

中药静脉注射乳剂的研究进展

王金锐, 陈建明*, 高保安(第二军医大学药学院药剂学教研室, 上海 200433)

摘要 目的:介绍中药静脉注射乳剂在治疗方面的研究进展及其独特的疗效。方法:以国内外相关文献为基础进行分析、归纳和综述。结果:中药静脉注射乳剂拓宽了中药开发和应用的范围,增强了疗效,降低了毒副作用,提高了患者的生存质量。结论:中药静脉注射乳剂具有极其重要的临床价值和广阔的开发前景。

关键词 中药;静脉注射乳剂;研究进展

中图分类号:R944.1

文献标识码:A

文章编号:1006-0111(2006)03-0129-04

中医药是中华民族的瑰宝,进入 21 世纪后,科技的发展加深了人类对疾病和药品的认识,中药和植物药由于具有成分多样、疗效确切、毒性较低等显著特点,在治疗、预防疾病和康复保健等方面显示出独特的优势和巨大的发展潜力,从而引起全球范围更大的关注。同时,除了药典所标明的剧毒药物之外,绝大多数中草药和中成药都是安全、有效的,尤其是与西医化学合成药造成药源性疾病的危害相比,中药安全低毒的优势更加突出。然而中药剂型落后是制约中医药发展的关键因素,由于中药味道苦涩难咽、服用量大、稳定性差、不便于携带保存已经难以适应现代人的生活节奏,成为一个致命的弱点,这些局限性影响了中药的应用与发展,所以传统剂型的改进和新剂型的研制是中药现代化发展方向之一,其中,中药乳剂就是近年来国内外中药制剂开发的新剂型之一,且具有使用方便、稳定性好、生物利用度高的特点。由于乳剂对药物具有缓释、靶向定位、稳定等作用以及降低毒性等独特优点,故近年来中药静脉注射乳剂在抗肿瘤、抗心血管、抗病毒等载体方面的应用中发挥了独特作用。目前,已研制出诸多疗效显著的中药静脉注射乳剂,如鸦胆子油乳注射液、榄香烯乳、去氢骆驼蓬碱注射液、康莱特注射液(薏仁油的乳剂)及人参皂苷 C-K 静脉乳剂等,均是目前临床广泛使用的中药静脉注射乳剂。本文就中药静脉注射乳剂近几年临床治疗方面的研究进展综述。

1 中药静脉注射乳剂作为抗肿瘤药物载体的应用

乳剂作为抗肿瘤药物的载体,在发挥抑制肿瘤生长和提高机体免疫作用的同时,能提高易水解物质的稳定性,改善药物对皮肤、黏膜的渗透性并减少

对组织的刺激性,增加药物的吸收,提高生物利用度,降低毒副作用^[1]。同时可使药物缓释、控释,延长药效,对药物具有靶向性,提高靶部位浓度,并且有淋巴亲和性,为良好的靶向给药系统。1976 年辽宁省组成协作组由沈阳药学院研制出油/水型鸦胆子油静脉乳剂,系我国首创可供静脉滴注的抗肿瘤中草药新剂型,其乳粒大小 95% 在 1 μ m 以内,5% 在 1.1~5.0 μ m 范围,pH 为 4.4~4.6,在常温下有良好的稳定性。在抗癌作用方面苏兴仁等^[2]报道鸦胆子油静脉注射乳剂对艾氏腹水癌、腹水型肝癌、S37、S180、U14 均有明显抗癌作用。王耐勤等报告应用鸦胆子油静脉注射乳剂进行体内抗肿瘤实验对实体型肝癌的抑瘤率为 35.7%~37.7%,对大鼠 W206 的抑制率为 47.5%。李民等报道鸦胆子油静脉注射乳剂的抗肿瘤作用是通过抑制癌细胞内 DNA 的生物合成而实现的,并随着浓度的增加而增强,表现出明显的浓度效应。鸦胆子油静脉注射乳剂对艾氏腹水癌细胞杀伤动力学研究表明其对癌细胞 G₀、S₀、M₀ 期均有一定的损伤或抑制,属于细胞周期非特异性药物。杨志博等经电镜观察鸦胆子油乳剂对恶性肿瘤细胞超微结构的影响,发现药物对恶性肿瘤细胞的破坏程度随药物剂量的加大而增加。在小剂量药物的作用下癌细胞内大部分出现核周间隙增宽、线粒体膨化、粗面内质网扩张、脱粒,随着药物剂量的加大,癌细胞内的线粒体出现强膨化状态,部分线粒体出现脊消失。由于粗面内质网的空泡形成比例的增大致使细胞核内也出现空泡,粗面内质网和线粒体的内网膜及细胞膜等质膜系统出现局限性中断,以至细胞完全崩解,从而认为鸦胆子油静脉注射乳剂的抗肿瘤作用主要是通过影响质膜系统和线粒体来实现的。第二军医大学严峰等在鸦胆子油静脉注射乳剂与兔肿瘤坏死因子血清(TNS)联合应用的抗癌效力实验研究中发现,鸦胆子油乳剂与 TNS 联合应用能显著增强 TNS 对 S180 肉瘤的

作者简介:王金锐(1982-),女,硕士研究生,E-mail:06323313139@sohu.com.

通讯作者:陈建明,E-mail:yjcjm@163.com

抗瘤活性,在有 TNS 存在时鸦胆子油乳剂的抗癌活性也被增强,联合用药可减少双方的用药剂量而又能达到相当水平的疗效。

康莱特静脉注射乳剂是以中药薏苡仁为原料,经现代高科技方法提取有效成分制成的。经现代药理研究,含薏苡仁有效成分的康莱特能促进肿瘤细胞发生程序死亡,抑制肿瘤细胞增殖,逆转肿瘤细胞的多药耐药性,控制癌症疼痛及提高晚期癌症患者生存质量,无明显毒副作用^[3,4],同时康莱特注射乳剂对癌组织有较强的趋向性,阻止癌细胞分裂方式抑制癌细胞增殖。李风云等^[5]研究结果表明,康莱特静脉注射乳剂里含的原料中药薏苡仁对 S-180 及肝癌有明显抑瘤效应,并呈量效关系,重复实验多次,其抑瘤率稳定在 40~45% 之间,同时对试验小鼠具有增加体重及预防癌症的作用。朱亚芳等^[6]报告临床应用康莱特静脉注射乳剂上市品种治疗肿瘤恶病质患者,可见食欲、体重增加,其不良反应为畏寒、发热、恶心、呕吐,经对症处理后症状缓解,不影响继续用药。临床和实验研究均证明康莱特静脉注射乳剂作为双向广谱抗癌药,不仅具有抑制和杀伤癌细胞作用,而且它对造血系统无损伤作用,并发现其具有保护骨髓、造血功能,临床治疗后白细胞、血小板、血红蛋白诸指标较治疗前有明显提高的药理作用,同时能明显激活 T 淋巴细胞、NK 细胞和 LAK 细胞活性,增加巨噬细胞功能,提高机体免疫功能,同时其作为乳剂还能提供机体高能营养,对抗癌症的恶液质,缓解疼痛,改善晚期癌症患者的生存质量。并且康莱特静脉注射乳剂联合华蟾素注射液也有较好的抗癌作用,其中蟾蜍入药有清热解毒,活血化瘀,软坚散结,化毒定痛的药理作用,临床常用于恶疮、肿瘤、水肿等。联合使用这两种药物治疗晚期肺癌过程中,多数患者症状减轻,主要为食欲增加,胸闷、胸痛、骨痛、肝区痛减轻或消失,这些临床药理研究表明康莱特静脉注射液联合华蟾素注射液对肺癌骨、肝以及肺转移疗效确切,并能使多数患者主观症状改善,减少晚期患者的痛苦,二药联合使用较为安全,对脏器无明显毒性反应,无骨髓抑制作用,并且有较强镇痛效果。因此,康莱特注射液的开发和应用为广大肿瘤患者提供了一种既抗癌又能提高机体抵抗力的安全有效的治疗手段,值得临床推广。

去氢骆驼蓬碱(harmine, HAR)是从蒺藜科(Zygophyllaceae)植物骆驼蓬(Peganum Harmala L.)种子中提取分离得到的有效成分,有抗菌、消炎、止痒、抗寄生虫等多种药理活性。静脉注射乳剂是亚微乳型微粒分散体系,作为药物载体具有明显的淋巴系统

和网状内皮系统靶向性,即乳剂中的药物随着油滴被转运到淋巴系统或随油滴被网状内皮细胞吞噬,而在富含网状内皮细胞的脏器组织浓集。研究品种去氢骆驼蓬碱(Hannine, Har)静脉注射乳剂是一种新型抗肿瘤制剂,由于去氢骆驼蓬碱的毒性主要表现在神经系统,因而阻止药物向脑组织的转运,降低药物在脑组织的分布,是降低毒性的重要手段。经药代动力学组织分布研究表明,将去氢骆驼蓬碱制成静脉注射乳剂后,在动物体内的药代动力学行为有所改变,有效地降低了药物在脑组织的分布,提高了药物在肝、脾、淋巴系统的分布,以增强药物在肝、淋巴系统和消化道等组织的靶向性以达到提高其抗肿瘤疗效^[7~9],减少药物向脑组织的转运以降低其对神经系统的毒副作用。这一研究为静脉注射乳剂作为药物载体的高效低毒作用提供了科学依据。

榄香烯是非细胞毒性的抗肿瘤新药,对肺癌和消化道肿瘤有较好的疗效,它具有直接抑制或杀伤肿瘤细胞、减轻脂质过氧化、提高患者免疫功能的作用,且副作用小。同时,榄香烯乳剂的作用机制是使癌细胞变性、坏死,吞噬细胞包围肿瘤细胞,参与免疫调节,阻止肿瘤细胞从 S 期进入 G₂ 和 M 期,以致其增值并迅速导致凋亡。药代动力学研究表明榄香烯乳剂静脉给药后主要分布于肺、肝、淋巴等组织,以肺内药物浓度最高。所以它与去氢长春花碱(NVB)、顺铂(DDP)联合使用有效率较传统的肺癌化疗方案疗效有明显提高,值得在临床继续进行随机对比前瞻性研究,以进一步证实其确切疗效。

此外,喜树碱对动物及人体实体瘤均有较好的疗效,将其制成静脉注射乳剂可以降低胃肠及肾脏的毒副作用,提高肝靶区的药物浓度,使肝癌的化疗效果得以提高。研究品种莪术油静脉注射乳剂具有抗癌作用,它直接抑制和破坏癌细胞,但对正常组织无影响,可防治宫颈癌的发生,抑制组织异常增生,促进增生组织萎缩。

2 中药静脉注射乳剂作为抗病毒药物载体的应用

五味子为木兰科植物五味 *Schisandrachinensis* (Turcz.) Baill. 的干燥成熟果实。临床用于治疗病毒性肝炎,为使药物起效快,并集中于病灶(肝脏)部位,特将其有效成分制成静脉乳剂,采用正效试验法筛选出最佳工艺,并对其质量标准、制剂稳定性、刺激性、毒性、过敏性等进行评价。在含量测定中,以五味子乙素为指标,研究品种五味子静脉注射液所含五味子乙素不小于 0.3g/L。在过敏试验中^[10]敷五味子乳液处无红斑、水肿,阳性对照出现红斑、

水肿,未出现呼吸困难、痉挛、休克、死亡等过敏现象。同时,在制备工艺中用到的大豆磷脂具有保护肝脏作用,可调节体内脂肪代谢,减轻肝内脂肪沉着,增强肝细胞再生能力,因此,能与五味子起协同作用。人体的网状内皮系统有吞噬外来异物的作用,五味子乳注射液静脉注射后,将作为异物被储留在肝脏,使得肝脏处浓度增大而提高疗效。

3 中药静脉注射乳剂作为抗心血管药物载体的应用

中药静脉注射乳剂作为抗心血管药物载体具有独特的作用,心血管疾病主要涉及心肌梗塞及心律失常、冠心病、心绞痛等^[11]。由张正臣等研制的一种治疗缺血性心血管疾病的药物制剂,由桃仁5%,香附13%,莪术80%,红花2%组合的配方,其作为研究品种的中药静脉注射乳剂,红花具有抗凝、扩冠脉、清除氧自由基、对缺血心肌有保护和抗氧化作用,故可用于治疗心肌缺血性疾病;桃仁可以活血祛瘀,行气止痛;香附具有理气解郁、止痛;莪术油具有活血降脂,健脾软肝的功效。同时,这组心血管药物制剂对闭塞性周围血管病均有明显疗效,较链激酶、尿激酶、肝素、腹蛇抗栓酶、维脑路通等溶栓药品的安全度大。药理试验研究表明,其具有明显的抗体外血栓形成作用,减少血栓的长度,减轻血栓的重量,降低全血比粘度,明显改变红细胞压积、红细胞沉降率和还原粘度,抑制血小板聚集作用,具有抗垂体后叶素引起的急性心肌缺血心电图改变的作用,增加心脏冠脉流量,增加脑血容量和心肌收缩力作用。

张芝庭以维生素E、精制鱼油、月见草油、苏子油为原料研制了治疗心血管疾病的中药静脉注射乳剂。在该制剂中,维生素E是一种强抗氧化剂,它可保持血红细胞的完整性,促进血红细胞的生物合成,它是细胞呼吸的必需促进因子,可保护肺组织免受空气污染,并能预防心血管疾病;月见草油具有祛风除湿、活血化瘀、壮骨、降血脂,可治疗心率不齐;精制鱼油经国内外权威人士研究论证和临床试验证实,有调节血脂,预防动脉粥样硬化,预防心脑血管疾病,降低血液黏稠度,预防脑血栓和脑梗塞,降低血压引起的脑供血不足等作用;苏子油对治疗和预防心血管疾病、降血脂等有明显的作用。所以本组药物作为静脉注射乳剂主要有降血脂、降血压、降低血液黏稠度,抗衰老等作用。

4 中药静脉注射乳剂在其他方面的应用

国内的研究品种蒿甲醚靶向性静脉乳剂,临床

前实验证明安全有效。由于肝脏是疟原虫红内期的首先及主要寄生处,静脉乳剂可增加药物在肝区滞留时间,从而起到靶向作用。而且静脉注射蒿甲醚脂肪乳剂可显著降低复燃率,因此在抗恶性凶险型疟疾,尤其是在抢救凶险型脑疟患者方面,具有优良的实用价值。同时由于蒿甲醚是蒿甲素的衍生物,在水中几乎不溶,目前临床使用油针剂,使快速抢救治疗受到限制,所以使用静脉注射蒿甲醚脂肪乳剂可以免去油针剂在临床使用中的种种不便^[12]。另外,肉桂提取物具有抑制幽门杆菌的作用,其研究品种静脉注射乳剂具有广阔的应用前景^[13]。

中药静脉注射乳剂作为新型的给药剂型,具有使用方便、稳定性好、生物利用度高等特点,以及乳剂对药物具有的缓释、靶向定位作用、增加临床疗效、降低药物毒副作用,提高患者的生存质量等独特优点,促进了我国传统中药制剂应用与发展。在此基础上,通过对中药静脉注射乳剂作为抗肿瘤、抗病毒、抗心血管等载体应用的分析中可以显示出,中药静脉注射乳剂已呈现出巨大的开发潜力和诱人的研究前景,随着中药静脉注射乳剂研究的不断深入与发展,该剂型必将在今后的临床应用中如雨后春笋般展现其独特的疗效价值。

参考文献:

- [1] Chae GS, Lee JS, Kim SH, *et al.* Enhancement of the stability of BCNU using self-emulsifying drug delivery systems (SEDDS) and *in vitro* antitumor activity of self-emulsified BCNU-loaded PLGA wafers [J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2005, 301(1-2):6.
- [2] 苏兴仁,于庆海,赵厚德,等. 鸦胆子抗肿瘤的研究[J]. *沈阳药学院学报*, 1981, 12(14):8.
- [3] 何建平,徐建辉,任莉,等. 康莱特联合顺铂治疗恶性胸腔积液的临床观察[J]. *肿瘤防治杂志*, 2003, 10(1):147.
- [4] 陈茂森,聂立功,阙成立,等. 康莱特注射液联合化疗治疗非小细胞肺癌的临床观察[J]. *肿瘤防治杂志*, 2001, 8(4):394.
- [5] 李风云,陈浩然,冯晓东,等. 中药薏苡仁抗肿瘤作用的研究[J]. *实验肿瘤学杂志*, 1994, 8(3):59.
- [6] 朱亚芳,魏金芝. 康莱特治疗恶性肿瘤44例报告[J]. *肿瘤研究与临床*, 1998, 10(1):43.
- [7] 俞腾飞,朱惠珍. 骆驼蓬的研究概况[J]. *国外医药·植物药分册*, 1992, 7(3):710.
- [8] 胡海棠,潘启超. 骆驼蓬总碱对小鼠肝癌细胞周期动力学的影响[J]. *癌症*, 1993, 12(6):489.
- [9] 齐海,马特,王仁裕,等. 骆驼蓬混合生物碱治疗食管鳞癌57例临床病理观察[J]. *中华胸心血管外科杂志*, 1991, 7(1):37.
- [10] 裘雪友,孙定人,俞维新,等. *药师手册* [M]. 北京:人民军医出版社, 1992:796.
- [11] Ton MN, Chang CC, Carpentier YA, *et al.* *In vivo* and *in vitro*

- properties of an intravenous lipid emulsion containing only medium chain and fish oil triglycerides[J]. *Clinical Nutrition*, 2005, 24(4):492.
- [12] 陈瑞珠,汪国玮,马晋隆,等. 蒿甲醚靶向性静脉乳剂的研究[J]. *上海医药*, 1997, (1):28.
- [13] Tabak M, Armon R, Neeman I. Cinnamon extract's inhibitory effect on *Helicobacter pylori*[J]. *J Ethnopharmacol*, 1999, 67(3): 269.

收稿日期:2005-09-24

国内缓控释微丸制剂的研究进展

邓恒兵,李传枚(中国人民解放军第181医院药剂科,广西 桂林 541002)

摘要 查阅近年国内微丸制剂的研究的有关文献资料,根据不同微丸的组成结构及释药机制对微丸制剂的类型进行了概括总结,介绍了其制备方法、原理和应用。

关键词 微丸;释药机制;制备方法

中图分类号:R944.9

文献标识码:A

文章编号:1006-0111(2006)03-0132-04

随着药用机械设备的发展,缓控释释药体系由一个单元(如片剂)向多单元(如微丸)释药体系发展。微丸是指由药物和辅料组成的直径小于2.5mm的小球状口服剂型,属多分散体系,每个给药剂量通常含几十或几百个微丸。近年来微丸制剂为代表的多单元型给药系统(multiple-unit drug delivery system)以其特有的优越性,逐渐成为目前较理想的缓控释制剂的研究热点之一。其具有生产工艺简洁、载药量大、流动性好、重现性好、稳定性好等特点,广泛应用于西药控缓释制剂,但在中药制剂中运用尚待开发。在传统复方中药制剂中,由于药材提取后稠膏量大,易吸湿等缺点,西药制剂中常用的挤出-滚圆方法制备微丸的工艺很难适合传统复方中药制剂。因而对于中药制剂微丸制备工艺的改进研究也是近年来国内比较关注的方向。

1 微丸的类型

微丸的种类主要包括:速释微丸,缓释或延释微丸。微丸可以压制成片,还可以把速释微丸与缓释微丸共同装载于胶囊中制成控释胶囊剂来取得理想的给药效果^[1]。根据缓控释微丸组成结构及释药机制的不同,缓释或延释微丸又包括:骨架型、膜控型微丸和膜控与骨架技术相结合制备微丸^[2]。

1.1 速释微丸 药物与一般制剂辅料(如微晶纤维素、淀粉、蔗糖等)制成的具有较快释药速度的微丸,一般情况下,30min溶出度不得少于70%,微丸处方中常加入一定量的崩解剂或表面活性剂,以保

证微丸的快速崩解和药物溶出^[3]。

陈庆华等^[4]将硝苯地平与聚乙烯吡咯烷酮(PVP)制成固体分散体,再经滚圆法制成硝苯地平微丸。实验研究也证明了该微丸与国内普通片剂相比体外溶出度明显提高,体内起效快,生物利用度有明显改善。

1.2 膜控型微丸 膜控型微丸通常由丸芯和外层聚合物衣膜组成,可以利用渗透压原理或衣膜材料的溶胀爆破特性设计出各种微丸衣层结构,也可利用聚合物材料功能特性不同,制备不同释药规律的微丸制剂,如普通缓释微丸、脉冲微丸和肠溶微丸。一般多通过调节衣膜材料的种类、用量及在包衣材料中加入水溶性小分子物质来调节衣膜的组成,并以此来调节膜控型微丸的释药速率,达到定时、定位和定速释药的目的。

郭涛等^[5]研制开发的双氯芬酸钠脉冲控释微丸是一种时间控制释放的微丸。其结构由内到外依次是丸芯、药物层、溶胀层和控释层。该系统的药物释放不依赖于介质的pH值。实验证明通过改变控释层包衣增重可调整药物释放的时滞,从而达到定时脉冲释药。

1.3 骨架型微丸 骨架型微丸一般由药物、阻滞剂和致孔剂组成。阻滞剂可分为亲水性凝胶类、水不溶性高分子聚合物和蜡质脂肪类。亲水性凝胶骨架微丸与水形成黏稠的凝胶层,药物通过该凝胶层扩散释放,其释药机制主要是骨架溶蚀和药物扩散;用蜡质或水不溶性高分子聚合物为骨架的微丸,先被胃肠液溶蚀,分散成小的颗粒,然后再释放出药物,其释药机制主要是溶蚀-分散-溶出过程。影响释药速率的主要因素是微丸的孔隙率和药物自身的物