

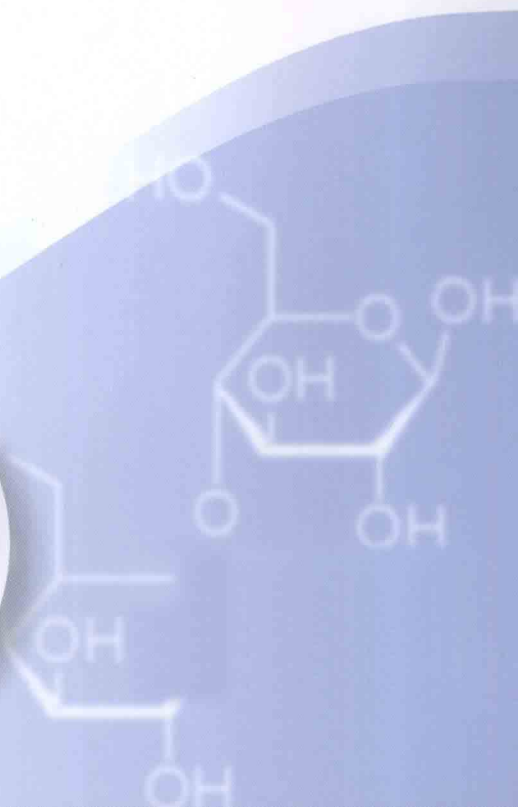


教育部高等学校制药工程专业教学指导分委员会推荐教材

中药制药辅料 应用学

ZHONGYAO ZHIYAO FULIAO YINGYONGXUE

程 怡 ◎ 主编



教育部高等学校制药工程专业教学指导分委员会推荐教材

中药制药辅料应用学

程 怡 © 主编



化学工业出版社

· 北 京 ·

全书按照我国药用辅料分类方法, 阐述中药制药领域各种辅料的理化特性和应用原理、结构与应用特点及配伍应注意的事项等。全书按剂型分类共十一章, 每章均有实例和习题以及学习要点提示, 全书概念论述清楚, 主次分明, 实用性强, 便于自学。

本书可作为高等学校中药制药、中药学专业的教材, 也可作为制药部门从事科研开发、工艺设计和生产的技术人员参考。

图书在版编目 (CIP) 数据

中药制药辅料应用学/程怡主编. —北京: 化学工业出版社, 2011. 1

教育部高等学校制药工程专业教学指导分委员会
推荐教材

ISBN 978-7-122-09907-5

I. 中… II. 程… III. 中草药-炮制-辅料
IV. R283.2

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2010) 第 221628 号

责任编辑: 何 丽

文字编辑: 王新辉

责任校对: 王素芹

装帧设计: 关 飞

出版发行: 化学工业出版社 (北京市东城区青年湖南街 13 号 邮政编码 100011)

印 装: 三河市延风印装厂

787mm×1092mm 1/16 印张 18¼ 字数 479 千字 2011 年 2 月北京第 1 版第 1 次印刷

购书咨询: 010-64518888 (传真: 010-64519686) 售后服务: 010-64518899

网 址: <http://www.cip.com.cn>

凡购买本书, 如有缺损质量问题, 本社销售中心负责调换。

定 价: 34.00 元

版权所有 违者必究

《中药制药辅料应用学》 编委会

主 编 程 怡

编 委 (以姓氏笔画为序)

刘美凤 华南理工大学

严建业 湖南中医药大学

李学涛 辽宁中医药大学

时 军 广东药学院

张 超 山东中医药大学

陈海丰 云南中医学院

郝吉福 山东泰山医学院

桂双英 安徽中医学院

郭波红 广东药学院

彭新生 广东医学院

程 怡 广州中医药大学

曾 锐 西南民族大学

前言

本书由教育部制药工程专业教学指导分委员会组织编写。

药用辅料是保证药物制剂生产的基础材料,依据药物特性,不断研究和筛选合适的药用辅料与药物处方制成适宜的药物剂型,达到临床所需不同的用药目的,还可提高药物在体内转运的专属性、安全性及用药合理性。进入 21 世纪以来,新型辅料的不断研发创新与应用,使得以生物利用度和最佳血药浓度为监测指标的药物新型传递系统(drug delivery system, DDS)得到了飞速的发展,辅料应用技术使药物制剂依照人的生理功能制成可控的释药剂型,如固体分散快速释药、缓释药、控释药,定时、定量、定位的靶向选择给药新技术,创制出更多更好的新制剂与新剂型。因此,辅料的理化特性、稳定性能、结构特点、配伍禁忌和应用特性,以及常用药用辅料的合理应用等内容,已成为中药制药、药剂学、制药工程、制剂学等相关专业本科生亟须掌握的知识。

如同化学药物专业设置药用高分子材料学课程一样,中药药剂、制药工程等专业也开设了相应的辅料应用学课程,目前中药制药专业教材中尚未有相关课程教材,专业课程限于学时,不能详细讲授辅料的特点和应用原理,其结果是学生对制药领域知识的一知半解。因此,本书旨在使学生在较短时间内系统掌握辅料的制药原理和制剂工艺,深化专业知识,促进学生在专业学习中激发思维发散和创新。

本书与中药药剂学、制剂工艺学等相关专业课程内容同步衔接,因有些辅料在多种剂型中有着不同的应用目的,则将该辅料共性部分叙述放到主要应用的章节。每章节引用了中药应用实例,有些是编者研究应用总结实例。编写中注意中药使用辅料的特点,如中药材细粉做辅料的要求做了细致阐述,各种辅料在书后附有中英文索引。每章附有习题,书后附有习题参考答案。

全书为高等学校中药药剂、制药工程等相关专业的教材,内容充实、实用,也是研究生及制药企业相关人员的实用学习参考资料。

参加本书编写的共有 10 所大学(按照章节顺序排列):广州中医药大学(程怡,第一章)、华南理工大学(刘美凤,第二章)、安徽中医学院(桂双英,第三章)、广东药学院(郭波红,第四章)、广东医学院(彭新生,第五章)、西南民族大学(曾锐,第六章)、辽宁中医药大学(李学涛,第七章)、云南中医学院(陈海丰,第七章)、山东中医药大学(张超,第八章)、湖南中医药大学(严建业,第九章)、广东药学院(时军,第十章)、山东泰山医学院(郝吉福,第十一章)。本书由程怡主编主审修改,时军、聂华统稿,广州中医药大学的博士研究生吴卫和聂华、硕士研究生吴琼等参加了部分资料的整理、录入和文字工作,在此一并表示感谢!

由于初版,时间紧,限于水平,难免有不妥与疏漏,恳请广大读者和各院校教师在使用中不吝赐教,以便改正。

编者

2010 年 10 月于广州

目 录

第一章 绪论	1
第一节 概述	1
一、辅料与剂型的关系	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 药用辅料的分类	2
一、按辅料的化学结构分类	3
二、按剂型分类	3
三、按用途分类	3
四、按给药途径分类	3
五、中药制药辅料分类	3
第三节 药用辅料的发展	4
一、国外药用辅料的发展	4
二、我国药用辅料的发展	4
三、药用辅料未来发展趋势	6
第二章 中药前处理过程常用辅料	7
第一节 概述	7
第二节 炮制过程辅料	7
酒	8
醋	8
蜂蜜	9
食盐	9
第三节 浸提过程辅料	10
纯化水	10
乙醇	11
丙酮	12
醋酸乙酯	13
石油醚	14
氢氧化钠	14
浓氨溶液	15
盐酸	16
二氧化碳	16
第四节 分离纯化过程辅料	18
大孔吸附树脂	18
聚酰胺	20
壳聚糖	21
活性炭	23
第五节 浓缩和干燥过程辅料	24
西甲硅油	25
第六节 应用实例	25
习题	27
第三章 中药浸出制剂常用辅料	29
第一节 概述	29
一、浸出药剂的概念	29
二、浸出药剂的特点	29
三、浸出药剂的种类	29
第二节 合剂辅料	30
一、合剂的概念	30
二、合剂的制备	30
三、合剂常用的辅料	30
1. 矫味剂	30
蔗糖	30
2. 防腐剂	31
苯甲酸	31
苯甲酸钠	32
山梨酸	32
山梨酸钾	33
对羟基苯甲酸甲酯	33
对羟基苯甲酸乙酯	34
对羟基苯甲酸丙酯	34
对羟基苯甲酸丁酯	34
第三节 糖浆剂辅料	35
一、糖浆剂的概念	35
二、糖浆剂的制备	35
三、糖浆剂常用的辅料	36
1. 矫味剂	36
果糖	36
糖精	37

八角茴香油	37	一、合剂应用实例	41
小茴香油	38	1. 双丹口服液	41
肉桂油	38	2. 复方灵芝降脂合剂	41
肉桂醇	39	二、糖浆剂应用实例	42
橙油	39	1. 抗炎糖浆	42
2. 常用的防腐剂	40	2. 消咳喘糖浆	42
第四节 煎膏剂辅料	40	三、煎膏剂应用实例	42
一、概述	40	1. 川贝雪梨膏	42
二、煎膏剂的制备	40	2. 枇杷叶膏	42
三、煎膏剂常用的辅料	40	四、药酒与酏剂应用实例	42
第五节 药酒与酏剂辅料	40	1. 胡蜂酒	42
一、概述	40	2. 三两半药酒	43
二、药酒与酏剂常用的辅料	41	3. 远志酏	43
白酒	41	习题	43
第六节 应用实例	41		
第四章 液体制剂常用辅料	44		
第一节 概述	44	枸橼酸	55
第二节 溶液剂辅料	44	水杨酸钠	56
一、液体制剂的常用溶剂	44	对氨基苯甲酸(钠)	57
甘油	45	胆酸钠	57
丙二醇	45	一价皂	57
聚乙二醇	46	十二烷基硫酸钠	57
二甲基亚砷	48	聚氧乙烯蓖麻油	58
脂肪油	49	第三节 胶体溶液	58
花生油	49	一、概述	58
大豆油	49	1. 高分子溶液剂	58
橄榄油	49	2. 溶胶剂	59
二、液体制剂的常用附加剂	49	二、胶体溶液的性质	59
1. 增溶剂	50	三、胶体溶液的稳定性	60
2. 助溶剂	50	第四节 混悬剂辅料	60
3. 潜溶剂	50	西黄蓍胶	61
4. 制成盐类	50	黄原胶	62
尿素	51	羟乙基纤维素	64
乙酰胺	51	羟丙基甲基纤维素	65
烟酰胺	52	硅藻土	67
甲酰苯胺	52	琼脂	67
硫脲	52	羧甲基纤维素钠	68
乌拉坦	53	海藻酸钠	68
乙二胺	54	甲基纤维素	69
二乙醇胺	54	第五节 乳剂辅料	71
一乙醇胺	54	阿拉伯胶	71
二乙醇胺	54	多价金属肥皂(二价皂)	72
三乙醇胺	55	有机胺肥皂	72
甘氨酸	55	明胶	73
天冬氨酸	55	去水山梨醇高级脂肪酸酯	74
谷氨酸	55	磺基琥珀酸二异辛酯	74

甘油脂肪酸酯	75	糖精钠	81
乳化剂 OP	75	阿司帕坦	81
泊洛沙姆	75	新橙皮苷二氢查尔酮	81
聚氧乙烯高级脂肪酸的缩合物（卖 泽类）	77	三、着色剂	82
聚氧乙烯与高级脂肪醇缩合物（芊 泽类）	77	1. 天然色素	82
烷基聚氧乙烯醚（peregal O）	77	2. 人工合成色素	82
第六节 其他辅料	78	日落黄	82
一、抑菌剂与防腐剂	78	苋菜红	83
苯扎溴铵	78	胭脂红	83
氯己定	79	靛蓝	83
三氯叔丁醇	79	第七节 应用实例	84
苯甲醇	80	1. 复方硼酸钠溶液	84
二、矫味剂	80	2. 胃蛋白酶合剂	84
甜菊苷	80	3. 液体石蜡乳	84
第五章 无菌制剂辅料	87	习题	85
第一节 概述	87	氯化钾	98
第二节 中药注射剂	87	甘露醇	99
一、中药注射剂的含义与特点	87	山梨醇	100
二、药用辅料在中药注射剂中的选用	88	六、止痛剂	101
三、中药注射剂溶剂	88	乌拉坦	101
（一）注射用水	88	盐酸普鲁卡因	101
注射用水	88	七、抗氧化剂	102
（二）注射用非水溶剂	89	1. 抗氧剂	102
大豆油（供注射用）	89	2. 填充惰性气体	103
丙二醇	90	3. 使用金属络合剂	103
油酸乙酯	90	第三节 输液剂与血浆代用液	104
苯甲酸苄酯	91	右旋糖酐	104
乳酸乙酯	92	第四节 注射用粉针	105
乙醇	92	一、概述	105
甘油	93	二、添加剂的种类和作用	106
聚乙二醇	93	第五节 眼用制剂	106
四、pH 调节剂	93	一、概述	106
硫酸	93	二、滴眼剂	107
盐酸	94	（一）定义	107
枸橼酸	94	（二）处方设计与附加剂的选择	107
枸橼酸钠	94	1. pH 值的调整	107
氢氧化钠	95	2. 渗透压的调整	108
磷酸氢二钠	95	3. 无菌度的保持	108
磷酸二氢钠	96	4. 黏度的调整	108
五、渗透压调节剂	96	5. 增溶剂、助溶剂、抗氧剂等	108
（一）冰点降低数据法	97	甲基纤维素	109
（二）氯化钠等渗当量法	97	羟丙基甲基纤维素	109
葡萄糖	97	羧甲基纤维素钠	109
氯化钠	98	聚乙烯醇	109

聚维酮 K30	110	二、创面用制剂	113
三、其他眼用制剂	110	三、海绵剂	113
(一) 洗眼剂	110	第七节 应用实例	113
(二) 眼膏剂	111	1. 三尖杉酯碱注射液	113
(三) 眼用注射剂	111	2. 维生素 C 注射液 (抗坏血酸注	
(四) 眼用植入剂	111	射液)	114
(五) 脂质体	111	3. 当归注射液	114
(六) 亲水凝胶	111	4. 右旋糖酐注射液	115
(七) 微球和纳米粒	112	5. 注射用双黄连 (冻干)	115
(八) 其他剂型与技术	112	6. 千里光眼药水	115
第六节 其他灭菌和无菌制剂	112	7. 人工泪滴液	116
一、体内埋植制剂	112	习题	116
第六章 外用制剂辅料	118		
第一节 概述	118	3. 表面活性剂类	128
第二节 半固体制剂辅料	119	肉豆蔻酸异丙酯	128
一、油脂性基质辅料	119	4. 醇类和多元醇类	129
凡士林	119	5. 酰胺类	129
固体石蜡	120	6. 环糊精类	129
液体石蜡	120	7. 天然透皮吸收促进剂	129
羊毛脂	120	七、涂膜剂辅料	129
花生油	121	白及胶	130
二、亲水性基质辅料	121	乙烯-醋酸乙烯共聚物	130
三、乳剂型基质辅料	122	八、糊剂辅料	131
1. 水包油型 (油/水) 乳化剂	122	第三节 外用固体制剂辅料	131
硬脂酸铵	122	一、橡胶膏剂基质	131
聚山梨酯 80	123	天然橡胶	131
平平加 O	123	二、巴布膏剂基质	132
2. 油包水型 (水/油) 乳化剂	124	1. 黏着剂	132
十六醇	124	2. 保湿剂	132
司盘 80	124	3. 填充剂	132
四、眼膏剂基质	125	4. 软化剂	132
五、凝胶剂辅料	125	三、栓剂基质	132
卡波姆	125	1. 油脂性基质	133
纤维素衍生物	127	可可豆脂	133
六、透皮促进剂	127	2. 水溶性基质	133
1. 亚砷类	128	甘油明胶	133
氮酮	128	第四节 应用实例	134
2. 脂肪酸及其酯类	128	习题	135
第七章 固体制剂辅料	137		
第一节 概述	137	一、硬胶囊剂的胶囊材料	138
一、固体制剂的含义及特点	137	1. 成囊材料	139
二、固体制剂辅料对吸收的影响	137	明胶	139
三、固体制剂的质量要求	138	琼脂	139
第二节 胶囊剂	138	2. 增塑剂	139

山梨醇	139	十二烷基硫酸镁	160
羧甲基纤维素钠	139	微粉硅胶	160
3. 遮光剂	140	五、包衣材料	161
二氧化钛	140	1. 糖衣衣料	161
硫酸钡	140	糖浆	161
4. 防腐剂	140	胶浆	161
对羟基苯甲酸甲酯	140	滑石粉	162
二、软胶囊剂的辅料	141	白蜡	162
1. 软胶囊剂的胶囊材料	141	2. 薄膜衣料	162
2. 软胶囊的基质	141	甲基丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯共	
植物油	141	聚物 (L 型)	162
聚乙二醇	141	甲基丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯共	
三、肠溶胶囊剂的胶囊材料	142	聚物 (S 型)	163
虫胶	142	玉米朊	163
丙烯酸与甲基丙烯酸酯共聚物	143	3. 肠溶衣料	163
第三节 颗粒剂和片剂辅料	143	虫胶	163
一、稀释剂与吸收剂 (填充剂)	144	苯二甲酸醋酸纤维素	163
中药细粉	144	乙基纤维素 (EC)	164
淀粉	144	第四节 丸剂	164
乳糖	145	一、蜜丸	164
糊精	146	二、水丸	165
微晶纤维素	147	水	165
硫酸钙	148	三、蜡丸	165
磷酸钙	149	蜂蜡	165
蔗糖	149	四、滴丸	165
甘露醇	149	1. 水溶性基质	166
葡萄糖	149	硬脂酸钠	166
二、润湿剂与黏合剂	150	2. 脂溶性基质	166
蒸馏水	150	单硬脂酸甘油酯	166
乙醇	150	3. 冷却剂	167
淀粉浆	150	液体石蜡	167
预胶化淀粉	151	煤油	167
聚乙烯吡咯烷酮	151	第五节 泡腾颗粒和泡腾片剂的常用	
乙基纤维素	152	辅料	167
羟丙基纤维素	153	酒石酸	168
低取代羟丙基纤维素	154	苹果酸	168
三、崩解剂	155	碳酸氢钠	169
羧甲基淀粉钠	155	第六节 散剂辅料	169
交联羧甲基纤维素钠	156	一、一般散剂	169
交联聚维酮	157	二、含毒性药散剂	170
四、润滑剂、助流剂和抗黏剂	157	胭脂红	170
1. 润滑剂	157	苋菜红	170
2. 助流剂	157	靛蓝	170
3. 抗黏着剂	158	三、含液体成分散剂	170
硬脂酸	158	第七节 胶剂辅料	170
硬脂酸镁	159	冰糖、蔗糖	171
滑石粉	159	植物油	171

酒类	171	米粉	172
明矾	171	四、线剂	172
阿胶	171	五、条剂	172
第八节 其他制剂辅料	171	桑皮纸	172
一、丹剂	171	六、灸剂	172
二、錠剂	172	第九节 应用实例	172
三、糕剂	172	习题	175

第八章 气体制剂辅料 177

第一节 概述	177	2. 根据不同的用药目的确定	
第二节 气雾剂辅料	177	抛射剂配比	185
一、气雾剂常用附加剂的种类及选用	178	3. 考虑抛射剂的毒性和可燃性	186
1. 潜溶剂	178	(三) 抛射剂的应用现状	186
2. 表面活性剂	178	1. 低沸点潜溶剂	187
3. 其他附加剂	178	2. 表面活性剂的选择	187
二、抛射剂	178	3. 药物	187
(一) 抛射剂的种类	179	4. 阀门	187
1. 氟氯烷烃类 (CFCs)	179	第三节 喷雾剂辅料	187
二氯二氟甲烷	179	第四节 粉雾剂辅料	188
2. 氢氟烷烃类 (HFA)	180	一、载体	188
四氟乙烷	180	二、附加剂	189
七氟丙烷	181	第五节 烟剂和烟熏剂辅料	189
3. 碳氢化合物类	182	一、烟剂	189
丙烷	182	二、烟熏剂	189
4. 二甲醚	183	第六节 应用实例	189
二甲醚	183	一、气雾剂应用实例	189
5. 压缩气体类	183	二、喷雾剂应用实例	190
二氧化碳	184	三、粉雾剂应用实例	190
(二) 抛射剂的选用	184	四、烟剂和烟熏剂应用实例	191
1. 根据抛射剂性质选用	184	习题	191

第九章 速释、缓释、控释制剂常用辅料 193

第一节 概述	193	(四) 速释型固体分散体的常用载体	
第二节 速释制剂常用辅料	193	分类及特性	200
一、速崩分散型速释制剂常用辅料	194	1. 高分子聚合物类	200
1. 口腔崩解片	194	2. 表面活性剂类	200
2. 分散片	194	3. 糖类与醇类	200
羟丙甲纤维素	195	4. 有机酸类	200
羟丙纤维素	196	5. 尿素	200
羧甲纤维素钠	197	6. 载体的联合应用	200
明胶	198	(五) 常见载体材料	200
二、固体分散型速释制剂辅料	198	聚乙二醇	200
(一) 概述	198	聚维酮	201
(二) 固体分散体载体的作用及		泊洛沙姆	201
作用机理	198	木糖醇	201
(三) 固体分散体载体的选用原则	199	甘露醇	202

山梨醇	202	四、口腔贴膜剂常用辅料	210
果糖	202	五、常用辅料	210
蔗糖	202	西黄蓍胶	210
葡萄糖	202	愈创木胶	210
琥珀酸	203	黄原胶	211
胆甾醇	203	聚乙烯	211
L(+)-酒石酸	204	聚乙烯醇	212
去氧胆酸	205	醋酸纤维素	212
尿素	205	乙基纤维素	213
第三节 缓释、控释制剂常用辅料	206	羟乙基纤维素	213
一、胃漂浮制剂常用辅料	206	卡波姆	214
1. 亲水性凝胶	206	甲壳素	214
2. 其他辅料	207	巴西棕榈蜡	214
二、渗透泵制剂常用辅料	207	第四节 应用实例	215
1. 常用的半透膜材料	208	一、速释制剂实例	215
2. 常用的渗透促进剂	208	二、缓控释制剂实例	216
三、生物黏附片常用辅料	209	习题	217

第十章 靶向给药系统辅料 220

第一节 概述	220	一、磷脂	226
一、微球	221	1. 天然磷脂	226
二、纳米粒	221	2. 合成磷脂	227
三、脂质体	222	卵磷脂	227
四、磁性制剂	222	二、胆固醇	229
第二节 微球辅料	222	胆固醇	229
一、天然高分子材料	223	第五节 磁性制剂辅料	230
二、半合成高分子材料	223	一、磁性材料	230
三、合成高分子材料	223	二、骨架材料	230
白蛋白(人血白蛋白)	223	磁性氧化铁	230
聚乳酸	224	聚乙烯	231
第三节 纳米球辅料	225	聚丙烯	232
壳聚糖	225	第六节 应用实例	232
聚氰基丙烯酸烷酯	226	习题	235
第四节 脂质体辅料	226		

第十一章 包合技术及微囊化技术辅料应用 237

第一节 概述	237	2. 包合物中主、客分子的比例	238
第二节 包合技术辅料	237	3. 客分子的极性与电荷	239
一、概述	237	4. 主、客体间的作用力	239
二、包合物形成的机理及影响包合物形成的因素	238	三、包合物主体材料的用途及选择原则	239
(一) 包合物形成的机理	238	(一) 包合物主体材料的用途	239
1. 包合物形成的空间要求	238	1. 增加药物溶解度, 提高生物利用度	239
2. 包合物形成的热力学要求	238	2. 液体药物粉末化, 提高药物稳定性, 防止挥发性成分逸散	239
(二) 影响包合物形成的因素	238		
1. 主、客分子的空间结构适应性	238		

3. 减少药物的刺激性,降低毒副作用	239	2. 包囊材料	248
4. 使药物达到速释或缓释目的	240	二、药物微囊化特点	248
5. 作为蛋白类药物及靶向制剂的载体	240	三、微囊制备方法与作用相和固化剂的选择	249
6. 环糊精包合物在新剂型中的应用	240	(一) 微囊制备方法	249
(二) 包合物主体材料的选择原则	240	1. 相分离法	249
1. 根据主体材料在药剂中所起的作用及其理化性质进行选择	240	2. 喷雾干燥法	249
2. 根据客体药物的性质进行选择	240	3. 液中干燥法	249
3. 根据给药途径进行选择	240	4. 空气悬浮法	250
四、包合物的制备方法、影响包合效果因素及工艺条件筛选	240	5. 界面聚合法	250
(一) 包合物制备方法	240	6. 其他制备方法	250
1. 溶剂的选择	240	(二) 根据包囊方法和囊材性质选择合适的作用相和固化剂	250
2. 包合过程	240	1. 作用相	250
3. 包合后处理过程	241	2. 固化剂(变性剂)	251
(二) 影响包合效果的因素	241	四、微型包囊材料的分类及品种	251
1. 主客体比例对包合效果的影响	241	(一) 囊材的分类	251
2. 包合方法对包合效果的影响	241	(二) 微囊材料品种	251
3. 包合设备对包合效果的影响	241	1. 水溶性包囊材料	251
4. 包合时间、温度、溶剂对包合效果的影响	241	明胶	251
5. 附加剂	241	阿拉伯胶	252
(三) 包合物的制备工艺条件优化	241	海藻酸钠	252
五、包合物主体材料的分类	242	田菁胶	252
(一) 按包合物的几何形状分类	242	他拉胶	252
(二) 按包合物的结构和性质分类	242	印度胶	253
六、常见包合材料	242	角叉菜胶	253
尿素	242	果胶	255
硫脲	242	刺梧桐胶	256
去氧胆酸	243	普鲁蓝	256
对苯二酚	243	桃胶	258
环糊精	243	2. 水不溶性包囊材料	258
第三节 微囊化辅料	248	干酪素	258
一、概述	248	甲基丙烯酸共聚物	259
1. 囊心物质	248	虫胶	260
		邻苯二甲酸醋酸纤维素	260
		聚苯乙烯-马来酸酐	261
		第四节 应用实例	262
		习题	265
附录	267		
英文索引	267		
中文索引	269		
各章习题答案	273		
参考文献	278		

第一章

绪 论

学习目标

知识目标

- 掌握中药辅料学的概念及意义。
- 熟悉中药辅料学的发展历程及特色。
- 了解中药辅料学的发展趋势。

第一节 概述

一、辅料与剂型的关系

药用辅料（pharmaceutical excipients）是指生产药品和调配处方时使用的赋形剂和附加剂；制剂处方中除主药以外的非活性成分或者除药材外药物制剂中人为添加的非活性成分。药物在临床使用前必须按临床所需将药物制成不同的剂型施予患者，而药用辅料正是制剂剂型存在的物质基础。因此制剂学研究包括药物和辅料两部分内容。例如片剂生产中，药物成分需要加入填充剂、润湿剂、黏合剂、崩解剂、润滑剂、吸收剂等才能压制成片剂；口服液体制剂生产中常需要加入制剂用水、增溶剂、助溶剂、助悬剂、乳化剂等表面活性剂、抑菌剂等才能保证药物的质量和外观；栓剂、软膏剂中，需要成型基质才能赋予剂型的形态。换言之，使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。药用辅料所研究的范围不仅包含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放过程和体内分布、改善药物生物利用度等各方面都起着重要的作用，主要包括：①是药物制剂生产成型的必要基础；②增加药物在贮存过程中理化性质和化学性质的稳定性以保证有效期，如液体混悬剂制剂中对难溶性药物的助悬稳定剂、乳化剂、抑菌剂、pH 调节剂、芳香矫味剂等；③使药物制剂的外表更为美观，有助于从外观上鉴别和使用药物，如固体制剂中加入分散剂、黏合剂、有色包衣以及用不同色泽的囊材灌装等；④可改善药物粉末的物理性状如吸湿性、分散性、溶解性等，不仅可改变难溶性药物生物利用度，增加药物的疗效，还可提高药物粉体学稳定性；⑤选用适宜药用辅料可以控制药物的体内释放吸收行为〔如药物传递系统（drug delivery system, DDS）〕，使药物在体内达到定时、定位、缓释、控释、速释、经皮全身吸收等目的，达到改善药品的“三效”（高效、速效、长效）和三小（毒性小、副作

用小、剂量小)的制药目标。

三、辅料合理使用的重要性

药用辅料通常为化学性质稳定、无生物活性、不与主药发生化学反应、不影响主药溶出测定的天然或合成的原料。药用辅料的合理使用在很大程度上决定药物制剂的质量和生产技术水平。我国《药品注册管理办法》中规定,生产中使用的药用辅料应具有中国药典标准规格等来源资质。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。临床上相当一部分药物不良反应是由于辅料选用或剂量不当引起的,尽管发生的频率极低,却涉及人体心脏、血液、肺、消化等多器官和系统,重者还将危及生命,如 1937 年发生在美国田纳西州的“磺胺酞剂事件”,由于采用工业溶剂二甘醇代替酒精生产磺胺酞剂,导致数百名病人肾衰竭和死亡。注射剂中采用的辅料应符合注射级别要求,注射级辅料具有更高的安全性,如 2006 年发生在我国的“齐二药事件”,某公司由于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;如吐温-80、聚氧乙烯化蓖麻油、丙二醇等辅料,通常在注射剂中起到增溶的作用,但其用量较大时可能会产生溶血现象,因而在这些辅料的使用时应严格控制其用量,尽量用安全性更好的辅料代替;聚乙烯吡咯烷酮(聚维酮,PVP)在片剂中广泛使用作黏合剂、崩解剂和包衣薄膜材料,但该辅料静脉注射时能妨碍凝血过程,存在安全隐患,注射级的 PVP 才能用于注射用增溶剂;又如依地酸二钠,作为金属离子络合剂,可以络合注射液中的金属离子,但该辅料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;近年来的一种新型辅料羟丙基 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,国外也只有几个品种使用。除此之外,辅料的不同规格具有不同用途,如聚乙二醇(PEG)是一种常用的辅料,根据其平均分子量不同可分为 PEG200、PEG400、PEG600、PEG800、PEG4000、PEG6000 等规格。其中 PEG200、PEG400、PEG600 等低分子量产品可作为注射剂中的增溶剂,而 PEG4000、PEG6000 等大分子量的产品则只能是软膏和栓剂中使用的基质,不能用于静脉注射;一些中草药注射剂引起的不良反应中,辅料引起的不良反应也不容忽视,如吐温引起的溶血作用。因此,科学、合理、安全地使用药用辅料不仅可提高药物制剂质量和产品技术水平,更有利于储运、使用,还能大大提高药物的稳定性,增强药物疗效,取得较大的社会及经济效益。有的药品生产企业在生产过程中确实需要某种辅料但没有药典标准或采购不到药典标准的原料而选用食用级辅料替代,在这种情况下,药品生产企业必须对所使用的辅料按药典标准进行严格的检验,并报送省级药品检验所检验复核,获得批准后方可使用。此外,中药固体制剂中,药材细粉适当应用可以既替代部分辅料又有治疗价值,对节约辅料、降低成本有很大意义,但应注意微生物污染问题。

第二节 药用辅料的分类

药用辅料的分类方法有多种,由于一种辅料可能在多种剂型中具有不同的用途,因此每种分类都有其特点和不完善之处。本教材根据中药制药的特点及已出版的中药药剂学、药剂学规划教材中剂型的多种分类方法(按给药途径、分散系统、制法、剂型形态分类)来进行综合分类,使在校的本科生、研究生便于同步学习掌握。其他分类方法有按剂型形态、化学结构、用途及给药途径分类等。

一、按辅料的化学结构分类

根据辅料自身的化学结构,可分为无机化合物和有机化合物,无机化合物又可分为无机酸、无机盐、无机碱;有机化合物可分为酸、碱、盐、醇、酚、酯、醚、纤维素及糖类等。这种分类的优点在于每类辅料在化学结构上具有一定的共性。但对一些有机化合物而言,这些共性不能保证同类化学物质具有相同的功能特性,以纤维素为例,各纤维素的衍生物理化性质相差很大,用途各异,如羧甲基纤维素(carboxyl methyl cellulose, CMC)常用作黏合剂,而低取代羟丙纤维素(low-substituted hydroxypropyl cellulose, L-HPC)常用作崩解剂;低黏度的羟丙基甲基纤维素作黏合剂,而高黏度的羟丙基甲基纤维素可形成扩散层缓释药物。这类分类常见于高分子材料学和化学材料的工具书中。

二、按剂型分类

辅料按剂型可分为颗粒剂、片剂、胶囊剂、软膏剂、栓剂、丸剂、注射剂、气雾剂等,即有多少种剂型,就有多少类辅料。这种分类的优点在于每种剂型所使用的辅料排列较为清晰。但一些辅料可用于多种剂型,导致同一辅料出现在多种分类中的现象。如淀粉既可作为胶囊剂的辅料,又可用作片剂的崩解剂使用;聚乙二醇(PEG)既可作为滴丸剂的基质,也可作为栓剂的基质,还可以用于干法压片、缓释控释制剂的致孔剂等。中药辅料分类在此基础上结合中药制剂特点进行了综合改进。

三、按用途分类

辅料按用途可分为溶剂、抛射剂、增溶剂、助溶剂、乳化剂、着色剂、黏合剂、崩解剂、填充剂、润滑剂、润湿剂、渗透压调节剂、稳定剂、助流剂、矫味剂、防腐剂、助悬剂、包衣材料、芳香剂、抗黏着剂、抗氧化剂、螯合剂、渗透促进剂、pH调节剂、增塑剂、表面活性剂、发泡剂、消泡剂、增稠剂、包合剂、保湿剂、吸收剂、稀释剂、絮凝剂与反絮凝剂、助滤剂等。一些工具书使用这种分类方法。但有些辅料有多种用途,如丙二醇可作为溶剂、潜溶剂、润湿剂、保湿剂、增塑剂等,因此也不可避免地重复叙述。

四、按给药途径分类

辅料按给药途径可分为口服给药、黏膜给药、经皮或局部给药、注射给药、经鼻或吸入给药和眼部给药等类别。此种分类方法有利于药监部门对辅料的管理及审批,因为不同给药用途的药用辅料,对其质量标准、生产环境等的要求是不同的,如注射给药所用的辅料相比于口服给药所用的辅料要求更为严格。按给药途径对辅料进行分类考虑了不同给药途径对辅料安全性数据的要求不同,有利于制定合理的、科学的政策法规,但是这种分类的缺点是许多辅料可用于多种给药途径,同一辅料在不同的给药途径中其作用和用途也不一样,而且不同的给药途径又有多种剂型,重复性较大。

五、中药制药辅料分类

中药制剂存在中药材加工提取、分离、浓缩、干燥的前处理过程,中药的浸出制剂、液体制剂、中药注射剂、中药外用膏剂、中药胶剂、膏剂等各种剂型与化学药物使用辅料有着很大不同。因此综合了上述剂型、给药途径、分散系统、制法技术进行分类,力图编撰清晰。综合比较,认为该法比较适合在校学生学习中药制药辅料应用特点。当有不同制剂剂型中重复使用同一辅料时、或虽重复但用途不同的情况下,其主要性能在该辅料主要章节中详细叙述后,其他章节中仅叙述具体使用方法。本书分类特点是根据中药制剂特点定出,每种

剂型和制剂过程所使用的辅料一目了然,方便各种剂型研究和新药研究。

除此之外,还有将药用辅料按来源分类,可分为天然物、半合成物和全合成物等。按照教学长期沿用习惯,以及便于科研、生产实践考虑,本书分类时综合了不同分类的特点,结合中药制药辅料学的特点进行分类。

第三节 药用辅料的发展

药用辅料是随着药物制剂及其他科学的发展而发展起来的。由于辅料是制剂的重要组成部分,随着药物制剂工业的迅速发展,辅料的种类不断扩大,质量也在不断提高。

一、国外药用辅料的发展

国外最早记载药物制剂及药用辅料的使用的是《伊伯氏纸草本》(约公元前 1552 年),其中论述了散剂、膏剂、丸剂等许多剂型。古罗马的格林(Galen,公元 131~201 年)创造了许多植物药浸出制剂(称为格林制剂),如酏剂、丸剂、浸膏剂等,为西方医药学的发展奠定了基础。19 世纪工业革命,制药机械化、工业化、自动化的实现,使得西欧药物制剂及药用辅料在这一时期得到迅速的发展。1847 年德国莫尔《药剂工艺学》教科书问世,药剂学发展为独立学科。进入 20 世纪以后,各门学科的分工越来越细,发达国家不断地开发出新的药用辅料发展了更好的新剂型、新制剂。尤其近年来,随着高分子化学工业的发展,国外十分重视辅料的科研开发工作,传统辅料的质量不断提高,新辅料不断问世,而且辅料品目繁多,功能多样,如聚乙二醇系列、聚丙烯酸树脂系列、聚羧乙烯系列、聚乙烯吡啶烷酮系列、聚丙烯酯系列、聚氧乙烯烷酸酯系列等高分子聚合物辅料;黄原胶、环糊精等生物合成多糖类辅料;预胶化淀粉、羧甲基纤维素钠、羧甲基淀粉钠等半合成辅料;海藻酸、红藻酸等植物提取辅料;半合成天然微晶纤维素类、低取代羟丙基纤维素系列、胶体微晶纤维素以及甲壳糖等动物提取辅料等,使药物制剂由普通常释系统持续发展为缓释、控释和生理靶向给药系统。新型药用辅料是先进国家研发的一个重要领域,美国每年有上百种新药用辅料获得国家专利,近 10 余年来国外开发的新辅料已达 300 多种。目前发达国家的药用辅料已达 1000 种以上(不含规格与型号),不但品种繁多,而且规格全、型号齐备,可充分适应各种不同的新剂型和新制剂的需要,药用辅料已从初始的填充赋形发展为充当载体、提高稳定性、增溶、助溶、缓释控释、定位定向等重要功能,从而有力地推动了全球制药工业的发展。

二、我国药用辅料的发展

我国药用辅料的应用早在《史记殷本纪》中记有“伊尹以滋味说汤”,说明远在商代(公元前 1766)时人类就已经开始懂得用水熬炼汤剂。东汉张仲景在《伤寒论》和《金匱要略》中收载有栓剂、洗剂、软膏剂、糖浆剂、丸剂等 10 余种剂型,记载了动物胶、炼蜜、淀粉糊等药用辅料。两晋、南北朝时葛洪所著《肘后备急方》中记载了铅硬膏、蜂蜡制蜡丸、浓缩丸、錠剂的制作辅料,丰富了制剂及药用辅料的种类;唐代孙思邈在《备急千金要方》和《千金翼方》中系统地论述了药物制剂的加工、炮制及质量等;明清时期李时珍著的《本草纲目》中有专章论述制剂及其辅料,较为完整地总结了我国古代劳动人民的医药知识和实践经验,为我国药物制剂的辅料学发展奠定了基础。到近代,由于遭受外敌的侵略,中国沦为半殖民地半封建社会,我国的药物制剂技术及药用辅料的发展非常缓慢,几乎处于停滞状态。新中国成立后,国家大力发展医药卫生事业。1950 年召开全国制药工业会议,开始有计划、有步骤地发展国家中医药事业。从 20 世纪 50 年代以来,随着对医药科学基础理