

引用:屈蓓蓓,吴恒乾,丁壮,等. 基于聚合物选择的无定形固体分散体混溶性预测与性能优化进展[J]. 聊城大学学报(自然科学版),2025,38(6):966-975.

Citation:QU Beibei, WU Hengqian, DING Zhuang, HAN Jun, WU Chuanyu, WANG Zhengping. Advances in miscibility prediction and performance optimization of amorphous solid dispersions based on polymer selection[J]. Journal of Liaocheng University (Natural Science Edition),2025,38(6):966-975.

文章编号 1672-6634(2025)06-0966-10

DOI 10.19728/j.issn1672-6634.2025030001

基于聚合物选择的无定形固体分散体 混溶性预测与性能优化进展

屈蓓蓓¹,吴恒乾¹,丁壮¹,韩军^{1,2},邬传宇³,王正平^{1,2}

(1. 聊城大学 生物制药研究院,山东 聊城 252059;2. 聊城高新生物技术有限公司,山东 聊城 252059;

3. 英国萨里大学,英格兰 萨里郡吉尔福德 GU2 7XH)

摘要 无定形固体分散体(Amorphous Solid Dispersion, ASD)作为提高难溶性药物溶解度和生物利用度的重要策略,在药物递送领域备受关注。聚合物的选择在 ASD 体系中起着关键作用,直接影响药物-聚合物的混溶性、稳定性及最终制剂性能。因此,准确预测药物与聚合物的混溶性,并根据不同性能需求选择合适的聚合物以优化 ASD 体系,具有重要的研究意义。本综述聚焦于聚合物选择对 ASD 体系的关键影响,系统总结了药物-聚合物混溶性的预测与表征技术,并详细梳理了重结晶抑制、溶出增强和稳定性改进等多方面的性能优化策略,为 ASD 的合理设计提供理论依据,并推动其在难溶性药物递送中的广泛应用。

关键词 无定形固体分散体;聚合物选择;混溶性预测;性能优化;药物递送

中图分类号 TQ460.1;R943

文献标志码 A

开放科学(资源服务)标识码(OSID)



Advances in miscibility prediction and performance optimization of amorphous solid dispersions based on polymer selection

QU Beibei¹, WU Hengqian¹, DING Zhuang¹, HAN Jun^{1,2},
WU Chuanyu³, WANG Zhengping^{1,2}

(1. Institute of Biopharmaceutical Research, Liaocheng University, Liaocheng 252059, China;2. Liaocheng High-tech Biotechnology Co., Ltd, Liaocheng 252059, China; 3. University of Surrey, Guildford, Surrey GU2 7XH, England)

Abstract Amorphous solid dispersion (ASD) have attracted considerable attention in drug delivery as a key strategy for enhancing the solubility and bioavailability of poorly soluble drugs. Polymer selection plays a pivotal role in ASD systems, directly influencing drug-polymer miscibility, stability, and overall

收稿日期:2025-03-04

基金项目:山东省外专双百计划(WSR2023087);山东省抗体制药协同创新中心(聊城大学)开放课题(CIC-AD1814, CIC-AD1839);聊城大学博士及高层次人才科研启动基金(318052420);校企合作项目(K24LD212)资助

通信作者:王正平,女,汉族,博士,教授,国家海外特聘专家,山东省泰山产业领军人才,江苏省双创人才,研究方向:临床营养, E-mail: wangzhengping@lcu.edu.cn.

formulation performance. Consequently, accurately predicting drug-polymer miscibility and selecting suitable polymers based on specific performance requirements are of significant research interest in ASD optimization. This review highlights the critical role of polymer selection in ASDs, systematically summarizes both predictive and experimental methods for assessing drug-polymer miscibility, and comprehensively examines various performance optimization strategies, including, recrystallization inhibition, dissolution enhancement and stability improvement. By providing theoretical insights into the rational design of ASDs, this review aims to facilitate their broader application in the delivery of poorly soluble drugs.

Keywords amorphous solid dispersion; polymer selection; miscibility prediction; performance optimization; drug delivery

0 引言

在研发的新化学药物中,近 70%到 90%的药物面临溶解度差的问题,无定形固体分散体(Amorphous Solid Dispersion, ASD)可用于提高这些药物的溶解度和溶出速率,是一种有前景的解决方案^[1-2]。在 ASD 中,活性药物成分(Active Pharmaceutical Ingredient, API)以无定形形式分散在固体载体中,这种形式比晶态具有更高的吉布斯自由能(Gibbs Free Energy, G),有助于超饱和状态的形成,从而增强口服药物的生物利用度^[3-4]。然而,无定形药物的无序结构可能会导致其在生产、存储和使用过程中发生重结晶,从而降低药物溶解度并对其疗效和安全性产生负面影响^[5]。使用聚合物作为 ASD 的固体载体,被认为是解决该问题最有效的方法之一。因此,选择合适的聚合物对于平衡 ASD 在固态的稳定性和溶液中的溶出性能至关重要。本文基于聚合物选择对 ASD 混溶性预测与性能优化进展进行综述,为固体分散技术的进一步推广和后续新产品开发提供参考。

1 无定形固体分散体的基础理论与应用分析

1.1 ASD 基础理论

ASD 是一种通过将药物分子以无定形的形式均匀分散于固体载体中形成的复合体系,用以提高难溶性药物的溶解度和生物利用度^[4]。药物从晶体状态转变为无定形态,以及反向转变过程中的能量变化如图 1 所示。晶型药物由于其较低的自由能,保持在较为稳定的状态,具有有序性。晶型药物转变为无定形药物是一个非自发的过程,需要外界能量输入,系统自由能增加(ΔG_v 为正),药物分子从有序排列变为无序排列,系统趋于高能状态^[5]。无定形药物由于分子排列无序、自由能较高且缺乏晶体结构中的强分子间作用力,使其在溶剂中更容易分散和溶解,从而表现出更高的溶解度和溶解速率^[4]。

然而,无定形态在热力学上是不稳定的,容易自发转变为更稳定的晶体状态,尤其是在湿度、温度等环境条件变化时^[6]。这种转变可能导致药物的物理和化学稳定性下降。ASD 的稳定性通常通过添加聚合物等稳定剂来维持,药物与聚合物通过分子间作用力(如氢键、范德华力、疏水相互作用)形成均相体系,抑制药物分子的扩散和结晶过程,延长无定形态的寿命^[7]。

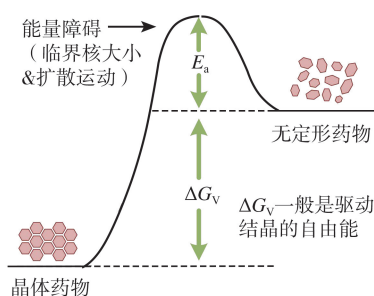


图 1 药物晶体状态转与无定形态转变过程中的能量变化

Fig. 1 Energy changes during the transition of drug crystal state to amorphous state

1.2 ASD 制备与应用

ASD 的制备方法包括热熔挤出、溶剂蒸发、喷雾干燥等,这些方法能够在不同条件下将药物和聚合物载体

混合,形成均匀的无定形分散体^[2]。药物-聚合物形成 ASD 示意图如图 2 所示。ASD 的物理稳定性是其成功应用的关键因素,它受到制备方法、药物和聚合物的物理化学性质以及外界环境条件等因素的影响。研究表明,通过优化 ASD 的配方和制备工艺,可以有效提高其物理稳定性和药物的释放性能^[8-9]。

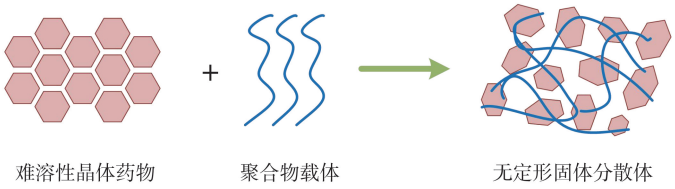


图 2 药物-聚合物形成 ASD 示意图^[10]

Fig. 2 Schematic diagram of drug-polymer formation of ASD^[10]

ASD 技术通过提升难溶性药物的溶解度和生物利用度,在药物制剂领域内迅速普及。该技术不仅优化了药物的溶解性和稳定性,还提高了患者的用药依从性。ASD 还能够通过使用不同技术调节药物释放速度,从而增强了治疗效果。近年来 FDA 批准的部分 ASD 产品示例,如表 1 所示^[2,8,10-12]。

表 1 近年来 FDA 批准的部分 ASD 产品示例

Tab. 1 Examples of Amorphous Solid Dispersion Products Approved by FDA in Recent Years

商品名	制造商	药物成分	制备技术	使用聚合物	剂型	年份
Envarsus XR	旭化成 (Veloxis)	他克莫司 (Tacrolimus)	熔融颗粒化	PEG	片剂	2015
Venclexta	艾伯维 (AbbVie)	维奈克拉 (Venetoclax)	热熔挤出法	PVPVA64	片剂	2016
Zepatier	默沙东 (Merck)	艾尔巴韦/格拉瑞韦 (Elbasvir/Grazoprevir)	喷雾干燥法	PVPVA64	片剂	2016
Mavyret	艾伯 (AbbVie)	格卡瑞韦/匹布瑞韦 (Glecaprevir/Pibrentasvir)	热熔挤出法	PVPVA64	片剂	2017
Jynarque	大冢 (Otsuka)	托伐普坦 (Tolvaptan)	喷雾干燥	HPC	片剂	2018
Prograf	安斯泰 (Astellas)	他克莫司 (Tacrolimus)	溶剂颗粒化	HPMC	悬浮液	2018
Erleada	杨森 (Janssen)	阿帕鲁胺 (Apalutamide)	喷雾干燥法	HPMCAS	片剂	2018
Braftovi	辉瑞 (Pfizer)	恩可拉非尼 (Encorafenib)	热熔挤出法	PVPVA64	胶囊	2018
Trikafta	维泰克 (Vertex)	艾乐卡福/伊伐卡福/替扎卡福 (Elexacaftor/Ivacaftor/Tezacaftor)	喷雾干燥法	HPMCAS	片剂	2019
Tukysa	西雅图基因 (Seagen)	图卡替尼 (Tucatinib)	喷雾干燥法	PVPVA64	片剂	2020
Qulipta	艾伯维 (AbbVie)	阿托革帕特 (Atogepant)	喷雾干燥法	PVPVA	片剂	2021
Alvaiz	梯瓦 (Teva)	艾曲泊胆碱盐 (Eltrombopag choline)	喷雾干燥法	PVPVA& PVP	片剂	2023
Paxlovid	辉瑞 (Pfizer)	奈玛特韦/利托那韦 (Nirmatrelvir/Ritonavir)	热熔挤出法	PVPVA	片剂	2023

2 聚合物选择在 ASD 中的关键因素

2.1 聚合物的理化性质

聚合物的分子量和分子结构是影响 ASD 性能的关键因素。Deac 等^[13]研究指出,高分子量的聚乙烯吡咯烷酮(PVP)有助于形成稳定的纳米滴,而低分子量的 PVP 可能导致纳米滴聚集或相反转,从而阻碍药物释放。聚合物的分子结构(如官能团、支链)影响药物-聚合物之间的相互作用,比如含极性官能团(如羧基、羟基)的聚合物可通过氢键增强稳定性^[14]。Liu 等^[15]使用 PVPK30 和羟丙基-β-环糊精(HP-β-CD)作为载体材料制备的塞来昔布固体分散体,通过氢键与药物分子相互作用,显著提高了药物的溶解度和溶出速率。

聚合物的亲水性与疏水性对 ASD 性能具有显著影响。亲水性聚合物通过增强药物与溶剂的相互作用,有效提升药物溶解速率。以聚乙烯醇(PVA)为例,该亲水性聚合物在喷雾干燥法制备 ASD 中能够生成具有特定溶解曲线的 ASD,展现出显著的“弹簧效应”和“降落伞效应”,有效实现过饱和和结晶抑制^[4]。另一方面,疏水性聚合物在 ASD 中主要发挥抑制药物结晶的作用,其通过与药物形成稳定的相互作用,有效防止

结晶析出。Guan 等^[16]研究表明,与含有较少疏水性基团的 HPMCAS-LF 相比,含有较多疏水性基团的 HPMCAS-HF 制备的 ASD 显示出更优异的稳定性。

玻璃化转变温度(T_g)是衡量聚合物链段运动、ASD 稳定性、加工性能和药物释放行为的重要指标。高 T_g 聚合物有助于增强药物-聚合物相互作用,抑制结晶,提升长期稳定性,而低 T_g 聚合物在室温下分子运动更活跃,可能降低分散体稳定性,但有利于均匀混合并降低加工温度,减少药物降解风险^[13,17]。Djuris 等^[17]的研究指出,Soluplus ©($T_g \approx 70\text{ }^\circ\text{C}$)赋予卡马西平 ASD 良好的热熔挤出加工性能,同时有助于抑制药物结晶。Friesen 等^[18]研究发现,HPMCAS($T_g \approx 120\text{ }^\circ\text{C}$)和药物之间可产生较强的相互作用,能够有效抑制药物结晶并提高药物的溶解度和生物利用度。

2.2 药物-聚合物相互作用

药物与聚合物之间的相互作用如氢键、范德华力以及离子相互作用等是 ASD 设计中的关键因素^[19-21]。氢键是一种较强的非共价相互作用,这种键合作用对于提升药物稳定性至关重要,能有效预防药物在储存期间发生结晶^[14]。Liu 等^[15]使用 PVPK30 作为载体材料制备的塞来昔布固体分散体,通过氢键与药物分子相互作用,显著增强无定形药物的结构稳定性。Tian 等^[19]研究发现,吡啶美辛与聚乙烯吡咯烷酮(PVP)之间的氢键相互作用对吡啶美辛 ASD 的物理稳定性有显著影响。范德华力是一种较弱的非共价相互作用,在药物分子和聚合物之间发挥着重要作用。在 ASD 的体系中,范德华力的存在对于提升药物的稳定性至关重要,它能够有效防止药物在储存过程中发生结晶^[21]。离子相互作用,作为带电药物分子与聚合物之间的主要相互作用形式,涉及静电吸引或排斥作用,对药物的物理化学性质和释放行为产生显著影响。Liu 等^[20]在其研究中深入探讨了柔红霉素与阿糖胞苷共载脂质体之间的离子相互作用有效促进了药物的溶解和协同释放。这些复杂的相互作用不仅深刻影响药物的物理化学稳定性,更是决定药物释放行为和生物利用度的关键。

2.3 ASD 研究中常用聚合物种类及其特点

在 ASD 的研究中,不同聚合物载体因其独特的物理化学性质展现出不同的优势,这些聚合物不仅能够提高药物的稳定性、溶解度和生物利用度,还能通过与药物的相互作用实现特定的释放行为,以下是一些常用聚合物及其特点的详细汇总。

表 2 聚合物载体的结构和关键特性^[2,11,22-24]

Tab. 2 Structure and key characteristics of polymer carriers

聚合物	分子量/($\text{g} \cdot \text{mol}^{-1}$)	$T_g/^\circ\text{C}$	性质特点	应用场景
醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯(HPMCAS)	20 000 ~ 200 000	120 ~ 140	水不溶性,pH 敏感,可在肠道中释放	适用于肠溶型制剂,防止药物在胃部降解
聚乙烯吡咯烷酮(PVP)	2 000 ~ 1 500 000	72 ~ 180	水溶性好, T_g 高,能有效抑制药物结晶	适用于需要快速溶出和高稳定性的药物
共聚维酮(PVPVA)	50 000 ~ 1 000 000	100 ~ 150	水溶性好,化学性质稳定,耐热性良好	医药、食品、化妆品和工业领域广泛应用
羟丙甲纤维素(HPMC)	10 000 ~ 1 500 000	160 ~ 210	水溶性中等, T_g 较高,可用于多种溶剂	广泛用于缓释和控释制剂
聚乙二醇(PEG)	200 ~ 35 000	-60 ~ -50	水溶性极佳,但 T_g 较低,适合快速释放	适用于需要快速起效的药物
羟丙基纤维素(HPC)	2 000 ~ 1 500 000	100 ~ 150	水溶性好,成膜性佳,稳定性高	用于提高药物的溶解度和稳定性
聚甲基丙烯酸树(Eudragit 系列)	50 000 ~ 500 000	50 ~ 150	肠溶性,pH 依赖性释放	用于缓释和肠溶型制剂
Soluplus ©	90 000 ~ 140 000	70 ~ 80	两亲性聚合物,具有良好的增溶和稳定作用	用于提高难溶性药物的溶出
泊洛沙姆(Poloxamer)	1 000 ~ 15 000	-60 ~ -10	非离子型表面活性剂,具有良好的增溶和乳化性能	用于提高药物的溶解度和稳定性

聚乳酸-羟基乙酸 共聚物(PLGA)	10 000 ~ 200 000	40 ~ 60	生物可降解,适用于长效缓释制剂	用于植入剂和纳米粒等缓释系统
-----------------------	------------------	---------	-----------------	----------------

这些聚合物的选择通常基于其与药物的混溶性、玻璃化转变温度、溶解性以及药物释放行为的影响。例如,PVP 和 HPMCAS 因其高 T_g 和良好的结晶抑制能力被广泛应用于 ASD 中^[11-22]。而 PEG 和 HPC 则因其快速溶出特性被用于需要快速释放的配方^[23-24]。

3 混溶性预测与表征技术

3.1 预测方法

3.1.1 溶解度参数理论。Hansen 溶解度参数(Hansen Solubility Parameters,HSPs)是一种基于分子间作用力的定量化工具,用于预测物质间的相互作用和混溶性^[25]。HSPs 对于药物和聚合物的计算,通常依据 Van Krevelen 和 Hoftyzer 方法进行,具体过程如^[25]

$$\delta_i^2 = \delta_d^2 + \delta_p^2 + \delta_h^2, \quad (1)$$

$$\delta_d = \sum F_{di}/V_m, \delta_p = \sqrt{\sum F_{pi}^2}/V_m, \delta_h = \sqrt{\sum E_{hi}}/V_m, \quad (2)$$

其中 i 表示分子结构单元, δ_i 、 δ_d 、 δ_p 和 δ_h 分别表示总溶解度参数、色散溶解度参数、极性溶解度参数和氢键溶解度参数,分别对应分子之间的色散力(F_{di})、极性力(F_{pi}^2)和氢键能量(E_{hi})。 V_m 代表每个结构单元对摩尔体积的贡献。聚合物的溶解度参数通常是通过重复单体单元的方式确定的。一般来说, $\Delta\delta_i \leq 7 \text{ MPa}^{0.5}$ 时,通常表现为良好的混溶性,而 $\Delta\delta_i > 10 \text{ MPa}^{0.5}$ 时,混溶性较差,甚至可能不相容^[26]。Guan 等^[16]研究发现,利托那韦与 PVP、PVPVA、HPMC 和 HPMCAS 等聚合物载体的溶解度参数差值($\Delta\delta$)均小于 7.0 $\text{MPa}^{0.5}$,表明这些聚合物与利托那韦混溶性良好,可用于后续预处方实验。Liu 等^[3]研究发现,诺氟沙星与 PVP、HPMC 和 HPMCP 的溶解度参数表明,药物与这些聚合物之间均具有良好的混溶性。Wang 等^[9]通过计算玛巴洛沙韦与 PVP、PVPVA、HPC、HPMC 和 HPMCAS 的溶解度参数,发现这些聚合物与药物之间均具有良好的溶解性。通过 Hansen 溶解度参数计算能够快速、准确地预测物质之间的混溶性,从而为材料选择、配方设计和工艺优化提供科学依据。

3.1.2 Flory-Huggins 理论。Flory-Huggins(F-H)晶格理论广泛应用于评估聚合物-溶剂和聚合物-聚合物的混溶性,通过分析混合过程中吉布斯自由能的变化来进行热力学分析^[27]。该理论也可适用于分析药物-聚合物体系的热力学行为,当药物分子代替溶剂时,能够预测混合物的热力学特性^[28]。因此,药物-聚合物体系的混合吉布斯自由能(ΔG_{mix})可以表示为^[29]

$$\Delta G_{\text{mix}}/RT = \Phi_{\text{drug}} \ln \Phi_{\text{drug}} + \Phi_{\text{polymer}} \ln \Phi_{\text{polymer}}/m + \Phi_{\text{drug}} \Phi_{\text{polymer}} \chi, \quad (3)$$

其中 Φ_{drug} 和 Φ_{polymer} 分别表示药物和聚合物的体积分数, χ 是药物-聚合物体系的 Flory-Huggins 相互作用参数, m 是聚合物体积与药物摩尔体积的比值。 $\Phi_{\text{drug}} \ln \Phi_{\text{drug}}$ 和 $\Phi_{\text{polymer}} \ln \Phi_{\text{polymer}}/m$ 代表药物和聚合物混合中的熵贡献,而 $\Phi_{\text{drug}} \Phi_{\text{polymer}} \chi$ 则表示混合物的焓贡献。这一理论模型能够有效地预测药物与聚合物混合时的热力学行为,进而评估其混溶性,对于药物制剂的优化与设计具有重要意义。

F-H 相互作用参数 χ 可通过式(4)所示的药物与聚合物溶度参数差异计算

$$\chi = (V_{\text{site}}/RT) \cdot (\delta_{\text{drug}} - \delta_{\text{polymer}})^2, \quad (4)$$

式中 R 为气体常数, T 为绝对温度, V_{site} 为药物分子体积。基于药物与各聚合物的参数及溶度参数值,预测得到 F-H 相互作用参数 χ 值。将 χ 值代入式(3)计算 ASD 混合吉布斯自由能,如果 $\Delta G_{\text{mix}} < 0$,意味着该混合过程在热力学上是自发进行的^[30]。

F-H 相互作用参数 χ 还可通过熔点降低法进行测定。对于具有良好混溶性的药物-聚合物体系,其混合吉布斯自由能(ΔG_{mix})可进一步表述为

$$\Delta G_{\text{mix}}/RT = (-\Delta H_{\text{fus}}/R) (1/T_{\text{M}}^{\text{mix}} - 1/T_{\text{M}}^{\text{pure}}), \quad (5)$$

式中 T_M^{mix} 表示药物-聚合物混合物中药物熔融温度, T_M^{pure} 表示纯晶态药物的熔点, ΔH_{fus} 为混合物熔融焓。根据式(3),式(5)可以重新排列为

$$(1/T_M^{\text{mix}} - 1/T_M^{\text{pure}}) = (-R/\Delta H_{\text{fus}}) \cdot [\ln\Phi_{\text{drug}} + (1 - 1/m)\Phi_{\text{polymer}} + \chi\Phi_{\text{polymer}}^2], \quad (6)$$

因此,通过计算 $[(1/T_M^{\text{mix}}) - (1/T_M^{\text{pure}})](\Delta H_{\text{fus}}/-R) - \ln\Phi_{\text{drug}} - [1 - (1/m)]\Phi_{\text{polymer}}$ 与 Φ_{polymer}^2 的斜率可估算 F-H 相互作用参数 χ 。将 χ 值代入式(3)计算 ASD 混合吉布斯自由能,如果 $\Delta G_{\text{mix}} < 0$,意味着该混合过程在热力学上是自发进行的^[30]。Liu 等^[3]研究发现,通过 Flory-Huggins 相互作用参数计算诺氟沙星与 PVP、PVP/VA 和 HPMC 等聚合物具有良好的混溶性,并在后续实验中得到验证。Klueppelberg 等^[31]提出的扩展 Flory-Huggins 模型,成功应用于对乙酰氨基酚、伊曲康唑和灰黄霉素等药物,以及 Eudragit ©、Soluplus ©和 PVP/VA 等聚合物的 ASD 制剂溶解度预测,结果表明该模型在低药物分数下与实验和文献数据高度一致。

3.2 表征技术

在研究 ASD 中药物与聚合物的混溶性及相互作用机制时,差示扫描量热法(DSC)、粉末 X 射线衍射(PXRD)、傅里叶变换红外光谱(FTIR)、核磁共振(NMR)和拉曼光谱(Raman)等表征技术各具优势。这些方法从热力学、晶体学、光谱学和动力学等多个维度揭示了 ASD 体系的复杂物理化学特性,为 ASD 中机制解析和性能优化提供了重要支持。Wu 等^[32]结合 DSC、XRD 和 FTIR 分析评估了利托那韦在 ASD 制剂中与辅料的混溶性、相互作用及热稳定性,并发现分子间及分子内相互作用是提高药物饱和溶解度的关键因素。Xi 等^[33]利用 DSC 和 PXRD 对不同 ASD 配方进行表征,并通过应力稳定性测试筛选出最佳处方,还使用 FTIR 分析显示药物与聚合物之间形成了氢键,显著提高了体外溶出率。Pisay 等^[34]通过 XRD 和 DSC 证实格列本脲 ASD 中药物已完全转化为无定形,通过 FTIR 和¹HNMR 进一步确认药物与聚合物之间产生了氢键相互作用,还通过 SEM 分析表明优化配方具有良好的形貌,并显著提高了药物的溶解度和溶出度。Martinez 等^[35]通过 DSC 和 XRD 确认了药物在 ASD 中的无定形态,通过 SEM 观察到药物颗粒以微观玻璃态团簇的形式均匀分布在聚合物基质中,还在 FTIR 中检测到药物与聚合物之间形成了氢键相互作用,这些相互作用有助于提高药物的稳定性和溶解度等。

3.3 预测方法与表征技术的结合

为了准确判断药物与聚合物的混溶性及其相互作用,将预测方法与表征方法相结合至关重要。预测方法(如溶解度参数计算和 Flory-Huggins 相互作用参数计算)能够在分子层面预测药物与聚合物之间的潜在相互作用,为配方筛选提供理论依据^[34]。然而,这些预测需要通过实验数据进行验证。表征技术(如差示扫描量热法(DSC)、X 射线衍射(XRD)、傅里叶变换红外光谱(FTIR)、核磁共振(NMR)等)能够直接提供混溶性与相互作用的实证信息,但往往耗时且资源密集。通过将预测方法与表征技术相结合,不仅可以提高预测的准确性,还能减少实验试错次数,从而显著提高研发效率。对于复杂的体系,还可以结合多种表征手段和机器学习技术进行优化,进一步提升固体分散体的制备效率和药物的生物利用度。例如,严梦梦等^[36]结合溶解度参数法和 DSC 实验表征,优化筛选了奥拉帕利固体分散体的载体,并通过多种技术验证了结果。Pisay 等^[34]采用硅分子动力学模拟、Hansen 溶解度参数、Flory-Huggins 理论和 Gibb 自由能计算预测了药物-聚合物的混相,并使用 DSC、XRD 和¹HNMR 进行表征筛选最优配方,提高了药物的溶解度和溶出度。Aoki 等^[37]提出了一种基于多任务机器学习的方法,利用 Flory-Huggins 相互作用参数来预测聚合物-溶剂混溶性,通过训练模型实现了对多种聚合物-溶剂系统混溶性的准确预测,为药物与聚合物混溶性研究提供了高效且可靠的计算工具。此外,Jiang 等^[38]探讨了机器学习在预测通过热熔挤出法制备的化学稳定的无定形固体分散体形成中的应用,研究利用机器学习模型来预测药物配方中无定形化以及后续 ASD 的化学稳定性。这些研究显示,结合和优化预测与表征方法能够更有效地预测和表征药物与聚合物的混溶性,为 ASD 的设计和优化提供了有力的支持。

4 ASD 性能优化策略

4.1 重结晶抑制性能优化

如图 3 所示, ASD 的溶解过程通常会产生高度过饱和的溶液, 即“弹簧”(Spring)模型, 但这可能导致药物迅速从溶液中沉淀^[39]。如果在 ASD 中加入合适的聚合物作为沉淀抑制剂, 即可维持并延长药物的过饱和状态, 呈现“降落伞”(Parachute)模式^[3, 39]。无定形药物的重结晶现象会导致其溶解性降低, 进而影响药物的生物利用度。Tian 等^[19]研究发现, 药物与聚合物的混溶性越高, 其相互作用越强, 药物的结晶阻力越大, 从而提高 ASD 的稳定性。因此选择合适的聚合物是维持 ASD 过饱和溶液稳定性的关键因素^[7]。Martynek 等^[40]研究表明, 使用 PVPK30 制备的吲哚美辛 ASD 比 HPMC E5 制备的 ASD 具有更好的混溶性和更强相互作用, 其重结晶抑制性能也更强, 更能提高吲哚美辛的固有溶出度和稳定性。Wang 等^[9]研究表明, 筛选合适的载药量也是抑制 ASD 中药物重结晶的有效途径, 低载药量的 ASD 可以减少药物分子间的相互作用, 降低重结晶的风险。加入表面活性剂与聚合物共同抑制无定形过饱和溶液的重结晶也是一种有效策略。Guan 等^[16]在利托那韦 ASD 研究中筛选了多种纤维素衍生物, 包括 HPMC、HPMCAS 等。结果表明, HPMCAS-HF 与十二烷基硫酸钠(SLS)的组合(4:1, w/w)在抑制 RTV 重结晶方面表现最为优异。

4.2 溶出性能优化

ASD 通过将药物以无定形态分散在聚合物基质中, 显著提高药物的溶解度和溶出速率, 进而有效提高药物的生物利用度。聚合物种类和比例对 ASD 的溶出性能有显著影响。Shetty 等^[41]研究发现, 不同聚合物在提高阿普斯特 ASD 溶出速率和稳定性方面表现出不同的效果, 其中 Soluplus ©在 30:70 的药物-聚合物比例下表现出最佳的溶出性能和生物利用度。Amponsah-Efah 等^[42]指出, 药物与聚合物之间的相互作用强度对 ASD 的溶出性能有显著影响, 较强的药物-聚合物相互作用能够有效抑制药物的聚集和重结晶, 从而维持药物的过饱和状态并提高溶出速率。

添加表面活性剂或增塑剂也能进一步增加药物溶解度, 加快其溶出性能。例如, Parupathi 等^[43]提出加入表面活性剂能增加药物与聚合物的混溶性, 提高固体分散体的润湿性, 最终增加溶解度并提升稳定性。Correa-Soto 等^[44]指出通过添加增塑剂可提高基于共聚维酮的 ASD 的载药量, 显著改善 ASD 中药物的释放性能。优化 ASD 制备工艺也能有效提高 ASD 的溶出性能。比如, 在热熔挤出工艺中, 通过优化机筒温度、螺杆转速、加料速度等关键变量, 可以有效提高 ASD 物理稳定性和药物的溶出性能^[33]。类似地, 在喷雾干燥工艺中通过优化进料速率、喷雾压力和干燥温度等也可显著提升 ASD 的物理稳定性和溶出性能^[45]。

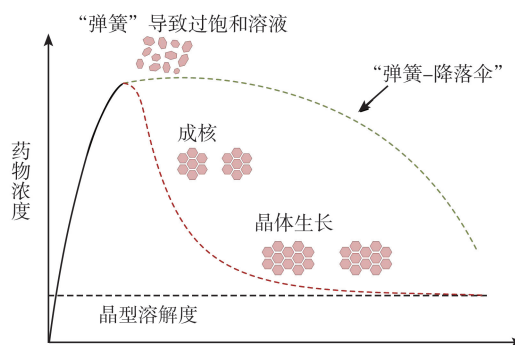


图 3 药物过饱和溶液的“弹簧-降落伞”模型示意图
Fig. 3 Schematic diagram of the “spring-parachute” model for drug supersaturated solution

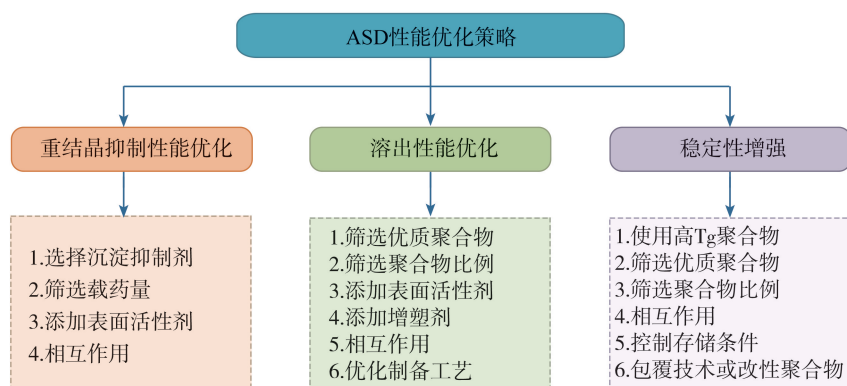


图 4 ASD 性能优化策略

Fig. 4 The optimization strategies of ASD performance

4.3 稳定性增强

ASD的稳定性对其应用至关重要,但容易受到温度和湿度的影响,导致重结晶或聚合物降解。研究发现,使用高 T_g 的聚合物可以减慢分子迁移速度,抑制药物重结晶,显著提高 ASD 的固态物理稳定性^[13,17,46]。谷慧科等^[47]提出合理的聚合物选择和药物-聚合物比例可以有效延缓药物的结晶过程,从而增强 ASD 的长期稳定性。Mistry 等^[48]指出较强的药物-聚合物相互作用,能够通过降低分子迁移率,可以潜在地延缓结晶,从而提高 ASD 的稳定性。此外,优化制备工艺,如热熔挤出法和喷雾干燥法,确保药物在聚合物基质中均匀分散,有助于形成稳定的无定形结构,进而提高 ASD 的稳定性^[33]。Tian 等^[19]研究表明,储存温度和湿度对 ASD 的物理稳定性影响显著。在不同温度和湿度条件下储存后,ASD 的结晶程度与药物溶出释放量呈线性负相关。因此,控制存储条件,如使用防潮包装,是保持 ASD 稳定性的关键措施。采用包覆技术或改性聚合物的方法也能提供额外保护,减少环境变化对药物的影响。例如,微囊化技术可以包裹药物核心,而接枝或嵌段共聚物能改善药物与聚合物的混溶性,提高 ASD 的稳定性^[49]。这些策略有效提升了 ASD 的稳定性,为药物开发中的应用提供了坚实保障。

综上所述,ASD 性能优化包括以下三个策略:重结晶抑制性能优化、溶出性能优化和稳定性增强,优化策略示意图如图 4 所示。这些策略旨在通过不同的方法和技术提高 ASD 的整体性能,包括抑制药物的重结晶、提高药物的溶出速率和增强 ASD 的物理稳定性。

5 总结与展望

ASD 作为一种提高药物溶解性和生物利用度的有效策略,在药物制剂领域得到了广泛关注。通过合理选择聚合物、优化制备工艺、引入功能性添加剂等手段,可以显著提高药物的溶解度、稳定性以及生物利用度。目前,ASD 研究在实际工业应用中仍面临诸多挑战。规模化生产中,工艺稳定性、成本控制和质量一致性是关键问题。同时,工业生产对数据管理和模型质量要求极高,确保数据准确性和模型可靠性是实现 ASD 工业化应用的核心。未来研究将聚焦于新型聚合物开发、工艺创新、多功能添加剂的应用以及更精准的表征与计算模型,以推动 ASD 在临床上的应用。随着人工智能技术的发展,其在优化聚合物选择、预测药物溶解度和稳定性方面具有潜在价值,但数据安全、隐私保护和算法可解释性等问题仍需解决。如何将 AI 技术与现有研究相结合,将是未来值得探索的方向。

参 考 文 献

- [1] LUGTU-PE J A,ZHANG X,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 Pharmaceutica Sinica B*,2024,6: 2669-2684.
- [2] ZHANG J,GUO M,LUO M,et al. Advances in the development of amorphous solid dispersions: The role of polymeric carriers[J]. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*,2023,18(4): 100834.
- [3] LIU S,LI M,JIA L,et al. Investigation of drug-polymer miscibility,molecular interaction,and their effects on the physical stabilities and dissolution behaviors of norfloxacin amorphous solid dispersions[J]. *Crystal Growth & Design*,2020,20(5): 2952-2964.
- [4] MUELLER L K,HALSTENBERG L,DI GALLO N,et al. Evaluation of a three-fluid nozzle spraying process for facilitating spray drying of hydrophilic polymers for the creation of amorphous solid dispersions[J]. *Pharmaceutics*,2023,15(11): 2542
- [5] WEBER F H S A T A. Packing structures and transitions in liquids and solids[J]. *Science*,1984,225(4666): 983-989.
- [6] BHUGRA C,PIKAL M J. Role of Thermodynamic,molecular,and kinetic factors in crystallization from the amorphous state[J]. *Journal of Pharmaceutical Sciences*,2008,97(4): 1329-1349.
- [7] KESTUR U S,TAYLOR L S. Role of polymer chemistry in influencing crystal growth rates from amorphous felodipine[J]. *CrystEngComm*,2010,12(8): 2390-2397.
- [8] JUNEJA M,MEHTRE K,SAINI V,et al. Synergistic effect of polymers in stabilizing amorphous pretomanid through high drug loaded amorphous solid dispersion[J]. *Drug Delivery and Translational Research*,2025,15(2): 717-731.

- [9] WANG L, WU H, WANG Z, et al. Effects of hypromellose acetate succinate on recrystallization inhibition, miscibility, and dissolution enhancement of baloxavir marboxil solid dispersions[J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2024, 269: 132050.
- [10] SCHITTNY A, HUWYLER J, PUCHKOV M. Mechanisms of increased bioavailability through amorphous solid dispersions; a review[J]. *Drug Deliv*, 2020, 27(1): 110-127.
- [11] BADRUDDOZA A Z M, MOSESON D E, LEE H-G, et al. Role of rheology in formulation and process design of hot melt extruded amorphous solid dispersions[J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2024, 664: 124651.
- [12] MOSESON D E, TRAN T B, KARUNAKARAN B, et al. Trends in amorphous solid dispersion drug products approved by the U. S. Food and Drug Administration between 2012 and 2023[J]. *International Journal of Pharmaceutics*: X, 2024, 7: 100259.
- [13] DEAC A, QUE C, COUSINEAU M L, et al. Dissolution mechanisms of amorphous solid dispersions: Role of polymer molecular weight and identification of a new failure mode[J]. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2025, 114(1): 486-496.
- [14] DUONG T V, REEKMAN S G, VENKATESHAM A, et al. Spectroscopic investigation of the formation and disruption of hydrogen bonds in pharmaceutical semicrystalline dispersions[J]. *Molecular Pharmaceutics*, 2017, 14(5): 1726-1741.
- [15] LIU L, OUYANG F, LI T, et al. Ternary solid dispersion of celecoxib produced by the solvent method with improved solubility and dissolution properties[J]. *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 2024, 57(10): 1627-1636.
- [16] GUAN Q, MA Q, ZHAO Y, et al. Cellulose derivatives as effective recrystallization inhibitor for ternary ritonavir solid dispersions; In vitro-in vivo evaluation[J]. *Carbohydrate Polymers*, 2021, 273: 118562.
- [17] DJURIS J, NIKOLAKAKIS I, IBRIC S, et al. Preparation of carbamazepine-Soluplus[®] solid dispersions by hot-melt extrusion, and prediction of drug-polymer miscibility by thermodynamic model fitting[J]. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 2013, 84(1): 228-237.
- [18] FRIESEN D T, SHANKER R, CREW M, et al. Hydroxypropyl methylcellulose acetate succinate-based spray-dried dispersions: An overview[J]. *Molecular Pharmaceutics*, 2008, 5(6): 1003-1019.
- [19] TIAN B, TANG X, TAYLOR L S. Investigating the correlation between miscibility and physical stability of amorphous solid dispersions using fluorescence-based techniques[J]. *Molecular Pharmaceutics*, 2016 13(11): 3988-4000.
- [20] LIU B, ZHANG J, GOU J, et al. The effects of intermolecular interactions on the stability and in vitro drug release of daunorubicin/cytarabine co-loaded liposome[J]. *Colloids and Surfaces. B*, 2022, 217: 112673.
- [21] DE LUCA S, CHEN F, SEAL P, et al. Binding and release between polymeric carrier and protein drug: ph-mediated interplay of coulomb forces, hydrogen bonding, van der waals interactions, and entropy[J]. *Biomacromolecules*, 2017, 18(11): 3665-3677.
- [22] YU D, LI J, WANG H, et al. Role of polymers in the physical and chemical stability of amorphous solid dispersion: A case study of carbamazepine[J]. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2022, 169: 106086.
- [23] LAW D, WANG W, SCHMITT E A, et al. Properties of rapidly dissolving eutectic mixtures of poly (ethylene glycol) and fenofibrate: The eutectic microstructure[J]. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2003, 92(3): 505-515.
- [24] 杨海鹏. 羟甲基纤维素在缓释制剂中的应用[D]. 郑州: 郑州大学, 2013.
- [25] MOHAMMAD M A, ALHALAWEH A, VELAGA S P. Hansen solubility parameter as a tool to predict cocrystal formation[J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2011, 407(1): 63-71.
- [26] GREENHALGH D J, WILLIAMS A C, TIMMINS P, et al. Solubility parameters as predictors of miscibility in solid dispersions[J]. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 1999, 88(11): 1182-1190.
- [27] 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]. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2013, 48(3): 371-384.
- [28] ZHAO Y, INBAR P, CHOKSHI H P, et al. Prediction of the thermal phase diagram of amorphous solid dispersions by Flory-Huggins theory[J]. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2011, 100(8): 3196-3207.
- [29] BANSAL K, BAGHEL U S, THAKRAL S. construction and validation of binary phase diagram for amorphous solid dispersion using Flory-Huggins theory[J]. *AAPS PharmSciTech*, 2016, 17(2): 318-327.
- [30] HUANG Y, DAI W-G. Fundamental aspects of solid dispersion technology for poorly soluble drugs[J]. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 2014, 4(1): 18-25.
- [31] KLUEPPELBERG J, HANDGE U A, THOMMES M, et al. Composition dependency of the Flory-Huggins interaction parameter in drug-polymer phase behavior[J]. *Pharmaceutics*, 2023, 15(12): 2650.
- [32] WU H, WANG Z, ZHAO Y, et al. Effect of span 20 feeding zone in the twin screw extruder on the properties of amorphous solid dispersion of ritonavir[J]. *Pharmaceutics*, 2023, 15(2): 441.

- [33] XI L, SONG H, WANG Y Z, et al. Lacidipine amorphous solid dispersion based on hot melt extrusion: Good miscibility, enhanced dissolution, and favorable stability[J]. *AAPS PharmSciTech*, 2018, 19(7): 3076-3084.
- [34] PISAY M, NAVTI P D, RAO V, et al. Investigation of drug-polymer miscibility and design of ternary solid dispersions for oral bioavailability enhancement by Hot Melt Extrusion[J]. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 2023, 90: 105107.
- [35] MARTÍNEZ L M, VIDEA M, SILVA T L, et al. Two-phase amorphous-amorphous solid drug dispersion with enhanced stability, solubility and bioavailability resulting from ultrasonic dispersion of an immiscible system[J]. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 2017, 119: 243-252.
- [36] 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载体[J]. *药学报*, 2022, 57(5): 1486-1494.
- [37] AOKI Y, WU S, TSURIMOTO T, et al. Multitask machine learning to predict polymer-solvent miscibility using Flory-Huggins interaction parameters[J]. *Macromolecules*, 2023, 56(14): 5446-5456.
- [38] JIANG J, LU A, MA X, et al. The applications of machine learning to predict the forming of chemically stable amorphous solid dispersions prepared by hot-melt extrusion[J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2023, 5: 100164.
- [39] WILLIAMS H D, TREVASKIS N L, CHARMAN S A, et al. Strategies to address low drug solubility in discovery and development[J]. *Pharmacological Reviews*, 2013, 65(1): 315-499.
- [40] MARTYNEK D, RIDVAN L, SIVÉN M, et al. Stability and recrystallization of amorphous solid dispersions prepared by hot-melt extrusion and spray drying[J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2025, 672: 125331.
- [41] SHETTY D, YARLAGADDA D L, BRAHMAM B, et al. Investigating the influence of the type of polymer on sustaining the supersaturation from amorphous solid dispersions of apremilast and its pharmacokinetics[J]. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 2023, 84: 104520.
- [42] AMPONSAH-EFAH K K, MISTRY P, EISENHART R, et al. The influence of the strength of drug-polymer interactions on the dissolution of amorphous solid dispersions[J]. *Molecular Pharmaceutics*, 2021, 18(1): 174-186.
- [43] PRASHANTH P, SIDDHARATHA D. The role of surfactants in preserving the stability of amorphous solid dispersions: a review[J]. *GSC Biological and Pharmaceutical Sciences*, 2022, 21(3): 039-047.
- [44] CORREA-SOTO C E, GAO Y, INDULKAR A S, et al. Release enhancement by plasticizer inclusion for amorphous solid dispersions containing high Tg drugs[J]. *Pharmaceutical Research*, 2023, 40(3): 777-790.
- [45] 李杰, 柳文洁, 程泽能. 喷雾干燥固体分散技术增加药物溶解性的主要影响因素研究[J]. *中国药房*, 2017, 28(22): 3139-3142.
- [46] 魏其鹏, 吴恒乾, 布汝朋, 等. 湿法研磨技术制备纳米制剂及质量评价研究进展[J]. *聊城大学学报(自然科学版)*, 2024, 37(6): 78-86.
- [47] 谷慧科, 文国斌, 董伟兵, 等. 聚合物对于药物结晶过程的影响[C] // 第六届中国工业结晶科学与技术研讨会(2012)论文集, 2012.
- [48] MISTRY P, MOHAPATRA S, GOPINATH T, et al. Role of the strength of drug-polymer interactions on the molecular mobility and crystallization inhibition in ketoconazole solid dispersions[J]. *Molecular Pharmaceutics*, 2015, 12(9): 3339-3350.
- [49] STROJEWSKI D, KRUPA A. Kollidon VA64 and Soluplus as modern polymeric carriers for amorphous solid dispersions[J]. *Polimery w medycynie*, 2022, 52(1): 19-29.

(责任编辑:刘庆松)