

· 综述 ·

中药缓控释给药系统发展的问题与对策

魏元锋¹, 张 宁^{1*}, 冯 怡², 林 晓^{2*}

(1. 上海中医药大学 科学技术实验中心, 上海 201203; 2. 中药现代制剂技术教育部工程研究中心, 上海 201203)

摘 要:根据中药缓控释给药系统研究现状, 结合相关文献概述了中药缓控释给药系统发展中遇到的一些问题, 如中药基础研究不成熟、中药提取理化性质复杂、中药缓控释制剂产业化困难等, 并分析了这些问题产生的原因, 提出了解决这些问题的对策, 为中药缓控释给药系统的开发提供思路。

关键词:中药; 缓控释制剂; 给药系统; 对策

中图分类号: R283.3

文献标识码: A

文章编号: 0253-2670(2009)05-0822-04

Problems and solutions during development of sustained- or controlled-release drug delivery systems of Chinese materia medica

WEI Yuan-feng, ZHANG Ning, FENG Yi, LIN Xiao

(1. Experimental Center for Science and Technology, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China; 2. Engineering Research Center of Modern Preparation Technology of Traditional Chinese Medicine of Ministry of Education, Shanghai 201203, China)

Key words: Chinese materia medica (CMM); sustained- or controlled-release dosage forms; drug delivery system; solutions

缓、控释制剂是近年来药物制剂研究的热点之一, 与相应的普通制剂比较, 缓、控释制剂药物治疗作用持久、不良反应小、用药次数减少, 改善了患者用药的依从性^[1]。经过广大科研工作者的努力, 中药缓、控释制剂发展到今天取得了一定的进展, 但到目前为止, 只有极少产品上市, 中药缓、控释制剂的基础研究、产业化等还远不成熟。本文就制约中药缓、控释制剂发展的一些问题及对策进行探讨。

1 中药缓、控释给药系统发展现状

在我国古代中医药学中, 实际上就已经出现了最早的缓控释制剂——丸剂, 有“丸者缓也”、“丸药以舒缓为治”以及“药性有宜丸者”、“大毒者须用丸”的论述^[2]。国外从 20 世纪 50 年代末开始研究缓控释制剂, 到目前为止, 化学药缓控释制剂的研究已达到相对成熟的水平, 已有大量成熟产品应用于临床, 并发表了大量相关的研究论文。而现代中药缓控释给药系统的研究则是从 20 世纪 90 年代才开始的^[3], 由于起步晚, 加之中药固有的特性, 目前, 中药缓控释给药系统的理论及技术体系尚处于研究与完善阶段, 制备中药缓释控释制剂还存在许多困难。与西药缓控释制剂的研究相比, 中药缓控释给药系统的发展已大大滞后, 迄今, 仅有少量中药缓控释新剂型上市, 更未见有成熟的中药复方缓控释制剂品种

上市, 远远不能满足临床对中药缓控释制剂的需求, 在新药注册、专利、文献数量等方面与化学药相比均有较大差距^[3]。

2 中药缓控释给药系统发展存在的问题

2.1 中药基础研究不成熟: 中药现代化是一项复杂而艰巨的系统工程, 涉及许多领域的研究, 到目前为止, 中药的基础研究依然相当薄弱, 对中药缓控释制剂的开发而言, 面临的主要问题有: 化学成分复杂、物质基础不明确、合理的药动学参数难获取、建立质量评价与控制的指标和方法困难、中药复方的配伍机制不清楚等。中药基础研究不成熟是制约中药现代化发展的根本原因, 也是阻碍包括中药缓控释制剂在内的现代中药制剂发展的共性问题。

2.1.1 中药化学成分复杂性: 中药尤其是复方中药的化学成分复杂, 这是中药区别于化学药的最显著的特点之一, 也是制约中药现代制剂发展的本质原因。中药中所含的化学成分少则几十种, 多则上百种, 中药依赖于这些化学成分起到有主次的、多靶点的、有机的、整体协同的治疗效果^[4], 单一组分或少数组分难以反映整体的作用。中药化学成分复杂性给中药缓控释给药系统的开发带来巨大的困难。

2.1.2 药效学物质基础不明确: 中药药效学物质基础不明确是制约中药缓控释给药系统发展的瓶颈问题, 其本质原因

* 收稿日期: 2008-12-12

基金项目: 上海市教育委员会重点学科资助项目 (J50302); 上海市教育委员会科研创新项目 (09YZ117)

作者简介: 魏元锋 (1981—), 男, 上海中医药大学 2007 级博士, 研究方向为中药复方新型给药系统。

Tel: (021) 51322388 E-mail: weiyuanfengyuer@yeah.net

* 通讯作者 张 宁 Tel: (021) 51322384 E-mail: ningzh@126.com

是中药化学成分的复杂性。研制中药缓控释制剂的前提是,明确起药效作用的物质基础,最起码要明确中药及复方中每一味中药起药效作用的有效部位或有效成分群及其主要的有效成分,这样才能明确中药提取分离的对象,为中药制剂制备过程的前处理及缓释制剂的设计、制备与评价打下坚实的基础。中药成分复杂,其活性成分往往不明确,杂质质量较高,使得中药缓释给药系统的研究在提取分离、辅料选择、制备工艺、质量控制与评价等方面都面临诸多困难。

2.1.3 药动学研究难:目前,中药药动学的研究方法主要有以下两大类^[5]:(1)血药浓度法;(2)生物效应法(药理效应法、药物累积法、效量半衰期法等)。大多数中药的有效成分种类和数目繁多,且目前仅搞清楚其中的一部分,有的甚至是空白。用以上两种方法进行中药药动学研究都有一定的局限性,无法获得合理的药动学参数,从而无法从理论上指导中药缓控释给药系统的设计。

2.1.4 建立质量评价与控制的指标和方法困难:中药缓控释制剂的质量评价体系至少应该包括以下 4 个方面的内容^[5]。(1)制剂学常规项目的检查,如片剂的外观、片重差异等,小丸的水分、圆整度、质量差异等,微球的外观特征、粒度分布、流动性等。(2)定性检查,包括化学特征反应检视、薄层色谱识等。(3)指标成分的测定。(4)制剂体外释药特征与体内药动学过程以及体内外释药的相关性测定。其中后 3 方面均需要选择合适的有效组分作为质量控制的指标。由于中药成分复杂、物质基础不明确,单一组分或少数组分难以反映中药的整体作用,指标的选择存在困难。

2.1.5 中药复方的配伍机制不清楚:迄今为止中药复方的配伍机制还未找到一种理想的研究方法,现代中药缓控释给药系统的开发还基本上采用化学药的研究思路,即从单味中药中提取分离出活性单体化合物,进而制备成缓、控释制剂,或先分别从单味中药材中提取分离出单体化合物,再将多味中药材中各单体化合物组合制成复方缓控释制剂;也可从多味中药材中提取有效部位,进而组成有效部位的中药复方缓控释制剂,这些方法能否体现复方原来的配伍机制是值得认真思考的问题。

2.2 中药提取理化性质复杂:大多数中药及其复方中间体原料一般为有效部位或有效成分群,是由许多成分组成的混合物,物理化学性质复杂,其形式一般为膏状物或无定形粉末,且普遍存在流动性差、易吸湿、稳定性差、味苦等问题,给缓控释辅料的筛选及制剂处方的设计加大了难度。

2.3 中药缓控释制剂产业化困难:中药缓控释制剂近年来发展很快,但其产业化却面临尴尬的局面。而造成中药缓控释制剂产业化困难的原因主要有以下几点。

2.3.1 工艺重现性差:中药材的质量受药用部位、产地、采收期、加工和炮制方法的影响较大,直接导致中药缓控释剂中间提取物质质量的差异性;中药缓控释制剂制备工艺相对复杂,在研制和生产过程中难以控制,这些原因造成了中药缓控释制剂工艺重现性差。另外,实验室研究和工业化大生产脱节,工业化大生产不一定能重现出实验室研究所筛选的处

方工艺的效果。

2.3.2 药用辅料与设备产业水平低:我国的药用辅料产业水平与欧美等发达国家相比还有较大差距,突出表现为药用辅料品种不丰富、质量不稳定、规格不精细,不能满足改善生产工艺、提高产品质量的需求。制剂设备的发展水平总体上也较为落后。目前进行中药缓控释给药系统开发与研究所需的辅料与设备主要依赖于进口,价格相对昂贵,在一定程度上阻碍了中药缓控释制剂产业化。

2.3.3 企业参与积极性差:一方面,目前国内企业从眼前的经济效益考虑较多,热心于仿制以求达到短平快目标,开发全新的缓控释制剂相对较高的投入、时间消耗和技术难度使研发者却步。另一方面,缓控释制剂较相应的普通剂型价格贵,企业开发或引进必须考虑其市场前景,缓控释片与同种规格普通片剂进行价格对比,大多数缓控释片的价格要高出普通片剂 20~30 倍,扣除用药次数少的因素,缓控释片的日均药费也会高出普通片剂约 10 倍以上^[8]。这一经济学特性决定了缓控释片目前只能在具有经济承受力的群体中使用,而暂不会成为普及使用的大众药品。

3 对策

3.1 坚持中医理论指导作用:中药既然是在中医药理论指导下使用的药物,那么中药的开发研究就离不开中医药理论的指导,中药缓控释给药系统的开发亦不能例外,离开了这个主线就等于偏离了方向,任何研究也就失去了根基,成为无水之源,都不是遵循中医药现代化之路线。

3.2 中药血清化学与血清药理学的应用:血清化学 (serum pharmaceutical chemistry, SPC) 和血清药理学 (serum pharmacology) 是由日本京都大学学者田代真一于 20 世纪 80 年代同时提出的概念^[9]。中药及其复方经口服给药后在胃肠道经消化液及肠内菌群的作用产生了变化,此时在胃肠道中存在的中药成分为其原型及代谢产物。这些成分一部分被吸收,一部分被排泄。只有这些被吸收的成分才有可能进入机体,从而发挥疗效,成为物质基础。且这些吸收的成分种类与数量较原中药及复方制剂已大大减少。中药血清化学与血清药理学的提出为解决中药及复方化学成分复杂、物质基础不明确、配伍机制不清楚、中药缓控释制剂质量控制与评价指标选择难等问题提供了思路。

大川芎方是治疗偏头痛的经典名方,由川芎、天麻两味药组成,袁莹等^[10]通过血清化学的方法发现大川芎方中阿魏酸、洋川芎内酯 I、洋川芎内酯 H、天麻素、巴利森苷为大鼠 ig 大川芎方后吸收入血成分,提示这些成分很可能是大川芎方的药效学物质基础,并为大川芎方制剂质量控制与评价指标性成分的选择提供了依据。茵陈蒿汤是传统的经方,具有清热利湿、利胆退黄的作用,由茵陈、栀子、大黄组成。王喜军^[11]通过血清药物化学研究表明血中主要移行成分来源于茵陈的 6,7-DME,而大黄、栀子的成分在血中未被检出;6,7-DME 具有利胆、抗炎、利尿、降血脂等一系列茵陈蒿生药的药效,因而认定 6,7-DME 为茵陈蒿及茵陈蒿汤的药物物质基础。6,7-DME 的药动学研究表明,配伍大黄后,6,7-

DME 的吸收速度加快(提前 10 min),而消除速度减慢。而配伍栀子后使 6,7-DME 的血中浓度出现两次峰值,表明栀子中的成分京尼平苷促使 6,7-DME 产生了肝肠循环,从而使 AUC 加大,药效增强。从上述配伍后的变化说明了经典方剂配伍的科学性及实际意义。邱明丰等^[12]采用⁴⁵Ca 跨膜内流测量技术和血清药理学,以含药血清钙拮抗作用为指标,对复方丹参缓释片体内缓释作用进行综合评价,为中药缓释新剂型的综合评价探索出一种新方法,改变了测定单一成分或某一有效部位不能综合评价的局面。

3.3 现代提取分离技术的应用:近年来,超临界流体萃取法、超声提取法、微波提取法、加压逆流提取法、酶法、旋转提取法等新提取方法的广泛应用,大大地提高了提取效率,降低了有效成分的损耗。同时,新的分离与纯化方法如絮凝法、大孔树脂吸附法、超滤法、高速离心法、分子蒸馏技术等的应用,使中药提取物“去粗存精”更加完善。不仅使分离纯化的操作易于进行,杂质去除比较完全,而且能很好地保存有效成分。

3.4 物理改性技术的应用:针对中药提取物理化学性质复杂的问题,冯怡等^[13]采用喷雾干燥技术、流化床技术、粉末沉积、机械混合技术对提取物表面进行微囊化处理、表面球形化处理、粒子复合处理等修饰加工,改善了中药提取物的理化性质,克服了中药生产工艺中的一些共性问题(如吸湿、流动性差、稳定性差)以及中药有效组分群中的一些特殊问题(如刺激性、易挥发性),初步解决了中药由传统制剂转向现代制剂的“瓶颈”问题(减少辅料用量、提供合适中药缓释制剂制备方法等)。

3.5 重视药用辅料与设备的开发与应用:努力实现药用辅料与设备的国产化。开发物美价廉的缓释材料,实现药用辅料的生产专业化、品种系列化、应用科学化;提高国产制药设备的智能化、自动化与精密度。从材料和设备上提高我国中药缓释给药系统的研制水平,降低生产成本。许多中药因其水溶性差而限制了临床上的应用,为了提高该类药物的溶出度,虽然尝试了许多方法,但受到工业化生产及稳定性等诸多因素的限制。近年来,可提高难溶性药物口服生物利用度的胶束增溶和脂质载体系统受到广泛关注,尤其是自乳化释药系统^[14]。为该类中药带来巨大的市场潜能。

3.6 加强中药药动学研究:中药药动学的研究对中药缓释制剂的发展有着举足轻重的作用。通过中药血清化学与血清药理学确定药效学物质基础,运用现代分析方法、分析仪器对有效成分进行体内药动学试验及药效动力学试验,获取药动学参数,并依据各主要有效成分在制剂的地位或权重,通过获得的药动学参数指导缓释给药系统的设计。

3.7 构建现代中药复方释药系统^[15]:现代中药复方释药系统是在中医药理论指导下,以治疗法则为核心,以中药有效组分为配伍形式或重组中药效应组分复方,应用现代制剂技术,通过多种释药单元的有机联合,制备既充分体现中药多途径、多环节、多靶点的整体治疗理念,又具有安全、有效、稳定、可控等特征的现代中药新制剂。

以治疗偏头痛的大川芎方为例,该方由川芎、天麻组成,川芎偏于行气血、熄风止痛,行于外以治标。天麻性甘缓,偏行于里滋阴之亏,且可去川芎燥烈之性,二药相辅相济,表里兼治。根据中医、西医对偏头痛的病机分析,以及中药的方解和药理研究结果,川芎主要作用于血管,快速扩张血管、降低阻力;而天麻主要作用于神经,可镇静和镇痛。因此,根据临床治疗需要,由川芎中有效组分为速释部分,天麻中有效组分为缓释部分制成的复方释药系统将发挥川芎迅速止痛的作用,又可以使天麻平肝熄风的功效得到持续的双重疗效。

3.8 建立中药缓释给药系统质量控制与评价方法:中药缓释给药系统的质量评价体系应包括制剂体外质量评价、体内评价及体内外释药的相关性考查。建立中药缓释制剂质量评价系统应注意以下几个方面的问题:

(1)与普通制剂比较,中药缓释制剂除在体外溶出试验中提示具有缓释特性外,在体内也应有缓释特性。

(2)在进行体内外评价时要尽可能体现出中药及复方的整体作用。如在进行体外释药评价时,张继稳等^[16,17]认为,中药释放特征是中药多组分化合物组的动力学特征,尽管各组分对化合物组释放动力学都有一定贡献,但这种贡献不是简单意义的加和,而是基于多组分中药含有的化合物之间相互关系进行量化后的结果。运用 Kalman 滤波法,建立的以中药多组分整体为对象的化合物组释放/溶出动力学理论与中医药的整体观相一致,具有可视化的直观、简化、定量结果,对评价多组分中药给药系统体外释药具有重要的方法学意义。

(3)中药缓释制剂应选用药动学的定量测定方法证明其在体内的缓释特性。对于确实无法建立符合生物样品分析要求的体内药物测定方法者,可研究能否采用药效学方法证明其缓释特性,但必须充分说明其理由。用药效学方法进行研究时,必须严格遵循药理学试验设计的要求。对于动物实验,建立采用交叉设计。药效指标应客观、能定量,有明确的量效关系,能反映临床的主要适应证,并能确切地证实体内的缓释特性。

(4)药动学研究时,可选择缓释制剂和对应的普通参比制剂中至少一个相同的有效成分,所测成分能够反映药物的主要药效,且该成分的量稳定,在制剂中可控。并能够建立符合生物样品分析要求的体内药物测定方法。

为解决中药缓释制剂工艺重现性差的问题,建议在中药缓释制剂制备过程中运用现代新方法、新技术(如指纹图谱技术)从中药材到药材提取到制剂进行全过程严格的质量控制,制定中药缓释制剂制备的标准操作规范(SOP)。

4 结语

缓释制剂作为中药剂型的第 3 代药物制剂由于其独特的优势在中药学领域受到了前所未有的普遍重视,但中药缓释制剂的研究是一项复杂的系统工程,目前中药缓释制剂的基础研究、产业化等方面还存在着诸多问题,在很大程度上制约了其发展。但随着科学技术的飞速发展,中药基础研究将会越来越成熟,一些新技术、新方法、新材料、新设

备等也会不断地涌现,阻碍中药缓控释制剂发展的这些问题最终会得以解决,在广大医学、药学等多学科研究工作者们的共同努力下,相信中药缓控释制剂的明天会更加美好!

参考文献:

- [1] 中国药典[S]. 二部. 2005.
- [2] 阳长明. 浅谈中药缓控释制剂的研究[J]. 中药新药与临床药理, 2003, 14(4): 282-283.
- [3] 陈立兵, 葛卫红, 张继稳. 我国中药缓控释制剂的研究状态分析[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2007, 9(5): 83-90.
- [4] 任天颖, 郑大恒. 浅谈中药现代化的发展现状与对策[J]. 绍兴文理学院学报, 2007, 27(10): 63-67.
- [5] 郭立玮. 中药药代动力学方法与应用[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2004.
- [6] 吴伟康, 奉建芳. 中药缓释制剂研究之管见[J]. 中成药, 2001, 23(6): 459.
- [7] 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.
- [8] 姜思通, 殷秀贞. 我院缓控释片剂 3 年用药分析[J]. 中国新

- 药杂志, 1999, 8(3): 213-214.
- [9] 贺玉琢. 日本汉方药“血清药理学”、“血清药化学”的研究概况[J]. 国外医学: 中医中药分册, 1998, 20(5): 3-7.
- [10] 袁 莹, 冯 怡, 徐德生. 大川芎方效应组物质基础研究[D]. 上海: 上海中医药大学, 2008.
- [11] 王喜军. 中药及中药复方血清药物化学研究[J]. 世界科学技术—中药现代化, 2002, 4(2): 1-5.
- [12] 邱明丰, 彭 腾, 罗海燕, 等. 以血清药理学方法研究复方丹参缓释片的缓释作用[J]. 中草药, 2008, 39(3): 411-413.
- [13] 冯 怡, 徐德生, 张 宁, 等. 中药提取物表面物理改性技术探索[J]. 中成药, 2007, 29(5): 744-745.
- [14] 钱一鑫, 唐景玲, 孙 进, 等. 口服自乳化释药系统及其在中药制剂中的应用[J]. 中草药, 2006, 37(10): 1441-1446.
- [15] 杨 明, 冯 怡, 徐德生, 等. 现代中药复方释药系统的构建[J]. 世界科学技术—中药现代化, 2006, 8(5): 10-15.
- [16] 张继稳, 陈立兵, 顾景凯, 等. 多组分中药化合物组释放/溶出动力学理论研究[J]. 中国天然药物, 2008, 6(1): 49-52.
- [17] 陈立兵, 张继稳, 顾景凯, 等. 中药制剂及给药系统的物质组释放/溶出动力学原理[J]. 中草药, 2008, 39(5): 641-644.

中药植物雌激素受体调节剂筛选研究中的问题与对策

王大伟, 牛建昭, 王继峰*, 孙丽萍*

(北京中医药大学基础医学院 细胞生物化学实验室, 北京 100029)

摘 要: 中药植物雌激素是近年来研究的一个热点, 但目前的研究中还有着很多的问题, 如中药含有植物雌激素成分的判断标准值得商榷、具体作用的受体需明确、药物血清实验方法尚需改进、植物雌激素具体作用机制有待阐明等。针对这些问题, 可以从以下研究方向展开植物雌激素筛选的研究, 从结构上寻找中药的活性成分、能影响雌激素受体表达、揭示雌激素受体之间的关系, 以及明确植物雌激素的作用靶点。

关键词: 植物雌激素; 中药; 雌激素受体

中图分类号: R285. 51

文献标识码: A

文章编号: 0253-2670(2009)05-0825-03

Problems and countermeasure of screening studies on estrogen receptor modulators in Chinese materia medica

WANG Da-wei, NIU Jian-zhao, WANG Ji-feng, SUN Li-ping

(Laboratory of Cell Biochemistry, College of Basic Medicine, Beijing University of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100029, China)

Key words: phytoestrogen; Chinese materia medica (CMM); estrogen receptor

雌激素(estrin)是女性关键性的调节激素, 女性进入绝经期后, 体内雌激素水平显著下降, 出现与之相关的绝经期综合征, 以及心血管疾病如冠心病、动脉粥样硬化和骨质疏松等, 临床上一般采用人工合成的雌激素替代疗法缓解妇女绝经期综合征症状。然而, 近年来的研究发现, 人工合成的雌激素具有一系列严重的副作用, 特别是致癌作用。

植物雌激素是近年来的一个研究热点, 起初研究者注意到亚洲人群骨质疏松症、心血管病、更年期综合征及某些癌症发病率较低, 与其摄取豆类食物较多有密切关系。自 20

世纪 90 年代以来, 植物雌激素研究急剧增加^[1]。此外, 植物雌激素还具有良好的心血管系统保护作用^[2]、抗骨质疏松作用^[3]、抗辐射作用^[4]等。

1 中药与植物雌激素

植物雌激素是一类非甾族的天然存在于植物中的活性物质, 可以与哺乳类动物的雌激素受体相结合并将其激活的一类化合物。其结构与内源性雌激素相似, 能结合并激活哺乳类动物雌激素受体, 从而具有雌激素样和/或抗雌激素双向活性的植物成分。

* 收稿日期: 2008-11-24

基金项目: 国家自然科学基金(30772849); 高等学校创新引智计划(B07007)

作者简介: 王大伟(1977—), 男, 山东威海人, 在读博士, 北京中医药大学基础医学院中西医结合基础专业(生物化学), 研究方向为中药植物雌激素。 Tel: (010) 64510291 E-mail: doctorwdw@163.com

* 通讯作者 王继峰 E-mail: wangjifeng@126.com