

- [9] Zhou Z, Wang J P, Mo K J, *et al.* Studies on the new technology of infusing and extracting caffeine from tea [J]. *Food Sci* (食品科学), 2002, 23(8): 105-107.
- [10] Fan Z G, Zhang Y P, Sun Y, *et al.* The influence of microwave technology on extraction of *Herba Ephedra* [J]. *Chin Tradit Pat Med* (中成药), 2000, 22(7): 520-521.
- [11] Wang L, Lu J J, Gu C Y, *et al.* Application of microwave technology on extraction and measurement of polysaccharide from *Radix Isatidis* [J]. *J Chin Med Mater* (中药材), 2001, 24(3): 180-181.
- [12] Tang K H, Cao J H, Pu D X, *et al.* Study on microwave extraction technique of *Ficus beecheyana* polysaccharide [J]. *Chin Wild Plant Res*, 中国野生植物资源, 2002, 21(1): 46-48.
- [13] Li Y, Sun P, Gu C Z, *et al.* Microwave technique extraction and content determinations of polysaccharide of *Codonopsis clematidea* (Schrenk) Clarke [J]. *J Jiangxi Coll Tradit Chin Med* (江西中医学院学报), 2002, 14(1): 40-41.
- [14] Chen B, Nan Q X, Lu L, *et al.* Microwave extraction of total isoflavones from *P. lobata* [J]. *Transact Chin Soci Agric Eng* (农业工程学报), 2001, 17(6): 123-126.
- [15] Li L. Study on the extracting method of mulberry flavonoids [J]. *Forest By-Prod Spec China* (中国林副特产), 2003, 64(1): 30-31.
- [16] Wang Q E, Shen J C, Yu W J, *et al.* Microwave extraction of glycyrrhizic acid from *Glycyrrhiza uralensis* [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 2003, 34(5): 407-409.
- [17] Li H B, Li L, Hu S Q, *et al.* Study on microwave extraction of triterpene glucoside from *Siraitia grosvenorii* [J]. *Food Sci* (食品科学), 2003, 24(2): 92-95.
- [18] Hao S Z, Zhang H, Liu L, *et al.* Application of microwave technique to extraction of free anthraquinones in *Rheum emodi* [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 2002, 33(1): 33-36.
- [19] Guo Z K, Jin Q H, Fan G Q, *et al.* Study on microwave-assisted extraction process for active ingredients in *Flos Lonicerae* [J]. *China J Chin Mater Med* (中国中药杂志), 2002, 27(3): 189-192.

中药口服给药新剂型的研究进展

钟长平

(广州奇星药业有限公司, 广东 广州 510620)

常规制剂、长效和肠溶制剂、缓控释制剂或药物输送头或透皮治疗系统治疗、靶向制剂是药物制剂发展的四个时代。传统中药的剂型研究也随着医药制剂的发展而得以逐步拓宽,从而更加符合日益发展的临床治疗的需要。口服给药是传统的、习惯的、最常用的施药途径。口服给药系统包括速释剂型、缓释剂型、定时释药剂型和定位释药剂型。本文就近年来中药口服给药系统的进展进行综述。

1 口服液

中药口服液剂是选用合理的方法,提取中药的有效成分在无菌或半无菌的条件下灌注制成的一种口服液体剂型,是在中药汤剂、合剂基础上的改进。具有吸收快、剂量小、服用方便等优点。临床常用的有生脉饮、蛇胆川贝液、六味地黄口服液等。

2 口服速释固体剂型

口服速释固体剂型泛指服用后能快速崩解或快速溶解的固体制剂,有分散片、泡腾片、自乳化或自微乳化释药制剂、干凝胶等新剂型,还有滴丸、口腔用膜剂等。

2.1 分散片:是指在水中能迅速崩解均匀分散的片剂,可以加水分散后口服,也可以将分散片含于口腔中吮服或吞服。麝香保心分散片^[1]由麝香保心丸精制中间品 35%,交联聚乙烯吡咯烷酮 10%、羧甲基纤维素钙 19%、微粉硅胶 0.5%、微晶纤维素 35%、硬脂酸镁 0.5%,采用崩解剂内外加法制成,其在(20±1)℃水中于 15 s 内可完全崩解且分散均匀,冰片和人参总皂苷溶出的 t_{50} 值为 1.9 和 0.7 min,而麝香保心丸中冰片和人参总皂苷溶出的 t_{50} 值为 14.8 和 9.3 min。该剂型不仅能满足一般冠心病心绞痛患者的使用,而且特别

适合于吞服固体制剂困难或心绞痛急性发作的患者。

2.2 泡腾片:是以适宜的酸和碱起化学反应释放出二氧化碳而使片剂崩解溶解而产生泡沫的片剂。口服泡腾片特别适用于儿童、老年人和不能吞服固体制剂的患者;又因以溶液剂形式服用,药物起效迅速,生物利用度高,而与液体制剂相比,携带更为方便。在山楂泡腾片的制备过程中,用聚乙二醇通过微囊包裹方法将碳酸氢钠包裹起来,避免与酸直接接触,增加了稳定性,同时也解决了压片时黏冲问题。用乳糖和甜蜜素填充代替了蔗糖,降低了其吸湿性。清开灵泡腾片^[2]由金银花、桅子、板蓝根、珍珠母粉、水牛角、黄芩等组成,在制备过程中采用聚乙二醇包裹碳酸氢钠,所制备泡腾片,崩解时限短,放置 45 d 后硬度无明显变化,稳定性考察结果显示,各项考察指标无显著性差异,证明采用聚乙二醇包裹的方法确能有效地隔离酸源与二氧化碳源,解决泡腾片中泡腾剂放置易失效的问题,与常用工艺比较,操作简单、质量稳定。

2.3 滴丸:是在中药丸剂的基础上发展起来的,具有传统丸剂所没有的很多特点,具有表面积大、溶出速度快、胃肠刺激作用小、服用方便等优点,且对其主要成分的研究与质量控制已达分子水平,故发展非常迅速。天津天士力集团有限公司开发研制的复方丹参滴丸,临床已广泛应用于心绞痛和冠心病的预防、治疗、急救,其疗效显著且副作用小。将传统苏合香丸精制成苏冰滴丸^[3]后,与原药相比,具有溶出快、耐缺氧性能好等优点,同时处方中名贵药材量减少了 1/2,节约了药材资源。将黄花夹竹桃果仁中提取的混合物以聚乙二醇 PEG 6000 为载体制成强心灵滴丸^[4],溶出速率大为提高。

2.4 口腔用膜剂:可减少口腔黏膜表面的水分蒸发,促进水

合作用和溶解角质作用,使药物更容易透过角质层,逐渐释放药物,更好地发挥治疗作用。应用广泛的成膜材料有聚乙烯醇(PVA)、白芨淀粉等,甘油为保湿剂,二甲亚砜或氮酮为助透剂。黎国梓等^[5]研制的复方养阴生肌散双层膜,底层为缓释层,以PVA为成膜材料,具有长效作用;面层为速释层,以白芨胶为成膜材料,具有速释作用。将两者制成双层膜,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,有效率达100%。

3 缓控释剂型

缓释制剂系指口服药物在规定释放介质中,按要求缓慢地非恒速释放,其与相应的普通制剂比较,每24 h用药次数应从3~4次减少至1~2次的制剂。传统的中成药剂型黑膏药和丸剂均属于缓释剂型。控释制剂系指口服药物在规定释放介质中,按要求缓慢地恒速或接近恒速释放,其与相应的普通制剂比较,每24 h用药次数应从3~4次减少至1~2次的制剂。缓控释制剂对半衰期短的或需要频繁给药的药物,可以减少服药次数,大大提高病人服药的顺应性,使用方便。特别适用于需要长期服药的慢性疾病的患者,如心血管疾病、心绞痛、高血压、哮喘等。

3.1 生物骨架膜给药系统及中药包囊体:是新型的给药系统。前者是一种既有生物骨架又有生物膜结构的缓释给药体系,利用该技术制成的银杏提取物缓释制剂性能良好,实验重现性好,质量稳定。后者是传统剂型的升华,释药先快后慢。

3.2 缓控释片剂:中药复方克心痛缓释片^[6]是骨架型缓释制剂,该制剂以乙基纤维素为骨架材料,硫酸钙为阻滞剂,糊精为控释剂,该制剂在12 h释放近100%,药理试验表明,体外释药与体内药效有较好的相关性。赵瑞芝等^[7]将大黄粗粉的95%乙醇提取物,以羟丙基甲基纤维素(HPMC)4000和(HPMC)10000为阻滞剂制成控释片,以大黄游离蒽醌为指标成分测定其体外溶出速度。结果表明,该制剂可达到美国药典对缓释制剂体外溶出速度的要求。

3.3 软胶囊:是一种较新的剂型,适用于含挥发性成分多的中药。左金丸是一种常用中成药,由黄连与吴茱萸组成,市售为水泛丸,服药频繁,每天需3~4次,且对胃肠道有一定刺激性。将水泛丸改制成缓释胶囊^[8],服药后药物的释放均匀,血药浓度平稳,从而减少对胃的刺激性,降低不良反应,延长治疗时间,减少服药次数为每天2次。

3.4 固体分散剂:青蒿素难溶于水及其他水性介质,生物利用度低,故提高其体外溶出度和延长药物的释放时间,对于提高该药的生物利用度和临床疗效具有重大意义。采用固体分散技术制备青蒿素缓释固体分散物^[9],体外溶出度显著增加,药物的释放时间明显延长。

4 薄膜包衣片

与一般糖衣片比较,薄膜包衣片具有服用体积小、滑石粉用量少、受湿度影响小、崩解度好等优点。上海中药一厂用国内研制生产的HPMC和低取代羟丙基纤维素等为材料研制成功质量稳定的薄膜包衣首乌片,解决了糖衣片质量不稳定而妨碍出口的问题^[10]。

5 口服定位剂型

靶向给药是近年来药物制剂的一个开发重点,尤其在抗癌药物的研究方面已有重大的突破。其既可避免伤害正常细胞,降低不良反应,又可减少用量,提高疗效。口服定位给药系统是指利用制剂的物理化学性质以及胃肠道局部pH值、胃肠道酶、制剂在胃肠道的转动机制等生理学特性,制备的能使药物在胃肠道的特定部位释放的给药系统。目前研究较多的是胃内滞留剂及结肠定位给药系统,是近几年来比较热门的一类新型释药系统。

5.1 微球:是利用天然或合成高分子材料或共聚物将药物包裹而成的一种新的剂型。微囊的主要优点在于延长或控制药物释放,囊膜的隔离可防止药物的氧化、水解、挥发,起到掩盖气味、减少配伍禁忌等作用。磁性微囊、pH敏感微囊等具有靶向作用。斑螫素是治疗肝癌的有效成分,但其毒性太大。应用单凝聚法,利用明胶作囊材,制备得到直径50~200 μm 的微囊,利用动脉栓塞法,使之能恰好堵塞于肝小动脉内发挥药理作用^[11]。

5.2 胃内滞留给药系统:是一种可以延长药物在胃内滞留时间的给药系统,包括胃漂浮系统、胃内膨胀系统、生物黏附系统、磁场定位于胃肠道控释制剂等。用HPMC为骨架制成的小金丹漂浮缓释胶囊^[12]的体外漂浮时间大于3 h,累计释放达60%,传统小金丹无漂浮性能。

5.3 结肠靶向给药制剂:即通过药物传输系统,使药物口服后,在上消化道不释放,将药物输送至人体回盲部后开始崩解或蚀解并释放出来。可提高大分子药物如蛋白质、多肽口服药后的生物利用度;可定位治疗一些特殊疾病,如结肠溃疡、克罗氏病(节段性结肠病)、结肠癌、一些传染性疾病和便秘等;还可满足时间药理学的需要。对于某些受时间节律影响的疾病,如哮喘、关节炎等有一定的治疗意义。通便通胶囊是一种新型治疗便秘的口服结肠靶向给药制剂,将火麻仁油、郁李仁油、莱菔子油、麻油盛装于结肠空心胶囊之中,采用口服给药途径,使药物达到结肠,并在结肠释放,发挥润滑肠道,软化粪便,促进肠道蠕动及拮抗肾上腺素对肠收缩的抑制作用。临床应用有效率达82%。

6 口服定时剂型

口服定时给药系统又称智能给药系统,是根据时间药理学及时辰药理学原理,定时释放有效剂量药物的新剂型,它可以根据某些疾病的生物节律性特点,按时间治疗学的思路,定时定量释药,以提高病人治疗的顺应性。这种系统特别适用于夜间或醒后马上需要有一个血药浓度峰值的疾病,如失眠、哮喘、关节炎、局部性缺血性心脏病等,这类疾病在入睡时处于生理低期,不需要药物释放,因此不宜用缓释制剂控释夜间发作;又由于夜间服药不便,需要在入睡前服用。也适用于在肠道较下部位处释放和吸收的疾病(如结肠癌、溃疡性结肠炎、结肠憩室炎等)。

磷酸川芎嗪是治疗心绞痛的钙通道阻滞剂,制成脉冲胶囊后具良好的脉冲释药行为,适于晚上临睡前服用,在间隔5~6 h后,于次日凌晨心绞痛发作频率最高时段前释放。pH

依赖型梯度释药麝香保心微丸^[13]是在由麝香、人参、冰片、蟾酥、苏合香、肉桂等7味药材制成微丸的基础上,分别采用经HPMC、Eudragit L30D 55型甲基丙烯酸树脂、Eudragit L100-S100型甲基丙烯酸树脂(1:5)配制的混合水分散体进行包衣,制备而成的具有pH依赖性释药特征的包衣微丸,该剂型人体内具有pH依赖性梯度崩解溶解的特征,12h服药1次是可行的。

7 结语

传统中药的口服剂型研究是一个有着广阔前途的技术领域。中药口服给药新剂型研究主要是借鉴化学药新剂型成果进行处方、工艺筛选和一般的质量、药效学评价,大多数成果虽然尚处于研究阶段,但其产业化前景将是令人鼓舞的。随着全球性回归自然的热潮,中药必将走向世界。

References:

- [1] Guo T, Song H T, Zhao M H, *et al.* Studies on preparation of heart-protecting musk dispersible tablets and release of borneol and *in vitro* release properties of ginseng saponin [J]. *Chin Pharm J* (中国药理学杂志), 2002, 37(11): 836.
- [2] Yu J L, Liu L, Sun X L, *et al.* Study on preparation procedure for Qingkailing Effervescent Tablets [J]. *Chin Tradit Pat Med* (中成药), 2001, 23(8): 559.
- [3] Gao Y L, Yu C X. The R&D methods for Chinese traditional medicine preparations [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 1996, 27(Suppl): 205.
- [4] Sun Z M. Studies on preparation and *in vitro* release rates of cardiac tonic dropping pill [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 1991, 22(10): 478.
- [5] Li G Z, Peng P J. Preparation and effect observation of double-deck coat of Yangyinshengji Compound [J]. *Chin Hosp Pharm J* (中国医院药学杂志), 1994, 14(5): 215.
- [6] Wei F H, Tian J G, Wang H Z. Sustained and controlled release technology [J]. *Shandong J Tradit Chin Med* (山东中医杂志), 2000, 19(9): 554.
- [7] Zhao R Z, Ou R M, Yuan X H. Studies on preparation and *in vitro* release properties controlled release tablet of Chinese Rhubarb [J]. *Chin Pharm J* (中国药理学杂志), 2001, 36(2): 101.
- [8] Pan Q, Gao M J, Zhu H T, *et al.* Preparation and determination analysis of Zuojin Sustained-release capsule [J]. *J Yunnan Coll Tradit Chin Med* (云南中医学院学报), 2001, 24(1): 6.
- [9] Li G D, Zhou Q, Zhao C W. Studies on preparation and dissolution of sustained solid dispersions of artemisinin [J]. *Pharm J Chin PLA* (解放军药科学学报), 1999, 34(1): 26.
- [10] Jiang Z R. Developments of new dosage forms of Chinese materia medica [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 1994, 25(1): 52.
- [11] Tian J K. Preparation of Cantharidine pellets and tentative idea to therapy hepatocarcinoma [J]. *Chin Tradit Pat Med* (中成药), 1994, 16(2): 48.
- [12] Liu X, Li Y, Yu L R. Study on Xiaojin floated sustained release preparation [J]. *Chin Tradit Pat Med* (中成药), 2001, 23(2): 87.
- [13] Song H T, Guo T, Zhang R H, *et al.* Studies on release of pH-dependent gradient-releasing heart-protecting musk pellets *in vitro* [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 2001, 32(11): 978.

克痹骨泰胶囊的治病机制分析和临床研究

韩晓红, 陈 重

(天津天大领先制药有限公司, 天津 301700)

风湿热痹病(类风湿性关节炎)是一种病因未明的慢性全身性疾病,尤以青壮年发病率较高,对身心健康影响极大,国内用于治疗类风湿性关节炎的中成药不少,各有所长,但是从现市售同类药品看,针对用治中医辨证属于“热痹”病症的中成药,尚不多见。经有关中医药学专家多年研究和实验,研制了治疗风湿热痹的有效药物——克痹骨泰胶囊。本处方系来源于清末江南名中医的传人,经临床验证改变剂型,是治疗痹证的方剂。克痹骨泰胶囊属国家级三类中药新药,该方具有清热解毒之功,其主要特点以扶本为主,调整机体阴阳平衡,提高机体免疫力,从而提高肝肾系统的解毒功效,达到经络通畅,使内分泌系统正常。其中以石见穿为主药组成的该药有较长期的临床实践,药效试验有较明显的抗炎、镇痛作用。经研究证明方剂中的白花蛇舌草中的黄酮醇、齐墩果酸等活性成分能有效激活淋巴系统的K细胞,既能调节机体免疫、增强肾上腺皮质功能,又能增强白细胞的吞噬作用^[1],同时显著降低类风湿因子活性,具有利湿、利尿功用。经大量理论分析和临床实验表明,该药配方新颖、用法独到,

是治疗热痹的有效良药。

1 克痹骨泰胶囊的成分组成

克痹骨泰胶囊依据中医治疗热痹的理论,结合现代科学的方法制成。该复方由7味药组成:石见穿、白花蛇舌草、延胡索、没药、血竭、土鳖虫、巴戟天^[2]。其功能:清热利湿,活血通络,消肿止痛。方中石见穿性平,味苦、辛,长于清热解毒、利湿、活血、利气。《本草纲目》提出主“骨疼、大风、痛肿”。《本草纲目拾遗》又明确提出可治“风痹鹤膝等风”。经临床与实验表明,该药具有较强的清热解毒利湿、活血利气、消肿止痛的作用,为君药。白花蛇舌草性寒味苦^[3,4],善于清热解毒、散瘀消痛、苦可通泄,又能利湿、利尿,适用于因湿、热而引起的病症。其中主要成分齐墩果酸有消炎抑菌、降转氨酶作用,对四氯化碳引起的大鼠急性肝损伤有明显的保护作用^[5],还有促进肝细胞再生,防止肝硬化、强心、利尿、升白、降血脂、降血糖、增强有机体免疫功能,抑制变态反应等作用。国内文献报道,此药治疗风湿热痹效果显著,为臣药。延胡索辛散、苦降、温通,既能行血中之气,又能行气中之血,《本草汇言》云: