

近年来五官科中药制剂研究进展述评

贺林¹, 吴苏澄², 侯世祥³ (1 成都市儿童医院, 成都 610017; 2 成都军区总医院药剂科, 成都 610083; 3 华西医科大学, 成都 610041)

摘要: 本文讨论了近年中药五官制剂的研究现状, 分析眼、耳、鼻用中药制剂的研究进展, 并与西药五官制剂进行了比较讨论。

关键词: 中药制剂; 五官科制剂; 研究进展

中图分类号: R987

文献标识码: B

文章编号: 1006- 0111(2001)01- 0011- 03

五官科(这里仅指眼、耳、鼻)药物制剂常采用滴剂, 滴剂具有价格低、病人易于接受、容易配方和制造等优点。过去, 五官科制剂多局限于局部作用, 随着生物药剂学和药物动力学的发展, 五官科制剂的全身作用以及药物剂型也可影响药物疗效, 也随之被认识清楚, 这种认识反过来又推动五官科制剂的发展。在眼、耳、鼻用制剂的研究中, 眼部和鼻部由于其结构在生理解剖上的优势, 其制剂的研究也相对活跃, 发展较快, 在国外已有靶向和长效的新型眼部给药系统的商品上市, 而耳科用药的研究与进展则相对滞后, 现分述如下。

1 中药眼用制剂

迄今, 滴眼剂仍为眼用制剂中应用最广的剂型之一。毛果芸香碱滴眼剂是眼科治疗青光眼最常用的药物制剂。白英群等^[1]以黄连, 大青叶, 菊花, 石决明, 玄参等中药为原料, 按比例自拟处方, 经浸出, 醇沉, 过滤, 浓缩, 灭菌等常规工艺制得的清热解毒眼药水, 治疗流行性结膜炎, 效果很好。以当归, 红花和吉斐氏缓冲液配制的近视明眼药水治疗近视, 取得初步临床疗效。滴眼液的缺点是眼前部组织(角膜, 结膜, 巩膜, 房水, 睫状体)中药物浓度比眼后部组织(晶状体, 玻璃体, 视网膜)高, 使眼表面给药难以达到治疗眼后部组织疾患的作用, 且滴眼剂在眼部清除速率快, 如毛果芸香碱眼部给药半衰期为 0.72h^[2], 为达到眼药有效浓度, 需频繁给药, 而后者

则易增加药物副作用, 如屈光状态波动。为此, 袁俊彦等^[3]将毛果芸香碱做成凝胶制剂, 每晚只用药一次, 结果与其滴眼剂每天用药 4 次相对照, 凝胶剂降低眼内压作用还优于滴眼剂, 但凝胶剂因增加泪液粘度, 影响眼睑运动和产生糊视, 而致眼部不适, 使应用受限。丁香消炎眼膏同西药眼膏剂一样, 病人只愿意睡前使用。为克服凝胶制剂的不足, 国内学者试制了长效眼用黄芩药膜^[4], 对药膜强度、兔眼内释药时间和刺激性进行了研究, 取得了预期的效果; 为进一步延长药物在眼内释放时间, 国外学者研制了眼内植入剂, 其释药时间可达数天, 并能大大提高生物利用度; 缓释硅橡胶棒释药时间更长。西药眼用新剂型还有脂质体及微球制剂等, 近年也将中药毛果芸香碱做成脂质体, 实验证明可增强对实验诱导性青光眼的药理作用; 也有将毛果芸香碱做成微球或毫微粒, 以达到长效或特殊靶向给药的目的^[2], 实验证明, 以¹⁴C- 聚氰基丙烯酸己酯为载体制成的毫微囊, 在炎症眼中药物浓度是正常眼组织中药物浓度的 3~ 5 倍, 即毫微粒有利于药物在炎症组织中的分布。

从已上市和正在研制的眼用制剂品种来看, 西药制剂品种远多于中药, 这主要是由于眼用制剂对制剂质量要求较为苛刻, 不仅对药物粒径、澄明度、制剂 pH 有特殊限制, 还要求无菌、无热原、无毒性等, 这就限制了许多中药品种在眼科的应用。

参考文献:

[1] 心 日. 如何选用抗感冒药[N]. 中国医药报, 1997 年 3 月 20 日, 第 7 版.
[2] 李锡岩. 合理使用康泰克[N]. 中国医药报, 1999 年 9 月 21 日, 第 7 版.
[3] 金 进, 王志华. 非处方药实用手册[M]. 上海: 文汇出版社, 2000. 68, 145.
[4] 陈新谦, 金有豫. 新编药理学[M]. 第 14 版. 北京: 人民卫生出版社, 1998. 307- 308.

[5] 田庆生. 抗感冒药的成分分析及临床应用[M]. 华北药学, 1997, 8(3): 11.
[6] 何月光. 新编临床用药指南[M]. 北京: 北京科学技术出版社, 1995. 445.
[7] 李立安. 合理选用抗感冒复方制剂[N]. 中国医药报, 1998 年 5 月 14 日, 第 7 版.
[8] 胡 晋. “感冒药”怎样用[J]. 首都医药, 1999, 6(2): 60.
[9] 杨尔海. 滥用感冒药害处多[N]. 中国医药报, 1997 年 3 月 20 日, 第 7 版.

收稿日期: 2000- 04- 23

2 中药鼻腔制剂

随着药剂学的发展,鼻腔给药由局部作用发展为全身作用,鼻腔用药物制剂也由原来比较单一的滴鼻剂发展为可满足不同需要,能治疗多种局部或全身疾病的多种剂型。麻黄素滴鼻剂为使用时间最长,较具代表性的局部治疗鼻粘膜充血的鼻制剂之一;辛夷滴鼻液局部治疗慢性鼻炎,副鼻窦及过敏性鼻炎等,已有较多的临床应用报道,其他起局部治疗作用的中药制剂还有膜剂,以辛夷、苍耳子、红花和白芷各20g为原料制成的鼻炎药膜剂,治疗顽固性鼻炎32例,有效率达92%^[5];还有将薄荷、白芷、苍耳子等中药与玉米须卷制成香烟状,通过吸入来治疗鼻炎^[6]。而倍受人们关注的当数由鼻腔给药,治疗全身其他疾病的药物制剂。鼻腔给药,药物通过分布于鼻腔粘膜上丰富的毛细血管,直接吸收进入大循环,同时避免消化道粘液和肝脏对药物的首过作用。有研究表明,鼻粘膜对药物的吸收速度和程度有的相当于静脉给药,比直肠和口服给药为优。以柴胡、香附、白芍、丹参等多味中药为原料的煎煮液,经雾化吸入,可治疗血管性头痛^[7],苍辛芷滴鼻剂治疗鼻炎引起的顽固性头痛,有效率达84.4%^[8]。

目前的鼻腔给药剂型,除滴鼻剂,鼻喷雾剂外,尚有粉末制剂,微球及脂质体制剂,凝胶制剂。对鼻腔药物制剂的总体要求是,溶液剂应接近等渗,混悬剂放置时药粒大小应保持不变,pH也应接近鼻腔的pH,这些要求中药制剂都不难达到。鼻喷雾剂的制备,无需特殊设备和仪器,即将中药材水提醇沉后,按照常规滴鼻液的制法,只在最后分装时,将药液盛于喷雾器即可。鼻腔用微球及脂质体和凝胶制剂等新剂型,可实现药物的三效(高效,速效,长效)和三小(剂量小,毒性小,副作用小)及控释和靶向目标,并且西药已有这些类型的制剂研制或上市,如鼻腔给药的盐酸普萘洛尔-人血红蛋白磁性微球,生物利用度高达100%^[9]。脂质体鼻制剂,不仅可延长药物释放时间,还能提高生物利用度。尽管疗效确切的中药鼻腔药物制剂不少,但中药鼻腔用微球或脂质体新剂型国内外却少有报道,究其原因,主要是中药制剂多为多味中药材组成的复方制剂,常缺乏明确稳定的成分指标,并且药理和临床效用数据重现性差,质量较难于控制,质量标准也不易于建立,这也是中药制剂还不能与现代西药新剂型的发展接轨的主要障碍。

3 中药耳科制剂

目前耳科用中西药制剂临床上仍较单一,多用

滴剂,并且以局部的抗菌消炎止痛作用为主,因为耳内粘膜毛细血管的分布较鼻腔粘膜少得多,因而通过耳内皮肤吸收入体内大循环的药量很少,即耳内给药主要是局部作用。西药起抗菌消炎作用的滴耳剂多为抗菌素,而含中药成分的消炎抗菌的耳用制剂,治疗效果并不弱于西药,如王文森等^[10]用双黄连滴耳剂(黄连及黄芩各400g,水煎后,加入地塞米松磷酸钠0.5g,共制成1000ml),治疗中耳炎194例,治愈率为96.9%;管秀惠等^[11]以黄连(50g),黄柏(100g),用水醇液(1:1)600ml浸泡36h,滤液浓缩至150ml,加入硼酸,甘油溶解,最后加入冰片5g混匀,此制剂治疗急、慢性化脓性中耳炎1000例,总有效率89%,且具有不易产生抗药性和过敏反应,对第8对脑神经毒性低,价廉等优点。为了延长耳科用药疗效,张恩娟等^[12]研制了复方黄连耳用滴丸,实验证明,该耳用滴丸具有局部药物浓度高,速效的特点,同时因作用持久,可减少用药次数,且携带使用方便。

4 结语

总体来看,中药五官科用制剂的研究落后于同类的西药制剂,前者无论在品种还是质量上还不能满足现代人对医疗制剂的要求,这除了中药制剂的研制本身具有一定的难度等客观原因外,其检测手段也还不能完全适应科研需要,为使中药制剂有长足的发展,还需要药学工作者的共同努力,只有这样,中药制剂才能跟上西药制剂的发展步伐以满足人们治疗疾病的需要。

参考文献:

- [1] 白英群,李晶,韩冰.清热解毒眼药水治疗流行性结膜角膜炎28例[J].中医药信息,1998,15(79):41.
- [2] 倪丹.眼部给药新剂型[A].见:陆彬.药物新剂型与新技术[M].北京:人民卫生出版社,1998.421.
- [3] 袁俊彦,魏厚仁.毛果芸香碱凝胶治疗青光眼的临床效果观察[J].中华眼科杂志,1998,34(3):174.
- [4] 李益福,张美玲,金茶琴.长效眼用黄芩药膜的试制[J].中草药,1998,29(4):238.
- [5] 范申云,李国辉.鼻炎膜的制备与临床观察[J].中药材,1991,14(8):46.
- [6] 陈世和.鼻炎药品的生产方法[P].发明专利公报,1990,6(28):13.
- [7] 豆朝霞,张淑颖.中药雾化吸入治疗血管性头痛50例[J].实用中医药杂志,1998,14(8):19.
- [8] 徐常本,马玉超,李爱华,等.苍辛芷滴鼻剂的制备与临床疗效观察[J].中药材,1996,19(5):263.
- [9] Vyas SP., Bhatnagar S, Gogoi PJ. et al, Preparation and characterization of HAS- propranolol microspheres for nasal administration[J]. Int J Pharm, 1991, 69: 5.

双嘧达莫与其它药物合用的新用途

张生大(绍兴市人民医院药剂科, 绍兴 312000)

摘要: 本文介绍了近几年来双嘧达莫与其它药物合用的新用途, 表明双嘧达莫通过与其它药物合用拓展了其临床应用范围, 并有增强疗效、减少不良反应等作用。

关键词: 双嘧达莫; 新用途; 联合用药

中图分类号: R972⁺. 3 **文章标识码:** B **文章编号:** 1006- 0111(2001)01- 0013- 01

双嘧达莫(潘生丁)为一抗血小板聚集、扩张冠状动脉的心血管药物, 广泛用于冠状血管机能不全、心绞痛、心肌梗死、弥散性血管内凝血等疾病的预防和治疗。近年来发现双嘧达莫与某些药物联合应用可产生多种新用途, 现综述如下, 以供参考。

1 左旋咪唑^[1]

收治乙肝转氨酶反复下降的患者 60 例, 随机分治疗组(A) 30 例, 对照组(B) 30 例。病初均有急性病毒性肝炎的临床表现, 个别有巩膜黄染、蜘蛛痣, 均肝脏肿大, HBsAg 阳性。两组均服用维生素 C、复合维生素 B、肝泰乐、齐墩果酸片, 治疗组在此基础上加服双嘧达莫、左旋咪唑。双嘧达莫 25~ 50mg/次, tid, 儿童酌减。左旋咪唑 2mg/(kg·d), 上午饭后 1 次顿服, 每周一~ 周五服用, 停 2d, 3mo 为 1 疗程。结果 A 组有效率为 83.3%, HBsAg 转阴率为 20%; B 组有效率为 60%, HBsAg 转阴率为 13.3%。

2 阿司匹林

通过对 284 例脑血栓病人合用阿司匹林与双嘧达莫的调查显示^[2], 如果选择合适的剂量和疗程可以获得良好的疗效且无出血后果。

3 抗肿瘤药物

杨俊兰等报道^[3], 通过选用人肝癌细胞株 A₅₄₉ 进行体外细胞毒试验的方法, 可以看到当阿霉素浓度为 0.5μg/ml 时, 加入 0.5~ 10μg/ml 的双嘧达莫可以使阿霉素对 A₅₄₉ 的生长抑制率提高 13.27%~ 31.42%。同样, 当加入浓度为 0.5~ 10μg/ml 的双嘧达莫后长春新碱、足叶乙苷对 A₅₄₉ 的生长抑制率可分别提高 18.43%~ 43.21% 和 16.13%~ 29.47%。

崔燎等^[4]报道, 将常用剂量的双嘧达莫与 2-

氯腺苷联合应用, 通过体外细胞培养的方法, 分别检测药物对 HL- 60 及 K₅₆₂ 肿瘤细胞生长曲线、半数抑制浓度 IC₅₀ 的影响。结果显示, 两药联合应用可使 2- 氯腺苷的 IC₅₀ 值降低 50%, 并增强对对数生长期细胞的抑制, 使 S 期细胞减少, G₁ 期细胞增加。表明双嘧达莫与 2- 氯腺苷合用对 HL- 60 及 K₅₆₂ 细胞有协同抑制作用。

4 西咪替丁^[5]

双嘧达莫与西咪替丁合用具有抗病毒作用, 临床应用日趋广泛, 主要用于治疗病毒感染性疾病, 如上呼吸道感染、流行性乙型脑炎、急性病毒性心肌炎、病毒性肝炎、病毒性腹泻、扁平疣等。

5 其它

双嘧达莫可与硝苯地平联合应用治疗肺心病^[6], 另外, 双嘧达莫可合用肝素来治疗过敏性紫癜^[7]等。

参考文献:

- [1] 张兴田, 董梅, 高庆菊. 潘生丁与左旋咪唑治疗乙肝转氨酶反复下降 30 例[J]. 临床荟萃, 1996, 11(7): 331.
- [2] 刘晓军, 宋志华, 姜东辉. 阿司匹林与潘生丁能否合用[J]. 西北药学杂志, 1997, 12(5): 234.
- [3] 杨俊兰, 石廷章, 魏秀芳. 潘生丁增强抗肿瘤药物作用的体外实验研究[J]. 中国肿瘤临床, 1995, 22(11): 811.
- [4] 崔燎, 梁念慈, 蔡康荣. 2- 氯腺苷与潘生丁联合应用对培养的人白血病细胞株的协同抑制作用[J]. 癌症, 1997, 16(3): 191.
- [5] 王敬东, 史文峰, 刘英. 双嘧达莫和西咪替丁治疗病毒感染性疾病[J]. 中国医院药学杂志, 1997, 17(5): 226.
- [6] 王少珍, 姚哲英. 心痛定潘生丁联合治疗 48 例慢性肺心病急性加重期的疗效观察[J]. 福建医药杂志, 1996, 18(2): 69.
- [7] 金淑焕, 朱在淑. 肝素和潘生丁联合治疗难治的过敏性紫癜 25 例[J]. 延边医学院学报, 1996, 19(1): 46.

收稿日期: 2000- 08- 27

[10] 王文森, 宋连柱, 姜静岩, 等. 双黄滴耳剂的制备与应用[J]. 中国医院药学杂志, 1997, 17(4): 184.

[11] 管秀惠, 宁翠娥, 韩鹰鹏. 中药二黄滴耳剂治疗急慢性化脓性中耳炎的临床观察(附 1000 例分析)[J]. 中国中西医结合耳

鼻咽喉科杂志, 1998, 6(2): 80

[12] 张恩娟, 钟惠平, 阮方智. 复方黄连耳用滴丸的研制[J]. 中国医院药学杂志, 1995, 15(1): 29.

收稿日期: 2000- 04- 03