

中药膜剂的现代应用进展

徐晓玲¹, 孙 蕾²

(1. 南京医科大学第一附属医院药学部, 江苏 南京 210036; 2. 南京中医药大学附属医院)

摘要: 中药膜剂具有优于传统中药剂型的诸多特点,如疗效精确,精制度高等,是近年来中药制剂研发中的一个新兴领域。本文通过查阅相关文献,对中药膜剂的临床应用及成膜材料的研究进行简要综述。

关键词: 中药膜剂; 临床应用; 成膜材料

中图分类号: R282.710.7 **文献标识码:** A

中药膜剂是近年来中药制剂剂型研发中的一个新兴领域,系指将中药提取物或药材粉末等成分,均匀分散(或混合)在由天然或合成高分子成膜材料构成的载体中所制得的膜状制剂。该剂型在制备工艺和使用方法上不同于膏药、散剂等传统中药剂型,集靶向给药,疗效精确,用量小,无首过效应,药效持续时间长,携带使用方便等诸多优点于一身,对多种疾病的治疗具有很好的效果,符合现代中药发展的要求。本文试对近年来中药膜剂的研究及应用进展进行总结,并针对目前存在的问题提出自己的设想。

1 膜剂的应用领域

近年来,中药膜剂在多个领域多种疾病的临床治疗上广泛应用,其中在口腔、鼻腔、眼科、妇科等疾病的治疗上报道最为多见。

1.1 口腔膜剂^[1] 在口腔疾病中,溃疡是最常见的慢性疾病,目前在临床上治疗口腔溃疡最常应用的散剂、软膏剂、含漱剂等制剂,但因其对溃疡面的刺激性强、药物局部粘附性差或易被唾液稀释而影响疗效。但中药膜剂能够粘附于溃疡黏膜表面,既可以起保护作用,又令药物成分定位释放,使其疗效提高;同时还具有柔韧性好,与黏膜接触面积大的优点,加之背衬层能增大药物浓度梯度,可以解决制剂易受唾液稀释等患处外部环境的问题。刘祖祥等^[2]采用医院自制制剂复方口腔溃疡膜剂与生地黄芩麦冬方联合,治疗复发性口腔溃疡(ROU),

试验结果表明可有效调节 ROU 患者 T 淋巴细胞亚群平衡,提高临床疗效,且对患者血清免疫球蛋白水平无显著影响,治疗效果较佳。富志军等^[3]以复方溃宁方为模型药,通过对辅料成膜性,膜剂粘附力、溶解时间、体外释放速率及在口腔停留时间的考察,优选口腔粘膜黏附缓释膜的处方,结果表明采用聚乙烯醇—羧甲基纤维素钠—聚羧乙烯(3:6:1)制得的缓释膜具有良好的缓释和粘附效果。陈先媛等^[4]优选了杠板归复合膜的提取成型工艺,并对其主要成分进行定性鉴别,所得工艺可行,质量可控,稳定性好,用来治疗复发性阿弗它溃疡,疗效显著。

1.2 鼻腔用膜剂 鼻腔用膜剂可以增加药物在鼻腔中的保留时间、维持鼻腔黏膜表面较高药物浓度,增加药物在鼻腔内吸收。辛国爱等^[5]用苍耳子、辛夷等中药制成鼻炎膜剂治疗各种鼻炎、鼻中隔糜烂及鼻窦炎等疾病,经临床 300 例患者观察,疗效明确,使用方便,弥补了原有剂型的不足。陈欣欣等^[6]采用广东省中医院院内制剂祛敏通鼻喷膜剂治疗变应性鼻炎,得到了良好的效果,故推断该喷膜剂能够影响体液免疫功能,并增强细胞免疫功能。

1.3 眼用膜剂 眼用膜剂是近年来发展的一种新型眼部给药系统,是将药物制备成膜状,放于眼穹隆处,使药物中的有效成分以一定速率缓慢释放的新型药物制剂。其药物利用率相比经典眼用制剂——滴眼液、眼膏剂要高很多^[7],且具有柔软度高,生产过程中不添加抑菌剂,对眼刺激性和不适感较小等优点^[8-10]。

1.4 妇科膜剂^[11] 妇科膜剂主要用于妇科疾病的定位治疗,如阴道、宫颈类疾病。黄开合等^[12]采用正交试验对成膜材料处方进行优化,制成甲硝唑

药膜应用于临床,对保护宫颈病变 LEEP 术后创面,减少术后脱痂所致的出血,促进肉芽组织的生长,利于创面的愈合,减少并发症发生具有积极意义。匡菊香等^[13]将医院制剂妇必舒洗液进行剂型改进,以 PVA-1788 的醇溶液及其他挥发性溶剂为载体,制成的妇必舒涂膜剂相比洗液药物浓度更高,性状更稳定,能显著提高药物生物利用度、能产生更好的疗效,更适合妇科临床诊疗需求。

1.5 植入型膜剂^[14-15] 植入型膜剂也是一种长期给药体系,同样具有定位给药,用药次数和剂量少,长效恒释等特点,在某些疾病的治疗方面,植入型膜剂具有其它制剂不可替代的优点。穆凯等^[16]报道明胶壳聚糖可吸收膜的支架作用能够维持术后滤过泡、还能够防止滤过泡瘢痕化。邵长艳^[17]筛选并确定了奥硝唑缓释膜的处方及工艺,该制剂对中间普氏菌和核梭杆菌具有良好的抗菌作用。

2 中药膜剂的成膜材料

成膜材料作为药物的载体物质,其性能和质量不仅对中药膜剂的成型工艺有影响,同时也对成品膜剂的质量及疗效产生很大影响。一般成膜材料需要具备以下几点条件:无毒,无刺激性,性质稳定,与药物不起作用,成膜性能好,来源丰富,价格便宜。按照成膜材料的种类,可分为合成高分子材料和天然高分子聚合物材料两大类:合成高分子成膜材料根据其聚合物单体分子结构不同一般可分为:丙烯酸类共聚物、聚乙烯醇类化合物、纤维素衍生物类等三类;天然高分子物质有明胶、阿拉伯胶、白芨胶、玉米胶、海藻酸钠、琼脂等几种^[18]。

2.1 合成高分子成膜材料 合成高分子成膜材料因其成膜性能良好,成膜强度与韧性能满足膜剂成型与使用的要求,故在膜剂生产中常选用该类物质作为成膜载体。在合成高分子成膜材料中聚乙烯醇(PVA)为成膜材料制备中药膜剂的文献报道较多,如以紫草、黄柏等中药为模型药,通过对成膜性、粘附力、溶解时间、体外释放速率等进行考察,结果表明聚乙烯醇的成膜性高于其他成膜材料,聚乙烯醇(PVA)成膜材料形成的膜剂骨架不易溶解,因此延长了膜剂的作用时间,从而起到缓释的作用。其他文献所报道的膜剂,如双黄连膜剂、芦荟膜剂、丹皮酚口腔药膜等也选用了 PVA 作成膜材料^[18-19]。

2.2 天然高分子聚合物材料 近年来,天然高分

子材料作为成膜材料应用最广的是白芨胶浆。白芨是一味传统中药,自古以来在临床应用相当广泛。白芨胶浆是从白芨中制取,具有黏性大,无毒无刺激,性质稳定,外用抑菌作用等优点,可作为膜剂的成膜材料,特别适用于烧、烫伤创面的贴敷。张鹏威等^[20]采用断尾止血、家兔股动脉止血、二甲苯致耳肿胀和兔伤口愈合等多项试验考察白芨贴膜的初步药效。结果证明白芨贴膜有一定的抗菌效果,可明显促进伤口愈合,伤口结痂时间也有所缩短,因此他们得出白芨贴膜具有止血、抗炎、抗菌及促进伤口愈合作用,为其临床应用提供了科学依据。刘言振等^[21]将白芨葡甘聚糖胶加入消炎止痛类药物摊涂成膜,在药膜上涂以羧甲基纤维素钠、聚乙烯醇等高分子材料做成的保护膜,制成双层贴膜,具有良好的粘性和柔韧性,体外释放试验呈线性,在口腔中溶解时间长,因此具有缓释效果,通过对口腔溃疡病人的临床疗效观察,结果发现该膜可以显著促进溃疡面愈合,缓解疼痛,总有效率为 93%。另外壳聚糖^[22-23]、角叉菜胶^[24]作为成膜材料制成膜剂也常见报道。

3 成膜辅助材料

3.1 促透剂 促透剂是膜剂所用的辅助材料之一,目前中药膜剂的主要缺点就是药物透皮吸收率低,因此中药膜剂研究成功与否,关键在于膜中的有效成分是否能够有效可控地透过皮肤被机体组织所吸收。透皮吸收促进剂根据其种类不同,作用机制亦不完全相同,一般认为有以下几条作用途径^[25]:①破坏角质层结构,增加细胞间脂质流动性。②与角质细胞中蛋白质作用。③增加有效成分进入角质层。

国内外研究生产上常用的促透剂主要有氮酮、丙二醇等。近年来,萜烯类化合物作为天然促透剂在外用制剂开发中得到了广泛研究,该类化合物广泛存在于中药挥发油中,是驱风通窍中药的有效成分。由于萜烯类成分的毒副刺激性很小,故由该类成分构成的经皮促透剂已成为近年来经皮给药系统研究中的热点领域。兰颐等^[26]报道了 6 种萜烯类经皮促透剂对皮肤活性表皮层的影响及其机制的研究,结果表明,相对于常用化学促透剂氮酮,其所研究的 6 种萜烯类促透剂均显示了较低细胞毒性;亦可显著增加 HaCaT 细胞膜流动性、降低细胞膜电

位,同时能够降低 HaCaT 细胞 Ca^{2+} -ATP 酶活性和细胞内 Ca^{2+} 浓度而影响细胞 Ca^{2+} 平衡。因此,萜烯类促透剂的作用机制可能是通过改变细胞内 Ca^{2+} 平衡而影响细胞膜流动性及膜电位,增加皮肤活性表皮流动性而降低皮肤屏障作用,从而利于药物的透皮吸收。陈财德等^[27]采用单因素与正交设计法对复方儿茶止泻膜剂的促透剂进行组方设计及筛选,得出应用联合促透剂:薄荷醇、丁香酚和氮酮在 4%:2%:1% 的比例下制备复方儿茶止泻膜剂外观质量俱佳,同时对儿茶素的促透作用最明显。

3.2 压敏胶 压敏胶是除了促透剂以外中药膜剂所用的另一种重要辅料,系指轻微压力即可粘贴,同时又容易剥离的粘胶类材料^[28]。

在众多压敏材料中,丙烯酸酯类压敏胶是目前研究的重点,该类物质具有优良的压敏性和粘合性、同时还具有耐老化性、耐光性、耐水性、耐油性和涂膜无色透明等优点^[29],是近年来发展最快的聚合物乳液胶粘剂^[30-31]。

4 结 语

中药膜剂作为近年来中医药临床应用中的一种新剂型,以其精制度高、疗效精确、缓慢释放、使用舒适、成本低廉等诸多特点,可以定位、定向在特定作用靶点释放药物,提高吸收部位表面药物浓度,有效延长药物作用时间,有利于保护溃疡面,防止释放出来的药物受到内外环境的影响等优点,符合中药现代化改革的趋势,具有十分广阔的发展空间,值得进一步进行研究。

但就目前而言中药膜剂尚属发展阶段,在选择处方药物、制备工艺和质量评价等方面都需要详加考虑:组方药味较多、主要成分不明确或者主要成分透皮能力不强的处方不易做成膜剂;现代透皮制剂理论认为候选药物应具有“药效强、用量小”的特点,但由于中药中所含有效成份的量一般较低,故采用适当提取纯化工艺来提高有效成份含量是制备“高效、低毒、使用方便、外形美观”的中药膜剂过程中一个十分必要的环节,也可以说是制约中药膜剂发展的因素之一;膜剂药用成膜材料较少且缺乏质量评价方法,建议可对成膜时间、黏度、每日剂量等参数作出相应的规定^[32]。当然,随着研究的不断深入,理论的不完善以及现代制药技术的广泛应用,将会有更多更好的中药膜剂出现并应用于临床疾病

的治疗。

参考文献:

- [1] 梁希月,杨向红,李仁秋. 口腔溃疡膜的研究进展及临床应用[J]. 中国民族民间医药杂志,1998,32(3):8.
- [2] 刘祖祥,朱双雪,王劲. 生地黄芩麦冬方联合复方口腔溃疡膜剂治疗复发性口腔溃疡的临床效果研究[J]. 药理与临床,2015,31(1):250-251.
- [3] 富志军,周东新,钟鸣. 复方中药口腔粘膜粘附缓释膜的研究[J]. 中国药科大学学报,2001,32(5):350.
- [4] 陈先媛,朱兴年. 杠板归复合膜剂的制备与质量控制[J]. 中南药学,2014,12(9):871-872.
- [5] 辛国爱,周件贵,关小彬. 鼻炎药膜的研制及临床应用[J]. 中国医院药学杂志,2002,22(7):440-441.
- [6] 陈欣欣,符绩雄,黄健. 祛敏通鼻喷膜剂治疗常年性变应性鼻炎临床观察[J]. 中国中西医结合杂志,2011,31(5):643-646.
- [7] 段秀君,刘同合,焦太雨. 浅谈眼用膜剂[J]. 河南中医药学刊,2001,16(2):18.
- [8] 蒋建芬,曹瑾,孙晓译,等. HPLC 测定纳米纤维眼用膜剂中地塞米松棕榈酸酯的含量[J]. 中国现代应用药学,2013,30(8):877-879.
- [9] 高丽娜,洛丽. 无环鸟苷眼用膜剂的制备及质量分析[J]. 中国保健营养,2013,7(4):2151.
- [10] 张世海. 促进眼部给药吸收新剂型的研究进展[J]. 山西医药杂志,2014,43(22):2642-2644.
- [11] 龙苑成,朱家红. 妇康草本速溶膜的制备工艺研究[J]. 现代中药研究与实践,2013,27(3):52-55.
- [12] 黄开合,杜士明,田华,等. 正交试验法优化甲冰缓释膜的处方[J]. 中国药师,2014,17(12):2024-2027.
- [13] 匡菊香,黄雨,刘远文,等. 妇必舒涂膜剂的制备及苦参碱的含量测定[J]. 中国医药科学,2012,2(6):28-30,38.
- [14] 杨慧云,王亚斌,秦亚丽,等. 盐酸麻黄素植入膜剂的研制与临床应用[J]. 中国药房,2000,11(4):160-161.
- [15] 张世海. 促进眼部给药吸收新剂型的研究进展[J]. 山西医药杂志,2014,43(22):2642-2644.
- [16] 穆凯,应方微,黎明. 明胶壳聚糖可吸收膜支架缓解眼实验性滤过泡瘢痕化的作用[J]. 国际眼科杂志,2010,10(9):1675-1676.
- [17] 邵长艳. 奥硝唑缓释膜的处方筛选、质量标准控制及其抗菌作用研究[D]. 青岛:青岛大学,2014:41-42.
- [18] 刘勇钢,韩继红. 中药膜剂的研究进展[J]. 河北化工,2008,31(7):23-24.
- [19] 张韵慧,李宁,许建辰,等. 药用聚乙烯醇在中药新剂型中的应用[J]. 中国中药杂志,2004,29(2):

- 101-103.
- [20] 张鹏威,李海龙,谭银峰,等.白芨贴膜初步药效学研究[J].海南医学院学报,2011,17(1):21-23,30.
- [21] 刘言振,林鲁霞,刘峰,等.双层复方白芨口腔贴膜的制备与临床应用[J].中医临床研究,2014,6(10):17-18.
- [22] 安艳辰,付正英,刘真淋.壳聚糖中药膜的制备及其薄层色谱鉴别[J].辽宁中医药大学学报,2015,17(2):59-61.
- [23] 刘起群.羧甲基壳聚糖口腔复合膜剂对智牙冠周炎疗效的观察[J].中国医学创新,2015,12(1):134-136.
- [24] 陆梅,邢昊楠,丁平田.角叉菜胶在药剂学中的研究与应用[J].沈阳药科大学学报,2015,32(5):400-407.
- [25] 蒋艳.中药透皮制剂的研究进展[J].海峡药学,2014,26(2):8-12.
- [26] 兰颐,王景雁,刘艳,等.萘烯类经皮促透剂对皮肤活性表皮层的影响及其机制研究[J].中国中药杂志,2015,40(4):643-648.
- [27] 陈财德,韩在虹,李东霞,等.复方儿茶止泻膜剂促透剂的筛选[J].中国医院药学杂志,2011,31(14):1159-1162.
- [28] 于晓佳,贾伟.正交试验法优选金铃子巴布剂基质的研究[J].首都医药,2008,16(8):34-37.
- [29] 黄增芳,谢辉,马军现,等.丙烯酸酯乳液聚合及其在胶粘剂中的应用研究进展[J].中国胶粘剂,2010,19(1):53-57.
- [30] 赵丽,李永吉,王锐,等.正交试验法优选薄荷脑贴剂压敏胶基质的研究[J].中医药信息,2012,29(4):125-126.
- [31] 王刚,申明乐,李建成,等.司来吉兰贴片处方的正交设计实验研究[J].中国医科大学学报,2010,39(9):746-748.
- [32] 金玲,王锦玉,仝燕,等.涂膜剂研究概述[J].中国实验方剂学杂志,2012,18(8):277-280.

(此文编辑:蒋湘莲)