

· 药剂学进展 ·

给药系统进展概述(上)

上海港医院 周翰辛

给药系统 (Drug Delivery System, D.D.S.) 又称药物释放系统, 是一种新的药物治疗方法。它主要是将药物制成某种剂型, 使给药后药物能在确定的时程内以预定的速率, 在机体特定部位释放, 使血药浓度控制在特定的最佳范围内, 从而大大提高药物的疗效和减低药物的毒副作用; 给药系统概念的提出, 使药剂学进入了一个新的发展阶段。

给药系统一般分为控制释放系统和靶向给药系统(导向靶型系统)两大类。

一、控制释放系统 (Controlled Release System)

控释制剂能够控制所含药物的释放速度, 使其符合临床治疗的药物动力学要求, 即保持较长时间体内药物治疗浓度的恒定, 避免峰谷现象, 减少给药次数。它是生物药剂学和药物动力学为基础, 利用新工艺、新材料而发展起来的新剂型。

1. 外用控释制剂

外用控释制剂是目前各类控释制剂中发展得较完善的一类制剂。

(1) 眼内控释制剂

眼内给药: 从眼结膜囊容纳液量来看, 一般可容纳约20 μ l液体, 结膜囊内原有液体约10 μ l, 而一滴眼药水约相当于50~60 μ l, 所以药液进入结膜囊内时往往大部流失, 同时又易被泪液稀释, 大部分从鼻泪管进入鼻腔, 仅有少量药物起到治疗作用。眼用药膏虽可维持较长时间的药效, 但因基质的透明度与折光率均对视力有影响, 故在多数情况

下只宜于夜间应用。为此设计了眼内控释制剂, 称为Ocuser, 它是一种柔软的椭圆形薄膜, 如毛果芸香碱的眼内控释制剂是由四片薄膜组成, 是一种非溶蚀性眼用膜剂; 毛果芸香碱加海藻酸等制成药膜, 是贮药库, 上下各覆盖一片乙烯醋酸乙烯共聚物 (EVA) 的透明膜。此三薄片由一椭圆形膜圈将它们固定并密封在一起而成, 当将其放入眼穹窿内, 泪液中的水透过EVA膜将内部的药膜逐步溶解, 经短小时后毛果芸香碱分子透过两边的EVA膜, 以零级速度释放到泪液中, 释放速度受EVA膜所控制。释药速度的方程式如下:

$$\frac{dQ}{dt} = \frac{DK\Delta C_s}{h} \quad \begin{array}{l} Q \text{—为透膜药量,} \\ t \text{—为时间,} \end{array}$$

D—为毛果芸香碱在EVA中的扩散系数,

K—为毛果芸香碱由药膜到EVA的分配系数,

ΔC_s —为膜内外的浓度差,

h—为EVA膜厚度。

这种制剂的商品有20 μ g/h及40 μ g/h二种释药速度。用后能使眼泪中保持毛果芸香碱的浓度为2~3 μ g/ml, 长达一周。使用该膜剂后药物在房水中的浓度明显比使用滴眼液高, 且有更好的降眼压作用, 在眼部其它组织的浓度则比使用滴眼液低, 减少了副作用, 用药量仅为滴眼液的1/4~1/8即达良好效果。

另有溶蚀性眼用膜剂: 即在滴眼液中加入某些水溶性聚合物可以增加药液在眼结膜

的滞留时间,如果将加有这些聚合物的溶液经干燥成膜等处理即形成含药的溶蚀性眼用膜剂。所用的聚合物具有网眼支架结构,药物分子或离子可通过网眼释出。当药膜置于眼睑后,聚合物(如聚乙烯醇)逐渐在泪液中溶蚀,其释药受扩散和溶蚀的双重影响。聚合物溶解在泪液中,在角膜表面形成粘性含药泪膜,直接接触角膜上皮层并向眼内渗透,使房水获得较高药物浓度。由于泪液粘度增大,减慢了泪道中的排出,延长了作用时间。已报道的有地卡因、毛果芸香碱、利福平、荧光素、后马托品等眼用膜剂。

(2) 透皮控释制剂

透皮控释制剂是由皮肤表面给药吸收转运而产生全身作用的新型制剂。作为一种新的给药系统,对其研究已广泛发展到各类药物领域中,如心血管药、抗癌药、激素类、避孕药等方面。以硝酸甘油透皮治疗系统为例,它是由几种不同的片层组成,最外面是衬背膜,向内是药库(药物贮池),再下一层是含乙烯醋酸乙烯共聚物的限速膜(药物通过此膜扩散),接着是一粘附层(贴敷于皮肤),下面为一保护层在临用时揭去。另外还有甲地孕酮避孕膜等制成手表或皮肤用膜等。透皮控释制剂的主要优点是:①可避免首过效应;②可避免胃肠道对吸收的影响;③可克服药物半衰期短的缺点,使在较长时间内维持血药浓度的恒定水平;④能在提高药效的同时减少毒副作用;⑤必要时可及时揭除药膜中断治疗;⑥用法十分简便。存在的问题是药物释放呈个体差异现象,并有人提出由于稳定的血药浓度而引起耐药性的问题应引起注意。

近年来对透皮吸收促进剂(Enhancer of Cutaneous Penetration)的研究有了一定的进展。二甲基亚砜(DMSO)是一应用比较广泛的透皮吸收促进剂,对大多数药物均有促进皮肤吸收的作用。但目前最引人注目的透皮吸收促进剂是氮酮(Azone),

其化学名为1-正十二烷基氮杂环庚烷酮-2,其低浓度时就能促进皮质激素、氟尿嘧啶、消炎痛、核苷酸等许多药物的吸收,且对皮肤刺激性低。如最近报道有用离体鼠皮对氮酮的透皮吸收促进作用进行了初步研究,并与二甲亚砜的透皮吸收促进作用进行了比较。实验表明:2%氮酮即可非常显著地促进甲硝唑的透皮吸收,认为它可使皮肤角质层中的类脂质(约含15%)产生不规则排列,进而使细胞中脂质包层开裂,促使药物通过角质层,但详细机理尚未明。缺点是氮酮渗入皮肤十分缓慢,延滞时间在8小时左右。它对药物透皮吸收促进作用的持久性以及最佳使用浓度都有待于进一步探讨。

(3) 其它

①子宫内给药系统是指宫内节育器(IUD)中含有孕激素,恒速释放微剂量药物而言。如黄体酮宫内节育器商品名“Progestaser”,此T形IUD由EVA(内含9%)制成,从管内装黄体酮、二甲基硅油和硫酸钡混悬剂,EVA管壁是释放速度控制膜,厚0.25mm,有效释药面积为 2.3cm^2 ,释药速度 $65\mu\text{g}/\text{d}$,有效时间一年。

②阴道内膜剂主要用于治疗阴道疾患或用于避孕,如国外报道溴化十六烷基吡啶药膜用于避孕疗效可靠,稳定性好,国内研制的有烷基苯醇醚避孕药膜等。

③植入给药系统:如甾体避孕激素以皮下植入给药,其生物效应比皮下注射和口服提高许多倍。如18-甲基炔诺酮植入剂“Norplant”植入妇女前臂,有效时间可达5年。此外尚有长效植入膜剂如抗癌用定量缓释药膜——环磷酸胺膜,植入体内后34天内释放67%的药物,在此期间持续地维持有效血药浓度,同时因所用基质可生物降解,不需再从体内取出,这种药膜目前正在动物试验阶段。

2. 注射剂控释制剂

许多药物由于其口服疗效差或因生物半

衰期太短不能制成注射剂而被淘汰。自从有了注射用微囊后,情况大有改观。控释微囊注射剂经一次注射后作用可持续几天、几周、甚至数月。控释微囊注射剂有三个优点:

- (1) 病人用药剂量随给药方案得以调整,
- (2) 无首过效应,
- (3) 可到达靶器官。

注射用控释微囊通常为可流动粉末,所含球型颗粒直径小于 $250\mu\text{m}$,最好是小于 $125\mu\text{m}$ 。由于包裹的工艺不同,可形成二种不同的微囊。一种是贮库型微囊,中间是核心,外包多聚材料膜;另一种是实心微囊亦称微球,药物与多聚材料均匀混合。作为注射用微囊的多聚材料必须具备适宜的机械性能、生物降解动力学、细胞相容性、药物相容性、药物通透性及工艺简单等条件。最常用的有聚乳酸和聚乙醇酸,或者是二者的共聚物。

药物从控速微囊中释放的机制有三方面:(1) 药物通过多聚物扩散,(2) 镶嵌在多聚物中的药物溶蚀释放,(3) 药物经多聚物微孔释放。药物从微囊中释放由微囊的表面积及径长控制,表面积越大,径长越短,释药越快。贮库型微囊的表面积、厚度、通透性保持恒定,因此释药速度也恒定。实心微囊由于穿透径长度不恒定,因此释药速度随时间而下降,但可通过增加荷药量、减少微囊粒子、选择适当降解速度的共聚物加以改善。

已制备的注射用控释微囊有黄体酮、炔诺酮、炔诺孕酮、炔诺酮酯、雌二醇、睾酮等。这类微囊注射一次后,作用可持续1~6个月,作用强度增加3~30倍。

控释抗生素微囊注射后起全身作用,也可直接在创面上作局部治疗。理想的模式是一次用药后立即出现一个高峰浓度,以后持续释放。据报道给兔注射氨苄青霉素微囊后,二周内仍可从尿液检出,而不包裹的氨苄青霉素注射后,只能在四天内的尿液中检出。生物利用度的进一步实验表明,兔注射

氨苄青霉素微囊后,血药浓度即开始出现高峰,然后持续释药达二周之久,而不包裹的血清中未能测出药物浓度。

最近报道运用新技术,包括热处理(温度 $110\sim 165^{\circ}\text{C}$)、在植物油或异辛烷乳剂中进行化学交联,制成亲水性的血清白蛋白微球,这种微粒易形成稳定的分散相,并不含表面活性剂(应用表面活性剂去分散血清白蛋白微球会影响药物的释放和活性)用于注射。这种微球易结合药物、免疫球蛋白、植物凝血素、酶和阴、阳离子配基,是注射应用药物的较好载体。

3. 口服控释制剂

目前口服控释剂很多,主要有以下几种。

(1) 骨架片:将药物分散在赋形剂骨架内,使药物缓慢释放。分散的方式有简单的混合、用化学键的方式使药物结合在骨架上,或用离子交换的形式结合。骨架主要有两种,一是稳定的骨架,多由无毒不溶性塑料制成,但此种塑料可被水润湿,骨架中有孔径很细且错综复杂的孔道,药物即分布其中,当液体将塑料润湿渗入孔道后,药物溶解经孔道向外逐渐扩散而释出,此种孔道性骨架释药受消化道蠕动、pH、电解质、酶等影响较少,释药速度较稳定,最后不溶性骨架经粪便排出。另一种骨架片是将药物混和、溶解或混悬在可溶蚀具有控释性质的多聚物中(如苯二甲酸醋酸纤维素等)用特殊加工方法制成的包埋药物的骨架,按常法制粒压片或装胶囊,在消化液中药物附着骨架溶解而扩散释放。调整药物与多聚物的比例可控制释药速度,已有报道的有氯化钾骨架片和慢心律微囊骨架片等。

(2) 口服渗透泵片是用渗透压作为释药能源的控释片剂。将水溶性药物制成片心、外包水可透性的多聚物的衣壳,用激光在其上穿一释药小孔,在消化液中透过衣膜渗入的水溶解固体药物而形成膜内外的渗透

压差,只要活性物质的量足以形成饱和溶液,释放就以零级速度进行,这种利用渗透压差的释放速度比膜扩散速度大数倍。药物从片剂细孔流至外边的速度 $\frac{dm}{dt}$ 如下式:

$$\frac{dm}{dt} = \frac{KA}{1} \pi_s C_s$$

式中K为药物的膜透过速度常数,

A为片剂的表面积、1为膜的厚度,

π_s 为药物的饱和溶液的渗透压,

C_s 为药物的饱和溶解度。

该给药系统的优点是:(1)释放速度可以通过计算得知;(2)系统的渗透压及释放速度与系统的外环境无关;(3)释放速度恒定。但该系统也有以下缺点:(1)药物溶解度影响零级释放的持续时间;(2)对药物释放速度有一个上限;(3)该系统难以进行联合用药等。但总的来讲从血液动力学和药代动力学方面看,该制剂比一般长效控释制剂优越。如甲氧乙心安(Metoprolol)的一般长效控释片和渗透泵片进行比较,以对运动时引起心率和收缩压的改变程度为指标,观察到后者较前者有更稳定的作用,峰谷浓度的比率也有所差别,前者为4.5,后者为2.6。已报道的尚有消炎痛、氯化钾口服渗透泵片,异烟肼口服恒释片等。渗透泵型片剂中的药物通常为易溶性药物,最近又推出了含难溶性药物的渗透泵型片剂,如用阿拉伯胶、聚乙烯二醇与难溶性药物硝酸山梨醇酯混合,制成单室的渗透泵型片剂。在胃肠道中,水恒速地穿透膜而达制剂的片心,使阿拉伯胶等溶解,药物成为混悬液,由于渗透压较大而将硝酸山梨醇酯混悬液从小孔中压出。

(3)微型胶囊(简称微囊)系将固体或液体药物(简称心料),利用高分子物质或共聚物(简称囊材)包裹于药物的表面,使成半透性或密封的微型胶囊。外观呈粒状或圆球状,直径范围是1~5000 μm ,一般

大小在5~400 μm 之间。所以微型胶囊可看作是一种药物包裹在囊膜内而形成的微型无缝胶囊。

微囊的制法方面,在制药工业上实用意义较大的有:喷雾干燥法、喷雾冻凝法、滴入冻凝法、喷雾淀粉的吸收干燥法、沸腾包裹法、界面缩聚法、辐射化学法、静电沉积法和包衣锅包裹法等。

微囊可制成多种药物剂型,如利用微囊技术使药物长效化。药物用高分子聚合物包裹膜后,由于微囊一般是半透性的,且在消化道中一般不被消化液溶解,所以口服微囊后,在消化道中存在类似贮存药物的小仓库。

微囊药物的释放机理,一般认为有三种情况:①扩散:是物理过程,微囊中的药物若可溶于水或体液时,体液向微囊中渗透而逐渐使药物溶出,囊材却不溶解。②酶的消化:是生化过程,囊材进入胃肠道后受胃蛋白酶或胰酶的消化,药物释放出来。③微囊的囊壁溶解:是理化过程,不包括酶的作用。囊壁溶解的速度主要取决于胃肠液的量、组成及温度。就微囊释药的理化过程来看,释药速度与囊壁厚度有密切关系,故它在设计不同释放速度微囊时必须考虑的。囊壁的厚度可用以下公式计算:

$$h = \frac{r}{3} \times \frac{W_2 d_1}{W_1 d_2 + W_2 d_1}$$

h—囊壁厚度, r—微囊半径,

d_1 —心料比重, d_2 —囊壁比重,

W_1 —心料重, W_2 —囊壁重。

又可利用包裹材料(高分子聚合物)的溶解性能因pH值而改变的特点,使其在所要的部位溶解,释放其中包裹着的药物。如胃溶性高分子聚合物—聚乙烯吡啶类是在酸性(PH1.0~2.5)条件下溶解。肠溶性高分子聚合物—苯乙烯顺丁烯二酸酐共聚物在碱性条件下溶解。胃肠两溶性高分子聚合物—乙烯基吡啶—丙烯酸甲酯—丙烯酸共聚物只

有在胃及肠的pH条件下才能溶解。

到目前为止已有不少镇痛剂、杀虫剂、抗组织胺药、抗生素、维生素、激素等30余种药用微囊制成各种制剂；已报道制成微囊的具体药物有：天门冬酰胺酶、维生素A、阿司匹林、慢心律、奎尼丁、苯巴比妥、灰黄霉素等。后又推出粒径更细(10~100nm)的毫微囊制剂。今后微囊研究的课题为：①平均粒径、粒度分布的精密控制；②提高囊壁的柔软性；③控制囊壁的表面电位；④精密控制在靶部位的释药速度；⑤使抗原性减至最小而组织相容性增至最大；⑥开发在体内分解的新高分子物质。

4. 对控释制剂的评价

控释制剂有其一定的优越性如应用方便，可减少用药次数，易防止漏药，也不会因需夜间用药而影响睡眠，且通过控释能使血药浓度在一定（较长）的时间内维持于恒定的最佳水平，既可不因血药浓度过低而不发生预期的作用，又可减少或避免因血药浓度过高而产生毒副作用。但控释制剂的应用还受到很大的限制，因为（1）由于释药速

度缓慢，一般不适于急性病治疗要求；（2）一些需要大剂量给药或生物半衰期较长（8小时以上）的药物也不宜作控释制剂；（3）中毒量与治疗量太接近（即治疗指数小）的药物，制成控释制剂应严格控制生产条件及成品质量检查，否则易造成中毒事故；且控释制剂含药量较多，作用维持时间又较长，故一旦发生毒副作用，不能很快撤去药物以终止其毒副作用；（4）有些药物治疗上需要其血药浓度出现峰谷现象如青霉素和其它某些抗生素类药物就不适宜制成控释制剂；（5）就口服控释制剂来讲，某些易受到“首过效应”影响的药物，缓慢释放可能更减少药物的生物利用度；在胃肠道内有吸收部位专属性的药物不宜作控释制剂，因为其通过吸收区后即无效，而且在吸收区前释放的药物汇集吸收区被吸收并无控释意义，另控释制剂含药量要大于一般口服制剂（约2~3倍），因而体积大，不易吞服；（6）生产要求高，价格比一般药品贵。故控释制剂的应用，应根据它的特点，结合病人的具体情况而选用。（待续）

大输液配输滤及蒸馏水输贮不锈钢系统装置的设计和应用

济南军区后勤部供血站（河南驻马店）

周文孝 王 婷 张廷喜

不锈钢容器用于配制大输液及贮存蒸馏水，这在药剂工艺中已是屡见不鲜之常事。但是几乎百分之百地采用不锈钢材料用作大输液的配、输、滤系统以及蒸馏水输贮系统，这在目前国内文献中尚未见报道。现将我站于1987年自行设计组装的一套“两系统”的全不锈钢装置〔详见剖示图〕作一介绍。

一、蒸馏水输贮用全不锈钢系统

本系统贮水容量可根据单位蒸馏水的日

耗量来决定。我站采用的这一系统实际总容量约200万升，是由贮存蒸馏水用的有盖不锈钢桶及贮煮两用内衬不锈钢夹层锅各二只串通组合而成。

蒸馏水自蒸馏水器或纯水器出口流经不锈钢管道进入上述组合体内或直接进入浓配、稀释用锅内，需要使用的蒸馏水由组合体底部同样经不锈钢管道输送至各使用网点。整个系统中除个别用食用橡皮管套接