



北京市高等教育精品教材立项项目

现代 药物制剂技术

袁其朋 赵会英 主编
齐宪荣 副主编



化学工业出版社
教材出版中心

北京市高等教育精品教材立项项目

现代药物制剂技术

袁其朋 赵会英 主编

齐宪荣 副主编



化学工业出版社
教材出版中心

· 北京 ·

(京) 新登字 039 号

图书在版编目 (CIP) 数据

现代药物制剂技术/袁其朋, 赵会英主编. —北京: 化学工业出版社, 2005. 7

ISBN 7-5025-7523-5

I. 现… II. ①袁…②赵… III. 药物-制剂-技术
IV. TQ460. 6

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2005) 第 088059 号

北京市高等教育精品教材立项项目

现代药物制剂技术

袁其朋 赵会英 主编

齐宪荣 副主编

责任编辑: 何 丽

文字编辑: 李 瑾

责任校对: 郑 捷

封面设计: 于 兵

*

化学工业出版社 出版发行
教材出版中心

(北京市朝阳区惠新里 3 号 邮政编码 100029)

购书咨询: (010) 64982530

(010) 64918013

购书传真: (010) 64982630

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

*

新华书店北京发行所经销

北京市昌平振南印刷厂印刷

三河市宇新装订厂装订

开本 787mm×1092mm 1/16 印张 23¼ 字数 648 千字

2005 年 9 月第 1 版 2005 年 9 月北京第 1 次印刷

ISBN 7-5025-7523-5

定 价: 39.00 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

前 言

随着知识经济时代的到来,以及中国加入 WTO 后所面临的新的挑战,人才的竞争将更加激烈。如何将所学的专业知识综合运用于科研和生产中,如何在实际工作中发挥创新精神、提高实践能力将是工程类毕业生所面临的严峻挑战,也是我国现阶段高等教育所必须解决的问题。

我国制药工业现状是以仿制为主,以原料药为主。加入 WTO 后,随着专利保护权的深入,医药企业必将面临巨大困境。因此应重视开发新剂型、新品种和新辅料,重视黏膜、黏附制剂和单克隆抗体与药物偶联的靶向制剂等新技术的研究。制药工程专业是奠定在药学、生物技术、化学和工程学基础上的交叉学科,是化学工程和制药类的前沿科学领域,是化学、药学、生物技术的应用学科,是运用化学、生物技术、药学、工程学、管理学及相关科学理论和技术手段解决制造药物的实践工程。在制药工程专业设立“现代药物制剂技术”这一门必修课,主要是为了培养创新型的制药工程类人才,服务于我国的制药企业,增强企业的创新能力。

国内现有的药剂方面的教材主要有两大类:一类为原医学院中药学类专业所编写,侧重于基础理论方面的介绍;另一类为药剂学方面的教材,主要介绍典型制剂生产设备的原理、现状和发展动态,偏重于制药机械、制药设备与药厂设计。

本书一方面强调实用性,翔实地介绍药物制剂及其辅料、单元操作、生产过程、质量控制、产品包装、工程设计、工程验证等,基本上涵盖了制剂生产企业的主要技术过程;另一方面强调创新性,涉及中药新制剂如控释、缓释及纳米制剂,生物药物的制备工艺和制剂新技术,并将细胞制剂等方面的最新研究进展编入本书,使读者了解国际药剂学发展方向,掌握一些随生物药物和药物制剂发展而出现的新思路、新技术和新方法。

本书选题立项过程中,获北京市教委的资助;教材编写过程中,化学工业出版社的编辑提出了很多宝贵的意见;此外,在成稿过程中,北京化工大学生命科学与技术学院研究生周冬菊、宋静亚、李晔、许亚琴、张卉、肖倩等付出了辛勤的劳动。在此,谨向他们致以诚挚的谢意。

限于编者的学识和水平,书中不当之处难免,望广大读者和同行不吝赐教,以使教材更加完善。

编 者

2005 年 5 月

于北京化工大学

目 录

第一篇 药物制剂基础

第一章 绪论	1	一、凝胶剂的质量要求	37
第一节 药剂学的概念和分类	1	二、水凝胶剂的制备	38
一、有关概念	1	三、凝胶剂的质量检查	38
二、药物剂型的分类	1	第四节 栓剂	38
第二节 药典、药品标准及有关法规	2	一、栓剂的质量要求	38
一、药典	2	二、栓剂基质	38
二、药品标准	3	三、栓剂的制备	40
三、处方药和非处方药	3	四、栓剂的质量评价	41
四、有关法规	3	第五节 气雾剂	42
第三节 新药制剂的研究与申报	4	一、概述	42
一、药品注册申请	4	二、气雾剂的组成	43
二、申请药品注册程序	4	三、气雾剂的制备	45
三、新药分类	4	四、气雾剂的质量评价	46
四、申请新药需提交的资料（以化学药品 为例）	5	第六节 喷雾剂与粉雾剂	46
参考文献	6	一、喷雾剂	46
第二章 固体制剂	7	二、粉雾剂	46
第一节 概述	7	参考文献	47
第二节 固体制剂的体内吸收	8	第四章 液体制剂	48
一、药物的溶解过程	8	第一节 概述	48
二、药物的吸收过程	10	一、液体制剂的特点	48
第三节 固体制剂的制备工艺	10	二、液体制剂的分类	48
一、散剂的制备	11	三、液体制剂的质量要求	49
二、颗粒剂的制备	16	第二节 液体制剂的溶剂和附加剂	49
三、片剂的制备	17	一、液体制剂的常用溶剂	49
四、胶囊剂的制备	26	二、液体制剂的防腐	49
五、滴丸剂的制备	27	三、液体制剂的矫味与着色	50
六、膜剂的制备	28	第三节 表面活性剂	51
七、固体制剂的质量要求	28	一、表面活性剂的分类	51
参考文献	29	二、表面活性剂的基本性质	53
第三章 半固体及其他制剂	30	三、表面活性剂在药剂学中的应用	54
第一节 软膏剂	30	第四节 溶解度和溶解速率	56
一、软膏剂的基质	30	一、溶解度	56
二、软膏剂的制备	34	二、溶解速率	58
三、软膏剂的质量评定	35	第五节 低分子溶液剂	58
四、软膏剂的包装与贮藏	36	一、溶液剂	58
第二节 眼膏剂	37	二、糖浆剂	58
一、眼膏剂的常用基质	37	三、芳香水剂	59
二、眼膏剂的制备	37	四、甘油剂	59
三、眼膏剂的质量检查	37	五、酊剂及酞剂	60
第三节 凝胶剂	37	第六节 高分子溶液剂	60
		第七节 溶胶剂	60
		第八节 混悬剂	61

一、混悬剂的物理稳定性	61	五、注射液的灭菌和检漏	91
二、混悬剂的稳定剂	63	六、注射剂的质量检查	91
三、混悬剂的制备	64	七、注射剂的印字和包装	92
四、混悬剂的质量评价	65	八、注射剂举例	92
第九节 乳剂	66	第五节 其他类型的注射剂	92
一、乳化剂	66	一、混悬型注射剂	92
二、乳剂的制备	67	二、乳剂型注射剂	93
三、乳剂的稳定性	68	第六节 输液	93
四、乳剂质量的评价	69	一、概述	93
五、复合型乳剂	69	二、输液的制备	94
第十节 液体制剂的包装与贮存	70	三、输液举例	96
一、液体制剂的包装	70	第七节 注射用无菌粉末	97
二、液体制剂的贮存	70	一、无菌粉末直接分装法	97
参考文献	70	二、冷冻干燥法	98
第五章 灭菌与无菌制剂	71	第八节 滴眼剂	100
第一节 注射剂概述	71	一、滴眼剂的质量要求	100
一、注射剂的定义和分类	71	二、滴眼剂的附加剂	101
二、注射剂的特点	71	三、滴眼剂的制备	102
三、注射剂的给药途径	71	四、制备举例	102
四、注射剂的质量要求	72	五、滴眼剂的包装	102
第二节 注射剂的溶剂与附加剂	72	参考文献	102
一、注射用水	72	第六章 药物剂型设计与稳定性研究	104
二、注射用油	73	第一节 药物剂型设计	104
三、其他注射用溶剂	73	一、药物剂型和制剂工艺的重要性	104
四、注射剂的附加剂	73	二、剂型设计的基本原则	104
第三节 注射剂的单元操作	75	三、药物剂型设计	105
一、注射用水的制备	75	第二节 药物制剂稳定性研究	108
二、注射液的过滤	76	一、药物制剂稳定性研究范围	108
三、空气净化技术	80	二、制剂中药物的化学降解途径	108
四、灭菌法	82	三、影响药物稳定性的因素及解决 方法	108
第四节 注射剂的制备	87	四、稳定性研究试验方法	109
一、注射剂的容器和处理方法	87	五、用于新药申请的稳定性研究	110
二、注射液的配制	89	参考文献	113
三、注射液的滤过	90		
四、注射液的灌装	90		

第二篇 药物传递系统与制剂新技术

第七章 控缓释制剂	115	第四节 环境敏感给药系统制剂	142
第一节 口服控速制剂	115	一、环境敏感材料介绍	142
一、口服速释制剂	115	二、环境敏感制剂的展望	149
二、口服缓释制剂	119	第五节 非胃肠道给药控缓释制剂	149
第二节 口服定时制剂	123	第六节 靶向给药系统	151
一、口服定时制剂的特点	124	一、被动靶向给药系统	154
二、口服定时制剂对模型药物的要求	124	二、主动靶向给药系统	159
三、口服定时制剂的制备技术	125	三、物理化学靶向给药系统	161
四、口服定时制剂举例	127	参考文献	163
五、口服定时制剂的展望	134	第八章 经皮给药系统	165
第三节 口服定位制剂	134	第一节 概述	165
一、胃内滞留给药制剂	134	一、经皮给药系统的发展	165
二、结肠靶向定位给药制剂	140	二、经皮给药的特点	166

第二节 经皮吸收途径与经皮给药	166	参考文献	231
一、皮肤的生理结构	166	第十章 生物技术药物制剂	233
二、经皮给药的目的	167	第一节 概述	233
三、经皮吸收途径	167	一、生物技术与生物技术药物概况	233
第三节 药物经皮转运的基本原理与影响		二、生物技术药物的发展趋势	233
因素	168	三、蛋白质类药物的结构与理化性质	235
一、经膜扩散的基本原理	168	第二节 蛋白质类药物制剂的稳定化	236
二、药物在皮肤中的扩散	169	一、蛋白质类药物的不稳定性	236
三、影响药物经皮转运的因素	169	二、传统制剂中蛋白质类药物的稳	
第四节 经皮吸收制剂的研究	172	定化	239
一、药物选择	172	三、可生物降解制剂中蛋白质类药物的稳	
二、分析方法的建立	172	定化	243
三、体外释放、与皮肤相互作用研究	172	第三节 蛋白质类药物的新型给药系统	247
四、经皮渗透性研究	172	一、新型注射给药系统	247
五、临床前研究	177	二、口服给药系统	250
六、临床研究	177	三、呼吸道给药系统	256
七、生产	177	四、黏膜给药系统	258
第五节 经皮给药系统的设计与生产	177	五、经皮给药系统	260
一、经皮给药系统设计理念与分类	177	第四节 干细胞制剂	260
二、系统的组成	178	一、干细胞基本概念及分类	260
三、经皮吸收制剂的制备工艺	179	二、干细胞研究及制剂应用	262
第六节 经皮吸收制剂的评价	180	三、小结	267
一、体外评价	180	参考文献	267
二、体内评价	181	第十一章 中药现代化制剂	269
第七节 促进药物透皮吸收的方法	182	第一节 中药新剂型	269
一、化学渗透促进剂	182	一、中药注射剂	269
二、离子导入	183	二、中药缓释制剂	272
三、电致孔与热致孔	187	三、其他中药新剂型及其临床应用	276
四、超声波	189	第二节 中药新技术	279
五、微针法	190	一、超临界流体萃取技术	280
六、无针喷射给药	191	二、大孔吸附树脂技术	284
七、激光促进的经皮给药	193	三、膜分离技术	285
八、传递体	198	参考文献	289
九、其他	199	第十二章 制剂新技术	290
参考文献	200	第一节 脂质体制备技术	290
第九章 植入剂与黏膜给药系统制剂	201	一、脂质体的组成与结构	291
第一节 植入剂	201	二、脂质体的分类	294
一、研究进展	201	三、脂质体的制法	297
二、制剂特点	202	四、脂质体的理化性质	303
三、分类	202	五、脂质体的靶向性	304
四、设计制剂时需考虑的问题	203	六、脂质体与细胞的作用机制	305
五、临床上的应用	203	七、脂质体的药物动力学与生物利用度的	
第二节 新型注射给药系统	208	研究	306
一、微球载体	208	八、脂质体的质量研究	307
二、凝胶载体	209	九、脂质体在医药中的应用	310
第三节 黏膜给药系统制剂	212	第二节 微乳、纳米乳制剂	310
一、口腔黏膜给药	212	一、微乳形成和稳定的理论	311
二、鼻腔给药系统	219	二、常用的乳化剂与助乳化剂	312
三、眼部黏膜给药系统	225	三、微乳的制备	313
四、阴道黏膜给药系统	229	四、微乳的评价技术	314

五、微乳在药剂学中的应用	315	二、固体分散体的常用载体材料	340
第三节 微球与微囊制备技术	318	三、固体分散体的制备	344
一、概述	318	四、固体分散体的速释与缓释作用	345
二、微球与微囊化载体材料	320	五、固体分散体的评价方法及稳定性	
三、微球的制备方法	322	研究	346
四、微囊的制备方法	324	第六节 包合技术	349
五、质量研究	328	一、概述	349
第四节 纳米粒制备技术	331	二、包合材料	351
一、概述	331	三、环糊精	351
二、纳米球与纳米囊	332	四、环糊精包合物的制备	355
三、药质体与固体脂质纳米粒	335	五、环糊精包合物的验证	356
第五节 固体分散技术	338	参考文献	360
一、概述	338		

第一篇 药物制剂基础

第一章 绪 论

第一节 药剂学的概念和分类

一、有关概念

药物粉末或结晶不能直接供病人使用，必须制成适合于病人应用的形式（如片剂、胶囊剂、注射剂、栓剂、软膏剂等）。为适应治疗或预防的需要而制备的不同给药形式，称为药物剂型，简称剂型（dosage form）。

药物制剂是根据药典或药政管理部门批准的标准，为适应治疗或预防需要而制备的不同给药形式的具体品种，简称制剂（preparation），这是药剂学所研究的对象。

药剂学（pharmaceutics）是研究药物制剂的基本理论、处方设计、制备工艺、质量控制和合理应用的综合性应用技术科学。研究、设计和开发药物新剂型及新制剂是药剂学的核心内容。

从简单的溶液到复杂的药物传递系统，其处方中均需要应用适宜的添加剂（additives）或辅料（excipients），起到增溶、助悬、增稠、防腐、乳化、矫味、控制溶出、改善可压性等作用，使得生产工艺过程能够顺利进行，实现对药物制剂的性能改良、提高生物利用度，以及在新型药物传递系统的重要应用。因而辅料是药物制剂中不可缺少的重要组成部分，新型药用辅料的开发是药剂学的一项重要任务。

药物传递系统（drug delivery system, DDS）从 20 世纪 80 年代开始成为制剂研究的热点，其设计理念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。DDS 的初期发展阶段是缓控释制剂，目的是使血药浓度保持平缓；其后是将药物导向病灶部位的靶向制剂，如脂质体、微囊（球）、纳米囊（球）、微乳等；还有脉冲给药、择时给药、自调式释药系统、黏膜给药系统、经皮给药系统等。

生物药剂学分类系统（biopharmaceutical classification system, BCS）的概念是由美国食品、药品管理局（FDA）在 1995 年引入，根据溶解性和肠透过性将药物分为四类。Ⅰ类化合物溶解性好，膜透过性好；口服吸收好，食物不影响吸收程度。Ⅱ类化合物溶解性不好，膜透过性好；食物中脂肪可增加药物吸收。Ⅲ类化合物溶解性好，膜透过性不好；食物影响药物的吸收。Ⅳ类化合物溶解性不好、膜透过性也不好，例如新霉素等，口服不被吸收，口服新霉素仅对消化道起到杀菌作用。

药剂学的分支学科，药剂学是以多门学科的理论为基础的综合性的技术科学，随着科技进步和药剂学研究的深入发展，各研究领域越来越系统化、专一化，逐步形成了一系列分支学科，即物理药剂学（physical pharmacy）、生物药剂学（biopharmaceutics）、工业药剂学（industrial pharmacy）、药用高分子材料学（polymers in pharmaceuticals）、药物动力学（pharmacokinetics）和临床药学（clinical pharmacy）。这些学科的不断完善和发展对提高药剂学的整体发展水平具有重要推动作用。

二、药物剂型的分类

（一）按给药途径分类

给药有多种途径：胃肠道、口腔、舌下、直肠、尿道、阴道、耳道、鼻腔、咽喉、支气

管、肺部、皮下、肌内、静脉、动脉、皮肤、眼等，总体上可将药物剂型分为经胃肠道给药和非经胃肠道给药剂型两大类。

(1) 经胃肠道给药剂型 指经口服进入胃肠道，经胃肠道吸收而发挥药效的剂型。例如，散剂、片剂、胶囊剂、颗粒剂、溶液剂、乳剂、混悬剂等。应当注意的是，容易受胃肠道中酸或酶破坏的药物一般不能简单采用这类剂型。

(2) 非经胃肠道给药剂型 指除口服给药途径以外其他所有剂型：①注射给药剂型（静脉、肌内、皮下注射等）；②皮肤给药剂型（贴剂、软膏剂等）；③呼吸道给药剂型（气雾剂、喷雾剂等）；④黏膜给药剂型（滴鼻剂、滴眼剂、舌下片等）；⑤腔道给药剂型（直肠、阴道栓，尿道、耳道滴剂等）。

分类特点：与临床使用密切结合，能反映给药途径与应用方法对剂型制备的特殊要求；缺点是同一种剂型可能在不同给药途径的剂型中出现，如溶液剂可在口服、皮肤、黏膜等多种给药途径出现。

(二) 按分散系统分类

药物剂型按分散系统可分为热力学稳定的均匀分散体系、热力学不稳定的粗分散体系和聚集态分散体系三大类。

1. 均匀分散体系

药物以分子或离子状态存在，分散于分散介质，构成均匀分散体系。根据药物分子大小又分为：①低分子溶液（质点直径 $<1\text{nm}$ ，如芳香水剂、糖浆剂、甘油剂、酊剂、注射剂）；②高分子溶液，也称胶体溶液（质点直径 $1\sim100\text{nm}$ ，如胶浆剂、涂膜剂）。

2. 粗分散体系

药物以微粒状态分散于分散介质中，形成热力学不稳定的非均匀分散体系。根据药物形态及分散介质的不同，又分为乳剂型、混悬型和气体分散型。

(1) 乳剂型 是指油类药物或药物油溶液以液滴状态分散在液态分散介质中，形成非均匀分散体系（如口服乳剂、静脉注射乳剂和部分搽剂等）。

(2) 混悬型 是指固体药物以微粒状态分散于液态分散介质中，形成非均匀分散体系（如合剂、混悬剂等）。

(3) 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分散体系（如气雾剂等）。

3. 聚集体分散型

(1) 微粒分散型 药物以不同大小微粒呈液体或固体状态分散（如微球剂、微囊剂、纳米囊等）。

(2) 固体分散型 药物以聚集状态分散（如片剂、胶囊剂、颗粒剂、散剂）。

分类特点：便于应用物理化学的原理来阐明各类制剂的特征；缺点是不能反映用药部位与用药方法对剂型的要求，一种剂型由于分散介质和制法不同，可分到几个分散体系，如注射剂可分为溶液型、混悬型、乳剂型、粉末型。

(三) 按形态分类

按物质形态将药物剂型分类，可分为气体剂型（如气雾剂）、液体剂型（如溶液剂、注射剂、合剂等）、半固体剂型（如软膏剂、栓剂等）和固体剂型（如片剂、散剂、膜剂等）。

分类特点：形态相同的剂型，制备工艺也比较接近，例如液体剂型制备多采用溶解、分散等方法，半固体剂型多采用熔化、研磨等方法，固体剂型多采用粉碎、混合等方法。

第二节 药典、药品标准及有关法规

一、药典

药典（pharmacopoeia）是一个国家记载药品标准、规格的法典，一般由国家药典委员会组织编辑、出版，并由政府颁布、执行，具有法律约束力。

药典的特点是：①收载品种疗效确切，副作用小，是质量稳定的常用药品及其制剂；②定期更新，增加新品种，增设新的检验。

（一）中国药典

1953年颁布第一部《中华人民共和国药典》（以下简称《中国药典》）；1963年版药典分为一、二两部：一部专门收载中药，二部收载化学药品、抗生素、生物制品及其制剂；1977年版药典增加气雾剂、冲剂、滴丸剂、滴耳剂；1985年版药典增加薄层扫描、高效液相、紫外光谱、红外光谱、荧光分析和原子吸收分光光度法；1990年版药典收载中西药品1751种；1995年版药典收载中西药品2375种，增加颗粒剂、缓释制剂等，品种有较大更新，检验项目和方法日趋科学，检验标准更加严格，增加泡腾片的崩解度检查，规定栓剂和阴道用片的融变时限检查，规定除肠溶衣片外的片剂崩解时限检查中不得加用挡板；2000年版药典于2000年7月1日开始实施；2005年版药典也已出版并实施。

（二）外国药典

近40个国家编制了国家药典，例如经常参考的有《美国药典》（USP）、《英国药典》（BP）、《日本药局方》（JP）、《国际药典》（Ph. Int）等。

二、药品标准

药品标准是国家对药品的质量、规格、检验方法所做的技术规定，是保证药品质量，进行药品生产、经营、使用、管理及监督检验的法定依据。现在可依据的国家标准有《中国药典》、《中华人民共和国卫生部药品标准》和《国家食品药品监督管理局药品标准》，以前还有地方性药品标准，如《北京市药品标准》、《河北省药品标准》、《吉林省药品标准》等。

三、处方药和非处方药

处方是指医疗和生产部门用于药剂调制的一种重要书面文件，有法定处方和医师处方两种。法定处方是指药典、国家药品标准收载的处方。医师处方是指医师对个别患者用药的书面文件，是写给药局的有关药品、给药量、给药方式、天数及制备和发出药剂的书面凭证。

（1）处方药（prescription drug, ethical drug）必须凭执业医师或执业助理医师处方才可调配、购买并在医生指导下使用的药品，只针对医师等专业人员做适当的宣传介绍。

（2）非处方药（nonprescription drug, over the counter, OTC）是由专家遴选、不需执业医师处方，并经过长期临床实践被认为患者可以自行判断、购买、使用并能保证安全的用于常见轻微疾病的药品。

四、有关法规

（一）《药品生产质量管理规范》

《药品生产质量管理规范》（good manufacturing practice, GMP），是在药品生产过程中，用科学、合理、规范化的条件和方法来保证生产优良药品的一整套系统的、科学的管理规范；是药品生产和质量管理的基本准则，适用于药品制剂生产的全过程、原料药生产中影响成品质量的关键工序；也是新建和改建医药企业的依据。

GMP总的要求：所有的医药工业，在投产前，对生产过程必须明确规定，所有必要设备必须经过校验，所有人员必须经过适当培训，生产药品必须有合乎规定的厂房建筑及装备，使用合格的原料，采用经过批准的生产方法，必须有合乎要求的仓储及运输设施。

（二）《药品非临床研究质量管理规范》

《药品非临床研究质量管理规范》（good laboratory practice, GLP），是为提高药品非临床研究的质量，确保实验资料的真实性、完整性和可靠性，保障人民用药安全，依据《中华人民共和国药品管理法》而制定的。GLP对进行药品非临床研究的组织机构和工作人员、实验设施、仪器设备和实验材料、标准操作规程、研究工作的实施、资料档案等提出明确要求。

非临床研究 系指为评价药品安全性,在实验室条件下,用实验系统进行的各种毒性试验,包括单次给药的毒性试验、反复给药的毒性试验、生殖毒性试验、致突变试验、致癌试验、各种刺激性试验、依赖性试验及与评价药品安全性有关的其他毒性试验。

实验系统 系指用于毒性试验的动物、植物、微生物和细胞等。

(三)《药物临床试验管理规范》

《药物临床试验管理规范》(good clinical practice, GCP),是为保证临床试验过程规范,保障受试者权益及安全而制定的。药品临床试验是指任何在人体(病人或健康志愿者)进行的药品系统性研究,以证实或揭示试验用药品的作用及不良反应等。

第三节 新药制剂的研究与申报

2002年12月开始施行国家食品药品监督管理局发布《药品注册管理办法》(试行),适用于国内药物研制和临床研究,申请药物临床研究、药品生产或进口,以及进行相关的药品注册检验、监督管理。目的是保证药品的安全有效和质量可控,规范药品的注册行为。

一、药品注册申请

药品注册 指依照法定程序,对拟上市销售的药品的安全性、有效性、质量可控性等进行系统评价,并作出是否同意进行药物临床研究、生产药品或者进口药品而决定的审批过程,包括对变更申请的审批。

药品注册申请 包括新药申请、已有国家药品标准的药品申请、进口药品申请及其补充申请。

新药申请 未曾在中国境内上市销售的药品的注册申请。

进口药品申请 在境外生产的药品在中国上市销售的注册申请。

补充申请 药品注册申请经批准后,改变、增加或取消原批准事项或内容的注册申请。新药技术转让、进口药品分装、药品试行标准转正均按补充申请办理。

二、申请药品注册程序

药品注册程序包括:①申请人向所在地省、自治区、直辖市药品监督管理局提出申请,同时报送有关资料和药物实样;②对资料的完整性、规范性和真实性进行审核合格;③报送国家食品药品监督管理局,组织有关专家评审;④取得临床批文,进行临床研究;⑤获得新药证书。

三、新药分类

1. 化学药品注册分类

(1) 未在国内外上市销售的药品

- ① 通过合成或者半合成的方法制得的原料药及其制剂。
- ② 天然物质中提取或者通过发酵提取的新的有效单体及其制剂。
- ③ 用拆分或者合成等方法制得的已知药物中的光学异构体及其制剂。
- ④ 由已上市销售的多组分药物制备为较少组分的药物。
- ⑤ 新的复方制剂。
- ⑥ 已在国内上市销售的制剂增加国内外均未批准的新适应证。

(2) 改变给药途径且尚未在国内外上市销售的制剂。

(3) 已在国外上市销售但尚未在国内上市销售的药品

① 已在国外上市销售的制剂及其原料药,和/或改变该制剂的剂型,但不改变给药途径的制剂。

② 已在国外上市销售的复方制剂,和/或改变该制剂的剂型,但不改变给药途径的制剂。

③ 改变给药途径并已在国内外上市销售的制剂。

④ 国内上市销售的制剂增加已在国内外批准的新适应证。

(4) 改变已上市销售盐类药物的酸根、碱基（或者金属元素），但不改变其药理作用的原料药及其制剂。

(5) 改变国内已上市销售药品的剂型，但不改变给药途径的制剂。

(6) 已有国家药品标准的原料药或者制剂。

2. 中药、天然药物注册分类

中药是指在我国传统医药理论指导下使用的药用物质及其制剂；天然药物是指在现代医药理论指导下使用的天然药用物质及其制剂。

① 未在国内上市销售的从植物、动物、矿物等物质中提取的有效成分及其制剂。

② 新发现的药材及其制剂。

③ 新的中药材代用品。

④ 药材新的药用部位及其制剂。

⑤ 未在国内上市销售的从植物、动物、矿物等物质中提取的有效部位及其制剂。

⑥ 未在国内上市销售的中药、天然药物复方制剂。

⑦ 改变国内已上市销售中药、天然药物给药途径的制剂。

⑧ 改变国内已上市销售中药、天然药物剂型的制剂。

⑨ 已有国家标准的中药、天然药物。

3. 生物制品注册分类

生物制品又包括治疗用生物制品和预防用生物制品两部分，治疗用生物制品注册分类分为 14 类，预防用生物制品分为 15 类。

四、申请新药需提交的资料（以化学药品为例）

1. 综述资料

综述资料包括：①药品名称；②证明性文件；③立题目的与依据；④对主要研究结果的总结及评价；⑤药品说明书样稿、起草说明及相关参考文献；⑥包装、标签设计样稿。

2. 药学研究资料

药学研究资料包括：⑦药学研究资料综述；⑧原料药生产工艺的研究资料及文献资料；制剂处方及工艺的研究资料及文献资料；⑨确证化学结构或者组分的试验资料及文献资料；⑩质量研究工作的试验资料及文献资料；⑪药品标准草案及起草说明，并提供标准品或者对照品；⑫样品的检验报告书；⑬原料药、辅料的来源、质量标准、检验报告书；⑭药物稳定性研究的试验资料及文献资料；⑮直接接触药品的包装材料和容器的选择依据及质量标准。

3. 药理毒理研究资料

药理毒理研究资料包括：⑯药理毒理研究资料综述；⑰主要药效学试验资料及文献资料；⑱一般药理研究的试验资料及文献资料；⑲急性毒性试验资料及文献资料；⑳长期毒性试验资料及文献资料；㉑过敏性（局部、全身）和光敏毒性、溶血性和局部（血管、皮肤、黏膜、肌肉等）刺激性等主要与局部、全身给药相关的特殊安全性试验研究和文献资料；㉒复方制剂中多种成分药效、毒性、药代动力学相互影响的试验资料及文献资料；㉓致突变试验资料及文献资料；㉔生殖毒性试验资料及文献资料；㉕致癌试验资料及文献资料；㉖依赖性试验资料及文献资料；㉗非临床药代动力学试验资料及文献资料。

4. 临床试验资料

临床试验资料包括：㉘国内外相关的临床试验资料综述；㉙临床试验计划及方案；㉚临床研究手册；㉛知情同意书样稿、伦理委员会批准件；㉜临床试验报告。

（赵会英）

参 考 文 献

- 1 张汝华. 工业药剂学. 北京: 中国医药科技出版社, 1999
- 2 毕殿洲. 药剂学. 第4版. 北京: 人民卫生出版社, 1999
- 3 崔福德. 药剂学. 第5版. 北京: 人民卫生出版社, 2003
- 4 Corrigan OI. The biopharmaceutic drug classification and drugs administered in extended release (ER) formulations. Adv Exp Med Biol., 1997, 423: 111
- 5 国家食品药品监督管理局. 药品注册管理办法. 2005

第二章 固体制剂

第一节 概述

常见的固体制剂型有散剂、片剂、胶囊剂、滴丸剂、膜剂等，在药物制剂中约占70%。固体制剂的共同点有：①与液体制剂相比，物理、化学稳定性好，生产制造成本较低，服用与携带比较方便；②制备过程的前处理经历相同的单元操作，以保证药物的均匀混合与准确剂量，而且剂型之间有着密切的关系；③药物在体内首先溶解后才能透过生理膜，被吸收入血液循环中。

1. 散剂

散剂 (powders) 系指一种或一种以上的药物均匀混合而制成的干燥粉末状制剂，供内服或外用。根据散剂的用途不同其粒径要求有所不同，一般的散剂能通过6号筛 (100目，125 μm) 的细粉含量不少于95%；难溶性药物、收敛剂、吸附剂、儿科或外用散能通过7号筛 (120目，150 μm) 的细粉含量不少于95%；眼用散应全部通过9号筛 (200目，75 μm) 等。散剂可根据应用方法与用途分类为溶液散、煮散、内服散、外敷散、眼用散等。

散剂具有以下特点：①散剂粉状颗粒的粒径小，比表面积大、容易分散、起效快；②外用散的覆盖面积大，可同时发挥保护和收敛等作用；③贮存、运输、携带比较方便；④制备工艺简单，剂量易于控制，便于婴幼儿服用。但也要注意由于分散度大而引起的吸湿性、化学活性、气味、刺激性等方面的影响。

2. 颗粒剂

颗粒剂 (granules) 是将药物与适宜的辅料混合而制成的颗粒状制剂。《中国药典》规定的粒度范围是不能通过1号筛 (2000 μm) 的粗粒和通过4号筛 (250 μm) 的细粒的总和不能超过8.0%。《日本药局方》还收载细粒剂，其粒度范围是105~500 μm 。颗粒剂既可直接吞服，也可冲入水中饮服。根据颗粒剂在水中的溶解情况可分为可溶性颗粒剂、混悬性颗粒剂及泡腾性颗粒剂。

颗粒剂与散剂相比具有以下特点：①分散性、附着性、团聚性、吸湿性等均减少；②服用方便，根据需要可制成色、香、味俱全的颗粒剂；③必要时对颗粒进行包衣，根据包衣材料的性质可使颗粒具有防潮性、缓释性或肠溶性等，但包衣时需注意颗粒大小的均匀性以及表面光洁度，以保证包衣的均匀性；④注意多种颗粒的混合物，如各种颗粒的大小或粒密度差异较大时易产生离析现象，从而导致剂量不准确。

3. 片剂

片剂 (tablets) 是指药物与辅料均匀混合后经制粒或不经制粒压制而成的片状或异形片状制剂，可供内服或外用。片剂始创于19世纪40年代，世界各国药典收载的制剂中以片剂为最多，其外观有圆形、椭圆形、三角形、菱形等，任何一种原料药只要合适，均可考虑制成片剂。近年来，随着科学技术的蓬勃发展，对片剂的成型理论也有了深入的研究，随之出现了多种新型辅料、新型机械设备等，推动了片剂品种的多样化、改善了片剂的生产条件、提高了片剂的质量和生物利用度、实现了连续化规模生产。

片剂之所以应用广泛，因为其具有许多的优点：①剂量准确，含量差异较小，以片数作为剂量单位；②质量稳定，化学性质和生物活性等在贮存期间变化较小，因为体积较小、致密，受外界空气、光线、水分等因素的影响较少，必要时通过包衣加以保护；③生产的机械化、自动化程度较高，产量大，成本及售价较低；④携带、运输、服用均较方便；⑤能适应不同临床医疗的多种要求，可以制成不同类型的片剂，如分散 (速效) 片、控释 (长效)

片、肠溶包衣片、咀嚼片和口含片等。

片剂也有其不足之处：①压片时加入的辅料，有时影响药物的溶出速率和生物利用度；②婴幼儿及昏迷病人不易吞服；③如含有挥发性成分，久贮其含量有所下降。

4. 胶囊剂

胶囊剂 (capsules) 是指将药物盛装于硬质空胶囊或具有弹性的软质胶囊中制成的固体制剂。配制空胶囊的材料一般为明胶 (加适量甘油和水)，也可用甲基纤维素、海藻酸钙 (或钠盐)、聚乙烯醇、变性明胶及其他高分子材料。胶囊可分为硬胶囊剂 (hard capsules)、软胶囊剂 (soft capsules)，还有根据特殊用途命名的肠溶胶囊剂 (enteric) 和结肠靶向胶囊剂等。

胶囊剂具有以下特点：①可掩盖药物的不良味觉和减小药物的刺激性；②与片剂、丸剂等相比，制备时不需加黏合剂，在胃肠液中分散快、吸收好、生物利用度高；③提高药物的稳定性，胶囊壳保护药物免受湿气和空气中氧、光线的作用；④可弥补其他固体剂型的不足，如含油量高或液态的药物可制成胶囊剂，服用剂量小、难溶于水、胃肠道内不易吸收的药物，可溶于适当的油中，再制成胶囊剂，以利吸收；⑤可制成缓控释制剂，如可先将药物制成颗粒，然后用不同释放速率的高分子材料包衣后装入空胶囊中，可制成缓释、肠溶等胶囊剂；⑥可使胶囊具有各种颜色或印字，便于识别。

5. 滴丸剂

滴丸剂是指固体或液体药物与适当物质 (一般称基质) 加热熔化混匀后，滴入不相混溶的冷凝液中，收缩冷凝液而制成的小丸状制剂，主要供口服。

滴丸剂具有以下特点：①设备简单、操作方便、生产周期短、生产效率高；②工艺条件易于控制，质量稳定，计量准确；③基质容纳液态药量大，可使液态药物固化；④利用固体分散技术制备的滴丸具有吸收迅速、生物利用度高的特点等。

6. 膜剂

膜剂是指药物溶解或均匀分散于成膜材料中加工成的薄膜制剂。膜剂可内服，也给外用。膜剂的形状、大小和厚度等视用药部位的特点和含药量而定。

膜剂具有以下特点：工艺简单，生产中没有粉末飞扬；成膜材料较其他剂型用量小；含量准确，稳定性好，吸收快；体积小，质量轻，应用、携带方便；只适合于小剂量的药物。

第二节 固体制剂的体内吸收

固体制剂共同的吸收路径是将固体制剂口服给药后，需经过药物的溶解过程，才能经胃肠道上皮细胞膜吸收进入血液循环中而发挥其治疗作用。特别是对一些难溶性药物来说，药物的溶出过程将成为药物吸收的限制过程。若溶出速率小、吸收慢，则血药浓度就难以达到治疗的有效浓度。

一、药物的溶解过程

一种或一种以上的物质以分子或离子状态分散于液体分散媒的过程，称为溶解。其中被分散的物质称为溶质，分散媒称为溶剂。溶质的溶解不是简单的物理过程，而是涉及到溶质分子间、溶剂分子间及溶质和溶剂分子间的作用力。只有溶质和溶剂分子间的吸引力大于溶剂分子间吸引力时，溶质才能溶解于溶剂中去。

1. 溶解度

在一定温度下，固体溶质在某溶剂中形成饱和溶液的浓度，称该溶质在某溶剂中的溶解度。可以用百分浓度、摩尔浓度等来表示。

影响固体药物在液体中的溶解度的因素如下。

(1) 温度 温度对溶解度的影响决定于溶解过程是吸热还是放热，即 $\Delta H > 0$ 或 $\Delta H < 0$ ，当 $\Delta H > 0$ 时，其溶解度随温度升高而升高；当 $\Delta H < 0$ 时，其溶解度随温度的升高而减小。

(2) 粒子大小 对于可溶性药物, 粒子大小对溶解度没有影响。对于难溶性药物, 其溶解度和粒子大小的定量关系为:

$$\lg S/S_0 = 2\sigma M / (2.303\rho RTr) \quad (2-1)$$

式中, S 为半径为 r 小粒子的溶解度; S_0 为正常大小颗粒的溶解度; ρ 为固体药物的密度; M 为药物的分子量; R 为气体常数; T 为绝对温度。

因为 $2\sigma M / (\rho RT) > 0$, 因此当 r 减小时, $\lg S/S_0$ 增大, 这说明小粒子有较大的溶解度, 大粒子有较小的溶解度。但小粒子必须小于 $1\mu\text{m}$, 其溶解度才有明显变化。当粒子小于 $0.01\mu\text{m}$ 时, 再进一步减小粒径, 不仅不能提高溶解度, 反而导致溶解度减小, 这是因为粒子电荷的变化比减小粒子大小对溶解度的影响更大。

(3) 晶型 多晶型 同一化学结构的药物, 因结晶条件如溶剂、温度或冷却速度等不同, 而得到不同晶格排列的结晶, 称多晶型 (polymorphism)。药物的晶型不同, 导致晶格能不同, 具有最小晶格能的晶型最稳定, 称为稳定型 (stable forms)。它具有较高的熔点和密度, 较小的溶解度和溶解速率。其他晶型的晶格能较稳定型大, 称为亚稳定型 (metastable forms)。它们的熔点、密度较低, 溶解度和溶解速率较稳定型的大。

无定形 无结晶结构的药物通称无定形 (amorphous forms)。与结晶型相比, 由于无晶格束缚, 自由能大, 所以溶解度和溶解速率较结晶型大。

溶剂化物 药物结晶过程中, 因溶剂分子加入而使晶体的晶格发生改变, 得到的结晶称溶剂化物 (solvates)。溶剂化物和溶剂化物的熔点、溶解度及溶解速率等物理性质不同。多数情况下, 溶解度和溶解速率按水化物 < 无水物 < 有机溶剂化物的顺序排列。

(4) pH 和同离子效应 大多数药物为弱酸、弱碱及其盐, 它们在水中的溶解度受 pH 影响很大。pH 对这些药物溶解度的影响可以用修改的 Henderson-Hasselbolch 方程式表示:

$$\text{弱酸药物} \quad \text{pH} = \text{pK}_a + \lg(S - S_0)/S_0 \quad (2-2)$$

$$\text{弱碱药物} \quad \text{pH} = \text{pK}_a + \lg S_0/(S - S_0) \quad (2-3)$$

式中, pK_a 为弱酸或弱碱的解离常数的负对数; S_0 为未解离的弱酸或弱碱的溶解度; S 为药物总的溶解度。

由式 (2-2) 和式 (2-3) 可见, 弱酸性药物随溶液 pH 升高, 溶解度增大; 弱碱性药物的溶解度随 pH 下降而增高。向难溶性盐类的饱和溶液中, 加入含有相同离子的化合物时, 其溶解度降低, 这是由于同离子效应。

(5) 分子结构 根据相似相溶原理, 结构相似的物质易互溶。

(6) 添加物的影响 非电解质对电解质溶解度的影响 向难溶性电解质水溶液中加入非电解质, 由于溶液的介电常数降低, 电解质的解离更困难, 而电解质的溶解度大小取决于解离程度, 故加入非电解质就降低了电解质的溶解度。

电解质对非电解质的影响 非电解质在水中的溶解度取决于药物分子和水分子之间形成的弱的结合键。当加入电解质时, 由于电解质的强亲水性, 破坏了非电解质与水之间的弱的结合键, 而使溶解度降低。

2. 药物的溶出速率

溶出过程包括两个连续的阶段, 首先是溶质分子从固体表面释放进入溶液中, 然后在扩散或对流的作用下将溶解的分子从固液界面转送到溶液中。

(1) Noyes-Whitney 方程 对于多数固体剂型来说, 药物的溶出速率直接影响药物的吸收速率。假设固体表面药物的浓度为饱和浓度 c_s , 溶液主体中药物的浓度为 c , 药物从固体表面通过边界层扩散进入溶液主体, 此时药物的溶出速率 (dc/dt) 可用 Noyes-Whitney 方程描述。

$$dc/dt = KS(c_s - c) \quad (2-4)$$

$$K = D/(V\delta) \quad (2-5)$$

式中, c 为 t 时间溶液中溶质的浓度; c_s 为溶质在溶出介质中的溶解度; K 为溶出速率