

双去甲氧基姜黄素与姜黄素的药代动力学比较

陈 静¹, 张景劼¹, 杨 梅², 蒋心惠¹, 胡雪原^{*1}

(1. 重庆医科大学 药物高校工程研究中心, 重庆 400016; 2. 重庆市长寿区中医院, 重庆 401220)

摘要: 考察了 SD 大鼠口服灌喂给予双去甲氧基姜黄素和姜黄素药代动力学特征。将雄性 SD 大鼠 12 只随机分为 2 组, 分别灌服双去甲氧基姜黄素和姜黄素混悬液后, 于不同时间点大鼠眼底静脉丛取血, HPLC 法测定血浆中双去甲氧基姜黄素和单体姜黄素的浓度, DAS 2.1.1 药动学软件计算药动学参数。结果显示, 双去甲氧基姜黄素和单体姜黄素的主要药动学参数 $T_{\max}$ 为 0.75 h 和 0.25 h; $C_{\max}$ 为 $(62.90 \pm 2.64) \mu\text{g/L}$ 和 $(61.64 \pm 4.30) \mu\text{g/L}$; $\text{AUC}_{0-72\text{h}}$ 为 $(281.75 \pm 3.61) \mu\text{g}/(\text{L} \cdot \text{h})$ 和 $(171.79 \pm 32.18) \mu\text{g}/(\text{L} \cdot \text{h})$; $\text{AUC}_{0-\infty}$ 为 $(291.31 \pm 15.15) \mu\text{g}/(\text{L} \cdot \text{h})$ 和 $(190.46 \pm 43.81) \mu\text{g}/(\text{L} \cdot \text{h})$ 。表明双去甲氧基姜黄素和单体姜黄素相比有更好的生物利用度。

关键词: 双去甲氧基姜黄素; 姜黄素; 药代动力学

中图分类号: R 91; R 93 文献标志码: A 文章编号: 1673—1689(2016)08—0890—06

Comparative Study of Pharmacokinetics Between Monomer Bisdemethoxycurcumin and Curcumin

CHEN Jing¹, ZHANG Jingqing¹, YANG Mei², JIANG Xinhui¹, HU Xueyuan^{*1}

(1. Medicine Engineering Research Center, Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China;

2. Chongqing Changshou Medicine Hospital, Chongqing 401220, China)

Abstract: To evaluate the pharmacokinetics of bisdemethoxycurcumin (CurIII) and curcumin (CurI) in SD rats by oral administration. Twelve male rats were random divided into two groups and were orally administrated of CurIII and CurI suspension, the blood samples were collected and of CurIII and monomer CurI concentration in blood was determined by HPLC. The data were processed by DAS 2.1.1 software to calculate the pharmacokinetic parameters. The pharmacokinetic parameter of CurIII and monomer CurI were calculated as follows: $T_{\max}$ 0.75 and 0.25 h, $C_{\max}$ $(62.90 \pm 2.64) \mu\text{g/L}$ and $(61.64 \pm 4.30) \mu\text{g/L}$, $\text{AUC}_{0-72\text{h}}$ $(281.75 \pm 3.61) \mu\text{g}/(\text{h} \cdot \text{L})$ and $(171.79 \pm 32.18) \mu\text{g}/(\text{h} \cdot \text{L})$, $\text{AUC}_{0-\infty}$ $(291.31 \pm 15.15) \mu\text{g}/(\text{h} \cdot \text{L})$ and $(190.46 \pm 43.81) \mu\text{g}/(\text{h} \cdot \text{L})$, respectively. Compared with monomer CurI, CurIII has better bioavailability.

Keywords: bisdemethoxycurcumin, curcumin, pharmacokinetics

姜黄中的有效成分姜黄素类化合物为姜黄属植物姜黄、郁金、莪术等干燥根茎的主要活性物质,

主要含有 3 种主成分: 单体姜黄素 (curcumin, CurI, 质量分数 70%); 脱甲氧基姜黄素 (demet -

收稿日期: 2015-03-04

* 通信作者: 胡雪原(1971—), 女, 河南固始人, 理学硕士, 副教授, 主要从事药物合成研究。E-mail: xueyuanhu96@126.com

hoxycurcumin, CurII, 质量分数 15%); 双脱甲氧基姜黄素 (bisdemethoxycurcumin, CurIII, 质量分数 10%), 具有降血脂^[1-2]、抗氧化^[3]、清除自由基、消炎、抗肿瘤^[4-6]等效果。同时姜黄素也是一种天然的、安全无毒的可食用色素, 被广泛应用于食品工业^[7], 被认为是最有开发价值的食用天然色素之一, 亦是联合国粮农组织 (FAO) 和世界卫生组织 (WHO) 所规定的使用安全性很高的天然色素之一。但姜黄素也有它的不足之处, 它的极性较小, 水溶性差, 使其生物利用度较低。CurIII 是 CurI 的天然衍生物, 它们具有相似的药理药性, 并且 CurIII 在结构上比 CurI 少两个甲氧基, 其极性、亲水性、水溶性均比 CurI 大^[8], 因此 CurIII 可能比 CurI 有更高的生物利用度。本课题从理化性质、体外释放、药代动力学特征方面对二者进行对比研究, 为临床研究和新药设计提供理论基础和方法。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 仪器与设备 Agilent 1100 型液相色谱仪, 美国 Agilent 公司制造; AB 204 S 电子分析天平, 瑞士 Mettler Toledo 仪器公司制造; KQ2200B 型超声波清洁剂, 江苏昆山市超声仪器有限公司制造; RE-52AA 型旋转蒸发仪, 上海亚荣生化仪器厂制造; 激光粒度仪, 英国 Malvern 公司制造; HL-1 型恒流泵, 上海青浦沪西仪器厂制造; THZ-82 型水浴恒温振荡器, 金坛市荣华仪器制造有限公司制造; TGL-16B 台式高速离心机, 上海安亭科学仪器厂制造; QL-901 型旋涡混合器, 海门市其林贝尔仪器制造有限公司制造; PHS-3C 型 pH 测定仪, 上海精科仪器有限公司制造; Milli-Q Biocel A-10 型超纯水制备系统, 美国 Millipore 公司制造。

1.1.2 药品与试剂 姜黄素 (纯度 >99%), 作者所在实验室自制; 双去甲氧基姜黄素 (纯度 >99%), 作者所在实验室自制; 尼群地平 (纯度 99.5%), 陕西师诺生物科技有限公司产品; 乙醇、乙腈、乙酸乙酯、冰醋酸、盐酸、磷酸二氢钾, 均为国产分析纯。

1.1.3 实验动物 清洁级 SD 大鼠 12 只, 雄性, 体重 (250±20) g, 由重庆医科大学实验动物中心提供, 许可证号 CQLA(渝)2012-1003。

1.2 方法

1.2.1 CurIII, CurI 混悬液的制备 分别精密称取

CurIII 和 CurI 置于玻璃研钵中, 研磨 1.5 h 后, 称取研磨后的药物, 先加入 1~2 滴无水乙醇作为润湿剂, 然后再加入质量分数 0.5% 的 CMC-Na 超声混匀, 制备淡黄色 CurIII 和 CurI 的混悬液, 备用。

1.2.2 CurIII, CurI 的理化性质 测定 CurIII 和 CurI 的油水分分配系数, 并用马尔文粒径测定仪测定 CurIII 和 CurI 的平均粒径、Zeta 电位。

1.2.3 CurIII, CurI 体外释放行为的考察 采用动态透析法考察 CurIII, CurI 的体外释药行为, 分别以含体积分数 20% 乙醇和质量分数 0.5% SDS 的 pH 1.2 的 HCl 溶液 (0.1 mol/mL) 和 pH 6.8 的磷酸盐缓冲液为释放介质, 释放介质体积为 100 mL, 分别取 1 mL 的 CurIII、CurI 混悬液置于透析袋中, 密闭置于恒温水浴振荡器中, 在 37 °C 下以 100 g 的速度搅拌。分别于 1、2、4、6、8、10、12、24、48、72、96、120、144、168 h 取出 1 mL 释放介质, 同时补充等温等体积的释放介质。测定所取样品的 CurIII、CurI 浓度, 得到累积释药百分率。

1.2.4 血浆样品的采集 取健康雄性 SD 大鼠 12 只, 体质量 (250±20) g, 随机分为两组, 每组 6 只, 分别灌喂 CurIII 混悬液和 CurI 混悬液 (相当于给药量 CurIII 与 CurI 50 mg/kg)。给药前禁食 12 h, 自由饮水。分别在给药后 5、10、15、30、45 min, 1、1.5 h 等时间点于大鼠眼底静脉丛取血, 肝素化后 6 000 g 离心 10 min, 吸取上清液, 置于 -20 °C 冰箱冷藏保存备用。

1.2.5 色谱条件

1) CurIII 色谱条件^[9-10]: Hypersil ODS 色谱柱 250 mm×4.6 mm, 5 μm; 流动相 乙腈-体积分数 5% 冰醋酸溶液 (体积比 45:55), 体积流量: 1 mL/min, 柱温 30 °C, 测定波长 417 nm, 内标 尼群地平, 进样量 20 μL。

2) CurI 色谱条件^[9-10]: Hypersil ODS 色谱柱 250 mm×4.6 mm, 5 μm; 流动相 乙腈-体积分数 5% 冰醋酸溶液 (体积比 45:55), 体积流量 1 mL/min, 柱温 30 °C, 测定波长 426 nm, 内标 尼群地平, 进样量 20 μL。

1.2.6 血浆样品预处理 取血浆样品 200 μL 置于 2 mL 的离心管, 加入内标尼群地平工作液 100 μL, 再加入乙酸乙酯 1.0 mL, 漩涡 2 min 后, 12 000 g 离心 10 min, 转移上层有机相于另一离心管中, 用氮气吹干仪吹干。最后用 100 μL 流动相复溶, 取复溶

液 20 μL 进样检测。

1.2.7 方法学考察

1) 方法专属性: 在此样品处理方法和色谱条件下, 测定空白血浆、空白血浆+对照品+内标、血浆样品, 考察方法的专属性。

2) 标准曲线的建立: 分别精密称取 CurIII 10.0 mg、CurI 10.0 mg、内标尼群地平 (NT) 5.0 mg, 用少量甲醇溶解后, 转移至 100 mL 的棕色容量瓶中定容, 摇匀即得 CurIII 工作溶液 100 $\mu\text{g/mL}$ 、CurI 工作溶液 100 $\mu\text{g/mL}$ 、尼群地平内标工作液 100 $\mu\text{g/mL}$, 于 4 $^{\circ}\text{C}$ 冰箱保存。临用时吸取 CurIII、CurI 工作溶液适量用甲醇稀释成质量浓度为 0.5 $\mu\text{g/mL}$ 对照品溶液。取 200 μL 空白血浆于 2 mL 的离心管中, 加入适量 CurIII (500 ng/mL) 对照品溶液, 再加入 100 μL 尼群地平工作液, 制备 CurIII 质量浓度为 15, 70, 105, 140, 175, 210, 245 ng/mL 的标准系血浆样品。按照 1.2.6 项下处理后进样分析, 得 CurIII 的标准曲线。同法操作得到 CurI 的标准曲线。

3) 精密度实验: 取 200 μL 空白血浆, 分别精密加入 CurIII 或 CurI 对照溶液, 使其配成 70、140、210 ng/mL 的低、中、高 3 种质量浓度的标准血浆样品各 5 份, 按 1.2.6 项下样品预处理方法, 在 1.2.5 项色谱条件下, 于一日内各测定 5 次, 计算 3 种质量浓度的日内精密度; 同一条件下每日测定一次, 连续测定 5 d, 计算 3 种质量浓度的日间精密度。

4) 回收率实验: 取 200 μL 空白血浆, 分别精密加 CurIII 或 CurI 对照溶液配制质量浓度为 70、140、210 ng/mL 的标准血浆样品各 3 份, 按 1.2.6 项下处理后进样分析。按标准曲线计算血浆中 CurI 或 CurIII 的浓度, 以测定浓度与实际浓度的比率, 求平均回收率。

1.2.8 数据处理方法 CurIII 和 CurI 血药浓度-时间曲线采用 DAS2.1.1 软件进行非室模型 (统计矩) 拟合, 得到药代动力学参数。 C_{max} 为给药后的最大血药浓度, T_{max} 为给药后血药浓度达峰时间, $t_{1/2}$ 为末端消除半衰期, MRT 为体内平均滞留时间, CL 为清除率, 血药浓度—时间曲线下面积 $\text{AUC}_{(0-t)}$ 由梯形法计算得到。

2 结果与分析

2.1 CurIII、CurI 油水分配系数测定结果

测定得到 CurIII、CurI 油水分配系数比值的对

数值 $\lg P$ 分别为 0.74 ± 0.09 , 1.57 ± 0.20 。 $\lg P$ 值越小, 水溶性越好, 反之, 水溶性越差, 说明 CurIII 的水溶性比 CurI 好。

2.2 CurIII、CurI 粒径及 Zeta 电位测定结果

通过马尔文粒径测定仪测定 CurIII 和 CurI 的平均粒径、Zeta 电位分别为 511.0 nm 和 831.9 nm, -56.5 mV 和 -74.5 mV。

徐清等^[11]在混悬剂物理稳定性研究报道中称, Zeta 电位的绝对值 >60 mV 表示稳定性极强, >30 mV 表示稳定性良好。谢向阳等^[12]报道称, 混悬液的 Zeta 电位绝对值超过 30 mV 才能维持稳定。本实验中所测定的 CurIII 和 CurI 的平均 Zeta 电位分别为 -56.5 mV 和 -74.5 mV, 其绝对值均 >30 mV, 表明该分散体系稳定性良好。

2.3 CurIII、CurI 体外释放行为

CurIII、CurI 的体外释放曲线见图 1。可知, 在相同条件下 CurIII 的释放速率比 CurI 更快, 说明 CurIII 比 CurI 的溶解度大, 药物的吸收更好。

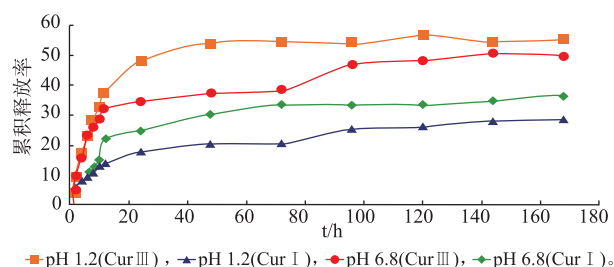


图 1 CurIII、CurI 在 pH 1.2 及 pH 6.8 释放介质中的体外释放行为

Fig. 1 Release of CurIII and CurI in release medium at pH 1.2 and pH 6.8

采用相似因子评价法, 以相似因子 f_2 为评价指标, 比较释放曲线相似程度。计算公式

$$f_2 = 50 \lg \left\{ \left[1 + \left(\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n W_i (\bar{X}_{ii} - \bar{X}_{ri})^2 \right)^{1/2} \right] \times 100 \right\} \quad (1)$$

式(1)中: f_2 为相似因子; $\bar{X}_{ii}$ 为 t 时刻参比制剂的累积释放率; $\bar{X}_{ri}$ 为 t 时刻受试制剂累积释放率; n 为有效取样点个数; W_i 为权重, 本实验设为 1。当 f_2 值介于 0~50 之间时, 即可认为两条曲线有显著性差异; 介于 50~100 之间时, 即说明两条曲线为无显著性差异; f_2 值越接近 100, 相似程度也就越高。将实验得到的释放曲线使用上述公式进行两两拟合, 计算得到相似因子 f_2 , 结果见表 1。在不同 pH 时, CurIII、CurI 两条曲线均存在显著性差异。

表 1 CurIII, CurI 在不同释放介质中释放曲线的 f_2 比较
Table 1 f_2 of drug release curve *in vitro* on different released medium of CurIII and CurI

释放曲线 1		释放曲线 2		f_2
剂型	释放介质	剂型	释放介质	
CurIII	pH 1.2 HCl solution	CurI	pH 1.2 HCl solution	31.28
CurIII	pH 6.8 PBS	CurI	pH 6.8 PBS	47.51
CurIII	pH 1.2 HCl solution	CurIII	pH 6.8 PBS	54.26
CurI	pH 1.2 HCl solution	CurI	pH 6.8 PBS	57.92

2.4 方法学考察

2.4.1 方法专属性 分别测定空白血浆、空白血浆+对照品+内标、血浆样品,表明血浆内源性物质及其他杂质在 CurI、CurIII、NT 的出峰位置无干扰,结果见图 2、图 3。

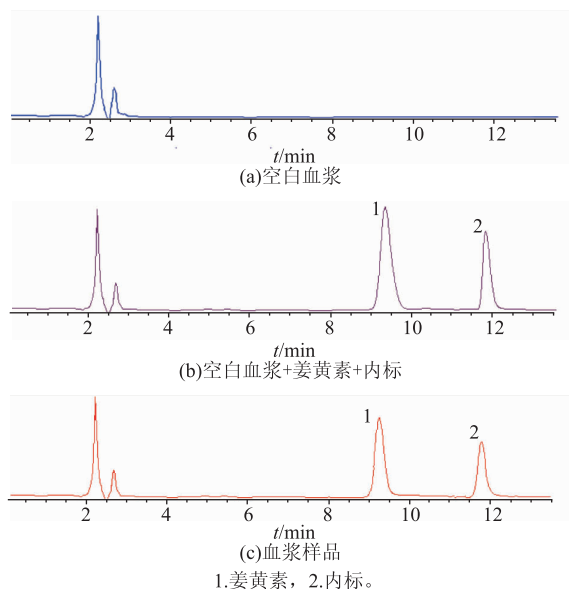


图 2 关于 CurI 的 HPLC 色谱图

Fig. 2 High performance liquid chromatograms

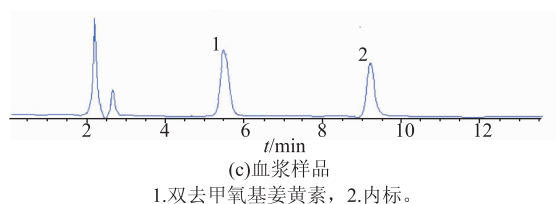
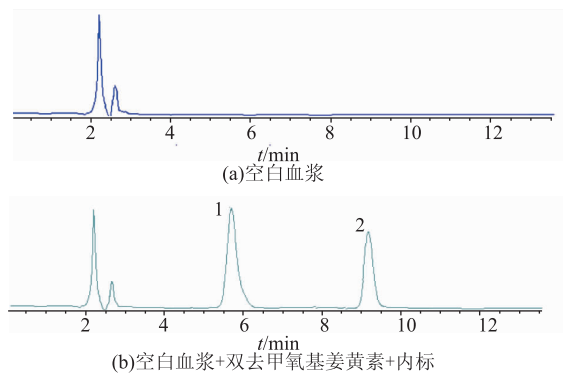


图 3 关于 CurIII 的 HPLC 色谱图

Fig. 3 High performance liquid chromatograms

2.4.2 标准曲线的建立 以 CurIII 与尼群地平的峰面积比(Y)对 CurIII 质量浓度(C)线性回归,得回归方程

$$Y=0.012\ 5X+0.211\quad (r=0.999\ 1)\quad (2)$$

同理可得 CurI 的线性回归方程

$$Y=0.021\ 1X+0.004\ 4\quad (r=0.999\ 6)\quad (3)$$

CurIII 和 CurI 质量浓度在 15~245 ng/mL 内与峰面积的线性关系良好。

2.4.3 精密度实验 测定得到 CurI 的日内精密度的 RSD 分别为 2.15%、1.86%、1.07% ($n=5$), CurIII 的日内精密度的 RSD 分别为 1.64%、2.05%、0.69% ($n=5$); CurI 的日间精密度的 RSD 分别为 2.28%、1.72%、0.82% ($n=5$), CurIII 的日间精密度的 RSD 分别为 2.52%、1.96%、1.27% ($n=5$)。符合生物样品分析方法的测定要求。

2.4.4 回收率实验 测定得到 CurI 的平均回收率分别为 99.23%、99.72%和 99.57%, CurIII 的平均回收率分别为 99.35%、99.61%和 99.76%,表明本方法回收率符合含量测定方法要求。

2.5 血药浓度和药动力学参数

分别以 CurIII 和 CurI 的血药质量浓度为纵坐标,时间 t 为横坐标作图,得到血药质量浓度—时间曲线,大鼠灌服 CurIII 和 CurI 混悬液的平均血药质量浓度—时间曲线见图 4。

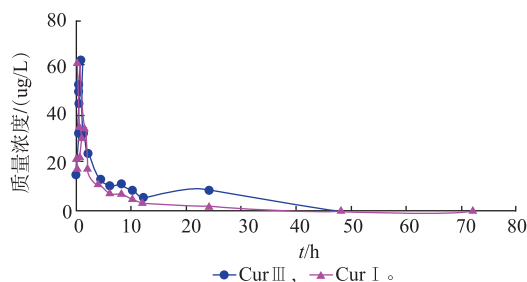


图 4 CurIII, CurI 的血药质量浓度—时间曲线

Fig. 4 Mean plasma concentration-time profiles of CurIII and CurI suspension after oral administration

药动学数据采用 DAS2.1.1 软件对所得实验数据进行非室模型(统计矩)拟合, CurIII 和 CurI 主要药动学参数见表 2。可知, CurIII 的 $AUC_{0-72\text{ h}}$ 为 $(281.75 \pm 3.61) \mu\text{g}/(\text{L} \cdot \text{h})$, CurI 的 $AUC_{0-72\text{ h}}$ 为 $(171.79 \pm 32.18) \mu\text{g}/(\text{L} \cdot \text{h})$, CurIII 是 CurI 的 1.64 倍; 同样, CurIII 的 $AUC_{0-\infty}$ 是 CurI 的 1.53 倍; 并且还可以看出 CurIII 的 T_{max} , $MRT_{0-72\text{ h}}$ 分别是 CurI 的 3 倍、1.59 倍; CurIII 与 CurI 的 C_{max} 无显著性差别。

表 2 SD 大鼠口服 CurIII 和 CurI 混悬液的主要药动学参数
Table 2 Main pharmacokinetic parameters of SD rats after po CurIII and CurI suspensions

参数	CurIII 混悬液	CurI 混悬液
T_{max}/h	0.75 ± 0.00	0.25 ± 0.00
$C_{\text{max}}/(\mu\text{g}/\text{L})$	62.90 ± 2.64	61.64 ± 4.30
$AUC_{0-72\text{ h}}(\mu\text{g}/(\text{L} \cdot \text{h}))$	281.75 ± 3.61	171.79 ± 32.18
$AUC_{0-\infty}(\mu\text{g}/(\text{L} \cdot \text{h}))$	291.31 ± 15.15	190.46 ± 43.81
$MRT_{0-72\text{ h}}/\text{h}$	8.93 ± 0.32	5.62 ± 0.95
$MRT_{0-\infty}/\text{h}$	9.71 ± 0.91	8.39 ± 2.14
$CL/(\text{L}/(\text{h} \cdot \text{kg}))$	171.94 ± 8.71	271.03 ± 55.59

3 结 语

姜黄色素在水中的溶解度较小, 实验中通过对

CurIII、CurI 油水分配系数的测定, 证实了其水溶性差, 但 CurIII 的 $\lg P$ 值是 CurI 的 0.47 倍, 说明 CurIII 的水溶性比 CurI 好, 分析原因可能是由于 CurIII 作为 CurI 的天然衍生物, 比 CurI 少 2 个甲氧基, 其极性、亲水性、水溶性均大于 CurI。

实验中考察了 CurIII、CurI 的体外释放行为, 由图可知, CurIII 在 pH1.2 的 HCl 溶液比在 pH6.8 的磷酸盐缓冲液中的累计释放率大, 说明 CurIII 在胃肠道的释放比 CurI 更好, 口服生物利用度比 CurI 更高; 同时在不同 pH 时, CurIII、CurI 两条曲线之间的相似因子均小于 50, 表明 CurIII 与 CurI 体外释放曲线存在显著性差别, 说明 CurIII 释放行为比 CurI 更好, 有利于药物的吸收。

药动学拟合结果表明, CurIII 的 $AUC_{0-72\text{ h}}$ 、 $AUC_{0-\infty}$ 是 CurI 的 1.64 倍、1.53 倍, 表明 CurIII 较 CurI 有更高的生物利用度, 而较朱庆华课题组^[13]总姜黄素的 $AUC(145.90 \mu\text{g}/(\text{L} \cdot \text{h}))$ 有较大的提高, 可能是由于作者所在课题组使用的是姜黄素及去甲氧基姜黄素单体, 单体较混合物有更好的生物利用度; 同时 CurIII 的 T_{max} 、 $MRT_{0-72\text{ h}}$ 、 CL 分别是 CurI 的 3 倍、1.59 倍、0.63 倍, 说明 CurIII 达峰时间较 CurI 更长, 体内滞留时间较 CurI 更长, 消除率较 CurI 更低, 生物利用度较 CurI 更高, 为其临床研究奠定了理论基础。

参考文献:

- [1] MOHAMMADI A, SAHEBKAR A, IRANSHAHI M, et al. Effects of supplementation with curcuminoids on dyslipidemia in obese patients: a randomized crossover trial[J]. *Phytother Res*, 2013, 27(3): 374-379.
- [2] 黄燕芬, 洪行球, 袁小凤. 姜黄素酯化物抗平滑肌细胞增殖和调血脂作用研究[J]. 浙江中医药大学学报, 2008, 32(4): 440-442. HUANG Yanfen, HONG Xingqiu, LIU Yan. Effects of ramification of curcumin esterified by succinic anhydride on anti-proliferation of bovine VSMC and regulating the lipids in hyperlipidemic mice induced by high lipid diet [J]. *Journal of Zhejiang University of Traditional Chinese Medicine*, 2008, 32(4): 440-442. (in Chinese)
- [3] MAGRO M, CAMPOS R, BARATELLA D, et al. A magnetically drivable nanovehicle for curcumin with antioxidant capacity and MRI relaxation properties[J]. *Chemistry*, 2014, 37(20): 11913-11920.
- [4] KIM T D, FUCHS J R, SCHWARTZ E, et al. Pro-growth role of the JMJD2C histone demethylase in HCT-116 colon cancer cells and identification of curcuminoids as JMJD2 inhibitors[J]. *Am J Transl Res*, 2014, 6(3): 236-247.
- [5] 何利兵, 王险峰, 王红胜, 等. 姜黄素衍生物体外抑制结肠癌细胞增殖侵袭作用[J]. 中国癌症杂志, 2013, 23(1): 17-25. HE Libing, WANG Xianfeng, WANG Hongsheng, et al. Inhibitory effects of curcumin derivatives on proliferation and invasion of human colon cancer cell line Lovo and SW 480[J]. *China Oncology*, 2013, 23(1): 17-25. (in Chinese)
- [6] LV Z D, LIU X P, ZHAO W J, et al. Curcumin induces apoptosis in breast cancer cells and inhibits tumor growth in vitro and in vivo[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2014, 7(6): 2818-2824.
- [7] 袁鹏, 陈莹, 肖发, 等. 姜黄素的生物活性及在食品中的应用[J]. 食品工业科技, 2012, 33(14): 371-375. YUAN Peng, CHEN Ying, XIAO Fa, et al. The bioactivities of curcumin and its application in foods [J]. *Science and Technology of Food Industry*, 2012, 33(14): 371-375. (in Chinese)
- [8] 姚滢, 黄燕芬. 二脱甲氧基姜黄素对体外 HepG2 Caspase-3 活性的影响[J]. 中华中医药学刊, 2014, 32(3): 493-495.

- YAO Yin, HUANG Yanfen. Effect of B Isdemethoxycurcumin on Caspase-3 of HepG2 in vitro [J]. **Chinese Archives of Traditional Chinese Medicine**, 2014, 32(3): 493-495. (in Chinese)
- [9] 罗见春, 何丹, 尹华峰, 等. 姜黄素磷脂复合物的药代动力学评价[J]. 第二军医大学学报, 2014, 35(7): 754-757.
LUO Jianchun, HE Dan, YIN Huafeng, et, al. Pharmacokinetics evaluation of curcumin-phospholipid complex [J]. **Acta Petrologica Sinica**, 2014, 35(7): 754-757. (in Chinese)
- [10] 郑毅, 郑施施, 王增寿. 姜黄素-PLGA 纳米粒提高口服给药生物利用度的研究[J]. 中国现代应用药学, 2014, 31(6): 717-721.
ZHENG Yi, ZHENG Shishi, WANG Zengshou. Enhancement of oral bioavailability of curcumin loaded PLGA nanoparticles[J]. **Chin J Mod Appl Pharm**, 2014, 31(6): 717-721. (in Chinese)
- [11] 徐清, 黄琴琴, 王永禄, 等. 纳米混悬剂物理稳定性的研究进展[J]. 中国医药工业杂志, 2012, 43(2): 148-152.
XU Qing, HUANG Qinqin, WANG Yonglu, et, al. Progress in physical stability of nanosuspensions [J]. **Chinese Journal of Pharmaceuticals**, 2012, 43(2): 148-152. (in Chinese)
- [12] 谢向阳, 陈晨, 廖祥儒, 等. 纳米混悬剂物理稳定性的研究进展[J]. 国际药学研究杂志, 2011, 38(5): 369-374.
XIE Xiangyang, CHEN Chen, LIAO Xiangru, et, al. Physical stability of nanosuspensions: research advances [J]. **J Int Pharm Res**, 2011, 38(5): 369-374. (in Chinese)
- [13] 朱庆华, 刘彩霞, 陈婧, 等. 总姜黄素在大鼠体内的药动学研究[J]. 天津中医药大学学报, 2008, 27(4): 266-268.
ZHU Qinghua, LIU Caixia, CHEN Jing, et, al. In vivo pharmacokinetics study of total curcumin in rats [J]. **Journal of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine**, 2008, 27(4): 266-268. (in Chinese)

科技信息

日本拟批准亚硒酸钠作为食品添加剂并确立相关标准

2016 年 6 月 7 日, 日本厚生劳动省发布 G/SPS/N/JPN/464 号通报, 拟对食品卫生法中有关食品与食品添加剂的规范与标准的强制性法规进行修订, 将批准亚硒酸钠作为食品添加剂用于食品中, 并确定其标准和相关技术规范。

[信息来源] 厦门 WTO 工作站. 日本拟批准亚硒酸钠作为食品添加剂并确立相关标准 [EB/OL]. (2016-6-8). <http://www.xmtbt-sps.gov.cn/detail.asp?id=51822>

欧洲委员会确认拟设立纳米资料库

欧洲委员会于 2016 年 4 月 28 日确认, 计划设立欧盟纳米资料库, 主要目的是提供清楚易明的纳米相关资料, 包括与纳米材料有关的风险。

纳米资料库将从现有来源采集关于纳米材料的资料, 此举较对经营商实施新的资料提供规定为佳。此外, 设立纳米资料库亦胜于设立登记册, 原因是业界普遍认为, 登记手续会加重行政负担, 对改善风险评估及管理却无甚帮助, 消费者亦甚少途径查看登记资料。预期欧洲化学品管理局将于 2016 至 2019 年间推出纳米资料库, 以及制订财政预算。

2011 年, 欧盟通过纳米材料的定义(见第 2011/696/EU 号建议)。根据该定义, 纳米材料是一种由基本颗粒组成的散状或团块状天然或人工材料, 每个基本颗粒的一个或多个外部尺寸介乎 1 纳米至 100 纳米, 这些基本颗粒的总数量在整个材料的颗粒总数量中占 50% 以上。基于环境、卫生、安全或竞争力因素, 该 50% 门槛可以 1% 至 50% 的门槛取代。欧洲委员会现正检讨这项定义, 预计于 2016 年完成检讨工作。

[信息来源] 厦门 WTO 工作站. 欧洲委员会确认拟设立纳米资料库 [EB/OL]. (2016-5-30). <http://www.xmtbt-sps.gov.cn/detail.asp?id=51755>