

# 缓释滴丸的研究进展

周长征\*

(山东中医药大学药学院, 济南 250355)

**[摘要]** 总结了缓释滴丸的研究意义,对其制法进行了分类研究。目前制备工艺的研究是缓释滴丸研究的关键,通过研究各个因素对滴丸剂的成型性的影响,对缓释滴丸的制备工艺进行了考察,并且对缓释滴丸剂型存在的问题及发展概况进行了探讨。缓释滴丸较传统滴丸剂相比具有生物利用度高,毒副作用低的优点,它提高了药物的生物利用度,减少了用药次数,避免了血药浓度峰谷现象的出现,提高了病人的顺应性,在临床得到了广泛应用,由于以上优势,缓释滴丸剂型成为近年来研究的热点之一。

**[关键词]** 缓释滴丸; 制法分类; 固体分散技术; 制备工艺

**[中图分类号]** R283.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2012)03-0250-03

## Development of Sustained Release Drop Pills

ZHOU Chang-zheng\*

(College of Pharmacy, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Ji'nan 250355, China)

**[Abstract]** Through the documents, we expound the current situation of the sustained release drop pill and its technology. Summarizes the research significance of the sustained release drop pill and the method of the classification. technical research is the key of the pill. Compared to traditional drop pills, sustained release drop pill has higher bioavailability, sustained release drop pill with the advantages of bioavailability and low toxicity has become one of the impressing dosage forme. the existing problems of the sustained release drop pill is also discussed.

**[Key words]** sustained release drop pill; method of preparation; soild dispersion; preparation technology

滴丸剂(guttate pills)系指固体或液体药物与适当基质加热熔化混匀后,滴入不相容的冷凝液中、收缩冷凝而制成的小丸状制剂,主要供口服使用。滴丸剂制备工艺先进,处方中成分清楚,易于进行质量控制和稳定性研究,基质容纳液态药物的量大,可使液态药物固化,如芸香油滴丸含油可达 83.5%。近年来,合成、半合成基质及固体分散技术的应用使滴丸剂有了迅速的发展,1998 年复方丹参滴丸通过美国 FDAIND 临床用药申请后,滴丸剂倍受国内瞩目<sup>[1]</sup>,许多药厂和机构加大了对滴丸品种的研发。为提高临床用药依从性而将难溶性药物制备成缓释滴丸的研究理论不断深入,使得缓释滴丸的制备工艺有了很大发展。本文整理了缓释滴丸的研究进展并就其现存问题进行了探讨。

### 1 缓释滴丸的意义

目前,药物中起主要药理活性的 40% 是水溶性的成分,

难溶性的成分因其水溶性太小,难以被机体吸收,在体内的消除速度较快,血药浓度易出现峰谷现象,制成口服制剂后生物利用度小,剂型多样化难以实现。随着国内外学者的大量研究,受滴丸剂理论的启示和对提高难溶性药物的溶解度和生物利用度的理论的进一步研究,近年来,出现了大量的缓释滴丸制剂,与普通剂型相比较,提高了生物利用度,减少用药次数,避免了血药浓度峰谷现象的出现,毒副作用降低,提高了病人顺应性,在临床得到应用的广泛。

### 2 缓释滴丸的制法分类

缓释滴丸的制备一般是有 2 种方法:一是将传统的包衣技术融合到滴丸的制备中,先用速释材料跟药物混合,制成速释滴丸,将其作为丸芯,再利用缓释材料,制孔剂等,通过缓释包衣制备而成,既显著增加药物溶出,解决其难溶性问题,提高其口服生物利用度,同时通过包衣控制其释放,达到缓释的目的。例如,葛根素包衣缓释滴丸的研制<sup>[2]</sup>。另一种是利用固体分散体原理制备,是生产中常用的方法, Sekiguchi 和 Obi<sup>[3]</sup> 于 1961 年首次提出了固体分散物的概念。在固体分散体中,难溶性药物以分子、胶体、无定形或微晶状态分散在载体中,比表面积增加,这种高分散状态可以

**[收稿日期]** 20110510(004)

**[通讯作者]** \* 周长征, 硕士, 副教授, 研究生导师, 从事药物新剂型与新技术研究, Tel: 15552563267, E-mail: zcznfj@sina.com

增加难溶性药物的溶解度和溶出速率,提高难溶性药物的生物利用度;若选用适宜的载体材料如不溶性聚合物、肠溶性材料、脂质材料等可以延缓药物的释药速度,获得理想的缓释制剂;不稳定的药物制成固体分散体后,可以提高药物的稳定性,使制剂的质量易于控制,降低成本<sup>[4]</sup>。因而,此项技术被广泛的应用于缓释制剂的制备中,但却由于无适宜剂型,生产中质量不易控制,使大量生产存在困难。国内分散体技术研究虽然起步较晚,但由于找到了滴丸剂这一合适的制剂形式,使得缓释滴丸的制备取得了快速的发展。例如对于芸香油滴丸的研制,以石蜡、硬脂酸钠混匀先制成肠溶凝胶,再采用固体分散技术以难溶性物质作为载体制成的滴丸,延缓了药物的释放、吸收和肠溶作用。

### 3 缓释滴丸的工艺研究

对于缓释滴丸的研究制备工艺的研究是其关键,主要就是对于基质、冷凝液和影响滴丸成型等的因素的研究。

**3.1 基质的选择** 缓释滴丸的基质主要是由起缓释作用的水不溶性基质、肠溶性基质和起速释作用的水溶性基质组成。聚乙二醇类聚合物(PEG)为常用水溶性基质,无生理作用,无毒无味,化学稳定性好,易溶于水,可用于释放水溶性及油溶性药物,熔点低,具有良好分散力和较大内聚力,是目前较为理想的一类水溶性基质<sup>[5]</sup>。其中常用于制备缓释滴丸的缓释基质主要有硬脂酸、单硬脂酸甘油酯、氢化植物油、硬脂醇、半合成脂肪酸酯等。硬脂酸为一种内源性的长链饱和脂肪酸,具有良好的生物相容性,是一种常用的药物骨架材料<sup>[6]</sup>。李慧等<sup>[7]</sup>以 PEG6000 与 PEG2000 为速释部分、硬脂醇为缓释部分制备了精制芍归缓释滴丸。对于某些难溶于水的药材,在体内的溶解性较差,故需要加入一定量的速释性固体分散体载体材料来促进其在体内的溶出,使之可以在水性环境中释放完全,与体内释放条件接近,体内外释放行为更具相关性。如采用波洛沙姆(F-188)为载体材料来提高药物在体内的累积释放量<sup>[8]</sup>。实验中,以波洛沙姆为基质的滴丸工艺较为简单。制备时的温度控制也比 PEG 基质简单。唐春发<sup>[9]</sup>就采用联合载体 PEG-6000 和 poloxamer188 为速释性固体分散体载体材料,硬脂酸为缓释骨架材料,制得了缓释效果良好的水飞蓟素缓释滴丸。

**3.2 冷凝剂的选择** 滴丸剂常用的冷凝剂有液体石蜡、植物油、甲基硅油等。滴丸成形的好坏取决于丸滴的内聚力能否大于药液与冷凝液间的黏附力。相对于液体石蜡( $35 \times 10^{-5} \text{ N} \cdot \text{cm}^{-1}$ )二甲基硅油的表面张力( $21 \times 10^{-5} \text{ N} \cdot \text{cm}^{-1}$ )小,所制得的滴丸成型良好<sup>[10]</sup>。二甲基硅油以其特有的表面张力低、黏度较大,利于滴丸成形和改善滴丸的圆整度等优点,被广泛应用于滴丸的研究和生产中<sup>[11]</sup>。也有学者将二甲基硅油与液体石蜡按一定比例配比作冷凝剂,制得的滴丸成型效果也较好。近年来,有将玉米油作为冷凝剂的报道,其表面张力近似于二甲基硅油,但因其黏度较小,故作为冷凝剂时常与二甲基硅油合用<sup>[12]</sup>。

**3.3 影响滴丸成型的因素** 影响滴丸成型的因素主要有冷凝柱长、滴径、滴距、滴速、基质的选择及比例、料液温度、

冷凝温度等。一般情况下,滴速过快易使滴丸相互粘连,硬度及圆整度均较差;滴速过慢,虽然圆整度和成型效果好,但是容易增加丸重差异,更不符合实际生产的需要。滴距主要影响到滴丸的圆整度,滴距过小,液滴来不及收缩,滴丸不圆整;滴速过大,液滴容易成扁形或因重力作用被跌散成小丸。料液温度可影响到滴丸滴制时料液的黏度、流动性及滴出时料液的瞬间内聚力。温度过低,易于出现拖尾现象,圆整度差,过高则可能发生局部焦糊现象,且料温过高易使滴丸表面褶皱严重,圆整度降低。因而,在滴丸的制备工艺中,需要运用合理的试验设计方案对这些因素进行考察,基质的选择及比例、料液温度、冷凝温度常为考察的重点,在实际工作中,通常使用正交实验法、平行实验法、均匀设计法,以滴丸的硬度、圆整度、拖尾、粘连、成型率为筛选指标,优选滴丸的制备工艺。李宁、冯兆佳<sup>[13]</sup>等以硬度、圆整度和黏连度为指标,采用正交实验法考查滴丸成型因素,制成了白芍总苷缓释滴丸。林亚平等<sup>[14]</sup>用均匀设计法优选咽立爽滴丸的滴制工艺条件中,其重点考察了药物与基质的配比、基质种类、滴距、滴速和滴口内外径 5 个因素的影响,根据确定的最佳工艺制备的产品,以丸重差异、圆整度为测评指标,各项指标均符合药典滴丸剂通则要求。采用平行实验法来确定实验工艺也是比较普遍的。如在金莲花滴丸不同基质处方的筛选中,以崩解时限为指标,用平行实验法,优选滴丸不同基质处方,结果滴丸成型、崩解时限符合规定<sup>[15]</sup>。

李晓霞<sup>[16]</sup>采用梯度冷却的方法,使滴丸在冷凝液上部具有适当的温度,滴液在刚滴入时有充分收缩和释放气泡的机会,所制得的雷诺嗪缓释滴丸圆整度好。

但是,对于这些指标的考察只是一种非量化的主观判断,难以全面客观地反映滴丸的内在质量。刘卫等<sup>[17]</sup>以滴丸的外观质量加丸重差异和累积释放量等为综合指标,通过正交试验对滴丸的成型工艺进行优化筛选,制得了钩藤总碱缓释滴丸,同时考虑了制剂的外观和缓释特性。在滴丸剂的生产过程中,熔融也是关键工艺之一,药物在基质中分散的均匀程度及丸重差异能否符合质量标准都与此工艺密切相关。一般情况下,采取先将基质完全溶解,于不断搅拌下逐步加入药物至完全混匀并熔融的方法来解决药物结块与熔融不均的问题<sup>[18]</sup>。

### 4 体外释放度的研究

释放度<sup>[19]</sup>是在模拟体内消化道条件下,规定温度、介质 pH、搅拌速率等,对制剂进行药物释放速率试验,最后制订出合理的体外药物释放度,以监测产品的生产过程与对产品进行质量控制。缓释制剂具有较长的缓释期,对其疗效、生物利用度及药代动力学的研究,必须系统地进行体内吸收和体外释放试验。只有当体内外具有相关性,才能通过体外释放曲线预测体内情况。缓释制剂的释放介质最好采用水或者磷酸盐缓冲液,如此尽可能与体内情况保持一致。例如对姜黄素缓释滴丸的研究,在体外磷酸盐缓冲液中具有较好的缓释行为<sup>[20]</sup>。刘宏等<sup>[21]</sup>通过固体分散技术,以硬脂酸为骨架材料,以聚乙二醇为致孔剂,通过选用适当的药物与辅料

比,制得灯盏花素缓释滴丸。体外释放试验结果表明该滴丸具有良好的缓释效果特征。唐春发<sup>[22]</sup>根据《中国药典》的规定对水飞蓟素缓释滴丸进行了体外释放特性的考察,分别测定所制得的水飞蓟素缓释滴丸、进口水飞蓟素片和国产水飞蓟素片的体外释放特性,结果表明各制剂的各参数间均存在显著性差异。水飞蓟素缓释滴丸缓慢释放且释放完全,国内外水飞蓟素片的溶出度比较结果相似<sup>[23]</sup>,说明对于目前已上市的难溶性药物水飞蓟素制剂工艺均有待进一步提高。

### 5 存在的问题及展望

近年来,缓释滴丸制剂虽然取得了一定的发展,但是由于缓释滴丸可使用的基质少,且一般仅适宜于剂量小的药物,载药量小;研制品种多为改剂型或是单味药,冷凝液品种较少,生产设备不成熟等,严重制约了缓释滴丸的大规模生产。对于中药缓释制剂,虽然有了很大的进步,但由于中药有效成分复杂,成型工艺难度大,药动学研究困难等制约了中药缓释滴丸的发展<sup>[24]</sup>。虽然缓控释滴丸制剂有其明显的优越性,但并不是所有的药物都能制备。适合制备缓控释制剂的药物有:心血管系统药物、抗消化性溃疡药、解热、镇痛药、抗精神失常药等。适于制成缓控释制剂的药物大多为同体药物<sup>[25]</sup>。将我国传统的滴丸剂型与固体分散技术等结合制成的缓释滴丸剂为研制难溶性药物缓释制剂,尤其是中药缓释制剂开辟了一条新的途径,对于提高难溶性药物的生物利用度和临床用药依从性具有重要的意义,也是药剂学研究领域的一项重要进展。然而区别于西药缓释滴丸,中药缓释滴丸的最大不同就是中药的前处理过程,在中药的提取、分离、纯化、浓缩、干燥过程中,有效成分损耗严重。由于缓释滴丸对提取物的要求较高,笔者认为可对中药的前处理技术,进行深入研究。

### [参考文献]

[1] 继成. 国内新药品新剂型研究开发新动向[J]. 中国制药信息, 2005, 21(4): 8.

[2] 一种葛根素包衣缓释滴丸及其制备方法, 中国: CN101569614A. 200910059529. X[P]. 2009-11-04.

[3] Sekiguchi K, Obi N. Studies on absorption of eutectic mixture I. A comparison of the behavior of eutectic mixture of sulfathiazole and that of ordinary sulfathiazole in man[J]. Chem Pharm Bull, 1961, 9(11): 866.

[4] 张晓晖, 曹德英. 盐酸地尔硫卓缓释固体分散体的制备及体外溶出度实验[J]. 中国医院药学杂志, 2006, 26(8): 961.

[5] 魏玉平, 刘俊, 姚欣, 等. 头痛舒滴丸的成型工艺研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2000, 6(4): 18.

[6] Lavasanifar A, Samuel J, Kwon G S. The effect of fatty acid substitution on the *in vitro* release of amphotericin B

from micelles composed of poly(ethylene oxide)-block-poly(N-hexylstearate-l-aspartamide)[J]. J Control Release, 2002, 79(1): 165.

[7] 李慧, 边宝林, 孟繁蕴, 等. 精制芍归缓释滴丸的制备[J]. 中国中药杂志, 2005, 30(10): 747.

[8] 任解莉. 老鼠瓜单味外用治疗肩周炎 121 例[J]. 新疆中医药, 2002, 20(4): 13.

[9] 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.

[10] 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.

[11] 曹美云, 曹明成, 沈善, 等. 灯盏花素滴丸成型工艺研究[J]. 中国现代应用药学杂志, 2004, 21(3): 237.

[12] 管海燕, 黄华. 缓释滴丸剂研制新进展[J]. 药学专论, 2007, 16(20): 25.

[13] 林业平, 邱蓓文. 用均匀设计法优选米槁心乐滴丸的制剂工艺条件[J]. 中国中药杂志, 1995, 20(4): 219.

[14] 李宁, 冯兆佳, 叶秀金, 等. 白芍总苷缓释滴丸的制备研究[J]. 中草药, 2009, 40(6): 1388.

[15] 寇欣, 王雷. 金莲花滴丸不同基质处方的筛选[J]. 天津药学, 2003, 15(6): 17.

[16] 李晓霞. 雷诺嗪缓释滴丸的制备工艺[J]. 临床医药实践, 2010, 19(2C): 136.

[17] 刘卫, 王盟, 杨雪萍, 等. 钩藤总碱缓释滴丸的制备、含量测定和释放度考察[C]. 天津: 中国药学会大会暨第十届中国药师周论文集, 2010.

[18] 沈曼丽, 王忠忠. 中药固体滴丸剂规模生产中工艺参数的设定[J]. 中国药业, 2010, 19(6): 35.

[19] 中国药典[S]. 二部. 2005, 附录 XIX D

[20] 方瑜, 向柏, 潘振华, 等. 姜黄素缓释滴丸的制备及体外释放度考察[J]. 中草药, 2010, 33(1): 111.

[21] 刘宏, 杨祥良, 周林珠, 等. 灯盏花素缓释滴丸的制备及其体外释放特性的研究[J]. 药学服务与研究, 2004(1): 30.

[22] 唐春发. 水飞蓟素缓释滴丸的研制及其体外释放度特性[J]. 中国药师, 2005, 8(4): 273.

[23] 李钢, 盛维强. 国产与进口水飞蓟素片的溶出度研究[J]. 药学实践杂志, 2000, 18(4): 219.

[24] 黄媛, 刘军, 蔡光明. 中药缓释制剂研究进展与现存问题[J]. 解放军药学学报, 2009, 25(4): 333.

[25] 李勇, 关敬之, 曲韵智, 等. 缓控释滴丸的研究进展[J]. 中国医药技术经济与管理, 2009, 12(3): 46.

[责任编辑 邹晓翠]