

口服缓控释制剂辅料的应用及案例分享

昌为_应用文献_J_2006.08.26

当前，口服药物制剂仍是主要给药剂型之一。深入研究口服新剂型对提高药物疗效、减少不良反应，不仅是开展临床药学研究迫切需要，而且在医药科研和制药工业的经济效益上均具有重要意义。

缓释制剂可按需要在预定期间内人体提供适宜的血药浓度，减少服用次数并可获得良好的治疗效果。其重要特点是可使人体维持此种血液浓度达较长的时间，而不象普通制剂那样较快地下降，从而就可以避免普通制剂频繁给药所出现的"蜂谷"现象，使药物的安全性、有效性和适应性有所提高。因减少了用药次数，大大方便了患者，特别是长期用药的病人。

随着给药系统和给药部位的深入，促进缓释制剂的制备技术和新品种的开发和发展。近年来，口服缓释剂型发展较快的有缓释水丸、各种骨架缓释制剂、包衣缓释制剂、缓释胶囊、缓释药膜、树脂药缓释制剂和液体缓释制剂等。

口服缓释制剂一般都是通过药物的溶出、扩散、渗透及离子交换等特性加以控制的。在不少情况下，主要是通过选择适宜的辅料，采用制剂技术来达到延缓释药目的。设计缓释药物制剂应考虑药物本身理化性质的影响，如晶型的类型，药物的溶解度、分配系数，药物在消化液中的稳定性及体内吸收与血浆蛋白的结合率，药物 PKA 值与生物膜通透性间的关系等。同时，也要考虑生理因素对缓释剂型性能的影响：药物的吸收、分布、代谢、药物作用的缓释时间、治疗指数及疾病状况等。

一般缓释剂型有十几种，如骨架型缓释制剂、包衣缓释制剂、缓释小丸、缓释微囊、多层缓释片、缓释胶囊、磁性缓释制剂、药树脂缓释制剂和缓释药物膜剂。

骨架型缓释片是目前临床上使用较多的口服缓释制剂种类之一。按其所采用的骨架材料不同，可分为不溶性骨架缓释片、蜡质骨架缓释片、亲水凝胶骨架缓释片和混合材料骨架缓释片等。

◎不溶性骨架缓释片，以不溶于水或水溶性极小的高分子聚合物，无毒塑料为骨架材料制成的药片。常用的不溶性骨架材料有：乙基纤维素、聚乙烯、聚丙烯、聚硅氧烷和聚氧乙烯等。为了调节释药速率可在处方中加入电解质（如氧化钠、氧化钾或硫酸钠等）、糖类（如乳糖、果糖、蔗糖或甘露糖醇等）和亲水凝胶（如羟丙甲基纤维素、羟甲基纤维素钠或西黄蓍胶等）。

◎蜡质骨架缓释片是以惰性脂肪或蜡类等物质为骨架材料，与药物一起制成的片剂。常用的蜡质骨架材料有：蜂蜡、氢化植物油、合成蜡、硬脂酸丁酯、硬脂酸、巴西棕榈蜡、甘油硬脂酸酯、丙二醇硬脂酸酯和十八烷醇等。常用的骨架致孔导剂有聚乙烯吡咯烷酮、微晶纤维素、聚乙二醇-1500、-1400、-600 和水溶性表面活性剂。

◎亲水凝胶骨架缓释片以亲水性高分子聚合物为骨架材料制成。亲水凝胶骨架材料可分四类①纤维素衍生物（甲基纤维素、羟乙基纤维素、羟乙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟甲基纤维素和羟甲基纤维素钠等）②非纤维素多糖（如葡萄糖、壳多糖、脱乙酰壳多糖和半乳糖甘露聚糖等）③天然胶（果胶、海藻酸钠、海藻酸钾、琼脂、角叉等胶、刺槐豆胶、爪耳树胶和西黄蓍胶等）④乙烯基聚合物或丙烯酸聚合物等（如聚乙烯醇和聚羟乙烯 934 等）混合材料骨架缓释片是将药物与上述两种以上的不溶性蜡质和亲水凝胶骨架材料相互混合后制成的。

◎包衣缓释制剂是选用一种或多种混合包衣材料对颗粒剂、小丸剂或片剂等包衣。

缓溶性蜡质包衣缓释制剂是对各种含药小丸或颗粒包以不同厚度的药用蜡质，以获得释药时间长短不一制剂。常用包衣材料有琼蜡、硬脂酸、氢化棉籽油和巴西棕榈蜡等。

◎微孔膜包衣缓释制剂用微孔膜包衣，常用的微孔包衣材料有乙基纤维素，醋酸纤维素、聚乙烯、聚丙烯、聚乳酸、聚乙醇酸、聚乳酸-聚乙醇酸共聚物，高纯度聚乙烯、聚碳酸酯、环氧树脂、聚酰胺、缩醛聚合物、聚酯、聚氨基甲酸酯、聚酰亚胺、和聚苯乙烯衍生物等，在膜材料溶液中加入可溶性物质（如微粉化糖粉等），或其他可溶性高分子材料（如聚乙二醇和甲基纤维素等）作为膜的致孔剂，用以调节释药速率。

◎胃溶性膜包衣缓释制剂是用胃溶性薄膜包衣材料制备。常用的有羟丙基纤维素，羟丙基甲基纤维素，聚乙烯缩乙醛二甲氨基醋酸和甲基丙烯酸二甲氨基乙酯-中性甲基丙烯酸酯共聚物。

◎肠溶性膜包衣缓释制剂，是采用不溶于胃液而溶于肠液的薄膜包衣材料制成以往曾采用"CAP"、"MCP"、"CATHP"等纤维素。

◎复合材料膜包衣缓释制剂是将多种膜材料在溶媒中混溶后，形成复合材料膜包衣液，对药物包衣，如聚碳酸钠—脱乙酰壳多糖聚电解质，乙基纤维素与水溶性包衣材料混合使用等。

◎多层包衣膜缓释制剂是以不同浓度的同种包衣材料溶液或不同的包衣材料溶液依次对药物制剂（如颗粒、小丸或片剂）分别包上两层或多层包衣膜，常用的胃溶性纤维素衍生物有羟丙基纤维素、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、和羟乙基纤维素等；胃溶性聚乙烯衍生物有聚乙烯吡咯烷酮，PVP—乙酸乙烯共聚物、聚乙烯醇缩乙醛—二乙氨基醋酸共聚物和二乙氨基乙基丙烯酸甲酯—甲基丙烯酸甲酯共聚物等；肠溶性纤维素衍生物有邻苯二甲酸醋酸纤维素，邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素、六氢邻苯二甲酸醋酸纤维素和六氢邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素等；肠溶性丙烯酸衍生物有甲基丙烯酸甲酯—甲基丙烯酸共聚物等。

◎缓释小丸制剂常用的胃溶性包衣材料有：阿拉伯胶、胃溶性丙烯酸树脂、纤维素衍生物（如甲基纤维素、羟丙基纤维素和羟丙基甲基纤维素等）、明胶、氢化蓖麻油、甘油酯类、聚乙二醇、蜡质。肠溶性包衣材料有：阴离子丙烯酸树脂、邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素和虫胶等。

◎缓释微囊，是将固体或液体药物微粒用高分子物质或共聚物包裹于表面，形成半渗透性或密封包衣层，常用的包裹材料有：易溶于水的明胶，桃胶，甲基纤维素，羟丙基甲基纤维素，聚乙烯吡咯烷酮和聚乙二醇等，不溶于水的乙基纤维素，尼龙和甲基丙烯酸酯共聚物类，可溶于酸性介质的甲基丙烯酸二甲氨基乙酯—中性甲基丙烯酸酯共聚物等，可溶于碱性介质的阴离子聚合物甲基丙烯酸共聚物、邻苯二甲酸醋酸纤维素、邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素和邻苯二甲酸乙酸乙烯酯等。

◎多层缓释片，现代多层压片机为缓释制剂的制备技术开辟一个新途径。这些机器使两层或三层释药速率各不相同的颗粒压成片剂。其中一层较坚硬，以使片剂输经肠道时大部分时间可保持剂型的完整性。常用辅料羟甲基纤维素、磷酸钙、乳糖、高岭土、甘露醇、淀粉蔗糖、葡萄糖等。

◎缓释胶囊通常是将药物制成包衣厚度不同的小丸、颗粒、小珠和微囊等，加入适量硬胶壳内制成，也可将药物溶于或混悬于不同的溶媒或不同的辅料骨架材料混匀填充入胶丸制成。采用玉米胶和虫胶也有微晶纤维素等辅料包衣。

◎药树脂缓释制剂用离子交换原理研究口服缓释、控释制剂。常用辅料乙基纤维素等。

◎磁性缓释制剂是在外磁场的导引下，使制剂吸着在消化道的病灶区或癌变区，然后缓释出药物，口服制剂所用磁性材料对人体无毒性、具有较高的磁导率的碳基铁等纯铁、磁铁矿、正铁酸盐、γ—三氧化二铁、铁镍合金、铁铝合金和铁钴合金等。常用辅料做赋形剂可采用乙基纤维素、聚乙酸乙烯酯、甲基丙烯酸或甲基丙烯酸甲酯等高分子聚合物。制备时还应加适量聚乙烯吡咯烷酮和硬脂酸镁充分混合。

◎缓释药物膜剂是将药物溶于高分子膜材料中。常用水溶性膜材料有聚乙烯醇、羟甲基纤维素钠、聚乙烯吡咯烷酮，海藻酸钠、甲基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素和邻苯—甲酸醋酸纤维素等。不溶于水有乙基纤维素、醋酸纤维素、乙烯—乙酸乙烯共聚物等。可生物降解的膜材料有聚乳酸和聚二甘醇酸—乙二醇等。

从上面各种制备缓释制剂的辅料很多。现有可能用于商品生产的辅料可以归纳为以下 40 多种：天然产物及其简单提取物如巴西棕榈蜡、鲸蜡、玉米胶、琼脂、海藻酸钠、明胶、虫胶、果胶、爪耳树胶、角叉菜胶、刺槐豆胶、西黄蓍胶和胆甾醇。纤维素衍生物有乙基纤维素、甲基纤维素、邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素、邻苯二甲酸醋酸纤维素、羟乙基纤维素、羟乙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟甲基纤维素和羟甲基纤维素钠。丙烯酸树脂有甲基丙烯酸二甲氨基乙酯—中性甲基丙烯酸酯共聚物、丙烯酸乙酯—甲基丙烯酸甲酯共聚物、甲基丙烯酸—丙烯酸甲酯共聚物、甲基丙烯酸三甲胺酯—丙烯酸酯共聚物、甲基丙烯酸三甲胺酯—甲基丙烯酸酯共聚物和丙烯酸—甲基丙烯酸酯。

乙烯基聚合物有聚邻苯二甲酸乙酸乙烯酯、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯醇、聚苯乙烯、聚羟乙烯和聚氢乙烯。

其他还有十八烷醇、甘油—硬脂酸酯、尼龙、壳多糖、脱乙酰壳多糖、邻苯二甲酸二乙酯、邻苯二甲酸二辛酯、硬脂酸、葡萄糖、聚乙二醇、聚丙烯和聚硅氧烷。下面举几例子加深对这些缓释制剂所使用辅料加以进一步认识。

例 1 蜡质骨架缓释片：

以巴西棕榈蜡为骨架材料，聚乙二醇 1500、—4000、—6000 为骨架致孔导剂（添加量一般为 10—25%），采用熔融法和溶媒蒸发法制备茶碱缓释片。致孔导剂聚乙二醇可增大缓释片的释药速率，以熔融法制备的缓释比溶媒蒸发法制备的释药快。在溶出的前 7 小时内呈零级释药速率，此取决于致孔导剂的添加量。

例 2 也可用乙基纤维素压制茶碱缓释片。

茶碱用于支气管哮喘已有 40 多年的历史，近年来，药代动力学和药效动力学的研究表明，茶碱对防治慢性哮喘的症状发作是高效的。普通茶碱需口服三次，夜间发作时用药影响睡眠，而且茶碱治疗血药浓度范围狭窄（5—20kg/ml），消除率，半减期也因人而异，频繁给药后血药浓度易出现“峰谷”现象，导致头痛、恶心、呕吐、眩晕、失眠、腹上部疼痛、发热、心跳加速、抽筋及过敏等副作用。茶碱长效片可解决这一问题。采用乙基纤维素为骨架材料和羟丙基甲基纤维素制成茶碱长效片，口服后，由于乙基纤维素在胃肠中不溶而羟丙基甲基纤维素逐渐溶解，使片剂内产生错综复杂的孔道，茶碱经孔道徐徐向胃肠液扩散。通过调节处方中乙基纤维素及羟丙基甲基纤维素的用量配比，进行体外溶出速率试验，筛出最佳处方。所制剂的茶碱长效片一次剂量（300mg）给药，3.5 时达有效血药浓度，可维持 5mg/ml 以上的血药浓度达到 23 小时；多剂量给药，3 小时达有效血药浓度，到第二天已达稳态血药浓度 13.78+0.47mg/ml。

例 3 用丙烯酸甲基丙烯酸酯共制茶碱缓释片：

将聚乙二醇—6000 和乙基纤维素熔融后，分别倒入加热板上的陶瓷碟（温度分别控制在 75℃、85℃ 和 90℃ 各 10 分钟）中混合，加入丙烯酸—甲基丙烯酸酯树脂，搅拌 10 分钟。然后，在保温下加入茶碱再搅拌 10 分钟，使药物分布均匀。将此混合物趁热倒在玻璃板上，降温并保持在 0℃，使其凝结。将每块凝结的固体转入陶瓷研钵内研磨 15 分钟，过筛收集粒度小于 420μm 的粉粒。将其压成片重 200mg，直径为 7.5mm，硬度为 3.5 和 4.8kg/cm 的两种片剂，整批片重和硬度的均匀性差异不超过 5%。体外溶出试验表明，药物自片剂内溶出速度受硬度影响较小。硬度可能使片剂骨架内的孔道密度和孔道曲率改变，从而影响了释药速率。采用固体分散技术制粒和药物微粉化可获得相近的释药速率。进行固体分散时采用较高的温度（90℃）使聚合物内药物高度分散并获得较大的表面积，因而显著地增大了单位时间内释药速率。由此可见，用作骨架材料的聚合物性质、致孔导剂、掺和方式和固体分散采用的温度等，均是影响此种缓释制剂释药速率的重要因素。

例 4 茶碱以甘油—硬脂酸酯为骨架材料，微晶纤维素为致孔导剂，可用熔融法和溶媒蒸发法制得。

熔融法：将甘油—硬脂酸酯或丙二醇—硬脂酸酯在 65℃ 水上熔融，边搅拌边慢慢加入茶碱与微晶纤维素的混合物（已过 60 目筛）。在继续搅拌下让其慢慢冷却。刮下凝结物，过 14 目筛制粒，加硬脂酸镁压片。溶媒蒸发法：将甘油—硬脂酸酯或丙二醇—硬脂酸酯溶于 60℃ 的乙醇中，加入药物与微晶纤维素的混合物，充分搅匀，蒸去溶媒。干块粉碎、制粒、压片。两法制得的片剂片重均为 600mg，直径为 12mm。体外溶出试验表明，此两种处方制备的缓释片在一段时间内呈控制药物溶出的骨架型缓释、释药速率随处方中微晶纤维素与甘油—硬脂酸酯添加量的配比增大而加快；以溶媒蒸发法制备的缓释片比熔融法制备的释药较快；采用丙二醇—硬脂酸酯为骨架材料所得结果相似，但比采用甘油—硬脂酸酯者释药略快一些。

从上面 4 例茶碱用不同的辅料制成的缓释制剂都要比普通茶碱剂要好。上面 4 种缓释制剂各有千秋，这对我们今后应用缓释制剂时提供有益尝试，为今后工作打下一定基础，为药物的发展作出我们应有的贡献。