

“十三五”制药类、生物技术类、药学类专业规划教材

药剂学

YAOJI XUE



林宁◎主审
李威 揭晶◎主编

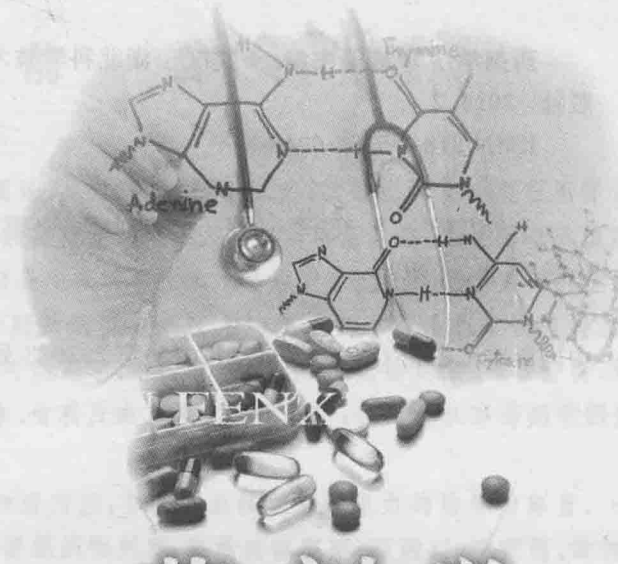
供药学、制药工程、药物制剂、药物分析、生物制药、医药营销、生物工程等专业用

长江出版传媒



湖北科学技术出版社

“十二五”制药类、生物技术类、药学类专业规划教材



药剂学

YAOJI XUE

◎主 审 林 宁

◎主 编 李 威 揭 晶

◎副主编 刘冬琳 张勇钢 周先云

◎编 者 (以姓氏拼音为序)

黄 红	武汉职业技术学院
揭 晶	武汉生物工程学院
李 威	武汉生物工程学院
林 静	湖北理工学院
林 宁	湖北中医药大学
刘冬琳	武汉生物工程学院
张勇钢	武汉生物工程学院
周先云	鄂州职业大学

图书在版编目(CIP)数据

药剂学 / 李威等主编. —武汉: 湖北科学技术出版社, 2014. 2

ISBN 978-7-5352-6348-3

I. ①药… II. ①李… III. ①药剂学—高等职业教育—教材 IV. ①R94

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2013)第 293033 号

责任编辑:冯友仁

封面设计:戴旻

出版发行:湖北科学技术出版社

电话:027-87679447

地址:武汉市雄楚大街 268 号

邮编:430070

(湖北出版文化城 B 座 13-14 层)

网址:<http://www.hbstp.com.cn>

印刷:武汉珞珈山学苑印刷有限公司

邮编:430072

787mm × 1092mm

1/16

23 印张

580 千字

2014 年 2 月第 1 版

2014 年 2 月第 1 次印刷

定价:52.00 元

本书如有印装质量问题 可找承印厂更换

前 言

药剂学是研究药物制剂的基本理论、处方设计、制备工艺、质量控制及合理应用等内容的综合性技术科学,在药学领域具有极其重要的地位。药剂学的历史悠久,伴随着人类同疾病的斗争过程不断完善和发展。特别是现代科学技术水平的进步大大促进了医药科学的进步,在药物制剂传统剂型的改革和制剂新剂型与新技术的发展等方面得到了长足的发展。本书为高等医药院校合作编写教材,可供药学、中药学、制药工程、药物制剂、药物分析、生物制药、医药营销、生物工程等专业的本、专科及成人教育师生使用,也可供从事药剂学研究的人员参考使用。

本书在编写中着重突出针对性和应用性,加强专业技术应用能力的培养为宗旨。全书共分十九章,第一至十章主要论述了常规药物剂型,包括液体制剂、注射剂、滴眼剂、散剂、颗粒剂、片剂、胶囊剂、滴丸剂、栓剂、软膏剂、凝胶剂、膜剂、涂膜剂、粉雾剂、喷雾剂等,介绍了各类常规药物制剂的概念、特点、分类、处方设计、制备技术和质量要求等基本内容。在部分章节中穿插介绍了药物制剂的基本理论,如液体制剂中介绍了表面活性剂、溶解理论,散剂中介绍了粉体学基本理论,注射剂中介绍了灭菌技术等。第十一章对中药制剂进行了概述,并对中药制剂和药物制剂中主要不同的知识进行了介绍,使学生初步掌握中药制剂的基本理论、常用剂型及中药制剂的发展方向。第十二至十七章介绍了近年来发展起来和重点研究的药物制剂新剂型与新技术,包括固体分散技术、包合技术、微囊、微球、纳米粒、脂质体、经皮给药系统及缓控释制剂等。第十八章介绍了药物制剂的稳定性及稳定性实验的基本方法。最后一章介绍了生物技术药物制剂,是利用基因工程、发酵工程、细胞工程、酶工程生产出的针对蛋白质、抗体、核酸、多糖等新的制剂技术。这门学科是20世纪60—70年代发展形成的一门学科,是药剂学的中药分支学科。

本书的特点是:在剂型的安排上根据形态、分散系统和制备方法进行分类,各部分内容既具有独立性又具有相关性,重点介绍剂型的特点与制备工艺,通过实例深化对剂型的理解,强调应用能力的培养,具有较强的实用性。本书以常规制剂为基础,进而深入介绍药物制剂的新技术和新剂型,知识点由浅入深,符合循序渐进的学习原则。

药剂学涉及多学科的基础知识和技术,限于编者的水平和时间仓促,书中难免有错误和不当之处,希望读者提出宝贵的意见和建议。

编 者

2014年1月

目 录

第一章 绪论	(1)
第一节 概述	(1)
第二节 药剂学的分支学科	(4)
第三节 药物剂型与给药系统	(6)
第四节 药典与处方	(10)
第五节 GMP、GLP、GCP 与 GSP	(13)
第二章 液体制剂	(15)
第一节 概述	(15)
第二节 液体制剂的溶剂	(16)
第三节 表面活性剂	(18)
第四节 增加药物溶解度的方法	(28)
第五节 液体制剂的其他附加剂	(30)
第六节 低分子溶液剂	(32)
第七节 胶体溶液型液体制剂	(36)
第八节 乳剂	(40)
第九节 混悬剂	(48)
第十节 其他液体制剂	(54)
第十一节 液体制剂的包装与贮存	(56)
第三章 注射剂与眼用液体制剂	(57)
第一节 概述	(57)
第二节 注射剂的溶剂与附加剂	(59)
第三节 灭菌与无菌技术	(69)
第四节 空气净化技术	(77)
第五节 注射剂的制备	(84)
第六节 输液	(94)
第七节 注射用无菌粉末	(100)
第八节 眼用液体制剂	(102)
第四章 散剂	(105)
第一节 粉体学基础	(105)
第二节 散剂	(112)
第五章 颗粒剂	(121)
第一节 概述	(121)
第二节 制粒技术	(121)
第三节 颗粒剂的制备	(128)
第四节 颗粒剂的质量检查	(130)

第六章 片剂	(131)
第一节 概述	(131)
第二节 片剂的辅料	(134)
第三节 片剂的制备	(140)
第四节 片剂的包衣	(149)
第五节 片剂的质量控制与评价	(156)
第六节 片剂的包装与贮存	(163)
第七章 胶囊剂与滴丸剂	(165)
第一节 胶囊剂	(165)
第二节 滴丸剂	(170)
第八章 栓剂	(174)
第一节 概述	(174)
第二节 栓剂的基质	(177)
第三节 栓剂的制备	(180)
第四节 栓剂的质量评价	(183)
第九章 软膏剂、凝胶剂、膜剂与涂膜剂	(184)
第一节 软膏剂	(184)
第二节 凝胶剂	(195)
第三节 膜剂	(197)
第四节 涂膜剂	(202)
第十章 气雾剂、粉雾剂与喷雾剂	(203)
第一节 气雾剂的特点与分类	(203)
第二节 气雾剂的组成	(205)
第三节 气雾剂的制备	(208)
第四节 粉雾剂	(211)
第五节 喷雾剂	(212)
第十一章 中药制剂	(214)
第一节 概述	(214)
第二节 浸出原理	(216)
第三节 浸出方法	(219)
第四节 中药丸剂	(227)
第五节 中药制剂中常用的浸出制剂	(230)
第六节 中药成方制剂	(234)
第七节 中药新剂型与新技术	(238)
第十二章 固体分散技术	(246)
第一节 概述	(246)
第二节 载体材料	(246)
第三节 固体分散体的类型	(248)

第四节	常用固体分散技术	(249)
第五节	固体分散体的物相鉴定	(251)
第六节	固体分散体的速释与缓释原理	(252)
第十三章	包合技术	(254)
第一节	概述	(254)
第二节	包合材料	(255)
第三节	常用包合技术	(258)
第四节	包合物的验证方法	(259)
第十四章	微囊、微球与纳米粒制备技术	(262)
第一节	微囊的特点及组成	(262)
第二节	微囊的制备技术	(264)
第三节	微球的制备技术	(270)
第四节	微囊、微球的质量评价	(272)
第五节	纳米粒的制备技术	(273)
第十五章	脂质体制备技术	(276)
第一节	概述	(276)
第二节	脂质体的制备方法	(280)
第三节	脂质体的质量评价	(282)
第十六章	经皮给药系统	(284)
第一节	概述	(284)
第二节	经皮给药制剂常用材料	(286)
第三节	TDDS 制剂的设计与制备	(288)
第四节	经皮渗透性的实验研究	(292)
第十七章	缓释、控释给药系统	(296)
第一节	概述	(296)
第二节	缓释、控释制剂的设计	(300)
第十八章	药物制剂的稳定性	(322)
第一节	概述	(322)
第二节	制剂中药物的化学降解途径	(325)
第三节	影响药物制剂降解的因素及稳定措施	(330)
第四节	药物稳定性试验方法	(339)
第五节	固体药物制剂的稳定性	(345)
第十九章	生物技术药物制剂	(350)
第一节	概述	(350)
第二节	蛋白质类药物的结构与性质	(351)
第三节	蛋白质类药物制剂的处方设计	(353)
第四节	蛋白质类药物的释放系统	(355)
第五节	蛋白质类药物制剂的评价方法	(359)

第一章 绪 论

章节要点

1. 掌握 给药途径与药物剂型。药物剂型的分类。处方药与非处方药。GMP 与 GLP 的内容。
2. 熟悉 药剂学的概念与任务。辅料在药物制剂中的应用。药典与药品标准简介。药剂学的沿革和发展。
3. 了解 药剂学的分支学科。

第一节 概 述

一、药剂学的概念

药剂学(pharmaceutics)是研究药物制剂的基本理论、处方设计、制备工艺、质量控制和合理使用等内容的综合性应用技术科学。

一般来说,用于防病、治病及诊断的药物粉末或结晶是不能直接供病人使用的,必须制成适合于病人应用的给药形式,如注射剂、胶囊剂、片剂、软膏剂、栓剂等。这些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)。比如糖浆剂是液体剂型,片剂是固体剂型,软膏剂是半固体剂型。同一种剂型可以有不同的药物,如片剂中有阿司匹林片、对乙酰氨基酚片、尼莫地平片等。同一药物也可制成多种剂型,如头孢拉定可制成片剂或胶囊剂供口服给药,也可制成粉针剂用于静脉注射给药。各种剂型中的具体药品称为药物制剂(pharmaceutical preparations),简称制剂,如上述的尼莫地平片、头孢拉定粉针剂等。制剂的研制过程也称制剂(pharmaceutical manufacturing)。研究制剂的理论和制备工艺的科学称为制剂学(pharmaceutical engineering)。

二、药剂学的发展

(一)国外药剂学的发展

埃及与巴比伦王国(今伊拉克地区)是国外药剂学发展最早的地区。《伊伯氏纸草本》(Papyrus Ebers)是大约公元前 1552 年的著作,记载了散剂、硬膏剂、丸剂、软膏剂等许多剂型,并有药物的处方和制法等。被西方各国奉为药剂学鼻祖的格林(Galen,公元 131—201 年)是罗马籍希腊人,是一位著名的医药学家,与我国汉代张仲景同一时代,在他的著作中记述了散剂、丸剂、浸膏剂、溶液剂、酒剂、酊剂、醋剂等多种剂型,被人们称为“格林制剂”,至今还在一些国家应用。在格林制剂等基础之上发展起来的现代药剂学已有 150 余年的历史:1843 年 Brockedon 制备了模印片;1847 年 Murdock 发明了硬胶囊剂;1876 年 Remington 等发明了压片机,使压制片剂得到迅速发展;1886 年 Limousin 发明了安瓿,使注射剂也得到了迅速发展。

20 世纪以后,各基础学科迅速发展,学科划分越来越细,药剂学逐渐形成了一门独立的学科。新辅料、新工艺和新设备的不断出现,为药剂学的发展奠定了十分重要的基础。高速压片机的出现,使片剂的生产实现了自动化,大幅度提高了片剂的生产效率和产品质量,同时也对片剂的辅料和制粒方法提出更高要求。经皮给药制剂的发展十分迅速,新型促渗剂的使用,大大提高了药物的经皮吸收效果。使药物按一定规律缓慢或恒速释放,在体内较长时间维持有效药物浓度的缓释、控释制剂,近年来发展非常快。具有给药方便、吸收快,无首过效应,生物利用度高等特点的黏膜给药制剂近年来也得到了高度重视,包括鼻黏膜、眼黏膜、口腔黏膜(舌下、口含)、阴道黏膜、子宫黏膜等。靶向给药制剂也取得了重要成果,静脉乳剂、复合乳剂、微球制剂、纳米粒制剂、脂质体制剂等都有很大发展。

(二)国内药剂学的发展

我国历史悠久,对世界文明包括医药做出了巨大的贡献。早在夏禹时代就制成了至今仍常用的剂型——药酒。据历史记载,公元前 1766 年已有汤剂出现,是应用最早的中药剂型之一。在《黄帝内经》中已有汤剂、丸剂、散剂、膏剂及药酒等剂型的记载;东汉张仲景(约公元 142—219 年)的《伤寒论》和《金匮要略》中又增加了栓剂、洗剂、软膏剂、糖浆剂等剂型,并记载了可以用动物胶、炼制的蜂蜜和淀粉糊为黏合剂制成丸剂。公元 15 世纪,我国医药学家李时珍编著了《本草纲目》,其中收录了药物 1892 种,剂型 40 余种,这都充分说明了中华民族在药剂学的漫长发展过程中曾经做出了重大的贡献。

从 19 世纪初到 1949 年之前,国外医药技术对我国药剂学的发展产生了一定影响,如引进了一些技术并建立了一些药厂(主要将进口原料加工成注射剂、片剂等制剂),但规模较小、水平较低、产品质量较差。

建国后,我国的医药事业有了飞速发展。尤其是改革开放以来,在药用辅料的研究方面,开发了若干新材料。例如,已先后开发出稀释剂微晶纤维素、可压性淀粉,黏合剂聚维酮,崩解剂羧甲基淀粉钠、低取代羟丙基纤维素,薄膜包衣材料丙烯酸树脂系列产品,优良的表面活性剂泊洛沙姆、蔗糖脂肪酸酯,栓剂基质半合成脂肪酸酯等。在生产技术和设备方面的进步也很大。例如,已研制成功微孔滤膜及与之配套的聚碳酸酯过滤器用于控制注射剂中的微粒性异物,显著提高了注射液的质量;设计制造了多效蒸馏水生产设备,节约能源并提高了注射用水的质量;生产并应用了更先进的灭菌设备和技术,使灭菌效果更为可靠。在口服固体制剂的生产中,广泛地推广应用新辅料、新技术,采用微粉化技术及其他提高药物溶出度的新技术,提高了产品质量;在片剂等生产中采用了流化喷雾制粒和高速搅拌制粒技术,使产品的数量和质量都得以提高;采用薄膜包衣技术,既节省工时、材料,又提高了产品质量。新剂型方面也有进一步发展,如缓释控释制剂、透皮吸收制剂已有一些品种上市;靶向、定位给药系统的研究如脂质体、微球、纳米粒等也取得很大进展;多肽类、蛋白质等生物技术制剂不同给药剂型的研究也在深入发展。

三、药剂学的主要内容与任务

药剂学的宗旨是制备安全、有效、稳定、使用方便的药物制剂。综合科研、生产、临床三个方面,药剂学的主要内容与任务可以归纳如下。

1. 药剂学基本理论的研究 为了提高制剂的生产水平和技术含量,制成安全、有效、稳定的制剂,必须对药剂学的基本理论进行不断的研究。更加深入地研究药剂学的基本理论将成为药剂学的重要任务之一。

例 1-1 药剂学基本理论的研究

用化学动力学理论预测药物制剂的有效期,对提高药物制剂的安全性具有重要意义;用流变学的基本方法,作为混悬剂、乳剂、软膏等剂型质量控制的客观指标,可以优化制剂的质量;以表面活性剂形成胶束的理论来增加药物溶解度,在药剂学中有广泛的应用;关于片剂的成型理论与粉体学理论,对于片剂的生产和质量控制有重要的指导意义;分散系物理化学理论、生物药剂学和药物动力学理论等,都显著地促进了药剂学的不断发展。



2. 新剂型的研究与开发 剂型是药物应用的具体形式,除了药物本身的性质和药理作用外,某个药物的具体剂型也直接影响着该药的临床效果。常用的片剂、丸剂、胶囊、溶液剂、注射剂等普通制剂,很难完全满足高效、速效、低毒、控制药物释放和发挥定向给药作用等多方面的实际要求。因此,积极研究与开发新的剂型是药剂学的一项重要任务。

例 1-2 新剂型的研究与开发

阿霉素对肿瘤细胞的杀伤力很强,但它对心肌细胞的毒性也很大,若制成阿霉素脂质体新剂型,可增加阿霉素对肿瘤细胞的靶向作用、避免其心肌毒性,从而达到提高疗效、降低毒性的双重作用。

【阿霉素脂质体的制法】 由卵磷脂:胆固醇(4:1 摩尔比)组成,总脂浓度为 $100\mu\text{mol/mL}$ 。精密称取以上 2 种脂质体后加入到 2mL ($V(\text{氯仿}):V(\text{甲醇})=2:1$) 溶液中,振荡充分,使其溶解(注意防止溶液挥发),转移 1mL 至一梨形瓶,使溶液刚好铺满底部。 CO_2 真空泵抽吸,吹干溶剂,使其均匀形成一层薄膜。加入 0.1mol/L PBS 配制的 3mmol/L 的阿霉素溶液 1mL 水化,充分振荡 30min ,在 CSF1A 型探头式超声仪上超声粉碎 20 次,每次 40s ,直至形成均匀的上清液。 9000g 离心 10min ,上清即为脂质体微球。



3. 新辅料的研究与开发 辅料是药物制剂中不可缺少的重要组成部分。在淀粉、蔗糖、糊精等常规辅料被广泛应用的过程中,各种新型的药用辅料也不断出现,对辅料种类和性能的要求也越来越高,常规辅料已经不能满足新剂型的需要和制剂工业的迅速发展。缓释、控释制剂及靶向制剂的不断涌现,几乎完全依赖于性能优良的新辅料的支持。因此,研究与开发新辅料对提高制剂整体水平、开发新剂型具有重要意义。

4. 制剂新技术的研究与应用 药剂学发展已经证明,制剂新技术的应用已大大促进了药剂学的发展,如微囊化技术、固体分散技术、包合技术、脂质体技术、纳米技术等,使制剂的质量显著提高,制剂的品种和数量也不断增加。因此,制剂新技术的研究与应用也是今后药剂学的重要任务之一。

5. 新型制剂设备的研究与开发 任何药物制剂,都是由适当的制剂设备生产出来的,研制适合于我国实际情况的新型制剂设备,对于提高我国的制剂生产效率、保证制剂质量、使制剂产品进入国际市场具有重要意义。

例 1-3 新型制剂设备的研究与开发



例如,高速渗透泵激光打孔机的研制成功,使我国的渗透泵式控释片剂实现了工业化生产,缩小了我国缓释、控释制剂技术与国际先进水平的差距。

一步制粒机是一种集混合、制粒、干燥于一体的复合设备,因其具备干燥速度快、省工、省时、减轻劳动强度、占地面积小、产量大的特点而被广泛应用于制药行业的固体制剂生产。

【问题】固体制剂车间还有哪些新型制剂设备?试举例。

6. 中药新剂型的研究与开发 中医药是中华民族的宝贵遗产,在继承、整理、发展和提高中医药理论和中药传统剂型的同时,运用现代科学技术和方法,研制开发现代化的中药新剂型,是中医药走向世界的必由之路。目前,我国已研制开发了中药注射剂、中药片剂、中药胶囊剂、中药滴丸剂、中药栓剂、中药巴布剂、中药气雾剂等多种新的中药剂型,丰富和发展了中药的剂型和品种,提高了中药的疗效。目前,中药新剂型的研究与开发仍然是我国药剂学的一项长期而艰巨的重要任务。

7. 生物技术药物制剂的研究与开发 生物技术是当今世界科学技术活动中最活跃、最具有前途的新技术。从中派生出来的医药生物技术,为新药的研制开创了一条崭新的道路,如预防乙肝的基因重组疫苗、治疗严重贫血症的红细胞生长素、治疗糖尿病的人胰岛素、治疗侏儒症的人生长激素、治疗血友病的凝血因子等特效药都是现代生物技术医药新产品(生物技术药物),它们正在改变医药科技界的面貌,为人类解决疑难病症提供了最有希望的途径。这些生物技术药物的出现,为药剂学提出了新的课题:因为生物技术药物本身普遍具有活性强、剂量小的优点和性质不稳定的缺点,要将它们用于临床治疗,必须将其制成安全稳定的制剂和使用方便的新剂型,这是摆在药剂学工作者面前的一项新的任务。

第二节 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学科,数理、电子、生命、材料和信息等科学领域中的大量发现和创造性活动大大推动了药剂学的进步,药剂学从经验探索阶段逐渐进入了在系统理论指导下,应用科学技术开展剂型研究、制造工艺研究和应用研究的阶段。这一发展是以工业药剂学、物理药剂学、生物药剂学、药物动力学、药用高分子材料学、临床药学等分支学科体系的形成为重要标志。这些先后出现和仍在不断完善的学科对于药剂学的整体构成具有重要的意义。

一、工业药剂学

工业药剂学(industrial pharmaceuticals)是研究药物制剂工业生产的基本理论、工艺技术、生产设备和质量管理的科学,也是药剂学重要的分支学科。其主要任务是研究和设计如何将药物制成适宜的剂型,并能批量生产出品质优良、安全有效的制剂,以满足医疗与预防的需要。工业药剂学吸收融合了材料科学、机械科学、粉体工程学、化学工程学等学科的理论 and 实践,在新剂型研究、制剂研究与开发、处方优化、生产工艺和生产技术的研究和改进以及提高产品质量方面发挥关键作用。

二、物理药剂学

物理药剂学(physical pharmaceutics)是由物理药学发展起来的,以物理化学原理与实验方法为主导在药物制剂研究过程中形成的一门新的交叉学科。物理药剂学的主要任务是应用量子化学理论揭示药物结构与性质、相互作用机制、药物结构与制剂的关系,从分子水平探讨各种药物制剂特点、制备原理和研究方法;应用热力学理论揭示与研究药物的溶解性、解离平衡、络合平衡等特性;应用动力学理论探讨与研究药物及其制剂的物理化学稳定性与指导缓释、控释制剂的设计;应用胶体与表面化学理论探讨多相分散制剂的形成条件、基本性质以及微粒分散制剂的稳定性等。

三、生物药剂学

生物药剂学(biopharmaceutics)是研究药物及其制剂在体内的吸收、分布、代谢与排泄过程,阐明药物的剂型因素、机体的生物因素与药物疗效之间的相互关系。因此,该学科是联系工业药剂学、药理学和药效学以及生理学等学科知识和理论的一门药剂学分支学科,对药物制剂的设计具有重要指导作用,对用药安全性和有效性具有重要意义。从另一角度来说,由于其研究的主要对象是人,研究的内容不只是药物制剂而且包括了药物在人体内的行为,在某种程度和内容上超越了药剂学范畴,融合了药剂学、药理学、生理学等多学科知识和理论,强调了药物剂型与药物制剂的生物学意义和以人为本的思想。

四、药物动力学

药物动力学(pharmacokinetics,亦称药动学、药代动力学、药物代谢动力学)是研究药物及其代谢物在人体或动物体内的数量—时间变化过程,并提出用于解释这一过程的数学模型,为指导合理安全用药以及剂型、制剂的设计等提供量化指标。药物动力学与生物药剂学相似,其研究内容已不局限于剂型和制剂的范畴,与数学、药理学和药效学、临床治疗学等具有密切的关系。药动力学的发展也十分迅速,目前新的研究方向包括时辰药动学、手性药物药动学、群体药动学、药动学与药效学结合链式模型等。

五、药用高分子材料学

各种新材料对创造新剂型和提高制剂质量具有极其重要的作用。没有高分子材料就没有药物剂型及制剂的发展。药用高分子材料学(polymers in pharmaceutics)集中阐述工业药剂学中剂型设计和制剂处方中涉及的聚合物原理、物理化学特征和各种合成或天然的功能性聚合物及其应用,高分子物理、高分子化学和高分子材料工艺学是该学科的基础。

六、临床药学

临床药学(clinical pharmacy),有的著作也称其为临床药剂学(clinical pharmaceutics),是一门与临床治疗学紧密联系的新学科,其内容主要是阐述药物在疾病治疗中的作用、配伍和相互作用,指导合理用药以及提供药事信息管理等,也有人把医院药事管理及临床血药浓度监测列入其中。临床药学主要的研究对象是药物本身,与病理学、药理学和药效学关系密

切,因临床上用药的形式是药物剂型与制剂,所以虽然与药剂学围绕剂型和制剂这一中心任务有所区别,但也有一定的联系。

第三节 药物剂型与给药系统

一、药物剂型的重要性

药物剂型是为适应治疗或预防的需要而制备的不同给药形式,与给药途径、临床治疗效果有着密切的关系。纵观人体,我们可以找到多个给药途径,如口腔、舌下、颊部、胃肠道、直肠、子宫、阴道、尿道、耳道、鼻腔、咽喉、支气管、肺部、皮内、皮下、肌肉、静脉、动脉、皮肤、眼等。药物剂型必须根据这些给药途径的生理特点来制备,例如,眼黏膜给药途径以液体、半固体剂型最为方便,注射给药途径须以液体剂型才能实现。有些剂型可多种途径给药,如溶液剂可口服、皮肤、鼻腔、直肠等途径给药。总之,药物剂型必须与给药途径相适应。

良好的药物剂型可以发挥出良好的药效,这可以从以下几个方面明显看出。

1. 剂型可改变药物的作用性质 如硫酸镁口服剂型用做泻下药,但 5% 注射液静脉滴注,能抑制大脑中枢神经,有镇静、镇痉作用;又如依沙吖啶(Ethacridine,即利凡诺)1% 注射液用于中期引产,但 0.1%~0.2% 溶液局部涂敷有杀菌作用。

2. 剂型能改变药物的作用速度 剂型不同,可使药物的作用速度不同。如注射剂、吸入气雾剂等,发挥药效很快,常用于急救;丸剂、缓释制剂、植入剂等属于长效制剂。医生可按疾病治疗的需要选用不同作用速度的剂型。

3. 改变剂型可降低(或消除)药物的毒副作用 氨茶碱治疗哮喘病效果很好,但有引起心跳加快的毒副作用,若改成栓剂则可消除这种毒副作用;缓释、控释制剂能保持血药浓度平稳,从而在一定程度上可降低药物的毒副作用。

4. 剂型可影响疗效 固体剂型如片剂、颗粒剂、丸剂的制备工艺不同会对药效产生显著影响,药物晶型、药物粒子大小的不同,也可直接影响药物的溶出与释放,从而影响药物的治疗效果。

5. 剂型可产生靶向作用 如脂质体、微球、微囊是具有微粒结构的制剂,在体内能被网状内皮系统的巨噬细胞所吞噬,使药物在肝、脾等器官浓集性分布,即发挥出药物剂型的肝、脾靶向作用。

二、药物剂型的分类

常用剂型有 40 余种,其分类方法有如下多种。

(一)按分散系统分类

1. 溶液型 药物以分子或离子状态(质点的直径小于 1nm)分散于分散介质中所形成的均匀分散体系,也称为低分子溶液,如芳香水剂、溶液剂、糖浆剂、甘油剂、酊剂、注射剂等。

2. 胶体溶液型 主要以高分子(质点的直径在 1~100nm)分散在分散介质中所形成的均匀分散体系,也称高分子溶液,如胶浆剂、火棉胶剂、涂膜剂等。

3. 乳剂型 油类药物或药物油溶液以液滴状态分散在分散介质中所形成的非均匀分散

体系,如口服乳剂、静脉注射乳剂等。

4. 混悬型 固体药物以微粒状态分散在分散介质中所形成的非均匀分散体系,如合剂、洗剂、混悬剂等。

5. 气体分散型 液体或固体药物以微粒状态分散在气体分散介质中所形成的分散体系,如气雾剂。

6. 微粒分散型 药物以不同大小微粒呈液体或固体状态分散,如微球制剂、微囊制剂、纳米囊制剂等。

7. 固体分散型 固体药物以聚集体状态存在的分散体系,如片剂、散剂、颗粒剂、胶囊剂、丸剂等。

(二)按给药途径分类

1. 经胃肠道给药剂型 药物经口服给药,经胃肠道吸收发挥作用。如口服溶液剂、乳剂、混悬剂、散剂、颗粒剂、胶囊剂、片剂等。

2. 非经胃肠道给药剂型 指除口服给药途径以外的其它剂型,包括以下几类。

(1)注射给药剂型 如注射剂,包括静脉注射、肌肉注射、皮下注射、皮内注射及腔内注射等多种注射途径。

(2)呼吸道给药剂型 如喷雾剂、气雾剂、粉雾剂等。

(3)皮肤给药剂型 如外用溶液剂、洗剂、搽剂、软膏剂、硬膏剂、糊剂、贴剂等。

(4)黏膜给药剂型 如滴眼剂、滴鼻剂、眼用软膏剂、含漱剂、舌下片剂、粘贴片及贴膜剂等。

(5)腔道给药剂型 如栓剂、气雾剂、泡腾片、滴剂等,用于直肠、阴道、尿道、鼻腔、耳道等。

(三)按制法分类

1. 浸出制剂 是用浸出方法制成的剂型(如流浸膏剂、酊剂等)。

2. 无菌制剂 是用灭菌方法或无菌技术制成的剂型(如注射剂等)。

这种分类方法不能包含全部剂型,故不常用。

(四)按形态分类

1. 液体剂型 常使用溶解或分散的方法将药物溶解或分散在一定的溶剂中制成。如芳香剂、溶液剂、注射剂、合剂、洗剂等。

2. 气体剂型 如气雾剂、喷雾剂等。

3. 固体剂型 通常将药物和一定的辅料经过粉碎、过筛、混合、成型而制成,一般需要特殊的设备。如散剂、丸剂、片剂、膜剂等。

4. 半固体剂型 将药物和一定的基质经熔化或研匀混合制成。如软膏剂、栓剂、糊剂等。

以上各种剂型分类方法各有特点,但均不完善或不全面,因此,本书采用综合分类法。

三、药物传输系统

药物传输系统(drug delivery system, DDS)是药剂学综合应用物理学、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的结晶和象

征,代表了现代药剂学的发展方向。

药物传输系统是现代科学技术进步的结晶,无论口服缓释、控释给药系统,经皮给药系统和靶向给药系统等都具有其丰富的科学内涵和技术基础。近几十年,这些给药系统在理论研究、剂型设计及制备方法等多方面都得到迅速发展,与常规剂型及制剂相比,虽然目前在品种和数量上还不多,但在临床治疗和预防中正在逐渐显现出重要作用。

(一)缓释与控释系统

缓释与控释系统(sustained-release and controlled-release systems)是发展最快的新型给药系统,一般采用片剂、胶囊剂或混悬剂等口服给药。除了对药物的释放速度进行有效控制外,也出现了控制释药部位和控制释药时间的缓释、控释系统,例如结肠定位给药系统和脉冲给药系统等。在这些给药系统中,包含了多种物理化学原理、新技术、新材料和新设备的应用,例如水凝胶骨架片,水不溶性膜控包衣片,利用渗透压原理及激光技术的渗透泵片,利用离子交换原理制备的液体控释制剂以及利用高分子黏附特性的胃滞留片、胶囊、微丸及口腔粘贴片等。这类系统也用于其他途径的给药,如用于长达1年甚至数年的体内埋植系统、眼内或鼻腔用药的控释膜片或微球等。

(二)经皮传递系统

经皮传递系统(transdermal drug delivery systems)是通过皮肤敷贴给药达到体内长时间稳定有效血药浓度和治疗作用的缓释或控释系统。经皮传递系统不同于外用皮肤制剂,虽然它们的共同特点是必须透过皮肤角质层的屏障,但外用皮肤制剂的作用限于局部,而经皮给药制剂的目标则在全身或组织深部。所以在剂型和制剂的设计思想上与口服途径给药和外用皮肤制剂的设计都有显著差别。为了克服皮肤角质层的屏障作用,对于药物的选择、经皮渗透速度的促进和皮肤部位渗透性等是其研究中的重要内容。目前已经有硝酸甘油、东莨菪碱、可乐定、芬太尼、烟碱、雌二醇、睾酮、二硝酸异山梨酯等药物的不同规格和不同控释材料或不同控释技术的品种出现,控释时间从每天给药1次到每3天或7天给药1次等。其中以膜控释技术和黏胶骨架控释技术为主。

控释材料和粘帖材料的研究和开发,生产涂布和复合设备的革新等对于实现经皮给药并生产出完美的制剂无疑十分重要。为了突破角质层对该类系统在药物选择上的严重局限性,探寻安全有效、无刺激性和过敏性的渗透促进剂仍是对发展经皮给药系统的重大挑战。在寻找其他有效促渗方法方面,离子导入技术、电致孔技术、超声波以及激光技术、高压技术、脂质体技术都成为可能的选择,虽然其中一些技术的实际应用还未取得突破性进展,但无针高压注射、离子导入给药器已能成功地经皮输送某些药物并付诸临床应用。

(三)靶向传递系统

靶向传递系统(targeting drug delivery systems)一般是指经由血管注射给药,利用脂质体、微囊或微球、纳米微粒等载体将药物有目的地传输至某特定组织或部位的系统。国内外几十年艰难的脂质体研究为今天的成功奠定了基础,已经有多柔比星、两性霉素B、庆大霉素、柔红霉素等脂质体制剂用于临床。为了提高脂质体的靶向性,一些新方法还在不断地出现,其中除了较早时期提出的免疫脂质体、采用抗体或人工合成半乳糖配基或甘露糖配基对脂质体进行修饰外,近年来还出现了热敏感脂质体、pH敏感脂质体、磁性脂质体、长循环脂质体或隐形脂质体(stealth liposome)等概念及相关理论和技术。

微囊和微球是靶向给药系统中另外两个重要载体,将抗癌药物封装入微球,经血管导入栓塞于动脉末梢,对某些中晚期癌症的治疗具有一定临床意义,大量的实验研究和基础临床研究已表明其效果,包括阿柔比星、5-氟尿嘧啶、米托蒽醌、多柔比星等多种药物的微球和纳米粒。一次注射维持作用1~3个月的醋酸那法瑞林(nafarelin)缓释微球埋植剂和醋酸亮丙瑞林(leuporelin)缓释微球埋植剂均已上市。

四、新辅料、新设备、新工艺与新技术

药用辅料、制剂技术和制剂设备是构成一个理想剂型和优良制剂不可或缺的三大支柱。无论是速效制剂、缓释控释制剂或是靶向制剂,首先必须选择优良的辅料,新辅料也为新剂型和新制剂的开发奠定了基础。表面活性剂、助悬剂和乳化剂的作用早已为人共识,除吐温、司盘、十二烷基硫酸钠这些常用的表面活性剂外,药用聚合物的研究和开发为新剂型和新制剂的发展创造了必备的条件,例如泊洛沙姆、蔗糖酯、聚氧乙烯蓖麻油等的出现提供了更多的选择。水凝胶材料如卡波姆,膜材料如丙烯酸树脂,生物降解材料如聚乳酸,新型高分子材料醋酸纤维素,无毒塑料乙烯-醋酸乙烯共聚物等都具备了良好的物理化学性质和生物性质。为了适应现代药物剂型和制剂的发展,辅料将继续向安全性、功能性、适应性、高效性的方向发展。

自1969年第22届世界卫生组织大会提出“药品生产质量管理规范”(GMP)以来,药品生产设备在高效的同时,如何符合GMP要求已成为制剂设备发展的前提。为了获得对药品质量的更大保障和用药安全,制剂设备将向封闭性生产、高效、多功能、连续化和自动化方向发展。固体制剂生产中的流化床一步制粒设备和工艺在20世纪60—70年代已得到推广应用,在70—80年代又开发了移动缸式和固定缸式高速混合制粒机。此后又开发了混合、制粒、制丸、干燥、包衣为一体的高效流化制粒设备,还出现了挤出滚圆、离心造粒等设备,满足了制作缓释颗粒或微丸和包衣的需要。

在注射剂生产设备方面,新一代的生产设备与空气洁净技术装备相结合,如入墙层流式注射剂灌装生产线,高效喷淋式加热灭菌器、粉针剂灌封机与无菌室组合整体净化层流装置等,都大大减少了污染,并提高了工作效率。

其他先进的生产设备还有超微粉化设备、高效包衣机、高效干燥制粒机、连续在线混合机、多功能混合机等。新辅料和新设备带来了新工艺和新技术,例如采用挤出-滚圆机可集混合、挤压过筛、切割滚圆和干燥于一体,一步制得微丸。又如固体分散技术、球形结晶技术、环糊精包合技术等都在提高制剂质量或制备新型制剂方面取得成功。固体分散技术不仅提高了许多难溶性药物的溶出度和吸收,而且将这一技术与控释技术结合也已成功用于制备一些难溶性药物的缓释和控释制剂。

五、制剂设计理论和方法的应用

随着科学技术的进步,多学科结合的特征越来越明显,对于药剂学而言,其发展离不开其他学科理论、知识和技术的支撑。在药物剂型及制剂研究过程中,利用生物药剂学原理,深入开展药物吸收、分布、代谢和排泄等体内过程研究,寻求指导制剂设计的生物学、疾病治疗学规律,以及在药动学中采用大量的数学原理及方法等已是为人熟知的事实。在药物剂

型的设计中,逐步摆脱经验式的摸索方式,应用各种数学方法可以减少盲目性,提高工作效率,取得理想结果。

在药剂实验研究中已十分普遍地应用了均匀设计、正交设计、拓扑学等数学方法。随着计算机的普及、采集专家经验,建立制剂设计专家系统,实现剂型和制剂处方设计的计算机人工智能化、建立神经网络系统则是一个值得探索的工作。例如胶囊剂处方专家系统和水凝胶型缓释片剂的处方专家系统,利用计算机辅助,针对具有不同理化性质的药物进行制剂处方设计,取得了满意的结果。这些先导性的工作必将为药剂学剂型和制剂的设计开创一个新的局面。

对于药物剂型和制剂的设计,除了利用化学指标进行终点控制外,药物及辅料的物理性质同样是一个重要的因素,例如晶型和粒径大小直接影响药物的溶出和吸收。加强对药物物理性质的认识与控制药物的含量指标同等重要。应用物理化学理论和物理分析方法以及建立一个客观的物性标准对剂型设计、制剂生产及质量具有非常重要的作用。例如粉体的流动性,混合后的物性变化,物料的可压性等都需要有客观的指标才能对处方的优劣和生产的可行性做出科学的评价。正确利用诸如粉体物性测定法、粒度测定法、近红外在线监测以及热分析法等多种新技术和新方法无疑将有益于药剂学的发展。

第四节 药典与处方

一、药典与药品标准

(一)概述

药典(pharmacopoeia)是一个国家记载药品标准、规格的法典。其特点是:①由国家药典委员会组织编纂、出版,并由政府颁布、执行,具有法律约束力;②药典收载的品种是疗效确切、副作用小、质量稳定的常用药物及其制剂,并明确规定了这些品种的质量标准,在制剂通则中还规定各种剂型的有关标准、检查方法等。因此,只有严格实施药典的规定,才能保障药品的安全、有效。

一个国家的药典在一定程度上可以反映出这个国家药品生产、医疗和科学技术的水平。由于医药科技水平的不断提高,新的药物和新的制剂不断被开发出来,对药物及制剂的质量要求也更加严格,所以药品的检验方法也在不断更新,因此,各国的药典经常需要修订。例如,中国药典从1985年开始每5年修订出版一次(在新版药典中,不仅增加新的品种,而且增设一些新的检验项目或方法,并删除有问题的药品)。在新版药典出版前,往往由国家药典委员会编辑出版增补本,以利于新药和新制剂在临床的应用,这种增补本与药典具有相同的法律效力。显然,药典在保证人民用药安全有效,促进药物研究和生产上起到重大作用。

(二)中华人民共和国药典

《中华人民共和国药典》,简称《中国药典》,其英文名称为 Pharmacopoeia of The People's Republic of China,英文缩写为 Ch. P. 或简化为 ChP。

我国于1953年颁布了第一部《中国药典》(1953年版),收载各类药品531种,1957年编印了《中国药典》(1953年版)第一增补本。1963年颁布了《中国药典》(1963年版);从1963