

中药滴丸剂的研究进展

★ 王存¹ 赵双槐² (1. 天津中新药业集团股份有限公司第六中药厂 天津 300401; 2. 天津市第一中心医院 天津 300011)

摘要:采用固体分散技术制备的中药滴丸剂具有溶出快、生物利用度高、疗效好、制备简便、质量易控等独特优势,在中药新剂型的研究与开发上具有广阔的前景。综述了中药滴丸剂的优势及其局限性、制备工艺、生产设备、新辅料和质量控制方法等方面的最新研究进展。

关键词:滴丸剂;固体分散体;制备工艺;辅料;质量控制

中图分类号:R 944 **文献标识码:**A

滴丸剂是固体分散体的成熟剂型之一,与传统制剂相比,在药效学、制剂学及生产使用等方面均具有不可比拟的优势,符合现代药物制剂的“三小”、“三效”和“五方便”的基本要求。近年来随着滴丸剂制备工艺研究、新技术、新辅料和新设备的不断深入和发展,滴丸剂这一优良剂型在中药新剂型的研究与开发上具有无限广阔的前景。现将中药滴丸剂的优势和局限性、制备工艺、新辅料和质量控制方法的最新进展研究综述如下。

1 概述

中药滴丸剂系药材经适宜的方法提取、纯化、浓缩并与适宜的基质加热熔融混匀后,滴入不相混溶的冷凝液中,收缩冷凝而制成的球形或类球形制剂。这里的混匀是一个分散的概念,滴制法制丸实际上是固体分散剂的形式之一。从目前国内外与滴丸相关的文献报道看,我国是世界上开发滴丸药物制剂最多的国家。最早试制成功的中药滴丸剂是1968年由重庆制药八厂等单位研制的芸香油滴丸^[1],由此也揭开了中药滴丸剂研究、生产的序幕。1982年,由天津市第六中药厂研制生产的速效救心丸成功投放市场,成为第一个被医患广泛应用的中药滴丸产品,推动了中药滴丸剂规模化生产的进程。1997年12月,由天津天士力研制的复方丹参滴丸获美国FDA临床研究预审通过,1998年9月其临床研究方案正式获FDA批准进入Ⅱ、Ⅲ期临床研究^[2],这标志着中药滴丸剂的研究再次取得了突破性进展。中药滴丸制剂是国家重点开发项目之一,近年来其成果不断涌现,已批准的临床前研究中的中药滴丸剂也呈递增趋势,因此从某种意义上讲滴丸剂已经成为我国独有的一种剂型,具有良好的发展前景。

2 中药滴丸剂的优势及其局限性

2.1 中药滴丸剂的优势 (1)提高药物溶出速率。滴丸剂制备基于固体分散体原理,将药物高度分散于水溶性基质中可增强药物的表面积,在口腔及胃肠道内能迅速溶化而释放出所携带的药物。如陈武等^[3]将乌索酸制成滴丸剂后溶出度得到了显著提高,45 min内乌索酸滴丸的体外溶出度比片剂提高229.2%,比乌索酸胶囊提高13.4%。(2)提高药物生物利用度。滴丸剂中的药物以分子状态、胶态微晶或亚稳态微粒等高能态形式存在,极易被机体吸收,同时滴丸剂的基质属于高分子化合物,其溶解的状态能阻止药物分子、微粒、微晶的聚集,并促进其在粘膜的吸收。吴乃峰等^[4]通过4种药理指标比较了复方丹参滴丸与复方丹参片的作用,结果发现滴丸对主动脉舒张作用比片剂起效快6倍,达峰时间几乎在20 min之内。(3)增加药物稳定性。滴丸剂利用基质的包蔽作用使易水解、易氧化和易挥发的药物被包埋而增加其稳定性,且掩盖了药物的不良气味和刺激性。如舒心滴丸中有效成分为易氧化挥发的药物,制成滴丸后增加了有效成分的稳定性,并减少刺激性,掩盖了不良气味^[5]。(4)缓释效应。滴丸剂不仅可作成速效制剂,还可以用水溶性差的脂质类作为基质制成缓释、控释滴丸。如唐春发^[6]采用联合载体材料即聚乙二醇6 000和泊洛沙姆188为速释性固体分散体载体材料,硬脂酸为缓释性骨架材料制备水飞蓟素缓释滴丸,该缓释滴丸10h的最大累积溶出百分率可达92.5%,具有良好的缓释效果。(5)提高难溶性药物溶解度。一些难溶性的、胃肠道吸收差的药物,如齐墩果酸,孙淑英等^[7]将其制成滴丸后,齐墩果酸以非晶型和/或分子状态分散于基质中,从而显著提高了药物的溶解

度。(6)降低毒副作用。个体较小的滴丸接触口腔唾液后很快溶化,因此可舌下含服,药物经口腔粘膜上皮吸收而直接进入循环系统,避免了肝脏首过效应,可减少对胃肠道的刺激作用,降低毒副作用。如清咽滴丸舌下含服时不良反应的发生率为3.7%,而口服咽喉消炎丸的不良反应发生率为47.9%^[8]。(7)多种给药途径。滴丸剂不仅应用于口服给药系统,在耳、眼、鼻、直肠、阴道等非口服给药系统方面也有广泛的应用。如复方黄连耳用滴丸、复方氯霉素眼用滴丸、鼻舒滴丸、牙痛停滴丸等,临床表明局部应用滴丸具有浓度高、作用快、药效长、用药次数少等优点。

2.2 中药滴丸剂的局限性 (1)质量稳定性较差。滴丸剂的熔点大多数较低,一般在50~60℃,因此遇热容易变软、粘连或融化;一些水溶性基质制备的滴丸,比较容易吸潮变白,经风化后变成粉末;虽然滴丸剂对一些不稳定、易挥发的药物有保护作用,但由于其表面分散的药物分子、微粒或微晶在空气中会被氧化、分解或挥发,使滴丸表面性状发生变化,如发干、结露、挂霜等,对产品质量造成影响^[9]。(2)剂量小限制了应用范围。由于滴丸制剂的剂型比较小,大多数丸重小于100 mg,且基质所占比例较大,载药量比较低,因此剂量过大的处方难以制成滴丸制剂,否则服用粒数过多,因此并不是所有中药处方都适于制成滴丸,其范围有待扩大。(3)可供选择的滴丸基质和冷凝剂品种较少。

3 中药滴丸剂的制备工艺

3.1 滴丸剂的制法及生产设备 目前滴丸剂的制法可分为下行滴法(悬滴)、上行滴法(躺滴)、定量制丸法、脉冲切割法和振荡制丸法等几种,其中下行滴法是最简单、最常用的滴制法,自制简易的设备即可进行制丸,如苏春梅等^[10]采用改进后的简易滴丸装置和制备方法,成功制备多种滴丸制剂,圆整度好,成形率高。目前国内市售的滴丸机除完全靠自然力滴丸的普通生产用滴丸机外,还有柱塞式滴头滴丸机、气脉冲式滴丸机、振荡式滴丸机等,另有尚处于研发阶段的定量泵式滴丸机、脉冲切割式滴丸机、异型滴丸机^[11]等。在单机基础上一些设备厂家研制出自动化滴丸机生产线,将滴丸生产的几道工序的工艺设备按规模、能力匹配连接在一起,包括化料、制丸、除冷凝液、筛选和干燥等工序设备,生产线的控制由集中或连动控制,适合于生产规模较大的滴丸品种的生产。除滴丸机以外滴丸自动灌装设备也是中药滴丸实现产业化的关键技术^[12]。

3.2 中药滴丸剂成型工艺研究 滴丸剂成型工艺

的影响因素除药物本身外,处方组成、滴制温度、滴管内外径、滴距、滴速和冷凝剂的比重、粘度及温度等均可影响滴丸的外观和内在质量,因此目前中药滴丸剂的工艺研究中多应用正交试验法、平行实验法和均匀设计法,采用具量化指标的丸重差异系数与溶散时限,以及对包括滴制成型性、外形和硬度在内的外观质量的评分等几项指标来评定工艺的优劣,优选滴丸的最佳工艺。如李亚琴^[13]采用正交实验法在柴胡滴丸制备工艺中,从滴速、滴距、药液及冷凝液温度等多种因素进行工艺优选,用量化指标丸重变异系数与圆整度来评定滴制工艺的优劣。蒋蔡滨等^[14]采用均匀设计法和单因素比较的方法优选大豆异黄酮滴丸的最佳成型工艺,其重点考察了提取物与基质的配比、药料温度、滴距等因素的影响。黄绳武等^[15]以滴丸的外观质量为评定标准,采用平行实验法来优选安心康滴丸成型的最佳工艺条件。陈伟等^[16]制备水飞蓟素滴丸时,采用星点设计-效应面优化法,该法是适宜进行非线性拟合的优化法,可以推广应用到中药滴丸制剂的处方与制备工艺优化。

4 中药滴丸剂研究中的新辅料

4.1 基质 PEG6000和PEG4000是最常用的水溶性固态基质,因其熔点低、水溶性好,极易与药物熔融成固体分散体,故适于药物的溶解、熔融、滴制和成型。生产中常常使用一定比例的PEG4000/6000复合基质,如王贞佐等^[17]在研究当归丹参滴丸的制备工艺时,起初以PEG6000作基质时,滴丸的硬度、流动性和耐热性均不理想,加入少量PEG4000调整,成型效果较好。近年来,又有一些优良的聚合物材料被开发用做滴丸剂的基质,如用聚氧乙烯单硬脂酸酯(S-40)作为固体分散基质,能够增加水难溶性药物的溶解,利于药物的吸收^[18]。新型固体分散体载体泊洛沙姆(poloxamer)在滴丸中的应用已有报道^[19]。

4.2 冷凝剂 水溶性基质最为常用的冷凝剂是脂溶性的液体石蜡、二甲基硅油。但由于液体石蜡的表面张力较大,加之其粘度较小,有些滴丸在液体石蜡中成形不好或不圆整。二甲基硅油表面张力低、黏度较大,利于滴丸成形和改善滴丸的圆整度,但成本较高。孙薇等^[20]在研究慢咽宁滴丸制备工艺时,对液体石蜡、蓖麻油、色拉油、二甲基硅油液体四种冷凝液进行筛选,发现二甲基硅油成型效果最好,因此选用其作为冷凝剂。近年来,将玉米油作为冷凝剂已有报道,玉米油的表面张力近似于二甲基硅油,但其粘度较小,故作为冷凝剂时常与二甲基硅油合

用。

4.3 其他辅料 还有一些滴丸剂为了增加其药物的崩解和溶出,加入了少量水溶性或亲水性崩解剂 CMS-Na^[21]、L-HPC、CMC-Na 和淀粉等和增溶剂聚山梨醇酯-80。

5 中药滴丸剂的质量控制

除药典要求的检查项外,多数中药滴丸剂进行指标成分的含量测定和溶出度考察,如郭晓玲等^[22]建立气相色谱法测定香薷感冒滴丸中麝香草酚和香荆芥酚含量的方法;乔成栋等^[23]采用毛细管胶束电动色谱法测定复方丹参滴丸中原儿茶醛、丹参素和原儿茶酸三种水溶性成份。近年来指纹图谱技术也应用于中药滴丸剂的质量控制,如范晓辉等^[24]分别建立了复方丹参滴丸中丹参酚酸类成分和三七皂苷类成分的 HPLC 指纹图谱,用于复方丹参滴丸产品批次间质量稳定性评价,工艺参数正常产品的多元 HPLC 指纹图谱相似度高于 0.95,而工艺参数异常产品的多元 HPLC 指纹图谱相似度低于 0.8。张宇飞等^[25]以中药滴丸剂生产过程为背景,提出利用现代技术对滴丸制剂过程进行分析、建模以及生产监控的研究思路,用以改善制剂过程的质量控制水平,提高产品质量,实现中药滴丸制剂过程数字化,由于中药滴丸剂也存在传统中药构效关系不明确、指标难以量化的缺点,因此这种质量控制数字化的思路应当是未来中药滴丸剂生产和质量控制的发展方向。

从目前我国中药滴丸剂的研究现状来看,今后的研究重点应主要围绕以下几个方面:通过加大我国药用高分子材料的发展,以研究出更多品种更适宜的新型辅料,以解决滴丸剂可供选择的基质和冷凝剂少的问题;通过将药物精制纯化和选择适宜的混合载体,以适应滴丸载药量小的问题,扩大中药滴丸剂的应用范围;由于目前多数设备制造厂家与开发滴丸剂型的科研单位分离,导致滴丸生产设备水平远远落后于滴丸技术的发展,因此整体设备研发水平有待提高;结合不断发展的固体分散技术、纳米技术、包合技术、凝胶骨架技术等拓宽中药滴丸剂的研究领域。随着中药滴丸剂工艺理论和实践的逐步完善,相信中药滴丸剂必将具有更为广阔的发展空间和应用前景,为中药现代化带来新的活力。

参考文献

- [1] 曾德惠. 滴丸剂的生产与理论[M]. 北京:中国医药科技出版社, 1994:1-2.
- [2] 罗国安,王义明,饶毅. 中药中成药现代化进程[J]. 中成药, 2000,22(1):71-79.
- [3] 陈武,邹盛勤. 乌索酸滴丸剂的制备及其体外溶出度研究[J]. 时珍国医国药, 2007,18(10):2358-2359.
- [4] 吴乃峰,闫希军,朱永宏. 复方丹参滴丸与复方丹参片的药理作用比较[J]. 中成药, 1993,15(8):24-25.
- [5] 朱如彩,谢昭明,李顺祥. 舒心滴丸成型工艺研究[J]. 中成药, 2002,24(4):249-251.
- [6] 唐春发. 水飞蓟素缓释滴丸的研制及其体外释放特性[J]. 中国药师, 2005,8(4):273-277.
- [7] 孙淑英,刘长慈. 齐墩果酸滴丸剂的制备[J]. 沈阳药学院学报, 1992,9(2):125-126,132.
- [8] 詹可顺,魏伟,余南生. 清咽滴丸治疗慢性咽炎的临床研究[J]. 中国基层医药, 2003,10(11):1129-1130.
- [9] 郭长源. 滴丸制剂技术[M]. 天津:天津科学技术出版社, 2008:6.
- [10] 苏春梅,梁翠茵. 滴丸制备方法及其装置的改进[J]. 时珍国医国药, 2006,17(1):70-71.
- [11] 彭松,周成萍,廖蔚珍. 中药滴丸制备工艺与设备的改进[J]. 中国中药杂志, 2000,23(5):511-512.
- [12] 刘鹏,王宝光,杨德燕. 中药滴丸自动灌装设备的关键技术研究[J]. 制造业自动化, 2004,26(3):65-69.
- [13] 李亚琴. 正交设计优化柴胡滴丸的工艺[J]. 中国中药杂志, 2006,31(13):1115-1118.
- [14] 蒋蔡滨,林亚平,余丽梅. 大豆异黄酮滴丸的制备工艺及质量标准[J]. 中国中药杂志, 2007,32(10):906-909.
- [15] 黄绳武,吴智慧. 安心康滴丸成型工艺研究[J]. 浙江中医药大学学报, 2006,30(3):293-295.
- [16] 陈伟,夏红,吴伟. 星点设计-效应面法优化水飞蓟素滴丸的制备工艺[J]. 中草药, 2005,36(5):679-680.
- [17] 王贞佐,呼海涛,孟庆繁,等. 当归丹参滴丸的制备工艺研究[J]. 中成药, 2006,28(3):436-438.
- [18] 曹春海,李艳,徐慧,等. 富马酸福莫特罗滴丸成型工艺的研究[J]. 天津药学, 2005,17(2):34-36.
- [19] 符联昌,金描真,赵光华. 广东药学院学报[J]. 龙血竭黄酮滴丸处方设计, 2007,23(6):615-617.
- [20] 孙薇,刘永刚,金向群. 慢咽宁滴丸的制备及质量标准研究[J]. 中成药, 2006,28(7):953-956.
- [21] 栾立标,朱家璧. 布洛芬滴丸的研制及体外溶出度[J]. 中国医药工业杂志, 2000,3(9):399-402.
- [22] 郭晓玲,韩亮,冯毅凡,等. GC 法测定香薷感冒滴丸中麝香草酚和香荆芥酚的含量[J]. 药物分析杂志, 2007,27(10):1660-1662.
- [23] 乔成栋,赵亮,张红丽,等. 毛细管胶束电动色谱法测定复方丹参滴丸中三种水溶性成份[J]. 分析实验室, 2007,26(11):6-9.
- [24] 范晓辉,叶正良,程翼宇. 复方丹参滴丸批次间质量稳定性评价方法研究[J]. 药物分析杂志, 2005,25(9):1122-1124.
- [25] 张宇飞,李文,邵秀丽,等. 中药滴丸制剂质量控制数字化的研究与实践[J]. 南开大学学报(自然科学版), 2005,38(3):34-38.

(收稿日期:2008-09-04)