

pH 依赖型梯度释药制剂的研究进展

李 静^{1,2*}, 卞 俊^{1#}(1.解放军第411医院药学科,上海 200434;2.江西中医学院药学院,南昌 330004)

中图分类号 R944 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)05-0473-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.05.33

摘要 目的:综述 pH 依赖型梯度释药制剂的应用现状,为开发更符合临床应用的新型缓释制剂提供参考。方法:查阅国内外近几年有关 pH 依赖型制剂的研究文献,从制剂的概念、分类、辅料和包衣技术的应用来进行详细阐述分析。结果与结论:pH 依赖型梯度释药系统作为目前口服缓控释制剂的研究方向之一,主要用于结肠靶向制剂的研究,有着很好的发展前景。该剂型克服了普通制剂受肝脏首关效应的影响,依据人体的生理特点释放药物,具有能提高生物利用度、局部刺激小等优点,但给药后的定位性较差及药物在各个消化道的转运时间尚不明确,药物释放度受体内环境的影响大等,都需要药学工作者进一步的研究完善。

关键词 pH 依赖型;梯度释药;辅料;包衣技术

pH 依赖型梯度释药是根据人体内胃肠道 pH 的不同,用 pH 依赖型辅料作为包衣材料,将几种在不同部位释药的制剂装入同一胶囊中,达到药物在体内不同部位梯度释药的目的^[1]。一般消化道内的 pH 值范围为 0.9~8.0,从胃、小肠至末端回肠,pH 值逐渐升高。其中胃为 0.9~1.5,十二指肠为 6.0~7.2,末端回肠为 7.0~8.0,结肠为 6.5~7.8。该制剂受辅料的溶解度、衣膜厚度、在胃肠道内各段的停留时间的影响;载药范围宽,释药稳定,局部刺激小,可以减少给药次数,维持持久的药效。本文对近年来国内外的 pH 依赖型梯度释药制剂的研究进展进行综述,以期能对广大药学研究者提供参考。

1 pH 依赖型梯度释药制剂的分类

按照不同的释药机制,pH 依赖型缓释制剂一般可以分为单独的 pH 依赖型梯度释药系统、pH 依赖型和时滞型联合应用系统、pH 依赖型和酶触型联合应用系统等。

1.1 pH 依赖型梯度释药系统

pH 依赖型释药系统是依据人体胃肠道自然生理条件的不同,采用特定的高分子材料制成的,在消化道不同部位梯度释药的制剂。其可以减少服药次数、提高药物生物利用度等。目前,pH 依赖型制剂主要通过具有 pH 依赖型的材料包衣的方法来实现。宋洪涛等^[2]分别以羟丙甲纤维素(HPMC)、聚丙烯酸树脂 EudragitL-30D-55 和 EudragitL100-Eudragit S100(1:5)为包衣材料制备了麝香保心 pH 依赖型梯度释药微丸,并对微丸中的冰片和人参总皂苷进行了体外释放度和胃肠转运的研究。以冰片为指标性成分进行了体内药动学试验,结果显示冰片和人参总皂苷的体外释放度分别为 98.2% 和 99.7%,两者的相似因子(f_2)为 79.6,基本达到了同步释放;冰片的体内释放过程符合双隔室模型, t_{max} 为 0.56 h, c_{max} 为 1.1 $\mu\text{g}/\text{ml}$,相对生物利用度为 96%,达到了缓释的目的。杨冬丽等^[3]用血清药理学方法对复方丹参 pH 依赖型释药微丸在家犬体内的药效动力学进行了研究,结果表明微丸填充的 2 个延迟释药胶囊的相对生物利用度分别为 99.3% 和 133.6%, t_{max} 延长至 2.42 和 3.17

h, E_{max} 降低至 13.57% 和 14.52%;而多剂量给药达到稳态时,药动学波动系数低于普通片。戚秋鹏等^[4]制备的 pH 依赖型万氏牛黄清心缓释胶囊,在体外呈现 pH 依赖型的梯度脉冲释药行为。张倩等^[5]依据在健康人体内的药代动力学和相对生物利用度对 pH 依赖型和非 pH 依赖型盐酸二甲双胍 2 种微丸进行了评价,结果显示 2 种微丸的 t_{max} 分别为 5.56 h 和 4.33 h, $AUC_{0-24\text{h}}$ 分别为 14.91 $\text{mg}\cdot\text{h}/\text{L}$ 和 6.63 $\text{mg}\cdot\text{h}/\text{L}$,相对生物利用度分别为 103.6% 和 45.7%,表明 pH 依赖型缓释微丸有较好的缓释效果。

1.2 pH 依赖和时滞型联合应用的释药系统

人体口服药物后,一般在胃液中的滞留时间为 2 h,在空肠和回肠中为 3~5 h,在结肠中为 4 h。利用控释技术,通过时滞效应和 pH 依赖型释药机制来进行设计的制剂,可克服单一制剂可能受胃排空等生理因素的影响。Kadam VD 等^[6]设计出一种 pH 依赖和时滞型相结合的结肠靶向定位微丸,即用析因设计的方法,进行 Eudragit RL100/Eudragit S100 的比例、包衣增重二因素三水平下的试验,筛选出的最佳方案为: Eudragit RL100 与 Eudragit S100 之比为 4:1,增质量 12%;体外试验研究表明药物在 7 h 时,在 pH 值为 1.2 的盐酸和 7.4 的磷酸缓冲盐中没有释放,而在 pH 值为 6.8 的缓冲盐中释放率达到 87%;体内药动学研究显示其 c_{max} 为 10.203 $\mu\text{g}/\text{ml}$, t_{max} 为 6 h,延迟 5 h 快速释放。张栋等^[7]对 pH 依赖-时滞型的 5-氟尿嘧啶微丸在大鼠体内的结肠靶向释药效果进行了研究,在不同时间取出大鼠消化道不同部位的微丸,在扫描电镜下观察微丸的表面形态,采用紫外分光光度(UV)法和高效液相色谱(HPLC)法分别测定微丸和大鼠结肠内容物中 5-氟尿嘧啶的含量,并考察微丸在消化道不同部位和时间的释药性。结果大鼠口服微丸后在到达盲肠之前,上消化道解剖得的微丸含量均大于 95%,而在 5~16 h 结肠内容物中检测到 5-氟尿嘧啶并且其最高含量可达到给药剂量的 84.26%,说明微丸提高了结肠局部的药物浓度,实现了口服结肠定位的效果。

1.3 pH 依赖和酶触型联合应用的释药系统

这个系统一般是根据结肠的生理特点,即结肠中有大量微生物的存在,某些微生物可产生 β -葡萄糖苷酸酶、 β -葡萄糖苷酶、纤维素酶、偶氮还原酶等,利用结肠微生物及其产生的酶设计

* 硕士研究生。研究方向:药物新技术与新剂型。电话:021-65280289。E-mail: happylijing8886663@163.com

通信作者:主任药师。研究方向:新药制剂开发与研究。电话:021-65280289。E-mail: bian-jun@hotmail.com

的菌群酶触发型结肠释药系统是日前研究最活跃、特异性最强的定位给药系统。李小芳等^[8]以中药复方肠康宁为研究药物,采用多层包衣法,联合应用pH依赖型和酶触型这2种释药机制,制剂从内向外依次为片芯、多糖衣、酸溶衣、隔离衣、肠溶衣,其中酶依赖型靶向辅料果胶为多糖衣层。以盐酸小檗碱体外释放度为考察指标,对包衣处方进行筛选,结果发现该制剂2 h后在人工胃液中后没有盐酸小檗碱溶出,4 h后在人工肠液中累积溶出率小于10%,在含酶肠液中2 h溶出90%。Ibekwe VC等^[9]通过高直链玉米淀粉Eudragit S(3:7)研制了pH依赖和菌群触发型释药系统,并以⁹⁹Tc标记药物,观察8例健康志愿者在禁食、服用标准餐和提前30 min服用标准餐时体内的释药情况, γ -闪烁显像技术观察显示药物到达盲肠平均时间分别为247、343、300 min,药物崩解时间分别为355、435、345 min,崩解部位在大肠,并且其在胃和小肠中不释药。

1.4 时间、pH依赖及酶触型三者联合应用的释药系统

由于受胃排空速率及胃肠道pH值的影响,实际制剂的制备中,常常将几种方法结合使用。Chourasia MK等^[10]用交联壳聚糖微球作为药物的载体,外包有丙烯酸树脂Eudragit L100和S100制备了甲硝唑结肠靶向微球,其综合了pH依赖型及酶触型2种类型;体外释放度研究显示用Eudragit L100和S100分别包衣的药物在8 h后于不含大鼠含酶肠液的溶解介质中释放度分别为32.8%和39.2%,而在大鼠含酶肠液中释放度分别是69.8%和82.4%并且12 h后释放度均可达98%以上。Fude C等^[11]研制了一种5-氨基水杨酸三触发型释药系统,其由内往外有3层包衣,分别为果胶酸钙、乙基纤维素和Eudragit L-30D-55;经体外释药试验显示在0.1 mol/L盐酸溶液中时没有药物释放,而在pH值为6.8的磷酸缓冲液中延迟3~4 h后缓慢释放。

2 制剂的一般包衣技术

包衣可以掩盖药物的不良气味、减少挥发油的损失、防潮,还可以用来控制药物在体内的释放速度、释放时间和释放部位。制剂的包衣既可以在包衣锅中进行,也可以用流化床和离心包衣造粒机进行包衣^[12]。

2.1 包衣锅包衣

包衣锅包衣是一种传统的包衣方法,其设备简单,成本低,干燥效率低,能源浪费大,采用间断喷雾。王桂玲等^[13]研究了利用包衣锅包衣时各种包衣工艺参数对pH依赖型马来酸替加色罗缓释片的影响,确定了最佳的包衣工艺:包衣液预热温度和包衣温度均为30℃,包衣锅转速为25 r/min,雾化压力为0.6 MPa,喷雾速度为5 ml/min,喷雾距离为17 cm,垂直仰角为30°。

2.2 流化床法

这种方法干燥效能较高,包衣厚度均匀,能制粒、干燥、包衣一步完成。其成丸包衣层厚度均匀,便于控制,不易被污染,尤适应于水分散体类的薄膜包衣液。傅崇东等^[14]以微型流化床对pH依赖缓释型美沙拉唑结肠靶向小丸进行包衣,流化床的包衣以底喷方式进行,其出口温度控制为30℃,喷雾速率为1.2 g/min,流化风量为100 m³/h,进风温度为55℃,雾化压力为2.0×10⁵ Pa,喷雾速度为10~14 g/min,床内温度为35℃。制得的小丸均匀圆整,上药率达到了93%;经过溶出试验,表明载药小丸在各种溶出介质中均溶出迅速,5 min释药率大于

70%。

2.3 离心造粒法

离心造粒法是近年来比较流行的一种包衣方法。具有干燥速度快、操作时间短、密闭操作、连续喷雾等优点,可采用程控操作。叶晓莉等^[15]利用离心造粒机以粉末层积法通过依次包衣时滞内层Eudragit RL 30D和pH依赖型外层Eudragit RS 30D,制备了pH依赖-时滞型大黄素结肠定位微丸,其载药、包衣在同一台设备内完成,并考察了影响大黄素微丸的最佳释药处方;微丸在人工胃液中2 h、在人工肠液中3 h的累积释药率小于10%,而在人工结肠液中7 h内基本完全释放;制备的3批样品经过 f_2 法检验均大于50,释药曲线间无显著性差异,说明试验制得的微丸批间差异小、工艺重现性好。

3 制剂常用的辅料

药用辅料是药物制剂的重要组成部分,其理化性质和内在的质量对制剂的质量起着重要的作用。pH依赖型梯度释药等口服缓释制剂是根据药物的溶出、扩散以及渗透、离子交换和胃肠道的生理特性,通过选择适宜的辅料,采用制剂学手段使药物在胃肠道内的释药和输送得到延缓,从而达到缓释释放的目的^[16]。目前广泛使用的辅料有纤维素衍生物、丙烯酸树脂、甘油、聚维酮等。

3.1 纤维素衍生物

此类辅料分为水溶性和水不溶性2种,其中水溶性的HPMC是目前国内用量较大的辅料之一。其具有载药能力强、流动性和可压性好等优点,常用作缓释制剂的亲水凝胶骨架、薄膜包衣材料、黏合剂和致孔材料等。乙基纤维素(EC)无毒、无药理活性,是一种应用最广泛的水不溶性载体材料,经常单独或与水溶性辅料混合使用,Aquacoat和Surelease是其中的2种分散体品种,常被用作缓释制剂的载体及包衣成膜材料等。张纪兴等^[17]采用了2%的乙基纤维素、一定比例的邻苯二甲酸二乙酯和2%的抗黏剂滑石粉混合液作为隔离层和时控层包衣液,微粉硅胶和羟丙甲纤维素混合液作为溶胀释层包衣液,Eudragit L100-55和增塑剂聚乙二醇6000混合液作为肠溶层包衣液,制备了pH依赖型-时滞型地锦草靶向微丸;体外分析表明其在人工胃液中2 h、肠液中3 h、结肠液中2 h的累积释放率分别为0、9.7%、88.2%,释药性能达到了结肠定位释药的效果。

3.2 丙烯酸树脂

丙烯酸树脂是由丙烯酸和甲基丙烯酸或它们的酯以一定的比例共聚而成的一类高分子化合物。这类辅料安全无毒,不被吸收、代谢,在体内时不被酶破坏,常被作为薄膜包衣材料。其可分为渗透型和pH依赖型2种,其中渗透性的有Eudragit RL、Eudragit NE、Eudragit RS,pH依赖型的有Eudragit E、Eudragit L/S等,而Eudragit L/S常可作为肠溶衣材料^[18]。王健明等^[19]以渗透型丙烯酸树脂Eudragit RL和Eudragit RS的混合液作为外层缓释层,pH依赖型丙烯酸树脂Eudragit S100和Eudragit L-30D-55的混合液作为内层肠溶层,制备了pH和时间依赖双重控制的黄连素片;对其在模拟人体胃肠道环境中的释放情况进行了研究,其在0.1 mol/L盐酸中2 h不释药,在pH为6.8的磷酸盐缓冲液中3 h几乎无释药行为,在pH为7.8的磷酸盐缓冲液中10 h药物释药完全,表明其达到了结肠释药的目的。

3.3 其他

pH 依赖型常用的辅料有增塑剂,其可改善包衣膜的脆性,提高在室温时的坚韧性,增加其抗撞击能力,如甘油、聚乙二醇、丙二醇、滑石粉等;有致孔剂,其遇体液能产生许多微孔,使药物易于溶出,如聚乙二醇、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖等;还有赋形剂,如微晶纤维素等。

4 小结

pH 依赖型梯度释药系统作为目前口服缓控释制剂的研究方向之一,目前主要用于结肠靶向制剂的研究,有着很好的发展前景。这种剂型克服了普通制剂受肝脏首关效应的影响,依据人体的生理特点释放药物,具有能提高生物利用度、局部刺激小等优点;但是由于疾病状态下消化道 pH 发生变化及其易受食物、性别等的影响,给药后的定位性较差及药物在各个消化道的转运时间不是很明确,药物释放度受体内环境的影响大。这都需要药学工作者进一步的研究完善。

参考文献

[1] 张贺,罗永煌.溶剂与非溶剂包衣技术在中药微丸中的应用[J].中国药房,2012,23(7):665.

[2] 宋洪涛,郭涛,张汝华,等.麝香保心 pH 依赖型梯度释药微丸的研究[J].药学学报,2002,37(10):812.

[3] 杨冬丽,于叶玲,唐星,等.复方丹参 pH 依赖型延迟释药微丸在家犬体内的药效动力学[J].药学学报,2005,40(12):1 075.

[4] 戚秋鹏,王中彦,莫凤奎.pH 依赖型万氏牛黄清心缓释胶囊的制备与体外释放[J].中国医药工业杂志,2004,35(4):219.

[5] 张倩,唐星,彭亮.盐酸二甲双胍两种缓释微丸在健康人体内药代动力学评价[J].沈阳药科大学学报,2005,22(1):8.

[6] Kadam VD, Gattani SG. Development of colon targeted multiparticulate pulsatile drug delivery system for treating nocturnal asthma[J]. *Drug Deliv*, 2010,17(5):343.

[7] 张栋,李翠静,李林军,等.pH 依赖-时滞型 5-FU 微丸大鼠结肠定位释药研究[J].山东大学学报,2010,48(12):46.

[8] 李小芳,曹小勇,熊婷婷,等.pH-酶依赖型肠康宁结肠靶向片的包衣工艺研究[J].成都中医药大学学报,2009,32(4):69.

[9] Ibekwe VC, Khela MK, Evans DF, *et al*. A new concept in colonic drug targeting: a combined pH-responsive and bacterially-triggered drug delivery technology[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2008,28(7):911.

[10] Chourasia MK, Jain SK. Design and development of multiparticulate system for targeted drug delivery to colon[J]. *Drug Deliv*, 2004,11(3):201.

[11] Fude C, Lei Y, Jie J, *et al*. Preparation and in vitro evaluation of pH, time-based and enzyme-degradable pellets for colonic drug delivery[J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2007,33(9):999.

[12] 仲明远,全山丛,胡晋红,等.微丸研究新进展[J].药学实践杂志,2006,24(4):200.

[13] 王桂玲,张双庆,张毅.包衣工艺参数对马来酸替加色罗 pH 依赖型缓释片释放度的影响[J].中国实验方剂学杂志,2010,16(3):4.

[14] 傅崇东,徐惠南,张瑜.pH-依赖缓释型美沙拉秦结肠靶向小丸的制备与体外评价[J].中国医药工业杂志,2000,31(12):542.

[15] 叶晓莉,王选深,王彬辉,等.pH 依赖-时滞型大黄素结肠定位微丸的制备及体外释药研究[J].中草药,2011,42(10):1 956.

[16] 陈丽华,冯怡,徐德生.中药缓控释微丸制剂的研究进展[J].中国中药杂志,2007,32(6):473.

[17] 张纪兴,吴智南,陈小坚.基于 ANN-PSO 算法的 pH 依赖-时滞型地锦草结肠靶向给药微丸制备工艺优化[J].中药新药与临床药理,2012,23(1):99.

[18] 崔宝国,李林军,黄桂华,等.丙烯酸树脂在微丸包衣中的应用[J].齐鲁药事,2006,25(10):614.

[19] 王建明,薛红梅,刘欣,等.黄连素结肠定位释药系统包衣组成及工艺的研究[J].中成药,2008,30(12):1 778.

(收稿日期:2012-08-02 修回日期:2012-09-23)

国家食品药品监督管理局对严重违法广告保健食品采取暂停销售、限期整改措施

本刊讯 2012年12月26日,国家食品药品监督管理局在近日监督检查中发现,标识为五日牌减肥茶(原名:五日减肥茶)、东方之子牌双歧胶囊、御生堂牌丹参红花茶、正点牌减肥片等4个保健食品在媒体上长期大量刊播严重违法广告,经多次告诫、查处仍继续发布,严重扰乱了保健食品广告发布秩序,在社会上造成恶劣的负面影响。为严厉整治保健食品违法广告,规范保健食品广告发布秩序,国家食品药品监督管理局决定对上述4个严重违法广告保健食品采取暂停销售、限期整改措施。

国家食品药品监督管理局要求,广告发布地的食品药品监督管理局要按照国家食品药品监督管理局“七个一律”整

治要求,对上述保健食品在行政区域内采取暂停销售、限期整改措施,责令企业停止发布违法广告,在原发布违法广告的媒体发布同样版面(电视频道)更正启事。

各省(区、市)食品药品监督管理局要加大对上述产品广告的监测,发现其他媒体发布的违法广告,一并按上述要求处理。同时,要加大对行政区域内经营企业的监督检查,必要时对相关产品进行监督抽检。广告审批地的食品药品监督管理局要依据《保健食品广告审查暂行规定》,收回上述保健食品广告批准文号,同时加大对其生产现场的监督检查。发现有违法违规行为的,依法依规严厉查处;涉嫌犯罪的,及时移送公安机关查处。