DOI:10.12441/spyswjs.20230203001 [文章编号] 1673-1689(2024)09-0072-08

肌酸的速溶性改善策略与表征

周红霞[1] 于 哲[2] 刘 飞[2*]

(1. 南京晓庄学院食品科学学院,江苏 南京 211171; 2. 江南大学食品学院,江苏 无锡 214122)

摘要:肌酸是一种流行的运动营养补充剂,但存在速溶性差、溶解度低、溶解后生成副产物导致效用降低等问题。作者旨在制备一款方便速溶的肌酸补充剂,并对其肌酸保留率、溶解特性、晶体结构和吸收效果进行系统的表征。在研究肌酸溶解特性与转化率的基础上,以肌酸添加质量分数和转化率为主要因素,确定了高压微射流-喷雾干燥的配方与工艺。配方为*m*(肌酸)∶*m*(蔗糖)∶*m*(麦芽糊精)=4∶3∶3。制备工艺为:加水分散至总固形物质量分数为10%,高压微射流50 MPa均质4次后于180 ℃喷雾干燥。溶解性能的测定结果表明,速溶肌酸粉末在其溶解度范围内溶解时间为2.43 min,比市售肌酸原料缩短11.5倍,速溶性明显改善。X射线衍射(XRD)和粒径测试结果表明,作者采取的制备工艺可以将肌酸由晶体转化为无定形态,当速溶肌酸粉末溶解质量浓度高于溶解度时,可重结晶为微米级颗粒,实现在水中的均匀分散。模拟胃肠道消化试验表明,改善后的速溶肌酸粉末在模拟胃液中1 min的溶出率即可达到81.7%,显著高于市售肌酸原料(43.9%)。

关键词:肌酸;速溶性;肌酐;喷雾干燥;无定形态

Strategies for Improving the Instant Solubility of Creatine and Characterization

ZHOU Hongxia[1] *YU Zhe*[2] *LIU Fei*[2*]

(1. School of Food Science, Nanjing Xiaozhuang University, Nanjing 211171, China; 2. School of Food Science and Technology, Jiangnan University, Wuxi 214122, China.)

Abstract: As one of the most popular sports nutrition supplements, creatine faces problems such as poor solubility, low dissolution and the generation of by-products after dissolution that can reduce its efficacy. The author aims to prepare a rapid-dissolving creatine supplement and systematically characterize its creatine retention rate, dissolution characteristics, crystal structure and absorption efficiency. Based on the study of creatine solubility and creatinine conversion rate, the formula and process parameters of high-pressure microfluidic and spray drying were determined with the creatine addition mass fraction and conversion rate as the main factors. The formulation ratio was *m*(creatine)∶*m*(sucrose)∶*m*(maltodextrin)=4∶3∶3. The preparation process involved dispersing with water to achieve a total solid mass fraction of 10%, homogenizing with a 50 MPa high-pressure microfluidization for 4 times, and then spray drying at 180 ℃. The results of the dissolution experiment indicated that the dissolution time of the instant creatine supplement was 2.43 min within the solubility range, which was 11.5 times shorter than that of the commercial creatine raw material, showing a significant improvement in solubility. The results of X-ray diffraction (XRD) and particle size experiment showed that creatine was transformed into an amorphous state after the preparation process adopted. When the concentration was higher than the solubility, creatine recrystallized into micron-sized particles, allowing for uniform dispersion in water. The simulated gastrointestinal digestion experiment showed that the dissolution of the improved instant creatine powder in simulated gastric fluid could reach 81.7% within 1 minute, significantly higher than the commercial creatine raw material (43.9%).

Keywords: creatine; instant solubility; creatinine; spray drying; amorphous

---

基金项目:国家自然科学基金项目(32272433);无锡市科协软科学研究项目(KX-22-C053)。

通信作者:刘飞(1989—),男,博士,副研究员,硕士研究生导师,主要从事食品胶体研究。E-mail:feiliu@jiangnan.edu.cn

收稿日期:2023-02-03 **修回日期:**2023-03-15

肌酸具有给人体供能和抗疲劳的功效，是一种广泛使用的运动能力增强剂[1-2]。近年来，还有很多报道表明肌酸对大脑健康有益[3]，例如增强认知能力、协助脑创伤恢复[4]、治疗脑瘫疾病中的炎症[5]等。此外，有研究表明肌酸对神经肌肉和代谢紊乱相关疾病的治疗也有辅助作用[6-7]。

早在1925年Edgar等[8]就发现，肌酸溶于水后会发生副反应，即肌酸的羧基与氨基之间发生环化脱水生成肌酐。肌酐属于人体代谢的副产物，一般通过尿液排出体外，外源摄入过多可能加重肾负担，对人体产生不利影响。这表明肌酸不能长期在水中常温保存，不适合制备成直接饮用的液体补充剂，且需要尽量减少制备工艺中副产物的生成。

肌酸是典型的两性化合物，可发生双向电离（见图1）。肌酸的等电点为7.4，中性或模拟体液环境正好处于肌酸的等电点附近，因此其溶解度较低且溶解速度也较慢，但肌酸使用时所需剂量较高（5~25 g/d）[9-11]。目前市场的肌酸补充剂均为固体冲饮式，大部分是高纯一水肌酸晶体，冲调后为悬浮晶体，易沉降、适口性差[12]。2002年Dash等[13]测得中性条件下肌酸的溶解度为16.6 mg/mL。改变pH与温度可以明显提高肌酸的溶解度，但肌酸在pH变化或受热条件下更易发生副反应。

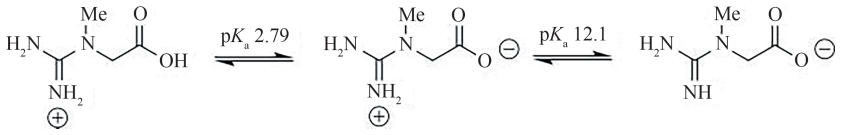


图1　肌酸的双向电离

Fig. 1　Bi-directional ionization of creatine

一些比肌酸酸度更大的酸可以与N-甲基胍基相互作用，形成肌酸盐，与肌酸的溶解度相比有一定程度上升。例如丙酮酸肌酸、柠檬酸肌酸、盐酸肌酸、抗坏血酸肌酸等[14-16]。Gufford等[14]系统研究了硫酸肌酸、盐酸肌酸、马来酸氢肌酸、丙酮酸肌酸、柠檬酸肌酸和一水肌酸的性质，这些饱和盐水溶液的pH都为0.3~3.1，而饱和肌酸溶液的pH为8.6，因此pH变化是肌酸盐溶解度提高的主要原因。但肌酸盐成本较高，酸性强，适口性较差，其功效与安全性也存在质疑[17]。因此肌酸盐未能从根本上解决溶解速度慢、分散性差的问题。在目前关于肌酸补充剂的报道中，还未发现既可提高肌酸分子本身溶解度与溶解速度，又可改善稳定性的制备方法。

综上所述，肌酸补充剂的速溶性改善和制备过程中的副反应控制是需要解决的主要技术难点。作者旨在将肌酸制备成一款速溶粉末，解决肌酸补充剂在水中易分解、饮用不便等问题，以期获得更好的吸收效果。

1　材料与方法

1.1　材料与试剂

肌酸（纯度>99%）：美国Muscletech公司；麦芽糊精（DE 20）：山东西王糖业有限公司；蔗糖：中粮崇左糖业有限公司；胃蛋白酶与胰蛋白酶：北京沃凯生物科技有限公司；肌酐、1-萘酚、双乙酰、氢氧化钠、磷酸二氢钠、盐酸、碳酸钠：分析纯，国药集团化学试剂有限公司。

1.2　仪器与设备

高压微射流均质机：M-110EH-30型，美国Microfluidics公司；喷雾干燥机：SP-1500型，上海顺仪设备有限公司；分光光度仪：A560型，上海翔艺仪器有限公司；悬臂式搅拌器：RW 20型，德国IKA公司；超景深显微镜：VHX-1000C型，基恩士（中国）有限公司；XRD分析仪：AXS D8型，德国布鲁克公司；激光粒度仪：S3500型，美国Microtrac公司；扫描电子显微镜：Quanta 200型，美国FEI公司。

1.3　方法

1.3.1　肌酸与肌酐的定量方法

1）肌酸的测定：采用1-萘酚-双乙酰法，1-萘酚和双乙酰可以在碱性条件下与化合物中的胍基键发生反应，生成红色的复合物，所产生的颜色与化合物的浓度成正比。具体操作条件根据参考文献[18]和[19]的方法并稍加修改。取60 g NaOH溶于去离子水，溶解后加入160 g Na_2CO_3定容至1 L。用上述碱液配制60 g/L的1-萘酚碱性溶液，用去离子水稀释双乙酰至0.2 mL/L。双乙酰溶液与1-萘酚碱溶液临用时按照体积比1∶10混合，制备成显色

液。将待测样品稀释适当倍数，取1 mL稀释后的样品加入5 mL显色液，在37 ℃恒温水浴中保温15 min，用分光光度计于520 nm处测定吸光度，此法定量肌酸的线性范围为10~40 mg/L。

2）肌酐的测定：参照文献[20]和[21]的苦味酸法。取78 g $NaH_2PO_4·2H_2O$溶解于水并定容至500 mL，取355 mL并用1 mol/L的NaOH定容至1 L，配制pH 12.0的磷酸盐缓冲液。将其与饱和苦味酸溶液以体积比4∶1混合制备碱性苦味酸反应液。将待测样品稀释至适当质量浓度，取2.8 mL待测样品，加入3 mL碱性苦味酸反应液，置于37 ℃恒温水浴保温45 min，于490 nm测定吸光度，此法定量肌酐的线性范围为50~300 mg/L。

1.3.2 肌酸在不同pH及温度下的溶解特性及转化率的测定

1）不同pH及温度下的溶解特性：配制不同浓度的HCl和NaOH溶液，使pH为1.0、2.0、3.0、4.0、6.0、9.0、10.0、11.0、12.0、13.5。将过量肌酸置于设定温度下的酶反应器中，分别加入50 mL不同浓度的HCl或NaOH溶液，搅拌溶解2 h后，迅速用0.45 μm水性滤膜过滤，并迅速将滤液稀释后测量溶液中的肌酸与肌酐的质量浓度，并记录取样时刻的pH。

2）肌酸转化率计算：处理肌酸后测定溶液中肌酸和肌酐的质量浓度，并计算肌酸到肌酐的转化率，计算方法见式（1）。

$$T=\frac{c_{CN}/113}{c_{CR}/149+c_{CN}/113}\times 100\% \quad (1)$$

式中：

T——肌酸转化率，%；

c_{CN}——测定的肌酐质量浓度，mg/L；

c_{CR}——测定的肌酸质量浓度，mg/L。

1.3.3 速溶肌酸粉末的制备

以市售肌酸为原料，并将其与麦芽糊精、蔗糖混合物（蔗糖与麦芽糊精质量比1∶1）以一定的比例溶于水中，充分搅拌溶解2 h。将高压微射流预热至70 ℃，样品经50 MPa的高压微射流处理，均质一定次数，待肌酸全部溶解后迅速喷雾干燥。风压为0.3 MPa，进风温度为180 ℃，出风温度通过调节料液流量控制。

1.3.4 溶解时间的测定

向250 mL烧杯中加入50 mL的25 ℃去离子水，使用悬臂式搅拌器搅拌，所用十字形搅拌桨直径为4 cm，搅拌速度为50 r/min。记录从开始到粉末完全溶解的时间，同一样品平行测定3次，取平均值，溶解时间越短说明溶解速度越快。

1.3.5 饱和溶解度的测定

在去离子水中加入过量的肌酸原料或速溶肌酸粉末，置于室温下搅拌溶解24 h，将所得悬浮液离心，转速为4 500 r/min，取上清液并测量肌酸的饱和溶解度。

1.3.6 速溶肌酸粉末溶解前后显微结构观察

采用扫描电子显微镜对速溶肌酸粉末的微观形貌进行观察，先对样品进行喷金处理，操作电压为5 kV，放大倍数为2 400倍。肌酸原料和速溶肌酸粉末分别配制成肌酸质量分数约4%的悬浮液，充分搅拌2 h，置于超景深显微镜下观察，放大倍数为1 000倍。

1.3.7 肌酸悬浮液粒径的测定

将肌酸悬浮液样品滴入盛满饱和肌酸的测试容器中，避免肌酸颗粒的溶解，开启激光粒度仪的循环泵，使肌酸颗粒在循环系统中均匀分布，测定后得到肌酸的粒径分布图。

1.3.8 XRD分析

将肌酸原料、速溶肌酸粉末以及速溶肌酸粉末复溶（以肌酸质量分数4%复溶）所得的悬浮颗粒分别进行XRD比较晶体结构。扫描角度为3~60°，扫描速度为4 (°)/min。

1.3.9 模拟胃肠道中肌酸溶出率及转化率的测定

将肌酸原料与速溶肌酸粉末配制成质量分数4%的悬浮液，经充分搅拌后，加到含胃蛋白酶的模拟胃液（pH 2.0、37 ℃）中消化2 h，随后将反应体系的pH调至7.0，添加一定量胰蛋白酶进行酶解反应，4 h后肠道模拟消化结束，过程中按需采集反应液样品，测量溶出肌酸与肌酐质量浓度，计算肌酸溶出率与转化率。肌酸溶出率计算方法见式（2）。

$$D_{CR}=\frac{c_{CR}\times V_1}{m_{CR}}\times 100\% \quad (2)$$

式中：

D_{CR}——肌酸溶出率，%；

c_{CR}——测定的肌酸质量浓度，mg/L；

V_1——体系的总体积，L；

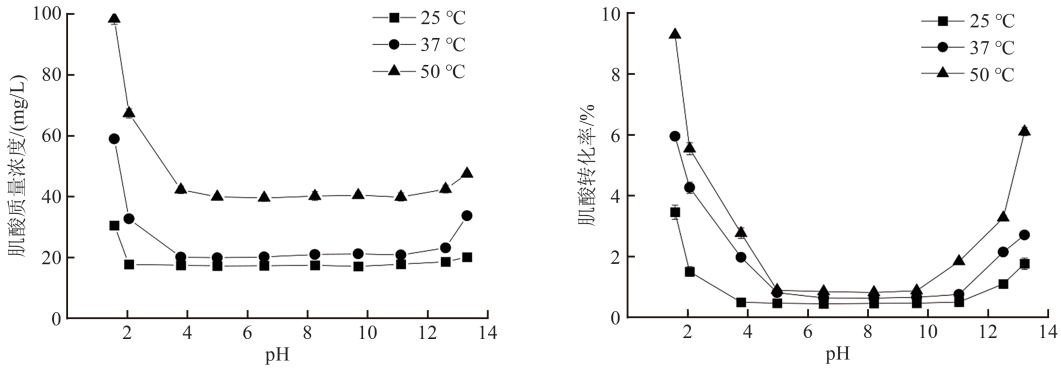
m_{CR}——加入的总肌酸质量，mg。

2　结果与讨论

2.1　溶液pH及温度对肌酸溶解度的影响

肌酸在不同温度和pH下快速搅拌溶解2 h后，溶液中肌酸的质量浓度见图2(a)。肌酸的溶解受温度影响，在25 ℃下，肌酸在2 h内的溶解量为17.4 mg/L；当pH不变，温度升高到37 ℃及50 ℃时，溶解量明显上升，分别为20.2 mg/L(1.16倍)和39.6 mg/L(2.28倍)。肌酸的水溶性受pH影响也较大，在pH 1.6时，25 ℃下肌酸溶解量为pH 6.6时的1.76倍，而在37 ℃与50 ℃的条件下，肌酸溶解量分别为中性条件下的2.90倍与2.54倍，与其他研究结果[8,22]相似。

由图2(b)可看出，肌酸与肌酐之间的转化平衡受温度及pH影响，温度越高，pH越偏离等电点，其在2 h内的转化率越高。Edgar等[8]对肌酸在水溶液中的转化及影响因素的研究也得出了类似结论，温度越高，反应平衡会向生成肌酐的方向移动，且越快达到平衡；在中性及酸性范围内，pH越小，平衡同样越容易向生成肌酐的方向移动。Cannan等[23]进一步发现，pH同样影响此转化反应的速率，pH越小，达到平衡的时间越短。综合比较pH与温度对肌酸的溶解量及转化率的影响可看出，相比于改变pH，升高温度可在获得相同肌酸溶解度的条件下减少肌酐的生成。



(a) 肌酸质量浓度　　(b) 肌酸转化率

图2　不同温度和pH下2 h内的肌酸溶解度与转化率

Fig. 2　Creatine solubility and conversion rate at different pH and temperature within 2 h

2.2　喷雾干燥配方的确定

将肌酸(添加质量分数分别为1%、2%、3%、4%、5%)与麦芽糊精、蔗糖混合，使总固形物质量分数维持在10%，按照1.3.3所述方法制备速溶肌酸粉末，并测定最后粉末中的肌酸转化率。制备过程中的均质参数及结果见表1。肌酸质量浓度越高，在均质过程中所需要的剪切力及最后达到的温度越高，肌酸转化率越高。设定肌酸添加质量分数过高时，需增加均质次数，高压微射流易出现堵塞，增加肌酸的受热时间及温度，造成副产物生成过多。例如添加质量分数为4%时肌酸转化率为0.869%，而添加质量分数为5%时肌酸转化率为1.690%。综合考虑肌酸转化率和肌酸添加质量分数，最终确定的配方为m(肌酸)∶m(蔗糖)∶m(麦芽糊精)=4∶3∶3，制备工艺为：加水分散至总固形物含量为10%，高压微射流50 MPa均质4次后于180 ℃喷雾干燥。

表1　不同肌酸添加质量分数的料液在加工过程中的各项参数与转化率

Table 1　The parameters of homogenization process and creatine conversion rate based on different mass fractions of creatine

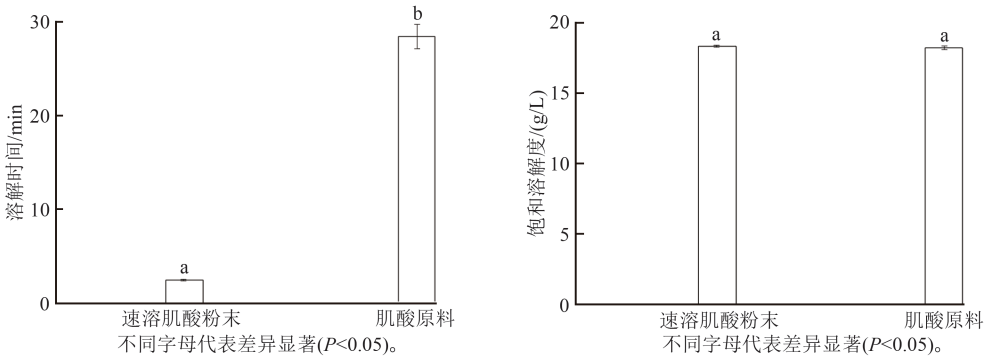
肌酸添加质量分数/%	麦芽糊精添加质量分数/%	蔗糖添加质量分数/%	所需均质次数	均质后料液温度/℃	肌酸转化率/%
1	4.5	4.5	0	—	0.435±0.032^{a}
2	4.0	4.0	2	39.6±1.3	0.496±0.053^{a}
3	3.5	3.5	3	46.9±1.8	0.663±0.043^{b}
4	3.0	3.0	4	53.7±1.6	0.869±0.039^{c}
5	2.5	2.5	6	68.2±2.0	1.690±0.084^{d}

注：同列不同字母代表差异显著(P<0.05)。

2.3　肌酸饱和溶解度和溶解时间的测定

取（1.00±0.02）g（含有效肌酸 0.40 g）基础配方制备出的速溶肌酸粉末或（0.40±0.02）g 肌酸原料，分别按照 1.3.4 所述方法测定其溶解时间。从图 3（a）可看出，速溶肌酸粉末的溶解时间与肌酸原料的溶解时间相比显著降低（P<0.05），仅为 2.43 min，缩短 11.5 倍，说明速溶肌酸粉末的溶解速度显著提高。

取 4 g 肌酸原料（纯度 99% 以上）与 10 g 速溶肌酸粉末，分别溶于 100 mL 去离子水中，按照 1.3.5 所述方法测定饱和溶解度。由图 3（b）可看出，所制备速溶肌酸粉末的饱和溶解度与肌酸原料的饱和溶解度相当（P>0.05）。



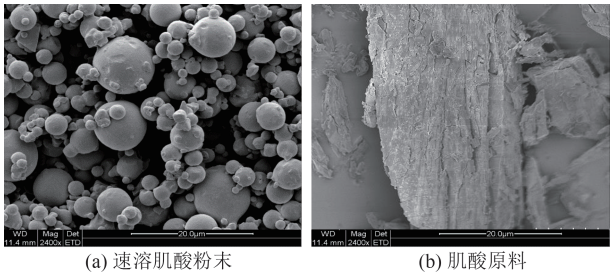
(a) 溶解时间　　(b) 溶解度

图 3　速溶肌酸粉末与肌酸原料的溶解时间以及溶解度的对比

Fig. 3　Comparison of dissolution time and dissolution rate between instant creatine powder and creatine raw material

2.4　肌酸的显微结构观察

速溶肌酸粉末微观结构见图 4，肌酸原料呈颗粒较大的晶体状，而最终所得速溶肌酸粉末呈球形，粉末特性良好，且未发现与肌酸原料相似的晶体状颗粒结构。



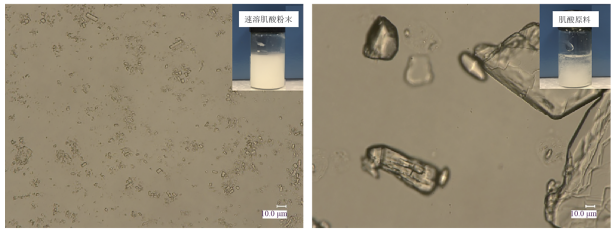
(a) 速溶肌酸粉末　　(b) 肌酸原料

图 4　速溶肌酸粉末与肌酸原料的扫描电镜图

Fig. 4　SEM images of the instant creatine powder and creatine raw material

用 1 000 倍超景深显微镜分别观察质量分数为 4% 的速溶肌酸悬浮液与肌酸原料悬浮液的粒径及微观形态，并测定其粒径，结果见图 5~6。速溶肌酸复溶于水后，多呈长方形片状晶体，粒径大多在 10 μm 以下，而相同质量分数的肌酸原料在搅拌 2 h 后，仍存在大量粒径大于 100 μm 的难溶晶体颗粒。

药物及营养物的溶解速度与粒径、表面形



(a) 速溶肌酸粉末　　(b) 肌酸原料

图 5　速溶肌酸粉末与肌酸原料溶于水后微观结构对比

Fig. 5　Comparison of microstructure between instant creatine powder and creatine raw material dissolved in water

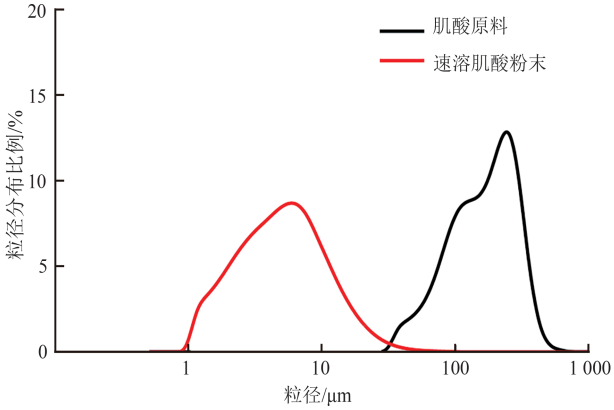


图 6　2 种肌酸悬浮液的粒径

Fig. 6　Particle size of suspending creatine of the 2 kinds of creatine suspension

态、比表面积和存在形式等因素显著相关[24-26]。Noyes-Whitney公式描述了营养物的溶解速度与药物特性及溶解环境的关系，药物的溶解速度与固体颗粒的比表面积成正比，当肌酸的粒径减小时，比表面积相对增大，与水溶液接触面积和扩散面积增大，从而溶解速度加快。Kim等[27]的研究表明，将难溶于水的药物非诺贝特微粉化后，其溶出速率显著增加，因此推测制备与溶解过程中肌酸的微粉化是溶解时间显著缩短的原因之一。

2.5　肌酸的晶体结构变化

XRD图谱见图7，速溶肌酸粉末呈现典型的无定形峰，说明肌酸是以无定形态分散于粉末中。肌酸原料与复溶后的肌酸悬浮晶体为肌酸的不同晶型，且复溶后肌酸的衍射强度下降，结晶度有所下降。研究发现，药物与营养物的存在形式可一定程度影响其溶解度，将酮洛芬制成多元无定形态分散体后，可以将初始溶解度由2%提升到40%以上，并能维持在一定的过饱和状态[28]。虽然溶解度的测定结果表明速溶肌酸粉末的溶解度与肌酸原料相比并无显著上升，但可推测的是，当速溶肌酸粉末溶于水时，无定形态的肌酸与水接触后也可比肌酸晶体获得更快的溶出速度。此外，其中的辅料（麦芽糊精与蔗糖）也呈无定形态与肌酸混合在一起，二者溶于水后也可使肌酸快速释放，若在肌酸溶解度范围内，可能会使肌酸直接溶解，而高于肌酸溶解度时，可重结晶为新晶体颗粒且粒径显著减小，粉末复水后悬浮肌酸的形态也证明了这个过程。

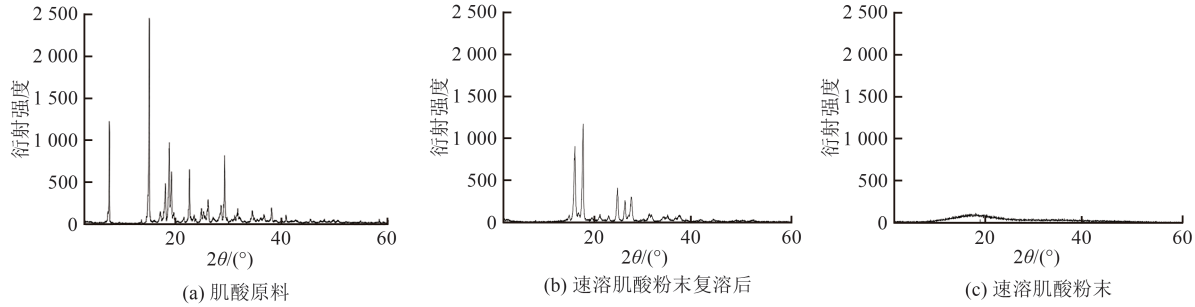


图7　不同状态肌酸的XRD图谱

Fig. 7　XDR patterns of creatine in different states

2.6　模拟胃肠道溶出率及转化率

将各速溶肌酸粉末和肌酸原料均配制成质量分数4%的悬浮液，充分搅拌后加到模拟胃液中，测量模拟胃液中溶出肌酸的百分比（见图8）。当还未加到模拟胃液中时，肌酸原料和速溶肌酸粉末的溶出率分别为42.9%、43.7%，无明显差异。这是由于肌酸在水中有一定的溶解度，经充分搅拌后有一部分肌酸已经处于溶解状态。

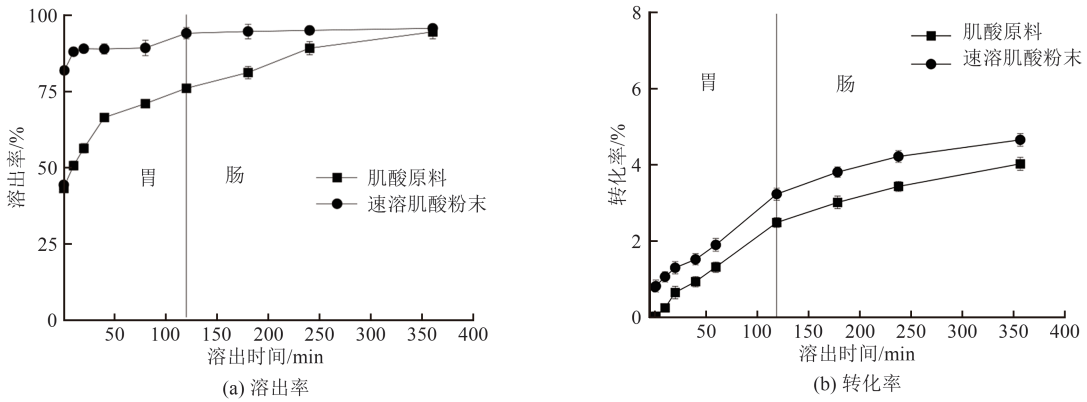


图8　2种肌酸在模拟胃肠道中的溶出率和转化率

Fig. 8　Dissolution and conversion rate of 2 kinds of creatine in simulated gastrointestinal tract

肌酸原料溶出率在 1 min时只有43.6%，相比初始溶出率无明显提高，在随后的模拟胃肠液中溶出率处于缓慢上升状态。而速溶肌酸粉末加到模拟胃液中时迅速溶出，在 1 min内的溶出率即达到81.7%，在随后2 h的溶出率始终高于肌酸原料。经 6 h的模拟胃肠液消化过程，2种肌酸的溶出率均可达到95%以上。

由于肌酸在水溶液中存在与肌酐之间的转化平衡，因此在模拟胃肠道中肌酸转化率持续上升。因速溶肌酸粉末在制备过程中经过高压热均质处理，在初始时即有0.869%的肌酐存在，但随后的模拟胃肠道环境中，速溶肌酸粉末和肌酸原料的转化率都在5.000%以下。

3 结论

作者制备的速溶肌酸粉末的溶解速度显著提高，肌酸晶体的粒径降低，在提升适口性和饮用的方便性方面具有潜力。研究发现，当pH偏离肌酸等电点，即强酸或强碱条件下会利于肌酸的溶解，但此时肌酸易发生副反应生成肌酐；当温度升高，电离程度加剧，肌酸的溶解量也有所提升，副产物的生成率也有所提高。达到相同溶解度时，升高温度比改变pH更能减少副反应的发生。肌酸在料液中的添加浓度升高，可增大最终产品中肌酸的占比，同时喷雾干燥效率也容易提高，但在加工过程中所需要的温度也更高，对副反应的发生有促进作用，因此喷雾干燥时选择肌酸的质量分数为4%。研制的速溶粉末中肌酸是以无定形态存在，大大提高了肌酸的溶解速度。在高于其溶解度条件下复溶（质量分数4%）时，肌酸重结晶为粒径显著减小的晶体，可稳定分散在水中，在模拟胃肠道消化液中具有较高的溶出速率。综上，作者制备的速溶肌酸粉末解决了其溶解速度慢的问题，且此方法可扩展至其他两性化合物（如各类氨基酸），提高它们的速溶性。此外，无定形态肌酸和复溶后重结晶的微米级肌酸的生物利用率与肌酸晶体相比有何差异，还需进一步研究。

参考文献

[1] OSTOJIC S M. Creatine as a food supplement for the general population[J]. Journal of Functional Foods，2021，83：104568.

[2] BOGDANIS G C，NEVILL M E，APHAMIS G，et al. Effects of oral creatine supplementation on power output during repeated treadmill sprinting[J]. Nutrients，2022，14（6）：1140.

[3] ROSCHEL H，GUALANO B，OSTOJIC S M，et al. Creatine supplementation and brain health[J]. Nutrients，2021，13（2）：586.

[4] FORBES S C，CORDINGLEY D M，CORNISH S M，et al. Effects of creatine supplementation on brain function and health[J]. Nutrients，2022，14（5）：921.

[5] GOUVEIA H J C B，MANHÃES-DE-CASTRO R，LACERDA D C，et al. Creatine supplementation to improve the peripheral and central inflammatory profile in cerebral palsy[J]. Clinical Nutrition ESPEN，2022，52：254-256.

[6] CORDINGLEY D M，CORNISH S M，CANDOW D G. Anti-inflammatory and anti-catabolic effects of creatine supplementation：a brief review[J]. Nutrients，2022，14（3）：544.

[7] BORTOLUZZI V T，BRUST L，PREISSLER T，et al. Creatine plus pyruvate supplementation prevents oxidative stress and phosphotransfer network disturbances in the brain of rats subjected to chemically-induced phenylketonuria[J]. Metabolic Brain Disease，2019，34（6）：1649-1660.

[8] EDGAR G，SHIVER H E. The equilibrium between creatine and creatinine，in aqueous solution. The effect of hydrogen ion[J]. Journal of the American Chemical Society，1925，47（4）：1179-1188.

[9] BENNETT T，BATHALON G，ARMSTRONG D，et al. Effect of creatine on performance of militarily relevant tasks and soldier health[J]. Military Medicine，2001，166（11）：996-1002.

[10] SYROTUIK D G，BELL G J，BURNHAM R，et al. Absolute and relative strength performance following creatine monohydrate supplementation combined with periodized resistance training[J]. The Journal of Strength and Conditioning Research，2000，14（2）：182.

[11] CHAMI J，CANDOW D G. Effect of creatine supplementation dosing strategies on aging muscle performance[J]. The Journal of Nutrition，Health & Aging，2019，23（3）：281-285.

[12] GUFFORD B T，EZELL E L，ROBINSON D H，et al. pH-dependent stability of creatine ethyl ester：relevance to oral absorption[J]. Journal of Dietary Supplements，2013，10（3）：241-251.

[13] DASH A K，MO Y，PYNE A. Solid-state properties of creatine monohydrate[J]. Journal of Pharmaceutical Sciences，2002，91（3）：708-718.

[14] GUFFORD B T，SRIRAGHAVAN K，MILLER N J，et al.

Physicochemical characterization of creatine N-methylguanidinium salts[J]. Journal of Dietary Supplements, 2010, 7(3): 240-252.

[15] PEKAR K B, LEFTON J B, MCCONVILLE C A, et al. Mechanosynthesis of a coamorphous formulation of creatine with citric acid and humidity-mediated transformation into a cocrystal[J]. Crystal Growth & Design, 2021, 21(2): 1297-1306.

[16] IVO P, WEISS S, GLOXHUBER C, et al. Creatine ascorbates and a method of producing them: US5863939 [P]. 1999-01-26.

[17] TAYEBI M, ARAZI H. Is creatine hydrochloride better than creatine monohydrate for the improvement of physical performance and hormonal changes in young trained men? [J]. Science & Sports, 2020, 35(5): e135-e141.

[18] 刘贺，李宇茜，李星影，等. 一种新型肌酸激酶检测方法的研究[J]. 华西药学杂志，2020，35(6)：626-629.
LIU H, LI Y Q, LI X Y, et al. Study on a novel determination for creatine kinase in urine[J]. West China Journal of Pharmaceutical Sciences, 2020, 35(6): 626-629.(in Chinese)

[19] DRABIKOWSKI W. Modification of diacetyl method of determination of creatine and phosphocreatine[J]. Acta Biochimica Polonica, 1957, 4(1): 41-48.

[20] 王美珠，康伟，黄勤烽，等. 3种肌酐测定方法的分析性能评价[J]. 国际检验医学杂志，2019，40(1)：62-65，70.
WANG M Z, KANG W, HUANG Q F, et al. Appraisal of three plasma creatinine test methodology[J]. International Journal of Laboratory Medicine, 2019, 40(1): 62-65, 70.(in Chinese)

[21] 李伦，王兵，刘匀慧. 肌酐酶法和苦味酸法检查血清及尿肌酐值的结果分析[J]. 深圳中西医结合杂志，2021，31(12)：96-98.
LI L, WANG B, LIU Y H. Analysis of serum and urine creatinine results by creatinine enzyme and picric acid tests[J]. Shenzhen Journal of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, 2021, 31(12): 96-98.(in Chinese)

[22] 王鑫. 肌酸冷却结晶过程研究[D]. 天津：天津大学，2003.

[23] CANNAN R K, SHORE A. The creatine-creatinine equilibrium. The apparent dissociation constants of creatine and creatinine[J]. Biochemical Journal, 1928, 22(4): 920-929.

[24] SKRDLA P J, FLOYD P D, DELL'ORCO P C. Predicted amorphous solubility and dissolution rate advantages following moisture sorption: case studies of indomethacin and felodipine[J]. International Journal of Pharmaceutics, 2019, 555: 100-108.

[25] HEMPEL N J, DAO T, KNOPP M M, et al. The influence of temperature and viscosity of polyethylene glycol on the rate of microwave-induced in situ amorphization of celecoxib[J]. Molecules, 2020, 26(1): 110.

[26] ECHIGO T, ARUGUETE D M, MURAYAMA M, et al. Influence of size, morphology, surface structure, and aggregation state on reductive dissolution of hematite nanoparticles with ascorbic acid[J]. Geochimica et Cosmochimica Acta, 2012, 90: 149-162.

[27] KIM J S, PARK H, KANG K T, et al. Micronization of a poorly water-soluble drug, fenofibrate, *via* supercritical-fluid-assisted spray-drying[J]. Journal of Pharmaceutical Investigation, 2022, 52(3): 353-366.

[28] PÖSTGES F, KAYSER K, STOYANOV E, et al. Boost of solubility and supersaturation of celecoxib *via* synergistic interactions of methacrylic acid-ethyl acrylate copolymer (1∶1) and hydroxypropyl cellulose in ternary amorphous solid dispersions[J]. International Journal of Pharmaceutics, 2022, 4: 100115.

（责任编辑：闫林红）