

· 特约稿 ·

牛黄的现代研究(三):制剂技术*

李为,张程亮,刘东

(华中科技大学同济医学院附属同济医院药学部,武汉 430030)

摘 要 牛黄及其复方制剂已经在临床广泛应用。传统上,牛黄多以原药材方式入药,制成片剂、丸剂、散剂,或者直接服用牛黄粉。牛黄的主要药效成分被认为是胆红素和胆汁酸类等难溶性成分,因此传统剂型生物利用度低,易造成昂贵药材的浪费。近年来研究者们尝试应用现代制剂技术如固体分散技术、超微粉碎技术、粉末包衣技术、脂质体包裹技术等制备牛黄复方制剂,或使用已知药理作用的牛黄可溶性成分作为牛黄替代品入药。简化处方也被认为是开发牛黄复方新剂型的可行方法。该文对牛黄的超微结构、化学成分、复方制剂改进方法与技术等进行总结,综述近年来关于牛黄复方制剂剂型改进的相关技术与方法,以期对牛黄复方制剂的剂型改进和新剂型研制提供参考。

关键词 牛黄;复方制剂;制剂技术

中图分类号 R286;TQ460.1

文献标识码 A

文章编号 1004-0781(2017)03-0237-04

DOI 10.3870/j.issn.1004-0781.2017.03.001

Modern Research of *Calculus Bovis* (Third): Preparation Technology

LI Wei, ZHANG Chengliang, LIU Dong (Department of Pharmacy, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China)

ABSTRACT The preparation of *Calculus bovis* and its compounding preparations have been used widely in clinical practice. Traditionally, the forms of medicine were in raw material medicine way, preparing tablet, pill, powder or directly taking its powder. The main active ingredient of *Calculus bovi* were considered to be bilirubin and bile acids. However, the traditional formulations caused low bioavailability and wasted expensive herbs because its main component were insoluble in water. In recent years, many researchers have tried to use modern preparation technology to prepare its compounding formulations, such as solid dispersion technology, ultrafine grinding technology, powder coating technology, liposome encapsulation technology, or simplifying the prescription by using of known pharmacological effects of soluble components as substitutes. These methods were considered to be feasible to develop new formulations of *Calculus bovis*. In this paper, in order to provide reference of method and technology for the improvement of *Calculus bovis* compounding preparation and the development of new dosage form, ultramicrostructure, chemical composition, improvement methods and techniques of compounding preparation were analyzed. In addition, the relevant techniques and method of improving the formulation *Calculus bovis* compounding preparation in recent years were reviewed.

KEY WORDS *Calculus bovis*; Compound prescriptions; Preparation technology

牛黄是牛科动物牛的干燥胆结石,性凉味甘,归肝经,具有清心、豁痰、开窍、凉肝、熄风、解毒的功能,始载于《神农本草经》,用于热病神昏、惊痫抽搐、癫痫发狂、咽喉肿痛、痈肿疔疮、中风痰迷、口舌生疮,是中医临床急症常用药。传统牛黄复方制剂绝大多数以牛黄原药材或牛黄原药材经简单粉碎后入药,导致牛黄生

物利用度不高。牛黄属于贵重药材,简单粗放的人药形式易造成浪费。所以通过分析牛黄的结构特征,运用制剂学手段提高牛黄复方的生物利用度尤为重要。笔者从牛黄的物理化学性质和化学成分入手,对现代药物制剂新技术在牛黄复方制剂中的应用进行综述,以期对牛黄复方制剂的开发提供参考。

1 牛黄的理化性质

1.1 超微结构 牛黄的结构分为表面、剖面和核心结构。电镜下,牛黄表面呈絮状、棉花团状,或梅花状不规则团块;剖面可以观察到深浅相间的结构层次,高倍镜下深色层是致密交织的网架结构,浅色层是疏松的球形团块,嵌于网架结构;核心为颜色相同的同心圆层状结构。牛黄表面、剖面和核心在高倍镜下均呈蜂巢状、珊瑚石状或水锈石状团块,四周被细丝状物缠绕^[1]。这些结构特征导致牛黄质轻松脆,易于破

收稿日期 2016-08-25 修回日期 2016-10-26

基金项目 *国家自然科学基金资助项目(81573788, 81503225);湖北省卫生厅项目(JX6B49)

作者简介 李为(1989-),男,湖北汉川人,药师,硕士,主要研究方向:药物制剂新剂型与新技术。电话:027-83663643, E-mail:isliwei_tiao@163.com。

通信作者 刘东(1969-),男,湖南长沙人,主任药师,博士生导师,博士,主要研究方向:中西医结合药理。电话:027-83663643, E-mail:ld2069@outlook.com。

碎^[2]。因此传统工艺将牛黄直接粉碎入药。

1.2 化学成分 牛黄为难溶性结石药物,对其化学成分进行分析发现,其主要化学成分为胆色素(胆红素和胆绿素)、胆汁酸、胆固醇、卵磷脂、氨基酸、无机物及维生素 D 等^[34]。现代研究表明,其主要生物活性成分包括胆酸、脱氧胆酸、鹅去氧胆酸、猪去氧胆酸、熊去氧胆酸、牛磺胆酸、甘胆酸、胆红素和无机盐等^[5-7]。其中胆红素和胆汁酸被认为是天然牛黄的主要活性成分或活性中间体^[8],也是牛黄发挥药理作用的重要药效物质。胆红素和游离胆汁酸都是难溶性物质^[9-10],开发难溶性物质的新剂型一直是制剂学难点。采用制剂技术,如固体分散技术、超微粉碎技术、粉体包衣技术、脂质体包裹技术,或使用已知药理作用的牛黄可溶性成分作为牛黄替代品入药,以简化处方,被认为是开发牛黄复方新剂型的可行方法。

2 传统牛黄复方制剂

传统牛黄复方制剂包括丸剂、片剂、散剂及胶囊剂等。受限于牛黄本身的结构特点、溶解度以及传统制剂技术,传统牛黄复方制剂存在制备过程中牛黄用量大、药材浪费严重、体内崩解迟缓、起效慢等问题。国家食品药品监督管理局认定的 88 种牛黄原料药及其复方制剂中,丸剂有 33 种(占 37.5%),片剂 22 种(占 25.0%),胶囊剂 16 种(占 18.2%),散剂 10 种(占 11.4%),栓剂 3 种(占 3.4%),颗粒剂、口服液、人工牛黄和体外培育牛黄各 1 种。牛黄散剂多见于儿科用药,主要是该剂型比表面积大,易分散,起效快,便于小儿服用;牛黄栓剂主要是牛黄痔疮栓,该药经直肠给予能迅速到达作用部位,避免首关效应,使药物不受胃肠道 pH 值或酶的影响。传统牛黄丸剂,以安宫牛黄丸为例,由于较片剂及散剂作用迟缓,安宫牛黄片和安宫牛黄散也陆续被开发出来^[11],但目前尚未有研究表明片剂和散剂较丸剂疗效更好。目前市场上传统牛黄复方制剂基本以传统剂型为主,如果从提高牛黄中难溶性成分溶解度、增加活性成分吸收或改变牛黄粉体生物学特性等方面入手,结合适宜的给药途径,应用现代药剂学制剂策略和技术,改进和开发新制剂,有望改善该药复方制剂的生物利用度和临床效果。

3 开发牛黄复方制剂的现代策略

3.1 以部分药效成分入药

以牛黄的可溶性活性成分代替牛黄入药,对处方进行加减,改进剂型,从而增强疗效。例如,安宫牛黄丸由牛黄、朱砂、犀角、雄黄、黄连、黄芩、栀子、郁金、麝香、冰片、珍珠组成,研磨成极细粉,制成丸剂,金箔包衣。临床用于治疗病毒性脑炎、脑缺血、颅脑损伤、脑出血损伤、卒中及各种原因导

致的高热和昏迷^[12]。该药被誉为抢救温病重症的三宝之一,但受传统剂型限制,影响了其在重症昏迷患者中的应用。北京中医药大学中药系学者对其处方配伍进行分析,采用有效成分替代原药材入药,并对处方进行加减,如使用牛胆酸和猪胆酸代替牛黄,金银花提取物代替金银花,黄芩素代替黄芩,去除黄连、朱砂和金箔,将处方简化为牛胆酸、猪胆酸、水牛角、海珠母、黄芩素、金银花提取物、栀子和板蓝根,制成清开灵注射液^[13]。由于牛黄中所含胆酸不溶于水,在加入注射液前将其转化为胆酸盐,通过对传统丸剂进行改造,拓展了其在急救和急症中的应用。

3.2 固体分散技术

固体分散技术常用于难溶性药物的分散,可以将分子、胶体或微晶状态的药物均匀分散于某一固体载体中形成分散体系,增加难溶性药物溶解度,提高药物生物利用度^[14]。朱晓静等^[15]使用天然牛黄细粉入药,利用固体分散技术使牛黄的细粉均匀分散于基质(PEG 8000: PEG10000 = 1: 1)中,采用熔融法制备高度分散的西黄滴丸。有研究表明,小、中、大剂量西黄丸滴丸均能提高小鼠免疫器官质量及血清肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素 6 (IL-6)、 γ 干扰素 (INF- γ) 含量,对 H₂₂ 荷瘤小鼠的抑瘤率显著优于西黄丸^[16]。上述研究是固体分散技术在牛黄复方制剂中的初步探索。

3.3 超微粉碎技术

超微粉碎技术是将固体物质粉碎成粒径 $10 \sim 25 \mu\text{m}$ 粉体的高科技技术,该法速度快,时间短,可低温粉碎,能增大粉体比表面积、吸附性和溶解性,尤其适用于贵重药材的粉碎^[17-18]。付廷明等^[19]研究了牛黄超微粉碎后的超细粉体表征,发现牛黄经超细粉碎后颗粒大小分布均匀,粉体孔隙率增加,流动性增强,比表面积显著提高,能够很好地分散、溶解在胃中。王俊香等^[20]研究发现,在 S_{180} 肿瘤细胞实验中,用超微粉碎技术处理以牛黄所制备的西黄软胶囊,其肿瘤抑制效果显著优于西黄丸。该研究表明,超微粉碎技术应用于牛黄复方制剂时有助于提高其疗效。

3.4 粉末包衣技术

粉末包衣技术不仅能提高药物稳定性,还能够改变药物释放行为^[21]。将中药粉碎成微粒后,虽然有利于药物溶出,但药物可湿性也增加,导致药物极易吸潮。而且随着药物粉体粒径减小,颗粒表面能随之增强,颗粒间流动性变差,易聚集,不利于药物加工、制备和储存。遆铁军等^[22]使用尤特奇EPO水分散体为包衣材料,对牛黄清感胶囊中的人工牛黄粉等重要浸膏粉进行粉末包衣,有效解决了牛黄清感胶囊内药物粉末易受潮结块的问题。该项技术能

否改变牛黄复方制剂中的牛黄释药行为,有待进一步研究。

3.5 脂质体包裹技术 脂质体包裹技术是将药物封装于类脂质双分子层制成超微型球状药物载体的技术,该技术能提高药物生物利用度,具有高度靶向性特点,适用于水不溶性中药有效成分的剂型改进^[23]。黄惠锋^[24]将安宫牛黄丸处方简化,以人工牛黄醇提物代替牛黄入药,并采用脂质体包裹技术,制备安宫牛黄丸中单一有效成分的脂质微球,对其进行经鼻脑靶向研究,发现脂质体微球能增加其有效成分进入脑脊液和血液循环的速度及程度,直达作用靶点。在其有效成分的处方和工艺基础上成功制备了双相载药安宫牛黄鼻脂质微球。由于牛黄对中枢神经系统疾病如癫痫、惊厥等疗效显著^[25],因此该技术应用于牛黄复方制剂,对未来提高其靶向性和疗效具有重要作用。

3.6 纳米技术 纳米技术在药剂学领域的应用,实际上是微粉化技术和超微粉碎技术的延伸,主要是在纳米尺寸(1~100 nm)范围内精确操纵药物的原子或分子,制备具有特殊功能的“纳米药物”,使得物理化学性质及生物学特性发生改变,如增强药物稳定性、降低药物的胃肠道刺激及毒副作用、提高药物生物利用度、实现药物缓控释或靶向作用等^[26-27]。FENG 等^[28]使用干粉碎法处理牛黄得到牛黄纳米粒,与雄黄、乳香、没药纳米粒封装到一起,制备新型多部件给药系统,其药动学研究表明,这一新型给药系统药物浓度-时间曲线下面积、半衰期、达峰时间分别为传统牛黄醒消丸的5.21,1.96和1.99倍,显著提高了牛黄的生物利用度。

4 结束语

我国现有大量以牛黄为君药的复方制剂,多为传统剂型,如丸剂、胶囊剂、片剂、散剂等,这些制剂体内生物利用度总体偏低,易导致珍贵药材浪费。受牛黄独特物理化学性质影响,牛黄复方制剂及新剂型的研制常常受到限制,而且目前对牛黄复方制剂的研究多集中于有效活性成分、质量控制、药理作用及药效学研究,将现代制剂技术用于牛黄复方的改造尚处于起步阶段。基于上述分析,笔者认为,应进一步加深对牛黄有效成分、作用机制的研究,结合牛黄自身特点,使用适宜的药物制剂技术与方法,提高其生物利用度,这也将是牛黄复方制剂发展和改造的重要途径。随着制剂技术的不断发展,固体分散技术、脂质体包裹技术以及纳米技术等已经被探索应用于改进牛黄复方制剂,并表现出潜在的应用前景。如能在此基础上深入开展生物利用度评价和药效学研究,必将有力推动牛黄制剂的临床应用。

参考文献

- [1] 王强华,张翊华,任爱英,等.牛黄的超微结构研究[J].西北农业大学学报,1995,23(5):53-56.
- [2] 贺春阳,范桂兰,关红,等.天然牛黄与培育牛黄的扫描电镜观察[J].药学报,1988,23(12):956-961.
- [3] 杨明珍,迟程,迟萍.中国牛黄43年(1949-1992年)研究动态[J].中国民族民间医药,1996,18(1):27-35.
- [4] 王莉萍.体外培育牛黄研究概况[J].医药导报,2007,26(11):1334-1336.
- [5] QIAO X, YE M, PAN D L, et al. Differentiation of various traditional Chinese medicines derived from animal bile and gallstone: simultaneous determination of bile acids by liquid chromatography coupled with triple quadrupole mass spectrometry[J]. J Chromatogr A, 2011, 1218(1): 107-117.
- [6] WANG Y, JIANG H, HUANG H, et al. Determination of neuroprotective oxysterols in *Calculus Bovis*, human gallstones, and traditional Chinese medicine preparations by liquid chromatography with mass spectrometry[J]. J Sep Sci, 2015, 38(5): 796-803.
- [7] YAN S K, WU Y W, LIU R H, et al. Comparative study on major bioactive components in natural, artificial and *in-vitro* cultured *Calculus Bovis* [J]. Chem Pharm Bull, 2007, 55(1): 128-132.
- [8] PENG C, TIAN J, LV M, et al. Development and validation of a sensitive LC-MS-MS method for the simultaneous determination of multicomponent contents in artificial *Calculus Bovis* [J]. J Chromatogr Sci, 2014, 52(2): 128-136.
- [9] 刘斐斐,张萍,王伽伯.不同消化液介质对难溶中药溶出量的影响:以牛黄为例[J].环球中医药,2012,5(3):165-169.
- [10] 徐敏,陈良勇,杨彬,等.胆红素提取工艺及条件的探索[J].广东化工,2014,41(24):18-19.
- [11] 张军.安宫牛黄丸的演化制剂及应用进展[J].中成药,1993,15(8):34-35.
- [12] 崔爱瑛.安宫牛黄丸的药理及临床研究进展[J].中国实验方剂学杂志,2012,18(20):341-344.
- [13] 北京中医学院中药系安宫牛黄丸剂改专题研究小组.安宫牛黄丸新剂型的研究——清开灵的试制及其质量的检查[J].新医药学杂志,1975,(8):12-13.
- [14] SEKIGUCHI O N. Studies on absorption of *Eutectic Mixture*. La comparsion of behaoior of eutectic mixture of sulfathiazole and that of ordinary sulfathiazole in man[J]. Chem Pharm Bull, 1961, 9(11):866-869.
- [15] 朱晓静,李峰,吴超,等.西黄滴丸成型工艺优选[J].中国实验方剂学杂志,2013,19(24):36-38.
- [16] 王志宏,王中霞,刘超,等.西黄丸滴丸抗肿瘤作用及对免疫功能的影响[J].山东大学学报(医学版),2013,4