

现代药剂学

Morden Pharmaceutics

何 文 郭威希 王 军 宋金春 主编



WUHAN UNIVERSITY PRESS

武汉大学出版社

现代药剂学

主 编：何 文 郭咸希 王 军 宋金春

副主编：许汉林（湖北中医药大学）

王宗春 姜俊勇

编 委：陈志明 曾俊芬 罗丽萍

冯晓东 张玲莉 黄砚青

罗 毅 王 芳 罗 云

主 审：周延安 张 洪

武汉大学出版社

图书在版编目(CIP)数据

现代药剂学/何文,郭咸希,王军,宋金春主编. —武汉:武汉大学出版社, 2012. 3

ISBN 978-7-307-09486-4

I. 现… II. ①何… ②郭… ③王… ④宋… III. 药剂学 IV. R94

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2012)第 009686 号

责任编辑:黄汉平 责任校对:刘 欣 版式设计:马 佳

出版发行:武汉大学出版社 (430072 武昌 珞珈山)

(电子邮件:cbs22@whu.edu.cn 网址:www.wdp.com.cn)

印刷:黄冈市新华印刷有限责任公司

开本:787×1092 1/16 印张:21 字数:482千字 插页:1

版次:2012年3月第1版 2012年3月第1次印刷

ISBN 978-7-307-09486-4/R·157 定价:34.00元

版权所有,不得翻印;凡购买我社的图书,如有质量问题,请与当地图书销售部门联系调换。

前 言

药剂学的发展日新月异，特别是与先进技术的结合，使药物制剂的研发更具科学化、现代化及新颖性。

《现代药剂学》是武汉大学“十一五”规划教材，是在本科药学专业必修课“药剂学”的基础上，对国内外药剂学的新制剂、新技术进行深入介绍，是一部适合于药学专业本科生及研究生深入学习的参考书，也可为从事药物制剂研发的科技人员提供借鉴。希望本书的出版对药学工作者提高药物制剂的研究水平、开发层次，了解药剂学发展前景和更新知识等有所裨益，并能为培养药学人才做出应有的贡献。

本书针对目前国内外药剂学研究较热门的十个领域进行了详尽阐述，包括药物制剂的设计与优化技术、微丸制备技术、口服缓控释技术、靶向给药系统、粘膜给药系统、薄膜包衣技术、原位凝胶、经皮给药系统、生物大分子药物新型给药系统、乳化技术等。在选材上尽量避免与现有的药剂学教科书内容重复，强调在本科学习的基础上进一步深入引导读者开阔视野，了解国内外药剂学领域的发展前沿和最新的新制剂、新技术。

本书的编者，包括主审，均为长期从事药剂学科研、教学的资深教师，具有博士或硕士学位，在实际工作中均有一定的造诣及经验，他们热心药剂事业，为本书的编写付出了辛勤的努力，在此深表感谢！

药剂学发展至今，许多新技术、新辅料、新制剂层出不穷，而且学无止境，书中未及涵盖或取舍不当之处祈请广大读者指正！

编 者

2011. 7. 6

目 录

第一章 药物制剂的设计与优化技术.....	1
第一节 概述.....	1
第二节 药物制剂设计的基本原则.....	6
第三节 药物制剂处方设计前工作.....	8
第四节 药物制剂处方的优化设计	12
第五节 新药制剂的研究与申报	18
第二章 微丸制备技术	24
第一节 概述	24
第二节 微丸的形成机理	29
第三节 微丸的主要制备设备	32
第四节 微丸在药剂学中的应用	42
第三章 口服缓控释技术	56
第一节 概述	56
第二节 缓控释制剂的设计原理和方法	59
第三节 口服缓释控制剂的设计	61
第四章 靶向给药系统	82
第一节 概述	82
第二节 靶向微粒系统	87
第三节 不同靶向部位的靶向技术.....	102
第五章 粘膜给药系统.....	137
第一节 概述.....	137
第二节 口腔粘膜给药.....	141
第三节 鼻粘膜给药.....	145
第四节 眼粘膜给药.....	151
第五节 子宫及阴道粘膜给药.....	154

第六章 薄膜包衣技术	159
第一节 概述.....	159
第二节 薄膜包衣所用的材料.....	160
第三节 薄膜包衣工艺.....	164
第四节 薄膜包衣在药剂学中的应用.....	173
第五节 薄膜包衣的研究.....	179
第七章 原位凝胶	183
第一节 概述.....	183
第二节 原位凝胶的形成机制及其分类.....	183
第三节 原位凝胶在药剂学中的应用.....	193
第四节 问题与展望.....	208
第八章 经皮给药系统	209
第一节 概述.....	209
第二节 药物经皮吸收的途径.....	218
第三节 促进药物经皮吸收的方法.....	229
第四节 TDDS 的基本类型及常用辅料.....	239
第五节 TDDS 的质量评定.....	246
第六节 中药 TDDS 的研发进展.....	254
第九章 生物大分子药物新型给药系统	258
第一节 概述.....	258
第二节 生物大分子药物常用的剂型.....	261
第三节 壳聚糖在促进生物大分子药物吸收中的应用.....	279
第四节 生物大分子药物制剂的新制备技术.....	282
第五节 多肽和蛋白质类药物制剂的研究内容.....	284
第十章 乳化技术	291
第一节 概述.....	291
第二节 普通乳剂.....	294
第三节 亚微乳.....	309
第四节 纳米乳.....	318
第五节 复乳.....	326

第一章 药物制剂的设计与优化技术

第一节 概 述

剂型是药物应用的必要形式，药物的药理作用必须通过剂型才能发挥。药物制成各种剂型及制剂可以有不同的用药部位和给药途径，有不同的处方组成、理化性状和释药性能等。同一药物经加工制成不同的剂型后，往往呈现不同的效应，如药物的起效时间、作用强度、作用部位及持续时间、毒副作用等。过去认为只有药物的化学结构决定药效，现在随着药剂学及相关学科的发展，这种观点已逐渐改变，人们认识到药物制成剂型不再仅仅赋予其一定的外形那么简单。药物制剂产生的药效不仅与药物的化学结构有关，同时还受到各种剂型因素及生物因素的影响，而且有时这些影响非常重要，因此一个好的剂型设计对药效的良好发挥起重要作用。

药物剂型设计的目的，就是根据临床用药的需求、药物的理化性质及药理作用，选择合适的辅料及制备工艺，筛选处方、工艺条件，最终设计出适当的给药途径和给药剂型。

一、药物剂型与临床药效密切相关

1. 药物剂型改变药物的作用性质

有些药物在剂型和给药途径不同时能改变其作用性质，例如硫酸镁口服溶液剂，由于其具有一定的渗透压，能使肠内保持大量水分，机械地刺激肠蠕动而用作泻下药，同时刺激十二指肠粘膜反射性引起胆汁排空而有利胆作用，但其10%的注射液，能抑制大脑中枢神经，有镇静、解痉作用。

2. 药物剂型改变药物的吸收速率和生物利用度

剂型不同，药物从制剂中溶出的速度不同，故而影响药物吸收速率和生物利用度。药物含量相等的一些药物制剂，因药物晶型、粒度、剂型、处方组成或制备工艺不同，其生物利用度常有较大不同。例如吲哚美辛片剂溶出速率慢，影响吸收，每日所需要剂量为200~300mg，刺激性大，几乎被淘汰，后采用胶囊剂，改善药物的溶出速率，促进了药物的吸收，用较少剂量（75~100mg）即可，不良反应大大降低。再如国外曾发生苯妥英钠胶囊引起患者中毒的事件，原因是将原来所用的填充剂硫酸钙改由乳糖替代，乳糖易吸湿、溶解快，药物吸收大幅增加，致使血药浓度过高而造成中毒。

3. 将药物制成靶向制剂可以提高药效、降低毒性, 可以提高药品的安全性、有效性、可靠性和患者用药的顺应性

如结肠靶向给药制剂, 可避免药物在消化道上段的破坏或释放, 而到人体结肠释药, 发挥局部或全身治疗作用。

综上所述, 药物发挥疗效往往受到剂型因素的限制, 例如硝酸甘油存在显著的首过效应, 口服生物利用度低, 制成舌下、透皮制剂可有效提高药物的生物利用度, 减少给药次数, 提高药效。难溶性药物可通过加入增溶剂、助溶剂或潜溶剂, 制成固体分散体, 进行微粉化, 制成乳剂等, 增加药物溶解度与溶出速率, 促进吸收, 提高生物利用度。

药物剂型设计应以提高药物治疗的安全性、降低毒副作用和刺激性为基本前提。例如, 紫杉醇溶解度低, 以聚氧乙烯蓖麻油为增溶剂制成注射剂时刺激性大, 设计制成紫杉醇脂质体制剂后, 可避免使用增溶剂, 降低了刺激性, 用药安全性得以提高。对于治疗指数较小的药物 [治疗指数 $TI = \text{半数致死量} (LD_{50}) / \text{半数有效量} (ED_{50})$] 可设计制成缓释、控释制剂, 使血药浓度更为平缓持久, 减少峰谷浓度起伏, 安全性好。

二、剂型选择依据

1. 根据临床治疗目的选择合适的药物剂型

改变剂型的主要目的是为了满足临床治疗和预防用药的需要, 临床疾病种类繁多, 病有缓急, 症有表里, 应针对疾病的种类和特点, 确定合适的给药途径和相应的剂型。判断和评价药物新剂型合理性的一个基本标准就是这种新剂型相比原剂型, 能够更好地为临床治疗服务。

药物新剂型研究应紧紧围绕临床需要, 科学、客观地选择剂型。例如对于心绞痛、急性支气管哮喘等急性疾病的治疗, 我们首选注射剂, 其他经粘膜直接吸收的剂型, 如吸入剂、口腔速崩片、直肠栓、滴丸等都是不错的选择; 而对于一些慢性疾病的治疗, 如高血压、高胆固醇、糖尿病、尿失禁、骨质疏松、关节炎、癫痫、多动症、胃食管返流疾病、抑郁症等, 缓控释制剂则是合适的剂型, 缓控释制剂能够平稳血药浓度, 降低药物不良反应, 减少服药次数, 方便病人用药, 提高药效、安全性和患者的顺应性。随着对药物药理作用特点的深入了解, 根据各种疾病治疗的时辰药理学和时辰病理学的研究结果进行缓控释制剂的开发, 以保证平稳的血药浓度, 并达到最佳的治疗效果, 是近年来缓控释制剂的研究方向。临床实践表明, 许多常见病发病呈昼夜变动的特点, 如高血压病人开始醒来时体内儿茶酚胺浓度增大, 在最初几小时内最可能出现问题; 心肌梗死的发作时间呈可预测的波动; 哮喘病人呼吸困难等症状在夜间最为明显。择时释药系统根据疾病发作的时间规律和时辰药理学原理, 按照时辰和生理需要而定时、定量释放出有效治疗剂量的药物。这一研究思路对药物新剂型的开发提出了更高的要求, 虽然在一定程度上增加了开发成本, 延长了开发周期, 但是这种切合临床需求的新型制剂终将是制剂工作者追求的目标。

2. 根据不同生理因素选择合适的新剂型

一般说来,生理因素对剂型合理性评价的影响主要包括种族、年龄、性别等,同一药物治疗同一种疾病,用药对象的生理特点不同,在剂型选择上具有明显的差异。

(1) 种族差异。药物种族差异是指由于种族因素的差异导致同一种药物在不同种族人群安全性、疗效、剂量和给药方案的不同。药物种族差异由种族因素差异所引起。种族因素对药物作用的影响是多种多样的,不仅包括各种族间的生理差异,还与社会文化、风俗习惯、医疗实践等非药源性因素密切相关,所有这些因素最终均影响药物作用于人体的吸收、分布、代谢、清除(ADME)等药代动力学以及临床疗效、安全性、量效关系等药效学反应的各个过程。如心血管药普萘洛尔使患者心率下降20%,其所要求的血浆药物浓度,美国白种人比中国黄种人高1倍多,而用于呼吸抑制的吗啡正好相反,起效剂量中国黄种人比美国白种人高1倍;抗结核药异烟肼在人体内的主要代谢途径是乙酰化,乙酰化作用在不同人群中存在快慢之分,黄种人主要为快乙酰化者,而白种人多为慢乙酰化者。这种代谢差异在磺胺二甲嘧啶、胍屈嗪、普鲁卡因胺和苯乙肼也可以见到。所以如果在进行某一药物的新剂型开发时,照搬国外数据,而不经详细的临床前处方设计和一定规模的临床试验,仅仅凭借药代动力学参数的估测,是难以判定中国人和外国人在药效学反应上的差异的,这样的剂型仿制也是毫无意义的。

(2) 年龄。改变剂型的一个目的就是提高不同年龄段患者的用药顺应性。对新剂型的选择应从服用方法、外观、形状、大小、色泽、嗅味等多方面去进行评价,这一点在儿科用药剂型的选择上尤其重要。应在把握儿童用药的质量和安全性的前提下,尽可能考虑儿童的生理和心理特点,选择和研发提高儿童服药顺应性的药物新剂型。丹麦Fertin Pharma公司研发了一种药用咀嚼胶,10~20min的咀嚼时间,能使大多数药物释放并保留在口腔内,达到口腔粘膜对药物充分吸收的效果。咀嚼胶释放的药物主要通过口腔粘膜吸收,可用于疼痛、偏头痛、过敏、恶心、消化不良、咳嗽、感冒和晕动症等多种儿童疾病的治疗。这种咀嚼胶口感好,不需用水送服,寓药于乐,特别适于儿童的服药特点。再如美国哥伦比亚公司采用生物粘附释药系统专利技术开发的睾酮颊含粘膜贴片,通过睾酮经口腔粘膜吸收治疗男性睾酮内分泌失调,这种采用新型释药系统的激素替代疗法老年人容易接受。口腔崩解片也是近年来发展迅速的一种新剂型,服用时不需用水或只需少量水,也无需咀嚼,药物置于舌面,迅速崩解后,借吞咽动作入胃起效,在口腔内应无粘膜吸收,体内行为也应与普通片剂一致。口腔崩解片在口腔内迅速崩解,无沙砾感,口感良好,容易吞咽,对口腔粘膜无刺激性,也是一种适宜老年人和儿童服用的新剂型。虽然口腔崩解片对主药的溶解度无具体要求,但由于该剂型无需以水送服,为达到较好的崩解效果,一般要求主药含量要小,总片重也应较小,因此本类制剂主成分的选择范围相对较窄,仅作为普通制剂的部分补充,上述特点在新药研发中也应充分重视,以避免盲目开发。

(3) 性别。针对妇女绝经期综合征,先灵公司利用透皮控释技术制备的雌二醇/左炔诺孕酮控释贴片新剂型,能比口服制剂以小得多的剂量持续释放激素,1周1次治疗中度至严重绝经后引起的血管舒缩症状。本品改变了以往激素治疗的传统给药途径,提

高了女性对激素治疗这些症状重要性的认识和对药物有效性的信心。Berlex 公司开发的雌二醇控释贴片的剂量规格达 6 种之多, 均为易贴于皮肤上的透明薄片, 可以使女性患者采用更多个性化方案治疗绝经综合征和预防骨质疏松。

3. 根据药物的理化性质和药理、生理学特点, 灵活选择剂型

药物的溶解度、pKa 值、熔点、表面性质、分配系数、嗅味、粒度、晶型、水分以及药物在光、热、湿、氧等条件下的稳定性等理化性质不同, 体内的 ADME 生物学特点各异。因此, 应在充分掌握药物理化性质及具体处方、工艺等对制剂影响的基础上, 考虑该药物是否适宜被开发成新剂型。

(1) 根据药物的理化性质确定合适的剂型。对于难溶性药物, 通过合适的制剂手段, 将其制备成方便老人、儿童及吞咽困难者服药的口服制剂, 既可以提高病人服药的顺应性, 又可以改善药物的溶解性质, 有利于药物的吸收。分散片、口腔速崩片、混悬剂或干混悬剂等都是合适的剂型。但对于水溶性药物, 口服溶液剂、泡腾片、颗粒剂、冲剂等就在优先考虑之列, 当然还应考虑药物在溶液状态下的稳定性、晶型变化等诸多理化因素对药物制剂的影响。

(2) 根据药物治疗作用机理选择剂型。随着人们对药物作用机理认识的不断深入和制剂技术的进步, 对新剂型中药物的选择已经突破了过去的一些原则。例如缓控释制剂是在普通制剂基础上发展的一类药物新剂型, 但并非所有药物均适宜制成缓控释制剂。以往认为, 抗生素类药物, 由于其抗菌效果依赖于峰浓度, 加之其特有的耐药问题, 一般不宜制成缓控释制剂。但近年来, 在实际剂型开发中, 已成功制备了不少抗生素类缓控释制剂。根据抗生素药效学研究成果, 将抗生素主要分为两大类, 一类为以内酰胺类抗生素和部分大环内酯类抗生素为代表的时间依赖型, 一类为以氨基苷类、喹诺酮类为代表的浓度依赖型。时间依赖型抗生素要求血清浓度大于最低抑菌浓度 (MIC), 且持续时间要超过给药间隔的 40% (青霉素类) 至 50% (头孢类)。以通常剂量给药时, 其血清浓度达到最低抑菌浓度的 4~5 倍后, 杀菌作用即处于饱和状态, 增加给药剂量一般不改善疗效。这类药物没有或少有抗生素后效应, 维持血清药物浓度的时间主要取决于半衰期的长短。基于以上药效学的认识, 现已成功开发了头孢氨苄肠溶缓释胶囊、头孢拉定缓释片、头孢克洛缓释胶囊等新剂型, 并取得了良好的治疗效果。浓度依赖型抗生素的药效学一般要求 24h 曲线下面积 (AUC_{0-24h})/MIC ≥ 125 , 血清药物峰浓度 (C_{max})/MIC 比值 ≥ 10 , 且峰浓度尽量保持在防突变浓度 (MPC) 以上。因此这类抗生素的最佳临床治疗方案应为每日足量单次大剂量给予, 故不推荐将其开发成缓控释制剂。国外开发的环丙沙星缓释片, 表面上看不符合上述原则, 但是分析其适应证不难看出, 这种缓释制剂的适应证完全不同于常释制剂, 仅限于泌尿系统感染。由于环丙沙星主要从泌尿系统排泄, 缓释制剂在泌尿系统的药物浓度高于常释制剂, 因此这一特定的药物代谢途径就成为将环丙沙星设计成缓释制剂的充分理由。硫酸庆大霉素缓释片, 其适应证仅限于治疗因幽门杆菌引起的胃炎, 也是一个提高局部治疗浓度, 治疗特定疾病的例子。

以上剂型开发的分析提示我们, 不能仅为增加剂型而改变上市品种的剂型, 还应针

对具体的药物，从药效学和药动学等各方面进行具体分析和慎重评价。

4. 从安全性方面考虑选择剂型

在选择剂型时需充分考虑其安全性。没有一种药物制剂是绝对安全的，但是应比较剂型因素产生的疗效增益和风险阈值，如果不充分考虑临床用药的经验和进行深入文献检索，仅从无此剂型这一论据进行盲目开发，很容易使新药研究一开始就误入歧途。例如利巴韦林作为一种抗病毒药，在临床上有广泛的应用，已有厂家将其开发成注射剂使用。但国外利巴韦林安全性试验结果提示其临床用药具有严重的安全性隐患，其中最为突出的问题是动物实验所显示的遗传毒性、生殖毒性和致癌性，以及临床应用中发现的致溶血性贫血等毒副作用，这些不良反应的发生率和严重程度具有剂量依赖性，某些动物实验的结果可以外推到人。因此 FDA 仅批准了利巴韦林的口服制剂和需经专用装置给药的雾化吸入剂，并在已批准的利巴韦林口服制剂的说明书中加入了黑框警示。目前国内上市的利巴韦林制剂的说明书中无安全性警示的内容，临床医师也缺乏相应的认识，各临床领域应用利巴韦林时也均未进行完善的不良反应监测。因此不能确定利巴韦林使用后给患者可能带来的远期后果。鉴于利巴韦林制剂的安全性特点，即使某些剂型，如粉针剂、大输液在短期有利于提高临床疗效，但从长期安全性考虑，还是需要对利巴韦林新剂型的开发重新权衡利弊。即使药物新剂型通过了上市前的动物实验和临床实验，批准并进入临床应用，也有必要对其进行上市后的药物评价。药物制剂安全性问题，值得新药审评人员和新药研发工作者高度重视。

5. 从经济学角度选择剂型

从宏观的角度上讲，对药物的完整评价应包括临床、经济和人道三个方面的内容。临床方面，即是我们通常进行的新药临床研究，需要解决新药的安全和功效的问题，而对于经济和人道方面，则需采用药物经济学方法和数据采集技术来衡量，它贯穿于新药研究的各个过程。以往，药物经济学研究往往是在产品开发的后期（第Ⅲ至第Ⅳ阶段的临床试验）进行，但由于医药市场的需求瞬息万变，这样做有些为时过晚。为了支持产品的市场准入及定价协商，有必要在药品研发的早期，即选择合适的剂型时就融入药物经济学分析，这样就可以确保及时为相关人员（包括病人、医生、药剂师、用药目录委员会、政府机构和相关部门等）提供各自所需的信息。为了控制企业成本，应对激烈的市场竞争，越来越多的医药企业也开始重视药物经济学在对新药研发和成本管理上的作用，并投入大量的资金和人力。这一投资反映了医药企业的一个根本转变，即从争取新药准入阶段逐步向理性商业化运作阶段发展。这一转变意味着企业认识到仅仅对药物的准入投入人力、物力是远远不够的，而应在药物开发的整个过程中开展药物经济学研究，以确保新药能被消费者接受并有良好的收益。

药物经济学研究是药品开发战略的重要组成部分，将药物经济学原理应用于药物新剂型的研究中，对确定产品开发的优先次序，决定是否终止研发等方面将发挥重要作用，同时也有助于提高研发效率。证明新药的市场价值也是新药开发与评价的一个重要组成部分。考虑到我国目前医药工业发展的整体水平、设备条件和市场需求，以及药物

经济学的有关问题等，研制和申报单位在进行药物新剂型的选择与立项过程中，应充分运用药物经济学原理，不仅要提供具有说服力的文献依据、试验资料，而且还要从经济学和人道的角度充分阐述剂型选择的科学性、合理性和必要性，在调整科学的严谨性和商业的相关性之间找到最佳的平衡点。

总之，对药物新剂型选择的合理与否，应从药物的理化性质及生物学性质、临床治疗需要、患者用药的顺应性、已有制剂的利弊权衡、市场开发前景等各方面进行综合评价与分析。只有这样，才能保证剂型选择合理准确，减少药品研究资源浪费，降低药品评价与监管成本，这样才能更好地发挥药物新剂型在医疗卫生实践中的重要作用，推动医药科学技术的全面发展。

第二节 药物制剂设计的基本原则

在给药途径及剂型确定后，针对药物的基本性质及制剂要解决的关键问题，重要的工作就是选择适宜的辅料和工艺，将其制备成质量可靠、应用方便的药物制剂。药物制剂直接用于病人，无论经哪个途径用药，都应把质量放在最重要的位置，稍有不慎，轻则贻误疾病治疗，重则给病人带来生命危害，同时也给生产厂家带来不可估量的信誉损失和经济损失。药品的质量构成包括安全性、有效性、稳定性和顺应性。此外，对于制剂的设计者和生产者，制剂的生产成本和药品的价格也应是考虑的因素之一。

1. 安全性

药物制剂的安全性问题来源于药物本身，也与药物剂型与制剂的设计有关。任何药物在对疾病进行有效治疗的同时，也可能具有一定的毒副作用。有些药物在口服给药时毒副作用不明显，但在注射给药时可能产生刺激性或毒副作用。例如布洛芬、诺氟沙星的口服制剂安全有效，但在设计成肌肉注射液时却出现了严重刺激性。一些药物在规定的剂量范围内的毒副作用不明显，但在超剂量用药或制剂设计不合理使药物吸收过快时产生严重后果，这类情况对于茶碱、洋地黄、地高辛、苯妥英钠等治疗指数较小、药理作用及毒副作用都很强的药物更需要引起注意，临床上要求对这类药物进行血药浓度监测，就是为了尽量减少事故的发生。

对于药物制剂的设计者来说，必须充分了解用药目的、药物的药理、药效、毒理和药动学性质以确定给药途径、剂型及剂量。应该注意，在某些药物的新剂型及新制剂设计过程中，由于改变了剂型，采用新辅料或新工艺而提高了药物的吸收及生物利用度时，需要对制剂的剂量以及适应证予以重新审查或修正，对于毒性很大的药物或治疗指数小的药物一般不制备成缓释制剂，也不采用微粉化工艺加速其溶解。

2. 有效性

在保证安全性的同时，药物制剂的有效性是设计的重要考虑。药品的有效性与给药途径有关，也与剂型及剂量有关。前面已经强调了给药途径对药效的影响，如硝酸甘油通过透皮、舌下粘膜吸收以及颊粘贴等取得不同的治疗或预防效果。又如硫酸镁在口服

时是有效的泻药，而在制备成静脉注射液时则起到了解痉镇静的作用。即使在同一给药途径，不同的剂型也可能产生不同的治疗效果。溶液剂、分散片、口溶片等制剂能够较快地起效，迅速地起到抗菌、镇痛、退热、止咳等作用，但往往维持时间较短，需要频繁用药，如布洛芬分散片、布洛芬颗粒剂等。将其设计成缓释制剂时则能够维持更长的作用时间，每天1~2次即可维持全天的镇痛作用。如高血压、精神焦虑等慢性、长期性疾病的治疗以及预防性治疗等选择缓释剂型具有优越性。

在保证用药安全的前提下，通过合理的制剂处方及工艺设计可以提高药物治疗的有效性，对于某些口服难溶性药物、胃肠道吸收差的药物，使用高效崩解剂、增溶剂、固体分散技术或微粉化技术等可以提高药物的溶解速度及吸收，提高其治疗有效性。将一些药物制备成脂质体、微球、乳剂等剂型，不仅提高了药物的有效性，还能减少毒副作用。前列腺素E₁具有强烈的血管扩张作用，在制备成乳状型注射液后，其有效性比溶液型注射液有数倍的提高，剂量降低至原来的1/10~1/5，同时还减小了药物对血管的刺激性。

3. 稳定性

稳定性是保证药物制剂安全性和有效性的基础。不仅要考虑在处方配伍及工艺过程中的药物稳定性，而且还要考虑在贮存期以及使用期间的稳定性。药物的化学不稳定导致有效剂量降低，形成新的未知（或已知）毒副作用的有关物质；药物制剂的物理不稳定性导致液体剂型的沉淀、沉降、分层等，固体制剂的变形、破碎、软化、液化等现象；药物的生物学不稳定性导致制剂的污损、霉变、染菌等严重问题。所有这些问题或使制剂的有效剂量发生变化、制剂的均匀性变差，或使药品外观发生不良变化等，从而影响治疗及病人、医护人员的顺应性。制剂设计中的稳定性考虑不仅与处方成分配伍有关，也与采用的制备工艺有关，如葡萄糖注射液、维生素C、阿司匹林等受湿、热和处方润滑剂等添加剂的影响，而且还需要考虑制剂的合理包装，特别是引湿性较强、光敏感的药物制剂还必须严格防潮、避光包装。有些在制剂处方和工艺设计中难解决的稳定性问题，通过制剂包装材料的选择则比较容易解决。

4. 顺应性

顺应性指病人或医护人员对所用药品的可接受程度。从给药途径而言，口服是应用最广泛的、最容易被接受的给药途径，而注射剂需要专业技术人员操作，注射时的疼痛感等使许多人，特别是儿童患者不易接受。而直肠用药，对婴幼儿而言是一种较好的给药途径，在欧洲许多患者也比较乐意接受栓剂，但在我国的应用则不够广泛，需要进一步推广。所以从顺应性出发，只要口服给药安全有效，则在剂型选择上一般总是以口服制剂为首选。

顺应性的范围也包括对剂型及制剂的外形、外观、色泽、嗅味、使用方法等多面的考虑。较小的体积、较少的数量、明快的色彩、良好的口味会受到更多患者的欢迎。胶囊、囊形片较圆形片更容易吞咽。解决一些药物的苦味是颗粒剂、咀嚼片、液体制剂处方设计和工艺设计中的专门技术。细腻、洁白、水性、涂展性好等优点使乳剂较油膏剂

更受欢迎。缓释制剂的发展的原因之一就是减少了病人每天用药的次数,方便了病人。更重要的是,优质的外观将进一步提高患者和医护人员对优良内在质量药品的信任度。相反,即使偶然的外观瑕疵都可使患者不能放心用药,甚至影响治疗效果。

在制剂的设计中,除了上述原则外,生产成本往往是必须考虑的重要因素。在保证质量和达到相同的治疗目的情况下,选择适宜剂型、辅料及工艺以降低成本无论对生产者或对患者以及对于全社会均具有重要意义。药物经济学的迅速发展将加强药品价格核算在药品生产及应用中的地位。

第三节 药物制剂处方设计前工作

一个药物从合成开始到最后上市,中间要进行大量的工作,主要内容大致包括:①药理活性筛选;②初步毒理学及分析方法研究;③处方前工作;④临床研究;⑤处方与制备工艺研究;⑥申报工作。其中处方前工作在整个研制过程中占有重要地位。

处方前工作包括通过实验研究或从文献资料中获得所需科学情报资料,如药物的物理性状、熔点、沸点、溶解度、溶出速度、多晶型、 pK_a 、分配系数、物理化学性质等。这些可作为研究人员在处方设计和生产开发中选择最佳剂型、工艺和质量控制的依据,使药物不但能保持物理化学和生物学的稳定性,而且使药物制剂用于人体时,能获得较高的生物利用度和最佳药效。

处方前工作的主要任务是:①获取新药的相关理化参数;②测定其动力学特征;③测定与处方有关的物理性质;④测定新药物与普通辅料间的相互作用。由于处方前工作将为该药物制剂的开发提供决定性的参考价值,这就要求要尽可能多地获取处方前信息,要求准确且及时。

为完成好处方前工作,可通过文献检索获取情报资料。近代新发展的网络信息检索更是方便、简捷、经济,而且网络信息更新速度之快是以前所有检索工具所不及的。Internet已成为我们获取信息的最主要途径之一,现将一些与药学有关的检索工具简介如下。

一、检索引擎

1. 通用搜索引擎

Internet蕴含着丰富的信息,随着Web空间的日益庞大,为了帮助用户快捷地获取所需信息,许多公司和信息机构推出了多种Web检索工具,其中使用广泛,具有重要影响的通用检索工具地址有:①<http://www.yahoo.com>;②<http://www.google.com>;③<http://www.baidu.com>;④<http://www.infoseek.com>等。

2. 医学搜索引擎 (medical search engine)

Medical World Search (MWS)(医学世界检索) <http://www.mwssearch.com> 由 The Polytechnic Research Institute 创建。MWS 采用美国国立医学图书馆的 Unified Medical

Language System 词表, 该表融合了 30 余种生物医学词表和分类法 (包括 MeSH 词表), 约 540000 个医学主题词, 几乎能提供每个医学述评的信息。医学目录 (Medical Directory) (Medical Matrix) (医源) (<http://www.medmatrix.org/>) 由 Healthtel Corporation 创建, 是一种由概念驱动的智能检索工具, 包括 4000 多个医学网址, 分类排列。

二、光盘检索

1. IPA 光盘检索

IPA (international pharmaceutical abstracts) 是由 ASHP (美国医院药剂师学会) 1970 年推出的药学专业核心期刊, 收录了世界 750 多种杂志的文献, 在药理学、药物评价和药剂学等方面有独特优势。

2. Drugs & Pharmacology 光盘数据库 (D&P)

该数据库是荷兰 Elsevier 出版社建立的 EMBASE 系统中的药物和药理学数据库, 收录了荷兰医学文摘以及其他医学领域中有关药物和药理方面的文摘几百万条, 每季度更新约 3 万条记录以反映新进展。内容涉及药物及潜在药物的作用和用途以及药理学、药动力学和药效学的临床和实验研究, 如副作用和不良反应等各方面内容。

3. MEDLINE 光盘数据库

这是美国国立医学图书馆建立的 MEDLARS 系统中最大和使用频率最高的生物医学数据库, 收录了 1966 年以来世界上 70 个国家和地区已出版的生物医学及其相关学科期刊约 4000 种。

4. 中国生物医学文献光盘数据库 (CBMDISC)

这是中国医学科学院医学信息研究所研制的综合性医学文献数据库。收录了 1983 年以来《中文科技资料目录 (医药卫生)》的 900 多种中国期刊, 以及汇编、会议论文的文献题录, 总计 96 万多条, 内容涉及基础医学、临床医学、预防医学、药学、中医学及中药学等生物医学的各个领域。

5. 中国科技期刊光盘数据库

这是 1989 年由中国科学情报所重庆分所建立, 收录 5000 余种期刊, 其中医药期刊 800 余种, 1994 年对核心期刊做了文摘题录。

三、网络检索

1. Rxlist-The Internet Drug Index (<http://www.rxlist.com>)

Rxlist 是 Internet 上一项免费的服务。它收录了美国 4000 多种新上市或即将上市的药物、产品。该药物数据库包括药物的商品名称、普通名称和类目等信息。

1) 药物数据检索: 通过 Keyword (关键词检索) 和 Rxlist-ID (特征编号检索) Search 即可获得所查药的商品名、普通药物名、适应证、副作用和使用方法等信息。

2) The Top 200 (美国排名前 200 名的药): 依次列出美国排名前 200 位的药物处方方 (按使用频率)。分三栏, 分别为 brand name (商品名)、manufacturer (制造商) 和 generic name (仿制药品名称)。单击所要查找的 generic name, 即可得到该药的名称目录、治疗类型、临床药理、适应证及用法、禁忌证、参考文献等各种信息。

2. Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Biopharmaceutics homepage (药物动力学、药效学、生物药剂学主页)

<http://griffin.vcu.edu/~gkrishna/PK/pk.Html>。

四、电子期刊

电子期刊 (electronic journal) 是以数字形式存储在光、磁等介质上, 可通过计算机设备在本地或远程读取使用的连续出版物, 又称为数字化期刊 (digitized periodical)、在线期刊 (online journal) 等。国内比较有名的数据库电子期刊有中国学术期刊 (光盘版) 或中国期刊网 (<http://www.cnki.net>)、万方数据或万方数字化期刊 (<http://www.periodicals.com.cn>)、重庆维普或天元数据 (<http://www.tydata.com>) 等。电子期刊的优势显而易见: 检索途径多样, 读者可及时、准确获取所需信息; 成本较低, 省去了印刷、发行及邮寄等过程; 方便读者, 世界上的任何一位读者, 只要具备上网条件, 就可随时获取所需信息; 出版周期缩短, 更新及时; 投稿、审稿、发行等均在网上进行, 数据传输瞬时即可实现。

国内通过各种途径上网的电子期刊已超过 5000 种, 其中生物医学电子期刊愈千种, 全球的电子期刊高达数万种。现对几个权威生物医学电子期刊网站作一简单介绍。

1. 国外电子期刊

(1) Free Medical Journal.com 网站提供的电子期刊 (<http://www.freemedicaljournals.com>): 这是一个专门提供免费全文医学期刊目录服务的网站。在该网站上可获得近千种免费医学在线期刊目录, 可以通过主题、字母顺序、语种进行浏览。对于部分限制型期刊, 则列出所限制的时间范围 (如半年、1 年等)。

(2) 斯坦福大学 HighWire 出版社提供的电子期刊 (<http://www.highwire.org>): 它是世界上最大的提供自然科学文献全文服务的网站, 主要收集生命科学、医学、自然科学及少部分社会科学方面的出版物。目前该网站提供超过 4500 种医学电子期刊的 1200 余篇文献, 其中约 50 余篇为免费全文。该网站将这些期刊分为免费、过刊免费、付费等几种类型。通过该网站的超级链接可以进入这些期刊的主页, 其中有几百种期刊提供免费全文或摘要阅览, 如 Science、BMJ 等。

(3) 牛津大学出版社提供的电子期刊 (<http://www3.oup.co.uk/jnls/online>): 提供几百种电子期刊, 通过链接可以免费获取大量全文。

(4) 几个著名的生物医学电子期刊: Science (科学, <http://www.sciencemag.org>):

世界著名科技期刊，周刊。Science 用户分为 3 个层次：一般浏览者在进入该刊主页后，可免费阅读部分全文、现刊目录等；免费注册用户除具有一般浏览者的所有权利外，还可阅读一年前该刊的全文；订阅用户指个人订购印刷本者，这类用户在获得印刷本的同时，可拥有一个网上账号，用于及时在网上阅读全文或下载 PDF 格式的论文。

Nature(《自然》，<http://www.naturesj.com>)：世界著名科技期刊，周刊。*Nature* 现在是一个系列化刊物，除了 *Nature* 以外，还包括 *Nature Reviews*, *Drug Discovery*, *Genetics*, *Molecular Cell Biology*, *Neuroscience*, *Cancer*, *Immunology*, *Nature Biotechnology*, *Nature Cell Biology*, *Nature Neuroscience*, *Nature Immunology*, *Nature Genetics*, *Nature Medicine*, *Nature Materials*, *Nature Structural Biology* 等 16 种刊物。*Nature* 用户同 *Science* 一样，也分为三类，凡印刷本订购者在网上有权获取该刊全文，网上注册用户可阅读 1997 年以后该刊论文的摘要，而一般浏览用户仅可阅读目录及少量全文。

Cell (细胞，<http://www.cell.com>)：影响因子最高的医学期刊。该网站提供 *Cell* 杂志 1996 年至今的全文及 1974—1995 年论文的摘要。用户可通过作者或关键词入口检索所需文献。免费注册用户可获取所有摘要，一般浏览用户仅可阅读目录。

British Medical Journal (英国医学杂志，<http://bmj.com>)：世界上最有影响的医学期刊之一，周刊。该网站提供 1994 年以来 BMJ 的论文全文，几乎均可免费阅览。检索入口包括作者、题名或自由词等。

(5) *Journal of the American Medical Association* (<http://jama.ama-assn.org>)：JAMA (美国医学会杂志) 为周刊。美国医学会 (AMA) 还编辑出版 *Archives of Internal Medicine*, *Archives of Dermatology*, *Archives of Facial Plastic Surgery*, *Archives of Family Medicine*, *Archives of General Psychiatry*, *Archives of Neurology*, *Archives of Ophthalmology*, *Archives of Surgery*, *Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine* 等系列刊。在 AMA 网站检索上述期刊 1998 年以后的内容。

(6) *New England Journal of Medicine* (新英格兰医学杂志，<http://www.nejm.org>)：世界著名医学期刊之一，周刊。该网站提供 NEJM 1975—1992 年的摘要及 1993 年以后的全文。网上注册用户可阅读出版 6 个月以后的全文，现刊全文限印刷本订户或付费用户。

(7) *Lancet* (柳叶刀，<http://www.thelancet.com>)：世界著名医学期刊之一，周刊。该网站提供 *Lancet* 1993 年至今的全文。网上注册用户有权阅读几乎所有全文 (包括近期全文)。检索途径之一为引文作者。

2. 中文电子期刊

(1) 中国期刊网 (<http://www.cnki.net/index4.htm>)：1996 年 12 月由清华大学主办的《中国学术期刊 (光盘版)》CAJ-CD 出版，1999 年 6 月上因特网，称为《中国期刊网》。《中国期刊网》收录 1994 年至今的 6600 种学术类核心与专业特色中英文期刊全文，累积全文 500 多万篇，题录 1500 万余条。内容覆盖理工 A (数理科学)、理工 B (化学、化工、能源与材料)、理工 C (工业技术)、农业、医药卫生、文史哲、经济政治与法律、教育与社会科学、电子技术与信息科学。分九大专辑，126 个数据库，网上