示 ASD 制剂样品无明显结晶。通过 DSC 评估 ASD 制剂样品的相态均一性，图 3 显示本品只有 1 个 T_g (51.12 °C)，且无转晶放热峰和结晶态熔融峰，初步证明本品无相分离和结晶。采用 MDSC 进一步验证该结论，如图 4 所示，可逆热流曲线存在 2 个 T_g ，第 1 个为聚合物尤特奇 E100 的 T_g ，第 2 个为无定型原料药的 T_g ，说明该样品发生了无定形态相分离，药物-聚合物之间无相互作用或较弱。但 MDSC 可能在分析过程中引起热诱导，导致样

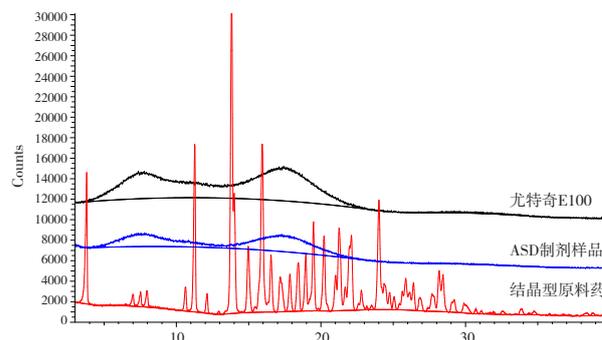


图2 尤特奇E100、ASD制剂样品及结晶型原料药PXRD叠图

Figure 2. Overlapping PXRD patterns of Eudragit E100, ASD samples, and crystalline active pharmaceutical ingredient

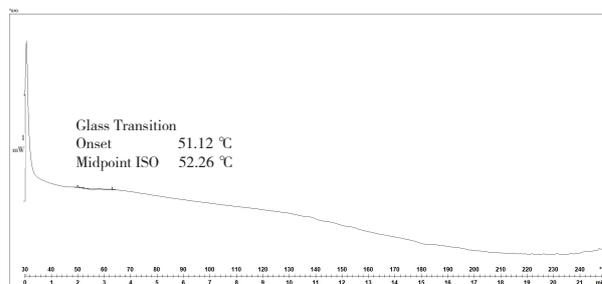


图3 ASD制剂样品表征DSC图谱

Figure 3. DSC thermograms characterizing ASD sample

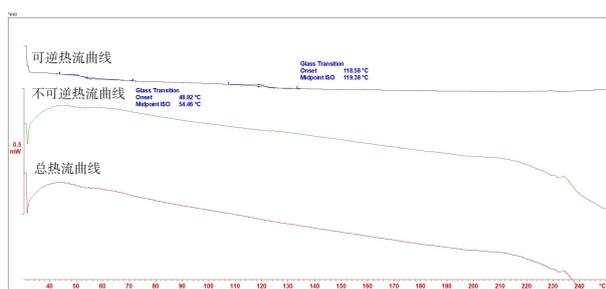


图4 ASD制剂样品表征MDSC图谱

Figure 4. MDSC thermograms characterizing ASD sample

品改变，且残留溶剂蒸发对其他热事件的干扰以及焓恢复与熔化事件的重合会干扰数据判断。

高速差示扫描量热法（hyper differential scanning calorimetry, Hyper DSC）近年被逐步应用于 ASD 表征，其主要优点是加热迅速，因此可避免加热过程中温度变化对药物和聚合物混溶性的影响。Tian 等^[9]通过 Hyper DSC 检测了热熔挤出法制备的非洛地平 ASD 在退火后残余药物晶体的熔融吸热，并采用该方法准确测定了聚合物内药物溶解度。

2.2 光谱法

光谱法主要基于样品暴露于电磁辐射时发生的分子和原子水平的变化，根据基态和激发态之间的能隙，光谱法可分为荧光光谱法、IR、NIR、RM 和 NMRS^[10]。随着科学技术的发展，宏观、微观甚至纳米尺度上的光谱成像技术已广泛应用于 ASD 的表征，可进一步提供药物-聚合物相互作用、相分离和结晶分子水平信息。

RM 不仅可做到“无损性”地分析样品化学成分和分子间的相互作用，还能通过对不同横截面的表征，分析 ASD 表面和本体相分离结果之间的差异，得到药物和聚合物在不同区域的分布^[11-14]。通过显微拉曼映射分析小尺寸样品，用于检测 DSC 无法解析的多个玻璃化转变事件系统中的相分离。使用拉曼图谱评价药物-聚合物混溶性的主要优点是提供了关于相分离结构域化学成分的信息^[15]。此外，拉曼显微镜和化学计量学方法的综合应用，不仅可表征 ASD 的相态均一性和 API 痕量结晶度，还可直接得到药物和聚合物的空间分布，区分结晶相和无定型相^[16]。RM 结合 DSC、XRD 等技术，可以研究药物固有结晶趋势、ASD 缺陷诱导成核及晶体成核后对无定型药物溶出的影响^[17-18]。

固态核磁共振（solid state nuclear magnetic resonance, SSNMR）光谱法已广泛应用于 ASD 的相态表征，¹H-NMR 自旋晶格弛豫测量可用于评估药物-聚合物的混溶性和相分离结构域的大小^[19-21]。此外，结晶和无定型药物通常表现出不同的 SSNMR 光谱，无定型药物由于无序分子堆积，会使 C13 峰更宽^[22-23]。在相分离体系中，每个相中的质子都会有弛豫时间，因此会观察到药物和聚合物的单个弛豫时间。该技术的主要优点是具有较高的空间分辨率，可以检测尺寸低于 DSC 检测限的相分离结构域。Purohit 等^[21]采用荧光光谱法和 SSNMR 研究了伊曲康唑 ASD 纳米和微米级的相分离，为阐明 ASD 的微观结构和相分离机制提供了指导。Okada 等^[24]采用该方法证明了吡喹酮 ASD 相态均一程度可达 20~50 nm。尽管 SSNMR 对于评价 ASD 相态均匀性非常有用，但由于其安装和维护成本较高及操作难度较大，该方法较少用于质量控制。

IR 表征 ASD 可提供化学成分、结晶态与无定型态的分子特性和药物-聚合物相互作用信息。其可通过与分子相互作用相关的峰形或波数变化来识别 ASD 中药物-聚合物特异性相互作用，阐明相分离体系中药物结晶化程度。纳米级中 IR 成像结合标准 AFM，已广泛应用于 ASD 的相态表征。Van Eerdenbrugh 等^[25]使用纳米级中红外成像技术研究非洛地平 ASD 的相分离，局域光谱显示，形成了离散的非晶态富非洛地平相，聚合物呈连续相态分布，并通过在特定波数处进行数据处理，形成亚微米分辨率的化学成分图。Mansuri 等^[26]采用 IR 研究了 ASD 中晶体-晶体和弱晶体-聚合物氢键结合模式，并结合 DSC 确定药物-聚合物系统的相图，测试结果与 IR 药物-聚合物分子相互作用一致，药物-聚合物的分子间的氢键作用可以阻碍成核延缓药物的晶体生长，有助于 ASD 的动力学稳定性，为 ASD 系统的处方设计提供了新思路。

NIR 与化学计量学的联合应用是可靠的在线 ASD 残留结晶度和多态性分析方法，并有助于研究不同工艺参数（温度、溶剂、剪切应力和制备时间）与不同残留多晶型对 ASD 稳定性的潜在影响。该技术表现出许多优点，例如快速、无损，不需要样品制备，使其非常适合实时样品质量监测。Lim 等^[27]通过 NIR 对卡马西平 ASD 中残留

结晶度进行了实时检测,研究了不同药物-聚合物配比和加工技术对残留晶体多态性的影响。

固态荧光光谱法和荧光显微技术是一种新兴的 ASD 的纳米和微米级相分离表征手段,可根据某些荧光染料和自荧光药物的各向异性来表征样品均一性,且荧光图像可快速评估 ASD 的均匀性。荧光光谱法与不同疏水性的分子探针结合,可识别 ASD 相分离体系中的药物聚集相和聚合物聚集相。Tian 等^[28]使用尼罗红疏水性染料通过共聚焦 FM 考察了吡啶美辛 ASD 溶出期间的相分离形态,具有尼罗红荧光图像的亮点对应疏水性富含药物的结构域。Xu 等^[29]利用共聚焦激光扫描显微镜,通过荧光对比研究了以无定型聚乙烯吡咯烷酮 K30、半结晶泊洛沙姆和聚乙二醇 6000 为聚合物的二元姜黄素固体分散体的混溶性。结合 DSC/PXRD 技术,考察不同载药量下 3 个 ASD 系统的结晶度、均一性及稳定性,为 ASD 系统的多相研究提供了一种崭新的分析策略。

2.3 PXRD法

PXRD 广泛应用于 ASD 试验筛选阶段及稳定性考察,无定型药物的 PXRD 通常具有广泛的弥散散射信号,而不是尖锐的布拉格反射。PXRD 可测定 ASD 制备后 1%~5% 的残余结晶含量,还可与其他方法联合评估药物-聚合物的相容性。但 PXRD 对痕量或纳米结晶度缺乏灵敏度,且无法区分不同的无定型相。在这种情况下,可以联合应用表征技术进行补充研究,例如 RAMAN、DSC 和化学计量学分析。

本课题组在某 ASD 制剂产品稳定性研究阶段联合应用 PXRD 和 DSC 评估其物理稳定性。如图 5 所示, PXRD 仅能通过结晶峰识别转晶的 ASD 样品,相态均一体系和焓松弛体系图谱几乎一致,无法分辨。结合 DSC 进行分析,并将 DSC 原始图谱进行导数处理,得到 dRHF 图谱,放大微弱测试信号,高效表征相分离。如图 6 所示,均一体系存在单一 T_g,相分离且结晶体系存在 2 个 T_g 及结晶峰,焓松弛体系发生 T_g 区域拓宽,但无相分离。在本品 ASD 工艺开发及优化阶段,采用 NIR 结合化学计量学分析评估聚合物-药物相互作用及不同工艺参数制备的样品质量。如图 7 所示, NIR 原始图谱原料药、转晶样品和 ASD 均有明显特征峰,但聚合物无不受干扰的特征峰,无法分辨相分离且微弱结晶的 ASD 体系。

如图 8 所示,在 5 007~4 431 cm⁻¹ 范围内对原始图谱进行二阶导数处理,可减少重叠谱带并抑制背景影响,放大测试信号,使特征峰更明显。对比原料药、聚合物、物理混合物、明显结晶和均一相态 ASD 图谱可知:①物理混合物的特征峰基本都归属于原料药,说明物理混合过程聚合物与原料药未发生相互作用;②在 ASD 的形成过程中原料药的部分特征峰消失,并产生新的特征峰,这归因于药物-聚合物相互作用;③发生结晶的 ASD 体系出现了新的特征峰,说明结晶晶型与所用原料药品型不一致。对于相分离且微弱结晶的 ASD 体系,与均相体系和聚合物图谱相比,其与均相体系图谱重合度较高,ASD 形成特征峰变化比均相体系小,具有微弱转晶特征峰。

通过将 X 射线总散射与原子对分布函数 (atomic pair distribution function, PDF) 耦合,可对无定型和纳米晶体样品进行结构分析,获得无定型样品的特征指纹图谱。PDF 中相应的径向分布函数 $g(r)$ 值可以评估各种无定型药物的紊乱程度, $g(r)$ 值越低,表明无序程度更大,转化晶体结构的风险较低。Li 等^[30]对 PXRD 数据进行 PDF 和主成分分析,评估了不同制备工艺尼

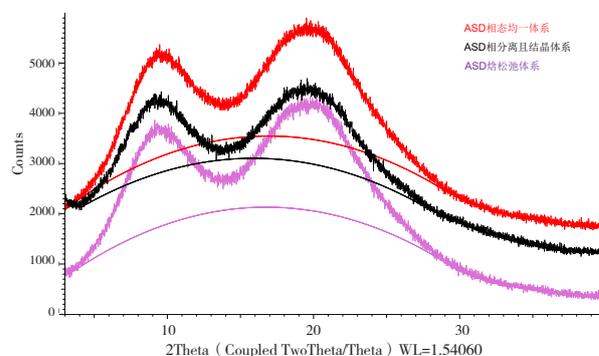


图5 ASD表征PXRD谱图

Figure 5. PXRD diffraction pattern characterizing ASD sample

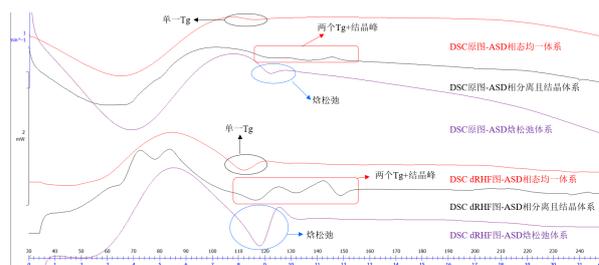


图6 ASD表征DSC谱图

Figure 6. DSC thermograms characterizing ASD sample

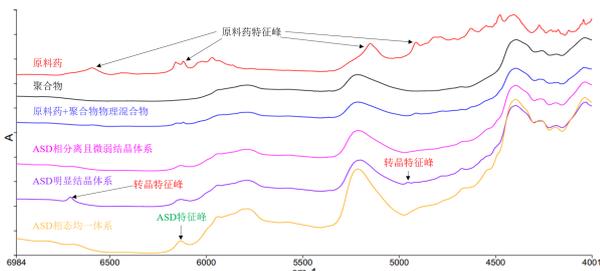


图7 ASD表征NIR原始图谱

Figure 7. NIR raw spectrum characterizing ASD sample

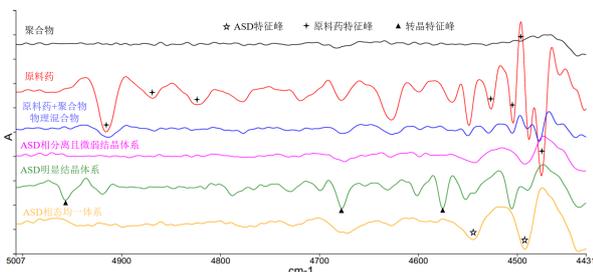


图8 ASD表征NIR二阶导数处理后图谱

Figure 8. Second derivative NIR spectrum characterizing ASD sample

洛替尼 ASD 的相态均一性和物理稳定性。同步辐射产生的高能 X 射线与 PDF 的联合应用在检测 ASD 相分离方面能够实现比 DSC 更高的灵敏度。de Araujo 等^[31]使用同步加速器 X 射线衍射和 PDF 研究了不同聚合物制备的拉帕替尼 ASD 局部化学结构、药物-聚合物相互作用和不同相态的差异。PXRD 作为表征结晶度和评估 ASD 潜在重结晶常用技术，其检测低水平晶体含量的灵敏度相对较差，受到质量分数、稀释度、晶体质量和方法参数的限制，但 PXRD 仍可提供结晶态、无定型态或聚合物的信息，检测结晶度变化，并评价制剂的物理稳定性^[32-33]。

2.4 显微镜和表面分析法

ASD 表征中使用的显微镜和表面分析方法包括偏振光显微镜 (polarization light microscopy, PLM)、扫描电子显微镜 (scanning electron microscopy, SEM)、透射电子显微镜 (transmission electron microscopy, TEM)、AFM 和 X 射线光电电子能谱 (X-ray photoelectronic spectroscopy, XPS)。PLM 是通过粒子特性和双折射来检测少量晶体的方法，无定型样品是各向同性的，无双折射现象，晶体则相反。在 PLM 的基础上加装热台，就是同时具有热分析和光学分析两大性能

的热台偏振光显微镜 (hot stage polarization light microscopy, HSPLM)。在加热过程中，可根据样品的外貌形态、聚合物与 API 是否共熔，直观判断固体的均一性、残留晶核与转晶情况。SEM 利用单色电子束探测材料的表面和近表面区域，主要用于表征 ASD 的颗粒形态。TEM 通过产生真实空间图像和电子扩散模式识别 ASD 中的结晶药物。AFM 主要是在亚纳米分辨率下测量 ASD 表面形貌，还可与光谱分析技术联用进行药物-聚合物相互作用和相分离研究。XPS 是一种表面分析技术，可根据原子浓度分析物质表面的化学成分、化学键能的变化，从而研究 ASD 中的药物-聚合物相互作用。显微镜和表面分析法在 ASD 相态表征中的应用主要集中在形态分析、识别结晶性药物和药物-聚合物相互作用分析，在相分离的研究中需与其他分析技术相结合。Nurzynska 等^[34]使用 PLM 和 DSC 研究了 25 个难溶性化合物 ASD 在不同条件下储存 6 个月的物理稳定性，并开发了一种 ASD 稳定性预测模型，为 ASD 药物处方开发提供了参考。

2.5 理论计算和分子模拟技术

热力学模型能对药物-聚合物溶解度和混溶性进行机制阐释，并通过预期形成的稳定单相系统鉴别处方组成。先进的分子建模和模拟技术能在分子水平上深入了解药物和聚合物之间的相互作用，这决定了单相体系的形成是否会发生。通过 Flory-Huggins 理论构建温度-组成相图分析稳定、亚稳态和不稳定区域，有助于研究人员在 ASD 制备过程中选择适当的处方组成和加工条件。严梦梦等^[35]根据 F-H 相互作用参数计算药物与聚合物的混溶性，并通过绘制温度和组成的相图确定 ASD 的载药范围。

3 小结

本文介绍了 ASD 固态表征的分析技术，并讨论了相应技术提供的表征信息、应用情况和优缺点，具体见表 1。结果显示，单一方法并不适用于 ASD 整个相分离及结晶过程表征，实际工作中需要组合应用多种技术来全面了解 ASD 固态性质。此外，在保证检测灵敏度的基础上，需要兼顾检测成本、设备普适性和检测效率。例如 SSNMR、太赫兹光谱和 TEM 等设备，虽然

检测灵敏度高，但由于价格昂贵和测试需要专业人员，很少有企业配备并应用于药物质量控制。在 ASD 产品处方前筛选、处方开发、工艺放大和商业化生产中，ASD 的表征至关重要，直接反映产品稳定性。在 ASD 产品生命周期的不同阶段选择合适的分析技术并符合监管机构要求是保证产品质量的前提。结合国内外指南和研发经验，选择了企业内广泛应用的 PXRD、DSC、HSPLM、IR 和 RAMAN 等分析技术，结合化学计量学分析，制定了高效且简便的 ASD 固态性质表征通用方法，旨在为 ASD 药品研发提供参考。

药物在聚合物中过饱和时易发生相分离，因此根据 API 的结晶趋势确定聚合物的载药量上限，对于合理选择 ASD 聚合物至关重要。近年来，定性及定量评价药物-聚合物的混溶性及溶解度的方法有热力学法、光谱法、显微镜法、固液平衡法、模型计算法等^[36-39]。固液平衡法和模型计算法操作繁琐，推荐采用 DSC/MDSC、IR/NIR/RAMAN、热重分析法、动态水蒸气吸附、PXRD

和 PLM/HSPLM 测试 API 的 T_g、熔点、结晶温度以及聚合物的 T_g、热稳定性、吸湿性，评估 API 与聚合物的混溶性和聚合物载药量。抑制 API 重结晶和非晶相分离是保证产品稳定性的关键，采用 PXRD、DSC/MDSC、IR/NIR/RAMAN、PLM/HSPLM 分析技术，结合化学计量学分析，可放大微弱的测试信号，提高检测灵敏度，从热力学、光谱学及光学方面分析产品的质量。此外，从监管角度出发，需要控制无定型/结晶态的比值 (amorphous/crystalline ratio, A/C)，ASD 的体内药效与 A/C 值相关。因此，在 ASD 开发过程中需要监测 A/C 值，确保在产品商业化生产和储存期间 ASD 的安全性和有效性。PXRD 由于操作简便、测试无损及仪器应用普遍，经常用于评估 ASD 中的结晶药物，但受辅料的影响，灵敏度一般在 5%，不适合小规格药物制剂 A/C 值的测定。对于 PXRD 不适用的情况，可以采用光谱法和化学计量学方法（如主成分分析和偏最小二乘分析）分离药物和辅料特征峰，排除干扰。

表1 ASD表征技术、表征信息及优缺点

Table 1. ASD characterization techniques, characterization information, advantages and disadvantages

表征技术	表征信息	优点	缺点
DSC	T _g 、熔点、结晶度、相变、结晶温度、药物和聚合物的相互作用、热焓值、结构弛豫	样品量少、实验简单、经济有效且快速、定性和定量	破坏样品、无法分析同时发生的热事件、不适合微量结晶定量分析
MDSC	T _g 、熔点、结晶度、相变、结晶温度、药物和聚合物的相互作用、热焓值、结构弛豫、热容量	分离重叠的热事件、无定型定性、定量分析、样品量少	破坏样品、实验条件苛刻
荧光光谱法	药物和聚合物的相互作用、相分离、ASD中的药物溶出行为	样品量少、高灵敏度	半定量分析
IR	结晶态及无定型态鉴别、药物和聚合物的相互作用、相分离、空间化学信息	样品量少、定性和定量分析、实验简单、ATR无需样品制备	水分影响
RAMAN	结晶态及无定型态鉴别、药物和聚合物的相互作用、相分离、ASD中的药物溶出行为	定性和定量灵敏度高、样品量小、不受水分影响、无损分析、多组分分析	高强度激光可能会灼烧样品、不适合有荧光的样品、光降解
NIR	结晶态及无定型态特征峰、药物和聚合物的相互作用、相分离、对水分敏感、空间化学信息	样品量少、无损分析、定性和定量	需结合化学计量学技术
太赫兹光谱	结晶态及无定型态鉴别、结晶度分析、结晶动力学	样品量少	昂贵、水分影响
介电光谱法	分子迁移、药物结晶趋势	样品量少、无需样品制备	测试及分析复杂

续表1

表征技术	表征信息	优点	缺点
PXRD	结晶态及无定型态鉴别、结晶度、温湿度诱导的相转变、可结合PDF分析无定型	样品量少、实验简单、普适方法、无损分析、定性和定量	受辅料干扰, ASD中结晶态定量灵敏度低
PLM及HSPLM	结晶态及无定型态鉴别、晶体形态和尺寸、相分离、残留晶核、相变	高灵敏度、样品量少、实验简单	半定量分析、准确度受样品均一性影响
SEM	表面晶体、化学分布图	高分辨率、样品量少	样品制备繁琐
SSNMR	结晶态及无定型态鉴别、药物和聚合物的相互作用、相分离、残留晶核、分子迁移	样品量少、定性和定量灵敏度高	仪器安装及维护价格昂贵、实验时间长、测试过程可能结晶、噪声和信号可能会重叠
TEM	ASD中的结晶态分析、药物和聚合物的相互作用、电子衍射图	极少样品量、高空间分辨率成像、微量结晶度、定量	昂贵、体积大且安装条件苛刻
AFM	表面形貌、相分离、药物和聚合物的相互作用、表面动力学	1 nm的高分辨率、样品量少、检测重复点阵	昂贵、长时间扫描可能导致样品热漂移、样品制备复杂
XPS	表面化学成分、药物和聚合物的相互作用	高灵敏度、定量分析	实验范围有限(1 μm)、样品制备复杂

4 结语

有效的 ASD 相态表征方法可以帮助研究人员更好地理解 ASD 在制备、贮藏及使用过程的关键质量属性, 如残留结晶度、T_g、分子迁移率及药物-聚合物相互作用, 这类信息对于合理选择 ASD 的处方组成、生产工艺和贮藏条件至关重要。虽然多种分析技术已广泛应用于 ASD 的相态表征, 但没有一种技术可以得到 ASD 的完整化学信息与相态分布信息, 应采用多种组合技术全面了解 ASD 的性质。

参考文献

- Li N, Cape JL, Mankani BR, et al. Water-induced phase separation of spray-dried amorphous solid dispersions[J]. *Mol Pharm*, 2020, 17(10): 4004–4017. DOI: [10.1021/acs.molpharmaceut.0c00798](https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.0c00798).
- 施秦, 蔡挺. 无定型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. [Shi Q, Cai T. Recent progress on crystallizations of amorphous pharmaceutical solids[J]. *Journal of China Pharmaceutical University*, 2017, 48(6): 654–662.] DOI: [10.11665/j.issn.1000-5048.20170604](https://doi.org/10.11665/j.issn.1000-5048.20170604).
- Dedroog S, Pas T, Vergauwen B, et al. Solid-state analysis of amorphous solid dispersions: why DSC and XRPD may not be regarded as stand-alone techniques[J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2020, 178: 112937. DOI: [10.1016/j.jpba.2019.112937](https://doi.org/10.1016/j.jpba.2019.112937).
- Moseson DE, Taylor LS. Crystallinity: a complex critical quality attribute of amorphous solid dispersions[J]. *Mol Pharm*, 2023, 20(10): 4802–4825. DOI: [10.1021/acs.molpharmaceut.3c00526](https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.3c00526).
- Baird JA, Taylor LS. Evaluation of amorphous solid dispersion properties using thermal analysis techniques[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2012, 64(5): 396–421. DOI: [10.1016/j.addr.2011.07.009](https://doi.org/10.1016/j.addr.2011.07.009).
- Qian F, Huang J, Zhu Q, et al. Is a distinctive single T_g a reliable indicator for the homogeneity of amorphous solid dispersion[J]. *Int J Pharm*, 2010, 395(1–2): 232–235. DOI: [10.1016/j.ijpharm.2010.05.033](https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2010.05.033).
- Newman A, Engers D, Bates S, et al. Characterization of amorphous API: polymer mixtures using X-ray powder diffraction[J]. *J Pharm Sci*, 2008, 97(11): 4840–4856. DOI: [10.1002/jps.21352](https://doi.org/10.1002/jps.21352).
- Péter-Haraszti A, Záhonyi P, Farkas A, et al. Thermal investigation of relaxations of interacting and non-interacting amorphous solid dispersions[J]. *J Ther Anal Calorim*, 2024: 1–17. DOI: [10.1007/s10973-024-13281-7](https://doi.org/10.1007/s10973-024-13281-7).
- Tian Y, Jones DS, Donnelly C, et al. A new method of constructing a drug-polymer temperature-composition phase diagram using hot-melt extrusion[J]. *Mol Pharm*, 2017, 15(4): 1379–1391. DOI: [10.1021/acs.molpharmaceut.7b00445](https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.7b00445).

- 10 Liu X, Feng X, Williams RO, et al. Characterization of amorphous solid dispersions[J]. *J Pharm Investig*, 2018, 48: 19–41. DOI: [10.1007/s40005-017-0361-5](https://doi.org/10.1007/s40005-017-0361-5).
- 11 田芳, ZIMMERMANN Anne, MCGOVERIN Cushla, 等. 拉曼技术在药物逆向工程中的应用[J]. *药学进展*, 2016, 40(12):897–905. [Tian F, Anne Z, Cushla M, et al. Application of raman technique in pharmaceutical reverse engineering[J]. *Progress in Pharmaceutical Sciences*, 2016, 40(12): 897–905.] DOI: [CNKI:SUN:YXJZ.0.2016-12-005](https://doi.org/CNKI:SUN:YXJZ.0.2016-12-005).
- 12 Kilpeläinen T, Pajula K, Ervasti T, et al. Raman imaging of amorphous–amorphous phase separation in small molecule co–amorphous systems[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2020, 155: 49–54. DOI: [10.1016/j.ejpb.2020.08.007](https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2020.08.007).
- 13 Luebbert C, Klanke C, Sadowski G. Investigating phase separation in amorphous solid dispersions via Raman mapping[J]. *Int J Pharm*, 2018, 535(1–2): 245–252. DOI: [10.1016/j.ijpharm.2017.11.014](https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2017.11.014).
- 14 Hurley D, Davis M, Walker GM, et al. The effect of cooling on the degree of crystallinity, solid–state properties, and dissolution rate of multi–component hot–melt extruded solid dispersions[J]. *Pharmaceutics*, 2020, 12(3): 212. DOI: [10.3390/pharmaceutics12030212](https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12030212).
- 15 Padilla AM, Ivanisevic I, Yang Y, et al. The study of phase separation in amorphous freeze–dried systems. Part I: Raman mapping and computational analysis of XRPD data in model polymer systems[J]. *J Pharm Sci*, 2011, 100(1): 206–222. DOI: [10.1002/jps.22269](https://doi.org/10.1002/jps.22269).
- 16 Widjaja E, Kanaujia P, Lau G, et al. Detection of trace crystallinity in an amorphous system using Raman microscopy and chemometric analysis[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2011, 42(1–2): 45–54. DOI: [10.1016/j.ejps.2010.10.004](https://doi.org/10.1016/j.ejps.2010.10.004).
- 17 Thakore SD, Das K, Dalvi SV, et al. Microscopic cracks modulate nucleation and solid–state crystallization tendency of amorphous celecoxib[J]. *Mol Pharm*, 2023, 21(1): 76–86. DOI: [10.1021/acs.molpharmaceut.3c00457](https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.3c00457).
- 18 Yao X, Yu L, Zhang GGZ. Impact of crystal nuclei on dissolution of amorphous drugs[J]. *Mol Pharm*, 2023, 20(3): 1796–1805. DOI: [10.1021/acs.molpharmaceut.2c00989](https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.2c00989).
- 19 Okada H, Ueda K, Yasuda Y, et al. Correlation between drug dissolution and resistance to water–induced phase separation in solid dispersion formulations revealed by solid–state NMR spectroscopy[J]. *Int J Pharm*, 2020, 577: 119086. DOI: [10.1016/j.ijpharm.2020.119086](https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.119086).
- 20 Lubach JW, Hau J. Solid–state NMR investigation of drug–excipient interactions and phase behavior in indomethacin–Eudragit E amorphous solid dispersions[J]. *Pharm Res*, 2018, 35(3): 65. DOI: [10.1007/s11095-018-2364-y](https://doi.org/10.1007/s11095-018-2364-y).
- 21 Purohit HS, Ormes JD, Saboo S, et al. Insights into nano– and micron–scale phase separation in amorphous solid dispersions using fluorescence–based techniques in combination with solid state nuclear magnetic resonance spectroscopy[J]. *Pharm Res*, 2017, 34(7): 1364–1377. DOI: [10.1007/s11095-017-2145-z](https://doi.org/10.1007/s11095-017-2145-z).
- 22 Sarpal K, Tower CW, Munson EJ. Investigation into intermolecular interactions and phase behavior of binary and ternary amorphous solid dispersions of ketoconazole[J]. *Mol Pharm*, 2019, 17(3): 787–801. DOI: [10.1021/acs.molpharmaceut.9b00970](https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.9b00970).
- 23 Wang Y, Wang Y, Cheng J, et al. Recent advances in the application of characterization techniques for studying physical stability of amorphous pharmaceutical solids[J]. *Crystals*, 2021, 11(12): 1440. DOI: [10.3390/cryst11121440](https://doi.org/10.3390/cryst11121440).
- 24 Okada K, Ono T, Hayashi Y, et al. Use of time–domain NMR for ^1H T1 relaxation measurement and fitting analysis in homogeneity evaluation of amorphous solid dispersion[J]. *J Pharm Sci*, 2024, 113(3): 680–687. DOI: [10.1016/j.xphs.2023.08.021](https://doi.org/10.1016/j.xphs.2023.08.021).
- 25 Van Eerdenbrugh B, Lo M, Kjoller K, et al. Nanoscale mid–infrared imaging of phase separation in a drug–polymer blend[J]. *J Pharm Sci*, 2012, 101(6): 2066–2073. DOI: [10.1002/jps.23099](https://doi.org/10.1002/jps.23099).
- 26 Mansuri A, Munzner P, Heermant A, et al. Molecular dynamics and diffusion in amorphous solid dispersions containing imidacloprid[J]. *Mol Pharm*, 2023, 20(4): 2067–2079. DOI: [10.1021/acs.molpharmaceut.2c01042](https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.2c01042).
- 27 Lim H, Yu D, Hoag SW. Application of near–infrared spectroscopy in detecting residual crystallinity in carbamazepine–Soluplus® solid dispersions prepared with solvent casting and hot–melt extrusion[J]. *J Drug Delivery Sci Technol*, 2021, 65: 102713. DOI: [10.1016/j.jddst.2021.102713](https://doi.org/10.1016/j.jddst.2021.102713).
- 28 Tian B, Tang X, Taylor LS. Investigating the correlation between miscibility and physical stability of amorphous solid dispersions using fluorescence–based techniques[J]. *Mol Pharm*, 2016, 13(11): 3988–4000. DOI: [10.1021/acs](https://doi.org/10.1021/acs).

- [molpharmaceut.6b00803](#).
- 29 Xu Y, Shen C, Yuan H, et al. Mapping multiple phases in curcumin binary solid dispersions by fluorescence contrasting[J]. *Chinese Chem Lett*, 2024, 35(9): 109324. DOI: [10.1016/j.ccllet.2023.109324](#).
- 30 Li Z, Luo J, Chen X, et al. Optimization of precipitation conditions for producing physically stable amorphous solids using pair distribution function and reduced crystallization temperature[J]. *J Drug Deliv Sci Technol*, 2024, 91: 105268. DOI: [10.1016/j.jddst.2023.105268](#).
- 31 de Araujo GLB, Benmore CJ, Byrn SR. Local structure of ion pair interaction in lapatinib amorphous dispersions characterized by synchrotron X-ray diffraction and pair distribution function analysis[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 46367. DOI: [10.1038/srep46367](#).
- 32 Wang X, Zhang L, Ma D, et al. Characterizing and exploring the differences in dissolution and stability between crystalline solid dispersion and amorphous solid dispersion[J]. *AAPS PharmSciTech*, 2020, 21(7): 262. DOI: [10.1208/s12249-020-01802-0](#).
- 33 Rusdin A, Gazzali AM, Thomas NA, et al. Advancing drug delivery paradigms: polyvinyl pyrrolidone (PVP)-based amorphous solid dispersion for enhanced physicochemical properties and therapeutic efficacy[J]. *Polymers*, 2024, 16(2): 286. DOI: [10.3390/polym16020286](#).
- 34 Nurzyńska K, Booth J, Roberts CJ, et al. Long-term amorphous drug stability predictions using easily calculated, predicted, and measured parameters[J]. *Mol Pharm*, 2015, 12(9): 3389–3398. DOI: [10.1021/acs.molpharmaceut.5b00409](#).
- 35 严梦梦, 吴秀娟, 朱恒清, 等. 基于溶解度参数法和差式扫描量热法优化筛选奥拉帕利固体分散体聚合物[J]. *药学学报*, 2022, 57(5): 1486–1494. [Yan MM, Wu XJ, Zhu HQ, et al. Optimization and screening of carrier for solid dispersion of olaparib based on the solubility parameter and differential scanning calorimetry[J]. *Acta Pharmaceutica Sinica*, 2022, 57(5): 1486–1494.] DOI: [10.16438/j.0513-4870.2021-1261](#).
- 36 Vasanthavada M, Tong WQ, Joshi Y, et al. Phase behavior of amorphous molecular dispersions II: role of hydrogen bonding in solid solubility and phase separation kinetics[J]. *Pharm Res*, 2005, 22(3): 440–448. DOI: [10.1007/s11095-004-1882-y](#).
- 37 Thakore SD, Akhtar J, Jain R, et al. Analytical and computational methods for the determination of drug-polymer solubility and miscibility[J]. *Mol Pharm*, 2021, 18(8): 2835–2866. DOI: [10.1021/acs.molpharmaceut.1c00141](#).
- 38 Marsac PJ, Shamblin SL, Taylor LS. Theoretical and practical approaches for prediction of drug-polymer miscibility and solubility[J]. *Pharm Res*, 2006, 23(10): 2417–2426. DOI: [10.1007/s11095-006-9063-9](#).
- 39 Marsac PJ, Li T, Taylor LS. Estimation of drug-polymer miscibility and solubility in amorphous solid dispersions using experimentally determined interaction parameters[J]. *Pharm Res*, 2009, 26(1): 139–151. DOI: [10.1007/s11095-008-9721-1](#).

收稿日期: 2024年04月22日 修回日期: 2024年08月09日
本文编辑: 钟巧妮 李 阳