

文章编号: (2005) 02 - 0076 - 05

中药新剂型发展简介

孔俐文¹, 王东凯¹, 刘正贤²

(1.沈阳药科大学药学院, 辽宁 沈阳 110016; 2.沈阳沃森药物研究所, 辽宁 沈阳 110016)

摘要: 目的 简要介绍近几年中药新剂型的发展和几种较新的常用的剂型。**方法** 根据文献对中药新剂型的发展及应用进行综述。**结果和结论** 中药新剂型在药学领域中有着广阔的发展前景

关键词: 药剂学; 新剂型; 综述; 中药

中图分类号: R94 **文献标识码:** A

中药在我国医疗保健事业中起着重要作用,随着科学技术的发展,中药现代化的呼声越来越高,国际上对中药亦日益重视,中药现代化已成为我国医药产业发展的希望所在,是中药合法进入国际医药市场的必然途径。随着中药现代化这一系统工程的展开,中药剂型也越来越丰富。在此,本文对近年中药新剂型的发展进行综述。

1 滴丸

中药滴丸是在传统丸剂基础上采用固体分散技术制备而成的一种新型制剂。利用固体分散技术,使药物形成分子分散体,可采用水溶性载体材料,这样可大大改善药物的溶出和吸收,从而提高药物的生物利用度;亦可采用难溶性载体材料制成固体分散体,从而使制剂具有缓释作用。滴丸的种类很多,如速效高效滴丸、缓释控释滴丸、溶液滴丸、栓剂滴丸、脂质体滴丸、肠溶衣滴丸等。救脑滴丸由三七提取物、人工牛黄、冰片组成,具有活血止血、解毒开窍的作用,用于中风和中风引起的后遗症。为了达到药效迅速、生物利用度高的目的,故而将其制成滴丸^[1]。灯盏花素是近年来在临床上广泛应用的一种用于中风后遗症、冠心病、心绞痛的中药制剂,常用的剂型有灯盏花素注射液、冻干注射用灯盏花素粉针剂、灯盏花素片剂。为了提供一种给药方便、生物利用度高的制剂,以固体分散技术为手段,研制了灯盏花素缓释滴丸^[2]。目前已报道的中药滴丸还有:治疗迁延性、慢性肝炎的五味子滴丸;治疗菌痢、慢性结肠炎的秦香滴丸;治疗冠脉循环机能不全、脑动脉硬化、头痛、失眠的川归滴丸;用于清热解毒、镇惊开窍的安宫牛黄滴丸;用于慢性气管炎的牡荆油滴丸;抗心率失常、降血糖的葛根黄酮滴丸;治疗霉菌性中耳炎的复方麝香草脑滴丸等等。

2 注射剂

中药注射剂是由中药的单方或复方中的有效物质制成的可供注入人体内(包括肌肉、穴位、静脉)使用的灭菌制剂或供临用前配制成溶液的无菌粉末或浓溶液。中药注射剂虽然出现较晚,但因其药效迅速、作用可靠、剂量准确等优点在临床治疗中广为应用,发展很快。康莱特注射液成功地在美国进行临床试验,这标志着我国拥有自主知识产权的传统中药注射剂在国际化的道路上迈出了

收稿日期: 2004 - 11 - 03

作者简介: 孔俐文(1981-,女(汉族),山东烟台人,硕士(在读),Tel: 13842096362, E-mail: wenwen3023@sina.com。

实质性的一步。康莱特注射液是由我国科学家经过20多年潜心研究，从传统中药薏苡仁中提取分离出一种具有抗癌活性的化合物后，研制成功的静脉注射乳剂。该品种已被美国FDA审评批准进行新药临床试验^[3]。另外，中药注射剂在许多疾病的临床治疗中都得到了应用，如治疗心脑血管疾病的复方丹参注射液、银杏注射剂、清开灵注射液、灯盏花素注射液等；抗细菌和抗病毒感染的双黄连注射剂、穿心莲注射剂、穿琥宁注射液、鱼腥草注射液、山豆根注射液、银黄注射液等。

3 栓剂

栓剂为古老的剂型之一，虽然栓剂在我国应用得并不广泛，但西欧等发达国家应用得却比较多。近年来，国内外药学工作者以控制栓剂中药物的释放为目的，开发出多种类型的新型栓剂，概括起来主要有以下几种：双层栓剂、泡腾栓剂、微囊栓剂、中空栓剂、海绵栓剂、渗透泵栓剂、不溶性栓剂、凝胶栓剂等。雷公藤自20世纪70年代被发现对类风湿关节炎有较好疗效后，在临床上应用日益广泛。由于雷公藤总萜类是难溶性成分，而其中的雷公藤内酯醇既是主要的有效成分，又是毒性成分，因而口服后对胃肠道可造成较强的毒副作用，为提高雷公藤制剂的生物利用度，降低其毒副作用，故制备成双层栓剂。雷公藤双层栓前端为空白层，当空白层基质融化后，形成的液态基质屏障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上静脉经门静脉—肝系统吸收，而直接从直肠下静脉和肛管静脉绕过肝脏，进入大循环。此外主要的中药栓剂^[4]还有复方蛇床子栓、四逆汤栓、妇康栓、前列宁栓、鼻息肉栓、锡类散栓、速效止血栓、复方小儿退热栓、抗病毒栓、双黄连栓等。

4 膜剂

中药贴膜剂是伴随中药制剂现代化应运而生的一种新剂型，其使用方便，尤其适于儿童。它能在较长时间内保持相对恒定的血药浓度，从而避免了口服、注射给药所引起的血药浓度的峰谷现象，减少了峰谷时的毒副反应；同时，由于贴膜剂的有效成分经皮肤吸收直接进入体内，可避免药物的“首过效应”及胃肠道反应。该剂型是将从中药材中提取的有效成分或中药提取物与成膜材料混合制成薄膜，再附以背衬材料而制成，一般膜的厚度约为1mm，直径约为2cm。中药提取物应纯度高、体积小、主要成分透皮能力较强。根据口腔环境微生物感染的特点，为克服散剂及溶液剂在使用上的缺点，利用膜剂稳定性好、制备工艺简单、使用方便、吸收快、显效快的特点，近几年来不断开发出各种口腔用中药及复方膜剂，如复方五倍子散膜、冰硼散膜、厚朴口腔膜、丹皮酚口腔药膜等，这些膜剂可单向吸收、延长药效，且避免了正常粘膜对药膜粘附而易移动、脱落的问题。膜剂在眼用药物中也得到应用，早在1997年黄芩就被制成膜剂，长效眼用黄芩药膜制备工艺简单，体积小，不易污染，携带和使用方便，无副作用。以聚乙烯醇为主要原料制成的眼用黄芩药膜稳定性好，韧性强，疗效时间长，使用方便，深受病人欢迎^[5]。

5 气雾剂

中药制剂特别是传统剂型的中药制剂给药剂量大，但其中有效成分含量低，服用不方便。经提取、精制后的中药有效成分可制成气雾剂经呼吸道吸入，使药物达到有效浓度而发挥全身治疗作用。

中药气雾剂在治疗呼吸道疾病方面有其独特的优势。其药物能均匀分散直接到达作用部位,可避免首过效应,减少药物用量,减轻或避免药物不良反应。吴岳云^[6]等以黄芩、麻黄、薄荷、鱼腥草、射干等中药提取物制成了用于治疗呼吸道疾病的超声雾化剂。药理实验表明,该气雾剂具有明显的止咳、化痰、平喘以及对支气管的松弛作用,对小儿气管炎有效率达93.2%。李付强^[7]等将双黄连溶液经超声雾化吸入治疗呼吸道感染,能使治疗效果明显提高。王湘等将玄参、花粉等经煎煮、提纯、灭菌制得雾化二号,该药经超声雾化后吸入治疗慢性咽炎172例,总有效率为86.7%。林福武等以红参、川穹、苏合香、冰片等经提取、浓缩制成救心气雾剂,用于治疗老年心绞痛,其疗效与硝酸甘油相当。时文霞等用黄芪、丹参、降香等的水提纯沉淀物制成了健脑喷雾剂,该剂可提高免疫功能、增强记忆、促进脑功能恢复,适合于老年性痴呆、小儿智能低下等。张德宽等以细辛、川穹、香附、沉香等经水提纯制成通脉液,通过雾化吸入治疗心绞痛,总有效率为90.6%。林锋等采用食醋蒸馏液雾化吸入防治流感,结果实验组流感症状和体征转阴率明显提高^[8]。刘厚泉等制备了复方儿茶喷雾,用于治疗各种烫伤,效果良好。杨基森等用苦参、蛇床子、金银花、土茯苓等制备成阴道用乳剂型泡沫气雾剂,以F12作为抛射剂,其性质稳定,使用方便。

6 微球

微球是20世纪80年代末发展起来的新型给药载体,目前市场上已经有许多产品上市。药物制成微球后可缓慢释放、延长药效、避免药物被破坏;通过控制微球粒径,可提高疗效、降低全身毒副作用;利用磁性也可达到定位释放的效果。莪术油是从活血化瘀中药莪术中提取的挥发油,含多种抗癌成分,广州中医药大学利用微球分级制作技术,制成直径为50~100 μm 的生物可降解性ZT-GMS,微球内包含质量分数为8%的莪术油。实验研究认为ZT-GMS对移植性肝癌大鼠的显著抑癌作用在于微球本身的直接栓塞和崩解溶蚀缓慢释放莪术油的双重抗癌作用^[9]。白及胶^[10]系从白及中提取的一种粘多糖类高分子化合物,可形成亲水凝胶,将其提取物研制成肿瘤血管栓塞剂,具有强大的栓塞血管作用,不仅能选择性地进入并良好地聚集在肿瘤组织内,且能抑制肿瘤栓塞后侧支循环再形成的作用。除此之外,目前尚无一种栓塞剂具有栓塞及抑制肿瘤侧支循环形成双重作用。黎维勇、杜端明等用乳化-冻凝法首次制备出白及胶微球,外观良好,微球粒径可通过改变操作条件(如白及胶浓度、乳化搅拌速度及水/油相比例等因素)加以改变。白及微球血液相容性好,能选择性栓塞肝组织中的营养供应动脉血管,使其梗死区肝组织呈肝硬化性改变,再通时间为6~12 w,平均再通时间为60 d,而单纯的白及胶栓塞后再通时间为2~8 w,实验表明,白及微球比白及胶有着更为良好的栓塞效果。

7 缓释与控释制剂

缓释与控释制剂系指利用适当辅料或采用特殊工艺,使药物的释放、吸收、代谢以及排泄延缓,从而达到延长作用时间目的的长效制剂。这两类制剂均可延长作用时间,减少用药次数;提供较平稳的血药浓度,避免或减轻一般制剂引起的血药峰谷现象,从而保证有效血药浓度,并减轻因血药浓度过高而引起的毒副作用。由湖北中医药研究院成功研制的我国第一个中药缓释制剂——雷公藤双层片,采用国际先进的新型骨架缓释技术和双层压片新工艺精制而成。该双层片,分为速释层和缓释

层两部分, 可使药物恒定释放, 服用后不仅起效迅速, 有效血药浓度时间长, 而且还减少了药物对胃肠道的不良刺激, 同时减少了服药次数, 使服用更为方便^[11]。大黄是应用广泛的传统中药, 具有清热解毒、活血化瘀、化湿止血等多方面的疗效。但大黄普通制剂用于消化性溃疡及其相关疾病的治疗, 存在服药量大、腹痛、腹泻等副作用。赵瑞芝等用大黄浓缩粉、乳糖、缓释辅料, 采用干法制粒, 加入硬脂酸镁适量, 压成片重0.5g的控释片剂, 从而减轻了用药不良反应, 提高了疗效^[12]。湖南正清制药股份有限公司的正清风痛宁缓释片, 采用骨架缓释方式, 患者在服用后2、4、12 h控制释放量, 临床表明疗效比普通片剂持久, 使用更安全, 而且减少了患者用药次数, 它对类风湿性关节炎的总有效率达88%。

8 脂质体

脂质体系指将药物包封于类脂质双分子层形成的薄膜中间所制成的超微型球状载体制剂。以脂质体作药物包埋, 能提高药物的稳定性, 同时增加药物在体内的稳定性。脂质体通过防止药物快速降解、延缓药物释放而延长药物在体内的作用时间, 同时, 它可提高药物的靶向性, 减少药物的用量、降低药物的毒副作用。目前已有多种中药制剂采用了脂质体技术, 如张志荣^[13]等通过加入含超细磁粉的缓冲液, 用逆相蒸发法制备了紫杉醇磁性长循环脂质体, 其外磁场导向定位效果好, 不易被网状内皮系统所清除, 无毒, 同时具有理化靶向和被动靶向双重靶向性质, 有助于紫杉醇向肿瘤组织靶向性聚集, 提高药物对肿瘤细胞的选择性, 在减少给药剂量的同时, 可大大提高药物疗效, 降低不良反应。另据报道^[14], 由苦参、人参、油酸及脂质骨架组成的双参脂质体口服液与单纯苦参碱水剂相比减少了主药的用药剂量, 而抑制肿瘤作用得到了提高。采用熔融法制备的黄芪多糖脂质体与黄芪多糖普通制剂相比, 具有更加显著的免疫增强效果。中药有效成分如青蒿素、蝎毒、喜树碱、紫杉醇、乌头碱等在脂质体研究领域中也受到了广泛重视。中药脂质体制剂已有了广泛发展, 但还存在一些不足, 如品种不是很多, 而且大多是被动靶向制剂, 缺乏特殊性能的脂质体, 如温度敏感型、pH敏感型、光敏感型、磁性敏感型、抗体介导以及受体介导等类型的脂质体。但是作为一种新型药物载体, 它在近年来的发展十分迅速, 相信随着研究的深入, 其前景非常广阔^[15]。

现代科学技术及新工艺、新辅料、新设备的应用, 促进了中药新剂型的开发, 从整体上提高了中药水平, 确保了中药制剂的质量、疗效与稳定性, 为中药实现现代化, 走向世界参与国际竞争, 奠定了坚实的基础。

参考文献:

- [1]杜守颖, 凌字静, 吴清, 等. 救脑滴丸成型工艺的研究[J]. 中国中药杂志, 2003, 28(10): 932 - 934.
- [2]LIU Hong, YANG Xiang-liang, ZHOU Lin-zhu, *et al.* Preparation and the *in vitro* release characteristics of scutellarin sustained-release dropping pills[J]. Pharm Care & Res (药学服务与研究), 2004, 4(1):30 - 32.
- [3]郭曙刚. 中药注射剂的发展状况及开发策略[J]. 中国制药信息, 2003, 19(4):18 - 22.
- [4]朱华龙, 王天山, 徐自升. 栓剂剂型临床应用进展[J]. 基层中药杂志, 2002, 16(4):57 - 59.
- [5]李玉福, 张美玲, 金茶琴. 长效眼用黄芩药膜的试制[J]. 中草药, 1998, 29(4):239 - 240.

- [6]吴岳云,朱春林,曹伟春,等.中药超声雾化剂的研制[J].中成药,1996,18(1):8.
- [7]李付强,李俊玉.双黄连溶液超声雾化吸入治疗上呼吸道感染120例[J].时珍国药研究,1997,8(6):495-496.
- [8]CHEN Wen,WU Jun,YUAN Yong.Progress and research on aerosol and spray of Chinese traditional medicine[J].Journal of Shihezi University(Natural Science)(石河子大学学报),2002,6(1):72-73
- [9]DENG Shi-gui,MO Li-li,OU Yong-quan, *et al.*Experiment study of the acute toxicity of the zedoary turmeric oil gelatin microsphere[J].Herald of Medicine(医药导报),2002,21(4):200-202.
- [10]LI Wei-yong,DU Duan-ming,FENG Gan-sheng, *et al.*Preparation of bletilla striata microspheres and experimental study on embolization of hepatic artery in pigs[J].Acta Univ Med Tongji(同济医科大学学报),1999,28(1):62-64.
- [11]杨德森,陈汇,曾繁典,等.雷公藤双层片对系统性红斑狼疮治疗作用及机制的实验研究[J].时珍国医国药,2003,14(7):387-388
- [12]GE Yan-ru,FANG Liang,LI Jie.Review of research on pharmacopoeial prescription preparation of compound salvia[J].Chinese Traditional Patent Medicine(中成药),2002,4(11):872-875.
- [13]张景力,张志荣,秦少容,等.紫杉醇磁性长循环脂质体的研究[J].中国药学杂志,2003,38(7):520-522.
- [14]WANG Xue-li,ZHU Chun-yan,YANG Shi-lin.Application of new technique in TCM preparations[J].Chinese Traditional and Herbal Drugs(中草药),2001,32(2):176-178.
- [15]JIA Xian-hui,LIU Han-qing,ZHENG Ying.Advances in studies on carrier preparations of Chinese Materia Media[J].Chinese Traditional and Herbal Drugs(中草药),2003,34(4):121-124.

Development of new dosage forms of traditional Chinese medicines

KONG Li-wen¹,WANG Dong-kai¹,LIU Zheng-xian²

(1.School of Pharmacy Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China;2.Shenyang Watson Pharmaceutical Institute,Shenyang 110016,China)

Abstracts: Objectives To introduce the development of new dosage forms of traditional Chinese medicines. **Methods** This topic was reviewed according to the papers published recently. **Results and Conclusions** The new dosage forms of traditional Chinese medicines have broad prospects in the pharmaceutical field.

Key words: pharmaceutics; new dosage forms; review; traditional Chinese medicines

(本篇责任编辑:时硕坤)