

非甾体抗炎药物及其制剂的研究进展

田志敏

(辽宁省大连市金州区第一人民医院 大连 116100)

关键词:非甾体抗炎药;制剂;综述

中图分类号:R 971.1

文献标识码:A

文献编号:1671-4040(2007)01-0092-02

关节炎是一种常见的致残性疾病,其中骨性关节炎和类风湿性关节炎最常见且难以根治,致残率相当高。自从阿司匹林于 1898 年上市以来,非甾体类镇痛消炎药(non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)已增至百余个品种,其解热镇痛、抗炎的效果已为临床广泛认可,特别是作为控制骨性关节炎和类风湿性关节炎症状的首选药物,在这一临床领域的发展更是日新月异。

1 NSAIDs 的作用机制

NSAIDs 大多数都能抑制体内前列腺素(PG)的合成。PG 是一类二十烷基脂类物质,具有高度生物活性,参与机体发热、疼痛、炎症、血栓、速发性过敏等多种生理、病理过程。PG 的前体是花生四烯酸(AA),游离的花生四烯酸通过两种不同途径:(1)脂氧酶;(2)环氧化酶途径,最终代谢成为 PG、血栓素和白三烯。NSAIDs 的作用机制基本相同:几乎都是通过与环氧化酶结合,掩盖了酶的活性中心,从而阻断了该酶催化的花生四烯酸转化为 PG 的代谢过程,而发挥镇痛、消炎和解热作用^[1]。

2 传统的 NSAIDs 及不良反应

2.1 传统的 NSAIDs 的分类 非甾体抗炎药的分类有几种,现将常用的一种分类介绍如下:(1)各种羧酸类:阿司匹林、甲氯灭酸钠。(2)丙酸类:布洛芬、芬必得。(3)苯乙酸类:双氯芬酸。(4)萘乙酸类:萘普生。(5)吲哚乙酸类:吲哚美辛、舒林酸、阿西美辛。(6)吡咯酸类:托美汀。(7)吡唑酮类:保泰松。(8)苯丙噻嗪类:炎痛昔康。(9)苯基烷酮类:萘丁美酮。(10)烯醇酸类:美洛昔康。(11)磺酰胺苯胺类:尼美舒利。其中除了苯胺类因其抗炎和抗风湿作用很弱,临床只用于退热、镇痛外,其他各类都可用于治疗骨性及类风湿关节炎。

2.2 不良反应 由于骨性关节炎和类风湿性关节炎患者需要长期用药,所以 NSAIDs 不良反应不容忽视,主要不良反应有:胃肠道反应、过敏反应、肝肾功能损害、血液系统损害、神经系统损害、肺性脑病、急性脑血管病等。这时灌肠疗法不失为一种有效的治疗方法,值得临床推广。从以上方药选用情况看,多选用具有泻下、清热解毒功效的中药,方多选用大承气汤、大柴胡汤等。也有辨证选方者,但目前多为临床经验,尚缺乏大规模临床前瞻实验,无统一认识。且中药灌肠是否对病人有不利影响,目前尚没有相关研究。

参考文献

[1]林景松.大柴胡汤保留灌肠治疗急性水肿型胰腺炎 23 例[J].现代中西医结合杂志,2003,12(7):698~699
[2]戴勇.中西医结合治疗急性胰腺炎 38 例[J].陕西中医,2005,26(1):19
[3]高立超.中西医结合治疗急性胰腺炎 40 例[J].山西中医,2003,19(6):25
[4]蒲森水,张玉新.中药灌肠疗法对重症急性胰腺炎的辅助治疗作用[J].实用医学杂志,2003,19(1):87
[5]刘学军.保肾汤灌肠治疗慢性肾功能衰竭 46 例[J].湖南中医杂志,2001,17(1):33~34
[6]黄晓军,陈欣童.辨证论治加灌肠治疗慢性肾功能衰竭 30 例[J].陕

西中医,2004,25(12):1 070~1 073
[7]陈新政,杨兰文.自拟益肾泄浊方灌肠治疗慢性肾衰 52 例疗效观察[J].国医论坛,2005,20(4):18~19
[8]吴晋峰.中药灌肠治疗慢性肾功能衰竭 82 例[J].陕西中医,2003,24(10):888
[9]苏凤玲.中药灌肠治疗尿毒症 55 例[J].陕西中医,2004,25(12):1 074~1 075
[10]韩君,王洪星.常规疗法配合中药灌肠治疗糖尿病尿毒症的效果观察[J].医学理论与实践,2004,17(4):410~411
[11]朱勤,施维群.中西医结合治疗肝性脑病 41 例[J].中国中医急症,2002,11(6):460
[12]方典美,姜荣钦,范巍.参菊饮灌肠治疗肝性脑病 30 例[J].陕西中医,2004,25(6):495~496
[13]傅冠琼.中药灌肠联用综合疗法治疗重症肝炎 50 例[J].中国中医急症,2002,11(1):60
[14]马羽萍,彭杰,赵玲,等.中西医结合治疗重症型肝炎和肝炎肝硬化合并内毒素血症 40 例[J].陕西中医,2002,23(7):579~580
[15]廖树琪,毛德文.大黄煎剂保留灌肠治疗重型肝炎 40 例总结[J].湖南中医杂志,2001,17(3):34

3 新型 NSAIDs 的研究

3.1 不良反应发生的可能原因 上个世纪 80 年代末和 90 年代初,Needleman 等人研究后,认为环氧化酶(COX)存在两个亚型即:COX-1 和 COX-2。1991 年 COX-2 基因的克隆证实了这两种独特的同工酶的存在,而且它们是由不同的基因编码而成的^[2-4],它们的三维空间结构约有 60%是相同的。COX-1 在胃、肠、肾脏等正常组织诱导产生的前列腺素,可保护胃黏膜,平衡肾脏血流量及调节血小板聚集。而 COX-2 在正常情况下细胞中极少,但当单核细胞、巨噬细胞等细胞接触了内毒素、脂多糖等致炎因子或细胞因子后,这些细胞经诱导可产生大量 COX-2,进而促进炎症部位的前列腺素合成,引起组织的炎症反应^[5-6],是炎症症状的根源。

3.2 研究方向 NSAIDs 不良反应发生的可能原因,为研究新一代 NSAIDs 提供了一个良好的发展方向,即如果药物只抑制炎症部位 PG 的合成,而对正常组织中 PG 的合成影响较少甚至没有影响,就可以很好地发挥 NSAIDs 的抗炎作用而又使其不良反应降至最小。近两年面世的新型 NSAIDs 的共同点就是对 COX-2 的高度选择性或对 COX-2 的特异性抑制。

3.2.1 罗丁(依托度酸缓释片 Etodotas,惠氏立达公司) 罗丁是吡喃羧酸型化合物,有实验分析证实罗丁的 COX-2 选择性超过美洛昔康和塞来昔布。其疗效与传统 NSAIDs 相

似,但不良反应发生率明显降低。罗丁的 COX-2 选择性抑制作用,使其在抑制炎症部位 PG 合成的同时,对正常组织中 PG 的合成影响较小,从而在发挥抗炎作用的同时,最大限度地减少不良反应。罗丁的 COX-2 选择性抑制作用,使其在抑制炎症部位 PG 合成的同时,对正常组织中 PG 的合成影响较小,从而在发挥抗炎作用的同时,最大限度地减少不良反应。罗丁的 COX-2 选择性抑制作用,使其在抑制炎症部位 PG 合成的同时,对正常组织中 PG 的合成影响较小,从而在发挥抗炎作用的同时,最大限度地减少不良反应。

(收稿日期:2006-04-19)

当,而对胃肠道的损害较小。国外的临床应用也表明,治疗剂量的罗丁对胃肠道的损害及对肾脏的不良反应与安慰剂无明显差异。

3.2.2 西乐葆(塞来昔布 celecoxib,辉瑞公司) 塞来昔布是 FDA 通过的第一个选择性 COX-2 抑制剂,可通过抑制 COX-2 阻止炎症前列腺素类物质的产生,达到抗炎、镇痛及退热作用。实验证明塞来昔布疗效优于安慰剂组,与萘普生或缓释双氯酚酸钠制剂相似。胃溃疡的发生率与安慰剂相似(4%~6%),少于萘普生(26%)或双氯酚酸钠(15%)。

3.2.3 万洛(罗非昔布 rofecoxib,默沙东公司) 罗非昔布(rofecoxib)是第二个获 FDA 批准的选择性 COX-2 抑制剂。实验研究表明,本品所致溃疡与安慰剂相比,无显著性差异。

4 NSAIDs 新型制剂

4.1 速释剂型 分散片是一种遇水可以迅速崩解,形成均匀黏性混悬液的新型片剂,其与普通片或胶囊剂相比具有吸收快、生物利用度高和不良反应小等优点。肖学成等人利用简单的辅料研制了布洛芬分散片,随后新疆大学的买尔旦·马哈木提等在此基础上对布洛芬分散片进行了优化。河北医科大学药剂教研室将吲哚美辛制成了肠溶分散片,使制剂在胃液中迅速崩解但不溶出,而在肠液中能迅速溶出发挥药效。

口腔速崩片是近年来发展起来的一种新剂型,其主要特点为不需用水或只需少量水,也无需咀嚼,遇唾液迅速溶解或崩解,药物借吞咽动作入胃起效,适用于老人、儿童、吞咽困难者或外出缺水条件下的患者用药。陈岚等研制了萘普生口服速崩片并对其进行了质量评价。施震等试制了小剂量阿司匹林口腔崩解片。

4.2 缓/控释剂型 布洛芬是临床常用的 NSAIDs,但其受饮食影响较大,与食物同服时吸收减慢,且对胃肠刺激性较大,生物半衰期短^[7-8]。而缓释混悬剂中颗粒分布均匀,受食物影响小,对胃肠刺激弱,尤其易于分配剂量。据此,金方等采用液体球形结聚技术,将布洛芬与丙烯酸树脂制成复合物微球,降低了布洛芬的刺激性。阿司匹林和双嘧达莫均为常用的抗血小板凝聚药物,近年来有研究数据表明^[9]:阿司匹林、双嘧达莫联用与单独服用阿司匹林相比,显著降低了卒中的危险性。周莉等据此研制了复方双嘧达莫缓释片,并与国外制剂比较,延长了药物作用的时间及效果,减少了服药次数。尼美舒利是德国开发的一种 NSAIDs,李萍等采用较为简单的制剂工艺,研制了尼美舒利缓释片,从而减少了服药次数,降低了胃肠道的不良反应。

4.3 定位释放系统 双氯酚酸钠临床广泛用于治疗风湿性关节炎,在结肠吸收良好^[10]。而风湿性关节炎等疾病具有时间节律性,一般清晨病人症状加重^[11-12]。程刚等研制了结肠定位释药的双氯酚酸钠包衣片,睡前服用,疗效安全可靠,给病人带来方便。

4.4 皮肤给药系统 脂质体由于与生物膜具有相似的结构,可使包封的药物具有较大的皮肤透过量,避免因透入量不足引起的疗效欠佳,减少药物的不良反应,而被用作皮肤给药的理想载体应用于药剂学领域。李冬梅等研制了阿西美辛脂质体凝胶剂,并对其体外透皮扩散进行了研究。

柔性脂质体是一种新型的皮肤给药系统^[13],是在普通脂质体磷酸双分子层中加入表面活性剂,如胆酸钠等。该系统除具有普通脂质体与皮肤亲和力好、安全无毒等优点外,还具有高度柔韧性及高效渗透的性质。陈鹰等研制了双氯酚酸

钠柔性质脂体。

4.5 鼻腔给药系统 随着对鼻腔给药系统的深入研究,通过鼻腔给药而达到全身治疗作用的给药方式已日益受到关注。其中淀粉微球作为一种新型鼻黏膜吸收剂型,可以延长药物与鼻黏膜的接触时间,保护药物免受鼻腔中酶的降解,提高药物的稳定性,从而进一步提高药物的生物利用度。何文等研制了阿司匹林鼻黏膜给药淀粉微球(Asp-SM)。

4.6 其它 研究表明,药品质量与原料药粒径、粒度分布等性质有关。陈兴权等以布洛芬为模型药物,采用超临界快速膨胀法^[14],制备了粒度均一的布洛芬微粉,使其临床疗效得以改善。混悬剂具有颗粒分布均匀、在胃肠道分布面积大、吸收快、生物利用度高的特点,减少了对胃肠道的局部刺激性,也很少受胃排空速率的影响,因而个体差异小。陈兴权等人在制备布洛芬微粉的基础上,进一步制备了布洛芬混悬剂。

总之,随着人们对药物研究的不断深入,非甾体镇痛消炎药日益被开发出来,其疗效高、副作用小的新型制剂也越来越多地被用于临床。

参考文献

- [1]Vane JR,Booting RM.Mechanism of action of nonsteroidal anti-inflammatory drugs[J].Am J Med,1998,104(3A):2
- [2]Singh G,Rosen D.NSAID-induced gastrointestinal complications[J].The Aramis Perspective,1997,25(suppl 51):8
- [3]O,Banion MK,Winn VD,et al.cDNA cloning and functional activity of a glucocorticoid-regulated inflammatory cyclooxygenase [J].Proc Natl Acad Sci,1992,89:4 888
- [4]O,Banion MK,Sadowski HB,Winn V,et al.Aserum-and glucocorticoid-regulated 4-kilobase mRNA encodes a cyclooxygenase-regulated protein[J].J Biol Chem,1991,266:23 261
- [5]Ferrai JG,Wallace JL,Mcknighe W,et al.Induction of cyclooxygenase-1 and 2 in therat stomach during end toxemia:role in resistance to damage[J].Gastvoenterol,1997,113:195
- [6]Crofford LJ,Tan B,Mccarthy CJ,et al. Involvement of nuclear factor kappa b in the regulation of cycboxygenase-2 expression by interlenkin-1 in rheumatoid synoriocytes [J].Arthrit Rhenm, 1997,40:2 226
- [7]Wilson CG,Washington N,Greaves L,et al.Bimodal release of ibuprofen in a sustained-release formulation:a scintigraphic and pharmacokinetic open study in healthy volunteers under different conditions of food intake[J].Int Pharma,1989,50:155
- [8]Saano V,Paronen P,Peura P,et al.Pharma cokinetics of two 200 mg ibuprofen film-coated tablets and an effervescent tablet [J].Drug Dev Ind Pharma,1992,18(4):491
- [9]Hervey PS,Goa KL.Extended-release dipyrindamole/aspirin [J].Drug, 1999,58(3):469
- [10]Watts Peter J,Lisbethm I.The colonic delivery system [J].Drug Dev Pharm Ind,1997,23(9):893
- [11]Halas M,Penttinen T,Veski P,et al.Time-controlled release pseudophedrine tablet:bioavailabilityand in vitro-in vivo correlations [J].Pharmazie,2001,56(9):718
- [12]Halas M,Hietala J,Veski P,et al.Morning versus evening dosing of ibuprofen using conventional and time-controlled release formulations[J].Int Pharm,1999,189(2):179
- [13]Hofer C,Hartung R,Gobel R,et al.New ultradeformable drug carriers for potential transdermal application of inter lewkin-2 and interferon-alpha:theoretic and practical aspects [J].Word J Surg, 2000,24(10):1 187
- [14]Toman JW,Debenedetti PG.Formation of bioerdible poly microspheres and microparticles by RESS [J].Biotechnol Prog, 1991,7:403

(收稿日期:2006-02-10)