

## 骨架型缓控释片研究的新进展

王相阳<sup>1</sup>, 王艳萍<sup>2</sup>, 赵楠<sup>2</sup>, 赵惠莹<sup>1</sup> (1. 延边大学医学部药学院, 吉林 延吉 133000; 2. 中国人民解放军第 208 医院, 吉林 长春 130062)

**摘要** 本文对新型骨架型缓控释片的类型及进展作一个综述, 对每类骨架型缓控释剂的特点进行说明, 并对骨架型缓控释片的释药特性和机制进行阐述和讨论, 并对未来骨架型缓控释剂进行展望。

**关键词** 骨架型缓控释片; 释药机制; 新辅料

**中图分类号:** R944 **文献标识码:** A **文章编号:** 1006-0111(2008)06-0417-04

## New progress on research of the sustained and controlled release matrix tablets

WANG Xiang-yang<sup>1</sup>, WANG Yan-ping<sup>2</sup>, ZHAO Nan<sup>2</sup>, ZHAO Hui-ying<sup>1</sup> (1. Pharmacy Department of Medical School, Yanbian University, Yanji 133000, China; 2. The 208th Hospital of PLA, Changchun 130062, China)

**ABSTRACT** New progress of matrix tablets and release mechanisms were reviewed. The release characteristics and mechanisms for the matrix of sustained and controlled release tablets were discussed. And new supplementary material's application in matrix tablet was introduced. A prospect for the matrix of sustained and controlled release preparations was made.

**KEY WORDS** matrix tablets; release characteristic; new supplementary material

近年来对缓控释制剂的研究已成为国内外医药工业较为重要的研究方向<sup>[1]</sup>。口服缓控释制剂能够降低血药浓度波动, 减少给药次数, 提高疗效, 显著减少可能的药物不良反应, 增加患者服药的顺应性; 同时口服缓控释制剂开发周期短, 技术含量高, 经济风险小, 且回报丰厚, 为制药工业界所重视, 是制剂开发中比较活跃的领域<sup>[2]</sup>。骨架片因制备工艺简单、技术成熟, 在口服缓控释给药系统中得到广泛应用。传统的骨架片按制剂骨架材料的不同可分为水溶性骨架片 (water-soluble matrix tablet)<sup>[3]</sup>、肠溶性骨架片 (intestine-soluble matrix tablet)<sup>[4]</sup>、蜡质骨架片 (wax matrix tablet)<sup>[5]</sup>、不溶性骨架片 (Insoluble matrix tablet)<sup>[6]</sup>、亲水凝胶骨架片 (Hydrophilic gel matrix tablet)<sup>[7]</sup>。与一般骨架片相比, 新型骨架片主要是在制备工艺方面进行了改进, 其中涉及的释药机制和缓释材料研究近年来均取得一定的发展。以下就新型骨架缓控释技术的研究进展加以概述。

### 1 新型骨架片<sup>[9]</sup>

**1.1 多层骨架片 (multi-layered matrix tablet)** 这类骨架片通常分为主药层和屏障层两部分, 主药层和屏障层相对位置可灵活搭配。比较多见的为三层

骨架片, 此制剂上下两层均为屏障层, 中间为主药层, 屏障层可为亲水性材料或疏水性材料, 具体可根据药物的性质及释药要求来选择。一般而言, 通过两个亲水性屏障 (H) 夹疏水性主药层 (M) 即 HMH 型, 或两个屏障层分别为亲水性和疏水性即 HML 型, 既可实现药物的零级释放<sup>[8]</sup>, 也可以是两个屏障层都是疏水屏障层即 LML 型。

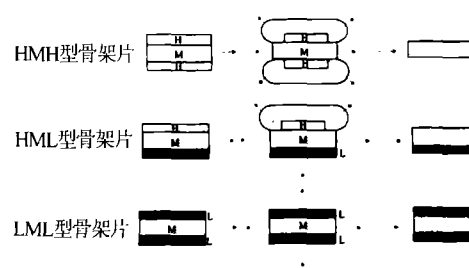


图 1 三层骨架片的基本结构和释药过程

注: M-药物层; H-亲水屏障层; L-疏水屏障层; → 药物释放的方向

多层骨架系统 (如图 1) 控制释药方式有以下两种: 一是通过骨架材料的性质, 控制基质的水合速度及扩散速度; 二是调整药物与溶出介质的接触面积。屏障层能降低活性药物与溶出介质的接触面积, 通过调节屏障层的面积和用量来调节释放速度<sup>[10]</sup>。除此种多层骨架片外, 为了解决速释部分和控释部分的释放问题, Lee BJ 等<sup>[11]</sup>研制的一种双载药骨架

作者简介: 王相阳 (1982-), 男, 硕士研究生. Tel: (0431) 86988180, 13194397362, E-mail: junye2002asd@163.com.

片,此类的片芯和厚包衣层均载有药物。Bettini R 等<sup>[12]</sup>以左旋多巴为模型药,研究3层片的体外释放行为。组成片剂的3层辅料不同,释放机制分别为膨胀型(S)、溶蚀型(E)和降解型(D),各层均含有主药,但含量有所不同。保持各层的处方组成不变,仅调整各层的相对位置得到不同的设计组合,体外试验可得到不同的药物释放曲线。

**1.2 生物黏附骨架片(biological adherency matrix tablet)** 胃肠道的转运过程对药物的体内释放行为和吸收效应起关键性的作用。因而,延长释药体系在胃肠道内的滞留时间,是改善缓控释制剂的有效手段。但因为胃排空,小肠蠕动过快等原因而只用设计时间的一半便到达结肠,造成生物利用度偏低和血药浓度下降<sup>[13]</sup>。生物黏附骨架片利用黏膜的生理特点及黏附剂等,通过溶胀、氢键、疏水键、黏液等的综合作用使药物与黏膜紧密黏合并维持相当长的时间,体外溶出试验表明,在胃液中此类片剂的粘附力可保持24 h以上。

**1.3 结肠定位骨架片(colon localization matrix tablet)**<sup>[14]</sup> 食物在结肠部位的滞留时间一般为1~3 d,将在结肠部位有吸收的或胃消化酶对其有破坏作用的药物制成结肠定位骨架片,不仅可以解决药物在体内的停滞时间的问题,还可以获得缓控释释放。现研究较多的成熟方法是,采用可被结肠中细菌或其产生的酶特异降解的材料为药物载体制备骨架片,从而达到药物在结肠中定位释放,可称之为菌群释药系统。现已有多种辅料应用其中,结肠定位骨架片的前景广阔,临床价值也非常巨大。如果胶钙(calcium pectinate)和酰胺化果胶(amidated pectins)等,Ahrabi SF等人用二维拉丁方设计实验,制备了这两种骨架片。以 $\gamma$ -闪烁扫描仪为追踪手段,考察了从口到结肠各消化道的消化液及酶对片剂的刺激及药物在各阶段的释放情况,并研究加入其它辅料扩大果胶载药量的可能性。结果显示,两种骨架片均仅在结肠特异溶解。与果胶钙相比,酰胺化果胶对结肠特异降解酶较敏感,且较坚硬。EC的加入可提高片剂的坚硬度及载药量。

## 2 异型骨架片(cobform matrix tablet)

骨架片的药物释放度、不仅和基质的性质、比例有关,也和药物的特性、释放介质等有关;片剂的表面积的大小也是重要因素,表面积的大小决定了溶蚀的速度,直接影响到药物的释放。

### 2.1 立体几何外形骨架片(geometric matrix tablet)

片剂传统上为双凸扁圆形,近年来这一传统已被打破,涌现出许多异型片,如长椭圆形,三角形、菱

形、半球形、圆柱形等多种片剂。研究表明,因片剂的径向释放度和轴向释放度的不同,表面积大小对释放行为的影响很大,以三角形片的释放最佳。

**2.2 具孔骨架片(donut-shaped tablet)** 在释药过程中,片中孔洞的存在增加了释药表面积。对不溶性骨架而言,随着药物溶出及扩散的进行,溶出前沿后移,扩散路径延长,导致药物释放速度的下降,但同时,中间孔的存在使药物溶出途径增多,表面积增大,释药速度有所提高;对可溶性骨架而言,随着骨架片的溶蚀,外部释药面积逐渐下降,内部孔的孔径也在扩大,表面积增大,使得有效释药面积基本保持恒定,因此接近零级释放。此种制剂的制备工艺十分简单,将主药及其它辅料混和,选用特殊的环形冲模直接压片即可。Kim CJ将多层骨架和具孔骨架技术结合压制成具孔的三层骨架片(triple layer, donut-shaped tablets, TLDSTs)<sup>[15]</sup>。

**2.3 微型骨架片(mini-matrix tablet)** 将药物与骨架材料直接压成微片(直径<3mm),装入胶囊或包以不同的衣层再压片,即可获得控释释放。微型骨架片增加了有效的释药表面积,可增加难溶性药物的释放。Lopes等<sup>[15]</sup>用HPMC和疏水性辅料EC作为控释基质,分别压制了以布洛芬为模型药物的微型片,在同一用量下,EC的布洛芬微型片能产生更大的缓释效果。

## 3 骨架片的释药机制<sup>[16-19]</sup>

缓控制剂释药主要是溶出原理、扩散原理及溶蚀与扩散、溶出相结合的作用。不同类型的骨架片的释药机制也不相同。不溶型骨架片以扩散原理控制药物释放,溶蚀性类型骨架符合溶蚀原理<sup>[19]</sup>,亲水凝胶骨架的释药原理比较复杂,也是近年来研究比较深入。

**3.1 基本理论** 亲水凝胶骨架由于药物的水溶性不同,释放机制也不同,对于水溶性药物主要以扩散为主;对于难溶性药物则以骨架溶蚀为主。多数以扩散为主的释药特性符合Higuchi方程。

**3.2 聚合物骨架的相转变** 溶胀型骨架和水性介质接触时,聚合物发生玻璃态向高弹态的相转变,同时伴有溶胀过程,即亲水性分子链吸收水分,由最初的缠绕状态转变为首尾距离和回转半径不断增大的溶剂化状态。由于水分的渗入,系统的热力学改变,使骨架体系的相转变温度低于环境温度,从而发生相转变。随着聚合物的溶胀,骨架体积明显增大,同时骨架玻璃态与高弹态区域的边界也愈加明显。在分子水平上,这一现象可引发药物由内向外的转运,表现为非Fick扩散释药与水性介质接触后,聚合物

发生相转变之前,骨架表层的药物首先释放,一段时间后,骨架表层发生相转变形成凝胶层屏障,阻止水分向内部的渗透及药物向外部的扩散释放,从而达到缓控释药物的效果。

**3.3 溶胀骨架结构特征** 近年来,一些学者采用物性结构分析手段研究凝胶层中独特的结构变化,该方法能够非常精确地探测骨架中玻璃态——高弹态的相转变界面。利用质构仪研究不同处方组成的溶胀型骨架片凝胶结构强度,从凝胶层结构角度阐述辅料对骨架片缓控释行为的影响,结果证明,不同溶解性的辅料可改变骨架片的 F-D 曲线,即改变凝胶层强度,从而调节骨架的缓控释能力。

**3.4 复杂释药模型** 亲水凝胶骨架在释药过程中伴随着骨架形状的改变、骨架材料的解析及溶蚀,凝胶层厚度即扩散路径长短的不断变化,释药机制及动力学变得更为复杂,而不是单纯的扩散机制,在使用 Higuchi 方程模拟其释放过程时常产生较大的偏差。实际上亲水凝胶骨架的释药过程是骨架溶蚀和药物扩散的综合效应过程。为了更好地描述溶胀型骨架片特有的释药机制,Korsmeyer 和 Peppas 引入非空间溶胀边界参数 (swelling interface number),将前沿移动现象和骨架溶胀联系起来:

$$S_w = \frac{V\delta(t)}{D}$$

其中,  $V$  为凝胶溶胀前沿移动速度,  $\delta(t)$  为随时间变化的凝胶层厚度,  $D$  为药物在凝胶层中的扩散系数。对于片状体系,当  $S < 1$ , 药物扩散远快于凝胶溶胀前沿移动速度,可达到零级释药。

Siepmann 等则在一系列释药模型研究基础上,又建立了“连续层状模型”(sequential layer model),进一步阐述了溶胀控释型体系的释药机制。Siepmann 等已证明该模型数学求解结果和实验结果能很好地吻合,因此该模型可用于指导设计溶胀型骨架片的形状和三维结构,从而达到预期的释药曲线。

近年来不断发展的复杂释药模型则综合了几何、骨架的溶胀和溶蚀以及区域前沿移动等因素,更全面地解释了溶胀型骨架片的释药动力学行为。

#### 4 新型辅料在骨架型缓控释片中的应用

传统的骨架缓控释片常用的辅料如羟丙基甲基纤维素 (HPMC)、乙基纤维素 (EC)、醋酸纤维 (AC)、Eudragit 等高分子聚合物。HPMC 安全无毒、溶于水,一般作为内层滞型材料。而 EC、AC 等疏水性好,在胃中溶解度较小,达到小肠后形成膜孔,药物可通过膜孔扩散释放。若改变各材料的比例,可

调节药物的释放速度。而近年来一些新型辅料应用于骨架缓释片的制备工艺中,使骨架片应用的范围更广,尤其在定时、定位给药上具有巨大潜力。

**4.1 不溶性骨架材料种类及应用** 指不溶于水或水溶性极小的高分子聚合物、无毒塑料等。如乙基纤维素 (EC)、聚乙烯、聚丙烯、聚硅氧烷和聚氧乙烯等。为了调节释药速率可在处方中加入电解质(如氧化钠、氧化钾或硫酸钠等),糖类(如乳糖、果糖、蔗糖或甘露糖醇等)和亲水凝胶[如羟丙甲基纤维素 (HPMC)、羧甲基纤维素钠或西黄蓍胶等]。

**4.2 蜡质骨架缓释材料种类及应用** 指以惰性脂肪或蜡类等物质为骨架材料,常用的蜡质骨架材料有蜂蜡、氢化植物油、合成蜡、硬脂酸丁酯、硬脂酸、巴西棕榈蜡、甘油硬脂酸酯、丙二醇—硬脂酸酯和十八烷醇等。常用的骨架致孔剂有聚乙烯吡咯烷酮、微晶纤维素、聚乙二醇-500、聚乙二醇-1400、聚乙二醇-600 和水溶性表面活性剂。

**4.3 亲水凝胶骨架材料** 亲水凝胶骨架材料主要有:①纤维素衍生物:甲基纤维素、羟乙基纤维素、羟乙基纤维素、HPMC、羟丙基纤维素、羟甲基纤维素和羟甲基纤维素钠等;②非纤维素多糖:壳多糖、脱乙酰壳多糖和半乳糖甘露聚糖等;③偶氮类和多聚糖类辅料:果胶、海藻酸钠、海藻酸钾、琼脂、角叉等胶、刺槐豆胶、瓜耳树胶和西黄蓍胶等;④乙烯基聚合物或丙烯酸聚合物:聚乙烯醇和聚羟乙烯 934 等。

其中发展较快的是偶氮类和多聚糖类辅料,果胶、瓜耳胶、壳聚糖、葡聚糖等就是多糖类辅料,这些多糖的优越性在于<sup>[20]</sup>①在消化道上部通常不被吸收,而能被结肠细菌专一性降解;②作为天然化合物,不仅廉价易得,而且其安全性已经被长期使用证实,并且已被作为药物辅料收入各国药典。

果胶是由甲酯化半乳糖醛酸聚合物组成的酸性多糖,在结肠葡萄糖苷酶作用下降解,而显示出结肠定位释放的功能<sup>[21,22]</sup>。Rubinstein 等将吲哚美辛与果胶以 1:100 的比例混合压片,结果体外释放实验表明,果胶片在 pH3.5 的柠檬酸盐缓冲液中 8 h 几乎无释放,在 12 U/mL 果胶酶柠檬酸盐缓冲液中溶出 8 h 几乎全释放。由此提示,果胶片中吲哚美辛的释药量与时间、pH 值无显著相关性,只与果胶酶有关。

由果胶又发展出果胶钙<sup>[23]</sup>,有报道将果胶钙为药物载体与吲哚美辛一起制成骨架片,体外实验表明,果胶钙片中吲哚美辛的释药量与溶出时间、pH 值等无显著相关性,只与溶出介质中是否含有果胶酶有关。果胶钙在果胶酶的作用下水解而释放出吲哚美辛,从而达到结肠靶向给药目的<sup>[24]</sup>,与其他结

(下转第 437 页)

分别是 1.6、1.7 和 1.8 mg/mL。

### 3 讨论

经在线光谱考察黄芩苷在 278 nm 波长有最大吸收,故选定 278 nm 作为检测波长。

研究结果显示本法测定结果准确,且操作简便,精密度好,可以用于小儿润肺口服液黄芩苷的含量测定。

(上接第 419 页)

肠定位给药系统相比具有特异性好、定位准确可靠等优点,尤其是针对性治疗结肠部位的疾病和对于在胃肠道容易被酶破坏的蛋白多肽类药物,经结肠定位给药吸收极具临床应用价值。

### 5 展望

伴随着科学技术的不断发展,新辅料、新设备、新工艺的不断涌现,使骨架型缓控释制剂得到不断的发展,近年来人们对一些智能型释放系统的研究越来越深入,使一些大分子类药物(蛋白质、多肽、疫苗)的控释传递成为可能。新型骨架片,特别是多层骨架片,因具有生产工艺简易,能灵活控制药物的释药形式,服用方便,适于大生产等特点,成为制药企业关注的热点。另外,新辅料特别是天然胶体的应用,新设备、新工艺的不断涌现,使新型骨架片的应用领域不断得到拓宽。但是对于新型辅料在体内释药特性及安全性仍需要深入考察,新型的骨架释药系统用于产品开发仍有很长的路要走。

### 参考文献:

[1] 梅兴国. 药物新剂型与制剂新技术[M]. 北京:人民卫生出版社,2007.42.  
 [2] 平其能. 口服缓释及控释制剂发展动态[J]. 药学进展. 1995,19(3):140.  
 [3] GB 2160-100-A (1985) [J]. CPI Farmdoc 1986,(8551):67.  
 [4] J6 1212-517-A (1986) [J]. CPI Farmdoc 1986,(8644):81.  
 [5] McTaggart CM, Ganley JA, Sickmueller A, et al. The evaluation of formulation and processing conditions of a melt granulation process[J]. Int J Pharm, 1984, 19:139.  
 [6] Najib N, Suleiman MS. The kinetics of drug release from ethylcellulose solid dispersions[J]. Drug Dev Ind pharm, 1985, 11: 2469.  
 [7] Michel MC, Korstanje C, Krauwinkel W, et al. The pharmacokinetic profile of tansulosin oral controlled absorption system (OCAS) [J]. Eur Urol suppl, 2005, 4(2):15.  
 [8] Chidambaram N, Poreter W, Flood K. et al, Formulation and

### 参考文献:

[1] 刘冰,王蓉华,徐永波. HPLC 法同时测定银黄胶囊中绿原酸、黄芩苷含量[J]. 中国药事, 2006, 20(5):303.  
 [2] 王守箐,王宏,李冠忠. HPLC-二级管阵列检测器测定银黄胶囊中绿原酸、黄芩苷含量[J]. 山东医药工业, 2003, 22(2):14.  
 [3] 中国药典 2005 年版. 一部[S], 2005:281.

收稿日期:2007-08-03

characterization of new layered diffusional matrices for zero-order-sustained-release[J]. J Control Release, 1998, 52(1-2):149.  
 [9] 张彦,吕竹芬. 新型缓(控)释骨架片的研究进展[J]. 药品评价, 2006, 3(6):446.  
 [10] Karsten C. Layered tablet for the controlled release of active substances[P]. US Patent Application, 6 083 533, 1998.  
 [11] Lee BJ, Ryu SG, Cuj JH. Controlled release of dual drug-loaded HPMC matrix tablets using drug-containing polymeric coatings[J]. Int J pharm, 1999, 188 910:10.  
 [12] Bettini R, Acerbi D, Caponetti G, et al. Influence of layer position on in vitro and in vivo release of levodopa methyl ester and carbidopa from three-layer matrix tablets[J]. Eur J Pharm Biopharm, 2002, 53(2):227.  
 [13] 张钧寿. 缓/控释制剂的国外研究方向[J]. 中国新药杂志, 1996, 5(3):161.  
 [14] Li YN, Cheng Y. New research on the matrix of sustained and controlled release tablets[J]. Chinese Archives of Traditional Chinese Medicine, 2002, 20(6):66.  
 [15] Kim CJ. controlled Release From Triple Layer, Donut-Shaped Tablets With Enteric Polymers[J]. AAPS Pharm Sci Tech, 2005, 3:E429.  
 [16] 平其能. 现代药剂学[M]. 北京:中国医药科技出版社, 1998. 67-68.  
 [17] 秦婷婷,姚静,周建平. 生溶胀型骨架片释药机制及其模型研究综述[J]. 药学进展, 2007, 31(4):159.  
 [18] 庄越. 实用药物制剂技术[M]. 北京:人民卫生出版社, 2000:154~160.  
 [19] 陆彬. 药物新剂型与新技术[M]. 北京:人民卫生出版社, 1998:370~380.  
 [20] Lopes CM, Sousa Lobo JM, Costa P, et al. Directly compressed mini matrix tablets containing ibuprofen: preparation and evaluation of sustained release[J]. Drug Dev IND Pharm, 2006, 32(1):95.  
 [21] 邱雪兰,杨明,谢兴亮. 口服结肠靶向给药系统中的辅料[J]. 中国药业, 2005, 14(1):21.  
 [22] 菅晓娟,张文博,牛津梁,等. 果胶在结肠靶向给药系统中的应用[J]. 中国生化药物杂志, 2006, 27(3):188.  
 [23] 奚苗苗,张筱芳,张二奇. 果胶及果胶钙在结肠靶向给药系统中的应用[J]. 西北药学杂志, 2005, 20(40):183.  
 [24] 莫菲,黄雨菲,叫咪美辛-果胶钙片结肠定位释药初探[J]. 中国药业, 2002, 11(10):47

收稿日期:2008-10-08