

· 综述 ·

盐酸坦索罗辛缓释制剂的研究进展

柴佩华^{1,2}, 张涛², 高申¹ (1. 第二军医大学附属长海医院药学部, 上海 200433; 2. 赢创特种化学(上海)有限公司, 上海 201108)

[摘要] 盐酸坦索罗辛广泛用于治疗良性前列腺增生症的下尿路症状, 需要长期用药。口服盐酸坦索罗辛因药物吸收快、起效快, 常导致低血压和眩晕等不良反应, 故临床上建议应用其缓释制剂。目前国内外上市的盐酸坦索罗辛缓释制剂主要为缓释胶囊和缓释片, 如 Flomax[®], Harnal[®], 国内仍以原研制剂 Harnal[®] 缓释胶囊占有主要市场, 鉴于该药良好的市场前景, 对其缓释制剂的研究也越来越多。本文就盐酸坦索罗辛缓释制剂的研究进展做一综述。

[关键词] 盐酸坦索罗辛; 缓释制剂

[中图分类号] R983

[文献标志码] A

[文章编号] 1006-0111(2016)06-0493-04

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2016.06.004

Progress of tamsulosin hydrochloride sustained-release preparation

CHAI Peihua^{1,2}, ZHANG Tao², GAO Shen¹ (1. Department of Pharmacy, Changhai Hospital Affiliated to Second Military Medical University, Shanghai 200433, China; 2. Evonik Specialty Chemicals (Shanghai) Co., Ltd., Shanghai 201108, China)

[Abstract] Tamsulosin hydrochloride is widely used for the treatment of lower urinary tract symptoms of benign prostatic hyperplasia, requiring long-term medication. It reduces adverse reactions of hypotension and dizziness by rapid absorption from oral intake. The sustained-release (SR) formulation is recommended for clinical application. Currently in domestic and foreign market, SR products mainly include SR capsules and SR tablets, like Flomax[®] and Harnal[®]. The domestic market mainly uses the originally developed Harnal[®] SR capsules. In accordance with the drug's potential market, more and more SR studies have been done. This article reviews the research progress of tamsulosin hydrochloride sustained-release preparation.

[Key words] tamsulosin hydrochloride (TSH); sustained-release preparation

盐酸坦索罗辛 (tamsulosin hydrochloride, TSH) 作为一种高选择性的 α_{1A} 肾上腺能受体阻断剂, 被广泛用于治疗良性前列腺增生症的下尿路症状 (lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia, LUTS/BPH)^[1]。它可以选择性阻断膀胱颈, 前列腺体内及被膜上的平滑肌 α_{1A} 受体, 松弛膀胱颈和前列腺平滑肌, 使盆底痉挛肌肉松弛, 降低尿道内压, 增加尿流率, 从而改善和消除前列腺和射精管内的尿液返流, 减轻前列腺炎症, 并可排除前列腺管内的病原体残留分泌物, 以达到改善症状的目的, 并且 TSH 对血压几乎没有影响^[2]。常用剂量为 0.2~0.8 mg/d^[13]。

TSH 可以制备成为口服固体制剂、口服液体制剂或注射用制剂, 出于患者服用、储存和携带方便的考虑, 其口服固体制剂更胜一筹。BPH 是一种慢性

病, 需要长期用药治疗, TSH 口服吸收快、起效快, 可能会引起低血压和眩晕等不良反应。为了长期维持有效血药浓度, 降低血药浓度波动, 临床上建议应用 TSH 的缓释制剂 (以缓释微丸胶囊和缓释片为主), 以减少服药次数, 提高患者用药的依从性^[3, 4]。TSH 由日本山之内制药公司研制, 1993 年在日本首次上市^[2, 5], 1996 年其缓释胶囊在我国上市, 商品名为哈乐 (Harnal[®])。鉴于该药已列入国家基本药物目录, 以及国内前列腺疾病发生率的不断上升和该药良好的市场前景, 国内厂家在哈乐 2004 年行政保护期满后相继研发上市了其缓释制剂, 如康恩贝的必坦、浙江海力生的齐索、江苏恒瑞的缓释胶囊、昆明积大的积大本特 (缓释片) 等, 近年这些药的市场占有率也稳中有升。

1 TSH 缓释片的研究

1.1 凝胶骨架缓释片 以羟丙甲纤维素和乙基纤维素作为骨架缓释材料, 可制得 TSH 凝胶骨架缓释片, 其释放机制以药物扩散为主, 兼有凝胶骨架溶蚀的 non-Fickian 扩散。为了提高小剂量药物与辅

[作者简介] 柴佩华, 硕士研究生, 工程师。研究方向: 药物缓释制剂。Tel: 13701811965; E-mail: iris_chai@163.com

[通讯作者] 高申, 教授, 博士生导师。研究方向: 新型药物给药系统的研究。Tel: (021)81873715; E-mail: ggs99@126.com

料混合的均匀性,工艺以 75% 乙醇为溶剂,采用溶剂分散法先制备含药乳糖粉,再与 HPMC、EC、PVP 等混合,进行湿法制粒,然后压片,制得该缓释片,市售的有 OCAS[®]。研究中考察了辅料黏度、用量和工艺参数,并通过正交试验优化处方,确定 HPMC(K4M)30%、EC(10cps)5% 和乳糖 40% 为最优组合,可制得体外缓释 14 h、日服一次、剂量 0.2 mg/d 的 TSH 凝胶骨架缓释片,其 2、4、6 h 体外释放度分别为 40%、70%、95%。此外,人体内药动学研究表明,该缓释片比参比制剂哈乐的生物利用度略高,且与哈乐具有生物等效性,体内过程更持久,可维持血药浓度 24 h 左右,且体内吸收与体外释放具有较好的相关性,达到了缓释设计的要求^[6]。

1.2 三层片缓释片 该 TSH 缓释片为每日服用一次的三层片,中间层为水溶性的含药速释层,上、下两层为可溶胀聚合物组成的缓释层。当片剂接触释放介质时,介质迅速渗透到中间层,其周围的缓释层则快速溶胀,三层片可充分溶胀达 2 h。缓释层载有较大量的高分子量聚合物,能更好地抵抗介质中的搅动力,从而降低释放动力,而配方中水溶性的中间层因快速溶蚀,使得片剂体积明显减小。药动学比较显示,由于初始释放稍慢,药物吸收不如 OCAS[®] 完全,其体内线性相关性也略逊于 OCAS[®],但三层片缓释片的 24 h 血药浓度较高。这些结果表明,体外释放表现对研究配方吸收机制的相关性和药-时曲线会有一定帮助^[7]。

1.3 渗透泵型控释片 该控释片由双层片芯和带有小孔的半透膜衣以及防潮薄膜包衣组成,以零级释放动力学为基本特征。其双层片芯是由含药层和助推层构成,其中含药层添加聚乙烯吡咯烷酮,助推层添加水不溶性聚合物、有渗透性的亲水聚合物和渗透压促进剂。水不溶性聚合物可以是丙烯酸类聚合物、羟丙甲纤维素及其同类混合物,水溶性聚合物可以是羧甲基淀粉钠、低取代羟丙基纤维素、聚维酮、共聚维酮,渗透压促进剂可以是氯化钠、乳糖、甘露醇、葡萄糖、蔗糖和果糖。双层片芯采用双层压片机压制,然后包覆醋酸纤维素或乙基纤维素的半透膜,再在包衣片上激光打孔 0.9 mm,最后包防潮包衣膜,制得 TSH 渗透泵型控释片。该控释片可以克服 TSH 缓释胶囊和 TSH 凝胶骨架片(OCAS[®])生物利用度差异大、个体差异大等缺陷,如前者空腹和进食后服用的生物利用度差异大,空腹服用时副作用较大,而 OCAS[®] 的释放受胃肠蠕动影响较大,个体差异也较大。此外,该控释片可以使血药浓度保持相对稳定长达 24 h,具有较好的体内外相关性,提高了药物使用的安全性^[8]。

1.4 pH 非依赖零级释放控释片 不同于仅用肠溶聚合物包覆或者将肠溶聚合物与 TSH 混合制成的常规 TSH 制剂,以低黏度羟丙甲纤维素作为控释药物的 pH 非依赖性释放聚合物,可以制备具有控释效果的片芯。片芯处方为 10%~27% 的低黏度羟丙甲纤维素,结合 0.5%~7% 的黏合剂、45%~75% 的稀释剂、5%~15% 的崩解剂和 0.03%~0.14% 的 TSH,压片后包富含 3%~8% 肠溶聚合物、0.5%~3% 的致孔剂和 0.5%~2% 的表面活性剂的混合包衣料,即可制得 pH 非依赖性零级释放的 TSH 控释片。该控释片可以维持更长时间的药效,减少由于 TSH 短时间内大量吸收引起的副作用。与 pH 依赖性释放的市售制剂哈乐比较,该药克服了仅用肠溶聚合物控释可能引起的制剂进入小肠后大量释放的问题。该控释剂相比多颗粒制剂,易于生产、成本低,使用常规的压片机和包衣机即可进行生产,无需特殊设备^[9]。

2 缓释胶囊的研究

2.1 骨架缓释颗粒控释 该颗粒以肠溶聚合物为骨架,得到 pH 依赖性的溶蚀性骨架控释颗粒。研究中采用高速搅拌制粒或离心造粒,以微晶纤维素和硬脂酸镁作为填充剂和赋形剂,以肠溶丙烯酸树脂水分散体 EUDRAGIT[®] L 30 D-55 为黏合剂和 pH 依赖性骨架,载药 1%,制得 0.1~1.5 mm 粒径的球形颗粒,将制得的颗粒与滑石粉和硬脂酸镁混合灌入胶囊,即得每粒含 TSH 0.2 mg 的缓释胶囊^[10]。市售制剂哈乐属于此类骨架缓释颗粒胶囊。

2.2 骨架缓释药丸单层包肠衣控释 因 TSH 从肠道吸收,故该研究先制备骨架缓释药丸,而后包肠衣,使 TSH 不在 pH 1.2 的介质中释放,而在肠道中逐渐释放,直到完全被吸收。配方含 TSH 0.03%~0.33%,加 10%~45% 微晶纤维素,再加控释聚合物,制备载药球心内心,然后在球心内心上包裹肠溶性包衣,可达到有效的控释,在 pH 1.2 的介质中未见释放^[11]。

2.3 单层缓释层包衣控释 采用离心造粒粉末层积法制备 TSH 微丸,再包衣丙烯酸树脂水分散体 EUDRAGIT[®] NE 30 D,可取得良好的缓释效果,制得的 TSH 缓释微丸胶囊体外释放行为较接近零级释放。配方以微晶纤维素为底料,3% HPMC 水溶液为黏合剂,TSH 和乳糖混合粉末为粉料,在离心造粒包衣机中先后制备 32~40 目的微晶纤维素空白母核及 18~24 目的 TSH 含药微丸,然后包 EUDRAGIT[®] NE 30 D 缓释层。该研究考察了工艺参数对微囊收率的影响,确定参数为电机转速

200 r/min, 喷浆泵转速 20 r/min, 供粉速度 50 r/min, 喷气压力 0.5 MPa, 喷气流量 10~15 L/min, 抛光时间 5 min, 包衣增重 11%。经 3 批样品放大试验测得微晶纤维素空白丸芯、TSH 含药微丸和包衣微丸的收率分别为 97.5%、95.4% 和 96.8%。此外, 经单因素考察, 包衣液处方为包衣增重 11%, 滑石粉用量为聚合物的 30%, 抗静电剂十二烷基硫酸钠的用量为聚合物的 0.1%, 包衣后 40 °C 老化 24 h, 最终可取得接近零级释放的良好缓释效果^[3]。

2.4 两层缓释层包衣控释 pH 非依赖性的包衣材料欧巴代 II 和苏丽丝可自身溶胀形成孔道, 而肠溶包衣材料雅克宜虽不溶于胃酸, 但在肠道中溶于碱性肠液, 本研究利用这些材料的特性来协同控制 TSH 的释放, 获得了与原研制剂相似的释放行为。工艺采用流化床底喷方式在空白微晶纤维素丸上进行溶液上药, 再以苏丽丝、雅克宜、欧巴代 II 为包衣材料, 进行内外两层的缓释层包衣, 以制得含 TSH 0.2 mg/粒的缓释微丸胶囊。以体外释放度作为评价指标, 考察包衣工艺及处方影响因素, 明确主要影响因素为缓释层的组成比例和包衣厚度。经单因素考察, 确定包衣处方为: 内包衣欧巴代 II 增重 5%, 外包衣(苏丽丝: 雅克宜=20:1)增重 10%。实验证实该处方工艺重现性良好, 符合原研制剂质量标准中释放度的规定, 并与原研市售制剂的释放度相似, 相似因子 f_2 可达 68^[4]。

2.5 缓释层加肠溶层包衣控释 在由 TSH、微晶纤维素和羧甲基纤维素钠挤出滚圆制得的 TSH 含药素丸外面, 先后包覆苏丽丝缓释层(增重 105%~110%) 和 Killocoat MAE 30DP 肠溶层(增重 12%~18%), 制得的 TSH 缓释微丸可达到 TSH 缓释微丸胶囊的质量标准要求^[12]。

2.6 载药缓释层加肠溶层包衣控释 采用空白丸芯上包衣载药缓释层和肠溶层进行双重控释 TSH, 使其在不同酸碱度的介质中可达到预期释放要求, 并且由于载药表面积增大, 有利于后期越来越少的留存在微丸上的药物完全释放。空白丸芯可以为蔗糖或微晶纤维或乳糖丸芯(15~30 目, 优选 20~25 目), 载药缓释层可由 TSH 和水不溶性或水溶胀性材料或三者任意比例的混合物组成, 如乙基纤维素或醋酸纤维素或丙烯酸树脂 RL/RS 或三者任意比例的混合物, 包衣层则由肠溶材料组成, 优选丙烯酸树脂 L/S, 如 L 100-55。两层包衣配方中优选十二烷基硫酸钠为增溶剂, 滑石粉和二氧化硅为抗黏剂。该制备方法相对于常用的载药丸包肠衣的方案, 可大幅减少肠溶材料的用量, 从而节约生产成本^[13]。

2.7 几种聚合物组合单层包衣协同控释 将 HPMCP 和 HPMC 混入苏丽丝水分散体, 对挤出滚圆得到的 TSH 药丸进行单层控释包衣, 可制得与上市原研制剂体外释放表现相似的 TSH 缓释微丸。HPMCP 为肠溶聚合物, 可以提供 pH 依赖性的药物释放, 加入 HPMC 可改善衣膜的某些性质, 如刚性、弹性、拉伸强度。实验中通过 Box-Behnken 设计, 优化 HPMCP 含量、HPMC 含量和包衣增重 3 个非独立变量, 以药物在 2、3、5 h 的累积释放率作为因变量考察, 优化目标为 2 h 释放率控制在 15%~30%, 3 h 控制在 50%~65%, 5 h 控制在 80%~95%。预测最佳配方组合为 HPMCP 含量、HPMC 含量和包衣增重分别为 30%、15% 和 25%, 并且实验值接近预测值, 且与上市原研制剂体外释放表现相似($f_2=78.7$)^[1]。

3 肠溶微丸口崩片

考虑到老年人服用片剂或胶囊时吞咽困难, 有研究将 TSH 制备成肠溶颗粒口崩片, 并且从片剂的硬度、厚度、内部结构、控释表现和口腔崩解时限等几方面考察工艺的适用性。TSH 肠溶颗粒是通过在微晶纤维素小丸上包裹 3 层得到的。第一层为载药层, 包裹 TSH/HPMC 的 70% 乙醇上药液; 第二层为缓释层, 包裹 EC/HPMC 的 90% 乙醇溶液; 第三层为肠溶层, 包裹 Aquacoat ECD-30/L 30 D-55/NE 30 D 的混悬液。按重量计, TSH 肠溶颗粒中, 丸芯、第 1、2、3 层分别占 44.4%、1.8%、16.7%、37.1%。再将肠溶颗粒与另外用玉米淀粉和交联聚维酮包裹 D-甘露醇制备的、大小相当的速释颗粒和微粉化乙基纤维素及助流剂混合, 压成片剂, 并且在较低的压力下, 可压得具有较高硬度(>50 N)和较低脆碎度(<0.5%)的口崩片。片剂成型后, 其内的肠溶颗粒仍保持完整, 表面无损伤。口崩片中, TSH 肠溶颗粒压片前后药物释放一致, 说明压片并未影响颗粒的耐酸力。即使在较高(9 000 N)的压力下, 口崩片的口腔崩解时限也短于 30 s, 因此, 该法可成功制备 TSH 肠溶颗粒口崩片^[14]。

4 总结

国内外上市的 TSH 制剂主要为缓释片和缓释胶囊, 并且以 TSH 缓释微丸/颗粒胶囊居多。片剂的优势在于工艺简单, 成本低。而 TSH 缓释微丸/颗粒胶囊为多单元系统, 特点是各个剂量单位均匀分布在消化道中, 分布表面积大, 吸收速率变化小, 能促进药物完全、均匀地吸收, 血浆峰值波动最小,

可避免药物在胃肠道中局部浓度过高,减少副作用,并且溶解特性可再现^[11]。因此,在设备不太复杂的前提下,多选择开发 TSH 缓释微丸/颗粒胶囊。

TSH 缓释制剂通常会结合肠溶聚合物来控制释或调整释放,如包衣控释膜、制备骨架缓释等,但仅用肠溶聚合物有时又达不到要求的释放表现,而且有可能在小肠段引起药物的大量释放(这种释放还呈现 pH 依赖性),因此,如本文所述,在丸芯/片芯和外包的衣膜上,可采用一种或几种控释聚合物组合应用来达到更有效的控释,并通过高速搅拌制粒、离心造粒包衣、流化床包衣、多层压片等工艺方法制备。本文所述的不同处方和工艺方法提供了制备 TSH 缓释制剂的不同思路和借鉴,但作为缓控释制剂,释放表现会受到较多因素影响,因此处方工艺的重现性和实现大生产仍是一大挑战。

【参考文献】

- [1] Kim JS, Kim MS, Park HJ, *et al.* Statistical optimization of tamsulosin hydrochloride controlled release pellets coated with the blend of HPMCP and HPMC [J]. *Chem Pharm Bull*, 2007, 55(6):936-939.
 - [2] 杨颖,伍良涌,谭文非. 盐酸坦索罗辛缓释片含量和释放度测定方法研究[J]. *今日药学*, 2013, 23(1):26-29.
 - [3] 朱彩燕,沈映冰,吕永丰,等. 离心造粒法制备盐酸坦索罗辛缓释微丸胶囊的工艺影响因素及体外释放度考察[J]. *中国药房*, 2011, 22(13): 1196-1199.
 - [4] 李昌其,杨继斌,石森林,等. 盐酸坦索罗辛缓释微丸胶囊的制备及处方工艺考察[J]. *上海医药*, 2012, 33(21): 45-48.
 - [5] 邢小敏,梁超峰,吴淳,等. LC-MS/MS 法测定坦索罗辛在比格犬血浆中的浓度及其缓释制剂的药学研究[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2011, 16(8): 884-889.
 - [6] 郭新颖. 盐酸坦索罗辛凝胶骨架缓释片剂的设计与评价[D]. 沈阳:沈阳药科大学, 2000.
 - [7] Park JS, Shim JY, Park JS, *et al.* Formulation variation and *in vitro-in vivo* correlation for a rapidly swellable three-layered tablet of tamsulosin HCl [J]. *Chem Pharm Bull*, 2011, 59(5):529-535.
 - [8] 北京红林制药有限公司. 一种盐酸坦洛新控释片剂及其制备方法;CN101147729A [P]. 2008-03-26.
 - [9] 西梯茜生命工学股份有限公司. 含盐酸坦索罗辛的控释制剂;CN101128190A [P]. 2008-02-20.
 - [10] 山之内制药株式会社. 改善下腹和/或会阴疼痛的治疗剂;CN1694692A [P]. 2005-11-09.
 - [11] 兰贝克赛实验室有限公司. 坦洛新的控释药物组合物;CN1744889A [P]. 2006-03-08.
 - [12] 江苏大学,扬子江药业集团有限公司. 盐酸坦索罗辛缓释微丸制剂及其制备方法;CN101695478A [P]. 2010-04-21.
 - [13] 北京可信必诚医药科技发展有限公司. 一种盐酸坦索罗辛缓释微丸制剂及其制备方法;CN103315962A [P]. 2013-09-25.
 - [14] Okuda Y, Okamoto Y, Irisawa Y, *et al.* Formulation design for orally disintegrating tablets containing enteric-coated particles [J]. *Chem Pharm Bull*, 2014, 62(5):407-414.
- [收稿日期] 2015-10-21 [修回日期] 2016-04-26
[本文编辑] 李睿曼
-
- (上接第 484 页)
- [18] Tang YQ, Yuan J, Osapay G, *et al.* A cyclic antimicrobial peptide produced in primate leukocytes by the ligation of two truncated alpha-defensins [J]. *Science*, 1999, 286(5439): 498-502.
 - [19] Kliemann M, Weininger U, Balbach J, *et al.* Examination of the slow unfolding of pro-nerve growth factor argues against a loop threading mechanism for nerve growth factor [J]. *Biochemistry*, 2006, 45(11): 3517-3524.
 - [20] Daly NL, Craik DJ. Acyclic permutants of naturally occurring cyclic proteins. Characterization of cystine knot and beta-sheet formation in the macrocyclic polypeptide kalata B1 [J]. *J Biol Chem*, 2000, 275(25): 19068-19075.
 - [21] Olivera BM, Rivier J, Clark C, *et al.* Diversity of Conus neuropeptides [J]. *Science*, 1990, 249(4966): 257-263.
 - [22] Banerjee J, Gyanda R, Chang YP, *et al.* The chemical synthesis of alpha-conotoxins and structurally modified analogs with enhanced biological stability [J]. *Methods Mol Biol*, 2013, 1081: 13-34.
 - [23] Guo Y, Sun DM, Wang FL, *et al.* Diaminodiacid Bridges to Improve Folding and Tune the Bioactivity of Disulfide-Rich Peptides [J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2015.
 - [24] Cheneval O, Schroeder CI, Durek T, *et al.* Fmoc-based synthesis of disulfide-rich cyclic peptides [J]. *J Org Chem*, 2014, 79(12): 5538-5544.
 - [25] Poth AG, Colgrave ML, Philip R, *et al.* Discovery of cyclotides in the fabaceae plant family provides new insights into the cyclization, evolution, and distribution of circular proteins [J]. *ACS Chem Biol*, 2011, 6(4): 345-355.
 - [26] Maciel IS, Azevedo VM, Pereira TC, *et al.* The spinal inhibition of N-type voltage-gated calcium channels selectively prevents scratching behavior in mice [J]. *Neuroscience*, 2014, 277: 794-805.
 - [27] Datta A, Kundu P, Bhunia A. Designing potent antimicrobial peptides by disulphide linked dimerization and N-terminal lipidation to increase antimicrobial activity and membrane perturbation: Structural insights into lipopolysaccharide binding [J]. *J Colloid Interface Sci*, 2016, 461: 335-345.
 - [28] Ireland DC, Wang CK, Wilson JA, *et al.* Cyclotides as natural anti-HIV agents [J]. *Biopolymers*, 2008, 90(1): 51-60.
 - [29] Moore SJ, Leung CL, Norton HK, *et al.* Engineering agatoxin, a cystine-knot peptide from spider venom, as a molecular probe for in vivo tumor imaging [J]. *PLoS One*, 2013, 8(4): e60498.
- [收稿日期] 2015-10-30 [修回日期] 2016-04-26
[本文编辑] 陈静