

[制剂]

人参皂苷 Re-β-环糊精包合物的制备及其体内药动学研究

章国磊¹, 姜星宇², 王伟¹, 陆勃帆¹, 李世男¹, 焦丽丽¹, 李慧^{1*}, 吴巍^{1*}

(1. 长春中医药大学, 吉林省人参科学研究院, 吉林长春 130117; 2. 长春金赛药业有限责任公司, 吉林长春 130012)

摘要: 目的 制备人参皂苷 Re-β-环糊精包合物, 并考察其体内药动学。方法 溶液搅拌-冷冻干燥法制备 β-环糊精包合物, 测定溶解度、溶出度, FT-IR、XRD、DSC、SEM 进行表征。大鼠随机分为 2 组, 分别灌胃给予人参皂苷 Re 及其 β-环糊精包合物的混悬液 (100 mg/kg), 于 0.083、0.25、0.5、1、2、3、4、6、9、10、12、24 h 采血, HPLC-MS/MS 法测定人参皂苷 Re 血药浓度, 计算主要药动学参数。结果 环糊精包合物溶解度、溶出度分别为原料药的 10.11、4.26 倍。人参皂苷 Re 与 β-环糊精以非共价键形式结合, 并且前者以无定形状态存在, 生成了新物相。与原料药比较, β-环糊精包合物 C_{max} 、 AUC_{0-24h} 、 $AUC_{0-\infty}$ 升高 ($P<0.05$), CL_t 、 $Vdss$ 降低 ($P<0.05$), $T_{1/2}$ 、MRT 延长 ($P<0.05$), T_{max} 缩短 ($P<0.05$), 相对生物利用度为 191.01%。结论 环糊精包合物可明显提高人参皂苷 Re 溶出度、体内生物利用度。

关键词: 人参皂苷 Re; β-环糊精包合物; 制备; 体内药动学; 溶液搅拌-冷冻干燥法; HPLC-MS/MS

中图分类号: R944

文献标志码: A

文章编号: 1001-1528(2022)10-3085-07

doi:10.3969/j.issn.1001-1528.2022.10.001

Preparation and *in vivo* pharmacokinetics of ginsenoside Re-β-cyclodextrin inclusion complex

ZHANG Guo-lei¹, JIANG Xing-yu², WANG Wei¹, LU Bo-fan¹, LI Shi-nan¹, JIAO Li-li¹, LI Hui^{1*}, WU Wei^{1*}

(1. Jilin Ginseng Academy, Changchun University of Chinese Medicine, Changchun 130117, China; 2. Changchun GeneScience Pharmaceutical Co., Ltd., Changchun 130012, China)

ABSTRACT: AIM To prepare ginsenoside Re-β-cyclodextrin inclusion complex and to investigate its *in vivo* pharmacokinetics. **METHODS** The β-cyclodextrin inclusion complex was prepared by solution stirring-freeze drying method, then the solubility and dissolution rate were determined, and the characterization was performed by FT-IR, XRD, DSC and SEM. Rats were randomly assigned into two groups and given intragastric administration of the suspensions of ginsenoside Re and its β-cyclodextrin inclusion complex (100 mg/kg), respectively, after which blood collection was made at 0.083, 0.25, 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 9, 10, 12, 24 h, HPLC was adopted in the plasma concentration determination of ginsenoside Re, and main pharmacokinetic parameters were calculated.

RESULTS The solubility and dissolution rate of β-cyclodextrin inclusion complex were 10.11 and 4.26 times as high as those of raw medicine, respectively. Ginsenoside Re and β-cyclodextrin were combined in a non-covalent bond form, and the former existed in an amorphous state with the generation of new phase. Compared with raw medicine, the β-cyclodextrin inclusion complex displayed increased C_{max} , AUC_{0-24h} and $AUC_{0-\infty}$ ($P<0.05$), decreased CL_t and $Vdss$ ($P<0.05$), prolonged $T_{1/2}$ and MRT ($P<0.05$), and shortened T_{max} ($P<0.05$), the

收稿日期: 2022-02-16

基金项目: 国家自然科学基金 (82003969); 大学生创新创业训练项目 (202110199015); 吉林省卫计委项目 (2020Q027); 吉林省教育厅项目 (JJKH20220883KJ); 长春中医药大学青年科学家项目 (QNKKJ2-2021+zr21)

作者简介: 章国磊 (1998—), 男, 硕士生, 从事中药分析研究。E-mail: 2084153663@qq.com

*通信作者: 李慧 (1984—), 女, 博士, 助理研究员, 从事中药制剂研究。E-mail: lihuiterrisa@163.com

吴巍 (1974—), 女, 博士, 研究员, 从事质谱分析研究。E-mail: weiwu_ccucm@126.com

relative bioavailability was 191.01%. CONCLUSION β -Cyclodextrin inclusion complex can obviously improve the dissolution rate and *in vivo* bioavailability of ginsenoside Re.

KEY WORDS: ginsenoside Re; β -cyclodextrin inclusion complex; preparation; *in vivo* pharmacokinetics; solution stirring-freeze drying method; HPLC-MS/MS

人参皂苷 Re 是人参三醇型皂苷的主要成员^[1]，具有提高记忆力^[2]、促进脂质代谢^[3]、改善心血管^[4]、抗衰老^[5]、抗疲劳^[6]等药理活性。但该成分溶解度较差，生物利用度很低，导致其临床应用受限^[7]。

近年来，环糊精包合技术在提高疏水性药物溶解性、化学稳定性、生物利用度方面取得了较好效果^[8-9]，其中 β -环糊精作为难溶性药物分子的包合材料，因其低生物毒性、高生物相容性而备受关注^[10-13]，但尚无应用于包合人参皂苷 Re 的报道。因此，本实验制备人参皂苷 Re- β -环糊精包合物，并考察其体内药动学，以期为改善该成分吸收、增加其临床应用提供依据。

1 材料

1.1 仪器 Agilent 1200 高效液相色谱仪（美国 Agilent 公司）； Nicolet iS5 傅里叶变换红外光谱仪（美国 Thermo 公司）； TA-Q20 差示量热扫描仪（美国 TA 公司）； TD3500 X 射线衍射仪（丹东通达科技有限公司）； JSM-IT100 扫描电子显微镜（日本电子株式会社）； HAC-I 自动氮吹浓缩仪（天津市恒奥科技发展有限公司）； Ultimate3000 型液相色谱系统、TSQ Endura 三重四极杆质谱仪（美国 Thermo 公司）； AG 22331 低温高速离心机（德国 Eppendorf 公司）； SQP 电子分析天平 [赛多利斯科学仪器（北京）有限公司]。

1.2 试剂与药物 对照品人参皂苷 Re（批号 B10M8S35243，上海源叶生物科技有限公司，纯度 $\geq 98\%$ ）、人参皂苷 Rf（批号 52286-58-5，上海宝曼生物科技有限公司，纯度 $\geq 98\%$ ）。 β -环糊精（批号 C10575901，上海麦克林生化科技有限公司，纯度 $> 98\%$ ）。甲酸、乙腈为色谱纯（美国 Thermo Fisher Scientific 公司）；其他试剂均为分析纯；水为双蒸水。

1.3 动物 SD 大鼠，雄性，体质量 200~220 g，购自中国长春亿斯实验动物技术有限公司，许可证号 XS191227014037，动物福利和实验由长春中医药大学动物保健与使用委员会批准。

2 方法与结果

2.1 相溶解度测定 基于 Higuchi、Connors^[14] 报 3086

道的方法，将过量人参皂苷 Re 加到 2 mL 不同浓度（0~30 mmol/L） β -环糊精溶液中搅拌混匀，充入氮气后密封以防止药物氧化，将混悬液在 25 ℃ 下搅拌 168 h，达到平衡后 4 000 r/min 离心 10 min，除去多余的人参皂苷 Re，滤液过 0.22 μm 微孔滤膜，适当稀释后采用 HPLC 法^[15] 测定人参皂苷 Re 含量。以 β -环糊精浓度为横坐标（X），人参皂苷 Re 在不同浓度 β -环糊精溶液中的溶解度为纵坐标（Y）绘制相溶解度曲线，计算表观稳定常数（ K_s ），公式为 $K_s = \text{Slope}/S_0$ (1-Slope)，其中 Slope 为曲线斜率， S_0 为在没有 β -环糊精时人参皂苷 Re 溶解度。其他热力学参数可通过温度和稳定常数计算得到，如吉布斯自由能（ ΔG ），公式为 $\Delta G = -RT\ln K_s$ ，其中 R 为通用气体常数 [8.314 J/(mol · K)]，T 为开尔文温度。

结果，相溶解度曲线为 $Y = 0.0027X + 0.1054$ ($R^2 = 0.9970$)，表明人参皂苷 Re 溶解度随着 β -环糊精浓度增加而线性升高，根据相溶解度图分类方法，可将其归为 A_L 型，即包合物是由人参皂苷 Re 与 β -环糊精按 1:1 比例结合所得。另外， S_0 ($\times 10^{-3}$ mol/L) 为 0.403，Slope 为 0.189， K_s ($\times 10^{-3}$ mol/L) 为 0.631， ΔG 为 -16.8375 kJ/mol < 0，表明包合在常温常压下溶液中可能是自发进行的。

2.2 包合物、物理混合物制备

2.2.1 包合物 按 1:1 比例精密称取 β -环糊精、人参皂苷 Re 适量，将前者置于磨口锥形瓶中，加入 150 倍量水，水浴加热搅拌使其充分溶解；后者加入适量无水乙醇使其完全溶解，缓慢滴加至前者溶液中，在 30 ℃ 下搅拌 4 h，60 ℃ 旋转蒸发除去溶剂，滤液在 -80 ℃ 下冷冻 12 h，置于冻干机中冷冻至完全干燥，即得（性状为白色固体粉末）。

2.2.2 物理混合物 按 1:1 比例精密称取 β -环糊精、人参皂苷 Re 适量，搅拌混匀，即得。

2.3 溶解度测定 精密称取过量人参皂苷 Re 及其 β -环糊精包合物，置于 10 mL 棕色量瓶中，蒸馏水溶解并定容至刻度，制成过饱和溶液，35 ℃、100 r/min 离心，微孔滤膜过滤，取续滤液，HPLC 法^[15] 测定人参皂苷 Re 含量，计算溶解度。结果，人参皂苷 Re 及其 β -环糊精包合物的溶解度分别为

0.35、3.54 mg/mL, 后者是前者的10.11倍。

2.4 溶出度测定 精密称取原料药、物理混合物、 β -环糊精包合物各6份(均含20 mg人参皂苷Re), 置于(37 ± 0.5)℃恒温的200 mL去离子水中, 设定转速为100 r/min。采用转篮法, 当药物接触到介质时于5、15、30、45、60 min用取样针各取样1.0 mL, 同时补加1.0 mL同温介质, 0.22 μm 水系微孔滤膜过滤, 在203 nm波长处测定吸光度^[15], 计算累积溶出度, 绘制溶出曲线, 结果见图1。由此可知, 原料药溶出非常缓慢, 60 min内累积溶出度仍小于20%; 物理混合物累积溶出度略高于原料药; β -环糊精包合物溶出非常迅速, 这可能是由于 β -环糊精可显著减少人参皂苷Re与溶解介质之间的界面张力, 从而提高前者溶出度和溶解度, 并且在一定程度上也能改善其口服生物利用度^[16-17]。

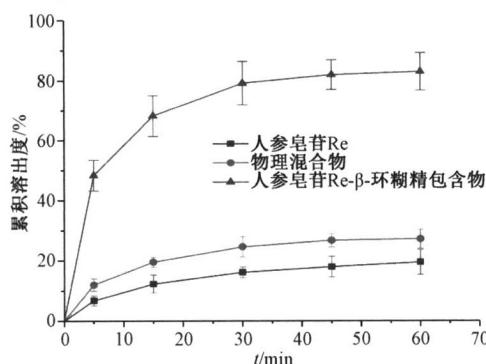


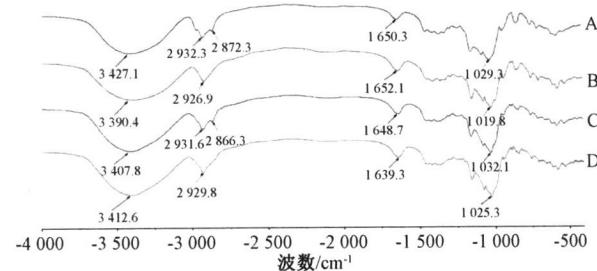
图1 各样品溶出曲线

Fig. 1 Dissolution curves for various samples

2.5 表征研究

2.5.1 傅立叶红外光谱(FT-IR) 取原料药、 β -环糊精、物理混合物、 β -环糊精包合物适量, 与KBr混合研磨均匀后压片, 采用傅里叶红外光谱仪在4 000~400 cm^{-1} 波数范围内进行分析, 结果见图2。由此可知, 原料药红外谱图中3 427.1 cm^{-1} 附近为-OH的伸缩振动峰, 2 932.3、2 872.3 cm^{-1} 附近分别为-CH₃、-CH₂的伸缩振动峰, 1 650.3 cm^{-1} 附近为-OH的弯曲振动峰, 1 029.3 cm^{-1} 附近为C-O的伸缩振动峰; 物理混合物红外谱图可看成是 β -环糊精、人参皂苷Re红外谱图的叠加, -CH₂的伸缩振动峰仍存在; β -环糊精包合物红外谱图中上述特征峰消失, 与 β -环糊精红外谱图非常接近, 表明该制剂成功形成, 同时没有出现新的吸收峰, 表明原料药与 β -环糊精包合物之间没有形成共价键, 而是以非共价键形式结合。

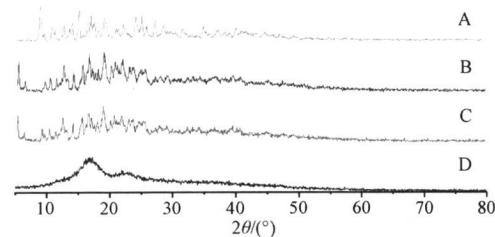
2.5.2 X射线衍射(XRD) 取原料药、 β -环糊



注: A~D 分别为人参皂苷 Re、 β -环糊精、物理混合物、人参皂苷 Re- β -环糊精包合物。

图2 各样品FT-IR图谱
Fig. 2 FT-IR spectra for various samples

精、物理混合物、 β -环糊精包合物适量, 在20°~80°范围内进行分析, 结果见图3。由此可知, 原料药呈晶形结构, 明显特征峰出现在9.58°处; β -环糊精也呈晶形结构, 明显特征峰出现在13.26°处; 物理混合物存在人参皂苷Re衍射峰、 β -环糊精无定形结构, 其图谱是由每个单一组分的光谱叠加组成, 表明没有新结构形成; β -环糊精包合物峰型和强度与上述样品明显不同, 呈光晕状的无定形状态, 9.58°、13.26°处特征峰消失, 原料药、 β -环糊精的衍射峰晶形在包合前后发生显著变化, 表明两者成功形成包合物。

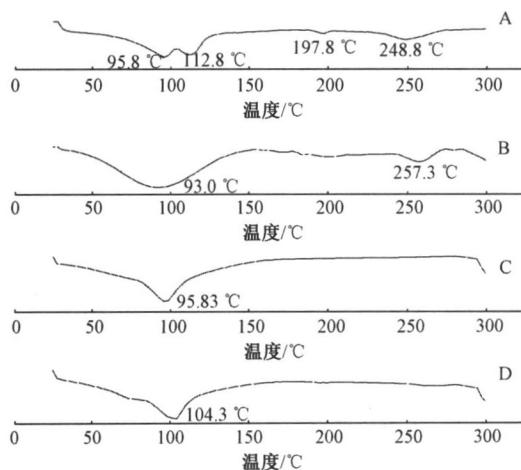


注: A~D 分别为人参皂苷 Re、 β -环糊精、物理混合物、人参皂苷 Re- β -环糊精包合物。

图3 各样品XRD图谱
Fig. 3 XRD patterns for various samples

2.5.3 差示扫描量热(DSC) 在DSC分析测定曲线中, 当客体分子全部或部分包含在CD腔或晶格中时, 其自身特征可能不同于自然结构, 一般来说其融化、沸腾或升华点可转移到1个不同的温度或消失^[18]。取原料药、 β -环糊精、物理混合物、 β -环糊精包合物适量, 以氧化铝作为参考材料, 在N₂保护下以10 °C/min扫描速率程序升温(20~300 °C), 结果见图4。由此可知, 原料药在95.8、112.8 °C处分别有1个吸热峰; β -环糊精在93.0 °C处有1个宽的吸热峰, 可能是由于其所含水的释放所致; 物理混合物仍存在原料药吸热峰; β -环糊精包合物中原料药吸热峰消失, 在104.3 °C处出现了

1个新的吸热峰，表明原料药与 β -环糊精成功形成包合物。

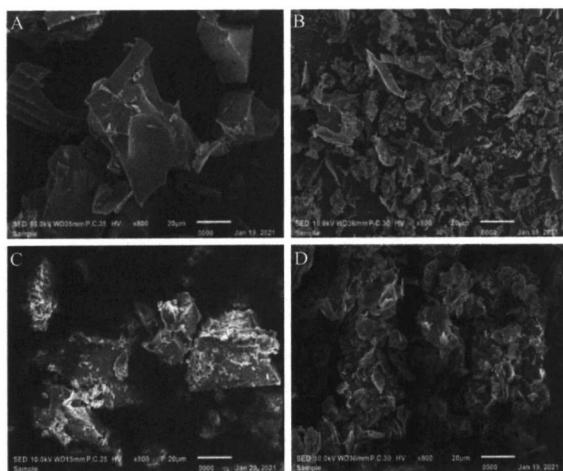


注：A~D 分别为人参皂苷 Re、 β -环糊精、物理混合物、人参皂苷 Re- β -环糊精包合物。

图4 各样品 DSC 图谱

Fig. 4 DSC patterns for various samples

2.5.4 扫描电子显微镜 (SEM) 取原料药、 β -环糊精、物理混合物、 β -环糊精包合物适量，对其形状和表面特征进行观察，结果见图5。由此可知，原料药呈块状晶体； β -环糊精呈碎片状晶体；物理混合物同时存在块状、碎片状晶体； β -环糊精包合物中原料药、 β -环糊精形态消失，其物相结构明显不同于物理混合物，表明两者形成包合物后主客分子的原晶格排列发生变化，形成新物相。



注：A~D 分别为人参皂苷 Re、 β -环糊精、物理混合物、人参皂苷 Re- β -环糊精包合物。

图5 各样品 SEM 图

Fig. 5 SEM images for various samples

2.6 药动学研究

2.6.1 药液制备 称取200 mg 原料药，加到10 mL蒸馏水中，超声处理后充分混匀，制成3088

20 mg/mL混悬液；称取500 mg β -环糊精包合物(原料药含量为40.07%)，加到10 mL蒸馏水中，超声处理后充分混匀，制成50 mg/mL混悬液。

2.6.2 分组、给药与采血 12只大鼠随机分为2组，每组6只，适应性饲养1周，给药前禁食不禁水12 h，分别一次性灌胃给予“2.6.1”项下2种药液，剂量均为100 mg/kg，于0.083、0.25、0.5、1、2、3、4、6、9、10、12、24 h眼眶静脉丛采血各约0.5 mL，置于肝素钠抗凝处理的1.5 mL离心管中，4 °C、4 000 r/min 离心10 min，分离得到上层血浆，在-80 °C下保存。

2.6.3 HPLC-MS/MS 分析条件

2.6.3.1 色谱 反相Accucore C₁₈分析柱(100 mm×2.1 mm, 2.6 μ m)；流动相0.1%甲酸(A)-乙腈(B)，梯度洗脱(0~5.0 min, 25%~30% B; 5.0~8.0 min, 30%~32% B; 8.0~9.0 min, 32%~36% B; 9.0~16.0 min, 36%~37% B; 16.0~16.8 min, 37%~48% B; 16.8~17.8 min, 48%~70% B; 17.8~18.8 min, 70%~90% B; 18.8~20.8 min, 90%~25% B; 20.8~25 min, 25% B)；体积流量0.2 mL/min；柱温30 °C；自动进样器温度4 °C；进样量5 μ L。

2.6.3.2 质谱 电喷雾离子源(ESI)，负离子多级反应监测模式(MRM)；喷雾电压3 kV；毛细管温度325 °C；雾化器温度275 °C；鞘气、辅助气压力30、10 arb；人参皂苷 Re、人参皂苷 Rf 均采用[M+HCOO]⁻离子进行多级反应监测(MRM)，前者m/z 991.5~945.5, 945.5~637.3, 637.3~475.3；后者m/z 845.48~799.31, 799.31~637.3, 637.3~475.3；碰撞能量55、45 eV。

2.6.4 对照品、内标溶液制备 精密称取人参皂苷 Re 对照品5.00 mg, 5 mL 80% 甲醇制成1 mg/mL对照品溶液；同法将人参皂苷 Rf 对照品制成10 ng/mL内标溶液，在4 °C下保存。

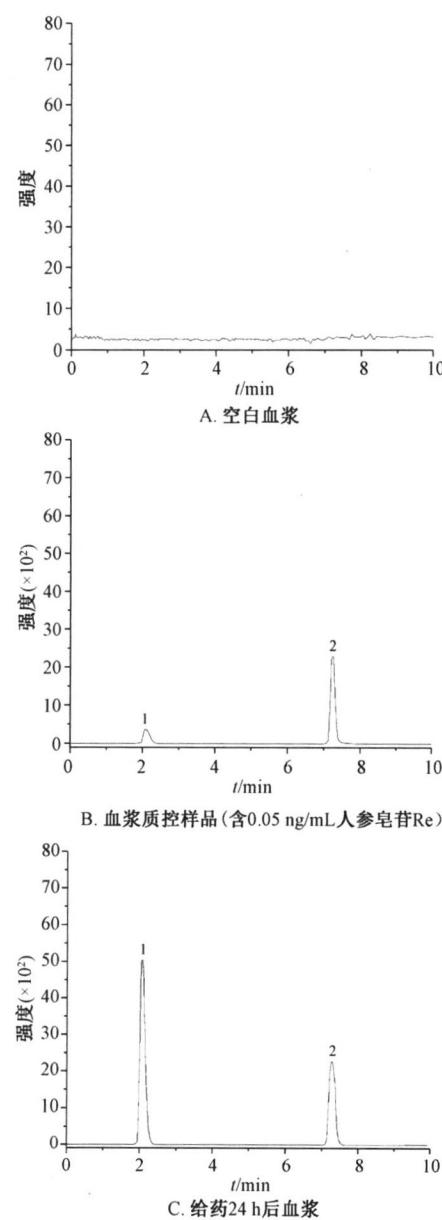
2.6.5 血浆处理 精密移取血浆0.1 mL、内标溶液20 μ L、50% 甲醇80 μ L，加入0.5 mL 甲醇-乙腈(60:40)混合溶液进行蛋白沉淀，涡旋振荡3 min, 12 000 r/min 离心10 min，分离出上清液，40 °C氮气流蒸干，残余物用0.2 mL 80% 甲醇溶解，过0.22 μ m 有机滤膜，进行HPLC-MS/MS分析(进样量5 μ L)，内标法计算人参皂苷 Re 血药浓度。

2.6.6 线性关系考察 分别将对照品、内标溶液加到空白血浆中，制备血浆对照品、内标溶液，两者质量浓度分别为0.05~100、1 ng/mL，按

“2.6.5”项下方法处理，在“2.6.3”项条件下进样测定。以对照品、内标峰面积比值为横坐标(X)，对照品质量浓度为纵坐标(Y)进行回归，得方程为 $Y = 0.2334X + 1.5645$ ($R^2 = 0.9936$)，在0.05~100 ng/mL范围内线性关系良好。同时，信噪比(S/N)≥3时检测限为0.0016 ng/mL，S/N≥10时定量限为0.0053 ng/mL。

2.6.7 专属性、基质效应考察 取空白血浆、血浆质控样品(含0.05 ng/mL人参皂苷Re)、给药24 h后血浆适量，按“2.6.5”项下方法处理，在“2.6.3”项条件下进样测定，结果见图6。由此可知，对照品、内标分离度良好，内源性血浆物质无明显干扰。取低、中、高质量浓度(0.05、10、100 ng/mL)血浆质控样品适量，按“2.6.5”项下方法处理，在“2.6.3”项条件下进样测定，同法分析含内标的相同质量浓度对照品溶液和内标溶液，测得人参皂苷Re基质效应分别为103.69%、98.45%、95.07%，内标基质效应分别为95.26%、96.33%、94.81%，表明该方法具有较好的专属性，可有效避免基质效应对测定结果的影响。

2.6.8 精密度、准确度、提取回收率、稳定性试验 按“2.6.6”项下方法制备低、中、高质量浓度(0.05、10、100 ng/mL)对照品溶液及含1 ng/mL内标的血浆质控样品溶液，按“2.6.5”项下方法处理，同一天内在“2.6.3”项条件下进样测定6次，计算日内精密度；同法连续测定3 d，每天1次，计算日间精密度，测得前者RSD分别为6.72%、4.16%、8.36%，后者RSD分别为8.03%、5.69%、9.10%，表明该方法精密度良好。准确度用相对方法回收率表示，测得日内准确度分别为104.01%、107.80%、104.32%，日间准确度分别为106.71%、105.18%、91.37%，表明该方法准确度良好。取上述质量浓度血浆质控样品溶液各0.1 mL，按“2.6.5”项下方法处理，在“2.6.3”项条件下进样测定，同时取0.1 mL相同来源的空白血浆，按“2.6.5”项下方法处理，加入与血浆质控样品相同质量浓度的对照品溶液和内标溶液，在“2.6.3”项条件下进样测定，计算提取回收率，公式为提取回收率=(C/S)×100%，其中 C 为血浆质控样品溶液中人参皂苷Re峰面积， S 为对照品溶液中人参皂苷Re峰面积，结果分别为91.24%、94.16%、95.18%。取上述3个质量浓度的血浆质控样品溶液适量，分别在4℃下保存24 h、-20℃下进行3次冻融循环、-80℃下



1. 人参皂苷 Re 2. 内标(人参皂苷 Rf)
1. ginsenoside Re 2. internal standard (ginsenoside Rf)

图6 人参皂苷 Re MRM 色谱图

Fig. 6 MRM chromatograms of ginsenoside Re

保存30 d，按“2.6.5”项下方法处理，在“2.6.3”项条件下进样测定，测得人参皂苷Re峰面积RSD分别为4.65%、5.11%、8.35%，表明样品在上述条件下均具有良好的稳定性。

2.7 结果分析 大鼠灌胃给药后，绘制血药浓度-时间曲线，见图7，再采用Phoenix WinNonlin 8.1药动软件(美国Pharsight公司)中的非房室模型统计矩方法计算主要药动学参数，结果见表1。由此可知，与原料药比较， β -环糊精包合物 C_{\max} 、 AUC_{0-24h} 、 $AUC_{0-\infty}$ 升高($P<0.05$)， CL_t 、 $Vdss$ 降低($P<0.05$)， $T_{1/2}$ 、MRT延长($P<0.05$)， T_{\max}

缩短($P<0.05$)，相对生物利用度为191.01%。

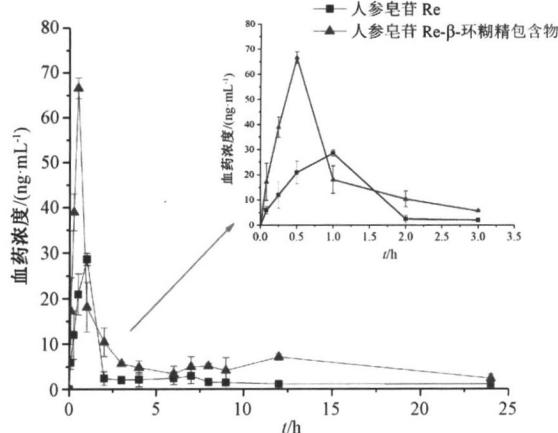


图7 人参皂苷 Re 血药浓度-时间曲线

Fig. 7 Plasma concentration-time curves for ginsenoside Re

表1 人参皂苷 Re 主要药动学参数 ($\bar{x}\pm s$, n=6)

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

参数	单位	人参皂苷 Re	人参皂苷 Re-β-环糊精包合物
C_{\max}	$\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$	32.24 ± 8.15	$66.86 \pm 2.75^*$
T_{\max}	h	1.023 ± 0.04	$0.49 \pm 0.03^*$
$T_{1/2}$	h	11.76 ± 2.15	$19.33 \pm 7.11^*$
$AUC_{0-24\text{h}}$	$\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1} \cdot \text{h}$	80.28 ± 11.46	$153.34 \pm 22.81^*$
$AUC_{0-\infty}$	$\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1} \cdot \text{h}$	92.49 ± 17.27	$186.99 \pm 19.13^*$
MRT	h	5.68 ± 0.69	$9.70 \pm 1.04^*$
CLt	$\text{L} \cdot \text{h}^{-1}$	2.73 ± 0.35	$1.39 \pm 0.22^*$
Vdss	$\text{L} \cdot \text{kg}^{-1}$	6.36 ± 1.29	$3.15 \pm 0.76^*$

注：与人参皂苷 Re 比较，* $P<0.05$ 。

3 讨论

本实验将水溶性较差的人参皂苷 Re 与 β -环糊精制成包合物，通过 FT-IR、XRD、DSC 表征发现，包合后该成分热性质、晶体形貌等参数发生明显变化，表明包合物成功形成。再建立 HPLC-MS/MS 法测定人参皂苷 Re 血药浓度，发现包合物可增加 C_{\max} ，缩短 T_{\max} ，提高相对生物利用度，其原因可能是由于 β -环糊精含有多个亲水性的醇羟基，使包合物具有良好的可湿润性，在水中的溶解度得到改善，药物分子更易通过生物细胞膜和血脑屏障^[19]；包合物体内半衰期延长，可能是由于包合作用使人参皂苷 Re 溶解性增加，从而加速药物吸收，提高血药浓度，导致机体清除时间延长。

研究表明， β -环糊精及其衍生物可耗竭细胞膜上胆固醇，改变其结构、通透性，从而抑制与口服药物生物利用度密切相关的 P-糖蛋白活性^[20]，使药物进入肠上皮细胞的机率、进入肝肠循环的药物增加，导致 MRT、 $T_{1/2}$ 延长。本实验发现，包合物药动学曲线消除相上有峰波动，可能是由于肠胃循

环中人参皂苷 Re 在胃肠道不同位置吸收速率的差异所致^[21]。除此之外，肠肝循环也是重要原因之一，并受某些酶的水解作用或重吸收过程中胆汁间歇性释放的影响，导致产生 2 个或多个峰，并且药物由于分布于肾脏、心脏、肝脏，其再分配效应也可能会造成多峰现象^[22]，这对人参皂苷 Re 相关剂型的开发具有重要参考意义。

参考文献：

- [1] 韦豪华, 张红玲, 李兴太, 等. 人参皂苷 Re 的药理作用研究进展[J]. 大连民族大学学报, 2018, 20(1): 21-26; 35.
- [2] Liu Y W, Zhu X, Li W, et al. Ginsenoside Re attenuates diabetes-associated cognitive deficits in rats [J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2012, 101(1): 93-98.
- [3] Peng L, Sun S, Xie L H, et al. Ginsenoside Re: pharmacological effects on cardiovascular system [J]. *Cardiovasc Ther*, 2012, 30(4): 183-188.
- [4] 陈广通, 杨敏, 果德安. 人参皂苷 Re 在大鼠体内的代谢研究[J]. 中国中药杂志, 2009, 34(12): 1540-1543.
- [5] Yin B C, Yu F W, Wei H, et al. Effect of B-complex vitamins on the antifatigue activity and bioavailability of ginsenoside Re after oral administration [J]. *J Ginseng Res*, 2017, 41(2): 209-214.
- [6] Zhang X M, Wang Y Z, Ma C, et al. Ginsenoside Rd and ginsenoside Re offer neuroprotection in a novel model of Parkinson's disease [J]. *Am J Neurodegener Dis*, 2016, 5(1): 52-61.
- [7] Joo K M, Lee J H, Jeon H Y, et al. Pharmacokinetic study of ginsenoside Re with pure ginsenoside Re and ginseng berry extracts in mouse using ultra performance liquid chromatography/mass spectrometric method [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2010, 51(1): 278-283.
- [8] Gao S S, Sun J, Fu D J, et al. Preparation, characterization and pharmacokinetic studies of tacrolimus-dimethyl- β -cyclodextrin inclusion complex-loaded albumin nanoparticles [J]. *Int J Pharm*, 2012, 427(2): 410-416.
- [9] Hwang Y Y, Shin D C, Nam Y S, et al. Characterization, stability, and pharmacokinetics of sibutramine/ β -cyclodextrin inclusion complex [J]. *J Ind Eng Chem*, 2012, 18(14): 1412-1417.
- [10] He J F, Guo F X, Lin L, et al. Investigating the oxyresveratrol β -cyclodextrin and 2-hydroxypropyl- β -cyclodextrin complexes: The effects on oxyresveratrol solution, stability, and anti-browning ability on fresh grape juice [J]. *LWT-Food Sci Technol*, 2019, 100: 263-270.
- [11] Yildiz Z I, Celebioglu A, Kilic M E, et al. Fast-dissolving carvacrol/cyclodextrin inclusion complex electrospun fibers with enhanced thermal stability, water solubility, and antioxidant activity [J]. *J Mater Sci*, 2018, 53(23): 15837-15849.
- [12] Sharma A, Lee H J. Ginsenoside compound K: Insights into

- recent studies on pharmacokinetics and health-promoting activities [J]. *Biomolecules*, 2020, 10(7): 1028.
- [13] Lee P S, Han J Y, Song T W, et al. Physicochemical characteristics and bioavailability of a novel intestinal metabolite of ginseng saponin (IH₉₀₁) complexed with β -cyclodextrin [J]. *Int J Pharm*, 2006, 316(1-2): 29-36.
- [14] Higuchi T, Connors K A. Phase-solubility techniques [J]. *Adv Anal Chem Instrum*, 1965, 4: 117-212.
- [15] 高金芝, 焦安妮, 于敏, 等. 人参皂苷 Re 冻干脂质体的制备及贮存稳定性研究 [J]. 中草药, 2018, 49(2): 330-336.
- [16] Liu H, Yang G, Tang Y J, et al. Physicochemical characterization and pharmacokinetics evaluation of β -caryophyllene/ β -cyclodextrin inclusion complex [J]. *Int J Pharm*, 2013, 450(1-2): 304-310.
- [17] Soares-Sobrinho J L, Santos F L A, Lyra M A M, et al. Benznidazole drug delivery by binary and multicomponent inclusion complexes using cyclodextrins and polymers [J]. *Carbohydr Polym*, 2012, 89(2): 323-330.
- [18] Marques H M C, Hadgraft J, Kellaway I W. Studies of cyclodextrin inclusion complexes. I. The salbutamol-cyclodextrin complex as studied by phase solubility and DSC [J]. *Int J Pharm*, 1990, 63(3): 259-266.
- [19] Liu H, Yang G, Tang Y J, et al. Physicochemical characterization and pharmacokinetics evaluation of β -caryophyllene/ β -cyclodextrin inclusion complex [J]. *Int J Pharm*, 2013, 450(1-2): 304-310.
- [20] 张艳斌, 崔元璐. 环糊精包合作用对在体大鼠肠道 P-糖蛋白泵的影响 [J]. 中国药理学通报, 2008, 24(10): 1318-1323.
- [21] Gu F, Li W, Men G, et al. Pharmacokinetic study of norfloxacin-sulfobutylether- β -cyclodextrin complex in rat [J]. *Chin J Mod Appl Pharm*, 2012, 29: 346-349.
- [22] Wu H C, Liu H M, Du S Y, et al. Comparison of pharmacokinetics of different oral *Panax notoginseng* saponins using ultra-high performance liquid mass spectrometry [J]. *J Tradit Chin Med Sci*, 2021, 8(1): 90-98.

白屈菜红碱 PLGA 纳米粒的制备及其体内药动学研究

徐志杰

(威海海洋职业学院, 山东 威海 264300)

摘要: 目的 制备白屈菜红碱聚乳酸-羟基乙酸共聚物 (PLGA) 纳米粒, 并考察其体内药动学。方法 溶剂挥发法制备 PLGA 纳米粒, XRPD 进行晶型分析, 测定溶解度、体外释药。以表面活性剂种类和浓度、PLGA 用量、超声功率、超声时间为影响因素, 包封率、载药量、粒径为评价指标, 单因素试验优化制备工艺。大鼠随机分为 2 组, 分别灌胃给予白屈菜红碱及其 PLGA 纳米粒的 0.5% CMC-Na 混悬液, 于不同时间点采血, HPLC 法测定白屈菜红碱血药浓度, 计算主要药动学参数。结果 最佳条件为白屈菜红碱用量 30 mg, PLGA 用量 400 mg, 表面活性剂 (F68) 浓度 1%, 超声功率 300 W, 超声时间 12 min, 平均包封率为 (83.71±1.73)% , 载药量为 (5.76±0.27)% , 粒径为 (231.82±15.73) nm, PDI 为 0.101±0.014, Zeta 电位为 (-17.11±1.94) mV。白屈菜红碱以无定形状态存在。PLGA 纳米粒溶解度为原料药的 13.4 倍, 72 h 内累积释放度为 81.07%。与原料药比较, PLGA 纳米粒 t_{max} 、 $t_{1/2}$ 延长 ($P<0.01$), C_{max} 、 AUC_{0-t} 、 $AUC_{0-\infty}$ 升高 ($P<0.01$), 生物利用度增加至 4.08 倍。结论 PLGA 纳米粒可促进白屈菜红碱体外溶出, 提高其口服生物利用度。

关键词: 白屈菜红碱; 聚乳酸-羟基乙酸共聚物 (PLGA) 纳米粒; 制备; 体内药动学; 溶剂挥发法; HPLC

中图分类号: R944

文献标志码: A

文章编号: 1001-1528(2022)10-3091-07

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2022.10.002

收稿日期: 2022-06-24

基金项目: 国家自然科学青年基金 (51804021); 山东省医药卫生科技发展计划项目 (2017WS594)

作者简介: 徐志杰 (1984—), 女, 硕士, 讲师, 研究方向为现代给药系统与制剂新技术。Tel: (0631) 7697687, E-mail: xzj18669333606@126.com