

文章编号: 1672-3384 (2009) -01-0053-05

浅谈口服缓控释制剂的临床应用及注意事项

【作者】程建娥

煤炭总医院药剂科 (北京 100028)

【中图分类号】R944.2

【文献标识码】B

随着科学技术的发展,新辅料、新材料、新设备和新工艺的不断涌现,自20世纪70年代以来,各种新型制剂如缓控释制剂、靶向制剂脉冲式和自调式给药系统、透皮制剂等逐渐出现在临床,其中以缓控释制剂最为成熟、应用最为广泛。新型缓控释制剂的出现,不但使新技术与新剂型的研发速度加快,也使得制剂的质量与疗效得以大幅提高。

缓控释制剂的特点

缓释制剂是指在规定的释放介质中,按要求缓慢地非恒速释放药物,与相应的普通制剂比较,给药频率减少一半或有所减少,且能显著增加患者顺应性的制剂。控释制剂比缓释制剂能使血药浓度更为平稳^[1]。缓控释制剂释放药物缓慢,因而具有以下特点:①使血药浓度平稳,避免峰谷现象,有利于降低药物的毒副作用,特别是对于治疗窗窄的药物,可保证其安全性及有效性。②使血药浓度在较长时间内维持在有效治疗浓度范围内。对于半衰期短的药物,可降低给药频率,使用更方便^[2]。因此,缓控释制剂特别适用于需长期用药的慢性疾病患者,如心血管疾病、哮喘、风湿性疾病等。

尽管缓控释制剂具有上述诸多优点,但也存在不足,例如:①其生产工艺较普通制剂复杂;单剂量价格常高于普通制剂;②需较大剂量以实现长效作用,故应谨慎考虑药物突然释放导致中毒;③某些制剂的胃肠道吸收易受生理或运动的影响;④不能灵活调节给药方案,如给药剂量和时间。

口服缓控释制剂的类型^[3]

2.1 膜控型片剂

此类制剂是目前应用最广、品种较多的剂型。其缓释原理是在普通片剂外包以具有良好成膜性能和机械性能的高分子聚合物形成薄膜,如醋酸纤维素、乙基纤维素和甲基丙烯酸共聚物等。依据包衣材料的性能和包衣工艺,这类制剂可大致分为微孔膜包衣片和肠溶膜控释片两类。前者的实例有单硝酸异山梨酯缓释片等;后者亦称肠溶衣片^[4],在胃中不崩解,在肠道中释放药物,适用于对胃酸不稳定或希望在肠道特定部位发挥药理作用的药物。近年受到普遍关注的口服结肠定位给药系统(OCDDS)也属于肠溶膜控释制剂,5-氨基水杨酸及其酯、酮洛芬、吡罗昔酮,以及胃肠道上段易降解的肽类和蛋白质类药物都可制成OCDDS。另外一种特殊的膜控型片剂是膜控释小片(minitab),它与上述两种制剂的区别在于其直径,仅有3mm左右。这种小片通常装入硬胶囊使用,每粒胶囊可装入几片或20片不等,同一胶囊可由具有不同缓释作用的包衣或不同厚度包衣的小片组成。此类制剂无论在体内还是在体外均可获得恒定的释药速率。其实例有盐酸那可丁缓释小片、茶碱微孔膜控释小片等。但由于工艺等原因,目前这种剂型的临床使用尚不普遍。

2.2 骨架片

骨架片是指药物与一种或多种惰性固体骨架材料通过压制或融合技术制成的片剂。按骨架材料的性质可分为3种:①亲水凝胶骨架片:水性骨架材料遇水后膨胀形成凝胶屏障而控制药物

释放,最后骨架材料全部溶解,药物全部释放,因此生物利用度较高。常用的品种有盐酸曲马多缓释片(奇曼丁)、格列奇特缓释片(达美康)、非洛地平缓释片(波依定)等。②生物溶蚀性骨架片:其主要骨架材料为不溶于水但在体液中可逐渐溶蚀的蜡质材料,通过孔道扩散与骨架蚀解控制药物释放。例如氯化钾缓释片(施乐凯)和硫酸吗啡控释片(美施康定)。③不溶性骨架片:其骨架材料为不溶于水或水溶性极小的高分子聚合物等。胃肠液渗入骨架孔隙后,药物溶解并通过骨架中错综复杂的微小孔道缓慢向外扩散而释放。单硝酸异山梨酯缓释片(依姆多)采用的即是这种技术。

2.3 渗透泵型控释片

这是一种利用渗透压原理制成的控释制剂,分为单室泵和双室泵两种类型。其片芯由药物与具高渗透压的渗透促进剂或膨胀剂或其它辅料压制而成,外包一层半透膜,然后在膜上开一个或多个释药小孔。口服后,胃肠道的水分通过半透膜进入片芯,使药物溶解成饱和溶液或混悬液,同时渗透促进剂溶解或膨胀剂膨胀,从而产生远远高于体液的渗透压或膨胀力,药物在片剂内外巨大压差推动下,通过释药小孔持续泵出。这种制剂的体内释药不仅均匀恒定,而且不受胃肠道可变因素(如蠕动、pH、胃排空时间等)的影响,是迄今为止最为理想的口服控释制剂。我国目前应用的品种有硝苯地平控释片(拜新同)、盐酸维拉帕米缓释片(缓释异博定)、格列吡嗪控释片(瑞怡宁)等。

2.4 微丸剂

微丸剂(pellet)是指直径约为1mm,一般不超过2.5mm的小球状口服制剂,其应用方式包括将均一的小丸或不同粒径、不同包衣厚度的小丸混合装入空胶囊制成胶囊剂,或者制成片剂。按处方组成、结构及释药机制的不同,微丸剂可分为膜控小丸、骨架型小丸及混合型小丸几种类型。

微丸剂是一种剂量分散型制剂,通常一个剂量由几十乃至一百多个小丸组成。与由一个单元组成的制剂相比,微丸剂具有以下优点:①可将速释小丸和具有不同缓释速率的小丸组配起来,服用后既可使血药浓度迅速达到治疗水平,又能维持较长的作用时间,血药浓度曲线平稳;②多个小丸广泛均匀地分布在胃肠道内,与胃肠道接触面积大,生物利用度高,胃肠道刺激小;③小丸体积小,其在胃肠道的转运不受食物输送节律的影响;直径小于2mm的小丸可通过闭合的幽门,因此其吸收一般不受胃排空的影响;④释药行为重现性好;⑤易于吞服,适合小儿及吞咽困难的患者服用。此类制剂中最具代表性的产品是已撤出市场的康泰克缓释胶囊及其替换产品新康泰克缓释胶囊,它们均是骨架型小丸胶囊剂。膜控型微丸剂有文拉法辛缓释胶囊(怡诺思)和地尔硫草缓释胶囊等。

2.5 胃内漂浮缓释控制剂

这种制剂因密度低于胃液密度,故口服后可在胃液中漂浮较长时间,此间药物以预期的速率从制剂中缓慢释放,从而达到缓释效果^[5]。此类制剂尤其适用于治疗慢性胃病或主要在胃和十二指肠吸收的药物。胃内漂浮制剂按剂型可分为片剂、胶囊剂和微丸剂。国内上市的品种有硫酸庆大霉素和盐酸地尔硫草,国外上市的也有十余个品种,如2005年6月美国FDA批准的二甲双胍胃滞留片(glumetza)。

3 缓控释制剂临床应用中的注意事项

3.1 剂量突释(dose dumping)

剂量突释是指缓控释制剂在释放初期出现的药物大剂量释放现象。有几种情况可导致剂量突释,一是制剂工艺不合格,没有达到规定的释放速率标准。为防止这种情况发生,中国药典自1995年版开始增加了体外释放检查,规定在释放实验开始后0.5~2h取样测定,以考察是否有突释。第二种情况是服药方法不当,比如在咀嚼或

碾碎后服用。由缓控释制剂的工艺和释药原理可知,这种服药方式将破坏用于控制药物释放的包衣膜、骨架或渗透泵结构,从而造成药物快速释放。由于缓控释制剂的剂量通常是普通制剂的2倍以上,因此突释造成的血药浓度升高有可能导致患者中毒。据文献报道,1名31岁的男子在咀嚼服用一片缓释吗啡后发生了重度中毒。因此,必须向患者反复强调正确的服药方法。多种缓控释药品的说明书显示,片剂多要求整片吞服,切勿咀嚼或碾碎;一般也不能将药片分成两半,但假如片剂面有划痕,则可按照说明书从划痕处掰开后服用。小丸胶囊剂可打开胶囊直接服用小丸,然而也应强调勿碾碎,以免破坏小丸的缓释结构。另外一种可造成剂量突释的因素最常见但也容易被忽略,即进食。自1985年Hendeles等发现高脂餐引起茶碱缓释胶囊“Theo-24”剂量突释而使病人中毒后,有关学者开始重视食物对缓控释制剂吸收的影响。Schug等对两种在欧洲上市的确苯地平缓控释制剂的生物利用度进行了比较。研究发现,在禁食状态下,两种制剂的吸收程度相近;然而当健康受试者进高脂早餐后服药时,其中一种制剂的C_{Max}显著升高,另一种制剂的吸收则未受影响^[6]。Pedersen在研究中发现,食物对4种茶碱缓控释制剂的吸收产生了不同的影响。1种制剂的生物利用度降低了56%,并且个体间变异大大增加;服用另外1种制剂的患者半数发生了剂量突释;另外2种制剂受食物的影响较小。研究还表明,食物对药物吸收的影响在儿童表现得更为显著。这些研究提示我们,仅依据体外溶出实验或禁食受试者服药数据无法准确预测缓控释制剂在进食状态下的吸收。同时,个体数据比平均数据更能反映制剂在群体内的真实吸收情况。进食状态下缓控释制剂的吸收之所以发生改变,可能与两个因素有关:一是进食使胃肠道pH上升、脂肪和水含量改变,从而使某些制剂的包衣材料或骨架材料的溶解度发生改变;二是胃排空

速度受食物构成影响。一般情况下,渗透泵制剂基本不受食物影响,而骨架片所受影响最为复杂。由于我国大多数药品说明书不标明具体缓控释剂型,因此很难判断食物对药物的影响,建议仔细阅读说明书,在规定时间、以规定体积的液体送服药物。

3.2 服用间隔

缓控释制剂的服用间隔一般为12或24h。为维持有效血药浓度,避免不良反应,患者应注意不要漏服,以免血药浓度过低不能控制症状;也不要随意增加剂量,否则血药浓度太高,会增加毒性反应。服用时间必须间隔一致。

3.3 形似完整的药片的“整排”问题

需注意的是,某些缓控释制剂的部分结构在胃肠道中不会破坏,最后随粪便排出体外,例如微孔膜包衣片的包衣膜、不溶性骨架片的骨架及渗透泵片的生物学惰性组分,后两者形似完整的药片。因此须提前告知患者,以免其产生误解。

3.4 中毒救治

与普通剂型相比,缓控释制剂多吸收滞后、达峰时间延长,血药浓度维持时间也较长。因此,当因摄入过量缓释和控释制剂而中毒时,药物的毒性反应发作较迟、症状持续较久。例如,在Borras报告的1个病例中,1名32岁的男子因摄入50片碳酸锂缓释片而被送至急诊室。医生立即对他实施了洗胃和活性炭灌洗肠道。在服药5h后,碳酸锂的血浆浓度为 $0.75\text{mEq} \cdot \text{L}^{-1}$;22h时血药浓度为 $3.15\text{mEq} \cdot \text{L}^{-1}$ 。医生对其施行了血液透析。73h时浓度为 $0.6\text{mEq} \cdot \text{L}^{-1}$ 。在Jepsen报道的丁氨苯丙酮中毒病例中,作者也观察到了中毒症状维持较长时间的现象^[7]。因此,在确定患者系因摄入过量缓控释制剂而中毒时,必须对患者进行较普通制剂更长时间的治疗、监测和观察。

3.5 与普通剂型的切换问题

尽管缓控释制剂具有本文第一部分提到的各

种优点,但对于临床治疗来说,普通制剂仍然是不可或缺的。这有两种情形:首先,多数缓控释制剂规格较少,且剂量是普通制剂的2倍以上。对于那些需根据个体情况精细调节剂量的疾病来说,剂量小、规格多的普通制剂更能满足治疗初期的需要。待摸索出最佳剂量后,可切换为缓控释制剂进行治疗。另外一种情形是病情急性发作。如果缓控释制剂的设计中不包含速释部分,则必须先采用普通制剂迅速控制病情,然后再转为缓控释制剂。无论是哪种情况,在从普通制剂向切换成缓控释制剂时,都应注意两种剂型的生物等效性问题。除此之外,同一活性成分不同品牌的缓控释药品的生物等效性也应加以考虑,以免患者在治疗过程中因血药浓度发生大的波动而出现病情反复。

4 常用的口服缓控释制剂服用方法及注意事项

临床常用的口服缓控释药物服用方法及注意事项见表1、表2、表3。

临床医生在缓控释制剂和普通制剂间进行选择时,还应注意以疗效和副作用为主要考虑要素,兼顾顺应性;释放模式应满足临床需要,模式“完美”不一定符合治疗需要;同时也要考虑到制剂技术成熟程度、质量长期稳定性、吸收影响因素、剂量调整的灵活性、剂型的安全性(碎片影响)、成本/效益比等因素。只要正确认识口服缓控释剂的用药特点及各种药物的治疗优势,合理选择用药,就能为患者提供更加理想的治疗方案^[8]。

5 缓释控释制剂的研究展望

临床对医疗质量和制剂质量的需求使得缓释控释制剂的开发成为制剂研究的重点课题,随着近年来大量的新辅料的开发、新技术的引进和发展,更符合人体生物节律需要、充分发挥药物治疗作用并少毒副作用的缓释控释制剂型将有更广阔的应用前景。

表1 常见需完整吞服的控释制剂

通用名	商品名
布洛芬	芬尼康
对乙酰氨基酚	泰诺林
吲哚美辛	意施定、达美新
盐酸吗啡	美菲康
硫酸吗啡	美施康定、路泰
硝苯地平	拜新同
氨茶碱	安释定
沙丁胺醇	全特宁
卡比多巴+左旋多巴	息宁
格列吡嗪	瑞易宁
硫酸亚铁	福乃得
美沙拉嗪	艾迪沙

表2 常见需完整吞服的缓释制剂

通用名	商品名
硫酸庆大霉素	谓达欣、瑞斯达、谓乐克
布洛芬	芬必得
双氯酚酸钠	英太青、奥尔芬
曲马多	奇曼丁
酮洛芬	酮基布洛芬、优洛芬
盐酸吗啡	美菲康
己酮可可碱	巡安泰、潘通
吡贝地尔	泰舒达
盐酸维拉帕米	缓释异博定
地尔硫革	恬尔心
乌拉地尔	优匹敌
硝苯地平	艾司地平、弥心平
吲哚帕安	纳催离
单硝酸异山梨醇酯	臣功再佳、德明、依姆多
硝酸异山梨醇	长效消心痛、易顺脉
桂利嗪	脑力隆
氨基水杨酸	颇得斯安
苯扎贝特	必降脂
菲诺贝特	美利普特
甲磺麦角碱	培磊能
氨茶碱	常欣
茶碱	舒弗美
盐酸氨溴索	沐舒坦
硫酸亚铁	诺扶雪
氯化钾	补达秀

表3 常用的口服缓控释制剂服用方法

药理分类	药品举例	可否掰断服用	注意事项
非甾体抗炎镇痛药	阿司匹林、对乙酰氨基酚、吲哚美辛、布洛芬、萘普生	否	有凝血机制或血小板功能障碍者慎用。
中枢镇痛药	吗啡缓释片、可待因缓释片 曲马多缓释片	否 可掰断服用	注意吗啡的呼吸抑制毒性。 与单胺氧化酶抑制剂应至少间隔14天分开使用，否则易引起高血压及癫痫发生的危险性。
β_2 受体激动剂	沙丁胺醇口服缓（控）释剂	否	与吸入治疗相比，心悸、低血钾等不良反应的可能性要高。
茶碱	茶碱缓（控）释剂	否	脂溶性食物可使茶碱缓释片释放增加4倍，引起中毒。
钙拮抗剂	硝苯地平、伊拉地平、维拉帕米、非洛地平缓（控）释剂	否	与 β 受体阻滞剂合用可导致血压急剧下降及心衰的危险。
抗生素	头孢呋辛缓释胶囊 庆大霉素胃内滞留型缓释片	否 否	适于预防和治疗轻度感染，大剂量可导致细菌耐药性。 针对胃局部用药。
降血糖药	格列吡嗪控释片、二甲双胍缓释剂	否	与 β 受体阻断剂、酒精、含碘造影剂合用，会引起十分严重的副作用。
口服补钾剂	氯化钾缓（控）释剂	否	注意摄入过多的钾可致高血钾症。服药后大便中排出似药片样的东西，是缓释药物的蜡状核，属正常现象。
硝酸酯类	单硝酸异山梨醇酯缓释剂	可掰断服用	长期使用可致耐药性。

【参考文献】

[1] 中华人民共和国药典. 北京: 化学工业出版社, 2005
[2] 魏树礼. 生物药剂学与药物动力学. 北京: 北京医科大学、中国协和医科大学联合出版社, 1997
[3] 陆彬. 药物新剂型与新技术. 北京: 人民卫生出版社, 1998
[4] Prakash A, Markham A. Long - acting isosorbide mononitrate. Drugs, 1999, 57 (1): 93-99
[5] 张俊贞, 杜文力. 口服缓控释制剂研究概况. 药学服务与研究, 2003, 3 (2): 93-95

[6] Schug BS, Brendel E, Wonnemann M, et al. Dosage form related food interaction observed in a marketed oncedaily nifedipine formulation after a high - fat american breakfast. eur J clin pharmacol, 2002, 58 (2): 119-125
[7] Jepsen f, matthews J, andrews J. Sustained release bupropion overdose; an important cause of prolonged symptoms after an overdose. emerg med J, 2003, 20 (6): 560-561
[8] 盛朝晖. 口服缓控释剂的临床评价. 中国医院药学杂志. 2005, 25 (6): 559

(上接第47页)

[4] Obua C, Ogwal - Okeng JW, Waako P, et al. Impact of an educational intervention to improve prescribing by private physicians in Uganda. East Afr Med J, 2004, (Suppl): S17-S24
[5] Jacobs MR, Dagan R. Antimicrobial resistance among pediatric respiratory tract infections: clinical challenges. Semin Pediatr Infect Dis, 2004, 15 (1): 5-20
[6] Christ - Crain M, Jaccard - Stolz D, Bingisser R, et al. Effect of procaine - guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster - randomised, single - blinded intervention trial. Lancet, 2004, 363 (9409): 600-607
[7] Calbo E, Garau J. Application of Pharmacokinetics and

Pharmacodynamics to Antimicrobial Therapy of Community - Acquired Respiratory Tract Infections. Respiration, 2005, 72 (6): 561-571
[8] 周红, 郑江, 王浴生. 感染性疾病治疗中抗生素诱导内毒素释放的研究. 解放军药学报, 2003, 19 (1): 58-62
[9] Dale W. Bratzler, Peter M. Antimicrobial prophylaxis for surgery: an advisory statement from the national surgical infection prevention project. Clinical Infectious Diseases, 2004, 38: 1706-1715
[10] Barie PS. Modern surgical antibiotic prophylaxis and therapy - less is more. Surg Infect (Larchmt), 2000; 1 (1): 23-29
[11] Marin H. Kollef. Appropriate empirical antibacterial therapy for nosocomial infections. Drugs, 2003, 63 (20): 2157-2168