

文章编号: (2005)01-0028-09

口服缓控释制剂多样性的调查研究

赵敏, 唐星

(沈阳药科大学 药学院, 辽宁 沈阳 110016)

摘要: **目的** 在对国内外缓控释制剂产品进行调查研究的基础上, 对口服缓控释制剂的多样性进行综述。**方法** 通过检索, 对36篇参考文献中的口服缓控释制剂剂量、给药间隔、药代动力学、体外释放度等七个方面的多样性进行介绍。**结果与结论** 口服缓控释制剂是当今国内外制剂研究的热点, 随着缓控释制剂产品的日益增多, 其呈现出的各方面的多样性将有待进一步研究。

关键词: 药剂学; 多样性; 综述; 缓控释制剂; 剂量; 给药间隔; 药代动力学

中图分类号: R94 **文献标识码:** A

20世纪80年代末, 为适应医疗需要, 制剂研究开始转向新型给药系统的研究, 当前研究最热门的给药系统(DDS)仍为缓控释给药系统。目前, 缓控释制剂有注射剂、内服制剂和外用制剂等多种剂型, 常用的是口服制剂。国内外上市的口服缓控释制剂产品日益增多, 现从以下七个方面对其多样性进行概述。

1 剂量多样性

口服缓控释制剂的剂量(次剂量)由原剂量相加而成, 如原普通制剂每4h服10mg, 制备成每12h服一次的缓释制剂, 其剂量为30mg; 每24h服一次为60mg。但是上述日剂量相等的原则并不是一成不变的。对于不同药物的缓控释制剂来说, 剂量变化特点存在着显著差异^[1~15], 如表1所示。

同种药物的不同商品由于给药间隔发生了变化(参看给药间隔多样性)剂量也有所不同^[16~20], 例如: 80年代上市的烟酸缓释胶囊(规格: 150~500mg)和缓释片(规格: 250~400mg)为750mg/次, 而1997年7月面市美国的Niaspan(Kos Pharmaceuticals公司)由于给药间隔由原来的12h延长至24h, 剂量增加为1500mg/次(规格为50mg, 100mg的普通片剂50~100mg/次, 3次/日); 茶碱缓释片舒服美(广东迈特兴华药品有限公司)为200mg/次, 2次/日, 而其另一商品葆乐辉(先灵保雅中国有限公司)为400mg/次, 1次/日; 硝苯地平缓释片也有剂量为15mg/次和30mg/次的不同商品(规格为5mg, 10mg的普通片剂5~10mg/次, 3次/日)。一些药物的特定商品, 由于临床适应症不同给药剂量也有所不同^[21~23], 如: 阿司匹林缓释胶囊东青(江西东风药业股份有限公司)用于预防心房纤颤者血栓栓塞时的剂量为325mg/次, 1次/日, 若用于防止脑梗死急性期的血栓栓塞则为50~150mg/次, 1次/日(普通制剂解热镇痛0.3~0.6g/次, 3次/日; 抗风湿0.6~1.0g/次, 4次/日)。

收稿日期: 2004-9-16

作者简介: 赵敏(1981-), 女(汉族), 天津人, 在读硕士, Tel: (024) 23843711-3923, E-mail: candyzhaom@chinaren.com; 唐星(1964-), 男(汉族), 陕西商县人, 教授, 博士, 主要从事药剂学及中药现代化研究, Tel: (024) 23843711-3923, E-mail: tangpharm@yahoo.com。

一些特殊药物的剂量一般并不固定, 如硫酸吗啡缓释片(路泰, 规格 10 mg, 30 mg), 其剂量应根据患者疼痛的严重程度和个体差异, 从 10 mg/次, 30 mg/次, 逐步递增至最大剂量 120 mg/次, 2 次/日, 而其普通片剂(规格: 5 mg, 10 mg) 5~10 mg/次, 4~6 次/日; 盐酸曲马多缓释制剂(奇曼丁, 北京萌蒂制药有限公司)的剂量为 100~300 mg/次, 2 次/日(规格为 50 mg 的普通胶囊不高于 100 mg/次, 3~4 次/日)。一般来说, 口服缓控释制剂的日剂量与普通制剂相当, 但也有例外, 如: 硫酸庆大霉素普通片日剂量为 240~640 mg, 而缓释片日剂量降低为 160 mg; 烟酸普通片日剂量 150~300 mg, 而制成缓释制剂后日剂量增加为原来的 5~10 倍, 即 1 500 mg/日。大多数缓控释制剂的给药次数较普通制剂都有所减少, 但一些特殊药物, 如奥美拉唑, 其缓释制剂与普通制剂的用法用量完全一致, 其剂量差异多半是由于药物本身的代谢特征和临床用途的差异造成的。

表 1 不同药物缓控释制剂的剂量多样性

药品名称	缓控释制剂		普通制剂	
	剂量	备注	剂量	备注
雷公藤	100 μ g/次, 2 次/日	规格: 每片含雷公藤甲素 50 μ g (湖北新思维医药有限公司)	2 片/次, 2、3 次/日	规格: 每片含雷公藤甲素 33 μ g (湖北黄石制药厂)
硫酸沙丁胺醇	8 mg/次, 2 次/日		2~4 mg/次, 2 次/日	规格: 2 mg/片
5-单硝酸异山梨酯	50 mg/次, 1 次/日		5~10 mg/次, 2、3 次/日	规格: 2.5 mg, 5 mg
吲哚美辛	75 mg/次, 1 次/日	商品名: 消炎痛, (法国 Ethypharm 公司)	25 mg/次, 2、3 次/日	规格: 25 mg
硫酸庆大霉素	80 mg/次, 2 次/日	商品名: 瑞贝克, 国内第一个头孢类抗生素缓释制剂	80~160 mg/次, 3、4 次/日	规格: 20 mg, 40 mg
磷酸可待因	90 mg/次, 2 次/日		15~30 mg/次, 3 次/日	规格: 15 mg, 30 mg
盐酸维拉帕米	120 mg/次, 1 次/日		40~80 mg/次, 3 次/日	
托特罗定	6 mg/次, 1 次/日		2 mg/次, 3 次/日	
格列奇特	150 mg/次, 1 次/日		80 mg/次, 2 次/日	
盐酸地尔硫卓	180 mg/次, 1 次/日	美国华生公司	15~30 mg/次, 2-3 次/日	商品名: 合心爽
非诺倍特	250 mg/次, 1 次/日	商品名: 利必非(上海爱的发制药有限公司)	100 mg/次, 2~3 次/日	规格: 100 mg
头孢氨苄	500 mg/次, 2 次/日	商品名: 新达宝胶囊	1~2 g/日, 3-4 次/日	规格: 0.125 mg, 0.25 mg
布洛芬	600 mg/次, 2 次/日	商品名: 芬必得(天津中美史克制药有限公司)	0.2~0.4 g/次, 3 次/日	规格: 0.1 g, 0.2 g
盐酸二甲双胍	1500 mg/次, 1 次/日		500 mg/次, 3 次/日	

2 给药间隔多样性

一个典型的缓控释制剂每天仅需服用一或两次, 一些上市缓控释制剂产品的给药间隔多样性如表 2 所示。

表2 缓控释制剂给药间隔多样性

t (给药间隔)/h	制剂	备注	参考文献
12	雷公藤缓释片	规格: 每片含雷公藤甲素 50 μ g (湖北新思维医药有限公司)	1
	硫酸沙丁胺醇缓释片	商品名: 西倍他 (天津力生制药厂)	4
	硫酸庆大霉素缓释片	商品名: 瑞贝克	8
	磷酸可待因缓释片	规格: 45 mg/片 (西南药业股份有限公司)	9
	头孢氨苄缓释胶囊	商品名: 新达宝	12
	布洛芬缓释胶囊	芬必得 (天津中美史克制药有限公司)	13
	茶碱缓释片	商品名: 舒服美 (广东迈特兴华药品有限公司)	18
	硝苯地平缓释片	商品名: 得高宁 (山东德州制药厂)	
	硫酸吗啡缓释制剂	商品名: 路泰 (SRM-Rbotard)	21
	烟酸缓释片	规格: 250 mg/片 (西南药业股份有限公司)	
	盐酸曲马多缓释制剂	商品名: 奇曼丁 (北京萌蒂制药有限公司)	
	长效盐酸二氢奎尼丁	商品名: Serecor	
	24	非洛地平缓释片	商品名: 波依定 (阿斯特位制药有限公司)
奥美拉唑缓释片			5
5-单硝酸异山梨酯控释片			6
吡哌美辛缓释胶囊		商品名: 消炎痛 (法国 Ethypharm 公司)	7
盐酸地尔硫卓		美国华生公司	10
盐酸维拉帕米			10
非诺倍特微丸缓释胶囊		商品名: 利必非 (上海爱的发制药有限公司)	12
盐酸二甲双胍缓释片			14
烟酸缓释片		商品名: Niaspan (Kos Pharmaceuticals 公司)	15
茶碱缓释制剂		商品名: 葆乐辉 (先灵保雅中国有限公司)	19
硝苯地平缓释制剂		商品名: 拜心同 (首次开发上市商品, 德国拜耳公司)	
阿司匹林缓释胶囊		商品名: 东青 (江西东风药业股份有限公司)	
硝苯地平缓释制剂		商品名: 纳欣同 (中国医药研究开发中心和浙江泰利豪药业有限公司合作开发)	
维拉帕米昼夜节律脉冲释药系统		商品名 Calan-OROS (Alza 公司与 Searle 公司共同开发)	
酮基布洛芬			
酒石酸美托洛尔缓释片	商品名: 托西尔康 (西南药业股份有限公司)		
盐酸普萘洛尔缓释片			

3 药代动力学多样性

口服缓控释制剂是通过改善药物在体内的药代动力学特性而达到缓控释目的的, 但并不是所有的药物都能或都需要做成缓控释制剂, 半衰期很短 (小于 2 h) 或很长 (大于 12 h) 的药物一般不宜制成缓控释制剂, 但尽管有些药物的 $t_{1/2}$ 很长仍需制成缓释制剂, 如表 1 所示的苯妥英钠, 这主要与制备缓释制剂的目的有关。现以药代动力学参数 $t_{1/2}$ 为考察对象比较几种典型缓控释制剂的药代动力

学特性, 结果见表 3。

表 3 典型缓控释制剂药代动力学参数 $t_{1/2}$ 比较

	药品名称	$t_{1/2}/h$		参考文献
		普通制剂	缓释制剂	
1	布洛芬(ibuprofen)	2±0.5	3-5	11
2	硝苯地平(nifedipine)	1.8±0.4	14	27
3	盐酸吗啡(morphine hydrochloride)	1.9±0.5	5	28
4	地尔硫卓(diltiazem)	3.7±1.2	12-16	24
5	5-单硝酸异山梨酯(isosorbide-5-mononitrate)	4.4±0.5	6、7	25
6	盐酸曲马多(tramadol hydrochloride)	6	9.9	22
7	硫酸沙丁胺醇(salbutamol sulphate)	3.5~4.6	8、9	
8	双氯灭酸钠(diclofenac sodium)	1、2	2-6	26
9	烟酸(nicotinic acid)	0.75	4	13
10	茶碱(theophyline)	9.0±2.1	10	29
11	非洛地平(felodipine)	25	25	2
12	苯妥英钠(phenytoin)	6~24	视血药浓度	

4 目的多样性

将药物制成缓控释制剂的目的通常有二: (1) 降低毒性和不良反应 (2) 提高药物疗效, 降低给药次数。这两个方面又是有一定联系的, 表现在一些缓控释制剂使血药浓度波动降低, 不但减少了峰值时的毒性和不良反应, 而且增加了谷值时的疗效。以降低毒性和不良反应为主要目的的缓控释制剂主要有盐酸二甲双胍缓释片、阿司匹林缓释胶囊、烟酸缓释片、布洛芬缓释胶囊、硫酸吗啡缓释片、头孢氨苄缓释胶囊、雷公藤缓释片、茶碱缓释片、吡哌美辛缓释胶囊、酒石酸美托洛尔缓释片、盐酸曲马多缓释片、硝基咪唑缓释片、5-单硝酸异山梨酯等; 以提高药效为主要目的的缓控释制剂有硝苯地平缓释片、时间依赖型抗生素等, 另外多肽类药物在体内生理条件下易被破坏, 而且由于相对分子质量大难以吸收, 半衰期又短, 无法用普通剂型给药^[23], 多肽缓控释制剂的研制成功为临床应用提供了方便; 可达降毒、增效双重目的的缓控释制剂有萘普生钠缓释片、硫酸沙丁胺醇缓释片、格列奇特、地尔硫卓等。

5 药理作用及临床适应症多样性

以前适合制备成缓释制剂的药物多限于长期给药的药物, 而对于像抗生素等短期给药者则不主张制成缓释制剂, 但近期研究已打破了此限制, 文献报道的口服缓控释制剂按其药理作用分类^[30-31], 结果如表 4 所示。

表4 口服缓控释制剂药理作用分类表

药理作用	药物名称
抗高血压	硝苯地平、非洛地平、尼莫地平、地尔硫卓、普萘洛尔、美托洛尔
抗炎	布洛芬、双氯灭酸钠、吲哚美辛、萘普生、中药雷公藤
抗精神失常	碳酸锂、苯妥英钠、氯丙嗪、安定、氟奋乃静、甲哌氯丙嗪、丙戊酸、卡马西平
抗心律失常及心绞痛	盐酸二氢奎尼丁、普鲁卡因胺、盐酸维拉帕米、盐酸利多卡因、异丙吡胺、5-单硝酸异山梨酯、二硝酸异山梨酯、硝基甘油
抗生素类	硫酸庆大霉素、头孢氨苄、盐酸环丙沙星、克拉霉素
平喘	硫酸沙丁胺醇、舒喘灵、复方曲尼司特、茶碱、氨茶碱、胆茶碱
镇痛	硫酸吗啡、吗啡、盐酸曲马多
抗消化性溃疡	奥美拉唑、西米替丁、雷尼替丁
利尿	双氢氯噻嗪、氨苯喋啶、安体舒通
降血脂	烟酸、非诺贝特
降血糖	盐酸二甲双胍
抗过敏	扑尔敏、氯苯吡胺马来酸盐
抗血栓	阿司匹林

6 体外释放度多样性

体外释放度测定是筛选缓控释制剂处方和控制其质量的重要手段。缓释制剂的释放度标准规定至少有3个取样点：第1个在开始0.5~2 h的取样时间点（累积释放率约30%（w）），用于考察药物是否有突释；第2点为中间的取样点 t （累积释放率约50%（w）），用于确定释药特性；最后的取样点 t （累积释放率约大于75%），用于考察释药量是否基本完全。大部分缓释制剂给药系统在胃肠道都要经历胃、小肠、结肠等主要吸收部位，并在这些肠段释放药物，使药物在各个吸收部位保持一定的浓度。但不同种类的药物在各肠段吸收情况可能不同（不是所有药物都在结肠有吸收），而且剂型等因素也会影响药物在胃肠道的运行过程（如：药物胃内滞留片可能与缓释胶囊生物等效，在剂型设计时，胃内滞留片的初始释药速度就可以稍慢一些，以使滞留片入肠后仍有相当释药量），因此，对于不同药物缓控释制剂而言，其体外释放度呈现一定的多样性。

以下为7种典型的缓释制剂在不同pH介质中经不同时间的释放量^[33]：

（1）茶碱、盐酸维拉帕米及硫酸沙丁胺醇3个缓释制剂品种释放量随时间的推移大致按一定比例稳定地增加。但茶碱的释放量可随pH增加而增加，其它2个品种，pH对他们几乎无影响。这3个品种比较符合缓释制剂的要求，在酸性、碱性条件下，药物的释放大致均按一定比例随时间延长而增加。虽然茶碱在碱性介质中的释放量要大一些，但释放过程是有规律的。

（2）硝酸异山梨酯、硝苯地平及复方苯丙醇胺3个缓释制剂在2 h内释放量较大，以后增长缓慢而平稳，其中硝酸异山梨酯的释放量1 h内可达70%以上。初期有较大的释放量对某些要求能有一部分迅速释放吸收入血，以发挥药效的药物来说也是需要的。但初期的释放量不能太大，否则与

普通制剂无明显区别。

(3) 布洛芬缓释胶囊的释放量明显受介质 pH 影响, pH 为 5.5 时药物的释放度很小, 4 h 仅能释放 30% (w); pH 为 6.0 时药物呈现良好的缓释性能, 既有规律也有足够的释放量; 但 pH 大于 6.5 时制剂表现出明显的不稳定性, 1 h 的释放量可达 90% (w) 以上。由于药物口服后由胃经肠道转运, 环境由酸性逐渐变为碱性, 这样就会使药物很快释放出来, 缓释布洛芬制剂中药物的含量比普通制剂大得多, 因而无形中增加了用药的剂量。

同种药物的不同缓释制剂产品的释放度也存在着差异, 如张涛等^[34]对 4 种茶碱缓释制剂的释放度进行了测定和比较。其中时尔平和埃斯玛隆的释放度受转速影响较小, 释放度平均值的标准偏差也较小, 提示他们在体内的释放速率受胃肠道蠕动的的影响较小; 而舒弗美和优喘平的释放度受转速影响较大, 释放度平均值的标准偏差也较大, 提示他们在体内的释药速率受胃肠道蠕动的的影响较大。又如, 由 2 种硝苯地平缓释制剂天海力片和 Adalat 的释放度试验结果可以看出^[35]: 2 种制剂口服后, 胃肠道的吸收率和吸收速度都有较大的差异, 2 种制剂在 24 h 均未达到 100% 的释放率, 可能是由于释放的硝苯地平在室内部分遇光分解, 实际服用时释放度可能会增高。天海力片同 Adalat 片相比, 其释放度不容易受到释放溶酶 pH 值的影响, 可以认为天海力片口服后在胃肠道的释放速度受 pH 值变化的影响远比 Adalat 片要小, 因此是一个具有良好释放特性的口服缓释制剂。

7 制备方法及其结构类型多样性

7.1 骨架片

此种类型是缓释制剂中最常见的一种, 根据骨架材料性质的不同又可分为亲水凝胶骨架片、不溶性骨架片和溶蚀性骨架片 3 种。其中亲水凝胶型骨架片是将药物均匀分散于水凝胶型骨架材料中, 这种材料遇水后形成自表面至中心的溶胀, 药物自溶胀层中扩散释药以达控制药物释放的目的^[36], 大黄缓释片即为此类型骨架片。溶蚀性骨架片是将药物颗粒均匀分散于生物可降解或非生物可降解固体骨架中, 通过药物扩散或骨架溶蚀或二者共存来控制药物释放^[36], 该类缓释制剂有硝酸异山梨醇酯、巯甲丙脯酸、沙丁胺醇、双氢毒角胺、硫氮卓酮、硝苯啶、尼卡地平、脑益嗪、心得安、美托洛尔、扑尔敏、苯海拉明、苯丙胺、伪麻黄碱等。制成不溶性骨架片的缓释制剂有复方右旋麻黄碱、复方克心痛、硝酸异山梨醇酯、硫酸奎尼丁等。

7.2 多层片

制成多层片的缓控释制剂有复方盐酸伪麻黄碱、复方氨茶碱、雷公藤、盐酸阿呋唑嗪等。

7.3 胃内漂浮片

此类缓释制剂尤其适用于胃部慢性病的药物或以胃黏膜十二指肠为主要吸收部位的药物制备漂浮片, 如盐酸地尔硫卓、美托洛尔、硫酸庆大霉素、复方罗布麻、复方胃幽净、盐酸二甲双胍、诺氟沙星、乙吗噻嗪、阿司匹林、呋喃唑酮、雷尼替丁、VB₆、美欧卡霉素、复方潘生丁等。

7.4 渗透泵片

制成渗透泵片的缓释制剂有普鲁帕酮、维拉帕米、氨茶碱、盐酸普鲁卡因酰胺等。

7.5 包衣片

制成包衣片的缓释制剂有硝苯啶、氨茶碱、黄连素、银杏叶、痢速灵等。

7.6 缓释胶囊剂

缓释胶囊制剂有布洛芬、头孢氨苄、新康泰克、葛根素、左金丸、伊拉地平、佩尔地平等。

8 结语

通过对口服缓控释制剂产品的调研,作者对其七个方面的多样性进行了总结,希望能为药物制剂研究提供一些思路。随着缓控释制剂产品的日益增多,其呈现出的各方面的多样性将有待进一步研究。

参考文献:

- [1] LI Rui-lin, LIU Pei-lin, WU Xu-chu, *et al.* Clinical and experimental study on sustained release tablet of Tripterygium Wilfordii in treating rheumatoid arthritis[J]. Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Medicine (中国中西医结合杂志), 1996, 16(1): 10-13.
- [2] ZHU Jun-ren, TAO Ping, LIU Guo-zhang, *et al.* The efficacy of once daily felodipine-ER in mild to moderate hypertension[J]. Chin J Cardiol (中华心血管病杂志), 1996, 24(4): 272-275.
- [3] Goudie AW, Gupta OP, Gray PL, *et al.* A comparison of felodipine and nifedipine as monotherapy in patients with mild-to-moderate hypertension[J]. Curr Ther Res, 1994, 55: 625.
- [4] ZHANG Yi-lan, SHEN Jin-fang, HOU Hui-min, *et al.* Preparation and bioavailability of sustained release tablets of salbuterol sulfate[J]. Chinese Journal of Pharmaceuticals (中国医药工业杂志), 1998, 29(7): 298-300.
- [5] 刘宝勤. 奥美拉唑治疗消化性溃疡临床观察[J]. 中原医刊, 2002, 29(10): 18.
- [6] 未于村. 5-单硝酸异山梨酯缓释片用于临床的重要性[J]. 中国药学杂志, 1995, 30(2): 709-711.
- [7] PANG Xue-bing, AI Ming-xian, XIONG Zhong-ming, *et al.* Evaluation of bioequivalence of domestic and imported indomethacin capsula in health volunteers[J]. Acta Univ Med Tongji (同济医科大学学报), 2001, 30(6): 562-563, 568.
- [8] 聂中越. 硫酸庆大霉素缓释片治疗慢性浅表性胃炎及消化性溃疡的临床疗效观察[J]. 广东药学, 2001, 11(1): 31-32.
- [9] REN Bin, HE Lin, TANG Lie, *et al.* Multiple dose pharmacokinetics and bioavailability of codeine phosphate sustained release tablets in cancer patients[J]. Chin Hosp Pharm (中国医院医学杂志), 2001, 21(6): 330-332.
- [10] 张继业, 陈留村. 维拉帕米缓释片的用药指南[J]. 上海医药, 2002, 23(10): 451-452.
- [11] JIA Shi-lin, WU Xue-si, LV Qiang, *et al.* A random, single blind, parallel and control study in treating patients with mild or moderate essential hypertension with Diltiazem and Verapamil[J]. Chinese Journal of Medicinal Guide (中国医药导刊), 2003, 5(2): 144-146.
- [12] DU Wei-wei, QI Wen-hang, HE Ru-min, *et al.* Comparison between effect of fenofibrate sustained release pellet capsule and simvastatin in treating combined hyperlipidemia[J]. Chin J New Drugs Clin Rem (中国新药与临床杂志), 2002, 21(9): 553-556.
- [13] 钟声, 朱海燕. 头孢氨苄缓释胶囊与普通胶囊治疗成人呼吸道感染的疗效与顺应性比较[J]. 云南医药, 2000, 21(5): 437-438.

- [14] 伍玉甜, 黄镇光, 容颖慈. 盐酸二甲双胍缓释片的制备溶出度的考察[J]. 国际医药卫生导报, 2002, (02B): 101.
- [15] 刘洁, 李志平, 吴海燕. 烟酸调节血脂的应用与进展[J]. 医药导报, 1999, 18(6): 428-429.
- [16] Nicolas HM, Volker SBT, Micheolc HG. High performance liquid chromatographic determination of free nicotinic acid and its metabolite and in plasma and urine[J]. Clin Chem, 1978, 24(10): 1740.
- [17] Reinhard WD, Karin KB, Brigitte MZ, *et al.* Pharmacokinetics of nicotinic acid-salicylic acid interaction[J]. Clin Pharmacol Ther, 1989, 46(6): 642.
- [18] 陈德雄. 茶碱缓释制剂的平喘作用和血药浓度的变化[J]. 华夏医药, 2002, 6(5): 22-23.
- [19] ZHANG Li, LIU Chuang. The efficacy of febodipine versus nifedipine GITS in essential hypertension[J]. Journal of Henan Medical College for Staff and Workers (河南职工医学院学报), 2001, 13(2): 116-117.
- [20] LUO Jun. The prevention and treatment of cerebro-angiocardopathy and DongQing (Aspirin sustained-release capsules)[J]. Advances in Cardiovascular Diseases (心血管病学进展), 2000, 21(6): 346-349.
- [21] 陈志宏, 周汉高, 袁秀玲. 硫酸吗啡缓释片对癌症患者镇痛效果观察[J]. 蚌埠医学院学报, 1998, 23(1): 31.
- [22] 张成辉, 邓武, 任中海. 盐酸曲马多缓释片治疗癌痛 30 例疗效观察[J]. 西北药学杂志, 2003, 18(1): 30-31.
- [23] Collart L, Luthy C, Dayer P. Multimodal analgesic effect of tramadol[J]. Clin Pharmacol Ther, 1993, 53(2): 223.
- [24] DAI Zong-shun, GU Shi-fen, HOU Shu-xian, *et al.* Relative bioavailability of Diltiazem sustained-release capsules after administration of the single oral dose to healthy volunteers[J]. Journal of Shenyang Pharmaceutical University (沈阳药科大学学报), 2000, 17(1): 19-22.
- [25] LIANG Jiang-ying, CHEN Jun, CAI Lei, *et al.* Dissolution, pharmacokinetics and relative bioavailability on sustained-release capsule of Isosorbide-5-Mononitrate[J]. Fudan Univ J Med Sci (复旦大学学报:医学版), 2002, 29(4): 296-299.
- [26] 梁卯生, 张孝仁. 双氯灭酸钠: 药效学, 药代动力学特点和治疗作用的重新评价[J]. 山东医药工业, 1989, 8(2): 32-35.
- [27] JIANG Jian-qiang. Treatment of hypertension in the elderly with Nifedipine Taroly-released tablets: Observation of 80 cases[J]. Heilongjiang Medicine and Pharmacy (黑龙江医药科学), 2001, 24(4): 15-25.
- [28] 曾德惠. 口服缓释固体制剂的研制 [J]. 中国药学杂志, 1995, 30(6): 326-330.
- [29] 石秀芝, 李延昌, 王焱. 国内口服缓(控)释制剂的研究进展[J]. 河北医科大学学报, 2003, 24(2): 127.
- [30] LING Shu-sen. The human bioavailability of controlled(sustained)-release preparation and the key points for their register application[J]. Chinese Journal of New Drugs (中国新药杂志), 1996, 5(3): 167-174.
- [31] 李端. 药理学. 第5版. 北京: 人民卫生出版社, 2003. 115.
- [32] 康立峰, 胡一桥. 中美两国 2000 版药典中口服固体缓释制剂的释放度测定[J]. 中国药学杂志, 2001, 36(9): 637-640.
- [33] 郭郁, 姜文清. 几种缓释制剂的溶出度初步观察[J]. 中国医药工业杂志, 1996, 27(6): 250-251.
- [34] ZHANG Tao, ZHANG Wen-wei, CHEN Li-zhen. Comparison of the dissolution of four theophylline controlled and sustained release preparations [J]. Chinese Journal of Modern Applied Pharmacy (中国现代应用药学杂志), 1998, 15(2): 29.
- [35] JIANG Xiao-min, WANG You. Comparative *in vitro* release of two controlled release preparations of nifedipine [J]. Chin Pharm J (中国药学杂志), 2000, 35(12): 821.
- [36] 崔福德. 药剂学[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002. 517.

Investigation and study on the variety of oral sustained/controlled release preparations

ZHAO Min, TANG Xing

(School of pharmacy, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China)

Abstract: **Objective** To review the variety of oral sustained/controlled release preparations on the basis of the study on it. **Method** According to a large quantity of documents concerned, this paper introduce the variety of oral sustained/controlled release preparations in seven aspects, including dose variety, administration interval variety, pharmacokinetic characteristics variety, dissolution variety and preparation method variety and so on. **Results and Conclusions** As the increasing quantity of oral sustained/controlled release preparations available on the market, the variety still need further study.

Key words: pharmaceutics; variety; review; sustained/controlled-release preparation; dose; administration interval; pharmacokinetics