

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

杨娟子¹, 王欣宇¹, 夏娜¹, 张桂芝^{1,2}, 洪怡^{1,2}, 贺建华^{1,2}, 卢山^{1,2*}, 郭瑜婕^{1,2*}

1. 湖北中医药大学药学院 药物制剂中心, 湖北 武汉 430065

2. 湖北时珍实验室, 湖北 武汉 430065

摘要: 目的 以氧化苦参碱 (oxymatrine, OMT) /苦参碱 (matrine, MT) 为配体, 分别与黄芩素 (baicalin, BE) 制备成不同比例的共无定形体系 (coamorphous system, CM), 并考察该体系对黄芩素溶解度、物理稳定性的改善效果, 并对其潜在增溶机制进行初步探讨。方法 利用旋转蒸发法分别制备不同物质的量比例的黄芩素-氧化苦参碱/苦参碱共无定形体系 (BE-OMT/MT CM); 采用偏光显微镜观察、X 射线粉末衍射分析、差示扫描量热分析和傅里叶变换红外光谱分析等对其进行固态表征; 根据其在不同 pH 值缓冲液中的表观溶解度、粉末过饱和和溶出速率及其引湿性和物理稳定性等综合考察黄芩素与不同配体间的最优配比; 并结合分子动力学模拟不同配体对其增溶的潜在分子机制进行关联分析。结果 固态表征结合分子动力学模拟结果显示, OMT/MT 与黄芩素均存在分子间氢键相互作用, 具有单一玻璃化转变温度; 溶解度结果显示, 在 BE-MT/OMT CM (1:1、2:1、3:1) 中, 黄芩素的溶解度均高于其原料药及其物理混合物, 且在 pH 7.4 缓冲体系中不同比例的 BE-OMT/MT CM 的溶解度均提升明显, BE-OMT CM 提高至 3.9~5.6 倍, BE-MT CM 提高至 5.1~9.1 倍; BE-OMT CM 在不同 pH 值介质下维持过饱和状态及抑制药物转晶能力均优于 BE-MT CM; 不同比例 BE-MT/OMT CM 在 25 °C、60% 相对湿度条件下均十分稳定, 可稳定放置达 9 个月。结论 BE-OMT/MT CM 可显著提高黄芩素溶解度、溶出度及物理稳定性, OMT 是一种更加理想的 CM 配体, 其机制与形成分子间氢键有关。

关键词: 黄芩素; 氧化苦参碱; 苦参碱; 共无定形体系; 溶解度; 溶出度; 稳定性

中图分类号: R283.6 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2025)22-8126-13

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2025.22.007

Preparation and solubilization mechanism of baicalin-oxymatrine/matrine co-amorphous system

YANG Juanzi¹, WANG Xinyu¹, XIA Na¹, ZHANG Guizhi^{1,2}, HONG Yi^{1,2}, HE Jianhua^{1,2}, LU Shan^{1,2}, GUO Yujie^{1,2}

1. Research Center for Pharmaceutical Preparation, School of Pharmacy, Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan 430065, China

2. Hubei Shizhen Laboratory, Wuhan 430065, China

Abstract: Objective Co-amorphous systems (CM) of baicalin (BE) with oxymatrine (OMT) or matrine (MT) at various molar ratios were prepared, aiming to evaluate their effects on improving the solubility and physical stability of baicalin, and to preliminarily explore the underlying solubilization mechanisms. **Methods** BE-OMT/MT CM with various molar ratios were prepared by rotary evaporation method. Solid-state characterization was characterized by polarized light microscopy, X-ray powder diffraction, differential scanning calorimetry, and Fourier transform infrared spectroscopy. The optimal molar ratio between baicalin and each coformer was determined by systematically evaluating the apparent solubility in buffer solutions with different pH values, supersaturation dissolution profiles, hygroscopicity, and physical stability. Furthermore, molecular dynamics simulations were conducted to correlate these findings with the potential molecular mechanisms underlying the solubility enhancement. **Results**

收稿日期: 2025-07-07

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

作者简介: 杨娟子 (2001—), 女, 硕士研究生, 研究方向为药物制剂新技术研究。E-mail: 1300051891@qq.com

*通信作者: 郭瑜婕, 博士, 副教授, 从事中药药效物质基础与药物制剂新技术研究。E-mail: guoyujie2018@126.com

卢山, 博士, 教授, 从事中药制剂新技术研究。E-mail: lushan9805@163.com

Solid-state characterization combined with molecular dynamics simulation revealed the presence of intermolecular hydrogen bonding interactions between baicalein and OMT/MT, and all co-amorphous systems exhibited a single glass transition temperature, indicating amorphous homogeneity. Solubility studies showed that the solubility of baicalein in BE-MT/OMT CM (at molar ratios of 1:1, 2:1, and 3:1) was higher than that of the raw drug and corresponding physical mixtures. In phosphate buffer (pH 7.4), all BE-OMT/MT CM exhibited significantly improved solubility. Specifically, the solubility of baicalein increased by 3.9—5.6 fold in BE-OMT CM and by 5.1—9.1 fold in BE-MT CM compared to pure baicalein. Furthermore, BE-OMT CM showed superior ability to maintain supersaturation and inhibit recrystallization across different pH media, along with lower hygroscopicity compared to BE-MT CM. The BE-OMT CM also demonstrated physical stability for up to nine months under storage conditions of 25 °C and 60% relative humidity. **Conclusion** BE-OMT/MT CM significantly enhanced the solubility, dissolution rate, and physical stability of baicalein. Among the two coformers, OMT is a more ideal coformer for CM, and the mechanism is related to the formation of intermolecular hydrogen bonds.

Key words: baicalein; oxymatrine; matrine; co-amorphous system; solubility; dissolution; stability

近年来,随着组合化学和高通量筛选技术在新药研发中的广泛应用,市场上约 40% 的化合物表现出差的溶解性。低溶解度和低溶出度已经成为药物口服生物利用度低的主要原因,从而限制了药物的进一步开发^[1-2]。共无定形体系 (co-amorphous system, CM) 是由 2 个或多个低相对分子质量成分结合形成的均匀的单相非晶态体系,属于固体分散体的一种,但较传统固体分散体不同,表现出高的载药量,制剂最终质量也更容易控制^[3-4]。现代研究表明,基于中药药对衍生出的溶剂诱导的共无定形体系,可以增加难溶性活性成分的溶解度,可以作为一种替代传统固定剂量组合的治疗策略^[5-6]。

黄芩和苦参是一种中药常见药对,二药配伍对其中黄芩黄酮和苦参生物碱的增溶作用显著^[7-9]。黄芩素 (baicalein, BE) 是黄芩的主要活性成分,具有较好的临床应用价值及前景^[10-11]。国内已上市的黄芩素相关药物有黄芩素铝胶囊、黄芩片、黄芩胶囊等黄芩的中药成方制剂,至今尚未有黄芩素单体药物上市,这是由于黄芩素属于生物药剂学分类 (biopharmaceutical classification system, BCS) II 类药物,渗透性高、溶解度低^[12-13]。苦参作为常用中药材,最早记录于《神农本草经》中,味苦、性寒,具有清热解毒、燥湿等功效,其主要活性成分苦参碱 (matrine, MT) 与氧化苦参碱 (oxymatrine, OMT) 等为苦参型生物碱^[14-16]。此外,现代研究表明,经典方剂三物黄芩汤中黄芩、苦参和地黄之间存在成分间相互作用,三者配伍可促进黄芩总黄酮的吸收,增强其药效,黄芩总黄酮与苦参总生物碱、地黄总多糖配伍后对黄酮类成分溶解度、膜渗透性和稳定性均有改善^[17-18]。

本课题组前期研究发现,OMT 分子结构中具有

酰胺基团和 N-O 基团,是一种十分理想的形成共无定形体系的配体^[19-20]。此外,OMT 还具有良好的水溶性,使其在水溶液中可以快速溶解并提高疏水性化合物的溶解性能。苦参碱具有抗肿瘤、抗炎、镇痛等多种生物学作用,具有丰富的药理活性和临床应用潜力,同时苦参碱结构中 C=O 基团可以作为氢键受体,可与具有氢键供体的基团的化合物形成氢键相互作用。黄芩素结构独特,富含多个羟基,可以作为一种良好的电子供体,易与缺电子基团形成分子间相互作用力,有形成共无定形的潜力。因此,本研究选取 OMT 和苦参碱作为配体,利用旋转蒸发法制备不同比例的 BE-OMT/MT CM,并通过一系列固态表征进行考察,进而结合分子动力学模拟与其溶解度、过饱和溶出速率、稳定性等理化性质对共无定形体系的增溶效果及其潜在作用机制进行关联分析,以期从分子生物学角度阐释黄芩-苦参药对配伍使用的科学性,为其现代化研究提供一定的依据^[9]。

1 仪器与材料

1.1 仪器

RE52-99 型旋转蒸发仪,上海亚荣生化仪器厂; ME104E/02 型电子天平,梅特勒-托利多仪器 (上海) 有限公司; DZF-6053 型真空干燥箱,上海一恒科学仪器有限公司; SK2200H 型超声仪,上海科导超声仪器有限公司; 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 型智能溶出试验仪,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; 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; TA-DSC2500 差示扫描量热

仪, 美国 TA 公司; Nicolet6700 型傅立叶变换红外光谱仪, 美国赛默飞世尔科技公司。

1.2 材料

原料药黄芩素(批号 C12766976)、苦参碱(批号 C14955143), 质量分数均 $\geq 98.0\%$, 上海麦克林生化科技股份有限公司; 原料药 OMT, 批号 Z20170101, 质量分数 $\geq 98.0\%$, 江苏天晟药业股份有限公司; 甲醇, 色谱纯, 美国 Sigma 公司; 纯水, 杭州娃哈哈集团有限公司; 其他试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 样品的制备

2.1.1 不同比例黄芩素-OMT 共无定形体系 (BE-OMT CM) 样品与不同比例黄芩素-苦参碱共无定形体系 (BE-MT CM) 样品的制备 称取黄芩素原料药 80.0 mg 至 6 个 100 mL 烧杯中, 分别加入 OMT 原料药 78.0、39.0、26.0 mg (二者物质的量比分别为 1:1、2:1、3:1), 苦参碱原料药 74.0、37.0、25.0 mg (二者物质的量比分别为 1:1、2:1、3:1), 再加入 40 mL 甲醇, 100 W 功率超声 10 min 至完全溶解, 将溶液转移至 100 mL 茄形瓶中, 于 35 °C 减压旋转蒸发仪中挥干溶剂, 将所得旋蒸产物置于 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。

2.1.2 不同比例黄芩素-OMT 物理混合物 (BE-OMT PM) 样品与不同比例黄芩素-苦参碱物理混合物 (BE-MT PM) 样品的制备 称取 6 份黄芩素原料药 80.0 mg, 分别加入 OMT 原料药 78.0、39.0、26.0 mg (二者物质的量比分别为 1:1、2:1、3:1), 苦参碱原料药 74.0、37.0、25.0 mg (二者物质的量比分别为 1:1、2:1、3:1) 混合均匀, 保存在常温干燥器中备用。

2.1.3 单独无定形样品的制备 分别称取黄芩素、OMT、苦参碱原料药各 50.0 mg, 置于不同的烧杯中, 加入 40 mL 甲醇, 100 W 功率超声 10 min 至完全溶解, 将溶液转移至 100 mL 茄形瓶中, 于 35 °C 减压旋转蒸发仪中挥干溶剂, 将所得旋蒸产物置于 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。

2.2 固态表征

2.2.1 偏振光显微镜 (polarizing microscope, PLM) 观察 分别取黄芩素、OMT、苦参碱原料药和“2.1”项下制备的各样品适量, 使用 ZMD800 型真空粉末分散器将各样品均匀分散在洁净的载玻片上, 滴加少量液体石蜡使其分散, 置于 ZML310 型透皮乳膏粒度分析仪的 20 $\times$ 10 倍偏光显微镜下观察各样品的形态。PLM 结果如图 1 所示。黄芩素、OMT、苦

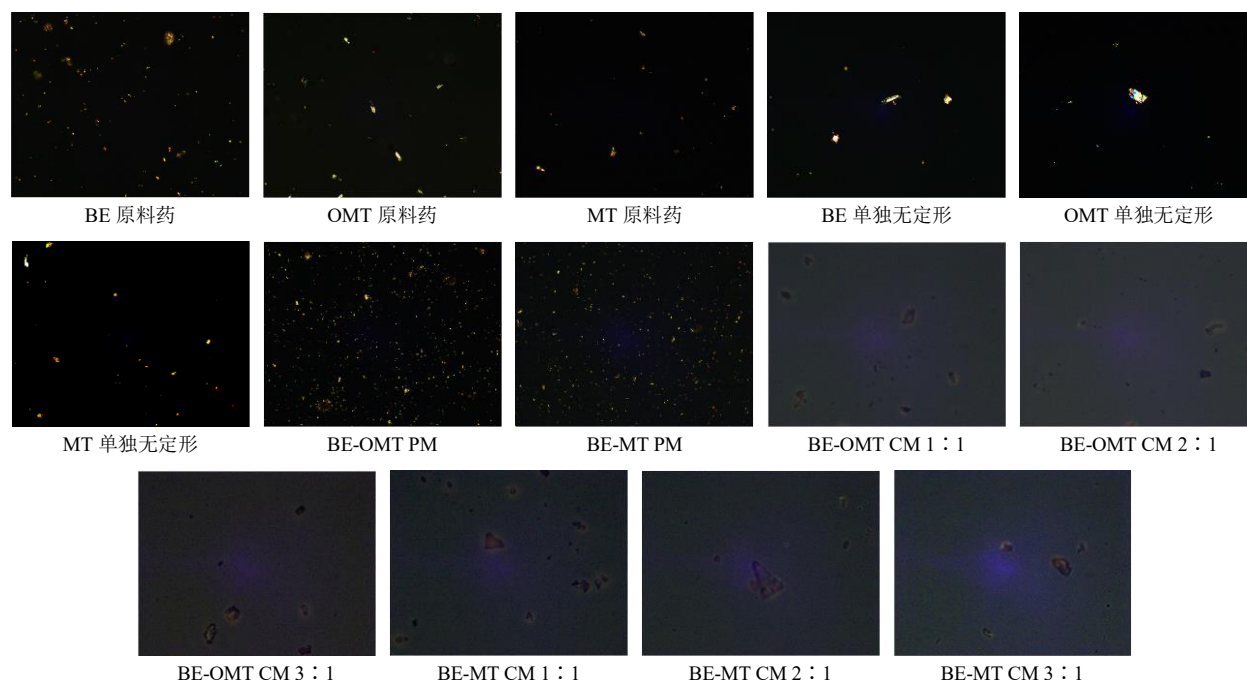


图 1 黄芩素、OMT、苦参碱原料药、单独无定形及 BE-OMT PM、BE-MT PM、不同比例 BE-OMT CM、不同比例 BE-MT CM 的 PLM 图 (20 $\times$ 10)

Fig. 1 PLM images of baicalein, OMT, matrine bulk drugs, individually amorphous, BE-OMT PM, BE-MT PM, BE-OMT CM with different proportions, and BE-MT CM with different proportions (20 $\times$ 10)

参碱原料药及其单独无定形样品在偏光显微镜下观察均具有双折射现象,提示它们均为晶体形态^[21-22],表明在此实验条件下无法获得单独的无定形药物,推测甲醇与原料药在旋蒸过程中,未发生明显的相互作用;而 BE-OMT/MT CM 在偏光显微镜下不具有双折射现象,表明它们均以非晶体形式存在,推测 BE-OMT/MT CM 可能形成了无定形态。

2.2.2 X 射线粉末衍射法(X-ray powder diffraction, XRPD)分析 分别取黄芩素、OMT、苦参碱原料药和“2.1”项下各制备样品适量,铺平与载玻片上,采用 X 射线粉末衍射仪 Cu-K α 靶测定,管电压 40

kV,管电流 30 mA,扫描范围为 5°~45°,扫描速度为 4°/min,步长为 0.02°。各样品的 XRPD 结果如图 2 所示。结果显示,黄芩素、OMT、苦参碱原料药均出现晶体衍射峰,BE-OMT/MT PM (1:1、2:1、3:1) 的 XRPD 图谱为各原料药图谱衍射峰的简单叠加,表明它们均为晶体形态。而 BE-OMT/MT CM (1:1、2:1、3:1) 呈现弥散衍射环,未发现原料药品型衍射峰,表明它们均以无定形态存在^[22]。有趣的是,单独的无定形药物不仅出现晶体衍射峰,OMT 无定形和苦参碱无定形在实验条件下还可能

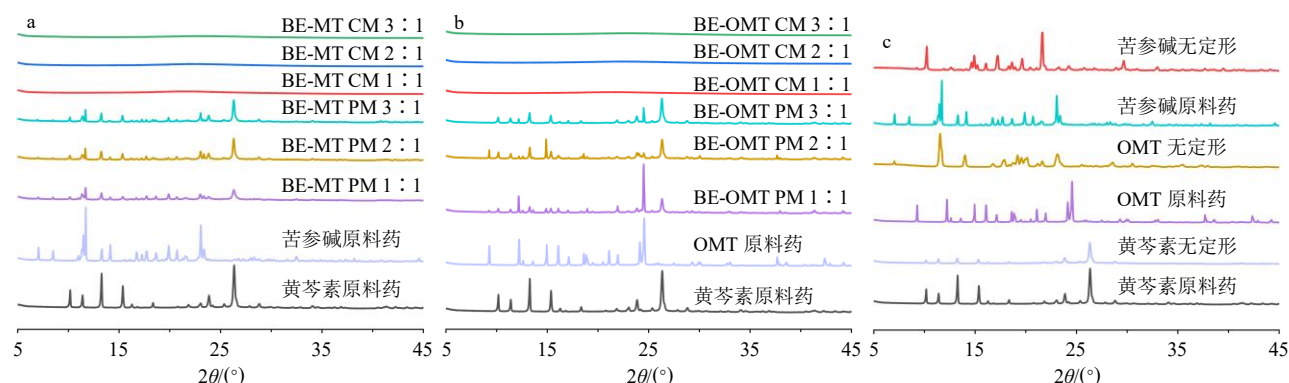


图 2 黄芩素、苦参碱原料药、不同比例 BE-MT PM、不同比例 BE-MT CM 样品 (a), 黄芩素、OMT 原料药、不同比例 BE-OMT PM、不同比例 BE-OMT CM 样品 (b) 和黄芩素、OMT、苦参碱原料药, 黄芩素、OMT、苦参碱无定形样品 (c) 的 XRPD 图谱

Fig. 2 XRPD patterns of baicalin, matrine bulk drugs, BE-MT PM with different proportions and BE-MT CM samples with different proportions(a), baicalin, OMT bulk drugs, BE-OMT PM with different proportions and BE-OMT CM samples with different proportions (b) and baicalin, OMT, matrine bulk drugs and baicalin, OMT, matrine amorphous samples (c)

2.2.3 差示扫描量热法 (differential scanning calorimetry, DSC) 分析 分别取黄芩素、OMT、苦参碱原料药和“2.1.1”“2.1.2”项下各制备样品适量,装载到铝坩埚中,使用 TA-DSC2500 型差示扫描量热仪进行热分析。每个样品从 25 °C 加热到 300 °C,升温速率为 10 °C/min。热容变化的中点值为玻璃化转变温度 (glass transition temperature, T_g),熔融转变的峰值为熔点温度 (melting temperature, T_m)^[24]。各样品的 DSC 结果如图 3 所示。黄芩素、OMT、苦参碱原料药分别在 267、212、64 °C 具有单一的吸热熔融峰。OMT 原料药在 165 °C 处的吸热峰归因于结晶水合物的熔化,在 277 °C 处的放热峰为热分解^[25]。BE-OMT/MT PM (1:1、2:1、3:1) 的吸热熔融峰重合并发生偏移,出现了混溶的现象。BE-OMT/MT CM (1:1、2:1、3:1) 均出现单一的 T_g , BE-OMT CM (1:1、2:1、3:1) 的 T_g 分别

为 82、78、73 °C, BE-MT CM (1:1、2:1、3:1) 的 T_g 分别为 60、64、68 °C。 T_g 值可以表示分子相互作用的强度,测定共无定形体系的 T_g 值是评价分子间相互作用的可靠方法,在共无定形中,伴随着 T_g 值增加,药物的稳定性一般也会相应提高^[26]。因此, BE-OMT CM 的 T_g 值高于 BE-MT CM 的 T_g 值可以推断 OMT 为共形成物的共无定形体系相较于苦参碱可能具有更好的稳定性。结合 PLM 和 XRPD 分析结果,证实通过旋转蒸发法成功制备了 BE-OMT/MT CM (1:1、2:1、3:1)。

2.2.4 傅里叶变换红外光谱法 (Fourier transform infrared spectroscopy, FTIR) 分析 分别取黄芩素、OMT、苦参碱原料药和“2.1.1”“2.1.2”项下各制备样品与 KBr (质量比 1:100) 压制成薄片。使用 Nicolet6700 型傅里叶变换红外光谱仪进行扫描。在 4 000~400 cm^{-1} 平均扫描 64 次,分辨率为 4 cm^{-1} 。

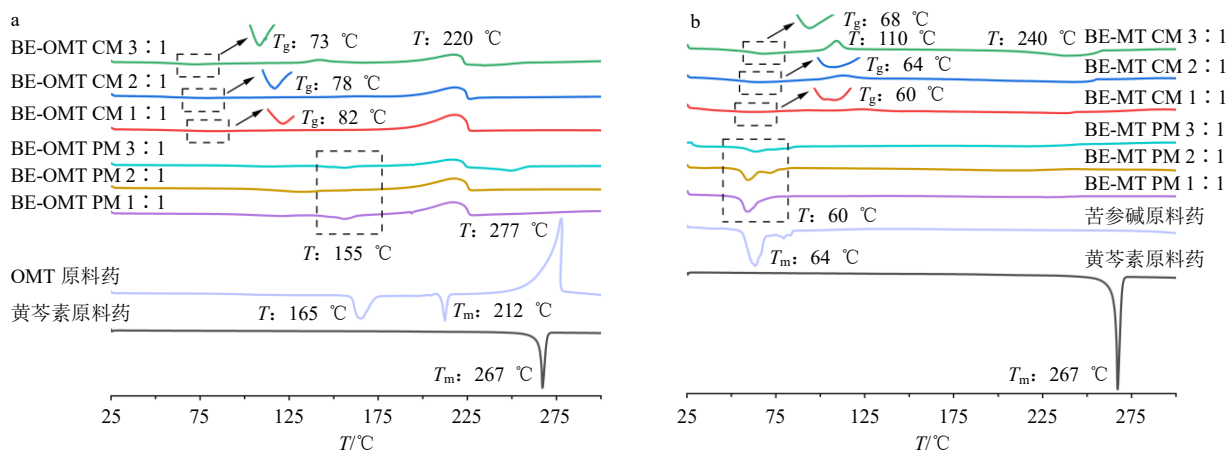


图3 黄芩素、OMT 原料药、不同比例 BE-OMT PM、不同比例 BE-OMT CM 样品 (a) 和黄芩素、苦参碱原料药、不同比例 BE-MT PM、不同比例 BE-MT CM 样品 (b) 的 DSC 图谱

Fig. 3 DSC patterns of baicalein, OMT bulk drugs, BE-OMT PM with different proportions and BE-OMT CM samples with different proportions (a) and baicalein, matrine bulk drugs, BE-MT PM with different proportions and BE-MT CM samples with different proportions (b)

各样品的 FTIR 结果如图 4 所示。黄芩素原料药 O-H 的特征吸收峰位于 3412 cm^{-1} , C=O 的伸缩振动峰位于 1658 cm^{-1} ; OMT 原料药在 1609 cm^{-1} 处表现出典型的内酰胺官能团 C=O 的伸缩振动, 在 947 cm^{-1} 处显示出 N⁺-O-基团的特征振动峰; 苦参碱原料药 C=O 的特征吸收峰位于 1648 cm^{-1} [27-28]。BE-OMT/MT PM (1:1、2:1、3:1) 表现出原料药吸收峰的叠加。然而, BE-OMT/MT CM (1:1、2:1、1:3:1) 的 FTIR 光谱发生了明显的变化, 黄芩素

原料药的 O-H 振动峰消失, OMT 和苦参碱的 C=O 振动峰红移至 1583 、 1585 cm^{-1} 。此外, OMT 在 947 cm^{-1} 处的 N⁺-O-基团振动峰消失。数据表明共无定形体系的形成可能涉及黄芩素的 O-H 基团与 OMT/MT 的 C=O 基团以及 OMT 的 N⁺-O-基团之间的氢键相互作用。

2.3 黄芩素定量测定方法建立

2.3.1 色谱条件 色谱柱为 Venusil MPC₁₈ 柱 (250 mm×4.6 mm, 5 μm); 流动相为甲醇-0.2%磷酸水溶

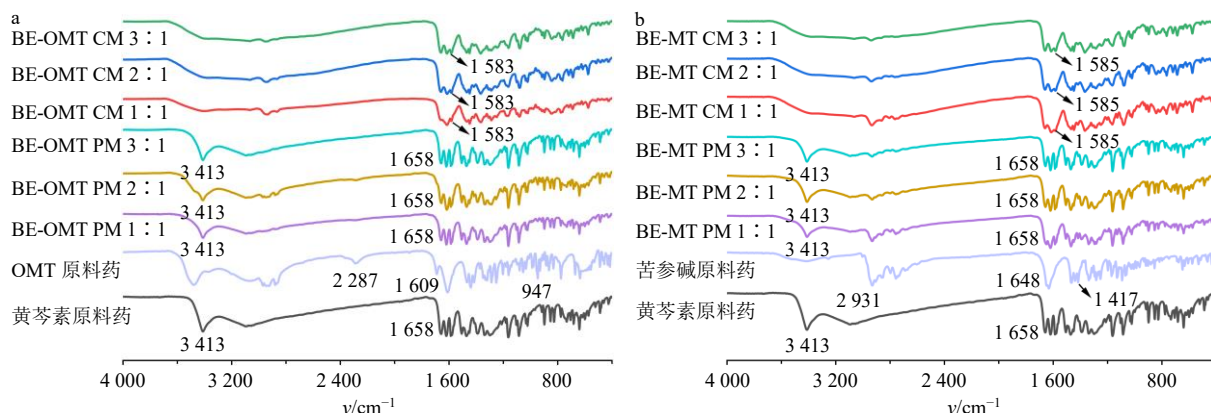


图4 黄芩素、OMT 原料药、不同比例 BE-OMT PM、不同比例 BE-OMT CM 样品 (a) 和黄芩素、苦参碱原料药、不同比例 BE-MT PM、不同比例 BE-MT CM 样品 (b) 的 FTIR 图谱

Fig. 4 FTIR spectra of baicalein, OMT bulk drugs, BE-OMT PM with different proportions and BE-OMT CM with different proportions samples (a) and baicalein, matrine bulk drugs, BE-MT PM with different proportions and BE-MT CM with different proportions samples (b)

液 (70:30); 检测波长 276 nm ; 体积流量为 1.0 mL/min ; 柱温 $30\text{ }^{\circ}\text{C}$; 进样量 $10\text{ }\mu\text{L}$ 。

2.3.2 对照品溶液的配制 精密称取黄芩素对照品

25.00 mg , 置于 50 mL 量瓶中, 用甲醇稀释, 得到质量浓度为 $500.00\text{ }\mu\text{g/mL}$ 的黄芩素对照品溶液。

2.3.3 供试品溶液的配制 精密称取 BE-OMT CM

1 : 1 样品 20.00 mg (含 10 mg 黄芩素), 置于 20 mL 量瓶中, 加入甲醇溶解, 定容至刻度, 得质量浓度为 500 $\mu\text{g/mL}$ 的 BE-OMT CM 1 : 1 供试品溶液。

2.3.4 专属性考察 取阴性对照溶液 (不含黄芩素, 以空白流动性代替)、黄芩素对照品溶液以及 BE-OMT CM 1 : 1 供试品溶液各 10 μL , 分别按照“2.3.1”项下色谱条件进行测定, 色谱图见图 5, 可见黄芩素色谱峰附近无杂质峰干扰, 结果表明试验专属性高。

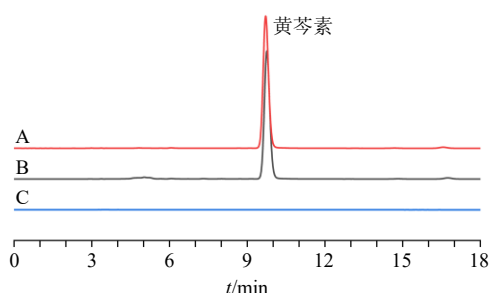


图 5 黄芩素对照品 (A)、BE-OMT CM 1 : 1 样品 (B) 和阴性样品 (C) 的 HPLC 图

Fig. 5 HPLC chromatograms of baicalin reference substance (A), BE-OMT CM 1:1 sample (B), negative sample (C)

2.3.5 线性关系考察 精密吸取黄芩素对照品储备液适量, 用甲醇稀释成质量浓度分别为 200.00、100.00、50.00、25.00、10.00、5.00、1.00、0.05 $\mu\text{g/mL}$ 的系列对照品溶液, 分别按照“2.3.1”项下色谱条件进样分析。以黄芩素质量浓度为横坐标 (X), 峰面积为纵坐标 (Y), 进行线性回归, 得线性回归方程 $Y=55\,072X-29\,270$, $r=1.000\,0$, 结果表明, 黄芩素在 0.05~200.00 $\mu\text{g/mL}$ 线性关系良好。

2.3.6 精密度考察 精密吸取质量浓度分别为 5.00、25.00、100.00 $\mu\text{g/mL}$ 的黄芩素对照品溶液, 分别按照“2.3.1”项下色谱条件进样测定 6 次, 计算黄芩素峰面积的 RSD 分别为 0.43%、0.52%、0.37%, 结果表明该仪器精密度良好。

2.3.7 重复性考察 取同 1 批制备的 BE-OMT CM 1 : 1, 按照“2.3.3”项下方法分别制成 6 份供试品溶液, 测定黄芩素峰面积, 计算其质量分数的 RSD 为 1.22%, 表明该方法重复性良好。

2.3.8 加样回收率考察 取 9 份同 1 批制备的 BE-OMT CM 1 : 1, 精密吸取 2 mL 量瓶中, 分为低、中、高质量浓度 3 组, 每组 3 份, 分别加入黄芩素对照品溶液 (质量浓度为 100.00 $\mu\text{g/mL}$) 3、4、5 mL, 后续按照“2.3.3”项下方法制备供试品溶液, 测定黄芩素含量, 计算的黄芩素的平均加样回收率

为 98.37%。RSD 为 1.31%, 结果表明建立的测试方法可用于测定共无定形体系中黄芩素含量。

2.3.9 稳定性考察 取“2.3.3”项下供试品溶液, 分别于制备后 0、2、4、6、8、12、24 h 进样, 按照“2.3.1”项下色谱条件进行测定, 计算得黄芩素峰面积的 RSD 为 0.57%, 表明 BE-OMT CM 1 : 1 供试品溶液在 24 h 内稳定性良好。

2.4 表观溶解度的测定

采用摇瓶法, 称取过量的黄芩素原料药、BE-OMT/MT PM (1 : 1、2 : 1、3 : 1) 以及 BE-OMT/MT CM (1 : 1、2 : 1、3 : 1) (每份相当于 5 mg 黄芩素的样品), 分别加入 10 mL 的缓冲溶液, 缓冲溶液为 pH 1.0 盐酸溶液, pH 5.4 醋酸盐缓冲溶液, pH 7.4 磷酸盐缓冲溶液 (PBS, 缓冲溶液的配制参照欧洲药典)。置于 $(25.0 \pm 0.5)^\circ\text{C}$ 的恒温水浴振荡器中振摇 24 h, 取上清液过 0.22 μm 微孔滤膜, 续滤液经 HPLC 方法测定黄芩素的质量浓度, 所有实验平行 3 次^[29]。缓冲溶液中黄芩素的溶解度见表 1。由于 OMT 和苦参碱具有较强的水溶性, 因此, 本研究没有考虑测定共形成物的溶解度。结果表明, 黄芩素原料药在 pH 7.4 时达到最大溶解度 0.80 $\mu\text{g/mL}$, 但仍然处于相当低的溶解度水平, 这是由于黄芩素在化学结构上带有 3 个相邻的酚羟基基团, 容易产生分子内氢键效应, 从而使其具有亲脂性差, 亲水性低和口服生物利用度低的特点^[13]。各样品的表观溶解度结果显示, 与黄芩素原料药相比, 不同比例的 BE-OMT CM 与 BE-MT CM 的表观溶解度均有不同程度的增加, 且溶解度均高于对应的物理混合物。在 pH 7.4 的 PBS 中, 不同比例的 BE-OMT CM 和 BE-MT CM 中黄芩素的含量显著提高, 以 OMT 为共形成物的共无定形体系分别提高了 3.9~5.6 倍, 以苦参碱为共形成物的共无定形体系分别提高了 5.1~9.1 倍。整体而言, 将黄芩素制备成共无定形体系, 较原料药和物理混合物的溶解度均有提高。

2.5 粉末过饱和溶出实验

参照《中国药典》2025 年版溶出度与释放度测定法中第三法 (小杯法), 在过饱和条件下测定了黄芩素原料药、BE-OMT/MT PM (1 : 1、2 : 1、3 : 1) 以及 BE-OMT/MT CM (1 : 1、2 : 1、3 : 1) 的溶出曲线 (每份相当于 10 mg 黄芩素的样品)。使用溶出仪进行粉末过饱和溶出试验, 转速为 50 r/min, 溶出介质体积为 250 mL, 溶出介质温度设置为 37 $^\circ\text{C}$ 。溶出介质为 pH 1.0 的盐酸溶液、pH 4.5 的醋酸

表 1 黄芩素原料药及不同比例 BE-OMT/MT PM、BE-OMT/MT 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 baicalein bulk drug, BE-OMT/MT PM and BE-OMT/MT CM with different proportions in buffer solutions with different pH values ($\bar{x} \pm s$, $n = 3$)

样品	表观溶解度/($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$) (增溶倍数)		
	pH 1.0	pH 5.4	pH 7.4
黄芩素原料药	0.07±0.02	0.08±0.01	0.80±0.07
BE-OMT PM 1:1	0.08±0.01	0.08±0.01	0.49±0.12
BE-OMT PM 2:1	0.05±0.02	0.08±0.01	0.52±0.15
BE-OMT PM 3:1	0.07±0.01	0.07±0.02	0.49±0.10
BE-OMT CM 1:1	0.08±0.02	0.16±0.10	3.12±1.36
	(1.1 倍)	(2.0 倍)	(3.9 倍)
BE-OMT CM 2:1	0.09±0.01	0.14±0.06	4.47±1.08
	(1.3 倍)	(1.8 倍)	(5.6 倍)
BE-OMT CM 3:1	0.09±0.03	0.11±0.01	4.48±1.05
	(1.3 倍)	(1.4 倍)	(5.6 倍)
BE-MT PM 1:1	0.06±0.01	0.09±0.02	0.43±0.02
BE-MT PM 2:1	0.06±0.01	0.09±0.01	0.82±0.11
BE-MT PM 3:1	0.07±0.01	0.09±0.01	0.58±0.15
BE-MT CM 1:1	0.16±0.06	0.18±0.05	7.27±1.45
	(2.3 倍)	(2.3 倍)	(9.1 倍)
BE-MT CM 2:1	0.12±0.07	0.13±0.01	5.02±1.43
	(1.7 倍)	(1.6 倍)	(6.3 倍)
BE-MT CM 3:1	0.12±0.08	0.10±0.03	4.05±1.26
	(1.7 倍)	(1.3 倍)	(5.1 倍)

盐缓冲溶液和 pH 6.8 的 PBS。分别在溶出开始后的 0.25、0.5、1、1.5、2、4、6、8、10、24 h 取样 2 mL，并立即补充 2 mL 的同温缓冲液。取出的样品过 0.22 μm 微孔滤膜，续滤液经甲醇稀释 1 倍后通过 HPLC 测定黄芩素的浓度。

无定形药物在溶液中转晶往往发生在过饱和的环境中，过饱和度是晶核形成的推动力，所以已经溶解的药物往往会发生重结晶以形成更稳定的晶态物质，从而丧失溶解优势^[30]。溶出曲线见图 6，黄芩素原料药在 2 h 左右即可达到溶解平衡，物理混合物的溶出曲线与原料药相似，在溶液中迅速达到饱和并一直维持饱和状态。在模拟胃液（图 6-I-a）的环境中，BE-OMT CM（1:1、2:1、3:1）最大溶出浓度分别为 11.03、10.09、11.13 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ，是黄芩素原料药最大溶出浓度的 6.1、5.5 和 6.1 倍。这种溶解增强主要是由于破坏了晶体长程有序的结构，抑制了无定形态药物的再结晶。其中，物质

的量比 1:1 的 BE-OMT CM 在 pH 6.8 的 PBS 溶液中（图 6-I-c）表现出高于其他 2 个比例共无定形的过饱和浓度。且物质的量比 2:1 和 3:1 的 BE-MT CM 在模拟胃液（图 6-II-a）的环境中溶出 24 h 后浓度已转变为原料药溶出浓度，而 BE-OMT CM（1:1、2:1、3:1）在溶液中并未出现快速的转晶现象，同样表现出 BE-OMT CM 具有更强的维持共无定形体系过饱和的状态和抑制药物转晶的能力。

2.6 动态引湿性考察

参照《中国药典》2025 年版药物引湿性试验指导原则，将黄芩素、OMT 和苦参碱原料药，BE-OMT/MT PM（1:1、2:1、3:1）以及 BE-OMT/MT 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 $^{\circ}\text{C}$ 、相对湿度（relative humidity, 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 为具塞称量瓶的质量， m_2 为具塞称量瓶和样品的总质量， m_3 为吸附平衡后具塞称量瓶和样品的总质量

药物引湿性结果见表 2。黄芩素原料药的引湿增重为 0.53%，处于 0.2%~2.0%，表明其略有吸湿性。OMT 和苦参碱原料药的引湿增重为 12.26%、6.11%，处于 2.0%~15.0%，表明其具有引湿性。物理混合物及共无定形体系几乎均具有引湿性，且引湿性大小与药物的物质的量比例有关，当引湿性大的配体占比高时体系的引湿性更大，这与 OMT 和苦参碱原料药的亲水性有关。然而，BE-OMT CM（1:1、2:1、3:1）的引湿增重较同比例下的物理混合物显著降低，表明制备成共无定形体系后可能更有助于该体系的稳定。而 BE-MT CM（1:1、2:1、3:1）的引湿增重较同比例下的物理混合物略有增加，这可能是由于无定形药物分子长程无序的排列，水分子可以进入无定形体系的大部分区域，从而影响体系的吸水量增加。

2.7 物理稳定性考察

将新制备的 BE-OMT/MT CM（1:1、2:1、3:1）放置在 25 $^{\circ}\text{C}$ 、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 7 所示。在储存 9 个月后，BE-OMT/MT CM（1:1、2:1、3:1）的 XRPD 图谱中仍然显示出典型的衍射环，没有任

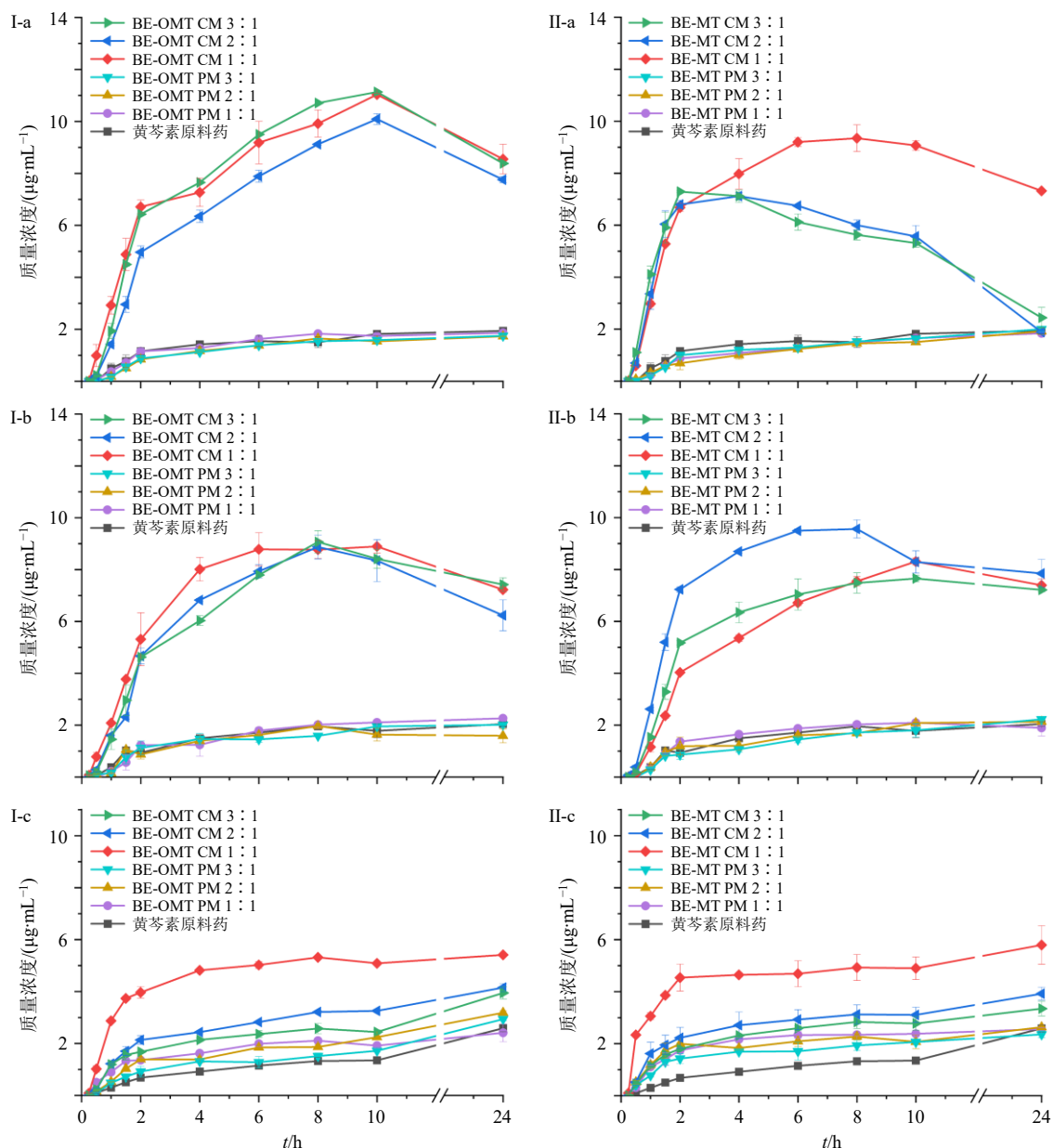


图 6 BE-OMT 样品 (I) 和 BE-MT 样品 (II) 在 pH 1.0 盐酸溶液 (a)、pH 4.5 醋酸盐缓冲溶液 (b) 和 pH 6.8 PBS (c) 的 过饱和溶出曲线 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

Fig. 6 Supersaturation dissolution curves of BE-OMT samples (I) and BE-MT samples (II) in pH 1.0 HCl solution (a), pH 4.5 acetate buffer solution (b) and pH 6.8 PBS solution (c) ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

表 2 各样品的引湿性考察结果 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

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

样品	引湿率/%	样品	引湿率/%	样品	引湿率/%
黄芩素原料药	0.53±0.38	BE-OMT CM 1:1	5.58±0.04****	BE-MT PM 2:1	2.46±0.08
OMT 原料药	12.26±0.02****	BE-OMT CM 2:1	2.34±0.09****	BE-MT PM 3:1	1.74±0.02
BE-OMT PM 1:1	8.16±0.03****	BE-OMT CM 3:1	2.26±0.12*	BE-MT CM 1:1	4.52±0.19***
BE-OMT PM 2:1	6.23±0.21****	苦参碱原料药	6.11±0.24****	BE-MT CM 2:1	3.30±0.06**
BE-OMT PM 3:1	5.35±0.06****	BE-MT PM 1:1	4.24±0.03***	BE-MT CM 3:1	2.98±0.03*

与黄芩素组比较: * $P < 0.1$ ** $P < 0.01$ *** $P < 0.001$ **** $P < 0.0001$ 。

* $P < 0.1$ ** $P < 0.01$ *** $P < 0.001$ **** $P < 0.0001$ vs baicalcin group.

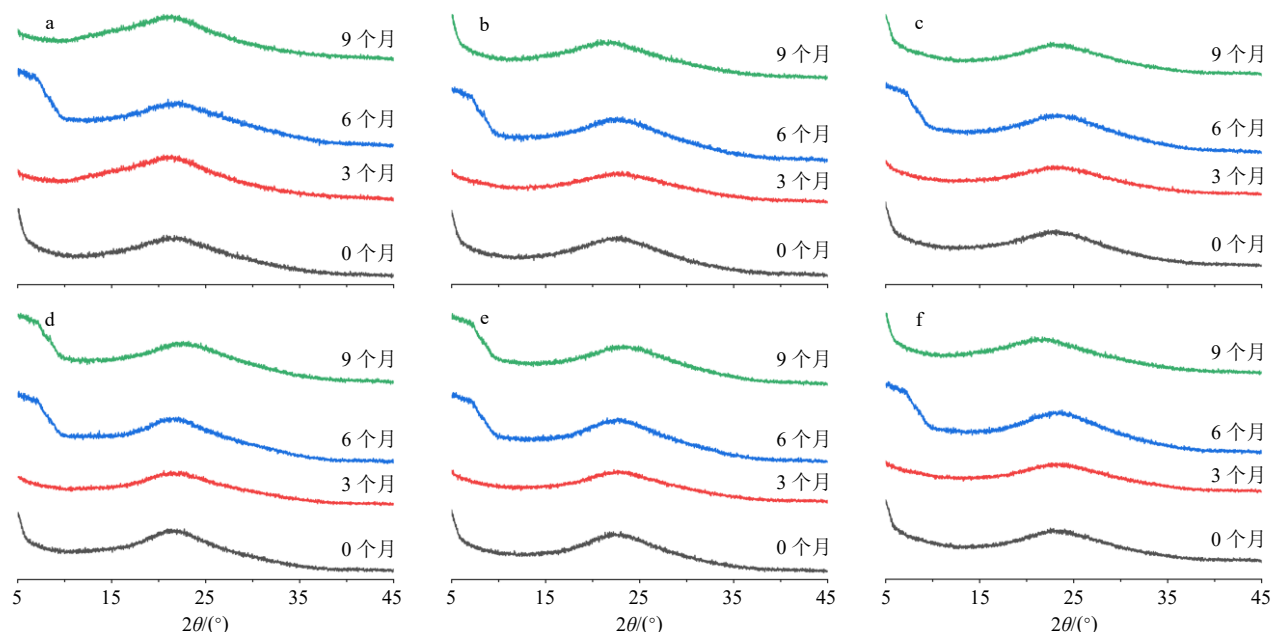


图 7 BE-OMT CM (1:1, a; 2:1, b; 3:1, c) 和 BE-MT CM (1:1, d; 2:1, e; 3:1, f) 在 25 ℃、60% RH 下储存后的 XRPD 图

Fig. 7 XRPD patterns of BE-OMT CM (1:1, a; 2:1, b; 3:1, c) and BE-MT CM (1:1, d; 2:1, e; 3:1, f) after storage at 25 ℃ and 60% RH

何结晶峰, 说明这些共无定形体系均具有良好的物理稳定性。BE-OMT/MT CM 具有良好的稳定性可能归因于分子间相互作用, 降低了组分之间的分子迁移率, 从而阻碍其成核和晶体生长过程。

2.8 分子模拟

2.8.1 分子静电势 (electrostatic potential, 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 软件对黄芩素、OMT 和苦参碱分子进行可视化分析, ESP 结果如图 8 所示^[31-33]。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。黄芩素的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。OMT 和苦参碱的负电势区域主要位于 C=O 基团和 OMT 的 N⁺-O-基

团附近的区域。在黄芩素的 ESP 映射中, 全局最大值 (蓝色) 来自带正电的 H7、H6 和 H5, 这是由于氧原子的存在, 它吸引了大量电子。对于 OMT, 其全局最小值 (红色) 集中于羰基的氧以及氮键的氧上, 而苦参碱全局最小值主要位于羰基基团附近。研究表明, 由于分子内氢键的形成, 电荷从 O4 可以转移到 H5, 由于氢键的饱和性, H5 基团的亲核性相对较弱^[34]。进一步验证了红外光谱的结果, 静电驱动分子间相互作用可能发生在黄芩素的 O-H 基团与 OMT/MT 的 C=O 基团以及 OMT 的 N⁺-O-基团之间。

2.8.2 径向分布函数 (radial distribution function, RDF) 从 PubChem 数据库中获得黄芩素、OMT 和苦参碱的初始分子结构。通过使用 Materials Studio 8.0 软件的 Forcite 板块, 在 COMPASS 力场下进行

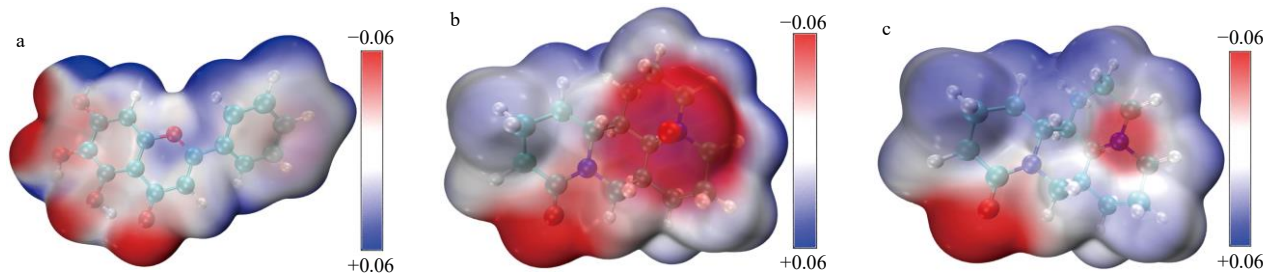


图 8 黄芩素 (a)、OMT (b) 和苦参碱 (c) 的 ESP 图

Fig. 8 ESP maps of baicalin (a), OMT (b) and matrine (c)

分子动力学计算。通过使用 Amorphous cell 模块,在具有周期性边界条件的盒子内部构建不同物质的量比的 BE-OMT/MT CM。初始系统的密度是根据结晶药物的密度来估算的,后根据 Vimont 等^[35]描述的方法进行分子动力学模拟,当体系达到平衡时,计算 $g(r)$ 值。当 r 小于 0.35 nm 时表明形成了氢键, r 值越小、 $g(r)$ 值越大,形成氢键的能力越强^[36]。

通过 RDF 分析来预测共无定形的形成方式,其可能存在的结合方式如图 9 所示,黄芩素结构式如图 10 所示。黄芩素位于 C-5、C-6 和 C-7 处的 O-H 氢原子与 OMT 的 N^+ -O-基团氧原子在 0.141 nm 处出现强峰(图 9-a~c),表明主要是由黄芩素的酚

羟基基团和 OMT 的 N^+ -O-基团之间形成了分子间氢键;而黄芩素位于 C-6 和 C-7 处的 O-H 氢原子与苦参碱的 $C=O$ 氧原子在 0.181 nm 处出现明显的尖峰(图 9-d~f),表明分子间氢键是存在于黄芩素的 C-6、C-7 酚羟基基团和苦参碱的羰基基团之间,黄芩素位于 C-5 处的羟基不参与分子间氢键的形成,可能是由于与 OMT 和苦参碱的 $C=O$ 形成分子内氢键。BE-OMT CM 与 BE-MT CM 相比,OMT N^+ -O-基团介导的分子间相互作用力远高于苦参碱的羰基基团形成共无定形体系的作用力,这提示 BE-OMT CM 形成的氢键作用力可能强,具有更高的稳定性。

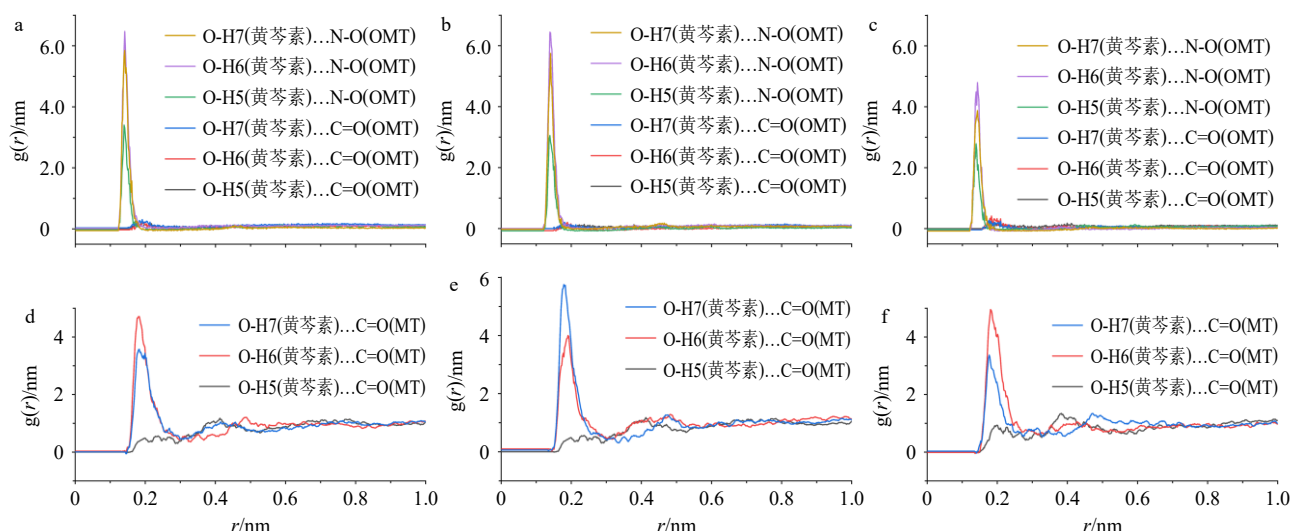


图 9 BE-OMT CM (1 : 1, a; 2 : 1, b; 3 : 1, c) 中黄芩素的 O-H 氢原子与 OMT 中 $C=O$ 氧原子以及 N^+ -O-氧原子之间和 BE-MT CM (1 : 1, d; 2 : 1, e; 3 : 1, f) 中黄芩素的 O-H 氢原子与 MT 中 $C=O$ 氧原子之间的 RDF 分析

Fig. 9 RDF analysis between hydrogen atom at O-H of baicalein and oxygen atom at $C=O$ and N^+ -O- of OMT in the BE-OMT CM (1:1, a; 2:1, b; 3:1, c), and between hydrogen atom at O-H of baicalein and oxygen atom at $C=O$ of matrine in the BE-MT CM (1:1, d; 2:1, e; 3:1, f)

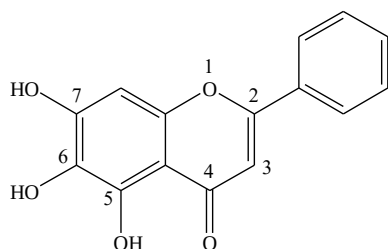


图 10 黄芩素的分子结构

Fig. 10 Molecular structures of baicalein

3 讨论

黄芩素具有抗菌、抗病毒、抗肿瘤等多种生物活性,在临床上多用于抗炎的作用,但由于其分子结构中含有多个酚羟基,易于形成分子内氢键,导致其溶解度较低,影响了药物的溶出速率和口服吸

收速率,限制了其临床应用^[37]。苦参是豆科槐属的成员,含有 OMT、苦参碱等多种苦参碱型生物碱。OMT 与苦参碱具有丰富的药理活性,包括抗癌、抗糖尿病、抗炎作用,对心、肝、脑、肺、肾等器官有保护作用^[38]。OMT 的分子结构中含有酰胺基团和 N^+ -O-配位键,可以作为氢键受体,苦参碱分子结构中具有羰基可以与含有羟基等氢键供体基团的化合物形成氢键相互作用,将其制备成共无定形体系提高其溶解度和稳定性,同时黄芩与苦参两者配伍使用可以减轻不良反应,扩展适应证与临床应用^[39]。

本研究将天然黄酮类药物黄芩素与苦参碱型生物碱药物 OMT 和苦参碱通过旋转蒸发法制备成

共无定形体系,利用 PLM、XRPD、DSC 等技术表征样品,结果显示,制备的共无定形体系在 XRPD 分析显示没有晶体特征峰,呈现弥散衍射环,在 PLM 中,无双折射现象,且共无定形系统均出现单一的 T_g ,证明成功制备出 BE-OMT/MT CM (1:1、2:1、3:1)。FTIR 和分子模拟技术显示 BE-OMT CM 的形成主要涉及黄芩素的酚羟基基团和 OMT 的 N^+-O -基团之间的分子间氢键相互作用,而 BE-MT CM 的形成主要涉及黄芩素的酚羟基基团和苦参碱的 $C=O$ 基团之间的分子间氢键相互作用^[40-41]。特别是,OMT 的 N^+-O -基团介导的分子间氢键作用力要远远强于苦参碱的羰基基团形成的氢键作用力,由于不同分子间存在相互作用力增加稳定性,抑制了体系的转晶。有文献表明, T_g 值高于 50 °C 时,共无定形能保持良好的物理稳定性,较高的 T_g 值能够降低分子的迁移率有助于形成共无定形,而 OMT 为共形成物的共无定形体系 T_g 值高于苦参碱共无定形体系,提示 OMT 作为共形成物在形成共无定形体系上具有良好的优势和应用前景^[42]。

提高药物的溶出速率以及维持其在体内过饱和状态是解决难溶性药物生物利用度的 2 个关键性质。在不同 pH 值缓冲液中,BE-MT/OMT CM 在 PBS 中的表观溶解度增加的更为明显,BE-OMT CM 溶解度最大可以提高 5.6 倍,BE-MT CM 溶解度最大可以提高 9.1 倍。溶解度和溶出试验表明,将黄芩素制备成共无定形体系后均可以显著提高难溶的黄酮类药物黄芩素的溶解度和溶出速率,可能是形成共无定形体系使分子具有更高的吉布斯自由能和更大的比表面积,导致其不受晶格束缚,使药物分子更容易游离出来,提高了溶解度速率^[43]。苦参、黄芩二药配伍使用对黄芩素具有的显著增溶作用,进一步说明中药复方配伍制备成共无定形技术有助于提高药物的生物利用度^[44]。

有趣的是,BE-OMT/MT CM (1:1) 较其他比例共无定形体系在溶出过程中均表现出更强的抑制药物结晶的能力,且 BE-OMT CM (1:1) 比其他化学计量比的共无定形体系形成了更强的分子间氢键,降低分子的流动性从而增加其物理稳定性,所以在研究共无定形体系时优化物质的量比例是至关重要的。本研究结果发现,过饱和溶出在模拟胃液的条件下,物质的量比 2:1 与 3:1 的 BE-MT CM 在 24 h 时的溶出浓度转变为黄芩素晶体溶出水平。由于水的增塑作用,共无定形会在短时间

内结晶,失去其过饱和的优势,而 BE-OMT CM (1:1、2:1、3:1) 并未完全转晶,仍具有共无定形的溶解度优势,保持了高的饱和浓度,在整个溶出过程中先快速释放后缓慢下降达到稳定,说明 OMT 不仅可以对黄芩起到增溶作用还可以提高黄芩素的稳定性^[45]。分子模拟的结果验证了 N^+-O -基团介导的分子间相互作用力而形成的 BE-OMT CM 强于苦参碱中羟基基团形成的作用力,更有利于保持其非晶态,从热力学亚稳态转变为热力学稳定状态,并使其具有持续的增溶作用。提示了 BE-OMT CM 改善黄芩素溶出速率和维持过饱和度的性能优于 BE-MT CM,表明 OMT 形成共无定形体系在提高药物溶出速率和维持药物长时间过饱和程度优于苦参碱,更有利于提高药物在体内的吸收,从而提高药物的生物利用度。

在 9 个月的长期试验储存条件下,BE-OMT/MT CM (1:1、2:1、3:1) 均未转晶,具有良好的物理稳定性,有利于制剂的储存和运输,应用前景广阔。在药物引湿性考察中发现,BE-OMT CM (1:1、2:1、3:1) 引湿性相比于 BE-MT CM (1:1、2:1、3:1) 较低,能更好地维持该体系的稳定性。由于 OMT N^+-O -基团介导的分子间相互作用力强于苦参碱的羰基基团形成的作用力,说明提高药物的稳定性的主要原因是不同分子间相互作用力不同^[46]。

综上所述,本研究通过旋转蒸发法技术成功制备了 BE-OMT CM 和 BE-MT CM,提示制成共无定形体系能显著提高难溶性黄酮化合物如溶解度、溶出速率和稳定性等理化性质。此外,相较于 BE-MT CM,BE-OMT CM 拥有更高的 T_g 值和更强的分子间氢键作用,能显著提高黄酮的溶出速率和更优的物理稳定性,作为一种潜在配体更具有良好的开发应用前景。通过构建不同配比的黄芩-苦参型生物碱共无定形体系,筛选出最优比例为 BE-OMT CM (1:1),通过分子动力学模拟计算出其分子间氢键作用最强,在 pH 6.8 时溶出速率高于其他比例共无定形的过饱和浓度,且能维持过饱和状态抑制药物转晶。本研究通过将药物制备成共无定形体系,筛选出最优比例减少中药黄芩与苦参的使用计量,提高患者的依从性、降低不良反应,使其生物利用度显著提高。此外,课题组将继续研究苦参碱型生物碱苦参碱和 OMT 与天然黄酮类药物黄芩素在大鼠口服给药后的体内药动学特征,验证 BE-OMT/MT

CM 的吸收与代谢过程,进一步验证共无定形体系递药系统的可行性。本研究阐明将黄芩素与 OMT/MT 制备成共无定形能提高难溶性药物的溶解度,为提高黄芩素的口服生物利用度提供参考依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 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.
- [2] 方晓萍, 胡义, 卢山, 等. 共无定形药物的研究进展 [J]. 中国医药工业杂志, 2022, 53(7): 953-961.
- [3] 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.
- [4] Shelke R, Velagacherla V, Nayak U Y. Recent advances in dual-drug co-amorphous systems [J]. *Drug Discov Today*, 2024, 29(2): 103863.
- [5] 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.
- [6] Bahetibieke S, Moinuddin S M, Baiyisaiti A, *et al.* Co-amorphous formation of simvastatin-ezetimibe: Enhanced physical stability, bioavailability and cholesterol-lowering effects in LDLr^{-/-} mice [J]. *Pharmaceutics*, 2022, 14(6): 1258-1258.
- [7] 张兆洲, 王炎, 李琦. 三物黄芩汤研究概述及其应用展望 [J]. 辽宁中医杂志, 2019, 46(7): 1551-1554.
- [8] 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.
- [9] 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.
- [10] 冯倩倩, 陈淼, 何嘉丽, 等. 黄芩素抗菌作用研究进展 [J]. 宜春学院学报, 2022, 44(9): 21-24.
- [11] 苏蕾, 范有明. 黄芩苷与黄芩素神经保护作用机制研究进展 [J]. 中医药导报, 2021, 27(10): 113-118.
- [12] 卢青青, 孙琳. 黄芩素制剂新剂型研究进展 [J]. 沈阳药科大学学报, 2023, 40(9): 1253-1264.
- [13] 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.
- [14] Hu H F, Wang Z, Tang W L, *et al.* Effects of *Sophora flavescens* Aiton and the absorbed bioactive metabolite matrine individually and in combination with 5-fluorouracil on proliferation and apoptosis of gastric cancer cells in nude mice [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 1047507.
- [15] 李凡, 杨远贵, 谷丽华, 等. 苦参的化学成分及生物活性研究进展 [J]. 上海中医药杂志, 2021, 55(10): 84-100.
- [16] 钟昌辉, 卿松, 夏红, 等. 氧化苦参碱治疗结肠炎的药理作用研究进展 [J]. 现代药物与临床, 2025, 40(7): 1835-1840.
- [17] 周杰, 商雪莹, 杜慧琴, 等. 三物黄芩汤组分 (群) 配伍在大鼠肝微粒体孵育模型中的相互作用 [J]. 中成药, 2017, 39(9): 1813-1819.
- [18] 郭瑜婕, 王诗琪, 吴晓彤, 等. 三物黄芩汤的研究进展及其质量标志物 (Q-Marker) 预测 [J]. 中草药, 2024, 55(12): 4256-4267.
- [19] Yuan D, Wang Z L, Li B, *et al.* Complexation of apigenin and oxymatrine leading to enhanced anti-inflammatory activity [J]. *J Nat Prod*, 2023, 86(5): 1179-1188.
- [20] Fang X P, Hu Y, Huang Z, *et al.* Exploring the formation mechanism of coamorphous andrographolide-oxymatrine based on molecular dynamics and spectroscopy [J]. *J Pharm Sci*, 2022, 111(7): 2056-2071.
- [21] 童雨, 曾慧玲, 蒋且英, 等. 组成及比例和制备工艺对欧前胡素-黄芩苷/葛根素共无定形系统形成和储存稳定性的影响 [J]. 中草药, 2023, 54(21): 6997-7006.
- [22] Rosiak N, Wdowiak K, Tykarska E, *et al.* Amorphous solid dispersion of hesperidin with polymer excipients for enhanced apparent solubility as a more effective approach to the treatment of civilization diseases [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(23): 15198.
- [23] 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.
- [24] 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.
- [25] Wang X Y, Cao J, Li Z Y, *et al.* Co-amorphous mixture of erlotinib hydrochloride and gallic acid for enhanced antitumor effects [J]. *J Drug Deliv Sci Technol*, 2024, 91: 105200.
- [26] Zhang M, Xiong X N, Suo Z L, *et al.* Co-amorphous palbociclib-organic acid systems with increased dissolution rate, enhanced physical stability and equivalent biosafety [J]. *RSC Adv*, 2019, 9(7): 3946-3955.
- [27] 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.

- [28] 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.
- [29] 周胜男, 邓瑞雪, 赵爽, 等. HPLC 法测定黄芩中 8 个黄酮类成分的含量 [J]. *化学研究与应用*, 2022, 34(8): 1920-1926.
- [30] Heng W L, Song Y T, Luo M Q, *et al.* Mechanistic insights into the crystallization of coamorphous drug systems [J]. *J Control Release*, 2023, 354: 489-502.
- [31] 董志, 舒启江, 田爽, 等. 黄芩苷与苦参碱分子间相互作用的量子化学计算与验证 [J]. *原子与分子物理学报*, 2025, 42(4): 14-20.
- [32] Lu T, Chen F W. Multiwfn: A multifunctional wavefunction analyzer [J]. *J Comput Chem*, 2012, 33(5): 580-592.
- [33] Lu T. A comprehensive electron wavefunction analysis toolbox for chemists, Multiwfn [J]. *J Chem Phys*, 2024, 161(8): 082503.
- [34] 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.
- [35] Vimont T, Krit S, Visit V. Characterization of cimetidine-piroxicam coprecipitate interaction using experimental studies and molecular dynamic simulations [J]. *AAPS PharmSciTech*, 2010, 11(2): 952-958.
- [36] Wang M W, Liu S Y, Jia L N, *et al.* Exploring the physical stability of three nimesulide-indomethacin co-amorphous systems from the perspective of molecular aggregates [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2020, 147: 105294.
- [37] Rui W J, Li S, Xiao H, *et al.* Baicalein attenuates neuroinflammation by inhibiting NLRP3/Caspase-1/GSDMD pathway in MPTP induced mice model of Parkinson's disease [J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2020, 23(11): 762-773.
- [38] Huan D Q, Hop N Q, Son N T. Oxymatrine: A current overview of its health benefits [J]. *Fitoterapia*, 2023, 168: 105565.
- [39] Ma Q H, Yu Q T, Xing X F, *et al.* San Wu Huangqin Decoction, a Chinese herbal formula, inhibits influenza a/PR/8/34 (H1N1) virus infection *in vitro* and *in vivo* [J]. *Viruses*, 2018, 10(3): 117.
- [40] Wang M W, Liu S Y, Jia L N, *et al.* Exploring the physical stability of three nimesulide-indomethacin co-amorphous systems from the perspective of molecular aggregates [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2020, 147: 105294.
- [41] 宋蕙芳, 郝寿康, 赵玉英. 苦参中生物碱的 FTIR 分析 [J]. *北京医科大学学报*, 1993, 25(1): 4.
- [42] Qian S, Heng W L, Wei Y F, *et al.* Coamorphous lurasidone hydrochloride-saccharin with charge-assisted hydrogen bonding interaction shows improved physical stability and enhanced dissolution with pH-independent solubility behavior [J]. *Cryst Growth Des*, 2015, 15(6): 2920-2928.
- [43] 李珏, 姜飞, 李慧丽, 等. 白藜芦醇-牛磺脱氧胆酸钠共无定形体系改善溶解度和物理稳定性 [J]. *中草药*, 2024, 55(21): 7248-7256.
- [44] Dengale S J, Grohgan H, Rades T, *et al.* Recent advances in co-amorphous drug formulations [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2016, 100: 116-125.
- [45] Heng W L, He X S, Song Y T, *et al.* Insights into cocrystallization and coamorphization engineering techniques in the delivery of traditional Chinese medicine: Formation mechanism, solid-state characterization, and improved pharmaceutical properties [J]. *Cryst Growth Des*, 2022, 22(8): 5110-5134.
- [46] Moinuddin S M, Ruan S D, Huang Y T, *et al.* Facile formation of co-amorphous atenolol and hydrochlorothiazide mixtures via cryogenic-milling: Enhanced physical stability, dissolution and pharmacokinetic profile [J]. *Int J Pharm*, 2017, 532(1): 393-400.

[责任编辑 郑礼胜]