

中药缓控释制剂的研究进展

董玉洁¹, 蒋沅岐¹, 陈金鹏^{2,3,4}, 刘毅^{2,3,4}, 周福军^{2,3,4}, 田成旺^{2,3,4*}, 陈常青^{2*}

1. 天津中医药大学, 天津 300193

2. 天津药物研究院, 天津 300462

3. 天津市中药质量标志物重点实验室, 天津 300462

4. 释药技术与药代动力学国家重点实验室, 天津 300462

摘要: 我国中医药发展历史悠久, 很早便有了缓控释技术的雏形。现代缓控释制剂作为第 3 代药物制剂, 具有服药周期短、药物作用时间长、安全性高、疗效好等显著的优势, 已成为中药制剂领域的研究热点。中药缓控释制剂以缓释片、缓释胶囊、微囊微球及凝胶剂等剂型研究较多, 结合相关文献对现代缓控释制剂的研究概况、缓控释技术在中药领域的应用及其价值和局限性进行综述, 以期对中药缓控释制剂的开发提供参考。

关键词: 中药; 缓释制剂; 控释制剂; 缓控释制剂; 局限性

中图分类号: R283.3 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2021)08-2465-08

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2021.08.032

Research progress on sustained and controlled-release preparation of traditional Chinese medicine

DONG Yu-jie¹, JIANG Yuan-qi¹, CHEN Jin-peng^{2,3,4}, LIU Yi^{2,3,4}, ZHOU Fu-jun^{2,3,4}, TIAN Cheng-wang^{2,3,4}, CHEN Chang-qing²

1. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China

2. Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300462, China

3. Tianjin Key Laboratory of Quality Marker of Traditional Medicine, Tianjin 300462, China

4. State Key Laboratory of Drug Delivery and Pharmacokinetics, Tianjin 300462, China

Abstract: Traditional Chinese medicine (TCM) has a long history in China, and has existed the embryonic form of sustained and controlled release technology for a long time. As the third generation of pharmaceutical preparations, modern sustained and controlled release preparations have obvious advantages such as short drug cycle, long drug action time, high safety and good efficacy, etc. Modern sustained and controlled release preparations have become the research hotspot in the field of TCM preparations. There are many studies on formulations of TCM sustained-release tablets, sustained-release capsules, microspheres and gels. In this paper, research progress on modern sustained and controlled release preparation, the application of sustained and controlled-release technology in the field of TCM, as well as its value and limitations are reviewed, aiming to provide reference for the development of sustained and controlled release preparations of TCM.

Key words: traditional Chinese medicine; sustained release preparation; controlled release preparation; sustained and controlled release preparation; limitation

传统中医药古籍中早有“丸者, 缓也”^[1]、“欲速用汤, 稍缓用散, 甚缓者用丸”^[2]等记载, 可谓是现代缓控释理论的雏形, 运用不同的制备方法

及辅料所制得的丸剂具有不同的释放特点, 根据释放特点选择性应用有助于达到更好的疗效, 如水丸取其易化, 蜜丸取其缓化, 糊丸取其迟化, 蜡丸取其难化^[3]。

收稿日期: 2020-09-28

基金项目: 国家重点研发计划项目 (2018YFC170810203); 重大新药创制专项 (2019ZX09201-005)

作者简介: 董玉洁 (1997—), 女, 硕士研究生, 研究方向为中药质量研究。Tel: 18712831252 E-mail: 18712831252@163.com

*通信作者: 田成旺 E-mail: tiancw@tjpr.com

陈常青 E-mail: chencq@tjpr.com

随着现代科学技术与理论不断发展,中药缓控释制剂技术得到了迅速提升。本文对现代缓控释制剂的研究概况、缓控释技术在中药领域的应用及其价值和局限性进行综述,以期对中药缓控释制剂的深入研究和推广应用提供参考。

1 现代缓控释制剂的研究概况

缓释制剂系指较长时间内缓慢非恒速释放药物,延长药物在体内的作用时间,使药物疗效最大化的制剂。控释制剂是指控制药物以恒速释放,保持药物血药浓度在有效浓度范围内并维持稳定的制剂。缓释制剂侧重长久稳定释药,控释制剂侧重定时控制释药,但目的均在于控制药物释放速度,影响药物在体内的吸收、分布、代谢、排泄过程,延长作用时间,较好的发挥疗效,因此大多数时候将其统称为缓控释制剂。随着现代药物制剂技术的迅速发展,医疗需求提高,人们对药物制剂提出了更高的要求,缓控释制剂技术越来越受到科研工作者的广泛关注。缓控释制剂通过改变药物的释药模式和通路来提高治疗效果,但不是所有的药物均可制成缓控释制剂,一般适用于半衰期2~8 h的药物,剂量大、毒性大、药效剧烈以及抗菌效果依赖于峰浓度的抗生素类药物不宜制成缓控释制剂;缓控释制剂利用骨架技术、渗透泵技术^[4]、生物黏附技术、胃滞留技术等手段制备,所涉及的释药原理有溶出、

扩散、渗透泵及离子交换作用等。目前,制成缓控释制剂的药物多以化学药为主,无论是物质基础、处方设计,还是辅料选择及成型工艺都进行了大量的研究,且数百种药物已上市并应用于临床,如复方盐酸伪麻黄碱缓释胶囊、氨茶碱缓释片等。相比之下,中药缓控释制剂发展较滞后,仅有极少数上市的中药缓控释制剂,如正清风痛宁缓释片、雷公藤双层片等^[5]。近年来中药缓控释制剂发展速度较快,科研工作者综合运用各种先进分析技术如HPLC、LC-MS、GC、UPLC等^[6]。探究中药有效成分,提高中药质量控制能力,推进药效学和药动学研究,逐步从中药单体研究上升至中药有效部位和中药复方层次的研究。中药成分多样,中药复方成分更加复杂,主要以多组分配伍发挥整体疗效,因此不能直接应用化学药理论进行中药缓控释制剂的制备,这也是阻碍中药缓控释制剂发展的本质原因。

2 缓控释技术在中药领域的应用

缓控释技术按释药类型一般包括定时释放技术、定位释放技术、定速释放技术,广泛应用于中药传统剂型中,缓控释技术结合或在此基础上改进制备出新剂型。目前中药缓控释制剂原料类型多为有效成分、有效部位、中药复方,部分相关制剂的研究进展见表1。

表1 部分有效成分、有效部位和中药复方缓控释制剂研究

Table 1 Research on controlled-release preparation of part of effective constituents, effective parts, traditional Chinese medicine compounds

原料类型	制剂	特点/应用	文献
有效成分	马钱子碱固体脂质纳米粒	提高马钱子碱口服生物利用度并降低毒性,有效控制释药速率,释药机制为	7
	凝胶骨架缓释片	扩散和溶蚀共存	
	二氢杨梅素胃漂浮缓释片	提高二氢杨梅素稳定性,具有良好的胃漂浮能力,漂浮时间达12 h以上,且药物可	8
	氧化苦参碱磷脂复合物肠溶缓释胶囊	可改善氧化苦参碱在胃肠道内的吸收并延长半衰期和峰时间,显示出缓释效果,提高生物利用度	9
有效部位	野靛碱缓释骨架片	释药符合一级动力学模型,释药机制为溶胀和扩散	10
	三七总皂苷-白及多糖-海藻酸钠复合微球	离子交联法制备,可增加微球在大鼠胃内滞留率,并有一定缓释性能	11
	马钱子总生物碱缓释微囊	星点设计-响应面法优选工艺,壳聚糖和明胶的复合囊壁可提高微囊的生物相容性和靶向性,药动学研究显示微囊具有缓释作用	12
中药复方	三七总皂苷肠溶缓释片	可实现定位缓慢释放,延长药物半衰期,提高对心脑血管疾病的疗效	13
	复方降脂缓释片	多指标综合评分法优化,水提醇沉提取工艺,改善原方汤剂不易携带、难保存的弊端,提高调脂作用	14
	麝香保心渗透泵控释片	体外释药呈零级释放特征,受衣膜增重、片芯硬度、致孔剂影响,具备优良的控释特征	15
	冠脉康缓释胶囊	以葛根素为指标进行药动学研究,缓释胶囊中微丸受胃肠道pH值的影响在不同位置释药,体内停留时间延长,缓释效果良好	16

除此之外,中药缓控释制剂按剂型可分为片剂、胶囊剂、微囊微球和凝胶剂等。这些剂型大多是通过延长释放时间或辅料阻滞来达到缓释的目的。

2.1 缓释片

缓释片是最常用的缓释制剂类型,片剂按释药原理划分种类众多,其中使用较多的有渗透泵片、骨架片、胃内滞留片 and 多层片等。

2.1.1 渗透泵片 渗透泵技术是口服缓控制剂较成熟、理想的一种技术^[17]。渗透泵片属于膜控型缓释制剂的一种,依据渗透压原理以恒速释放药物,且不受胃内 pH 值、介质和食物的影响^[18],可避免血药浓度大幅度的波动,相对安全有效。有研究者对丹参多组分渗透泵片进行了药动学研究,考察药物在血浆中的浓度变化以及作用时间,2 种有效成分的峰浓度均比普通丹参片的低,峰时间延长,能保持稳定的血药浓度,降低不良反应^[19]。根据药物溶解度的不同,可制成不同的渗透泵片,一般水溶性成分制成单室渗透泵片,难溶性成分或多成分制成双层渗透泵片。李江等^[20]考虑银杏叶总黄酮中既有苷和苷元,又有其他难溶性成分,因此将其制成双层渗透泵控释片,经处方优化后克服了不同溶解度的有效部位群释放不完全的问题。Li 等^[21]研制出一种中药复方泡腾渗透泵控释片,可使由水溶性成分与难溶性成分组成的酸性药物得到更可控的释放,增大了难溶性成分的溶出度。随着研究层次的进步,多成分体系的缓释制剂研究成为热点,各成分同步释放是发挥整体疗效的关键。有研究者研制了一种同步释放药物的中药缓控释给药系统^[22],以水飞蓟素为药物模型,制备新型水飞蓟素微孔渗透泵片,能在 12 h 内同步释放 5 种活性成分,体现较好的缓释性能。方瑜^[23]制备连萸胃滞留渗透泵控释片,采用双层渗透泵系统,推动层为轻质多孔微球,吸水膨胀后将药物层推出释药孔,可帮助药物层各成分同步释放,体外释放度研究结果显示各成分释放曲线相似,累积释放率达 90% 以上,药动学结果显示与普通连萸片相比,此渗透泵控释片峰时间明显延长,峰浓度降低,使药物在胃内持续定量释放。

2.1.2 骨架片 骨架型缓控释制剂的代表是骨架片,一般根据骨架材料的不同分为 3 类:不溶性骨架片、溶蚀性骨架片、亲水凝胶骨架片。亲水凝胶骨架片制备工艺简单,可实现工业化生产,是缓控释制剂的理想类型之一^[24]。骨架片的释药速率受药

物组分和骨架材料的影响^[25]。最常用的骨架材料为羟丙甲纤维素(hydroxypropyl methylcellulose, HPMC),其黏度和用量对骨架型缓控释制剂的影响较大^[26]。以桉寄生凝胶骨架片为例,骨架片的释放速率会随 HPMC 的黏度增加而减慢,当 HPMC 的黏度为 K4M 时,释放度最优,12 h 累积释放度达 90% 以上^[27]。彭芝萍^[28]制备三七总皂苷骨架缓释片,考察辅料因素对释药能力的影响,HPMC 用量越大,骨架片释放越慢,黏性越小释放越快,骨架材料中添加水不溶性材料能起到明显的阻滞释放的效果。但亲水凝胶骨架片易受到骨架溶蚀或药物扩散的影响,骨架材料联用可能更利于各组分的释放。Pan 等^[29]制备的欧前胡素缓释片以 HPMC 为骨架材料时未体现较好的缓释作用,而李兵等^[30]用 HPMC-K4M 与卡波姆 934p 为骨架材料组成二元骨架系统,制备半枝莲总黄酮骨架缓释片,缓释效果良好。白藜芦醇是一种颇有前途的治疗心脑血管疾病的药物^[31],但其难溶于水且吸收差。王加文等^[32]将其制备成白藜芦醇凝胶骨架片,缓释效果明显,药效持久,减少患者的服药次数,提高患者顺应性,有利于心脑血管疾病等慢性病的治疗。李向成等^[33]发明了一种白藜芦醇缓释制剂的制备方法,可改善白藜芦醇的稳定性,无论是胶囊剂、片剂还是固体饮料,均能发挥缓释作用。

2.1.3 胃内滞留片 胃滞留给药系统可分为多种类型,见图 1,相对来说漂浮型和膨胀型具有较广阔的前景^[34]。采用定位释药技术研制的缓释片可使药物长时间滞留于胃液中、延长药物释放时间,增加胃肠道对药物的吸收,提高生物利用度^[35],但可能受胃排空因素的影响,胃滞留时间不稳定,影响胃排空的因素众多,如药物性质、人体生理状况、制剂因素等^[36]。三七总皂苷是比较常用的治疗中枢神经和心脑血管疾病的药物,临床所用的三七总皂苷片、胶囊等存在生物利用度低的问题^[37]。邵亮等^[38]

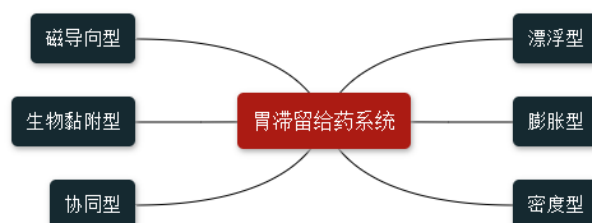


图 1 胃滞留给药系统的分类

Fig. 1 Classification of gastroretentive drug delivery systems

制成了三七总皂苷胃漂浮缓释片并进行了药动学研究,验证了其释药特征,结果显示比普通片停留时间长 3 h,生物利用度提高,且体内、外有一定的相关性,可由此预测体内释药。Zhang 等^[39]采用直接压片法制备了一种具有漂浮特性的丹皮酚胃滞留片,采用 Box-Behnken 设计优化处方,提高了其对胃溃疡的抑制作用,显示出理想的缓释效果。杨志欣等^[40]明确了半夏泻心汤的有效部位,以 HPMC 为骨架材料制备半夏泻心汤胃内滞留片,星点-效应面法优化处方,延长药物作用时间,可达到定速和定位释放。

2.1.4 多层片 多层片一般由药物层和屏障层构成,屏障层能对药物释放起到阻滞作用,控制药物释放速度,达到缓释目的,多层片可对同一系统中的中药多组分或中药复方的释药行为作较精准的调节,有利于达到同步释放的效果^[41-42]。研究较多的双层片为双相释药系统,包含速释层和缓释层,具代表性的多层片如雷公藤双层片,已作为新剂型上市。谷升盼等^[43]基于药物仿生系统将雷公藤片与雷公藤双层片进行释药特征对比,发现雷公藤双层片具有明显的缓释作用,有效避免血药浓度的大幅度波动,维持稳定状态。有些药物只在某特定部位发挥作用,如胃、小肠、大肠等,除制备成胃滞留缓释制剂外,还可制成多层片。Hwang 等^[44]将胃滞留药物制成双层片剂,改变药物层中聚合物含量来控制释药速率,制备高胃滞留层,使片剂浮于胃液上;与单层片相比,这种药物层与高胃滞留层结合的给药系统能明显延长胃滞留时间,且定速释放,具有很好的应用前景。

2.2 缓释胶囊

缓释胶囊也是一种缓释制剂的常用剂型,主要是将微丸、颗粒等填充于胶囊中形成的固体剂型;一般所填入的内容物具备缓释性能,制备成缓释胶囊后既能快速发挥药效又可降低药物对胃的直接刺激。某些药物发挥疗效的同时可能存在不良反应,如雷公藤成分中二萜内酯类成分既为活性成分又对生殖系统、消化系统产生一定的损伤,而将其制备成雷公藤缓释制剂可降低损伤程度,大大提高了安全性^[45-46]。张伟等^[47]利用多元定时释药技术制备雷公藤胃漂浮缓释胶囊,合理选择控释层和溶胀层的材料、控制包衣增重,从而达到定时释放,同时结合胃漂浮制剂技术可实现定位释放,达到减毒增效的目的。左金丸是一种对胃刺激性比较强的中

成药,潘琦等^[48]将其改进成左金缓释胶囊,能持续释药 12 h 以上,同时降低药物刺激性。

微丸作为中间体,是多单元型制剂,其释药行为是组成一个剂量各个小丸释药行为的总和,不受胃排空影响,而且可在胃内均匀分散,避免集中分布对胃产生刺激性,几种释放速率不同的微丸可同时填充于胶囊中达定速释放,提高药物的生物利用度^[49]。Wang 等^[50]将丹参中 4 种活性成分分别制成 4 种缓释微丸,进而制成复方丹参缓释胶囊,进行药效学研究。结果发现复方丹参胶囊的抗心绞痛作用药强于普通丹参胶囊,延长了丹参多组分在体内的共存时间,提高整体疗效。另外由于微丸是逐个破裂释药,利用这一特点,有望实现活性成分的同步释放^[47]。麝香保心 pH 梯度依赖型释药微丸受 pH 值的控制,理化性质不同的药物可达到完全释放,符合中医药的整体观,研究者对其释放度进行试验,推测微丸中成分基本可达同步释放^[51]。但缓控释制剂中成分能否真正达到同步释放,体现原来复方的配伍机制还有待更深入的研究。

2.3 微囊、微球

药物与高分子成膜材料包嵌形成微囊,体内作用机制为胃液中水分渗入囊内,药物被水溶解形成饱和溶液,再扩散到囊外消化液中发挥作用。微囊一般作为中间体,药物经微囊化进而制备成胶囊剂、片剂等其他剂型。若药物溶解于载体材料中形成骨架型微小球体即为微球,具有减少对胃的刺激性,提高患者顺应性及药物稳定性等特点。

近年来,针对微囊的研究逐渐增多,微囊技术越来越演变成一种实用技术,不局限于传统形式,具有可行性和有效性,但还需要进一步的研究和临床验证^[52]。姜黄素具有较强的抗癌活性和强氧化性,但水溶性差,生物利用度低,致使药物的疗效低^[53]。Shoba 等^[54]将胡椒碱和姜黄素制备成复方姜黄缓释微囊,之后有众多研究者对复方姜黄微囊进行了改进研究,曾振文^[55]对其进行工艺优化及质量评价研究,2 种成分结合减少了姜黄素的代谢,采用微囊技术提高了姜黄素的水溶性和稳定性,并且微囊表现出明显的缓释特点。马钱子总生物碱类成分具有抗肿瘤作用,其既是有效成分又是毒性成分。宋信莉等^[12]将其制成缓释微囊,提高了马钱子总生物碱的安全性,同时延长了作用时间,具有较好的缓释作用。

目前,微球制剂在中药领域仍处于基础研究阶

段。微球主要利用载体材料的特性发挥缓释作用，通过对载体材料降解速率的控制达到对药物释放速率的控制^[56]。壳聚糖是常用的新型载体材料，具有良好的可降解性、生物相容性，可单独作为载体材料，也可与海藻酸钠、明胶等复合制备复合微球，提高各方面的性能^[57]。壳聚糖可作为结肠定位系统的载体材料，如具有泻下作用的大黄总蒽醌，作用部位主要在大肠，若经消化道吸收，成分会被破坏且会有一定肾毒性，结合此特点，刘沛等^[58]结合酶控和 pH 依赖性原理制备了大黄总蒽醌结肠定位微球，而刘喜纲等^[59]利用壳聚糖的结肠定位酶解特性，优选最佳工艺，使其泻下作用发挥的更完全，同时降低毒性，达到缓释和靶向的双重作用。除此之外，微球可改善中药成分的物化性质，淫羊藿苷壳聚糖微球改善了淫羊藿苷的不稳定性，掩盖其不良气味，扩大了应用范围^[60]。Saranya 等^[61]合成了姜黄素偶联壳聚糖微球，二者的化学偶联可以使药物发挥持续释放作用，提高药物姜黄素的生物活性。

2.4 中药凝胶剂

中药凝胶剂是一种新型外用制剂，主要由固液两相组成，是可以体现半固体性质的大分子体系，

具有良好的黏附性和生物相容性，凝胶本身有一定缓释作用，可用于缓控释给药系统^[62-63]；适用于皮肤、黏膜及腔道给药，直击病灶，药物作用时间长，可避免首关效应，减少不良反应^[64]。目前虽取得了一定进展但仍处于初步研究阶段。莪术油是一种治疗银屑病的外用药物，与维 A 酸合用可协同增效，但二者稳定性差，陈积等^[65]以乙醇注入法制备复方莪术油脂质体，进而制成复方莪术油脂质体凝胶，制备过程见图 2。此凝胶既改善了脂质体流动性大的缺点，又提高了药物的皮肤滞留量，起到长效缓释作用。双柏散是中药经典方，经蜜调后使用易污染衣物且接触皮肤易产生过敏反应，而陈惠红等^[66]将其制成双柏凝胶剂，提高了生物利用度，发挥缓释作用，减少不良反应。张小灵等^[67]将丹皮酚、丹参素、丹参酮 II_A 制成复方脂质体，3 者作用机制不同但可同步释放，达到协同增效的作用；加入卡波姆-940 和丙二醇制备双丹脂质体凝胶剂，考察体外透皮性能，结果显示双丹脂质体凝胶剂中 3 种成分的透皮速率明显降低，双丹脂质体凝胶剂结合脂质体和凝胶剂的双重优势，具有明显的缓释特征，且皮肤贮药量大，增强了治疗效果。

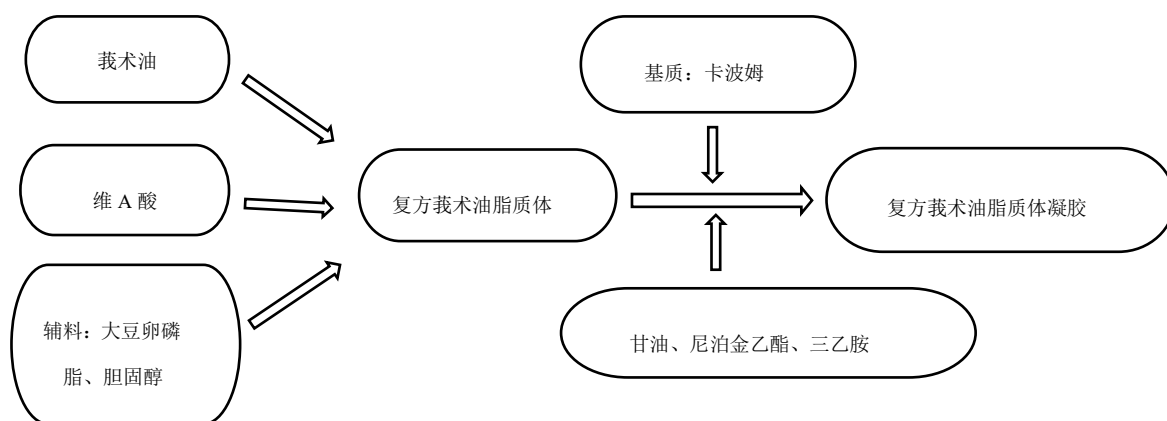


图 2 复方莪术油脂质体凝胶的制备

Fig. 2 Preparation of compound *Curcumae Rhizoma* liposome gel

中药制剂本身具有“药辅合一”的特点，即制剂处方中某些成分既能发挥药效治疗疾病又能作为某些剂型制备的辅料，这一特点在中药凝胶剂上得到较好体现^[68]。芦荟中芦荟多糖为芦荟凝胶的主要成分，芦荟凝胶本身具有治疗烧烫伤的作用，其中芦荟多糖具备一定的成胶能力，发挥辅料作用，当与某些大分子中药合用时，可起到增效的作用。董莉等^[69]对复方库拉索芦荟多糖凝胶剂的处方工

艺进行研究，选用聚羧乙烯为凝胶基质，所得凝胶剂无毒、无刺激性，体外释药结果显示其具有缓释特点，有利于减少给药次数减轻患者痛苦。目前中药凝胶剂制备过程中药物的稳定性不易控制，药物含量较低，凝胶机制不够明确，必须对凝胶剂各项指标的控制严格把关，避免对人体产生损害^[70]。

3 结语与展望

缓控释制剂技术在中药研发中起着举足轻重

的作用,修饰以往的中药制剂方法,以定时、定速、定位的释药技术制备更有效、更安全的中药缓控释制剂,这正是其价值所在。中医注重整体观念,强调“治本”,中药以中医药理论为基础,侧重长期调理,因此应用时往往需要较长的治疗周期,在这一点上,制成缓控释制剂有益于中药疗效的发挥,与普通中药制剂相比,由于缓慢释放药物延长药物作用时间,减少服药次数,对于需长期治疗的慢性病患者来说更易于接受,达到以最小剂量发挥最大药效的目的;除此之外,中药中某些成分既是有效成分又是有毒成分或刺激性成分,如何首乌中的乌头碱、雷公藤中的萜类成分等,现有中药制剂在使用中可能对胃肠道产生刺激或出现临床不良反应^[71],而制成中药缓控制剂可保持血药浓度在平稳有效范围内,避免“峰谷”现象,提高了中药制剂的安全性。缓控释技术可与其他药物制剂技术联用,如固体分散体技术、脂质体技术、微囊技术等,不仅可提高药物的理化性质,提高稳定性,同时保护有效成分,控制释放速率,达到更优的治疗效果。中药缓控释制剂的价值不仅在于使很多药物得到更好的运用,使更多的患者得到更好的治疗,更在于提高了中药在医药领域的影响力,推动了中药现代化发展。

缓控释制剂具有它的优势和价值,但应用于中药研发领域也存在一定的局限性:(1)中药有效成分多样,并非某一确定的单一成分起作用,因而不能直接套用化学药的制备理论与方法,限制了中药缓控制剂的发展;(2)中药物质基础不明确,给下一步的提取分离造成困难;(3)中药缓控释制剂的质量评价体系不健全,体内外释放度评价及其相关性的研究方法不够成熟,所选指标成分的药动学参数能否直接指导中药缓控制剂的设计与评价需要商榷与考量;(4)中药复方成分复杂,难以预测制备过程中发生的化学变化,其成分释放的整体性与同步性无法保证;(5)中药质量及理化性质不稳定,增加提取分离难度,且制备缓控制剂所需辅料、设备及工艺要求高,产业化生产困难。针对中药缓控释制剂研发存在的众多阻碍,必须着重关注中药基础性研究,以现有的网络药理学、谱效关系等研究方法为基础,开发出更多中药有效成分物质基础的研究方法,探求多组分同步释放方法,加大对中药复方及其缓控制剂的药效一致性的探索力度,填补我国在这些方面的空白^[72]。除此之外,必须完善质

量评价体系,可以中药本身质量控制为起始点,逐步过渡到中药缓控释制剂的质量评价,有研究者基于质量源于设计的理念指导中药缓控释制剂的设计和质量管理与评价,可为质量评价体系的建立提供思路^[73]。

中药缓控释制剂因其众多优势而备受青睐,但中药缓控释制剂研究是一项复杂的系统工程,尤其对于中药复方的开发利用,必须以中医药理论为基础,进行系统的有效成分、释药机制、体内外释药评价及其相关性评价等基础研究,发现共性特点,开发出符合中药特点的新工艺、新技术、新质量评价体系,同时开发新辅料,增加设备投入,提高人才专业能力,以使中药缓控制剂更好地应用于临床实践。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 徐平,田英.中药丸剂剂型理论与应用现状关键问题分析[J].糖尿病天地,2018,15(10):39.
- [2] 李学林,刘瑞新.试论“丸者,缓也”[J].中国药房,2008,19(24):1917-1919.
- [3] 刘静,蔡延渠,彭庆庭,等.《本草纲目特殊制药施药技术》传统中药缓释制剂技术概述[J].中成药,2013,35(8):1808-1811.
- [4] 朱颖,乔颖玉,杨钰娜,等.缓释制剂不同制备技术的研究及其应用进展[J].中国医院药学杂志,2018,38(20):2179-2184.
- [5] 姚丽萍,梅兴国,何永志,等.中药口服缓控释制剂研究进展[J].临床药物治疗杂志,2008,6(2):56-59.
- [6] Jing J, Parekh H S, Wei M, *et al.* Advances in analytical technologies to evaluate the quality of traditional Chinese medicines [J]. *Trac Trends Anal Chem*, 2013, 44: 39-45.
- [7] 邓向涛,阮晓东,郝海军.马钱子碱固体脂质纳米粒凝胶骨架缓释片的研制[J].中草药,2018,49(22):5298-5304.
- [8] Liu H, Zhao W M, Hu Q, *et al.* Gastric floating sustained-release tablet for dihydromyricetin: Development, characterization, and pharmacokinetics study [J]. *Saudi Pharm J*, 2019, 27(7): 1000-1008.
- [9] 郭辉,陈新梅,段章好.氧化苦参碱磷脂复合物肠溶缓释胶囊在小鼠体内的药代动力学及相对生物利用度研究[J].山东中医药大学学报,2017,41(5):482-485.
- [10] Venkataswamy M, Thahaseen N, Kareemuddin M, *et al.* Formulation and evaluation of sustained release matrix tablets using drug cytosine isolated from fava beans to quit smoking [J]. *Res J Pharm Dos Forms Technol*, 2018, 10(3): 133.

- [11] 吴雨佳, 王令充, 张雯, 等. 生物黏附性三七总皂苷-白及多糖-海藻酸钠复合微球的制备及表征 [J]. 中草药, 2019, 50(20): 4896-4903.
- [12] 宋信莉, 杨道斌, 王钰乐, 等. 星点设计-响应面法优选马钱子总生物碱微囊制备工艺 [J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(4): 1582-1587.
- [13] 张琳, 赵凤平, 王云红, 等. 三七总皂苷(PNS)肠溶缓释片制备工艺及体外释放研究 [J]. 时珍国医国药, 2019, 30(4): 861-865.
- [14] 马馨桐, 肖凤琴, 邱明阳, 等. 多指标综合评分法优选复方降脂缓释片的水提醇沉工艺及活性研究 [J]. 中国医院药学杂志, 2019, 39(17): 1759-1765.
- [15] 胡还甫. 麝香保心渗透泵控释片体外释放的影响因素研究 [J]. 西部中医药, 2018, 31(6): 30-33.
- [16] 高小明, 邹桂欣, 辛旭阳, 等. 冠脉康缓释胶囊中葛根素在比格犬体内药动特征 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2019, 21(4): 44-46.
- [17] 冀慧雁, 宋文静, 王宁. 口服渗透泵控释制剂的研究进展 [J]. 山西医药杂志, 2018, 47(15): 1774-1776.
- [18] 章靖芳, 苏峰, 刘为中, 等. 渗透泵药物传递系统制备技术研究进展 [J]. 安徽医药, 2017, 21(4): 591-594.
- [19] 周琳, 刘宪英, 郑金凤, 等. 丹参多组分渗透泵片在 Beagle 犬体内的药动学研究 [J]. 中国中药杂志, 2012, 37(12): 1761-1764.
- [20] 李江, 杨星钢, 荆恒攀, 等. 星点设计-效应面法优化银杏叶总黄酮双层渗透泵控释片处方 [J]. 中草药, 2014, 45(12): 1702-1708.
- [21] Li X D, Pan W S, Nie S F, *et al.* Studies on controlled release effervescent osmotic pump tablets from Traditional Chinese Medicine Compound Recipe [J]. *J Control Release*, 2004, 96(3): 359-367.
- [22] Makhija S. Controlled porosity osmotic pump-based controlled release systems of pseudoephedrine I. Cellulose acetate as a semipermeable membrane [J]. *J Control Release*, 2003, 89(1): 5-18.
- [23] 方瑜. 复方中药连萸胃滞留渗透泵控释制剂的设计与评价 [D]. 石家庄: 河北医科大学, 2012.
- [24] 郭留城, 杜利月, 郝海军, 等. 青藤碱固体脂质纳米粒凝胶骨架缓释片的制备及处方优化 [J]. 中国医院药学杂志, 2018, 38(18): 1893-1897.
- [25] 杨慧丹, 刘志宏, 林密真, 等. 口服中药骨架缓释制剂的研究进展 [J]. 中草药, 2015, 46(24): 3766-3770.
- [26] Novak S D, Kuhelj V, Vrečer F, *et al.* The influence of HPMC viscosity as FRC parameter on the release of low soluble drug from hydrophilic matrix tablets [J]. *Pharm Dev Technol*, 2013, 18(2): 343-347.
- [27] 朱盼永, 卢文健, 王璐, 等. 槲寄生凝胶骨架片的制备及释放度测定 [J]. 农村经济与科技, 2018, 29(7): 73-74.
- [28] 彭芝萍. 三七总皂苷缓释片制备工艺及体内外释药研究 [D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2012.
- [29] Pan J J, Lu W, Li C H, *et al.* Imperatorin sustained-release tablets: *In vitro* and pharmacokinetic studies [J]. *Arch Pharm Res*, 2010, 33(8): 1209-1216.
- [30] 李兵, 谭梅英, 詹利之. 半枝莲总黄酮骨架缓释片的制备工艺研究 [J]. 海峡药学, 2015, 27(2): 6-8.
- [31] 杨海荣, 李雪斌, 劳贞贤, 等. 白藜芦醇药理作用研究进展 [J]. 中国老年学杂志, 2020, 40(16): 3572-3575.
- [32] 王加文, 肖庆青. 白藜芦醇凝胶骨架缓释片的制备及体外释放机制研究 [J]. 南昌大学学报: 工科版, 2012, 34(3): 220-223.
- [33] 李向成, 陈剑彬, 吕福臻, 等. 白藜芦醇缓释制剂及其制备方法: 中国, CN108968051A [P]. 2018-12-11.
- [34] 胡满钰, 朱壮志, 王浩. 胃滞留给药系统的研究进展 [J]. 中国医药工业杂志, 2019, 50(3): 241-251.
- [35] 吴天一, 胡宁, 孙淑萍. 胃滞留型缓释给药系统的研究进展 [J]. 中国当代医药, 2020, 27(2): 15-17.
- [36] 张纯刚, 于子尧, 于琛琛, 等. 胃滞留给药系统的研究进展及其在中药制剂中的应用 [J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(7): 877-885.
- [37] 高宇婷. 三七总皂苷心脑血管药理作用及其溶血反应 [J]. 科学与财富, 2019(32): 245.
- [38] 邵亮, 孙璐, 冯敏, 等. 三七总皂苷胃漂浮缓释片在家兔体内的释药研究 [J]. 湖北中医药大学学报, 2017, 19(6): 46-49.
- [39] Zhang X T, Zhang Y, Han H, *et al.* Formulation optimization of gastro-retention tablets of paeonol and efficacy in treatment of experimental gastric ulcer [J]. *Chem Pharm Bull*, 2017, 65(8): 706-713.
- [40] 杨志欣, 王祺茹, 张文君, 等. 半夏泻心汤胃内滞留片的处方及体外释药机制研究 [J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(1): 270-274.
- [41] 王霁辉, 姚静, 周建平. 多层片给药系统在定位和控制释药中的应用 [J]. 药学进展, 2008, 32(7): 303-308.
- [42] 陈俊, 平其能, 刘国杰. 多层片释药系统研究现状及应用 [J]. 中国药师, 2000, 3(1): 6-7.
- [43] 谷升盼, 樊耀文, 王丽峰, 等. 基于药物仿生系统分析雷公藤双层片的释药特征 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(15): 1-6.
- [44] Hwang K M, Nguyen T T, Seok S H, *et al.* Swellable and porous bilayer tablet for gastroretentive drug delivery: Preparation and *in vitro-in vivo* evaluation [J]. *Int J Pharm*, 2019, 572: 118783.
- [45] 申茹, 徐英辉, 吕立铭, 等. 浅析现代中药新剂型的研究概况 [J]. 广东化工, 2019, 46(6): 148-149.
- [46] 高原, 陈学国, 滕姣, 等. 雷公藤中毒与毒性成分检验

- 研究进展 [J]. 福建分析测试, 2019, 28(6): 13-16.
- [47] 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.
- [48] 潘琦, 高明菊, 朱红涛, 等. 左金缓释胶囊的研制及测定分析 [J]. 云南中医学院学报, 2001, 24(1): 6-8.
- [49] 刘毓婷, 苏峰, 刘为中, 等. 缓控释微丸制剂的研究进展 [J]. 广州化工, 2017, 45(24): 34-36.
- [50] Wang D Q, Zhang S S, Tang H, *et al.* Development of sustained-release pellets to modulate the *in vivo* processes of the main active components of Danshen: A pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation [J]. *Phytomedicine*, 2019, 58: 152793.
- [51] 宋洪涛, 郭涛, 张汝华, 等. 麝香保心 pH 依赖型梯度释药微丸的研究 [J]. 药学报, 2002, 37(10): 812-817.
- [52] 胡艳茹, 龙星颖, 母立峰, 等. 姜黄素微囊的应用优势及药理作用研究进展 [J]. 医学综述, 2018, 24(24): 4948-4952.
- [53] Manju S, Sreenivasan K. Hollow microcapsules built by layer by layer assembly for the encapsulation and sustained release of curcumin [J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2011, 82(2): 588-593.
- [54] Shoba G, Joy D, Joseph T, *et al.* Influence of piperine on the pharmacokinetics of curcumin in animals and human volunteers [J]. *Planta Med*, 1998, 64(4): 353-356.
- [55] 曾振文. 复方姜黄微囊的研究 [D]. 广州: 广东药学院, 2008.
- [56] 许凉凉, 伊辛, 戎堃, 等. 微球载体材料研究概况及其在中药领域中的展望 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(10): 239-242.
- [57] 胡禹伦, 沈越越, 王玫霁, 等. 壳聚糖载药微球的制备及其应用综述 [J]. 现代丝绸科学与技术, 2020, 35(1): 35-40.
- [58] 刘沛, 佟继铭, 刘喜纲, 等. 大黄总蒽醌结肠定位微球的生物黏附性及泻下作用 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(4): 165-168.
- [59] 刘喜纲, 刘沛, 陈大为, 等. 优选大黄总蒽醌结肠定位壳聚糖微球的制备工艺 [J]. 中草药, 2015, 46(1): 38-42.
- [60] 肖小年, 刘唤, 桂静芬, 等. 淫羊藿苷壳聚糖微球的制备及特性分析 [J]. 中国食品学报, 2018, 18(5): 68-77.
- [61] Saranya T S, Rajan V K, Biswas R, *et al.* Synthesis, characterisation and biomedical applications of curcumin conjugated chitosan microspheres [J]. *Int J Biol Macromol*, 2018, 110: 227-233.
- [62] 信利珍, 谢敏. 中药缓释制剂的研究进展 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2015, 15(61): 44.
- [63] 许海玉, 张铁军, 赵平, 等. 中药缓控释制剂的研究现状及研发思路 [J]. 药物评价研究, 2010, 33(1): 30-35.
- [64] 黄珍珍, 曹晖. 凝胶剂的研究及应用概况 [J]. 中南药学, 2019, 17(2): 210-215.
- [65] 陈积, 赵小倩, 马彦巧, 等. 复方莪术油脂质体凝胶的制备及体外透皮作用 [J]. 中国新药杂志, 2018, 27(7): 830-838.
- [66] 陈惠红, 梁学政, 甘晓艳. 双柏凝胶剂的制备及质量控制 [J]. 中国药师, 2008, 11(12): 1413-1415.
- [67] 张小灵, 郭嘉俊, 时军, 等. 双丹脂质体凝胶剂的制备工艺优化及体外透皮性能研究 [J]. 中药材, 2017, 40(2): 402-407.
- [68] 邹佳渝, 任舒静, 段艳冰, 等. 具有“药辅合一”特性的中药凝胶的研究进展 [J]. 南京中医药大学学报, 2018, 34(6): 639-644.
- [69] 董莉, 蒋金珩, 郭菲, 等. 复方库拉索芦荟多糖凝胶剂处方工艺研究及其体外释药特性评价 [J]. 中草药, 2016, 47(24): 4345-4350.
- [70] 刘立章. 对中药凝胶剂的研究 [J]. 当代医药论丛, 2014, 12(15): 29-30.
- [71] 冯雪, 方赛男, 高雨鑫, 等. 雷公藤制剂安全性的循证评价研究 [J]. 中国中药杂志, 2018, 43(3): 425-439.
- [72] 张丹参. 中药有效成分的作用机制和物质基础 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2019, 33(9): 656.
- [73] 王逸飞, 朱振宇, 吴志生, 等. QbD 理念的中药缓控释制剂的设计与研发研究 [J]. 中国中药杂志, 2019, 44(20): 4317-4321.

[责任编辑 崔艳丽]