

# 药用 高分子材料 及其应用

Yàoyòng  
Gāofēnzǐ Cǎiliào  
Jíqí Yìngyòng

● 屠 美 编著

华南理工大学出版社

# 药用高分子材料及其应用

屠 美 编著

华南理工大学出版社

· 广州 ·

**图书在版编目 (CIP) 数据**

药用高分子材料及其应用/屠美编著. —广州: 华南理工大学出版社, 2006. 11  
ISBN 7-5623-2523-5

I. 药… II. 屠… III. 高分子材料-制剂辅料(医药)-高等学校-教材  
IV. TQ460.4

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2006) 第 136480 号

总发行: 华南理工大学出版社 (广州五山华南理工大学 17 号楼, 邮编 510640)

营销部电话: 020-87113487 87111048 (传真)

E-mail: [scutc13@scut.edu.cn](mailto:scutc13@scut.edu.cn) <http://www.scutpress.com.cn>

责任编辑: 吴兆强

印刷者: 湛江日报社印刷厂

开本: 787mm × 1092mm 1/16 印张: 10.5 字数: 256 千

版次: 2006 年 11 月第 1 版 2006 年 11 月第 1 次印刷

印数: 1 ~ 2000 册

定价: 20.00 元

**版权所有 盗版必究**

# 前 言

药用高分子材料在经典药剂学中仅占辅料的一小部分，长期以来都被视为惰性物质，随着人们对药物由剂型中释放、被吸收过程的深入了解，现在已普遍地认识到药用高分子材料有可能改变药物从制剂中释放的速度或稳定性，从而影响其生物利用度和质量。近年来随着现代剂型的出现与新制剂不断涌现，药用高分子材料在现代药剂中越来越显示出它的重要地位和作用，利用药用高分子材料物理、化学方面的优异性能改善药物制剂在贮藏或应用时的安全性和有效性是 21 世纪药剂学研究的重点。如今，药用高分子材料已逐步成长并完善，形成了一门独立又交叉的学科，成为现代药剂学不可分割的一个重要组成部分。可以说，没有新型的药用高分子材料的应用，就没有现代的药物制剂。

药用高分子材料也是高分子材料的一个重要分支，了解高聚物结构与其物理和生物性能的关系，可以指导我们正确地选择和使用药用高分子材料，并通过各种有效的方法改变高聚物的结构以满足特定使用性能需要，实现药物的有效传递。因此，药用高分子材料在现代医药以及制药工业中起着非常重要的作用。现代药物和药物制剂的开发、医药学研究以及生命科学各领域都离不开高分子化学和高分子材料，可以说高分子材料在促进药物制剂的发展中起了举足轻重的作用。

本书主要介绍药用高分子材料在各种药物剂型中的应用，包括片剂、胶囊（胶丸）、微囊、包合物、经皮给药制剂、脂质体给药载体等，以及对制剂加工工艺的影响。全书结构完整，内容充实，叙述简明扼要。可供高等学校药物制剂专业、生物医用材料专业、生物医学工程专业等教学使用，也可用作医学和药学有关专业的教材或教学参考书，并且可作为药物制剂生产与科研单位技术人员的参考书。

由于国内外药用高分子材料品种不断增加，而本教材没有作全面阐述，所以，有一定的局限性，加之时间仓促及信息和资料的限制，在编写过程中难免存在疏漏和错误，衷心地希望读者给予批评指正。

本书选题立项过程中得到了暨南大学教务处的资助；教材编写过程中得到暨南大学生命科学与技术学院牟善松副教授及理工学院周长忍教授，邱炳崧、赵剑豪等老师的支持与帮助；在成稿过程中，华南理工大学出版社吴兆强副编审提出了很多宝贵的意见。在此，谨向他们致以诚挚的谢意。

编 者

2006 年 11 月

# 目 录

绪论 .....	(1)
第1章 药用生物材料在药物制剂中的作用 .....	(5)
1.1 基本概念 .....	(5)
1.2 药用生物材料对药物制剂稳定性的影响 .....	(6)
1.2.1 影响药物稳定性的因素 .....	(6)
1.2.2 提高药物制剂稳定性的方法 .....	(7)
1.3 药用生物材料对药物吸收的影响 .....	(9)
1.3.1 基本概念 .....	(9)
1.3.2 液体制剂药用生物材料对吸收的影响 .....	(9)
1.3.3 固体制剂药用生物材料对吸收的影响 .....	(9)
1.3.4 基质的影响 .....	(10)
1.3.5 固体分散体药用生物材料对吸收的影响 .....	(10)
1.3.6 缓释制剂药用高分子材料的影响 .....	(12)
1.3.7 表面活性剂的影响 .....	(12)
1.4 药用生物材料的选择 .....	(13)
1.4.1 根据剂型选择 .....	(13)
1.4.2 根据主药及药用生物材料的性质选择 .....	(14)
1.5 药用生物材料与药物的相互作用 .....	(16)
1.5.1 配伍变化的机理 .....	(16)
1.5.2 配伍变化的研究方法 .....	(17)
1.5.3 处方筛选与工艺研究方法 .....	(19)
1.5.4 药物制剂质量研究内容 .....	(20)
第2章 片剂药用生物材料 .....	(24)
2.1 片剂常用的药用生物材料 .....	(25)
2.1.1 填充剂(稀释剂,吸收剂) .....	(25)
2.1.2 粘合剂和湿润剂 .....	(26)
2.1.3 崩解剂(disintegrants) .....	(28)
2.1.4 润滑剂、抗粘剂和助流剂 .....	(29)
2.1.5 其他药用生物材料 .....	(30)
2.2 片剂的制备方法 .....	(31)

2.2.1	湿法制粒压片法	(31)
2.2.2	干法制粒压片法	(34)
2.2.3	半干式颗粒压片法	(34)
2.2.4	直接粉末压片法	(34)
2.3	片剂的薄膜包衣	(35)
2.3.1	薄膜包衣的作用	(35)
2.3.2	薄膜包衣的种类	(35)
<b>第3章</b>	<b>胶囊剂、微囊和包合药用生物材料</b>	<b>(41)</b>
3.1	胶囊剂(硬胶囊剂)	(41)
3.1.1	胶囊剂的特点	(41)
3.1.2	胶囊剂的制备	(41)
3.2	胶丸剂(软胶囊剂)	(43)
3.2.1	胶丸剂的特点	(43)
3.2.2	胶丸剂的制备	(43)
3.2.3	肠溶性胶囊剂的制备	(45)
3.2.4	滴丸剂的制备	(45)
3.3	胶囊剂和胶丸剂材料品种	(45)
3.4	微囊剂	(46)
3.4.1	微囊(微粒)的分类	(46)
3.4.2	微囊(载药微粒)的应用	(47)
3.4.3	微囊剂的主要组成部分	(48)
3.4.4	微球与微囊化载体材料	(48)
3.4.5	微囊的制备方法	(51)
3.4.6	微囊中的药物释放	(52)
3.4.7	质量研究	(52)
3.5	包合材料	(56)
3.5.1	包合物的特点和应用	(57)
3.5.2	包合物的分类	(58)
3.5.3	包合原理	(59)
3.5.4	包合材料	(60)
<b>第4章</b>	<b>经皮给药制剂材料</b>	<b>(72)</b>
4.1	经皮给药的发展特点	(72)
4.2	皮肤的结构与生理	(73)
4.2.1	表皮	(74)
4.2.2	真皮皮下组织	(74)

4.2.3 皮肤附属器 .....	(74)
4.3 药物在皮肤内的转运 .....	(75)
4.3.1 药物经皮运转机理 .....	(75)
4.3.2 皮肤代谢与储库的作用 .....	(76)
4.3.3 影响药物经皮吸收的生理因素 .....	(76)
4.4 经皮给药的处方工艺设计 .....	(77)
4.4.1 药物的理化性质 .....	(78)
4.4.2 药物的药理、药动学性质 .....	(79)
4.4.3 经皮给药系统的剂量 .....	(80)
4.4.4 经皮吸收促进剂 .....	(80)
4.5 经皮给药制剂的类型、组成及其常用材料 .....	(81)
4.5.1 经皮给药系统的类型 .....	(82)
4.5.2 经皮给药系统的基本组成及其常用高分子材料 .....	(85)
4.6 应用与展望 .....	(90)
<b>第5章 脂质给药载体 .....</b>	<b>(92)</b>
5.1 概述 .....	(92)
5.2 脂质体的组成和类型 .....	(92)
5.2.1 脂质体的组成 .....	(92)
5.2.2 脂质体的类型 .....	(95)
5.3 脂质体的理化性质 .....	(97)
5.3.1 相变 .....	(97)
5.3.2 脂质体荷电性 .....	(98)
5.3.3 脂质体粒径和粒度分布 .....	(99)
5.3.4 膜渗透性 .....	(99)
5.4 脂质体的作用特点 .....	(100)
5.4.1 控制药物释放, 延长药物作用时间 .....	(100)
5.4.2 降低药物毒性 .....	(100)
5.4.3 保护药物的生物活性, 改变药物体内分布 .....	(101)
5.4.4 提高药物的靶向性 .....	(101)
5.5 脂质体作为药物载体的应用 .....	(103)
5.5.1 抗肿瘤药物的载体 .....	(103)
5.5.2 抗寄生虫药物的载体 .....	(103)
5.5.3 抗菌药物、抗病毒药物的载体 .....	(104)
5.5.4 酶和多肽类药物的载体 .....	(104)
5.5.5 免疫激活剂 .....	(104)

5.6	脂质体的作用机制和给药途径	(105)
5.6.1	脂质体与细胞的相互作用	(105)
5.6.2	脂质体的给药途径	(106)
5.7	脂质体的体内分布和提高靶向性的途径	(108)
5.7.1	脂质体体内分布试验	(108)
5.7.2	脂质体改变药物的动力学性质和组织分布	(108)
5.7.3	提高脂质体靶向性途径	(108)
5.8	脂质体研究的新动向	(111)
5.8.1	几个脂质体产品已投入临床	(111)
5.8.2	脂质体作为基因工程载体的研究	(114)
5.8.3	脂质体作为生物技术医药产品新剂型研究	(116)
<b>第6章</b>	<b>药用高分子包装材料</b>	<b>(119)</b>
6.1	药品包装的分类	(119)
6.2	药品包装的作用	(120)
6.2.1	包装对药品起保证作用	(120)
6.2.2	包装对药品起到标示作用	(121)
6.2.3	包装便于使用和携带	(121)
6.3	药品包装材料的性能要求	(122)
6.3.1	药品包装材料的性能要求	(122)
6.3.2	FDA对药品包装的规定	(123)
6.3.3	GMP对药品包装的要求	(124)
6.4	药用高分子包装材料	(125)
6.4.1	药品包装材料在药品包装中的作用	(125)
6.4.2	药品包装材料选择原则	(125)
6.4.3	常用药品包装材料及容器的分类	(128)
6.5	药品包装材料与药物相容性试验	(148)
6.5.1	药品包装材料与药物相容性试验的目的	(148)
6.5.2	药品包装材料与药物相容性试验的原则	(148)
6.5.3	药品包装材料与药物相容性试验的基本内容	(149)
6.5.4	统计分析	(153)
6.6	药用高分子包装材料的测试与评价	(153)
6.6.1	物理试验	(153)
6.6.2	化学试验	(155)
6.6.3	药用高分子包装材料的安全性及其生物学试验	(156)
<b>参考文献</b>		<b>(158)</b>



## 绪 论

药用生物材料是构成药物制剂不可缺少的基本成分，它可以赋予药物制剂剂型以及必要的物理、化学、药理和生物性质。药用生物材料在制剂中虽无药效，但如选用得当，工艺合理，不仅能使生产顺利，保证药品质量，延长储存期，而且能在给药后对体内释放、吸收、分布、排泄等过程起一定的有利作用，从而最大限度地发挥药物的疗效，降低副反应。

药物制剂正在向高精尖的目标发展。在研究和生产中，针对药品疗效和毒副作用问题，利用药用生物材料，特别是新型药用生物材料，提高产品质量和生物利用度，研制新剂型，改进主药的药物动力学作用，使药物剂型进入定时、定向、定位、高效的精密化给药新阶段，以适应现代医疗发展的需要。许多最近发展起来的新给药系统，自投产以来，大大提高了医疗用药效果，获得了巨大的社会效益。因此，药用生物材料应用技术，对于传统剂型制剂的改革和新剂型——新药给药系统的研制，就显得更加迫切。

药物剂型是由主药和药用生物材料所组成，按照医疗所需的作用和要求设计生产而成。凡是主药都有它的主、副两个方面作用。对于患者而言，如何突出药物的主要作用而降低或消除毒副作用，措施之一就是利用药用生物材料来控制剂型结构、释药速度及其体内吸收与分布。为了发展新剂型的需要，就有必要采用天然的或化学合成、半化学合成等方法寻求合适的药用生物材料。因此，应将药用生物材料看成是处方组成的一个重要部分，对其物理的、化学的、生物的性质以及毒副作用的影响，均应与主药同样认识与要求。

药物都应制成一定的剂型，以制剂的形式应用于疾病预防或诊断疾病。而制剂的有效性、安全性、合理性和精密性等，则反映了医药的水平，决定了用药的效果。要提高药物的疗效，降低药物的毒副作用和减少药源性疾病，对药物制剂不断提出更高的要求，药物的新剂型和新技术也正发挥愈来愈大的作用。

药物第一代剂型是经简单的加工，供口服与外用的膏、丹、丸、散。随着临床用药的需要、给药途径的扩大和工业的机械化与自动化，产生了片剂、注射剂、胶囊剂与气雾剂等第二代剂型；以后发展到以疗效仅与体内药物浓度有关而与给药时间无关这一概念为基础的第三代的缓释、控释剂型；欲使药物浓集于靶器官、靶组织、靶细胞，提高疗效并降低全身毒副作用，又发展了第四代剂型——靶向给药系统；反应时辰生物技术与生理节律同步的脉冲式给药，根据所接受的反馈信息自动调节释放药物的自调式给药，即在发病高峰期在体内自动释药的给药系统，可认为是第五代剂型。

可以预计，今后除了进一步开发新药以外，还将逐步开发更加特效的药物，包括治疗遗传疾病和肿瘤的基因工程药物；除更多地应用肽类和蛋白类等天然产物或疫苗外，药物新剂型的应用将使缓释和控释给药系统进一步代替有血药峰谷浓度的普通剂型，靶向性、脉冲式、自调式给药系统也将逐步增多。但由于疾病的复杂性及药物性质的多样化，适合

于某种疾病和某种药物的给药系统不一定适合于另一种疾病和药物，因此，必须发展多种多样的给药系统以适应不同的需要。如治疗心血管疾病的药物最好作为缓释控释给药系统，抗癌药宜于制成靶向给药系统，胰岛素更宜于制成自调式或脉冲式给药系统等。虽然在相当长的时期内，第二代剂型仍将是人们使用的主要剂型，但是第二代剂型会不断与第三、第四、第五代新剂型和新技术相结合，形成具有新内容的给药系统。

药物制剂是根据药典及部颁标准，将药物制成符合临床需要并符合一定质量标准的剂型。研制一种药物制剂，应根据药物理化性质，结合临床应用目的。制剂对疗效的发挥产生深远的影响，可使药物达到速效、高效、长效、定时、定位的作用，同时还可降低毒副作用。因此，制剂是新药开发的重要方面，发现的新药只能说是一种化学实体，或者具有化学作用的物质，只有把它研制成制剂，才能成为产品。

那么，药用生物材料在制剂中的地位及发展如何呢？

## 一、药用生物材料在药剂学中的地位

### 1. 药用生物材料与药剂学的关系

大规模生产疗效好、毒副作用低、便于储存使用、质量稳定的药物剂型与生产技术、生产设备、质量管理等密切相关，药用生物材料在其中扮演着极其重要的角色。药用生物材料不但赋予药物具体的用药形式，而且左右药物的稳定性、药效发挥及制剂质量。特别是控释制剂、靶向制剂等对药用生物材料的依赖程度很高，可以说，一个特定药用生物材料的开发，意味着开发出一种新制剂或一类新剂型。如脂质体脉冲式给药体系、自调式给药体系等都体现药用生物材料对药物的特殊作用。因此，一个优良药用生物材料的开发在某种程度上可以说其意义远超过一种新药的开发。

### 2. 药用生物材料是制剂的组成成分

通常药物在制剂中的量较小，不用药用生物材料无法成型。如栓剂属腔道给药，由于给药部位面积小、体液少，如需快速起效，必须选择直肠易融化或溶化的药用生物材料。同样，气雾剂中药物通过呼吸道吸收是借助呼吸道气流将药物带到肺部，选择将药物雾化为细小粒子的药用生物材料是该剂型应首要考虑的。可见，药用生物材料是制剂中不可缺少的成分，没有药用生物材料就不能形成剂型。

### 3. 药用生物材料不同，则剂型不同，疗效也不同

由于同一种药物采用不同药用生物材料可制成不同剂型，因而给药途径也可能不同，从而使药物起效时间甚至疗效也不同。如制成注射剂、气雾剂、舌下片等属速效剂型；透皮制剂、包衣片等则起效较慢；而控缓释制剂使药物疗效维持较长时间。改变剂型可以克服用药过程中影响疗效的一些不良因素，例如注射剂、气雾剂、舌下片、透皮制剂、栓剂软膏等剂型均可避免药物的肝脏首过效应，避免胃肠道 pH 及酶等对药物的降解及药物对肠胃道的刺激。应当着重指出，有的药物剂型改变后，其疗效也发生变化，例如硫酸镁溶液外用热敷则刺激局部，促进血液循环；而内服则能泻，其注射剂可用于治疗惊厥。但给药途径的改变，必须有充分的依据。

### 4. 药用生物材料可增加药物稳定性

水解及氧化是药物常见的降解形式，在水性液体制剂中加入 pH 调节剂、有机溶剂、抗氧化剂、金属离子络合剂等可延缓药物水解及氧化作用。在固体制剂中选用特定的药用生

物材料, 通过前体药物、包合物微囊等技术也能增加药物稳定性。

#### 5. 药用生物材料可改变药物理化性质

增加药物溶解度以提高药物生物利用度是制剂经常采用的方法。将难溶性药物制成盐、固体分散体等; 灰黄霉素-PEG6000 固体分散体增加药物在胃肠道的吸收, 可显著提高其抗真菌效果; 阿司匹林的精氨酸盐注射剂, 不仅减少传统口服剂型对胃的刺激, 而且有更强的解热、镇痛效果。相反, 毒霉素的二苄基盐比原药溶解度大大下降, 故其注射剂具有长效作用。包裹也是改变药物理化性质的制药技术, 用 $\beta$ -环糊精及明胶或其他高分子材料制成药物的包合物及微囊可掩盖药物的不良臭味, 防止药物挥发, 减少刺激性, 同时可使剂量较大的液体药物固体化。

#### 6. 药用生物材料可控制药物释放速度及释放部位

除上述的速效制剂外, 控缓释制剂及靶向制剂已成为目前研究与开发的重点。随着新药生物材料的涌现, 长效制剂由延长药物作用时间向着恒速释药(渗透泵片)、定时释药(脉冲式释放体系)及按需释药(自调式释放体系)的高精度发展。这些新剂型的发展主要依赖于药用生物材料的发展, 因此寻找具有特殊释药机理的药用生物材料已成为开发剂型的中心任务之一。靶向制剂用于癌症治疗方兴未艾, 寻找使药物作用于靶器官、靶细胞, 甚至靶部位的专一性强的药用生物材料, 以提高疗效、降低副作用, 同样任重而道远。

#### 7. 药用生物材料增加制剂的可接受性

药用生物材料还可以使制剂具有更好味道及外观, 因而改善病人尤其是儿童的顺从性, 使不同产品便于区别。

#### 8. 药用生物材料是新剂型新制剂开发、提高制剂质量的重要环节

如前所述, 药用生物材料在剂型中的作用不言而喻, 可以说没有这些特殊药用生物材料的开发, 就不会有这些特殊剂型。随着人们生活质量的提高, 对药物产品的要求也愈来愈高, 特别是具有特殊释药及吸收机理的剂型与制剂, 促使科研人员、生产厂家不断开发新产品以满足市场的要求, 而这些又为药用生物材料的开发提供了思路和动力; 反之, 药用生物材料开发也是新剂型、新制剂开发的保证, 两者相辅相成。另外, 对旧产品质量的改进也离不开药用生物材料, 这在固体剂型中尤为突出。例如, 复方新诺明片采用淀粉、糊精等传统药用生物材料, 20min 的溶出度达 40% ~ 50%, 而改用羟丙基甲基纤维素(HPMC)后其溶出度却达 80% 以上。同一药物、同一种剂型、不同厂家的产品, 疗效可能有显著不同, 值得认真研究。

## 二、国内外药用生物材料的发展

我国虽然已有一定的药用生物材料开发能力, 除传统药用生物材料外, 已能批量生产微晶纤维素、乙基纤维素、羧甲基纤维素、低取代羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、丙烯酸树脂(I, II, III, IV)、羧甲基淀粉钠、聚乙二醇、蔗糖脂肪酸、 $\beta$ -环糊精等 20 多种材料, 但在数量、种类以及质量上与国外相比仍有较大差距, 主要表现在以下几个方面:

### 1. 沿用老药用生物材料

有相当数量的厂家仍使用 20 世纪五六十年代的药用生物材料, 如软膏的凡士林, 固

体制剂的淀粉、糊精、滑石粉等。而当前对制剂的质量要求却不断提高，这两者之间的差距造成制剂质量不能达到新标准的要求，使同一药物的同一剂型疗效低于国外产品。国外已很少使用这些药用生物材料，如固体制剂中大量使用甘露醇微晶纤维磷酸氢钙、羧甲基淀粉钠、聚乙二醇、聚乙烯吡咯烷酮等。

## 2. 品种少，规格不齐

美国药剂药用生物材料已达 1 000 种以上，USP II V 已记载 345 种，而且像聚乙烯吡咯烷酮（PVP）、羟丙基甲基纤维素（HPMC）、伯洛沙姆、卡波姆等国外均有多种规格，基本实现系列化、规格化及专业化。相比之下，我国所用药用生物材料不仅品种少，规格也不齐全，严重制约着国产药剂的发展。

## 3. 专业化生产能力低

国内尚无按 GMP 要求的药用生物材料生产专业厂。药用生物材料多由化工食品行业的厂家生产，因此专业意识不强，很难达到药用要求及保持质量稳定，更少开展药用生物材料性质及应用方面的研究。

## 4. 药用生物材料应用研究几乎空白

中国在开发新制剂或新剂型时，药用生物材料的选用多凭经验，很少对选药用生物材料进行系统研究，包括药用生物材料的理化性质、药用生物材料与药物的配伍变化、药用生物材料对工艺设备的适应性等，因此，制剂的质量及稳定性难以得到保证。造成这种局面的原因是多方面的，如缺乏高学历有经验的专业人员；对药用生物材料研究无从下手；缺少设备也是重要原因；大部分药厂没有配备药用生物材料研究仪器，如差示扫描热仪（DSC）、高效液相色谱（HPLC）、X 衍射、扫描电子显微镜（SEM）、核磁共振、质谱等，发现问题也无法解释。

## 5. 观念落后

重药物轻剂型的观念依然存在。认为开发新药重要，剂型仅是药物使用的形式，而药用生物材料的作用仅为赋形剂或辅助物质，还未充分认识到药用生物材料在制剂质量及对制剂疗效的重要性。

由此可见，国外在上述方面均走在前面，为此许多药用生物材料生产厂家的科技人员对自己生产的药用生物材料进行了大量的研究，包括药用生物材料的理化性质、应用特点等，提供了大量的参数，以便制剂生产厂能尽快接受新的药用生物材料。另外，生产厂家还根据药用生物材料性质结合药物及生产过程等进行系统的药物-药用生物材料配伍研究，以便最终确定选择的药用生物材料品种是否正确，使制剂的研究一开始就进入科学客观的思路。

在今后的工作中，应借鉴国外的先进经验，使药用生物材料开发生产走持续、稳定的发展道路，充分发挥专业人员的特长，集研究、开发、生产于一体，大力发展我国药用生物材料工业，使之发展与新药开发并举，使我国的制剂水平尽快赶上国际先进水平。

# 第1章 药用生物材料在药物制剂中的作用

## 1.1 基本概念

### 1. 药物

药物是一类能改变人体局部或全身的某些生理功能而常用于保健、预防、诊断、治疗疾病的生物活性物质。这些物质大多因使用不便或其他原因不能直接使用，一般称为医药原料或原料药。

### 2. 制剂

为适应医疗用药需要，将原料药制成各种便于给药的“形态”后的物质，称为药物制剂。

### 3. 剂型

为了治疗需要和方便使用，把原料药制成各种不同性状的制剂，在药剂学上称为“剂型”，如打针用的注射剂、口服的片剂、胶囊剂，吸入用的喷雾剂，五官用的滴眼剂、滴鼻剂，外用的软膏剂、乳膏剂（霜剂）、贴膜剂等。

### 4. 药用生物材料

药物被加工成各种类型的制剂时，绝大多数都要加入一些无药理作用的辅助物质，这些辅助物质称为药用生物材料。

广义上的药用生物材料是指能将药理活性物质制备成药物制剂的各种添加剂，其中具有高分子特征的药用生物材料称为药用高分子材料。

药用生物材料有可能改变药物从制剂中释放的速度或稳定性，从而影响其生物利用度。

国际药用辅料协会（IPEC）对药用生物材料的定义：药用生物材料是在药物制剂中经过合理的安全评价而不包括生理有效成分或前体的组分。

（1）药用生物材料一般分为：

赋形剂——作为药物载体，赋予各种制剂以一定的形态和结构。

附加剂——保持药物和剂型的质量稳定性。

（2）高分子材料作为药物载体的先决条件：适宜的载药能力；载药后有一定的释放能力；无毒、无抗原性，并具有良好的生物相容性；具备适宜的相对分子质量和物理化学性质。

（3）药用高分子材料的分类。

按其用途一般可分为三类：在传统剂型中应用的高分子材料；控释缓释制剂和靶向制剂中应用的高分子材料；包装用的材料。

按来源可分为：天然高分子材料，如蛋白质（明胶）、多糖类（淀粉、纤维素等）、

天然橡胶（阿拉伯胶）；合成高分子材料，如热固性热塑性树脂等；半合成高分子材料，如淀粉、纤维素的衍生物（羧甲基淀粉、羟丙基纤维素）。

## 1.2 药用生物材料对药物制剂稳定性的影响

稳定性是反映药物制剂质量的重要因素之一。为保障病人用药安全有效，制剂在一定储存期内应保证质量稳定、药效恒定。正确选择药用生物材料对于提高制剂的稳定性十分重要。

### 1.2.1 影响药物稳定性的因素

影响药物稳定性的因素可以归纳为化学的、物理的和生物的三个方面。这些原因的存在及其变化往往会产生下列影响：①产生有毒物质，降低安全性。这种情况必须禁止使用。②产生副作用，影响疗效，妨碍使用。这类情况较多。③无明显分解，含量、疗效、毒性等方面也都无显著改变，但有色泽或澄明度变化，致使药物制剂不合规定，也不能使用。④影响使用，如混悬剂中药物结块，难以重新摇匀，使每次剂量不够准确。

#### 1. 化学变化

制剂中药物的化学降解途径有水解、氧化、异构化、脱羧、分子重排等，以水解、氧化为常见。

制剂中药物以一定速度发生降解反应，并由其化学性质所决定。这些化学反应的速度取决于反应物的浓度、pH值，空气中的氧、水分、光线和催化剂等条件。在很多情况下，药用生物材料（溶剂、赋形剂、附加剂）对药物降解反应速度均会产生一定的影响。

#### 2. 物理变化

从药学和治疗学的观点来看，制剂在储存过程中发生的物理变化与有效成分的不稳定可导致同样严重的后果，有时甚至更加严重。

发生的物理变化包括结晶长大、晶型变化、崩解时限或溶出速度增加或减少，潮解、挥发、颜色变浑或消退。

溶液发生沉淀或混浊、乳剂分层、乳析、混悬液凝聚、结块、结晶长大和其中载体药物晶型改变都可以引起药物吸收速度的改变，并可能使药物失去治疗作用。软膏或乳膏中结晶的生长不但影响吸收，而且可以引起对皮肤的刺激。

片剂经过长期储存后，如崩解时间增加或其中有效成分溶出、溶解速度减慢，则该片剂的治疗效果会受到严重影响。如用无定型的新生霉素压制片剂，储存期间会逐渐转化为结晶型，使药物溶出率显著下降，从而失去药效。

乳剂是高度分散的均一体系，但很不稳定。可作为乳剂的稳定剂的物质有表面活性剂和亲水胶体等。表面活性剂有吐温、司盘等；亲水胶体有甲基纤维素、西黄蓍胶、海藻酸钠等。

#### 3. 微生物污染引起的变化

药物制剂，特别是液体制剂、半固体制剂，如糖浆剂、注射剂、滴眼剂、合剂、乳剂、混悬剂、软膏剂等容易被微生物污染。固体制剂如片剂、丸剂等，亦有微生物污染和繁殖的可能。制剂中如含有营养成分如糖类、蛋白质等，则更易成为微生物滋长繁殖的

温床。

## 1.2.2 提高药物制剂稳定性的方法

### 1.2.2.1 提高液体制剂化学稳定性的方法

要提高药物及其制剂的化学稳定性,应根据影响稳定性的因素,针对药物的不同性质,不同的变质反应,如水解、氧化、光解等,而采取相应的措施。这对研制优质的药物、设计合理的处方、制定有效的工艺以及制成适用的制剂都很重要。下面介绍提高液体制剂稳定性的方法。

(1) 通过调节液体制剂 pH 值,尤其是注射剂。液体制剂的 pH 值除了应适合于生理要求和稳定性外,还与澄明度有很大关系。pH 值不适当可引起沉淀或析出晶体。一般多肽、蛋白质类药物在等电点 pH 时的溶解度最低,容易析出沉淀。

有些注射剂在生产过程或存放过程中 pH 值会变化,所以制备时要控制 pH 值在适当的范围,使灭菌或储存后, pH 值仍在规定范围内。

凡可为人体生理耐受的酸和碱,都可作 pH 值调节剂,最常用的是 HCl 和 NaOH。

(2) 充 CO<sub>2</sub> 或 N<sub>2</sub> 气。每 100mL 蒸馏水可含 0.63mL O<sub>2</sub>, 通 CO<sub>2</sub> 30min, O<sub>2</sub> 可减为 0.0126mL。因此在制备注射液时,除用煮沸法除去水中的 O<sub>2</sub> 外,也可通入 CO<sub>2</sub> 气体以除 O<sub>2</sub>, 此法比煮沸法好。灌封安瓿时充 CO<sub>2</sub> 或 N<sub>2</sub> 以除去安瓿空间的 O<sub>2</sub> 比除去水中或溶液中的 O<sub>2</sub> 更为重要,因为安瓿空间含 O<sub>2</sub> 比水中含 O<sub>2</sub> 多。对氧化反应,充 CO<sub>2</sub> 或 N<sub>2</sub> 气体非常重要。在水中通入 CO<sub>2</sub> 达饱和时,残存的 O<sub>2</sub> 为每 100mL 水约 0.005mL; 通入 N<sub>2</sub> 达饱和时,残存 O<sub>2</sub> 为每 100mL 水约 0.026mL。CO<sub>2</sub> 和 N<sub>2</sub> 在 20℃ 水中的溶解度分别为 171.3mL 和 2.33mL。CO<sub>2</sub> 和 N<sub>2</sub> 的密度分别为 1.997 g/L 和 1.251g/L。从溶解度和密度来看,对除去水中和安瓿空间的 O<sub>2</sub>, 用 CO<sub>2</sub> 比用 N<sub>2</sub> 好,但 CO<sub>2</sub> 的缺点是溶于水后呈酸性,会改变溶液的 pH 值,并可使某些钙盐生成 CaCO<sub>3</sub> 沉淀。所以,在实际应用时应根据药物的性质来确定使用何种气体。

(3) 加入附加剂。如对光解反应可加入抗光解剂,如肌苷、肌苷酸、腺嘌呤、亚甲基蓝、靛胭脂、右糖苷铁等。

(4) 改变溶剂组成。对水解反应,改变溶剂的组成是一种较有效的手段。方法是在水中加入介电常数比水小而又与水混溶的物质,如甘油、乙醇等。

(5) 改变剂量。

①制成注射用粉末。对大多数生物技术药物,都是制成临用前调剂的粉末安瓿。

②制成微球、微囊。将某些易变性和水解的药物制成微球或微囊,这样,药物被隔离,反应受到抑制,可提高其稳定性。

### 1.2.2.2 提高固体制剂化学稳定性的方法

口服剂型是人们易接受的剂型,长期以来一直认为多肽和蛋白质类药物在消化道中不仅易被破坏而且难以吸收,因此很少有人从事多肽和蛋白质类药物口服给药的尝试。自 1979 年 Sterren 等发现酶可穿过小肠壁后,人们开始研究多肽和蛋白质类药物的口服给药。目前,仅有少数生物技术药物已制成固体口服剂型,但生物技术药物口服给药已成为发展趋势,在今后 10 年内,将有大量生物技术药物口服给药制剂面市,因此,这是一个值得重视的领域。

关于提高生物技术药物制剂化学稳定性的方法，可以借鉴化学合成药物制剂的经验。

(1) 加入清除剂。用某些吸水性较强的物质与易水解的固体药物混合制片，由于吸水剂吸去药物所吸附的水分，因而提高了易水解的固体药物的稳定性。吸水剂的作用是清除药物内部的水分，例如，羧甲基纤维素可作为微量金属离子的清除剂。

(2) 改变生产工艺。

①制成微胶囊。将药物制成微胶囊后再压片。

②包衣。这是最常采用的常规措施，目前薄膜衣应用较广。用类脂体包衣可保护对酸不稳定的生物技术药物，同时也可改善其口服效果。

(3) 改变剂型。如将某些不稳定药物的片剂改制成膜剂，可提高其稳定性，因为膜材料有包覆作用。

(4) 应用蛋白酶抑制剂、药物吸收促进剂和稳定剂。

(5) 改善包装。对于水分敏感的药物，可采用防潮包装；对于光敏感的药物，可采用遮光包装。同时，还可提高包装材料的质量，以防止药物与包装材料的相互作用。

包装材料对固体药物的稳定性相当重要。选用包装材料时，最好通过装样实验，即将固体药物装于包装材料中，经长时间储存试验，或在高温、高湿或光照下进行加速试验，比较其结果，然后确定合适的材料。一般情况下，易水解或吸潮的药物用能防止水气透过的材料；对光敏感的药物用遮光材料；易氧化的药物除注意选择包装材料外，还应用小包装，甚至单剂量熔封于充 CO<sub>2</sub> 或 N<sub>2</sub> 气体的容器内。

### 1.2.2.3 稳定性试验要求

在申报临床试验前，制剂的稳定性必须就处方、处方中所使用药用生物材料的影响、容器与密闭性、制备和生产条件（加热）、包装材料和入库储存条件、运输条件、温度、光、湿度、药房和病人的周转周期及条件等进行评价。值得强调的是，制备过程的中间产品成分（如压片的制粒）尽管在制备成终产品前并未经历较长的周期，但也可能影响中间成分和终产品的稳定性。因此，产品制备过程的稳定性评价也是重要的。

在稳定性试验中必须考虑产品的容器、密闭性和其他包装条件。例如，片剂或胶囊剂包装在玻璃瓶或塑料瓶、泡罩式包装或窄条式包装都有不同稳定性的试验要求。尤其是易水解或易氧化降解的药物必须进行相应的评价。注射剂和其他无菌制剂必须符合无菌试验标准，以保证对微生物污染的控制。使用的任何防腐剂必须经过试验以保证终产品的有效性。

稳定性试验的目的是考察原料药或药物制剂在温度、湿度、光线的影响下随时间变化的规律，为药品的生产、包装、储存、运输条件提供科学依据，同时通过试验确定药品的有效期。

在新药开发的每一步，药物和药物制剂的稳定性试验是药物产品质量的关键。稳定性试验的基本要求如下：

(1) 定性试验。包括影响因素试验、加速试验和长期试验。影响因素试验适用于原料药的考察，用一批原料药进行。加速试验和长期试验适用于原料药和药物制剂，要求用三批供试品进行。

(2) 原料药供试品是在一定规模生产的，供试品量应相当于制剂稳定性实验所要求的批量。原料药合成工艺路线、方法、步骤应与大生产一致，药物制剂的供试品应是放大



试验的产品（如片剂或胶囊剂在10 000片左右或1 000粒左右，特殊剂型、特殊品种所需数量，根据具体情况灵活掌握），其处方与生产工艺应与大生产一致。

(3) 供试品的质量标准应与各项基础研究及临床验证所使用的供试品相一致。

(4) 加速试验和长期试验所用供试品的容器和包装材料及包装方式应与上市产品一致。

(5) 研究药物稳定性，要采用专属性强、准确、精密、灵敏的药物分析方法与有关物质（含降解产物及其他变化所产生的产物）的检查方法，并对方法进行验证，以保证药物稳定性结果的可靠性。

在稳定性试验中，应重视有关物质的检查。

## 1.3 药用生物材料对药物吸收的影响

### 1.3.1 基本概念

#### 1. 吸收

药物通过各种给药途径和相应的剂型，在消化道以及皮肤、肌肉、肺、眼、鼻等不同部位被肌体摄取的过程称为吸收。也可以说，吸收就是药物从用药部位向循环系统转运的过程。

#### 2. 各种给药类型吸收的途径

(1) 口服给药：是指药物从消化道吸收向循环系统转运。口服给药后由于药物在肠胃道被破坏或产生肝脏“首过”代谢作用以及其他因素影响，可使药物的生物利用度降低。

(2) 皮下注射（肌肉注射给药）：从皮下组织、肌肉组织等部位吸收而向循环系统转运。

(3) 静脉注射：向血管内直接给药，已不存在吸收问题，而只有分布问题。注射适当时，药物的生物利用度可看作100%。

对于治疗指数很小或半衰期很短的药物，必须采用静脉注射给药。肝脏“首过”作用严重的药物、在肠胃道易分解的药物或刺激性很大的药物常需静脉注射给药。

### 1.3.2 液体制剂药用生物材料对吸收的影响

液体制剂中的药物需达到分子分散状态，才能发挥理想的效果，而且经服用或注射后在消化道或组织的局部也必须保持其分子分散状态。药物的溶解度及其在体内的状态视溶剂的性质而定，如因条件的改变（pH、温度、浓度、溶剂、介电性等）使药物分子集结而致沉淀或结晶，从而降低药物的吸收率，影响其效果。

### 1.3.3 固体制剂药用生物材料对吸收的影响

用于固体制剂的药用生物材料除赋予各种剂型特有的形态和保持规定的质量与物理稳定性外，还可能对药物的溶出和吸收产生影响。因固体制剂口服后必须崩解，药物从制剂中释放，才能被吸收而发挥治疗作用。所以，对片剂而言，崩解是其中药物溶出的前提，崩解缓慢的制剂，其有效成分溶出往往也缓慢。如果片剂崩解较快，且崩散成粒度极小的