

固体口服缓释制剂开发之基础攻略

零下274℃ 药事纵横 昨天

概要

本文主要阐述以膜控技术和骨架技术为释药机理的两种常见口服缓释制剂开发需要注意的基础要点，在实际缓释开发中可以其为基础模型进行多种缓释模型的探索和设计。

口服缓释制剂是相对于速释制剂而言的相对概念，由于现有速释制剂的一日多次服药以及谷峰浓度所引起的毒副作用，以此两点为出发点衍生出了缓释制剂的市场需求。缓释制剂的多种技术已经相当成熟。本文主要是对其中两种最基础模型的阐述。笔者常认为缓释制剂较之于速释制剂而言在药物释放方面有一重要不同点在于速释制剂主要需要解决药物溶解问题而缓释制剂则需要解决药物溶解以及扩散问题。

骨架技术

骨架技术分为溶蚀骨架技术和不溶性骨架技术，溶蚀型骨架技术系指制剂在介质中不断溶蚀、脱落变小，进而使得药物在介质中溶解释放的过程，通过调控制剂的溶蚀速度即可控制药物的释放速度，这类技术常见与亲水凝胶技术；不溶骨架技术是指采用不溶解的材料作为片剂基本骨架，在其骨架空隙当中药物活性成分以及水溶性辅料，在溶出介质中可溶性辅料溶解并转运到介质当中形成曲折的水流通道进行药物的溶解以及释放。



以不溶型骨架技术为例，通过上述释放机理的了解可将影响药物释放的主要因素分为如下三点：药物因素，骨架材料因素，处方工艺因素。

1. 药物因素

药物本身的化学性质是影响药物溶解释放的最主要因素，相同的释药模型在不同化合物上可以体现不同的差异，这种差异主要由化合物溶解度决定，故而需通过对药物溶解性的了解来选择合适的释药机理。对于易溶性化合物而言不溶性骨架片中的水溶性通道的曲率以及路径长度决定了药物释放速度，而难溶性药物在设计为不溶性骨架片时需加入大量致孔剂或溶解性辅料或微环境调控辅料来满足药物的溶解环境需求。

2. 骨架材料因素

不溶性骨架片常用材料为EC以及丙烯酸树脂类、聚乙烯聚氯乙烯、硬脂酸甘油酯类等，材料的类型用量、粒度、粘度均可引起释放的差异。

以EC为例：用量增加，不溶性组分比例增加，可溶性空隙减小，水分以及药物扩散通道减小溶出减缓；粒度减小，曲率增加，扩散路径增加，溶出减缓；粘度增加，骨架稳定性增加，阻滞效果增加，溶出减缓；EC不溶于水，可溶于乙醇故在此类材料的使用中关注突释现象。

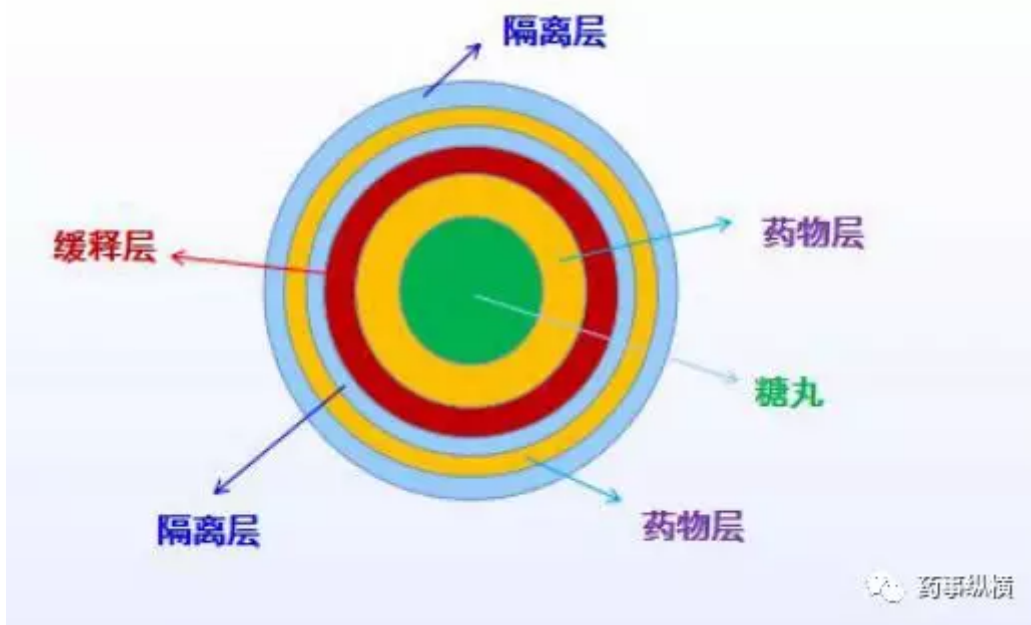
尤特奇类辅料有各自不同的不溶性pH值范围，使用过程中需结合体内药物吸收部位信息来确定，硬脂酸甘油酯类与醇、水中均不溶解亦是不溶性骨架的选择之一。

3. 处方工艺因素

不同处方工艺之下，会影响最终片剂内可溶性材料的分布以及孔隙率以及曲率（曲折度）的状态。根据化合物属性选择事宜的辅料组成，可溶性辅料的量直接影响最终孔道的尺寸；不同的制备工艺对溶出影响可简要概述如下：热熔技术，湿法制粒，干法制粒，直接压片，依次孔隙率减小，曲折度减小，溶出增加；对于制粒而言：颗粒越小，溶液接触面积越大，溶解速率增加，溶出变快（然颗粒越小或许可导致曲率增加进而使得溶出变慢，两种影响同时存在时需综合考虑）。

膜控缓释技术

膜控技术是口服缓释技术中最为常见的一项技术，其涵盖了肠溶膜控、不溶膜控、半透膜控释以及多种膜控符合的缓释技术，可支持缓释片剂以及多颗粒微丸的开发；膜控技术最基础的内容即为介质进入膜内溶解药物或分散药物、进而药物从膜内向外扩散释放。



渗透泵技术是膜控技术与激光打孔技术的组合技术，以此为例进行阐述可扩大膜控技术的理解；基于对渗透泵片芯结构的理解渗透泵技术即可用于易溶性化合物的缓释设计也可用于难溶性化合物的缓释设计。

对于溶解度较好的化合物而言，可设计为API+渗透压活性物质制备片芯，进行CA包衣进而进行激光打孔。

对于难溶性化合物而言，可设计为API+渗透压活性物质+助推剂制备片芯（对于pH溶解依赖的化合物也可加入pH调节剂），进行CA包衣进而进行激光打孔。

渗透泵技术最基本的药物释放过程：水分通过半透膜渗入片芯→片芯水化或药物溶解→药物通过孔道推出释放

此释放过程满足： $dm/dt=A/h*Lp*\Delta p*Cs$ （A:渗透表面积；h:包衣膜厚度；Lp：包衣膜通透性； Δp 膜内外渗透压差；Cs:膜内药物溶解浓度或药物固含量分散浓度），对于此释放过程以及模型的理解，**药物释放影响因素主要有如下几点：**

其一：渗透表面积对释放的影响

渗透表面积主要依赖与片芯外观的设计，不同外观设计可以形成制剂在体内不同的介质接触面积，并且不同的外观可形成不同的棱角结构，渗透泵应尽量避免形成明显棱角的外观设计。

其二：包衣膜厚度对释放的影响

水分渗入速度直接决定了药物溶解速度以及助推层溶胀速度，而包衣膜厚度显著影响水分渗透能力，包衣膜越厚阻力就越大，即溶出会减慢。尽管厚度影响了水分的渗入，但是适宜的厚度是维持渗透泵物理稳定性的重要前提。

其三：包衣膜通透性对释放的影响

包衣膜通透性直接影响水分渗入的难易程度，通透性越高水分渗入通路越通畅，进而也会提高药物释放。实际研发过程中可根据释放要求加入不同种类致孔剂或选择不同型号的包衣膜材料来调控水分渗入通路的通透性。

其四：膜内外渗透压差对释放的影响

膜内外渗透压差是水分渗透的最核心原因，若不存在膜内外渗透性差水分即不会渗入片芯之内，释放就会变成最基础的溶解释放机制。故而在渗透泵缓释制剂的片芯设计中两种关键物料不能少，渗透压活性物质和溶胀剂（难容药物），常用渗透压活性物质为无机盐类和糖类（渗透能力：氯化钠 > 乳糖 > 甘露醇），常用的溶胀剂亦为亲水性溶胀或崩解材料例如PVPP,PEO等；

其五：膜内药物溶解度或药物固含量分散浓度

对于在饱和溶解度限度之内的不同规格而言，Cs亦会存在线性关系，这种线性关系是保证药物体外溶出释放相似的重要前提。对与难容性药物而言，膜内主要是药物溶解+分散的过程，在不存在增溶技术的前提下药物的释放与推动层推出药物接触的环境相关。

其六：激光打孔孔径对释放的影响

激光打孔尺寸影响药物排除膜外的能力，然而该排除速度却不受该孔径的直接影响而是受制于推动层推动速度。但若孔径太大则影响水分渗透速度。故而尺寸根据实际情况而定，一般在几百微米不等。

结语

笔者相信随着制剂设备技术的发展和高分子材料的发展缓释制剂的设计亦会走向更加多元的设计之路，本文仅仅是对目前成熟并常用缓释技术的简单介绍，在缓释制剂开发中只有深刻的理解产品设计的机理与目的才能更好的把握处方工艺开发中的关键物料属性和工艺参数，文末借用ICH Q8 进行结尾“药品研发的目的在于研发出高质量的产品和能够持续生产出符合预期质量产品的处方工艺”。

排版：文竹

长按二维码关注药事纵横



长按3秒

药事纵横

人QQ群22711855。