

# 缓控释技术及其口服制剂开发应用进展

栾芙蓉<sup>1</sup>, 蒋琳兰<sup>2</sup>

(1. 华南理工大学生物科学与工程学院, 广州 510640; 2. 广州军区广州总医院药学部, 510010)

**[摘要]** 随着固体分散技术、环糊精包合技术、微型包囊与微型成球技术、脂质体、微乳等缓控释新技术的不断开发,越来越多的口服缓控释制剂得到应用。缓释片、控释液体制剂、缓释干混悬剂等新剂型的研究日渐深入,其应用将越来越广泛。

**[关键词]** 缓控释技术;缓释制剂;控释制剂;口服制剂

**[中图分类号]** R944.9

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1004-0781(2008)05-0562-03

口服缓控释制剂以其血药浓度波动小,可消除“峰谷”现象,降低不良反应及减少给药次数,患者顺应性高等特点,近年来倍受关注。各种缓控释技术随之不断发展,各类剂型的缓控释品种得以不断开发。

## 1 缓控释技术的发展

缓控释制剂的推广依靠各种缓控释技术的发展和不断创新,目前受到广泛关注的缓控释新技术有固体分散技术、环糊精包合技术、微型包囊与微型成球技术、脂质体、微乳等。

**1.1 固体分散技术** 制剂中药物的释放和吸收与药物的分散状态具有密切的关系,可通过改变剂型、处方组成和工艺等方法来改变药物的分散状态,从而达到药物的速效、高效、缓释或提高生物利用度等目的。对难溶性药物而言,其在制剂中的分散状态是影响溶出与吸收的主要因素。该技术应用于阿莫西林、尼伐地平<sup>[1]</sup>等药物,增加溶出度,可促进体内吸收,提高生物利用度。

**1.2 环糊精包合技术** 环糊精包合物是近几十年来发展起来的一种新的剂型。系利用环糊精大分子的环状中空圆筒型特殊结构,将药物分子全部或部分包裹于其中形成的一类非键化合物,该包合物在体内吸收经过溶解、解离和吸收3个步骤,其中解离的方式有两种,一是主体与药物客体之间发生解离,这是主要方式;二是由体内淀粉酶将环糊精水解开裂后游离出药物分子。药物经包合后,溶解度增大、稳定性提高、液体药物可粉末化、可防止挥发性成分挥发、掩盖药物的不良气味或味道、调节释药速率、提高药物生物利用度、降低药物的刺激性与不良反应等。应用沙丁胺醇与疏水性的乙基化β-环糊精(ECD)形成的包合物压制成沙丁胺醇包合物缓释片,其体外释放研究表明缓释效果明显。

**1.3 微囊** 微型包囊与微型成球技术简称微囊化,系利用天然或合成的高分子材料为囊材,将固体或液体药物作囊心物包裹而成药库型微囊,或使药物溶解或分散在高分子材料基质中,形成骨架型微球。MARCOS等<sup>[2]</sup>将鲑降钙素以表面改造的脂质微粒进行包裹,体外实验证明该载体具有良好的防突释能力,缓控释效果良好。

**1.4 脂质体** 脂质体主要由磷脂及其他附加剂组成,磷脂形成双分子层,其他附加剂则起到提高稳定性和靶向性等作用。脂质体既能包封脂溶性药物又能包封水溶性药物,可有效地护包裹物,控制药物释放,还可通过改变大小及电荷控制其在体内的分布和消除率,靶向给药释药降低药物毒性,适合多种给药途径。目前除采用磷酸脂质体外,JONGMOON等<sup>[3]</sup>研制的多聚脂质体证明比磷脂脂质体缓控释效果更加明显。

**1.5 微乳** 微乳是由水相、油相、表面活性剂与助表面活性剂在适当比例自发形成的一种透明或半透明的、低黏度的、各向同性且热力稳定的油水混合系统。微乳在一定范围内既能与油相混匀又能与水混匀,粒径均匀,热力学性质稳定,久置不分层。王晓黎等人制备的环孢素微乳口服液,表现似水溶液,克服了其油腻感,增加了稳定性,在40℃下贮存3个月仍保持稳定。

## 2 缓控释剂型研究进展

**2.1 小丸** 选用高分子材料为骨架材料制备缓释或控释小丸并进行包衣,或以常用辅料如淀粉、糊精等为主药混匀以低浓度的高分子溶液作黏合剂制成丸心,然后以加有致孔剂包衣液包成适宜厚度的衣层以控制药物的释放速率。唐春发结合固体分散技术为基础,采用联合载体PEG-6000和F-188为速释固体分散载体材料,硬脂酸为缓释载体骨架材料,得到了10h最大溶出达92.5%的水飞蓟素缓释滴丸。而由海藻酸钠和氯化钙制成凝胶滴丸,药物可通过扩散和溶蚀双重机制实现缓释。微丸将一次剂量的药物均匀分散在若干微小圆形隔室中,对难溶性药物分散性好,有较好的疗效重现性和较小的不良反应发生率。

**2.2 胶囊剂** 将小丸、颗粒、小球或微囊等,加适当辅料,填充入硬胶囊内;或将药物溶于或混悬于不同辅料基质材料中,混匀填充入软胶囊制成。目前亦有将药物分散于熔融的蜡质中,将油状或团状混悬物填充入硬胶囊制成缓释制剂。张彦等将具有不同时滞的硫酸沙丁胺醇脉冲控释片置于同一胶囊,实验证明,该方法可以实现多次脉冲给药,满足时辰治疗的要求,该释药系统还可应用于其他可溶性药物的脉冲给药体系。

## 2.3 片剂

**2.3.1 普通骨架、包衣缓控释片** 目前市场上一般以HPMC作为骨架材料为主,其随黏度的增加扩散减弱,骨架溶蚀加强,释放减慢,因此可根据需要选用不同黏度,达到预期的缓释效

**[收稿日期]** 2007-04-09

**[作者简介]** 栾芙蓉(1982-),女,山东青岛人,在读硕士,从事缓控释材料研究。电话:020-36224253, E-mail:binglian9528@sohu.com。

果。而 MIA 等<sup>[4]</sup>以布洛芬及对乙酰氨基酚为模式药物,经研究表明可通过微晶壳聚糖相对分子量的改变来控制释放速率,而去乙酰作用也会对释放速率产生一定影响,以上影响作用在酸性环境中尤其明显,特别适合制成胃部缓释药物。此外,缓控释片剂还可制成双层片或多层片。由于各层药物含量不同,组成基质不同,因而具有不同的释药机制。BETTINI<sup>[5]</sup>等将左旋多巴制成三层片,研究表明,可通过调整含药量、组成以及各层相对位置来控制药物释放速率。OVERGAARD 等<sup>[6]</sup>研究表明,包衣片比未包衣固体片剂更容易为患者所接受。研究表明,缓控释片释药随包衣增重量的增加而降低,此现象可能与增加膜层厚度导致药物分子释出路径增长有关。另据报道,以高聚物溶液加之高聚物凝胶的相互作用影响溶解度参数,可进一步导致溶胀和缓释过程在时间上的延迟效果<sup>[7]</sup>。针对离子型片剂,不同包膜程度在强迫变形后引起的膜层表面变化模型显示,薄膜衣不均一性可使累积释放率变化约 6%,包衣形态越规整,则缓释效果越好,释放越有规律。另外,立体选择性释放特定药物对映体中的一种也成为研究开发的新趋势。LMAGGI 等<sup>[8]</sup>以盐酸维拉帕米为对象,研究结果表明含有果胶、半乳甘露聚糖及硬葡聚糖的衣膜对于 R 的溶出速率略高于其对映体 S。

**2.3.2 胃肠内滞留缓控释片** ①漂浮片 普通缓释片受胃排空等生理因素影响,在胃肠道滞留时间较短,不能充分实现控释长效的目的,而根据流体动力学平衡系统原理选用亲水性高分子及低密度辅料与药物混合压制成的漂浮型缓控释片,则可以延长药物在胃肠道的停留时间,增加药物吸收。胡志方等人采用硬脂酸及丙烯酸树脂分别进行了元胡止痛胃漂浮控释片和甘草胃漂浮控释片的药剂学研究,通过亲水凝胶溶胀,使全粉粒直接压片的片剂持续漂浮 > 12 h,并保持良好的释放度。而魏颖慧等人则以 HPMC K15M、碳酸钙(CaCO<sub>3</sub>)及碳酸氢钠(NaHCO<sub>3</sub>)为辅料制成含药层和漂浮层双层磷酸川芎嗪胃漂浮缓释片,实验表明 CaCO<sub>3</sub>和 NaHCO<sub>3</sub>可提供较为持久和强大的漂浮力,凝胶层厚度与 HPMC K15M 用量成正比,吸附气体量与漂浮力成正比。②生物黏附片 胃漂浮片在机体内受食物<sup>[9]</sup>、饮水及体位等影响较大,而胃肠道生物黏附制剂以其不仅能延长药物制剂在胃肠道的滞留时间,同时还能增加药物与吸收黏膜的接触,改变细胞膜的流动性,增加药物对小肠上皮细胞的穿透力,从而促进药物吸收,提高生物利用度,近年来作为新型给药系统,受到越来越多的关注。谭建国等<sup>[10]</sup>以羟丙甲基纤维素和卡波姆为生物黏附材料制备的格列齐特生物黏附性缓释片,体外实验胃肠组织黏附力明显大于普通片剂,使临床设计每日给药一次的剂量得以实现。

**2.4 控释液体制剂** 将制成的药树脂,或药物的球形结晶制成混悬剂,或将药物粉粒经多层包衣后分散于液体中制成控释液体制剂。目前有报道的磁制剂,可在外磁场的引导下,使药物分子直接在病灶部位集中,达到局部有效药物浓度。该制剂尤其适用于癌症的治疗,可避免药物对其他组织的损伤。而武晓红等<sup>[11]</sup>将有直接抗病毒作用的阿昔洛韦包于脂质体小球内,处方中除磷脂和胆固醇外,还加入一些非离子性表面活性剂和高效分散剂,把游离药物乳化或胶团增溶,制成以脂质体为主

体,少量为微粒、胶团、O/W 型及 W/O 型复合乳剂共混悬的阿昔洛韦多相脂质体。增加了肝脏的药物浓度,减慢药物释放时间,可更长效的发挥抗病毒作用。

**2.5 缓释干混悬剂** 干混悬剂是一种难溶性固体药物与适宜辅料制成的粉末状物或颗粒物,临用时加水振摇即可分散成混悬液供口服的液体制剂。一般先将药物与高分子聚合物制成骨架形颗粒,然后用羧甲基纤维素钠、柠檬酸、磷酸氢二钠、EDTA-Na 等制成缓释干混悬剂,以提高药物的生物利用度,如甲基多巴缓释干混悬剂、乙酰氨基酚干混悬剂等<sup>[12]</sup>。

**2.6 口服缓释膜剂** 口服缓释药膜通常由控制层、药物层和黏合层经粘合而成。可制成口腔膜剂或舌下黏附制剂,避免肝脏的首关效应。马维萍等<sup>[13]</sup>以中药白芨、血竭为主要成分,不溶性聚乙烯醇为成膜材料,成功制备了口腔溃疡膜贴,该缓释膜贴延长了膜剂中药物与病灶的接触时间,无不良反应,其总有效率(94.1%)明显高于对照组(81.4%)。

**2.7 含袋** 将长效片剂、颗粒、丸剂或散剂等装封在一个过滤用小袋里,既能防止药粒、药粉被吞咽,又能降低唾液对所含制剂的冲洗力。含化时唾液进入袋内,将药物溶解后浸出使唾液中维持一定的药物浓度,在口腔咽喉等局部立即产生治疗作用,或在舌下等处的黏膜吸收迅速产生全身作用。磺胺嘧啶含袋用于口腔、咽喉抗感染,疗效可维持 3 d 以上,可一剂治愈<sup>[14]</sup>。

### 3 展望

口服缓控释药物制剂以其服用方便,用药次数少,疗效持久,安全可靠近年来备受青睐,不断满足临床需要,其对于减少药物用量、控制药物作用区域、提高生物利用度、降低不良反应方面堪称优选。因此,结合定位、定时、定速释放等技术对缓控释制剂进行研究,对于提高药物疗效、满足不同药物的用药需求、推动医疗和制药工业的发展具有重要的意义。

#### 【参考文献】

- [1] NOBUYUKI T, KEIJI I, KAZUO O, *et al.* Development of novel sustained-release system, disintegration-controlled matrix tablet (DCMT) with solid dispersion granules of nilvadipine (II): In vivo evaluation[J]. *J Controlled Release*, 2006, 112: 51-56.
- [2] MARCOS G F, DOLORES T, MARIA J A. New surface-modified lipid nanoparticles as delivery vehicles for salmon calcitonin[J]. *Int J Pharma*, 2005, 296: 122-132.
- [3] JONGMOON J, YONG-CHAN C, JI-HWAN H. Enhanced adjuvant property of polymerized liposome as compared to a phospholipid liposome[J]. *J Biotechnology*, 2002, 94: 255-263.
- [4] MIA S, ULRICA S, PAULA H, *et al.* In vitro evaluation of microcrystalline chitosan (MCCh) as gel forming- xipient in matrix granules[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2002, 54: 33-40.
- [5] BETTINI R, ACERBI D, CAPONETTI G, *et al.* Influence of layer position on in vitro and in vivo release of levodopamethyl ester and carbidopa from three-layer matrix tablets [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2002, 53: 227-232.
- [6] OVERGAARD A B, HOJSTED J, HANSEN J. Patients' evaluation of shape, size and colour of solid dosage forms [J]. *Pharmacy World Scie*, 2001, 23(5): 185-188.
- [7] PEKCAN O, ERDOGON M. Slow release from gels in various sol-

vents; a fluorescence study [J]. *European Polymer J*, 2002, 38: 1105 - 1111.

[8] LMAGGI G, MASSOLINI E, DELORENZI U. Evaluation of stereoselective dissolution of verapamil hydrochloride from matrix tablets press-coated with chiral excipients [J]. *Inter J Pharm*, 1996, 136: 43 - 52.

[9] WERNER W, RALPH-STEVEN W, OLAF K, et al. Impact of the intragastric location of extended release tablets on food interactions [J]. *J Controlled Release*, 2005, 108: 375 - 385.

[10] 谭建国, 向大雄. 格列齐特生物黏附缓释片的研制及体外评价

[J]. *中南药学*, 2005, 3(2): 84 - 86.

[11] 武晓红, 高 键. 阿昔洛韦口服多相脂质体的制备 [J]. *河南大学学报(医学版)*, 2005, 24(3): 75 - 76.

[12] 高守红, 范国荣, 吴志明, 等. 对乙酰氨基酚缓释干混悬剂的在家犬体内药动学及相对生物利用度 [J]. *第二军医大学学报*, 2004, 25(9): 1031 - 1032.

[13] 马维萍, 李利军, 朱万政, 等. 口腔溃疡膜的制备与临床应用研究 [J]. *武警医学*, 2006, 17(8): 587 - 589.

[14] 曾德惠, 曾 志. 长效口腔用药的新剂型—含袋 [J]. *中国药学杂志*, 2001, 36(6): 422 - 423.

## 微丸辅料研究进展

刘元江<sup>1,2</sup>, 李 高<sup>1</sup>, 沈灵佳<sup>2</sup>, 刘 红<sup>2</sup>

(1. 华中科技大学同济医学院药学院, 武汉 430030; 2. 湖北丽益医药科技有限公司湖北省抗病毒药物重点实验室, 武汉 430061)

[摘要] 综述了近年来微丸促进剂微晶纤维素及其他替代辅料的研究进展。

[关键词] 微丸; 辅料; 综述

[中图分类号] R944.9

[文献标识码] A

[文章编号] 1004-0781(2008)05-0564-04

微丸属剂量分散型制剂, 具有适合包衣、提高药物生物利用度、减少突释现象、降低胃肠道刺激性等诸多优点<sup>[1]</sup>。微晶纤维素(MCC)作为一种成丸促进剂具有良好的流变学性质, 不仅使物料具有塑性, 而且起粘合作用, 是制备微丸应用最广泛的辅料<sup>[2]</sup>。MCC种类较多, 研究不同MCC制备微丸的差异, 有利于制得物理性质及释药性质最佳的微丸。此外MCC与某些药物有相互作用, 寻找完全替代或部分替代MCC的辅料以避免不良作用或降低生产成本成为近来制备微丸辅料研究的热点。本文就MCC及其他制备微丸替代辅料的研究进展作一综述。

### 1 纤维素类

#### 1.1 MCC

1.1.1 用量 KRISTENSEN等<sup>[3]</sup>以水为润湿剂, 10%~100% MCC混合乳糖旋转-离心法制备空白微丸。结果表明, MCC用量至少为20%, MCC用量同水的用量呈线性关系, MCC用量增加, 水的用量则需相应增加。当MCC用量为20%, 水用量从39%增加至44%时, 微丸几何平均粒度从约500 μm增加至2400 μm, 表明制丸过程对水用量特别敏感。MCC用量越大, 微丸粒度越小, 粒度分布越宽, 脆碎度越小, 圆整度越高。MCC用量为10%~30%, 微丸空隙率差异无显著性。MCC用量同时受其他辅料溶解度、粒度等性质影响。旋转-离心法与挤出-滚圆法相比, MCC最低用量一般要高。用旋转-离心技术制备叫噪布芬微丸<sup>[2]</sup>, MCC用量为30%~45%时, 可制得圆整、粒度

分布均匀的微丸; 当MCC用量为15%时, 制成的微丸粒度增大, 出现双粒度分布。

1.1.2 松密度 HENG等<sup>[4]</sup>以水(W/W: 25%~45%)为润湿剂, 研究了11种MCC混合乳糖(比例为3:7)挤出-滚圆制备空白微丸的差异。结果发现, MCC粒度、粒度分布及孔隙率对水的用量几乎无影响。制备粒度相同的微丸, MCC松密度(bulk density,  $D_b$ )小或空隙体积(void volumes)较大, 水保留能力(water retentive capacity, WRC)较强, 制丸时水的用量可减少。水用量增加微丸流速减慢, 脆碎度减小, 硬度则增大。不同规格MCC制得的微丸流速、脆碎度差异无显著性。KOO等<sup>[5]</sup>用5种不同规格MCC分别混合乳糖挤出-滚圆制备空白微丸。 $D_b$ 较大、孔隙率和WRC较小的Avicel PH301、Avicel PH302制得的微丸圆整度低, 粒度分布宽, 制备同等粒度的微丸水的用量较少。孔隙率较大的Avicel PH101、Avicel PH102、Ceolus801 WRC较大。 $D_b$ 小的Ceolus801与Avicel PH101、Avicel PH102相比, 圆整度并未明显降低, 表明 $D_b$ 促进物料滚圆的作用有限。

包泳初等<sup>[6]</sup>报道, 进口的Avicel PH101和Vivacel 101  $D_b$ 比国产品小, 粒子间存在许多孔隙, 吸水量大, 制得的微丸圆整度好, 收率也高。国产品制备的微丸色泽淡黄, 而Avicel PH101微丸色泽洁白。

1.1.3 粒度 ALVAREZ<sup>[7]</sup>报道, 用粒度较大的Avicel PH102(平均粒度100 μm)挤出-滚圆法制备的空白微丸孔隙率较粒度较小的Avicel PH101(平均粒度50 μm)大。

KRISTENSEN<sup>[8]</sup>以水为润湿剂, 用流化床旋转-离心技术制备核黄素微丸, 评价了4种MCC和3种乳糖制得微丸物理性质及释药行为。结果表明, MCC粒度对用水量差异无显著性。其

[收稿日期] 2007-04-13

[作者简介] 刘元江(1980-), 男, 湖北阳新人, 在读硕士, 研究方向: 药物新制剂及其生物有效性。电话: (0) 13163347480, E-mail: burningsnow8005@163.com。