

[制剂]

麝香及西黄方中麝香酮在正常、乳腺癌前病变大鼠体内药动学的比较

王志¹, 谢建絮^{1,2}, 李婉斯¹, 葛泓钰¹, 张永太¹, 冯年平^{1*}

(1. 上海中医药大学, 上海 201203; 2. 上海市第十人民医院, 上海 200072)

摘要: 目的 比较麝香及西黄方中麝香酮在正常、乳腺癌前病变大鼠体内药动学。方法 7, 12-二甲苯并蒽(DMBA)联合雌激素、孕激素建立大鼠乳腺癌前病变模型。大鼠随机分为麝香组、西黄方正常组、西黄方模型组, 灌胃给药(含2.73 mg/kg 麝香酮)30 d, 于0.083、0.25、0.5、1、1.5、2、4、6、8、24 h采血, GC-MS法测定麝香酮血药浓度, 计算主要药动学参数。结果 与麝香组比较, 西黄方正常组 AUC_{0-t} 、 $AUC_{0-\infty}$ 、 MRT_{0-t} 、 $MRT_{0-\infty}$ 、 $t_{1/2\alpha}$ 升高 ($P < 0.01$), CL_z/F 降低 ($P < 0.05$); 与西黄方正常组比较, 西黄方模型组 AUC_{0-t} 、 $AUC_{0-\infty}$ 、 MRT_{0-t} 升高 ($P < 0.05$), CL_z/F 降低 ($P < 0.05$)。结论 西黄方中麝香酮生物利用度高于麝香中, 体现了复方配伍的协同作用。在乳腺癌前病变大鼠中, 麝香酮消除减慢, 体内作用时间延长。

关键词: 麝香; 西黄方; 麝香酮; 乳腺癌前病变; 体内药动学; GC-MS

中图分类号: R969.1

文献标志码: A

文章编号: 1001-1528(2020)10-2545-06

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2020.10.001

Comparison of *in vivo* pharmacokinetics of muscone from *Moschus* and Xihuang Decoction in normal rats and rats with precancerous lesions of breast cancer

WANG Zhi¹, XIE Jian-xu^{1,2}, LI Wan-si¹, GE Hong-yu¹, ZHANG Yong-tai¹, FENG Nian-ping^{1*}

(1. Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China; 2. The Tenth People's Hospital of Shanghai, Shanghai 200072, China)

ABSTRACT: AIM To compare the *in vivo* pharmacokinetics of muscone from *Moschus* and Xihuang Decoction in normal rats and rats with precancerous lesions of breast cancer. **METHODS** The rat models of precancerous lesions of breast cancer were established by 7, 12-dimethyl-benzoanthracene (DMBA) combined with estrogen and progesterone. Rats were randomly assigned into *Moschus* group, Xihuang Decoction normal group, Xihuang Decoction model group and given intragastric administration (containing 2.73 mg/kg muscone) for 30 d, after which blood collection was performed at 0.083, 0.25, 0.5, 1, 1.5, 2, 4, 6, 8, 24 h, GC-MS was adopted in the plasma concentration determination of muscone, and main pharmacokinetic parameters were calculated. **RESULTS**

Compared with the *Moschus* group, the Xihuang Decoction normal group demonstrated increased AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$, MRT_{0-t} , $MRT_{0-\infty}$, $t_{1/2\alpha}$ ($P < 0.01$) and decreased CL_z/F ($P < 0.05$). Compared with the Xihuang Decoction normal group, the Xihuang Decoction model group displayed increased AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$, MRT_{0-t} ($P < 0.05$) and decreased CL_z/F ($P < 0.05$). **CONCLUSION** The bioavailability of muscone in Xihuang Decoction is higher than that in *Moschus*, exhibiting the synergistic effect of compound compatibility. In the rats with precancerous lesions of breast cancer, muscone shows slowed down elimination and prolonged *in vivo* action time.

KEY WORDS: *Moschus*; Xihuang Decoction; muscone; precancerous lesions of breast cancer; *in vivo* pharmacokinetics; GC-MS

收稿日期: 2020-01-01

基金项目: 国家自然科学基金青年基金资助项目 (81603308)

作者简介: 王志 (1976—), 女, 博士, 副教授, 从事中药新剂型研究。Tel: (021) 51322210, E-mail: wangzhi908@163.com

* 通信作者: 冯年平 (1967—), 男, 教授, 博士生导师, 从事新型给药系统研究。Tel: (021) 51322198, E-mail: npfeng@hotmail.com

西黄丸出自《外科证治全生集·卷四》，由牛黄、麝香、乳香、没药4味药材组成，用于治疗痈疽疮毒、恶性肿瘤^[1-2]，方中麝香味辛，性温，芳香而通经络，为主药。课题组前期根据药味用量、药理作用、化学成分，对西黄丸进行了提取精制，发现经超临界CO₂萃取后所得西黄方活性组分的抗肿瘤作用与原制剂相近，并且在减量（每天服用量约为原处方量的1/15）的同时未减效。

本实验以麝香主要活性成分麝香酮为指标，将从药动学角度探讨西黄方配伍的协同作用，同时比较方中麝香在正常、乳腺癌前病变大鼠体内药动学的差异，以期探索其配伍机制、开发相关新剂型提供依据。

1 材料

1.1 试剂与药物 麝香酮（批号110719-201215）、正十七烷（批号51578）对照品（中国食品药品检定研究院）；7, 12-二甲基苯并蒽（DMBA，美国Sigma公司，批号D3254）；肝素钠注射液（上海上药第一生化药业有限公司，批号151802020A）；醋酸甲羟孕酮片（上海信谊天平药业有限公司，批号170611）；戊酸雌二醇片（拜耳医药保健有限公司，批号372A）。人工麝香（北京联馨药业有限公司，批号2016VR116）；体外培育牛黄（武汉健民大鹏药业有限公司，批号170701）；乳香、没药（上海虹桥药业有限公司中药饮片厂），以上药材均经上海中医药大学中药学院生药学教研室吴靳荣副教授鉴定为正品。西黄方为自制（根据2015年版《中国药典》西黄丸处方，称取体外培育牛黄、人工麝香各15g，粉碎成细粉后过60目筛；称取乳香、没药各550g，粉碎成细粉后过24目筛，在35MPa、45℃下超临界CO₂萃取3h，提取物收率为6%~7%。将上述药材粉末混合过筛，即得）。

1.2 仪器 Agilent 7000 GC-MS 联用仪（美国Agilent Technologies公司）；GENIUS 3 涡旋混合器（德国IKA公司）；Milli-Q 纯水仪（美国Millipore公司）；DL-360 超声波清洗器（上海之信仪器有限公司）；Minispin 离心机（德国Eppendorf公司）；JA31002 电子天平（上海精天电子仪器有限公司）；H550S 显微镜（日本Nikon公司）。

1.3 动物 SPF级健康雌性SD大鼠18只，6周龄，体重140~160g，由上海中医药大学实验动物中心提供，动物生产许可证号SCXK（沪）2013-0016。大鼠在温度20~22℃、相对湿度

45%~65%，光照/黑暗12h/12h条件下饲养，自由进食饮水，适应性饲养1周后开始实验。

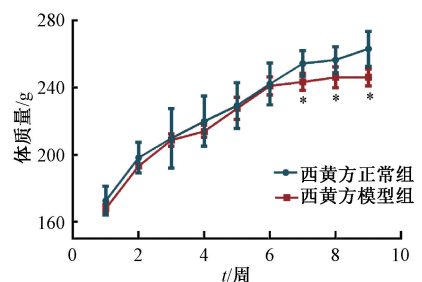
2 方法与结果

2.1 造模、分组及给药 参考文献[3]报道。实验第1天，大鼠灌胃给予溶有二甲基苯蒽（DMBA）的芝麻油（0.1g/kg），从造模第2周开始以5d为1个周期，灌胃给予雌激素、孕激素[第1~3天戊酸雌二醇片（14.1mg/kg），第4天醋酸甲羟孕酮片（19.8mg/kg），第5天停止给药]至第9周造模结束。大鼠随机分为西黄方正常组、西黄方模型组，均灌胃给予相应活性组分[891.8mg/kg乳香及没药提取物、122mg/kg牛黄、122mg/kg麝香（含2.73mg/kg麝香酮）]。

2.2 指标检测

2.2.1 体征 西黄方正常组大鼠毛色光泽，精神状态较佳；西黄方模型组大鼠在造模后期饮水量下降，粪便小而少，毛色沉暗、发黄，尾呈棕黄色并有鳞片出现，乳头有增大趋势。

2.2.2 体质量 图1显示，西黄方正常组大鼠体质量稳定增长；西黄方模型组大鼠在造模6周后体质量增长缓慢，从第7周至造模结束后低于西黄方正常组（ $P<0.05$ ）。



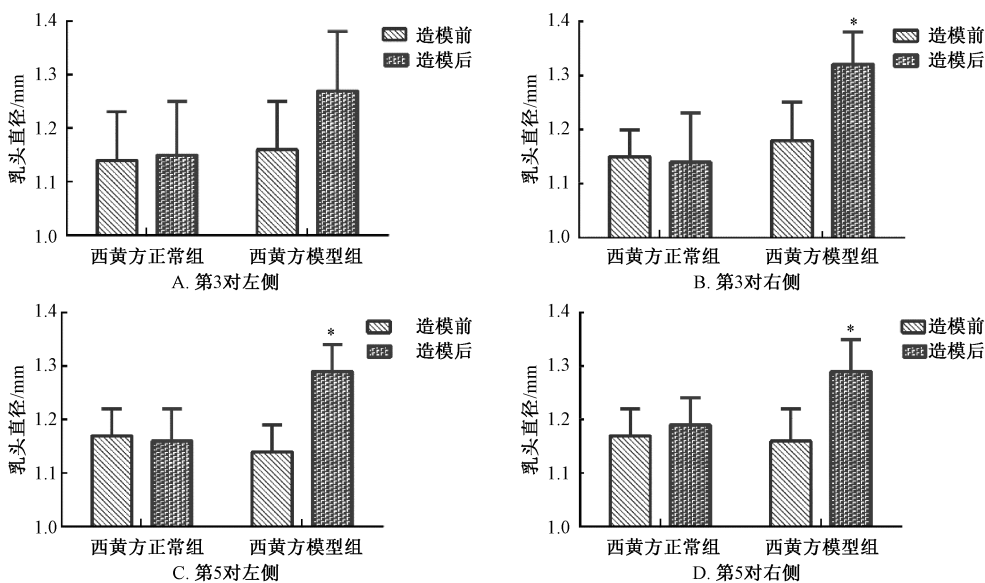
注：与西黄方正常组比较，* $P<0.05$ 。

图1 大鼠体质量变化曲线

Fig. 1 Changing curves for rat body weights

2.2.3 乳头直径 一般大鼠胸腹部第3~5对乳房的发育比较完全^[4]，容易暴露，故本实验观察该处乳头直径的变化。图2显示，造模前后西黄方正常组大鼠乳头直径无明显变化（ $P>0.05$ ），而造模后西黄方模型组大鼠第3对右侧、第5对双侧乳头直径增大（ $P<0.05$ ）。

2.2.4 乳腺组织形态 造模结束后随机取出各组大鼠第3、5对乳腺组织，置于10%福尔马林中固定，脱水，石蜡包埋，制片，HE染色，显微镜下观察其形态。图3显示，西黄方正常组大鼠乳腺组织未见明显病理变化；西黄方模型组大鼠乳腺组织增生，腺泡分界模糊，导管上皮细胞增生显著，轻

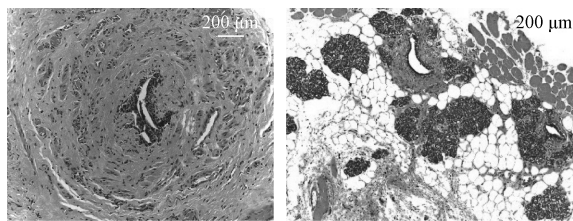


注：与造模前比较，* $P < 0.05$ 。

图2 造模前后大鼠乳头直径比较

Fig. 2 Comparison of rat nipple diameters before and after modeling

度异形，但整体结构未见肿瘤的浸润性扩张，根据2012年版WHO乳腺肿瘤组织学分类标准^[5]，可判断为非典型增生。



A. 西黄方正常组 B. 西黄方模型组

图3 大鼠乳腺组织HE染色(×100)

Fig. 3 HE staining of rat breast tissues (×100)

2.3 麝香酮含量测定

2.3.1 GC-MS条件

2.3.1.1 色谱 Agilent HP-5 毛细管色谱柱(0.32 mm×0.25 μm, 30 m); 进样口温度 260 ℃; 程序升温(初始 60 ℃, 5 ℃/min 升至 160 ℃, 10 ℃/min 升至 240 ℃, 维持 2 min, 分析时间 30 min); 载气氦气, 体积流量 1 mL/min; 不分流进样, 进样量 2 μL。

2.3.1.2 质谱 EI源(电压 70 eV); 离子源温度 230 ℃; MRM扫描模式; 正十七烷以 m/z 240 为前级离子, m/z 99、71 为产物离子, 碰撞能量 20 eV; 麝香酮以 m/z 238 为前级离子, m/z 85、67 为产物离子, 碰撞能量 30 eV。

2.3.2 溶液制备

2.3.2.1 对照品溶液 精密称取麝香酮对照品适

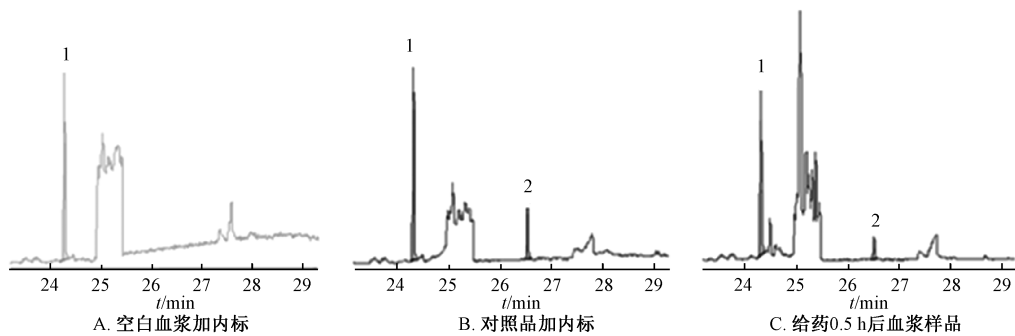
量, 加乙酸乙酯-二氯甲烷(8:2)混合溶液制成含 1.031 4 mg/mL 该成分的溶液, 即得。

2.3.2.2 内标溶液 精密称取正十七烷对照品适量, 加乙酸乙酯-二氯甲烷(8:2)混合溶液制成含 2.994 μg/mL 该成分的溶液, 即得。

2.3.3 血浆样品处理 精密吸取大鼠血浆 300 μL, 加入 20 μL 内标溶液, 振荡混匀, 加入乙酸乙酯-二氯甲烷(8:2)混合溶液 500 μL, 涡旋 5 min 后静置 5 min, 12 000 r/min 离心 10 min, 分取有机相, 残余样品加入 500 μL 混合溶液同法萃取, 将 2 次萃取的有机相富集, 常温下 N_2 吹干, 分析前用 50 μL 乙酸乙酯复溶, 涡旋 5 min, 12 000 r/min 离心 10 min, 取 40 μL 上清液进样。

2.3.4 专属性试验 取空白血浆加内标、对照品加内标、给药 0.5 h 后血浆样品溶液, 在“2.3.1”项条件下进样测定, 结果见图 4。由此可知, 麝香酮、内标(正十七烷)保留时间分别为 26.55、24.36 min, 血浆中杂质对测定无干扰。

2.3.5 线性关系考察 取对照品溶液适量, 乙酸乙酯-二氯甲烷(8:2)混合溶液依次稀释至 322.31、161.16、80.58、40.29、20.14 ng/mL, 向 300 μL 大鼠空白血浆中加入上述稀释液及内标溶液各 20 μL, 按“2.3.3”项下方法处理, 在“2.3.1”项条件下进样测定。以溶液质量浓度为横坐标(X), 麝香酮、内标(正十七烷)峰面积比值为纵坐标(Y)进行回归, 得方程为 $Y =$



1. 内标 (正十七烷) 2. 麝香酮
1. internal standard (*n*-heptadecane) 2. muscone

图4 麝香酮 GC-MS 色谱图

Fig. 4 GC-MS chromatograms of muscone

$0.219 2X + 0.278 1$ ($r = 0.999 5$), 在 $1.34 \sim 21.48$ ng/mL范围内线性关系良好。

2.3.6 精密度试验 取对照品溶液适量,加入空白血浆制成 1.34 、 10.74 、 21.48 ng/mL 质控样品溶液,每个质量浓度平行 5 份,按“2.3.3”项下方法处理,同一天在“2.3.1”项条件下进样测定 5 次,测得日内精密度 RSD 分别为 0.97% 、 1.56% 、 2.13% ; 同法连续测定 3 d,每天 1 次,测得日间精密度 RSD 分别为 5.05% 、 1.28% 、 7.36% ,表明该方法精密度良好。

2.3.7 准确度试验 取对照品溶液适量,加入空白血浆制成 1.34 、 10.74 、 21.48 ng/mL 质控样品溶液,每个质量浓度平行 5 份,按“2.3.3”项下方法处理,在“2.3.1”项条件下进样测定,测得准确度为 $77.31\% \sim 116.51\%$,表明该方法准确度良好。

2.3.8 提取回收率及基质效应 取对照品溶液适量,空白血浆制成 1.34 、 10.74 、 21.48 ng/mL 质控样品溶液,每个质量浓度平行 5 份,按“2.3.3”项下方法处理,在“2.3.1”项条件下进样测定,得到对照品、内标峰面积比值 A_1 ; 取大鼠空白血浆 $300 \mu\text{L}$,按“2.3.3”项下方法处理,上清液中加入对照品、内标溶液,振荡混匀,常温下 N_2 吹干,分析前加入 $50 \mu\text{L}$ 乙酸乙酯复溶,涡旋 5 min , $12\ 000 \text{ r/min}$ 离心 10 min ,取 $40 \mu\text{L}$ 上清液,在“2.3.1”项条件下进样测定,得到对照品、内标峰面积比值 A_2 ; 取含对照品的甲醇溶液,在“2.3.1”项条件下进样测定,得到对照品、内标峰面积比值 A_3 。以 A_1 、 A_2 比值为提取回收率, A_2 、 A_3 比值为基质效应,测得不同质量浓度对照品溶液的提取回收率为 $91.76\% \sim 103.77\%$,基质

效应均达到 80% 以上,表明该方法满足相关分析要求。

2.3.9 稳定性试验 取对照品溶液适量,加入空白血浆制成 1.34 、 10.74 、 21.48 ng/mL 质控样品溶液,室温下放置 24 h 后按“2.3.3”项下方法处理,在“2.3.1”项条件下进样测定,测得麝香酮峰面积 RSD 小于 5% ,表明溶液在 24 h 内稳定性良好。

2.4 药动学研究 将大鼠随机分为麝香组、西黄方正常组、西黄方模型组,灌胃给药 30 d ,每天 1 次,麝香组给予人工麝香 (122 mg/kg , 含 2.73 mg/kg 麝香酮),西黄方正常组、西黄方模型组给予相应活性组分 [891.8 mg/kg 乳香及没药提取物、 122 mg/kg 牛黄、 122 mg/kg 麝香 (含 2.73 mg/kg 麝香酮)]。第 30 天给药后,于 0.083 、 0.25 、 0.5 、 1 、 1.5 、 2 、 4 、 6 、 8 、 24 h 眼眶后静脉丛取血各约 0.5 mL ,置于肝素钠溶液处理过的离心管中,按“2.3.3”项下方法处理,在“2.3.1”项条件下进样测定,计算麝香酮血药浓度。

通过 DAS2.0 软件中的非房室模型计算主要药动学参数,SPSS 21.0 软件进行统计学分析,组间比较若方差齐,则采用 t 检验;若方差不齐,则采用秩和检验,结果见表 1、图 5。由此可知,麝香组在 0.8 h 就达到 T_{max} ,随后迅速分布和消除, 4 h 后基本无法测出;西黄方正常组 $\text{AUC}_{0 \sim t}$ 、 $\text{AUC}_{0 \sim \infty}$ 、 $\text{MRT}_{0 \sim t}$ 、 $\text{MRT}_{0 \sim \infty}$ 、 $t_{1/2\alpha}$ 高于麝香组 ($P < 0.05$), CL_z/F 降低 ($P < 0.05$);与西黄方正常组比较,西黄方模型组 $\text{AUC}_{0 \sim t}$ 、 $\text{AUC}_{0 \sim \infty}$ 、 $\text{MRT}_{0 \sim t}$ 升高 ($P < 0.05$), CL_z/F 降低 ($P < 0.05$)。

3 讨论

从药动学角度开展复方配伍研究,对阐明中

表 1 麝香酮主要药动学参数 ($\bar{x}\pm s, n=6$)

Tab. 1 Main pharmacokinetic parameters for muscone ($\bar{x}\pm s, n=6$)

参数	单位	麝香组	西黄方正常组	西黄方模型组
AUC _{0-t}	μg·L ⁻¹ ·h	23.03±9.57	68.58±14.91**	116.59±39.93 [▲]
AUC _{0-∞}	μg·L ⁻¹ ·h	35.41±22.44	95.51±27.84**	194.87±70.41 [▲]
MRT _{0-t}	h	0.93±0.10	3.75±0.18**	5.99±2.81 [▲]
MRT _{0-∞}	h	1.64±0.89	7.99±2.83**	14.72±8.98
t _{1/2z}	h	0.84±0.40	4.01±2.04**	8.99±7.29
T _{max}	h	0.81±0.62	2.17±1.92	2.10±1.24
CL _z /F	L·h ⁻¹ ·kg ⁻¹	34.62±19.95	10.25±3.02*	5.24±2.10 [▲]
C _{max}	μg·L ⁻¹	18.78±7.49	13.14±3.02	16.75±6.52

注:与麝香组比较,*P<0.05,**P<0.01;与西黄方正常组比较,[▲]P<0.05。

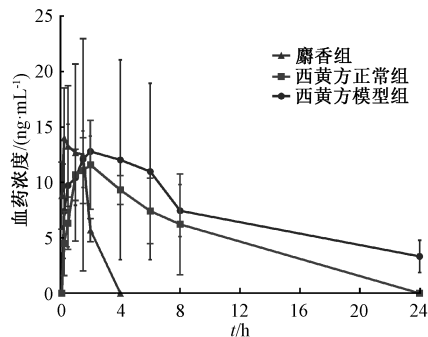


图 5 麝香酮血药浓度-时间曲线

Fig. 5 Plasma concentration-time curves for muscone

医药理论内涵、实现中药复方现代化具有重要意义。随着对疾病发生机制的揭示,关注药物体内作用过程,比较正常、病理状态下机体药动学差异,是指导临床合理用药、相关剂型研发的基础。

目前,已有关于西黄丸可逆转大鼠乳腺癌前病变的报道,给药方式为造模后连续灌胃水提液 30 d^[6]。在西黄方体内药动学研究中,若采用单剂量给药则难以客观描述该方对机体的影响,而且乳腺癌前病变的中医药治疗是一个长期过程^[7],故本实验采用多剂量灌胃给药,旨在更接近动物真实的机体状态。

临床上许多药物长期使用,会产生蓄积现象。本实验发现,灌胃给药 30 d 后麝香组、西黄方正常组麝香酮 t_{1/2} 分别为 0.84、4.01 h,表明多剂量给药难以造成该成分在正常大鼠体内的蓄积;与西黄方正常组比较,西黄方模型组中麝香酮 t_{1/2} 较高,虽然差异无统计学意义,但在后期相关新剂型设计中仍需加以重视。

结果显示,大鼠灌胃给予麝香后体内药动学趋势与文献 [8-10] 报道的麝香酮单体基本一致,均表现为吸收快、消除快。目前,有关麝香在复方中的体内药动学研究较少,对比现有的麝香保心丸^[11]、片仔癀^[12] 报道发现,2 种制剂中麝香酮

MRT_{0-t}、t_{1/2}、T_{max} 有所延长,与本实验结果一致,即复方配伍可影响该成分在大鼠体内的药动学,使其吸收程度增加,体内清除减慢,生物利用度升高。课题组前期采用大鼠在体单向肠灌注模型,从吸收角度对麝香单味药及西黄方的肠吸收特征进行了研究,发现西黄方中麝香酮的吸收在不同肠段有递增趋势,其中十二指肠 K_a、P_{app} 更显著^[13],也是该成分最佳吸收肠段^[14];本实验从药动学角度出发,进一步证明了复方配伍的协同作用。

另外,与西黄方正常组比较,西黄方模型组麝香酮滞留时间延长,清除率降低,AUC_{0-t} 约为正常组的 170%,表明在 DMBA 联合雌激素、孕激素制备大鼠乳腺癌前病变模型时,可能对药物本身产生了作用,从而影响其体内过程,具体机制还有待进一步研究。

参考文献:

[1] 邵 萌,周天成,殷志新,等.西黄丸的抗肿瘤作用及临床应用研究进展[J].国际药学研究杂志,2017,44(6):504-509.

[2] 李德辉,范焕芳,孙春霞.西黄丸在乳腺癌中的应用研究进展[J].时珍国医国药,2016,27(9):2247-2248.

[3] 王 峰.乳腺癌前病变大鼠动物模型的建立、评价及其发生机制的初步研究[D].济南:山东大学,2015.

[4] Antuofermo E, Miller M A, Pirino S, et al. Spontaneous mammary intraepithelial lesions in dogs-a model of breast cancer [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2007, 16(11):2247-2256.

[5] 赵 婧.消炎解郁方对乳腺癌前病变的治疗作用与机制初探[D].上海:第二军医大学,2017.

[6] 邓卫芳.乳腺癌前病变毒瘀互结大鼠模型的建立及解毒化痰干预研究[D].北京:北京中医药大学,2013.

[7] 梁少华.乳腺癌前病变中医药研究进展[J].辽宁中医药大学学报,2013,15(4):226-228.

[8] 冷玉静,李海涛,邓海山.UPLC/Q-TOFMS 法测定大鼠灌胃人工麝香后血浆中麝香酮的浓度[J].中国临床药理学与治疗学,2010,15(2):175-179.

- [9] 李瑾翡, 王宁生, 陆惠文, 等. 麝香酮药代动力学研究[J]. 中药新药与临床药理, 2000, 11(4): 208-210; 255.
- [10] 朱耀伟, 程桂芳, 朱秀媛. 麝香酮在大鼠、家兔和狗体内的药代动力学[J]. 药学报, 1993, 28(3): 177-180.
- [11] Chang W L, Han L, Huang H M, et al. Simultaneous determination of four volatile compounds in rat plasma after oral administration of Shexiang Baoxin Pill (SBP) by HS-SPDE-GC-MS/MS and its application to pharmacokinetic studies [J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2014, 963: 47-53.
- [12] Xu W, Zhang Y P, Zhou C J, et al. Simultaneous quantification six active compounds in rat plasma by UPLC-MS/MS and its application to a pharmacokinetic study of Pien-Tze-Huang [J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2017, 1061-1062: 314-321.
- [13] 王志, 冯年平, 叶贝妮, 等. 大鼠在体单向肠灌注流模型研究麝香及其复方配伍的肠吸收机制[J]. 上海中医药杂志, 2013, 47(6): 101-106.
- [14] 邹亮, 林俊芝, 王战国, 等. 麝香酮在大鼠肠灌注液中 GC-MS/MS 测定方法及其大鼠肠吸收动力学特征[J]. 中国中药杂志, 2012, 37(16): 2456-2460.

厚朴酚 PLGA 纳米粒的制备及其体内药动力学研究

张晓千¹, 梁丽娜¹, 付金芳¹, 谈秀凤², 范明松^{3*}

(1. 郑州澍青医学高等专科学校, 河南 郑州 450064; 2. 上海中医药大学, 上海 201203; 3. 上海雷允上药业有限公司, 上海 201401)

摘要: 目的 制备厚朴酚聚乳酸-羟基乙酸共聚物 (PLGA) 纳米粒, 并考察其体内药动力学。方法 乳化-溶剂挥发法制备纳米粒后, 以 3% 甘露醇为冻干保护剂制备冻干粉, 测定其平均粒径、Zeta 电位、包封率、载药量、体外释药。大鼠灌胃给予厚朴酚及其 PLGA 纳米粒混悬液 (50 mg/mL) 后, 于 0.25、0.5、1、2、2.5、3、4、6、10、12 h 采血, HPLC 法测定厚朴酚血药浓度, 计算主要药动力学参数。结果 冻干后, 所得纳米粒的 Zeta 电位、包封率、载药量低于冻干前, 平均粒径更高, 体外释药符合 Weibull 方程 ($R^2=0.9783$)。纳米粒 t_{max} 、 C_{max} 、 AUC_{0-t} 、 $AUC_{0-\infty}$ 高于原料药 ($P<0.05$, $P<0.01$), 相对生物利用提高至 2.17 倍。结论 PLGA 纳米粒具有体外缓释作用, 可提高厚朴酚口服生物利用度。

关键词: 厚朴酚; 聚乳酸-羟基乙酸共聚物 (PLGA) 纳米粒; 制备; 体内药动力学; 乳化-溶剂挥发法

中图分类号: R944; R969.1

文献标志码: A

文章编号: 1001-1528(2020)10-2550-06

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2020.10.002

Preparation and *in vivo* pharmacokinetics of magnolol PLGA nanoparticles

ZHANG Xiao-qian¹, LIANG Li-na¹, FU Jin-fang¹, TAN Xiu-feng², FAN Ming-song^{3*}

(1. Zhengzhou Shuqing Medical College, Zhengzhou 450064, China; 2. Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China; 3. Shanghai Leiyunshang Pharmaceutical Co., Ltd., Shanghai 201401, China)

ABSTRACT: AIM To prepare magnolol poly (lactic-co-glycolic acid) (PLGA) nanoparticles and to investigate their *in vivo* pharmacokinetics. **METHODS** The nanoparticles were prepared by emulsification-solvent evaporation method and then prepared into lyophilized powder with 3% lactose as a lyoprotectant, whose particle size, Zeta potential, encapsulation efficiency, drug loading and *in vitro* drug release were determined. Rats were given intragastric administration of the suspensions of magnolol and its PLGA nanoparticles (50 mg/mL), after which blood collection was performed at 0.25, 0.5, 1, 2, 2.5, 3, 4, 6, 10, 12 h, HPLC was adopted in the plasma

收稿日期: 2020-01-06

基金项目: 上海市科委专项计划 (17DZ1900107)

作者简介: 张晓千 (1987—), 女, 硕士, 讲师, 研究方向为药物检测。Tel: (0371) 67673825, E-mail: wonuli2018@126.com

* 通信作者: 范明松 (1973—), 男, 博士, 高级工程师, 研究方向为药物开发及质量控制。Tel: (021) 67103277, E-mail: fanmingsong007@126.com