

口服中药膜控多组分同步释放制剂的研究进展

吴 博^{1,2}, 刘志宏¹, 林密真^{1,2}, 杨慧丹^{1,2}, 宋洪涛^{1*}

1. 南京军区福州总医院 药学科, 福建 福州 350025

2. 福建医科大学药学院, 福建 福州 350108

摘 要: 中药膜控型缓释制剂具有较高的释放调节操作性, 不同的包衣材料、包衣厚度及膜控型缓释技术可以控制口服中药膜控缓释制剂的释药速率、释放时间或释放部位, 易于实现中药中各成分的同步释放, 已成为主要的研究方向。通过整理归纳近几年中药缓释制剂的相关文献, 对口服中药膜控型缓释制剂进行综述, 以期对口服中药膜控缓释制剂的研究与开发提供参考。

关键词: 中药; 缓释制剂; 膜控型; 缓释技术; 多组分同步释放

中图分类号: R283.3

文献标志码: A

文章编号: 0253-2670(2015)12-1853-05

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2015.12.027

Advance in studies on film-controlled synchronized release multi-component preparations of Chinese materia medica for oral

WU Bo^{1,2}, LIU Zhi-hong¹, LIN Mi-zhen^{1,2}, YANG Hui-dan^{1,2}, SONG Hong-tao¹

1. Department of Pharmacy, Fuzhou General Hospital of Nanjing Command, PLA, Fuzhou 350025, China

2. College of Pharmacy, Fuzhou Medical University, Fuzhou 350108, China

Abstract: The progress in the researches on film-controlled sustained-release preparations of Chinese material medica (CMM) for oral was introduced to provide the reference for further investigation and development of film-controlled sustained-release preparations of CMM for oral. This paper searched relevant literatures with sustained-release preparations of CMM. Choice of different coating material, coating thickness and preparation method can control the drug release rate of film-controlled sustained-release preparations of CMM for oral. This is beneficial to increasing operational regulation, so as to realize synchronized release of multi-component in the CMM.

Key words: Chinese materia medica; sustained-release preparation; film-controlled; sustained-release technology; synchronized release of multi-component

中药缓释制剂主要包括骨架型、膜控型和渗透泵型3种。其中, 膜控型具有较高的释放调节操作性, 已成为主要的研究方向。膜控缓释制剂是用一种或多种包衣材料对颗粒、片剂、小丸等进行包衣处理, 通过衣膜来控制药物的释放速率、释放时间或释放部位, 从而达到缓慢释放的效果。与化学药物相比, 中药化学成分庞杂, 各成分理化性质差异巨大, 采用常规膜控型技术制备缓释制剂其释药机制以被动扩散为主, 释药速率受药物本身的理化性质影响较大, 难以保证中药缓释制剂中多组分整体释药的一致性, 必将大大降低中药的临床疗效。因

此, 如何在常规的膜控型技术的基础上, 应用一些新型的技术开发出令人满意的口服中药膜控多组分同步缓释制剂已成为国内外研究开发的热点与难点。本文以近几年的相关文献为基础, 对口服中药膜控缓释制剂的常用包衣材料、膜控多组分同步缓释技术及释药机制等方面进行综述。

1 常用包衣材料

用于口服中药膜控缓释制剂的包衣材料种类很多, 依据其在胃肠道内的溶解性差异, 可将其划分为4类^[1]: 胃肠道溶解性聚合物(水溶性聚合物)、胃肠道不溶性聚合物、pH依赖型聚合物及酶降解聚合物。

收稿日期: 2014-12-24

作者简介: 吴 博(1990—), 女, 硕士研究生, 主要从事药物新剂型和制剂新技术研究。

Tel: 15980534496 (0591)22859972 E-mail: 384336299@qq.com

*通讯作者 宋洪涛 Tel: (0591)22859459 E-mail: sohoto@vip.sohu.com

1.1 胃肠道溶解性聚合物

胃肠道溶解性聚合物材料包括羟丙基纤维素 (HPC)、聚乙二醇 (PEG)、聚维酮 (PVP)、羟丙甲纤维素 (HPMC) 等。这类衣材一般不会单独使用, 通常与不溶性聚合物混合应用, 以改善膜的通透性, 来达到所需的药物释放行为。

1.2 胃肠道不溶性聚合物

常用于缓释制剂的水不溶性聚合物包衣材料主要是纤维素和丙烯酸的衍生物 (表 1), 可作为多元定时释药技术中微丸控释层的包衣材料。乙基纤维素 (EC) 是最常用的水不溶性包衣材料, EC 水分散体主要有 Aquacoat[®] 和 Surelease[®] 2 个品种^[2], 成膜性能好, 可用于制备多种释药速率的缓释制剂。通过选择适宜的增塑剂和适当的配比, 可改变聚合

材料的物理性质及增强其成膜性^[3-4]。

1.3 pH 依赖型聚合物

目前有不同 pH 敏感的聚合物包衣材料, 常用的有纤维素酯类和丙烯酸树脂类, 可以根据具体的设计要求, 选择合适的材料, 也可应用 2 种聚合物的混合物作为衣材, 使其在适当的胃肠部位溶解而释放药物。麝香保心胶囊、万氏牛黄清心缓释胶囊和姜桂 pH 依赖型梯度释药胶囊的研究中均以 pH 依赖型聚合物作为包衣材料^[5-7]。常用的 pH 依赖型聚合物包衣材料见表 2。

1.4 酶降解聚合物

常用的酶降解聚合物有无定形支链淀粉、果胶、魔芋胶、壳聚糖等, 基于人体特定部位特殊酶的存在和功能来达到定位释药的目的, 广泛被用作包衣

表 1 常用胃肠道不溶性聚合物包衣材料

Table 1 Commonly used insoluble coating polymers

名称	化学组成	性状	渗透性
Aquacoat [®]	EC	水分散体	较小
Surelease [®]	EC	水分散体	较小
Eudragit [®] RS 100	丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸氯化三甲氨基乙酯	颗粒	较小
Eudragit [®] RS PO	(1:2:0.1) 共聚物	粉末	
Eudragit [®] RS 30D		水分散体	
Eudragit [®] RL 100	丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸氯化三甲氨基乙酯	颗粒	较大
Eudragit [®] RL PO	(1:2:0.1) 共聚物	粉末	
Eudragit [®] RL 30D		水分散体	
Eudragit [®] NE 30D	丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯 (2:1) 共聚物	水分散体	适中
醋酸纤维素 (CA)		粉末	较小

表 2 常用 pH 依赖型聚合物包衣材料

Table 2 Commonly used pH dependent coating polymers

名称	化学组成	性状	溶解性
醋酸纤维素酞酸酯 (CAP)		粉末	在 pH 5.8~6.0 的溶液中溶解
羟丙基甲基纤维素酞酸酯 (HPMCP)		粉末	在 pH 5.0~6.0 的溶液中溶解
Eudragit L30D-55	甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯 (1:1) 共聚物	水分散体 (聚合物含量为 30%)	在 pH≥5.5 的溶液中溶解
Eudragit L100-55	甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯 (1:1) 共聚物	粉末 (可配制有机溶剂或水分散体)	在 pH≥5.5 的溶液中溶解
Eudragit L100	甲基丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯 (1:1) 共聚物	粉末 (可配制有机溶剂或水分散体)	在 pH≥6.0 的溶液中溶解
Eudragit S100	甲基丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯 (1:2) 共聚物	粉末 (可配制有机溶剂或水分散体)	在 pH≥7.0 的溶液中溶解

材料来制备结肠靶向定位系统^[8-9]。

2 膜控多组分同步缓释技术

2.1 多元定时释药技术

多元定时释药技术又称多元定时爆解释药技术,即以吸水溶胀度较大并能产生较高膨胀压的水溶胀性材料作为溶胀层材料,以水不溶性材料作为控释层材料,对微丸或小片依次包以溶胀层和控释层,然后将几种控释层厚度不同的微丸或小片混合后制成缓释胶囊。在释药过程中,随着水分的渗入,溶胀层逐渐膨胀,当溶胀压足够大时,控释层衣膜破裂,药物迅速释放。控释层厚度不同,释药时滞也不同,不同释药时滞的微丸在不同时间依次释药,从而在整体上呈现出一种同步缓释的特征^[10]。

李丹等^[11]以一定比例的HPMC、十二烷基硫酸钠(SDS)分别与低取代羟丙基纤维素(L-HPC)配成包衣液对复方丹参微丸进行包衣作为溶胀层,以不同比例的EC水分散体进行包衣作为控释层,等量称取不同控释层增重的包衣微丸,装入硬胶囊即得。在模拟人体胃肠道pH值变化条件下,丹酚酸B和三七总皂苷的相似因子(f_2)值为66.9,丹酚酸B和冰片的 f_2 值为69.0,三七总皂苷与冰片的 f_2 值为58.0,表明三者均呈现出明显的同步缓释特征。舒胸缓释胶囊和一贯煎缓释微丸的研究均采用了多元定时释药技术,各指标性成分在体外释放实验中释放度无明显差异^[12-13],呈现同步缓释的特征。

但此类制剂易受胃排空的影响,部分制剂需要到达结肠才能释放药物,而结肠的水分少,导致溶胀层不能充分膨胀,药物的释放不完全,生物利用度低,体内外相关性不高,重现性较差。针对以上问题,张伟等^[14-15]采用多元定时释药技术并以十八醇为助漂浮剂制备了雷公藤胃漂浮缓释胶囊,提高微丸的胃内滞留时间,避免了溶胀层膨胀不完全,增加了药物的释放,实现了整体上的缓慢释放。以雷公藤内酯醇作为对照,指纹图谱中13种特征峰成分与对照成分的释放曲线的 f_2 值均大于60,释放同步性优于雷公藤胃漂浮缓释片和胃漂浮缓释微丸。

2.2 pH依赖型梯度释药技术

pH依赖型梯度释药技术是根据人体胃肠道pH值的差异,分别以水溶性或胃溶性、pH值 ≥ 5.5 时溶解的材料及pH ≥ 6.0 时溶解的材料包衣,制备3种包衣微丸或小片,以期分别在胃内、十二指肠、空回肠崩解释药。将上述3种微丸或小片按一定比例混合后制成缓释胶囊。随着人体胃肠道的运转及

胃和不同肠段之间的pH值差异,药物在不同的胃肠道部位梯度释药,从而在整体上呈现出一种pH依赖型梯度同步缓释的特征。

宋洪涛等^[16]采用离心造粒法,分别以HPMC、Eudragit[®]L30D-55和Eudragit[®]L100-Eudragit[®]S100(1:5)为包衣材料制备pH依赖型梯度释药微丸,由3种包衣微丸混合制备而成的复方中药舒胸缓释胶囊,在模拟人体胃肠道pH值变化条件下,呈现出pH依赖型梯度缓释特征,红花黄色素和三七总皂苷的 f_2 值为94.2,红花黄色素和阿魏酸的 f_2 值为80.6,红花黄色素和川芎嗪的 f_2 值为86.7,表明四者在模拟人体胃肠道pH值条件下的释放度无显著性。麝香保心丸的制备采用pH依赖型梯度释药技术,用HPMC、Eudragit[®]L30D-55和Eudragit[®]L100-Eudragit[®]S100(1:5)为包衣材料对麝香保心微丸进行包衣,制备了3种包衣微丸。在模拟人体胃肠道pH值变化条件,呈现pH依赖型梯度缓释特征,胶囊中人参总皂苷和冰片的释放度 f_2 达到79.6,释放度无明显差异^[5]。

pH依赖型梯度释药技术可使复方中理化性质差异较大的成分在体内不同部位随着“膜溶”而基本达到同步释放,有利于更好地发挥药效作用。但其存在缓释时间较短,易受食物和胃肠pH值影响等问题有待进一步研究改进。

2.3 微孔膜渗透泵技术

微孔膜渗透泵技术是以含致孔剂的胃肠道不溶性聚合物为衣材,对片芯包衣,烘干后制得微孔渗透泵片。遇水后致孔剂溶解,形成大量的释药小孔,以渗透压为推动力,将药物从释药孔中释放出来。Li等^[17]以包含致孔剂的醋酸纤维素为包衣材料,利用泡腾技术和渗透泵技术制得复方丹参渗透泵片。结果表明,5种有效成分丹参素、原儿茶醛、人参皂苷Rg₁、人参皂苷Rb₁、三七皂苷R₁的 f_2 均大于50,有相近的释药规律,能够在12h内以零级速率完全释放。

微孔膜渗透泵技术以其释药过程不依赖于药物的理化性质,可以使复方中药缓释制剂中各组分既能达到同步释放,又能缓慢释药,避免了“峰谷”现象等优势而广泛应用于口服中药膜控多组分同步缓释制剂的研究。

3 释药机制

目前认为膜控缓释制剂的释药机制主要有:(1)药物通过连续的包衣膜的溶解/扩散^[18];(2)通过水

溶性孔道的扩散^[19]；(3)增塑剂通道释药机制^[20]；(4)渗透压驱动的释放^[21]。而口服中药膜控多组分同步缓释制剂多利用衣膜材料的溶胀爆破特性或渗透压原理设计多种衣层结构，其释药规律往往是几种释药机制的综合。李元波等^[22]制得的复方丹参脉冲片是由复方丹参药物、丁二酸、羧甲基淀粉钠、乳糖和微晶纤维素的片芯外包3层衣膜构成，内层为隔离层，由Eudragit® RL 100构成，中间层为溶胀层，由HPMC E5构成，外层为控释层，由Eudragit® RS 100、RL 100和EC的混合物构成。脉冲片在膨胀作用的基础上，利用渗透压机制和扩散机制在设定的时滞后快速释药。

4 问题及展望

目前口服中药膜控缓释制剂的研发落后，至今尚无上市产品，主要原因是(1)载药量低：中药口服复方膜控型缓释制剂常常为了达到良好的缓释效果或不同有效成分同步释放需要使用大量的辅料，使得制剂中的药物量低，增大了制剂的临床用量，降低了患者的顺应性。(2)制备工艺复杂：对方中易挥发、不稳定的药材需进行 β -环糊精包合，以提高其稳定性，增加溶解度和溶出速率，使液体药物固体粉末化，从而为下一步制剂工艺研究奠定基础；对方中难溶性的药物需进行一定的前处理，如制成可溶性盐或前体药物、环糊精包合物、固体分散体等^[23-25]，来提高其溶解度与生物利用度。(3)中医以复方制剂的临床应用为主，但绝大多数复方制剂的药效物质基础尚未完全阐明，难以保证不同有效成分同步释放以及药动学研究困难等，这些都极大限制了口服中药膜控缓释制剂的发展。

但随着中药现代化的推进，中医药基础研究的深入，新设备和新辅料的应用，经济、实用并具有创新性的同步缓释技术的不断探索，科学完善的评价体系的建立，口服中药膜控缓释制剂必将以其所具有的独特优势而具有广阔的发展前景。

参考文献

- [1] Siepmann F, Siepmann J, Walther M, *et al.* Polymer blends for controlled release coatings [J]. *J Controlled Release*, 2008, 125(1): 1-15.
- [2] Makoto I, Kenichi A, Minoru H, *et al.* A novel approach to sustained pseudoephedrine release: Differentially coated mini-tablets in HPMC capsules [J]. *Int J Pharm*, 2008, 3(59): 46-52.
- [3] 黄雁, 何希文, 揣成智. 乙基纤维素水分散体在缓释释薄膜包衣领域中的应用 [J]. *塑料*, 2007, 36(3): 37-40.
- [4] 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.
- [5] Song H T, Guo T, Zhang R H, *et al.* Preparation of the traditional Chinese medicine compound recipe heart-protecting musk pH-dependent gradient-release pellets [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2002, 28(10): 1261-1273.
- [6] 戚秋鹏, 王中彦, 莫凤奎. pH依赖型万氏牛黄清心缓释胶囊的制备与体外释放 [J]. *中国医药工业杂志*, 2004, 35(4): 219-221.
- [7] 吕竹芬, 冯毅凡, 黄郁, 等. 姜桂 pH依赖型梯度释药胶囊的研究 [J]. *时珍国医国药*, 2006, 17(8): 1421-1422.
- [8] Nakajima N, Ishihara K, Matsuura Y. Dietary-fiber-degrading enzymes from a human intestinal clostridium and their application to oligosaccharide production from nonstarchy polysaccharides using immobilized cells [J]. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2002, 59(2/3): 182-189.
- [9] Matsuura Y. Degradation of konjac glucomannan by enzymes in human feces and formation of short chain fatty acids by intestinal anaerobic bacteria [J]. *Nutr Sci Vitaminol*, 1998, 44(3): 423-436.
- [10] 田振, 张晶, 周欣, 等. 口服中药多组分同步缓释制剂的研究进展 [J]. *中草药*, 2011, 42(10): 2130-2134.
- [11] 李丹, 宋洪涛, 初阳, 等. 多元定时释药技术制备复方丹参缓释胶囊的研究 [J]. *中草药*, 2009, 40(4): 544-548.
- [12] Song H T, Zhang Q, Wang H J, *et al.* Preparation of the traditional Chinese medicine compound recipe Shuxiong sustained-release capsules by multiparticulate time-controlled explosion technology [J]. *Pharmazie*, 2007, 6(5): 372-377.
- [13] 彭博, 唐开冲, 郭军, 等. 一贯煎定时释药缓释微丸的制备及其体外释放性质的考察 [J]. *中国药剂学杂志*, 2008, 6(6): 357-363.
- [14] 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): 28-32.
- [15] 张伟, 宋洪涛, 张倩. 指纹图谱评价雷公藤胃漂浮缓释制剂的体外释放度研究 [J]. *中草药*, 2010, 41(3): 378-380.
- [16] 宋洪涛, 张倩, 郭鑫金, 等. 采用多元定时释药技术

- 制备复方中药舒胸缓释胶囊的研究 [J]. 福州总医院学报, 2005, 12(4/5): 235-238.
- [17] Li Y B, Hou S X, Bi Y Q. Novel two-step release system for the traditional Chinese medicine Compound Danshen [J]. *Yakugaku Zasshi*, 2007, 127(9): 1473-1484.
- [18] Musehert S, Siepmann F, Leclercq B, *et al.* Prediction of drug release from ethylcellulose coated pellets [J]. *J Control Release*, 2009, 135(1): 71-79.
- [19] 吴君华, 柳晨, 张瑜, 等. 致孔剂调节布地奈德肠溶缓释微丸释放速率的研究 [J]. 中国药学杂志, 2007, 42(17): 1325-329.
- [20] Susanne M, Florence S, Bruno L, *et al.* Drug release mechanisms from ethylcellulose: PVA-PEG graft copolymer-coated pellets [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2009, 72(1): 130-137.
- [21] Marucci M, Ragnarsson G, Nilsson B, *et al.* Osmotic pumping release from ethyl-hydroxypropyl-cellulose-coated pellets: A new mechanistic model [J]. *J Control Release*, 2010, 142(1): 53-60.
- [22] 李元波, 薛立安, 殷建华, 等. 复方丹参脉冲片的制备工艺及体外释药特性研究 [J]. 中国中药杂志, 2009, 34(1): 30-34.
- [23] Karasulu H Y, Ertan G. Different geometric shaped hydrogel theophylline tablets: statistical approach for estimating drug release [J]. *IL Farmaco*, 2003, 57(11): 939-945.
- [24] Karasulu H Y, Ertan G, Kose T. Modeling of theophylline release from different geometrical erodible tablets [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2000, 49(2): 177-182.
- [25] Kim C J. Controlled release from triple layer donut-shaped, tablets with enteric polymers [J]. *AAPS Pharm Sci Tech*, 2005, 6(3): E429-E436.