

醋柳黄酮口服固体脂质纳米粒在小鼠体内的分布及靶向性评价

鄯长华¹, 赵姓慧², 盛惟³

(1. 内蒙古医学院医药应用技术学院, 内蒙古呼和浩特 010020; 2. 内蒙古自治区医院, 内蒙古呼和浩特 010020; 3. 内蒙古药品检验所, 内蒙古呼和浩特 010020)

关键词: 口服固体脂质纳米粒; 分布; 靶向性

中图分类号: R285.6

文献标识码: B

文章编号: 1001-1528(2007)03-0446-02

醋柳黄酮[Total Flavones of Hippophae rhamnoides, TFH]为沙棘的有效成分, 其中已被鉴定的黄酮类化合物主要有槲皮素及其苷类、异鼠李素及其苷类。

TFH属平面型分子结构, 分子间堆砌较紧密, 分子间引力大, 造成TFH在水中极难溶解。水难溶性药物因溶出速率低, 胃肠道吸收差而影响口服给药的生物利用度。醋柳黄酮口服固体脂质纳米粒[TFH-SLN]系以天然类脂为载体, 将TFH包裹在类脂核中, 制成粒径10~1000 nm的固体纳米粒。可提高TFH生物利用度, 改变药物在体内的分布使其具有靶向性。本课题以TFH-SLN为目标制剂, TFH为参比制剂, 考察TFH-SLN在体内的分布, 并对其靶向效应进行初步评价。

1 材料和方法

1.1 仪器与试剂

LC-6A高效液相色谱仪(日本岛津); TGL-16C型高速离心机(上海安亭科学仪器厂); SC-15数控超级恒温槽(上海天平仪器厂); KQ2200DB型数控超声波清洗器(昆山市超声仪器有限公司); Mettler AE100电子天平; 心达康胶囊(市售); 醋柳黄酮口服固体脂质纳米粒(上海医工院提供); 其他所用试剂均为分析纯。

1.2 生物样品中槲皮素的测定方法

1.2.1 色谱条件

色谱柱: ODS C₁₈柱, 柱温为室温; 流动相: 甲醇-0.4%磷酸-乙睛(55:45:5); 流速: 1.0 mL/min; 检测波长: 370 nm, 进样量: 20 μL。

1.2.2 生物样品处理

取心、肝、脾、肾称重后加甲醇用玻璃匀浆器提取3次, 合并提取液, 离心, 取上清液水浴蒸干甲醇。

1.2.3 TFH及TFH-SLN在血液、心、肝、肾、脾中的HPLC测定方法

取小鼠80只, 随机分为两组, 分别口服TFH和TFH-

SLN, 分别于给药后的1、2、3、4、5、6、7、8 h断头取血并解剖取心、肝、脾、肾。血液离心后取血浆加甲醇0.2 mL、25%的盐酸0.1 mL, 50℃水浴15 min, 离心后进样; 将各脏器称重后加甲醇用玻璃匀浆器提取3次, 合并匀浆液, 离心, 取上清液水浴蒸干甲醇, 加入0.2 mL甲醇、0.1 mL 25%的盐酸, 在50℃水浴中水解15 min, 离心后进样。

1.2.4 数据处理 采用3P87药动学程序求算TFH和TFH-SLN的体内药动学参数C_{max}、AUC等

1.2.5 靶向性评价 分别计算TFH-SLN的相对摄取率(Re)、靶向效率(Te)、峰浓度比(Ce)。计算公式为: 相对摄取率: $Re = (AUC_i)_m / (AUC_i)_s$ 靶向效率: $Te = (AUC)_{\text{靶}} / (AUC)_{\text{非靶}}$ 峰浓度比: $Ce = (C_{\text{max}})_p / (C_{\text{max}})_s$ 。

2 结果

2.1 血液及组织体内药动学参数 结果见表1。

表1 组织体内药动学参数

	AUC目标 /μg/g·h	AUC参比 /μg/g·h	C目标 /μg/g	C参比 /μg/g
心	441.562 1	14.377 76	170.898 1	2.411 9
肝	156 3.674 56	29.278 32	300.802 52	7.857 7
脾	574.707 28	29.890 3	10.3422 3	7.238 1
肾	228.807 47	90.302 37	16.964 55	14.079 4
血	61.672 56	0.924 85	15.329 46	0.240 7

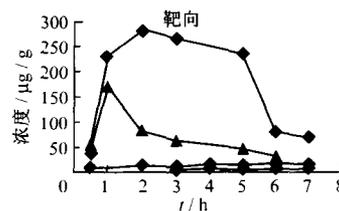


图1 TFH-SLN在心、肝、脾、肾、血中的经时曲线

2.2 靶向性评价 结果见表2。

收稿日期: 2006-06-19

基金项目: 2005年内蒙自然科学基金, 项目名称: 蒙药沙棘黄酮固体脂质纳米粒的八项效应及生物等效性的研究。项目编号: 200508010907。

作者简介: 鄯长华(1964~), 男, 讲师, 主要从事生物药剂学研究。电话: 13847109197。

通讯作者: 盛惟, 女, 硕士生导师, 主任药师。电话: (0471)6921874, E-mail: shengwei0541@126.com

表2 TFH-SLN 靶向效应

	相对摄取率/%	靶向效率	峰浓度比
心	34.45	13.62 靶 0.159 非靶	70.86
肝	52	20.55 靶 0.324 非靶	38.20
脾	19.13		1.42
肾	2.53		1.21
血	66.31	26.2 靶 0.0102 非靶	63.80

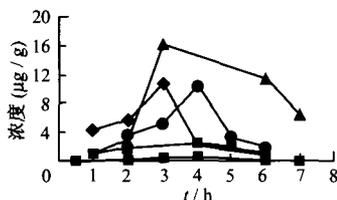


图2 TFH 在心、肝、脾、肾、血中的经时曲线

3 讨论

实验表明:口服 TFH-SLN 后药物主要集中于心、血、肝组织,用 HPLC 法测定口服 TFH-SLN 和 TFH 后小鼠血液、心、肝、脾、肾的药物浓度,并用 3P87 药代动力学软件处理得出了 C_{max} 、AUC,计算出相对摄取率、靶向效率和峰浓度比,结果表明纳米制剂极大的提高了药物的吸收并改变分布,按公式 $AUC_{\text{目标}}/AUC_{\text{参比}}$ 计算,纳米制剂在心、肝、脾、肾、血的靶向性较普通制剂分别提高了 34.45、52.00、19.13、2.53、

66.31 倍,按公式 $Te = (AUC)_{\text{靶}} / (AUC)_{\text{非靶}}$ 计算纳米制剂在心、肝、血的选择性较脾、肾分别提高了 1.8、2.72、3.47、13.62、20.55、26.2 倍;按公式 $C_{\text{max目标}}/C_{\text{max参比}}$ 计算纳米制剂在心、肝、脾、肾、血的分布较普通制剂分别提高了 70.86、38.20、1.42、1.21、63.80 倍,这些数据说明了纳米制剂具有靶向性并提高生物利用度。提示 TFH-SLN 有较好的心、肝、血靶向性,这将有利于药物对心血管疾病的治疗。

参考文献:

- [1] 许超群,张志容,何勤,廖工铁.米托蒽醌聚乳酸缓释毫微粒冻干制剂动物体内靶向性研究[J].华西药理学杂志,2000,15(3):164-169.
- [2] 吴寿容,程刚,贺云霞,等.冰片对利福平在小鼠体内分布的影响[J].中国药理学杂志,2004,39(4):25-27.
- [3] 陈仲良.银杏提取物的化学成分和制剂含量[J].中国药理学杂志,1996,31(6):326-328.
- [4] 张典瑞,任天池,娄红祥,邢浩.HPLC 测定冬凌草甲素固态类脂纳米粒在小鼠肝脏中的药物浓度[J].中国药理学杂志,2005,40(8):216-219.
- [5] 孙斌,瞿伟菁,张晓玲,等.高效液相色谱法测定沙棘籽渣中黄酮苷元含量[J].中国药理学杂志,2005,40(2):367-369.
- [6] 兰轲,蒋学华,任静,等.醋柳黄酮缓释胶囊中总黄酮及槲皮素、异鼠李素的含量测定[J].华西药理学杂志,2004,19(1):41-44.

复方参芍注射剂制备工艺的研究

崔亚男, 王东凯, 邱志斌, 高红
(沈阳药科大学, 辽宁 沈阳 110016)

关键词:芍药苷; 人参茎叶皂苷; 参芍片; 复方参芍注射剂; 冷冻干燥

中图分类号:R944.1⁺1

文献标识码:B

文章编号:1001-1528(2007)03-0447-03

冠心病心绞痛是目前人类主要死亡原因之一,其治疗方法主要以药物治疗为主,事实证明,只要合理地用药,80%以上的冠心病心绞痛患者是可以达到控制疾病发作的^[1]。然而,目前国内外尚无理想的药物,许多西药多侧重于冠心病急性症状的缓解,而中成药起效慢,往往还需与多种西药同服。目前国内虽有参芍片等固体制剂上市,但由于需日服2次,每次4片,服用不便且作用缓慢。中药注射剂是近30年发展起来的一种新型制剂,它的确切疗效已经为临床所证实^[2-3]。因此,本课题拟用参芍片作为模型药物来研究参芍

注射液在冠心病心绞痛治疗上的应用。

1 仪器与试剂

1.1 仪器

LC-10AT 型输液泵(日本岛津公司);SPD-10AVP 高效液相检测器(日本岛津株式会社);CTO-10AS VP 柱温箱(日本岛津公司);迪马 C₁₈ 柱(250 mm × 4.6 mm, 5 μm);E-201-C 型 pH 计(上海精科雷磁公司);金牌牌超声波清洗器(上海金利实业公司);SARTORIZUS AG 电子天平(北京赛多利斯仪器系统有限公司);ZFQ 85A 型旋转蒸发器(上海医械专

收稿日期:2006-04-12

作者简介:崔亚男(1982~),女,硕士生,从事药物制剂的研发工作,电话:024-23986310, E-mail: iustyn@163.com

通讯作者:王东凯(1962~),男,博士,副教授,从事药物制剂的研发工作,电话:024-23986310, E-mail: wangdksy@126.com