

普通高等教育“十二五”规划教材
全国高等医药院校规划教材

供药学及相关专业用

药剂学

主编 田燕 于莲

清华大学出版社

中国药典 2015 年版 临床用药须知
化学药与生物制品卷

中国医药出版社

药 剂 学

第 2 版

主编 王 健

普通高等教育“十二五”规划教材
全国高等医药院校规划教材

供药学及相关专业用

药剂学

主编 田燕 于蓬

清华大学出版社

北 京

内 容 简 介

本书共分 17 章,基本上按剂型编排,将胶囊剂单独作为一章介绍,增加了滴丸剂和小丸剂。其目的在于通过本课程学习,能够掌握药剂学的基本概念;掌握各类药物剂型和制剂的基本理论、基本性质和特点;熟悉各类剂型的处方组成和体内外质量评价指标;掌握主要制剂的制备工艺。为今后从事各类药学工作,合理用药、正确分析和解决各类剂型和制剂在实际工作中应用奠定基础。

版权所有,侵权必究。侵权举报电话:010-62782989 13701121933

图书在版编目(CIP)数据

药剂学/田燕,于莲主编. —北京:清华大学出版社, 2011.9
(普通高等教育“十二五”规划教材·全国高等医药院校规划教材)
ISBN 978-7-302-26375-3

I. ①药… II. ①田… ②于… III. ①药剂学—医学院校—教材
IV. ①R94

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2011)第 157305 号

责任编辑:王 华

封面设计:嘉玮伟业

责任校对:王淑云

责任印制:王秀菊

出版发行:清华大学出版社

地 址:北京清华大学学研大厦 A 座

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

邮 编:100084

社 总 机:010-62770175

邮 购:010-62786544

投稿与读者服务:010-62776969, c-service@tup.tsinghua.edu.cn

质 量 反 馈:010-62772015, zhiliang@tup.tsinghua.edu.cn

印 装 者:清华大学印刷厂

经 销:全国新华书店

开 本:185×260 印 张:26 字 数:690 千字

版 次:2011 年 9 月第 1 版 印 次:2011 年 9 月第 1 次印刷

印 数:1~3000

定 价:59.80 元

产品编号:040009-01

前言

PREFACE

药剂学是研究药物剂型的基本理论、处方设计、制备工艺、质量控制和合理使用等内容的综合性应用技术科学。任何药物在临床使用前都必须制成适合于患者的安全、有效、稳定、使用方便的给药形式,即剂型。剂型不同,给药方式不同,药物的疗效和毒副作用均有所不同。随着药学科学的不断发展,人们对于药物在体内的吸收、分布、代谢、排泄等生物药剂学特征以及药物的作用机制有了进一步的认识,从而为制备安全、有效的制剂和选择合理的给药途径提供了理论依据。在临床应用时,以药物动力学为工具,根据患者的生理病理情况进行给药方案设计和剂量调整,指导临床合理用药,是临床药师的重要任务。

本教材是为了适应高等学校药学专业的办学方向,适应 21 世纪药学专业人才培养的需要而编写的。药剂学发展到今天,已经形成了一系列分支学科,如“工业药剂学”、“生物药剂学”、“药物动力学”、“药用高分子材料学”、“物理药剂学”、“临床药学”等。根据编写人员多年从事药剂学等教学和教材编写工作的经验,对教学内容进行重组,做到教材基本内容的条理清晰。本书共分 17 章,基本上按剂型编排,将胶囊剂单独作为一章介绍,增加了滴丸剂和小丸剂这一章。其目的在于通过本课程学习,使学生能够掌握药剂学的基本概念,掌握各类药物剂型和制剂的基本理论、基本性质和特点,熟悉各类剂型的处方组成和体内外质量评价指标,掌握主要制剂的制备工艺。为今后从事各类药学工作,合理用药、正确分析和解决各类剂型和制剂在实际工作中的应用奠定基础。

参加编写的人员大多数是多年从事药剂学教学与科研工作,具备丰富教学经验的中青年教授、副教授。由于本书涉及内容广泛,虽经全体编者反复修改,但由于水平和能力有限,错误和不妥之处恳请广大读者提出宝贵意见。

主编

2011 年 5 月

目 录

CONTENTS

第1章 绪论 1

第1节 概述 1

一、基本概念 1

二、药剂学的分支学科 2

三、药剂学的任务 3

四、药物的传递系统 4

五、药剂学的发展 5

第2节 药物剂型 6

一、药物剂型的重要性 6

二、药物剂型的分类 7

第3节 药典与管理规范简介 9

一、药典 9

二、药品标准 10

三、处方药与非处方药 10

四、管理规范 11

思考题 11

第2章 药物制剂的稳定性 12

第1节 概述 12

一、概述 12

二、药物制剂的物理化学稳定性 12

三、药物制剂的微生物学稳定性 16

四、制剂稳定性的化学动力学 17

第2节 影响药物制剂稳定性的因素 及稳定化方法 18

一、影响制剂化学稳定性的处方因素
及稳定化方法 18

二、影响制剂物理稳定性的外界因素
及稳定化方法 21

第3节 固体药物制剂的稳定性 24

一、固体药物制剂的稳定性特点 24

二、固体药物制剂的化学降解动力学
..... 26

第4节 药物稳定性的试验方法 27

一、新药申请药物稳定性试验方法 27

二、恒温法 31

三、线性变温法 33

四、热分析方法测定药物动力学参数
..... 34

思考题 38

第3章 液体制剂 39

第1节 概述 39

一、液体制剂的概念、特点与质量要求
..... 39

二、液体制剂的分类 40

三、液体制剂的溶剂 41

四、液体制剂的附加剂 42

第2节 表面活性剂 45

一、概述 45

二、表面活性剂的分类 46

三、表面活性剂的性质 51

四、表面活性剂的应用 57

第3节 增加药物的溶解度 59

一、药物溶解度及其影响因素 60

二、增加药物溶解度的方法 61

第4节 流变学基础 62

一、概述 62

二、流体 63

三、流变性测定及其在药剂学中的应用
..... 65

第5节 低分子溶液型液体制剂 68

一、概述	68
二、常用的低分子溶液剂	69
第6节 胶体溶液型液体制剂	74
一、概述	74
二、溶胶剂	74
三、高分子溶液剂	76
第7节 乳浊液型液体制剂	78
一、概述	78
二、乳剂的组成	83
三、乳剂的制备	87
四、乳剂的质量评价	89
五、处方举例	90
第8节 混悬型液体制剂	90
一、概述	90
二、混悬剂的稳定剂	93
三、混悬剂的制备	95
四、混悬剂的质量评价	96
五、处方举例	98
第9节 其他液体制剂及包装和贮存	99
一、其他液体制剂	99
二、液体制剂的包装和贮存	101
思考题	102

第4章 注射剂与滴眼剂 103

第1节 概述	103
一、无菌制剂与限菌制剂的概念与分类	103
二、注射剂的概念、特点及分类	103
三、注射剂的给药途径与质量要求	104
第2节 注射剂的溶剂与附加剂	106
一、注射剂的溶剂	106
二、注射剂的附加剂	111
第3节 热原	116
一、热原的含义及组成	116
二、热原的性质	116
三、热原污染的途径	117
四、热原除去的方法	117
五、热原检查的方法	118

第4节 灭菌与无菌操作技术	119
一、概述	119
二、物理灭菌法	119
三、化学灭菌法	124
四、无菌操作法	125
五、无菌检查法	125
第5节 空气净化技术	125
一、概述	125
二、洁净室空气净化标准	126
三、空气净化技术	127
四、洁净室的设计	127
第6节 小体积注射剂的制备	129
一、注射剂的容器与处理	129
二、注射剂的配制	130
三、注射剂的滤过	131
四、注射剂的灌封	132
五、注射剂的灭菌与检漏	133
六、注射剂的质量检查	133
七、印字、包装与贮存	134
八、处方举例	134
第7节 输液	134
一、概述	134
二、输液的制备	135
三、输液的质量检查	136
四、输液可能发生的问题及解决方法	136
五、处方举例	137
第8节 注射用无菌粉末	137
一、概述	137
二、注射用无菌分装产品	138
三、注射用冷冻干燥产品	138
四、无菌粉末的质量检查	139
五、处方举例	139
第9节 滴眼剂	140
一、概述	140
二、滴眼剂的附加剂	141
三、滴眼剂的制备	142
四、滴眼剂的质量检查	143
五、处方举例	143
思考题	144

第5章 散剂 145

第1节 固体制剂概述 145

- 一、概述 145
- 二、固体剂型的胃肠道吸收过程 146
- 三、难溶性药物的溶出 146

第2节 粉体学基础 147

- 一、概述 147
- 二、粉体的性质 149

第3节 固体制剂中间体 161

- 一、固体分散体 161
- 二、包合物 168
- 三、微囊 173

第4节 散剂 183

- 一、概述 183
- 二、散剂的制备 184
- 三、散剂的质量检查 193
- 四、处方举例 194

思考题 195

第6章 颗粒剂 196

- 一、概述 196
- 二、常用辅料 197
- 三、颗粒剂的制备 197
- 四、颗粒剂的质量检查 206
- 五、处方举例 207

思考题 208

第7章 胶囊剂 209

- 一、概述 209
- 二、胶囊剂的制备 210
- 三、胶囊剂的质量检查 216
- 四、处方举例 216

思考题 217

第8章 滴丸剂与小丸剂 218

第1节 概述 218

第2节 滴丸剂 218

- 一、概述 218

二、滴丸剂的基质与冷凝液 219

三、滴丸剂的制备 219

四、滴丸剂的质量检查 221

五、处方举例 222

第3节 小丸剂 222

一、概述 222

二、小丸剂的辅料 223

三、小丸剂的制备 223

四、处方举例 225

思考题 226

第9章 片剂 227

第1节 概述 227

一、片剂的概念和特点 227

二、片剂的种类与质量要求 228

第2节 片剂常用的辅料 229

一、概述 229

二、填充剂 229

三、润湿剂 231

四、黏合剂 231

五、崩解剂 233

六、润滑剂 235

七、其他辅料 236

第3节 片剂的制备 236

一、片剂制备的条件 236

二、片剂的制备方法 236

三、片剂制备中可能发生的问题及解决办法 240

第4节 片剂的包衣 242

一、包衣的目的和种类 242

二、包衣的材料 243

三、包衣技术 246

四、影响包衣质量的因素 250

五、包衣片的包衣处理 250

第5节 片剂的质量检查 250

一、片剂的质量检查 250

二、片剂的包装与贮存 252

第6节 处方举例 253

思考题 256

第10章 栓剂 257

- 一、概述 257
- 二、栓剂的组成 260
- 三、栓剂的制备 262
- 四、栓剂的质量检查 263
- 五、处方举例 264

思考题 264

第11章 软膏剂、眼膏剂、凝胶剂和膜剂 265

- 第1节 软膏剂 265
 - 一、概述 265
 - 二、软膏剂的基质 266
 - 三、软膏剂的制备 272
 - 四、软膏剂的质量检查 273
 - 五、处方举例 274

第2节 眼膏剂和糊剂 275

- 一、眼膏剂 275
- 二、糊剂 277

第3节 凝胶剂 277

- 一、概述 277
- 二、水溶性凝胶剂基质 278
- 三、水溶性凝胶剂的制备 279
- 四、凝胶剂的质量检查 279
- 五、处方举例 279

第4节 膜剂和涂膜剂 280

- 一、膜剂 280
- 二、涂膜剂 284

思考题 286

第12章 气雾剂、喷雾剂与粉雾剂 287

第1节 气雾剂 287

- 一、概述 287
- 二、气雾剂的组成 289
- 三、气雾剂的制备 294
- 四、气雾剂的质量检查 295
- 五、处方举例 295

第2节 喷雾剂 296

- 一、概述 296

二、喷雾装置 296

三、喷雾剂的质量检查 297

四、处方举例 297

第3节 粉雾剂 297

一、概述 297

二、吸入粉雾剂的组成 298

三、粉雾剂的质量检查 300

四、处方举例 300

思考题 300

第13章 中药制剂 301

第1节 中药制剂中有效成分的提取 301

一、概述 301

二、药材的前处理 302

三、影响提取效率的因素 302

四、常用的提取方法 304

第2节 中药提取物的分离与纯化 306

一、中药提取物的分离 306

二、中药提取物的纯化 306

第3节 中药提取物的浓缩与干燥 307

一、浓缩 307

二、干燥 312

第4节 浸出制剂 312

一、汤剂 312

二、合剂与口服液 312

三、酒剂 313

四、酊剂 313

五、流浸膏剂与浸膏剂 314

六、煎膏剂 315

第5节 其他中药剂型 315

一、中药丸剂 315

二、中药片剂 317

三、中药注射剂 317

四、其他中药剂型 318

思考题 320

第14章 缓释与控释制剂 321

第1节 概述 321

一、概述 321

二、口服缓释与控释制剂的设计 322

三、缓释与控释制剂的材料 325

第2节 缓释与控释制剂的制备 326

一、骨架型缓释与控释制剂的制备
..... 326

二、膜控型缓释与控释制剂的制备
..... 330

三、缓释与控释植入剂的制备 333

四、缓释与控释微球注射剂的制备
..... 335

五、迟释制剂的制备 337

第3节 缓释与控释制剂的质量评价 342

一、体外释放度试验 342

二、体内评价方法 343

三、体内试验与体外试验相关性 344

思考题 345

第15章 经皮给药系统 346

第1节 概述 346

一、概述 346

二、经皮吸收过程 347

第2节 经皮给药系统的组成 351

一、贴剂的结构 351

二、常用高分子材料 353

三、透皮吸收促进剂 354

第3节 经皮给药系统的制备 356

一、经皮给药系统的研究 356

二、经皮给药系统的制备 359

第4节 经皮给药系统的质量评价 360

一、体外评价 360

二、体内评价 360

第5节 处方举例 361

思考题 362

第16章 靶向制剂 363

第1节 概述 363

一、概述 363

二、靶向制剂的靶向性评价 364

第2节 被动靶向制剂 365

一、概述 365

二、脂质体 366

三、微乳 372

四、纳米粒 375

第3节 主动靶向制剂 380

一、概述 380

二、修饰的药物载体 380

三、前体药物 381

四、药物大分子复合物 382

第4节 物理化学靶向制剂 383

一、磁性靶向制剂 383

二、栓塞靶向制剂 383

三、热敏靶向制剂 383

四、pH敏感靶向制剂 384

五、光敏靶向制剂 384

思考题 385

第17章 生物技术药物制剂 386

一、概述 386

二、生物技术药物的特点 387

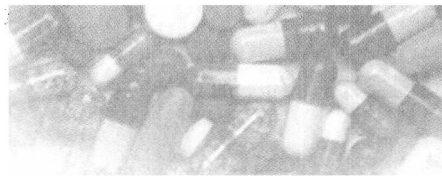
三、多肽蛋白质类药物注射剂的处方和工艺
..... 389

四、多肽蛋白质类药物的新剂型 391

五、基因输送技术简介 396

思考题 398

参考文献 399



第1章

绪论

学习要求

1. 掌握药剂学、剂型、制剂等常用术语、药典的概念及药物剂型的分类方法。
2. 熟悉部颁标准及药物剂型对药物作用的影响。
3. 了解药剂学的任务及其他国家的药典。

第1节 概述

一、基本概念

1. 药剂学的概念 药剂学 (pharmaceutics) 是研究药物剂型的基本理论、处方设计、制备工艺、质量控制和合理使用等内容的综合性应用技术科学。它是以药用剂型和药物制剂为研究对象,以用药者获得理想的药品为研究目的,而去研究一切与药物原料加工成制剂成品有关内容的科学。药物是一类具有一定的药效、作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、中药材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,不能直接用于临床,必须将它们加工成为具有一定形状和性质的,可供临床使用的形式。

2. 剂型的概念 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,被称为剂型 (dosage form),如溶液剂、颗粒剂、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。根据药物的使用目的不同,同一药物可以制成不同的剂型,例如对乙酰氨基酚可制成注射剂用于静脉给药,也可以制成片剂供口服给药,还可以制成栓剂直肠给药。

3. 制剂的概念 不同剂型的给药方式不同,其结果使药物在体内外的行为也不同。各种剂型中都包含有许多不同的具体的给药品种,称为药物制剂 (pharmaceutical preparation),简称制剂。也就是按照一定的剂型要求制成的最终供用药对象使用的药品统称为制剂,如对乙酰氨基酚片、维生素C注射液、红霉素眼膏剂等。

4. 其他概念 研究制剂的理论和制备工艺的科学称为制剂学 (pharmaceutical engineering)。应当说明的是,按照医师处方专为某一患者调制的并指明具体用法、用量的制剂称为方剂,方剂一般是在医院药剂科调制的。研究方剂的调制理论、技术和应用的科学称为调剂学。

二、药剂学的分支学科

近几十年来,在物理、电子、生命、材料、化工、信息等现代科学领域的发展和推动下,药剂学与生命科学更紧密的结合起来,药剂学的内容大大拓宽与发展,衍生与形成了若干具有代表性研究领域和方向的分支学科,成为以多门学科的理论为基础的综合应用性技术科学。

1. 物理药剂学

(1) 概念:物理药剂学(physical pharmacy)是以物理化学原理、方法和手段,研究药剂学中有关处方设计、制备工艺、剂型特点、质量控制等内容的学科,亦称物理药学。

(2) 研究内容:从20世纪50年代开始,物理药剂学逐渐发展起来,它主要揭示药物与制剂的共性,用各种化学的以及物理的变化规律与机制来指导药剂学实践。例如应用化学动力学原理和方法研究药物制剂稳定性;应用溶出速率与扩散原理设计缓释制剂;应用表面化学及络合物化学阐明化学药物的增溶与助溶机制等。物理药剂学的出现使药剂学由简单的剂型制备迈向了科学化和理论化。近年来物理化学的理论和方法在药剂学的应用日渐增多,对物理药剂学的发展起到了进一步的促进作用。

2. 生物药剂学

(1) 概念:生物药剂学(biopharmaceutics)是研究剂型和制剂中的药物用于机体后在体内的转运代谢规律与影响这些规律的因素,阐明药物的剂型因素和用药对象的生理因素与药效之间关系的科学。它着重于药物的体内过程,强调药物剂型与药物制剂的生物学意义以及以人为本的原则,是20世纪60年代以后迅速发展起来的药剂学分支学科。

(2) 研究内容:生物药剂学往往借助于测定药物及其代谢产物在体内的吸收、分布、代谢和排泄全过程中的变化,研究“药物在体内的命运”规律。借助测定生物利用度等手段来判断药物制剂的生物等效性,并利用综合的资料设计合理的剂型、处方与给药方案,指导如何科学地改进制剂质量和创造新剂型。

3. 药物动力学

(1) 概念:药物动力学(pharmacokinetics)是20世纪30年代开始提出的,但在60年代才普遍为人们所重视。它是采用数学的方法,研究药物在体内的动态行为及其量变规律的学科。

(2) 研究内容:药物动力学具体研究药物在体内的存在位置、数量(或浓度)随时间推移的变化过程,以及药物在体内的经时过程与药效之间关系。药物动力学是药剂学、药理学和临床医学结合而形成的一门药剂学分支学科。对指导制剂设计、剂型改革、安全合理用药以及改造药物结构与新药设计提供量化的控制指标,是研究药物及其制剂在体内变化的重要工具学科。

4. 工业药剂学

(1) 概念:工业药剂学(industrial pharmacy)是研究药物制剂工业生产的基本理论、工艺技术、生产设备和质量管理的科学,也是药剂学重要的分支学科。

(2) 研究内容:工业药剂学的基本任务是研究和设计如何将药物制成适宜的剂型,并能批量生产出品质优良、安全有效和服用方便的药物制剂,以满足医疗与预防需要。

5. 药用高分子材料学

(1) 概念:药用高分子材料学(polymers in pharmaceutics)系研究剂型和制剂处方中常用的合成和天然高分子材料的结构、制备、物理化学特征及其功能与应用的科学。

(2) 研究内容:药剂学中常用的高分子材料的基本理论结构、物理化学性质、性能及用途,并能应用这些基本知识来理解和研究高分子材料在一般药物制剂、控释制剂及缓释制剂等剂型中的应用。

6. 临床药剂学

(1) 概念: 临床药剂学 (clinical pharmacy) 是以患者为对象, 研究合理、有效、安全用药等与临床治疗学紧密联系的新学科, 亦称临床药学。临床药剂学的出现, 使药师在药学实践中从主要以“药品为目标”的传统观点转移到主要以“患者为目标”的新观点, 可使药剂工作者直接参与对患者的治疗活动, 有利于提高临床治疗水平。

(2) 研究内容: 临床药剂学是从治疗人体疾病观点出发来认识药品的一门应用科学。其主要研究内容包括: 提供特定患者所需药品的情报 (药效、毒性等); 临床用制剂和处方的研究; 药物制剂的临床研究和评价; 药物制剂生物利用度研究; 药物剂量或血药浓度的临床监控; 药物配伍变化及相互作用的研究等。

三、药剂学的任务

药剂学的基本任务是将药物制备成适宜疾病的治疗、预防或诊断的药品, 药剂学的宗旨是制备安全有效、质量稳定及可控、使用方便的药物制剂。在设计药物的剂型时, 除了要满足医疗需要外, 还必须综合药物性质、制剂的安全性、有效性和稳定性以及生产、使用、携带、运输和贮存等各方面全面考虑。药剂学的具体任务可分述如下:

1. 研究药剂学的基本理论 药剂学基本理论主要指药物配制的相关理论: ① 利用稳定性理论进行制剂处方设计, 并确定产品有效期; ② 利用粉体学相关理论, 指导固体制剂的单元操作; ③ 利用流变学相关理论, 评价乳剂、混悬剂、软膏剂等的质量; ④ 利用片剂压缩成形理论, 指导片剂制备。

可见, 药剂学基本理论的研究, 对完善和丰富剂型设计的原理, 改进制剂的生产技术, 开发新剂型、新制剂和新型给药系统及提高产品质量都具有重要的指导意义。

2. 研究开发新剂型和新技术 随着医药学相关科学技术的进步、人们生活水平的提高及疾病谱的改变, 传统剂型如普通的片剂、注射剂、液体制剂及外用制剂等, 已不能完全满足临床高效、长效、低毒、速释、缓释、控释、定位和靶向释放等要求。因此, 开发新剂型是药剂学的一个重要任务及研究热点。

固体分散体技术、包合物技术和微粉化技术对提高难溶性药物的溶解度, 从而在提高该类药物制剂的生物利用度及临床效果方面起到了良好的作用。目前, 微乳、微球、脂质体、脂质纳米粒等微粒体系, 成为改变药物理化性质及生物学性质的制剂新剂型与新技术, 并进行着广泛的研究。

3. 整理与开发中药现代制剂 中医药历经数千年而不衰, 至今在医疗保健中仍发挥着重要的作用, 是我国宝贵的遗产。在中医药基础理论指导下, 运用现代科学技术和方法, 在继承、整理、发扬中药传统剂型, 如丸、散、膏、丹、胶、露、酒等基础上, 现已开发了 20 多种中药新剂型, 如注射剂、颗粒剂、片剂、胶囊剂、滴丸剂、栓剂、气雾剂等, 提高了中药的疗效, 扩大了临床的应用范围。但中药大多为复方制剂、成分复杂, 中药新剂型和新品种研究与开发仍是今后药剂学的一项重要任务。

4. 研究与开发生物技术药物制剂 生物技术的发展为新药的研制开创了一条崭新的道路, 它们与化学药物、中药 (天然药物) 一起, 成为寻找新药的 3 条主要途径。基因、核糖核酸、酶、蛋白质、多肽、多糖等生物技术药物普遍具有活性强、剂量小、治疗各种疑难病症的优点, 但存在分子量大、稳定性差、吸收性差、半衰期短等问题。

因此, 目前临床上应用的生物技术药物制剂大多为注射用冻干粉针, 有些品种应用顺应性差, 还存在较大的安全性风险。研究开发既克服生物技术药物自身不足又使用方便的非注射给药途径生物技术药物新剂型与新品种, 是药剂学领域的研究热点与艰巨任务。

5. 研究开发药用新辅料 药物制剂中除主药外, 还有各种辅料, 剂型不同所需辅料也不相同,

辅料在制剂中发挥着多方面的作用：如制剂形态的形成，使制备过程顺利进行，提高药物的稳定性，调节药物的作用或改善生理要求及患者顺应性等。①在液体药物制剂中，泊洛沙姆、磷脂、聚氧乙烯蓖麻油等的出现为静脉乳的制备提供了更好的选择；②在固体药物制剂中，羧甲基淀粉钠（CMS-Na）、交联聚维酮（PVPP）、交联羧甲基纤维素钠（CCNa）、低取代羟丙基纤维素（L-HPC）等超级崩解剂解决了片剂崩解度与溶出度的问题；微晶纤维素、可压性淀粉的出现使粉末直接压片实现了工业化；③在注射剂中，聚乳酸（PLA）、乳酸羟基乙酸共聚物（PLGA）等体内可降解辅料的出现使注射剂的作用时间大大延长，开发了每1~3个月用药一次的新型长效缓释注射剂；④在皮肤给药制剂中，氮酮（Azone）增强药物皮肤渗透性，是目前皮肤制剂中重要的促渗剂。

因此，辅料的研究和开发在药物制剂领域中的位置日益重要，特别是制剂新剂型及新技术对辅料的依赖性就更强。可以说，没有优质的辅料就没有优质的制剂。尽管目前药用辅料的种类很多，但有些由国外生产，价格昂贵。如利用聚乙二醇一二硬脂酰磷脂酰乙醇胺（PEG-DSPE）制备的阿霉素隐形脂质体，具有逃避单核-吞噬细胞吞噬的功能（隐形），使药物在血液中浓度显著提高，循环时间显著延长；在心脏中分布的浓度显著降低，从而降低对心脏的毒副作用；同时瘤重抑制率均显著高于普通脂质体给药组的瘤重抑制率。但PEG-DSPE的售价约为6000元·g⁻¹，如此高成本，无法进行工业化生产。因此，开发满足制剂新剂型与新技术的各种功能性辅料将直接关系到药物制剂的发展水平。

6. 研究和开发新型制药机械和设备 制药机械和设备是实现制剂生产工业化及制剂新剂型与技术研究的重要工具。生产设备的发展方向是制剂生产向封闭、高效、多功能、连续化和自动化发展。

在制剂研究中，利用高压乳匀机制备纳米脂质体、纳米乳和纳米粒提高难溶性药物的生物利用度或实现药物的靶向等正在发挥重要影响。

固体制剂生产中使用的流化床制粒机（也称一步制粒机），在一台机器内可完成混合、制粒、干燥甚至包衣，与传统的挤出制粒相比，减少了设备种类（挤出制粒需要槽型混合器、摇摆式制粒机、干燥箱等），大大缩短工艺过程，减少了物料与人接触的机会；高效全自动压片机，使片剂的质量和产量大大提高。

综上所述，制剂新剂型与新技术、制剂辅料及制剂设备三足鼎立，是制剂发展不可缺少的重要支撑。

四、药物的传递系统

药物传递系统（drug delivery system, DDS）的概念出现在20世纪70年代初，80年代开始成为制剂研究的热门课题。90年代以来，由于分子药剂学、生物药物分析、分子生物学和细胞生物学、高分子材料学及系统工程学等科学的发展、渗入以及新技术的不断涌现，使21世纪成为药物制剂向系统工程制品发展的DDS新时代。

1. 缓释、控释制剂 常规制剂如片剂和注射剂，常常需一日数次给药，使用不便。而且血药浓度波动大，称为“峰谷”现象。影响药物的安全性和有效性。缓释制剂用药后能在较长时间内持续释放药物以达到长效作用。药物释放主要是一级速度过程。可减少给药次数，降低血药峰谷现象，提高药物的有效性和安全性，这是药物传递系统发展的初期阶段。

20世纪60年代以来大量新型高分子材料进入药剂领域，推动了药物控释剂型的发展，这些高分子材料以不同方式组合到制剂中，起到控制药物的释放速率、释放时间以及释放部位的作用。一般说来药物能在设定时间内自动以设定速度释放（一般恒速或接近恒速释放），使血药浓度长时

间恒定维持在有效浓度范围的制剂被称为控释制剂。缓释和控释给药系统 (sustained-release and controlled-release drug delivery systems) 是发展最早及最快的 DDS, 亦称缓释、控释制剂。

2. 靶向制剂 大多数药物以常规剂型给药后, 药物并不是只输送到发挥药理作用的受体部位, 而是分布到全身各组织、器官, 只有少量药物到达作用部位。药物只有到达作用部位才能发挥疗效, 分布到其他部位的药物往往引起毒副作用。例如抗癌药物在杀灭癌细胞的同时也杀灭了正常细胞。脂质体、微囊、微球、纳米囊、纳米球等载体系统可以将药物有目的地传输至某特定组织或部位, 被称为靶向制剂 (targeting drug system, TDS)。将药物制成靶向制剂, 可以提高药效, 降低毒副作用, 提高药品的安全性、有效性和患者的顺应性。

3. 经皮吸收制剂 经皮吸收制剂被美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准作为新药, 从此药物的经皮传递系统 (transdermal drug delivery system, TDDS) 得到了迅速发展。经皮给药血药浓度平缓, 比较安全, 没有肝脏首过效应, 但一般药物经皮吸收量有限, 难以达到有效治疗浓度, 因此应该选择适宜的药物、适宜的经皮吸收促进技术和适宜的制备技术。

4. 黏膜给药系统 存在于人体各腔道的黏膜, 以往主要作为局部用药部位。近年来黏膜作为全身吸收的给药途径越来越受到重视, 特别是口腔、鼻腔和肺部 3 种途径的给药, 对避免胃肠道对药物的破坏、避免药物对胃肠道的刺激性、避免药物的首过效应具有重要意义。口腔、鼻腔、肺部、结肠、直肠等都可作为黏膜给药系统 (mucosal drug delivery system) 的给药部位。

5. 脉冲式与自调式给药系统 随着时辰药理学研究的深入, 发现人的机体、组织、细胞对药物敏感性具有周期节律差异。这种情况下, 能够根据人体的生物节律变化特点, 按照生理和治疗的需要而定时定量释放药物的给药系统, 近年来受到普遍重视。如脉冲给药系统、择时给药系统, 已取得了较好效果。自调式释药系统 (self-adjusted system) 是一种依赖于生物体信息反馈, 自动调节药物释放量的给药系统, 如根据糖尿病患者血糖浓度的变化控制胰岛素释放的 DDS。

五、药剂学的发展

1. 国外药剂学的发展

(1) 古代药剂学的发展: 国外药剂学发展最早的是埃及与巴比伦王国 (今伊拉克地区), 大约公元前 1552 年的著作《伊伯纸草本》记载有散剂、硬膏剂、丸剂、软膏剂等多种剂型, 并有药物的处方和制备方法等。罗马籍希腊人格林 (Galen, 公元前 201~前 131 年) 被西方各国认为是药剂学的鼻祖, 在他的著作中记述了散剂、丸剂、浸膏剂、溶液剂、酒剂等多种剂型, 人们称之为“格林制剂”。1843 年发明了模印片, 1876 年发明了压片机, 使压制片剂得到迅速发展。1886 年发明了安瓿, 从此注射剂得到了迅速发展。19 世纪西方工业化发展使药品生产走出医生的诊所和个体生产者的作坊, 进入工厂规模化生产, 以剂型和制备为中心的药剂学也成为一门独立学科。

(2) 近代药剂学的发展

1) 20 世纪 50 年代: 物理化学的理论应用于药剂学, 建立了剂型的形成与制备理论, 如药物制剂稳定性、溶解理论、流变学、粉体学等, 药剂学进入了用化学和物理化学基础来设计、生产和评价剂型, 并用客观体外科学指标评定质量的时期。

2) 20 世纪 60~70 年代: 药品质量的评定从体外论证扩展到体内。药物体内过程的研究表明, 药物在体内经历吸收、分布、代谢和排泄过程; 体内血药浓度的经时过程、生物利用度以及药效学的研究表明, 药效不仅与药物本身的化学结构有关, 而且与药物的剂型有关, 甚至在一定条件下剂型对药效具有决定性影响。生物药剂学和药物动力学的发展为新剂型的研究开发提供了理论依据。新辅料、新工艺和新设备的不断出现, 也为新剂型的制备、制剂质量的提高奠定

了十分重要的物质基础。

3) 20 世纪 80 年代: 药剂学又向临床质量评定方向前进而进入临床药剂学时代。以患者为对象, 从治疗疾病观念出发来认识药品。研究合理、有效与安全用药, 应用现代科学知识指导临床正确选择和合理应用药物疗法, 临床药剂学的出现使药剂工作者直接参与对患者的药物治疗活动, 符合医药结合的时代要求。

2. 国内药剂学的发展

(1) 古代药剂学的发展: 我国中医药的发展历史悠久, 商代(公元前 1766 年)已经使用的汤剂, 是应用最早的中药剂型之一。夏商周时期的医书《五十二病方》、《甲乙经》、《山海经》中已有汤剂、丸剂、散剂、膏剂及药酒等剂型的记载; 在东汉张仲景(142~219 年)的《伤寒论》和《金匮要略》中记载有栓剂、洗剂、软膏剂、糖浆剂等十余种剂型。唐代颁布了我国第一部、也是世界上最早的国家药典——《新修本草》。宋代编制的《太平惠民和剂局方》是我国最早的国家制剂规范, 比英国最早的局方早 500 多年。明代著名药学家李时珍(1518~1593 年)编著了《本草纲目》, 其中收载药物 1892 种, 剂型 61 种, 附方 11096 则。这充分体现了中华民族在药剂学的漫长发展过程中曾经做出了重大的贡献。

(2) 近代药剂学的发展

1) 19 世纪初: 国外医药技术对我国药剂学的发展产生了一定的影响, 如引进一些技术并建立了一些药厂, 将进口的原料药加工生产成片剂、注射剂等制剂。但总体规模较小、水平较低、产品质量较差。1949 年以后我国的医药事业有了飞速发展, 1950 年确定的在优先发展原料药以解决“无米之炊”的基础上发展制剂工业的方针, 促进了我国的医药工业的迅速发展。

2) 改革开放以来: 我国在药物新剂型、新制剂、新辅料、新技术的研发方面取得了很大进展。在药用辅料的研究方面, 先后开发出粉末直接压片用辅料——微晶纤维素、可压性淀粉, 黏合剂聚维酮, 崩解剂羧甲基淀粉钠、低取代羟丙基纤维素、薄膜包衣材料聚丙烯酸树脂系列产品、优良的表面活性剂泊洛沙姆等。在生产技术及设备方面, 空气净化技术与 GMP 的实施使注射剂的质量大大提高; 新型辅料和高速旋转压片机的应用使粉末直接压片技术得到了广泛的应用; 在制粒技术方面广泛应用流化制粒、高速搅拌制粒、喷雾制粒技术, 提高了固体制剂的产量和质量。在新剂型的研究方面, 逐步缩小与国际水平的差异, 一批缓释、控释制剂、经皮吸收制剂的新产品上市; 脂质体、微球、纳米粒等靶向给药系统的研究取得很大进展; 蛋白质、多肽等生物技术制剂的不同给药系统的研究正在深入发展。

3) 20 世纪 80 年代以来: 药剂学在我国临床药学越来越受到医学和药学工作者的重视。临床药师在药物制剂的生物利用度研究、临床用制剂和处方研究、药物制剂的临床研究和评价、血药浓度和药物剂量的临床监控, 以及药物配伍变化及相互作用研究等方面发挥了重要作用。

第 2 节 药物剂型

一、药物剂型的重要性

1. 剂型的种类 剂型是为适应诊断、治疗或预防疾病的需要而制备的不同的给药形式, 是药物的传递体, 将药物输送到体内发挥疗效。

目前临床可以使用的剂型是相当丰富的。《中国药典》(2010 年版)二部附录“制剂通则”中规范了 31 种剂型。分别以 1A-1V 条列出说明, 这 31 种剂型分别是: 片剂、注射剂、酏剂、栓剂、

胶囊剂、软膏剂、乳膏剂、糊剂、眼用制剂、丸剂、植入剂、糖浆剂、气雾剂、粉雾剂、喷雾剂、膜剂、颗粒剂、口服溶液剂、口服混悬剂、口服乳剂、散剂、耳用制剂、鼻用制剂、洗剂、冲洗剂、灌肠剂、搽剂、涂剂、涂膜剂、凝胶剂、贴剂。

另外《中国药典》(2010年版)一部附录“制剂通则”中还收录了锭剂、煎膏剂、滴丸剂、合剂、酒剂、流浸膏剂与浸膏剂、膏药、露剂、茶剂等中药剂型。这些已基本上包括了目前国际市场流通与临床使用的常用药品制剂,但尚未包括目前发展中的一些新剂型,如脂质体、微囊、微球、纳米粒等。

同时有些重要剂型,如片剂,以包衣区分,可分为素片、糖衣片、肠衣片、薄膜衣片等,若以释药和起效快慢衡量,可分为普通片、溶液片、分散片、缓释与控释片等。总之,目前剂型的种类是多种多样的,用来保证临床上各种情况下的用药需要。

2. 剂型的重要性 任何药物,只有选择适宜的剂型并在体内外有关试验中达到合格标准,才能作为药品供临床使用。适宜的药物剂型可以发挥良好的药效,剂型的重要性有:

(1) 剂型可改变药物的作用性质:大多数药物改变剂型后作用性质不变,但有些药物制成不同剂型可改变作用性质。如硫酸镁口服剂型用作泻下药,但5%硫酸镁注射液静脉滴注,能抑制中枢神经,具有镇静、解痉作用;又如依沙吖啶(ethacridine,即利凡诺)1%注射液用于中期引产,0.1%~0.2%溶液局部涂抹有杀菌作用。

(2) 剂型可以改变药物的作用速度:剂型不同,可使药物的作用速度不同,如注射剂、吸入气雾剂等起效快,常用于急救;丸剂、缓控释制剂、植入剂等作用缓慢,属于长效制剂。医师可以根据疾病治疗的需要选用不同作用速度的剂型。

(3) 改变剂型可以降低或消除药物的毒副作用:氨茶碱治疗哮喘的效果很好,但具有引起心跳加快的毒副作用,若制成缓释、控释制剂可以保持血药浓度平稳,避免血药浓度的峰谷现象,降低药物的毒副作用;若制成栓剂则可以消除这种毒副作用。

(4) 有些剂型可产生靶向作用:含有亚微粒子结构的静脉注射剂,如脂质体、微球、微囊、纳米粒等进入血液循环系统中,容易被单核-吞噬细胞系统的巨噬细胞所吞噬,从而浓集于肝、脾等脏器,起到肝、脾的被动靶向作用。

(5) 有些剂型会影响疗效:片剂、颗粒剂、丸剂等固体剂型的制备工艺不同会对药物的疗效产生显著的影响。如一些难溶性难吸收的药物,在加工成制剂的过程中,采用微粉化或者固体分散技术增加药物的溶解度和溶出速度,则能增加疗效。药物晶型、药物粒子大小不同,也可以直接影响药物的释放,从而影响药物的治疗效果。

二、药物剂型的分类

常用剂型有40余种,其分类方法有多种,主要有4种,现分述如下:

(一) 按给药途径分类

药物剂型的选择与给药途径密切相关。人体有二十余个给药途径,如口腔、舌下、颊部、胃肠道、直肠、子宫、阴道、尿道、耳道、鼻腔、咽喉、支气管、肺部、皮内、皮下、肌内、静脉、动脉、脊髓腔、皮肤、眼部等。每一种给药途径在发挥药效方面都有其特点,对剂型也有一定要求。药物剂型必须与给药途径相适应,如皮肤给药多用液体制剂、软膏剂、贴剂;注射剂在使用时必须选择液体制剂,包括溶液剂、乳剂、混悬剂等;直肠给药应选择栓剂;眼结膜给药途径以液体、半固体剂型最为方便;口服给药可以选择多种剂型,如溶液剂、乳剂、混悬剂、散剂、胶囊剂、片剂等。

这种分类方法将给药途径相同的剂型作为一类,与临床使用紧密结合。一般可分为: