



新剂型开发设计

翻 译：张 生

审 校：黄 国 礼 姚 崇 舜

中国药学会辽宁分会

一九八五年十二月

44

IX

I

译者序

近年来,随着医药卫生事业的发展,药物制剂的质与量也在飞跃发展。诸如临床药理学、临床药剂学、物理药剂学、工业药剂学、生物药剂学、药代动力学等的新学科的出现与发展,都对新剂型的开发设计提供了理论根据并产生很大的影响。甚至可以说以往所使用的给药剂量、给药途径与方法,药效、毒副作用等评价与计算方法概念必须予以新的解释与补充,某些传统的给药剂型必须予以更新换代方能满足当今医药卫生保健事业的需要。控释性、靶向性的新剂型开发设计以视为当务之急。

日本国明治药科大学野吕俊一助教授等自1984年下半年开始,至1985年上半年,在《药局》刊上连续载文论述以DDS (Drug Delivery System) 为中心的新剂型的开发设计。作者广泛收集文献资料(引用文献达480余篇),结合欧美日等国药物制剂发展现状,对DDS概论、生物膜的机能与药物的体内动态,DDS制剂的物理学、化学、生物工程、药物动力学等的研究方法以及以DDS为中心的微型胶囊、脂质体、乳剂、悬浊剂、环糊精制剂的开发设计进行了较详细的理论论述,并列出设计计算公式、绘制图表、举出实例,很有参考价值,读后颇受启发。

译者就本专业知识和翻译能力而言,承担这篇文章的翻译是有一定困难的。但如能努力而为之,将这篇文章译成中文介绍于国内定会有所帮助,对于那些忙于教学、研究工作而无暇翻阅的老师,我做一点基础资料提供工作,尽自己的一点力量也感到欣慰。由于译者能力有限,译错之处也在所难免。为利于读者对照和深入研究,译者将原著所引用文献全部列出,附于各讲译稿之后,供深入研究参考。

在译稿过程中,我院科研处黄国礼老师对我的译稿在语言翻译、技术内容等方面进行了全面审校;一些章节译稿又得到我院药剂教研室姚崇舜老师的审阅和指教。在翻译和印刷过程中得到了中国药学会辽宁分会副秘书长孙学文同志的大力支持,译者在此一并表示感谢!

恳切希望药界的老师及其他读者对译文不当之处提出指正。

译者

沈阳药学院

1985年12月

药物新剂型开发设计

目 录

第一讲 DDS 制剂开发设计概论

前 言	(1)
DDS 制剂开发设计概论	(2)
I DDS 制剂的制剂目的	(2)
II DDS 制剂的开发设计	(7)
III 药物理化性质对 DDS 制剂开发设计的影响	(9)

第二讲 生物膜构造与药物的体内动态

I 生物膜的构造与机能	(16)
II 药物的体内动态	(17)
1、消化道的构造与吸收性能	(17)
2、药物的吸收	(19)
3、药物的分布	(20)
4、药物的代谢	(22)
5、药效时间的持续化	(23)
6、药物的副作用	(24)
7、血中药物浓度的安全域	(24)

第三讲 经口投药途径的 DDS 制剂开发设计

I 基于扩散机制的 DDS	(29)
1、扩散理论	(29)
2、利用扩散机制的 DDS 经口投药剂型	(30)
II 基于溶解机制的 DDS	(32)
1、溶解理论	(32)
2、利用溶解机制的 DDS 经口投药剂型	(32)
III 基于离子交换的 DDS	(34)
IV 基于渗透压的 DDS	(34)

第四讲 非经口投药途径的 DDS 制剂(注射剂)的开发设计

I 影响非经口投药途径 DDS 制剂开发设计的诸因素	(39)
II 药物与高分子的复合体	(40)

III	水性悬浊剂	(41)
IV	油性溶液	(42)
V	油性悬浊剂	(43)
VI	乳剂	(43)
VII	脂质体	(45)
VIII	微型泵与持续型注入器	(46)

第五讲 皮肤投药途径的 DDS 制剂开发设计

I	透皮吸收机制	(49)
1	1、皮肤一般构造	(49)
2	2、透皮吸收经路	(50)
3	3、透皮吸收速度	(50)
4	4、透皮吸收速度的促进	(51)
II	透皮吸收的理化研究方法	(52)
III	新 TTS 制剂的开发设计	(56)
1	1、作为 DDS 制剂投药部位的皮肤特点	(56)
2	2、东莨菪碱 TTS	(57)
3	3、三硝酸甘油 TTS	(58)

第六讲 植入型 DDS 制剂开发设计

I	皮下埋入型 DDS 剂	(61)
II	阴道植入型 DDS 剂	(63)
III	子宫内植入型 DDS 剂	(64)
IV	眼内植入型 DDS 剂	(67)

第七讲 高分子 DDS 制剂中药物释放特性

I	适于 DDS 制剂使用的高分子种类与特点	(72)
1	1、硅酮类	(72)
2	2、聚乙烯	(73)
3	3、亲水性聚合物	(73)
II	高分子 DDS 制剂中药物释放机制	(73)
1	1、一般扩散机制	(73)
2	2、胶囊型 DDS 制剂中药物释放机制	(74)
3	3、基质型 DDS 制剂中药物释放机制	(75)
III	影响高分子 DDS 制剂中药物释放主要参数	(76)
1	1、高分子膜中药物扩散系数 (D_m)	(76)
2	2、溶液中药物扩散系数 (D_s)	(79)
3	3、高分子膜中扩散层厚度 (δ_m)	(80)
4	4、溶液中扩散层厚度 (δ_d)	(80)

第八讲 高分子在DDS制剂中的应用

I 水凝胶高分子	(83)
1、水凝胶的内部结构	(83)
2、构成水凝胶的高分子	(85)
3、水凝胶在制剂中的应用	(86)
II 机体内浸蚀性高分子中药物释放特性	(86)
1、骨架结构的分裂对药物释放的控制	(87)
2、侧链水解、离子化及质子化对药物释放的控制	(88)
3、高分子主链的断裂对药物释放的控制	(88)
III 药物—高分子复合体对药物释放的控制	(89)
1、药物—高分子复合体的开发设计	(89)
2、药物—高分子复合体的合成路线	(90)
3、体外药物释放特性	(91)
4、体内药物—高分子复合体的药物动力学研究	(92)

第九讲 甾体类前体药物(一)

I 甾体类前体药物的代谢	(95)
II 甾体类前体药物的溶解度	(97)

第十讲 甾体类前体药物(二)

III 睾酮前体	(102)
IV 雌激素及黄体酮前体	(105)
V 副肾皮质激素前体	(107)

第十一讲 脂质体投药剂型调制法(一)

I 形成脂质体的脂质	(109)
II 脂质体调制法	(110)
1、多层膜脂质体的薄膜制备法	(110)
2、单层膜脂质体的超声波制备法	(112)
3、界面活性剂处理法	(113)
4、乙醇注入法	(114)

第十二讲 脂质体投药剂型调制法(二)

5、醚注入法	(116)
6、French挤压法	(116)
7、钙融合化法	(117)
8、逆相蒸发法	(117)

第十三讲 DDS 型脂质体

I 具有魅力的脂质体	(120)
II 药物输送系统中的脂质体	(120)
1、脂质体的实用性	(121)
2、医学上的必要性	(125)
3、脂质体制剂的经济价值及市场预测	(126)
III 脂质体靶向性制剂	(126)

第十四讲 DDS 型微囊

I 缓释性及持效性微型胶囊	(131)
II 靶向性微囊载体	(135)
1、磁性流体	(136)
2、靶向性磁性微囊	(136)

第十五讲 参加国际 DDS 制剂讨论会(上)

I 前体药物及化学方法制备的 DDS	(140)
1、前体药物	(140)
2、抗肿瘤抗生素阿霉素的高分子前体药物的合成、性质及抗肿瘤活性	(140)
3、可溶性高分子药物载体的合成及生物化学评价	(141)
4、新的低聚体和聚合物药物载体的开发	(142)
II 基质制剂的性质及药物释放特性	(143)
1、基质制剂中药物释放特性	(144)
2、物理化学与化学的药物载体水凝胶 DDS 的开发设计	(144)
3、膨润聚合物中生物活性物质释放机制	(145)
4、释放抗凝剂聚合物基质的开发	(145)

第十六讲 参加国际 DDS 制剂讨论会(下)

III 球状药物载体投药剂型	(147)
1、球状药物载体	(147)
2、局部应用含抗生物质微型胶囊制剂的开发	(147)
3、动脉注射用药物靶向性白蛋白微型小球	(148)
4、DDS 型磁性微球的开发	(148)
5、磁控高分子中药物的释放	(149)
6、特异脏器靶向性的聚合物包衣脂质体的开发	(149)
IV 胰岛素 DDS 制剂	(150)
1、一般胰岛素投药剂型	(150)
2、输送胰岛素机体适应膜(微型胶囊)的开发	(151)
3、胰岛素缓释微型泵输送系统	(152)

4、胰岛素自身控制输注系统的开发.....	(152)
-----------------------	-------

第十七讲 乳剂作为药物载体的利用

I 乳剂基质中药物释放机制.....	(154)
II 脂肪乳剂药物载体的利用.....	(155)
1、脂肪乳剂调制法.....	(155)
2、作为载体的利用.....	(156)
III W/O 型乳剂作为药物载体的利用.....	(158)
IV 复合型乳剂作为药物载体的利用.....	(159)
V 乳剂型注射剂的今后展望.....	(159)

第十八讲 DDS 剂型今后研究课题

I 用于各种投药部位的 DDS	(162)
1、口服给药型 DDS 剂.....	(162)
2、皮肤给药型 DDS 剂.....	(163)
3、粘膜给药型 DDS 剂.....	(164)
4、注射给药型 DDS 剂.....	(165)
II 以靶向性制剂为目标.....	(166)
1、前体药物.....	(166)
2、乳剂.....	(167)
3、微型胶囊.....	(167)
4、脂质体.....	(168)

药物新剂型开发设计

第一讲 DDS 制剂开发设计概论

前 言

近几年来,由于新的油脂、高分子物质、界面活性剂等基质的开发,以及物理药剂学、生物药剂学,特别是随着制剂工艺的进步,使药物制剂剂型的量与质都得到了飞跃的发展。

例如,现在市场上出售的药品制剂的剂型与投药部位的相关关系(见表1),给药途径与其在体内移行相关关系(见图1)可见,剂型的多样化与给药部位相交叉,这样,展示出为今后新的剂型开发留有相当的余地。另外,与制剂设计相关的物理化学性质及生物学性质列于表2,药物制剂使用上的注意点列于表3。

为改善这些药物制剂在使用上存在的问题,以使用最小的药物剂量,降低到最小的副作用,发挥最大的疗效为目的的药物释放系统〔Drug Delivery System (DDS)〕制剂,在近三十年间得到迅速发展。现就 R·Robinson 所著《持效与控释药物释放系统》(Sustained and Controlled Release Drug Delivery System)为中心,围绕 DDS 的现状,进一步探讨多相乳剂、微型胶囊、脂质体、环糊精等作为新剂型的可能性,具体讨论中心主题如下:

- 1、DDS 概论
- 2、生物膜机能与药物的体内动态
- 3、关于 DDS 的物理学研究
- 4、关于 DDS 的化学研究
- 5、关于 DDS 生物工程研究
- 6、关于 DDS 的药物动力学研究
- 7、以 DDS 为中心的微型胶囊制剂的开发设计
- ⑧、以 DDS 为中心的脂质体制剂的开发设计
- 9、以 DDS 为中心的乳剂制剂的开发设计
- 10、以 DDS 为中心的悬浊剂制剂的开发设计
- 11、以 DDS 为中心的环糊精制剂的开发设计
- 12、最适投药方式的开发研究。

进行以 DDS 为中心的新剂型开发设计,必须以其制法、制品、经济等三方面因素为根本,收集大量的研究数据,慎重进行。因此,如上所述事项,如能给予作为参与制剂的广大研究者、技术人员在新剂型开发设计上以一定的启发和帮助时,笔者将感到十分欣慰。

DDS 制剂开发设计概论

近三十年来,以达到药效持久化为目的的释放系统制剂(DDS)已渐渐打入医药市场(1—8)。关于这方面的研究工作,口服给药或肌肉给药的剂型较多,但从皮肤和眼粘膜等的给药部位的制剂开发也不可遗漏。

DDS 类制剂的开发研究,包含有减少用药量,改善用药方法,减轻副作用等方面内容。从目前情况看,DDS 类制剂也只不过达到部分目的,正逐步地向较理想的制剂过渡。

第一讲,作为 DDS 类制剂开发设计概论,准备就达到 DDS 类制剂的制剂目的,DDS 制剂的开发设计,及涉及到 DDS 类制剂开发设计的各种物理性质加以阐述。

I DDS 制剂的制剂目的

1、现行一般药物疗法

为对 DDS 型制剂的治疗效果作出正确的评价,简单地重新估价现行广泛使用的药物剂型与其治疗效果是必要的。

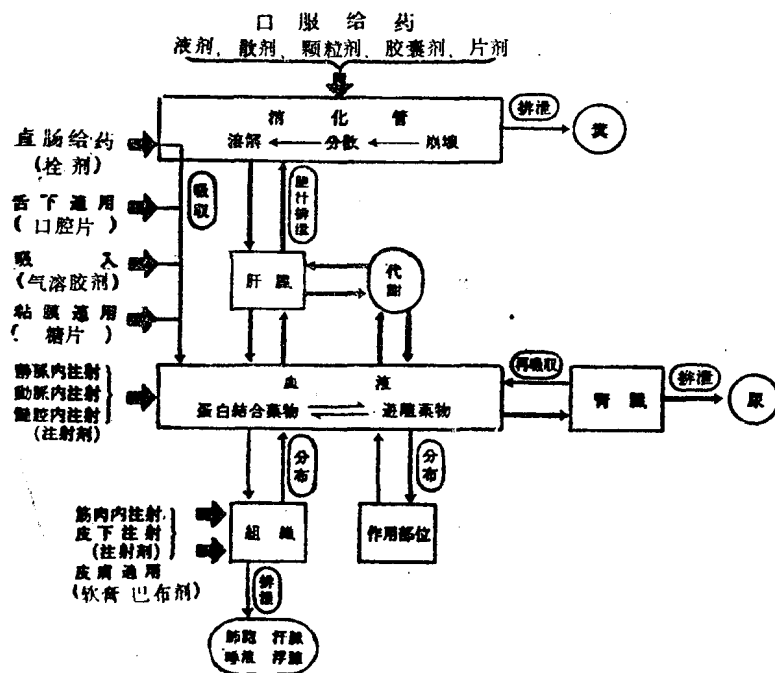


图 1 药品的剂型、给药途径与其在生物体内的移行

表 1 药品剂型与其给药部位

给药途径 或部位	吸收或作用部位	制 剂	期待作用
经 口	消化道粘膜 (小肠、胃)	液剂、颗粒剂、片剂、胶囊剂、丸剂、酏剂、糖浆剂、柠檬水剂、浸剂、煎剂、悬浊剂、乳剂;(浸膏剂、酊剂、酒精剂、芳香水剂)	主要为全身作用
口 腔	口腔、咽部粘膜、舌下、颊腔、上唇粘膜	糖片剂(含嗽剂、气雾剂)、片剂(舌下片、口含片)	局部作用, 全身作用
呼 吸 道	上呼吸道、肺泡	吸入剂、气雾剂 吸入麻醉剂	局部作用, 全身作用
肛 门	直肠及肛门粘膜	栓剂(肛门栓剂)、灌肠剂	局部、全身作用
尿 道	尿道粘膜	栓剂(尿道栓剂)、洗净剂	局部作用
阴 道	阴道粘膜	栓剂(阴道栓剂)、片剂(阴道片)	局部、全身作用
鼻 孔	鼻粘膜	滴鼻剂、洗净剂、气雾剂	局部作用
耳 孔	外耳粘膜	滴耳剂	局部作用
眼 粘 膜	眼 粘 膜	点眼剂、眼软膏剂、洗眼液	局部作用
皮 肤	皮肤表面、皮肤 创伤面	软膏剂(糊剂)、泥甃剂、硬膏剂、洗剂、擦剂、酊剂、酒精剂、 (其它外用洗剂)	局部作用
皮内注射	表皮、真皮间	注射剂, (植入片)	全身作用 局部作用
皮下注射	皮下组织		
肌肉注射	三角肌、臀肌、 大腿肌		
静脉注射	静脉腔内		
脊髓注射	腰椎间蛛网膜下腔		

表 2 与制剂设计有关的物理、化学及生物学性质

有 关 性 质	制 剂 设 计 考 虑
物理化学性质	
溶解度、溶解速度	吸收, 水溶性制剂的可溶化性
分配系数	对消化道、皮肤吸收等的影响
pK值	溶解性, 吸收, 稳定性
融点	制剂工艺(粉碎等)
稳定性	存放时间变化, 在消化道的分解

结 晶 形 状	吸收
流 变 学 性 质	涂布时的使用性
生物学性质	
皮脂的分泌	表皮的保护
角质层状态	药物的膜透过性
体温	溶解性
吸收性, 吸收部位	可否经口给药、限制溶出速度
生物学半衰期	投药途径、投药量、投药间隔
首过效应	生物利用度的良否
肠、胆道循环	血中浓度的持续性
代谢途径	血中浓度、尿中浓度的持续性

表 3 药品制剂使用上的问题

问	题
防止伴随投药产生的副作用	
例: 经皮肤给药对皮肤的危害	
由于注射剂造成的大腿四头肌等萎缩症	
口服给药对胃造成的危害	
降低投药次数	
使药物到达作用部位	
释放量均衡, 确保有效、持效	
防止使用过量造成的副作用	
注意个体生理条件差异影响药效的均一性	
服用药品臭味的改善	
涂布用药品臭味的改善	
防止给药时药物产生分解	
防止药物在胃内分解及不适感	
防止经皮肤给药的药物分解	

图 2 表示静脉注射及口服给药后血药浓度的时间推移变化⁽⁹⁾。图中的重点是药效强度与药效持续时间。静脉注射给药具有速效性, 血药浓度急剧增加, 然而危险性也高。特别是如以点线表示的大量给药时, 血药浓度达到产生毒性范围, 亦可造成严重发病。另外, 经口给药时, 投药后的初期, 达不到有效血药浓度是其缺点。由于药物要达到血液中, 需通过种种生物膜, 所以只显示出很低的生物有效性。

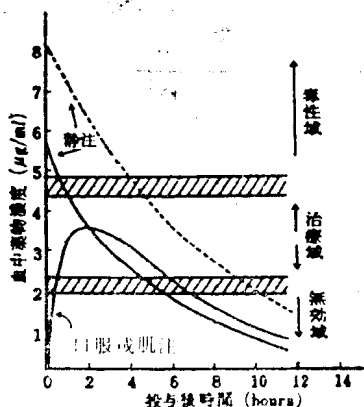


图 2 静注及口服给药后血药浓度的时间推移 (48)

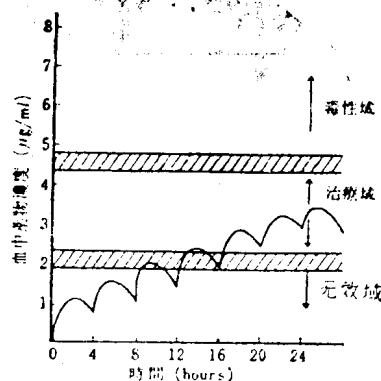


图 3 连续给药法中血药浓度的时间推移 (48)

图 3 表示经口服连续给药时血药浓度的时间推移, 这种情况下产生的缺点如下:

(1) 血药浓度曲线一般呈波状, 血药浓度产生很大的波峰和波谷。由于药物浓度水平的变化, 有产生某些毒副作用的危险。

(2) 连续给药方法, 患者必须按处方要求按规定时间和药量服用, 但往往不能严格遵守(10, 11)

(3) 给药后, 一般在初期不能达到一定的血药浓度, 这对治疗某些疾病就成了问题。

(4) 使用生物学半衰期短的药物, 为要达到一定治疗量, 不得不进行频繁的给药。

如上所述, 通常的给药剂型与给药方法, 往往得不到预期的药物治疗效果。为使药物浓度水平达到治疗域要求, 则需使用多量的药物, 这时很可能是造成局部或全身疾病的原因。

2、持续药物疗法的优点

表 4 表示出 DDS 类制剂的优点。进而, 在表 5 显示出各种药物由于采取了 DDS 类制剂, 改变了原来的缺点。关于采用 DDS 类制剂的优点以 2, 3 加以注释。

表 4 DDS 类制剂的优点(16)

1、避免患者的服用错误

2、用药量少

减轻局部的副作用

减轻全身的副作用

连续用时药物活性变化不大

连续用药时不产生药物蓄积

3、改善治疗效果

很快达到治疗血药浓度

改善释药条件, 例如释放率不变

取得特殊效果, 例如由于给予缓释阿斯匹林制剂充分量, 起床时关节炎患者痛苦少。

4、经济方面

表 5 DDS 类药物制剂举例(46)

药 物	优 点
左旋多巴	减轻药物速度论的变动
硝酸甘油	减少用药量, 减轻心绞痛症状
阿斯匹林	延缓关节炎的早期僵直
硫酸铁	减轻对胃和胃溃疡的刺激
氨茶碱	" " " " " " " " " "
氯化钾	" " " " " " " " " "
普鲁卡因酰胺	避免血象变化, 不需每隔 3 小时投药
氯化钠	减轻恶心、呕吐
匹罗卡品	降低眼内用量, 效果增强
莨菪胺	减轻抑制分泌副作用

(1) 患者的配合 (patient compliance): 即患者是否按处方服用是历年的课题。实际上, 为使药物治疗取得成功, 却倒要把患者配合的因素作为非常重要的课题来考虑。如以 DDS 类制剂而代之, 可使上述问题尽可能的避免。

(2) 用药量小也是 DDS 类制剂的一大特征。用量的减少, 可使其对全身及局部带来的副作用减轻或消失。

(3) 适当的药物释放对改善疾病症状及促进治愈都是相关的, 有利于更好地改善急慢性症状。这种效果有利于扩大病种的治疗, 减少去医院看病的次数, 缩短住院期。

(4) 制备 DDS 类型制剂在经济方面的优点: 与一般剂型相比, DDS 类制剂的另售价相当高, 然而, 从整个有利于健康管理费用着眼, 多数的 DDS 类制剂的费用成本是较低的。

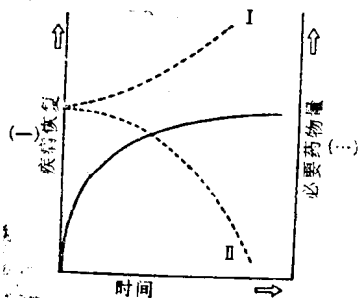


图 4 疾病恢复状态与必要用药量(46)

I: 伴随增加必要药量时疾病恢复状态

II: " " 减少 " " " " " " " " " "

根据疾病的恢复状态, 必须变化必要的药物量时, 假定一次治愈的情况下, 疾病的恢复状态与必要药物量的时间推移变化如图 4 所示, 治愈过程中, 必要的药物量增加或减少采取哪一方向更合适? 例如: 皮肤炎症的恢复状态与必需药物量的相关关系, 用于治疗皮肤炎症的留体药物制剂, 具有可使表皮中最表面的角质层受到破坏的性质, 然而, 为使炎症既能治愈, 又使向皮肤内部浸透的药物越少越好, 应使作为屏障的角质层恢复正常状态为佳。

所以, 对于这种病态, 最初阶段少用药, 后期阶段增加药物量, 最终阶段几乎不用药的疗法应予以适当的考虑。

特别对于慢性患者, 应用 DDS 类制剂更有利于发挥这种效果是引人注目的。慢性患者用

药,多数药物都可在很小的血药浓度范围亦可显示药理活性。按一般患者投与相同的药量及相同用药间隔,很易出现副作用,引起危险。所以,对于慢性患者,精确的控制药物的血中浓度及在组织中的浓度是非常必要的。

II DDS 制剂的开发设计

1、药物的给药途径

可考虑如图 1 所列种种给药途径。

经皮肤给药的 DDS 制剂比其他机体深部组织给药的 DDS 制剂设计似乎简单,然而,实际上,经皮肤给药的 DDS 类制剂的开发设计,从解剖学及生理学角度看是很复杂的,未必是简单的。向处于体内中心部位的靶区目标直接输送药物是不可能的,无论如何,也必须依赖血管系统这一途径。然而,通过这条途径时,大多数药物已有相当的量被白白浪费掉。

通过血管系统输送药物可考虑不同的途径,这与药物的性质,疾病状态,患者年令等许多因素相关。就这些因素看,考虑经口及非经口给药的 DDS 类制剂的设计:

经口给药的 DDS 类制剂开发设计时,pH、酶浓度、蛋白质浓度、食物的影响、健康状况、温度等都必须充分考虑,特别是通过消化道的必要时间是重要的参数。也许,要求经口给药的剂型,期望在消化道内滞留时间在12小时以上是不可能的。因而,为需要药物的活性期延长12小时以上的时间,就应考虑到缓释制剂。

另一方面,非经口给药的 DDS 类制剂的灭菌要求,要比经口给药的制剂多加注意。作为缓释药物剂型来考虑,悬浊剂、乳浊剂往往被用作肌肉给药的剂型。

2、药物释放速度与服用量的关系

通常,片剂、胶囊剂、每日服用 3—4 次的情形较多。这种给药方法不是能最大发挥药物作用的最好方法,然而,在某种程度的维持药物生物活性状态下,这种方法患者还是比较乐于接受的。如果根据疾病状态,适当改变剂型则是可取的。为此,必须考虑下述有关条件参数:

- (1) 治疗期间药物量的变化(最初给药量、维持量、给药间隔等)
- (2) 一日内变化及生物节律状况对疾病及给药方法的影响(12、13)。
- (3) 基于药物的连用而造成的代谢、体内蓄积因素,注意药理效果的增减。

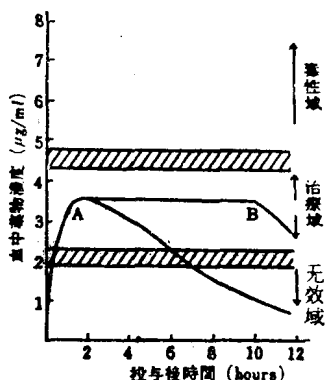


图 5 一般制剂及理想的持效制剂的血药浓度时间推移⁽⁴⁶⁾

A: 一般制剂
B: 持效制剂

在治疗阶段，一般情况下，希望药物在血中和组织中的浓度水平保持一定。然而，有时在某些特殊情况下，药物的注入量也应有变化。

理想的药物浓度水平与一般剂型形成的药物浓度水平的比较如图 5 所示。

其次，要维持一定的血药浓度，就必须考虑药物的释放速度。最单纯的系统，即是与药物在体内消失等同速度的方式静脉给药。在这种情况下，零级释放型 DDS 是适宜的。

以式表示如下：

$$Kr^0 = \text{输入常数} = \text{输出常数} = Ke \times Cd \times Vd \quad (1-1)$$

这里， Ke 为药物在体内消失速度常数。 Cd 为理想的药物浓度水平， Vd 为分布容积。经口或肌肉给药的药物制剂，首先要进行剂型崩解，使药物在吸收池被释放。如图 6 A 模式图所示。其中 Kr 、 Ka 及 Ke 分别为药物从剂型中被释放、吸收及消失速度常数。DDS 制剂是 Kr 比 Ka 小的制剂设计类型。所以药物释放一直处于均速状态，如图 6 B 那样简化图式，这种制剂中，所需的药物全量 W 等于释放过程中的初释量（非持续性部分） Di 与维持量（持续性部分） Dm 之和⁽¹⁴⁾。

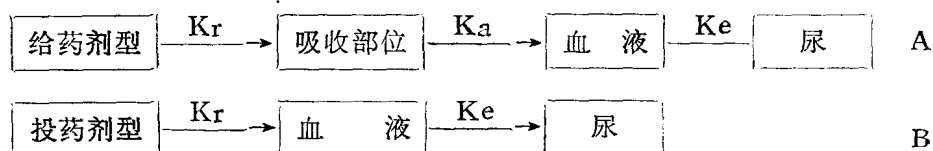


图 6 药物的吸收、排泄过程⁽⁴⁶⁾

$$W = Di + Dm \quad (1-2)$$

当维持量 Dm 以零级速度注入时，全量以下式表示⁽¹⁴⁾。

$$W = Di + Kr^0 Td \quad (1-3)$$

这里 Kr^0 为药物释放的零级速度常数， Td 相当于供药间隔时间，代表 DDS 类制剂释放药物所需时间，如果，作为维持量的药物，在投药初期就开始释放，血药浓度比理论水平高，应进行适当修正⁽¹⁴⁾。

$$W = Di - Kr^0 Tp + Kr^0 Td \quad (1-4)$$

这时，补充因子相当于从 $t = 0$ 开始至达到最大血药浓度时间 Tp 时所放出的药物量。进行 DDS 类制剂开发设计，补充因子尽可能按零次释放要求设计。

假如，药物以一次速度释放，其全量以下式表示⁽¹⁴⁾。

$$W = Di - Kr' Tp + \frac{Ke Cd}{Kr'} Vd \quad (1-5)$$

这时， Ke 为药物全部消失速度， Cd 为血中药物浓度理想值。 Kr 为一次释放速度常数。

3、多次给药与 DDS 类制剂

为保持体内组织和体液中一定药物浓度水平，一般有两种方法。首先，为要取得有效的药浓度—时间曲线，必须进行多次给药。另一个就是投与具有均匀释放药物的缓释制剂 DDS 类制剂。多次给药法的药物血中浓度时间推移如图 7 所示。这种给药方法所以能获得成功的关键在于一定的给药频率，SKF-Spansule 为含有相当于四个投药单位的 Spansule 制剂。其中一部分为速效性部分，能迅速达到有效血药浓度，其它三部分，分别设计成 2，4，

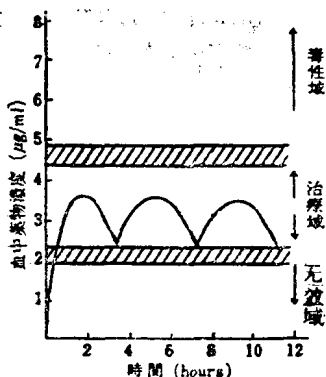


图7 理想的多次给药法⁽⁴⁶⁾

6 小时才能释放的药物。根据药物的性质, 采取不同的工艺, Spansule 可制成不同时间释放型的制剂。但是, 包含四个释药量单位以上的 Spansule 制剂制备较复杂, 这从企业角度来说, 不利于进行生产。

定量释放药物的 DDS 类制剂是较理想的给药剂型。这种方法, 剂型的非持续性部分应达到初期的治疗浓度要求。缓释部分, 根据希望的一定期间, 达到治疗的维量持。这两个方面的药物释放机制, 如果可能按着不同疾病的状况加以控制, 则将成为更加理想的剂型。

表6 影响 DDS 类制剂设计诸因素⁽⁴⁶⁾

1、疾病状况因素

患者年令与生理状态
必要的应急及长期治疗
疾病的病理
一日内病情变化
活动, 睡眠情况
靶区的部位
给药途径
主要药物活性周期

2、药物性质因素

(a) 物理化学因素
水溶性 分子量
分配系数 稳定性
电荷 pKa
(b) 生物学因素
给药量 分布
治疗指数 蛋白结合率
吸收率 代谢
吸收速度常数生物半衰期

3、DDS 计划

(a) 物理化学因素
溶解 机械泵
扩散 离子交换
渗透压泵 上述因素复合体
(b) 化学修饰
药物类似物 前体药物
(c) 生物学因素
酶的破坏
生物学半衰期增加 即肾再吸收量增加

在表6中, 列出了设计 DDS 类制剂时应考虑的必要事项, 如患者疾病状态, 药物本身的物理及生物学诸性质及释放方面等事项。

Ⅲ 药物理化性质对 DDS 制剂开发设计的影响

药物从基质被释放出来, 为要取得发挥所希望的药理效果, 同掌握药物的机体内代谢动

态一样,掌握药物自身的理化性质是很重要的。这里,就药物制剂的性质,如剂型大小,溶解度、分配系数、药物稳定性、蛋白结合性质、药物的pKa值及药物分子的大小加以说明。

1、剂型的大小

最实际的问题是给药剂型的大小问题。经口给药的固体制剂的给药量,应从对患者产生的负担等方面考虑,一次最多在0.5g左右⁽³¹⁾。0.5g以上的给药量,固体制剂的缓释性和持续性很难保证。如果作为液体口服制剂,一次给药量可比同类药物的固体制剂量适当增加,然而在制剂上达到缓释性和持续性的设计则更加困难。肌肉注射的溶液剂,一次限量在2.0ml左右,再高于这个剂量注射,对组织将显著产生疼痛。但是,在肌肉注射时,如使用适于机体的膜材(如多相乳剂、高分子膜、脂质体等)将药物包封入剂型之内,对组织的损伤会变得最小。

如果大量的药物打算制成DDS类制剂时,莫不如将其在接近疾病靶区的外表皮(皮肤、眼粘膜)使用为好。给与眼部位的药物,由于粘膜内的水分将药物缓缓稀释,经角膜及结膜向深部输送。正常人的皮肤表面积有的可达18,000cm²,皮肤最外层的角质层是渗透系数最低的膜。是药物透过的屏障。所以,在接近疾病靶区的皮肤给药,使药物首先在给药部位固定,继而以缓慢浸透速度吸收入体内。

最后,有关药物固有的活性度,生物学半衰期、生物利用度等,都必须认真考虑,这是决定投药剂型设计的关键问题。

2、药物在水中溶解性

有的药物,由于其在水中难溶,从固体制剂中被溶解很慢,形成了吸收过程中的均速过程。因为溶解过程处在吸收过程之前,所以溶解速度对药效的出现、强度、持续时间均产生影响。因此,控制药物释放系统,药物的溶解性是非常重要的因素。一般水中溶解度过高的药物制备DDS类制剂是不适宜的。药物的溶解,由下述两个过程控制其吸收过程。首先,药物自身在消化液中溶解,由于消化道与机体膜间浓度差因素,促进药物向机体内浸透的过程。其次,药物在机体膜内和各组织内部的溶解过程,这与药物的分配系数关系很大。药物在溶解初期的溶解速度与其固有的溶解度成比例,因此,利用溶解度可预测药物的初期溶解速度⁽³²⁾。通过经口给药,形成均速的溶解度被机体吸收的药物,多数已被掌握,如狄戈辛(digoxin)⁽³³⁾、华法灵(Warfarin)⁽³⁴⁾、灰黄霉素(griseofulvin)⁽³⁵⁾、氯化二氧嗪(diazoxide)⁽³⁶⁾及水杨酰胺(salicylamide)⁽³⁷⁾等。

水中溶解度为0.1mg/ml以下的药物,经口给药时其生物利用度低下⁽³⁸⁾。0.01mg/ml以下的低溶解度药物,在水中的溶解速度明显形成均速阶段,易被选作药物释放对象⁽³⁹⁾。实际上为使药物溶解速度减小,多数制成缓释制剂。例如:注射胰岛素,由于其与鱼精蛋白形成复合体,使溶解速度减小,药效持续时间可增加四倍以上。使药物缓释化的另一个代表方法是,将药效以高分子膜包封,被包封的药物,从内侧以一定速度横透膜壁向外缓缓释放。即采用一定孔度及一定厚度的膜来控制药物释放速度的方法。

3、分配系数

给药后,药物被吸收、排泄,必须通过多种生物体膜的屏障。药物从消化道或皮肤吸收,其与脂类的亲合性是非常重要的因素。这种脂类亲合性大体标准可视为使用药物对油—水、(正)庚烷—水、氯仿—水两种不相混和的溶媒的分配系数(K),药物在油相及水相中的平均浓度分别为C_o、C_w,其分配系数K以下式表示: