

· 综 述 ·

口服控制释放型给药系统的发展趋势和新途径(续)

南京药学院药剂教研室 李少玲 屠锡德

(四) 延长药物在胃肠道运行的时间

近来已创立了几种方法,通过延长药物释放系统在胃中的滞留时间而延长药物在胃肠道的运行时间。

(1) 漂浮于胃内的片剂

在与胃液接触时,漂浮于胃内的片剂形成了一水不透性胶体屏障膜包围在其表面,并维持一定密度(小于1)。所以,片剂在胃液中保持漂浮状态直至所有负荷剂量的药物释放完为止。(图13)

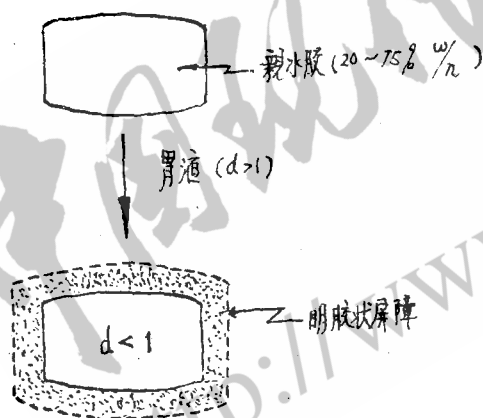


图13 胃内漂浮片剂

这种片剂是由药物,赋形剂及一种或一种以上20~75% (w/w) 的亲水性胶体(如羟乙基纤维素,羟丙基纤维素,羟丙甲基纤维素和羧甲基纤维素钠)的均匀混合物通过简单制粒,然后将这些颗粒压成5—6scu,硬度的片剂。

另外,还可以制成含有速释部分和缓释部分的双层片剂。(图14),在从快速释放层

释放出起始剂量后,持续释放部分吸收了胃液并在其表面形成一不透性凝胶屏障层。它产生的密度小于胃液,因而能在胃液中保持漂浮状态直至释放完所有的负荷剂量。已有例子证明,胃内漂浮片技术可应用于生物医学上。

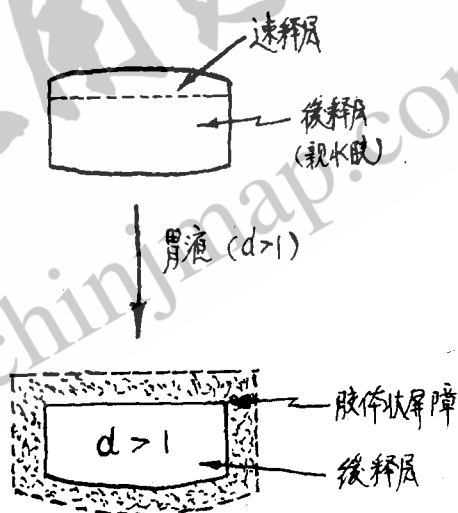


图14 胃内漂浮的双层片剂

(2) 胃内漂浮药物释放装置

通过组合一漂浮室(可以做成真空的或填以空气或一无害气体)便可做成一种漂浮在胃中的药物释放装置(图15)。



图15 胃内漂浮药物释放系统

药物贮室被包裹于一具有孔隙(沉着于底部和顶端)的微孔室中。该药物贮室的外壁被完全封闭以阻止胃同不溶性药物的任何接触。

在胃内,漂浮室使得药物释放系统悬浮在胃液中。液体通过孔隙进入室内,溶解其中药物并将药物溶质带出药物释放系统外以不断转运至肠道中。

(3) 胃内可膨胀的药物释放装置

通过组合一可膨胀室(内含有一在体温可汽化的液体如乙醚,使室在胃内膨胀)可以维持药物释放装置在胃内的滞留时间(图16)。

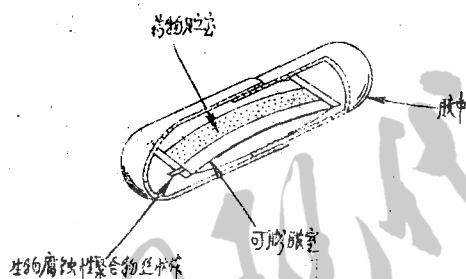


图16 胃内膨胀的药物释放系统

药物释放装置的制备:它是由装载有药物贮室的膨胀室而构成。该装置是一药物饱和的聚合物基质,然后将该释放体包裹于胶囊中,经口服后,胶囊溶解释放出药物贮室和膨胀室,该膨胀室自动膨胀并使药物贮室滞留在胃中,药物溶质不断从贮室扩散进入胃液中。

可膨胀室也含有一生物腐蚀性聚合物丝状体(如聚乙烯醇-聚乙烯的聚合物),它可在胃液中缓慢溶解使得膨胀室在一预定时间周期后崩解以使该系统自动地排出胃外。

(4) 胃内控制渗透的药物释放系统

先前讨论过的渗透压控制的药物释放机制也可用于胃内漂浮片释放系统中以控制药物在胃内部位的释放。(图17)。

该系统包括一控制渗透压药物释放系统

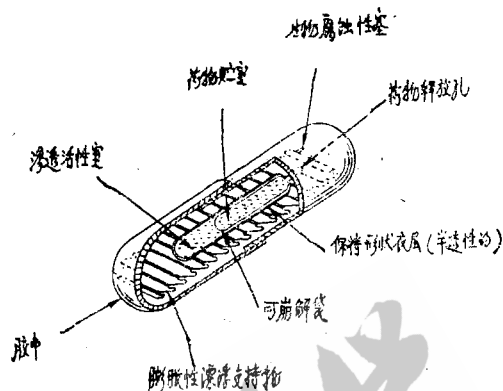


图17 胃内控制渗透的药物释放系统

和一漂浮在生物腐蚀性胶囊中的可膨胀的漂浮支持物。当它到达给药部位(如胃)时,便可迅速地崩解而释放出药物释放装置和可膨胀的漂浮支持物。

可膨胀的漂浮支持物由一可变形的中空聚合物口袋做成,内含有一液体,在体温时液体气化而使口袋漂浮。

控制渗透压的药物释放装置由两个室组成:(i)药物贮室;(ii)渗透活性室。药物贮室用一紧压敏感性可收缩袋做成,该室不渗透蒸汽和液体,且具有一药物释放孔。渗透活性室含有一渗透性盐,并包于一半透性室内。在胃内,肠液不断通过半透膜进入渗透活性室以溶解渗透性盐,并在可收缩袋上产生一渗透压,由于袋的收缩压迫而降低药物贮室的容积,并通过释放孔释放出药物溶液。

漂浮性支持物也含有一生物腐蚀性塞子,它在一预先测定的时间周期内受到腐蚀而缩小,随即离开胃。

(5) 瘤胃内控制药物释放装置

可将一含药的聚合物基质层压在二层水不溶性聚合物膜之间而形成一夹心型合成物,然后用一明胶带把该合成物卷成一定形状以便于口服。在瘤胃内,胶带被溶解使得原拘形复原以延迟药物在瘤胃中的滞留时间。(图18)。

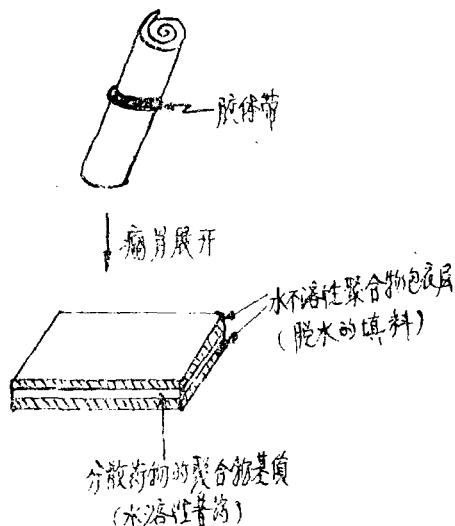


图18 瘤胃内控制药物释放装置

含药聚合物的制备：将水不溶性聚合物（如醋酸乙烯酯聚合物）和水溶性药物的均匀混合物加热至 100°C ，然后把该混合物压成薄片。

聚合物薄膜的制备：将一水不溶性醋酸乙烯酯聚合物和一脱水性填充物（如乳糖）的均匀混合物加热到 100°C ，然后把该混合物压成一包衣膜（根据脱水性填充物的装 纳 容 量来控制药物的释放速率）。

(6) 生物粘性研究

有人研究了生物胶粘剂可能延长药物在胃肠道内的运行时间。图19详示了生物胶粘剂研究的概念。含药的生物胶粘聚合物与胃、十二指肠和结肠不断产生大量的粘液（它与胃肠道表皮保持着紧密的联系）中的粘蛋白分子结合，因而保留在表面上皮膜上以延长药物在胃肠道转运的时间；药物分子不断从生物胶粘聚合物中释放出以便吸收。通过测定禁食狗的胃排空时间，可以发现生物胶粘聚合物滞留于胃中的周期比非生物胶粘聚合物长4—8倍。

四、克服肝脏“首过”作用

如药物受到强烈的肝脏“首过”消除作

用，那么通过控制释放或持续释放过程，口服给药与普通的速释给药相比并无任何优点。事实上，由控制或持续给药，药物分子可能受到更大程度的肝脏首过作用。但它可以通过物理的和化学的方法以及口腔和舌下给药的途径来减少和避免肝脏的“首过”作用。

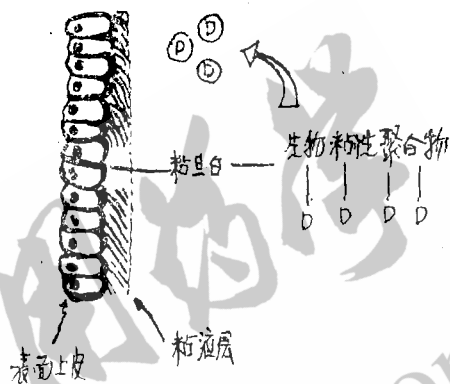


图19 生物粘性研究

药物—聚合物复合物粘附于表皮的粘蛋白上并滞留于表面上皮，以延长胃肠道运行时间

物理法：如扑热息痛受肝内微粒体酶的代谢成为葡萄糖醛酸甙和硫酸盐而通过尿液排泄途径消除（图20），肝脏首过代谢占扑热息痛剂量的90~100%，只有约10%的量保持原形，发挥药理活性。然而，扑热息痛的肝代谢可能产生抑制代谢作用。它通过肠道和肝微粒体中的UDP-葡萄糖醛酸转移酶的作用，应用竞争代谢机制而抑制麻醉药的代谢如图21所示，由于扑热息痛的优先代谢，使麻醉药代谢消除作用明显下降，因此增加了口服麻醉药的生物利用度和药理活性。化学法：麻醉药的代谢消除也可通过阿司匹林衍生物的形成而减少到最低限度。图22表示在肝脏“首过”代谢过程后，前体药物麻醉剂—阿司匹林衍生物分解成麻醉药和阿司匹林而获得协同的止痛作用。口腔和舌下给药：一般药物的油水分配系数大者(730)，其粘膜吸

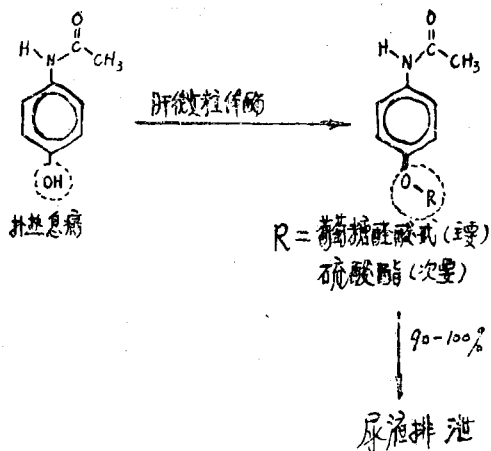


图20 肝脏首过代谢

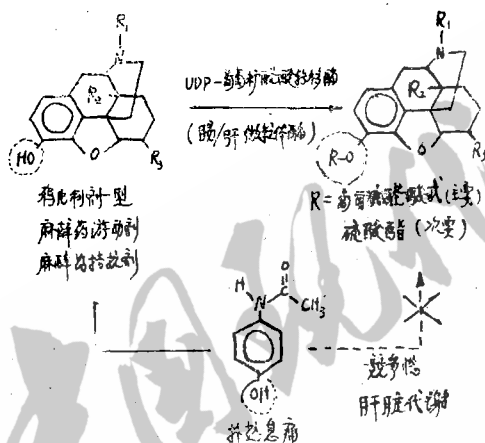


图21 竞争性肝脏代谢

收良好，适于制成舌下片，如油水分配系数小于20者不适于制成舌下片，硝酸甘油的油水分配系数高达1820，故特别适于作为舌下片使用。pH与口腔粘膜吸收有关，pH小于5时吸收较好^[11]。近年已研制出两种延长口腔和舌下给药时间的方法：(1)转移粘液的持续释放型片剂。对于具有局部和全身作用的药物，通过口腔和舌下粘液长时间给药(1—8小时)，而制成了持续释放型片剂。片剂的制备：将药物和唾液活化的聚合粘性物(如(a)羟丙基纤维素≥80%，乙基纤维素≤20%；(b)羟丙基纤维素0.02~2%，聚丙烯酸/钠盐0.2%；(c)聚丙烯酸钠

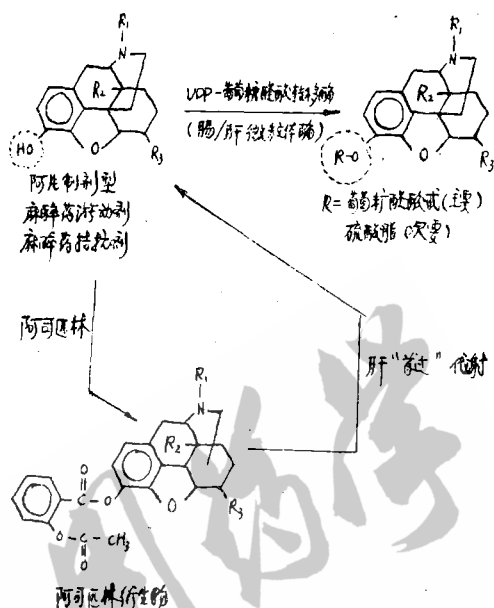


图22 肝脏生物转运

10—60%；(d)烷基丙烯酸酯<30%，丙酰胺/烯吡咯烷酮>70%混合在一起，然后将该混合物压成片剂。在口腔中，片剂内的聚合胶粘剂被唾液活化而产生粘性，这样片剂可粘附于口腔和舌下部位的口腔粘膜上，由于片剂吸收流动性粘液，药物溶质不断释放进入体循环。

(2)口服持续释放的微型胶囊。该剂型在口腔内持续释放的药物(1—8小时)而不干扰咀嚼物，谈话，睡眠或吸收。制剂的制备：用羟丙基纤维素或其它聚合物做成的聚合包衣物包裹药物而制成具有不同厚度的微囊状物，并用口服粘剂(如果胶)包裹微囊，然后将包衣微囊压成一适于放在口腔中的片剂。

此外，以直肠给药时，当药物置放到直肠的较低区域时，即被吸收进入中、下直肠静脉，然后经过下腔静脉，最后进入体循环，因此，可避免经过门静脉和肝脏的“首过”代谢作用。

(下转第30页)

主要参考文献

- [1] 侯惠民: 药学通报 16(1):15, 1981
- [2] 侯惠民: 医药工业 (11), 31, 1981
- [3] 奚念朱: 药学学报 16(4), 277, 1981
- [4] 屠锡德等: 中国医院药学杂志 (11), 1, 1984
- [5] 南京药学院药剂教研室: 内部资料(待发表) 1984

- [6] 侯惠民: 药学通报 16(6):14, 1981
- [7] 侯惠民: 医药工业 (3), 11, 1984
- [8] Peter G. Willing: Drug Devel. and Molnst. Pharm, 9(7):1185—1194, 1983
- [9] Felix Theeuwes: 同上, 9(7):1331—1335, 1983
- [10] Yie W. Chien: 同上, 9(7):1291—1330, 1983
- [11] 孙嘉麟: 北京医药工业。3, 47, 1984