



中山火炬职业技术学院



药物制剂生产

健康产业学院—吴旂





教学目标



◆（1）基本目标：

- ◆ 能应用所学知识进行缓释、控释制剂、靶向制剂工艺流程初步设计、处方分析；能获取药剂发展前沿知识

◆（2）促成目标：

- ◆ 在此基础上，学生通过顶岗实习锻炼，能进行缓释、控释制剂、靶向制剂的生产制备操作，并能根据缓释、控释制剂的特点合理指导用药。





药物制剂的研究变革

- ❖ **第一代**：是指经简单加工供口服或外用的**膏丹丸散**（“**狗皮膏药**”）；
- ❖ **第二代**：随着临床用药的需要、给药途径的扩大和工业自动化的，产生的**片剂、注射剂、胶囊剂和气雾剂**等；
- ❖ **第三代**：以疗效仅与体内药物浓度有关而与给药时间无关的**缓释、控释给药系统**；
- ❖ **第四代**：使药物浓集于靶器官、靶组织和靶细胞，以提高疗效并降低全身毒副作用的**靶向给药系统**；
- ❖ **第五代**：反映时辰生物学技术与生理节律同步的**脉冲式给药**，即在发病高峰时期在体内自动释药的**自调式释药系统**。





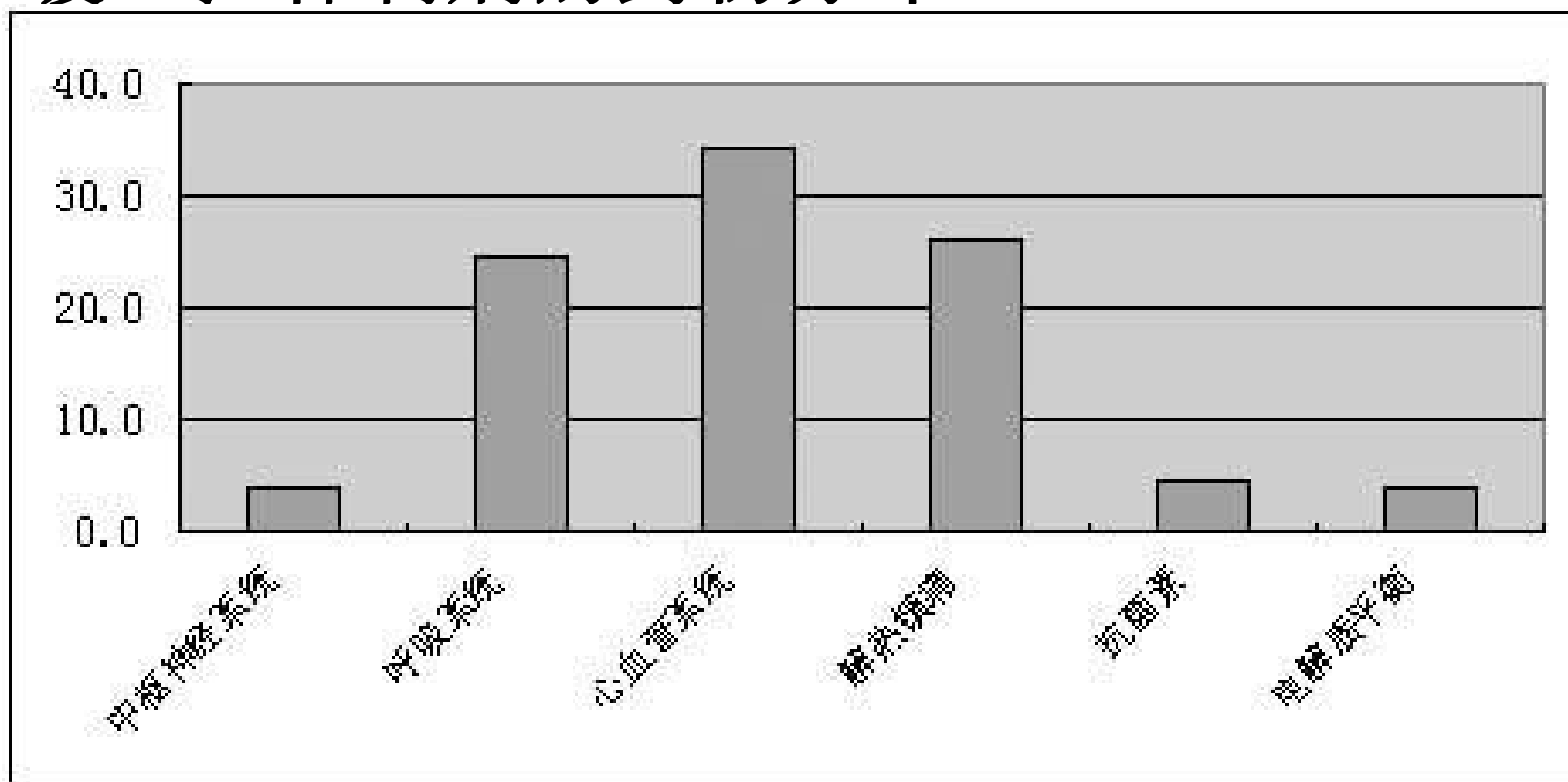
背景介绍

药物释放系统是药剂学领域的重要发展方向。由于开发周期短、投入少、经济风险低、技术含量增加而附加价值显著提高等而被制药工业看重。口服缓释及控释系统、靶向给药系统和透皮给药系统是发展的主流。国外上市的该类制剂产品已达三百余种、六百多个规格,销售额约占全部制剂的15~20%。国内研究以口服缓释、控释制剂为主,但在靶向和透皮给药方面的研究也非常活跃。



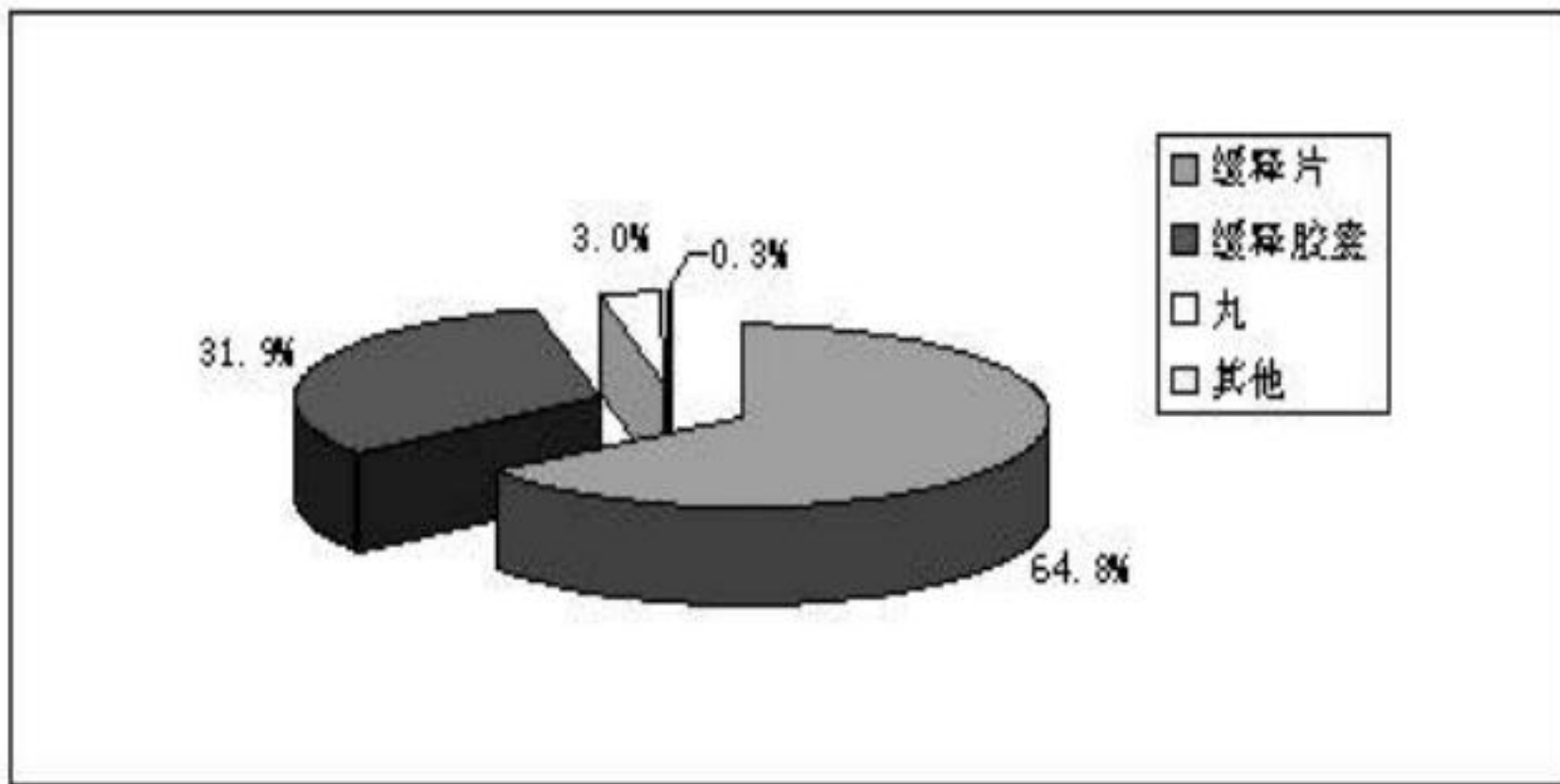


缓、控释制剂的药物分布





缓、控释制剂的剂型分布





一、缓释、控释制剂概述

1. 缓释、控释制剂的定义

概念

- 缓释制剂

在规定释放介质中，按要求缓慢地非恒速释放药物，其与相应的普通制剂比较，给药频率比普通制剂减少一半或给药次数频率与普通制剂有所减少，且能显著增加患者的顺应性的制剂。

- 控释制剂

在规定释放介质中，按要求缓慢地恒速或接近恒速释放药物，其与相应的普通制剂比较，给药频率比普通制剂减少一半或给药次数频率与普通制剂有所减少，血药浓度比缓释制剂更加平稳，且能显著增加患者的顺应性的制剂。





缓释和控释制剂的组成

1. 药物的贮库

2. 控释部分



3. 能源部分

4. 传递孔道





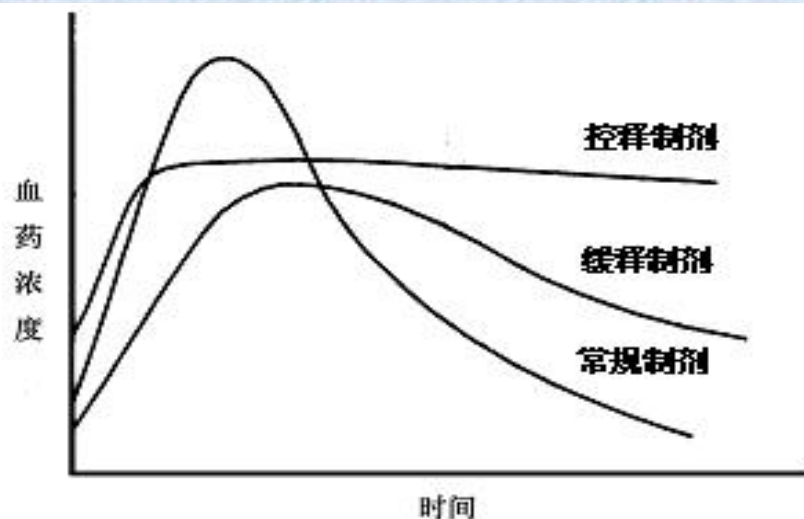
缓、控释制剂的特点

优点：

- ❧ 减少给药次数、提高病人顺应性
- ❧ 有利于降低药物的毒副作用
- ❧ 减少用药的总剂量
- ❧ 增加药物治疗的稳定性

缺点：

- ⊙ 剂量调节的灵活性降低
- ⊙ 给药方案无法灵活调节
- ⊙ 价格较贵，一般为普通制剂的2-3倍。





缓、控释制剂的特点

- 骨架型
- 膜控型
- 渗透泵控释
- 多层缓、控释片
- 注射控释制剂
- 植入型
- 经皮给药系统
- 脉冲式释药系统





缓释、控释制剂的设计

1、药物的选择

- (1) 半衰期小于1小时或大于12小时的药物，一般不宜制成缓释、控释制剂。2~8小时适合。
- (2) 剂量很大、药效很剧烈以及溶解吸收很差的药物，剂量需要精密调节的药物，一般也不宜制成缓释或控释制剂。
- (3) 抗生素类药物，由于其抗菌效果依赖于峰浓度，故一般不宜制成普通缓释、控释制剂。





缓释、控释制剂的设计

2、设计要求

(1) 生物利用度

为普通制剂的**80%~120%**

(2) 峰浓度与谷浓度之比应等于或小于普通制剂

3、缓、控释制剂的剂量计算根据普通制剂换算

4、缓控释制剂的辅料





缓释、控释制剂的生产工艺



- ☾★ 骨架型缓释控释制剂
- ☾★ 膜控型缓释、控释制剂
- ☾★ 渗透泵片
- ☾★ 植入型给药新剂型





一. 骨架型缓释控释制剂

- ⇒ 亲水性凝胶骨架片
- ⇒ 生物溶蚀性骨架片
- ⇒ 不溶性骨架片
- ⇒ 缓释、控释颗粒（微囊）压制片
- ⇒ 胃内滞留片
- ⇒ 生物粘附片
- ⇒ 骨架型小丸





骨架片处方和工艺

1、亲水凝胶骨架片

(1) 天然凝胶

明胶, 阿拉伯胶

(2) 半合成凝胶

羧甲基纤维素盐 (CMC-Na)、乙基纤维素 (EC)

(3) 合成凝胶 (非生物降解和生物降解)

聚乙烯醇、卡波沫

(4) 非纤维素多糖

壳多糖、半乳糖





•生物溶蚀性骨架片

药物与蜡质，脂肪酸，酯等物质混合制备而成。

由于材料的逐渐溶蚀，药物释放





•不溶性骨架片



不溶性骨架片的材料有聚乙烯、聚氯乙烯、甲基丙烯酸—丙烯酸甲酯共聚物、乙基纤维素等。此类骨架片药物释放后整体从粪便排出。

不溶性骨架片释药过程





• 缓释、控释颗粒压制片

第一种方法是将三种不同释放速度的颗粒混合压片。

第二种方法是微囊压制片。如将阿司匹林结晶，以阻滞剂为囊材进行微囊化，制成微囊，再压成片子。此法特别适用于处方中药物含量高的情况。

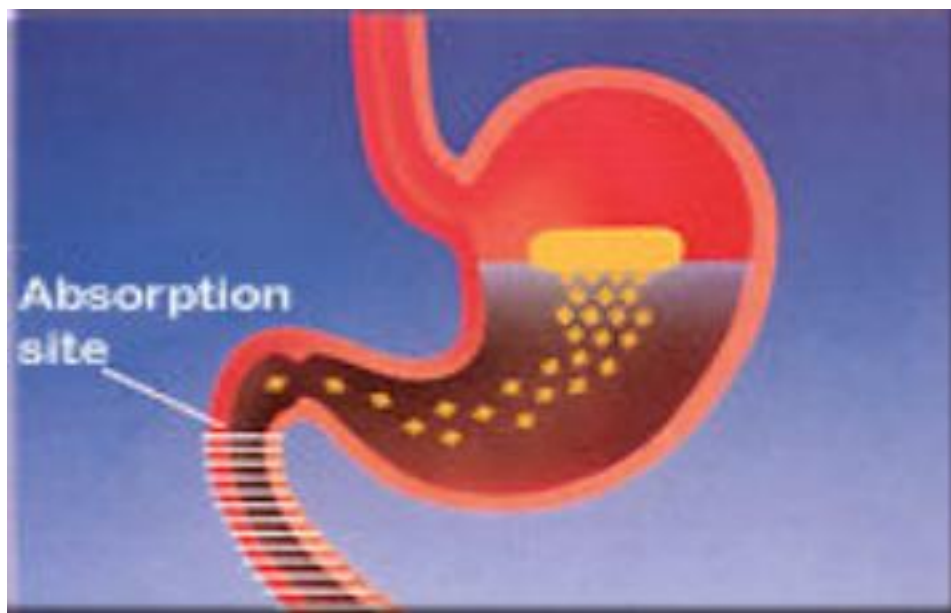
第三种方法是将药物制成小丸，然后再压成片子，最后包薄膜衣。





• 胃内滞留片

胃内滞留片系指一类能滞留于胃液中，延长药物在消化道内的释放时间，改善药物吸收，有利于提高药物生物利用度的片剂。它一般可在胃内滞留达5~6小时，又称胃内漂浮片。





生物黏附片



特点

- ❁ 加强药物与粘膜接触的紧密性和持续性
- ❁ 容易控制药物吸收的速率和吸收量
- ❁ 可起到局部作用和全身治疗
- ❁ 口腔、鼻腔用药，避免首过效应





■ 保护创口，减轻疼痛，避免感染。

■ 快速愈合



先进的保护层使药物单向释放；
含VB2对溃疡起到补充治疗的作用。

高分子材料牢固粘贴，
使药物持续、有效地作用于溃疡表面；
醋酸地塞米松快速、有效止痛、愈合溃疡。





膜控型缓释、控释制剂

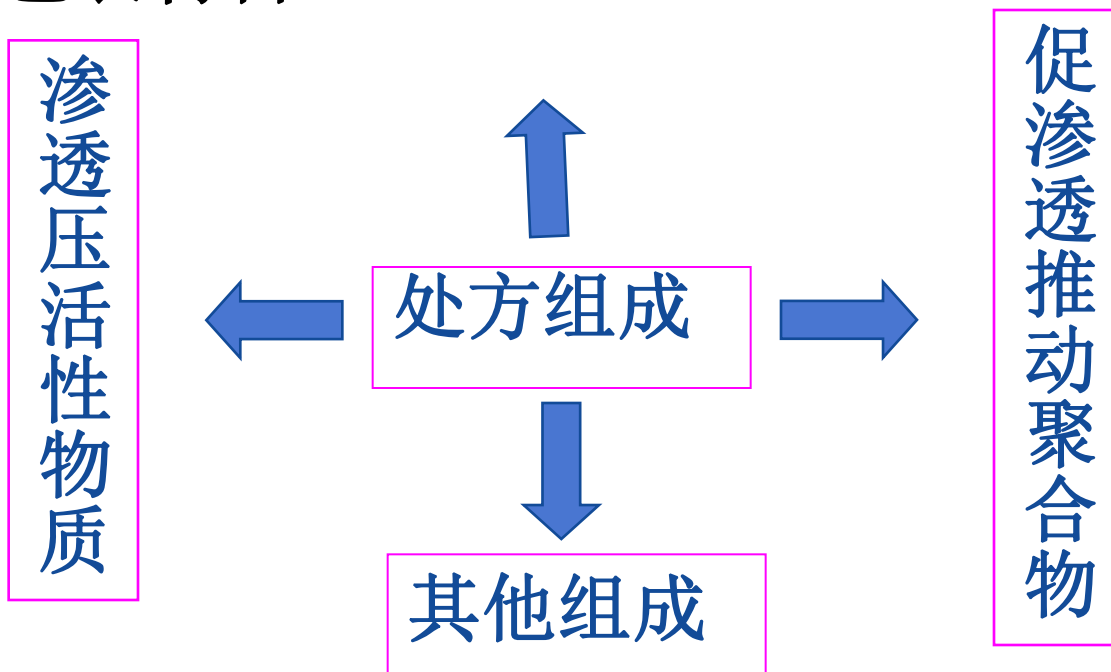
- ❖ 微孔膜包衣片
- ❖ 膜控释小片
- ❖ 肠溶膜控释片
- ❖ 膜控释小丸





渗透泵片

半透膜包衣材料



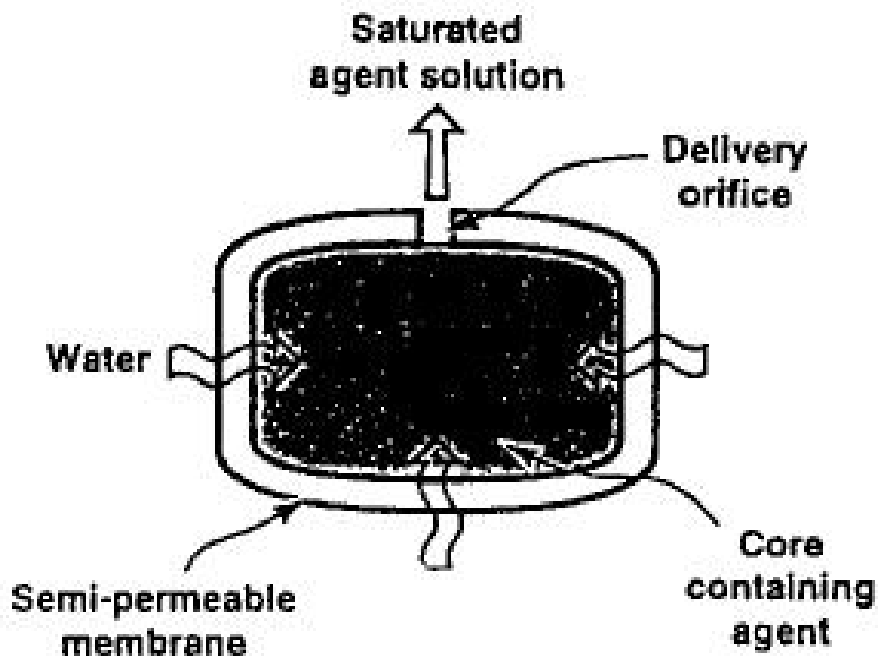


渗透泵片

(一) 类型

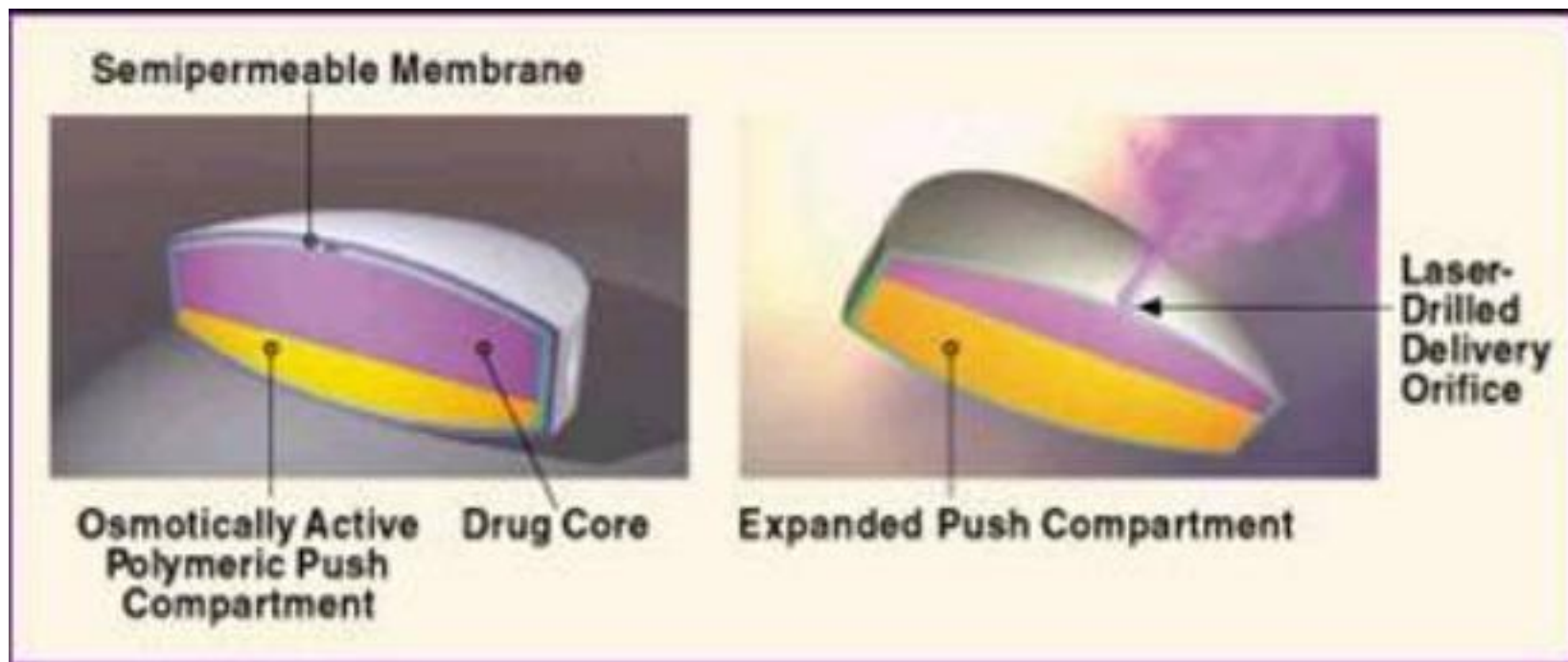
◆ 单室泵型片剂

◆ 双室泵型片剂





双室渗透泵片剂





植入剂



例：左炔诺孕酮植入剂

商品名 Norplant，芬兰Leiras药厂生产



扇形排列
有效期5年





缓释、控释制剂释药原理和方法



- (一) 溶出原理
- (二) 扩散原理
- (三) 溶蚀与扩散、溶出结合
- (四) 渗透压原理
- (五) 离子交换原理





缓释、控释制剂释药原理和方法

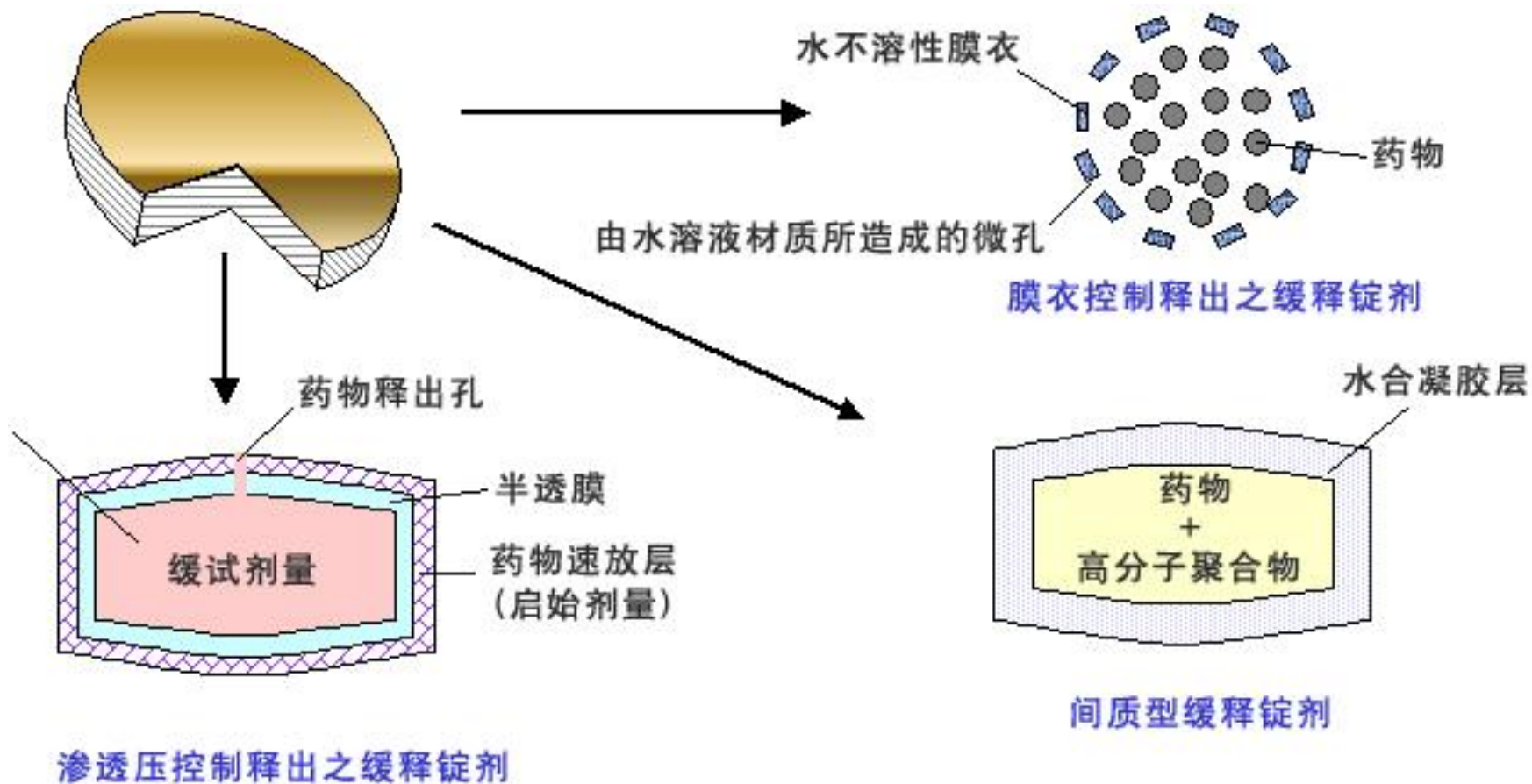
(一) 溶出原理

- ❖ 1. 将药物包藏于溶蚀性骨架中
- ❖ 2. 将药物包藏于水溶性凝胶骨架中
- ❖ 3. 制成溶解度小的盐或酯
- ❖ 4. 与高分子化合物生成难溶性盐
- ❖ 5. 控制粒子大小



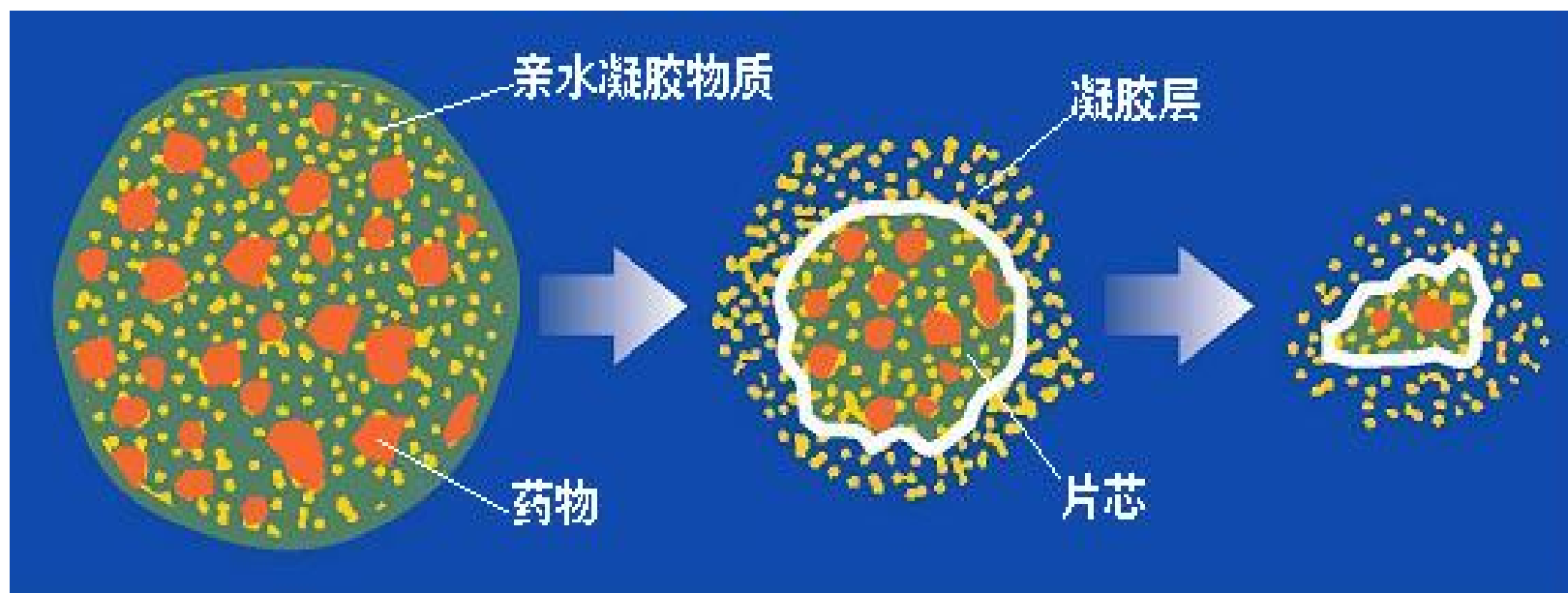


扩散原理





3. 溶蚀与扩散、溶出结合





5. 离子交换作用

树脂⁺—药物⁻ + X⁻ → 树脂⁺—X⁻ + 药物⁻

树脂⁻—药物⁺ + Y⁺ → 树脂⁻—Y⁺ + 药物⁺

X⁻和Y⁺为消化道中的离子





缓释、控释制剂体内外评价



1. 体外释放度试验
2. 体内生物利用度和等效性研究
3. 体内外相关性





靶向制剂概述



定义

载体将药物通过局部给药或全身血液循环而选择性地浓集定位于靶组织、靶器官、靶细胞或细胞内结构的给药系统。



特点

提高疗效

降低毒副作用

提高药品安全性、有效性、可靠性和患者的顺从性





靶向制剂的分类



分类：

1) 按药物所到达的靶部位分

- 可以到达特定靶组织或靶器官的靶向制剂
- 可以到达特定靶细胞的靶向制剂
- 可以到达细胞内某些特定靶点的靶向制剂

2) 通常的分类方法：被动靶向制剂、主动靶向制剂、物理化学靶向制剂





被动靶向制剂



- 即自然靶向：进入体内的载药微粒被巨噬细胞作为外来异物所吞噬而实现靶向
 - 常采用液晶、液膜、脂质、类脂质、蛋白质、生物降解型高分子物质作为载体材料
 - 小于**100nm**的纳米粒可缓慢积集于骨髓；小于**3 μ m**的一般被肝、脾中的巨噬细胞摄取；小于**7 μ m**的微粒通常被肺的最小毛细血管以机械滤过方式截留，被单核白细胞摄取进入肺组织或肺气泡。





主动靶向制剂



- 微粒表面加以修饰后作为“导弹”性载体，将药物定向地运送到并浓集于预期的靶部位发挥药效。
 - 表面经PEG修饰后，连接特定的配体，或连接单克隆抗体
 - 将药物修饰成前体药物





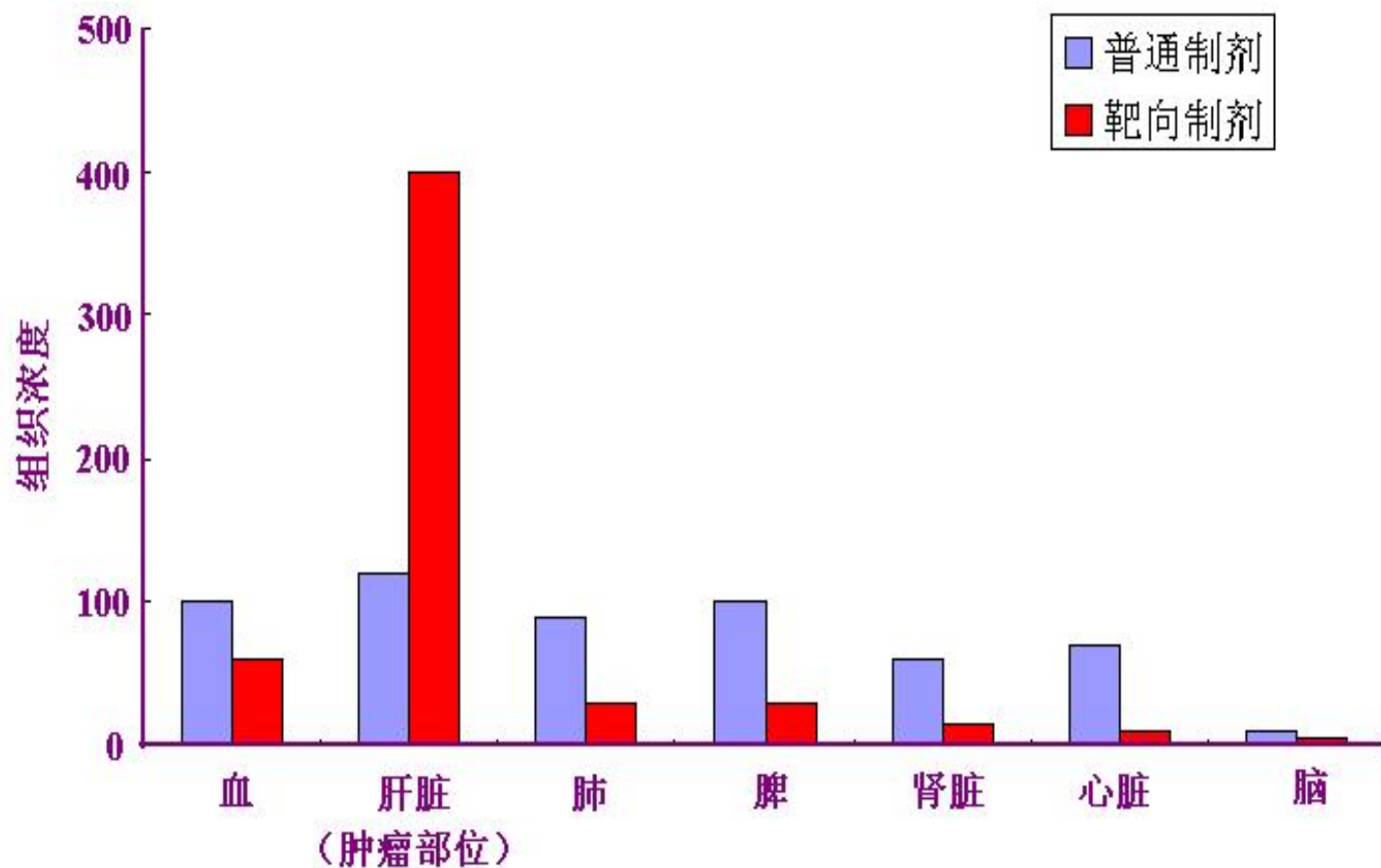
物理化学靶向制剂

- 用物理方法或化学方法使靶向制剂在特定部位发挥药效
 - 磁性靶向制剂
 - 热敏感靶向制剂
 - pH敏感靶向制剂
 - 栓塞性靶向制剂





靶向给药制剂



优点：提高疗效，降低毒副作用





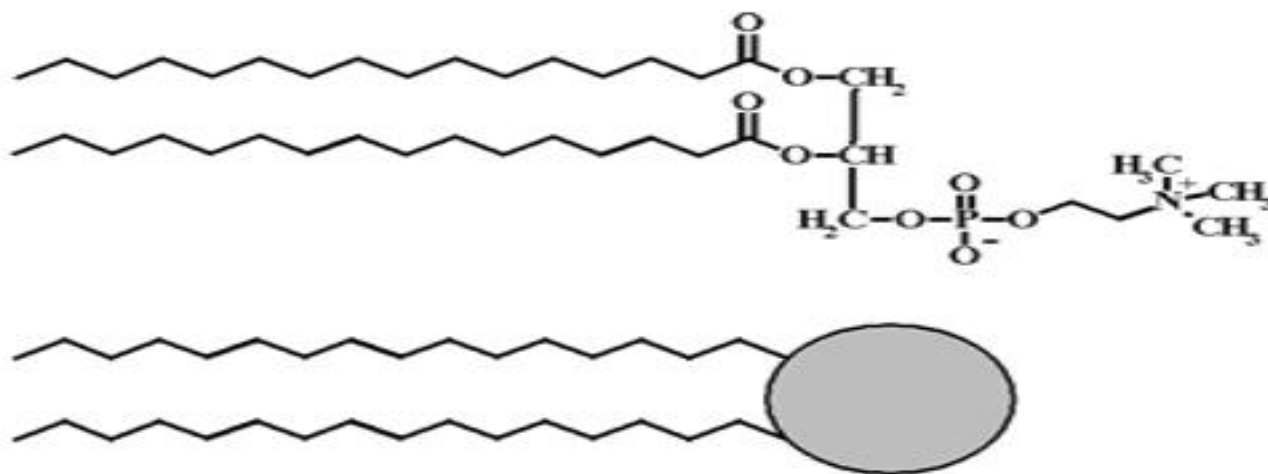
被动靶向制剂（脂质体）的生产

● 定义

指药物包封于类脂质双分子层内而形成的微型泡囊

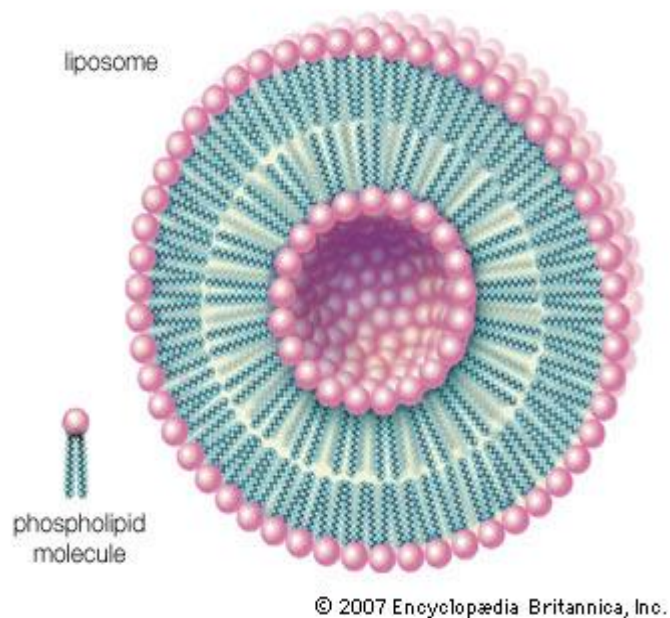
● 组成与结构

- 材料：磷脂与胆固醇等
- 形成类脂质双分子层的微型泡囊：单室脂质体（大单室、小单室）和多室脂质体

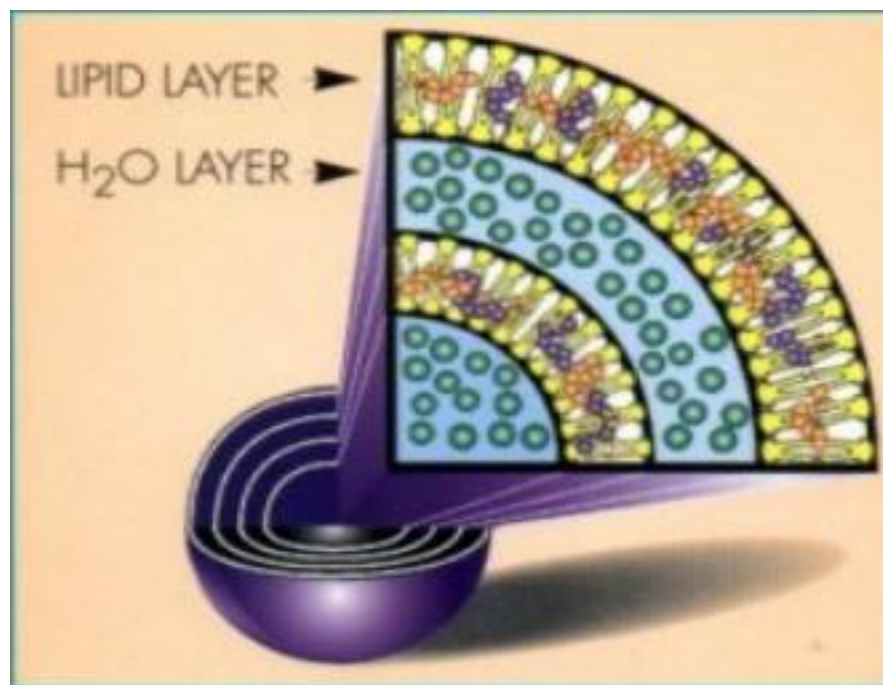




脂质体的分类



单室



多室





制备脂质体的材料

- **磷脂**：卵磷脂、脑磷脂、豆磷脂及一些合成磷脂
- **胆固醇**：调节膜的流动性

脂质体的制备方法

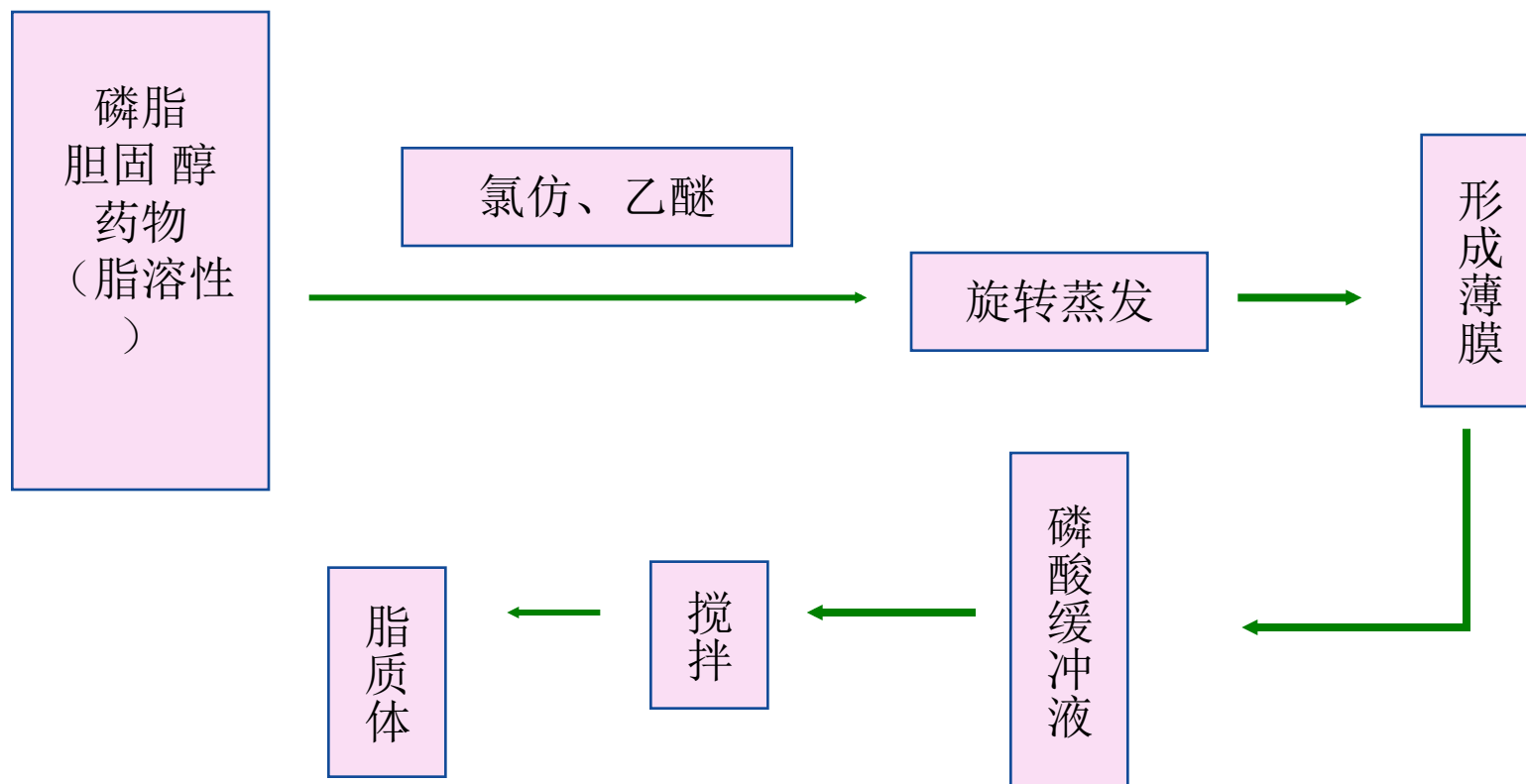
- 薄膜分散法
- 注入法
- 超声波分散法
- 逆相蒸发法
- 冷冻干燥法





脂质体的生产

薄膜分散法





脂质体的作用机制

作用机制

- 脂质体与细胞的相互作用：吸附、脂交换、内吞、融合

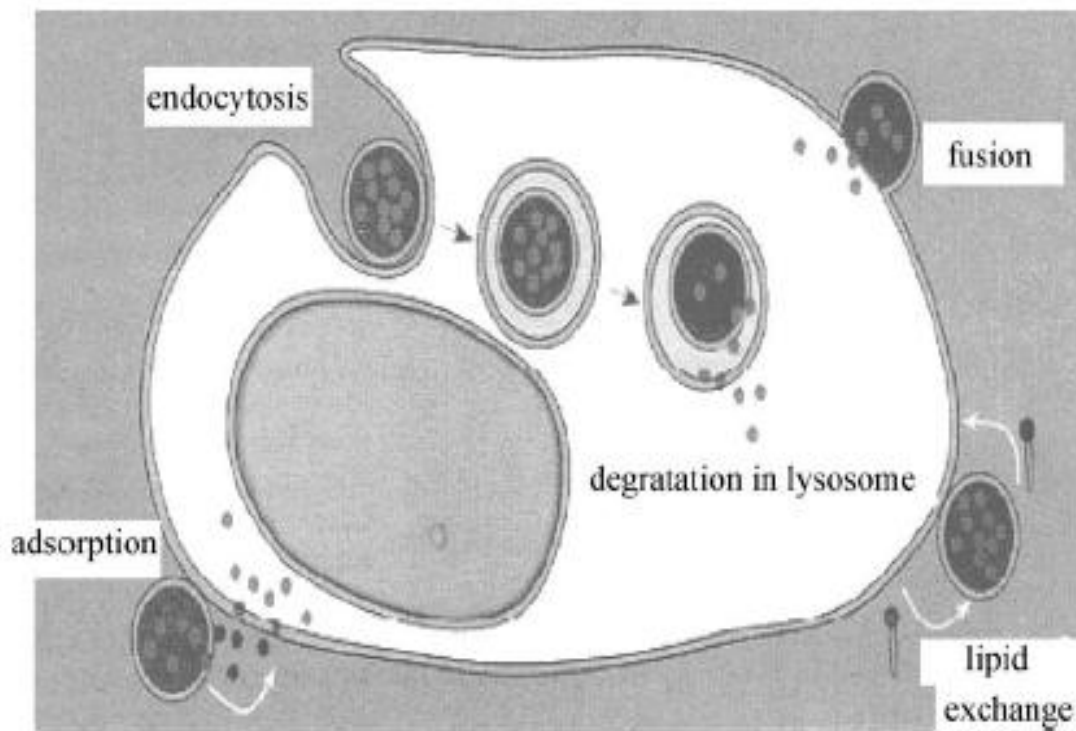


Fig. 1. Proposed mechanism for transfer of lipoplexes/genosomes to the nucleus (based on data: D. Lasie. Liposomes in Gene Transfer, CRC Press, Boca Raton, 1997 [4]).

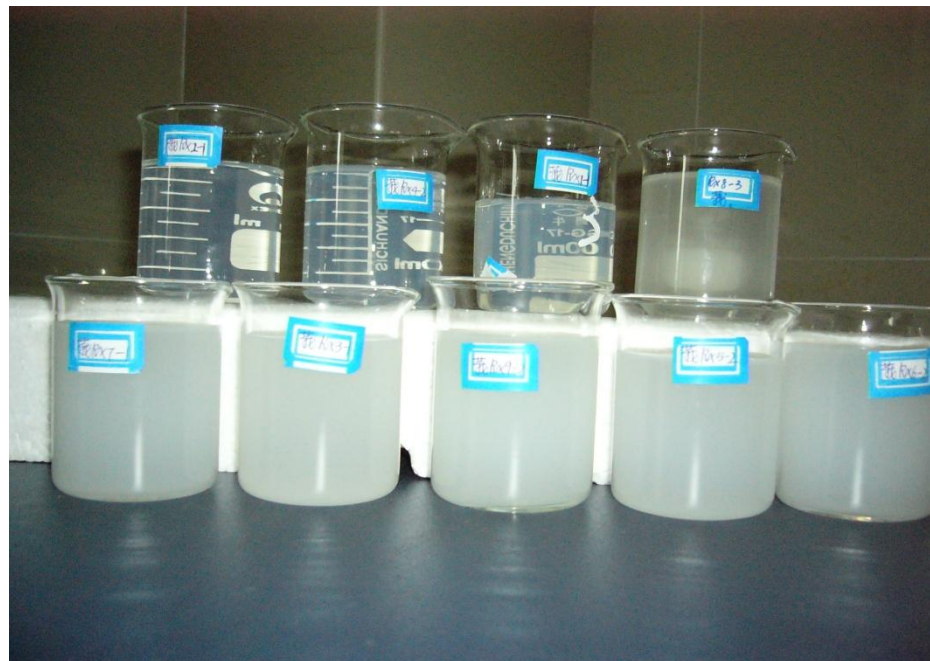


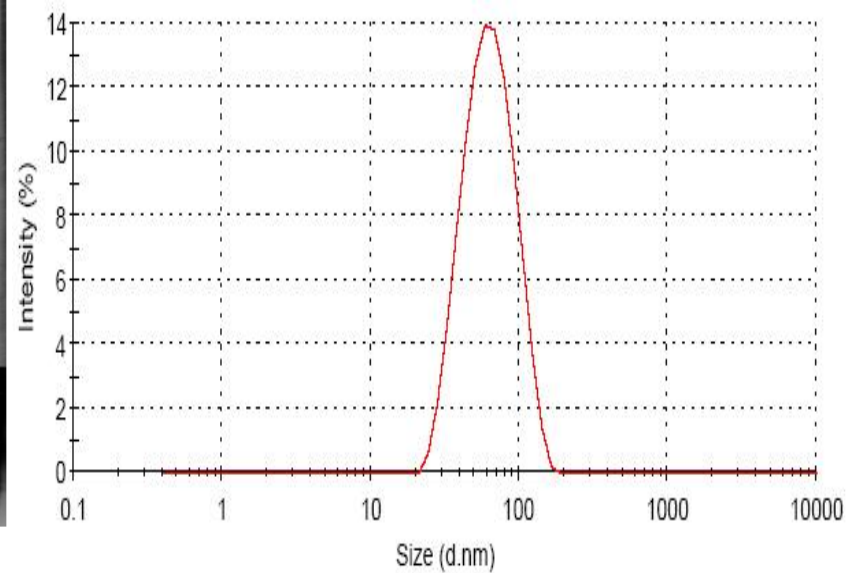
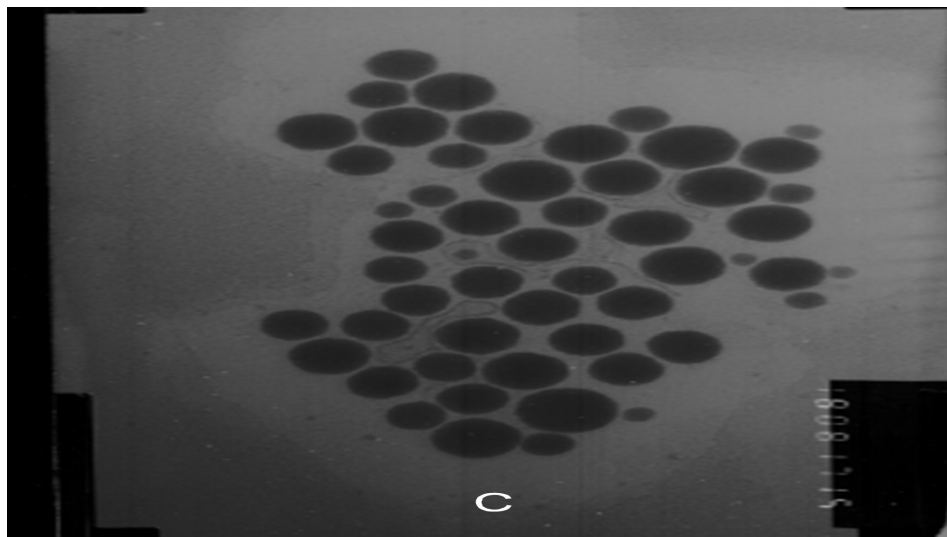


靶向乳剂



- 特点是对淋巴系统的亲和性1-100 μm
- 微乳(小于0.1 μm)
 - 药物的淋巴转运
 - 经血液循环向淋巴转运
 - 经消化道向淋巴转运
 - 经组织向淋巴转运





莜术油自微乳
($\times 100000$)

粒度分布图



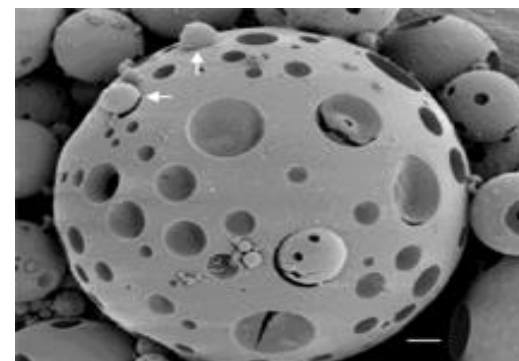


微球



- 概述

- 微球（基质型骨架微粒）1-250 μm
药物溶解或分散在辅料中形成的微小球状实体
- 靶向的原理：
 - 普通注射用微球
 - 栓塞性微球
 - 磁性微球
- 载体：多为生物降解材料（蛋白类、糖类、合成聚酯类）





纳米粒

- 包括纳米囊和纳米球（10nm~1000nm）
- ❖ 为高分子物质组成的固体胶态粒子（纳米囊药库膜壳型 纳米球基质骨架型）
- ❖ 体内分布与消除
 - 主要分布于肝、脾、肺中，少量进入骨髓
 - 具有在肿瘤中聚集的倾向
- ❖ 材料

合成高分子材料[P(ACA)] (PMMA)
天然高分子材料明胶、白蛋白、多糖类





纳米粒

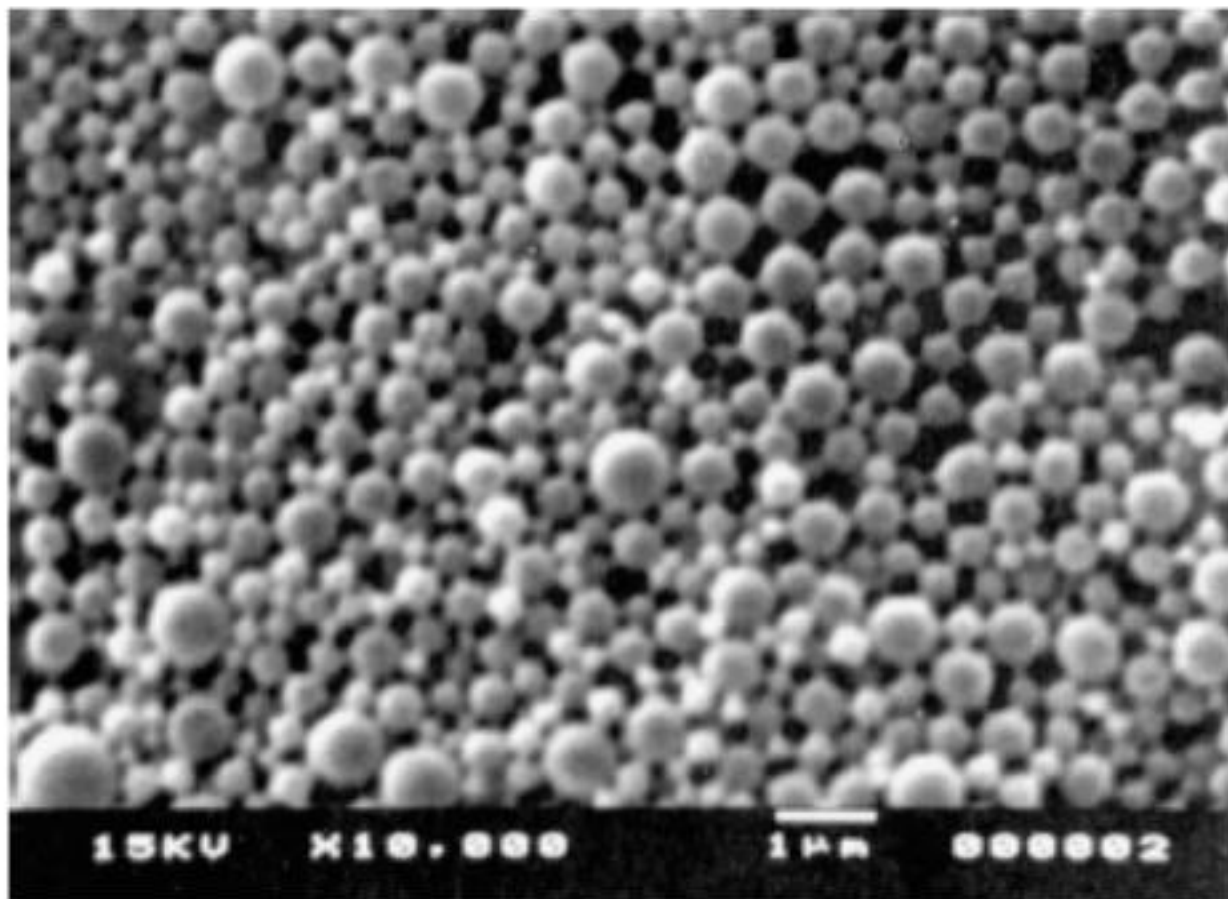


Fig. 1. Scanning electron micrograph of PLGA nanospheres.





主动靶向制剂

避免单核-巨噬细胞系统的吞噬，改变载药微粒在体内的自然分布

经修饰的药物载体制剂

修饰脂质体（长循环脂质体、免疫脂质体）、修饰微乳、修饰微球、修饰纳米粒（免疫纳米球

前体药物制剂：抗癌药、脑组织靶向、结肠靶向的前体药物





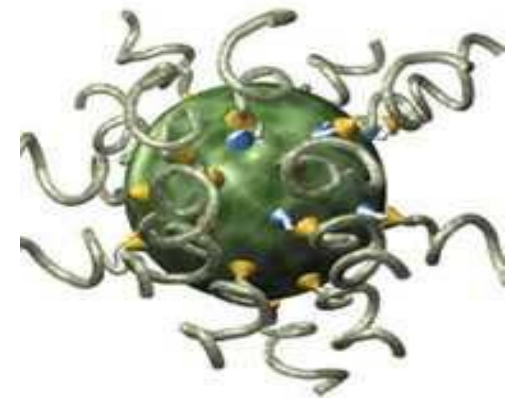
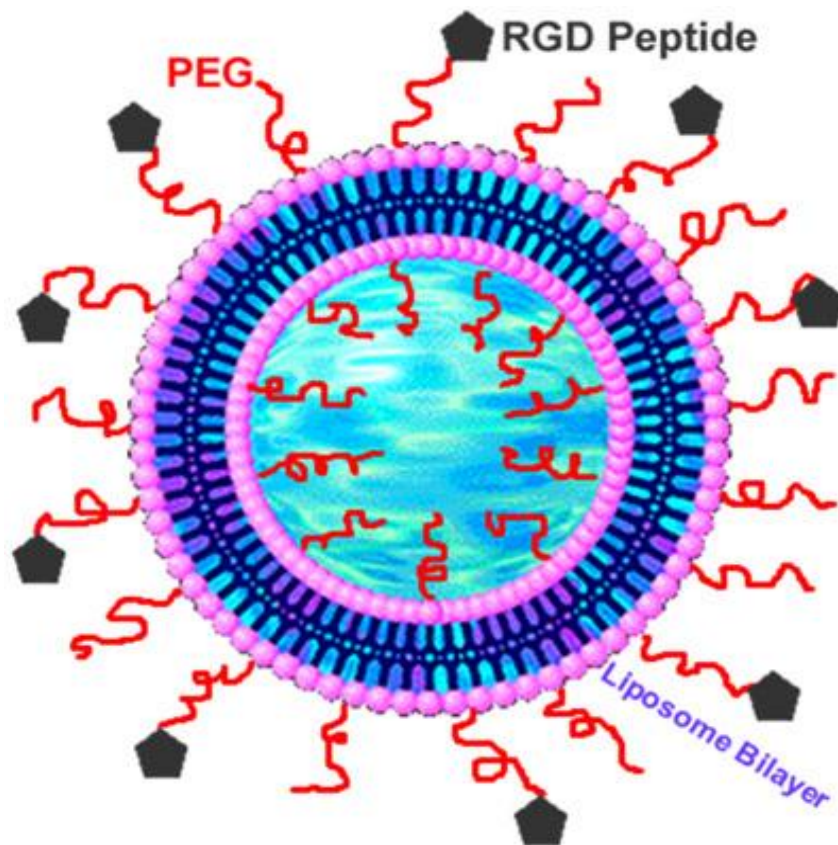
修饰的脂质体

- 长循环脂质体：延长在体内血液循环系统的时间（如PEG修饰）
- 免疫脂质体：连接特定的抗体或抗原
- 糖基修饰的脂质体：脂质体表面结合糖基，可改变脂质体在体内的分布

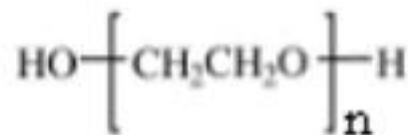




聚乙二醇修饰 (PEGylation)



PEG:





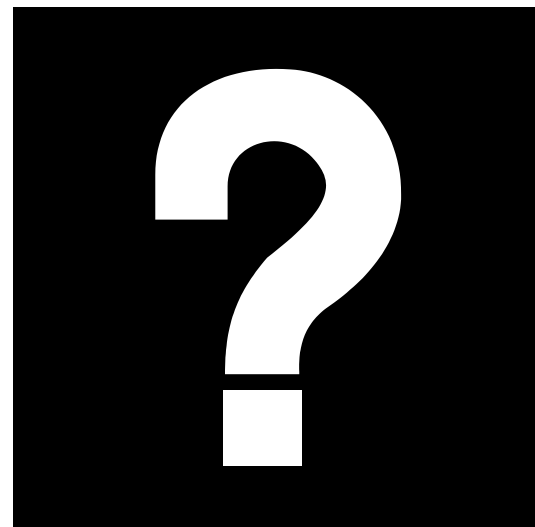
物理化学靶向制剂

- 磁性靶向制剂
- 栓塞靶向制剂（动脉栓塞）
- 热敏感靶向制剂
 - 热敏感脂质体
 - 热敏免疫脂质体
- pH敏感靶向制剂
 - pH敏感脂质体
 - pH敏感的口服结肠靶向给药系统





学生总结



完成此项目时间8min





老师总结



完成此项目时间2min

