

- properties of an intravenous lipid emulsion containing only medium chain and fish oil triglycerides[J]. *Clinical Nutrition*, 2005, 24(4):492.
- [12] 陈瑞珠,汪国玮,马晋隆,等. 蒿甲醚靶向性静脉乳剂的研究[J]. *上海医药*, 1997, (1):28.
- [13] Tabak M, Armon R, Neeman I. Cinnamon extract's inhibitory effect on *Helicobacter pylori*[J]. *J Ethnopharmacol*, 1999, 67(3): 269.

收稿日期:2005-09-24

国内缓控释微丸制剂的研究进展

邓恒兵,李传枚(中国人民解放军第181医院药剂科,广西 桂林 541002)

摘要 查阅近年国内微丸制剂的研究的有关文献资料,根据不同微丸的组成结构及释药机制对微丸制剂的类型进行了概括总结,介绍了其制备方法、原理和应用。

关键词 微丸;释药机制;制备方法

中图分类号:R944.9

文献标识码:A

文章编号:1006-0111(2006)03-0132-04

随着药用机械设备的发展,缓控释释药体系由一个单元(如片剂)向多单元(如微丸)释药体系发展。微丸是指由药物和辅料组成的直径小于2.5mm的小球状口服剂型,属多分散体系,每个给药剂量通常含几十或几百个微丸。近年来微丸制剂为代表的多单元型给药系统(multiple-unit drug delivery system)以其特有的优越性,逐渐成为目前较理想的缓控释制剂的研究热点之一。其具有生产工艺简洁、载药量大、流动性好、重现性好、稳定性好等特点,广泛应用于西药控缓释制剂,但在中药制剂中运用尚待开发。在传统复方中药制剂中,由于药材提取后稠膏量大,易吸湿等缺点,西药制剂中常用的挤出-滚圆方法制备微丸的工艺很难适合传统复方中药制剂。因而对于中药制剂微丸制备工艺的改进研究也是近年来国内比较关注的方向。

1 微丸的类型

微丸的种类主要包括:速释微丸,缓释或延释微丸。微丸可以压制成片,还可以把速释微丸与缓释微丸共同装载于胶囊中制成控释胶囊剂来取得理想的给药效果^[1]。根据缓控释微丸组成结构及释药机制的不同,缓释或延释微丸又包括:骨架型、膜控型微丸和膜控与骨架技术相结合制备微丸^[2]。

1.1 速释微丸 药物与一般制剂辅料(如微晶纤维素、淀粉、蔗糖等)制成的具有较快释药速度的微丸,一般情况下,30min溶出度不得少于70%,微丸处方中常加入一定量的崩解剂或表面活性剂,以保

证微丸的快速崩解和药物溶出^[3]。

陈庆华等^[4]将硝苯地平与聚乙烯吡咯烷酮(PVP)制成固体分散体,再经滚圆法制成硝苯地平微丸。实验研究也证明了该微丸与国内普通片剂相比体外溶出度明显提高,体内起效快,生物利用度有明显改善。

1.2 膜控型微丸 膜控型微丸通常由丸芯和外层聚合物衣膜组成,可以利用渗透压原理或衣膜材料的溶胀爆破特性设计出各种微丸衣层结构,也可利用聚合物材料功能特性不同,制备不同释药规律的微丸制剂,如普通缓释微丸、脉冲微丸和肠溶微丸。一般多通过调节衣膜材料的种类、用量及在包衣材料中加入水溶性小分子物质来调节衣膜的组成,并以此来调节膜控型微丸的释药速率,达到定时、定位和定速释药的目的。

郭涛等^[5]研制开发的双氯芬酸钠脉冲控释微丸是一种时间控制释放的微丸。其结构由内到外依次是丸芯、药物层、溶胀层和控释层。该系统的药物释放不依赖于介质的pH值。实验证明通过改变控释层包衣增重可调整药物释放的时滞,从而达到定时脉冲释药。

1.3 骨架型微丸 骨架型微丸一般由药物、阻滞剂和致孔剂组成。阻滞剂可分为亲水性凝胶类、水不溶性高分子聚合物和蜡质脂肪类。亲水性凝胶骨架微丸与水形成黏稠的凝胶层,药物通过该凝胶层扩散释放,其释药机制主要是骨架溶蚀和药物扩散;用蜡质或水不溶性高分子聚合物为骨架的微丸,先被胃肠液溶蚀,分散成小的颗粒,然后再释放出药物,其释药机制主要是溶蚀-分散-溶出过程。影响释药速率的主要因素是微丸的孔隙率和药物自身的物

化性质,故常在骨架材料中加入一些致孔剂,旨在增加微丸内部孔隙率以调节药物释放速率。随着辅料种类的不断丰富和发展,一些新型辅料也用于骨架微丸的制备。

施路等^[6]以丙烯酸树脂 Eudragit[®] RL30D 和 Eudragit[®] RS30D 为包衣材料,制成了骨架型缓释微丸,因为该包衣材料在水中不溶解,但溶胀,在衣膜中形成孔道释药。因此,不需加致孔剂,只需调整两种树脂的配比和包覆量即可实现理想的释药效果。

对于一些水难溶性药物,如果骨架材料选择不合适,所制备的骨架微丸中药物的释放速率会很慢,达不到释放要求,为了解决这一问题,可以通过在骨架材料中加入水溶性辅料、表面活性剂或崩解剂的方法加以改善,或者通过调整药物和稀释剂的比例来改善。

1.4 膜控与骨架技术相结合制备微丸 膜控与骨架技术相结合制成的微丸是在骨架微丸基础上进一步包薄膜衣制备而成,可以从多个角度来控制药物的释放。首先,可以通过骨架材料的选择控制药物释放,对于水易溶性药物,常加入一些水不溶性材料来控制其释放速率;而对于水不溶性药物,可以在骨架材料中加入水溶性填充剂、表面活性剂和崩解剂,使药物首先分散成小颗粒,再进一步释放出来,也可加入一些在液体环境下可产生较强渗透压的物质如糖类,利用渗透压原理促使药物扩散出来;其次,通过衣膜材料的选择控制药物释放,目前,常用的衣膜材料是水性分散体包衣材料。

张涛等^[7]以乙基纤维素、丙烯酸树脂 II 和丙烯酸树脂 III 为骨架材料,分别制备单硝酸异山梨酯和阿司匹林混合骨架缓释微丸,并通过包薄膜衣进一步控制药物的释放。灌装入胶囊后两种药物均达到良好的缓释效果,符合中国药典对缓释制剂的要求。其体外释放过程同时符合 Higuchi 方程和一级释药方程。

2 微丸的制备方法

近年来,国内各种制丸、包衣设备的研制开发有了很大的进展。新材料、新工艺的不断出现,使得各种不同类型原辅料能适合于缓、控释微丸的制备。这里主要介绍常用的微丸制备方法。

2.1 用包衣机制备微丸 在包衣机制备微丸中,微丸的成形可分为包层法和附聚法^[8]。包层法是指溶液或粉末均匀地附着在预先制好的母核上,使丸粒的体积逐层地增大。附聚法是指药物粉末相互粘结附聚成丸粒。

将药物与制备丸芯的辅料混合均匀后,加入适

量的粘合剂捏合,挤压过筛网,制粒。投入包衣锅内滚动成球,干燥后经薄膜包衣即成所需得微丸。

李春花等^[9]采用包衣机法制备了尼美舒利缓释微丸并将其装入胶囊,成功实现了缓释效果,完成了该药物的剂型改变研究,体外溶出试验结果良好。平均累计释放度与时间成线性关系,符合零级动力学方程。该实验中丸芯的制备是把主药与羟丙基纤维素、甘露醇、羧甲基淀粉钠等混合后,置包衣造粒机中制备含药微丸,待微丸长至适宜大小,筛选取出,干燥后备用。再把含药丸芯预热后,喷入包衣液包衣,取出干燥后即得。然后可根据需要分装或装入胶囊。

特点^[10]:本法所用成分均为常用辅料,价格低廉;由于撒粉及分筛操作,粉尘量大,成品率低;工艺繁琐,质量受操作者技能影响较大;成丸强度低。

2.2 用离心流化造粒包衣机制备微丸 离心造粒机制备微丸是在旋转的转子上,输入一定量得母粒(即丸模),鼓风时由于离心力和摩擦力的作用,在定子和转子的曲面上,形成涡流回转运动的粒子流。然后向其表面喷射雾化的浆液并撒物料,颗粒滚大变圆,即微丸的丸芯。包衣后即成微丸^[19]。

戚秋鹏等^[11]采用离心造粒法制备了万氏牛黄清心微丸。把中药浸膏粉粉碎过筛混匀,与微晶纤维素按比例混合,至造粒机中,以 HPMC 溶液为粘合剂,以水为润湿剂制得。并以粒径分布、休止角、松密度为指标考察了影响微丸成型过程的处方因素。采用优化处方工艺制得了外观和体外释药行为良好的微丸产品。

孙桂芝等^[12]用离心喷雾制丸工艺以及薄膜包衣技术,较好的解决了传统复方中药新药维骨康胶囊易吸湿、服用量大的缺点,顺利实现了规模化生产。实验采用离心喷雾制丸方法制备微丸,并比较离心喷雾包衣和流化床包衣对微丸质量的影响。考察了流化床包衣(底喷)和离心喷雾包衣(切喷)两种方式所得微丸质量情况,两种方式所得微丸质量差异不大。实际大生产采用离心喷雾包衣(切喷)方式,在离心喷雾制丸后即包衣,避免生产过程中更换设备。

方法特点:对阻滞剂辅料没有特殊要求;喷液、撒粉、干燥同时进行,周期较短;制丸过程中物料相互挤压,成丸强度较包衣锅滚制法高。具有所需辅料量少、自动化程度高、符合 GMP 要求等特点,非常适合传统复方中药制剂中微丸的规模化生产。

2.3 用挤出一滚圆机制备微丸 挤出一滚圆法是指将药物、辅料粉末加入粘合剂混合均匀,通过挤出机将之挤成柱状,再于滚圆机中将圆柱形物料切割,

滚制成大小均匀、规整的球形,最后进行干燥、包衣^[13]。

该法制微丸的工艺流程主要有以下 5 步^[14]:

①干粉混和。一定粒径范围内的物料干粉(辅料或药物/辅料)混和均匀。②制软材。以适宜速度加润湿剂于干粉物料中混和均匀至具有适度粘弹性和塑性。③软材挤出。软材经挤压机挤出,挤出物在重力作用下呈弯曲条状或经切割断裂成不规则长度的短枝,一般长度为其直径的 2~3 倍,且表面光滑。④挤出物滚圆。挤出物被立即移至滚圆机,在摩擦力、离心力作用下先断裂成许多长度与直径比在 1.0~1.2 的小段,结合软材自身的粘结力和凝聚力滚制成球形。⑤小丸干燥。滚圆后将小丸进行适度干燥,使其具有一定硬度、球形度和机械特性,同时控制微丸的水分含量,便于进一步加工和质量控制。该过程制得的微丸可继续进行包衣。

由于中药制剂浸膏中含有大量的糖分,在粉体中加入浸润剂后,其软材具有极强的黏性,使挤出的条状物极易相互粘连而不能滚圆,或在滚圆中因粘结而团聚长大成大小不一的大圆球。常规的挤出一滚圆制备方法一般用于西药微丸的研制,而不太适用于大剂量中药制剂的研究。因而王鲁敏等^[15]研究改进了用挤出滚圆制粒法制备纳米中药石莲花与燕子掌微丸的工艺方法。首次成功地制备了高载药量的中药纯浸膏微丸,并分析了工艺条件对制粒过程及产品的影响,考察了微丸的部分物理性质。得出用挤出滚圆法制备高载药量中药纯浸膏微丸的关键是控制软材的粘性和挤出物的可塑性的结论。而软材的粘性和塑性变形能力除了受物料本身物性的影响外,主要受挤出机挤出力和滚圆机的滚圆速度影响。该实验通过控制挤出机的挤出力和滚圆机的滚圆速度,成功制备了高载药量的微丸。该微丸具有均匀的粒度分布和良好的物性,完全可以满足微丸灌装和进一步加工的要求。实验结果证明用挤出滚圆法制备该微丸具有产率高、物理性能优良,说明本制备工艺方法制备中药微丸也是切实可行的。

方法特点:所得颗粒粒径由网孔大小控制。对阻滞剂有要求,小丸的圆整度对湿材可塑性要求高。因挤压产生温升,热敏性物料不宜选用本法制备。

2.4 用流化床制备微丸 流化床包衣机由 Wurster 首创。故此方法又称空气悬浮包埋法、Wurster 法。使粉粒在床体中央的圆形导向筒内由气流加速上升,形成喷泉式的流态化,同时同向喷入包衣液雾滴。粉粒离开导向筒进入扩展室后风速急剧下降,落入床体与导向筒之间的环隙区域,重复循环过程^[10]。

空气悬浮流化床包衣法流化床包衣的干燥效能较高^[16],尤其适用于像水分散体这种要求干燥速率高的薄膜包衣液,而且使微丸的衣层厚度更加均匀,这样有利于药物的控制释放。Wurster 装置是最早用于微丸包衣的设备,它由中央室(包衣室)、喷嘴(雾化器)、外室和空气分配板 4 个部分组成。目前适用于各种不同用途的流化床已经问世,喷雾方式有下喷型,上喷型,切线喷液型等,而目前多选用下喷型和切线喷液型微丸包衣装置。

沈熊等^[17]采用流化床喷雾包衣法,研制了 2 种结肠定位释药微丸。首先以 30% PVP 水溶液为粘合剂,搅拌下将微粉化的 5-氟尿嘧啶(粒径 2~10mm)分散于其中制成混悬液。将空白丸芯加入包衣机中,在一定条件下喷入混悬液制得载药微丸,再用微型流化床以底喷方式对载药微丸进行包衣。以羟丙甲纤维素为溶胀层,乙基纤维素水分散体为控制层,制备时间依赖型包衣微丸;另以肠溶型丙烯酸树脂 Eudragit S100 为包衣材料,制备了 pH 依赖型微丸。

陈修毅等^[18]以人参总皂苷与磷脂的复合率为指标,采用正交实验优化了人参总皂苷磷脂复合物的制备工艺。根据微丸质量的综合评价方法,以正交实验优化了微丸素丸的制备工艺。采用微型流化床包衣设备,将微丸包上 HPMC 薄膜衣,并测定了溶出度。结果得到人参总皂苷与磷脂的复合率可达 100%。微丸的综合质量评价指标达到优秀。包衣微丸的溶出度比较理想。

方法特点:由该法制得的微丸大小均匀,粒度分布较窄,外形圆整,无粘连;在一个密闭系统内完成混合、制粒、干燥、包衣等工序,可变因素少,产品质量易控制;流化床设有粉末回收装置,原辅料不受损失,包衣液有机溶剂也可以回收,有利于操作环境的改善和生产成本的降低^[19]。

3 结语

我国很早就有微丸制剂。在中药制剂中,如六神丸、王氏保赤丸、牛黄消炎丸等制剂均具有微丸的基本特征。微丸的最早制备工艺是手工泛丸。而将微丸装入胶囊内给药最早出现在 20 世纪 50 年代初,1949 年 Smith 和 French 等认识了微丸在缓释制剂方面的潜力,把微丸装入胶囊开发成适合于临床使用的缓释型胶囊制剂,使得微丸制剂得到了较大发展。微丸以其释药速率受生理因素影响小、局部刺激性小、生物利用度高,可进行多种成分的配伍及制备工艺程序化等优点,在现代药品开发和应用上越来越受到重视。随着微丸制备工艺的逐渐成熟及

各种薄膜包衣辅料的发展促使了微丸制剂成为口服缓控释剂研究的主要方向之一。并且制备微丸的现代化机械设备的日益先进,近年来对于中药浸膏黏稠度大、不易制丸等情况也取得制备工艺上的改进,证明微丸制剂有很大的发展前景。然而,我国医药工作者仍需尽其所能大力发展国药产业,促进中药制剂现代化进程。

参考文献:

- [1] 张莉,陈大为,高子彬,等. 法莫替丁脉冲控释微丸胶囊的制备及其体外释放[J]. 药品评价,2004,1(5):352.
- [2] 陈盛君,朱家璧. 缓控释微丸制剂的研究进展[J]. 国外医学·药学分册,2004,31(3):177.
- [3] 平其能. 现代药剂学[M]. 北京:中国医药科技出版社,2001:412.
- [4] 陈庆华,张焱,陆伟根,等. 速释硝苯地平微丸的研究[J]. 中国药理学杂志,1995,30(1):20.
- [5] 郭涛,郑春丽,宋洪涛,等. 双氯芬酸钠脉冲控释微丸的研究[J]. 药学报,2003,38(9):707.
- [6] 施路,李三鸣,宋红光,等. 不同包衣条件下银杏缓释微丸体外释放考察[J]. 沈阳药科大学学报,2005,22(3):176.
- [7] 张涛,束怡,蔡彩霞,等. 复方单硝酸异山梨酯-阿司匹林双缓释微丸胶囊的研制(II)[J]. 武汉大学学报(理学版),2003,49(2):231.
- [8] 陆辛逸. 国内外口服释药微丸的制备及展望[J]. 机电信息,2004,72(12):15.
- [9] 李春花,王丽萍,蔡浩. 尼美舒利缓释微丸胶囊的制备及体外溶出度测定[J]. 中国药事,2005,19(5):294.
- [10] 邹龙贵. 微丸的制备方法简介[J]. 中国医药工业杂志,2005,36(2):127.
- [11] 威秋鹏,王中彦,莫凤奎. 离心造粒法制备中药浸膏微丸的影响因素[J]. 中国医药工业杂志,2004,35(1):25.
- [12] 孙桂芝,曹智华,刘文,等. 维骨康胶囊中微丸制备工艺研究[J]. 中成药,2005,27(4):394.
- [13] 于少云,王洪光,刘璐,等. 微丸的进展[J]. 中国新药杂志,1999,8(12):802.
- [14] 王文刚,崔光华. 挤出滚圆制微丸工艺的进展[J]. 中国新药杂志,2001,10(9):661.
- [15] 王鲁敏,潘家祯. 挤出滚圆法制备纳米中药微丸的工艺研究[J]. 机械工程师,2005,12(5):68.
- [16] 甘立春,胡海燕,杨得坡. 薄膜包衣的成型工艺及其在中药微丸上的应用[J]. 时珍国医国药,2004,15(3):177.
- [17] 沈熊,吴伟,徐惠南. 5-氟尿嘧啶结肠定位释药微丸的研制及释药特性[J]. 中国医药工业杂志,2004,35(3):146.
- [18] 陈修毅,王东凯,顾艳丽. 人参总皂苷磷脂复合物包衣微丸的制备[J]. 中国药理学杂志,2003,38(6):438.
- [19] 钱方,蒋雪涛,王安文. 微丸的进展[J]. 中国医药工业杂志,1996,27(1):41.

收稿日期:2005-11-18

蛋白多肽类药物的药代动力学研究概况

樊蓉¹,张纯¹,高申²(1.第二军医大学长征医院药理学部,上海200003;2.第二军医大学药学院药剂学教研室,上海200433)

摘要 目的:介绍国内外蛋白多肽类药物的药代动力学研究概况。方法:主要查阅了近年来CBM、Medline和Pubmed收录的蛋白多肽类药物药代动力学研究有关文献。结果:蛋白多肽类药物的药代动力学具有生物半衰期短、表观分布容积小、首关效应、生物利用度低等特性;其药代动力学的分析方法主要为免疫学分析法(RIA、IRMA、ELISA、FPIA)、同位素标记示踪法、理化分析技术(HPLC、HPCE、LC/MS、LC/MS/MS)和生物检定法。结论:蛋白多肽类药物的药代动力学研究具有特殊性,寻求灵敏度高、专属性强的分析方法是解决问题的关键,免疫学分析法是目前较为实用的蛋白多肽类药物药代动力学的分析方法。

关键词 蛋白质;多肽;药代动力学

中图分类号:R945

文献标识码:A

文章编号:1006-0111(2006)03-0135-04

蛋白多肽类药物的生理活性强,疗效高,在维持机体正常功能中发挥着重要的作用,因此日益受到人们的关注,目前已成为国际药学界研究的热门课题,国内“863计划”和“十五计划”都将蛋白多肽类药物作为生物医药研究的重点项目,许多研究机构

和厂商竞相将其列为开发的目标。目前,国内外已有许多正在开发或已经上市的蛋白多肽类药物,如环孢素A、胸腺肽、生长因子、重组人胰岛素和白细胞介素系列等。这些药物具有相对分子量大、不易透过生物膜、易酶解、有多种降解代谢途径等特点,对其药代动力学研究有着重要意义。本文就国内外蛋白多肽类药物的药代动力学研究情况作一概述。

作者简介:樊蓉(1979-),女,硕士研究生。E-mail:fanrong1979@163.com.