基于量子计算探讨穿心莲内酯 - 氧化苦参碱共无定型物的稳定性

方晓萍，郑皓雪，卢　山，曹　艳*
（湖北中医药大学药学院，湖北武汉 430065）

摘要：药物非晶化是提高难溶性药物溶解度和溶出度的有效方法，但较差的稳定性限制了该类药物的进一步开发。因此，该研究旨在从分子聚集的角度，探索穿心莲内酯 - 氧化苦参碱（AP-OMT）共无定型体系的稳定性机制。首先，通过溶剂挥发法制备 AP-OMT 共无定型物。其次，采用分子动力学模拟计算组分间的相容性。最后，采用 Gaussian 16 软件计算 AP-OMT 共无定型物中由多个氢键模式组成的分子聚集体的键能与键距，并通过稳定性考察对其进行了验证。量子计算研究结果显示，二聚体 4 的相互作用能为负值（最小）且氢键键长最短，表明二聚体 4 是共无定型体系中最稳定的聚集体。稳定性研究表明，AP-OMT 共无定型物在 12 个月内物理稳定性良好。该研究揭示了 AP-OMT 二元共无定型体系的稳定性机制，为该类药物的稳定性研究提供了理论指导。

关键词：穿心莲内酯；氧化苦参碱；共无定型；稳定性；量子计算；二聚体
中图分类号：R943　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1001-8255(2024)02-0235-09
DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2024.02.010

Stability of Andrographolide-oxymatrine Co-amorphous System Based on Quantum Computing

FANG Xiaoping, ZHENG Haoxue, LU Shan, CAO Yan*
(*School of Pharmacy, Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan 430065*)

ABSTRACT: Amorphization is an effective method to improve the solubility and dissolution of poorly water-soluble drugs. However, the poor stability limits the further development of amorphous drugs. Therefore, this study aimed to explore the stability mechanism of the andrographolide-oxymatrine (AP-OMT) co-amorphous system from the perspective of molecular aggregation. At first, the AP-OMT co-amorphous system were prepared by solvent volatilization method. Then, molecular dynamics simulations were used to calculate and evaluate the compatibility within the components. Finally, Gaussian 16 software was used to calculate the bond energies and bond distances of molecular aggregates consisting of multiple hydrogen bonding modes in the co-amorphous AP-OMT, which were verified by stability investigation. Quantum computing studies revealed that dimer 4 had the largest interaction energy (with negative value) and the shortest hydrogen bond length, indicating that dimer 4 was the most stable aggregate in the co-amorphous system. Stability studies showed that the AP-OMT co-amorphous system was physically stable over a period of 12 months. This study revealed the stability mechanism of the binary co-amorphous system of AP-OMT and provided theoretical guidance for the stability study of this class of drugs.

Key Words: andrographolide; oxymatrine; co-amorphous; stability; quantum computing; dimer

随着多种筛选技术的发展，越来越多的活性药物成分被发掘[1]。然而，约 40％上市药物和约 90％候选药物的水溶性很差[2]。低溶解度将限制活性药物成分的口服吸收，是药物在开发过程中需要克服的重要问题[3]。因此，寻找合适的方法以提高

收稿日期：2023-03-21
作者简介：方晓萍(1998—)，女，硕士研究生，专业方向：中药制剂及新剂型、新技术、新材料。
通信作者：曹　艳(1975—)，女，教授，从事中药制剂及新剂型、新技术、新材料的研究。
E-mail：caoyan1999@hbtcm.edu.cn

难溶性药物的溶解度和口服生物利用度是药物开发的重要内容。

将晶态药物转化为无定型态是克服药物溶解度缺陷的有效策略之一，其通过破坏晶格结构来提高体系的能态，从而提高药物的溶解度和溶出度[4]。高能态的无定型药物在热力学上是不稳定的，物理稳定性也较差，且易向稳定的晶型转化，导致溶解度降低，从而可能降低生物利用度[5]。将难溶性药物与小分子药物或辅料组合形成共无定型物是改善无定型药物稳定性的有效方法之一[6]。共无定型药物一方面避免了无定型固体分散体中聚合物用量过大而导致的剂型总量过大和吸湿性强等问题，另一方面可提高晶态药物的溶解度和溶出速率，改善口服生物利用度[7—8]。例如：QIAN 等[9] 采用溶剂挥发法制备了不同物质的量比例的盐酸鲁拉西酮 - 瑞格列奈共无定型物，与纯无定型物的形式相比，共无定型物中 2 种药物的溶出速率和过饱和溶出度均持续增加，溶解度较晶体药物显著改善，并在长期条件下至少保持了 90 d 的物理稳定性。总之，共无定型技术是药物制剂处方前研究的有效手段。

在共无定型体系中，由于不同分子间存在的相互作用力（如氢键、π-π 堆积等）降低了体系的吉布斯自由能，抑制了体系的转晶[6]。例如，吲哚美辛与萘普生分子间可通过氢键形成物质的量比例为 1∶1 的异质二聚体，表现出良好的稳定性[10]。对乙酰氨基酚与枸橼酸通过分子间氢键形成的共无定型体系在室温下保存 2 年，仍具有良好的稳定性[11]。因此，研究分子间氢键的形成将是探索共无定型体系稳定性机制的主要方法之一。近年来，随着量子计算技术的发展，越来越多的研究人员将量子计算应用于分子间氢键的研究[12—13]。例如：SKOTNICKI 等[12] 采用量子计算研究了阿托伐他汀 - 厄贝沙坦共无定型体系的稳定性；WANG 等[13] 通过高斯算法从分子聚集体的角度探讨尼美舒利 - 吲哚美辛共无定型体系的物理稳定性机制。大量研究表明，采用量子计算可成功揭示分子间氢键与共无定型体系稳定性之间的关系[14]。

穿心莲内酯（andrographolide，AP，化学结构如图 1A 所示）是从中药穿心莲中分离得到的一种二萜内酯类化合物[15]，具有抗炎[16]、抗菌[17]、抗病毒[18]、抗疟疾[19]、抗肿瘤[20] 等多种药理活性。据文献[21] 报道，AP 水溶性差是其口服生物利用度低的主要原因，导致临床应用受限。氧化苦参碱（oxymatrine，OMT，化学结构如图 1B 所示）是从中药苦参中分离出来的一种生物碱，毒性低，具有抗炎[22]、抗肿瘤[23] 等作用。

本课题组已成功揭示了 AP-OMT 二元共无定型物的形成机制[24]，并通过构建 AP 三元共无定型体系改善了理化性质和药理活性[25]。然而，关于 AP-OMT 二元共无定型体系的分子间氢键与稳定性之间的关系仍不清楚。本研究成功建立了 AP 含量测定方法，并采用量子计算从分子聚集角度探索了 AP-OMT 共无定型体系的稳定性机制，以期为共无定型物的进一步研究提供参考。

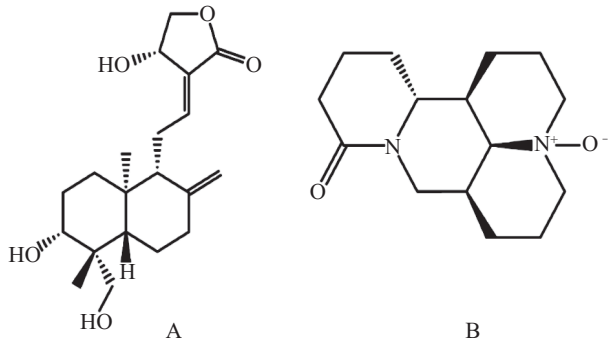


图 1　AP（A）和 OMT（B）的化学结构

Fig.1　Chemical Structures of AP (A) and OMT (B)

1　仪器与试药

LC20A 型高效液相色谱仪（日本 Shimadzu 公司）；RE52-AA 型旋转蒸发仪（上海亚荣生化仪器厂）；D8 Advance 型 X 射线衍射仪（德国 Bruker 公司）；XB220A 型电子分析天平（瑞士 Precisa 公司）。

AP（上海源叶生物科技有限公司，含量 >98%，批号 L23S6Y3682）；OMT（江苏天晟药业有限公司，含量 >98%，批号 Z20170101）；AP 对照品（中国食品药品检定研究院，含量 99.6%，批号 110797-202010）。

2　方法与结果

2.1　AP-OMT 共无定型物的制备

称取 AP 200.0 mg 和 OMT 150.9 mg（物质的

量比例 1 ∶ 1)，加入甲醇 40 mL，超声至完全溶解，然后在 43 ℃减压旋转蒸除溶剂。所得产物在 25 ℃干燥 24 h，以除去残留溶剂。干燥后的白色固体产物过孔径 150 μm(100 目）筛，保存在干燥器中。同上分别称取适量 AP 和 OMT，制备 AP 的旋蒸产物和 OMT 的旋蒸产物。为了进行比较，称取物质的量比例 1 ∶ 1 的 AP 和 OMT 的旋蒸产物样品，置干燥研钵中，用研磨棒缓慢研磨均匀，过 150 μm(100 目）筛，得物理混合物 (PM)。

2.2 HPLC 法的建立

2.2.1 色谱条件

色谱柱 Fortis C_{18} 柱 (4.6 mm×250 mm，5 μm)；流动相 甲醇和水（体积比 55 ∶ 45)，等度洗脱；检测波长 225 nm；柱温 30 ℃；流速 1.0 mL/min；进样量 10 μL。

2.2.2 溶液配制

空白溶剂：甲醇。

AP 贮备液：取 AP 对照品 50 mg，精密称定，置 100 mL 量瓶中，用甲醇溶解并定容，即得质量浓度为 500 μg/mL 的 AP 贮备液。

对照品溶液：取 AP 对照品 50 mg，精密称定，置 100 mL 量瓶中，加甲醇溶解并定容，经 0.22 μm 滤膜过滤，取滤液，即得对照品溶液。

阴性对照溶液：取 OMT 约 50 mg，精密称定，置 100 mL 量瓶中，加甲醇溶解并定容，经 0.22 μm 滤膜过滤，取滤液，即得阴性对照溶液。

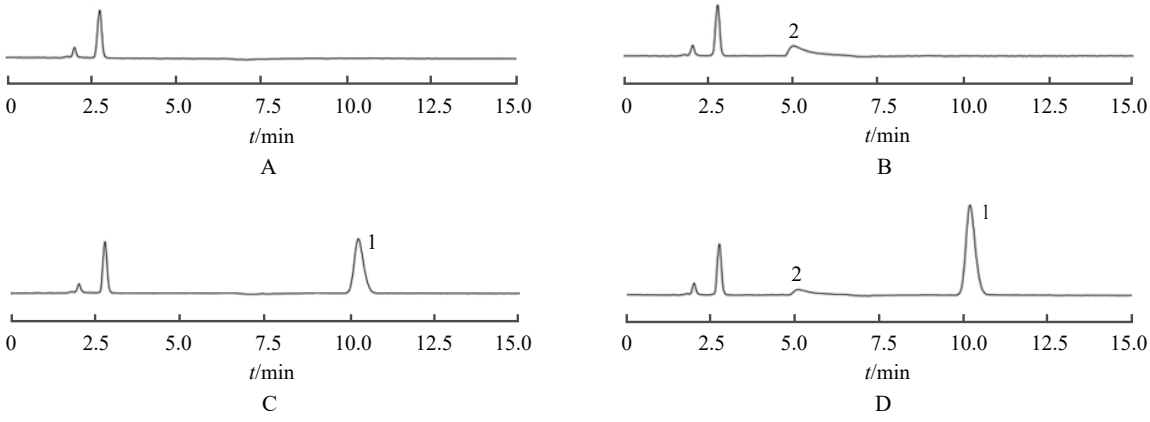
供试品溶液：取“**2.1**”项下的 AP-OMT 共无定型物约 100 mg，精密称定，置 100 mL 量瓶中，加甲醇溶解并定容，经 0.22 μm 滤膜过滤，取滤液，即得供试品溶液。

2.2.3 系统适用性试验

取“**2.2.2**”项下的空白溶剂、阴性对照溶液、对照品溶液和供试品溶液，按“**2.2.1**”项下色谱条件进样分析，并记录色谱数据。结果如图 2 所示，所得对照品与供试品的理论塔板数和分离度等各项指标均符合《中华人民共和国药典》(ChP)2020 年版的规定。

2.2.4 专属性试验

专属性试验参考文献[26—27]报道的方法。取“**2.2.2**”项下供试品溶液适量，用甲醇稀释为 100 μg/mL 的溶液备用；分别取 5 份，每份 1 mL，进行如下处理。(1) 酸破坏：加入 1 mol/L 盐酸 1 mL，振摇 30 min 后，加入 1 mol/L 氢氧化钠溶液中和，用甲醇稀释至 10 mL；(2) 碱破坏：加入 1 mol/L 氢氧化钠溶液 1 mL，振摇 30 min 后，加入 1 mol/L 盐酸 1 mL 中和，用甲醇稀释至 10 mL；



A—空白溶剂；B—阴性对照溶液；C—对照品溶液；D—供试品溶液。

1—AP；2—OMT。

图 2 典型色谱图

Fig.2 Typical Chromatograms

(3) 氧化破坏：加入 30%过氧化氢溶液 1 mL，置沸水浴中加热 15 min，放冷至室温，用甲醇稀释至 10 mL；(4) 光照破坏：光照 7 d，用甲醇稀释至 10 mL；(5) 热破坏：置沸水浴中加热 1 h，放冷至室温，用甲醇稀释至 10 mL。

分别取上述破坏性试验溶液，用 0.22 μm 滤膜过滤，按“**2.2.1**”项下色谱条件进样测定，并记录色谱图。结果如图 3 所示，在上述条件下，供试品溶液在光、热的破坏条件下基本稳定，均未见明显增加的杂质色谱峰；在氧化、酸、碱的破坏条件下则产生降解杂质，各杂质峰之间、杂质与主峰之间基本可达到基线分离；说明拟定的色谱条件专属性良好。

2.2.5 线性试验

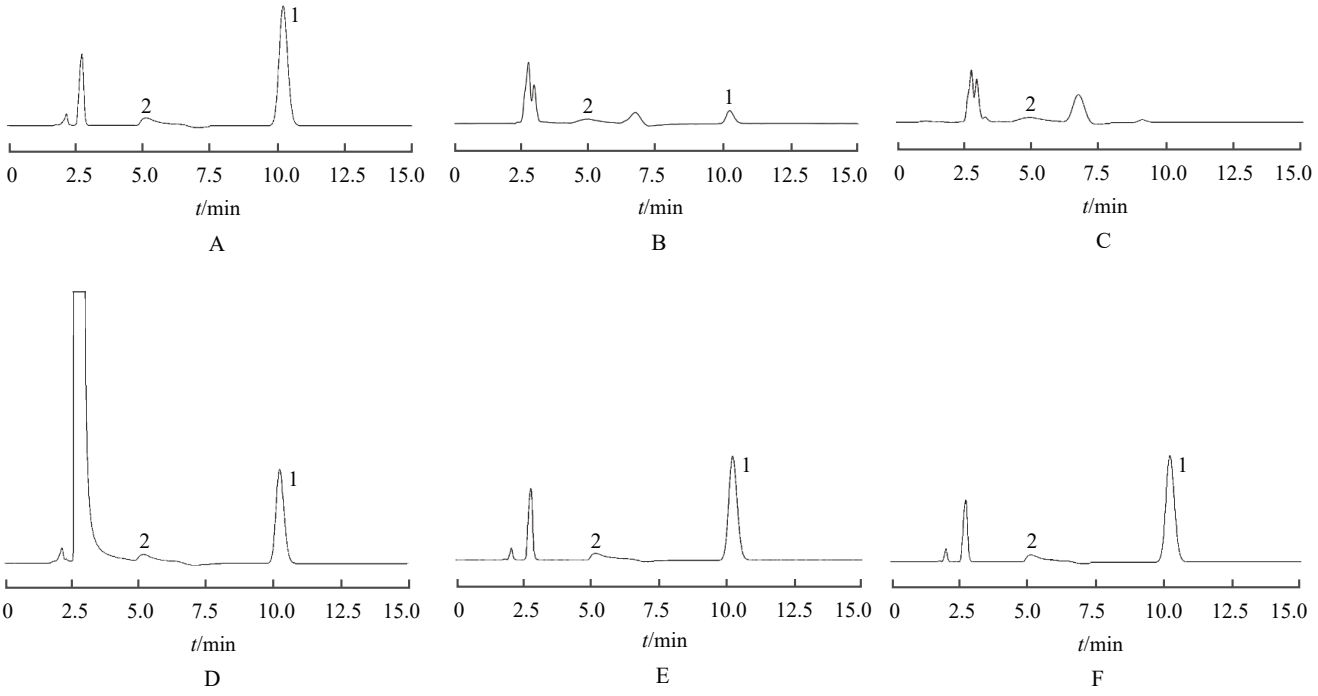
取“**2.2.2**”项下 AP 贮备液，分别用甲醇稀释至 5、10、50、100、250 μg/mL，分别按“**2.2.1**”项下色谱条件进样测定，并记录色谱数据。以峰面积（*A*）为纵坐标、AP 的质量浓度（*c*）为横坐标进行线性回归。结果表明，在质量浓度为 5 ～ 500 μg/mL 内，与峰面积的线性关系良好，回归方程为 A=26 135.4c+6 845.4（R^2=0.999 9）。

2.2.6 精密度试验

取“**2.2.2**”项下 AP 贮备液，用甲醇稀释；取 5、50、500 μg/mL 的低、中、高浓度溶液，于室温放置；定时取样，按“**2.2.1**”项下色谱条件进样测定。于 1 d 内和连续 3 d 重复测定 3 次，求得日内和日间 RSD（表 1）。结果显示，日内和日间 RSD 均小于 2.0%，符合 ChP 2020 的规定。

2.2.7 重复性试验

取“**2.2.2**”项下 AP 贮备液，用甲醇稀释成 50 μg/mL 的溶液，按“**2.2.1**”项下色谱条件重复进样 6 次，记录色谱数据。结果显示，AP 峰面积的 RSD（n=6）为 0.8%（小于 2.0%），符合 ChP 2020 的规定。



A—未破坏；B—酸破坏；C—碱破坏；D—氧化破坏；E—光破坏；F—热破坏。

1—AP；2—OMT。

图 3　专属性试验的色谱图

Fig.3　Chromatograms of Specificity Tests

表 1 日内和日间 RSD 试验（*n*=3）

Tab.1 Intra- and Inter-day Precision Results (*n*=3)

质量浓度/(μg·ml^{-1})	日内RSD/%	日间RSD/%
5	1.2	1.9
50	1.0	1.5
500	0.5	1.3

2.2.8 稳定性试验

取“**2.2.2**”项下 AP 贮备液，用甲醇稀释成 50 μg/mL 的溶液，于室温放置，分别在 0、2、4、6、8、12、24 h 时取样，按“**2.2.1**”项下色谱条件进样测定，并记录色谱峰面积。计算得 AP 峰面积的 RSD（*n*=7）为 1.2%（小于 2.0%），表明在室温条件下，AP 在甲醇溶液中 24 h 内稳定。

2.3 粉末 X 射线衍射（PXRD）

比较 AP 晶体、OMT 晶体、AP 旋蒸产物、OMT 旋蒸产物、PM 和 AP-OMT 共旋蒸产物的 PXRD 结果（见本课题组已发表文章[24]），可判断 AP-OMT 共旋蒸产物为单一均相的二元共无定型体系。

2.4 Flory-Huggins 相互作用参数（χ）

χ 可用来预测小分子二元混合物的热力学混溶性，用以预测混合物的相稳定性[28]。在本研究中，通过 Material Studio 2017 软件计算 AP 与 OMT 两组分间的 χ[29]。首先，利用 Forcite 模块对 AP 分子和 OMT 分子进行几何优化，获得全局最小构象。力场设置为“COMPASS”，精确度设置为“ultra-fine”；然后，使用 blend 模块计算 AP 与 OMT 的全局最小结构之间的 χ。Flory-Huggins 公式如下[30]。

$$\frac{\Delta G_{mix}}{RT}=n_1\ln\Phi_1+n_2\ln\Phi_2+\chi n_2\Phi_2$$

式中：R 为气体常数（8.314 J·mol^{-1}·K^{-1}）；T 为绝对温度；n_1、n_2 和 Φ_1、Φ_2 分别为 AP 和 OMT 的物质的量分数和体积分数。

当 $\chi \leqslant 0$ 时，说明组分间的相互作用力强于同组分间的作用，混溶性良好；当 $\chi>0$，表明组分在分子水平上不易混合[29,31]。AP-OMT 共无定型物的 χ 结果如图 4 所示，计算得出 χ 在 130 ～ 400 K 内小于 0，说明 AP 和 OMT 之间的相互作用强度大于各组分内部的相互作用强度，表明两组分混溶性好，具备形成共无定型物的潜力。

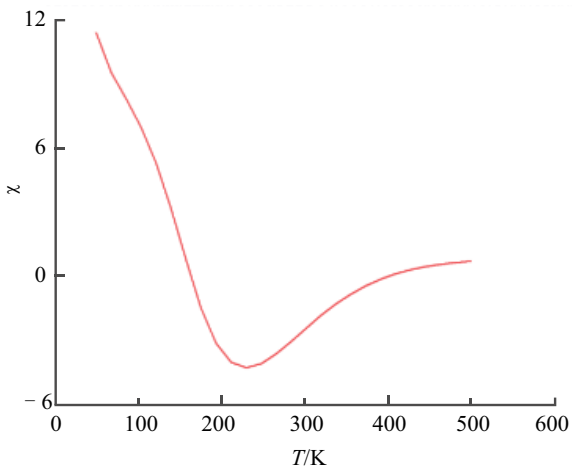


图 4 AP-OMT 共无定型物的 Flory-Huggins 相互作用参数

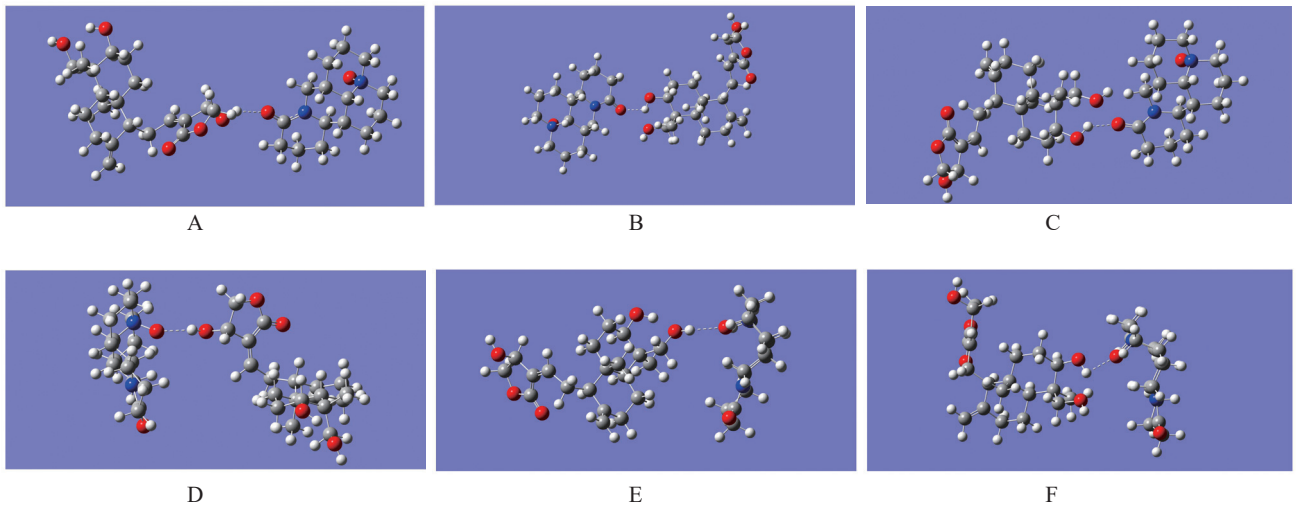
Fig.4 Flory-Huggins Interaction Parameter for Co-amorphous AP-OMT

2.5 量子计算

在前期研究[24]中，采用红外光谱、拉曼光谱和分子动力学模拟对 AP-OMT 共无定型体系分子间的相互作用进行了表征，但 AP 和 OMT 分子间存在多种可发生相互作用的基团。因此，本研究进一步采用高斯算法对 AP-OMT 共无定型体系中分子间的相互作用进行研究。基于前期研究结果[24]，构建了含有 6 种分子聚集体的分子组合，如图 5 所示，分别命名为二聚体 1、二聚体 2、二聚体 3、二聚体 4、二聚体 5、二聚体 6，其结合位点和相互作用能如表 2 所示。

采用 Gaussian 16 软件进行量子计算，方法根据 LI 等[14]报道的描述略做改变。简而言之，首先在密度泛函理论的 B3LYP/6-31g(d) opt freq 水平上构建物质的量比例为 1 ∶ 1 的 AP-OMT 共无定型体系的分子组合，并进行充分优化，再使用 em=gd3 进行色散矫正。采用 B3LYP/6-31g(d) 基组计算相互作用能量，并使用基组重叠误差（basis set superposition error，BSSE）矫正，以确定最合理的氢键相互作用位点以及共无定型体系中的分子排列。相互作用能（E_{int}）定义如下。

$$E_{int}=E_{AP\text{-}OMT}-E_{AP}-E_{OMT}+E_{BSSE}$$



A—聚集体 1；B—聚集体 2；C—聚集体 3；D—聚集体 4；E—聚集体 5；F—聚集体 6。

图 5　采用高斯算法优化的 6 种分子间相互作用

Fig.5　Six Intermolecular Interactions Optimized by Gaussian Calculations

表 2　AP-OMT 二聚体的相互作用能（ΔE_{int}）、键距与作用位点

Tab.2　Interaction Energy (ΔE_{int}), Bond Distance, and Action Site of AP-OMT Dimer

聚集体名称	氢键位点	相互作用能/(kcal·mol^{-1})	键距/nm
二聚体1	C=O(57, OMT)…HO(4, AP)	90.134	0.173 7
二聚体2	C=O(57, OMT)…HO(2, AP)	70.531	0.175 7
二聚体3	C=O(57, OMT)…HO(1, AP)	－24.452	0.174 0
二聚体4	C=O(56, OMT)…HO(4, AP)	－24.859	0.164 6
二聚体5	C=O(56, OMT)…HO(2, AP)	99.475	0.193 0
二聚体6	C=O(56, OMT)…HO(1, AP)	114.228	0.206 9

式中：$E_{AP\text{-}OMT}$、E_{AP}、E_{OMT} 分别为 AP-OMT 共无定型体系中二聚体、AP 单体、OMT 单体的能量；E_{BSSE} 表示相应的校正能量。

计算结果表明，二聚体 3 和二聚体 4 在 B3LYP/6-31G(d, p) 基组下的相互作用能均为负值，分别为 －24.452 和 －24.859 kcal/mol，表明这些二聚体可能是共无定型系统中的合理构象。二聚体 1、二聚体 2、二聚体 5、二聚体 6 的相互作用能均为正值，分别为 90.134、70.531、99.475、114.228 kcal/mol，表明这些二聚体在共无定型系统中难以形成。其中，在二聚体 3 中，AP 的—OH(1) 与 OMT 的 C=O(57) 形成距离为 0.174 0 nm 的氢键（图 6A）；在二聚体 4 中，AP 的—OH(4) 与 OMT 的 C=O(56) 形成距离为 0.164 6 nm 的氢键（图 6B）。与二聚体 3 相比，二聚体 4 的相互作

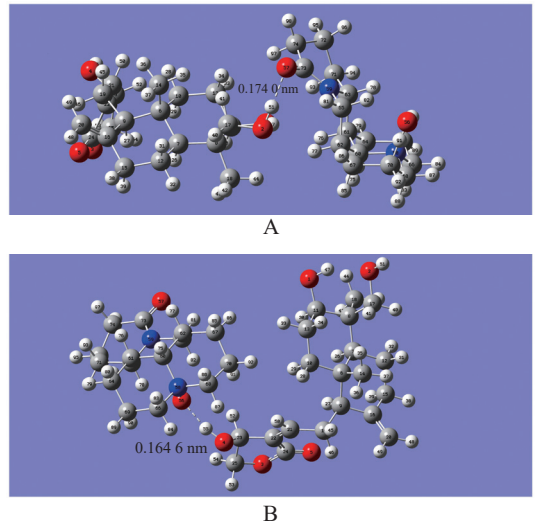


图 6　高斯计算后聚集体 3(A) 和聚集体 4(B) 的空间构型

Fig.6　Spatial Configuration of Dimer 3 (A) and Dimer 4 (B) after Gaussian Calculations

用能绝对值大且氢键键距短，提示二聚体 4 可能是共无定型体系中更稳定的聚合体。这一结果表明在共无定型体系中 AP 与 OMT 可能主要通过二聚体 4 的形式存在，以维持共无定型体系的稳定性。类似的机制同样也在尼美舒利 - 吲哚美辛共无定型体系中观察到[13]。

2.6 AP-OMT 共无定型稳定性的考察

将新制备的 AP-OMT 共无定型物置恒温、恒湿的试验箱中，在温度 25 ℃、相对湿度（RH）60% 的长期试验条件下对样品进行考察。分别在 0、3、6、9、12 个月时取样，对样品进行 PXRD 测定，以考察其物理稳定性；同时用 HPLC 法对样品进行含量测定，并考察样品是否有降解产物生成，以考察其化学稳定性。

2.6.1 AP-OMT 共无定型物的物理稳定性考察

无定型药物具有较高的吉布斯自由能，处于热力学不稳定状态，在贮存过程中具有向稳定晶型转化的倾向。共无定型物转晶后，其溶解度和溶出度可能降低，因此有必要考察共无定型物在贮存过程中的物理稳定性。

AP-OMT 共无定型物在 25 ℃、60 % RH 条件下的物理稳定性结果如图 7 所示。在此条件下，AP-OMT 能在 12 个月内均保持较好的物理稳定性，其 PXRD 图谱均保持衍射环，无明显的晶体特征衍射峰。该现象主要是由于 AP-OMT 共无定型体系间分子间氢键的作用，AP 与 OMT 可能主要通过二聚体 4 的形式存在，以维持共无定型物的稳定性。此外，据先前研究[32]报道，AP-OMT 共无定型物的玻璃化转变温度（glass transition temperature，T_g）较高，为 75.1 ℃；T_g 越高，形成的共无定型物的转晶倾向越低，稳定性越高。因此，AP-OMT 共无定型物较好的物理稳定性与其较高的 T_g、较好的混溶性和分子间氢键的作用有关[13]。此外，图 7 显示 AP-OMT 共无定型物在不同时间段存在 2 种不同的拓扑结构，例如在 3 个月和 9 个月是拓扑结构 1，在 0、6、12 个月时是拓扑结构 2，且 2 种状态无规律性穿插出现。出现这一现象可能有如下 2 种原因。（1）量子计算结果表明 AP-OMT 共无定型存在 2 种二聚体的形式，

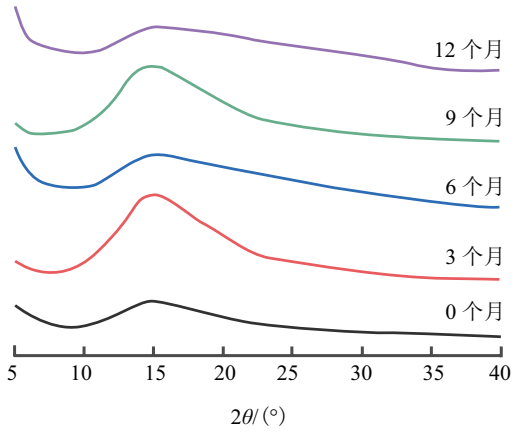


图 7 AP-OMT 共无定型在 25 ℃ /RH 60% 条件下贮存的 PXRD 图谱

Fig.7 PXRD Pattern of Co-amorphous AP-OMT Stored at 25 ℃ /RH 60%

分别是二聚体 3 和二聚体 4，所以会出现 2 种不同的拓扑结构。此外，AP-OMT 共无定型物在贮存过程中，二聚体 3 和二聚体 4 可能存在相互转化的情况，导致 2 种状态无规律性穿插出现。（2）前期的研究[24]表明，AP-OMT 共无定型物在形成过程中分子间的相互作用是非连续性、无规律的。因此，AP-OMT 共无定型物在形成过程中出现了由二聚体 3 和二聚体 4 形成的、2 种拓扑结构组成的 AP-OMT 共无定型体系。

表 3 在 25 ℃、60% RH 条件下贮存的 AP-OMT 共无定型中 AP 的含量（n=3）

Tab.3 AP Content of Co-amorphous AP-OMT Stored at 25 ℃ /60% RH (n=3)

月份	AP含量/%	平均值±SD
0	100.27 100.26 100.26	100.26±0.01
3	100.15 98.66 98.55	99.12±0.90
6	98.40 97.68 99.47	98.52±0.90
9	98.97 100.55 97.27	98.93±1.64
12	93.88 99.89 98.91	97.56±3.22

2.6.2 AP-OMT 共无定型物的化学稳定性考察

AP-OMT 共无定型物在 25 ℃、60% RH 的条件下贮存 12 个月，AP 的含量变化如表 3 所示。分别在 0、3、6、9、12 个月时对 AP-OMT 共无定型物中 AP 的含量进行测定，结果随着时间延长，共无定型物中 AP 的含量呈略微下降趋势。这可能是由于 AP 氧化降解产生杂质导致的，在 AP 的氧化破坏试验中可观察到这一现象（图 3D）。（编者按：测含量的同时，没有测有关物质和含水量，是本研究的缺陷。）

3 小结

本研究采用溶剂挥发法制备了物质的量比例为 1 ∶ 1 的 AP-OMT 共无定型体系，建立了 AP 含量测定方法，计算了共无定型体系 2 种分子间的 χ 和相互作用能，并通过 PXRD 和 HPLC 对共无定型物的理化性质进行了表征。结果表明，共无定型体系中 2 种分子间的 $\chi<0$，混溶性较好。量子计算分析表明，共无定型体系中 AP 与 OMT 主要是通过形成二聚体 4 的形式来维持其稳定性。此外，AP-OMT 共无定型物在 25℃、60% RH 的条件下贮存 12 个月内未发生转晶现象，物理稳定性较好。在同条件下，共无定型中 AP 的含量在 12 个月内略微下降，虽然仍符合 ChP 2020 规定，但有待继续研究其有关物质和含水量等指标，以确认产品是否合格。

参考文献：

[1] CARNERO A. High throughput screening in drug discovery [J]. *Clin Transl Oncol*, 2006, **8**(7): 482-490.

[2] 卢　山, 邢天嫣, 胡　义, 等. 共无定型盐酸鲁拉西酮-莽草酸的稳定性研究[J]. 中国现代应用药学, 2021, **38**(20): 2505-2511.

[3] DI L, FISH P V, MANO T. Bridging solubility between drug discovery and development [J]. *Drug Discov Today*, 2012, **17**(9/10): 486-495.

[4] UEDA H, WU W, LÖBMANN K, *et al*. Application of a salt coformer in a co-amorphous drug system dramatically enhances the glass transition temperature: a case study of the ternary system carbamazepine, citric acid, and L-arginine [J]. *Mol Pharm*, 2018, **15**(5): 2036-2044.

[5] HU Y, JIANG C, 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.

[6] 方晓萍, 胡　义, 卢　山, 等. 共无定型药物的研究进展[J]. 中国医药工业杂志, 2022, **53**(7): 953-961.

[7] FUNG M H, SURYANARAYANAN R. Effect of organic acids on molecular mobility, physical stability, and dissolution of ternary ketoconazole spray-dried dispersions [J]. *Mol Pharm*, 2019, **16**(1): 41-48.

[8] 鄢　寒, 黄月英, 沈一唯, 等. 无定型固体分散体载体及制备技术研究进展[J]. 中国新药杂志, 2017, **26**(4): 427-432.

[9] QIAN S, LI Z, HENG W, *et al*. Charge-assisted intermolecular hydrogen bond formed in coamorphous system is important to relieve the pH-dependent solubility behavior of lurasidone hydrochloride [J]. *Rsc Adv*, 2016, **6**(108): 106396-106412.

[10] BEYER A, GROHGANZ H, LOBMANN K, *et al*. Influence of the cooling rate and the blend ratio on the physical stability of co-amorphous naproxen/indomethacin [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2016, **109**: 140-148.

[11] SCHANTZ S, HOPPU P, JUPPO A M. A solid-state nmr study of phase structure, molecular interactions, and mobility in blends of citric acid and paracetamol [J]. *J Pharm Sci*, 2009, **98**(5): 1862-1870.

[12] SKOTNICKI M, JADACH B, SKOTNICKA A, *et al*. Physicochemical characterization of a co-amorphous atorvastatin-irbesartan system with a potential application in fixed-dose combination therapy [J]. *Pharmaceutics*, 2021, **13**(1): 118.

[13] WANG M, LIU S, JIA L, *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.

[14] LI B, WANG 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.

[15] KUMAR S, SINGH B, BAJPAI V. *Andrographis paniculata* (Burm. f.) Nees: traditional uses, phytochemistry, pharmacological properties and quality control/quality assurance [J]. *J Ethnopharmacol*, 2021,

275: 114054.

[16] BURGOS R A, ALARCON P, QUIROGA J, *et al*. Andrographolide, an anti-inflammatory multitarget drug: all roads lead to cellular metabolism [J]. *Molecules*, 2020, **26**(1): 5.

[17] BANERJEE M, PARAI D, CHATTOPADHYAY S, *et al*. Andrographolide: antibacterial activity against common bacteria of human health concern and possible mechanism of action [J]. *Folia Microbiol*, 2017, **62**(3): 237-244.

[18] GUPTA S, MISHRA K P, GANJU L. Broad-spectrum antiviral properties of andrographolide [J]. *Arch Virol*, 2017, **162**(3): 611-623.

[19] HASSAN W, BASIR R, ALI A H, *et al*. Anti-malarial and cytokine-modulating effects of andrographolide in a murine model of malarial infection [J]. *Trop Biomed*, 2019, **36**(3): 776-791.

[20] ISLAM M T, ALI E S, UDDIN S J, *et al*. Andrographolide, a diterpene lactone from andrographis paniculata and its therapeutic promises in cancer [J]. *Cancer Lett*, 2018, **420**: 129-145.

[21] REN K, ZHANG Z, LI Y, *et al*. Physicochemical characteristics and oral bioavailability of andrographolide complexed with hydroxypropyl-beta-cyclodextrin [J]. *Pharmazie*, 2009, **64**(8): 515-520.

[22] JIANG Y, SANG W, WANG C, *et al*. Oxymatrine exerts protective effects on osteoarthritis via modulating chondrocyte homoeostasis and suppressing osteoclastogenesis [J]. *J Cell Mol Med,* 2018, **22**(8): 3941-3954.

[23] XIE W, ZHANG Y, ZHANG S, *et al*. Oxymatrine enhanced anti-tumor effects of bevacizumab against triple-negative breast cancer via abating wnt/beta-catenin signaling pathway [J]. *Am J Cancer Res,* 2019, **9**(8): 1796-1814.

[24] FANG X, HU Y, HUANG Z, *et al*. Exploring the formation mechanism of coamorphous and rographolide-oxymatrine based on molecular dynamics and spectroscopy [J]. *J Pharm Sci*, 2022, **111**(7): 2056-2071.

[25] FANG X, HU Y, YANG G, *et al*. Improving physicochemical properties and pharmacological activities of ternary co-amorphous systems [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2022, **181**: 22-35.

[26] 代旭栋, 王 珊, 邸金威, 等. 注射用噻吩诺啡缓释微球加速稳定性研究[J]. 药学学报, 2022, **57**(8): 2503-2511.

[27] 王 昕, 王 卫, 唐素芳. Hplc法测定苯丙氨酯原料药及片剂的含量和有关物质[J]. 中国药品标准, 2021, **22**(2): 105-109.

[28] PAJULA K, TASKINEN M, LEHTO V P, *et al*. Predicting the formation and stability of amorphous small molecule binary mixtures from computationally determined flory-huggins interaction parameter and phase diagram [J]. *Mol Pharm*, 2010, **7**(3): 795-804.

[29] LOBMANN K, STRACHAN C, GROHGANZ H, *et al*. Co-amorphous simvastatin and glipizide combinations show improved physical stability without evidence of intermolecular interactions [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2012, **81**(1): 159-169.

[30] PAJULA K, HYYRYLAINEN J, KOISTINEN A, *et al*. Detection of amorphous-amorphous phase separation in small molecular co-amorphous mixtures with SEM-EDS [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2020, **150**: 43-49.

[31] LI B, HU Y, GUO Y, *et al*. Coamorphous system of florfenicol-oxymatrine for improving the solubility and dissolution rate of florfenicol: preparation, characterization and molecular dynamics simulation [J]. *J Pharm Sci*, 2021, **110**(6): 2544-2554.

[32] ZHAO X, CHENG S, KOH Y P, *et al*. Prediction of the synergistic glass transition temperature of coamorphous molecular glasses using activity coefficient models [J]. *Mol Pharm*, 2021, **18**(9): 3439-3451.