

· 综 述 ·

口服控制释放型给药系统的发展趋势和新途径

南京药学院药剂教研室 李少玲 屠锡德

一、引 言

控制释放系统即是通过控制药物进入体循环的速度和/或控制药物到达其作用部位的时间和速度。以增加药物作用的选择性。也就是说该释放系统使药物能自动地按某一速度在确定的期间内释放,以满足特殊治疗的需要,减少毒副作用,确保用药的安全有效。

近年来,国内研制成功的有异烟肼和扑尔敏蚀解片^{[1][2]}、长效硝酸异山梨醇片^[3]、阿司匹林长效缓释片^[4]、茶碱缓释片和强力霉素缓释片^[5]、消炎痛渗透泵和盐酸氯丙嗪恒释片^[6]及市售的氯化钾缓释片^[7]等。目前许多教学、科研及生产单位对控释制剂日益重视,进行了大量的研究工作并已取得了初步进展。

目前国外广泛应用的口服控释制剂体系的药物有:(1)维生素,矿物质,激素;(2)利尿药和心血管系统药;(3)中枢神经系统药;(4)呼吸系统药;(5)抗菌素(仅四环素类);(6)胃肠道药物。

二、口服控释制剂的

设计基础^[9]

大多数药物的作用与其浓度有关,也即

受体的效应随着药物浓度的增加而增加。因而,治疗体系是通过控制药物浓度来控制药理效应。一般说来,如血药浓度保持不变,则药物的作用也保持不变。

剂型设计旨在以最小药量和适宜的给药频率给药而控制体内血药浓度或药理效应。在这种情况下,给药间隔时间包括两方面:

吸收时间(负载相): ——等于控制制剂药物的释放时间;
排泄时间: ——药物动力学的排泄相。

因而,要有一合适的给药间隔时间,应设计一适当可行的吸收时间以获得理想的吸收程度,达到理想的最大血药浓度或/和控制一定的疗效。

控释制剂中药物作用的持续是由药物分子从制剂中的释放模式所决定的。因此,在设计控释体系时,应着重研究影响药物转运的物理化学性质和分子动力学因素,多聚物材料的渗透性能,保证产生生物相容性的力学和化学特性。

首先,确定药物的治疗有效血药浓度范围,凡已知药理效应和药物动力学的药物,其治疗指数小或生物半衰期短者,均可考虑制成控释制剂。

$$\text{治疗指数(TI)} = \frac{\text{最大可耐血药浓度}}{\text{最小有效治疗浓度}} \quad (1)$$

若药物在给药间隔 τ 内经多次给药, 则血药浓度变化的平稳度可用稳态时的最大与最小血药浓度之比来表示, 即作为控释体系设计的一参数——剂型指数。

$$\text{剂型指数(DI)} = \frac{\text{最大血药浓度}}{\text{最小血药浓度}} \quad (2)$$

因此, 当 $DI < TI$ 时, 便可得出安全有效的给药方案。也即: 控释制剂的剂型指数 $(DI) < \text{药物的治疗指数}(TI)$ 。

第二: 控释体系的药物释放模式。主要分成两类:

(1) 以缓慢的零级或慢一级速度释放药物; (2) 有一快速释放的起始剂量, 然后以慢零级或慢一级速度释放维持剂量(如图1)。

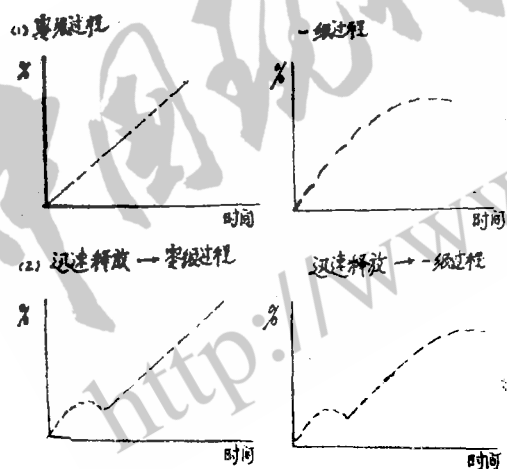


图1 药物释放模式

对于某些药物来说, 零级释放模式比其它类型的释放更为重要。尤其对于口服控释体系, 要求所设计的剂型, 药物释放应与其环境无关, 然后在胃肠道内以恒定的速度释放药物分子以产生理想的血药浓度 C_p ——零级释放给药体系。这时, 零级释放速率 Z

为:

$$Z = C_p \cdot V_{Cl} \quad (3)$$

式中 V_{Cl} 为药物的清除率。

对于口服控释制剂, 很难估算最佳释放周期。有些药物会因人而异, 有些药物不能显出一显著的吸收部位, 或在胃肠道的末端区域对细菌的降解较敏感, 因此降低了有效吸收的时间。有研究表明, 物体从口腔至肛门的平均转运时间约为25—30小时, 胃肠道的排空时间约为24小时, 因此建议所设计的口服控释体系的释放周期必须小于24小时, (也即在24小时内以受控速度释放药物), 以便获得较大的药物吸收量。

三、口服控制型药物 给药的新型药物 释放系统的发展^[10]

据文献报道, 最近发展了许多新型的药物释放系统, 它们可被用于消化道的药物控制给药系统, 主要有:

(一) 渗透压控制的药物释放系统

将具渗透活性的药物如 KCl (氯化钾) 或一非渗透性药物与渗透活性盐(如 $NaCl$) 的混合物制成一片芯, 然后用一生物不和谐共存的聚合物(如醋酸纤维素)包衣而形成一半透膜(图2)。利用一激光束通过包裹膜钻一特定直径的释放孔, 以释放药物溶质。



图2 渗透压控制的药物释放系统

这一包裹膜较坚硬, 在整个药物释放过程中能够保持药物释放系统的结构完整。在使用时, 胃肠液通过半透膜不断吸收进入药物贮存室, 很快地溶解渗透性盐, 并在膜内外产生渗透压梯度。在该渗透压梯度下, 药

物溶质通过释放孔不断溶出，从而延长了释放的时间。由下式可以定义这时的释放速度：

$$\left(\frac{Q}{t}\right)_z = \frac{P_w A_m (\pi_s - \pi_e) S_D}{\delta_m}$$

式中：P_w、A_m和δ_m分别是水的渗透力，半透膜的表面积和厚度；π_s是该系统中渗透活性盐在饱和时的渗透压；π_e是胃肠道的渗透压；S_D为该药物的溶解度。

原则上，这种类型的药物释放系统以零级速率过程不断地释放药物溶质，直至该系统中，渗透活性盐的浓度下降至饱和溶解度以下。然后以非零级过程释放药物，这时的速度可以由下式表示：

$$\frac{dQ}{dt} = \frac{(Q/t)_z}{\left[1 + \frac{(Q/t)_z (t - t_z)}{S_D \cdot V_t}\right]^2}$$

式中：(Q/t)_z为零级药物释放速率；
V_t是该系统内的总体积；
t_z是该系统以零级速率释放药物时的总时间；
t是药物总的滞留时间；

包裹膜的厚度影响渗透压控制型药物释放系统中零级释放型药物的释放速率和时间(图3)。

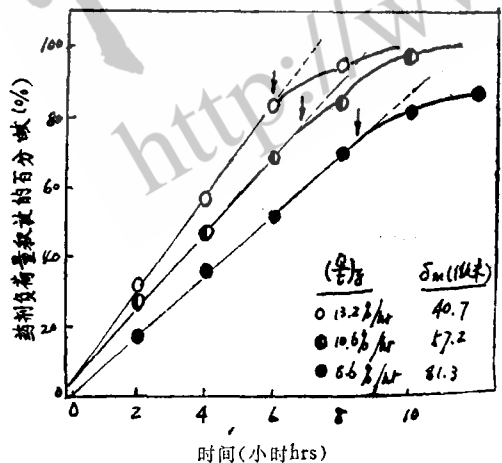


图3 包衣膜厚度对于消炎痛从渗透压控制的药物释放系统中零级释放的速率和时间的影响

半透膜的外表面可进一步包裹一层生物腐蚀性聚合物(如肠衣膜，以调节胃肠液透过半透膜的利用度。该释放系统的包衣膜也可以由二片或二片以上具有不同渗透力的半透膜压成一薄片组成。或由一半透膜和一微孔膜压成一薄片组成。

渗透压控制型药物释放系统可以进一步改成由移动的隔板分离成的双室(图4)。这种渗透性隔室从胃肠道吸收液体而在隔板上产生一渗透压，这一压力使板移动从而降低室的体积并通过释放孔释放药物溶质。

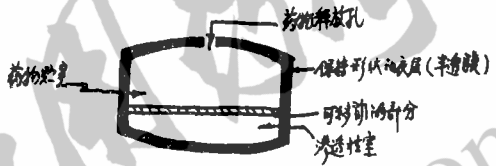


图4 渗透压控制的药物释放系统

(二) 水压控制型药物释放系统

该系统是由一坚硬的室型构造物内裹入一可崩解的药室组成(图5)。在该药室与外层之间含有一由吸收剂层和可膨胀的亲水性交键型的聚合物(如多羟基烷荃甲基丙烯酸盐层)压成的薄膜，通过外室的较低端的环形孔隙(通道)吸收胃肠液。这一吸收使薄片膨胀，并在该系统中产生一水压，该压力使得药室缩小并通过释放孔释放液体药物制剂。

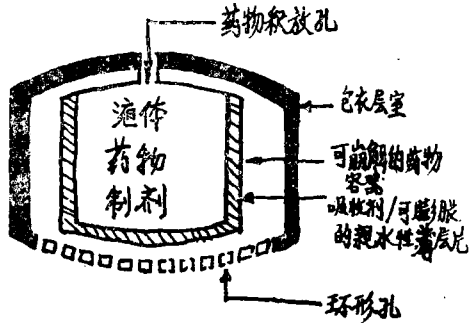


图5 水压力控制的药物释放系统

(三) 控制药膜扩散型药物释放系统

膜扩散过程已被成功地应用于硝酸甘油

的控制透皮吸收给药系统——控制药物释放系统的研制(硝基透皮吸收系统),以及莨菪碱通过完整皮肤吸收系统(莨菪透皮吸收系统)的研制。这些控制膜扩散的给药系统被认为是使用一预制的微孔膜来计量治疗制剂的释放量。

膜扩散过程也被用于口服药物控制释放系统的研制。在该系统中,微孔膜直接由胃肠道中非多孔聚合包衣物形成。现在已有几种确实可行的发展趋向,介绍如下。

(1) 包上微孔膜的片剂

首先将水溶性药物部分与适当的药用赋形剂混合压成片芯,然后用一层非一胃肠道腐蚀性的聚合物膜(如:聚氯乙烯和醋酸乙酯)包衣,这种包衣的聚合物含有少量的水溶性微孔型无机物(如月桂醇硫酸镁),当片剂与胃肠液接触时可以产生多孔结构部分。(如图6)改变聚合包衣物的多孔结构和刚性,可以调节恒定速率下释放药物的快慢。

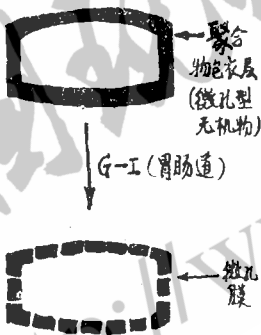


图6 微孔包衣膜片

(2) 控制膜溶解性的固体制剂

首先也是将水溶性药物部分与适当的赋形剂混合压成片芯,然后包上一层热塑多聚合物(如聚氯乙烯),这层聚合包衣物至少含有80%增塑剂(如二辛基邻苯二甲酸盐),以在胃肠道中产生一可溶性膜,(图7)。该药物的释放速率可被控制,并通过测定聚合包衣物中增塑剂的浓度可以预测释放速率。

(3) 控制释放的肠衣片

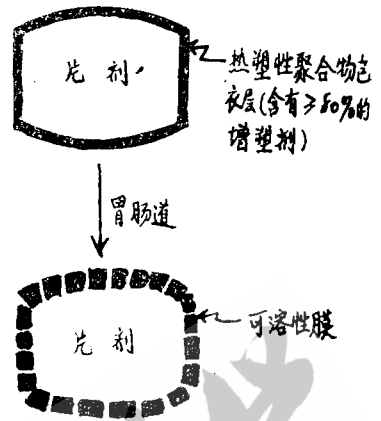


图7 控制膜溶解性的固体制剂

所设计的片剂仅在肠内以一特定速率释放出对胃液不稳定药物,该片剂通过包上一不溶于肠液的聚合物,(如乙基纤维素)以及可溶于肠液的聚合物(如羟甲基纤维素邻苯二甲酸酯)(图8)而制得片芯。

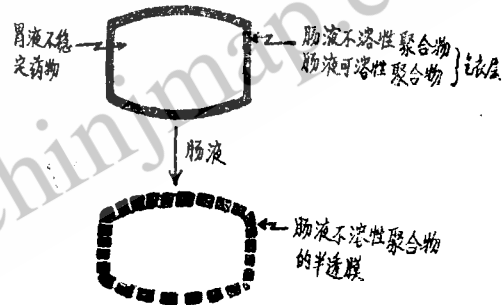


图8 控制释放的肠衣片

在肠道中,羟甲基纤维素邻苯二甲酸酯成分被肠液溶解出,而留下乙基纤维素微孔膜,它使得药物在肠道内受到控制释放。

(4) 多层薄片的释放片剂

片剂的制备:先把一负荷剂量药物分散于多层水溶性羧甲基纤维素(CMC)中,在交键型的多层羧甲基纤维素层(水不溶性的,但在水中可膨胀)中夹入负荷剂量药物——CMC层,然后在13000p.s.i.g压力下将这些薄片压成一多层片剂,随后再用一合适的聚合物包衣材料包衣(图9)。

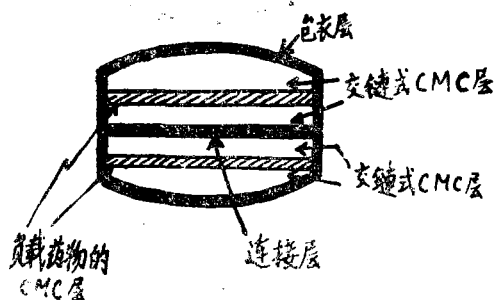


图9 持续释放的多层片

在胃肠道中,交键式 CMC 层慢慢膨胀和胶化,并产生一胶体状屏障,它可以控制药物从 CMC 层释放出来。

(5) 与 PH 无关的控制释放型颗粒剂

所设计的颗粒剂适于口服的且以一定速率控制释放的酸性或碱性药物。在胃肠道中,药物释放速率与 PH 条件的变化无关。(图10)

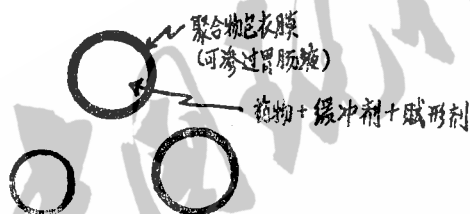


图10 与 PH 无关的控制释放颗粒剂

颗粒剂的制备:把一酸性或碱性药物同一种或一种以上缓冲剂, (如柠檬酸的一代,二代或三代盐),以及合适的赋形剂混合制成小颗粒,再用可渗透胃肠液的聚合物(如各种纤维素衍生物)包衣而成颗粒剂。

这种聚合包衣层起着一控制渗透膜的作用。因此,当胃肠液流经该液时,缓冲剂便调节液体至一合适恒定的 PH 值,在该值时,

药物被溶解并以——恒定速率透过膜,而不管药物处于消化道的任何部位。

(6) 触变性双层片

双层片的每一层的制备:将不溶性药物溶解或分散在一胶体中,该胶体由一溶剂(如乙醇)中具不同浓度的 Thixcin R (C_{16} - C_{18} -价脂肪酸羟基甘油酯)制成。然后蒸去溶剂,便得到一分散药物的软材,软材经过筛,制粒并压线一片芯(图11)。通过变换药物与 Thixcin R 的比例,可以控制药物的释放速度。

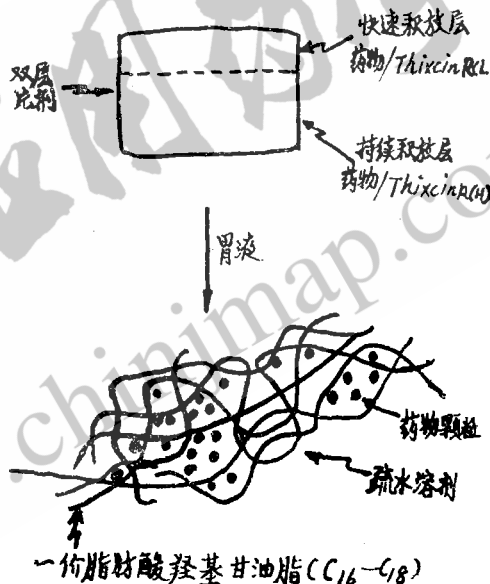


图11 触变性双层片

在胃肠道中, Thixcin R 吸收水分,形成一半刚性质块,它起着一疏水性溶胶的作用,在溶胶中,丝状聚合物连结在一起,并通过液体溶剂扩散。

(未完, 待续)