

文章编号: (2006) 03-0107-06

热熔物灌装硬胶囊技术的研究概况

宋 扬, 王丽君, 王东凯

(沈阳药科大学 药学院, 辽宁 沈阳 110016)

摘要: **目的** 介绍热熔物填充硬胶囊技术的研究应用情况。**方法** 根据文献总结了热熔物填充硬胶囊技术的特点、载体的选择以及存在的问题和展望。**结果和结论** 随着研究的不断深入, 热熔物填充硬胶囊技术将继续成为药物发展的前沿。

关键词: 药剂学; 硬胶囊; 综述; 热熔物

中图分类号: R94

文献标识码: A

提高难溶性药物的溶解度或溶出速率成为当今药剂学家面临的最艰难的挑战之一。虽然, 制成盐、增溶、粒径减少、多晶型或溶剂化物等被广泛用来增加溶出以至提高口服吸收和生物利用度, 但是这些方法本身都存在局限性。对于中性化合物和某些弱酸、弱碱来说, 制成盐不切实际, 即使可以得到盐, 许多情况下, 药物在胃肠道的溶出却未必增加, 因为这些盐进入胃肠道后又转化成各自相应的酸或碱。通过有机溶剂或添加表面活性剂而制成的溶液剂则降低了患者的顺应性及商业化。较常用的粒径减少法存在粒径减少的限度及后续制剂处理困难、疏水性增加、可能再聚集使粉末润湿性降低等问题。而多晶型或溶剂化物在溶解时可能会从亚稳态转化为稳定型。固体分散体不仅解决了上述方法的大部分技术问题, 而且能显著地提高药物的溶解度和溶出度^[1]。但由于生产困难和稳定性的问题限制了商业应用。近期, 固体分散体处方的突破在于: 将药物分散在熔融材料中, 并将热溶液直接灌装到明胶硬胶囊中, 室温下在胶囊内形成了栓, 称之为半固体骨架制剂^[2]或胶囊栓^[1]。1978年 Francois 和 Jones^[3]就提出了将半固体物质作为热熔物直接灌装到明胶硬胶囊中, 但直到近年才实现了这种技术的潜在应用。作者对这种技术的特点、制备过程中使用的载体以及存在的问题和展望进行了概述。

1 热熔物灌装的特点

1.1 易于工业化生产

固体分散物的性状特殊, 为了克服其黏性、柔软性、引湿性、机器上输送的阻滞性、易溶性、不可压性, 需要大量的辅料来克服, 其稳定性差又不能用湿法制颗粒, 因而做成剂型很困难^[4]。将热熔物填充到硬胶囊中的半固体骨架制剂, 该制剂处方简单, 不需要润滑剂、助流剂、黏合剂、崩解剂等辅料; 工艺简单, 只需要将药物和辅料混合后直接灌装即可。除此之外, 这种剂型还能保证小批量生产和最后大规模生产的产品在性质上的一致性^[2]。

1.2 增加稳定性

收稿日期: 2005-11-11

作者简介: 宋扬(1982-), 女(汉), 辽宁丹东人, 硕士研究生, Tel. 13609896812, E-mail songyan2004612@sina.com; 王东凯(1962-), 男(汉), 辽宁新民人, 副教授, 硕士生导师, 主要从事药物新剂型的研究, Tel. 024-23986310, E-mail wangdksy@126.com。

对湿或氧敏感的药物易变质而降低药效,采用半固体骨架胶囊技术将此类药物分散于合适的赋形剂中,能减少药物与水分和空气的接触,增加稳定性^[5]。

1.3 提高生物利用度

上海医药工业院的顾林金等以米非司酮、尼莫地平、达那唑、黄体酮等难溶性药物为模型开发的半固体骨架硬胶囊,大大提高了生物度。其中达那唑胶囊犬体的生物利用度是市售胶囊的6倍;尼莫地平胶囊犬体的生物利用度是德国拜耳公司尼膜同片的4倍,人体生物利用度是尼膜同片的4倍;米非司酮胶囊1/3剂量50 mg与市售片剂150 mg达到了同样的临床效果;黄体酮胶囊在犬体的生物利用度是国产黄体酮注射剂的2.77倍^[6-9]。

Nilufer Yuksel等^[10]制备了半固体制剂(GL),研究了其体内外的性质,并与单纯用吡罗昔康填充的明胶硬胶囊(PP)和市售的含吡罗昔康、 β -环糊精复合物的片剂(CD)进行比较。给8位健康受试志愿者单剂量服用药物后,比较了GL、CD、PP的生物利用度。结果表明,GL中吡罗昔康的表观吸收速率($\rho_{\max} = 2.64 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$, $t_{\max} = 82.5 \text{ min}$)显著高于PP制剂($\rho_{\max} = 0.999 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$, $t_{\max} = 144 \text{ min}$),与CD制剂($\rho_{\max} = 2.44 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$, $t_{\max} = 120 \text{ min}$)相似($P < 0.05$)。GL相对于PP、CD的相对生物利用度分别为221%和98.6%。

Hemant N.Joshi等^[11]通过将药物溶于热熔的载体(PEG3350和吐温-80的混合物),然后填充到明胶硬胶囊中。对该胶囊,微粉化的药物与乳糖、微晶纤维素的混合物填充的胶囊,PEG400、吐温-80、水混合的溶液分别进行犬体内的生物利用度比较。结果该固体分散物的生物利用度是含微粉药物胶囊的21倍。

在难溶性药物REV5901的片剂中使用微粉化的药物和润湿剂,但是其在人体内的生物利用度比用Gelucire44/14制成的半固体分散物胶囊低^[12]。

1.4 缓释作用

除了提高生物利用度,最近的研究倾向于缓释剂型的发展。用于提高生物利用度和缓释药物的固体分散物的不同仅在于后者使用了缓慢溶解的载体。Mathis等^[13]应用Gelucire、Simulsols、Precirols等制备了阿司匹林半固体硬胶囊,结果表明,载体材料的组成和比例不同制品的释药速率不同。

2 载体的选择

为了方便工业生产,载体必须能够以熔融的液态填充到明胶硬胶囊中。而且,载体的熔点必须能使溶液的温度不超过70℃(明胶硬胶囊所能承受的最大的温度)^[14]。除此之外,还应使热熔物具备适宜的黏度以保证制品的含量、均匀度符合要求,并易于工业化生产^[5]。

Chatham等^[15]报道了以PEG为载体的热熔物填充到明胶硬胶囊中的可能性。然而,Serajuddin^[16]等为了将水难溶性药物的固体分散物直接填充到硬胶囊中,使用了相对分子质量在1 000到8 000的PEG,结果表明仅仅使用PEG并不适宜。尽管该处方中的药物在人工胃液中达到了漏槽条件,但是并不能达到完全的溶出。这是因为水溶性的载体比药物溶解的更快,从而形成了富药层,阻止了药物的进一步溶出^[4]。Serajuddin^[16,17]等提出通过使用具表面活性的或自乳化的载体使药物从固体分散

物中完全溶出，该载体阻止了水难溶性药物富药层的形成。尽管当药物的浓度超过了其饱和溶解度时，药物在溶出介质中不能溶解；但是，由于溶解的载体的表面活性作用，使药物以微小的状态分散或自乳化，以这种方式产生的药物的极大表面积便于药物在胃肠液中的溶出^[18]。

在研究具表面活性载体的过程中，Serajuddin^[17,19]指出常用的表面活性剂吐温-80与固态PEG混合可用于这种固体分散体。尽管吐温-80在室温为液体，但由于其可混于PEG结构中的无定形区，所以当其与PEG混合时能形成固态的骨架。质量分数高达50%的吐温-80可以与PEG混合，其熔点降低 $<6\text{ }^{\circ}\text{C}$ 。即使吐温-80的质量分数达75%，PEG仍能保持半固体，而熔点的降低 $<12\text{ }^{\circ}\text{C}$ 。Hemant等^[11]通过将药物溶于热熔的载体（PEG3350和吐温-80的混合物），然后填充到明胶硬胶囊中，提高了该药的生物利用度。并指出，吐温-80的存在阻止药物在水溶液中聚集成大粒子，而且，吐温-80有助于药物大部分分散成亚微的粒子。Dannenfelser等^[20]用联合载体（PEG3350和吐温-80）制备的LAB687的固体分散体的溶出度研究表明，吐温-80不仅有利于药物的溶出，而且减少了析晶药物颗粒的粒径，从而提高它们再次溶出的速率。此外，Sheen等^[21]使用PEG3350-Labrasol-吐温-80为载体制备的RP69698的半固体骨架型胶囊，其在犬体内的生物利用度是质量分数为0.5%的甲基纤维素水溶性混悬液的4.5倍。

目前，广泛应用的一种具表面活性载体是Gelucire44/14，它是甘油和长链脂肪酸的PEG1500酯的混合物。指数44和14分别是指其熔点和HLB值。Nilufer Yuksel等^[10]使用Gelucire44/14和Labrasol制备了吡罗昔康的半固体骨架型胶囊并提高了其生物利用度。ABU等^[22]以Gelucire44/14制备了REV5901的半固体骨架型胶囊，其在人工胃液中的体外溶出速率比以PEG为载体的快，在犬体内的生物利用度也高于以PEG为载体的胶囊。

近年，引起人们兴趣的另一种具表面活性物质是Vitamin E TPGS NF，其HLB值为13，可以与水以任意比例混合，然而，其熔点相对较低（ $38\text{ }^{\circ}\text{C}$ ），需要与其他载体混合以增加处方的熔点^[23]。

对于起缓控释作用的载体，Gutierrez-Rocca等^[24]发明的半固体缓控释制剂的处方包括：水难溶性药物、高熔点脂肪酸酯、低黏度的油类、纤维素聚合物以及非离子表面活性剂。Baykara等^[25]还将不同规格的Gelucire混合制成了不同释药速率的制品。聚维酮类、纤维素类、聚丙烯酸树脂及其他一些来源于动植物、矿物、半合成或全合成的蜡状物和混合酯等也都是适合灌装硬胶囊的载体材料。植物油的加入可调节热熔物的熔点和释药速率^[5]。Seta等^[26]以大豆油和单硬脂酸甘油酯为载体制备了卡托普利缓释硬胶囊，其对血管紧张素转化酶的抑制率维持在80%以上的时间长达8.5h，普通片仅2.5h。

目前可获得的载体还非常少，研究更广泛的可选择的载体会更益于这种剂型的发展。

3 存在的问题

使用具表面活性载体固体分散物的局限在于药物在可获得的载体中的低溶解度^[27,28]。如果药物在载体中没有足够的溶解度，那么所需要剂量的药物就不能溶解并填充到硬胶囊中。Dordunoo等报道^[27]，如果仅仅是与载体混合而不是将药物溶解，那么药物在固体分散物中的粒径是不改变的。另

一方面, 如果通过加热将药物溶解而超过了其在载体中的溶解度, 那么在正常贮存条件下, 药物可能从固体分散物中析出。上述任何一种情况的发生都会使通过固体分散体增加水难溶性药物的生物利用度的目的无法达到。1998年国外市场上 Abbott 公司的抗病毒药利托那韦的固体分散物硬胶囊栓就因药物从过饱和固体分散物中析出结晶问题而退出市场^[1]。因此, 有必要使药物在载体中处于低浓度从而确保处方的长期物理稳定性。除此之外, 载体在固体分散物中的物理化学稳定性, 载体与药物的相互作用以及载体本身的生理效应和药理效应也应予以关注。

4 展望

由于有相对较低熔点的具表面活性载体或自乳化载体的应用的可行性, 使固体分散体的临床前、临床及商业应用的成功发展具有了可行性。该剂型的制备包括将药物分散在熔融的载体内, 然后将热溶液填充到明胶硬胶囊中。由于生产、扩大过程和物理化学性质的简易性, 因此, 在扩大过程中, 固体分散物的生物利用度并没有显著的变化。由于这个原因, 用该体系解决水难溶性药物的生物利用度问题越来越普遍。

将热熔物直接填充到胶囊中以及其他液体灌装硬胶囊技术(如触变凝胶等)是一种相对简单的过程, 但对这个技术扩大化的报道非常有限。有必要进一步研究这个过程的扩大化及有效性, 并关注于发现新的具表面活性载体和自乳化载体, 使载体的选择范围越来越广泛以增加这种剂型发展的成功性。目前, 该体系存在许多问题和挑战, 然而由于近期的突破, 将使其继续成为药物发展的前沿^[23]。

参考文献:

- [1] 赵巧玲, 高永良. 固体分散体的释药机制及其稳定性的研究进展[J]. 国外医学药学分册, 2005, 32(1): 52-56.
- [2] ZHAO Xiao-qun, GU Lin-jin, LU Wei-gen. Application of SSM technology in sustained drug-release systems[J]. Progress in Pharmaceutical Sciences(药学进展), 2005, 29(3): 116-121.
- [3] Francois D, Jones B E. The hard capsule with the soft center[J]. European Capsule Technology Symposium Constance, 1978, (11-13): 55-61.
- [4] 曾德惠, 曾志. 固体分散剂型胶囊栓与滴丸剂的研究进展[J]. 中国医院药学杂志, 2002, 22(2): 104-106.
- [5] 沈航孝, 顾林金. 液体灌装硬胶囊技术的研究概况[J]. 中国医药工业杂志, 2005, 36(6): 377-380.
- [6] 顾林金. 达那唑半固体骨架制剂的组合物[P]. 中国: 1449760, 2003-10-22.
- [7] 顾林金. 尼莫地平半固体骨架制剂的组合物[P]. 中国: 1446536, 2003-10-08.
- [8] 顾林金. 米非司酮半固体骨架制剂的组合物[P]. 中国: 1408356, 2003-04-09.
- [9] 顾林金. 黄体酮半固体骨架制剂的组合物[P]. 中国: 1446540, 2003-10-08.
- [10] Nilufer Yuksel, Aysegul Karatas, Yalcin Ozkan, et al. Enhanced bioavailability of piroxicam using Gelucire 44/14 and Labrasol: *in vitro* and *in vivo* evaluation[J]. European Journal of Pharmaceutical and Biopharmaceutics, 2003, 56: 453-459.
- [11] Hemant N Joshi, Ravindra W Tejwani, Martha Davidovich, et al. Bio-availability enhancement of a poorly water-soluble

- drug by solid dispersion in polyethylene glycol-polysorbate 80 mixture[J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2004, 269: 251-258.
- [12] Sheen P C, Kim S I, Petillo J. *et al.* Bioavailability of a poorly water-soluble drug from tablet and solid dispersion in humans[J]. *J Pharm Sci*, 1991, 80: 712-714.
- [13] Mathis C, Heimendinger J. Drug release from semisolid matrix systems in hard capsules[J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 1989, 15(14-16): 2407-2417.
- [14] Cole E T. Liquid-filled hard gelatin capsules[J]. *Pharm Technol*, 1989, 9: 124-140.
- [15] Chatham S M. The use of bases in SSM formulations[J]. *STP Pharma*, 1987, 3: 575-582.
- [16] Serajuddin A T M, Sheen P C, Mufson D, *et al.* Effect of vehicle amphiphilicity on the dissolution and bioavailability of poorly water-soluble drug from solid dispersion[J]. *J Pharm Sci*, 1988, 77: 414-417.
- [17] Serajuddin A T M, Sheen P C, Augustine M A. Improved dissolution of a poorly water-soluble drug from solid dispersion in poly(ethylene glycol): polysorbate 80 mixtures[J]. *J Pharm Sci*, 1990, 79: 463-464.
- [18] Serajuddin A T M, Sheen P C, Mufson D, *et al.* Physicochemical basis of increased bioavailability of a poorly water-soluble drug following oral administration as organic solutions[J]. *J Pharm Sci*, 1988, 77: 325-329.
- [19] Morris K R, Knipp G T, Serajuddin A T M. Structural properties of poly(ethyleneglycol)-polysorbate 80 mixtures, a solid dispersion vehicle[J]. *J Pharm Sci*, 1992, 82: 1185-1188.
- [20] Dannenfelser R M, He H, Joshi Y, *et al.* Development of clinical dosage forms for a poorly water soluble drug I: application of polyethylene glycol-polysorbate 80 solid dispersion carrier system[J]. *J Pharm Sci*, 2004, 93(5): 1165-1175
- [21] Sheen P C, Khetarpal V K, Cariola C M. *et al.* Formulation studies of a poorly water-soluble drug in solid dispersions to improve bioavailability[J]. *Int J Pharm*, 1995, 18: 221-227.
- [22] ABU T M, Serajuddin, Pai-Chang Cheen, *et al.* Effect of vehicle amphiphilicity on the dissolution and bioavailability of a poorly water-soluble drug from solid dispersions[J]. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 1988, 77(5): 414-417.
- [23] Serajuddin A T M. Solid dispersion of poorly water-soluble drugs: early promises, subsequent problems, and recent breakthroughs[J]. *J Pharm Sci*, 1999, 88(10): 1058-1066.
- [24] Gutierrez-Rocca Jose, Dunne Josephine, Rios Saul A. Controlled release pharmaceutical composition [P]. US: 337233, 2003-01-06.
- [25] Baykara T, Yuksel N. The preparation of prolonged action formulations in the form of semi solid matrix into hard gelatin capsules of oxprenolol. I. Thermocap method[J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 1991, 17(9):1215-1227.
- [26] Seta Y, Higuchi F, Otsuka T, *et al.* Preparation and pharmacological evaluation of captopril sustained-release dosage forms using oily semisolid matrix[J]. *Int J Pharm*, 1988, 41(3): 255-262.
- [27] Dordunoo S K, Ford J L, Rubinstein M H. Preformulation studies on solid dispersions containing triamterene or temazepam in polyethylene glycols or Gelucire 44/14 for liquid filling of hard gelatin capsules[J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 1991, 17: 1685-1713.

- [28] Gines J M, Veiga M D, Arias M J, *et al.* Elaboration and thermal study of interactions between cinnarizine and Gelucire 53/10 physical mixtures and solid dispersions[J]. *Int J Pharm*, 1995, 126: 287–291.

Study on the technology of filling melts into the hard capsules

SONG Yang, WANG Li-jun ,WANG Dong-kai

(School of Pharmacy, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China)

Abstract: Objective To introduce the development of the technology of filling melts into hard capsules.

Method Based on recent literatures, the advantadges, selection of the carriers, existing problems and future prospects of this technology were summarized. **Results and Conclusion** With further studies, this technology will continue to be one of the exciting frontiers of drug development.

Key words: pharmaceutics; hard capsules; review; melts

(本篇责任编辑: 赵桂芝)