

燈宗 述燈

中药剂型选择及制剂等效性研究概况

刘 瑞 新

河南中医学院第一附属医院药学部, 郑州市人民路 19号, 450000

关键词】 剂型; 药物制剂; 治疗等效

剂型是药效在人体内得以实现的载体,也是决定疗效的重要因素。中药剂型历史悠久。张仲景《伤寒论》及《金匱要略》较系统地记载了汤剂、栓剂、丸剂等。近年来,现代科技手段的应用和新技术、新设备的出现,促进了剂型改革。中药剂型的多样化,使得制剂的等效性问题成为研究的课题。

1 中药剂型选择

1.1 中药药性与剂型选择

包括传统的药性理论、药物所含化学成分的性质以及成分间的相互作用等方面。如风热表证所用银翘散方,用散剂或水煎剂较好,改成蜜丸或片剂则欠妥,因方中薄荷、荆芥中挥发性有效成分在热压灭菌时或用热蜜和药时容易挥发损失,且蜂蜜药性甘和黏腻,易致留邪^[1];汤剂在煎煮过程中各成分相互作用,这对成分溶出、分解及新物质的生成等都有很大影响。如三黄汤中的成分小檗碱可与其中的黄芩苷、大黄中的鞣质产生不溶于水的生物碱复盐,出现混悬,但随汤剂入胃后经胃液作用仍可分解起效,若制成注射剂,这种混悬物被滤去,反使药效降低;因此,大承气汤汤剂有效,改成注射剂则无效^[2]。

1.2 临床需要与剂型选择

剂型应“因病而设,因证而别”。传统的口服剂型一般起效缓慢,不适应急诊需要,如昏迷、牙关紧闭的中风患者,安宫牛黄丸虽药效甚佳,却难以服用,若采用其新剂型醒脑静注射液静脉给药,可很快达到最高血药浓度。此外,应引起注意的是,病种的变化对剂型也提出了更高要求,如酒剂不宜用于高血压患者,因乙醇可兴奋交感神经,升高血压;口服液等剂型中的糖虽有矫味作用,但糖尿病患者不宜用。

1.3 生物药剂学和药动学特性与剂型选择^[3]

根据临床需要和药物性质可以确定一种或几种合适的剂型。为了更加客观地选择最合理的剂型,还可以

根据不同剂型的生物药剂学和药动学特性选择剂型或改进剂型,如通过体内药代动力学、药理效应法、体外溶出度法等研究^[3]。

1.4 其他方面

如根据生产条件和方便的要求选择剂型。也有人从药物经济学的角度来进行成本效益分析,比较项目投入成本量和经质量调整的健康效益产出量,进而选择适宜剂型^[4]。但以上方法必须满足临床需要和药物本身及其所含成分性质等必要前提。

总之,中药剂型选择和剂型改革应以疗效为中心,以保持中医药特色为灵魂,以不断创新为突破口。

2 中药制剂等效性研究

2.1 中药制剂的某些应用现状和等效性研究的必要性

目前中药剂型改革方法很多。那么,不同剂型的制剂或同种剂型在不同制剂在规定的剂量下能否等效呢?众所周知,药物的效应取决于3种关系:构效关系、量效关系、时效关系^[5]。诸多因素都会影响药物量效关系、时效关系而最终影响药物的效应。中药的量效关系是数千年来获得的实践经验,是中医的用药精华^[6]。由于中药的复方用药特点,历代中药主要是以汤剂形式运用的,故本草书籍及《中华人民共和国药典》中标示的中药剂量大都是其用作汤剂时的剂量^[7]。然而据报道,目前某些中药制剂外形美观、携带方便,但疗效上远不及汤剂,用量常需增大1~3倍量^[8]。这种在临床上被证实为“法定”剂量太小是很多中药制剂的常见问题。此外,慢性病患者常用的水丸、胶囊剂、某些医院制剂也同样存在这种问题。日本政府对内服制剂,原则上只承认浸膏制剂,并提出了“标准汤剂”的概念。要求制定标准汤剂的化学基准与生物学基准,并要求提供中间体(浸膏)及成品(最终制剂)的生产工艺过程细节以及在化学、生物学上与标准汤剂具有同一性的研究资料,确保在化学(指标成分)及生物学(药理作用)上与标准汤剂具有同一性^[9],有一定的借鉴意义。

2.2 狭义的中药制剂生物等效性研究的现状和存在的问题

《中华人民共和国药典》(2005版二部)指出:“生物等效性是指一种药物的不同制剂在相同的实验条件下,给以相同的剂量,反映其吸收速度和程度的主要动力学参数,没有明显的统计学差异,……生物利用度是保证药品内在质量的重要指标,而生物等效性则是保证含同一药物的不同制剂质量一致性的主要依据”^[10]。因复方中药一般含有复杂众多的已知和未知成分,所以《中华人民共和国药典》一部未收载中药制剂生物等效性研究的有关问题。

中药制剂生物等效性研究中的体内过程研究难度较大,目前采用的研究方法主要有两类:一类是化学测定法,用于活性成分明确且可用定量分析方法测定其体液药物浓度的制剂;另一类为生物测定法,用于活性成分明确但缺乏灵敏的体液药物浓度测定方法或活性成分不明确的制剂。第一类方法主要指血药、尿药测定等,多采用色谱法、分光光度法等,但所测成分不一定能代表制剂的动力学特性;第二类方法包括药物累积法、药理(毒理)效应法等,它研究体内药物效应的动力学过程,能体现中药复方制剂配伍的整体效应,但由于生物间的差异,该法误差相对较大,且参数具表现性^[11]。

2.3 广义的中药制剂等效性研究现状和存在问题

这里所述的“等效性”除包含上述狭义的“生物等效性”之外,还包括与之相关的某些其他范畴。中药制剂成分复杂,进行生物等效性的研究尚存在诸多困难。尽管中药的等效性研究不及化学药品来得直观和明确,但也从不同角度、不同途径直接或间接地进行了有益的探索和研究。概括起来有以下6个方面。

2.3.1 通过对比制剂中有效成分或有效部位的含量考察

此类研究事实上是试图从“等效性”的物质基础即“等量性”角度考察。适用于制剂中的有效成分或有效部位明确、可测,且其药理作用明确,并能够在一定程度上代表复方药效等。但其前提是建立在制剂的生物利用度相同或相似的基础之上。

2.3.2 通过对比制剂中有效成分或有效部位的溶出度考察

中药口服固体剂型中的药物在体内的吸收,通常要经过两个过程:药物从剂型中释放、溶解于体内;通过生物膜吸收进入血液。药物从口服固体制剂中释放和溶出是被人体吸收和利用的前提,其吸收速度决定于药物溶于被吸收部位的体液的速度,因为溶出先于吸收,任何影响溶出速度的因素,同样会影响吸收速度^[12]。有人对两种不同类型香连丸进行了体外溶出

度、总生物碱含量及溶散时限的考察,结果表明其浓缩丸剂型优于水泛丸剂型^[13];有人以盐酸小檗碱为指标成分,考察普通粉与超细粉二妙丸及不同粒径的超细粉二妙丸微丸的体外溶出度^[14];比较雷公藤片和滴丸中雷公藤内酯醇的溶出率^[15]。这种方法用于口服固体制剂之间的等效性考察,但因中药成分的复杂性和生物利用度的不明确性,加上体内生物利用度和体外溶出度的相关性无法进行直接、全面的考察,使得这种方法得出的结论也有待商榷。

2.3.3 从相对生物利用度角度考察

化学等值的药物常因生物利用度的不同而具有不同的治疗效果,因而从生物利用度的角度考察更具说服力。但需借助药代动力学的方法。有人认为,在现有的技术条件下,检测复方给药后动物或人体的血浆、尿、粪和胆汁中的化学成分是可行的^[16]。然而,传统的中药药理学是没有药物代谢这一概念的,尤其对于复方来说,其起效不如西药那样迅速,往往温和而持久,所以不管研究手段如何先进,对于中药的药代动力学研究而言,脱离药效,单纯研究机体对药物的处置是既不现实也没有意义的^[17]。也有人认为,如果复方药物中某个主要的成分由于其他组分对其吸收、排泄的影响,而在血样中的浓度升高或降低,而另一个或几个次要化学成分受别的组分的影响很小,其他组分的价值不过在于使这个主要成分的生物利用度增加而在体内达到有效的浓度,那么从这一点上讲,这个主要成分就能够代表复方^[16]。通过研究两种不同制剂的能够代表该复方的

“主要成分”的相对生物利用度来考察不同制剂的等效性具有一定意义。如有人以穿心莲内酯为检测指标,对穿心莲胶囊与穿心莲丸进行了生物利用度的比较研究^[18],结果表明,穿心莲胶囊生物利用度明显大于穿心莲丸。以穿心莲内酯作为穿心莲制剂生物利用度研究的检测和对比如标,是基于它是穿心莲中含量较高的主要活性成分之一,且是穿心莲所含的4种内酯成分中毒性最低的。有人研究了中药五灵胶囊和五灵丸中的主要有效成分五味子乙素体内代谢过程^[19],测得两种剂型的主要药物动力学参数,经比较无显著差别,五灵胶囊的相对生物利用度为97.55%。认为两种剂型为生物等效制剂。由于中药的特殊性,采用该法考察往往很难找到合适的指标成分。

2.3.4 通过对比动物实验的药效学指标考察

药理实验是比较直观的方法,如羚羊清肺液与丸剂的药效学比较^[20]等,但动物与人体的差异、动物种属之间的差异、不同药效学指标的差异是该法不足。

2.3.5 通过对比临床疗效考察

临床方法比较直接、

客观,说服力强。此类报道如六味地黄冲剂与六味地黄汤、丸剂对肾阴虚患者血液中部分指标及临床疗效的对比研究^[21];寿胎丸加味方合煎与单煎混合浓缩颗粒的临床等效性研究^[22]等。临床方法研究难度相对于其他方法更为困难,不易控制的因素较多。

2.3.6 采用多角度结合考察 如有人通过比较指标成分及主要药效的方法,研究了不同提取方法的优劣^[23]。有人通过多项药理学指标,研究补中益气精制颗粒与同剂量汤剂、丸剂,发现无明显差异^[24],又做了3者的临床观察^[25],结果颗粒剂和汤剂较佳,丸剂较差;对3种剂型中黄芪甲苷的含量测定结果,显示颗粒剂中含量最高,汤剂次之,丸剂最低,临床疗效恰好与此相对应。该实验的药理比较、临床比较、成分比较3方面的结果:指标成分含量与临床实验结果具有相关性,而动物实验结果却与指标成分含量不具相关性,其原因有待进一步探讨。上述有关日本政府对内服制剂要求提供相关研究资料,确保在化学及生物学上与标准汤剂具有同一性,在某种意义上是采用了成分与药理多角度结合的方法。

3 结语

纵观以上国内外相关报道,很多是采用某一种方法的某一指标进行比较,这对于关乎疗效的重大问题无疑显得比较单薄,虽然推出了结论,却不具备较强的说服力。中药制剂的等效性研究,应在中医药理论指导下,尽可能采用多角度、多层次、多途径、多指标相结合,对来自多方面的具体信息进行分析、整理和取舍,最终得出合理、科学的结论,指导临床安全、有效、合理地应用中药。

参考文献

- [1]盛春芝.对银翘散制成丸剂的看法及剂改设想.黑河科技, 1997, (1): 20~ 21.
- [2]秦正光,刘周文.中药剂型及给药途径与疗效相关性探讨.中国药房, 1997, 8 (4): 192~ 192
- [3]张兆旺.中药药剂学.北京:中国中医药出版社, 2003: 14~ 15
- [4]梁秀敏,张玉梅,张书宁.常用药物剂型选择与临床合理应用.中国煤炭工业医学杂志, 1998, 1 (1): 54~ 54
- [5]栾雨君,赫梅生.药物效应的量效关系及其影响因素.实用乡村医生杂志, 1997, 4 (3): 41~ 42
- [6]贺德辉.中药量效关系刍议.时珍国医国药, 2000, 11 (10): 913~ 913
- [7]李学林,陈天朝,孙广科.简论中成药的剂量问题.中国中药杂志, 1999, 24 (9): 571~ 572
- [8]任玉庆,施亚珍.中成药的剂量用法与疗效分析.时珍国医国药, 1998, 9 (4): 361~ 362

- [9]郭宇博.中药剂型改革的现状及思考.中医药管理杂志, 2004, 14 (1): 18~ 20
- [10]中华人民共和国卫生部药典委员会.中华人民共和国药典 (2006年版二部):药典制剂人体生物利用度和生物等效性试验指导原则.广州:广东科技出版社, 2005: 173~ 176
- [11]张兆旺.中药药剂学.北京:中国中医药出版社, 2003: 543 ~ 544
- [12]王西林.口服固体制剂溶出度与人体生物利用度的相关性.天津药学, 1997, 9 (1): 34~ 36
- [13]黄洁敏.不同类型香连丸的质量考察.基层中药杂志, 1995, 9 (4): 23~ 25
- [14]袁红宇,黄芳,郭立玮,等.苍术、黄柏及二妙丸超细微粉的生物药剂学的研究——超细粉二妙丸的体外溶出度研究.中草药, 2002, 33 (9): 790~ 792
- [15]方红,林贤琦.雷公藤片和滴丸中雷公藤内酯醇的溶出率.中国医药工业杂志, 1997, 28 (6): 256~ 258
- [16]卢弘,李敏,刑东明,等.对中药复方药代动力学研究中血药浓度测定方法的评述与思考.世界科学技术——中药现代化, 2000, 2 (4): 22~ 25
- [17]潘卫松,刘美凤,石钺,等.血清药理学、血清化学和中药药代动力学.世界科学技术——中药现代化, 2002, 4 (3): 53 ~ 56
- [18]洪馨,宓穗卿,叶少梅,等.穿心莲胶囊与穿心莲丸生物利用度的比较研究.中药新药与临床药理, 2000, 11 (1): 8~ 10
- [19]顾宜,王胜春,高苏莉,等.中药五灵胶囊体内相对生物利用度.第四军医大学学报, 2001, 22 (5): 453~ 455
- [20]郭淑英,周爱香,田甲丽,等.羚羊清肺液与丸剂的药效学比较.中国实验方剂学杂志, 1997, 3 (3): 37~ 40
- [21]朱秀英,何树庄,徐凯建.六味地黄冲剂与六味地黄汤、丸剂对肾阴虚病人血液中部分指标及临床疗效的对比研究.中药药理与临床, 1995 (3): 44~ 46
- [22]邓高丕,陶莉莉,缪江霞,等.寿胎丸加味方合煎与单煎混合浓缩颗粒的临床等效性研究.中药材, 2001, 24 (9): 694 ~ 695
- [23]史万忠,刘力,沈培芝,等.不同提取方法对养血软坚方的指标成分及主要药效的影响.中药新药与临床药理, 2003, 14 (2): 125~ 127
- [24]许家骊,张诚光,刘广南.补中益气颗粒剂与汤剂、丸剂药理作用比较研究.中药药理与临床, 1998, 14 (1): 14~ 16
- [25]许家骊,张诚光,刘广南.补中益气颗粒剂、汤剂和丸剂对消化性溃疡、慢性胃炎临床疗效观察.中药药理与临床, 1998, 14 (2): 42~ 42

收稿日期: 2005- 08- 16 修回日期: 2006- 04- 20

欢迎邮购《中医杂志》光盘合订本

1951~ 1984年(张光盘)480元, 1985~ 2004年(张光盘)280元,汇款地址:北京东直门内南小街16号中医杂志社林海林音像书店,邮编:100700,电话:010- 64013164, 64035632.