

脉冲给药系统研究进展

黎 迎¹ 陆 洋¹ 杜守颖¹ 马 勇² 徐 攀¹ (1. 北京中医药大学中药学院, 北京 100102; 2. 中国医疗保险研究会, 北京 100716)

[摘要] 脉冲给药系统是随着时辰生物学和时辰药理学研究的不断深入而发展起来的, 是以制剂手段控制药物释放时间及给药剂量来配合生理节律的变化, 从而保证疗效, 减轻不良反应, 临床应用前景良好。为此, 本文综述国内外的相关文献, 简要介绍了脉冲给药系统的释药机理, 并讨论了近年来脉冲给药系统在临床上的应用情况, 提出了中药复方脉冲制剂在研究中所存在的一些问题, 期望为中药脉冲给药系统的研究提供思路。

[关键词] 脉冲给药系统; 释药机理; 生物节律; 剂型; 时辰药理学

[中图分类号] R944.9 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2012)05-0326-06

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2012.05.002

Progress in pulsatile drug delivery system

LI Ying¹, LU Yang¹, DU Shou-ying¹, MA Yong², XU Pan¹ (1. School of Chinese Materia Medica, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100102, China; 2. Medical Insurance Research Council of China, Beijing 100716, China)

[Abstract] Pulsatile drug delivery system developed quickly with the further study of chronobiology and chronopharmacology, which controlled drug release and dosage by the method of formulation, and could coordinate the change of physiological rhythm, furthermore ensure efficacy and reduce adverse reaction. The characteristics and drug release mechanism of pulsatile drug delivery system were introduced and the clinical applications of pulsatile drug delivery system in recent years were discussed.

[Key words] pulsatile drug delivery system; drug release mechanism; biological rhythm; dosage form; chronopharmacology

脉冲给药系统是指药物进入体内后并不立即释放药物, 而是经过预先设定的时间(时滞)后迅速而短暂地释放定量的药物, 并且能迅速停止释放的给药系统。脉冲制剂不像缓控释制剂那样维持恒定的血药浓度, 而是在疾病发作的特定时间或者在特定部位即刻释放药物以达到体内所需要的血药浓度, 从而保证疗效, 减轻不良反应, 提高患者的依从性。这对于不需要长时间维持体内恒定药物浓度、发作具有节律性的疾病能发挥较好的疗效, 同时可以降低药物的毒副作用, 如哮喘病、心绞痛及消化道溃疡等疾病多在凌晨发作率最高。目前国外投入这类研究的主要有平喘药、心血管药和胰岛素及 H₂ 受体阻断剂等^[1]。本文就目前国内外脉冲给药系统的研究进展进行综述。

1 脉冲给药系统的简介

[基金项目] “重大新药创制”科技重大专项(2009ZX09502-008); 国家自然科学基金面上项目(81073057); 国家自然科学基金青年基金项目(81102816); 教育部博士点基金(20090013110007); 北京中医药大学自主选题项目(2011JYB22XZ-063)。

[作者简介] 黎 迎(1989-), 女, 硕士研究生, E-mail: lysole@126.com.

[通讯作者] 杜守颖. Tel: (010) 84738615, E-mail: dushouying@263.net.

1.1 脉冲给药系统概念 脉冲给药系统(pulsed drug system, PDDS)是根据人体的生物节律变化特点、按照生理和治疗的需要定时定量释药来提高疗效及病人依从性的一种新型药物传输系统, 此给药系统反映时辰药理学技术与生理节律同步的脉冲释药, 它能够在发病高峰时期在体内自动释放药物^[2]。

中国药典 2010 年版将脉冲制剂归属于迟释制剂的范畴, 迟释制剂指在用药后不立即释放药物的制剂, 包括肠溶制剂、结肠定位制剂、脉冲制剂。

1.2 理论基础

1.2.1 西医理论基础 脉冲给药系统的理论基础是生物节律性和时辰药理学。生物节律是指所有的生物, 无论是简单的单细胞生物, 还是组织结构复杂的人类, 都能根据自然界的时间、空间的周期变化来组织生命活动^[3]。这种节律是通过体内生物钟来调节的, 其核心元件是由一组呈近日节律表达的基因及其编码的蛋白质组成的^[4, 5]。人体的许多疾病和身体功能受不同周期的生物节律的影响, 而日夜周期更符合患者的服药习惯, 所以日夜节律是给药的首要考虑因素^[6]。时辰药理学是研究机体对药物反应与时间的相关性, 包括时间药物动力学和时间药效学, 前者研究机体对药物处置的时间节律性,

后者则着重于阐述药物对机体效能的时间节律^[7]。

1.2.2 中医理论基础 中医中“子午流注”理论,为生物节律性和时辰药理学提供了理论依据。《黄帝内经》云“日中而阳隆为重阳,夜半而阴隆为重阴,夜半后而为衰,平旦阴尽而阳受气矣。日西而阳衰,日入阳尽而阴受气矣”;《灵枢·顺气一日分为四时》曰“夫百病者多以旦慧、昼安、夕加、夜甚”;清代叶天士提出“早温肾阳、晚补脾气、晨滋肾阴、午健脾胃、晨补肾气、晚滋胃阴、早益肾水、卧宁心神”。可见中医择时用药的理论源远流长。

1.3 脉冲给药系统的特点^[8]

1.3.1 根据患者发病规律,提前一定时间服药,到发病时即可释放一定剂量的药物,可以提高疗效,降低毒副作用,例如治疗哮喘、心绞痛、糖尿病等发病具有节律性的疾病。

1.3.2 脉冲给药系统能够瞬间释放规定量的药物,使胃肠道内突然达到很高的药物浓度,药物被高度吸收,经胃肠道灭活的药物损失比较小;另外脉冲制剂一般在小肠或结肠释放,而小肠或结肠的水解酶较少,也可避免胃肠道灭活,从而提高生物利用度。

1.3.3 脉冲给药系统能够避免某些药物的血药浓度长时间稳定在某一水平而产生的不良反应和耐药性,例如将抗生素类药物制成脉冲释药系统可避免耐药性的产生。

2 脉冲给药系统释药机理

2.1 渗透压控制的释药机制 渗透压控制的脉冲制剂的片心或丸心外层包上加入致孔剂的聚合物,当进入胃或小肠后,消化液通过外层衣膜的微孔渗入膜内,产生较强的渗透压促使片心或丸心不断的膨胀直至撑破外层衣膜,使药物快速释放出来。Lin等^[9]以乙基纤维素和 HPMC 606 溶解在水中形成水分散体作为包衣液,包衣制备包衣片剂,研究药物体内外的相关性,包衣片体外释放度试验显示溶液通过衣膜进入膜内,经过一段时间的时滞,产生的渗透压使片心膨胀撑破衣膜,激发药物快速释放,时滞不受释放介质和转速的影响,时滞随着包衣增重而延长,随着包衣液中增塑剂和水的加入量增大而缩短,时滞后的释放速度受片心中 HPMC 的凝胶化程度的影响,药物在体外 pH 1.2 的溶媒中的时滞行为与体内相关性良好,药物在体外 pH 6.8 的缓冲溶液中的释放速率与体内相关性良好。

2.2 包衣层控制的释药机制 含药片心或丸心外面包上一层或多层能够阻止药物释放的衣层,片心或丸心中含有崩解剂,经过一定阻滞时间,衣层溶蚀后,崩解剂促使片心或丸心中的药物快速释放出来,

释放速率由崩解剂的量决定。Fan等^[10]以盐酸地尔硫草为模型药物,用乙基纤维素(EC)、丙烯酸树脂 L 为包衣阻滞材料,交联聚维酮(PVPP)为片心崩解剂制备了包衣型脉冲释药片剂。人体药理学实验结果表明药物的 T_{Lag} 为 4.9 h,达峰时间(t_{max})为 8 h, T_{Lag} 后 2 h 内药物释放量大于 80%。

2.3 pH 敏感型控释机制 由于胃肠道系统的 pH 环境从胃到直肠有较明显的变化,采用 pH 敏感型的材料包衣或作为骨架材料,可以制成在不同部位或不同时间释药的脉冲给药系统。

2.3.1 包衣膜 pH 敏感型控释机制 片心或丸心外面包一层 pH 敏感的高分子聚合物,使其在特定 pH 条件下溶解或溶蚀,即可控制药物在不同部位及不同时间释放。此类释药系统常用的包衣材料为丙烯酸树脂系列,适用于无特定吸收部位或吸收部位在胃肠道下端的药物。Gao等^[11]用 Eudragit FS 30 D 对美洛昔康微丸进行包衣制成结肠定位制剂,然后考察了包衣不同时药物的体外释放情况和在 Beagle 犬体内吸收状况。当包衣增重为 15% 时,药物释放呈现明显 pH 依赖性(经过 3 h 的时滞后, pH 1.2 时没有释放, pH 6.8 时释放 6%, pH 7.0 时释放 52%, pH 7.2 时释放 100%, pH 7.4 时释放 100%),且体内相关性良好,结果表明 Eudragit FS 30 D 包衣可实现美洛昔康的结肠脉冲释药。

2.3.2 骨架载体 pH 敏感型控释机制 弱酸或弱碱基团的凝胶具有 pH 值敏感性,改变溶液的 pH 值会引起凝胶溶胀和收缩。因此,由凝胶为骨架载体制备的制剂具有 pH 值依赖性,从而控制药物在不同部位和不同时间释放。许建辰^[12]以壳聚糖-海藻酸钠复凝聚微囊化的工艺制备中药黄酮类化合物芦丁脉冲制剂,体外释放试验表明 pH 值对药物释放率有显著的影响。当 pH = 1.2 时呈零级释放,当 pH = 6.8 时呈脉冲式释放,且释放率是 pH = 1.2 时释放率的 8 倍。表明该微囊 pH 响应性良好,体外释放曲线呈现 s 型,满足 pH 依赖型脉冲给药系统的要求。

2.4 酶依赖型控释机制 酶依赖原理是利用体内各种酶的作用使药物因膜或载体的侵蚀而降解而释放出来,即当释药系统进入肠道遇到特异性菌群后,包衣膜或载体被菌群侵蚀而释放药物。常用材料为一些多糖类成分,如果胶、壳聚糖等。Wei等^[13]以 2% 果胶水溶液稀释乙基纤维素水分散体后作为包衣液,对用挤出滚圆法制备的氟尿嘧啶丸心进行包衣,考察了药物在大鼠体内的分布及药代动力学,结果表明药物主要在盲肠和结肠释放。可能原因是果胶被盲肠或结肠中的细菌降解,使包衣膜产生缝隙,

最后完全脱落, 药物释放出来。

2.5 脉冲塞控制的脉冲给药 将药物装入一端水不能渗透的封口囊中, 一端用亲水凝胶或可溶蚀的聚合物封口形成脉冲塞, 通过脉冲塞的吸水膨胀或逐渐溶蚀来控制调节药物释放, 脉冲塞是控制时滞的关键^[14]。Efentakis 等^[15]用干法包衣法制备了凝胶塞型脉冲片, 即在片心一端包上水不能渗透的材料, 另一端用亲水凝胶封口形成脉冲塞。考察了凝胶材料种类及用量对 T_{Lag} 的影响, 发现 CMC-Na 与聚乙烯醇和海藻酸钠比较有更大的吸水量、更强的膨胀能力和更小的溶蚀速度, 所以其具有较好的脉冲释药特征。

3 设计脉冲给药系统需要考虑的因素

脉冲给药系统因其独有的特点, 在研发时需要考虑几个因素, 包括时滞 (a predetermined lag time)、胃滞留时间 (gastric residence time)、释放度 (release characteristics) 和体内外相关性 (*in vitro-in vivo* correlation) 等, 才能保证其达到预先设计的目标。

3.1 时滞 准确控制时滞, 防止突释效应, 并在时滞后按照特定剂量释放药物, 这是研制脉冲给药系统的难点之一, 提高辅料的产品质量及新型辅料的研发, 并充分挖掘已有辅料的各种用途, 进行不同辅料的配伍使用, 可为解决此问题提供保障^[16]。

3.2 胃滞留时间 胃滞留时间是设计脉冲给药系统时需要考虑的另一个重要因素。为了药物能够发挥疗效, 必须保证制剂在胃肠道有足够的滞留时间, 以防其在未发挥作用前就达到小肠远端或被排出体外。目前, 根据药物制剂在体内的作用机制、比重及大小分为生物粘附型胃内滞留系统、漂浮型胃内滞留系统、膨胀型胃内滞留系统等。

3.2.1 生物黏附给药系统 生物黏附性高分子材料在接触到胃肠液后能利用静电吸引、氢键作用或与特定部位的特异性结合而黏附在胃肠黏膜上, 以延迟其胃肠排空, 从而延长其滞留时间^[17]。Miyazaki 等^[18]对主要组成为醋酸纤维素丁酸酯 (CAB) 和荷负电的右旋糖酐衍生物的黏附微球进行了对比研究, 结果表明右旋糖酐衍生物能增加微球的黏附力, 其微球在胃内粘附力较小肠强, 50% 的微球离开胃中所需的时间为 1.42 h。

3.2.2 胃漂浮给药系统 胃漂浮制剂是根据流体力学平衡原理设计的具有骨架释药特性的制剂, 其由药物和亲水凝胶骨架材料及附加剂组成, 进入胃后在胃内环境的作用下体积膨胀, 导致其表观密度小于胃内容物密度, 而漂浮于胃液上, 使其不受胃排空的影响, 并成为长时间驻留于胃的药物贮库。

邹豪等^[19]制备了^{99m}Tc 标记的漂浮型脉冲释放胶囊和非漂浮型胶囊, 并采用 γ -闪烁扫描法监测标记试剂在健康志愿者体内的转运过程。结果表明, 在体内漂浮型胶囊较非漂浮型胶囊具有更长的胃滞留时间, 前者在体内外试验中的时滞分别为 (4.3 ± 0.3) h 和 (4.0 ± 0.3) h, 两者基本相符。

3.2.3 胃内膨胀型给药系统 胃内膨胀型给药系统是一种在胃内体积迅速膨胀, 无法通过幽门, 从而延长在胃内的滞留时间, 增加药物在胃内吸收, 随着药物的释放, 残留系统不断溶蚀而被胃排空的给药系统。这种给药系统通常含有树脂或水凝胶材料, 可在胃液内吸水膨胀至原体积的几倍或几十倍^[20]。Park 等^[21]设计了一种独特的超级渗水的凝胶系统 (SPH), 该系统是在普通凝胶中加入了超级崩解剂 Ac-Di-Sol, 遇水后的体积可以是干燥时的 100 倍。SPH 中水是通过毛细作用, 从凝胶的毛细管进入的, 20 min 即可溶胀。这种迅速膨胀可以减小胃排空对片剂释药的影响。

3.3 体内外相关性 根据美国 FDA 药品评价和研究中心 (CDER) 的定义, 体内外相关性 (*in vitro-in vivo* correlation, IVIVC) 是指用以描述某一制剂的体外特征与体内 (如血浆药物浓度或吸收的药物总量) 间相关关系的一种预测性数学处理 (数学模型)。《中国药典》2010 年版指导原则中体内外相关性指体内吸收相的吸收曲线与体外释放曲线之间对应的各个时间点回归, 得到直线回归的相关系数符合要求, 即可认为具有相关性。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。体内外相关性的计算方法有依赖室模型的计算方法 (如 Wanger-Nelson 法、Loo-Rigelman 法) 以及不依赖室模型的计算方法 (如卷积分、逆卷积分法) 等。评价脉冲制剂体内外相关性, 以期实现用体外参数控制体内的释放, 保证工艺的稳定性和均匀性。

3.4 释放度 释放度是指口服药物从缓释制剂、控释制剂、迟释制剂及透皮释药系统等在规定的溶剂中释放的速度和程度。体外释放度测定一般是模仿制剂在胃肠道内的运转状态而制定, 通常对温度、搅拌、介质 pH 值和酶等方面进行控制。最后制定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。脉冲制剂的释药数据可用一级方程、Higuchi 方程、Weibull 分布模型、Hixson-Crowell 方程、Peppas 方程、一级 Niegurgull 方程等拟合, 建立累积释药百分率与时间 (F_t) 之间关系的方程, 以相关系数 (r) 最大而均方误差 (MSE) 最小为原则确定最佳拟合模型。

4 脉冲给药系统在临床上的应用

目前国内外研究的脉冲给药系统主要用于治疗具有晨发性症状的疾病,如哮喘、心绞痛、心肌梗塞和脑梗塞、糖尿病、消化道溃疡、过敏性鼻炎、关节炎等。

4.1 哮喘 支气管哮喘多在夜间发生,凌晨肺的通气功能最差,常出现明显的低血氧,情况严重时会导致猝死,睡前服用氨茶碱及其他平喘药的脉冲制剂,经过3~5 h的时滞,即可在发作时发挥疗效。郭涛等^[22]应用硫酸沙丁胺醇脉冲片治疗哮喘,体外释放结果表明,所制备的脉冲片剂能使主药硫酸沙丁胺醇在(226±12) min时得到脉冲释放,在体内用药4~5 h时达到有效治疗浓度,从而达到利用时辰治疗学原理治疗哮喘的目的。杨正管等^[23]研制茶碱2次脉冲释药微丸,第1次脉冲释药在45 min内达到理想溶出度,体内滞留3.5 h开始第2次脉冲释药,之后3 h释药达到80%。患者晚10时服药,可有效预防哮喘的晚间发作,减少患者痛苦。

4.2 心绞痛 心绞痛的发作有昼夜节律的特点,睡醒时患者体内的儿茶酚胺水平增高,心绞痛最易发生。不稳定型心绞痛以7时~12时为发作高峰期;稳定型心绞痛以6时~10时为发作高峰;变异型心绞痛多发生于休息时间,以2时~6时为发作高峰期。抗心绞痛的药物要求能适应发病的节律性特点,提供相应节律性的有效血药浓度。不稳定型心绞痛一般6时给药;稳定型心绞痛主张6 h用药一次;变异型心绞痛建议用脉冲制剂^[24]。孙学惠等^[25]用压制包衣技术制备单硝酸异山梨酯定时脉冲控释片并进行了家犬体内药动学研究,结果表明:体外制剂在约3 h后开始释药,4 h内释药大于80%;家犬体内有显著的定时释放作用,在给药约2.63 h后开始释药,约5.33 h后达峰,夜发性或晨发性心绞痛患者临睡前服药,服药后3 h开始释药,5~6 h达峰,可有效预防和治疗心绞痛,并能提高患者的依从性。吴芳等^[26]用灌注法制备非渗透性胶囊体,用湿法制粒压片法制备含药片和溶蚀塞,将填充剂和含药片用溶蚀塞密封在非渗透性胶囊体中制备磷酸川芎嗪(TMPP)脉冲塞胶囊,对其在犬体内的转运和释放进行了 γ_2 射线显影研究,结果发现体外时滞为5~6 h的脉冲塞胶囊中的释药片,在犬体内的崩解释药时滞均为4~5 h,约50 min内崩解完毕,可以达到治疗夜发性或晨发性心绞痛的目的。

4.3 消化道溃疡 人体胃酸分泌在晚上10时有一个高峰,此时抑制胃酸分泌能显著地提高临床治疗胃及十二指肠溃疡的效果。陈燕忠等^[27]通过湿法

制粒、包衣后制得法莫替丁速释微丸;后将上述微丸用羟丙基甲基纤维素溶液包衣,然后用外层包衣液(由乙基纤维素及致孔剂组成)包衣,得法莫替丁脉冲控释微丸。将上述两种微丸按比例混合装入胶囊,可得法莫替丁脉冲胶囊,由体内试验可知,给药后血浓经时曲线呈双峰现象,近似于口服两次剂量的普通片,早上8时服药,晚上10时血药浓度达峰值,从而起到夜间抑制胃酸分泌的目的。

4.4 自身免疫性疾病 糖皮质激素可以使风湿性心肌炎、风湿及类风湿关节炎、全身性红斑狼疮、结节性动脉周围炎、皮炎及肾病综合征等自身免疫性疾病的病情有不同程度的缓解。但长期使用可使肾上腺皮质萎缩,并出现许多其他的不良反应。体内糖皮质激素的分泌有昼夜节律性,其血浓度从清晨4时开始上升,6时到8时最高,然后开始下降,22时至凌晨1时为最低。每日晨或隔日晨给药,选择口服脉冲制剂,以减少长期用药对肾上腺皮质的抑制,避免撤药综合征的发生^[28]。郭涛等^[29,30]采用水溶性材料为内包衣溶胀层,乙基纤维素水分散体为外包衣控释层制备双氯芬酸钠脉冲控释微丸,当内包衣层增重为11%和外包衣层增重为17%时,体外释放时滞时间(释放10%的时间)为4 h,脉冲释药时间(从释放10%到80%所需时间)为1.5 h,可以晚上临睡前服用,次日凌晨释药,达到对多在凌晨发作的关节炎的治疗目的。

5 脉冲制剂的主要剂型及制备方法

口服脉冲给药系统大多数属于包衣膜控制脉冲释药时间的类型,剂型大多数为胶囊剂、微丸和片剂等。中药(单方或复方)制剂成分复杂,大部分制剂有效成分不明确,因此目前中药脉冲制剂通常选择一个或几个已知活性成分、代表性成分或主要化学成分作为指标,考察其体外释放及体内代谢行为,以此代表中药制剂的释药行为。

5.1 胶囊 脉冲胶囊主要由不溶性胶囊及其口部装填的水凝胶塞组成,当该释药系统进入胃肠道后,水凝胶塞吸水膨胀,在一定时间后离开囊体,药物则从囊体中快速释放出来。但由于其时滞重现性不好,因此,目前溶蚀塞的脉冲释药系统研究较多。胡文静等^[31]用灌注法制备非渗透性胶囊体,粉末直接压片法压制盖塞片,湿法制粒制备含药速崩片,将速崩片用盖塞片密封于非渗透性胶囊体内制备脉冲塞胶囊。释药时滞只与盖塞片有关系,而与含药片无关。在盖塞片溶蚀完前含药片能始终保持完整。当胶囊进入体内后,消化液首先将囊帽溶解,再缓慢溶蚀暴露出来的盖塞片,待其被溶蚀完全后,药物迅速

从胶囊中释放出来,从而达到脉冲释药的效果。安娜^[32]以海藻酸钠和乳糖为材料,制备了直径 6.0 mm 的栓塞片,可将水不溶性胶囊开口严密堵住,将含药速崩片用栓塞片密封于胶囊体内制备脉冲栓塞胶囊。在栓塞片完全溶蚀前保证含药速崩片干燥完整;两次释药时滞分别为(6.08 ± 0.092) h 和(18.20 ± 0.098) h,两次时滞后药物释放速率分别为(102.02 ± 0.21) %/h 和(39.89 ± 0.24) %/h。表明栓塞片的溶蚀可以控制释药时滞,该双脉冲胶囊能够实现双脉冲释放。

5.2 微丸 将主药与填充剂混合后加粘合剂制成软材,制得速释微丸;再将上述微丸外层喷上包衣液(如水不溶性材料乙基纤维素)和致孔剂(丙烯酸树脂等)而制得微丸。使用时体液中的水向微丸内部扩散,水合膨胀作用使控释膜胀破而使药物释出。刘伟芬等^[33]采用流化床底喷包衣方法对含药微丸进行溶胀层和控释层的包衣制备硝苯地平脉冲释放微丸。溶胀层中 PVPP 浓度为 8%,溶胀层增重 25%,控释层增重 34%。7、8、9 h 微丸累积释药百分数分别为 4.9%、46.3%、95.2%。梁雪丹^[34]采用流化床包衣,HPMC 和 Surelease 为溶胀材料,以 Surelease 为控释材料,成功制备具有 3~5 h 药物释放时滞的丹参酮 II A 脉冲微丸。该丹参酮 II A 脉冲微丸根据双层膜崩解原理制备,实现了 3~5 h 的延迟释药,且药物释放时滞随溶胀控释层中 Surelease 比例的增加而增加。另外,控释层增重的提高也可有效地延长药物的释放时滞,其最佳增重范围为 30%~40%。

5.3 片剂 片剂是口服脉冲控释制剂中研究较多的一种剂型,制备方法有干压包衣法、流化床包衣法等。我国研究中最常用的制备方法为干压包衣法。屈勇等^[35]以羟丙基甲基纤维素(HPMC)为主要骨架材料,采用压制包衣技术制备了丹参脉冲控释片,以丹参素为指标成分,考察了丹参体外释放行为,结果该制剂在体外延迟释药时间 4~4.5 h,释药达到 50%,5 h 左右基本释药完全,表明丹参口服脉冲控释片在体外具有明显的脉冲释药特性。逢凤娟等^[36]以丙烯酸树脂水分散体(Eudragit RS 30D)为包衣材料,制备盐酸伪麻黄碱脉冲控释小片。通过体外释放度考察,结果表明当隔离层质量分数为 2%、控释层质量分数为 5%、CMS-Na 用量质量分数为 25%,脉冲控释小片的时滞为 6 h,体外具有脉冲释药特性。

6 结语

随着时辰生物学和时辰药理学的不断发展,符

合生物节律的制剂开发已成为制剂工作者研究的重点,脉冲制剂用于药物传递系统有着广阔的应用前景。国外已对化学药物脉冲给药系统进行了深入的研究,并有此类药物制剂上市。中医择时用药理论源远流长,但中药脉冲给药系统起步较晚,虽然已有部分研究但还仅处于实验室研究阶段。

脉冲给药系统在中药方面的应用瓶颈主要有以下几点:一是由于受到体内外模型选择的限制,大多数中药脉冲给药系统只是体外释放效果良好,体内外结果缺乏相关性;二是中药尤其是中药复方成分复杂,即使以某一种或某几种成分作为控释指标,这些成分也难以达到同步释放;三是中药药效物质基础不明确,经过一定时滞后到达释放时间,即使指标成分释放完全,但其他有效成分不一定释放完全,使得各成分间的配比发生了变化,不能很好发挥疗效。

由于中药在开发成脉冲给药制剂方面的以上困难无法解决,加之国家也没有相应的标准,所以新药审评中心一般不会批准中药脉冲给药制剂上市,因此研究者以后应致力于中药药效物质基础研究,弄清中药药效物质基础;采用新技术尽可能使中药药效物质基础达到同步释放;建立合适的体内外模型,提高其体内外相关性。此外应引入、借鉴现代制剂技术,研究构建中药脉冲给药系统的理论体系,开发中药脉冲给药新剂型,充分发挥中医“择时用药”特色优势,为中药走向世界奠定基础。

【参考文献】

- [1] 廖华. 缓释制剂简介[J]. 湖北中医杂志, 2008, 30(12): 51.
- [2] Rane AB, Gattani SG, Kadam VD *et al.* Formulation and evaluation of press coated tablets for pulsatile drug delivery using hydrophilic and hydrophobic polymers[J]. Chem Pharm Bull (Tokyo) 2009, 57(11): 1213.
- [3] 杨金有. 生物节律与合理用药[J]. 中国实用医药, 2010, 5(5): 241.
- [4] 袁源, 刘保安. 昼夜节律与肿瘤的相关研究进展[J]. 现代生物医学进展, 2009, 9(5): 976.
- [5] Smolensky MH, Peppas NA. Chronobiology, drug delivery, and chronotherapeutics[J]. Adv Drug Deliv Rev 2007, 59(9-10): 828.
- [6] Youan BB. Chronopharmaceutics: gimmick or clinically relevant approach to drug delivery? [J]. J Control Release 2004, 98(3): 337.
- [7] 丛绍强, 王延文, 王智亮. 中药时辰药理学的研究进展[J]. 泰山卫生, 2005, 29(1): 11.
- [8] 潘颖, 杨劫. 脉冲释药系统[J]. 河北医药, 2005, 27(11): 862.
- [9] Lin HL, Lin SY, Lin YK, *et al.* Release characteristics and in vitro-in vivo correlation of pulsatile pattern for a pulsatile drug delivery system activated by membrane rupture via osmotic pressure and swelling[J]. Eur J Pharm Biopharm, 2008, 70(1): 289.

(下转第 343 页)

- [6] 卢红梅,梁逸曾,钱频.鱼腥草注射液质量控制中的谱效学初步探讨[J].药学学报,2005,40(12):1147.
- [7] 林立,刘晓秋.泻白散 HPLC 谱效关系初探[J].中国现代中药,2009,11(8):35.
- [8] 贺福元,罗英杰,邓凯文,等.中药(复方)药动学研究现状及研究方法探讨[J].中草药,2005,36(10):1582.
- [9] 张军.隔山香药效物质基础及其复方大孔吸附树脂精制工艺“谱效结合”的评价研究[D].广州中医药大学,2008:2.
- [10] 谢秀琼.对中药制剂工艺研究评价指标的浅见[J].中药新药与临床药理,1999,10(4):197.
- [11] 李静.浅谈中药制剂专家章臣桂的科研思路[J].天津药学,2000,12(2):87.
- [12] 王冬梅,刘朝荣,杨得坡.指纹图谱技术对贯叶连翘提取物制备工艺过程的评价[J].中国中药杂志,2006,31(10):800.
- [13] 吴永江,崔勤敏,程翼宇.制备工艺对参麦注射液质量的影响[J].中国中药杂志,2005,30(9):662.
- [14] 陆臻,汝芸.丹参注射液制备工艺的改进及其指纹图谱[J].中国医院药学杂志,2007,27(6):769.
- [15] 李戎,阎智勇,徐涛,等.“谱效关系”研究是中药质量与药效标准规范的关键环节[J].医药简讯,2002,10:18.
- [16] 张军,李文周,王凤云,等.中药大孔吸附树脂精制工艺“谱效结合”评价方法研究[C].2009.
- [17] 王凤云,陈玉兴,周瑞玲,等.谱效结合方法对绵茵陈大孔吸附树脂精制工艺的评价[J].中药新药与临床药理,2009,20(2):166.
- [18] 张军,卫昱,李文周,等.护心复方药液大孔吸附树脂精制工艺的评价研究[J].中国新药杂志,2009,18(12):1159.
- [收稿日期]2011-12-01
[修回日期]2012-01-09

(上接第330页)

- [10] Fan TY, Wei SL, Yan WW, *et al.* An investigation of pulsatile release tablets with ethylcellulose and Eudragit as film coating materials and cross-linked polyvinylpyrrolidone in the core tablets [J]. *J Control Release*, 2001, 77(3):245.
- [11] Gao C, Huang J, Jiao Y, *et al.* In vitro release and in vivo absorption in beagle dogs of meloxicam from Eudragit FS 30 D-coated pellets [J]. *Int J Pharm*, 2006, 322(1-2):104.
- [12] 许建辰.微囊化技术用于脉冲给药系统的研究[D].天津大学,2005.
- [13] He W, Du Q, Cao DY, *et al.* Study on colon-specific pectin/ethylcellulose film-coated 5-fluorouracil pellets in rats [J]. *Int J Pharm*, 2008, 348(1-2):35.
- [14] 侯世祥,杜守颖,夏新华,等.现代中药制剂设计理论与实践[M].北京:人民卫生出版社,2010.620.
- [15] Efentakis M, Koligliati S, Vlachou M. Design and evaluation of a dry coated drug delivery system with an impermeable cup, swellable top layer and pulsatile release [J]. *Int J Pharm*, 2006, 311(1-2):147.
- [16] 谢燕,马越鸣,李国文.口服脉冲控制释药系统的释药机制及其应用[J].中国医药工业杂志,2011,42(1):60.
- [17] 施祥杰,周建平.胃内滞留释药系统的研究新进展[J].药学进展,2010,34(2):55.
- [18] Miyazaki Y, Ogihara K, Yakou S, *et al.* In vitro and in vivo evaluation of mucoadhesive microspheres consisting of dextran derivatives and cellulose acetate butyrate [J]. *Int J Pharm*, 2003, 258(1-2):21.
- [19] 邹豪,孔令山,谢明萱.漂浮型脉冲释放胶囊的人体内 γ -闪烁扫描示踪研究[J].中国医药工业杂志,2004,35(12):724.
- [20] 唐宇,罗杰英,王文革.胃内膨胀型制剂的研究进展[J].中国新药杂志,2009,18(14):1304.
- [21] Park K, Chen J, Park H. Hydrogel composites and superporous hydrogel composites having fast swelling, high mechanical strength, and superabsorbent properties [P]. US, 6271278, 2001-08-07.
- [22] 郭涛,周俭平,隋因,等.硫酸沙丁胺醇脉冲片的制备及体外释放度研究[J].中国药学杂志,2000,35(6):388.
- [23] 杨正管,朱家壁,刘锡钧.茶碱脉冲式控释片的研制[J].中国医院药学杂志,1998,18(11):483.
- [24] 匡玉霞,刘生友.心血管疾病的昼夜节律与时辰给药[J].中国药师,2010,13(10):1514.
- [25] 孙学惠,郭涛,宋洪涛,等.单硝酸异山梨酯定时脉冲控释片的研究[J].解放军药学报,2005,21(4):258.
- [26] 吴芳,张志荣,何伟玲,等.磷酸川芎嗪脉冲塞胶囊的制备与体外释放[J].药学学报,2002,37(9):733.
- [27] 陈燕忠,岗艳云,金志忠,等.法莫替丁脉冲控释胶囊剂的研究[J].中国药科大学学报,1997,28(3):150.
- [28] 曹赛宏.浅谈糖皮质激素的合理应用[J].安庆医学,2005,26(1):6.
- [29] 郭涛,郑春丽,宋洪涛,等.双氯芬酸钠脉冲控释微丸的研究[J].药学学报,2003,38(9):707.
- [30] 郑春丽,郭涛,宋洪涛,等.双氯芬酸钠脉冲控释微丸的制备与体外释放影响因素的研究[J].中国药学杂志,2003,38(2):111.
- [31] 安娜.栓塞控制型盐酸维拉帕米双脉冲胶囊的研制[D].河北医科大学,2010.
- [32] 胡文静,张良珂,刘静.含果胶盖塞型脉冲胶囊的制备及体外释放研究[J].中国药学杂志,2009,44(9):685.
- [33] 刘伟芬,张会丽.硝苯地平脉冲释放微丸的试制[J].中国中医药现代远程教育,2010,8(14):201.
- [34] 梁雪丹,郑颖,范田园.丹参酮II A 脉冲微丸的制备与体外质量评价[J].北京大学学报,2010,42(5):559.
- [35] 屈勇,张怡,林宁.丹参口服脉冲控释片的制备及体外释药研究[J].湖北中医学院学报,2010,12(6):24.
- [36] 逢凤娟,邹梅娟,刘国良,等.盐酸伪麻黄碱脉冲小片包衣液处方优化[J].沈阳药科大学学报,2009,26(3):170.
- [收稿日期]2012-02-01
[修回日期]2012-03-01