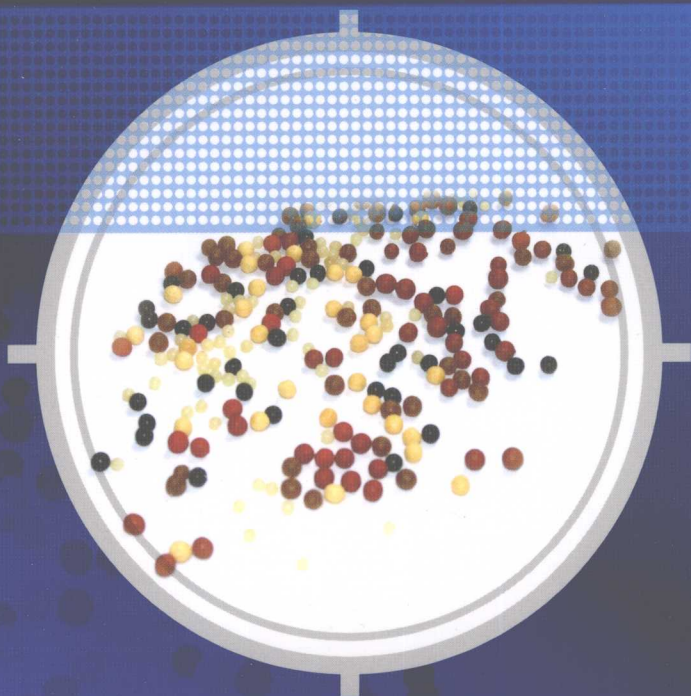


滴丸剂的 开发和生产

DIWANJI
DE
KAIFA
HE
SHENGCHAN

任晓文 主编



化学工业出版社
生物·医药出版分社

滴丸剂的开发和生产

任晓文 主编

混编 (910) 目錄編查件圖



号 828050 第 (3405) 主科编校 (17) 部年图本本图

高郑通 計學平文
林樹平 王 鳳樹基

下基必 楊樹基 著
王 鳳樹基 校對

1990年12月第1版第1次印刷 1990年12月第1版第1次印刷
(1990) 第1版第1次印刷

1990年12月第1版第1次印刷 1990年12月第1版第1次印刷
1990年12月第1版第1次印刷

1990年12月第1版第1次印刷 1990年12月第1版第1次印刷
1990年12月第1版第1次印刷



化学工业出版社
生物·医药出版分社

北京

北京 100029

1990年12月第1版第1次印刷

滴丸剂在我国具有广泛的生产和应用实践,本书是全面介绍滴丸剂的专著,对我国滴丸剂的相关研究进行了总结,主要介绍了滴丸剂的概况、赋形剂、制备方法、质量研究、设备和生产要求、生物药剂学特性、研究实例等。旨在为读者提供系统、实用的参考资料,从而更好地推动滴丸剂的发展。

本书以贴近研究和生产实际为特点,适用于制药工程、药剂学及相关专业教师、学生参考,也可作为药剂学科研、生产和管理人员的参考书。

主编 文翔丑

图书在版编目 (CIP) 数据

滴丸剂的开发和生产 /任晓文主编. —北京: 化学工业出版社, 2008. 2

ISBN 978-7-122-02154-0

I. 滴… II. 任… III. ①丸剂-开发②丸剂-生产工艺
IV. TQ460. 6

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2008) 第 020929 号

责任编辑: 陈燕杰

文字编辑: 焦欣渝

责任校对: 凌亚男

装帧设计: 尹琳琳

出版发行: 化学工业出版社 生物·医药出版分社 (北京市东城区青年湖南街 13 号 邮政编码 100011)

印刷: 北京市彩桥印刷有限责任公司

装订: 三河市万龙印装有限公司

720mm×1000mm 1/16 印张 16 1/4 字数 253 千字

2008 年 5 月北京第 1 版第 1 次印刷

购书咨询: 010-64518888 (传真: 010-64519686) 售后服务: 010-64518899

网 址: <http://www.cip.com.cn>

凡购买本书, 如有缺损质量问题, 本社销售中心负责调换。

定 价: 45.00 元

版权所有 违者必究

本书编写人员



主 编 任晓文

副 主 编 刘素香 徐为人

编写人员 (按姓氏笔画排序)

王 博 (河南大学药学院)

石林平 (天津第六中药厂药物研究所)

代孔恩 (天津大学药学院)

任晓文 (天津药物研究院制剂研究工程中心)

刘素香 (天津药物研究院中药现代研究部)

李洪起 (天津药物研究院制剂研究工程中心)

连潇嫣 (天津药物研究院制剂研究工程中心)

张彩霞 (天津药物研究院投资处)

徐为人 (天津药物研究院创新研究中心)



随着现代科技的不断发展,药剂学领域在20世纪80年代后期也进入了一个全新的发展阶段。社会的进步和人民生活水平的不断提高,对药物制剂行业提出了更高更严格的要求,以人为本、应用现代科学技术进行新剂型、新工艺改进和临床应用方面的研究,逐渐成为药剂学发展的主流和新趋势。

由于生物药剂学的新发展,人们对药物制剂在体内的生物效应有了新的认识,改变了过去认为化学结构是决定药物疗效的唯一因素的片面看法,认识到药物剂型在一定条件下对药物疗效的重要作用,这种观点已经成为科研人员进行剂型设计时考虑的重要因素。特别是近年来,开发新剂型药物,受到越来越广泛的关注。国家自然科学基金委员会将药物剂型研究作为药学科学发展的优先资助领域;国家科技部、国家新药基金委员会也把发展药物制剂作为新药开发和重点攻关的重要组成部分。滴丸剂的开发就是其中最典型的例子。

滴丸剂是固体分散体的一种形式。滴丸的发展史可以追溯到1933年丹麦首次制成的维生素甲丁滴丸,相继报道的有维生素A、维生素AD、维生素 ADB_1 及维生素 ADB_1C 、苯巴比妥及酒石酸锑钾等滴丸。此后由于制备工艺、制造理论尚不成熟、不能解决生产上的问题、无法保证产品质量等,这个剂型没有得以发展。直到20世纪60年代末,我国药学工作者受到西药倍效灰黄霉素制成滴丸的启示,做了大量的研究工作后,使滴丸剂的理论、应用范围和生产设备等有了很大的进展,并具备了工业化生产的条件。1971年我国就上市了治疗慢性气管炎、哮喘病的芸香油滴丸,1977年我国药典开始收载滴丸剂型,使《中华人民共和国药典》成为国际上第一个收载滴丸剂的药典。滴丸剂既可供内服、外用和局部使用,亦可制成缓控释制剂,是一种开始引人注目并有良好发展前景的剂型。

国内目前还没有专门介绍滴丸剂的专著,本书的出版填补了这方面的空白。本书对滴丸剂的制备原理、制备工艺、仪器设备和生产要求、质量研究等方面进行了充分详细的介绍,书中还提供了大量有价值的处方和工艺,并且有大量真实可靠的试验数据。该书的问世将对我国滴丸剂生产的创新和发

展起到积极的作用，是一部资料全、内容新、适应性强的极有价值的专业参考书。

中国工程院院士

劉昌

2008年1月于天津

前言



1933年，丹麦 Ferrossam 制药公司首次开发出了维生素 AD 滴丸，开辟了现代实心滴丸的雏形；此后 1958 年，我国也首次报道了酒石酸锑钾滴丸的研制；1997 年，复方丹参滴丸作为药品正式通过 FDA 的临床用药申请，使中药滴丸剂的开发进入了一个新的里程碑。

目前我国是世界上开发滴丸药物制剂品种最多的国家之一，其中复方丹参滴丸（天津天士力制药股份有限公司）、速效救心滴丸（天津中新药业天津第六中药厂）等中药滴丸取得了良好的临床疗效和巨大的经济效益。使传统中药与现代制剂技术结合，开发品种多、顺应性强、经济效益好的滴丸品种，是药学工作者任重道远的任务。

滴丸剂的工艺和技术在最近几年得到了迅速的发展，特别是一些新工艺和新技术的应用。滴丸剂已从常规滴丸发展到速效、肠溶、包衣、栓剂滴丸、硬胶囊滴丸、缓控释滴丸等多种类型。原料涵盖了中药和化学药，滴丸剂规格从几十毫克到几百毫克。用途方面也由单一的口服扩展到了外用和局部使用的滴丸。从治疗范围来看，目前滴丸剂的适应证主要集中在心血管系统疾病、呼吸系统疾病、抗菌抗病毒（清热解毒）、抗炎抗风湿、肝病及耳鼻喉科疾病等方面。

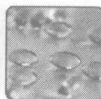
不论是从市场需求，还是从历史发展的角度，目前科研工作者都需要对滴丸剂进行全面的总结整理，并与现代固体分散理论和方法进行比较。一方面以滴丸剂良好的生产和应用基础来充实固体分散技术；另一方面，以现代固体分散的理念来促进滴丸剂的发展。基于此目的，本书编者对我国滴丸剂的相关研究进行了系统整理。旨在为读者提供一套系统、实用的参考资料，以利于滴丸剂的科研和生产，从而更好地推动滴丸剂的发展。

由于滴丸剂的发展速度和其相关知识更新很快，加之本书编写时间仓促，编者水平有限，书中存在疏漏之处在所难免，欢迎广大读者指正。

编者

2008 年 1 月

目录



第一章 滴丸剂概况..... 1

第一节 滴丸剂的分类..... 3

一、以外观形式分类..... 3

二、以释放特性分类..... 5

三、以给药途径分类..... 5

第二节 滴丸剂的现状和特点..... 6

一、滴丸剂的特点..... 6

二、滴丸剂的优点..... 7

三、滴丸剂的缺点..... 9

第三节 滴丸剂的发展趋势..... 10

一、释放特性的扩展..... 10

二、基质和冷凝剂的发展..... 10

三、载药量的增加..... 11

四、设备和制备工艺的发展..... 11

参考文献..... 11

第二章 滴丸剂的赋形剂..... 13

第一节 滴丸剂基质的选择..... 15

一、基质选择的原则..... 15

二、水溶性基质..... 16

三、非水溶性基质..... 20

四、混合性基质..... 23

第二节 滴丸剂冷凝剂的选择..... 24

一、冷凝剂的选择原则..... 24

二、水性冷凝剂..... 25

三、油性冷凝液..... 26

第三节 滴丸剂添加剂的选择	27
一、崩解剂	27
二、吸收促进剂	30
三、抗氧化剂	34
四、防腐剂	36
五、着色剂	37
六、包衣材料	37
参考文献	45

第三章 滴丸剂的制备方法

第一节 处方工艺设计	49
一、滴丸剂制备原理及处方工艺	49
二、滴丸剂处方的经验设计	51
三、正交设计与滴丸处方筛选	53
四、均匀设计与滴丸处方筛选	60
第二节 滴丸生产中的常见问题及解决方法	65
一、常见问题及解决方法	66
二、常见问题的内在因素	68
第三节 滴丸剂处方工艺实例	70
一、化学药口服滴丸	70
二、中药滴丸	74
三、肠溶滴丸	78
四、缓释滴丸	79
五、包衣滴丸	80
六、舌下含服	81
七、常规外用滴丸	82
参考文献	83

第四章 滴丸剂的质量研究

第一节 生产过程的质量控制	87
---------------------	----

第二节 成品的质量控制	91
一、滴丸剂的通用要求及检查项目	91
二、滴丸剂的质量标准	92
三、中药滴丸剂的质量标准实例	95
四、化学药滴丸剂的质量标准实例	103
第三节 成品的稳定性研究	108
一、稳定性研究的设计	108
二、稳定性研究的试验方法	110
三、包装材料和贮藏条件考察	112
四、稳定性研究实例	113
参考文献	118

第五章 滴丸剂生产设备和生产要求 121

第一节 滴丸剂生产设备	123
一、滴丸剂生产设备的原理	123
二、滴丸机基本构造	125
三、滴丸剂设备的市场概况	127
第二节 滴丸剂生产要求	140
一、滴丸剂常见的生产线布局	140
二、滴丸剂 GMP 生产车间的建设要求	140
三、滴丸剂 GMP 车间相关管理要求	146
参考文献	150

第六章 滴丸剂体外释放和体内吸收研究 151

第一节 滴丸剂的体外释放原理	153
一、固体分散的基本概念	153
二、药物从滴丸中溶出的模型	156
第二节 滴丸剂的吸收	157
一、人体的胃肠结构与药物的吸收	157
二、药物在胃肠道的吸收方式	160

10	三、药物吸收的微观机制——脂溶性和 pH 分配	
10	假设	161
30	四、影响药物吸收的因素	162
50	五、滴丸剂的人体生物利用度实例	163
701	第三节 体外-体内相关性研究	165
801	参考文献	172
101		
	第七章 滴丸剂研究实例	175
311	第一节 萘丁美酮滴丸的研究	177
411	一、辅料与主药的相互作用	177
411	二、处方工艺筛选	178
1701	三、质量研究	181
	四、微生物限度检查	186
031	五、质量标准的制定	188
291	六、稳定性研究	190
681	七、说明书的制定	191
731	第二节 吲达帕胺滴丸的研究	194
011	一、辅料与主药的相互作用	194
041	二、处方工艺筛选	195
011	三、质量研究	197
011	四、微生物限度检查	202
031	五、质量标准的制定	202
	六、稳定性研究	202
101	七、说明书的制定	203
	第三节 复方灯盏滴丸的研究	205
711	一、提取工艺路线的设计及研究	206
851	二、复方灯盏滴丸成型工艺研究	210
081	三、质量研究	214
161	四、质量标准的制定	218
371	五、稳定性研究	219
001	六、说明书的制定	220

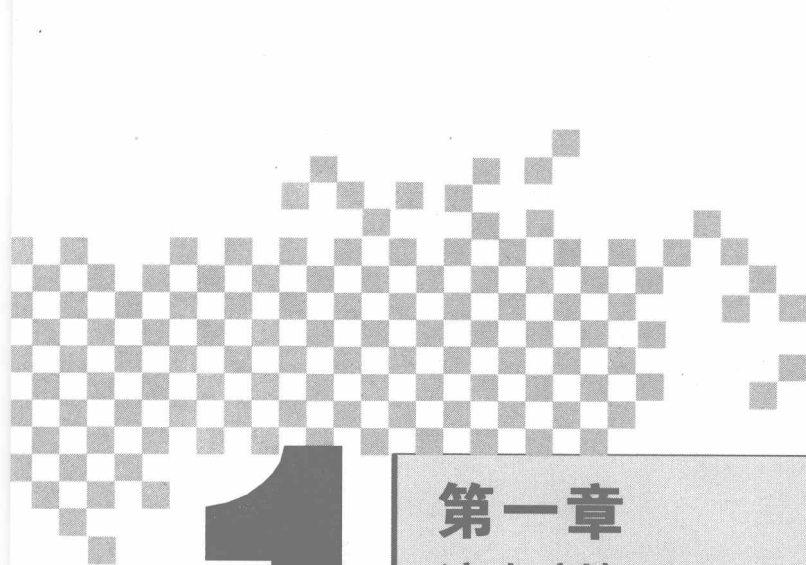
参考文献	220
------------	-----

附录	223
----------	-----

附录一 常用正交设计表	225
-------------------	-----

附录二 均匀设计表	232
-----------------	-----

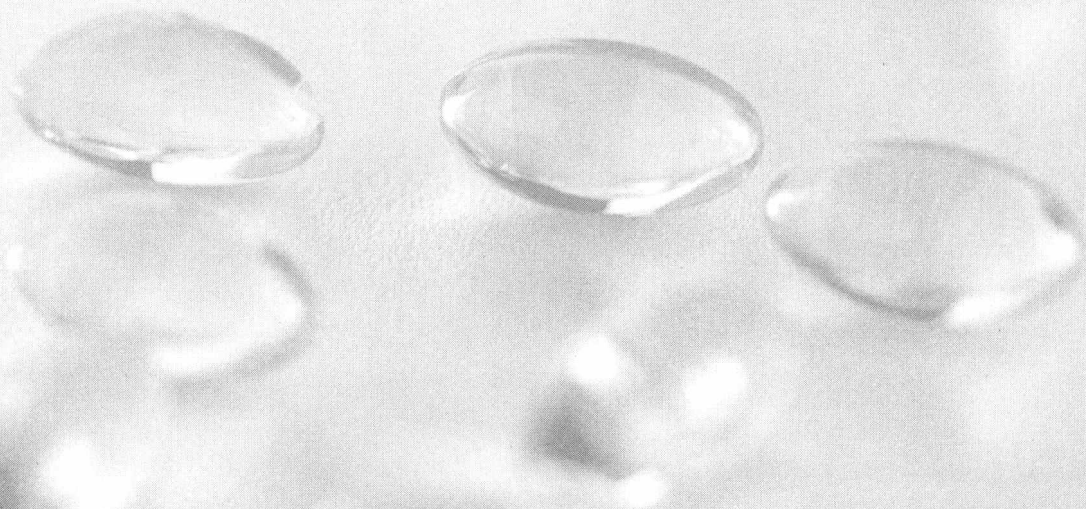
附录三 已批滴丸产品目录	238
--------------------	-----



1

第一章 滴丸剂概况

- 第一节 滴丸剂的分类
- 第二节 滴丸剂的现状和特点
- 第三节 滴丸剂的发展趋势



第一节 滴丸剂的分类

滴丸剂根据不同的方式,可以进行不同的分类。

① 以外观形式分类:常规滴丸、包衣滴丸、硬胶囊滴丸、脂质体滴丸。

② 以释放特性分类:速效滴丸、常规滴丸、缓控释滴丸、肠溶延时滴丸等。

③ 以给药途径分类:口服、舌下含服、外用。

④ 根据基质类型分类:水溶性、脂溶性滴丸。

⑤ 根据药品注册分类:化学药滴丸、中药(植物药)滴丸。

同时以上各种分类之间存在一定的交叉,本节简要介绍其中具有代表性的分类情况。

一、以外观形式分类

目前在市场上最常见的是常规滴丸和少量的包衣滴丸,研究报道过的硬胶囊滴丸和脂质体滴丸还没有产品上市。

1. 常规滴丸

常规滴丸制备的基本原理是将固体或液体药物溶解、乳化或混悬在适宜的熔融基质中,然后用适当规格的滴管滴入不相混溶的冷却液中,由于表面张力的作用,使液滴收缩成球状,并冷却凝固而形成丸剂。这种制备方法属于固体分散技术的一种。

主要的应用范围包括难溶性药物、植物药挥发油、液体药物或有刺激性的药物。作用是可以增加药物的溶解度,减少刺激性,掩盖不良气味等。

其中常规滴丸的典型品种主要包括化学药、中药或植物药。化学药有咳必清滴丸、枸橼酸喷托维林滴丸、度米芬滴丸、联苯双酯滴丸、马来酸氯苯那敏滴丸、快诺酮滴丸、氯霉素滴丸等。中药或植物药有复方丹参滴

丸、满山红油滴丸、速效救心滴丸、咽立爽口含滴丸、脑血康滴丸、牙痛宁滴丸、心痛宁滴丸等。

2. 包衣滴丸

包衣滴丸的制备原理基本同常规滴丸，首先制备常规滴丸，然后根据需要可以同片剂一样包糖衣或薄膜衣。

主要作用包括：对于引湿性强的基质〔如聚氧乙烯单硬脂酸酯（S-40）〕或强引湿性、挥发性的药物，包衣可以起到很好的作用；对胃黏膜有刺激性的药物，包衣可以降低刺激；包衣还可以改善药物外观，增加病人服用的依从性。

包衣滴丸的典型品种主要包括：乙酸龙脑酯滴丸包薄膜衣，可防止挥发逸出，同时减少药物异味，有利于提高药物的稳定性；联苯双酯糖衣滴丸，可减少药物对胃肠道的刺激。

3. 硬胶囊滴丸

硬胶囊滴丸的制备原理同常规滴丸，方法是將滴制的小丸装入硬胶囊，可以掩盖药物的不良臭味或减小药物的刺激性。硬胶囊内可装入不同释药速度的滴丸，以组成所需释放度的缓释胶囊。同时由于硬胶囊载药量大，适用于较大剂量的药物应用。目前文献上有研究报道，但尚无该品种上市。

目前，市场上出现了硬胶囊半固体制剂，其基本制备原理与常规滴丸类似，即将难溶于水的药物与水溶性基质聚乙二醇混合，再加入表面活性剂，制成固体分散体，在熔融状态下直接灌装成硬胶囊，待冷却后直接成形。省去了冷凝剂及后处理设备，该技术比较简单。目前国内只有米福胶囊（Ⅱ）（米非司酮）一个品种上市。随着新药新剂型的不断出现，这类硬胶囊滴丸将会越来越受到人们的重视，具有很大的发展前景。

4. 脂质体滴丸

脂质体滴丸的基本制备方法是将10%的脂质体在不断搅拌下，加入熔融的PEG4000中形成混悬液，采用滴丸的制备方法滴制成脂质体滴丸。经电子显微镜检查，脂质体仍以完整的形态存在于固体中，也可在水中释放。

本类滴丸目前有文献报道，但没有见到实际品种，技术的成熟性和实用性有待于考察。

二、以释放特性分类

释放特性是制剂的根本指标，以释放特性分类对于描述制剂的性质具有重要意义。常规滴丸在前面已有介绍，其释放速度略快于普通片剂或胶囊。

1. 速效滴丸

速效滴丸的制备原理同常规滴丸，对于难溶性的药物需加入崩解剂或增溶剂等添加剂，达到快速释放的目的。

主要的应用范围：心血管系统疾病的急救药物要求释放迅速，及时到达病患部位，达到治疗效果。如速效救心丸、复方丹参滴丸等，在治疗中舌下含服，经舌黏膜吸收，直接进入血液循环，3min 起效，是缓解心绞痛的急救药。

2. 缓控释滴丸

缓控释滴丸制备原理同常规滴丸，基质材料选用硬脂酸、单硬脂酸甘油酯、氢化植物油、十六醇、十八醇等，与水溶性基质聚乙二醇类按不同的比例配比，达到所需的释放时间。难溶性药物制备成缓控释滴丸也是较好的剂型。

目前还没有缓释滴丸上市，文献报道研究过的品种有辛伐他汀滴丸等，主要应用于需长期治疗的疾病，如抗高血压药及糖尿病治疗药物等。

3. 肠溶滴丸

肠溶滴丸是采用在胃液中不溶而在肠液中溶解或渗透的材料作基质制成的肠溶性剂型，或是包肠溶材料（如丙烯酸树脂类）制成的滴丸。常用的肠溶性载体有羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯（HPMCP）、聚丙烯酸树脂类（Eudragit）等。

目前已上市的本类滴丸较少，代表性的品种有妇康宁滴丸，主要应用于对于胃黏膜有刺激性的药物，或是需要在肠道局部释放而起作用的药物。

三、以给药途径分类

不同给药途径的滴丸剂制备方法与上面所述没有区别，主要在于给药途径的差异。