

甲壳素及其衍生物作为药用辅料的应用进展

王晓华¹, 鄢立刚², 陈芳³(1. 解放军第202医院药剂科, 沈阳 110003; 2. 沈阳军区联勤部军事医学研究所, 沈阳 110031; 3. 解放军第205医院药剂科, 锦州 121001)

摘要: 目的: 介绍国内外甲壳素及其衍生物作为药用辅料的应用进展。方法: 查阅近几年国内外文献报道, 加以综述。结果与结论: 甲壳素及其衍生物是一种十分丰富的自然资源, 具有可生物降解性和良好的生物相容性、成膜性, 本身具有一定的疗效, 是一种极有潜力的新型药物制剂辅料。尤其是改性为水溶性材料后, 无疑将进一步推动药物制剂的发展。

关键词: 甲壳素; 壳聚糖; 药用辅料; 研究进展

中图分类号: R94

文献标识码: A

文章编号: 1006-0111(2000)02-0086-03

众所周知, 药用辅料是药物制剂存在的物质基础, 是生产药物制剂的必备材料, 因此世界各国对开发新型药用辅料均很重视。随着药物制剂朝着“三效”(高效、速效、长效)和“三小”(毒性小、副作用小、剂量小)的方向发展, 使得新辅料, 尤其是具有良好缓释、控释作用的天然药用辅料的开发更具意义, 其中对甲壳素等的开发研究特别引人注目, 前景广阔。

1 甲壳素的性质

甲壳素又名甲壳质、几丁质, 是一种生物多糖高分子物质, 广泛存在于低等生物中, 特别是节肢动物(虾、蟹)的甲壳中, 化学名为(1,4)-2-乙酰氨基-2-脱氧- β -D-葡聚糖, 是一种线性生物聚合体, 存在 α 、 β 、 γ 3种晶型结构, 自然界中以 α 型为主, 分子量通常在上百万。该物质可被溶酶降解, 具有良好的生物相容性, 无毒性。由于大分子间强的氢键作用, 化学性质相当稳定, 不溶于一般溶剂和水。甲壳素脱除乙酰基后的产物—脱乙酰甲壳素, 又名壳聚糖或可溶性甲壳素, 其溶解性大大得到改善, 应用范围得到扩大。

2 在缓释剂型中的应用

2.1 缓释颗粒剂

为了减小消炎痛的胃肠道副反应, 且又能延长提供有效血药浓度的时间, 侯惠民^[1]等人用壳聚糖制成了消炎痛缓释颗粒, 体外溶出试

验结果表明, 有较好的缓释效果。有报道^[2]将平阳霉素药物加入到甲壳素粉、氯化锂和二甲基乙酰胺的混合物中, 然后把混合物通过挤压机挤入丙酮中, 凝固后分离出颗粒, 洗涤、干燥, 即成为副作用小、能缓慢释放平阳霉素的缓释制剂。

2.2 缓释片剂

Acarturk F^[3]首先用壳聚糖作为缓释剂, 通过直接压片法和湿颗粒法制备了双氯灭痛缓释片, 比较两种缓释片与普通片的溶出度, 结果表明壳聚糖的含量越高, 缓释作用越显著。李德平^[4]等进行了甲壳素-双氯灭痛缓释片的研制, 发现缓释片的体内过程符合一室模型, 体内外相关性良好, 且缓释片的急性毒性明显降低(小鼠灌胃给药的 $LD_{50}95\%$ 可信限为229.69~304.96mg/kg, 而普通肠溶片则为107.32~139.20mg/kg)。Sawayanai Y^[5]等人的研究表明: 将甘露醇或乳糖与甲壳素和壳聚糖的混合粉末压片, 比微晶纤维素压片有更好的流动性和润滑性。Kawashima Y^[6]等人用壳聚糖制备了长效阿司匹林片, 研究表明药物释放速度与壳聚糖用量和甲壳素的物理状态及溶出液的pH值有关, 增加壳聚糖的用量, 其药物释放速率变慢。水溶性药物普萘洛尔和难溶性药物苯妥因、盐酸罂粟碱、泼尼松等用壳聚糖为辅料, 可制得缓释片, 体外溶出试验结果表明, 其自片剂

中的释放为零级释放^[7]。野シス靖天^[8]等制成了含 α -淀粉酶的甲壳素缓释片,研究结果表明,压力在 $0 \sim 7 \times 9.8 \times 103\text{Pa}$ 范围内,甲壳素不影响酶活性,与微晶纤维素作为该片的赋形剂相比,酶活性高 $5\% \sim 8\%$,说明甲壳素对酶制剂有一定的稳定作用,所得成品的硬度较纤维素制剂大且易崩解。

2.3 膜剂

药膜是 40 年代研制出的一种剂型,但引起医药界关注则是近十几年的事。有资料称,从目前的应用趋势看,在临床上会取代部分片剂、软膏剂、栓剂、滴剂及针剂。而甲壳素及壳聚糖都具有较好的成膜性,当它们植入生物体内或覆盖在创伤表面,引起的生物组织反应小,且可被组织中的酶降解。其在膜剂中的应用之所以引起人们的极大关注,是因为它们是一种生物高分子物质。Kanke M^[9] 等将泼尼松龙制成了甲壳素、壳聚糖膜,体外释放情况表明,泼尼松龙随膜的厚度增加而释药减少,且符合零级动力学。日本将壳聚糖膜作为许多创伤如烧(烫)伤、皮肤溃疡、剥皮术后创伤、点状植皮创伤等的保护材料,在镇痛、密着性、耐熔化性、干燥表皮形成性等方面都取得了良好的效果。与其它创面被覆保护材料相比,其综合效果更优,疗程更短,治愈程度更好,在日本各地的 22 个病例中无一例有副作用^[10]。我国军事医学科学院卫生装备研究所利用壳聚糖研制的烧伤覆盖膜,掺加了广谱抗菌药物,经临床应用证明,该生物敷料既能缓释药物,又能促进伤口愈合,防止伤口感染^[11]。

2.4 微囊剂

将壳聚糖溶于二氯乙酸的水溶液中,然后滴入含氢氧化钠、甲醇、水的混合液中,即可形成多孔微粒^[12]。将壳聚糖溶于醋酸和醋酸钠缓冲溶液中,滴加 1% 的三聚磷酸钠,2~3min 后即可制成微胶囊,如将茶碱与三聚磷酸钠分散于壳聚糖溶液中,即可形成茶碱微囊剂^[13]。甲壳素及壳聚糖用于制备微囊,因其能延缓药物释放、降低药物的毒副作用,在药物的给药设计方面,研究发展很快。它们除了可制备药物

微囊外,还可将激素、疫苗和活细胞微囊化。在搅拌下,将壳聚糖滴加到海藻酸钠溶液中,15min 后形成的微囊用尼龙过滤出,用蒸馏水洗涤,然后用氯化钙溶液固定,即可得到直径 6mm 的微囊,药物可掺加到壳聚糖溶液中。

3 在其它制剂中的应用

甲壳素直接加到片剂中作崩解剂用,可改善药物的崩解性能。也有研究表明,甲壳素或壳聚糖可改善难溶性药物的生物利用度和溶解性质,如灰黄霉素在壳聚糖中,溶解速率明显大于不含壳聚糖者。Nishioka Y^[14] 等考察了抗癌药顺氯氨铂-壳聚糖微球的释放特性,结果表明药物包藏量随甲壳素含量增大而显著增加,甲壳素的掺入对微球初始破裂有抑制作用,药物释放速度明显减少。Nishioka Y^[15] 等用甲壳素、壳聚糖制备了顺氯氨铂白蛋白微球,具有良好的缓释、控释作用。壳聚糖还可用作吸附解毒剂。壳聚糖球状微粒不仅对于结合型胆红素有良好的吸附能力,对芳杂环氨基酸也有较好的吸附能力。用壳聚糖还可制备涂膜剂^[16],与目前的搽剂相比,涂于患处后,可形成一层薄膜,药物缓慢释放。甲壳素的衍生物还能用于制备口、鼻腔制剂^[17]。将羟乙基壳聚糖水溶液冻干成 0.5mm 的膜,再喷上一层乙基纤维素,制成的粘膜有很好的粘附性和柔韧性。Miyazaki S^[7] 的研究认为:采用甲壳素作为经皮、粘膜吸收的控释材料,对多种药物均是可行的。此外,壳聚糖还具有一定的抗肿瘤作用和增加某些抗癌药的抗癌效果^[18]。以甲壳素为载体,利用其在溶菌酶条件下的分解性与释放性,制成高分子复合物,一般可直接在癌变部位给药,也可在腹腔内给药或埋藏于机体内。将壳聚糖与抗癌药物 5-氟尿嘧啶交链反应,该化合物有更强的抗肿瘤活性^[19]。另外,壳聚糖或其盐与利福平等抗微生物药物配合时,有显著增进利福平等抗菌活性的作用^[20]。

4 展望

甲壳素及其衍生物是一种十分丰富的自然资源,近年来国际上十分重视对它们的研究和开发应用,由于它们具有可生物降解性和良好

的生物相容性、成膜性,以及本身具有一定的疗效等特点,是一种极有潜力的新型药物制剂辅料。随着对甲壳素及其衍生物研究的不断深入,尤其是改性为水溶性材料后,作为新型辅料的开发利用,无疑将导致剂型的不断改变,并进一步推动药物制剂的发展。

参考文献:

- [1] Hou WM, Miyazaki S, Takada M, et al. Sustained release of iridomethacin from chitosan granules [J]. Chem Pharm Bull, 1985, 33: 3985.
- [2] 日本公开特许: 昭 61- 268616 [P].
- [3] Acarturk F. Preparation of a prolonged- release tablet formulation of diclofenac sodium [J]. Pharmazie, 1989, 44: 621.
- [4] 李德平, 屈步华, 伍茂福, 等. 甲壳素- 双氯灭痛缓释片的研制 [J]. 中国生化药物杂志, 1995, 16: 171.
- [5] Sawayanagi Y, Nambu N, Nagai T. Directly compressed tablets containing chitin or chitosan in addition to mannitol [J]. Chem Pharm Bull, 1982, 30: 4216.
- [6] Kawashima Y, Lin SY, Kasai A, et al. Preparation of a prolonged release tablet of Aspirin with chitosan [J]. Chem Pharm Bull, 1985, 33: 2107.
- [7] Miyazaki S, Ishik K, Dacki T. The use of chitin and chitosan as drug carriers [J]. Chem Pharm Bull, 1981, 29: 3067.
- [8] 野シス 靖夫, 山皆贤一, 东山福司. Properties of chitin and

chitosan as raw additive materials for tablet contained a- amylose [J]. 药剂学, 1985, 45: 99.

- [9] Kanke M, Katayama H, Tsuzuki S, et al. Application of chitin and chitosan to pharmaceutical preparation. I. Film Preparation and in vitro evaluation [J]. Chem Pharm Bull, 1989, 37: 523.
- [10] 敬 松. 壳多糖人工皮肤 [J]. 化工新型材料, 1993, 10: 30.
- [11] 高怀生, 黄是是, 张世达, 等. 壳聚糖- 诺氟沙星烧伤生物敷料的研究 [J]. 军事医学科学院院刊, 1993, 17: 16.
- [12] 日本公开特许: 昭 61- 61197529 [P].
- [13] 日本公开特许: 昭 60- 6078634 [P].
- [14] Nishioka Y, Kyotani S, Okamura M, et al. Release characteristics of cisplatin chitosan microspheres and effect of containing chitin [J]. Chem Pharm Bull, 1990, 38: 287.
- [15] Nishioka Y, Kyotani S, Musui H, et al. Preparation and release characteristics of cisplatin albumin microspheres containing chitin and treated with chitosan [J]. Chem Pharm Bull, 1989, 37: 3074.
- [16] 康玉微. 脱乙酰甲壳质配制耦合剂及其临床疗效 [J]. 中国药房, 1992, 3(4): 22.
- [17] 日本公开特许: 昭 60- 142927 [P].
- [18] 日本公开特许: 昭 59- 27826 [P].
- [19] 高福顺, 卓仁禧. 侧链含 5- 氟尿嘧啶甲壳胺的合成及其抗肿瘤活性的研究 [J]. 高分子学报, 1990, 3: 332.
- [20] 日本公开特许: 昭 59- 46208 [P].

收稿日期: 1999- 10- 26

国内替硝唑外用制剂的研究和临床应用

闫登亮¹, 赵喜荣¹, 宋守宗² (1. 解放军 264 医院药剂科, 太原 030001; 2. 北京军区天津药品采购供应站, 天津 300182)

摘要: 目的: 介绍替硝唑外用制剂的研究和临床应用。方法: 综述国内医药工作者开发研制的一系列替硝唑外用制剂和应用现况。结果: 外用制剂可避免口服制剂所带来的不良反应, 更好地发挥其局部效应, 增加了临床应用的可选择性。结论: 替硝唑外用制剂值得推广应用。

关键词: 替硝唑; 外用制剂; 制备和应用

中图分类号: R978. 61

文献标识码: B

文章编号: 1006- 0111(2000) - 02- 0088- 03

替硝唑是继甲硝唑后新研制的一代疗效更高、疗程更短、耐受性更好的硝基咪唑类抗厌氧菌和抗原虫药。本品国产口服制剂的研究已较为成熟, 疗效显著, 但是口服给药仍有不良反应发生^[1]。为了满足临床需要, 更好地发挥药效,

国内医药工作者陆续开发研制了一系列的外用制剂, 并进行了临床应用, 本文就其外用制剂的研究和临床应用作一概述。

1 含漱剂

据湛建国报道^[2], 将替硝唑和醋酸氯己定