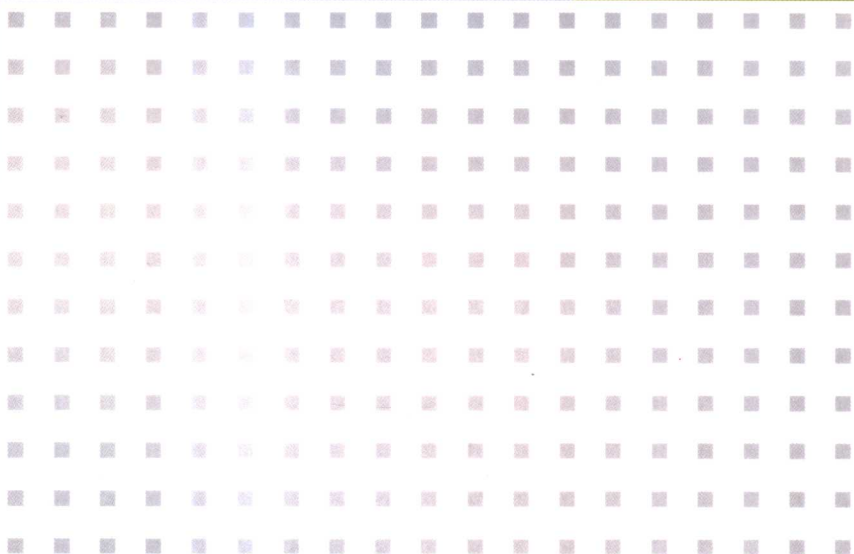




Pharmaceutics

# 药剂学

主编 周建平



东南大学出版社  
SOUTHEAST UNIVERSITY PRESS

# 药 剂 学

主 编 周建平

副 主 编 蒋曙光 吴正红

编 者(按姓氏笔画排名)

尹莉芳 吕慧侠 李 娟

吴正红 张 勇 张建军

周建平 柯 学 蒋曙光

霍美蓉

编者单位 中国药科大学药剂学教研室

东南大学出版社

南京

**图书在版编目(CIP)数据**

药剂学 / 周建平主编. — 南京: 东南大学出版社,  
2007. 3

ISBN 978 - 7 - 5641 - 0680 - 5

I. 药… II. 周… III. 药剂学—成人教育: 高等—  
教育教材 IV. R94

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2007)第 023216 号

东南大学出版社出版发行  
(南京四牌楼 2 号 邮编 210096)

出版人: 江 汉

江苏省新华书店经销 盐城印刷总厂印刷  
开本: 787mm×1092mm 1/16 印张: 24 字数: 630 千字

2007 年 3 月第 1 版 2007 年 3 月第 1 次印刷

ISBN 978 - 7 - 5641 - 0680 - 5/R · 79

印数: 1~13000 册 定价: 34.00 元

(凡因印装质量问题, 可直接向读者服务部调换。电话: 025-83792328)

# 前 言

任何一种药物用于临床时都必须制成适合于患者使用的给药形式(即剂型),任何一种用于临床给药的具体品种(即制剂)都必须具备安全、有效、稳定、质量可控、使用方便等基本要素。药剂学即是研究药物制剂和剂型的综合性应用技术学科,其主要内容包括:配制理论、生产技术、质量控制和合理应用等。药剂学不仅涉及学科知识较多,使用范围广,且发展速度快,特别是速效、缓控释、靶向制剂等新技术的发展和创新,进一步提高了药剂学在国民经济中的地位 and 重要性。

药剂学是药学类专业的主干课程之一,涉及药品研究、开发、生产、使用、质量控制、市场流通、监督和管理等方面的有关人员都必须具备一定的药剂学知识。目前,我国成人教育事业正在蓬勃发展之中,但相应教材的严重缺乏在一定程度上限制了其发展速度,为了更好地实现成人教学的培养目标和要求,提高成人教学效果以及人才培养质量,本教材编写组坚持以基础性知识为主,发展性知识为辅,结合适用性和全面性原则进行编写。

本教材以药剂学发展为主线,全书分三篇,共二十二章。第一篇(第一~九章)共九章内容,主要介绍药剂学的一些基本概念、技术以及具有共性的基本常识;第二篇(第十~十七章)共八章内容,主要讲述药剂学各大剂型的含义、特点、质量要求、处方及其制备工艺等基础性知识;第三篇(第十八~二十二章)共五章内容,主要阐述药物新制剂和新剂型等发展性知识。

本教材适合于药学类成人专科和本科(专升本)学员的学习。其中:第一~十七章内容主要适合于专科学员;第十八~二十二章内容主要适合于本科学员。鉴于药剂学知识的广泛性和发展性,限于编者的水平和时间的仓促,错误之处在所难免,诚请广大读者批评指正。

编 者

2006 年 12 月

# 目 录

## 第一篇 药剂学基础知识

|                       |      |
|-----------------------|------|
| 第一章 绪论                | (1)  |
| 第一节 概述                | (1)  |
| 第二节 药剂学的发展及其分支学科      | (4)  |
| 第三节 药典、处方和 GMP        | (9)  |
| 第二章 药物制剂与剂型           | (12) |
| 第一节 剂型的重要性及分类         | (12) |
| 第二节 药物制剂和剂型的发展        | (14) |
| 第三节 药物制剂与多学科          | (15) |
| 第四节 常用制剂通则            | (16) |
| 第三章 药品包装              | (19) |
| 第一节 药品包装的基本概念         | (19) |
| 第二节 药品的包装材料和容器        | (21) |
| 第三节 药品软包装             | (27) |
| 第四节 我国药品包装的有关法规       | (31) |
| 第四章 药物制剂的设计与研究        | (34) |
| 第一节 概述                | (34) |
| 第二节 药物制剂处方设计前工作       | (35) |
| 第三节 处方研究              | (43) |
| 第四节 药物制剂的制备工艺         | (47) |
| 第五节 药物制剂的包装材料         | (48) |
| 第六节 药品注册              | (49) |
| 第五章 药物制剂的外观与色香味       | (52) |
| 第一节 药物制剂的外观           | (52) |
| 第二节 矫味剂               | (54) |
| 第三节 着色剂               | (57) |
| 第六章 药物制剂的稳定性          | (58) |
| 第一节 概述                | (58) |
| 第二节 药物制剂中药物化学降解途径     | (59) |
| 第三节 影响药物制剂降解的因素及稳定化方法 | (60) |
| 第四节 固体制剂稳定性的特点        | (64) |

|                                 |             |
|---------------------------------|-------------|
| 第五节 药物稳定性试验方法 .....             | (65)        |
| <b>第七章 药物制剂的配伍变化与相互作用 .....</b> | <b>(70)</b> |
| 第一节 概述 .....                    | (70)        |
| 第二节 配伍变化的类型 .....               | (70)        |
| 第三节 物理化学配伍变化 .....              | (71)        |
| 第四节 药物相互作用 .....                | (74)        |
| 第五节 配伍变化处理原则与方法 .....           | (77)        |
| <b>第八章 灭菌与空气净化 .....</b>        | <b>(79)</b> |
| 第一节 基本概念 .....                  | (79)        |
| 第二节 灭菌与无菌技术 .....               | (80)        |
| 第三节 空气净化技术 .....                | (85)        |
| <b>第九章 药用辅料及其应用 .....</b>       | <b>(91)</b> |
| 第一节 概述 .....                    | (91)        |
| 第二节 表面活性剂 .....                 | (91)        |
| 第三节 药用高分子材料 .....               | (98)        |
| 第四节 药用预混辅料 .....                | (114)       |
| 第五节 药物制剂的常用辅料 .....             | (117)       |

## 第二篇 药剂学常规技术及其制剂

|                               |              |
|-------------------------------|--------------|
| <b>第十章 液体制剂 .....</b>         | <b>(123)</b> |
| 第一节 概述 .....                  | (123)        |
| 第二节 常用溶剂 .....                | (125)        |
| 第三节 增加药物溶解度的方法 .....          | (126)        |
| 第四节 溶液型液体制剂 .....             | (129)        |
| 第五节 胶体溶液 .....                | (131)        |
| 第六节 乳剂 .....                  | (135)        |
| 第七节 混悬剂 .....                 | (141)        |
| <b>第十一章 灭菌制剂与无菌制剂 .....</b>   | <b>(147)</b> |
| 第一节 概述 .....                  | (147)        |
| 第二节 注射剂 .....                 | (158)        |
| 第三节 输液 .....                  | (167)        |
| 第四节 注射用无菌粉末 .....             | (172)        |
| 第五节 眼用液体制剂 .....              | (175)        |
| 第六节 其他灭菌与无菌制剂 .....           | (178)        |
| 第七节 灭菌与无菌制剂研究进展 .....         | (180)        |
| <b>第十二章 软膏剂、乳膏剂与凝胶剂 .....</b> | <b>(183)</b> |
| 第一节 概述 .....                  | (183)        |
| 第二节 软膏剂 .....                 | (183)        |
| 第三节 凝胶剂 .....                 | (186)        |

|      |               |       |
|------|---------------|-------|
| 第四节  | 硬膏剂           | (187) |
| 第五节  | 软膏剂基质及其质量评价   | (189) |
| 第十三章 | 栓剂、滴丸剂与膜剂     | (195) |
| 第一节  | 栓剂            | (195) |
| 第二节  | 滴丸剂           | (200) |
| 第三节  | 膜剂            | (202) |
| 第十四章 | 散剂、颗粒剂、微丸与胶囊剂 | (205) |
| 第一节  | 概述            | (205) |
| 第二节  | 增加药物溶出度的方法    | (206) |
| 第三节  | 散剂            | (208) |
| 第四节  | 颗粒剂           | (212) |
| 第五节  | 微丸            | (214) |
| 第六节  | 胶囊剂           | (216) |
| 第十五章 | 片剂与片剂包衣       | (227) |
| 第一节  | 概述            | (227) |
| 第二节  | 片剂的常用辅料       | (229) |
| 第三节  | 片剂成型理论        | (233) |
| 第四节  | 片剂的制备         | (236) |
| 第五节  | 片剂的包衣         | (246) |
| 第六节  | 片剂的质量评价       | (253) |
| 第七节  | 片剂的处方设计及分析    | (255) |
| 第十六章 | 气雾剂、粉雾剂与喷雾剂   | (263) |
| 第一节  | 概述            | (263) |
| 第二节  | 气雾剂           | (263) |
| 第三节  | 呼吸系统对药物的吸收    | (264) |
| 第四节  | 气雾剂的组成        | (265) |
| 第五节  | 气雾剂的制备        | (268) |
| 第六节  | 粉雾剂           | (272) |
| 第七节  | 喷雾剂           | (276) |
| 第十七章 | 浸出制剂          | (278) |
| 第一节  | 概述            | (278) |
| 第二节  | 浸出溶剂          | (280) |
| 第三节  | 浸出原理          | (282) |
| 第四节  | 浸出方法          | (284) |
| 第五节  | 常用浸出剂型        | (287) |
| 第六节  | 浸出制剂的质量控制     | (289) |
| 第七节  | 浸出制剂的工艺设计     | (290) |

### 第三篇 药剂学现代技术及其制剂

|                     |       |
|---------------------|-------|
| 第十八章 制剂新技术          | (292) |
| 第一节 固体分散技术          | (292) |
| 第二节 包合技术            | (297) |
| 第三节 微囊和微球制备技术       | (300) |
| 第四节 纳米乳和亚微乳的制备技术    | (309) |
| 第五节 纳米粒的制备技术        | (313) |
| 第六节 脂质体的制备技术        | (316) |
| 第十九章 缓释与控释制剂        | (321) |
| 第一节 概述              | (321) |
| 第二节 缓释与控释制剂的分类      | (322) |
| 第三节 缓释、控释制剂的释药原理与方法 | (324) |
| 第四节 口服缓释、控释制剂的设计    | (328) |
| 第五节 口服缓释、控释制剂的制备    | (330) |
| 第六节 口服缓释、控释制剂的体内外评价 | (335) |
| 第二十章 透皮吸收制剂         | (339) |
| 第一节 概述              | (339) |
| 第二节 透皮吸收制剂的特点与分类    | (339) |
| 第三节 透皮促渗技术          | (341) |
| 第四节 透皮给药实验研究技术      | (343) |
| 第五节 TTS 的制备方法和常用材料  | (345) |
| 第六节 TTS 制剂的质量评价     | (347) |
| 第二十一章 靶向制剂          | (349) |
| 第一节 概述              | (349) |
| 第二节 被动靶向技术          | (350) |
| 第三节 主动靶向技术          | (353) |
| 第四节 物理化学靶向制剂        | (354) |
| 第二十二章 生物技术药物制剂      | (356) |
| 第一节 概述              | (356) |
| 第二节 蛋白质的结构与理化性质     | (357) |
| 第三节 蛋白质药物的不稳定性      | (360) |
| 第四节 蛋白质药物制剂的处方与工艺   | (363) |
| 第五节 蛋白质、多肽药物的新给药系统  | (366) |
| 主要参考文献              | (370) |
| 教学日历                | (374) |

# 第一篇 药剂学基础知识

## 第一章 绪 论

### 学习要求:

1. 掌握药剂学、药典、处方、GMP 等基本概念及含义。
2. 熟悉药剂学的主要任务和研究内容。
3. 了解药剂学的发展及其相关学科。

### 第一节 概 述

#### 一、药剂学的定义、特点和范畴

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。药剂学主要由制剂学和调剂学两部分组成,制剂学是以研究药物制剂的生产工艺、理论以及质量控制为主要内容的科学,调剂学是以研究方剂调配、应用等有关技术和理论为主要内容的科学。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、诊断和预防之目的。

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、方便用药。随着现代科学技术的发展,基础学科的进一步深入研究和各学科间的相互渗透,在近二三十年内,药剂学制备理论及技术取得了突破性的发展,如缓控释理论、透皮释药理论、脉冲释药及靶向理论等基础理论的建立,使得药物制剂的研究开发进入了一个崭新的发展时期,其研究内容更加丰富深入,涉及领域更为广泛,新制剂、新剂型层出不穷。

任何经化学、生物合成或提取与精制的药物,在供临床使用之前都必须制成适合于医疗、诊断和预防应用的形式。药剂学则将“药物的临床给药形式”定义为剂型(dosage forms),如注射剂、片剂、胶囊剂、丸剂、气雾剂、栓剂、软膏剂、贴剂等。剂型属于集合名词,其中任何一个具体品种称之为药物制剂,简称制剂(preparations),故制剂系指含有某一药物特定质量标准的临床用药品,而剂型则无某一药物特定的质量标准。药剂学对药物制剂的命名原则一般为:药物名+剂型=药物制剂,如阿司匹林制成片剂后即命名为阿司匹林片(剂),葡萄糖制成注射剂后即命名为葡萄糖注射剂,东莨菪碱制成贴剂后即命名为东莨菪碱贴剂等。但粉针和冻干制剂按现在规范化命名通称为注射用,如紫杉醇制成脂质体冻干制剂后则命名为注射用紫杉

醇脂质体,阿奇霉素制成冻干制剂后则命名为注射用阿奇霉素等。按医师处方专为某一患者调制并明确指明用法和用量的药剂称之为方剂。方剂一般在医院药房中调制,质量控制标准和方法一般由医院药剂科制定(报卫生主管部门备案)。制剂主要在制药企业生产,其处方、制备工艺及质量标准必须符合药典规定、药品标准及其他法定文件或标准。极少部分特色制剂亦可在医院制剂室制备,但一般仅供医院自用或小范围医院系统内部使用,不得进入市场销售。随着医药工业的发展及药品管理法的实施,绝大部分药物制剂已明确规定必须在符合《药品生产质量管理规范》条件的制药企业中生产,且规定医院不得生产与市售药品相同的制剂和剂型。本教材以工业化制剂为主要撰写和讲述内容。

## 二、药剂学的基本任务和研究内容

药剂学的基本任务是研究将药物制成适宜的剂型和制剂,确保以高质量的药物制剂满足医疗卫生的需要。其核心是研究提高药物剂型和制剂的生产水平、质量控制以及在临床治疗中的应用水平,保障临床用药的安全、有效、稳定、质量可控、使用方便等。鉴于药物种类繁多,药物制剂及剂型日趋复杂和多样化,药剂学的任务日益加重,根据我国制剂工业发展现状,结合国内外药剂学发展趋势,概述与创制现代化剂型和制剂密切相关的药剂学基本任务及研究内容如下。

### (一) 基本理论的创建

药剂学的发展必须建立在坚实的理论基础上,没有理论基础的研究必将一事无成,基本理论的研究涉及各有关学科的发展,采纳基础学科的有关研究成果并与本学科研究成果有机结合,是创建药剂学基本理论的有效途径。如化学动力学理论对提高药物制剂稳定性的预测及质量控制,体内药动学理论对药物制剂的生物学特性及质量评价,增溶、助溶以及片剂成型理论对液体、固体药剂的制备,缓控释、透皮、时辰药动学以及靶向等理论对缓控释制剂、透皮给药制剂、脉冲给药制剂及靶向制剂等新型药物传递系统(drug delivery systems)的研究和开发等,都奠定了坚实的基础。

### (二) 生产技术的创新

药剂学研究的核心内容是药物制剂处方及其制备工艺的优化设计和创新,是先进生产力的一种直接体现。高水平、高效率生产技术的使用和推广,对全面促进药物制剂生产水平和提高产品质量具有重要指导意义。如缓控释技术、皮肤渗透技术、靶向定位技术等对新型药物制剂的研究开发有重要作用;微粉化技术、固体分散技术、微囊化技术、环糊精包合技术、磷脂复合技术等对促进和控制药物释放和吸收速率有重要指导意义;干法制粒技术、粉末直接压片技术等对湿、热不稳定药物制剂的制备的技术支持;流化床干燥、制粒、包衣技术及微波干燥、灭菌等技术在药物制剂生产上的应用,有效地提高了药物制剂的产品质量和生产效率。

### (三) 新制剂、新剂型的研究开发

药物新制剂及新剂型的研究开发是药剂学当前研究的一个主要任务,其根本目的是:最大限度地降低药物的不良反应,提高药物的临床治疗效果,增加药物的稳定性。其总体发展方向可概括为:“三小”(剂量小、毒性小、副作用小)、“三效”(高效、速效、长效)和“三定”(定量、定时、定位)。研究开发药物新制剂及新剂型不仅对满足人们日益提高的生活水平,全面提高我国医疗水平具有较大的社会效益,而且对生产企业乃至国家利益具有重要的经济意义。一个国家制剂水平的高低,在一定程度上反映出这个国家医疗质量的优劣,是国家综合实力的体现。研究开发高质量的药物制剂,立足于国际市场,从过去以出口原料药为主转化为出口制剂

为主,是我们过去几十年乃至今后较长时间内需努力实现的目标。

#### (四) 新辅料、新机械的研究开发

新辅料、新机械是研究开发药物新制剂、新剂型的物质基础,是提高药物制剂质量的保证,亦是目前制约我国制剂工业发展的主要“瓶颈”所在。如性质优良的崩解剂是研制分散片、口腔崩解片等速崩型制剂的先决条件;生物黏附性好、药物易穿透的压敏胶是制备透皮制剂的关键;磷脂质量的优劣制约着脂质体靶向制剂的发展;性能稳定的高效率生产机械是生产高质量制剂产品的保障。目前我国制剂产品缺乏国际市场竞争力的主要原因是因新辅料、新机械的缺乏,而导致产品质量不稳定或难以有效地控制。研究开发药物制剂新辅料、新机械需要有关学科和部门的共同协作研究,随着制剂、剂型种类的日趋扩大、复杂,制剂质量的要求日益提高,没有符合各种需求的优质辅料,没有符合现代化生产的制药机械设备,就难以完成艰巨的药剂学任务。

#### (五) 中药剂型的整理、研究及创新

中医中药是我国的宝贵遗产,在近几十年里,对中成药的研究和生产虽然取得了较大的成就(如复方丹参等中药滴丸剂、西瓜霜喷雾剂、生脉注射剂等新剂型),但与日本等发达国家相比,中药制剂及剂型还存在较大的差距,特别是中药内在作用机理、治疗的物质基础等方面的研究较少或较浅,新剂型和新制剂设计的基本理论较缺乏,制约了中药制剂和剂型的发展。中药制剂的研究和创新不仅要吸取化学药制剂的长处,更应从中药的作用特性出发,采用适合中药的制剂技术(如固体分散技术、微粉化技术等),达到提高中药制剂疗效的目的。随着我国加入 WTO(世界贸易组织)以及处方药与非处方药(OTC)分类管理制度的实施,围绕中药特点开展中药新制剂、新剂型的研究开发工作,对促进我国制剂工业的长远发展,提高企业市场竞争力,弘扬中药事业具有重要意义。

### 三、药剂学的地位、作用及特点

药剂学是研究药物剂型和制剂的一门科学,它既围绕药物剂型和制剂展开,又对药物剂型和制剂的发展具有指导作用。

#### (一) 社会方面

药物制剂工业的先进性在一定程度上代表着一个现代工业国家的综合实力,在医药工业乃至国民经济中占有不容忽视的地位。

剂型和制剂是一切药物施予机体前的最终形式,必须保证具体制剂符合各项规定要求。剂型和制剂质量的优劣直接关系到治病救人的速度和质量,亦涉及经济成本和经济效益。优良的剂型和制剂不良反应少,疗效显著,患者乐于使用(依从性好),且便于运输和储存。剂型和制剂的生产情况体现了一个国家的医疗用药水平和工业生产水平的高低。

#### (二) 实践方面

在药品的研究、生产、使用等领域,乃至销售环节,都必须具备一定的药剂学知识。

1. 在研究领域中 任何原料药都必须制成适宜于一定给药途径的剂型,以发挥其最佳治疗效果,这就需要在掌握药物性质和药效的基础上,熟练地应用药剂学的理论和技术确定剂型。给药途径不同,药物的吸收程度和速度不同,药效亦存在差异。不同剂型的处方、制备工艺的选择、制剂稳定性研究、制剂质量控制等工作,均必须具备坚实的药剂学理论和实践知识才能完成。新剂型的研究开发和制剂改革,更需要药剂学理论作为指导。

2. 在生产领域中 企业生产的药物制剂都是经药品监督部门核准的品种,具有处方成

熟、工艺规范、制剂稳定、疗效确切、质量标准可行的特点,但由于原辅料来源、规格、批号的变化,制药机械参数的波动,操作人员技术熟练程度的差异,甚至气候环境的影响,都可能使制剂生产出现各种各样的困难和问题,这就需要有丰富的药剂学理论知识和生产实践经验的药学技术人才去解决。新产品的试制、中试放大等过程,都是药剂学工作者应承担的重要工作。

3. 在药品使用领域中 药剂师主要从事药品的发放和使用工作,他们不仅应掌握基本的药剂学知识,还应具备丰富的药物相互作用、药物剂量及其换算、制剂稳定性以及外观质量鉴别等多方面的知识。开展临床药学工作的人员,在对临床用药方案的设计、药效的观察、用药剂量的调整、血药浓度的监控、生物利用度的研究及评价、医药情报的收集及管理工作中,都离不开药剂学理论知识的指导和研究技能。

4. 在药品销售环节 如果药品销售人员不熟悉药物剂型的作用特点,一般较难与临床单位及患者沟通,介绍药品特点及使用知识时说服力不强。如缓控释制剂的作用特点一般包括:血药浓度平稳、作用平缓,降低不良反应,给药间隔延长、服药依从性提高等,且骨架型比包衣型更安全(因为包衣型有时可能发生“突释”现象)。

总之,药剂学在医疗卫生实践和工业实践中占据着极其重要的地位,对医药工业及其相关科学的发展具有较大的推动作用。

## 第二节 药剂学的发展及其分支学科

### 一、我国药剂学的发展简史

我国古代医药学起源极早,遗产极为丰富,药剂学是其重要组成部分,了解我国药剂学的形成和发展,对于学习、继承和发扬我国医药学具有一定的指导意义。对于我国药剂学的发展过程,根据其发展年代及研究内容,总体上可划分为三个时期:古代药剂学、近代药剂学和现代药剂学。

#### (一) 古代药剂学

早在神农时代的古书即有“神农尝百草,始有医药”的记载。古人在寻找食物的同时就发现了药材,药材原先大多是将新鲜植物捣碎使用,后来为了更好地发挥药效、方便使用,开始了加以修治和加工制成一定剂型的演变过程。随着生产力的逐渐发展和长期的医药实践,药剂制备技术不断得到提高和完善,剂型种类日渐丰富,逐渐形成了古代药剂学。在夏禹时代,先人逐渐从酿酒中发现了酒和曲的功用,到公元前 577 年已知用曲治胃病,实为曲剂之始而至今仍用之。

汤剂为最早使用的剂型之一,在商代即已创用,远在希波克拉底(公元前 460~前 377 年)及格林(公元 131~201 年)之前。明代李时珍(公元 1518~1593 年)在总结了 16 世纪以前我国医药实践的经验后,编著了著名的《本草纲目》一书,收录了 1 892 种药物,近 40 种剂型及 11 096 则附方,充分展现了我国古代医药学中丰富的药物剂型。总而言之,我国古代药物制剂的制造较早,剂型较多,制药技术富有科学性和实用性,这不仅为现代药剂学提供了研究资料,而且对世界药学的发展亦有重大贡献。

#### (二) 近代药剂学

在 19 世纪初至 20 世纪 50 年代的一百多年间,由于西洋医药的传入,对我国近代药剂学的发展产生了一定的影响,如片剂、胶囊剂、注射剂等药物剂型的生产和应用。在 20 世纪 80

年代之前,由于自然灾害以及政治方面等因素的影响,药剂学研究工作几乎处于停滞阶段。进入 80 年代,随着改革开放政策的实施,综合国力逐渐增强,人们的生活水平不断提高,对医药产品的要求亦随之发生改变,基本观念从“有病治病”转变为“无病防病”,过去人们关心药的“疗效”,现在人们关心药的“不良反应”。由于国家综合国力的增强,人们防病意识的提高,国家对医药领域的投入亦不断增加,特别是从“六五”计划开始,我国将药物制剂的研究开发列入了国家攻关项目,从此,我国医药事业进入了快速发展时期。在近二十年的时间里,我国医药工业获得了前所未有的成就,医药产业作为一个新兴产业在国民经济中的地位逐年提高,并逐渐成为国家支柱产业之一。进入 21 世纪,我国药剂学已从近代药剂学逐渐向现代药剂学时期发展。

## 二、药剂学分支学科的发展

药剂学在 19 世纪即成为一门独立的学科,在 20 世纪 40 年代之前,药剂学的主要内容是:阐明原料药物制成剂型的工艺、经验、用法和色香味等外观方面的各项要求。除了对化学合成药物中已知少数有效成分的植物药材的制剂用化学有效成分定量评价其质量外,绝大多数的制剂质量几乎都是以外观、定性及一些经验方法评价,在质量标准中经常是主观性指标多于客观性指标。随着科学技术的快速发展,目前药剂学已完成了从单一经验型向多方位研究型的转变过程,以现代科学理论为指导的现代药剂学实现了由“量变”到“质变”的跨越,并逐步发展、建立了各有侧重研究方向的药剂学分支学科(如物理药剂学、工业药剂学、生物药剂学、药物动力学、临床药学、制剂工程学及药用高分子材料学等),组成了一个较为完整的现代药剂学学科体系。

### (一) 工业药剂学(industrial pharmacy)

工业药剂学是研究药物制剂工业化生产设计的一门应用科学。该学科以物理药剂学为理论指导,以生物药剂学、药物动力学和临床药学对药物制剂在体内的运动规律、临床疗效等研究结果为基础,与生产力直接相关,是整个药剂学学科体系的主体。其宗旨是:研究适合工业化生产的药物剂型和生产工艺,实施药物制剂的规模化生产,向社会大量提供安全、有效、稳定、价格低廉、服用方便的药物制剂,为人类健康服务。其主要内容包括工业化生产方面基本理论(如剂型成型理论等)的研究,生产工艺设计,生产设备改进及产品质量控制等。其中心内容包括药物制剂处方中各组分的作用、用途和合理配伍,以及制备工艺的合理设计。

### (二) 物理药剂学(physical pharmacy)

物理药剂学是应用物理化学的基本原理、方法和手段研究药剂学中有关药物剂型设计的一门理论学科。在 20 世纪 50 年代该学科已基本形成相对独立的学科体系,主要通过对物质的化学、物理变化规律与机理的认识,指导药物制剂、剂型的实践。如:应用胶体化学及流变学的基本原理,指导混悬剂、乳剂、软膏剂等药物剂型的处方、工艺的设计和优化;应用粉体学原理指导药物固体剂型的处方、工艺的设计和优化;应用化学动力学原理评价、提高药物制剂稳定性;应用表面化学和络合原理阐述药物的增溶、助溶机理等。物理药剂学涉及的研究范围很广泛,并随着新学科、新技术的发展而不断扩展,如生物物理学、分子药理学、基因工程学、酶化学等现代学科的建立和发展,为药物靶向制剂的研究、开发奠定了坚实的理论基础;纳米芯片等微电子技术的发展,在不久的将来可能实现人体内机械给药装置的临床使用。总之,物理药剂学是药物新剂型发展的理论基础,重大基础理论的建立和突破必将导致药剂学学科的“飞跃”。

### (三) 生物药剂学(biopharmaceutics)

生物药剂学是研究药物、剂型、生物等因素与药效(包括疗效、副作用和毒性)间关系的学科。该学科于20世纪60年代迅速发展成为一门独立学科,主要研究药物在体内的量变规律及其影响因素,是药剂学学科体系中的主要基础学科之一。该学科的发展为合理设计药物剂型和给药方案、优化制剂处方和制备工艺、提高药品质量和临床疗效提供了科学保障。研究手段常常采用测定药物及其代谢产物在体内的吸收、分布、代谢和排泄的变化与疗效间的关系,阐明药物理化性质(如化学结构、溶解度、溶解速率、粒径、晶型等)、制剂处方(如原料、辅料种类及配比、附加剂等)、制备工艺、包装及贮存条件等剂型因素,生物因素(如年龄、种族、性别、遗传、生理、病理、心理等)以及其他因素(如食物、气候环境等)对药物疗效的影响。生物药剂学涉及面广、内容丰富,与生物化学、生理学、药理学、药物治疗学、药物动力学等有密切联系。

### (四) 药物动力学(pharmacokinetics)

药物动力学是研究药物在体内存在的方式与量变规律的学科。该学科始于20世纪30年代,60年代才普遍为人们所重视,70年代已发展成为一门独立的学科,主要研究药物在体内的存在位置、数量(或浓度)的变化与时间的关系,亦是药剂学学科体系中的主要基础学科之一,是研究药物在体内变化的重要工具。该学科根据药物在体内的配置状况,建立了“隔室模型”基本理论,通过对药物在不同“室”间的转运方式、速率以及级数和分布浓度的数学计算,从药物浓度变化和时间关系中寻找适当的数学模型和参数,采用特定的数学方程式定量描述药物在体内过程的动态规律。这些规律的发现,对科学地阐明药物的疗效、毒性和药浓间的关系,并对临床合理用药、药物剂型设计、药物结构改造及新药设计等具有重要指导作用。

### (五) 临床药学(clinical pharmacy)

临床药学是以患者为对象研究合理、有效和安全用药的学科,是医学和药学相互渗透、有机结合的交叉性学科。该学科始于20世纪60年代,70年代发展为独立科学。其主要任务是:指导临床正确选择和合理应用药物疗法。主要包括:药物制剂的临床研究及评价;药物制剂生物利用度研究及评价;药物配伍变化及相互作用研究和评价;临床用制剂和处方的研究;药物剂量的临床监控;个体化给药方案的设计及实施等。临床药学的出现,改变了医院部门中药剂工作者的传统观念,实现了以“药品为目标”到以“患者为目标”的观念转变,确立了药师指导临床用药的地位,为提高临床用药水平奠定了基础。

### (六) 制剂工程学(engineering of drug preparation)

制剂工程学是一门以相关科学理论和技术综合研究制剂生产实践的应用学科。该学科紧紧围绕制剂的需要来确立内容,即始终贯穿着研究如何将原、辅料生产出合格的制剂产品等问题。

### (七) 药用高分子材料学(polymer science in pharmaceutics)

药用高分子材料学是研究各种药用高分子材料的合成、结构和性能,该学科吸收高分子物理、高分子化学和聚合物工艺学的有关内容,为新剂型设计和新剂型处方提供新型高分子材料和新方法。在聚合物原理和特性以及各种合成的和天然的功能性聚合物的结构、性能和应用等方面,对创造新剂型、新制剂和提高制剂质量起着重要的支撑作用和推动作用。

药剂学各分支学科间的相对独立、互为补充的关系,是促进现代药剂学快速发展的根本所在,缺一不可。

### 三、药剂学的主要任务

近几十年我国制剂工业随着药剂学的高速发展,在剂型种类、制剂数量和产品质量上都取得了长足的进步,在较短的时间内基本完成了普通制剂制备理论及技术的研究,解决了以片剂、胶囊剂、注射剂等为主要剂型的生产技术难关,改变了我国制药企业生产设备及条件普遍落后的状况,实现了常规剂型的正常化、规模化及部分自动化生产。除此之外,在以下几方面亦取得了较大的成绩。

#### 1. 新辅料、新技术、新机械

(1) 药用辅料是研究开发新制剂及新剂型的物质基础,辅料性能的优劣与药物制剂质量直接相关。目前,尽管我国药用辅料与世界发达国家相比,存在的差距仍然较大,但较常规的高性能药用新辅料(如微晶纤维素、聚乙二醇、预胶化淀粉、羟丙甲纤维素、羧甲基淀粉钠、聚维酮、低取代羟丙基纤维素等)已实现了国产化,为生产高质量制剂奠定了坚实的物质基础。

(2) 新技术如固体分散技术、微粉化技术、微囊化技术、环糊精包合技术、磷脂复合技术等开发利用,是研究开发药物新制剂及新剂型的技术前提,只有建立新的制剂技术,才能顺利实现制剂、剂型的更新换代。目前我国的制剂技术研究水平与世界发达国家存在的差距较小,但在新技术的工业化生产水平方面仍然有较大的差距。

(3) 高性能机械设备是实现高质量制剂生产的必要工具,近年来随着我国机械加工水平的不断提高,经过引进、仿制、改造和创新等方法,开发了流化床干燥、制粒和包衣装置,气流粉碎机,胶体磨,超声波洗瓶机,微波干燥仪,三维高效混合机,注射剂生产联动线,胶囊全自动灌装机等制剂生产新型机械设备,为发展药品生产、改善劳动条件、降低劳动强度、提高生产效率以及保证产品质量等方面提供了保障。

#### 2. 新制剂及新剂型

由于新原料药的研究开发成本高、周期长、风险大,而新制剂、新剂型的研究开发相对成本低、周期短、风险小,近年来,世界各大制药企业对药物制剂及剂型的研究和开发较为关注,并投入了较多的人力、物力和财力,使得新制剂和新剂型的开发研究进入了一个崭新的发展时期。我国药剂工作人员亦作了很多努力,并取得了较多的研究成果。

(1) 缓控释制剂:据不完全统计,目前我国经卫生部和国家药品监督管理局审核批准的缓控释制剂有 200 多个品种,一些品种已在临床大量使用(如硝苯地平缓释片和控释片、尼莫地平缓释胶囊和缓释片、双氯灭痛缓释胶囊等),提高了我国临床用药水平,取得了较好的社会和经济效益。

(2) 中药新剂型:中药滴丸、微滴丸在临床取得了较好的疗效,为研究开发新型中药新制剂、新剂型开创了较好的局面。中药缓控释制剂的开发亦在深入研究之中。

(3) 高效、速释型制剂:如分散片、口溶片、速崩片、喷雾剂、粉末吸入剂等的研究开发,使得临床用药更为方便、快速、有效。阿奇霉素、复方新诺明等分散片已用于临床。

(4) 透皮给药制剂与皮下植入制剂:如东莨菪碱、雌二醇贴剂等超长时间给药制剂亦已面市,为长期治疗、预防临床疾病提供了便利,提高了患者的用药顺应性,极大地改善了患者的生活质量。

(5) 靶向给药制剂:如脂质体、微囊、毫微粒、毫微囊、微乳、复乳等在研究领域已取得了令人鼓舞的进展,其研究开发前景看好。注射用紫杉醇脂质体已用于临床。

### 3. 质量控制

随着定量方法、分析手段及检测仪器的不断发展,我国药物制剂质量标准的制定更加完善、更加合理,要求更加严格、更加规范。从 2005 年版《中华人民共和国药典》收录的内容可知,在药物质量控制方面有不少新的进展,概括如下:

(1) 许多中药制剂已明确规定需检查、测定的项目,特别在主要成分的控制方面,已从“限量”逐渐向“定量”过渡。中药新产品的质量控制必需包括有效成分的定量、限量测定以及定性检查,有时甚至需提供有效成分的“指纹图谱”,逐步改变了过去中药制剂质量无保障的弊端,为保证中药制剂质量的安全性、有效性、稳定性提供了有力的保障,同时为中药制剂能够进入国际市场铺平了道路。

(2) 大量采用先进的科学仪器(如高效液相色谱仪、气相色谱仪、薄层扫描仪等),确保对微量有效成分检测的准确性。

(3) 对难溶、难吸收等易发生临床疗效差异的药物制剂广泛采用溶出度测定取代崩解时限测定,严格控制产品体外溶出行为,保证药物临床疗效;对缓控释制剂则要求释放度测定,采用“三个时间点控制释放”要求进行质量监控,保证其缓控释性能。

(4) 对剧药、毒药及小剂量药物实行含量均匀度检查方法,替代装量差异等粗放式检查方法,进一步提升了制剂质量控制要求,提高了临床用药的安全性。

严格的质量控制标准,仅仅是对产品质量优劣的评价,而保证药品质量的关键是药品的生产过程。对优质产品的生产而言,先进的制剂技术是核心,科学的规范管理是根本,只有二者有机地结合,才能从真正意义上实现产品质量的有效控制。目前,国家食品药品监督管理局已在药品生产部门全面实行《药品生产质量管理规范》,这对提高我国企业市场竞争力,提高我国药品质量,提高我国总体医药水平等方面的影响极其深远。

## 四、现代药剂学及其发展方向

现代药剂学的核心内容是药物制剂与剂型的现代化。无论何种新、老剂型,只要其包含现代科学技术,则都属于现代药剂学范畴。因此,现代药剂学发展的总体方向是:常规药物剂型的挖掘、改造、完善和提高;新剂型、新辅料、新技术、新工艺及新设备的研究开发;药剂学理论的研究与方法的创新。

### 1. 常规药物剂型

片剂、胶囊剂、注射剂、软膏剂等常规剂型在医疗过程中仍占据主导地位,这些剂型是药物制剂的基本形式,在今后很长时期内仍将发挥其重要作用,各种速释、高效型药物制剂仍需采用这些形式给药,即使目前迅速发展的药物传递系统最终也离不开它们。挖掘、改造、完善和提高常规剂型在药物临床用药中的作用,是现代药剂学研究发展的重要内容之一。常规制剂一旦与现代科学技术相结合,其对现代药剂学发展的贡献将不可低估。就片剂而言,无论其制剂外观还是内在质量,现代药剂学技术的应用使该剂型取得了巨大的发展。如心型片、环型片、微型片、薄膜衣片、多层片、包芯片、口溶片及分散片等片剂的制备,以及溶出度、释放度、含量均匀度及生物利用度等有关制剂内在质量标准的提高,不仅提高了临床用药的安全性和有效性,而且充实了现代药剂学的研究内容。

### 2. 药物传递系统(drug delivery systems, DDS)

药物传递系统是现代药剂学中新剂型和新制剂研究成果的典型代表,是现代科学技术进步的结晶。该系统无论在理论系统的研究、新型制剂和制备工艺的设计、临床治疗中的应用等

方面都取得了重大的进展,主要包括口服缓控释系统、透皮给药系统和靶向给药系统。

(1) 口服缓控释系统(sustained-release and controlled-release delivery systems):该系统是现代药剂学中发展速度最快的一类新型给药系统,该系统主要是在常规剂型(如片剂、胶囊剂、颗粒剂及溶液剂等剂型)的基础上,采用缓控释制备技术延缓和控制药物的释放速度,以提高药物疗效,降低不良反应,延长给药间隔以及提高患者服药顺应性。

(2) 透皮给药系统(transdermal therapeutic systems, TTS):该系统系指药物经皮肤吸收入血后发挥作用的一类新型给药系统,突破了生理学“皮肤屏障”的常规知识,开创了一种新型给药途径。东莨菪碱是第一个用于临床治疗晕动病的透皮给药制剂,硝酸甘油是临床应用最广泛的透皮贴剂之一。

(3) 靶向给药系统(targeted drug delivery systems, TDDS):该系统系指采用一定的制剂技术将药物定向地浓集于病变部位(靶区)的一类新型给药系统,可极大地提高药物的治疗效果,降低不良反应。我国是脂质体制剂最早用于临床的国家之一,目前脂质体主要用于抗肿瘤药物的载体,旨在提高用药的安全性和有效性。

### 第三节 药典、处方和 GMP

#### 一、药典

药典(pharmacopoeia)系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。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。

#### 二、《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》,ChP)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。综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后至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《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。

#### 三、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》(United States Pharmacopoeia, USP)、《英国药典》(British Pharmacopoeia, BP)、《日本药局方》(the Japanese Pharmacopoeia, JP)、《欧洲药典》(European Pharmacopoeia, EP)和《国际药典》(the International Pharmacopoeia, IntPh)等。