

HBS 型胃内滞留漂浮型制剂的研究概况

★ 柯瑜 郭慧玲 (江西中医学院药剂教研室 南昌 330006)

关键词: HBS 型胃内滞留漂浮型制剂; 影响因素; 体内外研究
中图分类号: TQ 460.6 文献标识码: A

HBS 型胃漂浮制剂是根据流体动力学平衡体系(HBSTM)设计的, 由药物和一种或多种亲水凝胶骨架材料及附加剂制成的漂浮制剂。其剂型有胶囊、片剂和微囊等。制剂口服遇胃液后, 外层凝胶膨胀, 在制剂表面形成一层凝胶屏障, 防止骨架水化速度过快, 维持骨架密度小于胃内容物的密度(1.004~1.01)而漂浮于胃液上, 使其不受胃排空的影响, 长时间滞留于胃中, 药物从凝胶骨架中缓慢向胃液中迁移(扩散或溶蚀释放), 直到所负载的药物释放完全^[1]。HBS 型胃内漂浮制剂其设计成败的关键在于能否在胃内产生预期的漂浮效果。国内外很多学者对其进行了相关研究, 为促进药物剂型改革与发展, 现从有关影响 HBS 型胃内漂浮制剂漂浮性能及释药速率的因素、体内外研究等方面综述如下。

1 影响漂浮性能及释药速率的因素

1.1 骨架材料的选用

HBS 型胃漂浮制剂所使用的亲水凝胶骨架材料密度必须小于 1, 并能保持相当长的一段时间, 这就要求在选择亲水凝胶骨架材料时, 应充分考虑材料的理化性质和用量, 使选择的材料具有合适的水化速度。太快, 骨架被完全浸润或溶蚀而失去漂浮能力; 太慢, 凝胶屏障形成慢, 影响漂浮性能及药物释放。

其中羟丙甲基纤维素(HPMC, 商品名为 METHOCEL), 根据甲氧基和羟基丙氧基含量的不同, HPMC 可分为不同的等级, 每个等级又分为多个粘度规格^[2]。

1.1.1 HPMC 的规格 制剂遇水表面水化形成凝胶层, 是影响制剂漂浮和控制药物释放的重要条件。Van LSC 等研究表明^[3], 药物从 HPMC 骨架中释放的 Higuchi 释药速率与 HPMC 水化速率的导数呈良好的线形关系, 提示 HPMC 除影响制剂漂浮性能外, 其水化速度也是控制药物释放的重要因素。亲水基团羟基丙氧基的含量是决定 HPMC 水化速度的主要因素^[4]。不同型号的 HPMC 有不同的水化速度, METHOCEL K>E>F。这也是 K、E 应用较多的原因。卢耀茹等^[5]分别采用 K4M 和 E50 和 Domperidone(DMP)制成

DMP-HBS 片, 发现前者更有利于片剂的漂浮且能够缩短起漂时间, K4M 相对 E50 而言水化速度快, 凝胶层保存时间长, 且 K4M 密度小。黄东坡等^[6]分别采用 K4M、K15M、K100M 制备 Metformin Hydrochloride (MFH) MNH-HBS 片, 通过体外释药试验, 发现 K15M、K100M 释药速率明显快于 K4M 为骨架的片剂。

1.1.2 HPMC 的用量 一般而言, 随 HPMC 用量的增加, 制剂的漂浮性能也更加优良, 但当 HPMC 含量较低时, 片剂表面快速形成的凝胶层为非连续性的, 反而导致片剂局部膨胀, 在一定意义上起到了崩解剂的作用, 药物迅速释放; 当 HPMC 的含量增大到一定程度, 骨架片的释药速率会出现一个突变, 即药物的释放速率变化曲线存在一个拐点; 进一步增大 HPMC 含量, 则药物释放速率减慢程度趋缓^[4]。陈大为等^[7]利用不同百分比的 HPMC 制备 Rosiglitazone Maleate (RM) 的 RM-HBS 片时, 发现 HPMC 含量增大时, 其体外漂浮性能、释放度、外观等方面均表现更为优良。张娜等^[8]利用 HPMC 制备 CL-HBS 片(Clozapine)时, 亦发现 HPMC 是影响体外释药速率的主要因素。

另外, 常用的合成或天然材料尚有甲壳胺、丙烯酸树脂、卡波姆 971PNF、EC、PVP、果胶、洋槐豆胶、金合欢胶、黄原胶等^[1]。徐刚锋等^[9]利用卡波姆 971PNF 制备的 HBS 片, 具有起漂快, 漂浮时间长, 缓释效果好, 制备工艺简单等优点。其中, 随卡波姆 971PNF 用量的增加, 药物释放速率减慢。张朔等^[10]采用甲壳胺制备 V_{BI}-HBS 片, 亦发现随 CHI 用量增加, 其药物释放速率减慢。胡志方等^[11,12,13]还将该技术用于中药方面, 以丙烯酸树脂和硬脂酸为骨架先后制备了复方罗布麻-HBS 片、元胡止痛-HBS 片, 为制备 HBS 片提供了依据。李三鸣等^[14]也将其应用于制备总丹酚酸-HBS 片的研制中, 筛选出最优处方, 其释放机理符合零级释放动力学, 为制备总丹酚酸-HBS 片研制提供了依据。

1.2 附加剂的选用

1.2.1 助漂剂 如硬脂酸、十六醇、十八醇、硬脂酸甘油酯等^[15], 这些物质本身比重小且具有一定的疏水性, 能降低骨

架的水化速度,但用量太大会影响药物的释放。黄东坡等^[16]在研制 HBS 片的过程中,着重考察了 ρ 与 W% 十八醇的关系,拟合出了二者的关系式。

1.2.2 发泡剂 制剂中常加入一些碳酸盐,遇胃酸产生 CO_2 气体,并被包于表面凝胶层,有助于减轻制剂密度,增加漂浮力。徐刚锋等^[9]发现在其制备的 HBS 片中,影响漂浮性能的两个关键因素是凝胶层的形成及其强度和反应产生 CO_2 气体的量,且它们之间相互影响又相互制约。

1.2.3 粘合剂 尤其在湿法制粒压片时,不同粘合剂对释药速率产生一定影响。采用乙醇为粘合剂制成的颗粒较紧,缓释效果良好。而 PVP 对骨架有致孔作用,因此,PVP 的乙醇溶液为粘合剂时释药较快,在试验中亦得到了相同的结论^[6,17]。

另外,处方中往往还加入乳糖、PEG、MCC、CMS-Na 等。其中乳糖等亲水性材料,其溶解所形成的孔道和贮水空间,可使吸水速率加快。而 MCC 不仅增加片剂的可压性,而且由于其是水难溶性材料,使水分子进入片剂内部的速度减慢,从而使吸水速率减慢^[14]。但这些附加剂均有一定的比重,处方设计时,应充分考虑其对制剂漂浮性能的影响^[1]。

1.3 制备工艺

漂浮制剂可以装胶囊,也可以压片,亦或制成漂浮微球,在此我们着重考察片剂的制备工艺对其漂浮性能及释药速率的影响。

1.3.1 压片方式 原来以粉末直接压片成型^[5,7,11,13]较多,认为湿法制颗粒时,粉末之间的空隙易被破坏,制得的片剂比重较大,悬浮性能较差,而且色泽也不尽如人意。而现在,很多学者更倾向于湿法制粒压片^[6,8],认为它更为实用,粉末直接压片难达到合适的硬度,从而影响片剂的致密度和水的渗入速度,不利于片剂长时间释药。这可能是由于不同药物处方组成差异造成的,具体情况还有待进一步的商榷。

1.3.2 压片力 压片力对片剂的外观、漂浮性能及释药速率均有影响。压片力大小可以改变骨架片的密度,使孔隙率和孔道率发生变化,导致吸水率变化,从而影响药物释放^[4,9,11,14]。一般而言,压片力 $\geq 5 \text{ kg}$ 时,片剂不漂浮;压片力 $\leq 3 \text{ kg}$ 时,片剂的成型性不好。另外,随着现代学科的长足发展及各学科之间的逐步融合,不少药学工作者还将计算机技术与数理统计应用于处方优化,其中,正交设计^[7,10,18,19]和均匀设计^[8,14,20]的应用最为广泛。

1.4 生理因素

有文献报道^[21],胃内食物对漂浮制剂的胃内滞留时间有极显著的影响,但也有试验表明,饮食后对漂浮片的影响较小^[22],建议多喝水,以使 HBS 片能自由上浮^[10]。对于体位的研究国内尚属空白,其对于长期卧床患者的服药有更多的指导意义。

2 漂浮制剂的体外研究方法

2.1 漂浮制剂的体外释放

漂浮制剂的释放可以参照普通亲水凝胶骨架片的研究方法。一般采用经典的固体制剂释放研究法,如转篮法、桨网法等,也有文献报道采用流通池进行体外研究^[1]。针对胃漂浮片中药物释放,Higuchi 提出了著名的 Higuchi 方程^[23];为了进一步说明药物释放的机理,Peppas 在大量实验基础上总结出了 Peppas 方程^[24]。

2.2 体外漂浮研究方法

2.2.1 直接观察法 部分学者^[7,8,9,14]选择将漂浮性能的观测与体外释放度的测定结合起来,采用药典方法(转篮法和桨网法)。也有部分学者^[6,10,11,13]对药典方法中的某些参数进行改变(比如转速、释放介质)后,用来测定体外漂浮性能。观察的对象主要集中在漂浮时滞、漂浮时间和膨胀性能三个方面。

2.2.2 测定浮力法 国内有学者^[10]选用单盘分析天平测定浮力随着时间的变化。国外亦有学者研制了 HBS 专用的浮力测定仪^[1]。其具体标准还有待进一步的研究。

3 体内研究方法

3.1 体内漂浮性能研究

制剂多以 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 标记,采用 γ -闪烁照相技术^[25]监测其在体内胃肠道的运行情况及其在胃内的滞留时间。陈大为、张朔等^[7,10]分别选用 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 作为标记物,对 V_{BI} -HBS 片和 RM-HBS 片,利用 γ -闪烁照相技术进行了体内示踪研究,方法可靠。另外还有内窥镜法^[26],将胃镜直接插入胃部观察,所获资料最为可靠,且不受其他因素影响;但其不足之处也不可小觑。

3.2 药代动力学研究

漂浮制剂的体内药代动力学研究具有一定的特殊性,须充分考虑生理因素的影响。对于体内动物模型,虽然四足动物不如选用人作为实验对象理想,但其药动学仍有一定参考价值。张朔等^[27]通过对家兔体内 V_{BI} -HBS 的药代动力学研究,证明其药代动力学规律符合血管外给药的一级吸收二室模型,受试制剂的 AUC 、 t_{max} 、 C_{max} 都较参比制剂高。 V_{BI} -HBS 可以明显提高生物利用度。刘卫卫等^[28]通过 Amoxicillin (AM)AM-HBS 片人体内药代动力学研究,认为其符合一室模型,与市售胶囊相比, C_{max} 有所降低,达峰时间延长,生物利用度却下降。可能是由于 HBS 片在胃内滞留时间不足造成。BMRegmi 等^[22]对 Ethmozine (EM)进行了单次给药和多剂量给药的研究,证明其符合一级动力学过程,且 EM-HBS 片血药浓度经时曲线平缓持久,达到良好的缓释效果。也有学者认为^[29],由于漂浮制剂的释放和吸收与普通口服固体制剂有很大的差别,血药浓度数据处理过程不宜套用口服房室模型,而采用不依赖于房室模型的方法——统计矩法来处理。吴伟等^[1]在尼莫地平-HBS 片的人体内评价中即应用了该方法,收到了一定的效果。

3.3 体内外相关性评价

在药物制剂的开发中体内外相关性研究日益得到重视。通常所作的相关性仅将非模型依赖型参数,如 AUC 、 t_{max} 、 C_{max} 与体外溶出百分数 Q_t 或溶出时间 t_Q 相比较。但也有研究认为^[29]统计矩分析法和线形统计分析可以得到较高水平的相关性参数,尤其是线形统计分析中卷积模型。张娜等^[30]以氯氮平漂浮缓释胶囊作为模型药物,分别利用 Wanger-Nelson 方程和卷积模型分析狗体内相关性,发现应用扩展的卷积模型能较好的预测氯氮平体内血药浓度,预测的体内情况可以用来指导处方筛选。

4 结语

目前,与大量西药 HBS 片的研究相比,中药制剂在此方面可谓少之又少,只有总丹酚酸、元胡止痛、复方罗布麻片、小金丹^[31]等几个品种。尤其在体内生物药剂学、设计原理和质量评价体系方面仍处于空白阶段^[32]。这就更加需要广大药学研究人员的不懈努力。但是,就宏观而言,HBS 型胃漂浮制剂剂型逐渐多样化,在原来一单元系统(Single unit systems)的单层片、多层片的基础上,又涌现出小丸、中空微囊、微粒等多单元系统(Multiple unit systems)^[15]。另有研究表明^[33],球晶造粒技术所形成的 microballon 在一定条件下,其中的药物释放也符合 Higuchi 方程,且漂浮性能良好,提示有望成为胃漂浮型载体。与此同时,大量新高分子材料的出现,新附加剂的加入,更使我们相信不久地将来将有更多的漂浮制剂上市,造福于人类!

参考文献

- [1] 吴伟,周全. 胃内滞留漂浮型给药系统的研究概况与进展[J]. 国外医药——合成药、生化药、制剂分册,1998,19(2):123
- [2] USP——23 版[M]. 1995:774
- [3] Van LSC. Check in H prediction of drug release rates from hydroxypropyl methylcellulose matrixes[J]. Drug Dev Ind Pharm, 1993,19(3):1 201
- [4] 肖秋生,蒋永培. 羟丙甲基纤维素控释、缓释骨架片研究进展[J]. 西北药学杂志,2000,15(3):133
- [5] 卢耀茹,张均. 多潘立酮胃内滞留型缓释片的制备[J]. 中国药科大学学报,2003,34(3):327
- [6] 黄东坡,王远. 盐酸二甲双胍胃漂浮型缓释片的制备及体外释放[J]. 中国医药工业杂志,2002,33(10):483
- [7] 陈大为,冯浩,王智民. 马来酸罗格列酮胃漂浮型缓释片的研究[J]. 中国药科大学学报,2002,33(3):196
- [8] 张娜,邓树海. 氯氮平胃内漂浮片的制备[J]. 中国医药工业杂志,2001,32(4):155
- [9] 徐刚,张文玉. 应用卡波姆 971NF 制备胃内漂浮型缓释片及其体外评价[J]. 中国药科大学学报,2003,34(4):317
- [10] 张翔,姜典卓. VB1 胃内滞留型漂浮缓释片释放度及漂浮性能研究[J]. 沈阳药科大学学报,2002,19(4):253
- [11] 胡志方,郭慧玲. 复方罗布麻胃漂浮型控释片质量控制探讨[J]. 中成药,1997,19(3):11
- [12] 胡志方,朱卫丰. 复方罗布麻胃漂浮型控释片体外释放度研究实验[J]. 江西中医学院学报,1996,增刊:19
- [13] 胡志方,朱卫丰. 元胡止痛胃漂浮型控释片初步研究[J]. 中成药,2002,24(8):575
- [14] 李三鸣,尹凤强. 总丹酚酸胃滞留型缓释片的研究[J]. 中成药,2003,25(5):349
- [15] 李颖寰,朱家璧. 口服定位释药系统[J]. 国外医药——合成药、生化药、制剂分册,2002,24(4):225
- [16] 黄东坡,王远. 盐酸二甲双胍胃漂浮缓释制剂的制备及释药过程研究[J]. 精细化工,2002,19(10):609
- [17] 徐群为,郝欣. 盐酸二甲双胍 HPMC 骨架片的实验研究[J]. 中国药科大学学报,2000,31(1):15
- [18] 徐珊珊. 法莫替丁胃内滞留型漂浮缓释片的制备及体外释放[J]. 中国医院药学杂志,2002,22(4):197
- [19] 王芳芳. 盐酸昂丹司琼胃漂浮型缓释片的置备及质量控制[J]. 中国药学杂志,2002,37(9):678
- [20] 莫少红. 均匀设计法在中药制剂中的应用概况[J]. 时珍国医国药,2001,12(8)
- [21] 吴伟,周全. 尼莫地平胃内漂浮滞留型缓释片的人体内评价[J]. 第二军医大学学报,1998,19(1):79
- [22] BMRegmi,刘建平,屠锡德,等. 乙吗噻嗪胃内滞留漂浮型缓释片的研究[J]. 药学报,1996,31(1):54
- [23] Otuska M, Matsuda Y. Controlled drug release of high water-soluble pentoxifylline from time-limit disintegration-type wax matrix tablets[J]. Pharm Res, 1994,11 :351
- [24] Ritger PL, Peppas NA. A simple equation for description of solute release II. Fickian and anomalous release from swollable devices[J]. Control Rel, 1987,5 :37
- [25] 陈艳,邹豪,蒋雪涛. 药物制剂体内示踪术—— γ -闪烁扫描的应用[J]. 药学实践杂志,2003,21(4):198
- [26] 渡边一,町田良治,高山幸三,等. 药剂学,1993,53(1):8
- [27] 张翔,赵莹. VB1 胃漂浮片在家兔体内的药物动力学研究[J]. 沈阳药科大学学报,2003,20(5):332
- [28] 刘卫卫,蒋雪涛. 阿莫西林胃滞留缓释片人体内药动学研究[J]. 中国药学杂志,2003,37(5):360
- [29] 郑梁元. 控释制剂中体内外相关性研究的两种方法[J]. 中国药科大学学报,1994,25(4):214
- [30] 张娜,李凌冰. 氯氮平漂浮缓释胶囊体内外相关性评价[J]. 沈阳药科大学学报,2003,20(3):170
- [31] 刘新,林於,喻录蓉. 小金丹漂浮缓释制剂的研究[J]. 中成药,2001,23(2):88
- [32] 张利民,倪健. 中药缓释制剂研究进展[J]. 中国临床药理学杂志,2003,19(5):397
- [33] 杨明世,崔福德. 球晶造粒技术在药剂学粒子设计中的应用与进展[J]. 中国药学杂志,2004,39(2):86

(收稿日期:2005-02-28)