

缓控释药用高分子材料的应用研究

昌为_应用文献_S_2008.08.26

在药物制剂领域中,高分子材料的应用具有悠久的历史。人类从远古时代在谋求生存和与疾病斗争的过程中,广泛地利用天然的动植物来源的高分子材料,如淀粉、多糖、蛋白质、胶质等作为传统药物制剂的黏合剂、赋形剂、助悬剂、乳化剂。上世纪 30 年代以后,合成的高分子材料大量涌现,在药物制剂的研究和生产中的应用日益广泛。可以说任何一种剂型都需要利用高分子材料,而每一种适宜的高分子材料的应用都使制剂的内在质量或外在质量得到提高。上世纪六十年代开始,大量新型高分子材料进入药剂领域,推动了药物缓控释剂型的发展。这些高分子材料以不同方式组合到制剂中,起到控制药物的释放速率,释放时间以及释放部位的作用。

2 缓控释制剂的分类

缓控释制剂作用机理有多种,制备工艺也千差万别,因此有多种不同的分类方法。粗略说来,有下列几类:

2.1 贮库型(膜控制型)

控释制剂该类制剂是在药库外周包裹有控制释药速度的高分子膜的一类剂型,根据需要,可以制备成多层型,圆筒型,球型或片型的不同形式,并有相应的制备方法。如以乙基纤维素、渗透性丙烯酸树脂包衣的各种控释片剂、以乙烯-醋酸乙烯共聚物为控释膜的毛果芸香碱长效眼膜、以硅橡胶为控释膜的黄体酮宫内避孕器,以微孔聚丙烯为控释膜、聚异丁烯为药库的东莨菪碱透皮贴膏。其中以各种包衣片剂和包衣小丸为常见。

2.1.1 微孔膜控释系统在药物片芯或丸芯上包衣,包衣材料为水不溶性的膜材料(如 EC、丙烯酸树脂 Eudragit 尤特奇等)与水溶性致孔剂(如聚乙二醇、羟丙基纤维素、聚维酮)的混合物。制剂进入胃肠道后,包衣膜中水溶性致孔剂被胃肠液溶解而形成微孔。胃肠液通过这些微孔渗入药芯使药物溶解,被溶解的药物溶液经膜孔释放。药物的释放速度可以通过改变水溶性致孔剂的用量来调节。

2.1.2 致密膜控释系统这种膜不溶于水和胃肠液,但水能通过。胃肠液渗透进入释药系统,药物溶解,通过扩散作用并通过控释膜释放。药物的释放速度由膜材料的渗透性决定,选用不同渗透性能的膜材料及其混合物,可调节释药速度达到设计要求。常用膜材料有 EC,丙烯酸树脂尤特奇 RL、RS 型、醋酸纤维素等。

2.1.3 肠溶性膜控释系统这种膜材料不溶于胃液,只溶于肠液,如肠溶性丙烯酸树脂,羟丙甲纤维素酞酸酯等。为达到缓控释目的,这类膜材常常与其它成膜材料混合使用,如不溶性的 EC,水溶性的 HPMC 等。在胃中药物释放很少或不释放,进入小肠后,肠溶材料溶解,形成膜孔,药物可通过膜孔的扩散作用从释药系统中释放。药物的释放速度可通过调节肠溶性材料的用量加以控制。如采用丙烯酸树脂肠溶 II 号、HPMC、EC 等不同配比,制成的硫酸锌包衣颗粒,其体外释放时间可达 24 小时。

2.2 骨架型(基质型)控释制剂该类制剂制备简单,不需控释膜,将药物直接分散在由高分子材料形成的骨架中,药物释放速度取决于骨架材料的类型和药物在该材料中的扩散速度。如以 PVA 和 PVP 为骨架的硝酸甘油贴膏,以 HPMC、Carbopol 为骨架材料的各种缓释片剂、以 HPC、Carbopol 为粘附材料的黏膜粘附制剂等。

2.2.1 不溶性骨架缓控释系统采用无毒塑料如无毒聚氯乙烯、聚乙烯、聚氧硅烷等作为骨架基质材料,加入药物,再用丙酮等有机溶剂为润湿剂制成软材,制粒,压片。这些材料口服后不被机体吸收,无变化地从粪便排出。应用这类材料制成的释药系统一般适合于水溶性药物。如国外有用聚氯乙烯制成的硝酸异山梨酯、硫酸奎尼丁控释片上市。

2.2.2 亲水凝胶骨架缓控释系统采用亲水性高分子材料为片剂的主要辅料,如甲基纤维素、羟丙甲纤维素(K4M, K15M、K100M)、Carbopol,海藻酸钠,甲壳素等,这些材料的特点是遇水以后经水合作用而膨胀,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通过凝胶屏障而释放,释放速度因凝胶屏障的作用而被延缓。材料的亲水能力是控制药物释放的主要因素。例如双氯芬酸钾为非甾体消炎镇痛药,半衰期短,1 天需服用 3~4 次,且对胃肠道刺激性较强,可引起胃出血和胃溃疡。有报道研制

了一种双氯芬酸钾水凝胶骨架缓释片，它以羟丙甲纤维素（HPMC K4M）为主要骨架材料，并辅以其它阻滞剂，以调节释药速度。可供选择的疏水性阻滞剂有乙基纤维素、硬脂酸，肠溶性丙烯酸树脂等。为达到适宜的释药速度，还可加入亲水性的材料作填充剂或致孔剂，如乳糖、微晶纤维素、聚维酮（PVP）。上述辅料和药物混合后，采用粉末直接压片工艺压制成片，人体生物等效性试验表明，该制剂口服后，半小时可达到有效治疗浓度，12小时内缓慢释药，可维持较长时间有效浓度，1天仅需服用1~2次。以上材料中若再加入一些蜡类和脂肪酸酯类，制成的片剂比重小于1，服用后可在胃液或食糜中飘浮较长时间，有利于药物持久释放。一些主要在胃内吸收或主要在胃中发挥治疗作用的药物制剂（如抗幽门螺旋杆菌的抗生素），可考虑制成胃内飘浮片。

2.2.3 溶蚀性骨架缓控释系统这类骨架材料多采用脂肪和蜡类物质如蜂蜡、硬脂酸丁酯等。口服后，固体脂肪或蜡在体液中逐渐溶蚀，药物从骨架中释放。释放速度取决于骨架材料的用量及其溶蚀性。制备常用方法是将药物趁热溶于或混悬于脂肪或蜡类物质材料中，冷却后磨成颗粒装入胶囊或压制成片。

2.3 微囊和微粒型控释剂 可以看成是微型化的贮库制剂和骨架制剂，大小在1mm以下，更普遍的仅0.1 μ m或数十微米。可选用水溶或不溶性高分子材料，随着高分子材料研究的进展，生物降解性高分子材料在微囊和微粒制剂中的应用也逐日增多。应用较广泛的高分子材料有：明胶，淀粉，白蛋白，聚丙烯酸-淀粉接枝物，聚乳酸，聚羟基乙酸-乳酸共聚物 PLGA，聚甲酰胺，聚甲基丙烯酸甲酯，聚丙烯腈烷基酯，乙基纤维素等。

3. 新型缓控释制剂 近年来新型高分子材料的研究和应用使缓控释制剂步入了定时，定向，定位，速效，高效，长效的精密化给药的新途径。出现了口服渗透泵控释系统、脉冲释放型释药系统、pH敏感型定位释药系统、结肠定位给药系统等新型缓控释制剂。

3.1 以下简单介绍一下口服脉冲释放释药系统和结肠定位给药系统。

3.1 口服脉冲释放释药系统 一般说来，缓释制剂以一级速度释放药物，控释制剂以零级速度释放药物，能够在较长时间维持稳定的血药浓度，保证了药物的长效。但在治疗期间某些药物的缓释制剂可造成疗效降低和副作用增加，尤其是首过作用大的药物如左旋多巴和丙氧芬缓释制剂会造成降解量增大，继而降低药物的生物利用度。此外药物与受体相互作用长期刺激使之灭活，产生耐药性，从而降低疗效。如应用硝酸甘油控释贴膏长时间维持一定血药浓度，易产生耐药性，不利于心绞痛的治疗。随着时间生物学、时间药理学，时间药物治疗学研究的深入，发现人的机体、组织、细胞对药物敏感性具有周期节律差异。如皮质激素类、抗哮喘、心血管、抗风湿等药物作用往往受昼夜波动的影响。80%的哮喘在起床时发生，故希望药物药物在就寝时服用而在早晨起效。原发性高血压在早晨起床前的血压最高，午后逐渐下降，就寝时最低，因此抗高血压药物不需要维持24小时恒定血药浓度。这种情况下，一种新型的时间控制型给药系统-**脉冲式药物释放系统**应运而生。这种制剂能够根据人体的生物节律变化特点，按照生理和治疗的需要而定时定量释放药物，近年来受到国内外研究者和许多制药公司的普遍重视。理想的脉冲式给药系统是多次脉冲控释制剂，现阶段口服脉冲释放系统主要是两次脉冲控释制剂，其中第1剂量的药物可由速释制剂代替，目前研究较多的是第1剂量缺失型的脉冲给药系统，又称为定时释药制剂或择时释药制剂。按照制备技术不同，脉冲式控释系统可分为**渗透泵脉冲释药系统**、**包衣脉冲给药系统**和**定时脉冲塞胶囊**等。如一种“定时爆破”系统，核芯是蔗糖颗粒，核芯外包裹上模型药物双氯芬酸钠；再利用羟丙甲纤维素作粘结物将崩解物质低取代羟丙基纤维素包于药物层外；最外层用带有致孔剂的不溶性包衣材料如乙基纤维素作控释膜包衣。该系统不是投药后立即释药，而是有一个明显的时滞，大约间隔2小时开始释药，释放后3~4小时释药完全。这种包衣微丸进入胃肠道后，胃肠液能透过控释膜进入溶胀崩解层，此时亲水性凝胶材料经过水合、溶胀，产生一定溶胀压，高分子材料从溶胀到溶解需要一定时间，当溶胀压和膨胀体积足够大时，包衣膜破裂，此时将爆破式释放药物，形成脉冲释药。如人体胃酸分泌在晚上10点左右有一高峰，法莫替丁脉冲控释胶囊设计为服药后10~14小时释放第2剂量药物，使药物在体内有两个释药峰。在一天口服一次的情况下也能有效控制胃酸分泌。

3.2 结肠定位给药系统结肠释药系统是近年来研究较多的定位释药技术。结肠释药对于结肠疾病治疗，增加药物的全胃肠道吸收有很大意义。随着生物技术发展，蛋白质多肽类药物品种逐渐增多，该类药物易被胃肠道酶系统降解，但在结肠段，酶系较少，活性较低，是蛋白质多肽药物口服吸收较理想的部位。常用的结肠定位技术有利用胃肠道转运时间设计的时间控释型、利用结肠部位pH高的特点设计的pH控释型、以及利用结肠特殊的酶系统或正常菌丛分解特异性高分子材料（如果胶钙， α -淀粉）设计的结肠定位给药等。