

# PEG-PLA- $\alpha$ -细辛脑纳米粒经鼻腔、静脉给药后的药动力学研究

陆瑾<sup>1,2</sup>, 展冠军<sup>2</sup>, 郭立玮<sup>3</sup> (1.南京市大厂医院, 南京 210048; 2.东南大学附属中大医院, 南京 210009; 3.南京中医药大学, 南京 210023)

**摘要:** 目的 采用与静脉注射对比的方式, 研究聚乙二醇-聚乳酸- $\alpha$ -细辛脑纳米粒(PEG-PLA- $\alpha$ -细辛脑纳米粒)鼻腔给药后在大鼠体内的药物动力学。方法 以大鼠为动物模型, 采用血药动力学、脑药动力学及荧光标记法对比研究 PEG-PLA- $\alpha$ -细辛脑纳米粒经鼻腔给药与静脉注射后药物/纳米粒在大鼠体内的分布情况。结果 PEG-PLA- $\alpha$ -细辛脑纳米粒静脉注射及鼻腔给药后血浆中的  $AUC_{(0-\infty)}$  分别为  $(11\ 032.4 \pm 1\ 827.1) \text{ng} \cdot \text{mL}^{-1} \cdot \text{min}$  及  $(5\ 992.9 \pm 717.5) \text{ng} \cdot \text{mL}^{-1} \cdot \text{min}$ ,  $C_{\max}$  分别为  $(421.9 \pm 100.2) \text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$  及  $(171.7 \pm 26.3) \text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ , PEG-PLA- $\alpha$ -细辛脑纳米粒鼻腔给药后的绝对生物利用度  $F$  为 54.3%。PEG-PLA- $\alpha$ -细辛脑纳米粒静脉注射后  $\alpha$ -细辛脑在脑组织中的  $C_{\max}$  与鼻腔给药后  $\alpha$ -细辛脑在脑组织中的浓度  $C_{\max}$  分别为  $(217.9 \pm 29.9) \text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$  及  $(334.2 \pm 62.7) \text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ , PEG-PLA- $\alpha$ -细辛脑纳米粒静脉注射与鼻腔给药后的  $AUC_{\text{brain}}/AUC_{\text{plasma}}$  值分别为 1.37 和 2.85, 且两者具有统计学意义。PEG-PLA- $\alpha$ -细辛脑纳米粒鼻腔给药后的药物脑靶向效率及鼻-脑传递百分比分别为 208.03% 及 52.01%。荧光标记法结果显示, PEG-PLA- $\alpha$ -细辛脑纳米粒鼻腔给药后脑靶向性比静脉注射后更强。结论 PEG-PLA- $\alpha$ -细辛脑纳米粒适合于鼻腔给药治疗脑部疾病。

**关键词:** PEG-PLA- $\alpha$ -细辛脑纳米粒; 鼻腔给药; 药动力学; 脑靶向

中图分类号: R945 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2019)19-2411-06

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2019.19.009

引用本文: 陆瑾, 展冠军, 郭立玮. PEG-PLA- $\alpha$ -细辛脑纳米粒经鼻腔、静脉给药后的药动力学研究[J]. 中国现代应用药学, 2019, 36(19): 2411-2416.

## Pharmacokinetics of PEG-PLA- $\alpha$ -asarone Nanoparticles After Nasal and Intravenous Administration

LU Jin<sup>1,2</sup>, ZHAN Guanjun<sup>2</sup>, GUO Liwei<sup>3</sup> (1. Nanjing Dachang Hospital, Nanjing 210048, China; 2. Zhongda Hospital, Southeast University, Nanjing 210009, China; 3. Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China)

**ABSTRACT: OBJECTIVE** To study the pharmacokinetics of polyethylene glycol-poly(lactic acid)- $\alpha$ -asarone nanoparticles (PEG-PLA- $\alpha$ -asarone nanoparticles) after nasal administration compared with intravenous administration in rats. **METHODS** The rats were used as model. The pharmacokinetics, brain pharmacokinetics and fluorescent labeling method were used to study the distribution of PEG-PLA- $\alpha$ -asarone nanoparticles after nasal administration compared with intravenous administration in rats. **RESULTS** The results showed that the  $AUC_{(0-\infty)}$  in plasma after intravenous and nasal administrations of PEG-PLA- $\alpha$ -asarone nanoparticles were  $(11\ 032.4 \pm 1\ 827.1) \text{ng} \cdot \text{mL}^{-1} \cdot \text{min}$  and  $(5\ 992.9 \pm 717.5) \text{ng} \cdot \text{mL}^{-1} \cdot \text{min}$ ,  $C_{\max}$  were  $(421.9 \pm 100.2) \text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$  and  $(171.7 \pm 26.3) \text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ , respectively. The absolute bioavailability  $F$  was 54.3% after nasal administration of PEG-PLA- $\alpha$ -asarone nanoparticles. The  $C_{\max}$  of  $\alpha$ -asarone in brain tissue after intravenous and nasal administrations of PEG-PLA- $\alpha$ -asarone nanoparticles were  $(217.9 \pm 29.9) \text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$  and  $(334.2 \pm 62.7) \text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ . The values of  $AUC_{\text{brain}}/AUC_{\text{plasma}}$  on PEG-PLA- $\alpha$ -asarone nanoparticles after intravenous and nasal administrations were 1.37 and 2.85, respectively. It had statistically significant. The drug brain targeting efficiency and nasal-brain transmission percentage of PEG-PLA- $\alpha$ -asarone nanoparticles after nasal administration were 208.03% and 52.01%, respectively. The result of fluorescent labeling showed that PEG-PLA- $\alpha$ -asarone nanoparticles had stronger brain targeting after nasal administration. **CONCLUSION** PEG-PLA- $\alpha$ -asarone nanoparticles are suitable for nasal administration for the treatment of brain diseases.

**KEYWORDS:** PEG-PLA- $\alpha$ -asarone nanoparticles; intranasal; pharmacokinetic; brain target

聚乳酸(poly(lactic acid, PLA)具有良好的生物相容性及生物可降解性<sup>[1]</sup>, 是制备药物纳米粒常用的载体材料<sup>[2-3]</sup>。先前的研究中, 本课题组制备的 PLA- $\alpha$ -细辛脑纳米粒经鼻腔给药后, 其绝对生物利用度为 74.2%, 脑靶向效率为 142.24%, 鼻-脑传递百分比为 29.83%<sup>[4]</sup>。本研究利用聚乙二醇(PEG)的亲水性<sup>[5]</sup>及降低网状内皮系统的吞噬作用的优势<sup>[6-7]</sup>, 以 PEG-PLA 为载体, 将  $\alpha$ -细辛脑制

备成 PEG-PLA- $\alpha$ -细辛脑纳米粒。通过与静脉注射对比的方式, 研究 PEG-PLA- $\alpha$ -细辛脑纳米粒鼻腔给药后在大鼠体内的药动力学及脑靶向性。

### 1 仪器与试剂

SM-1000D 超声波细胞破碎仪(南京舜玛仪器设备有限公司); HJ-6A 六联数显控温磁力搅拌器(江苏金运市金城国胜实验仪器厂); -70 °C 超低温冰箱(中国海尔公司); Allegra 64R 高速冷冻离心机

作者简介: 陆瑾, 女, 博士, 主管药师 Tel: 13914789051 E-mail: subwoofer365@sina.com

(美国贝克曼库尔特有限公司); I-6 冷冻干燥机(德国 Ehrisa 公司); MTN-2000W 氮气浓缩仪(天津奥特赛恩斯仪器有限公司); KQ3200 医用数控超声波清洗器(昆山市超声仪器有限公司); WH-90A 型微型混合器(上海亚荣生化仪器厂); E6/10-8G 超细匀浆机(上海弗鲁克流体机械制造有限公司); 50  $\mu\text{L}$  微量进样针(济南赛扬科学仪器有限公司); LibrorAEL-40SM 十万分之一电子天平(日本岛津公司); Eppendorf 微型移液器(德国艾本德股份公司); ACQUITY™ UPLC 超高效液相色谱系统, Xevo™ TQ 质谱系统(美国 Waters 公司), 色谱柱为 ACQUITY™ UPLC EBH C<sub>18</sub>(2.1 mm×100 mm, 1.7  $\mu\text{m}$ ); Maestro IN-VIVO IMAGING SYSTEM 小动物活体成像系统(美国 CRi 公司)。

甲醇(色谱纯, 德国默克医药生物科技公司); 冰醋酸(色谱纯, 美国 ROE scientific INC); 正丁醇(分析纯, 上海中试化工总公司); 聚乙二醇-聚乳酸(PEG:PLA=2 000:8 000, 批号: 14060601, 山东医疗器械研究所); 聚乙烯醇 1788(上海阿拉丁试剂有限公司); 水为超纯水;  $\alpha$ -细辛脑原料药(湖北艺康源化工有限公司, 批号: 130104); 对照品:  $\alpha$ -细辛脑(批号: 100298-201203, 供含量测定用)、吲哚美辛(批号: 100258-200904, 供含量测定用)均由中国药品生物制品检定所提供; 香豆素-6 (Sigma-Aldrich)。

Sprague Dawley(SD)大鼠, 体质量 200~250 g, ♂, SPF 级, 上海西普尔-必凯实验动物有限公司, 许可证号: SCXK(沪)2008-0016。大鼠饲养在 SPF 级的环境下, 条件: 温度为 18~26  $^{\circ}\text{C}$ , 相对湿度 40%~70%, 12 h 光照/黑暗交替, 实验前自由饮水饮食。实验经南京中医药大学实验动物伦理委员会审核通过, 符合实验动物伦理要求。

## 2 方法

### 2.1 PEG-PLA- $\alpha$ -细辛脑纳米粒制备

精密称取一定量  $\alpha$ -细辛脑原料药和 PEG-PLA 溶于 10 mL 的有机溶剂(二氯甲烷:丙酮=9:1), 配制成 PEG-PLA 质量浓度为 18.38  $\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ ,  $\alpha$ -细辛脑药物质量浓度为 4.27  $\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$  的有机相, 将有机相用注射器缓缓注入 20 mL 不断搅拌的浓度为 1% 的聚乙烯醇 1788 水溶液后, 继续搅拌 2 min 后于超声波细胞破碎仪(600 W)超声 4 min, 磁力搅拌器搅拌(>6 h)挥去有机溶剂, 5 000  $\text{r}\cdot\text{min}^{-1}$  预离心 5 min 除去沉淀后再以 21 000  $\text{r}\cdot\text{min}^{-1}$  离心 45 min 得纳米

粒沉淀, 该沉淀用重蒸水洗涤 2 次除去聚乙烯醇 1788, 适量水分散, 冷冻干燥 48 h 得 PEG-PLA- $\alpha$ -细辛脑纳米粒。临用前使用重蒸水配成 10  $\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$  及 50  $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$  的混悬液, 分别供鼻腔给药及尾静脉注射。通过该方法制备得到的 PEG-PLA- $\alpha$ -细辛脑纳米粒平均粒径 172.3 nm, PDI 为 0.256, 载药量 10.70%, 包封率 59.36%。

### 2.2 PEG-PLA- $\alpha$ -细辛脑荧光纳米粒制备

除了有机相中加入 0.1% 的香豆素-6 外, 按“2.1”项下方法制备 PEG-PLA- $\alpha$ -细辛脑荧光纳米粒。

### 2.3 给药方式与剂量

**2.3.1 PEG-PLA- $\alpha$ -细辛脑纳米粒血药动力学研究** 12 只 SD 大鼠平均分成 2 组, 每组 6 只, 分别进行 PEG-PLA- $\alpha$ -细辛脑纳米粒的鼻腔给药及尾静脉注射。实验前禁食(不禁水)12 h。静脉及鼻腔给药方式与剂量同文献[4]。

**2.3.2 PEG-PLA- $\alpha$ -细辛脑纳米粒脑药动力学研究** 48 只 SD 大鼠随机分成 2 组, 每组 24 只。按“2.3.1”项下方法给药, 进行 PEG-PLA- $\alpha$ -细辛脑纳米粒静脉注射与鼻腔给药后脑药动力学研究。

**2.3.3 PEG-PLA- $\alpha$ -细辛脑荧光纳米粒药物动力学研究** 24 只 SD 大鼠随机分成 2 组, 每组 12 只。按“2.3.1”项下方法给药, 根据香豆素-6 在纳米粒中的含量, 将荧光纳米粒配制成适当的浓度供大鼠鼻腔给药和静脉注射(香豆素-6 的含量为 10  $\mu\text{g}$ )。

### 2.4 样品采集、处理及检测方法

血药动力学研究样品采集与处理、脑药动力学研究样品采集与处理、荧光标记法样品采集及检测方法均同文献[4], 荧光标记法样品只采集肝与脑组织。

### 2.5 数据分析

采用药动力学计算程序 DAS 2.2.1 计算  $\alpha$ -细辛脑的血药动力学与脑药动力学参数。PEG-PLA- $\alpha$ -细辛脑纳米粒鼻腔给药的绝对生物利用度( $F$ )通过公式(1)计算; 药物靶向指数<sup>[8]</sup>(drug targeting index, DTI)通过公式(2)计算, 药物靶向效率<sup>[9]</sup>(drug targeting efficiency, DTE%)通过公式(3)计算, 鼻脑直接传递百分比<sup>[10]</sup>(drug targeting percent, DTP%)通过公式(4)计算: 其中,  $B_{i,n}$  为药物经鼻腔给药后的  $AUC_{\text{brain}}$ ,  $B_x$  为药物经鼻腔给药后通过血液循环透过血脑屏障进入脑部的  $AUC_{\text{brain}}$ , 根据公式(5)计算,  $B_{i,v}$  为药物静脉注射后的  $AUC_{\text{brain}}$ ,  $P_{i,v}$

为药物静脉注射后的  $AUC_{plasma}$ ,  $P_{i.n.}$  为药物鼻腔给药后的  $AUC_{plasma}$ , 实验数据以  $\bar{x} \pm s$  表示。使用 SPSS 19.0 软件对数据进行单因素方差分析及 T 检验,  $P < 0.05$  被认为具有统计学差异。

$$F\% = \frac{AUC_{i.n.}}{AUC_{i.v.}} \times \frac{Dose_{i.v.}}{Dose_{i.n.}} \times 100 \quad (1)$$

$$DTI = \frac{AUC_{brain}}{AUC_{plasma}} \quad (2)$$

$$DTE\% = \frac{(AUC_{brain} / AUC_{plasma})_{i.n.}}{(AUC_{brain} / AUC_{plasma})_{i.v.}} \times 100 \quad (3)$$

$$DTP\% = \left( \frac{B_{i.n.} - B_x}{B_{i.n.}} \right) \times 100 \quad (4)$$

$$B_x = \left( \frac{B_{i.v.}}{P_{i.v.}} \right) \times P_{i.n.} \quad (5)$$

### 3 结果与讨论

#### 3.1 血药动力学研究

$\alpha$ -细辛脑在血浆中的含量测定方法学考察结果均符合要求, 具体见文献[4]。PEG-PLA- $\alpha$ -细辛脑纳米粒经鼻腔、静脉注射给药后在大鼠体内的药动学曲线图见图 1。可以看到, PEG-PLA- $\alpha$ -细辛脑纳米粒 2 种给药方式均在第一时间达到了最大血药浓度, 且鼻腔给药的血药浓度小于静脉注射, 这与文献[4]相一致。此外, 与文献[4]相比, PEG-PLA- $\alpha$ -细辛脑纳米粒鼻腔给药后的最大血药浓度小于 PLA- $\alpha$ -细辛脑纳米粒鼻腔给药后的最大血药浓度。

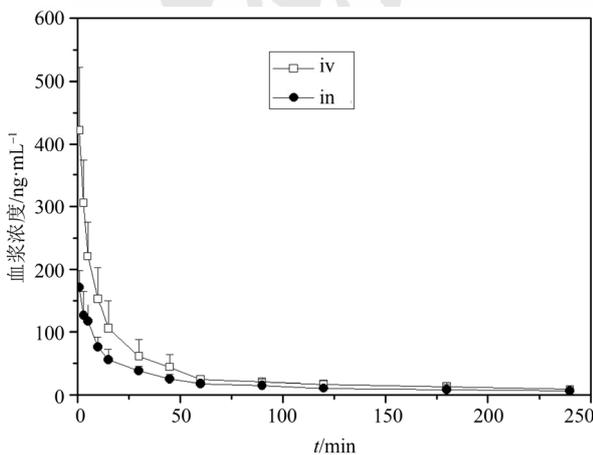


图 1 PEG-PLA- $\alpha$ -细辛脑纳米粒经鼻腔、静脉注射给药后  $\alpha$ -细辛脑在大鼠体内的药动学曲线图

Fig. 1  $\alpha$ -Asarone concentrations in plasma after intranasal and intravenous administration PEG-PLA- $\alpha$ -asarone nanoparticles to rats

PEG-PLA- $\alpha$ -细辛脑纳米粒经鼻腔、静脉注射给药后在大鼠体内的药动学参数见表 1。由表 1 可

知, PEG-PLA- $\alpha$ -细辛脑纳米粒静脉注射的  $AUC_{(0-t)}$  与  $AUC_{(0-\infty)}$  均大于鼻腔给药, 且两者均具有显著性差异, 这与文献[4]也相一致。此外, 与文献[4]对比, PEG-PLA- $\alpha$ -细辛脑纳米粒静脉注射的  $AUC_{(0-\infty)}$  略大于 PLA- $\alpha$ -细辛脑纳米粒静脉注射  $AUC_{(0-\infty)}$ , 其值分别为  $(11\ 032.4 \pm 1\ 827.1) \text{ng} \cdot \text{mL}^{-1} \cdot \text{min}$  及  $(9\ 929.3 \pm 2\ 954.2) \text{ng} \cdot \text{mL}^{-1} \cdot \text{min}$ , 但两者并无显著性差异; 而 PEG-PLA- $\alpha$ -细辛脑纳米粒鼻腔给药的血药浓度略小于 PLA- $\alpha$ -细辛脑纳米粒鼻腔给药的血药浓度, 其值分别为  $(5\ 992.9 \pm 717.5) \text{ng} \cdot \text{mL}^{-1} \cdot \text{min}$  及  $(7\ 372.5 \pm 1\ 055.3) \text{ng} \cdot \text{mL}^{-1} \cdot \text{min}$ , 表明 PEG-PLA- $\alpha$ -细辛脑纳米粒经鼻腔给药后药物进入血液循环的量小于 PLA- $\alpha$ -细辛脑纳米粒。

此外, 由表 1 可知, PEG-PLA- $\alpha$ -细辛脑纳米粒静脉注射后与鼻腔给药后的  $MRT_{(0-t)}$  均无显著性差异, 但鼻腔给药后的  $MRT_{(0-t)}$  均略大于静脉注射, 这与文献[4]相一致, 但与文献[11]结果具有一定的差异。根据文献[12]报道采用 PEG 修饰的 PLGA 纳米粒子, 能够使 PLGA 纳米粒子获得亲水性保护, 延长药物在体内循环时间, 但在本实验中该结果并不明显, 不管是鼻腔给药还是静脉注射后, PEG-PLA- $\alpha$ -细辛脑纳米粒与文献[4]中的 PLA- $\alpha$ -细辛脑纳米粒的  $MRT_{(0-t)}$  基本一致, 猜测原因一方面可能为药物从 PEG-PLA- $\alpha$ -细辛脑纳米粒中的释放略快于 PLA- $\alpha$ -细辛脑纳米粒, 另一方面可能是  $\alpha$ -细辛脑的消除较快, 导致  $MRT_{(0-t)}$  差异不明显, 但具体的原因需更深一步的研究。通过公式(1)可以算得 PEG-PLA- $\alpha$ -细辛脑纳米粒鼻腔给药后的绝对生物利用度  $F\%$  为 54.3%, 低于  $\alpha$ -细辛脑干粉鼻腔给药[11]及 PLA- $\alpha$ -细辛脑纳米粒鼻腔给药[4]的绝对生物利用度。

#### 3.2 脑药动力学研究

$\alpha$ -细辛脑在脑组织中的含量测定方法学考察结果均符合要求, 具体见文献[4]。PEG-PLA- $\alpha$ -细辛脑纳米粒大鼠经鼻腔给药、静脉注射后药物在脑组织中分布统计图(5, 15, 30, 60, 90 及 180 min)见图 2。结合文献[4]可以看到, 一方面, PLA- $\alpha$ -细辛脑纳米粒与 PEG-PLA- $\alpha$ -细辛脑纳米粒鼻腔给药后  $\alpha$ -细辛脑在脑组织中的浓度均大于静脉注射后  $\alpha$ -细辛脑在脑组织中的浓度, 表明  $\alpha$ -细辛脑纳米粒鼻腔给药具有更强的脑靶向性, 说明不同的给药途径能改变药物的靶向性, 这也与文献报道的不同给药途径治疗疾病的效果不一样相一致[13-14];

表 1 PEG-PLA- $\alpha$ -细辛脑纳米粒经鼻腔、静脉注射给药后在大鼠体内的药动学参数

Tab. 1 Pharmacokinetic parameters of PEG-PLA- $\alpha$ -asarone nanoparticles after administrations of intranasal and intravenous

给药途径	AUC <sub>(0-t)</sub> /ng·mL <sup>-1</sup> ·min	AUC <sub>(0-∞)</sub> /ng·mL <sup>-1</sup> ·min	MRT <sub>(0-∞)</sub> /min	C <sub>max</sub> /ng·mL <sup>-1</sup>	F/%
静脉注射	8 664.4±2 267.4	11 032.4±1 827.1	55.7±6.2	421.9±100.2	
鼻腔给药	4 799.7±858.5 <sup>1)</sup>	5 992.9±717.5 <sup>1)</sup>	64.2±3.3	171.7±26.3 <sup>1)</sup>	54.3%

注：与静脉注射相比，<sup>1)</sup>P<0.05。

Note: Compared with intravenous group, <sup>1)</sup>P<0.05.

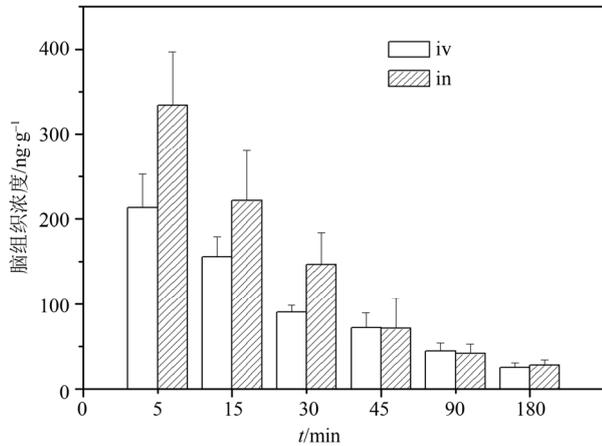


图 2 PEG-PLA- $\alpha$ -细辛脑纳米粒大鼠经鼻腔给药、静脉注射后  $\alpha$ -细辛脑在 5, 15, 30, 60, 90 及 180 min 在脑组织中分布统计图

Fig. 2  $\alpha$ -Asarone concentrations in brain tissue at 5, 15, 30, 60, 90 and 180 min after intranasal and intravenous administration PEG-PLA- $\alpha$ -asarone nanoparticles to rats

另一方面，PEG-PLA- $\alpha$ -细辛脑纳米粒静脉注射后  $\alpha$ -细辛脑在脑组织中的浓度大于 PLA- $\alpha$ -细辛脑纳米粒静脉注射后  $\alpha$ -细辛脑在脑组织中的浓度，PEG-PLA- $\alpha$ -细辛脑纳米粒鼻腔给药后  $\alpha$ -细辛脑在脑组织中的浓度大于 PLA- $\alpha$ -细辛脑纳米粒鼻腔给药后  $\alpha$ -细辛脑在脑组织中的浓度，表明不管静脉注射还是鼻腔给药，PEG-PLA- $\alpha$ -细辛脑纳米粒比 PLA- $\alpha$ -细辛脑纳米粒靶向性更强。

PEG-PLA- $\alpha$ -细辛脑纳米粒经鼻腔、静脉注射给药后在大鼠脑组织中的动力学参数见表 2。结合文献[4]可以看到，不管是 PLA- $\alpha$ -细辛脑纳米粒还是 PEG-PLA- $\alpha$ -细辛脑纳米粒，静脉注射后  $\alpha$ -细辛脑在脑组织中的 AUC<sub>(0-t)</sub>与 AUC<sub>(0-∞)</sub>均小于鼻腔给药，其中，PEG-PLA- $\alpha$ -细辛脑纳米粒静脉注射后  $\alpha$ -细辛脑在脑组织中的 AUC<sub>(0-∞)</sub>又大于 PLA- $\alpha$ -细辛脑纳米粒静脉注射 AUC<sub>(0-∞)</sub>，其值分别为(14 103.9±1 463.1)ng·mL<sup>-1</sup>·min 及(9 598.7±305.8)ng·mL<sup>-1</sup>·min；而 PEG-PLA- $\alpha$ -细辛脑纳米粒鼻腔给药后  $\alpha$ -细辛脑在脑组织中的 AUC<sub>(0-∞)</sub>也大于 PLA- $\alpha$ -细辛脑纳米粒鼻腔给药的 AUC<sub>(0-∞)</sub>，其值分别为(14 131.3±1 481.7)ng·mL<sup>-1</sup>·min 及(9 991.2±1 776.2)ng·mL<sup>-1</sup>·min。

表 2 PEG-PLA- $\alpha$ -细辛脑纳米粒经鼻腔、静脉注射给药后在大鼠脑组织中的动力学参数

Tab. 2 Pharmacokinetic parameters of PEG-PLA- $\alpha$ -asarone nanoparticles in brain tissue after administration of intranasal and intravenous

给药途径	AUC <sub>(0-t)</sub> /ng·mL <sup>-1</sup> ·min	AUC <sub>(0-∞)</sub> /ng·mL <sup>-1</sup> ·min	MRT <sub>(0-∞)</sub> /min	C <sub>max</sub> /ng·mL <sup>-1</sup>
静脉注射	11 846.5±699.6	14 103.9±1 463.1	54.8±4.7	217.9±29.9
鼻腔给药	13 673.4±1 333.0	14 131.3±1 481.7	50.7±6.9	334.2±62.7

另一方面， $\alpha$ -细辛脑在脑组织中的 C<sub>max</sub> 的参数数值与图 2 相一致，即鼻腔给药后  $\alpha$ -细辛脑在脑组织中的 C<sub>max</sub> 均大于静脉注射后  $\alpha$ -细辛脑在脑组织中的 C<sub>max</sub>，即 PEG-PLA- $\alpha$ -细辛脑纳米粒鼻腔给药后  $\alpha$ -细辛脑在脑组织中的 C<sub>max</sub> 与静脉注射后  $\alpha$ -细辛脑在脑组织中的浓度 C<sub>max</sub> 分别为(334.2±62.7)ng·mL<sup>-1</sup> 及(217.9±29.9)ng·mL<sup>-1</sup>，且均大于 PLA- $\alpha$ -细辛脑纳米粒鼻腔给药后  $\alpha$ -细辛脑在脑组织中的 C<sub>max</sub> 与静脉注射后的  $\alpha$ -细辛脑在脑组织中的 C<sub>max</sub>，其值分别为(219.3±48.8)ng·mL<sup>-1</sup> 及(166.3±21.2)ng·mL<sup>-1</sup> [4]。

此外，与文献[4]比较，PEG-PLA- $\alpha$ -细辛脑纳米粒静脉注射后与鼻腔给药后  $\alpha$ -细辛脑在脑组织中的 MRT<sub>(0-t)</sub>均无显著性差异，这与血药动力学参数 MRT<sub>(0-∞)</sub>相一致。AUC<sub>brain</sub>/AUC<sub>plasma</sub> 比值表示药物的脑靶向系数，其值越大，脑靶向性越强，经计算，PEG-PLA- $\alpha$ -细辛脑纳米粒静脉注射与鼻腔给药后的 AUC<sub>brain</sub>/AUC<sub>plasma</sub> 值分别为 1.37 和 2.85，两者具有统计学意义，均大于文献[4]中报道的 PLA- $\alpha$ -细辛脑纳米粒静脉注射与鼻腔给药后的 AUC<sub>brain</sub>/AUC<sub>plasma</sub> 值 1.16 和 1.65。这表明，PLA- $\alpha$ -细辛脑纳米粒与 PEG-PLA- $\alpha$ -细辛脑纳米粒鼻腔给药后  $\alpha$ -细辛脑在脑组织中的靶向性强于静脉注射；PEG-PLA- $\alpha$ -细辛脑纳米粒静脉注射后  $\alpha$ -细辛脑在脑组织中的靶向性强于 PLA- $\alpha$ -细辛脑纳米粒静脉注射；PEG-PLA- $\alpha$ -细辛脑纳米粒鼻腔给药后  $\alpha$ -细辛脑在脑组织中的靶向性又强于 PLA- $\alpha$ -细辛脑纳米粒鼻腔给药。其中，PEG-PLA- $\alpha$ -细辛脑纳米粒鼻腔给药后  $\alpha$ -细辛脑在脑组织中的靶向性在

4 组中最强, 表明其靶向性既与药物的给药途径相关, 又与纳米粒的载体关系密切。另一方面也说明了  $\alpha$ -细辛脑纳米粒经鼻腔给药后进入脑组织主要存在 2 种通路, 即一部分药物通过呼吸部黏膜吸收进入血液循环后, 透过血脑屏障而进入脑组织, 另一部分药物通过嗅黏膜或嗅神经通路直接进入脑组织, 后者避开了血脑屏障, 这与文献<sup>[15]</sup>报道相一致。张龙开等<sup>[16]</sup>将  $\beta$ -细辛醚制备成微乳进行鼻腔给药用于治疗阿尔茨海默病, 结果发现鼻腔给予含药微乳系统后脑靶向性良好,  $\beta$ -细辛醚微乳鼻腔给药后得到的  $AUC_{\text{brain}}/AUC_{\text{plasma}}$  值均高于静脉注射给药, 这与本实验的结果也相一致。

经计算, PEG-PLA- $\alpha$ -细辛脑纳米粒经鼻腔给药后的药物脑靶向效率及鼻-脑传递百分比分别为 208.03% 及 52.01%, 根据文献<sup>[4]</sup>报道, PLA- $\alpha$ -细辛脑纳米粒经鼻给药后  $DTE\%$  及  $DTP\%$  分别 142.24% 及 29.83%, 表明 PEG-PLA- $\alpha$ -细辛脑纳米粒经鼻给药后比 PLA- $\alpha$ -细辛脑纳米粒经鼻给药后的脑靶向性更强, 其中, PEG-PLA- $\alpha$ -细辛脑纳米粒经鼻给药后的  $DTP\% > 50\%$ , 表明 PEG-PLA- $\alpha$ -细辛脑纳米粒经鼻给药后脑组织中的药物有一半是由鼻腔直接入脑的。

### 3.3 荧光标记法研究

PEG-PLA- $\alpha$ -细辛脑荧光纳米粒静脉注射后香豆素-6 在大鼠肝与脑组织中的荧光分布强度见图 3; PEG-PLA- $\alpha$ -细辛脑荧光纳米粒鼻腔给药后香豆素-6 在大鼠肝与脑组织中的荧光分布强度见图 4。由图 3 可以看到, PEG-PLA- $\alpha$ -细辛脑荧光纳米粒静脉注射后 5 min 与 30 min 时, 肝组织中的荧光强度较强, 随着时间的推移, 荧光强度降低。脑组织中的荧光强度在整个过程中也随着时间的推移而降低, 但整个过程中强度均低于肝组织中的荧光强度。由图 4 可以看到, PEG-PLA- $\alpha$ -细辛脑荧光纳米粒鼻腔给药后 5 min 时, 其在脑组织中的荧光强度比肝组织中的荧光强度强, 随着时间的推移, 脑组织中的荧光强度降低, 但在整个过程中脑组织中的荧光强度均大于肝组织中的荧光强度。

对比图 3 与图 4, 可以看到, 在 5 min 和 30 min 时, PEG-PLA- $\alpha$ -细辛脑荧光纳米粒静脉注射后香豆素-6 在肝组织中的荧光强度明显强于 PEG-PLA- $\alpha$ -细辛脑荧光纳米粒鼻腔给药后香豆素-6 在肝组织中的荧光强度; 而 PEG-PLA- $\alpha$ -细辛脑荧光纳米粒静脉注射后香豆素-6 在脑组织中的荧

光强度明显弱于 PEG-PLA- $\alpha$ -细辛脑荧光纳米粒鼻腔给药后香豆素-6 在脑组织中的荧光强度。表明纳米粒静脉注射后具有较强的肝靶向性, 而鼻腔给药后脑靶向性更强, 这与 PLA- $\alpha$ -细辛脑荧光纳米粒静脉注射与鼻腔给药的结果相一致。

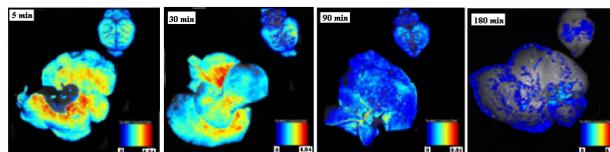


图 3 PEG-PLA- $\alpha$ -细辛脑荧光纳米粒静脉注射后香豆素-6 在大鼠肝与脑组织中的荧光分布强度

Fig. 3 Fluorescence distribution intensity of coumarin-6 in liver and brain tissues of rats after intravenous administration of PEG-PLA- $\alpha$ -asarone brain nanoparticles

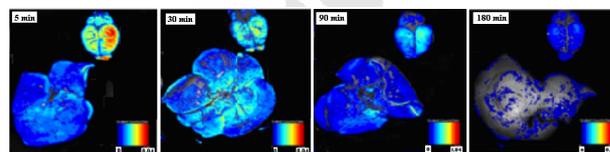


图 4 PEG-PLA- $\alpha$ -细辛脑荧光纳米粒鼻腔给药后香豆素-6 在大鼠肝与脑组织中的荧光分布强度

Fig. 4 Fluorescence distribution intensity of coumarin-6 in liver and brain tissues of rats after intranasal administration of PEG-PLA- $\alpha$ -asarone brain nanoparticles

此外, 结合文献<sup>[4]</sup>, 可以发现 PLA- $\alpha$ -细辛脑荧光纳米粒与 PEG-PLA- $\alpha$ -细辛脑荧光纳米粒静脉注射后 5, 30 min 在肝组织中均有较强的荧光, 但与 PLA- $\alpha$ -细辛脑荧光纳米粒静脉注射后脑组织中的荧光强度相比, PEG-PLA- $\alpha$ -细辛脑荧光纳米粒静脉注射后在脑组织中的荧光强度更强。还可以发现, PLA- $\alpha$ -细辛脑荧光纳米粒与 PEG-PLA- $\alpha$ -细辛脑荧光纳米粒鼻腔给药后 5, 30 min, 肝组织中荧光强度均弱于脑组织中的荧光强度, 但与 PLA- $\alpha$ -细辛脑荧光纳米粒鼻腔给药后脑组织中的荧光强度相比, PEG-PLA- $\alpha$ -细辛脑荧光纳米粒鼻腔给药后在脑组织中的荧光强度更强。可以认为在相同的给药途径下, PEG-PLA- $\alpha$ -细辛脑荧光纳米粒比 PLA- $\alpha$ -细辛脑荧光纳米粒具有更强的脑靶向性。

PLA 载体因疏水性较强而不利于难溶性药物的释放, PEG-PLA 载体具有两亲性, 可在水溶液中形成胶束, 从而解决 PLA 载体因亲水性差而导致的难溶性药物释药速率过慢的问题。此外, 药物经 PEG-PLA 载体制备成 100 nm 左右的纳米粒

后, 还可显著降低血浆蛋白在其表面的吸附, 减少肝脏的摄取<sup>[17]</sup>, 与文献[4]相比, 该作用并不明显, 原因可能为本实验中的 PEG-PLA 纳米粒粒径仍偏大。此外, 1%~2% PEG<sub>2000</sub> 与特异性受体靶向结合, 可激活大脑毛细血管内皮高水平表达的受体如铁传递蛋白而增加药物的脑靶向性, 即通过 PEG 或 PEG 衍生物表面修饰后具有更好的脑靶向性相一致<sup>[18]</sup>。有文献报道使用乳铁蛋白修饰纳米粒治疗脑部疾病<sup>[19-20]</sup>。由于鼻腔与脑组织间特殊的解剖学通道, 药物可部分绕过血脑屏障而转运至脑组织, 从而达到增加药物在脑组织中浓度, 治疗脑部疾病的目的。

本实验采用有机溶剂挥发法将  $\alpha$ -细辛脑制备成 PEG-PLA- $\alpha$ -细辛脑纳米粒, 采用与静脉注射对比的方式, 研究了 PEG-PLA- $\alpha$ -细辛脑纳米粒鼻腔给药后在大鼠体内的药物动力学。结果表明, PEG-PLA- $\alpha$ -细辛脑纳米粒鼻腔给药比静脉注射更具有脑靶向性; 与文献[4]比较, 在相同给药途径下, PEG-PLA- $\alpha$ -细辛脑纳米粒比 PLA- $\alpha$ -细辛脑纳米粒脑靶向性更好。

## REFERENCES

- [1] ZENG P, PENG M L, XU Y. Advance in the study of poly (lactide-co-glycolide) nano/microparticles as gene vector [J]. Acta Pharm Sin(药学学报), 2010, 45 (11): 1346- 1353.
- [2] CHEN D F, WANG G W, XU J J, et al. Preparation and *in vitro* evaluation of rhein-loaded polylactic acid nanoparticles [J]. J Jiangxi Univ Tradit Chin Med(江西中医药大学学报), 2015, 27(4): 59-63.
- [3] 张志清, 康英, 王育红. 聚乳酸纳米粒给药系统研究进展[J]. 中国医院药学杂志, 2002, 22(9): 555-557.
- [4] LU J, GUO L W, FU T M, et al. Pharmacokinetics of  $\alpha$ -asarone after intranasal and intravenous administration with PLA- $\alpha$ -asarone nanoparticle [J]. China J Chin Mater Med(中国中药杂志), 2017, 42(12): 2366-2372.
- [5] WANG J T, LIN D H, QIN L F, et al. Transport of mPEG-PLGA nanoparticles across the rat nasal mucosa [J]. Acta Pharm Sin(药学学报), 2013, 48(5): 752-758.
- [6] ZENG Z W, XIAO R Z, WANG X L, et al. Study progress of polyethylene glycol-polylactic acid block copolymer [J]. Progr Mod Biomed(现代生物医学进展), 2012, 12(1): 179-182, 191.
- [7] ZHAO Y J, WANG J P, WU F, et al. Preparation and characterization of baicalin PEG-PLGA nanomicelles and tissue distribution in rats with acute myocardial ischemia [J]. Chin Tradit Herb Drugs(中草药), 2018, 49(18): 4269-4276.
- [8] WANG F, JIANG X, LU W. Profiles of methotrexate in blood and CSF following intranasal and intravenous administration to rats [J]. Int J Pharm, 2003, 263(1): 1-7.
- [9] CHOW H S, CHEN Z, MATSUURA G T. Direct transport of cocaine from the nasal cavity to the brain following intranasal cocaine administration in rats [J]. J Pharm Sci, 1999, 88(8): 754-758.
- [10] ZHANG Q Z, JIANG X G, JIANG W M, et al. Preparation of nimodipine-loaded microemulsion for intranasal delivery and evaluation on the targeting efficiency to the brain [J]. Int J Pharm, 2004, 275(1/2): 85-96.
- [11] LU J, FU T M, QIAN Y Y, et al. Distribution of  $\alpha$ -asarone in brain following three different routes of administration in rats [J]. Eur J Pharm Sci, 2014, 63: 63-70.
- [12] YUE Q X, DU L J, LI Z Z, et al. Pharmacokinetics and mouse tissue distribution of paclitaxel-loaded polyethylene glycol-polylactic acid-poly- $\beta$ -amino ester micelles [J]. Chin J New Drugs(中国新药杂志), 2016, 259(8): 933- 937.
- [13] 曹春艳, 黄丽娜, 富奇志, 等. 两性霉素 B 联合 5-氟胞嘧啶采用不同给药途径治疗新型隐球菌脑膜炎的疗效观察[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2016, 19(12): 32-33.
- [14] LI L, REN J X, LIN Z R, et al. Effect of salvianolic acid A on anesthetized canine experimental myocardial infarction [J]. China J Chin Mater Med(中国中药杂志), 2016, 41(5): 910-916.
- [15] WANG P, XIAO X F. Research progress in intranasal drug delivery system for brain targeting [J]. Drugs Clin(现代药物与临床), 2013, 28(1): 96-100.
- [16] ZHANG L K, XU R X, JIANG M, et al. Evaluation of brain-targeting of  $\beta$ -asarone microemulsion by intranasal administration [J]. Chin Tradit Herb Drugs(中草药), 2014, 45(1): 86-89.
- [17] ZHAO G, SU Q, LI J, et al. Research advance in PEG-PLA block copolymers and its micro or nano-particles as drug delivery system [J]. Chin J New Drugs(中国新药杂志), 2011, 20(1): 36-40.
- [18] BLASI P, GIOVAGNOLI S, SCHOUBBEN A, et al. Solid lipid nanoparticles for targeted brain drug delivery [J]. Adv Drug Deliv Rev, 2007, 59(6): 454-477.
- [19] TOMITAKA A, ARAMI H, GANDHI S, et al. Lactoferrin conjugated iron oxide nanoparticles for targeting brain glioma cells in magnetic particle imaging [J]. Nanoscale, 2015, 7(40): 16890-16898.
- [20] GAO H L, PANG Z Q, FAN L, et al. Effect of lactoferrin- and transferrin-conjugated polymersomes in brain targeting: *in vitro* and *in vivo* evaluations [J]. Acta Pharm Sin(药学学报), 2010, 31(2): 237-243.

收稿日期: 2019-01-02  
(本文责编: 曹粤锋)