



Development of mPEG-PLA Based Polymeric Micelles for Controlled Release of Ginkgolide B: *In Vitro* Evaluation and Pharmacokinetic Study in Rats

Li SONG¹ & Shengjiang HE^{2*}

¹ Department of Pharmaceutics, China Pharmaceutical University, Nanjing, 210009, China

² Guangdong Research Institute of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou, 510520, China

SUMMARY. The aim of this study was to assess the potential of polymeric micelles to solubilize ginkgolide B (GB) and investigate its characteristics *in vitro* and pharmacokinetics in rats. GB-loaded methoxy poly(ethylene glycol)-poly(lactic acid) copolymer (mPEG-PLA) micelles (GBPM) formulation was prepared and optimized via emulsification-solvent diffusion method. The formed micelles were characterized in terms of drug loading efficiency, encapsulation efficiency, particle size, zeta potential and morphology. The obtained micelles exhibited a spherical morphology with a negative zeta potential (-15.7 ± 0.6 mV), a particle size of 44.4 ± 0.5 nm with the $7.3 \pm 2.1\%$ of drug loading content and $82.5 \pm 4.2\%$ of encapsulation efficiency. The *in vitro* release test showed that the accumulative release reached to $88.5 \pm 2.6\%$ at 24 h with significantly controlled release behavior which followed the first-order kinetics. The drug concentration and pharmacokinetics parameters of rats after intravenous administered GBPM were investigated by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. The results indicated that the AUC of GB in rats' plasma was significantly improved for about 2.5-fold after conjugated in GBPM. Therefore, it is implied that the mPEG-PLA micelles are promising as a useful carrier for water-insoluble agents.

RESUMEN. El objetivo de este estudio fue evaluar el potencial de micelas poliméricas para solubilizar ginkgolide B (GB) e investigar sus características *in vitro* y la farmacocinética en ratas. Una formulación de micelas de GB cargadas con copolímero (GPBM) metoxi poli (etilenglicol) -poli (ácido láctico) (mPEG-PLA) se preparó y optimizó mediante el método de difusión de emulsificación-disolvente. Las micelas formadas se caracterizaron en términos de eficiencia de carga de fármaco, eficiencia de encapsulación, tamaño de partícula, potencial zeta y morfología. Las micelas obtenidas exhibieron morfología esférica con un potencial zeta negativo ($-15,7 \pm 0,6$ mV), un tamaño de partícula de $44,4 \pm 0,5$ nm, con contenido de carga de fármaco de $7,3 \pm 2,1\%$ y un $82,5 \pm 4,2\%$ de eficiencia de encapsulación. El ensayo de liberación *in vitro* mostró que la liberación acumulativa alcanzó al $88,5 \pm 2,6\%$ a las 24 h con un comportamiento de liberación controlada de manera significativa que siguió una cinética de primer orden. Los parámetros de concentración del fármaco y la farmacocinética de las ratas después de GPBM administrada por vía intravenosa se investigaron mediante espectrometría de masas en tandem con cromatografía líquida. Los resultados indicaron que la AUC de GB en plasma de ratas se mejoró significativamente alrededor de 2,5 veces después de conjugado con GPBM. Por lo tanto, se considera que las micelas de mPEG-PLA son prometedoras como vehículo útil para agentes insolubles en agua.

KEY WORDS: controlled release, ginkgolide B, micelles, mPEG-PLA, pharmacokinetics.

* Author to whom correspondence : Shengjiang HE, Guangdong Research Institute of Traditional Chinese Medicine, Longdong North Road 321#, TianHe District, Guangzhou, China. Zip.Code. 510520, E-mail: cnhesj@outlook.com