

速释固体剂的研究进展

张白晶¹, 张大军², 李春子³ (1. 第二军医大学药学院药剂教研室, 上海 200433; 2. 空军 93350 部队卫生队, 长春 130051; 3. 解放军第 208 医院, 长春 130062)

摘要: 本文介绍了速释固体制剂特性、制备工艺和类型。并综述了国外选用的崩解剂及其应用概况。

关键词: 速释固体制剂; 速崩制剂; 速溶制剂; 崩解剂; 生产工艺

中图分类号: R944.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1006-0111(2001)04-0212-03

速释固体制剂出现于20世纪初。1908年, 美国人 Beringer G. M. 用两种或两种以上的溶解度不同的物质制成片剂, 片剂遇水后, 易溶性成分首先溶解, 形成“蜂窝”效应使难溶性物质发生崩塌, 从而将整个药片快速崩解成颗粒。1927年, 美国学者 Rapp B. 应用起泡原理制成了喹宁速崩片, 并申请了专利。这一时期, 速释固体制剂研究的重点是片剂的速崩, 进展比较缓慢。直到60年代初, 固体分散技术首次被应用于制药领域, 为解决难溶性药物吸收差, 生物利用度低等问题提供了有效的新思路, 使得以固体分散技术为基础的速释、速效制剂得到了较快的发展。70年代后期, 德国人首次采用冷冻干燥技术制造了高孔隙结构的药物载体。该载体遇水能在口腔中迅速溶解, 具有服用方便, 吸收快, 生物利用度高, 可以降低用药剂量等特点。由于冷冻干燥技术需要大型的冷冻干燥设备, 所以成本高。进入90年代, 人们开始把重点转向辅料如粘合剂, 崩解剂的筛选上。试图用普通的工艺如湿颗粒、直接压片法等制备崩解性能与冷冻干燥工艺相当的速释片。

速释固体制剂泛指服用后能快速崩解或快速溶解的固体制剂。它与普通固体制剂相比具有许多优点: ①速崩、速溶、起效快; ②吸收充分, 生物利用度高; ③肠道残留少, 毒副作用低; ④服用方便。

1 速释固体制剂的类型

速释固体制剂根据崩解机制分为速崩固体制剂和速溶固体制剂。

1.1 速崩固体制剂

速崩固体制剂是指服用后能够迅速崩解的片剂, 主要有速崩片, 分散片和口腔速崩片等。其中口腔速崩片是近些年发展起来的新型速释制剂, 它有以下优点: ①服用时不需要水, 口腔内30s 崩解; ②制备时, 可采取普通制片工艺, 使得片剂成本大大降低。

1.2 速溶固体制剂

以口腔速溶片 (fast dissolving dosage form in mouth) 为代表的速溶固体制剂是七十年代后期发展起来的新型速释制剂。口溶片: ①口腔内 30s 溶解, 服用时无须用水; ②能加快药物溶出, 提高生物利用度; ③对工艺的要求很特殊, 常规制片工艺一般达不到要求。口腔速溶片的临床应用效果非常好, 作为一种新型制剂, 国外已将镇静药, 抗溃疡药, 抗炎药如去甲安定、法莫替丁及对乙酰氨基酸等制成这种剂型。

2 速释固体制剂的生产工艺

速释固体制剂的实质是具有高孔隙率的药物载体, 所有的生产工艺都是针对这一关键技术而展开的。

2.1 冷冻干燥工艺

冷冻干燥工艺是制备高孔隙率药物载体的常用方法, 该工艺在国外已相对成熟。一般用来制备速溶片, 很少用来制备速崩片。冷冻干燥法制备速溶片的原理是将药物制成混悬液后迅速冷冻成固体, 冷冻之后即可于真空条件下, 从冻结状态不经液态而直接升华除去水分的一种干燥方法^[1]。冷冻干燥主要有3个过程: ①冷冻, 这是关键的一步, 它是将药物和基质冷冻, 直接完全凝固, 即要求水分子全部能结晶出来; ②初期干燥, 用减压、升温等方法将固态水升华除去水份; ③后期干燥, 是进一步减压升温, 除去吸附在药物上残留的水份。

2.2 直接压片工艺

直接压片工艺泛指有效成分和适宜的辅料(包括稀释剂、崩解剂和润滑剂)的混合物不需经过湿颗粒或干颗粒处理过程直接加压而成。直接压片工艺是制造速崩片比较理想的方法。既可速崩又可速溶, 但受药物和辅料影响较大, 目前应用很多。

2.3 湿颗粒法工艺

湿颗粒法用于那些可压性或流动性差的不能用直接压片工艺制备的药物, 速崩, 但不一定速溶。目

前日本正在研究湿颗粒法制备速溶片的可能性。

3 速释固体剂辅料的选择

3.1 速崩片辅料

速崩片控制其质量的关键是选择合适的崩解剂,常用的有交联羧甲基纤维素钠、交联羧甲基淀粉钠、交联聚乙烯吡咯烷酮、微晶纤维素以及低取代羟丙基纤维素等。

3.1.1 交联羧甲基纤维素钠 (CCNa) Fererro C 等^[2]研究了交联羧甲基纤维素钠在直接压制片中的崩解效率,其含量为 5%~10%,压片压力为 250~280MPa 时,崩解时间最短。

3.1.2 交联聚乙烯吡咯烷酮 (PVPP) 聚乙烯吡咯烷酮不溶于水,引湿性强,有一定的溶胀性,崩解效果较差。

3.1.3 交联羧甲基淀粉钠 (CMS-Na) 羧甲基淀粉钠具有良好的吸水性和吸水膨胀性。充分膨胀后体积可增大 200~300 倍,具有良好的可压性,常用于直接压片,可改善片剂的成型性,增加片剂的硬度而不影响其崩解性。用量一般为 4%~8%。

上述 3 种崩解剂由于崩解性能优良,有人称之为超级崩解剂。他们认为孔隙率和强溶胀性是这类崩解剂最重要的崩解机理,尤其是溶胀性。

羧甲基淀粉钠和羧甲基纤维素钠具有强烈的溶胀性能,少量的微粉化的疏水性药物分散在其中,即可避免药物粉末重新聚结,又能增大润湿表面,所以,高浓度的羧甲基淀粉钠和羧甲基纤维素钠对疏水性药物起到润湿和分散作用,能大大改善药物的溶出。聚乙烯吡咯烷酮的溶胀性较弱,它的崩解性能主要是基于毛细管作用,所以它不能有效润湿疏水性药物,继而不能有效增溶。

3.1.4 微晶纤维素 (MCC) MCC 是速崩制剂应用最广的一种辅料,它具有海绵状的多孔的管状结构。当它受压时, MCC 的多孔结构由杂乱无章而成为线性排列,再加上塑性变形,使 MCC 遇水后,水分子进入片剂内部,破坏微晶之间的氢键,促使片剂速崩。MCC 可压性好,适合于直接压片法。由于它溶胀性能弱,一般不单独用作崩解剂,往往和其它溶胀性能强的辅料如低取代羟丙基纤维素联合使用^[3,4],兼有稀释剂和干粘合剂的作用。

3.1.5 低取代羟丙基纤维素 (L-HPC) L-HPC 有好的吸湿性,遇水溶胀而不溶解。另外, L-HPC 具有毛糙的表面结构,可增强药粉和颗粒间的镶嵌作用,提高片剂粘度和光洁度。所以选用 L-HPC

为辅料,能起崩解和粘结双重作用。

有人^[3,4]采用直接压片法,将 MCC 和 L-HPC 按一定比例应用于口腔速崩片。当 MCC/L-HPC 比例在 8:2~9:1 范围内,片剂崩解时间最短。

3.1.6 琼脂 (Agar) Agar 常温下吸水溶胀,但不会转变为凝胶。Ito A 等^[5]首次将 Agar 用于口腔速崩片,发现 Agar 经过吸水溶胀再干燥处理后(处理琼脂 treated agar, TAG),有良好崩解性能。其作为崩解剂的崩解机理是溶胀。

上述几种崩解剂研制的口腔速崩片能够短时间在口腔中崩解,但普遍存在一个缺点,就是崩解后的颗粒不能够完全溶解成分子态,使服药者口里有一种砂砾感。为了克服这一不足, Koizumi KC 等^[6]用甘露醇作填充剂,并与樟脑混和后,用直接压片法制片,然后加热使樟脑通过升华作用从片剂内部逸掉,得到孔隙率高达 30% 的口腔速溶片,使片剂在口腔内唾液中 15s 内完全分散成分子态。既有利于药物快速吸收,又易被人们所接受。

3.2 速溶片辅料

由于制备速溶片多采用冷冻干燥工艺,所以对基质的要求比较特殊,有多糖如右旋糖酐,聚合物如 PEG、PVP 等,胶类如阿拉伯胶、树胶、凝胶、明胶等,多肽。

4 展望

4.1 开拓老年用药市场

现在许多发达国家已经进入老龄化时代,发展中国家包括中国正在进入老龄化的时代。老年人用药的需求随老年人口的不断增加而呈上升趋势。而现在的药品一般按照婴儿、儿童(2~12a)和成年人 3 个层次来设计的。婴儿用药明显区别于儿童,而儿童用药又明显区别于成年人。这种设计忽略了老年人的生理和心理的特殊性。众所周知,老年人不但在药物学上有变化,而且在视力、听力、记忆力以及体力上都会有所减弱,而他们的手经常震颤,这给服用粉末剂和口服液带来困难。还有一些老人因具有吞咽困难而给口服片剂和胶囊带来麻烦。鉴于此,固体块制剂(solid mass preparations),冻胶状制剂(jelly preparations),口胶速溶制剂(fast dissolving dosage form in mouth),吸水溶胀制剂(water absorbing and swelling preparation)以及口腔速崩片(fast disintegrating oral tablets)等应运而生,这些新剂型为老年人提供了口服药可选择的形式,由于片剂具有其他剂型所无法比拟的优点,所以口崩片、口溶片

受脂质体作为药物载体的研究进展

陈建明, 张仰眉, 高 申(第二军医大学药学院药剂教研室, 上海 200433)

摘要: 目的: 介绍脂质体作为药物载体的应用及最新发展动态。方法: 查阅国内外文献资料, 对脂质体作为药物载体的特性、应用及发展动态分别加以阐述。结果与结论: 脂质体作为药物载体可提高药物的治疗指数, 降低药物毒副作用。脂质体在提高药物制剂稳定性、提高药物靶向性及多途径给药等方面有了实质性进展, 具有广阔的应用前景。

关键词: 脂质体; 药物载体; 应用

中图分类号: R945 文献标识码: A 文章编号: 1006-0111(2001)04-0214-05

自 1965 年 Bangham 等人发现脂质体, 特别是 1971 年英国 Gregoriadis 等人将脂质体用作药物载体以来, 脂质体作为一种新型药物载体在医药领域的研究得到了迅速的发展。脂质体是由磷脂分子构成的双分子层囊泡, 脂质体作为药物载体, 具有诸多优点: 如脂质体既能包封脂溶性药物, 又能包封水溶性药物; 能有效地保护被包裹药物, 提高生物利用度; 使药物具有靶向作用, 能降低药物的毒副作用; 脂质体具有缓控释作用, 适合多途径给药等。因此, 脂质体由于其独特的结构特点, 作为一种新型药物载体使药物制剂进入了靶向给药的新天地, 并取得可喜成果, 在医药界得到了日益广泛的关注。

1 脂质体的一般特性

1.1 脂质体组成

磷脂在脂质体中形成双分子层, 是构成脂质体的主要化学成分, 它是一个两性离子型表面活性剂。磷脂中最具代表性的是磷脂酰胆碱(PC), 亦称卵磷脂。卵磷脂的来源有天然的、也有合成的。天然卵

磷脂主要来自蛋黄和黄豆, 是制备脂质体的主要原料。合成卵磷脂有二棕榈酰磷脂酰胆碱(DPPC)、二硬脂酰磷脂酰胆碱(DSPC)等。

胆固醇(Ch)也是脂质体膜主要组成成分, 主要起到稳定脂质体膜作用。实验结果表明^[1], 脂质体在体内外稳定性与脂质体中胆固醇的含量密切相关, 随胆固醇含量的增加稳定性提高。其脂质体膜稳定作用机制可能是胆固醇使磷脂在膜中排列更紧密, 防止磷脂丢失, 从而提高脂质体膜稳定作用。

另外, 脂质体含有其它一些附加剂以提高脂质体的稳定性或提高脂质体的靶向性。如磷脂酸、磷脂酰甘油使脂质体带负电, 十八胺使脂质体带正电, 能提高脂质体的稳定性, 而脂质体表面经单克隆抗体修饰后, 能提高脂质体的特异靶向性。

1.2 脂质体的作用特点

1.2.1 脂质体的靶向作用 靶向性是脂质体作为药物载体最突出的特点。一般脂质体进入体内主要被网状内皮系统的吞噬细胞摄取, 使脂质体主要分

到了制药界的关注。

4.2 为研究和发发展中 药固体制剂提供经验

中药固体制剂如片剂、丸剂普遍存在着崩解难的问题, 这在很大程度上限制了药效的发挥。若采用新型崩解剂和稀释剂按照速崩制剂的设计思想进行中药制剂的处方优选, 一定能制出吸收快, 生物利用度高的速效中药制剂, 必将对中药的研究和开发产生深远的影响。

参考文献:

- [1] Wong SK, Kearney P. Method for making freeze-dried to drug dosage form [P]. U.S. Pat. WO. 95/01782 1995-01-19.
- [2] Ferrero C, Munoz N, Velasco V, et al. Disintegrating efficiency of croscamelllose sodium in direct compression formulation. [J]. Int J

Pharm, 1997, 147: 11.

- [3] Watanabe Y, Koizumi K, Zama Y, et al. New compressed tablet rapidly disintegrating in saliva in the mouth using crystalline cellulose and a disintegrant [J]. Biol Pharm Bull, 1995, 18(9): 1308.
- [4] Bi YX, Sunada H, Yonezawa Y, et al. Preparation and evaluation of a compressed tablet rapidly disintegrating in the oral cavity [J]. Chem Pharm Bull, 1996, 44(11): 2121.
- [5] Ito A, Sugihara M. Development of oral dosage form for elderly patient: use of agar as base of rapidly disintegrating oral tablets [J]. Chem Pharm Bull, 1996, 44(11): 2132.
- [6] Koizumi K, Watanabe Y, Morita K, et al. New method of preparing high-porosity rapidly saliva soluble compressed tablets using mannitol with camphor, a subliming material [J]. Int J Pharm, 152(1): 127.

收稿日期: 2000-09-20