



21世纪医学类精编教材

药剂学

YAOJIXUE

 赠教学课件

高涛 臧文华 贾琳 主编



 延边大学出版社



21 世纪医学类精编教材

第2版(2011)目次

第一章 绪论
第一节 绪论
第二节 绪论
第三节 绪论
第四节 绪论
第五节 绪论
第六节 绪论
第七节 绪论
第八节 绪论
第九节 绪论
第十节 绪论

药 剂 学

主编 高涛 臧文华 贾琳

延边大学出版社

图书在版编目(CIP)数据

药剂学 / 高涛, 臧文华, 贾琳主编. -- 延吉 : 延边大学出版社, 2017.4

ISBN 978-7-5688-2330-2

I. ①药… II. ①高… ②臧… ③贾… III. ①药剂学
IV. ①R94

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2017)第 093324 号

药剂学

主编:高涛 臧文华 贾琳

责任编辑:崔文香

封面设计:曾宪春

出版发行:延边大学出版社

社址:吉林省延吉市公园路 977 号 邮编:133002

网址:<http://www.ydcbs.com>

E-mail:ydcbs@ydcbs.com

电话:0433-2732435

传真:0433-2732434

发行部电话:0433-2732442

传真:0433-2733266

印刷:北京文星印刷厂

开本:787×1092 毫米 1/16

印张:14.5

字数:390 千字

版次:2017 年 5 月第 1 版

印次:2017 年 5 月第 1 次

ISBN 978-7-5688-2330-2

定价:39.80 元

前 言

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、使用方便的剂型。剂型不同,给药方式不同,药物的疗效、毒副作用以及患者用药的顺应性均有所不同。药剂学即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。药剂学是药学类专业的必修课,不仅涉及前期基础课程和专业基础课程的综合运用,而且与研发、生产和临床应用紧密结合。因此,本教材在注重科学性、先进性、启发性的基础上,还重视教材的实用性和临床药学专业特点,以适应培养既具有扎实基础理论知识,又有良好实践能力的药学专业人才的需求。

本教材编写中突出针对性和应用性,基本知识以必需、够用为度,以讲清概念、强化专业技术应用能力和基本理论为宗旨。药物剂型是药剂学的核心内容,教材有大量的章节介绍各类剂型,起到突出和强化剂型的作用,有利于学生重视和掌握各种剂型的基本知识、制备工艺及质量控制方法等。

本教材在体系和内容上均有所创新,符合高等院校药学类教学的特色。体系上划分体现了专业课教学的针对性与实用性。内容上为了适应临床药学和应用能力需要,适应社会需求与执业需求,加强了生物药剂学、药物制剂配伍变化、药物相互作用、药学服务等内容,以突出实用性。教材在内容上做到精选、突出重点,在逻辑上做到由简到繁、由浅入深;在叙述上做到语言精练、通俗易懂,并尽可能地利用一些图表加以说明,以便理解。

由于作者水平的限制,加上时间仓促,书中的疏漏和不足在所难免,恳请专家学者及读者提出宝贵的意见和建议,以便于我们今后修改完善。

编 者

目 录

第一章 绪论	1
第一节 药剂学基本概念	1
第二节 药剂学的发展	6
第二章 液体制剂	12
第一节 概述	12
第二节 液体制剂的溶剂和附加剂	13
第三节 溶液型液体制剂	18
第四节 胶体溶液型液体制剂	23
第五节 混悬液型液体制剂	27
第六节 乳浊液型液体制剂	35
第七节 按给药途径和应用方法分类的液体制剂	43
第八节 液体药剂的包装与贮藏	45
第三章 浸出制剂	46
第一节 浸出原理	46
第二节 浸出制剂的制备	48
第三节 常用的浸出制剂	54
第四章 注射剂与滴眼剂	56
第一节 概述	56
第二节 热原	58
第三节 纯化水的制备	60
第四节 注射剂的溶剂	62
第五节 注射剂附加剂	64
第六节 注射剂的容器及其处理方法	68
第七节 注射剂的制备	69
第八节 注射用无菌粉末	75
第九节 输 液	79
第十节 滴眼剂	83
第五章 散剂、颗粒剂、胶囊剂与微丸	85
第一节 粉碎、过筛、混合与制粒	85
第二节 散剂	97
第三节 颗粒剂	101

第四节 胶囊剂.....	103
第五节 微丸.....	108
第六章 片剂.....	111
第一节 概 述.....	111
第二节 粉体学.....	113
第三节 片 剂.....	123
第七章 栓剂.....	163
第一节 概述.....	163
第二节 栓剂的作用与吸收.....	164
第三节 栓剂基质与附加剂.....	166
第四节 栓剂的处方设计与制备.....	168
第五节 栓剂的质量评价.....	172
第八章 软膏剂、凝胶剂、眼膏剂与膜剂.....	173
第一节 软膏剂.....	173
第二节 凝胶剂.....	184
第三节 眼膏剂.....	188
第四节 膜剂和涂膜剂.....	189
第九章 气雾剂、喷雾剂与粉雾剂	194
第一节 气雾剂.....	194
第二节 喷雾剂.....	200
第三节 粉雾剂.....	201
第十章 其他剂型.....	203
第一节 缓释、控释制剂	203
第二节 经皮吸收制剂.....	207
第三节 靶向制剂.....	210
第四节 生物技术制剂.....	214
第十一章 固体分散体与包合物.....	217
第一节 固体分散体.....	217
第二节 包合物制备技术.....	222
参考文献.....	226

第一章 绪 论

第一节 药剂学基本概念

一、药剂学的基本概念

药剂学(pharmaceutics)是一门研究药物剂型和药物制剂的设计理论、处方工艺、生产技术、质量控制和合理应用等综合性应用技术的科学。

药剂学研究的核心内容是将药物制备成适用于疾病的治疗、预防或诊断的药物剂型。药物(drugs)是指能够用于治疗、预防或诊断人类和动物疾病以及对机体生理功能产生影响的物质。药物最基本的特征是具有防治的活性,故在药物研发的上游阶段又称之为活性物质(active ingredients)。根据来源,可将药物分为中药与天然药物、化学药物和生物技术药物。中药(Chinese herbal drugs)是指在中医理论指导下,来源于我国民间经典收载的中药材、中成药和草药等。化学药物(chemical drugs),即通常所说的西药,是通过化学合成途径而得到了具有治疗或诊断的化合物。生物技术药物(biotechnicals drugs)系指通过基因重组、发酵、核酸合成等生物技术获得的药物,如细胞因子药物、核酸疫苗、反义核酸等。

药物剂型(drug dosage forms)是适合于疾病的诊断、治疗或预防的需要而制备的不同给药形式,简称剂型。无论哪一种药物,都不能直接应用于患者,它们在应用于临床之前,都必须制成具有一定形状和性质的药物剂型,才能充分发挥药效、减少毒副作用、便于使用与保存等。剂型是药物临床使用的最终形式,是所有基本制剂形式的集合名词,如片剂、注射剂、胶囊剂、粉针剂、软膏剂、栓剂等。《中华人民共和国药典》(以下简称《中国药典》)药物制剂(drug preparations,简称制剂)是指剂型确定以后的具体药物品种。例如注射用青霉素钠、地高辛片、阿莫西林胶囊、重组人胰岛素注射液、牛黄解毒丸、银翘解毒片等。药物制剂具有一定的质量标准,应符合《中华人民共和国药典》(以下简称《中国药典》)或国家颁布的相关标准。显而易见,在制剂中除了具有活性成分的药物外,还包括其他成分,这些成分统称为辅料或赋形剂(excipients)。如在片剂中用到的填充剂、崩解剂、黏合剂、润滑剂等,一些液体制剂中用到的溶剂、增溶剂、助悬剂、乳化剂、pH调节剂、等渗剂、矫味剂、防腐剂等。辅料必须是生理惰性的(inertia),其作用除了赋予制剂的成型和稳定外,还有助于疗效的发挥。

药剂学的宗旨是制备安全、有效、稳定、使用方便的药物制剂。在明确了药物、剂型、制剂、辅料等概念后,可以看出药剂学主要具有两方面的性质。

1. 具有工艺学的性质

工艺就是加工制造,制剂工艺就是将药物加工制成适合于临床需要且可以应用于患者的制剂过程。药剂学的基本内容是研究药用剂型的设计原理、配制理论、工艺技术、生产环境和

设备、贮存条件、体内外质量检测以及临床合理应用等内容的综合性应用科学。药剂学是以药物剂型和药物制剂为研究对象,以用药者获得最佳的疗效为研究目的,研究一切与药物原料加工成制剂成品有关内容的科学。

2. 具有密切联系临床医疗实践的性质

不论是在药厂还是在医院药房,各种形式的制剂最终都要应用于临床医疗实践,以满足临床预防、治疗和诊断疾病的需要。任何一种制剂从它研制开始就必须与临床密切结合,而制剂的研制后期又必须要经过临床验证。对疾病是否有疗效,具有什么毒副作用,这就是临床试验阶段。经临床证明有效后,既要实现工业化生产,又要应用于临床。若再次证明确实有效,就能生存下去。反之,若疗效不佳或无效,则被淘汰。制剂经临床实践得到的信息反馈到生产实践中,促进厂家不断改进和提高制剂的质量。药剂学在不断地与临床医疗实践相结合的过程中,有力地推动了自身的发展。

药剂学既具有原料药物加工科学的属性,又必须保证生产出来的药物制剂具有良好的理化质量和生理药理活性,以保证临床医疗质量,因此它的基础学科不像药物化学、天然药物化学那样主要局限于化学学科,还与物理化学、高分子材料学、机械原理、高等数学、计算机数学以及生理学、解剖学、病理药理学、生物化学、临床药物治疗学等生命学科密切相关。随着药剂学和相关学科不断发展,逐渐形成了几门药剂学的分支学科,分别简介如下。

(1) 工业药剂学(industrial pharmaceutics) 研究制剂工业化生产的基本理论、工艺技术、生产设备和质量管理。工业药剂学是药剂学的核心,它吸收了材料科学、机械科学、粉体工程学、化学工程学等学科的理论 and 实践,在新剂型的研究、制剂的研究和开发、处方优化、生产工艺和生产技术的研究和改进以及提高产品质量方面发挥关键作用。

(2) 物理药学(physical pharmacy) 物理药学是剂型和制剂设计的理论基础,其主要内容是应用物理化学的原理研究和解释药物制造与贮存过程中存在的现象及规律,用以指导剂型和制剂设计,推动具有普遍意义的新剂型和新技术及其应用。包括化学动力学、界面化学、胶体化学、流变学、结晶化学等。

(3) 药用高分子材料学(polymers in pharmaceutics) 阐述工业药剂学中剂型和制剂处方中涉及的聚合物原理、物理化学特征与各种合成的和天然的功能性聚合物及其应用,对创造新剂型、新制剂和提高制剂的质量起着重要的支撑作用和推动作用。高分子物理、高分子化学和高分子材料工艺学是该学科的基础。

(4) 生物药剂学(biopharmaceutics) 研究药物及其剂型在体内的吸收、分布、代谢与排泄过程。生物药剂学的研究对象是人,以人为本。阐明剂型因素、用药对象与药效三者的关系。因此,该学科联系药剂学、药理学、生理学以及解剖学等学科的知识 and 理论,对药物新剂型、新制剂的设立、用药的安全性和有效性具有普遍指导意义。

(5) 药物动力学(pharmacokinetics) 简称药动学,是研究药物及其代谢物在人体或动物体内的含量随时间变化的过程,并用数学模型拟合,为指导合理安全用药、剂型和剂量设计等提供量化指标。

由此可见,药剂学科涉及非常庞大和具体的知识基础。所以,药剂研制工作者必须具有比较全面的科学知识底蕴,药物制剂工业的先进性在某种程度上反映了一个现代工业国家的综合国力,在医药工业乃至整个国民经济中占有不可忽视的地位。

二、药物剂型的分类

《中国药典》(2010年版)一部(中药)附录收载了26种剂型,二部(化学药)附录收载了21种剂型,三部(生物制品)附录收载了13种剂型。这些剂型基本包括了目前国际市场流通与临床所使用的常见品种,但是还没有包括一些发展中的剂型,如脂质体、微球等。药物剂型的种类繁多,为了便于研究、学习和应用,有必要对剂型进行分类。剂型分类的方法目前主要有以下几种:

1. 按给药途径分类

这种分类方法紧密结合临床,能够反映出给药途径对剂型制备的要求。药物最早是采用口服和皮肤外用,然后是注射剂,后来发展到几乎身体所有的组织或腔道部位都能用药,如口腔、鼻腔、呼吸道、血管、组织、皮下、直肠等。

(1)口服给药剂型 此类剂型是指药物经胃肠道吸收后发挥疗效。如溶液剂、糖浆剂、颗粒剂、胶囊剂、散剂、丸剂、片剂等。口服给药最简单,但有些药物易受胃酸破坏或肝脏代谢,引起生物利用度低的问题。

(2)注射剂 包括静脉注射、肌内注射、皮下注射、皮内注射及穴位注射等。

(3)局部组织给药剂型 根据不同的用药部位,可以细分为以下几种:

①皮肤给药 如外用溶液剂、洗剂、软膏剂、贴剂、凝胶剂等;

②口腔给药 如漱口剂、含片、舌下片剂、膜剂等;

③鼻腔给药 如滴鼻剂、喷雾剂、粉雾剂等;

④肺部给药 如气雾剂、吸入剂、粉雾剂等;

⑤眼部给药 如滴眼剂、眼膏剂、眼用凝胶、植入剂等;

⑥直肠给药 如灌肠剂、栓剂等。

可见,按给药途径进行分类,会通过产生同一种剂型由于用药不同而出现重复。如喷雾剂既可以通过口腔给药,也可以通过鼻腔、皮肤或肺部给药。又如临床上的氯化钠生理盐水,可以是注射剂,也可以是滴眼剂、滴鼻剂、灌肠剂等。因此,无法体现具体剂型的内在特点。

2. 按分散系统分类

一种或几种物质(分散相)分散于另一种物质(分散介质)所形成的系统称为分散系统。此法将剂型看做分散系统,以便于应用物理化学的原理说明各种剂型的特点。根据分散相和分散介质的直径大小及状态特征,可作如下分类。

(1)分子型 分子型是指药物以分子或离子状态均匀地分散在分散介质中形成的剂型。通常药物分子的直径小于1nm,而分散介质在常温下以液体最常见,这种剂型又称为溶液型。溶液的分散溶剂主要是水、乙醇、丙醇、丙二醇等药用有机溶剂或液体分散复合溶剂。分子型的分散介质也包括常温下为气体(如芳香吸入剂)或半固体(如油性药物的凡士林软膏等)的剂型。所有分子型的剂型都是均相系统,属于热力学稳定体系。

(2)胶体溶液型 胶体溶液型是指固体或高分子药物分散在分散介质中所形成的不均匀(溶胶)或均匀的(高分子溶液)分散系统的液体制剂。分散相的直径在1~100nm之间。如溶胶剂、胶浆剂、涂膜剂等。胶体溶液型制剂具有丁达尔现象等一切胶体溶液的特征。其中,高分子胶体溶液仍属于均相的热力学稳定系统,而溶胶则是非均相的热力学不稳定体系。

(3)乳状液型 乳状液型是指液体分散相分散在液体分散介质中组成的不均匀分散系统

的液体制剂。分散相的直径通常在 $0.1 \sim 50\mu\text{m}$ 之间,如乳剂、静脉乳剂、部分滴剂等。

(4)混悬液型 混悬液型剂型是指固体药物分散在液体分散介质中组成的不均匀分散系统的液体制剂。分散相的直径通常在 $0.1 \sim 50\mu\text{m}$ 之间,如洗剂、混悬剂等。

(5)气体分散型 气体分散型剂型是指液体或固体药物分散在气体分散介质中形成的不均匀分散系统的制剂,如气雾剂、喷雾剂等。

(6)固体分散型 固体分散型是指药物与辅料混合呈固态的制剂,如散剂、丸剂、胶囊剂、片剂等。这类制剂在药物制剂中占有很大的比例。

(7)微粒型 微粒型的主要特点是粒径一般为微米级(如微囊、微球、脂质体、乳剂等)或纳米级(如纳米囊、纳米粒、纳米脂质体、亚微乳等)。这类剂型在改变药物体内的吸收、分布等方面有许多有用的特征,是近年来大力研发的药物靶向剂型。

按分散系统对制剂进行分类,基本上可以反映出制剂的均匀性、稳定性以及制法的要求,但不能反映给药途径对剂型的要求,如混悬剂有混悬型口服液、混悬型注射液、混悬型软膏和混悬型滴眼剂等。同样道理,这种分类方法也会出现一种剂型由于辅料和制法不同而属于不同的分散系统,如注射剂可以是溶液型,也可以是乳状液型、混悬型或微粒型等。

3.按形态分类

可将剂型分为固体剂型(如散剂、丸剂、颗粒剂、胶囊剂、片剂等)、半固体剂型(如软膏剂、糊剂等)、液体剂型(如溶液剂、芳香剂、注射剂等)和气体剂型(如气雾剂、吸入剂等)。一般形态相同的剂型,在制备特点上有相似之处。如液体制剂制备时多需溶解,半固体制剂多需熔化和研匀,固体制剂多需粉碎、混合和成型。起效时间方面一般以液体制剂最快,固体制剂较慢。

这种方式纯粹是按物理外观分类,因此具有直观、明确的特点,而且对药物制剂的设计、生产、保存和应用都有一定的指导意义。不足之处是没有考虑制剂的内在特点和给药途径。

4.按作用时间进行分类

有速释(快效)、普通和缓控释制剂等。这种分类方法显然直接反映了用药后起效的快慢和作用持续时间的长短,因而有利于正确用药。这种方法无法区分剂型之间的固有属性。如注射剂和片剂都可以设计成速释和缓释产品,但两种剂型制备工艺截然不同。

总之,药物剂型种类繁多,剂型的分类方法也不局限于一种。但是,剂型的任何一种分类方法都有其局限性、相对性和相容性。因此,人们习惯于采用综合分类方法,即将不同的两种或更多分类方法相结合,目前更多的是以临床用药途径与剂型形态相结合的原则,既能够与临床用药密切配合,又可体现出剂型的特点。

三、药剂学的任务

药剂学的基本任务是将药物制成适于临床应用的剂型,并能批量生产安全、有效、稳定自制剂。由于疾病有急有缓,所以对剂型的要求各不相同。如对急诊患者需药效迅速,宜采用注射剂、气雾剂等;有些药物在胃肠道不稳定,例如红霉素在胃酸中 5min 后只剩下 3.5% 的效价,硝酸甘油具有显著的肝脏首过效应,口服生物利用度只有 8%,因此这两种药物都不宜按普通的口服剂型服用,前者可制成肠溶片服用,后者可采用舌下给药;又有些药物制成液体制剂后由于水解而不稳定,因此宜采用固体制剂如颗粒剂、片剂、注射用冻干粉针等;对于一些特殊病群的人,则剂型的设计要考虑病人的耐受性,例如普通片剂对老年和儿童吞咽困难,因此采用

口腔速崩片效果比较好;有些病人难以保证按时服用(如老年痴呆症),因此采用经皮给药系统比口服更能增加患者的顺从性,一次用药后能够长时间地缓慢释放药物。

综合而言,药剂学的任务包括:

1. 研究药剂学的基本理论和生产技术

药剂学基本理论的研究对提高药物制剂的生产技术水平,制成安全、有效、稳定的制剂具有重要的意义。目前药剂学已形成了一些基础理论,如界面科学、粉体学理论、药物稳定性理论、药物压缩成型理论、固体制剂药物释放理论、药物体内代谢动力学模型理论等。这些理论来源于物理学、化学及生物学的一些基本理论,数十年来指导着药剂学的发展和进步。例如,用化学反应动力学的基本原理可以预测药物制剂的有效期;利用界面科学的基本理论指导和解决混悬液、乳状液和其他各种微粒制剂的稳定性现象;利用相变原理制备微球、微乳等药物新剂型等。可见,药剂学基本理论的研究是一些剂型设计的基础,而药剂学技术是制剂成型的保障,它们对于剂型的改进和完善,新剂型和新制剂的开发以及提高药物制剂的产品质量都有重要的指导作用。

2. 新剂型的设计和开发

随着科学技术的发展和生活水平的提高,原有的剂型和制剂已不能完全满足人们的需要。普通的片剂、注射剂、丸剂和溶液剂等,已很难满足高效、长效、低毒、缓释、控释、定位释放的要求。因此,积极开发新剂型是药剂学的一个重要任务。基于生物药剂学、药动学、时辰药理学的原理,人们把剂型的设计视作药物的载体设计,即药物应用于临床所需的载体,实际上就是目前发展的药物传输系统(drug delivery system, DDS)。DDS 强调定时、定位、定量的概念,在时控、位控和量控的指导原则下进行制剂的处方设计和工艺学研究。目前,发展中的 DDS 有缓释、控释、靶向和自调式释药系统。这些新型给药系统表现出多方面的优点,如延长药物在体内的作用时间,增加药物作用的持久性,降低或减少血药浓度的峰谷现象,增加对病灶组织的选择性,提高药物的治疗指数,减少毒副作用,增加病人的耐受性等。此外,扩大原料药的制剂品种也是延长新药专利保护期的有效手段。我国药剂学的研究水平与发达国家相比差异较大,在新剂型的设计和开发方面更为突出。因此,积极开发新剂型和新制剂在我国药剂学研究中具有十分重要的地位。

3. 辅料、设备、工艺和技术的革新

辅料、制备技术和设备是构成一个理想剂型和优良制剂不可缺少的三大支柱。无论是速崩制剂、缓控释制剂,还是靶向制剂,首先必须选择理想的辅料。可以说,没有优质的辅料,就无法实现药剂学的发展任务。新剂型的开发更是离不开新辅料的产生。我国药典收载了不少药用辅料,但远不能适应新剂型的开发。国外已有上市的微球、脂质体的产品,但我国至今尚无药用级的相关辅料。此外,在产品的质量和性能方面远不如发达国家,如我国目前主要采用湿法制粒制备片剂,而国外多采用直接压片,其关键在于所用辅料的物性。

新辅料和新设备将带来新的工艺与新技术。例如,采用挤出一滚圆机可集混合、挤压过筛、切割滚圆和干燥于一体,一步制得微丸。又如固体分散体技术、球形结晶技术、环糊精包合技术等都在提高制剂质量或制备新型制剂方面取得了成功。

4. 整理和开发中药现代制剂

中医中药有几千年历史,是我国的伟大文化宝库之一。开发中药现代制剂,不仅可以提高中药疗效,改善中药制剂质量,而且对提升我国中医药文化传统无疑具有重大意义。明代李时

珍在《本草纲目》共记载了 11,096 个偏方,涉及的剂型达 130 多种。然而,目前我国沿用的剂型不到 30 种,绝大多数在继承中流失或遗漏。因此,今后我国的药剂工作人员在这方面均有不少工作可做。除了在中医药理论指导下继承、整理和发展中药的传统剂型,还应运用现代科学知识大力开发中药的新剂型,如上所述的中药缓释制剂和中药靶向制剂等。

5. 制剂设计理论的推广应用

一种良好的剂型设计必须有客观的科学基础。利用生物药剂学的原理,深入开展药物的吸收、分布、代谢和排泄等体内过程的研究,寻求指导制剂设计已是为人熟知的事实。在药剂学实验和剂型开发的阶段,如何逐步摆脱经验式的摸索方式,减少工作的盲目性,提高工作效率也是药剂学的研究任务之一。近年来,除了应用正交设计、均匀设计等数学方法外,采集专家经验,建立制剂设计专家系统,实现剂型和制剂处方设计的计算机人工智能化,建立人工神经网络系统是一个非常值得探索的工作。

第二节 药剂学的发展

一、药剂学的历史

我国是有 5 千年历史的文明古国,药剂学是祖国医药宝库的重要组成部分。我国最早有文字记载的是夏商(公元前 2140~1766 年)的酒剂、汤剂。到了秦汉时期(公元前 220~公元 220 年),中医药发展到了一个重要的阶段,当时文献收录的剂型不少。《黄帝内经》《五十二病方》《甲乙经》都记载了汤、丸、散、酒、膏等剂型。东汉张仲景总结了当时医药的成果,编写了《伤寒论》《金匱要略》,里面收录的剂型有丸、散、膏、栓、汤、糖浆、酒、醋及滴剂等,为我国药剂学的发展奠定了良好的基础。晋代葛洪的《肘后备急方》、唐代孙思邈的《备急千金方》对中药的理论、加工、剂型、标准等都有专门的论述。唐代《新修本草》是我国第一部,也是世界最早的国家药典。明代李时珍(1518~1593 年)编著的《本草纲目》总结了 16 世纪以前制药和用药经验,制剂加工方法近 50 种,制剂辅料 200 多种,加工器具约 90 种,剂型近 130 种。

古人归纳药物剂型的意义主要有二:第一,什么药物宜加工成什么剂型,《神农本草经》序记载“药性有宜丸者、宜散者、宜水煎者、宜酒渍者、宜膏煎者,亦有不可入汤酒者,并随药性,不得违越。”第二,什么病宜用什么剂型,金李杲著述“汤者荡也,去大病用之;散者散也,去急病用之;丸者缓也,不能速去病舒缓而治之也。”总体而言,我国古代对药剂的认识仅仅局限于医者、病者和民间小范围的个人摸索和传授,家庭式的药剂加工,制备工具简单,生产技术落后,产品外观粗糙,没有科学的质量保证。

在同一时期与中国古代药剂学相呼应的欧洲古代药剂学也有迅速的发展。希腊人希波克拉底(Hippocrates,公元前 460~377 年)创立的医药学;希腊医药学家格林(Galen,公元 129~199 年)奠定了欧洲医药学基础,创造了许多植物药浸出制剂(称为格林制剂),如酏剂、浸膏剂等。19 世纪西方科学和工业技术蓬勃发展,制剂加工从诊所小作坊走进工业大工厂。片剂、胶囊剂、注射剂等机械加工制剂的相继问世,标志着药剂学的发展到了一个新的阶段。物理学、化学、生物学等自然学科的巨大进步又为药剂学这一学科的出现奠定了理论基础。1847 年,德国药师莫尔(Mohr)总结了以往和当时的药剂成果,出版了世界上第一本药剂学教科书

《药剂工艺学》。这时可认为药剂学已形成了一门独立的学科。

二、现代药剂学的发展

现代药剂学的发展与其他学科发展的水平密切相关。20 世纪 50~70 年代,临床药理学、药动学和分析技术的发展和运用,使原来的从体外化学标准来评价药物制剂转向体内外相结合,将药物剂型的设计和研制推入了生物药剂学和临床药剂学时代。20 世纪 60~80 年代,高分子材料、生物技术、电子技术、信息技术、纳米技术等学科的发展和运用,大大拓宽了药物制剂的设计思路,使剂型的处方设计、制备工艺和临床应用进入了系统化和科学化阶段,剂型的概念得以进一步延伸,诞生了给药系统的概念。

从剂型的发展来看,人们把药物剂型人为地划分为四代。第一代是指简单加工供口服与外用的汤、酒、炙、条、膏、丹、丸、散剂。随着临床用药的需要,给药途径的扩大和工业机械化与自动化,产生了以片剂、注射剂、胶囊剂和气雾剂等为主的第二代剂型。以后又发展到以疗效仅与体内药物浓度有关而与给药时间无关这一概念为基础的第三代缓控释剂型,它们不需要频繁给药,能在较长时间内维持药物的有效浓度。第四代剂型是以将药物浓集于靶器官、靶组织、靶细胞或细胞器为目的的靶向给药系统。显然,这种剂型提高了药物在病灶部位的浓度,减少在非病灶部位的分布,所以能够增加药物的治疗指数并降低毒副作用。

缓控释制剂和靶向制剂已成为药剂学研究的主流和热点。这两种给药系统并非独立,前者侧重于时控,后者强调位控,而这两方面同时都涉及量控。如结肠定位给药系统,从释药时间的角度考虑,属于缓控释制剂,而从作用部位来看则属于靶向制剂;又如,靶向给药系统中的脂质体、微球等,普遍都具有缓慢释药的特点。

虽然缓控释制剂和靶向制剂是未来药物制剂的发展方向,但是在相当长时间内,第二代剂型仍将是人们使用的主要剂型,而我们的祖先以自己的智慧创造出来的第一代剂型,更需要发展和继承。药剂学的初学者必须首先掌握第一代剂型和第二代剂型,才能进一步学习和开发第三代剂型和第四代剂型。因此,本教材将重点介绍常规剂型的概念、特点、基本理论、生产工艺及质量控制等。

具体而言,药剂学的发展包括以下几个方面。

(一) 剂型的革新

由于疾病的复杂性和药物性质的多样性,适合于某种疾病和某种药物的给药系统不一定适合于另一种疾病和药物,因此必须发展多种多样的给药系统以适应不同的需要。

1. 普通剂型

片剂作为第一大剂型,其发展较其他剂型快,品种不断扩充。按不同的用法、作用部位、崩解时限和溶出度等,已经开发出了很多品种。《中国药典》(2010 年版)附录 IA 片剂收录的有含片、舌下片、口腔贴片、咀嚼片、分散片、可溶片、泡腾片、阴道片、阴道泡腾片、缓释片、控释片和肠溶片,并对每一种片剂的性状进行了描述。这些制剂均是为了适应某些临床用药的特殊需要而发展出现的。例如,20 世纪 90 年代产生的口腔速崩片是解决部分病人的口服片剂吞咽困难,这种片剂仅靠分泌的少量唾液(2mL)就能够迅速崩散,适应的病人包括幼儿、重病人、老人以及部分无法获得饮水的群体。此外,片剂的质量不断提高,外形、色泽、大小等外观指标更趋完美,溶出度、含量均匀度和生物利用度等内在质量也有了明确的指标并不断提高。

胶囊剂在近十年中也取得了迅速的发展。为了适应不同医疗作用和用途的需要,硬胶囊

也有速溶、泡腾、雾化、植入、缓释、肠溶等多种用途;为解决部分素食者及过敏者的问题,开发了不含动物明胶的胶囊;硬胶囊壳的制造工艺中除了实现计算机控制外,还应用了电子分色原理进行调色,以保证特色和色彩的一致性;软胶囊也设计出速溶、肠溶、缓释、直肠和阴道用等各种类型,其内容物也从单纯的油性液体发展至水性液体、混悬液、微乳、半固体及固体粉末。胶囊剂研究的另一个重要方面是改造明胶的处方及制备工艺,使之在各种复杂的条件下仍然能够保持优良稳定的外观和形态。

除口服固体制剂外,其他剂型如注射剂、软膏剂、气雾剂等均有不同发展。如常规注射剂和液体制剂的研究进展主要是针对难溶性药物,除了采用增溶技术外,静脉乳剂、微乳、脂质体、混悬剂等作为难溶性药物的载体展现出较大的应用前景;气雾剂的品种也不断增多,不仅开发出新的口腔喷雾吸入剂,也出现了许多外用的气雾剂和鼻腔喷雾剂;既有利用抛射剂的气雾剂,也有粉雾剂、吸入溶液剂、喷雾剂等。

2. 缓控释给药系统

根据释药的特点,缓控释给药系统(Sustained-release and Controlled-release Drug Delivery Systems)包括定速释药系统、定位释药系统和定时给药系统。缓控释给药系统的剂型品种很多,如片剂、胶囊、膜剂、贴剂、注射剂等;给药途径可以是口服,也用于其他途径的给药,包括经皮、注射、眼部给药等,如美国上市的亮丙瑞林缓释植入剂,作用时间长达1年;日本武田药品工业有限公司开发的抗肿瘤药来普隆缓释注射剂,可以维持3个月,目前正在欧洲和美国进行Ⅲ期临床试验;国外开发的“缓释人工泪药膜”,其维持角膜润湿的作用由普通制剂的半小时延长至8~24小时。

口服缓释给药系统的研究已突破过去几十年的诸多限制,设计原则也发生了重要的观念性改变。由于制剂技术的进步,过去认为不适宜制备缓、控释制剂的药物已被成功开发,从而进一步提高患者用药的依从性。例如普萘洛尔、维拉帕米等首过作用强的药物做成了缓、控释制剂;硝酸甘油半衰期很短,也可制成每片2.6mg的控释片;而安定半衰期长达32h,USP也收载有缓释制剂产品,卡马西平($t_{1/2} = 36\text{h}$)、非洛地平($t_{1/2} = 22\text{h}$)等半衰期长的药物做成了缓、控释制剂;苯氯布洛芬(剂量700mg,片重1g)等剂量大的药物做成了缓、控释制剂;头孢氨苄、头孢克洛、庆大霉素等抗生素做成了缓、控释制剂;可待因、吗啡等成瘾性药物也做成了缓、控释制剂。此外,复方缓、控释制剂也有增加的趋势,如复方烟酸缓释片(洛伐他汀与烟酸)、复方盐酸伪麻黄碱缓释片(盐酸伪麻黄碱与盐酸西替利嗪)、复方非洛地平缓释片(依那普利与非洛地平)。

目前上市的和正在研究的大多数口服缓释系统是定速释药系统,这类制剂发展的另一个明显特征是控释或缓释的有效时间从每天2次用药延长至每天1次用药,即24小时缓释或控释效果。上市的这类制剂有硝苯地平、双氯芬酸、单硝酸异山梨酯、地尔硫卓、维拉帕米等缓释片剂或胶囊。

口服定位释放给药系统是在口腔或胃肠道适当部位长时间停留,并释放一定量药物,以达增强局部治疗作用或增加特殊吸收部位对药物的吸收。口腔定位释药适合于口腔溃疡、减少肝脏首过效应、延长作用时间、增进大分子药物的吸收等。这类产品国内外均有上市,如醋酸地塞米松粘贴片(意可贴)。胃部定位释药利用一些相对密度小以及具有高黏性的材料,使制剂在胃内滞留较长时间并定速释药。此类制剂可能受人体生理因素影响较大,在国外尚无产品问世。结肠定位释药是近年来研究较多的内容。结肠释药对结肠疾病的治疗以及增加药物

在全肠道的吸收、提高生物利用度具有重要意义。结肠给药也可用于蛋白质或多肽类药物以避免胃酸或肠道中某些酶的降解。

口服定时给药系统又称脉冲释放,即根据生物时间节律特点释放需要量的药物。例如针对心绞痛或哮喘常在凌晨发作的特点,研究在晚间服药而凌晨释放的硝酸酯或茶碱制剂。通过调节聚合物性填料的溶蚀速率可以在预定时间释药,释药的时间根据药物时辰动力学研究结果确定。此外,根据某些外源性化学物质可以引起疾病的作用机制,研制受这些化学物质调控释药的给药系统是重要的研究方向。

3. 靶向给药系统

靶向给药系统(targeted drug delivery systems)亦称靶向制剂。一般是指经血管注射给药后,能将药物有目的地传输至特定病灶组织或部位的给药系统。靶向制剂是20世纪后期医药领域的一个热门课题,主要是一些微粒载体如脂质体、微球、微囊、胶团、乳剂、微乳等。经过近半个世纪的研究,靶向制剂已取得了可喜的成绩,对各种微粒载体的机制、制备方法、特性、体内分布和代谢规律有了比较清楚的认识,有的已经上市,如脂质体、微球。

脂质体是最受人们关注的靶向制剂。现在已有3个抗真菌药物和2个抗癌药物的脂质体制剂得到批准,其他尚有十多种药物的脂质体制剂进入临床试验阶段。多年来,对脂质体在进一步增加提高药物疗效,降低毒性,提高稳定性等方面做了不少工作,并取得了显著进展。例如,为了延长脂质体在血液中的循环时间,减少网状内皮系统的吞噬,开发了长循环脂质体(或称隐形脂质体,stealth liposomes);为了提高脂质体的稳定性,研制了前体脂质体;为了提高脂质体的靶向性,可采用特异性的配体嫁接等。此外,还出现了其他特殊性能的脂质体如pH敏感脂质体、热敏脂质体、阳离子脂质体、膜融合脂质体等。脂质体的给药途径也不断扩大,除静脉注射外,脂质体制剂也可采用经皮、眼部、肺部等给药,可以增加药物在局部组织的分布。

微球(囊)也是靶向制剂中常用的载体,20世纪80年代瑞典学者首先采用变性淀粉微球(DSM)用于暂时阻断肝动脉血流,此后研究较多的是肝动脉化疗微球。将抗肿瘤药物包封入微球,经血管注入并栓塞于动脉末梢,对某些中晚期癌症的治疗具有一定的临床意义。

目前对靶向部位的研究除主要的肿瘤靶向治疗外,尚有脑靶向、淋巴靶向等。随着人们对发病机制的研究不断深入,各种疾病的发病部位更加明确,因而对靶向制剂提出了更高的要求。从作用部位来看,靶向制剂可以分为三级水平:第一级是靶向特定的组织或器官,如肝靶向、肺靶向、脑靶向等;第二级是靶向某一器官或组织中的特定细胞,如肝炎、肝癌发生于肝组织中的实质细胞而不是非实质细胞(内皮细胞、Kuffer细胞等);第三级靶向是指作用于特定组织、特定细胞中的某一细胞器,即细胞内靶向,例如基因治疗需要把反义寡核苷酸输送至细胞浆或将质粒输送至细胞核。至今为止,人们对前两级靶向的研究取得了长足的进步,通过改变微粒载体的组成、粒子大小等可实现特定组织的靶向;通过将具有特异识别细胞的配体嫁接于载体表面上可以达到细胞的靶向;三级靶向的研究正处于起步阶段。但总体而言,靶向制剂距离临床上广泛应用还有很多问题需要深入研究,如质量评价和标准、体内转运和代谢、体内生理作用等问题。

(二) 给药途径的扩展

除胃肠道给药和血管内给药外,近年来发展的局部给药也是药剂学研究中的热门领域。最早人们在身体上的某一部位用药主要是用于局部治疗,后来又发展到透过局部组织起到全身性治疗的目的。一些胃肠道不稳定、首过效应大、需要频繁注射的药物通过用局部给药的途

经有望达到提高药物生物利用度和增加病人耐受性的目的。同一药物,给药途径不同,临床治疗效果也不同。因此,可以根据病情的实际情况,选用恰当的给药途径可以达到因病治宜的目的。以硝酸甘油为例,口服片的起效时间为 20~45 分钟,维持时间为 2~6 小时;而硝酸甘油舌下黏膜给药和透皮贴剂的起效时间分别为 0.3~0.8 分钟和 30~60 分钟,维持时间分别为 10~30 分钟和 24 小时。所以,硝酸甘油制成口腔颊含片,发挥作用快,对于心绞痛突然发作的病人有缓解作用;而透皮贴剂发挥作用虽慢,但对于心绞痛发作具有预防作用,适合长期给药。此外,发展药物的多种用药途径,有利于丰富剂型的品种,对于厂家而言,这是一条有效的降低新药开发费用和缩短研制周期的渠道。

目前,发展比较快的局部给药主要有经皮给药和黏膜给药。

1. 经皮给药(transdermal drug delivery systems)

经皮给药系统是通过贴于皮肤表面使药物透皮吸收入血而发挥全身作用。因此,不同于普通的外用皮肤制剂,虽然它们的共同特点都是必须透过皮肤的角质层屏障,但前者主要局限于局部,起如消炎、止痒、治疗创伤、止痛等作用,后者则主要起全身作用。所以不仅在剂型的设计和制备工艺与外用皮肤制剂有显著差别,而且作用特点也明显不同。通过经皮给药,可以维持药物长时间的稳定和有效,因此,经皮给药系统也是一种缓控释给药系统。目前,美国已批准 10 种活性成分的透皮给药系统,集中在心血管药、避孕药、激素药等。另外,至少还有 40 多种用于全身性透皮传输的药物正在进行评价和试验。

2. 黏膜给药

黏膜存在于人体各腔道内,黏膜给药系统主要包括除胃肠道以外的口腔黏膜给药、鼻腔黏膜给药、肺部黏膜给药、直肠黏膜给药、眼部黏膜给药和阴道黏膜给药等。黏膜给药普遍能够避免胃肠道对药物的破坏、肝脏的首过效应以及某些药物对胃肠道的刺激性等特点,而且具有起效快的优点。生物技术药物在疾病的治疗中显示出重要性,但这类药物口服生物利用度极低(不到 1%),目前临床上仅用于注射给药,而当前对于这类药物黏膜给药的研究非常活跃。如Ⅱ型糖尿病病人,需要长期注射胰岛素,因此增加了病人的痛苦。为此,人们研制了胰岛素肺部给药、鼻黏膜给药、颊黏膜给药、直肠给药等,其中前两种制剂已经有上市产品。

上述几种黏膜中,口腔、鼻腔和肺部是比较有效的黏膜给药途径。口腔黏膜给药除传统的溶液剂、含片、咀嚼剂外,近年来发展的口腔生物黏附制剂,解决病人不自觉的吞咽和滞留时间短的问题。药物经鼻黏膜吸收,不仅可以起局部或全身治疗的作用,也能够到达脑组织,而且鼻黏膜也是疫苗免疫的有效途径。在肺部给药研究过程中,带动了药物的递送装置的开发,这些装置在鼻腔、口腔给药中也得以应用,不仅使病人依从性提高,而且具有剂量准确、不易污染等优点。

(三)新技术的发展

药物剂型的不断发展涌现了许多新的制剂技术。例如,在片剂的发展过程中,直接压片技术和薄膜包衣技术对改善片剂的质量、节约能源和劳动力作出了很大的贡献,给生产者和患者带来了明显的经济和治疗学上的效益。又如,难溶性药物的增溶技术也不再局限于使用增溶剂、助溶剂等,固体分散体、包合技术在增加药物的溶解度、提高生物利用度等方面显示出更大的优势。值得一提的是,21 世纪兴起的纳米技术对制药行业产生了巨大的影响。不仅靶向制剂可以达到纳米范围(如纳米脂质体、纳米囊、纳米乳等),而且药物也能制成纳米制剂。已有大量事实证明一些难溶性的药物通过微粉技术或超微粉技术达到纳米大小范围时可以显著提

高胃肠道吸收。

新技术的发展为药物新剂型的研制提供了充分的物质条件。例如没有激光技术就不可能出现渗透泵释药系统,没有核辐射技术或薄膜拉伸技术就不可能出现透皮制剂的膜孔控制渗透系统。反之,新剂型的发展也推动了技术的不断更新。在此,无法一一列举各种新剂型中应用的形形色色的新技术。例如,包衣膜控制、骨架片、渗透泵是缓控释制剂常用的技术;微囊化、脂质体技术、配体嫁接是靶向制剂常用的技术;离子导入、电穿孔、无针粉末注射是经皮给药中除采用吸收促进剂以外增加药物透皮吸收的物理新技术。

生物技术的蓬勃发展为药剂学提供了新的发展机遇。当蛋白质、多肽、糖、酶、基因不断地出现在治疗药物的目录中时,发现和寻找适合这类药物的长效、安全、患者乐于接受的治疗途径和剂型的任务摆在了药剂学家的面前。虽然,这方面的研究至今未有实质性的突破,但对这类药物的特性有了深刻的认识,例如应用晶体技术可以提高蛋白质的稳定性;采用双水相溶剂扩散技术可以减少蛋白质微球制备过程中的活性损失;聚乙二醇修饰蛋白质技术可以显著提高蛋白的半衰期,降低免疫原性等,微粒给药载体和黏膜给药途径将是高分子药物制剂今后的研究发展方向。