



高职高专教育“十一五”规划教材

药物制剂技术

YAOWU
ZHIJIJISHU

医药类专业用

韩瑞亭◎主编

0.6



中国农业大学出版社

ZHONGGUONONGYEDAXUE CHUBANSHE

高职高专教育“十一五”规划教材

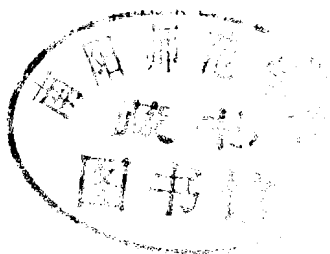
药物制剂技术

医药类专业用

主编 韩瑞亭



南阳师院 211331030



中国农业大学出版社

图书在版编目(CIP)数据

药物制剂技术/韩瑞亭主编. —北京:中国农业大学出版社,2009.3
ISBN 978-7-81117-739-8

I. 药… II. 韩… III. 药物-制剂-技术 IV. TQ460.6

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2009)第 023135 号

书 名 药物制剂技术

作 者 韩瑞亭 主编

策划编辑 姚慧敏 董田 伍斌

责任编辑 董田

封面设计 郑川

责任校对 陈莹 王晓凤

出版发行 中国农业大学出版社

社 址 北京市海淀区圆明园西路2号

邮政编码 100193

电 话 发行部 010-62731190,2620

读者服务部 010-62732336

编辑部 010-62732617,2618

出版部 010-62733440

网 址 <http://www.cau.edu.cn/caup>

e-mail cbsszs@cau.edu.cn

经 销 新华书店

印 刷 北京时代华都印刷有限公司

版 次 2009年3月第1版 2009年3月第1次印刷

规 格 787×980 16开本 19.25印张 351千字

定 价 27.00元

图书如有质量问题本社发行部负责调换

编写人员

- | | | |
|-----|-----|--------------|
| 主 编 | 韩瑞亭 | 黑龙江农业经济职业学院 |
| 副主编 | 于 辉 | 哈尔滨医科大学 |
| | 刘红煜 | 黑龙江生物科技职业学院 |
| | 俞卫平 | 杭州职业技术学院 |
| 参 编 | 毛小环 | 湖南环境生物职业技术学院 |
| | 郭秀梅 | 黑龙江农业经济职业学院 |
| | 余夕帆 | 黄冈职业技术学院 |
| | 王艳明 | 哈尔滨医科大学 |
| | 常乃丹 | 哈尔滨医科大学 |

出版说明

高等职业教育作为高等教育中的一个类型,肩负着培养面向生产、建设、服务和管理第一线需要的高技能人才的使命。大力提高人才培养的质量,增强人才对于就业岗位的适应性已成为高等职业教育自身发展的迫切需要。教材作为教学和课程建设的重要支撑,对于人才培养质量的影响极为深远。随着高等农业职业教育发展和改革的不断深入,各职业院校对于教材适用性的要求也越来越高。中国农业大学出版社长期致力于高等农业教育本科教材的出版,在高等农业教育领域发挥着重要的作用,积累了丰富的经验,希望充分利用自身的资源和优势,为我国高等职业教育的改革与发展做出自己的贡献。

经过深入调研和分析以往教材的优点与不足,在教育部高教司高职高专处和全国高职高专农林牧渔类专业教学指导委员会的关心和指导下,在各高职高专院校的大力支持下,中国农业大学出版社先后与100余所院校开展了合作,共同组织编写了一系列以“十一五”国家级规划教材为主体的、符合新时代高职高专教育人才培养要求的教材。这些教材从2007年3月开始陆续出版,涉及畜牧兽医类、食品类、农业技术类、生物技术类、制药技术类、财经大类和公共基础课等的100多个品种,其中普通高等教育“十一五”国家级规划教材22种。

这些教材的组织和编写具有以下特点:

精心组织参编院校和作者。每批教材的组织都经过以下步骤:首先,征集相关院校教师的申报材料。全国100余所高职高专院校的千余名教师给予了我们积极的反馈。然后,经由高职高专院校和出版社的专家组成的选题委员会的慎重审议,充分考虑不同院校的办学特色、专业优势、地域特点及教学改革进程,确定参加编写的主要院校。最后,根据申报教师提交的编写大纲、编写思路和样章,结合教师的学习培训背景、教学与科研经验和生产实践经历,遴选优秀骨干教师组建编写团队。其中,教授和副教授及有硕士以上学历的占70%。特别值得一提的是,有5%的作者是来自企业生产第一线的技术人员。

贴近国家高职教育改革的要求。我国的高等职业教育发展历史不长,很多院校的办学模式和教学理念还在探索之中。为了更好地促进教师了解和领会教育部的教学改革精神,体现基于职业岗位分析和具体工作过程的课程设计理念,以真实工作任务或社会产品为载体组织教材内容,推进适应“工学结合”人才培养模式的课程教材的编写出版,在每次编写研讨会上都邀请了教育部高教司高职高专处、全国高职高专农林牧渔类专业教学指导委员会的领导作教学改革的报告;多次邀请

教育部职业教育研究所的知名专家到会,专门就课程设计和教材的体系建构作专题报告,使教材的编写视角高、理念新、有前瞻性。

注重反映教学改革的成果。教材应该不断创新,与时俱进。好的教材应该及时体现教学改革的成果,同时也是教育教学改革的重要推进器。这些教材在组织过程中特别注重发掘各校在产学结合、工学交替实践中具有创新性的教材素材,在围绕就业岗位需要进行知识的整合、与实际生产过程的接轨上具有创新性和非常鲜明的特色,相信对于其他院校的教学改革会有启发和借鉴意义。

瞄准就业岗位群需要,突出职业能力的培养。这些教材的编写指导思想是紧扣培养“高技能人才”的目标,以职业能力培养为本位,以实践技能培养为中心,体现就业和发展需求相结合的理念。

教材体系的构建依照职业教育的“工作过程导向”原则,打破学科的“系统性”和“完整性”。内容根据职业岗位(群)的任职要求,参照相关的职业资格标准,采用倒推法确定,即剖析职业岗位群对专业能力和技能的需求——关键能力——关键技能——围绕技能的关键基本理论。删除假设推论,减少原理论证,尽可能多地采用生产实际中的案例剖析问题,加强与实际工作的接轨。教材反映行业中正在应用的新技术、新方法,体现实用性与先进性的结合。

创新体例,增强启发性。为了强化学习效果,在每章前面提出本章的知识目标和技能目标。有的每章设有小结和复习思考题。小结采用树状结构,将主要的知识点及其之间的关联直观表达出来,有利于提高学生的学习效果和效率,也方便教师课堂总结。部分内容增编阅读材料。

加强审稿,企业与行业专家相结合,严把质量关。从选题策划阶段就邀请行内专家把关,由来自于企业、高职院校或中国农业大学有丰富生产实践经验的教授审核编写大纲,并对后期书稿进行严格审定。每一种教材都经过作者与审稿人的多次的交流和修改,从而保证内容的科学性、先进性和对于岗位的适应性。

这些教材的顺利出版,是全国100余所高职高专院校共同努力的结果。编写出版过程中所做的很多探索,为进一步进行教材研发提供了宝贵的经验。我们希望以此为基点,进一步加强与各校的交流合作,配合各校教学改革,在教材的推广使用、修订完善、补充扩展进程中,在提高质量和增加品种的过程中,不断拓展教材合作研发的思路,创新教材开发的模式和服务方式。让我们共同努力,携手并进,为深化高职高专教育教学改革和提高人才培养质量,培养国家需要的各行各业高素质技能型专门人才,发挥积极的推动作用。

内 容 简 介

药物制剂技术是讲授药物制剂工艺基本理论及生产制备技术的一门课程。其课程特点是紧密结合生产实际,按照药物制剂生产的工艺流程,用理论实践一体化和理论实践交替式的教学方式来实现教学组合。教学的重点放在制剂工艺技术方面。全书分为三大部分,分别介绍药物制剂基本知识、固体与半固体制剂生产技术(包括散剂、颗粒剂、胶囊剂、片剂、滴丸剂、栓剂、软胶囊剂、软膏剂等的生产工艺、各岗位操作及相关知识)和液体制剂生产技术(包括小容量注射剂、大容量注射剂、粉针剂、口服液、滴眼剂等的生产工艺、各岗位操作及相关知识)。

本书主要供高等职业学校医药类专业学生使用,也可作为制药企业职工以及其他相关专业人员的培训用书。

前 言

高等职业教育的目标是培养适应生产、建设、管理、服务第一线需要的高技能人才。本教材根据教育部高职高专教材建设的要求,以高职高专药物制剂及相关专业培养目标为依据进行编写,可供高职高专药物制剂专业及相关专业(或专业方向)教学使用,也适用于医药行业相应岗位的业务技术培训。

本书内容主要包括本专业学生必备的药物制剂技术与知识。在编写过程中,通过对医药行业各工作岗位进行分析,确定各岗位的岗位技能、制定培养目标,并以从事药物制剂生产过程中一线岗位所必需的基本职业技能、专业知识、职业素质为主线,本着理论知识必需、够用,注重实践技能培养的原则确定本书内容,力图使理论与生产实际相结合,强调 GMP 理念,反映当前药物制剂技术的发展,体现药品生产制备过程中各工序、岗位对药物制剂基本知识的要求。本书强调技能性、实用性、综合性,弥补以往纯理论教学和实践脱节的不足,使学生通过在校的全面训练,将理论和实践有机结合,达到高技能的培养目标。

本书编写分工如下:黑龙江农业经济职业学院韩瑞亭,绪论、第二部分第一章及全书的统稿;黑龙江生物科技职业学院刘红煜,第一部分第一章和第二章;哈尔滨医科大学于辉,第二部分第六章;杭州职业技术学院俞卫平,第一部分第五章、第六章和第七章;湖南环境生物职业技术学院毛小环,第二部分第四章和第五章;黑龙江农业经济职业学院郭秀梅,第二部分第二章和第三章;黄冈职业技术学院余夕帆,第一部分第九章;哈尔滨医科大学王艳明,第一部分第三章和第八章;哈尔滨医科大学常乃丹,第一部分第四章。

本书中所提及《中国药典》指《中华人民共和国药典》2005 年版。《中国药典》中未明确要求的,参照国家相关权威机构规定介绍。由于药学科理论发展很快,药物制剂生产技术与装备不断更新,编者水平有限,本书的不足和错误在所难免,诚恳希望各校师生和使用者批评指正,编者将非常感谢。

编者

2008 年 12 月

目 录

绪论	1
第一节 概述	1
第二节 药物剂型	2
第三节 药品标准及相关法规	5

第一部分 固体与半固体制剂生产技术

第一章 散剂生产技术	13
第一节 概述	13
第二节 散剂的制备方法	14
实训一 口服补液盐 I 的制备	27
第二章 颗粒剂生产技术	35
第一节 概述	35
第二节 颗粒剂的制备方法	36
实训二 硬脂酸红霉素颗粒剂(5 g/袋)的制备	39
第三章 硬胶囊剂生产技术	44
第一节 概述	44
第二节 硬胶囊剂的制备	46
实训三 速效感冒胶囊的制备	49
第四章 片剂生产技术	55
第一节 概述	55
第二节 片剂的制备	61
第三节 片剂的包衣	71
第四节 片剂的包装与贮存	80
实训四 盐酸小檗碱片剂(50 mg/片)的制备	82
第五章 滴丸剂生产技术	91
第一节 概述	91
第二节 滴丸的制备	93

第六章 栓剂生产技术	98
第一节 概述	98
第二节 栓剂的制备	101
实训五 鞣酸直肠栓(0.2 g/枚)的制备	104
第七章 软胶囊剂生产技术	107
第一节 概述	107
第二节 软胶囊的制备	109
第八章 软膏剂、眼膏剂生产技术	113
第一节 软膏剂	113
第二节 眼膏剂	119
实训六 醋酸氟轻松软膏(10 g : 2.5 mg)的制备	120
第九章 其他固体制剂简介	124
第一节 硬膏剂生产技术	124
第二节 膜剂生产技术	130
第三节 涂膜剂生产技术	133
第四节 气雾剂生产技术	134

第二部分 液体制剂生产技术

第一章 终端灭菌小容量注射剂生产技术	145
第一节 概述	145
第二节 注射剂的溶剂与附加剂	147
第三节 空气净化	153
第四节 灭菌法	158
第五节 小容量注射剂的制备	164
实训七 维生素 C 注射液(2 mL : 0.25 g)的制备	171
第二章 终端灭菌大容量注射剂生产技术	179
第一节 概述	179
第二节 大容量注射剂的制备	183
实训八 葡萄糖注射液(100 mL : 5 g)的制备	188
第三章 注射用无菌粉末生产技术	198
第一节 无菌分装注射剂生产技术	199
第二节 无菌冻干粉注射剂生产技术	203

第四章 滴眼剂生产技术	210
第一节 概述.....	210
第二节 滴眼剂的制备.....	215
实训九 氯霉素滴眼液(10 mL : 25 mg)的制备	216
第五章 口服液生产技术	222
第一节 概述.....	222
第二节 口服液的制备.....	223
实训十 硫酸锌口服溶液(100 mL : 0.2 g)的制备	226
第六章 其他液体制剂简介	232
第一节 概述.....	232
第二节 溶液型液体制剂.....	248
第三节 胶体溶液.....	251
第四节 混悬剂.....	255
第五节 乳剂.....	260
附录	267
附录一 更衣规程.....	267
附录二 生产区清洁消毒规程.....	269
附录三 清场管理制度.....	272
附录四 设备清洁规程.....	273
附录五 配料称量操作规程.....	276
附录六 生产区容、器具清洁消毒规程	277
附录七 清洁工具的使用、清洁、消毒操作规程.....	278
附表	280
附表一 片剂批生产指令.....	280
附表二 颗粒投料、配料记录	281
附表三 片剂颗粒制造记录.....	282
附表四 颗粒总混操作记录.....	283
附表五 压片生产操作记录.....	284
附表六 片剂包衣操作记录.....	286
附表七 片剂批包装指令.....	288
附表八 片剂内包装岗位生产记录.....	289
附表九 片剂外包装岗位生产记录.....	290
附表十 清场记录.....	292

附表十一	成品入库审核记录·····	293
附表十二	半成品(中间产品)交接单·····	294
附表十三	成品交接单·····	294
附表十四	清场合格证·····	294
参考文献	·····	295

绪 论

第一节 概 述

一、基本概念

药物制剂指根据药典、药品标准、处方手册等所记载的应用比较普遍并较稳定的处方,将原料药物按某种剂型制成的一定规格并具有一定质量标准的具体品种,如阿司匹林片、双黄连注射液、维生素 E 烟酸脂胶囊、红霉素软膏、盐酸异丙肾上腺素气雾剂等。制剂可直接用于临床治疗或预防疾病(如青霉素注射液、红霉素软膏等),也可作为其他制剂或方剂的原料(如流浸膏剂、酊剂等)。制剂多在药厂中生产,也可在医院制剂室中制备。研究制剂的生产工艺技术及相关理论的科学称为制剂学。

凡按医师处方专为某一患者调制的,并明确指明用法和用量的药剂称为方剂。方剂一般在医院药房中调制。研究方剂调制技术、理论和应用的科学称为调剂学。本书只介绍药物制剂方面的内容。

剂型指药物在临床应用之前制成适合于医疗用途的、与一定给药途径相适应的给药形式,如片剂、胶囊剂、注射剂、栓剂、软膏剂、气雾剂等剂型。

不同的药物可以制成同一剂型,如维生素 C 片、阿司匹林片等;同一种药物也可制成多种剂型,如维生素 C 注射剂、维生素 C 泡腾片、维生素 C 颗粒、维生素 C 胶囊等。

二、常用术语

(1) 药物 指用以防治人类和动物疾病以及对机体生理机能有影响的物质,按来源可分为天然药物和合成药物两大类。

(2) 药品 指用于预防、治疗、诊断人的疾病,有目的地调节人的生理功能并规定有适应症、用法和用量的物质,包括中药材、中药饮片、中成药、化学原料药及其制剂、抗生素、生化药品、放射性药品、血清疫苗、血液制品和诊断药品等。药物与药品是两个不完全等同的概念,药物内涵比药品大得多,并非所有能防治疾病的物

质都是药品。

(3)新药 指未曾在中国境内上市销售的药品。已上市药品改变剂型、给药途径的,按新药管理。

(4)原料药 指用于生产各制剂的有效成分,是制剂的原料药物。

(5)辅料 指生产药品和调制方剂时所用的赋形剂和附加剂。

(6)半成品 指各类制剂生产过程中的中间品,并需进一步加工的物料。

(7)成品 指完成全部制造过程后的最终合格产品。

(8)处方 指医疗和生产中关于药剂调制的一项重要书面文件。一般而言,处方是医师为某一患者预防或治疗需要而开写给药剂科有关制备和发出药剂的书面凭证;广义而言,凡制备任何一种药剂的书面文件,都可称为处方。处方类型有以下3种。

①法定处方。主要指药典、药品标准收录的处方,它具有法律的约束力,在制造或医师开写法定制剂时,均须遵照其规定。

②协定处方。一般是根据某一地区或某一医院日常医疗用药需要,由医院药剂科与医师协商共同制订的处方。它适于大量配制和贮备药品,便于控制药物的品种和质量,减少病人等候取药的时间。

③医师处方。医师处方是医师对个别病人用药的书面文件。

第二节 药物剂型

剂型指药物在临床应用之前必须制成适合于医疗用途的、与一定给药途径相适应的给药形式,如片剂、胶囊剂、注射剂、栓剂、软膏剂、气雾剂等剂型。常用剂型有30余种,为了研究、学习和应用方便,需将剂型进行分类。

一、剂型的分类

(一)按给药途径分类

这种分类方法是将同一给药途径的剂型分为一类。

1. 经胃肠道给药剂型

药物制剂口服后,进入胃肠道,经胃肠道吸收发挥药效,如溶液剂、乳剂、混悬剂、散剂、颗粒剂、胶囊剂、片剂等。口服给药方法简单,但易受胃肠道的破坏而降低药效甚至失效的药物不能口服给药。

2. 非经胃肠道给药剂型

非经胃肠道给药剂型指除胃肠口服给药途径以外的其他所有剂型。

(1)注射给药剂型 如注射剂(包括静脉注射、肌内注射、皮下注射、皮内注射、穴位注射等多种注射途径)。

(2)呼吸道给药剂型 如喷雾剂、气雾剂、粉雾剂等。

(3)皮肤给药剂型 如外用溶液剂、洗剂、搽剂、硬膏剂、糊剂、贴剂等,给药后在局部起作用或经皮肤吸收发挥全身作用。

(4)黏膜给药剂型 如滴眼剂、滴鼻剂、眼用软膏、含漱剂、舌下片剂等。黏膜给药可起局部作用,也可经黏膜吸收发挥全身作用。

(5)腔道给药剂型 如软膏剂、栓剂、气雾剂等,用于直肠、阴道、尿道、鼻腔、耳道等,腔道给药可起局部作用或经吸收后发挥全身作用。

这种分类方法与临床使用结合密切,并能反映给药途径与应用方法对剂型制备的特殊要求。缺点是往往一种制剂,由于给药途径和应用方法的不同,可能在不同给药途径的剂型中出现,如溶液剂可以在口服、皮肤、黏膜、直肠等多种给药途径出现。

(二)按分散系统分类

1. 溶液型

这类剂型是由药物分散在分散介质中形成的均匀分散体系,药物以分子或离子状态存在,也称低分子溶液,如芳香水剂、溶液剂、糖浆剂、甘油剂、醋剂、注射剂等。

2. 胶体溶液型

这类剂型是以高分子分散在分散介质中形成的均匀分散体系,也称高分子溶液,如胶浆剂、火棉胶剂、涂膜剂等。

3. 乳剂型

这类剂型是油类药物或药物油溶液以液滴状态分散在分散介质中形成的非均匀分散体系,如口服乳剂、静脉注射乳剂、部分搽剂等。

4. 混悬型

这类剂型是固体药物以微粒状态分散在分散介质中形成的非均匀分散体系,如合剂、洗剂、混悬剂等。

5. 气体分散型

这类剂型是液体或固体药物以微粒状态分散在气体分散介质中形成的分散体系,如气雾剂。

6. 微粒分散型

这类剂型,药物通常以不同大小微粒呈液体或固体状态分散,如微球剂、微囊剂、纳米囊、纳米球等。

7. 固体分散型

这类剂型是固体药物以聚集体状态存在的体系,如散剂、颗粒剂、丸剂、片剂等。

这种分类方法,便于应用物理化学的原理来阐明各类制剂特征,但不能反映用药部位与用药方法对剂型的要求,甚至一种剂型由于分散介质和制法不同,必须分到几个分散体系中,如注射剂中就有溶液型、混悬型、乳剂型及注射用无菌粉末等。

(三)按形态分类

将药物剂型按物质形态分类,可分为:液体剂型(如芳香水剂、溶液剂、注射剂、合剂、洗剂、搽剂等)、气体剂型(如气雾剂、喷雾剂等)、固体剂型(如散剂、丸剂、片剂、膜剂等)和半固体剂型(如软膏剂、糊剂等)。形态相同的剂型,制备工艺比较相近。如液体剂型制备时多采用溶解、分散法;固体剂型多用粉碎、混合、成型法等;半固体剂型多用融化与研和法。由于剂型的形态不同,药物发挥作用的速度也不同,如口服给药时液体剂型发挥作用快,固体剂型则较慢。

上述分类方法,各有其优缺点。本书根据医疗、生产实践、教学等方面的长期沿用习惯,采用综合分类方法。

二、制成不同剂型的目的

任何一种药物都不可能直接应用于临床,必须制成适于患者应用的最佳给药形式,即药物剂型或剂型。药物剂型应与给药途径相适应,如抗生素类药物头孢定,制成片剂、胶囊剂、颗粒剂,可供口服给药;制成软膏,可用于皮肤给药;制成粉针剂,可用于注射给药。所以同一种药物可制成多种剂型,用于多种给药途径。一种药物制成何种剂型主要由药物的性质、医疗上的需要以及应用、运输、保管等方面的要求决定。

剂型是药物应用的形式,对药效的发挥起着极为重要的作用。制成不同剂型的目的主要有以下几个方面:

(1)改变药物作用的性质 如依沙吡啶(利凡诺)0.1%~0.2%的溶液局部涂敷有杀菌作用,但1%的注射液用于中期引产;硫酸镁口服可作泻下药,而静脉滴注有镇静、镇痉作用。

(2)降低或消除药物毒副作用 如氨茶碱可用于治疗哮喘病,但口服常引起心跳加快等副作用,改成栓剂则可消除这种副作用;缓释或控释制剂,能控制药物释放的速率并保持稳定的血药浓度,以降低血药浓度过高产生的副作用。

(3)调节药物作用的速率 不同的剂型,药物作用速率不同,如注射剂、气雾

剂、舌下片等发挥药效快,属速效制剂,可用于急救;丸剂、控释制剂、植入剂等起效慢,作用时间长,属慢效或长效制剂。按疾病治疗需要可选用不同作用速率的制剂。

(4)产生靶向作用 如脂质体、磁性微球、乳剂等,在体内能被网状内皮系统的巨噬细胞所吞噬,使药物在肝、肾、肺等器官分布较多,发挥药物剂型的靶向作用。

(5)直接影响药效 有些剂型,如片剂、丸剂、胶囊剂等,因药物的晶型、粒子大小或制备工艺、所用辅料不同,可影响药物的释放,从而对药效产生影响。

第三节 药品标准及相关法规

一、药典与药品标准

药典是一个国家记载药品规格、标准的法典。大多数药典由国家组织的药典委员会编写,并由政府颁布施行,具有法律的约束力。药典中收载的是疗效确切、副作用小、质量较稳定的常用药物及其制剂,规定其质量标准、制备要求、鉴别、杂质检查与含量测定等,作为药品生产、检验、供应与使用的依据。一个国家的药典在一定程度上可以反映这个国家药品生产、医疗和科学技术的水平。药典在保证人民用药安全有效、促进药物研究和生产上起到重大作用。

随着医药科学的发展,新的药物和试验方法亦不断出现,为使药典的内容能及时反映医药学方面的新成就,药典出版后,一般每隔几年须修订1次,我国药典自1985年后,每隔5年再版1次。为了使新的药物和制剂能及时在临床上得到应用,根据需要,有时还在新版药典出版前发行一些增补版。

1.《中华人民共和国药典》

《中华人民共和国药典》简称《中国药典》,现行版是2005年版。在此之前颁布过1953年、1963年、1977年、1985年、1990年、1995年、2000年共7个版本。

《中国药典》2005年版分为一部、二部和三部共3册,一部收载药材及饮片、植物油脂和提取物、成方制剂和单味制剂等;二部收载化学药品、抗生素、生化药品、放射性药品以及药用辅料等;三部收载生物制品。各部主要内容皆有凡例、正文、附录和索引4个部分。

“凡例”是解释和正确地使用《中国药典》进行质量检定的基本原则,并把正文品种、附录及质量检定有关的共性问题加以规定,避免在书中重复说明。“凡例”中的有关规定具有法定的约束力。