

# 中药挥发油纳米给药系统的研究进展<sup>△</sup>

施 峰\*, 赵继会, 郭 腾, 冯年平<sup>#</sup>(上海中医药大学中药学院, 上海 201203)

中图分类号 R283;R282.7 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)15-1429-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.15.30

**摘要** 目的:为含挥发油的中药制剂研究提供参考和借鉴。方法:查阅国内、外文献,对有关中药挥发油纳米给药系统的研究进行综述,并指出研究中存在的问题。结果与结论:微乳/自微乳、脂质体、固体脂质纳米粒、纳米结构脂质载体等给药系统运用于制备含挥发油的中药制剂时,具有提高挥发油溶解度、增加药物稳定性等明显的优势,但研究中仍存在指标成分较单一、作用机制不明确、安全性研究不足等问题。今后应深入研究并合理运用纳米技术,为含挥发油的中药制剂研究提供技术支持。

**关键词** 挥发油;纳米给药系统;中药;研究进展

中药挥发油是一种具有挥发性的特殊中药组分,广泛分布于菊科、芸香科、伞形科、唇形科、樟科、木兰科、姜科等植物中。挥发油多具芳香开窍、引药上行的功用,在抗肿瘤、抗菌、抗炎和心脑血管系统、呼吸系统疾病等多方面都具有作用<sup>[1]</sup>。中药挥发油为液态,并且具有溶解度差、易挥发、不稳定等特点,如何得到质量稳定的挥发油制剂是研究的重点<sup>[2]</sup>。近年来, $\beta$ -环糊精包合技术的研究得到了广泛的发展<sup>[3]</sup>,但 $\beta$ -环糊精包合技术工序烦琐、包合率及挥发油利用率低、有机溶剂残留等问题使得其仍停留在初级研究阶段<sup>[4]</sup>。

纳米给药系统由于能提高中药的溶解度、稳定性并具有缓控释及靶向性,引起了越来越多的关注<sup>[5-8]</sup>,这为中药挥发油制剂的研究提供了技术支持。目前,将纳米技术运用到中药挥发油的研究日益增多,并且取得了良好的效果。本文对中药挥发油纳米给药系统的研究作一综述,并对研究过程中存在的问题进行分析,以期对含挥发油的中药制剂研究提供参考和借鉴。

## 1 微乳及自微乳给药系统

微乳是由油相、水相在表面活性剂和助表面活性剂作用下混合形成的热力学稳定的分散体系。自微乳不含有水相,组成自微乳的油相、表面活性剂和助表面活性剂在胃肠道自发形成微乳。微乳及自微乳的粒径一般为10~100 nm。通常情况下,挥发油难溶于水,但是在组成微乳及自微乳的油相中有很好的溶解度。因此,微乳及自微乳给药系统能够很好地提高挥发油的溶解度<sup>[9-10]</sup>。

易红等<sup>[11]</sup>通过滴定法研究了微乳给药系统对紫苏叶油、甜橙油、广藿香油、连翘油、薄荷油的增溶作用。研究表明,适宜的微乳处方可以增加挥发油的溶解度,使挥发油能够形成均一稳定的分散溶液。该研究还发现,随着挥发油相对密度的增加,微乳对挥发油的增溶量也随之加大,而且油相的分子质量也与增溶效果有一定的关系。Yao G等<sup>[12]</sup>制备了藁本挥发油自微乳给药系统及其软胶囊,探索了自微乳给药系统在提高藁本挥发油溶解度和肠吸收方面的优势。结果表明,制备出的藁本挥发油自微乳粒径小于50 nm,显著地提高了溶

解度,并且吸收率分别是藁本挥发油和其 $\beta$ -环糊精包合物的2.53、1.59倍。Zhao Y等<sup>[13]</sup>借助伪三元相图研究了莪术挥发油自微乳的制备方法及其生物利用度。结果表明,制备出的莪术挥发油自微乳粒径为68.3 nm,Zeta电位为-41.2,自微乳在25℃下放置12个月仍然稳定;生物药剂学研究发现,莪术挥发油自微乳的AUC<sub>0-∞</sub>与c<sub>max</sub>分别是莪术挥发油的1.7、2.5倍,大大提高了生物利用度。

## 2 脂质体给药系统

脂质体是将药物包裹于类脂质双分子层内形成的微型包囊体。脂质体给药系统运用于挥发油,可以起到液体药物固化的效果,同时挥发油被包封后可以提高稳定性并且起到靶向的作用<sup>[14]</sup>。

刘让如<sup>[15]</sup>采用乙醇注入-超声法制备了乳香挥发油脂质体,并对其肝靶向性进行了探索。结果表明,乳香挥发油脂质体粒径为150 nm,Zeta电位为-39.5,包封率达到87.7%。同时,乳香挥发油脂质体体现出一定的靶向性,其抑瘤率与乳香挥发油相比得到显著提高,中剂量的抑瘤强度已经与5-FU注射液相当。吴敏等<sup>[16-18]</sup>采用薄膜分散法、高压均质法等不同方法制备了辛夷挥发油脂质体,对其制备工艺、释放过程、药理作用及毒理作用进行了研究。结果表明,脂质体给药系统能够明显延缓药物在体外的释放,使辛夷挥发油具有缓释的特征;与辛夷挥发油原药相比,辛夷挥发油脂质体体现出更好的抗炎、抗过敏效果,同时辛夷挥发油脂质体灌胃及鼻腔给药无明显毒性反应。

## 3 固体脂质纳米粒给药系统

固体脂质纳米粒是采用固态脂质材料,将药物包裹于类脂核中或吸附于纳米粒表面形成的固体胶粒给药体系。由于兼具脂质体和纳米粒的优势,故是一种极有发展前景的新型给药载体。与脂质体相似,固体脂质纳米粒给药系统可以对挥发油进行包裹,从而起到液体药物固化的效果,同时增加了挥发油的稳定性;而且,固体脂质纳米粒毒性低,能大规模地进行生产<sup>[19-20]</sup>。

Lai F等<sup>[21-22]</sup>采用高压均质法制备了藜蒿挥发油固体脂质纳米粒,并对其挥发性及体外透皮性能进行了研究。结果表明,制备的藜蒿挥发油固体脂质纳米粒粒径为199 nm,Zeta电位为-36.2,包封率达到92%;体外挥发性研究表明,被固体脂质纳米粒包封后,藜蒿挥发油损失量明显减少,很好地起到了提高挥发油稳定性的目的;同时,挥发油经包裹后透皮性能得

<sup>△</sup> 基金项目:上海市教委重点学科建设项目资助(No.J50302)

\* 博士研究生。研究方向:中药新型给药系统。电话:021-51322449。

E-mail: shifeng\_1985\_wcl@163.com

<sup>#</sup> 通信作者:教授,博士研究生导师,博士。研究方向:中药新型给药系统。电话:021-51322198。E-mail: npfeng@hotmail.com

到了明显提高。韩静等<sup>[23-24]</sup>借助熔融-超声法制备了降香挥发油固体脂质纳米粒给药系统,并探索了其体外释放特性。研究表明,降香固体脂质纳米粒粒径为40 nm,包封率达到了91.27%,包封后降香挥发油的释放明显具有缓释特征。

#### 4 纳米结构脂质载体给药系统

纳米结构脂质载体是在固体脂质纳米粒基础上改进的新一代脂质纳米给药系统,它在固体脂质载体中加入了一定量的液体脂质,从而提高了载药量和包封率,是一种极具发展前景的新型纳米给药系统<sup>[25]</sup>。

Zhao XL等<sup>[26]</sup>采用熔融-乳化法制备了莪术油纳米结构脂质载体,并研究了其体外释放特性及体内生物药剂学性质。研究表明,莪术油纳米结构脂质载体的体外释放具有控释特征;与莪术油原型相比,纳米结构脂质载体给药系统能显著提高莪术油的生物利用度。杨凯亮等<sup>[27]</sup>采用熔融超声-低温固化法制备了莪术油纳米结构脂质载体,对其处方及抑瘤作用进行了探索。结果表明,莪术油纳米结构脂质载体粒径为82.26 nm,Zeta电位为-23.53,包封为94.95%,抑瘤率与莪术油原型相比得到显著提高。

#### 5 存在问题

##### 5.1 研究应该紧扣挥发油的特殊性质

中药,尤其是中药复方,存在化学成分复杂的特点。挥发油作为从中药中提取出的活性组分,它的成分也不是单一的,而是由几十种甚至上百种化学结构不同的单体成分组成,这就对挥发油纳米给药系统的质量评价提出了更高的要求。现有文献中,多数挥发油纳米给药系统包封率、载药量以及释放的研究,采用挥发油中单一的化学成分作为指标,这种方法不能全面、客观地对纳米给药系统的质量进行评价。因此,笔者建议,在评价过程中引入中药指纹图谱,同时选择多个指标,从宏观到微观进行全方位的评价。另外,针对挥发油存在状态为液态、易挥发的特点,应根据用药目的合理选择纳米给药系统(固态/液态、口服/注射/外用)和制备方法,严格控制温度对挥发油的影响。

##### 5.2 相关机制有待进一步研究

毫无疑问,纳米给药系统能起到增加挥发油的溶解度、提高挥发油稳定性等作用,但是目前相关研究只是发现了这些现象,对于产生这些现象的机制研究不够深入。例如,微乳为何能很大程度地增加挥发油的溶解度;挥发油脂质体、固体脂质纳米粒为何能达到相对较高的包封率和载药量等,这些机制有待进一步的研究和探索。

##### 5.3 重视挥发油纳米给药系统的毒性

虽然纳米给药系统运用于挥发油能体现出一定的优势,但是其安全性的研究并未引起足够的重视。纳米颗粒具有粒径小、比表面积大等不同于一般材料的物理、化学性质,纳米给药系统与生物系统界面之间可能存在特殊的相互作用,从而出现生物毒性。美国和欧洲都提出了“没有安全数据,就没有市场”的方针。因此,研究低毒、高效的挥发油纳米给药系统应该引起更多学者的重视。

#### 6 结语

纳米给药系统的高速发展,为药物制剂的创新提供了有利的条件,中药纳米给药系统的研究也已越来越受到关注。将纳米给药系统引入现代化中药的研究开发中,可望建立一系列具有自主知识产权的专利技术和创新方法,提高中药产

业的国际竞争力,是实现中药现代化的新的有效途径。

纳米给药系统运用于挥发油这一特殊组分,可以提高挥发油溶解度及稳定性,使挥发油制剂具有靶向性、缓控释特征等,从而增加挥发油的药效和生物利用度。某些纳米给药系统目前已可以进行大规模工业化生产。同时,选择合理的制备方法能使挥发油固化,可以进一步制备片剂、丸剂等固体口服给药系统。纳米给药系统在中药挥发油创新制剂研究中的巨大优势,将给中药制剂的现代化带来更大的帮助。

#### 参考文献

- [1] 黄罗生,顾燕飞,李红.中药挥发油及芳香性药物的研究进展[J].中国中药杂志,2009,34(12):1 605.
- [2] 吴广通,张夏华,李凤前.改善中药挥发油稳定性的制剂学研究进展[J].药学服务与研究,2008,8(3):197.
- [3] 刘红森,姜少灏,张振杰.正交试验优选香桂化油胶囊中挥发油的包合工艺[J].中国药房,2010,21(47):4 449.
- [4] 张瑛,冯怡,徐德生.中草药挥发油微囊化技术研究进展[J].中成药,2010,28(3):412.
- [5] Liu Y, Wang P, Sun C, et al. Wheat germ agglutinin-grafted lipid nanoparticles: preparation and in vitro evaluation of the association with Caco-2 monolayers[J]. *Int J Pharm*, 2010, 397(1/2):155.
- [6] Jang MK, Jeong YI, Nah JW. Characterization and preparation of core-shell type nanoparticle for encapsulation of anticancer drug[J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2010, 81(2):136.
- [7] Eldar-Boock A, Miller K, Sanchis J, et al. Integrin-assisted drug delivery of nano-scaled polymer therapeutics bearing paclitaxel[J]. *Biomaterials*, 2011, 32(1):3 862.
- [8] Xiong S, Yu B, Wu J, et al. Preparation, therapeutic efficacy and intratumoral localization of targeted daunorubicin liposomes conjugating folate-PEG-CHEMS [J]. *Biomed Pharmacother*, 2011, 65(1):2.
- [9] 杨蒙蒙,张琰,刘新友.中药挥发油微乳与伪三元相图的研究[J].中药材,2011,34(8):1 288.
- [10] 陈丽娟,麦少霞,张志祖.麝冰草喷雾剂中挥发油微乳制备的研究[J].临床医学工程,2009,16(6):64.
- [11] 易红,杨华,邓茂. O/W型微乳对挥发油增溶作用的实验研究[J].中国中药杂志,2008,33(11):1 259.
- [12] Yao G, Yan L. Preparation, characterization and evaluation of self-microemulsifying drug delivery systems (SMEDDSs) of *Ligusticum chuanxiong* oil[J]. *Biomed Pharmacother*, 2010, 1(1):36.
- [13] Zhao Y, Wang C, Chow AH, et al. Self-nanoemulsifying drug delivery system (SNEDDS) for oral delivery of Zedoary Essential Oil: formulation and bioavailability studies [J]. *Int J Pharm*, 2010, 383(1/2):170.
- [14] 罗晓捷,李临生.鱼腥草挥发油纳米脂质体的制备及其肺靶向效果[J].时珍国医国药,2006,17(1):56.
- [15] 刘让如.乳香挥发油肝靶向脂质体的制备及药效学的研究[D].长沙:中南大学,2007.
- [16] 吴敏,路薇薇,张欣.辛夷挥发油纳米脂质体的药理作用初探[J].上海交通大学学报:医学版,2007,27(4):392.

# 液相微萃取技术的研究进展及其在中药分析中的应用

程艳芹\*, 李明春, 纪松岗(解放军第401医院药剂科, 山东青岛 266071)

中图分类号 R284;R283 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)15-1431-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.15.31

**摘要** 目的:为液相微萃取(LPME)技术更好地应用于中药分析提供参考。方法:查阅近年来国内、外相关文献,对有关LPME技术及其在中药分析中的应用进行综述。结果与结论:LPME技术是一种结合了液-液萃取(LLE)和固相微萃取(SPME)优点的预处理方法,在此基础上发展出了气体流动顶空液相微萃取技术、分散相液相微萃取技术、漂浮有机液滴凝固液相微萃取技术和液相微萃取/非水后萃取技术。目前,LPME技术在环境检测、食品安全、药物分析、法医鉴定等领域得到越来越广泛的应用,在中药方面的应用才刚刚开始。随着LPME技术的不断发展,其将在中药分析领域得到更广泛的应用。

**关键词** 液相微萃取技术;进展;中药分析

中药成分复杂,其质量分析或体内药物代谢分析的前处理一直是分析过程中的难点之一。传统的样品前处理技术,如液-液萃取(Liquid-liquid extraction, LLE)、沉淀和过滤等,需要的样品量大,并且存在操作烦琐耗时、使用大量对人体和环境有毒害的有机溶剂、难以实现自动化等缺点。微萃取技术的出现,极大地减少了有机溶剂的使用,而且实现了样品前处理的自动化和在线化。微萃取技术包括固相微萃取(SPME)和液相微萃取(LPME)。其中,LPME是在LLE的基础上发展起来的,它降低了LLE过程中大量有机溶剂的使用<sup>[1]</sup>;同时,由于LPME所用材料易得,无需反复使用,与SPME比较,不仅降低了成本,还能很好地避免因不同萃取过程产生的残留物的相互干扰。目前,该方法已经逐渐被用于各种领域中物质的检测,如生物、环境、食品、药品等领域中物质分析的前处理<sup>[2-4]</sup>,在中药分析的前处理方面,也开始有了尝试。

## 1 LPME萃取模式的研究进展

经过十几年的发展,LPME由最初的单滴萃取模式

(SDME)发展为中空纤维萃取模式(HF-LPME);萃取过程由静态转变为动态,并逐渐实现了萃取的自动化<sup>[4]</sup>。近几年来,各国学者在遵循LPME基本原理的基础上,针对不同样品成分的特点,将LPME现有的模式加以改进,取得了新的进展。

### 1.1 气体流动顶空液相微萃取(GF-HS-LPME)技术

GF-HS-LPME技术是在理想气体、气相色谱法和顶空液相微萃取(HS-LPME)技术的理论上发展而来的,该技术通过使用气流增加了萃取气相的体积。该系统是一个开放的系统,含有目标化合物的惰性气体不断通过一个特定的气体出口通道(直径为1.8 mm),目标化合物被捕集于悬挂在微量进样器顶端的溶剂微滴(2.4  $\mu$ l)中,从而得到高富集。Yang C<sup>[5]</sup>等系统优化了影响4种多环芳烃富集因子的参数,如气体流量、微滴的位置、气体出口通道的直径、萃取溶剂及样品的温度、萃取时间,并将该结果同HS-LPME所得的结果进行比较,在优化条件下(萃取时间和样品瓶的体积分别固定在20 min、10 ml),其检测限大约低于HS-LPME技术4倍,大大增加了检

- [17] 吴敏,刘娟,张欣. 辛夷挥发油纳米脂质体的制备工艺研究[J]. 中西医结合学报, 2007, 5(3): 314.
- [18] 路薇薇,吴敏,奚政君,等. 辛夷挥发油纳米脂质体的毒性研究[J]. 上海交通大学学报:医学版, 2007, 27(6): 689.
- [19] Priano L, Esposti D, Esposti R, et al. Solid lipid nanoparticles incorporating melatonin as new model for sustained oral and transdermal delivery systems[J]. *J Nanosci Nanotechnol*, 2007, 7(10): 3 596.
- [20] Wissing SA, Kayser O, Müller RH. Solid lipid nanoparticles for parenteral drug delivery [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2004, 56(9): 1 257.
- [21] Lai F, Wissing SA, Müller RH, et al. *Artemisia arborescens* L. essential oil-loaded solid lipid nanoparticles for potential agricultural application: preparation and characterization[J]. *AAPS PharmSciTech*, 2006, 7(1): E10.
- [22] Lai F, Sinico C, De Logu A, et al. SLN as a topical delivery system for *Artemisia arborescens* essential oil: in vitro antiviral activity and skin permeation study [J]. *Int J Nanomedicine*, 2007, 2(3): 419.
- [23] 韩静,唐星,巴德纯. 降香挥发油固体脂质纳米粒的体外释药特性评析[J]. 中医药学刊, 2005, 23(1): 110.
- [24] 韩静,唐星,巴德纯. 降香挥发油固体脂质纳米粒的制备[J]. 中成药, 2004, 26(6): 434.
- [25] Garcia-Fuentes M, Alonso MJ, Torres D. Design and characterization of a new drug nanocarrier made from solid liquid lipid mixtures[J]. *J Colloid Interface Sci*, 2005, 285(2): 590.
- [26] Zhao XL, Yang CR, Yang KL, et al. Preparation and characterization of nanostructured lipid carriers loaded traditional Chinese medicine, Zedoary Turmeric Oil[J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2010, 36(7): 773.
- [27] 杨凯亮,陈大为,王书典. 莪术油纳米脂质载体给药系统的制备及其评价[J]. 中国药学杂志, 2006, 41(24): 1 881.

(收稿日期:2012-05-01 修回日期:2012-06-14)

\* 主管药师,博士。研究方向:中药新制剂及质量标准。电话:0532-51870159。E-mail: chyq2003@163.com