

采用制剂新技术提高中药磷脂复合物的溶出度和生物利用度研究进展

郝海军¹, 张红芹², 贾幼智¹, 韩茹¹, 王航^{3*}

1. 上海医药工业研究院 创新药物与制药工艺国家重点实验室, 上海 200437
2. 国家中药制药工程技术研究中心, 上海 201203
3. 解放军第152中心医院, 河南 平顶山 467000

摘要: 药物-磷脂复合物作为一种非常有潜力的给药系统, 近年来受到了越来越多的关注。参考国内外相关文献, 综述了近年来磷脂复合物各种制剂新技术的研究进展, 介绍了磷脂复合物纳米粒、亚微乳、自微乳、胶束、固体分散体、微粒、微丸和凝胶等, 为磷脂复合物的进一步研究提供参考。

关键词: 磷脂复合物; 制剂新技术; 生物利用度; 溶出度; 纳米粒

中图分类号: R283.3 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2013)17-2474-06

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2013.17.025

Progress in research on enhancing dissolution and bioavailability of Chinese materia medica-phospholipid complex with new preparation techniques

HAO Hai-jun¹, ZHANG Hong-qin², JIA You-zhi¹, HAN Ru¹, WANG Hang³

1. State Key Laboratory of New Drug and Pharmaceutical Process, Shanghai Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai 200437, China
2. National Engineering Research Center for Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China
3. The 152 Central Hospital of PLA, Pingdingshan 467000, China

Key words: phospholipid complex; new preparation techniques; bioavailability; dissolution; nanoparticle

很多药物虽然有确切的药理效应, 但由于本身的各种缺陷使其生物利用度低下, 极大地限制了其临床应用。为了提高药物的生物利用度, 近年来国内外相关文献报道了多种类型的药物与磷脂在一定条件下形成磷脂复合物(phospholipid complex)后, 使药物的理化性质发生改变^[1-11]。磷脂复合物既可以增强水溶性药物的脂溶性也可以增强脂溶性药物的水溶性, 从而增加药物在胃肠道中的吸收, 提高其生物利用度和疗效。但是水、温度、pH值、酶等对药物-磷脂复合物的稳定性有很大的影响^[9-10], 而且磷脂复合物的疏水性导致其分散性不好, 因此仅仅依靠磷脂复合物提高药物的生物利用度是有限的。为了改善磷脂复合物的上述问题, 近年来通过

采用各种制剂新技术以提高中药磷脂复合物的溶出度和生物利用度, 使磷脂复合物研究进入了新的阶段。本文对磷脂复合物的各种制剂新技术进行综述, 为磷脂复合物的进一步研究提供有价值的参考。

1 磷脂复合物各种制剂新技术的应用研究

1.1 纳米粒(nanoparticle)

纳米粒系采用室温为固态的生物相容性脂质材料, 在高于脂质熔点温度时而制得的纳米级脂质药物载体。由于磷脂复合物可以提高药物的脂溶性, 使某些脂溶性差的药物能够通过制备成磷脂复合物后进一步制备成脂质纳米粒。近年来, 利用磷脂复合物-纳米技术提高药物生物利用度越来越受到关注^[12-15]。

收稿日期: 2013-03-20

基金项目: “重大新药创制”科技重大专项资助项目(2009ZX09301-007)

作者简介: 郝海军(1981—), 男, 研究方向为中药新型给药系统、药物分析。

Tel: (021)55514600-222 E-mail: haohj2007@126.com

*通信作者 王航(1985—), 研究方向为临床药学、医院药学。Tel: (0375)3843460 E-mail: wanghang.231147@yahoo.com.cn

大豆昔元能显著缓解心绞痛,具有抗心律失常、抗氧化、降血糖等药理作用,对急性心肌缺血和脑缺血也有保护作用。但由于其水溶性和脂溶性差导致其在临床上的应用受到了极大的限制。Zhang等^[16]将大豆昔元制备成磷脂复合物(DPC)后,大豆昔元的脂溶性得到很大提高,从而使其有利于脂质纳米粒的制备。用大豆磷脂、油酸钠和单硬脂酸甘油酯作为载体,高压乳匀法制备成大豆昔元磷脂复合物纳米粒(DLNs),其包封率达到(91.73±1.46)%,透射电镜(TEM)结果显示,DLNs呈现大小均一的球形粒子,平均粒径为(44.9±6.5)nm。以磷酸盐缓冲液(pH 6.8)作为溶出介质,体外溶出实验结果表明,大豆昔元从DLNs的溶出是一个先突释而后持续释放的过程,在8h内药物累积溶出度达到60%,显著高于原料药的溶出(<10%),可见将大豆昔元进一步制备成DLNs后大大提高了其溶出速率和累积溶出度。在体肠灌流实验显示,DPC和DLNs的通通常数与大豆昔元相比,在小肠前段分别提高了1.66倍和2.13倍,在小肠其他部位也有显著性提高($P<0.05$)。大鼠药动学研究结果显示:DLNs的 AUC_{0-t} (46 579±6 221)ng·h/mL>DPC的 AUC_{0-t} (24 542±2 657)ng·h/mL>大豆昔元的 AUC_{0-t} (6 779±470)ng·h/mL。可见,DLNs与DPC相比更能提高大豆昔元的肠通透性,从而进一步提高大豆昔元的生物利用度。

宝藜昔I是一种非常有开发前景的抗肿瘤药物,由于水溶性和脂溶性差,胃肠道容易降解造成其吸收非常有限。通过制备磷脂复合物,提高了宝藜昔I脂溶性。为了提高宝藜昔I磷脂复合物的分散性,进一步提高其生物利用度,Jin等^[17]采用高压乳匀法将宝藜昔I磷脂复合物进一步制备成了纳米粒。Caco-2细胞模型实验结果显示:与原料药相比,粒径小于100nm的宝藜昔I磷脂复合物的细胞通透系数提高了280%。由于将宝藜昔I制备成磷脂复合物以后,药物的亲脂性和透膜性得到了明显提高,因此增加了肠壁通透性,从而促进了所载药物在小肠中的吸收。大鼠药动学实验结果显示,大粒径的磷脂复合物的 $AUC_{0-\infty}$ 是原料药的208%,随着磷脂复合物粒径的减小,宝藜昔I的相对生物利用度也相应地提高,而且粒径为(81±10)nm磷脂复合物与大粒径的磷脂复合物的相对生物利用度相比显著提高了342%。这可能是由于当粒子直径降到小于100nm后可表现出一些独特的效应:粒子

表面积激增、吸附能力增强、M细胞摄取增加等。

纳米粒的吸收机制主要有细胞间隙吸收、细胞内吞作用和淋巴组织转运。纳米粒可以增加与上皮细胞的黏附性,小于100nm的脂质纳米粒与大粒径相比更容易被M细胞吞噬,这些小粒径的脂质纳米粒经淋巴转运进入血液循环,可以避免首过效应,减少因药物在肝脏的代谢而带来的药效损失,有利于药物生物利用度的提高。另一方面,磷脂复合物纳米粒可对包裹于其中的磷脂复合物提供保护,减少磷脂复合物的解离,增加磷脂复合物的稳定性。将磷脂复合物纳米粒作为抗肿瘤药物的载体,可以增加药物的靶向性,减少药物毒副作用,从而提高疗效。另外,利用磷脂复合物纳米技术提高药物口服生物利用度的机制也得到了深入研究^[18]。

1.2 亚微乳(submicron emulsion)

亚微乳是以植物油为基质,由油相、乳化剂、水相制备成的粒径介于乳剂和微乳之间的O/W型分散体系。该载药系统通常作为iv的载体,极大地提高了药物的分散度;可避免药物直接与外界或体液接触,增加磷脂复合物的稳定性;能延长药物的半衰期,具有淋巴靶向作用。

多烯紫杉醇由于脂溶性很差,不适合直接制备成亚微乳。和素娜等^[19]将其制备成多烯紫杉醇磷脂复合物后,多烯紫杉醇在正辛醇-水中的油水分配系数由2.30提高到3.05,药物脂溶性的提高,有利于亚微乳的制备。多烯紫杉醇磷脂复合物亚微乳的最佳处方与制备工艺:多烯紫杉醇磷脂复合物4g/L、中链脂肪酸甘油酯(油相)150g/L、乳化剂30g/L(大豆磷脂-聚山梨酯80 8:2)、油酸4g/L、甘油22.5g/L;均质前调节pH 6.0~6.5,以30MPa均质4个循环。在最佳制备处方工艺条件下,多烯紫杉醇磷脂复合物亚微乳外观呈乳白色,载药量为4g/L,平均粒径为(159±45)nm。多烯紫杉醇磷脂复合物亚微乳以静脉注射剂方式给药,不仅给药方便,而且大大提高了分散性,有利于多烯紫杉醇磷脂复合物生物利用度的进一步提高。

磷脂复合物技术可以增加药物的脂溶性,增加药物在油相中的溶解度,为亚微乳的制备奠定了基础。将磷脂复合物进一步制备成亚微乳后,亚微乳制剂中的药物分布在油相或油水界面膜中,避免直接与水接触,这种“隔离”可有效增加磷脂复合物的稳定性。也由于这种“隔离”,避免了与体液的直接接触,因而降低了局部及血管刺激性,提高患者

的顺应性。粒径在 200 nm 左右的小微粒能被机体网状组织系统的吞噬细胞所吞噬而滞留在网状系统中(如肝脏、肺等),起到了靶向和缓释作用,有利于药物生物利用度和药效的提高。

1.3 自微乳给药系统 (self-microemulsifying drug delivery system, SMEDDS)

自微乳给药系统是由油、表面活性剂和助表面活性剂组成的透明溶液,可作为疏水性、难吸收或易水解药物的载体,其基本特征是在胃肠道内或环境温度适宜(通常指体温 37 °C)及温和搅拌情况下,自发乳化形成纳米级别的乳剂。将药物制备成磷脂复合物后,由于大大改善了药物的脂溶性,为进一步制备 SMEDDS 奠定了基础。SMEDDS 具有促进药物的淋巴吸收,增加肠渗透性等优势,从而提高药物生物利用度。

苦参碱是一种抗癌药,但是绝对生物利用度只有 31.6%。为了提高苦参碱的生物利用度,Ruan 等^[20]首先将其制备成苦参碱磷脂复合物以提高其脂溶性,然后进一步制备成 SMEDDS。筛选后的最佳处方:丙二醇月桂酸酯(Lauroglycol FCC)-聚氧乙基代蓖麻油(Cremophor EL)-二乙二醇单乙基醚(Transcutol HP)的比例为 6:4:1。药动学研究结果显示,与苦参碱相比,其磷脂复合物的 AUC_{0-t} 提高了 240%,其自微乳的 AUC_{0-t} 则提高了 338%。磷脂复合物提高了苦参碱的细胞通透性($\log P_{MPC} = 2.86$),有利于肠上皮细胞的摄取,将其进一步制备成自微乳后有助于淋巴吸收,同时延迟药物释放,增加了其在体内循环时间,进一步提高了苦参碱的生物利用度。

普通乳剂中,O/W 的乳剂会使磷脂复合物直接暴露于胃肠道中,不利于磷脂复合物的稳定;W/O 型乳剂则在体内存在转相问题。由于 SMEDDS 不含有水相,可在适宜的环境中自发形成微乳的给药系统,因此有利于保护磷脂复合物,提高其稳定性。SMEDDS 作为脂质载体促进药物淋巴吸收的机制包括:增加肠上皮细胞膜的流动性,促进跨细胞吸收;暂时打开细胞紧密连接,促进细胞间转运;抑制 P-gp 对药物的外排作用,提高药物在细胞内的浓度,延长作用时间;刺激脂蛋白和乳糜微粒的产生,从而促进淋巴转运。

1.4 胶束 (micelle)

胶束是一种新型的药物载体,疏水性内核是药物的储存库,而亲水性外壳能有效延长其在血液中

的循环时间,有利于提高药物的生物利用度。几十纳米级别的胶束还可以实现药物载体的靶向性,减少对正常组织的不良反应。因此,将药物磷脂复合物进一步制备成胶束具有重要的研究价值。

为了提高羟喜树碱(HCPT)内酯环的稳定性、提高生物利用度、延长药物在体内的时间,田野等^[21]首先将其制备成磷脂复合物,然后采用探头超声法将磷脂复合物分散成纳米胶束。分别尾 iv HCPT 磷脂复合物纳米胶束与 HCPT 注射液后,在 10、15、40、60 min 取血并测定其血药浓度。药动学研究结果表明,大鼠尾 iv 羟喜树碱磷脂复合物胶束后, $AUC(126.43 \pm 14.21) \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 显著大于羟喜树碱的 $AUC(67.4 \pm 4.21) \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 。这是由于 HCPT 注射剂在碱性条件下大部分以开环的形式存在,而 HCPT 制备成磷脂复合物胶束后大多以内酯环的形式存在。可见,HCPT 以磷脂复合物胶束形式给药后能大大提高 HCPT 的稳定性,增加了组织对其的吸收速度。组织分布实验结果显示,HCPT 以钠盐注射液给药,代谢较快,与组织的亲和力低;当以 HCPT 磷脂复合物胶束给药后,增加了组织的亲和力,使得其在组织中的分布增加,半衰期显著延长,有助于生物利用度的提高。另外,HCPT 磷脂复合物纳米胶束明显改变了药物的体内组织分布特点,与 HCPT 注射剂相比,其磷脂复合物纳米胶束在肝脏的摄取率显著增加,具有一定的被动靶向作用。

1.5 固体分散体 (solid dispersion, SD)

固体分散体是指将药物高度分散于载体中,形成一种以固体形式存在的系统。将药物制备成固体分散体所用的制剂技术称为固体分散技术。磷脂复合物进一步制备成固体分散体可以提高药物的溶解度和溶出速率,增加药物-磷脂复合物的稳定性,减少用药剂量,减轻药物的不良反应,有利于进一步提高药物的生物利用度。

李颖等^[22]采用正交实验优化葛根素磷脂复合物制备工艺后,以溶剂法制备了葛根素磷脂复合物与聚乙烯吡咯烷酮(PVP)的固体分散体。以体外溶出法考察了葛根素及其磷脂复合物固体分散体的累积溶出度。结果表明,虽然葛根素磷脂复合物的溶解度及表观油水分配系数与原料药相比有所增加,但是溶出速率却很慢。在人工胃液中,葛根素磷脂复合物在 60 min 内溶出仅有 9.98%,但是将其制备成固体分散体(葛根素磷脂复合物-PVP 1:3)后,药物累积溶出度大大增加,溶出速度也显著加

快, 45 min 内溶出率与葛根素磷脂复合物相比提高了 12 倍, 60 min 内全部溶出。在 pH 6.8 的磷酸盐缓冲液中固体分散体对葛根素磷脂复合物的溶出促进效果也非常显著, 葛根素磷脂复合物在 60 min 内累积溶出度只有 3.58%, 而其固体分散体累积溶出度却达到了 96.11%。可见, 将磷脂复合物进一步制备成固体分散体后大大提高了药物的分散性, 有助于药物的溶出, 对进一步提高其生物利用度有利。

贾东升等^[23]首先制备了淫羊藿苷元磷脂复合物, 以改善其体内吸收差的状况。采用溶剂法制备固体分散体(磷脂复合物-PVP 1:1)以提高药物的溶出度, 进而进一步提高药物的生物利用度。以含 30%乙醇的 pH 6.8 的磷酸盐溶液作为溶出介质, 体外溶出度实验结果显示, 淫羊藿苷元磷脂复合物固体分散体的体外溶出度在 60 min 内几乎达到 100%。可见, 将淫羊藿黄酮磷脂复合物进一步制备成固体分散体后提高了药物的分散度、溶出速率、溶出度, 有利于生物利用度的进一步提高。

姜黄素是姜黄的主要活性成分, 具有抗氧化、抗炎、抗病毒和抗肿瘤等多种药理活性。难溶于水、易降解, 导致其在体内口服吸收差、生物利用度低。张立超等^[24]首先将姜黄素制备成姜黄素磷脂复合物以改善药物的理化性质, 增加胃肠道吸收, 但是磷脂复合物并不能改善姜黄素的疏水性, 分散性比较差, 120 min 仅有 13.57% 药物释放。将姜黄素磷脂复合物进一步制备成固体分散体, 以期改善磷脂复合物的分散度, 提高药物的体外溶出。体外溶出实验表明, 在含 0.2% 十二烷基硫酸钠的 0.1 mol/L 盐酸中, 姜黄素在 120 min 的溶出度为 0.7%; 姜黄素磷脂复合物在同样的时间内溶出总量只有 13.6%; 姜黄素固体分散体在 120 min 内溶出总量也仅为 28.0%, 而姜黄素磷脂复合物固体分散体 5 min 累积溶出 72.6%, 120 min 累积溶出度则达到 98.4%。药物溶出度的大幅提高, 有利于生物利用度的进一步增加。

磷脂复合物可以改善药物的溶解度及表观油水分配系数, 提高药物的透膜性。由于其分散度不好, 溶出速率及溶出度不理想, 因此可以考虑将其进一步制备成固体分散体, 以提高药物的分散度、溶出速率、溶出度, 进而有望提高药物的生物利用度。固体分散体能够提高磷脂复合物的溶出度和溶出速率, 是因为药物以分子、胶态、亚稳态、微晶或无定形态在载体材料中存在, 从而有助于药物的溶

出; 另一方面, PVP 常作为载体材料制备固体分散体, 提高磷脂复合物的润湿性, 保证其高度分散性而促进溶出。磷脂复合物可以提高药物的透膜性, 而固体分散体技术能提高磷脂复合物的分散度, 进而提高药物的溶出度。将磷脂复合物技术与固体分散技术相结合可以进一步提高药物的生物利用度。

1.6 微球 (microsphere)

微球是一种用适宜高分子材料为载体包裹或使药物分散于载体而制成的球形或类球形微粒, 粒径一般在 1~250 μm 。微球分散体在药剂学中有重要的意义。将磷脂复合物进一步制备成微球, 提高磷脂复合物的稳定性, 延缓或控制药物释放, 减少胃肠道刺激, 提高靶向性, 对进一步提高药物-磷脂复合物的生物利用度有重要意义。

制备微球的载体多数是生物降解材料。壳聚糖是一种非常有发展潜力的新型药物制剂辅料, 其生物降解性与相容性较好, 在酸性介质中膨胀即可形成胶体黏稠物质而延缓药物的溶出, 延长药物在体内的作用时间, 有助于提高药物的生物利用度。唐勤等^[25]为了提高姜黄素的口服吸收, 采用离子凝胶注入法研制了姜黄素-磷脂复合物-壳聚糖微球。在姜黄素磷脂复合物分散液中加入一定量的壳聚糖, 溶解后高速搅拌下注入到一定浓度的三聚磷酸钠 (TPP) 溶液中。注入完毕后, 继续搅拌一定时间, 抽滤并收集微球, 然后用少量纯化水洗涤后 37 $^{\circ}\text{C}$ 干燥即得。制成的微球呈球形, 表面疏松多孔, 平均粒径为 $(16.19 \pm 4.91) \mu\text{m}$ 。体外释放实验结果表明, 姜黄素从微球中持续释放时间达到 48 h, 有效地延长了药物在体内的作用时间。Li 等^[26]利用超临界流体强制分散溶液技术 (SEDS) 将葛根素磷脂复合物进一步制备成超细微粒, 显著提高了磷脂复合物的分散性, 有助于药物溶出度的提高。

1.7 微丸 (pellet)

为了提高磷脂复合物的分散性还可以考虑将其进一步制备成微丸。人参总皂苷对神经系统、内分泌系统、免疫系统和心血管系统等具有广泛的药理作用, 但是口服吸收差, 药效难以充分发挥。陈修毅等^[27]将人参总皂苷先制备成磷脂复合物 (GSP), 研细后过 80 目筛, 并加入微晶纤维素和乳糖后过 60 目筛充分混匀, 加入一定量的润湿剂制成软材, 经挤出-滚圆造粒机制得湿微丸, 在 50 $^{\circ}\text{C}$ 条件下烘 12 h 即可得 GSP 的干燥微丸。在单因素考察的基础上, 利用正交实验优化了 GSP 微丸的制备处方工

艺,得到的最佳制备处方工艺:润湿剂 50%乙醇,滚圆时间 12 min,滚圆转速 960 r/min。并采用微型流化床包衣设备,将微丸包上羟丙基纤维素(HPMC)薄膜衣(以 60%乙醇作为溶剂,配制 6% HPMC;鼓风流量 127 L/min,雾化气压力 0.22 MPa,包衣液流量 0.9 mL/min),以提高磷脂复合物的稳定性。所制备的微丸外观圆滑,呈球形;以水为溶出介质的体外溶出实验显示,微丸在 30 min 内基本溶出完毕。将磷脂复合物进一步制备成微丸后,提高了分散性,同时也提高了磷脂复合物的稳定性,有利于进一步提高其生物利用度。

1.8 其他

黄芩苷可以应用于治疗缺血性脑血管疾病,但其脂溶性较差,难以透过血脑屏障达到脑部从而发挥疗效,导致其生物利用度很低(4%~6%)。李楠等^[28]先将黄芩苷制备成磷脂复合物以改善其透膜性能,加入适量 0.1%的三乙醇胺溶液研磨溶解后,再加入甘露醇、聚乙二醇(PEG) 6000、泊洛沙姆,并将混合物置于冰浴中磁力搅拌下使其分散均匀,在 4 °C 条件下保存 24 h 以上,直至聚合物完全溶解即得到黄芩苷磷脂复合物原位凝胶。动物实验结果表明,经鼻给予黄芩苷磷脂复合物混悬液及原位凝胶后,其脑组织中药物的 AUC 值明显高于 iv 黄芩苷磷脂复合物组;经鼻给予黄芩苷磷脂复合物凝胶剂组的脑靶向指数(BTI)显著高于经鼻给予黄芩苷磷脂复合物混悬液组($P < 0.05$),而且黄芩苷磷脂复合物原位凝胶组的平均滞留时间(MRT)是黄芩苷磷脂复合物混悬液组的 3.4 倍,呈现一定的缓释效应,以上研究结果为药物-磷脂复合物的脑靶向提供了经验。鼻黏膜分布着丰富的血管,药物可以直接进入体循环,有效避免肝的首过效应,有助于提高药物生物利用度。原位凝胶用于经鼻腔给药系统具有良好的应用前景,值得深入开发研究。

石杉碱甲(huperzine A, HA),是一种高效的、可逆的胆碱酯酶抑制剂,可顺利穿透血-脑屏障,是临床上治疗阿尔茨海默症(Alzheimer's disease, AD)的常用药物之一。但是 HA 的体内半衰期较短,需要给药 2~3 次/d,明显不适合老年痴呆症患者。Cai 等^[29]采用溶剂挥发法制备了石杉碱甲磷脂复合物(HA-SPC),然后将其分散在聚乳酸-羟基乙酸共聚物(PLGA)-PEG-PLGA 中制备成凝胶,用于 sc 给药。体外溶出实验结果表明,HA-SPC 的凝胶剂在 2 周后药物的累积释放度约 70%,而原料药在 1 d

内累计释放度达到 100%,HA-SPC 的凝胶剂具有明显的长效缓释作用。其主要原因是 HA 与磷脂之间的氢键和静电作用阻碍了药物从凝胶中溶出,另外由于 HA-SPC 分子大于 HA 分子,阻碍了药物从凝胶中的自由溶出。动物实验结果表明,HA-SPC 凝胶制剂的平均滞留时间(MRT_{0-inf})为(129±43.1) h,而原料药仅为(2.76±0.16) h;HA-SPC 凝胶制剂的 AUC_{0-inf} 为(141±25.1) ng·h/mL,而原料药的为(18.3±4.41) ng·h/mL。可见,药物-磷脂复合物凝胶的制备能有效延长药物的体内滞留时间,进一步提高了药物的生物利用度。

2 存在的问题

纳米分散液实质上是一个多相体系,包括胶束、脂质体、过冷熔融液和药物晶体等胶体微粒体系,在存放的过程中稳定性比较差,同时也存在着载药量低的问题。Wei 等^[12]制备的 10-羟基喜树碱磷脂复合物纳米粒的 Zeta 电位为(-15.50±5.00) mV。Zhang 等^[16]制备的大豆苷元磷脂复合物纳米粒的 Zeta 电位为(-13.88±1.04) mV, Zeta 电位的绝对值比较小,不利于制剂的稳定,而且载药量仅为 4.35%。Peng 等^[14]制备的丹酚酸 B 磷脂复合物纳米粒的载药量只有(6.36±0.20)%。亚微乳在热力学和动力学中均属于不稳定体系,因此稳定性的研究对亚微乳来说至关重要,另外,包封率不高也是影响亚微乳质量和疗效的重要因素。磷脂复合物自微乳制剂也存在同样的问题,存放时间越长,药物发生泄漏的可能性也就越大。Ruan 等^[20]制备的苦参碱磷脂复合物自微乳(MPC-SNEDDs)的药物泄漏率为 8.20%,药物的泄漏不利于生物利用度的提高。固体分散体在存储的过程中可能出现老化现象,尤其温度、湿度对其影响较大^[22-24,30]。PVP 常常作为载体材料来制备固体分散体,药物与磷脂之间是否仍以磷脂复合物形式存在以及磷脂复合物和其固体分散体之间的细胞渗透性差异,有待于进一步确认。原位凝胶可能会由于形成凝胶过慢,给药后仍以液体状态存在,因此最突出的一个问题是在体内存在“突释”现象。凝胶由于各种原因容易发生降解,是凝胶制剂面临的最大问题,严重影响了制剂的稳定性和安全性。

3 展望

采用磷脂复合物技术,有效地改善了药物的溶解性能,为其进一步制剂学研究奠定了基础。磷脂复合物的各种制剂新技术提高了磷脂复合物的分

散性,有助于药物的溶出;延长了药物在体内的循环时间,从而有利于进一步提高药物的生物利用度。由于中药-磷脂复合物各种微粒载药方式、释药方式和速率、粒径大小等不同,药物的溶出速率、跨膜方式、作用部位也可能不同,进而会导致药物的生物利用度及疗效存在差异,可根据不同药物选择合适的制剂技术进行研究。中药磷脂复合物的各种制剂新技术的深入研究,对于探索我国天然药物、加快传统中药制剂的现代化、提高中药工业技术水平、帮助人类战胜各种疾病均具有重要的理论和实际意义。

参考文献

- [1] Singh D, Rawat M S, Semalty A, *et al.* Rutin-phospholipid complex: An innovative technique in novel drug delivery system-NDDS [J]. *Curr Drug Deliv*, 2012, 9(3): 305-314.
- [2] 史亚军, 吴品江, 许润春, 等. 黄芩苷磷脂复合物基本性质研究 [J]. *中草药*, 2012, 43(1): 78-82.
- [3] 柳珊, 谭群友, 王红, 等. 吴茱萸碱磷脂复合物的制备、表征及体外抗肿瘤活性的研究 [J]. *中国药学杂志*, 2012, 47(7): 517-523.
- [4] 李颖, 潘卫三, 陈士林, 等. 葛根素及其磷脂复合物在 Beagle 犬体内的药动学比较 [J]. *中草药*, 2006, 37(5): 695-697.
- [5] 熊阳, 盛卫国, 杜佳琦, 等. 山楂叶总黄酮磷脂复合物的研究 [J]. *中草药*, 2008, 39(3): 353-356.
- [6] 郑琴, 岳鹏飞, 王木生, 等. 栀子苷磷脂复合物的制备及表征 [J]. *中国医药工业杂志*, 2011, 42(3): 198-200.
- [7] Maiti K, Mukherjee K, Gantait A, *et al.* Curcumin-phospholipid complex: preparation, therapeutic evaluation and pharmacokinetic study in rats [J]. *Int J Pharm*, 2007, 330(1/2): 155-163.
- [8] 吴慧仪, 龙晓英, 陈莉, 等. 磷脂复合物及其对中药活性成分透过生物膜的影响 [J]. *中草药*, 2012, 43(2): 393-398.
- [9] 陆国庆, 郑江, 郑新川, 等. 冬凌草甲素磷脂复合物的制备及其性质研究 [J]. *第三军医大学学报*, 2010, 32(20): 2220-2223.
- [10] 童丽姣, 高敏, 侯桂兰, 等. 山楂叶总黄酮磷脂复合物的稳定性影响因素研究 [J]. *中草药*, 2012, 43(5): 915-918.
- [11] 李艳贞, 阎卉, 刘欢, 等. 长春瑞滨磷脂复合物的制备及其性质研究 [J]. *现代药物与临床*, 2012, 27(6): 570-574.
- [12] Wei W, Shi S J, Liu J, *et al.* Lipid nanoparticles loaded with 10-hydroxycamptothecin-phospholipid complex developed for the treatment of hepatoma in clinical application [J]. *J Drug Target*, 2010, 18(7): 557-566.
- [13] Peng Q, Zhang Z R, Gong T, *et al.* A rapid-acting, long-acting insulin formulation based on a phospholipid complex loaded PHBHHx nanoparticles [J]. *Biomaterials*, 2012, 33(5): 1583-1588.
- [14] Peng Q, Gong T, Zhuo J, *et al.* Enhanced oral bioavailability of salvianolic acid B by phospholipid complex loaded nanoparticles [J]. *Pharmazie*, 2008, 63(9): 661-666.
- [15] Jin X, Zhang Z H, Sun E T, *et al.* Preparation of icarisperin II-phospholipid complex and its absorption across Caco-2 cell monolayers [J]. *Pharmazie*, 2012, 67(4): 293-298.
- [16] Zhang Z W, Huang Y, Gao F, *et al.* Daidzein-phospholipid complex loaded lipid nanocarriers improved oral absorption: *in vitro* characteristics and *in vivo* behavior in rats [J]. *Nanoscale*, 2011, 3(4): 1780-1787.
- [17] Jin X, Zhang Z H, Sun E, *et al.* Preparation of a nanoscale baohuoside I-phospholipid complex and determination of its absorption: *in vivo* and *in vitro* evaluations [J]. *Int J Nanomed*, 2012, 7(3): 4907-4916.
- [18] Qiang P, Zhang Z R, Sun X, *et al.* Mechanisms of phospholipid complex loaded nanoparticles enhancing the oral bioavailability [J]. *Mol Pharm*, 2010, 7(2): 565-575.
- [19] 和素娜, 王东凯, 李林穗, 等. 多烯紫杉醇磷脂复合物亚微乳的制备与工艺优化 [J]. *中国药剂学杂志*, 2010, 8(1): 9-16.
- [20] Ruan J H, Liu J, Zhu D, *et al.* Preparation and evaluation of self-nanoemulsified drug delivery systems (SNEDDSs) of matrine based on drug-phospholipid complex technique [J]. *Int J Pharm*, 2010, 386(1/2): 282-290.
- [21] 田野. 羟喜树碱磷脂复合物纳米胶束的研究 [D]. 沈阳: 沈阳药科大学, 2009.
- [22] 李颖, 潘卫三, 陈士林, 等. 葛根素磷脂复合物的制备及其固体分散体研究 [J]. *中国药学杂志*, 2006, 41(11): 1162-1167.
- [23] 贾东升, 赵江丽, 施峰, 等. 淫羊藿苷元磷脂复合物的制备及其固体分散体研究 [J]. *中草药*, 2010, 41(9): 1449-1453.
- [24] 张立超, 张和平, 全山丛, 等. 固体分散技术提高磷脂复合物中姜黄素的溶出度 [J]. *中国医药工业杂志*, 2008, 39(12): 905-908.
- [25] 唐勤, 孙晓辉, 陈毫, 等. 制备方法和工艺对姜黄素-磷脂复合物-壳聚糖微球体外性质的影响 [J]. *中草药*, 2012, 43(12): 2377-2385.
- [26] Li Y, Yang D J, Chen S L, *et al.* Process parameters and morphology in puerarin, phospholipids and their complex microparticles generation by supercritical antisolvent precipitation [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2008, 35(1/2): 35-45.
- [27] 陈修毅, 王东凯, 顾艳丽, 等. 人参皂苷磷脂复合物包衣微丸的制备 [J]. *中国药学杂志*, 2003, 38(6): 438-442.
- [28] 李楠, 叶英杰, 杨明, 等. 鼻用黄芩苷磷脂复合物原位凝胶靶向性研究 [J]. *中国药学杂志*, 2011, 46(16): 1254-1258.
- [29] Cai X Q, Luan Y L, Jiang Y J, *et al.* Huperzine A-phospholipid complex-loaded biodegradable thermosensitive polymer gel for controlled drug release [J]. *Int J Pharm*, 2012, 433(1/2): 102-111.
- [30] 崔福德. 药剂学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2008.