

图4 IDP及其有机酸复合物的渗透曲线. $n=4$, $\bar{x} \pm s$

Fig.4 Permeation profiles obtained with indapamide and its organic acid complexes. $n=4$, $\bar{x} \pm s$

的 Flux 却是 IDP-M 的 1.59 倍。

4 讨论

合成了 IDP 的 3 种有机酸复合物, 并用 DSC 对 IDP 及其有机酸复合物熔点进行了测定, 用 FT-IR 对结构进行了鉴定。需要说明的是本实验并未对物理混合物进行 DSC 和 FT-IR 光谱测定, 2 种物理混合物如果进行 DSC 测定, 就会有 2 个吸热峰, 也可能会出现两组份简单低共融的情况等, DSC 图谱呈现单峰且峰位有改变再加上 FT-IR 光谱的佐证已能证明在 IDP 与有机酸之间形成了复合物。对其理化性质包括 32 °C 时在水中与正辛醇中的溶解度以及正辛醇/水分配系数进行了测定, 结果均有不同程度的改变。在相同

的溶剂系统其对 IDP 与其有机酸复合物的经皮吸收行为进行了对比研究。结果正如在 IDP 饱和溶液中加入有机酸一样, 经皮透过量得到了明显的增加。

我们曾将 IDP 制成压敏胶透皮给药系统后, 建立了高灵敏度的高效液相色谱体内药物分析测定方法, 以口服 IDP 混悬液组为对照, 研究了 IDP 贴剂在大鼠体内的药动学^[4]。研究结果表明, IDP 透皮贴剂一次透皮给药后, 主要药动学参数与 2 次口服 IDP 混悬液对照组相比均有显著性 ($P<0.05$) 差异, IDP 透皮贴剂透皮给药后持续释放 48 h。如果将 IDP 有机酸复合物制成液态填充及密封袋多层结构的透皮贴剂, 将会进一步促进 IDP 的透皮吸收, 有望研制出具有自主知识产权的 IDP 透皮贴剂, 具有良好的开发应用前景。

REFERENCES

- [1] YU S Z, MA C Y. Properly use antihypertensive. [J]. *Mod Med Health* (现代医药卫生), 2005, 21(4): 482-483.
- [2] HUANG T G. The history and status quo of the individualized treatment of primary hypertension[J]. *Mod Med Health* (现代医药卫生), 2003, 19 (3): 253-254.
- [3] REN C S, FANG L, LI T, *et al.* Effect of permeation enhancers and organic acids on the skin permeation of indapamide. [J]. *Int J Pharm*, 2008, 350(1-2): 43-47.
- [4] REN C S, FANG L, LING L, *et al.* Design and *in vivo* evaluation of an indapamide transdermal patch[J]. *Int J Pharm*, 2009, 370(1-2): 129-135.

(收稿日期: 2009-04-27)

Labrasol 对紫杉醇经大鼠小肠定位吸收的影响

李国锋, 任非, 许重远, 刘思佳, 刘佳, 杨莉, 杨凌, 霍启录 (南方医科大学南方医院药学部, 广州 510515)

摘要: 目的 评价 Labrasol 作用下对紫杉醇经小肠吸收的影响。方法 0.5 mg 紫杉醇和 0.5 mg Labrasol 装入明胶胶囊中, 并以羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯(HPMCP)包裹胶囊, 观察胶囊的体外释药性能。在乙醚麻醉下通过聚乙烯管给大鼠口服 5 粒胶囊, 对照组口服同剂量的不含 Labrasol 的胶囊。于给定的时间间隔取血, 用 HPLC 测定大鼠血液中的药物浓度。另同法制备含 0.1 mg 荧光素钠和 0.5 mg Labrasol 明胶胶囊和不含 Labrasol 的荧光素钠明胶胶囊, 分别给大鼠口服 5 粒胶囊。用 HPLC 测定血药浓度。用 WinNolin 软件计算血药浓度曲线下面积。结果 制备的肠溶性紫杉醇胶囊在人工胃液中 2 h 无药物释放, 而在人工肠液中 4 h 内累积释药量几乎达到 100%。大鼠口服肠溶性紫杉醇明胶胶囊时, 大鼠血浆浓度-时间曲线下面积 (AUC) 为 $(582.43 \pm 181.99) \mu\text{g} \cdot \text{h} \cdot \text{L}^{-1}$, 而在 Labrasol 作用下, AUC 增加到 $(1379.43 \pm 487.29) \mu\text{g} \cdot \text{h} \cdot \text{L}^{-1}$, 具有统计学意义 ($P<0.05$), 表明在 Labrasol 的作用下, 将有更多的紫杉醇吸收到血液中。但同剂量的 Labrasol 对荧光素钠的吸收没有促进作用。结论 Labrasol 可能通过抑制小肠黏膜的 P-糖蛋白而促进紫杉醇经小肠的吸收。

关键词: 紫杉醇; Labrasol; 明胶胶囊; P-糖蛋白; 小肠定位吸收

中图分类号: R944

文献标识码: A

文章编号: 1001-2494(2009)16-1254-05

基金项目: 广东省科技计划项目 (2005B30101007)

作者简介: 李国锋, 博士, 教授, 博士生导师 研究方向: 生物药剂学和临床合理用药方面研究

Tel: (020)62787724

E-mail: lgf@fimmu.com

Improvement of Labrasol on the Intestine-Specific Absorption of Paclitaxel after Oral Administration of Enteric Coating Paclitaxel Gelatin Capsule in Rats

LI Guo-feng, REN Fei, XU Zhong-yuan, LIU Si-jia, LIU Jia, YANG Li, YANG Lin, HUO Qi-lu (Pharmaceutical Department of Nanfang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To evaluate the effect of Labrasol on the intestine-specific absorption of paclitaxel. **METHODS** 0.5 mg of paclitaxel with or without 0.5 mg of Labrasol was filled in the gelatin capsule and then the capsule was coated with hydroxypropylmethyl cellulose phthalate. Next, the *in vitro* release of the capsule in the artificial gastric juice or in the man-made small intestinal juice was carried out. Then, the 5 capsules (2.5 mg paclitaxel) were administered orally via a polyethylene cannula under light ether anesthesia. The control group was taken 5 capsules filled with 0.5 mg of fluorescein sodium with or without Labrasol at the same dose. Blood samples were taken periodically and were analyzed using HPLC. The area under the curve (AUC) in the plasma was calculated with WinNonlin software. **RESULTS** There was no release of paclitaxel from capsules in the artificial medium of stomach (2 h), while the accumulated release of paclitaxel almost reached 100% in the artificial small intestinal juice (4 h). After oral administration of the capsules, AUC of paclitaxel was $(582.43 \pm 181.99) \mu\text{g} \cdot \text{h} \cdot \text{L}^{-1}$ for the formulation without Labrasol. On the other hand, AUC was increased to $(1\,379.43 \pm 487.29) \mu\text{g} \cdot \text{h} \cdot \text{L}^{-1}$ with the co-administration of Labrasol. Therefore, Labrasol in the given dose improved the absorption of paclitaxel from the intestine. It showed the statistical significance ($P < 0.05$), compared with the no Labrasol group. In addition, Labrasol at the same dose did not show the improvement to the absorption of fluorescein sodium via the intestinal tract. **CONCLUSION** Labrasol may inhibit the p-glycoprotein(p-gp) activity in the intestinal membrane to increase the absorption of paclitaxel, a p-gp substrate.

KEY WORDS: paclitaxel; Labrasol; gelatin capsule; P-glycoprotein; small intestine-specific delivery

紫杉醇化学结构新颖, 作用机制独特, 它在癌细胞分裂时能与细胞微管蛋白结合, 促使细胞中微管稳定和聚合, 使细胞有丝分裂受到阻断, 从而抑制肿瘤生长, 是近年来受到广泛重视的一类新型抗肿瘤药物。但紫杉醇口服吸收不易, 在人体的生物利用度小于 6%^[1]。

许多因素影响紫杉醇的口服吸收, 包括相对分子质量大于 500, 在水中几乎不能溶解。但更主要的是, 紫杉醇是 P-糖蛋白 (P-gp) 的底物, 而存在于小肠黏膜的 P-gp 对紫杉醇的肠吸收起到了抑制作用^[2]。因此, 抑制小肠黏膜 P-gp 的活性, 就有望提高紫杉醇口服吸收的生物利用度。在前期的研究中, 证实了许多非离子表面活性剂对肠黏膜的 P-gp 具有抑制作用^[3], 因此, 我们尝试制备一种肠溶性紫杉醇胶囊, 并比较一种非离子表面活性剂 Labrasol 对紫杉醇经小肠吸收的影响及初步探讨可能的作用机制。

1 仪器与药品

1.1 仪器

LC-10A HPLC 仪 (日本 Shimadzu 公司, 包括 Shimadzu LC-10 泵、Shimadzu SIL-10A 自动进样器、Shimadzu CR-6A 积分仪); pH 测量仪器 (日本 Dkk.Toa 公司); NTR-6000 溶出速率仪器 (日本

Toyama); TGL-16B 台式离心机 (上海安亭科学仪器厂)。

1.2 材料

紫杉醇 (纯度 > 99.5%, 西安天丰科技有限公司); 明胶胶囊 (Aicello Chemical Company Ltd., Toyohashi, 日本公司, 平均体积 $3.5 \text{ mm} \times 1.6 \text{ mm}$, 平均质量 1.0 mg); 羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯 (hydroxypropyl methylcellulose phthalate, HPMCP, 日本光和本药工业有限公司); 荧光素钠 (批号 047K0676, 美国 Sigma 公司); 戊巴比妥钠 (中国医药集团上海化学试剂厂, 批号 WS20051129); 甲醇、乙腈均为色谱纯; 乙酸乙酯为分析纯; 其余试剂为国产分析纯。

1.3 动物

Wistar 大鼠, 雄性, 体质量 $(250 \pm 10) \text{ g}$ [南方医科大学实验动物中心, 合格证号: SC × K(粤)2006-0015], 动物实验的方法符合南方医科大学实验动物伦理委员会的有关规定和要求。

2 方法和结果

2.1 肠溶性紫杉醇胶囊制备

取 10 g 紫杉醇, 加入 10 g Labrasol, 搅匀, 超声 30 min, 放置过夜, 再加入 20 g 淀粉, 充分搅匀。每个胶囊中装入 2 mg 混合物 (分别含 0.5 mg 紫杉

醇和 0.5 mg Labrasol)。然后用质量分数为 15%的 HPMCP 丙酮-乙醇(体积比 1:1)液作为包裹材料,得到 HPMCP 平均质量增加 1 mg 的胶囊作为对照:取 10 g 紫杉醇,再加入 30 g 淀粉,充分混合。每个胶囊中装入 2 mg 混合物(含 0.5 mg 紫杉醇),其余同上。

肠溶性荧光素钠胶囊的制备:除了将紫杉醇改为荧光素钠外,其余同紫杉醇胶囊的制备方法,结果每粒胶囊中含 0.1 mg 荧光素钠和 0.5 mg Labrasol 或仅含 0.1 mg 荧光素钠。

2.2 紫杉醇定量方法的建立

2.2.1 色谱条件 色谱柱为 Nacalai Tesque Cosmosil 柱(4.6 mm×250 mm, 5 μ m);流动相为乙腈-磷酸二氢钠(60:40, pH 4.75);流速为 1 mL·min⁻¹;柱温为(30±1)℃;检测波长为 227 nm。

2.2.2 样品预处理 按照《中国药典》对胶囊剂含量测定的要求,胶囊用甲醇超声提取紫杉醇并经 0.45 μ m 微孔滤膜过滤后直接用 HPLC 测定药物浓度;体外释放实验直接取释放液经 0.45 μ m 微孔滤膜过滤后用 HPLC 测定释放介质中药物浓度;对于大鼠血浆样品,取血浆 100 mL,加乙酸乙酯 4 mL 在漩涡混合器上混匀 3 min,10 000 r·min⁻¹ 离心 15 min,分离乙酸乙酯层,于 40℃ 恒温水浴中,用氮气流吹干,残留物用适量流动相溶解,15 000 r·min⁻¹ 离心 15 min,取 20 μ L 上清液进样,用 HPLC 测定。

2.2.3 空白血浆干扰实验 取空白血浆,按照“2.2.2”项下处理并用 HPLC 测定,结果对血浆中紫杉醇的测定无干扰,紫杉醇在血浆中的 HPLC 图谱,见图 1。

2.2.4 血浆紫杉醇浓度测定方法学考察 从图 1 可见,血浆中内源性物质对紫杉醇的测定无干扰,同时达到了基线分离。在预实验的基础上,我们考察了紫杉醇浓度 20~3 000 μ g·L⁻¹ 之间线性关系,结果峰面积和浓度之间的相关系数达到 $r^2=0.998\ 9$,峰面积和浓度之间的关系为: $Y=2\ 431.4\rho$,最低有效检测浓度为 5 μ g·L⁻¹ (S/N≥3)。精密度实验表明,本实验建立的测定血浆紫杉醇浓度的方法,在线性范围内日内变异和日间变异均小于 5%,平均 RSD(%)分别为 3.46 和 4.72,同时,萃取回收率达到 92.89%。综合这些指标分析,建立的方法用于测定紫杉醇的血浆浓度是可行的。为了观察紫杉醇在血浆中是否降解,我们配制了含不同浓度的紫杉醇血浆,结果表明,含紫杉醇血浆室温放置 72 h 以上药物的含量未见明显变化。

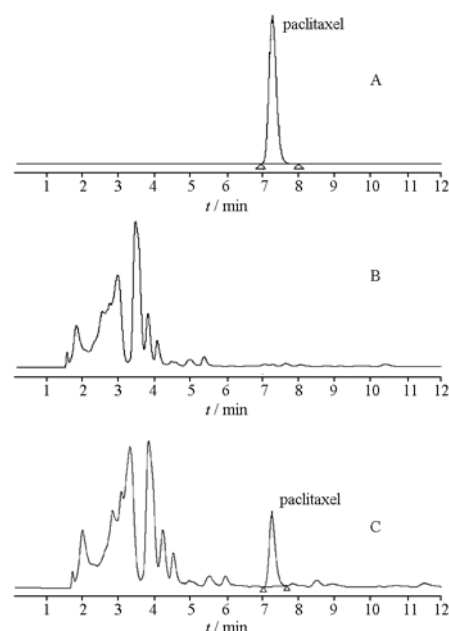


图 1 紫杉醇在血浆中的 HPLC 色谱图

A-紫杉醇对照品; B-空白血浆; C-紫杉醇血浆样品

Fig.1 Chromatograms of paclitaxel in rat plasma

A-paclitaxel standard; B-blank plasma; C-paclitaxel plasma

2.3 肠溶性紫杉醇胶囊的体外释放实验

使用转篮法评价 HPMCP 包裹的紫杉醇明胶胶囊的溶出特征。首先确定了紫杉醇在人工胃液和人工肠液中的线性范围和回归方程,表明了紫杉醇浓度 20~3 000 μ g·L⁻¹ 之间线性关系较好,在 2 种介质中峰面积和浓度之间的相关系数 r^2 分别为 0.999 2 和 0.999 6,峰面积和浓度之间的关系分别为: $Y=2\ 459.6\rho$ 和 $Y=2\ 487.1\rho$ 。前 2 h 以人工胃液为释放介质,后 4 h 以人工肠液为释放介质。转篮转速为 100 r·min⁻¹。每 60 min 取样 0.2 mL,用 HPLC 测定紫杉醇的溶出量。紫杉醇从明胶胶囊中的释药曲线见图 2,在 HPMCP 的保护下,紫杉醇在人工胃液中没有药物释放,而在人工肠液中 1 h,累积释药质量分数已经达到(84.14±5.42)% (n=6),4 h 时的累积释药量质量分数几乎达到 100%。为了观察紫杉醇在人工胃液和人工肠液中是否降解,我们配制了含不同浓度的紫杉醇人工胃液和人工肠液,结果表明,紫杉醇在人工胃液和人工肠液中室温放置至少 1 周内是稳定的,37.5℃ 时至少 24 h 内是稳定的。

2.4 大鼠口服肠溶性紫杉醇明胶胶囊后的血药浓度-曲线下面积

2.4.1 给药方法 静脉注射给药方法:静脉注射给药药液的配制:紫杉醇 100 mg,加入 2 g Labrasol,超声溶解,加蒸馏水至 50 mL,即得,药液中药物

的含量为 $2 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ 。取 Wistar 大鼠, 240~260 g, 实验前禁食 16~18 h, 3%戊巴比妥钠($32 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)腹腔注射麻醉, 分离大鼠两侧颈静脉备采血用。按照 $2.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 的剂量给大鼠尾静脉注射上述药液, 分别于 0, 5, 10, 20, 30, 60, 120, 240, 480 min, 用 1 mL 注射器通过肌内进针至颈静脉于给定的时间间隔交替采血, 每次采血 0.25 mL 左右, 到肝素抗凝管中。样品立即于 $10\,000 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心 5 min 分离血浆。按照“2.2.2”样品预处理项下处理样品, 用 HPLC 测定峰面积, 用随行的外标定量法计算紫杉醇的浓度, 用 WinNolin 软件求出血药浓度-曲线下面积。另外, 由于预试表明 0 min 时按照上述方法测定药物的浓度超过线性范围, 所以将样品血浆加入等比例的空白血浆的办法进行解决。

口服给药方法: 雄性 Wistar 大鼠, 240~260 g, 实验前禁食 16 h, 在轻度乙醚麻醉下通过一条聚乙烯管将 5 粒胶囊(剂量 2.5 mg)灌入大鼠胃中, 然后再给大鼠灌入 1 mL 水。灌胃后, 3%戊巴比妥钠($32 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)腹腔注射麻醉, 分离大鼠两侧颈静脉备采血用。分别于 1, 2, 3, 4, 5, 8 和 12 h, 用 1 mL 注射器通过肌内进针至颈静脉于给定的时间间隔交替采血, 按照以上“静脉注射给药方法”同法处理。

2.4.2 紫杉醇静脉注射后经时血药浓度-曲线下面积 用 WinNolin 软件计算得到 AUC 为 $(1\,689.83 \pm 532.50) \mu\text{g} \cdot \text{h} \cdot \text{L}^{-1}$ ($n=4$)。结果见图 3。

2.4.3 紫杉醇口服后经时血药浓度-曲线下面积 口服 5 粒紫杉醇胶囊 (2.5 mg) 后, 用 WinNolin 软件计算得到 AUC 为 $(582.43 \pm 181.99) \mu\text{g} \cdot \text{h} \cdot \text{L}^{-1}$, 而在 Labrasol 作用下, AUC 增加到 $(1\,379.43 \pm$

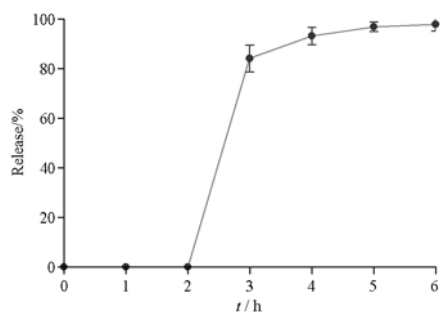


图2 药典转篮法测定 HPMCP 包裹的紫杉醇胶囊的释药曲线图. $n=6$, $\bar{x} \pm s$

0~2 h-人工胃液; 2~6 h-人工肠液

Fig.2 Release of paclitaxel from HPMCP-coated gelatin capsules by the rotating basket method. $n=6$, $\bar{x} \pm s$

0~2 h-in the artificial gastric juice; 2~6 h-in the artificial small intestinal juice

$487.29) \mu\text{g} \cdot \text{h} \cdot \text{L}^{-1}$, 具有统计学意义 ($P < 0.05$), 表明在 Labrasol 的作用下, 将有更多的紫杉醇吸收到血液中。见图 4。

2.4.4 Labrasol 对紫杉醇经小肠吸收生物利用度的影响 口服紫杉醇肠溶性胶囊后其生物利用度为 8.62%, 在 Labrasol 的作用下, 生物利用度提高到 20.41%, 也即提高了 2.37 倍。

2.5 大鼠口服肠溶性荧光素钠明胶胶囊后的血药浓度-曲线下面积

为了比较 Labrasol 是否对旁细胞转运的荧光素钠口服吸收后产生影响, 我们也测定了口服肠溶性荧光素钠的经时血药浓度-时间曲线下面积。我们采用如下 HPLC 方法来测定血浆中荧光素钠浓度。流动相为乙腈-磷酸缓冲液 (pH 2.0) (45:55), 流速 $1 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$, 测定用激发波长为 480 nm, 发射波长为 520 nm。结果在 $6.25 \sim 200 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 之间, 线性关系良好, $r^2=0.9991$ 。测得日内和日间 RSD(%)分别为: 2.98 和 4.62。方法的萃取回收率为: 89.37%。本实验中从血浆中萃取荧光素钠的方法如下: 取血浆

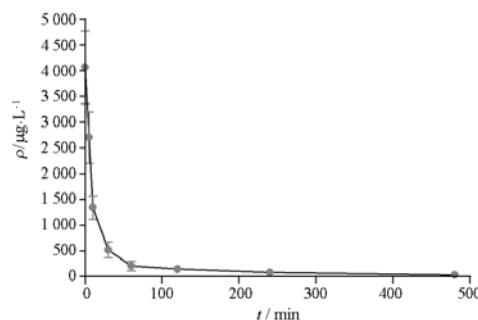


图3 大鼠静脉注射 $2.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 紫杉醇后经时血药浓度图. $n=4$, $\bar{x} \pm s$

Fig.3 Plasma paclitaxel concentration-time profile after the intravenous administration of $2.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ of paclitaxel solution. $n=4$, $\bar{x} \pm s$

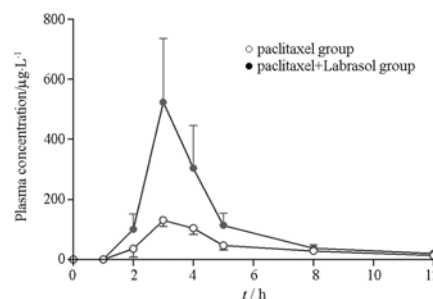


图4 大鼠口服紫杉醇胶囊 (2.5 mg) 后经时血药浓度图. $n=4$, $\bar{x} \pm s$

Fig.4 Plasma paclitaxel concentration-time profile after the oral administration of 2.5 mg of paclitaxel-loaded capsules. $n=4$, $\bar{x} \pm s$

100 μL , 加甲醇 4 mL 在漩涡混合器上混匀 3 min, 10 000 $\text{r}\cdot\text{min}^{-1}$ 离心 15 min, 分离甲醇层, 于 60 $^{\circ}\text{C}$ 恒温水浴中, 用氮气流吹干, 残留物用 200 μL pH 8.0 的磷酸缓冲液超声 30 min 溶解, 15 000 $\text{r}\cdot\text{min}^{-1}$ 离心 15 min, 取 20 μL 上清液进样, 用 HPLC 测定峰面积, 用随行的外标定量法计算紫杉醇的浓度, 计算经时血药浓度曲线下面积。结果见图 5, 用 WinNolin 软件计算得到口服 5 粒肠溶性荧光素钠明胶胶囊后 AUC 为 $(3\,551.15 \pm 1\,444.97) \mu\text{g}\cdot\text{h}\cdot\text{L}^{-1}$, 而在 Labrasol 作用下, AUC 为 $(3\,833.90 \pm 1\,528.76) \mu\text{g}\cdot\text{h}\cdot\text{L}^{-1}$, 无统计学意义。

3 讨论

本实验之所以制备肠溶性紫杉醇胶囊来评价具有 P-gp 抑制作用的 Labrasol^[3]对紫杉醇的吸收促进作用, 是基于如下的考虑: 药物口服吸收的主要场所在小肠, 采用肠溶性材料包裹胶囊后, 可以避免紫杉醇和 Labrasol 在胃液中释放, 胃液的稀释作用, 及对不同物质胃排空时间的差异等影响, 从而更加有针对性地评价 Labrasol 对紫杉醇经小肠吸收的影响。

在制备肠溶性胶囊的各种包裹材料中, 选择 HPMCP 为包裹材料, 是因为此种材料遇到肠组织液的碱性环境, 可以很快地溶解而释放药物。同时, 从实际的情况考虑, P-gp 在肠道黏膜的表达具有从空肠, 回肠和结肠渐渐增加的趋势, 也就是说 P-gp 的表达水平是随着肠段部位的降低而升高^[4], 所以应该尽可能使紫杉醇在空肠部分释放出来, 有利于减少 P-gp 对紫杉醇吸收产生的抑制作用。

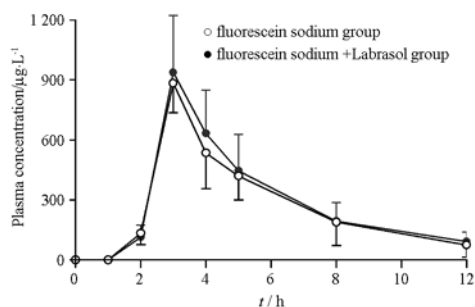


图 5 大鼠口服荧光素钠胶囊 (0.5 mg) 后经时血药浓度图。 $n=4$, $\bar{x} \pm s$

Fig.5 Plasma fluorescein sodium concentration-time profile after the oral administration of 0.5 mg of fluorescein sodium-loaded capsule. $n=4$, $\bar{x} \pm s$

一些公认的经典抑制剂如环孢素, 维拉帕米、奎尼丁等^[5]可以抑制 P-gp 的作用, 不仅提高了药物吸收方向的转运, 并且可以显著抑制药物分泌方向的转运。然而, 这一类抑制剂由于本身已经作为有效的药理活性物质应用于临床, 因此, 从药剂学的角度来看, 在制剂处方中的应用受到了一定的限制。为此, 国内外研究者把更多的注意力放在了从一些无药理活性的药用辅料中寻找对 p-gp 具有抑制作用的功能辅料^[3,6]。

本实验的研究证实, 口服紫杉醇胶囊后, 其生物利用度为 8.62%, 同文献的报道基本一致^[1], 在 Labrasol 的作用下, 生物利用度提高到 20.41%。为了探讨 Labrasol 作为一种一般的吸收促进剂, 是否是通过改变了黏膜的流动性、通透性等来增加药物的吸收作用, 我们进一步探讨了在相同剂量 Labrasol 作用下, 对一种经细胞旁途径转运药物荧光素钠的经小肠吸收的影响, 结果未见统计学差异。这些结果提示, 在本实验 Labrasol 剂量时, Labrasol 可能通过抑制了小肠黏膜的 P-gp 活性, 减少了 P-gp 对紫杉醇吸收产生的抑制作用, 从而促进了紫杉醇的吸收。

进一步, 以本实验研究的 Labrasol 剂量为基础, 探讨各种剂量时对紫杉醇经小肠吸收的影响及评价给定剂量下 Labrasol 对肠黏膜造成的临时和长期毒性, 是我们正在研究的课题, 而且, 在动物实验中确定的最佳 Labrasol 剂量, 是否适合到人体的情况, 也均是需要研究的课题。

REFERENCES

- [1] MALINGRE M M, BEIJNEN J H, SCHELLENS J H M. Oral delivery of taxenes [J]. *Invest New Drugs*, 2001, 19(2): 155-162.
- [2] VARMA M V S, SATEESH K, PANCHAGNULA R. Functional role of p-glycoprotein in limiting intestinal absorption of drugs: contribution of passive permeability to p-glycoprotein-mediated efflux transport[J]. *Mol Pharm*, 2005, 2(1): 12-21.
- [3] LI G F, HUANG B B, LA L, *et al*. Effect of some surfactants on the permeabilities of rhodamine 123, a p-gp substrate across the rat intestinal membranes *in vitro*[J]. *Chin Pharm J*, 2008, 43 (16): 1252-1256.
- [4] CORNAIRE G. Impact of excipients on the absorption of P-glycoprotein substrates *in vitro* and *in vivo* [J]. *Int J Pharm*, 2004, 278(1): 119-131.
- [5] WOO J S, LEE H, SHIM C K, *et al*. Enhanced oral bioavailability of paclitaxel by coadministration of the p-glycoprotein inhibitor KR30031[J]. *Pharm Res*, 2003, 20(1): 24-30.
- [6] FOGER F, MALAIVIJITNOND S, WANNAPRASERT T. Effect of a thiolated polymer on oral paclitaxel absorption and tumor growth in rats[J]. *J Drug Target*, 2008, 16(2): 149-155.

(收稿日期: 2008-12-08)