

关于中药剂型 创新研究的探讨

□ 孙宪民 (中国医科大学)

摘要 分析了中药剂型研究的现状,指出中药必须吸收和利用现代科技成果,实现现代剂型化。探讨了中药颗粒剂打入国际市场的问题及中药新制剂发展方向,指出中药新药制剂如能运用西药的技术成果取得一点突破也是很不容易的。需要在中医理论指导下达到某一疗效的最合理的药物配伍形式,要加速中药现代化进程,还需付出很大的努力。

中药剂型的创新研究近年来受到重视。目前的中药剂型绝大部分还都是普通剂型,而西药已经进入到靶向制剂的研制阶段。剂型的优良直接影响到药物生物利用度的高低,影响到体内血药浓度的水平,与药物疗效息息相关。所以,中药新药的开发一定要跟上剂型发展的步伐,通过最佳剂型的应用来提高药物疗效。

一、中药剂型研究的现状

1987—1995年卫生部审批新药507个,在数量上呈逐年增长趋势。在507个成药中,口服液114个占

22.5%,胶囊106个占20.9%,颗粒剂86个占16.8%,片剂81个占16.0%,传统剂型73个占14.6%,而微丸、滴丸、膜剂、气雾剂,注射液较少(见表1)。

从表1可明显看出,中成药的剂型中,口服液、胶囊、颗粒剂、片剂最多;而微丸、滴丸等剂型较少。这可能是因为后者工艺复杂、开发难度较大。

为了使中药新药能够适应现代社会的发展,满足人民群众日益增长的健康需求,中药必须吸收和利用现代科技成果,充分实现现代剂型化,包括现代高新技术新剂型。

表 1 1987~1995 年中药新药剂型分布

种类	1987	1988	1989	1990	1991	1992	1993	1994	1995	总计
传统(%)	1(11.1)	9(28.1)	6(20.7)	9(18.8)	7(9.6)	15(19.0)	9(15.8)	6(9.0)	11(9.7)	73(14.4)
颗粒剂(%)	1(11.1)	1(3.1)	4(13.8)	5(10.4)	13(17.8)	14(17.7)	14(24.6)	7(10.4)	27(23.9)	86(16.9)
片剂(%)	2(22.2)	6(18.8)	4(13.8)	13(27.1)	13(17.8)	11(13.9)	6(10.5)	14(20.9)	12(10.6)	81(16.0)
胶囊(%)	2(22.2)	8(25)	3(10.4)	5(10.4)	12(16.4)	14(17.7)	10(17.5)	22(32.8)	30(26.5)	106(20.9)
滴丸(%)				1(2.1)			2(3.5)		1(0.9)	4(0.8)
微丸(%)			1(3.4)							1(0.2)
栓剂(%)				1(2.1)	3(4.1)			1(1.5)	1(0.9)	6(1.2)
涂膜剂(%)			1(3.4)							1(0.2)
膜剂(%)								1(1.5)		1(0.2)
口服液(%)	2(22.2)	4(12.5)	8(27.6)	13(27.1)	20(27.4)	20(25.3)	12(21.0)	12(17.9)	23(20.3)	114(22.4)
注射剂(%)			2(6.9)				1(1.3)	1(1.8)	3(4.5)	8(1.6)
气雾剂(%)					3(4.1)	1(1.3)				4(0.8)
油乳剂(%)		2(6.3)			1(1.4)				1(0.9)	4(0.8)
合剂(%)					1(1.4)	3(3.8)	1(1.8)	1(1.5)	2(1.8)	8(1.6)
袋包剂(%)							2(3.5)		2(1.8)	4(0.8)
糖浆(%)	1(11.1)			1(2.1)						2(0.4)
灌肠剂(%)		1(3.1)								1(0.2)
滴眼液(%)		1(3.1)							1(0.9)	2(0.4)
滴鼻剂(%)									1(0.9)	1(0.2)
合计(%)	9(100)	32(100)	29(100)	48(100)	73(100)	79(100)	57(100)	67(100)	113(100)	507(100)

新剂型的确定,应明确给药途径,藉以充分发挥药物的治疗作用和相应地降低药物的毒副反应。剂型的选择不是凭主观想象赶时髦盲目决定的;而是取决于药物内在成分的性质和临床病症用药的要求。中药剂型在历史上一直是不断发展,不断吸取西药的新技术,但这不等于中药西药化,而是吸取西医药和有关现代科学的理论来不断提高中药剂型的过程。

二、中药颗粒剂很有希望打入国际市场

在诸多的中药新药剂型中,颗粒剂是发展较快的一种剂型。颗粒剂在我国诞生于 70 年代。二十多年来,无论是在生产技术、质量控制,还是在基础研究和临床应用方面都取得了可喜的进展。但就目前中药颗粒剂的生产现状与国际市场对中药制剂的要求相比,尚存在许多有碍于颗粒剂发展的因素。

在生产工艺和生产设备方面,国内大部分厂家较日本落后。如国内都采用水煎提取,而日本采用水提

工艺或动态温浸工艺。在配料方面,国内常用蔗糖和糊精,而日本则用乳糖、甘露醇、微晶纤维素、 β -环糊精等新辅料。在包装方面,国内多用复合型铝箔包装,而国外已经开始运用注入惰性气体的真空包装。

在质量控制方面,中国药典 1995 年版附录中规定了以粒度、水分、溶化性、硬度、装量差异或重量差异等指标来检查中药颗粒剂的质量。在其收录的 16 个品种项下,规定用薄层色谱鉴别方法,有 5 个品种规定了理化鉴别项。然而含量测定项目却均未作出规定。

而日本厚生省规定,为保证汉方浸膏制剂的质量,必须将生产的制剂与“标准汤剂”进行比较,提出同等性的试验研究资料,并在制法、含量规格、性状、鉴别、限度试验(重金属、砷盐等)等方面提出了硬性要求。

通过上述的分析比较,我们看到了自己的不足。但我们有雄厚的中医理论,这是中药颗粒剂得以发展的优势所在。只要我们精工细做,提高内在品质,特别是要加强中药颗粒剂的质量标准研究,逐步为中药制

剂与国际接轨创造有利条件,中药颗粒剂一定会跻身于世界医药产品行列。

三、中药新制剂的发展方向

尽管我们强调中药理论的特殊性和有效成分的复杂性,但是在中药制剂的发展史上,毕竟还是吸取了大量西医药技术和现代科学的理论成分。中药制剂的发展,今后还要继续吸取西医药中的精华之处。

药物制剂工业在某种程度上反映了医药工业的综合技术实力,世界上发达国家制剂品种已在数万以上,许多原料药都有6-10种剂型,以满足各种治疗的需要,而药剂学、生物药剂学、药动学、物理化学、材料学等学科的发展、交叉、渗透、推动,产生了口服控释制剂、透皮控释制剂、靶向给药制剂等释药系统,已使定量、定时、定位地释药,减少剂量,改善靶组织、靶器的药物浓度,降低毒副作用,提高药物治疗效果成为可能。

我国的复方丹参滴丸等中药制剂已经通过了美国FDA的预审,但是目前品种、数量太少。在复方缓释及控释制剂的开发方面,已经有不少品种进入了市场,如影响比较大的康泰克可能是这类制剂在国内首先成功的例子。

1. 缓释及控释技术

(1) 定速释放技术

要使某一种制剂以一定速率在体内释放,就需要定速释放技术。国内外均有研制头孢类抗生素缓释制剂的专利或报道。还有在软胶囊内填充油脂性基质实现药物的缓释,为创造新的中药缓释剂提供了可能。

(2) 定位释放技术

在口腔或胃肠道适当部位长时间停留,并释放一定量药物,以达到增加局部治疗作用或增加特殊部位对药物的吸收。如果将锡类散或草珊瑚含片改为口腔制剂,将会赢得很大的欢迎。治疗结肠突的中药制剂常因直肠给药给医生和患者都带来很大的不便,如采取定位释放技术,将增加药物在全肠道的吸收,提高生物利用度,也会减少很多不便。

(3) 定时释放技术

即根据生物时间节律特点释放需要量的药物。例

如针对心绞痛常在凌晨发作的特点,研究在晚间服药而在凌晨释放的救心丸制剂。这种技术和结肠定位释药技术结合,对于发展一天1次给药的缓释及控释制剂很有价值。

2. 靶向释药系统

靶向给药系统是根据生物药剂学设想,利用某种载体聚集于作用部位指向给药,可使药物进入所期望的组织或细胞,它包括药物-抗体、药物-抗体共轭物,如以脂质体、微球、毫微囊、静脉乳剂和磁性药物作为载体的各类靶向制剂。

(1) 静脉乳剂

用各种类型的植物油乳剂作为载体,可使抗癌药在肝、脾及淋巴中高浓度聚集。如鸭胆子油的抗癌作用配上适合的载体,很可能有一定的靶向作用和长效作用。

(2) 微球技术

微球属于一种微粒药物载体,其结构与所用基质和制法有关。微球注射剂具有被动靶向和延长药效的功能。目前研究较多的是肿瘤治疗,也有结核治疗的报道。微球一方面可通过栓塞使通过肿瘤部位的血管闭塞,切断其营养;一方面微球所含有的抗癌药可在栓塞部位逐渐释放,使该药在肿瘤组织中维持较高浓度和较长时间。目前有人正在试图将莪术提取制剂一榄香烯制成微球制剂,这对很多癌症患者来说是个福音。

(3) 单克隆抗体技术

肿瘤的导向药物亦称肿瘤“生物导弹”,目前第四军医大学等单位已经研制成功。这种“生物导弹”由对肿瘤有杀伤力的“弹头”和有导向能力的载体组成,抗肿瘤药物的载体以由肿瘤细胞表面抗原获得的单克隆抗体为最佳。现用作弹头的物质有放射性物质、抗肿瘤药和毒素。单体与药物或毒素连接成的物质称免疫结合物,结合物对靶细胞具有选择性杀伤作用,在体内呈特异性分布,在靶部位的浓度高而毒性比相应的未结合的药物低。目前我们正在研究中药的免疫结合物,用于治疗白血病。

除此之外,还有透皮吸收系统,即药物经皮吸收(释放)进入人体循环产生全身治疗的新剂型。

尽管未来药物制剂的发展新技术还(下转64页)

关于筹备成立本刊理事会的通知

各中药制药企业：

《世界科学技术—中药现代化》杂志是今年五月创办的国家级科技期刊,是国家“中药现代化科技产业行动”计划的重要传媒。本杂志的创刊对于推进我国“中药现代化”发展战略,引导人们在关注与中药相关的全球经济前景的同时,不断地探讨制药技术在中药现代化国际化发展过程中所面临的挑战乃至探索“中药现代化”对每个市场的商业机会所产生的影响等,都具有十分深远的意义。为使本杂志更好地为中药企业服务,更为了透过杂志为培育和创造具有我国自主知识产权的世界知名中药品牌,借鉴国内外成功的经验,我们决定筹建以中药企业为主体的《世界科学技术—中药现代化》杂志理事会。

人会对象与要求：

- 1、已参与国家中药现代化科技产业行动的中药企业,或承担有关任务的企业;
- 2、对中药现代化有积极认识、拟将来参与有关工作并将涉足中药的企业;
- 3、其他有志于参与中药现代化国际化的企业。

中国高技术产业发展促进会《世界科学技术》杂志社
一九九九年九月

(上接 49 页)

不仅仅限于上述这些,但是,中药新药制剂如能运用这些新技术取得一点突破也是很不容易的,因为中药制剂大都是复方制剂,我们研究三类新药的工作实践也证实,复方决不是药物的简单堆积,而是在中医理论指导下达到某一疗效的最合理的药物配伍形式。另外,工艺的选择也必须结合中医理论,以药效为标准,中药的有效成分,一定要结合中医临床证候来探索中药功能及主治的化学成分,最后鉴定标准以临床疗效为依据,当临床能肯定疗效时,此化学成分在本处方内即为有效成分。

另外,还应当特别注意的是:A. 对方剂药物工艺的设计是否能制成预定的剂型,达到治疗的需要,质量标准是否稳定、可靠;B. 所选辅料与药物成分有无矛

盾;C. 制成的剂型其稳定性是否达标,所选包装是否能确保制剂的质量要求。

综上所述,为了加速我国中药现代化进程,我们所要做的工作还有很多,任重而道远。我们相信,中药一定会实现现代化,走向世界,造福于人类。

参考文献

- 1 陈奇等,中药新药与临床药理,1997;8(1):6
- 2 李诗梅等,江苏药学与临床研究,1998;6(3):7
- 3 谢培山,中药新药与临床药理,1998;9(1):10
- 4 章臣桂,中药新药与临床药理,1998;9(1):10
- 5 黄天龙等,江苏药学与临床研究,1997;5(3):1 1997;5(4):1 1998;6(1):1
- 6 郑筱萸,中药新药与临床药理,1998;9(4):131

(责任编辑:杨帆)