

抗晕动病缓控释药物的研究进展[△]

曾媛^{1*},张芸²,吴芬¹,刘辉^{1#}(1.解放军中部战区总医院药剂科,武汉 430070;2.华中科技大学协和江南医院药剂科,武汉 430200)

中图分类号 R943;R971 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2020)24-3060-07

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2020.24.20

摘要 目的:了解抗晕动病药物缓控释制剂的研究进展,以期为该类药物新剂型研发提供参考。方法:以“晕动病”“运动病”“东莨菪碱”“盐酸苯环壬酯”“茶苯海明”“Motion sickness”“Scopolamine”“Phencyclone hydrochloride”“Dimenhydrinate”等为关键词,在中国知网、万方数据、PubMed、SooPAT等国内外数据库中查询自建库起至2020年11月收录的相关文献和专利,对抗晕动病缓控释制剂的研究进展进行综述。结果与结论:共检索到相关文献和专利143篇,其中有效文献和专利64篇。目前我国市售的抗晕动病缓控释制剂尚少见。关于抗晕动病药物的缓控释制剂的研究主要围绕着可避免胃肠道首关效应的透皮给药制剂(如贴剂、膜剂、微乳剂、脉冲给药制剂)及鼻用制剂、可实现特定部位高效吸收的新型纳米粒-微球给药系统、工艺稳定且易实现产业化生产的口服缓释制剂以及具有零级释药特征的口服渗透泵控释制剂等开展。军队防治晕动病常常联合使用两种及以上的药物,提示可采用军民融合新药创制思路,通过新制剂技术研制复合型的抗晕动病缓控释药物。此外,将速释和缓控释相结合,研制双相释药系统的抗晕药物,可实现抗晕药即时起效和维持长效的双重需求,也是抗晕动病药物研发的新思路之一。

关键词 晕动病;抗晕动病药物;缓释;控释;东莨菪碱;盐酸苯环壬酯

晕动病,又称运动病,是指因车、船或飞机等运输工具运动时产生摆动、旋转、颠簸等加速运动形式引起机体中枢及植物神经系统功能紊乱,刺激人体内耳前庭神经产生过量生物电而引发的疾病,临床表现为恶心、面色苍白、出冷汗、头晕、流涎、呕吐,甚至出现心律不齐、虚脱、休克等严重症状^[1-3]。据统计,85%的人群都曾经有过晕车、晕船或晕机的晕动经历,近80%的人体验过晕动病的不适和痛苦^[4]。Zhang X等^[5]发现,近93%的新海员在第一次航行时会出现晕船症状。服用抗晕动病药物是防治晕动病的重要手段之一。目前,市面上常见的抗晕动病药物多为普通剂型,如盐酸苯环壬酯片(商品名:飞塞乐,用法:乘车、乘船、乘机前半小时服1片,必要时4~5 h再服药1片)、盐酸地芬尼多片(商品名:眩晕停,用法:成人治疗晕动症每次1~2片,每日3次,应在出发前30 min服药)、茶苯海明片(商品名:乘晕宁,又称晕海宁,用法:成人每次1片,应在出发前30 min服药,治疗晕动病时每4 h服药1次)等。海军舰艇部队和登陆部队的官兵也较常出现晕动病症状,晕动病是降低军队作战效能的重要原因之一。军队中常联合使用不同的抗晕动病药物,也以普通剂型为主。普通制剂虽制备工艺简单,但药效持续时间短、服药次数频繁、血药浓度波动大。对于长程旅行的普通百姓或长远航工作人员而

言,普通剂型抗晕动病药的药效持续时间较短,每日需频繁用药,顺应性较差,并且服药后体内血药浓度易出现“峰谷”现象:或高于治疗水平产生中枢抑制作用而出现嗜睡、乏力、视物模糊等副反应,或低于最低有效浓度造成治疗失败,严重影响人们的身心健康和官兵的作战能力。与普通制剂相比,缓控释制剂具有服药次数少、血药浓度波动小、安全性更高等优势^[6-7]。但目前市售缓控释剂型抗晕动病药物尚少见。因此,无论是对于普通人群用药还是军队特需用药,开发缓控释剂型的抗晕动病药物具有较大的临床意义和良好的市场前景。基于此,笔者以“晕动病”“运动病”“东莨菪碱”“盐酸苯环壬酯”“茶苯海明”“Motion sickness”“Scopolamine”“Phencyclone hydrochloride”“Dimenhydrinate”等为关键词,采用单一或组合检索的方式,在中国知网、万方数据、PubMed、SooPAT等国内外数据库中检索自建库起至2020年11月收录的文献和专利。结果,获得相关文献和专利共143篇,其中有效文献和专利64篇。现对抗晕动病药物缓控释制剂的国内外研究进行综述,以期为该类药物新剂型研发提供参考。

1 抗晕动病常用药物

1.1 抗晕动病药物分类

目前认为有效的抗晕动病药物主要包括抗胆碱类药物(如东莨菪碱、盐酸苯环壬酯等)、抗组胺药(如茶苯海明、苯海拉明等)、拟肾上腺素类药物(如苯丙胺、麻黄碱等)、镇吐药(如盐酸地芬尼多、多潘立酮等)、钙拮抗剂类药物(如桂利嗪等)以及部分中药(如生姜、天麻等)等^[2,8-10],这些药物大多数为普通剂型,如普通片、胶囊、注射剂和中药饮片或中药合剂等。缓控释类制剂则仅

[△] 基金项目:国家“重大新药创制”科技重大专项课题(No.2018ZX09J18110-002);军队后勤科研项目2018年度课题(No. CLB18J043)

* 主管药师,硕士。研究方向:药物新剂型与新技术。E-mail: 1056873163@qq.com

通信作者:主任药师,博士。研究方向:药物新剂型与新技术。电话:027-50772871。E-mail: pharmacyman@126.com

有东莨菪碱贴剂和茶苯海明缓释胶囊,详见表1。

表1 抗晕动病药物分类

| 类别 | 抗晕动病代表药物及剂型 |
|---------|---|
| 抗胆碱类药 | 东莨菪碱(普通片、贴剂)、盐酸苯环壬酯(普通片)、阿托品(普通片、注射剂)、山莨菪碱(普通片、注射剂)、茶海索(普通片) |
| 抗组胺类药 | |
| 乙醇胺类 | 茶苯海明(普通片、缓释胶囊)、茶海拉明(普通片、软胶囊) |
| 哌嗪类 | 赛克力哌(普通片)、布克利哌(普通片)、美克洛哌(普通片) |
| 胍类 | 氯苯那敏(普通片) |
| 吩噻嗪类 | 异丙嗪(普通片、注射剂) |
| 拟肾上腺素类药 | 苯丙胺(普通片)、安非他明(普通片)、麻黄碱(普通片、注射剂)、可卡因(普通片、注射剂)、甲基苯丙胺(普通片)、苯甲吗啉(普通片)、苯丁胺(普通片)、哌醋甲酯(普通片)、苯妥英(普通片) |
| 镇吐药 | 多潘立酮(普通胶囊)、甲氧氯普胺(普通片、注射剂)、盐酸地芬尼多(普通片) |
| 钙拮抗剂类药 | 桂利嗪(普通胶囊)、氟桂利嗪(普通胶囊) |
| 中药 | 生姜(合剂、姜粉胶囊)、丹参(饮片)、天麻(普通片、注射剂) |

1.2 军用抗晕动病物

我军除装备常规的抗胆碱类、抗组胺类等抗晕动病药物外,特色制剂有复方晕海宁(规格:每片含茶苯海明50 mg、右旋苯丙胺5 mg)、速效抗晕胶囊(规格:每粒含右旋苯丙胺5 mg、茶苯海明50 mg和干姜粉200 mg)、姜素胶囊等制剂,短途抗晕动病的疗效确切^[11-12]。外军使用的抗晕药与我军基本一致,也是一些短效抗晕动病药的组合药物,如:美国海军常用的抗晕药组合“异丙嗪25 mg+麻黄碱50 mg”,美国装备太空实验室常用的抗晕动病药物组合“氢溴酸东莨菪碱0.3 mg+苯丙胺5 mg”,英军常用的抗晕药组合“氟桂利嗪30 mg+多潘立酮10 mg”等^[13-15]。

2 抗晕动病药物缓控释制剂

缓控释制剂包括缓释制剂和控释制剂,缓释制剂是指能长时间在体内缓慢持续释放药物以发挥长效作用的制剂;而控释制剂是指通过制剂技术使药物定时、定位并匀速持续释放的一类制剂,能够实现血药浓度恒定,无“峰谷”现象,从而更好地发挥疗效^[16]。

2.1 透皮给药制剂

相较于传统剂型,透皮给药制剂可以避免首关效应,减少胃肠道给药相关副作用,能够实现药物的缓慢释放,延长药物起效时间,减少用药次数;同时,还可通过给药面积灵活调节给药剂量,方便患者自主用药和随时终止用药^[17]。目前,应用于抗晕动病药物中的透皮给药剂型有贴剂、膜剂、微乳剂和脉冲给药制剂等。

2.1.1 贴剂 在抗胆碱类药物中,东莨菪碱的中枢作用最强,其用于晕动病的治疗已有百余年的历史,至今仍然是最有效的抗晕动病药物之一^[18]。但其口服不易吸收,常规剂型存在疲劳、口干、视力模糊等不良反应,剂量大时甚至会使患者产生精神错乱和幻觉等,且其半衰期短($t_{1/2}$ 为1.12 h),严重影响了其作为抗晕动病药物的临床应用^[19]。为克服东莨菪碱口服不易吸收、维持时间短以及副作用较大的缺点,20世纪末美国ALZA公司研制出

了东莨菪碱透皮贴(Transderm scop),其是全球第一个透皮贴剂,于1979年经美国FDA批准上市^[18]。该贴片大小为2.5 cm²,由背衬层、药物贮库层、微孔膜层、黏合层和保护层等构成,其中微孔膜层用来控制药物的释放速度,释药速率为10 μg/(2.5 cm²·h)。该贴片在用药6~8 h后开始起效,药效可维持72 h^[20]。梁秉文等^[21]采用乙烯醋酸乙烯共聚物(EVA)控释膜制成了东莨菪碱经皮给药贴片,以雄性大鼠背部皮肤为对象进行体外透皮试验,结果显示,该东莨菪碱贴片与Transderm scop相比,控释性能基本相同,离体皮肤恒定释药速率为4.94 μg/(2.5 cm²·h),药效也可维持72 h。该膜控释型东莨菪碱贴片临床研究以171例乘机受试者(贴片组、空白贴片对照组、晕海宁胶囊组各57例)、120例乘舰受试者(贴片组、空白贴片对照组各60例)、120例乘车受试者(贴片组、空白贴片对照组各60例)为试验对象,在受试前后0.5 h内检测其血压、脉搏、远近视力、近点距离和瞳孔大小,并由随行医师观察记录恶心、呕吐、头晕、面色苍白、冷汗等5项晕动病症状及体征。研究结果显示,贴片组受试者受试前后的血压、脉搏、双眼远近视力、近点距离和瞳孔大小均无变化,各晕动病症状的发生率均显著低于空白贴片对照组($P<0.05$),表明该制剂防治晕动病的效果确切^[19,22]。林文彦等^[23]发明了一种胆碱素性拮抗剂贴剂(专利公开号:1219391A),该贴剂有效活性成分为东莨菪碱,基质材料为丙烯酸酯类压敏胶,渗透促进剂由聚乙二醇类和酰胺类表面活性剂衍生物组成。由于添加了上述表面活性剂衍生物,东莨菪碱贴剂对皮肤的渗透力得以明显提升:该试验以8 h皮肤渗透速率为渗透促进剂作用的考察指标,结果显示,与不加渗透促进剂的贴剂比较,渗透效果增加了约2.2~2.8倍,释放可持续30 h。国内曾有韩国Myung Moon Pharmaceutical Co., Ltd.生产的东莨菪碱贴片(商品名:可弥特, Kimite)上市销售(注册证号:H20091051,规格:1.5 mg);目前,国内市售的有蚌埠丰原涂山制药有限公司生产的东莨菪碱贴片(批准文号:国药准字H10880042,规格:1.5 mg)。

盐酸苯环壬酯是我国军事医学科学院毒物药物研究所首创的新一代高选择性中枢抗胆碱能抗晕动病I类新药。卢海成等^[24]通过临床试验对盐酸苯环壬酯片与茶苯海明片的抗晕效果进行了比较,结果显示,盐酸苯环壬酯片的抗晕效果明显优于茶苯海明片。有研究指出,5个海军基地舰艇部队值勤作业官兵和2个出访美国和东南亚的舰队官兵曾试服盐酸苯环壬酯,该药的防晕船总有效率达88.8%;在原南京军区某集团军组织的两次军事演习中,5万名官兵试用该药后,晕船率由43.5%下降到5.5%^[25]。廖诗琴等^[26-28]结合盐酸苯环壬酯的理化特性和透皮贴剂的临床应用优势,以丙烯酸酯压

敏胶 Duro-Tak87-2677 为基质材料,采用有机溶剂挥发法制备了盐酸苯环壬酯透皮贴剂,取SD大鼠腹部皮肤,去除皮下脂肪层和结缔组织,用生理盐水冲洗干净,进行体外透皮试验,以单位面积累积透皮量(Q)和稳态透皮速率(J_{ss})为评价指标,对方剂进行单因素考察,采用 Box-Behnken 设计-效应面法进一步优化处方,获得最优处方:盐酸苯环壬酯 263 mg、氮酮 165 mg、Duro-Tak87-2677 压敏胶 1.94 g、甲醇 1.6 g;体外释放度考察结果显示,最优处方制得的贴剂释放行为符合 Higuchi 释放曲线,具有明显的缓释特征,48 h 累积释放度可达到 70%, Q 值为 $(119.48 \pm 2.95) \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 。

生姜作为传统中药,具有明确的抗晕药理活性,我民间多有在乘车(船)前将生姜切片包敷或贴于手腕、肚脐等部位来预防晕动病的应用历史,且效果良好,提示生姜的活性成分可能透过人体皮肤表面迅速起到预防晕动病的作用^[29-31]。陈艳^[32]以具有抗晕、止吐功效的生姜超临界萃取物、广藿香挥发油、木香流浸膏等为主要成分,以 1% 氮酮作为促渗剂,以无水乙醇溶解半固态的木香流浸膏,分别以国产和进口聚丙烯酸酯压敏胶作为基质制备了姜香缓释贴片,以 Wister 大鼠为对象进行体外透皮试验结果显示,进口压敏胶制成的贴片 20 h 的 Q 值为 $585.90 \mu\text{g}/\text{cm}^2$,透过率为 42.25%;国产压敏胶制成的贴片 20 h 的 Q 值为 $515.91 \mu\text{g}/\text{cm}^2$,透过率为 36.64%;进口压敏胶累积透皮量和透过率显著优于国产压敏胶,最终以进口压敏胶制得贴片,该贴片 24 h 累积释放率为 50%,具有显著缓释特征,黏性试验和 180° 剥离强度试验表明该贴片贴敷性能好,能在皮肤表面维持较长时间且剥离无疼痛感。

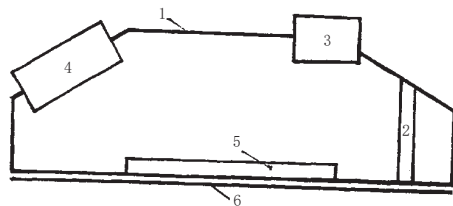
2.1.2 膜剂 方晓玲等^[33]研制了一种预防晕动病的长效透皮给药控释制剂——东莨菪碱透皮控释膜剂,并采用大鼠离体皮肤研究该膜剂的经皮渗透速率,结果显示,药物以零级速率经皮渗透,0~12 h 内的渗透速率为 $3.52 \mu\text{g}/(2.5 \text{ cm}^2 \cdot \text{h})$ 。沈子龙等^[34]以家兔为试验动物,采用放射受体分析法测定了东莨菪碱膜控制剂的血药浓度,结果显示,该制剂以零级速率释药,给药后 72 h 内的血药浓度基本稳定在 $0.85 \sim 1.96 \text{ ng/mL}$,表明该制剂具有显著的缓释特征,药效可维持 72 h。

黄广权^[35]研制了长效氢溴酸东莨菪碱防晕膜剂,制备工艺为:将等质量的聚乙烯醇 05-88 和聚乙烯醇 17-88 用乙醇浸泡处理,使其充分膨胀后,水浴使其溶解、过筛、放冷,加入氢溴酸东莨菪碱,搅拌溶解,再加入甘油充分混匀,静置除去气泡,最后倾于涂有液状石蜡的玻璃平板上,制成 0.3 mm 厚的药膜,剪切烘干即得。患者在乘车、乘船前 0.5 h 将该膜剂贴于耳后,用药 1 次,药效可持续 2 d。该团队统计了自 1981 年以来的临床疗效观察数据,结果显示,共计具有晕车晕船史的 110 例次患者

使用了该品,其中显效 105 例次,其抗晕动病有效率达到 95.5%。

2.1.3 微乳剂 微乳可增加药物的溶解性和流动性、促进透皮吸收,其作用于皮肤角质层时,可增加脂质双层的流动性,促进药物的渗透;利用微乳为载体制备透皮制剂,工艺简单、载药量大,稳态透皮速率高且起效快^[36]。王晶^[37]采用新型载药系统微乳技术制备了氢溴酸东莨菪碱微乳透皮制剂,取SD大鼠腹部皮肤,采用改良后 Franz 扩散池进行体外透皮吸收试验,考察微乳中油相含量、表面活性剂/助表面活性剂质量比值(即 K_m)、水相含量对该制剂经皮渗透吸收的影响,并最终确定氢溴酸东莨菪碱微乳制剂最优处方为乳化剂(聚氧乙烯化蓖麻油 Cremophor RH-40+无水乙醇, $K_m=2:1$) 30%、油相(油酸聚乙二醇甘油酯)10%、三蒸水 58.5%、氢溴酸东莨菪碱 1.5%;该最优处方制得的微乳透皮制剂控释时间可达 3~4 d。该研究团队将SD大鼠无束缚地放入模拟晕船旋转装置的有机玻璃笼内建立晕船动物模型进行药效学试验,观察大鼠排粪、排尿、立毛、颤抖等行为的改变,结果显示,与口服氢溴酸东莨菪碱组相比,氢溴酸东莨菪碱微乳对预防、治疗晕动病等具有更显著的效果。

2.1.4 脉冲给药制剂 为避免针刺疗法治疗晕动病顺应性差和药物治疗晕动病具有的毒副作用,杨亚丽等^[38]和张波等^[39]将物理学和化学相结合,通过电脉冲、药膜缓慢释药的方式研发了一种手表式单兵脉冲药膜抗晕装置(其剖视图见图 1),其电脉冲和抗晕药物均可对大脑皮层及植物神经系统进行功能调节,预防由于各种加速运动引起的前庭植物神经反应,避免健康人在乘车、船、飞机等交通运输工具时发生剧烈眩晕、恶心、呕吐等症状。该研究通过电脉冲技术刺激末梢神经,干扰呕吐反射,延缓胃肠蠕动,发挥抗晕疗效;通过防晕生物释药膜缓慢释放药物发挥治疗晕动病作用;两者结合具有迅速起效、随时给药、随时终止给药、在不使用电脉冲时可继续依靠缓释膜的作用维持效果、使用携带方便、顺应性好等特点。脉冲电路是该装置的核心结构,左右两侧为含药膜,这种膜是用晕动病防治药物(包括姜粉提取液、东莨菪碱、盐酸苯海拉明)与高分子生物材料制成的,具备使药物缓慢释放的特点。该研究选择了 18~55 岁患有晕动病的患者为对象,观察指标为头昏、目眩、恶心、吐逆、视物障碍、嗜睡等症状,结果显示,相比于未加药膜结合间断或持续开启脉冲的方法,加药膜与间断或持续开启脉冲的方法具有显著抗晕效果,陆地上乘车试验抗晕总有效率可达 100%,海上航行试验抗晕总有效率也达到了 73.7%;同时,该研究结果还显示,间断开启脉冲比持续开启脉冲更适用于减少长时间、长行程航行时晕动症状的发生。



1.表壳;2.脉冲电路;3.频率调节器;4.开关-强度调节器;5.电极;6.药物缓释膜

图1 单兵脉冲药膜抗晕装置剖视图

2.2 鼻用缓控释制剂

温敏型原位凝胶是指以溶液状态制备和给药,在药用部位因温度变化刺激而发生相转变,形成凝胶化半固体的制剂,该类制剂具有良好的顺应性和缓控释能力,并具有生物利用度高的特点^[40]。李美燕等^[41]采用壳聚糖/ β -甘油磷酸钠混合体系载入氢溴酸东莨菪碱,通过调节该混合体系中壳聚糖的质量浓度、壳聚糖/ β -甘油磷酸钠的配比、混合体系的pH值等得到具有温敏性和缓释效果的壳聚糖/ β -甘油磷酸钠载氢溴酸东莨菪碱温敏型鼻用原位凝胶剂。其累积释放度研究结果显示,氢溴酸东莨菪碱原料药在1 h内的累积释放度为93%;而该制剂具有明显的缓释特征,释放曲线符合一级动力学方程($r=0.9956$),12 h内的累积释放度为73%。蟾蜍上腭黏膜纤毛毒性试验以及新西兰大白兔眼黏膜刺激实验考察结果显示,该鼻用凝胶对蟾蜍上腭黏膜纤毛运动影响小、毒性小,对新西兰大白兔眼黏膜的刺激小。该研究团队又以SD大鼠为对象,以氢溴酸东莨菪碱注射液和氢溴酸东莨菪碱片为阳性对照,以空白凝胶为阴性对照进行初步药效学研究,结果显示,与空白凝胶组比较,氢溴酸东莨菪碱温敏型鼻用原位凝胶组大鼠的翻滚现象、单侧倾斜、眼球震颤等晕动症状均显著减少,大鼠行为恢复正常时间显著缩短;且相对于同样剂量的氢溴酸东莨菪碱片剂组和注射液组,氢溴酸东莨菪碱温敏型鼻用原位凝胶组大鼠的晕动症状减少^[42]。

2.3 口服缓释制剂

2.3.1 纳米粒-微球系统(NiMS)

NiMS是一种采用高分子材料以及包载技术将纳米粒包裹到微球中形成的用于药物包载的新型给药系统^[43-45]。其是一种可用于实现药物在胃肠道特定部位高效释放的优良载体。相对于普通微囊,NiMS系统对药物释放具有更好的调控作用,并且可以减少局部刺激和毒副作用,尤其在蛋白药物包载和缓控释制剂中应用较多^[43-45]。吕维玲等^[32]以无副作用的三聚磷酸钠(TPP)为交联剂,以壳聚糖为载体材料,采用离子交联法制备了氢溴酸东莨菪碱纳米粒;然后以羟丙甲纤维素(HPMC)为载体材料,采用喷雾干燥法最终制成氢溴酸东莨菪碱NiMS,其包封率、载药量和平均粒径分别为94.2%、20.4%、1 256.5 nm;释放度测定结果

显示,该制剂具有前期突释(30 min累积释放度达到40%)和后期平稳释放的双重效果,体外释放曲线与一级方程的拟合效果最好($r=0.9877$),释放可延缓5 h以上,从而可减少患者的给药频次、降低药物局部刺激、减少不良反应,为外出长途旅行及航空航海时防治晕动病提供了便利。该团队还结合上述氢溴酸东莨菪碱NiMS系统缓释特征和口崩片的速崩特性,研制了氢溴酸东莨菪碱口腔速崩微囊片:将制得的氢溴酸东莨菪碱NiMS与40%甘露醇、35%微晶纤维素、10%羧甲基淀粉钠混匀后,以5%聚维酮K30(PVP-K30)溶液为黏合剂,采用湿法制粒,干燥整粒后压片制备而成。药剂学评价结果表明,该制剂崩解时间为54 s,相比普通口崩片(10 min以内即可释放完毕),该制剂可在6 h释放完全,达到了延释效果^[46]。

2.3.2 缓释胶囊

茶苯海明为苯海拉明与8-氯茶碱的复合物,为组胺H₁受体拮抗剂,临床主要用于治疗晕动病、眩晕以及妊娠呕吐^[47]。我国上市的相关剂型有茶苯海明片(规格:25、50 mg,成人1次1~2片,即25~50 mg,应在出发前30 min服药,治疗晕动病时每4 h服药1次)和茶苯海明含片(规格:40 mg,成人每次1片,每日1~6次)。对于长途旅行的人们来说,需频繁给药,且血药浓度易出现峰谷波动,产生嗜睡、疲乏、头晕等副作用;此外,该药味道苦麻,而且其麻味滞留感非常强,现上市的茶苯海明口含片中虽加入了矫味剂,但其崩解缓慢,在口腔中存留时间长,口舌麻痹感依旧较强。为了既能掩盖其苦麻味,又能延缓药物的释放,英国Horner公司在原普通片剂基础上,研制了缓释片和缓释胶囊,其中日服2次的缓释胶囊(规格:75 mg)可用于晕动病的防治,很受临床欢迎^[48]。马素红等^[48]参考国外茶苯海明缓释胶囊的处方工艺,研制开发了茶苯海明缓释胶囊,该制剂由20%的未包衣速释含药微丸和80%的包衣缓释含药微丸混合制备而成,给药0~0.5 h之间速释部分药物快速释放,0.5~6 h之间缓释部分药物缓慢释放,每天只需服用1~2次即可达到长效抗晕止吐的效果。目前,国内海南赛立克药业有限公司生产的茶苯海明缓释胶囊已获批上市(批准文号:国药准字H20090143,规格:75 mg)。

2.3.3 渗透泵控释制剂

渗透泵控释制剂是以零级恒速释药为基本特征、以半透膜内外的渗透压差为释药动力的一种新型释药系统^[49]。渗透泵控释制剂的主要关键技术是:采用激光打孔技术,在包有半透性衣膜的片剂上制作孔径适宜的释药小孔,当水分从半透性衣膜透入后,片剂内部将产生很高的渗透压,使药物从片剂上的释药小孔中恒速、定量地释放出来,从而达到良好的控释效果^[36]。渗透泵控释制剂可分为单层渗透泵和双层渗透泵,其中应用较多的是双层渗透泵片,其片芯包

括含药层和助推层,服药后,水分透过半透膜进入双层片芯,含药层遇水溶解,形成均匀的混悬药液;助推层遇水膨胀产生推力将含药层药液通过释药小孔推出,实现持续释药^[50]。刘辉团队^[51-56]利用双层渗透泵释药技术,将盐酸苯环壬酯制成了能在预定时间内以零级或接近零级的速度释放药物,并可使体内血药浓度长时间维持在有效浓度范围内的一种口服控释片剂——盐酸苯环壬酯控释片,其制备方法为:按处方量称取主药盐酸苯环壬酯、氯化钠(NaCl,研磨,过80目筛)、低取代聚氧乙烯(PEO)等各适量,过筛,以等量递加法混匀后,采用湿法制粒制备含药层颗粒A;另取处方量的高取代PEO、羟丙甲纤维素K4M(HPMC-K4M)、NaCl、PVP-K30等,以等量递加法混匀后,同法制备助推层颗粒B;将颗粒A和颗粒B于40℃条件下干燥4h后,分别过20目筛整粒,各加入处方量的硬脂酸镁,混匀,压制双层片芯,包衣,达到目标增重后,于40℃下干燥24h,在含药层一侧采用激光打一释药小孔,即得。经星点设计-效应面法优化处方后,对最优处方制得的控释片的体外释放行为进行考察。结果表明,其释放曲线符合零级释药方程($r=0.9902$),12h释放可达到99%;Beagle犬体内单次及多次给药药动学实验结果显示,相比普通片剂,该制剂达峰时间(t_{max})显著延长,达峰浓度(c_{max})显著降低,平均滞留时间(MRT)显著延长,表明该制剂具有明显的缓释特征。该制剂已获我国发明专利授权(专利号:201310115192.6),并已实现从实验室规模到中试生产规模的转化,有望实现产业化生产。

盐酸地芬尼多于1967年在美国批准上市,是一种非吩噻嗪类强效镇吐药,疗效确切,无抗组胺作用,常规治疗剂量下不良反应较轻微^[57]。有研究者研制了可零级释药的盐酸地芬尼多双层渗透泵控释片,制备工艺为:含药层(主药、PEO-N10、NaCl等)以等量递加法混匀后,以5%PVP-K30乙醇溶液为黏合剂,湿法制粒;助推层(PEO-WSR303、NaCl、PVP-K30等)以等量递加法混匀后,以乙醇为黏合剂,湿法制粒;40℃下干燥4h后整粒,分别加硬脂酸镁混匀;先加入处方量含药层颗粒,轻压成形;再加入助推层颗粒,压制成硬度为50~80N的双层片芯;采用包衣机进行包衣,在片芯外层包一层半透性衣膜;采用激光在含药层一侧打一释药小孔,即得。采用单因素试验筛选该控释片的片芯处方和包衣工艺,其释药行为主要受含药层PEO含量、NaCl含量及包衣增重等因素影响。片芯优化处方:含药层NaCl为10mg,PEO-N10为15mg;助推层PEO-WSR303为60mg,NaCl为20mg;包衣液聚乙二醇(PEG)4000为1.25g/L;包衣增重为片芯重量的7%。采用最优处方制得的控释片的体外释放度研究结果显示,该制剂在2~12h内释药曲线符合零级释药方程($r=0.9958$),累积释放可达

80%以上^[58-60]。

3 结语

目前,我国市售的抗晕动药物缓控释制剂仅有茶苯海明缓释胶囊和东莨菪碱贴片,故开发药效持续时间长、服药次数少、毒副作用小的抗晕制剂具有一定的创新性、临床意义及市场前景。透皮给药制剂具有顺应性好、可避免首关效应等优势,是继口服、注射制剂之后最有发展潜力的给药系统之一,但其对药物的溶解性、油水分配系数等理化性质和药物渗透率等生物药剂学特性均有特定要求^[61];渗透泵控释制剂能够实现比普通缓释制剂更稳定的体内血药浓度,其释药过程不受释放环境、pH值以及胃肠道内其他因素的影响,但其对药物的溶解性及生物半衰期有所要求,溶解性能好的适合制成单层渗透泵制剂,而溶解性能极好或极差的适合制成双层渗透泵制剂^[49,62];NiMS等新型载药系统虽具有显著缓释特征、可提高药物生物利用度并能够实现定位释药,但其工艺一般难以实现产业化生产,大部分研究处于体外基础研究阶段^[63-64]。因此,选用何种抗晕动药物为模型,研制适合该药物的缓控释剂型均需要仔细探究。军队防治晕动病常常联合使用两种及以上的药物,这也提示今后可采用军民融合新药创制思路,通过新制剂技术研制复合型抗晕动病缓控释药物;另外,晕动病往往需要立即起效,之后以稳定的血药浓度维持药效,这样既可满足长程旅行的晕动病患者的即时需求,又可呈现长效低毒的优势,因此通过制剂手段将速释和缓释相结合,也是抗晕动病药物的研发新思路之一。

参考文献

- [1] 李佑昶,马婵娟,姚晓东,等.晕动病的预防和治疗进展[J].河北医药,2020,42(16):2513-2516,2521.
- [2] 钟桂香,严佳,贺金山.抗晕动病药物的研究进展[J].医药导报,2010,29(6):747-749.
- [3] 赵一,胡晋红.晕动病模型的研究进展[J].药学服务与研究,2010,10(3):217-220.
- [4] 张玲燕,施开华.晕动习服运动处方的构建研究[J].体育科技文献通报,2014,22(3):43.
- [5] ZHANG X, SUN Y. Motion sickness predictors in college students and their first experience sailing at sea[J]. *Aerosp Med Hum Perform*, 2020, 91(2): 71-78.
- [6] 刘圆圆,付伟,郑爱萍.晕动病防治药物研究进展[J].国际药学研究杂志,2014,41(5):569-574.
- [7] 段婷,郭真君,刘辉,等.盐酸苯环壬酯油水分配系数的测定及pH值对其的影响[J].中国医院药学杂志,2017,37(5):409-412.
- [8] 季小慎,李忠东,刘延,等.抗晕药的组方选择及动物急性毒性研究[J].空军总医院学报,2003,19(4):20-22.
- [9] 张华,赵红,沈玉静.近年抗眩晕中药研究概况[J].中国医药导刊,2010,12(11):1916-1917.

- [10] 程凯,徐珽,胡海波,等.晕动病的预防用药评价[J].华西医学,2009,24(4):1063-1064.
- [11] 曾宪英.运动病的预防与治疗[J].航空军医,2001,29(6):260-264.
- [12] 雷呈祥,王国华,储智勇,等.速效抗晕胶囊抗运动病作用的实验研究[J].解放军药学学报,2009,25(1):56-58.
- [13] 王海明,曹祚焕,张麟,等.4种抗运动病药物的比较研究[J].第二军医大学学报,2000,21(8):745-748.
- [14] 傅强,关若丹.晕动病的病机及治疗[J].河南中医,2004,24(7):16-19.
- [15] 尹磊,李敏,王海明.抗运动病药物种类和临床应用[J].中华航海医学与高气压医学杂志,2004,11(2):61-62.
- [16] 包星海,栾立标.对药物缓控释制剂的研究进展[J].当代医药论丛,2017,15(23):36-37.
- [17] 涂晔,王冬,肖永恒,等.透皮贴剂制品及研究进展[J].药学实践杂志,2010,28(3):161-163,188.
- [18] 王恩彤.晕动病的药物防治[J].空军总医院学报,1989,5(3):46,50.
- [19] 陶纪值,梁秉文,常越萍,等.膜控释型东莨菪碱贴片结构特点和临床[J].中国药理学杂志,1990,25(9):545-546.
- [20] PARROTT AC. Transdermal scopolamine: a review of its effects upon motion sickness, psychological performance, and physiological functioning[J]. *Aviat Space Environ Med*,1989,60(1):1-9.
- [21] 梁秉文,常越萍,陆瑜. EVA膜控释东莨菪碱贴片的研究[J].中国药理学杂志,1990,25(4):209-211.
- [22] 李帮会,陶纪值,乔乐士,等.膜控释型东莨菪碱贴片在海上防治运动病发生的疗效分析[J].解放军医学杂志,1988,13(6):469-471.
- [23] 林文彦,陈淑娟.胆碱素性拮抗剂贴剂:中国,1219391A[P].1999-06-16.
- [24] 卢海成,王纯泉.抗眩晕药飞赛乐与乘晕宁抗晕船疗效观察[J].解放军预防医学杂志,1995,13(6):473-474.
- [25] 张晓冬.抗晕新药“飞赛乐”批量生产[J].解放军健康,2000(5):24.
- [26] 廖诗琴.盐酸苯环壬酯缓释贴片的药学研究[D].广州:南方医科大学,2018.
- [27] 廖诗琴,刘辉,赵静,等.盐酸苯环壬酯透皮贴剂的制备及体外释放特性考察[J].沈阳药科大学学报,2018,35(9):719-724,728.
- [28] 廖诗琴,刘辉,赵静,等. Box-Behnken设计-响应面法优化盐酸苯环壬酯透皮贴剂的处方[J].中国药房,2018,29(7):897-901.
- [29] 黄明方,侯建萍,盖晓波.生姜抗运动病研究进展[J].中华航海医学与高气压医学杂志,2006,13(3):192.
- [30] 马虹,毛午佳.生姜治疗晕动病的研究[J].贵阳中医学院报,2009,31(5):57-59.
- [31] 宣武东,许恒,袁志仙,等.1种用于晕动病防治的亲水性巴布剂:中国,201210299357.5[P].2012-12-05.
- [32] 陈艳.姜香经皮给药系统的处方筛选、工艺优化及经皮渗透性研究[D].重庆:第三军医大学,2009.
- [33] 方晓玲,李汉蕴,平其能,等.东莨菪碱透皮控释膜剂的研究[J].中国药科大学学报,1990,21(5):267-270.
- [34] 沈子龙,李汉蕴.放射受体分析法测定东莨菪碱膜控制剂的血药浓度[J].中国药科大学学报,1989,20(1):25-27.
- [35] 黄广权.氢溴酸东莨菪碱防晕膜剂的研制[J].中国医院药学杂志,1986,6(7):31.
- [36] 刘筱雅,江昌照,高文彦,等.微乳和基于微乳的经皮给药制剂的研究进展[J].中国医药工业杂志,2020,51(4):442-449.
- [37] 王晶.氢溴酸东莨菪碱微乳透皮制剂的研究[D].上海:第二军医大学,2008.
- [38] 杨亚丽,张波,李红,等.单兵抗晕装置的实验研究[C]//济南:中华预防医学会首届学术年会论文摘要集,2002:372-373.
- [39] 张波,杨亚丽.电脉冲抗晕装置:中国,2562782[P].2002-06-06.
- [40] 袁振海,尚立夏,况成裕,等.温敏型鼻用原位凝胶的研究进展[J].食品与药品,2018,20(5):386-389.
- [41] 李美燕,林於,欧阳雪,等.氢溴酸东莨菪碱温敏型鼻用原位凝胶的制备[J].中成药,2015,37(3):517-521.
- [42] 李美燕.氢溴酸东莨菪碱温敏型鼻用原位凝胶的研制[D].重庆:重庆医科大学,2015.
- [43] BHAVSAR MD, TIWARI SB, AMIJI MM. Formulation optimization for the nanoparticles-in-microsphere hybrid oral delivery system using factorial design[J]. *J Control Release*,2005. DOI:10.1016/j.jconrel.2005.11.001.
- [44] BHAVSAR MD, AMIJI MM. Gastrointestinal distribution and invivogene transfection studies with nanoparticles-in-microsphere oral system(NiMOS)[J]. *J Control Release*,2007. DOI:10.1016/j.jconrel.2007.03.006.
- [45] 吕维玲,胡晋红,朱全刚,等.氢溴酸东莨菪碱纳米粒-微球系统的研制[J].药学学报,2010,45(7):914-919.
- [46] 吕维玲.基于NiMS系统的氢溴酸东莨菪碱口腔速崩微囊片的研究[D].上海:第二军医大学,2010.
- [47] 程基高,唐一飏,李政灏,等.茶苯海明治疗晕动病的安全性和有效性[J].第二军医大学学报,2016,37(5):631-635.
- [48] 马素红,孙超.茶苯海明缓释胶囊的制备与体外释放研究[J].山东生物医学工程,1999,18(3):34-39.
- [49] 安欣欣,周洪雷.口服渗透泵控释制剂的研究进展[J].中国药房,2018,29(22):3165-3168.
- [50] 任君刚,杨硕,王立.口服渗透泵制剂的研究进展[J].药学研究,2013,32(5):295-297.
- [51] 曾媛,郑露露,刘辉.盐酸苯环壬酯控释片释放度研究方法的建立[J].中国药师,2015,18(1):14-17.
- [52] 郭真君,曾媛,张芸,等.星点设计-效应面法优化盐酸苯环壬酯控释片的处方[J].中国医院药学杂志,2018,38

黄酮类化合物防治阿尔茨海默病的研究进展^Δ

邵骏菁^{1,2*}, 张晓平^{1,2}, 杨颖^{1,2}, 温柔^{1,2}, 李忠原^{1,2}, 马大龙³, 于俊杰³, 田景振^{1,2#} (1. 山东中医药大学药学院, 济南 250355; 2. 山东中医药大学青岛中医药科学院, 山东青岛 266000; 3. 青岛大学附属医院药品调剂科, 山东青岛 266005)

中图分类号 R285;R971 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2020)24-3066-07

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2020.24.21

摘要 目的:了解黄酮类化合物治疗阿尔茨海默病(AD)的作用机制,为其临床应用提供参考。方法:以“黄酮类化合物”“阿尔茨海默病”“发病机制”“作用机制”“Flavonoids”“AD”“Pathogenesis”“Action mechanism”等为关键词,在中国知网、万方数据、PubMed、Web of Science等数据库中组合查询2005年1月—2020年4月发表的相关文献,基于现代AD学说和相关通路对黄酮类化合物防治AD的研究进展以及新型给药系统在增强该类化合物神经保护作用中的应用进行综述。结果与结论:共检索到相关文献176篇,其中有效文献66篇。AD是一种多见于老年人的神经退行性疾病。基于A β 学说,黄酮类化合物可通过激活非淀粉样途径、抑制淀粉样途径,从而抑制 β 淀粉样蛋白裂解酶的活性、减少A β 的形成来发挥神经保护作用。基于Tau蛋白学说,黄酮类化合物可通过增强内源性磷酸酯酶的活性,促进Tau蛋白脱去磷酸基,抑制Tau蛋白磷酸化,从而达到保护神经系统的目的。基于胆碱能学说,不少黄酮类化合物具有胆碱酯酶抑制作用,可通过抑制乙酰胆碱的分解从而使其在突触间隙中维持较高的浓度以治疗AD。基于氧化应激学说,则黄酮类化合物可通过多种途径发挥抗氧化的作用,以减少神经细胞凋亡。同时,炎症学说和突触学说也从不同角度解释了黄酮类化合物治疗AD的潜在作用机制。基于信号通路的相关研究表明,黄酮类化合物可通过作用于磷脂酰肌醇-3-激酶/蛋白激酶B、核因子 κ B、丝裂原活化蛋白激酶、糖原合成酶激酶3 β 等通路来治疗AD,且具有毒性低、不良反应小等优点。此外,纳米技术可增强黄酮类化合物的生物利用度以更好地发挥抗AD作用。

关键词 黄酮类化合物;阿尔茨海默病;发病机制;作用机制;纳米给药

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是一种常见于老年人的由多种因素引起的中枢神经退行性疾病,约占痴呆患者总数的50~75%,严重威胁老年人的身心健康^[1]。近年来,随着全球老龄化的日趋严重,AD患病率逐年升高;据世界阿尔茨海默组织2015年的报道,预

计2050年全球AD患者将超过一亿三千万^[2-3]。AD的临床症状主要表现为患者记忆力丧失、认知功能障碍等^[4]。该病尚无法根治,目前临床治疗主要以缓解症状为主,但在减轻或阻止疾病进展方面的效果并不显著^[5]。因此,寻找更为有效的AD治疗药物具有重大的现

(24):2512-2517.

- [53] 王彦辰,曾媛,刘辉,等.盐酸苯环壬酯控释片半透膜包衣工艺优化[J].中国医药工业杂志,2018,49(4):485-490.
- [54] 赵静,曾媛,刘辉,等.乙醇摄入对盐酸苯环壬酯控释片释放行为的影响[J].中国医院药学杂志,2018,38(10):1035-1039.
- [55] 郑露露,曾媛,刘辉,等.高效液相色谱法内标法测定盐酸苯环壬酯控释片的含量[J].中国药业,2014,23(23):47-49.
- [56] 刘辉,樊光辉,聂岁峰,等.盐酸苯环壬酯双层渗透泵控释片及其制备方法:中国,201310115192.6[P].2013-04-03.
- [57] 吴芬,郭真君,曾媛,等.盐酸地芬尼多的研究进展[J].中国药师,2019,22(7):1323-1328.
- [58] 曾媛,朱兰琼,郭真君,等.盐酸地芬尼多双层渗透泵片的

- 制备及处方优化[J].中国药师,2018,21(10):1750-1755.
- [59] 朱兰琼.盐酸地芬尼多渗透泵制剂的研究[D].广州:南方医科大学,2017.
- [60] 朱兰琼,刘辉,廖诗琴,等.盐酸地芬尼多双层渗透泵片的制备及体外释放研究[J].中国药房,2017,28(13):1823-1826.
- [61] 夏金兰,蒋海明,聂珍媛.透皮给药制剂研究[J].中南工业大学学报(自然科学版),2003,34(5):494-498.
- [62] 洪丽娟,刘瑞华,崔传明,等.口服渗透泵控释制剂的中国发明专利申请分析[J].中国新药杂志,2018,27(1):12-16.
- [63] 罗兰,杨希,林晓曦.载药微球在肿瘤与非肿瘤疾病治疗中的应用[J].组织工程与重建外科杂志,2020,16(4):332-336.
- [64] 郭曼曼,汪怡.长春新碱抗肿瘤新剂型的研究进展[J].药物评价研究,2020,43(11):2328-2334.

(收稿日期:2020-03-13 修回日期:2020-11-09)

(编辑:孙冰)

^Δ 基金项目:山东省中医药科技发展计划项目(No.2019-0029)

* 硕士研究生。研究方向:中药炮制原理与新药研发。E-mail: shaojunjing1@163.com

通信作者:教授,博士生导师。研究方向:中药炮制原理与新药研发。E-mail: tianjingzhen@163.com