

小檗碱的临床新用途及新剂型研究进展

李俊平^{1*}, 吴春芝¹, 岳文², 刘红在³, 谷福根^{1#}(1.内蒙古医科大学附属医院药剂部, 呼和浩特 010050; 2.内蒙古民族大学附属医院药剂科, 内蒙古通辽 028000; 3.内蒙古自治区第三医院药剂科, 呼和浩特 010010)

中图分类号 R283.6 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)22-3154-05
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.22.39

摘要 目的:为开展小檗碱的临床新应用及新剂型研究提供参考。方法:以“小檗碱”“药理作用”“临床用途”“制剂研究”“Berberine”等为关键词,组合检索2010年1月—2015年9月在PubMed、中国知网、万方等数据库中的相关文献,就该药物临床新用途以及新剂型研究进行系统介绍。结果:共检索到相关文献616篇,其中有效文献44篇。小檗碱在治疗糖尿病及其并发症、脂肪肝、膀胱癌、前列腺癌、高脂血症、高血压合并痛风、囊卵巢综合征胰岛素抵抗、消化性溃疡、心律失常等疾病方面有着新的应用;另外有囊泡、乳剂、自乳化给药系统、微球、微囊、微丸、纳米粒、磷脂复合物、固体分散体、滴丸、脂质体、环糊精包合物、胃内漂浮片、口腔崩解片、缓控释片、结肠定位片、眼用与鼻用凝胶、散剂等新剂型的研究。结论:尽管对小檗碱的临床新用途进行了较多探索,但临床实际应用还较少,对于新剂型的研究大多停留在实验室研究阶段。

关键词 小檗碱;临床应用;新剂型;研究进展

小檗碱又称黄连素,是从毛茛科黄连属植物黄连的根状茎中提取的主要有效成分,在自然界多以季铵盐的形式存在,临床上多用其盐酸盐。小檗碱具有抗微生物、抗心律失常、降血脂、降血糖、抗炎、抗肿瘤、镇静催眠等多种药理作用^[1-5]。因该药对痢疾杆菌、肺炎球菌、伤寒杆菌等多种细菌均有显著抑制作用,尤对痢疾杆菌作用最强,故目前小檗碱在临床上主要用于治疗细菌性胃肠炎、痢疾等消化道疾病。小檗碱已上市制剂有胶囊与片剂,由于该药物的溶解度极差,导致其体内吸收较差,生物利用度低,因而严重影响了其对消化道以外疾病的治疗效果^[6]。为了更好地开发小檗碱的临床新用途以及解决该药物体内吸收差的问题,近年来国内科研工作者开展了较多深入的相关研究。笔者以“小檗碱”“药理作用”“临床用途”“制剂研究”“Berberine”等为关键词,组合检索2010年1月—2015年9月在PubMed、中国知网、万方等数据库中的相关文献。结果,共检索到相关文献616篇,其中有效文献44篇。现就小檗碱的临床新用途及新剂型研究近况进行全面介绍,旨在为其今后被更好地开发与利用提供参考。

1 临床新用途

鉴于小檗碱除抗微生物作用外,还具有多种其他药理活性,故近年来对其临床新用途进行了广泛研究与应用。

1.1 治疗糖尿病合并高脂血症

卢岚敏等^[7]探讨盐酸小檗碱联合二甲双胍治疗2型糖尿病合并高脂血症的临床效果。将53例2型糖尿病合并高脂血症患者随机分为治疗组27例与对照组26例,治疗组给予盐酸小檗碱联合二甲双胍治疗,对照组仅给予二甲双胍治疗。治疗2个月后,治疗组患者血糖、血脂各项指标及体质量指数均较对照组好转,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。这表明盐酸小檗碱联合二甲双胍治疗2型糖尿病合并高脂血症患者的降糖效果确切,并可改善高脂血症并发症及降低患者体质量指数。

1.2 治疗脂肪肝

任玉莲等^[8]观察二甲双胍与盐酸小檗碱联合治疗非酒精性脂肪肝(NAFD)的临床效果。将114例NAFLD患者随机分为观察组与对照组,各57例。两组患者均实施生活方式干预、饮食和运动控制等,观察组在此基础上加用盐酸小檗碱联

合二甲双胍治疗,对比观察两组临床疗效。治疗6个月后,两组患者的血糖、血脂水平均明显改善,但观察组改善效果优于对照组($P < 0.05$);两组患者的肝功能、瘦素及胰岛素抵抗水平均显著好转,但观察组改善效果优于对照组($P < 0.05$);观察组临床总有效率(91%)显著高于对照组(70%),两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。

1.3 治疗膀胱癌

近年研究表明,小檗碱在尤文肉瘤、乳腺癌、食管癌以及前列腺癌中发现其有抗肿瘤的作用。颜克强^[9]研究了小檗碱对膀胱癌的抑制作用及其机制。结果表明,小檗碱可抑制原癌基因H-Ras和c-fos mRNA和蛋白的表达,诱导G₁细胞周期的阻滞以及依赖半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶(Caspase)-3和Caspase-9通路的凋亡,从而使膀胱癌BIU-87和T24细胞的增殖受到抑制。此外,小檗碱还可抑制膀胱癌中乙酰肝素酶的表达,抑制T24细胞的迁移和侵袭,从而减少肿瘤细胞的转移与复发。因此,小檗碱对膀胱癌有治疗作用,将来可能成为治疗膀胱癌新的术后灌注用药。

1.4 治疗前列腺癌

前列腺癌早期的治疗可采用激素疗法和手术切除,晚期则主要依靠化疗。但化疗药物大都存在毒副作用且价格昂贵,故从天然化合物中寻找低毒、经济的抗癌药物是肿瘤治疗所面临的问题之一。王玉^[10]研究了小檗碱对前列腺癌的抑制作用及其机制。结果表明,小檗碱可通过上调周期蛋白激酶抑制因子的表达,下调一系列周期蛋白依赖的激酶以及周期蛋白的表达,从而诱导多种肿瘤细胞G₁期停滞;小檗碱可通过诱导周期停滞和细胞凋亡来抑制前列腺癌细胞的生长。此外,小檗碱还能干扰肿瘤宿主机体炎性微环境,抑制肿瘤生长。

1.5 治疗糖尿病肾病

李娜等^[11]观察盐酸小檗碱联合替米沙坦治疗早期糖尿病肾病(DN)的临床疗效和安全性。将76例早期DN患者随机分为对照组与治疗组,各38例。对照组患者在饮食控制和注射胰岛素等常规治疗的基础上给予替米沙坦片80 mg/次, qd;治疗组患者在对照组患者治疗的基础上加服盐酸小檗碱0.4 g/次, tid。两组患者疗程均为12周。结果发现,治疗组患者总有效率(86.8%)显著高于对照组(63.1%),两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$);两组患者尿白蛋白排泄率较治疗前显著降低($P < 0.05$),但治疗组指标显著低于对照组($P < 0.05$);两组患者治疗后空腹血糖、餐后2 h血糖、糖化血红蛋白、血压均显著

* 主管药师。研究方向:临床药学。电话:0471-6636650。E-mail:fgf1968@163.com

通信作者:主任药师,硕士生导师,博士。研究方向:环糊精包合物及药物新剂型。电话:0471-6636650。E-mail:fgczh@sina.com

低于治疗前 ($P < 0.05$), 但治疗后组间比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

1.6 治疗糖尿病

刘玮^[12]对盐酸小檗碱治疗2型糖尿病的临床疗效进行分析探讨。将100例2型糖尿病患者随机分为观察组与对照组, 各50例。对照组患者仅给予降糖药治疗, 观察组患者在对照组用药的基础上, 给予口服一定剂量的盐酸小檗碱。测定两组患者治疗前后空腹血糖、餐后2h血糖、糖化血红蛋白、空腹胰岛素、血脂等水平变化。结果, 经过1个疗程共2个月的治疗后, 观察组的总有效率为96%, 对照组的总有效率为92%, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

1.7 治疗高血压合并痛风

黄甘霖^[13]探讨氨氯地平联用小檗碱治疗轻、中度老年高血压合并痛风患者的疗效。将164例患者随机分为两组, 对照组80例给予口服氨氯地平5 mg, bid; 同时给予急性痛风患者口服秋水仙碱1 mg, tid; 慢性痛风患者口服别嘌醇50 mg, bid。治疗组84例在对照组用药的基础上加用盐酸小檗碱0.3 g, tid。治疗8周后, 与治疗前比较, 血尿酸(BUA)、舒张压、收缩压差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 但治疗组BUA水平改善优于对照组 ($P < 0.05$); 两组治疗后总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)及低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 但治疗组均优于对照组 ($P < 0.05$)。

1.8 治疗多囊卵巢综合征胰岛素抵抗

多囊卵巢综合征(Polycystic ovarian syndrome, PCOS)是育龄期女性最常见的内分泌紊乱性疾病之一, 以持续性无排卵、雄激素过多和胰岛素抵抗(IR)为主要的临床特征^[14]。隋明等^[15]将89例PCOS合并IR的不孕症患者随机分成3组, 分别为小檗碱+炔雌醇环丙孕酮片组31例, 二甲双胍+炔雌醇环丙孕酮片组30例, 安慰剂+炔雌醇环丙孕酮片组28例, 连续用药3个月经周期。结果, 治疗后3组患者的体质量、体质量指数、总睾酮较治疗前均明显降低, 但小檗碱+炔雌醇环丙孕酮片组患者空腹血清胰岛素水平、空腹血糖、IR指数、腰臀比、睾酮、黄体生成素等指标与二甲双胍+炔雌醇环丙孕酮片组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。这表明PCOS合并IR的患者应用小檗碱可明显改善内分泌代谢紊乱, 小檗碱在改善糖代谢方面与二甲双胍效果相当, 但在改善中心性肥胖和血清总睾酮水平等方面更具优势。

1.9 治疗消化性溃疡

邹红梅^[16]观察盐酸小檗碱联合奥美拉唑治疗消化性溃疡的临床疗效。将200例消化性溃疡患者随机分为对照组与观察组, 各100例。观察组给予盐酸小檗碱联合奥美拉唑治疗, 对照组给予奥美拉唑镁肠溶片与复方丹参片治疗, 疗程均为1周。结果, 观察组在症状、体征改善方面优于对照组, 观察组与对照组治愈率分别为87%、61% ($P < 0.05$), 总有效率分别为98%、81% ($P < 0.05$)。

1.10 治疗高脂血症

周艳芳等^[17]观察小檗碱治疗高脂血症的临床疗效。将120例高脂血症患者随机分为试验组与对照组, 各60例。对照组给予饮食和运动控制治疗, 试验组在饮食和运动控制的基础上服用小檗碱0.3 g, tid。治疗4个月后, 两组患者的血脂、高敏C反应蛋白(hs-CRP)、TC、TG、LDL-C水平均降低 ($P < 0.05$), 但试验组TC、TG、LDL-C水平及hs-CRP水平均低于对照组 ($P < 0.05$)。这表明小檗碱具有降低高脂血症患者TC、TG、LDL-C及hs-CRP的作用。

1.11 治疗心律失常

修勇等^[18]将124例慢性肺心病急性发作期并发心律失常

患者随机分为两组, 治疗组60例给予盐酸小檗碱0.2 g, qid, 门冬氨酸钾镁片300 mg, tid; 对照组64例给予10%葡萄糖注射液500 ml、门冬氨酸钾镁注射液20 ml, 胰岛素12 u 静脉滴注, qd, 疗程均为1周。结果, 治疗组治愈38例, 好转16例, 总有效率为90.0%; 对照组治愈12例, 好转22例, 总有效率为53.1%, 两组总有效率比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

1.12 治疗新生儿脓痱子

李江兰等^[19]将70例新生儿脓痱子患儿随机分为两组, 治疗组37例给予盐酸小檗碱外用, 对照组33例给予红霉素软膏外用。结果, 治疗组显效26例, 有效8例, 总有效率为91.89%; 对照组显效6例, 有效10例, 总有效率为48.48%, 两组总有效率比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。

2 新剂型研究

关于小檗碱的新剂型研究, 目前仍处于实验室研究阶段, 迄今未有进入临床研究或获批上市的产品报道。

2.1 囊泡

囊泡为一种微粒载药体系, 具有与细胞膜极其相似的结构, 能够增加药物的吸收, 提高药物的生物利用度, 改变药物在体内的分布, 降低药物的毒副作用。王雪超^[20]采用正交试验筛选确定了小檗碱囊泡的最优处方为: 失水山梨醇月桂酸酯与 β -谷甾醇质量比为200:15, 缓冲液pH为10, 小檗碱的质量浓度为0.5 mg/ml。所制备囊泡呈圆形, 粒径在300~800 nm范围内, 药物包封率为31.73%。体外释放研究显示, 在人工胃液中, 小檗碱囊泡与小檗碱混悬液释药速度基本相同, 2 h累积释放率为80%; 在人工肠液中, 小檗碱囊泡的释药速度明显降低, 2 h累积释放率为50%, 表明囊泡对小檗碱具有缓释作用。皮下注射给药后, 可明显促进小檗碱的吸收且在各组织中的药物分布增加, 表明小檗碱制成囊泡后能提高生物利用度。

2.2 口服微乳

陆秀玲^[21]利用伪三元相图、微乳质量评价指标及载药量等因素筛选盐酸小檗碱水包油(O/W)型口服微乳的处方及其制备工艺, 得到盐酸小檗碱O/W型口服微乳的最佳处方为: 油酸聚乙二醇甘油酯-聚氧乙烯氢化蓖麻油(RH40)-甘油-水(0.50:3.39:1.13:13.50, m/m/m/m)。稳定性试验结果显示, 盐酸小檗碱O/W型口服微乳在外观颜色、形态、粒径、载药量等方面均能保持良好的稳定性。药动学研究结果显示, 大鼠灌胃盐酸小檗碱O/W型口服微乳的生物利用度大约是灌胃混悬液的4.4倍, 说明所制备的O/W型口服微乳能显著地改善盐酸小檗碱在大鼠体内的吸收, 提高口服生物利用度。

2.3 自乳化给药系统

何琳等^[22]通过正交设计和伪三元相图对自微乳化系统中的油相、乳化剂及助乳化剂的组成和用量进行研究, 筛选出盐酸小檗碱自微乳剂的最佳组成为: 盐酸小檗碱-油酸乙酯-RH40-聚乙二醇(PEG)400(0.015:0.120:0.160:0.120, m/m/m/m)。所得自微乳剂乳滴粒径为80.59 nm, 在人工胃液中20 min的溶出度 $> 80\%$, 远高于市售片剂。李红桥等^[23]通过溶解度和伪三元相图筛选与优化得到盐酸小檗碱液体自乳化微球处方为: 中链脂肪酸甘油酯/辛酸癸酸聚乙二醇甘油酯-RH40-1,2-丙二醇(20:32:32:16, m/m/m/m)。所得自乳化微球的平均粒径为10.92 μm , 包封率为32.57%, 遇水重分散后形成微乳的粒径为156.5 nm; 药物在自乳化微球中为无定形态, 体外释药具有pH响应特性。

2.4 纳米乳

孙红武等^[24]采用油相肉豆蔻酸异丙酯、表面活性剂聚氧乙烯蓖麻油以及助表面活性剂甘油, 利用伪三元相图制备出盐酸小檗碱的纳米乳。所制备盐酸小檗碱纳米乳为澄清透明的液体, 在透射电镜下观察为球状液滴, 平均粒径为56.8 nm, 在

高湿(92.5%)、高温(40、60℃)、25℃及强光(4 500±500) lx条件下放置,其含量和粒径均未发生明显变化,表明盐酸小檗碱纳米乳是一种稳定性良好的药物传递系统。

2.5 微球

蒋红艳等^[25]采用液中干燥法制备小檗碱胃黏附微球,以微球的成球效果、载药量、包封率为指标,筛选出小檗碱胃黏附微球最佳处方为:无水乙醇与液体石蜡体积比为1:8,失水山梨醇油酸酯质量分数为2%,小檗碱用量为800 mg,乙基纤维素和卡波姆的用量均为500 mg,乙基纤维素和卡波姆的质量比为1:1。所制备微球的载药量、包封率、粒径、表面形态以及圆整度均符合质量检测要求,且具有一定的缓释特性。

2.6 微囊

余琰等^[26]为改善盐酸小檗碱口感、减小对胃黏膜的刺激,通过复凝聚法制备盐酸小檗碱微囊并采用正交试验优化得到最优处方为:囊心-囊材质量比为1:3,阿拉伯胶和明胶的质量分数均为2.50%,搅拌速度为200 r/min,成囊温度为53℃。所制备盐酸小檗碱微囊圆整光滑,粒径均匀,80%以上分布在3~9 μm之间,包封率为38%,载药量为41.71%,3 h的累积释药率达90%。此外,王静等^[27]采用液中干燥法并通过单因素试验筛选出制备小檗碱肠溶微囊的最佳工艺条件为:小檗碱-羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯(HPMCP)(1:7, m/m), HPMCP-丙酮乙醇混合液(1:20, m/m), 丙酮乙醇混合液-液体石蜡(1:5, V/V), 失水山梨醇油酸酯-液体石蜡(6:100, V/V)。所制备微囊外观规整,粒径在5~55 μm之间,包封率为93.32%;在人工胃液中2 h内溶出少于2%,而在人工肠液中2 h累积释放率达到97.34%,符合肠溶制剂有关要求。

2.7 微丸

为提高盐酸小檗碱的生物利用度,俞黎敏^[28]采用挤出滚圆法制备盐酸小檗碱微丸。通过对挤出速率、润湿剂用量、滚圆转速等主要影响因素进行考察,优化得到微丸制备工艺为:采用1%羧甲基纤维素钠(CMC-Na)90 ml为润湿剂,挤出速率为40 r/min,滚圆转速为800 r/min,滚圆时间为2.5 min。所制得微丸球粒圆整度高,粒度均匀、表面光滑、结构紧密,粒径在0.47~0.78 mm之间。此外,张瑜等^[29]采用海藻酸钠与壳聚糖制备盐酸小檗碱聚电解质胃漂浮小丸,应用星点设计-效应面法优化得到其理想制备工艺为:将含盐酸小檗碱、制剂碳酸氢钠和壳聚糖的海藻酸钠溶液滴加至含醋酸的氯化钙溶液中,即可制得盐酸小檗碱胃漂浮小丸。所制得盐酸小檗碱胃漂浮小丸具有胃内漂浮和缓慢释药特性。

2.8 纳米粒

李佳玮等^[30]采用乳化蒸发低温固化法制备盐酸小檗碱纳米粒,采用离体角膜透过实验对其进行体外评价。所制备纳米粒包封率为51.1%,平均粒径为19 nm, Zeta电位为-11.5 mV,表观渗透系数为 1.46×10^{-6} cm/s。李小第等^[31]以明胶为囊材,采用单凝聚法制备盐酸小檗碱明胶纳米粒并通过单因素试验优化得到其最佳制备工艺条件为:明胶质量浓度为10 g/L,凝聚剂体积分数为81.25%,滴定速度为2 ml/min,搅拌速度为600 r/min,盐酸小檗碱与明胶的质量比为2:4,交联剂体积分数为10%。所制得盐酸小檗碱纳米粒有明显缓释效果。

2.9 磷脂复合物

左巨波等^[32]以盐酸小檗碱与磷脂的复合率为评价标准,通过正交试验确定了盐酸小檗碱磷脂复合物的最佳制备工艺条件为:以二噁烷为反应溶剂,反应温度为60℃,反应时间为3 h,盐酸小檗碱质量浓度为1.5 g/L,投料质量比例为1:1。所制备盐酸小檗碱磷脂复合物明显改善了药物在正辛醇中的溶解性能。

2.10 固体分散体

胡霞等^[33]分别以PEG6000、聚维酮K30为载体,分别用熔融法和溶剂-熔融法制备盐酸小檗碱固体分散体并进行体外溶出度考察。结果表明,采用PEG6000和聚维酮K30两种载体所制成的盐酸小檗碱固体分散体均较稳定,药物体外释放速率加快,而且聚维酮K30作为载体更显著地提高了该药物体外溶出速率,因而其是较理想的固体分散体载体材料。

2.11 滴丸

罗燕娜等^[34]以溶变时限、外观质量和丸重差异为评价指标,采用正交试验优选得到盐酸小檗碱滴丸的最佳处方和成型工艺为:以PEG6000为基质,液体石蜡为冷却液,药物与基质为1:4,滴管口径为2 mm,药液温度为70℃,滴速为40滴/min,滴距为7 cm,冷却液温度为2℃。所制得滴丸溶散时限小、外观质量好、丸重差异小,符合滴丸有关质量要求。

2.12 脂质体

王兴慧等^[35]采用pH梯度结合薄膜分散法制备盐酸小檗碱脂质体,以包封率为指标,通过正交试验优化得到其最佳处方工艺为:磷脂与胆固醇比为3:1,药脂比为1:15,磷脂质量浓度为30 g/L,外水相pH为7.0。所制备盐酸小檗碱脂质体的包封率为89.34%,平均粒径为123.3 nm, Zeta电位为-20.0 mV, 24 h累积释放率为90.46%,具有显著的体外缓释特性。

2.13 环糊精包合物

张锴等^[36]以羟丙基-β-环糊精(HP-β-CD)为包合材料,采用喷雾干燥法制备盐酸小檗碱-HP-β-CD包合物并考察了药物与HP-β-CD的包合摩尔比及包合过程的热力学常数,以浆法测定了包合物中药物的溶出度。结果发现,在30、40、50℃下,药物和HP-β-CD均可形成1:1摩尔比的包合物,相溶解度图呈AL型,吉布斯自由能的变化 $\Delta G < 0$,包合反应的热焓值 ΔH 为6.11 kJ/mol,熵值 ΔS 为72.73 J/(mol·K),包合过程为吸热过程,包合反应是一个熵驱动的反应;与盐酸小檗碱原料药和物理混合物比较,包合物的溶出度明显增加。

2.14 胃漂浮片

岳红坤等^[37]通过单因素及正交试验筛选盐酸小檗碱胃漂浮片的最优处方并采用干粉直接压片法制备,得到优选处方为:每片含羟丙基甲基纤维素(HPMC)K15M 35 mg,碳酸氢钠20 mg,羧甲基淀粉钠47 mg, PEG6000 15 mg。体外试验结果显示,所研制盐酸小檗碱胃漂浮片起漂时间小于1 min,持漂时间大于12 h,12 h的累积释放率大于80%,表明该盐酸小檗碱胃漂浮片具有良好的漂浮特性和释药性能,且制作工艺简单。

2.15 口腔崩解片

Hu X等^[38]为掩盖药物苦味,采用流化床技术,以丙烯酸树脂Eudragit E100为包衣材料首先对盐酸小檗碱进行包衣,药物与包衣材料质量比为1:0.8;然后将包衣形成的药物微囊再加6%的交联聚维酮、15%的微晶纤维素压片,即制成小檗碱的掩味口崩片。其可在25.5 s内快速崩解,体外溶出速度快于普通片。家兔体内实验证实,该药物新制剂与市售制剂生物等效。

2.16 缓控释片

柯仲成等^[39]以HPMC、乳糖-淀粉(1:1)用量为自变量,2、6、12 h的累积释放率为因变量,采用星点设计-效应面法优化得到盐酸小檗碱缓释片的最优处方为:每片含盐酸小檗碱50 mg、HPMC 82.5 mg、乳糖63 mg、淀粉63 mg、硬脂酸镁1.5 g。体外释放试验表明,制剂中药物释放符合Higuchi方程。

2.17 结肠定位片

肖尧等^[40]以微晶纤维素、果胶以及瓜耳豆胶酶骨架材料为辅料,先压制盐酸小檗碱片芯,再包肠溶衣制成盐酸小檗碱结肠定位片。结果,当果胶与瓜耳豆胶比例为1:1、肠溶衣增重3.8%时,可使药物在人工肠液中5 h释药低于20%,在模拟

结肠环境下6 h释放接近80%。这表明该包衣骨架片可基本达到结肠定位释药的预期效果。此外,刘欣等^[41]采用滚转包衣机多层薄膜包衣技术制备结肠定位包衣片,以HPMC作为隔离层,pH敏感型Eudragit L30D-55与Eudragit S100混合包衣液作为肠溶层,渗透型Eudragit RL30D和Eudragit RS30D混合液作为缓释层,柠檬酸三乙酯作为增塑剂,滑石粉作为抗黏剂,通过正交试验得到最佳包衣处方:隔离层增质量1.2%;肠溶层组成Eudragit L30D-55/S100(1:5),包衣增质量4%;缓释层组成(1:1),包衣增质量2%。所制结肠定位包衣片在0.1 mol/L盐酸溶液中2 h无药物释放;在pH 6.8磷酸盐缓冲液中3 h药物释放低于10%;在pH 7.8磷酸盐缓冲液中缓慢释放,12 h内释放70%左右,累积释放率高于标示量的80%。

2.18 眼用原位凝胶

郝吉福等^[42]以泊洛沙姆407和188为温敏材料,采用搅拌子法测定溶液-凝胶相转变温度优化盐酸小檗碱眼用原位凝胶处方。结果发现,温度敏感型原位凝胶的胶凝温度随泊洛沙姆407浓度增大而降低,随泊洛沙姆188浓度增加先升高后降低,模拟泪液的稀释可使胶凝温度升高。优化得到的盐酸小檗碱温度敏感型眼用原位凝胶的处方为:25%泊洛沙姆407和4.19%泊洛沙姆188。该处方在29.7℃为自由流动液体,泪液稀释后在34.5℃发生相变形成凝胶,符合眼部应用要求。

2.19 鼻用凝胶

王丽峰等^[43]以卡伯姆980为凝胶基质、丙三醇为潜溶剂,用三乙醇胺调节pH和黏度,采用正交试验优化得到盐酸小檗碱鼻用凝胶最佳处方为:0.2%卡波姆980,1%的载药量,pH应调节在6.0~7.0范围内。所得制剂的平均黏度约为1,000~1 200 mPa·s,体外药物溶出63.2%所需时间(Td)值为104.8 min。

2.20 散剂

孙萌^[44]采用单因素和正交试验优化得到盐酸小檗碱/蒙脱石复合散的最佳制备工艺条件,即投料比为1:3,温度为70℃,反应时间为2 h。体外质量研究表明,盐酸小檗碱与蒙脱石已形成了新的复合物且质量稳定可靠。体外释放试验表明,药物是从蒙脱石中缓慢释放出来,可较长时间地发挥药效。体外抑菌试验表明,该复合散对大肠埃希菌具有较好的抑制作用。

3 结语

尽管小檗碱的药理活性广泛、毒副作用小,但由于其现上市制剂品种仅有普通口服片剂与胶囊,再加上该药物本身固有理化性质的限制,导致上述制剂中药物体内吸收差、生物利用度极低,因此大大制约了其临床应用范围。为扩大小檗碱的适应证,目前国内对其胃肠道以外疾病的临床新用途以及新剂型的研究进行了大量有益的尝试,但由于其新剂型研究仍仅仅停留在基础研究阶段,迄今还未有新制剂产品进入临床研究阶段或获批上市,故今后围绕该药物新剂型产品以及临床新用途的研究工作亟待加强。相信随着对小檗碱临床新用途及新剂型研究工作的不断深入,其在糖尿病、高血脂、心律失常、恶性肿瘤等非胃肠道疾病治疗中将发挥更大的作用。

参考文献

[1] 王海燕,余海忠,郑玉兰.小檗碱抗肿瘤作用的研究进展[J].中成药,2015,37(8):1791.
 [2] 邹宗尧,王燕枝,胡懋然,等.黄连生物碱促小鼠睡眠实验研究[J].中国药理学通报,2014,30(12):1752.
 [3] 薛瑞,李芳,李凡,等.小檗碱降血糖作用及其机制的实验研究[J].陕西中医,2014,35(12):1678.
 [4] 贾燕珺,李建军.小檗碱的抗动脉粥样硬化作用及其机制[J].中国动脉硬化杂志,2013,21(4):364.

[5] 李宇馨,李瑞海.小檗碱抗炎活性研究[J].实用药物与临床,2013,16(1):43.
 [6] Xue M, Yang MX, Zhang W, et al. Characterization, pharmacokinetics, and hypoglycemic effect of berberine loaded solid lipid nanoparticles[J]. *Int J Nanomedicine*, 2013,doi:10.2147/IJN.S51262.
 [7] 卢岚敏,张丽萍,尹亚华.盐酸小檗碱联合二甲双胍治疗2型糖尿病合并高脂血症的疗效探析[J].世界中医药,2013,8(10):1166.
 [8] 任玉莲,张志敏.二甲双胍联合盐酸小檗碱治疗非酒精性脂肪肝的疗效观察[J].现代中西医结合杂志,2015,24(6):633.
 [9] 颜克强.小檗碱对膀胱癌的抑制作用及其机制研究[D].济南:山东大学,2012:35.
 [10] 王玉.小檗碱对前列腺癌的抑制作用及其机制研究[D].济南:山东大学,2011:46.
 [11] 李娜,徐振华.盐酸小檗碱联合替米沙坦治疗早期糖尿病肾病的临床观察[J].中国药房,2013,24(44):4175.
 [12] 刘玮.观察盐酸小檗碱治疗2型糖尿病的临床疗效[J].中国卫生产业,2013,11(1):69.
 [13] 黄甘霖.氨氯地平联用小檗碱对轻、中度高血压合并痛风的疗效评价[J].中国药业,2013,22(5):32.
 [14] 张磊,王培伟,李琳.小檗碱治疗多囊卵巢综合征患者胰岛素抵抗的机制[J].广东医学,2013,34(1):11.
 [15] 隋明,魏巍,王晔,等.小檗碱联合达英-35治疗多囊卵巢综合征的疗效观察[J].优生与遗传杂志,2011,19(10):119.
 [16] 邹红梅.盐酸小檗碱治疗消化性溃疡100例临床疗效观察[J].吉林医学,2011,32(12):356.
 [17] 周艳芳,黄士杰.小檗碱治疗高脂血症60例临床观察[J].临床合理用药杂志,2011,4(15):76.
 [18] 修勇,王秀梅.盐酸小檗碱与门冬氨酸钾镁联合治疗肺心病心律失常60例[J].中国药业,2010,19(5):52.
 [19] 李江兰,朱咏君.盐酸小檗碱外涂治疗新生儿脓疱子疗效观察[J].中国现代医学杂志,2010,20(13):2067.
 [20] 王雪超.盐酸小檗碱囊泡的制备及体内外研究[D].石家庄:河北医科大学,2009:20.
 [21] 陆秀玲.盐酸小檗碱O/W型口服微乳的制备及体内外评价[D].长沙:中南大学,2012:19.
 [22] 何琳,刘意,郑冬梅,等.盐酸小檗碱自微乳剂的处方设计及体外评价[J].中国实验方剂学杂志,2012,18(10):26.
 [23] 李红桥,易涛.膜乳化法制备盐酸小檗碱自乳化微乳及其体外表征[J].药学学报,2013,48(4):554.
 [24] 孙红武,欧阳五庆.盐酸小檗碱纳米乳的制备及理化性质研究[J].中国医药技术经济与管理,2008,2(9):41.
 [25] 蒋红艳,张继芬,江尚飞,等.小檗碱胃黏附微球的制备和体外性质评价[J].中国生化药物杂志,2015,35(1):30.
 [26] 余琰,范凌云,高建德,等.盐酸小檗碱微囊的制备及其体外释放研究[J].中国药房,2015,26(1):109.
 [27] 王静,方信,王璐,等.小檗碱肠溶微囊的研制[J].中国兽医学报,2014,34(8):1328.
 [28] 俞黎敏.盐酸小檗碱微丸的制备方法研究[J].中国实用医药,2012,7(15):250.
 [29] 张瑜,杨磊.星点设计-效应面法优化盐酸小檗碱胃漂浮小丸处方的研究[J].中成药,2012,34(2):251.
 [30] 李佳玮,赵海南,郭秀君,等.盐酸小檗碱眼用固体脂质纳米粒的研究[J].天津中医药大学学报,2012,31(3):157.

药师将互联网大数据引入慢病管理模式创新思考

肖宁*,王家伟[#](首都医科大学附属北京同仁医院药学部,北京 100730)

中图分类号 R95 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)22-3158-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.22.40

摘要 目的:将互联网大数据与国内外慢病管理的先进经验巧妙结合,为药师创新慢病管理模式提供参考。方法:以国外慢病管理的先进观点为参考,结合本国国情,从药师角度探索互联网大数据时代下慢病管理最新策略。结果:互联网大数据的发展引发了药师对新型慢病管理模式创新的思考。药师将依托大数据平台创建慢病患者用药安全管理中心,可为患者提供全方位、多层面的药学服务,包括主动、时效性强的用药干预,个体化的药学服务,对患者的人文关怀,无时空限制的用药宣教以及为临床提供循证依据。结论:药师基于互联网大数据的慢病管理模式,降低了患者的用药风险,促进了合理用药进程,同时也开启了我国“以患者为中心”的药学服务理念 and 药师职能转变的新纪元。

关键词 慢病管理;互联网大数据;药学服务;个体化治疗

Thinking of Pharmacists Introducing Big Data: Innovation of Chronic Disease Management Mode

XIAO Ning, WANG Jiawei (Dept. of Pharmacy, Beijing Tongren Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100730, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To provide reference for the innovation of chronic disease management mode by combing internet big data with foreign and domestic chronic disease management experience. METHODS: Innovative strategies for chronic disease management in internet big data era were explored from respective of pharmacists, based on national condition, referring to international chronic disease management. RESULTS: The development of internet big data era brought thinking of pharmacists about new type chronic disease management mode. Pharmacists established chronic disease patients medication safety management center based on big data platform, and provided full-range and multi-level pharmaceutical care, including real-time intervention, personalized pharmaceutical care, human concern and timeless and spaceless patient education, clinical evidence-based medicine. CONCLUSIONS: Big data-based chronic disease management mode could reduce the risk of drug use, promote rational drug use, and open a new era of “patient-centered” pharmaceutical care conception and pharmacist’s function transformation.

KEYWORDS Chronic disease management; Internet big data; Pharmaceutical care; Personalized treatment

- [31] 李小第,张海龙,黄小艳,等.盐酸小檗碱明胶纳米粒的制备[J].西北药学杂志,2015,30(4):393.
- [32] 左巨波,尚京川.盐酸小檗碱磷脂复合物的制备和理化性质研究[J].中国新药杂志,2009,18(14):1372.
- [33] 胡霞,徐小亮,李宏树,等.盐酸小檗碱固体分散体的制备及溶出特性观察[J].武警医学,2010,21(1):30.
- [34] 罗燕娜,秦斯民.盐酸小檗碱的提取与制备滴丸的工艺研究[J].海峡药学,2011,23(6):31.
- [35] 王兴慧,李俊生,吕佳佳,等.盐酸小檗碱脂质体的制备工艺优选及体外释放性质考察[J].中国实验方剂学杂志,2013,19(18):39.
- [36] 张锴,陈小慧,杨群.盐酸小檗碱-羟丙基-β-环糊精包合物的制备、表征及溶出度研究[J].中国药房,2014,25(25):2349.
- [37] 岳红坤,常明,游雅,等.盐酸小檗碱胃漂浮片的研制[J].河北科技大学学报,2011,32(1):69.
- [38] Hu X, Li Y, Zhang E, et al. Preparation and evaluation of orally disintegrating tablets containing taste-masked microcapsules of berberine hydrochloride[J]. *AAPS Pharm Sci Tech*, 2013, 14(1):29.
- [39] 柯仲成,程子洋.星点设计-效应面法优化盐酸小檗碱缓释片处方[J].中成药,2013,35(7):1555.
- [40] 肖尧,王玉蓉,马劲,等.盐酸小檗碱酶触型结肠定位片的制备[J].北京中医药大学学报,2008,31(12):847.
- [41] 刘欣,薛红梅,王建明,等.盐酸小檗碱结肠定位包衣片的制备工艺和体外释放研究[J].世界科技研究与发展,2008,30(3):347.
- [42] 郝吉福,赵雪梅,王建筑,等.温度敏感型盐酸小檗碱原位凝胶的制备研究[J].中草药,2010,41(4):550.
- [43] 王丽峰,张思培,曹颖,等.盐酸小檗碱鼻用凝胶的研究[J].天津中医药大学学报,2014,33(1):36.
- [44] 孙萌.盐酸小檗碱/蒙脱石复合散的研究[D].济南:山东中医药大学,2014:18.

* 药师。研究方向:医院药学。电话:010-58268172。E-mail: abysxiaoning@126.com

[#] 通信作者:主任药师。研究方向:医院药学。电话:010-58268162。E-mail: jwwang1298@sina.com

(收稿日期:2015-10-06 修回日期:2015-12-09)

(编辑:余庆华)