

缓控释及靶向给药新剂型在心血管类中药中的应用

姚锦英¹, 吕 燊^{2*}, 王如伟²

1. 德清县中医院, 浙江 杭州 313200

2. 浙江康恩贝制药股份有限公司, 浙江 杭州 310052

摘要: 依据剂型及所用辅料的特点, 对心血管类药物给药系统进行分类, 并对各种剂型的优势、应用范围进行重点阐述。综述近年来治疗心血管疾病的中药缓、控释及靶向给药系统的研究进展。以脂质体、微囊微球、芳香贴剂、纳米粒、微乳、固体分散体、包合物等制剂新方法结合抗心血管中药的特点及中医药理论可改善药物的稳定性、溶解度, 加强中药的安全性并提高生物利用度和疗效, 具有良好的应用前景, 为中药新剂型的研究提供参考。

关键词: 心血管疾病; 靶向给药系统; 缓释; 控释; 脂质体; 微球; 纳米粒; 微乳; 固体分散体

中图分类号: R283.6 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2014)12-1809-04

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2014.12.030

Application of new sustained and controlled release as well as targeting drug delivery systems in Chinese materia medica for treatment of cardiovascular disease

YAO Jin-ying¹, LV Shen², WANG Ru-wei²

1. Deqing County Hospital of Traditional Chinese Medicine, Hangzhou 313200, China

2. Zhejiang CONBA Pharmaceutical Co., Ltd., Hangzhou 310052, China

Key words: cardiovascular disease; targeting drug delivery system; sustained release; controlled release; lipidosome; microballoon; nanoparticle; microemulsion; solid dispersion

心血管疾病是严重威胁人类健康的第一杀手, 随着人们膳食结构的改变, 加之老龄人口的不断增加, 心血管系统疾病的发病率已明显增多, 成为中老年人的多发病和常见病。我国心血管疾病患病率呈持续上升态势, 估计我国心血管病(冠心病、心衰、高血压)目前的患者人数约为2.9亿, 每10个成年人中就有2人患心血管病。另据统计每年我国约有350万人死于心血管病, 占总死亡原因的41%, 居各种疾病之首^[1]。目前主要还是以化学药治疗心血管疾病, 但是化学药不可避免存在许多不良反应, 比如利尿药氢氯噻嗪会导致血钾降低、尿酸升高; 肾素-血管紧张素系统抑制剂类药物(如卡托普利)可能会引起咳嗽、血管性水肿; 钙拮抗剂也可能会引起头痛、水肿、面色潮红等。而中药温和、持久的治疗作用, 以及多途径、多靶点的治疗特点, 为心血管疾病的治疗开启了一扇新的大门。但是中药

剂型落后, 导致使用不便、疗效不稳定, 因此推进中药制剂现代化刻不容缓。

据不完全统计, 目前中药剂型有34种, 常用的也有20余种, 虽然中药制剂经典剂型如片剂、注射剂、软膏剂、丸剂、胶囊剂、栓剂、硬膏剂等依然占据了绝大部分市场份额, 但新型给药系统以及现代科技催生的新技术与传统剂型相结合给传统处方增添了新活力^[2]。近年来, 随着各种现代制剂技术的发展, 以脂质体、微囊等为代表的中药产品层出不穷, 在提升中药口感、增强稳定性、达到缓释、控释以及靶向治疗等特殊目的等方面取得了较大的进展^[3]。如微囊化中药可掩盖药物的不良气味及口味, 提高稳定性, 防止药物在胃内失活或减少对胃的刺激性, 减少复方药物的配伍变化, 达到缓释或控释目的, 增强药物靶向性, 特殊用于动脉栓塞疗法等。由此可见, 通过提高传统中药的制剂水平无

收稿日期: 2014-02-10

作者简介: 姚锦英(1979—), 浙江桐乡人, 主管中药师, 主要从事中药临床研究。Tel: (0571)87774397 E-mail: yjy_m@126.com

*通信作者 吕 燊(1983—), 浙江诸暨人, 主要从事药物制剂研究。Tel: (0571)87774415 E-mail: lus@conbagroup.com

疑是中药剂型现代化的捷径,结合药物制剂的新技术对心血管中药的剂型加以研究和应用,从中开发出新剂型,能很大程度上改善传统中药制剂见效慢、使用不方便、疗效不稳定、质量不易控制的缺点。本文对近年来治疗心血管疾病的中药缓、控释及靶向给药系统的研究进展进行综述。

1 脂质体

脂质体是一种类似微型胶囊的新剂型,它将药物包封于类脂质双分子层形成的薄膜中间,制成超微型球状载体剂型,其内部为水相的闭合囊泡。由于其结构类似生物膜,故又称人工生物膜^[4]。脂质体的应用使得多种心血管中药的缺陷得到很大改善,其优势体现在:脂质体可被网状内皮系统有效清除;具有较长的体内循环时间;可靶向分布在肝、脾等器官;所采用生物材料可降解,无免疫原性和毒性;脂质体还可进行多种修饰^[5-6],故其应用十分广泛。黄芩苷是黄芩中的主要成分,临床广泛用于治疗高血压、感染、肝炎等疾病,其常用剂型包括片剂、注射剂等,然而黄芩制剂虽应用广泛,但存在口服吸收差、生物利用度不高、水溶液不稳定、药物体内半衰期短等缺点。徐力昆^[7]采用逆向蒸发法将黄芩苷制成脂质体,发现其可显著延长黄芩苷在体内的存留时间,肝和肺靶向性显著,能够使药物更多积累于病变部位,从而提高治疗效果。人参皂苷 Rg₁有保护心肌、调血脂、抗动脉粥样硬化作用,但易被肠道细菌降解,且在血液中消除速率快。为了增强人参皂苷在体内的靶向性以提高其疗效,周洪伟^[8]对人参皂苷 Rg₁脂质体的制备进行了研究。结果表明,用薄层分散法制备人参皂苷 Rg₁后,有较理想的包封率和生物利用度,人参皂苷 Rg₁完全可能做成载药脂质体。

2 微囊和微球

微球指药物溶解或者分散在高分子材料基质中形成的微小球状实体,常见粒径在1~40 μm,属于基质型骨架微粒^[9]。微囊是利用天然的或合成的高分子化合物材料为囊材,将固体药物或液态药物包裹而形成药库型的微小粒子,其粒径一般为几微米至400 μm,药物经微囊化后不仅具有缓释的作用,还具有靶向作用^[8]。与微球相比,微囊有更大的载药量和生物活性^[10]。丹参有强心、扩张冠脉血管、抗血栓的功效,是常用的治疗心血管药物。实验表明丹参酮可以增强内皮型一氧化氮合成酶(eNOS)蛋白表达,提高eNOS磷酸化

水平,舒张血管;丹参酮舒张血管、降血压的机制可能与eNOS的调节有关^[11]。为提高丹参的药效,防止有效成分受胃肠道消化或细菌分解,张晓等^[12]采用高速离心剪切式超细粉碎技术结合喷雾干燥技术制成丹参微囊,显著提高体内的生物利用度。川芎嗪是治疗血栓等疾病的一种新型药物,能明显增加冠脉流量,降低动脉压及冠脉阻力。林雅玲等^[13]以星型聚L-乳酸(sPLLA)为聚合物基材,采用复乳-溶剂挥发法制备磷酸川芎嗪(LP)星型聚乳酸载药微球(sPLLA/LP),LP与sPLLA结合良好,sPLLA/LP微球缓释7d后,sPLLA出现部分降解,具有良好的缓释效果。

3 芳香贴剂

鼻吸芳香贴剂又称为鼻吸香贴,属于吸入制剂的一种新剂型。它是一种以贴剂为附着模型,将挥发性的芳香药物贴于鼻下“人中”部位,药物以气体形式经鼻子主动吸入肺部发挥局部或全身治疗作用的制剂。这里的贴剂与经典贴剂不同,不作为透皮制剂,只利用贴剂黏胶层的黏性起附着作用。鼻吸芳香贴剂可避免胃肠道降解作用、肝脏首关效应,具有起效快、给药剂量小、副作用小的优点。同时,鼻吸芳香贴剂在夜间使用,保证了患者夜间时间段的安全性,具有释药定时性。苏冰鼻吸贴^[14]有较好的抗缺氧作用,体内外相关性和安全性也较好,同时起效快,作用时间长,治疗心血管疾病的疗效确切,具有良好的发展前景。冠心苏合丸对心绞痛、胸闷憋气有较好疗效,但其中的马兜铃酸有肾毒性。李孝栋等^[15]将其制成冠心苏合鼻吸芳香贴剂,药物经鼻吸入,能很快到达肺和心脏,对心绞痛和胸闷憋气产生更好的疗效,同时又避免了马兜铃酸的肾毒性。

4 纳米粒

纳米粒是通过溶解、包裹等使中药药效成分包在粒子内部或通过吸附耦合作用贴附在粒子表面,制成直径小于100 nm的中药有效部位、有效成分或原药^[16]。它具有溶出速度快、溶解度大、释药稳定、靶向给药的优点。降香有调节血脂、降低血黏度、促进微循环障碍的血流恢复等作用。其有效成分主要是挥发油,挥发油主要由单萜和倍半萜组成,在水中的溶解度很小,具有挥发性,极其不稳定,对光、热和空气均十分敏感,导致药物的生物利用度差、释药速度不稳。韩静等^[17]用熔融-超声法制备了降香挥发油固体脂质纳米粒混悬液,提高药物的生物利用度,产

生靶向效应,降低副作用,提高稳定性。

5 微乳

微乳是将2种互不相溶的液体在表面活性剂和助表面活性剂的作用下形成的粒径在10~100 nm的水包油(O/W)型或油包水(W/O)型的分散体系,是一种新型药物载体,可作为速释、缓释及靶向给药系统,提高药物的生物利用度。微乳作为药物载体可用于口服液体制剂、经皮给药制剂,主要具有热力学稳定、分散性好、利于吸收、增溶脂溶性药物、防止药物水解的优点^[18]。黄芪作为一种常见中药,临床上常用于治疗老年人高血压伴有下肢浮肿者及缺血性心脏病。余东升^[19]采用伪三元相图法制备黄芪注射液浓缩液微乳,药物剂型稳定,具有缓释作用。葛根素是葛根主要有效成分,临床主要用于冠心病、心绞痛、高血压、糖尿病,其上市制剂主要是片剂、胶囊剂、注射剂。由于葛根素水溶性低,导致药物生物利用率低,疗效不佳起效慢,易发生过敏、溶血等不良反应。邓长凤^[20]研究葛根素口服微乳在大鼠体内的生物利用度,发现与葛根素溶液相比,微乳促进了葛根素的吸收,大幅度提高了葛根素的生物利用度。

6 固体分散体

固体分散体就是将药物高度分散在固体载体中形成的一种以固体形式存在的分散系统,可显著改善药物的溶解溶出度和生物利用度,并可以达到缓释、速释的目的。宗建成等^[21]以人参、川芎等经提取、精制后的中药浸膏配以2.5倍的基质制成通心舒滴丸,提高了药物的溶出速度、稳定性和生物利用度,增强了治疗效果。银杏叶性涩平、味甘苦,有益心敛肺、化湿止泻等功效,据现代药理研究,银杏叶对人体和动物体有改善心血管及周围血管循环的作用,对心肌缺血有改善作用。Ge^[22]以PEG 6000为载体材料,制备了银杏叶标准提取物的固体分散体,达到了药物快速释放的效果。黄杨宁具有扩张血管、增加冠脉流量、降低心肌耗氧量、抗心律失常等广泛而重要的生理活性,康威等^[23]以乙基纤维素作为缓释材料与黄杨宁原料药混合做固体分散物,使其释药时间比普通片剂延长了1倍,有较好的缓释效果。

7 包合物

包合物是一种分子被包嵌在另一种分子的空穴结构中而制得的分子复合物,最常见的是 β -环糊精包合物。药物通过包合可增加药物的稳定性,掩盖异味,

减少刺激性,提高难溶药物的溶解性^[24]。丹皮酚存在于丹皮、芍药等常用中药中,有明显的降压、镇痛等作用,但丹皮酚的水溶性小,服用后不宜分散,影响吸收,经用 β -环糊精包合后,包合物水溶性增加,释药速度加快,提高了生物利用度。当归具有很好的降血压作用,其中的挥发油是主要的药理活性成分,杨祥良等^[25]将当归挥发油用 β -环糊精包合,实验结果显示包合前后挥发油成分没有改变,同时用气相色谱证明包合物具有良好的稳定性。

8 结语

中药历史悠久,具有疗效持久、温和,副作用小等特点,在临床心血管疾病的治疗中起着重要作用,但由于传统中药物质基础不明确、剂型落后等问题,心血管中药迟迟不能走出国门。中药新剂型的研发是中药发展的重要部分。根据主要在心血管病防治中的应用实践,可见中药抗心血管药物多为缓症用药,在制剂要求中需达到缓释、控释、增强靶向性和药物稳定性的目的,故脂质体、微囊微球、纳米粒、微乳、固体分散剂等制剂方法和手段在抗心血管中药的制备中应用越来越广泛。其次是根据抗心血管中药的特点,多有芳香性、挥发性成分,新型芳香贴剂的应用能更好地发挥药物疗效。此外,处方中含有毒性和刺激性药物时,则宜制成脂质体、微囊微球、纳米粒等;遇胃酸易分解失效的药物成分,宜制成肠溶微囊微球;某些药物制成液体制剂不稳定时,可制成微乳、固体分散剂等。

中药制剂学是以中医药理论为指导,既继承了传统的中药制剂的方法,又用现代科学的理论技术,来研究中药剂型、制剂的配制理论、生产技术、质量控制和临床药效学的科学。应当坚持以中医传统理论为指导,充分发挥中医辨证施治、对症治疗的传统优势,努力在复方配伍理论研究的基础上,开发研究中药复方制剂。同时重视中药新辅料的开发与推广应用,促进中药制剂质量的提高。理想的中药剂型不仅要有良好的疗效、稳定明确的成分指标,还应该加强中药剂型在药效学、药动学、制剂质量控制方面的研究。尽管目前国内市场已出现部分有代表性的现代中药制剂,但仍需加快中药知名产品的技术创新与技术改造步伐,建立有效的质量控制新方法,加强中药的安全性、有效性及稳定性,最大限度地发挥药物疗效。总之,必须开发“三小、三效、五方便”的中药制剂,使中药制剂有效、安全、稳定,更好地为人类健康服务,推动中药早日走向国际市场。

参考文献

- [1] 张兰凤. 冠心病合并抑郁症证候特征与中药干预临床研究 [D]. 北京: 中国中医科学院, 2011.
- [2] 薛红. 浅谈我国中药制剂的研究进展 [J]. 中医中药, 2011, 19(6): 322.
- [3] 魏元锋, 张宁, 冯怡, 等. 中药缓控释给药系统发展的问题与对策 [J]. 中草药, 2009, 40(5): 822-825.
- [4] 谢红兵, 何宗卫, 王梅. 脂质体及其在中药制剂中的应用研究进展 [J]. 海峡药学, 2009, 21(7): 28-32.
- [5] 黄怡菲. 两种抗肿瘤药物靶向脂质体的制备与评价 [D]. 武汉: 华中科技大学, 2012.
- [6] 曹金全. 紫杉醇脂质体 [D]. 杭州: 浙江大学, 2006.
- [7] 徐力昆. 黄芩苷脂质体的制备及体内外药剂学行为研究 [D]. 石家庄: 河北医科大学, 2006.
- [8] 周洪伟. 人参皂苷 Rg₁ 脂质体制备及其生物物理与大鼠生物利用度评价 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2012.
- [9] 贾文娟. 药物缓释微球的制备、表征及性能研究 [D]. 成都: 四川大学, 2007.
- [10] 温鸿戈. 多重响应性载药微囊的制备及其靶向释药性能研究 [D]. 广州: 暨南大学, 2008.
- [11] Kim D D, Sanchez F A. Endothelial nitric oxide synthase is a molecular vascular target for the Chinese herb Danshen in hypertension [J]. *AJP-Heart Circ Physiol* 2007, 292(5): 2131-2137.
- [12] 张晓, 陈钢, 牧磊. 丹参、三七有效组分及其复方的新剂型和制剂新技术研究进展 [J]. 中成药, 2011, 33(9): 1568-1570.
- [13] 林雅铃, 张安强, 王炼石. 磷酸川芎嗪星型聚乳酸缓释微球的制备与体外释放研究 [J]. 中草药, 2010, 41(10): 1627-1631.
- [14] 李孝栋, 吴符火. 中药吸入制剂——苏冰鼻吸贴的临床前研究 [A] // 2008 年中国药学会学术年会暨第八届中国药师周论文集 [C]. 石家庄: 中国药学会, 2008.
- [15] 李孝栋, 李程勇, 包彩娜, 等. 中药新剂型——冠心苏合方鼻腔给药芳香帖剂的制备 [A] // 2006 第六届中国药学会学术年会论文集 [C]. 广州: 中国药学会, 2006.
- [16] 马千华. 抗肿瘤纳米中药制剂研究 [J]. 鸡西大学学报, 2012, 12(8): 155-156.
- [17] 韩静, 唐星, 巴德纯. 降香挥发油固体脂质纳米粒的制备 [J]. 中成药, 2004, 26(6): 434-437.
- [18] 韩旭华. 白芍有效成分经皮微乳的抗炎镇痛作用及其药效物质基础 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2006.
- [19] 余东升. 基于纳米中药技术的黄芪注射液微乳生物膜促血管再生应用的实验研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2008.
- [20] 邓长凤. 葛根素口服微乳生物利用度及其吸收机制初步研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2009.
- [21] 宗建成, 张彬. 通心舒滴丸成型工艺研究 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2005, 11(2): 3-4.
- [22] Ge Y B. An investigation into the mechanisms of rapid release of standard extract of *Ginkgo biloba* leaf in polyethylene glycol 6000 solid dispersions [J]. *Yakugaku Zasshi*, 2010, 130(3): 425-430.
- [23] 康威, 杜守颖, 罗岸. 黄杨宁缓释片的体外溶出度测定 [J]. 北京中医药大学学报, 2005, 28(3): 65-67.
- [24] 田庆生. 包合技术在中药制剂中的应用 [J]. 内蒙古中医药, 2012, 31(17): 91.
- [25] 杨祥良, 张聪. 当归、白术挥发油包合物的制备及表征 [A] // 第九届全国中药和天然药物学术研讨会论文集 [C]. 南昌: 中国药学会, 2007.