

水飞蓟素高生物利用度新剂型的研究概况

杨秋霞, 陈建明 (第二军医大学药学院药剂教研室, 上海 200433)

[摘要] 介绍近年来国内外提高水飞蓟素生物利用度的新剂型。通过查阅文献, 对采用制剂学新技术研制的具有高生物利用度的水飞蓟素新剂型进行综述。所介绍的水飞蓟素新剂型均能提高药物的生物利用度, 其中固体分散体、磷脂复合物以及环糊精包合物由于制备方法简单以及易于工业化生产, 比较受制药公司所青睐; 而自微乳化释药系统以及脂质体等纳米制剂则相对难于实现工业化, 并且在质量控制等方面尚需进一步的研究和完善, 因此目前大都处于实验室研究阶段。通过采用制剂学新技术制备的水飞蓟素新剂型, 以不同机制促进了水飞蓟素的吸收, 提高了其生物利用度, 对临床应用有重要意义。

[关键词] 水飞蓟素; 高生物利用度; 新剂型

[中图分类号] R944 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2010)03-0164-04

水飞蓟素 (silymarin) 是从菊科植物水飞蓟中分离提取的一种黄酮类化合物, 在水飞蓟素中, 水飞蓟宾: 异水飞蓟宾: 水飞蓟宁: 水飞蓟亭比例为 3: 1: 1: 1, 其中水飞蓟宾含量最高, 药理活性也最高^[1], 水飞蓟素制剂的含量测定以及其体内药动学研究等, 一般均以水飞蓟宾的含量来计。水飞蓟素具有良好的治疗高血脂症, 消除自由基, 抗肝脂质过氧化作用, 是疗效确切的肝损伤修复药^[1]。最新的药理研究表明, 水飞蓟素还具有抗癌、抗炎、降血脂、心脏保护活性、神经保护活性等药理作用^[2]。但由于其难溶于水, 脂溶性也差, 口服吸收差, 生物利用度很低, 从而大大限制了其临床应用。为此, 国内外研究人员从增加其溶解速度或改变其溶出和吸收特性出发, 采用制剂学新技术, 研制出具有高生物利用度的水飞蓟素新剂型, 如固体分散体、环糊精包合物、脂质体及前体脂质体等。本文根据文献报道, 对近年来提高水飞蓟素生物利用度的新剂型作一综述, 以期以后更多高生物利用度的水飞蓟素新剂型的研究开发以及将来应用于临床提供参考。

1 固体分散体

固体分散技术是将难溶性药物高度分散在另一种固体载体中的新技术。其特点是提高难溶性药物的溶出速率和溶解度, 以提高药物的吸收和生物利用度。采用 PEG、PVP 等水溶性载体材料, 通过固体分散技术将难溶性药物制成固体分散体后, 由于增加了药物的分散度, 改善了其溶出速度与吸收, 因此可大大提高药物的生物利用度。

Sun 等^[3]采用流化床包衣技术, 以 PVP 为载体制备了水飞蓟素固体分散体微丸, 并对其进行了溶出特性的研究。溶出研究表明, 当 PVP 和水飞蓟素的比率为 4: 1 时, 水飞蓟素原料药, 水飞蓟素和 PVP 的物理混合物 60 min 的累积释药率均为 20% 左右; 而水飞蓟素固体分散体微丸的溶出速度大大提高, 5 min 时已有 60% 的药物溶出, 10 min 时溶出率已达 80%。

Lu 等^[4]在水飞蓟素固体分散体的基础上, 以单硬脂酸甘油酯 (GMS) 作为骨架基质进一步将其制成溶蚀性缓释制剂。药物从 GMS 骨架系统中的释放十分缓慢, 因此通常加入 PEG 或泊洛沙姆 (PXM) 等水溶性辅料, 调节释放速率, 以满足口服给药的要求。采用热熔化法制备的 GMS/PEG 或 GMS/PXM 骨架系统, 实际上是一种固体分散体, 12 h 时水飞蓟素的累积释放率分别为 92.21% 和 90.23%, 而由羟丙甲基纤维素 (HPMC) 制备的水飞蓟素普通缓释片, 12 h 仅释药 20.13%。因此采用固体分散体技术, 将水飞蓟素制成缓释制剂后, 不仅达到了缓释效果又使药物释放完全, 可提高药物的生物利用度。

2 磷脂复合物

磷脂复合物是将天然活性成分与磷脂 (大豆磷脂或蛋黄磷脂) 在非质子性溶剂中复合而成的。天然活性成分中的极性部分与磷脂的 R₂ 基团发生了弱相互作用, 多个药物-磷脂复合物分子有序排列, 形成了不同于脂质体的球状体。药物经磷脂复合后, 脂溶性增强, 故能改善其经胃肠和经皮的吸收, 获得较高的血药浓度且体内消除较慢, 从而使生物利用度显著提高, 不良反应减少^[5]。

意大利 VERNIDELLA BELLA 公司开发的水飞蓟宾磷脂复合物 (IdB-1016), 同其它的水飞蓟宾剂型相比, IdB-1016 有很高的亲脂性, 吸收快, 疗效

[作者简介] 杨秋霞 (1983-), 女, 硕士研究生。Tel (021) 81871291, E-mail victory95@126.com.

[通讯作者] 陈建明。Tel (021) 81871291, E-mail yj@163.com.

强,生物利用度高^[6]。健康志愿者口服相当于水飞蓟宾 360 mg的 IdB-1016和水飞蓟宾,前者达峰浓度为 298 ng/ml AUC为 881 ng·h/ml后者达峰浓度为 102 ng/ml AUC为 257 ng·h/ml IdB-1016的相对生物利用度为 460%,表明形成复合物后,大大提高了水飞蓟宾的生物利用度^[7]。Xiao等^[8]以无水乙醇为溶剂,制备了水飞蓟宾磷脂复合物,两组大鼠分别灌胃给予水飞蓟宾磷脂复合物和水飞蓟宾葡甲胺盐溶液后的 AUC分别为: 1 020 33 ng·h/ml和 235 81 ng·h/ml表明相对于水飞蓟宾葡甲胺盐溶液,水飞蓟宾磷脂复合物的亲脂性显著增加,增强了水飞蓟宾在胃肠道中的吸收,因此大鼠口服水飞蓟宾磷脂复合物后,水飞蓟宾的生物利用度显著提高。

3 环糊精包合物

包合技术系指一种分子被包藏于另一种分子的空穴结构内,形成包合物的技术。这种包合物是由主分子和客分子组成,主分子即是包合材料,具有较大的空穴结构,足以将客分子(药物)容纳在内,形成分子囊。药物作为客分子经包合后,溶解度增大,稳定性提高,并可调节释放速率,提高药物的生物利用度。环糊精及其衍生物为常用的包合材料。

李范珠等^[9]制备了水飞蓟素 β 环糊精包合物,并将包合物压制成的片剂与市售益肝灵片剂进行了溶出度比较,结果包合后的片剂 5 min内溶出 90%以上,而普通益肝灵片仅溶出 5%左右,说明水飞蓟素经包合后,溶出速率明显增加。肖莉等^[10]通过给大鼠口服单剂量水飞蓟素羟丙基 β 环糊精包合物(受试样品)和水飞蓟宾胶囊剂(参比样品),研究了水飞蓟素的羟丙基 β 环糊精包合物在大鼠体内的相对生物利用度。结果受试样品中水飞蓟宾的相对生物利用度为(142±38.4)%,表明与参比样品相比,受试样品的生物利用度较高。

4 自微乳药物传递系统

自微乳药物传递系统是由药物、油相、表面活性剂和助表面活性剂组成的口服固体或液体剂型,口服后在胃肠道的轻微蠕动下,能自发形成颗粒较细的 O/W 乳剂(5~100 nm)^[11]。作为一种新型的药物载体,自微乳给药系统最显著的优势是对难溶性药物的增溶作用,药物在微乳中的分散性好,有利于药物在体内的吸收,提高药物生物利用度。这已被大量实验所证实^[12 13]。

Wu等^[14]采用伪三元相图法优化水飞蓟素自微乳化处方,其组成如下:水飞蓟素 55.5 mg 乙醇

59.4 mg 吐温-80 356.4 mg 亚油酸乙酯 178.2 mg 兔子体内生物利用度实验结果表明,水飞蓟素自微乳释药系统的相对生物利用度分别是水飞蓟素混悬液和水飞蓟素聚乙二醇 400溶液的 48.82倍和 1.88倍。可见水飞蓟素自微乳给药系统大大提高了水飞蓟素的生物利用度。Woo等^[15]以水飞蓟素为主药,单硬脂酸甘油酯为油相,吐温-20和聚氧乙烯(50)氢化蓖麻油的混合物(1:1)为表面活性剂,二乙二醇单乙醚为助表面活性剂,制备了水飞蓟素自乳化解药系统。水飞蓟素 6 h时的累积释放率是参比胶囊的 2.5倍。大鼠口服生物利用度该系统是参比胶囊的 3.6倍。

5 脂质体和前体脂质体

脂质体具有细胞亲和性,亲脂或亲水性药物均可设计制备成脂质体。而前体脂质体是将脂质体膜材和药物的混合液在减压搅拌下逐步分布到一种可溶性固体载体表面,形成可自由流动的粉体状制剂。由于尚未形成脂质体双分子层结构,故称之为前体脂质体,使用前加水或缓冲液水化即形成脂质体混悬液。脂质体和前体脂质体与生物膜有较大的相似性与组织相容性,易于被组织吸收,因此可提高药物的生物利用度。

ElSamalgy等^[16 17]采用逆相蒸发法将水飞蓟素包裹在由卵磷脂、胆固醇、硬脂酰胺、吐温-20组成的脂质体中,通过颊黏膜给药来提高水飞蓟素的生物利用度。体外药物吸收和渗透实验表明,通过析因设计优化的水飞蓟素脂质体处方(卵磷脂:胆固醇:硬脂酰胺:吐温-20=9:1:1:0.5)能稳态渗透通过鸡颊囊,具有较好的吸收。并且与药物粉末相比,水飞蓟素脂质体的渗透性增强,说明脂质体口腔给药系统有望改善水飞蓟素的生物利用度。

Xiao等^[18]为了提高水飞蓟素的口服生物利用度,以磷脂、甘露醇为辅料,采用薄膜载体沉淀法制备了水飞蓟素前体脂质体,并对其犬体内药动学特征进行了研究。Beagle犬口服给予水飞蓟素前体脂质体和水飞蓟素原料药后的体内药动学参数如下: t_{max} 均为 30 min C_{max} 分别为 472.62 ng/ml 89.78 ng/ml AUC分别为 2 606.21 ng·h/ml 697 ng·h/ml。可见,水飞蓟素前体脂质体提高了水飞蓟素的口服生物利用度。

6 固体脂质纳米粒

固体脂质纳米粒是近几十年正在发展的一种新型的纳米载药体系。它是以天然的或人工合成的固体脂质为载体,将药物吸附或包裹于脂质核中制成

的纳米给药体系。可载运亲脂性药物,亦可载运亲水性药物,口服时可提高难溶性药物的生物利用度^[19]。

何军等^[20]以山榆酸甘油酯(Compritol 888 ATO)为载药材料,制备了水飞蓟素固体脂质纳米粒口服液,以益肝灵为参比制剂,进行了水飞蓟素固体脂质纳米粒动物体内的生物利用度研究。Beagle犬体内生物利用度实验结果为:水飞蓟素固体脂质纳米粒和参比制剂益肝灵片的 C_{max} 分别为 908 ng/ml 、 281 ng/ml AUC分别为 $5203\text{ ng}\cdot\text{h/ml}$ 、 $2018\text{ ng}\cdot\text{h/ml}$ 。固体脂质纳米粒口服液的相对生物利用度为258%。可见,固体脂质纳米粒载药系统能显著提高难溶性药物水飞蓟素口服给药的生物利用度。

7 纳米乳

纳米乳是在乳剂的基础上,经高压乳匀后制得的纳米级(10~100 nm)乳剂,其制剂处方与乳剂一样由水相、油相、乳化剂等组成,根据需要可加入适当的表面活性剂、稳定剂等。纳米乳物理稳定性好,通过内核的油相和表面活性剂烃链两部分的增溶,可大大提高难溶性药物在水中的溶解性;其粒径小且均匀,有利于促进药物的吸收,并可提高药物的生物利用度^[21]。

宋赞梅等^[22]通过制备水飞蓟素磷脂复合物,提高了水飞蓟素在油中的溶解度,利用均匀设计优化了乳剂的处方工艺,采用乳化法研制了稳定的水飞蓟素纳米乳,并考察了水飞蓟素纳米乳在家兔体内的代谢过程。结果,优化的处方工艺制备的水飞蓟素纳米乳平均粒径为 21.2 nm , Zeta电位 -26.9 mV ,稳定性好;家兔体内药动学实验结果为:水飞蓟素纳米乳和水飞蓟素葡甲胺盐溶液给药后的AUC分别为 $2739\text{ mg}\cdot\text{h/L}$ 、 $1571\text{ mg}\cdot\text{h/L}$,水飞蓟素纳米乳的相对生物利用度为1743%,可以判定水飞蓟素纳米乳提高了生物利用度,可增强药物疗效。

8 纳米胶束

纳米胶束是一种自组装纳米化胶体分散体,粒径通常为5~100 nm,具有疏水性内核与亲水性外壳。纳米胶束作为一种新型药物载体,其显著优点在于:利用胶束增溶作用可以提高难溶性药物的溶解度及口服生物利用度,目前已成功用于难溶性药物的传递,并展示出良好的应用。徐希明等^[23]以聚维酮-磷脂-胆酸盐三元胶束为载体制备了水飞蓟素纳米胶束,并考察了其体外性质及鼠体内药动学行为。制得的水飞蓟素纳米胶束多呈球形,粒径小于

100 nm,平均粒径为 61.2 nm , Zeta电位为 -44.8 mV ;大鼠体内药动学参数:纳米胶束和参比制剂(市售水飞蓟素胶囊)的AUC分别为 $234.74\text{ mg}\cdot\text{h/L}$ 、 $79.48\text{ mg}\cdot\text{h/L}$,可见,纳米胶束提高了水飞蓟素的生物利用度。

9 结语

水飞蓟素的上述新剂型均以不同机制促进了水飞蓟素的吸收,从而提高了其生物利用度。其中固体分散体、磷脂复合物以及环糊精包合物等,由于制备简单且提高生物利用度的作用明显,相对比较受制药公司的青睐;尤其是固体分散体和磷脂复合物目前企业研究较多。而脂质体以及前体脂质体等纳米制剂由于其制备难于实现工业化大生产,目前多数停留在实验室研究阶段,且生物利用度实验也仅仅是在动物体内进行,并且要使这些新剂型应用于临床,还需在处方工艺、质量控制等方面进行进一步的研究和完善。不过随着制剂理论、技术的不断发展和完善,相信实现水飞蓟素新制剂的扩大生产及其应用于临床将不再是遥不可及的事情。

【参考文献】

- [1] Kaur M, Agarwal R. Silymarin and epithelial cancer chemoprevention: How close we are to bedside? [J]. *Toxicol and Appl Pharmacol* 2007, 224(3): 350.
- [2] Kren V, Walerova D. Silybin and silymarin—new effects and applications [J]. *Bimed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*, 2005, 149(1): 29.
- [3] Sun NY, Wei XL, Wu BJ, *et al*. Enhanced dissolution of silymarin/polyvinylpyrrolidone solid dispersion pellets prepared by a one-step fluid-bed coating technique [J]. *Powder Technology* 2008, 182(1): 72.
- [4] Lu C, Lu Y, Chen J, *et al*. Synchronized and sustained release of multiple components in silymarin from erodible glyceryl monostearate matrix system [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2007, 66(2): 210.
- [5] 唐晓莽, 杨祥良. 灯盏花素磷脂复合物改善大鼠小肠吸收的研究 [J]. *中国中药杂志*, 2005, 30(3): 222.
- [6] Giacomelli S, Gallo D, Apollonio P, *et al*. Silybin and its bioavailable phospholipid complex (IdB-1016) potentiate *in vitro* and *in vivo* the activity of cisplatin [J]. *Life Sci* 2002, 70(12): 1447.
- [7] 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.
- [8] Xiao YY, Song YM, Chen ZP, *et al*. The preparation of silybin-phospholipid complex and the study on its pharmacokinetics in rats [J]. *Int J Pharm*, 2006, 307(1): 77.

和 AUC 值增加, CL_s 减小, 与正常对照组比较具有统计学差异; 并且随浸泡时间增加, 体温进一步降低, LVFX 代谢亦进一步减慢。说明比格犬在腹部开放性创伤并海水浸泡致持续低体温状况下, 其 LVFX 的体内过程发生明显改变, 药物体内代谢明显减慢, 这与文献报道一致^[6]。但与单纯海水浸泡致低体温的比格犬相比, 腹部开放性创伤犬不仅体温降低程度更剧烈, 恢复时间更缓慢, 更由于海水中高浓度的 Na⁺、K⁺、Cl⁻ 等离子通过腹膜交换进入机体而体内血液及细胞中水分则通过腹膜向外界丢失, 使机体有效循环血量减小、细胞供氧不足而呈代谢性酸中毒, 进而引起一系列的病理生理变化, 从而使机体持续处于低体温和血液动力学改变状态, 进一步导致药物在机体内转运减慢^[7-9]。

通过本研究得知, 比格犬在人工海水浸泡致低体温状况下对 LVFX 代谢减慢, 体内药物浓度升高, 这种结果使 LVFX 抗菌作用增强。但同时由于血药浓度高于预期和药除减慢, 导致药物不良反应可能增加。因此, 海水浸泡腹部开放性伤员救治时使用 LVFX, 应适当调整给药方案。

【参考文献】

[1] 路云, 曹诚意, 李甫. 海军勤务学[M]. 北京: 海潮出版

社, 1993. 442.

[2] 李昕, 周春华. 海战伤致急性肾衰的机制及救治研究进展[J]. 军医进修学院学报, 2006, 24(4): 312.

[3] 王育红, 鹿尔驯, 虞积耀, 等. 海水浸泡腹部开放性损伤对大鼠体液代谢的影响[J]. 第二军医大学学报, 2000, 21(8): 786.

[4] 张沂, 王强, 虞积耀, 等. 左氧氟沙星静脉注射给药在 Beagle 犬体内的药物动力学[J]. 解放军药学学报, 2009, 25(3): 220.

[5] 陈新谦, 金有豫, 汤光. 新编药物学[M]. (第 16 版). 北京: 人民卫生出版社, 2007: 102.

[6] 张沂, 王强, 尚利群, 等. 人工海水浸泡致低体温比格犬体内左氧氟沙星的药动学研究[J]. 中国药学杂志, 2009, 44(18): 1409.

[7] Tsuei BJ, Keamey P. Hypothermia in the trauma patient[J]. Injury, 2004, 35(1), 7.

[8] 王育红, 鹿尔驯, 虞积耀, 等. 腹部开放性损伤犬经海水浸泡后血液动力学及病理学的变化[J]. 中华外科杂志, 2000, 38(9): 700.

[9] Michael A, Patrick M, Robert R, et al. Therapeutic hypothermia induced pharmacokinetic alterations on CYP2E1 chlorzoxazone mediated metabolism in a cardiac arrest rat model[J]. Critical Care Medicine, 2006, 34(3): 785.

[收稿日期] 2010-01-07

[修回日期] 2010-02-11

(上接第 166 页)

[9] 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): 145.

[10] 肖莉, 翟所迪, 赵荣生, 等. 水飞蓟素羟丙基-β-环糊精包合物在大鼠体内的生物利用度[J]. 中国医院药学杂志, 2006, 26(2): 140.

[11] Cui J, Yu B, Zhao Y, et al. Oral Bioavailability enhancement of examastane from self-microemulsifying drug delivery system (SMEDDS) [J]. Int J Pharm, 2009, 371(1-2): 148.

[12] Kang BK, Lee JS, Chon SK, et al. Development of self-microemulsifying drug delivery system (SMEDDS) for oral bioavailability enhancement of simvastatin in beagle dogs [J]. Int J Pharm, 2004, 274(15): 65.

[13] Hong JK, Kim JK, Song YK, et al. A new self-emulsifying formulation of itraconazole with improved dissolution and oral absorption [J]. J Control Release, 2006, 110(2): 332.

[14] Wu W, Wang Y, Que L. Enhanced bioavailability of silymarin by self-microemulsifying drug delivery system [J]. Eur J Pharm Biopharm, 2006, 63(3): 288.

[15] Woo JS, Kim TS, Park JH, et al. Formulation and biopharmaceutical evaluation of silymarin using SMEDDS [J]. Arch Pharm Res, 2007, 30(1): 82.

[16] El-Sanally MS, Afifi NN, Mahmoud EA. Increasing bioavailability of silymarin using a buccal liposomal delivery system:

Preparation and experimental design investigation [J]. Int J Pharm, 2006, 308(1-2): 140.

[17] El-Sanally 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.

[18] Xiao YY, Song YM, Chen ZP, et al. Preparation of silymarin pro-liposomes: A new way to increase oral bioavailability of silymarin in beagle dogs [J]. Int J Pharm, 2006, 319(1-2): 162.

[19] Hu L, Tang X, Cui F. Solid lipid nanoparticles (SLNs) to improve oral bioavailability of poorly soluble drugs [J]. J Pharm Pharmacol, 2004, 56(12): 1527.

[20] 何军, 奉建芳, 张乐乐, 等. 水飞蓟素固体脂质纳米粒体内药代动力学研究 [J]. 中成药, 2005, 27(1): 19.

[21] 李向辉, 欧阳五庆, 杨雪峰, 等. 替米考星纳米乳的制备及其质量评价 [J]. 西北农林科技大学学报, 2009, 37(4): 42.

[22] 宋赞梅, 平其能, 吴正红. 水飞蓟素纳米乳的制备及家兔体内药动学 [J]. 中国药科大学学报, 2005, 36(5): 427.

[23] 徐希明, 朱源, 李强, 等. 水飞蓟素纳米胶束的制备及鼠体内药物动力学研究 [J]. 中国药学杂志, 2005, 40(24): 1874.

[收稿日期] 2009-09-14

[修回日期] 2009-10-26