

• 国外药 学 •

日本的制剂研究和生产动态

延边医学院药 学系 李 凤 龙

日本的制药工业正处于迅速发展阶段。60年代以前制药工业的研究以有机化学为主轴开发新产品(合成或半合成),而60年代以后,特别是70年代初开始以物理化学为主轴开发新制剂产品,现在日本开发一个新合成药物要化10年时间,化费30亿日元,但研制新制剂只要2~3年及1亿日元。因此,各地药品工业株式会社对制剂研究和生产都很重视,如大正药品工业株式会社是在日本列于第四位的大制药企业,其中大宫分场有1200名职工;四分之三职工从事推销、生产、情报和管理,其余四分之一职工(300名)从事研究。他们绝大多数是博士和硕士,研究开发药品、化妆品、杀虫剂、卫生用品等。当前主要研究方向为药物传递系统(Drug Delivery System)和前体药物(Prodrug)。大正在日本市场畅销的除有牛磺酸和氨基酸制品消炎痛(Indomethacin)软膏是增高分子凝胶为基质的一种深受欢迎的经皮吸收制剂(Transdermal Therapeutic System)。

日本的中药制剂(汉方制剂)研究和生产也是迅速发展的,除津村顺天堂等大企业之外,也有松浦,本草等小型制药株式会社。它们拥有120~160名职工,都由门诊、生产、销售(日本称为国际部或贸易部)组成,因此可将研制的产品通过门诊验证。日本的中药部除生产汉方制剂外兼经营各种保健饮料,如健美减肥乌龙茶是以乌龙茶为原料制取的深受欢迎的减肥饮料,还有薏苡为主成份的夏天清心饮料和减脂茶等。

日本东京星药科大学药剂学教授永井恒司最近精辟地指出“制剂学发展可以分四个时代:第一代是经典的制剂;第二代是初期长效制剂(缓释制剂);第三代是近来合理的控释制剂,第四代是定向制剂。目前制剂研究和生产跨过第二代正盛行于第三代,至于第四代的研究工作正在向生产方面迈进。

目前日本市售的控释剂型如下:(一)全身作用:(1)口服控释系统(Oral Controlled Release System),包括:a)从高分子骨架中扩散溶出的氯化钾口服剂型,借以疏水基质、包衣,控制释放的速尿,消心痛,硝酸异山梨醇,茶碱,心得安等口服剂型,b)借渗透压作用从高分子膜小孔流出的去甲麻黄碱,甲氧咪胍等渗透泵片,c)通过消化液中离子交换,从树脂游离的药物透过乙基纤维素膜释放的。美沙芬、胍苯吡啶、可待因等口服剂型,d)由在胃液中浮游的离子分子凝胶骨架胶囊扩散的安定,利眠宁等口服剂型;(2)经皮治疗系统(Transdermal Therapeutic System),包括:a)由高分子膜控释的硝酸甘油,东莨菪碱,可乐宁等贴剂,b)由分散于高分子膜内的药物扩散的硝酸甘油膜剂,c)以化学结合状态存在于高分子骨架中的硝酸甘油膜剂,d)由软膏基质释放的硝酸甘油软膏。(一)在 高分子粘着层中扩散的硝酸异山梨醇贴剂。(3)皮下植入剂(Inplantable Drug Release System),包括:a)由硅橡胶囊壁扩散的睾丸素,避孕用激素植入剂,b)由体内降解的高分子骨架分解而释出的

麻醉药拮抗剂，避孕用激素植入剂；(二)局部作用：(1)由粘膜附着性高分子骨架释药的供口腔，子宫牙床等粘膜用的丙酮缩去炎松、博来霉素前列腺素、胰岛素等膜剂，(2)由高分子膜控释，供眠用的毛果芸香硷，供子宫用的黄体酮膜剂，(3)由外用基质扩散供皮肤用的消炎痛膜剂，(4)由低溫放射线聚合成、高分子骨架供患病脏器用的丝列霉素C膜剂。

长效片剂可举出下列：有由多孔性塑料骨架硫酸亚铁片，由长效和速效颗粒混合制成的甲硫哒嗪片、由药物、树脂复合体和药物制取的硫酸亚铁片，由药物与骨架混合制取的氯化钾片；多层片有由速效层和缓释层二步打片法制取的硝酸戊四醇片；素心为缓释层，外层为速效层的二甲吡茆压制包衣片和含药糖衣片，由含药骨胶原包衣的复方右旋朴尔敏糖衣片。

胰岛素经常在临床上引起过敏性休克，同一部位反复皮下注射时导致皮下脂肪萎缩，近来流行的每日注射一次或自我推入的用法都不能减轻患者的困难，因此日本研究胰岛素的新剂型，胰岛素经口投药时为阻止粘膜分解和提高吸收率制成①胰岛素聚氨基酸硬脂酰的重氮化盐(Insulin、Polyamino-

stealiny)的Diazonium盐)，②w/o/w乳剂，③胰岛素高分子结合物，④聚丙烯酸酯的聚合体为囊材的微型胶囊以及胰岛素戊二醛(Insulin + Glutaraldehyde)，其中②③④效果较好，尤其④是肠内溶出释放更好，但前三者的用药剂量远大于注射剂量。胰岛素的直肠投药法是推广可能性比较大的方法，如由柯柯豆脂等为基质的胰岛素栓中，药物的吸收较好。此外，鼻腔粘膜给药的胰岛素粉末剂型具有较高的生物利用度。

制剂生产技术方面也有迅速开展。如盐野义已开始用机器人实现无人自动化操作，提高了粉针剂生产的防尘、恒湿、恒温的水平。自动胶囊充填机、自动散剂分包机等很大程度减轻繁琐的体力劳动提高生产效率，灭菌工艺方面应用过热蒸气短时间灭菌法灭菌静脉乳剂，能使有效期达三年(10℃的低温)、保存期间不致乳析。一般制剂的流水自动化操作尽只几个人在室内看管外，大部分机器全部由室外电子计算机遥控，合成车间一般全部由室外电子计算机来控制。此外中药及西药固体剂型方面使用的一次性喷雾造粒机使一次产量可达50—300kg大大提高生产效率。