

水飞蓟素缓释制剂的研究进展

刘剑桥*, 孟莹, 朱艳华[#](黑龙江中医药大学药学院, 哈尔滨 150040)

中图分类号 R944.9 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)28-4011-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.28.33

摘要 目的:为水飞蓟素缓释制剂的研究及生产提供理论依据。方法:以“水飞蓟素”“缓释制剂”“提高生物利用度”“Silymarin”“Sustained-release preparation”“Improve the bioavailability”等为关键词,组合查询2005年1月—2017年1月在中国知网、万方、维普、PubMed、Web of Science、Elsevier、SpringerLink等数据库中的相关文献,对水飞蓟素缓释制剂的特点、应用辅料、实例研究及缺点等进行综述。结果与结论:共检索到相关文献142篇,其中有效文献38篇。在水飞蓟素缓释制剂中,骨架型缓释制剂的制备工艺简易、载药量大,需要借助缓释材料实现缓释的目的,存在着缓释材料种类匮乏的问题;固体脂质纳米粒不仅能提高药物的生物利用度,还具有毒性低、生物相容性好、能避免药物降解或泄漏的特点,具有缓释效果和靶向性,但是载药量较低;缓释微丸载药范围广,可解决吸收时滞问题,但辅料种类少;缓释凝胶剂制备工艺简易,通过改变辅料可制备成缓释、控释不同用途的凝胶剂,但辅料种类少;介孔二氧化硅缓释制剂能提高药物的生物利用度,具有缓释效果,但装载的药物容易泄漏;脂质体通过延长药物治疗浓度时间来提高药效,通过改变脂质体的表面性质来控制其体内行为,如通过修饰可达到靶向或长循环的目的,但目前国内制备工艺不够成熟;渗透泵型制剂释药平稳且不受外界条件影响,如果释药孔少则容易发生堵塞,造成不规则释药。今后应从提高水飞蓟素缓释制剂的稳定性和优化制备工艺、丰富辅料品种着手进行研究。

关键词 水飞蓟素;缓释制剂;进展

水飞蓟素是从菊科植物水飞蓟中提取的天然化合物,其主要成分包括花旗松素、水飞蓟亭、水飞蓟宁、水飞蓟宾和异水飞蓟宾,其中水飞蓟宾的活性最大、含量最高^[1]。水飞蓟素在临床上是肝病科、内科应用广泛的保肝药物之一,可用于各种肝病,如慢性病毒性肝炎、肝硬化、脂肪肝、酒精性肝损害以及其他中毒代谢性肝损害等的治疗^[2]。据统计,美国约33%的丙型肝炎患者和肝硬化患者正在使用或曾经使用过水飞蓟素相关产品,我国水飞蓟素的临床应用也在逐年增加^[3]。水飞蓟素难

溶于水和多数有机溶剂,口服吸收差、生物利用度低,从而影响了其临床疗效。在生物药剂分类系统中,水飞蓟素属于典型的Ⅱ类药物,即属于溶解度低但渗透性好的药物^[4]。目前水飞蓟素上市口服制剂的药效维持时间较短,每日需要服药3~4次,而且血药浓度不平稳。因此,提高水飞蓟素的溶解度和溶出速率成为提高其生物利用度的有效途径^[5]。笔者以“水飞蓟素”“缓释制剂”“提高生物利用度”“Silymarin”“Sustained-release preparation”“Improve the bioavailability”等为关键词,组合查询

[22] 宋艳丽. 盐酸青藤碱醇质体与脂质体水凝胶膏剂制备与体外透皮行为[D]. 西安:西北大学, 2014.

[23] Fan C, Li XR, Zhou YX, *et al.* Preparation and characterization of nanosized ethosomes loaded with tetrandrine and their in vivo efficacy in arthritis treatment[J]. *J Chin Pharm Sci*, 2012, 21(4): 311-320.

[24] 叶菲, 许东航. 肉桂提取物醇质体透皮吸收研究[J]. *药物评价研究*, 2013, 36(2): 119-122.

[25] 危红华, 赵晓旭, 李莎莎, 等. 苦参方二元醇质体凝胶剂的制备及体外经皮给药研究[J]. *中华中医药杂志*, 2013, 28(9): 2762-2766.

[26] 陈彦, 吴青青, 张振海, 等. 熊果酸醇质体的制备和体外透皮研究[J]. *中国中药杂志*, 2011, 36(8): 988-991.

[27] 陈惠杰, 阎雪莹, 刁磊. 熊果苷醇质体的体外经皮渗透特

性研究[J]. *黑龙江畜牧兽医*, 2013(17): 134-136.

[28] Shen LN, Zhang YT, Wang Q, *et al.* Enhanced in vitro and in vivo skin deposition of apigenin delivered using ethosomes[J]. *Int J Pharmaceut*, 2014, 460(1/2): 280-288.

[29] 李珂珂, 吕青志, 孙居锋, 等. 氯诺昔康醇质体凝胶剂的制备及其体外经皮渗透研究[J]. *中国药学杂志*, 2014, 49(4): 309-315.

[30] 吴文澜, 梁菊, 陈珊. 利多卡因醇质体的制备及其透皮性能评价[J]. *武汉大学学报(理学版)*, 2013, 59(1): 57-60.

[31] 宋艳丽, 韩腾飞, 李莎莎, 等. 梔子苷经鼻给药醇质体喷雾剂的制备及其体外鼻黏膜渗透性研究[J]. *中草药*, 2013, 44(9): 1105-1110.

[32] Li N, Su Q, Tan FP, *et al.* Effect of 1, 4-cyclohexanediol on percutaneous absorption and penetration of azelaic acid [J]. *Int J Pharmaceut*, 2010, 387(1): 167-171.

* 硕士。研究方向:缓控释制剂、外用制剂研究及中药新药研发。电话:0451-87266906。E-mail:1049132403@qq.com

通信作者:教授。研究方向:缓控释制剂、外用制剂研究及中药新药研发。电话:0451-87266906。E-mail:yhz8709@163.com

(收稿日期:2016-09-29 修回日期:2017-07-14)

(编辑:余庆华)

2005年1月—2017年1月在中国知网、万方、维普、PubMed、Web of Science、Elsevier、SpringerLink等数据库中的相关文献。结果,共检索到相关文献142篇,其中有效文献38篇。现对水飞蓟素缓释制剂的特点、应用辅料、实例研究及缺点等进行综述,以期对水飞蓟素缓释制剂的研究及生产提供理论依据。

1 骨架型缓释制剂

骨架型缓释制剂是指药物和一种或多种惰性骨架材料通过压制、融合等技术制备成片状、粒状、团块状或其他形式的制剂,其中骨架型缓释片、骨架型缓释胶囊、骨架型缓释滴丸是骨架型缓释制剂中制备工艺成熟且缓释效果理想的代表剂型。

1.1 骨架型缓释片

骨架型缓释片具有开发周期短、生产工艺简易、服用方便、稳定性好等特点,已有较多中药及其有效成分成功制成骨架型缓释片。王建筑等^[6]采用熔融法制备水飞蓟素固体分散体,以魔芋胶为骨架材料混合其他辅料粉末直接压片制备水飞蓟素缓释片,在pH为6.8的溶出介质中能持续释药12 h。李庆国等^[7]以聚乙烯吡咯烷酮为载体材料制备水飞蓟素固体分散体,以羟丙基甲基纤维素为缓释材料粉末直接压片制备水飞蓟素缓释片,制得的缓释片可持续释放12 h,累积释放度可达96.87%。骨架型缓释片的缺点是开始时释放面积大,易产生药物的初始突释效应,引起毒副作用^[8];而且由于添加大量辅料,缓释片的体积比较大,患儿及昏迷患者不易吞服。

1.2 骨架型缓释胶囊

缓释胶囊具有载药范围广、释药速度容易控制、掩盖药物不良嗅味、提高药物稳定性等优点,可在胶囊壳中填充不同释药速率的制剂,从而达到控制药物释放速度的目的^[9]。苏玉永等^[10]以泊洛沙姆为载体将水飞蓟素制成固体分散体,再以羟丙基甲基纤维素为骨架材料混合其他辅料制软材,整粒过筛装入胶囊,制得的固体分散体缓释胶囊可持续释放12 h,累积释放度达到99.6%。含油量高的药物、液态药物不适宜制成缓释胶囊。另外,胶囊壳的损坏,会使里面的药物提前释放出来,造成药物流失、药效降低。

1.3 骨架型缓释滴丸

滴丸剂具有不良反应小、安全性好的优点。根据辅料的性质,可制备出缓释滴丸、速释滴丸、肠溶滴丸等多种用途的滴丸剂^[11]。唐春发^[12]以聚乙二醇6000和泊洛沙姆188为联合载体制备固体分散体,以硬脂酸为缓释骨架材料制备成水飞蓟素缓释滴丸。与市售的水飞蓟素片比较,水飞蓟素缓释滴丸缓释效果良好,10 h的最大溶出百分率达到92.5%。缓释滴丸可使用的基质较少,且载药量小,一般仅适宜于剂量小的药物;研制品种多为改剂型或是单味药;冷凝液品种较少,以上均制约了缓释滴丸的大规模生产^[13]。

骨架型缓释制剂使用的骨架材料多为羟丙基甲基

纤维素,缓释效果可通过调整骨架材料用量来实现。目前以中药为模型的缓释骨架仍处在起步阶段,所用辅料多是借鉴化学药物缓释制剂辅料,研究依然滞后。骨架型缓释制剂的制备工艺简易、载药量大,需要借助缓释材料实现缓释的目的,存在着缓释材料种类匮乏的问题。

2 固体脂质纳米粒

固体脂质纳米粒不仅能提高药物的生物利用度^[14],还具有毒性低、生物相容性好、能避免药物降解或泄漏的特点,具有缓释效果和靶向性,但是载药量较低^[15]。固体脂质纳米粒提高难溶性药物的生物利用度是通过脂质对药物的增溶作用、降低粒径、增大比表面积、增强在胃肠道的附着性来达到的^[16]。刘思佳等^[17]给大鼠分别注射水飞蓟素固体脂质纳米粒与水飞蓟素溶液,与水飞蓟素溶液比较,固体脂质纳米粒生物利用度提高约2.87倍,且能持续释放8 h以上。何军^[18]制备了水飞蓟素固体脂质纳米粒冻干粉,与市售水飞蓟素普通片比较,水飞蓟素固体脂质纳米粒冻干粉生物利用度提高了3.1倍,并能持续释放10 h以上;小鼠体内分布实验中,其表现出肝靶向性,延长了药物在肝的滞留时间。固体脂质纳米粒存在着亲水性药物比亲脂性药物的包封率低的问题^[19],而且固体脂质纳米粒的载药量一般只能达到10%左右,载药量过高会导致稳定性下降,使用混合脂质可提高载药量,但缓释性能就会受到影响^[20]。

3 缓释微丸

微丸不仅具有外形美观、流动性好、载药范围广、释药稳定、局部刺激性小等优点,还可在缓释微丸中加入速释微丸,从而避免体内吸收时的时滞问题^[21]。赵海茵等^[22]制备了水飞蓟素葡甲胺缓释微丸,其体外释放接近一级释放模型,释药速度符合Fick's第一定律。缓释微丸可用辅料种类少,限制了缓释微丸的应用和发展。

4 缓释凝胶剂

凝胶剂具有制备工艺简易、安全性好、依从性好、生物利用度高的优点。凝胶剂是药物与适宜的辅料制成的均一、混悬或乳剂型的乳胶稠厚液体或半固体制剂,通过改变辅料可制成缓释、控释不同用途的凝胶剂^[23]。施海英等^[24]制备了水飞蓟素缓释凝胶剂,其在10 h内具有良好的缓释效果。凝胶剂可用辅料种类少,限制了凝胶剂的应用。

5 介孔二氧化硅缓释制剂

介孔二氧化硅是一种多孔结构的药物载体。将药物装载在介孔结构中可实现药物缓释的目的,并且增加了水溶性差药物的溶解速率,具有生物相容性良好、稳定性高、毒性低等优点^[25],通过修饰还可达到靶向的目的^[26]。Cao X等^[27]将水飞蓟素固体分散体、羟丙基甲基纤维素、低取代羟丙基纤维素混合制粒,过筛得颗粒A;再将水飞蓟素多孔二氧化硅、羟丙基甲基纤维素、低取代羟丙基纤维素混合制粒,过筛得颗粒B;将颗粒A和颗粒B填充到胶囊中,体外释放试验结果显示,该制剂可

持续释放 72 h。介孔二氧化硅的载药容积有限、体内代谢慢、装载的药物容易泄漏等缺点,限制了介孔二氧化硅的应用^[28]。

6 脂质体

脂质体通过延长药物治疗浓度时间来提高药效^[29],很大程度地提高药物的生物利用度^[30];通过改变脂质体的表面性质来控制其体内行为,如通过修饰可达到靶向或长循环的目的^[31]。Elmowafy M等^[32]制备了水飞蓟素脂质体,其具有 145~168 nm 的优良粒径和 60% 以上的包封率,可持续释放 10 h 以上。张勇等^[33]制备了聚乙二醇修饰的水飞蓟素脂质体,其粒径约为 100 nm,包封率可达 91.2%,体内释放表现出缓释效果,并且在体内能呈现长循环作用。目前国内脂质体的制备工艺不成熟,所以上市药品极少。因此,在制备工艺方面有待深入研究^[34]。

7 渗透泵型制剂

渗透泵型制剂是目前延缓药物释放较为理想的制剂。渗透泵型制剂以渗透压作为输送的驱动力,释药平稳,使血药浓度波动所产生的毒副作用降到最小,而且释药几乎不受 pH 值、胃肠道蠕动以及食物等因素的影响^[35]。Xie Y 等^[36]以聚乙烯吡咯烷酮为载体,制备了水飞蓟素固体分散体,再将水飞蓟素固体分散体粉末与辅料混合、压片,以乙酸钠的丙酮溶液作为包衣液,以聚乙二醇 4000 作为包衣液中的致孔剂,制得的片剂可持续释放 20 h。渗透泵型制剂的缺点是激光打孔可使包衣层损坏,并且当释药孔道较少时,释药孔容易在胃肠道被堵塞而导致无规则释药。

8 结语

水飞蓟素是多组分难溶药物,在制备缓释制剂时,不仅要保证难溶组分的释放,而且要兼顾理化性质不同的各组分的同步释放。这就要求在制备水飞蓟素缓释制剂时,要解决好材料和剂型的选择问题,只有选择合适材料和剂型才能达到所需要的缓释效果^[37]。缓释制剂的稳定性、制备工艺、辅料种类等方面的不成熟,是缓释制剂仍面临的难题^[38],这也是药剂工作者今后主要研究、探索的方向。今后应从提高水飞蓟素缓释制剂的稳定性和优化制备工艺、丰富辅料品种着手进行研究。

参考文献

[1] Milić N, Milošević N, Suvajdžić L, *et al.* New therapeutic potentials of milk thistle: *silybum marianum*[J]. *Nat Prod Commun*, 2013, 8(12): 1801-1810.

[2] 张立海, 慈慧. 水飞蓟素保肝的药理作用及临床应用[J]. *首都医药*, 2012, 19(8): 47-48.

[3] 曾剑锋. 水飞蓟素临床应用的研究进展[J]. *医学综述*, 2015, 21(1): 112-114.

[4] Kawabata Y, Wada K, Nakatani M, *et al.* Formulation design for poorly water-soluble drugs based on biopharmaceutics classification system: basic approaches and practical applications[J]. *Int J Pharm*, 2011, 420(1): 1-10.

[5] Sareen S, Mathew G, Joseph L. Improvement in solubility of poor water-soluble drugs by solid dispersion[J]. *Int J Pharm Investig*, 2012, 2(1): 12-17.

[6] 王建筑, 李菲, 郝吉福, 等. 水飞蓟素骨架型缓释片的制备[J]. *中成药*, 2013, 35(5): 1104-1106.

[7] 李庆国, 关世侠, 郭慧珍. 水飞蓟素缓释片的制备及体外释药机制研究[J]. *中国药房*, 2013, 24(19): 1770-1772.

[8] 肖娟. 普拉克索蜡质骨架片的制备及其体内相关性研究[D]. 上海: 复旦大学, 2013.

[9] 岳珍. 托普司他缓释微丸胶囊的研究[D]. 济南: 山东大学, 2016.

[10] 苏玉永, 刘亚妮, 严慧娟, 等. 水飞蓟素固体分散缓释胶囊的研制[J]. *中国医院药学杂志*, 2008, 28(24): 2115-2117.

[11] 辛嫣琼, 王金, 潘辉, 等. 缓释滴丸的研究进展[J]. *黑龙江医药*, 2013, 26(3): 428-429.

[12] 唐春发. 水飞蓟素缓释滴丸的研制及其体外释放特性[J]. *中国药师*, 2005, 8(4): 273-277.

[13] 周长征. 缓释滴丸的研究进展[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2012, 18(3): 250-252.

[14] Shanguan M, Qi J, Lu Y, *et al.* Comparison of the oral bioavailability of silymarin-loaded lipid nanoparticles with their artificial lipolysate counterparts: implications on the contribution of integral structure[J]. *Int J Pharm*, 2015, 489(1/2): 195-202.

[15] Zhao Y, Chang YX, Hu X, *et al.* Solid lipid nanoparticles for sustained pulmonary delivery of Yuxingcao essential oil: preparation, characterization and in vivo evaluation[J]. *Int J Pharm*, 2017, 516(1/2): 364-371.

[16] 庄珊珊, 陈菊明, 王文月, 等. 提高水飞蓟素生物利用度新技术的研究概况[J]. *中国医院药学杂志*, 2014, 34(24): 2158-2161.

[17] 刘思佳, 于莲, 杜妍, 等. 水飞蓟素固体脂质纳米粒在大鼠体内药代动力学研究[J]. *黑龙江医药科学*, 2012, 35(5): 56-57.

[18] 何军. 水飞蓟素固体脂质纳米粒的制备及其口服生物利用度、肝靶向性的研究[D]. 成都: 四川大学, 2005.

[19] Cengiz M, Kutlu HM, Burukoglu DD, *et al.* A comparative study on the therapeutic effects of silymarin and silymarin-loaded solid lipid nanoparticles on D-GaIN/TNF- α -induced liver damage in Balb/c mice[J]. *Food Chem Toxicol*, 2015, doi: 10.1016/j.fct.2014.12.011.

[20] 丁立新, 柴佳丽, 李焕, 等. 固体脂质纳米粒的研究新进展[J]. *中国民康医学*, 2014, 26(20): 69-71.

[21] 黄媛萍, 赖春花. 缓控释微丸制剂的研究进展[J]. *江西中医学院学报*, 2010, 22(2): 88-91.

[22] 赵海茵, 赵燕敏, 包强, 等. 水飞蓟宾葡甲胺缓释微丸的制备与体外释放度考察[J]. *医药导报*, 2013, 32(11): 1490-1494.

[23] 马维娜, 谷福根. 药用凝胶剂的研究进展[J]. *实用药物与临床*, 2014, 17(12): 1624-1628.

[24] 施海英, 陈钧, 费超群, 等. 水飞蓟宾缓释凝胶剂的制备及体外释药特性研究[J]. *中成药*, 2013, 35(3): 491-495.

竹沥的研究现状与思考[△]

江云^{1*}, 孙佳彬², 张超¹(1.四川新荷花中药饮片股份有限公司, 成都 611731; 2.成都中医药大学药学院, 成都 611137)

中图分类号 R283.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)28-4014-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.28.34

摘要 目的:为竹沥的深入研究开发提供参考。方法:通过对古代和现代文献的梳理,从竹沥的炮制历史沿革、基源、工艺、化学成分、质量标准、药效等方面进行了分析,发现其中的问题,并提出解决思路。结果:竹沥的炮制最早可追溯到梁代,以淡竹沥一直沿用至今,现在存在有多种竹子品种(淡竹、粉绿竹、苦竹、慈竹等)入药的现象。对竹沥化学成分的研究主要是不同品种的竹沥以及不同工艺竹沥中的氨基酸、酚类、有机酸、无机元素等成分变化研究,并没有对竹沥的药效物质基础进行全面研究,且其质量标准有待提升。虽然进行了传统的炮制工艺与现代工艺在化学成分方面的比较研究,但是未对其药效物质基础方面进行对比研究。对竹沥的药效研究仅涉及止咳、化痰功效,其镇惊、利窍、治消渴等功效的药理作用未见相关报道。结论:今后可从规范竹沥的名称、基源、炮制工艺参数,提高质量标准,加强药效物质基础研究,改进传统工艺和提升装备水平等方面进行深入研究。

关键词 竹沥;炮制;历史沿革;研究现状

Research Situation and Thoughts of Bamboo Juice

JIANG Yun¹, SUN Jiabin², ZHANG Chao¹(1.Sichuan Neautus TCM Co., Ltd., Chengdu 611731, China; 2.College of Pharmacy, Chengdu University of TCM, Chengdu 611137, China)

- [25] 胡延臣,王彦竹,王思玲.纳米多孔二氧化硅作为药物载体的研究进展[J].沈阳药科大学学报,2010,27(12):961-967.
- [26] Wang CF, Mäkilä EM, Kaasalainen MH, et al. Dual-drug delivery by porous silicon nanoparticles for improved cellular uptake, sustained release, and combination therapy[J]. *Acta Biomater*, 2015, doi: 10.1016/j.actbio.2015.01.021.
- [27] Cao X, Fu M, Wang L, et al. Oral bioavailability of silymarin formulated as a novel 3-day delivery system based on porous silica nanoparticles[J]. *Acta Biomater*, 2012, 8(6):2104-2112.
- [28] 唐佳民,张瑞涛.介孔二氧化硅纳米粒的研究进展[J].现代药物与临床,2015,30(11):1422-1426.
- [29] El-Samaligy MS, Afifi NN, Mahmoud EA. Evaluation of hybrid liposomes-encapsulated silymarin regarding physical stability and in vivo performance[J]. *Int J Pharm*, 2006,319(1/2):121-129.
- [30] Kumar N, Rai A, Reddy ND, et al. Silymarin liposomes improves oral bioavailability of silybin besides targeting hepatocytes, and immune cells[J]. *Pharmacol Rep*, 2014, 66(5):788-798.
- [31] Ran R, Middelberg AP, Zhao CX. Microfluidic synthesis of multifunctional liposomes for tumour targeting[J]. *Colloid Surface B*, 2016, doi: 10.1016/j.colsurfb.2016.09.016.
- [32] Elmowafy M, Viitala T, Ibrahim HM, et al. Silymarin loaded liposomes for hepatic targeting: in vitro evaluation and HepG2 drug uptake[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2013, 50(2):161-171.
- [33] 张勇,李娟,肖波,等. PEG修饰水飞蓟素脂质体的制备及体外释放研究[J].药学与临床研究,2010,18(3):239-243.
- [34] 刘晓谦,王锦玉,全燕,等.脂质体制备技术及其研究进展[J].中国药学杂志,2011,46(14):1084-1088.
- [35] Habib BA, Rehim RT, Nour SA. Feasibility of optimizing trimetazidine dihydrochloride release from controlled porosity osmotic pump tablets of directly compressed cores[J]. *J Adv Res*, 2014, 5(3):347-356.
- [36] Xie Y, Lu Y, Qi J, et al. Synchronized and controlled release of multiple components in silymarin achieved by the osmotic release strategy[J]. *Int J Pharm*, 2013, 441(1/2):111-120.
- [37] 杨慧丹,刘志宏,林密真,等.口服中药骨架缓释制剂的研究进展[J].中草药,2015,46(24):3766-3770.
- [38] 刘娱姗,高署,柯学,等.难溶性药物固体分散体研究新进展[J].药学进展,2013,37(4):166-173.

△ 基金项目:国家中医药管理局2015年公益性行业科研专项项目(No.201507004-03)

* 高级工程师。研究方向:中药炮制和制剂研究。电话:028-87518928。E-mail:jiangyun133@163.com

(收稿日期:2016-12-06 修回日期:2017-08-17)

(编辑:余庆华)