

双相释药系统的研究进展

张樱子^{1,2*}, 方松¹, 樊荣丹^{1,2}, 陈鹰^{1#} (1.广州军区武汉总医院药剂科, 武汉 430070; 2.湖北中医药大学药学院, 武汉 430065)

中图分类号 R944.9 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)09-0856-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.09.31

摘要 目的:介绍双相释药系统的研究进展。方法:以“双相释药”“双脉冲释药系统”等为关键词,检索中国知网的学术期刊网络出版总库、中国博士学位论文全文数据库、中国优秀硕士学位论文全文数据库等2008—2013年关于双相释药系统的研究文献,对双相释药系统的特点、制剂技术、体内外评价等研究进展进行综述。结果与结论:双相释药系统具有两个不同的释放相,可调节药物的释药速率、降低毒副作用、减轻胃肠道刺激、提高生物利用度等,根据其释放特点可分为速释-缓释型、速释-控释型、速释-定时释放型制剂;但由于其具有双相释药的特性,使其体内行为较为复杂,从而使体外模拟条件的选择也变得困难,其药动学方法和体内外相关性研究还处于探索阶段。

关键词 双相释药系统;缓释;速释;控释;体内外评价;文献综述

目前,国内外缓控释制剂的研究已经较为成熟,缓控释制剂的优势在于能在较长时间内维持体内药物有效浓度,降低药品不良反应,提高患者用药的依从性,但是缓控释制剂较普通制剂也有不足之处,如释药缓慢、起效慢等^[1]。近年来,国内外开始研制一种具有两个不同释放相的双相释药系统(Biphasic drug delivery system),也称双释放制剂,以期同时实现速释和缓释、双相控释、速释和定时释放的作用。本文就近几年来双相释药系统在该领域的研究进展作一综述。

1 资料来源与方法

以“双相释药”“双脉冲释药系统”等为关键词,检索中国知网的学术期刊网络出版总库、中国博士学位论文全文数据库、中国优秀硕士学位论文全文数据库、中国重要会议论文全文数据库、国际会议论文全文数据库2008—2013年关于双相释药系统的研究文献。

2 双相释药系统的特点

2.1 调节药物的累积释药度,发挥长效作用

如治疗慢性支气管炎的岩白菜素双层片^[2],其中一层为快速释药层,另一层为控释骨架层或缓释层。缓释层骨架材料选用羟丙基甲基纤维素(HPMC K4M),缓释层与速释层用量比为2:1,速释载体选用微晶纤维素。结果发现,与速释部分和缓释部分比较,岩白菜素双层片在水中10 min~2 h的累积释药度在34.66%~49.36%,到10 h时仍为95.13%,发挥了长效作用。

2.2 减少副作用、减轻胃肠道刺激

如孙卫东等^[3]研制的盐酸右哌甲酯双释放胶囊,在载药丸芯中添加崩解剂。经体内试验表明,其速释部分在短时间内开始释放,血药浓度达到第1个峰值;经过约2.5 h之后,药物开始第2次释放,产生第2个血药浓度峰值。每天上午10点服药1次即可产生两次药物释放,相对于多次给药,减少了产生副作用的机会,减轻了多次给药带来的胃肠道刺激。

2.3 提高生物利用度

王慧颖等^[4]研究的盐酸普罗帕酮缓释双层微丸,1个剂量的药物分散在多个微型隔室中,口服后与胃肠道黏膜的接触面积增大,从而提高了药物的生物利用度。

2.4 多种成分协同作用

与单层片比较,双层片可以使几种成分协同发挥作用^[5]。如廖正根等^[6]研制的桂枝茯苓骨架缓释双层片,经体外释放试验研究表明,该双层片在pH 6.8的磷酸盐缓冲液中苦杏仁苷、芍药苷和丹皮酚分别在2、4、10 h后的释放度均为20%~40%、40%~60%、75%~95%,与原剂型桂枝茯苓胶囊比较,双层片的多种成分可同时释放且具有明显的缓释效果。

3 双相释药系统的制剂技术

目前研制的口服双相释放制剂根据其释放特点可分为速释-缓释型、双相控释型、速释-定时释放型,就其分类、制备方法、技术概括如下。

3.1 速释-缓释型

3.1.1 双层片。朱舟等^[7]研究了复方三生双层片的制备工艺。其采用湿法制粒压片法,将缓释颗粒及速释颗粒中各拌入适量硬脂酸镁,分别装于多功能旋转式压片机的2个加料斗中,调节压力约5 kg/cm²压片,每片含乌头碱30 μg,缓释与速释层药物比例为6:4。经体外释放试验结果表明,在pH 6.8的磷酸盐缓冲液中,复方三生双层片速释层在水中30 s即完全崩解,缓释层在水中可持续释放达12 h。含速释部分的双层片与缓释片相比,前者15 min的释放度为34%左右,后者为7%左右。

3.1.2 双释放胶囊。如任峰晓等^[8]研制的盐酸多西环素双释放胶囊,制备方法:(1)载药丸芯:将药物与微晶纤维素过80目筛后混匀,加入HPMC溶液制成软材;采用挤出滚圆法制得载药微丸。(2)速释微丸:将包衣液(HPMC、聚乙二醇、二氧化钛加入水中即得)用喷枪给载药丸芯包衣,干燥。(3)缓释微丸:将缓释层包衣液(取95%的乙醇加入聚丙烯酸树脂、聚乙二醇、聚山梨酯80溶解至澄清,加入滑石粉混合即得)用喷枪给缓释微丸包衣,干燥。(4)双释放胶囊:最后将速释微丸和缓释微丸按5:2分别填充入胶囊即得。经体外释放试验表明,该双释放胶囊在pH 1.1的盐酸盐缓冲液750 ml中2 min的累积释药度约为75%,随后平缓释放,2 h时仍为77%,然后在pH 6.0

* 硕士研究生。研究方向:新型释药系统。E-mail:656967817@qq.com.

通信作者:副主任药师,硕士研究生导师。研究方向:新型释药系统。电话:027-87649309。E-mail:86249532@qq.com

的磷酸盐缓冲液中4 h的累积释放度达100.2%。

3.2 双相控释型

北美武田公司开发了右旋兰索拉唑双相控释胶囊,其制备方法是在同粒胶囊中填充两种包有不同pH敏感的肠衣材料的微丸,使其在小肠的近端和远端释放药物,延长药物在体内的滞留时间,达到缓释目的。Beagle犬体内药理学实验表明,双相控释胶囊吸收迅速,首个吸收峰出现在给药后1~2 h,其独特的第2个吸收峰出现在给药后4~5 h;相比于其单次释药制剂,右旋兰索拉唑双相控释胶囊释药时间更长,可在不改变 c_{max} 的前提下获得更高的药-时曲线下面积(AUC),且平均表观滞留时间为5.6~6.4 h,而其单次释药制剂的平均表观滞留时间为2.8~3.2 h^[9]。

3.3 速释-定时释放型

3.3.1 脉冲控释双相释药。谢齐昂等^[10]研究的酒石酸唑吡坦双脉冲控释微丸,制备方法:(1)将羧甲基纤维素钠(CMC-Na)和药物用挤出滚圆法制备载药丸心。(2)用流化床技术在载药丸心表面以羟丙甲纤维素(Pharmacoat 606)加载乳糖进行包衣,光洁化表面。(3)用乙基纤维素水分散体(Surelease E-7-19040)进行控释包衣制备成单脉冲微丸,单脉冲微丸表面以Pharmacoat 606加载药物后进行薄膜包衣,制备成双脉冲微丸。第一、第二脉冲剂量比为5:2。经体外释放试验表明,在水中,第一脉冲剂量在30 min左右释药完全,迟滞时间约150 min,第二脉冲剂量约在45 min内释药完全。

3.3.2 双脉冲多相释药。李长军等^[11]研究的盐酸维拉帕米双脉冲多相释药杯形片,该制剂由3部分组成,制备方法:(1)多层片芯采用直接压片法制备。速释层:盐酸维拉帕米(VH)67%(m/m),聚乙烯吡咯烷酮(PVP K30);缓释层:VH 40%,HPMC K100M, HPMC E5, 乳糖;微晶纤维素层:微晶纤维素。(2)杯形片的制备:将乙基纤维素(EC 100 cp)作为包衣外层,填充至浅凹冲膜中,轻压形成粉底层;将片芯置于粉底层的中央,轻压保证片芯和EC 100 cp杯体部分齐平,再加上处方量的HPMC K4M或HPMC K15M、HPMC E5、PVP K30、微晶纤维素和乳糖粉末作为顶层,直接压片,即得。杯型片的结构图见图1。

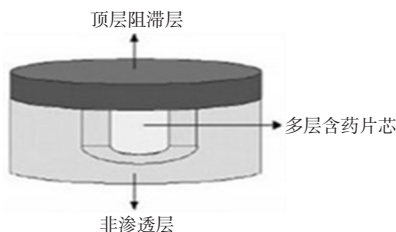


图1 杯型片的结构图

上述方法制备的片芯可分为三层片芯(速释含药层、微晶纤维素层及缓释含药层)及四层片芯(四层片芯的结构图见图2)。片芯释药-时间曲线表明,在水中,三层片芯在4~5 h时滞后脉冲释放,随后维持约12 h缓释,释放呈脉冲控释双相释药;四层片芯在4~5 h时滞后快速释放,随后维持12 h的缓释,最后达到第2次快速释药,释放呈双脉冲多相释药。

4 口服双相释放制剂的体内外评价

4.1 体外评价

4.1.1 体外评价方法。释放度是口服缓释制剂的基本评价指标,在2010年版《中国药典》二部^[12]中有明确的评价要求。但



图2 四层片芯的结构图

由于双释放制剂的双相作用大多是通过延缓吸收而达到,所以其在胃肠道的全段均有吸收作用发生。体外释放度的测定一般是模仿缓释制剂在胃肠道内的运转状态制订的,试验条件越接近体内胃肠道生理状态,越能得出体内相关性好的释放-吸收曲线。

4.1.2 释放仪器的改进。大多数缓释制剂的释放度测定使用桨法和篮法,但不能自动改变释放介质pH,只能人工的方法更换介质,操作繁琐且分析结果不准确。Joshi A等^[13]介绍了一种释放度检测仪器,即往复运动筒(Reciprocating cylinder),这个仪器的优点是设计了能改变释放介质的装置,可产生pH梯度变化,有效控制释放介质pH。

4.1.3 实现药物的非pH依赖。由于胃肠道pH的变化是一个逐渐变化、连续的过程,因此在试验过程中如何更换介质以及改变介质pH时间间隔的确定成为一个难点。微环境pH调控技术是在口服缓释制剂处方中加入微环境pH调节剂(酸化剂或碱化剂),将微环境pH调控至一定范围内,控制药物释放,不依赖于介质环境pH^[14]。Hamza Yel-S等^[15]使用微环境pH调控技术设计了包含碱化剂的氯诺昔康新型亲水骨架缓释片,优化后的处方为8%氯诺昔康、15%HPMC K4M和10%NaHCO₃。经体外释放度考察结果显示,该骨架片30 min的释放度近30%,2、4、8 h的累积释放度依次为34.5%、68.5%、85.19%。由此可见,通过加入微环境pH调节剂制备骨架型缓释片,不仅能实现双相释药,而且成本低,适合于工业化生产。

4.2 体内评价方法

体内评价通常采用血药浓度法,在给药后不同时间抽血,测定有效成分的血药浓度,计算各种药动学参数,绘制浓度-时间曲线,来评价双释放制剂的药动学规律。房超等^[9]研究了右旋兰索拉唑双释放胶囊在Beagle犬体内的药动学,口服给药后能很快在血浆里测出药物,且血药浓度上升较快,1.5 h就出现了第1个血药浓度峰,而第2个血药浓度峰出现在给药后3 h左右,呈明显的血药双峰现象。

4.3 体内外相关性的评价方法

4.3.1 室模型依赖法。对于体内吸收符合单室模型的药物,是按照Wanger-Nelson公式计算各时间点的药物吸收率;对于双室模型的药物,则使用Loo-Rigelman公式计算各时间点的药物吸收率。在实际应用时,选择几个时间段,将不同时间段的体内吸收分数与对应时间的体外释放度进行拟合,建立相关性,就能够确定体外释放与体内吸收的直接关系^[16]。

4.3.2 逆卷积分法。该法不需使用模型而直接根据实验数据就可以得到关于药物体内动态的情况。根据质量守恒原理,药物在体内的浓度 $C(t)$ 可用下面的卷积分方程来表示: $C(t) = \int_0^t R(\theta) \cdot W(t-\theta) d\theta$ 。式中, $R(\theta)$ 为给药速度,称为输入函数,对于控释剂来说,就是药物体内释放特性(模型); $W(\theta)$ 是单位脉冲给药后体内药物浓度变化,称为权函数。已知 W 和 $C(t)$,求输入函数 R 的过程称为逆卷积分法。此法适用于各种体内外数据的相关性研究,可进行直观数学运算,但需要的

数据量大,对时间点的安排亦有要求^[17]。

4.3.3 统计矩法。统计矩法将药-时曲线看成某种概率统计曲线,运用所有体内外数据进行计算。体内参数有药物平均吸收时间(MAT)、平均体内滞留时间(MRT)或平均体内释药时间(MDT_{体内});体外参数有MDT_{体外}。MDT_{体内}和MDT_{体外}可用一直线方程来描述:MDT_{体内}=A×MRT_{体外}+B,式中A越接近1,表明相关性越好^[17]。

5 结语

综上所述,双相释放制剂在国内外研究已有一定水平,但是大多仍处于研究阶段。国内上市制剂以双层片为主,对于其他剂型,制备工艺的研究虽初见成效,但由于其具有双相释药的特性,使其体内行为变得复杂,从而使体外模拟条件的选择也变得困难。药动学方法、体内外相关性等的研究还在探索阶段。双相释放制剂的研究对于需要长期用药的患者具有重大意义,也是今后药学工作者研究的重点方向。

参考文献

[1] 曾学芳,李卫中.口服缓控释制剂的研究进展[J].今日药学,2008,18(2):20.
[2] 肖慧,刘清飞,王义明,等.岩白菜素双层片的制备及其质量评价[J].中成药,2010,32(8):1342.
[3] 孙卫东,李学明.一种盐酸右哌甲酯双相释放制剂及其制备方法:中国,CN101933913A[P].2011-01-05.
[4] 王慧颖,邹梅娟,韩锐,等.盐酸普罗帕酮速缓双层微丸的制备及质量评价[J].中国药剂学杂志,2010,8(3):89.
[5] 金蓉,谷福根.双层片的研究进展[J].中国药物应用与监测,2011,8(6):383.
[6] 廖正根,梁新丽,将且英,等.桂枝茯苓骨架缓释双层片释药机理及药效评价研究[J].中药药理与临床,2010,26(6):12.
[7] 朱舟,伍朝君.复方三生双层片的制备工艺研究[J].中国

医药指南,2008,6(24):78.

[8] 任峰晓,邬向东,王军.盐酸多西环素双释放制剂及其制备方法:中国,CN102579408A[P].2012-07-18.
[9] 房超,李周,丁存刚,等.右旋兰索拉唑双相释放胶囊在Beagle犬体内的药动学研究[J].中国医药工业杂志,2011,42(11):827.
[10] 谢齐昂,胡富强,袁弘.石石酸唑吡坦双脉冲控释微丸的研制[J].中国药学杂志,2009,44(17):1312.
[11] 李长军,朱家壁,余汪洋.盐酸维拉帕米双脉冲多相释药杯形片的研制[J].药学学报,2008,43(6):652.
[12] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:二部[S].2010年版.北京:中国医药科技出版社,2010:附录87.
[13] Joshi A, Pund S, Nivsarkar M, et al. Dissolution test for site-specific release isoniazid pellets in USP apparatus 3 (reciprocating cylinder): optimization using response surface methodology[J]. Eur J Pharm Biopharm, 2008, 69(2):769.
[14] 范云周,杨美燕,高春生.口服缓控释制剂微环境pH调控技术研究进展[J].中国药学杂志,2011,46(12):913.
[15] Hamza Yel-S, Aburahma MH. Design and in vitro evaluation of novel sustained release matrix tablets for lornoxicam based on the combination of hydrophilic matrix formers and basic pH modifiers[J]. Pharm Dev Technol, 2010, 15(2):139.
[16] 王维,王博,连潇嫣,等.口服缓释制剂体内外相关性评价方法研究进展[J].药物评价研究,2011,34(5):380.
[17] 梁文权.生物药剂学与药物动力学[M].3版.北京:人民卫生出版社,2007:362.

(收稿日期:2013-06-06 修回日期:2013-08-30)

国家食品药品监督管理局提醒关注头孢唑林注射剂的严重不良反应

本刊讯 2014年1月26日,国家食品药品监督管理局发布第59期《药品不良反应信息通报》,提醒关注头孢唑林注射剂严重不良反应。

头孢唑林为β-内酰胺类广谱抗生素,为第1代注射用头孢菌素。该药对大多数敏感的革兰阳性球菌与常见的革兰阴性杆菌均有较强的抗菌作用。目前,我国批准的头孢唑林注射剂有注射用头孢唑林钠和注射用五水头孢唑林钠两种。

2013年,国家药品不良反应病例报告数据库共收到头孢唑林注射剂严重病例报告349例。严重不良反应/事件累及系统排名前3位的依次为全身性损害、呼吸系统损害、皮肤及附件损害,具体不良反应表现以过敏性休克和严重过敏样反应最为突出。同时,头孢唑林注射剂临床不合理用药问题依然存在,其中以超适应证用药、单次用药剂量过大最为明显。

根据病例报告数据库信息分析情况,国家食品药品监督管理局提示:

(1)有关药品生产企业结合品种实际修改完善说明书相关内容,加强上市后药品不良反应监测,做好安全用药宣传和培训,指导临床合理用药。

(2)医护人员关注头孢唑林注射剂严重不良反应和临床合理用药问题,严格按照药品说明书使用,避免超适应证用药、避免单次用药剂量过大等。建议基层医疗机构加强对医务人员临床用药和急救知识的培训,促进合理使用抗生素,保障公众用药安全。

如需了解详细信息,请登陆国家食品药品监督管理局网站(<http://www.sfda.gov.cn>)或国家药品不良反应监测中心网站(<http://www.cdr.gov.cn>)。