

~~6550~~  
1405  
21

# 科学研究論文選編

1

沈阳药学院

1962年9月

沈 阳 药 学 院  
科 学 研 究 论 文 选 编  
第 一 期

---

目 录

|                                                     |                   |
|-----------------------------------------------------|-------------------|
| 国内外长效制剂的进展.....                                     | 顾学裘、陈瑞龙 (1)       |
| 长效制剂的研究 I. 长效对氨基水杨酸钠片 (长效派斯片) 的研究.....              | 顾学裘、鲍显辉、王文柱等 (27) |
| 长效制剂的研究 II. 长效安痛定片的研究.....                          | 顾学裘、陈瑞龙、赵德发等 (39) |
| “当归活血汤”药理作用机制的研究 III. “当归活血汤”舒张血管作用<br>机制的探索.....   | 袁文学、周健英、单 琨等 (49) |
| 双氢氯散疾的吸收、分布及排泄.....                                 | 宋振玉、李淑玉 (57)      |
| 治疗肺结核中药——羊胆汁有效成分的研究.....                            | 李乃宽、施慧笙等 (63)     |
| 嘧啶类衍生物的研究 I. N-[4-甲基-6-羟基嘧啶(2)]-氨基酸及其乙<br>酯的合成..... | 计志忠、张新华、宋修俭 (79)  |
| 褐藻酸磺酸酯的合成研究.....                                    | 庄有才、王金生等 (83)     |

研 究 简 报

|                             |                  |
|-----------------------------|------------------|
| 甲酰丙酮钠的分析.....               | 陈启槐、程世珍、朴英淑 (91) |
| 皂甙镜下溶血指数的测定.....            | 丁 源、张士杰 (95)     |
| 对硝基酚钠的利用.....               | 陈启槐、田 涛、张志远 (99) |
| 制备医用气溶胶的热液型雾化器的设计及性能测定..... | 郑俊民、陈瑞龙 (101)    |

# 国内外长效制剂的进展

顧学裘 陈瑞龙

(沈阳药学院药剂学教研组)

## 一、緒 言

长效制剂亦称延效制剂，为近代药剂中一种最新穎的制剂，在国内外許多文献中均作了綜合性介紹<sup>[1-12]</sup>，此种制剂在給药后能使药物在体内逐漸釋放，因而吸收緩慢，或減慢药物自机体排出的速度而呈現持久的药效，因此此种制剂具有下列許多优点：

1. 减少投药次数：长效制剂在給药后能在机体中維持較长时间的有效濃度，因而可减少投药次数，一般可由日服三次減为一日一次或多日一次，如植入片剂在皮下植入后能維持药效达数月之久，这就可減輕病人多次用药的麻煩与痛苦，特別对慢性病患者更为适宜，同时亦可减少医疗工作上的繁忙現象，并可节省药品，在增产节约方面亦具一定意义。

2. 可以根据需要而制成含有“速釋”及“緩釋”二部分药物的制剂，使其不仅具有长效作用，而且兼有“复效”作用，此种制剂特別适用于安眠药类。

3. 血药濃度平稳，沒有忽高忽低現象，在临床上易于掌握确实的疗效<sup>[13]</sup>，而且距离产生副作用或毒性的濃度較远，用药比較安全。因为当药物被机体吸收而产生治疗作用时，必須在血液达到一定的有效濃度，而且在此濃度上应保持較长时间，而一般药物在吸收后，其血药濃度系逐漸升高，其最高濃度可能远远超过了有效濃度，而后由于排泄及破坏，血药濃度逐漸下降，甚至低于有效濃度，当再次服药后，又重复此种現象，因此其血药濃度不可能保持恒定而呈忽高忽低的現象，如以血药濃度与相应的時間作图，則可看到有“峰”“谷”現象，如图1，而其最高濃度由于接近发生中毒的濃度而不能保証治疗上的安全。但长效制剂在給药后由于“速釋”部分药物的作用而使血药濃度很快升至有效濃度，然后“緩釋”部分药物逐漸釋放，使有效濃度維持一定時間，然后再緩緩下降，如同样以血药濃度及相应的時間作图如图2，則可看出其血药濃度比較平稳，消灭了“峰”“谷”現象。

4. 可減緩药物对腸胃道的刺激作用或減輕其副作用，如酒石酸銻鉀及蛇根硷分別制成长效制剂后，前者可緩和其对胃腸道的刺激性，后者可降低或避免在服用后发生头痛、眩暈、恶心等副作用<sup>[14]</sup>。

5. 制成长效制剂后貯藏期間比較稳定，遇胃酸易破坏的药物口服后亦不易再被破坏。

由于它具备了上述优点，因此近年来发展頗快，目前国内外在新药与新剂型寻找方

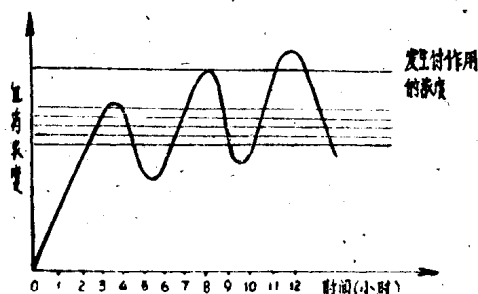


图1 每4小时服药后血药浓度变化示意图

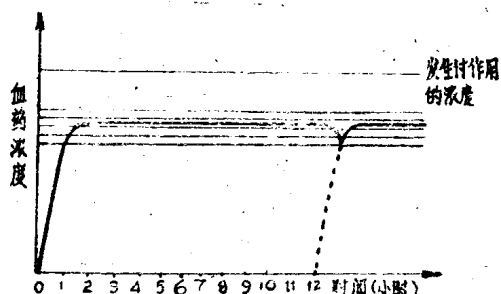
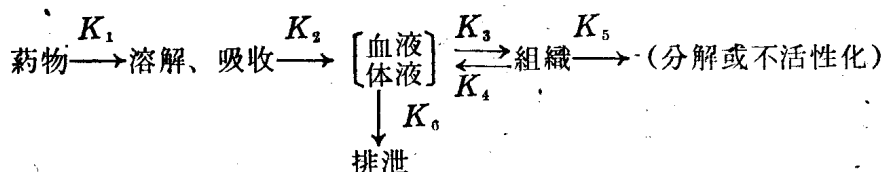


图2 服用长效制剂后血药浓度变化示意图

面均作为一个中心问题进行研究，特别是应用药剂学的方法制备长效制剂，由于采用各种剂型的多样性，制备方法简单，成本低廉，治疗效果亦较好，因此在药剂学领域中对长效制剂的研究与生产的进展亦较为显著。

## 二、长效制剂的设计原理及延长药物作用的方法

要设法使药物在机体内的作用延长，必须先了解药物在机体内的变化过程，才能有所依据，一般药物在体内的变化过程可表示如下：



其中  $K_1 \dots K_6$  分别为各反应的速度常数，若其值大时则药物在体内的有效时间短，反之，则有效时间可以延长，因此长效制剂的设计就在于设法使  $K$  值变小。

另外，根据药物在机体中破坏动力学的研究<sup>[15]</sup>，许多药物在体内破坏或排泄均按一级反应进行<sup>(16-18)</sup>，可以下列数学式表示之：

$$-\frac{dc}{dt} = KC \dots\dots\dots (1)$$

式中  $C$  = 血药浓度

$K$  = 反应速度常数

$t$  = 时间

如以  $C_0$  表示开始破坏时的血药浓度（即  $t = 0$  时的浓度），而  $C$  表示任一时间  $t$  时的浓度，将(1)式积分可得：

$$\int_{C_0}^C \frac{dc}{c} = -K \int_0^t dt$$

$$\ln C - \ln C_0 = -Kt \text{ 或 } \ln C = \ln C_0 - Kt \dots\dots\dots (2)$$

化成常用对数时成为

$$\log C = \log C_0 - \frac{Kt}{2.303} \dots\dots\dots (3.)$$

如以血药浓度的对数  $\log C$  与相应的时间  $t$  作图, 在符合一级反应时其图形为一直线。

Nelson<sup>[20]</sup> 及中岛荣一<sup>[10]</sup> 等指出, 当药物在体内维持一定血药浓度时, 则其吸收量与排泄量或破坏量之关系为:

$$\text{吸收量} = \text{排泄量或破坏量}$$

若药物的破坏或排泄为一级反应时, 则在任何时间  $t$  内所排泄或破坏的药物量  $A$  与当时药物浓度  $C_{\text{初}}$  之间的关系为:

$$\frac{dA}{dt} = KC_{\text{初}} \dots\dots\dots (4)$$

式中  $K$  为破坏或排泄的速度常数,  $K$  值除可用 (3) 式求得外, 亦可应用药物破坏的半效期 (药物在体内破坏 50% 所需的时间)  $t_{1/2}$  来表示:

$$K = \frac{0.693}{t_{1/2}} \dots\dots\dots (5)$$

将其代入 (4) 式得

$$\frac{dA}{dt} = \frac{0.693}{t_{1/2}} \times C_{\text{初}} \dots\dots\dots (6)$$

因为吸收量 = 排泄量或破坏量, 故 (6) 式亦即为

$$\text{吸收量} = \frac{0.693}{t_{1/2}} \times C_{\text{初}}$$

如果当给药后血中的最初浓度能较快地建立, 而在吸收过程中药物又未受到损失时, 则  $C_{\text{初}}$  亦可看作是能维持此种血药浓度时药物的最初剂量。

如求在指定  $t_s$  时间内药物破坏或排泄的总量  $A$  时, 可将 (6) 式积分求得:

$$A = \int_0^{t_s} 0.693 \cdot C_{\text{初}} / t_{1/2} dt = 0.693 \cdot C_{\text{初}} t_s / t_{1/2} \dots\dots\dots (7)$$

$$\text{即 } A = K \cdot C_{\text{初}} \cdot t_s \dots\dots\dots (8)$$

因为药物在体内的吸收量与破坏量相等, 而能按一级反应释放主药的制剂, 在指定时间内释放的药物量必与同时期内被破坏的量相等, 故在该时间内释放的药物总量应与  $A$  相等。因此, 只要知道药物的半效期或求出  $K$  值, 即可应用 (7) 或 (8) 式来计算出在血药浓度需要保持  $t_s$  时间时所需药物的量。

求  $K$  值或半效期 ( $t_{1/2}$ ) 的方法据文献报导<sup>[21] [22] [15]</sup> 一般有二种方法, 即血药浓度法与尿药浓度法。

应用血药浓度法时系在给药后每隔一定时间抽取血样, 测定其血药浓度, 将不同时间所得血药浓度的对数值作纵座标, 相应的时间为横座标作图, 如果该药物的吸收破坏规律符合一级反应, 则根据 (3) 式其图形应为一直线, 而此直线的斜率即等于  $-K/2.303$ , 由此可算出  $K$  值。

应用尿药浓度法时操作过程与血药浓度法类似，所不同者为檢样系采取不同時間排泄的尿液，測定其尿药浓度，然后同样以不同時間尿药浓度的对数值与相应的時間作图，得一直綫，根据其斜率亦可求得 $K$ 值。但此法仅适用于不被机体破坏而呈原来形态从尿中排出的藥物。

Swintosky 氏<sup>[21]</sup>曾对某些藥物的 $K$ 值作了計算，并报导了几种藥物經靜脉注射后的 $t_{1/2}$ 与 $K$ 值：

| 藥 物     | $t_{1/2}$ (小时) | $K$ (小时 <sup>-1</sup> ) |
|---------|----------------|-------------------------|
| 磺 胺 噻 唑 | 4              | 0.17                    |
| 磺 胺 吡 啶 | 6.5            | 0.11                    |
| 茶 硷     | 3              | 0.23                    |
| 水 楊 酸   | 19             | 0.036                   |
| 青 霉 素 G | <1             | <0.7                    |
| 四 圈 素   | 8              | 0.087                   |

在应用药剂学方法制备的口服长效制剂中，除有緩釋部分外，为了要使血药浓度在服药后，能較快地升至有效浓度，故尚含有速釋部分，因此，一剂长效制剂的总量应该为：

$$W_t = W_0 + A \dots\dots\dots (9)$$

式中  $W_t$  = 长效制剂的总量  $W_0$  = 能产生治疗浓度的剂量

$A$  = 在一定時間  $t_0$  內維持治疗浓度所需的量

如将(8)式代入(9)式中即成

$$W_t = W_0 + C_0 K t_0$$

公式(5)、(8)及(9)均为設計，計算长效制剂的依据。

关于延长藥物作用的方法，有化学、药理学及药剂学三种方法：

1. 化学合成的方法：用化学合成方法改变化学結構以使藥物长效，在近代藥物化学领域中是一个比較重要的研究方向；在不丧失藥物原有药效的基础上改变其某些結構<sup>[23]</sup>，从而創造了不少长效的化学藥物<sup>[24-44]</sup>，如磺胺二甲基嘧啶一般需6小时服一次，每次量为1.0~1.5g，如改为磺胺二甲氧基嘧啶，則由于作用持久，只需日服一次，每次1g<sup>[45]</sup>即可。应用改变化学結構的方法有时不仅可使藥物延效，而且亦可能改善其生理生化性質，使其作用加强，而副作用减少或消失，例如普魯卡因对心肌作用時間太短，且对中樞神經系統有显著的副作用，如用其衍生物普魯卡因酰胺就沒有这些缺点，因其对心脏的作用强于其对中樞神經系統的作用，又由于其不如母体之易被血浆酯酶所破坏，故作用時間可以延长<sup>[46] [47]</sup>。

2. 药理学的方法：由藥物在体内的变化过程示意图(第2頁)中可知，若藥物在机体内吸收速度( $K_a$ )，排泄速度( $K_e$ )与代謝速度太快，則在体内的血药浓度即不可能

持久，而药理学的方法即在于采用一种药物与主药共同给药，以延缓主药的吸收（减小 $K_a$ 值），或减低主药排泄的速度（减小 $K_e$ 值）或减缓药物的代谢作用，以达到延效目的。例如以普鲁卡因与肾上腺素合用作注射剂，后者可使局部血管收缩，延缓了普鲁卡因的吸收，使局部麻醉作用持久。将排泄竞争剂对羧基磺酰氨基苯甲酸（Carinamide）或对二丙基磺酰氨基苯甲酸（Probenecide）等<sup>〔48-50〕</sup>与青霉素，对氨基水杨酸及磺胺类等药物同服，由于其结构与主药相似，而可互相竞争排泄，使主药排泄速度减慢而达到长效作用。又如将二苯基代丁二氨基乙基乙酸酯（简称SKF-525-A）与巴比妥或环己烯巴比妥同时服用，此化合物本身虽无安眠作用，但能减缓主药的代谢而使药效延长<sup>〔51〕〔52〕</sup>。

3. 药剂学的方法：以药剂工艺学的方法，采用各种阻滞剂与主药制成各种剂型或包衣的方法，或将主药与其他高分子物质形成络合物再制成剂型，以延缓主药的释放而达到长效目的。应用药剂学方法制成长效制剂的工艺过程比较简便易行，剂型可多样化，剂量可灵活调节，而且不论在采用化学方法药理学方法延长药效时，最后都必须通过药剂工艺学的方法制成一种适于临床应用的剂型，因此目前在国内外应用此种方法生产的长效制剂迅速增加，对于这方面的研究亦成为药剂学领域中的中心课题之一，本文亦拟单就这方面加以综述。

### 三、用药剂学方法延长药物的作用。

#### （一）口服长效制剂

药物口服后必先溶解吸收，然后经血液或体液输送人体各部始能奏效，吸收快慢与血药浓度维持的时间，由多种因素决定之<sup>〔53〕</sup>。如药物的溶解度、粘滞度、pH值、亲水性或疏水性、表面积大小、溶媒与介质的性质及吸收的部位等等。易溶解于体液内的药物较易吸收，溶解度小的药物，则吸收缓慢，完全不溶解的药物则除由游走细胞吞噬后带入外，不能吸收。混有胶体物质的药物，因胶体微粒的吸附作用及其遮断吸收面的作用，使吸收较难。pH值不适宜时，有时本身溶解性的药物变成不溶解而析出沉淀时妨碍或延缓吸收。亲水性的药物与体液接触混和溶解快，吸收亦就容易，疏水性药物则反之。表面积的大小与吸收的关系，如丸片剂崩解后变成微细颗粒，表面积大，有利吸收，不易崩解或崩解成大颗粒，则吸收缓慢。配制药物的溶媒或所用的介质，亦往往对药物的吸收起到一定的影响。药物吸收的部位，按口服药物制剂而言，则制成一种不溶性制剂，如用化学络合法将某些生物硷类药物制成鞣酸盐，使其进入胃肠道后，逐渐分解释放药物，这样就延长了吸收的时间，因此制备一种口服长效制剂，必须从上列这些因素中考虑，使药物既能延长吸收时间，同时又能充分发挥疗效。口服长效制剂的制备方法可分下列几种：

#### （1）长效固体药物剂型（包括片剂、丸剂、颗粒剂及胶囊剂等）。

1. 肠溶衣法：近年来在口服固体长效制剂中广泛采用包肠溶衣法，由于干压包衣机的发明<sup>〔54〕</sup>，使包衣技术有了重大的革新，在选择肠溶衣原料与设计用肠溶衣法制备长效口服固体制剂的工艺时，必须了解肠溶衣在肠道中崩解的作用机制；肠溶衣物质的结

构中，都含有  $-\text{COOH}$  基或其他酸性基团，在 pH 值較低的胃液（剛吞服食物时 pH 1.67 左右，与蛋白質作用后，pH 值升至 3.0 左右）中不溶，而在 pH 值稍高的腸液（十二指腸 3.6~6.6，小腸 3.6~7.9）<sup>[55][56]</sup> 中溶解。因为腸溶衣在酸性介質中（PH 值低于 2 或 3），則所有酸性基团均在非解离状态（ $\text{R}\cdot\text{COOH}$ ），因此不溶解于介質中，如 pH 逐漸升高，則羧基呈解离状态的  $\text{R}\cdot\text{COO}^-$  而溶解。文献中記載虫胶包衣在 pH 6.4<sup>[57]</sup>，醋酸纖維素邻苯二（甲）酸酯（Cellulose acetate phthalate 简称 CAP）在 pH 5.7~5.8<sup>[58]</sup> 时才开始溶解，同时多酸聚合物如 CAP 在其羧基上游离羧基（或其他酸性基团）的含量与溶解度亦有关，作腸溶衣的 CAP 应含有游离羧基約 9~15%，这些羧基能在腸道中解离而溶解<sup>[59]</sup>。

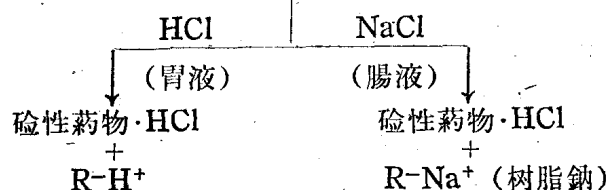
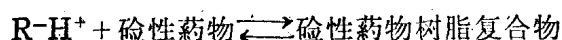
有些腸溶衣物質，在腸道中遇酶发生水解作用，有助于崩解。脂肪、脂肪酸或蜡类物質所包的腸溶衣，在腸道中遇胆盐或胆固醇，能被乳化而崩解<sup>[60][61]</sup>。腸溶衣崩解的其他因素如包衣的厚度、包衣与丸片表面之間的粘着力及包衣的光滑度等均有关<sup>[62]</sup>。

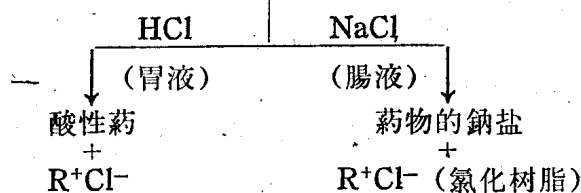
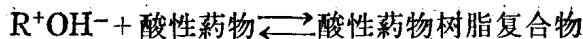
包腸溶衣的方法，目前生产单位大多在糖衣鍋中进行，將腸溶衣溶液用噴霧法噴于丸片剂的表面，根据包衣的层数来控制其崩解時間，較新的方法采用干压包衣法，將包衣原料先制成大小适宜的顆粒，直接压于丸片剂的表面。

包腸溶衣法中常見的例子如长效紅霉素磺胺类藥物多层片<sup>[63]</sup>將紅霉素与磺胺类藥物（S.T.或 S.D.）压成片心，外用 CAP 的丙酮溶液包制腸溶衣，然后再以同样的磺胺类藥物包于片心的外层。这样的多层片內服后，外层先在胃內崩解，使磺胺类藥物在血液中迅速达到有效濃度，然后片心在腸內崩解后，使磺胺类藥物繼續維持有效的血藥濃度，同时呈現紅霉素的疗效。

其他如长效安眠片<sup>[64]</sup>、緩解酒石酸銻鉀腸溶片<sup>[65]</sup>等均采用腸溶衣法，或包腸溶衣与其他方法結合以达到延长作用的目的。

2. 离子交换法：离子交换树脂吸附藥物后所成的复合物（简称葯树脂），可供制备口服的长效制剂，是最近几年来新的发展，在一些文献<sup>[66-70]</sup>中作了报导，这种制剂不仅使葯物发挥了持續的疗效，而且也能增加葯物的稳定性<sup>[80]</sup>与矯味作用。其矯味作用的原理，因口涎中离子濃度很低，以致不能將葯物交换出来。葯树脂的制法，根据葯物在水溶液中解离后所带的电荷，分別通过阳离子或阴离子交换树脂吸附柱，在一定条件下使离子交换树脂吸附一定量的葯物而成葯树脂，然后再用酸或硷溶液洗滌，使树脂表面的功能基团部分恢复到它原来的型式，而內部仍为吸附葯物的树脂复合物，經過含量测定，用真空干燥法干燥后，供制造片剂、胶囊剂、散剂或顆粒剂等。葯树脂經口服后，在消化道中遇胃液或腸液內的离子，发生交换作用而逐漸釋放葯物，經粘膜吸收后，呈現疗效。离子交换树脂对葯物的吸收与釋放过程，以下列各式表之：





离子交换树脂对药物的交换量与药树脂释放药物的速度，主要决定于药物的性质、树脂的特性（孔径大小<sup>[81]</sup>，颗粒大小<sup>[82]</sup> [83] 及交联度等）、交换时的温度以及胃肠道的离子浓度等因素。Brudaly 氏<sup>[84]</sup> 实验证明药树脂在不同 pH 值与不同体积的盐酸溶液中，药物释放的速度，只有很小的差别，影响不大。化学结构相同的药物，有时由于某些基团上的区别，对离子交换树脂的作用有显著的不同，如用 Amberlite IRA 400（强硷性离子交换树脂）对苄青霉素与青霉素 V 吸附后所得的两种复合物，经青霉素含量测定结果，苄青霉素树脂含青霉素 10%W/W，而青霉素 V 树脂则含青霉素达 30%W/W，此二种青霉素的化学结构虽然相同，但由于后者在苄基上多一个氧原子，因此在交换量上就大有区别。青霉素 V 树脂作用的时间比单纯的青霉素 V 或苄青霉素持久<sup>[85]</sup> [86]。

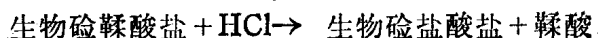
树脂的特性对维持药效的影响，主要决定于树脂不扩散部分的交联度，例如用 Amberlite IRA 400（15%交联度）和 Amberlite IRA 401（2%交联度）制备青霉素 V 树脂，然后将这种药树脂，混悬在三种不同浓度（N/5，N/10，N/20）的盐酸溶液中，密闭，旋转，每隔半小时或一小时将盐酸液由管内取出进行分析，以比较两种青霉素 V 树脂中青霉素 V 的释放速度。实验结果证明，离子交换树脂的交联度高的（Amberlite IRA 400）在起初释放药物比交联度低的（Amberlite IRA 401）释放得快，二小时以后则相反。

阳离子交换树脂的解离常数对药物的释放有显著的影响，弱酸性羧基型离子交换树脂的药物复合物，在接近胃酸的 pH 值时，药物释出较迅速而完全，但强酸性磺酸型离子交换树脂释药时间较慢，在洗脱 8 小时后，药树脂中尚含有较大量的药物<sup>[87]</sup>。

药树脂制成的长效制剂，在临床上应用渐趋广泛<sup>[88-97]</sup>，如可待因、二氢可待因、吗啡及其衍生物类、肾上腺素、麻黄硷、安非他明、奎宁、巴比妥衍生物类，维生素 B<sub>1</sub>、B<sub>2</sub>、B<sub>6</sub>、B<sub>12</sub> 及叶酸等等均可制成树脂复合物，不仅能延效，而且具有矫味和易于保存等优点。

离子交换树脂不单纯与一种药物交换，而且还能与二种以上的药物交换在一种树脂上，其释放药物的量，是以同样比例同时释出，因此利用这种特性，可制备复方的长效制剂。如双氢可待因酮与苯妥咯沙明（Phenyltoloxamine 一种抗组织胺药）树脂，可配制复方镇咳剂<sup>[98]</sup>。

3. 化学络合法：许多有机碱类药物，欲达到持续的疗效时，可与鞣酸络合成不溶性或微溶性的鞣酸盐，这种络合物压成的片剂口服后，遇酸性胃液即水解，徐徐释放药物而现长效作用<sup>[99]</sup>。



近年来在临床上曾采用鞣酸苯丙胺 (Amphetamine tannate 或称 Tanphetamine) 作为长效的口服制剂, 得到良好的效果<sup>[10]</sup>。

这些络合物制备时有机碱与鞣酸的比例约为 5:1 克分子量, 二者分别配成醇溶液合并后, 用多量冰水稀释, 至鞣酸盐的沉淀完全析出为止, 用布氏漏斗吸滤, 再用冰水洗滌, 然后真空干燥, 得无晶形白色或黄色的粉末。压制长效片剂时, 一般采用两种溶解度不同的药物混和后制成颗粒压片。如可待因的磷酸盐与鞣酸盐混合压成的药片, 磷酸盐溶解度大, 吸收快, 鞣酸盐在酸性胃液中徐徐水解后吸收, 作用较磷酸盐迟缓。

此法可用于抗菌素、维生素、生物碱类及其他有机碱药物等。

4. 用阻滞剂掩护药物法: 系采用一种阻滞剂与药物混合制成崩解较缓的颗粒后压制药片, 或用阻滞剂分别制成几种在消化道内具有不同释放速度的颗粒, 再与不加阻滞剂单纯的药物颗粒按一定比例混和后, 压成药片, 或装入胶囊中, 则口服后不加阻滞剂的颗粒, 迅速崩解, 立即显效, 这种颗粒称为“速释颗粒”, 加阻滞剂的颗粒, 按阻滞剂的含量不同逐渐崩解, 阻滞剂含量低的较含量高的快些, 这种颗粒通称为“缓释颗粒”, 因此, 用这种复合的颗粒制成的药片或胶囊, 不仅具有长效作用, 且能达到复效的作用。

阻滞剂一般采用高分子的疏水性或亲水性物质, 见于文献的有下列几种:

疏水性阻滞剂

$C_{12}\sim C_{31}$  高级脂肪酸类: 硬脂酸、棕榈酸等

$C_{10}\sim C_{22}$  脂肪酸甘油酯类: 单硬脂酸甘油酯、二硬脂酸甘油酯等。

$C_{10}\sim C_{22}$  脂肪酸的二元醇酯类: 单硬脂酸丙二醇酯 (Glycolum propylenicum stearicum)、双乙二醇硬脂酸酯 (Glycolum Diethylenicum stearicum) 等。

$C_{21}\sim C_{31}$  高级脂肪醇类: 鲸蜡醇、硬酯醇、鲸硬脂醇。

$C_{24}\sim C_{62}$  高级脂肪酸与高级脂肪醇所生的酯类: 棕榈酸鲸蜡醇酯等。

山梨醇与高级脂肪酸所成的酯类:

司盘 (Span) 类: “司盘-20”——月桂酸酯、“司盘40”——棕榈酸酯、“司盘60”——硬脂酸酯、“司盘65”——三硬脂酸酯、“司盘80”——单油酸酯。

类脂类物质: 羊毛脂、蜂蜡、鲸蜡等。

烃类: 石蜡等。

树脂类: 松香、虫胶。

高分子聚合物: 硅油 (Silicones) 类: 甲基硅油<sup>[11]</sup>。

亲水性阻滞剂

各种纤维素衍生物类: 羧甲基纤维素钠、醋酸纤维素、醋酸纤维素邻苯二甲酸酯等。

右旋酞酐

海藻酸盐及其衍生物: 海藻酸钙盐、海藻酸丙二醇酯等。

树胶类: 白芨胶、阿拉伯胶、桃胶、杏胶。

聚氧乙烯二醇类

聚氧乙烯吡咯酮。

用阻滯劑掩護藥物法製備的口服固體長效製劑，常用的有片劑、膠囊劑、顆粒劑及丸劑等。長效片劑的製法，有很多種類型，如用兩種或兩種以上不同溶解度的顆粒混合後壓片，其中一種顆粒採用普通的粘合劑製成“速釋顆粒”另一種顆粒加有不同含量的阻滯劑，作為“緩釋顆粒”。如長效硫酸右旋苯丙胺片<sup>[102]</sup>，系用二硬脂酸甘油酯作阻滯劑與一部分硫酸右旋苯丙胺製成“緩釋顆粒”。另一部硫酸右旋苯丙胺則用明膠溶液（13%）作粘合劑製成“速釋顆粒”，分別制粒乾燥混合後壓片。長效磺胺噻唑片<sup>[103]</sup>系按一般磺胺噻唑顆粒50%，含10%硬脂酸的顆粒25%，及含20%硬脂酸的顆粒25%等三種顆粒混合後壓片而成，每片含磺胺噻唑0.5g，經臨床試驗，每12小時給藥一次，良好的療效。藥物在血液中維持有效濃度的時間，較一般磺胺噻唑片約延長3倍以上，劑量每天給藥2次，每次1~2片。

作者等用類似方法研究了長效派斯片<sup>[104]</sup>與長效安痛定片<sup>[105]</sup>。選用硬脂酸、蜂蜡、硬脂酸——硅油、蜂蜡——硅油及甲醛明膠等作阻滯劑，並比較了延效的時間。

長效青霉素片系用硬脂酸為阻滯劑和碳酸鈣、磷酸鈣、淀粉製成“緩釋顆粒”和青霉素鉀鹽混和後壓片<sup>[106]</sup>。國外另一專利<sup>[107]</sup>中介紹了一種長效青霉素片，內服後可使血液中有有效濃度維持10~12小時。其製法：系取苄青霉素鉀鹽（1600單位/mg）423g，碳酸鈣33.75g，純碎纖維素（30~50 $\mu$ ）82.5g及羧甲基纖維素鈉6g，充分混和，製成顆粒，然後在此顆粒中加純碎纖維素10.5g，羧甲基纖維素鈉6g及硬脂酸鎂12g，混和後壓成1500顆片心，每顆重0.4g，將片心按下列順序包衣：（1）用聚氧乙烯二醇-6000包隔離層，（2）腸溶衣，（3）隔離層，（4）聚乙烯吡咯酮與聚氧乙烯二醇的混合物包衣，（5）用青霉素粉包衣，（6）隔離層，（7）粉衣層，（8）顏色糖衣層。最後製成的長效青霉素片中，在片心內含青霉素400,000單位，包衣中含100,000單位。成品經體外試驗證明，在人工胃液中包衣內的青霉素，在15分鐘內即全部釋放，而包腸溶衣的片心中所含的青霉素，在人工腸液中才能逐漸釋放，約持續4小時。

其他許多鹽類藥物如氯化鈉、氯化銨及三溴等壓成長效藥片，由於口服後釋放緩慢，可減少對胃粘膜的刺激作用。其方法系用纖維素衍生物如醋酸纖維素、硝酸纖維素等的溶液噴於鹽類的結晶表面，使形成一薄膜後壓片，或將壓成的藥片噴上一層纖維素衍生物的薄膜<sup>[108]</sup>。

長效膠囊劑即將主藥一部分製成“速釋顆粒”另一部分加各種不同含量的阻滯劑，製成“緩釋顆粒”，或在一般顆粒外包制不同厚度的腸溶衣，然後將這些顆粒按劑量並照一定比例配合後裝於膠囊中，製成長效膠囊劑。

長效丸劑：大多亦採用加阻滯劑的方法，特別如中藥丸劑自古就認為作用緩和療效持久的一種劑型。金元間李杲曾說過：“丸者，緩也，舒緩而治之也”。宋沈括更有“大毒者須用丸”之說。中藥丸劑中尤以糊丸與蜡丸作用更為遲緩。凡以淀粉加水製成稠糊（米糊或面糊）做賦形劑製成的丸劑稱為“糊丸”，如“傷寒論”的烏梅丸即“飯熟，搗泥和藥令相得……丸如梧桐子”，正如李杲所說“……稠面糊，取其遲化……”因為面糊製成的丸晾乾後硬結，在胃內遲遲崩解，現在的糊丸大多為小型丸劑，如半硫丸，主治老年陰虛便秘。

凡以蜂蜡為賦形劑製成的丸劑，稱為蜡丸，唐時孫思邈“千金要方”中的五邪丸，

可能是蜡丸的开始，元李杲曾謂“蜡丸取其难化而旋，旋取效，或毒药不伤脾胃也”又說“丸药用蜡，取其固护药之气味势力，以过关膈而作效也”。药料与蜡混合后，相当坚实，有的則要求其“旋”于直腸后再起作用，以免“伤脾胃”，故蜡丸中往往含有較多的剧毒药或刺激性强的药物，因其崩解和释放緩慢，可以防止中毒或对胃粘膜的强烈刺激，某些药物要求在腸道发挥作用的，往往亦制成蜡丸<sup>[107][110]</sup>。

5. 药物由塑料的片剂骨架中扩散的方法<sup>[111-114]</sup>：这是一种新穎的口服长效片剂，是选用一种惰性物质如塑料作基質，与药物混和，采用重压法制成不崩解的片剂。这种片子中具有无数間隙孔道，药物充滿于小孔中，服后由于胃腸液的滲入，将药物溶解，然后慢慢扩散出来，达到延效作用。塑料片基則保持原形，經胃腸道排出体外。

## (2) 长效液体药物剂型

长效口服液体剂型制备的方法很多，一般选用水微溶性或不溶性的药物，加高分子物质如聚乙烯基吡咯酮、纖維素衍生物、树胶类、海藻酸钠及右旋酞酐等配成水混悬液，有时先将药物分別制成大小不同的顆粒后，与高分子物质配成混悬液，使延长药物在体内吸收的时间。例如六甲基季铵（Hexamethonium）<sup>[115]</sup>，是一种抗高血压药，其水溶液中加入25%聚乙烯基吡咯酮或20%右旋酞酐（分子量20,000），能延效5~7小时，若另加0.5%盐酸麻黄硷，則药物释放更緩。紅霉素的长效液体剂型，常采用水不溶性的碳酸乙酯紅霉素或硬脂酸紅霉素配成口服水混悬液<sup>[116]</sup>。如硬脂酸紅霉素口服混悬液，每ml含硬脂酸紅霉素20mg，加对羟基苯甲酸甲酯0.1%与对羟基苯甲酸丙酯0.02%为防腐剂，羧甲基纖維素钠为混悬剂，枸橼酸钠为緩冲剂，糖精钠为矯味剂，内服后紅霉素經胃部不被胃酸破坏，且能緩緩游离紅霉素，发生长效作用。另一种方法，将药物与阻滯剂熔融混和，冷却后粉碎成100~200目細粉，然后用高分子物质配成混悬液。例如磺胺甲基噻二唑（Sulfamethylthiadiazole）先与二硬脂酸甘油酯熔融混和，攪拌冷却，使固化后，粉碎成100~200目細粉，然后用高分子物质配成濃度0.25g/5ml的混悬液，服用后疗效持久。另一份专利<sup>[117]</sup>中介绍了这样的制法：选一种阻滯剂（如石蜡、硬脂酸等），溶于250g氯仿中，加热至55~60°，加磺胺甲基噻二唑100g，攪拌成均匀的混悬液，然后噴霧干燥，所得細粉，用西黄蓍胶1%，硫酸十二（烷）酯钠（Sodium dodecyl sulfate）0.05%作混悬剂，对羟基苯甲酸的甲酯0.0625%与丙酯0.0125%为防腐剂，另加蔗糖24%配成长效的混悬液。

长效口服液体剂型有的将不溶性药物混悬在乳剂赋形剂中制成，亦有将药粉包衣后制成混悬液的。乳剂赋形剂一般是采用食用植物油50%，加若干乳化剂制成水包油的乳剂，然后将不溶性药物或已包衣的药物粉末混悬于其間，这种混悬液对延长磺胺类药的吸收，似有一定規律。例如磺胺异恶唑（Sulphisoxazole）不論制成乳剂混悬液或水性混悬液，均容易自胃腸道吸收，血中濃度无大差别，但乙酰磺胺异恶唑（Acetylsulphisoxazole）則不同，乳剂混悬液能使血液中濃度較高。磺胺嘧啶的乳剂混悬液服后須8小时血中濃度才达到最高峰，而在水混悬液中服后仅4小时血中濃度已达最高峰。

最近我国对口服液体长效制剂亦进行了一系列的研究<sup>[118]</sup>，創制了一些比較好的剂型，如干燥混悬剂、干糖浆剂等，为了保持药物的稳定性与携带的方便，这种制剂的成品是干燥的顆粒，临用前加一定量的水加以振搖，制成混悬液或糖浆，可按容量給药，

特别对小儿科的分剂量，更为方便。如长效四圈素混悬剂、长效安眠药混悬剂及长效矫味合霉素干糖浆剂等。在这种颗粒中，前两种制剂是由“速释颗粒”与“缓释颗粒”两部分按一定配比混合而成。后一种则由“主药颗粒”（加有阻滞剂并用玉米朊包衣的）与“赋形颗粒”配合而成。

口服长效制剂在专利文献<sup>〔119-156〕</sup>中介绍的尚有不少，大多与上述方法大同小异，限于篇幅，不一一赘述。

## （二）长效注射剂

近年来苏联及其他国家学者从事所谓“蓄积性制剂”的研究，此类制剂经肌肉注射后，形成蓄积的部位，类似“小仓库”，药物再由此部位逐渐释放吸收，发生药效，使作用持久。制造此类长效注射剂的方法，不外下列几种方法：采用脂肪性溶媒制成溶液或混悬液，水溶性的药物有的用高分子化合物制成粘稠的水溶液，水不溶性的药物制成水混悬液或乳浊液，同一药物由于选用不同的溶媒，或制成不同的剂型，在体内释放吸收与延效的时间完全不同，兹以青霉素为例说明之，用各种青霉素注射液肌肉注射1万单位后，所显的血药浓度变化如图3<sup>〔157〕</sup>。

长效注射剂的制法，根据剂型分类如下：

### （1）混悬型长效注射剂

1. 油混悬液：系用中性植物油、蜂蜡、羊毛脂等为基质，将油不溶性药物制成混悬液，其吸收速度与延效时间与药物颗粒的大小、混悬液的粘稠度等有密切关系<sup>〔158〕</sup>。

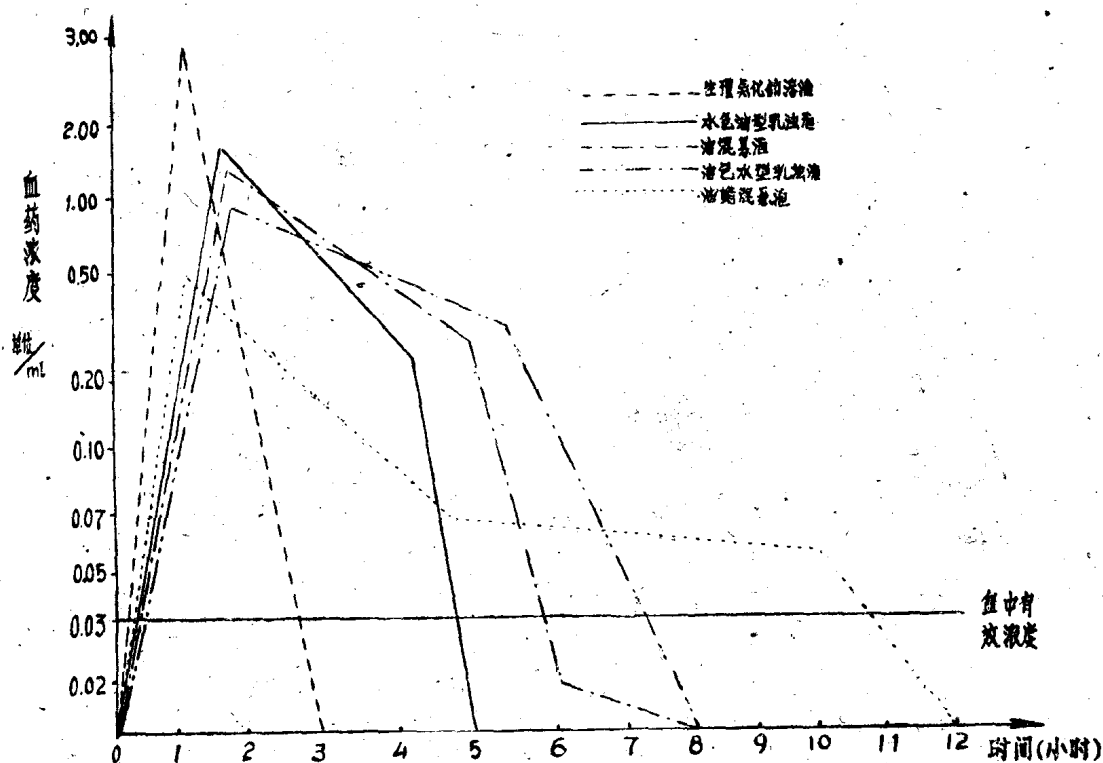


图3 各种青霉素制剂肌肉注射后的血药浓度比较

屬於油混懸液的長效注射劑，常見的有抗菌素類與激素類藥物。

**抗菌素類：**抗菌素的油混懸液如“油制苄青霉素普魯卡因注射液<sup>[159]</sup>”，“油制噻啉苄青霉素注射液”（*Injectio Pyrimidini Benzylpenicillini Oleosa*<sup>[160]</sup><sup>[161]</sup>及油制金霉素注射液<sup>[162]</sup>等。茲以“油制苄青霉素普魯卡因注射液”為例說明此類制劑與延長血藥濃度的關係。

苄青霉素普魯卡因本身是一種蓄積性藥物（不溶性）<sup>[163]</sup>，用麻油加單元硬脂酸鋁作基質制之。如單純用植物油作基質，延效約24~28小時，加油量的2%單元硬脂酸鋁，則延效達72~96小時，且另具觸變膠的性質<sup>[164]</sup>，使成品靜置時呈固體狀，臨用時加以振搖，則即液化，以方便用注射器抽取。在靜置過程中可免微粒在混懸液中凝聚或析出沉澱。

苄青霉素普魯卡因結晶的形態和顆粒大小與吸收的快慢有關。顆粒愈大則吸收愈慢<sup>[165]</sup>，但為延緩吸收作用，使顆粒過於粗大，亦不相宜，因大顆粒的混懸液不僅抽取或注射時會堵塞針頭，且注射後局部疼痛。與此相反，Woodard氏<sup>[166]</sup>認為油混懸液的顆粒愈小（5 $\mu$ 以下），吸收反而愈慢，其機制因顆粒愈小，則被膠體所形成的格子結構包圍愈緊，以致脫離較難，也有人認為顆粒愈小，則在膠粒表面上生成的吸附膜愈牢，同樣使脫離困難。但均未被証實。中國藥典規定，含5 $\mu$ 以下的顆粒不得少於65%，最大的顆粒，不得超過50 $\mu$ 。張四維氏<sup>[167]</sup>等對苄青霉素普魯卡因的微粒結晶方法作了研究，在高濃度的苄青霉素鉀鹽溶液中，加入鹽酸普魯卡因溶液，在低溫（-10°C）及劇烈攪拌下生成直徑在1~2 $\mu$ 圓形顆粒，作為晶種，在結晶開始時，加入這種晶種，劇烈攪動，由於晶核的增多，在每個晶核上相應地成長部分結晶，這樣則結晶速度快，顆粒細，並獲得適宜的結晶形態（板狀或針狀結晶不適宜供制本品），這樣的結晶方法，顆粒直徑0.5 $\mu$ 的在70%以上，最大不超過50 $\mu$ ，制成的油混懸液，色澤純白均勻，粘稠度適宜，久置後不分層。

**激素類：**激素制成油混懸液的如鞣酸加压素注射液（*Injectio vasopressini Tannici*）系加压素（*Vasopressin*）與鞣酸結合成不溶性的化合物所制成的油混懸液，由於注射後在體內吸收極慢，可延效達36~48小時之久<sup>[168]</sup>。

油制腎上腺素注射液為腎上腺素鹽基的滅菌油混懸液。作用較腎上腺素鹽基的水溶液持久<sup>[169]</sup>。

此類混懸液注射時比較疼痛，混懸液在容器中不易抽淨，形成浪費等，是其缺點。

2. 水混懸液：許多水不溶性藥物如苄青霉素普魯卡因、性激素、醋酸可的松、氫化可的松等，可加高分子物質如聚乙烯基吡咯酮、聚氧乙烯山梨醇脂肪酸酯類（商品名“吐溫”類）、纖維素衍生物類、右旋醣酐及海藻酸鈉等作混懸劑制成水混懸液。其優點注射時不若油溶液或油混懸液的疼痛，同時注入局部後，水迅速吸收，將結晶沉積於組織中，再逐漸釋放吸收，使呈現持久性療效。這類劑型又可配成一部分速效與一部分長效的混合液，注射後血藥濃度迅速出現高峰，但有效濃度能維持較長時間。

**抗菌素類：**青霉素與鏈霉素等都可制成長效的水混懸液。如苄青霉素普魯卡因水混懸液（*Injectio Benzylpenicillini Procaïnici Aquosa*）每ml含300,000國際單位。可用羧甲基纖維素鈉0.48%，吐溫-80 0.086%作混懸劑，無水枸橼酸鈉1.44%作緩沖劑，

硝酸苯汞为抑菌剂。由于苄青霉素普鲁卡因在水中的溶解度极微(约5000单位/ml),故制成的水混悬液,较溶解性青霉素盐的水溶液稳定,且效用持久。据研究<sup>[170]</sup> 1ml含300,000单位的制品,在室温贮存二年,仅失效5%。Levin氏<sup>[171]</sup>在苄青霉素普鲁卡因水混悬液中加入盐酸普鲁卡因1~3%,能使苄青霉素普鲁卡因的溶解度由5000单位/ml降至约1000单位/ml。则使混悬液的抗菌效价能保持更长的时间,注射后延效作用更持久。Swintosky氏<sup>[172]</sup>用枸橼酸钠10%,枸橼酸0.2%,盐酸普鲁卡因2%,山梨醇40%及葡萄糖酸钠25%作为混悬剂,能使苄青霉素普鲁卡因在水中的溶解度降至0.036mg/ml (25°C),具延效作用。

其他混悬剂曾被采用的如植酸钠0.1~0.2%<sup>[173]</sup> 纯牛胆汁与去氧胆酸钠<sup>[174]</sup>等或先将苄青霉素普鲁卡因细粉(250目),用卵磷脂的氯仿溶液喷雾包衣,使粉末含卵磷脂1~1.5%,干燥后用2%聚乙烯基吡咯酮与1%枸橼酸钠配成混悬液<sup>[175]</sup>。

浓度较高的水混悬液,含苄青霉素普鲁卡因600,000单位/ml。系取苄青霉素普鲁卡因(结晶直径约50 $\mu$ ,效价985单位/mg,表面系数5,600cm<sup>2</sup>/g)304.6g,苄青霉素普鲁卡因(结晶直径约5 $\mu$ ,效价985单位,表面系数24,100 cm<sup>2</sup>/g)304.6g。枸橼酸钠14g,吐温-80 1g,对羟基苯甲酸甲酯0.943g,对羟基苯甲酸丙酯0.105g及蒸馏水524.0g,配制时先将枸橼酸钠,吐温-80,甲基与丙基尼泊金等加蒸馏水溶解,然后与二种苄青霉素普鲁卡因研匀制成1000ml水混悬液<sup>[176]</sup>。

英国药典<sup>[177]</sup>中亦收载一种浓苄青霉素普鲁卡因注射液,含苄青霉素普鲁卡因300,000单位/ml与苄青霉素100,000单位/ml,该制剂具有速效与延效两种作用。

为了制得稳定的苄青霉素普鲁卡因水混悬液,除选择适宜的混悬剂外,常添加抑菌剂,如甲基、乙基、丁基或丙基尼泊金<sup>[178]</sup>,酚(0.5%),苯甲醇(1.5%)及十六烷三甲基溴化铵(Cetrimide)0.01%<sup>[179]</sup>等均曾被采用。甲醛溶液(40%)0.06%亦可用为防腐剂<sup>[180]</sup>。

其他不溶性青霉素亦可配制长效的水混悬液,如长效西林(二苄乙二胺苄青霉素)<sup>[181]</sup>。肌肉注射长效西林的混悬液300,000单位,能维持有效的血药浓度5~7天,如一次注射600,000单位,则能维持2周之久<sup>[182]</sup>。青霉素O氯代普鲁卡因(Chloroprocaine penicillin O)为一种“蓄积型”青霉素盐<sup>[183]</sup>,市售的商品名:“Depo-Cer-O-Cillin”<sup>[184]</sup>是一种灭菌散剂,临用前注入适量注射用水或灭菌等渗氯化钠溶液,稍加振摇,即成均匀的水混悬液。

长效链霉素植酸盐混悬液系将链霉素植酸盐混悬于卵磷脂2.1g,吐温-40 0.99g,羧甲基纤维素钠0.6g加水至300ml所成的混悬剂中,为一种供肌肉注射的长效制剂<sup>[185]</sup><sup>[186]</sup>。

**激素类:**配制长效水混悬液的激素,常用的有下列几种 ①促肾上腺皮质激素(AC-TH),单纯的ACTH注射液,注射后显效较速,但效力消失亦较快,如以25单位肌肉注射,在4~6小时内显效达最高峰,但在8~12小时内,血药浓度逐渐消失,故须每6~8小时注射10~25单位,以保证继续维持疗效。ACTH的长效注射剂,是将ACTH与带有硫酸、磷酸或硫代磷酸等基团的高分子物质如肝素、海藻酸<sup>[187]</sup>、果胶酸、右旋酞酐或玻璃酞酐酸(Hyaluronic acid)<sup>[188]</sup>等结合成偶联复合物,具有长效作用<sup>[189]</sup><sup>[190]</sup>。

ACTH 与各种硷性蛋白質（如魚精蛋白、組蛋白、血球蛋白）和金屬盐类（如醋酸鋅等）結合成絡合物配制的水混悬液，可延效达 5~6 天<sup>[191]</sup> <sup>[192]</sup>。沈阳药学院药厂生产的一种长效 ACTH 注射液<sup>[193]</sup>，临用前在 ACTH-鋅注射液中加入 1%  $\text{Na}_2\text{PO}_4$  緩冲液搖匀，即得均匀的混悬液，此微粒結晶主要为硷式磷酸鋅  $[\text{Zn}(\text{OH})(\text{PO}_4)]$  与 ACTH-鋅的复合物。經皮下或肌內注射后，微粒結晶沉积于組織中，ACTH 徐徐溶出，发挥作用，其中所含的鋅对促使 ACTH 分解的酶有抑制作用，使注入的 ACTH 均能有效利用。

其他文献<sup>[194-207]</sup> 中亦介紹用硫酸鎳（每 ACTH 10 单位加 3mg）、磷酸鋅以及 Zn、Ni、Co 的氢氧化物等与 ACTH 結合成不溶性复合物，制成水混悬液，pH 值接近中性，注射后能延效达 24~72 小时之久。

ACTH 的延效作用与其顆粒的大小亦有关，凡顆粒直徑在 0.001mm 左右者，临床疗效較顆粒直徑在 0.03mm 以上者短，制品中 ACTH 的濃度越高，顆粒直徑越大<sup>[201]</sup>。

② 醋酸可的松水混悬液系用羧甲基纖維素 0.5% 与吐溫-80 0.4% 作混悬剂制之<sup>[202]</sup>。亦有用聚乙烯吡咯酮 10% 为混悬剂，醋酸可的松粉末的粉碎度要求不超过  $10\mu$ <sup>[203]</sup>。

氢化可的松的长效注射液，可用聚乙烯基吡咯酮（10%）或聚乙烯醇（Polyvinyl alcohol）作混悬剂制成水混悬液，微粒直徑要求不超过  $10\mu$ <sup>[203]</sup>。另一种方法系用吐溫-80 与山梨醇作混悬剂制之<sup>[204]</sup>。

③ 性激素类：苯甲酸雌素二醇水混悬液<sup>[205]</sup> 可选用白明胶、甲基纖維素、果胶、海藻酸鈉或聚乙烯基吡咯酮等为混悬剂制之。另一专利文献<sup>[206]</sup> 介紹的制法：在安瓿（甲）的 2ml 混悬液中含白明胶 0.4g，KCNS 0.1g， $\text{CaCl}_2$  14mg 及苯甲酸雌素二醇 100mg。安瓿（乙）中含 4mg  $\text{H}_2\text{CO}$  于 0.5ml 蒸馏水的溶液。临用前分別热至  $37^\circ\text{C}$ ，然后将安瓿（甲）的混悬液抽出注入安瓿（乙）中，搖匀，立即肌肉注射，則由于明胶遇甲醛变性后，使苯甲酸雌素二醇沉积于局部，逐漸釋放，呈現持久的药效。Simond 氏等<sup>[207]</sup> 研究了此类雌性激素的水混悬液在机体内作用的长短与其結晶的大小頗有关，大的結晶所显的药效較持久。

丙酸睾丸酮的水混悬液除用聚乙烯基吡咯酮<sup>[208]</sup> 或羧甲基纖維素鈉<sup>[209]</sup> 作混悬剂外。文献中还介紹了二种特殊的方法：一种是将丙酸睾丸酮 1g，溶于 40ml 醚中，加卵磷脂 4g 混和，然后蒸去醚，分次加注射用水 900ml，繼加葡萄糖 50g，盐酸硫胺 2g，攪拌使溶解，再加适量注射用水至 1000ml。此混悬液經肌內注射后，水溶液迅速被組織吸收，遺留丙酸睾丸酮結晶在組織中，逐漸游离睾丸酮被吸收，能达到延效的作用<sup>[210]</sup>。

另一种方法是使丙酸睾丸酮結晶吸附于  $\text{AlPO}_4$  胶粒上所成的水混悬液。注射后能使作用延續至 30 天之久<sup>[211]</sup>。

黄体酮的水混悬液系用黄体酮 0.3g，吐溫-80 0.6g，羧甲基纖維鈉 0.15g，氯化鈉 0.27g，苯甲醇 0.3g 与注射用水 30ml 制之<sup>[212]</sup>。亦有将黄体酮与聚乙烯基吡咯酮混合制成粉末安瓿，临用时加注射用水搖匀成水混悬液<sup>[213]</sup>。

④ 胰島素与各种硷性蛋白質类（如魚精蛋白、血球蛋白、組蛋白等）及鋅盐結合成不溶性的絡合物，此种絡合物的溶解度較單純的胰島素为小，故可制成长效的水混悬

液，注入体内后缓缓分解，放出胰岛素，能维持较长时间的药效<sup>[214]</sup> <sup>[215]</sup>。加锌盐的目的<sup>[216]</sup>，不仅能使胰岛素获得适宜的结晶（钴、镍、铬盐类也有同样作用，但锌盐效果最好），且添加少量锌盐，能使混悬液较为稳定，注射后吸收更为缓慢。下表系各种胰岛素注射液作用时间的比较<sup>[217]</sup> <sup>[218]</sup>。

| 胰 岛 素 制 剂                                     | 血 糖 下 降 作 用    |                |                 |
|-----------------------------------------------|----------------|----------------|-----------------|
|                                               | 作用发现时间<br>(小时) | 最高发现时间<br>(小时) | 延 效 时 间<br>(小时) |
| 普通胰岛素<br>结晶胰岛素注射液                             | 0.5—1          | 2—5            | 6—8             |
| 长效胰岛素<br>胰岛素锌血球蛋白注射液                          | 1—2            | 6—10           | 18—24           |
| 结晶胰岛素锌鱼精蛋白注射液<br>(Isophane Insulin Injection) | 2              | 8—10           | 20—25           |
| 胰岛素锌鱼精蛋白注射液                                   | 3—4            | 12—14—18       | 24—36—48        |
| 半慢作用胰岛素<br>(Semilente Insulin)                | 1—1.5          | 10—20          | 12—14           |
| 慢作用胰岛素<br>(Lente Insulin)                     | 1—1.5          |                | 14—24           |
| 超慢作用胰岛素<br>(Ultralente Insulin)               | 3              |                | 24—36           |

**维生素类：**维生素 B<sub>12</sub> 的长效注射液，系将维生素 B<sub>12</sub> 与锌盐、鞣酸等作用成不溶性复合物，然后混悬于水溶液或含明胶的水溶液中，含维生素 B<sub>12</sub> 为 500r/ml。与同样浓度的生理盐水灭菌溶液作皮下注射，后者在血液中仅维持44小时，而长效注射液则延效达216小时之久<sup>[219]</sup>。

#### (1) 溶液型长效注射剂

1. 油溶液：系用各种中性植物油或油酸乙酯作为溶媒，制成药物的油溶液，经肌肉注射后，在局部形成“小仓库”，使药物逐渐释放，呈现疗效，其释药速度与主药的溶解度有关。如用有机酸酯化性激素制剂，由于酯化后的化合物溶解度的改变，影响对体液与溶媒之间的分配系数。如丙酸睾丸酮比睾丸酮更易溶于油中，相反的难溶于水，从注射部位转入水性体液中的分配系数小于对油溶液，因此吸收迟缓，作用持久。故丙酸睾丸酮注射液肌肉注射一次，能延效3—5天。但庚酸睾丸酮 (Testosterone Enanthate) 与环戊烷基丙酸睾丸酮 (Testosterone Cyclopentylpropionate) 水中的溶解度更小，故油注射液作肌肉注射，延效时间长达3—6周之久<sup>[220]</sup>。其他性激素如雌素二醇、己烯雌酚、己雌酚及黄体酮等均有类似性质。

**局麻药类：**如将普鲁卡因（盐基）配制油注射液，可得持久性局部麻醉药，适用于封闭疗法，著者<sup>[221]</sup>曾研究过普鲁卡因桃仁油注射液，经动物试验，局麻作用可长达20天左右。