

## 汉黄芩素-苦豆碱共晶在大鼠体内的药代动力学研究

解钟水, 贾春雪, 梁雨璐, 赵孝俊, 李彬冉, 韩京中, 王红娟\*, 黄建梅\*

(北京中医药大学中药学院, 北京 100102)

**摘要:** 药物共晶是改善药物理化性质和生物学特性的前沿技术, 但目前关于药物共晶体内代谢的研究较少。本文在前期制备汉黄芩素-苦豆碱共晶的基础上, 进一步研究汉黄芩素药物共晶在正常大鼠体内的药代动力学。首先, 建立超高效液相色谱-串联质谱方法 (ultra-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry, UPLC-MS/MS) 同时测定大鼠血浆中汉黄芩素及其代谢产物汉黄芩苷含量, 并进行方法学考察; 将该方法应用于汉黄芩素-苦豆碱共晶在大鼠体内的药代动力学研究。结果显示, 汉黄芩素及其代谢产物汉黄芩苷在  $1\sim 800\text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$  内线性关系良好, 在此范围内的精密度、准确度、基质效应及稳定性考察均符合生物分析要求; 相较于汉黄芩素直接给药, 以共晶形式给药后, 大鼠体内汉黄芩素及其代谢产物汉黄芩苷的  $C_{\max}$  分别提高至 7.44 倍和 9.15 倍,  $AUC_{0-t}$  提高至 1.67 倍和 3.72 倍, 汉黄芩素口服生物利用度提高为 187.66%。汉黄芩素-苦豆碱共晶可显著提高汉黄芩素及其代谢产物汉黄芩苷的  $C_{\max}$ 、AUC 及口服生物利用度, 为汉黄芩素的临床应用提供了新思路。本研究经北京中医药大学实验动物伦理审查委员会批准 (批准编号为: BUCM-2023032307-1148)。

**关键词:** 汉黄芩素; 苦豆碱; 药物共晶; 药代动力学; 生物利用度

中图分类号: R917 文献标识码: A 文章编号: 0513-4870(2024)09-2606-06

## Pharmacokinetics of wogonin-aloperine cocrystal in rats

XIE Zhong-shui, JIA Chun-xue, LIANG Yu-lu, ZHAO Xiao-jun, LI Bin-ran, HAN Jing-zhong,  
WANG Hong-juan\*, HUANG Jian-mei\*

(School of Chinese Materia Medica, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100102, China)

**Abstract:** Pharmaceutical cocrystals is an advanced technology to improve the physicochemical and biological properties of drugs. However, there are few studies on the *in vivo* metabolism of pharmaceutical cocrystals. In this study, the pharmacokinetics of wogonin cocrystal in normal rats was further studied on the basis of the previous preparation of wogonin-aloperine cocrystal. Firstly, an ultra-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry (UPLC-MS/MS) method was established for simultaneous determination of wogonin and its metabolite wogonoside in rat plasma, and to investigate the methodology. The method was applied to the pharmacokinetic study of wogonin-aloperine cocrystal (Wog-Alop) in rats. The results showed that wogonin and its metabolite wogonoside had a good linear relationship in the range of  $1\sim 800\text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ , and the precision, accuracy, matrix effect and stability in this range met the requirements of biological analysis. Compared with direct administration of wogonin, the  $C_{\max}$  of wogonin and its metabolite in rats increased to 7.44-fold and 9.15-fold,  $AUC_{0-t}$  increased to 1.67-fold and 3.72-fold, and oral bioavailability of wogonin increased to 187.66% after cocrystal administration. Wog-Alop cocrystal can significantly improve the  $C_{\max}$ , AUC, and oral bioavailability of wogonin and its metabolite, which provides a new perspective for the clinical application of wogonin. This study was approved by the Experimental Animal Ethics Review Committee of Beijing University of Chinese Medicine (approval number:

收稿日期: 2024-04-10; 修回日期: 2024-06-28.

基金项目: 中央高校基本科研业务费 (2022-JYB-900202-007).

\*通讯作者 E-mail: whj1226a@126.com; huangjm@bucm.edu.cn

DOI: 10.16438/j.0513-4870.2024-0351

BUCM-2023032307-1148).

**Key words:** wogonin; aloperine; pharmaceutical cocrystal; pharmacokinetics; bioavailability

汉黄芩素 (wogonin, Wog) 是中药黄芩中分离得到的一种黄酮类化合物, 具有抗癌<sup>[1,2]</sup>、抗炎<sup>[3-5]</sup>、抗氧化<sup>[6]</sup>、抗病毒<sup>[7]</sup>、抗惊厥<sup>[8]</sup>、抗焦虑和神经保护等<sup>[9,10]</sup>多种药理活性。然而, 作为一种BCS II类化合物, Wog溶解性差, 口服生物利用度低<sup>[11]</sup>, 在临床应用中受到一定的限制。因此, 改善生物利用度对Wog的临床应用具有重要价值。

药物共晶作为一种有潜力的新型药物开发技术, 在改善难溶性药物的溶解度、稳定性和生物利用度方面受到了极大的关注<sup>[12-16]</sup>。药物共晶技术<sup>[17]</sup>可在不改变药物分子化学结构的基础上, 将药物活性成分 (active pharmaceutical ingredient, API) 与共晶形成物 (cocrystal former, CCF) 以一定化学计量比通过氢键等非共价键的作用结合在同一晶体中, 从而形成更具药用价值的共晶体。

目前, 药物共晶的研究大多聚焦于制备、表征以及体外溶出的改善, 而关于体内代谢与生物利用度的研究较少<sup>[18-21]</sup>。课题组前期以Wog为API, 苦豆碱 (aloperine, Alop) 为CCF (图1), 化学计量比为1:1制备了汉黄芩素-苦豆碱共晶 (Wog-Alop)。本文在前期制备并表征Wog-Alop的基础上, 建立了UPLC-MS/MS法, 将其应用于单次给药后, Wog及其代谢产物在正常大鼠体内的药代动力学研究, 并进一步考察药物共晶技术对Wog口服生物利用度的影响。为Wog后续的成药性研究提供数据支持, 同时也为药物共晶技术在改善难溶性天然产物口服生物利用度方面的应用奠定基础。

## 材料与amp;方法

**仪器** Waters UPLC-Xevo TQ-S micro 三重四极液质联用仪 (美国Waters公司, 包括自动进样器、二元梯度泵、柱温箱、真空脱气机、Masslynx 4.1 质谱工作

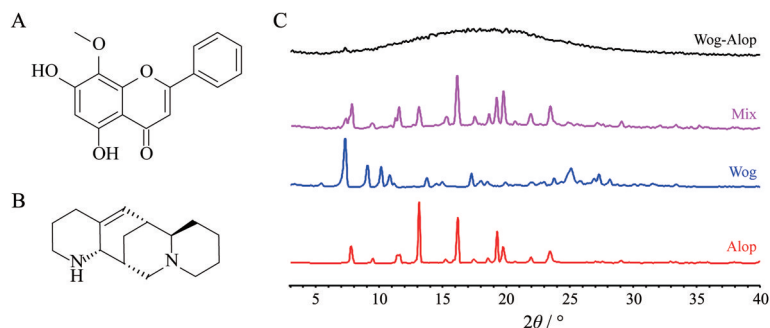
站); 超高速低温冷冻离心机 (上海安亭科学仪器厂); ME155DU 万分之一电子天平 (上海梅特勒-托利多仪器有限公司); 动物体重秤 (上海佑科仪器仪表有限公司); KQ-100DB 型数控超声波清洗器 (昆山市超声仪器有限公司); 灌胃针 (北京医疗器械厂); N-EVAP 型氮吹仪 (上海书俊仪器设备有限公司); M375-XH-T 型自动漩涡振荡器 (北京东方化玻科技有限公司); 移液器 (德国Eppendorf公司)。

**药品与试剂** 生理氯化钠溶液 (LOT: L223051001) 购自四川科伦药业股份有限公司; 乌来糖 (LOT: C15887472)、Wog (LOT: J15GB154492) 及汉黄芩苷 (LOT: A09GB144759) 购自上海源叶生物科技有限公司; 甘草素 (LOT: A26IB224335) 购自成都瑞芬思生物科技有限公司; 实验用甲醇 (LOT: 222634)、乙腈 (LOT: 222372) 及甲酸 (LOT: 223682) 均为质谱级, 购自赛默飞世尔科技有限公司; 蒸馏水 (LOT: G3 02839) 购自广州屈臣氏食品饮料有限公司。

**动物** SPF级SD大鼠, 雄性, 4周龄, 体重 $220 \pm 10$  g, 购买于斯贝福 (北京) 生物技术有限公司, 实验动物许可证编号: SCXK (京) 2019-0010; 实验单位使用许可证编号: SYXK (京) 2020-0033。16只大鼠随机分笼后饲养于北京中医药大学良乡校区动物房, 每笼4只; 饲养环境保持温度:  $22 \sim 25$  °C, 湿度: 40%~70%, 自然照明, 期间大鼠自由进食与饮水。本研究在北京中医药大学实验动物伦理审查委员会的批准下进行 (批准编号为: BUCM-2023032307-1148), 并严格遵守相关准则。

**溶液的配制** 分别取Wog、汉黄芩苷及内标 (internal standard, IS) 甘草素对照品适量, 精密称定, 加甲醇制成每1 mL约含1 mg的储备液, 4 °C保存备用。

**样品处理** 大鼠血浆样品于4 °C冰箱中解冻, 精



**Figure 1** The chemical structure of Wog (A) and Alop (B), and powder X-ray diffraction patterns of Wog, Alop, Mix and Wog-Alop (C). Wog: Wogonin; Alop: Aloperine; Mix: Wogonin-aloperine mixture; Wog-Alop: Wogonin-aloperine cocrystal

密吸取 100  $\mu\text{L}$  (或 10  $\mu\text{L}$ ), 加入内标溶液 10  $\mu\text{L}$ 、乙腈 290  $\mu\text{L}$  (或 380  $\mu\text{L}$ ), 涡旋 1 min, 12 000  $\text{r}\cdot\text{min}^{-1}$ 、4  $^{\circ}\text{C}$  离心 15 min, 取上清液氮气吹干, 向残渣加入 100  $\mu\text{L}$  0.1% 甲酸乙腈-0.1% 甲酸水 (40:60) 溶液复溶, 涡旋 1 min, 12 000  $\text{r}\cdot\text{min}^{-1}$ 、4  $^{\circ}\text{C}$  离心 15 min, 吸取上清液进行 UPLC-MS/MS 分析。

### UPLC-MS/MS 方法建立

**色谱条件** Acquity UPLC BEH C18 色谱柱 (2.1 mm  $\times$  100 mm, 1.7  $\mu\text{m}$ ); 流动相: 0.1% 甲酸水 (A)-0.1% 甲酸乙腈 (B), 梯度洗脱 (0~0.5 min, 40%~60% B; 0.5~1 min, 60% B; 1~1.5 min, 60%~90% B; 1.5~2 min, 90%~40% B; 2~2.5 min, 40% B), 流速为 0.3  $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$ ; 柱温: 40  $^{\circ}\text{C}$ ; 样品室温度: 10  $^{\circ}\text{C}$ ; 进样量: 5  $\mu\text{L}$ 。

**质谱条件** 采用电喷雾离子源 (ESI), 正离子模式扫描, 碰撞气为氩气 (Ar), 吹扫气为氮气 ( $\text{N}_2$ ), 毛细管电压 3.5 kV, 锥孔电压 15 V, 离子源温度 150  $^{\circ}\text{C}$ , 脱溶剂气温度 350  $^{\circ}\text{C}$ , 脱溶剂气流速 650  $\text{L}\cdot\text{h}^{-1}$ 。采用多反应监测模式进行测定, Wog、汉黄芩苷及 IS 的  $m/z$  分别为 285.04 $\rightarrow$ 269.99、461.20 $\rightarrow$ 285.08 及 256.91 $\rightarrow$ 136.93, 锥孔电压 15 V, 碰撞电压 20 eV。利用 Masslynx 4.1 质谱工作站进行数据采集及处理。

**专属性** 分别取 6 只不同来源的大鼠空白血浆、添加混合对照品溶液的大鼠空白血浆及 Wog-Alop 给药组 48 h 时的大鼠血浆, 按照“样品处理”项下方法制备得到空白血浆样品、加样空白血浆样品及给药血浆样品。将上述样品进行 UPLC-MS/MS 测定, 分析血浆中内源性物质是否对目标分析物 Wog、汉黄芩苷以及 IS 产生干扰。

**残留考察** 通过在连续测定 3 次高浓度样品后, 检测空白血浆样品来评价方法残留。残留应不超过定量下限的 20%, 且不超过内标的 5%。

**标准曲线及线性范围** 精密量取 Wog 与汉黄芩苷的对照品储备液适量, 逐级稀释, 配制一系列浓度梯度 (10、20、40、80、400、800、4 000、6 000 和 8 000  $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ ) 的混合对照品溶液。按照“样品处理”项下方法制备一系列浓度为 1、2、4、8、40、80、400、600、800  $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$  的标准血浆样品溶液, 每个浓度平行 3 份。进行 UPLC-MS/MS 测定, 记录待测化合物峰面积与内标化合物的峰面积之比。以峰面积比  $Y$  为纵坐标, 对照品溶液浓度  $X$  为横坐标, 用加权 ( $1/X$ ) 最小二乘法进行线性回归, 得到待测化合物的标准曲线。

**准确度与精密度** 按照“样品处理”项下方法制备 Wog 和汉黄芩苷浓度分别为 1、2、40、600  $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$  (即定量下限及低、中、高浓度) 的质控样本, 每个浓度平

行 6 份进样测定。根据随行标准曲线分析质控样品, 以测量值与标示值之比评价准确度; 测量值的相对标准差 (relative standard deviation, RSD) 评价精密度。通过分析同一分析批和连续 3 天分析 3 个不同分析批的质控样品分别获得批内准确度/精密度和批间准确度/精密度。

**基质效应** 按照“样品处理”项方法提取空白血浆后加入待测物的混合对照品溶液制备低、中、高浓度的标准血浆样品溶液, 每个浓度平行 6 份进样测定。根据标准血浆样品中待测物与内标的峰面积比值与相应浓度混合对照品溶液中待测物与内标的峰面积比值计算内标归一化的基质因子, 并根据其变异系数评价基质效应。6 批基质的内标归一化基质因子变异系数应不大于 15%。

**稳定性考察** 按照“样品处理”项方法制备 Wog 及汉黄芩苷的低、中、高浓度质控样本, 每个浓度平行 6 份。将质控样本于 4  $^{\circ}\text{C}$  放置 24 h 测定短期稳定性; 于 -80  $^{\circ}\text{C}$  保存 30 d 测定长期稳定性。每个浓度的样本进行 6 次分析, RSD 值应  $\leq$  15%。

### 药代动力学研究

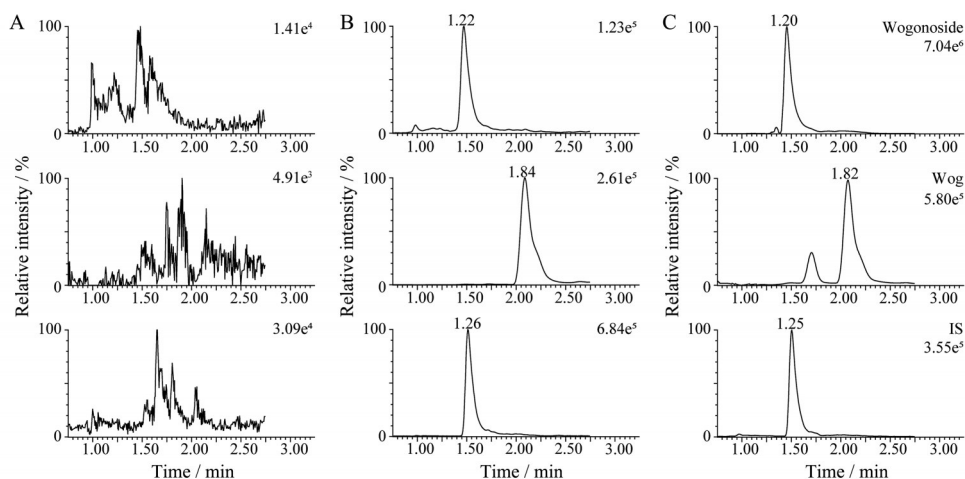
**动物分组及给药** 16 只 SD 大鼠随机分为 Wog 组和 Wog-Alop 组, 每组 8 只。适应性喂养 3 d, 禁食 (自由饮水) 12 h, 第四天上午灌胃给药, 给药剂量以 Wog 计均为 100  $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  [11,22], 分别于给药前和给药后 5、10、15、30、45、60 min 及 2、4、6、8、12、24、32、48 h 眼眶取血, 置于肝素化离心管中, 离心分离血浆, -80  $^{\circ}\text{C}$  保存待测。

**数据处理及药代动力学研究** 根据 QqQ Quantitative Analysis 软件计算各采集时间点血药浓度。以取血时间为横坐标, 血浆中样品的浓度为纵坐标, 绘制大鼠给药 Wog 和 Wog-Alop 后体内 Wog 及其代谢产物汉黄芩苷的血药浓度-时间曲线。将血药浓度-时间数据输入 DAS 2.1 软件计算待测化合物的各项药代动力学参数, 包括药时曲线下面积 (AUC)、平均驻留时间 (MRT)、消除半衰期 ( $t_{1/2}$ )、药物达峰时间 ( $t_{\text{max}}$ )、达峰浓度 ( $C_{\text{max}}$ ) 及相对口服生物利用度 (relative oral bioavailability, RB) 等。

## 结果

### 1 方法学考察

**1.1 专属性** 大鼠的空白血浆样品、加样空白血浆及给药血浆样品中待测物和内标的检测结果如图 2 所示。待测物和内标在保留时间内没有干扰, 且基质中的内源性组分不干扰待测物与内标的测定, 表明该方法具有良好的专属性。



**Figure 2** Representative chromatograms of Wog, wogonoside and liquiritigenin (IS). A: Blank rat plasma sample; B: Blank plasma sample spiked with Wog, wogonoside ( $1 \text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ ) and IS; C: Plasma samples obtained from Wog-Alop group 48 h after intragastric administration. IS: Internal standard

**1.2 残留考察** 重复进样3次定量上限样品后,对空白血浆进行分析,未检测到待测物的色谱峰,表明该方法不存在待测物残留。

**1.3 标准曲线及线性范围** 对大鼠血浆中待测物与内标物的峰面积比值和相应浓度的标准曲线进行考察, Wog与汉黄芩苷在 $1\sim 800 \text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ 内具有良好的线性 ( $r > 0.99$ ), 线性方程分别为  $Y = 5.97X + 1.17$  与  $Y = 1.47X + 0.92$ 。

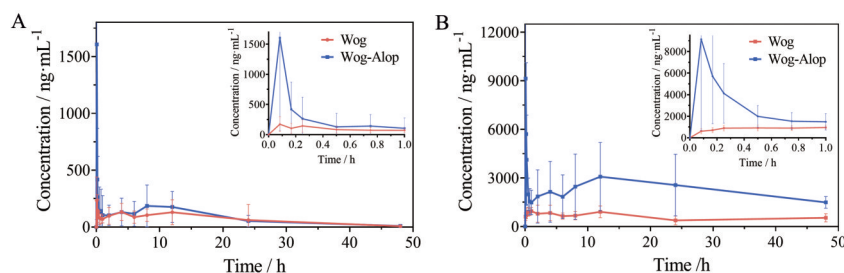
**1.4 准确度、精密度及基质效应** Wog及其代谢物在定量下限及低、中、高浓度下的准确度在 $94.2\%\sim 99.2\%$ 之间, 批内精密度与批间精密度的RSD在 $3.0\%\sim 13.1\%$ 之间, 基质因子的批间变异系数在 $3.0\%\sim 12.6\%$ 之间。表明该方法准确度与精密度良好, 内源性物质对被测成

分干扰较小, 样品前处理方法可行, 符合测定的要求。

**1.5 稳定性** 样品于 $4\text{ }^\circ\text{C}$ 放置24 h及 $-80\text{ }^\circ\text{C}$ 放置30 d后, Wog及其代谢物均无明显的降解, 低、中、高浓度质控样品的准确度在 $91.7\%\sim 104.3\%$ 之间, 说明该方法的短期/长期稳定性良好。

## 2 药代动力学

由于口服后 Wog经葡萄糖醛酸化代谢转化为汉黄芩苷, 大鼠分别灌胃给药 Wog与 Wog-Alop, 同时检测 Wog与汉黄芩苷的血药浓度, 以评估二者的药代动力学。药时曲线结果如图3所示, 结合药代动力学参数(表1)可以看出, Wog灌胃给药后血药浓度较低, 入血吸收较差, Wog-Alop给药后 Wog在体内快速释放, 药代动力学参数  $C_{\text{max}}$ 、 $\text{AUC}_{0-t}$  以及 RB 均有明显提高。



**Figure 3** Concentration-time curves of Wog (A) and wogonoside (B) after intragastric administration

**Table 1** Pharmacokinetic parameters of Wog and wogonoside in rats ( $\bar{x} \pm s, n = 8$ )

Parameter	Wog		Wog-Alop	
	Wogonin	Wogonoside	Wogonin	Wogonoside
$\text{AUC}_{0-t} / \mu\text{g}\cdot\text{h}\cdot\text{mL}^{-1}$	$2.49 \pm 1.25$	$27.58 \pm 15.61$	$4.17 \pm 2.47$	$102.52 \pm 56.39$
$\text{AUC}_{0-\infty} / \mu\text{g}\cdot\text{h}\cdot\text{mL}^{-1}$	$2.58 \pm 1.32$	$45.76 \pm 25.72$	$4.50 \pm 2.60$	$272.11 \pm 19.91$
$\text{MRT}_{0-t} / \text{h}$	$10.31 \pm 2.12$	$16.20 \pm 5.24$	$11.27 \pm 5.00$	$17.33 \pm 7.65$
$\text{MRT}_{0-\infty} / \text{h}$	$12.31 \pm 2.43$	$51.82 \pm 36.39$	$14.69 \pm 7.95$	$42.52 \pm 32.92$
$t_{1/2z} / \text{h}$	$8.23 \pm 4.32$	$35.17 \pm 27.31$	$9.42 \pm 6.56$	$33.29 \pm 25.30$
$t_{\text{max}} / \text{h}$	$0.96 \pm 2.05$	$1.96 \pm 2.08$	$1.214 \pm 2.99$	$1.23 \pm 2.99$
$C_{\text{max}} / \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	$0.25 \pm 0.08$	$1.17 \pm 0.37$	$1.86 \pm 1.47$	$10.70 \pm 8.04$
RB / %	-	-	$187.66 \pm 123.50$	-

## 讨论

Wog 药理活性广泛,但由于其溶解性差,导致口服生物利用度低,成药性差,难以应用于临床。近年来,随着共晶技术的发展,其在改善成药性和新药研发等领域的应用得到了广泛关注,但目前有关药物共晶的体内研究仍较少。本文建立了 UPLC-MS/MS 法测定大鼠血浆中 Wog 及其代谢产物汉黄芩苷浓度,对正常 SD 大鼠灌胃给药 Wog 及 Wog-Alop 后的药代动力学进行了评价,并考察 Wog-Alop 的相对口服生物利用度。结果显示,制备共晶后, Wog 及其代谢产物汉黄芩苷在正常大鼠体内的  $C_{max}$  提高为 7.44 倍和 9.15 倍;  $AUC_{0-48 h}$  提高为 1.67 倍和 3.72 倍; Wog 的相对口服生物利用度为原药的 187.66%。说明药物共晶技术可明显改善 Wog 的体内药代动力学过程,进一步提高口服生物利用度,并初步改善其成药性。

溶解性差与体内广泛的 II 相代谢是 Wog 口服生物利用度差的主要原因<sup>[23]</sup>。与 Wog 相比, Wog-Alop 的口服生物利用度得到明显改善,推测这可能是由于: ① 共晶的形成破坏了 Wog 分子间的紧密结构,使得溶剂分子能够穿透其中,从而提高了 Wog 溶解性; ② Wog 以共晶形式进入体内可阻碍其在肠道的葡萄糖醛酸化代谢,使 Wog 以未代谢的原形状态存在; 因此, Wog-Alop 可能是通过提高 Wog 溶解度并抑制 II 相代谢来改善其在体内的药代动力学及口服生物利用度。虽然 Wog-Alop 在  $100 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  的剂量下可明显改善 Wog 口服生物利用度,但本研究尚未对不同的给药剂量进行考察,因此, Wog-Alop 的药代动力学是否呈线性尚不明确。后续将对不同给药剂量下 Wog-Alop 的药代动力学进行考察,并进一步研究其对 Wog 体内生物活性的影响,以评估药物共晶技术对 Wog 成药性的改善,为难溶性药物的新药开发及临床应用提供研究基础与新的思路。

**作者贡献:** 解钟水负责完成实验,数据分析及文章撰写; 贾春雪、梁雨璐负责部分数据处理及文章校对; 赵孝俊、李彬冉、韩京中参与了部分实验; 王红娟、黄建梅负责课题整体设计及文章修改。

**利益冲突:** 所有作者均声明不存在利益冲突。

## References

- [1] Huynh DL, Sharma N, Kumar Singh A, et al. Anti-tumor activity of wogonin, an extract from *Scutellaria baicalensis*, through regulating different signaling pathways [J]. Chin J Nat Med, 2017, 15: 15-40.
- [2] Banik K, Khatoun E, Harsha C, et al. Wogonin and its analogs for the prevention and treatment of cancer: a systematic review [J]. Phytother Res, 2022, 36: 1854-1883.
- [3] Zheng ZC, Zhu W, Lei L, et al. Wogonin ameliorates renal inflammation and fibrosis by inhibiting NF- $\kappa$ B and TGF- $\beta$ 1/Smad3 signaling pathways in diabetic nephropathy [J]. Drug Des Devel Ther, 2020, 14: 4135-4148.
- [4] Ge J, Yang H, Zeng Y, et al. Protective effects of wogonin on lipopolysaccharide-induced inflammation and apoptosis of lung epithelial cells and its possible mechanisms [J]. Biomed Eng Online, 2021, 20: 125.
- [5] Shao W, Zhang C, Li K, et al. Wogonin inhibits inflammation and apoptosis through STAT3 signal pathway to promote the recovery of spinal cord injury [J]. Brain Res, 2022, 1782: 147843.
- [6] Yu W, Xu Z, Gao Q, et al. Protective role of wogonin against cadmium induced testicular toxicity: involvement of antioxidant, anti-inflammatory and anti-apoptotic pathways [J]. Life Sci, 2020, 258: 118192.
- [7] Chu Y, Lv X, Zhang L, et al. Wogonin inhibits *in vitro* herpes simplex virus type 1 and 2 infection by modulating cellular NF- $\kappa$ B and MAPK pathways [J]. BMC Microbiol, 2020, 20: 227.
- [8] Guo X, Wang J, Wang N, et al. Wogonin preventive impact on hippocampal neurodegeneration, inflammation and cognitive defects in temporal lobe epilepsy [J]. Saudi J Biol Sci, 2020, 27: 2149-2156.
- [9] Huynh DL, Ngau TH, Nguyen NH, et al. Potential therapeutic and pharmacological effects of wogonin: an updated review [J]. Mol Biol Rep, 2020, 47: 9779-9789.
- [10] Tai MC, Tsang SY, Chang LY F, et al. Therapeutic potential of wogonin: a naturally occurring flavonoid [J]. CNS Drug Rev, 2005, 11: 141-150.
- [11] Talbi A, Zhao D, Liu Q, et al. Pharmacokinetics, tissue distribution, excretion and plasma protein binding studies of wogonin in rats [J]. Molecules, 2014, 19: 5538-5549.
- [12] Chettri A, Subba A, Singh GP, et al. Pharmaceutical co-crystals: a green way to enhance drug stability and solubility for improved therapeutic efficacy [J]. J Pharm Pharmacol, 2024, 76: 1-12.
- [13] Liu L, Li Y, Zhang M, et al. A drug-drug cocrystal of dihydromyricetin and pentoxifylline [J]. J Pharm Sci, 2022, 111: 82-87.
- [14] Pi J, Wang S, Li W, et al. A nano-cocrystal strategy to improve the dissolution rate and oral bioavailability of baicalein [J]. Asian J Pharm Sci, 2019, 14: 154-164.
- [15] Liu Y, Yang F, Zhao X, et al. Crystal structure, solubility, and pharmacokinetic study on a hesperetin cocrystal with piperine as cofomer [J]. Pharmaceutics, 2022, 14: 94.
- [16] Weng X, Pang Z, Qian S, et al. Druggability enhancement by modification of physicochemical properties of drugs *via* crystal engineering [J]. Acta Pharm Sin (药学报), 2020, 55: 2883-2891.
- [17] Guo M, Sun X, Chen J, et al. Pharmaceutical cocrystals: a

- review of preparations, physicochemical properties and applications [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2021, 11: 2537-2564.
- [18] Qiu P, Gao J, Qian S, et al. Enhanced dissolution and intestinal absorption of adefovir dipivoxil bycoocrystal formation with acetaminophen [J]. *Acta Pharm Sin (药学报)*, 2018, 53: 993-1001.
- [19] Hua Y, Wu Y, Zheng D, et al. Enhanced dissolution and tabletability of lornoxicam by coocrystallization [J]. *Acta Pharm Sin (药学报)*, 2022, 57: 1163-1171.
- [20] Xiong J, Xu D, Xu X, et al. Establishment of a coocrystal characterization method for sacubitril valsartan sodium [J]. *Acta Pharm Sin (药学报)*, 2021, 56: 577-584.
- [21] Peng B, Wang J. Advances in drug-drug complexes based on the crystal engineering design [J]. *Acta Pharm Sin (药学报)*, 2020, 55: 2358-2367.
- [22] Qi Q, Peng J, Liu W, et al. Toxicological studies of wogonin in experimental animals [J]. *Phytother Res*, 2009, 23: 417-422.
- [23] Zhu N, Li JC, Zhu JX, et al. Characterization and bioavailability of wogonin by different administration routes in Beagles [J]. *Med Sci Monit*, 2016, 22: 3737-3745.