积雪草酸的大鼠在体肠吸收动力学研究

冯霞[1,2]，张雅雯[2]，梁泽华[1]，尹丽娜[2]，王俏[2]，吴斌丽[1,2]，王胜浩[2*](1.浙江中医药大学药学院，杭州 310053；2.浙江省医学科学院，杭州 310013)

摘要：目的 考察积雪草酸(asiatic acid，AA)的肠吸收特性。**方法** 以大鼠在体单向灌流为吸收模型，采用所建立的高效液相色谱法检测肠灌流液中的药物浓度，考察 AA 的吸收动力学，并通过肠腔有效吸收系数(P_{eff})、吸收速率常数(K_a)和药物吸收剂量分数(f_a)评价药物的吸收特性。**结果** AA 在 1.0~18.0 μg·mL^{-1} 内呈线性。灌流试验表明，AA 的吸收曲线近似于线性状态，药物累积吸收量随着灌流液药物浓度的增加而提高。高浓度灌流液(30 μg·mL^{-1})的 P_{eff} 为 (0.48±0.04)×10^{-4}·cm^{-1}·s^{-1}，K_a 为 (0.34±0.06)×10^{-3}·s^{-1}，f_a 为 (52.50±3.08)%，低浓度灌流液(9 μg·mL^{-1})的 P_{eff} 为 (0.55±0.14)×10^{-4}·cm^{-1}·s^{-1}，K_a 为(0.34±0.05)×10^{-3}·s^{-1}，f_a 为(56.53±10.25)%，两者 P_{eff}、K_a 和 f_a 无显著性差异(P>0.05)；当灌流液浓度为 30 μg·mL^{-1} 时，十二指肠、空肠、回肠、结肠的 f_a 分别为(59.59±13.08)%、(63.34±11.48)%、(66.95±8.01)%、(39.43±14.96)%。**结论** AA 属于中等程度吸收药物，在整条肠段均有吸收，以回肠最好；其吸收机制应属被动扩散。

关键词：积雪草酸；在体单向肠灌流模型；吸收动力学

中图分类号：R285.5　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1007-7693(2013)06-0628-05

Study on the Intestinal Absorption Kinetics of Asiatic Acid in Rats

FENG Xia[1,2], ZHANG Yawen[2], LIANG Zehua[1], YIN Li'na[2], WANG Qiao[2], WU Binli[1,2], WANG Shenghao[2*]
(*1.Department of Pharmacy, Zhejiang University of Traditional Chinese Medicine, Hangzhou 310053, China; 2.Zhejiang Academy of Medical Sciences, Hangzhou 310013, China*)

ABSTRACT: OBJECTIVE To investigate the absorption characteristics of asiatic acid(AA) in rats. **METHODS** In situ single pass perfusion mode was used and the HPLC method was established to explore the absorption kinetics of AA, the drug absorption was evaluated by effective permeability (P_{eff}), absorption rate constant (K_a) and fraction absorbed (f_a). **RESULTS** The calibration curve was found to be linear over the concentration range of 1.0~18.0 μg·mL^{-1}. With the increase of AA concentration, the accumulative absorption of AA was increased, and its absorption curve was shown to be linear. P_{eff} , K_a and f_a of AA at concentration of 30 μg·mL^{-1} was (0.48±0.04)×10^{-4}·cm^{-1}·s^{-1}, (0.34±0.06)×10^{-3}·s^{-1}, (52.50±3.08)%, respectively. It was (0.55±0.14)×10^{-4}·cm^{-1}·s^{-1}, (0.34±0.05)× 10^{-3}·s^{-1}, (56.5±10.25)% at concentration of 9 μg·mL^{-1}, respectively. There was no significant difference of absorption parameters at concentration of 30 and 9 μg·mL^{-1}(P>0.05). The f_a of AA at concentration of 30 μg·mL^{-1} at duodenum, jejunum, ileum and colon was (59.59±13.08)%, (63.34±11.48)%, (66.95±8.01)%, (39.43±14.96)%, respectively. **CONCLUSION** AA can be classified into intermediate penetrating drug. It can be absorbed at all intestinal segments, and ileum was the best absorption segment. Its absorption is mainly via passive transport mechanism in intestine.
KEY WORDS: asiatic acid; in situ single pass perfusion mode; absorption kinetics

积雪草酸(asiatic acid，AA)是伞形科积雪草属植物积雪草(*Centella asiatica* L. Urban)主要有效成分——积雪草苷是发挥药效的主要物质基础[1]，可有效促进皮肤损伤局部胶原合成代谢，并在皮肤损伤后的组织修复方面有重要的作用[2]。药动学研究表明，大鼠口服 100 mg·kg^{-1} 积雪草苷后，其血中原形药物或 AA 的浓度均较低(积雪草苷 C_{max} 约 6 ng·mL^{-1}，AA 约 14 ng·mL^{-1})[3-4]。但由于积雪草苷口服后经肠道菌群代谢部分成 AA 后吸收入血，因此，无论积雪草苷或其苷元的口服生物利用度均较低[5]。

口服生物利用度低往往认为与肠道吸收差、肠道首过清除(如细胞色素 P_{450} 酶系的代谢作用、P_g-p 糖蛋白的外排作用等)以及与肝脏首过效应有关。积雪草苷的肠吸收已有较多研究[6-7]，而 AA 的肠吸收考察未见系统文献报道。药物的肠道吸收的研究方法有多种，其中在体单向灌流模型由于使用简单，吸收速率稳定，并且与人体有良好

基金项目：浙江省科技厅(2011F10048)、省新世纪 151 人才工程(第二层次)、省卫生高层次创新人才培养工程(2008)及省医学重点学科群的资助(XKQ-010-001)

作者简介：冯霞，女，硕士生　Tel: (0571)88215622　E-mail: fengxia_jobs@126.com　*__通信作者：__王胜浩，男，博士，研究员　Tel: (0571)88215622　E-mail: wshenghao@yahoo.com

的相关性而被采用[8-9]。本实验通过建立大鼠在体肠单向灌流模型和专属性强的 HPLC 定量检测方法，系统考察了 AA 的肠吸收特性，以期为高口服生物利用度的 AA 新制剂研究提供依据。

1 仪器与材料

1.1 仪器

LC-10AT VP 高效液相色谱仪(双泵)，SPD-10A VP 紫外检测器购自日本岛津公司；蠕动泵 BT00-100M(保定兰格蠕动泵有限公司)；AL104 电子天平(梅特勒-托利多仪器(上海)有限公司)。

1.2 药品与试剂

积雪草酸(色谱纯度>95.0%，购自广西昌洲天然产物开发有限公司)；戊巴比妥钠(进口分装)；乙腈(色谱纯，浙江省临安市浙东特种试剂厂)；甲醇(色谱纯，浙江省临安市浙东特种试剂厂)；其他试剂均为分析纯。

1.3 动物

SD 大鼠，♂，体质量(200±20)g，由浙江省实验动物中心提供，动物合格证号：SCXK(浙)20080033。

1.4 溶液配制

①Krebs-Ringer's 试剂(简称 K-R 试剂)：每 1 L 含 NaCl 7.8 g，KCl 0.35 g，$NaHCO_3$ 1.37 g，NaH_2PO_4 0.32 g，$MgCl_2$ 0.02 g，葡萄糖 1.40 g(临用前添加)，用 1 mol·L^{-1} 的磷酸调 pH 值至 6.8[10]。②酚红溶液：称取酚红 20 mg 溶于 1 L K-R 试剂中，混匀即得。③空白肠灌流液：取酚红溶液(不含药物)经肠循环后，即得空白肠灌流液。④肠灌流液：精密吸取一定量的酚红溶液(2 mg·mL^{-1})和 AA 的 DMSO 储备溶液(2.8 mg·mL^{-1})用 K-R 试剂定容至 50 mL，即得 AA 浓度为 30 μg·mL^{-1} 和 9 μg·mL^{-1} 肠灌流液。

2 方法

2.1 大鼠在体肠灌流实验

取自然饮水条件下禁食 12 h 的 SD 大鼠，腹腔注射戊巴比妥钠溶液(40 mg·kg^{-1})，背部固定。沿腹中线打开腹腔约 3 cm，小心分离出待考察的 4 个肠段：自幽门以下 2 cm 处向下取 10 cm 为十二指肠；幽门以下 15 cm 向下取 10 cm 为空肠段；盲肠上端 2 cm 向上取 10 cm 为回肠段(此 3 段为全小肠段)；盲肠以下 10 cm 为结肠段。考察药物浓度对小肠的吸收影响时取全小肠；考察 AA 主要吸收部位时，取小肠的不同肠段约 10 cm。根据考察内容取相应的肠段于两端切口后，用预热至 37 ℃生理盐水将肠内容物冲洗干净，再用空气将生理盐水排空，插管并结扎，接恒流泵。用肠灌流液(预热至 37 ℃)以 1.0 mL·min^{-1} 的流速冲洗 50 min 后，将流速调整为 0.2 mL·min^{-1}，开始计时，分别于 15~30、30~45、45~60、60~75、75~90、90~105、105~120、120~135、135~150 min 收集灌流液，考察 AA 主要吸收部位时，收集至 120 min。灌流液 0.45 μm 微孔滤膜滤过后，分别测定各时间点的 AA 和酚红的浓度。

2.2 酚红的检测[10]

精密称取酚红适量至量瓶中，用 K-R 试剂溶解并稀释至刻度，得浓度为 100 μg·mL^{-1} 的酚红储备液。精密吸取该储备液适量，以 K-R 试剂稀释成酚红浓度分别为 5.0，10.0，20.0，30.0，40.0 μg·mL^{-1} 的系列溶液。从上述溶液中各吸取 0.5 mL，置 5 mL 量瓶中，用 0.2 mol·L^{-1} 氢氧化钠溶液稀释至刻度，0.45 μm 微孔滤膜过滤，续滤液用紫外可见分光光度计在 555 nm 处测定吸光度(A)(以 0.2 mol·L^{-1} 氢氧化钠溶液作为空白)，以 A 对酚红浓度 C(μg·mL^{-1})进行线性回归，得标准曲线 A=0.016 6C+0.006 2，r=0.999 7。

2.3 HPLC 测定灌流液中 AA 的浓度

2.3.1 色谱条件 色谱柱：Diamonsil C_{18} 柱(250 mm×4.6 mm，5 μm)；流动相 A：甲醇-乙腈=1∶1，B：0.02 mol·L^{-1}磷酸二氢钾，A∶B=80∶20；流速：1.0 mL·min^{-1}；柱温：25 ℃；检测波长：210 nm；进样量：20 μL。

2.3.2 专属性试验 取空白肠灌流液，0.45 μm 微孔滤膜过滤，按“2.3.1”项下色谱条件测定。同时与 AA 标准溶液、肠灌流液样品进行比较。色谱图见图 1。

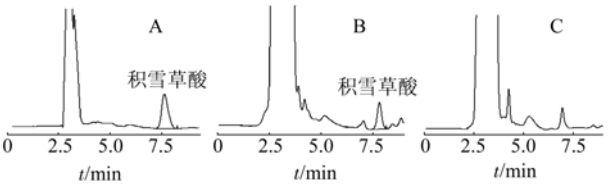

图 1 积雪草酸的 HPLC 色谱图

A–积雪草酸；B–肠灌流液样品；C–空白灌流液

Fig 1 HPLC chromatograms of asiatic acid

A–asiatic acid; B–sample; C–blank solution of intestinal circulation fluid

2.3.3 线性与范围 精密称取 AA 适量至量瓶中，用 DMSO 溶解，配制浓度为 1.0 mg·mL^{-1} 的储备

液。精密移取该标准储备液适量，分别用酚红溶液-甲醇(1∶1)溶液稀释成浓度为 1.0，2.0，4.5，9.0，12.0，15.0，18.0 μg·mL^{-1} 系列标准溶液，0.45 μm 微孔滤膜过滤，取续滤液，按“2.3.1”项下色谱条件测定，以 AA 峰面积 A 对浓度 C(μg·mL^{-1})进行线性回归，得标准曲线 A=5 616.6C+2 362.6，r=0.999 5。

2.3.4 检测限　取标准曲线中最低点浓度溶液，经酚红溶液-甲醇(1∶1)溶液反复稀释，信噪比(S/N)为 2~3 倍时，确定方法的检测限为 0.9 μg·mL^{-1}。

2.3.5 回收率与精密度　按标准曲线下制备方法配制浓度为 2.0，4.5 和 9.0 μg·mL^{-1} 的低、中、高 3 个浓度的 AA 溶液(n=3)，通过比较标准曲线计算所得的计算浓度与实际配制浓度得到回收率数据，低、中、高浓度的回收率分别为(102.8±0.01)%、(97.5±0.02)%、(100.8±0.01)%。同时以该 3 个浓度考察日内、日间(连续测定 5 d)的精密度，日内 RSD：1.29%，日间 RSD：2.59%。

2.3.6 溶液的稳定性　取已知浓度的灌流液，置于水浴中(37 ℃)孵育，于 0，4，8，12，24 h 取样，按“2.3.1”项下色谱条件测定，考察 AA 在灌流液中的稳定性，24 h 内，RSD 为 1.74%。

2.3.7 肠灌流液中 AA 的测定　取收集的肠灌流液 0.5 mL，高浓度组的肠灌流液样品加甲醇 0.5 mL 稀释过滤，低浓度组的肠灌流液，过滤，续滤液按“2.3.1”项下色谱条件测定，代入标准曲线计算药物浓度。

2.4 大鼠在体肠吸收的影响因素

2.4.1 肠壁对 AA 吸附的影响　剪取清洗后的小肠全段，置于约 20 mL 灌流液(30 μg·mL^{-1})中，在 37 ℃恒温水浴中孵育 3 h，以 0.45 μm 滤膜过滤，滤液分别按“2.3.1”项下色谱条件测定孵育前后灌流液中药物浓度。

2.5 数据分析

实验中，肠段不仅吸收药物，而且吸收水分，稳态时净水流量(NWF，μL·min^{-1}·cm^{-1})可以用公式(1)计算。

$$NWF = \frac{(1 - PR_{\text{out}} / PR_{\text{in}})Q}{L} \tag{1}$$

药物有效吸收系数(P_{eff})可以用公式(2)计算：

$$P_{eff} = \frac{Q \ln(C_{\text{in}} / C_{\text{out}}')}{2\pi r L} \tag{2}$$

吸收速率常数(K_a)可以用公式(3)计算：

$$k_a = [(C_{\text{in}} / C_{\text{out}}') - 1]\frac{Q}{V} \tag{3}$$

药物吸收剂量分数(f_a)可用公式(4)计算[12]：

$$f_a = 1 - e^{-[2\cdot(P_{eff}\cdot 3.6 + 0.03\times 10^{-4})\cdot t_{\text{res}} / r \times 2.8} \tag{4}$$

以上公式中 PR_{in} 和 PR_{out} 分别表示肠腔进、出口端灌流液中酚红的浓度(μg·mL^{-1})，Q 为灌流速度(0.2 mL·min^{-1})，L 为被灌流肠段的长度(cm)，t_{res} 为灌流时间，r 为灌流肠段横截面半径(cm)，V 为灌流肠段的体积($\pi r^2 L$)，C_{in} 和 C_{out} 分别表示进出口检测物浓度，C_{out}'为经酚红校正后的出口端药物浓度。

3 结果

3.1 AA 在小肠的吸收特性

3.1.1 稳态时静水流量　浓度为 9.0 μg·mL^{-1} 的 AA 肠灌流液对整条小肠进行灌流试验，稳态时 NWF 为(−0.34±0.8) μL·min^{-1}·cm^{-1}，当高浓度肠灌流液进行小肠灌流时，NWF 也有类似结果，提示小肠不仅吸收药物，而且吸收水分。

3.1.2 AA 的小肠吸收　药物累积吸收量随着灌流液药物浓度的增加而提高，药物的吸收曲线近似于线性状态，提示肠道对 AA 的吸收存在一定的浓度依赖性，其吸收机制以被动扩散为主。结果见图 2。

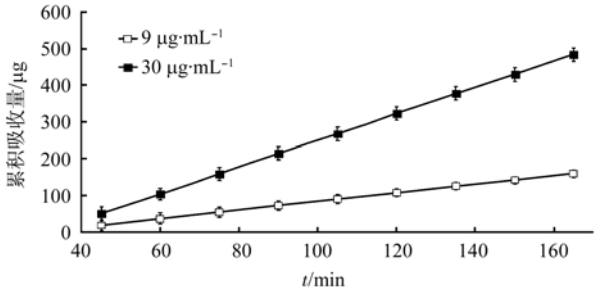

图 2 AA 小肠累计吸收时间曲线(n=5，$\bar{x} \pm s$)

Fig 2 Accumulative absorption -time curves of AA in intestine(n=5, $\bar{x} \pm s$)

图 2 为各时间点药物小肠吸收百分率，直观地观察，低浓度灌流液(9 μg·mL^{-1})略高于高浓度组(30 μg·mL^{-1})。K_a 是药物吸收速率常数，常用于评价药物吸收快慢。结果表明，药物浓度对 AA 的 K_a 值没有显著影响(P>0.05)。AA 浓度 30 μg·mL^{-1} 时，K_a 为(0.34±0.06)×10^{-3}·s^{-1}；AA 浓度 9 μg·mL^{-1} 时，K_a 为(0.34±0.05)×10^{-3}·s^{-1}。结果见图 3。

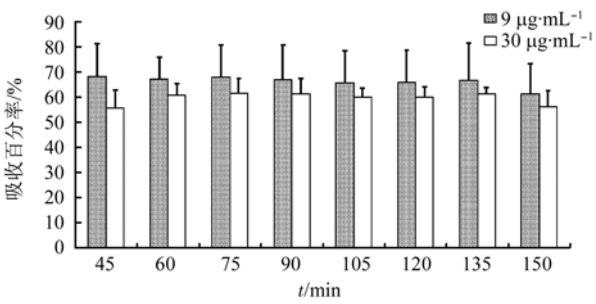

图 3 不同浓度 AA 对大鼠肠道吸收的影响(n=5，$\bar{x}\pm s$)

Fig 3 Absorption percentage of AA at different concentrentions(n=5, $\bar{x}\pm s$)

大鼠肠灌流试验获得的 P_{eff} 值与人体肠吸收试验获得的 P_{eff} 值有很好的相关性。文献报道[11]，f_a 值可直观地反映药物在肠道的吸收程度，用 0%~100%表述，与口服生物利用度具有较好的的相关性。因此，笔者同时增加了 f_a 项考察数据，以直观反映药物的口服吸收难易程度。实验测得，灌流液浓度为 9 μg·mL^{-1} 时，P_{eff} 为(0.54±0.14)×10^{-4} ·cm·min^{-1}，f_a 为(56.4±10.2)%；灌流液浓度为 30 μg·mL^{-1} 时，P_{eff} 为(0.48±0.04)×10^{-4} ·cm·min^{-1}，f_a 为(52.5±3.2)%，提示在试验浓度范围内，AA 并非属于较差吸收，浓度不影响药物吸收(P>0.05)。

3.1.3 AA 在不同肠段的吸收比较　结果显示 AA 在整个小肠段都有吸收，无论 P_{eff}、K_a 或 f_a 值，都显示以回肠最好，空肠次之，十二指肠最差，但各肠段间均无统计学差异(P>0.05)；但与结肠段的比较发现[以 K_a 为例，(0.49±0.26)×10^{-3}·s^{-1}]，空肠、回肠的吸收显著大于结肠段(P<0.05)，其中回肠的 K_a 值约为结肠的 2.5 倍，提示小肠为 AA 的主要吸收部位。结果见图 4 和表 1。

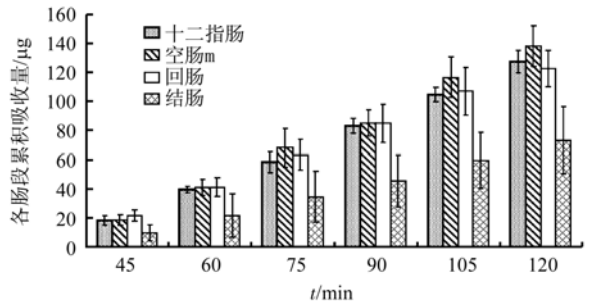

图 4 AA 不同肠段累计吸收量(n=3，$\bar{x}\pm s$)

Fig 2 Accumulative absorption of AA in different intestinal segments(n=3, $\bar{x}\pm s$)

表 1 不同肠段 AA 的吸收参数(n=3，$\bar{x}\pm s$)

Tab 1 Absorption parameters of asiatic acid in different intestinal segments(n=3, $\bar{x}\pm s$)

小肠部位	P_{eff}/×10^{-4}·cm^{-1}·s^{-1}	K_a/×10^{-3}·s^{-1}	f_a/%
十二指肠	0.89±0.29	1.09±0.30	59.59±13.08
空肠	1.02±0.36[1)]	1.18±0.69[1)]	63.34±11.48[1)]
回肠	1.10±0.24[1)]	1.23±0.21[1)]	66.95±8.01
结肠	0.51±0.26、	0.49±0.26	39.43±14.96

注：与结肠段比较，[1)]P<0.05

Note: Compared with colon, [1)]P<0.05

3.2 大鼠在体肠吸收的影响因素

空白肠段在灌流液中孵育 3 h 后，灌流液药物浓度为 0 h 时的(99.5±1.78)%，提示肠壁黏膜对 AA 没有吸附作用。

4 讨论

AA 水溶性差，常温下平衡溶解度约为 10 μg·mL^{-1}，在常温下高浓度组(30 μg·mL^{-1})中药物会析出，因此检测时以甲醇稀释 1 倍。

研究考察了各肠段对 AA 吸收的影响，发现 AA 均有吸收，以回肠为最好。

AA 口服生物利用度低，造成此现象的原因可能与肠道吸收差、肠道首过消除、肝脏首过消除等因素有关。Fagerholm 等研究发现，f_a>90%提示药物易吸收，f_a<30%表示弱吸收，90%> f_a>30%则为中等程度吸收[11]，AA 肠吸收试验结果提示其不能归为弱吸收药物，所以其生物利用度低的原因尚需从其理化特性(如比较差的水溶性)及体内代谢等方面作更进一步考察。

小肠在吸收药物的过程中，也会吸收水分，导致灌流液体积减少，因此不能用直接测定药物浓度的方法来计算剩余药量，由于酚红不被肠道吸收，故可用酚红的浓度变化来校正不同时刻灌流液的体积。灌流速度对小肠壁也存在影响，速度过快会损伤肠壁，影响药物的吸收，故本实验采用的灌流速度为 0.2 mL·min^{-1}。

REFERENCES

[1] GRIMALDI R, DE PONTI F, D'ANGELO F, et al. Pharmacokinetics of the total triterpenic fraction of centella asiatic after single and multiple administrations to healthy volunteers. a new assay for asiatic acid [J]. J Ethnopharm, 1990, 28(2): 235-241.

[2] Ch.P(2010)Vol Ⅰ(中国药典 2010 年版.一部) [S]. 2005: 200.

[3] GU X C, WANG G Q, JIN Y, et al. Determination of asiaticoside in rat plasma by HPLC/MS/MS [J]. Chin J Pharm(中国医药工业杂志), 2006, 37(4): 256-257.

[4] SHEN C Y, GU X C, WANG G Q, et al. Determination of

asiatic acid in rat plasma by GC/MS [J]. J Chin Mass Spec Soc(质谱学报), 2006, 27(3): 155-159.
[5] WENG J, LÜ Q J, TIAN Y, et al. Metabolism and transformation of asiaticoside by intestinal flora [J]. Chin Tradit Herb Drugs(中草药), 2006, 37(7): 1008-1011.
[6] HUANG H P, LIU C X. Study on the intestinal absorption kinetics of asiaticoside in rats [J]. Chin Tradit Herb Drugs(中草药), 2008, 39(7): 1056-1058.
[7] XIA L W, DONG P L. Absorption mechanism of madecassoside in intestinal of rats [J]. Drug Eva Res(药物评价研究), 2011, 34(1): 22-25.
[8] LENNERNÄS H. Human intestinal permeability [J]. J Pharm Sci, 1998, 87(4): 403-410.
[9] LIU S J, TAM D, CHEN X H, et al. P-glycoprotein and an unstirred water layer barring digoxin absorption in the vascularly perfused rat small intestine preparation:induction studies with pregnenolone-16a-carbonitrile [J]. Drug Metab Dispos, 2006, 34(9): 1468-1479.
[10] WU P S, HUANG S D, YE Y J, et al. Difference absorption of l-tetrahy- dropalmatine and dl-tetrahydropalmatine in intestine of rats [J]. Acta Pharm Sin(药学学报), 2007, 42(5): 534-537.
[11] FAGERHOLM U, JOHANSSON M, LENNEMAS H. Comparison between permeability coefficients in rat and human jejunum [J]. Pharm Res, 1996, 13(9): 1336-1342.

收稿日期：2012-10-12

星点设计-效应面法优化美斯地浓聚乳酸纳米粒处方

徐美玲，廖红，胡雪原，胡江波，张景勍*(重庆医科大学高校药物工程研究中心，重庆 400016)

摘要：目的 星点设计-效应面法优化美斯地浓聚乳酸纳米粒处方。**方法** 以复乳液中干燥法制备美斯地浓聚乳酸纳米粒，以包封率和载药量为评价指标，在单因素试验的基础上，用星点设计对显著性因素进行优化，并进行二项式方程拟合，以效应面法选取较好的工艺条件进行预测。**结果** 以效应面法优选出的最佳工艺为：美斯地浓投药量为 49.20 mg，PLA 浓度为 3.31%，PVA 浓度为 3.41%。制备的美斯地浓聚乳酸纳米粒平均包封率和载药量分别为(51.98±1.28)%和(7.01±0.31)% (n=3)，与二项式拟合方程预测值相差<2%。**结论** 应用星点设计-效应面法优化美斯地浓聚乳酸纳米粒制备工艺，能够快速、准确的得到最佳制备工艺，预测性良好。

关键词： 美斯地浓；纳米粒；星点设计-效应面法
中图分类号： R943 **文献标志码：** A **文章编号：** 1007-7693(2013)06-0632-05

Formulation Optimization of Mestinon Poly (Lactic Acid) Nanoparticles by Central Composite Design and Response Surface Methodology

XU Meiling, LIAO Hong, HU Xueyuan, HU Jiangbo, ZHANG Jingqing*(*Chongqing Medicine Engineering Research Center, Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China*)

ABSTRACT: OBJECTIVE To optimize the preparation technology of mestinon poly (lactic acid) nanoparticle (MTPNP) by using central composite design and response surface methodology. **METHODS** The MTPNP was prepared by double emulsion solvent evaporation method and evaluated by entrapment efficiency and drug loading. The single factor method was firstly used to investigate preparation technology, and a circumscribed central composite design (CCD) approach was chosen to properly formulate MTPNP. The binomial equations were fitted to the data of overall desirability. Response surface methodology was used to select and predict optimum conditions. **RESULTS** The optimum conditions for the preparation of MTPNP selected by response surface optimization were: mestinon was 49.20 mg, the PLA concentration was 3.31%, the PVA concentration was 3.41%. Under the optimal conditions, the entrapment efficiency and drug loading capacity was (51.98±1.28) and (7.01±0.31) % (n=3), respectively, and compared with the predict results of quadratic model were less than 2%. **CONCLUSION** Central composite design-response surface methodology can be used as a quick and accurate method to optimize the preparation technology of MTPNP, and has a good predictability.

KEY WORDS: mestinon; nanoparticle; central composite design-response surface methodology

美斯地浓(mestinon，MT)是一种可逆的胆碱酯酶抑制剂，拮抗非去极化神经肌肉阻滞剂，用于治疗重症肌无力超过 50 年，同时也用于手术后腹部胀气和尿潴留[1-3]。MT 极易溶于水，半衰期为

作者简介： 徐美玲，女，硕士，药师 Tel: (023)68485161 E-mail: xumeiling527@126.com *通信作者：张景勍，女，博士，教授 Tel: 13308300303 E-mail: zjqrae01@163.com