

中药新产品开发

主编◎刘强 刘莉

综合利用中药资源、开发中药新产品

本书融中医药传统理论和现代多学科知识、研究开发于一体

介绍中药新型制剂、中药化妆品、中药保健食品、中药保健

用品、中药日用卫生品、中药避孕药、中药蚊香、中药食品

添加剂、中药保鲜剂、中药消毒剂、中药杀虫剂、

中药饲料添加剂

中国医药科技出版社

中药新产品开发

主编 刘 强 刘 莉

中国医药科技出版社

内 容 提 要

中药新产品是以中药为原料,融合中医药传统理论和现代多学科知识和技术研究开发而成的系列新产品。本书收录了包括制药行业、食品行业、化妆品行业、日用品行业、保健品行业、农业等多个领域的中药新产品,如中药新型制剂、中药化妆品、中药保健食品、中药食品添加剂、中药日用卫生品、中药保健用品、中药避孕药品、中药蚊香、中药保鲜剂、中药消毒剂、中药杀虫剂、中药饲料添加剂,内容涉及近十年国内专利、期刊、著作中收录的中药新产品处方、制法、特点。本书是一本实用的参考书,适于从事中医药、食品、化妆品、农业等行业中药新产品开发的科研和技术人员,也可供高等医药院校师生参考。

图书在版编目(CIP)数据

中药新产品开发/刘强,刘莉主编. —北京:中国医药科技出版社,2013.3

ISBN 978-7-5067-5952-6

I. ①中… II. ①刘… ②刘… III. ①中成药-药品-产品开发 IV. ①TQ461

中国版本图书馆CIP数据核字(2013)第031407号

美术编辑 陈君杞

版式设计 郭小平

出版 中国医药科技出版社

地址 北京市海淀区文慧园北路甲22号

邮编 100082

电话 发行:010-62227427 邮购:010-62236938

网址 www.cmstp.com

规格 787×1092mm $\frac{1}{16}$

印张 45 $\frac{1}{4}$

字数 1064千字

版次 2013年3月第1版

印次 2013年3月第1次印刷

印刷 北京地泰德印刷有限责任公司

经销 全国各地新华书店

书号 ISBN 978-7-5067-5952-6

定价 90.00元

本社图书如存在印装质量问题请与本社联系调换

编写人员

主 编 刘 强 刘 莉

副主编 丁 立 张 璐 易延逵 魏凤环

编 委 (按姓氏笔画排序)

马志国 王 磊 王丽莉 方 芳

邓国权 左 婷 叶文君 朱红霞

朱晓霞 刘志刚 刘志刚 江 晓

李沙沙 李钦青 李雪玲 苏细妮

宋路瑶 沈 群 陈 莉 陈兴兴

陈志斌 陈灿威 陈贵昌 陈神龙

张 斌 周 扬 赵 骏 谈容讯

翁立冬 韩 亮 谢伟沃

前言

中医药是中华民族灿烂的瑰宝，数千年来为人类的健康做出了巨大贡献。近十几年，随着人类回归自然思潮的兴起，疾病谱与医学模式的转变，具有朴素、自然特性的中医学治疗理念正逐渐为世界所接受，中药行业的发展也受到国际上越来越多的关注。中药各类新产品也在现代科学和技术的发展中不断涌现。中药新产品是以中药为原料，融合了中医药传统理论和现代多学科知识和技术研究开发而成的系列新型产品。因其具有剂型先进、取材天然、疗效良好、毒性及不良反应小、市场前景广阔等特点，近年来备受医药界和相关学者的关注。

中药新产品的开发综合了多个学科的相关内容，如中医学、中药学、药学、化学、生物学、食品学、美容学等相关学科，涉及的领域十分广阔，产品已渗透到饮食起居各个方面，它的发展不仅影响到国内外医药行业的发展，而且还牵动了食品业、化妆品业、饲料业等多个行业的产品结构调整。随着相关学科理论、技术和设备的不断发展，开发高水平的，既具有中国传统医药特色，又与现代科技相适应的中药新产品，实现规范化、标准化、现代化和国际化，满足人类对中药新产品日益增长的需求，是中药及其相关行业科研工作者努力的方向。

本书涉及的中药新产品包括中药制剂新剂型和中药健康产品两大部分。中药制剂新剂型的开发是中药新产品的重要内容，包括了先进的缓控释制剂、靶向制剂以及各种途径的给药系统。尽管近几年我国不断应用先进的科学技术，对传统剂型进行改进并创制了一些新剂型，但中药总体制剂水平仍然与国际水平有一段距离，因此，总结、推广我国现有的中药新技术与新剂型对于改变这种现状具有十分重要的意义。中药新产品囊括了与人们生活息息相关的医药行业、化妆品行业、食品行业、保健品行业、农业等各个领域，如中药新剂型、中药化妆品、中药保健食品、中药食品和饲料添加剂、中药保健用品等，这类新产品的开发，符合现代人对生活质量的追求，将中药的传统优势与现代生活完美地融合在一起。

本书搜集了近十年国内专利、期刊、著作中刊载的中药新产品，介绍每种新产品的处方、制法、特点。内容选择力求新颖、实用，体现当前与中药新产品研究密切相关的新选题、新领域、新技术。旨在为广大从事中医药、食品、保健品、化妆品、农业等中药新产品开发的科研、生产、管理人员以及高等医药院校师生提供一部实用的参考书。

编 者
2012 年 1 月

目录

- 第一章 中药新型制剂 (1)
 - 第一节 中药口服缓控释给药系统 (1)
 - 一、口服缓控释给药系统的特点 (1)
 - 二、口服缓控释给药系统的分类 (1)
 - 三、口服缓控释给药系统的设计 (1)
 - 四、中药口服缓控释给药系统的品种 (10)
 - 第二节 中药口服定时给药系统 (40)
 - 一、口服定时给药系统的特点 (40)
 - 二、口服定时给药系统的释药机制 (41)
 - 三、口服定时给药系统的处方设计 (41)
 - 四、口服定时给药系统的品种 (41)
 - 第三节 中药口服定位给药系统 (46)
 - 一、胃内滞留制剂 (46)
 - 二、口服结肠给药系统 (52)
 - 三、肠溶制剂 (62)
 - 第四节 中药经皮给药系统 (65)
 - 一、中药经皮给药系统的特点 (65)
 - 二、中药经皮给药系统的分类 (66)
 - 三、中药经皮给药系统的设计 (67)
 - 四、中药经皮给药系统的品种 (68)
 - 第五节 中药靶向给药系统 (160)
 - 一、中药靶向给药系统的作用特点 (161)
 - 二、中药靶向给药系统的分类 (161)
 - 三、中药靶向给药系统的设计 (161)
 - 四、中药靶向给药系统的品种 (163)
 - 第六节 中药新型注射剂 (207)
 - 一、中药注射剂的特点 (207)
 - 二、中药注射剂的分类 (208)
 - 三、中药注射剂的设计要点 (208)
 - 四、中药新型注射剂的品种 (208)
 - 第七节 中药口腔生物黏附制剂 (234)
 - 一、概述 (234)
 - 二、中药口腔生物黏附制剂品种 (235)
 - 第八节 中药肺部给药系统 (242)

一、肺部给药系统的特点	(242)
二、肺部给药系统的分类	(243)
三、肺部给药系统的设计	(243)
四、肺部给药系统的品种	(244)
第九节 中药鼻腔给药系统	(250)
一、中药鼻腔给药系统的特点	(250)
二、中药鼻腔给药系统的分类	(251)
三、中药鼻腔给药系统的设计	(251)
四、中药鼻腔给药系统的品种	(252)
第十节 中药直肠黏膜给药系统	(262)
一、直肠黏膜给药的特点	(263)
二、直肠黏膜给药系统的分类	(263)
三、直肠黏膜给药系统的设计	(264)
四、直肠黏膜给药的品种	(265)
第十一节 中药眼部用药系统	(274)
一、眼部用药系统的特点	(275)
二、眼部用药系统的分类	(275)
三、眼部用药系统的设计	(275)
四、眼部用药系统的品种	(276)
第十二节 中药阴道给药系统	(290)
一、中药阴道给药系统的特点	(291)
二、中药阴道给药系统的分类及设计	(291)
三、中药阴道给药系统的品种	(291)
第十三节 中药分散片	(310)
一、中药分散片的特点	(310)
二、中药分散片的分类	(311)
三、中药分散片的设计	(311)
四、中药分散片的品种	(313)
第十四节 中药咀嚼片	(340)
一、中药咀嚼片的特点	(340)
二、中药咀嚼片的分类	(340)
三、中药咀嚼片的设计	(340)
四、中药咀嚼片的品种	(341)
第十五节 中药口腔速释固体制剂	(353)
一、中药口腔速释固体制剂的特点	(353)
二、中药口腔速释固体制剂的分类	(353)
三、中药口腔速释固体制剂的设计	(354)
四、中药口腔速释固体制剂品种	(354)
第十六节 中药滴丸剂	(359)
一、中药滴丸剂的特点	(360)
二、中药滴丸剂的分类	(360)

三、中药滴丸剂的设计	(360)
四、中药滴丸剂的品种	(361)
第十七节 中药自乳化释药系统	(389)
一、自乳化释药系统的特点	(389)
二、自乳化释药系统的分类	(389)
三、自乳化释药系统的设计	(389)
四、中药自乳化释药系统的品种	(391)
第十八节 中药气雾剂、喷雾剂、干粉吸入剂	(402)
一、中药气雾剂与喷雾剂的特点	(403)
二、中药气雾剂、喷雾剂、干粉吸入剂的分类	(403)
三、中药气雾剂、喷雾剂、干粉吸入剂的设计	(403)
四、中药气雾剂、喷雾剂、干粉吸入剂的品种	(405)
第十九节 纳米中药	(432)
一、纳米中药的特点	(432)
二、纳米中药的制备方法	(432)
三、纳米中药的品种	(433)
第二十节 中药囊泡	(441)
一、囊泡的特点	(441)
二、囊泡的组成	(442)
三、囊泡的制备	(442)
四、中药囊泡的品种	(443)
第二十一节 中药植入剂	(446)
一、概述	(446)
二、植入剂的特点	(446)
三、植入剂分类	(447)
四、植入剂设计要点	(447)
五、中药植入剂的品种	(447)
第二章 中药化妆品	(449)
一、中药化妆品的特点	(449)
二、中药化妆品的分类	(449)
三、中药化妆品的设计	(450)
四、中药化妆品的品种	(453)
第三章 中药保健食品	(520)
一、中药保健食品的特点	(520)
二、中药保健食品的分类	(520)
三、中药保健食品的设计	(520)
四、中药保健食品的品种	(522)
第四章 中药食品添加剂	(552)
一、中药食品添加剂的特点	(552)
二、中药食品添加剂的分类	(552)
三、中药食品添加剂的品种	(552)

第五章 中药日用卫生品	(571)
一、中药日用卫生用品的特点	(571)
二、中药日用卫生用品的分类	(571)
三、中药日用卫生用品的设计	(571)
四、中药日用卫生用品的品种	(572)
第六章 中药保健用品	(611)
一、中药保健用品的特点	(611)
二、中药保健用品的分类	(611)
三、中药保健用品的设计	(611)
四、中药保健用品的品种	(612)
第七章 中药避孕药品	(637)
一、中药避孕药品的特点	(637)
二、中药避孕药品的分类	(637)
三、中药避孕药品的设计	(638)
四、中药避孕药的品种	(638)
第八章 中药蚊香	(640)
一、中药蚊香的特点	(640)
二、中药蚊香的分类	(640)
三、中药蚊香的设计	(640)
四、中药蚊香的品种	(640)
第九章 中药保鲜剂	(646)
一、中药保鲜剂的特点	(646)
二、中药保鲜剂的分类	(646)
三、中药保鲜剂的设计	(646)
四、中药保鲜剂的品种	(647)
第十章 中药消毒剂	(660)
一、中药消毒剂的特点	(660)
二、中药消毒剂的分类	(660)
三、中药消毒剂的设计	(661)
四、中药消毒剂的品种	(661)
第十一章 中药杀虫剂	(681)
一、中药杀虫剂的特点	(681)
二、中药杀虫剂的分类	(681)
三、中药杀虫剂的设计	(681)
四、中药杀虫剂的品种	(682)
第十二章 中药饲料添加剂	(691)
一、中药饲料添加剂的特点	(691)
二、中药饲料添加剂的分类	(691)
三、中药饲料添加剂的设计	(692)
四、中药饲料添加剂的品种	(692)

第一章 中药新型制剂

第一节 中药口服缓控释给药系统

《中国药典》2010年版规定，缓释制剂系指口服药物在规定释放介质中，按要求缓慢地非恒速释放，其与相应的普通制剂比较，每24h用药次数应从3~4次减少至1~2次的制剂。也有定义为持续释药8h以上的制剂。起初对缓释制剂缺乏定量的考察方法，随着生物药学和现代分析仪器的应用，以后有了一些理论指导，例如 Higuchi 释药公式，由此逐渐发展了控释给药体系（CRDDF），又称控释制剂。《中国药典》2010年版规定，控释制剂系指口服药物在规定释放介质中，按要求缓慢地恒速或接近恒速释放，其与相应的普通制剂比较，每24h用药次数应从3~4次减少至1~2次的制剂。

国外的缓控释制剂研制开始于20世纪50年代末，我国于20世纪70年代末和80年代初开始有专家致力于研制缓控释制剂技术。经过几十年的发展，以化学药为原料药的缓释制剂在药代动力学设计原理、辅料、成型工艺以及生物药剂学特性等方面进行了大量的研究，也有许多品种如氨茶碱缓释片、新康泰克等上市并得到广泛应用。中药缓释制剂与化学药缓释制剂比，起步较晚，发展也较慢，尚处在初级阶段，仅有青藤碱缓释片、雷公藤缓释片等上市，近年来，中药复方缓控释制剂的研究报道逐年增加。

一、口服缓控释给药系统的特点

（1）对半衰期短的或需要频繁给药的药物，可以减少服药次数，如普通制剂每天3次，制成缓释或控释制剂可改为每天1次，可以提高患者服药的顺应性，使用方便，特别适用于需要长期服药的慢性疾病患者。

（2）使血药浓度平稳，避免峰谷现象，有利于减少药物不良反应。

二、口服缓控释给药系统的分类

口服缓释、控释制剂，按制备方法及释药特点分，主要有以下几类：亲水性凝胶骨架制剂、溶蚀性骨架制剂、不溶性骨架制剂、包衣制剂、微丸、离子交换树脂制剂、渗透压控释体系、膜扩散控释给药系统、其他控释系统。

三、口服缓控释给药系统的设计

（一）亲水性凝胶骨架制剂的设计

亲水性凝胶是指亲水化合物遇水后，表面发生水化作用形成的凝胶。亲水性凝胶骨架片以亲水性高分子物质作为骨架材料，通过亲水性凝胶骨架材料与溶出介质接触后，在制剂的表面产生坚固的凝胶层，由该凝胶层控制药物的释放，且保护制剂内部不受溶出溶剂的影响而发生崩解。随着时间的推移，外层凝胶层不断溶解，内部再形成胶层，再溶解直至制剂完全溶解在溶出介质中。

1. 亲水性凝胶骨架制剂的配方

(1) 主药 即各种药物或药物提取物。

(2) 常用附加剂 常用于制备亲水性凝胶骨架制剂的骨架材料有以下几类。①天然胶：如果胶、魔芋胶、藻酸盐、琼脂、角叉菜胶、瓜耳树胶、刺槐豆胶和西黄蓍胶等；②纤维素衍生物：如甲基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙甲纤维素、羟丙基纤维素、羧甲基纤维素和羧甲基纤维素钠、邻苯二甲酸醋酸纤维素等；③非纤维素多糖：如葡聚糖、壳聚糖、脱乙酰壳多糖和半乳糖甘露聚糖等；④合成聚合物：如聚乙烯醇、聚羧乙烯和卡波姆等；⑤改性淀粉：如预胶化淀粉等。常用的亲水聚合物有羟丙基甲基纤维素系列和卡波姆系列，有多种类型及黏度范围可供选择。

制剂中的附加剂（助流剂、水溶性或水不溶性填充剂、pH 调节剂等）的性质及其用量可影响制剂表面聚合物水化速度和凝胶的形成速度。疏水性助流剂如硬脂酸镁、滑石粉可使制剂表面具有一定的疏水性而使药物的释放速度减慢。水溶性物料可与聚合物竞争制剂表面的水分而减慢水化。难溶性药物制备凝胶型骨架制剂时，药物的释放速率较小，药物的生物利用度常不够理想，加入适当的增溶剂，如表面活性剂聚山梨酯、十二烷基硫酸钠等可有效提高药物的释放速率。实际应用时可将药物与增溶剂先行混合，再与其他成分一起混合制粒后制成制剂，或把增溶剂加入润湿剂或黏合剂中。

2. 亲水性凝胶骨架制剂的制备工艺

亲水性凝胶骨架制剂的制备工艺与普通制剂差异不大，一般也采用湿颗粒法、干颗粒法及直接压片法等。

（二）溶蚀性骨架制剂的设计

溶蚀性骨架片又称蜡质类骨架片。这类制剂由不溶解、但可解蚀的惰性蜡质、脂肪酸及其酯类等物质为骨架材料制成，由于固体脂肪或蜡的逐渐溶蚀，通过孔道扩散与蚀解控制药物的释放。

1. 溶蚀性骨架制剂的配方

(1) 主药。

(2) 常用附加剂 常用的骨架致孔剂有聚维酮、微晶纤维素、聚乙二醇 1500、聚乙二醇 4000、聚乙二醇 6000 等。部分药物被不穿透水的蜡质膜包裹，可加入表面活性剂以促进其释放。通常将巴西棕榈蜡与硬脂醇或硬脂酸结合使用。熔点过低或太软的材料不宜制成物理性能优良的制剂。

2. 溶蚀性骨架制剂的制备工艺

(1) 水分散法 采用溶剂蒸发技术，将药物与辅料的溶液或分散体加入熔融的蜡质相中，然后将溶剂蒸发除去，干燥混合制成团块再颗粒化。以水分散法制备的各种生物溶蚀性骨架制剂的释药速率均较快，这可能与药物颗粒的表面和骨架内部包藏有水分有关。

(2) 凝固法 采用熔融技术，即将药物与辅料直接加入熔融的蜡质中，温度控制在略高于蜡质熔点（约 90℃），熔融的物料铺开冷凝、固化、粉碎，或者倒入一旋转的盘中使成薄片，再磨碎过筛形成颗粒。在没有附加剂的情况，药物释放延长并为非线性，若加入聚维酮或聚乙烯月桂醇醚，则呈表观零级释放。用巴西棕榈蜡与聚乙二醇混合物可以制成缓释茶碱片。另一个方法是用胰脂酶与碳酸钙作附加剂，用甘油三酯作阻滞剂，脂酶与水分接触后活化而促进蚀解作用，释放速度由碳酸钙控制，因为钙离子为胰酶促进剂。

(3) 将药物与十六醇在 60℃ 混合，团块用玉米朊醇溶液制粒，此法制得的制剂释放性能

稳定,因为天然蜡与脂质是一个复杂混合物,熔融过程是必需的,由于晶型的变化往往使药物释放发生改变。

(三) 不溶性骨架制剂的设计

不溶性骨架缓释制剂是指以不溶于水或水溶性极小的高分子聚合物、无毒塑料为骨架材料制备的骨架型缓释制剂。该类制剂经口服后,胃肠液渗入骨架孔隙,药物溶解并通过骨架中错综复杂的极细孔径的通道,缓缓向外扩散而释放,在药物的整个释放过程中,骨架在胃肠中不崩解,最终整体从粪便排出体外。这类制剂可供口服、舌下给药。但应注意由于难溶性药物自骨架内释放速度很慢,所以只有水溶性药物可考虑制成此种骨架缓释制剂。此外,该类制剂有时释放不完全,大量药物包含在骨架中,所以大剂量的药物也不宜制成这类缓释制剂。

1. 不溶性骨架制剂的配方

(1) 主药。

(2) 常用附加剂 该类制剂常用的不溶性骨架材料有乙基纤维素、聚乙烯、聚丙烯、聚硅氧烷、聚氯乙烯、甲基丙烯酸-丙烯酸甲醇共聚物等。

不溶性骨架缓释制剂常以不溶于水或水溶性极小的高分子聚合物或无毒塑料为骨架材料。难溶性药物自骨架内释放速率很慢,水溶性药物的释放速率较快,通过选用合适的骨架材料可控制其释放速率,所以在处方设计的时候,首先要考虑药物的溶解性,同时注意选用合适的骨架材料。压片时可选用常用的稀释剂、黏合剂和润滑剂。为了调节释药速率,可在处方中加入电解质(如氯化钠、氯化钾等,最大加入量可达片重的30%)、糖类(如乳糖、蔗糖、果糖或甘露糖醇等)和亲水性凝胶(如羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素钠等)。糖类及亲水性凝胶的用量有时可达片重的10%,用量的多少应根据具体情况决定。

2. 不溶性骨架制剂的制备工艺

不溶性骨架制剂的制备方法很多,通常采用的是将药物与不溶性骨架材料一起先制成颗粒,而后压制成片。具体方法有以下几种。

(1) 以有机溶剂(如丙酮、乙醇、异丙醇和二氯甲烷等)为润湿剂制粒。

(2) 采用溶于有机溶剂的骨架材料溶液(如乙基纤维素的乙醇溶液)或将部分高分子材料溶于有机溶剂为黏合剂制粒。

(3) 在骨架材料的有机溶液中添加他种聚合物(如聚维酮等)为润湿剂制粒。

(4) 将药物溶于有机溶剂再制粒。

(5) 将药物溶于含骨架材料的溶液中,将溶剂蒸发后即得药物在骨架材料中的固体分散体,粉碎制粒后压片。

(6) 在药物颗粒中加入一定量的骨架材料的粉粒,混合均匀后直接压片。

(四) 包衣缓释制剂的设计

包衣缓释制剂系指将一种或多种包衣材料对片剂的颗粒、片剂表面、胶囊的颗粒或小丸进行包衣处理,以控制药物的溶出和扩散而制成延缓药物释放速率的缓释制剂。包衣制剂多指包衣片剂与包衣小丸剂,将包衣颗粒或包衣小丸剂填充于空心胶囊中制成胶囊剂,亦属包衣制剂。

包衣缓释制剂主要是采用包衣的手段在片剂或颗粒的表面包上一层延缓或控制药物释放的膜状衣料,从而制成缓释片剂或胶囊。随着新型高分子包衣材料的不断涌现,使用包衣材料来制备缓释片剂效果越来越趋向合理,释药速率更理想化。

1. 包衣制剂的配方

(1) 主药。

(2) 常用附加剂 目前用于缓释制剂的高分子包衣材料种类很多,根据材料的性质大致可分为以下几类。

蜡质包衣材料:常用的有鲸蜡、硬脂酸、氢化棉籽油和巴西棕榈蜡等。主要是用于各种含药颗粒或小球包,以不同厚度的蜡质衣料,以获得不同释药速率的颗粒或小球,然后压成片剂。

微孔包衣材料:常用的有乙基纤维素、醋酸纤维素、聚乙烯、聚丙烯、聚乳酸、高纯聚氯乙烯、环氧树脂、聚碳酸酯、聚酯、聚酰胺、缩醛聚合物、聚氨基甲酸酯、聚酰亚胺和聚苯乙烯衍生物等多为不溶性聚合物。这类材料常需加入适宜的增塑剂和致孔剂,以改善衣膜的柔韧性和膜的通透性。常用的水溶性增塑剂有甘油、聚乙二醇、丙烯乙二醇、甘油三醋酸酯等;水不溶性增塑剂有蓖麻油、邻苯二甲酸二辛酯、橄榄油、乙醚化甘油酸酯等。常用的致孔剂有聚乙二醇、聚维酮、糊精、微粉化糖粉、甲基纤维素、十二烷基硫酸镁等。包衣操作需将包衣材料溶于适宜溶剂系统中,喷洒在颗粒或片剂的表面,经热交换溶剂挥发使包衣材料快速成膜。常用的溶剂和溶剂系统有:乙醇、甲醇、异丙醇、丙酮、三氯甲烷、二氯甲烷-乙醇、二氯甲烷-甲醇、二氯甲烷-异丙醇、二氯甲烷-丙酮-乙醇等。

胃溶性薄膜包衣材料:这类包衣材料的溶解对 pH 有一定的依赖性,常用的有羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、聚乙烯缩乙醛二乙胺基醋酸酯(AEA)和甲基丙烯酸二甲氨基乙酯-中性甲基丙烯酸酯共聚物(丙烯酸树脂 E)等。

肠溶性薄膜包衣材料:该类包衣材料不溶于胃液而溶于肠液,成膜后具有良好的稳定性。常用的有邻苯二甲酸醋酸纤维素(CAP)、乙基纤维素乳胶颗粒的再生胶体分散体、邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素(HPCMP)、羧甲基乙基纤维素(CMEC)、甲基丙烯酸-丙烯酸甲酯共聚物(丙烯酸树脂-L30D)、甲基丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯共聚物(有丙烯酸树脂 L 和丙烯酸树脂 S)、甲基丙烯酸三甲铵乙酯-甲基丙烯酸共聚物(丙烯酸树脂 RL 和丙烯酸树脂 RS)等。

复合材料薄膜包衣材料:是将上述几类包衣材料中的两种或两种以上包衣材料溶解在某一溶剂系统中形成复合材料薄膜包衣液。包衣材料选择时应根据药物的性质和临床要求等进行选择。

影响药物释放速率的因素除了片芯的性质如药物的性质、片芯所用辅料、片芯的硬度等以外,颗粒的大小以及包衣液的性质如包衣液的组成、包衣层的厚度等也是影响药物释放速率的重要因素。

2. 包衣制剂的制备工艺

包衣缓释片剂的制备方法大致可分为两个部分:一部分是制颗粒、压片;另一部分是对颗粒或片剂进行包衣。

(1) 包衣材料溶液的制备 将缓释包衣材料溶于适宜的溶剂中,静置浸泡或搅拌使之溶解完全,即可。一般包衣材料的浓度多为 2%~10%,致孔剂的用量多在 1%~5% 左右;增塑剂的用量随包衣材料的不同而有较大差异,常经实验确定。

(2) 包衣操作工艺

①片剂包衣:片剂包衣制备缓释制剂如下。先将药物利用常规的方法制备成片芯,然后在片芯表面包上适当厚度的缓释衣膜,再包一层含有适量药物的速释糖衣层。口服后糖衣层

中的药物首先释放出来,起速效作用。片芯中的药物作缓释部分,通过缓释衣膜缓慢释放。或者用不同浓度的同种包衣材料溶液或不同的包衣材料溶液依次对片芯分别包上两层或多层包衣材料膜,使之在胃肠道消化液中的不同 pH 环境下缓缓释出药物。选择不同的包衣材料、不同浓度的包衣溶液、包衣次序和包衣厚度等均可调节药物的释放速率。先将药物与骨架材料制成骨架型片芯,然后再包上一层衣料,这样通过两种制剂工艺可进一步控制药物的释放速率。包衣操作常是将包衣材料溶液用高效喷雾器喷雾包于片芯上,喷雾方式可分为连续性和间歇性两种。包衣材料通常用膜重来代替衣膜厚度进行控制,在包衣前先称取一定数量的片芯重量,在包衣后再称取同样数量的包衣片,根据包衣前后重量差值,计算出每片包衣膜的重量。或直接用千分尺测量包衣和未包衣片厚度之差。

②颗粒或小丸包衣:常用生物溶蚀性的蜡质材料对各种含药颗粒或小丸包于不同厚度的蜡质,以获得释药时间长短不一的颗粒或小丸。一般方法为将药物制成适当大小的颗粒(或小丸),将颗粒(或小丸)分成3~4份,留出1份不包衣,其余的颗粒(或小丸)分别包上不同厚度的包衣材料。然后将不包衣的和包衣的颗粒(或小丸)混合,压成片剂。口服后,未包衣的颗粒(或小丸)在胃肠液中迅速释放,起速释部分的作用,而包衣颗粒(或小丸)则在肠内缓慢释药起到缓释部分的作用。这种方法工艺简单、设备亦不复杂,药物释放具有中和作用,所以得以广泛应用。

(五) 微丸的设计

微丸,又称小丸,是指将药物与阻滞剂等混合或先制成普通丸芯后包控释膜衣而制备的口服小球状缓释与控释小丸,通常直径小于2.5mm。通常将缓释微丸装于胶囊中,制为缓释微丸胶囊。

微丸技术是从20世纪50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,使缓释微丸胶囊显示了独特的优越性,迄今被公认为较理想的缓释剂型之一。

由于微丸属剂量分散型制剂,一次剂量由多个单元组成,与单剂量剂型相比具有许多优点。因此,缓释、控释微丸是目前认为较理想的缓释、控释剂型之一,是目前缓释、控释制剂发展的方向。

1. 微丸的配方

(1) 主药。

(2) 常用附加剂 微丸由丸芯、药物及包衣辅料或骨架微丸辅料组成。

空白丸芯:一定粒度如30~40目的蔗糖细粒或糖粉与淀粉用合适黏合剂滚制而成的细粒,用作滚动成丸的丸芯。国外有商品名为 non-pareil 的球形空白丸芯。国内也有商品供应。

包衣辅料:包衣用辅料与缓释、控释片剂的基本相同,如纤维素衍生物(如乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、邻苯二甲酸醋酸纤维素等)、丙烯酸树脂类、乙烯聚合物等。包衣液一般包括成膜材料、增塑剂、致孔剂、着色剂、抗黏剂、消泡剂、避光剂以及溶剂或分散介质等。

骨架微丸辅料:一般有阻滞剂、致孔剂和表面活性剂等。阻滞剂一般分为不溶性(如乙基纤维素、乙烯-醋酸乙烯共聚物等)、生物溶蚀性(如硬脂酸、硬脂醇、单硬脂酸甘油酯等)和亲水凝胶(如海藻酸钠、羟丙基甲基纤维素等)三大类骨架材料,可选择某一类或几类材料的混合物与药物混合,经适当方法制成。为了调节药物的释药速率,可加入致孔剂、表面活性剂。

2. 微丸的制备工艺

微丸的制备主要包括微丸的成型技术与微丸的包衣技术两个方面。

(1) 微丸的成型技术 微丸的成型方法有多种。可通过挤压成型机、球状成型机直接制成球状微丸；用包衣锅、旋转式制粒机通过滚动聚结、旋转制粒制成微丸；喷雾干燥机、沸腾床干燥系统等通过喷雾聚结形式制备微丸；在液体介质中高速搅拌旋转制作微丸；借助振动喷嘴以微成型技术制微丸等。无论采用哪种方法，都是将药物与辅料混合均匀，制成圆整度好、硬度适宜、粒度分布窄、流动性好的药物微丸。

在选择时应根据药物与辅料特性、产品要求、批量规模和实际条件等因素综合考虑，合理选择。

(2) 微丸的包衣技术 缓释、控释微丸包衣除了达到改善外观、味道、增加药物稳定性以外，主要是达到改善药物的生物药剂学性质的目的。微丸的包衣既可在包衣锅、高效包衣锅中进行，也可利用空气悬浮流化床包衣法在离心造粒机、流化床中进行，还可在包衣液中蘸浸包衣等方法。

由于普通包衣锅存在干燥效率低，粉尘污染大，批间差异及操作时间长等缺点，故更多的是在改进的包衣锅（如加挡板包衣锅及埋管式喷雾包衣锅）中进行。埋管式喷雾包衣锅特别适合于以水分散体为包衣液的包衣，可极大地缩短包衣时间。

空气悬浮流化床包衣是借助急速上升的空气流将微丸在包衣室内悬浮流化，使之处于不停的流动状态，将包衣溶液或混悬液雾化喷入，即包裹在微丸表面，并被通入的热空气流干燥，反复包衣直到增重到所需厚度。流化床类型有顶喷造粒和包衣两用的流化床、底喷包衣流化床及旋转式流化床等。流化床包衣时影响衣膜性质的关键因素除聚合物的用量外，主要是衣膜温度和喷枪压力，此法是一种很有效的缓释包衣方法。

蘸浸包衣系将微丸均匀散布在筛网上，快速在包衣液中蘸过，连同筛网一同干燥，轻轻翻动，再快速在包衣液中蘸过，如此反复，以达到规定的要求。

(3) 缓释控释微丸（颗粒）胶囊的制备方法 缓释微丸的制备有两种方法。

当处方中药物含量少时，可用微丸种子作丸芯，该种子为蔗糖淀粉糖球，外包药物粉末至所需厚度。然后包保护层与缓释层，保护层常用羟丙基甲基纤维素、聚维酮的乙醇溶液等，缓释层一般用乙基纤维素与甲基丙烯酸共聚物的乙醇溶液包衣，包衣厚度根据需要调节。也可以制备不同释放速率的带色微丸，然后装入胶囊中。或将微丸分成4组，第1组为未包衣的速释微丸，其他三组依次2h或3h、4h或6h、6h或8h释放微丸。控制释放的关键因素是包衣层厚度，该厚度决定水分穿透的难易，丸芯吸收水分使包衣膨胀破裂而使药物释放。有些微丸在一定时间内各组交互释放，即一组释放尚未完全，另一组接着释放，以致形成连续的光滑释放曲线。

在处方中药物较多时，可直接用药物的结晶以缓释材料包衣或将药物与辅料先制成微丸，然后再包衣，例如单硝酸异山梨酯，可以先将原料与乳糖及微晶纤维素混合制成微丸。

（六）离子交换树脂制剂的设计

离子交换树脂技术广泛应用于化学工业领域，20世纪50年代起，离子交换树脂开始用于延缓药物释放，近年来，其逐渐应用于缓释给药系统的研究和开发，并已进入实用性阶段。通常将含药物的离子交换树脂简称为药树脂。将药树脂与适宜的辅料混合，经压制而制成的缓释片剂称药树脂缓释片。在复合物微粒外用合适的阻滞材料包衣制成的微囊称为药树脂微囊。将包衣的药物树脂微囊混悬于适当的介质中，即构成了膜与交换双重控制的缓控释混悬剂。该三类制剂均属口服药树脂释药系统，此外，离子交换树脂还用作其他制剂的掩味剂、崩解剂、稳定剂，还可作为载体用于靶向释放系统。

1. 离子交换药树脂制剂的配方

(1) 主药。

(2) 常用附加剂

①树脂的选择：树脂的种类不同，交换容量、交联度等也不同，则药物的释放也不同。主要有羧酸树脂、磺酸树脂、胶树脂。

②混悬介质的组成：控释混悬剂与普通混悬剂其介质的组成基本相似，均含有糖浆、薄荷醇等矫味剂及甲基纤维素、羧甲基纤维素、山梨醇等增稠剂和助悬剂，以维持混悬剂的物理稳定性，并利于患者接受。控释混悬剂介质中应加入适量的表面活性剂如聚山梨酯 80，以使疏水性包衣材料制成的混悬微囊具有良好的润湿性和分散性。对于药物离子交换树脂控释混悬剂介质的特殊要求是用去离子水配制。通常加入适量的 EDTA 等络合剂，可增加混悬剂贮存期间微囊中药物含量的稳定性。

2. 离子交换药树脂制剂的制备工艺

(1) 树脂的处理 市售树脂在实验前应过筛，去杂，用蒸馏水、乙醇反复冲洗，再用约 1mol/L 的氢氧化钠溶液、盐酸溶液反复冲洗，再用蒸馏水冲洗至中性备用。

(2) 药物树脂复合物的制备 药物树脂复合物的制备方法主要有两种：静态交换法与动态交换法。

静态交换法：即先将离子交换树脂加入适量的去离子水，在搅拌下加入药物混匀，静置，待达到平衡后，用蒸馏水或去离子水洗去树脂表面吸附的未结合药物，在 40 ~ 60℃ 干燥即得药树脂。用静态法制备药树脂操作简单、设备要求低，可大量生产，分批进行，适用于制备极细粒径、速释药树脂混悬剂。但静态交换法交换不完全，树脂有一定的损耗。此外，用静态法制备药树脂时，氢离子浓度不断增加，增加与药物离子竞争交换树脂的机会，减少了药物的交换容量。为避免这种情况，可考虑直接使用胺类药物而不用其盐。但是，有时由于溶解度的限制，使用药物的盐溶液可提高药物离子浓度，从而提高树脂的载药量和交换速率。例如，用氢型树脂吸附麻黄碱，采用盐酸麻黄碱溶液的吸附速率是采用麻黄碱溶液的 7 倍。

动态交换法：即离子交换树脂或溶液在流动状态下进行交换，一般在交换柱内进行。将离子交换树脂混悬于水中倾入适当的长玻璃管内，即成一吸附柱，再将高浓度药物溶液从吸附柱上端缓缓注入，当加入液和流出液的药物浓度大致相等时，说明树脂与药物的交换接近饱和，随后用蒸馏水或去离子水反复冲洗，洗去树脂表面的未结合药物，在 40 ~ 60℃ 干燥即得。由于离子交换反应是可逆的，动态交换能把交换后的溶液及时和树脂分离，大大减少了逆反应的影响，使交换反应顺利进行，并使溶液在整个树脂层中进行多次交换，即相当于多次间歇操作，交换完全，可提高药物的吸附量。

(3) 药物树脂控释微囊的制备 在空气中长久放置的树脂易与水产生水合溶胀作用，直接包衣易造成包衣膜崩裂，所以，包衣前应用适宜的浸渍剂如聚乙二醇 4000、乳糖、甲基纤维素、甘油等浸渍树脂，增加其可塑性，在包衣及释放药物过程中可保持原有的几何形状。浸渍剂的用量为药物树脂量的 10% ~ 30%。

一般采用微囊化技术对药物树脂复合物进行包衣。所选用的成囊材料一般为不溶于水但水可透过的高分子聚合物。一般来说，乙基纤维素应用较多，也可以将乙基纤维素与硬脂石蜡、聚乙烯等联合应用。

微囊化技术目前发展较快，可采用的方法较多，如空气悬浮包衣法、乳剂溶剂挥发法、浸润包衣法、界面缩聚法、喷雾干燥法等，得到 75 ~ 200μm 的微囊即可。

(4) 离子交换树脂控释混悬剂的制备 除应注意使用去离子水为分散介质以外, 还应选择适当的矫味剂、防腐剂、润湿剂、助悬剂等, 另外, 还可加入 EDTA 等络合剂。

(七) 渗透压控释体系的设计

渗透压控释体系是利用体系与环境渗透压差产生恒速释药原理而设计的一类制剂。Theeuwes (1975 年) 首先报道了渗透泵, 口服的大多为渗透泵片, 包括单室和双室渗透泵等。应用渗透原理设计的非口服控释体系有: 渗透泵栓、微型泵、电渗控制阀渗透泵、渗透泵膜、眼用渗透泵。

口服渗透泵的特点主要是: 释药不受环境 pH、搅拌速度、胃肠道蠕动等因素影响, 就是胃肠道内容物及黏液包裹了制剂体系表面, 药物仍能同样释放, 故体内外释药相关性好, 通过体外实验可预测体内释药速率。

1. 渗透压控释体系的配方

(1) 主药。

(2) 常用附加剂 渗透压控释体系的组成包括半透膜、药物、渗透活性物质及推进剂。推进剂为进一步控制释药速度和释药量, 在泵体系内加入类似具有活塞推力的添加剂成分。此类推进剂应无生物活性、无刺激性及无触发过敏反应, 室温下大多为固体或半固体, 加热至体温时溶为流体。常用的推进剂有: 可可豆脂、聚乙二醇、聚山梨酯、Myrj52、Myrj53 等。

2. 渗透压控释体系的制备工艺

单室渗透泵制剂, 其制备工艺与普通薄膜包衣片的制备工艺类似。将药物与黏合剂、填充剂、促渗透剂等混合均匀后制粒, 干燥, 压成片芯后包衣, 用激光或其他方法在包衣膜表面形成释药孔。

多室渗透泵制剂的片芯是双层片, 一层是药物与基质, 另一层是提供药物释放动力的促渗透聚合物。因此, 在片芯的制备上较为复杂。首先要选择适当的基质, 使药物能够均匀地分散在基质中。基质必须具有足够的渗透压, 使水分能够通过包衣膜进入膜内, 同时基质在水分的作用下能够形成易于流动的状态, 使药物的混悬液轻易地被推出释药孔。阴离子水凝胶是目前应用最为广泛的基质, 如甲基纤维素钠, 其离子基团可以产生渗透压使水分透过包衣膜, 同时, 干燥的基质又可以同药物一起采用常规压片方法压片。聚氧乙烯和羟丙基甲基纤维素等高分子材料常被用来制备促渗透聚合物层, 这些物质遇水膨胀后提供药物释放的动力。在促渗透聚合物层也可以加入一些无机盐, 提高包衣膜内外的渗透压差。在制备片芯时, 采用特殊的压片机, 首先将含药层压片, 然后把促渗透聚合物加在含药层的上面, 进行二次压片, 最终形成双层片。将双层片用常规的包衣方法进行包衣, 并用适当方法制备释药孔, 制成多室渗透泵。

拟渗透泵-流体压控释给药体系是在一层坚实的不透性衣壳内, 设置一个收压可塌瘪的容含液体药库, 药库外包一层吸水可膨胀的亲水交联聚合物 (聚羟基烷基甲基丙烯酸酯), 衣壳上部有一释药孔与药库相同, 衣壳底部有环形空隙。在体内通过环形空隙吸收消化液, 引起亲水层膨胀产生流体压力, 压缩药库将药液从释药孔输送出去。调节环形空隙和亲水隔层膨胀剂可控制释药速度。

(八) 膜扩散控释给药系统的设计

膜扩散控释剂型是指将水溶性药物及辅料包封于具有透性的、生物惰性的聚合物 (高分子) 膜中而形成的给药体系。药物在较长时间通过透性膜恒定、匀速向外扩散释放。这种利用扩散原理制备的控释剂型已成功地应用在透皮给药、眼科给药、宫内给药和口腔给药系统