

(原著第二版)

Encyclopedia of
Pharmaceutical Technology

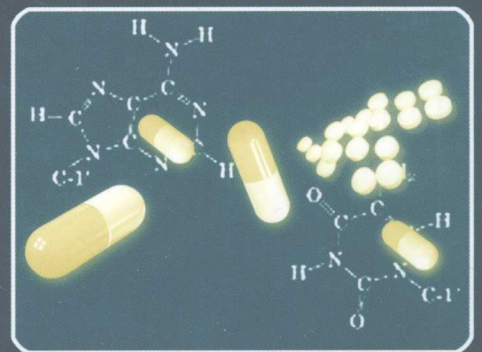
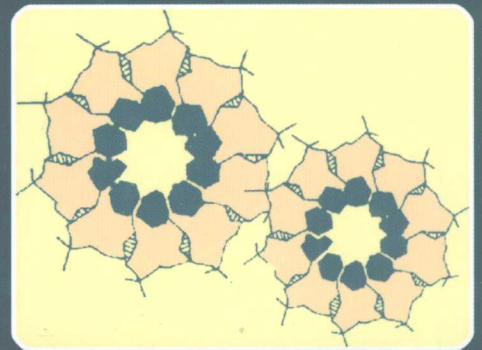
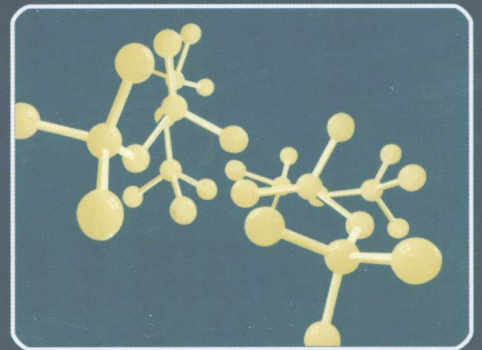
制剂技术 百科全书

第一卷

主 编 [美] J.斯沃布里克

[美] J.C.博伊兰

主 译 王 浩 侯惠民



科学出版社
www.sciencep.com

informa
healthcare

制剂技术百科全书

Encyclopedia of Pharmaceutical Technology

(原著第二版)

第一卷

主 编 〔美〕J. 斯沃布里克

〔美〕J. C. 博伊兰

主 译 王 浩 侯惠民

副主译 陈桂良 陆伟根 陆伟跃

科 学 出 版 社

北 京

图字：01-2005-3962号

内 容 简 介

本书为 *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology* 第二版的中文翻译版, 涉及药剂学的各个方面, 收录了当代药剂学以及相关领域权威学者的著作 200 多篇。在药物剂型的设计、开发、立法、生产以及商业化方面给予了较多关注, 详细介绍了制剂技术, 强调了生物药剂学、分析化学、质量保证、药物安全性以及生产过程在制剂领域的重要性。

本书内容翔实, 参考文献丰富, 理论性和实用性强。对从事药物制剂研究、教学和生产的药学工作者有重要的参考价值。

Encyclopedia of Pharmaceutical Technology 2nd Edition, a three volume set
James Swarbrick, James C. Boylan
Copyright © 2002 by Marcel Dekker, Inc.
Authorized translation from English language edition published by Marcel Dekker, part of Taylor & Francis Group LLC. All rights reserved. 本书原版由 Taylor & Francis 出版集团旗下 Marcel Dekker 出版公司出版, 并经其授权翻译出版。版权所有, 侵权必究。

Copies of this book sold without An Informa Healthcare sticker on the cover are unauthorized and illegal. 本书封面贴有 Informa Healthcare 防伪标签, 未贴防伪标签属未获授权的非法行为。

图书在版编目(CIP)数据

制剂技术百科全书/(美)J. 斯沃布里克 (Swarbrick J.), (美)J. C. 博伊兰 (Boylan J. C.) 主编; 王浩, 侯惠民主译. 原著第二版. —北京: 科学出版社, 2009

ISBN 978-7-03-023131-4

I. 制… II. ①斯… ②博… ③王… ④侯… III. 制药工业-百科全书
IV. TQ46-61

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2008) 第 153361 号

策划编辑: 周巧龙 张淑晓 周 强 / 责任校对: 钟洋等
责任印制: 钱玉芬 / 封面设计: 耕者设计工作室

科学出版社 出版

北京东黄城根北街 16 号

邮政编码: 100717

<http://www.sciencep.com>

中国科学院印刷厂印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2009 年 1 月第 一 版 开本: 889×1194 1/16

2009 年 1 月第一次印刷 印张: 174 3/4

印数: 1—2 000 字数: 6 542 000

定价: 680.00 元 (共三卷)

(如有印装质量问题, 我社负责调换〈科印〉)

翻译委员会

(以姓氏拼音排序)

- 陈 钢 上海市食品药品监督管理局，主任药师
- 陈桂良 上海市食品药品监督管理局，主任药师
- 戴经铨 上海医药工业研究院，研究员
- 杜敏琼 上海医药工业研究院，研究员
- 傅 民 上海现代制药股份有限公司，高级工程师
- 葛庆华 药物制剂国家工程研究中心，研究员
- 龚 忠 上海现代制药股份有限公司，高级工程师
- 何 军 上海医药工业研究院，副研究员
- 贺 芬 药物制剂国家工程研究中心，研究员
- 侯惠民 药物制剂国家工程研究中心，研究员，中国工程院院士
- 乐 健 上海市食品药品监督管理局，副主任药师
- 刘 浩 上海市食品药品监督管理局，主任药师
- 陆伟根 上海医药工业研究院，研究员
- 陆伟跃 复旦大学，教授
- 潘 俊 复旦大学，副教授
- 唐黎明 上海市食品药品监督管理局，主任药师
- 王 浩 药物制剂国家工程研究中心，研究员
- 王国平 上海医药工业研究院，研究员
- 王其灼 上海医药工业研究院，研究员
- 徐信昌 药物制剂国家工程研究中心，高级工程师
- 杨福秋 上海医药工业研究院，研究员
- 易大年 上海医药工业研究院，研究员

翻译人员

(以姓氏拼音排序)

鲍 英	蔡宏奎	蔡培林	柴旭煜	常 艳	陈 昂
陈 芳	陈 卫	陈 燕	陈 阳	陈桂良	陈满仓
陈志明	陈祝康	程志红	邓万定	丁存刚	杜敏琼
杜 玥	傅 民	高 凡	高东雁	葛庆华	龚 忠
龚明涛	韩 雪	何 军	何 萍	何 蔚	贺 芬
贺 宁	洪赟飞	侯惠民	侯 建	胡蓉梅	黄 冲
黄 卓	简龙海	金 樑	金 蔚	金玉琼	乐 健
李 翀	李 丁	李 杰	李 军	李 明	李 妍
李瑞新	刘 丹	刘 敏	刘小叶	刘笑芬	卢文芸
吕坚伟	栾福成	栾瀚森	罗大忱	罗宏伟	罗华菲
马少华	潘 峰	潘 弘	潘 俊	邱维佳	裘 渊
沈航孝	盛民立	石敬敏	宋浩亮	孙冠男	唐海霞
陶芸莺	滕 洋	万丽卿	王 浩	王 娟	王国平
王莉莉	王恬力	王文苹	魏 刚	闻洪亮	吴金金
吴小虎	吴晓盈	奚 泉	谢 操	谢家树	熊龙启
徐 楠	徐 喆	严幼达	羊 臻	杨 莉	于垂亮
岳 鹏	战 丹	张 辉	张 军	张 柳	张春娜
张小红	张晓红	张毅兰	张玉波	赵 铁	赵 雁
赵惠清	赵晓群	赵炎龙	支晓瑾	周 洁	周 臻
周明眉	周晓丽	周晓通	周玉波	朱 娟	朱 萍
祝 林					

中文版序

药物制剂学科在近些年发展迅速，成为新药研发技术链上越来越重要的一环。药剂这门应用学科涉及剂型设计、生产设备、分析测试和法规管理等各个方面，需要技术人员有较广的知识面。

美国 Marcel Dekker 出版公司出版的 *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology* 是一部全面介绍制剂及相关领域各个方面的专业知识的百科全书。原书通俗易懂，著者都是该领域的权威学者，并附有大量的参考文献。

本书涵盖与制剂相关的剂型的设计与制备、分析测试技术、美国和全球的法规要求、中试工厂和制剂设备的设计、药物临床试验的管理、药品的推广和促销等各个方面。对于药剂学科的学生或技术人员都有较高的参考价值。

本书的主译和副主译等均是在药剂学领域从事多年科研和教学的药剂专家，有丰富的经验。在他们的组织下，由我院药物制剂国家工程研究中心和制剂部、上海市食品药品检验所、复旦大学药学院以及我院所属上海现代制药股份有限公司的众多人员集体翻译了这部篇幅宏大的专著。这种努力，值得称赞。

相信本书的出版，必将有益于我国制剂的科研、生产和教学。

朱宝泉

上海医药工业研究院院长，研究员，博士生导师

2008年2月

译者说明

《制剂技术百科全书》包含了药剂学的各个方面，收录了当代药剂学以及相关领域权威学者的著作。原书第一版的第一卷于1988年出版，最后一卷于2001年出版。这套一共20卷的百科全书包括正文、图示、表格、参考文献以及索引一共9000多页，涵盖了300多个条目，范围非常宽。第二版在药物剂型的发现、开发、立法、生产以及商业化方面给予了更多关注。不仅详细介绍了制剂技术，还强调了生物药剂学、分析化学、质量保证、药物安全性以及生产过程，但没有把注意力停留在某一个或某一类药的化学和（或）药理学层面。

第二版将近300个条目重新分类整理，使其更有序，便于查阅。同时，将卷数减少到了3卷，每卷都有1000多页，3卷同时出版。新版是旧版的浓缩版，但其内容是一致的。第二版中收录的旧版条目内容都加以更新，还增加了一些新的条目。同时，旧版中的一些相关的条目也被重新整理归到第二版的同一个条目下，反之亦然。条目的调整反映了药剂学科特定领域的最新进展。与旧版相同，第二版的著者都是该领域的权威学者。在第二版于2002年出版后又相继出版了增补本，增加了40多个条目。

在科学出版社的大力支持下，我们决定将这部优秀的书籍介绍给我国的药学科技人员。为此我们组织了药物制剂国家工程研究中心、上海医药工业研究院、上海市食品药品检验所和复旦大学药学院等单位的工作人员及部分研究生进行全书的翻译。

本书的翻译工作得到了上海医药工业研究院老一辈专家王其灼、杨福秋、易大年、戴经铨等的大力支持。科学出版社的编辑为本书的出版也付出了大量的心血。药物制剂国家工程研究中心的栾瀚森、徐瑛、刘笑芬编制了本书的索引，滕洋翻译了原书全部的插图。在此一并致谢。

在本书的翻译过程中，原著第三版已于2007年10月出版了。经过对比，第三版与第二版相同的条目，除了法规部分外，技术部分的修订幅度不大，但增加了50多个条目。希望以后有机会再将这50多条以增补本的形式介绍给大家。

由于原著篇幅很大，翻译、校对的工作量很大。原著内容涉及面广，限于译者的水平，错误和不准确的内容在所难免，希望国内广大药学工作者予以批评指正。

王 浩 侯惠民

2008年10月

英文版前言

近年来，药剂学科和技术得到了很大的发展。越来越多的人认识到药物剂型对疾病治疗的重要作用，同时也认识到优化药物在体内的传释过程能推动治疗学的发展。因此，越来越多的专业人员投入到药物及其剂型的设计、研发、生产、测试和法规建立的各个环节，药剂专业水平也在不断提高。

《制剂技术百科全书》是一本独一无二、通俗易懂的药剂学科百科全书，它涵盖了药物制剂技术各个方面的专业知识。对于进行药剂学相关课题的初期准备或者是为了提高某方面专业知识和水平的人来说，都能从本书中找到需要的信息。

17年来，我们一直在整理相关资料，同时也与相关作者保持联系。1988年《制剂技术百科全书》第一版诞生了，第一版的最后一卷（第20卷）也于2001年出版。该书出版后，其实用性得到了大家的认可，于是我们着手准备第二版。第二版涵盖了药剂及其相关领域的最新进展，该书不仅印刷出版，也可以从网上获得，并且每季度都会更新并进行扩充。

《制剂技术百科全书》印刷版共3卷，3000多页，由200多个主题条目组成。每篇文章都是由相关领域的专家撰写的，反映了该领域的最新研究进展。

《制剂技术百科全书》电子版包括了印刷版的全部内容，并且还提供了关键词搜索引擎以及彩色图示。新加入的条目以及修订条目会每季度更新并且将更新内容以电子版形式提供给用户。

在此，我们要感谢在本书撰写和印刷过程中无数给予过帮助的人们。特别要感谢本书各位作者的努力。许多作者撰写了多篇文章。显然，没有这些世界级科学家的聪明才智和辛勤工作，就没有《制剂技术百科全书》的诞生。

出版商 Marcel Dekker, Inc. 一直以来都对我们的工作很支持，在编辑出版方面给了我们很大的帮助。特别要感谢百科全书编辑部的经理 Carolyn Hall，她的鼎力相助使本书得以顺利出版。

最后，我们也不会忘了要感谢你们，亲爱的读者朋友们，感谢你们一直以来的关注和支持。希望本书能让你们满意。同时，也随时欢迎你们的批评指正。

James Swarbrick

James C. Boylan

目 录

中文版序
译者说明
英文版前言

第一卷

半固体制剂	1
保证药品质量的微生物学	15
层流设备的应用和操作	23
超级崩解剂的性质及其作用	38
超声波雾化器	51
承包生产	58
处方药与非处方药的广告及促销	66
代谢物鉴定在药物发现中的应用	73
单克隆抗体在药物靶向给药系统中的应用	79
滴定测量法	99
淀粉及其衍生物	111
电位分析	117
锭剂	129
定量吸入剂	133
动物在药物研发中的作用	146
对受控生产过程的微生物监控	156
多肽和蛋白质的非侵入性给药	170
多肽和蛋白质的经皮吸收	185
多肽及蛋白质的肺部吸收	198
儿科用药和剂型	207
耳用制剂	224
翻转混合器中的混合与分层	232
仿制药物及其等效性	245
放射性化学分析方法	249
非处方药	259
非环糊精类药物复合物技术	272
非临床研究质量管理规范综述	280
非注射给药剂型	287
分配系数	297
分析方法的验证	303
粉末和固体制剂用赋形剂	320
粉末剂型	329
粉末取样	338
辐照灭菌法	346
赋形剂：安全性评价	355
赋形剂：在注射剂中的作用	360

FDA: 药品管理者	380
干粉吸入剂	388
干粉吸入剂: 新兴的技术	399
干热灭菌法	405
干燥和干燥设备	410
工艺放大和产品批准后的变更	422
共沉淀和熔融	426
固体材料的流动性	432
光谱分析方法: 红外光谱学	450
光谱分析方法: 近红外光谱技术	461
光谱分析方法: 漫反射光谱分析	466
光谱分析技术: 荧光光谱法	475
光谱分析技术: 原子吸收和发射分光光度法	488
光谱分析技术: 质谱法	494
光谱分析技术: 紫外可见分光光度法	506
过滤器和过滤	517
含有明胶的制剂的溶出特性改变	525
罕用药物	538
化妆品及其与药物的关系	544
环糊精包合技术	550
环氧乙烷灭菌法	575
混悬剂	583
火焰光度法	593
极谱分析和伏安法分析	596
挤出工艺和挤出设备	606
计算机系统的验证	618
计算机药物辅助设计	623
剂型的发展历史及基本制剂知识	638
剂型设计的理化途径	661
胶体和胶体释药系统	669
结晶对产品开发、加工和性能的重要性	679
近红外光谱法用于片剂评价	695
经皮给药中的超声促渗	704
晶癖的改变和剂型的性能	715
镜片护理产品	726
均质和均质机	735
颗粒的粒径分析	742
可生物吸收聚合物	754
口服固体制剂的薄膜包衣	762
口服固体制剂的熔融工艺	779
口服液体制剂	783
蜡	792
老年人用药剂量和剂型	801
类脂在药剂学中的应用	816
冷冻干燥	827
冷冻干燥的工艺放大	847
冷却工艺和冻结技术	859
离子导入	869
量热技术在药物研究与开发中的应用	879

临床数据管理系统	889
临床药动学和药效学	896
第二卷	
临床用药品生产的 GMP 要求	911
流化床制粒	917
酶联免疫测定法及相关生物分析法	923
美国国内的医疗保健体制	936
美国以外的医疗保健体制	944
免疫分析	950
纳米粒给药系统	961
凝胶和冻胶	976
凝聚和相分离	990
欧洲药品评价委员会	1003
泡腾制剂	1008
片剂处方	1018
片剂的测定	1027
片剂的生产	1034
前药设计	1049
潜溶剂和潜溶	1054
确定失效日期	1065
热分析在药物及药物制剂中的应用	1071
热熔挤出技术	1094
热原和细菌内毒素检查	1108
溶出度和溶出度试验	1118
乳剂和微乳	1127
软胶囊	1141
色谱分析技术: 薄层色谱法	1150
色谱分析技术: 高效液相色谱法	1162
色谱分析技术: 气相色谱法	1171
伤口包扎敷料	1218
设备清洁	1229
生物技术和生物产品	1238
生物体液分析	1246
生物药剂学	1255
湿热灭菌法	1268
世界卫生组织 (WHO) 继续全球协调对医药产品的要求	1277
手性光学分析法	1280
兽用剂型	1294
树状大分子	1321
水凝胶	1339
肽类和蛋白质类药物的口服吸收	1356
肽类和蛋白质类药物的口腔黏膜吸收	1369
替代药物	1381
统计过程控制和工序能力	1394
统计学方法	1404
危险化学品和药品的处理	1416
微球技术及其应用	1420
微生物鉴别用 DNA 探针	1430

无菌操作及其工艺验证	1438
无纸文档系统	1448
吸收促进剂	1459
现代调剂学	1465
先进的无菌工艺：吹瓶-灌装-封口	1476
香料和矫味剂	1481
项目管理	1490
血液替代品：碳氟化合物途径	1498
血液替代品：血红蛋白氧载体	1513
X射线粉末衍射法	1534
压片的模具	1546
压片工艺的机器原理、设计及故障处理	1558
压片机的仪器化	1571
牙科用品	1590
研发密集的制药工业的经济特征	1603
药代动力学：食物和禁食的影响	1606
药典标准：美国药典和国家处方集	1616
药典标准：日本药典	1628
药典标准的协调	1632
药典标准：欧洲药典	1641
药品的包装材料：玻璃	1646
药品的保存	1658
药品的微生物控制	1665
药品的质量保证	1673
药品及药物系统中的表面活性剂	1681
药品临床试验管理规范（GCP）概述	1692
药品生产质量管理规范（GMP）概述	1697
药品中的顶空氧分析	1702
药品中的水分	1710
药品主文件	1723
药物不良反应	1727
药物的安全性评价	1736
药物的蛋白结合	1752
药物的多态现象	1763
药物的光解作用	1771
药物的剂量确定：给药方案和剂量应答	1777
药物的临床评价	1786
药物的生物合成	1794

第三卷

药物的生物利用度和生物等效性	1821
药物的生物转化	1829
药物的水解	1839
药物的外包	1844
药物的吸收	1860
药物分析中的电化学检测	1870
药物及其制剂的吸水性	1887
药物开发的管理	1900
药物开发中的遗传因素	1910

药物开发中先导物优化的分子和细胞途径	1918
药物滥用	1927
药物设计的基本原理和应用	1935
药物受体：在后基因时代的发现	1942
药物输送：鼻腔给药	1957
药物输送：肺部给药	1963
药物输送：局部和透皮给药	1969
药物输送：控制释放	1981
药物输送：口服结肠定位给药	2000
药物输送：口服途径	2012
药物输送：口腔黏膜途径	2030
药物输送：脉冲系统	2039
药物输送：眼部途径	2048
药物输送：阴道途径	2056
药物输送：直肠给药	2078
药物输送：注射给药途径	2088
药物输送中的黏膜黏附水凝胶	2098
药物输送中的液态结晶	2111
药物相互作用	2125
药物信息系统	2131
药物在水性溶媒中的增溶	2136
药物制剂用赋形剂	2156
药物治疗方面的错误	2166
药学单元操作的原理	2176
药学数据的数学建模	2188
药学中的单元过程操作	2198
药用辅料测试：法规和临床前的观点	2219
药用隔离装置	2229
药用气雾剂的放射性标记及用于肺部沉积试验的 γ 射线闪烁扫描成像技术	2235
药用植物	2243
药用着色剂	2253
液雾剂	2270
异构现象	2290
疫苗及其他免疫产品	2307
影响口服药物输送的生理学因素	2324
硬胶囊	2332
用于药物输送的单克隆抗体	2343
用于制剂产品开发的专家系统	2358
张力	2375
蒸发与蒸发器	2384
蒸汽灭菌法的生物验证	2391
致癌性试验的历史、现状和前景	2399
质量体系管理	2410
直接压片	2415
制剂工艺验证	2424
制剂技术转化的考虑因素	2434
制剂中的流变学	2440
制丸技术	2454
制药工业用弹性体	2464

制药工业中的工艺化学	2476
制药工业中的滚压制粒技术	2486
制药技术中的二次电镜法	2500
制药技术中的核磁共振波谱学	2528
制药领域中的计算机	2543
制药设备的电力系统	2552
制药设备的腐蚀	2557
制药设备用材料	2568
制药用水	2573
中试工厂的设计	2581
中试工厂的运转	2592
注射剂	2604
注射剂无菌工艺的病毒灭活问题	2613
专利：国际观点	2627
专利：美国观点	2636
自氧化和抗氧化	2645
最优化方法	2658
作为药物载体的可生物降解聚合物	2670
ZETA 电位	2683
索引	

半固体制剂

Guru Betageri

Sunil Prabhu

Western University of Health Sciences, Pomona, California, U. S. A.

引言

半固体药物制剂是一种应用于皮肤或某些黏膜上, 提供用药部位的局部作用, 有时也提供全身作用的外用产品。通常半固体制剂处方复杂, 并且有着较为复杂的结构^[1]。它们通常由两相组成, 即油相和水相, 其中一相为连续相(外相), 另一相为分散相(内相), 药物活性成分通常溶解于一相或者两相之中, 这样就形成了三相体系。半固体制剂的物理性质取决于多种因素, 包括分散相颗粒的大小, 两相之间的界面张力, 活性成分在两相之间的分配系数, 以及产品的流变性。这些因素共同决定了药物的释放特性, 以及其他特性如黏度。尽管大多数的半固体制剂含有药物供治疗用, 也有一些不含药半固体制剂而利用其物理性质作为保护剂和润滑剂。半固体制剂的设计基于它能在应用表面黏附, 并在洗去或擦掉前保持一定的时间, 该黏附力是由塑性流变行为引起的, 可使半固体制剂维持形状, 黏紧成一张膜直到有外力作用而发生变形或者流动。你可以想象这样一种行为, 当你把一根手指插入半固体制剂时, 当手指取出后留下的痕迹不会被填满^[2,3]。半固体制剂具有的立体结构特性足以使得将该类固体的性质传递给未受影响的系统, 但是系统在外力作用下容易被破坏而重新分布。从广义形式上, 半固体制剂可以分为软膏剂、乳膏剂、糊剂和凝胶剂。

软膏剂大多数是将具有流动性的烃类化合物溶于具有更高熔点的固体烃类基质中而形成, 通常软膏剂的基质有矿物油、凡士林、聚乙二醇等。乳膏剂是一种外观不透明的半固体制剂, 它的黏度以及流变性取决于乳剂是水包油还是油包水以及在内相的固体性质。糊剂基本上就是在软膏中加入高浓度的不溶固体, 比如将氧化锌、二氧化钛、淀粉以及高岭土等粉末高浓度地加入到亲脂性油脂载体中, 形成类似于糊剂的产品。凝胶剂的液相局限于一个三维的聚合物基质中, 该基质高度物理交联。大多数的半固体制剂应用于皮肤, 用于局部治疗皮肤疾病, 也有一部分应用于黏膜, 比如直肠和颊组织黏膜、阴道黏膜、尿道黏膜、

外耳道膜、鼻黏膜和角膜。正常的皮肤渗透性限于局部作用, 而黏膜给药更加容易渗透进入全身循环。总之, 尽管不同的半固体制剂的结构及性质明显不同, 但是共同的特性是结构都容易破坏、重新分布和形变。

软膏剂和乳膏剂

软膏剂通常利用特定的基质作为载体来输送药物, 并赋予制剂缓和剂与润滑剂的性质。这些基质通常包含药物, 但也有例外^[4]。由于用药针对不同, 舒适程度不同, 应用范围不同, 软膏剂各个产品的性质可能差异很大。通常软膏剂基质可以分为 4 类, 即烃类基质、吸收性基质、水可除去基质以及水溶性基质。

1. 烃类基质

烃类基质又称亲油性基质, 该基质本质上是无水的, 只能加入少量的水, 但很困难。这种类型的基质主要功能包括皮肤润滑作用, 能在皮肤保留较长时间, 能够阻止水分从皮肤表面挥发至大气之中, 不易被洗脱。它们也是封闭敷料, 通过减少皮肤水分挥发速率增加了皮肤的水合作用。同样, 它们不容易干掉或者老化。烃类基质的半固体制剂组成通常是 C₁₆~C₃₀ 直链或支链液态化合物嵌入到一个大的相对分子质量的固体烃类的结晶基质中。室温时, 大的相对分子质量部分大量沉淀形成互锁结晶^[5]。该结构的广义以及特异性质决定了软膏剂的硬度。一般来说, 烃类基质软膏剂在加热状态下液化, 因为微晶熔融。当冷却时, 慢慢冷却的流动性比快速冷却的流动性更好, 因为慢慢冷却形成的结晶数目少而大, 整体结构少。

通常, 这些基质包括以下几种:

(1) 美国药典凡士林 从石油中提取出来的一种混合物, 是一种油性物质, 颜色从淡黄色到浅琥珀色, 熔点在 38~60℃ 之间, 可以单独使用或者和其他材料混合使用作为软膏基质, 表 1 给出了各种颜色的凡士林的熔点范围以及黏度大小。

表 1 各种凡士林的质量指标¹⁾

	熔点/°F (°C)	USP 或 ASTM 密度	210 °F 时的 Sabolt 黏度	典型的凝结点/°F (°C)
白凡士林, USP	122/135 (50~57)	175/205	64/75	125 (51.6)
	118/130 (47~54)	210/240	57/70	120 (48.8)
	130/140 (54~60)	155/190	60/70	130 (54.4)

续表

	熔点/°F (°C)	USP 或 ASTM 密度	210 °F 时的 Sabolt 黏度	典型的凝结点/°F (°C)
黄凡士林, USP	118/130 (47~54)	210/240	57/70	118 (47.7)
	122/135 (50~57)	175/205	57/70	123 (50.5)

1) Witco Chemical Corporation.

(2) 美国药典白凡士林 凡士林部分脱色或者全部脱色, 其作用类似于凡士林, 但是在美观上更加容易被接受, 因为其颜色更浅。白凡士林对尿布湿疹 (小便不能透过和保护婴儿皮肤) 和皮肤干燥 (帮助皮肤维持一定的水分) 特别有效。例 1 说明加 95% 的白凡士林将使得软膏剂的基质更加致密。

例 1 白色软膏, USP

白凡士林	95% (w/w)
白蜡	5% (w/w)

注: 操作步骤: 融化白蜡后加入白凡士林, 继续加热至形成液态融熔物。搅拌至凝固。温和加热避免炭化 (最好用蒸气加热), 也应该避免剧烈搅拌混入空气。

(3) 美国药典黄软膏 从蜜蜂窝提取出来的纯化的蜂蜡, 处方中含有 95% 的凡士林和 5% 的蜂蜡。

(4) 液态石蜡 从石油中提取出来的一些液态烃类混合物, 作为研磨剂, 在油性基质软膏剂中润湿和容纳固体材料 (如水杨酸和氧化锌)。在美国药典/美国国家处方集中列出了两种液态石蜡, 美国药典液态石蜡又称为重质液态石蜡, 相对密度在 0.845~0.905, 它的黏度在 40°C 度时不到 34.5cSt (1cSt = 1mm²/s); 美国国家处方集中的轻质液态石蜡, 相对密度在 0.818~0.880, 黏度不超过 33.5cSt。表 2 列出了部分液态石蜡商品。

表 2 部分液态石蜡质量指标¹⁾

种类	40°C 时动力黏度	60°C 时相对密度
液态石蜡, USP	65.8/71.0	0.870/0.887
	72.0/79.5	0.864/0.878
	60.0/63.3	0.863/0.883
	38.4/41.5	0.859/0.882
	34.9/37.3	0.858/0.882
轻质液态石蜡, NF	28.1/30.3	0.856/0.882
	24.2/26.3	0.854/0.873
	17.7/20.2	0.842/0.870
	14.2/17.0	0.845/0.860
	7.6/8.7	0.831/0.842

1) Penzoil Products Company.

增加液态石蜡和凡士林混合物中矿物油的量, 能够得到所需的不同密度。例如, 10% (w/w) 的矿物油和 90% (w/w) 的白凡士林的混合基质能使软膏涂布更好, 用于烧

伤处及其他痛区十分理想。在例 2 中, 将凡士林和石蜡油熔融, 冷却形成一个柔软的基质, 随着混合物中液态石蜡量的增加, 可以获得一个凝胶状的更为黏稠的制剂 (例 3)。烃类载体有几个优点, 如稳定性和润滑性; 但是, 它们有一个很大的缺点——油腻性, 会污染衣服而且很难去掉^[6]。

例 2 软凡士林基质

白凡士林, USP	90% (w/w)
液态石蜡, NF	10% (w/w)

注: 操作步骤: 将白凡士林和液态石蜡一起熔融, 然后冷却。

例 3 胶状凡士林基质

白凡士林, USP	75% (w/w)
液态石蜡, NF	25% (w/w)

注: 操作步骤: 将白凡士林和液态石蜡一起溶解, 然后冷却。

2. 眼用软膏

眼用软膏不同于一般的软膏的地方是它必须是无菌的。虽然 USP 没有在眼用药物专论中详细说明任何特定的基质, 但它要求其所用成分必须在严格的无菌条件下灭菌, 并且在最终包装时需再次灭菌^[7]。为眼用制剂选择一个基质时, 必须满足几点质量要求, 如能使药物完全分散到眼睛的泪液、对眼睛无刺激性等, 必须有接近人体体温的融化温度, 以减少引起患者不适及便于释放药物。为了避免伤害眼睛的危险, 软膏绝对不能含大颗粒和金属颗粒。含药及不含药 (润滑) 的眼膏一般用液态石蜡和白凡士林的混合物作为眼膏基质。通常药物以溶液或细粉形式加到基质中, 然后充分研磨使制剂均匀光滑。眼膏必须通过 USP 的无菌检验和眼膏的金属颗粒检验。实现眼膏的无菌需要特殊的无菌技术和工艺。每一个药物连同其他组分均需分别灭菌, 无菌称量, 混合以制得符合无菌要求的成品^[8]。这样操作的原因是终产品灭菌困难, 如眼膏基质缺乏蒸气的渗透性和干性高温导致的组分不稳定性。抑菌防腐剂是必需的, 如尼泊金甲酯 (0.05%)、尼泊金丙酯 (0.01%) 及联合使用乙酸苯汞 (0.0008%)、三氯叔丁醇 (0.5%) 和苯扎氯铵 (0.008%) 等。

3. 吸收性基质

吸收性基质包括亲水性、无水材料 (W/O 乳剂) 或者含水基质 (W/O 的具有吸收更多水分功能的乳剂)。加入羊毛脂、羊毛脂提取物、胆固醇、羊毛固醇或者乙酰化固醇使烃类基质具有亲水性。这些亲水性的混合物被称为吸收性基质; 但实际上, “吸收” 是一个误称。虽然这些基质

的确最终能吸收水溶液变成 W/O 乳剂，但是它们并不是通过接触，而是经过充分搅拌后吸收水分。它们只是常规的含有足量的 W/O 乳化剂的软膏剂。当水性介质渗入到基质时，也许含有药物溶液，即形成了一种 W/O 乳剂。因此这些基质可分为：①允许水溶液的渗入而形成 W/O 乳剂（如亲水性凡士林）；②已经是 W/O 乳剂（乳剂基质）并且允许少量额外的水溶液渗入的乳剂（如冷膏）。即使这些介质不像油性基质一样提供封闭，但可用作软化剂。它们在制剂方面也可用来包含药物水溶液（如磺胺酰胺钠溶液）到油脂性基质。一个典型的无水吸收性基质就是 USP 亲水性凡士林（例 4）。这里，胆固醇赋予 W/O 乳剂的属性，十八醇和白蜡提高硬度和热稳定性。各种不同的添加剂包括胆固醇、羊毛脂（包含胆固醇、胆固醇酯和其他乳化剂）、半合成的羊毛脂衍生物，和各种离子、非离子表面活性剂单独使用或组合使用将水乳化入这些体系。羊毛脂可能是在无水基质中乳化水最著名的物质。USP 无水羊毛脂能吸收超过 30% 质量的水来形成乳剂。水的吸收容量通过加入胆固醇能提高到 50%。在吸收性基质里，羊毛脂是最古老的也是最有名的，但是由于其黏性和黏稠的性质以及过敏反应的报告，羊毛脂的应用是相当有限的。技术上的突破成功地地为 W/O 乳剂开发了数种乳化剂。使用在特定的处方中，乳化剂如聚甘氨酸酯能形成 W/O 的乳剂（例 5）。吸收性基质在使用时具有优秀的软化性并且提供良好的封闭性。但是，它们使用时仍然很油腻并且很难除去。当水的存在引起如抗生素这样药物的稳定性问题时，可以使用无水型的吸收性基质。商品化的吸收性基质包括 Beiersdorf 公司的 Aquaphor、Fougera 公司的 Polysorb。吸收性基质，不管是含水的还是无水的，很少用作上市药品的基质，因为 W/O 乳剂和常规的 O/W 体系相比更难控制，并且由于油腻患者比较难以接受。

例 4 吸水性软石蜡，USP（无水的吸收基质）

白凡士林	86.0% (w/w)	硬脂醇	3% (w/w)
胆固醇	3% (w/w)	白蜡	8% (w/w)

注：操作方法：把硬脂醇和白蜡放在蒸发皿里一起熔化，然后添加胆固醇搅拌至完全溶解，添加白蜡混合，把样品从蒸发皿里取出，搅拌至混合物凝结。

例 5 水在油里乳剂的形成

液状石蜡	40% (w/w)	山梨醇单硬脂酸盐	3.5% (w/w)
白蜡	6% (w/w)	聚山梨酯 60	2.5% (w/w)
聚甘氨酸-5-三油酸酯	8% (w/w)	丙二醇	4% (w/w)
异丙基棕榈酸酯	3% (w/w)	水	33% (w/w)
		防腐剂适量	

人们合成了一种新的具有烷基侧链和多羟基的聚甲氧基硅氧烷链的 W/O 乳化剂^[9]，这些乳化剂称为有机硅材料聚合物，可以制成高含水量的 W/O 乳剂。甲氧基硅氧烷链

同时拥有亲水和亲脂的性质，烷基侧链提供必要的亲脂的性质，多元醇基团提供乳化剂的亲水特征。其他的 W/O 乳化剂例子包括十六烷基聚二甲基硅氧烷^[10]、聚乙二醇-20-甘油酯^[11]，和一系列的羊脂酸的癸酰基硬脂酸酯^[12]。

4. 水可除去基质（可水洗基质）

这是最常用的可以从皮肤或者衣服上用水冲洗掉的 O/W 乳剂基质，可以包含水溶性或者水不溶性成分。从治疗的角度，它们能吸收皮肤疾病的渗出物。在水分挥发后，可水洗基质在用药部位形成半渗透膜，因此，基质包括三相：油相、乳化剂和水相。油相，通常也叫内相，通常由凡士林和（或）液态凡士林组成，其他成分如十六醇、十八醇，也可以加入组成油相。一种典型的可水洗乳剂基质，是亲水性软膏（USP 收载，例 6）。十八醇作为辅助乳化剂使用，凡士林在整个基质中起着保持水分的作用。水相包含防腐剂、保湿剂和乳化剂。加入保湿剂是减少成品的水分丧失，保证产品的可接收性。常用的保湿剂有甘油、丙二醇和聚乙二醇等。水相也包括乳剂系统的水溶性组分，以及附加的稳定剂、抗氧化剂和缓冲剂等，这些对于稳定性、pH 控制及其他与水性体系相关的考虑是必不可少的。另外一个水包油型乳剂的基质是“消失的乳液”（例 7）。之所以这样称呼，是因为将此乳膏在使用摩擦后很快进入皮肤，几乎不会在皮肤表面留下明显的痕迹。乳化剂的加入对于乳剂制备是很重要的，乳化剂在加入之前必须符合以下标准：

- 必须是降低界面张力的表面活性剂；
- 通过迅速吸收于分散液滴周围而防止其合并；
- 使液滴带上适量的同种电荷，而产生排斥作用防止其合并；
- 能够提高黏度而保持半固体系统；
- 能在较低浓度下发挥作用，乳化剂按其种类的不同可以分为三类：阴离子、阳离子及非离子型。

例 6 亲水性软膏，USP

硬脂醇	25% (w/w)	十二烷基硫酸钠	1% (w/w)
白凡士林	25% (w/w)	丙二醇	12% (w/w)
尼泊金甲酯	0.025% (w/w)	水	37% (w/w)
尼泊金丙酯	0.015% (w/w)		

注：制法：将十八醇和凡士林水浴加热至 75℃ 溶解，将其其他组分加入到水中使溶解并加热至 75℃，两相混合，搅拌至凝结。

例 7 消失的乳液（霜剂基质 O/W）

油相	
硬脂酸	13.0% (w/v)
硬脂醇	1% (w/v)
十六醇	1% (w/v)
水相	
甘油	10% (w/v)
尼泊金甲酯	0.1% (w/v)