

顧 學 裘 編 著

長效制劑綜述

.34
13
C
.1

內 容 提 要

本書系介紹國內外长效制剂的进展，内容包括概述、藥物的延效方法、长效制剂中藥物釋放速度的試驗及长效制剂的設計原理与发展前景等四部分。在藥物延效方法中主要叙述用藥剂学方法制备长效制剂，其中包括：长效的口服制剂(如片剂、膠囊剂、丸剂等)、注射剂、滴眼剂、軟膏及植入片等。在試驗法中，包括各种体外与体内試驗法等。本書是通过作者文献綜合与从事长效制剂科研工作的一些体会，編写而成，以期对国内长效制剂的研究与藥房、藥厂等实际工作中，提供一些参考資料。

长 效 制 剂 綜 述

开本：787×1092/32 印張：3²/₁₆ 字数：68千字

顧 学 裘 編 著

人 民 卫 生 出 版 社 出 版

(北京書刊出版業營業許可證出字第〇四六號)

·北京崇文區錢子胡同三十六號·

人 民 卫 生 出 版 社 印 刷 厂 印 刷

新华书店北京发行所发行·各地新华书店經售

統一書号：14048·2709

1963年1月第1版—第1次印刷

定 价：0.38元

印 数：1—3,800

目 录

一、概述	1
二、药物延效的方法	4
(一)化学合成法	4
(二)药理学的方法	11
(三)药剂学的方法	13
1.口服长效制剂	14
(1)长效固体药物剂型	16
①肠溶衣法	16
②离子交换树脂法	20
③化学络合法	26
④用阻滞剂掩护药物法	27
⑤药物由塑料的片剂骨架中扩散的方法	34
(2)长效口服液体药物剂型	35
2.长效注射剂	39
(1)混悬型长效注射剂	40
①油混悬液	41
②水混悬液	44
(2)溶液型长效注射剂	59
①油溶液	59
②水溶液	63
3.长效滴眼剂	66
4.长效软膏剂	69
5.皮下植入的长效制剂——植入片	72
三、长效制剂中药物释放速度的试验	74

四、长效制剂的设计原理与发展前景	80
(一)长效制剂的设计原理	80
(二)长效制剂的发展前景	84

一、概 述

长效制剂亦称延效制剂,又称缓释制剂 (Sustained release Preparation)。为近代药剂学中一种最新穎的制剂。在国内外许多文献中作了综合性的介绍 [1~10], 这种制剂可供口服、注射、外敷、直肠给药、滴眼或皮下植入等方法给药, 使药物在人体内逐渐地溶解释放, 因此吸收缓慢, 同时减慢了自机体排出的速度, 使呈现的药效持久。长效制剂具备着下列许多特点:

1. 长效制剂一般适用于慢性病患者, 可减少投药次数, 普通日服三次的药物, 如投以长效制剂, 可改为一日一次, 甚至多日一次, 特别是可以免除晚间服药的不便。这样不仅减轻病人的痛苦, 同时节省药品, 减少医疗单位工作上的繁忙现象, 对增产节约的意义很大。

2. 长效制剂中亦可包括“速释”与“缓释”两部分的药物, 可使一部分药物迅速溶解吸收, 在治疗初期血液中能迅速达到有效的浓度, 另一部分药物则长时间的徐徐释放, 使血液中保持一定的浓度, 此种剂型特别适用于安眠药、抗菌素、激素、抗组织胺药及镇痛药等药物。

3. 通常服用的药物, 为了保持血中的有效浓度, 必须分数次服用, 当投入第一个剂量时, 在体内血中药物浓度(以下简称血药浓度)逐渐上升, 迅速达到有效浓度, 但药物进入体内后同时立即破坏或排泄, 因此血药浓度必渐渐下降, 故必须连续服药, 则血药再次出现先升后降的现象, 如将血药浓度和服药后时间作图, 可以看到血药浓度在体内变化的“峯谷”现

象(如图 1 甲)。因此一般制剂在较短的间隔时间内以同样剂量连续投药, 血中浓度必逐渐升高, 有时可能接近发生副作用的浓度, 特别是一些具有蓄积作用的药物, 甚至达到或超过发生副作用的浓度。长效制剂中所含的主药由于含有“缓释”的部分, 基本上克服了“峰谷”的现象, 不仅在血中有效浓度保持的时间长, 且与发生副作用的浓度距离较远, 因此使用上一般地较为安全(如图 1 乙)。故长效制剂不仅能使血液中保持比较稳定的有效浓度, 使临床上易于掌握确实的疗效, 而且每个疗程所需药物的总剂量, 亦较一般制剂所投的量少[11]。

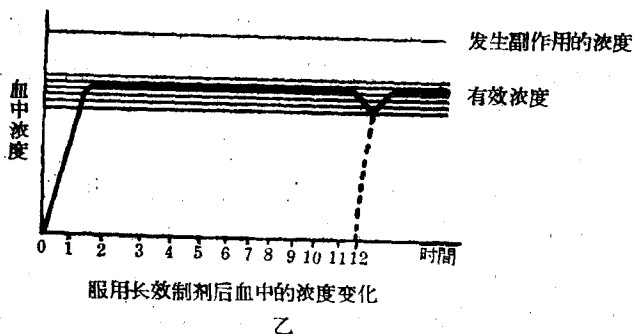
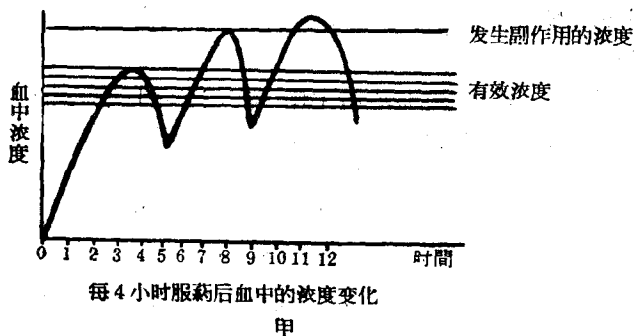


图 1 磺胺制剂与长效磺胺制剂血中浓度比较示意图

4. 有些药物即使投以一般的剂量,亦可能产生副作用或毒性。如蛇根硷(Reserpine)在高血压患者服用后,常发生鼻塞(血管扩张)、厌食、恶心、头痛、眩晕、嗜眠、衰弱无力及腹泻等副作用,但若制成长效制剂,则服用后这些副作用可以减弱或完全消失[12]。

5. 有些药物制成的一般制剂,在贮藏期间容易变质(氧化、水解等作用)失效,或口服后经胃酸作用而破坏,但制成长效制剂后,往往使这些药物化学稳定性增强,或口服后不被胃酸所破坏。

欲研究长效制剂,必须对药物的理化性质、结构以及在体内的吸收、分解、排泄等变化过程充分了解后,才能设计一种适合的剂型,使内服或注射后达到延效的目的。一般药物在体内的变化过程如下列示意图:

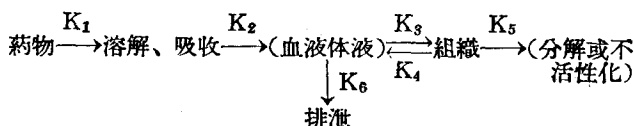


图2 药物在体内的变化过程示意图

药物在体内的有效时间是由 $K_1 \sim K_6$ 六个反应速度常数来决定的。根据图2所表示的药物在体内各个过程之间的关系得出这样的结论: $K_1 \sim K_6$ 值大时,药物在体内有效时间就短,反之, $K_1 \sim K_6$ 值小时则有效时间长。因此长效制剂的设计就在于设法使 K 值变小,其主要的途径是按药理、化学的或药剂学的方法,使药物的溶解度减小,延缓吸收(K_1, K_2 值小),或制成一种微细结晶的水混悬液,经肌肉注射后,在局部组织中逐渐释放而显效(使 K_4 值减小),或采用包肠衣或加缓冲剂的方法,使减少在胃内的破坏或不活化(K_5 值小),

亦有采用一种药物如二丙基磺酰胺苯甲酸 (Probenecidum)^[13] 抑制药物自肾脏的排泄, 使 K_e 值减小。故对二丙基磺酰胺苯甲酸对于青霉素、对氨基水杨酸、酚磺酞以及磺胺类药物如磺胺甲氧嘧啶 (Sulfamethoxypyridazine) 等均有延效作用。

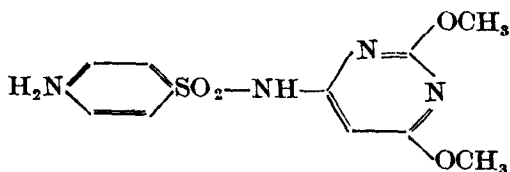
二、药物延效的方法

药物延效的方法, 大多是通过药剂学的工艺制成各种长效的剂型来达到延长作用的目的, 但近代亦有采用化学合成或药理学的方法制成长效药物的。本文对此两种方法只作简要的介绍, 主要着重讨论药剂学的方法。

(一) 化学合成法

化学药物合成时, 在不丧失药物原有药效的基础上改变其化学结构, 创造了不少长效的化学药物^[14], 如长效的磺胺类药物, 见于文献的有下列几种:

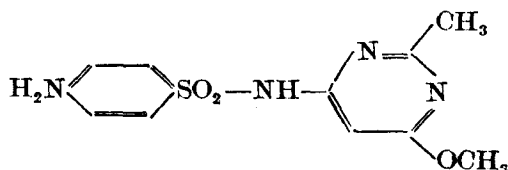
(1) 磺胺二甲氧异嘧啶 (Sulfadimethoxine)^[15~19] 化学名 2,4-dimethoxy-6-sulfanilamido-1,3-diazine, 商品名“Omni-bon”或称“Madribon”其结构式如下:



吸收迅速, 在尿中排泄很慢, 口服 1g 后 4~6 小时达最高

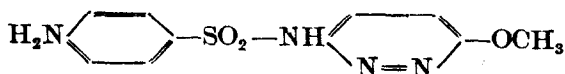
浓度(游离型: 10mg% 以上), 24 小时后游离型尚有 8% 左右。成人初次剂量 1g, 以后每日 0.5g。

(2) 2-甲基-4-甲氧基-6-磺酰胺-1,3 二嗪^[20] (2-methyl-4-methoxy-6-sulfanilamido-1,3-diazine) 结构与磺胺二甲氧异嘧啶相似, 仅 2 位的甲基代替了甲氧基, 其结构式如下:



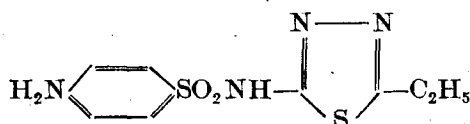
本品较其它长效磺胺剂更易吸收, 血中浓度也高, 成人初次剂量为 0.6g, 以后每 24 小时服 0.3g。

(3) 磺胺甲氧嘧啶 (Sulfamethoxypyridazine)^[21~24], 化学名: 3-氨基磺酰胺基-6-甲氧基嘧啶 (N-[6-methoxy-pyridazin-3-yl] sulphanilamide), 商品名“Lederkyn”或“Kynex”“长效磺胺”(国产)其结构式如下:



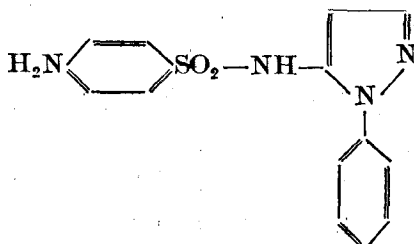
本品吸收迅速, 尿中排泄很慢, 在血中浓度高, 持续时间长, 口服 1g 在数小时内血中浓度达最高点, 24~48 小时后血液浓度仍为最高的一半, 96 小时后为原有的 $\frac{1}{8}$ ~ $\frac{1}{4}$ 。成人初次剂量 1g, 每隔 24 小时服一次, 每次 0.5g。

(4) 磺胺乙基噻二唑 (Sulfaethidole)^[25]: 化学名 N'-(5-ethyl-1,3,4-thiadiazole-2-yl) sulfanilamide, 商品名“Sulspanion”^[29], 其结构式如下:



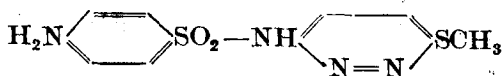
本品口服后延效作用较磺胺·甲基噻二唑 (Sulfamethidole)持久,如制成长效制剂,口服后可维持有效血液浓度12小时左右,成人每隔12小时服1.3g。常配成长效混悬剂130mg/ml,或长效片剂每片650mg。

(5) 磺胺苯唑 (Sulfaphenazole)[26~28]: 化学名3-(p-amino-benzol-sulfonamido)2-phenyl-pyrazol, 商品名“Merian”或“Orisul”其结构式如下:



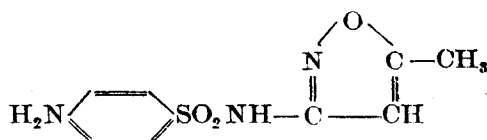
吸收迅速,排泄亦较缓慢,口服后4小时血中浓度达最高峯,经44小时尚有15mg%,投与量的70%在24小时排于尿中。成人初次剂量1~2g,第2日起每日0.5~1.0g。

(6) 3-氨基磺酰胺基-6-甲硫基噻嗪[30] (3-sulfanilamid-6-thiomethyl-pyridazine) (SY): 本品的结构与3-氨基磺酰胺基-6-甲氧基噻嗪“Kynex”相似,仅在6-甲氧基代以6-甲硫基,其结构式如下:



口服后 4 小时血中浓度达最高峰,有效浓度能维持 24 小时。

(7) 磺胺甲基异噁唑 (Sulfisomezole)^[31]: 化学名 5-methyl-3-sulfanilamido-isoxazole, 简称 MS-53, 商品名“Sino-min”其结构式如下:



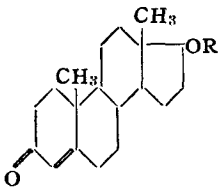
服药后 4 小时血中浓度达最高峰,排泄缓慢,有效浓度能维持 12 小时。

激素类药物中如雌素二醇衍生物(卵巢激素)与睾丸酮衍生物(睾丸激素),它们的羟基采用不同的有机酸酯化后,所制成的长效制剂具有不同的延效作用。如下表 1,2。

表 1

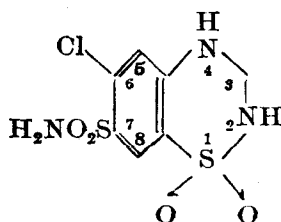
雌素二醇衍生物	R ₁	R ₂	名 称	延 时 效 间
		-H	苯甲酸雌素二醇	2~5天
			二丙酸雌素二醇	2 周
	-H		戊酸雌素二醇	3~4周
	-H		环戊烷基丙酸雌素二醇	3~4周

表 2

甾丸酮衍生物	R	名 称	延 效 时 间
	$-\text{COCH}_2\text{CH}_3$	丙酸甾丸酮	3~5天
	$-\text{CO}(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$	庚酸甾丸酮	3~4周
	$-\text{CO}(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$	辛酸甾丸酮	4~6周
	$-\text{CO}(\text{CH}_2)_2-\text{C}_4\text{H}_7$	环戊烷基丙酸甾丸酮	4~6周

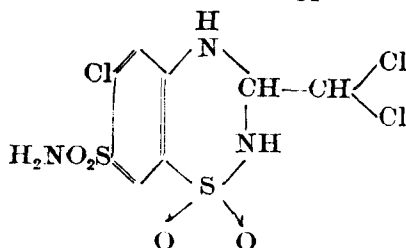
长效利尿药类大多属于双氢克尿塞的衍生物，有下列几种：

双氢克尿塞(Hydrochlorothiazide)的结构式如下：



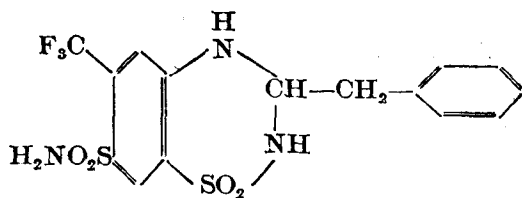
(1) Naqua[32]：化学名：3-dichloromethyl-6-chloro-7-sulfamyl-3,4-dihydro-1,2,4-benzothiadiazine-1,1-dioxide。

为双氢克尿塞 3 位上的氢被 $-\text{CH} \begin{matrix} \text{Cl} \\ \text{Cl} \end{matrix}$ 取代。其结构式如下：



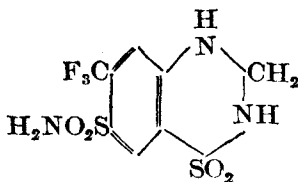
本品剂量小，一日剂量 2~4mg (每日早晨服一次)，比双氢克尿塞强 10~20 倍，较克尿塞 (Chlorothiazide) 强 100~200 倍。

(2) 甲苯氟散疾 (Benzydroflumethiazidum): 又名 Natu-retin[33], 化学名: 3-benzyl-3,4-dihydro-6-trifluoromethyl-1,2,4-benzothiadiazine-7-sulfonamide-1,1-dioxide。为双氢克尿塞 3 位上的氢被 $-\text{CH}_2-$  取代，6 位上的 Cl 被 $-\text{CF}_3$ 取代，其结构式如下:



每日服一次 5mg，可维持作用 18 小时，比克尿塞强 100 倍，且毒性低，副作用小。

(3) 双氢氟散疾 (Hydroflumethiazide)[34]: 化学名 3,4-dihydro-7-sulfamyl-6-trifluoromethyl 1,2,4-benzothiadiazine 1,1 dioxide。为双氢克尿塞 6 位上的 Cl 被 CF_3 取代，其结构式如下:

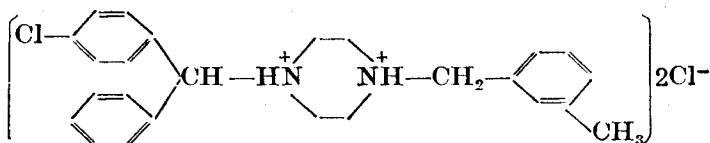


作用较克尿塞强 10~20 倍，服后能维持药效 12~18 小

时。

长效抗组织胺药类,如:

Meclizine Hydrochloride [35] 为 1-(氯苯, 苯甲基)-4-(M-甲苯)甲基对二氮苯烷的盐酸盐,其结构式如下:



疗效长达 9~24 小时,用于治疗晕船、恶心、眩晕。成人一日一次 25~50mg。

Forhistal[36]: 化学名 2-{1-[2 (2-dimethylaminoethyl) 3-indenyl]-ethyl} pyridine 剂量小,一日仅服 3~4mg,副作用小。

化学合成的长效药物在近代文献中介绍的很多,以上仅是例举了一部分,其它如激素类、抗菌素类、抗结核药、麻醉药、镇咳药、降压药等均有长效的新药。总之,通过化学合成的方法,从改变化学结构来达到延长作用的目的,在近代药物化学领域中是一个比较重要的研究方向。有时一种药物由于某些基团的改变,不仅能使疗效延长,而且亦可能使原来作用比较剧烈或对机体产生副作用的药物,变得作用缓和或副作用消失的良药。有些药物在理化性质上不稳定,容易变质失效,而由于某些基团的改变,不仅延长了在机体内有效的血液浓度,也可能使它的理化性质变得更加稳定了。这样的例子,在药物化学中是所见不鲜的。例如普鲁卡因对心肌的作用时间太短,且对中枢神经系统有显著的副作用,其衍生物普鲁卡因酰胺 (Procainamide) 就没有这些缺点,在化学结构上和普

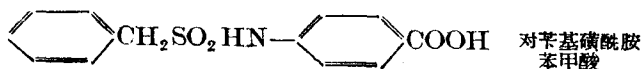
鲁卡因的区别,仅在后者的酯链($-\text{CO}-\text{O}-$)被胺链($-\text{CO}-\text{NH}-$)所取代。普鲁卡因酰胺对心脏作用强于其对中枢神经系统的作用,此外又不如其母体之易被血浆酯酶所破坏,故作用时间延长[37][38]。

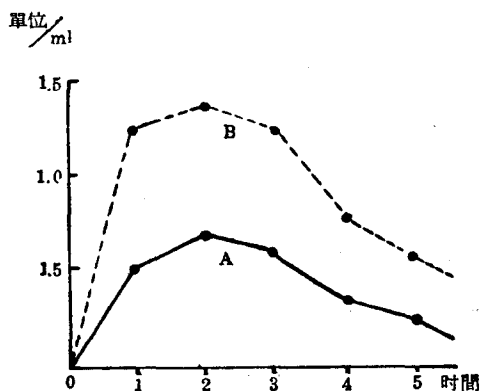
(二) 药理学的方法

从上面所谈的药物在体内的变化过程(见图2),药物在机体内吸收(K_2)与排泄(K_6)太快,在血液或体液内保持的有效浓度就不可能持久。药理学的方法,是采用一种药物与主药同时服用或注入机体,使达到延效的目的。通常应用的作用方式有以下几种:

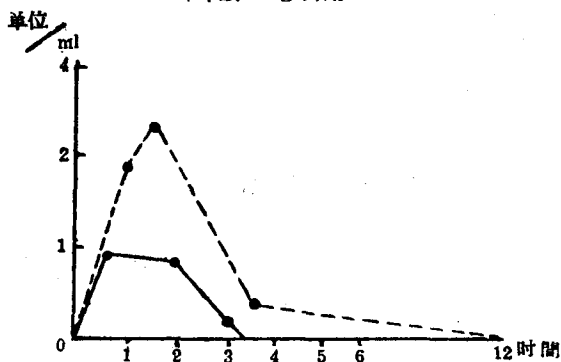
(1) **延迟主药在体内的吸收**(使 K_2 或 K_4 值减小) 这是最常用的方法,如普鲁卡因与肾上腺素合用作注射剂,因后者能使局部血管收缩,延迟了普鲁卡因的吸收,使局部麻醉作用持久。

(2) **抑制排泄作用** 近代采用一种所谓排泄抑制剂如对苄基磺酰胺苯甲酸 (Carinamide, 化学名: 4'-carboxy-phenylmethanesulfonanilide), 对二丙基磺酰胺苯甲酸 (Probe-necid, 化学名: p-dipropylsulphamyl-benzoic acid)[39] 及对氨基马尿酸(p-aminohippurate)等作为肾脏排泄抑制剂,其机制系这些排泄抑制剂与药物(如青霉素等)合用时在机体内的排泄机制相同,因此二者在机体内争相排泄,结果二者排泄量同时降低,使药物的作用延长,特别是这些化合物的用量较大时,使药物的排泄量更小。因此延效的时间更持久。这些排泄抑制剂常与青霉素、对氨基水杨酸、酚磺酞及磺胺类药物等



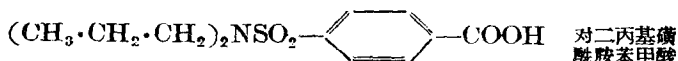


- A: 单独用苄青霉素普魯卡因 (50万單位)
- - ● B: 同量苄青霉素普魯卡因与对二丙基磺酰胺苯甲酸(0.5g)并用



- 单独用青霉素
- - ● 同量对二丙基磺酰胺苯甲酸并用

图3 两种青霉素单独使用或与对二丙基磺酰胺苯甲酸并用后血中浓度的比較



同服，使抑制肾脏对这些药物的排泄，而达到长效作用。图3所示为两种青霉素单独或与对二丙基磺酰胺苯甲酸并用后产生血中浓度影响的比较[40][41]：

(3) **减低药物在体内的代谢作用** 在体内代谢作用较快的药物不能保持长效，因此采用一种药物，使主药的代谢作用减慢时，就能使效用持久。例如二苯基代丁二氨基乙基乙酸酯(简称 SKF-525A)与巴比妥或环己烯巴比妥(Hexobarbital)同服时，此化合物本身没有安眠作用，但它能减低主药的代谢作用，使安眠时间延长。SKF-525A 对度冷丁、可待因、吗啡、Mephensin 及右旋苯丙胺等亦能减低药物在体内的代谢作用，而使作用时间延长[42][43]。

不论化学的或药理学的方法，最后都必须通过药剂工艺制成一种适合于临床上应用的剂型。故本文中主要论述以药剂学的方法制备长效制剂的原理与工艺过程，为今后进一步开展这方面的研究和生产工作，提供一些比较系统的参考资料。

(三) 药剂学的方法

应用药剂学的工艺制备长效制剂的方法，种类繁多，不外口服、注射、滴眼、外敷、直肠给药及皮下植入等几种给药途径。它们的分类，各种文献中介绍的都不同，著者通过对国内外长效制剂文献的系统研究与分析后，提出以下的分类方法，以作为本文综合时的依据：

1. 口服长效制剂

(1) 长效固体药物剂型(包括片剂、胶囊剂、颗粒剂及丸