

冬凌草抗癌新剂型的研究进展

范 琪 袁 华 黄绳武

冬凌草系唇形科香茶菜属植物 *rabdosia rubescens* (Hemsl.) hara, 又称 *isodon rubescens* (Hemsl.) C. Y. Wu et Hsuan, 学名碎米桠, 别名冰凌花、山荏等。主要分布于河南济源县、信阳县等地区。现代药理学、毒理学研究表明, 冬凌草具有抗肿瘤、抗菌作用, 且无明显毒性^[1]。冬凌草含有单萜、倍半萜、二萜、三萜等一系列萜类成分以及少量挥发油、生物碱, 其中含量较高的二萜类化合物冬凌草甲素和冬凌草乙素为抗癌的有效成分, 可作用于食管癌、贲门癌、肝癌、乳腺癌、直肠癌等^[2~4]。目前临床用药主要有冬凌草片剂、胶囊剂、糖浆剂、注射剂及粉针剂等传统剂型, 但是冬凌草甲素等抗癌成分在水中溶解度很小且生物半衰期短等不足限制了其在临床中的应用^[5]。现阶段关于冬凌草新剂型的实验研究主要立足于提高抗癌成分的溶解度, 改善其生物利用度等方面, 本文主要概述了冬凌草抗癌新剂型的研究进展。

一、 β -环糊精包合物

β -环糊精(β -Cyclodextrins, β -CD)可选择性键合各种有机、无机以及生物分子形成超分子复合物, 不仅可以改变药物的物理化学特性, 最主要的是能提高药物的稳定性、水溶性、生物相容性和耐药性, 减少药物的对正常细胞的不良反应。因此, β -环糊精被广泛用来包合药物以期增加药物的水溶性和稳定性。

张雁冰等^[6]在冬凌草甲素- β -环糊精包合物的研究中采用沉淀法制备冬凌草甲素- β -环糊精包合物, 通过差示扫描量热法、薄层层析及比旋光度的测定得以证实, 并用连续递变法测定了包合物组成的摩尔比。寇娴等^[7]采用同样的方法研究了冬凌草乙素- β -环糊精包合物, 以期达到改善苦味、增加水溶性、提高生物利用度的目的。经紫外分光光度计测量其吸光度, 发现冬凌草甲素经包合后其溶解度增大了 10.5 倍, 同法测得冬凌草乙素经包合后其溶解度

增大了 8.4 倍^[8]。

羟丙基- β -环糊精(HPCD)是 β -环糊精的羟丙基衍生物, 能显著增大难溶性药物的溶解度, 为低毒、安全、有效的药物增溶剂。刘培丽等^[9]在羟丙基- β -环糊精(HPCD)在溶液中对冬凌草二萜类成分的包合作用中采用相溶解度法进行研究。结果在水溶液中, 冬凌草甲素的浓度随 HPCD 浓度的增加而呈线性增加, 为典型的 AL-型相溶解度图。在不同 pH 值、不同温度、不同离子强度等条件下计算包合表观稳定常数。结果表明羟丙基- β -环糊精可以提高冬凌草甲素的溶解度。HPCD 与冬凌草甲素形成摩尔比为 1:1 的包合物, 包合过程为吸热过程, 而且是自发进行。羟丙基- β -环糊精包合物相对其他环糊精包合物稳定性好得多。但是, β -环糊精包合也存在一定的不足之处, 例如当溶液稀释时常常会使冬凌草素沉淀析出, 虽然可以增加 β -环糊精浓度来解决, 但是高浓度的 β -环糊精也会引起诸多不良反应。

二、固体脂质纳米粒

固体脂质纳米粒(SLN)是以常温下为固态的天然或合成的类脂为载体, 将亲脂性药物如冬凌草包裹或夹嵌于类脂核中, 是近年来很受重视的一种新型药物传递载体。它综合了传统胶体给药系统如乳剂、脂质体及聚合物纳米粒等的优点, 具有靶向、控释、提高药物稳定性、毒性小、可大批量生产等特性, 可供多途径给药。张典瑞等^[10]比较了冬凌草甲素普通注射液和固态类脂纳米粒注射液的体内分布特点与药代动力学参数, 冬凌草甲素固态类脂纳米粒在肝、脾、肺、心及肾中的相对摄取率分别为 4.25%, 3.44%, 1.19%, 0.52% 和 0.60%。静脉注射后的药-时曲线表明体内过程符合三室模型, 其各相半衰期分别为 $T_{1/2\pi} = 0.087h$, $T_{1/2\alpha} = 1.65h$, $T_{1/2\beta} = 32.36h$, 中心分布容积 $V_c = 0.66ml/kg$ 。说明将冬凌草甲素制成固态类脂纳米粒能够增强药物的肝靶向性, 提高药物生物利用度, 并在一定程度上延长了冬凌草甲素在动物体内的循环时间。

作者单位: 310053 杭州, 浙江中医药大学药学院

通讯作者: 黄绳武, 电子信箱: hsw55@163.com

三、聚合物胶束

聚合物胶束给药系统与其他给药系统相比具有很多优势:如在水溶液中可以自组装形成具有独特核-壳结构的胶束,其中疏水的链段聚集成核增溶脂性药物,亲水链段成壳对胶束起到稳定和保护的作。聚合物胶束小粒径(一般 $<200\text{nm}$)及其亲水性的外壳使得载药胶束可以躲避人体网状内皮系统的识别,实现在人体血液中的长循环。目前研究较多的聚合物胶束载体主要有:聚乳酸(PLA)、乳酸-乙醇酸共聚物(PLGA)、PCL-PEO-PCL、聚乙二醇单甲醚-聚乳酸(PEDLA)等。

其中聚乳酸(PLA)具有良好的生物相容性和生物可降解性、价格低廉,相对分子质量可控应用较多,目前以聚乳酸为载体材料的缓控释制剂已有多种上市产品。邢洁等^[11,12]以 PLA 为载体,采用改良的自乳化溶剂扩散法制备冬凌草甲素聚乳酸纳米粒(ORI-PLA-NP),为临床提供长效、高治疗指数的 ORI 新制剂,推进 ORI 的进一步开发和利用提供参考,而且还适用于工业化生产。

由于 ORI 水溶性差,生物半衰期短,到目前尚未研制出理想的靶向制剂,采用生物相容性好且可生物降解的材料如乳酸-乙醇酸共聚物(PLGA)为载体材料制备冬凌草甲素纳米粒(ORI-Nps)成为研究的热点。赵永星等^[13]采用界面沉淀法制备了冬凌草甲素纳米粒 ORI-Nps,结果表明制备的 ORI-Nps 包封率和载药量高,粒径均匀,体外释药具有缓释特点,体外抗肿瘤作用强,从而很好地解决 ORI 的溶解度问题。张文涛^[14]采用熔融开环聚合法以聚乙二醇单甲醚-聚乳酸(PEDLA)为载体材料制备冬凌草甲素(ORI)嵌段共聚物胶束,并对其进行体外释放研究。结果制备的 ORI 胶束方法简单、重现性好,其体外释放显示出一定的缓释效果。施水萍等^[15]以辛酸亚锡为催化剂,通过 PEG 端羟基引发了己内酯开环聚合而制备的 PCL-PEO-PCL 三嵌段共聚物自组装的核-壳型纳米粒作为冬凌草的载体,该聚合物在选择性溶剂中可形成胶束样纳米粒。对粒子形态、大小、载药量等进行表征结果表明该纳米粒的临界胶团浓度较低,载药量较高,可达到 9% 左右。因此 PCL-PEO-PCL 聚合物纳米胶束可作为冬凌草素的新型药物输送系统。

四、纳米结晶混悬剂

纳米结晶混悬剂(nanosuspension)是一种可解决难溶性药物生物利用度低的新型纳米给药系统,纳米

结晶混悬液不借助任何载体,由纯药物粒子在少量的稳定剂的稳定作用下高度分散在分散介质中形成亚微粒胶体分散系统,粒径一般在 $10\sim1000\text{nm}$ 。纳米结晶混悬液一个特点就是能显著提高难溶性药物饱和溶解度和溶出速率。冬凌草甲素制备成纳米结晶后,其饱和溶解度和溶出速率都大大增加^[16]。段存贤等^[17]采用高压均质法将冬凌草甲素制成纳米结晶,以羟丙甲纤维素(HPMC)和卡波姆为生物黏附材料,甘露醇为稀释剂和支架剂制备冬凌草纳米结晶生物黏附性缓释片,考察其体外释放性、黏附性和结晶药物形态。确定最佳处方为 HPMC 31.0%,卡波姆 21.7%,甘露醇 7.44%。片剂中药物以纳米结晶形式从片剂中溶出,而且具有黏附和缓释作用。以最佳制备工艺条件制备纳米结晶片,制备工艺简单,重现性好。同时体外实验表明,冬凌草甲素纳米结晶生物黏附性缓释片显示了纳米结晶与生物黏附的双重优点。另外,楼海严等^[18]也研究冬凌草甲素纳米混悬剂的体内体外抗肿瘤作用结果表明冬凌草甲素纳米混悬剂给药系统在抗肿瘤方面有很好的发展前景。

五、亚微乳制剂

将难溶性药物溶解或增溶于适宜的油相中制成含药静脉注射用脂肪乳剂,可提高药物的溶解度,不需引入有机溶剂即可大大提高载药量,也可以避免因加入助溶剂而引起的稀释时药物析出、注射部位疼痛或引发静脉炎等问题^[19]。于力等^[20]针对目前市场上冬凌草甲素注射液采用表面活性剂和有机溶剂增溶引发上述不良反应的问题,采用高压均质法制备冬凌草甲素亚微乳,并对其进行相关理化性质的研究。所制得的冬凌草甲素亚微乳理化性质较稳定,工艺简单,为冬凌草甲素亚微乳制剂的制备提供研究依据。但是其药物在偏酸性条件下稳定,而粒径在偏碱性条件下稳定,即 pH 低则灭菌后药物含量变化小,粒径变化大;而 pH 高灭菌后药物含量变化大,粒径变化小。

六、自微乳给药系统(SMEDDS)

研究表明^[21],自微乳给药系统口服后通过提高药物的溶解性、促进淋巴吸收以及增加肠渗透性等来提高难溶性药物的生物利用度。张萍等^[22]制备了冬凌草甲素自微乳给药系统并对其作出评价,刘颖等^[23,24]在冬凌草甲素自微乳给药系统的体外释放动力学研究中利用 HPLC 测定冬凌草甲素的含量,以反向透析法进行冬凌草甲素自微乳的体外释放实验,考察释放介质、搅拌速度和处方因素对药物释放的影

响。采用相似因子法比较释药曲线的相似性,利用药物释放模型方程拟合释放曲线。结果显示冬凌草甲素自微乳释药较快,在水性环境中自发形成的微小乳滴在释药过程中粒径和表面积均发生改变,药物分子透膜为被动扩散过程。

冬凌草作为一味我国特有的中药,临床应用表明其在抗癌方面有显著效果,有望成为继紫杉醇之后的又一抗癌的新兴中药,以上研究表明 ORI 新剂型很好地解决了 ORI 水溶性差,生物半衰期短等制约其应用的问题,其临床应用前景及经济效益十分可观。随着针对冬凌草甲素等化合物溶解度的解决及其衍生物的结构修饰途径所开发的新剂型研究的进一步深入,应用新的技术对已确定的目标衍生物进行合成路线优化、工业生产、制剂和临床疗效等研究,将为冬凌草抗癌临床更广泛的应用提供确切的参考数据。

参考文献

- 1 王绍丰,卢敏立.冬凌草的现代研究概况[J].广州医药,2008,39(1):46-48
- 2 刘净,谢韬,等.冬凌草化学成分的研究[J].中草药,2007,38(1):25-27
- 3 张覃冰.冬凌草增效平阳霉素等抗肿瘤作用的机理及临床研究[J].河南医学情报(增刊),1986:42-45
- 4 张典瑞,任天池.冬凌草甲素的药学研究进展[J].中国药学杂志,2003,38(11):817-820
- 5 刘晨江,赵志鸿.冬凌草的研究进展[J].中国药学杂志,1998,33(10):580-581
- 6 张雁冰,寇嫫,卢建莎,等.冬凌草甲素- β -环糊精包合物的研究[J].中药材,1994,22(4):204-205
- 7 寇嫫,张雁冰,王桂红,等.冬凌草乙素- β -环糊精包合物的研究[J].郑州大学学报(自然科学版),1998,30(3):64-66
- 8 张雁冰,薛华冰,寇嫫,等.信阳冬凌草甲素和乙素- β -环糊精包合物的研究[J].中药材,2001,24(2):131-132
- 9 刘培丽,杨琳琳,王永圣,等.羟丙基- β -环糊精对冬凌草二萜类成分的包合作用[J].沈阳药科大学学报,2006,23(9):557-561
- 10 张典瑞,任天池,娄红祥,等.冬凌草甲素固态类脂纳米粒在小鼠体内的组织分布及兔体内的药代动力学[J].药学报,2005,40(6):573-576

- 11 邢洁,张典瑞,张学顺,等.冬凌草甲素聚乳酸纳米粒的制备和体外性质研究[J].中国药学杂志,2007,42(13):1006-1010
- 12 Jie Xing, Dianrui Zhang, Tianwei Tan. Studies on the oridonin-loaded poly(d,l-lactic acid) nanoparticles in vitro and in vivo[J]. International Journal of Biological Macromolecules. 2007,40(1-2):153-158
- 13 赵永星,华海婴,梁文权,等.冬凌草甲素纳米粒制备及其体外抗肿瘤作用[J].中国医院药学杂志,2008,28(11):864-867
- 14 张文涛,王东凯,何晓霞,等.冬凌草甲素嵌段共聚物胶束的制备与表征[J].中国新药杂志,2009,18(16):1560-1565
- 15 施水萍,冯年平,余婧,等.冬凌草素载药纳米粒的制备与表征[J].中国天然药物,2005,3(5):291-293
- 16 Gao L, Zhang D R, Chen M H, et al. Preparation and characterization of an oridonin nanosuspension for solubility and dissolution velocity enhancement[J]. Drug Dev Ind Pharm, 2007,33(12):1332-1339
- 17 段存贤,张典瑞,代文婷,等.冬凌草甲素纳米结晶黏附性缓释片的制备及体外评价[J].中国生化药物杂志,2009,30(3):145-146
- 18 Haiyan Lou, Xiumei Zhang, Lei Gao, et al. In vitro and in vivo antitumor activity of oridonin nanosuspension[J]. International Journal of Pharmaceutics, 2009,379(1-2):181-186
- 19 赵丽珊,吴素香.亚微乳作为静脉给药载体的研究进展[J].医药导报,2008,27(5):560-561
- 20 于力,全新勇,谭燕.冬凌草甲素亚微乳的制备及其特性表征[J].中国中药杂志,2009,34(19):48-51
- 21 Porter C J H, Trevaskis N, Charman W N. Lipids and lipid-based formulations: optimizing the oral delivery of lipophilic drugs[J]. Nature Reviews: Drug Discovery, 2007,6(3):231
- 22 Ping Zhang, Ying Liu, Nianping Feng, et al. Preparation and evaluation of self-microemulsifying drug delivery system of oridonin[J]. International Journal of Pharmaceutics, 2008,355(1-2):269-276
- 23 刘颖,张萍,冯年平,等.冬凌草甲素自微乳给药系统的体外释放动力学研究[J].中国中药杂志,2008,33(18):2049-2052
- 24 Ying Liu, Ping Zhang, Nianping Feng, et al. Optimization and in situ intestinal absorption of self-microemulsifying drug delivery system of oridonin[J]. International Journal of Pharmaceutics, 2009,365(1-3):136-142

(收稿:2010-01-28)

(修回:2010-04-20)

《医学研究杂志》启用远程稿件处理系统启事

自2010年起,《医学研究杂志》启用远程稿件处理系统,请各位作者登陆《医学研究杂志》网站:<http://www.xyjzz.cn>,注册登陆投稿系统,填写作者相关信息后进行投稿。咨询电话:010-52328679(单政)。

《医学研究杂志》编辑部