



普通高等教育“十三五”规划教材  
全国高等医药院校药学类系列规划教材

# 药 剂 学

主编 周四元 韩 丽



科学出版社

普通高等教育“十三五”规划教材  
全国高等医药院校药学类系列规划教材

# 药 剂 学

主 编 周四元 韩 丽

副主编 尹宗宁 陈华兵 马云淑 许小红 陶 玲

编 委 (按姓氏笔画排序)

马云淑	云南中医学院	张景勅	重庆医科大学
王 森	遵义医学院	陈 文	石河子大学药学院
尹宗宁	四川大学华西药学院	陈 彤	昆明医科大学
刘艳华	宁夏医科大学	陈华兵	苏州大学药学院
许小红	成都医学院	周四元	第四军医大学
李 翀	西南大学药学院	赵 领	西南医科大学
李维凤	西安交通大学药学院	俞 媛	第二军医大学
杨 艳	遵义医学院	宦梦蕾	第四军医大学
杨建宏	宁夏医科大学	秦冬梅	石河子大学药学院
应 雪	石河子大学药学院	贾 乙	第三军医大学
宋 道	陕西中医药大学	陶 玲	贵州医科大学
张邦乐	第四军医大学	黄 静	贵州医科大学
张丽锋	山西医科大学	黄家宇	贵州医科大学
张继业	西安交通大学药学院	韩 丽	成都中医药大学

科 学 出 版 社

北 京

## 内 容 简 介

本书全面系统地介绍了药剂学的相关知识,共分为20章。第一章为绪论;第二至十一章介绍了各种常用剂型及其相关的基本理论和单元操作;第十二至十五章介绍了药物制剂的新技术与新剂型;第十六章和第十七章分别介绍了生物技术药物制剂和中药制剂;第十八章和第十九章分别介绍了药物制剂的稳定性和药物制剂的设计;第二十章介绍了药品调剂与合理用药的相关内容。

本书内容充分体现了《中华人民共和国药典》(2015年版)、国家执业药师资格考试及全国卫生类(药学)专业技术资格考试的有关精神。书中设置了本章学习目标、制剂举例、知识拓展、本章小结及思考题等模块,明确学生需要掌握的内容,加深对知识点的理解,拓宽视野,方便学生学习。

本书可作为药学、制药工程、药物制剂及相关专业本科层次教材使用,也可作为从事药物制剂研发工作人员的参考书,以及国家执业药师资格考试和全国卫生类(药学)专业技术资格考试的参考书。

### 图书在版编目(CIP)数据

药剂学 / 周四元, 韩丽主编. —北京: 科学出版社, 2017.1

普通高等教育“十三五”规划教材·全国高等医药院校药学类系列规划教材

ISBN 978-7-03-050593-4

I. ①药… II. ①周… ②韩… III. ①药剂学-高等学校-教材 IV. ①R94

中国版本图书馆CIP数据核字(2016)第268373号

责任编辑: 王超 胡治国 / 责任校对: 刘亚琦

责任印制: 赵博 / 封面设计: 陈敬

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>

三河市骏杰印刷有限公司 印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

\*

2017年1月第一版 开本: 787×1092 1/16

2017年1月第一次印刷 印张: 32 1/2

字数: 942 000

定价: 89.00元

(如有印装质量问题, 我社负责调换)

普通高等教育“十三五”规划教材  
全国高等医药院校药理学类系列规划教材

## 专家委员会

主任委员 张志荣 四川大学华西药学院

副主任委员 (按姓氏笔画排序)

王玉琨 第四军医大学

刘卫东 第三军医大学

杨 竹 重庆医科大学

宋流东 昆明医科大学

胡华强 中国科技出版传媒股份有限公司

傅 强 西安交通大学

委 员 (按姓氏笔画排序)

叶 云 西南医科大学

包保全 内蒙古医科大学

李 莉 新疆医科大学

沈祥春 贵州医科大学

张立明 宁夏医科大学

张仲林 成都医学院

陈 文 石河子大学

陈 旭 桂林医学院

陈朝军 内蒙古医科大学

周旭美 遵义医学院

周春阳 川北医学院

胡昌华 西南大学

饶高雄 云南中医学院

柴慧芳 贵阳中医学院

黄 园 四川大学华西药学院

傅超美 成都中医药大学

# 前 言

为顺应我国高等药学教育教学改革与发展的需要,围绕药学专业教学要求和人才培养目标,由多位国内相关院校从事药剂学教学和科研工作的一线资深教师编写了本书。

全书共分 20 章,内容包括药物制剂的基本理论、剂型各论、质量控制、合理应用和制剂新技术与新剂型等,涉及化学药、中药及生物制品,强调剂型的概念、质量要求及辅料名称与《中国药典》2015 年版的一致性,同时注重现代药学学科的互动与交融,全面系统地体现了药剂学学科特点及最新进展。

本书编排密切联系教学实际,注重知识点之间的逻辑关系,将基础理论融入相应剂型章节中,将单元操作融入制备工艺中,体现了专业知识的科学性;以剂型和制剂技术为主线,通过大量应用实例(包括剂型设计、处方与工艺解析等),提高学生分析问题和解决问题的能力,并适当介绍研究前沿或进展,拓展学生视野,激发学生创新思想;教材编写内容层次深浅适宜,便于老师讲授及学生自学理解。每个章节前加本章学习目标,章后加小结,使学生明确需要掌握的知识点,方便学生学习。编写重点难点内容时,多以图(包括设备图、工艺流程图、工作原理图等)和表展示,提高学生对知识点的理解能力,增强了本书的先进性、适用性和可读性。

本书编排了中英文索引,方便读者查找相关内容,也有利于学生掌握药剂学专业英文术语。另外,本书还编写了配套教材《药剂学学习指导与习题集》,扩充了学生的学习资源,便于学生复习巩固相关知识点。

感谢全国高等医药院校药学类系列规划教材专家委员会及第四军医大学药学院领导对本书编写工作的指导和支持;感谢药剂学编写团队所有老师的努力与付出;感谢第四军医大学药剂学教研室全体人员在书稿文字修订和绘图方面的鼎力协助;感谢科学出版社郭兵老师的理解和支持。本书在编写中参考了国内外相关专业书籍与文献,在此向其作者、出版机构等表示真诚谢意。

本书可作为药学、制药工程、药物制剂及相关专业本科层次教材使用,也可作为从事药物制剂研发工作人员的参考书,以及国家执业药师资格考试及全国卫生类(药学)专业技术资格考试的参考书。

药剂学学科发展迅速,涉及专业知识面广,法规性、专业性和实践性要求强,由于编者水平有限,加之时间仓促,疏漏之处在所难免,希望读者批评指正。

编 者  
2016 年 10 月

# 目 录

第一章 绪论	1
第一节 药剂学的概念与学科任务	1
第二节 药物剂型	3
第三节 药用辅料	7
第四节 药品标准	8
第五节 药剂学的发展	10
第六节 药品研究生产经营管理规范	12
本章小结	14
思考题	14
第二章 液体制剂	15
第一节 液体制剂概述	15
第二节 表面活性剂	23
第三节 微粒分散体系	32
第四节 流变学基础	45
第五节 低分子溶液剂	52
第六节 高分子溶液剂与溶胶剂	56
第七节 混悬剂	59
第八节 乳剂	63
第九节 其他液体制剂	69
第十节 液体制剂的包装与储存	72
本章小结	73
思考题	73
第三章 灭菌制剂与无菌制剂	74
第一节 概述	74
第二节 灭菌制剂与无菌制剂的相关技术	75
第三节 灭菌与无菌制剂的常用溶剂及附加剂	98
第四节 灭菌与无菌制剂的制备	101
本章小结	127
思考题	127
第四章 散剂	128
第一节 药物的溶出速度	128
第二节 粉体学基础	130
第三节 散剂的分类及特点	147
第四节 散剂的制备	148
本章小结	161

思考题 .....	162
第五章 颗粒剂 .....	163
第一节 概述 .....	163
第二节 制粒 .....	164
第三节 干燥与整粒 .....	172
第四节 颗粒剂的分剂量与包装 .....	177
第五节 颗粒剂的质量要求 .....	178
本章小结 .....	179
思考题 .....	179
第六章 胶囊剂 .....	180
第一节 概述 .....	180
第二节 硬胶囊 .....	181
第三节 软胶囊 .....	185
第四节 肠溶胶囊 .....	187
第五节 胶囊剂的质量要求与包装 .....	188
本章小结 .....	189
思考题 .....	190
第七章 片剂 .....	191
第一节 概述 .....	191
第二节 片剂的常用辅料 .....	194
第三节 片剂的制备 .....	201
第四节 片剂的包衣 .....	209
第五节 片剂的质量检查 .....	214
第六节 片剂的包装与储存 .....	217
第七节 新型片剂 .....	218
本章小结 .....	219
思考题 .....	219
第八章 膜剂与丸剂 .....	220
第一节 膜剂 .....	220
第二节 滴丸 .....	223
第三节 微丸 .....	227
本章小结 .....	230
思考题 .....	230
第九章 栓剂 .....	231
第一节 概述 .....	231
第二节 栓剂的处方组成 .....	233
第三节 栓剂的制备 .....	235
第四节 栓剂的包装储存与质量要求 .....	238
第五节 新型栓剂 .....	239
本章小结 .....	241
思考题 .....	241

第十章 软膏剂、乳膏剂和凝胶剂	242
第一节 软膏剂	242
第二节 乳膏剂	248
第三节 凝胶剂	253
本章小结	256
思考题	257
第十一章 气雾剂、喷雾剂与粉雾剂	258
第一节 气雾剂	258
第二节 喷雾剂	266
第三节 粉雾剂	268
本章小结	272
思考题	272
第十二章 制剂新技术	273
第一节 固体分散体制备技术	273
第二节 包合物制备技术	281
第三节 聚合物胶束制备技术	287
第四节 脂质体与类脂囊泡制备技术	292
第五节 纳米粒制备技术	302
第六节 纳米乳和亚微乳制备技术	311
第七节 微囊与微球制备技术	317
本章小结	325
思考题	326
第十三章 缓释、控释和迟释制剂	327
第一节 概述	327
第二节 缓控释制剂的设计	328
第三节 口服缓控释制剂	337
第四节 注射用缓控释制剂	346
第五节 迟释制剂	349
第六节 缓释、控释和迟释制剂的质量评价	359
本章小结	362
思考题	363
第十四章 靶向制剂	364
第一节 靶向制剂的概念与分类	364
第二节 主动靶向制剂	365
第三节 被动靶向制剂	370
第四节 物理化学靶向制剂	371
第五节 靶向制剂的质量评价	373
本章小结	373
思考题	374
第十五章 透皮给药制剂	375
第一节 概述	375



第二节 透皮给药制剂的设计与生产工艺	386
第三节 药物透皮吸收的研究方法	392
本章小结	397
思考题	397
第十六章 生物技术药物制剂	398
第一节 概述	398
第二节 多肽、蛋白类药物给药系统	402
第三节 核酸类药物给药系统	407
本章小结	410
思考题	410
第十七章 中药制剂	411
第一节 概述	411
第二节 中药材的处理	415
第三节 传统中药制剂	427
本章小结	439
思考题	439
第十八章 药物制剂的稳定性	440
第一节 概述	440
第二节 药物制剂的化学稳定性	440
第三节 原料药物及药物制剂的物理稳定性	448
第四节 原料药物与药物制剂稳定性的试验方法	450
本章小结	454
思考题	454
第十九章 药物制剂的设计	455
第一节 概述	455
第二节 制剂的处方前研究	459
第三节 药物制剂设计的优化	466
第四节 创新药物的制剂设计	467
本章小结	469
思考题	469
第二十章 药品调剂与合理用药	470
第一节 药品调剂	470
第二节 药物相互作用与配伍变化	475
第三节 静脉药物配制	479
第四节 合理用药	484
本章小结	494
思考题	494
参考文献	495
索引	497

# 第一章 绪 论



## 学 习 目 标

1. 掌握：药剂学相关概念；药剂学的学科任务与研究内容；药物剂型的重要性；药品标准。
2. 熟悉：药物剂型的分类；药物传递系统；药物辅料的分类、功能及其一般质量要求。
3. 了解：药剂学的发展及药剂学分支学科。

## 第一节 药剂学的概念与学科任务

### 一、药剂学的概念与常用术语

药剂学 (pharmaceutics) 是研究药物制剂的基本理论、处方设计、制备工艺、质量控制和合理应用的综合性应用技术科学。药剂学的研究对象是药物制剂, 研究内容涵盖了从药物制剂的基本理论到药物制剂的生产及临床合理应用全过程, 研究目标是生产出适宜的药物制剂, 学科性质是综合性应用技术科学。

原料药物不能直接应用于人体, 必须根据原料药物的物理化学性质、药理学和药代动力学特性及临床适应证等, 制备成适合人体方便使用的给药形式, 即药物剂型 (dosage form), 如片剂、胶囊剂、注射剂、溶液剂、乳剂、混悬剂、滴眼剂、栓剂、滴丸剂和贴剂等。同一种原料药物可以制成不同的剂型, 如罗红霉素片、罗红霉素胶囊、罗红霉素颗粒等。同一剂型的生产工艺相同或相似。为了便于区别不同的药物及其剂型, 将药物剂型中具体的药物品种称为药物制剂 (pharmaceutical preparation), 如维生素 C 片、地塞米松磷酸钠注射液、氯霉素滴眼液和复方丹参滴丸等。

经典的药剂学包括制剂学和调剂学两部分内容。制剂学 (pharmaceutical engineering) 是指根据制剂理论与制剂技术, 设计和制备安全、有效、稳定、质量可控的药物制剂的学科。调剂学 (dispensing pharmaceutics) 是研究方剂 (按医师处方专为某一患者调制的, 并明确规定用法用量的药剂) 的调制技术、理论和应用的学科。

### 二、药剂学的学科任务与主要研究内容

药剂学的核心任务是规模生产出安全、有效、稳定、质量可控、方便使用、经济的药物制剂。围绕药剂学的核心任务, 药剂学的主要研究内容包括以下几个方面。

**1. 药剂学的基本理论研究** 药剂学的基本理论包括物料及制剂的粉体学和流变学理论, 药物的溶解、增溶和溶液的形成理论, 微粒分散系理论, 药物的稳定性理论, 以及表面活性剂的性质等。药剂学基本理论的研究, 对剂型设计、制剂生产工艺改进, 新剂型、新制剂和新型给药系统的开发及制剂质量的提高都有重要的指导意义。

**2. 新剂型与新技术研究** 药物的治疗作用不仅与药物本身的药理作用有关, 通过剂型改进也可提高药物疗效、降低药物的毒副作用、改善患者的顺应性 (compliance)。例如, 缓释、控释制剂可使血药浓度平稳, 减少患者服药次数, 降低药物的不良反应, 提高患者的顺应性。靶向制剂不仅可提高药物疗效, 而且还能降低药物的毒副作用。新剂型的开发离不开新技术的发

展和应用。目前应用于制剂生产的新技术包括球晶制粒技术、包衣技术、固体分散技术、包合技术、脂质体技术、纳米技术、微球和微囊化技术、靶向递药技术等,这些新技术在提高药物稳定性、改善药物溶解度、掩盖药物不良气味、减少药物刺激性、延缓或加速药物释放、增加药物靶向性、降低药物毒副作用等方面发挥着重要的作用。

**3. 新型药用辅料研究** 药用辅料 (pharmaceutic adjuvant) 是药物制剂的重要组成部分,在制剂生产中起着重要作用,可以说“没有药用辅料就没有药物制剂”。药用辅料不仅赋予药物一定的剂型,而且还影响药物制剂的崩解、溶出、生物利用度,甚至影响药物的治疗作用与毒副作用。新型药用辅料的开发,为新剂型的研究提供了物质基础,促进了新剂型的发展。例如,乙基纤维素 (ethyl cellulose, EC)、羟丙甲纤维素 (HPMC)、丙烯酸树脂 (Eudragit RS100、Eudragit RL100 等)、乙交酯丙交酯共聚物 (PLGA) 等药用高分子辅料的出现促进了缓释和控释制剂的发展,使释放时间达 3 个月的 PLGA 缓释注射微球得以上市。新型药用辅料的研发与应用已成为现代药物制剂研发过程中的重要一环,不仅可推动新剂型的研发,还可提高传统制剂的质量。

**4. 常规剂型的生产工艺研究** 尽管药物新剂型发展很快,但是临床使用的药物制剂仍以片剂、胶囊剂、注射剂等常规剂型为主。此外,新型递药系统仍需要利用常规剂型作为给药形式。目前,常规剂型还存在一些不足,如仿制制剂的质量和疗效一致性问题。因此,应充分应用现代制剂设备和新型药用辅料,对常规剂型的处方设计、制备方法和质量控制进行改进,解决常规制剂生产工艺中存在的不足,并对仿制制剂的质量与疗效一致性问题进行深入研究。上述研究工作可满足临床用药需求、保障制剂生产、提高制剂质量。

### 知识拓展 1-1

#### 仿制药一致性评价

仿制药在原料、处方、生产工艺、生产场所等方面可能与原研药有所不同。仿制药一致性评价是指通过体内或体外研究,证明仿制药与认定的原研药的质量和疗效是一致的。仿制药一致性评价原则上应采用体内生物等效性试验 (BE) 的方法。符合豁免生物等效性试验原则的品种,允许采取体外溶出度试验的方法。通过一致性评价,淘汰产品质量和临床疗效达不到原研制剂同等水平的仿制药,保障药物安全性和有效性,促进我国医药产业升级和结构调整,进一步增强我国医药产业的国际竞争力。国家食品药品监督管理总局 (CFDA) 要求化学药品新注册分类实施前批准上市的化学仿制药,凡未按照与原研药品质量和疗效一致原则审批的,均须开展一致性评价。国家基本药物目录 (2012 年版) 中 2007 年 10 月 1 日前批准上市的化学仿制药口服固体制剂,应在 2018 年底前完成一致性评价,其中需开展临床有效性试验和存在特殊情形的品种,应在 2021 年底前完成一致性评价,逾期未完成的,不予再注册。

**5. 生物技术药物制剂研究** 生物技术药物包括蛋白质、多肽、基因、单克隆抗体、反义核苷酸、疫苗、细胞因子等。这些药物活性强、剂量小,对某些疑难疾病具有特异的预防和治疗作用。但大多数生物技术药物存在分子量大、性质不稳定、体内难吸收、半衰期短、生物利用度低等问题。研究适合于生物技术药物的新剂型对于推动生物技术药物的临床转化应用具有重要意义。

**6. 中药新剂型研究** 中药制剂的传统剂型有汤剂、散剂、膏剂和丸剂等,随着制剂技术的不断发展,中药剂型有了很大改进,出现了注射剂、颗粒剂、片剂、胶囊剂、滴丸剂、栓剂、软膏剂、气雾剂等剂型,提高了中药制剂的药效和顺应性。然而大部分中药制剂的有效成分及其体内过程还没有完全阐明,如何科学地控制中药制剂质量有待进一步深入研究。此外,中药注射剂的潜在安全性风险也不容忽视。

**7. 制剂机械和设备研究** 药物制剂大规模生产离不开制剂机械和设备,同时制剂机械和设备对制剂质量具有重要影响。新剂型的生产对制剂机械和设备提出了新的要求,促进了制药设

备的不断发展和更新。为了提高制剂质量和保障制剂的安全性，制剂生产逐渐向封闭、高效、多功能、连续化、自动化和机械化的方向发展。为顺应制剂生产的发展趋势，大量自动化、一体化的制剂机械和设备相继问世，如流化床制粒机可一次性完成固体物料混合、制粒、干燥，甚至包衣的操作，显著缩短了工艺流程，减少了物料与人接触的机会。

### 三、药剂学的学科特点

药剂学研究内容涉及化学、生物、生理、病理、物理、物理化学及数学等多门基础学科，同时与药理学、临床药物治疗学、药物化学、药用高分子材料学、药物分析、制药设备、制药工程等药学专业学科联系紧密。药物制剂生产具有环节多、要求高，知识面涉及广，法规性、专业性和实践性要求强等特点。因此药剂学是一门综合性应用技术科学。同时，药剂学也是一门药学桥梁学科。一方面，药剂学将药物化学、天然药物、生物技术等领域的研究成果转化成可供临床应用的药物制剂，实现药物从实验室研究到制剂工业化生产及临床应用的转变；另一方面，根据制剂工艺特点，直接向制剂工业化大生产提出要求，设计更加合理的制剂工业化生产的机械和设备。因此，药剂学是药物基础研究和制剂工业化生产之间的联系人和指导者，起到承上启下的作用，是药学各专业的核心主干课程之一。

## 第二节 药物剂型

### 一、药物剂型的重要性

任何原料药，在应用于临床时，都必须制成具有一定形状的药物剂型。原料药制成剂型后，不仅便于确定剂量，而且便于使用与保存，有利于药物的药效稳定和毒副作用的控制。一种原料药制成何种剂型主要由药物的理化性质、临床需要、给药途径、生产条件、储存与运输条件等因素决定。

#### (一) 剂型对药效的影响

**1. 剂型可改变药物的作用性质** 多数药物剂型改变后作用性质不变，但有些药物改变剂型后作用性质也发生改变。例如，硫酸镁口服制剂可产生泻下作用，而静脉滴注硫酸镁注射液可抑制中枢神经系统，产生镇静、解痉作用。石膏制成汤剂内服具有解热作用，而外用则具有收湿敛疮作用。

**2. 剂型可改变药物的起效速度和药效持续时间** 注射剂、气雾剂、舌下片等剂型药物入血速度快，起效快，常用于急救。普通口服制剂如片剂、胶囊剂，口服后需要崩解、溶出、吸收等过程才能发挥作用，因而起效较慢。而缓释和控释制剂则在体内长时间缓慢释放药物，发挥长效作用。表 1-1 比较了硝酸甘油不同剂型的作用特点。

表 1-1 硝酸甘油不同剂型的作用特点

剂型	剂量 (mg)	起效时间 (min)	血药浓度达峰时间 (min)	药效持续时间
舌下片	0.25~0.5	2~3	5	10~30min
口颊片	1~2.5	3	4~10	4~6h
缓释片	2.6~10.4	20~45	45~120	8~12h
软膏 (2%)	12.5~40	15~60	30~120	3~5h
贴剂	5~10	30~60	120~240	24h

3. 剂型可降低药物的毒副作用 口服氨茶碱对哮喘有很好的治疗作用,但容易引起心率加快的不良反应,将氨茶碱制成栓剂则可消除这种不良反应。缓释和控释制剂在体内能长时间保持血药浓度平稳,避免血药浓度剧烈波动,从而降低药物的不良反应。

4. 有些剂型可产生靶向作用 微粒给药系统,如脂质体、纳米粒、微乳、微球、微囊静脉注射后,可被吞噬细胞摄取,使药物浓集于肝、脾等器官,发挥肝、脾的被动靶向作用。

## (二) 剂型必须与给药途径相适应

人体可利用的给药途径有 20 多个,如胃肠道、静脉、动脉、肌肉、口腔、舌下、皮内、皮下、皮肤、颊部、直肠、子宫、阴道、尿道、耳道、鼻腔、咽喉、支气管、肺部、眼部等。如表 1-1 所示,不同给药途径药物的作用特点不同,与之相适应的剂型也不相同。药物剂型的设计必须与给药途径相适应。例如,注射剂在给药前必须是液体,可注射的剂型包括乳剂、混悬剂、溶液剂、无菌粉末等;口服给药可以选择多种剂型,如溶液剂、片剂、胶囊剂、乳剂、混悬剂等;眼部给药一般应选液体、半固体等剂型;直肠给药应选栓剂;皮肤给药多用软膏剂或贴剂等。

# 二、药物剂型分类

## (一) 按物质形态分类

按物质形态分类,剂型可分为以下 4 类。

1. 固体剂型 如片剂、胶囊剂、颗粒剂、散剂、丸剂、栓剂、膜剂等。
2. 半固体剂型 如软膏剂、糊剂、凝胶剂、贴膏剂等。
3. 液体剂型 如注射剂、乳剂、混悬剂、滴眼剂、滴耳剂、滴鼻剂、合剂、洗剂、搽剂、涂剂、含漱液、酊剂、醑剂、灌肠剂、甘油剂、溶液剂、糖浆剂、酞剂等。
4. 气体剂型 如气雾剂、喷雾剂等。

## (二) 按给药途径分类

按给药途径分类,剂型可分为经胃肠道给药剂型和非经胃肠道给药剂型。

### 1. 经胃肠道给药剂型

- (1) 片剂:包括普通片、包衣片、分散片、咀嚼片、口腔速崩片等。
- (2) 胶囊剂:包括硬胶囊剂和软胶囊剂。
- (3) 颗粒剂:包括溶液型颗粒剂、混悬型颗粒剂和泡腾颗粒剂等。
- (4) 散剂:包括内服散等。
- (5) 口服液体制剂:包括溶液剂、混悬剂、乳剂等。

### 2. 非经胃肠道给药剂型

- (1) 注射给药剂型:包括注射剂、输液、粉针剂等。
- (2) 呼吸道给药剂型:包括吸入气雾剂、粉雾剂、喷雾剂等。
- (3) 皮肤给药剂型:包括软膏剂、凝胶剂、乳膏剂、硬膏剂、贴剂等。
- (4) 腔道给药剂型:包括栓剂、滴耳剂等。
- (5) 黏膜给药剂型:包括舌下片、口腔贴片、滴眼剂、眼膏剂、滴鼻剂等。

## (三) 按分散系统分类

按分散系统分类,剂型可分为以下 7 类。

1. 溶液型 包括芳香剂、溶液剂、糖浆剂、甘油剂、酞剂、醑剂、溶液型注射剂等。
2. 胶体型 包括高分子溶液剂、溶胶剂、火棉胶剂、涂膜剂等。
3. 乳剂型 包括口服乳剂、静脉注射乳剂等。

4. 混悬型 包括混悬剂等。
5. 气体分散型 包括气雾剂等。
6. 微粒分散型 包括微球制剂、微囊制剂、脂质体制剂等。
7. 固体分散型 包括片剂、散剂、颗粒剂、胶囊剂、丸剂等。

### 三、药物传递系统

传统的观念认为药物的化学结构决定药物的药理作用和临床疗效。随着药物治疗学、药理学、生物药剂学与药物动力学研究的不断深入,人们逐步认识到药物及其制剂在体内的作用不仅与药物的结构有关,而且还与药物及其制剂在体内的动态变化过程密切相关。现已证实药物效应强度与其在靶部位的浓度有关,大部分药物的血药浓度与药物的效应强度成正比,当血药浓度高于最低中毒浓度(MTC)时可产生毒副作用,血药浓度低于最低有效浓度(MEC)时则不能发挥治疗作用。因此只有将药物在必要的时间、以必要的量输送到必要的部位,才能发挥最大的疗效、产生最小的毒副作用。在这些理论的指导下,药剂工作者开始着力于通过药物剂型改造,提高疗效,降低毒副作用,提出了药物传递系统(drug delivery system, DDS)的概念。所谓药物传递系统是指利用药物载体或特殊装置,使制剂进入体内后,缓慢或匀速释放药物,或定时/定位释放药物,或使药物浓集于病变部位,从而发挥高效、长效、低毒作用的一类剂型。药物传递系统与传统的剂型最大的区别是设计剂型时融入了生物药剂学与药物动力学的研究成果,药物剂型不再是简单的药物递送于人体的方式,而是将药物的生物药剂学及药物动力学特征与人体疾病特点相结合,使药物进入体内后能够更好地发挥药效,尽可能减少不良反应。

#### (一) 缓释和控释给药系统

缓释和控释给药系统(sustained-release and controlled-release drug delivery system)是利用药物载体或包衣技术,使制剂进入体内后,缓慢或匀速释放药物,使血药浓度在治疗窗范围内持续保持平稳(图 1-1),达到降低不良反应,减少服药次数的目的(表 1-2)。例如,亮丙瑞林缓释微球注射剂、硝苯地平控释片、布洛芬缓释胶囊等。缓释和控释给药系统是目前上市的给药系统产品的主流。

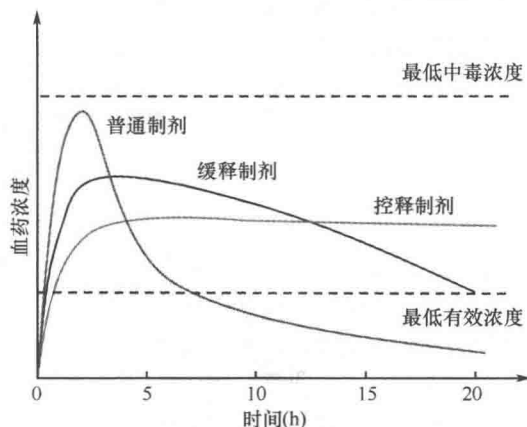


图 1-1 普通制剂、缓释制剂及控释制剂血药浓度-时间曲线示意图

表 1-2 硝苯地平不同剂型比较

片剂类型	每日给药次数	血药浓度特点	给药总量 (mg)	不良反应
普通片	3~4	波动大	30~120	面红、心悸较重
缓释片	1	较平稳	20~60	轻
控释片	1	平稳	30~60	轻

## （二）靶向给药系统

靶向给药系统 (targeted drug delivery system) 系指采用载体系统将药物通过循环系统浓集于靶器官、靶组织、靶细胞和细胞内结构的一类新制剂。与普通制剂相比, 靶向制剂提高了药物对靶组织的针对性, 降低了药物对正常细胞的毒性, 减少了给药剂量, 增加了靶组织对药物的利用度, 可提高疗效并显著降低对其他非靶组织及器官的毒副作用。靶向给药系统对肿瘤、炎症、哮喘等局部疾病的治疗具有重要意义。近年来, 纳米粒、聚合物胶束、脂质体、微囊、微球、微乳等作为靶向给药系统的载体, 得到了深入的研究, 是目前给药系统研究的热点之一。

## （三）经皮药物传递系统

经皮药物传递系统 (transdermal drug delivery system, TDDS) 指在皮肤表面给药, 使药物以恒定速度 (或接近恒定速度) 通过皮肤各层, 发挥局部或全身治疗作用的剂型。经皮给药系统具有安全、使用方便、无首过效应等优点。自从东莨菪碱透皮贴剂、硝酸甘油透皮贴剂作为新药上市以来, 经皮药物传递系统得到了迅速发展。但是大部分药物透皮吸收量有限, 因此选择适宜的促进药物透皮吸收的方法, 提高药物的透皮吸收量是该类给药系统发展的关键。

## （四）择时给药系统

大量流行病学调研和临床证据表明, 人体的某些疾病的发作具有生物节律性, 如急性心肌梗死、室性心律失常、心绞痛的发病高峰时间在上午 6:00~12:00 点; 凌晨 1:00~2:00 点是哮喘患者对引起支气管痉挛的乙酰胆碱和组胺反应最为敏感的时段; 胃溃疡患者的胃酸分泌在夜间增多。择时给药系统 (chrono pharmacologic drug delivery system) 是指根据人体疾病节律变化特点, 能使药物进入人体内后定时、定量释放药物的剂型。在美国上市的维拉帕米制剂 Covera-HS 于 22:00 点左右服用, 次日清晨心绞痛发作高峰期时释放药物, 符合心绞痛节律变化的需要, 从而能够有效治疗心绞痛。

## （五）黏膜给药系统

黏膜给药系统 (mucosal drug delivery system) 是指通过黏膜给药后, 发挥局部或全身治疗作用的剂型。目前研究最多的主要是口腔黏膜、鼻黏膜和眼黏膜给药制剂。黏膜给药系统具有可避免药物的首过效应、避免胃肠道微环境对药物的破坏、减少全身毒副作用、终止给药方便等优点。上市的品种有硝酸甘油舌下片、硝酸甘油舌下喷雾剂、盐酸阿扑吗啡舌下片、醋酸地塞米松口腔贴片、盐酸羟甲唑啉滴鼻液等。

## （六）生物技术药物给药系统

生物技术药物给药系统 (biotech drug delivery system) 是指通过药物载体系统包载或修饰等手段, 提高生物技术药物的生物利用度、体内稳定性、安全性和靶向性, 达到增强疗效、方便使用和改善患者顺应性目的的剂型。例如, 治疗慢性乙型肝炎或慢性丙型肝炎的干扰素  $\alpha$ , 其在人体内的半衰期为 4h, 需要每隔一天就注射一次。将干扰素  $\alpha$  用聚乙二醇 (PEG) 修饰, 可制得长效干扰素  $\alpha$ , 半衰期为 40h, 在体内持续作用 168h, 一周给药一次。目前, 长效干扰素  $\alpha$  已上市应用于临床。

当前生物技术药物多数以注射途径给药。为方便使用和提高患者的顺应性, 药剂学工作者正致力于肺部、鼻腔、胃肠道、口腔和透皮给药等给药系统的研究。上市的生物技术药物新剂型有肺部吸入式胰岛素制剂等。

和小分子化学药物相比, 基因治疗的选择性更强, 可为基因缺陷疾病和其他疾病的治疗提供全新的治疗方法, 受到了广泛的关注, 寻找合适的基因传递载体是基因治疗临床应用的关键。以微粒给药系统作为载体包封基因或转基因细胞是基因治疗领域中的研究热点。

## 第三节 药用辅料

药用辅料系指生产药品和调配处方时使用的赋形剂和附加剂，是除活性成分或前药以外，在安全性方面已进行了合理的评估，并且包含在药物制剂中的物质。在作为非活性物质时，药用辅料除了赋形、充当载体、提高稳定性外，还具有增溶、助溶、调节释放等重要功能，是可能会影响到药物制剂的质量、安全性和有效性的重要成分。

药用辅料能够提高制剂的成形性、有效性、稳定性和安全性。不同剂型中辅料发挥的作用不同，其习惯称谓也不同，如在液态剂型中称为附加剂，在固态剂型中称为赋形剂，在软膏、栓剂中称为基质，在新型给药系统中多称为载体材料。

### 一、药用辅料的分类

**1. 按来源分类** 可分为植物来源辅料，如淀粉、大豆油；矿物来源辅料，如滑石粉、白陶土；动物来源辅料，如明胶、羊毛脂；化学合成辅料，如聚乙二醇、硫柳汞、羧甲基纤维素钠；生物技术来源辅料，如人血白蛋白等。

**2. 按作用与用途分类** 可分为溶剂、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、螯合剂、透皮吸收促进剂、pH调节剂、缓冲剂、吸附剂、增塑剂、表面活性剂、发泡剂、消泡剂、增稠剂、包合剂、保护剂、吸收剂、絮凝剂与反絮凝剂、冷凝剂、稀释剂、矫味剂、抛射剂、基质、载体材料等。

### 二、药用辅料的一般质量要求

药用辅料应符合以下质量要求：①应通过安全性评估，对人体无毒害作用，化学性质稳定，不与主药及其他辅料发生作用，不影响制剂的质量及其检验。②根据不同的生产工艺及用途，药用辅料的残留溶剂、微生物限度、热原、细菌内毒素、无菌等应符合所应用的制剂要求。③影响制剂生产、质量、安全性和有效性的药用辅料性质应符合要求。包括与生产工艺及安全性有关的常规试验项目（如性状、鉴别、检查、含量测定等），以及影响制剂性能的功能性试验项目（如黏度、粒度等）。④药用辅料的包装上应注明“药用辅料”、适用范围（给药途径）、包装规格及贮藏要求等。

### 三、药用辅料的作用

**1. 有利于制剂的成形** 如片剂中加入稀释剂、黏合剂；液体制剂中加入溶剂；软膏剂、栓剂中加入基质等，赋予制剂形态特征。

**2. 有利于制剂的制备** 如片剂的制备中加入助流剂、润滑剂能够改善物料的粉体性质，使压片过程顺利进行；液体制剂中加入助溶剂和增溶剂，有利于药物的溶解。

**3. 提高制剂的稳定性** 如化学稳定剂（抗氧化剂、络合剂）、物理稳定剂（助悬剂、乳化剂、助乳化剂）、生物稳定剂（防腐剂）等。

**4. 调节药物的作用部位和作用时间** 如使制剂具有速释、缓释、控释及环境响应特性的各种辅料。

**5. 满足生理要求** 如缓冲剂、等渗调节剂、矫味剂、止痛剂、色素等。

### 四、药用辅料对新剂型和工艺的促进作用

(1) 羧甲基淀粉钠(CMS-Na)、交联聚维酮(交联PVP)、交联羧甲基纤维素钠(交联CMC-Na)、



低取代羟丙纤维素 (L-HPC) 等超级崩解剂是分散片、口腔速崩片的重要辅料, 微晶纤维素、预胶化淀粉等可压性优良的辅料使粉末直接压片成为可能。

(2) 乙基纤维素 (EC)、羟丙甲纤维素 (HPMC)、丙烯酸树脂类 (Eudragit RL 100 和 Eudragit RS 100)、醋酸纤维素酞酸酯 (CAP)、羟丙甲纤维素酞酸酯 (HPMCP) 等药用辅料的开发, 促进了多种新型口服缓释和控释制剂的发展。

(3) 乙交酯丙交酯共聚物 (PLGA)、聚乳酸 (PLA) 等生物可降解辅料的出现促进了新型长效缓释注射剂的上市。

(4) 泊洛沙姆、磷脂、聚氧乙烯蓖麻油等的出现为静脉注射乳剂的制备提供了更好的选择。

(5) 月桂氮草酮 (laurocapram) 的问世促进了经皮给药制剂的发展, 目前已有不少透皮吸收产品上市。

(6) 聚乙二醇、聚维酮 (PVP)、泊洛沙姆 188、聚山梨酯 80、聚乙二醇甘油酯、聚氧乙烯、糖类 (如甘露醇、木糖醇等)、有机酸类 (如枸橼酸、酒石酸等) 等辅料用于固体分散体的制备, 增加了药物的溶解度与溶出速率, 提高了难溶性药物的口服生物利用度。

总之, 药用辅料除了满足制剂成形及制备需要外, 对提高制剂的质量和生物利用度, 以及制备缓释、控释制剂和靶向制剂等新剂型都有非常重要的作用。药用辅料的质量问题会涉及使用这一类辅料的所有制剂, 会引起整个药品行业的系统性风险; 另外, 药用辅料也是影响仿制药物制剂质量和疗效一致性的重要因素, 因此必须高度关注药用辅料的质量。为了适应药物新剂型和新制剂的发展, 药用辅料将向安全性、多功能性、适应性、高效性的方向发展。

## 第四节 药品标准

药品标准是指国家为保证药品质量所制定的质量指标、检验方法及生产工艺等的技术要求, 属于强制性标准。药品标准包括药典和药典外标准。

### 一、药 典

药典 (pharmacopoeia) 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纂、出版, 并由政府颁布、执行, 具有法律约束力。药典收载疗效确切、不良反应小、质量稳定的常用药物及其制剂, 同时明确规定其制备、鉴别、杂质检查与含量测定等项目要求, 作为药品生产、检验、供应与使用的依据。药典在保证患者用药安全有效、促进药品研究和生产等方面发挥着重要作用。

一个国家的药典在一定程度上反映了这个国家的医药科学技术水平。由于医药科技水平的不断提高, 新药及其制剂不断上市, 新的制剂检验方法不断出现, 加之一些有问题的药品需要被淘汰, 因此药典需要不断修订。为了使新药物和新制剂及其检验方法能够尽快合法使用, 在新版药典出版前, 通常由国家药典委员会编辑出版增补本, 这种增补本与药典具有相同的法律效力。

#### (一) 中华人民共和国药典

新中国第一届药典编纂委员会于 1950 年成立, 1951 年第一届药典委员会第一次会议上决定药典名称为《中华人民共和国药典》, 简称《中国药典》。《中国药典》的英文名称为 Pharmacopoeia of the People's Republic of China; 英文简称为 Chinese Pharmacopoeia; 英文缩写为 ChP。除特别注明版次外, 《中国药典》均指现行版。我国药典的发展概况如表 1-3 所示。