

中药制剂研究进展

中国药科大学(南京 210009) 冯年平* 张正行

摘 要 综述了近年来中药制剂在剂型改革、新材料和新技术应用以及体外释放度和体内药动力学方面的研究进展。

关键词 中药制剂 剂型改革 释放度 药代动力学

现代药剂学在经历了物理药剂学、生物药剂学和临床药剂学三个重复阶段后,逐渐吸收了系统工程理论的思想,于 20 世纪末进入了药物传递系统(Drug Delivery System, DDS)的新时代,药剂学的发展打破了化学结构是唯一决定药物疗效的传统观念,证明了剂型因素同样制约着药物的作用效果。在这样的大背景下,对中药制剂的研究日益深入,取得了许多新进展。

1 中药新剂型的研究

药物制剂从其发展进程分为四个时代,第一代:常规制剂;第二代:长效和缓释制剂;第三代:控释制剂;第四代:靶向制剂。传统的中药剂型远不能适应现代医疗的要求,近年来,在中药新剂型研究方面做了大量工作。

汤剂是最能体现中医“辨证论治”特色的,也是中医临床中用得最多的剂型,但它剂量大,质量不稳定,保存性差,携带和使用不便。汤剂的改革常从两个方面着手:a)制成固体剂型如片剂、胶囊、冲剂、袋泡剂等;b)制成给药浓度较高的液体剂型如合剂、糖浆剂、酏剂、口服液等。这些剂型都不同程度地克服了汤剂的缺点,但又不便于随证加减,灵活化裁,因此只适用于一些经典方剂。有人制成“颗粒饮片”和“单味药浸膏颗粒剂”供配方使用,但又有可能忽视复方在制备过程中的相互作用。

注射剂和灌肠剂是适合急症治疗的中药

剂型,其它新剂型还有微囊、栓剂、软胶囊、乳剂、喷雾剂、气雾剂、涂膜剂、膜剂、滴丸和滴鼻剂等。

缓释制剂的研究也有报道,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^[1]。用网状多孔性纤维包含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 1 袋用于治疗高血压和高血脂症疗效满意^[2]。

透皮制剂因具有可克服首过效应,减轻毒副作用和可随时去掉的优点而成为研究热点。中药的透皮吸收是有效的,膏药被认为是一种传统的透皮制剂。将黄连膏贴于大鼠背部后,可用 HPLC 法检测到尿中的黄连素^[3]。近年来的重要进展在于建立了对中药透皮吸收进行定性定量研究的体外和体内方法。体外常用离体扩散试验法,如蟾酥的透皮研究^[4]。目前用有效成分的同位素标记物作示踪剂来研究制剂的透皮吸收规律及体内过程被认为是一种简便可行的方法,已研究了雷公藤贴剂^[5],抗癌止痛膏^[6]和如意金黄散黑膏药^[7]的透皮吸收行为。

靶向制剂的研究日渐增多和深化。制备了散结化瘀冲剂浸膏与 5-Fu 混合物的磁性微球,包球率达 83%^[8];人参皂脂脂质体增强了药物的靶向性和生物利用度^[9];汉防己甲素经脂质体包裹后细胞毒性减轻^[10],硫酸

* Address: Feng Nianping, China Pharmaceutical University, Nanjing

氢黄连素脂质体对大鼠在体小肠吸收比游离药物增加4倍多^[11]。还有人制备了丹参多相脂质体^[12]和黄芩前体脂质体^[13]。

中药剂型改革中也发现一些问题,如有的处方制成新剂型后药效明显降低,这可能是由于药物的性质不适于新的剂型,也有可能由于制剂工艺的改变而导致有效成分的损失。因此,新剂型的研究必须注意两点,即剂型改革必须有科学的依据;不能忽视中医药理论的指导。

2 新材料和新技术的应用

2.1 增加提取效率:中药成分复杂,怎样尽量多地提取有效成分同时又最大限度地除去杂质是减小剂量,提高疗效的关键。

目前广泛采用的水提醇沉法消耗大,成本高且生产周期长,提取效率低,有关该工艺的改进或优化方法不断见诸报道,如用絮凝剂处理提取液的方法^[14],吸附澄清法^[15],半仿生提取法^[16]等。

利用超声波来提取有效成分的方法省时、低温、提取率高,用该法提取黄芩甙^[17]、绞股蓝皂甙^[18]和黄连素^[19]等效果比常规水提醇沉法好得多,但目前还没有适于工业化生产的大型设备。

膜分离技术是60年代兴起的一种分离技术。高效、低耗、适用范围广,易于操作控制,已广泛应用于食品、化工、环保、电子等领域,以超滤为代表的膜分离技术已越来越多地应用于中药领域^[20]。

超临界流体萃取技术(SFE)的优点是效率高、速度快、选择性好,没有溶剂残留而且适于热敏物质,用之提取肉苁蓉活性成分^[21]和月见草油^[22]效果良好,市场上已有工业生产的设备,可望更多地用于中药有效成分的提取。

2.2 特殊成分的处理:新材料和新技术可较好地处理中药中的一些特殊成分(如毒性、挥发性、刺激性成分,热不稳定成分和难溶性成分等),从而解决某些制剂学上的难题。

固体分散技术中增加难溶性成分的溶解

度,提高溶出速率和制剂的生物利用度,已广泛应用于中药制剂。

β -环糊精(β -CD)包合技术利用 β -CD独特的包合性能可增加成分稳定性,降低刺激性,增加溶解度,还可使液体成分固化,而且 β -CD的多种衍生物的不同性能又扩大了其应用范围。

其它一些比较成熟的专用技术,如冷冻干燥技术,制粒和包衣技术等,既可简化制剂工艺又能提高成品或半成品的质量,必须进一步加强研究,使新材料和新技术能更好地应用于工业生产。

3 制剂的释放度和药动学研究

对中药制剂的体外释放行为(固体、半固体制剂)和体内药动学过程进行定性和定量研究是中药现代化的重要标志。

3.1 释放度:释放度在一定程度上可间接反映药物的体内情况,是重要的质量指标,同时,测定释放度还可为改进配方,选择剂型、制定工艺提供依据。以黄芩甙和绿原酸作指标检测了4个厂共9个批号的银黄片体外溶出度,结果表明,崩解时限与 T_{50} 无显著相关,说明崩解度不能反映制剂的内在质量^[23];以穿心莲内酯为指标检测了7个厂共8个批号的清火栀麦片体外溶出速率^[24], T_{50} 、 T_d 有显著性差异,说明工艺、设备及原辅料的不同对溶出度影响很大。目前中药制剂一般只有崩解时限的指标,而没有把释放度作为质量指标,这是不妥当的。

3.2 药动学研究:目前常用于研究中药制剂体内药动学的方法主要有:

3.2.1 以某一成分作代表研究体内药动学:它适于化学成分比较明确的制剂,如六味地黄汤^[25]、牛黄解毒丸^[26]和川芎丹参煎剂^[27]等,但在两个问题上存在疑问和争论:该成分是否为有效成分或唯一有效成分?能否代表其它成分的体内过程?一般来讲,每一种成分的体内过程是不同的,因此对于有多种有效成分的制剂,该法有明显的局限性。

3.2.2 生物效应法:包括药理效应法和药物

累积法。以血小板聚集抑制率为药效指标研究了四物汤的药动学^[28]；用镇痛效果作指标研究了小活络丸的生物利用度^[29]；用抗炎、退热和发汗的药理效应为指标以及药物累积法系统地研究了麻黄汤、桂枝汤、银翘散和桑菊饮四个解表方的药动学，各方的参数值间有较大差异，揭示同一方剂中不同药理效应应具有不同的物质基础^[30~34]。作者认为药效半衰期更符合、更接近药物研究和临床应用的实际情况。药理效应法和药物累积法基本上已被广泛认同，但两种方法各有不足：前者对于有效成分不明或缺乏适当测定方法的制剂是行之有效的，但选用的药效指标最好能反映原方的主要临床功效；后者适用于毒理与药理效应为同一组分产生的制剂，它只能在某种程度上反映毒性成分药动学过程，而且由于药量大于临床剂量，有可能导致药动学参数的改变。

制剂的体外释放度和体内药动学参数对制剂的工艺设计、质量评价和控制以及临床合理用药都有重要作用。对于固体制剂，如果其体外释放行为和体内药动学过程之间具有良好的相关性，则可通过其体外释放度来预测其体内药动学参数，这是一个值得深入研究的课题，目前还未见报道。

4 结语

药物制剂正向“三效”(高效、速效、长效)和“三小”(剂量小、毒性小、副作用小)的方向发展，中药制剂无论在品种还是质量上都不能满足现代人对医疗制剂的要求，这是中药走向世界的主要障碍。

理想的中药制剂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”，这是今后中药制剂研究的

中心，应予以投入较强的力量，以获得长足的发展。

参考文献

- 1 李瑞林,等. 中药新药与临床药理,1995,6(1):17
- 2 董泽民. 中成药,1993,15(12):7
- 3 杨 桦,等. 中草药,1995,26(7):366
- 4 虞金宝,等. 中国中药杂志,1995,20(9):539
- 5 沈子龙,等. 同位素,1993,6(3):158
- 6 沈子龙,等. 中国药科大学学报,1993,24(1):30
- 7 赵洪武,等. 中国中药杂志,1993,18(4):219
- 8 邵礼铮,等. 中国药科大学学报,1993,24(1):53
- 9 丁玉玲,等. 中国药学杂志,1995,30(7):414
- 10 杨赛丽,等. 中草药,1995,26(9):470
- 11 薛玉英,等. 中国中药杂志,1995,20(12):730
- 12 郭海平,等. 中草药,1995,26(7):384
- 13 杨志军,等. 中国药科大学学报,1993,24(3):161
- 14 苗 青,等. 现代应用药学,1994,11(5):13
- 15 杜成安,等. 中成药,1993,15(11):2
- 16 张兆旺,等. 中国中药杂志,1995,20(11):670
- 17 郭孝武. 中国中药杂志,1994,19(6):34
- 18 陈艳莉. 现代应用药学,1994,11(6):11
- 19 郭孝武. 中国中药杂志,1995,20(11):673
- 20 冯年平. 中成药,1996,18(2):47
- 21 马熙中,等. 高等学校化学学报,1991,12(11):144
- 22 崔 刚,等. 中草药,1996,27(1):15
- 23 刘华钢,等. 中成药,1996,18(1):3
- 24 刘华钢,等. 中成药,1995,17(5):3
- 25 陆光伟,等. 中国中药杂志,1991,16(5):297
- 26 乔旺忠,等. 北京中医学院学报,1991,14(2):19
- 27 黄 熙,等. 中药药理与临床,1993,9(4):37
- 28 卢贺起,等. 中药药理与临床,1995,11(1):11
- 29 周毅生,等. 中国中药杂志,1995,20(3):159
- 30 富杭育,等. 中药药理与临床,1993,9(5):1
- 31 富杭育,等. 中药药理与临床,1992,8(1):1
- 32 富杭育,等. 中药药理与临床,1992,8(5):1
- 33 贺玉琢,等. 中药药理与临床,1993,9(1):1
- 34 周爱香,等. 中药药理与临床,1993,9(2):1

(1996-07-02 收稿)

安徽高校联合培训部兽医函授及中医函授大专班常年招生

经省教委批准,第七期兽医函授大专班及第十二期中医函授大专班继续面向全国常年招生。使用全国高校统编教材,由专家教授辅导,详情见招生简章。凡初中以上文化程度者,可免试入学。报名费5元,邮至安徽合肥市五里墩邮政9-901信箱邱瑛收。款到寄给招生简章和入学登记表。邮编230031 电话:(0551)5112949