

药物控释新剂型

贾 伟 高文远 主编 邱明丰 副主编



Chemical Industry Press



化学工业出版社

现代生物技术与医药科技出版中心

药物控释新剂型

贾 伟 高文远 主 编
邱明丰 副主编



化学工业出版社
现代生物技术与医药科技出版中心

· 北 京

(京)新登字 039 号

图书在版编目 (CIP) 数据

药物控释新剂型/贾伟, 高文远主编. —北京: 化学工业出版社, 2005. 2

ISBN 7-5025-6620-1

I. 药… II. ①贾… ②高… III. 药物-剂型-研究
IV. R944

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2005) 第 006950 号

药物控释新剂型

贾 伟 高文远 主 编

邱明丰 副主编

责任编辑: 杜进祥

文字编辑: 李 瑾

责任校对: 洪雅妹

封面设计: 关 飞

*

化 学 工 业 出 版 社 出版发行
现代生物技术与医药科技出版中心

(北京市朝阳区惠新里 3 号 邮政编码 100029)

发行电话: (010) 64982530

<http://www.cip.com.cn>

*

新华书店北京发行所经销

大厂聚鑫印刷有限责任公司印刷

三河市延风装订厂装订

开本 720mm×1000mm 1/16 印张 30¼ 字数 540 千字

2005 年 4 月第 1 版 2005 年 4 月北京第 1 次印刷

ISBN 7-5025-6620-1/R·269

定 价: 58.00 元

版权所有 违者必究

该书如有缺页、倒页、脱页者, 本社发行部负责退换

《药物控释新剂型》编委会

主 编 贾 伟 高文远

副主编 邱明丰

编 委 (以姓氏笔画为序)

王小荣 王晓艳 孙 霞 刘建文

邱明丰 张汉杰 张永煜 贾 伟

徐朝晖 高文远 谢国祥 褚襄萍

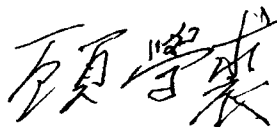
序 言

剂型作为药物的传递体,包括传统剂型、常规剂型和新剂型,是适应诊断、预防或治疗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。药剂学的发展打破了化学结构是惟一决定药物疗效的传统观念,证明了剂型因素具有制约药物作用效果同等重要的地位。

目前,在全球的药品销售中,约有 10%是以新颖的释药剂型出现。新剂型的发展在近 30 年的发展中已经取得了长足的进步,促进了药物的科学化、新型化、方便化和高效化,也引起了社会医药界同仁和政府部门的充分重视。国家自然科学基金委员会、国家科技部等部门均将新剂型研究作为优先资助领域或重点攻关方向,研究经费投入成倍增长。随着人力物力的大量投入,药物新剂型根据临床需要,吸收相关学科精华,充分应用新材料、新方法、新设备、新工艺,朝着更方便、更安全、更有效的方向发展,定速、定位、定时等控制药物释放的新型释药系统不断问世,既丰富了临床用药形式、发挥了药物疗效,又促进了社会经济的发展,使药物剂型研究进入了一个崭新的发展阶段。

在 21 世纪,生命科学、材料科学等相关学科技术的飞速发展,将会更有力地促进和推动药物新剂型的研究和发展,药物的现代化、人性化已经成为广大患者的迫切需求,通过综合运用多学科相关技术,加强新剂型基础研究和应用研究,将会从整体上提高药物发展水平和科技含量。

本书编著者长期从事药物新制剂和药物新剂型研究工作,具有丰富的理论和实践经验,从口服快速释放制剂、缓释控释制剂、定位控制释放制剂、定时控制释放制剂等方面系统介绍了药物的新剂型,内容系统,资料新颖,取材广泛,图文并茂,充分反映了药物剂型的最新成就与发展,是一本具有较高实用价值的专业参考书,对于促进药物剂型的发展具有积极作用。



沈阳药科大学终身教授、博士生导师

2005 年 1 月

前 言

中西药物都需经适宜的剂型输送到机体,才能有效地发挥防病、治病、强身的作用。不同的历史时期、不同的科技时代有不同的剂型。药物剂型在近十几年中取得了令人瞩目的发展,与多学科理论及先进技术的相互结合使药物剂型的研究、开发和生产已经从经验模式走上了科学化、现代化的道路。随着科学技术的飞速发展,各学科之间相互渗透、互相促进,新辅料、新材料、新设备、新工艺的不断涌现和药物载体的修饰、单克隆抗体的应用等,综合应用物理学、物理化学、生物学、生物医学、高分子科学、材料科学、机械科学以及电子学等学科理论和技术,大大促进了药物新剂型与新技术的发展和完善。20世纪90年代以来,药物新剂型与新技术已进入了一个新的阶段,新型定速、定位、定时控制释放等新型释药系统的不断问世,使药物剂型进入了一个崭新的时代。

全书以新颖、实用、深入、系统为基本宗旨,取材于国内外期刊、专利、专著及国内优秀博士生论文,西药为主体兼顾中药、天然药。每章后均列出了主要参考书目和文献题录,供读者查考。编写时贯彻理论结合实际的原则,既有理论与原理、技术与工艺,又有质量评价与应用实例,反映最新成就与发展,在阐述方面力求深入浅出,以满足研究生教学的需要,并兼顾不同层次读者的要求。

本书的编著者,均为长期从事药物新制剂和药物新剂型研究、药剂学教学第一线的教师,课题组博士、硕士研究生也参加了相关章节的编写。

本书的编写得到了上海交通大学药学院领导和老师的指导、支持、帮助和鼓励,也得到了化学工业出版社的大力协助,在此深表谢意。

本书涉及面广,限于时间和水平,难免有不妥之处,敬请读者批评指正。

编者

2004年12月

内 容 提 要

本书以新颖、实用、深入、系统为基本宗旨,从控制药物释放的速度、位置、时间三个方面介绍药物的控释新剂型。全书共四篇十三章,包括加快药物释放速度的口腔崩解片、分散片、滴丸剂、自乳化解药系统等口服快速释放制剂,延缓或控制药物释放速度的口服缓释与控释制剂、经皮给药控释制剂、多肽与蛋白质类药物注射用缓控释制剂等缓释、控释制剂,口服定位控制释放系统、非胃肠道黏膜用控释制剂、植入型控释制剂、靶向制剂等定位控制释放制剂,脉冲式控释药物制剂、自调式控释药物制剂等定时控制释放制剂。对每一剂型均全面介绍了其历史沿革、含义、特点、分类、适用药物、新辅料、新工艺、释药机理、实例等。附录中列出了口腔崩解片、缓控释制剂、微囊、微球与脂质体制剂指导原则、新药分类及申报资料要求。本书对提高药物制剂和剂型研究与生产水平、开发新型制剂、提高临床用药水平、了解药剂学发展前沿和前景具有一定参考价值。

本书可供各高等院校相关专业师生阅读,也可供科技人员及相关专业人士在药物制剂科研、开发与生产中参考使用。

目 录

第一篇 口服快速释放制剂

一、历史沿革	3
二、含义与特点	4
第一章 口腔崩解片	5
第一节 概述	5
一、简介	5
二、特点	8
三、适用药物	9
四、口腔黏膜给药途径	9
第二节 口腔速崩片	10
一、概述	10
二、口腔速崩片常用辅料	11
三、制备工艺	14
四、银杏叶口腔崩解片的研究	15
第三节 口腔速溶片	16
一、概述	16
二、处方组成	17
三、制备工艺	18
四、制备工艺讨论	22
五、丹参酮口腔速溶片的研究	23
第四节 质量控制	25
第五节 存在问题及解决方法	26
一、载药量问题	26
二、药物硬度问题	26
三、药物口感问题	27
四、制备工艺问题	27
五、易碎性问题	27
参考文献	28

第二章 分散片	30
第一节 概述	30
一、定义	30
二、发展	30
三、品种	30
四、特点	32
五、分散片速崩机理	33
第二节 处方设计	34
一、药物选择	34
二、常用辅料	34
三、处方优化	37
第三节 制备工艺	38
一、制备方法	38
二、制备工艺关键技术	39
三、新辅料和新技术在分散片中的应用	42
第四节 质量控制	43
一、崩解时限	43
二、分散均匀性	43
三、重量差异	43
四、溶出度测定	43
五、硬度、脆碎度	43
六、生物利用度与等效性评价	44
第五节 实例	45
参考文献	46
第三章 滴丸剂	49
第一节 概述	49
一、定义与分类	49
二、发展	50
三、品种	51
四、特点	52
五、释药机理	53
第二节 处方设计	53
一、药物选择	53
二、基质、冷凝剂	54

第三节 制备工艺	56
一、制备原理	56
二、制备技术	57
三、制备工艺	57
四、滴丸生产设备的发展	62
第四节 影响滴丸制备的因素	62
一、丸重的影响因素	62
二、圆整度的影响因素	62
三、溶散时限或溶出度的影响因素	63
四、其他	63
第五节 滴丸剂的质量控制	63
一、性状	63
二、鉴别	64
三、检查	64
四、含量测定	64
五、溶出度测定	64
第六节 实例	66
参考文献	69
第四章 自乳化释药系统	71
第一节 概述	71
一、定义	71
二、特点	71
三、发展	72
四、自乳化和自微乳化的机制	72
五、物化性质	74
六、速释机理	74
七、影响 SEDDS 中药物口服吸收的主要因素	75
第二节 处方组成	76
一、处方设计原则	76
二、适用药物	78
三、油相	78
四、表面活性剂	79
五、助乳化剂	79
第三节 质量评价	80

一、自乳化速率	80
二、伪三元相图	81
三、药物的释放速率	81
四、粒径	82
五、自乳化后所得乳剂粒子的极性	82
参考文献	82

第二篇 缓释、控释制剂

第五章 口服缓控释制剂	87
第一节 概述	87
一、定义	87
二、特点	87
三、类型	88
四、控释制剂的基本组成	90
五、区别	90
六、现状	91
第二节 缓释、控释制剂释药原理和方法	94
一、按给药系统结构与聚合物性质分类	94
二、按照不同的原理分类	102
第三节 常用缓控释材料	109
第四节 适用药物与临床	110
一、适用药物	110
二、临床	112
第五节 缓释制剂	113
一、特点	113
二、类型	115
三、设计	115
四、制备工艺研究	117
第六节 控释制剂	127
一、特点	127
二、类型	127
三、设计与组成	127
四、制备工艺研究	129
第七节 体内外评价方法	135

一、体外评价·····	135
二、体内评价·····	139
三、体内外相关性评价·····	142
四、缓控释制剂安全性检查·····	143
参考文献·····	143
第六章 经皮给药控释制剂 ·····	145
第一节 概述 ·····	145
一、定义·····	145
二、经皮给药系统的发展与特点·····	145
三、经皮给药系统的类型·····	146
第二节 经皮吸收的影响因素 ·····	147
第三节 促进药物透皮吸收的方法 ·····	148
一、透皮吸收促进剂与透皮吸收·····	148
二、离子导入法与透皮吸收·····	149
三、超声波与透皮吸收·····	150
四、电致孔法与透皮吸收·····	151
五、其他技术与透皮吸收·····	152
第四节 药物经皮扩散的研究方法 ·····	153
一、体外经皮扩散研究·····	153
二、体内经皮吸收研究·····	157
第五节 贴片剂 ·····	158
一、概述·····	158
二、贴剂的基本类型与组成·····	159
三、经皮给药系统的设计特点·····	160
四、透皮给药系统的制备工艺特点·····	162
五、贴片剂的质量控制·····	162
六、应用实例·····	163
第六节 巴布剂 ·····	167
一、概述·····	167
二、巴布剂的分类·····	168
三、巴布剂的基本结构·····	168
四、巴布剂的基质·····	169
五、巴布剂的透皮促进剂·····	170
六、巴布剂的制备工艺·····	171

七、巴布剂的质量评价·····	171
八、巴布剂的研究进展·····	172
九、实例·····	172
第七节 穴位贴敷剂·····	175
一、概述·····	175
二、穴位贴敷用药特点·····	176
三、穴位贴敷的选穴原则及常用穴位·····	176
四、穴位贴敷的药物剂型·····	176
五、实例·····	177
参考文献·····	179
第七章 多肽、蛋白质类药物注射用缓释、控释制剂 ·····	181
第一节 概述·····	181
一、现状·····	181
二、特点·····	181
三、稳定性·····	181
四、剂型·····	182
第二节 缓释微球注射剂·····	182
一、概述·····	182
二、制备材料和方法·····	185
三、多肽微球注射剂·····	188
四、蛋白质药物微球制剂特例——疫苗微球注射剂·····	192
五、缓释微球注射剂研究存在的问题·····	193
第三节 多肽、蛋白质药物的脂质体注射剂·····	194
一、概述·····	194
二、脂质体制备材料和方法·····	196
三、多肽及酶类脂质体·····	197
四、免疫佐剂·····	197
第四节 多肽、蛋白质的纳米粒注射剂·····	198
一、概述·····	198
二、制备材料和方法·····	199
参考文献·····	201

第三篇 定位控制释放制剂

第八章 口服定位控制释放系统 ·····	205
----------------------	-----

第一节 口服胃定位控制释放系统·····	205
一、胃内滞留制剂的机理·····	206
二、影响胃内漂浮制剂漂浮性能的主要因素·····	209
三、基于漂浮机制的两种技术·····	210
四、处方设计·····	213
五、制备工艺·····	215
六、质量评价·····	216
第二节 口服结肠给药控制释放系统·····	218
一、概述·····	218
二、结肠的解剖及生理特点以及影响结肠内药物吸收的因素·····	219
三、口服结肠给药系统的设计原理·····	220
四、结肠定位释药的制剂学手段·····	221
五、质量评价·····	223
第三节 口服小肠给药控制释放系统·····	226
一、概述·····	226
二、小肠的解剖生理特征·····	227
三、小肠定位给药(pH 敏感型)的原理·····	227
四、制备工艺及实例·····	228
五、质量评价·····	232
参考文献·····	233
第九章 非胃肠道黏膜用控释制剂 ·····	237
第一节 黏膜吸收动物模型·····	237
一、体内吸收动物模型·····	237
二、在体灌流动物模型·····	238
三、离体吸收动物模型·····	239
第二节 口腔控释制剂·····	240
一、口腔黏膜的生理特点和药物的吸收过程·····	240
二、生物黏附制剂·····	242
三、口腔控释制剂应用举例·····	246
第三节 鼻腔控释制剂·····	249
一、概述·····	249
二、鼻黏膜吸收促进剂·····	252
三、鼻腔给药剂型·····	252
四、鼻腔给药的研究模型·····	253

第四节 眼用控释制剂	254
一、眼部组织结构与药物吸收特征	255
二、眼用控释制剂	258
三、质量评价	260
第五节 子宫及阴道黏膜给药系统	262
一、子宫黏膜给药系统	263
二、阴道黏膜给药	268
第六节 直肠控释给药系统	274
一、直肠黏膜的生理和物质吸收特点	275
二、影响直肠吸收的因素	275
三、直肠控释制剂的研究进展	277
四、直肠给药的药物	279
参考文献	280
第十章 植入型控释制剂	284
第一节 概述	284
一、历史沿革	284
二、适用药物和剂型特点	285
三、载体材料	285
四、载体材料的生物相容性	286
第二节 植入剂的类型	287
一、固体载药植入剂	287
二、植入泵制剂	289
三、注射给药植入剂	291
第三节 植入剂中药物释放机制	292
一、被动扩散控释	293
二、溶蚀降解机理	294
三、脉冲和磁控释药系统	294
第四节 植入剂制备工艺	294
一、直接灌装法	294
二、压模成型	295
三、熔融成型	295
第五节 植入剂的应用	296
一、激素给药	296
二、肿瘤的治疗	296

三、眼部植入·····	297
四、胰岛素给药·····	298
五、精神药物·····	298
参考文献·····	298
第十一章 靶向制剂 ·····	300
第一节 概述·····	300
一、靶向药物转运系统·····	301
二、靶向制剂的分类·····	303
三、靶向制剂有关的生物学因素·····	304
四、靶向制剂的药动学和药效学评价·····	306
五、靶向制剂的质量评价·····	306
第二节 脂质体·····	307
一、脂质体的构成及性质·····	308
二、脂质体的体内分布及靶向性·····	311
三、脂质体的制备及评价·····	313
四、脂质体的改性研究·····	316
五、囊泡·····	322
第三节 微球与微囊·····	322
一、微球和微囊的体内分布·····	323
二、微球与微囊的组成·····	323
三、释药规律及影响因素·····	324
四、微球和微囊的制备及质量评价·····	325
五、制备举例·····	332
第四节 纳米粒·····	337
一、纳米粒的靶向机理·····	337
二、纳米粒的制备·····	338
三、纳米粒制剂工艺·····	340
四、纳米粒的修饰·····	341
五、固脂纳米粒·····	342
第五节 乳剂·····	343
一、乳剂类型·····	343
二、乳剂的释药机制·····	344
三、影响乳剂释药特性与靶向性的因素·····	344
四、微乳·····	346

五、自乳化给药系统.....	348
第六节 主动靶向制剂.....	349
一、对药物载体的修饰.....	349
二、单克隆抗体制剂.....	349
三、前体药物.....	350
第七节 脏器靶向制剂.....	350
一、肝靶向制剂.....	350
二、脑靶向制剂.....	352
三、骨靶向制剂.....	355
四、肺靶向.....	357
五、肾靶向.....	358
六、其他.....	359
参考文献.....	359

第四篇 定时控制释放制剂

第十二章 脉冲式控释药物制剂	365
第一节 概述.....	365
一、疾病的时间节律.....	365
二、脉冲式给药系统.....	365
第二节 磁性控制脉冲式给药.....	366
一、磁性制剂.....	366
二、磁性控制脉冲式给药系统.....	366
第三节 超声波控制脉冲式给药.....	369
一、骨架制备	369
二、体内外研究.....	369
三、机制.....	372
四、超声波触发式释药的展望	372
第四节 温度控制脉冲式给药.....	372
一、利用温敏脂质体控制脉冲释药技术.....	372
二、利用温敏水凝胶控制脉冲释药技术.....	373
第五节 电化学控制脉冲式给药.....	374
一、电场控制透明质酸脉冲给药系统.....	374
二、电穿孔脉冲式给药.....	376
第六节 光控制脉冲式给药.....	378