

# 缓释配方新产品和新技术

刘晓华, 訾鹏

巴斯夫(中国)有限公司

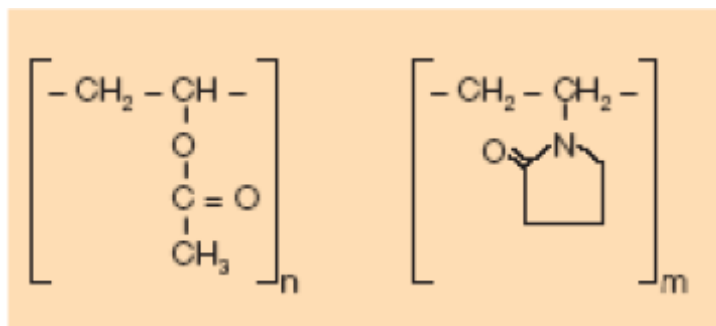
美国药典定义缓控释制剂为“可以选择性地改变药物释放的时间和/或部位以达到治疗或使用方便等目的的制剂, 且这些是传统制剂如溶液剂, 软膏剂或速释制剂无法达到的”。开发缓释制剂是为了提高药物的治疗效果, 在控制疾病的同时将副作用减少到最低。除了临床上的优势, 创新的缓释制剂还能为制药企业提供控制其产品生命周期的机会。现在市场上几乎所有口服缓释制剂都属于下列两类技术:

1. **骨架系统:** 由控制释放速率的骨架材料组成, 药物即通过此材料溶出或分散出来。
2. **储库(包衣)系统:** 该系统的含药芯材包裹于亲水或水溶性的高分子包衣材料中。药物的释放通过包衣材料的扩散或者高分子材料溶蚀后实现。

这里将介绍构成缓释口服给药系统的新型聚合物材料, 以及配方与生产中的变量对缓释制剂设计和性能的影响。在缓释制剂技术, 缓释制剂成型的理论基础以及缓释制剂的临床表现方面已经有大量的文献报道。我们的目的不是重复, 而是重点阐述亲水骨架处方设计和生产中的实际问题并提供指导方针。

## 一、材料介绍

Kollidon® SR 是由 80%醋酸乙烯酯与 19%的聚乙烯吡咯烷酮 K30 (Kollidon® K30) 物理混合而成缓释骨架材料。醋酸乙烯酯具有良好的可塑性, 在较低的压片力下就可以使物料粘合在一起。当小药片进入人体胃肠道时, 水溶性的聚乙烯吡咯烷酮形成细孔, 使药物的有效成分慢慢向外释放。Kollidon® SR 不含离子团, 因此对药物的有效成分显示惰性。其持续不变的释放特性不受铁离子与钠离子的影响。Kollidon® SR 平均粒子尺寸大约为 100 μm。具有显著的流动性, 休止角小于 30 度, 可以增强片剂其它组分的流动性。



Kollocoat® SR 30 D 是由约 27%醋酸乙烯酯、2.7%的聚维酮 K 30 (Kollidon® 30) 和十二烷基硫酸钠通过乳化聚合而成的固体水分散体，已被欧洲药典收载。该分散体的粘度很低，呈乳白色或微黄色且有特征性气味，适用于制备 pH 非依赖型的缓释制剂，也可用于掩味。与水以任意比例混合，Kollocoat® SR 30 D 仍能保持其乳白色外观，加入有机溶剂后一开始聚合物会出现沉淀，随后随着更多溶剂的加入则又溶解。

## 二、缓释骨架片

在缓释剂型中，制备骨架片是最简单和最有成本效益的方法，大多数上市骨架片配方和制备工艺与传统的片剂制备工艺相近，即混合、制粒、压片和包衣等步骤。典型的缓释骨架片最简单的处方组成包括主药、释放延迟聚合物 (Kollidon® SR)、一种或多种辅料 (作为填充剂或粘合剂)、助流剂和润滑剂。为改善或优化配方系统的药物释放和/或保证药物的稳定性，其它功能性组分如缓冲剂、稳定剂、助溶剂和表面活性剂也可包含在处方组成中。

巴斯夫公司通过对非洛地平缓释片、正清风痛宁缓释片及大黄缓释片的研究，从硬度、溶出介质的 pH 值、离子强度、不同致孔剂等因素对缓释片溶出的影响以及与其它缓释材料溶出特性的比较，初步得出如下结论：

1. Kollidon® SR 作为非 pH 值依赖型缓释骨架材料，与同类型不溶性骨架材料 (如乙基纤维素) 及亲水凝胶型骨架材料 (如 HPMC) 相比，显示出了单一骨架材料即可满足缓释要求的优良特性，同时释放速度稳定，不受离子强度及 pH 值的影响
2. Kollidon® SR 所具有的优良流动性使得粉末压片成为可能，片剂的压制硬度对 Kollidon® SR 的缓释骨架没有影响。
3. 非洛地平缓释片、正清风痛宁缓释片及大黄缓释片中 Kollidon® SR 的用量分别为 30%、70%和 25%，这与其溶解度的大小相对应，对于水溶性的药物盐酸青

藤碱，其用量占到整个片重的 70%，而对于难溶性的大黄提取物和非洛地平，其用量明显减少。

### 三、缓释包衣片

在制剂工业中，对片剂进行薄膜包衣已被大众所接受。片剂进行包衣的原因也多种多样，例如提高片剂的稳定性，掩味，改善片剂外观，便于不同药物的区别使片剂品牌化，提高片剂的包装效率以及改变药物的释放曲线。在用水不溶性聚合物（如 Kollicoat® SR 30 D）包衣时，无论其中是否加入了改变渗透性的物质（如 Kollicoat® IR），结果都会改变片芯的释放曲线。

。。。聚醋酸乙烯酯（Kollicoat® SR 30 D）成膜性极好，其断裂伸长率远远大于乙基纤维素类产品（如图 1 所示）；在水介质中溶胀较小，可有效阻止水溶性成份扩散。

#### 缓释包衣

Kollicoat® SR 30 D 具有稳定的缓释作用，通过包衣可有效控制微丸、颗粒和晶体中药物的释放。

#### 保护性包衣

对于少量的亲水性药物，Kollicoat® SR 30 D 可很好地掩蔽味道和气味，也可用于包底衣，将不同活性成分分离开来防止其发生相互作用。

#### 缓释骨架制剂

Kollicoat® SR 30 D 的一项特殊的应用，作为粘合剂对活性成分制粒（如流化床制粒），然后压片制成缓释骨架片。

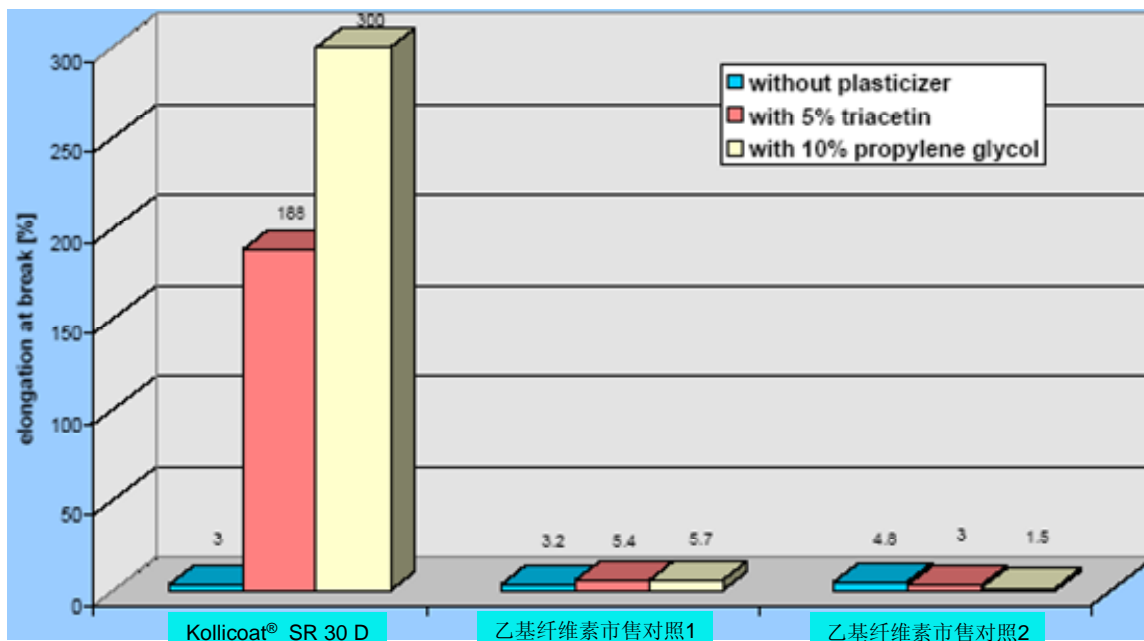
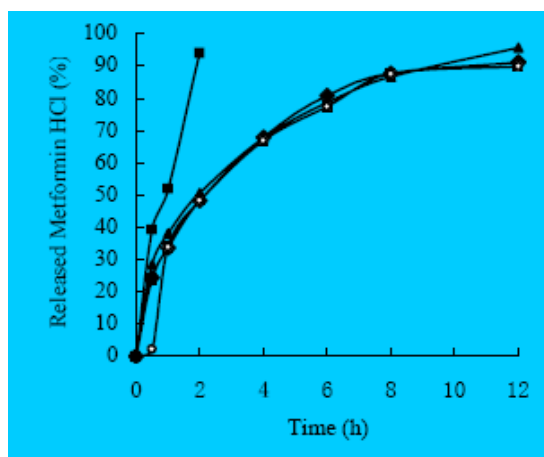


图 1 断裂伸长率的比较

#### 四、案例研究：二甲双胍缓释片（500mg）

二甲双胍处方的主要挑战是它的可压性差，剂量高，且水溶性好（4 份药物溶于 1 份水中）。本研究的目的是开发一种 12 小时的 HPMC 凝胶骨架缓释片处方，溶出曲线要求与市场销售的 Glucophage® XR（百时美施贵宝的产品）相似。

Kollicoat® SR 30 D 作为粘合剂，以顶喷工艺在流化床上对二甲双胍进行制粒。然后将颗粒与其它辅料混合均匀，压片。相对于亲水性凝胶骨架片来说，这种方法解决了亲水性材料粘度大、压片速度慢的问题。



- ◆-30% HPMC; ■-49% Kollidon SR;
- 30% Kollicoat SR 30 D (lot 2); ○-Reference;
- ▲-30% Kollicoat SR 30 D (lot 1);

## 图 2 释放曲线的比较

结果表明：30%的HMPC骨架片（w/w）和30%的Kollicoat SR 30 D（干物质，w/w）作为粘合剂制粒压片（lot 1和lot 2）的释放曲线见图2，均与市售对照品一致。HPMC混合粉末的流动性较差，必须添加胶态二氧化硅并配备强制饲料装置才能顺利压片。Kollicoat SR 30 D制粒后，颗粒流动性极佳，只需添加适量润滑剂即可压片。