

大黄酚固体分散体在大鼠体内药动学研究

潘菲, 王昆, 李琳玉, 赵鸣飞, 侯凌宇, 韩刚*
(河北联合大学 公共卫生学院, 河北 唐山 063000)

[摘要] 目的:以大黄酚为对照,研究大黄酚固体分散体在大鼠体内药动学过程。方法:20只雄性SD大鼠随机分为2组,每组10只,分别灌胃给予大黄酚及大黄酚固体分散体,两组均按大黄酚 $40\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 的剂量给药,高效液相色谱法测定大黄酚在大鼠体内血药浓度变化。血药浓度数据采用DAS 1.0药动学软件进行处理,确定药动学参数。结果:大鼠给予大黄酚及大黄酚固体分散体后,大黄酚药-时曲线均符合二房室模型,大黄酚组的AUC, C_{max} , T_{max} 分别为 $(226.7 \pm 18.62)\ \mu\text{g}\cdot\text{h}^{-1}\cdot\text{mL}^{-1}$, $(1.37 \pm 0.14)\ \text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$, $(68.99 \pm 5.24)\ \text{h}$,大黄酚固体分散体组的AUC, C_{max} , T_{max} 分别为 $(1\ 210.0 \pm 56.32)\ \mu\text{g}\cdot\text{h}^{-1}\cdot\text{mL}^{-1}$, $(8.17 \pm 0.94)\ \text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$, $(38.42 \pm 2.78)\ \text{h}$,统计结果表明大黄酚组与大黄酚固体分散体组的AUC, C_{max} 均存在显著性差异。结论:以聚乙二醇6000为载体将大黄酚制成固体分散体后能显著提高大黄酚在大鼠体内的生物利用度。

[关键词] 大黄酚; 固体分散体; 聚乙二醇; 药动学; 高效液相色谱

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)10-0091-03

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2015100091

Study on Pharmacokinetics of Chrysophanol Solid Dispersion in Rats *in Vivo* PAN Fei, WANG Kun, LI Lin-yu, ZHAO Ming-fei, HOU Ling-yu, HAN Gang* (School of Public Health, Hebei United University, Tangshan 063000, China)

[Abstract] **Objective:** The aim of this article was to study the pharmacokinetics of chrysophanol solid dispersion in rats. **Method:** Male SD rat ($n=20$) were randomly divided into two groups ($n=10$). The rats were administrated chrysophanol and chrysophanol solid dispersions respectively, the two groups were fed in the same dosage of chrysophanol ($40\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$). The concentration of chrysophanol in plasma were determined by high performance liquid chromatography (HPLC). The software of DAS1.0 was used to process the pharmacokinetic parameters. **Result:** The concentration-time profiles of chrysophanol and its solid dispersions conformed to two-compartment model. Their AUC, C_{max} , and T_{max} in chrysophanol group were $(226.7 \pm 18.62)\ \mu\text{g}\cdot\text{h}^{-1}\cdot\text{mL}^{-1}$, $(1.37 \pm 0.14)\ \text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ and $(68.99 \pm 5.24)\ \text{h}$, respectively, while in chrysophanol solid dispersions group they were $(1\ 210.0 \pm 56.32)\ \mu\text{g}\cdot\text{h}^{-1}\cdot\text{mL}^{-1}$, $(8.17 \pm 0.94)\ \text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ and $(38.42 \pm 2.78)\ \text{h}$, respectively. Statistical results indicated that both of AUC and C_{max} showed significant difference in the two groups ($P < 0.05$).

Conclusion: The preparation of chrysophanol solid dispersion with polyethylene glycol as the carrier increases the bioavailability of chrysophanol in rats.

[Key words] chrysophanol; solid dispersion; polyethylene glycol; pharmacokinetics; HPLC

大黄酚(chrysophanol)为中药大黄中的主要活性成分,属蒽醌类化合物^[1]。近年来,国内外学者对大黄酚进行了深入的研究^[2]。发现大黄酚具有抗肿瘤、抗氧化、抗炎、降血脂、抗菌等多种药理活性^[3-4]。大黄酚在水中不易溶解,口服生物利用度低。对于难溶性药物,选用不同的载体将其制成固

体分散体是提高难溶性药物生物利用度的有效途径^[5-6]。本文选用水溶性强的高分子材料聚乙二醇6000为载体,将大黄酚制成固体分散体并对其在大鼠体内药动学过程进行考察,为大黄酚固体分散体制剂的开发提供参考。关于大黄酚固体分散体的研究,国内外鲜见报道。

[收稿日期] 20140912 (002)

[第一作者] 潘菲,在读硕士,从事药物毒理学研究, Tel:15133964650, E-mail:panfei66713@sina.com

[通讯作者] *韩刚,教授,从事药物毒理学研究, Tel:0315-3726303, 13730509861, E-mail:tsyxhg@163.com

1 材料

1.1 仪器 LC-20A型高效液相色谱仪(日本Shimadzu公司), AE240 1/10万电子天平(瑞士Meteler公司), HGC-24A型氮吹浓缩装置(天津恒奥科技发展有限公司), TG-20M型台式高速离心机(北京博宇宝威实验设备有限公司), V8型漩涡混合器(美国ESSENSCIEN公司)。

1.2 药品 大黄酚对照品(中国食品药品检定研究院,批号110796-200716), 大黄酚原料药(南京标科生物科技有限公司,含量>97%,批号20110211), 甲醇为色谱纯(德国Merck公司), 其余试剂均为分析纯。

1.3 动物 清洁级SD大鼠,体重220~240g,北京维通利华实验动物技术有限公司,合格证号SCXK(京)2009-0004。

2 方法

2.1 大黄酚固体分散体的制备 将大黄酚原料药溶于适量四氢呋喃中制成大黄酚溶液,将聚乙二醇6000加热熔融,将大黄酚与聚乙二醇6000按质量比为1:4的比例混合,搅拌均匀,室温冷却,得大黄酚固体分散体^[6]。

2.2 动物分组与给药 SD大鼠,雄性,20只,适应性饲养1周后,随机分为大黄酚组、大黄酚固体分散体组,每组10只。实验前12h禁食,自由饮水。大黄酚组灌服大黄酚,大黄酚固体分散体组灌服大黄酚固体分散体,两组均按大黄酚40g·L⁻¹的剂量给药,样品均用1%的羧甲基纤维素钠制成混悬液灌服。给药后于5,15,30,45,60,90,120,180,240,300min大鼠眼眶静脉丛取血0.3mL,按照血浆样品预处理方法处理血浆样品,HPLC测定血浆中大黄酚的血药浓度。

2.3 血浆样品预处理 将血浆样品置于涂有肝素抗凝剂的具塞离心管中,4000r·min⁻¹离心5min,分离血浆,精密吸取0.2mL血浆,加入0.5mL甲醇,涡旋震荡30s,12000r·min⁻¹离心5min,沉淀蛋白,提取大黄酚,上清液60℃条件下用氮吹仪氮气吹干,残留物加入100μL流动相溶解,经0.45μm微孔滤膜过滤,进样测定大黄酚的峰面积。

2.4 色谱条件 Agilent ZORBAX SB-C₁₈色谱柱(4.6mm×150mm,5μm),流动相为甲醇-水-醋酸(77:22:1),流速为1.0mL·min⁻¹,检测波长为428nm,柱温为室温^[7]。

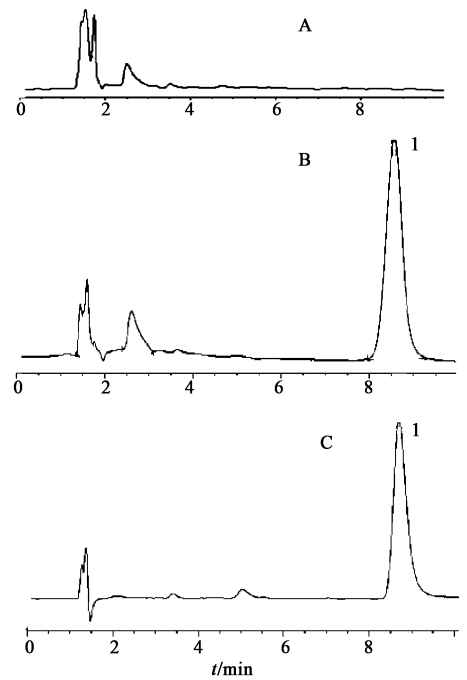
2.5 标准曲线的绘制 精密量取大黄酚对照品溶液适量,加入大鼠空白血浆中,制成质量浓度为别为

0.5,1.0,2.0,4.0,6.0,8.0,10.0mg·L⁻¹的系列标准血浆样品,按血浆预处理方法和HPLC测定方法进行操作,测定大黄酚峰面积,以大黄酚峰面积A对大黄酚浓度C进行线性回归,计算大黄酚的线性回归方程。

2.6 数据处理 大鼠灌服大黄酚及大黄酚固体分散体后,血药浓度数据经DAS1.0药动学软件计算药动学参数。

3 结果

3.1 方法专属性 在本实验条件下,按选定的色谱条件血浆中的内源性杂质不影响大黄酚的测定,大黄酚与干扰物有较好的分离度,保留时间为8.5min左右。见图1。



A. 空白血浆;B. 空白血浆加入大黄酚;C. 大鼠灌服大黄酚固体分散体后血浆;1. 大黄酚

图1 大鼠血浆样品高效液相色谱

Fig.1 HPLC analysis of rat plasma samples

3.2 标准曲线 以大黄酚峰面积对大黄酚浓度进行线性回归,得到大黄酚线性回归方程为 $A = 75.443C + 1.164$, $r = 0.9993$,大黄酚的线性范围为0.5~10.0mg·L⁻¹。

3.3 回收率和精密度试验 精密量取大黄酚标准溶液适量,制成1.0,4.0,8.0mg·L⁻¹低、中、高3种质量浓度的大黄酚血浆样品,每个浓度配制3份,按血浆样品预处理方法处理,HPLC测定样品中大黄酚的峰面积,计算出大黄酚的浓度。同时配制1.0,4.0,8.0mg·L⁻¹大黄酚标准溶液,每个质量浓度各

3 份,测定大黄酚浓度。以血浆样品测定值与标准溶液测定值之比计算提取回收率,低、中、高 3 种质量浓度的平均相对回收率为 89.05%, 88.85%, 87.12%。

取 1.0, 4.0, 8.0 mg·L⁻¹ 3 种质量浓度的血浆样品,每个浓度平行作 5 份,按“血浆样品预处理”项下操作,在 1 d 内测定 5 次。结果测得低、中、高 3 种质量浓度的平均 RSD 为 4.4%。日间精密性同上法制备血浆样品,每天测定 1 次,连续测定 5 d。结果测得低、中、高 3 种质量浓度的平均 RSD 为 5.0%,符合生物样品分析方法的要求。

3.4 药动学参数 大黄酚及大黄酚固体分散体血药浓度-时间曲线,见图 2。大黄酚及大黄酚固体分散体在大鼠体内主要药动学参数,见表 1。

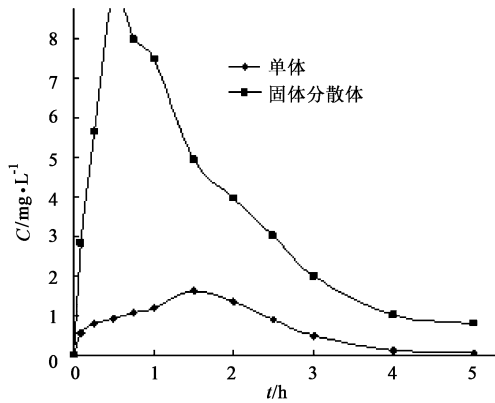


图 2 大黄酚及大黄酚固体分散体血药浓度-时间曲线
Fig.2 Concentration-time curve of Plasma drug in rats after ig administration of chrysophanol and chrysophanol solid dispersions

4 讨论

大鼠分别灌胃给予大黄酚及大黄酚固体分散体后,大黄酚分别在 68.99, 38.42 min 左右血药浓度达峰,说明大黄酚固体分散体在大鼠体内迅速吸收入血,大黄酚固体分散体组与大黄酚组相比,大黄酚固体分散体组 AUC 是大黄酚组的 5.34 倍,说明大黄酚制成固体分散体后生物利用度提高。这是因为大黄酚制成固体分散体后,水溶性增加,溶解度增大,大黄酚在大鼠体内容易被吸收。以聚乙烯醇 6000 为载体将大黄酚制成固体分散体后能显著提高大黄酚在大鼠体内的生物利用度。

表 1 大黄酚及大黄酚固体分散体在大鼠体内主要药动学参数 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 1 Main pharmacokinetic parameters in rats after ig administration of chrysophanol and chrysophanol solid dispersions ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

药动学参数	大黄酚组	大黄酚固体分散体组
K_a/h^{-1}	0.024 ± 0.01	0.042 ± 0.01
$T_{1/2\alpha}/h$	24.62 ± 0.23	39.79 ± 0.41
$t_{1/2\beta}/h$	44.57 ± 0.52	179.40 ± 11.20
$t_{1/2ka}/h$	29.45 ± 0.36	16.68 ± 1.78
k_{21}/h^{-1}	0.052 ± 0.010	0.006 ± 0.001
K_{10}/h^{-1}	0.008 4 ± 0.001	0.012 0 ± 0.010
K_{12}/h^{-1}	0.016 ± 0.010	0.004 ± 0.001
$C_{max}/mg \cdot L^{-1}$	1.37 ± 0.14	8.17 ± 0.94 ¹⁾
T_{max}/h	68.99 ± 5.24	38.42 ± 2.78 ¹⁾
$AUC/\mu g \cdot h^{-1} \cdot mL^{-1}$	226.7 ± 18.62	1 210.0 ± 56.32 ¹⁾
$CL/L \cdot kg^{-1} \cdot h^{-1}$	0.130 ± 0.04	0.025 ± 0.01

注:与大黄酚组比较¹⁾ $P < 0.05$ 。

[参考文献]

[1] 谢六生,刘光斌,张迅,等. HPLC 测定大黄通气口服液中 大黄酸、大黄素及大黄酚的含量[J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(17): 87-89.

[2] 张丹参,张力,薛贵平,等. 大黄酚的抗衰老作用[J]. 中国医院药学杂志, 2005, 25(1): 15-17.

[3] 韩刚,阚佳妮,王成强,等. 大黄酚固体分散体对镉染毒大鼠氧化应激影响[J]. 中国职业医学, 2011, 38(6): 454-457.

[4] 张季,严春临,侯勇,等. 大黄酚对铅中毒小鼠学习记忆能力的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(7): 187-190.

[5] Takeuchi H, Nagira S, Yamamoto H, et al. Solid dispersion particles of amorphous indomethacin with fine porous silica particles by using spray-drying method[J]. Int J Pharm, 2005, 293(1/2): 155-164.

[6] Law D, Schmitt E A, Marsh K C, et al. Ritonavir-PEG 8000 amorphous solid dispersions: *in vitro* and *in vivo* evaluations[J]. J Pharm Sci, 2014, 93(3): 563-570.

[7] 韩刚,刘莉,康欣,等. 大黄酚固体分散体的制备及体外溶出研究[J]. 中成药, 2011, 339(10): 167-169.

[责任编辑 邹晓翠]