

9.8, 33 (1)

9-11

·综述·

天然活性成分磷脂复合物药理学研究概述

吴建梅 陈大为[√] 孙波 李三鸣 张汝华 (沈阳 110015 沈阳药科大学中药制剂教研室)

R977.6

R284.1

摘要 目的:综述近年来国内外天然活性成分磷脂复合物的药理学方面的研究进展情况。方法:根据对有关资料分析,归纳总结了天然活性成分磷脂复合物的制备方法、理化性质、结构特点、药理学及药剂学方面的特性。结果:选择适宜的条件,可制备出多种天然药物的磷脂复合物;其药理作用比活性成分自身的显著增强;生物利用度也明显提高。结论:天然活性成分磷脂复合物有着广阔的研究和应用前景。

关键词 磷脂复合物;理化性质;药理作用;生物利用度

近年来许多国外文献报道,将天然活性成分与磷脂在一定条件下进行复合,得到天然活性成分磷脂复合物(phytosomes)。天然活性成分磷脂复合物的理化性质和生物特性较原化合物均有不同程度的改变,具有较强的亲脂性。通过与磷脂复合而形成载体系统或前体药物,可有效地提高天然活性成分的体内吸收,显著地改善其生物有效性。经实验证实,天然活性成分磷脂复合物的药理作用更强,且迅速、持久。天然活性成分磷脂复合物有着很好的研究前景,其对于探索我国天然药物及中药新药的开发方法和途径,加速传统中药制剂的现代化研究进程,提高中药工业技术水平及临床应用质量,均将具有重要的理论和实际意义。

1 天然活性成分磷脂复合物的制备与确证

Bombardelli^[1-3]对水飞蓟素(silymann)、银杏—聚黄酮(ginkgo biloba dimeric flavonoids)^[4-5]、白果内酯(bilobalide)^[6-7]、甘草次酸(glycyrrhizanic acid)^[8]、七叶皂苷(aescin)^[9]等磷脂复合物的制备条件作了考察,并对复合物的形成进行了光谱法确证。

制备复合物所用的磷脂为天然磷脂或合成磷脂。天然磷脂主要来源于豆类植物或动物(牛、猪等)的皮、脑和肝脏,一般以从大豆和动物肝脏中提取得到的磷脂为好,磷脂的结构式如图1所示。

其中R和R₁为棕榈酸、硬脂酸、油酸、亚油酸的酰基;R₂是胆碱、乙醇胺、丝氨酸等。

复合物的制备要求在非质子传递溶剂中进行,如芳烃、卤素衍生物或一些环醚等。天然活性成分一般不溶于这类溶剂,但反应所得的磷脂复合物可溶于其中。磷脂与天然活性成分进行复合反应的配比关系,

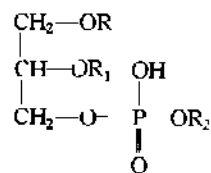


图1 磷脂的化学结构

因不同活性成分而异,一般以摩尔比1:1的化学计量关系反应时的效果最佳。制备好的复合物可通过蒸发或在真空下除去溶剂。另外,也可采用冷冻干燥法或非溶剂沉淀法分离复合物。Bombardelli^[10]在制备水飞蓟素磷脂复合物时,是将水飞蓟素的丙酮溶液与近等摩尔量的磷脂在室温下旋转搅拌,直至反应液澄清,减压浓缩至一较小体积,再往其中加入大量的石油醚,将其放置过夜,过滤收集并在低温下真空干燥得到复合物;或者选择二氧六环为溶剂,将水飞蓟素与磷脂混旋搅拌,待混合液变得澄清后冷冻干燥,也可得到水飞蓟素磷脂复合物。

复合物的形成可经¹H-NMR、¹³C-NMR和³¹P-NMR及IR等光谱方法证明。对于极性较强的化合物如皂苷、黄酮类等,在¹H-NMR谱中,参与复合物形成的功能性基团质子信号发生明显变化。属于活性成分的质子和磷脂结构中的R₂(如胆碱)部分的质子信号明显减弱,以致于无法观察,因此可推断这部分参与了复合物的形成;而磷脂脂肪酸链质子信号很清晰且无变化,表明此部分没有参与反应。¹³C-NMR谱也可得到与¹H-NMR谱类似的信息,与磷脂作用的药物分子的相关碳核的弛豫时间显著减少,使得相应的碳谱信号减弱或消失,与此同时,属于磷脂结构中的甘油和胆碱的信号变宽,而脂肪酸链的共振信号保持了它们原有的尖锐峰形。在¹H去偶³¹P-NMR谱中,游离磷脂在0.97

mg%处会有一个宽为3.38 Hz的尖峰,而在复合物图谱中,峰位几乎不变但却加宽。

根据复合物光谱学特征推断,天然活性成分与磷脂的极性基团部分发生了较强的相互作用,抑制了分子中单键的自由转动,而磷脂的两个长脂肪酸链不参加复合反应,可自由移动,包裹了磷脂的极性部分形成一个亲脂性的表面,使复合物表现出较强的脂溶性。

黄酮类活性成分水飞蓟素与磷脂形成的复合物的 $^1\text{H-NMR}$ 和 $^{13}\text{C-NMR}$ 光谱从中可看出复合物所具有上述光谱特征。

与上稍有不同,许多极性较弱的天然活性成分如倍半萜类^[10],它们与磷脂形成复合物后,其 $^1\text{H-NMR}$ 和 $^{13}\text{C-NMR}$ 谱中磷脂的脂肪酸链信号稍微加宽,推断这部分可能也参与了复合反应,而使其流动性降低。

2 天然活性成分磷脂复合物的理化性质

天然活性成分磷脂复合物的光谱学特征,较原活性成分有明显改变。同时,经实验测定,其具有不同于原活性成分的熔点,可证明天然活性成分磷脂复合物是一种新的化合物,因而有着特殊的理化性质。

天然活性成分磷脂复合物为较强脂溶性化合物,易溶于非质子传递溶剂中,可溶于脂肪中,而在水中其溶解度却明显下降。

当用水处理天然活性成分磷脂复合物时,天然活性成分磷脂复合物呈现胶团形状,类似脂质体,但在理论意义和实际情况中,二者有区别。对于脂质体,天然活性成分溶于介质或被包裹在膜层之间;天然活性成分磷脂复合物则为一个整体,活性成分通过与磷脂的极性端相互作用而被固定,多个磷脂复合物分子有序排列,形成不同于脂质体的球状体^[5],如图2所示。

3 天然药物成分磷脂复合物药理活性研究

据文献报道^[3-6],具有抗炎作用的天然药物与不具此类活性的磷脂复合后,对其药理作用产生了较大的影响。对动物实验,以药物对巴豆油引起的小鼠耳肿胀的抑制率为抗炎活性评估指标;对健康受试者,以通过测定由紫外线引起的红斑面积作为评估标准。实验表明,这些天然药物磷脂复合物所表现出的抗炎活性比相同剂量的原药物的活性明显增强,且作用更迅速和持久。

Bomardelli^[5,8]等将甘草次酸磷脂复合物以水分散物或水凝胶物的形式局部用药,发现磷脂复合物保持了三萜类成分的特殊药理活性,且延缓了作用时间。甘草次酸的抗水肿活性随时间而逐渐减弱,24 h后,其作用几乎消失;而同条件下,甘草次酸磷脂复合物仍能产生80%的抑肿率。与此类似,水飞蓟素磷脂复合物

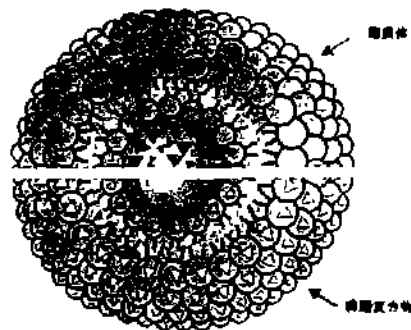


图2 脂质体和磷脂复合物显微外观结构示意图

▲ 水溶性原形药物; ⊙ 磷脂复合物; ⊖ 磷脂

对水肿的抑制作用也比原药物更强,水飞蓟素在12 h的抑制率为33%,而其磷脂复合物在6 h的抑制率高达76%^[5]。甘草次酸、水飞蓟素等的磷脂复合物对紫外线辐射的防治作用的结果也令人满意^[3,5]。

Bombardelli等还考察了白果内酯^[7]、水飞蓟素^[2]、新木脂素(neolignane)^[11]与磷脂复合后对抗菌活性的影响,同样显示出复合物比原化合物作用强的特点。

天然活性成分磷脂复合物的药理作用的改善,与其极性基团被掩蔽所获得的较强亲脂性有关。对加入普通赋形剂的天然药物外用制剂的透皮测试,结果反映出由于表皮屏障作用的存在,阻碍了大部分药物的透皮吸收,其余少部分则仅由于赋形剂的较强吸水性引起角质层细胞间隙的增大,而产生的微弱扩散过程进行渗透及吸收;而复合物的透皮吸收是通过与皮肤结构相互作用而进行的,由于亲脂性强而易于渗透。在皮肤网状层的某些理化因素如pH值、粘度、亲水性等与表皮层不同,复合物结构中的药物则逐渐地释放,产生了强大而持久的药效作用^[5,12]。

对水飞蓟素磷脂复合物防治各种类型肝病的药理学研究较多^[11-14]。用四氯化碳、鬼笔碱等处理大鼠,造成肝损伤的病理模型,灌胃给予水飞蓟素复合物,结果显示谷草转氨酶(AST)和谷丙转氨酶(ALT)明显降低,而相应剂量的水飞蓟素仅引起两种酶的轻微下降。分析其原因,主要可能是因磷脂的参与增强了复合物的脂溶性,改善了药物在胃肠道中的吸收;此外也可能是磷脂的稳定肝细胞膜作用与水飞蓟素抗肝活性产生的协同效应起了一定的辅助作用。

4 天然活性成分磷脂复合物的生物利用度

磷脂复合物能改善一些药物在胃肠道中或经皮吸收,故可获得较高的血药浓度且体内消除较慢,使生物利用度显著提高。关于天然活性成分磷脂复合物生物利用度的研究,有水飞蓟素^[13]、多萜醇(dolichol)^[14]、积

雪草苷 (saponins from *Centella asiatica*)^[15]、黄芩苷 (baicalin) 磷脂复合物等。

Gatti 等^[13]采用高效液相色谱法,分别测定了健康志愿者口服水飞蓟素及其磷脂复合物后的血浆药物浓度。结果表明,水飞蓟素磷脂复合物的达峰时间较长(3.80 h)、峰浓度较高(255 ng·ml⁻¹);与之相比,水飞蓟素的达峰时短(2.40 h)、峰浓度小(141 ng·ml⁻¹)、消除快($t_{1/2}$ 为 2 h 左右);复合药物的血药浓度-时间曲线下积分面积是游离药物的 3 倍。陈大为等测定了水飞蓟素及其磷脂复合的人体尿药浓度,经计算其相对生物利用度为 281%,与上述结果相吻合。由此可见,水飞蓟素与磷脂复合后较显著地提高了生物利用度。

Kimura 等^[14]将从银杏中提取出的多萜醇与磷脂复合,以改善多萜醇的生物有效性,经人鼠肠膜吸收实验证明,其磷脂复合物确有很好的体内吸收。

陈大为等研究制备了中药黄芩苷磷脂复合物,按文献报道方法^[16]对其进行了大鼠在体小肠吸收的初步测定,结果同黄芩苷相比较黄芩苷磷脂复合物小肠吸收增加 1 倍以上,且其吸收呈一级动力学过程。

在药学研究及化妆行业中,亲脂性的磷脂复合物载体系统的特殊性质有着重要的实际应用意义。作为载体的磷脂广泛分布于自然界且无毒副作用,分子简单且能增强药物活性,可使活性成分在较低剂量下发挥效用,且具安全性。另外,磷脂复合物局部用药时,释放出的活性成分从真皮层到血循环的转运过程较慢,因而可减轻药物本身的副作用。目前,已将磷脂复合物应用于普通药用剂型中,如适合局部用药的乳剂、凝胶、水分散体等;适于口服应用的片剂、胶囊剂、糖浆剂、颗粒剂、口服液等。

参考文献

- 1 Bombardelli E, Magistretti MJ. Pharmaceutical compositions containing flavanoglucosides and phospholipids as active principles. Europe Patent 209, 037. 1987-01-21
- 2 Gabetta B, Bombardelli E, Priferi G. Complexes of flavanoglucosides with phospholipids, preparation thereof and

- associated pharmaceutical compositions. Europe Patent 209, 038. 1987-01-21.
- 3 Bombardelli E, Spella M. Aging skin: protective effect of silymarin-PHYTOSOME. *Fitoetapia*, 1991, 62(2):115
- 4 Bombardelli E, Patri G. Cosmetics and pharmaceuticals containing flavonoid-phospholipid complex. Europe Patent 275, 005. 1988-07-20
- 5 Bombardelli E, Cristoni A, Morazzoni P. PHYTOSOMES in functional cosmetics. *Fitoetapia*, 1994, 65(5):387
- 6 Bombardelli E, Mustich G. Preparation of bilobalide complexes with phospholipids and formulation containing them. Europe Patent 441, 279. 1991-08-14
- 7 Bombardelli E, Ghione M. Use of bilobalide and derivatives thereof for treating an infection in an individual and pharmaceutical compositions adapted for such use. Europe Patent 556, 051. 1993-08-18
- 8 Bombardelli E, Patri G. Complexes of glycyrrhizic acid with phospholipids and pharmaceutical and cosmetic compositions containing them. US patent 5, 147, 859. 1992-09-15.
- 9 Bombardelli E, Patri G. Complexes of aescin, β -sitosterol or cholesterol and phospholipids as in inflammation inhibitors. US patent 5, 118, 671. 1992-01-02
- 10 Bombardelli E. Pharmaceutical and cosmetic compositions containing complexes of flavanoglucosides with phospholipids. Europe Patent 300, 282. 1989-01-25
- 11 Bombardelli E, Patri G, Pozzi R. Complexes of neolignane derivatives with phospholipids and pharmaceutical and cosmetic formulations containing them. Europe Patent 464, 297. 1992-01-08
- 12 Kligman A. Skin permeability: Dermatologic aspects of transdermal drug delivery. *Am Heart J*, 1984, 108:200
- 13 Gatti G, Perma E. Plasma concentrations of free and conjugated silybin after oral intake of a silybin-phosphatidylcholine complex in healthy volunteers. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 1994, 32(11):614.
- 14 Kimura S. Solubilization of dolichol with lipids. Japan Patent 61, 194, 024. 1986-08-28
- 15 Bombardelli E, Patri G, Pozzi R. Complexes of saponins and their aglycoses with phospholipids and pharmaceutical and cosmetic compositions containing them. US patent 5, 166, 139. 1992-11-24
- 16 毛凤斐, 屠锡德, 朱家娜, 等. 黄芩苷大鼠小肠吸收的研究. *南京药学院学报*, 1984, 15(1):61

(收稿:1997-05-23)

②

11-14

经皮给药系统 体内分析法 色谱法

经皮给药系统的体内分析法

何林 曾经泽* 蒋学华 (成都 610041 华西医科大学药学院)

R 944.9 R 927.11

摘要 目的:对 90 年代以来经皮给药系统研究的体内分析方法进行综述。方法:根据文献分类综述,内容包括样品处理和分析方法如高效液相色谱法(HPLC)、气相色谱法(GC)、气相色谱-质谱联用法(GC-MS)、放射免疫分析法(RIA)等,并对微量透析法被引入经皮给药动力学研究中的应用作了介绍。**结果与结论:**经皮给药系统的体内分析