

几种常用新剂型在兽药制剂中的应用

朱怀远, 乔淑会

(郑州大学药学院, 郑州 450001)

[收稿日期] 2013-01-17 [文献标识码] A [文章编号] 1002-1280 (2013) 06-0064-04 [中图分类号] S853.732

[摘要] 适当选择剂型对兽药的疗效、质量、稳定性、生物利用度等都会起到非常重要的作用。概述了缓控释制剂、经皮制剂、微囊技术制剂、脂质体制剂等常用新剂型在兽药领域的应用, 以期为探索成熟有效的剂型提供参考。

[关键词] 兽药; 新剂型; 制剂

Application of Several Common New Dosage Forms in the Field of Veterinary Drugs

ZHU Huai-yuan, QIAO Shu-hui

(School of Pharmaceutical Science, Zhengzhou University, Zhengzhou 450001, China)

Abstract: Choosing appropriate dosage form played a very important role in the curative effect, quality, stability, bioavailability of veterinary drugs. The article summarized the application of several new dosage forms which were commonly used in the field of veterinary drugs, such as controlled-release preparation, transdermal preparation, microcapsule technical preparation, liposome preparation and so on.

Key words: veterinary drugs; new dosage forms; preparation

剂型可以改变药物的作用性质, 调节药物的作用速率, 也可以降低或消除药物的毒副作用, 甚至可以直接影响药效。合适剂型能避免药物变色、沉淀、水解、结晶、吸潮、霉变等质量问题; 也可以影响药物被吸收的速度与程度。所以, 选择适当剂型对药物的疗效、质量、稳定性、生物利用度等都起到至关重要的作用。任何一种药物都应制成一定剂型, 以制剂的形式用于预防、治疗和诊断疾病。兽药也不例外。现将当前国内外研究开发的主要兽药新剂型进行分析与探讨。

1 新剂型在兽药制剂中的应用

1.1 缓控释制剂 缓释、控释制剂也称为缓控释给药系统^[1], 是近年来发展较快的新型给药系统。缓释制剂能按要求长时间缓慢地非恒速释放药物, 药物的释放速率受到外界因素的影响; 控释制剂能

以恒速或接近恒速释放药物, 血药浓度比缓释制剂更加平稳, 药物的释放速率不受环境和酶等外界因素的影响。和普通制剂相比, 两者的共同特点是: 减少给药次数; 降低血药浓度的峰谷现象, 提供平稳的血药浓度, 降低药物的毒副作用; 减少用药总剂量, 用最小剂量达到最大药效; 增加药物治疗的稳定性。

同许多传统剂型相比, 兽药缓控释制剂有给药次数少、给药剂量可控、峰谷血药浓度波动小、毒副作用小、可以提高生物利用度、疗效持久、安全的几大优点, 所以缓控释制剂在兽药领域的应用越来越广泛。

目前在兽用缓、控释药物剂型研究方面, 给药途径主要以经口给药和注射给药为主, 且多为抗寄生虫药和促生长剂。Anderson 等^[2]研制的阿苯达唑控释塑囊, 剂量仅相当于常用剂量的八分之一,

就可有效控制绵羊的奥斯特线虫病,提高绵羊活重和产毛量。Melendez 等^[3]用 24 头荷斯坦奶牛研究了莫能菌素控释片对瘤胃及代谢的影响试验,莫能菌素从投药 6 h 开始能显著降低瘤胃 NH_3 含量,并能显著提高经产奶牛分娩时的体况指数。

由于缓、控释制剂具有给药药量少,效果特别长的特点,特别适合于抗寄生虫等病程较长的疾病的防治。在抗寄生虫方面,缓释与控释制剂的应用最为广泛,Rehbein 等^[4]用伊维菌素控释胶囊治疗羊胃肠道线虫及肺蠕虫等寄生虫,有效率达到了 99%。石来风等^[5]将阿维菌素复方缓释制剂用于防治绵羊寄生虫病,分别使用伊维菌素-丙硫咪唑复方片剂、伊维菌素-丙硫咪唑亚砷注射液和阿维菌素-丙硫咪唑亚砷复方长效油胶进行驱虫试验,其中阿维菌素-丙硫咪唑亚砷长效油胶药效可达 100 d 左右,效果显著。

1.2 经皮给药制剂 经皮给药制剂是指在皮肤表面给药,应用物理或化学方法及手段,促进药物穿过皮肤,药物由皮下毛细血管吸收进入血液循环并实现治疗或预防疾病的药物制剂^[1]。经皮给药制剂使药物以恒定的速度持续地通过皮肤进入血液循环,可以达到类似静脉持续给药的效果。

经皮给药制剂具有以下独特优点:避免了可能发生的肝脏首过效应和胃肠道的降解作用,提高药物的疗效;维持稳定的血药浓度,避免了口服给药或注射给药等引起的血药浓度“峰谷”现象,降低药物的毒副作用;使用方便,改善了用药的顺应性;具有长效作用,延长了药物的作用时间。但由于皮肤的屏障作用,大多数药物透过皮肤进入体循环的剂量都很小,渗透速度也很慢。因此,探寻一种合适有效的促透方法,一直是透皮给药制剂的研究热点^[6]。

Malavasi 等^[7]报道了芬太尼透皮制剂与吗啡硬膜外腔给药联合应用对外科手术实验动物生理和行为的影响,一组猪在进行肠手术之前通过硬膜外腔给予 0.1 mg/kg 的吗啡,手术后立即给予芬太尼透皮剂(50 $\mu\text{g}/\text{kg} \cdot \text{h}$),另一组为对照组,结果显示硬膜外腔注射吗啡与芬太尼透皮剂联合使用,能使实验动物提前恢复到正常活动状态,并且手术后增重不受影响。黄一帆等^[8]将恩诺沙星与氮酮配制成透皮吸收搽剂,治疗哺乳仔猪肠型大肠杆菌病,收到了与恩诺沙星注射剂、口服剂同样的效果。陈兰生等^[9]将阿维菌素注射剂与透皮剂对山羊疥螨病的治疗效果进行对比试验,结果表明阿

维菌素透皮剂与注射剂相比,透皮喷抹与针剂注射相结合的效果好,是规模化山羊养殖场防治疥螨病的一种行之有效的办法。

1.3 微囊化技术制剂 微囊化技术指利用天然的或人工合成的高分子材料作为囊材,将固态或液态物质包裹制成半透性或封闭药库(微囊或微球)的技术^[1]。微囊系利用天然的或合成的高分子材料作为囊膜将药物(固态或液态)作囊心物包裹而成为药库型微小胶囊。微囊的粒径为 1~500 μm ,通常为 5~200 μm 。微球系将药物溶解或分散在高分子材料基质中形成的球状微粒分散系统,常见的微球粒径多在 1~40 μm 之间。

药物微囊化之后有如下优点:提高药物的稳定性,很多药物遇光、空气,接触胃时容易降解,在微囊化之后能显著提高药物的稳定性;通过微囊化技术可掩盖药物的不良气味和口味,提高适口性;使液态药物固态化;减少药物刺激性,降低不良反应;可使药物达到缓释长效的目的;使药物浓集于靶部位,做成靶制剂。微囊和微球凭借着它们具有提高药物稳定性、生物相容性以及赋予药物靶向性及缓释、控释性等一系列优越的性能,不仅在人类医药界,而且在动物医学领域得到了越来越广泛的应用。

尹烨华^[10]等通过沸腾包衣技术,将恩诺沙星药物颗粒制成恩诺沙星微囊,结果显示可有效遮蔽苦味,改善恩诺沙星制剂的适口性。各粒径恩诺沙星微囊在人工猪胃液中均迅速崩解、溶出,60 min 即接近最大溶出度(70%~90%)。颗粒越小溶出越快,溶出度也越高。

由于微球制剂能被器官组织网状内皮系统吞噬,集中于靶部位缓慢释放药物,具有很强的靶向性。李军等^[11]采用乳化-化学交联法研制了恩诺沙星肺靶向明胶微球并进行了质量评价,载药量为 4.51%,包封率为 31%,在 pH 7.4 的 PBS 缓冲液中的释药符合缓释特征, $t_{1/2}$ 约为 3.8 h,比单纯的 ENR 延长 3 个多小时。体外释放实验表明制备出的恩诺沙星明胶微球符合肺靶向给药系统的要求,具有较好的缓释性和肺靶向性。远立国等^[12]用乳化-化学交联法制备了替米考星肺靶向微球。结果显示,替米考星明胶微球性质稳定、分散良好,用优化的制备工艺制得的替米考星明胶微球有良好的肺靶向性,同时可以减轻替米考星的心脏毒性。

1.4 脂质体制剂 脂质体制剂是一种类似微型胶囊的新剂型,脂质体将药物包封于类脂质双分子,

通过渗透或被巨噬细胞吞噬后,载体被酶类分解而释放药物,从而发挥作用。由于脂质体结构类似生物膜,可包封水溶性和脂溶性药物,能够提高药物稳定性,减少药物用量,降低毒性;减轻变态反应和免疫反应;延缓释放,降低体内消除速度;改变药物在体内的分布,并能靶向性释药,因此得到广泛而深入的研究^[13-14]。目前,脂质体研究领域主要集中在药物控释和靶向给药,基因和其他药物向细胞内传输,模拟膜的研究和皮肤化妆品领域的研究等。脂质体的结构类似细胞膜,具有亲油亲水性,适合作为药物或其他物质的载体。进入体内主要被网状内皮系统吞噬而激活机体的自身免疫功能,并改变被包封药物在体内的分布动力学特征,使药物主要在肝、脾、肺和骨髓等器官组织中蓄积,从而能提高药物的治疗指数,减少药物的治疗剂量和降低药物的毒副作用。因此脂质体作为一种靶向给药新剂型,应用前景非常广阔。

在动物医学领域,脂质体多被应用在抗寄生虫等方面,但在其他方面的研究也日渐增多。高焕等^[15]为研究淫羊藿多糖脂质体(EPSL)增强免疫的作用机理,采用MTT法和实时荧光定量PCR法测定了EPSL对鸡外周血淋巴细胞增殖及IL-2、IL-4和IFN- γ mRNA表达的影响,以淫羊藿多糖(EPS)作为对照。结果表明,EPS经过脂质体包封后,其提高淋巴细胞增殖及细胞因子IL-2、IL-4和IFN- γ mRNA表达的作用明显增强。Ribeiro等^[16]研究了葡甲胺锍酸盐脂质体的毒性和抗利什曼原虫效果,12只自然感染利什曼原虫的狗分别静脉注射等量的葡甲胺锍酸盐脂质体,空白脂质体和生理盐水,150 d后结果显示,给予葡甲胺锍酸盐脂质体的动物组白蛉的再次感染率显著降低。刘伟等^[17]研究了伊维菌素脂质体对猪疥螨病的临床疗效,结果显示,高、低剂量的伊维菌素脂质体对猪疥螨病治愈率显著高于伊维菌素。吴小宁^[18]等研制成功氟苯尼考脂质体,体外释药实验结果表明,氟苯尼考脂质体55 h累积释药98.5%,氟苯尼考原料药5 h累积释药99.6%,从而说明氟苯尼考制成脂质体具有长效缓释作用。符华林等^[19]为延长磷酸泰乐菌素在体内的作用时间,通过比较采用硫酸铵梯度法制备其脂质体,包封率高,稳定性好。

2 展 望

展望新兽药的研究与开发,安全高效成为兽药的主要要求。安全要求兽药不但对用药动物急

慢性毒性很小、“无三致”作用,而且要求在动物体内残留少,不至于因人吃了用药动物组织而引起毒副作用或遗传疾病等;同时,也要求兽药生产基本趋于绿色化。高效就是兽药用剂量小、疗效好且起效快。药物的剂型能改变药物作用的性质、速度,消除或降低毒副作用,一个好的原料药还必须有一个好的剂型才能充分发挥其疗效。剂型对兽药的安全高效起到了非常重要的作用。我国兽药界必须加强对这种趋势的认识,与时俱进,把我国的兽药创新研究与开发推向一个新的高度。

兽药缓控释剂系统可以用于口服缓释剂、智能兽药运送体系、靶向兽药运送体系的研究,具有巨大的发展潜力和广阔的应用前景^[20]。随着各种新技术的应用,能够经皮给药的药物类型也不断扩大,如蛋白质、多肽,乃至基因均有可能通过皮肤给药;也可不断把经皮给药系统与心脑血管药物相结合制成透皮制剂,为心脑血管疾病预防及治疗提供新的思路与方法。微囊化技术在饲料、动物保健品等领域有着巨大的发展空间。随着我国养殖业的持续发展,畜禽饲养规模的扩大,集约化程度的提高,微囊技术必将拥有广阔的发展前景。脂质体药物新剂型属于高技术研究领域,技术难度高。由于不同类型药物的理化性质差异,如结构、溶解性、稳定性等均有相应的制备技术要求,同时在技术、膜材料、中试放大、人才培养等环节需要不断完善,这些因素都从客观上对脂质体这一新剂型提出了进一步深入研究的要求,特别是对从实验室研究到工业化生产过程中的共性问题的研究。

无论是新药的制剂研究、药物剂型改革还是药物新剂型的开发研究,都需要丰富的药剂学理论和技术。目前,这些新剂型还不太成熟,并没有达到真正的缓释、长效、低毒的效果,兽药新剂型的研究以及真正成熟有效的剂型的研究还需要巨大的努力探索。

参考文献:

- [1] 曾振灵,刘义明,黄显会. 兽药新剂型的研发现状与方向[J]. 中国家禽,2009,31(8):5-11.
- [2] Anderson N, Laby R H, Prichard R K, *et al.* Controlled - Release of Anthelmintic Drugs: A New Concept for Prevention of Helminthiasis in Sheep[J]. Res Vet Sci, 1980, 29(3):333-641.
- [3] Melendez P, Goff J P, Risco C A, *et al.* Effect of a Monensin Controlled - Release Capsule on Rumen and Blood Metabolites in Florida Holstein Transition Cows[J]. American Dairy Science Association, 2004, 87:4182-4189.

溶出度测定在药物制剂研发与质量评价中的应用进展

郝利华,郭桂芳,于晓辉,杨星,杨秀玉*

(中国兽医药品监察所,北京 100081)

[收稿日期] 2012-10-23 [文献标识码] A [文章编号] 1002-1280 (2013) 06-0067-03 [中图分类号] S851.66

[摘要] 介绍了药物溶出度及溶出度试验的概念,并着重阐述了溶出度在新药研发的处方筛选、工艺设计、剂型选择和生物利用度预测以及在药物质量控制和再评价方面的应用。

[关键词] 溶出度;溶出曲线;质量控制;再评价

Application Progress of the Dissolution in Pharmaceutical Preparation Research and Quality Evaluation

HAO Li-hua, GUO Gui-fang, YU Xiao-hui, YANG Xing, YANG Xiu-yu*

(China Institute of Veterinary Drug Control, Beijing 100081, China)

Abstract: This paper introduced drug dissolution and dissolution test, and emphatically elaborated the application

作者简介: 郝利华,硕士,从事化学药品检验。

通讯作者: 杨秀玉。E-mail: yangxiuyu@ivdc.gov.cn

- [4] Rehbein S, Barth D, Visser M, *et al.* Efficacy of an Ivermectin Controlled-Release Capsule against Some Rarer Nematode Parasites of Sheep[J]. *Veterinary Parasitology*, 2000, 88(3): 293-298.
- [5] 石来风, 纪银福. 阿维菌素复方缓释制剂在绵羊寄生虫病防治中的应用[J]. *新疆畜牧业*, 2007, 6: 23-26.
- [6] 鲁应军, 朱涛. 经皮给药系统应用的研究进展[J]. *医学综述*, 2012, 18(8): 1219-1221.
- [7] Malavasi L M, Nyman G, Augustsson H, *et al.* Effects of Epidural Morphine and Transdermal Fentanyl Analgesia on Physiology and Behavior after Abdominal Surgery in Pigs[J]. *Lab Anim*, 2006, 40: 16-27.
- [8] 黄一帆, 俞道进, 尤锦生, 等. 恩诺沙星透皮吸收搽剂防治仔猪大肠杆菌性腹泻[J]. *福建农业大学学报(自然科学版)*, 2000, 29(4): 498-501.
- [9] 陈兰生, 吴晓宏, 王存华, 等. 阿维菌素注射剂与透皮剂治疗山羊疥螨病的试验[J]. *养殖与饲料*, 2007, (1): 8-9.
- [10] 尹烨华, 梁文涛, 余永鹏, 等. 恩诺沙星微囊体外溶出度的研究[J]. *中国兽药杂志*, 2011, 45(2): 20-22.
- [11] 李军, 邓艳芸, 黄庭龙, 等. 恩诺沙星肺靶向微球的制备及质量评价[J]. *中国兽药杂志*, 2008, 42(12): 43-46.
- [12] 远立国, 鲍杰, 李成明, 等. 替米考星肺靶向微球的研制[J]. *中国兽医科学*, 2008, 38(12): 1093-1097.
- [13] Cui H F, Ye J S, Ottova A L, *et al.* Lipid microvesicles: on the four decades of liposome research, in *Advances in Planar Lipid Bilayers and Liposomes*[M]. Amsterdam: Elsevier, 2006: 4.
- [14] Malam Y, Loizidou M, Seifalian A M. Liposomes and nanoparticles: nanosized vehicles for drug delivery in cancer[J]. *Trends Pharmacological Sci*, 2009, 30(11): 592-599.
- [15] 高焕, 王德云, 郭利伟, 等. 淫羊藿多糖脂质体对鸡淋巴细胞增殖及 IL-2、IL-4 和 IFN- γ mRNA 表达的影响[J]. *畜牧兽医学报*, 2013, 44(1): 115-121.
- [16] Ribeiro Raul R, Eliane P. Reduced Tissue Parasitic Load and Infectivity to Sand Flies in Dogs Naturally Infected by Leishmania Chagasi following Treatment with a Liposome Formulation of Meglumine Antimoniate[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2008, 52: 2564-2572.
- [17] 刘伟, 徐霞. 伊维菌素脂质体对猪疥螨病的疗效研究[J]. *中国兽医寄生虫病*, 2008, 16(3): 11-14.
- [18] 吴小宁. 氟苯尼考脂质体的制备及药效评价[D]. 杨凌: 西北农林科技大学, 2005.
- [19] 符华林, 戴玉娇. 磷酸泰乐菌素脂质体的制备及体外释放动力学研究[J]. *中国兽药杂志*, 2010, 44(10): 24-28.
- [20] 王艳玲, 刘晨光, 郝智慧. 兽药缓释制剂的研究进展[J]. *中国兽药杂志*, 2008, 42(11): 42-46.

(责任编辑: 侯向辉)