

质量标准缓释、控释和迟释制剂指导原则 PDF转换可能丢失
图片或格式，建议阅读原文

https://www.100test.com/kao_ti2020/458/2021_2022__E8_B4_A8_E9_87_8F_E6_A0_87_E5_c23_458881.htm 缓释、控释制剂与普通制剂比较，药物治疗作用持久、毒副作用低、用药次数减少。由于设计要求，药物可缓慢地释放进入体内，血药浓度“峰谷”波动小，可避免超过治疗血药浓度范围的毒副作用，又能保持在有效浓度范围（治疗窗）之内以维持疗效。缓释、控释制剂也包括眼用、鼻腔、耳道、阴道、肛门、口腔或牙用、透皮或皮下、肌肉注射及皮下植入，使药物缓慢释放吸收，避免门肝系统的“首过效应”的制剂。迟释制剂系指在给药后不立即释放药物的制剂，如避免药物在胃内灭活或对胃的刺激，而延迟到肠内释放或在结肠定位释放的制剂，也包括在某种条件下突然释放的脉冲制剂等。缓释、控释、迟释制剂的释药原理主要有控制溶出、扩散、溶蚀或扩散与溶出相结合，也可利用渗透压或离子交换机制。释放过程可以用不同方程进行曲线拟合，如一级方程、Higuchi方程、零级方程等（脉冲制剂除外）。缓释与控释的主要区别在于缓释制剂是按时间变化先多后少的非恒速释放，而控释制剂是按零级速率规律释放，即其释药是不受时间影响的恒速释放，可以得到更为平稳的血药浓度，“峰谷”波动更小，直至基本吸收完全。通常缓释、控释制剂中所含的药物量比相应一次剂量的普通制剂多，工艺也较复杂。为了既能获得可靠的治疗效果又不致引起突然释放（突释）所带来毒副作用的危险性，必须在设计、试制、生产等环节避免或减少突释。体外、体内的释放行为应符合临床要求，且不受或少受生

理与食物因素的影响。所以应有一个能反映体内基本情况的体外释放度实验方法，以控制制剂质量，保证制剂的安全性与有效性。本指导原则的缓释、控释、迟释制剂以口服为重点，也可供其他给药途径的参考。

一、缓释、控释、迟释制剂的定义

1. 缓释制剂 系指口服后在规定释放介质中，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至少减少一半，或给药频率比普通制剂有所减少，且能显著增加患者的顺应性或疗效的制剂。
2. 控释制剂 系指口服后在规定释放介质中，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至少减少一半，或给药频率比普通制剂有所减少，且能显著增加患者的顺应性或疗效的制剂。
3. 迟释制剂 迟释制剂系指在给药后不立即释放药物的制剂，包括肠溶制剂、结肠定位制剂和脉冲制剂等。肠溶制剂系指口服后在规定的酸性介质中不释放或几乎不释放药物，而在要求的时间内，于pH6.8磷酸盐缓冲液中大部分或全部释放药物的制剂。[医学教育网搜集整理] 结肠定位制剂系指在胃肠道上部基本不释放、在结肠内大部分释放的制剂，即在规定的酸性介质与pH6.8磷酸盐缓冲液中不释放或几乎不释放，而在要求的时间内，于pH7.5~8.0磷酸盐缓冲液中大部分或全部释放的制剂。

脉冲制剂系指口服后不立即释放药物，而在某种条件下（如在体液中经过一定时间或一定pH值或某些酶作用下）一次或多次突然释放药物的制剂。

二、体外药物释放度试验 本试验是在模拟体内消化道条件下（如温度、介质的pH值、搅拌速率等），对制剂进行药物释放速率试验，最后制订出合理的体外药物释放度，以监测产品的生产过程与对产品进行质

量控制。1. 仪器装置 除另有规定外，缓释、控释、迟释制剂的体外药物释放度试验可采用溶出度测定仪进行。透皮贴剂可采用释放度测定法（附录 D 第三法）检查，应符合规定。2. 温度控制 缓释、控释、迟释制剂模拟体温应控制在 37 ± 0.5 ，但透皮贴剂应在 32 ± 0.5 模拟表皮温度。3. 释放介质 以去空气的新鲜纯化水为最佳的释放介质，或根据药物的溶解特性、处方要求、吸收部位，使用稀盐酸（ $0.001 \sim 0.1\text{mol/L}$ ）或pH3~8的磷酸盐缓冲液，对难溶性药物不宜采用有机溶剂，可加少量表面活性剂（如十二烷基硫酸钠等）。释放介质的体积应符合漏槽条件。4. 释放度取样时间点 体外释放速率试验应能反映出受试制剂释药速率的变化特征，且能满足统计学处理的需要，释药全过程的时间不应低于给药的间隔时间，且累积释放百分率要求达到90%以上。除另有规定外，通常将释药全过程的数据作累积释放百分率-时间的释药曲线图，制订出合理的释放度检查方法和限度。缓释制剂从释药曲线图中至少选出3个取样时间点，第一点为开始0.5~2小时的取样时间点，用于考察药物是否有突释，第二点为中间的取样时间点，用于确定释药特性，最后的取样时间点，用于考察释药是否基本完全。此3点可用于表征体外药物释放度。缓释制剂、控释制剂，除以上3点外，还应增加2个取样时间点。此5点可用于表征体外控释制剂药物释放度。如果需要，可以再增加取样时间点。多于一个活性成分的产品，要求对每一个活性成分均按以上要求进行释放度测定。5. 重现性与均一性试验 应考察3批以上、每批6片（粒）产品批与批之间体外药物释放度的重现性，并考察同批产品、每批6片（粒）体外药物释放度的均一性。6. 释

药模型的拟合 缓释制剂的释药数据可用一级方程和Higuchi方程等拟合，即 $\ln(1-M_t/M_\infty) = -kt$ (一级方程) $M_t/M_\infty = kt^{1/2}$ (Higuchi方程) 控释制剂的释药数据可用零级方程拟合，即 $M_t/M_\infty = kt$ (零级方程) 以上式中， M_t 为t时间的累积释放量； M_∞ 为 时累积释放量； M_t/M_∞ 为t时累积释放百分率。拟合时以相关系数(r)最大而均方误差(MSE)最小的为拟合结果最好。100Test 下载频道开通，各类考试题目直接下载。详细请访问 www.100test.com