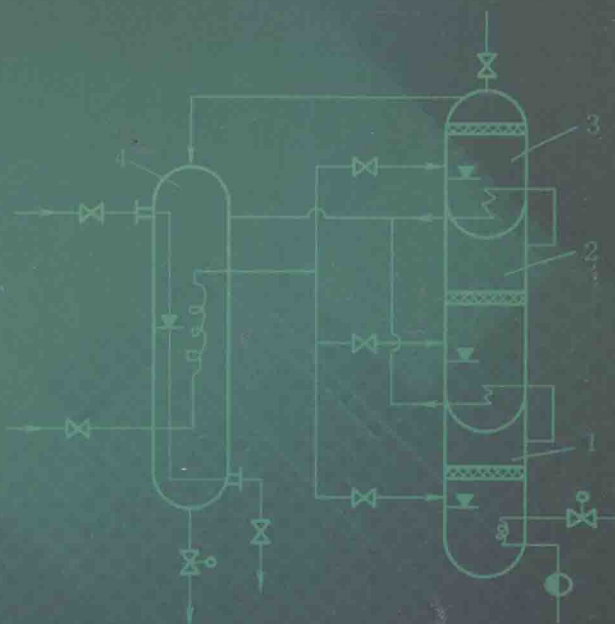


国家卫生和计划生育委员会“十二五”规划教材
全国高等医药教材建设研究会“十二五”规划教材
全国高等学校制药工程、药物制剂专业规划教材
供制药工程、药物制剂、药学专业用

制药辅料与药品包装

主 编 程 怡 傅超美

副主编 桂双英 狄留庆



人民卫生出版社
PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE

国家卫生和计划生育委员会“十二五”规划教材
全国高等医药教材建设研究会“十二五”规划教材
全国高等学校制药工程、药物制剂专业规划教材
供制药工程、药物制剂、药学专业用

制药辅料与药品包装

主 编 程 怡 傅超美

副主编 桂双英 狄留庆

编 者 (以姓氏笔画为序)

刘宏飞(江苏大学药学院)

时 军(广东药学院)

狄留庆(南京中医药大学)

陆 洋(北京中医药大学)

袁子民(辽宁中医药大学)

桂双英(安徽中医药大学)

彭新生(广东医学院)

程 怡(广州中医药大学)

傅超美(成都中医药大学)

鄢海燕(皖南医学院)



人民卫生出版社
PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE

图书在版编目(CIP)数据

制药辅料与药品包装/程怡,傅超美主编. —北京:人民卫生出版社,2014.4

ISBN 978-7-117-18667-4

I. ①制… II. ①程… ②傅… III. ①制药工业-辅料-高等学校-教材②药品-包装-高等学校教材 IV. ①TQ460.6

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2014)第 043579 号

人卫社官网	www.pmph.com	出版物查询, 在线购书
人卫医学网	www.ipmph.com	医学考试辅导, 医学数据库服务, 医学教育资源, 大众健康资讯

版权所有, 侵权必究!

制药辅料与药品包装

主 编: 程 怡 傅超美

出版发行: 人民卫生出版社(中继线 010-59780011)

地 址: 北京市朝阳区潘家园南里 19 号

邮 编: 100021

E - mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-59787592 010-59787584 010-65264830

印 刷: 北京市卫顺印刷厂

经 销: 新华书店

开 本: 787×1092 1/16 印张: 20

字 数: 499 千字

版 次: 2014 年 4 月第 1 版 2014 年 4 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-18667-4/R · 18668

定 价: 35.00 元

打击盗版举报电话: 010-59787491 E-mail: WQ@pmph.com

(凡属印装质量问题请与本社市场营销中心联系退换)

国家卫生和计划生育委员会“十二五”规划教材 全国高等学校制药工程、药物制剂专业规划教材

出版说明

《国家中长期教育改革和规划纲要(2010-2020年)》和《国家中长期人才发展规划纲要(2010-2020年)》中强调要培养造就一大批创新能力强、适应经济社会发展需要的高质量各类型工程技术人才,为国家走新型工业化发展道路、建设创新型国家和人才强国战略服务。制药工程、药物制剂专业正是以培养高级工程化和复合型人才为目标,分别于1998年、1987年列入《普通高等学校本科专业目录》,但一直以来都没有专门针对这两个专业本科层次的全国规划性教材。为顺应我国高等教育教学改革与发展的趋势,紧紧围绕专业教学和人才培养目标的要求,做好教材建设工作,更好地满足教学的需要,我社于2011年即开始对这两个专业本科层次的办学情况进行了全面系统的调研工作。在广泛调研和充分论证的基础上,全国高等医药教材建设研究会、人民卫生出版社于2013年1月正式启动了全国高等学校制药工程、药物制剂专业国家卫生和计划生育委员会“十二五”规划教材的组织编写与出版工作。

本套教材主要涵盖了制药工程、药物制剂专业所需的基础课程和专业课程,特别是与药专业教学要求差别较大的核心课程,共计17种(详见附录)。

作为全国首套制药工程、药物制剂专业本科层次的全国规划性教材,具有如下特点:

一、立足培养目标,体现鲜明专业特色

本套教材定位于普通高等学校制药工程专业、药物制剂专业,既确保学生掌握基本理论、基本知识和基本技能,满足本科教学的基本要求,同时又突出专业特色,区别于本科药学专业教材,紧紧围绕专业培养目标,以制药技术和工程应用为背景,通过理论与实践相结合,创建具有鲜明专业特色的本科教材,满足高级科学技术人才和高级工程技术人才培养的需求。

二、对接课程体系,构建合理教材体系

本套教材秉承“精化基础理论、优化专业知识、强化实践能力、深化素质教育、突出专业特色”的原则,构建合理的教材体系。对于制药工程专业,注重体现具有药物特色的工程技术性要求,将药物和工程两方面有机结合、相互渗透、交叉融合;对于药物制剂专业,则强调不单纯以学科型为主,兼顾能力的培养和社会的需要。

三、顺应岗位需求,精心设计教材内容

本套教材的主体框架的制定以技术应用为主线,以“应用”为主旨甄选教材内容,注重学生实践技能的培养,不过分追求知识的“新”与“深”。同时,对于适用于不同专业的同一

课程的教材,既突出专业共性,又根据具体专业的教学目标确定内容深浅度和侧重点;对于适用于同一专业的相关教材,既避免重要知识点的遗漏,又去掉了不必要的交叉重复。

四、注重案例引入,理论密切联系实践

本套教材特别强调对于实际案例的运用,通过从药品科研、生产、流通、应用等各环节引入的实际案例,活化基础理论,使教材编写更贴近现实,将理论知识与岗位实践有机结合。既有用实际案例引出相关知识点介绍,把解决实际问题的过程凝练至理性的维度,使学生对于理论知识的掌握从感性到理性;也有在介绍理论知识后用典型案例进行实证,使学生对于理论内容的理解不再停留在凭空想象,而源于实践。

五、优化编写团队,确保内容贴近岗位

为避免当前教材编写存在学术化倾向严重、实践环节相对薄弱、与岗位需求存在一定程度脱节的弊端,本套教材的编写团队不但有来自全国各高等学校具有丰富教学和科研经验的一线优秀教师作为编写的骨干力量,同时还吸纳了一批来自医药行业企业的具有丰富实践经验的专家参与教材的编写和审定,保障了一线工作岗位上先进技术、技能和实际案例作为教材的内容,确保教材内容贴近岗位实际。

本套教材的编写,得到了全国高等学校制药工程、药物制剂专业教材评审委员会的专家和全国各有关院校和企事业单位的骨干教师和一线专家的支持和参与,在此对有关单位和个人表示衷心的感谢!更期待通过各校的教学使用获得更多的宝贵意见,以便及时更正和修订完善。

全国高等医药教材建设研究会

人民卫生出版社

2014年2月

附:国家卫生和计划生育委员会“十二五”规划教材 全国高等学校制药工程、药物制剂专业规划教材目录

序号	教材名称	主编	适用专业
1	药物化学 *	孙铁民	制药工程、药物制剂
2	药剂学	杨 丽	制药工程
3	药物分析	孙立新	制药工程、药物制剂
4	制药工程导论	宋 航	制药工程
5	化工制图	韩 静	制药工程、药物制剂
5-1	化工制图习题集	韩 静	制药工程、药物制剂
6	化工原理	王志祥	制药工程、药物制剂
7	制药工艺学	赵临襄 赵广荣	制药工程、药物制剂
8	制药设备与车间设计	王 沛	制药工程、药物制剂
9	制药分离工程	郭立玮	制药工程、药物制剂
10	药品生产质量管理	谢 明 杨 悦	制药工程、药物制剂
11	药物合成反应	郭 春	制药工程
12	药物制剂工程	柯 学	制药工程、药物制剂
13	药物剂型与递药系统	方 亮 龙晓英	药物制剂
14	制药辅料与药品包装	程 怡 傅超美	制药工程、药物制剂、药学
15	工业药剂学	周建平 唐 星	药物制剂
16	中药炮制工程学 *	蔡宝昌 张振凌	制药工程、药物制剂
17	中药提取工艺学	李小芳	制药工程、药物制剂

注:*教材有配套光盘。

全国高等学校制药工程、药物制剂专业 教材评审委员会名单

主任委员

尤启冬 中国药科大学

副主任委员

赵临襄 沈阳药科大学

蔡宝昌 南京中医药大学

委 员 (以姓氏笔画为序)

于奕峰 河北科技大学化学与制药工程学院

元英进 天津大学化工学院

方 浩 山东大学药学院

张 珩 武汉工程大学化工与制药学院

李永吉 黑龙江中医药大学

杨 帆 广东药学院

林桂涛 山东中医药大学

章亚东 郑州大学化工与能源学院

程 怡 广州中医药大学

虞心红 华东理工大学药学院

前 言

本书为国家卫生和计划生育委员会“十二五”规划教材。根据普通高等学校制药工程、药物制剂、药学等相关专业的教学要求编撰。

药用辅料是保证药物制剂生产和发展的基础物质,是药物制剂重要的组成部分,没有辅料就没有药品和新剂型设计与创新。21 世纪制药辅料和药品包装材料的快速发展,为制剂技术带来了新的发展契机,促进了更具人性化设计的剂型研发上市,在增强主药的稳定性、延长药剂的有效期、调控药物的释放速度和释放部位、改变药物在体内的吸收程度、增加生物利用度等各方面为患者提供优质高效的药品。但同时人们也逐渐发现被认为安全的辅料在临床中也会出现使用不当或自身存在不良作用,药品包装材料也会影响药品的质量、有效性和安全性,需要对药用辅料及药包材的合理使用进行系统全面的学习认知。但目前尚缺少与之发展相适应的本科层次的规划教材,本书旨在通过系统介绍辅料和药品包装材料的理论与实践和政策法规知识,弥补专业课程中相关内容的不足。

全书共十二章,分为上下两篇,上篇重点介绍辅料,内容包含了名称、来源与制法、化学结构、性质、标准、规格、应用、注意事项、实例等,同时还系统介绍了我国制药辅料的应用法规与注册管理法规;下篇则主要围绕药品包装材料(简称药包材),涵盖了常用药包材、与药物相容性研究,以及药包材标准。本书还在附录中,编写了可供教学参考安排的辅料与药包材实验。全书重在紧密联系实际应用,除介绍常用制药辅料的基本内容外,还适当拓展介绍了复合辅料应用、新型辅料研究进展。

本书可供医药院校制药工程、药物制剂、药学专业等相关专业使用,也可作为教师、研究生及从事科研开发、工艺设计和生产的技术人员的实用参考书。使用本教材时,可根据教学时数及实验条件适当取舍。

本书由全国高等医药教材建设研究会、人民卫生出版社组织一线教学专家及中青年骨干教师编写。每章的主要编写者和审修者:第一章程怡编写,桂双英审修;第二、三章鄢海燕编写,时军审修;第四章狄留庆编写,傅超美、程怡审修;第五章袁子民编写,傅超美审修;第六章桂双英编写,刘宏飞协编,程怡审修;第七章时军编写,桂双英审修;第八章刘宏飞编写,程怡协编,程怡、桂双英审修;第九章傅超美编写,狄留庆审修;第十章至十二章彭新生编写,

傅超美审修。附录的实验指导由陆洋编写,程怡协编、审修。

本教材的编写得到了编者所在单位的大力支持,在此表示衷心感谢!

由于初版,时间紧,限于水平,难免有问题与疏漏,恳请使用本教材的师生和读者不吝赐教,提出宝贵意见,以便今后修订完善。

程 怡

2014 年 2 月

目 录

上篇 制 药 辅 料

第一章 绪论	1
第一节 概述.....	1
一、辅料的概念.....	1
二、辅料在制剂中的作用.....	1
三、辅料合理使用的重要性.....	2
第二节 制药辅料的分类.....	2
一、按辅料的来源分类.....	2
二、按作用和用途分类.....	3
三、按给药途径分类.....	3
四、按剂型分类.....	3
第三节 制药辅料的发展概况.....	3
一、我国制药辅料的发展历史.....	3
二、国外制药辅料的发展历史.....	4
三、现代制药辅料的发展现状.....	4
第四节 制药辅料的相关管理法规.....	5
一、标准管理和注册管理.....	5
二、主要管理法规.....	6
三、药用辅料使用的原则.....	6
四、国外对药用辅料的管理概况.....	7
第二章 溶剂类辅料	8
第一节 极性溶剂.....	8
水(8) 甘油(11) 二甲基亚砜(13) 酒(14) 其他常用极性溶剂(乙二胺、二乙胺、一乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺)(15)	
第二节 半极性溶剂.....	16
乙醇(16) 丙二醇(17) 其他半极性溶剂(聚乙二醇 400、聚乙二醇 600、丙酮)(19)	

第三节 非极性溶剂	19
乙酸乙酯(19) 油酸乙酯(20) 轻质液状石蜡(21) 大豆油(23) 氢化蓖麻油(24) 二甲硅油(25) 其他非极性溶剂(石油醚、花生油、麻油)(27)	

第三章 无机化合物辅料

第一节 酸	28
硫酸(28) 盐酸(29) 枸橼酸(30) 醋酸(32) 缬氨酸(33) 其他酸类辅料(甘氨酸、天冬氨酸、谷氨酸)(34)	
第二节 碱	35
浓氨溶液(35) 氢氧化钠(36)	
第三节 盐	37
氯化钠(37) 枸橼酸钠二水合物(39) 氯化钾(40) 其他盐类辅料(磷酸二氢钠、磷酸氢二钠、磷酸二氢钾、磷酸氢二钾、硫代硫酸钠、亚硫酸钠)(41) (亚硝酸钠、水杨酸钠、盐酸普鲁卡因)(42)	
第四节 其他无机化合物辅料	42
尿素(42) 活性炭(43) 硬脂酸镁(44) 滑石粉(46) 羊毛脂(47) 氧化锌(48) 其他无机化合物辅料(硅藻土、微粉硅胶)(50)	

第四章 低分子药用辅料

第一节 糖类	51
蔗糖(51) 乳糖(52) 葡萄糖(54) 麦芽糖(饴糖)(55) 单糖浆(56) 蜂蜜(57) 果糖(57)	
第二节 代糖类	59
糖精(59) 环拉酸钠(60) 蛋白糖(61) 阿司帕坦(62) 罗汉果甜苷(63) 甜菊苷(64) 甘露醇(65) 山梨醇(66)	
第三节 制药用气体	67
氮气(67) 二氧化碳(68) 氦气(69) 正丁烷(69) 四氟乙烷(70) 七氟丙烷(71)	
第四节 药用芳香油	72
八角茴香油(72) 小茴香油(72) 肉桂油(73) 肉桂醇(74) 橙皮油(74) 橙皮甙(75) 橄榄油(75) 焦糖(76) 姜黄素(77) 红氧化铁(78) 朱砂(78) 苋菜红(79) 胭脂红(80) 柠檬黄(81)	
第五节 防腐剂	81
苯甲酸(81) 苯甲酸钠(82) 山梨酸(83) 山梨酸钾(84) 羟苯甲酯(85) 羟苯乙酯(86) 羟苯丙酯(87) 羟苯丁酯(88) 苯酚(88)	
第六节 其他	89
烟酰胺(89) 甲酰苯胺(90) 硫脲(91) 乌拉坦(92) 对氨基苯甲酸(92) 白凡士林(93) 月桂氮革酮(94)	

第五章 药用表面活性剂

第一节 概述	96
一、表面活性剂的概念及结构特征	96
二、表面活性剂的分类及基本性质	96
三、药用表面活性剂的应用	96

第二节 阴离子型表面活性剂	96
一、高级脂肪酸盐	96
硬脂酸钠(97) 软皂(98) 硬脂酸钙(99)	
二、硫酸化物	100
硫酸化蓖麻油(100) 十二烷基硫酸钠(100)	
三、磺酸化物	101
二辛基琥珀酸磺酸钠(101) 十二烷基苯磺酸钠(102)	
第三节 阳离子型表面活性剂	103
苯扎氯铵(103) 苯扎溴铵(104) 度米芬(105)	
第四节 两性离子型表面活性剂	106
大豆磷脂(106) 蛋黄卵磷脂(108)	
第五节 非离子型表面活性剂	109
一、脂肪酸甘油酯	109
单硬脂酸甘油酯(109)	
二、多元醇型	110
蔗糖硬脂酸酯(110) 月桂山梨坦(司盘 20)(112) 棕榈山梨坦(司盘 40)(113) 硬脂山梨坦(司盘 60)(114) 油酸山梨坦(司盘 80)(116) 三油酸山梨坦(司盘 85)(117) 聚山梨酯 20(118) 聚山梨酯 40(120) 聚山梨酯 60(121) 聚山梨酯 80(122)	
三、聚氧乙烯型	124
硬脂酸聚炔氧(40)酯(124) 平平加 O(126) 聚氧乙烯蓖麻油(127) 乳化剂 OP(128)	
四、聚氧乙烯-聚氧丙烯共聚物	129
泊洛沙姆 188(130)	
第六章 天然及半合成药用高分子辅料	132
第一节 天然高分子亲水胶类	132
阿拉伯胶(132) 明胶(134) 壳聚糖(136) 果胶(138) 黄原胶(139) 琼脂(141) 海藻酸钠(143) 虫胶(144) 白蛋白(人血白蛋白)(146)	
第二节 淀粉及其衍生物	147
淀粉(147) 糊精(150) 预胶化淀粉(151) 羧甲基淀粉钠(153) 环糊精(155) 羟丙基- β -环糊精(157)	
第三节 纤维素	159
微晶纤维素(159) 粉状纤维素(161)	
第四节 纤维素衍生物	162
一、纤维素酯类	162
醋酸纤维素(162) 邻苯二甲酸醋酸纤维素(164)	
二、纤维素醚类	165
羟乙基纤维素(165) 羟丙基甲基纤维素(166) 羧甲基纤维素钠(169) 交联羧甲基纤维素钠(171) 甲基纤维素(172) 乙基纤维素(174) 羟丙基纤维素(176)	
第五节 其他类	178
巴西棕榈蜡(178) 卵磷脂(179) 胆固醇(181) 单油酸甘油酯(182) 植烷三醇(183)	
第七章 合成高分子辅料	185
第一节 丙烯酸类	185

聚丙烯酸和聚丙烯酸钠(185) 交联聚丙烯酸钠(187) 卡波姆(188) 丙烯酸树脂类(191)	
第二节 乙烯基类	196
聚乙烯醇(196) 乙烯-醋酸乙烯(酯)共聚物(199) 聚维酮(201) 交联聚维酮(203)	
第三节 环氧乙烷类	205
聚乙二醇(205) 泊洛沙姆(208) 聚氧乙烯蓖麻油衍生物(211)	
第四节 生物降解辅料	213
一、聚酯类	213
聚乙醇酸(213) 聚乳酸及乳酸-乙醇酸共聚物(214) 聚己内酯及己内酯-乙醇酸共聚物(216)	
二、聚原酸酯	217
三、聚 α -氰基丙烯酸烷基酯	218
四、聚酸酐	219
五、氨基酸类聚合物	220
第五节 离子交换及大孔吸附树脂	221
离子交换树脂(221) 大孔吸附树脂(224)	
第八章 新型复合辅料	226
第一节 预混辅料	226
Cellactose [®] 80(227) StarLac [®] (228) 直压甘露醇颗粒(228) RetaLac [®] (229) 功能型乳糖(230) Avicel [®] HFE-102(231) Avicel [®] DG(231) Avicel [®] RC(231) 二氧化硅二甲硅油混合物(231) Di-Pac [®] (232) Ludipress [®] (232) MicroceLac [®] 100(232) Surelease [®] (233) Aquacoat [®] (233) Aquacoat [®] ECD(234) Aquacoat [®] CPD(234) OPADRY(234) Kollicoat [®] SR30D(235)	
第二节 压敏胶类	235
丙烯酸酯压敏胶(235) 硅橡胶压敏胶(236) 聚异丁烯类压敏胶(237)	
第三节 高分子水分散体	238
一、概述	238
二、水分散体包衣液的处方组成	239
三、水分散体的性质	239
四、水分散体的制备方法	240
五、常用的水分散体及其制备	240
第九章 药用辅料法规与注册	242
第一节 药用辅料的标准与法规	242
一、药用辅料的标准	242
二、药用辅料的法规	244
第二节 药用辅料的注册与申报	246
一、我国药用辅料的注册与申报	246
二、国外药用辅料在注册与申报方面的相关规定	253

下篇 药品包装材料

第十章 药品包装材料	255
第一节 概述	255
一、药品包装材料的概念	255
二、药品包装材料的分类	255
三、我国药品包装材料的应用发展	256
第二节 塑料药包材	257
一、塑料药包材的特点	257
二、塑料药包材的主要检查项目	257
三、常用的塑料药包材	257
四、塑料药包材的应用	258
第三节 玻璃药包材	259
一、玻璃药包材的特点	260
二、玻璃药包材的主要检查项目	260
三、常用玻璃药包材	261
四、玻璃药包材的应用	262
第四节 纸类药包材	262
一、纸类药包材的特点	263
二、纸类药包材的主要检查项目	263
三、常用纸类药包材	263
四、纸类药包材的应用	264
第五节 金属类药包材	264
一、金属药包材的特点	264
二、金属药包材的主要检查项目	265
三、常用金属药包材	265
四、金属药包材的应用	265
第六节 复合药包材	267
一、复合膜的特点	267
二、复合膜的检查项目	267
三、复合膜的结构与组成	267
四、常用复合膜的种类及特点	268
五、复合药包材的应用	269
第七节 橡胶药包材	270
一、橡胶药包材的特点	270
二、橡胶药包材的主要检查项目	270
三、常用橡胶药包材	270
四、橡胶药包材的应用	271
第八节 陶瓷药包材	272

一、陶瓷药包材的特点	272
二、口服固体药用陶瓷瓶的主要检查项目	272
三、应用	272
第十一章 药品包装材料与药物相容性试验	273
第一节 概 述	273
第二节 药品包装材料与药物相容性试验指导原则	274
一、相容性研究的基本思路	274
二、相容性试验测试方法的建立	274
三、相容性试验的条件	274
四、包装材料与药物相容性的重点考察项目	275
第三节 化学药品注射剂与塑料包装材料相容性研究	276
一、相容性研究过程	276
二、相容性试验内容与分析方法	277
三、试验结果分析与安全性评价	280
第十二章 药品包装材料的标准	284
一、药包材的质量要求	285
二、药包材的质量标准	285
三、药品包装的法律法规	286
附录 制药辅料与药品包装实验指导	287
实验须知	287
实验报告格式	287
实验一 澄清实验	287
实验二 辅料对片剂崩解、药物溶出的影响	289
实验三 高分子水溶胶的溶胀与助悬	291
实验四 肠溶薄膜包衣实验	293
实验五 常用表面活性剂的理化性质考察	295
实验六 不同包装材料的抗湿性能实验	297
中文索引	300
英文索引	303

上篇 制药辅料

第一章 绪 论

第一节 概 述

一、辅料的概念

药用辅料(pharmaceutical excipients)是指在生产药品和处方调配时所添加的赋形剂和附加剂,是除活性成分以外,在安全性方面已进行合理评估,且包含在药物制剂中的物质。药物在临床使用前必须将药物的一定形式制成各种不同的制剂施予患者,而辅料正是赋予制剂成型和存在的物质基础,因此制剂包括药物和辅料两部分内容。例如在生产片剂中,除药物组分之外,还需要添加填充剂、润湿剂、黏合剂、崩解剂、润滑剂、吸收剂等,才能压制成符合质量要求的片型;口服液体制剂生产中除了加入制剂用水之外,通常还需要加入适量增溶剂、助溶剂、助悬剂、乳化剂等表面活性剂以及抑菌剂等,才能保证液体制剂的质量和外观;栓剂、软膏剂中需要加入不同的基质才能赋予剂型的形态。总之,药物制成适宜的剂型而加入的其他所有物料统称为药用辅料。药用辅料研究的范围不仅包括了药物制剂成品中的必需物料,也包括制剂的包衣材料、包囊材料、成膜材料、包合材料以及制剂工艺中所需要的有机溶剂以及吸附剂、助滤剂、冷凝剂等,这些物料在药物制剂的制备生产过程中也应属于药用辅料的范畴。

二、辅料在制剂中的作用

药用辅料对药物制剂的生产、成型、改变给药途径、控制或改变药物体内释过程 and 体内分布、改善药物生物利用度等各方面都起着重要的作用。通过药物组分中合理使用单一辅料、功能性辅料以及复合预混辅料的制剂配方,达到药品的“三效”(高效、速效、长效)和三小(毒性小、副作用小、剂量小)的制剂目标。辅料作用主要包括:①有利于药物制剂生产加工成理想的剂型;②有利于不同类型的药物贮存过程的稳定,保质期延长;③有利于使药物制剂的外表更为美观并从外观上识别药物;④辅料经物理改性形成预混复合辅料品种,有利于更好的改善药物制剂成型的性能如:吸湿性、分散性、溶解性,可压性、流动性、均匀性、

薄膜包衣的一致性、粉体高度分散性、沉降、改变药物的溶出度等物理化学稳定性;⑤有利于控制药物的体内行为如定时、定位释放,缓释、控释、速释、靶向给药;⑥控制药物经皮全身吸收传递系统(drug delivery system, DDS)。随着新辅料的不断发展,提升了现代制剂技术的水平,在重大疾病治疗上提供了更多的优质药品。

三、辅料合理使用的重要性

药用辅料通常是一类化学性质稳定、无生物活性、不与主药发生化学反应、不影响主药的溶出测定、不影响疗效及安全性的一类物质,应选择安全的药用辅料。近年发现一些辅料仍存在生物活性而非惰性,会改变药物的作用。如三聚氰胺,临床上相当部分药物的不良反应是由于辅料违规使用或使用量不当引起的,重者还将危及生命。如1930年发生在美国田纳西州的“磺胺酰剂事件”,由于采用工业溶剂二甘醇代替乙醇生产磺胺酰剂,导致数百名患者肾衰竭和死亡;2006年发生在我国广东的“齐二药事件”,某公司因利益驱使采用化工原料二甘醇代替药用辅料丙二醇生产“亮菌甲素注射液”引发重大医疗事故;2012年毒胶囊事件,系囊材生产企业使用工业明胶制作囊壳所致。以前认为是安全的辅料在临床长期应用中也逐渐发现存在不良反应,如吐温-80、聚氧乙烯化蓖麻油、丙二醇等在注射剂中用量较大时产生溶血现象;注射用PVP(聚乙烯吡咯烷酮,聚维酮)静脉注射时出现妨碍凝血的隐患;注射剂中的依地酸二钠可以络合注射液中的金属离子,但注射进入人体内可以螯合体内的钙离子,造成人体内血钙浓度降低;羟丙基 β -环糊精对多种难溶性药物都有较好的增溶作用,但文献报道该辅料有一定的肾毒性,因而其使用宜慎重;美国流行病学研究表明某些邻苯二甲酸盐可能会影响到人类的生殖和发育,2012年3月,FDA发布了一份《对某些邻苯二甲酸盐作为辅料用于CDER监管的产品中做出限制》的指南草案;美国FDA药品评价和研究中心(CDER)指出人类接触邻苯二甲酸二丁酯(DBP)和邻苯二甲酸酯(DEHP)可能遭遇潜在健康风险。除此之外,辅料的规格具有不同用途,如聚乙二醇(PEG)不同分子量规格,其中PEG-200、400、600可作为注射剂中的增溶剂,而PEG-4000、6000则为软膏和栓剂中的基质,不能用于注射。使用辅料还需要注意严格控制来源的一致性。选择药用辅料供应商应选择具有符合GMP生产条件和具有药品生产许可证的厂商,并尽量保证同一辅料相对稳定的供应商。因为不同辅料生产企业的生产工艺不同,辅料产品的指标也会有某种程度的差异,如果经常变换供应商,生产企业就不能很好地对其产品质量进行有效控制。总之,制剂中辅料必须科学、合理、安全的使用。

第二节 制药辅料的分类

一般可从来源、作用和用途、给药途径等方面对制药辅料进行分类。

一、按辅料的来源分类

可分为天然来源辅料、半合成物辅料和合成辅料。天然来源物包括淀粉、蔗糖、糊精、纤维素、壳聚糖、磷脂等可再生资源;半合成物又叫半天然物,由天然物经基团改造或衍生化形成天然物的半成品,如羧甲基淀粉钠、蔗糖硬脂酸酯、磺丁基醚- β -环糊精、羟丙基纤维素、醋酸纤维素、羧甲基壳聚糖、羟丙基壳聚糖、氢化大豆卵磷脂等;全合成物如聚乙二醇、聚乙烯醇、卡波姆、聚山梨酯类、聚乙二醇1000、维生素E琥珀酸酯等。