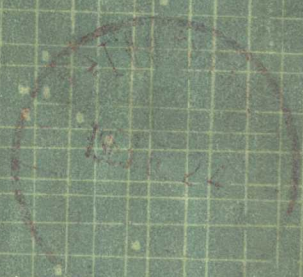


药理学选论

赵士寿主编



120
16
1

药 剂 学 选 论

主 編

赵 士 寿

編 著 者

赵士寿	奚念朱	顾来仪
金昭英	錢学珉	金梅蓀
沈文照	屠之培	郑 頔

上海科学技术出版社

內 容 提 要

近年来药剂学的研究有了很多新的发展,本书是从药剂学許多新的科学資料加以整理和总结后編写而成。其內容如剂型与吸收的关系、药剂的稳定性、药物的增溶和助溶等問題的研究,长效制剂、气雾剂、新浸出制剂等的发展,軟膏剂、栓剂等的理論探討,片剂包衣、脏器制剂、血浆代用液等的新进展,等等,在一般药剂学的基础上深入一步和更詳細地討論。本书共分十五章,前三章概括地总结了药剂学上的共同性問題,运用物理化学和药理学的知識来加强其理論性的探討;其后各章反映了药剂学上一些較新的成就,为一般药剂学教科书尚少論述的。这是一本可供药学院系的教师和学生以及从事药厂、药房和其他药剂工作者的参考书。

药 剂 学 选 论

赵士寿 主編

上海科学技术出版社出版(上海瑞金二路450号)

上海市书刊出版业营业許可証出 093 号

大东集成印刷厂印刷 新华书店上海发行所发行

开本 650×1168 1/32 印張 16 28/32 版面字数 428,000

· 1963年4月第1版 1963年4月第1次印刷 印数 1—5,500

統一书号 14119·1088 定价(十四) 2.80 元

序 言

最近十数年来,药剂学有了飞跃的发展,其原因是由于研究方法有了巨大的革新。现在,对药剂稳定性的研究,已广泛用化学动力学的方法;对许多属于分散系统的剂型如混悬剂、乳剂和一些软膏剂的研究,已逐渐采用胶体化学、特别是流变学等工具;对药物的增溶、助溶诸问题,已经应用表面化学的原理进一步探明其增溶或助溶的机制。它的另一原因是为了满足治疗上新的要求,因此长效制剂、气雾剂等新剂型获得了很大发展,同时一些老剂型如软膏、栓剂等也为此获得了新的进展。这些新的科学资料必须加以整理和总结,这就是我们编写这本药剂学选论的客观情况。

1959~1960年我们在上海第一医学院药系的教学改革中,大家都有迫切的要求把药剂学的教材内容加以提高。然而,我们最初缺少勇气和信心,后来在党组织的鼓舞下,才扭转了我们的畏难情绪,开始埋头收集新的资料,最后加以整理,又加入一些传统的资料,汇集编印成册,作为试用讲义。这份讲义经过我院药系本科二个班级以及上海市药师进修班的试教,收到良好的反映。这样,我们的信心更大,以至决定把它修改和增删后(删去的主要是传统的药剂学资料)付印成为一本参考书,并定名为药剂学选论。我们把它定名为选论是因为本书的资料不是系统的,并不包括全部的药剂学,而只是将我们手头收集到的有关资料,分为若干题目,加以分章讨论而已。所以,它不能代替教科书,而只是一本参考书。

兹对本书若干章节的编写意图说明如下:

第一章是药物剂型与吸收速度的关系。在这一章里,我们试图把剂型与治疗要求联系起来,以期对剂型的设计提供一些线索。然而直接说明这种联系的资料并不很多,所以在内容和安排方面

是不够充分的。

第二章是增加药物溶解度的方法。我们认为，增加药物溶解度是药剂学中的一个具有普遍意义的课题。按传统的习惯，在注射剂或溶液剂等章内，在讨论到附加剂时，才提到助溶剂，而且常常在几个章节内重复却又不深入地讨论。为此，我们认为有集中深入讨论的必要。

第三章是药物制剂的稳定性。这一问题在药剂学中具有突出的重要意义。按传统习惯，它是不作集中讨论的。我们认为应当集中地讨论，而且应当介绍动力学在这方面的具体应用。

第四章是长效制剂。近年来，有关长效制剂的制法和试验法的资料甚多。本章系统地总结了这些资料，供读者试制这些制剂时参考，并作为对这些制剂的理论探讨(第一章)的补充资料。

第五章至第八章是对乳剂、软膏、栓剂、丸片剂等存在问题作专题讨论。其他各章，有的是对新剂型和新方法在药剂学上的应用的专题讨论，如气雾剂、包合物等；有的则是介绍一些制剂的新发展如新浸出制剂等。

我们对资料作这样的安排，只能算是一种尝试，当然不会做得恰如其份的。此外，在资料的取舍以及引用文献的正确性方面，必然存在着不少问题和错误。因此，诚恳地希望读者指正并提出批评，俾便在再版时能够改正。

赵士寿

上海第一医学院药学系药剂学教研组

1962年5月

目 次

第一章 药物剂型与吸收的关系	1
一、药物吸收和破坏的一般规律	1
(一) 药物吸收的一般规律	1
(二) 药物在机体中破坏速度的一般规律	3
(三) 理想药物制剂的剂量计算法	6
二、各种口服制剂的吸收速度	7
三、长效制剂	8
延长药物疗效的途径	9
1. 延缓药物的吸收速度	9
2. 延缓药物的分解	10
3. 延缓药物的排泄	11
四、快作用制剂	12
(一) 注射剂	14
1. pH 值	14
2. 渗透压	14
3. 体液中蛋白质的影响	18
4. 透明质酸的阻滞	19
5. 其他考虑事项	19
(二) 粘膜给药剂型	20
1. 吹入剂	20
2. 吸入气雾剂	20
3. 舌下剂型	21
4. 灌肠剂和栓剂	22
第二章 增加药物溶解度的方法	26
一、前 言	26
二、增 溶	27
(一) 概 述	27

(二) 增溶的机制	28
1. 胶体电解质	28
2. 增溶作用的机制	28
(三) 影响增溶的因素	29
1. 增溶剂的本性	29
2. 被增溶物质的本性	30
3. 加入电解质的影响	31
4. 加入非电解质的影响	32
5. 温 度	32
6. pH 影响	32
(四) 常用增溶剂	32
1. 增溶剂的种类	32
2. 增溶剂的生理耐受性问题	35
(五) 增溶在药剂方面的应用	36
1. 对挥发油类的增溶	36
2. 对蛇根草碱的增溶	37
3. 对苯巴比妥的增溶	37
4. 对氯霉素的增溶	38
5. 对维生素A、D的增溶	39
6. 对酚类消毒剂的增溶	39
7. 用于脂肪油乳化以制备静脉注射用乳剂	39
(六) 研究增溶作用的几个问题	39
1. 增溶量的确定	39
2. 增溶相图的研究	40
3. 起叠和叠点	43
4. 增溶剂的选择与添加次序	44
5. 增溶剂的浓度对于酚类消毒剂杀菌力的影响	44
三、助 溶	44
(一) 概 述	44
(二) 助溶机制的研究法	45
1. 分配系数法	46
2. 导电滴定法	46
3. 冰点下降法	48

四、制成盐类	50
(一) 酸性药物	50
1. 磺酰胺基	50
2. 羧酸类	51
3. 亚胺基	51
(二) 碱性药物	52
(1) 溶解度	52
(2) 吸湿性	52
(3) 毒性或疗效	52
(4) 刺激性	53
(5) 配伍禁忌	53
(三) pH 与难溶性弱酸(或弱碱)的溶解度关系	53
五、改变部分分子结构	56
(一) 磺酸化	56
(二) 引入次甲基磺酸钠($-\text{CH}_2\text{SO}_3\text{Na}$)或 次甲基亚磺酸钠($-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{Na}$)	57
(三) 引入羧基($-\text{COOH}$)	58
(四) 引入多元醇	58
第三章 药物制剂的稳定性	61
一、概 述	61
二、药物制剂不稳定性的分类	62
三、由于水解而引起的不稳定性	63
(一) 具有酯类结构的药物	63
1. 普鲁卡因的水解及其动力学	65
(1) 反应级数的简单介绍	66
(2) 实验情况和动力学公式的推导	67
2. 普鲁卡因同类化合物和酯类生物碱的水解反应动力学研究	74
(二) 具有酰胺结构的药物	77
1. 青霉素的水解	78
2. 氯霉素的水解	80
3. 巴比妥类药物的水解	81
(三) 其他类型药物的水解	83
1. 金霉素的水解	83

2. 甙类的水解	84
(四) 延缓水解的方法	85
1. 调节 pH 值	85
2. 低温灭菌及注意冷藏	85
3. 采用乙醇、甘油、丙二醇等非水溶剂为溶媒	85
4. 制成粉末安瓿	85
5. 添加稳定剂	85
四、由于氧化而引起的不稳定性	86
(一) 酚类药物的氧化	87
1. 水杨酸钠溶液的氧化变色	88
2. 对氨水杨酸钠溶液的氧化变色	89
(二) 生物碱类药物的氧化	92
1. 去水吗啡的氧化	92
2. 毒扁豆碱的氧化	93
3. 肾上腺素溶液的不稳定性	93
4. 吗啡水溶液的氧化降解	96
(三) 磺胺类钠盐的氧化	102
(四) 维生素类的氧化	104
1. 油溶性维生素类	104
(1) 维生素 A	104
(2) 维生素 E	105
(3) 维生素 K	105
2. 水溶性维生素类	105
(1) 维生素 B ₁	105
(2) 维生素 C	106
(五) 防止或延缓氧化的方法	109
1. 制成粉末制剂	109
2. 调节溶液的 pH 值	110
3. 添加抗氧化剂	110
4. 通入惰性气体以除去溶液或安瓿空间的氧气	110
5. 控制加热灭菌和贮藏的温度	111
6. 制成包合物	111
五、由于变旋而引起的不稳定性	111

(一) 麦角流浸膏及其他麦角制剂	111
1. 温度对麦角流浸膏稳定性的影响	112
2. pH 对麦角流浸膏稳定性的影响	114
3. 空气对麦角流浸膏稳定性的影响	114
(二) 颠茄浸膏	115
六、由于其他化学反应而引起的不稳定性	115
1. 对氨基水杨酸钠	115
2. 盐酸普鲁卡因	115
3. 碳酸酯及尿素的衍生物等	115
4. 含有 N-亚甲基磺酸盐及 N-甲醛亚硫酸盐的药物	116
5. 乌洛托品	116
6. 葡萄糖的变色分解	116
第四章 长效制剂的制法和试验法	124
一、概 述	124
二、延长药物作用的方法和制剂	125
(一) 延缓排泄	125
(二) 延缓代谢	126
(三) 改变化学结构	127
(四) 延缓吸收	128
1. 收缩注射部位的血管	128
2. 酯 化	129
3. 络 合	129
4. 制成不溶性的盐类	129
5. 控制粒子的大小	130
6. 制成与组织液互不混和的制剂	130
7. 增加粘度	131
8. 制成乳剂	131
9. 制成植入剂	131
(五) 延缓释药	132
1. 制成包衣小丸的胶囊剂	132
2. 制成包衣颗粒的片剂	132
3. 采用阻滞剂制片	133
4. 层片和层丸	133

5. 制成具有扩散作用的片剂	134
6. 用絡合法制成的制剂	134
(1) 离子交換樹脂	134
(2) 鞣 酸	136
(3) 羧甲基纖維素	137
7. 制成高分子化合物	137
8. 粉末乳剂	138
9. 包衣粉末混悬剂	138
10. 含药离子交換樹脂混悬液	139
三、长效制剂的设计	139
四、长效制剂的試驗	143
(一) 体外試驗法	143
1. 长效片剂的試驗法	144
2. 长效胶囊剂的試驗法	145
3. 药树脂的試驗法	145
4. 混悬剂的試驗法	146
5. 綜合試驗法	146
(二) 体内試驗法	146
1. 血药浓度法	146
2. 尿药浓度法	147
3. X射綫法	147
4. 毒性試驗法	147
5. 动物法	147
6. 螢光素納法	148
第五章 乳剂的形成和稳定性	151
一、乳剂形成和稳定的理論	151
(一) 界面张力学說	151
(二) 界面吸附膜学說	152
(三) 定向楔形学說	153
(四) 分子复合膜的形成	154
(五) 乳剂稳定性的电学理論	155
二、乳化剂	157
(一) 天然乳化剂	158

1. 植物来源的乳化剂	158
(1) 乳化能力强的乳化剂	158
(2) 乳化能力弱的乳化剂	159
2. 动物来源的乳化剂	159
(1) 亲水性的乳化剂	159
(2) 亲油性的乳化剂	160
(二) 合成乳化剂	160
1. 阳离子型乳化剂	160
2. 阴离子型乳化剂	160
(1) 金属皂类	160
(2) 有机皂类	161
(3) 硫酸化物	161
(4) 磺酸化物	162
3. 非离子型乳化剂	162
(1) 亲油性乳化剂	162
(2) 亲水性乳化剂	163
(3) 具有适当亲水、亲油性的有效乳化剂	164
(三) 粉末乳化剂	164
(四) 乳化剂的 HLB 值和水价	166
1. 乳化剂的 HLB 值	166
(1) HLB 值的测定和计算方法	168
(2) HLB 值的应用和计算	175
2. 乳化剂的水价	176
三、乳剂的稳定性	176
(一) 乳剂的不稳定性	177
(二) 乳剂不稳定的变化规律	177
(三) 乳剂的稳定方法	178
1. 乳化剂的使用	178
2. 分散相的浓度	180
3. 增加乳剂的分散度	181
(1) 手工制备与机械制备乳剂	181
(2) 超声波制备乳剂	182
四、乳剂稳定性的测定	186

(一) 乳析现象的观察	186
(二) 油粒计数法	187
(三) 油粒平均直径测定法	188
1. 计算油粒的平均直径	188
2. 计算油粒总界面积 S 值	188
3. 计算分散相大、小液滴所占的百分比	188
(四) 动电位(Zeta 电位)的测定	189
第六章 软膏的基质及其评价	192
一、软膏基质	192
(一) 油脂性基质	193
1. 天然产的甘油酯类	194
(1) 豚脂与羊脂	194
(2) 植物脂肪油类	194
(3) 氢化油类	195
(4) 硫酸化氢化油类	195
2. 烃类基质	195
(1) 凡士林	195
(2) 石蜡及液状石蜡	196
(二) 吸水性基质	196
1. 常用的乳化剂	197
(1) 羊毛脂及胆甾醇类	197
(2) 蜡类及高级脂肪醇类	197
(3) 聚甘油酯类	198
2. 常用的吸水性基质	198
(三) 乳剂基质	198
1. 含水软膏	200
2. 水包油型乳剂基质	201
3. 易洗的吸水性基质	201
(四) 水溶性基质	202
1. 天然产的水溶性基质	202
(1) 淀粉甘油	202
(2) 海藻酸钠冻胶	202
2. 合成的水溶性基质	203

(1) 聚氧乙烯二醇类	203
(2) 甲基纖維素类	204
二、軟膏的作用与透皮吸收	205
(一) 皮肤的构造与吸收特性	205
(二) 影响軟膏中药物作用的因素	206
1. 应用部位与皮肤条件	206
(1) 完整与破损皮肤	206
(2) 有机溶剂处理	207
(3) 皮肤的温度及湿度	207
(4) 軟膏涂布的面积及時間	207
(5) 病变皮肤	207
(6) 其他因素	208
2. 药物的性质	208
3. 基质对药物作用的影响	209
(1) 有机溶剂	210
(2) 界面活性剂	210
(3) 基质的 pH 对药物透皮吸收的影响	211
(4) 基质的类型	212
三、质量评价	213
(一) 酸碱度	214
(二) 軟硬度	214
1. 插入計測定法	214
2. 錫管挤出法	214
(三) 粘 度	215
(四) 涂展性	216
(五) 吸水性	217
(六) 稳定性	218
(七) 保护性	219
1. 試液透過法	219
2. 色素溶出法	220
(八) 刺激性	220
(九) 軟膏中药物效力的評定	221
1. 体外的药物释放測定	221

(1) 化学及物理测定法	221
(2) 微生物测定法	222
2. 体内试验法	223
(1) 血、尿及组织器官等的测定	223
(2) 药理的反应测定	223
(3) 活组织检查法	224
(4) 放射性示踪原子法	225
第七章 栓剂的基质及质量评价	228
一、栓剂的应用与特点	228
(一) 栓剂给药的生理特点	229
(二) 药物性质与吸收的关系	230
(三) 栓剂基质与药物作用的关系	232
1. 油脂性基质	233
2. 水溶性及亲水性基质	234
3. 界面活性剂对药物作用的影响	234
二、栓剂的基质	234
(一) 油脂性基质	235
1. 柯柯豆油	235
(1) 加热温度对柯柯豆油熔点的影响	236
(2) 油性药物的降低熔点问题	238
2. 乌柏脂	239
3. 香果脂	240
4. 茴香脂	241
5. 棕榈脂	241
6. 婆罗脂	241
7. 氢化油类	242
(二) 水溶性及亲水性基质	242
1. 甘油明胶	242
2. 聚氧乙烯二醇类	243
3. 吐温类	244
三、栓剂及基质的质量评价	245
(一) 熔点的测定	245
(二) 硬度的测定	245

1. 鉄絲切割法	245
2. 尖錐插入法	246
3. 銅球压入法	246
(三) 栓剂的变形測定	247
1. 橡皮膜加圧法	247
2. 变形温度的測定	248
3. 栓剂变形時間的測定	249
(四) 藥物释放与吸收的測定	249
1. 体外試驗法	249
(1) 物理-化学法	249
(2) 微生物法	250
2. 体内試驗法	251
(1) 血、尿等的检查	251
(2) 特殊反应測定	253
(3) 放射性同位素測定法	254
(五) 基质对粘膜刺激性的检查	254
第八章 丸、片剂的包衣	256
一、概 述	256
1. 滾轉包衣法	256
(1) 手工操作法	257
(2) 机器操作法	257
(3) 設 备	257
2. 干压包衣法	258
(1) 干压包衣的优缺点	258
(2) 干压包衣的設備	259
3. 悬浮包衣法	259
二、糖 衣	262
(一) 滾轉法包糖衣	263
1. 胶衣层	263
2. 粉衣层	263
3. 糖衣层	264
4. 顏色糖衣层	264
5. 打 光	264

(二) 干压法包糖衣	265
1. 包衣颗粒的制备	265
2. 片心颗粒的制备	265
(三) 悬浮法包糖衣	266
三、粉衣	266
(一) 粉衣的种类	266
1. 朱砂衣	266
2. 滑石衣	267
3. 百草霜衣	267
4. 青黛衣	267
5. 礞石衣	267
6. 雄黄衣	267
7. 红灵丹衣	267
(二) 包衣的方法	267
1. 蜜丸包朱砂衣	267
2. 水丸和糊丸包朱砂衣	267
四、薄膜衣	268
(一) 薄膜衣的特点	268
(二) 对薄膜衣原料的要求	269
(三) 薄膜衣的原料和使用	270
1. 玉蜀黍朮	271
2. 纤维素的氨基衍生物	271
3. 纤维素衍生物的氨基酸酯	272
4. 羧甲基纤维素	272
5. 糖类和多元醇类的氨基衍生物	273
6. 对氨基苯甲酸糖酯及多元醇酯	273
7. 聚乙烯胺类的衍生物	274
8. 聚乙烯氨基缩醛衍生物	274
9. 聚乙烯吡咯烷酮及乙酰单甘油酯	275
10. 聚乙烯吡啶衍生物	275
11. 聚氧乙烯二醇及邻苯二甲酸醋酸纤维素	277
(四) 薄膜衣的质量检查	277
1. 外观检查	277