

排除毒物,包括催吐、洗胃和导泻等方法,然后要积极阻止毒物的吸收。

References:

[1] Zhou T Z. General introduction on compound decoction

induced toxicosis [J]. *Shanghai J Tradit Chin Med* (上海中医药杂志), 1986, 10(2): 44-45.

[2] Dou Z Y. Elementary introduction on toxicosis symptom and cure of Chinese materia medica [J]. *Tianjin Pharm* (天津药学), 1995, 7(2): 41-43.

中药口服固体缓释制剂的研究进展

高 斐,王东凯,陈修毅

(沈阳药科大学,辽宁 沈阳 110016)

近 30 年来,缓释制剂以其显著的优点而受到广泛的关注,尤其以西药为原料的药物缓释制剂,在处方设计、辅料及成型工艺、生物药剂学特性及药动学等方面,国内外学者都做了大量的研究工作,许多成熟的品种如萘普生缓释片等在临床上已得到广泛的应用。但相比而言,中药缓释制剂的开发却大大落后,国家食品药品监督管理局 2003 年批准的 51 个缓释品种中只有一个中药制剂。随着中国进入 WTO,西药仿制日趋艰难,开发中药市场已迫在眉睫。本文结合笔者从事中药缓释制剂研究工作实际,并通过查阅近 10 年的国内相关报道,拟对中药口服缓释制剂的特点、类型、药动学及其发展前景作一综述。

1 中药缓释制剂的特点

1.1 概念:中药缓释制剂又叫中药缓释给药系统,是指通过科学的方法延缓药物在体内的释放、吸收、代谢和排泄过程,从而延长药物作用时间或减轻药物不良反应的制剂。中药口服缓释制剂与普通制剂相比具有以下优点:1)对于须频繁给药的药物可以减少给药次数,提高病人顺应性。常规制剂,包括口服或注射,若需一日多次,则麻烦和疼痛等原因常常会降低病人的顺应性从而影响疗效。2)可以有效避免峰谷现象,使血药浓度保持平稳,提高药物治疗稳定性,降低药物不良反应,例如普通雷公藤片临床不良反应达 44%,而制成缓释片不良反应发生率与对照组(56%)相比仅为 9%^[1]。3)避免某些药物对胃肠道的刺激。

1.2 药物的选择:根据临床需要,中药的有效成分、有效部位,单、复方可以制成缓释制剂,但并非所有的中药都可以制成缓释制剂。首先,中药缓释制剂适用于病情较重或病程较长,需要长期用药的慢性病,因此,抗心脑血管疾病药、抗恶性肿瘤药、肝炎防治药物、抗风湿类风湿药物、免疫功能调节药物等制成长效的缓释制剂更有市场和开发价值。再者,具备下列特性的药物一般不适于制成缓释制剂:每次服用剂量大于 0.5 g 的药物;在水中溶解度小于 0.01 mg/mL 的药物;溶解度与胃肠道生理 pH 值关系密切的药物;在胃肠道吸收不规则的药物;对肝药酶有诱导或抑制效应的药物,肝

脏或肠道菌丛首关效应大的药物;与血浆蛋白质结合率高的药物。

还需要指出的是,适于制成缓释制剂的中药一般来讲都是一些有效成分明确,有一定药动学研究基础的药物。例如,丹参的心血管活性部分的水溶性有效部位已明确为水溶性酚酸类,其制剂的临床应用为需要较长时间维持血药浓度和药效的心血管领域,制备丹参提取物的缓释制剂进行药理临床筛选具有一定意义^[2]。

2 中药口服缓释制剂的类型

2.1 骨架型缓释片

2.1.1 凝胶骨架片:主要以羟丙基甲基纤维素(HPMC)为骨架材料,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。景秋芳等以甲壳胺和海藻酸钠为复合骨架制备了葛根素复合凝胶骨架缓释片,并对其释放度和释放机制进行了探讨^[3]。赵瑞芝等以羟丙基甲基纤维素为阻滞剂研制了大黄控释片,处方优化后达到了《美国药典》对缓释制剂的体外溶出要求^[4]。

2.1.2 蜡质骨架片:这类骨架片主要由不溶解但能够溶蚀的蜡质材料制成,如巴西棕榈蜡、硬脂醇、硬脂酸、聚乙二醇、氢化蓖麻油、甘油三酯等,药物通过孔道扩散和溶蚀控制释放,如长效盐酸麻黄素片^[5]等。

2.1.3 不溶性骨架片:这类骨架片主要由乙基纤维素、聚甲基丙烯酸甲酯、聚乙烯、聚丙烯、聚氧硅烷等不溶性骨架材料制成,其释放符合 Higuchi 方程,孔道扩散为其限速步骤,田景振等以乙基纤维素为骨架材料,硫酸钙为阻滞剂,糊精为稀释剂,制备了中药复方克心痛缓释片。实验研究得出最优处方在 12 h 释放近 100%,体外释药与体内药效有良好的相关性^[6]。该项研究为中药复方制成缓释制剂开辟了先河。

2.2 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

收稿日期:2004-12-25

作者简介:高 斐(1980—),男,山东烟台人,硕士研究生,研究方向为中药新剂型的研究。

Tel:(024)23843711-3735 E-mail:spugaofei@163.com

物释放时间,改善药物吸收,从而利于提高生物利用度。制成胃内滞留制剂可以在胃内滞留达5~6 h,并具有骨架释药的特性。其原理为流体动力学平衡理论^[7]。刘产明等自制了胃幽净漂浮片,并与普通片进行了体外溶出比较, T_{50} 分别为1.18 h和3.16 min,达到了缓释效果^[8]。刘新等研制了小金丹漂浮缓释胶囊^[9],尽管漂浮时间仅为已报道的西药品种的1/3,但在中药应用上做了有益的尝试。胡志方等用丙烯酸树脂IV号、微晶纤维素、硬脂酸等辅料按一定工艺制成了元胡止痛胃漂浮型控释片,经测定起漂时间为1~3 min,有效成分延胡索乙素3 h溶出度为32%,9 h为86%^[10]。张向荣等以HPMC为缓释骨架,十八醇为助漂剂,经湿法压片,制备了总丹酚酸胃内滞留缓释片,并筛选出体外释药8 h,漂浮达12 h的最优处方,其释药机制符合零级释放动力学^[11]。

2.3 缓释胶囊:缓释胶囊主要是将内容物制成缓释制剂,填充而成,诸如缓释小丸胶囊、骨架型颗粒胶囊等,因此,以下就其内容物的制备特点分述如下。

2.3.1 固体分散物:固体分散技术可以有效提高难溶性药物的溶出度,从而提高生物利用度,若用水不溶性聚合物、肠溶性材料、脂质材料为载体制备的固体分散体不但具有提高生物利用度的作用,而且具备使药物缓释长效的作用。李国栋等选用Ⅲ号丙烯酸树脂通过溶剂法制备了青蒿素缓释固体分散物,研究发现体外溶出时间明显延长,溶出度显著增加^[12]。郭建平等以乙基纤维素/聚乙二醇为混合载体将葛根黄酮制成固体分散体装入胶囊,体外释药符合零级动力学方程^[13]。黄立峰等利用固体分散技术改善蒿甲醚分散状态,并设计了速释和缓释2种制剂组合,以求达到良好的治疗效果^[14]。

2.3.2 微丸:又叫缓释小丸,是指直径约为1 mm,一般不超过2.5 mm的小球状口服剂型,可装入胶囊或压成片剂使用。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。麝香保心丸临床用于心肌缺血引起的心绞痛、胸闷及心肌梗死,但存在制备和贮藏过程中稳定性差、起效时间慢、持效时间短等问题。宋洪涛等用 β -环糊精包合易挥发不稳定成分制成丸芯,可用在不同pH条件下溶解的辅料包衣,制备成pH依赖型梯度释药微丸^[15]。潘琦等采用小丸包衣工艺研制了左金缓释微丸装入空胶囊,研究表明持续释药达12 h以上,达到了预期的缓释效果^[16]。

2.3.3 微球、微囊:利用天然或合成的高分子材料作为囊壳,将固态或液态药物包裹成药库型微型胶囊,简称微囊。若药物溶解或分散在高分子材料基质中,形成基质型微小球状实体,即为微球。李药兰等以乙基纤维素(EC)为囊材,采用乳液溶剂挥发技术制备茶多酚缓释微囊^[17];吴海珊等利用交联壳聚糖为载体,制备了壳聚糖-胶股蓝皂苷缓释微球,收率达90%以上^[18]。随着科技的发展,纳米技术的兴起,微囊、微球的粒径进一步减小,逐渐发展成为毫微囊、毫微粒甚至纳米囊、纳米粒,它们具有更为显著的优点,不但具有缓释作用,还具有靶向性特点。近几年来,相关研究逐渐成为药剂

研究领域的热门,也为中药新剂型的研究开辟了新的途径,提出新的挑战。

3 中药缓释制剂的药学研究

中药药动学研究是研究中药缓释制剂的基础,贯穿中药缓释制剂研究的始终。首先,要通过药动学研究掌握药物在人体内的吸收、分布、代谢、排泄等特征,药动学模型嵌合情况,以及相关动力学参数(如半衰期、消除速率常数、吸收速率常数、表观分布容积等),再结合药物的理化性质、药效学性质和临床需要,确定是否有必要将该药制成缓释制剂;然后再利用药物动力学原理对剂型、剂量、释药模式等加以综合设计,并通过药物动力学研究来评价和监控该系统是否达到了预期效果。

3.1 口服缓释制剂的药学原理:口服缓释制剂的体内过程可表示为: $D_s \xrightarrow{K_r^{-1}(\text{释放})} D_{gi} \xrightarrow{K_a(\text{吸收})} X \xrightarrow{K(\text{清除})}$, D_s 为缓释制剂的药物量, K_r^{-1} 为一级释放速率常数, D_{gi} 为缓释制剂在胃肠道释放的可供吸收的药物量, X 为体内药物量。因为缓释制剂的 $K_r^{-1} \ll K_a$, 则符合单室模型的药物血药浓度与时间的关系。

3.2 中药缓释制剂的药学研究方法:由于多数中药成分复杂,干扰因素多,因此中药药物动力学研究较西药难度更大。虽然中药药动学起步较晚,但近年来,该领域的研究正蓬勃发展,许多中药有效成分,单方甚至复方的药动学都得以阐明,各种相关方法、理论相继提出,研究论文也如雨后天晴,极大推动了药动学的发展。

3.2.1 血药浓度法(化学测定法):该方法与化学药物的药动学方法完全相同,即通过测中药活性成分的血药浓度获得一组血药浓度-时间数据,拟合房室模型或其他药动学模型,计算药动学参数,从而阐明其体内变化规律。该法适用于已提纯的中药有效单体及活性成分明确的单、复方制剂,对于新药开发有重要意义。但此法只能说明有效成分本身的药动学特点,若以其代表整个中药尤其复方的药动学则不够全面。

3.2.2 生物效应法(生物测定法):包括药理效应法、毒理效应法及微生物法。它们均是以药物某种效应为测定指标,前两者更广泛的应用于有效成分复杂或不明确的中药及其复方的药动学研究中。药理效应法以药效强度为指标(如血压、心律、血小板聚集率、原虫抑制率等),建立量-效关系曲线、时-效关系曲线及相对生物相浓度-时间关系曲线,绘制剂量标准化曲线,再据其拟合房室模型,求算药动学参数。沈明勤等以升血压作用作为效应指标研究了陈皮水溶性总生物碱的量-效关系及药动学^[9]。宋洪涛等采用麝香保心pH依赖型梯度释药微丸产生的增加大鼠心肌营养性血流量的药理效应为指标,测定了该制剂的药代动力学参数,并与原型剂进行了比较^[20]。

毒理效应法以药物的毒性作用(通常是动物的死亡)为测定指标,又分为动物急性死亡法和LD₅₀补量法。动物急性死亡法是将药动学中血药浓度多点动态测定法与毒理学中用动物急性死亡率测定蓄积性的方法相结合,以估测药动学

参数^[21]。而LD₅₀补量法为前者基础上发展而成。这些方法的提出和应用为中药药动学研究作出了很大的贡献。

微生物法主要用于抗菌药物效价的测定,通过选择适宜的敏感菌株测定体液中抗菌中药的浓度,然后按照药动学原理确定房室模型,求算药动学参数。王西发等用该法测定了家兔体内鹿藿草素的药动学参数^[22]。

4 展望

制剂新技术在国外,尤其西药上应用较为普遍,是药物制剂很有发展前景的部分,而国内由于涉及技术高,难度大,加上与之配套的成套设备少,尚处于起步阶段,市场中这些制剂品种更近乎没有,大多还处于实验研究阶段,这主要由于中药有效成分的复杂和多靶点性,目前研究的主要是一些成分相对确定,靶点明确且质量可控的中成药,以后将更依赖于中药成分的确定上。随着社会的进步和人民生活节奏的加快,人们用药的方式趋于简便,即服用量小,次数少,给药方式简单,因而口服缓控释制剂方面的研究显得越来越重要,科技含量也越来越高,更加上我国入世以来,医药领域面临国际上的巨大挑战,中药现代化的任务十分紧迫,随着人们“回归自然”潮流的兴起,应抓住机遇,以现代化的制剂技术为依托,开发中药新剂型,争夺市场主导地位,口服中药缓释制剂在这其中占有重要位置,国内这方面研究尚处于起步阶段,虽然困难很大,但意义重大,大有可为。

References:

- [1] Li R L, Wu S C. Sustained-release vs ordinary tablets of *Tripterygium wilfordii* in treating rheumatoid arthritis [J]. *New Drugs Clin Rem* (新药与临床), 1995, 14(3): 130-132.
- [2] Zhang J, Liu L, Lai X P, et al. Current status and suggested methods of manufacturing in *Radix Salviae Miltiorrhiae* Preparation [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 2001, 32(10): 954-955.
- [3] Jing Q F, Ren F Z, Shen Y J. Study on release of slow-released tablets of puerarin [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 2002, 33(11): 991-993.
- [4] Zhao R Z, Ou R S, Yuan X H. Study on preparation and *in vitro* release properties of controlled release tablet of *Chinese Rhubarb* [J]. *Chin Pharm J* (中国药理学杂志), 2001, 36(2): 101-102.
- [5] Lu B. *New Techniques and New Dosage Forms of Drugs* (药物新剂型与新技术) [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2000.
- [6] Wei F H, Tian J Z, Wang H Z. Sustained and controlled release technology [J]. *Shandong J Tradit Chin Med* (山东中医杂志), 2000, 19(9): 554-557.
- [7] Khattar D, Ahuja A, Khar R K. Hydrodynamically balanced system as sustained release dosage forms for propranolol hydrochlorid [J]. *Pharmazie*, 1990, 45(5): 356.
- [8] Liu C M, Yang H Y, Xu J C. Dissolution test *in vitro* of Weiyoujing Tablets of hydrodynamic balance system (berberine hydrochloride) [J]. *Chin Tradit Pat Med* (中成药), 1998, 20(12): 3-5.
- [9] Liu X, Lin Y, Yu L R. Study on Xiaojin cinnabar floated sustained release preparation [J]. *Chin Tradit Pat Med* (中成药), 2001, 23(2): 87.
- [10] Hu Z F, Zhu W F, Guo H L. Preliminary study on preparation of Yuanhuzhitong HBS Tablet [J]. *Chin Tradit Pat Med* (中成药), 2000, 24(8): 573-575.
- [11] Zhang X R, Wang Y, Yin F Q, et al. Study on preparation of total salvianolic acid gastric residential tablets [J]. *Chin Tradit Pat Med* (中成药), 2003, 25(5): 349-350.
- [12] Li G D, Zhou Z Q, Zhao C W, et al. Study on the preparation and dissolution of the sustained release solid dispersions of artemisinin [J]. *Pharm J Chin PLA* (解放军药学报), 2000, 16(1): 15-17.
- [13] Guo J P, Sun Q R, Zhou Q, et al. Preparing and *in vitro* pharmacokinetics of *Radix Puerariae* capsule [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 2000, 31(1): 25-26.
- [14] Huang L F, Zhao C W. Preparing and *in vitro* evaluating of artemether controlled releasing system [J]. *Lishizhen Med Mater Med Res* (时珍国医国药), 1999, 10(8): 572-574.
- [15] Song H T, Guo T, Zhang R H, et al. Studies on Heart-protecting Musk pH-dependent gradient-release pellets [J]. *Acta Pharm Sin* (药理学学报), 2002, 37(10): 812-817.
- [16] Pan Q, Gao M J, Zhu H T, et al. Preparing and assaying of Zuojin sustained-release capsule [J]. *J Yunnan Coll Tradit Chin Med* (云南中医学院学报), 2001, 24(1): 6-8.
- [17] Li Y L, Huang C H, Cen Y Z, et al. Preparation of tea polyphenols sustained-release microcapsule [J]. *J Chin Med Mater* (中药材), 2000, 23(5): 281-283.
- [18] Wu H S, Li Y L. Study and preparation of sustained-release microspheres of chitosan-gynosaponin [J]. *Chin Tradit Pat Med* (中成药), 1997, 19(6): 1-2.
- [19] Shen M Q, Ye Q Z, Chang F R. The rising BP effect of Chenpi TSA and its dose-response relationship and pharmacokinetics [J]. *Chin Pharm J* (中国药理学杂志), 1997, 32(2): 97-100.
- [20] Song H T, Guo T, Zhang R H, et al. Studies on pharmacokinetics of Musk Protecting Heart Pellets with pH-dependent gradient-release and Musk Protecting Heart Pills [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 2002, 33(9): 810-813.
- [21] He M S. Calculating pharmacokinetic parameters of Chinese herbs by acute dead rate of animals [J]. *Pharm Clin Chin Mater Med* (中药药理与临床), 1998, 4(1): 5-8.
- [22] Wang X F, Qin J, Yang C M. Bacterioassay of pharmacokinetic parameters of methyl hydroquinone in rabbits [J]. *Northwest Pharm J* (西北药理学杂志), 1997, 12(2): 70-71.

敬告读者

《中草药》杂志编辑部尚存部分过刊合订本,包括:1974-1975年、1976年、1979年、1985-1994年(80元/年)、1995-1997年(110元/年)、1998年(120元/年)、1999年(135元/年)、2000年(180元/年)、2001-2003年(200元/年)、2004年(220元/年)。1996年增刊(50元)、1997年增刊(45元)、1998年增刊(55元)、1999年增刊(70元)、2000年增刊(70元)、2001年增刊(70元)、2002年增刊(65元)、2003年增刊(65元)、2004年增刊(65元)。欢迎订购。订购者请直接与《中草药》杂志编辑部联系。

电话:(022) 27474913 23006821 传真:(022) 23006821 E-mail: zcyzjb@tjpr.com