

## • 药剂学 •

## 药物缓释、控释制剂的研究进展

朱兴年(江苏省海安县人民医院, 海安 226600)

**摘要** 目的: 介绍国内近年来缓释、控释制剂的研究进展。方法: 对近年来国内期刊中与药物缓释、控释制剂有关的文献进行检索综述。结果: 近年来研制成缓释、控释制剂的有片剂、胶囊剂、微球剂、滴眼剂等。结论: 缓释、控释制剂的技术发展迅速, 其研究发展具有广阔的前景。

**关键词** 缓释制剂; 控释制剂

中图分类号: R944.9

文献标识码: B

文章编号: 1006-0111(2002)03-0155-03

应用缓释、控释技术来获得长作用的药物剂型的研究和实践已有 40 余年历史, 由于其具有给药次数少, 峰谷血药浓度波动小, 胃肠道刺激轻, 疗效持久、安全等优点越来越受到临床的重视。近年来缓释、控释技术发展迅速, 广大药学工作者结合临床研制了多种缓释、控释制剂。本文就其近年来的研究进展作一概述, 供广大药学工作者参考。

### 1 片剂

苑振亭等<sup>[1]</sup>, 以羟丙基甲基纤维素(HPMC)、乙基纤维素(EC)和乳糖(Lactose)为辅料, 采用均匀设计方法优化处方研制成氢溴酸右美沙芬(DMB)凝胶骨架片, 并研究了制片压力、释药介质的 pH 值、稀释剂的性质、辅料的粘度和用量等因素对 DMB 缓释片释药特性的影响, 结果经处方优化研制出的 DMB 缓释片 8h 体外释药 90% 左右, 其释药曲线符合 Higuchi 动力学模型, 不同时间的释放参数分别为  $t_{0.5} = 28h$ ,  $t_{0.9} = 8.02h$ 。梁桂媛等<sup>[2]</sup>用替加氟为主药, 以甲壳胺为辅料, 采用湿颗粒法制备了替加氟缓释片。以  $0.1mol \cdot L^{-1}$  盐酸溶液作为溶解介质, 采用转篮法测定了替加氟缓释片的释药情况, 其在酸性溶液中释药可持续达 12h 以上, 与市场上所售的替加氟片相比, 具有显著的缓释效果。其处方为: 替加氟 50.0g, 甲壳胺 100.0g,  $\alpha$ -乳糖 50.0g, 硬脂酸镁 2.0g, 共制成 2 000 片。易以木等<sup>[3]</sup>采用固体分散法制备硝苯地平固体分散, 再加入阻滞剂制得缓释片, 并以 5% 乙醇为释放介质,  $50r \cdot min^{-1}$ , 桨法, 测定了释放度, 用 HPLC 法测定犬口服缓释片后的血药浓度, 结果硝苯地平缓释片与对照品拜心通<sub>30</sub> 12h 累计释药分别为 68.3% 和 64.1%, 犬口服硝苯地平缓释片后可维持有效血药浓度达 12h。采用固体分散加阻滞剂的方法制得的缓释片具有明显的缓释效果。其处方为: 硝苯地平 30g, 聚乙烯吡咯烷酮

(PVPK30) 30g, 十八酸 12g, 滑石粉适量。施文等<sup>[4]</sup>用乙酰氨基酚、淀粉、微晶纤维素、羟丙基甲基纤维素、硬脂酸镁等制成对乙酰氨基酚缓释片, 通过测定颗粒的可压性和片剂释放度来评价并确定制备工艺。实验证明, 分层制粒为较理想的制备工艺, 采用该工艺所制样品的体外释放度的体内生物利用度与美国麦克尼尔公司进口的对乙酰氨基酚控释片基本一致, 达到国外同品种的技术要求。杨正管<sup>[5]</sup>选用茶碱作模型药物, 研制了茶碱双层脉冲控释片。它包括两部分: 一是外部由具有疏水和亲水性高分子材料混合组成的具有一定时滞的干衣层, 二是内含高效崩解剂和原料药的片心。其片心由茶碱 100mg, 乳糖 78mg, 羧甲基淀粉钠 20mg, 聚氧乙烯二醇(PEG) 6000 2mg。外层十八醇 135mg, 海藻酸钠 78mg, 卡波姆 63mg, 微晶纤维素 24mg 和微粉硅胶适量。脉冲式控释片的优点是可根据病人发病节律, 提前服药, 预防发病, 药物不良反应小, 不易产生耐受性, 病人治疗的顺应性提高。朱兆恩<sup>[6]</sup>研制了尼群地平控释片, 其方法为: 把适量的单硬脂酸甘油酯与蜂蜡在加热条件下用氯仿融化, 将含一定量的药物小丸用融化的蜡质溶液包上不同厚度的衣层使成微丸, 将计算量的原药粉加稀释剂(速释部分)与不同厚度的微丸(缓释部分)加片剂辅料充分混匀, 过 2 号筛后压片, 每片含尼群地平 10mg, 这种采用“多级火箭式原理”制备的控释片具有良好的控释作用。其  $T_{50}$ 、 $T_{90}$  分别比普通片大 10 倍左右, 而形状参数的相差不大, 提示药物进入体内后速释部分能迅速溶解吸收并达有效血药浓度, 而控释部分逐级释放, 使药物作用平衡而持久。张丽霞<sup>[7]</sup>等研制了盐酸阿夫唑嗪缓释片, 其方法为选用正交设计优选速释层处方, 缓释层以溶出百分率为考察指标, 经统计学分析, 确定每片速释层含主药 1mg、乳糖 35mg、羟甲基淀粉钠 1mg、淀粉 8mg; 缓释层含主药 4mg、羟丙基

甲基纤维素 50mg、甲基纤维素 70mg。所制备的缓释片处方合理,工艺简便,质量可靠,体外溶出明显慢于普通片,达到了缓释的目的。刘祖雄等<sup>[8]</sup>研制了壳聚糖-恶丙嗪缓释片,并制定质量标准,考察体外释药性能,采用紫外分光光度法测定主药恶丙嗪的含量,平均回收率为 99.79%,RSD 为 0.38%,其处方为恶丙嗪 50.0g,壳聚糖 100.0g,乳糖 50.0g,硬脂酸镁 2.0g,共制成 1 000 片。所制缓释片其主药在胃内不易被破坏,延长了药物在消化道的释放时间,减少了用药次数及药物对胃粘膜的刺激性,血药浓度平衡,从而提高了药物生物利用度。

## 2 胶囊剂

要芬梅等<sup>[9]</sup>以壳聚糖和海藻酸钠为载体,采用复凝聚法制备依托泊苷微囊型颗粒,然后装入普通胶囊壳,以转篮法测定释放度,通过改变制粒时壳聚糖的浓度考察壳聚糖对依托泊苷释放度的影响。结果从释放度曲线来看,与原料相比制备的依托泊苷胶囊,释放度明显增加,而且随着制粒时壳聚糖的浓度增大(在 0.5%~1.5% 范围内),依托泊苷释放度增加明显。夏运岳等<sup>[10]</sup>制备的双氯芬酸钠胃漂浮型缓释胶囊是一种理想的缓释胶囊,能延缓释放时间,减少其不良反应的发生。其制备方法为将羧甲基纤维素钠、硬脂酸、碳酸氢钠等辅料粉碎,过 5 号筛,与双氯芬酸钠混合均匀,装入空胶囊壳内,每枚胶囊含双氯芬酸钠 200mg,将胶囊放入 60℃ 的恒温加热器中热处理 10min 后取出,自然冷却至室温即得。杨今祥等<sup>[11]</sup>采用薄膜包衣制成阿西美辛控释微丸,用此微丸制成含阿西美辛 30mg 的胶囊,并考察了其体外药物释放度达 8h 以上,具有良好的控释效果。

## 3 微球

鲍家科等<sup>[12]</sup>采用乳化-热固化法制备的盐酸乙胺丁醇微球是一种较理想的可用于肺靶向给药的缓释制剂。其制备方法为:取蓖麻油 50ml 作油相,称取盐酸乙胺丁醇适量,溶解于 20% 人血白蛋白溶液 2ml,搅拌下缓缓加入油相中,乳化 10min 得初乳。另取蓖麻油适量,于液体石蜡浴中加热至 100℃,于搅拌下缓缓加入初乳,继续保温使之固化 60min 后,冷至室温,倾去油相,用乙醚洗涤数次,挥尽乙醚,得类白色粉末状物。崔一民<sup>[13]</sup>等选用戊二醛为交联剂,采用聚合物分散法制备利福平白蛋白微球,所得微球粒径范围为 10~30μm,体外释放实验结果显示,利福平微球体外释放符合 Higuchi 方程,具有明显的缓释作用。

## 4 膜剂

鄯海燕等<sup>[14]</sup>以保护膜和药物膜制备复方替硝唑单向缓释药膜,并通过双室恒温卡口渗透池研究药膜及药膜透过粘膜的药物释放情况。结果表明,药膜有良好的单向释放及单向透过粘膜释放药物的特性。药物透过粘膜的量随时间的延长而增加,5min 及 60min 透过粘膜释放药品的累积百分率分别为(15.29±5.77)%、(67.25±2.96)%,其处方为:保护膜:PVA8g、甘油 10g、水 100ml。药物膜:阿拉伯树胶粉 20g、替硝唑 0.5g、碳酸氢钠 0.5g、丁卡因 0.01g、牛黄消炎片 1g、氮酮 0.5ml、甘油 5g、水 50ml。周燕妮<sup>[15]</sup>用替硝唑 0.5g, PVA-1750 : PVA-124 : CMC-Na = 1 : 1 : 2 适量,甘油 2ml,尼泊金乙酯 0.1g,蒸馏水加至 50ml 制成牙用替硝唑缓释药膜,该药膜具有局部定向释药作用,大大提高和延长了局部用药浓度和时间,且能置牙周袋内缓慢释放,长时间维持有效浓度,从而减少就诊次数,方便患者,降低医疗费用。

## 5 眼用制剂

张一萍<sup>[16]</sup>用硝酸毛果芸香碱 10g、氯化钠 6.8g、尼泊金乙酸 0.3g、PVP40g,注射用水加至 1 000ml 制成硝酸毛果芸香碱缓释滴眼液。经动物实验和临床观察,证明该制剂性质稳定,无刺激性,在眼内可缓慢释放药物,维持时间可达 12h,疗效高,减少了患者的用药次数,极大地方便了患者用药,显著提高了患者的依从性,深受医师和患者欢迎。朱兴年<sup>[17]</sup>用氧氟沙星 0.3g、氯化钠 0.8g、PVA-046 1.4g、羟苯乙酯 30mg、稀 HCl 适量,注射用水加至 100ml 制成长效氧氟沙星滴眼液,增加了药物与眼接触面积和时间,减少用药次数和药物对眼的刺激性。

## 6 其他

梁希月等<sup>[18]</sup>研制一种以卡波母 974 为基质,含有甲硝唑及盐酸林可霉素的卡波姆基质牙周炎缓释凝胶,并制定质量控制标准。罗新民等<sup>[19]</sup>研制成以替硝唑、醋酸洗必泰为主药,辅以高分子材料 PVA<sub>17-88</sub> 和甘油等,具有一定的粘附性的缓释剂型——复方替硝唑胶浆剂,用于牙龈炎、牙周炎、咽炎及口腔溃疡等厌氧菌合并其它细菌感染的炎症,临床试验表明,总有效率达 97.76%。卜书红等<sup>[20]</sup>研究具有缓释和定向作用的 5-氟尿嘧啶复合乳剂。处方为:第 1 步 W/O 型初乳:5% 5-氟尿嘧啶水溶液 23ml,精制豆油 22ml,吐温-80 0.1ml,司盘 80 4.9ml,第 2 步 W/O/W 型复乳:5-氟尿嘧啶 W/O 型初乳 50ml,蒸馏水 45ml,吐温-80 5ml,尼泊金乙酯 0.3g,桔子香精适量,矫味剂适量。该制剂可有效地控制药

物的扩散速率,并增加药物在胃肠道的稳定性,在体内具有淋巴系统的定向作用,尤其在肝脏的药物浓度更高。

综上所述,近年来缓释、控释技术发展迅速。缓释、控释制剂的研究开发和利用,充分满足了临床的需要,为广大患者防病治病提供了有力的保证。然而,理想的缓释、控释制剂应是:药物迅速在作用部位达到理想有效浓度,并维持此浓度适当时间,在机体其他部位则无药物分布或药物浓度仅在最低范围,一俟治疗目的达到,药物应即从作用部位消除。上述缓释、控释制剂与这一要求还有一段距离,还有望我们药学技术人员的努力。研制有效适用的缓释、控释新剂型并制备成高质量的制剂是现代医药工作者重要而艰巨的任务。

参考文献:

[1] 苑振亭,王晓文,赵中华,等. 氢溴酸右美沙芬缓释片的制备及释放度研究[J]. 中国医院药学杂志,1999,19(10):598.  
 [2] 梁桂媛,方华丰,吕新强. 替加氟缓释片的制备[J]. 中国医院药学杂志,2000,20(11):656.  
 [3] 易以木,杨唐玉. 硝苯地平长效缓释片的研究[J]. 中国医院药学杂志,1999,19(5):267.  
 [4] 施文,汪新夏. 对乙酰氨基酚缓释片的生产工艺研究[J]. 中国药房,2000,11(6):251.  
 [5] 杨正管,朱家璧,刘锡钧. 茶碱脉冲式控释片的研制[J]. 中国医院药学杂志,1998,18(11):483.  
 [6] 朱兆恩. 尼群地平控释片的释放度测定[J]. 中国医院药学杂

志,1999,19(3):133.  
 [7] 张丽霞,侯永利. 盐酸阿夫唑嗪缓释片的初步研制[J]. 中国药师,2002,5(2):71.  
 [8] 刘祖雄,李晓东,汤韧,等. 壳聚糖-恶丙嗪缓释片的研制[J]. 中国药房,2001,12(9):532.  
 [9] 要芬梅,冯超英,蔡长春,等. 新型依托泊苷胶囊的研制及释放度研究[J]. 中国药房,1999,10(3):106.  
 [10] 夏运岳,陶仲良,郑晓娴,等. 双氯芬酸钠胃漂浮型缓释胶囊的制备[J]. 中国医院药学杂志,1999,19(10):628.  
 [11] 杨今祥,贺国芬,李玲,等. 阿西美辛控释胶囊的研制及释放度研究[J]. 中国医院药学杂志,1998,18(1):20.  
 [12] 鲍家科,王薇. 盐酸乙胺丁醇微球的制备及体外释药性能[J]. 中国医院药学杂志,2000,20(11):655.  
 [13] 崔一民,鲁云兰. 利福平白蛋白微球的研制[J]. 中国医院药学杂志,1999,19(3):131.  
 [14] 鄢海燕,邹纯才. 复方替硝唑单向缓释药膜的研制及其释放特性[J]. 中国药房,1998,9(6):249.  
 [15] 周燕妮. 牙用替硝唑缓释药膜制备[J]. 中国医院药学杂志,1999,19(6):368.  
 [16] 张一萍,王延俊,吴正中,等. 硝酸毛果芸香碱缓释滴眼液的研制及临床应用[J]. 中国药房,1999,10(3):118.  
 [17] 朱兴年. 长效氧氟沙星滴眼液的研制[J]. 中国药业,1999,8(1):39.  
 [18] 梁希月,杨向红,李仁秋. 卡波姆基质牙周炎缓释凝胶的研制与质量控制[J]. 中国药房,1999,10(5):210.  
 [19] 罗新民,马俐新,罗明. 复方替硝唑胶浆剂的研制及临床应用[J]. 中国药房,2000,11(2):68.  
 [20] 卜书红,肖斌. 5-氟尿嘧啶复乳的制备和质量控制[J]. 中国药房,1999,10(6):257.

收稿日期:2002-01-29

## 盐酸丁咯地尔与 5 种输液配伍的稳定性研究

张靖贤(广西医科大学第一附属医院药剂科, 南宁 530021)

**摘要** 目的:研究盐酸丁咯地尔在 5% 葡萄糖注射液、10% 葡萄糖注射液、0.9% 氯化钠注射液、注射用水 5% 碳酸氢钠注射液 5 种输液中的稳定性。方法:用紫外分光光度法测定盐酸丁咯地尔的含量,并观察输液的外观、pH 值及盐酸丁咯地尔紫外光谱的变化。结论:盐酸丁咯地尔的 5 种输液混和液在 25℃、37℃下放置 9h 内含量均在 98.5% 以上。结论:可以配伍应用。

**关键词** 盐酸丁咯地尔; 稳定性; 配伍性

中图分类号: R942 文献标识码: A 文章编号: 1006-0111(2002)03-0157-03

### The study on the stability of buflomedil hydrochloride in five injection solution

ZHANG Jing-xian (Department of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, China)

**ABSTRACT OBJECTIVE:** To study the five stability of buflomedil hydrochloride in five injection solutions. **METHODS:** The content of buflomedil hydrochloride was determined by UV spectrophotometry. The appearance pH and