

溴吡斯的明剂型研究进展[△]

高建华*,高秀蓉,许小红*(成都医学院药学院,成都 610083)

中图分类号 R944;R971 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)04-0545-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.04.35

摘要 目的:为溴吡斯的明新剂型的研发提供参考。方法:以“溴吡斯的明”“速释”“缓释”“Mestinin”“Pyridostigmine bromide”等为关键词,组合检索2005年7月—2015年7月在PubMed、中国知网、维普等数据库中关于溴吡斯的明剂型相关的文献,主要从速释制剂与缓释制剂两方面进行综述。结果与结论:共查阅到相关文献1670篇,其中有效文献56篇。速释制剂有口腔崩解片与分散片,缓释制剂有缓释微粒、缓释微丸与缓释片;近2年剂型研究主要集中于缓释微粒、脂质体、纳米粒等。由于目前国内本品剂型单一,只有普通片剂,对于长期服用本品或存在吞咽困难的患者,研发缓控释剂型或速溶后口服剂型更具有良好的临床意义。

关键词 溴吡斯的明;剂型;进展

溴吡斯的明(Pyridostigmine bromide, PB),是一种水溶性极强、极易吸湿的化合物,有较强苦味,生物药剂学分类为第三类药物(BCSⅢ),即高溶解性、低渗透性,体内半衰期较短^[1],临床主要用于重症肌无力、手术后腹胀气、尿潴留、室上型心动过速等。目前国内临床使用剂型仅有片剂(60 mg/片)。国外剂型种类较多,主要有普通片剂:60 mg/片;缓释片:180 mg/片;注射剂(灭菌粉末):1 mg/支、5 mg/支、10 mg/支;糖浆剂:12 mg/ml。笔者以“溴吡斯的明”“速释”“缓释”“Mestinin”“Pyridostigmine bromide”等为关键词,组合检索2005年7月—2015年7月在PubMed、中国知网、维普等数据库中关于PB剂型相关的文献。结果,共查阅到相关文献1670篇,其中有效文献56篇。现主要从速释制剂与缓释制剂两方面进行综述,以期为本品新剂型的研发提供参考。

1 速释制剂

PB生物半衰期短,临床上常见重症肌无力患者出现吞咽困难,因此将PB制备为速释制剂,口服前溶解或混悬,方便患者吞服,有较好的临床应用价值。

口腔崩解片,适用于吞咽困难的患者及老幼患者,口崩片崩解速度快,药物溶出速度快,吸收起效快,即起效迅速、生物利用度高,且药物表面积增大使其大面积分布于胃肠道,能降低药物对胃肠道的局部刺激。可在口腔黏膜吸收的部分药物还能够降低药物的首关效应^[2]。张梨等^[3]采用溶剂蒸发沉积法制备PB固体分散体,选择胃溶性材料丙烯酸树脂和甘露醇作为载体,随着溶剂挥发,高黏度的药物与丙烯酸树脂沉积在甘露醇表面,形成固体分散体,压片制备口腔崩解片,旨在为临床用PB药提供一种新制剂。该研究表明,PB可制成口感良好、在30 s内完全崩解的口崩片,适于吞咽困难患者使用。

将包合物制成分散体可掩盖药物的苦味,提高药物的稳定性。研究表明,采用 β -环糊精包合法可制备PB分散片^[4],旨在为老人、儿童及吞咽困难的患者的用药提供新剂型。在该试验中,当药物与 β -环糊精的比例为1:3(m/m)时,联合矫味剂和泡腾剂共同掩盖药物的苦味,可制得崩解时间较短、可部分掩味的PB分散片。

2 缓释制剂

[△]基金项目:四川省教育厅科研计划科技成果转化重大培育项目(No.15CZ0025)

* 硕士研究生。研究方向:天然药物化学与药动学。E-mail: gao11jianhua@163.com

通信作者:教授,博士。研究方向:药剂学。电话:028-62308611。E-mail:4651866@qq.com

肌无力患者在治疗过程中大都需要长期服用PB,由于本品半衰期短,每日用药频率高,一般需要口服3~4次。研究表明,市售PB片口服吸收较差、个体差异大、血药浓度波动大,易出现毒蕈碱样反应^[5],而缓释制剂可避免上述缺点。Sieb JP等^[6-7]报道了重症肌无力患者从市售的普通片剂转而服用缓释片后,不良反应明显减少(肌束颤动、多汗、腹泻等症基本好转)。因此,将PB制备为缓释制剂,不但方便患者用药,而且可降低血药浓度波动引起的不良反应,对提高患者用药的依从性具有重要的临床意义。目前对缓释剂型的研究主要集中于缓释微粒、缓释微丸与缓释片。

2.1 缓释微粒

2.1.1 缓释微球 李艺等^[8]选用天然高分子材料牛血清白蛋白为载体材料,以山梨醇酐单油酸酯和聚山梨酯80为混合乳化剂,以戊二醛饱和的甲苯溶液为固化剂,采用乳化固化法制备了PB白蛋白微球,期望该制剂能为PB缓释制剂的开发提供基础。该结果表明,用乳化固化法制备的PB白蛋白微球外观圆整,包封率及载药量高。采用乳化固化法制备白蛋白微球时,药物量与白蛋白量的比值(药质比)、交联剂和添加剂的用量、固化时间、固化温度、搅拌速度等因素,均有可能影响微球的质量^[9]。徐美玲等^[10-11]为了达到缓释目的,以聚乳酸(PLA)为载体材料,将PB制备成可生物降解的微球,结果显示,PB聚乳酸微球在不同介质中释放行为相似,具有良好的缓释效果。Hegazy N等^[12]将PB原料药分散于丙烯酸聚合物溶液中,通过喷雾干燥技术制备PB微粒,旨在提供一种以最小剂量达到最佳疗效的剂型,以减少药物的副作用,调节药物释放及提高微粒的稳定性;体外溶出试验结果表明该微粒具有一定的缓释效果。

2.1.2 脂质体 将药物由载体包封制备成脂质体可提高药物的生物利用度,脂质体的制备工艺对所制备脂质体的粒径、包封率等影响较大^[13-14]。根据PB的理化性质,将其制成脂质体可改善其生物利用度,有效提高其在体内的吸收。樊军等^[15]以N-甲基壳聚糖(TMC60)为包衣材料,采用逆相蒸发表法,制备了阳离子型PB脂质体,期望增加低渗性药物PB的生物利用度,在体内达到长效、高效的目的,结果表明该包衣脂质体有显著的体外缓释作用。郑文斌等^[16]的进一步研究表明TMC60包衣脂质体的稳定性较好,但该脂质体最优处方的包封率为(63.36±0.27)%,达不到2010年版《中国药典》(二部)规定的最低限度(80%)。

2.1.3 纳米粒 尹华峰等^[17]采用溶剂挥发法制得PB磷脂复合物,并将其分散于羟丙基甲基纤维素(HPMC)溶液中,即得PB

磷脂复合物纳米粒。该研究制备的PB磷脂复合物在一定程度上改变了母体(PB)药物的理化性质与生物特性,所得纳米粒在不同介质中均有一定缓释效果。孙全等^[18]以油酸乙酯为油相,结合混合乳化剂、助乳化剂,采用加水滴定法将PB制备成油包水型纳米乳,研究表明PB从内水相中需穿过外层油相基质才能释放,从而具有缓释作用。

2.2 缓释微丸

Huang YT等^[19]将微晶纤维素、HPMC与PB混合后,加入黏合剂制粒,用挤出-滚圆技术制成微丸丸芯,烘干后,分别将HPMC、聚乙烯醇等浓缩液用流化床包衣技术包裹在丸芯外,形成密封层、缓释层及防水层。该研究显示,微丸在包裹防水层后使药物的释放率增加。

2.3 缓释片

徐美玲等^[20]为了提高患者的顺应性,采用亲水凝胶骨架及薄膜包衣制备了PB缓释片。该缓释片以HPMC为缓释材料制备亲水凝胶骨架片片芯,再以乙基纤维素为薄膜包衣材料对片芯进行包衣制得。谭群友等^[21]对此缓释片的药动力学研究表明,每天服用1次缓释片,缓释效果明显。Bolourchian N等^[22]为了减少PB不良反应,提高患者的依从性,以HPMC、巴西棕榈蜡及磷酸钙为缓释骨架材料,采用湿法制粒技术制备了PB缓释制剂,并进行工艺优化,得到最优的PB缓释片剂[以市售缓释片(180 mg/片)作参考];药动力学研究显示,其释放模型符合Higuchi模型。Huang YT等^[23]为了降低给药频率,提高药物疗效,采用两种方法制备PB缓释片并进行比较,即湿法挤出-滚圆技术制备微丸压片与湿法制粒压片,结果表明,湿法制粒压片制备的片剂具有更好的缓释效果。为了提高PB生物利用度,增加其缓释效果,Tan Q等^[24]以二氯甲烷为油相、PLA作为密封材料、聚乙烯醇(PVA)作为表面活性剂和稳定剂,采用复乳溶剂挥发法制备PB纳米粒,采用单因素试验对方工艺进行优化,制备了具有72 h缓释作用的缓释纳米粒。该纳米粒在前30 min释放达到50%以上,之后缓慢释放。该研究显示,油相、内外相体积比、PLA浓度、PVA浓度、PB含量对载药量均影响显著。Tan QY等^[25]对以上处方工艺采用星点效应面法进行了优化,所制备的具有72 h缓释作用的缓释纳米粒,在前1 h内释放达到50%,之后缓慢释放,释放模型为Weibull模型。该研究中,水溶性药物被聚乳酸纳米粒包裹,可控制药物释放以达到缓释效果。Hoobakht F等^[26]以聚乙烯醇为乳化剂、丙烯酸树脂为缓释材料,采用乳化溶剂扩散法将药物包裹于含丙烯酸树脂的纳米粒中制备PB缓释纳米粒,并考察了该纳米粒在96 h内的体外释放情况。结果显示,其释放模型为Korsmeyer-Peppas模型,药物释放机制为单纯Fick扩散。

3 结语

目前国内PB剂型单一,只有普通片剂,而国外已上市的BP剂型除口服普通片、缓释片外,还包括糖浆剂。PB糖浆剂国内暂无产品上市,也未见相关研究报道。根据临床用药需求,对于长期服用本品或存在吞咽困难的患者,研发PB缓控释剂型或速溶后口服剂型更具有良好的临床意义。

参考文献

[1] 张梨.溴吡斯的明口崩片的研究[D].重庆:重庆医科大学,2011:13-14.
[2] 郭蕾,张俊龙,李钦青,等.口腔崩解片的研究进展[J].中华中医药学刊,2014,32(7):1 558.
[3] 张梨,谭群友,程训官,等.溴吡斯的明口腔崩解片的研制及质量控制[J].四川大学学报:医学版,2012,43(3):458.

[4] 张梨,谭群友,程训官,等.溴吡斯的明 β -环糊精包合物分散片的研制及质量控制[J].中国医药工业杂志,2011,42(5):351.
[5] 焦慧娟.26例重症肌无力患者的临床观察与治疗研究[J].中国实用医药,2013,8(13):84.
[6] Sieb JP, Köhler W. Retardiertes pyridostigminbromid in der myasthenie-behandlung ergebnisse einer nicht-interventionellen beobachtungsstudie[J]. *Akt Neurol*, 2009, 36(1):4.
[7] Sieb JP, Köhler W. Benefits from sustained-release pyridostigmine bromide in myasthenia gravis: results of a prospective multicenter open-label trial[J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2010, 112(9):781.
[8] 李艺,谭群友,蒋心惠,等.高效液相色谱法测定溴吡斯的明白蛋白微球药物含量[J].光谱实验室,2011,28(5):2 646.
[9] 伊春芳,王东凯.多西紫杉醇白蛋白微球的制备及性质[J].中国药理学杂志,2014,12(5):160.
[10] 徐美玲,谭群友,罗彦凤,等.二阶导数光谱法测定溴吡斯的明聚乳酸微球的包封率[J].中国医院药学杂志,2011,31(5):372.
[11] 徐美玲,谭群友,柳珊,等.溴吡斯的明聚乳酸微球体外释放行为[J].中国医院药学杂志,2011,31(10):791.
[12] Hegazy N, Demirel M, Yazan Y. Preparation and in vitro evaluation of pyridostigmine bromide microparticles[J]. *Int J Pharm*, 2002, 242(1/2):171.
[13] 时明,朱来清,孙庆雪,等.头孢匹胺钠脂质体的制备及其理化性质研究[J].中国药房,2013,24(45):4 280.
[14] 王海龙,于珊珊,赵美玲,等.丹皮酚脂质体的制备与质量评价[J].中国药房,2012,23(43):4 065.
[15] 樊军,何文.溴吡斯的明N-三甲基壳聚糖包衣脂质体的研制及其体外释药研究[J].广东药学院学报,2011,27(5):455.
[16] 郑文钺,何文. N-三甲基壳聚糖的季铵化程度对溴吡斯的明包衣脂质体体外性质的影响[J].安徽医药,2013,17(4):556.
[17] 尹华峰,谭群友,陈学梁,等.溴吡斯的明磷脂复合物纳米粒的体外释放行为评价[J].中国医院药学杂志,2012,32(7):501.
[18] 孙全,杨林,陈学梁,等.溴吡斯的明纳米乳体外释放行为评价[J].中国医院药学杂志,2015,35(2):132.
[19] Huang YT, Tsai TR, Cheng CJ, et al. Formulation design of a highly hygroscopic drug (pyridostigmine bromide) for its hygroscopic character improvement and investigation of in vitro/in vivo dissolution properties[J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2007, 33(4):403.
[20] 徐美玲,谭群友,罗文,等.溴吡斯的明缓释片的含量测定[J].中国医院药学杂志,2011,31(8):696.
[21] 谭群友,熊华蓉,王睿,等.溴吡斯的明缓释片的药代动力学和相对生物利用度研究[J].第三军医大学学报,2011,33(5):511.
[22] Bolourchian N, Rangchian M, Foroutan SM. Prolonged release matrix tablet of pyridostigmine bromide: formulation and optimization using statistical methods[J]. *Pak J*

黄连解毒汤抗动脉粥样硬化物质基础和药理作用研究概况[△]

项瑞^{1*},姜丽^{2#}(1.北京医药集团职工大学培训部,北京 100079;2.江西中医药大学/江西省中医病因生物学重点实验室,南昌 330004)

中图分类号 R961 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)04-0547-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.04.36

摘要 目的:为进一步研究黄连解毒汤抗动脉粥样硬化的物质基础和药理作用提供理论依据。方法:以“黄连解毒汤”“抗动脉粥样硬化”“物质基础”“药理作用”“Atherosclerosis”为关键词,组合查阅1999年1月—2015年7月在PubMed、中国知网等数据库中有关黄连解毒汤抗动脉粥样硬化的物质基础和作用机制的文献,并对其进行总结、分析。结果与结论:共检索到相关文献132篇,其中有效文献35篇。动脉粥样硬化病因复杂,而黄连解毒汤在调节脂质代谢、抗炎、抗氧化、抑制血小板聚集等方面具有明显的作用。但目前黄连解毒汤抗动脉粥样硬化的效应成分仅限于小檗碱等单一成分的研究。黄连解毒汤主要用于治疗三焦火毒热盛证所导致的大热烦渴、不眠以及神昏谵语等,临床应用其治疗动脉粥样硬化,还需进一步研究其物质基础和药理作用。

关键词 黄连解毒汤;抗动脉粥样硬化;研究概况

随着我国经济的快速增长,居民物质生活水平的提高,人们高热量饮食增多,动脉粥样硬化(Atherosclerosis, AS)在我国的发病率快速上升,多见于40岁以上人群,但近年来已经开始在年轻人群中出现^[1]。由国家心血管病中心、中国心血管病报告编写组发布的《中国心血管病报告2014》显示,中国心血管病患病率、病死率持续上升,成为居民首位死因,占居民疾病死亡构成的40%以上^[2]。AS与中医湿热证关系密切,而黄连解毒汤为清热燥湿解毒的经典方,具有抗炎、降脂、抑制血管平滑肌细胞增殖等作用,这些作用正好与AS的发病机制相合拍。笔者以“黄连解毒汤”“抗动脉粥样硬化”“物质基础”“药理作用”“Atherosclerosis”为关键词,组合查阅1999年1月—2015年7月在PubMed、中国知网等数据库中有关黄连解毒汤抗AS的物质基础和作用机制的文献。结果,共检索到相关文献132篇,其中有效文献35篇。现基于AS病理过程,从中西医治疗AS的现状出发,阐述黄连解毒汤在AS治疗中的物质基础和药理作用,以期为进一步研究提供理论依据。

1 AS的病理过程

AS是一种慢性无症状长期的疾病,其典型病理过程为脂质代谢异常,脂质渗入动脉内膜在血管壁沉积并引发炎症,并可导致内皮细胞受损、白细胞聚集,继而平滑肌细胞及纤维组织出现增生,形成血栓斑块,常引起动脉血管管腔闭塞、管壁变硬甚至管壁破裂出血^[3],主要累及冠状动脉及脑动脉。这种

血液流变学异常的病理变化极易导致心肌梗死、心绞痛、心律失常、脑卒中,严重的会引发猝死等。

对于AS的发病机制未完全阐明,目前国内外医学界学者普遍认可和支撑的是Ross R^[4]提出的炎症损伤反应学说,即:AS是一个慢性炎症过程,早期由于各种危险因素^[5-6](包括高胆固醇血症、高血压、吸烟等)引起血管内皮损伤,在趋化因子作用下,召集大量单核细胞与受损的血管内皮细胞一起附着、黏附、滚动并迁移至血管内皮下;单核细胞在多种细胞因子作用下,分化成巨噬细胞并使清道夫受体的表达向上调整^[7];同时,由于脂质代谢紊乱,大量脂蛋白黏附在血管壁,成为氧化修饰型低密度脂蛋白(ox-LDL)^[8];巨噬细胞通过清道夫受体吞噬ox-LDL,由于这种吞噬不受负反馈机制调节,导致大量脂质堆积于细胞内而成为泡沫细胞。

2 AS的治疗

2.1 西医治疗AS

目前,西医在临床上主要使用抗血小板药(氯吡格雷、阿司匹林、西洛他唑等)、血管活性药、环氧酶抑制剂、调节血脂药(他汀类药物、烟酸类药物、贝特类药物等)、抗脂质氧化剂(普罗布考、泛硫乙胺)以及血管紧张素转换酶抑制剂等治疗AS^[9]。虽然现代医学对AS进行了深入的疾病机制探讨和临床治疗研究,但目前仍未找到能明显有效地控制AS的药物,其主要原因在于多种因素参与AS的形成和发展,形成一个复杂

- Pharm Sci*, 2012, 25(3):607.
- [23] Huang YT, Tsai TR, Cheng CJ, *et al.* Formulation design of an HPMC-Based sustained release tablet for pyridostigmine bromide as a highly hygroscopic model drug and its in vivo/in vitro dissolution properties[J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2007, 33(11):1 183.
- [24] Tan Q, Jiang R, Xu M, *et al.* Nanosized sustained-release

- pyridostigmine bromide microcapsules: process optimization and evaluation of characteristics[J]. *Int J Nanomedicine*, 2013, doi:10.2147/IJN.S40860.
- [25] Tan QY, Xu ML, Wu JY, *et al.* Preparation and characterization of poly(lactic acid) nanoparticles for sustained release of pyridostigmine bromide[J]. *Pharmazie*, 2012, 67(4):311.
- [26] Hoobakht F, Ganji F, Vasheghani-Farahani E, *et al.* Eu-dragit RS PO nanoparticles for sustained release of pyridostigmine bromide[J]. *J Nanopart Res*, 2013, 15(9):1 912.
(收稿日期:2015-08-12 修回日期:2015-10-13)
(编辑:余庆华)

△ 基金项目:江西中医药大学课题(No.2014BS003)
* 讲师,硕士。研究方向:中药制药新技术。E-mail: xian-grui1120@126.com
通信作者:讲师,博士。研究方向:中药药理学与药动学。E-mail: jiangli1009@126.com