

# 中药复杂提取物无定形态转晶现象及其对溶出行为的影响研究 ——以葛根总黄酮为例

赵乙力<sup>1</sup>, 梁霖霖<sup>1</sup>, 何小双<sup>1</sup>, 衡伟利<sup>1</sup>, 庞遵霆<sup>1</sup>, 钱 帅<sup>1</sup>, 高 缘<sup>1</sup>, 张建军<sup>2</sup>, 魏元锋<sup>1\*</sup>

(<sup>1</sup>中国药科大学中药学院, 南京 211198; <sup>2</sup>中国药科大学药学院, 南京 211198)

**摘 要** 为保障中药产品质量, 研究了中药复杂提取物的转晶现象及固态形式对理化性质的影响。以葛根总黄酮提取物为模型药物, 通过不同条件下放样使其转晶, 并进行特性溶出试验。发现环境应力条件下湿度是诱导葛根总黄酮转晶的关键因素, 湿度越高, 转晶越快; 转晶后, 葛根总黄酮溶出速率最高下降了 96.51%。进一步模拟葛根总黄酮的制剂工艺后发现, 引入了水分后的湿法制粒过程也将导致转晶行为并降低溶出速率。转晶样品的溶出速率与转晶量之间存在反比例关系。中药提取物在储存和制剂过程中均存在转晶风险, 其转晶行为会对溶出速率产生显著影响, 进而影响中药产品质量。本研究发现了无定形态中药复杂提取物的转晶现象, 并系统研究了转晶现象对溶出行为的影响, 为保障中药产品质量、促进中药制剂水平的提高提供了新的研究思路。

**关键词** 中药提取物; 无定形态; 转晶; 葛根总黄酮; 溶出速率

中图分类号 R913 文献标志码 A 文章编号 1000-5048(2023)01-0068-09

doi: 10.11665/j.issn.1000-5048.20221124002

引用本文 赵乙力, 梁霖霖, 何小双, 等. 中药复杂提取物无定形态转晶现象及其对溶出行为的影响研究——以葛根总黄酮为例[J]. 中国药科大学学报, 2023, 54(1): 68–76.

Cite this article as: ZHAO Yili, LIANG Linlin, HE Xiaoshuang, et al. Crystallization transformation of amorphous extracts of traditional Chinese medicine and its effect on dissolution behavior — Taking total flavonoids from *Pueraria lobata* as an example [J]. *J China Pharm Univ*, 2023, 54(1): 68–76.

## Crystallization transformation of amorphous extracts of traditional Chinese medicine and its effect on dissolution behavior—Taking total flavonoids from *Pueraria lobata* as an example

ZHAO Yili<sup>1</sup>, LIANG Linlin<sup>1</sup>, HE Xiaoshuang<sup>1</sup>, HENG Weili<sup>1</sup>, PANG Zunting<sup>1</sup>, QIAN Shuai<sup>1</sup>, GAO Yuan<sup>1</sup>, ZHANG Jianjun<sup>2</sup>, WEI Yuanfeng<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>School of Traditional Chinese Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198;

<sup>2</sup>School of Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China

**Abstract** In order to guarantee the quality of traditional Chinese medicines (TCMs), the crystallization transformation of complex extracts of TCMs and the influence of solid form on their physicochemical properties were studied. The extract of total flavonoids from *Pueraria lobata* was taken as a model. Crystallization transformation happened when lofting under different conditions, and the intrinsic dissolution tests were carried out. It was found that humidity was the key factor to induce crystallization of total flavonoids from *Pueraria lobata*. The greater the wettability was, the more the crystallization was. The dissolution rate of total flavonoids from *Pueraria lobata* with the most crystallization amount significantly decreased by 96.51% compared to the sample without crystallization. After further simulating the preparation process of total flavonoids from *Pueraria lobata*, it was found that the wet granulation process with introduced water would also lead to crystallization and reduced dissolution rate.

收稿日期 2022-11-24 \*通信作者 Tel: 15251756256 E-mail: weiyuanfengyuer@yeah.net

基金项目 国家自然科学基金资助项目 (No. 81873012, No. 82074029, No. 82104401, No. 82274217, No. 82204636); 中国博士后基金资助项目 (No. 2021M693517); 中央高校基本科研业务费重点项目 (No. 2632021ZD15); 江苏省博士后科研资助项目

As for all crystallization samples, there was an inversely proportional relationship between the dissolution rates and the amount of crystallization. The risk of crystallization existed both in the storage and preparation process of TCM extracts. Crystallization would significantly affect the dissolution rate, and thus the quality of TCM products. In this study, the crystallization transformation of amorphous complex TCM extracts was discovered, and the effect of the crystallization transformation on its dissolution behavior was systematically studied, which provides a new research idea for assuring the quality of TCM products and promoting the improvement of TCM preparation level.

**Key words** TCM extracts; amorphous state; crystallization transformation; total flavonoids from *pueraria lobata*; dissolution rate

This study was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81873012, No. 82074029, No. 82104401, No. 82274217, No. 82204636), China Postdoctoral Science Foundation (No. 2021M693517), Key project of the Fundamental Research Funds for the Central Universities (No. 2632021ZD15), and Postdoctoral Research Grant of Jiangsu Province

具有复杂化学成分组成的中药提取物是中药制剂的主要制剂中间体,长期以来,人们对中药复杂提取物的固体存在形态极少予以关注。中药复杂提取物的固化多采用喷雾干燥工艺,由于该工艺去除溶剂时间极短,化合物来不及成核生长,且中药多以复杂提取物入药,共存的复杂化学组分相互之间存在抑晶作用,使得提取物的固态形式多为无定形态<sup>[1-2]</sup>,这是其维持较高溶出速率、发挥多组分协同作用的重要原因<sup>[3-6]</sup>。单体无定形态化合物在一定条件下有向晶态转变的趋势,从而丧失诸多成药性优势,如导致溶解度降低、溶出速率减慢,进而体内生物利用度下降<sup>[7-10]</sup>。对于中药复杂提取物,其固态形式及对理化性质的影响尚未见报道。因此,本文以中药葛根总黄酮提取物为模型展开初步研究。葛根总黄酮是中药葛根中的主要药理活性物质<sup>[11]</sup>,含有葛根素、3'-羟基葛根素、染料木素、大豆苷元等化学成分<sup>[12]</sup>,具有减少血浆脂质积累、改善肝肾损伤、控制2型糖尿病<sup>[13]</sup>等功效,可用于治疗心绞痛、心肌梗死等心血管疾病,具有很高的应用开发价值<sup>[14]</sup>。与大多数中药复杂提取物一样,葛根总黄酮提取物以无定形态存在。本研究考察了诱导葛根总黄酮转晶的关键环境应力因素及湿法制粒工艺步骤中润湿剂体系对葛根总黄酮固态形式的影响,并探索转晶对溶出的影响,为无定形态中药复杂提取物的储存条件、制剂工艺以及中药制剂产品质量保障提供理论指导。

## 1 材料

### 1.1 试药与试剂

葛根总黄酮(批号:20200106,含量:约77.7%,绵阳膳意生物科技有限公司);葛根素(纯度99.98%,浙江震元制药有限公司);甲醇(色谱纯,上海安谱科学仪器有限公司;实验用水(Milli-Q水纯化系统自制,美国Millipore公司);无水乙醇(分析纯,上海泰坦公司)。

### 1.2 主要仪器

LC-2010A HT高效液相色谱仪、UV-1800紫外可见分光光度计(日本岛津公司);Eclipse Ci-POL偏光显微镜(日本尼康公司);Carver 4350液压机(美国Carver公司);RC806D溶出试验仪(天津市天大天发科技有限公司);GZX-9240 MBE数显鼓风干燥箱、DZF-6050 MBE真空干燥箱(上海博讯有限公司);MiniFlex粉末X射线衍射仪(日本理学Rigaku株式会社)。

## 2 方法

### 2.1 HPLC分析

**2.1.1 色谱条件** 采用Hypersil BDS C<sub>18</sub>柱(250 mm × 4.6 mm, 5 μm)对葛根总黄酮进行洗脱,检测波长设置为250 nm,流速为0.7 mL/min,柱温为30 °C,进样体积为10 μL,流动相选用甲醇(A)和水(B),进行梯度洗脱,洗脱程序为:0~30 min, A: 25%~45%;30~40 min, A: 45%~60%;40~50 min, A: 60%~75%;50~60 min, A: 75%~55%;60~70 min, A: 55%~35%;70~80 min, A: 35%~25%。

### 2.1.2 样品配制

葛根素对照品配制:精密称取葛根素 9.75 mg,置于 10 mL 量瓶中,加入甲醇溶解并定容至刻度,即得。

供试品溶液的配制:精密称取葛根总黄酮提取物 50 mg,置于 10 mL 量瓶中,加入 50% 乙醇溶解并定容至刻度,摇匀,经过 0.22  $\mu\text{m}$  滤膜过滤,即得。

## 2.2 环境因素对葛根总黄酮转晶行为的影响研究

2.2.1 温度对葛根总黄酮转晶影响 称取葛根总黄酮粉末 1 g 至西林瓶中,均匀平铺于底部,分别于 25  $^{\circ}\text{C}$ 、40  $^{\circ}\text{C}$  和 60  $^{\circ}\text{C}$  烘箱中放样( $n=3$ )。于不同时间取出观察其转晶情况。

2.2.2 湿度对葛根总黄酮转晶影响 称取葛根总黄酮粉末 1 g 至西林瓶中,均匀平铺于底部,在室温下分别置于 60% RH、75% RH 和 92.5% RH 的干燥器中进行放样( $n=3$ )。于不同时间取出后,置真空干燥箱室温干燥并观察其转晶情况。

### 2.3 模拟储存条件下的葛根总黄酮样品

分别称取葛根总黄酮样品 1 g,薄铺于表面皿中,在 92.5% RH 高湿环境中放置 3、6、10、15、20 d。上述样品取出后放置在真空干燥箱中干燥,干燥样品过 3 遍 100 目筛,分别记作葛根总黄酮转晶样品 1、2、3、4、5,用于后续的固态表征和溶出行为考察。

### 2.4 模拟湿法制粒过程的葛根总黄酮样品

在葛根总黄酮粉末 1 g 中分别加入无水乙醇、50% 乙醇水溶液和纯水 1 mL 作润湿剂,搅拌均匀,制成湿颗粒,然后将湿颗粒放置在真空干燥箱中干燥,干燥样品过 3 遍 100 目筛,分别记作葛根总黄酮转晶样品 6、7、8,用于后续的固态表征和溶出行为考察。

## 2.5 固态表征

2.5.1 偏光显微镜检测(polarizing light microscope, PLM) 取少量待观察样品薄铺于载玻片上并滴加少量液体石蜡分散均匀后置于载物台上,在  $5\times 10$  倍偏光显微镜下观察固体形态。

2.5.2 粉末 X-射线衍射(powder X-ray diffraction, PXRD) 称取各葛根总黄酮样品约 200 mg,采用 PXRD 以 Cu-K $\alpha$  靶测定,扫描速度为每分钟  $10^{\circ}$ ,扫描范围为  $3^{\circ}\sim 40^{\circ} 2\theta$ ,步长为  $0.02^{\circ}$ ,波长为

1.540 6  $\text{\AA}$ ,管压为 40 kV,管流为 15 mA。

### 2.6 紫外-可见分光光度法

2.6.1 标准曲线 对葛根总黄酮提取物进行紫外全波长扫描,选取最大吸收波长 250 nm 作为检测波长<sup>[15-16]</sup>。精密称定葛根素 6.25 mg 置 10 mL 量瓶中,用甲醇溶解并稀释至刻度,得母液。移液管分别移取母液 0.1、0.2、0.4、0.5、0.6 和 0.8 mL 置 25 mL 量瓶中加水定容至刻度,在 250 nm 波长下测定吸收度,绘制标准曲线。在 2.50~20.00  $\mu\text{g/mL}$  质量浓度范围内,线性良好( $r=0.9998$ )。

2.6.2 样品含量测定 精密称定未放样以及放样后葛根总黄酮样品 2 mg 于 10 mL 量瓶中,用甲醇溶解并稀释至刻度,得母液。用移液管分别移取母液 1 mL 置 25 mL 量瓶中加水定容至刻度,在 250 nm 波长下测定吸收度,计算样品中葛根总黄酮的含量。

### 2.7 特性溶出试验

按照《中华人民共和国药典》(2020 年版)通则 0931 溶出度与释放度测定第二法(桨法),取未转晶葛根总黄酮样品以及葛根总黄酮转晶样品 1~8 各 250 mg,使用液压机将样品在 112.5 MPa 下压制成直径为 13 mm,表面完好的圆形片,封入蜂蜡,投入纯水中进行特性溶出试验。溶出介质体积为 900 mL,温度为 37  $^{\circ}\text{C}$ ,转速为 50 r/min,分别于 1、3、5、10、15、30、45、60、90、120 min 时取样 5 mL,经 0.45  $\mu\text{m}$  PTFE 水相滤膜过滤,同时补充相同体积的介质。将续滤液稀释至适宜浓度,采用上述紫外分光光度法测定葛根总黄酮浓度。每个样品平行测定 3 份。

### 2.8 相对转晶百分数

本研究以相对转晶百分数定义葛根总黄酮的转晶量,结合 PXRD 技术<sup>[17]</sup>,设计了中药复杂化学成分体系相对转晶百分数的计算方法,以量化葛根总黄酮样品的转晶程度,并分析样品转晶量与溶出速率之间的相关性。将葛根总黄酮样品的所有衍射峰作为整体,定义无定形样品的 PXRD 衍射峰面积为相对转晶百分数“0%”,定义溶出速率最慢、转晶量最多的葛根总黄酮转晶样品-4 的 PXRD 衍射峰面积为相对转晶百分数“100%”,以计算各转晶样品的相对转晶百分数。使用 JADE 软件,以葛根总黄酮无定形样品的 PXRD 图谱作为背景基准,其他样品的 PXRD 图谱将无定形样品的

背景扣除后,对峰面积进行积分加和,各样品峰面积加和值分别记为 $A_1$ 、 $A_2$ 、 $A_i$ ,转晶量最多样品的峰面积加和值记为 $A_{\max}$ ,则各样品的相对转晶百分数 $\alpha$ 的计算见公式(1)。

$$\alpha = \frac{A_i}{A_{\max}} \times 100\% \quad (1)$$

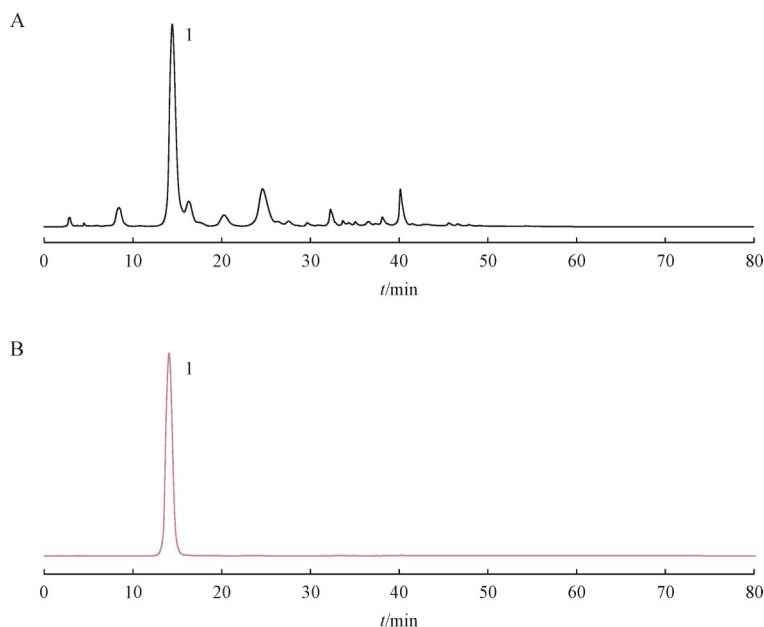


Figure 1 Chromatograms of total flavonoids from *Pueraria lobata* (A) and puerarin reference (B)

### 3.2 环境因素对葛根总黄酮转晶的影响

无定形态处于热力学不稳定的高能态,在储存过程中往往会受到环境应力的影响而向热力学稳定的晶态转变。因此,为探索葛根总黄酮在储存过程中是否有发生转晶行为的可能性,进行了温度和湿度条件下的放样试验,并利用偏光显微镜观察其固态形式的变化,判断转晶现象。

**3.2.1 温度对葛根总黄酮转晶的影响** 由图2可知,在未放样时,葛根总黄酮粉末以无定形态存在。温度对葛根总黄酮的转晶影响并不明显,葛根总黄酮在上述温度条件下放置时几乎不转晶。

**3.2.2 湿度对葛根总黄酮转晶的影响** 由图3可知,相比于温度条件,湿度对葛根总黄酮的转晶行为影响显著,湿度越高,放样时间越长,则葛根总黄酮转晶量越多。

通过对葛根总黄酮进行转晶影响因素考察可知,温度对葛根总黄酮的转晶行为几乎没有影响,而湿度是影响葛根总黄酮发生固态转变的重要因

## 3 结果与讨论

### 3.1 HPLC 分析

对葛根总黄酮提取物进行 HPLC 分析,由图 1 可知,葛根总黄酮提取物中主要的成分为葛根素,但由于葛根总黄酮中成分复杂,因此后续采用紫外进行总黄酮的定量计算。

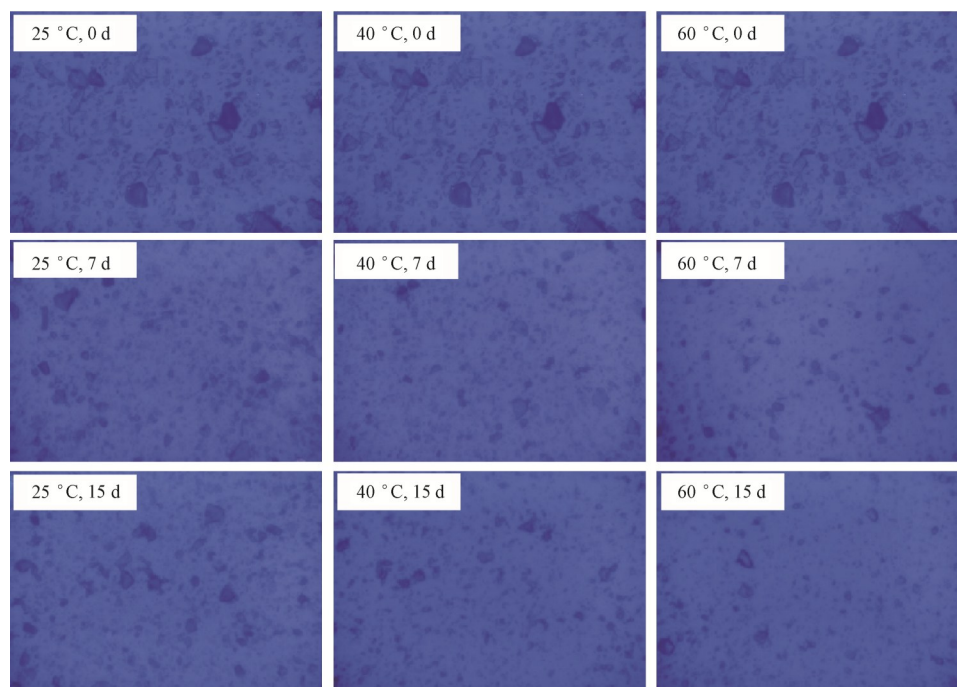
素。由于存在鞣质、糖类等易吸湿成分<sup>[18]</sup>,再加上无定形态高表面自由能的性质,葛根总黄酮具有较强的吸湿性,高湿条件下易吸收环境中的水分。水作为一种增塑剂被引入后,增加了葛根总黄酮体系的分子迁移率<sup>[19-20]</sup>,因而诱导组分成核和晶体生长,最终发生了转晶行为。

考虑到中药制剂研发过程中,储存和制剂条件下可能引入水分,造成转晶风险,因此接下来的实验中,模拟了葛根总黄酮在储存条件放样和湿法制粒后的样品,用 PLM 和 PXRD 表征样品固态形式,判断转晶程度,并考察了转晶样品的溶出行为。

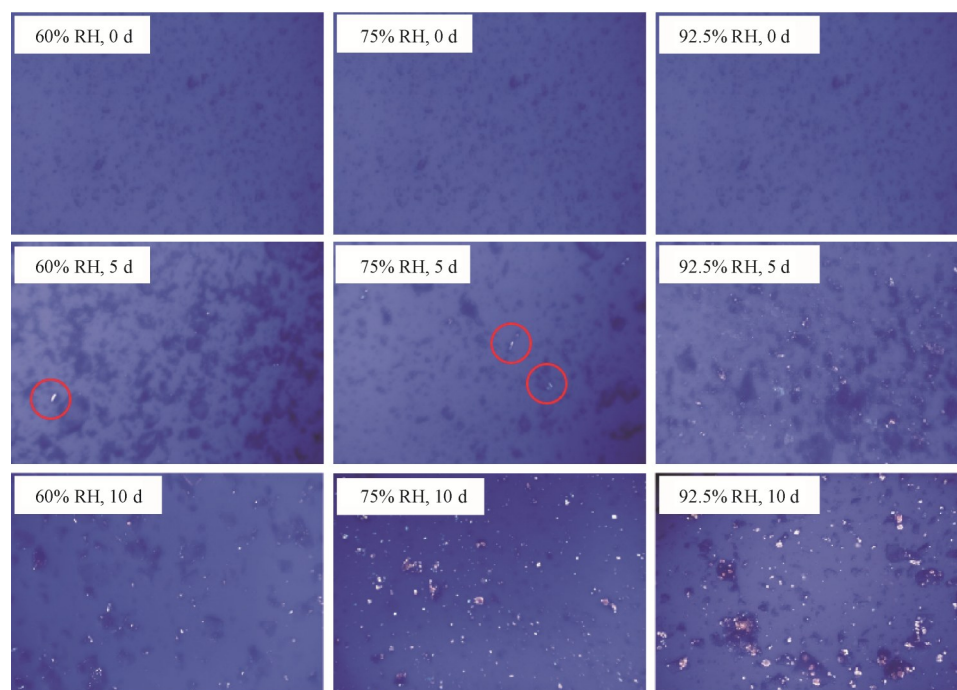
### 3.3 模拟储存条件下的葛根总黄酮样品的固体形态和溶出行为

为缩短实验周期,将葛根总黄酮在剧烈的 92.5% RH 高湿条件下放置 3、6、10、15、20 d 来模拟储存条件,以得到不同转晶量样品,分析固体形态及其对成药性的影响。





**Figure 2** Polarizing light microscope (PLM) diagrams of total flavonoids from *Pueraria lobata* under different temperature conditions ( $5 \times 10$ )



**Figure 3** PLM diagrams of total flavonoids from *Pueraria lobata* under different relative humidity (RH) conditions ( $5 \times 10$ )

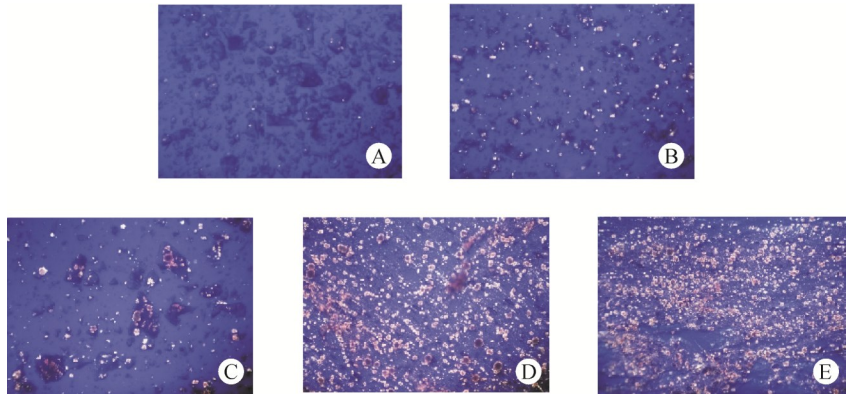
3.3.1 固态表征 由图4的偏光观察结果可知,葛根总黄酮在高湿条件下放置不同时间时,转晶量差异明显。由于放样时间越长,葛根总黄酮从湿度环境中吸收的水分越多,分子迁移率越高,因此转晶量随放样时间的增加而增多。当放置15 d时转晶量达到最大,后续放样20 d时转晶量与放

样15 d相比无明显差异,可能已经达到最大转晶量。

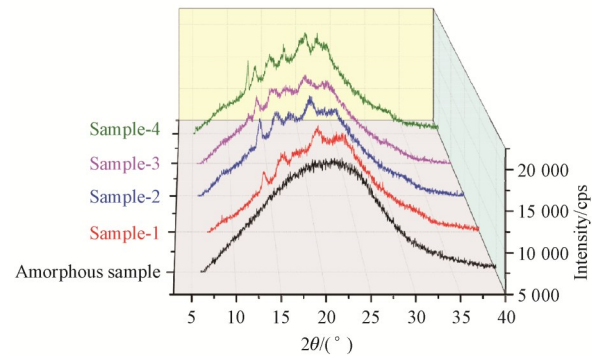
通过PXRD对湿度放样的葛根总黄酮样品进行检测,结果如图5所示。葛根总黄酮未转晶样品的PXRD图谱整体上呈现较为宽泛的衍射环,无尖锐衍射峰出现,为典型的无定形态样品图谱。转

晶样品的 PXRD 结果与未转晶样品相比,在 13.04°、14.58°、16.04°、18.24°、21.32°、22.90° 处

出现新的衍射峰,并且随着转晶程度的增加,衍射峰强度增加,样品衍射峰面积也逐渐增大。



**Figure 4** PLM diagrams of total flavonoids from *Pueraria lobata* under 92.5% RH with different times ( $5 \times 10$ )  
A: 92.5% RH 3 d; B: 92.5% RH 6 d; C: 92.5% RH 10 d; D: 92.5% RH 15 d; E: 92.5% RH 20 d

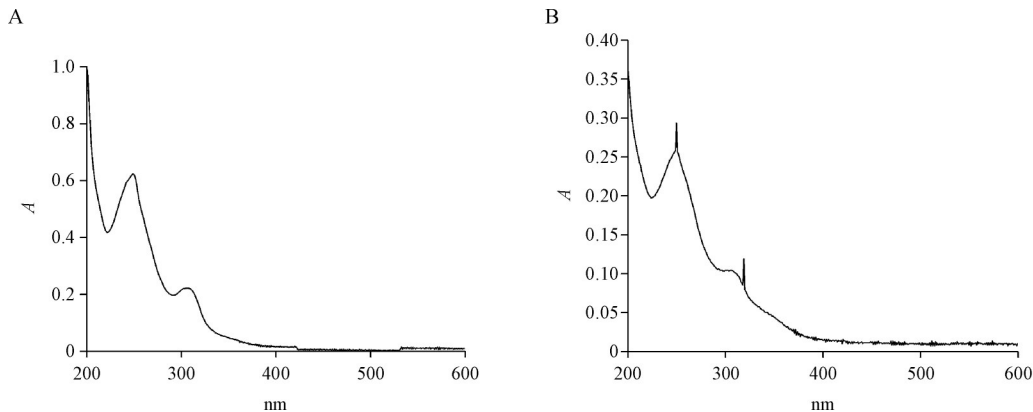


**Figure 5** PXRD patterns of sample of total flavonoids from *Pueraria lobata* without crystallization and sample-1–sample-4  
Sample-1: 92.5% RH 3 d; Sample-2: 92.5% RH 6 d; Sample-3: 92.5% RH 10 d; Sample-4: 92.5% RH 15 d

**3.3.2 样品含测** 采取紫外分光光度法对葛根提取物中的总黄酮进行定量检测,结果如图 6 所示。葛根素与葛根总黄酮提取物均在 250 nm 处有最大吸收,且紫外含测结果表明葛根总黄酮纯度

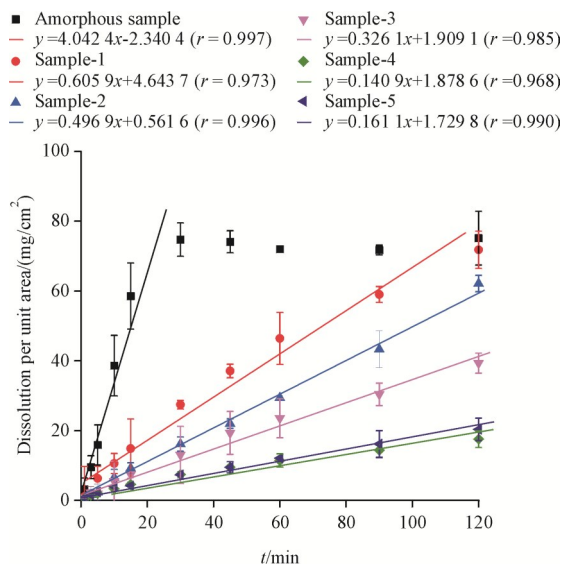
为  $(79.30 \pm 3.02)\%$ ,含量与厂家提供一致。

**3.3.3 特性溶出试验** 为探索储存条件下的转晶对中药提取物成药性的影响,进行了储存条件下葛根总黄酮转晶样品的特性溶出试验,结果如图 7 所示。葛根总黄酮未转晶样品拥有较快的溶出速率,约为  $4.0424 \text{ mg}/(\text{cm}^2 \cdot \text{min})$ ,30 min 即可达到溶出终点,这是由于无定形高能态带来的成药性优势<sup>[21-22]</sup>。然而,转晶后的葛根总黄酮溶出速率显著下降,样品 4 的溶出速率仅为  $0.1409 \text{ mg}/(\text{cm}^2 \cdot \text{min})$ ,与未转晶样品的溶出速率相比降低了 96.51%,即使溶出超过 2 h 也未达到溶出终点,表明转晶会显著降低葛根总黄酮的溶出优势,且转晶量越多溶出速率越慢。转晶样品 4 和 5 之间的溶出速率无明显差异,进一步表明葛根总黄酮在 92.5% RH 高湿条件下放置 15 d 后已达最大转晶量,与偏光观察结果一致。药物良好的体外溶出是体内高生物利用度的重要保障,为保证中药提



**Figure 6** UV-visible absorption spectra of puerarin (A) and total flavonoids from *Pueraria lobata* (B)

取物的良好溶出和释放,应重视并合理控制其储存条件,减低转晶风险。



**Figure 7** Intrinsic dissolution profiles of sample of total flavonoids from *Pueraria lobata* without crystallization and sample-1 to sample-5 ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 3$ )

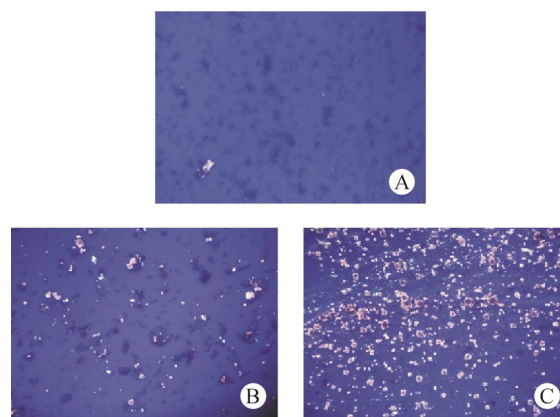
Sample-1: 92.5% RH 3 d; Sample-2: 92.5% RH 6 d; Sample-3: 92.5% RH 10 d; Sample-4: 92.5% RH 15 d; Sample-5: 92.5% RH 20 d

### 3.4 模拟湿法制粒的葛根总黄酮样品的固体形态和溶出行为

在考虑过储存过程中可能存在的转晶风险后,进一步探索了中药复杂提取物制剂工艺中湿法制粒过程引入的润湿剂对转晶及溶出行为的影响。

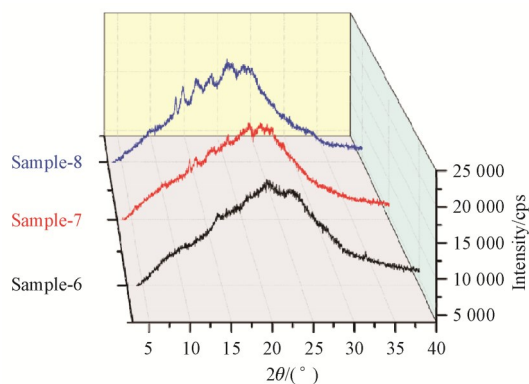
**3.4.1 固态表征** 由偏光显微镜观察结果(图8)可知,葛根总黄酮在使用不同类型润湿剂湿法制粒时,转晶量存在明显差异。使用无水乙醇作润湿剂时,由于乙醇的快速挥发,不会造成体系分子迁移率的显著提高,因此转晶量较少;而纯水作润湿剂时,与葛根总黄酮在高湿条件下放置的情况类似,由于引入水分的塑化效应,体系会发生大量转晶。3种模拟湿法制粒样品的PXRD表征结果(图9)与偏光观察结果一致,即不同类型润湿剂湿法制粒的转晶量由小到大依次为:无水乙醇、50%乙醇水溶液、纯水。

**3.4.2 特性溶出试验** 葛根总黄酮不同润湿剂湿法制粒样品的特性溶出试验结果如图10所示。使用无水乙醇作为润湿剂的葛根总黄酮拥有较快的溶出速率,约为  $2.3226 \text{ mg}/(\text{cm}^2 \cdot \text{min})$ ,使用



**Figure 8** PLM diagrams of total flavonoids from *Pueraria lobata* samples with different adhesives ( $5 \times 10$ )

A: Pure ethanol as adhesive; B: 50% ethanol as adhesive; C: Pure water as adhesive



**Figure 9** PXRD patterns of total flavonoids from *Pueraria lobata* sample-6 to sample-8

Sample-6: Pure ethanol as adhesive; Sample-7: 50% ethanol as adhesive; Sample-8: Pure water as adhesive

50%乙醇溶液作为润湿剂的葛根总黄酮样品溶出速率显著下降,而使用纯水作为润湿剂的葛根总黄酮样品的溶出速率则进一步降低,仅为  $0.1971 \text{ mg}/(\text{cm}^2 \cdot \text{min})$ ,与无水乙醇制粒样品的溶出速率相比降低了91.51%。

因此,不仅储存过程会影响葛根总黄酮的固态形式,在制剂工艺的湿法制粒过程中,润湿剂的选用也会影响葛根总黄酮的固态形式,若要避免溶出降低,应尽量控制制剂工艺过程中水分的加入。

### 3.5 转晶量与溶出速率的相关性研究

对上述未转晶葛根总黄酮样品以及转晶样品1~8的相对转晶百分数进行了计算,并将其与特性溶出速率之间进行了数学模型的相关性分析,



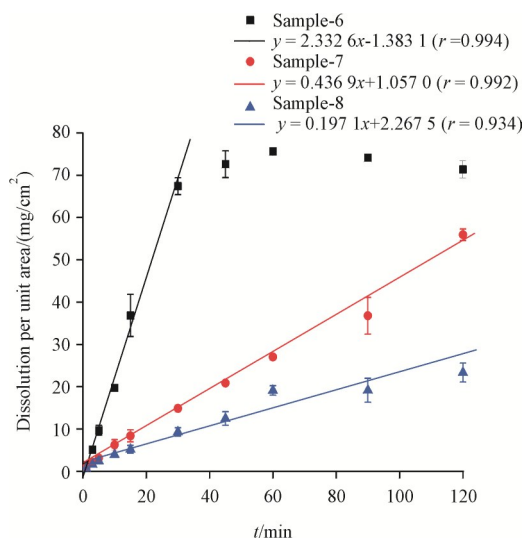


Figure 10 Intrinsic dissolution profiles of total flavonoids from *Pueraria lobata* sample-6-sample-8 ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 3$ )

结果如图 11 所示。可以发现,当葛根总黄酮发生转晶后,样品的溶出速率与相对转晶百分数之间呈现反比例关系,即转晶越严重,溶出速率越缓慢。因此,为保证葛根总黄酮良好的溶出释放,应避免在湿度条件下的长期储存以及制剂过程中的水分引入。

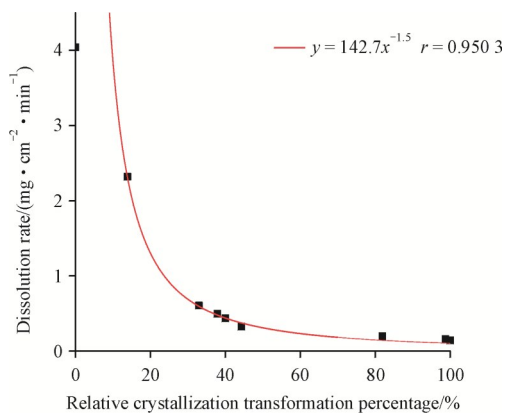


Figure 11 Correlation between the relative crystallization transformation percentage and dissolution rate of total flavonoids from *Pueraria lobata*

## 4 结 论

药物的固体存在形式对药物的溶解与溶出、稳定性、制剂成型性等有着重要影响,与成药性息息相关。长期以来,在中药领域人们忽略了对中药复杂提取物固体形态以及固体形态与成药性之间关系的研究。本研究首次关注到中药复杂提取物的固体形态,发现葛根总黄酮在储存环境以及

制剂工艺过程中均会发生固体形态的变化,即存在转晶现象,同时葛根总黄酮的溶出速率显著降低。通过对环境应力条件考察,发现就葛根总黄酮而言,湿度是影响葛根总黄酮转晶最主要的因素,吸湿越多,体系转晶越多。进一步模拟湿法制粒工艺过程中润湿剂对葛根总黄酮固态形式的影响,发现润湿剂为水或者有水参与时,将促使葛根总黄酮发生显著转晶。

本研究结果提示,在进行中药制剂研究过程中,应充分考虑提取、纯化、浓缩、干燥及制剂成型过程(如制粒、压片等)和贮存条件(温度、湿度等)等操作可能带来的对中药提取物固体形态的影响,及时关注中药提取物固体存在形态的变化情况,提升中药制剂产品质量,保证患者用药的安全性、有效性。关于中药复杂提取物的转晶现象及机制的分析,值得进一步深入探索,以为中药现代化发展提供更多理论指导。

## References

- [1] Du S, Liu MF. Mechanism of hygroscopicity, caking, and stickiness of Chinese materia medica extracts[J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 2008, **39**(6):932-934.
- [2] Zhao Q, Luan X, Zheng M, et al. Synergistic mechanisms of constituents in herbal extracts during intestinal absorption: focus on natural occurring nanoparticles[J]. *Pharmaceutics*, 2020, **12**(2):128.
- [3] Grooff D, Liebenberg W, De Villiers MM. Preparation and transformation of true nifedipine polymorphs: investigated with differential scanning calorimetry and X-ray diffraction pattern fitting methods[J]. *J Pharm Sci*, 2011, **100**(5):1944-1957.
- [4] Jha DK, Shah DS, Amin PD. Thermodynamic aspects of the preparation of amorphous solid dispersions of Naringenin with enhanced dissolution rate[J]. *Int J Pharm*, 2020, **583**:119363.
- [5] Shuai SP, Yue SL, Huang QT, et al. Preparation, characterization and *in vitro/vivo* evaluation of tectorigenin solid dispersion with improved dissolution and bioavailability[J]. *Eur J Drug MeTable Pharmacokinet*, 2016, **41**(4):413-422.
- [6] Kumar S, Shen J, Burgess DJ. Nano-amorphous spray dried powder to improve oral bioavailability of itraconazole[J]. *J Control Release*, 2014, **192**:95-102.
- [7] Shi Q, Cai T. Recent progress on crystallizations of amorphous pharmaceutical solids[J]. *J China Pharm Univ* (中国药科大学学报), 2017, **48**(6):654-662.
- [8] Zhang YZ, Yao J, Yin DD, et al. Properties and dissolution *in vitro* of indomethacin Soluplus amorphous preparation[J]. *Chin J New Drugs* (中国新药杂志), 2016, **25**(7):830-835.



- [9] Grzybowski K, Paluch M, Grzybowski A, *et al.* Molecular dynamics and physical stability of amorphous anti-inflammatory drug: celecoxib [J]. *J Phys Chem B*, 2010, **114**(40): 12792-12801.
- [10] Qian S, Heng WL, Wei YF, *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.
- [11] Song W, Li YJ, Qiao X, *et al.* Chemistry of the Chinese herbal medicine *Puerariae radix* (Ge-Gen): a review [J]. *J Chin Pharm Sci*, 2014, **23**(6): 347-360.
- [12] Mu PP, An Q, Zhang YZ, *et al.* Determination of 9 isoflavonoids in *Puerariae Lobatae Radix* with quantitative analysis of multi-components by single marker [J]. *China J Chin Mater Med* (中国中药杂志), 2019, **44**(22): 4888-4895.
- [13] Zhang SS, Zhang NN, Guo S, *et al.* Glycosides and flavonoids from the extract of *Pueraria thomsonii* Benth leaf alleviate type 2 diabetes in high-fat diet plus streptozotocin-induced mice by modulating the gut microbiota [J]. *Food Funct*, 2022, **13**(7): 3931-3945.
- [14] Zhang Z, Lam TN, Zuo Z. *Radix Puerariae*: an overview of its chemistry, pharmacology, pharmacokinetics, and clinical use [J]. *J Clin Pharmacol*, 2013, **53**(8): 787-811.
- [15] Chen ZM, Huang Y, Guo YY, *et al.* Extraction and purification of *Radix Pueraria* total flavonoids and determination method of flavonoids content [J]. *China Pharm* (中国药业), 2014, **23**(3): 22-24.
- [16] Pei LX, Ji BY, Chen SQ. Study on dynamic changes of total flavonoids content of *Radix Puerariae* in different harvest times [J]. *China Med Her* (中国医药导报), 2017, **14**(19): 28-30.
- [17] Lu DY, Kang S, Zhao YZ, *et al.* Study on Ranunculaceae herbal decoction pieces using X-ray diffraction [J]. *China J Chin Mater Med* (中国中药杂志), 2019, **44**(3): 482-488.
- [18] Zhu WF, Li JL, Meng XW, *et al.* Research advances in chemical constituents and pharmacological activities of *Pueraria* genus [J]. *China J Chin Mater Med* (中国中药杂志), 2021, **46**(6): 1311-1331.
- [19] Yu X, Kappes SM, Bello-Perez LA, *et al.* Investigating the moisture sorption behavior of amorphous sucrose using a dynamic humidity generating instrument [J]. *J Food Sci*, 2008, **73**(1): E25-E35.
- [20] Xie T, Taylor LS. Effect of temperature and moisture on the physical stability of binary and ternary amorphous solid dispersions of celecoxib [J]. *J Pharm Sci*, 2017, **106**(1): 100-110.
- [21] Luo MQ, Heng WL, Dai J, *et al.* Crystallization of amorphous drugs and inhibiting strategies [J]. *Prog Chem* (化学进展), 2021, **33**(11): 2116-2127.
- [22] Yan MM, Wu XJ, Zhu HQ, *et al.* Optimization and screening of carrier for solid dispersion of olaparib based on the solubility parameter and differential scanning calorimetry [J]. *Acta Pharm Sin* (药学报), 2022, **57**(5): 1486-1494.