厚朴酚-川芎嗪共晶的制备、表征及溶解度研究

刘鑫娜[1]，张彦翠[1]，邸科前[2]，李雪娇[1]，赵兴华[1,3]*
（1. 河北农业大学动物医学院，河北保定 071001；2. 河北大学基础医学院，河北保定 071001；
3. 河北省兽医生物技术创新中心，河北保定 071001）

摘要：本研究利用晶体工程技术制备厚朴酚（**1**）-川芎嗪（**2**）共晶以提高 **1** 的溶解度，弥补 **2** 易升华的缺陷。利用球磨法或旋转蒸发法制备 **1-2** 的共晶，再以缓慢挥发法培养单晶，对所得产物的理化性质进行表征，并研究其溶解度及升华性质。单晶结构分析表明，该共晶不对称单元中 **1** 与 **2** 的比例为 2 ∶ 1，为 P-1 空间群，**1** 分子中的 −OH 与 **2** 中的 N 原子形成强氢键（−O-H···N）。试验表明，共晶中 **1** 的最大表观溶解度为（18.63±0.17）μg/ml，约是 **1** 的 4.7 倍；24 h 的减重试验结果显示在 25 ℃和相对湿度 10%的条件下，**2** 在 24 h 的失重率约为 49.03%，而 **1** 以及 **1-2** 共晶未观察到失重现象。本研究表明，制备的 **1-2** 共晶提高了 **1** 的溶解度、显著改善了 **2** 易升华的特性，可扩大 **1** 和 **2** 的临床应用，为提高难溶性中药溶解度的研究提供了参考。

关键词：厚朴酚；川芎嗪；共晶；溶解度；物理稳定性
中图分类号：R979.7　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255（2022）09-1339-08
DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2022.09.017

Preparation, Characterization and Solubility of Magnolol-tetramethylpyrazine Cocrystal

LIU Xinna[1], ZHANG Yancui[1], DI Keqian[2], LI Xuejiao[1], ZHAO Xinghua[1,3]*
（*1. College of Veterinary Medicine, Hebei Agricultural University, Baoding 071001; 2. School of Basic Medical Science, Hebei University, Baoding 071001; 3. Veterinary Biological Technology Innovation Center of Hebei Province, Baoding 071001*）

ABSTRACT: In this study, magnolol（**1**）-tetramethylpyrazine（**2**） cocrystal was prepared through crystal engineering technology to improve the solubility of **1** and make up for the shortcoming of low sublimation temperatme of **2**. The **1-2** cocrystal was prepared by ball milling or rotary evaporation methods, and the single crystal was obtained by the slow volatilization. Its physical and chemical properties including solubility and sublimation performance *in vitro* were characterized. Single crystal structure analysis showed that the ratio of **1** to **2** in the asymmetric unit of **1-2** cocrystal was 2∶1, which belonged to the P-1 space group, and strong hydrogen bonds（−O-H···N） were formed between −OH group in **1** and N atom in **2**. The powder solubility results showed that the maximum apparent solubility of **1** in the **1-2** cocrystal was（18.63±0.17）μg/ml, which was about 4.7 times that of **1**. The results showed that the weight loss rate of **2** in 24 h was about 49.03% at 25 ℃ and 10% of relative humidity（RH）, while no weight loss was observed for **1** and **1-2** cocrystal under the same condition. The results indicated that the **1-2** cocrystal increased the solubility of **1**, and significantly improved the physical stability of **2**. This study can expand the clinical applications of **1** and **2**, and provides a reference for improving the solubility of other poorly soluble Chinese herbal ingredients.

Key Words: magnolol; tetramethylpyrazine; cocrystal; solubility; physical stability

厚朴酚（magnolol，**1**，结构见图 1a）是存在于厚朴或凹叶厚朴的干燥干皮、枝皮以及根皮中的一种联苯酚类化合物[1]，具有抗炎、抗菌、抗氧化等多种药理活性[2—4]，归属为生物药剂学分类系统（BCS）Ⅱ类药物，因水溶性差、生物利用度低（4%～

收稿日期：2021-11-29
基金项目：国家自然科学基金面上项目（32172898）、国家自然科学基金青年基金项目（32002326）
作者简介：刘鑫娜（1997—），女，硕士研究生，专业方向：中兽药研发。
通信作者：赵兴华（1979—），男，教授，博士，主要从事中兽药的研发。
E-mail：xianzhaoxinghua@163.com

5%）[5—6]，临床应用受到限制[7]。目前已有文献报道采用混合胶束、环糊精包合物等新剂型可改善 **1** 的溶解度[8—9]，进而提高生物利用度。SHEN 等制备的新型 **1** 混合胶束，不管是在 pH 1.2 还是 pH 6.8 介质中，24 h 内均表现出持续释放行为[10]。而混合胶束的持续释放行为能增加药物在体内的滞留时间，增强药物的吸收。TANG 等制备了 **1**/β- 环糊精（**1**/β-CD）或 **1**/ 羟丙基 -β-CD（**1**/HP-β-CD）包合物，体外溶解度试验表明 **1**/β-CD、**1**/HP-β-CD 中 **1** 的溶解度分别是游离 **1** 的 8.39 和 31.50 倍，明显提高了溶解度[11]。

川芎嗪（tetramethylpyrazine，**2**，结构见图 1b）是从中药川芎中提取的一种吡嗪生物碱[12]，具有抗血栓、抗缺血再灌注损伤、抗炎等药理作用[13]，临床上可用于治疗心脑血管疾病。此外，**2** 也可通过抑制新生血管的生成有效抑制肿瘤转移[14]。然而，由于 **2** 稳定性差、易升华[15—16]，目前临床主要使用其盐酸盐和磷酸盐。

大量研究表明药物共晶是优化原料药分子理化性质的重要途径，是可提高难溶性药物溶解度的有力手段[17]。药物与药物通过晶体工程技术形成的共晶，不仅可显著克服 2 种药物的理化性质问题，还可能表现出协同用药作用，扩大临床疗效[18—19]。YAN 等通过熔融结晶法将褪黑素（MLT）和哌嗪（PIP）制备成 2 种多态晶型 MLT-PIP Ⅰ和 MLT-PIP Ⅱ[20]。在 pH 6.8 的缓冲液中进行粉末溶出试验，结果显示 MLT-PIP Ⅰ和 MLT-PIP Ⅱ的最大溶解度是 MLT 原料药的 3.5 和 2.8 倍。刘名玉将杨梅素与脯氨酸制成共晶，该共晶中杨梅素的最大溶解度比杨梅素原料药提高了 7.7 倍[21]。表观溶解度和溶出速率对药物在体内的释放、吸收有重要影响，而共晶的形成会改变难溶性药物的表观溶解度与溶出速率，进而影响药物的疗效。本研究利用晶体工程技术，分别采用球磨法和旋转蒸发法制备 **1**-**2** 共晶，通过缓慢挥发法培养单晶并解析其单晶结构，再用差示扫描量热（DSC）和热重（TG）分析法研究其热性质，并通过体外溶出试验考察共晶是否提高了 **1** 的溶解度，通过一定条件下的质量变化考察共晶是否改善了 **2** 的稳定性，以期为难溶性中药成分的制剂研究提供数据参考。

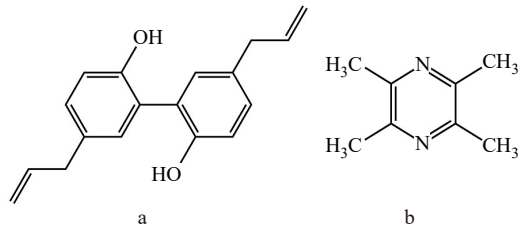


图 1　1（a）**和 2**（b）**的化学结构**

Fig.1　Chemical Structures of **1**（a）and **2**（b）

1　仪器与试药

GT300 型振动研磨仪（北京格瑞德曼仪器设备有限公司）；RE-52AA 型旋转蒸发器（上海亚荣生化仪器厂）；D8 Advance 型 X 射线衍射仪（德国布鲁克公司）；TD-3700 型 X 射线衍射仪（丹东通达科技有限公司）；DSC-200 F3 型差示扫描量热仪、TG-209 F3 型热重分析仪（德国耐驰仪器制造有限公司）；Nicolet Avatar 370 型红外光谱仪（美国赛默飞世尔科技公司）；Merlin Compact 型扫描电镜（德国卡尔蔡司公司）；HC-188 透皮扩散仪（天津市正通科技有限公司）；Waters 1525 型高效液相色谱仪（美国 Waters 公司，包括 2998 型检测器、1525 型泵、2707 型）；BSA124S 型电子天平［赛多利斯科学仪器（北京）有限公司］。

1（含量≥ 98%，批号 191208）和 **2**（含量≥ 98%，批号 190718）的原料药均购自西安艾诺医药科技有限责任公司；**1** 对照品（含量 99%，中国食品药品检定研究院，批号 110729-202015）；**2** 对照品（含量 98%，北京索莱宝科技有限公司，批号 100845-202104）；其他试剂均为分析纯。

2　方法与结果

2.1　共晶的制备

精密称取 **1** 55.74 mg 与 **2** 14.26 mg（物质的量比为 2 ∶ 1），放入聚碳酸酯（PC）塑料管中，加入甲醇 20 μl 和氧化锆研磨球（5 mm），球磨（1 200 r/min）30 min，所得产物过筛（150 μm）后进行粉末 X 射线衍射（PXRD）分析。

采用旋转蒸发法制备。称取 **1** 3 128 mg 和 **2** 800 mg，加入甲醇 10 ml 溶解，过滤，在 35 ～ 37 ℃条件下旋转蒸发，至溶液挥发完。将旋蒸后的

粉末降至室温，干燥回收，所得的白色固体粉末过筛（150 μm）后进行 PXRD 分析。

2.1.1 PXRD 分析

按照“**2.1**”中的制备方法，得到 **1-2** 的白色粉末，对生成物进行 PXRD 分析。

测定条件：光源 Cu K_α 射线；入射波长 0.154 18 nm；测试温度 室温；电压 40 kV；电流 40 mA；步长 0.01 °；扫描范围 5 ～ 35 °。

1 原料药、**2** 原料药、**1-2** 共晶、**1-2** 共晶的单晶结构（照“**2.2**”项下方法培养）和由 Mercury 4.0.0 软件绘制的单晶结构拟合图（calculated pattern）如图 2 所示。由图 2 可知，**1-2** 共晶的图谱中在 7.0、9.6、10.6、12.4、14.5、16.2、17.8、20.7 和 23.9 ° 处出现了新的特征峰，同时，在 15.3、19.1 和 21.7 ° 处的 **1** 特征峰消失，10.0、17.2、28.6 和 29.8 ° 处 **2** 的特征峰也同样消失。表明 **1-2** 共晶的粉末衍射图并不是 **1** 与 **2** 的单纯叠加，而是出现了新的特征峰，初步证实制备出的 **1-2** 共晶是不同于 **1** 和 **2** 原料药的新物质。

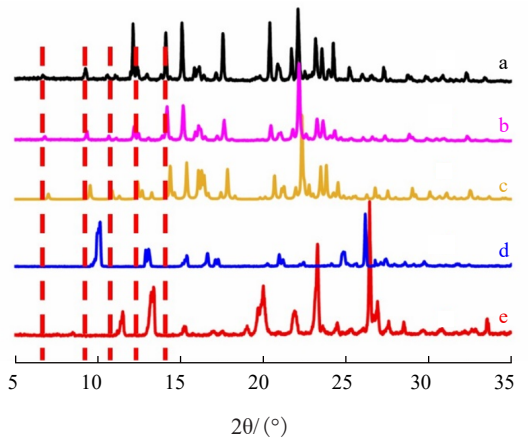


图 2 1-2 共晶（a）、1-2 共晶的单晶结构（b）、1-2 共晶的单晶结构拟合图（c）、2 原料药（d）和 1 原料药（e）的 PXRD 图

Fig.2 PXRD Patterns of **1-2** Cocrystal (a), the Single Crystal Structure of **1-2** Cocrystal (b), Calculated Pattern of the Single Crystal Structure of **1-2** Cocrystal (c), the Bulk **2** (d) and the Bulk **1** (e)

2.1.2 热分析

分别称取样品 5 mg，研磨后过筛（150 μm），低温干燥后测试。测定温度范围为室温至 300 ℃，升温速率为 10 ℃ /min，采用氮气气氛，氮气流速为 50 ml/min。

1、**2** 原料药以及 **1-2** 共晶的 DSC 和 TG 结果如图 3 所示。**1** 在 102.5 ℃有明显尖锐吸热峰出现，这与文献报道的 **1** 的熔点相近（102 ℃）[22]。此外，TG 图谱显示，**1** 在熔点之后开始失重，直到 276.7 ℃完全失重。**2** 的 DSC 和 TG 热分析图显示，**2** 在 88.6 ℃有 1 个尖锐的吸热峰，即 **2** 的熔点，这与文献报道的 88 ℃相接近 [23]。由于 **2** 易升华、不稳定的特性，TG 结果显示 **2** 在 88.6 ℃熔化时，质量损失了约 24.4%，熔化后质量损失加速，直到 137.5 ℃时失重完全。**1-2** 共晶的 DSC 曲线在 99.4 和 283.9 ℃有 2 个尖锐的吸热峰，第 1 个吸热峰为共晶的熔点，对应 TG 的第 1 次失重，经计算，第 1 段失重的比例约为 20.2%，这与 **2** 在共晶中所占的比例 20.3%相接近。第 2 个吸热峰表示 **1** 的分解，对应 TG 图中共晶的第 2 次失重，**1** 在 283.9 ℃时几乎完全分解，这与共晶在 279.7 ℃时完全失重一致。

2.1.3 傅里叶变换红外光谱（FTIR）分析

采集范围为 4 000 ～ 400 cm^{-1}，分辨率为 0.1 cm^{-1}，每个样品扫描 64 次。记录红外谱图，分析并处理数据。

1、**2** 原料药和 **1-2** 共晶的傅里叶变换红外光谱图如图 4 所示。在 **1** 红外光谱图中，位于 1 413.7 ～ 1 637.9 cm^{-1} 之间的峰为苯环的骨架和 C=C 伸缩振动吸收峰。其中在 3 166.1 cm^{-1} 处有一强吸收峰，是由 **1** 分子中存在的酚羟基伸缩振动引起的。**2** 的红外图谱中，在 3 440.6 cm^{-1} 处有一强吸收峰，饱和的 C-H 伸缩振动在 2 993.2 cm^{-1} 处，C=N 伸缩振动峰在 1 408.1 cm^{-1} 处，C=C 伸缩振动峰在 1 637.9 cm^{-1} 处。而制备成功的 **1-2** 共晶图谱中，3 166.1 和 1 408.1 cm^{-1} 处的吸收峰发生位移，证明 **1** 中的 −OH 与 **2** 中的 N 原子之间形成了 −OH···N 的氢键。

2.1.4 扫描电镜（SEM）观察

通过 SEM 观察样品外观和形态。取适量样品，均匀散落于粘有黑色双面胶的铜板上，在真空条件

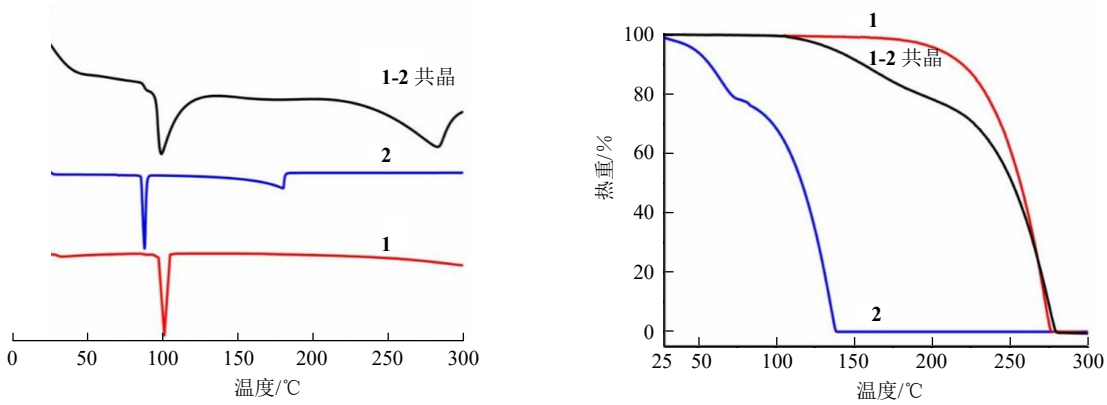


图 3　1 原料药、2 原料药和 1-2 共晶的 DSC（a）**和 TG**（b）**曲线**

Fig.3　The DSC (a) and TG (b) Curves of the Bulk **1**, the Bulk **2** and **1-2** Cocrystal

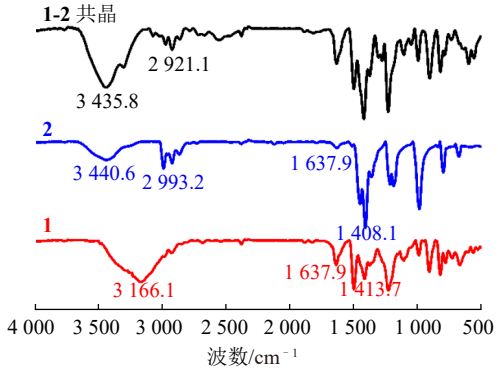


图 4　1 原料药、2 原料药及 1-2 共晶的 FTIR 谱图

Fig.4　FTIR Spectra of the Bulk **1**, the Bulk **2** and **1-2** Cocrystal

下进行喷金处理，控制激发电压为 20 kV，显微镜下观察拍照，记录样品的 SEM 照片。

1、**2** 原料药和 **1-2** 共晶的扫描图如图 5 所示。从扫描电镜照片可见，**1** 呈块状晶体，表面较为粗糙；**2** 呈块状晶体；**1-2** 共晶也呈块状晶体，棱角分明，表面较光滑。由此可以看出，**1-2** 共晶是不同于 **1** 和 **2** 的新物质。

2.2　单晶培养

采用缓慢挥发法培养 **1-2** 共晶的单晶。精密称取 **1** 266.3 mg、**2** 68.05 mg，加入甲醇 4 ml，溶解后过滤，扎孔挥发，观察晶体生长情况。结果显示，培养所得的单晶为白色块状晶体。

选择状态良好的单晶进行单晶 X 射线衍射（SXRD），收集 SXRD 数据并解析其结构。测试条件：测试温度 150 K；光源 Mo K_α 射线；衍射波长 0.154 178 nm；管压 20 kV；电流 5 mA。

采用直接法和全矩最小二乘法确定非氢原子位置，采用差分傅里叶循环法确定氢原子位置。通过 Diamond 3.2 和 Mercury 4.0.0 软件绘制晶体结构。

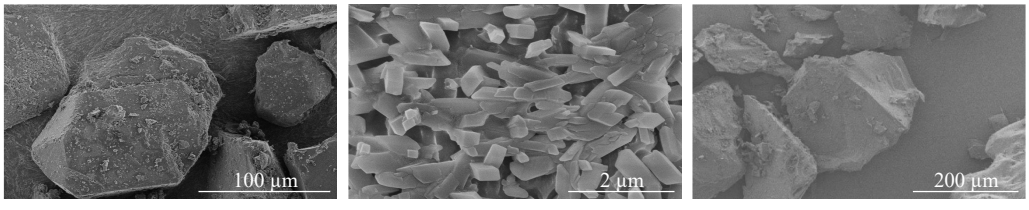


图 5　1 原料药（a，×500）、**2 原料药**（b，×20 000）**和 1-2 共晶**（c，×200）**的扫描电镜图**

Fig.5　SEM Images of the Bulk **1** (a, ×500), the Bulk **2** (b, ×20 000) and **1-2** Cocrystal (c, ×200)

同时，**1-2** 单晶的晶体参数和键能参数如表 1、表 2 所示。

表 1 1-2 共晶的晶体学数据和细化参数

Tab.1 Crystallographic Data and Refinement Parameters for **1-2** Cocrystal

符号	**1-2** 共晶
化学式	$C_{22}H_{24}NO_2$
剑桥晶体数据中心(CCDC)编号	2062890
相对分子质量	334.42
温度/K	296
晶系	三斜晶系
空间群	P-1
晶胞棱长a/nm	0.811 45(2)
晶胞棱长b/nm	0.927 92(3)
晶胞棱长c/nm	1.259 67(4)
晶胞的棱间夹角α/(°)	84.377(2)
晶胞的棱间夹角β/(°)	87.098(2)
晶胞的棱间夹角γ/(°)	88.742(2)
晶胞体积/μm^3	9.425 7(5)×10^{-4}
单位晶胞中所含分子个数	2
密度/g·cm^{-3}	1.178
θ角最大值	79.524
单胞中的电子数目	358.0
衍射指标范围	h_{max}=10 k_{max}=11 l_{max}=16
非权重一致性因子	0.059 8(3 357)
权重一致性因子	0.178 1(3 976)
键精确度	C-C=0.002 4 A
波长/nm	0.154 184

表 2 1-2 共晶的键长和键角参数

Tab.2 Hydrogen Bonding Distance and Angles of **1-2** Cocrystal

结构	D···H/nm	H···A/nm	D···A/nm	∠DH···A/(°)
O1H1···O2	0.099(3)	0.173(3)	0.266 27(17)	156(2)
O2H2···N1	0.093(3)	0.182(3)	0.274 54(16)	172(2)

1-2 单晶结构分析结果显示，其为 P-1 空间群；晶胞参数 a=0.815(2) nm，b=0.928(3) nm，c=1.260(4) nm，α=84.377°，β=87.098°，γ=88.742°。在晶体结构分析中显示，**1-2** 共晶的不对称单元是由 2 个 **1** 分子和 1 个 **2** 分子通过酚羟基和吡啶氮官能团形成的强氢键连接的，**1** 分子以 -O-H-O 形式形成分子内氢键，如图 6a 所示。不对称单元沿 b 轴延伸形成一维链（图 6b）。一维链沿 a 轴方向延伸形成二维结构（图 6c），二维链沿 c 轴方向通过范德华力和 π-π 堆积形成三维结构（图 6d）。

2.3 1-2 共晶的升华性

精密称取适量 **1**、**2** 原料药和 **1-2** 共晶，平铺于干燥至恒重的锡箔纸盒中，在 25 ℃、相对湿度(RH) 10%的条件下放置，记录每个样品在 0、1、2、3、4 和 24 h 的质量，计算失重率。平行进行 3 组减重试验，绘制减重曲线，结果见图 7。

结果表明，**2** 原料药失重明显，在 25 ℃、10% RH 的条件下 24 h 失重率约为 49.03%；而 **1** 原料药和 **1-2** 共晶在 24 h 时均未观察到失重现象，表明 **1** 稳定性良好，**1-2** 共晶则可显著抑制 **2** 升华的缺陷，明显提高 **2** 的稳定性。

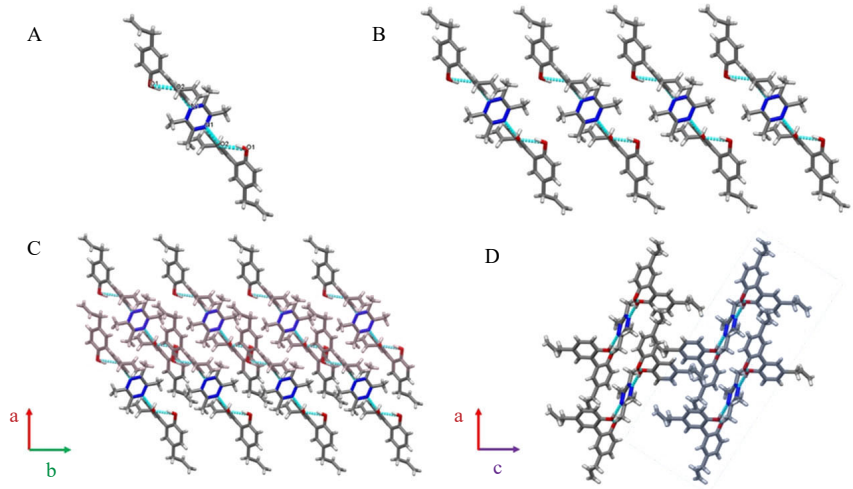
2.4 粉末溶解度

称取过量的 **1**、**2** 原料药以及 **1-2** 共晶，装于含 0.005% Tween-80 的水溶液 50 ml 的溶出杯中，将仪器转速设置为 250 r/min、温度为 (37.0±0.5) ℃。自药物与溶出介质接触开始计时，分别于 1、5、10、15、20、30、45、60、120 和 240 min 取样 150 μl（同时补充同温等量溶出介质），过滤，取续滤液 20 μl 进行 HPLC 测定。

色谱条件：色谱柱 Waters C_{18} 柱 (4.6 mm×250 mm，5 μm)；流动相 甲醇：水 (**1**：80 ： 20，**2**：60 ： 40)；检测波长 291 nm(**1**) 和 295 nm(**2**)；柱温 37 ℃；流速 1 ml/min；进样量 20 μl。

方法学研究结果表明，**1** 质量浓度 c 在 0.078 ～ 20 μg/ml 范围内与峰面积 A 线性关系良好，标准曲线方程为 A=33 233.92c − 3 357.33，R^2=0.999 8；日内和日间 RSD 均小于 2%（n=3）；重复性和稳定性 RSD 为 0.3%～ 1.4%和 1.3%～ 1.6%（n=3）；**1** 的加样回收率 99.7%～ 102.1%（n=3）。**2** 质量浓度 c 在 0.039 ～ 20 μg/ml 范围内与峰面积 A 线性关系良好，标准曲线方程为 A=62 901.51c+2 460.63，R^2=0.999 9；日内和日间 RSD 均小于 2%（n=3）；重复性和稳定性 RSD 为 0.8%～ 1.4%和 1.4%～ 2.0%（n=3）；**2** 的加样回收率 100.2%～ 102.1%（n=3）。

1、**2** 原料药以及 **1-2** 共晶在 37 ℃水溶液中的溶解度结果如图 8 所示。**1** 原料药溶解度速率慢，



A：不对称单元，B：一维链，C：二维链，D：沿 C 轴三维堆积

图 6　1-2 共晶的单晶结构

Fig.6　Single Crystal Structure of **1-2** Cocrystal

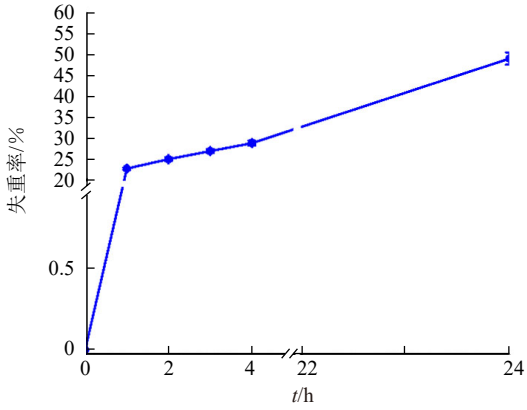


图 7　2 原料药在 25 ℃、10% RH 条件下的失重曲线（*n*=3）

Fig.7　Weight Loss Curve of the Bulk **2** under the Condition of 25 ℃ and 10% of RH (*n*=3)

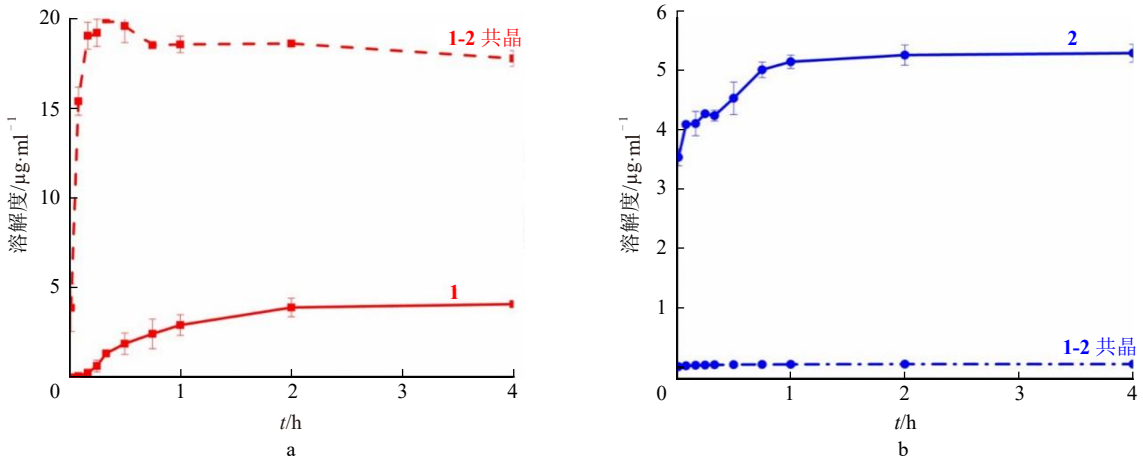
最大表观溶解度只有（3.90±0.51）μg/ml，而制备的 **1-2** 共晶中 **1** 的溶解度速率明显高于原料药，2 h 时达到最大表观溶解度［(18.63±0.17) μg/ml］，是 **1** 原料药的 4.7 倍。这表明共晶可明显提高 **1** 的溶解度。相比较于 **1** 原料药，**2** 原料药的最大表观溶解度则有所降低，由图 8b 可见共晶中 **2** 的最大表观溶解度降低至 0.1 mg/ml，这可能导致 **2** 能更持久地释放，从而提高生物利用度，具有潜在优势 [24]。

3　讨论

共晶的表征是药物共晶设计和制备的重要组成部分。试验初期，为了筛选出 2 种组分的合适比例，尝试将 1 ∶ 1、1 ∶ 2 等不同比例的 **1** 与 **2** 进行球磨，结果显示除了 2 ∶ 1 时能形成共晶，其余比例球磨后均属于物理混合，并未形成新的物质。而本研究所制备的 **1-2** 共晶通过 PXRD 分析，发现既有新的特征峰出现，又有旧峰消失，初步证实共晶制备成功。DSC 及 TG 图谱表明共晶的吸热峰既不同于 **1** 原料药的熔点峰也不同于 **2** 原料药的熔点峰，再次证明 **1-2** 共晶是一种新的物质，而不是简单的物理混合物。

以 37 ℃的水为溶出介质时，共晶中 **1** 的最大溶解度约是其原料药的 4.7 倍，表明 **1-2** 共晶在一定程度上为改善 **1** 的生物利用度提供了可能。

升华是 **2** 存在的固有缺陷，因此关于改善 **2** 易升华、不稳定的研究越来越多。HU 等制备了 **2-** 安赛蜜（**2**-ACS）和 **2-** 糖精（**2**-SAC）新盐并进行耐热性测试，利用阿伦尼乌斯方程分析新盐的升华动力学特征 [25]，结果表明 **2**-ACS 显著降低了 **2** 的升华倾向，相比市售的川芎嗪盐酸盐和磷酸盐更稳定。本研究的减重试验中，**1-2** 共晶与 **2** 原料药在 25 ℃、



a：**1** 的溶解度曲线，b：**2** 的溶解度曲线

图 8　1、2 原料药和 1-2 在 37 ℃水中的溶解度曲线（*n*=3）

Fig.8　Solubility Curves of the Bulk **1**, the Bulk **2** and **1-2** Cocrystal in Water at 37 ℃（*n*=3）

10％ RH 条件下的失重率为 0 和 49.03％，这表明 **1-2** 共晶相较于 **2** 的稳定性更好。晶体工程技术能改善 **2** 易升华的缺陷，这为扩大 **2** 的临床应用奠定了基础。

本研究以球磨法或旋转蒸发法成功制备了药物活性成分 **1** 与 **2** 的共晶，并利用 PXRD、SXRD、DSC、TG、FTIR、SEM 等分析确定了 **1-2** 共晶的结构，表明共晶使 **1** 的溶解度提高了约 3.7 倍，且可明显弥补 **2** 的易升华性，即共晶同时改善了这 2 种药物活性成分的缺陷。但目前制备的共晶能否改善口服生物利用度和临床效果还需进一步研究。

参考文献：

[1] 王　颖, 陈文强, 邓百万, 等. 厚朴酚与和厚朴酚的药理作用及提取合成研究进展[J]. 陕西理工大学学报(自然科学版), 2018, **34**(2): 58-64.

[2] CHEN H C, FU W Y, CHEN H Y, *et al*. Magnolol attenuates the inflammation and enhances phagocytosis through the activation of MAPK, NF-κB signal pathways *in vitro* and *in vivo* [J]. *Mol Immunol*, 2019, **105**(1): 96-106.

[3] CHIU K C, SHIH Y H, WANG T H, *et al*. *In vitro* antimicrobial and antipro-inflammation potential of honokiol and magnolol against oral pathogens and macrophages [J]. *J Formos Med Assoc*, 2020, **120**(2): 827-837.

[4] AMORATI R, ZOTOVA J, BASCHIERI A, *et al*. Antioxidant activity of magnolol and honokiol: kinetic and mechanistic investigations of their reaction with peroxyl radicals [J]. *J Org Chem*, 2015, **80**(21): 10651-10659.

[5] WANG F G, GAO J, HAO J F, *et al*. Pharmacokinetics, bioavailability and tissue distribution of geniposide following intravenous and peroral administration to rats [J]. *Biopharm Drug Dispos*, 2013, **35**(2): 97-103.

[6] LIN H L, CHENG W T, CHEN L C, *et al*. Honokiol/magnolol-loaded self-assembling lecithin-based mixed polymeric micelles(*lb* MPMS) for improving solubility to enhance oral bioavailability [J]. *Int J Nanomedicine*, 2021, **16**: 651-665.

[7] DING P G, SHEN H X, WANG J N, *et al*. Improved oral bioavailability of magnolol by using a binary mixed micelle system [J]. *Artif Cell Nanomed Biotechnol*, 2018, **46**(sup2): 668-674.

[8] 李　杰. 厚朴总酚固体分散体的制备与评价研究[D]. 南京: 南京中医药大学硕士学位论文, 2016.

[9] LI G Y, LU Y T, FAN Y C, *et al*. Enhanced oral bioavailability of magnolol via mixed micelles and nanosuspensions based on Soluplus®-Poloxamer 188 [J]. *Drug Deliv*, 2020, **27**(1): 1010-1017.

[10] SHEN H X, LIU S, DING P G, *et al*. Enhancement of oral bioavailability of magnolol by encapsulation in mixed micelles containing pluronic F127 and L61 [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2018, **70**(4): 498-506.

[11] TANG L, ZHU Z F, XIE M, *et al*. Effects of β-cyclodextrin

and hydroxypropyl-β-cyclodextrin inclusions on the degradation of magnolol by intestinal bacteria［J］. *AAPS PharmSciTech*, 2019, **20**(6): 244.

［12］ 邝智祥, 李　娟, 王俐智, 等. 川芎嗪药理作用及在畜牧生产中应用研究进展[J]. 广东畜牧兽医科技, 2019, **44**(2): 10-12.

［13］ ZHANG H, TANG W W, WANG S, *et al*. Tetramethylpyrazine inhibits platelet adhesion and inflammatory response in vascular endothelial cells by inhibiting P38 MAPK and NF-κB signaling pathways［J］. *Inflammation*, 2020, **43**(1): 286-297.

［14］ LEI C, YIN L, WU J M, *et al*. Ligustrazine inhibits B16F10 melanoma metastasis and suppresses angiogenesis induced by vascular endothelial growth factor［J］. *Biochem Biophys Res Commun*, 2009, **386**(2): 374-379.

［15］ TIAN J Q, ZHANG W. Clinical study of adjuvant therapy on ischemic stroke with salviae miltiorrhizae and ligustrazine［J］. *J Acute Dis*, 2017, **6**(1): 36-40.

［16］ 朱艳华, 王兴刚, 李冰菲. 盐酸川芎嗪制剂研究综述[J]. 中国药业, 2015, **24**(3): 95-96.

［17］ ROSS S A, LAMPROU D A, DOUROUMIS D, *et al*. Engineering and manufacturing of pharmaceutical co-crystals: a review on solvent-free manufacturing technologies［J］. *Chem Commun* (Camb), 2016, **52**(57): 8772-8786.

［18］ ZHOU W X, ZHAO H W, CHEN H H, *et al*. Characterization of drug-drug salt forms of metformin and aspirin with improved physicochemical properties［J］. *CrystEngComm*, 2019, **21**(25): 3770-3773.

［19］ RANJIT T, BIPUL S. Drug-drug and drug-nutraceutical cocrystal/salt as alternative medicine for combination therapy: a crystal engineering approach［J］. *Crystals*, 2018, **8**(2): 101.

［20］ YAN Y, DAI X L, JIA J L, *et al*. Crystal structures, stability and solubility evaluation of two polymorphs of a 2∶1 melatonin-piperazine cocrystal［J］. *Cryst Growth Des*, 2019, **20**(2): 1079-1087.

［21］ 刘名玉. 杨梅素共晶制备、表征与体内外评价[D]. 上海: 上海中医药大学硕士学位论文, 2017.

［22］ LIN S P, HOU Y C, LIAO T Y, *et al*. Enhancing the bioavailability of magnolol in rabbits using melting solid dispersion with polyvinylpyrrolidone［J］. *Drug Dev Ind Pharm*, 2014, **40**(3): 330-337.

［23］ LI X J, LIU X N, SONG J M, *et al*. Drug-drug cocrystallization simultaneously improves pharmaceutical properties of genistein and ligustrazine［J］. *Cryst Growth Des*, 2021, **21**(6): 3461-3468.

［24］ LI J M, DAI X L, LI G J, *et al*. Constructing anti-glioma drug combination with optimized properties through cocrystallization［J］. *Cryst Growth Des*, 2018, **18**(8): 4270-4274.

［25］ HU S Y, WANG C G, HE X, *et al*. Reducing sublimation tendency of ligustrazine through salt formation［J］. *Cryst Growth Des*, 2020, **20**(3): 2057-2063.