



全国中医药行业高等教育“十三五”规划教材



全国高等中医药院校规划教材（第十版）

物理药剂学

（新世纪第二版）

（供中药学、药学、中药制药、中药资源与开发等专业用）

主编 吴清

全国百佳图书出版单位
中国中医药出版社

全国中医药行业高等教育“十三五”规划教材

全国高等中医药院校规划教材（第十版）

物理药剂学

（新世纪第二版）

（供中药学、药学、中药制药、中药资源与开发等专业用）

主 审

王玉蓉（北京中医药大学）

主 编

吴 清（北京中医药大学）

副主编

贺福元（湖南中医药大学）

刘雅敏（河南中医药大学）

罗晓健（江西中医药大学）

冯年平（上海中医药大学）

胡睿峰（安徽中医药大学）

编 委（以姓氏笔画为序）

马云淑（云南中医学院）

史亚军（陕西中医药大学）

刘 强（南方医科大学）

何宇新（西华大学食品与生物工程学院）

陈晓兰（贵阳中医学院）

赵 琳（辽宁中医药大学）

洪 怡（湖北中医药大学）

黄绳武（浙江中医药大学）

傅 舒（成都中医药大学）

燕雪花（新疆医科大学）

王艳宏（黑龙江中医药大学）

邬瑞光（北京中医药大学）

刘雪梅（广西中医药大学）

陈宇洲（天津中医药大学）

陈新梅（山东中医药大学）

段秀俊（山西中医药大学）

徐 伟（长春中医药大学）

黄嗣航（广东药科大学）

樊文玲（南京中医药大学）

魏舒畅（甘肃中医药大学）

学术秘书

尹兴斌（北京中医药大学）

中国中医药出版社

· 北 京 ·

图书在版编目 (CIP) 数据

物理药剂学/吴清主编. —2 版. —北京: 中国中医药出版社, 2018. 11

全国中医药行业高等教育“十三五”规划教材

ISBN 978 - 7 - 5132 - 4161 - 8

I. ①物… II. ①吴… III. ①物理学 - 药剂学 - 中医学院 - 教材 IV. ①R94

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2017) 第 083770 号

中国中医药出版社出版

北京市朝阳区北三环东路 28 号易亨大厦 16 层

邮政编码 100013

传真 010 - 64405750

保定市中画美凯印刷有限公司印刷

各地新华书店经销

开本 850 × 1168 1/16 印张 22.75 字数 552 千字

2018 年 11 月第 2 版 2018 年 11 月第 1 次印刷

书号 ISBN 978 - 7 - 5132 - 4161 - 8

定价 68.00 元

网址 www.cptcm.com

社长热线 010 - 64405720

购书热线 010 - 89535836

维权打假 010 - 64405753

微信服务号 zgzyycbs

微商城网址 <https://kdt.im/LIdUGr>

官方微博 <http://e.weibo.com/cptcm>

天猫旗舰店网址 <https://zgzyycbs.tmall.com>

如有印装质量问题请与本社出版部联系 (010 - 64405510)

版权专有 侵权必究

全国中医药行业高等教育“十三五”规划教材

全国高等中医药院校规划教材（第十版）

专家指导委员会

名誉主任委员

王国强（国家卫生计生委副主任 国家中医药管理局局长）

主任委员

王志勇（国家中医药管理局副局长）

副主任委员

王永炎（中国中医科学院名誉院长 中国工程院院士）

张伯礼（教育部高等学校中医学类专业教学指导委员会主任委员

天津中医药大学校长）

卢国慧（国家中医药管理局人事教育司司长）

委员（以姓氏笔画为序）

王省良（广州中医药大学校长）

王振宇（国家中医药管理局中医师资格认证中心主任）

方剑乔（浙江中医药大学校长）

孔祥骊（河北中医学院院长）

石学敏（天津中医药大学教授 中国工程院院士）

卢国慧（全国中医药高等教育学会理事长）

匡海学（教育部高等学校中药学类专业教学指导委员会主任委员

黑龙江中医药大学教授）

吕文亮（湖北中医药大学校长）

刘力（陕西中医药大学校长）

刘振民（全国中医药高等教育学会顾问 北京中医药大学教授）

安冬青（新疆医科大学副校长）

许二平（河南中医药大学校长）

孙忠人（黑龙江中医药大学校长）

严世芸（上海中医药大学教授）
李灿东（福建中医药大学校长）
李青山（山西中医药大学校长）
李金田（甘肃中医药大学校长）
杨 柱（贵阳中医学院院长）
杨关林（辽宁中医药大学校长）
余曙光（成都中医药大学校长）
宋柏林（长春中医药大学校长）
张欣霞（国家中医药管理局人事教育司师承继教处处长）
陈可冀（中国中医科学院研究员 中国科学院院士 国医大师）
陈明人（江西中医药大学校长）
武继彪（山东中医药大学校长）
范吉平（中国中医药出版社社长）
周仲瑛（南京中医药大学教授 国医大师）
周景玉（国家中医药管理局人事教育司综合协调处处长）
胡 刚（南京中医药大学校长）
谭元生（湖南中医药大学校长）
徐安龙（北京中医药大学校长）
徐建光（上海中医药大学校长）
唐 农（广西中医药大学校长）
彭代银（安徽中医药大学校长）
路志正（中国中医科学院研究员 国医大师）
熊 磊（云南中医学院院长）

秘 书 长

王 键（安徽中医药大学教授）
卢国慧（国家中医药管理局人事教育司司长）
范吉平（中国中医药出版社社长）

办公室主任

周景玉（国家中医药管理局人事教育司综合协调处处长）
林超岱（中国中医药出版社副社长）
李秀明（中国中医药出版社副社长）
李占永（中国中医药出版社副总编辑）

编审专家组

组 长

王**国强**（国家卫生计生委副主任 国家中医药管理局局长）

副组长

张伯礼（中国工程院院士 天津中医药大学教授）

王**志勇**（国家中医药管理局副局长）

组 员

卢国慧（国家中医药管理局人事教育司司长）

严世芸（上海中医药大学教授）

吴勉华（南京中医药大学教授）

王之虹（长春中医药大学教授）

匡海学（黑龙江中医药大学教授）

王 键（安徽中医药大学教授）

刘红宁（江西中医药大学教授）

翟双庆（北京中医药大学教授）

胡鸿毅（上海中医药大学教授）

余曙光（成都中医药大学教授）

周桂桐（天津中医药大学教授）

石 岩（辽宁中医药大学教授）

黄必胜（湖北中医药大学教授）

前言

为落实《国家中长期教育改革和规划纲要（2010-2020年）》《关于医教协同深化临床医学人才培养改革的意见》，适应新形势下我国中医药行业高等教育教学改革和中医药人才培养的需要，国家中医药管理局教材建设工作委员会办公室（以下简称“教材办”）、中国中医药出版社在国家中医药管理局领导下，在全国中医药行业高等教育规划教材专家指导委员会指导下，总结全国中医药行业历版教材特别是新世纪以来全国高等中医药院校规划教材建设的经验，制定了“‘十三五’中医药教材改革工作方案”和“‘十三五’中医药行业本科规划教材建设工作总体方案”，全面组织和规划了全国中医药行业高等教育“十三五”规划教材。鉴于由全国中医药行业主管部门主持编写的全国高等中医药院校规划教材目前已出版九版，为体现其系统性和传承性，本套教材在中国中医药教育史上称为第十版。

本套教材规划过程中，教材办认真听取了教育部中医学、中药学等专业教学指导委员会相关专家的意见，结合中医药教育教学一线教师的反馈意见，加强顶层设计和组织管理，在新世纪以来三版优秀教材的基础上，进一步明确了“正本清源，突出中医药特色，弘扬中医药优势，优化知识结构，做好基础课程和专业核心课程衔接”的建设目标，旨在适应新时期中医药教育事业发展和教学手段变革的需要，彰显现代中医药教育理念，在继承中创新，在发展中提高，打造符合中医药教育教学规律的经典教材。

本套教材建设过程中，教材办还聘请中医学、中药学、针灸推拿学三个专业德高望重的专家组成编审专家组，请他们参与主编确定，列席编写会议和定稿会议，对编写过程中遇到的问题提出指导性意见，参加教材间内容统筹、审读稿件等。

本套教材具有以下特点：

1. 加强顶层设计，强化中医经典地位

针对中医药人才成长的规律，正本清源，突出中医思维方式，体现中医药学科的人文特色和“读经典，做临床”的实践特点，突出中医理论在中医药教育教学和实践工作中的核心地位，与执业中医（药）师资格考试、中医住院医师规范化培训等工作对接，更具有针对性和实践性。

2. 精选编写队伍，汇集权威专家智慧

主编遴选严格按照程序进行，经过院校推荐、国家中医药管理局教材建设专家指导委员会专家评审、编审专家组认可后确定，确保公开、公平、公正。编委优先吸纳教学名师、学科带头人和一线优秀教师，集中了全国范围内各高等中医药院校的权威专家，确保了编写队伍的水平，体现了中医药行业规划教材的整体优势。

3. 突出精品意识，完善学科知识体系

结合教学实践环节的反馈意见，精心组织编写队伍进行编写大纲和样稿的讨论，要求每门

编写说明

本教材是在国家中医药管理局教材建设工作委员会办公室宏观指导下，遵循全国中医药行业高等教育“十三五”规划教材的编写原则和基本要求，贯彻以学生为中心的教育理念，从专业教育和课程教学改革的实际出发，在新世纪全国高等中医药院校规划教材《物理药剂学》的基础上，由全国高等中医药院校长期从事一线教学工作的老师编写而成。本教材可供中药学、药学、中药制药、中药资源与开发等专业本科生或研究生使用。

物理药剂学是运用物理化学原理、实验方法和技术来研究药物及其制剂的物理化学性质变化规律和机理、药物制剂形成的理论与作用特点的药剂学分支学科，是剂型和制剂工艺设计、制备的理论基础。本教材共分为十章，介绍了药剂学相关的物理化学基本原理及应用，同时探讨了药物制剂前处理和成型过程的技术原理，介绍了新型释药技术原理与方法、工艺优化设计 and 质量评价要点，并注意增加中药制剂相关内容，使本教材能较好地突现物理药剂学的学术地位和在中药制剂中的研究价值。

本教材编写分工如下：第一章由吴清、刘雪梅编写；第二章由邬瑞光、黄绳武、赵琳编写；第三章由冯年平、樊文玲、邬瑞光、何宇新编写；第四章由贺福元、王艳宏、燕雪花编写；第五章由陈新梅、陈宇洲、傅舒编写；第六章由罗晓健、尹兴斌、黄嗣航编写；第七章由贺福元、魏舒畅、赵琳编写；第八章由陈晓兰、史亚军、洪怡编写；第九章由刘雅敏、马云淑、徐伟编写；第十章由胡容峰、刘强、段秀俊编写。

本教材在编写过程中得到了国家中医药管理局与中国中医药出版社相关领导、编辑人员及各编委单位的高度重视及大力支持，在此表示衷心感谢。特别向前一版《物理药剂学》的编委会表示感谢。

本教材编委会人员在编写过程中认真负责，教材若仍有不足之处，请各院校在使用本教材过程中，通过教学实践，不断总结经验，并提出宝贵意见，以便再版时修订提高。

《物理药剂学》编委会

2018年7月

编写说明

本教材是在国家中医药管理局教材建设工作委员会办公室宏观指导下，遵循全国中医药行业高等教育“十三五”规划教材的编写原则和基本要求，贯彻以学生为中心的教育理念，从专业教育和课程教学改革的实际出发，在新世纪全国高等中医药院校规划教材《物理药剂学》的基础上，由全国高等中医药院校长期从事一线教学工作的老师编写而成。本教材可供中药学、药学、中药制药、中药资源与开发等专业本科生或研究生使用。

物理药剂学是运用物理化学原理、实验方法和技术来研究药物及其制剂的物理化学性质变化规律和机理、药物制剂形成的理论与作用特点的药剂学分支学科，是剂型和制剂工艺设计、制备的理论基础。本教材共分为十章，介绍了药剂学相关的物理化学基本原理及应用，同时探讨了药物制剂前处理和成型过程的技术原理，介绍了新型释药技术原理与方法、工艺优化设计 and 质量评价要点，并注意增加中药制剂相关内容，使本教材能较好地突现物理药剂学的学术地位和和在中药制剂中的研究价值。

本教材编写分工如下：第一章由吴清、刘雪梅编写；第二章由邬瑞光、黄绳武、赵琳编写；第三章由冯年平、樊文玲、邬瑞光、何宇新编写；第四章由贺福元、王艳宏、燕雪花编写；第五章由陈新梅、陈宇洲、傅舒编写；第六章由罗晓健、尹兴斌、黄嗣航编写；第七章由贺福元、魏舒畅、赵琳编写；第八章由陈晓兰、史亚军、洪怡编写；第九章由刘雅敏、马云淑、徐伟编写；第十章由胡容峰、刘强、段秀俊编写。

本教材在编写过程中得到了国家中医药管理局与中国中医药出版社相关领导、编辑人员及各编委单位的高度重视及大力支持，在此表示衷心感谢。特别向前一版《物理药剂学》的编委会表示感谢。

本教材编委会人员在编写过程中认真负责，教材若仍有不足之处，请各院校在使用本教材过程中，通过教学实践，不断总结经验，并提出宝贵意见，以便再版时修订提高。

《物理药剂学》编委会

2018年7月

目 录

第一章 绪论	1	第三节 半固体的物态特征	41
第一节 物理药剂学的形成与发展	1	一、流变学基础	41
第二节 物理药剂学研究的基本内容与任务	2	二、热胀性	48
一、物理药剂学研究的基本内容	2	三、pH 敏性和电解质敏性	50
二、物理药剂学的基本任务	4	四、磁电敏性	50
		五、触变性和离浆作用	50
		六、生物黏附性	51
第二章 药物的热力学性质	6	第四节 液体的物态特征	51
第一节 热力学基本理论	6	一、均相溶液的特征	52
一、能量守恒定律与化学反应热效应	6	二、非均相液体的基本性质	54
二、熵与自由能	9	第五节 气体的物态特征	57
三、溶液体系热力学	12	一、气体的流变性和压缩性	57
第二节 药物的热力学性质	15	二、气体的分压性	59
一、熔融过程的热力学性质	15	第六节 中药提取物的物态特征	61
二、药物溶解过程的热力学性质	15	一、中药提取物的概念	61
三、气体、液体和固体溶解过程的热力学性质	15	二、中药提取物物态特征	61
四、大分子溶液的热力学性质	16	三、中药提取物的改性	64
五、胶束形成过程的热力学性质	16		
六、增溶过程的热力学性质	18	第四章 药物的溶解与分配	68
七、吸附过程的热力学性质	18	第一节 药物的溶解	68
		一、溶质与溶剂间的相互作用	69
第三章 药物的物态特征	20	二、溶解度表示及其测定法	72
第一节 相平衡	20	第二节 溶解度与分子拓扑指数	73
一、相与相律	20	一、分子拓扑学的基本原理	74
二、单元系相图	21	二、常见拓扑学模型及其在溶解度研究中的应用	75
三、二元系相图	22	第三节 气、液、固溶质在液体中的溶解度	79
四、三元系相图	25	一、气体在液体中的溶解度	79
第二节 固体的物态特征	26	二、液体在液体中的溶解度	80
一、固体材料	26	三、固体在液体中的溶解度	83
二、一般粉体与超微粉体	27	第四节 影响药物溶解的因素	107
三、纳米粉	37	一、影响气体药物溶解度的因素	107
四、多晶型	39		

二、影响液体药物溶解度的因素	107	第三节 药物稳定性研究方法	174
三、影响固体药物溶解度的因素	111	一、药物稳定性试验的基本要求和主要研究内容	174
第五节 增加药物溶解度的方法	113	二、稳定性加速试验	175
第六节 药物等张溶液	117	第四节 固体药剂物稳定性	178
一、渗透压	117	一、固体药物制剂稳定性特点	178
二、等渗溶液与等张溶液	118	二、影响固体制剂稳定性因素	179
三、张度的测定	118	三、固体剂型化学降解动力学	181
四、等张溶液的配制与张度调节剂	125	四、固体药物制剂稳定性的研究方法	184
第七节 分配	129	第七章 药物扩散、溶出与释放	191
一、分配系数的测定与求算	129	第一节 药物的扩散	191
二、分配系数与溶解度的关系	136	一、扩散的动力学理论	191
三、分配系数在生物体系中的应用	136	二、扩散热力学	196
第五章 药物的表面现象与表面活性剂	138	三、各种形式的扩散动力学	198
第一节 表面张力与表面自由能	138	第二节 药物的溶出	206
一、表面张力	138	一、单质点体系的溶出速率模型	207
二、影响表面张力的因素	139	二、影响溶出速率因素	216
三、表面自由能	140	第三节 药物的释放	224
第二节 表面吸附	141	一、药物从高聚物基体中的释放	224
一、液体表面的吸附	141	二、药物从不同形状片剂中的释放	232
二、固体表面的吸附	142	三、药物从微球中的释放	237
三、表面吸附在药剂学中的应用	146	四、药物从微胶囊中的释放	238
第三节 表面活性剂简介	147	五、药物从蜡质基体中的释放	240
一、表面活性剂	147	六、药物从乳剂中的释放	240
二、表面活性剂的基本性质	149	七、药物从软膏中的释放	241
三、表面活性剂的复配理论	153	八、口服药物树脂控释	242
四、表面活性剂分子有序组合体与药物制剂	154	九、混合药膜控释	243
五、表面活性剂在药剂中的应用	156	第四节 中药多组分制剂扩散、溶出与释放研究	243
第六章 化学动力学与药物稳定性	160	一、中药多组分制剂的特点	243
第一节 化学动力学	160	二、中药材单成分提取动力学数学模型及参数表征	244
一、反应速率与反应级数	160	三、中药多组分制剂扩散、溶出及释放单元	247
二、简单反应动力学	161	四、中药多组分制剂扩散、溶出及释放的总量统计矩法研究	248
三、复杂反应动力学	164		
四、光化反应	166		
第二节 药物制剂稳定性的影响因素	167		
一、药物降解的途径	167		
二、影响制剂稳定性的因素	169		

第八章 试验设计	258	一、肝靶向给药系统	321
一、概述	258	二、肺靶向给药系统	321
二、单因素比较设计	263	三、结肠靶向给药系统	322
三、正交试验设计	264	四、脑靶向给药系统	323
四、优化试验设计	269	五、骨髓靶向给药系统	324
		六、淋巴靶向给药系统	325
		七、胞内靶向给药	326
第九章 制剂成型原理与技术	279	第二节 脉冲（外调）式给药系统及其释药	327
第一节 液体制剂成型技术	279	一、脉冲（外调）式释药制剂的主要类型	327
一、增溶技术	279	二、实现脉冲的方式	328
二、乳化技术	279	第三节 自调式给药系统及其释药	330
三、混悬技术	281	一、pH 型自调式给药系统及其释药	330
第二节 固体制剂成型技术	281	二、酶调节系统及其释药	331
一、制粒技术	281	三、自调式胰岛素释放系统及其释药	332
二、压片技术	286	第四节 自乳化给药系统及其释药	334
第三节 制剂成型新技术	294	一、成型机制	335
一、固体分散技术	294	二、自乳化释药系统与药物的吸收	335
二、相分离微囊化技术	299	第五节 经皮给药系统及其释药	337
三、环糊精包合技术	302	第六节 黏膜给药系统	341
四、纳米粒制备技术	307	一、黏膜给药系统的类型	341
第四节 药剂的矫味、矫臭与调色	311	二、生物黏附性材料与作用机制	345
一、药剂的矫味	311	三、黏膜给药系统性能评价	346
二、药剂的调色	319		
第十章 新型给药系统及其释药技术	321	主要参考书目	347
第一节 靶向给药系统及其释药	321		

第一章 绪论

物理药剂学 (physical pharmaceutics) 是药剂学发展过程中形成的分支学科, 它是以物理化学原理与实验方法为主导, 揭示药物及其制剂的物化性质变化规律和机理, 研究药物制剂形成的理论与作用特点。由于药物制剂的制备过程主要是物理过程和物理化学过程, 因此物理药剂学是剂型和制剂工艺设计、制备的理论基础, 在药物制剂的设计、制备工艺、质量控制和稳定性研究等方面起着重要的指导作用, 它的出现和发展使药剂学由简单的剂型制备迈向了科学化和理论化, 极大地促进了药剂学的发展。

随着中医药现代化的发展, 中药制剂领域不断设计和创制中药复方新制剂, 物理化学的基本理论和方法也逐渐应用到中药新制剂的研究中, 在其指导中药制剂制备的同时, 也丰富了物理药剂学的研究内容和研究领域。虽然具有中药特色的物理药剂学相关研究尚在起步阶段, 但其对中药制剂发展的作用已得到越来越多的重视。随着中药制剂提取与成型中新工艺、新技术、新辅料、新设备的不断应用, 将物理化学原理与方法应用于中药制剂过程各环节中, 无疑可以增加中药制剂工艺设计的科学性, 增加解决中药制剂生产工艺共性难点问题的能力, 提高中药制剂工艺参数优化的客观性、准确性及产品的稳定性, 对中药制剂现代化发展有积极的推动作用。

第一节 物理药剂学的形成与发展

物理药剂学作为药学学科中一门新的交叉学科是在 1949 年被提出的, 随后不断发展成熟。其形成和发展分为以下几个阶段:

第一阶段: 化学动力学原理应用于药物及其制剂的稳定性, 初步揭示药物与制剂的物理化学性质的变化规律。20 世纪 50 年代, Higuchi 将物理化学中的化学动力学原理应用于药物与制剂稳定性方面的研究, 开始引起药学界的重视。

第二阶段: 在研究药物与制剂的物理化学性质和变化规律的同时, 阐明药物剂型的制备工艺、质量评价 (包括稳定性研究) 的基本原理。20 世纪 60 年代初期, A. N. Martin 正式编写出版了物理药剂学的第一本专著《物理药学》(Physical Pharmacy), 该书按物理化学体系, 结合药物的物理化学性质与制剂实践, 阐述了药物与制剂制备工艺、质量评价等基本原理与本质, 基本涵盖了药学学科中涉及的物理化学和胶体化学理论, 该书作为教科书在美国一些药学院校中使用。20 世纪 70 年代, Carstensen 编写了药物制剂系统的理论 (Theory of Pharmaceutical Systems) 专著, 全书分两卷, 第 1 卷内容包括数理统计学在药物制剂中的应用、制剂过程能量、均相体系溶液性质、药动学、药代动力学等一般原理; 第 2 卷为多相分散系, 包括有分散

系、固态基本性质,粉体、固态制剂、固体的稳定性等基本理论。在此时期,日本也有物理药剂学专著出版,如中垣正幸等编写的《药品物理化学》。20世纪80年代中期,我国上海医科大学、沈阳药科大学、华西医科大学、北京医科大学等医药院校陆续开设了物理药剂学课程。

第三阶段:除了研讨药物及其制剂物理化学原理与变化规律外,在研究药物的理化性质、表面活性剂和高分子化合物性质、药剂的化学稳定性、药物相互作用等方面有了新的进展。20世纪80年代,A. T. Florence 和 D. Attwood 编写了药学的《物理化学原理》(*Physicochemical Principle of Pharmacy*),全书打破了原物理化学体系,进一步密切结合了药学实际应用。1993年,由殷恭宽主编的国内第一本物理药剂学专著——《物理药学》正式出版;该书与 A. N. Martin 编著的物理药学内容相似,但结合药剂学实例较多,内容更为丰富详尽。

20世纪90年代末,尤其进入21世纪,随着新型给药系统(novel drug delivery system, NDDS)和控释技术(controlled release technologies)的纵深研究,如缓/控释、靶向、定时、定速等智能化给药传递技术方法,要求从分子水平上阐明各类药物剂型的特点、制备原理与形成机制,指导新剂型的创制,使物理药剂学像生物药剂学(Biopharmaceutics)、药物动力学(Pharmacokinetics)等分支学科一样,达到高度发展阶段,并不断丰富该学科的内涵,在研讨和阐明药物制剂的物理化学性质及其变化规律,研究药物制剂的配方设计、剂型成型理论技术、质量控制、稳定性等方面有了新的突破和进展,并沿着理论联系实际的方向,进一步推动了药剂学学科的发展。

第二节 物理药剂学研究的基本内容与任务

一、物理药剂学研究的基本内容

物理药剂学是运用物理化学原理、实验方法和技术来研究药物及其制剂的物理化学性质变化规律和机理、药物制剂形成的理论与作用特点的药剂学分支学科。其研究基本内容包括以下几个方面:

(一) 药物与制剂的物理化学性质

药物与制剂的物理化学性质包括药物的溶解与分配、药物的表面现象、固体药物的多晶型、粉末的基本性质、药物溶液的性质等。药物的物理化学性质关系到药物的制备工艺和体内过程,是制剂剂型及其处方设计与筛选的重要依据。

中药制剂所处理的原料药性质与化学药物不同,它们的工艺学特征差异较大。前处理工艺不同,制得的中药提取物物理性质不同。中药提取物成分复杂,常同时含有亲水性、亲脂性、酚酸类、生物碱类等不同种类成分,这些成分之间常存在较强的范德华力、静电作用、架桥作用等,通常导致中药提取物吸湿性较强,易导致结块、黏性增强、流动性下降甚至霉变等现象,给后续制剂工艺造成困难。如压片时,由于中药粉体吸湿性强,产生较强的黏性,极易发生黏冲的现象。有人研究影响粉末直接压片的中药提取物理化性质时发现,提取物黏聚力与片剂的抗张强度呈明显的正相关关系,只有这些物理性质保证在一定的适宜范围内,中药提取物方可进行直接压片。对吸湿性强、流动性差、口感差的中药提取物或有效部位,进行改变其不

良物理性能的研究或称为改性技术的研究,使其成为中药制剂的优良中间体,是目前物理药剂学理论和方法在中药制剂中的重要应用之一。

(二) 各种剂型与给药系统的成型原理与技术

随着药用高分子材料的广泛应用,带动了新型给药系统的深入研究,新型给药系统与传统剂型相比,具有功效强,选择性强和安全性好等特点,例如:

(1) 缓控释(sustained-release and controlled-release)给药系统 能延缓药物释放或吸收速度,可在较长时间内维持体内药物的有效浓度,其中控释给药系统能使体内药物达到恒速释放,减少了给药次数。

(2) 经皮给药系统(transdermal drug delivery system, TDDS)或经皮治疗系统(transdermal therapeutic system, TTS) 以皮肤贴敷方式给药,药物经皮肤吸收入血而发挥全身治疗作用,能较长时间维持恒定给药速率及有效血药浓度,在治疗冠心病、晕动症等方面发挥了较好的作用。

(3) 黏膜给药系统 包括胃肠道、口腔、鼻腔、眼、阴道(子宫)和结肠(直肠)等黏膜黏附(mucoadhesion),可以是片剂、膜剂、棒剂、粉剂、软膏等剂型。黏膜不存在皮肤角质层屏障,毛细血管丰富,该给药系统具有血药浓度平稳、作用时间长(或短)、生物利用度高、剂量小、应用方便等特点。

(4) 定位与靶向释药(targeted delivery drug system, TDDS) 可通过被动靶向(passive targeting)、主动靶向(active targeting)、转移靶向(diversional targeting)和物理靶向(physical targeting)等多种方式达到使药物向靶部位传输,浓集于靶器官、靶组织甚至靶细胞的目的,在提高疗效的同时降低毒副作用。

(5) 脉冲给药系统(pulsed drug delivery system, PDDS) 又称为外界控制给药系统(externally regulated drug delivery system, ERDDS)或开环式给药系统(open-loops drug delivery system, OLDDS),应用外界启动装置,如热能、电场、磁场或超声波等引起的反应物,按照生理节律和时辰药理学的原理调整释药速率,实现脉冲给药,增加机体对药物的耐受性,减少毒、副反应,提高药物的治疗指数。

(6) 自调式给药系统(self-regulated drug delivery system, SRDDS) 是根据生理或病理的变化而自动调节药物释放的给药系统,是利用体内的信息反馈控制药物的释放,可更好地治疗和控制疾病,不需外界的干预,其优点是可减少给药次数,提高患者的依从性。例如,针对糖尿病、心绞痛、胃溃疡、癌症的治疗需要,将治疗药物设计成自调式给药系统,可避免机体因长时间处于高浓度药物中而产生的毒性作用和耐药性。

近几年尤其注重应用可降解的聚合物材料(biodegradable polymers materials),将药物在体内释放后顺利降解,排出体外。

(7) 自乳化给药系统(self-emulsifying drug delivery system, SEDDS) 是由药物、油相、助表面活性剂(助乳化剂)和非离子表面活性剂(乳化剂)组成的“浓缩”混合体系。给药后,在适当温度、含酶或表面活性剂介质的环境中(如胃肠道),在轻微机械力(通常为胃肠道蠕动)作用下,自发乳化形成粒径在100~500 nm的乳剂,当粒径<100 nm时,形成自微乳化解药系统(self-microemulsifying drug delivery systems, SMEDDS)。口服给药后可减少药物与胃肠壁局部的长时间接触所引起的刺激性;对因溶解度小而影响吸收的药物,可提高药物吸收

的速度和程度,提高药物的生物利用度。

给药系统技术包括制粒技术、制丸技术、压片技术、相分离技术、包合技术、固体分散技术等。

中药制剂工艺过程包括提取分离、浓缩干燥、成型等阶段,每一阶段都可能存在一系列的物理化学变化,这些变化足以影响药物制剂的外观及其内在质量。随着制剂技术的发展,中药前处理工艺从提取到精制,直到干燥、粉碎,各种技术层出不穷。如传统精制技术有醇沉工艺,近年来发展的有絮凝沉降技术、大孔树脂吸附分离技术等,干燥技术有真空干燥、喷雾干燥、冷冻干燥等。其中提取是中药制药的基础步骤,也是影响成药质量的关键因素。中药成分的提取过程实际上是从细胞内扩散到溶剂中的传质过程。近年来一些文献报道了基于传质理论和扩散理论建立动力学数学模型应用于提取过程研究,可得到提取液中有效成分浓度与时间、药材颗粒、溶剂体积等因素的定量关系,有助于定量分析中药成分的扩散溶出规律,可以定性和定量地解释并指导中药提取过程,为工业实际生产提供理论参考。如学者根据 Fick 定律、Noyes - whitney 方程及动力学原理,建立封闭与开放体系的中药复方提取线性动力学数学模型和参数算法,并研究动力学参数的模型。中药制剂各阶段中物理药剂学理论和方法的应用,在使中药制剂逐渐科学发展的同时也丰富了物理药剂学的研究内容。

(三) 药物制剂的稳定性

药物制剂的稳定性是指药物的体外稳定性,包括化学、物理学和微生物学三个方面。目前多以制剂的化学特性变化来评价其有效性,这方面理论较为成熟。化学动力学是研究化学反应速率、反应机理及外界条件对反应速率影响的学科,其原理和方法能够为制剂稳定性研究、剂型设计等提供科学依据。

(四) 处方及工艺设计

在物理药剂学领域内,对许多观测数据需要定量处理,才能总结出事物或现象的规律性。应用数理统计方法对实验进行设计,并分析及解释其结果,对数据进行统计分析,是物理药剂学研究中必不可少的一种手段。在药学试验和产品生产中,无论中药、天然药物的提取和纯化工艺,还是制剂处方或成型工艺的确定等均离不开试验设计。通常,我们总是希望通过试验次数少、耗时短且经济简便的方案,考察因素、水平及相互作用等对试验结果的影响,并分析、判断试验结果是否达到预期目标。若试验安排得好,仅几次试验即可获得满意的结果;反之,试验次数多,结果尚不理想。因此,合理安排试验,科学分析试验结果(而不是简单的比较),是获得可靠科研数据和结果的重要途径。

二、物理药剂学的基本任务

(一) 阐明药物制剂的物理化学性质及其原理

阐明药物制剂的物理化学性质包括药物的溶解、表面现象、剂型的物态分类体系及特征,以及药物的热力学、动力学等。例如,应用热力学理论揭示与研究药物的溶解性能、溶液的热力学性质;应用胶体与表面化学理论探讨多相分散体系等形成条件、基本性质等。强化物理药剂学的基础理论部分,为指导药物制剂的设计、研制、质量控制及其评价提供理论依据。

(二) 深入探讨药物制剂过程的技术原理和方法

在成型技术方面提供和归纳共性的原理和技术方法,提出剂型设计应考虑的因素和设计要

点,运用因子设计、正交设计、中心组合设计和均匀设计等进行最佳处方工艺设计的思路和方法。

(三) 引进和推广应用新型释药技术方法

新型释药技术方法包括浓度差控制、温度控制、pH-敏感型、电化学控制、磁性和超声控制、膜控释式、渗透泵式、胃驻留式和其他自调式控制等,探讨和阐明各种新型药物释药系统的特点、制备原理和研究方法是物理药剂学的重要任务之一。

药物新剂型、新制剂的发展是对物理药剂学的挑战,药物设计应更合理,目的应更明确,成功率应更高。在药物传输系统设计理论和技术方面将涉及方法学,处方和工艺设计将涉及人工智能系统程序化、辅料的标准化和制药设备的计算机化。此外,生物技术的发展也是对药剂学的挑战,尝试安全的、无损伤性的给药途径和工艺剂型的研究,利用基因转移技术将外源重组基因或核酸导入人体靶细胞,以纠正基因缺陷或其表达异常;利用生物芯片(biological chip)实现生物传感、信息控制和反馈、药物传输的一体化等。

新型药物制剂以高技术、新方法、新材料为支撑,药物将以精确的速率、预定的时间、特定的部位和疾病的需要在体内发挥作用,有高效、长效、速效、剂量和毒副作用小、使用方便等特点。新剂型将会是生物、医学、化学、物理和电子最新技术结合的系统工程产品。