

中药新剂型研究与应用进展

中国人民解放军石家庄医学高等专科学校(050081)

曲 军* 郝 勇 于新蕊

北京军区北戴河 281 医院

罗朝莉

摘 要 简述了近年来中药新剂型:滴丸、缓释控释制剂、膜剂、软胶囊、微囊、栓剂、气雾剂、靶向制剂、中药饮片颗粒剂及中药煮散的研究概况与临床应用。

关键词 中药 新剂型 临床应用 滴丸 膜剂 软胶囊 微囊 栓剂 气雾剂 靶向制剂

常规、长效和肠溶制剂,控释制剂或药物输送系统或透皮治疗系统,靶向制剂是药物制剂发展的四个时代。随着制药工业和新药开发的不断进展,我国中药制剂已从传统经验和工艺水平逐步上升到科学制药水平。笔者拟概述目前临床应用较好的中药新剂型品种。

1 中药新剂型及临床应用

1.1 滴丸:滴丸是在中药丸剂基础上发展起来的,具有传统丸剂所没有的多种特点,故发展非常迅速。如天津天士力生产的复方丹参滴丸由丹参、三七、冰片组成,临床广泛用于冠心病、心绞痛的预防、治疗和急救。它是复方丹参片的改良换代产品,由于片剂服用量大,崩解度差,无完善的质量标准,在工艺质量上也存在问题;而对复方丹参滴丸中主要成分的研究与质量控制,目前已达到分子水平,且片剂对胃肠道有刺激作用,而滴丸减少了冰片用量并舌下含服,从而大大减少了对胃肠道刺激。复方丹参滴丸与复方丹参的其它剂型(软胶囊、冲剂、颗粒剂、胶囊剂、口服液)比较,具有比表面积大,溶出速度快的特点,这是因为滴丸可提高难溶性药物的生物利用度。由于滴丸是在骤冷条件下形成的固体分散体,药物以极微小的晶粒存在,故舌下含服经舌粘膜吸收,直接进入血循环,3 min 起效,可迅速缓解心绞痛,解除心前区疼痛、胸闷等症状。临床观察在迅速缓解冠心病、心

绞痛时,硝酸甘油为首选,但部分患者有头痛、头胀等副作用。在冠心病的长期治疗中,复方丹参滴丸可更有效地减少缺血发生次数,尤其缩短心电图 ST 段下移的持续时间,且无头痛、头胀等副作用,为一种对冠心病 ST 段改变的有效治疗药物。另据报道,有人应用复方丹参滴丸治疗中医称为“胸痹”患者 97 例^[1],临床收效显著,平均起效时间,观察组为 1~6 h,平均为 1.34~3.61 d,对照组为 2~10 d,平均为 4.34~4.16 d,起效时间复方丹参滴丸组优于复方丹参片组($P < 0.05$),表明该滴丸改善全血粘度、血浆粘度和血小板聚集率,使心绞痛缓解程度与起效时间均明显优于对照组,证实丹参滴丸在胸痹症治疗中有很优势,且因是经典方,为纯中药制剂,临床应用安全、无毒副作用。目前已顺利进入美国 FDA 临床验证阶段。上海医药工业研究院等将传统苏合香丸由原处方 10 余味精简为 5 味,采用新工艺制成“苏冰滴丸”,苏合香用量仅为原处方 1/2,但生物有效性研究证明具有颗粒小、溶出时间短、有效剂量小、耐缺氧性能好等优点,既达到治疗目的又节省许多名贵药材。因此,中药制剂向着小而精的方向发展的经验值得借鉴^[2]。

1.2 缓释控释制剂:近年来口服缓释、控释制剂为开发研究热点。缓释制剂是指可以减少服药次数,提供比较平稳的血药浓度的制剂,以达到减少副作用,维持持久药效的目

• Address: Qu Jun, Shijiazhuang Junior Medical College of PLA, Shijiazhuang

的。如雷公藤缓释片所含乙酸乙酯提取物与普通片相当,每日剂量一致,但生物利用度提高,毒副作用减轻。用网状多孔性纤维包合材料制备的复方山绿茶缓释袋泡剂,在1~8 h内总黄酮可按零级释药,每日一袋,用于治疗高血压和高血脂疗效满意^[3]。控释制剂是指通过制剂手段提供释放药物的程序,在预定的时间内药物自动按某一速度从剂型中释放于作用器官或特定的靶部位,使血药浓度长时间恒定维持在有效浓度范围内,释药均匀平稳,控释体系释药速度与时间无关,避免了传统常规制剂给药频繁所出现的“峰谷”现象,提高了临床用药安全性与有效性,可代替静脉滴注,也可根据机体需要自动控制给药速度。其目的在于寻求提供理想血药浓度的途径,提高药物的安全性和有效性。现国内已开发生产的口服控释系统新制剂有长效氨茶碱片、硝酸异山梨醇缓释片、康泰克缓释胶囊、布洛芬缓释片等约20余种^[4]。另有人将微粒装入胶囊中,设计速释和缓释联合递药系统,如将氢氯噻嗪和羟丙甲基纤维素(HPMC)分散物包衣制成小丸装入胶囊为速释部分,10 min内释放完氢氯噻嗪,同时将盐酸地尔硫革制成缓释部分,结果缓慢释放超过20 h^[5],达到预期目的。口服缓释控释制剂的研究发展很快,其种类不断增加,设计方法逐渐趋于半定量或定量化^[6]。此外,疫苗控释制剂的研究也正在进行,其中,对注射用疫苗控释制剂研究最多,而对便于接种的口服和鼻用疫苗控释制剂则相对较少^[7]。相信口服缓释控释制剂的开发前景广阔,将是新药开发的主攻方向。

1.3 膜剂:膜剂是近年来国内外研究和应用进展很快的剂型,临床很受欢迎,可用于口服、口腔、眼科、耳鼻喉科、创伤、烧伤、皮肤及妇科等,但随着TTS(即透皮治疗系统)的不断发展,一些膜剂尤其是鼻腔、皮肤用药膜亦可起到全身作用,故在临床应用上有取代部分片剂、软膏剂和栓剂等的趋势。黎国梓等研制了复方养阴生肌双层膜^[8],底层(缓释层)

以PVA(聚乙烯醇类)为成膜材料,因其溶化慢,作用时间长,具长效作用;面层(速释层)以白芨胶为成膜材料,因其在体液中溶化快,具速效作用,将二者制成双层膜,分别加入止痛消炎药物,经两年多的临床应用,治疗口腔溃疡362例,有效率100%,疗效较好,深受欢迎。复方甲硝唑牙用膜以高分子材料为载体,制成以甲硝唑为主药的可吸收性药膜,药物在牙周局部可迅速达到较高浓度,能有效缓解症状,与甲硝唑片比较,总有效率达96.08%^[9],且具有疗程短、副作用小、药膜释放速度快的优点,被认为是治疗厌氧菌感染的首选药物。

贵州六枝大华制药厂生产的中药博性康速溶膜在有效杀灭常见性病及引起妇科疾病细菌的同时,1:160稀释,2 min内能灭活艾滋病毒逆转录酶;1:320稀释,10 min内也能灭活。经临床应用优于同类药物^[10],具有广谱抗菌、作用强的特点。能有效防止包括艾滋病在内的各类性传播疾病的传染,同时治疗各种阴道炎、宫颈炎。由于膜剂本身体积小,重量轻,随身携带极为方便。

1.4 软胶囊:软胶囊是一种较新的剂型,它适用于含有挥发性成分多的中药。如将大蒜、王浆等中药组成复方大蒜软胶囊,临床具有显著的降血脂作用,能使胆固醇、甘油三酯明显降低,低密度脂蛋白明显升高。药效学实验结果表明能明显延长出血时间,缩短凝血时间,提示能防止血栓形成;并能使大鼠脾脏增重,胸腺减重,具有一定的抗疲劳及抗衰老作用^[11],同时掩盖了大蒜的不良气味。针对传统中药因品质难以监控,不能顺利进入美国医药市场的缺陷,加强了软胶囊质控方面的研究,如消炎灵软胶囊是由赤芍、金银花等多味中药组成,采用大孔树脂吸附剂能有效地除去大量分散剂,保留了其中被测定的活性成分芍药苷^[12]。实验证明该方法用于监测消炎灵软胶囊的质量是行之有效的。临床采用大孔树脂吸附技术制备的品种还有藿香正气软胶囊,较片剂使用方便,且稳定性好。

1.5 微囊:微囊是利用天然或合成高分子材料或共聚物(囊膜材料)将药物包裹而成的一种新的剂型,目前国内外有 30 余类药物制成微囊。因芳香类中药所含的挥发油沸点低,易挥发,又不溶于水,宜微型包裹适之,包裹后既可防止其挥发,又利于携带,便于服用。微囊不仅广泛用于包裹化学药品,而且已成功用于中成药制剂的研究^[13]。我国研制的中药挥发油类微囊已有 10 余种,如可提高稳定性的芥油微囊,掩盖不良臭味的蒜素微囊等,它的优点在于可延长或控制药物的释放,制成长效制剂。囊膜有隔离外界与药物接触作用,可防止药物氧化、水解和挥发,掩盖不良气味,减少复方制剂中的配伍禁忌。也可制备特殊性能微囊(磁性微囊、pH 敏感微囊)起到靶向释药作用,这对中成药来说是个全新剂型,如为克服水解蛋白液制成口服制剂的不良口感和气味,采用明胶冻凝法将其包成微囊,其包裹率及室温贮存稳定性较好,目前国内未见报道^[14]。

1.6 栓剂:栓剂不仅可起到局部治疗作用,而且还可通过直肠吸收起到全身治疗作用,直肠给药后,药物不直接通过肝脏,可防止或减少药物在肝脏的代谢,减轻药物对肝脏的毒副作用。不能口服用药的病人可用此剂型,尤其适于小儿用药。临床治疗儿科高热首选栓剂为小儿消炎痛栓。妇科首选栓剂为复方蛇床子栓,有效率为 96.81%^[15],妇科消炎栓的有效率为 98.60%^[16]及苦参栓有效率为 92.50%^[17]。为了解决雷公藤总萜类既是有效成分,又是有毒成分,还是难溶性成分的特点与不足,杨敏华^[18]等研制雷公藤双层栓,很好地解决了口服后可造成较强毒副作用的弊病。为了降低其毒性作用,提高生物利用度,制备时将双层栓前端改为空白层,当空白层基质融化后,形成的液态基质屏障层可有效地阻止后端所释药物向上扩散,避免了相当一部分药物由直肠上静脉经门肝系统吸收,而直接从直肠中静脉及下静脉和肛管静脉绕过肝脏进入大循环,此时药物免受了肝

脏的破坏作用,使血中药物保持有较强的活性。又如小儿消炎栓是以连翘、黄芩等制成,从免血药浓度经时变化曲线看出,曲线开始上升陡而快,达到“峰值”后缓慢下降^[19],说明栓剂吸收快,起效迅速,生物利用度高,能维持较长时间高血药浓度。其它临床应用的还有痔疮栓、肛愈泡腾栓、前列康栓等等。相信腔肠给药系统是中药用药的有发展潜力的主渠道之一,这一领域的研究必定会推动栓剂制剂的迅速发展。

1.7 气雾剂:气雾剂具有剂量小,分布均匀,奏效快,使用方便等特点。吸入时可减少胃肠道副作用,外用则避免对创面的刺激性,并可用定量阀门控制剂量,具有速效和定位作用。临床主要用于心绞痛、哮喘等中、急症的治疗,改变了中药制剂只能治疗慢性疾病的传统观点。如复方丹参气雾剂对心绞痛速效作用显著^[20],总有效率 94.12%(片剂组仅 8%),平均起效时间(3.461±1.352) min,片剂基本无速效作用;救心气雾剂经临床 201 例观察^[21],治疗心绞痛总有效率达 92%,大多数病例 3 min 内起效,5 min 内止痛,其药效止痛作用与硝酸甘油相似,获得满意的效果。复方烧伤喷雾剂具有消炎止痛、收敛、制痂保痂作用,临床治疗不同程度烧伤患者 240 例^[22],治愈率为 95%,平均愈合天数为 16 d。该药为纯中药制剂,值得推广使用。其它如抗生素、抗组胺药、解痉药均可制成气雾剂,用于婴幼儿不能口服或不愿口服者^[23]。

1.8 靶向制剂:靶向给药也是近年来国内外一个极为重要的开发热点,尤其在抗癌药物方面已取得重大进展^[24],其原理为抗癌物与铁磁性材料包封于高分子骨架材料中,制成的超微球控释制剂在体外磁场导向下聚集滞留在靶区的癌组织上,缓慢释放药物,对癌细胞进行有效的攻击,既可避免伤害正常细胞,又可减少用药量和降低毒性,提高疗效。国内现已有散结化瘀冲剂浸膏与 5-氟脲嘧啶混合物的磁性微球组成的复合抗癌药,包球率达 83%,粒径在 5~20 μm 之间^[25],人参皂苷

脂质体可增强药物的靶向性和生物利用度^[26];硫酸黄连素脂质体对大鼠小肠吸收比游离药物增加4倍多^[27];汉防己甲素经脂质体包裹后细胞毒性随之减轻^[28];另外已制备丹参多相脂质体^[29],并应用于临床。鉴此,磁性靶位释药系统在靶位给药方面提供了一个新的开发途径,而脂质体仍为靶向制剂中研究的热点。

1.9 中药饮片颗粒剂:中药饮片颗粒剂是近几年生产使用的一种新型中药剂型,已有广东、江苏、四川等地生产,应用方便、卫生,很有发展前途。临床常使用药对中药形式,如麻黄与桂枝,人参与黄芪、荆芥与防风,大青叶与板蓝根,分别生产混合包装,从而降低成本。有专家建议:为使颗粒剂物美价廉,应生产3~4味的著名小方剂颗粒剂,以此为基础进行加减组合,方便临床使用^[30]。目前国内已率先推出了380余味单味中药颗粒剂。药房根据医生的处方配发颗粒,直接冲兑饮用,深受患者欢迎。随着天然药物领域的研究进展,活性成分将进一步阐明,加上新型辅料、机械设备、包装材料的改善以及分析技术的进步,必然会开发出一批疗效确切、稳定性好的中药饮片颗粒剂。

1.10 中药煮散:煮散是古老中药汤剂的变型,与汤剂的不同点在于是将汤剂的药材饮片再粉碎成颗粒。由于煮散原料药是单味加工,据方调剂,因此与传统中药汤剂处方无异,既遵循了中医药基本理论,又保持了汤剂的固有特点^[31],且克服了汤剂用量大、饮片大、有效成分不能充分利用等缺点,节约了药材,提高了疗效。如丹参消瘀汤验证,原处方饮片总量为170g,而小剂量煮散只需6g,水煎后连同粉末服,用于治疗萎缩性胃炎取得了同样疗效^[2]。佛山市中医院用银翘散粗末治疗流感1150例,剂量相当原方饮片量的2/11,效果较好。目前国内陕西、邯郸均有生产,并分别获得国家发明专利及通过省级鉴定,深受医患好评。

2 结语

剂型研究是一个古老而大有前途的学术领域,近年来在我国医药科研项目中,剂型改革即第四类新药约占40%(尤其是中成药的剂型改革),除古老的剂型外,目前已研制成功40多种新的剂型^[32]。新剂型的开发研究较之合成新药相对要简便些,且还常常会带来可观的经济效益,为此,有关专家提出,要以制剂技术为依托,开发名牌名药,争夺市场主导地位。随着世界医药模式的转变和人类“回归自然”潮流的兴起,理想的中药剂型应该是具有稳定明确的成分指标以及可重复的药理和临床效用数据的“标准化制剂”,建立客观的质量检测指标,使制剂生产研究与世界研制工作接轨,这是今后中药制剂研究的中心。

致谢:本文得到了解放军254医院杨本明主任提供的资料帮助,在此深表谢意。

参考文献

1 吉海旺,等. 中国中医药科技,1999,6(1):43
2 高英立,等. 中草药,1996,27(增刊):207
3 冯年平,等. 中草药,1997,28(5):306
4 冉懋雄,等. 中国医院药学杂志,1995,15(1):38
5 杨正管,等. 人民军医药学专刊,1998,14(1):29
6 董 皎,等. 人民军医药学专刊,1998,14(4):230
7 黎洪珊,等. 中国药学杂志,1999,34(5):291
8 黎国梓,等. 中国医院药学杂志,1994,14(5):215
9 董武松,等. 人民军医药学专刊,1998,14(4):206
10 黄汝泰. 中草药,1996,27(增刊):218
11 张振秋,等. 中成药,1997,19(9):45
12 寿国香,等. 中草药,1997,28(8):462
13 朱盛山. 药物新剂型. 北京:人民卫生出版社,1993:165
14 董可因,等. 中国医院药学杂志,1995,15(5):216
15 董玉杯,等. 中成药,1992,14(5):7
16 杨晓晖. 中国药学杂志,1997,32(8):498
17 刘 哲. 中医药信息,1998,15(6):32
18 杨敏华,等. 中成药,1993,15(4):3
19 刘国杰,等. 中国药学杂志,1994,29(1):10
20 王隶书,等. 中成药,1995,17(1):5
21 林福武,等. 中国医院药学杂志,1993,13(8):350
22 王保军,等. 中国中医药科技,1999,6(1):封4
23 姚 姝,等. 中国医院药学杂志,1995,15(2):94
24 张永恒,等. 中国药学杂志,1992,27(1):389
25 邵礼铮,等. 中国药科大学学报,1993,24(1):53
26 丁玉玲,等. 中国药学杂志,1995,30(7):414
27 薛玉英,等. 中国中药杂志,1995,20(12):730
28 杨赛丽,等. 中草药,1995,26(9):470
29 郭海平,等. 中草药,1995,26(7):384
30 王玉玺,等. 中草药,1996,27(增刊):19
31 郭玉勤,等. 中草药,1998,29(3):207
32 于 蓓. 中国中西医结合杂志,1998,18(1):60
(1999-04-29 收稿
1999-07-07 修回)