

3.3 吸收曲线变化

在测定含量的同时对各混合液进行扫描(180~450nm), 结果吸收峰和吸收曲线形状无改变, 含量

除 5% 碳酸氢钠注射液配伍液外, 基本没有变化, 5% 碳酸氢钠注射液配伍液在 9h 内含量在 98% 以上。

表 3 25℃、37℃混合液在不同时间的相对含量(%, n= 5)

放置时间(h)	1(h)		3(h)		5(h)		7(h)		9(h)	
	25℃	37℃	25℃	37℃	25℃	37℃	25℃	37℃	25℃	37℃
5% 葡萄糖注射液	100.33	99.69	100.33	99.69	100.32	99.69	100.32	99.67	100.30	99.63
10% 葡萄糖注射液	100.12	100.20	100.12	100.16	100.11	100.13	100.11	100.10	100.10	100.08
0.9% 氯化钠注射液	99.66	99.78	99.62	99.73	99.60	99.69	99.59	99.66	99.56	99.63
注射用水	100.23	100.22	100.23	100.19	100.23	100.13	100.22	100.13	100.22	100.13
5% 碳酸氢钠注射液	99.61	99.70	99.58	99.82	99.65	99.25	99.12	98.78	98.85	98.53

4 讨论

注射用盐酸丁咯地尔注射液因其优良的药理作用, 使其在临床的应用日趋广泛。但对其配伍后的稳定性研究较少, 因此我们用临床常用的配伍法及量作为考察项目, 为临床工作提供参考。结果显示, 注射用盐酸丁咯地尔在 5% 葡萄糖注射液、10% 葡萄糖注射液、0.9% 氯化钠注射液及注射用水中是稳定的, 在 25℃、37℃条件放置后, 9h 内其含量均为初

示量的 99% 以上; 注射用盐酸丁咯地尔在 5% 碳酸氢钠注射液在 25℃、37℃条件放置后, 9h 内其含量均为初示量的 98% 以上, 也是稳定的。

pH 值变化不大, 吸收峰和吸收曲线形状无改变。测定含量时, 使用同瓶未加样液为空白, 可消除干扰, 使结果准确可靠。

收稿日期: 2001- 11- 30

口服缓/控释制剂的研究进展

管清香¹, 张恒弼², 林天慕³(1. 吉林大学医学部药学院药剂教研室, 长春 130021; 2. 解放军第 208 医院药剂科, 长春 130062; 3. 吉林军医学院药学教研室, 吉林 132013)

摘要 目的: 介绍口服缓/控释制剂类型及各种制剂制备技术的研究概况及展望。方法: 以国内外发表的文献为依据, 对 90 年代以来, 口服缓/控释制剂类型及各种制剂制备技术分别进行介绍。结果与结论: 目前制备口服缓/控释制剂的技术日益增多, 研究开发品种亦较多, 但上市品种还不多。

关键词 缓释制剂; 控释制剂; 给药系统

中图分类号: R944.9 文献标识码: A 文章编号: 1006- 0111(2002)03- 0159- 04

近年来, 随着药用高分子材料的广泛应用及给药系统(drug delivery system, DDS) 研究的深入, 口服缓/控释制剂(oral sustained or controlled release dosage forms) 日益增多。该类制剂与传统制剂相比, 具有功效大, 选择性强和安全性好等特点。且由于其研究开发周期短, 经济风险小, 技术含量高, 利润丰厚而为制药工业界所看重, 是目前应用和开发最活跃的系统。

目前, 设计和制造口服缓/控释给药系统主要应用高分子材料, 如乙基纤维素(EC)、羟丙甲基纤维素(HPMC)、聚丙烯酸树酯系列、生物粘附材料卡波普(Carbopol) 系列等。脱乙酰壳聚糖和糖蛋白等也有应用, 包合物控释的应用亦日益增多。其释药机制有扩散, 化学反应和溶剂或其它理化因素的激活。

其中扩散控释系统包括贮库型(膜控) 和整体型(骨架控释) 两种; 化学控释系统包括生物降解和生物溶蚀系统及药物从聚合物分子链上的化学清除; 溶剂激活包括膨胀控释和渗透控释系统及磁控作用^[1]。

就制剂释药特点而言, 20 世纪 90 年代以来的缓/控释制剂正发展成各具特点又相互结合的 3 种类型, 即定速释放、定位释放和定时释放。本文就这 3 种类型制剂技术方面加以概述。

1 定速释放制剂

定速释放制剂系制剂以一定速率在体内释放药物, 该速率与体内药物的吸收速率可能有一定相关性, 但并不一定与之相等。

1.1 骨架型缓/控释制剂

骨架型缓/控释制剂在释药机理上属于扩散控

释系统。骨架型制剂的临床应用有各种剂型,最常用的为口服制剂,其释药一般符合一级过程,合理的处方设计,其释药可达到零级速率过程。按制剂骨架材料的不同可分为以下4种。

1.1.1 不溶性骨架缓/控释片 不溶性骨架缓/控释片系以不溶于水或水溶性极小的高分子聚合物或无毒塑料为材料制成的片剂。常用的不溶性骨架材料有EC、聚乙烯、聚氯乙烯(PVC)、聚丙烯等。

1.1.2 亲水凝胶骨架缓/控释片 亲水凝胶骨架缓/控释片是目前口服缓/控释制剂的主要类型之一,约占上市骨架片品种的60%~70%。其释药过程是骨架溶蚀和药物扩散的综合效应过程。药物水溶性不同,释放机制也不同,对于水溶性药物主要以药物扩散为主,而对难溶性药物则以骨架溶蚀为主^[2]。很多亲水性高分子材料(如甲基纤维素,HPMC等)都可作为骨架材料,其中HPMC的研究最多,并已成功地用作多种药物的骨架材料制成缓/控释制剂。

1.1.3 蜡质骨架缓/控释片 亦即生物溶蚀骨架片,借蜡类或酯类的逐渐溶蚀释放药物。由于骨架的释药面积在不断变化,故难以维持零级释放,常呈一级速率释药。其释药过程是一种磨蚀-扩散-溶出过程。常用骨架材料有硬脂酸、巴西棕榈蜡、蜂蜡、氢化植物油等。

1.1.4 混合材料骨架缓/控释片 混合材料骨架缓释片系将药物与2种以上的不溶性蜡质、亲水凝胶骨架材料等相互混合后制成的。

1.2 薄膜包衣缓/控释制剂

包衣技术也是制备口服缓释制剂最常用和最有效的方法之一,片剂、胶囊、颗粒、小丸等均可用包衣方法。此类制剂在释药机理上属于扩散控制系统常用膜包衣材料有醋酸纤维素、EC、聚丙烯酸酯、PVA等。随着包衣技术的发展,水分散体薄膜包衣材料品种不断增多,现有聚丙烯酸树脂水分散体、EC水分散体(Aquacoat和Surelease两种商品)、醋酸纤维素胶乳等。Vasilevska等^[3]仅用水溶性Eudragit L和S包衣制备的盐酸地尔硫草控释丸能控制药物释放24h以上。

1.3 渗透泵型控释制剂

渗透泵型控释制剂系用渗透压原理制成的一类制剂。口服渗透泵片以其独特的释药方式和稳定的释药速率引起人们的普遍关注,是目前应用最为广泛的渗透泵制剂,是迄今口服控释制剂中最为理想的。一般渗透泵的渗透压比释药环境高5~6倍,半透膜厚度10~100 μm ,释药孔径100~300 μm 。按照

其结构特点,可将口服渗透泵制剂分为单室渗透泵片和双室渗透泵片两类。

1.3.1 单室渗透泵片 单室渗透泵片片芯包含药物和促渗透剂,外包一层控速半透膜,然后用激光在片芯包衣膜上开一个释药小孔,口服后胃肠道的水分通过半透膜进入片芯,形成药物的饱和溶液或混悬液,加之高渗透辅料溶解,使膜内外存在大的渗透压差,将药液以恒定速率压出释药孔^[4]。其流出量与渗透进入膜内的水量相等,直到片芯药物溶尽。

1.3.2 双室渗透泵片 双室渗透泵片药室以一柔性聚合物膜隔成两个室,上面的室内含有药物,遇水后形成混悬液或溶液,下面为盐类或膨胀剂,片外再包半透膜,在靠片剂上面一室的片面上用激光打一小孔。水分子渗透进入下层后物料溶解膨胀产生压力,推动隔膜将上层药液顶出小孔。此技术适合于制备水溶性大或难溶于水或有配伍禁忌的药物。但至今未有此类型产品问世。

激光打孔有可能将膜灼烧或使孔径不一,且释药孔道较少时,口服后孔道易在胃肠道被堵塞而导致不规则释药。近年有人在成膜材料中加入致孔剂(水溶性物质),改善膜的通透性,制成微孔型渗透泵^[5]。许多研究者也已尝试利用水分散体包衣技术制备口服渗透泵制剂,并对其释药机制进行了研究^[6]。

1.4 干乳缓释制剂

乳化技术制备的乳剂可使药物缓释,延长药效。Berthod等^[7]在研制的W/O型乳剂中,加入亲水性及亲油性SiO₂制成了一种新型的口服缓释给药体系-吸干乳。干乳缓释作用主要取决于粒子的大小及初乳油相的组成。

1.5 离子交换树脂缓/控释制剂

陈庆华等^[8]在表面包有增塑剂的盐酸苯丙醇胺树脂外以EC水分散体包衣。以EC 200Pa·S包衣增重达150kg/1时,包衣树脂在0.1mol/L HCl中释放符合美国药典23版缓释盐酸苯丙醇胺胶囊的要求。

1.6 缓/控释固体分散体制剂

近年来,人们利用水不溶性、肠溶性等载体制备固体分散体,既可提高生物利用度,又有缓释长效作用。Najib等^[9]将EC和磺胺嘧啶制成固体分散体,体外按零级动力学释放,其释药速度仍受扩散速度控制。

1.7 缓/控释微囊和微球

Leucuta等^[10]用明胶甲醛化制成的硝苯地平微球和微球外包EC和聚乙烯制成的微囊,经体外释药证明,微球主要按一级动力学释药,包衣的微囊按零级动力学释放。口服该缓释微球可维持有效浓度

(10~15ng/ml) 以上达 10h, 用作微球、微囊混悬剂的分散介质是该药的饱和水溶液, 从而可阻止药物从微球/微囊中扩散出来。

1.8 包合物缓/控释制剂

Horiuchi 等^[11] 将乙基 CD 与地尔硫草制成包合物, 研究发现其延缓释药作用与取代的乙基多寡有关, 如三乙基 CD 缓释作用明显强于二乙基 CD。如将乙基 CD 包合物与 β -CD 包合物进行适当配位, 可获得较理想的缓释制剂, 高度丁(或己)酰化 β -CD 包合物多明, 经口服呈缓释效应, 生物利用度提高约 2 倍。

2 定位释放制剂

定位释放制剂系在胃肠道适当部位长时间停留并释放一定量药物, 以达到增强局部治疗作用或增加特殊吸收部位对药物吸收为目的的一类制剂技术。

2.1 胃内滞留给药系统^[12,13]

近年来应用流体动力学原理(HBSTM) 制备的胃内漂浮控释制剂(片剂或胶囊), 可通过延长制剂在胃内的滞留时间来改善药物的定位释放和吸收。常用亲水凝胶和蜡质等混合材料制成, 其中有胃内漂浮系统, 胃内膨胀系统和胃内渗透压控释系统等。一些主要从胃部吸收的有机弱酸类药物如阿司匹林; 抗酸药 $Al(OH)_3$ 凝胶片等; 具有主动转运特殊部位吸收的维生素 B₁、B₂、B₆ 等; 某些在胃液溶解大于肠道消化液的药物(诺氟沙星、庆大霉素等) 以及临床上特定要求的药物(如抗胃幽门螺杆菌引起的胃炎、胃溃疡疾病的抗生素和咪喃唑酮等), 均可制成胃内滞留漂浮片。Longer 等^[14] 利用生物粘附作用将氯噻嗪与白蛋白结合制成含药的白蛋白颗粒, 与聚卡波普(PCP, 3:7) 颗粒混合装入胶囊, 体外溶出表明, 胶囊可持续释药 8h, 但 2h 内释药超过 60%。小鼠口服给药后, 在胃内 PCP 水合产生很强的粘附性, PCP-白蛋白丸近 90% 停留在胃内, 与单独服用药粉或含药的白蛋白颗粒相比, 药物作用时间延长, 生物利用度明显提高。亦有人将生物粘附作用和胃漂浮作用相结合制备了可漂浮的盐酸索他洛尔粘附制剂^[15]。

2.2 结肠定位给药系统

该系统是近年来研究较多的定位释放技术, 对于结肠疾病(慢性结肠炎、结肠癌等) 的治疗及避免蛋白质、多肽等药物口服被胃肠蛋白酶破坏, 增加药物在肠道吸收有重要意义。常用的结肠定位技术有: 利用结肠高 pH 值条件下溶解包衣材料或结肠

特殊酶或正常菌丛分解特异性聚合物如 α -淀粉、果胶酸钙等。Milojevic 等^[16] 利用直链淀粉不被小肠酶系分解, 而是大肠菌丛发酵的特点, 与 EC(1:4) 混合包衣制成了 5-氨基水杨酸的结肠定位释药制剂。该制剂在 pH1.2 和 pH7.2 的释放介质中均不释放药物, 而在大肠细菌液中迅速释放药物。

3 定时释放制剂

定时释放系统又称脉冲释放系统, 该系统不同于零级释药的控释制剂, 其目的不是维持稳定的血药浓度, 而是根据人体的生物节律变化特点, 按生理治疗需要定时单次或多次释放药物, 能避免某些药物因持续高浓度造成的受体敏感性降低和细菌耐药性的产生。

3.1 膜控释的定时给药系统

陈燕忠等^[7] 将法莫替丁与淀粉糊精等稀释剂混合制得微丸, 然后用亲水性的高分子聚合物包衣, 作为溶胀崩解层, 最后用 EC 包衣形成一层控释膜。释放度试验显示, 在 0~1h 和 10~12h 分别有一次比较集中的爆发式释药过程, 其累积释药百分率分别在 40~60% 和 60~100% 之间。3 名健康志愿者口服法莫替丁脉冲控释胶囊后, 相对生物利用度初步估算约为口服普通片剂的 80%, 血药浓度-时间曲线在服药后 1~2h 和 13~15h 呈双峰现象, 近似于口服 2 次剂量的普通片, 从而达到了夜间抑制胃酸分泌的目的。

3.2 渗透压控释定时释药系统

Wang 等^[18] 选用不溶性的胶囊囊身和半透性的胶囊囊帽, 药装于囊身, 渗透活性物质装入囊帽, 囊身与囊帽间加一不透水的刚性材料(类似活塞)。渗透活性物质在水性环境中吸水, 经一定时间后产生足够的渗透压, 推动活塞并将装药的囊身推出, 药物释放。利用该原理, 将胶囊反复套接, 可得到多次脉冲释药的控释系统。

3.3 膨胀控释定时释药系统

Scherer DDS 公司^[19] 研制开发了定时脉冲活套胶囊。药物装于不溶性囊身中, 胶囊径口有亲水凝胶制成的塞子, 其外覆以一层可溶性的膜, 水溶性膜遇水环境溶解, 水凝胶塞溶胀, 经一定时间与胶囊脱离, 药物即从囊中释放出来。脉冲释药时间由塞子的大小和插入的深浅控制。

综上所述, 口服缓/控释制剂由于服用方便, 可减少用药次数, 疗效持久, 安全可靠而备受人们青睐。我国近年来也发展迅速, 开发和批准缓/控释制剂逐渐增多, 但目前上市的品种还不多, 已上市的品

种竞争性不强;随着缓/控释制剂开发的日益增多,同一药物的控释/缓释品种相互重复的现象也将日益突出,国产缓/控释辅料品种少,质量标准不严格等。因此仍应借鉴国外先进技术,加强该类制剂的研究开发,同时应加强有关辅料的研究和开发。

参考文献:

- [1] Langer R. New methods of drug delivery[J]. *Sci*, 1990, 249: 1527.
- [2] Aldeman DA. Review of cellulose ethers in hydrophilic matrices for oral controlled- release dosage forms[J]. *Int J Pharm Technol & Prod Manuf*, 1984, 5: 1.
- [3] Vasilevska K, Djuric Z, Jovanovic M, et al. Preparation and dissolution characteristics of controlled release diltiazem pellets. *Drug Dev Ind Pharm*, 1992, 18(15): 1649.
- [4] Jantzen GM, Robinson JR. *Modern Pharmaceutics* [J]. Banker GS & Rhode CT. Third edition. New York: Marcel Dekker Inc, 1996. 590.
- [5] Gaylen MZ, Gerald SR, Kenneth JH. Osmotic flow through controlled porosity film: an approach to delivery of water compounds[J]. *J Control Release*, 1982, 2: 217.
- [6] Leah EA, James HC, Gaylen MZ. Formulation and optimization of a modified microporous cellulose acetate latex coating for osmotic pumps [J]. *Pharm Res*, 1992, 9(12): 1664.
- [7] Berthod A, Rollet M, Farah N, et al. Dry absorbed emulsions: an oral sustained drug delivery system[J]. *J Pharm Sci*, 1988, 77(3): 216.
- [8] 陈庆华,瞿文,闻萍. 乙基纤维素作为包衣材料在缓释盐酸苯丙醇胺树脂上的应用[J]. *中国药学杂志*, 1998, 33(1): 25.
- [9] Najib N, Suleiman MS. The kinetics of drug release from ethylcellulose solid dispersions[J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 1985, 11(12): 2169.
- [10] Leucuta SE. Controlled release of nifedipine from gelatin microspheres and microcapsules: in vitro kinetics and pharmacokinetics in man [J]. *J microencapsulation*, 1990, 7(2): 209.
- [11] Horiuchi Y, Hirayama F and Uekama K. Slow - release characteristics of diltiazem from ethylated β - cyclodextrin complexes [J]. *J Pharm Sci*, 1990, 79(2): 128.
- [12] Sheth PR, Tossounian J. The hydrodynamically balanced system (HB-SFM): a novel drug delivery system for oral use [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 1984, 10: 313.
- [13] Ingani HM, Timmemans J, Moas AJ. Conception and in vivo investigation of peroral sustained release floating dosage forms with enhanced gastrointestinal transit [J]. *Int J Pharm*, 1987, 35: 157.
- [14] Longer MA, Chng HS, Robinson JR. Bioadhesive polymers as platforms for oral controlled drug delivery III: oral delivery of chlorothiazide using a bioadhesive polymer [J]. *J Pharm Sci*, 1985, 74(4): 406.
- [15] Jimenez- Castellanos MR, Zia H, Rhodes CT, et al. Design and testing in vitro of a bioadhesive and floating drug delivery system for oral application [J]. *Int J Pharm*, 1994, 105(1): 65.
- [16] Mилоjevic S, Newton JM, Cummings JH, et al. Amylose as a coating for drug delivery to the colon: preparation and in vitro evaluation using 5 - aminosalicylic acid pellets [J]. *J Control Release*, 1996, 38: 75.
- [17] 陈燕忠, 岗艳云, 金志忠, 等. 法莫替丁脉冲控释胶囊的研究 [J]. *中国药科大学学报*, 1997, 28(3): 150.
- [18] Wang PS, Theeuwes F, Larsen S, et al. Osmotic device for delayed delivery of agent [P]. U.S. Pat. 5443459, 1995- 08- 221.
- [19] Anon. Scherer DDS develops "alarm clock" dose formulation [J]. *Pharm J*, 1991, 247(6646): 138. 7.

收稿日期: 2001- 02- 26

国内输液生产供应现状分析

雷 岚, 邵元福, 张 纯, 陶 勇 (第二军医大学长征医院, 上海 200003)

摘要 目的: 分析国内输液生产供应现状。方法: 查阅近几年国内输液生产供应的有关文献, 对其进行分析整理, 从制药企业和医院制剂室两方面讨论输液生产供应的现状及存在的问题。结果: 制药企业方面存在生产规模小、布局不尽合理、输液品种单一、技术创新不足、输液包装落后等问题。医院制剂室存在硬件设施落后、品种低水平重复、软件管理较欠缺等问题。结论: 应综合考虑制药企业和医院制剂室两方面情况, 提高技术、增加品种、合理布局, 改善包装, 增强国内输液生产供应的整体竞争力。

关键词 输液; 现状; 分析

中图分类号: R944.1

文献标识码: B

文章编号: 1006- 0111(2002)03- 0162- 05

输液是大容量注射剂的俗称, 指容量 $\geq 50\text{ml}$ 并直接输入静脉的液体灭菌制剂^[1], 是制药行业五大重要制剂之一。输液在临床极为常见、用途最广, 同时也是一类常规的急救药品, 在平时和战时的临床地位都十分重要。近年来随着医疗技术的进步和人民生活水平的不断提高, 国内输液的需求迅速上升,

品种增多, 消耗金额增长, 占医院用药总金额的百分比高达 10% 左右。从生产供应看, 国内输液生产发展迅速, 生产条件和生产能力近几年来得到了极大改善, 市场已日趋饱和, 部分品种竞争激烈。目前国内输液的生产及供应除了制药企业外, 相当一部分由医院制剂室完成, 本文将分两部分对国内输液生