

# 缓控释制剂研究进展

黄海燕

(西昌学院 生化系,四川 西昌 615022)

**【摘要】**本文对缓控释制剂的释药系统及制剂技术进行综述,并对研究过程中存在的问题和发展前景做了分析。缓控释制剂有三种释药系统:定时、定位、定速释药系统。制剂技术主要包括:膜包衣缓控释技术、骨架缓控释技术、渗透泵技术等。

**【关键词】**缓释制剂;控释制剂;释药系统;制剂技术

**【中图分类号】**TQ460.6 **【文献标识码】**A **【文章编号】**1673-1891(2008)02-0057-03

口服缓控释制剂可以缓慢、持久地传递药物,减少用药频率,避免或减少血药浓度“峰谷”现象,易被患者接受,并可提高药物疗效及安全性。同时与常规制剂相比,口服缓控释制剂具有开发周期短,资金投入少,利润丰厚等优点,故近年来在国内外医药工业掀起了开发热潮。

## 1 缓控释制剂定义及特点

缓释制剂指用药后能在较长时间内持续释放药物以达到作用的制剂,其药物的释放是一级速率过程。控释制剂指药物能在预定的时间内自动以预定速度释放,使血药浓度长时间维持在有效范围的制剂,其动力学主要是零级或接近零级释药。与普通制剂相比,缓控释制剂有以下优点:(1)对半衰期短的或需要频繁给药的药物,可减少服药次数,提高病人服药的顺应性,使用方便。特别适用于需要长期服药的慢性疾病患者,如心血管疾病、心绞痛、高血压、哮喘等。(2)使血药浓度平稳,减缓“峰谷”现象,从而降低药物不良反应发生的频率和严重程度,提高临床用药的安全性。特别对于治疗指数较窄的药物,制成缓控释制剂后,可避免频繁用药引起中毒危险,如茶碱。(3)缓慢释放,增强药物的有效性。药物在口服后释放出有效成分的速度缓慢,吸收速度也较恒定,药物作用时间维持较长。(4)增强药物化学稳定性。某些药物的常规制剂在贮存期间容易变质失效或口服后经胃酸作用而破坏,制成缓控释制剂后,可按要求定时、定位释放,提高稳定性。

## 2 缓控释制剂的研究现状

### 2.1 缓控释制剂的分类

缓控释制剂按给药途径有多种剂型,如:植入剂、透皮贴剂、注射剂等,但主要为口服制剂,其中以缓控释片剂和缓控释胶囊最为普遍,近年来口服液体缓控释制剂也有较快的发展。目前的片剂主要通过制成骨架片、漂浮片及渗透泵来达到缓控释

的目的。缓控释胶囊是指具有缓控释放行为的胶囊制剂,目前最主要的是缓释微丸胶囊和多颗粒包衣缓释胶囊。缓控释胶囊由于药物的剂量分散在大量的小颗粒中,其释放是这些颗粒的集体释放行为,因此即使一些颗粒或者微丸缓释失败,其结果也不会像缓控释片中剂量倾泻而出导致整个剂量失败。口服液体缓控释制剂,除具备一般缓控释制剂的优点外,还具有流动性好,便于分剂量,个体差异小,便于吞咽,有利于老年人和儿童服用的优点。

### 2.2 缓控释制剂的释药系统

缓控释制剂就释药特点而言,有三种释药系统:定时释药系统、定位释药系统、定速释药系统。

#### 2.2.1 定时释药系统

定时释药是指根据生物时间节律特点,释放需要量的药物,使药物发挥最佳治疗效果<sup>[1]</sup>。时辰病理学、时辰药理学的研究表明许多疾病的发作存在着明显周期性节律变化,如哮喘病人的呼吸困难、最大气流量的降低在深夜最严重,溃疡病人胃酸分泌在夜间增多,牙痛等疼痛在夜间到凌晨更为明显。对于这些节律性变化疾病的临床治疗需根据疾病发作的时间规律及药物的特性来设计不同的给药时间和剂量方案,从而降低药物的毒副作用,达到最佳疗效。定时释药系统就是根据人体的这些生物节律变化特点,按照生理和治疗的需要定时定量释药的一种新型给药系统。目前已研究的这类系统有包衣多层片、定时溶蚀塞胶囊、利用渗透压释放的半透膜胶囊等<sup>[2]</sup>。

#### 2.2.2 定位释药系统

定位释药是指服用后能将药物选择性地输送到胃肠道的某一特定部位释放,可增加局部吸收作用和治疗作用。定位释药系统可以避免某些药物在胃肠生理环境下失活,提高药物的生物利用度,改善个体差异大、药物吸收不完全的现象。根据药物在胃肠道的释药部位不同可分为胃滞留释药系

统、小肠定位释药系统、结肠定位释药系统。胃内滞留释药有胃内漂浮、胃内膨胀、生物粘附等给药方式<sup>[3]</sup>。研究中的胃内滞留给药器如四面体给药器、胃酶消化给药器可在胃内滞留24小时以上<sup>[4]</sup>。对小肠定位释药系统可避免药物在胃内失活和避免胃的刺激性,主要方法是包肠溶衣。结肠定位释药系统近年来普遍受到关注,与小肠和胃的生理环境比较,结肠的转运时间长、酶活性低,对于结肠疾病的治疗以及增加药物在全肠道的吸收、提高生物利用度有重要意义。结肠定位常用的机理有:利用结肠高pH生理环境溶解适宜聚合物包衣材料,利用结肠特殊酶或正常菌落分解特异性聚合物如 $\alpha$ -淀粉、果胶钙、壳聚糖、海藻酸等<sup>[5]</sup>。

### 2.2.3 定速释药系统

定速释放是指药物在体内以一定速度释放,该速度与体内药物吸收速率有一定相关性,但不一定与之相等。定速释放可大大减少血药浓度波动情况,对于需要长期和连续治疗的患者来说增加了服药的顺应性。目前已上市和正在研究的大多数缓控释制剂属于此类。如用聚合树脂制成了双氯芬酸钠包衣缓释片,用亲水性高分子HPMC为骨架材料制成了阿司匹林溶胀缓释制剂<sup>[6]</sup>,以醋酸纤维素为成膜材料的维拉帕米渗透泵片。

## 2.3 缓控释制剂的制剂技术

缓控释制剂目前常用的制剂技术有膜包衣缓控释技术、骨架缓控释技术和渗透泵技术。

### 2.3.1 膜包衣缓控释技术

膜包衣缓控释技术是常用的缓控释制剂制备技术之一,主要用于水溶性药物,片剂、颗粒、小丸甚至药物粉末均可包衣。包衣液由包衣材料、溶剂(分散介质)、增塑剂、致孔剂、抗粘剂、着色剂、稳定剂组成,应根据包衣材料的特点进行筛选,以获得合适的渗透性和机械性能。膜包衣缓控释技术通过包衣膜控制药物扩散到消化道体液的速度,控制和调节剂中药物的释放速度。其原理属于扩散释放,能源是基于膜腔内的渗透压,或药物分子在聚合物中的溶出扩散行为<sup>[7]</sup>。药物性质、包衣材料的选择、包衣膜的组成、包衣厚度和包衣工艺等在很大程度上决定了制剂的缓控释效果。常用包衣材料一般为水不溶性高分子材料,由于有机溶剂不安全,有毒,易产生污染,目前大多将其用水制成混悬液、乳状液或胶液,统称为水分散体。比较常用的有聚丙烯酸树脂水分散体、乙基纤维素水分散体等。

### 2.3.2 骨架缓控释技术

骨架缓控释技术是指药物和一种或多种惰性

固体骨架材料通过压制或融合技术制成片状、小粒或其他形式的制剂。根据骨架材料的不同,一般分为亲水凝胶骨架、蜡质骨架、不溶性骨架和混合材料骨架<sup>[8]</sup>。亲水凝胶骨架片的特点是骨架材料遇水或胃肠液后膨胀,形成凝胶屏障而控制药物的释放,其释放速度取决于药物通过凝胶层的扩散速度及凝胶的溶蚀速度。常用的骨架材料为不同规格的羟丙甲纤维素,其他如羟乙基纤维素、卡波姆、海藻酸钠、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠等也有使用。蜡质骨架片由水不溶但可溶蚀的蜡质材料制成,此类骨架片是通过孔道扩散与释解控制释放。常用的骨架材料有巴西棕榈蜡、硬脂酸、氢化植物油、丙烯酸树脂等。不溶性骨架片以水不溶性高分子材料为骨架,如乙基纤维素、聚乙烯、聚氯乙烯等,胃肠液渗入骨架孔隙后,药物溶解并通过骨架中存在的极细通道,缓慢向外扩散而释放。混合材料骨架片联合应用多种不同溶解或溶蚀性质的骨架材料调节骨架片的释药速度。

### 2.3.3 渗透泵技术

渗透泵技术是利用渗透压差为驱动力并结合半透膜控制药物释放的技术。在胃肠道中,衣膜选择性地使水透入,溶解药物,药物内部渗透压高于胃肠液,药物溶液从释药孔(激光打孔)释放出来。渗透泵片由药物、渗透压活性物质和推动剂等组成,并用半透膜材料进行包衣,包衣膜上有释药孔。常用的半透膜材料有醋酸纤维素类、乙基纤维素等。渗透压活性物质常用盐类、糖类,如氯化钠、蔗糖等。推动剂常为可溶胀物质,能吸水溶胀,产生推动力,如聚氧乙烯、羟丙甲纤维素等。目前已研究开发的有单室和多室渗透泵制剂<sup>[9]</sup>。

## 3 缓控释制剂研究中存在的问题

### 3.1 某些药物不宜制成缓控释制剂

溶解度与胃肠道pH值相关的药物很难控制释药速度,不宜制成缓控释制剂;易水解、易被酶代谢、首过效应明显的药物,血药浓度变化大,不宜制成缓控释制剂;血浆蛋白结合率高的药物能延长药物活性,若制成缓释制剂使药物作用时间延长,易造成体内积聚;半衰期过长的药物,由于很可能在体内积聚产生毒副作用,不能制成缓控释制剂;半衰期过短的药物,若制成缓控释制剂需要很大剂量,超出一般剂型所容纳的负荷,给制备带来困难。

### 3.2 不能灵活调节给药剂量

缓控释制剂是根据健康人群平均动力学参数进行设计,当在疾病状态下体内动力学特征有所改变时,不能灵活调节给药方案。当遇到某种特殊情

况,如出现较大副作用时,往往不能立刻停止治疗。有些国家增加缓释制剂品种的规格可缓解这种缺点,如硝苯地平有20、30、40、60mg等规格<sup>[10]</sup>。

### 3.3 我国缓控释制剂的发展与发达国家存在差距

我国对缓控释制剂的研究,开始于20世纪60年代,80年代以来发展迅速,但投入临床的品种较少,目前临床应用较多的大多为进口或合资药厂的产品。作为一类新剂型,在生产设备、制剂技术、质量控制等方面都有待提高。同时我国自主开发新剂型和新制剂的能力较差,自我创新创高意识不足,我国已经开发的许多缓控释制剂,绝大多数是仿制品种。辅料是制剂产品必不可少的成分,国内辅料存在问题较多,其品种、规格给缓控释制剂的研究和生产也带来困难。

## 4 展望

近年来,缓控释制剂的研究有了较新的进展。

一些限制已被打破,首过效应强的药物如盐酸普萘洛尔,半衰期很长的卡马西平等已制成缓控释制剂,复方缓控释制剂也有增加趋势。同时新辅料的研究和应用,促进了缓控释制剂的发展,新技术和新品种的开发增多,产品的质量也更加稳定。如壳聚糖,它具有良好的生物相容性和血液相容性,壳聚糖微球包封药物后可控制药物释放和延长药物疗效,降低药物毒副作用<sup>[11]</sup>。新设备的研制和引进也提高了国内缓控释制剂的质量,如高速压片机、高效薄膜包衣机等。

综上所述,缓控释制剂由于给药次数少,用药方便,药物安全性、有效性高,对胃肠道不良反应小等优点,已引起广泛关注,同时缓控释制剂正处在不断发展和完善之中,这类新型给药系统具有广阔的市场潜力和发展前景。缓控释制剂的研究对推动医药科研和制药工业的发展具有重要意义。

### 注释及参考文献:

- [1]张宁.口服缓控释制剂技术发展的新动向[J].国外医学·药学分册,2000,27(4):239-240.
- [2]吴镭,平其能.药剂学发展与展望[M].北京:化学工业出版社,2002.
- [3]Singh BN, Kim KH. Floating drug delivery systems: an approach to oral controlled drug delivery via gastric retention[J]. J Controlled Release, 2000, 63: 235-259.
- [4]张均寿.缓控释制剂的国外研究动向[J].中国新药杂志,1996,5(3):161.
- [5]陈建海,陈清元,陈志良.结肠定位黏附释药系统聚合物载体研究与进展[J].中国药学杂志,2001,36(6):366.
- [6]王建华,陈慧云,杨永,等.口服缓/控释药物制剂技术研究进展[J].中国药业,2005,14(8):14-15.
- [7]Bettke KK, Fischer W. Development of multiple unit drug delivery system for the gastrointestinal tract[J]. J Control Rel, 1991, 15(2):105.
- [8]Cheng K, Zhu JB, Song XX, et al. Studies on hydroxypropyl methylcellulose donut-shaped tablets[J]. Drug Dev Ind Pharm, 1999, 25(9):1067.
- [9]张俊贞,杜文力.口服缓控释制剂研究概况[J].药学服务与研究,2003,3(2):93-95.
- [10]崔福德.药剂学[M].北京:人民卫生出版社,2005.
- [11]周永国.磁性壳聚糖微球的制备、表征及靶向给药研究[J].应用化学,2002,19(12):1179.

## Development of Sustained and Controlled Release Preparations

HUANG Hai-yan

(Life Science and Chemistry Department, Xichang College, Xichang, Sichuan 615022)

**Abstract:** This paper surveys the release drug systems and preparation technologies of sustained and controlled release preparations, and analyzes the problems and prospect during the study of sustained and controlled release preparations. There are three types of release drug systems in sustained and controlled release preparations, including time-controlled, site-controlled and speed-controlled. The preparation technologies mainly include film coating, combined matrix, osmotic pump, ect.

**Key words:** Sustained release preparation; Controlled release preparation; Release drug systems; Preparation technologies