

制剂新技术在灯盏花素研发中的应用*

孙文强^{1,2,3}, 刘 丹^{1,2,3}, 丁江生^{1,2,3△}

(1. 云南省药物研究所制剂研究室, 云南 昆明 650111; 2. 云南白药集团创新研发中心, 云南 昆明 650111;

3. 云南省中药和民族药新药创制企业重点实验室, 云南 昆明 650111)

摘要: **目的** 寻找制剂技术在灯盏花素研究中新的突破点。**方法** 对 10 多年来灯盏乙素制剂研究方面期刊及专利资料进行分析总结。**结果** 灯盏花素制剂研究在口服制剂和静脉注射制剂方面较为广泛, 其他给药途径研究较少。**结论** 几乎现有制剂技术都用到了灯盏花素的制剂研究中, 但新制剂的产业化研究缺乏。应从多个环节入手来实现药物口服生物利用度的提高, 在注射剂研究方面应首先考虑制剂载药量和安全性评价。

关键词: 灯盏花素; 制剂; 研究进展

中图分类号: R283

文献标志码: A

文章编号: 1000-2723(2015)02-0090-07

灯盏花素是彝族药灯盏花中的黄酮类成分。灯盏花是菊科植物短葶飞蓬 *Erigeron breviscapus* (Vant.) Hand-Mazz 的干燥全草, 作为药用始载于《滇南本草》, 2010 版药典也有收载。其性寒味微苦、甘温辛, 具有散热解表、活血化淤、通经活络、舒经治瘫、祛风除湿、消炎止痛等功效, 在临床上对心、脑血管疾病具有特殊疗效。灯盏花素的深入研究对于民族药的开发具有示范作用。现将灯盏花素近 10 年来新制剂研究情况总结如下。

1 灯盏乙素口服制剂

用于口服给药的上市品种有灯盏花素片、灯盏花颗粒、灯盏花素分散片、灯盏花素滴丸等。在此基础上, 近年来还出现了滴丸、口崩片、分散片、固体分散片、口腔速溶膜、口腔用气雾剂、磷脂复合物自微乳、脂质体、纳米混悬液等多种口服新制剂。根据制剂的体外释药特征, 这些新制剂可以分为速释制剂和缓释制剂两大类。

1.1 速释制剂

速释制剂具有方便给药、快速起效的优点, 占据了口服制剂相当大的比重。

1.1.1 普通口服速释剂型

口服速释制剂能满足患者对用药的特殊需求或加速药物的溶出, 促进药物迅速在血液中有

效浓度而快速起效。滴丸剂指固体或液体药物与基质加热熔化混匀后, 滴入不相混溶的冷凝液中、收缩冷凝而制成的小丸状制剂。以 PEG4000 或者是 PEG6000 作为基质, 采用固体分散体技术制备的灯盏花素滴丸^[1], 能够实现在 20min 累积溶出达 70%。采用超级崩解剂羧甲基淀粉钠和交联聚维酮^[2]制备得到的分散片能够达到 3min 溶出大于 75%, 溶出速度大大高于普通片剂。采用内外加法加入羧甲基淀粉钠^[3]比内加法能获得更短的崩解时间。采用交联羧甲基纤维素钠和交联聚维酮作为崩解剂^[4]能将崩解时间缩短到 2.42min。丁艳等^[5]采用羧甲基淀粉钠和低取代羟丙基纤维素作为崩解剂制备了灯盏花素分散片, 崩解时间缩短至 1.5min。单用低取代羟丙基纤维素 5%^[6]作为崩解剂, 25s 即可完全崩解, 6min 溶出 95%。临床研究^[7]显示, 普通片的达峰时间为 7.7h, 分散片缩短为 6.5h 达峰, 峰浓度和生物利用度均有一定提高。采用 PVP K30、微晶纤维素、交联聚维酮制备的灯盏花素固体分散片^[8]能够加速药物的释放, 从而实现比格犬灌胃给药生物利用度达到普通片的 3.45 倍。药物-PVP K30 的分子间氢键可能导致了溶出和生物利用度的提高。Yang 等以泊洛沙姆 188 作为稳定剂, 羟丙基- β -环糊精作为冻干保护剂, 制备了灯盏乙素苷元的口服纳米混悬

* 基金项目: 云南省科技厅“十二五”项目(2013DC021)

收稿日期: 2014-11-25

作者简介: 孙文强(1982-), 男, 河南原阳人, 工程师, 博士, 主要从事口服固体制剂研究。E-mail: jonathonsqw@163.com。

△通信作者: 丁江生, E-mail: jshding@163.com

剂^[9],冻干制剂再分散后粒径为 342nm。昔元纳米混悬液给药后,未测到昔元原形药仅在血中测到灯盏乙素和异灯盏乙素,给药后检测到灯盏乙素峰浓度为灯盏乙素同剂量给药的 12 倍。研究提示,将药物纳米化以后有助于其生物利用度的提高。赵伟等以羟丙甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、黄原胶等作为膜材,碳酸氢钠作为碱化剂,以微晶纤维素为崩解剂制备得到口腔速溶膜^[10]。由于在膜剂中加入了崩解剂,使其在使用者的口中于 5s 至 30s 内即可崩溶,口服后可迅速起效。无需用水送服,特别适合于吞咽困难人群和紧急情况下使用。口腔喷雾剂和气雾剂^[11-12]起效迅速、携带方便、生物利用度高,治疗心脑血管疾病效果好。

1.1.2 中间制剂

通过中间制剂研究,能够改变药物的溶解性或者渗透性,但并未得到最终的产品。如脂质体,尽管存在脂质体制剂,但口服使用脂质体仍需要进行一步制粒等制剂手段获得固体形态才能用于临床用药。中间制剂还包括磷脂复合物、自微乳、脂质体、环糊精包合等。这些措施不仅能提高药物在水和生理介质中的溶解度,对药物的溶出也有一定改善。自微乳制剂处方中含较高比例的表面活性剂和助溶剂,能够提高大多数药物的溶解性,并能一定程度改变肠道吸收局部对药物的渗透性。灯盏花素自微乳^[13]肠壁通透系数是灯盏花素原料的 3.4 倍。袁中文等^[14]发现磷脂复合物可增加药物在油相中的溶解度,以磷脂与油酸乙酯组成的复合油对药物的溶解度最大。磷脂增加药物在油相中的溶解度有两个原因,一是磷脂复合物中^[15]药物分子上的酚羟基与羧酸基团上的氧具有负电性,可与磷脂结构中具有正电性的季胺氮相互吸引,掩盖药物分子中的极性部分,使药物分子极性降低,亲脂性增加;二是磷脂溶解于油相中,增加了油相极性,对灯盏乙素溶解力增强。灯盏花素磷脂复合物^[16-17]能够提高药物的油水分配系数,与药物普通粉末相比,磷脂复合物经胃肠道吸收速率提高了 73.13%。广东华南药业和华中科技大学申请了灯盏花素磷脂复合物^[18-20]的相关专利。磷脂复合物可有效解决灯盏花素脂溶性差的难题,并显著提高自乳化制剂的载药量;自乳化剂能够增加灯盏花素的溶出度,促进灯盏花素穿透上皮细胞,并在一定程度上促成药物的淋巴转运,减少药物的肝脏首过代谢,提高灯盏花素的口服生

物利用度。专利报道,灯盏花素磷脂复合物自微乳含药量可达 20~40mg/g,比格犬实验中口服给药其生物利用度是普通片的 712.8%,解决了自微乳载药量低的问题,改善了药物的口服吸收。脂质体^[21]灌胃给药,药物峰浓度是药物溶液的 3.3 倍,生物利用度达到溶液的 3.1 倍。 β -环糊精包合物大鼠灌胃给药^[22],与药物混悬液相比达峰时间由 3.5h 缩短为 3.0h,峰浓度提高到混悬液的两倍,生物利用度是混悬液的 1.5 倍。灯盏花素纳米乳^[23],粒径 45.6nm,包封率 95.2%,在肠道环境中稳定性好,在 pH6.8 环境中以一级动力学释放药物,caco-2 细胞实验也表现出一定的表观渗透性增加,口服给药后,其生物利用度是溶液的 2.49 倍。柯学等采用静电喷雾法^[24]制备得到灯盏花素纳米粒。采用共聚维酮和丙烯酸树脂作为聚合物辅料制得的含药纳米粒粒径均匀,与原料药相比能够改善药物的溶出和体内吸收。

1.2 缓释制剂

灯盏花素的口服缓释制剂主要有纳米混悬液、脂质体、骨架缓释片、缓释微丸、缓释固体分散体、缓释凝胶微球、渗透泵缓控释给药系统等。

1.2.1 纳米混悬液

纳米混悬剂是用特殊的技术将药物直接制备成纳米大小的粒子,并借助于表面活性剂等对其进行稳定而得到的给药系统^[25]。余佐彦等^[26]采用乳化溶剂扩散法制备得到灯盏乙素纳米混悬剂。大鼠灌胃给药,灯盏花素纳米混悬剂的峰浓度为普通混悬剂的 4 倍,平均驻留时间延长至 4.1h 到 8.6h,其生物利用度为普通混悬液的 11 倍(1.3%到 14.4%)。

1.2.2 脂质体

由于脂质体肠道稳定性较差,口服给药方面研究相对较少。在脂质体处方上添加进行优化可以赋予脂质体更好的稳定性和肠道渗透性,从而实现有效口服给药。邓英杰等^[27]在脂质体处方中加入十八胺以薄膜分散法制备了灯盏乙素阳离子脂质体。体外释放 8h,阳离子脂质体累积释放 8%左右,仅为普通脂质体的 20%。阳离子脂质体的释放慢于常规脂质体,主要归因于灯盏花素与十八胺之间的静电作用。这种静电作用既提高了脂质体的包封率,又减缓了药物从脂质体的释放,实现缓释,达到了“一石二鸟”的作用。在十八胺含量较高的情况下,增加胆固醇^[28-29]的加入量有利于增强磷脂双分子层排列的有序性,使得脂质体在酸和胆盐溶液中具有较高的

稳定性。普流罗尼克 P85 吸附的脂质体^[30]能够提高药物经 caco-2 细胞的转运速度,大鼠灌胃给药生物利用度是药物溶液的 5.6 倍。

1.2.3 缓释微丸

缓释微丸是指将药物与阻滞剂混合制丸或先制成普通丸芯后包缓释衣膜而制备成的小型丸剂,其直径在 0.5~1.5mm。陈大为等^[31]以硬脂酸/乙基纤维素(10Pa*s)(2:1)作为缓释骨架制备了骨架型缓释微丸,12h 体外释放完全。孙敏等^[32]用乙基纤维素作为滞释材料制备缓释包衣微丸,得到灯盏乙素缓释微丸。灯盏花素微丸胶囊^[33]大鼠体内相对于片剂的生物利用度为 303.92%。

1.2.4 骨架缓释片

骨架型制剂是指药物和一种或多种惰性固体骨架材料通过压制或融合技术制成片状、小粒或其它形式的制剂。曹相林等^[34]以羟丙甲基纤维素 K4M 作为缓释材料制备了灯盏花素骨架片,药物在 16h 内呈一级动力学释放。家兔灌胃给药^[35],体内绝对生物利用度很低,为 0.18%。比格犬灌胃给药^[36],缓释片制剂延长生物半衰期 7.20h 到 12.62h,具有良好的缓释特征。

1.2.5 缓释固体分散体

以乙基纤维素(20Pa*s)制备药物固体分散体,在 1%十二烷基磺酸钠溶液中 12h 释放完全。以玉米淀粉作为填充剂装填得到灯盏花素固体分散体缓释胶囊^[37-38],比格犬给药后,半衰期由普通胶囊的 3.1h 延长至 6.5h,达峰时间由 1.0h 延长为 4.2h,以普通胶囊作为参比制剂其相对生物利用度为 111%。

1.2.6 缓释凝胶微球

海藻酸钙凝胶小球是由天然高分子材料海藻酸钠与二价钙离子发生凝胶化作用制备得到,具有小球大小适宜、可防止药物局部突释、口服无毒、可生物降解的特点。张彦青等^[39]以 2.5%海藻酸钠,0.3mol/L 氯化钙制备了灯盏花素海藻酸钠凝胶微球。由于海藻酸钠和氯化钙的交联,减缓了药物的释放,药物 4h 能够释放完全。增加带正电荷的壳聚糖^[40-41]将海藻酸钙微球的载药量由 38%提升至 65%,且药物呈一级释放行为,为骨架溶蚀性释药。

1.2.7 缓释片

以乳糖、交联聚乙烯吡咯烷酮作为速释辅料,结合羟丙甲基纤维素作为缓释层制备得到的双层缓释片^[42],在 0~1h 内速释层快速释药,随后缓慢释

放药物,从而满足快速起效,长期维持治疗效果的要求。渗透泵片是由药物、半透膜材料、渗透压活性物质和推动剂等组成的,以渗透压作为释药能源的控释片。渗透泵控释制剂具有零级释药的特征,其释药不受 pH 值、胃肠蠕动及食物等因素的影响,且体外释药相关性较好,将灯盏花素制备成渗透泵片可长时间维持有效血药浓度^[43]。潘卫三等^[44]以低分子量聚氧乙烯作为含药层辅料,高分子量聚氧乙烯、羟丙甲基纤维素、氯化钠等作为助推层制备了灯盏花素双层渗透泵片,该片的在 14h 内零级释药,16h 释放完全。采用肠溶性材料尤特奇 S100 进行包衣,可以得到在结肠定点释药的缓释片^[45],利用碱性条件下药物溶解度较高来提高其生物利用度,也可以用于结肠局部用药治疗炎症等疾病。

固体分散体和脂质体能够双向调节灯盏乙素的释放速度,加快或者减缓药物释放。通过增溶手段可以缩短药物的达峰时间,提高其最大血药浓度,从而快速起效;脂质复合物能够提高药物的脂溶性,为脂质体、自微乳等脂质制剂的制备提供衔接。缓释微丸、缓释片及结肠定位缓释片等能够长时间在吸收部位维持较高的药物浓度来延长药物在血液的滞留时间,从而提高其生物利用度。灯盏乙素口服固体制剂以崩解时间和溶出为主要指标,加快崩解和改善溶出可以提高药物的口服吸收。口服制剂的研究方向是加速药物崩解或溶出,改善服药体验,提高患者的顺应性或加快药物起效。

2 灯盏乙素注射制剂研究情况

2.1 普通注射用制剂

常见的注射用制剂有灯盏花素氯化钠注射液、灯盏花素葡萄糖注射液、灯盏花素注射用冻干粉等。主要通过成盐、药用碱调节 pH 值、聚合物聚酰胺-胺枝状化合物等来提高灯盏乙素的溶解性。药物在碱性条件下溶解性提高,但其稳定性下降,且药用碱静脉注射会产生一定的刺激性。效果较为理想的有机碱有 L-精氨酸、碳酸氢钠等。在增溶的基础上,需要采用乙二胺四乙酸二钠,亚硫酸钠,硫代硫酸钠等来提高药物的稳定性,减缓药物的降解。对 pH 调节剂和稳定剂两者进行优化组合,获得增溶和满意的稳定性结果。目前的灯盏花素注射液常使用聚山梨酯 80 作为增溶剂,然而聚山梨酯 80 在高温灭菌和长期贮存过程中容易酸败,导致杂质含量上升;且聚山梨酯 80 本身就具有较强的溶血性

和致过敏性,会增加注射液的不良反应的发生几率。并且添加了聚山梨酯 80 作为增溶剂的产品在长期贮存的过程中仍然会出现少量沉淀及溶液浑浊等问题,从而增加了临床用药的风险。使用的 Solutol HS15(聚乙二醇十二羟基硬脂酸酯)^[46]0.01g/100mL 来增溶灯盏花素比常规的吐温 80 具有更安全的优点。昆明制药集团选择天麻素^[47]作为灯盏花素的助溶剂制备注射液或者注射用粉针剂。将天麻素与药物充分混合,注射用水加热至 88~98℃,然后于 30~80℃在真空条件下搅拌后,在氮气或氩气的保护下加入药物与天麻素混合物,即得药物溶液。提供一种能够增加难溶性天然药物的溶解度,且溶解速度快、安全、适于工业化生产的助溶剂。

2.2 注射用新制剂

目前灯盏乙素静脉注射给药的新制剂主要是长循环制剂和靶向制剂。静脉注射需要对制剂中粒子的粒径进行严格控制,脂质体、固体脂质纳米粒、聚合物纳米粒、纳米混悬剂、亚微乳等纳米制剂成为灯盏乙素静脉给药研究的重要领域。

2.2.1 纳米粒

采用高分子材料制备得到的骨架型纳米粒子,能够减缓药物在血液中的消除,从而达到提高生物利用度的目的。王义明等^[48]以灯盏花素为模型药物,聚合物纳米粒为载体材料制备灯盏花素聚合物纳米粒制剂。刘思明等^[49]采用微乳液聚合法制备了粒径为 50nm 的灯盏乙素聚丙烯酸酯纳米粒。静脉注射给药,灯盏花素聚乳酸纳米粒^[50-51]能够减缓药物在大鼠体内的消除,延长药物在血液中平均驻留时间。177nm 和 319nm 的聚乳酸纳米粒子生物半衰期分别是药物溶液的 10.9 倍、17.1 倍,生物利用度是溶液的 9.3 倍、4.45 倍。聚乳酸纳米粒还能增加药物在大脑的分布,一定程度上发挥靶向给药的作用。灯盏花素牛血清白蛋白纳米粒^[52]其粒径在 28.34nm,荷正电,纳米粒中药物以无定形形式存在,体外释放行为符合威布尔模型。与药物溶液相比,纳米粒静脉注射后在血液中从给药 20min 到 6h 具有更高的药物浓度,药物消除半衰期延长至原来的 4.2 倍,生物利用度是溶液静脉注射给药的 2.8 倍。该课题组后续申请了相关专利,但并未获得授权。

2.2.2 亚微乳

高速分散-超声法制备得到的粒径 225nm 的灯

盏花素亚微乳^[53],对大鼠尾进行静脉给药,亚微乳消除减慢,生物利用度增加。消除半衰期由注射液的 47.6min 延长至 214.1min,平均驻留时间由 10.3min 延长至 32.5min,生物利用度提高为原来的 2.38 倍。熊非等^[54]用大豆油、油酸作为油相经高压匀质法制备得到粒径为 228nm,ζ 电位为-27.9mv 的灯盏乙素纳米乳。静脉注射后,该制剂的消除半衰期是注射液的 5.4 倍,平均驻留时间延长为原来的 17.766 倍,曲线下面积是注射液的 14.453 倍。

2.2.3 脂质体

吕文莉等^[55]以薄膜分散法制备得到粒径为 50.8nm,ζ 电位为-24.9mv 的灯盏乙素脂质体。该脂质体在生理盐水中 24h 内累计释放 29.9%,具有良好的缓释效应。比格犬^[56]静脉给药,消除常数 CL 由 324mL/min 下降至 88mL/min,生物利用度是药物溶液的 3.2 倍。大鼠尾静脉注射给药^[57],消除系数 CL 由 84.6mL/min 下降至 15.3mL/min,生物利用度是药物溶液的 6 倍(196ug*mL⁻¹*min 到 1267ug*mL⁻¹*min)左右。大鼠尾静脉注射,在脑组织中^[58],灯盏乙素脂质体的消除半衰期由药物溶液的 6.27min 延长为 23.13min,生物利用度是药物溶液的 4.4 倍。熊非等^[59]经乙醇注入-高压匀质法制备得到粒径为 504.83nm,ζ 电位为-20.31mv 的脂质体。尾静脉注射给药后,在心脏中,灯盏乙素脂质体的消除半衰期(t_{1/2β})由药物溶液的 13.70min 延长至 66.39min,生物利用度是药物溶液的 11.4 倍。

经注射给药的灯盏乙素新制剂主要是减慢机体对药物的清除,从而达到提高生物利用度、增加药效的目的。100nm 以下的纳米粒子^[51,57]在长循环的同时还表现出一定的脑靶向作用。可能是粒子粒径较小时,能够有效透过疾病状态的血脑屏障,从而提高其脑内的分布。

3 其他给药途径

鼻腔给药、肺部给药、肌肉注射给药、透皮给药等给药方式在灯盏花素研究中也得到了初步的尝试。鼻腔给药^[60]能够避免胃肠道首过效应,增加脑组织中药物的分布。福建中医药大学开发了灯盏花素鼻用微乳凝胶^[61],该制剂具有脑靶向性好、载药量高,有助于提高灯盏花素在水中的溶解度、增加其稳定性及提高生物利用度且制备方法具有简单易操作的特点。肺部给药^[62]同样可以避免胃肠道以及肝脏的首过效应,药物的生物利用度得到显著提

高,粘膜粘附制剂肺部给药绝对利用度可达 97.9%。但肺部给药给药剂量受到限制,灯盏花素的肺部给药还属于基础研究阶段。钟海军等^[63]在处方中添加磷脂酰肌醇采用复乳法制备得到平均粒径为 17.9 μm 的多室脂质体,该脂质体体外能够实现 120h 以上的几乎恒速释放,肌肉注射后其平均滞留时间(MRT)达溶液组的 16.57 倍,较灯盏花素溶液和常规脂质体都获得了明显的缓释效果。Labrasol 可以促进灯盏乙素经角膜的吸收^[64],但对其透皮转运却是抑制作用。丙二醇和 transcutol P(二乙二醇单乙基醚)透皮吸收促进作用明显^[65]。李琳等^[66]发现灯盏乙素经皮透过性良好,可以制备成巴布剂用于透皮给药。陈燕军等申请了脂质体、固体脂质纳米粒、纳米结构脂质载体等灯盏花素脂质载体及其凝胶^[67]的专利。其中凝胶基质为卡波姆,碱化剂选择三乙醇胺。四种灯盏花素脂质载体凝胶及普通凝胶为均匀的淡黄色,pH 均为 5.4 左右,适宜皮肤表面用药。通过经皮给药途径,增强灯盏花素稳定性,提高其生物利用度。

4 讨论

几乎现有所有的制剂手段都用在了灯盏花素的制剂开发,其主要目的是增加药物的口服生物利用度。在口服速释制剂中,还有一些侧重快速起效或者是改善药物的服用方式。快速起效的由固体分散片、速释微丸、口腔速溶膜、口腔用气雾剂等等,口腔速溶膜、口腔用气雾剂、分散片、口崩片口感好、服用方便,提高了患者的依从性。磷脂复合物和脂质体技术改善了药物的脂溶性,一定程度提高了经肠道吸收速率,从口服吸收的第二环节提高了口服生物利用度。磷脂复合物作为一种制剂中间技术,提高了灯盏花素在油相中的溶解性,使得乳剂和自微乳能够具有较高的载药量。缓释性固体分散体、脂质体、骨架片、双层缓释片、渗透泵缓控释片等主要着眼于减缓药物的释放速度,从而使药物长时间向吸收部位释放,来达到较长时间内维持较高的药物浓度,减少给药次数提高患者的顺应性的目的。仅仅从体外释放行为考察口服制剂的缓释作用是不够的,还应该考虑到制剂能不能在吸收部位维持足够足够长的时间,尤其是灯盏花素这样的肠道难吸收药物,更应该在处方中添加促进经肠道转运的功能性成分,使释放出来的药物快速透过生物膜进入血液循环。灯盏花素吸收机制研究发现,

药物是肠道外排蛋白的底物,在口服制剂中增加外排蛋白抑制活性辅料或对药物的口服吸收存在促进作用。

Solutol HS15、天麻素等新型助溶剂在灯盏花素注射液药物增溶的使用,有助于减少吐温 80 等常规表面活性剂的毒副作用,使得灯盏花素注射液的安全性得到提高。L-精氨酸等性能更为优良的 pH 调节剂对灯盏花素注射液具有较高的价值。不仅仅是新药开发中绕过专利壁垒,也为药品质量安全提供了更多的保证。灯盏花素纳米粒、灯盏花素纳米乳、灯盏花素脂质体、纳米混悬剂等纳米制剂具有血液中缓慢释药的优势,甚至部分制剂还具有脑靶向的特点。充分利用纳米制剂的优势,对处方进行优化,使获得载药量高,安全无毒的静脉注射用纳米制剂是静脉注射用新制剂一个发展方向。由于灯盏花素主要用于心脑血管疾病的治疗,在制剂设计过程中侧重其脑部靶向或者心脏靶向,有助于调高药物的疗效。

口服制剂和静脉注射制剂仍然是灯盏乙素制剂研究的主流,现有大多数制剂手段在该化合物的制剂开发中都得到了应用。对于口服制剂的研究应该对药物吸收机制进行充分研究和了解,从药物的溶出、经肠道转运、肠道内稳定性等多个环节,多管齐下,实现药物口服生物利用度的提升。在注射剂方面,应加强纳米制剂的安全性评价,在处方研究中注重提高制剂的载药量,充分发挥纳米制剂的优势,缓释、靶向,提高药物在靶部位的生物利用度。

参考文献:

- [1] 黄晓燕,丁野,郑金凤,等. 灯盏花素滴丸的溶出度研究[J]. 中国实验方剂学杂志,2013,19(16):82-84.
- [2] 宋崎,樊敏伟,王冰,等. 灯盏花素分散片的处方及工艺研究[J]. 中国中医药信息杂志,2009,16(1):60-62.
- [3] 张峻颖,郭健新,黄罗生. 灯盏花素分散片的制剂工艺研究[J]. 海峡药学,2004,16(1):27-28.
- [4] 朱坚,李以军. 灯盏花素速释片制剂处方研究[J]. 中成药,2007,29(3):367-370.
- [5] 丁艳,黄桂华. 正交试验优化灯盏花素分散片的处方工艺[J]. 中药材,2010,33(3):455-458.
- [6] 周莹,孙媛. 灯盏花素口腔速崩片制备工艺研究[J]. 云南中医中药杂志,2005,26(5):58-59.
- [7] 杨铁耀,吴小明,李焕明,等. 灯盏花素分散片在健康人体内的相对生物利用度研究[J]. 沈阳药科大学学报,2011,28(9):732-735.
- [8] C ong W. Solid dispersion tablets of breviscapine with

- polyvinylpyrrolidone K30 for improved dissolution and bioavailability to commercial breviscapine tablets in beagle dogs [J]. Eur J Drug Metab Pharmacokinet, 2014, 39(3):203-210.
- [9] Yang X. Nanosuspension development of scutellarein as an active and rapid orally absorbed precursor of its BCS class IV glycoside scutellarin [J]. J Pharm Sci, 2014, 103(11): 3576-3584.
- [10] 赵伟, 王红霞, 李化淋. 一种无需饮水的口服药物组合物及其制备方法[P]. 天津: CN103263402A, 2013-08-28.
- [11] 唐勇. 含灯盏花素的口腔喷雾剂及其制备方法 [P]. 湖南: CN102048691A, 2011-05-11.
- [12] 唐勇. 含灯盏花素的气雾剂及其制备方法 [P]. 湖南: CN102048692A, 2011-05-11.
- [13] 陈鹰, 杜蓉, 刘平, 等. 灯盏花素自微乳化释药系统的制备及特性研究[J]. 中草药, 2009, 40(3): 374-378.
- [14] 袁中文, 周郁斌, 关世侠, 等. 灯盏花素口服微乳的制备[J]. 医药导报, 2012, 31(5): 655-658.
- [15] 刘宏, 唐晓莽, 王影, 等. 灯盏花素磷脂复合物的表征[J]. 医药导报, 2010, 29(11): 1395-1397.
- [16] 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): 63-66.
- [17] 陈小新, 肖日平, 周晓丽, 等. 灯盏花素磷脂复合物自微乳在 Beagle 犬体内药代动力学及生物利用度 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(21): 132-135.
- [18] 陈小新, 龙超峰, 谢称石, 等. 一种灯盏花素磷脂复合物及其制备方法和应用 [P]. 广东: CN103083683A, 2013-05-08.
- [19] 陈小新, 龙超峰, 谢称石, 等. 一种灯盏花素磷脂复合物自微乳组合物及其制备方法 [P]. 广东: CN103110578A, 2013-05-22.
- [20] 万江陵, 周辉, 刘卫, 等. 一种含灯盏花素磷脂复合物的自乳化剂及其制备方法和用途 [P]. 湖北: CN103169657A, 2013-06-26.
- [21] Zhong H. J. Enhanced oral bioavailability of breviscapine after encapsulation in a liposomal formulation [J]. Pharmazie, 2005, 60(6): 475-476.
- [22] 张海燕, 平其能, 郭健新, 等. 灯盏花素及其 β -环糊精包合物在大鼠体内的药代动力学 [J]. 药学学报, 2005, 40(6): 563-567.
- [23] Ma Y, Li H G, Guan S X. and S. Guan. Enhancement of the oral bioavailability of breviscapine by nanoemulsions drug delivery system[J]. Drug Dev Ind Pharm, 2014: 1-6.
- [24] 柯学. 灯盏花素组合物纳米颗粒及其制备方法 [P]. 江苏: CN103690489A, 2014-04-02.
- [25] 汤丽华, 易涛. 纳米混悬剂研究概况及在药物中的应用 [J]. 药学与临床研究, 2011, 19(5): 439-442.
- [26] 余佐彦, 柯学, 平其能, 等. 灯盏花素纳米混悬剂的制备及其大鼠体内药动学研究 (英文)[J]. 中国天然药物, 2007, 5(1): 50-55.
- [27] 邓英杰, 钟海军, 等. 灯盏花素脂质体及其制备方法[P]. 中国专利: CN03111469. 5, 2003-10-01.
- [28] 董晓东, 邓英杰, 陈超, 等. 灯盏花素阳离子脂质体的制备[J]. 中国新药杂志, 2010, 19(12): 1075-1079.
- [29] 董晓东, 邓英杰, 陈超, 等. 灯盏花素脂质体体外释放及在酸和胆盐中稳定性研究 [J]. 中国药学杂志, 2010, 45(8): 597-601.
- [30] Zhou Y, Ning Q, Yu D, et al. Improved oral bioavailability of breviscapine via a Pluronic P85-modified liposomal delivery system [J]. J Pharm Pharmacol, 2014, 66 (7): 903-911.
- [31] 陈大为, 张彦青, 邹艳霜, 等. 灯盏花素缓释微丸制备工艺与处方优化的研究[J]. 中草药, 2003, 34(11): 33-36.
- [32] 孙敏, 刘红斌, 刘波, 等. 灯盏花素缓释包衣微丸的制备工艺研究[J]. 云南中医学院学报, 2011, 34(4): 14-18.
- [33] 李聪, 高晶, 刘红斌, 等. 灯盏花素微丸胶囊在大鼠体内相对生物利用度研究 [J]. 云南中医学院学报, 2010, 33(6): 55-57+65.
- [34] 曹相林, 陈东, 丁平田. 灯盏花素缓释片的制备及体外释放度研究[J]. 海峡药学, 2009, 21(1): 14-17.
- [35] 沈腾, 郁韵秋, 翁伟宇, 等. 灯盏花素缓释片在兔体内的绝对生物利用度 [J]. 中国临床药理学杂志, 2008, 17(1): 25-28.
- [36] 杨强, 杨俊毅, 李思成, 等. 灯盏花素缓释片在 Beagle 犬体内相对生物利用度的研究[J]. 华西药理学杂志, 2004, 19(3): 175-178.
- [37] 陈国广, 张柯萍, 李学明, 等. 灯盏花素缓释固体分散体的制备及溶出度的研究[J]. 华西药理学杂志, 2007, 22(2): 169-171.
- [38] 李学明, 张柯萍, 陈国广, 等. 灯盏花素固体分散体缓释胶囊的制备及犬体内外相关性研究[J]. 中国医药工业杂志, 2006, 37(7): 467-470.
- [39] 张彦青, 解军波, 戚务勤, 等. 灯盏花素海藻酸钙凝胶小球的制备[J]. 中草药, 2006, 37(9): 1333-1335.
- [40] 张彦青, 张明春, 解军波, 等. 灯盏花素壳聚糖-海藻酸钠微囊的制备与释药机制考察[J]. 时珍国医国药, 2007, 18(8): 1975-1976.
- [41] 解军波, 张彦青, 戚务勤, 等. 灯盏花素壳聚糖-海藻酸钠微囊的制备[J]. 中草药, 2007, 38(11): 1638-1640.
- [42] 潘文, 潘金火. 灯盏花素双层缓释片的制备及其体外释药行为研究[J]. 现代中药研究与实践, 2008, 22(6): 62-64.
- [43] 潘卫三, 何燕. 灯盏花素双层渗透泵控释片制剂[P]. 中国专利: CN03133897. 6, 2004-03-10.
- [44] 何燕, 潘卫三. 灯盏花素双层渗透泵控释片的制备及体外释放度[J]. 华西药理学杂志, 2009, 24(1): 25-27.

- [45] 李艳玲,王锦玉,杨德斌,等. 灯盏花素结肠定位片的制备工艺及体外释放度评价 [J]. 中国中药杂志,2013,38(6):817-820.
- [46] 张浩,金红娣,张熠. 一种含聚乙二醇十二羟基硬脂酸酯的灯盏花素注射制剂及其制备方法 [P]. 四川: CN104116749A,2014-10-29.
- [47] 陈云建,杨兆祥,朱泽,等. 天麻素作为助溶剂的应用及注射液或注射用粉针剂的制备方法 [P]. 云南: CN103357019A,2013-10-23.
- [48] 王义明,罗国安,刘明星,等. 灯盏花素聚合物纳米粒制剂及其制备方法 [P]. 中国专利:CN200610035980.4,2007-12-19.
- [49] 刘思明,温涛,胡坪,等. 灯盏花素聚丙烯酸酯纳米球的制备及载药机理探讨[J]. 中成药,2006,28(1):11-15.
- [50] 李卉芳,刘明星,刘清飞,等. 表面修饰的灯盏花素聚乳酸纳米粒的制备和大鼠体内药动学 [J]. 中国新药杂志,2007,16(8):614-618.
- [51] Liu M. Pharmacokinetics and biodistribution of surface modification polymeric nanoparticles[J]. Arch Pharm Res, 2008, 31(4):547-554.
- [52] Wei Y. Sustained release and enhanced bioavailability of injectable scutellarin-loaded bovine serum albumin nanoparticles[J]. Int J Pharm,2014, 476(1-2):142-148.
- [53] 陈洪轩,刘万路,肖衍宇. 灯盏花素亚微乳的制备及大鼠体内药动学 [J]. 中国医药工业杂志,2011,42(4):285-288.
- [54] Xiong F. Characterization,biodistribution and targeting evaluation of breviscapine lipid emulsions following intravenous injection in mice [J]. Drug Deliv,2011, 18(2): 159-165.
- [55] 吕文莉,郭健新,平其能. 灯盏花素脂质体的制备及其理化性质的测定[J]. 中国天然药物,2004,2(5):36-39.
- [56] 吕文莉,郭健新,平其能,等. 注射用灯盏花素脂质体在 Beagle 犬体内的药代动力学[J]. 药学报,2006,41(1): 24-29.
- [57] Lv W. Preparation and pharmacokinetics in rabbits of breviscapine unilamellar vesicles [J]. Drug Dev Ind Pharm, 2006, 32(3):309-314.
- [58] Lv W. Distribution of liposomal breviscapine in brain following intravenous injection in rats [J]. Int J Pharm,2005, 306(1-2):99-106.
- [59] Fei X. Preparation,characterization,and biodistribution of breviscapine proliposomes in heart[J]. J Drug Target,2009, 17(5):408-414.
- [60] 石森林,吴瑾瑾,戴文艺,等. 灯盏乙素麻醉大鼠鼻腔给药脑内靶向性评价 [J]. 中国中药杂志,2010,35(18): 2453-2456.
- [61] 黄庆德,姚娜. 灯盏花素鼻用微乳凝胶制剂及其制备方法[P]. 福建:CN103800282A,2014-05-21.
- [62] Liu X B, Ye J X, Quan L H, et al. Pulmonary delivery of scutellarin solution and mucoadhesive particles in rats[J]. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 2008,70(3):845-852.
- [63] Zhong H,Deng Y,Wang X,et al. Multivesicular liposome formulation for the sustained delivery of breviscapine [J]. Int J Pharm,2005,301(1-2):15-24.
- [64] 李楠,李琳,武昊昀,等. Labrasol 对灯盏花素角膜透过率的影响[J]. 天津中医药大学学报,2011,30(1):45-47.
- [65] 宋西卫,王颖,刘志东,等. 不同促渗剂对灯盏花素离体鼠皮透过行为影响[J]. 辽宁中医杂志,2011,38(4):750-752.
- [66] 李琳,宋西卫,张倩,等. 灯盏花素巴布剂经皮促渗作用研究[J]. 辽宁中医药大学学报,2012,14(9):45-47.
- [67] 陈燕军,熊欣,项佳音. 几种灯盏花素脂质载体及其凝胶的制备方法[P]. 北京:CN103417481A,2013-12-04.

(编辑:徐建平)

Application of Novel Formulation Technology on Research and Development of Breviscapine

SUN Wen-qiang^{1,2,3}, LIU Dan^{1,2,3}, DING Jiang-sheng^{1,2,3△}

(1. Preparation Research Laboratory, Yunnan Institute of Material Medica, Kunming, 650111 China;

2. Yunnan Baiyao Goup Innovation and R&D Center, Kunming, 650111 China;

3. Yunnan Province Enterprises Key Laboratory for TCM and Ethnic Drug of New Drug Discovery, Kunming, 650111 China)

ABSTRACT: **Objective** To find the breakthrough point in formulation research of breviscapine. **Methods** Research papers and patents on preparation of breviscapine were investigated. **Results** Formulations for oral administration and intravenous were investigated extensively, but formulations for other administration routes were rather rare. **Conclusion** Nearly all new formulation technologies were used to improve breviscapine in vivo performance, however, there was lack of industrialization related research. For oral drug delivery, every step of oral absorption should be concerned to improve bioavailability, and for intravenous injection nano-size formulations, drug loading and safety evaluation should be took as first consideration.

KEY WORDS: breviscapine; dosage forms; research progress