

中药缓控释制剂研究进展

★ 宋娟 潘金火 (南京中医药大学 2005 级硕士研究生 南京 210046)

关键词: 中药制剂; 缓控释制剂; 释药机理

中图分类号: R 283 文献标识码: A

随着药学技术的日新月异, 药物研究已进入制剂创新的时期, 如缓释和控释制剂等越来越备受人们的青睐。缓控释制剂在药剂学的发展进程中为第三代制剂, 属于现代给药系统。这种制剂由于克服了频繁给药的弊端, 有利于降低药物的不良反应, 能在较长时间内维持体内药物有效浓度, 从而可大大提高患者服药的顺应性, 被广泛用于治疗多种疾病。随着科学技术的高速发展, 新辅料、新材料、新设备和新工艺的不断涌现及药物载体的修饰等, 更为药剂工作者在缓控释制剂领域的探索和发展提供了广阔空间, 推动着我国医药产业的迅猛发展。本文就近年来国内外在该领域的研究进展综述如下。

1 缓控释制剂含义及特点

1.1 缓控释制剂的含义

缓释制剂是指用药后能在较长时间内缓慢非恒速地释放药物, 以达到在体内延长药物作用、减少服药次数的制剂。其药物释放主要是一级速度过程^[1]。

控释制剂是指药物在预定的时间内自动以恒速或接近恒速释放, 使血药浓度长时间恒定维持在有效浓度范围的制剂。其药物释放则以零级或接近零级速率释放或者被控制在作用器官等特定部位释放^[2]。

1.2 缓控释制剂的特点

缓释制剂能在较长时间内维持一定的血药浓度, 从而减少了给药次数; 可以克服血药浓度的峰谷现象, 使血药浓度保持在比较平稳持久的有效范围内, 有利于减少药物的不良反应。

控释制剂的释药速度接近零级速度过程, 通常可恒速释药 8~10 小时, 减少了服药次数。同时释药速度平稳, 能克服普通剂型多剂量给药后所产生的峰谷现象; 对胃肠刺激性大的药物, 制成控释制剂可减少不良反应; 治疗指数小, 消除半衰期短的药物, 制成控释制剂可避免频繁用药而引起中毒的危险。控释制剂与缓释剂不同的是缓慢地恒速或接近恒速释放。

尽管缓控释制剂具有上述诸多优点, 但它也存在一些不足, 例如其生产工艺较普通制剂复杂; 单剂量价格通常高于普通制剂; 需较大剂量以实现长效作用, 因此应特别谨慎药物突然释放导致中毒; 某些类型制剂的胃肠道吸收易受各种胃肠道生理或运动的影响; 不能灵活调节给药方案, 如给药剂量和时间等。

2 缓控释制剂分类

2.1 缓控释制剂的剂型

缓控释制剂按剂型可分为片剂、胶囊剂、膜剂、注射植入剂、眼用制剂、微球、微丸等。

2.1.1 片剂 片剂以其服用方便, 制备工艺相对简单, 质量易于控制等优点成为缓释、控释制剂研究开发应用最广、技术最成熟的一个剂型。在 1996~2000 年间, 国内经批准上市的缓释、控释制剂品种约 30 种, 其中片剂就占了 18 种, 如单硝酸异山梨醇缓释片、硝苯地平控释片等。苑振亭等^[3]以羟丙甲纤维素、乙基纤维素和乳糖为辅料, 采用正交设计法优化处方, 研制成氢溴酸右美沙芬凝胶骨架片, 该缓释片 8h 体外累积释放百分率为 90% 左右, 释药曲线符合 Higuchi 动力学方程, 不同时间的释放参数分别为 $t_{0.5} = 28h$, $t_{0.9} = 802h$ 。1996~2000 年, 国外批准上市的缓释、控释制剂有 30 种, 如马来酸依那普利控释片 (Merk 公司)、盐酸羟考酮控释片 (Purdue 公司) 等。

2.1.2 胶囊剂 要芬梅等^[4]以壳聚糖和海藻酸钠为载体, 采用复凝聚法制备依托泊苷微囊型颗粒, 然后装入普通胶囊壳, 以转篮法测定释放度, 通过改变制粒时壳聚糖的浓度考察壳聚糖对依托泊苷释放度的影响。结果从释放度曲线来看, 与原料相比, 制备的依托泊苷胶囊释放度明显增加, 而且随壳聚糖浓度增大, 依托泊苷释放度增加明显。国外同期上市的胶囊型缓释控释制剂约有 17 个品种, 如卡马西平缓释胶囊 (Pharmavene 公司)、硫酸吗啡缓释胶囊 (Faulding 公司) 等。

2.1.3 其他剂型 崔一民等^[5]选用戊二醛为交联剂, 采用聚合物分散法制备利福平白蛋白微球, 所得微球粒径为 10~30 μm , 体外释放试验结果显示, 利福平微球体外释放符合 Higuchi 方程, 具有明显的缓释作用。鄢海燕等^[6]以保护膜和药膜制备复方替硝唑单向缓释药膜, 并通过双室恒温卡口渗透池研究药膜及透过粘膜的药物释放情况。结果表明, 药膜有良好的单向释放及单向透过粘膜释放药物的特性。药物透过粘膜的量随时间的延长而增加。张一萍^[7]用硝酸毛果芸香碱 10 g, 尼泊金己酸 0.3 g, PVP 40 g, 注射用水加至 1000 ml 制成硝酸毛果芸香碱缓释滴眼液。经动物试验和临床观察, 证明该制剂性质稳定, 无刺激性, 在眼内可缓慢释放药物, 维持时间可达 12 小时。梁西月等^[8]研制一种以卡泊普 974 为基质, 含有甲硝唑及盐酸林可霉素的卡泊普基牙

周炎缓释凝胶,并制定其质量标准。国外缓释、控释制剂已由固体制剂向凝胶或液体缓释控释制剂发展。已经上市了一批以生物降解材料为载体的注射型植入剂,例如卡莫斯汀、醋酸高舍瑞林等。

2.2 缓控释制剂的释药类型

缓释、控释制剂有3种释药类型:定时、定速和定位释药。缓释、控释制剂属于定速释放型,常用技术有膜控释和骨架控释。便于实现工业化生产的新技术有:多层缓释片和包衣缓释片技术,一次挤出离心制丸工艺,药物与高分子混溶挤出工艺,不溶性高分子固体分散技术等^[9]。

2.2.1 定时释放技术 定时释放可根据生物时间节律特点释放需要量的药物,使药物发挥最佳疗效。定时释放又称为脉冲释放,针对某些疾病容易在特定时间发作的特点,研究在服药后可特定时间释药的制剂。

2.2.2 定位释放技术 定位释放可增加局部治疗作用或增加特定吸收部位对药物的吸收。胃内滞留系统有:胃漂浮系统,胃内膨胀系统,生物粘附系统。小肠定位系统(肠溶制剂)可避免药物在胃内降解或对胃的刺激,提高一些药物的疗效。

2.2.3 定速释放技术 定速释放技术是指制剂以一定速率在体内释放药物,基本符合零级释放动力学规律。定速释放可减少血药浓度波动,增加病人用药的顺应性。可借助于改变片剂的几何形状来控制药物的释放,如迭层扩散骨架片,双凹形带孔包衣片,环形骨架片等^[10]。

2.3 缓控释制剂的种类

缓释、控释制剂种类繁多,按制剂工艺可分为以下几种:

2.3.1 骨架缓释控释制剂 骨架缓释控释制剂是目前临床应用较多的缓控释制剂之一,按其所采用的骨架材料不同,可分为不溶性骨架缓释片、蜡质骨架缓释片、亲水性凝胶骨架缓释片和混合材料骨架缓释片等^[11]。释药不同的骨架材料,采用不同的工艺制成的骨架片,采用不同的释药基质可以提高制剂的生物利用度,从而延长疗效。

2.3.2 胃内漂浮缓控释制剂 这种制剂因密度低于胃液密度,故口服后可在胃液中漂浮较长时间,此间,药物以预期的速率从制剂中缓慢释放,从而达到缓释效果^[12]。此类制剂尤其适用于治疗慢性胃病或主要在胃和十二指肠吸收的药物。胃内漂浮制剂按剂型可分为片剂、胶囊剂和小丸剂。胡志方等^[13-14]研制的甘草胃漂浮型控释片8小时累积释药达90%以上,符合《中国药典》释放要求。国内先后有硫酸庆大霉素和盐酸地尔硫卓上市,国外上市的也有十余个品种,如2005年6月美国FDA批准的二甲双胍胃滞留片(Glumetza)。

2.3.3 薄膜包衣缓释控释制剂 在片芯和小丸的表面包制一层适宜的衣层,使其在一定条件下溶解或部分溶解而释放药物,可以达到缓释控释作用。其原理属于扩散释放,能源是基于膜腔内的渗透压,或者是药物分子在聚合物中的溶出扩散行为^[15]。包衣缓释控释制剂是口服缓释控释制剂中最广泛应用类型之一,国内外膜腔开发的缓控释制剂约有40~50%采用了膜控技术。

2.3.4 渗透泵型缓控释制剂 它是利用渗透压原理制成的口服制剂。膜腔研究开发的口服渗透泵型缓控释制剂有单室和多室渗透泵制剂。其片型和大小与普通片相同,固体药物与赋型剂压制成片芯,外包一层可以透水的多聚物薄膜衣,在膜上用激光打一个孔,在胃肠道中,衣膜选择性地使水透入,溶解药物,药片内渗透压高于外部胃肠液,将药物溶液从小孔中释放出来。

3 缓控释制剂释药机理

缓控释制剂释药主要是溶出原理、扩散原理及溶蚀与扩散、溶出结合作用。总丹酚酸胃内滞留缓释片的释药机理^[16]:药物释放过程中,首先被润湿,形成水凝胶层,表面药物溶出,药片内部形成孔道,使药片内部药物可以通过孔道向外释出,CMS—Na可使药片膨胀,为内部药物通过孔道向外释出提供动力,且MCC增加片剂的可压性,乳糖增加药物的亲水性,葛根素缓释片^[17]释药机理以扩散为主,溶蚀也起一定的作用。

4 中药缓控释制剂质量监控指标的确定及质量评价方法的建立

理想中药缓释制剂的设计与制备需要依赖于有效成分的确定及其药动学参数的测定。吴伟康等^[18]认为,作为中药缓释制剂的质量评价体系,应该包括以下4方面的内容:

(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、重量差异等,微球的外观特性、粒度分布、流动性等;

(2)定性检查,包括化学特征反应检识、薄层色谱检识等;

(3)指标成分的定量测定;

(4)制剂体外释药特性与体内药物代谢动力学过程及体内外释药的相关性测定。如果可能,还有必要建立中药缓释制剂色谱的指纹图谱。

综合评价中药缓控释制剂的质量,四个方面相辅相成,不可缺少。

5 展望

中国进入WTO以后,西药的仿制日趋艰难,随之,中药市场的开发已迫在眉睫,虽然目前制备中药缓释制剂尚有许多困难,但随着科学技术的飞速发展,各学科之间相互渗透、互相促进,新辅料、新材料、新设备、新工艺的不断涌现和载体的修饰,研制、开发中药缓控释制剂将对中药药剂学科以及整个中药现代化产生深远的影响。与一般制剂相比,缓控释制剂具有服药次数少,使用方便,可保持平稳的血药浓度,避免“峰、谷”现象,可定时、定位释药等优点^[19]。但由于绝大多数中药在临床上发挥治疗作用的物质基础不清,使中药缓释制剂研究的难度加大,这就要求在中药前处理、缓控释辅料的选择、制剂处方的设计及成型工艺以及缓控释制剂体内过程等方面下功夫。因此,加快中药缓控释制剂的研究开发,是临床应用发展的需要,是中药药剂学科学发展的需要,是大势所趋。可以说,中药缓控释制剂的研究困难很大,但前景广阔,意义巨大。

《景岳全书》方药学的现代研究进展

★ 丁培杰 (天津中医药大学 2005 级硕士研究生 天津 300193)

关键词:《景岳全书》;方药学;现代研究进展

中图分类号:R 2-52 文献标识码:A

张景岳是明代著名医家,著作颇丰。《景岳全书》是其晚年所著,倾其毕生所学,在中医传统理论及临床实践方面都有极深的造诣,对后世有着深远影响。后世医家、学者分层面、分角度对其进行了不同深度的研究。本文简单概括了《景岳全书》方药学的现代研究进展。

1 《新方八阵》组方用药特点研究

刘盛斯^[1]分总论和各论两大部分。总论阐述景岳学术思想的一些主要方面,以及制方用药的精辟议论,为各论的方解与应用提供理论根据。各论对景岳新方八阵:补、和、攻、散、寒、热、固、因,186 方的组成、功效、宜忌、用法、主治、加减、方义等,逐个加以阐述和解析,同时还列举大量现代临床观察与实验研究报告,以展现其现代应用情况、效果和和研究进展。王鹏等^[2]通过简单统计,总结出《景岳全书》新方八阵各阵的用药特点,并进一步总结出新方八阵总体处方用药特色为:临证用药精专简练;活用固防,通全灵变;长于温补,重视精血。吴承艳^[3]对《景岳全书》186 首新方进行了剖析,归纳出景岳的遣方用药特色:师古不泥,补阙创新;先列

补剂,重在扶正;配伍精专,注重升降;灵活加减,规矩井然。许红峰^[4]等用方剂量学研究中的关联性分析法对《新方八阵》中补真阴、补真阳药物的应用与其他医家进行比较,结果说明《新方八阵》中补肾阴与补肾阳药物的关联性最强,印证了景岳重视阴中求阳、阳中求阴的思想。吴承艳^[5]探析《新方八阵》补法时论述了张景岳补阵的选方用药特点,并初步统计的补阵中,熟地的应用次数,突出张景岳善用熟地的特点。许红峰^[6]通过对张景岳熟地与人参用量计量学分析,表明其人参的标准用药量比熟地大、并与古今医家进行对比,分析出张景岳较其他医家更重视对人参、熟地的应用。贾芸^[7]通过对方中标准用药量的计算,说明景岳在寒阵利小便重视木通的应用。又通过对景岳应用木通所治主证进行比较,并将景岳与其它医家对木通的应用进行对比。说明景岳治疗热证时除了用苦寒清实火,甘寒、甘平退虚火外,因火性炎上宜降,景岳还擅长通利小便以引热下行、泻热外出,尤其重视对

综上所述,缓控释制剂正处于不断发展和完善之中,它独特的给药途径和最佳的治疗效果,将极大促进我国制剂创新的新局面。

参考文献

- [1] 毕殿洲主编. 药剂学[M]. 第四版, 北京: 人民卫生出版社, 2000: 314-316.
- [2] 钱亚琴, 刘汉清, 庄炜, 等. 中药缓释、控释制剂的研究进展[J]. 广西中医学院学报, 2004, 7(3): 78.
- [3] 苑振亭, 王晓文, 赵中华, 等. 氢溴酸右美沙芬缓释片的制备及释放度研究[J]. 中国医院药学杂志, 1999, 19(10): 598.
- [4] 要芬梅, 冯超英, 蔡长春, 等. 新型依托苄昔胶囊的研制及释放度研究[J]. 中国药房, 1999, 19(3): 106.
- [5] 崔一民, 鲁云兰. 利福平白蛋白微球的研制[J]. 中国医院药学杂志, 1999, 19(3): 131.
- [6] 鄢海燕, 邹纯才. 复方替硝唑单向缓释药膜的研制及其释放度特性[J]. 中国药房, 1998, 9(6): 248.
- [7] 张一萍, 王延俊, 吴正中, 等. 硝酸毛果芸香碱缓释滴眼液的研制及临床应用[J]. 中国药房, 1999, 10(3): 118.
- [8] 梁希月, 杨向红, 李仁秋, 等. 卡波普基质牙周炎缓释凝胶的研制与质量控制[J]. 中国药房, 1999, 10(5): 210.
- [9] 张宁. 口服缓释制剂技术发展的新动向[J]. 国外医学(药学分册), 2000, 27(4): 239.
- [10] 张静, 平其能. 口服择时释药系统[J]. 药学进展, 1999, 23(5):

265

- [11] Cheng K, Zhu JB, Song XX, et al. studies on hydroxypropyl methylcellulose donut-shaped tablets[J]. Drug Dev Ind Pharm, 1999, 25(9): 1067.
- [12] 张俊贞, 杜文力. 口服缓控释制剂研究概况[J]. 药学服务与研究, 2003, 3(2): 93-95.
- [13] 胡志方, 郭慧玲, 胡律江. 甘草胃漂浮型控释片的药剂学初步研究[J]. 江西中医学院学报, 2005, 17(4): 34-35.
- [14] 胡志方, 郭慧玲, 胡律江. 中药胃漂浮型控释片辅料种类、配比与载药量的多元相关性研究[J]. 江西中医学院学报, 2006, 18(6): 32-33.
- [15] Bettke KK, Fischer W. Development of multiple unit drug delivery system for the gastroin testinal tract[J]. J contro Rel, 1991, 15(2): 105.
- [16] 张向荣, 王岩, 尹凤强, 等. 总丹酚酸胃内滞留缓释片的研制[J]. 中成药, 2003, 25(5): 349.
- [17] 景秋芳, 任福正, 沈永嘉, 等. 葛根素缓释片释放度的研究[J]. 中草药, 2002, 33(11): 991.
- [18] 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.
- [19] 曲军, 赫勇, 于新蕊, 等. 中药新剂型研究与应用进展[J]. 中草药, 1999, 30(12): 946.

(收稿日期: 2007-05-22)