

中药止痛缓释制剂的研究进展

黄涛¹, 朱雪瑜², 张铁军^{2*}

1. 天津医科大学, 天津 300070

2. 天津药物研究院, 天津 300193

摘要: 以近几年来中药止痛缓释制剂研究文献为基础, 从其作用特点、发展现状、类型、注意事项和前景这几方面对中药止痛缓释制剂的研究进展进行综述。

关键词: 中药; 缓释制剂; 止痛; 给药系统; 药剂学

中图分类号: R944.9 R971.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674 - 6376 (2011) 02 - 0130 - 04

Advance in studies on anodyne sustained-release preparation of Chinese materia medica

HUANG Tao¹, ZHU Xue-yu², ZHANG Tie-jun²

1. Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China;

2. Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China

Abstract: The latest advances on anodyne sustained-release preparation of Chinese materia medica, including function characteristics, current situation, considerations of clinical application and prospect, were reviewed in this paper on the basis of diversified literatures in recent years.

Key words: Chinese materia medica; sustained-release preparation; anodyne; drug delivery systems; pharmacy

药物制剂从简单加工供口服与外用的丸散膏丹、酒露汤饮等的第一代剂型发展到了目前能根据所接受反馈信息而自动调节释放药量的第五代剂型, 其中, 缓释制剂在药剂学的发展进程中属于第三代制剂, 是给药系统研究 (drug delivery systems, DDS) 的一个重要部分。缓释制剂是指用药后能在较长时间内缓慢地释放药物, 以达到在体内延长药物作用、减少服药次数的制剂。中药止痛缓释制剂具有给药次数少、血药浓度波动较小、给药途径多样化、疗效持久确切、刺激小而且成瘾性以及其他副作用较西药的轻或者没有等优点, 并且能够避免乱用药, 因此越来越受到重视。随着现代药物释药系统新技术研究的迅速发展, 人们生活水平的不断提高和生活节奏的加快, 中药现有止痛制剂难以满足临床治疗的需要, 因此重视和加快中药止痛缓释制剂的研究开发, 是中药药剂学学科发展的需要, 也是临床应用的需要, 更是中药止痛制剂在现有条

件下寻求发展的切入点。

1 中药止痛缓释制剂的作用特点

1.1 减少给药次数, 提高病人的依从性

一般制剂, 不论口服或注射, 常需一日多次给药, 因疼痛、怕麻烦等原因, 患者会有意无意地改变服药方案。据美国和欧洲的调查发现有 40%~70% 的病人未遵医嘱服药^[1], 漏服 1~2 次, 血浆和组织中药物浓度下降, 即使继续服药, 在短期内也达不到药物治疗浓度, 只能重复用药, 才能重建治疗水平, 既浪费了药物, 又延误了治疗。若制成缓释制剂给药, 能在较长时间内维持一定的血药浓度, 达到每日一次或数日一次给药, 从而减少了给药次数, 方便了病人, 提高了病人的依从性而保证了治疗效果。

1.2 保持平稳而有效的血药浓度

常规制剂为了维持有效的血药浓度, 必须多次给药, 易出现较大的峰谷波动现象, 血药浓度高时,

收稿日期: 2010-10-22

作者简介: 黄涛 (1985—), 男, 福建人, 天津医科大学生药学专业硕士研究生, 主要从事中药制剂与质量控制研究。

Tel: (022)23006843 E-mail: huangtao23515932@163.com

*通讯作者 张铁军 Tel: (022)23006848 E-mail: tiejunzh2000@yahoo.com.cn

易产生不良反应甚至导致中毒,低时若在治疗浓度以下,则不能呈现疗效。缓释制剂则可以克服这种峰谷现象,使血药浓度保持在比较平稳、持久的有效范围内,而且使药物的释放更加具有可预见性,提高了药品使用的安全性。

1.3 降低药品对胃肠道的不良反应

普通制剂由于口服后在胃肠道中迅速崩解溢出,对胃肠产生较大的刺激作用,若制成缓控释制剂,由于药物的缓慢释放则可减少不良反应。

1.4 避免乱用药

由于疼痛往往表现为持续的症状,临床上许多患者存在着疼痛来临就服用止痛药的现象,这种不考虑服用时间间隔或剂量的胡乱用药,是不合理用药的表现,而中药止痛缓释制剂药效持续时间长,可避免此现象。

2 中药止痛缓释制剂的类型

2.1 胃内滞留制剂

这类制剂一般使用亲水性高分子材料及低密度辅料与药物混合制成,能够滞留于胃液中,延长药物释放时间,改善药物吸收,从而有利于提高生物利用度。胃内滞留制剂可以在胃内滞留5~6h,并具有骨架释药的特性。其原理为流体动力学平衡理论^[2]。胡志方等^[3]研制了元胡止痛胃漂浮型控释片,以丙烯酸树脂IV号和硬脂酸为骨架,具有漂浮缓释作用,PVP为致孔剂,使片剂内部的药物通过PVP溶解后形成的通道溶出。3h相对溶出率为32%,预示较短时间内溶出一定量药物,9h相对溶出率为86%,表明“漏药”现象基本得到控制。

张伟等^[4]采用粉末直接压片法制备了每天给药2次的雷公藤胃漂浮缓释片,该制剂在人工胃液中立即起漂,2h释放约30%,6h释放约60%,12h释放90%以上,满足12h释放要求,体外释药规律符合Higuchi方程,说明本缓释片属于药物扩散和骨架溶蚀混合控释机制,具有良好的漂浮性能和释药特性。张伟等^[5]采用多元定时释药技术制备雷公藤胃漂浮型缓释制剂,在溶出介质中,均立即起漂,包衣微丸8h漂浮率大于80%,并于不同时间依次释药,从而在整体上呈现出一种缓释特征,具有良好的漂浮性能和释药特性。

张瑜等^[6]以盐酸青藤碱为模型药物采用压制包衣法制得胃滞留型择时释药片,经一定时滞后药物呈脉冲释放,调节其包衣处方可获得具有适当时滞的择时给药系统,满足时辰治疗要求。武亚玲等^[7]

以盐酸青藤碱为模型药物采用压制包衣法制得包芯漂浮脉冲片,在体外释放时,漂浮性能良好,经一定时滞后药物呈脉冲释放。

2.2 凝胶骨架型缓释片

主要以羟丙基甲基纤维素(HPMC)为骨架材料,其遇水后可形成凝胶。水溶性药物可通过凝胶层向外扩散,水中溶解度小的药物则由凝胶层的溶蚀来控制其释放速度。凝胶最后全部溶解,药物全部释放,故生物利用度高。除HPMC外,还可以以脱乙酰壳多糖、羟乙基纤维素、聚乙烯醇、海藻酸钠等为骨架材料。刘桂花等^[8]以羟丙甲纤维素为缓释骨架材料,采用湿法制粒压片法制备天山雪莲缓释骨架片,具有明显的缓释作用,制备工艺合理可行,重复性好,体外释放度符合要求。陆皞然等^[9]制备以白芍总苷为主要成分的亲水凝胶骨架片,所制备的缓释片在10h内呈现良好的缓释特征,药物以Fick扩散和溶蚀协同作用的方式释放。

2.3 多层片

根据药物性质及不同成分的不同释放要求,把药物中不同成分或同一成分的不同比例分配到多层片的各部位,以达到不同释放速率释放。秋水仙碱口服治疗指数范围很窄(血药浓度为0.5~3ng·mL⁻¹),不良反应发生率高,因此何元田等^[10]将其研制成速/缓双层片,速释层以碳酸钙、羧甲基淀粉钠为辅料,缓释层以HPMC、PEO700为主要骨架材料,依据最优处方制备的控释片在1~12h内呈良好的缓释释放特征,12h累积释药率90%以上。聂诗明等^[11]以丙烯酸树脂II为主要材料,优选雷公藤双层片的制备工艺,制备的雷公藤双层片具有良好的缓释性能,在2、5、10h药物释放分别达到20%~40%、40%~65%、75%以上。雷公藤双层片分为速释和缓释2部分,服用后使得30%雷公藤的有效成分在胃内释放,迅速达到治疗所需的血药浓度;70%在肠道缓慢释放,持续保持体内有效的血药浓度。所以,服用后不仅起效迅速,有效血药浓度持续时间长,而且还减少了药物对胃肠道的不良刺激,减少了服药次数^[12]。

2.4 微丸、微球

微丸又叫缓释小丸,是指直径约为1mm,一般不超过215mm的小球状口服剂型,装入胶囊或压成片剂使用^[13]。微丸的释药行为是组成一个剂量的各个小丸释药行为的总和,个别在制备上的失误或缺陷不会对整体的释药行为产生大的影响,因此

在释药规律的重现性、一致性方面优于缓释片剂。陈丽华等^[14]采用挤出滚圆法制备芍药总苷速释微丸,用 Eudragit RS100 作为包衣材料,制备芍药总苷缓释微丸,具备较理想的缓释效果。罗海燕等^[15]采用乙基纤维素水分散体(Surelease)制备痹舒缓释微丸,并以总皂苷体外累积释放率为评价指标,对包衣液用量进行筛选,筛选出胶囊微丸的制备方法。在 1、4、8、10 h,痹舒缓释胶囊总皂苷体外累积释放率分别为 10%~30%、40%~70%、70%~90%、80%~100%,经释药模型拟合,释放度与时间均有较好的相关性。赵铁等^[16-17]采用离心造粒技术制备盐酸青藤碱素丸,在流化床内采用丙烯酸树脂水分散体对其包衣,制备盐酸青藤碱缓释微丸,包衣微丸在水中呈现良好的缓释效果,体外释药缓慢、平稳。对盐酸青藤碱缓释胶囊进行相对生物利用度和体内外相关性研究,结果显示盐酸青藤碱缓释胶囊和正清风痛宁缓释片的血药浓度-时间曲线相似,盐酸青藤碱缓释胶囊和正清风痛宁缓释片具有等效性,盐酸青藤碱缓释胶囊 t_{max} 明显延后, $t_{1/2}$ 明显延长。体内吸收与体外溶出度相关性分析表明,两者具有相关性,可用体外溶出度来推测体内吸收性,从而控制制剂质量。

微球是将药物溶解或分散在高分子材料基质中所形成的基质型微小球状实体。张雯等^[18]采用乳化-溶剂挥发法制备青风藤总碱的聚乳酸(PLA)微球,对其形态、包封率、粒径分布进行研究,并探讨了制备条件对 PLA 微球释药性能的影响,结果表明制备的微球外观圆整,粒径分布均匀,32 h 体外累积释药量为 80%。

2.5 口腔黏膜生物黏附制剂

口腔黏膜生物黏附制剂是指利用具有黏附性聚合物的材料与机体组织黏膜表面产生较长时间的紧密接触,使药物通过接触处黏膜上皮进入循环系统,发挥局部和全身作用的给药方式。其主要特点是延长了药物在特定部位的停留和释放时间,从而提高生物利用度^[19]。李锦燕等^[20]根据成膜材料的性质,选择聚乙烯醇(PVA-1750)与羧甲基纤维素钠及聚羧乙烯以 3:6:1 比例制成膜剂,其黏附性及释放速率最佳,同时由于 PVA-1750 的难溶性,可在膜剂中形成网状骨架,大大延长了膜剂中的药物释放速率,延长了膜剂在口腔中的停留时间,起到缓释作用,制成了复方雷公藤口腔缓释膜。周汝俊等^[21]针对牙周病的病因及病理特点,根据民间验方筛选

出黄连、薄荷、硼砂等数味中药,利用甲基纤维素,按照中药缓释制剂设计原理制成黄甲棒缓释剂,经实验室和临床观察证明,该药棒在控制菌斑微生物及牙周炎症,增强机体免疫功能等方面均有显著效果。

3 应用中 药止痛缓释制剂应注意的事项

中药止痛缓释制剂为疼痛疾病提供了更好的治疗措施,先进的缓释、控释技术不但确保了更稳定的体内血药浓度,而且使药物的释放更加具有可预见性。但在应用时有些问题应予以注意,首先要充分考虑疼痛患者的具体病情,做到个体化用药,即选择最合理的治疗用药,用足剂量,按时给药,不宜疼痛时才给药,应定期评价调整用量,以达到满意的镇痛效果,避免加重合并症和发生不良反应。其次,此类制剂一般起效缓慢,不适合用作急救目的,并且使用过程要注意可能发生的药物突然释放。第三,缓释、控释制剂与常规制剂之间转换时要注意用药剂量。第四,缓释、控释制剂可使药物缓慢吸收入血,不会引起血药浓度骤然升降,不至于上瘾也不会产生欣快感,只要合理使用此类镇痛药,罕见造成药物依赖者。最后,服用任何缓释、控释制剂的药物要整个吞服,切勿掰开、咀嚼;用药期间忌饮酒,不宜进食脂肪性食物;腹泻时不宜使用缓释、控释制剂;大便中排出完整的骨架片是正常现象。

4 展望

随着疼痛医学的发展,人们逐渐认识到疼痛不仅仅是一种症状,尤其是慢性疼痛,其本质就是一种严重的疾病,这已成为国际疼痛医学界的共识。中药止痛缓释制剂不但能够最大程度发挥疗效,并且能减少不良反应的发生率,符合慢性疼痛患者长期服药的要求和用药特点,能够显著改善疼痛患者的生活质量。同时随着科学技术的飞速发展和制药理论的不完善,各学科之间相互渗透,新辅料、新材料、新设备、新工艺的不断涌现,使得研究制备缓释制剂的技术日趋完善,从而将大大促进中药止痛缓释制剂的发展。中药止痛缓释制剂的发展将对中药药剂学的发展和中药现代化起到积极的推动作用。虽然中药止痛缓释制剂的研究困难很大,但前景广阔。

参考文献

- [1] 秦伯益. 新药评价概论 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1998.

- [2] Khattar D, Ahuja A, Khar R K. ¹Hydrodynamically balanced System as sustained release dosage forms for propranolol hydrochlorid [J]. *Pharmazie*, 1990, 45(5): 3561.
- [3] 胡志方, 朱卫丰, 郭慧玲. 元胡止痛胃漂浮型控释片初步研究 [J]. *中成药*, 2002, 24(8): 573-575.
- [4] 张伟, 宋洪涛, 林方清. 雷公藤胃漂浮缓释片的制备和质量评价 [J]. *中草药*, 2009, 40(2): 210-214.
- [5] 张伟, 宋洪涛, 张倩. 采用多元定时释药技术制备雷公藤胃漂浮缓释胶囊的研究 [J]. *中国中药杂志*, 2009, 34(22): 2867-2871.
- [6] 张瑜, 武亚玲, 耿燕娜, 等. 盐酸青藤碱胃滞留型择时释药片的研制 [J]. *中国中药杂志*, 2009, 34(5): 554-559.
- [7] 武亚玲, 耿燕娜, 张瑜. 盐酸青藤碱漂浮型脉冲释放片的释药机理研究 [J]. *中成药*, 2010, 32(2): 209-213.
- [8] 刘桂花, 邢建国, 王新春, 等. 天山雪莲亲水凝胶骨架片的制备及其体外释放度的测定 [J]. *华西药学杂志*, 2010, 25(3): 308-310.
- [9] 陆皞然, 朱雪瑜, 张铁军, 等. 止痛缓释片制备工艺及体外释放度研究 [J]. *中草药*, 2009, 40(10): 1563-1565.
- [10] 何元田, 刘文, 刘姁. 秋水仙碱双层片体外释放研究 [J]. *中南药学*, 2009, 7(3): 168-170.
- [11] 聂诗明, 柏传明. 雷公藤双层片制备工艺优选 [J]. *制剂技术*, 2005, 14(8): 45-46.
- [12] 上海医药. 第一个中药缓释制剂雷公藤双层片投放市场. *上海医药*, 2002, 23(9): 424-425.
- [13] 毕殿洲. *药剂学* [M]. 第二版. 北京: 人民卫生出版社, 2000.
- [14] 陈丽华, 徐德生, 冯怡, 等. 流化床包衣法制备芍药总苷缓释微丸的研究 [J]. *中草药*, 2009, 40(3): 379-383.
- [15] 罗海燕, 王祥红, 谢秀琼, 等. 痹舒缓释胶囊制备工艺研究 [J]. *中国热带医学*, 2007, 7(5): 711-711.
- [16] 赵铁, 张伟, 何仲贵, 等. 盐酸青藤碱缓释微丸的研制 [J]. *中国医院药学杂志*, 2008, 28(5): 360-362.
- [17] 赵铁, 李娜, 赵洁雯, 等. 盐酸青藤碱缓释胶囊在家犬体内生物利用度与体外释放度测定 [J]. *医药导报*, 2008, 28(3): 289-291.
- [18] 张雯, 张兴祥. 青风藤提取物聚乳酸缓释微球的制备及体外释药性能的研究 [J]. *中国中药杂志*, 2010, 35(16): 2142-2145.
- [19] 李俊松, 冯怡, 徐德生. 中药缓、控释制剂研究现状及思考 [J]. *中成药*, 2007, 29(4): 563-567.
- [20] 李锦燕, 方晓, 熊爱珍, 等. 复方雷公藤口腔缓释膜的制备 [J]. *实用临床医学*, 2006, 7(11): 11-12.
- [21] 周汝俊, 陈涟如, 黄敬耀. 黄甲棒缓释剂的研究 [J]. *中国口腔医学杂志*, 1996, 31(3): 11-14.

《现代药物与临床》杂志征稿、征订启事

《现代药物与临床》杂志 (CN12-1407/R, ISSN 1674-5515) 是国家级医药科技期刊, 2009年1月由《国外医药·植物药分册》更名为《现代药物与临床》, 并被波兰《哥白尼索引》(Index of Copernicus, IC)、美国《乌利希期刊指南》(Ulrich's Periodicals Directory, Ulrich PD) 和美国《化学文摘(网络版)》(Chemical Abstracts, CA)、CNKI中国期刊全文数据库、中国核心期刊(遴选)数据库等转载。为了进一步提高期刊质量, 2010年出版的《现代药物与临床》全新改版, 更加突出创新性与实用性, 紧跟国内外药理学发展趋势, 适时追踪热点, 从栏目内容、文章质量, 到封面版式、装帧印刷都得到了全面的提升与改进。

办刊宗旨: 报道国内外药物研究的新进展与新技术, 以及药物在临床应用方面的最新动态, 为新药研发、生产人员以及临床医生与药剂师合理用药提供有益的参考。

内容与栏目: 涵盖药物的基础研究与临床研究各学科, 设置“专论与综述”、“实验研究”、“临床研究”、“未来药物”、“药事管理”、“知识产权”、“药物经济学”和“市场信息”等栏目。“专论与综述”栏目除报道植物药研究的最新进展外, 诚征有关药物与临床研究前沿的前瞻性文章。

读者对象: 药物研发、生产、监管人员, 以及临床医生与药剂师。

《现代药物与临床》双月刊, 国内外公开发行人, 封面铜板彩色覆膜。为扩大信息量、缩短出版周期, 本刊由64页扩版为80页; 为惠顾广大读者, 改版不提价, 每期定价仍为15元, 全年90元。本刊自办发行, 请直接与编辑部联系订阅。

本刊网上在线投稿、审稿、查询系统正式开通, 欢迎投稿、欢迎订阅!!!

地址: 天津市南开区鞍山西道308号(300193)

开户银行: 兴业银行天津南开支行

户名: 天津中草药杂志社

账号: 44114010010081504

电话: (022) 23006823

邮箱: dc@tiprpress.com

网址: www.中草药杂志社.中国

www.tiprpress.com