

附表 两种软膏药物动力学参数比较 (n=6)

剂型	T <sub>max</sub> (hr)	C <sub>max</sub> (g/ml)	AUC <sub>(0-∞)</sub>	t <sub>1/2</sub> (hr)
吲哚美辛软膏	2.98	3.99	33.84	3.95
吲哚美辛锌软膏	2.65	5.91	43.13	4.14

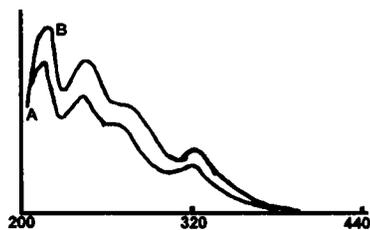


图 1 吲哚美辛与吲哚美辛锌图谱比较  
A:吲哚美辛 B:吲哚美辛锌

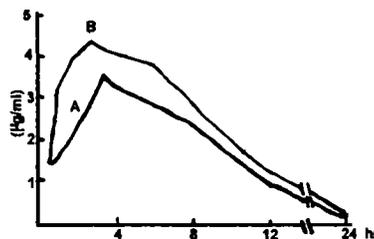


图 2 两种软膏血药浓度—时间曲线图比较  
A:吲哚美辛 B:吲哚美辛锌

这与文献报道<sup>[4]</sup>的基本一致。chenweth<sup>[5]</sup>曾推测水杨酸通过其与金属离子结合而发挥生物活性。吲哚美辛锌生物利用度的提高可能与此有关。

(二)据报道<sup>[6]</sup>,吲哚美辛体内血药浓度在 2μg/ml 时即能产生确切的药理效应。其中枢神经系统和胃肠道副反应与过高的血药浓度有关。一般以控制在 2~5μg/ml 最为适合。软膏制剂既避免了胃肠道等付反应,又可以满足治疗血药浓度。

(三)锌是人体必需的生命元素,对人体免疫功能起着重要作用<sup>[7]</sup>,同时亦有抗炎效果。药理实验表明<sup>[4]</sup>,吲哚美辛锌具有明显的抗溃疡活性和抗炎效果。用其软膏制剂局部

进行抗炎镇痛治疗,较吲哚美辛为优,有着一定的临床意义。

(四)本实验未对血中锌离子浓度进行检测,其血浓范围及药理作用有待进一步研究。

参考文献

[1]陈新谦. 新编药理学. 第十二版. 北京:人民卫生出版社,1985:213  
 [2]陈国神等. 医药工业,1985;16(9):24  
 [3]陈国神等. 医药工业,1986;17(2):74  
 [4]Singla AK et al. Int J Pharm;1990;60(1):27  
 [5]Ger offen. 3033354,15 Apr 1982(C. A. 96:205445)  
 [6]Alvan et al. Cli pharm Ther, 1975;18(3):364  
 [7]孔祥瑞. 必需微量元素的营养、生理及临床意义. 1982;210

## 缓释微丸制剂研究近况

金红花 张恒弼\*

(延边医学院药剂教研室 延吉市 133000)

**摘要** 本文主要论述缓释微丸的产生、发展、制法及其溶出机理。并对最近制备缓释微丸的新技术、新工艺及新辅料作了阐述。

**关键词** 缓释;微丸

\* 解放军第 208 医院药剂科

## Progress in sustained-release microgranules

Jin Honghua, Zhang Hengbi

(Department of pharmacy, Yangbian Medical college Yanji 133000)

**ABSTRACT** The paper reported the produce, development, manufacturing process and dissolving mechanism of sustained-release microgranules. The paper also reported new technology in manufacturing sustained-release microgranules and new industrial art and new Pharmaceutical aids.

**KEY WORDS** sustained-release, microgranules

从药学的历史发展进程来看,缓释、控释制剂属于第三代制剂<sup>[1]</sup>。控释制剂是指按零级速率释放药物的理想释药体系。缓释、控释制剂可以减少服药次数,可以克服普通剂型多次用药后所表现的血药浓度“峰谷”现象,提供了比较平稳的血药浓度,提高了药物的安全性、有效性和适应性,减少了毒副作用。然而,“缓释”、“控释”两个名词常有混用,且多喜用“控释制剂”。为了引用文献的方便,在以下叙述中对这两个名词不作严格区分<sup>[2]</sup>。缓释制剂外形多样,品种繁多,本文主要综述缓释微丸。

### 一、概述

缓释微丸系将药物与阻滞剂混合制丸或先制成普通丸芯后包控释膜衣而制备的小型丸剂,其粒径通常小于 2.5mm。

缓释微丸装于胶囊中,成为缓释微丸胶囊。它是从本世纪五十年代 Spansolf 问世后迅速发展起来的。近年来,由于大量新辅料的开发、产生,使缓释微丸胶囊显示了独特的优越性。迄今被公认为是较理想的缓释剂型之一。世界上许多著名制药公司都有该型品种。如美国 Meyer 公司生产的用于支气管哮喘的茶碱长效胶囊剂中就含茶碱缓释微丸<sup>[3]</sup>, USV 公司生产的硝酸甘油长效胶囊剂中就含硝酸甘油缓释微丸<sup>[3]</sup>。国内天津中美史克制药有限公司生产的康泰克就是缓释微丸胶囊剂。

缓释微丸属多剂量剂型,有许多优点:①

缓释微丸通常由不同释药速率的多种小丸组成。故释药速率可达零级,且无时滞现象。②多剂量剂型很少受消化道输送食物节律的影响(尤其是幽门的启闭),因此胃空速率对其影响小。③药物在胃肠道表面分布的面积增大,提高了生物利用度,减少了局部刺激性。④缓释微丸含药百分率范围大,可以从 1% 到 95% 以上,装入单个胶囊内的缓释微丸的最大剂量可达 600mg,而许多其它药物剂型难以达到。

### 二、缓释微丸的制备方法

缓释微丸常见的制法有成球法、包衣锅制丸法和沸腾床制粒法。

#### 1. 成球法

(1)球状成形机成球法 将药物与赋形剂用干法混合,然后加入液体,通常是水,乙醇/水混合液或粘合剂溶液,形成稠度适宜的可塑性团块,然后采用适宜的挤压成形机将此团块挤压成球形。此法适用于制备药物含量范围很大(0~75%)的小丸,其上限取决于药物的性质。如王柏等<sup>[4]</sup>用膜控法制备的布洛芬缓释微丸中丸芯的制备就是采用了此法。制出的白色圆球形缓释微丸表面光滑,具有一定坚韧度,可以满足薄膜包衣的要求。

(2)旋转式制粒机成球法 该法有两种。其一是在沸腾床板旋转运动轴向装一个或两个双管喷嘴,将粘合剂溶液由此喷入该干燥机内,进行制粒。其二是以药物的混悬液或药液进行无种核包衣。采用旋转式制粒机进行

无种核包衣,可利用普通沸腾床和 Wurster 柱。该方法药物利用率高,显著地降低了药物的损耗。使用该设备可采用水或有机溶剂,还可利用它制备控释膜层。

2. 包衣锅制丸法 此法是古老的传统方法。

(1) 转滚凝聚成球法 将药物和辅料粉末置包衣锅中,喷洒液体(水,稀醇等),滚转成球。也可先置入蔗糖等细粒作为种子,一边滚转一边撒入药物粉末,干燥后再撒粉,如此反复操作。如陈桂良等<sup>[5]</sup>制备的头孢氨苄缓释小丸就用此法,制得的白色小丸表面平滑光亮,有一定的坚韧度。

(2) 膜控法 将药物粉末、辅料粉末混匀,加粘合剂制成软材,通过细号筛而制成小粒,置包衣锅中,滚转,依次喷入液滴。药物粉末与辅料粉末之混合物,制成微丸后,干燥。如此反复操作直至制得大小适宜的微丸。此种方法在实践中应用广泛。如邱怡虹等<sup>[6]</sup>采用此法制得的盐酸强力霉素缓释微丸,成球性好,粒度均匀,基本上克服了主药对胃肠道的刺激作用。

### 3. 沸腾床制粒法

沸腾床分间歇式和连续式两种,生产中多采用间歇式。制粒时,将药物粉末及辅料加到流动床内,送入一定温度的气流,先使药物辅料在沸腾床内悬浮混合,然后开始喷粘合剂。当颗粒大小达到要求标准时,停止喷雾,形成的颗粒直接在原来的沸腾床内干燥。

最近 chong-kook kim 等<sup>[7]</sup>通过在液体介质中高速搅拌颗粒的方法制备维生素 C 微丸。微丸的成球性好,粒度分布比较集中。E Jedress 等<sup>[8]</sup>于实验室中将熔融的丸芯物料通过一个振动喷嘴滴入冷却液中制备微丸。形成的丸芯的直径取决于振动喷嘴的口径、振动的频率和振幅。我国八十年代初引进了一项制备微丸的新工艺“液相中药物球型结聚技术”,它可使药物在溶剂中结晶的同时发生结聚而制成颗粒或微丸。此种方法中,溶

剂体系种类和比例的选择是主要关键,药物浓度、操作温度和搅拌转速等也影响制剂的质量。用此种方法已成功地制备了阿斯匹林结聚颗粒、阿斯匹林微丸和二硝酸异山梨醇酯(消心痛)微丸<sup>[9]</sup>。

不含有阻滞剂的微丸需包控释衣膜。微丸剂的包衣可在包衣锅中进行,也可利用沸腾床包衣。包衣工艺与片剂包衣方法类同<sup>[10]</sup>。

## 三、缓释微丸的释药机制

1. 蜡质或其它高分子材料骨架控释微丸的释药机制 由于蜡质都是疏水性物质,因此环境中的水分不能迅速渗入丸芯溶解药物。但蜡质原料可被胃肠液溶蚀,并且逐渐分散为小的颗粒,从而释放出所含药物。所以,以蜡质为骨架的缓释微丸的释药机制是外层表面的磨蚀-分散-溶出过程。添加高分子材料作为粘合剂制成缓释微丸,则由于这种粘合剂的阻滞作用,而使药物释放速度得到延缓。

2. 包衣材料中加入膜致孔剂的缓释微丸的释药机制 以蜡质、蜡质-脂肪或其它高分子聚合物为包衣材料并加入膜致孔剂的缓释微丸,致孔剂以极细小微粒广泛分布于衣膜中,在胃肠道中通过时,衣膜与水接触后,致孔剂便溶解于水,衣膜上形成无数微孔,更多的水由微孔渗入内部,进入丸芯,使药物溶解为饱和溶液,于是形成恒速释药过程。由于各种因素的影响,通常不能达到理想的零级释药,但释药规律又与零级释药十分接近。因此,我们通常用零级释药来处理。零级释药速度常数  $K_r^{[11]}$  在“漏槽”状态(sink condition)为:

$$K_r^{\circ} = \frac{Dm}{tr} = \frac{P_B \cdot A \cdot C_s}{d}$$

$P_B$ : 包衣膜的渗透常数,  $C_s$ : 药物的溶解度,  $A$ : 全部小丸包衣膜的面积,  $d$ : 包衣层的厚度(一般约为  $30\mu\text{m}$ )。从公式看出,小丸直径与释药速度有关。因为,  $A$  为微丸数( $n$ )与

每一微丸面积( $A_p$ )的乘积: $A=n \cdot A_p$ 。如设 $M_p$ 为每一微丸的质量,每一微丸的体积密度 $V_p \approx 1$ ,可近似计算如下:

$$A = \frac{D_m}{M_p} \cdot A_p = \frac{D_m}{V_p} \cdot A_p = \frac{3D_m}{4\pi r^3} \cdot 4\pi r^2 \\ = \frac{3D_m}{r}$$

$$\text{故微丸半径: } r = \frac{3D_m}{A}$$

当药物与微丸粒径确定后,通常利用衣层厚度和衣膜中致孔剂的含量调节微丸的释药速度。缓释微丸的附加剂可在几分钟内溶解,但并不是全部,一部分因被膜材料紧密包围,故不能溶解而仍存在于膜壁内部。

#### 四、缓释微丸辅料的发展与选择

近年来,在缓释微丸中广泛使用的辅料有纤维素衍生物、丙烯酸树脂类及乙烯聚合物。

##### 1. 纤维素衍生物

##### (1) 乙基纤维素(Ethyl cellulose, EC)

溶解度取决于乙基的取代度。一般用作混合材料膜制备包衣缓释小丸,也可用作粘合剂制备缓释制剂。如毛凤斐等<sup>[12]</sup>用 EC 作骨架材料制备的长效茶碱片与 key 公司生产的商品名为 Theo-Dur 的茶碱片呈生物等效性。

(2) 羟丙基甲基纤维素(Hydroxypropyl Methyl Cellulose, HPMC) 有多种型号,它们的物理性质(如粘度)和用途也不相同。如美国 DOW 化学公司生产的 HPMC(商品名为 Methocel)有 K 型、E 型和 F 型。一般选用 K 型做控释(或缓释)制剂的基质材料。如董志超等<sup>[13]</sup>在卡托普利缓释片的研制中就以 HPMC 为缓释基质,不仅制备工艺简单,而且释药规律符合 Higuchi 方程。该辅料是喷锅包衣的最好物料。所得薄膜能抗碎裂,对热、光线、空气及一定量的湿度都稳定。

(3) 邻苯二甲酸醋酸纤维素(Cellulose Acetate Phthalate, CAP) CAP 不溶于水和乙醇,但溶于 pH 值大于 6 的水溶液。因此,该辅料常用作肠溶性包衣材料。如 Sipos

等<sup>[14]</sup>制备的胰酶片,包衣时就用了 7.2% 的邻苯二甲酸醋酸纤维素溶液,所得片剂在胃液中 2h 不溶,而在肠液中 15~30min 即可溶解,比普通片剂在肠液中溶解得快。

##### 2. 丙烯酸树脂类

药用丙烯酸树脂是甲基丙烯酸、甲基丙烯酸酯、丙烯酸或丙烯酸酯等单体以一定配比共聚而成的一类高分子化合物。该聚合物安全、无毒、无味,在体内不为酶破坏,也不被吸收和代谢,在固体制剂特别是在缓释制剂中应用广泛。

丙烯酸树脂类是西德罗姆(Röhm)制药公司最先开发的,商品名为“Eudragit”。按其化学组成及其性质和用途不同,分为 Eudragit E、L、S、RL、RS、E30D、L30D 等多种类型,前 5 种为固体,溶于有机溶媒中,后 2 种为乳胶液。E 为胃溶性辅料,在 pH1 以下易溶;L 和 S 分别在 pH6 和 pH7 以上介质中溶解,它们在 pH6~7 范围内溶解速率各有不同;E30D 在酸碱中均不溶,所形成的薄膜具有渗透性能,让药物缓慢释出;L30D 为肠溶薄膜物料,在 pH6 以上的小肠内液溶解。国内生产的 I 号、II 号、III 号丙烯酸树脂分别与 Eudragit L30D、L、S 相当。如李端等<sup>[15]</sup>用 Eudragit E30D 包衣制成的消炎痛缓释胶囊,由于包衣材料在消化道中不溶解,通过消化道渗透可逐步释药,效果较好。又如 Wouessidjewe D<sup>[16]</sup>用 Eudragit E30D 和 Eudragit L30D 作为包衣材料制备的硝酸甘油缓释微丸,不仅释药性能好,而且很稳定。

##### 3. 乙烯聚合物

在此只阐述聚乙烯吡咯烷酮(polyvinyl pyrrolidone PVP)。根据分子量的不同,可分为多种规格。其分子量大小与粘度大小成正比,粘度与 K 值有关<sup>[17]</sup>。PVP 可用作缓释制剂的粘合剂和包衣材料。如 Elan Crop<sup>[18]</sup>在研制甲基多巴的缓释小丸中就采用了 PVP 包衣液,制得的缓释小丸在服用 15h 后血药浓度为 0.09 $\mu\text{g}$ ,提高了其抗高血压的活性。

4. 聚乙二醇 (polyethylene glycol, PEG)

PEG 有多种, 溶于水和胃肠液, 可用作蜡质等骨架的致孔道剂, 亦可用作膜的致孔剂制备包衣缓释制剂。

迄今为止, 口服缓释制剂已得到很大的进展。在口服缓释制剂中缓释微丸的研究引起了国内外研究人员的重视。这是由于不少研究表明, 象缓释微丸这样的多剂量剂型的疗效重现性好和不良反应小等诸方面均比单剂量剂型优越, 这在缓释微丸的特点中也可以看到。

缓释微丸作为一种新的口服缓释剂类型有很好的开发前景, 可根据药物的扩散、溶出和渗透压等特性来设计、完善, 控制药物的释放。当深入研究了药物的缓释系统及生物药剂学的基础理论之后, 利用药物的性质, 采用合理的制备工艺, 应用高分子等学科的新技术, 口服缓释微丸必将取得更大的进展。

参考文献

[1] Tomlinson E. Int J Pharm & Prod Mfr, 1983; 4(3): 49  
 [2] 奚念朱. 中国药学杂志, 1992; 27(10): 592~6  
 [3] Osol S et al. Remington's Pharmaceutical Sciences.

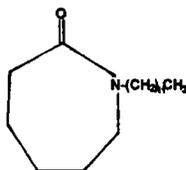
16th. Pennsylvania; Mack Publishing CO, 1980; 1594~611  
 [4] 王柏等. 中国药科大学学报, 1989; 20(5): 266  
 [5] 陈桂良等. 中国医药工业杂志, 1993; 24(7): 296~9  
 [6] 邱怡弘等. 药学学报, 1986; 21(5): 370~6  
 [7] Chong-kook kim et al. Drug Dev Ind pharm, 1991; 17(4): 581  
 [8] Jedress Z et al. Pharmazie, 1988; 43: 215  
 [9] 顾晓晨等. 中国药科大学学报, 1991; 22(2): 72~6  
 [10] 南京药学院编. 药剂学. 第 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 1985: 731~9  
 [11] 郑颀. 中国医药工业杂志, 1989; 20(2): 89~93  
 [12] 毛凤斐等. 药学学报, 1986; 21(3): 213  
 [13] 董志超等. 中国医药工业杂志, 1993; 24(2): 65~8  
 [14] Sipos, Tibor (Fohnson and Fohnson). Intestinal tract-soluble, digestion-proinoting enzyme preparations. US Patent, 2,626,109; 30, Dee 1976  
 [15] 李端等. 药学学报, 1985; 20: 387  
 [16] Wouessidjewe D et al. Preparation of sustained-release trinitrin microgranules ty coating in aqueous media. Labo-Pharma-probl. Tech, 1984; 347: 772~8  
 [17] United states Pharmacopeial Convention. Inc. USP XXI. NDXVI. 21th Md; The Board of Trustees, 1985: 862  
 [18] Elan Corp. Controlled-release methldopa pharmaceuticals. Belg BE, 901,328; 16, Apr 1985

## 月桂氮草酮的作用及其应用

刘志邦 梁 君 余谨发\*

(总后卫生部药品仪器检验所 北京 100071)

月桂氮草酮又名佐恩 (Azone), 化学名为 1-正十二烷基氮杂环-2-酮, 结构式为:



是七十年代英、美等国从一系列 N-烷基氮杂环酮中开发出来的新型、高效透皮促进

剂。我国于 1984 年首先在上海研制成功, 作为药用辅料已获得卫生部批准, 并由广州助剂化工厂批量生产。现就月桂氮草酮的理化特性、毒副作用、作用机制及其应用等作一概述。

### 一、月桂氮草酮的理化特性<sup>[1]</sup>

Azone 在室温下为无色澄明的液体, 凝固点为 -7℃, 在 50μm 汞柱下沸点为 160℃, 比得为 0.91, 粘度为 45.2 厘泊, 折射率为 1.4701, 不溶地水, 可任意溶于大多数有机溶

\* 南昌铁路中心医院药剂科