

TQ406.1
X815:1

21 世纪高职高专教材

(供药学、药剂学、中药学、制药工程、制剂工程、
医药市场营销等专业使用)

工业药剂学

主 编 徐文强
副主编 杨文沛 黄家利

科学出版社

北 京

内 容 简 介

本书为 21 世纪高职高专药学等专业使用的教材之一,编者大都是具有丰富教学经验、曾长期从事药剂生产及管理工作的教授。全书共分 17 章,在章节安排上除第 1 章绪论外,其余各章按剂型编排,分别介绍常规制剂的制备理论、生产工艺、实施 GMP 的措施和在线质量控制方法。本书的特点是贴近现代制剂工业生产实际,力求反映常规制剂工艺技术方面的新发展,注重先进性,突出实践性,内容丰富,图文并茂。

本书不仅适用于医药类高职高专院校各专业的教学,也可作为制药企业员工的培训教材。

图书在版编目(CIP)数据

工业药剂学/徐文强主编. —北京:科学出版社,2004.9

21 世纪高职高专教材

ISBN 7-03-014301-9

I. 工… II. 徐… III. 制药工业—药剂学—高等学校:技术学校—教材 IV. TQ406.1

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2004)第 089871 号

责任编辑:李 君 吴茵杰 杨腊虎 / 责任校对:钟 洋

责任印制:刘士平 / 封面设计:卢秋红

版权所有,违者必究。未经本社许可,数字图书馆不得使用

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>

双青印刷厂 印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2004 年 9 月第 一 版 开本: 850×1168 1/16

2004 年 9 月第一次印刷 印张: 20 1/4

印数: 1—5 000 字数: 456 000

定价: 29.80 元

(如有印装质量问题, 我社负责调换(环伟))

21 世纪高职高专教材编写委员会

供药学、药剂学、中药学、制药工程、制剂工程、
医药市场营销等专业使用

主任委员 王广基

副主任委员 杨静化 周俭慰 徐文强

委 员 (按姓氏笔画为序)

王 泽 王小平 毛金银 朱连喜

邬瑞斌 汤启昭 阮田保 苏 斌

邵 芸 陆振达 明广奇 季常新

於 平 段国峰 钱春华 高祖新

黄 纯 黄达芳 黄家利 曹观坤

蔡 凤 翟松涛 樊一桥

编委会秘书 王 莉

总 序

近十几年来,中国高等职业技术教育的发展,为中国的高教事业撑起了一片新的蓝天绿地。高等职业技术教育越来越为社会和广大学生认同、看重。

高等职业技术教育对于学生承担着科学与技术的双重教育任务,既要讲授科学文化知识,又要培训实践技能。因此,它必须具有新的教育理念和新的培养模式。教材建设是办好高等职业技术教育的重要环节之一。

中国药科大学高等职业技术学院十分重视教材建设。经过两年多的运作,组织了一批有丰富知识、教学经验、实践经验的教师和一批有现代教育理念、熟悉科技发展进程和方向的青年骨干教师,围绕药学各专业高等职业教育培养的目标和方向,第一批编写了《工业药剂学》、《药物化学》、《化学原理与化学分析》、《药物分析》、《制药化工过程及设备》、《计算机组装与维护》、《医药市场营销》、《医学基础》、《医药工作应用文》、《制药机械学》、《生物化学》、《微生物学》、《中医学基础》、《药理学》、《生理学》、《医药应用统计》、《药用物理》、《中药炮制学》、《中药药剂学》、《中药方剂学基础》、《医药数学建模教程》、《高等数学》、《有机化学》、《实用中药鉴定学》等计 24 门课程的高职教材。

一本好的教材,会给学习者以巨大的深刻的启迪,学习者不但能从中循序渐进地学到科学文化知识,从中还能够较快地接触到这门课程的本质;能够打开视窗,拓展视野,发现和思考新问题;能够接受到相应的人文教育,提高学习者的品味;能够洞知科学技术的发展方向 and 前沿阵地。我们的教材编写人员尽力按这个方向编写教材,它们将受到广大读者的检验。

本套教材主要特色:紧扣职业技术教育,淡化理论推导,加强理论与实际的结合,面向药品生产、质量检验和销售一线的技术要求,特别是药剂专业与药学专业(质量保证),以工艺为主线进行了串联,充分体现了我院在进行示范性高职建设过程中的成果。因此,本套教材特别适合于药学类高职教育。

囿于水平、人力、时间,教材中会有不尽恰当的地方,甚至会有谬误,欢迎广大读者、教师、专家赐教,批评,以便再版时修订。

今后,我们还将计划编写出版药学类专业其他课程的教材。

本套教材主要面向高职专科生,考虑到专转本的需要,《高等数学》增加了部分带 * 内容。另外,根据教学计划的差异,有的课程的教材可供高职本科使用。

承蒙科学出版社的大力支持和关注,这套教材得以较快的速度编纂和付梓,在此,我们谨向科学出版社表示诚挚的谢意。

杨静化

2004 年 5 月

前 言

改革开放 20 多年来,人民生活水平不断提高,特别是进入新世纪后,党和国家提出了走新型工业化道路、全面建设小康社会的宏伟纲领。对于每一个药学工作者来说,都必须清醒地认识到自己重任在肩,要不断增加药物制剂的数量与品种,不断提高药物制剂的质量,更多更快地研制药物新剂型,以满足人民群众防病、治病、保健、养身的需求。

随着我国加入 WTO 和全面推行 GMP,我国制剂工业正面临着改造、重组的新局面,以保证药品质量,满足国际市场的基本要求,提高产品的竞争力。新技术、新辅料、新工艺、新设备的全面推广,制剂行业需要大量的有一定制剂理论基础和实践动手能力的实用型药学人才充实生产第一线。制药工业的发展是工业药剂学发展的基础。为了适应制剂工业的飞速发展,为了培养新一代的制剂人才,满足制剂工业对职业技术人才质量的要求,编者认为有必要编写一本适合药学类高等职业技术教育的工业药剂学教材。

本教材共分 17 章。除第 1 章绪论外,其余各章按剂型编排,分别介绍常规制剂的制备理论、生产工艺、实施 GMP 的措施和在线质量控制方法。本教材的特点是贴近制剂工业生产实际,力求反映常规制剂工艺技术方面的新发展,不仅强调培养学生的动手能力,而且拓展了制剂生产的车间管理知识。

本教材在编写过程中,得到了中国药科大学高等职业技术学院领导的大力支持。葛兰素史克公司赵晓丽工程师为本教材提供了部分品种的技术资料,王雪娇、马维坤、汤建清等教师参加了教材的部分编写工作,在此一并鸣谢。

工业药剂学涉及的知识面广,实践性强,由于编者水平所限,书中肯定存在不足与错误之处,敬请使用本教材的师生提出批评和改正意见,以便今后进一步修订提高。

编 者

2004 年 5 月

目 录

第 1 章 绪论	(1)
第 1 节 概述	(1)
第 2 节 药物剂型	(3)
第 3 节 工业药剂学的发展	(6)
第 4 节 药典和药品标准	(7)
第 5 节 药事法规	(9)
第 6 节 药品生产质量管理规范	(11)
第 2 章 药厂洁净室的管理	(15)
第 1 节 洁净室标准	(15)
第 2 节 室内空气净化处理	(17)
第 3 节 洁净室的布置及管理	(25)
第 4 节 洁净室的日常监测	(28)
第 3 章 灭菌工艺	(31)
第 1 节 热力灭菌工艺的验证	(31)
第 2 节 热力灭菌工艺	(38)
第 3 节 环氧乙烷气体灭菌工艺	(43)
第 4 节 其他灭菌方法简介	(45)
第 4 章 过滤技术	(47)
第 1 节 影响过滤的因素	(47)
第 2 节 滤材、滤器及助滤剂	(48)
第 3 节 过滤方法	(53)
第 4 节 微孔滤膜孔径的测定	(55)
第 5 章 制药用水	(57)
第 1 节 概述	(57)
第 2 节 热原	(59)
第 3 节 制药用水的制备	(62)
第 4 节 制药用水系统的灭菌	(70)
第 6 章 液体药剂	(73)
第 1 节 概述	(73)
第 2 节 表面活性剂	(79)

第3节	溶液型液体药剂	(84)
第4节	混悬剂	(90)
第5节	乳剂	(95)
第7章	注射剂与眼用液体药剂	(102)
第1节	概述	(102)
第2节	注射剂的处方组成	(104)
第3节	最终灭菌小容量注射剂的制备	(111)
第4节	最终灭菌大容量注射剂的制备	(121)
第5节	非最终灭菌注射剂的制备	(128)
第6节	眼用液体药剂	(134)
第8章	制剂生产的基本操作	(141)
第1节	粉体的基本性质	(141)
第2节	粉碎技术	(144)
第3节	筛分技术	(148)
第4节	混合	(152)
第5节	制粒技术	(156)
第6节	干燥	(160)
第9章	片剂	(168)
第1节	概述	(168)
第2节	片剂的辅料	(170)
第3节	片剂的生产工艺	(177)
第4节	湿法制粒压片技术	(179)
第5节	片剂的包衣	(188)
第6节	片剂的质量检查	(194)
第7节	片剂的包装	(196)
第8节	片剂制备举例	(198)
第10章	散剂、颗粒剂与胶囊剂	(201)
第1节	散剂	(201)
第2节	颗粒剂	(206)
第3节	胶囊剂	(208)
第11章	药物制剂的稳定性	(219)
第1节	概述	(219)
第2节	影响药物制剂稳定性的因素	(222)
第3节	增加药物制剂稳定性的方法	(226)
第4节	药物制剂稳定性的试验方法	(229)
第12章	外用膏剂	(234)
第1节	软膏剂	(234)
第2节	眼膏剂	(243)

第 3 节 硬膏剂	(245)
第 13 章 栓剂	(251)
第 1 节 概述	(251)
第 2 节 栓剂的处方组成	(253)
第 3 节 栓剂的制备与举例	(255)
第 4 节 栓剂的质量检查	(258)
第 14 章 膜剂	(260)
第 1 节 概述	(260)
第 2 节 成膜材料	(261)
第 3 节 膜剂的制备工艺	(262)
第 15 章 药用气(粉)雾剂	(266)
第 1 节 概述	(266)
第 2 节 吸入气雾剂的组成	(267)
第 3 节 吸入气雾剂的制备	(270)
第 4 节 吸入气雾剂的质量检查	(275)
第 16 章 浸出技术、浸出药剂与中药新剂型	(277)
第 1 节 概述	(277)
第 2 节 浸出技术	(279)
第 3 节 浸出药剂	(286)
第 4 节 中药新剂型	(295)
第 17 章 缓释与控释制剂	(304)
第 1 节 概述	(304)
第 2 节 口服缓释与控释制剂的制备工艺	(306)
第 3 节 缓释、控释制剂的评价	(311)
主要参考文献	(313)

第

1

章

绪 论

第 1 节 概 述

一、工业药剂学研究的对象

工业药剂学(industrial pharmacy)是研究药物制剂工业生产的基本理论、工艺技术、生产设备和质量管理的科学,是药剂学(pharmacy)重要的分支学科之一。

任何药物在供临床使用前,都必须制成适应治疗或预防需要的应用形式,称为药物剂型,简称剂型(dosage form)。例如汤剂、丸剂、片剂、注射剂等。根据药典或国家药品监督部门批准的质量标准,将某一药物按某种剂型制成的具有一定规格的具体品种,称为药物制剂,简称制剂(preparations)。例如维生素 C 片(0.1g/片)、葡萄糖注射液(5%,500ml/瓶)。不同的药物可以制成同一剂型,同一种药物也可制成不同的剂型。

工业药剂学研究的对象是药物制剂,对于任何一种药物制剂的生产制造,必须根据药典或其他处方将原料药物和辅助物料(以下简称辅料)加工制成适宜的剂型。原料药物和辅料的准备需要很多加工过程,其中有物理过程,也有物理化学过程。依据生产工艺,可能有如下一些基本过程:过滤、浓缩、干燥、灭菌、粉碎、筛分、混合等。每一基本过程称为一个单元操作,每一单元操作都在一定的设备中进行,而药物的成型还要选用若干制剂设备来制备。为确保制剂产品的质量,必需科学地设计处方,制订量化的工艺规程,改善药品生产环境,建立严格的质量监督制度,所有这些都是工业药剂学研究与讨论的对象。

工业药剂学为实现制剂研究和生产目标,吸收和融合了材料科学、机械科学、粉体工程学、化学工程学等学科的理论 and 实践,为设计新剂型、优化制剂、改进生产技术、提高产品质量和数量创造了更好的条件。

二、工业药剂学在制剂生产实践中的作用

工业药剂学的发展是制剂工业发展的基础,制剂工业水平也是工业药剂学水平的投影。

制剂生产水平也反映了一个国家的工业生产水平和医疗用药水平,制剂质量的优劣既直接关系到治病救人的速度和质量,又涉及产品成本的高低和生产者的经济效益。

制剂通常在制剂厂生产。制剂厂生产的药物制剂都是经国家药品监督管理部门核准的品种,具有处方成熟、工艺规范、疗效确切的特点,可以充分利用技术装备、组织批量或专业化生产,实现机械化和自动化作业。但是,由于原料药和辅料来源、批号的变化,设备运转情况的变化,操作人员技术熟练程度,甚至气候因素的影响,都可能使制剂生产出现各种各样的困难和问题。为此,需要有丰富的工业药剂学理论知识和经验的药学技术人才去解决。

工业药剂学是在掌握了物理化学、化工原理、药物化学、药物分析、药理学、制剂车间设计和设备等课程的基本原理的基础上,学习和研究制剂工艺设计、生产技术和质量控制、制剂生产的单元操作等基本理论和方法,是紧密联结生产实践、培养药学工程师、高级技师的主干专业课程。

三、相关学科

制剂制备技术、设备、辅料是构成一个优良制剂不可或缺的三大支柱,药物剂型和制剂的发展和进步,离不开相关学科的相互交叉与渗透,每一种新剂型、新制剂的出现,都包含着科学技术的进步,生产设备和技术的改进,新型材料的应用,从而促进了工业药剂学的发展。

1. 药用高分子材料学(macromolecules in pharmaceuticals) 是研究药物制剂中常用高分子材料的基本特点、基本合成方法、物理结构及其应用性能的一门学科。高分子材料对创造新剂型和提高制剂质量具有极其重要的作用,是工业药剂学重要的基础学科之一。

2. 生物药剂学(biopharmaceutics) 是研究药物及其剂型在体内的吸收、分布、代谢与排泄规律,阐明药物的剂型因素、用药对象的生物因素与药效三者关系的一门学科。该学科对药物制剂的设计和用药安全性具有重要意义,是关联工业药剂学、药理学和药效学理论的一门药剂学分支学科。

3. 药物动力学(pharmacokinetics) 是用化学动力学的原理研究药物在体内的吸收、分布、代谢和排泄过程的一门学科。该学科对指导合理用药、制剂设计、剂型改革等提供了量化控制指标,是药剂学和工业药剂学的重要基础学科。

4. 制剂工程学(pharmaceutical engineering) 是研究制剂工厂、车间的设计与布置,生产过程中常用设备的基本构造、工作原理、使用和保养维护,提供生产操作单元的参数与方法的一门学科。该学科是关联工业药剂学、化工原理、制剂专用设备的一门综合性学科。

四、工业药剂学的任务

工业药剂学教材收录了药物制剂的基本理论、基本知识和基本技能,并适当反映现阶段制剂生产与应用的先进水平。通过教学使学生能掌握各种常用剂型的特点、制备工艺和质量控制的基本知识和基本技能,并初步具有从事制剂生产和管理的能力。

工业药剂学的基本任务是研究剂型及制剂生产理论与技术,为临床提供安全、有效、稳定

的优质药品。其具体任务概括如下:

1. 提高常规药物剂型与制剂的质量 在临床用药中,片剂、注射剂、胶囊剂、软膏剂等剂型仍然占有主导地位。以片剂而论,不仅在片形、色泽、大小等外观指标上需更趋完美,而且在内在质量上,如溶出度、含量均匀度和生物利用度上也有了明确的标准;又如层流空气洁净技术的应用和管理可大大提高注射剂的质量和安全性,曲颈安瓿、无毒聚氯乙烯输液袋、全自动洗瓶灭菌机组、自动光电安瓿检查机和微粒分析仪等的推广应用,不仅提高了产品质量,而且大大提高了生产效率。但是,我国生产的普通剂型的质量与先进国家相比,还有很大差距。例如,口服固体制剂的溶出度和生物利用度,我国药典规定溶出度标准的制剂数远远少于先进国家药典的品种;不少国产固体制剂的溶出度不能达到先进国家药典的标准。因此,必须把提高常规药物剂型与制剂的质量作为工业药剂学的紧迫任务来完成。

2. 研究和开发新剂型和新制剂 为满足临床高效、速效、长效、控释、定位、靶向等用药的需求,研究和开发新剂型和新制剂仍是药剂工作者面临的一项艰巨的任务。特别是如何运用现代药剂学的方法,在继承、整理、发展和提高中药传统剂型的同时,研制开发中药新剂型;运用以基因工程、细胞工程、发酵工程和酶工程为主体的现代生物技术研制开发生物技术药的新制剂,是我国入世后面临的新挑战、新机遇。

3. 研究和开发药用新辅料 药用辅料对开发新剂型和提高常规制剂质量具有重要意义。无论是速效制剂、控释制剂或是靶向制剂,首先必须选择优良的辅料。在液体药剂中,优质乳化剂的利用,使生产静脉用脂肪乳剂成为可能,但是,国内研制成功的控(缓)释制剂在生产上遇到困难,其原因之一就是药用辅料不配套。制剂工业发达的国家仅几种主要剂型所用的辅料就达300余种,因此,辅料的研究和开发,在药物制剂领域中的位置显得越来越重要。很多新辅料是人工合成的或是将天然高分子材料经人工修饰和加工制成,目前,我国正在积极进行药用新辅料的研究与开发。

4. 研究和开发制剂新设备 我国自从全面实施“药品生产质量管理规范”以来,药品生产设备在提高效率的同时如何符合“药品生产质量管理规范”的要求则成为制剂机械设备发展的前提。为了保证药品质量和用药安全,制剂设备正在向密闭生产、高效、多功能、连续化和自动化方向发展。在固体制剂生产中,以混合、制粒、制丸、干燥、包衣为一体的高效流化制粒设备,满足了制作缓释颗粒或微丸包衣的需要。在注射剂生产设备方面,空气净化技术进一步提高了注射剂的质量,新一代的生产设备与空气洁净技术装备相结合,如注射剂洗、灌、封联动线,粉针剂灌封机与无菌室组合整体净化层流装置等。

第2节 药物剂型

一、药物剂型的分类

常用药物剂型有40余种,为了便于研究、学习和应用,有必要对剂型按适当方法进行分类。

(一) 按形态分类

药物剂型按形态可分为液体剂型、固体剂型、半固体剂型和气体剂型。由于剂型的形态不同,药物发挥作用的速度也不同。

1. 液体剂型 包括芳香水剂、溶液剂、注射剂、合剂、洗剂、搽剂等。
2. 固体剂型 包括散剂、丸剂、片剂、膜剂等。
3. 半固体剂型 包括软膏剂、糊剂等。
4. 气体剂型 包括气雾剂、喷雾剂等。

形态相同的剂型,制备过程相近。例如,液体剂型生产中多需采用溶解或分散方法;固体剂型生产中多需采用粉碎、混合技术;半固体剂型多需采用融化与研和方法。这种分类方法对生产和储运有一定指导意义,但缺少剂型间的内在联系,过于简单。

(二) 按分散系统分类

1. 真溶液型 是指药物分散在分散介质中所形成的均匀液体分散体系,其中药物是以分子或离子形态存在,也称低分子溶液。如芳香水剂、溶液剂、糖浆剂、酞剂、注射剂等。
2. 胶体溶液型 是指药物以高分子形式分散在分散介质中形成的均匀分散体系,也称高分子溶液。如胶浆剂、涂膜剂等。
3. 乳剂型 是指油类药物或药物油溶液以液滴状态分散在分散介质中形成的非均匀分散体系,如口服乳剂、静脉注射乳剂和部分搽剂等。
4. 混悬型 是指固体药物以微粒状态分散在分散介质中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 是指液体或固体药物以微粒状态分散在气体分散介质中形成的非均匀分散体系,如气雾剂。
6. 微粒分散型 通常是药物以不同大小微粒呈液体或固体状态分散,如微球剂、微囊剂、纳米囊等。
7. 固体分散型 是指固体药物与辅料以聚集体状态存在的分散体系,如散剂、片剂、丸剂、颗粒剂等。

这种分类方法,便于应用物理化学的原理来阐明各种制剂的特征,但却不能体现出用药部位和用药方法对剂型的要求,甚至还会出现一种剂型由于辅料和制法的不同而必须划分到几个分散系统中的情况,如注射剂就会分为溶液型、混悬型、乳剂型等。

(三) 按给药途径和方法分类

1. 经胃肠道给药的剂型 药物制剂经口服后,通过胃肠道吸收而发挥疗效。如溶液剂、糖浆剂、片剂、混悬剂、散剂、丸剂及胶囊剂等。

2. 非经胃肠道给药的剂型 是指除经胃肠道口服给药途径以外的其他剂型。包括以下几种:

- (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、皮内注射等多种注射

途径。

(2) 呼吸道给药剂型:如粉雾剂、气雾剂等。

(3) 皮肤给药剂型:如外用溶液剂、搽剂、洗剂、软膏剂、糊剂、贴剂等,给药后在局部起作用或经皮吸收发挥全身作用。

(4) 黏膜给药剂型:如滴眼剂、滴鼻剂、舌下片剂、眼用软膏剂、口腔膜剂等,黏膜给药可起局部作用或经黏膜吸收发挥全身作用。

(5) 腔道给药剂型:如栓剂、气雾剂、软膏剂等,用于直肠、阴道、尿道、鼻腔、耳道等,腔道给药可起局部作用或吸收后发挥全身作用。

这种分类方法能反映给药途径与应用方法对剂型制备的特殊要求,但因一种制剂可有多重给药途径,因此,分类的界限不是很清楚。

(四) 按制法分类

浸出制剂是用浸出方法制成的剂型,如流浸膏剂、酊剂等;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。这种分类法有利于研究制备的共同规律,但归纳不全,有一定局限性。

上述分类方法各有特点,但均不完善。本教材根据生产实践和教学等方面长期沿用的习惯,采用综合分类的方法。

二、药物剂型的重要性

药物剂型是药物应用的形式,对发挥药效起着极为重要的作用。剂型的重要性有以下几个方面:

1. 剂型可改变药物作用的性质 例如硫酸镁口服可作泻下药,静脉滴注能抑制大脑中枢神经,有镇静、解痉作用。又如依沙吡啶局部涂敷有杀菌作用,但1%的注射液用于中期引产,有效率达98%。

2. 剂型能调节药物作用速度 不同剂型,药物作用速度不同。如注射剂、吸入气雾剂等,属速效制剂,发挥药效快,可用于急救。丸剂、缓(控)释制剂、植入剂等属慢效或长效制剂。按临床治疗需要可选用不同作用速度的制剂。

3. 改变剂型可降低或消除药物的毒副作用 氨茶碱治疗哮喘病很有效,但可引起心跳加快等副作用,如改成栓剂则可消除这种副作用。缓释与控释制剂,能控制药物释放速率并保持稳定的血药浓度,降低副作用。

4. 某些剂型有靶向作用 具有微粒结构的制剂,在体内能被单核-吞噬细胞系统的巨噬细胞所吞噬,使药物在肝、肾、肺等器官分布较多,能发挥药物剂型的靶向作用。

5. 剂型可直接影响药效 有些剂型特别是固体剂型,其中药物的性质和制备工艺均会对药效产生影响。如药物晶型、药物粒子大小不同,都可直接影响药物的释放,进而影响药效。

第3节 工业药剂学的发展

工业药剂学是随着制药工业的发展,药剂学及其他医药相关学科研究的不断深入和相互渗透,由药剂学衍生出来的分支学科之一,是药剂学的核心内容。

药物制剂的出现已有几千年的历史。我国历史悠久,古代劳动人民在与疾病做斗争的长期实践中发现了药物,并经历了由原始的直接使用新鲜动、植物到药物加以修治、加工,创造剂型的漫长过程。远在夏禹时代(公元前 2000 多年),祖先们已开始酿酒和发现酒的作用。后来又利用多种药物制成药酒治病。酿酒同时发现了曲(酵母),曲剂具有健脾胃、助消化、消积导滞的功效,是一种早期应用的复合酶制剂,至今仍在应用。我国现存最早的医学典籍《黄帝内经》中已有汤剂、丸剂、散剂、膏剂及药酒等药物剂型的记载,反映了公元前 18 世纪至 12 世纪的殷、商时代已在创制和应用多种药物剂型。

关于制剂配制技术方面的理论,在我国历代医药文献中亦均有详细记载,例如在《本草经集注》中早就记述了汤、丸、散、膏、药酒等剂型的配制规程。直至宋代大观时(公元 1107~1110 年)官府编印和颁发了《太平惠民和济局方》,全书共 10 卷,记载了 788 个成方,每方之后,除了详列主治症和药物外,有关药物的炮制法和药剂的修制法均有详细的说明。此外尚附有“论处方法”、“论合和法”等用药总论指南三卷,可称为当时的制剂和成方的规范。接着明代李时珍(公元 1518~1593 年)编著的《本草纲目》,更总结了 16 世纪以前我国劳动人民医药实践的经验,收录的药物有 1892 种,剂型近 40 种,在近代常用的剂型中除了注射剂、片剂等少数剂型外,其他几乎都有。这充分显示出祖国历代医药学者在研究药物剂型方面的巨大成就,对人类的医药学发展做出了伟大的贡献。

在国外,西方各国奉为药剂学鼻祖的格林(Galen,公元 131~201 年),是罗马国籍的希腊人,与我国汉代张仲景同时,是一位著名的医药学家。在他的著作中记述了散剂、丸剂、溶液剂、酏剂、酒剂等各种剂型。因此在国外,为纪念格林,人们将这些制剂称为“格林制剂”。

19 世纪初至 20 世纪初的近百年间,科学技术蓬勃发展。由于制药机械的发明,制剂生产实现了机械化、自动化。随着生产力的发展,工业制剂的制备技术的不断提高,药物剂型和制剂品种的逐渐增加,学科分工变得越来越细,相继使药剂学、工业药剂学、制剂工程学逐渐形成了独立的学科。在国外,工业药剂学已有专著出版;在国内,也曾有《制剂学》、《制剂工艺学》等教材出版。

现代工业药剂学的发展与进步,也就是剂型和制剂的发展与进步。每一个新剂型的出现都包含着新技术、新工艺、新设备、新材料的应用。在 20 世纪 60 年代到 21 世纪初的 50 年间,现代药物制剂发展迅速。以限菌或无菌为目的的片剂、胶囊剂、注射剂;以控制释放速度为目的的缓(控)释制剂、经皮给药制剂、肠溶制剂;以靶向给药为目的的脂质体、微球等药物载体剂;以靶向于细胞水平的多肽类、蛋白质等生物技术制剂的相继问世,使新剂型在临床应用中向着发挥高效、速效、延长作用时间和减少副作用的方向发展。

世界医药技术对我国工业药剂学的发展产生了一定影响。在改革开放中成立的国家医药

管理局(现国家食品药品监督管理局)认真地研究了我国药剂发展的现状和对策,连续在国家“七五”至“九五”的三个五年计划中制定了发展制剂工业和新剂型、新技术、新工艺的具体目标,并对药学院校和研究院、所的药剂研究给予大力支持。在此期间,一批大型制剂企业或车间初步实现了符合 GMP 要求的技术改造,出现了一批具有先进生产设备和设施的新建制剂生产厂,空气净化技术与 GMP 的实施使药物制剂的质量得到了保证。

在常规药物剂型及制剂生产方面取得了可喜的成绩。注射剂容器和包装设备得到很大改进,塑料安瓿和无毒聚氯乙烯输液袋的使用,打破了长期使用玻璃安瓿与输液瓶的局面。在注射剂的生产中,多效纯化水器、洗灌封联动线、层流式高效空气过滤器、全自动高压蒸汽灭菌设备、自动光电安瓿检查机和微粒分析仪等机械设备的普遍使用,不仅提高了生产效率,而且提高了注射剂的质量。在口服固体制剂的生产中,广泛推广应用新辅料,采用微粉化技术及其他提高药物溶出度的新技术,提高了产品质量。如在片剂制备方面,流化喷雾制粒、搅拌切割制粒技术及高速自动压片机、高效包衣机和薄膜包衣技术等应用;在胶囊制备方面,胶囊填充机的问世,大大提高了劳动效率。

新剂型、新制剂、新辅料的研究和开发已引起人们的高度重视。口服缓释及控释制剂的研究取得很大进展,如溶蚀性骨架控释技术、渗透泵技术制备的控释片可使药物恒速地释放药物,达到减少药物剂量、提高药效、延长药物作用时间和减少副作用的目的。粉雾剂实现国产化,填补了制剂工业生产的空白;新型促透剂的开发使经皮吸收制剂迅速发展;聚维酮、微晶纤维素、药用微粉硅胶等新型片剂辅料的使用,提高了片剂的质量和产量。

第4节 药典和药品标准

药典(pharmacopoeia)是一个国家记载药品标准、规格的法典。由权威医药专家组成的国家药典委员会编辑、出版,并由国家政府颁布、执行,具有法律效力。药典中收载药效确切、副作用小、质量稳定的常用药品及其制剂,明确规定其质量标准、制备要求、鉴别、杂质检查与含量测定等,作为药品生产、检验、供应与使用的法定依据。一个国家的药典在一定程度上反映了这个国家药品生产、医疗和科学技术的水平。由于科技水平不断发展,新的药物、新制剂不断出现,新的检查方法会随之建立,所以药典必须经常修订,一些国家的药典每2~5年会修订一次。

国家药典是药品法典,不可能收载全部已生产、使用的药品。凡新研究开发的药物,批准生产前先拟订试行期标准,生产试行期满,必要时对试行标准进行修订后,向国家药品监督管理部门申请转为正式标准,转正后的标准,经选择、汇编而成“药品标准”。美国的《国家处方集》(National Formulary)、英国的《英国处方集》(British National Formulary)、中国的《中华人民共和国卫生部药品标准》均属于国家药品标准的范畴。

药典和药品标准在保障人民用药安全有效,维护人民身体健康,促进药物研究和生产等方面具有重大作用。

一、中华人民共和国国家药品标准

中华人民共和国国家药品标准是指《中华人民共和国药典》(以下简称《中国药典》)和国家食品药品监督管理局(state food and drug administration, SFDA)颁布的药品标准(以下简称《药品标准》)。

(一) 中国药典

《中国药典》由中华人民共和国国家药典委员会编辑、出版,现行版是2000年版。在此之前,颁布过1953年版、1963年版、1977年版、1985年版、1990年版和1995年版共六个版本。

《中国药典》由凡例、正文和附录等主要部分构成,凡例是药典的总说明,包括药典中各种术语的含义及其在使用时的有关规定。正文是药典的主要内容,收载中、西药品,其中收载的品种均为医疗必需、临床常用、疗效肯定、质量稳定、副作用小,我国能工业化生产并能有效控制(或检验)其质量的品种。附录包括制剂通则和通用的检查方法。在制剂通则中规定了各种剂型的概念、一般标准和常规检查方法。例如,泡腾片的崩解度检查方法,栓剂和阴道用片的检查方法和融变时限标准,片剂的崩解度、脆碎度、溶出度的测定方法,小剂量药物含量均匀度的试验方法及判别标准,控释制剂和缓释制剂的释放度试验的各种方法等。在《中国药典》一部的制剂通则中,收载了各种常用的中药剂型,如丸剂、散剂、膏剂、合剂、酊剂、酒剂、搽剂、滴丸剂、浸膏剂、糖浆剂和巴布膏剂等;在《中国药典》二部的制剂通则中收载了化学药品的常用剂型,如片剂、胶囊剂、颗粒剂、注射剂、乳剂、滴眼剂、气雾剂、栓剂、控释制剂和缓释制剂等。

《中国药典》2000年版于2000年7月1日起颁布执行,为建国以来的第七版药典。本版药典分一、二两部,收载品种有较大幅度增加,共计2691种,其中新增加399种。一部收载中药材、中药成方制剂共992种,其中新增76种,修订248种;二部收载化学药品、抗生素、生化药品、放射性药品、生物制品共1699种,其中新增323种,修订314种。在新增加的品种中,首次收载生物技术产品重组人胰岛素等,基本形成了以国家药典为主体的药品标准结构。本版药典收载的附录,一部为90个,其中新增10个,修订31个,删除2个;二部为124个,其中新增27个,修订32个,删除2个。《中国药典》1995年版收载而本版药典未收载的品种共有83种。制剂通则增加的剂型有巴布膏剂、搽剂、滴鼻剂、滴耳剂、透皮贴剂等,二部片剂通则项下增加了分散片、舌下片等,气雾剂修订为气(粉)雾剂和喷雾剂,增加了有关内容。二部附录中首次收载了药品标准分析方法验证要求、药物稳定性试验等六项指导原则,这些指导原则对考察药品质量、规范和统一药品标准将起到指导作用。

(二) 药品标准

《药品标准》收载过去由卫生部批准和现在由国家食品药品监督管理局(以下简称SFDA)新批准生产的药物及制剂的质量标准。某些药业已生产多年、疗效肯定,但质量标准仍需进一步提高的药品也收载在上述药品标准中。

我国有约9000个药品的质量标准。对于过去由省、自治区和直辖市的卫生行政部门批准