

文章编号: 1672-3384 (2008) -02-0056-05

中药口服缓控释制剂研究进展

【作者】 姚丽萍¹ 梅兴国² 何永志¹ 王旭³

1 天津中医药大学中药学院 (天津 300193)

2 军事医学科学院毒物药物研究所 (北京 100850)

3 天津大学药学院 (天津 300072)

【摘要】 目的 从剂型方面综述中药口服缓控释制剂的研究进展。方法 通过检索近年来相关文献资料, 阐述我国中药口服缓控释制剂的研究现状。结果 中药缓控释制剂的研究相对滞后, 发展中存在一些困难。结论 中药缓控释制剂是顺应现代医疗需要的新剂型, 有很多显著的优点, 发展前景广阔。

【关键词】 中药; 缓控释制剂; 剂型

【中图分类号】 R943; R932

【文献标识码】 A

现代药剂学飞速发展, 已经历了物理药剂学、生物药剂学、临床药学和药物传递给药系统 4 个发展阶段, 药物剂型也由第一代常规剂型发展到第二代缓释给药剂型、第三代控释给药剂型、第四代靶向给药剂型和第五代应答式给药系统。缓释与控释制剂系指利用适当辅料、采用特殊工艺, 使药物的释放、吸收、代谢以及排泄延缓, 从而达到延长作用时间目的的制剂, 均为长效制剂。优点是可以提供较平稳的血药浓度, 能避免或减轻一般制剂引起的血药浓度“峰谷”现象, 以减少毒副作用^[1], 减少用药次数, 大大方便了患者, 特别是长期用药的病人。现代中药新剂型是在传统中药剂型的基础上, 以中医药理论为指导, 用现代药剂学的技术方法研制而成, 可适用于多种途径给药。我国从 20 世纪 70 年代末开始研制口服缓控释制剂, 但中药缓控释制剂的研究是从 90 年代才逐渐开展的, 且仍以口服给药为主。本文就近年来中药口服缓控释制剂的研究进展进行综述。

1 中药口服缓控释制剂研究现状

以化学药为原料的缓控释制剂, 在设计原理、辅料、成型工艺、药动学及生物药剂学特性等方面进行了大量研究, 研究论文数以千计, 专利数目更是庞大, 现有近百个缓控释制剂上市^[2]。相比之下, 中药在这方面的研究成果甚少。近年来, 中药单体

化合物、有效部位、单味药和复方的口服缓控释制剂均有研究报道, 内容主要是制备工艺和体外释放度评价, 也有制剂缓释作用综合评价方法的探索, 以及药动学和药效毒理学等方面的研究, 但是仍处于初级阶段^[3]。我国仅有雷公藤双层片 (抗类风湿) 和正清风痛宁缓释片 (抗风湿和类风湿) 两个中药新剂型上市。已被批准进入临床研究的新剂型有灯盏花素缓释片 (治疗脑血管疾病)、黄杨宁缓释片 (治疗心脏病)、苦参素缓释片 (治疗乙肝) 等 10 余个品种。由于中药缓控释制剂研究起步较晚, 基础研究还不够成熟, 临床研究的文献报道相对较少。

可喜的是, 现代制剂新技术、新工艺、新辅料的应用对发展中药新剂型、提高制剂质量和生物利用度、降低毒副作用等起到了积极作用。如多能提取罐提取、罐阻逆流提取等实现了提取程序控制自动化, 提高了提取效率; 蒸发浓缩方法已采用薄膜蒸发、反渗透法等先进技术; 中药干燥技术也进入新的阶段, 冷冻干燥、喷雾干燥、高频电流、电离辐射等, 有的已广泛用于生产; 采用微粉化法、固体分散法、包合物制备技术等增加难溶性药物的溶出度和溶解度, 提高其生物利用度; 高压液相色谱 (HPLC)、气相色谱 (GC)、质谱 (MS)、紫外 (UV)、核磁共振 (NMR) 等分析检测方法的应用,

提高了检测的准确性和结果的可靠性;大量优质进口辅料的选用,解决了一部分中药制剂的药物释放特性和重现性差的问题,为促进剂型优化发挥了重要作用^[4]。

2 中药口服缓控释制剂剂型研究进展

目前,中药口服缓控释制剂研究较多的剂型有片剂、胶囊剂、微囊、微球、脂质体等。这些剂型用于中药缓控释制剂的共同点在于能够通过辅料阻滞或减缓药物的释放而达到缓控释的目的。

2.1 中药缓控释片剂

2.1.1 骨架片 是缓控释制剂中研究较多的一种剂型,此种片剂主要是利用骨架材料控制药物释放。根据骨架材料性质的不同,又可分为亲水凝胶型骨架片、不溶性骨架片和溶蚀性骨架片。亲水凝胶骨架片可作为可溶性药物和难溶性药物的载体,其制备工艺简单,释药变异小,生物利用度较高,是目前口服缓控释制剂的主要类型之一,约占上市骨架片品种的60%~70%。大黄是应用广泛的传统中药,具有清热解暑、活血化瘀、化湿止血等多方面的疗效,但大黄普通制剂用于消化性溃疡及其相关疾病的治疗时有服药量大,腹痛、腹泻等副作用。赵瑞芝等^[5]用大黄浓缩粉和辅料压制成片重为0.5g的亲水凝胶型骨架控释片剂,减轻了用药不良反应,提高了疗效。万发里等^[6]制备了日服1次的氧化苦参碱缓释片,考察不同释放介质对该片剂释放度的影响,结果表明该氧化苦参碱缓释片的体外释放不受释放介质影响,并且在24h内保持连续缓慢释药,为体内分析提供了参考依据,预期达到临床用药能平稳血药浓度、降低不良反应的效果。

2.1.2 渗透泵型控释片 这是一种利用渗透压原理制成的控释制剂,有单室、双室和夹层渗透泵。将药物与具有高渗透压的渗透促进剂或其他辅料压制成片芯,外包一层可以透水的难溶性多聚物薄膜衣,在膜上开一个或多个释药小孔,在胃肠道中水即透入衣膜溶解药物,药片内渗透压会高于外部胃肠液,将药物溶液通过小孔释放出来。研究表明渗透泵片在体内释药速率均匀且不受胃肠道蠕动、pH

和胃排空时间等因素的影响,体内外相关性好,是目前较为理想的口服控释剂型。附子理中丸是健脾益胃、温中散寒的经方,药典规定附子理中丸规格为大蜜丸每丸重9g,1次1丸,每日2~3次,给患者带来吞咽不便。有研究者将其制成每片0.2g的单室泡腾型渗透泵控释片:附子理中丸药物中的有效成分呈弱酸性,当半透膜外的水分渗透入片芯时,其与片芯内的 NaHCO_3 发生反应,产生 CO_2 气体有助于药物的充分释放,体外释放表现为恒速的零级释放,药物动力学研究表明受试制剂与对照制剂(市售大蜜丸)释放行为较一致,二者有较好的生物等效性^[7]。不足之处是未能减少给药次数,仍需要日服3次,所以有待进一步的研究。

2.1.3 胃内滞留漂浮缓控释剂

此剂型近年来也研究的较多,治疗胃部慢性病有良好疗效。这种制剂由于自身密度小于胃内容物的密度,通常在胃液中呈漂浮状态滞留5~6h,达到延长药物在胃内的释放时间,改善药物吸收,提高生物利用度的目的。有研究者将元胡止痛片改为胃漂浮型控释片,体外实验结果是供试品起漂时间为1~3min,主要有效成分延胡索乙素3h相对溶出度为32%,预示较短时间内溶出一定量药物,9h相对溶出度为86%,具有良好的缓释作用^[8],克服了元胡止痛片每日3次给药所带来的不便,同时使药物初始释放所产生的“漏药”现象得到了基本控制,避免了血药浓度波动,从而稳定了疗效。于绍军等^[9]将中药胃溃克散剂制成了漂浮缓释片,采用 γ -闪烁照相技术监测在人体胃肠内的运行状况,结果显示,服用缓释片经过5h后仍有药物滞留胃中,而普通片在胃中仅滞留0.5~1.5h,1.5h后全部在肠道中显影。中药复方胃幽净、中药复方罗布麻控释片也是选择了胃内漂浮片作为缓释剂型,科学合理,提高了药物在胃及小肠上端的吸收率^[10,11]。所以,对于中药来说,胃内滞留型制剂是达到缓控释效果的理想剂型。

2.2 中药缓释胶囊剂

胶囊剂是基于改善服药条件发展起来的一种剂

型, 中药胶囊剂可分硬胶囊和软胶囊。目前, 硬胶囊中最具有开发前景的制剂即为缓释胶囊。缓释胶囊是将具有缓释特征的小丸、颗粒等填充入硬胶壳内制成, 服用后药物从剂型中缓慢均匀释放, 从而达到缓释长效的目的。如将药物与阻滞剂混合制丸或先制成普通丸芯后包控释膜衣得到缓控释微丸(直径0.5~1.5mm), 再将其压制成片或将不同释药速率的控释微丸以不同配比混合后灌装于空胶囊中, 能获得较理想释药速率的控释胶囊。左金丸为水泛丸, 服药频繁, 每天需3~4次, 且对胃肠道有一定刺激性。研究者将左金丸提取物制成微丸, 以乙基纤维素和聚乙烯吡咯烷酮为缓释包衣材料包衣, 装入硬胶囊制成左金缓释胶囊后, 使用药次数和用药量减少, 掩盖了药物的苦味并减少了对胃的刺激性, 且具有明显的缓释特征^[12]; 麝香保心 pH 依赖型梯度释药微丸组成的缓释胶囊中的冰片和人参总皂苷在体外可同步缓释, 在体内具有 pH 依赖性崩解溶散的特征, 冰片作为指标性成分具有梯度缓释的药动学特点^[13]; 脑络康缓释胶囊是在双参益脑颗粒剂的基础上加减处方而成, 药理学实验证明其治疗血管性痴呆的作用显著。相对于普通胶囊剂溶出快、短时间内释放完全, 脑络康缓释胶囊剂能缓慢释放药物, 并将药物浓度保持一定水平, 从而减少服药次数^[14]。

2.3 微囊、微球

微囊即利用天然或合成高分子材料或共聚物将药物包裹成的微小囊状物, 如使药物溶解和(或)分散在高分子材料基质中, 形成骨架型微小球状实体, 称微球。通常微囊与微球的粒径范围为1~250 μm , 可以根据临床需要制成片剂、胶囊剂及散剂等各种剂型, 服用后药物从剂型中缓慢均匀释放, 从而达到缓释长效的目的。

我国研制的中药挥发油类微囊已有10余种, 如可掩盖不良臭味的蒜素微囊, 提高稳定性的芥油微囊, 具有良好的血管栓塞作用和缓释特性的土贝母皂苷微囊等^[15]。中药缓释微球制剂研究的也较多, 如用于肝癌治疗的复方白芨微球与草乌白蛋白微

球, 用于消化道肿瘤治疗的抗癌中药复合5-Fu磁性微球等。目前应用微粒给药系统来提高中药制剂质量已逐步开始发展, 并已证明具有可行性和有效性。但由于中药有效成分复杂, 质量不稳定, 加之测试方法和测试手段的限制, 给制备工艺、稳定性考察增加了难度, 因此真正将其应用于临床还需进行深入研究。

2.4 脂质体

脂质体系指药物被辅料类脂双分子层包封成微小泡囊, 有单室与多室之分, 通常小单室脂质体的粒径在0.02~0.08 μm 之间, 大单室脂质体的粒径在0.1~1 μm 之间, 多室脂质体的粒径在1~5 μm 之间。脂质体通过防止药物快速降解、延缓药物释放而延长药物在体内的作用时间, 同时可提高药物的靶向性, 减少药物的用量、降低药物的毒副作用。

目前约有16个中药单方或复方制成了脂质体, 其中研究最多的是口服制剂, 有人参多糖、补骨脂素、莪术油、青蒿酯、银杏叶提取物等。Daoud^[16]等将喜树碱包封于由二棕榈磷脂酰胆碱-神经鞘磷脂-磷脂酰肌醇组成的脂质体, 当总磷脂与药物的摩尔比为40:1、胆固醇的摩尔分数为1%时, 可得到较高包封率, 其血浆体外释放特性为4h内迅速释放50%, 随后的120h内缓慢释放总药量的50%。药理研究表明, 其具有明显的抗肿瘤活性和较小的宿主毒性及明显的缓释特性。张景勃^[17]等采用逆向蒸发法制备了紫杉醇磁性长循环脂质体, 体内分布研究表明其对小鼠EMT-6肿瘤生长均有较明显的抑制作用, 抑瘤作用较紫杉醇注射液提高, 同时可降低药物对心、肺、肾等器官的毒性, 并具有明显的缓释特性。

3 中药缓控释制剂研究滞后的原因

中药缓控释制剂研究主要借鉴化学药物缓控释制剂理论, 尚没有形成成熟的制备和质量评价体系, 研究进展相对滞后, 原因可能有以下几个方面: ①长期以来人们普遍认为中药无毒副作用, 且量多量少不会对治疗产生影响, 因此没有必要将中药制成缓控释制剂以解决血药浓度的“峰谷”问

题。②中药及其复方有效成分繁杂。绝大多数中药复方发挥治疗作用的物质基础尚未阐明,提取分离的对象不明确,更无法获得中药缓控释制剂设计所需的药动学参数,从理论上难以指导剂型的设计,同时也难以建立质量控制的指标和方法。③成型工艺难度大。中药及其复方提取物多为膏状物或无定形粉末,物化性质不稳定且差异很大,这给缓控释制剂辅料的选择、制剂处方的设计及成型工艺增加了难度^[18]。因而要加强中药及其复方药效物质基础和作用机制研究,加强有效成分或有效部位的理化性质、生物药剂学和药物动力学研究。建立中药缓控释制剂的质量评价体系,除了常规项目检查、定性检查、定量测定、体外释药特性与体内药物动力学过程及体内外释药的相关性测定,还可以逐步建立中药缓控释制剂的指纹图谱,综合评价中药缓控释制剂的质量。

4 展望

目前,国家二类新药“石杉碱甲透皮控释系统”已经完成前期开发并进入了临床研究;2005年北京医药集团与中国医药国际交流中心共同主办中国国际药物制剂创新论坛,促进国外先进释药技术的运用;2005版中国药典制剂通则的颁布,又为药物缓控制剂的开发与利用提供了良好的契机^[19];“青蒿素缓控释制剂的研究”列入了2006年天津市科技攻关计划重点专项项目。中药必须利用现代先进的科学技术,尤其在以中医药理论为指导的前提下,充分吸收现代药剂学的理论与方法,积极开展原始性创新研究,特别是具有我国特色、具有自主知识产权的创新研究,增强国际竞争力,进一步推进中药现代化进程。

综上所述,中药缓控释制剂是顺应现代医疗需要的新剂型,有着显著的优势,正受到越来越多的重视,发展前景十分广阔。

【参考文献】

- [1] 童群. 中药制剂中的新剂型. 江苏药学与临床研究, 2004, 12 (2): 22-24
- [2] 梅兴国. 药物新剂型与制剂新技术. 第1版. 北京: 化学工业出版社, 2007: 44
- [3] 张亚军. 中药口服缓释制剂的研究进展. 中国中药杂志, 2005, 30 (20): 1794-1795
- [4] 刘文英. 药物分析. 第5版. 北京: 人民卫生出版社, 2003: 397-440
- [5] 赵瑞芝, 欧润妹, 袁小红. 大黄控释片的研制及其体外溶出特性的研究. 中国药理学杂志, 2001, 36 (2): 101-102
- [6] 万发里, 邓树海, 苗彩云. 氧化苦参碱缓释片的制备及其体外释药动力学研究. 中国药理学杂志, 2005, 40 (13): 1002-1004
- [7] Li XD, Pan WS, Nie SF, et al. Studies on controlled release effervescent osmotic pump tablets from Traditional Chinese Medicine Compound Recipe. Journal of controlled release. 2004, 96: 359-367
- [8] 胡志方, 朱卫丰, 郭慧玲. 元胡止痛胃漂浮型控释片初步研究. 中成药, 2002, 24 (8): 573
- [9] 于绍军, 任春, 王月敏, 等. 中药胃溃克漂浮缓释片的研究. 中成药, 2006, 28 (4): 580-581
- [10] 胡志方, 朱卫丰, 喻伟华, 等. 复方罗布麻胃漂浮型控释片质量控制探讨. 中成药, 1997, 19 (3): 11-13
- [11] 刘产明, 杨洪元, 徐建春. 胃幽净漂浮片的体外溶出试验. 中成药, 1998, 20 (12): 3-4
- [12] 潘琦, 高明菊, 朱红涛, 等. 左金缓释胶囊的研制及测定分析. 云南中医学院学报, 2001, 24 (1): 681
- [13] 宋洪涛, 郭涛, 张汝华, 等. 麝香保心 pH 依赖型梯度释药微丸的研究. 药学报, 2002, 37 (10): 812-817
- [14] 梅兴国. 药物新剂型与制剂新技术. 第1版. 北京: 化学工业出版社, 2007: 273
- [15] 朱海云, 刘振堂, 李兴华. 土贝母皂苷微囊的特性及其用于肾动脉栓塞的实验研究. 中华放射学杂志, 2001, 35 (2): 107-109
- [16] Daoud SS, Fetouh MI, Giovaneua BC. Antitumor effect of liposome-incorporated camptothecin in human malignant xenografts. Anti-cancer Drugs, 1995, 6 (1): 83-93
- [17] 张景勃, 张志荣, 秦少荣, 等. 紫杉醇磁性长循环脂质体的研究. 中国药理学杂志, 2003, 38 (7): 520
- [18] 赵辩. 临床皮肤病学. 第3版. 南京: 江苏科学技术出版社. 2001: 528
- [19] 王桂梅, 魏仁东. 缓控释制剂的研究现状. 实用医药杂志, 2006, 23 (12): 1510-1512