

药物制剂技术**及其** 发展探究

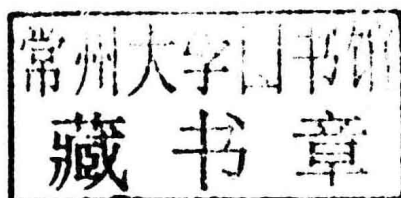
周伟华 ◎ 著



科学技术文献出版社
SCIENTIFIC AND TECHNICAL DOCUMENTATION PRESS

药物制剂技术及其 发展探究

周伟华 著



科学技术文献出版社
SCIENTIFIC AND TECHNICAL DOCUMENTATION PRESS

· 北京 ·

图书在版编目 (CIP) 数据

药物制剂技术及其发展探究 / 周伟华著. —北京: 科学技术文献出版社, 2017. 8
ISBN 978-7-5189-3240-5

I. ①药… II. ①周… III. ①药物—制剂—技术—研究 IV. ①TQ460.6

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2017) 第 205364 号

药物制剂技术及其发展探究

策划编辑: 周国臻

责任编辑: 周国臻

责任校对: 张咧咧

责任出版: 张志平

出版者 科学技术文献出版社

地址 北京市复兴路15号 邮编 100038

编务部 (010) 58882938, 58882087 (传真)

发行部 (010) 58882868, 58882874 (传真)

邮购部 (010) 58882873

官方网址 www.stdp.com.cn

发行者 科学技术文献出版社发行 全国各地新华书店经销

印刷者 虎彩印艺股份有限公司

版次 2017年8月第1版 2017年8月第1次印刷

开本 710×1000 1/16

字数 209千

印张 12.75

书号 ISBN 978-7-5189-3240-5

定价 58.00元



版权所有 违法必究

购买本社图书, 凡字迹不清、缺页、倒页、脱页者, 本社发行部负责调换

前 言

药物制剂技术是集药学、工程技术、质量管理于一体的应用型综合技术。我国是全球最大的药物制剂生产国，随着 2015 年版《中华人民共和国药典》和 2015 年版《药品生产质量管理规范》(GMP) 的实施，药物制剂的现代化水平有了进一步提高，制药行业对药物制剂技术人才的技能和素质也提出了更高的要求。

药物制剂技术是从事制药技术人员及药剂行业人员必须掌握的基本专业知识，其主要内容包括药物制剂的制备理论、制备方法、生产技术、质量控制等。本书的目的是让相关人员具备从事药物制剂工作所必需的基础知识和基本技能，为更好地学习和从事药物方向工作奠定良好基础。

本书在《药品生产质量管理规范》的指导下，结合我国国情并针对现在药物制剂的现状进行撰写，内容以剂型为主线，包括药物制剂基础知识，药物制剂基本技术，液体制剂制备技术，灭菌和无菌制剂技术，注射剂制备技术，散剂、颗粒剂制备技术，硬胶囊剂、软胶囊剂制备技术，片剂制备技术，软膏剂制备技术，气雾剂、粉雾剂、喷雾剂和栓剂制备技术，浸出制剂制备技术，丸剂制备技术，固体分散体与包合物制剂制备技术，微囊、微球与脂质体制剂制备技术等。

本书知识紧凑，条理清晰，以药物制剂生产的基本技能及相关知识为导向，结合实例分析了药物制剂的制法，并给出了详细的药物说明。本书主要有以下几个特点：

1. 书中重点突出常用剂型的有关概念、制备过程与质量要求,从具体实例出发,分析各剂型特点、基本处方组成、工艺流程与质量控制,以提高本书的实用性。

2. 与我国现行实施的药品管理方面的法规内容紧密联系,适时反映我国在药品生产管理、药品经营管理、药品使用管理等方面的要求,具有时代感和新颖性。

3. 与现行版《中华人民共和国药典》紧密联系,在剂型的概念、药物的原辅料质量标准、药物剂型或药物制剂的质量要求方面与《中华人民共和国药典》的相关内容相一致,使内容具有可操作性。书中使用的处方和其制备方法都是尽量直接采用《中华人民共和国药典》收录的相关内容。

4. 在各种剂型的制备方法中,更多地采用框图的形式介绍主要剂型的一般生产工艺流程,直观介绍药品生产的主要工艺过程和主要技术。用框图作为知识连接的主干线,方便读者梳理、学习和掌握药品生产知识。

本书在撰写的过程中参考了大量书籍,已在参考文献中列出,在此向有关作者表示衷心的感谢。由于作者水平有限,书中难免存在不妥之处,殷切希望读者批评指正。

2017 年 5 月

目 录

第一章 药剂基本知识.....	1
第一节 药物剂型与制剂.....	1
第二节 药品生产的标准.....	3
第三节 药物制剂的稳定性.....	5
第四节 空气净化技术.....	8
第二章 液体制剂技术	10
第一节 液体制剂概述	10
第二节 溶液型液体制剂	12
第三节 胶体溶液型液体制剂	20
第四节 混悬剂	26
第五节 乳剂	31
第三章 灭菌和无菌制剂技术	40
第一节 注射剂概述	40
第二节 制药用水	50
第三节 最终灭菌小容量注射剂	54
第四节 最终灭菌大容量注射剂（输液剂）	56
第五节 注射用无菌粉末	59
第四章 固体制剂技术	63
第一节 粉碎、筛分和混合操作	63
第二节 散剂	74
第三节 颗粒剂	80
第四节 片剂	85

第五节 胶囊剂	94
第五章 半固体制剂技术	105
第一节 软膏剂	105
第二节 乳膏剂	122
第三节 眼膏剂	125
第六章 其他制剂技术	130
第一节 中药丸剂	130
第二节 滴丸剂和膜剂	137
第三节 栓剂	144
第四节 气雾剂、喷雾剂与粉雾剂	150
第五节 浸出剂	161
第七章 药物制剂技术新发展	166
第一节 药物包合技术	166
第二节 固体分散体技术	172
第三节 微囊与微球的制备技术	177
第四节 纳米制剂	185
参考文献	197

第一章 药剂基本知识

药物制剂技术是研究药物制剂的基本理论、处方设计、制备工艺、质量控制与合理应用的综合性技术科学。本章主要介绍药物制剂中常用的概念；药品生产的标准；药物制剂的发展；阐述药物制剂的稳定性；空气净化技术。

第一节 药物剂型与制剂

一、药物剂型

（一）概念

剂型是指药物经加工制成适合于预防、诊断、治疗应用的形式，称为药物剂型，简称为剂型。一般是指药物制剂的类别，如颗粒剂、软膏剂、片剂、注射剂、气雾剂等，根据药物的使用目的和药物性质不同，可制备不同剂型。不同药物可以制成同一剂型，如索米痛片、阿莫西林片、阿司匹林片等；同一药物也可制成多种剂型，如对乙酰氨基酚片、对乙酰氨基酚泡腾片、对乙酰氨基酚胶囊、对乙酰氨基酚栓、对乙酰氨基酚注射液、对乙酰氨基酚凝胶、对乙酰氨基酚滴剂等^[1]。

（二）药物剂型的分类

1. 按物质形态分类

具有相同形态的剂型，制备特点较相近。其分类见表 1-1。

表 1-1 按物质形态分类的药物剂型

类型	物质形态	举例
液体剂型	液态	注射剂、溶液剂、洗剂等

续表

类型	物质形态	举例
气体剂型	气态	喷雾剂、气雾剂
固体剂型	固态	散剂、片剂、胶囊剂等
半固体剂型	半固态	软膏剂、栓剂等

2. 按分散系统分类

一种或几种物质分散在另一种物质中所形成的分散体系就是分散系统。其分类见表 1-2。

表 1-2 按分散系统分类

类型	分散相（药物状态）	分散介质	举例
溶液型	分子或离子	液体	溶液剂、注射剂
胶体溶液型	高分子	液体	胶浆剂、涂膜剂
乳剂型	液滴	液体	口服乳剂
混悬型	微粒（固体）	液体	合剂、混悬剂
气体分散型	微粒（液体或固体）	气体	气雾剂
微粒分散型	微粒（液体或固体）	高分子化合物	微球制剂、纳米囊制剂
固体分散型	聚集体状态（固体）	固体	片剂、散剂

3. 按给药途径分类

（1）经胃肠道给药剂型

此种剂型的药物是以口服的方式进入胃肠道，经过胃肠道吸收后，对局部或全身发挥作用。若药物中的有效成分会被胃肠道中含有的酸或酶破坏，则其不能制成此种剂型。此剂型中不包括经含服而被口腔黏膜吸收的剂型^[2]。

（2）非经胃肠道给药剂型

指的是不通过口服给药的剂型。其具体分类见表 1-3。

表 1-3 不经胃肠道给药剂型

给药途径	常用剂型
注射给药	注射剂

续表

给药途径	常用剂型
呼吸道给药	喷雾剂、气雾剂、粉雾剂
皮肤给药	外用溶液剂、洗剂、搽剂、糊剂等
黏膜给药	滴眼剂、滴鼻剂、含漱剂、舌下片剂等
腔道给药	气雾剂、栓剂、滴剂等

4. 按制法分类

实际上，按制法分类并不能涵盖所有剂型，所以此种分类方法使用较少。

①浸出制剂：采用浸出方法制备的剂型（流浸膏剂、汤剂、酒剂、酊剂等）。

②无菌制剂：采用灭菌方法或无菌操作技术制备的剂型（注射剂、滴眼剂等）^[3]。

二、制剂

制剂是根据药典或药品标准中收录的处方，把原料制成符合一定规格且可以达到临床治疗或预防要求的药物。所得到的制剂，还可以用作其他制剂或方剂的原料（如流浸膏剂等）。制剂多在药厂中生产，也可以在医院制剂室中制备。

第二节 药品生产的标准

一、药典

药典（pharmacopoeia）是一个国家记载药品规格标准的法典，具有法律约束力。药典的内容包括常用药物及其制剂、质量标准和试验方法等。随着科学技术的不断发展和新药的相继出现，根据需要药典内容、检验方法等将随之修订和更新。因此，各国的药典需要经常修订，在新版药典出版前，往往由国家药典委员会编辑出版增补版。这种增补版与药典具有相同的法律约束力。

（一）《中华人民共和国药典》

《中华人民共和国药典》简称《中国药典》，由国家药典委员会组织制药企业或药品检验所进行药品质量标准起草修订工作，组织药品检验所进行药品质量标准复核工作^[4]。我国药典始于1930年出版的《中华药典》，新中国成立后，1953年颁布我国第一部《中国药典》（1953年版），1957年出版了《中国药典》（1953年版增补本），随着医药事业的发展，新药物和试验方法不断出现，以后陆续发行了1963年、1977年、1985年、1990年、1995年、2000年、2005年、2010年、2015年版，至今共颁布了10个版本。

从2005年版药典开始，将生物制品从二部中单独列出，为第三部，这是生物技术药物在医疗中应用日益扩大的要求，也彰显了生物技术药物在医疗领域中的地位^[2]。

现行版《中国药典》是2015年版，本版药典分为四部，收载品种（表1-4）共计5608种，其中新增品种1082个，涵盖了基本药物、医疗保险目录品种和临床常用药品。

表 1-4 《中国药典》（2015 年版）收载品种

药典	收载内容	收载品种
一部	药材及饮片、植物油脂和提取物	2598 个
二部	化学药品、抗生素、生化药品、放射性药品	2603 个
三部	生物制品	137 个
四部	药用辅料、通则和指导原则	270 种、317 个

（二）国外药典

世界上有40多个国家编制了国家药典，这些药典对医药科技交流和国际贸易的发展具有极大的促进作用。主要的药典有以下几部。

①《美国药典》（The United States Pharmacopoeia）：简称 USP，现行版为第37版（2014年5月1日生效）。

②《英国药典》（British Pharmacopoeia）：简称 BP，现行版2014年1月1日生效。

③《日本药局方》（The Japanese Pharmacopoeia）：简称 JP，现行版为第

16 版, 2011 年出版。

④《欧洲药典》(European Pharmacopoeia): 简称 EP, 是欧洲药品质量控制标准, 最新版为 8 版, 于 2014 年 1 月生效。由包括欧盟在内共 37 个成员国共同制定。欧洲药典具有法律约束力。

⑤《国际药典》(The International Pharmacopoeia): 简称 Ph. Int., 是世界卫生组织 (WHO) 为了统一世界各国药品、辅料和剂型的质量标准和质量控制的方法而编纂, 可供各国作为编纂药典的参考。

二、其他药品标准

①局颁标准: 未列入药典的其他药品标准, 由国务院药品监督管理部门另行成册颁布, 称为局颁标准。

②省 (自治区、直辖市) 中药材标准和中药炮制规范。

③省级药品监督管理部门审核批准的医疗机构制剂标准。

④药品试行标准。

⑤药品卫生标准: 《药品卫生标准》对中药、化学药品及生化药品的口服药和外用药的卫生质量指标作了具体规定。

第三节 药物制剂的稳定性

要想保证药物制剂的安全可靠, 就必须使其具有良好的稳定性。一般来说, 药物制剂的稳定性可以分为以下几个方面, 如图 1-1 所示。

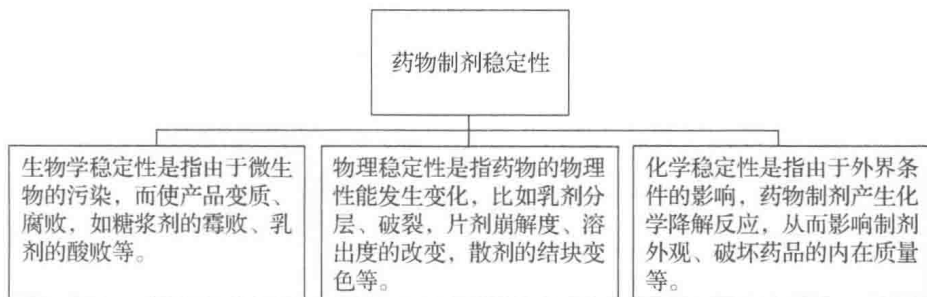


图 1-1 药物制剂的稳定性

(一) 影响因素

药物制剂的处方组成是制剂是否稳定的关键。pH、缓冲盐的浓度、溶

剂、离子强度、表面活性剂等因素，均可影响易于水解药物的稳定性。半固体、固体制剂的赋形剂或附加剂，有时对药物的稳定性也有影响^[5]。

制剂的稳定性除了与处方因素有关外，温度、光线、空气、湿度、金属离子及包装材料等外界因素对药物均可能产生影响。因此，在对产品确立工艺条件、贮存方法乃至包装设计时，制剂稳定性研究都应建立对这些外界因素的考察。

（二）解决办法

1. 防止药物制剂水解的方法

（1）调节 pH

通常一种药物只在某一 pH 范围内保持稳定。可以通过实验或查阅资料获取其最稳定的 pH 范围。然后用适当的酸碱或缓冲剂调节 pH。在应用中，常选用与药物本身相同的酸或碱，如硫酸卡那霉素用硫酸来调节，氨茶碱用乙二胺来调节。在使用缓冲剂时，常用磷酸、枸橼酸、醋酸及其盐类组成的缓冲系统。

（2）控制温度

在确保灭菌效果的同时可控制为较低的灭菌温度或减少灭菌时间；某些抗生素、生物制品对热特别敏感，可采用冷冻干燥、无菌操作等工艺来避免升温对药物稳定性的影响。

（3）改变溶剂

对于易水解的药物制成液体药剂时，可部分或全部选用非水溶剂代替水，以减少药物的降解速度。例如，地西洋注射液采用乙醇、丙二醇和水的混合溶剂来制备，能使其稳定性增加。

（4）改变剂型

易水解的药物难以制成稳定的液体药剂时，可选择制成固体制剂，如粉针剂、干糖浆剂、颗粒剂等，供临时使用时溶解注射或冲服^[1]。

2. 防止药物制剂氧化的方法

对于易氧化的药物，除去氧气是防止氧化的根本措施。生产上一般采用通入 CO_2 、 N_2 ，调节 pH，加入抗氧剂、协同剂、络合剂，真空包装等方法来提高药物制剂对氧的稳定性。

（1）充惰性气体

在容器空间及溶液中通入惰性气体，如 CO_2 和 N_2 ，可以置换其中的

O₂，延缓氧化反应的发生。在配制易氧化药物的水溶液时，通常用新鲜煮沸放冷的纯化水配制，或在纯化水中通入 N₂ 或 CO₂，置换溶解在水中的 O₂。制备注射液时，多采用通 CO₂ 气体除去水中的 O₂。灌封安瓿时充 CO₂ 或 N₂ 以除去安瓿空间的 O₂，比除去水中或溶液中的 O₂ 更为重要，因为安瓿空间含氧比水中多。

除去水中的和安瓿空间的氧，应根据药物性质选择 CO₂ 或 N₂。CO₂ 的比重及其在水中的溶解度均大于 N₂，它的驱氧效果比 N₂ 好，但 CO₂ 溶于水后呈酸性，会改变溶液的 pH，并可使某些钙盐药物产生沉淀。

(2) 调节 pH

药物的氧化降解与溶液的 pH 相关。当氧化反应被 H⁺ 或 OH⁻ 催化，溶液的 pH 在偏酸范围时，药物较为稳定；随着溶液 pH 的上升，药物的氧化反应加速。因此，易氧化药物溶液的 pH 一般应调至偏酸性。

(3) 控制微量金属离子

微量的金属离子可以促进自动氧化的发生。应使用高纯度的原辅料，避免使用金属器具及工具，防止包装材料中微量金属离子向药液的迁移。必要时可在药液中加入金属络合剂，如依地酸二钠、枸橼酸、酒石酸等来增加药物制剂的稳定性。

(4) 改善包装

对于固体制剂，可采用真空包装的方法以减少药物与空气接触的机会。

(三) 增加药物制剂稳定性的其他方法

1. 加入干燥剂

若药物成分易水解，可以加入一些具有较强吸水性的物质。在压片过程中，此类物质可以充当干燥剂，将药物中吸附的水分除去，可以使药物的稳定性得到一定的增强。如用 3% 二氧化硅作干燥剂可使阿司匹林的稳定性增强。

2. 制备稳定的衍生物

药物的化学结构是决定制剂稳定性的内因，不同化学结构的药物，具有不同的稳定性。若药物易水解，可以将其制成难溶性盐或难溶性酯类衍生物，进而提高其稳定性。例如，红霉素与乙基琥珀酸形成红霉素乙基琥珀酸酯（琥乙红霉素），耐酸性增强，稳定性增加。

3. 选择包装材料, 改善包装方法

包装材料有玻璃、塑料、铝箔和橡胶等。玻璃的理化性质稳定, 不透气, 使用较广泛。不过, 仍需要依据制剂处方进行选用。棕色玻璃可阻挡波长小于 470nm 的光线透过, 故对光敏感的药物可用棕色玻璃瓶包装, 但棕色玻璃中含铁量较高, 易发生氧化的药物溶液不宜选用。

塑料为聚氯乙烯、苯乙烯、聚乙烯、聚丙烯、聚酯等高分子材料的总称。为了成型或防止老化的需要, 塑料中常加入增塑剂、防老剂等附加剂, 有些附加剂具有一定毒性, 因此药用包装塑料应选用无毒塑料制品。塑料制品有质轻、可塑、不易破损等优点, 但亦存在着透气、透湿、物质的吸附与迁移等缺点。高密度聚乙烯容器透气、透湿性下降, 表面硬度增大, 可用作片剂、胶囊剂的外包装材料。

橡胶制品和塑料制品存在同样的问题, 成型时需加入硫化剂、填充剂、防老剂等附加剂。为防止污染药液, 输液剂所使用的胶塞常需采用硅化处理、内垫隔离膜等措施。

某些引湿性较强的固体制剂, 必要时还应对包装容器内的相对湿度进行控制, 如使用二氧化硅作为干燥剂, 包装可选用铝塑包装等密封性好的包装形式。

第四节 空气净化技术

空气净化技术是指为创造洁净空气环境而采用的空气调节技术。它的任务是研究并采取有效措施, 控制生产场所中空气的尘粒数和细菌污染程度以及保持适宜的温湿度, 以防止空气对产品质量的影响。

药品的质量是指药品的安全性、有效性、稳定性等诸多方面。药品的安全性又包括药品本身的安全和异物污染引起的各种不良影响等。空气净化技术主要是针对后者而采取的一种有效措施, 对药品质量的提高有着重要意义。

洁净空气在洁净室内的流动形式有层流式和非层流式之分。

(一) 层流空气净化技术

层流指空气流线方向单一, 呈平行状态。层流的优点表现为: ①空气呈层流形式运动, 室内悬浮粒子均在层流层中直线运动, 可避免悬浮粒子聚结成大粒子而沉降, 室内空气也不会出现滞留状态。②室内新产生的污染物能

很快被层流空气带走，即有自行除尘作用。③可避免不同粒径大小或不同药物粉末的交叉污染，降低废品率^[6]。

1. 垂直层流净化

是以送风口布满顶棚，地板全部做成回风口，使气流自上而下地流动以净化空气的方式（图 1-2）。

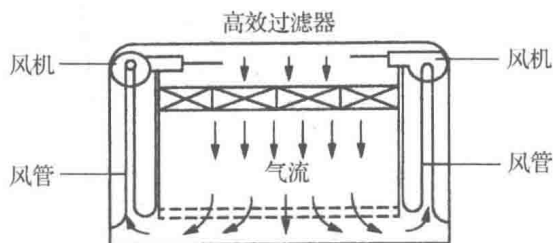


图 1-2 垂直层流

2. 水平层流净化

是以送风口满布一侧壁面，对应壁面为回风墙，气流以水平方向流动以净化空气的方式（图 1-3）。

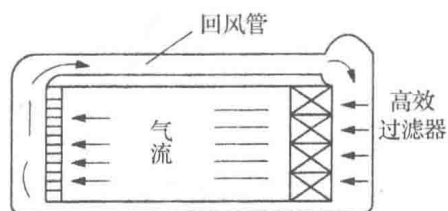


图 1-3 水平层流

（二）非层流空气净化技术

非层流指气流以不规则的轨迹进行流动，习惯上又称紊流（图 1-4）。

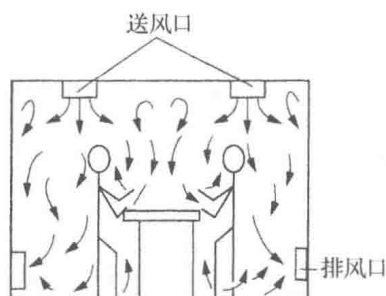


图 1-4 非层流

此种净化方式是送风口和回风口只占净化室断面的很小一部分，送入的洁净空气扩散到全室，使含尘空气被洁净空气稀释而降低粉尘浓度，以达到净化空气的目的。一般根据送、排风口的布置形式及换气次数可达到不同的洁净度。

第二章 液体制剂技术

液体制剂是其他剂型（如注射剂、软胶囊、软膏剂、栓剂、气雾剂等）的基础剂型，在这些剂型中，普遍使用液体制剂的基本原理，因此液体制剂在药剂学上的应用具有普遍意义。

与固体制剂相比，液体制剂具有分散度大、刺激性小，便于分剂量、易于服用、能深入腔道，吸收快、作用迅速等特点^[7]。某些固体药物如溴化物、碘化物等，口服后局部药物浓度高，对胃肠道有刺激性，制成液体制剂后易于控制浓度而减少刺激性。

第一节 液体制剂概述

一、液体制剂的定义与特点

（一）液体制剂的定义

液体制剂（liquid preparations）是指药物分散在适宜的分散介质中制成的液体形态的药剂，可供内服或外用，是临床上广泛应用的一类剂型，包括很多种剂型和制剂，是一个非常复杂的系统^[5]。液体制剂的分散相，可以是固体、液体或气体药物，药物在这样的分散系统中，分散介质的种类、性质和药物分散粒子的大小对药物的作用、疗效和毒性等有很大影响。

（二）液体制剂的特点与质量要求

（1）特点

液体制剂与固体制剂（散剂、片剂等）相比有以下特点：①药物的分散度大，接触面积大，吸收快，能迅速发挥疗效；②给药途径广泛，可用于口服，也可用于皮肤、黏膜和腔道给药；③便于分取剂量，服用方便；④减少某些药物的刺激性。