

# 自微乳化给药系统促进银杏酮酯口服吸收效果实验研究

高文娟

湖州市第一人民医院, 浙江 湖州 313000

**[摘要]** 目的: 观察自微乳化给药系统 (SMEDDS) 对提高银杏酮酯 (GBE50) 口服吸收效果的影响。方法: 将 12 只 SD 大鼠随机分为 2 组各 6 只, 观察组将经自微乳化给药系统处理得到的银杏酮酯口服自微乳灌入大鼠胃中, 对照组应用市售杏灵颗粒剂进行灌胃, 比较 2 组药物代谢动力学参数, 以此评价 2 组的口服吸收效果。另以槲皮素、异鼠李素、山奈素对照品 3 种样品的回收率以检验高效液相色谱仪的精密度。结果: 3 种对照品进行 5 次试验, 所得回收率比较无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。观察组消除半衰期 ( $T_{1/2}$ )、血药达峰时间 ( $T_{max}$ ) 均显著低于对照组, 血药峰浓度 ( $C_{max}$ )、0~25 h 药时曲线下面积 ( $AUC_{0-25}$ )、0~ $\infty$  h 药时曲线下面积 ( $AUC_{0-\infty}$ ) 等参数则显著高于对照组 ( $P < 0.05$ )。结论: 与市售杏灵颗粒剂比较, SMEDDS 可显著提高 GBE50 的生物利用度, 强化口服吸收效果, 值得推广应用。

**[关键词]** 自微乳化给药系统 (SMEDDS); 银杏酮酯 (GBE50); 口服吸收; 有效药物浓度; 生物利用度

**[中图分类号]** R285.5 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2015) 05-0278-02

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2015.05.131

自微乳化给药系统 (SMEDDS) 是一种新型口服给药系统, 主要由乳化剂、助乳化剂、油构成, 具有一定的均一性和稳定性<sup>[1]</sup>。其进入胃肠道后会在水相介质作用下利用胃肠蠕动来促进其发生乳化形成微乳以减小粒径, 进而提高难溶药物的溶解度, 生物利用度自然也会随之获得提高, 降低不良反应发生率。中药中不少药物的有效成分水溶性均比较低, 且口服液、颗粒、片剂等剂型以及水煎服用方式都很难被有效吸收而充分发挥药效<sup>[2]</sup>。基于此, 通过 SMEDDS 来提高难溶性药物的口服吸收度与生物利用度具有重要意义, 成为药剂领域热点研究课题。笔者对 SMEDDS 在促进银杏酮酯 (GBE50) 口服的吸收效果进行观察, 结果报道如下。

## 1 材料

由南方医科大学实验动物中心提供的 12 只健康雄性 SD 大鼠 (动物许可证号: SCXK 粤 2006-0015), 体重在 156~221 g; 自制 GBE5-SMEDDS; 中国药品生物制品检定所提供的内标桑色素以及槲皮素、黄芩素、柚皮素等对照品; 市售杏灵颗粒剂 (上海杏灵科技药业股份有限公司生产); 以甲醇为色谱纯, 使用纯净水, 其它药品试剂均为分析纯; 高效液相色谱仪 (广州安捷伦科技有限公司生产, 型号: Agilent2000; 色谱柱型号: Agilent ZORBAXRX-C8); 离心机 (上海恒平科学仪器有限公司生产, 型号: GS-15R); 电子分析天平 (上海恒平科学仪器有限公司生产, 型号: FA1004)。

## 2 实验方法

**2.1 操作方法** 将 12 只 SD 大鼠随机分为研究组和对照组各 6 只。2 组动物实验前均禁食 12 h, 之后对照组将市售杏灵颗粒剂配置成 1 mL 流体状溶液灌入大鼠胃中, 根据大鼠体重确定用量 (140 mg/kg)。研究组则灌入相同剂量银杏酮酯口服自微乳。分别于灌胃后 0、1、2、4、8、12、18、25 h 应用毛细管取 0.4 mL 大鼠眼眶取血, 每次取血后为大鼠补充等量水分。将所得血液样品置于 1.5 mL 离心管内进行离心, 速度为 4000 r/min, 离心半径, 时间为 8 min。留血浆并在 -20℃ 温度下保存。观察组取含有 500  $\mu$ L 血浆的样品, 向其中加入 3 mol/L 盐酸溶液以及内标溶液。于 80℃ 下进行水解, 时间为 35 min, 之后冷却。加入 3 mL 乙酸乙酯-丙酮 (比例为 12:1) 溶液, 置于 1.5 mL 离心管内 3500 r/min 速度下离心, 离心半径, 10 min 后, 离心后取上清液并用氮气将其吹干。对照组标准溶液制备方法与观察组同。之后制备 3 种对照品溶液, 分别为槲皮素、异鼠李素、山奈素对照品, 方法为分别将 0.54 mg 槲皮素、0.30 mg 异鼠李素、0.46 mg 山奈素加入到 100 mL 容量瓶中, 加入甲醇溶液至刻度线处, 摇匀。内标溶液制备方法: 向 10 mL 容量瓶中加入 1.20 mg 桑色素, 之后加入甲醇溶液至刻度处, 摇匀即得内标溶液。将两组样品放入高效液相色谱仪中进行分析, 进样量为 15  $\mu$ L, 流动相为甲醇-水混合液, 同时加入微量乙酸。流速为 1 mL/min, 柱温与

**[收稿日期]** 2014-11-06

**[作者简介]** 高文娟 (1986-), 女, 主管药师, 研究方向: 药学。

室温同。首先根据对照组实验结果计算仪器相关性,以此明确仪器精确度。分别记录观察组和对照组进样0、4、6、10 h的峰面积,测定银杏酮酯自微乳化给药系统与市售杏灵颗粒剂的药物代谢动力学参数,以此评价银杏酮酯自微乳化给药系统的口服吸收效果。

2.2 统计学方法 SPSS18.0软件对数据进行统计学分析,药物代谢动力学各参数符合正态分布,用 $(\bar{x} \pm s)$ 描述,独立样本 $t$ 检验。

### 3 结果

3.1 3种对照品的回收率比较 见表1。3种对照品进行5次试验,所得回收率平均值,结果均接近,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),提示所应用高效液相色谱仪精密度高。

表1 3种对照品的回收率比较

对照品	线性方程	$r$ 值	RSD(%)	回收率(%)
槲皮素	0.496C-0.094	0.997	11.7	86.3
异鼠李素	0.504C+0.083	0.999	11.1	85.4
山奈素	0.403C+0.004	0.996	10.9	85.7

3.2 2组药物代谢动力学参数比较 见表2。观察组消除半衰期( $T_{1/2}$ )、血药达峰时间( $T_{max}$ )均显著低于对照组,血药峰浓度( $C_{max}$ )、0~25 h药时曲线下面积( $AUC_{0-25}$ )、0~∞ h药时曲线下面积( $AUC_{0-\infty}$ )等参数则显著高于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

表2 2组药物代谢动力学参数比较 $(\bar{x} \pm s)$

参数	观察组	对照组	$t$ 值	$P$ 值
$T_{1/2}(h)$	0.60±0.21	3.05±0.65	8.785	0.000
$C_{max}(ng/mL)$	221.61±35.60	179.36±21.04	2.503	0.031
$T_{max}(h)$	2.33±0.10	4.01±0.05	36.807	0.000
$AUC_{0-25}[mg/(h \cdot mL)]$	377.77±19.56	240.33±23.42	11.007	0.000
$AUC_{0-\infty}[mg/(h \cdot mL)]$	433.19±30.83	257.47±23.91	11.032	0.000

### 4 讨论

GBE50是从银杏叶中提取并精制得到的第2代银杏原料药,在缩小心肌缺血范围、改善心肌缺血程度方面具有显著功效,在心血管疾病的临床治疗中已经得到广泛应用<sup>[1]</sup>。但由于GBE50水溶性差,因此很难被机体充分吸收,生物利用度低。此外,GBE50的药物代谢动力学容易受到机体状态以及物化性质(胃肠道环境)等因素的影响,口服吸收度所受限制较大,严重影响其临床应用价值<sup>[2]</sup>。本次研究以大鼠为研究对象对SMEDDS在促进银杏酮酯(GBE50)口服吸收的效果进行观察,以期最大限度地发挥银杏酮酯的药用价值。

试验首先利用槲皮素、异鼠李素及山奈素作为测定使用仪器精密度的,结果显示,3种样品回收率接近,提示使用仪器精密度高,后续试验结果有保证。研究对照组与观察组所用药

品分别为市售杏灵颗粒剂及经过SMEDDS处理的银杏酮酯自微乳,结果显示,观察组大鼠 $T_{max}$ 、 $T_{1/2}$ 均较对照组缩短2 h左右,提示SMEDDS的应用有效缩短了药物发挥作用所需时间,起效更快。此外,观察组大鼠 $C_{max}$ 、 $AUC_{0-25}$ 、 $AUC_{0-\infty}$ 均大于对照组,说明观察组药物的生物利用度明显更高,口服吸收度得到显著提高。且 $AUC_{0-25}$ 到 $AUC_{0-\infty}$ 时数值依然在升高,表明SMEDDS的缓释作用加强,可长时间维持较高有效药物浓度,进一步强化口服吸收效果<sup>[3]</sup>。GBE50水溶性并不低,但是受到水分配系数较小的影响,其在经过机体肠道时胃肠道黏膜透过性较低,难以被机体充分吸收,口服吸收度因此受到影响,影响药效发挥。SMEDDS的药物增溶作用显著,可提高GBE50的黏膜渗透性,促进药物的体外溶出,进而提高其有效药物浓度,促进生物利用度的提高,口服吸收效果自然随之得到强化<sup>[4]</sup>。SMEDDS的应用之所以可显著提高GBE50的生物利用度及口服吸收效果,原因可能有:①药物经过胃肠道时与其中胃液形成O/W型微乳,粒径有效缩小,不超过100 nm;②SMEDDS让银杏酮酯的水性介质溶出度得到提高;③SMEDDS可让药物经肠道吸收后通过淋巴直接将其转运,防止出现肝首过效应<sup>[5]</sup>。

综上所述,SMEDDS药剂领域具有重大研究价值,且已经得到一定关注,目前临床研究主要以提高中药有效成分吸收度为重点。而本次研究结果也进一步证实,与市售杏灵颗粒剂相比,SMEDDS在促进GBE50口服吸收效果方面效果更好,可推广应用。而要想最大限度发挥中药临床价值,还需展开深入研究,改善中药有效成分的提取与精制技术,以提高中药复方生物利用度。

### [参考文献]

- [1] 赵佳丽,温许,张晶,等.口服固体自微乳化给药系统的研究进展[J].药学实践杂志,2014,32(4):257-260.
- [2] 倪琳.银杏酮酯口服自微乳化给药系统的药物代谢动力学分析[J].中国现代药物应用,2014,8(12):1-2.
- [3] 柯仲成,桂双英,陈龙.自微乳化给药系统的研究进展[J].时珍国医国药,2012,23(2):462-464.
- [4] 熊颖,胡志华.银杏酮酯口服自微乳的药物代谢动力学研究[J].中药新药与临床药理,2011,22(5):542-545.
- [5] 张晓峰,韦玮,陆雌然,等.自微乳化释药系统(SMEDDS)的研究进展[J].现代药物与临床,2009,24(5):261-264.
- [6] 熊颖,刘启德.银杏酮酯口服自微乳化给药系统的制备[J].药学学报,2009,18(7):803-808.
- [7] 毛庆草,谢新,黄秋霞.SMEDDS在中药制剂中的应用研究进展[J].中医药导报,2010,12(1):88-90.

(责任编辑:冯天保)