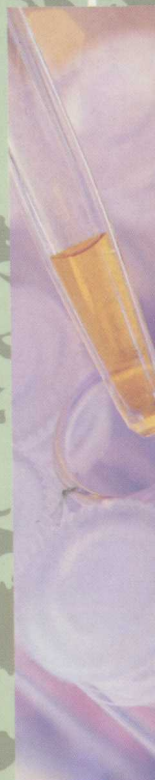


中草藥植物提取 与深加工新技术

实用手册



天津电子出版社

中草药植物提取与 深加工新技术实用手册

主编：缪 勇 臧广州

(第四卷)

天津电子出版社

第二章 缓控释制剂

缓释和控释这两个术语曾一度在科技文献中相互混用,造成概念模糊。虽然缓释系统和控释系统在释药机制和制备方法上类似,但是它们的释药特征以及体内药动学特征有一定的差异。缓释制剂(sustained-release preparations)亦称长效制剂,系指通过适当的方法,延缓药物在体内的释放、吸收、分布、代谢和排泄过程,从而达到延长药物作用的一类制剂。缓释制剂中药物缓慢地非恒速释放,常为一级吸收过程,每日用药次数比相应的普通制剂减少。控释制剂(controlled-release preparations)系指药物从制剂中以受控形式恒速释放至作用器官或特定靶器官而发挥治疗作用的一类制剂,其中药物以零级或接近零级恒速释放。

(一)缓释与控释的差别

1. 释药特征不同

药物从缓释系统释放的速度,在一定时间内随时间的变化逐渐减慢,在动力学上往往体现为一级动力学过程(一级释放);药物从控释系统释放的速度在一定时间内不随时间的推移而变化,且基本保持恒定,在动力学上体现为零级动力学过程(零级释放)。

2. 药物动力学参数不同

控释系统的血药浓度在一定时间内能维持在一个恒定的水平上,而缓释系统则不能。控释系统的血药浓度较为稳定,而且重现性好。

无论将药物设计成哪种释药系统,目的是为了将药物有效地输送到体内,使药物按预计目的达到治疗水平,且维持血药浓度在药物的治疗窗范围之内,减少血药浓度的波动现象,最大限度地提高治疗作用,降低因药物浓度波动而引起的毒副反应。

(二)缓释、控释制剂的特点

1. 减少给药次数

对半衰期短的或需要频繁给药的药物,可以减少服药次数,如普通制剂每天3~4次,制成缓释或控释制剂可改为每天1~2次,从而减少了给药次数,并减少了由此而引起的许多麻烦,尤其适用于需要长期服药的慢性疾病患者,如心血管疾病、心绞痛、高血压和哮喘等。

李瑞林等研制了雷公藤缓释片用于治疗类风湿性关节炎,郭建平等研制了葛根黄酮缓释胶囊用于治疗高血压等引起的颈项强痛,刘产明等研制了胃幽净漂浮片用于治疗慢性浅表性胃炎等均符合上述临床应用特点。

2. 保持平稳而有效的血药浓度

普通制剂为了维持有效的血药浓度,必须多次给药,于是出现了血药浓度的峰谷现象。血药浓度高时(峰),可产生不良反应甚至中毒;低时(谷)可在治疗有效浓度以下,以致不能呈现疗效。而缓释、控释制剂可克服这种峰谷现象使血药浓度保持在比较平稳持久的有效范围内,既有利于降低药物的毒副反应,又提高了药物使用的安全性和有效性。

3. 可减少用药的总剂量,即可用最小剂量达到最大药效。

尽管缓释、控释制剂有其优越性,但并不是所有药物都合适,如剂量很大($> 1g$)、半衰期很短($< 1h$)、半衰期很长($> 24h$)、不能在小肠下端有效吸收的药物,一般情况下,不适于制成口服缓释制剂。

(三)缓释、控释制剂的组成

1. 缓释制剂的组成

缓释制剂的处方组成中,一般包括速释与缓释两部分。速释部分能很快地释放、吸收,迅速达到有效血药浓度;缓释部分能在长时间内缓慢释放、吸收,从而维持有效的血药浓度。

蒿甲醚为新一代抗疟药青蒿素的衍生物,具有比青蒿素更强的抗疟活性,但与其他青蒿素类药物一样,蒿甲醚难溶于水,难于吸收,起效慢,生物利用度低,且代谢快,作用时间短,临床上服用剂量大且复燃率高。黄立峰等采用固体分散技术,改善蒿甲醚在载体中的分散状态,力图提高蒿甲醚的溶解速度,并且设计了速释和缓释两种制剂的组合,使蒿甲醚在消化道内迅速释药达到一定浓度,并稳定释放,维持较长的作用时间,从而达到较好的治疗效果,而且减少不良反应和耐药性的发生。

2. 控释制剂的组成

控释制剂由四部分组成:药物贮库、控释部分、能源部分和传递孔道。其中药物

贮库,是贮存药物的部位,药物剂量应足以符合治疗的要求,满足预期恒速释放的需要,贮库中药量总是大于释放总量,超过部分作为提供恒速释药的能源;控释部分的作用是使药物以预定的恒速释放,如包衣控释片上的微孔膜;能源部分供给药物能量,足以使药物分子从贮库中释放出来,如渗透泵片,在体液中吸水膨胀后产生渗透压,使药物分子释出;传递孔道是指药物分子通过孔道而释出,同时兼有控释作用,如不溶性骨架片。

第一节 影响缓释、控释制剂设计的因素

一、理化因素

1. 剂量大小

对于口服给药系统的剂量大小有一个上限,一般认为 0.5 ~ 1.0g 的单剂量是常规制剂的最大剂量,此对缓释、控释制剂同样适用。随着制剂技术的发展和异型片的出现,目前已上市的片剂中已有很多超过此限,但作为口服的制剂,其大小不可能无限增大,因此对于大剂量的药物,有时可采用一次服用多片的方法降低每片的含药量。此外,对于治疗指数窄的药物还必须考虑服用剂量太大可能产生的安全问题。

2. pKa、解离度和水溶性

由于大多数药物是弱酸或弱碱,而非解离型的药物容易通过脂质生物膜,因此了解药物的 pKa 和吸收环境之间的关系很重要。直观地看,似乎非解离型对药物透过膜有利,但实际上,药物的水溶性一般随着药物转换成非解离型而减小,而通过扩散和溶出机制的给药系统,其药物的释放取决于药物在水性介质中的溶解度。考虑到这些剂型必须在 pH 改变的环境中起作用,胃中呈酸性,小肠中则趋向于弱碱性,所以必须了解 pH 对释放过程的影响。

对于许多药物,吸收最多的部位仍是溶解度最小的区域。例如,某药在胃中溶解度最大,在小肠中主要呈非解离型存在,作为常规制剂,药物在胃中溶解,然后在小肠偏碱性 pH 环境中吸收。对溶出型或扩散型缓释、控释制剂,大部分药物以固体形式到达小肠,这意味着药物在释放过程中,其溶解度可发生几个数量级的变化。

3. 油 - 水分配系数

当药物口服进入胃肠道后,必须穿过各种生物膜才有可能在机体的其他部位产

生治疗作用。由于这些膜为脂质膜,因此,药物的油-水分配系数对能否有效地透过膜起决定性的作用。药物的油-水分配系数大,其脂溶性大,容易透过生物膜,但不易进一步渗人体液;相反,油/水分配系数小的药物,水溶性大,容易渗人体液,但不易透过生物膜。油-水分配系数过大或过小都会影响药物的吸收。

4. 体内稳定性

药物在胃肠道的稳定性对设计口服缓释、控释系统十分重要。某些药物因胃肠液的 pH 变化或酶的作用而不稳定,活性降低或失去活性。因此口服的药物要同时经受酸和碱的水解和酶降解作用。对于固体状态的药物,其降解速度减慢,所以对于存在这一类稳定性问题的制剂选用固体状态药物较好。

在胃酸环境中不稳定的药物可采用保护手段,延长药物在胃肠道的整个运行过程的释放传递,将制剂的释药推迟至到达小肠后再开始,使药物在小肠释放,避开胃酸环境;对于一些在小肠生理环境下不稳定或经肠壁代谢的药物,制成缓释、控释制剂后,其生物利用度降低,这是由于较多的药物在小肠段释放,使降解药量增加所致,因此此类药物不适于设计成缓释或控释系统,应考虑改变给药途径。

二、生物因素

1. 生物半衰期

药物的生物半衰期以及药物作用持续时间是设计口服缓释或控释系统时必须考虑的两大重要因素。药物半衰期的长短决定药物作用持续时间。对于大多数药物,半衰期长的,其持续作用时间也长;反之,半衰期短的,其持续作用时间也短。半衰期过短的药物也不宜制成缓释或控释系统,因这些药物制成缓释或控释系统时,所需的剂量过高,超出一般剂型所能容纳的负荷,且给病人服药和制备带来困难,同时还可能带来潜在的危机,一旦缓释或控释系统因某种原因失去缓释或控释的功能,将使大量的药物在体内迅速吸收,产生毒副反应或造成生命危险。半衰期很长的药物,因本身已具有很长的药物作用时间,而不适宜制成缓释或控释系统。

2. 药物的吸收

药物随胃肠道 pH 的变化在胃肠道不同部位的吸收速度和吸收量不同,因此通过特殊转运机制吸收的药物不适于制成一般的缓释或控释系统。同时药物的吸收特性可大大影响其是否适合制成缓释制剂,由于制备缓释制剂的目的是对制剂的释药进行控制,因而释药速度必须比吸收速度慢很多,所以对于本身吸收速度常数低的药物,则不太适宜制成缓释制剂。如果药物是通过主动转运吸收,或者转运局限于小肠

的某一特定部位进行,则制成缓释制剂不利于药物的吸收。

3. 药物的组织分布

药物在组织的分布在整个药物消除动力学中是一个重要因素,因为它不仅影响体循环中的药物浓度,而且限制药物在血液与细胞外液之间的平衡速率。药物在组织分布的主要因素是药物与组织结合及与血液中蛋白结合。被结合的这部分药物可视为无活性,也不能通过生物膜。但较高的蛋白结合率能延长药物的作用时间,一般不宜制成缓释系统。表观分布容积经常被用量描述药物在体内分布状况,包括药物与组织或蛋白的结合。人体内水的体积约为 50L 左右(按 70kg 体重成年男性计算),如果药物表观分布容积大大超过 50L,则表明该药物有较高的组织或蛋白结合率,易造成药物在体内的蓄积。

4. 药物的代谢

药物的代谢能使药物失活,或将无活性的药物变成有活性的代谢产物。药物的代谢可用药物的消除常数来描述或通过代谢产物在体内的出现来衡量。口服药物基本上是经过胃肠壁吸收进入体循环,对于大多数药物,肝脏是主要的代谢器官。在设计口服缓释、控释系统时,对肝代谢应考虑二个方面:长期服用后,能诱导或抑制酶合成的药物,不适于制成缓释或控释系统,因为难以控制和维持平稳的血药浓度;经肠壁代谢的药物或具有首过效应的药物,也不宜制成缓释或控释系统,因为药物在血液中浓度变化大。虽然这些代谢过程可被饱和但增大剂量给制备带来困难。药物因代谢损失的部分是剂量依赖型的,如果将这些药物设计成缓释或控释系统,往往会造成药物的生物利用度下降。

总之,在设计口服缓释或控释系统时,必须根据药物本身的特性,结合生理因素和剂型因素,通过综合分析来决定该药物是否需要和能否制成缓释或控释系统,其次决定或选择适宜于该药物的缓释或控释模型及释药机制,最后选择释药参数,如释药速度,释药时间和剂量等。

第二节 缓释、控释制剂的设计

一、药物的选择

缓释、控释制剂一般适用于半衰期短的药物(如生物半衰期为 2~8h),半衰期小

于1h或大于24h的,一般不宜制成缓释、控释制剂。另外,如剂量很大、药效很剧烈以及溶解吸收很差的药物,剂量需要精密调节的药物,一般也不宜制成缓释或控释制剂。以下类型药物适于制备缓释、控释制剂:抗心率失常药、抗心绞痛药、降压药、抗组胺药、支气管扩张药、抗哮喘药、解热镇痛药、抗精神失常药、抗溃疡药等。抗生素类药物由于其抗菌效果依赖于峰浓度,故一般不宜制成缓释、控释制剂。

二、设计要求

1. 生物利用度

缓释、控释制剂的相对生物利用度一般应在普通制剂80%~120%的范围内。若药物的吸收部位主要在胃与小肠,宜设计成每12h服一次,若药物在大肠也有一定的吸收,则考虑每24h服一次。为了保证缓释、控释制剂的生物利用度,除了根据药物在胃肠道中的吸收速度、控制适宜的制剂释放速度外,主要在处方设计时选用合适的材料以达到较好的生物利用度。

2. 峰浓度与谷浓度之比

缓释、控释制剂稳态时峰浓度(C_{max})与谷浓度(C_{min})之比应等于或小于普通制剂,也可用波动百分数表示。根据此项要求,一般生物半衰期短、治疗指数窄的药物,可设计每12h服一次,而半衰期长的或治疗指数宽的药物则可24h服一次。若设计零级释放剂型如渗透泵,其峰谷浓度比显著低于普通制剂,这是降低 C_{max}/C_{min} 的根本方法,此类制剂血药浓度平稳。

三、缓释、控释制剂的辅料

辅料是调节药物释放速度的重要物质。制备缓释、控释制剂需要使用适当辅料(赋形剂与附加剂等),使制剂中药物的释放速度和释放量达到治疗要求,确保药物以一定速度输送到病患部位并在组织或体液中维持一定浓度,获得预期疗效,减小药物的毒副反应。

缓释制剂中主要起缓释作用的辅料多为高分子化合物,主要有阻滞剂、骨架材料和增粘剂。阻滞剂是一大类疏水性强的脂肪、蜡类材料,常用的有动物脂肪、蜂蜡、巴西棕榈蜡、氢化植物油、硬脂醇、单硬脂酸甘油酯等,可延缓水溶性药物的溶解-释放过程,主要用作溶蚀性骨架材料,也可用作缓释包衣材料。

肠溶材料亦为一类包衣阻滞材料,在缓释制剂中,主要利用其溶解特性使之产生缓释作用。常用的有醋酸纤维素酞酸酯(CAP)、丙烯酸树脂L、S型,羟丙甲纤维素酞

酸酯(HPMCP)和醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯(HPMCAS)等。

骨架材料除上述脂肪、蜡类可用作骨架材料外,亲水胶体骨架材料有甲基纤维素(MC)、羧甲基纤维素钠(CMC - Na)、羟丙甲纤维素(HPMC)、聚维酮(PVP)、卡波沫(丙烯酸 - 烯丙基共聚物)、海藻酸盐、脱乙酰壳多糖等。常用的不溶性骨架材料有乙基纤维素(EC)、聚甲基丙烯酸酯、无毒聚氯乙烯、聚乙烯、乙烯 - 醋酸乙烯共聚物、硅橡胶等。

增稠剂是一类水溶性高分子材料,溶于水后,其溶液粘度随浓度而增大,根据药物被动扩散吸收规律,增加粘度可以减慢扩散速度,延缓吸收,主要用于延长液体药剂的药效。常用的有明胶、聚维酮(PVP)、羧甲基纤维素钠(CMC - Na)、聚乙烯醇(PVA)和右旋糖酐等。

控释材料亦多为高分子材料,仅就材料而言,它与缓释材料有许多相同之处,但它们与药物结合或混合的方式或制备工艺不同,可表现不同控速释药的特性。不同给药途径所要求的控释制剂的形式不同,所需控释材料的种类、特性也有所不同。

第三节 缓释、控释制剂的处方与制备工艺

一、骨架片

骨架型制剂是指药物和一种或多种惰性固体骨架材料通过压制或融合技术制成片状、小粒或其他形式的制剂。大多数骨架材料不溶于水,其中有的可以缓慢地吸水膨胀。骨架型制剂主要用于控制剂的释药速率,一般起缓释、控释作用。骨架型制剂是根据药物的溶出、扩散、离子交换等原理,对药物原料加工处理和对骨架材料的选择、组合,经过剂型的工艺过程而成型。不同的骨架型制剂的工艺过程是不同的,多数的骨架制剂可用常规的生成设备、工艺制备,也有特殊的设备和工艺,例如微囊法、熔融法等。骨架制剂的分类,按骨架材料性质主要有:生物溶蚀性骨架制剂、亲水凝胶(水溶蚀性)骨架制剂、不溶性骨架制剂和离子交换树脂骨架制剂。

1. 骨架片的组成和特点

骨架片是药物与一种或多种骨架材料以及其他辅料,通过制片工艺而成型的片状固体剂型。使用不同的骨架材料或采用不同的工艺制成的骨架片,可以不同的释药机制延长作用时间、减少用药次数、降低不良反应和提高生物利用度。

骨架呈多孔型或无孔型。多孔型骨架片,药物溶液通过微孔孔道扩散而释放,服从 Higuchi 方程,个别也可达到零级释放。影响药物释放的主要因素是药物的溶解度、骨架的孔隙率、孔径和孔的弯曲程度。一般适用于水溶性药物制备这类骨架片,难溶性药物不宜制备这类骨架片,否则药物释放太慢。无孔型骨架片的释药是外层表面的溶蚀-分散-溶出过程。扩散不是释药的主要途径,释药速率受生理因素影响较大。这类制剂可通过改变骨架材料的用量或采用多种混合骨架材料和增加包衣工艺等来调节骨架片的释药速率。它的释药过程服从一级或近似一级释药动力学过程,少数可调节至零级过程。

骨架片多数可用常规的生成设备和工艺设备,机械化程度高、产量大、成本低、质量稳定。根据药物的理化性质、动力学和药效学参数及人消化道生理变化因素,可选择和调节适宜的骨架材料和制备工艺,较易达到所需质控指标并具有较好的重现性。

2. 不溶性骨架材料

主要指不溶于水或水溶性极小的高分子聚合物或无毒塑料等。这些材料与药物混合制成片剂形成骨架,药物应为水溶性的。胃肠液渗入骨架孔隙后,药物溶解并通过骨架中错综复杂的极细孔径的通道,缓缓向外扩散而释放,在药物的整个释放过程中,骨架几乎没有改变,随大便排出。常用的材料有:惰性无毒塑料(如聚乙烯、聚氯乙烯等)、乙基纤维素、乙烯-醋酸乙烯共聚物和聚甲基丙烯酸甲酯(PMMA)等。

3. 生物溶蚀性骨架材料

主要有蜡类物质(如蜂蜡、巴西棕榈蜡等)、脂肪酸(如硬脂酸等)及其酯(如单硬脂酸甘油酯、软脂酸甘油酯与三硬脂酸甘油酯)等物质。由于固体脂肪或蜡在介质中逐渐溶蚀,药物从基质中释放出来。因此,释药系统的释药速度取决于基质材料的用量及其溶蚀性。

一些能增加基质材料溶蚀性的表面活性剂如硬脂酸钠、三乙醇胺等,可在不同程度上增加药物的释放速率。制备溶蚀性骨架片的常用方法是将药物趁热溶于或混悬于脂肪或蜡类骨架材料中,冷后研磨成颗粒装入胶囊或压成片剂,也可再将颗粒进行薄膜包衣。这一类释药系统要求药物具有一定的热稳定性,因为在制备过程中常常需加热。

4. 亲水凝胶骨架材料

主要是一些亲水性高分子化合物,遇水以后经水合作用而膨胀,并在释药系统周围形成一层稠厚的凝胶屏障,药物可以通过扩散作用透过凝胶屏障而释放,释放的速

度因凝胶屏障的作用被延缓。

应用亲水性材料制备的缓释或控释系统,其释药过程由以下一种或几种作用控制:水通过扩散作用进入基质;基质因水合作用而膨胀;药物在已膨胀的基质中扩散或通过基质微孔扩散;基质材料的溶解或溶蚀作用。药物在已膨胀基质中的扩散系数取决于药物本身的性质和基质的含水量,它随基质的膨胀作用增加而增大。材料的亲水能力是控制药物释放的主要因素。

亲水凝胶骨架材料品种较多,大致可分为四类:天然胶如海藻酸钠、琼脂、西黄芪胶等;纤维素衍生物如甲基纤维素(MC)、羟乙基纤维素(HEC)、羟丙甲纤维素(HPMC)、羧甲基纤维素钠(CMC-Na)等;非纤维素多糖如脱乙酰壳多糖、半乳糖甘露聚糖;乙烯聚合物和丙烯酸树脂如聚乙烯醇(PVA)、卡波沫(Carbomer)等。

磷酸川芎嗪为新型钙拮抗剂,药理作用广泛,临床用于心脑血管疾病的治疗,其半衰期短,普通片日服三次,丁广斌等采用直接压片法制备了以卡波沫为骨架材料的磷酸川芎嗪缓释片。其体外释放曲线12h内符合Higtachi方程,2~8h内接近零级。药物释放速率随卡波沫用量增多而减慢,并受卡波沫类型、释药介质pH的影响。

大黄是应用广泛的传统中药,具有清热解毒,活血化瘀,化湿止血等多方面疗效。大黄普通制剂用于消化性溃疡及其相关疾病的治疗具有服药量大,腹痛、腹泻作用明显地不足,赵瑞芝等在优化提取条件的情况下,将其制备成控释制剂,从而减轻了不良反应,提高了疗效。

二、胃内滞留漂浮型缓释片

大多数的缓释、控释系统可较好地控制药物从系统中的释放,但无法确保药物的有效吸收,因此生物利用度不高。胃肠道是多数药物的有效吸收部位,故而延长制剂的胃肠内滞留时间,可达到增加药物吸收、提高生物利用度的目的。胃内滞留漂浮型缓释片是指一类能滞留于胃液中,延长药物释放时间,改善药物吸收,利于提高生物利用度的片剂。目前多数口服缓释、控释片剂在其吸收部位的滞留时间仅有2~3h,大部分药物被释放到非最佳部位,而制成胃内滞留漂浮型缓释片后可在胃内滞留时间达5~6h,并具有骨架释药的特性从而进一步提高了药物的生物利用度。

1. 胃内滞留漂浮型缓释片的组成与特性

胃内滞留漂浮型缓释片系由药物、一种或多种亲水胶体及其他辅助材料组成制得的口服片剂,属于流体动力学平衡系统的一种制剂,简称漂浮片,实际上是一种不崩解的或溶蚀性亲水性骨架片,与胃液接触时,亲水胶体便开始产生水化作用,在片

剂的表面形成一水不透性胶体屏障膜并膨胀保持原有片剂形状,或片剂于胃内缓慢溶蚀。这一胶体界面层控制了制剂内外药物与溶剂的扩散速率,并维持密度小于1(胃液的密度约为1.004~1.01),因而片剂在胃液中保持漂浮状态,直到所有的药物释放完为止。药物的释放速率可因亲水性高分子种类和浓度不同而异。在适当控制的条件下,药物制剂在胃液的pH环境中溶解并释放药物。这不仅延长了制剂在胃肠道的滞留时间,而且药物在胃肠道能够以最大溶液量到达吸收部位,便于吸收。

理想的胃内滞留漂浮型缓释片需具有如下特性:片剂接触胃液后能形成胶体屏障膜或缓慢溶蚀于胃液中;能保持制剂的密度小于胃液的密度(1.004~1.01);应缓慢溶解足以起到一贮库作用。

2. 胃内滞留漂浮型缓释片的药物特性

胃内滞留漂浮型缓释片的药物应具有如下特性:药物的效能高,剂量范围小,在片剂中的比例一般为全片的5%~50%,不影响整个片剂在胃内滞留时间;药物在酸性条件下稳定,且易于在酸性下溶解吸收的药物;胃酸分泌抑制剂,即某些药物通过与胃壁细胞膜上的受体结合而抑制与胃酸分泌有关的腺苷酸环化酶的活性的药物;胃部治疗药物,如某些药物通过抑制胃粘膜上的幽门弯曲菌而发挥治疗胃肠炎作用;在小肠上部特定部位最佳吸收的药物;其他半衰期短,一般缓释口服制剂还不能满足缓释时间要求的药物。

3. 胃内滞留漂浮型缓释片的骨架材料和辅料

胃内滞留漂浮型缓释片的骨架材料为前述亲水胶体骨架片材料中的一部分。这种特殊的亲水胶体或其混合物组成的片剂,遇胃液时能形成一胶体屏障膜并滞留于胃内,以能控制片内药物的溶解、扩散的速率。一般高粘度的亲水胶体的水合速率慢于低粘度的亲水胶体,且前者的密度小,膨胀体积大,利于片剂滞留于胃内。同时,在选择时还应注意尽量采用能全粉末直接压片工艺的材料,否则用湿法制粒压片不利于片剂在胃内水化而滞留。

目前国内外制备胃内滞留漂浮型缓释片常用的骨架材料有以下几种:羟丙甲纤维素(HPMC),利用其高、低粘度的适当调节,可控制水化作用的快慢及保持凝胶时间的长短;乙基纤维素(EC),需与脂肪醇、脂肪或蜡类等配合应用,一般用于水溶性药物胃内滞留漂浮型缓释片的制备;聚维酮(PVP)和聚乙烯醇(PVA),常联合用作胃内滞留漂浮型缓释片的骨架材料,有较好的滞留性能,处方中PVP的配比增加,可使片剂的溶解时间和滞留时间均延长。

另外胃内滞留漂浮型缓释片的制备还需一些其他辅料:为了提高滞留能力,添加疏水性而相对密度小的酯类、脂肪醇类、脂肪酸类或蜡类,如单硬脂酸甘油酯、鲸蜡醇、硬脂醇、硬脂酸和蜂蜡等;为了调节释药速率,可添加可压性好的乳糖、甘露醇等加快释药速率;通过添加聚丙烯酸树脂Ⅱ号、Ⅲ号等,可减缓释出,使药物在肠道 pH 下才释出;为了增强亲水性,还可加入十二烷基硫酸钠等表面活性剂。

4. 胃内滞留漂浮型缓释片的制备技术

胃内滞留漂浮型缓释片的制备工艺基本上同一般压制片,但必须考虑到片剂成型后有滞留作用的特点,在工艺上应注意相应的措施:在选择亲水性胶体及辅料时,在粘合性和流动性方面能尽量适应于直接粉末压片或干法制粒压片者为宜,若采用湿法制粒压片,不利于片剂应用时的水化滞留;在压制片剂时,压力大小对片剂成型后的滞留作用影响也很大。应考虑到即使片剂有合适的硬度,又需使压得的片剂内部保持有适当的空隙,有利于成型的片剂密度小于 1,且片剂表面的亲水性高分子颗粒间留有一定的孔隙利于水化。

刘产明等将中药复方制剂胃幽净制成胃内滞留漂浮型缓释片是很合理的,因胃粘膜为药物主要的吸收部位,所得片剂的生物利用度明显提高。

5. 提高漂浮力的措施

胃内滞留漂浮型缓释片是以流体动力学平衡体系(HBS)为原理设计而成的,这种制剂成败的关键在于其在胃内能否达到预期的漂浮效果,即制剂在体内是否具有能维持较长时间的漂浮力。现今提出的提高漂浮力的措施有:加入适当的助漂剂,如单硬脂酸油酯、十八醇、蜂蜡和硬脂酸等;加入发泡剂,如碳酸盐或碳酸盐与酸性物质联合使用。

三、生物粘附片

生物粘附片系指有生物粘附性的能粘附于粘膜并吸收药物以达到治疗目的的片状制剂。生物粘附片是由具有生物粘附性的聚合物与药物混合组成片芯,然后由此聚合物围成外周,再加覆盖层而成。

生物粘附片可应用于口腔、鼻腔、眼眶、阴道及胃肠道的特定区段,通过该处上皮细胞粘膜输送药物。该剂型的特点是加强药物与粘膜接触的紧密性及持续性,因而有利于药物的吸收。同时利用生物粘附片容易控制药物吸收的速率与吸收量。生物粘附片既可安全有效地用于局部治疗,也可用于全身。口腔、鼻腔等局部给药可使药物直接进入大循环而避免首过效应,通常使用的舌下片,药物是在唾液中溶解后吸

收,而口腔粘附片中药物则是直接由粘膜吸收,从而为改善药物的释放和吸收提供多种可能性。

1. 生物粘附的机制与释药特性

任何一种生物粘附都需生物粘合物与粘蛋白/上皮细胞间的紧密接触,常称为接触物的“润湿”。这样的分子接触会产生三种类型的粘合相互作用。第一种粘合相互作用称为机械嵌合,即生物粘合物进入粘蛋白-组织中的空隙而不能逆向脱出。这种生物嵌合无化学键结合,仅高度流体性的生物粘性物质才能符合这种结合方式。生物粘合物渗入粘液或组织后,若发生流体性质变化,可形成半永久性粘合,致使粘合物不能逆向脱出空隙。交联度大的物质不能较完整地相互渗入,不溶于粘液层的物质则不能相互渗入。外加作用力往往增加机械嵌合作用的粘合性。第二种相互作用可使生物粘合物与接触面基团发生化学反应生成共价键物,释药系统所需粘合为几分钟到几小时,共价键作用过于持久而强烈,因而不适用于给药系统。最后一种相互作用是由不同吸引力构成的综合作用,包括静电吸引力、范德华引力、氢键和疏水键。范德华引力又由偶极力、诱导力和分散力构成。对生物粘合,此类作用力最为重要,其中分散力、氢键和疏水键起着较大的作用。

生物粘附片在水中表面呈胶凝的屏障可减慢药物释放速率,制剂材料起到粘附和缓释两个特性。缓释的机制,取决于药物和聚合物间共价键的裂解,然后药物在粘附骨架中溶解扩散。释放药物的过程,随着不同的粘附材料的配方而有不同的动力学过程。

2. 生物粘附片的粘附材料

具有生物粘附性能的高分子聚合物作为基质材料,这些聚合物应具备以下条件:无毒性;不易被消化道溶解吸收;能很好粘附于水性生物膜上,易与药物混合且对药物释放无显著影响;价廉易得。

对生物粘附性能与物质的结构和理化性质的研究表明,带较多阴离子的电解质,特别是带较多羧基与羟基残基键的物质,生物粘附性能优于中性或阳离子型多聚物。同时水不溶性多聚物性能较水溶性聚合物好。此外,生物粘附性还与材料的电荷量、水合度以及分子中疏水基的数目和性质等因素有关。

具有上述性质较适宜的生物粘附性聚合物-阴离子聚合物有:卡波沫(Carbomer),在 pH6~12 时最为粘稠,具有增粘效果好,品质均一,比天然树脂纯度高,耐老化,粘性稳定,受温度影响小,不受微生物影响等特性;羟丙基纤维素(HPC),可与

卡波沫配合使用,如增加羟丙基纤维素的浓度,可加快药物释放,而且容易成型,增加卡波沫的浓度,则可提高水分的吸收量,从而增强粘膜的附着力,体外试验表明羟丙基纤维素和卡波沫等量配比或卡波沫量稍多时,释药效果良好。

四、膜控片

利用缓释或控释包衣技术制备的口服缓释、控释制剂除渗透泵片外,尚有微孔膜包衣片、膜控释小片及肠溶膜控释片等。这些缓释、控释剂型除用渗透性强的包衣材料例如渗透型聚丙烯酸树脂包衣外,对一些渗透性较差的包衣材料如乙基纤维素、醋酸纤维素及一些无渗透性能的缓释包衣材料如硅酮弹性体,目前多在這些包衣材料的包衣液中加入致孔剂然后包衣,制成所谓微孔膜包衣控释剂型,此种缓释或控释剂型的释药原理类似于渗透泵,但无需激光打孔,利用常规的生产工艺即可投产,易于推广,是目前应用最广、品种较多的剂型。

1. 微孔膜包衣片

微孔膜控释剂型通常是用胃肠道中不溶解的聚合物如醋酸纤维素、乙基纤维素、乙烯-醋酸乙烯共聚物、聚丙烯酸树脂等作为包衣材料,在其包衣液中加入少量致孔剂如聚乙二醇(PEG)、聚维酮(PVP)、聚乙烯醇(PVA)、十二烷基硫酸钠、糖和盐等水溶性物质,亦有加入一些水不溶性粉末如滑石粉、二氧化硅等,甚至将药物加在包衣膜内既是致孔剂又是速释部分,用这样的包衣液包在用普通方法制成的片剂上即成微孔膜包衣片。

水溶性药物的片芯应具有一定硬度和较快的溶出速率,以使药物的释放速率完全由微孔包衣膜控制。当微孔膜包衣片与胃液接触时,膜上存在的致孔剂遇水部分溶解或脱落,在包衣膜上形成无数肉眼不可见的微孔或弯曲小道,使衣膜具有通透性。胃肠道中的液体通过这些微孔渗入膜内,溶解片芯内的药物到一定程度,片芯内的药物溶液便产生一定渗透压,阻止水分继续渗入,由于膜内外浓度差的存在,药物分子便通过这些微孔向膜外扩散释放。药物向膜外扩散的结果使片内的渗透压下降,水分又得以进入膜内溶解药物,如此反复,只要膜内药物维持饱和浓度且膜内外存在漏槽状态,则可获得零级或接近零级速率的药物释放。包衣膜在胃肠道内不被破坏,最后由肠道排出体外。

微孔膜包衣片药物的释放与药物本身的溶解度、包衣膜的性质、致孔剂的性能和用量、形成膜孔的大小和数量以及包衣膜的厚度等因素有关。

2. 膜控释小片

膜控释小片是将药物与辅料按常规方法制粒,压制成小片,其直径约为 3mm,用缓释膜包衣后装入硬胶囊使用。每粒胶囊可装入几片或 20 片不等,同一胶囊的小片可由包上不同缓释作用的包衣膜或不同包衣厚度的小片组成。此类制剂无论在体内外皆可获得恒定的释药速率,是一种较为理想的口服控释剂型。这类制剂与包衣颗粒剂一样是一种剂量分散型的控释制剂,但颗粒剂在胃肠道内很难达到理想的零级释药特性,其原因可能是由于颗粒形状大小、包衣厚度上的不规则造成的,而制成小片则可使包衣个体在大小、形状和包衣厚度上整齐一致,故质量均匀,释药恒定。在生产工艺上也较控释小丸剂等简便,质量上也易于控制。

3. 肠溶膜控释片

肠溶膜控释片是在药物片芯外包上肠溶衣,再包上含药糖衣层而得。含药糖衣层在胃液中释药,当肠溶衣片芯进入肠道后,衣膜溶解,片芯中的药物释出,因而延长了释药时间。常用的肠溶材料主要有以下几种:醋酸纤维素酞酸酯(CAP)、肠溶型丙烯酸树脂(Eudragit L 和 S)、聚醋酸乙烯苯二甲酸酯(PVAP)、邻苯二甲酸羟丙甲纤维素酯(HPMCP)、琥珀酸酞酸羟丙甲纤维素(HPM(CAS))等。

五、渗透泵片

1. 渗透泵片的组成与材料

渗透泵片是由药物、半透膜材料、渗透压活性物质和推动剂组成。常用的半透膜材料有醋酸纤维素(CA)和乙基纤维素(EC)等。渗透压活性物质起调节药室内渗透压作用,其用量多少关系到零级释药时间的长短,常用乳糖、果糖、葡萄糖、甘露糖的不同混合物。推动剂亦称促渗透聚合物或助渗剂,能吸水膨胀,产生推动力,将药物层的药物推出释药小孔,常用分子量为 3 万到 500 万的聚羟甲基丙烯酸烷基酯与分子量为 1 万~36 万的聚维酮等。除上述组成外,渗透泵片中还可加入助悬剂如阿拉伯胶、琼脂、果胶和明胶等;粘合剂如聚维酮;润滑剂如硬脂酸镁;润湿剂如脂肪胺、脂肪季铵盐等。

2. 影响渗透泵片释药的因素

为了使渗透泵片获得理想的释药速率,可控制下述三个关键因素:膜内外的渗透压差,渗透泵片释药的驱动力就是依靠包衣膜内外的渗透压差,渗透泵片药室内的渗透压至少要比膜外胃肠液渗透压大 4 倍才能保证释药的均匀恒定;包衣膜对水的渗透性,不同材料构成的包衣膜,对水有不同的渗透性,膜渗透性越大,水进入渗透泵药室快,系统释药也快;释药孔的大小,渗透泵控释片每片上至少应有一个释药孔,可以

通过机械打孔,激光打孔和膜致孔剂方法形成,释药小孔一般为圆形的,也可以是方形的,三角形的或不规则形的,释药小孔的大小可以从几十微米到几百微米不等,有些可能更大些,应视具体情况而定。