

· 译文与文摘 ·

薄膜包衣片——一种药物控制释放系统

药品缓释概念已受到相当的重视,一些控释制剂已在市场出现。这些制剂的用途在于,药品在通过胃肠道的过程中连续不断的释放药物,从而在一个较长的时间内产生恒定的血浆药物浓度并可能减少副作用。对于血浆中消除比较快的或者会造成局部和全身副反应的药物适合于制备缓释制剂。理想的缓释制剂仅取决于其活性物质的溶出速率,而机械的、酶、粘度、表面张力、pH及盐浓度等因素不应影响其活性物质的释放。然而多数药物的吸收相(或期)必须在8—10小时内完成以获得良好的生物利用度。用薄膜包衣技术制成的片剂,其药物溶出的过程可用氯化钾作为一个典型的药物来加以说明。

未包衣或肠溶包衣的氯化钾片造成胃肠道副反应的频率很高,普通片和肠溶包衣片之间的差别仅仅表现在造成消化道溃疡的位置不同而已,数例由十二指肠溃疡而引起的肠道狭窄就是由肠溶包衣氯化钾片所造成的。如果胃肠道中的氯化钾片在较长时间内以恒速释放,副作用可达最小。

薄膜包衣是指使片剂上包上一层多孔的、可透水的,在胃肠道中不被溶介的膜。胃液通过膜孔穿透到片中去将药物溶解。

当挑选水不溶性聚合物材料时必须符合下列质量控制的要求,即低毒、不受胃肠道及肠蠕动的影响、在无毒溶剂中的溶解性要好、适于片剂包衣、膜的机械性能好。经过对几种不同的聚合物(纤维素衍生物、尼龙和各种丙烯酸聚合物)进行试验,我们决定对聚氯乙烯塑料作进一步研究。该聚合物的机械

强度既好,对氯化钾片蕊表面的粘附作用也较满意。

实验部分

片蕊制备:氯化钾用50%聚乙烯吡咯烷酮的乙醇—丙酮(1:1)溶液制备颗粒,32克溶液与1000克氯化钾混合,湿颗粒通过0.5~0.7mm筛孔过筛,在有通风的烘房内40℃干燥2小时,再压成圆形、双凸的片剂,直径为12mm,硬度为8KP,37℃水中的崩解时间为8分钟,片重为1016mg,其中含KCl 1000mg。

薄膜包衣片的制备:片剂的聚合物薄膜包衣是在普通的,直径为50cm的包衣锅内进行,每批5000片,包衣是由13% W/V 聚合物丙酮溶液组成,因为其粘度高,所以不能使用浓度更高的溶液。将不同数量微粉化的蔗糖(粒度 $<10\mu\text{m}$)混悬于聚合物溶液中,用无空气型喷雾器(喷嘴为0.1mm)将各种混悬液喷洒到动态的片子上,喷雾速度为30ml/分,包衣的工作连续进行,直到每片包衣的重量为50mg才结束。

药物扩散的研究:氯化钾从片剂中扩散溶出速率的测定采用改进烧杯法、升柱法及转兰法进行。

薄膜强度采用空的包衣壳进行测定,将氯化钾薄膜包衣片在大量蒸馏水中浸泡24小时,将药物完全溶出,空壳浮于水面,外形无改变,取出供用。测定器由作者设计的,是一个圆柱体,内中有一由压缩空气操纵的活塞,压缩空气的压力由一测压计记录,活

塞压榨空包衣壳，直至压瘪或破裂，其最大空气压力即为薄膜的机械强度。

结果和讨论

薄膜包衣的特点：该种包衣由一个水不溶性聚合物和一个分散的水溶性的孔形成物质组成。当薄膜包衣片溶胀以后，胃液将孔形成物质溶解。残留单体(氯乙烯)的量由气相色谱法测定，含量小于 1ppm。孔形成物质为微粉蔗糖，其毒性和溶解度是理想的。

包衣过程的再现性是高的。表 I 表明四个连续生产批号的薄膜包衣 KCl 片的释放特征。包衣材料中可溶性成份与不溶性聚合物的比例对释放速度有影响，该比例的重要性可从表 II 数据得到证明。可溶性与不溶性成份的比例愈高，包衣的孔径愈大。利用该比例来生产所需释放速度的片剂。

薄膜强度的研究：影响壳硬度的主要因素是薄膜的厚度，薄膜成份的细微变化对薄膜的机械强度不会产生很大的改变。本试验得到的薄膜包衣片其挤压强度为 7KP，试验证明，薄膜包衣片的机械稳定性足以耐受通

表 I 薄膜包衣过程的再现性*

批 次	第 1 小时内释放 KCl 的 量 (%)	释放 90% KCl 所需时间 (小时)
A	16.9	$5.9 \pm \begin{smallmatrix} 0.6 \\ 0.4 \end{smallmatrix}$
B	15.9	$5.8 \pm \begin{smallmatrix} 0.8 \\ 0.6 \end{smallmatrix}$
C	16.7	$5.8 \pm \begin{smallmatrix} 0.6 \\ 0.5 \end{smallmatrix}$
D	17.0	$6.1 \pm \begin{smallmatrix} 0.8 \\ 0.5 \end{smallmatrix}$

* 注：共四批，每批分析 6 片，用转兰法测定，90% 释放时间两个数值是分析中得到的极值。

表 II 薄膜包衣成份对 KCl 释放的影响(转兰法 37℃)

批 次	1	2	3	4
可溶性与不溶性成份比例	1.81	2.12	2.57	2.82
50%溶出时间(分)	121	88	64	48

过人体的胃肠道时的考验。

(J. Pharmaceutical Science 772—775,
1983. 傅必慎译)