



YAO YONG FU LIAO ZHI LIANG
GUAN LI GUI FAN YU XIAN DAI
FU LIAO XIN JI SHU YING YONG
QUAN SHU

★★★★★★★★★★★★★★★★★★★★

药用辅料质量管理规范 与现代辅料新技术应用全书

★★★★★★★★★★★★★★★★★★★★

药用辅料质量管理规范 与现代辅料新技术应用全书

主编：徐浩

【一】

天津电子出版社

编 委 会

主 编 徐 浩

编 委	黄国庆	游林恩	韩宝江	董雪连	焦裕仁
	王福良	聂 林	倪建国	徐春跃	徐克刚
	曹南金	于新发	钟子擅	高 原	高明珍
	郭家河	袁大刚	王存茂	周耀武	金光辉
	赵宝玉	郝 静	钟志超	王振金	张桂林
	陈代玉	陈兆和	陈恩一	林 秀	王 和

目 录

第一篇 药用辅料概论

第一章 概 述	(3)
第二章 辅料在剂型结构中的作用	(4)
第三章 辅料对药物制剂稳定性的影响	(8)
第四章 辅料对药物吸收的影响	(10)
第五章 辅料对药物体内分布的影响	(14)
第六章 原辅材料和包装材料的管理	(15)
第一节 原辅材料和包装材料的采购	(15)
第二节 原辅材料和包装材料的验收	(15)
第三节 原辅材料和包装材料的检验	(15)
第四节 原辅材料和包装材料的入库	(16)
第五节 原辅材料和包装材料的发放	(16)
第七章 成品的管理	(17)
第一节 成品的验收	(17)
第二节 成品的摆放	(17)
第三节 成品的出库	(17)
第八章 车间的原辅材料和包装材料的管理	(18)
第一节 领 取	(18)
第二节 摆 放	(18)
第三节 使 用	(18)
第九章 药物制剂的辅料选用及配伍	(20)
第一节 药物制剂	(20)
第二节 高分子辅料简介	(26)
第三节 辅料在药剂学的地位及发展	(42)

第四节 辅料的选择	(44)
第五节 辅料与药物的相互作用	(51)
第十章 制剂各单元操作	(58)
第一节 固体口服制剂	(58)
第二节 灭菌制剂	(116)
第三节 外用制剂	(154)
第四节 其他制剂	(160)
第五节 中药制剂单元操作简介	(165)

第二篇 药用高分子材料应用技术

第一章 概 论	(185)
第一节 高分子材料的基本概念	(185)
第二节 高分子链结构	(193)
第三节 高分子聚集态结构	(200)
第二章 高分子化学	(209)
第一节 聚合反应	(209)
第二节 聚合物的化学反应	(221)
第三章 高分子材料的物理化学性质	(228)
第一节 高分子溶液的理化性质	(228)
第二节 高分子的分子量及分子量分布	(238)
第三节 聚合物的力学状态及高分子材料的力学性质	(243)
第四节 药物通过聚合物的扩散	(249)
第四章 药用天然高分子材料	(255)
第一节 淀粉及其衍生物	(255)
第二节 纤维 素	(261)
第三节 纤维素衍生物概述	(265)
第四节 药用纤维素衍生物各论	(275)
第五节 其他天然药用高分子材料	(289)
第五章 药用合成高分子材料	(306)
第一节 丙烯酸类均聚物和共聚物	(306)
第二节 乙烯基类均聚物和共聚物	(319)
第三节 环氧乙烷类均聚物和共聚物	(329)

第四节 其他合成药用高分子材料及其制品	(337)
第六章 药用高分子包装材料	(352)
第一节 药用高分子包装材料及包装形式	(352)
第二节 药用高分子包装材料的测试与评价	(359)

第三篇 其他药用辅料应用技术

第一章 注射剂赋形剂	(367)
第一节 概 述	(367)
第二节 注射剂赋形剂品种	(374)
第二章 片剂辅料	(400)
第一节 概 述	(400)
第二节 片剂辅料品种	(407)
第三章 薄膜包衣材料	(428)
第一节 概 述	(428)
第二节 薄膜包衣材料品种	(429)
第四章 胶囊剂辅料	(441)
第一节 概 述	(441)
第二节 胶囊剂和胶丸剂辅料品种	(445)
第五章 微囊材料和包合材料	(450)
第一节 微囊材料	(450)
第二节 微囊材料品种	(456)
第三节 包合材料	(463)
第六章 软膏剂基质	(472)
第一节 概 述	(472)
第二节 软膏剂基质品种	(475)
第七章 栓剂基质	(493)
第一节 概 述	(493)
第二节 栓剂基质品种	(497)
第八章 滴丸剂基质	(508)
第一节 概 述	(508)
第二节 滴丸剂基质品种	(508)
第九章 气雾剂用抛射剂	(513)

第一节 概 述	(513)
第二节 抛射剂品种	(521)
第十章 透皮给药制剂材料	(531)
第一节 概 述	(531)
第二节 透皮给药系统用材料品种	(536)
第十一章 缓、控释制剂辅料	(542)
第一节 概 述	(542)
第二节 缓、控释制剂的辅料	(548)
第十二章 抗氧剂和抗氧增效剂	(591)
第一节 概 述	(591)
第二节 抗氧剂品种	(597)
第十三章 助溶剂和增溶剂	(636)
第一节 概 述	(636)
第二节 助溶剂和增溶剂品种	(647)
第十四章 乳 化 剂	(671)
第一节 概 述	(671)
第二节 乳化剂品种	(679)
第十五章 抑菌防腐剂	(706)
第一节 概 述	(706)
第二节 抑菌防腐剂品种	(710)
第十六章 混悬液稳定剂	(729)
第一节 概 述	(729)
第二节 混悬液稳定剂品种	(735)
第十七章 pH 和等渗调节剂及局部止痛剂	(746)
第一节 pH 调节剂和缓冲剂	(746)
第二节 等渗调节剂	(764)
第三节 局部止痛剂	(766)
第十八章 矫味剂和着色剂	(771)
第一节 概 述	(771)
第二节 矫味剂和着色剂品种	(779)

第四篇 药物新剂型与新型药物辅料

第一章 新型片剂研究进展	(821)
--------------------	-------

第一节 生物粘附给药系统研究进展	(821)
第二节 口腔速释给药系统研究进展	(826)
第三节 分散片的概况及研究进展	(829)
第二章 时间控制型制剂	(836)
第一节 时间治疗的定义及方法	(836)
第二节 时间治疗制剂的意义和发展现状	(839)
第三节 口服时间控制释药系统举例	(841)
第三章 经皮释药技术	(848)
第一节 概 述	(848)
第二节 经皮给药系统的基础	(849)
第三节 透皮给药系统的设计	(854)
第四节 透皮给药系统的类型和工艺	(858)
第五节 改善药物经皮渗透性的方法	(868)
第六节 药物经皮渗透的研究方法	(885)
第七节 透皮吸收制剂的评价	(890)
第四章 薄膜包衣技术	(894)
第一节 包衣膜的性能研究	(894)
第二节 影响薄膜衣成膜性能的因素	(900)
第三节 聚合物薄膜包衣中的增塑剂	(908)
第四节 水性包衣在薄膜包衣技术中的应用	(910)
第五节 缓释包衣材料及缓释包衣处方的组成	(917)
第五章 固体分散技术	(931)
第一节 概 述	(931)
第二节 固体分散体中的载体	(935)
第三节 固体分散体的制法	(940)
第四节 固体分散体的速效原理	(941)
第五节 固体分散体的缓释作用	(942)
第六节 固体分散体的质量检查与评定	(945)
第六章 环糊精包合技术	(948)
第一节 概 述	(948)
第二节 包合材料	(951)
第三节 环糊精包合物	(955)
第四节 环糊精包合物的验证	(966)
第五节 环糊精衍生物	(968)

第七章 微型包裹与微型成球技术	(976)
第一节 概 述	(976)
第二节 微囊(球)的制备方法	(982)
第三节 毫微粒的制备和应用	(1018)
第四节 微粒的体内外释药特性及靶向性	(1026)
第五节 细胞载体及细胞的微囊化	(1041)
第六节 微囊(球)在各类药物中的应用	(1047)
第八章 脂 质 体	(1055)
第一节 概 述	(1055)
第二节 脂质体的制备技术	(1064)
第三节 脂质体的分离、质量评价及稳定性研究	(1069)
第四节 脂质体在医药领域中的应用	(1076)
第五节 脂质体的发展动态	(1078)

第五篇 药物制剂工艺与药用辅料的使用

第一章 概 述	(1087)
第二章 片剂的生产工艺	(1091)
第一节 概 述	(1091)
第二节 片剂的辅料	(1092)
第三节 片剂的制备工艺	(1095)
第四节 片剂的包衣	(1103)
第五节 片剂的试制	(1108)
第三章 注射剂的生产工艺	(1114)
第一节 概 述	(1114)
第二节 注射剂的溶剂与附加剂	(1115)
第三节 注射剂的制备工艺	(1121)
第四节 输 液	(1130)
第五节 注射剂新产品试制和质量研究	(1135)
第四章 软膏剂、外用凝胶剂的制备工艺	(1141)
第一节 软膏剂	(1141)
第二节 外用凝胶剂	(1145)
第五章 制剂新技术	(1148)

第一节 包合技术	(1148)
第二节 固体分散技术	(1152)
第三节 微型包囊技术	(1158)
第六章 缓释和控释制剂工艺	(1166)
第一节 概 述	(1166)
第二节 缓释、控释制剂的设计	(1167)
第三节 常用的缓释材料	(1171)
第四节 缓释、控释制剂的处方和制备工艺	(1173)
第五节 缓释片剂的试验方法	(1183)

第六篇 药用辅料应用 GMP 规范

第一章 药品生产质量管理的基本准则	(1187)
第一节 药品 GMP 观念和质量意识	(1187)
第二节 药品 GMP 的适用范围	(1192)
第三节 质量管理原则在卫生管理中的运用	(1193)
第二章 机构的卫生管理职责与人员卫生	(1199)
第一节 组织机构的卫生管理职责	(1199)
第二节 员工的 GMP 卫生培训	(1200)
第三节 人员卫生	(1203)
第三章 厂房与设施:生产环境卫生	(1221)
第一节 预防污染是厂房规划设计的重点	(1222)
第二节 药品生产环境卫生的重点是管理	(1239)
第三节 主要剂型生产对空气净化系统的要求	(1254)
第四节 厂房清洁规程与生产环境卫生监督	(1257)
第四章 设备及其清洁规程	(1265)
第一节 制药设备的 GMP 卫生要求	(1266)
第二节 设备的设计选型与安装要注意预防污染	(1269)
第三节 设备的清洁规程	(1271)
第五章 物料:物料卫生	(1279)
第一节 原辅料的卫生管理	(1279)
第二节 药品包装用材料容器的卫生管理	(1287)
第三节 主要剂型容器的清洁灭菌	(1295)

第四节 药包材与药物相容性试验	(1301)
第六章 验证:清洁验证	(1310)
第一节 验证及其方式分类与管理	(1310)
第二节 清洁验证	(1317)
第三节 评价与验证清洁程序的几个问题	(1320)
第四节 清洁验证的取样与分析方法	(1323)
第五节 清洁方法的优化与参照产品的选择	(1326)
第七章 文件:GMP 卫生管理文件化	(1328)
第一节 制药企业文件的类型及其相关性与层次性	(1328)
第二节 卫生管理文件目录例释	(1331)
第八章 生产管理:生产工艺卫生	(1334)
第一节 生产工艺卫生	(1334)
第二节 生产过程防止药品被污染和混淆的措施	(1344)
第九章 质量管理:监测功能与体系完善	(1346)
第一节 质量管理部门对污染的监测功能	(1346)
第二节 质量管理体系的完善	(1349)
第十章 健康营销	(1353)
第一节 新型健康的药品市场营销	(1354)
第二节 一切为了消费者健康的 ORO 技术理念	(1355)
第三节 药品的售后服务与必要时收回	(1357)
第十一章 科学认识与掌握药品不良反应	(1359)
第一节 药品不良反应及其监测	(1360)
第二节 制药企业在 ADR 监测中的责任	(1364)
第十二章 从自检到认证	(1366)
第一节 自检在 GMP 认证中的地位	(1366)
第二节 自检的程序	(1372)

第七篇 药用辅料的查对与选择

一、国内生产辅料	(1377)
二、进口注册辅料	(1444)
三、常用医药原料索引	(1446)
四、常用医药原材料企业名录	(1484)

第八篇 辅料应用技术规范

药用辅料生产质量管理规范(征求意见稿)	(1661)
国家食品药品监督管理局关于施行行政许可项目的公告	(1671)
药品生产监督管理办法	(1674)
关于药品进口备案和退运有关事宜的公告	(1683)
关于执行《关于全面监督实施药品 GMP 有关问题的通告》有关事项的通知	(1684)
印发关于药品注册管理的补充规定的通知	(1686)
关于印发《中药材生产质量管理规范认证管理办法(试行)》及《中药材 GAP 认证检查评定标准(试行)》的通知	(1691)
药品进口管理办法	(1696)
进口药品抽样规定	(1704)
药物非临床研究质量管理规范	(1706)
药物临床试验质量管理规范	(1713)
关于印发《食品药品放心工程实施方案》的通知	(1724)
中华人民共和国中医药条例	(1731)
药品生产监督管理办法(试行)	(1736)
科技部、国家经贸委、国家中医药管理局联合发布《医药科学技术政策》	(1743)
中华人民共和国药品管理法实施条例	(1745)
中药材生产质量管理规范(试行)	(1757)
中华人民共和国药品管理法	(1763)
药品检验所实验室质量管理规范(试行)	(1776)

第一篇

药用辅料概论

第一章 概 述

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,其中也包括一些处理或防止环境、用具污染的物质,如消毒剂、灭菌剂等。药物可来源于天然的动物、植物、矿物,也可用人工方法通过生物发酵提取或化学合成制得。这些物质大多因使用不便或其他原因而不能直接使用,一般称为医药原料,或简称原料药。

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,就总称为药物制剂(pharmaceutics),简称制剂。

制剂有法定制剂、配方制剂和新药三类。法定制剂是按药典的规定生产,且其名称、成分、规格、质量等符合药典标准者;配方制剂或称方剂是根据医师处方临时调配,或在医院药剂室中按“协定处方”配制备用的制剂;新药是指新研制的,经医药监督管理部门及药检部门审查批准生产的药品。

制剂按不同给药方式、不同给药部位等而制成的不同“形态”称为剂型(dosage form),如口服有片剂、胶囊剂、丸剂等,外用有软膏剂、栓剂等,注射有注射剂、输液等。剂型的种类很多,近年来又新发展了很多有特殊性能的新剂型。

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,称为药用辅料(pharmaceutical aids),使制剂成品具有某些必要的理化特征或生理特性。辅料一词实际上是很多物质的总称,包括范围很广,品种繁多,多数品种间不具有共同性。根据剂型的不同、医疗要求的不同以及加入的目的不同,辅料一般分为赋形剂(excipient, vehicle)和附加剂(additive)两大类。赋形剂主要作为药物载体,赋予各种制剂以一定的形态和结构;附加剂主要用以保持药物和剂型的质量稳定性。

第二章 辅料在剂型结构中的作用

为发展疗效更好、安全性更高的给药方法,医药工作者一直在为药物剂型的改进和创新不断探索。各种新型辅料的涌现为剂型结构的改变提供了有利条件。近年来具有独特性能的“给药系统”已经投放市场,标志着药物剂型的研究和生产有了重大的进展。目前药物剂型已发展为四大类:第一类为一般剂型,如片剂、丸剂、胶囊剂、注射剂等;第二类为缓释剂型;第三类为控释给药系统;第四类为靶向给药系统。

一、一般剂型

一般剂型有固体、半固体、溶液、乳浊液、混悬液等多种形态,同一剂型也有不同组成、结构和性质。如片剂有一般内服片、双层片、含片、泡腾片、植入片等;包衣片剂有糖衣、薄膜衣、胃溶性、胃肠两溶性、肠溶性、不溶渗透性;胶囊剂有硬胶囊、软胶囊(胶丸);软膏剂有油脂性、乳剂型、水溶性;栓剂有油脂性及水溶性;乳剂有 O/W 型、W/O 型以及复合乳剂等。都是应用不同的赋形剂、附加剂等辅料结合相应工艺来构成特有的剂型。

任何剂型都必须根据给药途径、医疗要求、生理适应性,特别是药物的溶解度、晶态、结晶大小、稳定的 pH 范围、对氧敏感性等理化性质来选择适宜辅料,并研究药物与辅料之间可能发生的相互作用以及辅料对最终产品的质量影响,以获得一个稳定、有效而且安全的剂型。辅料的选择和应用适当与否,往往是决定剂型结构优劣的关键。

二、缓释剂型

缓释制剂主要应用药代动力学的原理,通过制剂工艺学的方法选择适宜辅料合理设计剂型,延缓药物从该剂型中释放速率,使吸收徐缓,产生较平稳的血药浓度,以延长药物作用时间。

(一)延缓吸收

长效肌内注射剂大都用油类或高分子化合物为赋形剂来延缓药物吸收,使药物在注射部位组织的吸收变慢,以延长其作用。如苯甲酸雌二醇油注射液药效可维持 2~5 天,戊酸雌二醇油注射液药效可维持 10~20 天。又如明胶用于肝素、维生素 B₁₂ 等注射剂;PVP 用于肾上腺皮质激素、脑垂体后叶素、可的松、局部麻醉药以及前列腺素等;羧甲基纤维素钠用于盐酸普鲁卡因等,均起延效作用。

(二)延缓释放

延缓释药的方法大多应用于口服制剂,使药物到达肠胃后由剂型中缓慢释放以供吸收。其中包括化学方法和药剂学方法,以后者应用较多,主要为油脂性、溶蚀性、亲水胶

体、肠溶性等高分子辅料作阻滞剂,来延缓药物释放。其处方组成一般包括两个部分:能立即建立治疗血药浓度的“速释”部分和具有与药物释放、吸收、消除速度相等的“缓释”或“恒释”部分。它们的配比是根据药物在体内吸收消除的代谢动力学规律设计的,因此避免了一般制剂所共有的血药浓度时高时低的“峰谷”现象,不仅能较长时间稳定地维持治疗所必需的血药浓度,而且其血药浓度与发生毒副作用的最低浓度距离较远,保证了用药的安全有效。为了延长药物释放和吸收而设计的剂型根据所用辅料种类和工艺学方法不同而有各种类型结构。

1. 油脂性分散型

亦称侵蚀性骨架制剂,系将药物溶解或混悬于固体脂肪、蜡类、脂类等辅料中,制成大小适宜、含有药物的颗粒,将使用不同用量阻滞剂所得的不同释药速率的颗粒按一定比例混合装入胶囊或压片而成。脂类、蜡类辅料是低熔点高分子物质,不溶于水,但受 pH 和酶的影响可表现出不同程度的水解现象,一般在酸性介质中比较稳定,而碱性胰酶液可加速蜡的水解。分散于油脂性辅料中的药物可通过片剂或颗粒的连续表面蚀解而释放,也可以通过不溶性孔隙结构扩散而释放。

2. 高分子阻滞型

这是将药物分散于具有无数孔隙结构的惰性高分子化合物、多孔性载体、亲水凝胶体或在胃肠道内能膨胀成海绵状结构的辅料中所制成的缓释制剂。胃肠液渗入骨架孔隙后,药物溶解并通过骨架中错综复杂的具极细孔径的通道,缓缓向外扩散而释放。有以下几种结构类型:

(1)塑料骨架型 系将药物粉末与塑料粉末混合或将药物与塑料的固体分散体制粒压片,适用于水溶性药物口服片剂。常用的塑料有聚乙烯类、聚丙烯酸类、纤维素衍生物类等。

(2)多孔性载体型 系将药物嵌入惰性多孔性载体如硅橡胶、聚二甲基硅氧烷或经特殊处理的二氧化硅、氧化铝中而制成的一种缓释剂型,有口服片剂、腔内埋植剂等,较多用于制成含避孕药的植入膜、植入胶囊、子宫环等。一种以聚二甲基硅氧烷为载体含 18-甲基炔诺酮 50mg 的阴道环,体内试验表明,释药量可达避孕要求。

(3)亲水凝胶型 系将药物与在胃肠道中不易被消化的亲水性胶体物质如纤维素衍生物、PVP、PEG 6000、聚羧乙烯等及适量的易溶性稀释剂(如乳糖)混匀制粒压片而得,口服后片剂表面的药物很快溶解,然后片剂与消化液交界处的胶体由于水合作用呈凝胶状,在片剂周围形成一层稠厚的凝胶屏障,从而使片中药物通过凝胶层缓慢向外扩散至表面层消化液中,以达到延缓药物释放的目的。凝胶的种类和浓度对药物的释放速度和持续时间有显著的影响,同时药物本身的理化性质对释放也有一定影响,药物应有较大的水溶性。

(4)海绵型 根据所用辅料和工艺不同而有两种剂型结构:一种是将药物溶解或混悬于虫胶-聚乙二醇或聚醋酸乙烯-聚乙二醇溶液中,加入赋形剂后制成明胶胶丸。这种制剂与消化液接触后,胶壳很快溶解,胶囊内的填充物吸水膨胀形成海绵状结构,药物

从海绵小孔通道中向外扩散释放,开始阶段由于形成的海绵状壁较薄,因此药物释放迅速,以后随着海绵状壁厚度的增加,药物释放逐渐减慢。另一种是将药物与海藻酸钠、磷酸氢钙及其他赋形剂混匀,将此干燥混合物压制成片剂,如硝酸异山梨醇长效片。这种片剂与消化液接触后,海藻酸钠、磷酸氢钙逐渐被溶解并相互作用,自片剂外部向内部逐渐形成海藻酸钙的海绵层结构,药物通过溶解、扩散逐渐释放出来。

3. 包衣型

系用水不溶性但可被水渗透的高分子材料的有机溶液在药物颗粒或片剂表面包上缓释衣,以达到缓释目的。常用的包衣材料有聚丙烯酸树脂等以及一些天然产品,如虫胶、纤维素衍生物、蜂蜡、单硬脂酸甘油酯等。用塑料作包衣材料时其药物释放主要依靠渗透、扩散,释放速度取决于药物溶解度和包衣膜上孔径大小、数量及膜的厚度;若用蜂蜡、虫胶、脂肪酸酯包衣,其药物是通过包衣层的溶蚀和水分的渗透而释放的,释放速度取决于包衣的组成及厚度。

4. 缓释微囊微球型

利用微型包裹技术将药物包裹在微囊内,然后制成胶囊剂、片剂、丸剂或混悬剂,药物通过囊膜扩散释放,可延缓药物释放速度。扩散是物理过程,即囊膜在水或溶液中难溶或不溶而囊心药物可溶,在体内胃肠液能透入囊膜逐渐将药物溶解后透过囊膜向外扩散。药物向外扩散与微囊结构(如膜厚度、大小)、包裹辅料种类以及囊心药物的理化性质有关,还与体内因素有关。如囊膜因受胃蛋白酶或胰酶的消化逐渐被溶化或因压力、剪切力、磨损等使破裂而将药物释放。

常用的包裹材料有明胶、纤维素衍生物、PVP、PEG、CAP、聚乙烯、聚丙烯酸、虫胶、玉米朊等。

应用生物可降解的聚合物如聚乳酸作骨架辅料,可制成埋植剂或混悬于1%羧甲基纤维素钠的水溶液中的微球制成注射剂,分散于聚乳酸中的药物,通过聚乳酸表面连续降解而溶解,可使释放延缓。如纳洛酮或纳曲酮、环磷酰胺埋植剂,地塞米松、孕甾酮、炔诺酮混悬注射液等。

三、控释给药系统

近年来,国内外发展了一种可控制释放药物的给药体系新剂型,不仅能延长药物作用时间,而且可按药物代谢动力学预定释放剂量和时间,并有良好的重现性。这种体系是在人们认识到合理给药的必要性后,以物理药学的扩散原理及生物药剂学的释放、吸收理论为理论基础,以新型高分子材料为物质基础而发展起来的。控释体系设计基本可分三类:

- (1)单层膜结构 活性药物溶解或分散在惰性扩散屏障中。
- (2)多层膜贮库结构 活性药物为核心被惰性的扩散屏障所包围。
- (3)网状结构 活性药物连结于聚合物骨架中。

药物控释输送体系采用膜控释、骨架控释和泵控释,其输送动力主要是扩散作用和渗透作用。