

黄芩素-槐定碱共无定形体系的制备及其体外抑菌性能研究

夏娜, 王欣宇, 戴逸潇, 杨娟子, 贺建华, 洪怡, 符棘玉, 郭瑜婕*, 卢山*

湖北中医药大学药学院 药物制剂中心, 湖北 武汉 430065

摘要: **目的** 制备黄芩素 (BE)-槐定碱 (SR) 共无定形体系 (BE-SR CM), 系统评估该体系改善 BE 表观溶解度及物理稳定性的效能, 并探究其体外抑菌活性。**方法** 采用旋转蒸发法制备物质的量比为 1:1、2:1、3:1 的 BE-SR CM; 结合 X 射线粉末衍射 (XRPD)、差示扫描量热 (DSC)、偏光显微镜 (POM)、傅里叶变换红外光谱 (FT-IR) 等固态表征技术验证体系制备效果; 运用分子动力学模拟技术分析不同比例共无定形体系中分子间相互作用模式及关键作用位点; 通过表观溶解度测定、物理稳定性考察及体外抑菌实验, 明确最优物质的量比的 BE-SR CM。**结果** 固态表征结果证实, 旋转蒸发法可成功制备均一稳定的 BE-SR CM, 分子动力学模拟进一步揭示体系中 BE 与 SR 分子间存在显著氢键相互作用; 表观溶解度测定表明, BE-SR CM 在 pH 6.8、7.4 缓冲液中的溶解度显著优于 BE 及 BE 与 SR 的物理混合物, pH 6.8 缓冲液 BE-SR CM (1:1) 的溶解度较 BE 原料药提升 8.9 倍; 所有 BE-SR CM 在 25 °C、60% 相对湿度条件下储存 9 个月后均无结晶析出, 表现出优异的物理稳定性; 体外抑菌实验证实, BE-SR CM 的抑菌活性显著优于 BE 与 SR 物理混合物及单一药物, 其中 BE-SR CM (1:1、3:1) 抑菌效果尤为突出, 对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 (MRSA) 的最小抑菌浓度 (MIC) 均为 $16 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, 显著优于 BE 单独用药组 ($\text{MIC}=32 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)。**结论** BE-SR CM (1:1) 可显著提升 BE 的表观溶解度, 兼具优异的物理稳定性, 且能有效增强其对 MRSA 的抑菌活性, 是改善 BE 制剂学性能的理想载体形式。

关键词: 黄芩素; 槐定碱; 共无定形体系; 表观溶解度; 稳定性; 抑菌性能

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2026)01-0215-13

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2026.01.019

Preparation of baicalein-sophoridine co-amorphous system and its antibacterial property *in vitro*

XIA Na, WANG Xinyu, JI Yixiao, YANG Juanzi, HE Jianhua, HONG Yi, FU Jiyu, GUO Yujie, LU Shan

Pharmaceutical Preparation Center, School of Pharmacy, Hubei University of Traditional Chinese Medicine, Wuhan 430065, China

Abstract: Objective To prepare the co-amorphous system of baicalein (BE) and sophoridine (SR) (BE-SR CM), systematically evaluate its efficacy in improving the apparent solubility and physical stability of BE, and explore its antibacterial activity *in vitro*. **Methods** BE-SR CM with molar ratios of 1:1, 2:1, and 3:1 were prepared by rotary evaporation. The preparation effect was verified by solid-state characterization techniques such as X-ray powder diffraction (XRPD), differential scanning calorimetry (DSC), polarizing microscopy (POM), and Fourier transform infrared spectroscopy (FT-IR). Molecular dynamics simulation was used to analyze the intermolecular interaction patterns and key interaction sites in the co-amorphous systems with different molar ratios. The optimal molar ratio of BE-SR CM was determined through apparent solubility measurement, physical stability assessment, and *in vitro* antibacterial experiments. **Results** Solid-state characterization results confirmed that the rotary evaporation method could successfully prepare uniform and stable BE-SR CM. Molecular dynamics simulation further revealed significant hydrogen bond interactions between BE and SR molecules in the system. Apparent solubility measurement indicated that the solubility of BE-SR CM in pH 6.8 and 7.4 buffer solutions was significantly higher than that of BE and BE-SR physical mixtures. The solubility of BE-SR CM (1:1) in pH 6.8 buffer solution was 8.9 times higher than that of BE. All BE-SR CM showed no crystallization after storage at 25 °C

收稿日期: 2025-09-08

基金项目: 湖北省科技厅自然科学基金面上项目 (2023AFB964); 湖北省自然科学基金中医药创新发展联合基金项目 (2023AFD153); 湖北省技术创新计划重大项目 (2024BCA002)

作者简介: 夏娜 (1999—), 硕士研究生, 研究方向为中药制剂新技术。E-mail: 2629116857@qq.com

***通信作者:** 卢山, 博士, 教授, 研究方向为中药制剂新技术。E-mail: lushan9805@163.com

郭瑜婕, 博士, 副教授, 研究方向为中药药效物质基础与药物制剂新技术。E-mail: guoyujie2018@126.com

and 60% relative humidity for nine months, demonstrating excellent physical stability. *In vitro* antibacterial experiments confirmed that the antibacterial activity of BE-SR CM is significantly superior to that of the physical mixture of BE and SR as well as the single drugs. Among them, BE-SR CM (1 : 1 and 3 : 1) had particularly outstanding antibacterial effects, with a minimum inhibitory concentration (MIC) of $16 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), which was significantly better than the BE monotherapy group (MIC = $32 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$). **Conclusion** BE-SR CM (1 : 1) can significantly improve the apparent solubility of BE, has excellent physical stability, and can effectively enhance its antibacterial activity against MRSA. It is an ideal carrier form for improving the formulation properties of BE.

Key words: baicalein; sophoridine; co-amorphous system; apparent solubility; stability; antibacterial property

黄芩与苦参组成的经典药对,是中医药理论中“协同增效”配伍原则的典型代表,其药用价值在历代医籍中均有明确记载,且经现代药理研究证实具有确切疗效与深厚的开发潜力。《金匱要略》所载三物黄芩汤中,二者与地黄配伍,可协同发挥显著的抗炎消肿、止痒抑菌作用^[1];《千金方》苦参汤亦明确该组方(苦参、黄芩、地黄)在阴道炎、慢性结肠炎等疾病临床治疗中的应用价值^[2]。现代药理学研究进一步证实,黄芩与苦参的配伍不仅能增强复方整体药理活性,还可显著提高黄芩黄酮类成分与苦参生物碱类成分的溶出性能^[3],为该经典药对的现代化开发提供了重要科学依据。

黄芩素(BE)又称黄芩苷元,是黄芩中含量最高的黄酮类活性成分,亦是黄芩发挥药理作用的核心物质基础,在临床抗菌消炎与抗感染治疗领域应用日趋广泛。研究表明,BE对血液细胞、肝细胞等正常体细胞无明显细胞毒性^[4],展现出良好的临床应用价值与广阔的开发前景。然而,BE属于生物药剂学分类系统(BCS)Ⅱ类药物^[5],其虽具有良好的胃肠道膜渗透性,但水溶性极差的固有理化特性,导致其生物利用度偏低,至今尚无BE单体药物获批上市,成为限制其临床应用的关键瓶颈。

槐定碱(SR)是苦参中富含的喹诺里西啶类生物碱,其分子结构中含有的酰胺基团与N-O基团,赋予其丰富的氢键供体与受体位点。该成分具有良好的生物安全性与生物相容性,同时兼具生物活性显著、相对分子质量小等结构优势^[6-7]。从分子作用机制推测,其可与BE分子形成强氢键相互作用,进而抑制BE药物分子的成核过程及晶体生长,为解决BE溶解性差的关键问题提供了潜在的科学解决方案。

近几十年来,科研工作者针对难溶性药物的溶解度改善问题,开发了多种制剂技术,如药物成盐、共晶制备及固体分散体制备等,但上述技术均存在

一定局限性:成盐法仅适用于具有可解离基团的药物,且成盐后制剂常面临安全性降低、吸湿性增强等问题;共晶技术受药物晶型特性限制,对部分难溶性药物的溶解度提升效果有限;传统固体分散体因聚合物载体的载药能力较弱,易导致制剂体积与质量偏大,降低患者用药依从性^[8]。与之相比,共无定形体系作为一种新型固体分散体,具有载药量大、制剂质量易控制等突出优势^[9-10],已成为难溶性药物制剂开发的重要替代技术路径^[11]。该体系是由2种及以上低相对分子质量成分通过非共价相互作用形成的均匀单相非晶态体系,根据组成成分的不同,可分为药物-药物共无定形体系与药物-辅料无定形体系2类^[12]。

耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)作为一种致病力极强的革兰阳性条件致病菌,主要在医疗机构与社区环境中流行传播,可引发皮肤软组织感染等常见病症,严重感染时可导致肺炎、脑膜炎等致命性疾病^[13]。临床中MRSA感染的治疗以抗生素为主,但蒲俏虹等^[14]对97株临床分离MRSA菌株的耐药性分析结果显示,该菌株对青霉素、红霉素、苯唑西林的耐药率分别高达94.85%、90.72%和77.32%,多重耐药特征显著,临床治疗难度远高于普通金黄色葡萄球菌感染,因此亟需开发新型候选药物或优化联合用药方案以突破现有耐药困境。

中药复方及有效成分凭借多靶点、多途径的独特作用机制,在延缓细菌耐药性产生方面具有显著优势。BE作为兼具明确抗菌消炎活性的中药单体成分,其抑菌作用机制被证实可能与抑制细菌DNA拓扑异构酶活性,进而阻断菌体DNA的正常复制与转录过程相关^[15]。基于BE的抗菌潜力及SR的结构优势,本研究以物质的量比1 : 1、2 : 1、3 : 1构建黄芩素-槐定碱共无定形体系(BE-SR CM),通过系统的固态表征及表观溶解度、体外稳定性与体

外抑菌活性评价,旨在为 BE 的新型制剂开发提供实验数据支撑与理论参考。

1 仪器与材料

1.1 仪器

ME104E/02 型电子天平,瑞士梅特勒-托利多仪器有限公司;ZA305AS 型电子天平,上海赞维衡器有限公司;RE52-99 型旋转蒸发仪、YRDLSB-6-20 型低温冷却循环泵,上海亚荣生化仪器厂;SK2200H 型超声仪,上海科岛超声仪器有限公司;ST2100 型 pH 计,奥豪斯仪器有限公司;DZF-6053 型真空干燥箱,上海一恒科学有限公司;ZMD800 型真空粉末分散器、ZML310 型透皮乳膏粒度分析仪,上海梓梦科技有限公司;SHA-C 型数显水浴恒温振荡器,常州博远实验分析仪器厂;ZRS-8GD 型溶出仪,天津市天大天发科技有限公司;LC-21A 型高效液相色谱仪,日本岛津公司;D8 Advance 型 X-射线衍射仪,德国布鲁克公司;TA-DSC2500 型差示扫描量热仪,美国 TA 公司;Nicolet6700 型傅里叶变换红外光谱仪,美国赛默飞世尔科技公司;EPOCH2 酶标仪,美国 BioTek 公司。

1.2 材料

原料药 BE (批号 C12766976,质量分数 $\geq 98\%$),购自上海麦克林生化科技有限公司;SR (批号 M27HS179954,质量分数 $\geq 98\%$),购自上海源叶生物科技有限公司;盐酸、冰乙酸、三水醋酸钠、氢氧化钠、磷酸二氢钾、磷酸、硫酸铵为分析纯,购自国药集团有限公司;甲醇为色谱纯,购自 Sigma 公司;纯水购自杭州娃哈哈集团有限公司;MRSA (批号 CMCC26003),购自北京生物保藏中心;其他试剂均为分析纯。

2 方法和结果

2.1 样品的制备

2.1.1 不同比例 BE-SR CM 样品的制备 称取 3 份 80.0 mg BE 原料药置于 3 个 100 mL 烧杯中,分别加入 74.0、37.0、25.0 mg 的 SR (BE 与 SR 的物质的量比为 1:1、2:1、3:1)后加入 40 mL 甲醇,100 W 超声 10 min 至完全溶解,将溶液转移至 100 mL 茄形瓶中,于 35 °C 减压旋转蒸发仪中 120 r·min⁻¹ 旋转蒸发 30 min。将旋蒸产物置于 30 °C 真空干燥箱中干燥 24 h,收集粉末,保存在常温干燥器中备用。不同物质的量比共无定形粉末平行制备 3 份,其中, BE-SR CM 1:1 3 批样品的得率分别为 92.3%、91.6%、93.5%,平均得率 92.5%,RSD

为 1.04%; BE-SR CM 2:1 3 批样品的得率分别为 85.9%、87.5%、86.4%,平均得率 86.6%,RSD 为 0.95%; BE-SR CM 3:1 3 批样品的得率分别为 92.2%、93.5%、91.7%,平均得率 92.5%,RSD 为 1.00%。

2.1.2 不同比例黄芩素-槐定碱物理混合物 (BE-SR PM) 样品的制备 称取 3 份 80.0 mg BE 置于 3 个烧杯中,分别加入 74.0、37.0、25.0 mg 的 SR (BE 与 SR 的物质的量比为 1:1、2:1、3:1)混合均匀,保存在常温干燥器中备用,不同比例混合物平行配制 3 份。

2.1.3 单独无定形样品的制备 分别称取 50.0 mg BE 和 SR,置于不同的烧杯中,按“2.1.1”项下方法分别制备 BE 和 SR 无定形粉末,保存在常温干燥器中备用。不同无定形样品平行配制 3 份,其中,3 批 BE 无定形样品的得率分别为 88.9%、89.4%、88.5%,平均得率 88.93%,RSD 为 0.51%;3 批 SR 无定形样品的得率分别为 78.3%、79.5%、78.8%,平均得率 78.87%,RSD 为 0.76%。

2.2 固体表征

2.2.1 X 射线粉末衍射法 (XRPD) 分析 分别取 BE、SR、BE 旋蒸产物 (按“2.1.1”项下旋蒸方法)、SR 旋蒸产物、BE-SR PM (1:1、2:1、3:1) 和 BE-SR CM (1:1、2:1、3:1) 适量,铺平于载玻片上,采用 D8 Advance 型 X-射线衍射仪 Cu-K α 靶测定,管电压 40 kV,管电流 30 mA,扫描范围 5°~45°,扫描速度 4°·min⁻¹,步长 0.02°。各样品的 XRPD 结果如图 1 所示。结果显示 BE、SR 原料药均出现晶体衍射峰, BE-SR PM (1:1、2:1、3:1) 的 XRPD 图谱为原料药图谱衍射峰的简单叠加,相应晶体峰的强度略有改变,表明它们均为晶体形态。而 BE-SR CM (1:1、2:1、3:1) 的图谱中结晶衍射峰完全消失,仅显示出典型的衍射环,表明它们均以无定形状态存在^[16]。此外,SR 的旋蒸产物表现出与结晶药物一致的特征衍射峰,表明在溶剂挥发法的实验条件下也不能获得单独的无定形 SR。初步推断 BE 和 SR 的共旋蒸产物 (1:1、2:1、3:1) 均形成了共无定形体系,而不是单独无定形的混合。

2.2.2 差示扫描量热法 (DSC) 分别精密称取 BE、SR、BE-SR PM (1:1、2:1、3:1) 及 BE-SR CM (1:1、2:1、3:1) 各 3~4 mg,置于铝制坩埚内密封,采用 TA-DSC2500 型差示扫描量热仪进行热分析。所有样品均从 25 °C 升温至 300 °C,升温速率

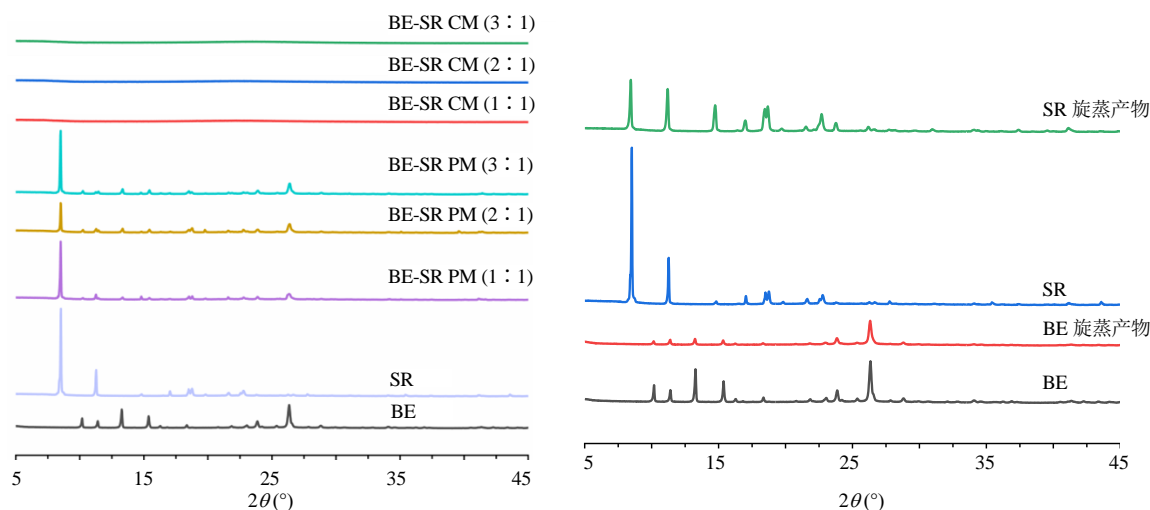


图 1 BE、BE 旋蒸产物、SR、SR 旋蒸产物、BE-SR PM、BE-SR CM 的 XRPD 图谱

Fig. 1 XRPD patterns of BE, BE evaporation product, SR, SR evaporation product, BE-SR PM and BE-SR CM

设定为 $10\text{ }^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ ；玻璃化转变温度 (T_g) 以热容变化的中点计，熔点温度 (T_m) 以熔融转变的峰值计。各样品的 DSC 图谱如图 2 所示。

结果显示，BE 与 SR 分别在 267 、 $110\text{ }^{\circ}\text{C}$ 处出现典型的熔融吸热峰，对应特征熔融吸热曲线，其熔点与文献报道数据一致^[16-17]。BE-SR PM ($1:1$ 、 $2:1$ 、 $3:1$) 均仅在 $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ 出现单一吸热峰，推测可能是加热过程中形成低共熔样行为（类共晶现象），导致熔融峰温度低于 2 种原料药各自的熔点。而 BE-SR CM ($1:1$ 、 $2:1$ 、 $3:1$) 均呈现单一玻璃化转变温度，分别为 54 、 77 、 $78\text{ }^{\circ}\text{C}$ ；结合 XRPD 分析结果，证实采用旋转蒸发法成功制备了 BE-SR CM

($1:1$ 、 $2:1$ 、 $3:1$)。此外，制备的共无定形样品在 $145\text{ }^{\circ}\text{C}$ 处出现的放热峰，推测与共无定形固体的重结晶过程相关； $236\text{ }^{\circ}\text{C}$ 处的吸热峰则可能与其熔化分解行为有关。

2.2.3 偏光显微镜 (PLM) 观察 分别取 BE、SR、BE-SR PM ($1:1$) 及 BE-SR CM ($1:1$ 、 $2:1$ 、 $3:1$) 适量，采用 ZMD800 型真空粉末分散器将各样品均匀分散于洁净载玻片上，滴加少量液体石蜡辅助分散，置于 ZML310 型透皮乳膏粒度分析仪配套的偏光显微镜下（放大倍数 200），观察样品微观形态。PLM 观察结果如图 3 所示。

结果显示，BE、SR 及 BE-SR PM ($1:1$) 在偏光视野下均呈现明暗交替的特征双折射现象，提示三者均为晶体结构^[18]；而 BE-SR CM ($1:1$ 、 $2:1$ 、 $3:1$) 均未观察到双折射现象，表明其不具备晶体特征，呈现典型无定形形态。该结果进一步验证了采用溶剂挥发法可成功制备 BE-SR CM ($1:1$ 、 $2:1$ 、 $3:1$)。

2.2.4 傅里叶变换红外光谱法 (FT-IR) 观察 分别取 BE、SR、BE-SR PM ($1:1$ 、 $2:1$ 、 $3:1$) 及 BE-SR CM ($1:1$ 、 $2:1$ 、 $3:1$) 各适量，与溴化钾 (KBr) 粉末按质量比 $1:100$ 混合均匀后，压制成透明薄片。采用 Nicolet6700 型傅里叶变换红外光谱仪进行测试，扫描范围为 $4\ 000\sim 400\text{ cm}^{-1}$ ，累计扫描 64 次，分辨率设定为 0.4 cm^{-1} 。各样品的 FT-IR 图谱见图 4。

结果显示，BE 的羟基 (O-H) 伸缩振动峰位于 $3\ 412\text{ cm}^{-1}$ 处，羰基 (C=O) 伸缩振动峰位于

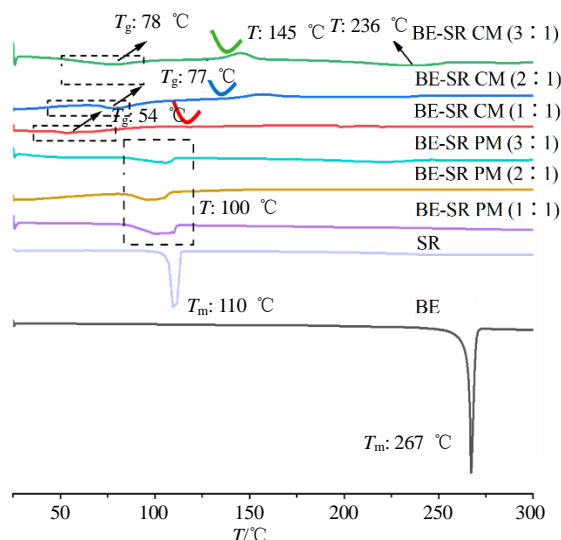


图 2 BE、SR、BE-SR PM、BE-SR CM 的 DSC 曲线

Fig. 2 DSC curves of BE, SR BE-SR PM and BE-SR CM

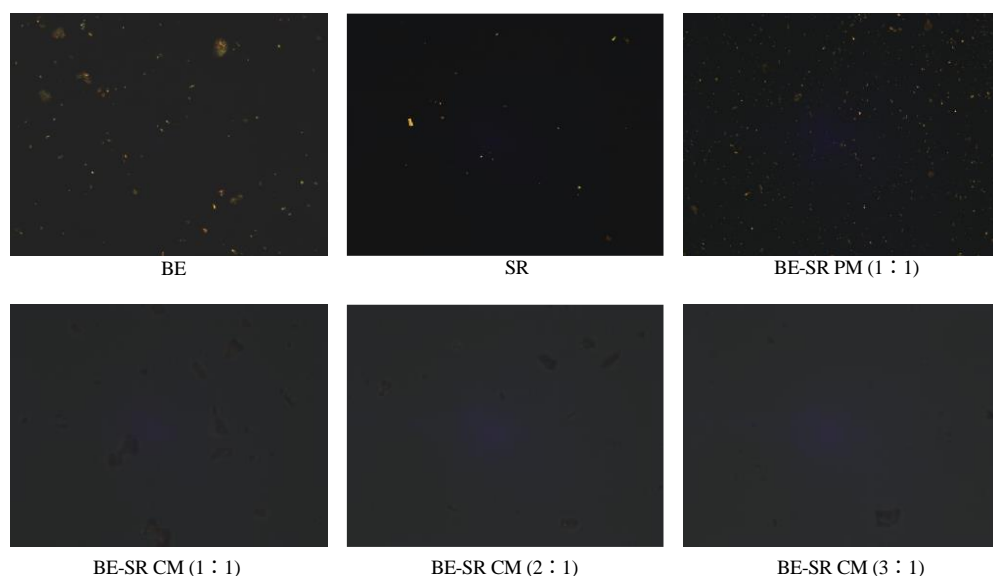
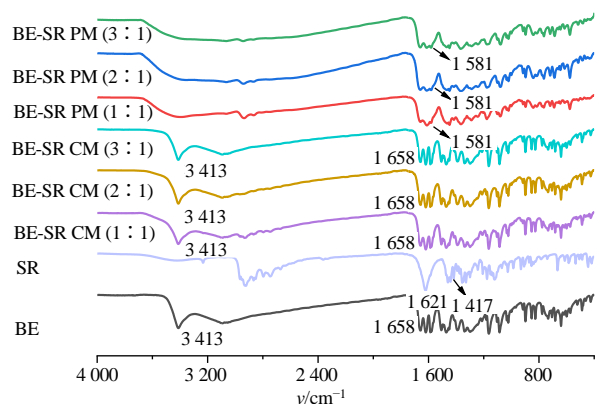
图 3 BE、SR、BE-SR PM 和 BE-SR CM 的 PLM 图 ($\times 200$)Fig. 3 PLM images of BE, SR, BE-SR PM and BE-SR CM ($\times 200$)

图 4 BE、SR、BE-SR PM、BE-SR CM 的 FT-IR 图谱

Fig. 4 FT-IR spectra of BE, SR, BE-SR PM and BE-SR CM. At 1658 cm^{-1} , SR shows a characteristic peak of the amide $\text{C}=\text{O}$ stretching vibration. BE-SR PM (1:1, 2:1, 3:1) shows the infrared absorption peaks of BE and SR characteristic absorption peaks simply stacked, without new peaks or peak shifts, indicating physical

mixing of the two components without interaction. However, the FT-IR spectra of BE-SR CM (1:1, 2:1, 3:1) show significant changes: the $\text{O}-\text{H}$ stretching vibration peak of BE completely disappears, and its $\text{C}=\text{O}$ vibration peak position shows no obvious shift, but the amide $\text{C}=\text{O}$ stretching vibration peak of SR shifts from 1621 cm^{-1} to 1581 cm^{-1} . The above spectral changes suggest that the formation of BE-SR CM may be related to the interaction between the $\text{O}-\text{H}$ and $\text{C}=\text{O}$ groups in the molecules.

2.3 分子模拟

2.3.1 分子静电势 (ESP) 分子总是倾向于以 ESP 互补的方式相互接近, 通过分析 ESP 的大小和位置, 可以预测共无定形体系中分子的识别模式。通过 Multiwfn 软件对 BE、SR 分子进行可视化分析, 结果如图 5 所示。其中, 红色 (负值) 和蓝色 (正值) 区域分别表示电子电荷和核电荷主导的位置。在 BE 的 ESP 图中, 正电势区域最大值来自酚羟基上的氢原子, 负电势区域位于羰基基团附近的区域。在

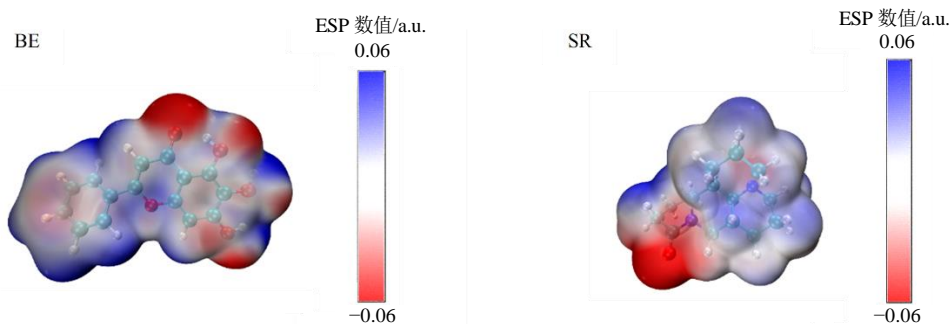


图 5 BE 和 SR 的 ESP 图

Fig. 5 ESP mappings of BE and SR

SR 的 ESP 图中, 负电势区域主要位于羰基基团附近的区域。因此, 静电驱动分子间相互作用可能发生在 BE 的 O-H 基团与 SR 的 C=O 基团之间^[19-20]。

2.3.2 径向分布函数(RDF) 从 PubChem 数据库获取 BE 与 SR 的初始三维分子结构, 借助 Materials Studio 8.0 软件的 Forcite 模块, 在 COMPASS 力场下开展分子动力学(MD)计算。通过 Amorphous Cell 模块, 在周期性边界条件(PBC)的模拟盒子内构建不同物质的量比的 BE-SR CM, 初始体系密度基于两种晶体药物的密度估算, 随后参照 Tantishaiyakul 等报道的方法进行分子动力学模拟, 待体系达到热力学平衡后, 计算 RDF 的 $g(r)$ 值。

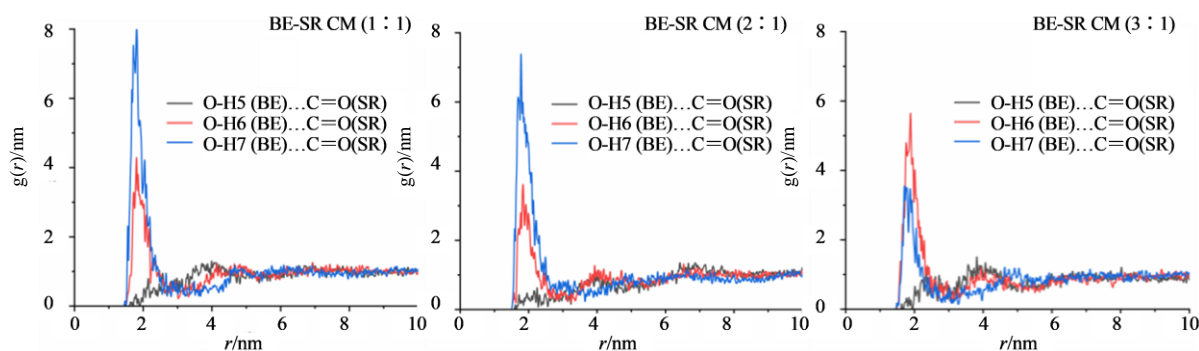


图 6 BE-SR CM 中 BE 的 O-H 氢原子与 SR 中 C=O 氧原子之间的 RDF 分析

Fig. 6 RDF analysis between hydrogen atom at O-H of BE and oxygen atom at C=O of SR in the BE-SR CM

2.4 BE 含量测定方法的建立

2.4.1 色谱条件 采用 Venusil MP C₁₈ (250 mm × 4.6 mm, 5 μm) 色谱柱; 流动相为 0.2% 磷酸水溶液-甲醇 (30 : 70); 体积流量 1.0 mL · min⁻¹; 检测波长 276 nm; 柱温 30 °C; 进样量 10 μL。

2.4.2 对照品溶液的制备 精密称取 BE 对照品 25.00 mg 于 50 mL 量瓶中, 用甲醇溶解并定容, 配制成质量浓度为 500 μg · mL⁻¹ 的 BE 对照品溶液。

2.4.3 供试品溶液的制备 精密称取 BE-SR CM 1 : 1 样品 9.625 mg (含 5 mg BE) 于 10 mL 量瓶中, 用甲醇溶解稀释, 配制成质量浓度为 500 μg · mL⁻¹ 的供试品溶液。取“2.1.3”项下 SR 无定型粉末, 同法制备 SR 空白辅料溶液。

2.4.4 专属性考察 取 SR 空白辅料溶液、对照品溶液以及供试品溶液各 10 μL, 分别进样分析, 记录色谱图。结果见图 7, 在该色谱条件下, 对照品溶液和供试品溶液中 BE 峰保留时间均为 8.4 min, 保留一致, 空白溶剂和空白辅料在此处无吸收峰, 对 BE 的测定不会产生干扰, 本方法专属性良好。

通常, $g(r)$ 值随作用距离 r 的减小而增大, 其峰值强度与分子间氢键形成能力呈正相关, 据此可通过 RDF 分析推测共无定形体系的形成机制及分子间结合模式, 可能的结合方式如图 6 所示。结果显示, BE-SR CM 体系中, BE 分子 C-6 C-7 位酚羟基的氢原子与 SR 分子 C=O 的氧原子在 0.175 nm 处出现显著的 $g(r)$ 特征尖峰, 表明两者间可能形成分子间氢键, 且氢键作用位点定位于 BE 的 C-6、C-7 位酚羟基与 SR 的 C=O 之间; 进一步分析表明, 不同物质的量比共无定形体系的氢键相互作用强度排序为: BE-SR CM (1 : 1) > BE-SR CM (2 : 1) > BE-SR CM (3 : 1)。

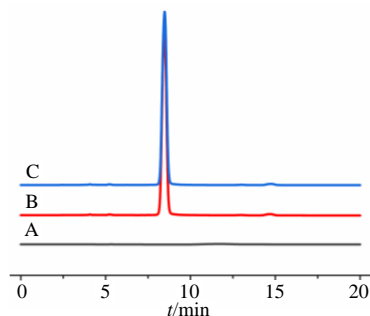


图 7 空白辅料溶液 (A)、对照品溶液 (B)、供试品溶液 (C) 的 HPLC 图

Fig. 7 HPLC chromatograms of blank excipient solution (A), standard solution (B); test solution (C)

2.4.5 线性关系及定量限考察 精密量取 BE 对照品溶液用甲醇稀释为 200.00、100.00、50.00、25.00、10.00、5.00、1.00、0.05 μg · mL⁻¹ 的系列对照品溶液, 按照“2.4.1”项下方法进样分析, 以 BE 质量浓度为横坐标 (X), BE 色谱峰面积为纵坐标 (Y) 进行线性回归, 按 BE 峰信噪比计算, $S/N \geq$

10 为定量限。拟合线性回归方程为 $Y=56\,370X+106\,14$, $R^2=0.999\,9$, 线性范围 $0.05\sim 200.00\,\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, 定量限为 $0.04\,\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。

2.4.6 重复性考察 取 BE-SR CM 1:1 样品, 按“2.4.3”项下方法平行制备 6 份供试品溶液, 由同一分析人员在相同的条件下进行测试, 记录峰面积, 计算其质量分数的 RSD 为 1.33%, 表明该方法重复性良好。

2.4.7 精密度考察 取质量浓度分别为 5.00、50.00、200.00 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的 BE 对照品溶液, 分别按照“2.4.1”项下色谱条件进样测定 6 次, 计算其峰面积的 RSD 分别为 0.23%、0.49%、0.62%, 表明该仪器精密度良好。

2.4.8 加样回收率考察 精密量取 9 份已测定 BE 含量的 BE-SR CM 1:1 样品溶液 1 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 BE 质量浓度分别为 40、50、60 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的溶液, 各平行 3 份。精密量取质量浓度分别为 40、50、60 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的对照品溶液各 1.00 mL, 加入上述样品溶液中, 定容至刻度, 制得含 BE 质量分数 80%、100%、120% 的样品溶液, 将 3 种质量浓度的溶液平行制备 3 份, 共 9 份溶液。按“2.4.1”项下

方法检测, 计算 3 个浓度的 BE 回收率分别为 104.66%、103.69%、103.78%。RSD 均小于 2.0%, 表明该方法准确度良好。

2.4.9 样品溶液稳定性考察 取“2.4.3”项下供试品溶液, 室温下放置, 分别于制备 0、1、3、5、7、9、24 h 进样, 记录色谱峰面积。计算 BE 在不同时间点的峰面积的 RSD 均小于 2.0%, 表明供试品溶液在室温条件下 24 h 内稳定。

2.5 表观溶解度试验

采用摇瓶法, 称取过量的 BE、BE-SR PM (1:1、2:1、3:1) 以及 BE-SR CM (1:1、2:1、3:1) (每份相当于 5 mg BE 的样品), 分别加入 10 mL 的缓冲溶液, 缓冲溶液为 pH 1.0、2.0 盐酸溶液, pH 3.8、5.4 的醋酸盐缓冲溶液, pH 6.8、7.4 的磷酸盐缓冲溶液 (缓冲溶液的配制参照欧洲药典)。置于 $(25\pm 0.5)\text{ }^{\circ}\text{C}$ 的恒温水浴振荡器中振摇 48 h, 上清液经 $0.22\,\mu\text{m}$ 微孔滤膜滤过, 续滤液采用 HPLC 方法测定 BE 的质量浓度。每份样品重复测定 3 次。结果见表 1, 将 BE 与 SR 制备成共无定形体系, 较 BE 和物理混合物的溶解度均有提高, 在偏中性的磷酸盐缓冲溶液中表现的更为明显, 溶解度最大可以提高 8.9 倍。

表 1 BE、BE-SR PM 和 BE-SR CM 在不同 pH 缓冲液中的表观溶解度 ($\bar{x}\pm s, n=3$)

Table 1 Apparent solubility of BE, BE-SR PM and BE-SR CM in different pH buffers ($\bar{x}\pm s, n=3$)

样品	表观溶解度/ $(\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1})$					
	pH 1.0	pH 2.0	pH 3.8	pH 5.4	pH 6.8	pH 7.4
BE 原料药	0.08 ± 0.02	0.06 ± 0.01	0.06 ± 0.03	0.08 ± 0.01	0.25 ± 0.01	0.80 ± 0.07
BE-SR PM 1:1	0.07 ± 0.01	0.07 ± 0.01	0.09 ± 0.01	0.08 ± 0.01	$0.32\pm 0.01^*$	$0.96\pm 0.07^{**}$
BE-SR PM 2:1	0.08 ± 0.01	0.07 ± 0.01	0.07 ± 0.01	0.06 ± 0.02	$0.32\pm 0.02^*$	$0.98\pm 0.13^{**}$
BE-SR PM 3:1	0.07 ± 0.01	0.07 ± 0.01	0.07 ± 0.01	0.07 ± 0.01	$0.19\pm 0.01^*$	$0.89\pm 0.04^*$
BE-SR CM 1:1	$0.16\pm 0.01^{***}$	0.06 ± 0.01	0.06 ± 0.01	$0.15\pm 0.04^{***}$	$2.23\pm 0.01^{****}$	$3.52\pm 0.43^{*****}$
BE-SR CM 2:1	$0.14\pm 0.01^{***}$	0.08 ± 0.02	0.06 ± 0.01	0.07 ± 0.01	$1.29\pm 0.07^{****}$	$3.59\pm 0.30^{*****}$
BE-SR CM 3:1	0.07 ± 0.01	0.07 ± 0.01	$0.06\pm 0.01^*$	0.07 ± 0.01	$1.03\pm 0.01^{****}$	$3.56\pm 0.01^{*****}$

与 BE 组比较: $^*P<0.05$ $^{**}P<0.01$ $^{***}P<0.001$; 与等比例的 PM 组比较: $^{\#}P<0.05$ $^{###}P<0.001$ 。

$^*P<0.05$ $^{**}P<0.01$ $^{***}P<0.001$ vs BE group; $^{\#}P<0.05$ $^{###}P<0.0001$ vs PM group of same proportion.

2.6 粉末引湿性试验

参照《中国药典》2025 年版药物引湿性试验指导原则, 将 BE、SR、BE-SR PM (1:1、2:1、3:1) 以及 BE-SR CM (1:1、2:1、3:1) 约 150 mg 平铺于干燥的具塞玻璃称量瓶中 (样品厚度约 1 mm), 然后将称量瓶敞口放置在 $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ 、相对湿度 (RH) 80% 的干燥器内 24 h (饱和硫酸铵溶液提供湿度环境)。每份样品平行测量 3 次。计算引湿率。

$$\text{引湿率}=(m_3-m_2)/(m_2-m_1)$$

m_1 为具塞称量瓶的重量, m_2 为具塞称量瓶和样品的总重量, m_3 为吸附平衡后具塞称量瓶和样品的总重量

不同比例的物理混合物和共无定形体系的引湿性结果见表 2, BE 原料药的引湿增重为 0.53%, 表明略有引湿性。SR 原料药的引湿增重为 7.31%, 具有引湿性, BE-SR PM 及 BE-SR CM 均有引湿性, 引湿性和药物的比例有关, 当 SR 的占比高时引湿

表 2 BE、SR、BE-SR PM 和 BE-SR CM 的引湿性
($\bar{x} \pm s, n=3$)

Table 2 Hygroscopicity of BE, SR, BE-SR PM and BE-SR CM ($\bar{x} \pm s, n=3$)

样品	引湿率/%	引湿性
BE 原料药	0.53±0.38	略有
SR 原料药	7.31±0.10	有
BE-SR PM 1:1	10.53±0.03***#	有
BE-SR PM 2:1	6.83±0.29**	有
BE-SR PM 3:1	6.54±0.02***#	有
BE-SR CM 1:1	9.40±0.02***	有
BE-SR CM 2:1	3.81±0.02*	有
BE-SR CM 3:1	2.51±0.08***#	有

与 BE 组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ *** $P < 0.001$; 与 SR 组比较:
$P < 0.05$ ## $P < 0.01$ ### $P < 0.001$ 。

* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ *** $P < 0.001$ vs BE group; # $P < 0.05$ ## $P < 0.01$ ### $P < 0.001$ vs SR group.

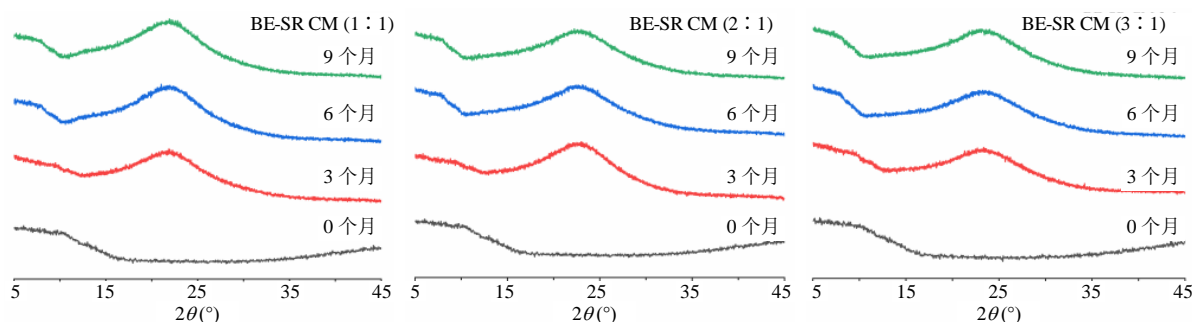


图 8 BE-SR CM 在 25 °C、60% RH 下储存后的 XRPD 图谱

Fig. 8 XRPD patterns of BE-SR CM after storage at 25 °C, 60% RH

转晶现象, 具有良好的物理稳定性。

2.8 体外抑菌活性

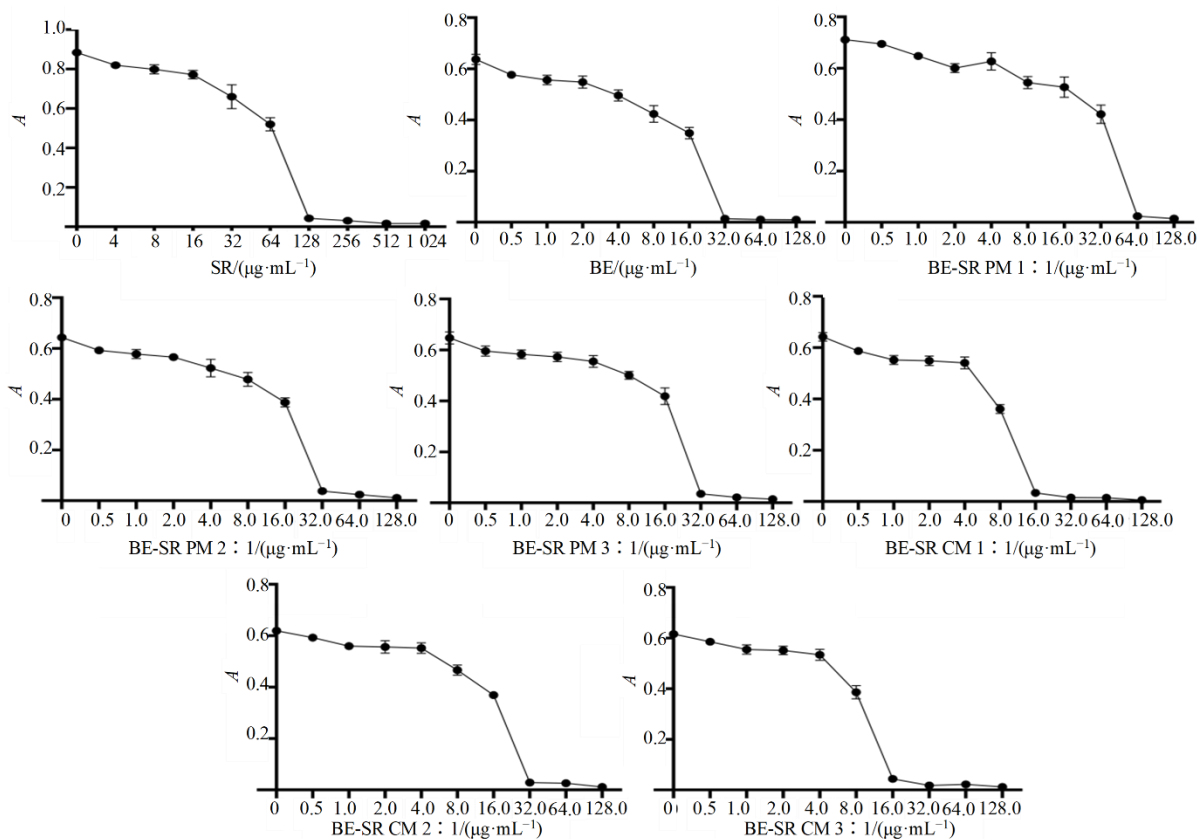
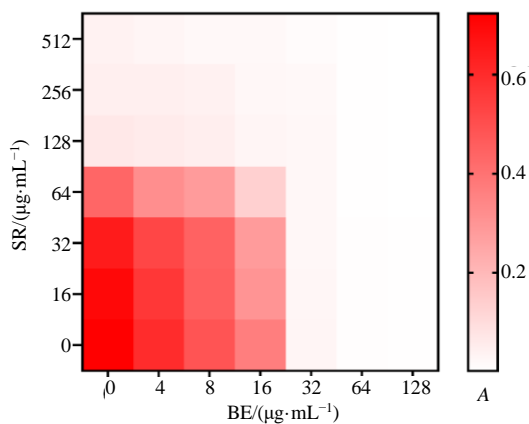
将 MRSA 菌株接种至高压灭菌的 LB 培养基中, 于 37 °C、150 r·min⁻¹ 条件下经恒温摇床培养 24 h; 精密称取 SR 10.24 mg, 溶于 5 mL MH 培养基中; 另取 BE、BE-SR PM 及 BE-SR CM 各 6.4 mg, 分别加入 250 μL 二甲基亚砷 (DMSO) 中, 待完全溶解后用 MH 培养基稀释至 25 mL, 充分混匀。采用倍比稀释法, 以 MH 培养基对上述样品进行梯度稀释, SR 最终质量浓度设置为 4、8、16、32、64、128、256、512、1 024 μg·mL⁻¹, BE、BE-SR PM 及 BE-SR CM 终质量浓度均设为 0.5、1.0、2.0、4.0、8.0、16.0、32.0、64.0、128.0 μg·mL⁻¹ (以 BE 计); 实验设置 MH 培养基+无菌水为阴性对照, MH 培养基+菌液为阳性对照, 1% DMSO+MH 培养基+菌液为溶剂对照, 相应浓度药物+MH 培养基为颜色

性更大。BE-SR PM 均显示出高于 BE、SR 的引湿性, 说明 BE 与 SR 的物理混合反而使引湿性更强, 尽管共无定形体系的引湿增重较同比例下的物理混合物降低, 能否在环境中保持无定形态还需进一步考察共无定形材料的物理稳定性。

2.7 物理稳定性考察

将制备的 BE-SR CM (1:1、2:1、3:1) 置于带铝盖的橡胶塞西林瓶中, 放置在 25 °C、60% RH (长期存储条件) 的稳定性试验箱中。在预定的时间点 (0、3、6、9 个月) 取出样品, 使用 XRPD 检测共无定形样品是否转晶。样品稳定性 XRPD 图谱如图 8。在储存 9 个月后, 用 XRPD 表征了 BE-SR CM (1:1、2:1、3:1) 在 25 °C/60% RH 储存条件下的稳定性, 结果显示 BE-SR CM (1:1、2:1、3:1) 的图谱中仍然显示出典型的衍射环, 没有任何结晶峰, 说明这些共无定形体系均未出现

对照。将各稀释浓度药物依次加入 96 孔板, 每孔总体积 100 μL, 测定各组在 600 nm 波长下的吸光度 (A) 值, 所有实验均在相同条件下设置 3 组平行重复。采用棋盘格稀释法, 分别按 BE、SR 最小抑菌浓度 (MIC) 的 8、4、2、1、1/2、1/4、1/8 倍对 2 种药物进行梯度稀释, 测定联合用药后的 A 值以评估协同抗菌效果。结果如图 9 所示, SR 单独用药时 MIC 为 128 μg·mL⁻¹, BE 单独用药 MIC 为 32 μg·mL⁻¹; BE-SR PM 1:1、2:1、3:1 比例组的 MIC 分别为 64、32、32 μg·mL⁻¹, BE-SR CM 2:1 比例组 MIC 为 32 μg·mL⁻¹; 值得注意的是, BE-SR CM 1:1 和 3:1 组在 16 μg·mL⁻¹ 即可有效抑制 MRSA 生长, 而相同质量浓度下单独使用 BE 或 SR 均未表现出抑菌活性。棋盘格稀释实验结果 (图 10) 显示, BE 与 SR 联合使用时, 仅需 16 μg·mL⁻¹ BE 与 64 μg·mL⁻¹ SR 即可实现对 MRSA 的抑制, 相较于 BE 单独用

图 9 SR、BE、BE-SR PM 和 BE-SR CM 的 MIC 图 ($\bar{x} \pm s, n=3$)Fig. 9 MIC plots of SR, BE, BE-SR PM and BE-SR CM ($\bar{x} \pm s, n=3$)图 10 BE 与 SR 联合抑菌棋盘格实验图 ($\bar{x} \pm s, n=3$)Fig. 10 Chessboard experiment diagram of combined antibacterial of BE-SR ($\bar{x} \pm s, n=3$)

药组, 其抑菌浓度显著降低, 提示二者存在协同抗菌作用。

3 讨论

现代研究证实, 无定形化是提升难溶性药物溶解度的有效策略之一, 经该技术处理的药物通常具有更高的表观溶解度与溶解速率^[21]。然而, 无定形

药物在热力学上呈亚稳定状态, 易发生重结晶并重新形成难溶性结晶形式, 这一缺陷极大限制了其储存稳定性与临床应用范围^[22]。共无定形体系的出现有效弥补了纯无定形药物的不足: 通过引入第 2 种配体成分, 可借助 2 种核心作用机制提升体系稳定性: 其一为提高体系玻璃化转变温度^[23], 其二为通过配体的位阻效应抑制无定形药物的成核与结晶过程^[24]。这 2 种机制共同克服了纯无定形药物的物理稳定性瓶颈, 使体系同时兼具优异的溶解性与稳定性^[25]。在现代临床治疗中, 单一药物治疗对多数复杂疾病的干预效果往往有限, 联合用药已成为当前药物研发领域公认的重要策略^[26]。值得关注的是, 在已报道的 2 类共无定形体系中, 药物-药物共无定形体系不仅能优化药物溶解性能, 更可依托成分协同发挥联合治疗优势, 具备双重应用价值。近年来, 植物来源的次生代谢产物(如黄酮类、生物碱类、酚酸类化合物等)被广泛应用于共无定形体系的制备^[27-33]。这类天然产物不仅具有良好的生物安全性与生物相容性, 更核心的优势在于其结构的多样性与独特性: 分子中通常富含氢键供体与受体

基团, 能够与药物分子形成强氢键相互作用, 进而有效抑制药物分子的成核过程及晶体生长, 为共无定形体系的稳定构建提供了有利条件。

本研究利用旋转蒸发法制备了 3 种不同比例 (1:1、2:1、3:1) 的天然黄酮类成分 BE 与 SR 共无定形体系, 并通过粉末 XRPD、DSC、偏振光显微镜等技术对样品进行理化性质的表征, 结果显示, 制备的 BE 与 SR 共旋蒸产物没有晶体特征衍射峰, 没有晶体双折射现象, 且具有无定形的特征参数玻璃化转变温度, 证明成功制备出 BE-SR CM (1:1、2:1、3:1)。FT-IR 结果显示 BE-SR CM 形成可能涉及 BE 的 O-H 和 SR 的 C=O 基团的相互作用, ESP 图的负电势区域位于羰基基团附近的区域, 可以推断静电驱动分子间相互作用可能发生在 BE 的 O-H 与 SR 的 C=O 之间, 径向分布函数图中, BE 的 O-H7 和 O-H6 作为氢键供体, SR 分子的 C=O 充当氢键受体, 而 BE 的 O-H7 与 SR 的 C=O 形成的氢键相互作用力普遍偏强, 推断分子间相互作用可能发生在 BE 的 C-7 位的 O-H 与 SR 的 C=O 之间。其中, BE-SR CM 1:1 和 BE-SR CM 2:1 中 BE 位于 C-7 位的酚羟基基团和 SR 的羰基基团之间形成氢键的能力强于 C-6 位, 且 BE-SR CM 1:1 在 C-7 位形成氢键的能力比 BE-SR CM 2:1 在 C-7 位形成氢键的能力强, 而 BE-SR CM 3:1 中 BE 位于 C-6 位的酚羟基基团和 SR 的羰基基团之间形成氢键的能力强于 C-7 位, 且 BE-SR CM 3:1 在 C-7 位形成氢键的能力均弱于 BE-SR CM 1:1 和 BE-SR CM 2:1。在形成的不同物质的量比例的共无定形体系中, BE-SR CM 1:1 的氢键相互作用更强, 可以推断 BE-SR CM 1:1 最具有潜力。

BE 在水中的溶解度极低, 显著限制了其口服生物利用度, 进而制约了其临床应用。表观溶解度实验结果显示, BE-SR CM 可显著提升 BE 的溶解度, 其机制可能与 BE-SR CM 缺乏周期性分子排列相关——该特性使 BE 在溶解过程中无需克服晶格能, 而 BE 与 SR 之间形成的络合作用也可能是溶解度提升的重要原因^[34]。该溶解度提升效应在偏中性磷酸盐缓冲溶液中更为显著, 这可能归因于 BE 的酚羟基结构在酸性环境中多呈非解离状态, 导致分子整体极性较低。值得注意的是, 物质的量比为 1:1 的 BE-SR CM 在中性条件下对 BE 溶解度的提升效果显著优于其他物质的量比例的共无定形体系, 展现出潜在的应用优势; 分子模拟的径向分布

函数分析结果表明, BE-SR CM 1:1 中 BE 的 O-H7 基团与 SR 的 C=O 基团形成的氢键相互作用力, 显著强于物质的量比 2:1 和 3:1 的 BE-SR CM, 据此推测, 上述氢键相互作用的强度可能是影响 BE 溶解度的关键因素。引湿性实验结果显示, BE-SR PM 的引湿性显著高于 BE 和 SR, 这一现象可能与 SR 自身的亲水性特质相关。由于 BE 的苯环结构与 SR 的六元环均具有疏水性, 且两者的 O-H 与 C=O 活性基团的氢键位点被相互占据, 导致 BE-SR CM 与水分子形成氢键的能力显著下降^[35]; 然而, BE-SR CM 的引湿性显著低于 BE-SR PM, 提示共无定形化制备策略有助于提升体系的稳定性。

体外抑菌实验结果显示, SR 作为具有抗菌活性的配体, 与 BE 构建的共无定形体系对 MRSA 具有显著抑制活性。其中, 物质的量比 1:1 和 3:1 的 BE-SR CM 在 $16 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 即可实现对 MRSA 的有效抑制, 而相同质量浓度下, BE-SR PM 及单独使用的 BE、SR 均未表现出抑菌活性, 表明共无定形化处理可显著增强体系的抑菌效能, 且揭示了物相状态与抗菌药效之间的关联性。其潜在机制可能与共无定形体系中分子间相互作用介导的溶解度提升相关: 单独使用时, BE 和 SR 均以晶体形式存在, 分子排列规整且分子间作用力强, 溶解过程需克服较高的晶格能; 而形成共无定形体系后, 2 种分子以无序化的无定形态共存, 摆脱了晶格能的限制, 在细菌培养液中可更快、更充分地溶解, 进而在短时间内达到并维持远高于单药晶体形式的有效抑菌浓度, 使更多药物分子能够与 MRSA 接触, 最终表现出更低的 MIC。物质的量比 2:1 的 BE-SR CM 抑菌活性弱于 1:1 和 3:1 比例的体系, 这可能源于共无定形体系的性质与稳定性主要依赖于 2 种药物分子间的非共价相互作用, 不同物质的量比例会导致该类相互作用的模式与效率存在差异, 进而引起体系物理结构与化学环境的改变。具体而言, BE-SR CM 1:1 中, 每个 BE 分子可与 SR 分子形成一对一的强相互作用离子对, 该稳定且规整的结构能有效避免 BE 的析出, 且在接触介质后可实现两种药物的持续协同释放, 因此展现出最佳的抑菌效果; 而 BE-SR CM 2:1 中, 1:1 比例下形成的强离子键相互作用被削弱, 单个 BE 分子可能被 2 个 SR 分子包围, 进而形成更多作用力较弱的普通氢键, 该不稳定结构会导致 BE 与 SR 在接触细菌培养液时释放不同步、不协调, 最终破坏了

二者的协同抑菌作用；对于 BE-SR CM 3 : 1，过量的 SR 分子可形成稳定的无定形基质，使 BE 分子作为“客分子”高度分散于其中；由于 SR 本身具有一定水溶性，过量 SR 在溶解过程中可构建更亲水的微环境，进而促进并维持 BE 的过饱和状态，最终提升体系的抑菌效能。已有研究证实，BE 对 MRSA 具有显著抑菌活性，其作用机制可能为通过嵌入 DNA 分子，抑制 DNA 拓扑异构酶活性，进而阻断细菌细胞的正常复制与转录过程，抑制蛋白质合成，最终抑制菌体生长繁殖^[15]；而 SR 则通过破坏细菌细胞膜完整性、抑制生物被膜形成、下调毒力因子表达等多途径、多靶点机制发挥抗 MRSA 作用^[36]。BE 与 SR 联合用药时，部分抑菌浓度指数 (FIC) 计算结果为 1 (FIC < 0.5 为协同作用；0.5 ≤ FIC ≤ 1 为相加作用；1 < FIC < 2 为无关作用；FIC > 2 为拮抗作用)，表明两药联合应用于 MRSA 抑制时呈现相加作用，这一结果可能源于 BE 与 SR 的多机制联合作用，使得 MRSA 难以通过单一突变产生高水平耐药性。

共无定形材料在热力学上是不稳定的，随着时间的推移，特别是在高温高压的环境中，会倾向转变为稳定的结晶形式^[34]。而稳定性实验表明制备的共无定形体系具有良好的稳定性，在 25 °C、60% RH 条件下储存 9 个月，BE-SR CM (1 : 1、2 : 1、3 : 1) 均未出现转晶现象，说明共无定形具有良好的抑制成核的作用，具有良好物理稳定性，有利于制剂的储存和运输。

本研究通过旋转蒸发法成功制备了不同物质的量比例的 BE-SR CM，该体系可有效抑制药物结晶，展现出良好的物理稳定性。其中，物质的量比 1 : 1 的 BE-SR CM 不仅显著提升了 BE 的溶解度，还进一步增强了其对 MRSA 的抑菌活性，为 BE 与 SR 联合抗 MRSA 药物的研发提供了新的技术思路与实验依据。然而，本研究构建的二元共无定形体系仍存在一定局限性，其中吸湿性问题是影响其实际应用转化的关键因素。后续研究可通过引入第三种或多种适宜配体，构建三元或多元共无定形体系，以期针对性改善其吸湿性缺陷，进一步提升体系的实用性与长期稳定性。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] 王治宇, 梁学琳. 加味三物黄芩汤联合熊去氧胆酸治疗原发性胆汁性胆管炎临床观察 [J]. 浙江中医杂志,

2022, 57(5): 343-344.

Wang Z Y, Liang X L. Clinical observation of Jiawei Sanwu Huangqin Decoction combined with ursodeoxycholic acid in the treatment of primary biliary cholangitis [J]. Zhejiang J Tradit Chin Med, 2022, 57(5): 343-344.

[2] 侯文斌, 张晓雯, 孙屿昕, 等. 复方苦参制剂治疗溃疡性结肠炎动物实验的质量评价研究 [J]. 世界中医药, 2023, 18(14): 1995-2002.

Hou W B, Zhang X W, Sun Y X, et al. Quality evaluation of *Sophorae flavescents Radix*-containing compound preparations in the treatment of ulcerative colitis in animals [J]. World Chin Med, 2023, 18(14): 1995-2002.

[3] 刘斌, 石任兵. 苦参汤不同配伍和提取溶剂对 11 种主要有效成分溶出率的影响 [J]. 中成药, 2008, 30(4): 574-576.

Liu B, Shi R B. Effects of different compatibility and extraction solvents of Kushen Decoction on the dissolution rate of 11 main effective components [J]. Chin Tradit Pat Med, 2008, 30(4): 574-576.

[4] 周生研, 张博文, 魏元锋, 等. 共晶技术提高黄芩素溶出度及生物利用度的研究 [J]. 中国药科大学学报, 2018, 49(6): 682-688.

Zhou S Y, Zhang B W, Wei Y F, et al. Enhanced dissolution and oral bioavailability of baicalein by cocrystallization [J]. J China Pharm Univ, 2018, 49(6): 682-688.

[5] 刘洋, 杨丽, 张鑫, 等. 葛根芩连复方环境中黄芩素的中药生物药剂学分类系统属性研究 [J]. 中国中药杂志, 2019, 44(17): 3653-3661.

Liu Y, Yang L, Zhang X, et al. Research on attributes of biopharmaceutics classification system for Chinese materia Medica of baicalein in Gegen Qinlian Decoction environment [J]. China J Chin Mater Med, 2019, 44(17): 3653-3661.

[6] 罗秋林, 徐小雨, 郭梦芹, 等. 生物碱类化合物共晶的研究进展 [J]. 中国药师, 2021, 24(2): 348-353.

Luo Q L, Xu X Y, Guo M Q, et al. Research progress in cocrystal of alkaloids [J]. China Pharm, 2021, 24(2): 348-353.

[7] Li B, Xiao T, Guo S Q, et al. Oxymatrine-fatty acid deep eutectic solvents as novel penetration enhancers for transdermal drug delivery: Formation mechanism and enhancing effect [J]. Int J Pharm, 2023, 637: 122880.

[8] 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.

[9] Deng Y H, Liu S Y, Jiang Y B, et al. Recent advances in co-former screening and formation prediction of

- multicomponent solid forms of low molecular weight drugs [J]. *Pharmaceutics*, 2023, 15(9): 2174.
- [10] 杨娟子, 王欣宇, 夏娜, 等. 黄芩素-氧化苦参碱/苦参碱共无定形体系的制备及其增溶机制研究 [J]. *中草药*, 2025, 56(22): 8126-8138.
Yang J Z, Wang X Y, Xia N, et al. Preparation and solubilization mechanism of baicalin-oxymatrine matrine coamorphous system [J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 2025, 56(22): 8126-8138
- [11] Shelke R, Velagacherla V, Nayak U Y. Recent advances in dual-drug co-amorphous systems [J]. *Drug Discov Today*, 2024, 29(2): 103863.
- [12] 王星星, 孟旭. 共无定形给药系统研究进展 [J]. *中国药事*, 2019, 33(5): 544-554.
Wang X X, Meng X. Research progress of co-amorphous drug delivery system [J]. *Chin Pharm Aff*, 2019, 33(5): 544-554.
- [13] 黄程鑫, 邓梦秋, 陈莉, 等. 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌临床分布及耐药性分子流行病学分析 [J]. *临床合理用药*, 2025, 18(10): 1-5.
Huang C X, Deng M Q, Chen L, et al. Clinical distribution and drug resistance molecular epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* [J]. *Chin J Clin Ration Drug Use*, 2025, 18(10): 1-5.
- [14] 蒲俏虹, 陈至里, 杨彤, 等. 97 株耐甲氧西林金黄色葡萄球菌的耐药性分析 [J]. *黑龙江医学*, 2025, 49(4): 462-465.
Pu Q H, Chen Z L, Yang T, et al. Analysis of the drug resistance spectrum in 97 strains of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* [J]. *Heilongjiang Med J*, 2025, 49(4): 462-465.
- [15] 陈禹先, 周彤, 谢鲲鹏, 等. 黄芩素对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌抑菌机制的研究 [J]. *畜牧兽医学报*, 2013, 44(12): 2000-2006.
Chen Y X, Zhou T, Xie K P, et al. Antibacterial mechanism of baicalein on methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* [J]. *Chin J Anim Vet Sci*, 2013, 44(12): 2000-2006.
- [16] 全萌. 热熔挤出技术制备黄芩素固体分散体及其体内外评价研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2021.
Tong M. Study on preparation of baicalein solid dispersion by hot-melt extrusion technology and its evaluation *in vivo* and *in vitro* [D]. Nanjing: Nanjing University of Chinese Medicine, 2021.
- [17] Hu D D, Chen X, Li D X, et al. Sustained release of co-amorphous matrine-type alkaloids and resveratrol with anti-COVID-19 potential [J]. *Pharmaceutics*, 2022, 14(3): 603.
- [18] Hirakawa Y, Ueda H, Takata Y, et al. Co-amorphous formation of piroxicam-citric acid to generate supersaturation and improve skin permeation [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2021, 158: 105667.
- [19] Lu T, Chen F W. Multiwfn: A multifunctional wavefunction analyzer [J]. *J Comput Chem*, 2012, 33(5): 580-592.
- [20] Lu T. A comprehensive electron wavefunction analysis toolbox for chemists, Multiwfn [J]. *J Chem Phys*, 2024, 161(8): 082503.
- [21] Budiman A, Lailasari E, Nurani N V, et al. Ternary solid dispersions: A review of the preparation, characterization, mechanism of drug release, and physical stability [J]. *Pharmaceutics*, 2023, 15(8): 2116.
- [22] Tomar D, Singh P K, Hoque S, et al. Amorphous systems for delivery of nutraceuticals: Challenges opportunities [J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2022, 62(5): 1204-1221.
- [23] 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.
- [24] 夏彦铭, 陈慧, 叶天健, 等. 黄酮类中药活性成分晶型研究进展 [J]. *药学报*, 2019, 54(7): 1190-1199.
Xia Y M, Chen H, Ye T J, et al. Investigations of solid states for flavonoids from traditional Chinese medicine [J]. *Acta Pharm Sin*, 2019, 54(7): 1190-1199.
- [25] Li B, Wang Y Y, Feng Y, et al. Design and molecular insights of drug-active metabolite based co-amorphous formulation: A case study of toltrazuril-ponazuril co-amorphous [J]. *Int J Pharm*, 2022, 615: 121475.
- [26] 曾慧玲, 蒋且英, 赵国巍, 等. 基于共无定形技术葛根素改善黄芩苷物理稳定性和溶出度及其机制研究 [J]. *中草药*, 2022, 53(20): 6423-6430.
Zeng H L, Jiang Q Y, Zhao G W, et al. Analysis on improvement of physical stability and dissolution of amorphous baicalin by puerarin and its mechanism in puerarin-baicalin co-amorphous system [J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 2022, 53(20): 6423-6430.
- [27] 刘欢, 赵国巍, 蒋且英, 等. 共无定形技术改善水飞蓟宾的溶出行为及物理稳定性研究 [J]. *中国中药杂志*, 2022, 47(1): 103-110.
Liu H, Zhao G W, Jiang Q Y, et al. Co-amorphous technology to improve dissolution and physical stability of silybin [J]. *China J Chin Mater Med*, 2022, 47(1): 103-110.
- [28] Li B, Hu Y, Wu T, et al. Apigenin-oxymatrine binary co-amorphous mixture: Enhanced solubility, bioavailability, and anti-inflammatory effect [J]. *Food Chem*, 2022, 373(Pt B): 131485.

- [29] Wdowiak K, Miklaszewski A, Pietrzak R, et al. Amorphous system of hesperetin and piperine-improvement of apparent solubility, permeability, and biological activities [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(5): 4859.
- [30] Hu D D, Chen X, Li D X, et al. Tranilast-matine co-amorphous system: Strong intermolecular interactions, improved solubility, and physiochemical stability [J]. *Int J Pharm*, 2023, 635: 122707.
- [31] Chen X, Li D X, Zhang H L, et al. Co-amorphous systems of sinomenine with nonsteroidal anti-inflammatory drugs: A strategy for solubility improvement, sustained release, and drug combination therapy against rheumatoid arthritis [J]. *Int J Pharm*, 2021, 606: 120894.
- [32] Han J W, Zhang C C, Zhang Y P, et al. Mechanistic insight into gel formation of co-amorphous resveratrol and piperine during dissolution process [J]. *Int J Pharm*, 2023, 634: 122644.
- [33] Hu Y, Jiang C P, Li B, et al. A novel lurasidone hydrochloride-shikimic acid co-amorphous system formed by hydrogen-bonding interaction with the retained pH-dependent solubility behavior [J]. *CrystEngComm*, 2020, 22(35): 5841-5853.
- [34] 李彬. 芹菜素-氧化苦参碱共无定形体系的研究 [D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2022.
- Li B. Study on co-amorphous system of apigenin and oxymatrine [D]. Wuhan: Hubei University of Chinese Medicine, 2022.
- [35] Mizoguchi R, Waraya H, Hirakura Y. Application of co-amorphous technology for improving the physicochemical properties of amorphous formulations [J]. *Mol Pharm*, 2019, 16(5): 2142-2152.
- [36] 张玉玲, 岳晓琪, 张艳丽. 苦豆子生物碱体外抑菌活性的检测 [J]. *轻工科技*, 2019, 35(7): 33-34.
- Zhang Y L, Yue X Q, Zhang Y L. Detection of antibacterial activity of *Sophora alopecuroides* alkaloids *in vitro* [J]. *Light Ind Sci Technol*, 2019, 35(7): 33-34.

[责任编辑 孙英杰]