冰片修饰卡马西平 PLGA 纳米粒的制备及其在小鼠体内的组织分布

任君刚[1]，许　可[2]
（1. 厦门医学院药学系，厦门市中药生物工程重点实验室，福建厦门 361000；2. 哈尔滨商业大学药学院，黑龙江哈尔滨 150076）

摘要：该研究以 PLGA 为载体材料，采用溶剂扩散法制备了冰片修饰的卡马西平（**1**）纳米粒，并考察其在小鼠体内的分布情况。首先，采用 Box-Behnken 设计结合响应面法，以泊洛沙姆 188 浓度、PLGA 用量、油 - 水相体积比、药脂质量比为自变量，以包封率、粒径为因变量进行处方优化。体外表征结果表明，照优化处方制得的冰片修饰的 **1** 纳米粒平均粒径为 90 ～ 100 nm，包封率和载药量约为 72%和 6.7%。小鼠尾静脉注射给予自制冰片修饰的 **1** 纳米粒后，考察 **1** 在小鼠体内的分布，尤其是脑靶向性。结果表明，冰片修饰的 **1** 纳米粒显著延长了 **1** 的体内滞留时间，且冰片修饰可促进 **1** 纳米粒跨越血脑屏障，显示出冰片修饰的 **1** 纳米粒具有治疗癫痫的潜力。

关键词：卡马西平；冰片；纳米粒；脑靶向；药物动力学
中图分类号：R944.9　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2023)08-1224-09
DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2023.08.012

Preparation of Borneol-modified Carbamazepine-loaded PLGA Nanoparticles and Their Tissue Distribution in Mice

REN Jungang[1], XU Ke[2]
(*1. Xiamen Key Lab. of Traditional Chinese Medicine Bio-engineering, Dept. of Pharmacy, Xiamen Medical College, Xiamen 361000; 2. School of Pharmacy, Harbin Commercial University, Harbin 150076*)

ABSTRACT: In this study, borneol-modified carbamazepine (**1**) nanoparticles were prepared by solvent diffusion method using PLGA as carrier material, and their tissue distribution in mice was investigated. First, the formulation was optimized by Box-Behnken design combined with response surface methodology with poloxamer 188 concentration, PLGA amount, the volume ratio of oil-to-water, and mass ratio of drug-to-lipid as the independent variables, and the entrapment efficiency and particle size as the dependent variables. The *in vitro* characterization results showed that the average particle size of the borneol-modified **1** nanoparticles prepared by the optimized formnlation was 90 – 100 nm, the entrapment efficiency and drug loading were about 72% and 6.7%. After tail intravenous administration of the self-made borneol-modified **1** nanoparticles to mice, the distribution behavior, especially the brain targeting of **1** in mice was investigated. The results showed that borneol-modified **1** nanoparticles could significantly extend the average residence time in mice, and borneol could promote the transport of **1** nanoparticles across the blood-brain barrier. The results indicated that the borneol-modified **1** nanoparticles had the potential to treat epilepsy.

Key Words: carbamazepine; borneol; nanoparticle; brain targeting; pharmacokinetics

全世界约有 15 亿人罹患 CNS 疾病[1]。卡马西平（carbamazepine，**1**）是一种广谱抗癫痫类药物，多数癫痫患者在首次单药治疗中都会选择 **1**，但长期用药后，一些患者会出现不同形式的不良反应。冰片（borneol，BO）自古就应用在中药配伍中，作为“开窍”引药与其他药物联合治疗中风、神昏窍闭等脑部病症。现代药理研究表明，BO 不仅自身能透过 BBB，而且能调节 BBB 通透性，促进其他治疗药物入脑。为了减少 **1** 的不良反应，增加其脑组织分布浓度，本研究以 PLGA 为载体材料，制备 **1**

收稿日期：2023-04-23
作者简介：任君刚(1979—)，男，博士，副教授，从事药物新剂型与新技术的研究。
E-mail：jgr9422@126.com

纳米递药系统，比较不同纳米粒处方中 **1** 的体外释放行为，考察 BO 对 **1** 在小鼠体内组织分布行为的影响，为癫痫的治疗药物提供一种新的设计思路 [2—3]。

1 仪器与试药

2695 型高效液相色谱仪（美国 Waters 公司）；HT7700 型透射电镜（日本 Hitachi 公司）；Nano ZS90 型激光粒度仪（英国 Malvern 公司）；FTIR-650S 型傅里叶变换红外光谱仪（天津港东科技股份有限公司）；ZS90 型透析袋（截留分子量 8 000 ～ 14 000，美国 Biosharp 公司）。

1 原料药（湖北九州康达生物科技有限公司，含量 97.8 %，批号 20200712）；**1** 对照品（含量 99.2 %，批号 20201013）、苄氟噻嗪（含量 98.5%，批号 20201214）均购于北京中科质检生物技术有限公司；BO（株洲松本林化有限公司，含量 99.6%，批号 20140328）；PLGA（济南岱罡生物工程有限公司，PLGA-COOH 50/50，批号 20191102）；泊洛沙姆 188（F68，陕西昌吉辅生物科技有限公司，批号 20170624）；乙腈、甲醇为色谱纯，其他试剂均为分析纯。

昆明种小鼠（体质量 18 ～ 22 g，雌雄各半）购自长春市亿斯实验动物技术有限责任公司，实验动物合格证编号 SCXK-2011-0004。

2 方法与结果

2.1 **1**-PLGA 纳米粒（**1**-PLGA-NP）的制备工艺

采用溶剂扩散法 [4—6] 制备 **1**-PLGA-NP。精密称取处方量的 **1**、PLGA 和 BO，在 15 ℃条件下溶于适量乙腈中作为有机相；以 0.25%的 F68 水溶液作为水相。为避免有机相液滴的粘连与聚集、保证制备的纳米粒中 BO 的分布均一性，设置搅拌速度为 640 r/min，使用注射器以 1.5 mL/min 的恒定滴速，将有机相于液面下注入 15 ℃水相中，然后将所得混悬液于室温下持续搅拌 4 h 以除去残留的有机溶剂，得 **1**-PLGA-NP 样品，于 4 ℃保存，备用。

2.2 **1** 含量测量方法

色谱条件：色谱柱 Supersil C_{18} 柱（4.6 mm×250 mm，5 μm）；流动相 乙腈和水（体积比 40 ∶ 60），等度洗脱；检测波长 285 nm；流速 1.0 mL/min；柱温 35 ℃；进样量 20 μL。

精密称取 **1** 对照品，用乙腈稀释为系列对照品溶液，以样品色谱峰面积（A）对样品质量浓度（c）进行回归，得标准曲线方程 A=0.055c - 0.003 2（r=0.999 9），线性范围为 1.05 ～ 105 μg/mL。本法日内 RSD<0.72 %，日间 RSD<1.03 %，回收率 RSD<1.43%，符合定量分析的要求。

2.3 **1**-PLGA-NP 包封率与载药量的测定

以改良的超滤离心法 [2] 考察 **1**-PLGA-NP 的包封率及载药量。将 **1**-PLGA-NP 混悬液 2 mL 置一端已封口的透析袋中，另一端固定在离心管管口处，4 ℃离心（9 600×g）30 min，取离心管底部的滤液，以流动相稀释 3 倍，取 20 μL 按“**2.2**”项下色谱条件测定，记录峰面积，计算包封率和载药量。

2.4 Box-Behnken 设计 - 响应面法优化制剂处方

预试验表明，BO 用量增加会使药物包封率轻微下降；但 BO 用量超过 PLGA 质量的 10%会导致纳米粒粒径急剧增大。因此，在处方优化试验中固定 BO 用量为 PLGA 质量的 7.5%。

通过单因素试验筛选出 4 个对包封率影响较大的因素，即表面活性剂浓度（A）、PLGA 质量浓度（B）、油 - 水相体积比（C）和药脂质量比（D）进行考察，每个因素均选择 3 个水平（表 1），以包封率（Y_1）、粒径（Y_2）为响应值，采用 Design-Expert 12.0 软件中四因素三水平的 Box-Behnken 设计 [7—9] 优化 **1**-PLGA-NP 处方。

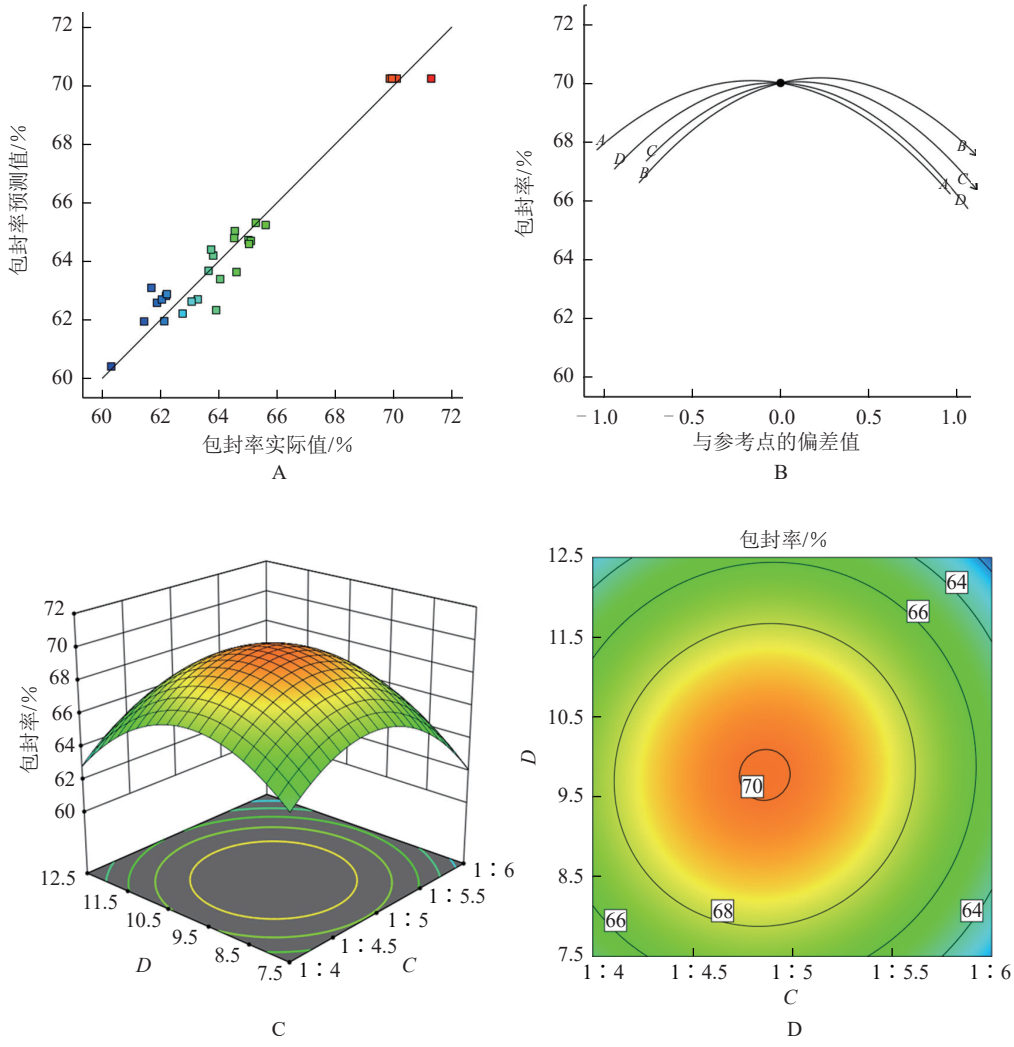
表 1 Box-Behnken 设计的因素和水平

Tab.1 Factors and Levels of Box-Behnken Design

因素	水平		
	－1	0	1
A/%	0.125	0.250	0.375
B/(mg·mL^{-1})	3.5	5.0	6.5
C	1∶4	1∶5	1∶6
D	7.5	10.0	12.5

结果显示，各处方所得 **1**-PLGA-NP 的粒径为 86.04 ～ 125.93 nm，包封率为 60.31 %～ 71.29 %，载药量为 4.70%～ 8.05%。根据自变量与响应值之间的相互关系，对试验数据进行二次多项式回归，基于回归模型方程及方差分析结果，绘制对响应值有显著影响的因素的 3D 效应面及等高线图，如图 1、图 2 所示。

由图 1 可知，Y_1 随着因素 C、D 的变化均呈现先增大后减小的趋势。如图 2 所示，当因素 C 由



A—包封率的实际值与预测值；B—各因素对包封率的影响；C—因素 *C* 与 *D* 对包封率的 3D 响应面图；D—*C* 与 *D* 对包封率的等高线图。

图 1　包封率的 3D 响应面及等高线图

Fig.1　3D Response Surface Plots and Contour Plots of Entrapment Efficiency

1 ∶ 4 变化至 1 ∶ 6，Y_2 先减小后增大。原因可能是水相比例越高，有机相扩散速率越快，形成的纳米粒粒径越小。然而，预试验结果显示，当因素 *C* 的数值小于 1/10 时，则难以形成纳米粒。因素 *B* 对 Y_2 的影响程度略大于因素 *D*。兼顾方差分析和等高线图可得，对粒径影响程度较大的是因素 *C*。

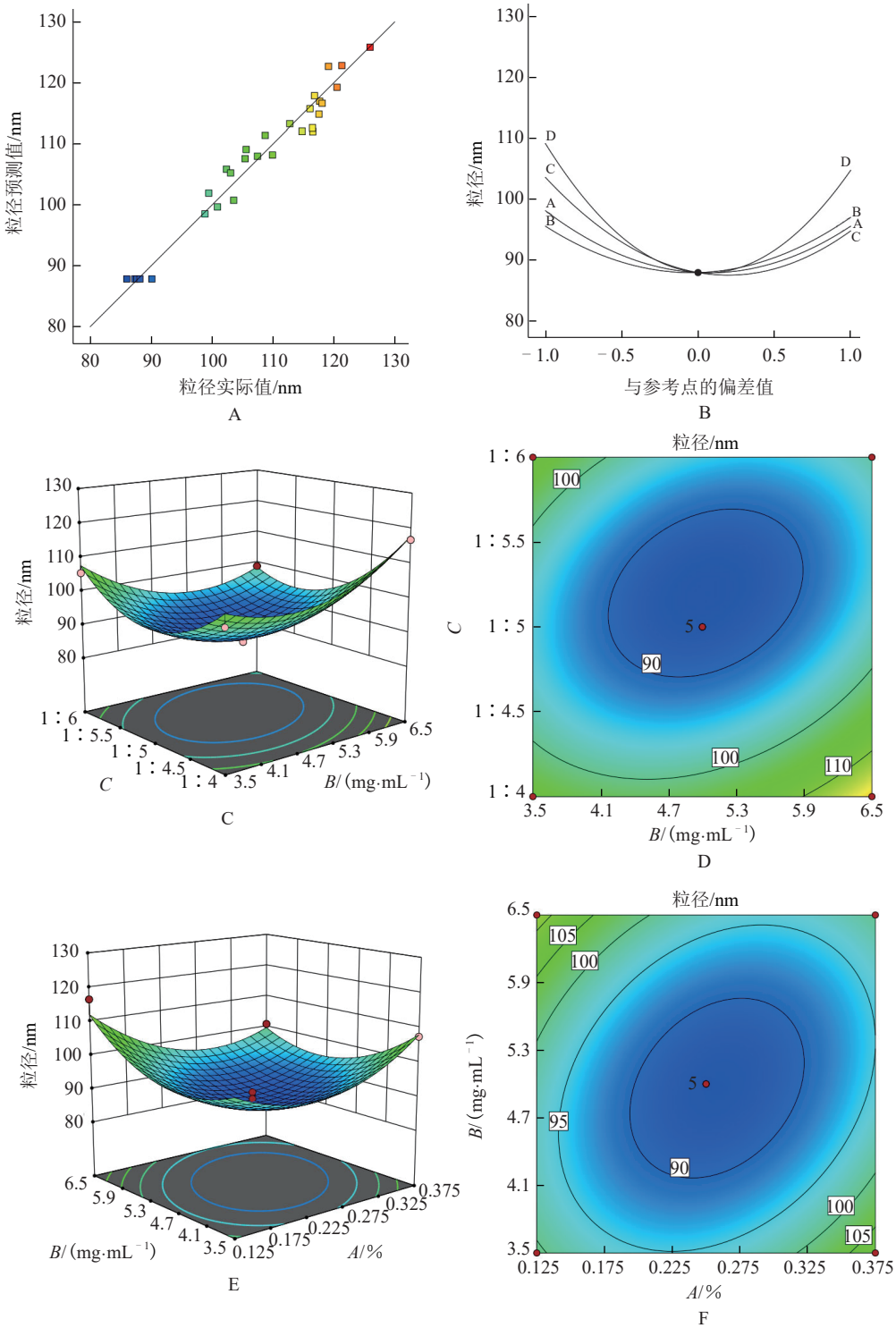
综上所述，因素 *D* 和 C 对粒径和包封率都有重要影响，此外因素 *B* 和 *A* 也是粒径大小的关键影响因素。

包封率及载药量均可影响药物及载体材料的利用率，粒径可影响纳米粒的体内分布，为更好地实现药物的脑内分布，应以获得较小的粒径、较大的包封率为目标，由此得到的优化处方为：PLGA 质量浓度为 5 mg/mL，药脂质量比为 1 ∶ 10，F68 浓度为 0.25%，油 - 水相体积比为 1 ∶ 5。按表 2 所示处方以及“**2.1**”项下方法制备 **1** 纳米粒（**1**-PLGA-NPs）及冰片修饰的 **1** 纳米粒（BO-**1**-PLGA-NP），各 3 批，测定其包封率、粒径以及载药量，结果如表 3 所示。

2.5　**1**-NPs 的制剂学评价

2.5.1　形态学

室温下，取适量新鲜制备的 **1**-PLGA-NP、



A—粒径的实际值与预测值；B—各因素对粒径的影响；C—因素 *B* 与 *C* 对粒径的 3D 响应面图；D—因素 *B* 与 *C* 对粒径的等高线图；E—因素 *A* 与 *B* 对粒径的 3D 响应面图；F—因素 *A* 与 *B* 对粒径的等高线图。

图 2　粒径的 3D 响应面及等高线图

Fig.2　3D Response Surface Plots and Contour Plots of Particle Size

表 2　用溶剂扩散法制备的 3 种 1 纳米粒处方

Tab.2　Three Formulations for **1** Nanoparticles Prepared by Solvent Diffusion Method

处方	**1**-PLGA-NP	BO1-**1**-PLGA-NP	BO2-**1**-PLGA-NP
1/g	0.003	0.003	0.003
PLGA/g	0.03	0.03	0.03
BO/g	—	0.015	0.03
F68/g	0.075	0.075	0.075
丙酮/mL	6	6	6
水/mL	30	30	30

表 3　1 纳米粒的粒径、包封率及载药量（$\bar{x}\pm s$，n=3）

Tab.3　Particle Size, Entrapment Efficiency and Drug Loading of **1** Nanoparticles ($\bar{x}\pm s$, n=3)

评价指标	**1**-PLGA-NP	BO1-**1**-PLGA-NP	BO2-**1**-PLGA-NP
粒径/nm	80.15±2.44	91.31±1.08	98.39±2.31
包封率/%	70.68±0.41	71.92±0.34	71.74±0.91
载药量/%	6.60±0.13	6.71±0.09	6.63±0.24

BO1-**1**-PLGA-NP 滴于 TEM 专用铜网上，然后用 2% 磷钨酸染色剂中染色，并用滤纸吸走多余液体，自然干燥，采用 TEM 观察，并拍摄照片（图 3）。可观察到，**1**-PLGA-NP 和 BO1-**1**-PLGA-NP 均为球形，纳米粒外缘可能为 BO 分布较集中的区域。

2.5.2　粒径及 ζ 电位

室温下，取新鲜制备的 **1**-PLGA-NP、BO1-**1**-PLGA-NP、BO2-**1**-PLGA-NP 溶液适量，每种溶液各取 3 份，用蒸馏水稀释 100 倍，待测。在激光粒度分析仪中预热 30 min 后，将样品分别置粒径样品池和电位样品池中测定，所得粒径及 ζ 电位结果如表 4 所示。

表 4　1-NPs 的粒径和 ζ 电位（$\bar{x}\pm s$，n=3）

Tab.4　Particle Size and ζ Potential of **1** Nanoparticles ($\bar{x}\pm s$, n=3)

纳米粒	粒径/nm	PDI	ζ电位/mV
1-PLGA-NP	80.36±2.11	0.165±0.08	－24.83±1.53
BO1-**1**-PLGA-NP	92.14±2.84	0.187±0.09	－22.88±1.47
BO2-**1**-PLGA-NP	100.39±2.37	0.210±0.110	－18.70±1.42

3 种处方纳米粒的粒度分布均较窄，符合预期要求，且 ζ 电位均为负值，测定结果小于 －15 mV，说明该纳米粒的体系较为稳定。

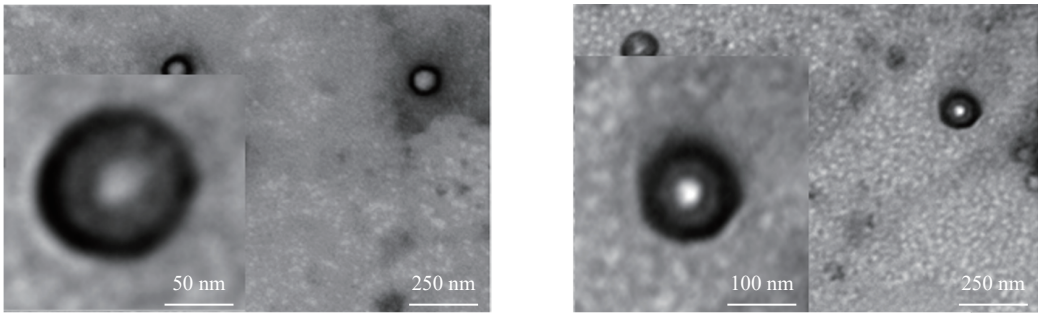
2.5.3　FT-IR 分析

采用 FT-IR 法分析 **1** 原料药、BO、PLGA、物理混合物（**1**、BO 和 PLGA 的质量比为 1 ∶ 5 ∶ 10）以及 BO1-**1**-PLGA-NP 的表面官能团性质，采用 KBr 压片法，波数范围为 400 ～ 4 000 cm^{-1}，结果如图 4 所示。

结果显示，物理混合物和 BO1-**1**-PLGA-NP 中均存在 PLGA 和 **1** 的 C=O 特征峰以及 BO 的 C-H 的特征峰。但 BO1-**1**-PLGA-NP 中 C-H 吸收峰更加明显，而物理混合后样品中 PLGA 的 C=O 特征吸收峰比较明显，可推测 BO 是以非物理混合方式分散于 **1** 纳米粒中的。

2.5.4　体外释药试验

采用动态透析技术考察药物体外释放行为。取 **1**-PLGA-NP 溶液 5 mL 于透析袋中，两端用透析袋夹夹紧，置溶出杯中，加入释放介质（磷酸盐缓冲液，pH 7.4）200 mL，透析袋一端绑上重物，使整个透



小图—左图放大 75 000 倍，右图放大 37 500 倍；大图—放大 15 000 倍。

图 3　1-PLGA-NP（A）**和 BO1-1-PLGA-NP TEM**（B）**的 TEM 照片**（×15 000）

Fig.3　TEM Images of **1**-PLGA-NP (A) and BO1-**1**-PLGA-NP (B) (×15 000)

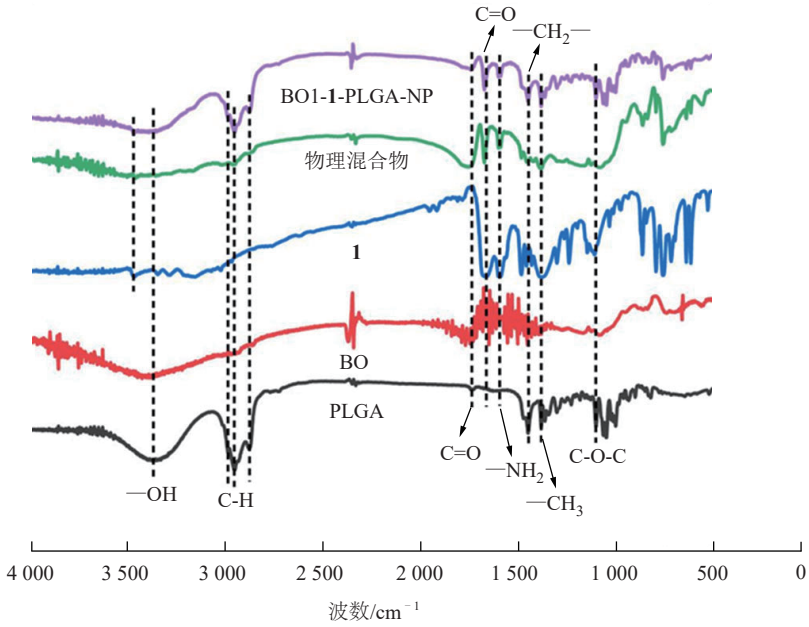


图 4 FT-IR 光谱图

Fig.4 FT-IR Spectra

析袋体系完全浸没在释放介质中，保持漏槽状态，于 (37.0±0.5)℃摇床上振荡 (100 r/min)，分别于 0.5、1、2、4、6、8、12、24 h 时取透析液 2 mL（及时补充同温等量空白释放介质）。按“**2.2**”项下方法测定 **1** 质量浓度，并计算累积释放率，绘制释放曲线（图 5）[5]。**1**-PLGA-NP、BO1-**1**-PLGA-NP 和 BO2-**1**-PLGA-NP 的释放数据分别用 Weibull 方程拟合，所得拟合方程的相关系数 *R* 分别为 0.997 0、0.993 9 和 0.992 7。

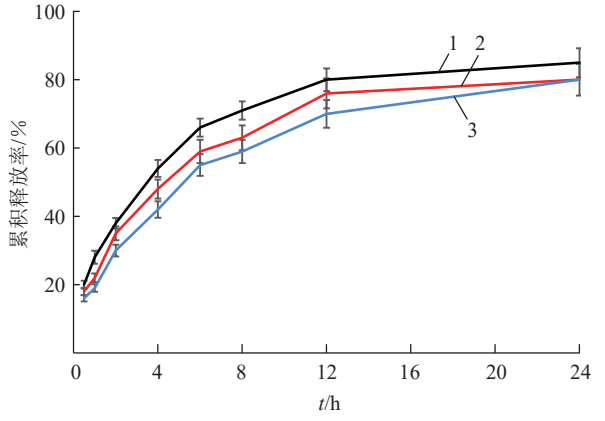
2.6 小鼠体内试验

2.6.1 给药方案

取昆明种小鼠 120 只（雌雄各半），随机分为 4 组，每组 30 只，给药前小鼠禁食过夜。试验时分别尾静脉注射自制的 **1** 注射液（**1**-Inj，**1** 超声溶解于微量乙醇后用 37 ℃生理盐水稀释成 2.5 mg/mL 的溶液）、3 种纳米粒（**1**-PLGA-NP、BO1-**1**-PLGA-NP、BO2-**1**-PLGA-NP）混悬液，给药剂量均为 35 mg/kg。

2.6.2 生物样品采集

每组给药后分别于 5、15、30、60、120、270 min 时取 5 只小鼠，乙醚麻醉后眼眶采血 0.5 mL，置涂



1—**1**-PLGA-NP；2—BO1-**1**-PLGA-NP；3—BO2-**1**-PLGA-NP。

图 5 1-PLGA-NP、BO1-1-PLGA-NP 和 BO2-1-PLGA-NP 的体外释放曲线 (*n*=3)

Fig.5 *In vitro* Release Curves of **1**-PLGA-NP, BO1-**1**-PLGA-NP and BO2-**1**-PLGA-NP (*n*=3)

有肝素的塑料离心试管中，离心（9 600×*g*）5 min，分离所得的血浆样品置 －20 ℃冰柜中保存待测。采血后迅速颈椎脱臼处死小鼠，分离心、肝、肺、肾和脑组织，各组织用生理盐水冲洗后以滤纸吸干表面残留液体，各称取约 0.5 g，以 2 倍量生理盐水在冰浴条件下匀浆，于 －20 ℃保存待测。

另取正常小鼠 5 只，取血后脱臼处死，分离组织后按上述方法操作，作为空白对照组。

2.6.3 体内分析方法的建立

组织样品的处理和测定：取血浆或组织匀浆液于 2 mL 离心管中，加入 200 μg/mL 苄氟噻嗪（内标）溶液 10 μL，涡旋混合 30 s，加入乙腈 300 μL，离心（12 800×*g*）5 min，取上清液 20 μL 进样，按“**2.2**”项下色谱条件测量，记录样品峰面积（A_i）和内标峰（A_s）面积，以 A_i/A_s 为纵坐标、**1** 质量浓度 *c* 为横坐标进行加权回归（权重为 $1/c^2$），所得回归方程如表 5 所示。

方法专属性考察：取正常小鼠血浆与组织匀浆，分别加入 **1**、**1** 纳米粒、内标，按生物样品处理方法处理后进样，按“**2.2**”项下色谱条件测定，结果显示内源性物质、载体、BO 和溶剂对药物测定无干扰。

表 5　1 在小鼠血浆和不同组织中的标准曲线

Tab.5　Standard Curves of **1** in Plasma and Different Tissues of Mice

组织样品	回归方程	R^2
脑	A_s/A_i=0.009 4*c* − 0.001 7	0.999 5
肾	A_s/A_i=0.007 7*c*+0.004 7	0.998 6
肺	A_s/A_i=0.002 8*c*+0.003 2	0.998 1
心	A_s/A_i=0.010 9*c* − 0.000 2	0.999 4
血	A_s/A_i=0.009 8*c*+0.000 6	0.999 9
肝	A_s/A_i=0.010 0*c*+0.000 9	0.999 9

2.6.4 体内试验结果

4 种制剂在不同时间点的血药浓度及各组织内的药物浓度如表 6 所示。采用非隔室模型对所得的数据进行药动学分析，结果如表 7 所示。

结果显示，静脉注射 270 min 后，3 种 **1** 纳米粒组小鼠血浆中的 **1** 浓度依然较高，而 **1**-Inj 组小鼠血浆中已经检测不到 **1**（表 6）。**1** 纳米粒在小鼠体内的滞留时间延长，提示纳米粒可能增强了 **1** 在

表 6　小鼠静脉注射后血浆及不同组织样品中 1 的浓度（$\bar{x}\pm s$，*n*=5）

Tab.6　**1** Concentrations in Plasma and Different Tissue Samples of Mice after Intravenous Injection ($\bar{x}\pm s$, *n*=5)

组织	制剂	生物样品中的 **1** 浓度/(μg·g^{-1})					
		5 min	15 min	30 min	60 min	120 min	270 min
脑	**1**-Inj	2.97±0.32	8.68±1.11	13.63±3.71	7.01±3.86	2.94±1.51	0.21±0.23
	1-PLGA-NP	0.13±0.29	3.14±0.94	21.10±7.21	13.48±3.32	2.59±1.28	0.85±0.47
	BO1-**1**-PLGA-NP	2.28±0.15	11.79±4.08	31.32±4.27	23.92±4.61	4.24±1.02	0.83±0.39
	BO2-**1**-PLGA-NP	2.29±0.13	10.69±3.92	34.12±5.18	23.67±4.70	5.58±2.11	0.94±0.09
肾	**1**-Inj	12.59±4.27	33.10±7.21	22.29±4.01	10.54±2.68	2.19±3.16	0.35±0.10
	1-PLGA-NP	14.48±3.62	32.51±10.57	20.66±5.33	8.29±4.91	4.88±4.18	0.22±0.51
	BO1-**1**-PLGA-NP	11.81±2.81	27.05±9.26	14.4±4.57	8.6±2.81	2.57±0.99	0.26±0.46
	BO2-**1**-PLGA-NP	7.94±4.72	30.20±7.11	12.86±4.75	7.04±3.13	1.70±0.84	0.97±0.57
肺	**1**-Inj	5.44±3.82	11.80±4.09	17.73±4.21	15.82±2.87	7.71±3.67	2.86±0.88
	1-PLGA-NP	2.53±0.12	10.41±3.67	19.40±8.13	6.99±3.68	1.82±1.45	0.21±0.53
	BO1-**1**-PLGA-NP	10.92±3.78	14.69±4.91	9.14±2.44	3.29±1.82	1.43±1.09	1.38±0.34
	BO2-**1**-PLGA-NP	3.98±1.45	12.56±3.89	16.35±4.24	8.20±3.67	3.81±1.23	2.16±0.78
心	**1**-Inj	4.67±1.33	9.2±2.34	4.84±1.97	2.94±1.10	1.77±0.84	0.59±0.23
	1-PLGA-NP	0.67±0.20	9.43±1.34	19.32±4.82	21.65±5.64	2.25±0.71	1.21±0.23
	BO1-**1**-PLGA-NP	4.67±1.14	19.20±5.84	14.84±3.09	2.94±1.05	1.77±0.98	0.59±0.21
	BO2-**1**-PLGA-NP	2.37±0.74	7.93±3.66	10.25±2.19	24.30±4.31	15.85±2.55	4.02±0.51
血[1)]	**1**-Inj	31.52±5.14	15.71±3.59	9.19±2.23	3.87±3.27	0.35±1.34	—
	1-PLGA-NP	35.99±6.33	22.25±3.86	13.04±3.24	5.58±3.81	0.71±0.72	0.62±0.10
	BO1-**1**-PLGA-NP	36.53±5.54	27.50±4.01	10.00±3.16	5.67±4.71	1.79±0.69	0.95±0.18
	BO2-**1**-PLGA-NP	38.23±4.01	26.42±6.37	12.90±4.20	6.30±2.68	2.02±0.88	0.94±0.09
肝	**1**-Inj	4.53±3.05	13.76±4.98	9.92±2.45	5.00±3.78	2.90±0.21	0.26±0.14
	1-PLGA-NP	3.26±1.89	24.40±6.91	10.58±4.31	2.60±2.89	1.48±1.67	1.14±1.78
	BO1-**1**-PLGA-NP	5.80±3.98	26.41±5.23	13.19±9.34	2.79±3.07	2.53±1.34	1.88±1.06
	BO2-**1**-PLGA-NP	4.22±2.34	20.70±7.15	8.92±3.71	2.15±1.09	1.48±1.08	1.12±1.24

注：[1)] 血浆中 **1** 浓度单位为 μg/mL。

表 7 小鼠静脉注射后血浆及不同组织样品中 **1** 的主要药动学参数（$\bar{x}\pm s$，n=5）

Tab.7 Main Pharmacokinetic Parameters of **1** in Plasma and Different Tissue Samples of Mice after Intravenous Injection ($\bar{x}\pm s$, n=5)

组织	制剂	$AUC_{0\to t}$/(μg·min·g^{-1})	MRT/min	t_{max}/min	c_{max}/(μg·g^{-1})	K_e/(min^{-1})	靶向指数(DTI)
脑	**1**-Inj	1 214.44	43.75	30	13.63±3.65	0.027	—
	1-PLGA-NP	1 455.68	80.89	30	21.10±2.53	0.013	0.62
	BO1-**1**-PLGA-NP	2 458.64	70.10	30	31.32±4.11	0.015	1.30
	BO2-**1**-PLGA-NP	2 591.45	64.05	30	34.12±3.04	0.012	1.34
肾	**1**-Inj	1 771.70	50.96	15	33.10±5.38	0.018	—
	1-PLGA-NP	1 535.74	60.34	15	32.51±2.79	0.018	0.63
	BO1-**1**-PLGA-NP	1 456.91	55.25	15	27.05±4.02	0.017	0.54
	BO2-**1**-PLGA-NP	1 314.21	73.26	15	30.21±4.11	0.012	0.45
肺	**1**-Inj	2 337.56	132.52	30	17.73±2.78	0.008	—
	1-PLGA-NP	961.03	50.18	30	19.40±3.06	0.026	0.30
	BO1-**1**-PLGA-NP	899.57	120.02	15	14.69±3.35	0.008	0.25
	BO2-**1**-PLGA-NP	1 496.09	155.68	30	16.35±3.18	0.006	0.39
心	**1**-Inj	2 688.24	138.89	60	24.30±5.37	0.003	—
	1-PLGA-NP	1 861.67	82.72	60	21.66±2.12	0.012	0.50
	BO1-**1**-PLGA-NP	982.92	85.13	15	19.21±2.50	0.008	0.24
	BO2-**1**-PLGA-NP	632.97	110.44	15	9.21±1.99	0.008	0.24
血[1)]	**1**-Inj	966.34	28.03	5	31.52±6.42	0.023	—
	1-PLGA-NP	1 326.76	47.03	5	35.99±5.97	0.015	—
	BO1-**1**-PLGA-NP	1 462.22	69.31	5	36.53±4.22	0.009	—
	BO2-**1**-PLGA-NP	1 589.50	65.55	5	38.33±7.50	0.01	—
肝	**1**-Inj	989.67	70.07	15	13.76±1.23	0.015	—
	1-PLGA-NP	934.09	190.00	15	24.40±2.87	0.004	0.69
	BO1-**1**-PLGA-NP	1 216.54	396.90	15	26.41±3.09	0.002	0.81
	BO2-**1**-PLGA-NP	837.34	244.52	15	20.70±3.85	0.003	0.51

注：[1)] 血浆中 **1** 的 $AUC_{0\to t}$ 单位为 μg·min·mL^{-1}，c_{max} 单位为 μg/mL。

血浆中的稳定性。在脑组织样品中，BO 修饰的 **1** 纳米粒组的 c_{max} 高于 **1**-PLGA-NP 组和 **1**-Inj 组，且与 **1**-Inj 组相比有显著性差异（P<0.05）。在血浆中，3 种 **1** 纳米粒组的 $AUC_{0\to t}$ 和 MRT 均高于 **1**-Inj 组，BO1-**1**-PLGA-NP 组的 $AUC_{0\to t}$ 约为 **1**-Inj 组的 1.5 倍，MRT 也从 28.03 min 延长至 69.31 min，推测可能与纳米粒的缓释作用有关，且受纳米粒骨架材料组成影响。与其他器官（心脏除外）相比，**1** 在脑中的分布存在明显的滞后，BBB 的存在可能是造成这一结果的原因。3 种 **1** 纳米粒组在心、肺及肾脏中的 c_{max} 均低于 **1**-Inj 组，但肝中的 c_{max} 均高于 **1**-Inj 组。与 **1**-Inj 组相比，BO1-**1**-PLGA-NP 组和 BO2-**1**-PLGA-NP 组肾脏组织中的 $AUC_{0\to t}$ 和 c_{max} 均减小而 MRT 延长，提示 BO 修饰的纳米粒有利于降低药物在肾脏的蓄积。

各组小鼠的脑组织中，在注射 5 min 后均已检测出 **1**。如表 7 所示，**1**-PLGA-NP 组脑组织中 **1** 的 c_{max} 高于 **1**-Inj 组，说明纳米载体提高了 **1** 在脑中的含量。BO1-**1**-PLGA-NP 组和 BO2-**1**-PLGA-NP 组小鼠脑组织中 **1** 的 c_{max} 均高于 **1**-PLGA-NP 组，提示 BO 具有促进 **1** 入脑的作用。此外，BO2-**1**-PLGA-NP 组小鼠脑组织的 $AUC_{0\to t}$ 为 **1**-Inj 和 **1**-PLGA-NP 组的 2.1 和 1.8 倍，且 DTI 数值较高，为 1.34，表明 BO 能够显著提高 **1** 的脑靶向性。

3 总结

纳米粒因独特的结构优势，可促进药物穿透 BBB。研究[10—13]表明，BO 通过上调下丘脑中组胺与 5- 羟色胺的水平及抑制 P- 糖蛋白的活性、减少脑毛细血管细胞上紧密连接相关蛋白，可使 BBB 的细胞间紧密连接松散，并可加速药物通过细胞旁路转运。本研究将 BO 与纳米递药系统的优势相结合，以增加 **1** 在脑组织中的分布。通过小鼠体内药物组织分布试验证明，与自制 **1** 注射剂相比，BO 修饰的 **1** 纳米粒能促进 **1** 在脑中的富集，增加脑内

的药物浓度，显示出治疗癫痫的潜力，提示 BO 修饰的纳米递药系统作为 CNS 治疗药物递送载体具有广阔的应用前景。

参考文献：

[1] PALMER A M. The role of the blood-CNS barrier in CNS disorders and their treatment [J]. *Neurobiol Dis*, 2010, **37**(1): 3-12.

[2] 刘薇芝 , 胡汉昆 , 刘　萍 , 等. 冰片 - 葛根素脂质体的制备及其脑靶向性研究 [J]. 中国药房 , 2015, **26**(28): 3964-3966.

[3] HUANG W, ZHANG C. Tuning the size of poly(lactic-*co*-glycolic acid)(PLGA) nanoparticles fabricated by nanoprecipitation [J]. *Biotechnol J*, 2018, **13**(1): 10. 1002/biot. 201700203.

[4] MAYOL L, SERRI C, MENALE C, *et al*. Curcumin loaded PLGA-poloxamer blend nanoparticles induce cell cycle arrest in mesothelioma cells [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2015, **93**: 37-45.

[5] POURTALEBI J L, GHAZALI M, ASHRAFI H, *et al*. A comparison of models for the analysis of the kinetics of drug release from PLGA-based nanoparticles [J]. *Heliyon*, 2020, **6**(2): e3451.

[6] WANG F Y, SHAN Q Q, CHANG X W, *et al*. Paeonol-loaded PLGA nanoparticles as an oral drug delivery system: design, optimization and evaluation [J]. *Int J Pharm*, 2021, **602**: 120617.

[7] WANG J P, FENG S S, WANG S, *et al*. Evaluation of cationic nanoparticles of biodegradable copolymers as siRNA delivery system for hepatitis B treatment [J]. *Int J Pharm*, 2010, **400**(1/2): 194-200.

[8] LEPELTIER E, BOURGAUX C, COUVREUR P. Nanoprecipitation and the "Ouzo effect": application to drug delivery devices [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2014, **71**: 86-97.

[9] BODRATTI A M, ALEXANDRIDIS P. Formulation of poloxamers for drug delivery [J]. *J Funct Biomater*, 2018, **9**(1): 11.

[10] 滕振飞 , 朱　磊 , 张恒柱 , 等. 天然冰片开放血 - 脑屏障及潜在抑制肿瘤作用机制的研究进展 [J]. 临床神经外科杂志 , 2021, **18**(5): 597-600.

[11] 魏　曼 , 张　楠 , 张宇佳 , 等. 冰片在促进药物跨血脑屏障转运中的应用 [J]. 中南药学 , 2017, **15**(10): 1409-1412.

[12] WU T, ZHANG A Q, LU H Y, *et al*. The role and mechanism of borneol to open the blood-brain barrier [J]. *Integr Cancer Ther*, 2018, **17**(3): 806-812.

[13] WANG L T, XU L, DU J F, *et al*. Nose-to-brain delivery of borneol modified tanshinone Ⅱ A nanoparticles in prevention of cerebral ischemia/reperfusion injury [J]. *Drug Deliv*, 2021, **28**(1): 1363-1375.