

· 药剂学进展 ·

药物制剂新剂型的现状和展望

上海第二军医大学药学院(上海 200433) 周全

药物制剂的研究向着“三效”(高效、速效、长效)和“三小”(毒性小、副作用小、剂量小)方向发展,虽然取得了一定进展,但在整个制药工业中,药物制剂还是一个薄弱环节。努力开发新剂型、提高药物生物利用度和疗效,降低毒副作用,减少刺激性,增加药物制剂稳定性,按不同要求实现定时、定位、定速和持续作用的特点,已成为药物制剂研究者迫切的任务。药物制剂的发展大致经历了四个阶段(四代):第一代的制剂是一般的剂型,如胶囊剂、片剂、栓剂、注射剂等,大约有 30 多种普通剂型;第二代是前体药物和缓释制剂;第三代是控释制剂;第四代是靶向制剂^[1]。药物新剂型、新技术、新工艺和新辅料的发展,与药物制剂发展的这四个阶段不可分割,是将基本剂型,从这几方面应用改进而得。微囊、毫微囊、微球、磁性微球、脂质体、热敏脂质体、pH 敏感脂质体、 β -环糊精包含物、固体分散体、复乳^[2]、透皮吸收膜剂、渗透泵、胃漂浮型制剂等的研究和应用,其中不少是属于应用新技术、新工艺和新的药物载体或辅料,用以控制或提高制剂中药物释放、吸收,以致向局部靶向组织释放的效能,最后成为一种新的制剂或剂型。平时所称的某些新剂型,如上述微囊、毫微囊、微球、脂质体、固体分散体等,实际上是一种半成品制剂,最终还需制成常用的剂型应用于临床。

新剂型的特点与制剂各发展阶段联系起来看,有的具有缓释或控释过程,成为控速释药体系(Sustained release or Controlled

release drug delivery system),使药物从制剂中按一定的规律缓慢恒速释放,使体内的药物浓度保持相对恒定而发挥治疗作用,消除局部或全身的副作用。如骨架片(往往藉辅料的特性)、微型胶囊的制剂(胶剂或胶囊剂)、透皮吸收粘帖剂、渗透泵(Osmotic pump)等。还有的具有靶向释药的过程,称为定向制剂(Affinity preparation),亦称靶向给药体系(Targeting Drug Delivery System, TDS)。这种药物制剂广泛用作抗癌药物的载体,抗癌药物的超微粒载体可通过各种给药途径(如静注、口服等)将药物导向靶区,使靶区组织的药物浓度提高,剂量减少,毒副作用降低。这类制剂,一般是利用液晶、液膜、脂质、类脂质蛋白、生物降解高分子物质作为载体,将药物包裹或嵌入制成各种类型的胶体系统,如静脉乳、脂质体与多极脂质体、磁性微球剂、 β -环糊精分子胶囊以及琼脂聚糖小球等。若将药物制成上述新剂型制剂的基础上再与抗体共轭,增强其药物的导向性,这是基于肿瘤细胞存在新的抗原,以及有可能获得专属性的抗体与致免疫的肿瘤细胞有反应性而与正常组织细胞无反应,使药物具有更优异的导向性,如在脂质体中掺入免疫球蛋白,在脂质体表面上接上蛋白质或抗体。

近年来发展一种新的生物技术,即单克隆抗体技术,又称杂交瘤技术。单克隆抗体具有高度的专属性,能够从正常组织中识别癌细胞,将药物连接到抗体上,可提高药物疗效,如将单克隆抗体的疏水基交联到脂质

体上,使具有专属性。单克隆抗体与磷酸乙醇胺共价结合,可以识别特定抗原^[3]。如柔红霉素与单克隆抗体的戊二醛共价结合,导向癌胚胎抗原,用产生抗原的人体结肠腺癌细胞体外测定药理活性,共轭物为游离药物的 8 倍,抗体为 2.2%,而抗体与柔红霉素的混合物仅为 16%。

为提高脂质体的导向性,除了通过改变脂质体的大小、表面电荷和类脂组成、掺入糖脂、免疫球蛋白等途径外,还可制成热敏脂质体和 pH 敏感脂质体。所谓热敏脂质体和 pH 敏感脂质体,是指具有稍高于体温的相变温度的脂质体,在此温度下,磷脂从胶态转变成液晶,剧烈增加脂质体膜的渗透性,迅速释放包裹药物。如将二棕榈酰磷脂酰胆碱和二硬脂酰磷脂酰胆碱按一定的比例混合制成的脂质体,具有此热敏性。所谓 pH 敏感脂质体是指能在低 pH 范围内释放药物,使肿瘤局部组织获得更高的浓度的脂质体,因人体肿瘤间质液的 pH 值比正常组织显著为低。如在磷脂中加入对 pH 敏感的一类脂 N-棕榈酰 L-高半胱氨酸,具有此敏感性。

在靶向制剂的研究方面,还有人应用物理学的方法达到定向的目的。如磁性制剂和胃漂浮制剂。磁性制剂系指将药物与磁性物质共包于载体中,应用于体内后,利用体外磁场的效应引导药物在体内定向移动和定位集中的制剂。目前已报道的有磁性微球、多糖类磁性微球、磁性片剂、磁性胶囊剂等。

胃漂浮制剂是利用浮力使制剂于胃内漂浮不受胃排空的影响的制剂,如将药物与一种或多种亲水性高分子物质与药物混合制成片剂。这种片剂在体温下接触胃液后,表面水化形成凝胶而体积膨胀,此时,片剂的重量如小于胃液的浮力则可漂浮于胃液之上,因而在胃排空时,不致与胃内食物一同由幽门排至小肠。用于这类片剂的药物一般有如下作用的特点:胃部吸收的酸性药物;胃中发挥作用的抗酸药物;小肠上部吸收的药

物;胃中易溶的药物,便于吸收等。制成胃内漂浮制剂,用以延长药物在胃内滞留的时间^[4],所用的高分子物质,必须是在胃液(pH 约 1.2)中能够水化。目前常用的亲水性高分子物主要有羟丙基甲基纤维素(HPMC)羟乙基纤维素(HEC)、甲基纤维素(MC)、羧甲基纤维素钠(CMC—Na)等。为增加浮力,必要时添加单硬脂酸甘油酯、鲸蜡醇等。利用高分子物制成漂浮片的有盐酸雷尼替丁漂浮片^[5]、核黄素磷酸酯钠漂浮片和长效阿斯匹林漂浮片^[6]等。除了利用亲水性高分子物质制成漂浮制剂(片剂)外,还有人利用漂浮室或漂浮筏^[7]制成。

透皮给药新剂型的研究,也是控释制剂的一个新发展。几十年来皮肤一直是皮肤科疾病的给药部位,药物在局部组织发挥作用,也即只扩散到用药局部附近的靶组织起疗效。近来,人们进一步认识到,皮肤可做为全身作用药物的一个给药入口。通过局部给药后,药物被吸收进入血液循环,然后转运到远离给药部位的靶组织而达到治疗目的。如东莨菪碱预防晕动病、硝酸甘油贴膜治疗心绞痛、氯压定贴膜治疗高血压和雌二醇治疗绝经后期反应等,均已投入市场,还有 20 多种药物处于不同的研究阶段^[8]。这些新制剂,利用多孔性膜控释药物(每天释药 5~10 mg)。

高效、速效制剂的研究,是药物制剂新剂型发展的又一重要领域。特别是水难溶性药物的生物利用度和疗效的提高问题,如今越来越被人们所重视。除了改变药物分子结构、制备复盐、包接化合物等以外,在药剂学领域药物微分化技术,正在不断研究改进。新的固体药物粉碎方法,利用流能磨的气流粉碎,已可使药物颗粒直径达到几个微米,而用固体分散技术可使药物粒径在 0.001~0.1 μm 之间,成为分子、胶体或微晶状态分散。这种难溶性药物的固体分散物制剂中的药物的溶出速度比原粉制剂大大增

加, 从而加速了人体对药物的吸收, 提高了生物利用度和疗效。目前制备固体分散体的载体主要有 PEG 类、PVP 类、尿素、有机酸类、糖类及其与 PEG 的联合载体类、表面活性剂与 PEG 联合载体等水溶性载体。其中联合载体的应用是近年来的新发展, 还有聚甲基丙烯酸酯类聚合物的应用, 使高效制剂兼具缓释控释的作用, 是研究的一个新成就。制备固体分散体的制备方法, 也在原有熔融法、溶剂法、熔融-溶剂法等方法的基础上发展为喷雾包埋法等。国内应用固体分散体制剂的商品逐渐增多, 如咳必清、氯霉

素、度米芬、联苯双酯、螺内酯、消炎痛、甲硝唑以及复方 18 甲基炔诺酮等十几种。

环糊精技术的应用, 具有其独特作用的一面, 如稳定制剂、分散难溶性药物等。因此, 也归属于创造新剂型的新技术的应用。环糊精的发现已近百年, 但其开发应用, 仍然在不断研究发展。由于环糊精, 特别是 β -环糊精优良的理化性质和生物学特性, 加之包含机理已被阐明, 高纯度的环糊精已有大量生产, 因而在医药等方面得到广泛研究应用, 环糊精包含物改善制剂特性方面应用例子如下表:

环糊精包含物改善药物制剂性质的举例¹⁰²

制剂性质改善	药物(客体)举例
溶解度	前列腺素、甾体、强心甙、非甾体抗炎剂、巴比妥类
溶解速率	磺酰胺、磺酰胺、苯骈二氮革、苯妥因
水解	强心甙、阿斯匹林、阿托品、普鲁卡因、醛类、肾上腺素、吩噻嗪类
氧化	吩噻嗪类、辅酶 Q
光解	维生素类
脱水	前列腺素 E ₁ , ONO-802
生物利用度	阿斯匹林、苯妥因、狄戈辛、酰苯磺己脲、巴比妥类、非甾体抗炎剂
挥发性	碘、萘、d-樟脑、l-薄荷醇、肉桂酸甲酯
味嗅	前列腺素、对羟基苯甲酸烷基酯(尼泊金类)
对皮肤刺激性	非甾体抗炎剂
溶血作用	吩噻嗪类、氟灭酸、苯甲醇、抗生素
粉末化	ONO-802、苯甲醛、硝基甘油、V _{k1} V _{k2} 、水杨酸甲酯、安妥明

上面提到的新剂型作为控缓释、靶向制剂或速效、高效制剂并非十分理想, 无论在给药要求或制剂本身, 仍然存在许多问题, 要求不断深入研究解决。下面就其中某些剂型为例说明其今后的研究动向和展望。脂质体: 提高囊化率, 增加稳定性; 开发不采用有机溶剂的制备方法; 防止药物从脂质体内泄漏; 与抗体结合的脂质体制剂的进一步开发。微囊: 平均粒径分布的精密控制; 提高囊壁的柔软性; 控制囊壁的表面电位; 精密控制在靶部位的释药速度; 使抗原性减至最小而组织相容性增至最大; 开发体内降解的

新的高分子包裹材料。静注用的单、复乳: 安全度高的乳化用油及新乳化剂; 提高高浓度乳状液及复合型乳状液的制剂技术和制剂稳定性; 建立快速评定其稳定性的标准方法。透皮给药新剂型: 如何将更多的药物制成经皮给药制剂; 进一步弄清透皮给药吸收机制; 探明影响透皮吸收的因素; 开发透皮吸收促进剂、粘附层、新基质和控制膜; 确立透皮吸收评价方法; 开发超微量测定法。

综上所述, 药物制剂的发展尚有许多工作要做, 特别是设计和制备药物的定速释放

和定位吸收的新型制剂更是临床迫切期望和

药剂学工作者应为之努力的任务。

参 考 文 献

- [1] 谢星辉. 国外医学药学分册, 1985, 13(3): 158
 [2] Fukushima S et al. Chem Pharm Bull, 1983, 21(11): 4048
 [3] Cotter T C et al. Biochem Soc Trans, 1984, 12(3): 452
 [4] Groning R et al. Drug develop indust pharm, 1984, 10(4): 527

- [5] 朱子林等. 中国药科大学学报, 1990, 21(5): 271
 [6] 刘崇梯. 药学通报, 1987, 22(5): 300
 [7] Thewes F. J Pharm Sci, 1975, 64 (12): 1987
 [8] 郑俊民主编. 药物透皮吸收剂型. 北京: 科学出版社, 1990. 1
 [9] 沈建民等. 药物结构与制剂. 北京: 中国医药科技出版社, 1987, 401

甲硝唑牙用海绵剂的研制

上海第二医科大学附属市九人民医院(上海 200000) 孙达华 王爱华 吴飞华 宋世珍

口腔感染多为厌氧菌所致, 甲硝唑是一种抗厌氧菌较为理想的药物, 本实验将甲硝唑制成海绵剂型, 由于海绵剂具有伸缩及吸水功能, 并能自行被消化吸收, 因此该制剂治疗牙周炎效果较好, 且使用方便, 现将制备方法及其质量控制介绍如下:

一、海绵剂的制备

- | | | |
|-------|--------|--------|
| 1. 处方 | 甲硝唑 | 9 g |
| | 明胶 | 30 g |
| | 甲醛(3%) | 40 ml |
| | 蒸馏水 | 460 ml |

2. 制法 将明胶 30 g 放入 460 ml 蒸馏水中浸泡 1 h, 待泡胀后, 在 40—50℃ 水浴上加热使其溶解, 并趁热过滤, 将研细的甲硝唑粉加入滤液内, 低速搅拌, 待冷至 25—28℃ 时, 加入 3% 甲醛溶液, 并高速搅拌 (1200 转/分) 使之充分发泡, 待泡沫均匀细腻后, 倾入扁平方盒中, 于冰箱零下 15°—20℃ 冷冻 48h, 再放于冷冻干燥机中冻干, 将表面较硬部分切除, 内部柔软疏松的海绵块用切片切成厚约 0.2 cm 薄片, 将其放于二块玻璃板间压扁, 再切成 0.5×0.5cm² 小

片, 经紫外灭菌后以塑料袋密封即可。

二、质量控制

1. 含量测定 (1) 标准曲线制备: 精密称取甲硝唑 50 mg, 加适量 0.1 M HCl 溶解, 置 100 ml 容量瓶中, 用 0.1 M HCl 稀释至刻度, 摇匀, 精密取此液 1ml, 2ml, 3ml, 4ml, 5 ml, 分别置 100 ml 容量瓶中, 加 0.1 M HCl 至刻度, 摇匀, 以 0.1 M HCl 为空白, 在 277 ± 1nm 测定紫外吸收值, A 值对浓度 C 作线性回归, 得标准曲线方程 $C = 27.52 A - 0.2469$, $r = 0.9989$, $P < 0.05$

(2) 样品测定 精取甲硝唑海绵一块(约含甲硝唑 50 mg), 放入适量 0.1 M HCl 中, 水浴加热至溶解, 过滤, 加 0.1 M HCl 至 100 ml, 精取滤液 3 ml, 置 100 ml 容量瓶中, 用 0.1 M HCl 稀释至刻度备用。再取 6% 明胶溶液(含甲醛) 3 ml, 加 0.1 M HCl 稀释至 100 ml, 精取此稀释液 3 ml, 置 100 ml 容量瓶中, 用 0.1 M HCl 加至刻度。用前液作检品, 后液作空白对照, 于 277 ± nm 测定分光值, 按上述回归方程计算, 所测数据见表 1。