

新 书

特色教材·化学工程与技术

# 军用药物制剂工程学

JUNYONG YAOWU ZHIJI GONGCHENGXUE

张 奇 编

 北京理工大学出版社

BEIJING INSTITUTE OF TECHNOLOGY PRESS

北京航空航天大学出版社 哈尔滨工程大学出版社

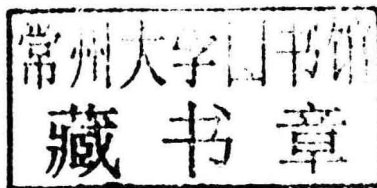
哈尔滨工业大学出版社 西北工业大学出版社



国防特色教材·化学工程与技术

# 军用药物制剂工程学

张 奇 编



**北京理工大学出版社**

北京航空航天大学出版社 哈尔滨工程大学出版社  
哈尔滨工业大学出版社 西北工业大学出版社

## 内 容 提 要

在今天的高科技战争中,军用防护药剂以及急救显得尤为重要,设置军用药剂学科,培养既懂得工程技术又有药剂学专业知识的人才势在必行。

本书以实用、系统为宗旨,精练了现有药剂学教材,介绍了最新的科研进展和成果;在制剂专业基本理论知识基础上,介绍了军用防护药剂、急救等药剂知识。

全书分三篇,共14章。第一篇为药物制剂学专业基础知识。第二篇为军用特殊药剂基础知识。第三篇为制剂最新前沿知识,包括现代分离技术与设备、制药工程中的新技术等理论应用内容。

本书对每种剂型都全面介绍了其特点、性质、制备工艺过程与设备、质量检查与包装贮存、新型制剂的新材料及新技术、发展前沿和发展动态、应用实例等内容。附录中列出了药典中特殊药剂的指导原则、药品GMP认证检查评定标准、新药分类及申报资料要求。

国外药学的基础雄厚,科技水平远远领先,以其为基础的军用药剂技术更加成熟。我国的药物制剂学科起步较晚,军用药剂及防护药剂的科技水平与国际相比有较大差距,军用药剂学及军用防护的研究力量薄弱,开展军用药剂学的教学工作,使军事院校的学生能了解药学基本理论,为今后从事军事相关学科研究做准备也是必要的。

本书可供军事院校化工专业类本科生教学使用,也可供各高等院校相关专业师生参考使用。

## 图书在版编目(CIP)数据

军用药物制剂工程学/张奇编. —北京:北京理工大学出版社,2012.4

ISBN 978-7-5640-5624-7

I. ①军… II. ①张… III. ①药物-制剂-高等学校-教材 IV. ①TQ460.6

中国版本图书馆CIP数据核字(2012)第028036号

## 军用药物制剂工程学

张 奇 编

责任编辑 王玲玲

\*

北京理工大学出版社出版发行

北京市海淀区中关村南大街5号(100081) 发行部电话:010-68944990 传真:010-68944450

<http://www.bitpress.com.cn>

保定市中美美凯印刷有限公司印刷 全国各地新华书店经销

\*

开本:787毫米×960毫米 1/16 印张:27.25 字数:562千字

2012年4月第1版 2012年4月第1次印刷 印数:1—2500册

ISBN 978-7-5640-5624-7 定价:68.00元

# 前 言

军用药物制剂工程学是一门以药剂学、GMP、工程学、军事科学及相关科学理论和工程技术为基础的应用性工程学科,是制药工程专业的重要专业课程。该学科主要研究军用药物制剂及军用防护药剂技术的原理与方法,相关配套生产设备的基本构造、工作原理等内容。

在今天的高科技战争中,军用防护药剂以及急救显得尤为重要,开展军用药剂学科设置,培养既懂得工程技术又有药剂学专业知识的人才势在必行。

本书以实用、系统为宗旨,精练了现有药剂学教材,介绍了最新的科研进展和成果,在制剂专业基本理论知识的基础上,介绍军用防护药剂、急救等药剂知识。

本书对每种剂型都全面介绍了其特点、性质、制备工艺过程与设备、质量检查与包装贮存、新型制剂的新材料及新技术、发展前沿和发展动态、应用实例等内容。附录中列出了药典中特殊药剂的指导原则、药品 GMP 认证检查评定标准、新药分类及申报资料要求。

本书可供军事院校化工专业类本科生教学使用,也可供各高等院校相关专业师生参考使用。

本书的编写得到国防科工局“十一五”规划教材基金的资助,还得到了北京理工大学出版社的帮助以及编者所在单位的支持,在此一并深表感谢。

由于编者水平有限,书中难免有错误之处,恳请广大读者批评、指正,编者将非常感激。

编 者

# 目 录

## 第一篇 药物制剂

<b>第 1 章 绪论</b> .....	3
1.1 课程概述 .....	3
1.2 课程的意义 .....	4
1.3 药物剂型的分类 .....	4
1.4 药典、处方和相关管理规范.....	6
<b>第 2 章 固体制剂</b> .....	9
2.1 片剂 .....	9
2.1.1 概述 .....	9
2.1.2 常用的辅料.....	10
2.1.3 制备方法.....	18
2.1.4 制备工艺过程.....	20
2.1.5 生产及设备.....	22
2.1.6 质量检查与包装贮存.....	31
2.2 胶囊剂.....	35
2.2.1 概述.....	35
2.2.2 制备工艺过程与设备.....	37
2.2.3 质量检查与包装贮存.....	39
2.2.4 举例.....	40
2.2.5 服用方法.....	42
2.3 颗粒剂.....	42
2.3.1 概述.....	43
2.3.2 制备工艺过程与设备.....	43
2.3.3 质量检查与包装贮存.....	44
2.3.4 举例.....	45
2.4 滴丸.....	46
2.4.1 概述.....	46

2.4.2	制备工艺过程与设备	47
2.4.3	质量检查与包装贮存	49
2.4.4	举例	50
<b>第3章</b>	<b>无菌及灭菌制剂</b>	<b>51</b>
3.1	注射剂	51
3.1.1	概述	51
3.1.2	常用的处方组分	52
3.1.3	制备工艺过程	60
3.1.4	生产	69
3.1.5	质量检查与包装贮存	76
3.2	输液	79
3.2.1	概述	80
3.2.2	制备工艺过程与设备	81
3.2.3	质量检查与包装贮存	84
3.3	粉针剂	85
3.3.1	概述	85
3.3.2	制备工艺过程与设备	86
3.3.3	质量检查与包装贮存	89
3.3.4	举例及处方分析	89
3.4	滴眼剂	90
3.4.1	概述	90
3.4.2	制备工艺过程	92
3.4.3	质量检查	93
3.4.4	举例	94
<b>第4章</b>	<b>液体制剂</b>	<b>96</b>
4.1	概述	96
4.2	低分子溶液剂	102
4.2.1	溶液剂	104
4.2.2	糖浆剂	105
4.2.3	酞剂	107
4.2.4	芳香水剂	107
4.3	胶体溶液及其制剂	108

---

4.3.1	高分子溶液剂 .....	108
4.3.2	溶胶剂 .....	110
4.4	混悬剂 .....	111
4.5	乳剂 .....	117
4.6	表面活性剂 .....	126
4.6.1	分类 .....	127
4.6.2	基本特性 .....	130
4.6.3	生物学性质 .....	135
<b>第5章</b>	<b>半固体制剂</b> .....	<b>138</b>
5.1	软膏剂 .....	138
5.1.1	基质 .....	138
5.1.2	附加剂 .....	145
5.1.3	制备 .....	146
5.1.4	质量检查 .....	147
5.1.5	举例 .....	149
5.2	栓剂 .....	151
5.2.1	概述 .....	151
5.2.2	制备工艺过程与设备 .....	157
5.2.3	置换价 .....	157
5.2.4	举例 .....	158
5.2.5	质量检查与包装贮存 .....	160
5.3	凝胶剂 .....	161
5.3.1	概述 .....	161
5.3.2	水凝胶剂的制备 .....	163
5.3.3	举例 .....	163
<b>第6章</b>	<b>气雾剂</b> .....	<b>165</b>
6.1	制备工艺过程与设备 .....	167
6.2	质量检查 .....	170
<b>第7章</b>	<b>新型制剂</b> .....	<b>172</b>
7.1	靶向制剂 .....	172
7.1.1	脂质体 .....	173

7.1.2	纳米粒 .....	183
7.2	速释制剂 .....	188
7.2.1	口腔崩解片 .....	188
7.2.2	固体分散技术 .....	191
7.3	缓、控释制剂 .....	199
7.3.1	渗透泵控释体系 .....	200
7.3.2	胃内滞留片 .....	205
7.3.3	脉冲式给药系统 .....	208
<b>第 8 章</b>	<b>生物药剂学</b> .....	<b>213</b>
8.1	概述 .....	213
8.2	药物的吸收 .....	214
8.2.1	胃肠道 .....	214
8.2.2	注射 .....	220
8.3	药物的分布、代谢、排泄 .....	222
8.3.1	分布 .....	222
8.3.2	代谢 .....	225
8.3.3	排泄 .....	227
8.4	生物利用度 .....	228
8.4.1	定义 .....	228
8.4.2	测定及计算 .....	230
8.4.3	影响因素 .....	232
8.4.4	生物利用度计算举例 .....	233
<b>第 9 章</b>	<b>药物动力学</b> .....	<b>235</b>
9.1	概述 .....	235
9.2	药物动力学模型参数 .....	237
9.3	单室模型单剂量给药 .....	239
<b>第二篇 军用特殊药剂</b>		
<b>第 10 章</b>	<b>军用急救药剂</b> .....	<b>247</b>
10.1	止血剂 .....	247
10.1.1	概述 .....	247



---

10.1.2	外用止血剂	249
10.1.3	口服止血剂	253
10.1.4	注射用止血剂	254
10.2	人工体液	257
10.2.1	人工血浆	257
10.2.2	人工营养液	260
10.3	止痛药	262
10.3.1	术后伤口止痛	262
10.3.2	骨伤科疾病中止痛	264
10.4	抗感染	265
10.4.1	烧伤后的抗感染药	265
10.4.2	抗生素类抗感染药	266
10.4.3	溃疡、烧伤及外伤用抗感染药	268
<b>第 11 章</b>	<b>军用生化防护药剂</b>	<b>270</b>
11.1	辐射防护药剂	270
11.1.1	辐射防护药物研究进展	270
11.1.2	放射性核素促排药物研究进展	275
11.1.3	辐射损伤治疗策略研究进展	277
11.2	生物武器防护药剂	280
11.2.1	一般医学防护原则	280
11.2.2	免疫与药物预防	281
11.2.3	急救治疗	282
11.3	病毒、细菌类生物药剂	284
11.3.1	概述	284
11.3.2	病毒类生物战剂	285
<b>第 12 章</b>	<b>军民两用药剂</b>	<b>288</b>
12.1	防暑剂	288
12.2	防疟药	290
12.3	抗晕药	292
<b>第 13 章</b>	<b>军用生物材料</b>	<b>295</b>
13.1	生物医学材料	295

13.2	生物高分子材料	297
13.3	生物磁性材料	299
13.4	药物控释材料	300

### 第三篇 制剂工程学

<b>第14章</b>	<b>制剂新技术与设备</b>	<b>305</b>
14.1	超临界 CO <sub>2</sub> 萃取技术	305
14.1.1	超临界 CO <sub>2</sub> 萃取技术在中药有效成分提取中的应用	305
14.1.2	SFE - CO <sub>2</sub> 在药物微粒化技术中的应用	309
14.1.3	其他方面的应用	315
14.1.4	SFE - CO <sub>2</sub> 技术的展望	315
14.2	分子印迹技术	316
14.2.1	概述	316
14.2.2	印迹高分子的应用	320
14.3	多靶点配体药物设计与合成	323
14.3.1	多靶点配体药物设计概念	323
14.3.2	多靶点配体药物合成方法	323
14.3.3	应用举例	328
14.4	高通量筛选	329
14.4.1	高通量筛选技术的分类	329
14.4.2	高通量筛选技术的应用	332
14.5	药物基因组学	337
14.5.1	药物基因组学的研究内容	337
14.5.2	药物基因组学与临床合理用药	339
14.5.3	临床药物基因组学	339
14.5.4	药物基因组学的发展方向	340
14.6	光动力学药物	341
14.6.1	概述	341
14.6.2	光敏剂的研究进展	341
14.7	新药申报与技术评审	347
14.7.1	概述	347
14.7.2	新药的申报与审批	349
14.8	生物技术药物制剂	351

---

---

14.8.1 概述	351
14.8.2 蛋白质的结构与理化性质	353
14.8.3 蛋白质药物制剂的处方与工艺	355
<b>附录</b>	<b>359</b>
附录 1 《中华人民共和国药典》2005 年版二部特殊制剂指导原则	361
附录 2 药品 GMP 认证检查评定标准	368
附录 3 中药、天然药物注册分类及申报资料要求	377
附录 4 化学药品注册分类及申报资料要求	384
附录 5 生物制品注册分类及申报资料要求	396
<b>索引</b>	<b>411</b>
<b>参考文献</b>	<b>417</b>

# 第一篇

## 药物制剂



# 第1章 绪 论

## 1.1 课程概述

军用药物制剂工程学是一门以药剂学为基础,以 GMP(药品生产质量管理规范)理论为指导原则,以工程学及相关科学理论和工程技术为指导的综合性应用学科,研究不同制剂的生产实践,包括其含义、特点、性质、制备工艺过程与设备、质量检查与包装贮存、新型制剂的新材料及新技术应用、新型制剂的发展前沿和发展动态、工作原理、应用实例等内容,可供制药工程专业和药物制剂专业的本科生教学使用。

药物是一类具有一定的药效、用于机体后能产生一定的生理药理活性、具有防病治病作用的特殊物质。由化学合成、植物提取或生物技术制得的各种原料药,一般是粉末状、结晶状或者浸膏状的物质,不能直接用于临床,必须将这些粉末状、结晶状或者浸膏状的物质加工成为具有一定形状和性质的,可供临床使用的形式。这种为适合于疾病的诊断、治疗或预防的需要而制备的不同给药形式,称为剂型(dosage form),如溶液剂、乳剂、片剂、胶囊剂、注射剂、软膏剂、气雾剂等。将原料药设计制备成为剂型,有利于充分发挥药效、减少毒副作用、便于使用与保存。根据药物使用目的不同,同一药物可以制成不同的剂型。不同剂型的给药方式不同,其药物在体内的行为也不同。各种剂型中都包含有许多不同的具体品种,任何一个药品用于临床时均要制成一定的剂型。

药物制剂(pharmaceutical preparation),简称制剂,是将药物制成适合临床需要并符合一定质量标准的剂型。制剂生产过程是在 GMP 规则的指导下各操作单元有机联合作业的过程。不同剂型制剂的生产操作单元不同,即使同一剂型的制剂也会因工艺路线不同而使操作单元有异。我们将研究制剂理论和制备工艺的科学称为制剂学(pharmaceutical engineering)。

药剂学(pharmaceutics)是研究药物剂型和制剂的配制理论、生产技术、质量控制及临床应用等内容的综合性技术科学。药剂学的特点是密切结合现代化的生产实践和医疗应用实践,将药物设计制备成安全有效、质量可控、使用方便的临床给药形式,满足患者临床使用,使药物最大限度地达到医疗、诊断和预防的目的。药剂学是涉及药品生产和应用的一门科学,是以数学、物理化学、有机化学、生物化学、药理学、生物学以及医学(如生理学、解剖学、病理学、临床治疗学等)等基础学科理论为基础,结合具体药物的体内外性质、作用机理、临床特殊要求等,研究药物制剂的设计理论、生产技术、质量控制以及合理、方便地用药的方法。

制药设备是实施药物制剂生产操作的关键因素,制药设备的密闭性、先进性、自动化程度的高低直接影响药品质量及 GMP 制度的执行。不同剂型制剂的生产操作及制药设备大多不

同,同一操作单元的设备选择也往往是多类型、多规格的。按照不同的剂型及其工艺流程掌握各种相应类型制药设备的工作原理和结构特点,是确保生产优质药品的重要条件。

工程设计是一项综合性、整体性的工作,涉及的专业多、部门多、法规条例多,必须统筹安排。制剂工程的 GMP 设计必须掌握相关法规要求,尤其是 GMP 规则、生产工艺技术、制药设备、工程计算、工程制图,以此指导药厂总体规划、车间设计、设备选型、公用设施及辅助系统的设计。按照 GMP 的要求设计制剂工程生产车间是实施药物制剂生产操作的前提条件。

## 1.2 课程的意义

现代工业化生产中,生产出优质合格的药品,必须具备三个要素:人的素质;符合 GMP 的软件,如合理的剂型、处方和工艺,合格的原辅材料,严格的管理制度等;符合 GMP 的硬件,如优越的生产环境与生产条件,符合 GMP 要求的厂房、设备等。

军用药物制剂工程学这门课程最终是为了提高人的素质,使学生学会将药学基本理论与制药工业生产实践相结合的思维方法,掌握制药工艺流程设计、物料衡算等的基本方法和步骤,训练学生分析与解决技术问题的能力,培养既懂得工程技术又有药学专业知识的复合型人才。

随着社会的发展、科技的进步、人们生活水平的不断提高,对药品的质量、安全性、有效性提出了更高要求。确保药品质量已成为制药生产中的重点,这使得 GMP 的实施具有必然性。GMP 使药品生产企业有法可依,有法必依。执行 GMP 是药品生产企业生存和发展的基础。

军用药物制剂工程学这门课程满足国防科学发展的需要、国防人才培养的需要和军用药剂学科建设的需要。国外药学的基础雄厚,科技水平远远领先,以其为基础的军用药剂技术更加成熟。我国的药物制剂学科起步较晚,军用药剂及防护药剂的科技水平与国际相比有较大差距,军用药剂学及军用防护的研究力量薄弱,因此,开展军用药剂学的教学工作,使军事院校的学生了解药学基本理论,为今后从事军事相关学科研究做准备也是必要的。

## 1.3 药物剂型的分类

常用剂型有 40 余种,其分类方法有多种,现分述如下。

### 1. 按给药途径分类

#### (1) 经胃肠道给药剂型

经胃肠道给药剂型是指药物制剂经口服后进入胃肠道,起局部或经吸收后发挥全身作用的剂型。常用的有散剂、颗粒剂、片剂、胶囊剂、溶液剂、乳剂、混悬剂等。容易受胃肠道中的酸或酶破坏的药物一般不能采用这类简单剂型。通过口腔黏膜吸收发挥作用的剂型不属于胃肠

道给药剂型。

### (2) 非经胃肠道给药剂型

非经胃肠道给药剂型是指除口服给药途径以外的所有其他剂型,这些剂型可以在给药部位起局部作用或被吸收后发挥全身作用。

① 注射剂:又分为静脉注射、肌内注射、皮下注射、皮内注射及腔内(如关节腔、脊髓腔)注射等多种注射途径。

② 皮肤给药剂型:用于皮肤的剂型分为两大类。一类是局部用药,如外用溶液剂、洗剂、搽剂、软膏剂、硬膏剂、糊剂、贴剂等。还有一类属于经皮给药系统,贴于皮肤表面可使药物通过皮肤吸收后进入血液,持久、缓和地发挥作用。

③ 呼吸道给药剂型:经上呼吸道给药的有滴鼻剂、喉头喷雾剂等,经下呼吸道至肺泡吸收的剂型有气雾剂、粉雾剂等,可迅速发挥全身作用。

④ 身体其他腔道黏膜给药剂型:可用于眼、鼻腔和口腔黏膜等,起局部作用或经黏膜吸收发挥全身作用,如滴眼剂、眼膏剂、滴鼻剂、含漱剂、口含片、舌下含片剂、颊内使用的薄型片剂、贴剂。也可用于直肠、阴道、尿道、鼻腔、耳道等,腔道给药的栓剂、阴道片、气雾剂、泡腾片、滴耳剂、滴剂及滴丸等。

## 2. 按物理形态分类

① 固体剂型:包括散剂、丸剂、颗粒剂、胶囊剂、片剂、膜剂等。

② 半固体剂型:包括软膏剂、凝胶剂、糊剂等。

③ 液体剂型:包括溶液剂、芳香水剂等各种液体制剂以及注射剂等。

④ 气体剂型:如气雾剂、喷雾剂等。

## 3. 按分散系统分类

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,甚至一种剂型可以分到几个分散体系中。

① 溶液型:药物以分子或离子状态(质点小于1 nm)分散于分散介质中所形成的均匀分散体系,也称为低分子溶液,如芳香水剂、溶液剂、糖浆剂、甘油剂、酊剂、溶液型注射剂等。

② 胶体型:包括高分子溶液和溶胶两类,如胶浆剂、涂膜剂等,其分散物质的粒径一般都在1~100 nm。高分子胶体溶液属于均相的热力学稳定系统,而溶胶则为非均相系统,属于热力学不稳定体系。

③ 乳剂型:油类药物或药物油溶液以液滴状态分散在水性分散介质中,或药物水溶液以液滴状态分散在油性分散介质中所形成的非均相分散体系,如口服乳剂、静脉注射乳剂、部分搽剂等。

④ 混悬型:固体药物以微粒状态分散在分散介质中所形成的非均匀分散体系,如合剂、混



悬剂等。

⑤ 气体分散型:液体或固体药物以微粒状态分散在气体分散介质中所形成的分散体系,如气雾剂等。

⑥ 微粒分散型:这是指粒子介于胶体型和粗粒子分散型之间的、粒径一般在  $0.01 \sim 20 \mu\text{m}$  的分散类型。属于这一类型的有近年来发展的微囊、微球、脂质体、纳米囊制剂等。

⑦ 固体分散型:固体药物以聚集状态存在的分散体系,如片剂、散剂、颗粒剂、胶囊剂、丸剂等。

#### 4. 按制法分类

① 浸出制剂:这是用浸出方法制成的剂型(流浸膏剂、酊剂等)。

② 无菌制剂:这是用灭菌方法或无菌技术制成的剂型(注射剂等)。

剂型的任何分类方法均有其局限性和相对性,各有其优缺点。

## 1.4 药典、处方和相关管理规范

### 1. 药典

药典(pharmacopoeia)是指一个国家收载药品规格、标准的法典,由国家药典委员会编写,政府颁布施行,具有法律约束力。药典收载的品种必须是疗效确切、副作用小和质量稳定的常用药品及其制剂。药典在一定程度上反映一个国家药品生产、医疗和科学技术的水平,对保障人民用药安全和有效以及促进药品研究、生产具有重要意义。

#### (1) 《中华人民共和国药典》与药品标准

《中华人民共和国药典》(简称《中国药典》)于1953年首版至今,已相继出版了1963、1977、1985、1990、1995、2000和2005年版。目前,《中国药典》2010年版的撰写工作已开始。纵观中国药典的发展史可知,我国药品的生产技术、医疗水平从新中国成立至20世纪80年代初已有长足的进步,从80年代至今进入了稳定、快速发展阶段,并逐渐接近于国外水平。特别是2005年版的《中国药典》增加了生物药品部分(第三部),为生物药品的规范化生产奠定了基础,有力地促进了生物药品的健康、快速发展。

药品标准由国家食品药品监督管理局颁布施行,是药典的补充部分,主要包括国内新药或创新品种,一些仍需修订、改进或统一标准的药品以及其他特殊品种。

#### (2) 其他国家药典

全世界大约有40个国家具有本国药典,《国际药典》和《欧洲药典》则属于国际和区域性药典,一般无法律约束力。对各国药典有一定影响力的国外药典主要包括《美国药典》(The United States Pharmacopoeia, USP)、《英国药典》(British Pharmacopoeia, BP)、《日本药局方》