

盘形中心由50/50HEMA—MMA共聚物和氟化钠组成的，包有30/70的HEMA—MMA共聚物的外衣。这种装置显示接近恒定的氟化物释放速率大约一天0.8mg经一个月。

肝素释放水凝胶也研究出来。肝素（离子型粘附到带正电荷的凝胶上）包在疏水性聚合物中并用于非血栓形成的静脉导液管。在体内肝素从这种装置释放到病人的血液中（含水量29~32%）的释放率，开始时约为 10^{-2} 单位每分钟每平方米，植入后20天逐渐减少。结果表明这种装置可明显地抗血栓形成。

同时控制释放肝素和前列腺素的非血栓形成聚合物也已设计出来。这种基质聚合物必须能同时控制释放低分子量的溶质（前列腺素）和大分子肝素。由于证实了P-HEMA能释放广泛的溶质，故选择的释放系统是P-HEMA水凝胶。通过体外研究评价，从这种装置中释放的两种药物都显示出生物活性。这项研究提出了水凝胶中两种不同分子扩散机理的概念。

胰岛素 研究胰岛素通过水凝胶膜的扩散作用，结果证明特别合成的P-HEMA的渗透性极高。生产一种由P-HEMA室和胰腺组织组成的装置，并植入活体内。通过自身免疫系统正常活动而不发生排斥。由于P-HEMA凝胶具有较高的生物适应性，此室可长期释放胰岛素而植入装置的不良反

应很小。

上述的水凝胶是非降解的凝胶。合成的生物降解水凝胶可运载注射药物，可是由于药物释放是通过扩散和聚合物降解的混合过程，这些载体很难使药物的释放特殊化。

大多数水凝胶药物释放系统均设计为单片，在水凝胶聚合时即将药物埋置，因此埋置药物的水凝胶可包衣在医疗装置上用为预防或药物治疗，如抗生素、皮质甾类药物、抗血栓药及抗肿瘤药物。体内插入水凝胶装置将药物扩散到器官中也是一种有前途的应用。

其它用途如水凝胶的口服剂型也是有意义的。P-HEMA及其共聚物于70%乙醇水溶液里膨胀极大。细胞保护剂前列腺素 F_{2a} 可最大装载于70%乙醇溶液的水凝胶里。经研究证明药物的释放取决于药物装载浓度和水凝胶的膨胀。水凝胶膨胀不受介质pH的影响。

一系列羟丙基异丁烯酰胺共聚物已经合成作为新的药物释放系统的载体。可望经过降解支链从载体水凝胶中释放的药物渗透入细胞，细胞摄粒作用是其进入方式，并且可能是一种高度的细胞和基质特有的机理，这时癌症化学疗法是一个重要的探索领域。

（参考文献23篇略）

[Pharmacy International《国际药学》，4（4）：90~91，1983（英文）]

余国祥译 张紫澗校

药物的结晶状态及其在药学上的应用（三）

南京军区卫生学校

贺金山

（五）控制药物晶型转变的方法

为了保证药品的质量及临床疗效，有必要了解药物的多晶型中哪一种是稳定而有效？会不会发生晶型转变？怎样防止转变？

影响多晶型的产生和转变因素很多，如结晶的条件、分子热运动、自由能差异、剂型与制剂的影响、给药途径、生物体内的吸收代谢等，都能促使药物晶型转变而影响药

效。在药品生产、使用和贮存等过程中应注意控制条件，避免无效晶型的产生或有效晶型的转变。控制药物晶型的一般措施主要从下面两个方面来考虑：

1. 控制药物晶型的转变条件

①选择合适的结晶溶剂

结晶溶剂的不同得到的晶型有差异，这是产生多晶型及转变晶型最主要的一个外因。大多数药物产生多晶型属于这种情况。如镇吐药吡咯烷酮胺⁽²⁵⁾分别从甲醇、乙醇、丁醇、丁醇：水，二氧六环、甲腈、氯仿等溶剂中得到不同的晶型。为此，配合稳定性、生物利用度实验及临床验证，如何选用合适溶剂得到最佳晶型，是件很有意义的工作。

②温度

药物经干燥或灭菌等工艺条件进行处理，要观察在该温度范围内能否产生晶型转变。根据动力学理论，某种化合物只有在特定的温度时，所有的原子才具有足以越过阻抗转变的能阈的热能，而达成晶型的转变。例如鞣丸酮存在6种多晶型，但加热到113℃左右都变成一种晶型⁽²⁶⁾。又如巯基嘌呤在240℃时，晶型I即可转变成晶型III。因此控制适宜温度有利于有效晶型的产生，防止无效晶型的出现。

③熔融

药物熔融后可因冷却温度、速度等因素而导致晶型转变。无味氯霉素87~89℃熔融后，冷却则可使无效晶型A转变为有效晶型B。SMD五种晶型熔融，慢慢冷却皆成为非晶型。

④研磨微粉化

药物粒度对其疗效影响较为重要，例如灰黄霉素颗粒大于20μ时无效，10μ时其药效仅为粒度等于2.6μ的50%。两性霉素B红外光谱测定时，研磨制备法不同得到不同的晶型图谱，如手动研磨得I型光谱，振动研磨得到II型光谱，两者是有明显区别。其他

如甾体化合物、磺胺类、水杨酸类、红霉素等药物亦可经研磨微粉化而引起晶型转变。微粉化一般均可增大药物溶解度，溶出速率及药物的生物利用度。

⑤湿度

空气中相对湿度和温度如何，也能使药物晶型发生转变（尤其是对水合物）。如甲磺灭脲的水合物（含2/3个结晶水）在相对湿度75%时稳定，相对湿度为20—30%时则脱水转变成晶型II。

2. 阻止亚稳定型的晶型转变

生产中选用药物的多晶型物，有时会出现其稳定性好的生物活性低或无生物活性，这时就需选用稳定性不符合要求，但生物活性高的亚稳定型。这种情况以在混悬型液体药剂中较为常见。最常用的措施是加入甲基纤维素、聚乙烯吡咯酮（PVP）、阿拉伯胶、明胶等高分子物质或加入吐温、季铵盐铵类等表面活性剂，以延缓或阻止药物晶型的转变。此外，由于亚稳定型一般均具有较大溶解度、较低的熔点及较强的挥发性等特点，故制药工业常用快速冷却结晶来制备亚稳态晶型药物。如黄体酮、巴比妥类、甲磺灭脲等即按此工艺制得。

四、溶媒化物与包含物

在一种溶液中析晶、分离得到的结晶，除了一种单一实体外，还可能为一种分子加成物。分子加成物根据溶媒分子加成有否比例又分为溶媒化物（化学计量）和包含物（非化学计量）。

（一）溶媒化物

溶媒化物（solvates）是结晶的溶媒分子定量结合在物质的晶格中而构成的分子复合物。如与水分子结合则称水合物或水化物。溶媒化物又称假多晶型，亦存在多晶型现象。区别溶媒化物和单一实体的多晶型物的一种简单方法是将结晶浸入硅酮油中加热观察其熔化情况，如果加热时产生溶剂气泡则是溶媒化物，反之为多晶型物。

溶媒化物对药物溶解速率的影响根据文献报道,似乎有这种规律即:溶媒化物在所含溶媒的溶剂中溶解度和溶解速率均小。比如咖啡因、奎宁、磺胺、巴比妥、导眠能及四环素等均能形成水合物,与其无水物相比,在水中的溶解速率均要小。由此,制备溶媒化物可作为一种改变药物溶解度的一种手段。

药物溶媒化物对其生物利用度也有所影响。如氨苄青霉素有无水晶型和三水合物两种,无水晶型的溶解度及溶解速率均大于三水合物,生物活性约为三水合物的1.2倍。又如将氢泼尼松或氢可的松异丁基醋酸酯及其溶媒化物的植入片植入体内测定其吸收速率,如表下所示,它们之间还是有明显区别的。

又如甲氰咪胍⁽²⁷⁾通过不同浓度的水溶液缓慢蒸发分别得到3种无水物(晶型A、B和D)和一种水合物(晶型C)。晶型A最稳定。晶型C在去离子水中的溶解速率分别为晶型A、D、B的1.29, 1.70和1.9倍。生物效应测定结果表明:晶型C对老鼠体内溃疡面的抑制率均比其它晶型要高。

溶媒化物在一些条件下也易发生晶型转变,影响药物的稳定性和生物效应。维生素B₁存在5种多晶型⁽²⁸⁾,性质稳定,与工业生产有关有2种,晶体A(H₂O)及晶体B($\frac{1}{2}$ H₂O),从结晶工艺和理化性质方面来考虑,晶体A优于晶体B,所以商品一般用前者。但是晶体A在潮湿环境中极不稳定,表现为“失去”半分子结晶水而转换成晶体B并结成块,直接影响药品质量。

土霉素碱无水晶型(Ⅱ型)的溶解度虽大于水合物(Ⅰ型),但在室温及体温时无水晶型可迅速转型为水合物,即无临床意义。有人曾考察国内各地生产的土霉素碱,结果全属Ⅰ型(水合物),晶格基本一致⁽²⁹⁾。

日本专利曾有制成水合物来提高药物的

化学稳定性的例子。如将辅酶型的维生素B₁₂制成含水重为15%的两种水合物A、B,研究表明A型水合物对直射日光及热均较稳定。

同样,溶媒化物的多晶型对粉末压片成型也有影响。例如,治疗心绞痛药一乙胺香豆素盐酸盐至少存在2种水合物,3种无水物。在湿粉制粒时,无水物晶型Ⅱ吸收水份转变成水合物晶型Ⅱ(2·H₂O),导致压片时易发生裂片,而无水物晶型Ⅰ在同样条件下不出现这种情况。

(二) 包含物

1948年Powell开始提出包含物这个名称。包含物是由一种形状和大小适合的客体分子填入具有一定形状的主体分子晶格空间中而形成不同形状的固相复合物。因此包含物形成的基本原理就是客分子在主分子空间的填充作用。包含物属于非化学计量的分子加合物。根据生成的形状不同,包含物又可分为管道状、笼状和层状三种类型。

在已知的包含物中,管道状包含物较多,去氧胆酸、尿素、硫脲、环糊精、链淀粉等均可形成管道状包含物。

最早收载于药典(USP XV III版)的药品包含物是抗凝剂一苄丙酮香豆素钠(华法令钠),是由华法令钠(客分子)与异丙醇和水(主体分子)组成的包含物。随着科学技术的发展,包含物的研究也已成了一个非常活跃的课题。因为包含物不但可以用于一些特殊物质的纯化、分离(如旋光异构体,稀有气体、惰性气体等),而且在药剂上可以应用包含物来增加药物稳定性,减少刺激,遮盖不良臭味,使油状药物固化,同时可用来增大药物溶解度,提高生物利用度。

综上所述,药物的结晶状况对于药品质量及其生物效应有着重要影响。对药品生产使用、贮存以及剂型设计、质量标准制定、临床疗效评定等具有重要意义。随着现代科

学技术的发展, 研究药物晶型的方法日趋精良, 现常用的方法有: X-射线衍射法、红外光谱、热差分析法、热重分析法、差动扫描热量法、偏光显微镜、电子显微镜及热显微镜观察法、核磁共振谱、磁性异向仪法、相图法、熔点测定法、折射率测定法、密度测定法、溶解热测定法等等, 其中X-射线粉末衍射是日常工作最为常用而有效的方法。

人们在药物的结晶状态方面从现象深入到本质, 从宏观深入到微观, 现已能从分子水平去揭示和阐明药物微观世界的奥妙。进一步地探索药物的晶型与其理化性质及生物效应的关系, 从而在掌握药物结构内在规律的基础上, 能动地改造药物, 指导新药及新剂型的寻求, 以创造更多的低毒、安全、高效的药物, 为人类健康服务。

主要参考文献

[1] Haleblan, J et al; J. Pharm. sci., 58 : 911, 1969
 [2] Haleblan J; ibid, 64 : 1269, 1975
 [3] Khanna S. et al; Pharmatimes, 11 (10) : 9, 1979
 [4] 倪维骅; 医药工业, 9 : 33, 1981
 [5] 刘崇梯; 国外医学—药学分册, 7 (4) : 207, 1980
 [6] 沈伟良等; 医药工业, 9 : 41, 1979
 [7] Shell J; J. Pharm. sci., 52 : 100, 1963
 [8] Banerjee, et al; J. Pharm. sci., 60 : 153, 1971
 [9] Burger Artur; Acta. Pharm. Tech-

nal, Suppl, 7 : 107, 1979
 [10] Moustafa M. et al; J. Pharm. Pharmacol., 23 : 868, 1971
 [11] 郑宏业等; 药物分析杂志, 1 : 2, 1981
 [12] Mesley R. et al; J. Pharm, Pharmacol., 20 : 311, 1968
 [13] YURIKO KOTO; Chem, Pharm. Bull., 29 (1) : 268, 1981
 [14] Clements, J; Dev, Pharm, Analy. Chem, sci., B (1) : 21, 1976
 [15] 陈国满; 药学通报, 17 (2) : 29, 1982
 [16] Birachi, C et al; J, Pharm, sci., 65 : 905, 1976
 [17] 四川抗菌素研究所; 医药工业, 12 : 14, 1978
 [18] Kuhnert—Brandstaffer; Pure. Appl. Chem., (10) : 133, 1965
 [19] 横山照由等; 药剂学, 38 (4) : 229, 1978
 [20] NAOKI NAMBU等; Chem. Pharm. Bull., 32 (1) : 244, 1984
 [21] YOKO YAMA等; ibid, 29 (1) : 194, 1981
 [22] 郑俊民等; 医药工业, 6 : 16, 1980
 [23] 倪维华; 医药工业, 3 : 21, 1983
 [24] 粟田等; 药剂学, 39 : 111, 1979
 [25] Pavlova A; Pharmazie, 38 (9) : 634, 1983
 [26] Kang I. P; I. P. A, 12 : 1337, 1975
 [27] Mcgumi Shibata et al; J. Pharm. sci., 72 : 1436, 1983
 [28] 马建华; 药学学报, 18 (2) : 938, 1983
 [29] 傅晓沧; 医药工业, 9 : 45, 1979

· 文摘 ·

异搏定在人乳中的浓度

据报道有一哺乳妇女于分娩前4周至分娩后5天(分娩当天除外)期间服用异搏定治疗阵发性室上性心动过速。使用剂量为每次80mg, 每日3次。于分娩后第3天和第5天哺乳时收集乳液并同时采集母亲血样, 分别测定两样品中异搏定的浓度。

结果证明异搏定在乳汁中的平均浓度为血清浓

度的23%, 而乳汁中的总分泌量尚不到给药剂量的0.01%。

异搏定对新生儿无影响。

[AJP《澳大利亚药学杂志》, 66 (783) : 431, 1985 (英文)]

韩保民译 苏开仲校