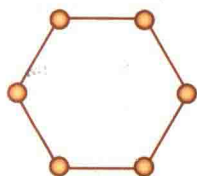
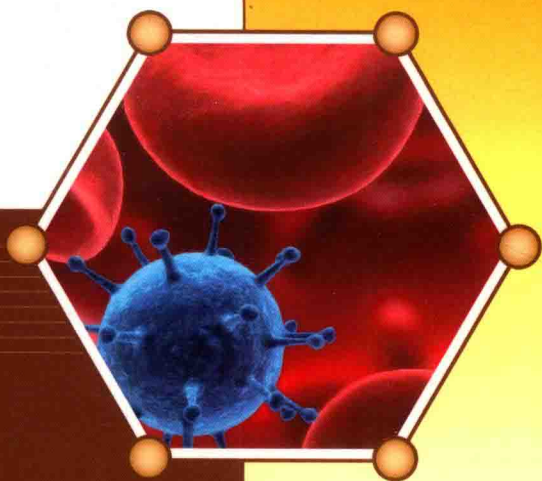


YAO WU ZHI JI ZHI BEI GONG YI JI QI XIN FA ZHAN

药物制剂制备工艺 及其新发展



陈三宝 郭孟萍/著



“国家一级出版社”

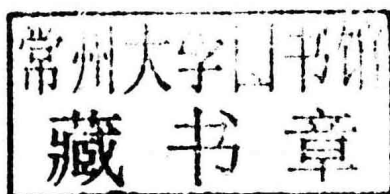


中国纺织出版社

“全国百佳图书出版单位”

药物制剂制备工艺 及其新发展

陈三宝 郭孟萍/著



内 容 提 要

本书对药物制剂制备工艺及其发展进行了系统深入地探讨研究,首先简要叙述了药剂学以及药物制剂技术的基础知识、药剂生产中的基本操作;然后探讨了一些常见制剂的制备方法,包括液体制剂、固体制剂、半固体制剂、注射剂与无菌制剂以及其他制剂的制备;最后重点阐述了药物制剂的一些生产新技术和一些新剂型的制备方法。本书在内容的编排上,注重理论知识在具体生产实践中的运用,突出方法和技术操作,通过时间范例的配合,逐层分析,总结,使读者在模仿中掌握操作要领、操作程序、技能要点,借以培养读者的创造性思维与创新能力。本书论述严谨,条理清晰,内容丰富新颖,是一本值得学习研究的著作。

图书在版编目(CIP)数据

药物制剂制备工艺及其新发展 / 陈三宝, 郭孟萍著

. — 北京: 中国纺织出版社, 2018.5

ISBN 978-7-5180-1573-3

I. ①药… II. ①陈… ②郭… III. ①药物—制剂—
生产工艺—研究 IV. ①TQ460.6

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2016)第 326700 号

责任编辑:姚 君

责任印制:储志伟

中国纺织出版社出版发行

地址:北京市朝阳区百子湾东里 A407 号楼 邮政编码:100124

销售电话:010-67004422 传真:010-87155801

<http://www.c-textilep.com>

E-mail:faxing@c-textilep.com

中国纺织出版社天猫旗舰店

官方微博 <http://www.weibo.com/2119887771>

虎彩印艺股份有限公司印刷 各地新华书店经销

2018 年 5 月第 1 版第 1 次印刷

开本:710×1000 1/16 印张:18

字数:233 千字 定价:79.00 元

凡购本书,如有缺页、倒页、脱页,由本社图书营销中心调换

前 言

药物制剂技术的基本任务是为预防和临床诊治疾病提供安全、有效、稳定、使用方便的药物制剂。它是以多门学科理论为基础的综合性的应用技术科学,随着科学技术的飞速发展,药剂学也在多方向、多领域扩展,并逐渐形成了许多具有一定代表性的分支学科。药物制剂技术与物理药剂学、工业药剂学、生物药剂学、药动学、临床药剂学和药用高分子材料学有着紧密的联系,相互渗透、相互促进。

本书共分九章:第一章为绪论,简要叙述药剂学以及药物制剂技术的基础知识;第二章为药剂生产基本操作,让读者掌握各种常见操作方法;第三章至第七章为一些常见制剂的制备方法,包括液体制剂、固体制剂、半固体制剂、注射剂与无菌制剂以及其他制剂的制备;第八章、第九章则重点介绍药物制剂的一些生产新技术和一些药物新剂型的制备方法,让读者与时俱进,掌握当今的新技术。

在本书内容的编排上,淡化了学科性,克服理论偏多、偏深的弊端,注重理论知识在具体生产实践中的运用,突出方法和技术操作,通过实践范例的配合,逐层分析、总结。

本书在撰写过程中参考了大量的文献资料,已附录在书中的参考文献中,在此对这些作者表示衷心的感谢。

限于作者水平有限,本书难免疏漏,恳请广大读者批评指正,不吝赐教。

编 者

2017年6月

目 录

第一章 绪论	1
第一节 药剂学与药物制剂技术	1
第二节 药物剂型	1
第三节 国家药品标准	3
第四节 药物制剂的稳定性	5
第二章 药剂生产基本操作	16
第一节 中药物料的粉碎、过筛、混合及干燥	16
第二节 灭菌法与无菌操作法	42
第三节 工艺用水的制备	47
第三章 液体制剂的制备	55
第一节 液体制剂基础知识	55
第二节 液体制剂的溶剂与附加剂	62
第三节 溶液型液体制剂的制备	64
第四节 混悬型液体制剂的制备	73
第五节 乳剂型液体制剂的制备	78
第六节 表面活性剂	87
第四章 固体制剂的制备	93
第一节 散剂的制备	93
第二节 颗粒剂的制备	96
第三节 胶囊剂的制备	102
第四节 片剂的制备	108
第五节 片剂的包衣	115
第五章 半固体制剂的制备	125
第一节 软膏剂的制备	125

第二节	乳膏剂的制备	143
第三节	凝胶剂的制备	146
第六章	注射剂与其他无菌制剂的制备	150
第一节	注射剂概述	150
第二节	注射剂的制备	155
第三节	输液剂的制备	162
第四节	注射用无菌粉末制剂的制备	169
第五节	眼用液体制剂的制备	174
第七章	其他制剂的制备	179
第一节	浸出制剂的制备	179
第二节	丸剂与滴丸剂的制备	187
第三节	栓剂的制备	198
第四节	膜剂的制备	203
第五节	气雾剂与喷雾剂的制备	207
第八章	药物制剂生产新技术	215
第一节	固体分散技术	215
第二节	包合技术	223
第三节	微型包囊技术	237
第九章	药物新剂型的制备	247
第一节	缓释和控释制剂的制备	247
第二节	经皮吸收制剂的制备	259
第三节	靶向制剂的制备	267
第四节	生物技术药物制剂的制备	273
参考文献		280

第一章 绪 论

本章主要介绍药物制剂中常用的概念和技术;阐述药物剂型及其重要性和分类;国家药品标准的简单知识;影响药物制剂的稳定性的因素等内容。

第一节 药剂学与药物制剂技术

药物制剂技术系指在药剂学理论指导下的药物制剂生产与制备技术,是药剂学理论在药品生产制备过程中的体现和应用。药物制剂是指根据药典、药品标准等收录的应用比较普遍并较稳定的处方,将原料药物按某种剂型制成的一定规格并具有一定质量标准的具体品种。制剂可直接用于临床治疗或疾病预防(如青霉素注射剂、红霉素软膏等),也可作为其他制剂或方剂的原料(如流浸膏剂、酊剂等)。

剂型是指药物在临床应用之前制成适合于医疗用途的,与一定给药途径相适应的给药形式。不同的药物可以制成同一剂型,如维生素 C 片、阿司匹林片等;同一种药物也可制成多种剂型,如维生素 C 注射剂、维生素 C 泡腾片、维生素 C 颗粒和维生素 C 胶囊等。

第二节 药物剂型

由于药物的种类繁多,其性质与用途也不同,药物在临床使用前必须制成各类适宜的剂型以适应于临床应用上的各种需要。

剂型分类方法目前有以下几种。

一、按物质形态分类

药物剂型按物质形态可分为液体剂型、固体剂型、半固体剂型、气体剂型四类。

通常,药物的形态不同,制备方法不同,起效快慢也不同。例如,口服给药时,液体剂型比固体剂型发挥作用速度快,半固体剂型多为外用,气体剂型以局部用药较多,通常需要特殊器械。这种分类方法对药物的制备、储存、运输具有一定的指导意义,但是过于简单,缺少剂型间的内在联系,实用价值不大。

二、按分散系统分类

凡一种或几种物质的质点分散在另外一种物质的质点中所形成的分散体系称为分散系统。这种分类方法是按分散相质点的大小来分类,如表 1-1 所示。

表 1-1 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	分子或离子高分子	液体	溶液剂、注射剂
胶体溶液型	分散/胶体微粒	液体	胶浆剂、涂膜剂
乳剂型	液滴	液体	口服乳
混悬型	微粒(固体药物)	液体	混悬剂
气体分散型	微粒(液体或固体药物)	气体	气雾剂
微粒分散型	微粒(液体或固体药物)	高分子化合物	微球剂、纳米囊
固体分散型	聚集体状态(固体药物)	固体	散剂、片剂

注:微粒分散型药物通常以不同大小的微粒呈液体状态或固体状态分散,所用的辅料多为高分子材料,是一种基质型骨架微粒。

第三节 国家药品标准

一、中国药典概述

药典是一个国家记载药品规格、标准的法典,收载的品种都是药效确切、副作用小、质量较稳定的常用药品及制剂,并明确规定其质量规格和检验方法,作为药品生产、检验、供应与使用的依据。

现行版《中国药典》是 2015 年版(图 1-1),本版药典分为四部,收载品种(表 1-2)共计 5608 种,其中新增品种 1082 种,涵盖了基本药物、医疗保险目录品种和临床常用药品。



图 1-1 《中国药典》2015 年版

表 1-2 《中国药典》2015 年版收载品种数

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 种
二部	化学药品、抗生素、生化药品、放射性药品	2603 种
三部	生物制品	137 种
四部	药用辅料、通则和指导原则	270 种、317 种

《中国药典》2015 年版包括凡例、正文及通则。凡例是使用本药典的总说明,包括药典中计量单位、符号术语的含义及使用中

的有关规定。正文是药典的主要内容,叙述本部药典收录的所有药物和制剂。通则主要包括制剂通则、通用检测方法、指导原则等内容。

二、使用中国药典

查阅《中国药典》(2015 年版),并将查阅结果记录于表 1-3 中。

表 1-3 查阅《中国药典》

查阅内容	药典	页码	查阅结果
细粉	部		
三七的来源	部		
药用辅料	部		(内容略)
阿莫西林的性状	部		
抗五步蛇毒血清成品检定项目	部		
凉暗处	部		
注射用水的 pH 检测	部		
炮制通则	部		(内容略)
桂林西瓜霜的规格	部		
复方炔诺酮片的处方	部		

三、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。

第四节 药物制剂的稳定性

一、概述

(一)研究药物制剂稳定性的意义

药物制剂稳定性(pharmaceutical stability)是指药物制剂在制备和储存期间保持其生物有效性、稳定性及安全性的能力。它是通过考察药物制剂在温度、湿度、光线的影响下随时间变化的规律,为药物制剂的生产、包装、贮藏条件积累资料,达到优化处方组成、改进生产工艺、选择贮藏条件等目的。我国的《药品注册管理办法》明确规定,在新药研究和申报过程中必须呈报稳定性研究的相关资料。因此,药物制剂的稳定性研究是评价和保证制剂质量的重要手段之一。

(二)稳定性的化学动力学基础

药学动力学(chemical kinetics)是研究化学反应在一定条件下的速度规律,反应条件(浓度、压力、温度等)对反应速率与方向的影响以及化学反应的机制等。

药物制剂中的药物按照一定速度降解,其降解速度与药物的浓度、温度、pH 等因素有关。运用化学动力学的原理及方法,对这些降解反应进行定量化的研究,可针对性地采取措施来防止或延缓药物降解的速度,保证制剂的有效、安全与稳定。

1. 反应速度

反应速度(reaction rate)是指单位时间、单位体积中反应物下降的量。

研究药物制剂降解的速度时,首先遇到的问题是药物浓度对

反应速度的影响。对于一个简单化学反应,浓度与速度在反应中的关系,遵循质量作用定律,即在恒温下反应速度与各反应物瞬间浓度的乘积成正比。故药物制剂降解的化学动力学方程,可用以下通式表示:

$$-\frac{dC}{dt}=kC^n \quad (1-1)$$

式中, k 为反应速度常数; C 为反应物浓度, mol/L; n 为反应级数; t 为反应时间。

反应速度常数(k)表示在反应中各反应物为单位浓度(等于 1 摩尔浓度)时的速度。 k 值与反应物的浓度无关,而与反应物的性质、温度、溶剂以及时间有关。不同的化学反应具有不同的反应速度常数,并且同一反应也因温度不同而有不同的反应速度常数,其数值随温度的升高而增大。反应速度常数指示在给定温度下反应物之间作用的难易,或反应物的活泼程度。即 k 值愈大,其反应速度愈快。

2. 反应级数

反应级数是由化学反应机制(reaction mechanism)决定,反应机制是由生成物产生以前,反应物需经过的许多非稳定的瞬间反应,这些瞬间反应所产生中间化学生成物的特性,可以控制反应级数。当 $n=1$ 时为一级反应, $n=2$ 时为二级反应, $n=0$ 时为零级反应。反应级数是用来阐明反应物浓度与反应速度之间的关系。

(1) 零级反应:当式(1-1)中的 $n=0$ 时,称为零级反应。它与反应速度与反应物的浓度无关,其反应速度的积分式为:

$$C = -kt + C_0 \quad (1-2)$$

式中, C_0 为反应物的起始浓度; C 为反应物在 t 时的浓度; k 为反应速度常数; t 为反应时间。

例如,有色糖衣片的褪色过程,其反应速度仅与光的强度有关,而与反应物(染料)的浓度无关。

零级反应的特征:

①零级反应的半衰期($t_{1/2}$)为:

$$t_{1/2} = \frac{C_0}{2k} \quad (1-3)$$

表明起始浓度 C_0 越大,则半衰期越长。

②零级反应中药物降解 10% 所需的时间($t_{0.9}$)为:

$$t_{0.9} = \frac{0.1C_0}{k} \quad (1-4)$$

(2)一级反应:当式(1-1)中的 $n=1$ 时,称为一级反应。一级反应的反应速度与反应物浓度的一次方成正比。其反应速度的积分式为:

$$\lg C = -\frac{k}{2.303}t + \lg C_0 \quad (1-5)$$

或

$$k = \frac{2.303}{t} \lg \frac{C_0}{C} \quad (1-6)$$

例如,维生素 C 注射液的氧化降解反应属一级反应。一级反应的特征:

①一级反应的半衰期($t_{1/2}$)为:

$$t_{1/2} = \frac{0.693}{k} \quad (1-7)$$

表明半衰期与反应物的浓度无关,而与反应物的性质、温度、溶剂以及时间有关。

②一级反应中药物降解 10% 所需的时间($t_{0.9}$)为:

$$t_{0.9} = \frac{0.1054}{k} \quad (1-8)$$

3. 确定反应级数的方法

预测某一制剂的稳定性,首先必须掌握它的分解降解规律,即确定反应级数。进一步可求出反应速度常数 k 值。

用图解法确定反应级数比较简单。实验开始时应了解被研究的药物在溶液中可能发生什么反应,并且选择能区别药物和分解产物含量(或效价)的测定方法。

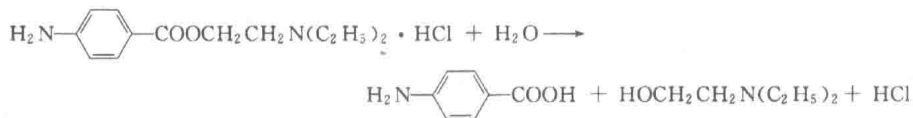
制剂中的药物,反应速度通常都比较缓慢,室温条件下难以测得其分解速度。因此,必须提高温度以加速其分解。加速反应在恒温条件下进行,反应时间到达后,立即取出样品,冷却,再立即测定反应物(或生成物)的浓度。每隔一定时间取样,将每次测得的浓度转换成对数,然后以反应物浓度的对数($\lg C$)对反应时间 t 作图,若为直线则该反应为一级反应。

二、制剂中药物的化学降解途径

(一)水解反应

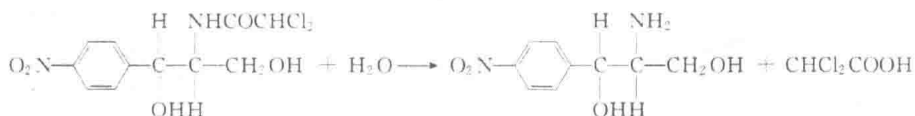
1. 酯类药物的水解

酯类药物在 H^+ 或 OH^- 或广义酸碱的催化下,含有酯键的药物水溶液,水解反应加快。如盐酸普鲁卡因的水解成对氨基苯甲酸与二乙胺基乙醇,此分解产物无明显的麻醉作用。



2. 酰胺类药物的水解

酰胺及内酰胺类药物水解生成酸和胺。例如,氯霉素在 $\text{pH} < 7$ 时,主要是酰胺水解,生成氨基物与二氯乙酸。



(二)氧化反应

药物氧化分解一般是在空气中氧的作用下自动缓慢进行的自氧化反应,又称自由基反应或空气氧化反应。氧化过程通常比较复杂,受热、光、微量金属离子等影响较大,有时多种反应同时

存在。容易被氧化的药物通常包括酚类、芳胺类、烯醇类、噻嗪类、吡唑酮类。药物氧化后可产生颜色或沉淀,同时效价降低。

(三)光解反应

光解反应是指化合物在光的作用下所发生的光降解反应,许多药物对光不稳定,如硝苯地平类、喹诺酮类等药物,都会发生光解反应。

(四)其他

药物降解的途径是多种多样的,还有其他的一些降解途径。聚合即两个或多个分子结合形成复杂的分子。氨苄西林水溶液在储存中发生聚合作用,所生成的聚合物可诱发氨苄西林过敏反应。脱羧,如对氨基水杨酸钠脱羧形成间氨基酚进一步生成有色氧化产物。

三、影响药物制剂稳定性的因素

(一)处方因素

药物制剂的处方组成是制剂是否稳定的关键。pH 值、缓冲盐的浓度、溶剂等因素,均可影响易于水解药物的稳定性。

1. pH 值的影响

许多酯类、酰胺类药物常受 H^+ 或 OH^- 催化水解,这种催化作用也叫专属酸碱催化或特殊酸碱催化,此类药物的水解速率,主要由 pH 值决定。pH 值调节要同时考虑稳定性、溶解度和药效三个方面。一些药物最稳定的 pH 值见表 1-4。

表 1-4 一些药物的最稳定 pH 值

药物	最稳定 pH 值	药物	最稳定 pH 值
盐酸丁卡因	3.8	苯氧乙基青霉素	6
盐酸可卡因	3.5~4.0	毛果芸香碱	5.12
溴本辛	3.38	氯氮	2.0~3.5
溴化丙胺太林	3.3	氯洁霉素	4.0
三磷酸腺苷	3.3	地西洋	5.0
羟苯甲酯	9.0	氢氯噻嗪	2.5
羟苯乙酯	4.0	维生素 B ₁	2.0
羟苯丙酯	4.0~5.0	吗啡	4.0
乙酐水杨酸	4.0~5.0	维生素 C	6.0~6.5
头孢噻吩钠	2.5	对乙酰氨基酚	5.0~7.0
甲氧苯青霉素	3.0~8.0		

2. 溶剂的影响

大多数情况下,药物的降解速度与溶剂的极性、介电常数有关,如苯巴比妥、地西洋在水溶液中易受碱催化水解,而使用乙醇、甘油和丙二醇的混合溶剂,能使其稳定性增加。这说明非水溶剂对易水解药物有一定的稳定作用。但并不是所有的药物采用介电常数低的溶剂,就能达到稳定药物制剂的目的,应通过实验来确定。

3. 处方中辅料的影响

对于栓剂、软膏剂等制剂,药物的稳定性与处方中的基质有关。例如,聚乙二醇能促进软膏中氢化可的松的分解,当聚乙二醇用作阿司匹林栓剂基质时,亦可促进阿司匹林的水解,生成水杨酸和乙酰聚乙二醇。

(二)外界因素

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。其中温度对各种降解途径均有较大影响,光线、空气、金属离子对易氧化药物影响较大,湿度、水分主要影响固体药物制剂的稳定性,包装材料是各种产品均应考虑的问题。因此,在对产品确立工艺条件、储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。

四、增加药物制剂稳定性的方法

(一)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。为了减少广义酸碱催化作用的影响,缓冲剂应用尽可能低的浓度或选用没有催化作用的缓冲系统。

2.控制温度

药物制剂在制备过程中,往往需要进行加热、溶解、干燥、灭菌等操作,此时应考虑温度对药物稳定性的影响。最终可灭菌产品在保证灭菌效果的前提下,可适当降低灭菌温度或缩短灭菌时间;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