

综述与专论

文章编号: 1001-8255(2003)08-0416-05

# 延迟起效型口服给药系统研究进展

冯雪梅, 任 麒, 沈慧凤

(上海医药工业研究院浦力膜制剂辅料科技公司, 上海 200437)

摘要: 综述了延迟起效型口服给药系统的制备工艺、特点及发展。

关键词: 延迟起效; 时滞; 脉冲释药; 综述

中图分类号: R 944.9; R 96 文献标识码: A

时辰药理学研究表明, 心血管疾病、哮喘、胃酸分泌、关节炎、偏头痛等疾病都有昼夜节律性, 如高血压、哮喘、心肌梗死及脑卒中等多在凌晨发作<sup>[1]</sup>。传统的普通制剂、缓控释制剂都不能在最危险的时间段有效防治这些疾病<sup>[2]</sup>, 尤其是首过效应强的药物如左旋多巴胺、右丙氧芬等, 作用时间长会加强代谢, 降低效用; 一些与受体相互作用的药物, 如硝酸酯类, 长期刺激易使之灭活, 产生耐受性, 疗效降低, 而大多数药物的疗效、毒副作用及药物动力学过程也具有时间节律性<sup>[1]</sup>, 临床用药时不应忽视。

为提高疗效、降低毒副作用和减少药源性疾病, 药学工作者开发出一种口服择时给药系统。这是根据时辰药理学及时辰药物动力学原理, 定时释放有效剂量药物的一种释放系统, 特点在于将时间因素引入药物释放和治疗机制, 使药物疗效更突出、毒副作用更少, 表现为服用后一段时间内不释药, 之后迅速或缓慢释药, 特别适用于夜间或醒后立即需要一个血药浓度峰值的疾病。本文就目前国内外研究的延迟起效(迟释)型口服给药系统简要综述。

根据药物的释放方式, 可分为迟释-速释制剂

和迟释-缓释制剂。迟释-速释制剂表现为服用后不立即释药, 到达治疗时机时爆破式完全释药, 因而通常称之为定时脉冲释药系统或定时爆破系统。迟释-缓释制剂则表现为时滞后缓慢释药, 释药速率通常受到包衣材料和缓释材料的双重影响。美国和英国药典将肠溶制剂也归属为迟释制剂, 但该制剂并非从时辰药理学角度出发, 故本文不作讨论。

## 1 迟释-速释制剂

此类制剂外衣层的厚度及组成决定时滞的长短, 膨胀性材料的种类和比例控制片芯的崩解速度。

### 1.1 制备方法及其包衣材料

一般采用包衣法制备迟释-速释制剂, 如干包衣法、薄膜包衣法, 熔融包衣法较少见, 另外脉冲栓塞胶囊也是一种较成功的制备方法。

#### 1.1.1 干包衣法

即压制包芯片, 常用的外衣层材料为蜂蜡、巴西棕榈蜡、氢化蓖麻油、乙烯-醋酸乙烯共聚物等疏水材料, 利用其在溶媒中缓慢溶蚀的特性达到时滞的目的。如 Ishino 等<sup>[3]</sup>用氢化蓖麻油为包衣材料, PEG6000 为致孔剂, 制备了不同药物的压制脉冲片, 药物的释放分别与外衣层厚度及 PEG 用量呈线性关系, 其中 PEG 的溶解受介质温度的影响较大。

由于蜡性疏水材料在胃肠道中溶蚀不规则且消耗胆汁, 会增加胃肠道的负担, 因此有人选用亲水凝胶作为时滞材料。Halsas 等<sup>[4]</sup>以盐酸伪麻黄碱为模

收稿日期: 2002-12-19

作者简介: 冯雪梅(1974), 女, 硕士研究生, 专业方向: 迟释型缓释制剂研究。

Tel: 021-55514600 \* 115

E-mail: fxm168@yahoo.com.cn

## Process Automation of Traditional Chinese Medicines

LU Qing-Ge, WANG Jian-Zhong, SHI Jian-Ping, WANG Jing-Yi

(No. 703 Research Institute, China Shipbuilding Heavy Industry Group Co., Harbin 150036)

**ABSTRACT:** The process automation has been put into practice by using the advanced control system and methods in the production of traditional Chinese medicines. Several new types of full-automation equipment have been developed.

**Key Words:** automation of traditional Chinese medicines production; control system; network; equipment for automatic production



型药物,采用干包衣法,用不同粘度的羟丙甲纤维素(HPMC)制备外衣层,调整药物的释放。体内实验结果表明,同样厚度情况下,低粘度 HPMC 5 h 可达到峰浓度,而高粘度 HPMC 约 10 h 达到峰浓度,这提示 HPMC 作为包衣材料时,其粘度对药物释放行为的影响较为显著。

Takeuchi 等<sup>[5]</sup>则采用海藻酸-甲壳素复合物作为包衣材料制备了压制脉冲片,海藻酸与甲壳素构成的不溶性离子复合物可在药片表面形成刚性凝胶结构,阻止药物的释放,起到延迟释放的作用。选择不同的甲壳素类型、用量可控制时滞。

国外尚有研究用不同粒径乙基纤维素(EC)作为干法包衣材料达到时滞效果。文献<sup>[6,7]</sup>以双氯芬酸钠为模型药物,采用粒径分别为 40、46、60、167.5、224.3、398  $\mu\text{m}$  的 EC 为包衣材料压制包芯片。结果表明,EC 粒径越小,时滞时间越长,同时时滞时间也与压片压力的大小有关。当压力小于 200  $\text{kg}/\text{cm}^2$  (19.6 MPa) 时,压力对时滞影响较小;但大于 200  $\text{kg}/\text{cm}^2$  (19.6 MPa) 时则时滞时间延长,且时滞时间与外衣层压力呈线性关系。控制外衣层用量和压片压力可有效控制时滞时间。用甲基紫染料考察药物的释放情况,发现药片崩解时均有一分为二的现象,这大概与压片后产生的不对称结构有关。

干包衣法所需设备简单,操作方便,可准确地控制各包衣成分的用量及比例,药物释放不受胃肠道 pH 值的影响。但若想达到预定的时滞效果,往往外衣层用量较大,从而限制了片芯的大小,因此许多工作者致力于开发薄膜包衣脉冲剂型。

### 1.1.2 薄膜包衣法

采用成膜性能较好的材料进行包衣,利用其溶蚀或半透膜性质达到时滞目的。常用的外衣层材料有 EC、丙烯酸树脂(Eudragit)系列、HPMC、醋酸纤维素(CA)等。

利用亲水性高分子材料 HPMC 在水中缓慢溶解的特性,Sangalli 等<sup>[8]</sup>采用中粘度 HPMC (T50) 为包衣材料,以安替比林为模型药物,用 Glatt 流化沸腾床包衣制备脉冲片。所得片剂的时滞时间取决于 HPMC 的溶解时间,且与包衣增重有密切关系。当 HPMC 增重分别为 50% 和 100% 时,时滞可达 2 h、4 h (体外释放),若再包一层 Eudragit L 30D 肠溶膜,使衣膜不在胃内破裂,时滞可达到 6 h,适用于结肠定位给药。

单用 HPMC 所需用量大,往往影响片剂的外观,且会影响药物释放动力学,减慢药物的释放。若

以不溶性材料 EC 等为成膜材料,以 HPMC 等水溶性材料和 Eudragit 系列肠溶材料为致孔剂,则可克服这些缺点。

Fan 等<sup>[9]</sup>以盐酸地尔硫革为模型药物,交联 PVP 为崩解剂, Eudragit L 为致孔剂的 EC 膜包衣,肠溶材料 Eudragit L 在肠道内起到致孔剂的作用,并保证了药片在胃内不受影响。起释后释药速率基本恒定且与包衣水平无关。体外试验时滞约 4 h,体内 4.9 h 后达到平均血药浓度,8 h 达峰浓度,体内达峰时间与起释时间相差约 3 h。当包衣用量分别为 6.0%、7.2%、8.4% 时,时滞时间为 4、5 及 6 h。由此可见,薄膜包衣制剂的时滞时间随包衣厚度的增大而延长,故通过调节包衣厚度就可以控制制剂的时滞时间。

由于外衣层厚度是影响薄膜包衣脉冲制剂时滞时间的主要因素,已有学者通过测定游离膜的各项性质预测时滞时间。周宇等<sup>[10]</sup>采用均匀设计法设计了 5 种处方,分别测定游离膜厚度及水渗透速率常数等物理量,与同样厚度包衣片的释放数据相比较。结果膜厚度与膜渗水率间存在良好线性关系,认为可以通过这种方式预测药物时滞时间,为处方筛选提供简便手段。

薄膜包衣方法不仅具有用量少、易于控制、外型美观等优点,还可用于制备多单元给药体系,如微丸、微球等,以克服片剂的某些缺点。

Ueda 等<sup>[11]</sup>分别采用盐酸舒必利、盐酸甲氧氯普胺、双氯芬酸钠、尼伐地平为模型药物,低取代羟丙纤维素(L-HPC)为崩解剂,采用类似包糖衣的方法包制微丸,最后用流化床包含致孔剂的 EC 膜,制成脉冲微丸。微丸结构从里到外分别为丸芯、药物层、膨胀层及水不溶性聚合物外层衣膜,当水分通过 EC 膜上的小孔渗入膨胀层时,崩解剂吸水膨胀,达到一定程度后将膜胀破,随之药物完全释放,其中膨胀层需达到一定的厚度才能达到脉冲释放的效果。水不溶性药物和水溶性药物显示出相同的释药行为。微丸制剂避免了片剂的不均一性,且表面积大,有助于提高生物利用度;利用微球作为中间药物载体还可以实现分片给药,利于老人、幼儿给药。

将微丸分为两份或多份,每份包以不同厚度的衣层,可实现多次脉冲释药。根据胃酸在早晨 8 点和晚上 10 点各有一个高峰期的特点,岗艳云等<sup>[12]</sup>将法莫替丁制成每日 1 次的胶囊剂,该胶囊剂含有速释部分(未包衣)和时滞释放部分,早晨 8 点服药,速释部分迅速起效,到晚上 10 点左右,另一部分释药。

体内实验表明, 受试者血药浓度曲线均呈现双峰现象。另有文献<sup>[13]</sup>报道硝苯地平小丸脉冲释药系统, 将丸芯 400 g 分为 4 个部分, 包以不同厚度的衣层, 在水性介质中有不同的释药时滞。取 4 种不同包衣厚度的小丸与微晶纤维素等辅料混合压片, 即得具有 4 种不同释药时滞的小丸脉冲释药片。除片剂外, 还可制成脉冲胶囊。

### 1.1.3 熔融包衣法

该制备方法研究报道较少。Pozzi 等<sup>[14]</sup>用蜂蜡、巴西棕榈蜡等疏水性材料, 熔融法流化床包衣制得硫酸沙丁胺醇脉冲片, 当包衣增重为别为 45% 和 60% 时, 时滞时间分 2 h 和 3 h。该制剂时滞时间不受生理条件, 如 pH 值、消化状况及解剖学位置等因素的影响。作者还考察了药物在不同介质的溶出情况, 结果显示, 以 20、120 cps 的 5% HPC 溶液为溶出介质时, 其时滞时间是水中的 1.6 倍, 和体内释放情况相关性较好。

### 1.1.4 脉冲栓塞胶囊

美国 Searle 公司开发出一种商品名为 Pulsin-cap 的定时塞<sup>[15,16]</sup>。对该类胶囊进行反复套接可实现多次脉冲释药。Ross 等<sup>[16]</sup>制备了盐酸普萘洛尔脉冲栓塞胶囊, 时滞时间由栓塞辅料的种类与用量决定, 随不溶性辅料(如磷酸氢钙)及亲水性高分子 HPMC 用量的增加时滞时间延长。栓塞材料还可选择不溶性材料如 EC 等<sup>[17]</sup>, 产生时滞的原理和干包衣片相似。该制剂药物核心与阻滞部分是相对独立的, 故时滞后药物的释放基本不受栓塞影响。脉冲栓塞胶囊需要特殊的栓塞熔封步骤, 国内尚未见文献报道。

## 1.2 膨胀性材料

### 1.2.1 崩解剂

常用的崩解剂有 L-HPC、HPMC、羧甲淀粉钠(CM S-Na)等。对于不同的药物及包衣材料, 常需对各种崩解剂进行优化选择, 以达到最佳崩解效果。Ishino 等<sup>[3]</sup>比较了分别使用微晶纤维素(MCC)、交联聚乙烯吡咯烷酮(PVPP)、玉米淀粉、羧甲基纤维素钙(CM C-Ca)制备包芯片的释药速率, 认为CM C-Ca 是一种较理想的膨胀性材料。

### 1.2.2 泡腾剂

除了用高性能崩解剂作为膨胀材料外, 片芯中加入适当的泡腾剂<sup>[18]</sup>, 吸水后产生的 CO<sub>2</sub> 气体也可产生理想的膨胀作用。

### 1.2.3 渗透剂

有学者认为在片芯中再加入渗透剂, 利用其产

生的渗透压涨破外衣层效果更佳<sup>[19]</sup>。作者以双氯芬酸钠为模型药物, 以 CM S-Na 为填充剂制得片芯; 以微粉化 EC 干包衣法压制包芯片。片芯仅为双氯芬酸钠时, 时滞时间为 16.4 h; 当片芯辅料仅为 CM S-Na 时, 时滞时间为 14.6 h, 虽有所改善, 但 CM S-Na 并未显示出优越的崩解性能; 而当片芯中加入适量 NaCl 时, 时滞时间大大缩短(小于 1 h), 且 NaCl 用量越大时滞时间越短。作者认为在采用干包衣法制备脉冲片时, 渗透剂产生的渗透压作用比崩解剂的膨胀作用甚至更强。

## 2 迟释-缓释制剂

心血管疾病具有明显的时辰依赖性。大量临床试验发现, 从凌晨开始, 特别起床后至上午 9 时左右甚至更长的时间段内, 高血压、心肌梗死等疾病的发作频率较高<sup>[20]</sup>。迟释-速释释药系统虽然具有择时效果, 但释药时间很短, 无法满足治疗要求, 因而延迟起释型缓释制剂成为口服择时释药系统研究的又一新方向。该系统不仅具有一定的时滞, 而且可维持一个适当的缓释过程。国内外对这种给药系统的研究报道较少<sup>[21-23]</sup>。

### 2.1 迟释型渗透泵片

渗透泵片本身就具有近 30 min 的时滞, 再包以一定厚度的衣层可达到延缓释放的要求。1996 年美国 FDA 批准 Searle 公司上市的盐酸维拉帕米渗透泵片, 商品名 Covera-HS, 是一种延迟起释型长效缓释制剂<sup>[24]</sup>, 由普通渗透泵和外衣层构成, 待外衣层溶蚀后, 露出释药小孔, 药物以零级形式释放。患者睡前服药, 凌晨睡眠时血压和心律处于生理低点, 药物释放最少, 3 点左右开始大量释药, 睡醒时血药浓度达峰以获最佳治疗效果, 并可维持 24 h 药效。释药时滞时间由包衣材料种类及配比、渗透压推动剂用量决定。该剂型的工艺较复杂, 合适的包衣材料、渗透压推动剂、包衣厚度及释药孔径大小都是制备该剂型的关键因素。

### 2.2 迟释型骨架缓释片

张宁等<sup>[23]</sup>以盐酸地尔硫卓为模型药物, 以 EC、HPMC 为主要包衣材料, 片芯以 EC、HPMC 为阻滞剂, 采用干包衣法制备了延迟起释短程缓释制剂(延缓片), 分别研究了外衣层 HPMC 用量及粘度、EC 粘度及压片压力等因素对药物时滞及释放速率的影响。实验结果表明, HPMC 用量及粘度的增大都使外衣层中凝胶层的强度增加, 溶蚀速度减慢, 导致释药时滞延长。HPMC 的用量达到一定程度后, 释药时滞时间与 HPMC 的含量呈线性关系; 当 HPMC



小于一定量时, 不仅不能起到时滞作用, 反而促进崩解。在一定范围内, 压片压力及 EC 的粘度对时滞及释药速率几乎无影响, 这有利于工业化生产。片芯释放动力学符合 Higuchi 方程, 延缓片的释放则表现为一级释放, 且释放时间延长。用 Peppas 方程分别对片芯、延缓片释放数据拟合, 结果片芯药物释放以扩散为主, 而延缓片的药物释放以溶蚀机制为主。该类制剂的外衣层不仅影响时滞时间, 而且会改变药物的释放速率, 因此外衣层材料比例及用量的选择至关重要。

### 2.3 迟释-缓释型栓塞胶囊

Conte 等<sup>[21]</sup>采用 Geomatrix<sup>®</sup> 技术制备时滞-零级释放缓释剂型, 其中缓释片芯可以是渗透泵, 也可以是骨架片, 制成的迟释剂型有迟释渗透泵片、迟释骨架缓释片及迟释栓塞胶囊等。与脉冲栓塞胶囊不同的是, 迟释栓塞胶囊中片芯为缓释制剂, 不会产生强烈的膨胀作用使栓塞片脱落后出囊身, 而是仅靠栓塞片的溶解或溶蚀阻滞药物的释放, 时滞时间与片芯的组成无关。

## 3 结语

### 3.1 两种迟释释药系统的区别

两种迟释系统的不同点主要在于迟释-缓释给药系统中载药实体本身具有缓释的特征, 且时滞层多会影响药物的释放行为, 在制备这类制剂过程中, 影响药物释放的因素更多, 要同时满足时滞和缓释的要求是有一定难度的。

### 3.2 迟释制剂的应用

由于迟释制剂有 3~6 h 的时滞, 当药物开始释放时, 可能已经到达肠道的下端, 所以在肠道下端吸收不好的药物不宜制成始释制剂。如 Wilding 等<sup>[25]</sup>研制的卡托普利脉冲栓塞胶囊, 体外释放显示出良好的脉冲释放效果; 而在人体实验中, 8 例中有 5 例均未检测到应有的血药浓度。作者认为这是因为药物在肠道下端吸收不好的缘故, 而非制剂工艺所致。

迟释制剂在大分子药物给药系统中也有广泛研究。Iskakov 等<sup>[26]</sup>以不同分子量的右旋糖酐 ( $M_r$  9400~145000) 为模型药物, 用海藻酸钙凝胶为药物载体, 包以不同厚度的羧基丙烯酸酯-二甲基丙烯酸酯共聚物 [poly (carboxy-*n*-polyacrylamide-co-dimethylacrylamide), poly (CNPAAm-co-DMAAm)] 的膜衣, 制成脉冲制剂。结果  $M_r$  为 9400 的右旋糖酐释放遵循 Fick 扩散, 而高分子质量药物 (71000~145000) 表现为时滞-脉冲释放, 时滞时间可由衣膜的厚度调节。

### 3.3 新型时滞材料

热敏性材料在温度改变时其结构和物理性质也会发生相应改变。温度高于临界熔融温度 (LCST) 时, 亲脂链相互作用形成分子内氢键, 凝胶收缩, 当凝胶载药时, 收缩会挤压出大量含药水溶液, 释放药物; 当温度低于 LCST 时, 凝胶重新溶胀, 阻滞药物释放, 这样可形成开-关式脉冲释药<sup>[27]</sup>。研究发现, 一些盐可以改变热敏材料, 如聚 *N*-异丙基丙烯酰胺 [poly (*N*-isopropylacrylamide), PNPAAm] 的 LCST, 因此不用改变介质的温度, 以盐的浓度变化代替外界温度的变化, 为热敏材料设计时控给药系统带来新的思路。盐的种类及用量都会影响时滞时间<sup>[28]</sup>。凝胶类高分子材料还具有很多其他特殊性能<sup>[27]</sup>, 为研究者设计新的时间给药方案提供了材料基础。

### 3.4 展望

迟释制剂的开发不仅要考虑疾病的昼夜节律, 还应关注其生物利用度指标, 并结合药效学、药动学及毒性的时辰规律制定给药方案, 以便提供更好的治疗手段。将迟释给药新剂型应用于传统中药, 开发中药新剂型也是一项极具前景的发展方向。

## 参考文献

- [1] Vyas SP, Sood A, Venugopalan P, et al. Circadian rhythm and drug delivery design [J]. *Pharmazie*, 1997, 52(11): 815-820
- [2] 刘强, 朱红霞. 脉冲释药系统研究进展 [J]. 第一军医大学学报, 2001, 21(3): 228-229; 231.
- [3] Ishino R, Yoshino H, Hirakawa Y, et al. Design and preparation of pulsatile release tablet as a new oral drug delivery system [J]. *Chem Pharm Bull*, 1992, 40(11): 3036-3041.
- [4] Halsas M, Penttinen T, Veski P, et al. Time-controlled release pseudoephedrine tablets: bioavailability and *in vitro/in vivo* correlations [J]. *Pharmazie*, 2001, 56(9): 718-723.
- [5] Takeuchi H, Yasuji T, Yamamoto H, et al. Spray-dried lactose composite particles containing an ion complex of alginate-chitosan for designing a dry-coated tablet having a time-controlled releasing function [J]. *Pharm Res*, 2000, 17(1): 94-99.
- [6] Lin SY, Lin KH, Li MJ. Micronized ethylcellulose used for designing a directly compressed time-controlled disintegration tablet [J]. *J Controlled Release*, 2001, 70(3): 321-328.
- [7] Lin KH, Lin SY, Li MJ. Compression forces and amount of outer coating layer affecting the time-controlled disintegration of the compression-coated



- tablets prepared by direct compression with micronized ethylcellulose [J] *J Pharm Sci*, 2001, **90** (12): 2005-2009
- [ 8 ] Sangalli M E, Maroni A, Zema L, *et al*. *In vitro* and *in vivo* evaluation of an oral system for time and/or site-specific drug delivery [J] *J Controlled Release*, 2001, **73**(1): 103-110
- [ 9 ] Fan T Y, Wei S L, Yan W W, *et al*. An investigation of pulsatile release tablets with ethylcellulose and Eudragit L as film coating materials and cross-linked polyvinylpyrrolidone in the core tablets [J] *J Controlled Release*, 2001, **77**(3): 245-251
- [10] 周宇, 蒋雪涛, 姜管徐, 等. 5-氨基水杨酸结肠定位脉冲释药片体外游离膜的透水性研究 [J]. 解放军药学学报, 2000, **16**(3): 125-127.
- [11] Ueda S, Yamaguchi H, Kotani M, *et al*. Development of a novel drug release system, time-controlled explosion system (TES). II. Design of multiparticulate TES and *in vitro* drug release properties [J] *Chem Pharm Bull*, 1994, **42**(2): 359-363
- [12] 岗艳云, 陈燕忠, 阳怡, 等. 法莫替丁脉冲控释胶囊的研究 [J]. 中国药科大学学报, 1997, **28**(3): 150-154
- [13] Chen C M. Pulsatile particles drug delivery system [P] US: 5472708, 1995-12-05 (CA 1996, **124**: 127167)
- [14] Pozzi F, Furlani P, Gazzaniga A, *et al*. The time clock system: a new oral dosage form for fast and complete release of drug after a predetermined lag time [J] *J Controlled Release*, 1994, **31**(1): 99-108
- [15] Krogel I, Bodmeier R. Pulsatile drug release from an insoluble capsule body controlled by an erodible plug [J] *Pharm Res*, 1998, **15**(3): 474-481
- [16] Ross A C, Macrae R J, Walther M, *et al*. Chronopharmaceutical drug delivery from a pulsatile capsule device based on programmable erosion [J] *J Pharm Pharmacol*, 2000, **52**(8): 903-909
- [17] Niwa K, Takaya T, Morimoto T, *et al*. Preparation and evaluation of a time-controlled release capsule made of ethylcellulose for colon delivery of drugs [J] *J Drug Targeting*, 1995, **3**(2): 83-89
- [18] Krogel I, Bodmeier R. Floating or pulsatile drug delivery systems based on coated effervescent cores [J] *Int J Pharm*, 1999, **187**(2): 175-184
- [19] Lin S Y, Lin K H, Li M J. Influence of excipients, drugs, and osmotic agent in the inner core on the time-controlled disintegration of compression-coated ethylcellulose tablets [J] *J Pharm Sci*, 2002, **91**(9): 2040-2046
- [20] Anwar Y A, White W B. Chronotherapeutics for cardiovascular disease [J] *Drugs*, 1998, **55**(5): 631-643
- [21] Conte U, Maggi L. A flexible technology for the linear, pulsatile and delayed release of drugs, allowing for easy accommodation of difficulty *in vitro* targets [J] *J Controlled Release*, 2000, **64**(1-3): 263-268
- [22] Fukui E, Uemura K, Kobayashi M. Studies on applicability of press-coated tablets using hydroxypropylcellulose (HPC) in the outer shell for timed-release preparation [J] *J Controlled Release*, 2000, **68**(2): 215-223
- [23] 张宁, 朱家壁. 盐酸地尔硫䇆延迟起释型缓释片的研制 [J]. 药学学报, 2002, **37**(9): 724-727.
- [24] Gupta S K, Atkinson L, Theeuwes F, *et al*. Pharmacokinetics of verapamil from an osmotic system with delayed onset [J] *Eur J Pharm Biopharm*, 1996, **42**(1): 74-81
- [25] Wilding R, Davis S S, Bakhshaei M, *et al*. Gastrointestinal transit and systemic absorption of captopril from a pulsed-release formulation [J] *Pharm Res*, 1992, **9**(5): 654-657.
- [26] Iskakov R M, Kikuchi A, Okano T. Time-programmed pulsatile release of dextran from calcium-alginate gel beads coated with carboxy-n-propylamide copolymers [J] *J Controlled Release*, 2002, **80**(1-3): 57-68
- [27] Kikuchi A, Okano T. Pulsatile drug release control using hydrogels [J] *Adv Drug Deliv Rev*, 2002, **54**(1): 53-77.
- [28] Eeckman F, Moes A J, Amighi K. Evaluation of a new controlled-drug delivery concept based on the use of thermoresponsive polymers [J] *Int J Pharm*, 2002, **241**(1): 113-125

## Development of Oral Delayed Onset Drug Delivery System

FENG Xue-Mei, REN Qi, SHEN Hui-Feng

(Polymer Pharmaceutical Excipient Technology. Co. Ltd., Shanghai Institute of Pharmaceutics and Industry, Shanghai 200437)

**ABSTRACT:** Preparation techniques, characteristics and development of oral delayed onset drug delivery systems were presented in this review.

**Key Words:** delayed-onset lag time; pulsatile release; review