

·综述·

固体药物无定型状态的研究进展

应 剑, 吕 扬, 杜冠华*

(中国医学科学院、北京协和医学院药物研究所, 北京 100050)

摘要: 固体药物的无定型状态是药物分子排列的无序状态, 这种物质状态可能增加药物的生物利用度, 促进药物的快速吸收, 同时也有可能改变药物的疗效。同一药物的无定型制剂, 在不同的制备工艺下, 也可表现出不同的性质。因此, 固体药物的无定型状态是新药研发过程中重要的研究内容。然而无定型状态固体物质的稳定性一般较差, 有些无定型状态的药物甚至具有潜在的不良反应, 成为阻碍药物无定型态应用的障碍。本文主要介绍近年来在药物无定型状态研究领域的进展, 探讨影响无定型状态的药物作用的可能因素, 分析无定型在药物研发中的应用前景。

关键词: 无定型状态; 药物吸收; 药物疗效; 固体药物制剂

中图分类号: R943

文献标识码: A

文章编号: 0513-4870 (2009) 05-0443-06

Progress in the research of amorphous pharmaceuticals

YING Jian, LÜ Yang, DU Guan-hua*

(Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100050, China)

Abstract: Amorphous is a special physical state of solid compounds that the positions of the molecules or atoms have no long-range order. Sometimes amorphous compounds have better bioavailability, or achieve ultra-fast absorption in situation of acute and intermittent symptoms than that of morphous compounds, thus change drug efficacy. Besides, different pharmaceutical preparing methods can lead to different characters. Research of amorphous compounds has been a hotspot, both in research field and industry world. However, there are challenges as amorphous compounds could be unstable; unexpected adverse drug reactions may also exist. In this review, recent progress in the research of amorphous pharmaceutical compounds both in the research field and the pharmaceutical industry is reviewed. Factors which can influence the efficacy of amorphous pharmaceuticals are summarized. The prospect of amorphous techniques is also discussed.

Key words: amorphous; drug absorption; drug efficacy; pharmaceutical preparation

固体药物的存在状态是药物研究中的一项重要内容。近年来, 随着我国对创新药物研究的关注, 固体药物存在的多晶型现象以及药物晶型影响临床疗效的事实被逐渐认识。但是, 对于固体药物多晶型中的无定型状态的研究还不充分, 对无定型状态药物临床作用的特性也仍未能给予科学的认识。目前, 对固体药物晶型状态的合理选择和应用, 已成为药学研究领

域和制药工业界共同关注的课题。由于固体药物无定型状态常有较好的体外溶出和体内吸收性质, 并可能达到更好的临床疗效, 因此, 相关研究愈来愈受到重视。

1 固体药物无定型状态的本质

由于固体药物的分子排列规律不同、分子构型或构象存在差异, 一种药物可以形成两种或多种固体物质存在形态, 这种现象称为药物的多晶型现象。多晶型现象在许多固体药物中存在。无定型 (amorphous) 态是一种特殊的物质晶型, 是多晶型药物的一种存在形式。多晶型药物的晶型影响其物理化学性

收稿日期: 2008-11-03.

基金项目: 科技部科技基础专项重点项目 (2007FY130100); 科技部
创新方法工作专项资助项目 (2008IM022200).

*通讯作者 Tel / Fax: 86-10-63165184, E-mail: dugh@imm.ac.cn

质,不同晶型的同一药物可能由于溶解度、溶出速率等性质的差异,具有不同的吸收速率和生物利用度。药物的稳定性也与晶型种类有着极大的关联。无定型是一种特殊的物质晶型,药物在无定型状态下,其各种理化性质及临床药效特征常有别于一般的晶型药物。因此,在固体药物多晶型的研究中,对无定型物质状态的深入探讨有着特殊的意义^[1]。

在大多数文献中,常把无定型状态称为非晶态(non-crystalline),与晶态形式(crystalline)相对应。其实,无定型状态和晶态一样,都是固体物质存在的一种物理形式,是药物分子排列的一种特殊形式,因此,无定型态也属于多晶型的一种。无定型状态的物质局部有序的结构特征,提示其与晶态物质有着千丝万缕的联系。目前,主要有3种观点解释纯无定型状态与纯晶态之间的连续演变^[1]:①晶态物质的结晶颗粒从肉眼可见逐渐减小至原子水平(1~100 nm);②晶态物质局部晶格缺陷或畸变,随着缺陷或畸变区的比例增加,结晶度持续降低,从而逐渐“消晶化”,最终成为无定型状态的物质;③两态模型:同一固体粒子既含纯晶态区,又含纯无定型态区,两种区域所占比例的大小决定固体物质的存在状态。当晶态物质发生晶型转变时,高能态的无定型状态可能是其中间状态。

固体药物的无定型状态并非单一的形式。广义的讲,由于制备方法或储存方式的不同,一种固体物质可以得到物理学、热力学以及动力学性质完全不同的两种或两种以上的无定型状态的物质,这些不同的无定型状态,称为无定型多态。例如:用不同的冷却速度制备的无定型态非洛地平,在恒温条件下用差示扫描量热仪(DSC)检测,吸热位置就有所不同^[2]。无定型多态为药物研究增加了更多选择的机会,但也增加了研究优势药物晶型的难度,对各种无定型态物质的制备工艺与控制技术提出了新的挑战。

2 物质无定型状态与药物研发

由于无定型状态的物质分子呈无序排列,因此处于热力学的不稳定状态。一方面,无定型状态物质的单位表面自由能较大,在固体制剂崩解后形成的混悬液中,药物粒子更易分散,可提高溶出速率。另一方面,理论上,无定型状态物质容易释放能量,转变为稳定的晶态物质^[3,4],而且,在不同的实验条件下,无定型状态的物质可以向不同晶型的固体物质转变。因此,要维持固体药物的无定型状态,需要控制适当的条件^[1]。

无定型状态物质的不稳定性,使之在实际应用中

面临一定的挑战。某些药物的无定型形式,可能在胃肠道的水环境中转化为另一种更为稳定的晶型形式,或者在混悬液中就发生晶型的转变,从而使生物利用度与药物的溶出速率、自由能等失去一致性,吸收甚至可能比其他较为稳定的晶型药物更差。在无定型态药物的生产制备和贮存过程中发生的晶型转变,还可能会导致药物临床作用改变^[5]。例如:1976年前,我国生产的利福平都是无定型状态,稳定性较差,虽然有较好的疗效,但由于无法保证有效期,也就不能控制其疗效,1977年改变工艺后,通过晶型控制改善了药品稳定性,产品质量得以提高。稳定性因素也是药物开发中普遍选择低能态的晶型而忽视无定型态的原因。

实际上,无定型状态的固体原料药和药物制剂并非都不稳定,有一些只在极端条件下才表现出较差的稳定性。如Matsunaga等^[6]将VEGFR-2酪氨酸激酶选择性抑制剂KRN633制备成的无定型态药物固体分散剂,在高温高湿条件下,物理稳定性和化学稳定性均较差,但在一般储存条件下,其稳定性可满足临床用药的要求。选用合适的辅料和适当的制剂工艺,一定程度上也能增加无定型状态药物制剂的稳定性。近年来的研究证明,并非所有药物都应选择自由能最低的晶型,在一些特殊情况下,无定型状态更有可能成为优势药物晶型。无定型状态的固体药物往往比稳定的晶态物质具有更高的溶出速率,因此,制备无定型状态的难溶性药物,可能会提高药物的口服生物利用度、缩短起效时间。在新药开发中,对无定型固体物质状态的选择和深入研究具有重要的科学意义和实用价值。

3 固体无定型态药物的生物学特性

从20世纪60年代开始,药学家在研究中发现,许多难溶性药物在体内的生物利用度与其晶型有关。物质的晶型通过影响药物的溶解度和溶出速率,影响其在生物体内的吸收^[7]。1976年,日本的Yamamoto等率先报道,通过与微晶纤维素共研磨得到的无定型态的苯妥英,与其晶态微粉相比,不但平衡溶解度得以提高,生物利用度也得以改善。此后,关于药物无定型状态的研究在各国都得以推进。通过制备无定型状态的药物制剂改善药物吸收的研究,约有50%的相关文献报道集中在2006年以后,这说明通过控制难溶性固体药物的物理形态来改善其吸收性质,尤其是对无定型固体化学药物的研究,越来越受到科研工作者的重视。这一点,从过去十几年间的专利申请中可见一斑^[8,9]。

根据现有文献报道, 固体药物无定型状态比其他晶态形式具有更好的吸收性质是非常普遍的现象, 临床常用的这类药物如表 1。

表 1 无定型状态比其晶态具有更好吸收性质的常用固体药物

类型	药物举例
心血管系统药物	地尔硫草、非洛地平、硝苯地平、尼群地平、卡维地洛、阿伐他汀、辛伐他汀、洛伐他汀、阿司匹林、普伦斯特、非诺贝特
神经精神系统药物	劳拉西泮、卡马西平、长春西汀、阿普唑仑、丙氯拉唑、氯氮平
抗菌药物	阿霉素、伊曲康唑、酮康唑、利福平、头孢呋辛酯、替米沙星、阿扎那韦、利托那韦
内分泌系统药物	达纳唑、格列本脲
消化系统药物	埃索美拉唑
解热镇痛抗炎药	布洛芬、托芬那酸、吲哚美辛、塞来昔布、依托昔布、美洛昔康
抗肿瘤药物	甲氨蝶呤、紫杉醇、比卡鲁胺
免疫系统药物	他克莫司
其他	辅酶 Q ₁₀ 、齐墩果酸、黄芩素、姜黄素

这些药物中, 既有化学合成的化合物, 又有来源于中草药的天然产物。它们的共同特点是在一般晶型状态下溶解度低、吸收差, 从而影响疗效的发挥。通过控制固体药物的物理形态, 改善其溶出和吸收性质的研究, 主要是针对生物药剂学分类系统 (biopharmaceutical classific system, BCS) 中的 II 类和 IV 类药物开展的。其中, BCS II 类药物溶解性差、膜通透性良好, 改变溶解度可显著影响药物的吸收。BCS IV 类药物的溶解性和膜通透性均较差, 在该类药物中, 部分是 P-糖蛋白的底物, P-糖蛋白的外排作用可能导致其细胞内药物浓度低而被认为是膜通透性差的原因。通过控制药物物理形态, 在改善溶解度的同时, 使小肠内药物浓度升高, 可能通过 P-糖蛋白的饱和抑制而促进药物吸收。

在药物研制过程中, 有两种情况最需要药物的吸收进行考察, 以寻求改善药物吸收的有效途径。一是固体药物溶解性差, 影响其吸收, 从而无法达到预期的药效; 二是需要快速起效而控制疾病的药物剂型。这两类情况下, 药物的无定型状态显示出独特的优势。

有些固体药物溶解性差, 影响吸收, 无法达到预期的药效, 为了提高其生物利用度和疗效, 通过存在状态的研究, 开发具有较高溶解度的固体物质形式, 可达到最佳临床疗效。Chono 等^[10]将难溶于水的普仑司特与白明胶以等比混合研磨, 得到无定型状态的混合物, 在 pH 值 3.0、5.0、7.0 下, 溶出速率均显著

高于普通的普仑司特样品, 生物利用度是后者的 3 倍; 在体外的通透性实验中, 通过 Caco-2 单细胞层的药物量也有所增加。

对于需要快速起效以控制疾病的药物剂型, 应提高药物的溶出速率, 缩短血药浓度达峰时间 ($T_{\max}$) 和增加峰浓度 ($C_{\max}$)。Joshua 等^[11]制备无定型状态的阿普唑仑和普鲁氯嗪的热喷雾剂, 通过肺吸入给药, 左心室药物浓度的达峰时间仅为 20 s, 生物利用度大于 80%, 而静注给药的药物浓度达峰时间需要 25 s, 对于控制急性焦虑症、偏头痛等症状, 前者表现出明显优势。之所以产生这种现象, 一方面是因为特殊的给药途径使得药物与丰富的毛细血管网接触; 另一方面, 无定型状态的药物粒子溶出迅速, 瞬间形成跨肺泡毛细血管膜的浓度梯度, 加快了药物吸收。

无定型状态的固体药物的吸收之所以更快、更好, 与其特殊的物理化学性质有着密切关联。由于无定型态物质的单位表面自由能较大, 在固体制剂崩解后形成的混悬液中, 粒子表面易水化, 较厚的水化膜的反絮凝作用优于晶态物质, 因此, 无定型药物粒子更易分散, 从而提高了溶出速率。无定型状态的药物能迅速溶出的特性, 又使得它们与晶态药物相比, 在生物体胃肠液中药物浓度相对较高, 易于被吸收, 在药代动力学参数上, 表现为 $C_{\max}$ 较高。此外, 若无定型状态的药物在小肠中不发生晶型转变, 或者晶型转变的速度较慢, 就不会发生迅速沉淀, 药物浓度可在较长时间内高于稳态晶型所能达到的浓度, 从而药物的吸收总量提高, 表现为药时曲线下面积 (AUC) 增大。

4 固体药物的无定型状态与药物作用

由于药物服用后必须在体内达到一定的浓度才能起效, 因此, 血药浓度的提高和有效浓度持续时间的延长可能影响药物作用。近年来的研究表明, 药物的物理形态的确可能影响其作用效果。

Matsunaga 等^[6]将 VEGFR-2 酪氨酸激酶选择性抑制剂 KRN633 制备成无定型状态的固体分散剂, 在人肿瘤鼠移植模型上进行口服给药实验, 发现与晶态药物相比, 新制剂所需的剂量更小、药效更好。在 A549 人肺肿瘤移植模型小鼠上的实验表明, 晶态药物在 20 和 100 mg·kg⁻¹ 的剂量下给药 12 天, 肿瘤生长抑制率分别为 65.2% 和 89.8%; 而无定型状态的药物固体分散剂仅需 4 mg·kg⁻¹, 就能达到 90.2% 的肿瘤生长抑制率。在 20 和 100 mg·kg⁻¹ 的剂量下, 无定型状态固体分散剂可使 31.4% 和 45.0% 的肿瘤退化; 100 mg·kg⁻¹ 的剂量下, 抑制肿瘤的作用在停止治疗

后仍在持续。在 DU145 和 PC3 人前列腺癌小鼠移植模型上,新制剂优越的抗肿瘤活性再次得到验证。对肿瘤大鼠进行实验,发现新制剂在较低剂量下,就可起到更强的抑制肿瘤生长、诱导肿瘤退化、降低微血管密度的作用,其药效强度至少是晶态药物的 10 倍。这一疗效上的显著差异与药代动力学研究一致(表 2)。此外,新制剂既不减轻大鼠体重,也不降低总尿蛋白水平。Nakamura 等^[12]通过另一个研究,证明 KRN333 的抗肿瘤活性与血药浓度高于靶点浓度的时长相关,固体分散剂通过提高口服生物利用度,使药物在低剂量下靶向抑制时的时长大大增加。

2007 年,Jun 等^[13]发现,用超临界反溶剂法制备的辛伐他汀的无定型态新制剂在提高溶解度和溶出速率的同时,能更快、更好地治疗大鼠的高胆固醇血症,给药 14 天后,新制剂使血胆固醇水平大幅度下降,其效果是一般晶态药物的 2.5 倍;新制剂抑制甘油三酯水平升高的能力也更强。

在我国,对无定型态药物的关注已经有十几年的历史。20 世纪后期,我国科学家通过比较国产头孢呋辛酯胶囊与进口片剂,发现头孢呋辛酯在生物体内的吸收与药用晶型有着密切的联系,并证明仅有无定型的状态可以发挥治疗作用。目前,我国对进口的头孢呋辛酯、乙酰麦迪霉素等原料均须用偏光显微镜检查结晶度,以确保其为无定型状态。

齐墩果酸是具有治疗肝炎作用的天然化合物,但由于吸收差,影响了药效发挥。2005 年,华中科技大学的 Chen 等^[14]制备了齐墩果酸的无定型态冻干纳米球制剂。体外研究表明,新制剂在 2 h 内的溶出度达 95%,其中起始 20 min 即可溶出 90%,而未经处理的晶态原料药在起始 20 min 只能溶出 15%。预给

药实验发现,对于 CCl₄ 所致的肝毒性,无定形纳米制剂降低转氨酶活性和含量的能力更强,保肝功能更佳。

然而,无定型药物的特殊性质并非只带来福音。2002 年,Nilsson 等^[15]对马来海松酸的一项研究表明,无定型状态的马来海松酸的致敏能力大大强于晶态的马来海松酸。虽然马来海松酸并非药用化合物,且目前也还没有关于药物无定型状态不良反应的报道,但是这一研究结果提示,需要对无定型态药物在吸收和作用方面的潜在优势进行多方位的评价。由于等剂量的无定型态药物与晶态药物相比,无定型态药物往往能在更短时间内达到更高的血药浓度,因此也更接近最小中毒浓度,产生不良反应的可能性会大大增加,对于安全范围小的药物而言,危险系数更大。因此,笔者认为,虽然不同晶型的药物在化学本质上是相同的,但不能作为同一药物管理和实用,至少应在剂量设置上进行必要的考虑和调整。在对药物的无定型状态进行评价时,除了用体外实验考察平衡溶解度和溶出速率,用整体动物实验考察药代动力学参数外,相关的药效和毒理实验是有力的补充。除了比较不同晶型药物在相同剂量下的疗效或毒性,还应探讨可取得相同疗效的剂量,或者根据药代动力学实验的结果,将不同晶型药物换算成相当剂量后给药,再比较其疗效或毒性的差异。

5 无定型态药物的制备工艺

在科学研究和工业生产中,常用两种方法获得无定型状态的药物。一种是直接法,即通过骤冷、喷雾干燥、研磨等方法制备无定型状态的原料药。另一种是通过特殊工艺,将原料药与适当的辅料同时加工成含无定型态药物的制剂。药剂学领域常使用固体分散

表 2 KRN633 的无定型状态固体分散剂与晶态的药效比较^[6]

剂量 /mg·kg ⁻¹	无定型态固体分散剂			晶态药物固体制剂		
	肿瘤生长 抑制率/%	肿瘤退 化率/%	AUC _∞ /μg·h·mL ⁻¹	肿瘤生长 抑制率/%	肿瘤退 化率/%	AUC _∞ /μg·h·mL ⁻¹
辅料						
0.1	19.4	—				
0.3	21.9	—				
1	82.1	—	5.1	14	—	
2				9.6	—	
3	>100	19.3				
5				33.9	—	2.3
10	>100	34.8	33.7	75.2	—	
20				60.6	—	6.5
30	>100	45.6				
50				81.1	—	
100	>100	42.8	76.6	100	3.7	9.4

技术, 利用载体材料使无定型状态的药物高度分散, 一定程度上抑制了结晶的可能, 可有效改善药物的溶出和吸收性质。如与市售片剂相比, PEG6000 制成的格列本脲固体分散剂在人体具有更高的 AUC 和 $C_{\max}$ ^[16]。用熔融等方法制备利托那韦的无定型态固体分散剂, 其溶出速率提高至晶态药物的 10 倍, 且在比格犬体内的 AUC 和 $C_{\max}$ 也得以显著改善, 分别提高至 10.9~21.9 倍和 7.8~13.7 倍^[17]。

对于同一种药物, 用不同的方法制备无定形状态的原料药和制剂, 由于药物粒径大小不同等原因, 可导致溶出和吸收的差异。如用超声沉淀法制备纳米级无定型态的头孢呋辛酯, 得到的药物粒径小且均一, 而用无超声沉淀法和喷雾干燥法制备的无定型态头孢呋辛酯, 不仅药物粒径不一, 而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^[18]。通过喷雾干燥法和超临界反溶剂法 (SAS) 分别制备无定型态的阿伐他汀, 两种途径得到药物的生物利用度均高于晶态药物, 但在 SAS 法的条件下, 药物粒径更小、更均一, 在 SD 大鼠体内的 AUC 是喷雾干燥法条件下的 1.5 倍^[19]。

制剂工艺和给药途径的选择, 还直接或间接影响无定型药物制剂的疗效。科学家们围绕无定型状态的伊曲康唑 (ITZ) 开展了一系列研究。意大利 Eurand 公司利用“固态溶液 (solid solution)”法制备的 ITZ 制剂 Sporanox[®] 与晶态药物相比, 表现出良好的吸收性质^[20]。Purvis T 等用 spray freezing into liquid (SFL) 和 evaporative precipitation into aqueous solution (EPAS) 两种新方法制备的无定型态的 ITZ 新制剂, 更优于 Sporanox。新制剂通过肺部给药后的第 3~12 天, ITZ 在肺组织的分布高达 Sporanox 口服溶液的 11~14 倍^[21]。新制剂用于预防和治疗黄曲霉病, 可有效延长黄曲霉素感染的小鼠的寿命, 感染后 20 天小鼠的存活率仍高于 40%, 而 Sporanox 和晶态药物的防治效果则较差, 从第 4 天开始小鼠存活率开始大幅下降, 15 天后小鼠全部死亡^[22]。

辅料的种类和比例也是影响无定型态药物制剂性质的一个重要因素。如 Dinunzio 等^[23]通过骤冷, 将 ITZ 与醋酸纤维素 (CAP)、多乙酸乙酯 (PVAP) 制备成无定型态固体分散剂, 在中性介质中, 新制剂的平衡溶解度高于 Sporanox, 其中, 当 ITZ : CAP = 1 : 2 时, 体外溶出性质最佳, 在 SD 大鼠体内, 这一比例下的新制剂的 AUC 是 Sporanox 的 2.11 倍, 且半衰期更长。进一步研究发现, 辅料 CAP 有助于药物在

主要吸收部位小肠上段停留, 并在较长时间内保持过饱和状态, 从而有效提高药物的生物利用度。

由于药物的无定型状态往往稳定性不佳, 如果辅料和制剂工艺选择不当, 药物不论是在储存过程中, 还是在口服后, 都可能发生晶型转变, 成为低能态、吸收性质差的稳定晶型。因此, 在对无定型状态药物进行评价时, 不但要研究其溶出性质、生物利用度和药效, 还要对药物在胃肠道环境、一般储存条件和极端条件下的物理稳定性进行考察, 从晶型的角度进行质量控制。

6 展望

随着药物研究的发展, 越来越多的难溶性物质进入新药候选化合物的队伍中, 固体药物的无定型状态在改善药物生物利用度方面的优势势必为新药开发注入新的活力, 而无定型状态的药物良好的药用特性, 更是为其发展带来新的契机。

然而, 药物在无定型状态下稳定性较差, 是无定型态药物开发中不可回避的应用缺陷。因此, 在对无定型态药物进行应用研究时, 必须对其稳定性进行考察, 并选择适当的辅料和制剂工艺, 力求达到临床应用的稳定性要求。

目前, 我国的医药工作者对药物的多晶型现象和无定型状态已有一定的重视。但还应当加深对药物优势晶型的理解, 利用传统方法和新兴技术对固体药物晶型进行定性和定量的鉴定^[24], 并将考察药物晶型作为药物质量控制的常规步骤; 另外还需要建立相应的法规, 对药物优势晶型的选择进行规范管理, 对市售药物的晶型进行质量控制, 确保药物状态和疗效的稳定。对无定型状态的药物从原料到制剂的研究开发, 虽然前景可观, 却仍任重道远。

References

- [1] Rolf H. Polymorphism in the Pharmaceutical Industry [M]. Weinheim: WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA Press, 2000: 259-281.
- [2] Kerc J, Srcic S, Mohar M, et al. Some physicochemical properties of glassy felodipine [J]. Int J Pharm, 1991, 68: 25-33.
- [3] Johari GP, Ram S, Astl G. Characterizing amorphous and microcrystalline solids by calorimetry [J]. J Non-Cryst Solids, 1990, 116: 282-285.
- [4] Mishima O, Calvert LD, Whalley E. An apparently first-order transition between two amorphous phases of ice induced by pressure [J]. Nature, 1985, 314: 76-78.

- [5] Chokshi RJ, Zia H, Sandhu HK, et al. Improving the dissolution rate of poorly water soluble drug by solid dispersion and solid solution: pros and cons [J]. *Drug Deliv*, 2007, 14: 33–45.
- [6] Matsunaga N, Nakamura K, Yamamoto A, et al. Improvement by solid dispersion of the bioavailability of KRN633, a selective inhibitor of VEGF receptor-2 tyrosine kinase, and identification of its potential therapeutic window [J]. *Mol Cancer Ther*, 2006, 5: 80–88.
- [7] Dharmendra S, William C. Drug polymorphism and dosage form design: a practical perspective [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2004, 56: 335–347.
- [8] Albano AA, Phuapradit W, Sandhu HK, et al. Amorphous form of cell cycle inhibitor having improved solubility and bioavailability: US, 6482847[P]. 2002-11-19.
- [9] Shikura T, Ishizawa T, Suemune K, et al. Amorphous substance of tricyclic triazolobenzazepine derivative: US, 7229985 [P]. 2007-06-12.
- [10] Chono S, Takeda E, Seki T, et al. Enhancement of the dissolution rate and gastrointestinal absorption of pranlukast as a model poorly water-soluble drug by grinding with gelatin [J]. *Int J Pharm*, 2008, 347: 71–78.
- [11] Joshua DR, Peter ML, Patrik M. Ultra-fast absorption of amorphous pure drug aerosols via deep lung inhalation [J]. *J Pharm Sci*, 2006, 95: 2438–2451.
- [12] Nakamura K, Yamamoto A, Kamishohara M, et al. KRN633: a selective inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor-2 tyrosine kinase that suppresses tumor angiogenesis and growth [J]. *Mol Cancer Ther*, 2004, 3: 1639–1649.
- [13] Jun SW, Kim MS, Kim JS, et al. Preparation and characterization of simvastatin/ hydroxypropyl-beta-cyclodextrin inclusion complex using supercritical antisolvent (SAS) process [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2007, 66: 413–421.
- [14] Chen Y, Liu J, Yang X, et al. Oleanolic acid nanosuspensions: preparation, *in-vitro* characterization and enhanced hepatoprotective effect [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2005, 57: 259–264.
- [15] Nilsson AM, Gäfvert E, Nilsson JL, et al. Different physical forms of maleopimaric acid give different allergic responses [J]. *Contact Dermatitis*, 2002, 46: 38–43.
- [16] Tashtoush BM, Al-Qahi ZS, Najib NM, et al. *In vitro* and *in vivo* evaluation of glibenclamide in solid dispersion systems [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2004, 30: 601–607.
- [17] Law D, Schmitt EA, Marsh KC, et al. Ritonavir-PEG 8000 amorphous solid dispersions: *in vitro* and *in vivo* evaluations [J]. *J Pharm Sci*, 2004, 93: 563–570.
- [18] Dhumal RS, Biradar SV, Yamamura S, et al. Preparation of amorphous cefuroxime axetil nanoparticles by sonoprecipitation for enhancement of bioavailability [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2008, 70: 109–115.
- [19] Kim JS, Kim MS, Park HJ, et al. Physicochemical properties and oral bioavailability of amorphous atorvastatin hemicalcium using spray-drying and SAS process [J]. *Int J Pharm*, 2008, 359: 211–219.
- [20] Gilis PMV, De Conde VFV, Vandecruys RPG. Beads having a core coated with an antifungal and a polymer: US, 5633015[P]. 1997-05-27.
- [21] Purvis T, Vaughn JM, Rogers TL, et al. Cryogenic liquids, nanoparticles, and microencapsulation [J]. *Int J Pharm*, 2006, 324: 43–50.
- [22] Hoebe BJ, Burgess DS, McConville JT, et al. *In vivo* efficacy of aerosolized nanostructured itraconazole formulations for the prevention of invasive pulmonary aspergilliosis [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2006, 50: 1552–1554.
- [23] Dinunzio JC, Miller DA, Yang W, et al. Amorphous compositions using concentration enhancing polymers for improved bioavailability of itraconazole [J]. *Mol Pharm*, 2008, in press.
- [24] Zhang L, Lü Y. Polymorphism in solid chemical drugs and quality control [J]. *Acta Pharm Sin (药学报)*, 2007, 42: 201–202.