

大黄酸聚乳酸纳米粒的制备及大鼠体内药动学研究

尚小广¹ 李颖^{2*} 徐陆忠³ 魏颖慧¹ 包强¹ 李范珠^{1*} (1. 浙江中医药大学药学院, 杭州 310053; 2. 沈阳市儿童医院药剂科, 沈阳 110032; 3. 上海市第十人民医院, 上海 200072)

摘要:目的 制备大黄酸聚乳酸纳米粒,并考察其在大鼠体内的药动学特征,以期提高大黄酸口服生物利用度。方法 以聚乳酸为载体材料,采用改良的自乳化溶剂扩散法制备大黄酸聚乳酸纳米粒;透射电镜观察纳米粒的形态;激光粒度仪考察粒径和 Zeta 电位;超速离心法测定其包封率及载药量;透析袋法研究其体外释药特性;以大黄酸混悬液为对照组,进行大鼠口服大黄酸聚乳酸纳米粒的药动学研究。结果 纳米粒外观呈圆形或类圆形,平均粒径为(134.37 ± 3.61) nm,Zeta 电位为(-18.41 ± 0.07) mV,包封率和载药量分别为(60.37 ± 1.52)%和(1.32 ± 0.09)%;体外释药符合 Higuchi 方程;大鼠口服大黄酸混悬液和纳米粒后 ρ_{\max} 分别为(5.788 ± 0.15)和(11.607 ± 0.56) mg · L⁻¹, t_{\max} 分别为(0.193 ± 0.01)和(1.102 ± 0.13) h, AUC_{0- t} 分别为(8.077 ± 2.98)和(34.583 ± 3.93) mg · h · L⁻¹, $t_{1/2\beta}$ 分别为(3.319 ± 0.23)和(21.721 ± 6.13) h。结论 聚乳酸纳米粒可显著改善大黄酸的药动学行为,有效提高其口服生物利用度。

关键词:大黄酸;聚乳酸;纳米粒;药动学;相对生物利用度

中图分类号:R944 文献标志码:A 文章编号:1001-2494(2012)07-0524-05

Study on Preparation and Pharmacokinetics of Rhein-Loaded Polylactic Acid Nanoparticles

SHANG Xiao-guang¹ LI Ying^{2*} XU Lu-zhong³ WEI Ying-hui¹ BAO Qiang¹ LI Fan-zhu^{1*} (1. College of Pharmaceutical Science, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, China; 2. Department of Pharmacy, Shenyang Children's Hospital, Shenyang 110032, China; 3. Shanghai Tenth People's Hospital, Shanghai 200072, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To prepare rhein-loaded polylactic acid nanoparticles, and investigate their physicochemical properties, release behavior *in vitro* and pharmacokinetics *in vivo* in rats. **METHODS** Rhein-loaded polylactic acid nanoparticles were prepared by a modified spontaneous emulsification solvent diffusion method with PLA as the carrier. The morphology of rhein-loaded polylactic acid nanoparticles was observed by transmission electron microscope. Mean particle size and Zeta potential were estimated by laser particle size analyzer. Entrapment efficiency and drug loading were investigated by ultracentrifugation. Drug release behavior *in vitro* was studied by dialysis. Using rhein aqueous suspension as control, the pharmacokinetic behavior of rhein-loaded polylactic acid nanoparticles after oral administration in rats were studied. **RESULTS** The shape of rhein-loaded polylactic acid nanoparticles was spherical. The mean particle size, Zeta potential, entrapment efficiency and drug loading were (134.37 ± 3.61) nm, (-18.41 ± 0.07) mV, (60.37 ± 1.52)% and (1.32 ± 0.09)%, respectively. The profiles of release were fitted well by Higuchi equation. Results of pharmacokinetic study showed that the ρ_{\max} of rhein suspension and rhein-loaded polylactic acid nanoparticles were (5.788 ± 0.15) and (11.607 ± 0.56) mg · L⁻¹, t_{\max} were (0.193 ± 0.01) and (1.102 ± 0.13) h, AUC_{0- t} were (8.077 ± 2.98) and (34.583 ± 3.93) mg · h · L⁻¹, $t_{1/2\beta}$ were (3.319 ± 0.23) and (21.721 ± 6.13) h, respectively. **CONCLUSION** Polylactic acid nanoparticles can effectively improve the pharmacokinetic behaviour and oral bioavailability of rhein.

KEY WORDS: rhein; polylactic acid; nanoparticles; pharmacokinetics; relative bioavailability

大黄酸(rhein, RH)为单萜核类1,8-二羟基蒽醌衍生物,广泛分布于蓼科植物掌叶大黄(*Rheum palmatum* L.)的根茎、何首乌(*Polygonum multiflorum* Thunb.)的根、豆科植物狭叶番泻(*Cassia angustifolia* Vahl)的荚、芸香科植物芸香(*Ruta graveolens*

L.)的全草、百合科植物麝香萱(*Hemerocallis thunbergii* Bak.)的根中,具有抗肿瘤、抗炎、抗菌、抗病毒、抗氧化及调节肾功能等作用^[1]。但由于大黄酸水溶性差,生物半衰期短,生物利用度低,限制了其在临床上的广泛应用^[2]。

基金项目:国家自然科学基金青年基金资助项目(30902007);国家教育部博士点基金(200803440001)

作者简介:尚小广,男,硕士研究生,研究方向:药物新剂型与新技术;李颖,女,主管中药师,研究方向:中药新剂型与新技术;李范珠,男,教授,博士生导师,研究方向:药物新剂型与新技术;魏颖慧,女,药师,研究方向:药物新剂型与新技术;包强,男,药师,研究方向:药物新剂型与新技术;徐陆忠,男,药师,研究方向:药物新剂型与新技术;尚小广,男,硕士研究生,研究方向:药物新剂型与新技术;李颖,女,主管中药师,研究方向:中药新剂型与新技术;李范珠,男,教授,博士生导师,研究方向:药物新剂型与新技术;魏颖慧,女,药师,研究方向:药物新剂型与新技术;包强,男,药师,研究方向:药物新剂型与新技术;徐陆忠,男,药师,研究方向:药物新剂型与新技术

纳米粒(nanoparticles, NPs)作为一种胶态药物载体,具有提高药物稳定性、控制药物释放及靶向给药等优点,尤其在改善难溶性药物口服吸收、提高生物利用度等方面引起了极大的关注^[3-4]。He等^[5]将难溶于水的米非司酮以NPs为载体口服给药,结果发现,NPs能延长药物在体内的循环时间,大大提高其口服生物利用度。聚乳酸(poly-lactic acid, PLA)具有优良的生物相容性和生物降解性,且价格低廉,相对分子质量可控,被广泛用作NPs的理想载体材料。本实验以PLA为载体材料,采用改良的自乳化溶剂扩散法制备大黄酸聚乳酸纳米粒(rhein-loaded poly-lactic acid nanoparticles, RH-PLA-NPs),同时研究其口服后大鼠体内药动学特征,为大黄酸新制剂的研发提供理论依据。

1 材料

1.1 仪器

Agilent1200 高效液相色谱仪(美国 Agilent 公司);380 ZLS 激光粒度测定仪(美国 Nicomp 公司);TGL-16B 高速台式离心机(上海安亭科学仪器厂);Labconco 冷冻干燥机(美国 Labconco 公司);超速离心机(美国 Beckman 公司);HJ-6B 多头磁力加热搅拌机(金坛市金伟实验仪器厂);CP225D 电子天平(北京赛多利斯仪器系统有限公司);RE52CS 旋转蒸发器(上海亚荣生化仪器厂);S-212 型恒速搅拌器(上海申胜生物技术有限公司);透析袋(上海绿鸟科技发展有限公司,截留相对分子质量为3 000)。

1.2 药品与试剂

RH(陕西森弗生物技术有限公司,纯度>98%,批号090320);RH对照品(中国食品药品检定研究院,批号110757-200206);泊洛沙姆188(德国 BASF 公司,批号 WPWA544C);聚乳酸(山东岱罡生物科技有限公司, $M_w = 10\ 000$,批号09111917);其他试剂均为国产分析纯。

1.3 实验动物

清洁级 SD 大鼠,♀♂兼用,体重(300±10)g [浙江中医药大学实验动物中心(合格证号:SCXK沪2007-0005)];所有动物实验均按照浙江大学动物饲养和使用指南进行。

2 方法

2.1 RH-PLA-NPs 的制备

精密称取2 mg RH 和100 mg PLA 溶于15 mL

混合溶剂(丙酮-乙醇=3:2)中,作为有机相;另取处方量的 poloxamer 188 溶于水中配成质量浓度10 g·L⁻¹的表面活性剂溶液作为水相(30 mL)。将有机相恒速滴加至水相中,恒温搅拌10 min,旋转蒸发30 min 除去有机溶剂,超速离心(30 000 r·min⁻¹)30 min,并用蒸馏水洗涤3次,沉淀冻干即得 RH-PLA-NPs。

2.2 形态、粒径和 Zeta 电位

取适量 RH-PLA-NPs 混悬液滴于铜网上,2.0% 磷钨酸溶液负染3 min,自然挥干,用透射电子显微镜观察形态并摄制照片;用适量水稀释 RH-PLA-NPs,激光粒度测定仪测定平均粒径和 Zeta 电位。

2.3 包封率与载药量的测定

2.3.1 测定方法的建立 色谱条件:色谱柱:Platisil ODS(4.6 mm×150 mm,5 μm);流动相:甲醇-0.1%磷酸(75:25);流速:1.0 mL·min⁻¹;柱温:25℃;检测波长:254 nm;进样量:20 μL。以峰面积(A)对质量浓度(ρ)进行线性回归,得标准曲线方程为: $A = 71.272\rho - 12.817$ ($r = 0.9998$),RH 在0.612~39.168 μg·mL⁻¹内线性关系良好。

2.3.2 包封率和载药量 精密量取 RH-PLA-NPs 混悬液1 mL,10 000 r·min⁻¹离心30 min,取上清液经0.22 μm 微孔滤膜滤过,续滤液按“2.3.1”项下方法测定 RH 含量,记作 W_1 ;另精密量取 RH-PLA-NPs 混悬液1 mL,加入适量甲醇超声,经0.22 μm 微孔滤膜滤过,续滤液按“2.3.1”项下方法测定 NPs 中总的药物含量,记作 W_0 。按下列公式计算 NPs 的包封率和载药量。

$$\text{包封率}\% = (W_0 - W_1) / W_0 \times 100\%$$

$$\text{载药量}\% = (W_0 - W_1) / W_1 \times 100\%$$

式中 W_0 为投入的总药量(mg); W_1 为 NPs 中的游离药物量(mg); W_1 为 NPs 的总重量(mg)。

2.4 体外释药

分别精密量取 RH 混悬液和 RH-PLA-NPs 混悬液2 mL(含 RH 均为2 mg),置于透析袋内,密封后置于50 mL pH 7.4 PBS 缓冲液(含体积分数20%乙醇)中,(37±0.5)℃恒温水浴振荡(75 r·min⁻¹),分别于0.1、0.25、0.5、0.75、1、1.25、1.5、1.75、2、2.5、3、4、5、6、8、12、24 h 取样2 mL,同时补加等量同温释放介质,样品用0.22 μm 微孔滤膜滤过,续滤液按“2.3.1”项下方法测定 RH 含量,计算累积释药百分率(Q)。

2.5 RH-PLA-NPs 大鼠体内药动学研究

2.5.1 血浆样品的处理 精密吸取血浆样品250

μL , 置于具塞尖底离心管中, 加入 1 mL 乙腈, 涡旋混合 3 min, $8\,000\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ 离心 10 min, 取上清液于 $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ 氮气吹干, 以 $70\text{ }\mu\text{L}$ 流动相溶解, 涡旋混匀后 $10\,000\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ 离心 10 min, 取上清液进样。

2.5.2 血浆中 RH 测定方法的建立 色谱条件: 色谱柱: Platisil ODS ($4.6\text{ mm}\times 150\text{ mm}, 5\text{ }\mu\text{m}$); 流动相: 甲醇-0.2% 磷酸 (70:30); 流速: $1.0\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$; 柱温: $30\text{ }^{\circ}\text{C}$; 检测波长: 254 nm ; 进样量: $20\text{ }\mu\text{L}$ 。

方法专属性考察: 分别取空白大鼠血浆、空白大鼠血浆加大黄酸对照溶液及大鼠灌胃 RH-PLA-NPs 后血浆样品, 按“2.5.1”项下处理, 进样, 记录色谱图。

血浆标准曲线的制备: 精密称取减压干燥至恒重的大黄酸标准品 2.5 mg , 置 25 mL 量瓶中, 用甲醇溶解、定容, 配成质量浓度为 $0.1\text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的 RH 标准溶液。在空白血浆中精密加入适量 RH 标准溶液, 配成质量浓度分别为 $0.1, 2.0, 4.0, 8.0, 12.0, 16.0\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的系列标准溶液, 按“2.5.2”项下方法操作, 以峰面积 (A) 对质量浓度 (ρ) 进行线性回归, 建立标准曲线方程。

方法回收率与精密度测定: 精密量取 RH 标准溶液配制成 $2.0, 8.0, 16.0\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的低、中、高 3 个质量浓度的血浆样品各 3 份, 按“2.5.1”项下方法操作, 每个浓度平行测定 3 次, 计算回收率。分别在日内测定 5 次和连续测定 5 d (每天测 1 次), 计算日内和日间精密度。

2.5.3 给药方案及样品采集 取健康 SD 大鼠 12 只, 雌雄各半, 随机分为 2 组, 每组 6 只。麻醉后股动脉插管, 采用“大鼠股动静脉插管体外部分的保护装置^[6]”进行固定, 恢复 2 d [室温 (23 ± 1) $^{\circ}\text{C}$; 相对湿度 50%~70%; 自由饮食和饮水]。给药前禁食 12 h, 自由饮水, 分别灌胃给予 RH-PLA-NPs 混悬液和 RH 混悬液 (以 RH 计: $6\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)。于给药后 0.25、0.5、0.75、1、1.5、2、3、4、5、6、8、10、12 h 经股动脉取血 0.5 mL , 置于事先以 1% 肝素抗凝的干燥 EP 管中, $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ 冷冻贮藏, 给药 4 h 后允许大鼠自由进食。

2.5.4 数据处理分析 使用 3P97 药动学软件处理血药浓度数据, 计算药动学参数。其中 t_{max} 和 ρ_{max} 采用实测值直接由药-时曲线上读取, $\text{AUC}_{0\rightarrow t}$ 值采用梯形法计算。

3 结果

3.1 RH-PLA-NPs 的性质

• 526 •

Chin Pharm J 2012 April, Vol. 47, No. 7

RH-PLA-NPs 外观为浅黄色、半透明乳光明显的均一体系, 透射电镜下观察 NPs 呈圆形或类圆形, 大小及分布较均匀, 粒子之间未见粘连和聚集现象, 见图 1。RH-PLA-NPs 的平均粒径为 (134.37 ± 3.61) nm , PDI 为 (0.099 ± 0.023), 见图 2; Zeta 电位为 (-18.41 ± 0.07) mV 。测得 RH-PLA-NPs 的包封率为 (60.37 ± 1.52)%, 载药量为 (1.32 ± 0.09)%。

3.2 体外释药

RH-PLA-NPs 在 pH 7.4 PBS 缓冲液 (含体积分数 20% 乙醇) 中的释药曲线, 见图 3。由图 3 可知, 原药在释放介质中释药迅速, 4 h 时累积释药百分率为 96.33%。RH-PLA-NPs 具有缓释效果, 开始时释放较快, 4 h 药物的累积释药百分率为 61.25%, 随后释药曲线渐趋平稳, 缓慢释药, 24 h 时累积释药百分率为 93.05%。分别用零级动力学模型、一级动力学模型及 Higuchi 模型对 RH-PLA-NPs 体外释药行为进行拟合, 结果表明, RH-PLA-NPs 在 pH 7.4 PBS 缓冲液 (含体积分数 20% 乙醇) 中的释药行为符合 Higuchi 方程 $Q = 0.250\ 2t^{1/2} - 0.004\ 9$ ($r = 0.926\ 8$)。

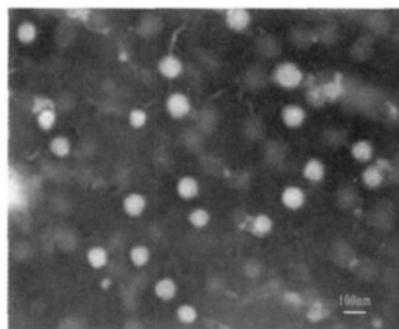


图 1 大黄酸聚乳酸纳米粒 (RH-PLA-NPs) 的透射电镜照片 ($\times 60\,000$)

Fig. 1 TEM Photograph of RH-PLA-NPs ($\times 60\,000$)

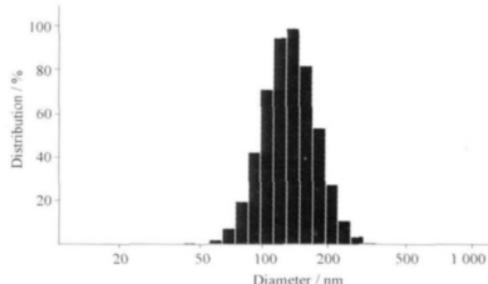


图 2 RH-PLA-NPs 的粒径分布

Fig. 2 Particle size distribution of RH-PLA-NPs

中国药学杂志 2012 年 4 月第 47 卷第 7 期

3.3 药动学

3.3.1 方法专属性 空白大鼠血浆、空白大鼠血浆加大黄酸对照品溶液及大鼠灌胃 RH-PLA-NPs 后血浆样品 HPLC 图见图 4。由图 4 可知,血浆中的内源性物质对样品测定无干扰。

3.3.2 标准曲线与方法学考察结果 血浆中 RH 的标准曲线方程为: $A = 215.67\rho - 47.535$ ($r = 0.9998$), RH 在 $0.1 \sim 16.0 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 内线性关系良好。低、中、高 3 种浓度 RH 的方法回收率分别为 $(93.61 \pm 2.79)\%$, $(98.08 \pm 2.11)\%$, $(101.34 \pm 1.83)\%$;

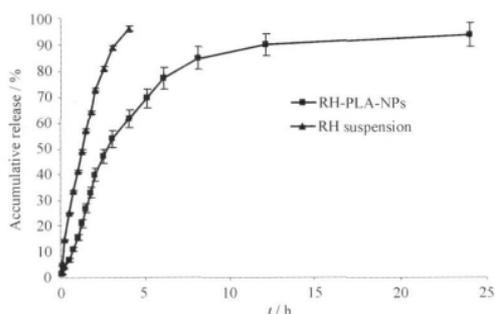


图 3 RH 混合液和 RH-PLA-NPs 的体外释药曲线. $n = 3, \bar{x} \pm s$
Fig. 3 *In vitro* release profiles of RH suspension and RH-PLA-NPs. $n = 3, \bar{x} \pm s$

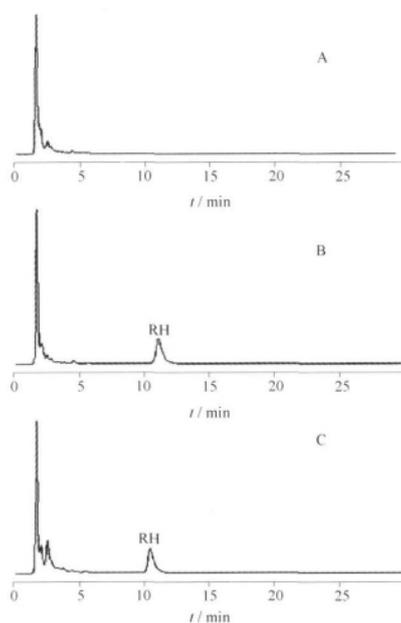


图 4 空白大鼠血浆(A),空白大鼠血浆加大黄酸(RH)标准溶液(B),灌胃 RH-PLA-NPs 后大鼠血浆样品(C)高效液相色谱图

Fig. 4 HPLC Chromatograms of blank rat plasma (A), rat plasma spiked with RH standard solution (B), rat plasma after oral administration of RH-PLA-NPs (C)

日内 RSD 分别为 2.57%、1.72%、1.42%; 日间 RSD 分别为 3.12%、2.37%、2.21%。

3.3.3 血药浓度-时间曲线与药动学参数 大鼠口服 RH 混悬液和 RH-PLA-NPs 后,平均血药浓度-时间曲线见图 5。数据经拟合后所得主要药动学参数,见表 1。由表 1 可知, RH-PLA-NPs 组口服给药后,体内药动学参数经统计学分析,均有显著性统计学差异。根据 $AUC_{0 \rightarrow \infty}$ 的数据及给药剂量,计算 RH-PLA-NPs 与相同给药剂量的 RH 混悬液的相对生物利用度约为 428.2%。结果表明,制备的 RH-PLA-NPs 明显改善了 RH 的药动学行为,提高了其口服生物利用度。

4 讨论

4.1 本实验采用改良的自乳化溶剂扩散法制备 RH-PLA-NPs 与传统自乳化溶剂扩散法相比,改良的自乳化溶剂扩散法的主要改良点有: ① 选用与水

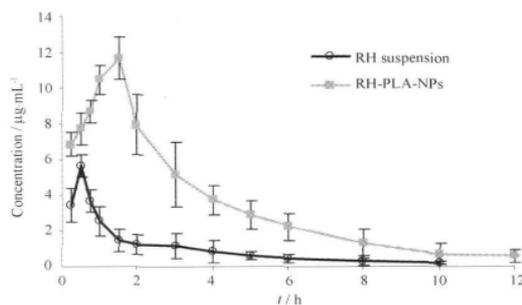


图 5 大鼠口服 RH 混悬液和 RH-PLA-NPs 后平均血药浓度-时间曲线. $n = 6, \bar{x} \pm s$

Fig. 5 Mean plasma concentration-time curves of RH after oral administration of RH-suspension and RH-PLA-NPs. $n = 6, \bar{x} \pm s$

表 1 RH 混悬液和 RH-PLA-NP 在大鼠体内的主要药动学参数. $n = 6, \bar{x} \pm s$

Tab. 1 Main pharmacokinetic parameters of RH suspension and RH-PLA-NPs in rats. $n = 6, \bar{x} \pm s$

Parameters	RH-Sol	RH-PLA-NPs
$t_{1/2\alpha}/\text{h}$	0.224 ± 0.07	$1.352 \pm 0.29^{1)}$
$t_{1/2\beta}/\text{h}$	3.319 ± 0.23	$21.721 \pm 6.13^{1)}$
k_{21}/h^{-1}	0.702 ± 0.15	$0.072 \pm 0.033^{1)}$
k_{10}/h^{-1}	0.970 ± 0.16	$0.304 \pm 0.088^{2)}$
k_{12}/h^{-1}	1.808 ± 0.67	$0.196 \pm 0.051^{2)}$
ka/h^{-1}	9.314 ± 2.74	$1.568 \pm 0.07^{1)}$
$V/F(c) / \text{L} \cdot \text{kg}^{-1}$	0.622 ± 0.087	$0.411 \pm 0.029^{1)}$
t_{max}/h	0.193 ± 0.01	$1.102 \pm 0.13^{2)}$
$\rho_{\text{max}}/\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$	5.788 ± 0.15	$11.607 \pm 0.56^{2)}$
$AUC_{0 \rightarrow \infty}/\text{mg} \cdot \text{h} \cdot \text{L}^{-1}$	8.077 ± 2.98	$34.583 \pm 3.93^{2)}$

注:与 RH 混悬液组比, $^{1)} P < 0.05$ $^{2)} P < 0.01$

Note: $^{1)} P < 0.05$ $^{2)} P < 0.01$, vs RH suspension

互溶且毒性较低的丙酮和乙醇代替二氯甲烷等毒性较大的有机溶剂,简化了 NPs 制备步骤。②在纳米粒制备中加入具有生物相容性好、毒性低、安全性高等优点的非离子型表面活性剂 poloxamer 188,有助于聚合物的分散及纳米混悬液的稳定。制备的 RH-PLA-NPs 粒径较小,分布均匀、包封率亦较高。分析其原因:①丙酮和乙醇极易在含有表面活性剂的水相中扩散,整个过程是自发且迅速完成的,故 NPs 容易达到较小的粒径,且不易发生粘连;②在制备过程中,乙醇以较快的速度先向水中扩散,RH 不溶于水但可以溶于丙酮中,从而更易溶于丙酮的 PLA 能够持续缓慢包封 RH,故所得 NPs 包封率较高。说明该法特别适合难溶性药物 RH 纳米粒的制备。本实验制备的 RH-PLA-NPs 载药量不高,分析原因可能与大黄酸药物性质有关,即大黄酸的载药量受聚合物组成的影响,聚合物链越长,疏水性越强,大黄酸与其相容性越高,载药量越高。本实验选用的载体材料 PLA 聚合物相对分子质量为 10 000,导致其载药量偏低。但是,如果选择相对分子质量过大的 PLA 纳米粒的粒径也会相应的变大,本实验研究为口服给药的纳米粒,小粒径更有利于药物口服吸收。

4.2 RH 在水中的溶解度极小,选用普通释放介质时,溶出液中只有痕量的药物,若用体积分数 20% 的乙醇水溶液作为释放介质,效果较好。故本实验选择含体积分数 20% 乙醇的 pH 7.4 PBS 缓冲液作为释放介质。药物既可包封于 NPs 中,也可被吸附于 NPs 表面,还可存在于 NPs 的浅表层或壳层内,故不同部位的药物释放速度亦不同。由图 3 可知,与 RH 混悬液相比,RH-PLA-NPs 具有明显的缓释效果。RH-PLA-NPs 开始时释放较快可能是来吸附于 NPs 表面或浅表层的药物快速释放,RH-PLA-NPs 缓释可能是由于 PLA 降解速度较慢,同时在释放过程中 NPs 内部结构逐渐变得紧密而使释放介质渗入受阻导致药物释放缓慢。

4.3 药动学结果显示,在吸收方面,RH-PLA-NPs 的 ρ_{\max} 、 AUC_{0-t} 均高于 RH 混悬液,说明 NPs 可以促进 RH 的吸收,提高其生物利用度;分布方面 $t_{1/2\alpha}$ 显著延长,说明 NPs 可以减缓 RH 的消除速率,这可能是由于 NPs 的持续释放使得表观的消除速率变小。同时 $V/F(c)$ 显著变小,说明血药浓度变大,这可能是由于 F 的上升。这也从另一方面说明了纳米粒

提高了 RH 的生物利用度;在消除方面 $t_{1/2\beta}$ 显著延长 t_{10} 显著减小,说明纳米粒可以降低 RH 的消除速率,延长其在体内作用时间。影响 NPs 口服吸收的原因可能有:①NPs 粒径小的特性,可生物黏附于胃肠道并进入绒毛间隙增加其在胃肠道的接触面积和滞留时间,使机体有更充分的时间吸收药物,从而改善药物口服吸收,提高生物利用度^[7];②NPs 口服后主要吸收部位在派伊尔淋巴集结(Peyer's patches, PP),功能细胞为微皱褶细胞(microfold Cells, M 细胞)。M 细胞吞噬在肠道黏膜上皮屏障上打开了一个理想通道,构成了 NPs 非受体转运的主要生理途径,从而有效地提高了 NPs 在胃肠道的吸收^[8]。RH 在体内消除减慢,作用时间延长的原因可能是: NPs 改善了 RH 的可润湿性、溶解性,且 poloxamer188 吸附在 RH-PLA-NPs 的表面,可增加其亲水性,并产生“立体位阻”效应,降低了血液中调理素在 NPs 表面的吸附,降低单核吞噬系统对 NPs 的吞噬,延长其在血液中的循环时间。另外,当纳米粒子被吞噬摄取后,由于聚乳酸骨架的包裹,RH 可避免 CYP 氧化酶的迅速代谢,且 PLA 降解缓慢,产生缓释作用。

REFERENCES

- [1] YU J, WU X Q, SUN H F, *et al.* Advance of biological activity of rhein and its derivatives [J]. *Pharm Clin Res* (药学与临床研究), 2008, 16 (2): 125-128.
- [2] ZHANG J W, WANG G J, SUN J G, *et al.* Determination of rhein in plasma by HPLC-fluorescence detection and its pharmacokinetics in rats [J]. *Chin J Nat Med* (中国天然药物), 2005, 3 (4): 238-241.
- [3] COOPER E R. Nanoparticles: A personal experience for formulating poorly water soluble drugs [J]. *J Controlled Release*, 2010, 141 (3): 300-302.
- [4] PENG Q, ZHANG Z R, SUN X, *et al.* Mechanisms of phospholipid complex loaded nanoparticles enhancing the oral bioavailability [J]. *Mol Pharm*, 2010, 7 (2): 565-575.
- [5] HE W, HORN S W, HUSSAIN M D. Improved bioavailability of orally administered mifepristone from PLGA nanoparticle [J]. *Int J Pharm*, 2007, 334 (1-2): 173-178.
- [6] LI F Z. *In vitro* protection device of rat femoral artery and vein cannulation: China, ZL 200520013524.0 [P]. 2007-06-20.
- [7] LUO Y, CHEN D, REN L, *et al.* Solid lipid nanoparticles for enhancing vinpocetine's oral bioavailability [J]. *J Controlled Release*, 2006, 114 (1): 53-59.
- [8] FLORENCE A T. Nanoparticle uptake by the oral route: Fulfilling its potential? [J]. *Drug Discov Today (Technol)*, 2005, 1 (2): 751.

(收稿日期: 2011-08-21)