



Advanced Drug Delivery System: New Technology and Dosage Form

药物新剂型与制剂新技术

梅兴国 主编



化学工业出版社
生物·医药出版分社

药物新剂型与制剂新技术

梅兴国 主编



化学工业出版社
生物·医药出版分社

· 北 京 ·

图书在版编目(CIP)数据

药物新剂型与制剂新技术/梅兴国主编. —北京: 化学工业出版社, 2006. 10

ISBN 978-7-5025-9423-7

I. 药… II. 梅… III. 药物-制剂-技术 IV. TQ460.6

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2006) 第 119732 号

药物新剂型与制剂新技术

梅兴国 主编

责任编辑: 杨燕玲

文字编辑: 张春娥

责任校对: 凌亚男

封面设计: 张 辉

*

化学工业出版社
生物·医药出版分社 出版发行

(北京市朝阳区惠新里 3 号 邮政编码 100029)

购书咨询: (010)64982530

(010)64918013

购书传真: (010)64982630

<http://www.cip.com.cn>

*

新华书店北京发行所经销
大厂聚鑫印刷有限责任公司印刷
三河市延风装订厂装订

开本 787mm×1092mm 1/16 印张 21¼ 字数 510 千字

2007 年 1 月第 1 版 2007 年 1 月北京第 1 次印刷

ISBN 978-7-5025-9423-7

定 价: 48.00 元

版权所有 违者必究

该书如有缺页、倒页、脱页者, 本社发行部负责退换

编委会成员

主 编 梅兴国

编写人员（按姓氏笔画排序）

王 蔚（南开大学化学学院高分子材料所）

王玉丽（军事医学科学院毒物药物研究所）

王辰允（军事医学科学院毒物药物研究所）

刘 燕（军事医学科学院毒物药物研究所）

杜丽娜（军事医学科学院毒物药物研究所）

李 欣（军事医学科学院毒物药物研究所）

李志平（军事医学科学院毒物药物研究所）

杨美燕（军事医学科学院毒物药物研究所）

吴 诚（军事医学科学院毒物药物研究所）

吴 燕（军事医学科学院毒物药物研究所）

邱海霞（军事医学科学院毒物药物研究所）

迟 强（军事医学科学院毒物药物研究所）

林 缨（军事医学科学院毒物药物研究所）

赵应征（北京军区总医院药理科）

姜庆伟（军事医学科学院毒物药物研究所）

高春生（军事医学科学院毒物药物研究所）

黄 健（军事医学科学院毒物药物研究所）

梅丹宇（首都师范大学化学系）

梅兴国（军事医学科学院毒物药物研究所）

曾瑞红（河北医科大学基础医学院免疫教研室）

序

现代医药市场的竞争不仅是产品营销水平的竞争，同时也是新产品、新技术研究开发实力的竞争。新产品与新技术的创新是企业生存、发展和进步的原动力，也是企业生存、发展和进步的核心竞争力。而企业核心竞争力的提升，科技创新是必由之路，对制药企业而言新药研发是科技创新之源。因此，充分发挥研究机构与医药企业两方面的优势，吸收本领域最先进的专家资源、信息资源和产业资源，建立创新药物研发体系，不断开发生产新产品，不仅能为医药企业产业结构优化升级和产品结构调整提供动力，而且会大大提升企业的赢利能力和国际竞争能力，有效推动医药企业的持续发展。

随着生命科学、材料科学及信息科学的迅猛发展，各学科之间互相渗透、互相促进，大大推动了现代药剂学的发展与进步，使药剂学从经验探索阶段步入了科学研究阶段。药物制剂的新技术、新工艺、新辅料、新材料、新设备不断涌现，制剂基础研究不断深入，剂型与制剂设计理论不断完善，生产工艺技术不断发展与进步。目前世界药物研发的趋势呈现两大特点，一是新药研发由新化学实体药（new chemical entity, NCE）为主体的单一模式转变为 NCE 与药物递送系统（drug delivery system, DDS）并驾齐驱的新局面，二是释药系统研究与开发成为制药行业发展最快的领域之一。药物递送技术的研发走在了创新的最前沿并成为市场主导，推动全球医药产业的发展。今天的创新药物研发已进入了制剂时代，而新型药物递送系统正是这一时代的主旋律。

创新制剂的研究开发在中国具有巨大的市场前景和发展空间。创新制剂的研发比新化学实体药研发的成本小、周期短、见效快，具有明显的创新优势，尤其适合中国医药企业。创新制剂是企业获得生存空间和发展机遇、把握技术前沿的制高点，是产业发展的核心竞争力，应该引起制药企业、研发机构乃至政府管理部门的高度重视。

随着创新制剂的研究开发走出制药业发展的非主流阴影，药物递送技术的创新与发展既充满了发展机遇，同时又面临来自相关领域的新的严峻挑战。药剂学工作者必须勇于直面挑战，选择有战略意义的重大课题，不断吸收和运用最新科学技术成果，并向周边相关学科渗透和发展，加强不同学科专业人员间的学术交流，针对重大科学问题进行跨学科的探索和合作，巧妙地将相关领域的理论和技术移植或嫁接到药物制剂的研究和生产之中。这样，就一定能够抓住现代药剂学的发展机遇，迎来药物制剂创新与发展的春天。

本书作者在系统收集制剂技术创新领域的最新进展、最新技术信息资料的基础上，整理编写了这本书，旨在为我国药剂学工作者提供借鉴和参考，为推动制剂技术的创新与发展，缩小与发达国家在缓控释制剂技术和产品研发方面的差距奉献绵薄之力，并希望能对我国药剂学科的发展产生积极的影响。

全书共分为 12 章，前 10 章侧重于新剂型与新技术新方法，后两章侧重于制备工艺及基础研究的创新与发展。第 1 章由梅兴国、梅丹宇编写；第 2 章由吴燕、曾瑞红、林缨、迟强编写；第 3 章由高春生、梅兴国编写；第 4 章由杨美燕、杜丽娜、王辰允、赵应征、迟强、

吴诚、梅兴国编写；第 5 章由李志平、梅兴国编写；第 6 章由王玉丽、梅兴国编写；第 7 章由王辰允编写；第 8 章由邱海霞编写；第 9 章由梅兴国、吴诚编写；第 10 章由李欣编写；第 11 章由黄健、吴燕、李欣编写；第 12 章由王蔚、迟强编写；各章节的重点内容均附有文献来源，文献迄止 2005 年（由刘燕、迟强、吴燕、姜庆伟、梅丹宇参与修改与审校）。

囿于作者在现代药剂学创新制剂方面的研究工作积累不多和水平有限，本书难免有内容不妥甚至错讹之处，诚望各位读者予以指正。

梅兴国

2006 年 9 月于北京

目 录

第 1 章 药物制剂创新与发展动态	1
1.1 药剂学发展的新机遇	1
1.1.1 创新制剂研发的优势	3
1.1.2 广阔的国际市场	3
1.2 药剂学新宠——DDS	4
1.3 药物制剂创新策略	5
1.3.1 开发非专利药	5
1.3.2 开发适应新治疗理念的制剂	6
1.3.3 利用复方制剂争夺市场	7
1.3.4 以新用途拓宽市场	7
1.3.5 开发新制剂, 延长产品生命周期	7
1.3.6 建立制剂新技术平台, 开发新产品	7
1.4 药物制剂创新的范畴	7
1.5 药物递送系统的研究热点领域	8
1.5.1 缓释和控释系统	8
1.5.2 黏膜给药系统和经皮给药系统	9
1.5.3 靶向给药系统的研究	9
1.5.4 控释制剂研究	12
1.5.5 蛋白质和多肽类生物大分子药物递送系统	13
1.5.6 中药制剂的开发策略	15
1.6 制剂创新与发展的方向	16
1.6.1 专利即将到期的药品可成为“第一桶金”	16
1.6.2 开发中药制剂	16
1.6.3 开发治疗重大疾病与流行病的药物新制剂	17
1.6.4 提高生活质量药物的递送系统	19
1.6.5 生物技术药物递送系统	19
1.7 药物递送系统的挑战	19
1.7.1 生物技术药物递送系统及其给药途径的研究	19
1.7.2 基因治疗递送系统	20
1.7.3 微粒载体药物递送系统研究	20
1.7.4 应答式智能药物递送系统	20
1.7.5 药物递送系统的评价	20
1.7.6 与重大疾病有关的研究	21
1.7.7 各项药物研发技术的发展	21

1.7.8 应用多学科新理论、新技术和新方法深入研究与剂型和制剂相关的重要问题	21
1.8 结语	21
参考文献	22
第2章 药剂学研究的新技术与新方法	24
2.1 药物吸收研究的新技术	24
2.2 促进药物吸收的新技术	26
2.2.1 物理学促透作用研究	26
2.2.2 药剂学促吸收作用研究	27
2.3 蛋白转导技术	28
2.3.1 概述	28
2.3.2 细胞穿入肽	29
2.3.3 CPP的转移机制	31
2.3.4 大分子和小颗粒的胞内递送	31
2.3.5 结论	35
2.4 药物制剂质量研究新技术	35
2.4.1 联用技术	35
2.4.2 超临界流体色谱	37
2.4.3 生物传感器	38
2.4.4 微透析技术	38
参考文献	40
第3章 口服控释制剂	42
3.1 概述	42
3.1.1 早期的口服控释药物	43
3.1.2 现有的口服控释系统	44
3.2 口服控释制剂的释药类型	45
3.2.1 定时释放	45
3.2.2 定速释放	46
3.2.3 定位释放	46
3.3 口服控释制剂的剂型	47
3.3.1 骨架型缓控释制剂	47
3.3.2 薄膜包衣缓控释制剂	53
3.3.3 渗透泵型缓控释制剂	61
3.4 展望	65
参考文献	65
第4章 微粒载体给药系统新剂型与新技术	67
4.1 脂质体	67
4.1.1 概述	67
4.1.2 脂质体的质量评价方法新进展	68
4.1.3 脂质体技术研究新动态	71
4.1.4 总结和展望	77

4.2 微乳	77
4.2.1 微乳的制备	78
4.2.2 微乳的组成	78
4.2.3 微乳的给药途径	80
4.2.4 微乳在制药工业的其他应用	85
4.2.5 展望	85
4.3 微球微囊载体	86
4.3.1 微球	86
4.3.2 微囊	105
4.4 纳米粒	112
4.4.1 概述	112
4.4.2 纳米载体的靶向性	113
4.4.3 纳米粒的分类	115
4.4.4 纳米粒的制备方法	116
4.4.5 纳米技术的发展前景	120
4.5 声振含气微泡	121
4.5.1 概述	121
4.5.2 国内外研究进展	122
4.5.3 声振含气微泡的散射作用及影响因素	123
4.5.4 处方设计	125
4.5.5 质量评价	129
4.5.6 应用	129
4.5.7 展望	133
4.6 微电子机械给药载体	133
4.6.1 用于局部给药的植入微芯片	133
4.6.2 纳米孔径的免疫隔离生物胶囊	134
4.6.3 透皮微针技术	136
4.6.4 展望	137
4.7 自乳化药物传递系统	137
4.7.1 SEDDS 处方组成	138
4.7.2 SEDDS 的自乳化机制	139
4.7.3 SEDDS 的质量评价	140
4.7.4 SEDDS 的最新进展	141
4.7.5 展望	142
参考文献	142
第5章 黏膜给药系统	150
5.1 概述	150
5.1.1 黏膜的生化特点	151
5.1.2 影响药物黏膜吸收的因素	151
5.1.3 结语	153

5.2 口腔黏膜给药	153
5.2.1 药物经口腔黏膜的吸收	153
5.2.2 促进口腔黏膜吸收的途径	153
5.2.3 口腔黏膜给药制剂的处方设计	154
5.2.4 口腔黏膜给药制剂的类型	155
5.2.5 结语	157
5.3 鼻腔黏膜给药	157
5.3.1 鼻腔给药的特点	157
5.3.2 鼻腔给药的吸收	158
5.3.3 鼻腔给药对鼻腔的影响及解决办法	158
5.3.4 鼻腔用药及其制剂的处方设计	159
5.3.5 鼻腔给药剂型的种类	159
5.3.6 鼻腔给药系统的新用途	161
5.3.7 结语	164
5.4 眼部给药	164
5.4.1 眼部给药的优点与限制	164
5.4.2 药物的吸收与吸收途径	164
5.4.3 眼用制剂的质量要求	165
5.4.4 眼用制剂分类	165
5.4.5 结语	169
5.5 肺部给药	169
5.5.1 肺部给药的优点与限制	169
5.5.2 肺部药物的吸收与代谢	170
5.5.3 肺部黏膜给药制剂的类型	170
5.5.4 结语	172
5.6 直肠黏膜给药	172
5.6.1 直肠给药的特点	172
5.6.2 直肠给药的作用机制	173
5.6.3 直肠给药的制剂种类	173
5.6.4 结语	174
5.7 阴道黏膜给药	174
5.7.1 阴道黏膜部位药物的吸收	175
5.7.2 阴道黏膜给药的制剂种类	175
5.7.3 结语	177
参考文献	177
第6章 经皮给药新剂型与新技术	180
6.1 概述	180
6.2 影响药物经皮吸收的因素	181
6.2.1 皮肤屏障	181
6.2.2 药物理化性质	182

6.2.3 剂型的影响	182
6.3 药物经皮吸收的组织通道	182
6.4 促进药物经皮吸收的方法	183
6.4.1 经皮吸收促进剂	183
6.4.2 促进药物经皮吸收的物理方法	183
6.5 经皮给药新型载体	194
6.5.1 脂质体	194
6.5.2 微乳	196
6.5.3 β -环糊精包合物	198
6.6 中药经皮给药新进展	199
6.6.1 穴位经皮给药	199
6.6.2 脐部与透皮吸收	199
6.6.3 中药经皮给药新型载药平台及辅料的研究	200
参考文献	200
第7章 靶向给药系统	203
7.1 概述	203
7.2 靶向递送的主要设计原则	204
7.2.1 药物的直接运送	204
7.2.2 药物在靶标的浓集	204
7.2.3 药物的物理靶向	204
7.2.4 靶标识别物	204
7.3 靶向给药系统的研究进展	205
7.3.1 反向代谢药物设计	205
7.3.2 前体药物	208
7.3.3 主动靶向型脂质体	210
7.3.4 微球	213
7.3.5 病毒载体介导的生物靶向基因治疗	217
7.3.6 单克隆抗体——肿瘤的靶向治疗	219
7.4 靶向给药系统的发展前景	222
参考文献	222
第8章 复方制剂的研究进展	224
8.1 复方制剂的研究方法	224
8.1.1 复方制剂中药物的处方筛选	224
8.1.2 复方制剂药物相互作用动力学基本设计思路	225
8.1.3 复方制剂处方筛选的药理药效指标的应用	227
8.1.4 复方制剂中药物联用的定量分析	228
8.2 复方制剂剂型的选择	234
8.3 复方制剂分析方法的研究进展	234
8.3.1 导数比率法	234
8.3.2 比光谱-导数分光光度法	235

8.3.3 双除数因子比光谱-导数吸光光度法	236
8.3.4 其他分析方法	237
8.4 复方制剂研究中存在的问题	238
8.5 结语	239
参考文献	239
第9章 蛋白质多肽口服递送系统	242
9.1 概述	242
9.2 吸收机制及屏障	243
9.2.1 吸收机制	243
9.2.2 口服吸收的屏障	247
9.3 增加口服蛋白质多肽类药物吸收的策略	250
9.3.1 化学修饰	250
9.3.2 微粒剂型	252
9.3.3 蛋白酶抑制剂	253
9.3.4 吸收促进剂	254
9.3.5 蛋白质多肽类药物定位给药系统	254
9.3.6 靶向聚集于淋巴囊 (Peyer 结)	257
9.4 应用实例	259
9.4.1 胰岛素	259
9.4.2 降钙素	262
9.4.3 人生长激素	263
9.4.4 干扰素	263
9.4.5 促红细胞生成素	264
9.4.6 疫苗	264
9.4.7 酶	264
9.5 结语	265
参考文献	265
第10章 现代中药新剂型与新技术	268
10.1 概述	268
10.2 现代中药新剂型	268
10.2.1 中药注射剂	268
10.2.2 中药片剂	269
10.2.3 中药栓剂	270
10.2.4 中药气雾剂	271
10.2.5 中药滴丸剂	271
10.2.6 中药胶囊剂	273
10.2.7 中药经皮给药制剂	273
10.3 中药制剂新技术	275
10.3.1 固体分散技术	275
10.3.2 包合技术	276

10.3.3	纳米乳和亚纳米乳制备技术	278
10.3.4	微囊与微球的制备技术	279
10.3.5	脂质体制备技术	282
10.3.6	纳米粒技术	283
10.3.7	纳米中药	285
10.4	结语	286
	参考文献	287
第 11 章	药物制剂工艺及设备	289
11.1	粉碎设备及工艺原理	289
11.1.1	振动式超微粉碎机	289
11.1.2	气流粉碎机	289
11.1.3	涡轮式自冷无尘粉碎机	290
11.2	混合设备及工艺原理	291
11.2.1	快夹容器式混合机	291
11.2.2	高效三维运动混合机	291
11.3	制粒设备及工艺原理	292
11.3.1	高效湿法混合制粒机	292
11.3.2	干式制粒机	293
11.3.3	沸腾式干燥制粒机	293
11.3.4	熔融挤出式制粒/丸机	294
11.4	包衣设备及工艺原理	297
11.4.1	高效包衣机	297
11.4.2	流化床包衣机	298
11.4.3	切线喷包衣	299
11.4.4	干粉包衣设备及原理	300
11.5	电纺丝生产设备及工艺原理	302
11.5.1	概述	302
11.5.2	原理	302
11.5.3	生产设备	302
11.5.4	影响因素	303
11.5.5	应用	303
11.6	超临界环糊精包合技术	304
	参考文献	306
第 12 章	药物制剂新辅料发展动态	308
12.1	概述	308
12.2	天然高分子材料	309
12.2.1	壳聚糖	309
12.2.2	聚羟基烷酸酯类聚合物	312
12.2.3	黄原胶	313
12.2.4	瓜尔豆胶	313

12.2.5 羟丙甲基纤维素	314
12.3 合成高分子材料	315
12.3.1 聚羧基酸酯	315
12.3.2 聚氨基酸	316
12.3.3 聚磷脂	318
12.3.4 聚酸酐	318
12.3.5 嵌段共聚物	319
12.3.6 聚醚	321
12.3.7 聚原酸酯	322
12.3.8 聚氨酯	322
12.3.9 聚磷酸酯	322
12.3.10 脂肪族聚碳酸酯	322
12.3.11 卡波姆	323
12.3.12 丙烯酸树脂	323
12.3.13 智能型水凝胶	324
12.3.14 难溶性药物的增溶剂——Lip'ral™和 Galactolipids 技术平台	325
12.4 展望	326
参考文献	326
索引	328

第 1 章 药物制剂创新与发展动态

现代药剂学是一门以物理化学、分析化学、高分子材料学、生物药剂学、药物动力学以及生物医学等学科理论为基础,综合运用现代生物医学技术、物理化工技术和精密加工制造技术,系统研究药物剂型与制剂处方设计理论、制备工艺与质量标准以及体内外质量评价方法,从而生产出各种疗效高、毒性低、使用方便,并能适应和满足各种临床治疗要求(如定时、定位、可控释药)的药物制剂的应用学科。

随着生命科学、材料科学及信息科学的迅猛发展,各学科之间互相渗透、互相促进,大大推动了现代药剂学的发展与进步,使药剂学从经验探索阶段步入了科学研究阶段。药物制剂的新技术、新工艺、新辅料、新材料、新设备不断涌现,制剂基础研究不断深入,剂型与制剂设计理论不断完善,生产工艺技术不断发展与进步,今天的药物制剂已形成了四大类释药系统同时蓬勃发展的新局面,这些释药系统是:①普通释药系统,如片剂、胶囊剂、注射剂等;②缓释给药系统,如延时释放制剂、长效制剂以及一些按非零级动力学释药的制剂;③控释给药系统,如以零级速度释药或定时、定位释药的制剂,也包括“智能化”自调控系统;④靶向给药系统,如脂质体、微囊、微球、磁性微球等。

药物新剂型新技术不断取得突破性进展,大量新剂型、新制剂的问世极大地推动了药剂学科的发展,药物递送系统的研究在新药研究开发(简称研发)中已与新化学实体药(new chemical entity, NCE)研发处于同等重要地位,药物释放系统适用于任何类型药物,具有极为广阔的应用前景和发展空间。

1.1 药剂学发展的新机遇

世界医药市场被誉为“永远的朝阳事业”。1970 年全球医药产值为 217 亿美元,到 2002 年,已猛增至 4260 亿美元,且仍以每年 7% 的幅度递增。2005 年全球医药市场销售额历史性地首次突破了 6000 亿美元大关,据医药保健信息咨询公司(IMS 公司)统计,2005 年全球医药市场增长 7%,达到了 6020 亿美元的规模。预测至 2010 年可达 10900 亿美元。目前,全球通用名药物市场销售额为 400 亿美元,约占整个世界药品市场的 6%,预测至 2008 年该市场可增至 7%。随着畅销药物专利到期的增多,使其 2010 年可增至 10% 以上,销售额可达 1152 亿美元。图 1-1 所示为 1998~2004 年全球药品市场销售额及其增长额。

在当今的世界医药市场格局中,欧美制药企业拥有几乎全部的重磅炸弹药物,在国际市场上呼风唤雨(图 1-2)。20 世纪 90 年代以前,创新药物的研究开发中心在欧洲,在新药研发上欧洲占上风;90 年代以后,创新药物的研究开发中心从欧洲转移到了美国,美国开始挟专利以令天下。2000 年全球领先的 20 个医药品种,有一半以上是在美国研发成功的。2001 年之后全球销售额超过 10 亿美元的重磅炸弹药物,有 75% 以上诞生于美国。根据 IMS 的资料,1997 年以后,有 62% 的新药产品来自美国市场,只有 21% 来自欧洲市场。

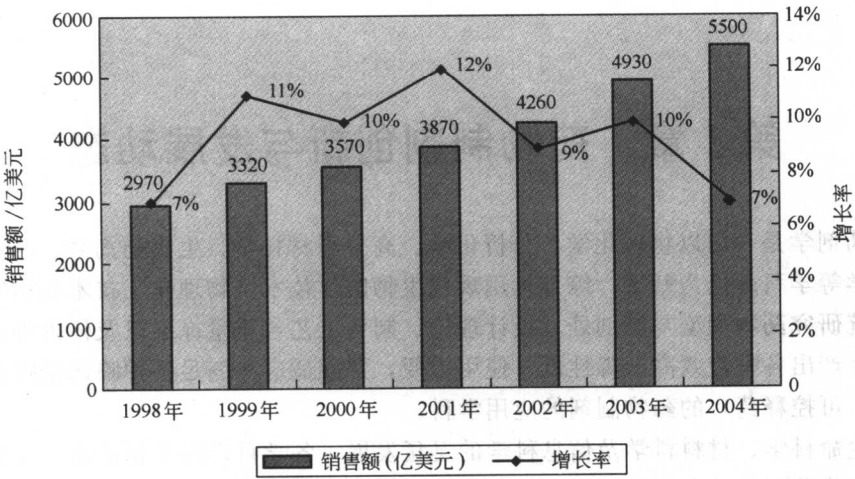


图 1-1 1998~2004 年全球药品市场销售额

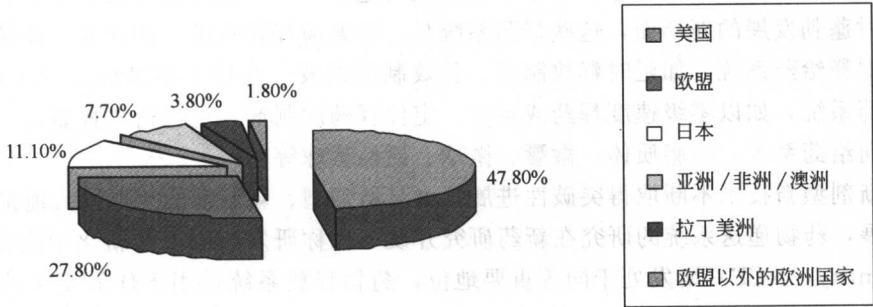


图 1-2 2004 年全球药品市场格局

分析这种高产出的原因，其背后是在新药研发方面的高投入（表 1-1）。在 1999~2001 年间，美国的药物研究开发投入增加了 5 倍，而与之相比，欧洲同期只增加了 2.4 倍。1990 年欧洲主要的研究开发公司在全球范围内的投资有 73%集中在欧洲本土地区，而到了 1999 年这一数字降到了 59%，美国成为研究开发转移的最大受益者。

表 1-1 2004 年全球 R&D 投入最多的十大制药公司

公 司	2004 年 R&D/亿美元	较 2003 年的增长率/%	占 2004 年销售额的比率/%
辉瑞	76.8	3	15
葛兰素史克	52.0	8	14
赛诺非-安万特	51.9	8	16
诺华	42.1	12	15
罗氏	41.0	7	16
阿斯利康	38.0	10	18
礼来	26.9	15	19
施贵宝	25.0	10	13
惠氏	24.6	18	14
安进	20.0	23	19

然而,开发新化学实体药的前景并不容乐观,其特点是投入越来越高,成功率却越来越低(图1-3)。

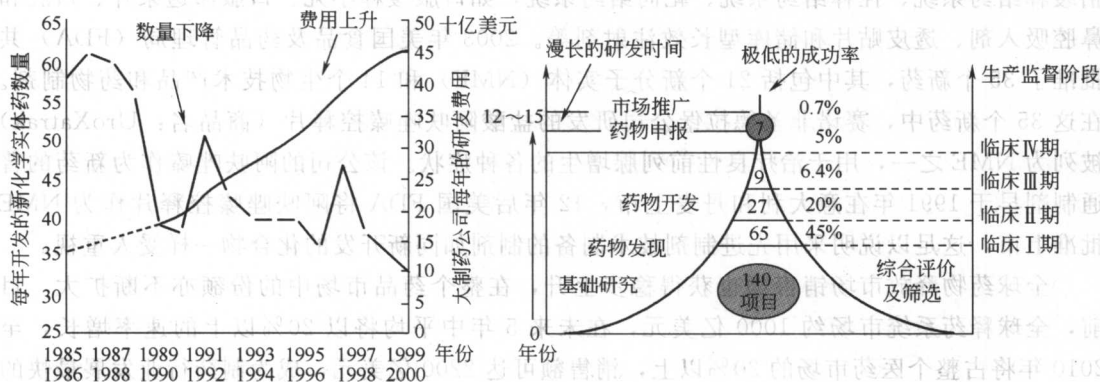


图1-3 开发新化学实体药难度大、风险高

因此,大多数世界制药巨头公司面临着艰巨的任务。尽管销售额在10亿美元以上的重磅炸弹药物依然掌握在大公司手中,但由于它们过分依赖重磅炸弹药物来推动业绩的成长,未来已面临增长压力。据预测,2005~2008年期间全球重磅炸弹药物的销售增长速度将放缓。辉瑞是唯一一家重磅炸弹药物的销售额以两位数增长的公司,安进、礼来和阿斯利康的重磅炸弹药物销售份额也有所增加,而默克、葛兰素史克、强生和惠氏等多家公司则面临重磅炸弹药物市场份额下降的困境。

1.1.1 创新制剂研发的优势

与开发新化学实体药相比,创新制剂能够提供产品的竞争优势,通过改进产品,如减小药品不良反应、增加新适应证和改善药物疗效、安全性、方便性和顺应性等,从而改善产品的临床价值和市场价值,维持和提高产品的市场占有率。同时,新颖的给药技术能保护产品开发商在专利即将期满时,延长产品独占权,抓住市场时机(表1-2)。

表1-2 NCE与DDS研发特点的比较

项 目	NCE	DDS
时间	12年	3~6年
投入	5亿	0.3亿~0.5亿
成功率	80%失败	80%成功
效益/美元·年 ⁻¹	10亿	3亿~6亿

注:DDS是药物递送系统,即drug delivery system的缩写。

1.1.2 广阔的国际市场

由于开发新型释药系统具有成本低、周期短、见效快等特点,可以达到事半功倍的效果,当前,多数研究生产实体的厂商开始青睐和重视新型释药系统,药品开发已由以NCE为主体的单一模式转变为以NCE与DDS并重的新模式;许多开发新化学实体的药厂开始与拥有药物释放技术的公司进行合作,有能力的大药厂甚至买下拥有药物释放技术的公司,以增加新产品的竞争力。目前,全球专门从事释药系统研发的公司已有350多家,其中,杰出的公司有强生公司子公司阿尔扎(Alza)、阿尔科姆斯(Alkermes)、阿特里克斯(Atrix)、卡迪纳尔保健(Cardinal Health)、西玛(Cima)、伊兰(Elan)、尤兰德(Eurand)、爱的发(Ethypharm)、内