

# 缓控释给药系统在中药口服缓控释制剂中的应用研究与思考

□朱春燕\* 王向涛 廖永红

(中国医学科学院药用植物研究所 北京 100094)

**摘要:**介绍中药口服缓控释制剂的研究应用。对研究过程中存在的难点问题作了分析。

**关键词:**中药 口服 缓释制剂 控释制剂

缓控释制剂的研究开发始于20世纪70年代初期,由于该给药系统具有给药次数少、血药浓度波动较小、给药途径多样化、刺激性小而且疗效持久、安全等优点越来越受到临床的重视。近年来缓控释制剂研究发展十分迅速,尤其是口服缓控释系统,目前能进入生产的也以口服制剂为主。2000~2005年缓控释制剂的全球释药系统销售额增长率为87.86%。国外上市的该类制剂品种达200余种,500多个规格,国内也在不断增加,2005年版药典已达10多种。

相比之下,中药缓控释制剂的研究,虽已有一些研究报道,但该方面的研究仍处于刚刚起步阶段,只有一个中药缓释制剂正清风痛宁缓释片上市<sup>[1]</sup>,与化学药比较已大大滞后。随着现代药物释药系统新技术研究的迅速发展,人们生活水平的不断提高、生活节奏的加快,中药现有制剂难以满足临床治疗的需要。重视和加快中药缓控释制剂的研究开发,是中药药剂学学科发展的需要,也是临床应用的需要,是中药制剂在现代条件下寻求发展的切入点。

本文结合笔者从事中药缓控释制剂研究的工作实践,并通过查阅近10余年相关的研究报道,对缓控释给药系统在中药口服缓控释制剂中的应用研究,从研究现状、存在的技术难点问题与研究思路、应用前景等方面作一综述及思考,以期对中药口服缓控释制剂的研究提供参考。

## 一、中药口服缓控释制剂的研究现状

### 1. 缓控释制剂的基本概念以及对中药缓控释制剂研究的认识

根据中国药典,缓释制剂的定义是指口服药物在规定释放介质中,按要求缓慢地非恒速释放,其与相应的普通制剂比较,每24小时用药次数应从3~4次减少至1~2次的制剂。控释制剂系指口服药物在规定释放介质中,按要求缓慢地恒速或接近恒速释放,其与相应的普通制剂比较,每24小时用药次数应从3~4次减少至1~2次的制剂。

缓控释制剂是应临床治疗需要而产生的。其特点是:(1)使血药浓度平稳,避免峰谷现象,有利于降低药物的毒副作用,特别是对于治疗窗窄的药物,可保证其安全性及有效性;(2)使血药浓度在较长时间内维持在有效治疗浓度范围内,对于半衰期短

收稿日期:2007-09-17

修回日期:2007-11-25

\* 联系人:朱春燕,博士,研究员,制剂室主任,主要研究方向:中药新型给药系统,Tel:010-62896711,E-mail:cyzhu@implad.ac.cn。

[World Science and Technology/Modernization of Traditional Chinese Medicine and Materia Medica] 23

的药物,可降低给药频率,使用更方便。因此,缓控释制剂可提高患者用药的顺应性,特别适用于需长期用药的慢性疾病患者,如心血管疾病、哮喘、风湿性疾病等。

关于剂型服从临床治疗需要的思想,对于中药的缓释剂型,我国医学早有论述和总结,如“病有轻重缓急”,“丸者缓也,不能速去之,其用药之舒缓,而治之意也”。由此可见,古代中医药学早已认识到丸剂延缓药物释放可达到平稳持久疗效、减少不良反应的目的,在临床上用于治疗慢性疾病或久病体弱、病后调和气血。只是限于古代科技发展水平和人们当时的认识水平,还不能从药物成分的溶解性、阻滞剂、吸收、代谢、治疗指数、耐药性等角度出发给予更精确的阐述。但是,随着药物给药系统研究的迅速发展,原有的中药缓释理论已难以满足现代中药制剂临床治疗的需要,对于中药缓释制剂的认识需要与时俱进。中药缓释制剂的研究需要跟上科技发展的步伐,尤其是要借鉴西药缓控释制剂的理论、技术和实践。现代中药制剂已不局限于传统意义上的中药复方制剂,还包括从中药中提取出来的有效成分或有效部位所制成的制剂。中药制剂在临床治疗上同样存在缓释制剂的需要,要求制剂能较长时间地维持药物有效浓度、避免达到中毒浓度。

中医从宏观和综合的角度,把疾病归因于人体某些方面功能上的“阴阳”失衡而引起,是“正”、“邪”经过一段时间内博弈的结果,是多靶点多环节综合作用的结果。其治疗也应该采取多成分、多靶点的整体调理,而不一定直接针对靶标或局部病灶,故往往需要相对较长的疗程,从这个意义上来说,缓控释给药技术可能更有利于中药疗效的发挥。但是值得注意的是:中药缓控释制剂的研究与评价需要有自己的方法及标准,探索这样的评价体系及方法是中药缓控释制剂研究的关键。随着中药基础研究的深入,分析检测方法与设备的进步,已逐步了解了一些中药的有效成分,为中药药动力学研究及其药动学参数的获得提供了可能,从而可为中药口服缓控释制剂的设计提供科学的参考依据,有可能研制出理想的中药缓控释制剂。

## 2. 中药口服缓控释制剂的类型

### (1) 片剂。

#### ①膜控型缓释片

渗透泵片作为膜控型控释制剂,具有良好的释放特征,是迄今为止口服控释制剂中较理想的一种。如以盐酸青藤碱为模型药物,通过对促渗透剂 NaCl 用量、促渗透聚合物 CMC-Na、PVP 用量及包衣膜厚度的优化而制备的盐酸青藤碱口服渗透泵控释片,其体外释放遵从以渗透压差为释药动力的释药模式,16h 内呈现良好的零级释放特征<sup>[2]</sup>。

#### ②骨架型缓释片

中药缓释制剂的骨架材料多以亲水凝胶骨架材料为主。如以大黄浓缩粉为模型药物,采用干法制粒制备的大黄浓缩粉骨架型控释片选用羟丙甲基纤维素(HPMC)为骨架材料,乳糖为填充剂,处方中大黄浓缩粉、HPMC、乳糖用量的最佳配比为 74.7:7.3:18.0,其体外释放试验结果表明芦荟大黄素在 2h 内释放 20~30%,在 6h 内释放 60%,在 10h 内释放 80%以上<sup>[3]</sup>。以甲壳胺(CS)和海藻酸钠(AL)为复合骨架材料,采用湿法制粒制备葛根素缓释片时,CS 的用量、脱乙酰度和 AL 的粘度对释放度影响显著,而 CS 的密度和 AL 的粒度对释放度影响一般,最终确定选用脱乙酰度为 95%的 CS 和粘度为 320mPa·s 的 AL,且二者的用量之比为 2:5<sup>[4]</sup>。以卡波姆为骨架材料,采用直接压片法制备的磷酸川芎嗪缓释片,其处方组成为磷酸川芎嗪 100mg、卡波姆 100mg、乙基纤维素 10mg、磷酸氢钙 20mg,体外释药曲线 12h 内符合 Higuchi 方程,在 2~8h 内接近零级<sup>[5]</sup>。中药复方克心痛缓释片是以乙基纤维素为骨架材料,硫酸钙为阻滞剂,糊精为控释剂制得的骨架型缓释片,该制剂在 12 h 释放近 100%,药理试验表明,体外释药与体内药效有较好的相关性<sup>[6]</sup>。

#### ③胃内滞留片

复方罗布麻胃漂浮型控释片是以硬脂酸为骨架缓释材料、PVP 为致孔剂、丙烯酸树脂 IV 号为低密度材料(三者的用量比为 8:1:30),并与罗布麻煎剂干粉、粉防己煎干粉、野菊花煎干粉等药物混匀,采用全粉粒直接压片制备而成,体外释放试验以总黄酮

的释放量为指标,结果表明药物在3h内释放约50%,在10h内释放约90%<sup>[7]</sup>。总丹酚酸胃内滞留缓释片以HPMC为缓释骨架,十八醇为助漂剂,乳糖和微晶纤维素为稀释剂,通过湿法制粒压片制备,其主药与各辅料的用量分别为总丹酚酸50mg、HPMC100mg、十八醇85mg、乳糖25mg、微晶纤维素70mg、羧甲基纤维素钠23mg,体外释放试验结果表明,药物在2h内释放约37%,在6h内释放约68%,在8h内释放约85%<sup>[8]</sup>。

周毅生等<sup>[9]</sup>研制了左金胃内滞留漂浮型缓释片。以羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、十八醇、聚乙二醇6000为辅料,采用均匀设计法优化筛选制剂配方,并进行体外累积释放度测定。结果发现体外释药符合Higuchi方程,体外释药量与释药时间有良好的相关性。于绍军等<sup>[10]</sup>选用亲水性高分子辅料,将含不同溶解性药物的中药复方(复方中含水不溶性组分青黛、珍珠、乳香、冰片约75%,水溶性组分儿茶等25%)研制成胃内漂浮滞留缓释片剂。通过体外试验发现起漂时间在15min之内、漂浮达5h以上。

#### ④生物黏附片

以HPMC和卡波姆为生物黏附性材料和骨架材料制备的生物黏附性葛根总黄酮缓释片,体外释药在2h内释放约29%,在6h内释放约62%,在10h内释放约77%,符合单指数模型,且在胃、肠道具有较强的黏附作用<sup>[11]</sup>。另外,以聚羧乙烯、羧甲基纤维素钠为生物黏附剂,也可将黄柏等中药浸膏制成了复方中药口腔黏膜黏附缓释片<sup>[12]</sup>。以壳聚糖为生物黏附性材料制备的三七总皂苷胃肠道生物黏附片体外释放及黏附性达到了设计要求<sup>[13]</sup>。

#### ⑤多层片

人工麝香骨架缓释双层片是由速释层和缓释层两部分组成,其中缓释部分以HPMC为缓释材料,且HPMC与主药用量之比为0.6:1,体外释放试验结果表明,药物在1h内可释放40%,符合速释要求,之后至少可维持10h较稳定的释放,具有良好的缓释效果<sup>[14]</sup>。

雷公藤双层片<sup>[15]</sup>分为速释和缓释两部分,服用后使得30%雷公藤的有效成分在胃内释放,使人体迅

速达到治疗所需的血液浓度;70%在肠道缓慢释放,保持体内有效血药浓度。所以,服用后不仅起效迅速,有效血药浓度时间长,而且还减少了药物对胃肠道的不良刺激,减少了服药次数。

宋洪涛等<sup>[16]</sup>以舒胸片为模型药物,将处方药材提取精制后采用分散片的制备技术制成片芯,然后采用压制包衣技术制备了具有3h和6h时滞的定时控释片,其与片芯组合后在体外可于0,3,6h依次释药,从而使理化性质不同的各成分在缓释的同时达到了同步释放。

#### (2)胶囊剂。

左金缓释胶囊是根据左金丸处方,将黄连和吴茱萸提取物制成素丸后,用5%乙基纤维素包衣液进行包衣,得左金缓释微丸,并装入胶壳内即得,体外释放度试验结果表明,左金缓释胶囊释药平稳,可持续12h以上,基本属于零级释放<sup>[17]</sup>。另外,人参根浸膏、银杏叶浸膏及紫锥花浸膏缓释颗粒也是利用包衣技术制备而成,其包衣液中含有缓释材料甲基纤维素、乙基纤维素和HPMC<sup>[18]</sup>。

脑络康缓释胶囊<sup>[19]</sup>是在双参益脑颗粒剂的基础上加减处方而成,由人参茎叶总皂苷、银杏叶提取物及丹参总酚酸组成。脑络康缓释胶囊的制剂工艺研究中,采用正交设计对缓释辅料进行优选,以人参茎叶总皂苷的体外释放度作为考察指标,得到最佳处方:羟丙基甲基纤维素216mg,乙基纤维素241g,混合稀释剂(淀粉,乳糖)132mg。制成的缓释胶囊的体外释放曲线符合Higuchi动力学模型。

#### (3)微囊、微球。

草乌肝靶向白蛋白微球是以草乌醚溶性生物碱(APCW)为模型药物,牛血清白蛋白(BSA)为载体,采用常温乳化-化学交联法制备而成,采用动态透析系统,通过测定不同时间3H-Ac的释放情况考察APCW的体外释药规律,结果表明微球释放达到平衡约需90h,累积释放量达80%以上<sup>[20]</sup>。抗癌中药复合5-Fu磁性微球制剂以中药复方浸膏(含丹参、龙葵等)和5-Fu(10:0.5)为模型药物,主药、高分子材料、磁性材料和分散剂的用量比为4:30:3:50,其中5-Fu的体外释放 $t_{1/2}$ 为6h,远大于体内生物半衰期

15~20min,具有较好的缓释效果<sup>[21]</sup>。以壳聚糖为载体制备壳聚糖-绞股蓝总苷缓释微球时,当壳聚糖的浓度为2.5%~3%,交联时间为2h时,微球的收率可达90%以上,而绞股蓝总皂苷与壳聚糖的对比对微球的成形和收率影响不大,该微球体外释药可持续12h,有显著的缓释作用<sup>[22]</sup>。茶多酚缓释微囊是以乙基纤维素为囊材,适当配比的聚乙烯醇和十二烷基硫酸钠水溶液为分散介质,采用乳液溶剂挥发技术制备而成,其乙基纤维素的浓度为5%、6.7%时,制得的微囊大小较均匀,大于8%时,微囊的均匀性较差,且有少量的棒状产品,将茶多酚制成微囊后,既可提高药物的稳定性,又能延长药物的作用时间<sup>[23]</sup>。

#### (4)缓释微丸。

pH 依赖型梯度释药微丸的制备是将麝香保心微丸加入微型流化床式包衣机的流化室内,分别采用8%HPMC水溶液、8%Eudragit®L-30D-55水分散体(增塑剂为柠檬酸三乙酯,用量为Eudragit®L-30D-55的3%)和8%Eudragit®L100-Eudragit®S100(1:5)水分散体(增塑剂为柠檬酸三乙酯,用量为Eudragit®L100-Eudragit®S100的50%)进行包衣,包衣增重分别为2%、30%和60%,并进行等量混合均匀即得。体外释放试验以冰片和人参总皂苷为检测指标,试验结果表明理化性质差异显著的脂溶性成分冰片和水溶性成分人参总皂苷在缓释的同时基本上达到了同步释放<sup>[24]</sup>。刘清飞等<sup>[25]</sup>报道了所研制的银杏总内酯控释小丸影响因素试验、加速试验以及室温留样研究,考察内容包括银杏总内酯胶囊外观、小丸颜色、组分含量(银杏内酯A、B、C和总内酯)、体外释放度(银杏内酯B为指标),结果显示小丸的稳定性良好。

## 二、中药口服缓控释制剂研究存在的 技术难点与研究思路

从以上所述的研究报道可见,广大科研工作者在中药口服缓控释给药系统方面,进行了积极的、有意义的研究与探索,取得了一定的进展。分析现状,研究中药口服缓控释制剂并提高其研究水平与效果,还存在着以下科学技术难点:

1. 对中药复杂组分的理化性质及其在胃肠道吸收特性与机理的基础研究

2. 建立中药多组分高灵敏度定性、定量的方法,从而对于化学成分复杂的中药,进行体外释放度、剂型特性的评价及体内药代动力学与生物利用度的评价

3. 适于中药复杂体系的给药系统及其方法学研究

4. 通过多种关键技术的集成,建立综合性技术平台,以解决一些共性问题并指导剂型设计

科学研究就是要探索未知世界,根据客观需要和现实基础,提出问题,并针对问题探寻合适的解决途径。西药缓控释制剂的成功已经为中药缓控释制剂的研究提供了技术借鉴,中药缓控释制剂的研究需借鉴西药缓控释制剂的研究成果,更需要探索出一套符合中药特点的理论、技术和评价方法。

近些年来中药的现代研究已经在有效成分的逐渐阐明、有效部位的精制、药代动力学数据的积累方面取得了可喜的成绩,中药缓控释制剂的研究还是具有一定基础的。临床上也的确需要将一些中药制备成缓控释制剂来应用。目前面临的难点问题,则正是需要我们着力研究的内容。从现阶段出发,笔者认为可以以药理作用确切的中药有效部位为模型药物,进行理化性质、吸收特性与机理、体内药代动力学、体内的系统评价等一系列的基础研究,发现共性问题,建立科学的、能反映中药多组分特征的方法,进而开展有效部位的组合以及复方的研究,使中药口服缓控释制剂的研究具有更充分的科学性与理论依据。

## 三、研究意义与应用前景

随着中国进入WTO,西药的仿制日趋艰难,对中药缓控释制剂的开发已迫在眉睫。中药基础研究的不断深入,出于解决问题的需要,必将能带动相关领域研究的进步,这些进步反过来又促进中药缓控释制剂的研究,各学科协同发展,最终走出一条路子,研制出理想的中药缓控释制剂。

中药新剂型与新技术的研究发展已成为中药现代化的核心内容,药物制剂水平的高低,一定程度上反映着一个国家科技、工业化的水平。中药口服缓控

释制剂的研究开发,任重而道远,但将会使许多药物发挥出更好的疗效,从而有效地提高中药的市场竞争力,具有重大的经济效益和社会效益。

### 参考文献

- 1 阳长明.浅谈中药缓释制剂的研究.中药新药与临床药理,2003,14(4):282~283.
- 2 魏树辉,何仲贵,王立云.盐酸青藤碱口服渗透泵控释片的制备及释药影响因素考察.沈阳药科大学学报,2003,20(3):165~169.
- 3 赵瑞芝,欧润妹,袁小红.大黄控释片的研制及其体外溶出特性的研究.中国药理学杂志,2001,36(2):101~102.
- 4 景秋芳,任福正,沈永嘉,等.葛根素复合骨架缓释片释放度的研究.华东理工大学学报,2003,29(2):173~176.
- 5 丁广斌,沈腾,徐惠南,等.磷酸川芎嗪骨架片的研制及其体外释药.中国医药工业杂志,2001,32(4):157~159.
- 6 Wei F H, Tian J G, Wang H Z. Sustained and controlled release technology. Shandong J Tradit Chi Med (山东中医杂志), 2000, 19(9): 554.
- 7 胡志方,朱卫丰,喻伟华,等.复方罗布麻胃漂浮型控释片质量控制探讨.中成药,1997,19(3): 11~13.
- 8 张向荣,王岩,尹凤强,等.总酚酸胃内滞留缓释片的研制.中成药,2003,25(5):349~350.
- 9 Zhou Y S, Song H, Jia Y Y. sustained release tablets. Preparation of Zuojin floating Chin Pharm J (中国药理学杂志), 2005, 27 (2): 1379~1382.
- 10 Yu S J, Ren C, Wang Y M, et al. Studies on Weikui floating sustained release tablets. Chin Pharm J (中国药理学杂志), 2006, 28(4): 580~581.
- 11 向大雄,李焕德,罗杰英,等.葛根总黄酮生物粘附性缓释片体外组织粘附力及释放度研究.中国药房,2002,13(8):459~461.
- 12 周东新.复方中药口腔粘膜粘附缓释片的研制与临床观察.口腔材料器械杂志,2003,12(1):16~18.
- 13 陈卫,朱春燕.三七总皂苷胃肠道生物黏附片的体外释药及黏附特性考察.中国药理学杂志,2006,41(12):917~920.
- 14 程怡,李燕南.首届全国新型给药技术与中药现代化学术研讨会论文集.北京:清华,2002.
- 15 上海医药.第一个中药缓释制剂雷公藤双层片投放市场.上海医药,2002,23(9):424~425.
- 16 宋洪涛,张倩,姜鹏,等.采用定时释药技术制备复方中药舒胸缓释制剂的研究.中国中药杂志,2006,31(17):1413~1417.
- 17 潘琦,高明菊.左金缓释胶囊的研制及测定分析.云南中医学院学报,2001,24(1):6~8.
- 18 Blatt Yoav, Kimmelman Eugene, Rotman Avner. Microencapsulated and Controlled-Release Herbal Formulations. WO 00/74656 A1, 2000.
- 19 李朝霞,李云谷.脑络康缓释胶囊的制备工艺和体外释放度的研究.北京中医药大学学报,2002,25(6):40.
- 20 黄园,侯世祥,林江宇.草乌肝靶向白蛋白微球的制剂学研究.中国中药杂志,1999,24(12):731~733.
- 21 刘晓华,杜文清,邵礼铮.抗癌中药复合5-Fu 磁性微球制剂研制.中成药,1998,20(6):4~7.
- 22 吴海珊,李药兰.壳聚糖-胶股蓝总皂甙缓释微球的研制.中成药,1997,19(6):1~2.
- 23 李药兰,黄才欢,岑颖洲,等.茶多酚缓释微囊的制备研究.中药材,2000,23(5):281~283.
- 24 Hongtao Song, Tao Guo, Ruhua Zhang et al. Preparation of the Traditional Chinese Medicine Compound Recipe Heart-Protecting Musk pH-Dependent Gradient-Release. Drug Development and Industrial Pharmacy, 2002, 28(10): 1261~1273.
- 25 刘清飞,周莉玲.银杏总内酯控释小丸的稳定性研究.中成药,2004,26(5):349.

### Progresses and Applications: Traditional Chinese Medicines with a Sustained/Controlled Release

Zhu Chunyan, Wang Xiangtao, Liao Yonghong

(Institute of Medicinal Plant Development, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100094, China)

This is a review of studies and applications concerning traditional Chinese medicines with a sustained/controlled release. It presents an analysis of the existing problems in the area.

Keywords: traditional Chinese medicine; oral administration; sustained/controlled release

(责任编辑:王 瑀, 责任译审:邹春申)