

## 吴茱萸碱脂质纳米粒的药代动力学和在体肠吸收特性研究

杨 婕<sup>1</sup>, 刘宏明<sup>2</sup>, 陈 云<sup>1</sup>, 陈 冉<sup>1</sup>, 张景勋<sup>1\*</sup>(<sup>1</sup>重庆医科大学药学院重庆高校药物工程研究中心, 重庆 400016; <sup>2</sup>重庆市南川区人民医院药剂科, 重庆 408400)

**摘 要** 研究吴茱萸碱脂质纳米粒在大鼠体内的药代动力学和在体肠吸收特性。采用溶剂蒸发法制备吴茱萸碱脂质纳米粒, 并测量其粒径电位。雄性SD大鼠分别单剂量灌胃给予吴茱萸碱和吴茱萸碱脂质纳米粒后(按吴茱萸碱计, 质量分数为250 mg/kg), 在预设时间点取血并采用HPLC法测定血浆样品中吴茱萸碱的含量, 用DAS 2.1.1软件分析药代动力学数据; 建立大鼠在体单向肠灌注模型, 研究吴茱萸碱脂质纳米粒在大鼠肠道内的吸收情况。结果显示, 吴茱萸碱脂质纳米粒的平均粒径和电位分别为180.10 nm和-17.90 mV。吴茱萸碱和吴茱萸碱脂质纳米粒的药时曲线下面积分别为(862.60±14.03)和(4 084.31±17.21) μg/L·h, 峰浓度分别为(163.40±13.27)和(616.90±21.04) μg/L。吴茱萸碱脂质纳米粒在各个肠段的吸收均显著高于吴茱萸碱( $P<0.05$ ), 且其在结肠的吸收优于其他肠段。其在胃、十二指肠、空肠、回肠和结肠的吸收速率常数分别为 $(45.10\pm6.08)\times 10^{-5}$ 、 $(48.20\pm1.21)\times 10^{-5}$ 、 $(22.10\pm3.18)\times 10^{-5}$ 、 $(59.10\pm1.11)\times 10^{-5}$ 和 $(90.00\pm3.85)\times 10^{-5} \text{ s}^{-1}$ 。其在十二指肠、空肠、回肠和结肠的有效渗透系数分别为 $(44.10\pm0.51)\times 10^{-5}$ 、 $(17.21\pm0.77)\times 10^{-5}$ 、 $(35.36\pm0.31)\times 10^{-5}$ 和 $(40.33\pm0.34)\times 10^{-5} \text{ cm/s}$ 。综上, 吴茱萸碱脂质纳米粒增强了吴茱萸碱在大鼠肠道内的吸收, 提高了吴茱萸碱在大鼠体内的口服生物利用度。

**关键词** 吴茱萸碱; 脂质纳米粒; 药代动力学; 肠吸收; 单向肠灌注

中图分类号 R944; R969 文献标志码 A 文章编号 1000-5048(2020)06-0696-06

doi: 10.11665/j.issn.1000-5048.20200608

引用本文 杨婕, 刘宏明, 陈云, 等. 吴茱萸碱脂质纳米粒的药代动力学和在体肠吸收特性研究[J]. 中国药科大学学报, 2020, 51(6): 696-701.

Cite this article as: YANG Jie, LIU Hongming, CHEN Yun, et al. Pharmacokinetics and *in situ* intestinal absorption of evodiamine lipidic nanoparticle[J]. J China Pharm Univ, 2020, 51(6): 696-701.

Pharmacokinetics and *in situ* intestinal absorption of evodiamine lipidic nanoparticleYANG Jie<sup>1</sup>, LIU Hongming<sup>2</sup>, CHEN Yun<sup>1</sup>, CHEN Ran<sup>1</sup>, ZHANG Jingqing<sup>1\*</sup><sup>1</sup>Chongqing Research Center for Pharmaceutical Engineering, Chongqing Medical University, Chongqing 400016;<sup>2</sup>Department of Pharmacy, The People's Hospital of Nanchuan, Chongqing 408400, China

**Abstract** The aim of this study was to investigate the *in vivo* pharmacokinetic behavior characteristics and *in situ* intestinal absorption characteristics of the evodiamine lipidic nanoparticle in rats. Evodiamine lipidic nanoparticle was prepared by the solvent evaporation methods. The particle size and zeta potential of evodiamine lipidic nanoparticle were measured by dynamic light scattering analysis. Male SD rats were divided into two groups randomly. Each group was given single dose of evodiamine and evodiamine lipidic nanoparticle by gavage at evodiamine dose of 250 mg/kg, respectively. The blood samples were collected at scheduled time points. The content of evodiamine in plasma samples was determined by high performance liquid chromatography (HPLC) method. The main pharmacokinetic parameters of evodiamine and evodiamine lipidic nanoparticle were calculated using DAS 2.1.1 software. Moreover, the single-pass intestinal perfusion model was also established in rats to investigate the *in situ* intestinal absorption characteristics of evodiamine lipidic nanoparticle. The mean particle

收稿日期 2020-08-05 \* 通信作者 Tel: 13308300303 E-mail: zjqrae01@163.com

基金项目 重庆市社会事业与民生保障科技创新专项项目资助(cstc2017shmsA130028)

size and mean zeta potential of evodiamine lipidic nanoparticle were 180.10 nm and  $-17.90$  mV, respectively. The area under the curve of evodiamine and evodiamine lipidic nanoparticle were  $(862.60 \pm 14.03)$  and  $(4084.31 \pm 17.21) \mu\text{g/L} \cdot \text{h}$ , respectively, and the peak concentration were  $(163.40 \pm 13.27)$  and  $(616.90 \pm 21.04) \mu\text{g/L}$ , respectively. Moreover, the absorption of evodiamine lipidic nanoparticle was significantly higher than that of evodiamine in each segment of intestinal tract in rats ( $P < 0.05$ ). The absorption of evodiamine lipidic nanoparticle in colon was better than those of evodiamine lipidic nanoparticle in stomach, duodenum, jejunum and ileum. The absorption rate constant of evodiamine lipidic nanoparticle in stomach, duodenum, jejunum, ileum and colon were  $(45.10 \pm 6.08) \times 10^{-5}$ ,  $(48.20 \pm 1.21) \times 10^{-5}$ ,  $(22.10 \pm 3.18) \times 10^{-5}$ ,  $(59.10 \pm 1.21) \times 10^{-5}$  and  $(90.00 \pm 3.85) \times 10^{-5} \text{ s}^{-1}$ , respectively, and the effective permeability coefficient in duodenum, jejunum, ileum and colon was  $(44.10 \pm 0.51) \times 10^{-5}$ ,  $(17.21 \pm 0.77) \times 10^{-5}$ ,  $(35.36 \pm 0.31) \times 10^{-5}$  and  $(40.33 \pm 0.34) \times 10^{-5} \text{ cm/s}$ , respectively. All in all, evodiamine lipidic nanoparticle remarkably improved the *in situ* intestinal absorption of evodiamine in different segments of the intestinal tract in rats and its oral bioavailability in rats.

**Key words** evodiamine; lipidic nanoparticle; pharmacokinetics; intestinal absorption; single-pass intestinal perfusion

This study was supported by Chongqing Science and Technology Committee (cstc2017shmsA130028)

吴茱萸[*Evodia rutaecarpa* (Juss.) Benth.], 是芸香科植物吴茱萸、石虎或疏毛吴茱萸的干燥近成熟果实, 首载于《神农本草经》<sup>[1]</sup>。吴茱萸碱(evodiamine, EV) 是中药吴茱萸的活性成分, 可与多种蛋白质结合, 作为多靶点药物用于治疗肿瘤、肥胖、疼痛、炎症、心血管疾病和阿尔茨海默病等疾病<sup>[2-4]</sup>。但由于 EV 水溶性低, 生物利用度低, 限制了临床应用<sup>[5]</sup>。磷脂被广泛用于改善中药活性成分的水溶性和渗透性, 能提高药物的吸收和生物利用度, 并且由于本身是细胞膜成分, 携带药物进入组织细胞时对细胞无毒性<sup>[6]</sup>。羟丙基- $\beta$ -环糊精可以增加难溶性药物的溶解度和稳定性, 并且具有抑制 P 糖蛋白的作用<sup>[7]</sup>。本研究结合磷脂和羟丙基- $\beta$ -环糊精作为药物递送载体的优势, 首次制备负载 EV 的脂质纳米粒(evodiamine lipidic nanoparticle, ELN), 用于提高 EV 在大鼠体内的药代动力学和在体肠吸收特性, 旨在为 EV 的临床研究提供理论基础。

## 1 材 料

### 1.1 药品与试剂

吴茱萸碱(纯度大于 99%, 武汉远城科技发展有限公司); 卵磷脂(国药集团化学试剂有限公司); 羟丙基- $\beta$ -环糊精(江苏泰兴新鑫医药辅料有限公司); 和厚朴酚(内标, 纯度大于 99%, 西安小草植物科技有限公司); 甲醇(色谱级, 美国新天地

科技有限公司); 其他试剂均为市售分析纯。

### 1.2 仪 器

LC-2010AHT 高效液相色谱仪(日本岛津公司); AB204-S 电子天平(瑞士 Mettler-Toledo 仪器公司); XSP-36-1600X 型生物显微镜(凤凰光学股份有限公司); DF-101S 型集热式恒温加热磁力搅拌器(巩义市予华仪器有限责任公司); RE-52AA 型旋转蒸发仪(上海亚荣生化仪器厂); Nano-ZS90 型马尔文粒径测定仪(英国马尔文公司); 3000N 型扫描电子显微镜(日本日立公司)。

### 1.3 动 物

清洁级 SD 大鼠, 雄性, 体重  $(250 \pm 20)$  g, 由重庆医科大学实验动物中心提供, 合格证号: SCXK-(渝)2018-0003。所有动物实验均符合动物伦理委员会标准。

## 2 方 法

### 2.1 ELN 的制备与表征

2.1.1 ELN 的制备 称取 EV、卵磷脂和羟丙基- $\beta$ -环糊精(物质的量比, 1:2.47:5.11)置于 50 mL 的磨口圆底烧瓶中, 加入无水乙醇 20 mL, 60 °C 水浴搅拌 5 h (1 200 r/min) 后旋转蒸发除去有机溶剂, 残余物真空干燥后用氯仿溶解并过滤, 沉淀用少量氯仿洗涤, 合并滤液, 减压回收有机溶剂, 所得固体真空干燥后即为 ELN。

2.1.2 光学显微镜观察 ELN 的形态 分别取少

量包含EV、卵磷脂和羟丙基- $\beta$ -环糊精的物理混合物,ELN固体置于载玻片上,将载玻片置于显微镜下,先于10倍镜下观察,然后在40倍镜下观察并照相。

**2.1.3 扫描电子显微镜观察ELN的形态** 将ELN粉末分散于pH 7.4的磷酸盐缓冲溶液中,并将悬浮液1滴置于载玻片上。经固定、脱水和冻干后,涂覆金,并用扫描电子显微镜观察和拍摄其表面形态。

**2.1.4 ELN的粒径和电位** 称取ELN 20 mg混悬于超纯水3 mL中,用超纯水稀释到原浓度的1/2,采用马尔文粒径测定仪测定ELN的粒径和电位。

## 2.2 药代动力学实验

**2.2.1 给药方案和取血点** 选用成年健康SD大鼠6只,随机分为2组,每组3只。两组SD大鼠在给药前12 h禁食不禁水。两组SD大鼠分别单剂量灌胃给药EV和ELN(按EV计,给药剂量为250 mg/kg)。给药后在预先设置的时间点(0.083, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 24 h)进行眼底取血,将血样置于含肝素的EP管中,离心10 min后分离血浆,置于-80 °C冰箱保存<sup>[8-9]</sup>。

**2.2.2 血浆样品处理** 取血浆样品150  $\mu$ L,加入内标工作液(20  $\mu$ g/mL)10  $\mu$ L,涡旋30 s,加入氨水75  $\mu$ L,涡旋30 s,加入乙醚750  $\mu$ L,涡旋3 min,取上清液600  $\mu$ L至离心管中,40 °C水浴挥干乙醚后,加入甲醇100  $\mu$ L涡旋1 min,离心半径10 cm,12 000 r/min,离心10 min,取上清液40  $\mu$ L进样检测<sup>[9]</sup>。

**2.2.3 色谱条件** 色谱柱Lichrospher C<sub>18</sub>柱(250 mm $\times$ 4.6 mm, 5  $\mu$ m);流动相为甲醇-水(75:25);检测波长为225 nm;流速为1 mL/min;柱温为35 °C。内标(IS)为和厚朴酚,进样量为40  $\mu$ L<sup>[10]</sup>。

**2.2.4 样品中药物含量的测定** 精密称取EV 20.00 mg,IS 10.00 mg,用甲醇溶解并用100 mL棕色量瓶定容,得EV工作液和IS工作液。

**标准曲线的建立:**取空白血浆150  $\mu$ L,精密加入IS工作液(20  $\mu$ g/mL)10  $\mu$ L,涡旋30 s,再分别加入不同质量浓度的EV工作液稀释液40  $\mu$ L,得EV梯度浓度范围为10~2 000 ng/mL的系列含药血浆溶液(各样品中IS的质量浓度为0.1  $\mu$ g/mL),依照“2.2.2”项下方法进行血浆样品处理后,在

“2.2.3”项条件下进样,测定各样品中EV和IS的峰面积,以EV和IS的峰面积比( $A$ )对EV的质量浓度( $c$ )进行线性回归,建立回归方程。

**精密度:**制备EV质量浓度分别为100、500、1500 ng/mL的血浆溶液,平行配制3份,按照“2.2.2”项下方法进行血浆样品处理后,同1 d内连续进样5次检测,考察其日内精密度;持续进样5 d检测,考察其日间精密度。

**回收率:**制备低、中、高浓度的EV血浆溶液,平行配制3份,按照“2.2.2”项下方法进行血浆样品处理后,进样检测EV的峰面积( $A_r$ )。另外配制低、中、高浓度的EV溶液各3份,加入IS(IS浓度均为0.1  $\mu$ g/mL),并均用流动相进行稀释,使其与含EV的血浆样品处理后的浓度相同,进样测定EV的峰面积( $A_s$ )。 $A_r/A_s$ 即为EV的回收率。

**2.2.5 数据处理** 根据测得数据,绘制血药浓度-时间曲线。用DAS 2.1.1软件计算药代动力学参数。

## 2.3 在体肠吸收实验

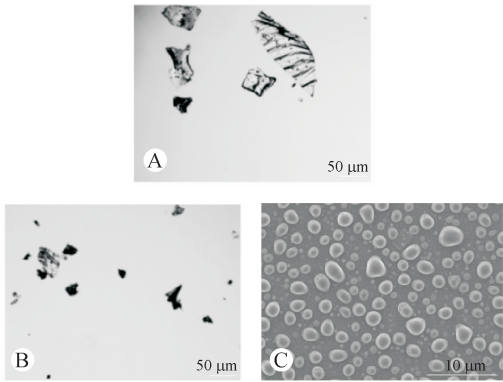
**2.3.1 色谱条件** 色谱柱Lichrospher C<sub>18</sub>柱(250 mm $\times$ 4.6 mm, 5  $\mu$ m);流动相为甲醇-水(75:25);流速:1 mL/min;柱温:35 °C;检测波长为225 nm。进样量为20  $\mu$ L。

**2.3.2 单向肠灌注流模型考察在体肠吸收情况** SD大鼠给药前18 h禁食不禁水。将大鼠麻醉后固定,沿腹中线打开,暴露腹腔。在胃幽门、贲门两侧各剪开一个小口,插管,将两端用线绳结扎。人工胃液排除胃内容物(重复3次),分别灌入EV和ELN混悬液(按EV计,给药剂量为90  $\mu$ g/mL)4 mL,2 h后取出药液,冲洗胃内的剩余药液,用10 mL量瓶定容。依次找到以下肠段:幽门以下1 cm处为十二指肠段,幽门向下15 cm处为空肠段,至盲肠上段20 cm处为回肠段,盲肠后段为结肠段。分别取各肠段10 cm,在上端和下端分别插管结扎,用37 °C生理盐水将肠内容物冲洗干净。空白Krebs-Ringer循环液以0.4 mL/min流速平衡10 min后,更换为含药循环液,流速降低为0.2 mL/min,计时1 h收集灌流液。冲洗胃肠道内的剩余药液,用25 mL量瓶定容,并在-20 °C条件保存,在“2.3.1”项下条件检测EV含量。试验结束后测量各肠断长度和内径,计算药物吸收速率常数( $K_a$ )和有效渗透率( $P_{eff}$ )<sup>[9]</sup>。

3 结 果

3.1 ELN 的制备与表征

如图 1-A 和 1-B 所示,在光学显微镜下,包含 EV、卵磷脂和羟丙基-β-环糊精的物理混合物呈大小不一的结晶状,而 ELN 粉末呈不规则、非晶型,分布较物理混合物更加均一。如图 1-C 所示,在扫描电子显微镜下,ELN 呈球形或类球形。粒径电位结果显示,ELN 的平均粒径为 180.10 nm,平均 Zeta 电位为-17.90 mV。



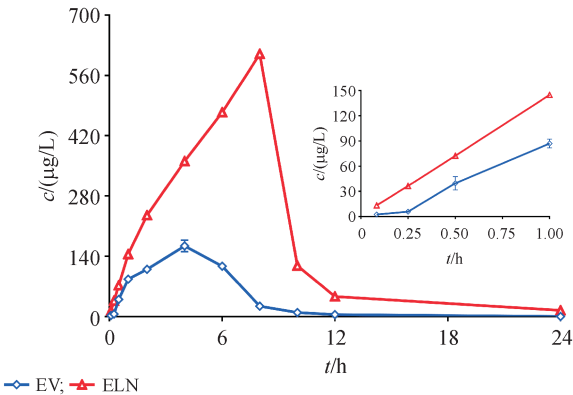
**Figure 1** Morphology of evodiamine lipidic nanoparticle(ELN)  
A: Optical photomicrographs of physical mixture;B: Optical photomicrographs of ELN;C: Scanning electron micrograph of ELN

3.2 ELN 在大鼠体内的药代动力学

在该色谱条件下, EV 与 IS 的保留时间分别为 5.6 和 8.1 min,峰形良好且血浆内源性物质不干扰测定。以 EV 与 IS 的峰面积比(A)对 EV 的质量浓度(c)进行线性回归,得到回归方程为:  $A=1.1289c + 0.0709$ ,  $r=0.9998$ , EV 在 10~2 000 ng/mL 质量浓度范围内线性良好。血浆样品溶液的日内精密度 RSD 为 1.40% ~ 4.10%, 日间精密度 RSD 为 1.65% ~ 3.50%。回收率为 102.70% ~ 108.55%。专属性、线性、精密度、回收率等实验结果均符合方法学要求,表明处理血浆的方法合理,符合测定要求,该法可行。

SD 大鼠单剂量灌胃给药 EV 和 ELN 混悬液(按 EV 计,给药剂量为 250 mg/kg)后,按照“2.2.1”项下采集各时间点的血浆样品,并按“2.2.2”项下血浆处理办法,进行 HPLC 分析,测定 EV 的大鼠血浆浓度。灌胃给药 EV 和 ELN(按 EV 计,给药剂量为 250 mg/kg)的血药浓度-时间曲线如图 2。实验结果表明,ELN 能显著增加大鼠体内 EV 的浓度,提

高 EV 的口服生物利用度。采用 DAS 2.1.1 软件分析药代动力学参数,非房室模型和房室药代模型参数见表 1 和表 2, EV 和 ELN 的药物代谢动力学行为均符合二室模型。ELN 将 EV 的平均生物利用度提高 4.73 倍,平均峰浓度提高了 3.79 倍,平均滞留时间延长了 1.60 倍。



**Figure 2** Plasma concentration-time profiles of evodiamine (EV) in rats after oral administration of ELN and EV at EV dose of 250 mg/kg ( $\bar{x} \pm s, n = 3$ )

**Table 1** Main pharmacokinetic parameters calculated with non-compartment model after oral administration of ELN and EV at EV dose of 250 mg/kg ( $\bar{x} \pm s, n = 3$ )

Parameter	EV	ELN
$AUC_{0-24h}/(\mu g \cdot h/L)$	$862.60 \pm 14.03$	$4\,084.31 \pm 34.95^{**}$
$AUC_{0-\infty}/(\mu g \cdot h/L)$	$870.30 \pm 8.87$	$4\,085.86 \pm 17.21^{**}$
$MRT_{0-24h}/h$	$4.25 \pm 0.09$	$6.81 \pm 0.06^{**}$
$MRT_{0-\infty}/h$	$4.34 \pm 0.10$	$6.82 \pm 0.10^{**}$
$c_{max}/(\mu g/L)$	$163.40 \pm 13.27$	$616.9 \pm 21.04^{**}$
$t_{max}/h$	$4.00 \pm 0.00$	$8.00 \pm 0.00$
$t_{1/2}/h$	$1.46 \pm 0.06$	$1.85 \pm 0.09^{**}$

\* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$  vs EV group

**Table 2** Main pharmacokinetic parameters calculated with compartment model after oral administration of ELN and EV at EV dose of 250 mg/kg ( $\bar{x} \pm s, n = 3$ )

Parameter	EV	ELN
$AUC_{0-24h}/(\mu g \cdot h/L)$	$923.22 \pm 41.99$	$4\,916.09 \pm 127.49^{**}$
$AUC_{0-\infty}/(\mu g \cdot h/L)$	$954.32 \pm 35.58$	$4\,960.28 \pm 127.47^{**}$
$CL/L/(h \cdot kg)$	$262.20 \pm 9.57$	$50.42 \pm 1.28^{**}$
$t_{1/2}/h$	$0.90 \pm 0.39$	$1.97 \pm 0.97$

\* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$  vs EV group

3.3 在体肠吸收实验

大鼠胃部单向灌流 2 h,肠段单向灌流 1 h 后,收集剩余 ELN 和 EV 并测定其含量,计算  $K_a$  和  $P_{eff}$ 。



ELN 和 EV 在胃中的  $K_a$  以及在十二指肠、空肠、回肠和结肠的  $K_a$  和  $P_{eff}$  见表 3。结果表明, ELN 在胃肠段的  $K_a$  和  $P_{eff}$  均大于原料药 EV。对不同胃肠段的  $K_a$  和  $P_{eff}$  进行单因素方差分析, 结果表明 ELN 在胃部和 4 个肠段的  $K_a$  和  $P_{eff}$  与原料药 EV 混悬液相比均存在显著性差异 ( $P < 0.05$ )。其中, 相比 EV, ELN 的平均  $K_a$  在结肠增长倍数最高 (比 EV 高 31 倍), ELN 的平均  $P_{eff}$  在十二指肠增长倍数最高 (比 EV 高 11 倍)。EV 在胃部具有最高  $K_a$ , ELN 在结肠具有最高的  $K_a$ , 提示 ELN 在结肠吸收最快。EV 在结肠具有最高  $P_{eff}$ , ELN 在十二指肠具有最高  $P_{eff}$ 。以上结果提示 ELN 增强了胃肠道对 EV 的吸收, 而且可能具有结肠靶向作用。

**Table 3** Absorption rate constant and effective permeability coefficient of ELN and EV ( $\bar{x} \pm s, n = 3$ )

Tissue	$K_a (s^{-1}, \times 10^{-5})$		$P_{eff} (cm/s, \times 10^{-5})$	
	EV	ELN	EV	ELN
Stomach	$38.50 \pm 0.23$	$45.10 \pm 6.08^*$	—	—
Duodenum	$4.08 \pm 2.35$	$48.20 \pm 1.21^{**}$	$3.98 \pm 0.58$	$44.10 \pm 0.51^{**}$
Jejunum	$3.16 \pm 1.74$	$22.10 \pm 3.18^*$	$3.97 \pm 0.59$	$17.21 \pm 0.77^*$
Ileum	$2.83 \pm 1.20$	$59.10 \pm 1.21^{**}$	$3.77 \pm 0.56$	$35.36 \pm 0.31^*$
Colon	$2.93 \pm 1.49$	$90.00 \pm 3.85^{**}$	$4.61 \pm 0.62$	$40.33 \pm 0.34^{**}$

\* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$  vs EV group

## 4 讨论

EV 具有低溶解性的特点, 按照生物药剂学分类系统 (biopharmaceutics classification system, BCS) 的标准可将其归为 BCS 二类药物<sup>[11]</sup>。水溶性差的特点使其难以被吸收, 生物利用度低, 药理活性难以发挥。

磷脂是人体细胞膜成分, 具有良好的生物相容性, 可显著增强难溶性药物 EV 的水溶性, 使其更易从亲水环境转移到亲脂环境的肠上皮细胞膜<sup>[12-13]</sup>。羟丙基- $\beta$ -环糊精可增加难溶性药物的溶解度 (前期实验表明: EV 在水中的溶解度小于  $0.03 \mu\text{g/mL}$ , 而羟丙基- $\beta$ -环糊精和 EV 形成的环糊精包合物在水中的平均溶解度为  $18.46 \mu\text{g/mL}$ , 表明羟丙基- $\beta$ -环糊精显著提高了 EV 的水溶性), 是美国食品药品监督管理局批准的可用于注射的安全的药用辅料, 其疏水的内腔和亲水的表面可包裹磷脂分子的脂肪酰基碳氢链, 通过范德华力或静电作用力等发生包结作用, 形成稳定的脂质纳米粒<sup>[14]</sup>。

为更好地提高 EV 的水溶性, 以促进其吸收, 本研究采用羟丙基- $\beta$ -环糊精结合卵磷脂来递送 EV, 成功构建脂质纳米粒 ELN (前期实验表明: 在热分析实验中, ELN 的特征吸热峰相比 EV 和辅料有显著差异, 表明 ELN 成功合成), 以期改善 EV 的水溶性, 提高 EV 的生物利用度。在体肠吸收特性表明 ELN 能够使 EV 更好地被胃肠道吸收, 且 ELN 在结肠处吸收增加显著, 这可能是因为脂质纳米粒可增加 EV 的淋巴运输, 而结肠处存在大量淋巴液<sup>[9]</sup>。药代动力学特性表明, ELN 有效促进了 EV 的体内吸收, 显著提高了 EV 的生物利用度。本研究为提高难溶性天然药物的理化性质改善提供了依据, 为难溶性天然药物的临床应用奠定了基础。

## 参考文献

- [1] Chinese Pharmacopoeia Commission. Chinese Pharmacopoeia: part 1 [S]. Beijing: China Medical Science Press, 2020: 266
- [2] Li XL, Wu SC, Dong GQ, *et al.* Natural product evodiamine with borate trigger unit: discovery of potent antitumor agents against colon cancer [J]. *ACS Med Chem Lett*, 2020, **11**(4): 439–444.
- [3] Meng T, Fu SP, He DW, *et al.* Evodiamine inhibits lipopolysaccharide (LPS)-induced inflammation in BV-2 cells via regulating AKT/nrf2-HO-1/NF- $\kappa$ B signaling axis [J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2020. doi: 10.1007/s10571-020-00839-w.
- [4] Yang S, Chen J, Tan T, *et al.* Evodiamine exerts anticancer effects against 143B and MG63 cells through the wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway [J]. *Cancer Manag Res*, 2020, **12**: 2875–2888.
- [5] Lin HM, Lin LF, Choi Y, *et al.* Development and *in-vitro* evaluation of co-loaded berberine chloride and evodiamine ethosomes for treatment of melanoma [J]. *Int J Pharm*, 2020, **581**: 119278.
- [6] Tan QY, Liu S, Chen XL, *et al.* Design and evaluation of a novel evodiamine-phospholipid complex for improved oral bioavailability [J]. *AAPS PharmSciTech*, 2012, **13**(2): 534–547.
- [7] Zhang JX, Ma PX. Cyclodextrin-based supramolecular systems for drug delivery: recent progress and future perspective [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2013, **65**(9): 1215–1233.
- [8] Zhou SY, Zhang BW, Wei YF, *et al.* Enhanced dissolution and oral bioavailability of baicalin by cocrystallization [J]. *J China Pharm Univ* (中国药科大学学报), 2018, **49**(6): 682–688.
- [9] Zhang JQ, Hu JB, Chen DL, *et al.* Improved absorption and *in vivo* kinetic characteristics of nanoemulsions containing evodiamine-phospholipid nanocomplex [J]. *Int J Nanomed*, 2014, **9**: 4411–4420.
- [10] Liu S, Yang L, Liao H, *et al.* Pharmacokinetics and bioavailabil-

- ity of evodiamine nanocomplex[J].*Acta Acad Med Mil Tert* (第三军医大学学报), 2013, **35**(4): 325-327.
- [11] Yan SL, Liu YY, Feng JF, *et al.* Difference and alteration in pharmacokinetic and metabolic characteristics of low-solubility natural medicines[J].*Drug Metab Rev*, 2018, **50**(2): 140-160.
- [12] Yan SL, Hu JB, Wang X, *et al.* Pharmacokinetics and in situ intestinal absorption of evodiamine complex water-in-oil nano-emulsion[J].*Acad J Second Mil Med Univ* (第二军医大学学报), 2017, **38**(2): 249-252.
- [13] Zhao J, Liu S, Hu X, *et al.* Improved delivery of natural alkaloids into lung cancer through woody oil-based emulsive nano-systems[J].*Drug Deliv*, 2018, **25**(1): 1426-1437.
- [14] Yang YH, Zhao XQ, Du Y, *et al.* Preparation, spectroscopy and molecular modelling studies of inclusion complex of vincamine with hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin[J].*China Tradit Herb Drugs* (中草药), 2019, **50**(2): 93-104.

## ·新药信息·

### 2020年FDA批准的抗癌新药(2)

#### 6. 雷莫芦单抗+厄洛替尼

药物名称: 雷莫芦单抗+厄洛替尼

生产厂家: 礼来

FDA 批准时间: 2020年5月29日

适应证: Cyramza (雷莫芦单抗)与厄洛替尼联用, 一线治疗伴有表皮生长因子受体(EGFR)外显子19缺失或外显子21(L858R)的转移性非小细胞肺癌(NSCLC)一线治疗。

临床数据: FDA对于雷莫芦单抗的最新批准是基于一项Ⅲ期的临床研究数据, 与对照组相比, 雷莫芦单抗的组合疗法治疗 NSCLC 的无进展生存期为 19.4 个月, 而对照组仅为 12.4 个月。

#### 7. RET抑制剂普雷西替尼

药物名称: Pralsetinib (BLU-667, 普雷西替尼)

生产厂家: Blueprint Medicines

FDA 批准时间: 2020年9月4日

适应证: 用于经FDA批准的测试RET融合阳性转移性非小细胞肺癌(NSCLC)成人患者的治疗。

#### 小细胞肺癌

##### 1. Lurbinectedin

2020年6月16日, FDA批准Lurbinectedin(Zepzelca)上市, 用于治疗经铂类化疗后病情进展的转移性小细胞肺癌成年患者。该批准基于Ⅱ期NCT-2454972试验的结果, 其结果显示, Lurbinectedin治疗患者的整体缓解率为35.2%, 疾病控制率为68.6%, 中位缓解持续时间为5.3个月。

##### 2. 瓦鲁单抗(Durvalumab)

2020年3月21日, FDA批准得瓦鲁单抗

(Durvalumab, Imfinzi)用于一线治疗广泛期小细胞肺癌成年患者, 可联合包括依托泊苷、卡铂或顺铂等在内的化疗方案共同使用。该批准基于Ⅲ期CASPIAN试验的结果, 其结果显示, 得瓦鲁单抗+化疗治疗的患者中位总生存期为13.0个月, 整体缓解率68%; 仅接受化疗的患者中位总生存期为10.3个月, 整体缓解率58%。

#### 乳腺癌

##### 1. 图卡替尼(Tukysa)

药物名称: tucatinib(图卡替尼)

生产厂家: Genetics

FDA 批准日期: 2020年4月17日

适应证: 联合曲妥珠单抗和卡培他滨用于治疗局部晚期无法切除或转移性HER2阳性乳腺癌的患者, 包括脑转移瘤患者, 这些患者已分别或联合接受至少三种先前的HER2指导药物

##### 2. 抗体偶联药物 Trodelvy

药物名称: Trodelvy (sacituzumab govitecan-hziy, IMMU-132)

生产厂家: Immunomedics 公司

FDA 批准时间: 2020年4月22日

适应证: 既往接受过至少2种疗法的转移性三阴乳腺癌(mTNBC)成人患者

##### 3. Keytruda

2020年11月13日, 美国食品药品监督管理局(FDA)批准了加速批准了默沙东(MSD)重磅PD-1抑制剂Keytruda与化疗联用, 用于肿瘤表达PD-L1([CPS]≥10, 经FDA批准的检测确定)的不可切除局部复发性或转移性三阴性乳腺癌(TNBC)患者。

(信息来源: 中睿医药评论 医前沿 本刊有删节)