

· 药剂学 ·

水飞蓟素高生物利用度制剂的研究现状

钟延强, 刘善奎, 陈国笋, 高 申(第二军医大学药学院药剂教研究, 上海 200433)

摘要 目的:介绍近年来国内外对高生物利用度水飞蓟素剂型的研究现状。**方法:**通过查阅文献,对水飞蓟素-环糊精包合物、水飞蓟素固体分散体、水飞蓟宾-葡甲胺盐、水乙蓟宾-邻苯二甲酸甲酯钠盐、水飞蓟宾-二偏琥珀酸酯钠盐、水飞蓟宾-磷脂酰胆碱复合物等进行综述。**结果:**各类制剂学方法均能显著提高水飞蓟素的生物利用度,其中水飞蓟素-磷脂酰胆碱复合物,不仅能大大提高水飞蓟素的生物利用度,提高疗效,而且还具有清除自由基、抗脂质过氧化等多种作用。**结论:**水飞蓟素磷脂复合物是一种理想的高效水飞蓟素制剂。

关键词 水飞蓟素; 高效生物利用度; 研究现状

中图分类号: R945

文献标识码: B

文章编号: 1006-0111(2003)03-0139-02

水飞蓟素(silymarin)是天然的黄酮木酯素类化合物,为菊科植物水飞蓟(*Silybum marianum gaertn.*)的果实经提取精制而得的混合物,其主要成分为水飞蓟宾(silybin)、水飞蓟宁(silydianin)以及水飞蓟亭(silychristin)等^[1]。该药毒性小,作用强,具有抗肝损伤,抗脂质过氧化、清除自由基^[2],抗辐射,和抗胃溃疡等作用。在保肝,降血脂^[3],保护心肌,保护脑缺血,抗血小板聚集,防治动脉粥样硬化等方面显示出良好的治疗效果。

但是,由于水飞蓟素难溶于水,口服吸收差,生物利用度低,从而影响了其临床疗效。为此,国内外正积极开发研制其新剂型,增加其溶解速度或改变其溶出和吸收特性,以提高水飞蓟素的生物利用度。根据文献报道,对近年来水飞蓟素剂型改进方面的研究情况综述如下。

1 水飞蓟素-环糊精包合物

有报道^[4]利用 β -环糊精包合技术,制成水飞蓟素与 β -环糊精包合物,以增加水飞蓟的溶解性能并对其制备工艺作了系统的研究。制备方法如下:将4g β -环糊精溶于100mL蒸馏水中,置于40℃恒温水浴中保温,在一定转速下,缓缓加水飞蓟素的无水乙醇溶液,并继续搅拌规定时间。接着,冰箱放置24h,洗涤包合物沉淀,抽干后,于40℃减压干燥,得白色粉末,即为包合物。并得出了最佳包合工艺,即水飞蓟素与 β -环糊精配比为0.75:4,包合温度40℃,包合时间1h,搅拌强度600r/min。体外溶出速率表明,水飞蓟素-环糊精复合物5min内溶出90%以上,而水飞蓟素只有5%,溶出速率明显增加。动物体内吸收实验的结果是:分别服用相同剂量的复合物和水飞蓟素制剂,服用复合物组鼠胆汁

中水飞蓟宾的浓度是服用水飞蓟素制剂组的20倍以上,显著提高了水飞蓟素口服制剂的生物利用度。

2 水飞蓟素固体分散体

采用PEG、PVP等水辅料,通过固体分散成型技术制备水飞蓟素固体分散体。如用熔融分散技术而制得的剂型。大大提高了水飞蓟素的溶解度及其溶解速率^[5]。陈大为等^[6]分别制备了水飞蓟素PEG熔融物、PVP共沉淀物,与水飞蓟素比较,溶解度分别提高了37、60倍,其相应片剂溶出速度 T_{50} 为14、11min,最大溶出达80%~103%左右。认为提高溶解度和增加溶出的机制是水飞蓟素在固体分散体中形成了分子及其聚集体、过饱和超微粒或亚稳定晶型等状态分散,从而加速了水飞蓟素的溶解,文献报道^[7],水飞蓟素PEG6000固体分散体系对难溶性药物水飞蓟素的增溶作用与载体材料和药物的晶格参数密切相关。

3 水飞蓟宾-葡甲胺盐

将水飞蓟宾和有机胺反应制成有机胺盐,可将水飞蓟宾转变为水溶性制剂。张时行等^[8]曾对其作了研究,制备方法如下:取水飞蓟宾482g,加4000mL甲醇热回流溶解,另取葡甲胺195g,加2000mL甲醇热回流溶解后,在搅拌下趁热加入前液中,继续热回流搅拌30min,减压除尽甲醇,残留物于40℃~50℃真空干燥5h,产品为黄色结晶性粉末。临床试验表明该药具有作用快,疗效强等特点。治疗慢性迁延性肝炎256例,总有效率为74.6%,其中,显效率为52.0%,疗效高于水飞蓟总黄酮制剂-益肝灵片。

4 水飞蓟宾-邻苯二甲酸甲酯钠盐

水飞蓟宾-邻苯二甲酸甲酯钠盐是我国研究开发的水飞蓟素复盐,水溶性好。江苏省水飞蓟宾科

研协作组进行了该复盐的制备、注射的含量测定,同时进行了临床试用,证明该药作用强,疗效显著,对慢性迁延性肝炎总有效率为74.4%^[9]。

5 水飞蓟宾-二偏琥珀酸酯钠盐

水飞蓟宾-二偏琥珀酸酯钠盐是研究比较早的水飞蓟素复盐,也是一种水溶性水飞蓟制剂。具有强的抗肝损伤作用,浓度为 $0.4\text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的复盐几乎能完全阻止再灌注小鼠对鹅膏毒素的吸收,同样也阻止狗和人在肝肠循环中对毒素的吸收,这对治疗鹅膏毒素中毒有重要意义。该复盐不仅具有保肝作用,还能降低血清中游离脂肪酸和甘油三酯的含量,抑制细胞胆固醇的合成。近年来发现,该复盐能迅速地与羟基自由基起反应,具有清除活性氧的作用。

6 水飞蓟宾-磷脂酰胆碱复合物

又称 IdB 1016,为水飞蓟宾和磷脂酰胆碱形成的一种复合物。同其它的水飞蓟素剂型相比,IdB 1016 有很高的亲脂性,吸收快,疗效强,生物利用度高。健康志愿受试者口服相当于水飞蓟宾 360mg 和 IdB 1016 和水飞蓟素,前者达峰浓度为 $298\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$,AUC 为 $881\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$,后者达峰浓度为 $102\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$,AUC 为 $257\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$,IdB 1016 的相对生物利用度为4.6,表明形成复合物后,大大提高了水飞蓟宾的生物利用度^[10]。

研究表明 IdB 1016 同时还能明显增强水飞蓟素的生物活性,其保肝作用比水飞蓟素强,水飞蓟素-磷脂复合物能使高脂肪饮食家兔的肝脏总胆固醇和血浆 MDA 浓度降低,使血清中某些金属离子如 Zn^{2+} 和 Ca^{2+} 的浓度升高,使微粒体细胞色素 P-450 含量升高,从而能够起到对抗脂质过氧化、清除自由基和稳定细胞膜的作用^[11]。用四氯化碳、鬼笔碱等处理大鼠造成肝损伤的病理模型,灌胃给予水飞蓟素磷脂复合物,结果显示谷草转氨酶(AST)和谷丙转氨酶(ALT)明显降低,而相应剂量的水飞蓟素仅引起两种酶的轻微下降^[12]。

目前,国外研究较多的是水飞蓟素-磷脂酰胆碱

复合物,它不仅能大大提高水飞蓟素的生物利用度,提高疗效,而且还具有清除自由基、抗脂质过氧化等多种作用,因而应用范围广泛。国内对水飞蓟素固体分散体和 β -环糊精包合物有一定的研究,用该两种技术制成的制剂,也都能明显改进水飞蓟素的体外溶出速度,进而提高生物利用度,对临床应用有重要的意义。

参考文献:

- [1] 柯铭清. 中草药有效成分理化与药理特性[M]. 长沙:湖南科学技术出版社,1982:266.
- [2] 芮耀斌,张大志,孙笃新,等. 水飞蓟宾对缺血再灌注产生氧自由基、脂质过氧化物及白三烯的影响[J]. 中国药理学报,1990,11(5):481.
- [3] 张德忠,金立冬. 水飞蓟素治疗高脂血症[J]. 新药与临床,1992,(6):372.
- [4] 李范珠,康廷国,吕佳,等. 水飞蓟素· β -环糊精包合物的研究[J]. 时珍国药研究,1996,7(3):146.
- [5] 朱铨,池青松,韩惠兰,等. 水飞蓟素固体分散体中水飞蓟宾溶出速度的研究[J]. 延边大学医学学报,2001,24(1):21.
- [6] 陈大为,陈星灿,范晓文,等. 水飞蓟素(益肝灵)片剂溶出速率的研究—水飞蓟素及其固体分散片剂溶出考察[J]. 中成药,1992,14(8):3.
- [7] 李凤前,胡晋红,王慧,等. PEG6 000 固体分散体系对难溶性药物水飞蓟素的增溶作用与晶格变化的关系[J]. 药学学报,2002,37(4):294.
- [8] 张时行,吴知行. 水溶性水飞蓟宾及其制剂的制备和质量标准[J]. 药学通报,1984,19(1):7.
- [9] 吴知行,张时行,徐丽蓉,等. 水飞蓟宾及其水溶性衍生物和制剂含量测定方法的研究[J]. 南京药学院学报,1981,(2):28.
- [10] Barzaghi N, Crema F, Gatti G, et al. Pharmacokinetic studies on IdB 1016, a silybin-phosphatidylcholine complex, in healthy human subjects [J]. Eur J Drug Metab Pharmacokinet, 1990, 15(4):333.
- [11] 杜海燕,李宗文(校). 水飞蓟素-磷脂复合物对高脂肪饮食家兔的保肝作用[J]. 国外医学·中医中药分册,1998,20(1):44.
- [12] Buzzelli G, Moscarella S, Giusti A, et al. A pilot study on the liver protective effect of silybin-phosphatidylcholine complex (IdB 1016) in chronic active hepatitis[J]. Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol, 1993, 31(9):456.

收稿日期:2003-02-27

纳米技术与药物新剂型

周全, 马光大, 管斐(第二军医大学药学院药剂教研室, 上海 200433)

摘要 目的:介绍纳米技术与药物新剂型的研究与发展的关系。**方法:**将现有已报道的药物新剂型对照纳米技术制备制剂的要求,以肯定现有已达或未达纳米粒度的药物新剂型,找出其进一步提高和发展的方向。结