

柚皮苷制剂研究进展

徐坤勇¹ 杜茂波² 郭建忠¹ 史玉洁¹ 梅艳飞¹ 颜娟³ 韵国萍¹

1. 河北省张家口市第一医院药剂科, 河北张家口 075000; 2. 中国中医科学院中药研究所, 北京 100700;

3. 河北北方学院附属第一医院药剂科, 河北张家口 075000

[摘要] 柚皮苷是一种天然的黄酮类化合物, 具有抑制甲状腺癌细胞增殖并诱导其凋亡、保护受损心肌等药理作用。柚皮苷常规制剂吸收差, 生物利用度低, 限制了柚皮苷的临床应用。研究显示, 将柚皮苷制备成柚皮苷亲水凝胶骨架片、柚皮苷脂质体凝胶、柚皮苷-卵磷脂包合物、柚皮苷固体脂质纳米粒、柚皮苷纳米乳等可以提高生物利用度, 增强缓释和靶向作用。因此, 研制新剂型对扩大柚皮苷的临床应用具有重要意义。本文通过检索文献, 对近年来出现的柚皮苷制剂进行综述, 以期对柚皮苷制剂的进一步研究与开发提供参考。

[关键词] 柚皮苷; 制剂; 给药途径; 新剂型; 研究进展

[中图分类号] R283.6

[文献标识码] A

[文章编号] 1673-7210(2020)06(a)-0058-04

Research progress on preparations of naringin

XU Kunyong¹ DU Maobo² GUO Jianzhong¹ SHI Yujie¹ MEI Yanfei¹ YAN Juan³ YUN Guoping¹

1. Department of Pharmacy, the First Hospital of Zhangjiakou City, Hebei Province, Zhangjiakou 075000, China; 2. Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Science, Beijing 100700, China; 3. Department of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Hebei North University, Hebei Province, Zhangjiakou 075000, China

[Abstract] Naringin is a natural flavonoid compound, which has the pharmacological effects of inhibiting the proliferation of thyroid cancer cells and inducing their apoptosis, protecting the damaged myocardium, etc. The conventional preparation of naringin has poor absorption and low bioavailability, which limits the clinical application of naringin. Studies have showed that naringin is prepared into naringin hydrophilic gel matrix tablets, naringin liposome gel, naringin-lecithin inclusion complex, naringin solid lipid nanoparticles, naringin nanoemulsions can improve bioavailability and enhance sustained release and targeting. Therefore, the development of new dosage forms is of great significance for expanding the clinical application of naringin. This study reviews the naringin preparations in recent years through literature retrieval, in order to provide references for the further research and development of naringin preparations.

[Key words] Naringin; Preparation; Route of administration; New dosage form; Research progress

柚皮苷又称柚苷、异橙皮苷, 来源于芸香科柑橘属植物未成熟或者近成熟的干燥果皮和果肉, 是一种天然的黄酮类化合物^[1]。现代药理研究显示^[2-4], 柚皮苷具有多种药理作用: 抑制甲状腺癌细胞的增殖并诱导癌细胞凋亡, 对受损心肌及脑梗死的保护等。其在医学领域得到广泛应用。目前, 关于柚皮苷的研究论述主要集中在柚皮苷单体提取、柚皮苷含量测定方法考察等方面, 而其制剂研究进展的报道不多。因此, 本研究综述了柚皮苷制剂的研究报道, 为进一步研究和开发柚皮苷制剂提供参考。

1 固体制剂

1.1 柚皮苷口腔黏附片

口腔黏附片为局部给药制剂, 通常采用生物黏附

[基金项目] 河北省中医药管理局科研计划项目(2019536)。

[通讯作者] 杜茂波(1985-), 男, 博士; 研究方向: 中药制剂及外用新剂型研究。

材料制备。可使药物在用药部位的滞留时间延长, 具有定位释药的特点^[5-6]。

柚皮苷可以抑制破骨细胞, 促进人牙髓干细胞的活性和增殖能力。同时, 柚皮苷对伤口部位具有抗炎作用, 可有效预防和治疗牙周炎^[7-9]。童华等^[10]针对口腔炎症性疾病周期性复发、病程长的特点, 以卡波姆 940 和羟丙甲纤维素 K4M(HPMC K4M) 为生物胶黏剂, 采用粉末直接压片法制备柚皮苷口腔黏附片。根据体外释放度测定方法(2010 年版《中华人民共和国药典》二部附录 XC 第一法) 进行柚皮苷口腔黏附片的体外释放速率测定。从释放曲线可以看出, 其体外释放可以达到预期的持续释放效果。柚皮苷口腔黏附片附着在口腔病变部位, 可使药物作用于病变部位的时间更长, 有效改善口腔炎症疾病。经过进一步的研究和开发, 柚皮苷口腔黏附片可成为临床治疗口腔炎症的有效药物。

1.2 柚皮苷亲水凝胶骨架片

亲水凝胶骨架片是以亲水性聚合物为骨架材料,采用适宜的方法加入药物、黏合剂、填充剂等制成的骨架型缓释制剂。可减少给药次数,并使血药浓度趋于稳定^[11-13]。

将柚皮苷开发为常规制剂,半衰期短,血药浓度不稳定,生物利用度不高^[14],而将柚皮苷制成缓释制剂亲水凝胶骨架片^[15],可使药物缓慢释放,降低毒副作用,延长药物作用时间,提高患者的顺应性。张涵等^[16]采取 HPMC 为骨架材料,分别以聚乙二醇(PEG) 4000、PEG400、PEG10000 为黏合剂,分别以乳糖、蔗糖、甘露醇为填充剂,以湿法制粒压片法制备了柚皮苷亲水凝胶骨架片。采用 2005 年版《中华人民共和国药典》二部附录 XC 第三法进行体外释放度的测定,结果显示制备的柚皮苷亲水凝胶骨架片能持续缓慢释放药物。对由 PEG4000、乳糖及 7%HPMC K15M 组成的柚皮苷亲水凝胶骨架片的体外药物释放行为进行建模,结果拟合方程为 $M_t/M_\infty = 0.0847t - 0.0036$, $R = 0.998\ 299$,其药物释放为零级。试验数据可为柚皮苷缓释制剂的开发提供参考。

2 半固体制剂

2.1 乳膏剂

原料药物溶解或分散于乳状液型基质中形成的均匀半固体制剂称为乳膏剂。乳化法用于乳膏的制备。

陈逸生等^[17]用正交试验法优化乳膏处方。以三乙醇胺硬脂酸新生皂作为乳化剂,用乳化法成功制备外观细腻光滑的柚皮苷乳膏(规格:0.5 g/10 g)。对乳膏分别进行离心试验、耐寒试验、耐热试验及稳定性考察,结果显示柚皮苷乳膏稳定性良好。试验结果提示将柚皮苷开发为乳膏剂比较可行。

2.2 柚皮苷脂质体凝胶

脂质体和生物膜的结构和组成类似,是由磷脂双分子层组成的封闭微型囊泡,和皮肤细胞膜亲和力高,包封性能好,可促进药物渗透或透皮吸收,明显提高药物疗效^[18-19]。凝胶可作为药物贮库,对药物释放具有缓释、控释作用,易于涂布使用,不污染衣物,作为外用制剂已广泛应用于皮肤、黏膜及腔道^[20-21]。王海燕等^[22]以柚皮苷脂质体为模型药物,以包封率为指标,采用单因素试验法考察,确定柚皮苷脂质体的制备方法为乙醇注入法。通过正交试验法对脂质体处方中的磷脂质量浓度、磷脂-胆固醇质量比及磷脂-柚皮苷质量比水平进行优化。以成型性、涂展性及稳定性的综合评分为指标,采用正交试验法对凝胶处方中的卡波

姆用量、三乙醇胺用量和载药量进行优化。并对处方工艺进行验证,经检测,脂质体平均包封率 $>40\%$ ($RSD = 0.10\%, n = 3$),柚皮苷平均含量 $>95\%$ (以标示量计)。制备的柚皮苷脂质体凝为淡黄色半固体状,凝胶外观、涂展性及稳定性等均符合规定。柚皮苷脂质体凝胶制备简单,易于使用,便于携带,患者依从性高。柚皮苷脂质体凝胶的研制,可为扩大柚皮苷临床应用提供试验依据。

3 制剂中间体

3.1 柚皮苷-卵磷脂包合物

柚皮苷在油脂中溶解度很低,乳化后添加到油脂中也无法形成稳定的乳化物,这限制了柚皮苷的应用。卵磷脂是一类具两性分子结构的含磷类脂化合物,对天然黄酮类物质有特殊的亲和力。据文献报道^[23-25],在一定条件下将磷脂与活性物质形成包合物可以显著增加活性物质在体内的吸收并增加其生物利用度。

为了提高柚皮苷的脂溶性和生物利用度,许鹭等^[26]分别取卵磷脂和柚皮苷适量,以四氢呋喃为溶剂,制备柚皮苷-卵磷脂包合物,为淡黄色固体。利用 X 线衍射、红外、紫外、差示量热扫描等波谱分析方法分析研究柚皮苷与卵磷脂包合物的理化性质,结果显示柚皮苷完全分散到卵磷脂中,以无定形态存在于包合物中,明显提高了柚皮苷脂溶性。通过柚皮苷包合物在亚油酸体系中抗氧化能力的测定试验结果可知,柚皮苷与卵磷脂的包合在脂溶性体系中可以显著提高柚皮苷的抗氧化能力。柚皮苷-卵磷脂包合物的研究与开发,具有重要意义,为提高保柚皮苷的开发和利用提供理论参考。

3.2 柚皮苷脂质体

脂质体可作为纳米级载体进行药物输送,提高药物输送的靶向性,减轻药物的不良反应,具有良好的生物相容性^[27-28]。

张家娟等^[29]在进行一系列基础试验的前提下,为了将柚皮苷开发为药物,分别以外观和包封率为筛察因素,对脂质体几种常用的制备方法进行考察,结果显示乳化-低温固化法具有很好的重复性,易于操作,制得的柚皮苷脂质体呈淡黄色,外观均一,具有较好的稳定性。该方法无需特殊设备,操作简便,测定结果准确。

3.3 柚皮苷固体脂质纳米粒

固体脂质纳米粒是 20 世纪 90 年代初发展起来的一种新型给药系统,其采用天然或合成的生理相容性较高的脂质材料作为载体,将药物夹嵌或包裹于脂

质核中,可使难溶性药物的溶解度增大,提高生物利用度,增强药物负载能力,增强体内靶向作用,避免药物泄露和降解,具有更高的物理化学稳定性,还可以改善不良味道,安全性和生物相容性好,是一种极有发展前景的新型药物载体^[30-33]。

符旭东等^[34]以包封率、粒径、Zeta 电位以及物理稳定性为评价指标,通过单因素考察和正交设计法优化柚皮苷固体脂质纳米粒处方和制备工艺。试验得到的柚皮苷固体脂质纳米粒为圆整的类球形实体粒子,平均粒径<100 nm,纳米粒包封率>60%,体外释放 24 h 的累积溶出率为 85%。试验结果显示柚皮苷固体脂质纳米粒的处方和制备工艺可行。

3.4 柚皮苷纳米乳

纳米乳是指乳滴分散在不相溶的另一种液体中,自发或借助机械能量分散形成的平均粒径为 10~500 nm 的透明或半透明体系。可提高难溶性药物的溶解度,具有较高的热力学稳定性^[35-37]。

程喆等^[38]以乳清分离蛋白为乳化剂,系统研究了柚皮苷单层纳米乳及加入 ι -卡拉胶和阿拉伯胶的双层纳米乳的制备条件。并对柚皮苷单层、双层纳米乳在不同环境条件下的稳定性进行考察,结果显示双层乳具有更高的离子稳定性和贮藏稳定性,且贮藏稳定性随着 ι -卡拉胶和阿拉伯胶浓度的增加而逐渐提高,可以对柚皮苷形成更好的保护。试验结果提示利用乳清分离蛋白乳液递送体系,可提高柚皮苷在纳米乳中的载量,为柚皮苷制剂的开发提供技术支持。

4 小结与展望

李沛波等^[39]从中药化橘红中提取、分离、纯化得到有效单体柚皮苷,历时 10 余年将其开发成国内外首创的一类新药,已获得新药临床批件。按照国家药品注册的相关要求,系统研究了柚皮苷的成药性,结果显示柚皮苷的成药性好,与临床现有药物比较具有明显优势。柚皮苷单体的研究,为柚皮苷制剂的开发提供了较好的基础。

目前柚皮苷制剂剂型种类相对较少,具有代表性的为口服片剂。口服片剂制备工艺简单,利于规模化生产,但柚皮苷口服吸收后在体内存在肝肠循环,有首过效应,生物利用度不高,大部分在肠道经过菌代谢,成为柚皮素,以被动扩散的方式经肠壁吸收入入血液循环。最后代谢为对羟基桂皮酸等而排出体外^[40]。

近年来,在较好的中医药政策扶持及中药现代化发展的背景下,柚皮苷口服缓释制剂及经皮给药新剂型应运而生,并逐渐发展成为柚皮苷制剂开发的重点。

目前对柚皮苷新剂型的研究,大多处于前期基础试验阶段,但在柚皮苷提取工艺研究和体外释放等方面已有较好进展,解决了普通固体片剂存在的绝对生物利用度低的问题。因此,通过利用新技术、使用新辅料以及科学合理的处方设计以及稳定可行的制备工艺的实施,获得一种生物利用度高、稳定有效、应用安全的柚皮苷制剂是未来主要的研究方向。本文所述制剂,如柚皮苷-卵磷脂包合物、柚皮苷亲水凝胶骨架片等,在一定程度上改善了柚皮苷的成药性与稳定性,提高了柚皮苷的生物利用度,为研发柚皮苷制剂提供了新的方法和思路,具有广阔的应用前景。

[参考文献]

- [1] 金元宝,刘萍,刘小根,等.柚皮苷的生物活性研究进展[J].中国现代医药杂志,2018,20(3):92-97.
- [2] Zhou J,Xia L,Zhang Y. Naringin inhibits thyroid cancer cell proliferation and induces cell apoptosis through repressing PI3K/AKT pathway [J]. Pathol Res Pract,2019,215(12):152707.
- [3] Amini N,Sarkaki A,Dianat M,*et al.* Protective effects of naringin and trimetazidine on remote effect of acute renal injury on oxidative stress and myocardial injury through Nrf-2 regulation [J]. Pharmacol Rep,2019,71(6):1059-1066.
- [4] Yang JP,Yuan L,Wen Y,*et al.* Protective Effects of Naringin in Cerebral Infarction and Its Molecular Mechanism [J]. Med Sci Monit,2020,26:e918772.
- [5] 张燕梅,叶国健,牛亚伟,等.盐酸米诺环素口腔黏附片的制备与体外考察[J].中国抗生素杂志,2015,40(6):433-438.
- [6] 毕诗涛.盐酸罗哌卡因氨来咕诺速缓释双层口腔粘附片的研究[D].武汉:湖北中医药大学,2017.
- [7] 侯婷婷,潘爽,李艳萍,等.载柚皮苷羟基磷灰石胶原支架对人牙髓干细胞体外增殖及成骨向分化的影响[J].口腔医学研究,2019,35(8):744-747.
- [8] 肖婉鲁,潘爽,侯婷婷,等.载柚皮苷胶原蛋白凝胶对人牙髓干细胞增殖的影响[J].口腔医学研究,2019,35(6):541-545.
- [9] 刘伟,王雷,陈守奎.黄芩苷联合柚皮苷对人牙周膜细胞活性的影响[J].河南中医,2017,37(1):172-174.
- [10] 童华,刘婷婷,杨范莉,等.柚皮苷口腔黏附片的制备及体外释放度研究[J].西北药学杂志,2014,29(5):500-502.
- [11] 黎瑶,刘书来,熊素彬.质构仪在片剂研究中的应用进展[J].中国医药工业杂志,2018,49(7):875-884.
- [12] 张惠玲,刘石磊,汤秀梅,等.灯盏乙素缓释片的制备及其体外释放度的考察[J].云南中医学院学报,2017,40

- (3):83-86.
- [13] 张晨,瞿燕,曾锐,等.复方葡萄籽原花青素亲水凝胶骨架片的制备工艺及其释放度的研究[J].中药与临床,2017,8(1):32-36,44.
- [14] 范碧亭,张兆旺.中药药剂学[M].上海:上海科学技术出版社,1997:491-521.
- [15] 张卫敏.柚皮苷在 HPMC 凝胶骨架片中缓释行为的研究[J].中国处方药,2015,13(9):25-27.
- [16] 张涵,索绪斌,宋雅芳,等.柚皮苷亲水凝胶骨架片制备及体外释放的研究[J].中成药,2010,32(9):1500-1503.
- [17] 陈逸生,张坤水,刘学功,等.柚皮苷乳膏制备工艺研究[J].中药材,2011,34(11):1796-1798.
- [18] 林国钊,罗华菲.非甾体抗炎药上市外用剂型概况及新载体研究进展[J].中国医药工业杂志,2019,50(11):1246-1255.
- [19] 陈军,李钰,苏曼.中药经皮给药脂质体的研究与展望[J].南京中医药大学学报,2019,35(5):623-630.
- [20] 黄珍珍,曹晖.凝胶剂的研究及应用概况[J].中南药学,2019,17(2):210-215.
- [21] 朱丽丹.夫西地酸纳米混悬剂原位凝胶的制备与评价[J].西北药学杂志,2019,34(6):792-797.
- [22] 王海燕,梁利香,李娟,等.柚皮苷脂质体凝胶的处方制备工艺及质量控制研究[J].中国药房,2015,26(34):4856-4859.
- [23] Wang D, Li HY, Gu JK, *et al.* Ternary system of dihydroartemisinin with hydroxypropyl- β -cyclodextrin and lecithin: simultaneous enhancement of drug solubility and stability in aqueous solutions [J]. J Pharm Biomed Anal, 2013, 83:141-148.
- [24] 郝海军,张红芹,贾幼智,等.采用制剂新技术提高中药磷脂包合物的溶出度和生物利用度研究进展[J].中草药,2013,44(17):2474-2479.
- [25] 阮婧华,杨付梅,张金洁,等.懈皮素纳米结构脂质载体增加口服吸收机制的研究[J].中国药理学杂志,2013,48(5):368-373.
- [26] 许鹭,蓝木香,杨继国,等.柚皮苷-卵磷脂包合物的制备及其理化性质研究[J].现代食品科技,2015,31(8):237-241,279.
- [27] 孙慧萍,张国喜,程光,等.脂质体药物的制备方法及临床应用[J].中国医药工业杂志,2019,50(10):1160-1171.
- [28] 张志,张瑀峤,顾景凯.脂质体药代动力学分析方法研究进展[J].中国医药工业杂志,2019,50(10):1172-1179.
- [29] 张家娟,高尚.柚皮苷脂质体制备工艺研究[J].内蒙古中医药,2013,32(4):117,177.
- [30] 高彩芳,夏加璇,朱颖,等.纳米技术在改善中药有效成分成药性中的应用[J].中草药,2018,49(12):2754-2762.
- [31] 杨金枝,孙文霞,王姣姣,等.白杨素固体脂质纳米粒的制备及其药动学行为[J].中成药,2018,40(1):76-80.
- [32] 梁新童,李强,薛明,等.纳米技术在抗脑卒中治疗中的应用进展[J].中国新药杂志,2017,26(23):2805-2811.
- [33] 栗达,贾颜鸿,周童,等.固体脂质纳米粒药物载体在肿瘤治疗中应用的研究进展[J].吉林大学学报:医学版,2020,46(1):200-204.
- [34] 符旭东,李德宗,陈芳芳,等.柚皮苷固体脂质纳米粒的制备及体外评价[J].中国医院药学杂志,2010,30(20):1730-1734.
- [35] 廖艳梅,李小芳,刘罗娜,等.橙皮苷纳米乳液的制备及其稳定性研究[J].中草药,2019,50(10):2312-2318.
- [36] 王建泽,颜仁梁,王兴荣,等.白藜芦醇纳米乳的制备及大鼠体内的药动学研究[J].中草药,2019,50(10):2319-2324.
- [37] 魏玉,康冰亚,张明昊,等.紫草素纳米乳的制备及其稳定性考察[J].时珍国医国药,2018,29(12):2932-2935.
- [38] 程喆,潘思轶.柚皮苷纳米乳化体系的制备及其稳定性研究[J].华中农业大学学报,2019,38(4):93-102.
- [39] 李沛波,王永刚,吴忠,等.以化橘红为基源的一类新药柚皮苷的临床前研究[J].中山大学学报:自然科学版,2015,54(6):1-5.
- [40] 朱宏平,熊玉卿.柚皮苷的药物代谢动力学研究概况与进展[J].中国临床药理学与治疗学,2013,18(11):1297-1303.

(收稿日期:2019-12-25 本文编辑:刘永巧)