

文章编号: 1672-3384 (2004) -05-0046-04

脉冲定时给药系统的应用与研究

【作者】 张 强

北京大学药学院 (北京 100083)

【中图分类号】 R944

【文献标识码】 B

随着时辰生物学的发展,人们认识到人体的许多生理现象如体温、血压、心率、肾功能、胃酸分泌、激素分泌等,呈周期性节律变化。随着时辰药理学的发展,人们认识到许多疾病的发生也存在着明显的节律性。如清晨时体内儿茶酚胺水平增高,使收缩压、舒张压和心率升高,最易有心血管意外(心脏病和脑卒中)发作。采用定时脉冲给药的特点就在于:按疾病的节律性在最需要的时间给药,降低药物的毒副作用,更充分地发挥疗效。

脉冲给药系统就是根据人体的生物节律变化特点、按照生理和治疗的需要定时定量释药的一种新型给药系统。近年来受到国外研究者和许多制药公司普遍重视,现在全世界有很多制药公司竞相开发这种剂型,而且已有很好的产品问世,其应用前景非常广阔。全球第一个脉冲给药制剂是盐酸维拉帕米迟释制剂(Covera-HS),目前盐酸普萘洛尔脉冲给药胶囊(InniPran XL)也已被批准上市,盐酸地尔硫 脉冲给药片(Cardizem XL)等的临床研究也取得了较好的进展。

下面就脉冲给药系统的基本类型、控释原理、所用材料等结合实例作一个简单介绍。

1 包衣层控制的脉冲给药

1.1 膜包衣控制的脉冲给药

包衣层中含亲脂性成分等,遇水后衣层缓缓水化、分散,一定时间后,衣层完全分散,片芯暴露而崩解,使药物快速释放。亲脂性成分可用蜂蜡、巴西棕榈蜡等,可加入部分表面活性剂如吐温 80 等,或加入水溶性高分子聚合物如 HPMC 等。包衣层的厚度(重量)起主要的控制作用。

时辰释药系统(time clock system)的核心片成分有主药、乳糖、聚乙烯吡咯烷酮等;包衣材料用棕榈蜡、蜂蜡等。研究表明,药物释放时间由包衣材料的用量来调节,包衣增重为 45%和 60%时,体外溶出药物释放时间分别为 2h 和 3h,而且时滞不受介质 pH 值的影响。药物开始释放后 30min 内释放完全。以闪烁扫描技术测定药物在体内状况,结果证实释放间隔时间不受消化状态影响;但与体外溶出结果比较,释放时间延长,而与在 5%羟丙基纤维素(HPC)粘性介质中进行的体外溶出行为一致。

1.2 干包衣层控制的脉冲给药

压制包衣脉冲片按其外层材料可分为半渗透型、溶蚀型和膨胀型等几类。包衣材料主要有亲水性凝胶材料(如 HPMC),蜡质材料(如氢化蓖麻油、二十二烷酸等),致孔剂有 α -乳糖、聚乙二醇(PEG)等。

1.2.1 半渗透型脉冲制剂 包衣材料主要是蜡质加致孔剂。加有致孔剂的蜡质衣层水可部分渗入,从而产生一定的渗透压。同时蜡质衣层也在缓慢溶蚀,一定时间后衣层分散完全,可使片芯暴露。如地尔硫 半渗透型脉冲制剂,是用 PEG6 000 做致孔剂的蜡质包衣制得,体外溶出实验表明主药能够在经过一个间隔期(6h)后迅速释放。研究还发现通过改变包衣的厚度或包衣材料中疏水、亲水物质比例可以调节间隔时间。

1.2.2 溶蚀型脉冲释放制剂 常用的材料是低粘度的羟丙基甲基纤维素,如 HPMC E-5、PMC E-3、HPMC E-50 等。这类包衣材料不能形成稠厚的凝

胶层,而是通过衣层的溶蚀作用,一定时间后衣层完全剥落,片芯暴露,药物快速释放。用不同重量、不同粘度的 HPMC 做外层包衣材料,可制得一系列不同间隔时间后迅速释放的脉冲给药制剂。

1.2.3 膨胀型压制包衣片 选用的材料主要有高粘度的 HPMC、羟乙基纤维素 (HEC) 等,如 HPMC K4 M 或 MPMC K100 M 等。这类包衣材料遇水后能形成稠厚的凝胶层,阻止药物的释放。用高粘度的 HPMC 作为包衣材料时,从开始释放至释放完全需要时间较长,呈零级释放过程;而以 HEC 为包衣材料的脉冲制剂能在开始释药后迅速释放完全。

2 包衣层和崩解剂共同控制的脉冲给药

在药物核心层中加入崩解剂或在药物核心层外包一层崩解剂,最外层包水不溶性包衣材料。在水性环境中,经过一定的时间,渗入的少量水分使崩解剂膨胀,胀破外层衣膜,药物脉冲释放。包衣材料主要有亲水性高分子材料如 HPMC、崩解剂有低取代羟丙基纤维素 (L-HPC)、羧甲基淀粉钠和羧甲基纤维素钠等,水不溶性包衣材料有乙基纤维素 (EC)、丙烯酸树脂和滑石粉等,致孔剂有聚乙二醇 (PEG) 等。

双氯芬酸钠定时爆破系统的核心是蔗糖颗粒,在核心上首先包双氯芬酸钠,再利用羟丙甲基纤维素 (HPMC) 做粘接物将崩解剂 L-HPC 包于药物层外。最外层用带有致孔剂的不溶性包衣材料 (乙基纤维素和滑石粉) 做控释膜。研究表明,控释膜的用量不同可以决定“时滞”的长矩。制剂在间隔一定时间后开始释放,3~4h 释放完全,并且释放曲线不受溶出介质 pH 值的影响。体内药代动力学研究证实了该制剂的体内定时释药效果。

法莫替丁脉冲控释微丸是将药物与淀粉、糊精等稀释剂混合,制得微丸,然后用亲水性凝胶高分子聚合物包衣,作为溶胀崩解层,最后用乙基纤维素包衣,形成控释膜,外层衣膜中含有致孔剂。这种包衣微丸进入胃肠道后,胃肠液能透过控释膜进入溶胀崩解层,此时亲水性凝胶聚合物经过水化、溶胀,并产生一定的溶胀压,高分子材料从溶胀到

溶解需要一定时间,当溶胀压和膨胀体积足够大时,使包衣膜破裂,此时将爆破式地释放法莫替丁,形成脉冲释药。

干法包衣的片剂也可应用这种原理。如含羧甲基纤维素钙的片芯用聚乙二醇 6000、氢化蓖麻油和聚氯乙烯包裹形成水不溶性的衣层,一定时间后,渗入的少量水使崩解剂膨胀,胀破衣膜,药物快速释放。

3 渗透压控制的脉冲给药

主要有渗透泵片和渗透泵胶囊两种类型。

3.1 渗透泵片

渗透泵片的基本组成是片芯、半渗透膜包衣层和释药小孔。片芯可为单层或双层。以双层为例,一层是接近释药小孔的渗透物质和含药物的聚合物材料,另一层是远离释药小孔的渗透物质层,提供推动药物释放的渗透压。水分通过半渗透膜以及渗透物质吸水产生足够的渗透压,都需要一定的时间,因此包衣材料、配比以及药物层中聚合物材料种类和用量都是控制药物释放时间的重要因素。必要时还可在渗透泵片的外面包衣,以延长释药的时间间隔。

在美国上市并已批准进入我国的全球第一个脉冲给药制剂 Covera-HS,主药为盐酸维拉帕米,片芯含聚氧乙烯、PVP K29-32 等,渗透物质包括氯化钠等。先用羟乙基纤维素包衣,然后用醋酸纤维素包衣,并经激光在醋酸纤维素膜上打孔,外层再用羟丙甲基纤维素和聚乙二醇 (PEG 350) 包衣。心血管意外事件常在凌晨发作,高血压的最佳给药时间是在清晨 3:00 左右,而上述盐酸维拉帕米脉冲给药制剂可在晚上临睡前服药,间隔 5h 后,以脉冲形式释放一个剂量的药物,符合疾病的节律变化。

3.2 渗透泵胶囊

渗透泵胶囊选用不溶性的胶囊身和半透性的胶囊囊帽,在囊身一端装入药物,囊帽一端放入渗透活性物质,囊身与囊帽间加一不透水的刚性材料 (类似活塞),在水性环境中渗透活性物质吸

水,经一定时间后产生足够的渗透压,推动“活塞”并将装药的囊身推出,药物释放。利用这原理,将胶囊反复套接,可以得到多次脉冲释药的控释系统。

4 凝胶塞控制的脉冲给药

此类制剂的基本结构是一个水不溶性的胶囊囊身,其中贮存了药物,在胶囊身的开口端有一个亲水凝胶塞,在胶囊体上再包一层亲水性膜。水溶性膜在接触胃液后溶解,然后亲水凝胶塞吸水溶胀,一定时间后与胶囊身脱离,药物从胶囊中释放出来。释药间隔时间由水凝胶塞的深浅和体积决定。

Scherer DDS 公司研制开发的定时脉冲塞胶囊就属此种类型。(闪烁扫描技术研究表明,卡托普利脉冲塞胶囊在体内可按预定时间(326 ± 45) min 释放。

5 结肠靶向的脉冲给药

定位释放制剂的研究目标之一是结肠靶向给药。制剂在小肠中的运转时间并不受剂型或食物摄取的影响,一般在(3 ± 1) h,而且个体间胃肠道 pH 值很相似,这些特点是时间依赖性定位释放制剂的研究基础。利用胃到小肠 pH 值变化作定时释放开始的指针,脉冲制剂将时间间隔定为与制剂在小肠中运转时间一致的 3h,就可以实现结肠靶向给药。

主要技术方法有两种:①在普通脉冲释放制剂外包肠溶衣。可以用于包衣的脉冲释放制剂和定时脉冲塞制剂等。经过肠溶包衣后,将脉冲制剂设计为接触肠液后 3~4h 释放药物,那么药物就能准确地向结肠传递。②以肠溶性包衣材料本身作为脉冲制剂的外层包衣材料,通过调节肠溶材料如 Eudragit RS 的用量和比例,即可实现定位释放。

除上述 pH 敏感性的给药系统外,结肠靶向给药还可以通过生物酶降解型结肠给药系统(如偶氮聚合物或多糖类聚合物为载体)以及肠压控制型结肠释药系统来实现。

6 注射剂型的脉冲给药

通过外加或埋植程序泵,连接智能注射器,实

现程序化给药或按需给药,实际上也是一种脉冲给药方式。

此类制剂开发较早,已有较多产品问世。如 Mill Hill 公司制造的袖珍式胰岛素泵,可连续使用 160d,根据血糖水平可随时调节给药剂量,使用方便,但成本较高;Zyklomat 轻便注射器,具有由计算机定时的蠕动泵和药物储库;Alzet 渗透泵,带有程序化给药导管;Lutrepulse 是一种机械泵,根据正常人垂体中促性腺释放激素的脉冲释放频率而设计,用于释放那法瑞林,治疗人体促性腺释放激素的分泌不足。另外还有 Travenol 灌注器等。

目前用一次注射代替多次接种的疫苗制剂的研究很多。如将破伤风疫苗用 PLGA 制成微囊,通过控制丙交酯与乙交酯的分子量和比例,可得不同时间释放的疫苗微囊,将 2 种不同时间释放的疫苗微囊一次注射,即可产生二次接种的效果。

7 磁性控制的脉冲给药

大分子物质与磁性粒子形成骨架,药物分散其中,在外加磁场的作用下,磁性粒子发生位移,导致大分子链的断裂和骨架的孔隙率增加,从而使药物快速释放。

骨架材料有乙烯醋酸乙烯共聚物(EVA)、交联海藻酸盐等。磁性粒子可用不同磁强度表面的含铁合金。影响因素主要有磁场振幅和磁场频率。磁场频率增加,药物释放增加;骨架材料的弹性系数和致密度降低时,药物释放增加。

有人将含牛胰岛素的 EVA 磁粒骨架植入糖尿病大鼠的腹部皮下,51d 血糖水平仍维持不变。用外加磁场触发,每次 1h。实验组大鼠先后共触发 26 次,每次血糖水平平均下降,平均下降约 30%。而对照组(无磁粒、无药或未植入等)的血糖水平均未见下降。

8 超声波控制的脉冲给药

大分子物质形成骨架,药物分散其中,在外加超声波的作用下,导致高分子聚合物的降解和骨架中空洞的产生,从而使药物快速释放。

骨架材料有生物降解型聚合物,如聚乙交酯、

聚丙交酯、聚[双(对羧苯氧基)]烷酐及与脂肪酸的共聚物；非生物降解型聚合物，如乙烯醋酸乙烯共聚物(EVA)。影响因素包括超声波的强度等。强度增加，溶蚀性及非溶蚀性系统中高分子聚合物的降解和药物释放都加快。

有人将含对氨基马尿酸的聚羧苯氧基丙酐癸二酸共聚物植入大鼠的背部皮下。用超声波触发20min(20kHz, 5W/cm²)，实验组大鼠于超声前后测定尿中药物浓度，结果发现，超声后对氨基马尿酸的浓度增加4倍，作用非常显著。

9 温度控制的脉冲给药

基本原理有以下几种。

9.1 挤压机制

热敏性水凝胶可随外界温度的变化而发生可逆性的膨胀和收缩。外界温度高于临界熔点时，某些热敏性水凝胶的亲酯链发生相互作用并伴有分子内氢键的形成，使热敏性水凝胶产生收缩，其网状结构中的溶剂受挤压而外流，使药物快速释放。热敏性共聚物有聚异丙基丙烯酸酰胺凝胶(IPAAm)、聚丙烯酰胺凝胶等。

9.2 表面调节机制

某些热敏性共聚物凝胶当外界温度高于其凝胶收缩温度时，在凝胶收缩之前通过烷基侧链亲油基的相互作用而增强聚合物链的聚集，从而在凝胶表面迅速形成稳定的无渗透的稠厚表层，阻止药物的释放，达到“开关型控释”的目的。热敏性共聚物有IPAAm与甲基丙烯酸丁酯(BMA)的共聚物(IPAAm-BMA)。

9.3 其他机制

热敏性液晶物质和某些具有不同相变温度的聚合物，当温度高于其相变温度时，释药速度大大提高。如吡啶美辛与IPAAm-BMA制成控制释放装置，在20℃与30℃之间变化温度，测定药物的释放速度。结果20℃时药物释放，30℃时药物几乎不释放，反复变化温度，可控制药物呈多级的脉冲释放。

10 电(化学)控制的脉冲给药

在电场作用下，通过电扩散使某些聚电解质的pH发生变化，改变其解离状态，从而使聚合物膜的渗透性改变；在电场作用下，聚合物膜的微观结构可发生改变，导致膜的渗透性改变；在电场作用下，某些聚合物凝胶的通透性也会改变；在电场(或电流)作用下，某些聚合物会发生水解或降解，引起药物的快速释放。

有人将聚氧乙烯与聚甲基丙烯酸和聚丙烯酸通过分子间氢键络合，得到粉末状沉淀，与胰岛素一起制成控制释放装置。研究发现，聚合物通电流以后，面向阴极的聚合物骨架表面开始溶解，这是由于络合物的氢键断裂，分解成两个水溶性的聚合物的缘故。该释放装置在生理盐水中放置3d，胰岛素的释放低于4%。用5mA的电流进行释放研究，结果通电时，胰岛素释放，停电时，几乎测不到胰岛素释放。

11 其他方式控制的脉冲给药

11.1 微波辐射控制的脉冲给药

如氟脲嘧啶(5-FU)与高分子材料EVA制成控制释放装置，当进行微波辐射时，药物高速释放，停止微波辐射，药物停止释放。

11.2 光照射控制的脉冲给药

含药物的光敏脂质体，在紫外光照射20秒后，75%的药物释放；可见光照射也可释放药物。

11.3 自调式的给药系统也可实现脉冲给药。

12 结束语

由于科学的发展，人们对生命现象的认识更加深入。目前，随着时辰生物学的进展，时辰药理学、时辰毒理学、时辰病理学、时辰医学工程学、时辰药物动力学和时辰治疗学等都在飞速发展。而脉冲定时给药系统可以说是时辰治疗学中一种最有效的技术手段，因此脉冲定时给药系统虽然是一个新的领域，其发展前景肯定是非常广阔的。

另外，在开发脉冲给药系统时，要重视药物的吸收问题。由于延迟了药物的释放时间(一般3~5h)，制剂多半已转移至结肠，如果药物在结肠无吸收，则脉冲定时给药系统可能无效。