

# 口服缓控释制剂中骨架材料的配伍应用及发展

★ 刘芳菊<sup>1</sup> 张爱玲<sup>2</sup> 张国松<sup>2</sup> 王金钱<sup>2</sup> 王跃生<sup>2\*</sup> 罗晓健<sup>2</sup> (1. 石家庄四药有限公司 石家庄 050000; 2. 中药固体制剂制造技术国家工程研究中心 南昌 330006)

**摘要:**制备缓控释骨架片的关键是选择适宜的骨架材料。混合材料骨架片综合了各组成材料的优点,既能降低单一骨架材料的用量,从而降低成本,又可解决亲水凝胶骨架控释不足及不溶性骨架稳定性不佳的问题。本文分析了近几年不同性质的骨架材料在口服缓控释制剂中的配伍应用,为口服缓控释制剂研究提供参考。

**关键词:**缓控释制剂;骨架材料;HPMC;配伍应用

**中图分类号:**R 944.4 **文献标识码:**A

近年来,口服缓控释制剂越来越引起人们的关注。缓控释制剂种类很多,其中骨架片成本较低、工艺较简单、应用携带方便,尤其受到人们欢迎。骨架片的制备关键是选择适宜的骨架材料,目前的骨架材料主要有不溶性骨架材料、亲水凝胶骨架材料、生物溶蚀性骨架材料以及混合骨架材料4种<sup>[1]</sup>。

单一骨架材料在一定程度上可以达到控制药物释放的作用,但是单一骨架材料有各自的缺点,很难达到平稳释药。因此有报道,将两种或两种以上骨架材料混合来制备缓控释骨架片。混合材料骨架片综合了各组成材料的优点,既能降低单一骨架材料的用量,从而降低成本,又可解决亲水凝胶骨架控释不足及不溶性骨架稳定性不佳的问题<sup>[2]</sup>。王宝华<sup>[3]</sup>等研究了不同骨架材料配伍对苦参总碱缓释骨架片的缓释效果的影响,通过溶出度试验及溶出度曲线的拟合方程,结果发现使用两种不同性质的骨架材料配伍,可达到较理想的缓释效果。

目前,应用最多的骨架材料是羟丙甲基纤维素(hydroxypropy methyleellulose, HPMC)。HPMC具有优良的物理、化学性质,对多种不同类型的药物具有优良的控释、缓释能力,适于湿法制粒压片和全粉末直接压片,是国内外广泛应用的非离子型纤维素醚类骨架材料,本文主要对不同规格的HPMC的联用、HPMC与其他性质骨架材料的配伍应用以及其

他性质骨架材料之间的混合应用进行概述。

## 1 不同规格的 HPMC 混合作为骨架材料

单一规格的 HPMC 如 K4M, K15M 在一定程度上能使许多药物缓慢释放,但往往不能保证平稳释药(多以 Higuchi 方式释药)。为此,国内外研究将多规格 HPMC 或(与)其它骨架材料混用,利用骨架辅料间的交联协同作用来改变释药曲线。如 Katzhendle<sup>[4]</sup>等用不同粘度级别的 HPMC (100cps, K4M, K100M)制得卡马西平凝胶片,其凝胶层不仅延缓了药物释放,而且能有效阻止主药向二水卡马西平的转变及结晶过程。

## 2 HPMC 与其它骨架材料混合应用

### 2.1 HPMC 与亲水凝胶骨架材料混合应用

#### 2.1.1 HPMC 和卡波姆联合作为缓释骨架材料

卡波姆是合成的丙烯酸聚合物,其许多优点都是由聚合物中的羧基所引起,具有内在特有的交联结构,良好的粘滞性和亲水凝胶性使其具有良好的缓控释作用。羟丙甲基纤维素和卡波姆均可用于亲水凝胶骨架片缓释制剂,单用 HPMC 制备的缓释制剂释药速度略快,与卡波姆联用可以阻滞药物的快速释放,调节药物的释放速度,HPMC 和一定量的卡波姆联合应用于亲水凝胶骨架片缓释制剂可以起到协同缓释的作用,其缓释效果优于单用其中一种。HPMC 和不同规格的卡波姆联合应用均有报道。

\* 通讯作者:王跃生,男,研究员,博士生导师,长期从事中药研发工作。

Marcos 等<sup>[5]</sup>报道了 HPMC K4M 和卡波普 974P 的联合应用能有效阻滞盐酸普萘洛尔的释放,并考察了药物释放的影响因素。吕丹等<sup>[6]</sup>报道了 HPMCK100M 和卡波姆 971P 的联合应用能有效阻滞盐酸苯丙醇胺的释放,具有明显的缓释效果。彭海龙等<sup>[7]</sup>报道了 HPMCSH4000 和卡波姆 71G 联合应用于氢氯噻嗪缓释片,具有理想的缓释作用,释药机制符合一级释药规律。

### 2.1.2 HPMC 和 CMC-Na 联合作为缓释骨架材料

羧甲基纤维素钠是纤维素分子的羟基被羧甲基部分取代后的产物。CMC-Na 可用作缓释骨架材料。HPMC(非离子型)和 CMC-Na(阴离子型)遇到胃肠液时能形成适宜结构的凝胶层,如在骨架中加入碳酸钙制得的盐酸索他洛尔的胃滞留片,在胃中的滞留时间长达 24 h,而且接近零级释药<sup>[8]</sup>。Ganga<sup>[9]</sup>等以盐酸普萘洛尔为主药,从不同比例的 HPMC:CMC-Na 处方中,优化得到主药:HPMC:CMC-Na 为 1:0.5:3 的最佳比例,使该凝胶片呈零级释放曲线,其在狗体内的药效评价优于普通片。

### 2.1.3 HPMC 和海藻酸钠联合作为缓释骨架材料

海藻酸钠是天然亲水性聚糖(海藻酸)的钠盐,具有生物亲和性和生物可降解性,作为亲水凝胶骨架材料,药物从海藻酸钠骨架片中的释放,既可以通过药物的扩散作用,也可以通过骨架的溶蚀作用,其行为依赖于这两个过程的相对大小。HPMC 和海藻酸钠联合作为缓释制剂的骨架材料,可以较好的控制药物释放,达到明显的缓释效果。

如赵丽华等<sup>[10]</sup>以 HPMC 和多糖类海藻酸钠为混合骨架材料研制了口服 1 次/d 的格列奇特缓释片,在处方摸索过程中发现,单独使用过亲水性的骨架材料类的高、低粘度的海藻酸钠,虽前期能很好控制,但后期释药加快。而使用单一规格 HPMC 的片剂不能在体外 8h 内维持药物的近零级释放,往往前期释放快而后期释放慢,与参比制剂有较大差距。低粘度 HPMC 形成水化层的速度快,配合使用海藻酸钠,可以控制前期的释放,海藻酸钠配合形成水化层速度较慢的高粘度 HPMC 使用,可以较好控制药物后期释放,因而可达到处方设计要求。

## 2.2 HPMC 与生物溶蚀性骨架材料混合应用

### 2.2.1 HPMC 和十八醇联合作为缓释骨架材料

林晓等<sup>[11]</sup>以在水中易溶的盐酸氢吗啡酮为模型药物,制备了 HPMCK4M、十八醇混合骨架片,通过对比研究骨架材料单独使用和混合使用时其用量对骨架片释放的影响,来了解混合骨架片中各类骨架材料所起的作用以及混合使用后作用的改变。研究发

现 HPMC 与十八醇混合使用时,少量的 HPMC 的水化膨胀能明显增大骨架的孔隙率和溶蚀速度,使得骨架的释药明显增快。随着骨架中 HPMC 用量的增加,骨架片的释药机制渐渐转化为凝胶层的扩散阻滞。十八醇可使 HPMC 的水化速度及其所形成的凝胶层的强度和粘度降低。鉴于此,试验加大混合骨架片中十八醇用量,减小 HPMC 用量,以保证在减小骨架片最初释放量的同时,不影响骨架片最终释放完全,结果获得了具有良好零级释放特征的骨架片。

### 2.2.2 HPMC 与蜡质 888 联合作为缓释骨架材料

如张亮<sup>[12]</sup>等以卡托普利为模型药物,用羟丙基甲基纤维素(HPMC)、蜡质 888(Compritol 888)混合作为骨架材料,研制了卡托普利混合骨架片,在混合骨架片中,随着 HPMC 用量的增加,骨架片的释药机制渐变为凝胶层的扩散阻滞,Compritol 888 的疏水性使凝胶层强度、黏度尤其是吸水速度降低,从而使骨架片对 HPMC 的敏感度加强;混合骨架中的蜡质部分则因释药孔道减少及曲率增加而使 Compritol 888 在混合骨架片中的影响减弱。两者混合使用可以达到很好的缓释作用。

## 2.3 HPMC 与不溶性骨架材料混合应用

2.3.1 羟丙基甲基纤维素(HPMC)、聚乙烯醇(PVA)、甲基丙烯酸单酯-丙烯酸甲酯共聚物联合作为骨架材料 李庶标等<sup>[13]</sup>以聚乙烯醇(PVA)、羟丙基甲基纤维素(HPMC)、甲基丙烯酸单酯-丙烯酸甲酯共聚物(简称 613)为骨架材料,磷酸伯喹(PQ)为模型药物,制成缓释骨架片,PVA 和 HPMC 均为亲水性多聚物,与水作用后在片剂表面形成黏稠的凝胶层,片中的药物通过凝胶层缓慢地扩散、释放。甲基丙烯酸甲酯-丙烯酸甲酯共聚物是一种体内不吸收的不溶性塑料,制成片剂后药物只能从片剂的无数间隙小孔徐徐渗透释放,从而达到延缓释药的作用。

### 2.3.2 HPMC 与聚维酮(PVP)联合作为缓释骨架材料

以 PVP 为亲水性骨架材料的片剂遇水即形成凝胶屏障,控制药物通过凝胶层缓慢向外扩散释放,且 PVP 易于某些药物形成分子络合物,从而使药物的释放,吸收变得缓慢延长。<sup>[14]</sup> HPMC 为亲水凝胶骨架材料,当 HPMC 与 PVP 合用后,PVP 也为亲水胶体骨架材料,其作用是和凝胶一起形成骨架,减少了骨架之间的空隙,同时还使凝胶层不易松弛,从而使其缓释效果更好。如杨超等<sup>[15]</sup>等以 HPMC 与 PVP 为混合骨架材料制备纳豆激酶缓释片,结果所得缓释片具有良好的缓释效果。

### 3 其它性质的骨架材料之间的混合应用

海藻酸钠和脱乙酰壳多糖混合作为缓释骨架材料。海藻酸钠(sodium alginate, NaAlg)和脱乙酰壳多糖(又名壳聚糖,甲壳胺, chitosan, CS)为天然多糖类化合物,都可用作缓释骨架材料,但是它们的释药速度受递质 pH 的影响较大。近来,有文献<sup>[16]</sup>报道将这两种化合物制成聚离子复合物以避免上述缺点,但因制备方法复杂而使应用受到一定限制。

蒋新国等<sup>[17]</sup>以盐酸普罗帕酮为模型药物,比较了海藻酸钠、脱乙酰壳多糖以及两者混合物骨架的缓释作用及释药特性。结果表明,海藻酸钠与脱乙酰壳多糖混合物的缓释作用最好,释药速度受递质 pH 的影响较小。当两者比例为 1:1 或 3:2 时,缓释片在人工胃液和人工肠液中的释药规律相近。

由立红等<sup>[18]</sup>利用新辅料甲壳胺(阳离子型聚合物),与海藻酸钠(阴离子聚合物)在体内条件下形成电解质复合物为缓释基质,选择葛根素为模型药物,制备了甲壳胺-海藻酸钠复合骨架缓释片,具有明显的缓释效果。

陆兵等<sup>[19]</sup>利用酸溶性壳聚糖和碱溶性海藻酸钠(1:2)为缓释基质制成非 pH 依赖型盐酸甲福平缓释片,较好地解决了因胃肠道不同区域的 pH 值不同而导致的药物释放速率改变的问题。

由以上的骨架材料之间联合应用的发展情况可见,不同的骨架材料配伍应用可以达到明显的缓释作用。随着药用高分子材料的发展,缓控释骨架材料的种类也越来越多。而两种或两种以上不同性质的骨架材料配伍应用可以补充其中一种骨架材料的缺点,综合了各组成材料的优点,达到协同缓控释的作用。因而,混合材料骨架缓释片在未来将会得到更多的开发与利用。

#### 参考文献

- [1] 陆彬. 药物新剂型与新技术[M]. 北京:人民卫生出版社,1998.
- [2] 徐冬羽,屠锡德. 口服亲水凝胶骨架片的研究进展[J]. 药学进展,2002,26(1):10-15.
- [3] 王宝华,倪健,陈阳,等. 不同辅料配伍苦参总碱骨架型缓释片的研究[J]. 北京中医药大学学报,2007,30(8):547-549.
- [4] Katzhendler I, Azoury R. Crystalline properties of carbamazepine in sustained release hydrophilic matrix tablets based on hydroxypropyl methylcellulose[J]. J Controlled release,1998,54:69-85.
- [5] Marcos B, Ford J, Armstrong D, et al. Influence of pH on the release of propranolol hydrochloride from matrices containing hydroxypropyl-methylcellulose K4M and carbopol 974[J]. J Pharm Sci,1996,85(3):330-336.
- [6] 吕丹,裴元英. 羟丙基甲基纤维素—卡波姆缓释亲水凝胶骨架片的研制和释药影响因素的考察[J]. 中国药理学杂志,2001,36(9):603-606.
- [7] 彭海龙,刘清飞,王义明,等. 卡波姆 71G 和羟丙基甲基纤维素在氢氯噻嗪骨架缓释片中的应用[J]. 中国新药杂志,2005,14(8):1010-1014.
- [8] Chueh H R, Zia H, Rhodse C T. Optimization of sotalol floating and bioadhesive extended release tablet formulations[J]. Drug Dev Ind Pharm,1995,21(15):1725-1747.
- [9] Ganga S, Singh P N, Singh J. Formulation, in-vitro release and therapeutic effect of hydrogels based controlled release tablets of propranolol hydrochloride[J]. Drug Dev Ind Pharm,1992,18(19):2049-2066.
- [10] 赵丽华,胡容峰,李华,等. 格列齐特缓释片的研制及体外释放度考察[J]. 中国药房,2006,17(18):1382-1384.
- [11] 林晓,冯汝敏,严青英,等. HPMC、十八醇混合骨架片的研究[J]. 沈阳药科大学学报,2001,18(1):1-4.
- [12] 张亮,高迎春,卞正中. 卡托普利混合骨架片释放度的研究[J]. 高技术通讯,2005,15(6):69-72.
- [13] 李庶标,徐惠南,张家艾,等. PVA 等材料制备骨架片及其体外缓释性能研究[J]. 上海医药,1995(7):32-33.
- [14] 殷放宙,蔡宝昌. 聚维酮在缓释控释剂中的应用[J]. 中成药,2002,24(7):545-547.
- [15] 杨超,尹宗宁,俞功龙,等. 纳豆激酶缓释片的制备及药物释放影响因素的研究[J]. 中国新药杂志,2007,16(7):547-551.
- [16] Takahashi T, Takayama K, Machida Y, et al. Characteristics of poly-ion complexes of chitosan with sodium alginate and sodium polyacrylate[J]. Int J Pharm,1990,61(1,2):35.
- [17] 蒋新国,何继红,奚念朱. 海藻酸钠和脱乙酰壳多糖混合骨架片剂的缓释特性研究[J]. 中国药理学杂志,1994,29(10):610-612.
- [18] 由立红,邹英华,景秋芳,等. 葛根素缓释复合骨架片理化性质的研究[J]. 沈阳药科大学学报,2002,19(3):168-172.
- [19] 陆兵,石廷森. PH 非依赖性释放缓释片的研制[J]. 中国药理学杂志,1999,34(12):812-815.

(收稿日期:2008-12-18)

#### 征稿启事

《江西中医药》所设的重点栏目有《明医心鉴》、《滕王阁医话》等。《明医心鉴》以介绍名老中医经验和中医临证心得为主,重点刊载中医关于疑难病的诊疗经验,要求观点、方法新,经验独到。《滕王阁医话》主要反映中医教学、科研、临床的一得之见,要求以小见大,有感而文,语言生动流畅,可读性强,富于知识性、趣味性。