

3 种新型盐酸吡格列酮共晶在大鼠体内的药动学

孔德文¹, 房政钰², 龚宁波², 王 英², 杜立达³, 张 森¹, 蒋 楠⁴, 杨海光¹, 方莲花¹, 吕 扬², 杜冠华¹

(1 中国医学科学院北京协和医学院药物研究所国家药物筛选中心, 药物靶点研究和新药筛选北京市重点实验室, 北京 100050; 2 中国医学科学院北京协和医学院药物研究所药物晶型中心, 晶型药物研究北京市重点实验室, 北京 100050; 3 山东济世药业有限公司, 济南 250101; 4 河南大学药学院, 开封 475004)

[摘要] **目的:**评价 3 种盐酸吡格列酮(pioglitazone hydrochloride, PGH) 共晶在 SD 大鼠体内的生物吸收过程, 改善 PGH 水溶性差、生物利用度低等问题。**方法:**采用悬浮液法制备得到盐酸吡格列酮-对氨基苯甲酸、盐酸吡格列酮-对氨基水杨酸和盐酸吡格列酮-没食子酸 3 种新型共晶物质, 通过多种分析检测技术进行表征, 并采用 HPLC-MS 法测定大鼠血浆中 PGH 浓度, 分析大鼠口服 PGH 共晶后的药动学参数。**结果:**3 种共晶均具有良好的稳定性和溶解度, 其中盐酸吡格列酮-对氨基苯甲酸和盐酸吡格列酮-没食子酸 2 个共晶能够改善大鼠口服 PGH 的生物利用度、达峰浓度(peak concentration, C_{max})和血药物浓度-时间曲线下面积(area under the curve, AUC)。**结论:**共晶技术是改变药物 PGH 溶解度和体内吸收特点的一种重要方法。

[关键词] 盐酸吡格列酮; 共晶化合物; 高效液相质谱法; 药动学; 血药浓度

[中图分类号] R944 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2023)10-1057-07

Pharmacokinetics of three new cocrystals of pioglitazone hydrochloride in rats

KONG De-wen¹, FANG Zheng-yu², GONG Ning-bo², WANG Ying², DU Li-da³, ZHANG Sen¹,
JIANG Nan⁴, YANG Hai-guang¹, FANG Lian-hua¹, LV Yang², DU Guan-hua¹

(1 Beijing Key Laboratory of Drug Targets Identification and Drug Screening, Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100050, China;
2 Research Centre of Polymorphic Drugs, Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100050, China; 3 Shandong Jishi Pharmaceutical Co., Ltd., Jinan 250101, China; 4 School of Pharmacy, Henan University, Kaifeng 475004, China)

[Abstract] **Objective:** To evaluate the absorption of pioglitazone hydrochloride (PGH) cocrystals in SD rats and improve the problems of poor solubility and low bioavailability of PGH. **Methods:** Cocrystals of pioglitazone hydrochloride-para aminobenzoic acid, pioglitazone hydrochloride-para-aminosalicylic acid and pioglitazone hydrochloride-gallic acid were prepared by suspension method. PGH and 3 cocrystals were characterized by a variety of analytical techniques, and the concentration of PGH in rat plasma was determining by high performance liquid chromatography-mass spectrometry (HPLC-MS) to analyze the pharmacokinetic parameters of cocrystals. **Results:** The 3 cocrystals all showed good stability and solubility. Cocrystals of pioglitazone hydrochloride-para aminobenzoic acid and pioglitazone hydrochloride-gallic acid could significantly improve the bioavailability, peak concentration (C_{max}), and area under the curve (AUC) of oral PGH in rats. **Conclusion:** Cocrystallization is an important method to change PGH solubility and absorption characteristics *in vivo*.

[Key words] pioglitazone hydrochloride; cocrystal; HPLC-MS; pharmacokinetics; plasma concentration

[基金项目] 中国医学科学院医学与健康科技创新工程基金资助项目(2021-I2M-1-005); 山东省重点研发计划资助项目(2019JZZY020909)

[作者简介] 孔德文, 女, 博士研究生, 主要从事神经药理学及药动学研究。联系电话: (010)63165313, E-mail: kongdewen@imm.ac.cn。

[通讯作者] 杜冠华, 男, 博士生导师, 教授, 主要从事神经药理学研究。联系电话: (010)63165184, E-mail: dugh@imm.ac.cn。

盐酸吡格列酮 (pioglitazone hydrochloride, PGH), (\pm)5-[4-[2-(5-乙基-2-吡啶)乙氧基]苯基]-2,4-噻唑烷二酮盐酸盐,是一种新型的用于治疗2型糖尿病的胰岛素增敏剂类口服降糖药,化学结构见图1。PGH通过高选择性地激活过氧化物酶体增殖活化受体- γ (peroxisome proliferators-activated receptor γ , PPAR- γ)增强肌肉、脂肪、肝脏组织对胰

岛素的敏感性,强化胰岛素信号系统和胰岛 β 细胞的功能,调控脂肪细胞,从而起到有效控制血糖、降低血脂、保护 β 细胞功能以及调节血管内皮细胞的作用^[1-5]。PGH属于BCS II类(biopharmaceutics classification system II)药物,水溶性差($< 1 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, 室温 $25\text{ }^\circ\text{C}$)^[6],因此体内吸收困难,生物利用度较低,临床应用也受到限制。

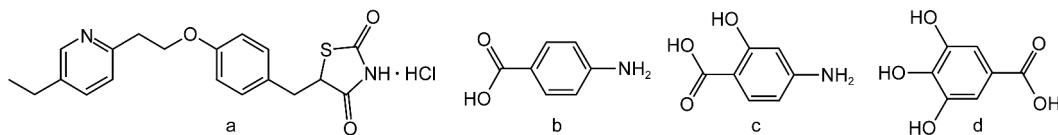


图1 PGH (a), PABA (b), PAS (c) 和 GA (d) 的化学结构

药物的固体物质状态主要有无定形态、单组分多晶型、水合物、溶剂化物、盐和共晶,不同的固体物质状态理化性质不同,生物利用度各异,直接影响药物的安全性和有效性,因此,改变药物的晶型状态是改善药物理化性质和生物利用度的重要方式之一。已有文献报道,PGH有晶型I、晶型II、外消旋体混晶及无定形物4种晶型^[7-8],但有关PGH共晶的研究较少。

本研究选择了3种小分子酸化化合物作为共晶配体(cocrystal former, CCF),配体的结构式见图1,通过悬浮液法与PGH形成盐酸吡格列酮-对氨基苯甲酸共晶(cocrystal of pioglitazone hydrochloride and para aminobenzoic acid, PGH-PABA)、盐酸吡格列酮-对氨基水杨酸共晶(cocrystal of pioglitazone hydrochloride and para-aminosalicylic acid, PGH-PAS)和盐酸吡格列酮-没食子酸共晶(cocrystal of pioglitazone hydrochloride and gallic acid, PGH-GA),利用粉末X射线衍射法(powder X-ray diffraction, PXRD)、红外光谱法(infrared spectroscopy, IR)、差示扫描量热法(differential scanning calorimeter, DSC)进行表征鉴定,并用HPLC-MS法比较大鼠口服PGH及3种共晶后的体内吸收特点与药动学特性。

材料与amp;方法

1 实验动物

无特定病原体(SPF)级SD大鼠,雄性,体质量 $180\sim 200\text{ g}$,购自北京维通利华实验动物技术有限公司,实验动物生产许可证号:SCXK(京)2016-0006。所有动物自由饮水及进食,自然照明,室温 $19\text{ }^\circ\text{C}\sim$

$21\text{ }^\circ\text{C}$,饲养2d后进行实验。

2 试剂

PGH(武汉远城科技发展有限公司,批号:100401,纯度:98%);PABA(北京化学试剂厂,批号:20160120,分析纯);PAS(Alfa Aesar公司,批号:10165388,纯度 $> 95\%$);GA(武汉科技发展有限公司,批号:20110510,纯度 $> 95\%$);卡马西平(北京百灵威科技有限公司,批号:L7C0Q05,纯度:98%);甲醇(美国Thermo Fisher Scientific公司,LC-MS级);醋酸铵(北京百灵威科技有限公司,LC-MS级);甲酸[Fisher Scientific(Czech Republic)公司,LC-MS级];实验用水(娃哈哈纯净水,经滤膜过滤后使用);其他化学试剂均为分析纯。

3 仪器

Rigaku D/max-2550粉末X射线衍射仪(日本理学Rigaku公司);DSC1型差示扫描量热仪(瑞士Mettler Toledo公司);Mettler TGA/DSC1热分析仪(瑞士Mettler Toledo公司);Spectrum 400型傅里叶变换红外光谱仪(美国PerkinElmer公司);RC12AD型溶出试验仪(TDTF天大天发有限公司,配RZQ-12D取样收集系统);1200高效液相色谱仪、6110单四极杆质谱仪(美国Agilent公司);固体灌胃针(中国医学科学院药物研究所筛选中心实验室自制)。

4 实验方法

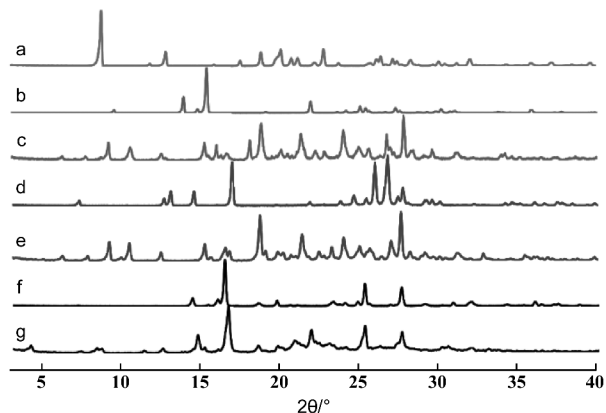
取PGH 400 mg,分别与139.62 mg PABA,156.91 mg PAS,173.19 mg GA混合于西林瓶中,分别加入4 mL乙醇,于 $20\text{ }^\circ\text{C}$, $400\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ 转速条件下搅拌24 h,过滤干燥即得共晶PGH-PABA,PGH-PAS和PGH-GA。

将 SD 大鼠(雄性)随机分为 4 组,每组 5 只,禁食 12 h 后将含相同含量 PGH($20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)的原料药及 3 种共晶分别装入固体灌胃针内,灌胃给药,并于给药后 0,0.25,0.5,1,1.5,2,2.5,3,4,6,8,10,12,24 h 于大鼠眼后静脉丛取血约 $250 \mu\text{L}$, $6500 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心 10 min 得大鼠样品血浆。取血浆 $40 \mu\text{L}$ 于 1.5 mL 离心管中,加入 $10 \mu\text{L}$ 内标(internal standard,IS)卡马西平工作液($1 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$), $750 \mu\text{L}$ 甲醇,振荡 3 min, $13400 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心 10 min,取上清进样 $4 \mu\text{L}$ 进行 HPLC-MS 分析。采用 Agilent 1200 HPLC 系统,色谱柱为 Agilent SB-C₁₈ 柱($50 \text{ mm} \times 2.1 \text{ mm}$, $2.7 \mu\text{m}$),柱温为 $35 \text{ }^\circ\text{C}$,流动相为甲醇- $0.05 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 醋酸铵水溶液(60:40,甲酸调 $\text{pH} = 5.0$),洗脱速度为 $0.3 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ 。质谱检测为电喷雾离子源(ESI)正离子检测模式,质谱检测器以选择性离子检测模式(SIM)运行,吡格列酮(pioglitazone,PG)和内标卡马西平的 m/z 分别为 357 和 237,碎裂电压分别为 140 和 105 V,增益系数为 1。DAS 2.0 软件采用非房室模型计算药动学参数,Graphpad 7.00 软件检验拟合的相关药动学参数。

结 果

1 PGH 3 种共晶的表征

1.1 PXRD 采用 PXRD 法对共晶样品进行表征。粉末衍射图谱被认为是晶态样品的指纹图谱,衍射峰的位置、强度和形状都是独特的^[9]。PXRD 图谱见图 2,3 种共晶样品的粉末图谱中衍射峰的位置、强度和形状相较于原料药均发生变化,证明新的物相形成。



a:PGH;b:PABA;c:PGH-PABA;d:PAS;e:PGH-PAS;
f:GA;g:PGH-GA

图 2 PGH 及其共晶的 PXRD 图谱

1.2 IR 采用衰减全反射法对 PGH 和共晶进行红外光谱分析检测, $4000 \sim 650 \text{ cm}^{-1}$ 全谱扫描 16 次,记录红外谱图,结果见图 3。与 PGH,CCF 相比,共晶的 IR 图谱在官能团特征区 $\nu_{\text{O-H}}$ ($2800 \sim 3600 \text{ cm}^{-1}$)、 $\nu_{\text{C=O}}$ (1700 cm^{-1}) 和指纹区均发生了变化。红外吸收光谱分析佐证了 PGH 与 PABA,PAS 和 GA 形成了新的物质,是共晶鉴别的重要辅助手段。

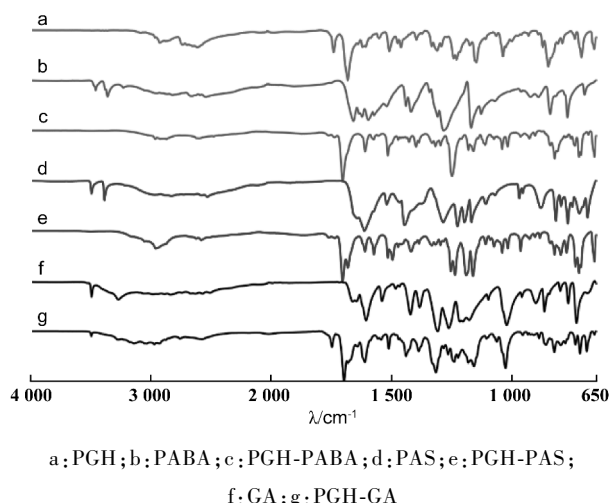
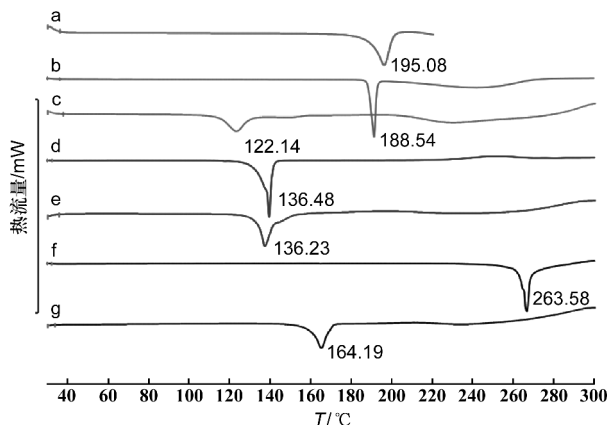


图 3 PGH 及其共晶的 IR 图谱

1.3 DSC 对 PGH 和 3 种新型共晶进行 DSC 实验,记录吸热曲线,采用 STARe 数据处理软件对图谱进行处理。DSC 图谱见图 4,PGH-PABA,PGH-PAS,PGH-GA 的吸热峰与原料药吸热峰的温度均不相同,峰形较尖锐,且在原料药吸热峰处未产生吸热峰,表明有新的物相生成。并且 PGH-PABA 与 PGH-GA 的熔点明显低于 PGH 和 CCF,表明可以通过共晶技术改变药物熔点。



a:PGH;b:PABA;c:PGH-PABA;d:PAS;e:PGH-PAS;
f:GA;g:PGH-GA

图 4 PGH 及其共晶的 DSC 图谱

1.4 稳定性评价 称取 PGH 原料药及 3 种共晶样品适量,置于开口洁净表面皿中,按稳定性重点考察项目进行检测,并于 d0, d5, d10 定量称取 50 mg 进行 PXRD 分析。结果表明,PGH 原料药晶型在高温、高湿、光照条件下稳定,为稳定晶型;共晶 PGH-PABA, PGH-PAS, PGH-GA 在高温、高湿、光照条件下均具有良好的稳定性,为后续药物开发奠定了基础。

1.5 溶解度评价 PGH 是一种难溶性药物,为了评价共晶相对于原料药品型有无溶解优势,对原料药品型及 3 种共晶进行了溶解度评价。溶解度曲线见图 5,在 0.2% 十二烷基硫酸钠(sodium dodecyl sulfate, SDS)水溶液中,PGH 原料药的溶解度为 44.11%,共晶 PGH-PABA, PGH-PAS, PGH-GA 的溶解度分别为 99.58%, 94.68% 和 77.07%,较 PGH 原晶型分别增加了 1.26, 1.15 和 0.75 倍,且 3 种共晶与原料药相比 $f_2 < 50$,说明 3 种共晶在 0.2% SDS 水溶液中的溶解度均显著高于 PGH。

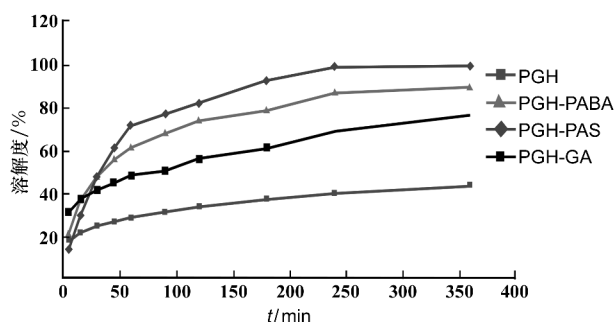


图 5 PGH 及其共晶在 0.2% SDS 中的溶出曲线

2 方法学考察

2.1 方法特异性 考察空白血浆样品、含内标和 PGH 的标准血浆样品、加入内标的 PGH 灌胃 4 h 后的血浆样品色谱图,评价血浆中的物质对 PG 的测定是否存在干扰。在实验所采用的 HPLC-MS 条件下,内标和 PG 的保留时间分别为 2.327 和 6.080 min,且峰形良好,在保留时间范围内均没有内源性物质或其他物质干扰,基线噪音较小,满足定量测定要求,结果见图 6。

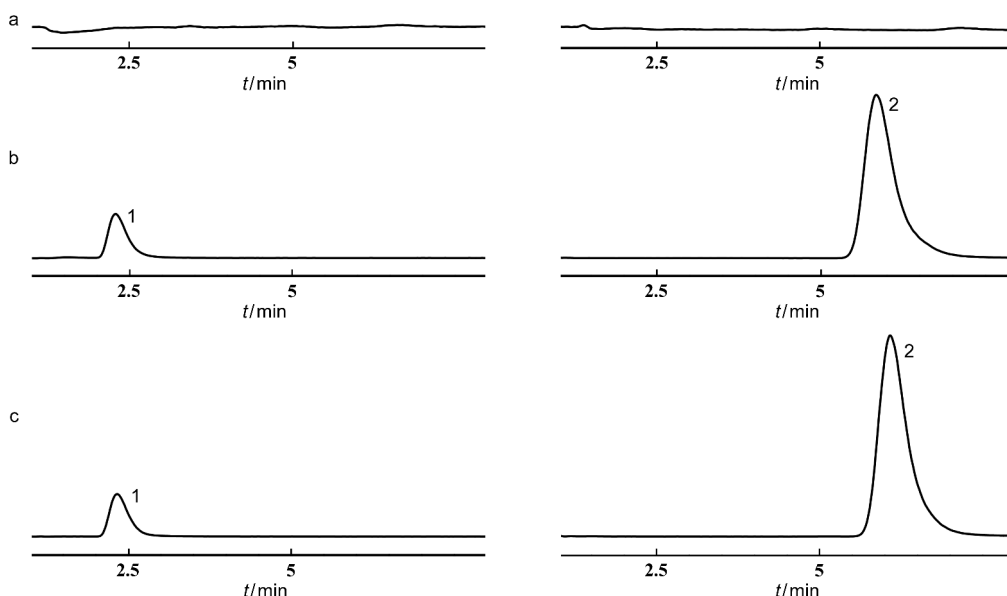


图 6 空白血浆(a)、标准样品血浆(b)和口服 PGH 后血浆样品(c)中 PG(2)及内标(1)的 HPLC-MS 图

2.2 方法线性、准确度和精密度 该方法的线性是通过 PGH 和内标卡马西平的峰面积比值和浓度进行加权最小二乘回归得到。通过在同一天内 5 次测定 3 个浓度的质控样品,确定日内准确度和精密度;通过每天 5 次测定 3 个浓度质控样品,连

续测定 3 d 确定日间准确度和精密度,准确度和精密度分别用 RE 和 RSD 来表示。结果表明,PG 在 $0.05 \sim 2 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 内线性关系良好,标准曲线回归方程为 $y = 0.3154x - 0.0002$, $R^2 = 0.9992$,并且精密度和准确度较好,符合方法学要求(见表 1)。

表1 大鼠血浆样品中 PGH 的精密度和准确度

 $\bar{x} \pm s, n = 5$

浓度/ $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$	日内			日间		
	浓度/ $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$	RE/%	RSD/%	浓度/ $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$	RE/%	RSD/%
0.15	0.16 ± 0.00	107.04	2.9	0.16 ± 0.00	105.58	1.24
0.6	0.59 ± 0.02	98.6	2.88	0.58 ± 0.01	97.17	1.96
1.75	1.81 ± 3.12	103.5	3.12	1.84 ± 0.05	104.89	2.59

2.3 回收率与基质效应 取 40 μL 空白血浆,加入 760 μL 甲醇,充分振荡 3 min,13 400 $\text{r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心 10 min,上层澄清液即为空白血浆上清液。向空白血浆上清液内分别加入 PGH 和 IS,振荡 3 min 后离心,配制质量浓度分别为 0.15,0.6 和 1.75 $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 的样品各 6 份,取 5 μL 上清进行 HPLC-MS 检测,计算 PGH 直接溶解在空白血浆上清液中的浓度 P1。其中回收率是指质控样品中 PGH 的检测浓度与 P1 的比值,基质效应是指 P1 与流动相溶解的 PGH 测得的检测浓度之比。结果见表 2,低、中、高 3 个浓度 PGH 的回收率均较为稳定,且基质对 PG 没有明显的离子抑制或增强效应,可用于实验样品中 PG 浓度的测定。

表2 大鼠血浆样品中 PGH 的回收率和基质效应

 $\bar{x} \pm s, n = 5$

浓度/ $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$	回收率/%	RSD/%	基质效应/%	RSD/%
0.15	97.94 ± 4.61	4.7	99.18 ± 4.4	4.5
0.6	96.23 ± 4.84	5.02	98.59 ± 3.56	3.61
1.75	98.5 ± 3.13	3.18	101.99 ± 4.04	3.96

2.4 稳定性实验 取 0.15,0.6 和 1.75 $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 的质控样品各 6 份,在室温放置 4 h,另取 6 份反复冻融 3 次,样品处理后进行检测。另取 3 个浓度质控样品进行处理,在样品盘中放置 24 h 后检测 PG 浓度。结果见表 3,在 4 h 内血浆样品稳定,表明室温操作不会影响样品中 PG 浓度。

表3 大鼠血浆质控样品中 PGH 的稳定性

 $\bar{x} \pm s, n = 5$

储存条件	标准浓度/ $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$	测定浓度/ $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$	RSD/%
室温(4 h,18 $^{\circ}\text{C}$)	0.15	0.15 ± 0.05	3.23
	0.6	0.56 ± 0.22	3.90
	1.75	1.84 ± 0.45	2.43
反复冻融(3 次, -40 $^{\circ}\text{C}$)	0.15	0.16 ± 0.04	2.29
	0.6	0.58 ± 0.12	2.14
	1.75	1.90 ± 0.36	1.89
常温放置(处理液,24 h, 18 $^{\circ}\text{C}$)	0.15	1.54 ± 0.07	4.44
	0.6	0.56 ± 0.15	2.77
	1.75	1.85 ± 0.25	1.35

3 PGH 及 3 种共晶在大鼠体内的药动学研究

大鼠固体灌胃给予 PGH 及其共晶后主要的药动学参数见表 4,PG 的平均血药浓度-时间曲线见图 7。与 PGH 原料药相比,共晶 PGH-PAS 的主要药动学参数并未发生显著变化,但 PGH-GA 的血药浓度-时间曲线下面积(area under the curve,AUC)增加了 0.38 倍,共晶 PGH-PABA 和 PIO-GA 的药物峰浓度(peak concentration, C_{max})分别增加了 0.77 和 0.66 倍,提示该共晶能显著增加 PGH 在大鼠体内的吸收,改善其生物利用度。共晶 PGH-PABA 和 PGH-GA 的达峰时间(peak time, T_{max})分别增加了 0.53 和 1.48 倍,半衰期(half-life, $t_{1/2}$)显著下降,提示该共晶可能降低了 PGH 的吸收速率,加快了药物的消

除,具有慢吸收、快消除的特点。

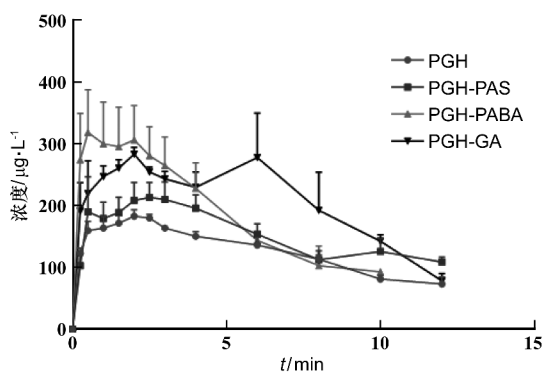


图7 PGH 及其共晶在大鼠体内的血药浓度-时间曲线($\bar{x} \pm s, n = 5$)

表4 PGH 及其共晶在大鼠体内的药动学参数

 $\bar{x} \pm s, n = 5$

参数	PGH	PGH-PAS	PGH-PABA	PGH-GA
$AUC_{(0-t)}/\mu\text{g}\cdot\text{L}\cdot\text{h}^{-1}$	19 74.31 ± 146.68	2 137.42 ± 279.81	1 980.87 ± 458.43	2 716.65 ± 1 036.41 ^a
$MRT_{(0-t)}/\text{h}$	6.65 ± 0.415	6.48 ± 1.59	4.25 ± 0.72 ^a	5.60 ± 1.29
$VRT_{(0-t)}/\text{h}^2$	20.41 ± 3.37	18.44 ± 7.47	9.06 ± 1.41 ^a	11.83 ± 4.08 ^a
$t_{1/2}/\text{h}$	3.62 ± 0.79	3.57 ± 0.1	1.86 ± 0.51 ^a	2.11 ± 0.17 ^a
T_{max}/h	1.88 ± 0.63	2.5 ± 2.18	2.88 ± 3.47	4.67 ± 2.31
$CL_z/F/L\cdot\text{h}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$	10.03 ± 0.84	9.2 ± 1.64	10.38 ± 2.11	8.23 ± 3.81
$V_z/F/L\cdot\text{kg}^{-1}$	51.60 ± 7.05	47.18 ± 14.77	26.73 ± 3.22 ^a	25.12 ± 11.91 ^a
$C_{\text{max}}/\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$	196.72 ± 24.69	253.92 ± 66.62	348.34 ± 120.5 ^a	327.27 ± 40.35 ^a
$F/\%$	100	108.26	100.33	137.60

MAT:平均滞留时间;VRT:滞留时间方差;CL_z:清除率;V_z/F:表观分布容积;a:与 PGH 相比, $P < 0.05$

讨 论

口服给药具有更高的患者依从性和更少的无菌限制,是最常见的给药途径之一,但良好的水溶性是有效口服给药的先决条件,直接影响药物的释放和生物利用度。PGH 作为一种新型治疗 2 型糖尿病的口服降糖药,存在溶解性差、溶出速率有限等问题,干扰了药物的生物利用度,导致血浆药物水平低于治疗水平,甚至出现治疗失败的情况^[10]。已有多项研究通过制备吡格列酮环糊精包合物^[6]、固体分散体^[11]、口腔崩解片^[12]等剂型,以及添加二元溶剂混合物、无定形和半结晶聚合物^[13-14]等增溶方法,提高 PGH 溶解度,尽管这些技术在一定程度上改善了其溶解度,但是仍然存在沉淀、再结晶和稳定性差等局限性以及不可知的生物利用度等问题。

药物共晶体的使用是制药行业一种新兴的技术方法,能在不改变药理作用的前提下,改善药物的物理性质。本研究采用悬浮液法制备获得了 3 种 PGH 共晶:PGH-PABA (1:1)、PGH-PAS (1:1)、PGH-GA (1:1)。表征分析发现 3 种共晶均具有特征性的粉末衍射图谱、红外图谱、DSC 特征吸热峰,确证了新的共晶物质的生成,同时通过稳定性考察发现 3 种共晶稳定性良好。

药物的水溶性是影响药物生物利用度的关键因素,进而会影响药物的有效性和临床应用。本研究结果表明,3 种共晶在 0.2% SDS 水溶液中的溶解度均显著高于 PGH 原料药,其中 PGH-PABA 和 PGH-GA 的 C_{max} 显著升高 ($P < 0.05$)。共晶 PGH-GA 相对 PGH 的生物利用度为 137.60%,显著改善了 PGH 在体内的吸收和生物利用度。药物的 $t_{1/2}$ 是指药物在血浆中最高浓度降低一半所需的时间,是决定

给药剂量和次数的主要依据,PGH、共晶 PGH-PABA 和 PGH-GA 在大鼠内的口服 $t_{1/2}$ 分别为 3.62, 1.86 和 2.11 h,因此在共晶体的应用转化中,应考虑给药周期及剂量的变化,使体内 PGH 浓度保持在安全有效的浓度范围内。

在药物不能成盐或现有盐不能改善药物性质时,共晶技术为药物早期开发提供了机会^[15-16]。生物利用度的提高可以减少给药剂量,降低生产成本,并且避免一些不良反应,有利于 PGH 的进一步开发利用^[17]。本研究进一步证明了共晶对药动学的重要影响,并且基于此活性药物分子和 CCF 的官能团特性^[18],为筛选具有潜在应用价值的共晶和机制研究提供数据支持。本研究获得的新型共晶物质 PGH-GA 具有提高 PGH 生物利用度的潜力,并为共晶技术在改善药物水溶性方面提供了应用基础。

[参 考 文 献]

- [1] 孟磊,徐明付. 盐酸吡格列酮治疗初发 2 型糖尿病患者的临床对照分析[J]. 当代医学, 2018, 24(35): 96-98.
- [2] 唐晓青. 盐酸吡格列酮单药治疗初发老年 2 型糖尿病患者效果观察[J]. 临床合理用药杂志, 2017, 10(35): 71-72.
- [3] 李积薇. 盐酸吡格列酮片对老年 2 型糖尿病的疗效及不良反应观察[J]. 糖尿病新世界, 2018, 21(16): 55-56.
- [4] POORNIMA B, PRASAD KVSRRG, BHARATHI K. Solid-state screening and evaluation of pioglitazone hydrochloride[J]. *Curr Pharm Anal*, 2017, 14(1): 8-16.
- [5] PRASANTHI B, SHILPA KSK, RAO MN, et al. Design and evaluation of bilayer tablets of metformin hydrochloride and pioglitazone hydrochloride as combination drug therapy[J]. *J Pharm Investig*, 2017, 47(6): 497-505.
- [6] BELOSHE S, CHOUGULE D, SHAH R, et al. Effect of method of preparation on pioglitazone HCl-β-cyclodextrin inclusion complexes[J]. *Asian J Pharm*, 2010, 4(2): 168.
- [7] 吴媛媛,靳桂民,杜冠华,等. 盐酸吡格列酮四种晶型的大鼠体内药动学研究[J]. 中国药师, 2014, 17(8): 1253-1257.
- [8] 时念秋,王杏林,杨志强,等. 一种盐酸吡格列酮无定型物

- 及其制备方法: CN104418850A[P]. 2015-03-18.
- [9] CERREIA VIOGLIO P, CHIEROTTI MR, GOBETTO R. Pharmaceutical aspects of salt and cocrystal forms of APIs and characterization challenges[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2017, 117: 86-110.
- [10] TAUPITZ T, DRESSMAN JB, KLEIN S. New formulation approaches to improve solubility and drug release from fixed dose combinations: case examples pioglitazone/glimepiride and ezetimibe/simvastatin[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2013, 84(1): 208-218.
- [11] POKHARKAR V, KUTWAL M, MANDPE L. Pioglitazone solid dispersion system prepared by spray drying method: *in vitro* and *in vivo* evaluation[J]. *PDA J Pharm Sci Technol*, 2013, 67(1): 23-34.
- [12] TEAIMA M, HABABEH S, KHANFAR M, *et al.* Design and optimization of pioglitazone hydrochloride self-nanoemulsifying drug delivery system (SNEDDS) incorporated into an orally disintegrating tablet[J]. *Pharmaceutics*, 2022, 14(2): 425.
- [13] SHI NQ, LEI YS, SONG LM, *et al.* Impact of amorphous and semicrystalline polymers on the dissolution and crystallization inhibition of pioglitazone solid dispersions[J]. *Powder Technol*, 2013, 247: 211-221.
- [14] SWAIN RP, SUBUDHI BB. Effect of semicrystalline copolymers in solid dispersions of pioglitazone hydrochloride: *in vitro-in vivo* correlation[J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2019, 45(5): 775-786.
- [15] SHAN N, PERRY ML, WEYNA DR, *et al.* Impact of pharmaceutical cocrystals: the effects on drug pharmacokinetics[J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2014, 10(9): 1255-1271.
- [16] 王礼丽,高紫尧,刘书好. 药物共晶的研究新进展[J]. 中国医药工业杂志, 2021, 52(7): 881-890.
- [17] SCHITTNY A, HUWYLER J, PUCHKOV M. Mechanisms of increased bioavailability through amorphous solid dispersions: a review[J]. *Drug Deliv*, 2020, 27(1): 110-127.
- [18] THORAT SH, SAHU SK, GONNADE RG. Crystal structures of the pyrazinamide-p-aminobenzoic acid (1/1) cocrystal and the transamidation reaction product 4-(pyrazine-2-carboxamido)benzoic acid in the molten state[J]. *Acta Crystallogr C Struct Chem*, 2015, 71(Pt 11): 1010-1016.

编辑:毕晓帆/接受日期:2022-12-08