

高职高专 **药品经营与管理** 专业 “十三五” 规划系列教材



YAOJIXUE

药剂学

主 编 王春燕 刘连委

副主编 吴英华 张嘉杨



重庆大学出版社



数据加载失败，请稍后重试！

药剂学

主 编 王春燕 刘连委
副主编 吴英华 张嘉杨

重庆大学出版社

内容提要

药剂学是药学专业和药品经营与管理专业的一门重要的专业基础课,是根据药剂学课程标准及课程特点编写的。内容涵盖认识药剂学、液体制剂、浸出制剂、注射剂和滴眼剂、半固体制剂、固体制剂、其他制剂和药物制剂的稳定性等内容。教材内容综合比较分析了现行教材使用经验,结合教育部新的专业目录、新版执业药师考试大纲及《中国药典》(2015版),重构了教学体系,更加注重就业岗位上的实用性,以项目进行内容编写,增加了学习目标、各类药物的临床应用及注意事项、典型处方分析,力求充分反映国家对高技能药学人才培养所需职业岗位和执业药师考试的专业知识要求。

本教材主要供高职高专制药技术类专业和药品经营与管理专业教学使用,也可供药学专业和药品经营与管理专业相近学科的教学或其他药学工作者参考使用。

图书在版编目(CIP)数据

药剂学/王春燕,刘连委主编. --重庆:重庆大学出版社, 2017.7

高职高专制药技术类专业系列规划教材

ISBN 978-7-5689-0551-0

I. ①药… II. ①王… ②刘… III. ①药剂学—高等职业教育—教材 IV. ①R94

中国版本图书馆CIP数据核字(2017)第121162号

药剂学

主 编 王春燕 刘连委

副主编 吴英华 张嘉杨

策划编辑:陈一柳

责任编辑:陈 力 文 清 版式设计:陈一柳

责任校对:邹 忌 责任印制:张 策

*

重庆大学出版社出版发行

出版人:易树平

社址:重庆市沙坪坝区大学城西路21号

邮编:401331

电话:(023) 88617190 88617185(中小学)

传真:(023) 88617186 88617166

网址:<http://www.cqup.com.cn>

邮箱:fxk@cqup.com.cn(营销中心)

全国新华书店经销

印刷

*

开本:787mm×1092mm 1/16 印张: 字数: 千

2017年8月第1版 2017年8月第1次印刷

印数:1— 000

ISBN 978-7-5689-0551-0 定价: .00 元

本书如有印刷、装订等质量问题,本社负责调换

版权所有,请勿擅自翻印和用本书

制作各类出版物及配套用书,违者必究



前言

“药剂学”是药学专业和药品经营与管理专业的一门重要的专业基础课,为体现现代高职教育特色,实现药品经营与管理专业人才培养目标,以岗位需求为导向,以学生就业创业能力培养为核心,重视知识与实践之间的有机结合,使教材在有限的內容中更多地与工作岗位所需知识相融合,并注意加强学生综合知识运用能力的培养。

教材內容注重就业岗位上的实用性,分模块进行內容编写。內容以临床和职业考试重点剂型为主,在以往药剂学教材的主体上淡化了生产工艺和设备,增加了学习目标、各类药物的临床应用及注意事项、典型处方分析等內容。在教材编写中体现行业准入要求,注重学生可持续发展。教材內容紧密结合《中国药典》(2015 版)及国家执业药师资格考试标准,按照行业用人要求,以职业资格准入为指导,为学生可持续发展奠定扎实基础。

本书根据医疗、生产实践、教学等方面的长期沿用习惯,采用综合方法分为 9 个项目,包括认识药剂学、液体制剂、浸出制剂、注射剂和滴眼剂、半固体制剂、固体制剂-1、固体制剂-2、其他制剂和药物制剂的稳定性。在部分典型制剂中有相关实训项目,可根据实际需要进行选择。

参与本教材编写的人员都是从事多年相关教学的一线教师,具有比较丰富的教学经验。在教材编写过程中,得到了重庆能源职业学院相关部门的大力支持,同时西南药业股份有限公司冉隆富工程师对教材的编写给出了宝贵的意见和建议,在此一并表示衷心的感谢。

本教材主要供高职高专药学专业和药品经营与管理专业教学使用,也可供药学专业和药品经营与管理专业相近学科的教学或其他药学工作者参考使用。

由于编者的水平和经验有限,书中疏漏之处在所难免,希望同仁读者提出宝贵意见和建议,以便再版时进一步修改完善。

编者

2017 年 4 月

目录 CONTENTS

项目1 认识药剂学	1
任务1.1 药剂学概述	1
任务1.2 药物剂型与DDS	5
任务1.3 药用辅料	8
任务1.4 药剂学的发展	10
项目检测	11
项目2 液体制剂	13
任务2.1 液体制剂概述	13
任务2.2 表面活性剂	19
任务2.3 低分子溶液剂	28
任务2.4 高分子溶液剂	32
任务2.5 溶胶剂	34
任务2.6 混悬剂	35
任务2.7 乳剂	42
任务2.8 不同给药途径用液体制剂	47
任务2.9 液体制剂的包装与贮存	50
项目检测	51
实训1 低分子溶液剂的制备	52
实训2 高分子溶液剂的制备	53
实训3 混悬剂的制备	54
实训4 乳剂的制备	55
项目3 浸出制剂	57
任务3.1 浸出制剂概述	57
任务3.2 浸出制剂的制备	61
任务3.3 常用浸出制剂	65
任务3.4 浸出制剂的质量控制	70
项目检测	72
项目4 注射剂和滴眼剂	73
任务4.1 注射剂概述	73

任务 4.2	热原	76
任务 4.3	注射剂溶剂和附加剂	77
任务 4.4	灭菌与无菌操作技术	80
任务 4.5	注射剂	84
任务 4.6	输液剂	91
任务 4.7	注射用无菌粉末	96
任务 4.8	眼用液体制剂	97
项目检测		102
实训	10% 葡萄糖注射液的制备	103
项目 5	半固体制剂	105
任务 5.1	软膏剂	105
任务 5.2	眼膏剂	113
任务 5.3	凝胶剂	115
任务 5.4	栓剂	117
项目检测		123
实训	软膏剂的制备	123
项目 6	固体制剂-1	126
任务 6.1	固体制剂概述	126
任务 6.2	散剂	132
任务 6.3	颗粒剂	136
任务 6.4	胶囊剂	140
项目检测		145
实训 1	散剂的制备	146
实训 2	颗粒剂的制备	148
项目 7	固体制剂-2	149
任务 7.1	滴丸剂和膜剂	149
任务 7.2	片剂	153
项目检测		168
实训	阿司匹林片的制备	169
项目 8	其他制剂	171
任务 8.1	气雾剂、喷雾剂和粉雾剂	171
任务 8.2	缓释、控释制剂	177
任务 8.3	靶向制剂	180
项目检测		183

项目 9 药物制剂的稳定性	184
任务 9.1 药物制剂稳定性概述	184
任务 9.2 影响药物制剂降解的因素及稳定化方法	188
任务 9.3 药物稳定性试验方法	192
项目检测	196
参考文献	198

项目 1 认识药剂学



【学习目标】

1. 掌握药剂学的概念及常用术语;药物剂型的重要性。
2. 熟悉药物剂型的分类、药用辅料定义、分类。
3. 了解药物递释系统;药剂学的发展。

任务 1.1 药剂学概述

1.1.1 药剂学的概念及常用术语

1) 药剂学的概念

药剂学是研究药物制剂的基本理论、处方设计、制备工艺、质量控制和合理使用等内容的综合性应用技术科学。

将药物用于临床使用时,不能直接使用原料药,必须制备成具有一定形状和性质的剂型,以充分发挥药效、减少毒副作用、便于使用与保存等。药物剂型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,如散剂、颗粒剂、片剂、胶囊剂、注射剂、溶液剂、乳剂、混悬剂、软膏剂、栓剂、气雾剂等。根据药物的使用目的和药物的性质不同,可制备适宜的不同剂型;不同剂型的给药方式不同,结果药物在体内的行为也不同。各种剂型中的具体药品称为药物制剂,简称制剂,如阿司匹林片、胰岛素注射剂、红霉素眼膏剂等。而且把制剂的研制过程也称制剂。研究制剂的理论和制备工艺的科学称为制剂学。

药剂学的宗旨是制备安全、有效、稳定、使用方便的药物制剂。随着药学科学的不断发展,人们对药物在体内的吸收、分布、代谢、排泄等特征以及药物的作用机制有了进一步的认识,从而为制备安全、有效的制剂和选择合理的给药途径提供理论依据。如胰岛素等多肽类药物在胃肠道中受到酶破坏而被分解,链霉素在胃肠道中不吸收,这类药适合制备注射剂;睾丸素的肝脏首过作用严重,适合制备口腔黏膜片;红霉素在胃酸中分解而且刺激性较大,制备肠溶制剂可以克服上述问题。剂型的发展初期只是为了适应给药途径而设计的形态,而新剂型与新

技术的发展使制剂具有功能或制剂技术的含义,如缓控释制剂、靶向制剂、透皮吸收制剂、固体分散技术制剂、包合技术制剂、脂质体技术制剂、生物技术制剂、微囊化技术制剂等,从而发展了药物的递释系统(DDS)。新型药用辅料的出现为 DDS 的发展提供了坚实的物质基础。

随着药学科学的发展,涌现了众多用于治病救人的新药,对提高患者的生命质量起到重要作用。但要注意药效强烈的药物通常毒副作用也强,如一些抗癌药杀灭癌细胞的同时也要杀灭有益细胞,毒性很大,因此使患者更早地离开人世的例子并不少见。因此剂型的设计必须遵循最大限度地发挥药效的同时也最大限度地降低毒副作用的基本原则。

2) 药剂学常用术语

①药物:用于治疗、预防、诊断疾病,有目的地调节人的生理机能的物质,简称为药,包括原料药和药品。一般可分为天然药物、化学药物及生物技术药物 3 大类。

②药品:用于预防、治疗、诊断疾病,有目的地调节人的生理机能,并规定有适应证或者功能主治、用法和用量的物质,包括中药材、中药饮片、中成药、化学原料药及其制剂、抗生素、生化药品、放射性药品、血清、疫苗、血液制品和诊断药品等。

③药物剂型:将原料药加工制成适合于医疗或预防应用的形式,简称剂型,如片剂、胶囊剂、散剂、颗粒剂、注射剂等。根据药物的使用目的和药物的性质不同,可将药物制备成不同的剂型;不同剂型可使药物在体内的吸收、分布、代谢、排泄的情况不同,甚至导致治疗用途也不同。

④药物制剂:根据药典、部颁标准或其他规定处方,将原料药加工制成具有一定规格的药物制品,简称制剂。药物制剂解决药品的用法和用量问题。

⑤制剂学:根据药物制剂理论和制剂生产技术,设计和制备安全、有效、稳定的药物制剂的学科,属于工业药剂学的范畴。

⑥调剂学:研究方剂(医师的处方)调制成患者易于服用、能发挥预期疗效、并明确规定用法用量的给药形式,以供特定的患者在特定时间内服用,属于医院药剂学的范畴。

⑦处方:药品生产、调配的依据,具有法律、技术、经济责任效力。处方分为医师处方、协定处方及法定处方。

1.1.2 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、稳定的制剂。药剂学的具体任务可以归纳如下:

1) 药剂学基本理论的研究

药剂学的基本理论是指药物制剂的配制理论,包括处方设计、制备、质量控制、合理应用等方面的基本理论。如药物的化学稳定性和物理稳定性的理论研究;提高难溶性药物的溶解度,以提高药物的生物利用度的研究;粉体性质对固体物料的处理过程和制剂质量的影响;片剂的压缩成形理论的研究;流变学性质对乳剂、混悬剂、软膏剂质量的影响;利用生物药剂学和药物动力学理论正确评价制剂质量,为合理制药和合理用药提供依据;微粒分散理论在非均相液体制剂中的应用;表面活性剂在药剂中的重要作用等。对开发新剂型、新技术、新产品,提高产品质量有着重要的指导意义。

2) 新剂型的研究与开发

剂型是药物应用的具体形式,剂型因素与药效学研究表明,除了药物本身的性质和药理作用外,具体剂型也直接影响着该药的临床效果。与片剂、胶囊、溶液剂、注射剂等普通制剂相比,缓释、控释和靶向制剂等新剂型可以有效地提高疗效,满足长效、低毒等要求。特别是患部的靶向制剂,甚至病变细胞的靶向制剂,可提高局部病灶的药物浓度,降低全身的毒副作用,是目前新剂型研究的热点之一。近年来,上市的口腔速溶片剂,不用水可以服药,给患者带来极大的方便;长时间缓释注射剂,一次注射缓慢释放一个月或三个月,不仅克服了每天注射的皮肉之苦,而且血药浓度平稳,可降低毒副作用。

3) 新技术的研究与开发

新剂型的开发离不开新技术的应用。近几年来蓬勃发展的微囊化技术、固体分散技术、包合技术、脂质体技术、球晶制粒技术、包衣技术、纳米技术等,为新剂型的开发和制剂质量的提高奠定了技术基础。但有些技术还不够完善,应用于批量生产有待于进一步发展。

4) 新辅料的研究与开发

辅料有天然的、合成的和半合成的,无论来源如何,必须是药用辅料。辅料与剂型紧密相连,新辅料的研制对新剂型与新技术的发展起着关键作用。如乙基纤维素(EC)、丙烯酸树脂系列、醋酸纤维素等pH值非依赖性高分子的出现发展了缓、控释制剂;近年来开发的聚乳酸(PLA)、聚乳酸聚乙醇酸共聚物(PLGA)等体内可降解辅料促进了长时间缓释微球注射剂的发展;微晶纤维素(MCC)、可压性淀粉、低取代羟丙基纤维素(L-HPC)等辅料的开发使粉末直接压片技术实现了工业化。为了适应现代药物剂型和制剂的发展,辅料将继续向安全性、功能性、适应性、高效性的方向发展。辅料的发展对制剂整体水平的提高具有重要意义。

5) 中药新剂型的研究与开发

中医药是中华民族的宝贵遗产,在继承和发扬中医中药理论和中药传统制剂的同时,运用现代科学技术和方法实现中药制剂现代化,是中药制剂走向世界所必需的努力方向。中药制剂从传统剂型(丸、丹、膏、散等)迈进现代剂型的行列,对提高药效具有重要的意义。已上市的中药制剂类型很多,如注射剂、颗粒剂、片剂、胶囊剂、滴丸剂、栓剂、软膏剂、气雾剂等20多个新的中药剂型。近年来中药缓释制剂和中药靶向给药的微球制剂等也在开发或研究中,丰富和发展了中药的新剂型和新品种,但中药新剂型的研究与开发仍然是我国药剂工作者的一项长期而艰巨的重要任务。

6) 生物技术药物制剂的研究与开发

21世纪生物技术的发展为新药的研制开创了一条崭新的道路。如预防乙肝的基因重组疫苗、治疗严重贫血症的红细胞生长素、治疗糖尿病的胰岛素、治疗侏儒症的生长激素、治疗血友病的凝血因子等特效药都是现代生物技术药物的新产品,它们正在改变医药科技界的面貌,为人类解决疑难病症提供了最有希望的途径。基因、核糖核酸、酶、蛋白质、多肽、多糖等生物技术药物普遍具有活性强、剂量小,能治疗各种疑难病症的优点,但同时具有分子量大、稳定性差、吸收性差、半衰期短等问题,寻找和发现适合于这类药物的长效、安全、稳定、使用方便的新剂型是摆在药剂工作者面前的艰巨任务。

7) 制剂新机械和新设备的研究与开发

国际卫生组织提出“药品生产质量管理规范”(GMP)以来,对制剂机械和设备的发展提供

了前所未有的机遇。为了获得药品质量的更大保障和安全用药,制剂生产向封闭、高效、多功能、连续化和自动化的方向发展。固体制剂生产中使用的流化床制粒机在一个机器内可完成混合、制粒、干燥甚至包衣,因此被人们习惯上称为一步制粒机,与传统的摇摆式制粒机相比大大缩短工艺过程,减少了与人接触的机会。最近又开发出搅拌流化制粒机、挤出滚圆制粒机、离心制粒机等使制粒物更加致密、球形化,得到制剂生产的广泛应用。高效全自动压片机的问世,使片剂的质量和产量大大提高。在注射剂的生产方面,入墙层流式注射灌装生产线、高效喷淋式加热灭菌器、粉针灌封机与无菌室组合整体净化层流装置等减少了人员走动和污染机会。纳米技术与相应设备将对提高难溶性药物的生物利用度及纳米乳和纳米粒等靶向制剂的制备产生重要影响。

制剂技术、药用辅料、制剂设备是制备优质制剂不可缺少的三大支柱,无论是西药、中药还是生物技术药物,在制备各种剂型时均需应用到这三大支柱,必须用心学习和掌握。

1.1.3 药物剂型的重要性

剂型是为适应诊断、治疗和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。剂型是药物的传递体,将药物输送到体内发挥疗效。一般来说,一种药物可以制备多种剂型,药理作用相同,但给药途径不同可能产生不同的疗效,应根据药物的性质及不同的治疗目的选择合理的剂型与给药方式。

1) 药物剂型与给药途径

药物剂型的选择与给药途径密切相关。纵观人体,可以找到 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、耳道、鼻腔、咽喉、支气管、肺部、皮内、皮下、肌肉、静脉、动脉、皮肤、眼等。例如,眼黏膜给药途径以液体、半固体剂型最为方便;直肠给药应选择栓剂;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;皮肤给药多用软膏剂、贴剂、液体制剂;注射给药必须选择液体制剂,包括溶液剂、乳剂、混悬剂等。总之,药物剂型必须与给药途径相适应。

2) 药物剂型的重要性

适宜的药物剂型可以发挥出良好的药效,剂型的重要性如下所述。

①不同剂型改变药物的作用性质。多数药物改变剂型后作用性质不变,但有些药物能改变作用性质,如硫酸镁口服剂型作为泻下药,但 5% 注射液静脉滴注,能抑制大脑中枢神经,有镇静、镇痉作用;依沙吖啶(利凡诺)1% 注射液用于中期引产,但 0.1% ~ 0.2% 溶液局部涂抹有杀菌作用。

②不同剂型改变药物的作用速度。例如,注射剂、吸入气雾剂等起效快,常用于急救;丸剂、缓控释制剂、植入剂等作用缓慢,属长效制剂。

③不同剂型改变药物的毒副作用。氨茶碱治疗哮喘病效果很好,但有引起心跳加快的毒副作用,若制成栓剂则可消除这种毒副作用;缓、控释制剂能保持血药浓度平稳,避免血药浓度的峰谷现象,从而降低药物的毒副作用。

④有些剂型可产生靶向作用。含微粒结构的静脉注射剂,如脂质体、微球、微囊等进入血液循环系统后,被网状内皮系统的巨噬细胞所吞噬,从而使药物浓集于肝、脾等器官,起到肝、

脾的被动靶向作用。

⑤有些剂型影响疗效。固体剂型,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,特别是药物的晶型、粒子的大小发生变化时直接影响药物的释放,从而影响药物的治疗效果。

任务 1.2 药物剂型与 DDS

1.2.1 药物剂型的分类

任何药物在供给临床使用前,必须制成适宜于医疗用途的药物剂型。药物可以制备成多种剂型,药理作用相同,但给药途径不同,可能产生不同的治疗效果。因此,应根据不同的治疗目的,选择合理的剂型。

常用剂型有 40 余种,其分类方法有多种:

1) 按给药途径分类

这种分类方法将给药途径相同的剂型作为一类,与临床使用密切相关。

(1) 经胃肠道给药剂型

经胃肠道给药剂型是指药物制剂经口服用后进入胃肠道,起到局部或经吸收而发挥全身作用的剂型,如常用的散剂、片剂、颗粒剂、胶囊剂、溶液剂、乳剂、混悬剂等。容易受胃肠道中的酸或酶破坏的药物一般不能采用这类简单剂型。口腔黏膜吸收的剂型不属于胃肠道给药剂型。

(2) 非经胃肠道给药剂型

非经胃肠道给药剂型是指除口服给药途径以外的所有其他剂型,这些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注射给药剂型:如注射剂,包括静脉注射、肌内注射、皮下注射、皮内注射及腔内注射等多种注射途径。

②呼吸道给药剂型:如喷雾剂、气雾剂、粉雾剂等。

③皮肤给药剂型:如外用溶液剂、洗剂、搽剂、软膏剂、硬膏剂、糊剂、贴剂等。

④黏膜给药剂型:如滴眼剂、滴鼻剂、眼用软膏剂、含漱剂、舌下片剂、黏贴片及贴膜剂等。

⑤腔道给药剂型:如栓剂、气雾剂、泡腾片、滴剂及滴丸剂等,用于直肠、阴道、尿道、鼻腔、耳道等。

2) 按分散系统分类

这种分类方法,便于应用物理化学的原理来阐明各类制剂特征,但不能反映用药部位与用药方法对剂型的要求,甚至一种剂型可以分到几个分散体系中。

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

②胶体溶液型。主要以高分子(质点的直径为 $1 \sim 100 \text{ nm}$)分散在分散介质中所形成的均匀分散体系,也称为高分子溶液,如胶浆剂、火棉胶剂、涂膜剂等。

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、部分搽剂等。

④混悬型。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,如合剂、洗剂、混悬剂等。

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。

⑥微粒分散型。药物以不同大小微粒呈液体或固体状态分散,如微球制剂、微囊制剂、纳米囊制剂等。

⑦固体分散型。固体药物以聚集体状态存在的分散体系,如片剂、散剂、颗粒剂、胶囊剂、丸剂等。

3) 按制法分类

这种分类法不能包含全部剂型,故不常用。

①浸出制剂。是用浸出方法制成的剂型(如流浸膏剂、酊剂等)。

②无菌制剂。是用灭菌方法或无菌技术制成的剂型(如注射剂等)。

4) 按形态分类

将药物剂型按物质形态分类,有:

①液体剂型。如芳香水剂、溶液剂、注射剂、合剂、洗剂、搽剂等。

②气体剂型。如气雾剂、喷雾剂等。

③固体剂型。如散剂、丸剂、片剂、膜剂等。

④半固体剂型。如软膏剂、栓剂、糊剂等。

形态相同的剂型,其制备工艺也比较相近,例如,制备液体剂型时多采用溶解、分散等方法;制备固体剂型多采用粉碎、混合等方法;半固体剂型多采用熔化、研和等方法。

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。因此,本书根据医疗、生产实践、教学等方面的长期沿用习惯,采用综合分类的方法。

1.2.2 药物递释系统

药物递释系统(DDS)是根据药物的体内过程,按预设方式输送和定位、定时、定速释放药物的现代药物制剂,其目的是以适宜的剂型和给药方式,以最小的剂量达到最好的治疗效果,最大限度地降低毒副作用。

20世纪60年代生物药剂学和药物动力学的崛起,实现了测定药物在体内的吸收、分布、代谢和排泄的定量关系及药物的生物利用度,因而可通过药物在体内吸收、转运、释放等过程来设计新的药物制剂。20世纪70年代初提出药物递释系统概念,80年代药物递释系统开始成为制剂研究的热门领域。目前主要的药物递释系统简介如下:

①药物浓度过高将产生中毒,而浓度过低则无治疗效果。根据这个原理,设计出了缓、控

释药物制剂,使血药浓度平稳保持在有效药物浓度范围内。这是药物递释系统发展的初期阶段。

②药物只有达到病灶部位才能发挥疗效,其他部位的药物不但不起治疗作用,反而可能产生毒副作用。使药物浓集于病灶部位,尽量减少其他部位的药物浓度,可有效地提高药物的治疗效果,减少毒副作用,对癌症、炎症等疾病的治疗具有重要意义。病灶部位可以是有病的脏器、器官、细胞或细菌等,可浓集于病灶部位的靶向修饰药物载体(如脂质体、微囊、微球、微乳、纳米囊、纳米球等)是目前药物递释系统研究的热点。

③近代时辰药理学研究表明,疾病是有时间节律性变化的,据此发明了根据生物节律变化的脉冲给药系统、时辰给药系统。

④自调式释药系统是一种依赖于生物体信息反馈,自动调节药物释放量的给药系统。如胰岛素自调式释药系统是一种按患者体内血糖浓度的高低自动调节胰岛素释放量,使血糖水平始终保持在正常范围之内。该系统通过带血糖感知器的胰岛素注入泵,将血糖水平信息传送给计算机,进行快速分析,决定药物的输送时间和输入量,随后由泵将药物注入体内。

⑤透皮给药系统是指经皮肤贴敷方式用药,药物由皮肤吸收进入全身血液循环并达到有效血药浓度、实现疾病治疗或预防的一类制剂。1974年发挥全身作用的东莨菪碱透皮给药制剂开始上市,1981年美国FDA批准了硝酸甘油透皮吸收制剂,从此透皮给药传递系统得到迅速发展。透皮给药具有比较安全、没有肝脏首过作用等特点,但透皮吸收量有限。因此,应选择适宜的药物、适宜的透皮吸收促进剂和适宜的制备技术。

⑥多肽和蛋白质类药物制剂的研究与开发已成为药剂学研究的重要领域,其性质不稳定、极易变质,且对酶敏感,不易穿透胃肠黏膜,多数药物以注射给药,因此使用不便、患者顺应性差。黏膜存在于人体各腔道内,可作为全身给药的药物吸收途径,特别是口腔、鼻腔和肺部黏膜给药可避免药物的首过效应、胃肠道对药物的破坏及药物对胃肠道的刺激作用,特别适合于多肽和蛋白质类药物的给药。因此,药学工作者正致力于多肽和蛋白质类药物的黏膜给药系统研究。

药物递释系统的出现,极大地改善了药物的吸收和传递,在提高药物制剂生物利用度及保证用药安全、有效和可控方面起到了重要的作用,从而全面提高了药剂学研究的整体水平。

拓展阅读

胰岛素泵

人工智能控制的胰岛泵输入装置,通过模拟人体胰岛素的生理性分泌模式,可避免血糖波动,延缓甚至防止糖尿病多种并发症的发生与进展,从而安全、有效地控制患者的糖尿病。特别适合于一些生活工作无规律的糖尿病患者。使用胰岛素泵可以良好地控制血糖,无须定时进食或加餐,也不会发生低血糖反应。

任务 1.3 药用辅料

1.3.1 概述

药用辅料是药物制剂中除主药以外的一切成分的统称,是影响药品质量、安全和效用的重要成分。它是药物制剂的基础材料和重要组成部分,是保证药物制剂生产和发挥作用的物质基础,在制剂生产中起着关键的作用。它不仅赋予药物一定剂型,而且与患者的顺应性、药物的疗效和不良反应密切联系,具有保障、提升药品质量的作用,在药品中除了充当载体、赋形、提高药物稳定性外,还具有增溶、助溶、缓释、控释等重要功能。

药用辅料与药物一同用于人体。因此,需进行安全性评估,应对人体无毒无害,化学性质稳定,不易受温度、pH 值、储存时间等影响,与主药无配伍禁忌,不影响药物检验,并尽可能用较小的用量。

1.3.2 分类

药用辅料可从来源、作用、用途和给药途径等进行分类。

1) 按辅料来源分类

药用辅料按其来源可分为天然物、半合成物和全合成物。天然高分子辅料包括淀粉、阿拉伯胶、琼脂等天然产物;半合成高分子辅料是在天然高分子材料的基础上进行改构或衍生化而得,包括淀粉衍生物、纤维素衍生物、聚氧乙烯蓖麻油等;全合成高分子辅料是由简单的小分子化合物经过聚合反应或缩聚反应而成,包括各种单聚物(如聚乳酸、聚羟基乙酸、聚乙二醇、聚乙烯吡咯烷酮等)和共聚物(如乳酸-羟基丙酸共聚物、泊洛沙姆等)。

2) 按辅料的作用分类

药用辅料按其作用的不同,可分为溶媒、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、抗黏着剂、抗氧剂、抗氧增效剂、螯合剂、渗透促进剂、pH 值调节剂、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、助滤剂等。

3) 按辅料的用途分类

药用辅料按其用途的不同,可分为固体制剂辅料、半固体制剂辅料、液体制剂辅料、气体制剂辅料和其他制剂辅料。

4) 按辅料的给药途径分类

药用辅料按给药途径可分为口服给药、注射给药、黏膜给药、经皮给药、吸入给药、眼部给药等辅料。

1.3.3 药用辅料与药剂学的关系

随着对剂型研究的不断深入,人们认识到药用辅料可改变药物从制剂中的释放速度、释放时间和药物吸收,从而影响药物的生物利用度、治疗效果、治疗方向和毒副作用。药物辅料与药剂学相互依存、相互促进和共同发展,药物辅料的发展推动着药剂学的发展。

辅料在药物制剂中起3个方面的作用。

- ①药物一般需通过辅料才能制成相应的制剂。
- ②保证药物在体内释放前的稳定和按设计要求释放药物。
- ③辅料可影响药物制剂的治疗效果和毒副作用。

药物制剂是药物与辅料组成的复杂物理化学系统,对药物制剂的类别、给药部位、给药方式以及药品质量优劣起着决定作用,对药物制剂的作用显效、强度、速度和持续时间均有重大影响。

辅料可改变药物的理化特性、释药特性和溶出性能,从而使药物在制剂中按一定的程序,将药物运送到确定的组织部位,按设计要求的速度和时间释放。从而有目的地控制药物的治疗效果和毒副作用,甚至确定药物的治疗用途。

不同的药物剂型有不同的药物吸收速度,其吸收速度为:溶液型>胶体型>乳浊型>混悬型。

难溶性药物可采用助溶剂来增加药物溶解,常采用表面活性剂增溶难溶性药物。难溶性药物固体剂型可采用分散载体辅料,制成固体分散体,使药物以微晶甚至分子形式分散在固体中,从而改善剂型的分散速度,提高药物的溶出、释放速度。

同一药物因使用辅料不同,可制成不同剂型,可满足药物的不同治疗用途,如胰酶采用肠溶衣辅料制备成包衣片供口服,有帮助脂肪消化作用;胰酶制成注射液,对胸腔积液、血栓性静脉炎和毒蛇咬伤有明显治疗效果。

1.3.4 药用辅料的安全性

长期以来,药用辅料被认为是惰性物质,与人体、主药不发生反应,安全无毒。但事实上,理想的、完全没有活性的辅料并不存在,辅料并非惰性物质。近年临床上由辅料引起的不良反应越来越多,如铬胶囊事件、“齐二药事件”、中药注射剂中吐温80引发的过敏性事件以及塑化剂邻苯二甲酸酯类污染药品事件等,辅料对药品安全性的影响日益引起药品监管部门的高度重视。

药用辅料与药物同样参与体内的吸收、分布、代谢、排泄过程,直接影响药物制剂的安全性和有效性。因此,药用辅料不能随意添加,无节制使用。有些药用辅料本身有一定的毒性,有些药用辅料本身没有毒性,但对于特殊人群可出现毒性,如乳糖是固体制剂常用辅料,对正常人没有毒性,但对体内缺乏乳糖酶的人(乳糖不耐受患者),乳糖在肠道内不能被消化、吸收,反而在肠腔内受细菌作用发酵产气,导致腹胀、肠鸣、排气、腹痛、腹泻等症状。硬脂酸镁是片剂压片时常用的润滑剂,能与阿司匹林形成相应的乙酰水杨酸镁,溶解度增加;同时硬脂酸镁具弱碱性,具有催化降解阿司匹林的作用。