

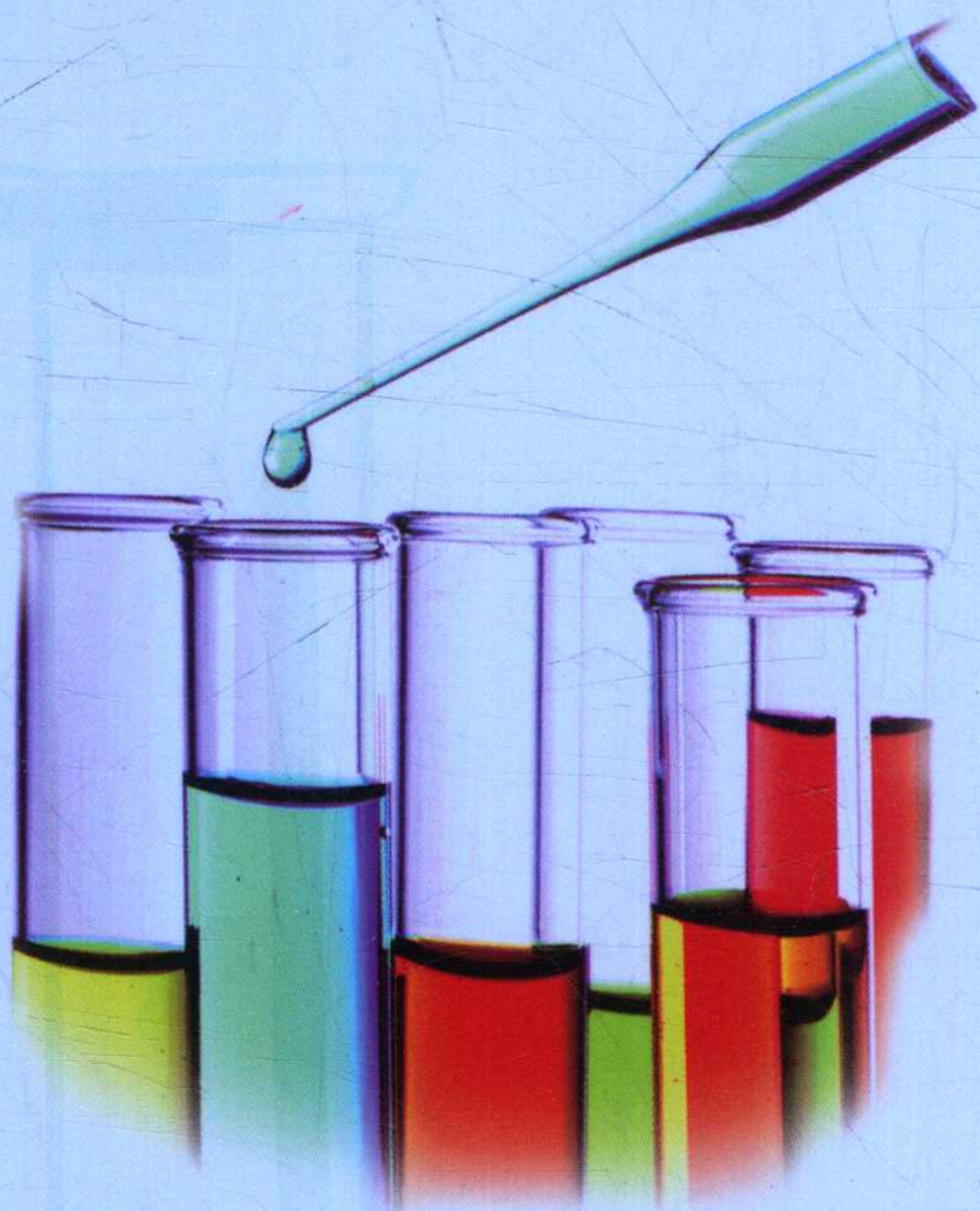


全国高等卫生职业教育高素质技能型
人才培养“十三五”规划教材

供药物制剂技术、药学、化学制药技术、生物制药技术、中药学等专业使用

药物制剂

杨凤琼 徐芳辉 江荣高◎主编



华中科技大学出版社

<http://www.hustp.com>



全国高等卫生职业教育高素质技能型 人才培养“十三五”规划教材

供药物制剂技术、药学、化学制药技术、生物制药技术、中药学等专业使用

药物制剂

主 编 杨凤琼 徐芳辉 江荣高

副主编 李雪倩 王 琳 王 峰

张立峰 崔春利

编 者 (以姓氏笔画为序)

王立青 重庆三峡医药高等专科学校

王莉楠 辽宁医药职业学院

王 峰 辽宁医药职业学院

王 琳 苏州卫生职业技术学院

兰小群 广东岭南职业技术学院

江荣高 重庆三峡医药高等专科学校

汤 洁 合肥职业技术学院

李雪倩 鹤壁职业技术学院

杨凤琼 广东岭南职业技术学院

张立峰 邢台医学高等专科学校

范高福 合肥职业技术学院

周振华 永州职业技术学院

秦春梅 广东岭南职业技术学院

徐芳辉 益阳医学高等专科学校

黄翠翠 枣庄科技职业学院

崔春利 陕西中医药大学

舒洁倩 广东岭南职业技术学院

内 容 简 介

本书是全国高等卫生职业教育高素质技能型人才培养“十三五”规划教材。

本书基于药品生产企业药物制剂技术、生产和医疗单位的制剂、调剂岗位的职业活动,将课程内容划分为六大教学模块,即药制剂概论、液体类制剂、固体制剂、其他制剂、制剂新技术与新剂型、医院药学与药学服务。本书安排了贯穿整个教学内容的综合实训项目,将课程总目标落实到各个教学模块中。

本书可供药物制剂技术、药学、化学制药技术、生物制药技术、中药学等专业学生使用,也可供其他层次相关专业的学生、教师和临床工作者参考。

图书在版编目(CIP)数据

药物制剂/杨凤琼,徐芳辉,江荣高主编. —武汉:华中科技大学出版社,2016.8

全国高等卫生职业教育高素质技能型人才培养“十三五”规划教材. 药学及医学检验专业

ISBN 978-7-5680-1806-7

I. ①药… II. ①杨… ②徐… ③江… III. ①药物-制剂-高等职业教育-教材 IV. ①TQ460.6

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2016)第 103133 号

药物制剂

Yaowu Zhiji

杨凤琼 徐芳辉 江荣高 主编

策划编辑:史燕丽

责任编辑:史燕丽 张 琴

封面设计:原色设计

责任校对:曾 婷

责任监印:周治超

出版发行:华中科技大学出版社(中国·武汉)

武昌喻家山 邮编:430074 电话:(027)81321913

录 排:华中科技大学惠友文印中心

印 刷:武汉鑫昶文化有限公司

开 本:880mm×1230mm 1/16

印 张:29.25

字 数:1027 千字

版 次:2016 年 8 月第 1 版第 1 次印刷

定 价:78.00 元



华中出版

本书若有印装质量问题,请向出版社营销中心调换
全国免费服务热线:400-6679-118 竭诚为您服务
版权所有 侵权必究

全国高等卫生职业教育高素质技能型
人才培养“十三五”规划教材
(药学及医学检验专业)

编委会

委 员(按姓氏笔画排序)

王 斌	陕西中医药大学	王文渊	永州职业技术学院
王志亮	枣庄科技职业学院	王喜梅	鹤壁职业技术学院
王德华	苏州卫生职业技术学院	孔晓朵	鹤壁职业技术学院
甘晓玲	重庆医药高等专科学校	叶颖俊	江西医学高等专科学校
仲其军	广州医科大学卫生职业技术学院	刘柏炎	益阳医学高等专科学校
刘修树	合肥职业技术学院	李树平	湖南医药学院
李静华	乐山职业技术学院	杨凤琼	广东岭南职业技术学院
杨家林	鄂州职业大学	张 勇	皖北卫生职业学院
陆艳琦	郑州铁路职业技术学院	范珍明	益阳医学高等专科学校
周建军	重庆三峡医药高等专科学校	秦 洁	邢台医学高等专科学校
钱士匀	海南医学院	徐 宁	安庆医药高等专科学校
唐 虹	辽宁医药职业学院	唐吉斌	铜陵职业技术学院
唐忠辉	漳州卫生职业学院	谭 工	重庆三峡医药高等专科学校
魏仲香	聊城职业技术学院		

前言

QIANYAN

本教材是在华中科技大学出版社的统一组织下,依据全国高职高专医药院校药学及医学检验技术专业教学指导委员会专家的指导性意见,对接国家职业岗位标准,针对制药企业、医疗单位的岗位技能要求,由《药物制剂》教材编写组编写的高职高专教材。在本教材的编写过程中,在“十二五”规划教材《药物制剂》基础上,结合《中国药典》(2015 版)、新版《GMP》(2010 年制订,2015 年底前全面实施)及 2015 年执业药师考试政策改革,与时俱进对相关内容进行修订。本教材可供高职高专及应用型本科药学类专业(包括:药物制剂技术、药学、化学制药技术、生物制药技术、中药学等)的教学使用,也可作为医药行业相关岗位的技术、生产、制剂、调剂等岗位人员的业务培训教材。

本教材以“必需、够用”为原则,确定相关应用知识,整合、序化教学内容,突出职业技能的培养,同以往同类教材相比,本教材具有如下一些特点。

(1) 本教材基于药品生产企业药物制剂技术、生产和医疗单位的制剂、调剂岗位的职业活动,将课程内容划分出六大教学模块。即药物制剂概论、液体类制剂、固体制剂、其他制剂、制剂新技术与新剂型、医院药学与药学服务。还安排了贯穿整个教学内容的综合实训项目,将课程总目标落实到各个教学模块中。每一教学模块又由若干项目组成,每一项目以各剂型典型实例制备操作任务为核心,以与其相关必备的知识、拓展迁移的知识为依托整合教学内容。建议拓展迁移的知识部分以学生自学为主,教材编排有利于实施项目导向和任务驱动方式的教学改革,以强化学生职业能力和自主学习能力。

(2) 本教材实训操作任务既有常规剂型的制备,如丸剂、散剂、颗粒剂、片剂、栓剂、软膏的制备;又有新剂型的制备,如新剂型制备和制剂新技术的应用,如包合技术、微囊化技术等。每一项目根据具体的工作任务配以所需的必备知识、拓展知识,并配以达标检测题检查学生学习情况。使学生在动手实践能力训练提高的同时,培养其科学创新性思维。

(3) 正文中插入课堂互动、实例解析、知识链接等模块。目的是为了提高学生学习的目的性和主动性,增强教材的知识性和趣味性,强化知识的应用和技能的培养,提高学生分析问题、解决问题的能力。

(4) 本教材融理论与实践为一体,“教、学、做”结合。具体施教时,各学校根据自身教学条件可采用理论与实践一体化,“教、学、做”结合的体验式教学模式组织课堂教学,使学生在“做中学,学中做”;也可将理论、实践分开教学,以具体的实训操作任务为案例,以案例式教学模式组织理论教学。

(5) 本教材分两个学期教学,在每学期完成各模块教学项目的教学后安排有综合测试实训项目,具体测试实训项目分别见综合实训项目一和综合实训项目二的操作任务。建议由学生分组完成抽签确定剂型的设计(包括处方、制法、质量检查、包装、说明书、推广方案设计等)、组长安排小组成员分工,并组织组员进行制备、实训总结和推广活动。成绩评定由教师评分、各小组互评分数和组长给组员的评分三部分组成。

教学中希望加强实操的训练和实训各环节的考核力度,建议实操评分标准如下。

除特别指出外,实训各环节占总分的权重如下:

考勤	称量	操作过程	操作结果	清场	团结协作	实训报告(含思考题、总结)
10%	5%	30%	15%	10%	15%	15%

(6) 教材编写内容涉及药物制剂生产、医院药学及零售药房药学服务知识与技能,各院校可根据专业培养目标自选相关内容施教。

本教材与“十二五”规划教材《药物制剂》相比,主要结合《中国药典》2015 版、新版《GMP》及 2015 年执业药师考试改革,在如下方面做了改进。

(1) 本教材各项目的各剂型中的“质量评定”、“质量检查项目”及“质量检查法”,均更改为《中国药典》



- 2015 版相应的“质量通则项目”或“质量检查法”。
- (2) 洁净室的级别按照新版《GMP》要求划分洁净级别,如“灭菌与无菌制剂”中医药工业洁净厂房的空气洁净度等级变更为 GMP(2010)的 A、B、C、D 四个等级,药厂洁净区分为 A、B、C、D。
- (3) 增加了“药物动力学”项目,并增加“药物稳定性及有效期”、“药品包装与储存”,两者与“药物制剂配伍变化”一起整合入“药物制剂稳定性与安全性”项目。
- (4) 本教材各项目的各剂型中都增加了“临床应用与注意事项”,强化学生各剂型临床应用知识和技能的学习,使其能结合所学知识对消费者或患者进行用药指导。
- (5) 各模块、项目以及剂型也与 2015 年执业药师考试大纲相一致,例如:液体制剂中拓展只是部分的“不同给药途径用液体制剂”,原介绍了“搽剂、涂膜剂、洗剂、滴鼻剂、滴耳剂、含漱剂、滴牙剂、合剂”八个剂型,本教材增加了“涂剂”和“灌肠剂”两个剂型;“灭菌与无菌制剂”由原来的“无菌制剂”更名,且介绍的相关剂型中增加了“冲洗剂”。

本书编写分工如下表。

模 块	项 目	编写人
模块一 药物制剂概论	项目一 药物制剂工作依据	李雪倩
	项目二 药物制剂稳定性与安全性	张立峰
模块二 液体类制剂	项目三 中药浸出制剂	徐芳辉
	项目四 液体制剂	范高福
	项目五 灭菌制剂与无菌制剂	杨凤琼
模块三 固体制剂	项目六 散剂、颗粒剂与胶囊剂	黄翠翠
	项目七 片剂	崔春利
	项目八 滴丸剂与中药丸剂	兰小群
模块四 其他制剂	项目九 乳膏剂与凝胶剂	王峰
	项目十 栓剂	周振华
	项目十一 膜剂与涂膜剂	周振华
	项目十二 气雾剂、喷雾剂与粉雾剂	李雪倩
模块五 制剂新技术与新剂型	项目十三 药物制剂新技术	江荣高
	项目十四 缓释、控释制剂	王琳
	项目十五 经皮吸收制剂	王莉楠
	项目十六 靶向制剂	汤洁
	项目十七 生物技术药物制剂	杨凤琼
模块六 医院药学与药学服务	项目十八 生物药剂学	秦春梅
	项目十九 药物动力学	舒洁倩
	项目二十 药学服务与药品调剂	王立青

目前,我国的高等职业教育教材正处于探索发展阶段,以上是在《药物制剂》教材编写过程中的一些探索与体会,有偏差和错误之处,请原谅并指正。

杨凤琼

目录

MULU

▷ 模块一 药物制剂概论	/1
项目一 药物制剂工作依据	/1
查阅和使用《中国药典》	/1
新药制剂的研究与申报	/9
项目二 药物制剂稳定性与安全性	/14
维生素 C 注射液稳定性考察	/14
配伍变化的研究方法	/25
▷ 模块二 液体类制剂	/31
项目三 中药浸出制剂	/31
I 酊剂与流浸膏剂的制备	/31
II 煎膏剂的制备	/32
中药巴布剂	/44
项目四 液体制剂	/51
I 溶液型液体制剂的制备	/51
II 胶体型液体制剂的制备	/54
III 混悬剂的制备	/57
IV 乳剂的制备	/59
不同给药途径用液体制剂	/86
项目五 灭菌制剂与无菌制剂	/95
注射剂的制备和质量检查	/95
注射剂的等渗与等张调节	/124
▷ 模块三 固体制剂	/132
项目六 散剂、颗粒剂与胶囊剂	/132
I 散剂的制备	/132
II 颗粒剂的制备	/134
粉体学简介	/158
项目七 片剂	/166
I 单冲压片机的装卸与调节	/166
II 空白片的制备	/167
口服速释给药系统	/189
项目八 滴丸剂与中药丸剂	/198
I 滴丸剂的制备和质量检查	/198
II 中药丸剂的制备和质量检查	/199
蜜丸制作工艺及质量控制	/210



▶ 模块四 其他制剂	/216
项目九 乳膏剂与凝胶剂	/216
乳膏剂与凝胶剂的制备	/216
眼膏剂	/226
项目十 栓剂	/231
栓剂的制备和质量检查	/231
栓剂药物直肠吸收途径与影响因素	/239
项目十一 膜剂与涂膜剂	/244
膜剂的制备和质量检查	/244
影响膜剂释药速度的因素	/249
项目十二 气雾剂、喷雾剂与粉雾剂	/252
气雾剂的制备和质量检查	/252
吸入制剂的吸收	/261
▶ 模块五 制剂新技术与新剂型	/265
项目十三 药物制剂新技术	/265
I 布洛芬固体分散体的制备与溶出	/265
II 包合物的制备及其验证	/266
III 微囊的制备	/267
微囊与微球中药物的释放及体内转运	/285
项目十四 缓释、控释制剂	/294
缓释制剂的制备	/294
口服定时和定位释药系统	/307
项目十五 经皮吸收制剂	/312
经皮吸收制剂的制备	/312
经皮给药系统的高分子材料	/323
项目十六 靶向制剂	/328
脂质体的制备及包封率的测定	/328
靶向乳剂与纳米粒	/340
项目十七 生物技术药物制剂	/344
生物制品	/349
▶ 模块六 医院药学与药学服务	/354
项目十八 生物药剂学	/354
药物的非胃肠道吸收	/364
项目十九 药物动力学	/369
生物利用度与生物等效性	/377
项目二十 药学服务与药品调剂	/382
老幼用药剂量计算法	/400
▶ 综合实训项目	/404
综合实训项目一 液体类制剂综合实训	/404
液体类制剂综合实训	/404
综合实训项目二 固体类及其他类制剂综合实训	/415
固体类及其他类制剂综合实训	/415

附录	/433
附录 A 常用药物配伍禁忌表	/433
附录 B 处方常用拉丁文缩写词	/438
附录 C 部分制剂操作技能考核标准	/442
附录 D 达标检测题部分参考答案	/447
参考文献	/456

模块一 药物制剂概论

项目一 药物制剂工作依据

学习目标

能力目标

- 能按不同分类方法进行剂型分类。
- 会查阅《中国药典》。
- 会进行处方药及非处方药类别判定。
- 能正确选择称量器具进行药品称量与量取。

知识目标

- 掌握:药物制剂及常用术语;药物剂型分类方法;药品标准的概念及其作用;处方药与非处方药的概念及区别。
- 熟悉:药典的概念及收载品种的特点;GMP、GLP、GCP 的概念,实施目的、意义及适用范围。
- 了解:药物剂型与药效之间的关系;药物制剂的发展史;常用的外国药典。

操作任务



查阅和使用《中国药典》

一、操作目的

通过查阅《中国药典》(2015 年版)有关项目和内容的练习,掌握《中国药典》的使用方法,熟悉《中国药典》的基本结构。

二、查阅工具

- (1) 电子版《中国药典》(2015 年版);
- (2) 纸质版《中国药典》(2015 年版)。

三、操作内容

按照下列各项要求(表 1-1),分组查阅药典并写出所查阅项目所在药典部数、页数及查阅结果。

表 1-1 查阅和使用《中国药典》

顺序	查 阅 项 目	药典页数	查阅结果
1	丁公藤(浸出物的检查方法及限量)	部 页	
2	眼用制剂质量检查项目	部 页	



续表

顺序	查 阅 项 目	药典页数	查阅结果
3	葡萄糖注射液规格	部 页	
4	微生物限度检查法	部 页	
5	盐酸吗啡类别	部 页	
6	热原检查法	部 页	
7	密闭、密封、冷处、阴凉处的含义	部 页	
8	柴胡口服液(检查项目)	部 页	
9	伤寒疫苗的成品检定内容	部 页	
10	甘草浸膏制备方法	部 页	
11	丸剂重量差异检查方法	部 页	
12	流浸膏剂制备方法	部 页	
13	细粉	部 页	
14	吲哚美辛制剂项目	部 页	
15	滋心阴口服液的含量测定法	部 页	
16	人用狂犬疫苗禁忌	部 页	
17	重金属检查法	部 页	
18	制药用水(类型)	部 页	
19	甲型肝炎灭活疫苗(人二倍体细胞)禁忌	部 页	
20	三七片(含量测定方法)	部 页	

注意事项

(1) 药品可在品名目次查阅,按药品名称笔画顺序查阅(同笔画的字按起笔笔形一丨丶フ的顺序),也可在英文索引或中文索引(按汉语拼音的顺序)中查阅。

(2) 制剂通则、一般鉴别试验、物理常数测定法、一般杂质检查法、分光光度法、色谱法等多种分析方法以及试液、试纸、指示液与指示剂、缓冲液等的配制、滴定液的配制及标定和指导原则等其他内容在三部、四部中查阅。

四、思考题

- (1) 《中国药典》附录中最低装量检查的方法有哪些?
- (2) 药典中怎样规定细粉、最细粉、极细粉?
- (3) 2015 版《中国药典》共分几部? 每部各记载了什么内容? 药典的凡例、正文、索引各指什么?

» | 相关知识 |

一、概述

(一) 课程的性质和任务

药物制剂是研究药物制剂的生产理论、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,是药学专业的一门主要专业课程。其基本任务是研究将原料药物(包括化学药、中药和生物技术药物)制成适用于疾病的治疗、预防或诊断的适宜剂型,保证以质量优良的制剂来满足医疗卫生工作的需要。

(二) 常用术语

1. 药物 可用于诊断、治疗、预防各种疾病的活性物质,但不能直接用于患者,必须制备成适宜“剂型”之后才能使用。可分为中药与天然药物、化学药物(包括抗生素)、生物技术药物三大类。

2. 剂型 为适应诊断、治疗或预防疾病的需要而制备的不同给药形式,是临床使用的最终形式,如胶囊剂、片剂、注射剂、软膏剂等。同一种剂型可以有不同的药物,如片剂中有扑热息痛片、阿司匹林片、麦迪霉素片、尼莫地平片等;同一药物也可制成多种剂型,如红霉素可制成红霉素片剂供口服给药,也可制成红霉素眼膏剂用于眼部给药。

3. 药品 经国家批准的具有药理活性的原料药和制剂产品。

4. 制剂 根据药典或药品监督管理部门批准的标准,为满足临床治疗或预防的需要而制备的药物应用形式(剂型)的具体品种,称为药物制剂,简称制剂。根据制剂命名原则,制剂名=药物通用名+剂型名,如头孢克洛胶囊、罗红霉素片、维生素 C 注射剂、甲硝唑栓、醋酸氟轻松软膏、盐酸异丙肾上腺素气雾剂等。

5. 辅料(赋形剂) 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。如在片剂中用到的填充剂、黏合剂、崩解剂、润滑剂等,一些液体制剂中用到的溶媒(溶剂)、增溶剂、乳化剂、助悬剂、pH 值调节剂、等渗剂、防腐剂、矫味剂等。

6. 方剂 方剂是根据医师处方专为某一患者配制的或为某种疾病配制的药剂。方剂具有明确的使用对象、剂量和用法,可以直接应用于患者。方剂的配制一般都在医院制剂室中进行。

7. 医疗机构制剂 医疗机构根据本单位临床需要,经批准而配制的自用的固定处方制剂,称为医疗机构制剂。

8. 新药 新药是指未曾在中国境内上市销售的药品。

9. 成药 成药是根据疗效确切、性质稳定、应用广泛的处方,将原料药物加工配制成的具有一定剂型和规格的制剂。其特点是一般使用通俗名称(如清凉油、去痛片、伤湿止痛膏、银翘解毒片等)并标明其作用、用法、用量等。

10. 毒药 毒药是指药理作用剧烈、治疗剂量与中毒剂量相近,使用不当会致人中毒或死亡的药品,如洋地黄毒苷、砒霜等。

11. 中草药 中草药一般是指我国民间根据经验所用的有效植物药材(也包括一些动物和矿物药材)。它们大都是天然的且没有被收载于经典著作中的物质。

12. 中药 中药是指我国经典著作收载的,为中医传统使用的天然药材,有的在使用前需进行人工炮制。中药往往也包括所制成的著名传统中药剂型,如丸、丹、膏、散等。

13. 特殊药品 国家对麻醉药品、精神药品、医疗用毒性药品和放射性药品实行特殊管理。这四类药品被称为特殊管理的药品,简称特殊药品。

(三) 药物制剂的发展

1. 国外药物制剂的发展 国外药物制剂发展最早的是古埃及与古巴比伦王国(今伊拉克地区),约公元前 1552 年的著作《伊伯氏纸草本》记载有散剂、硬膏剂、丸剂、软膏剂等剂型和一些药物的处方和制备方法等。被西方各国认为是药剂学鼻祖的格林(Galen,公元 131—201 年)在其著作中记述了散剂、丸剂、浸膏剂、溶液剂、酒剂等。1498 年由佛罗伦萨学院出版的《佛罗伦萨处方集》被视为欧洲第一部法定药典。到了 18 世纪,人们开始从植物中提取吗啡、咖啡因等单体药物;伴随着有机化学的发展,药物从天然物质逐步转变为化学药物。1843 年 William Brockedon 首次发明压片机,1847 年 Murdock 发明了硬胶囊剂,1886 年 Limousin 发明了安瓿,使注射剂也得到了迅速发展。

随着科学技术与基础学科的发展以及学科分工的细致化,以剂型和制备为中心的药剂学成了一门独立学科。20 世纪 50 年代物理化学的部分理论如溶解理论、流变学、粉体学等知识进一步促进了药剂学的发展。20 世纪 60 年代至 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应用,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,从而诞生了给药系统的概念。80 年代开始,生物药剂学与药代动力学开始发展起来,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。同时,新辅料、新工艺和新设备的不断出现,也为药剂学的发展奠定了十分重要的基础。

2. 国内药物制剂的发展 我国中医药的发展历史悠久,夏商周时期的医书《五十二病方》、《甲乙经》、《山海经》中已有汤剂、丸剂、散剂、酒剂、膏剂等剂型的记载。东汉张仲景的《伤寒论》(公元 142—219 年)和《金匱要略》中又增加了栓剂、洗剂、软膏剂、糖浆剂等剂型,并记载了可以用动物胶、炼制的蜂蜜和淀粉糊为



黏合剂制成丸剂。唐代《新修本草》是我国第一部,也是世界最早的法定药典。公元 15 世纪,明代药学家李时珍编著了《本草纲目》,其中收录了药物 1892 种,剂型 61 种。

从 19 世纪初到新中国成立之前,国外医药技术对我国药剂学的发展产生了一定影响,如引进了一些技术并建立了一些药厂,但规模较小、水平较低、产品质量较差。新中国成立后我国的医药事业有了飞速发展。

改革开放以来,我国在药用辅料、生产技术和设备、新剂型与新技术等方面都有突破,具体表现如下。

(1) 药用辅料方面 开发出了一系列材料,如稀释剂有微晶纤维素、可压性淀粉,黏合剂有聚维酮,崩解剂有羧甲基淀粉钠、低取代羟丙基纤维素,薄膜包衣材料有丙烯酸树脂系列产品,优良的表面活性剂有泊洛沙姆、蔗糖脂肪酸酯,栓剂基质有半合成脂肪酸酯等。

(2) 生产技术和设备方面 新型辅料的研制成功和高速旋转压片机的应用使粉末直接压片技术得到广泛的应用;在制粒技术方面,流化喷雾制粒和高速搅拌制粒技术的广泛应用提高了固体制剂的产量和质量;空气净化技术与 GMP 的实施使注射剂的质量大大提高。

(3) 新剂型与新技术方面 逐渐缩小与国际水平的差距,缓释制剂、透皮给药制剂的新产品上市;脂质体、微球、纳米粒等靶向给药系统及蛋白多肽类等生物技术制剂也得到了深入发展。

二、药物剂型与辅料

(一) 剂型与药效

剂型和药效之间存在着辩证关系,药物本身的疗效虽然是主要的,但在一定条件下,剂型对药物疗效作用的发挥和毒副作用的控制亦起着重要的作用,有的药物制成不同的剂型,可呈现不同的治疗作用。例如:庆大霉素只有将其制备成注射剂方可发挥全身作用,而口服给药只能对机体消化道起到杀菌消炎的作用;灰黄霉素水中溶解度较低,如研磨成微粉制成片剂,其疗效可大大增加,若将灰黄霉素高度分散在水溶性基质聚乙二醇 6000 中制成滴丸,口服后在血液中的药物含量比微粉片剂又可高出一倍以上,且疗效确切,副作用小。由此可见,药物剂型的不同,可以直接影响到药物的作用性质、效果、安全性等。

任何药物在供临床使用前都必须制成适合于医疗预防应用的给药形式,即药物剂型。药物剂型的选择需要综合考虑各个方面的因素,例如疾病的急缓、药物的性质及药理作用的强弱、服用、生产、携带、运输和储存等的方便性以及给药途径等。

(1) 药物剂型是根据医疗上的需要设计的。由于病有急缓,病情各异,所以对剂型的要求亦有不同,如对急症患者,为使药效迅速,宜采用注射剂、气雾剂、栓剂和舌下片等;对于需要药物作用持久、延缓的患者,则可用混悬剂、丸剂、缓释制剂、控释制剂或长效制剂等。

(2) 药物剂型设计时,还应考虑到药物的性质以及药物在剂型中的作用强弱和持续时间。例如:药剂中若含有毒药或刺激性药物时,宜制成缓释片剂或其他长效剂型,使其在体内缓缓释放药物,既可延长药物作用,也能防止过强的刺激或中毒;在胃中不稳定的药物,如胰酶遇胃酸易失效,不能采用普通口服剂型,可制成肠溶胶囊或肠溶片服用,使其在小肠内发挥效用。

(3) 药物剂型设计时,也要考虑服用、生产、携带、运输和储存等的方便。如将儿童用的药剂制成色、香、味俱佳的药剂或栓剂等,则可使儿童乐于用药;又如将中草药浸出的有效成分,制成药酒、片剂、注射剂等剂型后,可以减少体积、便于服用。

(4) 药物剂型的选择与给药途径密切相关。人体有 20 余个给药途径,如口腔、舌下、颊部、胃肠道、直肠、子宫、阴道、尿道、鼻腔、咽喉、支气管、肺部、皮内、皮下、肌肉、静脉、动脉、皮肤、眼部等。例如:口服给药可以选择多种剂型,如乳剂、溶液剂、混悬剂、颗粒剂、片剂、胶囊剂等;直肠给药应选择栓剂;眼部给药途径可以选择液体、半固体剂型。总之,药物剂型必须与给药途径相适应。

(二) 药物剂型的分类

随着药剂学的发展,药物的新剂型不断呈现,种类也逐渐增多,分类方法有多种。

1. 按形态分类

(1) 固体剂型 如散剂、颗粒剂、胶囊剂、片剂、丸剂等。

(2) 半固体剂型 如软膏剂、眼膏剂等。

(3) 液体剂型 如溶液剂、乳剂、注射剂、洗剂、搽剂、芳香水剂等。

(4) 气体剂型 如气雾剂、喷雾剂等。

2. 按给药途径分类

(1) 经胃肠道给药剂型 药物经口服后进入胃肠道,起局部或经吸收而发挥全身作用的剂型称为经胃肠道给药剂型,例如溶液剂、乳剂、混悬剂、散剂、颗粒剂、片剂、胶囊剂等。

(2) 非经胃肠道给药剂型 除口服给药途径以外的所有其他剂型统称为非经胃肠道给药剂型,该类剂型可在给药部位起局部作用或被吸收后发挥全身作用。

① 注射给药:此类剂型经注射途径给药,一般较胃肠道给药起效快,生物利用度高,如静脉注射剂、肌肉注射剂、皮内注射剂、皮下注射剂及腔内注射剂等。

② 皮肤给药:如外用洗剂、搽剂、溶液剂、软膏剂、贴剂和糊剂等。该途径给药方便,可以起局部和全身治疗作用。

③ 口腔给药:如漱口剂、含片、舌下含片、膜剂等。

④ 鼻腔给药:如滴鼻剂、喷雾剂、粉雾剂等。

⑤ 肺部给药:如吸入剂、喷雾剂、吸入气雾剂、吸入粉雾剂等。此类剂型可以起局部治疗作用,也可以起全身治疗作用。

⑥ 眼部给药:如滴眼剂、眼膏剂、眼用凝胶等。

⑦ 直肠、阴道和尿道给药:如栓剂、灌肠剂等。

3. 按分散系统分类

(1) 溶液型 药物以分子或离子状态(直径小于 1 nm)分散于分散介质中所形成的均匀分散体系,又称为低分子溶液,如芳香水剂、溶液剂、甘油剂、注射剂等。

(2) 胶体溶液型 药物以高分子(直径在 1~100 nm)分散在分散介质中所形成的均匀分散体系,又称为高分子溶液,如涂膜剂、火棉胶剂、胶浆剂等。

(3) 乳剂型 油类药物或药物油溶液以液滴状态分散在分散介质中所形成的非均匀分散体系,如口服乳剂、静脉注射乳剂、有些搽剂等。

(4) 混悬液型 固体药物以微粒状态分散在分散介质中所形成的非均匀分散体系,如混悬剂、合剂、洗剂等。

(5) 气体分散型 液体或固体药物以微粒状态分散在气体分散介质中所形成的分散体系,如气雾剂、喷雾剂等。

(6) 固体分散型 固体药物以聚集状态存在的分散体系,如散剂、颗粒剂、胶囊剂、丸剂等。

(7) 微粒分散型 药物以不同大小微粒呈液体或固体状态分散,如微囊、微球、脂质体、纳米粒等。

4. 按制法分类

(1) 浸出制剂 用浸出方法制成的各种剂型,一般是指中药剂型,如流浸膏剂、浸膏剂、酊剂等。

(2) 无菌制剂 用灭菌方法或无菌技术制成的剂型,如注射剂、滴眼剂等。

5. 按作用时间分类 包括普通、速释、缓控释、肠溶靶向制剂等。这种分类方法直接反映了用药后起效的快慢和作用持续时间的长短,因而有利于合理用药。

以上剂型分类方法各有特点,但均不完善,或不全面,各有其优缺点。本教材根据医疗、生产实践、科研教学等方面的习惯,采用综合分类的方法。



药物剂型分类练习

将实训室现有制剂产品或多媒体视频制剂产品分别按形态、分散系统、给药途径、制法对给出的制剂产品进行分类练习。

(三) 药物剂型的作用和重要性

适宜的药物剂型可以发挥出良好的药效,剂型的作用和重要性表现在以下几个方面。

(1) 可改变药物的作用性质 多数药物的药理活性与剂型无关,但有些药物与剂型有关。如硫酸镁制成溶液剂口服时有致泻作用,如将其制成静脉注射剂,则具有镇静、解痉作用,临床用于抗惊厥、子痫等病症。

(2) 可调节药物的作用速率 如注射剂、吸入气雾剂等,发挥药效很快,常用于急救;丸剂、缓控释制剂、植入剂等属于长效制剂,可延长药物的作用时间。



(3) 可降低(或消除)药物的不良反应 如氨茶碱治疗哮喘有很好的疗效,但易引起心跳加快的毒副作用,若制成栓剂则可以消除这种毒副作用。

(4) 可产生靶向作用 如静脉注射用脂质体是具有微粒结构的剂型,在体内能被网状内皮系统的巨噬细胞所吞噬,使药物在肝、脾等器官浓集性分布,而在肝、脾局部发挥疗效。

(5) 可提高药物的稳定性 同种主药制成固体制剂的稳定性高于液体制剂,对于主药易发生降解的,可以考虑制成固体制剂。

(6) 可影响疗效 固体制剂如片剂、颗粒剂、丸剂的制备工艺不同会对药效产生显著的影响,药物晶型、药物粒子大小的不同,也可直接影响药物的释放,从而影响药物的治疗效果。

(四) 药用辅料分类、功能与一般质量要求

药用辅料系指生产药物制剂时使用的赋形剂或附加剂,是除活性成分以外,含在药物制剂中的所有物质。

1. 药用辅料分类

(1) 按来源可分为天然物、合成物和半合成物。

(2) 按作用和用途可分为溶剂、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、抗黏合剂、整合剂、渗透促进剂、pH 值调节剂、缓冲剂、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、释放阻滞剂等。

(3) 按给药途径可分为口服、注射、黏膜、经皮或局部给药、经鼻或口腔吸入给药和眼部给药等。

2. 药用辅料功能 辅料是制剂中不可或缺的重要组成部分,可以说“没有辅料就没有剂型”。其作用主要体现在:①使制剂具有形态特征:如溶液剂中加入溶剂;软膏剂、栓剂中加入基质使之成形;片剂中加入稀释剂、黏合剂等使制剂具有形态特征。②使制备过程顺利进行:如液体制剂中加入助溶剂、助悬剂、乳化剂等;片剂制备中加入助流剂、润滑剂可改善颗粒的粉体性质,使压片顺利进行。③提高药物的稳定性:制剂中往往加入化学稳定剂、物理稳定剂(助悬剂、乳化剂等)、生物稳定剂(防腐剂)等,如维生素 C 注射剂中加入焦亚硫酸钠作为抗氧化剂,复方硫黄洗剂中加入甘油作为助悬剂。④提高药物疗效:如将胰酶制成肠溶衣片,不仅可以使其免受胃酸破坏,还可保证其在肠中充分发挥作用。⑤降低药物毒副作用:如以硬脂酸钠和虫蜡为基质制成的芸香草油肠溶滴丸,既可掩盖药物的不良臭味,也可避免对胃的刺激。⑥调节药物作用:如胰酶肠溶衣片具有助脂肪消化功效,注射液则可用于治疗胸腔积液、血栓性静脉炎和毒蛇咬伤。又如选用不同的辅料,可使制剂具有速释性、缓释性、肠溶性、靶向性、生物降解性等。⑦增加患者用药的顺应性:如口服液体制剂中加入矫味剂,可改善药物的不良口味,提高患者用药顺应性。

3. 药用辅料的质量要求 药用辅料是药品的重要组成部分,直接影响药品的质量,其一般质量要求包括:①对人体无毒害作用,几乎无副作用;②化学性质稳定,不易受温度、pH 值、保存时间等的影响;③与主药无配伍禁忌,不影响主药的疗效和质量检查;④不与包装材料相互发生作用;⑤尽可能用较小的用量发挥较大的作用。

辅料的应用不仅仅是制剂成型以及工艺过程顺利进行的需要,而且是制剂多功能化发展的需要。随着科学技术的发展、社会的进步,新型、优质、多功能的药用辅料不断涌现,对制剂质量的提高、制剂性能的改造、新剂型的开发、生物利用度的提高具有非常关键的作用。因此,药用辅料的更新换代越来越成为药剂工作者关注的热点。

三、药物制剂的质量控制

(一) 药典

1. 概述 药典是一个国家记载药品标准、规格的法典,一般由国家药典委员会组织编辑、出版,并由政府颁布、执行,具有法律约束力。药典收载的品种是那些疗效确切、副作用小、质量稳定的常用药品及其制剂,并明确规定了这些品种的质量标准。显然,药典在保证人民用药安全有效,促进药物研究和生产上起到重要作用。一个国家的药典在一定程度上还可以反映出这个国家药品生产、医疗和科学技术的水平。

2. 中华人民共和国药典 第一部《中国药典》编纂于 1953 年,并于 1963 年、1977 年、1985 年分别颁布了第二、三、四部《中国药典》,随后每隔五年修订一次。现行版为 2015 年版《中国药典》(Ch. P 2015),分为

四部,共收载品种 5608 种。一部分为两部分,第一部分收载药材和饮片、植物油脂和提取物,第二部分收载成方制剂和单味制剂,品种共计 2598 种,其中新增品种 440 种。二部也分为两部分,第一部分收载化学药品、抗生素、生化药品,第二部分收载放射性药品及其制剂,品种共计 2603 种,其中新增品种 492 种。三部收载生物制品,品种共计 137 种,其中新增品种 13 种、修订品种 105 种。并首次将 2010 年版药典附录整合为通则,并与药用辅料单独成卷作为药典四部。四部收载通则总数 317 个,其中制剂通则 38 个、检测方法 240 个、指导原则 30 个、标准物质和对照品相关通则 9 个;药用辅料收载 270 种,其中新增 137 种、修订 97 种。

3. 外国药典 据不完全统计,世界上已有近 40 个国家编制了国家药典,另外还有 3 种区域性药典和世界卫生组织(WHO)编制的《国际药典》。国际上最有影响力的药典是《美国药典》、《英国药典》、《日本药局方》、《欧洲药典》和《国际药典》。

知识链接

外国药典官方网站

1. 美国国家药典委员会官方网站 <http://www.usp.org/>。

2. 《英国药典》官方网站 <http://www.pharmacopoeia.org.uk/>。

3. 《日本药局方》官方网站

(1) 日文版网站 <http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/iyaku/yakkyoku/index.html>。

(2) 英文版网站 <http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/iyaku/yakkyoku/english.html>。

4. 《欧洲药典》官方网站 <http://www.pheur.org/>。

(二) 国家药品标准

国家药品标准,是由国家食品药品监督管理局(SFDA)颁布的《中华人民共和国药典》、药品注册标准和其他药品标准,其内容包括质量指标、检验方法以及生产工艺等技术要求。

药品注册标准,是指国家食品药品监督管理局批准给申请人特定药品的标准,生产该药品的药品生产企业必须执行该注册标准。目前药品所有执行标准均为国家注册标准,主要包括:

- (1) 药典标准;
- (2) 卫生部中药成方制剂一至二十一册;
- (3) 卫生部化学、生化、抗生素药品第一分册;
- (4) 卫生部药品标准(二部)一至六册;
- (5) 卫生部药品标准藏药第一册、蒙药分册、维吾尔药分册;
- (6) 新药转正标准 1 至 88 册(正不断更新);
- (7) 国家药品标准化学药品地标升国标一至十六册;
- (8) 国家中成药标准汇编;
- (9) 国家注册标准(针对某一企业的标准,但同样是国家药品标准);
- (10) 进口药品标准。

(三) 药品质量法规

医药商品在其生产、经营和销售的全过程中,由于内外因素作用,随时都有可能发生质量问题,必须在所有这些环节上采取严格措施,才能从根本上保证医药商品质量。因此,许多国家制定了一系列法规来保证药品质量,在实验室阶段实行 GLP,新药临床阶段实行 GCP,生产阶段实行 GMP,推行这些法规是保证人民用药安全有效的重要措施。

1. 药品非临床研究质量管理规范(GLP) 《药品非临床研究质量管理规范》(Good Laboratory Practice, GLP)亦称临床前(非人体)研究工作的管理规范,于 1999 年 11 月 1 日起施行。药物的非临床研究是指在实验室条件下,通过动物实验进行包括单次给药的毒性试验、反复给药的毒性试验、生殖毒性试验、致突变试验、致癌试验、刺激性试验、依赖性试验等在内的各种毒性试验,用于评价药物的安全性。



2. 药物临床试验管理规范(GCP) 《药物临床试验管理规范》(Good Clinical Practice, GCP)适用于任何在人体(患者或健康志愿者)进行的系统性研究,以证实或揭示试验用药品的作用及不良反应等。GCP是临床试验全过程的标准规定。制定 GCP 目的在于保证临床试验过程的规范,结果科学可靠,保护受试者的权益并保障其安全。临床试验前必须经过“伦理道德委员会”的批准方可进行。

3. 药品生产质量管理规范(GMP) 《药品生产质量管理规范》(Good Manufacturing Practice, GMP)是药品生产过程中,用科学、合理、规范化的条件和方法来保证生产优良药品的一整套系统的、科学的管理规范,是药品生产和质量管理的基本准则,适用于药品制剂生产的全过程、原料药生产中影响成品质量的关键工序,也是新建、改建和扩建医药企业的依据。GMP 的检查对象是人、生产环境和制剂生产全过程。“人”是实行 GMP 管理的软件,也是关键的管理对象,而“物”是 GMP 管理的硬件,是必要条件,缺一不可。

国家食品药品监督管理局为了加强对药品生产企业的监督管理,采取监督检查的手段,即规范 GMP 认证工作,由国家食品药品监督管理局药品认证管理中心承办,经资料审查与现场检查审核,报国家食品药品监督管理局审批,对认证合格的企业(或车间)颁发药品 GMP 证书,并予以公告,有效期 5 年(新开办的企业为 1 年,期满复查合格后为 5 年),期满前 3 个月内,按药品 GMP 认证工作程序重新检查、换证。

(四) 处方药与非处方药

《中华人民共和国药品管理法》规定了国家对药品实行处方药与非处方药的分类管理制度,这也是国际上通用的药品管理模式。

1. 处方药 必须凭执业医师或执业助理医师的处方才可调配、购买,并在医生指导下使用的药品。处方药只准在专业性医药报刊上进行广告宣传,不准在大众传播媒介进行广告宣传。

2. 非处方药 由专家遴选的、不须执业医师或执业助理医师处方并经过长期临床实践被认为,患者可以自行判断、购买和使用并能保证安全的药品。在非处方药的包装上,必须印有国家指定的非处方药专有 OTC 标识,每个销售基本单元包装必须附有标签和说明书。

处方药和非处方药不是药品本质的属性,而是管理上的界定。无论是处方药,还是非处方药都是经过国家药品监督管理部门批准的,其安全性和有效性是有保障的。



处方药和非处方药认知训练

判定下列药品是属于处方药还是非处方药,并说明处方药和非处方药的区别。

①甘露醇注射液;②头孢氨苄胶囊;③艾司唑仑片;④小儿氨酚黄那敏颗粒;⑤氨苄西林胶囊;⑥左氧氟沙星滴眼液;⑦维生素 C 片;⑧硝酸咪康唑阴道软胶囊;⑨消炎止咳片;⑩红霉素软膏。

四、称量与量取技术

称量操作的准确性,对于保证药剂质量和疗效具有重大意义,因此称量操作是制剂工作的基本操作技术之一。

(一) 称量操作

主要用于固体或半固体药物的称量。常用的量器是天平。常用的天平类别如下。

1. 架盘天平(1/10) 最大称量可达 5000 g,常用 500 g、1000 g 两种。

2. 扭力天平(1/100) 其称量一般为 100 g,分度值可达 0.01 g。

3. 电子天平(1/1000) 实验室用的电子天平最大称量一般为 500 g:可读性,0.01 g;重复性, $\leq \pm 0.01$ g;线性, $\leq \pm 0.02$ g;称盘尺寸, $\phi 125$ mm。

操作注意事项如下。

(1) 按药物的轻重和称量的允许误差,正确选用天平。

(2) 称重时,首先应检验天平的正确性和灵敏性。检查天平各部分的灵活性及是否呈平衡状态,调整指针使停于零点。

(3) 任何药品不得直接称于托盘中,应放置于药纸、表面皿或微量烧杯中。在称取腐蚀性或液体药物时,应将药物置于表面皿或微量烧杯中。被称药物应放在左盘,砝码放在右盘,还应防止称重时药物撒落,损坏天平。