



药用辅料 应用指南



主编 姚 静

中国医药科技出版社

药用辅料应用指南

Application directory of pharmaceutical excipients

主审 平其能 周建平

主编 姚 静

编者 (按姓氏笔画排序)

李 战 杨 燕 张自强

姚 静 韩海岭

中国医药科技出版社

内 容 提 要

本书包括五个部分。第一部分和第二部分主要介绍《中国药典》2010年版、USP、JP和EP收录的常用制剂成型辅料和附加剂的理化性质、药剂学中应用及范围、药典标准、安全性、注意事项、生产厂商等内容；第一部分包括液体制剂溶剂、半固体制剂基质、辅助压片类、包衣类和释放阻滞类辅料；第二部分包括pH调节剂和缓冲剂、防腐剂 and 抑菌剂、抗氧化剂和抗氧化增效剂、着色剂、矫味剂、表面活性剂和乳化剂等辅料。第三部分着重介绍了一些市售的预混辅料和物理改性辅料。第四部分介绍了磷脂及其衍生物、透明质酸及其衍生物、环糊精及其衍生物、壳聚糖及其衍生物等新型药用辅料的一般性质、药剂学中的应用等。第五部分对目前辅料的相关法规进行了介绍。本书适合药品研发、生产、检验人员使用，也适合药学院校师生参考使用。

图书在版（CIP）编目

药用辅料应用指南/姚静主编. —北京：中国医药科技出版社，2011.8

ISBN 978 - 7 - 5067 - 5046 - 2

I. ①药… II. ①姚… III. ①制剂 - 辅料 IV. ①Q460.4

中国版本图书馆CIP数据核字（2011）第102442号

美术编辑 陈君杞

版式设计 郭小平

出版 中国医药科技出版社

地址 北京市海淀区文慧园北路甲22号

邮编 100082

电话 发行：010 - 62227427 邮购：010 - 62236938

网址 www.cmstp.com

规格 A4

印张 21 $\frac{1}{4}$

字数 487千字

版次 2011年8月第1版

印次 2011年8月第1次印刷

印刷 北京高岭印刷有限公司

经销 全国各地新华书店

书号 ISBN 978 - 7 - 5067 - 5046 - 2

定价 58.00元

本社图书如存在印装质量问题请与本社联系调换

前 言

药用辅料是药物制剂的重要组成成分，也是影响药品质量、安全性和有效性的重要物质。《中国药典》2010年版将药用辅料定义为在药品生产和处方调配时所用的赋形剂和附加剂，是除了活性成分以外，在安全性方面已进行合理的评估，且包含在药物制剂中的物质。因此药物活性的充分发挥不仅取决于有效成分的含量与纯度，合理配方的制剂也是发挥理想疗效的一个重要方面。辅料的研发与应用已成为现代制剂生产中重要的一环。

随着剂型改进与新剂型、新品种创新工作的深入开展，新型药用辅料的开发及应用迫在眉睫；药用辅料也不再被简单地认为是无活性的物质，其质量控制、标准制订和使用监管引起各国广泛重视。2005年7月，国家食品药品监督管理局起草了《药用辅料管理办法》的征求意见稿；2006年3月国家食品药品监督管理局在充分征求各方面意见的基础上，制定了《药用辅料生产质量管理规范》；2010年版《中国药典》不仅修订了原收载药用辅料的标准，大幅提升了辅料安全性控制水平和要求，还扩大了品种收载范围，新收载了62个在制剂生产中的常用辅料，这明显对辅料的重视提到了一个新的高度。

现阶段欧洲、美国辅料生产公司的发展十分迅速，出现了功能性辅料和预混型辅料，极大的推动了辅料的应用。其中预混型辅料因其独特的用途、优良的品质受到越来越多的重视，也是当前辅料创新的主要方向之一。发达国家药用辅料向生产专业化、品种系列化、应用科学化迅速发展；相比之下，我国药品辅料工业的市场竞争力不足，面临严峻挑战。

本书包括制剂成型辅料、制剂中的附加辅料、预混辅料和物理改性辅料、新型药用辅料和辅料相关法规五个章节。第一章和第二章主要针对《中国药典》2010年版收载的辅料，并补充了部分《中国药典》未收载，但在国外药典收载的药剂学上的常用辅料；主要介绍辅料的名称、理化性质、药剂学中应用及范围、药典标准、安全性、注意事项、生产厂商等，并根据美国FDA的网站提供的信息，总结了目前辅料在一些市售制剂中的最高用量。第三章介绍了一些能够改善片剂成型及调控药物释放（如包衣类）的预混辅料和物理改性辅料。经优化组合以及专业化定制设计的具有独特用途的预混辅料必将促进国内制药工业的发展，同时对于药品的研究开发、工艺革新也有很好的参照作用。第四章介绍了几种在微粒给药系统、靶向给药系统等中应用较广泛、发展相对较成熟的新型药用辅料，包括磷脂及其衍生物、透明质酸及其衍生物、环糊精及其衍生物、壳聚糖及其衍生物，对新剂型与新制剂开发也很有裨益。第五章介绍目前辅料的相关法规，为辅料的研发、生产及药物的研发、应用及生产、质量控制提供参考。本书可作为药学、医学、高分子材料学等领域的研究生、本

科生和科技工作者参考工具书，亦为药用辅料生产企业和药品生产企业提供方便。

本书在编写过程中，得到中国药科大学平其能教授和周建平教授的大力支持，在百忙之中认真审阅，提供了大量宝贵建议，是本书质量提升的一个重要原因；倪江、张莉、杨晖等硕士研究生在资料收集、整理、校对中提供大量帮助，特此致谢。

辅料发展日新月异，加之工作量大、编写时间仓促，难免有不够完善和错误之处，衷心希望专家和读者批评指正。

姚 静

2011 年 5 月

使用须知

一、编排方式

本书分为五章。第一章和第二章以《中国药典》2010年版收载的辅料为主，并补充了部分《中国药典》未收载，但在国外药典收载的药剂学上的常用辅料；主要介绍辅料的名称、理化性质、药剂学中应用及范围、药典标准、安全性、注意事项、生产厂商等。此外，在这两章中，按作用将药用辅料进行分类，并在每节的概述部分阐述定义、作用机制、分类、选用原则以及各国药典收载情况等。第三章着重介绍了一些能够改善片剂成型及调控药物释放（如包衣类）的预混辅料和物理改性辅料。第四章介绍了包括磷脂及其衍生物、透明质酸及其衍生物、环糊精及其衍生物、壳聚糖及其衍生物的新型药用辅料。第五章介绍目前辅料的相关法规。

二、名称

包括通用名和别名，通用名则采用《中国药典》2010年版（Ch. P 2010）、《欧洲药典》（EP 6.2）、《英国药典》（BP 2009）、《日本药局方》（JP 15）和《美国药典和国家处方集合订本》（USP 34 - NF29）上收载的名称；别名则主要采用较常见的别名，也包括常见的英文缩写、商品名和化学名等。

三、理化性质

包括分子式与分子量、结构式、CAS号以及外观、溶解性等理化性质。

（1）分子式与分子量以及结构式 主要依据各国药典收载的内容。各国药典均未明确说明的辅料或有争议的问题，尽量以权威资料为准。

（2）CAS号 收载了各辅料的CAS号，便于相关查询。若《中国药典》的CAS号与其他药典的不同时，本书以《中国药典》为准。

（3）外观与溶解性等 主要采用《中国药典》2010年版的内容，并根据文献补充了部分对药剂学研究有指导意义的内容。

（4）溶解度采用下列术语来表示：

极易溶解 指溶质1g（1ml）在溶剂不到1ml中溶解；

易溶 指溶质1g（1ml）在溶剂1~10ml中溶解；

溶解 指溶质1g（1ml）在溶剂10~30ml中溶解；

略溶 指溶质1g（1ml）在溶剂30~100ml中溶解；

微溶 指溶质1g（1ml）在溶剂100~1000ml中溶解；

极微溶解 指溶质1g（1ml）在溶剂1000~10000ml中溶解；

几乎不溶或不溶 指溶质1g（1ml）在溶剂10000ml中不能完全溶解。

四、药典标准

列表表述并对比了各国药典标准，内容包括各个药典中涉及的检验项目。这些标准来自《中国药典》

2010 年版 (Ch. P 2010)、《欧洲药典》(EP 6.2)、《日本药局方》(JP 15) 和《美国药典和国家处方集合订本》(USP 34 – NF29)。

五、药剂中使用及范围

主要阐述辅料在药剂中的应用，对一些近年应用广泛的高分子材料等辅料作了较详细的介绍。此外，列表总结了目前部分美国 FDA 官方网站 (<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/iig/index.cfm>) 中辅料在一些市售制剂中的最高用量，供参考；并且为方便读者，在附录中列出了剂型的中英文对照表。由于网站上的数据可能会不定期更新，因此，还是希望读者在必要时登录美国 FDA 官方网站上参阅最新数据。

六、安全性

主要介绍辅料的毒副作用、不良反应等。部分辅料列有 LD₅₀ 等数据。

七、注意事项

主要介绍辅料的稳定性、配伍禁忌以及贮存条件。

八、生产厂商

主要提供一些国内和国外的辅料生产厂商，对食品级、化学试剂级和药用级分类列出。

九、其他

第三章预混辅料和物理改性辅料中各个辅料的数据主要来自辅料生产厂商提供的资料，并增加了制剂应用特性和应用实例的项目。

第四章新型药用辅料则以综述的形式，介绍了各辅料及其衍生物的研究进展及应用。

第五章药用辅料应用和申报的相关法规则是参考目前 SFDA 和国外医药管理机构对辅料使用的一些指导原则进行整理和总结，并在附录中列出了现行《药用辅料生产质量管理规范》，供参考。

目 录

第一章 制剂成型辅料..... 1

第一节 液体制剂溶剂..... 1

一、概述..... 1

（一）溶解作用及其原理..... 1

（二）影响溶解的因素..... 1

（三）常用溶剂种类..... 2

（四）增溶、助溶和潜溶..... 2

（五）药典收载情况..... 3

二、常见品种..... 3

（一）注射用水..... 3

（二）纯化水..... 4

（三）乙醇..... 5

（四）甘油..... 8

（五）丙二醇..... 10

（六）异丙醇..... 13

（七）聚乙二醇 400..... 14

（八）聚乙二醇 600..... 15

（九）精制玉米油..... 16

（十）大豆油..... 17

（十一）橄榄油..... 19

（十二）二甲基亚砷..... 20

（十三）油酸乙酯..... 21

第二节 半固体制剂的基质..... 22

一、概述..... 22

（一）软膏基质..... 22

（二）栓剂基质..... 24

（三）滴丸基质..... 24

（四）药典收载情况..... 24

二、常见品种..... 25

（一）石蜡..... 25

（二）白蜂蜡..... 26

（三）白凡士林..... 27

（四）黄凡士林..... 28

（五）羊毛脂..... 29

（六）硬脂酸..... 31

（七）混合脂肪酸甘油酯..... 33

（八）二甲硅油..... 33

（九）轻质液状石蜡..... 35

（十）巴西棕榈蜡..... 36

（十一）聚乙二醇（固态级别）..... 37

（十二）氢化蓖麻油..... 40

第三节 辅助压片类..... 41

一、概述..... 41

（一）微粉学性质对压片工艺的影响..... 41

（二）片剂成型理论..... 42

（三）常用辅助压片辅料的分类..... 44

（四）辅助压片辅料的选用..... 45

（五）药典收载情况..... 47

二、常见品种..... 48

（一）预胶化淀粉..... 48

（二）淀粉..... 50

（三）糊精..... 51

（四）硫酸钙..... 52

（五）微晶纤维素..... 53

（六）轻质氧化镁..... 56

（七）麦芽糊精..... 57

（八）乳糖..... 59

（九）甘露醇..... 62

（十）聚维酮..... 65

（十一）海藻酸钠..... 68

（十二）黄原胶..... 70

（十三）羧甲基纤维素钠..... 71

（十四）白陶土..... 73

（十五）硅酸镁铝..... 74

（十六）交联羧甲基纤维素钠..... 76

（十七）交联聚维酮..... 77

（十八）羧甲基淀粉钠..... 79

（十九）硬脂酸镁..... 80

(二十) 硬脂酸钙	82	(六) 枸橼酸	130
(二十一) 氢化大豆油	83	(七) 酒石酸	132
(二十二) 二氧化硅	84	(八) 氢氧化钠	133
第四节 包衣类和释放阻滞类	87	(九) 三乙醇胺	135
一、概述	87	(十) 浓氨溶液	136
(一) 包衣类	87	(十一) 盐酸	137
(二) 释放阻滞类	88	(十二) 稀盐酸	139
(三) 药典收载情况	90	(十三) 硫酸	139
二、常见品种	91	(十四) 磷酸	140
(一) 甲基纤维素	91	(十五) 乳酸	142
(二) 乙基纤维素	93	第二节 防腐剂和抑菌剂	143
(三) 羟丙纤维素	95	一、概述	143
(四) 羟丙甲纤维素	97	(一) 防腐剂和抑菌剂的作用机理	144
(五) 醋酸纤维素	101	(二) 防腐剂和抑菌剂的分类	144
(六) 纤维醋法酯	103	(三) 防腐剂和抑菌剂的选用原则	144
(七) 聚甲基丙烯酸酯	104	(四) 药典收载情况	145
(八) 玉米朮	111	二、常见品种	146
(九) 山嵛酸甘油酯	111	(一) 苯甲酸钠	146
(十) 聚乙烯醇	113	(二) 硫柳汞	147
(十一) 卡波姆	115	(三) 羟苯乙酯	148
(十二) 果胶	118	(四) 羟苯丁酯	149
参考文献	119	(五) 羟苯丙酯	151
第二章 制剂的附加辅料	121	(六) 羟苯甲酯	153
第一节 pH 调节剂和缓冲剂	121	(七) 羟苯丙酯钠	155
一、概述	121	(八) 羟苯甲酯钠	156
(一) pH 值的理论计算和实验		(九) 山梨酸	156
测定	121	(十) 苯甲醇	157
(二) 缓冲溶液及缓冲机理	121	(十一) 三氯叔丁醇	159
(三) 常用 pH 调节剂和缓冲液的		(十二) 苯扎氯铵	161
种类	122	(十三) 苯扎溴铵	162
(四) pH 调节剂和缓冲剂的作用和		(十四) 苯甲酸	163
选用原则	122	(十五) 山梨酸钾	164
(五) 药典收载情况	124	第三节 抗氧剂和抗氧增效剂	165
二、常见品种	124	一、概述	165
(一) L-苹果酸	124	(一) 药物氧化反应机理	165
(二) DL-苹果酸	125	(二) 影响氧化作用的因素	166
(三) 富马酸	126	(三) 常用的抗氧剂的种类	167
(四) 醋酸	127	(四) 抗氧增效剂	167
(五) 醋酸钠	129	(五) 药典收载情况	168
		二、常见品种	168

(一) 亚硫酸氢钠	168	(一) 果糖	196
(二) 焦亚硫酸钠	169	(二) 蔗糖	197
(三) 依地酸二钠	170	(三) 单糖浆	199
(四) 依地酸钙钠	172	(四) 甜菊素	200
(五) 硫代硫酸钠	173	(五) 阿司帕坦	200
(六) 维生素 C	174	(六) 乙酸乙酯	202
(七) 维生素 E	176	(七) 环拉酸钠	203
(八) L-亮氨酸	178	(八) 麦芽糖	204
(九) L-异亮氨酸	179	(九) 木糖醇	205
(十) L-精氨酸	180	(十) 糖精钠	206
(十一) 丁羟茴醚	181	第六节 表面活性剂和乳化剂	208
(十二) 丁羟甲苯	182	一、概述	208
第四节 着色剂	183	(一) 表面活性剂的基本性质	208
一、概述	183	(二) 乳化剂及其作用	209
(一) 色彩在药物制剂中的价值	183	(三) 常用表面活性剂的种类	209
(二) 色彩的基本理论	184	(四) 乳化剂的选用	210
(三) 常用着色剂种类	184	(五) 药典收载情况	210
(四) 着色剂的选用	185	二、常见品种	211
(五) 药典收载情况	185	(一) 十二烷基硫酸钠	211
二、常见品种	185	(二) 蛋黄卵磷脂	212
(一) 紫氧化铁	185	(三) 大豆磷脂	213
(二) 黑氧化铁	186	(四) 泊洛沙姆 188	214
(三) 棕氧化铁	186	(五) 月桂山梨坦 (司盘 20)	215
(四) 红氧化铁	187	(六) 棕榈山梨坦 (司盘 40)	216
(五) 黄氧化铁	188	(七) 硬脂山梨坦 (司盘 60)	217
(六) 二氧化钛	189	(八) 油酸山梨坦 (司盘 80)	218
(七) β -胡萝卜素	190	(九) 三油酸山梨坦 (司盘 85)	220
(八) 靛蓝	191	(十) 聚山梨酯 20	221
(九) 叶绿素	192	(十一) 聚山梨酯 40	222
(十) 胭脂红	192	(十二) 聚山梨酯 60	223
(十一) 亮蓝	193	(十三) 聚山梨酯 80	224
(十二) 柠檬黄	193	(十四) 胆固醇	227
第五节 矫味剂	194	(十五) 阿拉伯胶	228
一、概述	194	(十六) 琼脂	229
(一) 苦味的形成原理和常用矫味		(十七) 蔗糖硬脂酸酯	231
方法	194	第七节 其他辅料	231
(二) 矫味剂的分类	194	一、概述	231
(三) 矫味的意义和选用原则	195	(一) 透皮促进剂	231
(四) 药典收载情况	196	(二) 增塑剂	232
二、常见品种	196	(三) 胶囊材料	233

(四) 药典收载情况	234	(一) 卵磷脂	259
二、常见品种	234	(二) 磷脂酰乙醇胺	260
(一) 月桂氮酮	234	(三) 磷脂酰丝氨酸	261
(二) 邻苯二甲酸二乙酯	235	(四) 溶血磷脂	261
(三) 明胶空心胶囊	236	(五) 鞘磷脂	262
(四) 肠溶明胶空心胶囊	237	(六) 磷脂酰甘油	262
参考文献	237	(七) 磷脂酰肌醇	262
第三章 预混辅料和物理改性辅料	239	三、合成磷脂	262
一、概述	239	四、磷脂衍生物	264
二、片剂改善类	240	(一) 氢化大豆卵磷脂	264
(一) Cellactose® 80	240	(二) 亲水性磷脂衍生物	264
(二) StarLac®	242	(三) 活化磷脂	266
(三) RetaLac®	244	五、磷脂及其衍生物的应用进展	266
(四) 直压甘露醇颗粒	245	(一) 作乳化剂	266
(五) 功能型乳糖	248	(二) 作脂质体的膜材	267
(六) Avicel® HFE-102	251	(三) 作药物磷脂复合物的载体	268
(七) Avicel® DG	252	(四) 作栓剂基质	269
(八) Avicel® CL/RC	252	(五) 作吸收促进剂	269
(九) 二氧化硅二甲硅油混合物	253	参考文献	269
(十) Di-Pac®	253	第二节 透明质酸及其衍生物	270
(十一) Ludipress®	254	一、透明质酸	271
(十二) Ludipress® LCE	254	(一) 名称及结构	271
(十三) MicroceLac® 100	254	(二) 制法	271
三、包衣类	254	(三) 一般性质	272
(一) Surelease®	254	(四) 药物制剂中应用	272
(二) Aquacoat®	255	(五) 安全性与毒性研究	272
(三) Aquacoat® ECD	255	(六) 药典要求	272
(四) Aquacoat® CPD	255	(七) 主要生产厂家	273
(五) OPADRY®	255	二、透明质酸衍生物	273
(六) Kollicoat® SR 30D	256	(一) 化学修饰方法	273
四、其他类型	256	(二) HA 寡糖的制备方法	275
(一) Avicel® RC-591	256	三、透明质酸及其衍生物的应用	
(二) Avicel® CE-15	256	进展	276
参考文献	256	(一) 作眼用制剂的载体	276
第四章 新型药用辅料	257	(二) 作为药物的载体	276
第一节 磷脂及其衍生物	257	(三) 作植入材料	278
一、概述	257	(四) 其他	278
二、天然磷脂	259	参考文献	278
		第三节 环糊精及其衍生物	279
		一、 β -环糊精	281

第五章 药用辅料应用和申报的相关

(三) 日本药用辅料的管理情况	307	其他主要参考文献	310
二、国内药用辅料的管理	307		
第三节 国内药用辅料生产、管理和		附录	311
GMP 管理规范	308	附录 1 药用辅料生产质量管理	
一、目前药用辅料生产管理现状	308	规范	311
二、药用辅料实行 GMP 认证的		附录 2 剂型的中英文对照表	319
必要性	308	附录 3 英文缩略语对照表	323
三、药用辅料生产质量管理规范		附录 4 罗盖特公司注射用无热原	
制定及特点	308	系列产品	327
四、药用辅料生产质量管理规范	309		
参考文献	309		

第一章 制剂成型辅料

根据物质形态分，药物制剂可分为气体制剂（如气雾剂、喷雾剂等）、液体制剂（如溶液剂、混悬剂等）、半固体制剂（如软膏剂、凝胶剂等）和固体制剂（如片剂、散剂、胶囊剂等）四大类。

因此，把构成各类制剂基本骨架的材料，统称为制剂成型辅料，如液体制剂的成型辅料为溶剂或分散介质。而固体制剂的成型辅料按其作用又分为辅助压片类、包衣类和释放阻滞类。

第一节 液体制剂的溶剂

一、概述

狭义的溶剂是指可溶解固态、液态、气态溶质的形成溶液的液体介质。广义的溶剂还包括分散媒和浸出溶剂，即所有将溶质以颗粒、液滴、胶粒、分子、离子等形式分散，及使药物有效成分浸出、提取而分散的液体介质统称溶剂。溶剂对制剂质量有很大的影响，在固体和半固体制剂的制备过程常需要溶剂来分散原辅料，在液体制剂中溶剂占更大比例并决定了最终产品的性质，所以需要研究溶剂的性质和应用进行系统的研究。

（一）溶解作用及其原理

溶解作用的实质是溶剂分子克服溶质分子间的内聚力，或溶剂分子与溶质分子间结合力大于溶质分子间结合力，使溶质以分子或离子状态分散于溶剂中，形成均相溶液的过程。一般情况下，形成的均相溶液体系处于动力学和热力学稳定状态。

溶剂选用原则是：“相似相溶”，即根据溶质极性强弱选择相应极性的溶剂。①极性溶剂介电常数大，能减弱溶质中正负电荷间吸引力，形成离子-偶极子结合；同时溶剂分子也常与溶质分子发生偶极作用或形成氢键结合，使溶质“水化”

而溶解。②半极性溶剂能诱导非极性溶质分子产生一定程度的极性，增加其溶解度。③非极性溶剂偶极短，缔合程度低，不能溶解极性溶质，依靠范德华力使非极性溶质分子保留在溶剂中。

溶剂的选用还应符合以下条件：①具有良好的物理化学稳定性，不影响药物的理化性质和体内行为；②安全无毒，临床顺应性好；③价廉易得，易于运输保存。

特定药物在具体溶剂中的溶解度可以从默克索引等文献中查得，也可以根据药典规定的溶解度测定方法进行测定。相应的经验计算公式主要有分子表面积法、熔点法和分配系数法。

（二）影响溶解的因素

溶解度指在一定温度下药物溶解在溶剂中达到饱和时的浓度，是反映药物在溶剂中溶解性能的重要指标。影响溶解度的主要因素主要有：

1. 溶剂的性质

溶解能力主要与溶质与溶剂间的相互作用力有关，主要表现为溶质与溶剂的极性、介电常数、溶剂化作用、缔合、形成氢键等。溶剂的介电常数大小反映溶剂分子的极性大小，可在一定程度上预测药物的溶解性。例如，水的介电常数为 80.4，是强极性溶剂，可溶解无机盐、有机盐等水溶性大的溶质；乙醇的介电常数为 25.1，是弱极性溶剂，可溶

解蓖麻油、蜡等水溶性小的溶质；氯仿的介电常数为 2.24，是非极性溶剂，可溶解脂肪、石蜡和烃类等水难溶性溶质。

2. 药物的性质

药物的结构、极性、分子量、晶型等理化性质直接影响溶解度的大小。一般情况下，盐类药物的水溶性好，而弱酸和弱碱药物的较差；后者可通过调节溶液体系的 pH 值使药物成盐，从而提高溶解度。

不同晶型的药物晶格能不同，溶解度也不同。例如，那格列奈 B、H 和 S 三种晶型的溶解度不同，S 晶型和 H 晶型的溶解度明显大于 B 晶型。

3. 温度

温度对溶解度的影响取决于溶解过程是吸热还是放热，具体的关系可用公式 1-1-1 表示：

$$\ln \frac{S_2}{S_1} = \frac{\Delta H_s}{R} \left(\frac{1}{T_1} - \frac{1}{T_2} \right) \quad \text{式 1-1-1}$$

其中， S_1 和 S_2 为在 T_1 和 T_2 温度下的溶解度； ΔH_s 为溶解焓； R 为摩尔气体常数。

增溶操作过程中也常加热增加溶解量，但必须在增溶剂的浊点以下。如吐温 -20 为 90℃，吐温 -60 为 76℃，吐温 -80 为 93℃

4. 其他相互作用

氢键的形成对药物溶解度影响很大：药物分子与溶剂分子之间形成氢键，则在极性溶剂中的溶解度增大；药物分子间形成氢键，则在极性溶剂中的溶解度减小，在非极性溶剂中的溶解度增大。此外，药物分子的溶剂化、水合作用和同离子效应也会影响溶解度。

溶出速度是指单位时间单位面积上药物溶解进入溶液主体的量，固体在液体中的溶出速度主要受扩散控制，可用 Noyes - Whitney 方程预测：

$$\frac{dC}{dt} = KA (C_s - C) \quad \text{式 1-1-2}$$

$$K = \frac{D}{Vh} \quad \text{式 1-1-3}$$

其中， dC/dt 为溶出速度； A 为固体的表面积； C_s 为溶质在溶出介质中的溶解度； C 为 t 时间

溶液中溶质的浓度； K 为溶出速度常数； D 为溶质在溶出介质中的扩散系数； V 为溶出介质的体积； h 为扩散层的厚度。

(三) 常用溶剂种类

溶剂的分类方法有很多，按理化性质可分为极性、半极性和非极性溶剂；按是否含水可分为水性和非水性溶剂；按毒性可分为一类、二类、三类和四类溶剂。这里主要按用途，可分为以下几类：

1. 溶剂 将溶质以离子或分子状态分散的液体介质，如水、低分子醇类、动植物油、低分子聚乙二醇等。液体制剂的溶剂又根据不同给药途径进一步细分。如水、乙醇、甘油、动植物油、二甲基亚砷等常用于外用溶剂；水、乙醇、甘油常用于口服用溶剂；注射用溶剂对安全性、刺激性和稳定性有更严格要求，且必须使用注射级别。

2. 分散媒 指混悬液和乳液中的分散介质，主要有水相和油相两大类，也有使用混合介质达到特定需要。分散媒不发生溶解作用，分散相以固态颗粒和液态乳滴形态存在，属于非均相体系，需要借助其他辅料和力来保持动力学和热力学稳定性。

3. 浸出溶剂 根据药物的理化性质的不同，常使用水、乙醇、乙醚、氯仿等不同极性介质浸出有效成分。水是最常用的浸出溶剂之一，它对极性物质，如生物碱盐、苷、水溶性有机酸、鞣质、糖类、氨基酸等都有较好溶解性能。乙醇也是常用溶剂之一，选用不同比例乙醇与水的混合物作浸出溶剂，有利于不同成分的浸出。浸出溶剂不一定存留在最终产物中，选用的范围稍广。

(四) 增溶、助溶和潜溶

增溶是指药物由于表面活性剂形成胶团，而在溶剂中溶解度增大，形成缔合胶体溶液。胶团结构上可分为在外的亲水基（栅状层）和在内的疏水基（烃核中心），根据“相似相溶原理”，极性溶质溶于栅状层，非极性溶质溶于烃核中心，

中等极性溶质溶于两者之间。

增溶剂指起增溶作用的表面活性剂，可分为阴离子、阳离子和非离子表面活性剂。阴离子型增溶剂主要用于外用制剂，如肥皂类、硫酸化物和磺酸化物等；阳离子型增溶剂毒性大，制剂中少用；非离子型增溶剂可用于内服、外用和注射等不同给药途径，如吐温类、卖泽类和聚氧乙烯脂肪醇醚类等。

助溶是指药物在助溶剂的作用下，在溶剂中溶解度增大。助溶剂通常是低分子化合物，不是胶体物质或表面活性剂。增溶的机理包括：络合、形成复盐、分子缔合、复分解形成可溶性盐；即助溶剂与药物按上述四种途径结合，形成复合物，复合物在液体中的溶解度较大。助溶剂的种类和用量与药物的结构和性质密切相关，常用的助溶剂包括有机酸及其盐、酰胺或胺类化合物、多聚物、酯类和多元醇等。具体应用见表1-1-1。

表 1-1-1 常用助溶剂

药物	助溶剂
茶碱	乙二胺、烟酰胺、苯甲酸钠
巴比妥	乌拉坦
安络血	水杨酸钠、烟酰胺、乙酰胺
地高辛	醋酸酯
氢化可的松	苯甲酸钠，邻、对、间羟基苯甲酸钠
碘	碘化钾、聚乙烯吡咯烷酮
盐酸奎宁	乌拉坦、尿素
咖啡因	苯甲酸钠、水杨酸钠、对氨基苯甲酸钠

潜溶是指当混合溶剂中各溶剂达某一比例时，药物的溶解度出现极大值的现象，这种混合溶剂称为潜溶剂。使用两种或两种以上混合溶剂能提高难溶药物的溶解度，主要基于不同种类的溶剂对药物分子的不同结构具有特殊的亲和力，可能存在采用某一比例的混合溶剂最适合药物分子分散。常用乙醇、甘油、丙二醇、聚乙二醇等以一定比例与水混合组成潜溶剂，例如苯巴比妥在90%乙醇中有最大溶解度。

(五) 药典收载情况

- 1. Ch. P2010 注射用水*、灭菌注射用水*、纯化水*、乙醇*、甘油、丙二醇、异丙醇、聚乙二醇400、聚乙二醇600、精制玉米油、大豆油、氢化大豆油、氢化蓖麻油、橄榄油、二甲基亚砷、油酸乙酯。
- 2. USP34 - NF29 注射用水[△]、纯化水[△]、乙醇[△]、甘油[△]、丙二醇[△]、异丙醇[△]、大豆油[△]、氢化大豆油、橄榄油、聚乙二醇、苯甲醇、三醋酸甘油酯[△]、油酸乙酯、肉豆蔻酸异丙酯、棉子油、玉米油、花生油、芝麻油。
- 3. EP6.2 注射用水、纯化水、乙醇、甘油、丙二醇、异丙醇、精制玉米油、大豆油、氢化大豆油、橄榄油、苯甲醇、二甲基亚砷、二甲基乙酰胺、油酸乙酯、苯甲酸苄酯、肉豆蔻酸异丙酯、芝麻油。
- 4. JP15 注射用水、纯化水、乙醇、甘油、丙二醇、异丙醇、PEG400、大豆油、橄榄油、苯甲醇、苯甲酸苄酯、玉米油、芝麻油、花生油。

二、常见品种

(一) 注射用水

- 1. 名称
【通用名】注射用水 (Ch. P); Water for injections (EP, BP); Water for injection (USP, JP)
【别名】重蒸馏水
- 2. 理化性质
【分子式与分子量】H₂O; 18.02
本品经纯化水蒸馏所得，为无色澄明液体，无臭无味。熔点为0℃，沸点为100℃。本品可混溶于多数极性溶剂。相对密度为0.9971 (25℃)，解离常数为1.008 × 10⁻¹⁴ (25℃)，黏度为0.89mPa·s (25℃)。
- 3. 药典标准

* 《中国药典》第二部正文品种第一部分收载的品种，下同。
△ USP 34 - NF29 中收载的品种，下同。

表 1-1-2 注射用水的药典标准

检查项目	Ch. P 2010	EP 6.2	JP 15	USP 34 - NF29
性状	+	+	/	/
pH 值	5.0 ~ 7.0 (0.3% 饱和氯化钾)	/	符合规定	/
氧化物	/	符合规定	/	/
氯化物	/	符合规定	符合规定	/
硫酸盐	/	符合规定	符合规定	/
氨	≤0.00002%	≤0.2ppm	≤0.05mg/L	/
钙和镁	/	符合规定	/	/
硝酸盐	≤0.000006%	≤0.2ppm	符合规定	/
铝	/	≤10ppb	/	/
亚硝酸盐	≤0.000002%	/	符合规定	/
电导率	符合规定	符合规定	/	符合规定
总有机碳	≤0.50mg/L	≤0.50mg/L	≤0.50mg/L	符合规定
不挥发物	≤0.01mg/ml	符合规定	符合规定	/
微粒	/	符合规定	/	/
重金属	≤0.00001%	≤0.1ppm	符合规定	/
高锰酸钾还原物	/	/	符合规定	/
无菌	/	符合规定	符合规定	/
细菌内毒素	<0.25EU/ml	<0.25IU/ml	<0.25EU/ml	<0.25EU/ml
微生物限度	≤10 个/100ml	/	/	/
可引出量	/	/	符合规定	/

4. 药剂中应用及范围

本品主要用作溶剂，适用于制备通过注射途径给药的制剂。

5. 安全性

本品安全，但摄入过量能导致水中毒，同时使电解质平衡发生紊乱。注射给药其毒性略大于生理盐水或林格溶液。LD₅₀（小鼠，IP）：25g/kg。

6. 注意事项

本品能与易水解成分反应，与碱金属发生剧烈反应，与碱性金属及其氧化物快速反应，可与无水盐形成各种水合物，还能与某些有机材料和碳化钙反应。本品在密闭容器中保存。

（二）纯化水

1. 名称

【通用名】纯化水（Ch. P）；Purified water（USP, JP, BP）；Water, purified（EP）

【别名】氧化氢

2. 理化性质

【分子式与分子量】H₂O；18.02

本品为饮用水经蒸馏法、离子交换法、反渗透法或其他适宜的方法制得的制药用水，不含任何添加剂。本品为无色澄明液体，无臭无味。熔点为 0℃，沸点为 100℃。本品可混溶于多数极性溶剂。相对密度为 0.9971（25℃），解离常数为 1.008 × 10⁻¹⁴（25℃），黏度为 0.89mPa·s（25℃）。

3. 药典标准