

基础精讲班

药 学 专 业 知 识 （ 一 ）

国 家 执 业 药 师 资 格 考 试

主讲老师：姜 雅

2019

» 第五章 药物递送系统（DDS）与临床应用

2015: $3A+3B+1C=7$;

2016: $3A+6B+2C+1X =12$

2017: $3A+6B+1C=7$

2018: $2A+6B+3C=11$

2019

第五章 药物递送系统（DDS）与临床应用

第五章 药物递送系 统（DDS） 与临床应用

第1节 快速释放制剂

- 1 口服速释片剂（分散片，口崩片，速释技术和释药原理）
- 2 滴丸剂
- 3 吸入制剂

第2节 缓释控释 制剂

- 1 特点和分类，质量要求，释药原理
- 2 辅料和剂型特点
- 3 临床注意事项
- 4 经皮给药制剂（优点，局限性，质量要求，结构和类型，处方材料）

第3节 靶向制剂

- 1 概述：特点、分类、质量要求，评价指标
- 2 脂质体（分类，组成，结构，材料，性质，特点，质量要求，作用机制，存在问题）
- 3 微球（分类，作用特点，质量要求，用途，存在问题，）
- 4 微囊（特点，质量要求，）
- 5 经皮给药制剂

》第一节 快速释放制剂

内容		历年分值
1、口服速释片剂	分散片的特点与质量要求；分散片典型处方分析；口崩片的特点与质量要求；口崩片典型处方分析；速释技术与释药原理；临床应用与注意事项	2016A, 2017A
2、滴丸剂	分类、特点与质量要求；临床应用与注意事项；典型处方分析	2016B(1)
3、吸入制剂	分类、特点与质量要求；吸入制剂的附加剂种类和作用；临床应用与注意事项；典型处方分析	

》第一节 快速释放制剂

一、口服速释片剂 2017B(1) 类型-理解为主

口服速释制剂：口服后能快速崩解或者溶解的固体制剂，起效快、生物利用度高等特点。

固体制剂的速释：增加药物的溶解度和溶出速度，常采用固体分散、包合等制备技术。

口服速释片剂（分散片，口崩片）、滴丸剂、吸入制剂等。舌下片-口腔用速释片剂

2019

5073

➤ 第一节 快速释放制剂

（一）分散片

指在**水中**能迅速崩解并均匀分散的片剂(药物应是**难溶性的**)

服用形式：加水分散口服、含服、吞服

2019

➤ 第一节 快速释放制剂

1、分散片的特点

- 适用于要求快速起效的难溶性药物和生物利用度低的药物；不适用于毒副作用较大、安全系数较低和易溶于水的药物(难点)
- 优点：无特殊要求、制造工艺同普通片剂、无需特殊包装、生产成本低、服用方法多样，适合于老、幼和吞服困难患者。

2019

5073

▶▶ 第一节 快速释放制剂

2、分散片的质量要求

- 片剂的要求(含量测定、有关物质测定、重量差异)+分散均匀度要求
 - (1) 溶出度测定：难溶性药物
 - (2) 分散均匀性：采用崩解时限法测定，应符合有关规定，即在15℃~ 25℃水中应在3分钟之内完全崩解。

2019

5073

》第一节 快速释放制剂

3、分散片举例

阿西美辛分散片

【处方】

阿西美辛30g

MCC 120g

CMS-Na 30g

淀粉115g

% HPMC溶液适量

微粉硅胶3g

2019

5073

》第一节 快速释放制剂

【处方分析】

阿西美辛——主药

MCC、淀粉——填充剂

CMS-Na——崩解剂

1% HPMC——黏合剂

微粉硅胶——润滑剂

2019

5072

» 第一节 快速释放制剂

阿奇霉素分散片

【处方】

阿奇霉素250g 羧甲基淀粉钠50g

乳糖100g 微晶纤维素100g

甜蜜素5g

2% HPMC水溶液适量

滑石粉25g 硬脂酸镁2.5g

2019
5073

》第一节 快速释放制剂

【处方分析】

阿奇霉素——主药

羧甲基淀粉钠——崩解剂（内外加法）

乳糖和微晶

纤维素——填充剂

甜蜜素——矫味剂

20% HPMC——黏合剂

滑石粉和硬脂酸镁——润滑剂

2019
5073

➤ 第一节 快速释放制剂

(二) 口崩片

系指在口腔内不需要用水即能迅速崩解或溶解的片剂。直接压片和冷冻干燥法制备

口服冻干片

1、口崩片的特点

- 吸收快，生物利用度高，药物表面增大使其溶出速率加快，吸收起效加；小剂量($\leq 60\text{mg}$)或分子量小的水溶性药物在口腔pH环境中以非离子药物形式被吸收，药物通过口腔、咽喉和食管黏膜进入全身血液循环，提高了生物利用度

2019

5073

➤ 第一节 快速释放制剂

- 服用方便，患者顺应性高
- 胃肠道反应小，副作用低
- 减少了肝脏的首过效应：在口腔崩解后有相当部分经口腔吸收，可缩短达峰时间（ t_{\max} ）并使药物对肝脏首过效应敏感性降低

2019

5073

➤ 第一节 快速释放制剂

2、口崩片的质量要求

- 片剂的要求+口腔片的要求+快速崩解的要求
- 口腔内迅速崩解或溶散、无沙砾感、口感良好、容易吞咽，对口腔黏膜无刺激性。
- 崩解时限
- 难溶性药物进行溶出度检查；肠溶材料包衣的颗粒制成的口崩片进行释放度检查；冻干口崩片可不进行片剂脆碎度检查。

2019

5073

》第一节 快速释放制剂

3、口崩片举例

甲氧氯普胺口崩片

【处方】

①喷雾干燥混悬液处方：

PVPP 2.5g

MCC 5g

甘露醇42.4g

阿司帕坦0.1g

②片剂处方：

喷雾干燥颗粒189.8mg

甲氧氯普胺10mg

硬脂酸镁0.2mg

2019

5073

》第一节 快速释放制剂

【处方分析】

甲氧氯普胺——主药，

PVPP、MCC——崩解剂，

甘露醇——填充剂（多用于口腔用片）、矫味剂

阿司帕坦——甜味剂

硬脂酸镁——润滑剂

喷雾干燥制得的颗粒具有更好的崩解性。

2019

5073

》第一节 快速释放制剂

【处方分析】

甲氧氯普胺——主药，

PVPP、MCC——崩解剂，

甘露醇——填充剂（多用于口腔用片）、矫味剂

阿司帕坦——甜味剂

硬脂酸镁——润滑剂

喷雾干燥制得的颗粒具有更好的崩解性。

2019

5073

▶▶ 第一节 快速释放制剂

【处方分析】

辛伐他汀——主药

直接压片用乳糖、甘露醇——填充剂，甘露醇兼有矫味作用，

交联聚维酮——崩解剂

阿司帕坦——甜味剂

橘子香精——芳香剂

硬脂酸镁、微粉硅胶——润滑剂

BHT——抗氧化剂。

2019

5073

➤ 第一节 快速释放制剂

（三）速释技术与释药原理

1、固体分散技术

指药物高度分散在适宜的载体材料中形成的固态分散物。

药物在载体材料中以分子、胶态、微晶或无定形状态分散，只是一个中间体，可以根据需要制成胶囊剂、片剂、微丸剂、滴丸剂、软膏剂、栓剂以及注射剂等多种剂型。

2019

5073

》第一节 快速释放制剂

固体分散体的类型

①低共熔混合物：：药物与载体按混合→较低温度下熔融→骤冷固化。微晶状态分散于，为物理混合物

②固态溶液：溶解于熔融的载体中，呈分子状态分散，均相体系

③共沉淀物（共蒸发物-玻璃态固熔体）：是由药物与载体材料以适当比例混合，形成的非结晶性无定形物。

2019

5073

》第一节 快速释放制剂

固体分散体的特点：

①达到不同的释药目的：利用亲水性高分子载体材料增加难溶性药物的溶解度和溶出度，提高生物利用度；利用难溶性高分子载体材料延缓或控制药物释放；利用肠溶性高分子载体材料控制药物于小肠或结肠定位释放

②延缓药物的水解和氧化

③掩盖药物的不良气味和刺激性

④使液体药物固体化

⑤久贮易老化-滴丸 2017A

载体包衣技术

2019

➤ 第一节 快速释放制剂

速释原理

药物在固体分散体中以高度分散状态存在（分子状态、胶体状态、亚稳定态、微晶态或无定形态）

载体材料对药物溶出的促进作用

- 提高药物的可润湿性
- 保证药物的高度分散性
- 对药物结晶的抑制作用

2019

5073

➤ 第一节 快速释放制剂

历年考点：

- 固体分散物的特点
- 各类型的原理

2019

5072

➤ 第一节 快速释放制剂

最佳选择题（2011年）

关于固体分散物的说法，错误的是

- A. 固体分散物中药物通常是以分子、胶态、微晶或无定形状态分散
- B. 固体分散物作为制剂中间体可以进一步制备成颗粒剂、片剂或胶囊剂
- C. 固体分散物不易发生老化现象
- D. 固体分散物可提高药物的溶出度
- E. 固体分散物利用载体的包装作用，可延缓药物的水解和氧化

【答案】 C

2019

5073

» 第一节 快速释放制剂

2017A

13. 不属于固体分散技术和包合技术共有的特点是

- A. 掩盖不良气体
- B. 改善药物溶解度
- C. 易发生老化现象
- D. 液体药物固体化
- E. 提高药物稳定性

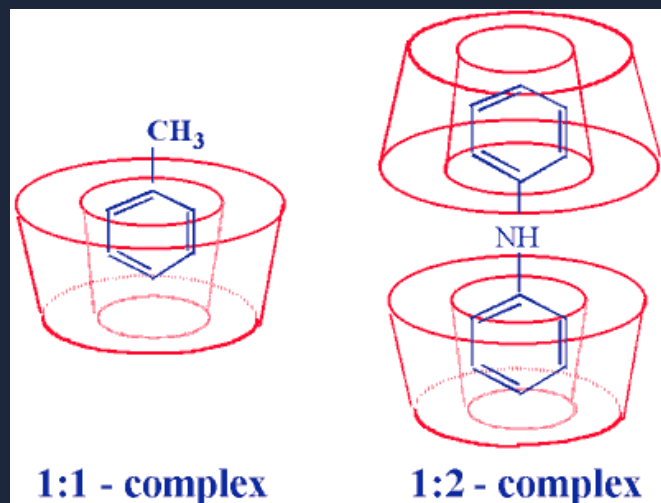
答案：C

2019
5073

》第一节 快速释放制剂

2、包合技术

包合技术系指一种分子被包藏于另一种分子的空穴结构内，形成包合物。主分子包住了客分子



2019

➤ 第一节 快速释放制剂

包合物的分类：

①按主分子形成空穴的几何形状，可分为：笼状、管状和层状包合物

②按包合物的结构和性质，可分为：单分子、多分子和大分子包合物

2019

5073

》第一节 快速释放制剂

包合技术的特点：

- ①增加药物的溶解度
- ②掩盖不良气味、减少药物的刺激性
- ③减少挥发性成分的挥发损失，使液体药物粉末化而便于制剂。
- ④对易受热、湿、光照等影响的药物，包合后可提高稳定性。

如维A酸形成 β -环糊精包合物后稳定性明显提高

2019

5073

▶▶ 第一节 快速释放制剂

（四）口服速释片剂的临床应用与注意事项

1、分散片

可加水分散后口服，也可将含服、吞服。适用于以下药物（难溶、需快速起效；生物利用度低，每次服用剂量大；抗菌药物，如阿莫西林、阿奇霉素等；抗酸药物）

2、口崩片

服用时不需用水或只需用少量水，无需咀嚼

注意事项：根据药物的不良反应采取相应措施。

2019
5073

》第一节 快速释放制剂

二、滴丸剂

指固体或液体药物与适宜的基质加热熔融溶解、乳化或混悬于基质中，再滴入不相混溶、互不作用的冷凝介质中，由于表面张力的作用使液滴收缩成球状而制成的制剂。



2019

5073

》第一节 快速释放制剂

（一）滴丸剂的分类与特点

1、滴丸剂的分类

（1）速释高效滴丸：固体分散体的技术制备，体内药物以微细结晶、无定形微粒或分子形式释出，所以溶解快、吸收快、作用快、生物利用度高

（2）缓释、控释滴丸

（3）溶液滴丸：水溶性基质制备，在水中可崩解为澄明溶液，如氯己定滴丸可用于饮用水消毒。

2019

5073

▶▶ 第一节 快速释放制剂

(4) 栓剂滴丸

(5) 硬胶囊滴丸：硬胶囊中可装入不同溶出度的滴丸

(6) 包衣滴丸

(7) 脂质体滴丸

(8) 肠溶衣滴丸

9) 干压包衣滴丸：压上其他药物组成的衣层：镇咳祛痰的喷托维林氯化钾干压包衣。前者为滴丸，后者为衣层。

2019

5073

》第一节 快速释放制剂

2、滴丸剂的特点

- ①设备简单、操作方便、工艺周期短、生产率高
- ②工艺条件易于控制，质量稳定，剂量准确，受热时间短，易氧化及具挥发性的药物溶于基质后，可增加其稳定性。
- ③容纳液态药物的量大，**液态药物固形化**
- ④**吸收迅速、生物利用度高的特点；**
- ⑤耳、眼科用药的新剂型

2019

5073

➤ 第一节 快速释放制剂

3、滴丸剂的常用基质

- 水溶性基质：聚乙二醇类（聚乙二醇6000、4000等），硬脂酸钠、甘油明胶、泊洛沙姆、聚氧乙烯单硬脂酸酯(S-40)等。
- 脂溶性基质：常用的有硬脂酸、单硬脂酸甘油酯、氢化植物油、虫蜡、蜂蜡等。

2019

5073

》第一节 快速释放制剂

(二) 滴丸剂的质量要求

- 性状：大小均匀，色泽一致
- 丸重差异
- 圆整度
- 溶散时限
- 含量均匀度：小剂量滴丸剂



2019
5073

» 第一节 快速释放制剂

（三）滴丸剂的临床应用与注意事项

临床使用：

滴丸多为舌下含服，一般含服5-15分钟，最多不超过30分钟。

缓释滴丸也可口含。

局部用滴丸

注意事项：根据药物性质决定



2019

5073

》第一节 快速释放制剂

（四）滴丸剂举例 2016B(1)

联苯双酯滴丸

【处方】

联苯双酯15g PEC 6000 120g

吐温80 5g 液状石蜡适量

共制成10000粒

2019
5073

》第一节 快速释放制剂

【处方分析】

联苯双酯——主药

PEG6000——基质

吐温80——表面活性剂

液状石蜡——冷凝液

2019

5073

» 第一节 快速释放制剂

历年考点

滴丸剂的基质

2019

5072

》第一节 快速释放制剂

典型例题

滴丸制备中常用的水溶性基质为

- A. 聚乙二醇4000
- B. 单硬脂酸甘油酯
- C. 氢化油
- D. 硬脂酸
- E. 甘油

【答案】 A

2019

5073

》第一节 快速释放制剂

三、吸入制剂

吸入制剂系原料药物溶解或分散于合适介质中，以蒸气或气溶胶形式给药至肺部发挥局部或全身作用的液体或固体制剂。



2019
5073

》第一节 快速释放制剂

（一）吸入制剂的分类与特点

1、吸入制剂的分类

可转变成蒸气的制剂、供雾化用的液体制剂、吸入气雾剂和吸入粉雾剂。

- 可转变成蒸气的制剂：溶液、混悬液或固体制剂加入到热水中，产生供吸入用蒸气。
- 供雾化器用的液体制剂：通过连续或定量雾化器（通过高压气体、超声振动）产生供吸入用气溶胶的溶液、混悬液或乳液。

2019

5073

➤ 第一节 快速释放制剂

- 吸入气雾剂：系指含药溶液、混悬液或乳液，与适宜抛射剂或液化混合抛射剂共同装封于具有定量阀门系统和一定压力的耐压容器中，使用时借助抛射剂的压力，将内容物呈雾状物喷出，用于肺部吸入的制剂。
- 吸入粉雾剂：系指固体微粉化药物单独或与适宜载体混合后，以胶囊、泡囊或多剂量贮库形式，采用特制的干粉吸入装置，由患者吸入雾化药物至肺部的制剂。

2019

5073

➤ 第一节 快速释放制剂

2、吸入制剂的特点

优点：吸收速度很快，几乎与静脉注射相当。

缺点：吸入药物的肺部沉积量远小于药物的标示量；甚至因吸入方法不当，药物未达到作用部位，降低了药物疗效，增加了不良反应发生率。

2019

5073

▶▶ 第一节 快速释放制剂

（二）吸入制剂的质量要求

- 可被吸入的气溶胶粒子应达一定比例，以保证有足够的剂量可沉积在肺部。
- 多剂量吸入剂应进行释药剂量均一性检查
- 吸入气雾剂生产中应进行泄漏检查
- 定量吸入剂标明总揿（吸）次，每揿（吸）主药含量，临床最小推荐剂量的揿（吸）数；
- 如有抑菌剂，应标明名称。

2019

5073

》第一节 快速释放制剂

（三）吸入制剂的附加剂

要求：所用辅料应不影响呼吸道黏膜或纤毛的功能

抛射剂：氯氟烷烃、氢氟烷烃、碳氢化合物及压缩气体四大类（见气雾剂）；**稀释剂**（常用为乳糖）、**润滑剂**、**潜溶剂**、**润湿剂**、必要时还需添加**矫味剂**、**防腐剂**等（见液体制剂部分）

2019

5073

第一节 快速释放制剂

（四）吸入制剂的临床应用与注意事项

雾化吸入给药：多在家庭或医院使用；

定量气雾剂（抛射剂）与干粉吸入剂：吸入技巧要求高



2019

➤ 第一节 快速释放制剂

干粉吸入剂：对患者的吸气速率要求为30-120mVmin，因此不推荐给5岁以下儿童或有严重肺功能障碍的患者使用。

2019

5073

» 第一节 快速释放制剂

（五）吸入制剂举例

溴化异丙托品气雾剂

【处方】

溴化异丙托品0.374g

无水乙醇150.000g

HFA-134a 844.586g

柠檬酸0.040g

蒸馏水5.000g

共制1000g

2019

5073

》第一节 快速释放制剂

【处方分析】

溴化异丙托品——主药

HFA-134a为抛射剂

无水乙醇——潜溶剂（增加药物和抛射剂在制剂中的溶解度）

柠檬酸——pH调节剂，抑制药物分解

水可——降低药物因脱水引起的分解

2019

5073

感谢观看

请继续关注，精彩课程内容待续……

2019

5073

➤ 第二节 缓释、控释制剂

内容		历年分值
1. 缓释、控释制剂的基本要求	(1) 分类、特点与质量要求	2015A, 2015C, 2016A, 2017A, 2017B(1), 2018B(2)
	(2) 缓释、控制制剂的释药原理	2017C
	(3) 临床应用与注意事项	2018C(2)
	(4) 典型处方分析	2018C
2. 常用辅料和剂型特点	(1) 缓释、控释制剂的常用辅料和作用	2017B(3)
	(2) 骨架型片、膜控型片、渗透泵型控释片的剂型特点	
3. 经皮给药制剂	(1) 特点和质量要求	2015A
	(2) 经皮给药制剂的基本结构与类型	2016A
	(3) 经皮给药制剂的处方材料	2017B(3)

➤ 第二节 缓释、控释制剂

概述 2015C, 2018B(2)

缓释制剂：系指在规定释放介质中，按**要求缓慢地非恒速释放药物**

控释制剂：系指在规定释放介质中，按**要求缓慢地恒速释放药物**

2019
5073

➤ 第二节 缓释、控释制剂

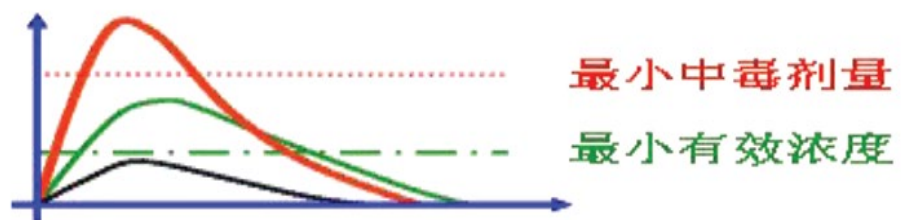
（一）缓释、控释制剂的特点与分类

1、缓释、控释制剂的特点2016A

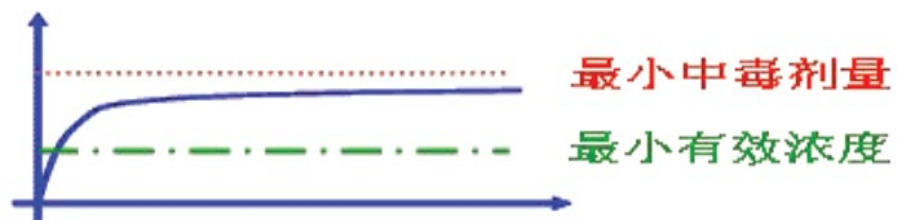
	给药次数 (日)	血药浓度	用药总量	副作用
普通片	4~6次	波动大	40~60mg	面红、心悸、头晕等较重
缓释片	2次	较平稳	20mg	轻
控释片	1次	平稳	20~30mg	轻

2019
5073

第二节 缓释、控释制剂



普通制剂的C-t图



缓控释制剂的C-t图

2019
5072

➤ 第二节 缓释、控释制剂

1. 减少半衰期短的或需要频繁使用的药物的给药次数，，大大提高患者的用药顺应性，特别适用于需要长期用药的慢性病患者。
2. 血药浓度平稳，减少峰谷现象，有利于降低药物的毒副作用，减少耐药性的发生
3. 减少用药的总剂量
4. 缓释、控释制剂也用于局部给药，避免 “首过效应”

2019

5073

➤ 第二节 缓释、控释制剂

缺点：

- ①在临床应用中剂量调节的灵活性降低
- ②价格昂贵
- ③易产生体内药物的蓄积
- ④对于首过效应大的药物(普萘洛尔等制成缓释、控释制剂时)，生物利用度可能比普通制剂低

2019

5073

➤ 第二节 缓释、控释制剂

2、缓释、控释制剂分类 2017B(1)

(1) 根据药物的存在状态：骨架型、贮库型以及渗透泵型

骨架型	①骨架片：亲水性凝胶骨架片、蜡质类骨架片、不溶性骨架片 ②缓释、控释颗粒（微囊）压制片； ③胃内滞留片； ④生物黏附片； ⑤骨架型小丸。
贮库型（膜控型）	①微孔膜包衣片；②膜控释小片；③肠溶膜控释片；④膜控释小丸。
渗透泵型	渗透泵 2015A

2019

5073

➤ 第二节 缓释、控释制剂

其他分类

(2) 根据释药原理	分为溶出型、扩散型、溶蚀型、渗透泵型或离子交换型。
(3) 根据给药途径与给药方式不同	口服、透皮、植入、注射缓释、控释制剂等。
(4) 根据释药类型	①定速释药系统，②定位释药系统，③定时释药系统 2017A

2019

5073

➤ 第二节 缓释、控释制剂

①定速释药系统：恒速或接近恒速在体内释放，零级释放动力学规律。

②定位释药系统：选择性地递送到口腔或胃肠道的某一特定部位。胃定位释药系统、小肠定位释药系统和结肠定位释药系统等。

③定时释药系统(脉冲释放)，根据时辰药理学研究的原理，按生物时间节律特点设计，口服后能定时定量脉冲释放有效剂量药物的剂型。渗透泵脉冲释药系统、包衣脉冲释药系统和定时脉冲塞胶囊等。

2019

5073

➤ 第二节 缓释、控释制剂

2017A

14. 根据释药类型，按生物时间节律特点设计的口服缓控释制剂是

- A. 定速释药系统
- B. 胃定位释药系统
- C. 小肠定位释药系统
- D. 结肠定位释药系统
- E. 包衣脉冲释药系统

答案：E

2019

5073

➤ 第二节 缓释、控释制剂

（二）缓释、控释制剂的质量要求

体外释放（溶出）、药物的体内动力学和临床试验；使活性成分定时定量的按设计程序输出，所以体外释放速率和体内吸收速率的测定比普通剂型重要

2019

5073

➤ 第二节 缓释、控释制剂

(三) 缓释、控释制剂的释药原理
溶出、扩散、溶蚀、渗透压、离子交换等。

2019
5073

➤ 第二节 缓释、控释制剂

1、溶出

药物的释放受溶出速度的限制，溶出速度慢的药物显示出缓释的性质→→→制成溶解度小的盐或酯、与高分子化合物生成难溶性盐、控制粒子大小等方法和技术

2019

5073

➤ 第二节 缓释、控释制剂

2、扩散

扩散为主的缓释、控释制剂，药物首先溶解成溶液→扩散出来进入体液，其释药受扩散速率的控制。贮库型（膜控型）和骨架型。

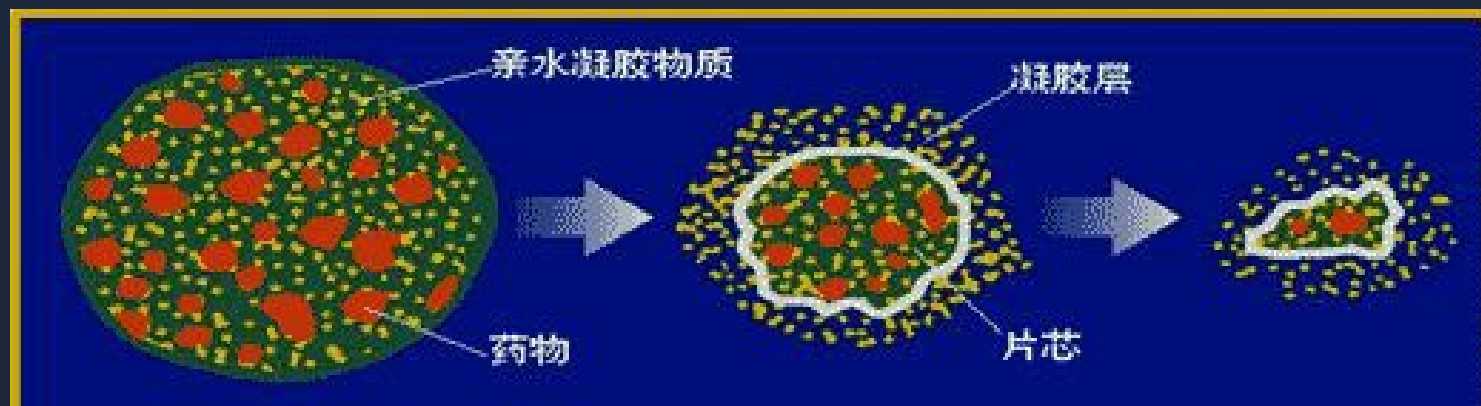
方法：增加黏度以减小扩散速度、包衣、制微囊、不溶性骨架片、植入剂、乳剂

2019

5073

➤ 第二节 缓释、控释制剂

3、溶蚀与溶出扩散结合 对于生物溶蚀型骨架系统



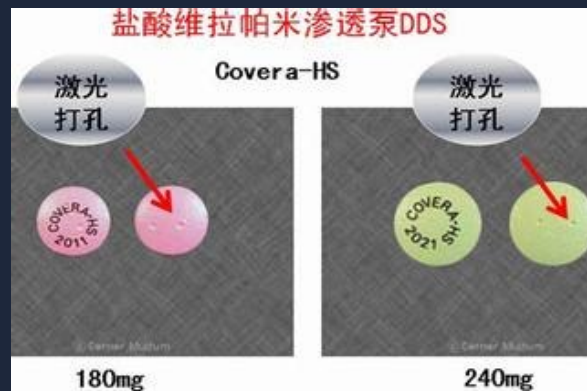
2019

5073

第二节 缓释、控释制剂

4、渗透压驱动

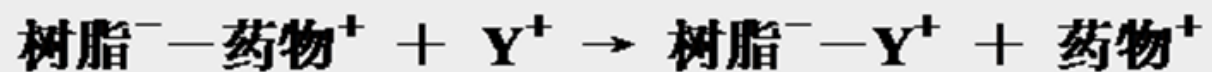
以渗透压为动力，以零级释放为主要特征-释药不受释药环境pH的影响，极大地提高药物的安全性和有效性



2019

》第二节 缓释、控释制剂

5、离子交换



药物从树脂中的扩散速度受扩散面积、扩散路径长度和树脂的刚性。



2019

5073

➤ 第二节 缓释、控释制剂

二、缓释、控释制剂的常用辅料和剂型特点

（一）缓释、控释制剂的常用辅料 2017B（3）

阻滞剂：利用高分子化合物控制药物的释放速度。有**骨架型**、**包衣膜型缓释材料**和**增稠剂**。

2019

5073

➤ 第二节 缓释、控释制剂

1、骨架型

(1) 亲水凝胶	遇水后形成凝胶，最后可完全溶解，药物全部释放。羧甲基纤维素钠（CMC-Na）、甲基纤维素（MC）、羟丙甲纤维素（HPMC）、聚维酮（PVP）、卡波姆、海藻酸盐、脱乙酰壳多糖（壳聚糖
----------	--

2019

5073

➤ 第二节 缓释、控释制剂

1、骨架型

(2) 不溶性	聚甲基丙烯酸酯 (Eudragit RS, Eudragit RL)、乙基纤维素 (EC)、聚乙烯、无毒聚氯乙烯、乙烯-醋酸乙烯共聚物、硅橡胶
(3) 生物溶蚀性	动物脂肪、蜂蜡、巴西棕榈蜡、氢化植物油、硬脂醇、单硬脂酸甘油酯

➤ 第二节 缓释、控释制剂

2、包衣膜型缓释材料（同片剂的包衣材料）

①不溶性高分子材料： EC等。

②肠溶性高分子材料：丙烯酸树脂L和S型、醋酸纤维素酞酸酯（CAP）、醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯（HPMCAS）和羟丙甲纤维素酞酸酯（HPMCP）等。

2019

5073

➤ 第二节 缓释、控释制剂

3、增稠剂

水溶性高分子材料，溶于水后，其溶液黏度随浓度而增大，可以减慢药物扩散速度

主要用于液体制剂。常用的有明胶、PVP、CMC、聚乙烯醇(PVA)、右旋糖酐等

2019

5073

➤ 第二节 缓释、控释制剂

历年考点

常用的缓控释材料

2019

5072

➤ 第二节 缓释、控释制剂

典型例题

可用于口服缓(控)释制剂的亲水凝胶骨架材料是

- A. 乙基纤维素
- B. 硬脂酸
- C. 巴西棕榈蜡
- D. 海藻酸钠
- E. 聚乙烯

【答案】 D

2019
5073

➤ 第二节 缓释、控释制剂

多项选择题

关于缓（控）释制剂的说法，正确的有

- A. 缓（控）释制剂可以避免或减少血药浓度的峰谷现象
- B. 可以用聚氯乙烯、聚乙烯等制成不溶性骨架片达到缓（控）释效果
- C. 可以用羟丙甲纤维素等制成亲水性凝胶骨架片达到缓（控）释效果
- D. 可以用巴西棕榈蜡等制成溶蚀性骨架片达到缓（控）释效果
- E. 可以用微晶纤维素包衣制成渗透泵片达到缓（控）释效果

【答案】 ABCD

2019

5073

➤ 第二节 缓释、控释制剂

(二) 缓释、控释制剂的剂型特点

1、骨架型片的剂型特点

- **亲水凝胶骨架片**：骨架材料在遇水后形成凝胶，最后可完全溶解，药物全部释放。
- **蜡质性骨架片**：通过孔道扩散与溶蚀控制释放。
- **不溶性骨架片**：释药过程分为三步：消化液渗入骨架内、溶解药物、药物自骨架孔道扩散释放，其中孔道扩散为限速步骤。
- 骨架型小丸

2019

5073

➤ 第二节 缓释、控释制剂

2、膜控型片的剂型特点

将一种或多种包衣材料对制剂等进行包衣处理，达到缓释、控释目的。

包衣液由包衣材料、增塑剂和溶剂组成，+ 致孔剂、着色剂、抗黏剂和遮光剂等。

2019

5073

➤ 第二节 缓释、控释制剂

- 微孔膜包衣片：乙基纤维素、醋酸纤维素、乙烯-醋酸乙烯共聚物、聚丙烯酸树脂作为包衣材料。PEC类、PVA、PVP、十二烷基硫酸钠、糖和盐等水溶性的物质为致孔剂。
- 膜控释小片：药物小片用缓释膜包衣后装入硬胶囊使用
- 肠溶膜控释片：将药物片芯外包肠溶衣，再包上含药的糖衣层而得。
- 膜控释小丸：主要有丸芯与控释薄膜衣两部分组成

2019

5073

➤ 第二节 缓释、控释制剂

3、渗透泵型控释片的剂型特点

- 渗透泵片是由药物、半透膜材料、渗透压活性物质和推动剂等组成。
- 半透膜材料：纤维素类、聚乙烯醇类、聚丙烯酸树脂类等。
- 渗透压活性物质：调节药室内渗透压，主要有无机酸盐类、有机酸盐类、碳水化合物类、水溶性氨基酸类，常用乳糖、果糖、葡萄糖、甘露糖的不同混合物。

2019

5073

➤ 第二节 缓释、控释制剂

- **推动剂**：促渗透聚合物或助渗剂，能吸水膨胀，产生推动力，将药物层的药物推出释药小孔，常用**聚羟甲基丙烯酸烷基酯**、**PVP（分子量大）**等。
- 助悬剂、黏台剂、润滑剂、润湿剂等。

2019

5073

➤ 第二节 缓释、控释制剂

三、口服缓释、控释制剂的临床应用及注意事项 2018C(2)

1、用药次数

- 因为剂量远大于普通制剂：用药次数过多，会使血药浓度不稳定而带来**不安全因素**
- **用药次数过少**，使药物的血药浓度过低，达不到应有的疗效
过多过少都不行

2019

5073

➤ 第二节 缓释、控释制剂

2、服用方法

所有的口服缓、控释制剂一般均要求患者不要压碎或咀嚼，以免破坏剂型失去其缓、控释作用。

3、用药剂量

4、服药间隔时间

不要漏服，不要随意增加剂量

2019
5073

» 第二节 缓释、控释制剂

四、口服缓释、控释制剂举例

卡托普利亲水凝胶骨架片（25m/片）

【处方】

卡托普利25g HPMC 60g

乳糖15g 硬脂酸镁适量

2019

5073

» 第二节 缓释、控释制剂

【处方分析】

卡托普利——主药

HPMC——为亲水凝胶骨架材料

乳糖——稀释剂

硬脂酸镁——润滑剂

2019

5072

➤ 第二节 缓释、控释制剂

茶碱微孔膜缓释小片（1000片）

【处方】

片芯：茶碱15g (10%乙醇2 95ml)

5% CMC浆液适量

硬脂酸镁0.1g

包衣液1：乙基纤维素0.6g

聚山梨酯20 0.3g

包衣液2：Eudragit RL100 0.3g

Eudragit RS100 0.6g

2019

5073

» 第二节 缓释、控释制剂

【处方分析】

茶碱——主药

CMC浆液——为黏合剂

硬脂酸镁——润滑剂

乙基纤维素——水不溶包衣材料，

聚山梨酯20——致孔剂

Eudragit RL100、Eudragit RS100——聚丙烯酸树脂类包衣材

料

2019

5073

» 第二节 缓释、控释制剂

硝苯地平渗透泵片2018C

【处方】

药物层：硝苯地平100g

氯化钾10g

聚环氧乙烷(Mr 200 000) 355g

HPMC 25g

硬脂酸镁10g

2019
5073

» 第二节 缓释、控释制剂

助推层：聚环氧乙烷（ M_r 5 000 000） 170g

氯化钠72.5g

硬脂酸镁适量

包衣液：醋酸纤维素（乙酰基值39.8%） 95g

PEG4000 5g

三氧甲烷1960ml

甲醇820ml

2019

5073

» 第二节 缓释、控释制剂

【处方分析】

硝苯地平——主药

氯化钾、氯化钠——渗透压活性物质

聚环氧乙烷——助推剂

HPMC——黏合剂

硬脂酸镁——润滑剂

醋酸纤维素——包衣材料

PEG——致孔剂

三氯甲烷、甲醇——溶剂。

2019
5073

▶▶ 第二节 缓释、控释制剂

2018C105 患者，女，78岁，因患高血压病长期口服硝苯地平控释片(规格为30mg)，每日1次，每次1片，血压控制良好。近两日因气温程降。感觉血压明显升高，于18时自查血压达170/10mmHg，决定加服1片药，担心起效慢将其碾碎后吞服，于19时再次自测血压降至110/70mmHg后续又出现头晕、恶心、心悸、胸闷，随后就医。

2019

5073

➤ 第二节 缓释、控释制剂

105. 关于导致患者出现血压明显、下降及心悸等症状的原因的说法, 正确的是

- A. 药品质量缺陷所致
- B. 由于控释, 片破碎使大量的硝苯地平实释同
- C. 部分缓解片破碎使硝苯地平剂量损失, 血药浓度未达有效范围
- D. 药品正常使用情况下发生的不良反应
- E. 患者未在时辰药理学范畴正确使用药物

答案: C

2019

5073

➤ 第二节 缓释、控释制剂

106. 关于口服缓释、控释制剂的临床应用与注意事项的说法, 错误的是

- A. 控释制剂的药物释放速度恒定, 偶尔过量服用不会影响血药浓度调
- B. 缓释制剂用药次数过多或增加给药剂量可导致血药浓度增高
- C. 部分缓释制剂的药物释放速度由制剂表面的包衣膜决定
- D. 控释制剂的服药间隔时间通常为12小时或24小时
- E. 缓释制剂用药次数不够会导致药物的血药浓度过低, 达不到应有的疗效

答案: A

2019

5073

» 第二节 缓释、控释制剂

107硝苯地平控释片的包衣材料是

- A. 卡波姆
- B. 聚维酮
- C. 醋酸纤维素
- D. 经丙甲纤维素
- E. 醋酸纤维素酞酸酯

答案：C

2019
5073

➤ 第二节 缓释、控释制剂

五、经皮给药制剂2015A, 2016A

经皮给药制剂又称为透皮给药系统或透皮治疗系统, (transdermal drug delivery systems, 简称TDDS或TTS), 系指药物由皮肤吸收进入全身血液循环并达到有效血药浓度, 实现疾病治疗或预防的一类制剂。

常用的剂型为贴剂。

2019

5073

» 第二节 缓释、控释制剂

(一) 经皮给药制剂的特点

优点	<p>(1) 避免了口服给药可能发生的肝首过效应及胃肠灭活效应，提高了治疗效果</p> <p>(2) 维持恒定的血药浓度，减少了胃肠给药的副作用。</p> <p>(3) 延长作用时间，减少用药次数，改善患者用药顺应性</p> <p>(4) 患者可以自主用药，减少个体间差异和个体内差异，适用于婴儿、老人和不宜口服给药的患者。</p>
局限性	<p>(1) 由于起效慢、不适合要求起效快的药物。</p> <p>(2) 大面积给药，可能会对皮肤产生刺激性和过敏性。</p> <p>(3) 存在皮肤的代谢与储库作用。</p>

➤ 第二节 缓释、控释制剂

(二) 经度给药制剂的质量要求

- 外观
- 残留溶剂（使用有机溶剂涂布的贴剂）
- 黏附力测定
- 初黏力、持黏力及剥离强度。
- 释放度测定
- 含量均匀度测定

2019
5073

➤ 第二节 缓释、控释制剂

（三）经皮给药制剂的基本结构与类型 2017B

1、基本结构

①**背衬层**：铝塑合膜、玻璃纸、尼龙或醋酸纤维素等材料制成可防止药物流失和潮解。

②**药物储库**：药物、高分子基质材料（聚乙烯醇或聚醋酸乙烯酯）

③**控释膜**

④**粘附层**：粘合剂等组成。

⑤**保护层**：附加的塑料保护薄膜。

2019

5073

➤ 第二节 缓释、控释制剂

2、经皮给药制剂的类型

按结构不同：储库型和骨架型；

按基质大致：贴剂和凝胶膏剂（亦称巴布剂）两大类。

贴剂：黏胶分散型、周边黏胶骨架型、储库型。

2019

5073

➤ 第二节 缓释、控释制剂

- **黏胶分散型贴剂**：是将药物分散在压敏胶中，铺于背衬材料上，加防黏层而成，与皮肤接触的表面都可以输出药物。
- **周边黏胶骨架型贴剂**：将含药的骨架周围涂上压敏胶，贴在背衬材料上，加防黏层即成。
- **储库型贴剂**：是利用高分子包裹材料将药物和透皮吸收促进剂包裹成储库

2019

5073

➤ 第二节 缓释、控释制剂

（四）经皮给药制剂的处方材料 2017B

1. 骨架材料	天然与合成的高分子材料：聚硅氧烷与亲水性的聚乙烯醇
2. 控释膜材料	可分为均质膜和微孔膜。均质膜：乙烯-醋酸乙烯共聚物和聚硅氧烷等。微孔膜有聚丙烯拉伸微孔膜等。
3. 压敏胶	保证释药面与皮肤紧密接触以及药库、控释等作用：聚异丁烯（PIB）类、丙烯酸类和硅橡胶压敏胶。

➤ 第二节 缓释、控释制剂

4. 背衬材料、防钻材料与药库材料	<p>(1) 背衬材料：常用多层复合铝箔，即由铝箔、聚乙烯或聚丙烯等膜材复合而成的双层或三层复合膜。其他可以使用的背衬材料还有PET、高密度PE、聚苯乙烯等。</p> <p>(2) 防黏材料：常用的防黏材料有聚乙烯、聚苯乙烯</p> <p>(3) 药库材料：卡波姆、HPMC、PVA等均较为常用，各种压敏胶和骨架膜材也同时可以是药库材料。</p>
-------------------	---

2019

5073

➤ 第二节 缓释、控释制剂

典型例题

TDDS制剂中常用的压敏胶材料是

- A. 聚乙烯醇
- B. 羟丙甲纤维素
- C. 聚乙烯
- D. 聚异丁烯
- E. 聚丙烯

【答案】 D

2019

5073

➤ 第二节 缓释、控释制剂

[61-63]

- A. 聚苯乙烯
- B. 微晶纤维素
- C. 乙烯-醋酸乙烯共聚物
- D. 硅橡胶
- E. 低取代羟丙基纤维素

61. 在经皮给药制剂中，可用作控释膜材料的是

62. 在经皮给药制剂中，可用作背衬层材料的是

63. 在经皮给药制剂中，可用作贮库层材料的是

[答案] CAD

2019

5073

感谢观看

请继续关注，精彩课程内容待续……

2019

5073

» 第三节 靶向制剂

考试要求

1、靶向制剂的基本要求	<ul style="list-style-type: none">• 分类、特点与一般质量要求2017B(1), 2018A• 靶向性评价指标和参数解释
2、脂质体	<ul style="list-style-type: none">• 脂质体的分类和新型靶向脂质体性质、特点与质量要求 2016C, 2017A, 2018B(1)• 脂质体的组成与结构 2015A, 2015B(3)• 脂质体的作用机制和作为药物载体的用途• 脂质体存在的问题 2016C• 脂质体的给药途径• 典型处方分析

» 第三节 靶向制剂

续表

3、微球	<ul style="list-style-type: none">• 分类、特点与质量要求 2017A• 微球的载体材料和微球的用途• 微球存在的问题• 典型处方分析
4、微囊	<ul style="list-style-type: none">• 特点与质量要求• 药物微囊化的材料• 微囊中药物的释放• 典型处方分析

2019

5073

» 第三节 靶向制剂

靶向制剂又称靶向给药系统，是指借助载体、配体或抗体将药物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。

2019

5073

» 第三节 靶向制剂

一、概述

（一）靶向制剂的特点

- 1、可以提高药效。
- 2、降低毒性。
- 3、可以提高药品的安全性、有效性、可靠性和病人用药的顺应性。

靶向制剂应具备定位浓集、控制释药、无毒及生物可降解性等特点。

2019

5073

» 第三节 靶向制剂

(二) 靶向制剂的分类2017B(1)

1、按靶向**原动力**，靶向制剂分为：

- **被动**靶向制剂
- **主动**靶向制剂
- **物理化学**靶向制剂

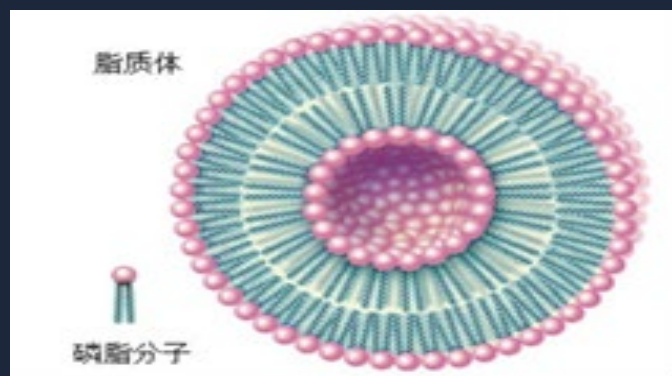
2019
5073

» 第三节 靶向制剂

(1) 被动靶向制剂

即**自然靶向制剂**。进入体内即被巨噬细胞作为外界异物吞噬的自然倾向而产生的体内分布特征。

常见的有**脂质体**、**微乳**、**微囊**、**微球**、**纳米粒**。



2019

5073

» 第三节 靶向制剂

- 分布首先取决于其**粒径的大小**，通常粒径在 $2.5-10\text{ }\mu\text{m}$ 时，大部分积集于巨噬细胞；小于 $7\text{ }\mu\text{m}$ 时一般被肝、脾中的巨噬细胞摄取； $200-400\text{nm}$ 的纳米粒集中于肝后迅速被肝清除；小于 10nm 的纳米粒则缓慢积集于骨髓；大于 $7\text{ }\mu\text{m}$ 的微粒通常被肺的最小毛细血管床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
- **微粒的表面的荷电性**：表面带负电荷的微粒易被肝摄取，表面带正电荷的微粒易被肺摄取
- 微粒表面的**疏水性和表面张力**

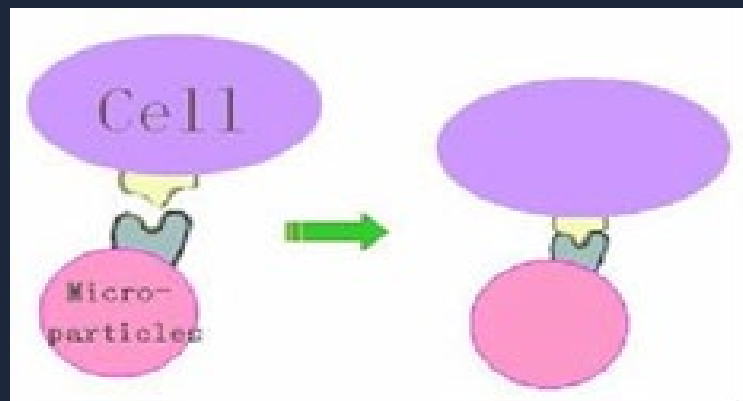
2019

5073

» 第三节 靶向制剂

(2) 主动靶向制剂 重点2018B(1)

用修饰的药物或药物载体作为“导弹”将药物定向地输送到靶区。包括前体药物和经过修饰的药物载体。



2019
5073

» 第三节 靶向制剂

前体药物靶向制剂必须具备的基本条件是：

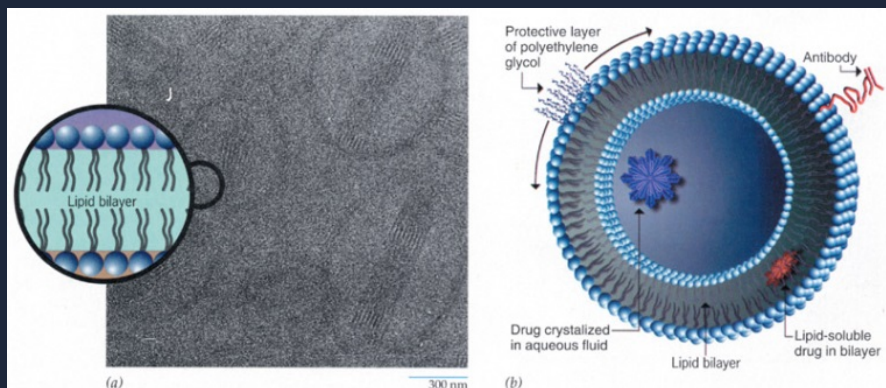
- ①使前体药物转化成母体药物的反应物或酶均存在于靶部位，且有足够的量并表现出活性；
- ②前体药物能够与药物作用的受体充分接近；
- ③产生的活性药物应能在靶部位滞留。

2019
5073

» 第三节 靶向制剂

修饰的药物载体主要有：

- ①修饰的脂质体（长循环脂质体、免疫脂质体、糖基修饰的脂质体）
- ②修饰的微球
- ③其他，如修饰的微乳、修饰的纳米球（聚乙二醇修饰的纳米球、免疫纳米球）



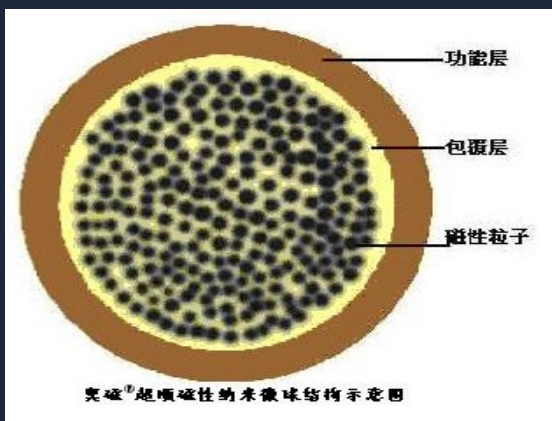
2019

» 第三节 靶向制剂

(3) 物理化学靶向制剂：考定义中关键字2018A

①磁性制剂：将药物与**磁性物质**通过适当的载体制成稳定体系，外磁场作用下，药物在体内定向移动、定位浓集并释放

②热敏靶向制剂：能携载药物并且在**高温条件**下有效地释放药物的靶向制剂。温度敏感脂质体载药结合病变部位升温来实现药物的靶向输送。其原理是由某些脂质构建的脂质体具特定的**相变温度**



2019

5073

» 第三节 靶向制剂

③pH敏感靶向制剂：利用肿瘤附近及炎症部位的pH比周围正常组织低，采用pH敏感微粒载体可将药物靶向释放到这些部位，如pH敏感脂质体。

④栓塞性制剂：用于阻断靶区的血供与营养，起到栓塞和靶向化疗的双重作用，如栓塞微球和栓塞复乳。

2019

5073

» 第三节 靶向制剂

2. 按靶向机理	生物物理靶向制剂、生物化学靶向制剂、生物免疫靶向制剂及双重、多重靶向制剂等。
3. 按制剂类型	乳剂、脂质体、微囊、微球、纳米囊、纳米球、磁性导向微粒等。
4. 按靶向部位	肝靶向制剂、肺靶向制剂、淋巴靶向制剂、骨髓靶向制剂、结肠靶向制剂（酶控制型、pH敏感型、时滞型和压力依赖型）等。

2019

5073

» 第三节 靶向制剂

20181A4. 靶向制剂分别为被动靶向制剂，主动靶向制剂和物理化学靶向制剂三大类。属于物理化学靶向制剂的是

A. 脑部靶向前体药物

B. 磁性纳米囊

C. 微乳

A. 免疫纳米球

E. 免疫脂质体

答案：B

2019

5073

» 第三节 靶向制剂

2018C [51~53] 第5章

- A. 被动靶向制剂
- B. 缓释制剂
- C. 控释制剂
- D. 主动靶向制剂
- E. 物理化学靶向制剂

51. 用修饰的药物载体将药物定向运送至靶向部位发挥药效的制剂称

52. 在规定介质中，按要求缓慢非恒速释放药物的制剂称

53. 在规定介质中，按要求缓慢恒速释放药物的制剂称为

答案：DBC

2019

5073

» 第三节 靶向制剂

(三) 靶向制剂的一般质量要求

- (1) 不同给药形式的靶向制剂应符合**该剂型**的质量要求。
- (2) **载体中药物不应发生突释，载体应具有定位蓄积、控制释放和无毒可生物降解。**
- (3) 根据不同的给药方式，对粒度的要求亦有不同 。

2019

5073

» 第三节 靶向制剂

(四) 靶向性评价

1、相对摄取率 r_e

2、靶向效率 t_e

3、峰浓度比 c_e

值越大，靶向性越明显

2019

5072

» 第三节 靶向制剂

历年考点

- 靶向制剂的分类
- 靶向制剂的评价参数

2019

5072

» 第三节 靶向制剂

典型例题 多项选择题

评价药物制剂靶向性参数有

- A. 包封率
- B. 相对摄取率
- C. 载药量
- D. 峰浓度比
- E. 清除率

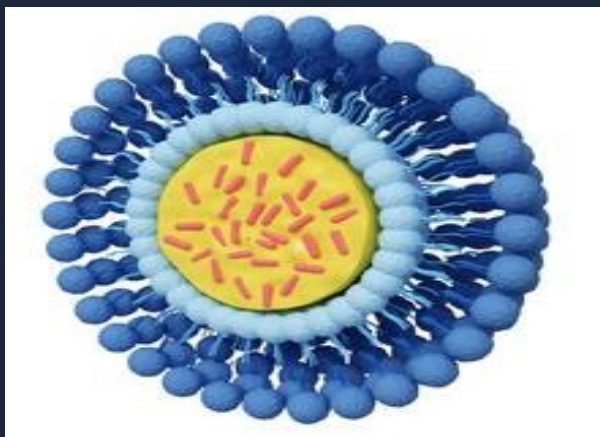
【答案】 BD

2019
5073

» 第三节 靶向制剂

二、脂质体

将药物包封于类脂质双分子层内而形成的微小囊泡。



2019

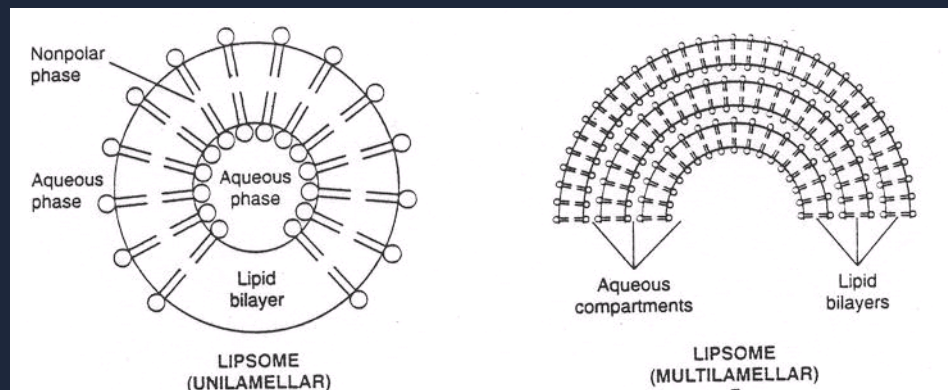
5073

» 第三节 靶向制剂

(一) 脂质体的分类

1、按结构分类

可分为单室脂质体、多室脂质体、大多孔脂质体等



2019

5073

» 第三节 靶向制剂

- 单室脂质体：粒径约 $\leq 25\text{nm}$ ，药物的溶液只被一层类脂质双分子层所包封
- 多室脂质体：球径约 $\leq 500\text{nm}$ ，药物溶液被几层类脂质双分子层所隔开
- 大多孔脂质体：直径约 $130 \pm 6\text{nm}$ ，单层状，比单室脂质体多包封10倍的药物

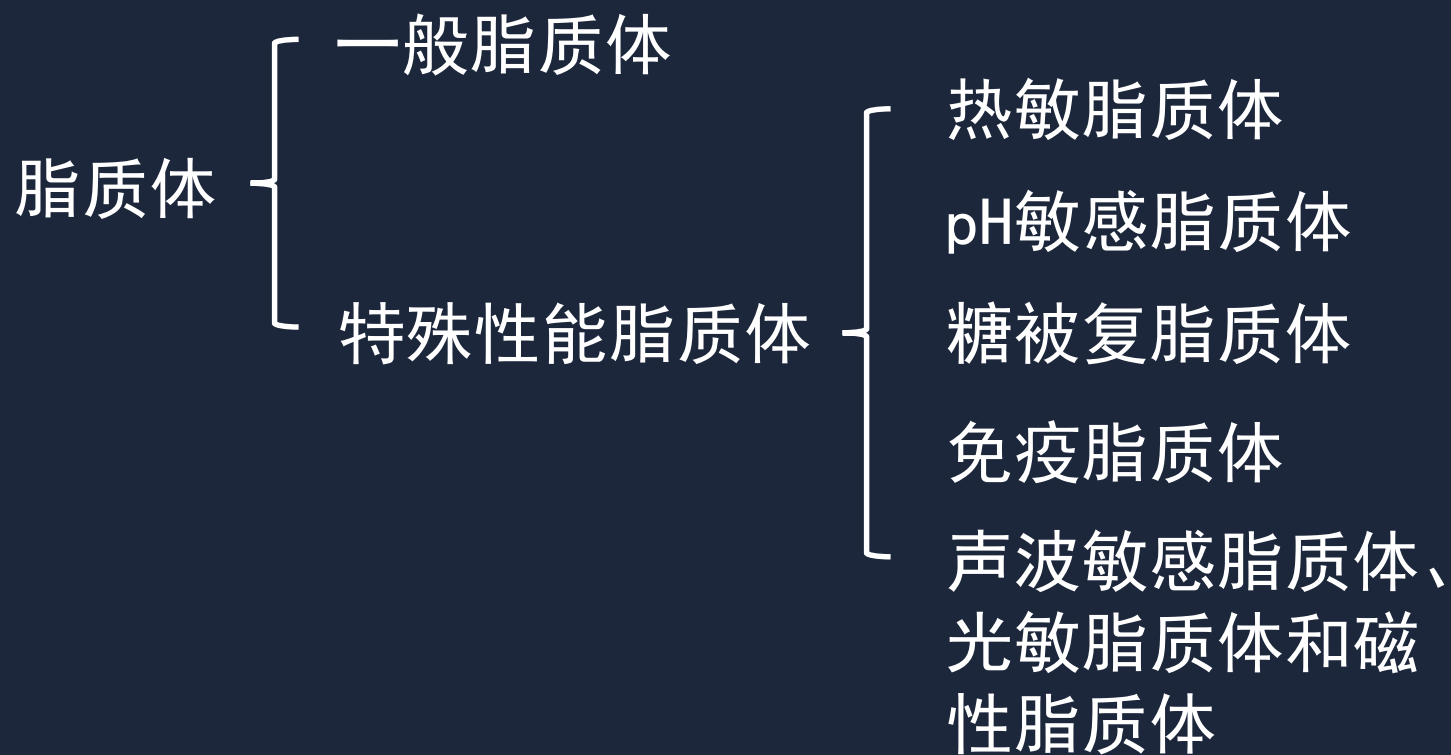
2019

5073

» 第三节 靶向制剂

2、按性能分类2016B(2), 2016C

可分为常规脂质体和特殊性能脂质体。



2019

» 第三节 靶向制剂

3、按荷电性分类

可分为中性脂质体、负电性脂质体、正电性脂质体

2019
5072

» 第三节 靶向制剂

(二) 新型靶向脂质体 重点-定义2017A

1、前体脂质体：将脂质吸附在极细的水溶性载体，如氯化钠、山梨醇等聚合糖类，遇水时脂质溶胀，载体溶解形成多层脂质体。

2、长循环脂质体：PEG修饰增加脂质体了的柔顺性和亲水性，与单核巨噬细胞的亲和力降低，延长循环时间，利于对肝脾以外的组织或器官的靶向作用。

2019

5073

» 第三节 靶向制剂

3、免疫脂质体

脂质体表面联接**抗体**，对靶细胞进行**识别**，提高脂质体的**靶向性**。

4、热敏脂质体

利用在**相变温度时**，脂质体的类脂质双分子层膜从胶态过渡到液晶态，脂质膜的通透性增加，药物释放速度增大的原理制成热敏脂质体。

2019

5073

» 第三节 靶向制剂

5、PH敏感性脂质体

利用肿瘤间质的pH比周围正常组织细胞的pH低的特性，选用对pH敏感的一类脂材料制备成载药脂质体。当脂质体进入肿瘤部位时，由于pH的降低导致脂肪酸羧基脂质化成六方晶相的非相层结构，从而使膜融合，加速释药。

2019

5073

» 第三节 靶向制剂

2018A

15. 为延长脂质体在体内循环时间, 通常使用修饰的磷脂制备长循环脂质体, 常用的修饰材料是

- A. 甘露醇
- B. 聚山梨醇
- C. 山梨醇
- D. 聚乙二醇
- E. 聚乙烯醇

答案: D

2019

5073

» 第三节 靶向制剂

（三）脂质体的组成、结构与膜材料

1、脂质体的组成与结构

由**磷脂**、**胆固醇**等为膜材包合而成，胆固醇与磷脂共同构成脂质体基础物质——“**人工生物膜**”

- **磷脂类**：包括卵磷脂、脑磷脂、大豆磷脂及合成磷脂等都可以作为脂质体的双分子层物质基础。
- **胆固醇**：有**调节膜流动性的作用**

2019

5073

» 第三节 靶向制剂

（四）脂质体的性质与特点

1、脂质体的理化性质

- **相变温度**：物理性质和与**介质温度**有密切关系，温度升高，双分子层的疏水链由有序变为无序——由“胶晶”态变为“液晶”态——在相变温度时，膜的流动性增加，被包裹在脂质体内的药物具有最大的释放速率。
- **荷电性**：含酸性脂质的脂质体荷负电：含碱性脂质的脂质体荷正电，不含离子的脂质体显电中性。脂质体的表面电荷与其**包封率、稳定性、靶器官分布及靶细胞**的作用有重要关系。

2019

5073

» 第三节 靶向制剂

2、脂质体的特点

可包封水溶性和脂溶性两种类型的药物 优点多多

(1) 靶向性和淋巴靶向性：

进入体内可被巨噬细胞作为异物而吞噬，浓集在肝、脾、淋巴系统等巨噬细胞丰富的织器官中，作为抗癌药物的载体。脂质体经肌肉、皮下或腹腔注射后，首先进入局部淋巴结中。

2019

5073

» 第三节 靶向制剂

(2) **缓释和长效**：减少了肾排泄和代谢而延长药物在血液和靶组织中的滞留时间。

(3) **组织相容性与细胞亲和性**：

易与细胞融合，通过融合方式进入细胞内，经溶酶体消化后使药物释放于细胞内。

(4) **降低药物毒性**——靶向性相对应

(5) **提高药物稳定性**：青霉素G或V的钾盐等，制成脂质体可提高药物稳定性与口服吸收效果

2019

5073

» 第三节 靶向制剂

（五）脂质体的质量要求2015A

1. 形态、粒径及其分布	形态应为封闭的多层囊状物
2. 包封率	包封率=[脂质体中的药量/（介质中的药+量脂质体中的药量）]×100%，应大于80%；
3. 载药量	载药量与药物的性质有关，通常亲脂性药物或亲水性药物较易制成脂质体。载药量=[脂质体中药物量/（脂质体中药物量+载体总量）]×100%
4. 脂质体的稳定性	①物理稳定性 渗漏率=（贮存后渗漏到介质中的药量/贮存前包封的药量）×100%
	②化学稳定性磷脂氧化指数、磷脂含量

2019
5073

» 第三节 靶向制剂

（六）脂质体的作用机制和作为药物载体的用途

1. 脂质体的作用机制	脂质体与细胞之间存在 吸附、脂交换、内吞、融合、渗漏和扩散等相互作用 。脂质体是理想的抗肿瘤药物的载体。
2. 作为药物载体的应用	(1) 抗肿瘤药物的载体、(2) 抗寄生虫药物载体 (3) 抗生素类药物载体 (4) 抗结核药物的载体 (5) 激素类药物载体 (6) 酶类药物的载体 (7) 解毒剂的载体 (8) 免疫增强剂 (9) 基因治疗载体

» 第三节 靶向制剂

2. 脂质体作为药物载体的应用

(1) 抗肿瘤药物的载体：增加与肿瘤细胞的亲和力、克服耐药性、增加肿瘤细胞对药物的摄取量、减少用药剂量、提高疗效、减少毒副作用的特点。美国FDA已批准上市了阿霉素、两性霉素B、柔红霉素脂质体。

(2) 抗寄生虫药物载体：天然靶向性，静脉注射脂质体后，可迅速被网状内皮系统摄取的特点，可以用含药脂质体治疗网状内皮系统疾病，例如利什曼病和疟疾。

2019

5073

» 第三节 靶向制剂

(3) 抗生素类药物载体：利用脂质体与生物细胞膜亲和力强的特性，将抗生素包封在脂质体内可提高**抗菌、抗病毒效果，同时也能降低毒副作用**。

(5) 激素类药物载体：将甾醇类激素制成脂质体后，易于浓集在炎症部位，便于被吞噬细胞吞噬、融合释药，在较低剂量下便能发挥疗效

(6) 酶类药物的载体：包封酶类药物的脂质体主要被肝摄取，使某些外源性酶导向累积组织，有利于对酶系统疾病的治疗。

2019

5073

» 第三节 靶向制剂

(7) 解毒剂的载体：可将螯合剂转运到贮积金属的细胞中而提高疗效。

(8) 免疫增强剂：将免疫调节剂巨噬细胞活化因子（MAF）和胞壁酰二肽（MDP）包封于脂质体，注入机体后，即可使巨噬细胞的摄取量明显增加，并能有效地活化巨噬细胞，抑制肿瘤的生长和转移。

(9) 基因治疗载体：可携带多种基因片段，可防止核酸酶降解，并且脂质与细胞膜融合能将目的基因特异传递到靶细胞中，脂质即被降解。

2019

5073

» 第三节 靶向制剂

（七）脂质体存在的问题 2016C

1、靶向性问题：主要集中在网状内皮系统，要达到特异靶向性，需要在脂质体上结合抗体、糖链或使脂质体在受到热、光及靶器官特定的pH作用后才释放药物。

2、稳定性问题

- 水溶性药物包封率较低，药物易从脂质体中渗漏出来。
- 易于聚集和融合
- 贮存稳定性差：静注给药后血中蛋白、酶等因素作用造成其破裂及包封药物的快速渗漏等

2019

5073

» 第三节 靶向制剂

（八）脂质体的给药途径

- ①静脉注射给药；
- ②肌内和皮下注射给药；
- ③口服给药；
- ④眼部给药；
- ⑤肺部给药；
- ⑥经皮给药；
- ⑦鼻腔给药

2019

5073

» 第三节 靶向制剂

2. 脂质体举例

(1) 盐酸柔红霉素脂质体浓缩液

【处方】 柔红霉素 50mg

二硬脂酰磷脂酰胆碱 (DSPC) 753mg

胆固醇 (Chol) 180mg; 柠檬酸 7mg

蔗糖 2125mg; 甘氨酸 94mg

CaCl₂ 7mg

HCl或NaOH水溶液适量

2019

5073

» 第三节 靶向制剂

【注解】 二硬脂酰磷脂酰胆碱和胆固醇作为脂质体骨架材料（两者摩尔比例2：1），包载主药柔红霉素。柠檬酸配制成溶液用于水化脂质薄膜；蔗糖配制成水溶液溶解柔红霉素，并与甘氨酸一起配制脂质体分散液，用于空白脂质体载药。

【临床适应证】 白血病、急性淋巴细胞白。

2019

5073

» 第三节 靶向制剂

(2) 两性霉素B脂质体冻干制品

【处方】 两性霉素B 50mg

氢化大豆卵磷脂 (HSPC) 213mg

胆固醇 (Chol) 52mg

二硬脂酰磷脂酰甘油 (DSPG) 84mg

α -维生素E 640mg

蔗糖 1000mg

六水琥珀酸二钠 30mg

2019
5073

» 第三节 靶向制剂

【注解】 两性霉素为主药，氢化大豆卵磷脂（HSPC）与二硬脂酰磷脂酰甘油为脂质体骨架材料，胆固醇用于改善脂质体膜流动性，提高制剂稳定性。蔗糖配制成溶液用于制备脂质体。维生素E为抗氧化剂，六水琥珀酸二钠用作缓冲剂。

2019

5073

» 第三节 靶向制剂

三、微球

微球是指药物溶解或者分散在高分子材料基质中形成的微小球状实体，属于基质型骨架微粒。

药物溶解或分散于实体中，粒径通常在 $1\sim 250\text{ }\mu\text{m}$ 之间，一般制成**混悬剂供注射**或**口服**。目前微球的研究用药多为抗肿瘤药



2019
5073

» 第三节 靶向制剂

静脉注射给药是微球被动靶向的给药方式，主要是通过控制微球的粒径来实现药物的靶向性。

- ① 粒径大于 $3\text{ }\mu\text{m}$ 的微球将被肺截获；
- ② $3\text{ }\mu\text{m}$ 以下的微球故主要集中于肝、脾等网状内皮系统丰富的组织，最终到达肝脏的枯否细胞的溶酶体中
- ③ $>12\text{ }\mu\text{m}$ 以上的微球可暂时或永久地阻滞于毛细血管床；、
- ④ $<$ 小于 $0.1\text{ }\mu\text{m}$ 的微球可以透过血管细胞的间隙离开体循环。

2019

5073

» 第三节 靶向制剂

（一）微球的分类及作用特点

1、分类 根据靶向性原理

- 普通注射微球：被网状内皮系统巨噬细胞所吞噬。
- 栓塞性微球：微球随血流可以阻滞在瘤体周围的毛细血管内，甚至可使小动脉暂时栓塞，既可切断肿瘤的营养供给，也可使载药的微球滞留在病变部位，提高局部浓度，延长作用时间。
- 磁性微球：包裹磁性微粒
- 生物靶向性微球：表面修饰

2019

5073

» 第三节 靶向制剂

2、微球的作用特点

- **缓释性**：控制药物的释放速度，达到延长药物疗效的作用。
- **靶向性**：静脉注射的微球，粒径小于 $1.4\ \mu\text{m}$ 者全部通过肺循环， $7\text{--}14\ \mu\text{m}$ 的微球主要停留在肺部，而 $3\ \mu\text{m}$ 以下的微球大部分在肝、脾部停留。
- **降低毒副作用**

2019

5073

» 第三节 靶向制剂

(二) 微球的质量要求

- **粒子大小与粒度分布**：微球靶向（栓塞）作用很大程度上取决于粒子大小。形态为球形，圆整、表面光滑，粒径分布在较窄范围内。
- **载药量**：单位重量或单位体积微球所负载的药量，其中能释放的药量为有效载药量
- **有机溶剂残留检查**
- **体外释放度**

2019

5073

» 第三节 靶向制剂

（三）微球的载体材料和微球的用途

1、微球的载体材料

埋植型或注射型缓释微球制剂的可生物降解的骨架材料

（1）天然聚合物：如淀粉、白蛋白、明胶、壳聚糖、葡聚糖等

（2）合成聚合物：如聚乳酸（PLA）、聚丙交酯、聚乳酸-羟乙酸（PLGA）、聚丙交酯乙交酯（PLCG）、聚己内酯、聚羟丁酸等。

2019

5073

» 第三节 靶向制剂

2. 药物在微球中的分散状态

- ①溶解在微球内；
- ②以结晶状态镶嵌在微球内；
- ③吸附或镶嵌在微球表面。

2019

5072

» 第三节 靶向制剂

3. 微球的用途(具体考应用)

(1) **抗肿瘤药物载体**：抗肿瘤药物制成微球制剂，可提高药物对肿瘤细胞的靶向性，使药物主要浓集在肿瘤部位，长时间滞留缓慢释放，延长药效同时减少全身毒副作用

(2) **多肽载体**：采用生物可降解聚合物，特别是PLGA（聚乳酸-羟乙酸）为骨架材料，包裹多肽、蛋白质药物制成可注射微球剂，使在体内达到缓释目的

(3) 疫苗载体

(4) 局部麻醉药实现长效缓释

2019

5073

» 第三节 靶向制剂

（四）微球存在的问题

- 载药量低
- 质量不稳定
- 产业化
- 突释
- 有机溶剂残留

2019

5073

» 第三节 靶向制剂

（五）微球举例

注射用利培酮微球

【处方】 利培酮1g PLGA适量

【注解】 利培酮为主药，PLGA（聚乳酸-羟乙酸）为生物可降解载体材料。

2019

5073

» 第三节 靶向制剂

2017A

15. 微球具有靶向性和缓释性的特点，但载药量较小。下列药物不宜制成微球的是

- A. 阿霉素
- B. 亮丙瑞林
- C. 乙型肝炎疫苗
- D. 生长抑素
- E. 二甲双胍

答案：E

2019

5073

» 第三节 靶向制剂

四、微囊

指将**固态或液态药物**（称为囊心物）包裹在天然的或合成的**高分子材料**（称为囊材）中而形成的微小囊状物，称为微型胶囊，简称**微囊**。

2019

5073

» 第三节 靶向制剂

（一）药物微囊化的特点

1、提高药物的稳定性

易氧化药物 β -胡萝卜素、易水解药物阿司匹林制成微囊化制剂——防止降解（挥发、刺激性）

2、掩盖药物的不良臭味

3、防止药物在胃肠道内失活，减少药物对胃肠道的刺激性

2019

5073

» 第三节 靶向制剂

- 4、控制药物的释放
- 5、使液态药物固态化（软胶囊、滴丸、固体分散体）
- 6、减少药物的配伍变化
- 7、使药物浓集于靶区：抗癌药物制成微囊型靶向制剂，可将药物浓集于肝或肺部等靶区，降低毒副作用，提高疗效

2019

5073

» 第三节 靶向制剂

（二）微囊的质量要求

1、微囊的囊形

圆球形或类球形的密封囊状物

2、粒径：不同微囊制剂对粒径的要求不同，如供肌肉注射用的微囊粒径应符合混悬注射剂的规定；用于静脉注射应符合静脉注射的规定；供口服胶囊或片剂，粒径可在数十至数百微米之间。

2019

5073

» 第三节 靶向制剂

3、载药量与包封率

同脂质体

载药量=（微囊内药量/微囊总质量）×100%

包封率=[（微囊内药量/微囊内药量+介质中药量）]×100%

包封率不得低于80%

4、微囊中药物释放速率

2019

5073

» 第三节 靶向制剂

（三）药物微囊化的材料

1. 囊心物

主药（固体或液体）+附加剂（稳定剂、稀释剂以及控制释放速率的阻滞剂、促进剂、改善囊膜可塑性的增塑剂等）。囊心物可以是固体，也可以是液体

2019

5073

» 第三节 靶向制剂

2. 囊材

(1) 天然高分子囊材：明胶（胶囊剂、滴丸）、阿拉伯胶、海藻酸盐、壳聚糖、蛋白质类。

(2) 半合成高分子囊材：羧甲基纤维素钠、醋酸纤维素酞酸酯（CAP）、乙基纤维素（不溶于水）、甲基纤维素、羟丙甲纤维素

3、合成高分子囊材：有生物不可降解和生物可降解两类囊材。

2019

5073

» 第三节 靶向制剂

(1) 生物不可降解且不受pH 影响的囊材： 聚酰胺、硅橡胶。

(2) 生物不可降解但可在一定pH 条件下溶解的囊材： 聚丙烯酸树脂、聚乙烯醇。

(3) 生物可降解：聚碳脂、聚氨基酸、聚乳酸（PLA），该类共同点：无毒、成膜性及成球性好、化学稳定性高、可用于注射给药。

2019

5073

» 第三节 靶向制剂

历年考点

常用的囊材

2019

5072

» 第三节 靶向制剂

典型例题

下列辅料中，可生物降解的合成高分子囊材是

- A. CMC-Na
 - B. HPMC
 - C. EC
 - D. PLA
- CAP

【答案】 D

2019
5073

» 第三节 靶向制剂

（四）微囊中药物的释放机理

1、微囊中药物释药机制

- 药物透过囊壁扩散，物理过程
- 囊壁的消化与降解，生化过程
- 囊壁的破裂或溶解，物理化学过程

2019

5073

» 第三节 靶向制剂

2、影响微囊中药物释放速率的因素

(1) 药物的理化性质：在介质中的溶解度愈小，释放愈慢。

(2) 囊材的类型及组成：不同的囊材形成的囊壁具有不同的孔隙率和降解性能

(3) 微囊的粒径：材料和厚度相同时，粒径越小表面积越大，释药越快。

(4) 囊壁的厚度：囊壁越厚释药越慢。

(5) 工艺条件

(6) 释放介质：释放介质的pH或离子强度通常会影响囊壁的溶解或降解速度，因而会影响释药速率。

2019

5073

» 第三节 靶向制剂

（五）微囊举例

吲哚美辛微囊

【处方】 吲哚美辛1.2g

明胶1g

阿拉伯胶1g

10%醋酸溶液适量

37%甲醛溶液1.6ml

2019
5073

» 第三节 靶向制剂

【注解】 吲哚美辛为主药，明胶和阿拉伯胶是两种常见的天然高分子囊材。使用醋酸溶液将明胶溶液调至等电点下（pH约3.8～4.0），使明胶所带电荷为正电，与带负电荷的阿拉伯胶相互凝聚，包裹主药形成微囊。最后使用甲醛溶液作为固化剂，使囊膜变性固化制得成品。

【临床适应证】 吲哚美辛是一种传统的非甾体抗炎药，具有强大的镇痛、消炎作用，目前主要用于风湿病的治疗，特别是强直性脊柱炎的治疗。

2019

5073

» 第三节 靶向制剂

2017B

[58-60]

- A. 硝苯地平渗透泵片
- B. 利培酮口崩片
- C. 利巴韦林胶囊
- D. 注射用紫杉醇脂质体
- E. 水杨酸乳膏

58. 属于靶向制剂的是

59. 属于缓控释制剂的是

60. 属于口服速释制剂的是

[答案] DAB

2019

5073

感谢观看

请继续关注，精彩内容待续……

2019

5073