

口服中药缓释制剂组分释放同步性的研究进展

赵春宝^{1,2,3}, 江蔚新², 程斌¹, 李志雄³

(1. 大庆油田总医院, 黑龙江大庆 163001; 2. 哈尔滨商业大学药学院, 哈尔滨 150076;
3. 中国科学院上海药物研究所, 上海 201203)

[摘要] 中药缓释给药系统的剂型研究已经取得一定进展,其组分释放同步性研究正成为领域热点,而成分的繁杂又赋予了中药制剂组分释放同步性研究带来了一定的难度。通过对近年来的口服中药缓释制剂组分释放同步性研究的相关文献进行了整理和分析,分析控制同步释放的技术主要有固体分散体技术、分层压片技术、多元包衣技术、渗透泵技术,释放同步性评价方法主要为相似因子法和相似因子-指纹图谱结合法。现阶段的同步释放控制技术已取得了一定成果,但组分释放的同步性程度还不够高;释放同步性评价方法具有一定的评估价值,但该体系仍不够完整和系统。开展中药制剂组分同步释放研究可效仿中药汤剂成分同步转运的优势,以最大限度地模拟原方疗效,同时还需比较释放同步性与非同步性的药效研究,以证实同步性研究的必要性和重要性。中药缓释制剂研究在追求良好缓释效果的同时,还应力求其多组分的同步释放,以期达到中药的整体、同步、综合作用。

[关键词] 中药;口服;缓释制剂;组分释放同步性;评价方法

[中图分类号] R283.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)03-0213-04

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2015030213

[网络出版地址] <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20141211.1451.004.html>

[网络出版时间] 2014-12-11 14:51

Advance in Studies on Synchronized Release of Multiple Components from Sustained-release Preparations of Chinese Materia Medica for Oral Administration ZHAO Chun-bao^{1,2,3}, JIANG Wei-xin², CHENG Bin¹, LI Zhi-xiong³ (1. Daqing Oilfield General Hospital, Daqing 163001, China; 2. School of Pharmacy, Harbin University of Commerce, Harbin 150076, China; 3. Shanghai Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 201203, China)

[Abstract] Formulations study of sustained-release drug delivery system has made some progress for Chinese material medica, it is becoming a hotspot issue that to study synchronicity of multiple components release, but complex compositions of Chinese material medica make it difficult to study synchronicity of release. In this paper, recent related literature of studies in synchronous release of multiple components has been collected and analysed for Chinese medicine sustained-release preparations for oral administration, solid dispersion technology, layered preforming technology, multiple coating technology and osmotic pump technology are main technology to control synchronous release, synchronicity evaluation method mainly includes release similarity factor method and combination method of similarity factor and fingerprints. At this stage, control technology of synchronous release has made some achievements, but the degree of synchronous release is not high enough, synchronicity evaluation method is valuable at a certain extent, but not complete and systematic. Research on synchronous release is to absorb advantage of synchronous transport of Chinese material medica decoctions, in order to simulate original maximum effectiveness. At the same time, contrast research of synchronous release with non-synchronous release is still needed to confirm necessity and importance of synchronicity for achieving overall, synchronization and comprehensive action.

[Key words] Chinese materia medica; oral administration; sustained-release preparations; release synchronicity of multiple components; evaluation methods

[收稿日期] 20140617(012)

[基金项目] 国家“重大新药创制”科技重大专项(2009ZX09102-121)

[第一作者] 赵春宝,在读硕士,主管药师,从事中药质量标准化研究,Tel:13903697781,E-mail:13903697781@126.com

同步释放是指制剂中各成分在释放介质中能够同步均衡释放^[1-2],由于中药成分理化性质各有差异,中药制剂成分释放的非同步势必造成相互间的转运时差和起效时差,致使原处方组分间的协调作用无法得以发挥^[3]。提示中药缓释制剂的研究目标不仅仅是实现缓释性,还应控制其组分的同步释放。中药药效是多种成分作用的集合,而多种药效成分的同时释放并同步作用于机体可能是中药起效的关键。口服中药缓释制剂的研发开始逐渐以此为目标,力求控制药效组分的同步释放。中药含有的有效成分多而杂,目前口服中药缓释制剂的研究主要以其中的 1 种或若干种主要成分为指标进行同步释放的考察和控制,拟通过有效的制剂手段和适宜辅料的结合达到至少目标成分间的同步释放。

1 中药制剂组分同步释放的理论基源

中药制剂组分同步释放的理念源于传统中药汤剂,汤剂中各药物成分转运无时差,因此中药制剂多组分的同步释放与吸收是获得系统整体协调作用的必要条件^[4]。中药缓释制剂的药物释放理应体现整体观,通过多组分同步缓释才能持续平稳地发挥原方的真实疗效。

2 中药缓释制剂多组分同步释放技术

中药缓释制剂若照搬常规缓释制剂的模式,仅能获得多组分的缓释,但难达到同步的要求,实质上是拆分了原本组分间的协同作用^[5]。中药组分化性质差异的瓶颈要求采用适宜种类和比例的辅料,采取合理技术对中药缓释制剂的药物释放进行有效控制,使缓慢与同步的效果兼得。

2.1 固体分散技术 采用固体分散技术,以水不溶性、肠溶性、脂质等材料为载体可获得缓释效果。其中水不溶性材料能增加并控制难溶性药物的释放^[6-9];此类型载体虽可控制药物成分的释放速率,但不同水溶性药物成分是顺序释放,而非均衡释放。相对水溶性载体,脂质载体具有溶蚀性,能突破理化性质限制的瓶颈,可实现多成分的同步释放。Lu 等^[10]采用了脂质载体——单硬脂酸甘油酯制备水飞蓟素固体分散体,体外释放度试验显示,其中 5 种活性成分均能 12 h 累计释放并符合缓释标准;虽各成分的水溶性不同,但相互间的相似因子均 > 50,提示组分间的释放同步。彭春梅等^[11]联用水不溶性材料——乙基纤维素和脂质材料——单硬脂酸甘油酯、硬脂酸,完成了加味佛手散主成分同步缓释滴丸的制备。在胃肠道模拟环境下,方中 3 种主成分释药 80% 的时间均 > 10 h,相互之间的相似因子均 > 50,基本实现释放的缓慢与同步。载体材料的恰当选择可获得具有缓释效果的固体分散体,且因不再受限于成分理化性质差异而可获得释放的同步性。

2.2 分层压片技术 按理化性质差异将方中组分分组并分层处理,添加不同的阻滞剂,给予不等的压力压制成若干层片。廖正根等^[12]制备的桂枝茯苓双层缓释片将原方药材的提取物分组为水溶组分层和难溶组分层,并以不同骨架材料进行释药速率调节。结果显示方中 3 种不同水溶性的活性成分 2, 4, 10, 12 h 的累积释放度基本一致,相互间的相似因子均 > 60,证明并验证了其组分缓慢释放的同步性。西黄双

层片^[13]由双缓释层组成,因麝香、乳香、没药层中的两指标成分不溶于水,采用星点设计-效应面法对此层处方辅料的用量进行了优化,结果两指标成分 10 h 的累积释放度均 > 90%,麝香酮与醋酸辛酯的相似因子 73.74,表明其体外释放缓慢、完全且同步,为进一步控制双层片中的多指标同步缓释奠定了基础。分层采用不同辅料种类及配比可获得不同的阻滞效果,实现不同药层多组分的缓慢且同步释放。

2.3 多元包衣技术

2.3.1 多元包衣分区段释药 多元包衣分区段释药是以胃肠系统 3 个区段模拟 pH 水平下溶解的包衣材料,制备 3 种分区段释药的包衣单元后按比例灌装胶囊,得到依赖 pH 的梯度释药缓释制剂,可实现整体缓慢同步释放^[14]。宋洪涛等^[14]制备舒胸缓释胶囊时,采用了 3 种不同包衣材料微丸灌装,3 种包衣分别在胃、十二指肠、空回肠溶解。方中红花黄色素与另外 3 种主要成分的相似因子均 > 80,证明这种 pH 依赖的释药方式实现了性质各异的多成分缓慢并同步释放。

2.3.2 多元包衣分时释药 多元包衣分时释药是将释药单元进行 2 次包衣,在溶胀层外再分别包以不同厚度的控释层,所得多释药单元混合装胶囊。微丸作为分时释药单元较理想^[15],固定溶胀层,不同的控释层厚度可对应不同的释药时间,使得多组分整体缓慢且同步释放。李丹等^[5]制备复方丹参缓释胶囊时,选择以 4 种不同控释层包衣增重比例的微丸进行灌装而成。人体胃肠道模拟环境 12 h 累积释放度试验得到 3 种活性组分相互间的相似因子均 > 55,表明三者释放缓慢且同步。部分释药单元若转运到结肠会影响溶胀层的膨胀继而影响吸收,张伟等^[16-17]在此技术基础上,联用胃漂浮技术制备了雷公藤胃漂浮缓释胶囊,其助漂浮剂延长了微丸的胃滞留时间和药物释放时间,增强了缓释效果。指纹图谱 14 个特征峰中其他 13 个峰对应成分的释放曲线与雷公藤内酯醇释放曲线的相似因子均 > 65,表明 14 种共有成分的释放基本同步。

李娜^[18]研究丹参-三七多组分同步均衡缓释系统时,选择丹参酮、丹酚酸和三七总皂苷 3 种生理活性组分分别制备 3 种释药单元,包括各组分的速释微丸、迟释微丸或包衣肠溶微丸、包衣缓释微丸共计 9 种释药单元,通过调整各组分、各单元释药系统的用量,最终达到三组分整体同步释放。三组分两两间的相似因子均 > 50,印证了同步释放过程。多元包衣释药系统中多组分释放的缓慢程度与同步与否主要依靠制备工艺和辅料性质、用量及配比,绕过了成分理化性质制约的瓶颈。

2.4 渗透泵技术 渗透泵技术是通过渗透压促使药物从半透膜释药孔释放出来。现阶段的口服中药渗透泵片以微孔渗透泵片为主,与单一释药孔相比,该类型的多微孔不会出现局部高药物浓度对胃肠道的刺激^[19]。郑金凤等^[20]制备丹参多组分渗透泵片时,加入了适量醋酸纤维素丙酮液作为包衣液。2 种指标成分——丹参酮 II_A 和丹酚酸 B 的 12 h 累积释药率均约 90%,且呈零级释放,丹参酮 II_A 与丹酚酸

B 的相似因子 86.55, 达到了缓释且同步的目标。方瑜^[21]设计了连黄胃滞留渗透泵控释片并对其释药同步性进行评价, 结果表明在 3 种 pH 条件的释放介质中, 制剂中 4 种活性成分均能够 12 h 累积释放 > 85%, 且成零级特征, 相似因子符合同等释放标准, 证明了制剂多组分释放的缓慢及同步。综上分析, 渗透泵制剂药物成分的释放基本不受自身理化性质和外界 pH 等环境条件影响, 同步缓释相对理想。

3 制剂多组分释放同步性的评价

目前最常用的缓释制剂组分间释放曲线相似性评价方法是由美国食品和药物管理局 (FDA) 推荐的相似因子法^[22-25]。若组分间的相似因子在 50 ~ 100, 释放曲线的相似性就可被认定, 且数值越大, 相似度越高。该法对于两种组分的释放行为相似性评价具有较高的客观性和定量性, 但难以用于中药多组分释放同步性的评价^[26-28], 因为中药成分复杂, 两两对应的评价会导致工作量的大大增加^[29]。少数有效成分的释放无法代表中药整个体系, 少数组分的释放同步性研究应该逐渐发展为多组分的释放同步性研究。针对相似因子法适用的只是两条释放曲线的比较, 张伟等^[17]提出了一种联合模式的评价方法, 在相似因子法基础上引入了能够保留中药整体特征的指纹图谱法。计算相同释药点特征指纹峰与对照峰峰面积的相关性, 继而按对照峰折算特征峰面积为相对值, 再代入对照品的回归方程, 以所得相对释放量求得累积释放度^[30], 分别计算与对照品的相似因子以评价多组分释放特征的相似程度。该法集相似因子法和指纹图谱法的优点于一身, 使得相似因子法能够同时评价多组分间的释放相似性, 因此较大程度地缩减了多组分间释放相似性评价的工作量。

张继稳等^[31-32]以 Kalman 滤波法校正各释放点的化合物组谱, 以所得的化合物组浓度对比标准谱浓度, 通过浓度差值评估各组分释放的同步性。岳鹏飞等^[33]提出的中药复方缓控释给药系统的释放行为评价模式假说, 基于“物质粗糙集”理论, 经一系列矢量分析、信息辨识校正, 以多元校正计量模型运算, 确立样品物质集量与响应值的关系, 评价相应物质子集的量变。这两种评价理念具有一定的简化性和定量性, 但是否具有普适性有待考察。各种评价模式的提出, 拓宽了中药缓释制剂同步性评价方法的研究思路, 同时, 其合理性与可行性也需要深入论证。

4 讨论

以传统中药汤剂为借鉴, 多组分的同步释放是确保中药制剂完整、准确复制原方药效的关键。中药缓释给药系统释放同步性的研究刚刚开始, 相关药效学资料甚少, 多组分的同步释放与异步释放两种模式的药效比较研究更是几近空白。中药制剂多组分的同步释放是否必要或者是否优于非同步释放产生的疗效, 尚无定论。但水飞蓟素 2 种释放模式缓释制剂的对比试验显示, 同步释放模式对红细胞的保护作用更显著^[34], 这为中药缓释制剂多组分释放同步性研究的必要性提供了证据支持。中药缓释制剂同步释放技术方面, 因释药主要受控于载体, 渗透泵技术与固体分散技术能较好

控制多组分的同步释放, 效果理想; 中药缓释制剂释放同步性评价方面, 相似因子法结合指纹图谱法应用于释放同步性评价, 其较为完整的多组分信息和较为准确的定量保证了中药制剂组分释放相似性评价的系统完整性。中药缓释制剂研究在追求良好缓释效果的同时, 还应力求其多组分的同步释放, 以期达到中药的整体、同步、综合作用。

口服中药制剂多组分的同步释放设计的初衷是模拟中药汤剂的释药特点, 但其结果往往不理想, 原因可能是同步释放控制指标成分的数量过少。同步释放控制指标成分的数量越多, 药效作用就会越接近原中药, 故应尽量控制并考察尽可能多的药效组分间的释放同步性情况。多组分释放同步性的考察和评价工作量巨大, 而考察相似组分间释放的关联性以相对化繁为简将是一项极为有意义的探索研究。

[参考文献]

- [1] Tirosh B, Baluom M, Nassar T, et al. The effect of Eudragit RL-100 on the mechanical and mucoadhesion properties of polycarbophil dosage forms [J]. *J Control Release*, 1997, 45(1): 57-64.
- [2] 张继稳, 顾景凯. 缓控释制剂药物动力学 [M]. 北京: 科学出版社, 2009: 216-218.
- [3] 周绚, 傅超美, 何瑶, 等. 不同骨架材料控制三七总皂苷多成分体外均衡释放的特征 [J]. *药学报*, 2010, 45(4): 505-509.
- [4] 李青坡, 游剑, 王永圣, 等. 葛根苓连微丸中指标成分的体外同步释放研究 [J]. *中草药*, 2006, 37(1): 40-44.
- [5] 李丹, 宋洪涛, 初阳. 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.
- [6] Newman A, Knipp G, Zografu G. Assessing the performance of amorphous solid dispersions [J]. *J Pharm Sci*, 2012, 101(4): 1355-1377.
- [7] Han H K, Lee B J, Lee H K. Enhanced dissolution and bioavailability of biochanin A via the preparation of solid dispersion; *In vitro* and *in vivo* evaluation [J]. *Int J Pharm*, 2011, 415(1/2): 89-94.
- [8] 韩刚, 阎林奇, 索炜, 等. 大黄素固体分散体的制备及其溶出度测定 [J]. *中草药*, 2011, 42(3): 487-490.
- [9] 陈超, 周福军, 刘时乔, 等. 固体分散技术在中药制剂中的应用 [J]. *药物评价研究*, 2011, 34(4): 279-282.
- [10] Lu C, Lu Y, Chen J, et al. Synchronized and sustained release of multiple components in silymarin from erodible glyceryl monostearate matrix system [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2007, 66(2): 210-219.
- [11] 彭春梅, 张宇, 唐勤, 等. 加味佛手散主要成分同步缓释滴丸的处方筛选与释药机制 [J]. *中国新药杂志*, 2013, 22(14): 1632-1637.

- [12] 廖正根,梁新丽,平其能,等. 桂枝茯苓双层缓释片处方设计和优化研究[J]. 中草药,2009,40(4):553-557.
- [13] 王志. 西黄双层片中麝香乳香没药层的处方筛选[J]. 上海中医药杂志,2013,47(11):92-97.
- [14] 宋洪涛,郭涛,康鲁平,等. 多元定位释药技术制备舒胸缓释胶囊的研究[J]. 中草药,2005,36(7):993-998.
- [15] 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.
- [16] 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.
- [17] 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):376-380.
- [18] 李娜. 丹参-三七多组分同步均衡释药系统的研究[D]. 成都:成都中医药大学,2013.
- [19] 张辉,王文苹. 赤芍总苷微孔渗透泵控释片的处方优化研究[J]. 中国中药杂志,2008,33(10):2185-2187.
- [20] 郑金凤,杜佩佩,闫红波. 丹参多组分渗透泵片的制备及体外释放度的考察[J]. 北京中医药大学学报,2012,35(6):394-398.
- [21] 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.
- [22] Rockville M D. FDA guidance for industry: immediate release solid dosage forms: scale-up and post approval changes (SUPAC-IR): chemistry, manufacturing and controls, *in vitro* dissolution testing and *in vivo* bioequivalence documentation [EB/OL]. <http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>,1995-11.
- [23] Rockville M D. FDA guidance for industry: dissolution testing of immediate release solid dosage forms [EB/OL]. <http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>,1997-08.
- [24] Rockville M D. FDA guidance for industry: extended release oral dosage forms: development, evaluation and application of *in vitro/in vivo* correlation [EB/OL]. <http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>,1997-09.
- [25] Rockville M D. FDA guidance for industry: modified release solid dosage forms: scale-up and post approval changes (SUPAC-MR): chemistry, manufacturing and controls, *in vitro* dissolution testing and *in vivo* bioequivalence documentation [EB/OL]. <http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>,1997-09.
- [26] 刘龙孝,车斌杰,徐清. 阿替洛尔单层芯渗透泵片的制备[J]. 药学学报,2006,41(5):457-460.
- [27] 王国华,聂其霞,李慧,等. 退障凝胶与退障眼膏的体外释药比较[J]. 中国中药杂志,2007,32(8):683-687.
- [28] 刘清飞,周莉玲. 银杏总内酯控释小丸的稳定性研究[J]. 中成药,2004,26(5):349-352.
- [29] 周绚,傅超美,何瑶,等. 不同骨架材料控制三七总皂苷多成分体外均衡释放的特征[J]. 药学学报,2010,45(4):505-509.
- [30] 李俊松,冯怡,徐德生,等. 白芍总苷缓释微丸体外释放评价方法的研究[J]. 中成药,2008,30(3):357-361.
- [31] Zhang J W, Chen L B, Gu J K, et al. Novel theory and methods for chemomic multi-component release/dissolution kinetics of traditional Chinese medicine [J]. Chin J Nat Med,2008,6(1):48-52.
- [32] 张继稳,陈立兵,顾景凯,等. 多组分中药化合物组释放同步性评价方法[J]. 药学学报,2008,43(6):647-651.
- [33] 岳鹏飞,吴彬,郑琴,等. 论中药复方缓控释制剂随方同步/异步释放行为评价模式的创新与商建[J]. 中草药,2010,41(9):1413-1417.
- [34] Lu C, Lu Y, Chen J, et al. Synchronized and sustained release of multiple components in silymarin from erodible glyceryl monostearate matrix system [J]. Eur J Pharm Biopharm,2007,66(2):210-219.

[责任编辑 刘德文]