

平其能等 编著

现代 药剂学

*Modern
Pharmaceutics*



中国医药科技出版社

国家科学技术学术著作出版基金资助出版

现代药剂学

MODERN PHARMACEUTICS

平其能 等 编著

中国医药科技出版社

登记证号：(京) 075 号

内 容 提 要

药剂学在近几十年间取得了令人瞩目的进展，与多学科理论和先进技术相互结合使药物制剂的研究、开发和生产从经验模式走向科学化、现代化的道路。

本书对现代药剂学中的重要理论、技术和释药系统进行了全面的论述，从物理药剂学和生物药剂学的角度阐述了固体制剂、液体制剂、控释制剂、靶向制剂及生物大分子药物制剂等的设计理论；介绍了制剂研究和生产中正在应用或正在推广应用的数学方法、物理方法、生物学方法，以及薄膜包衣技术、微丸制造技术、粉体工程技术和制剂生产新设备；重点讨论了近年来迅速发展的口服控释及定位给药系统、脂质体、微囊和微球、前体药物、调控给药器具；介绍了在药物释放系统中起着重要作用的水凝胶、生物降解聚合物和离子交换树脂。本书对提高药物制剂的研究水平和生产水平、开发新的药物制剂、提高药物制剂质量、了解药剂科学发展前景和更新领域等具有重要作用。

本书可供药物制剂科研、开发及生产等单位的科技人员和药学院的师生及有关专业人员阅读。

图书在版编目 (CIP) 数据

现代药剂学/平其能 编著. —北京:

中国医药科技出版社, 1998.10

ISBN 7-5067-1777-8

I. 现… II. 平… III. 药剂学 IV. R94

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (98) 第 13207 号

中国医药科技出版社 出版

(北京海淀区文慧园北路甲 22 号)

(邮政编码 100088)

北京昌平精工印刷厂 印刷

全国各地新华书店 经销

*

开本 787×1092mm¹/₁₆ 印张 54½

字数 1302 千字 印数 1-4000

1998 年 10 月第 1 版 1998 年 10 月第 1 次印刷

定价：140.00 元

著 作 者

- 平其能 主编, 中国药科大学药剂学教授, 博士研究生导师, 药学院院长, 撰写前言、绪论以及编著第 1、2、3、9、12、13、19 等七章。
- 胡一桥 副主编, 中国药科大学药剂学副教授, 编著第 4、18 章。
- 周建平 副主编, 中国药科大学药剂学副教授, 药剂学教研室副主任, 编著第 10、14、15、16 章。
- 刘晓东 中国药科大学药剂学副教授, 药物代谢研究中心副主任, 编著第 11 章。
- 孙国庆 中国药科大学药剂学讲师, 药学博士, 编著第 23、25 章。
- 李振华 南开大学高分子化学研究所博士后, 药学博士, 编著第 27 章。
- 吴琼珠 海军南京高等医学专科学校药学教研室主任, 副教授, 编著第 21、22 章。
- 邱 静 英国 Baker-Norton 制药有限公司技术经理, 药学博士, 编著第 17 章。
- 徐 坚 中国药科大学药剂学副教授, 药学博士, 编著第 26 章。
- 涂家生 中国药科大学药剂学副教授, 药学博士, 编著第 7、8、24 章。
- 郭建新 中国药科大学药剂学讲师, 编著第 6 章。
- 钱陈钦 珠海丽珠集团制药有限公司研究所工程师, 编著第 5 章。
- 盛海宁 中国药科大学数学教研室讲师, 编著 7、8 章。
- 薛玉英 江苏省药物研究所制剂研究室副研究员, 编著第 20 章。

前 言

药剂学在近十几年中取得了令人瞩目的发展,与多学科理论及先进技术的相互结合使药物制剂的研究、开发和生产已经从经验模式走上了科学化、现代化的道路。口服给药控释系统和定位释放系统、靶向释放系统、经皮给药系统等新型释药系统的不断问世,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。从内在质量到外观均以全新面目在医药市场出现的传统制剂和剂型也充分反映出其所依赖的理论、技术及现代工业基础的成熟和深化。药剂学的重要分支领域,如物理药剂学、生物药剂学、工业药剂学、药用高分子材料学不断汲取和消化本学科及相关学科的成就而日趋完善,药剂学在改变自身形象的同时正改变着人们的用药观念及其在医疗保健事业和国民经济中的地位。

本书分为四篇二十七章,在选材上尽量避免与现有的药剂学教科书基本内容重复,强调在本学科基础上进一步深入并注意引导读者开阔视野,同时也力求与生产实践相结合。为此,本书对现代药剂学中的一些重要理论、技术和释药系统集中进行了论述,从物理药剂学和生物药剂学的角度阐述了固体制剂、液体制剂、控释制剂、靶向制剂、生物大分子药物制剂等的设计理论;介绍了制剂研究和生产中正在应用或推广应用的数学方法、物理方法、生物学方法以及薄膜包衣技术、微丸制造技术、粉体工程技术以及制剂生产新设备;重点讨论了近年来迅速发展的口服控释及定位给药系统、脂质体、微囊和微球、前体药物、调控给药器具;介绍了在药物释放系统中起着重要作用的水凝胶、生物降解聚合物和离子交换树脂。每章后均列出了主要参考书目和文献题录,供读者查考。希望本书的出版对提高药物制剂的研究水平、开发新的药物制剂、提高药物制剂质量、帮助读者了解药剂学发展前景和更新知识等有所裨益。

本书的编著者,包括责任编辑,均为毕业于中国药科大学的中青年药学工作者,他们中绝大多数曾在国内外研修或攻取博士、硕士学位,目前仍然工作在国内外不同单位的药剂学教学、科研、生产第一线,他们朝气蓬勃,热心药剂事业,在实际工作中有一定的造诣及经验,对药剂学事业的未来怀着美好的憧憬,但面对浩如烟海的药剂科学领域,编著如此一部现代药剂学理论及技术著作的任务对他们委实沉重,药剂学发展至今,任何一项专题都使承担者耗尽毕生的心血,而且学无止境,书中取舍不当之处祈请指正。

感谢中国药科大学对全体编著者的教育和培养。本书的编写得到中国药科大学领导和药剂学前辈刘国杰教授的指导、支持和热情鼓励,并汲取了药剂学教研室众多先生的教学

和科研成就。药剂学教研室朱颖、柯学老师和多届研究生华欣、缪玉山、张志燕等参加了部分资料的收集、整理及文字工作，在此一并深表谢意。

在本书即将付梓之际，国家为推动科技事业的更迅速发展，体现“科教兴国”的大政方针，特别设立了国家科学技术学术著作出版基金，承蒙基金委员会的垂青以及对我国医药事业发展的高度重视，本书有幸获得首届基金资助，为本书的顺利出版注入了活力，在此对基金委员会的大力支持表示衷心地感谢。

平 其 能

1998.7

目 录

绪论·····	(1)
---------	-------

第一篇 药物制剂设计理论

第一章 药物制剂处方前研究·····	(13)
第一节 药物的溶出速率和溶解度·····	(13)
第二节 弱电解质药物的解离常数·····	(20)
第三节 药物的同质多晶现象·····	(26)
第二章 溶解与增溶·····	(39)
第一节 溶解理论·····	(39)
第二节 复合溶剂及其增溶·····	(48)
第三节 复合物及其增溶·····	(53)
第四节 固态分散体及其增溶·····	(66)
第五节 表面活性剂及其增溶应用·····	(74)
第三章 非均相液体体系及其稳定性·····	(94)
第一节 乳剂的形成及其稳定性·····	(94)
第二节 微乳剂与多相乳剂·····	(110)
第三节 混悬剂及其稳定性·····	(113)
第四章 药物制剂的化学稳定性·····	(122)
第一节 药品稳定性标准·····	(122)
第二节 化学动力学基础·····	(125)
第三节 药物的降解途径·····	(132)
第四节 影响药物制剂稳定性的因素·····	(137)
第五节 制剂稳定性实验方法·····	(143)
第六节 固体制剂的稳定性·····	(149)
第五章 缓释及控释系统设计理论·····	(155)
第一节 概述·····	(155)
第二节 口服缓释及控释系统设计基础·····	(156)
第三节 一级释药速率的缓释制剂设计·····	(160)
第四节 零级释药速率的控释制剂设计·····	(167)

第五节 缓释、控释系统的释药机理·····	(177)
第六章 多肽和蛋白质类药物的剂型设计·····	(188)
第一节 概述·····	(188)
第二节 缓释或控释注射给药·····	(191)
第三节 口服给药·····	(193)
第四节 粘膜给药·····	(198)

第二篇 药物制剂研究方法和技术

第七章 药剂设计的现代数学方法·····	(211)
第一节 药剂设计的现代数学原理·····	(211)
第二节 因子分析设计的实验·····	(222)
第三节 正交设计的实验·····	(227)
第四节 均匀设计的实验·····	(229)
第八章 固体剂型设计专家系统概论·····	(232)
第一节 固体剂型设计专家系统的原理和方法·····	(232)
第二节 固体剂型专家系统·····	(239)
第三节 前途与困难·····	(243)
第九章 热分析在药物制剂中的应用·····	(245)
第一节 热分析基本原理和特点·····	(245)
第二节 热分析在药物晶型研究中的应用·····	(251)
第三节 热分析在药物化学稳定性预测中的应用·····	(256)
第四节 热分析在多组分体系中的应用·····	(261)
第五节 剂型设计和工艺设计中的热分析方法·····	(265)
第十章 固体制剂溶出度试验·····	(274)
第一节 概述·····	(274)
第二节 影响溶出度测定的因素·····	(277)
第三节 溶出度测定法·····	(285)
第四节 体内外相关性·····	(305)
第十一章 制剂的生物利用度和生物等效性·····	(311)
第一节 生物利用度和生物等效性概念及其意义·····	(311)
第二节 生物样品分析方法要求·····	(313)
第三节 生物等效性测定方法·····	(315)
第四节 生物等效性评价的统计分析方法·····	(320)
第五节 缓释制剂的生物等效性评价·····	(325)
第十二章 粉体工程学基础·····	(331)
第一节 粒度和粒度分布的测定·····	(331)
第二节 粉体的流动性质·····	(344)
第三节 粉体的机械性质·····	(358)
第十三章 薄膜包衣理论与技术·····	(375)

第一节	薄膜包衣处方前试验·····	(375)
第二节	影响薄膜衣性能的因素·····	(383)
第三节	增塑剂在聚合物薄膜包衣中的作用·····	(396)
第四节	聚合物水性包衣技术·····	(402)
第十四章	微丸制备技术·····	(411)
第一节	概述·····	(411)
第二节	微丸形成机理·····	(413)
第三节	微丸制备设备和技术·····	(419)
第十五章	固体制剂生产新设备·····	(432)
第一节	挤压式制粒新设备·····	(432)
第二节	颗粒分级新设备·····	(436)
第三节	流化床及干燥新设备·····	(439)
第四节	高频电磁干燥器·····	(444)
第五节	其它设备·····	(446)
第十六章	注射剂生产新设备·····	(452)
第一节	药用纯水制取设备·····	(452)
第二节	热原去除设备·····	(455)
第三节	大输液灌装机成套机组·····	(457)
第四节	水针生产联动线·····	(460)
第五节	大输液水浴式灭菌柜·····	(461)
第六节	电磁感应式瓶口封口机·····	(464)
第七节	胶塞灭菌干燥联合机·····	(466)

第三篇 药物释放系统

第十七章	胃肠给药的控制释放和定位释放·····	(471)
第一节	概述·····	(471)
第二节	药物在胃肠道的转运和吸收·····	(474)
第三节	口服控释及缓释系统的设计和制备·····	(483)
第四节	口服定位释药系统的设计和制备·····	(499)
第五节	口服控释和定位释药系统的评价·····	(509)
第十八章	粘膜给药·····	(515)
第一节	药物的粘膜转运·····	(515)
第二节	粘膜吸收动物模型·····	(524)
第三节	口腔粘膜给药·····	(526)
第四节	鼻粘膜给药·····	(529)
第五节	眼粘膜给药·····	(534)
第六节	子宫及阴道粘膜给药·····	(536)
第十九章	经皮给药系统·····	(543)
第一节	概述·····	(543)

第二节	药物经皮吸收的途径	(547)
第三节	经皮给药系统的设计	(553)
第四节	促进药物穿透皮肤的方法	(567)
第五节	经皮给药实验研究技术	(573)
第六节	TDD 系统的开发和生产: 材料、设备和质量控制	(577)
第二十章	脂质体	(588)
第一节	概述	(588)
第二节	脂质体的制备	(597)
第三节	脂质体的分离、测定及稳定性	(607)
第四节	脂质体的体内行为	(614)
第五节	脂质体在医药上的应用	(618)
第六节	问题与展望	(621)
第二十一章	微囊	(624)
第一节	概述	(624)
第二节	囊心物与囊材	(625)
第三节	微囊的制备方法	(627)
第四节	微囊的性质和质量评价	(636)
第五节	微囊在药物制剂中的应用	(646)
第二十二章	微球	(652)
第一节	概述	(652)
第二节	微球载体材料	(653)
第三节	微球的制备	(656)
第四节	微球的性质	(659)
第五节	磁性微球	(664)
第六节	微球的给药途径与临床应用	(666)
第二十三章	调控给药器具	(671)
第一节	埋植给药系统	(671)
第二节	脉冲控释系统和自动反馈控释系统	(676)
第三节	机械-电子输注器	(682)
第四节	经皮离子导入给药系统	(691)
第二十四章	大分子载体药物与前体药物	(709)
第一节	大分子载体药物的设计	(709)
第二节	大分子载体药物的制备和性质	(715)
第三节	前体药物及其应用	(725)

第四篇 药用聚合物

第二十五章	药用水凝胶	(747)
第一节	水凝胶类材料在控释片剂中的应用	(748)
第二节	水凝胶类材料在胃滞留控释制剂中的应用	(755)

第三节	水凝胶类材料在生物粘附制剂中的应用·····	(759)
第四节	不溶性水凝胶药物释放系统·····	(764)
第二十六章	生物降解聚合物·····	(777)
第一节	生物降解聚合物的水解动力学·····	(778)
第二节	生物降解控释系统设计及其释药动力学·····	(784)
第三节	一些生物降解聚合物·····	(790)
第二十七章	离子交换树脂及其在药物制剂中的应用·····	(802)
第一节	离子交换树脂·····	(802)
第二节	离子交换树脂的理化性能及其测定·····	(808)
第三节	离子交换动力学·····	(818)
第四节	常用离子交换树脂及其操作技术·····	(826)
第五节	离子交换树脂的控释应用·····	(833)

绪 论

一、药剂学发展的历史回顾

药物制剂的出现已有几千年的历史。我国自有文字之后就有了将中草药加工成汤、酒、炙、条、膏、丹、丸、散的记载。从“神农尝百草而有医药”和“汤液始于伊尹”到后汉张仲景的《伤寒论》和《金匱要略》，从晋代葛洪的炼丹术及其《肘后备急方》到唐代孙思邈的《备急千金要方》，无不透射出祖国古代医药文明之光。明代伟大的医药学家李时珍在继承前人历史遗产的同时，将祖国医药学进一步发扬光大，总结和编著出不朽巨著《本草纲目》，其中收录的药物剂型已近 40 种，将我国古代药物制剂的制备发展到一个新时期，在这一时期我国人民对药物不同剂型的特点、工艺要领和制备器具已经有了相当的认识和发现，为世界药剂学的发展作出了重要贡献。当然，限于历史条件和社会的封闭状态，我国古代药剂学仅仅局限于医者、病者和民间的个人摸索，带有十分明显的经验色彩，生产技术也十分落后，难于将药物剂型及制剂的理论和实践升华到科学的高度。

18 世纪的工业革命孕育了伟大的马克思主义，给世界带来天翻地覆的变革。生产力的发展同时也极大地推动了科学技术的发展和进步。与中国古代药剂学发展进程相互呼应的欧洲古代药剂学在此时得到迅速的发展。希腊人希波克拉底（Hippocrates，公元前 460～前 377 年）创立的医药学，希腊医药学家格林（Galen，公元 129～199 年）奠定的欧洲药剂学基础以及由他制备的各种植物药浸出制剂，与当时所有科学门类一样，在工业革命的浪潮中终于走出了医生的小诊所和个体生产者的小作坊，进入机械化生产的大工厂，片剂、注射剂、胶囊剂、橡胶硬膏剂等近代剂型的相继出现是药剂学发展的一个重要标志，生产力的飞跃为药物剂型和制剂的发展创造了雄厚的物质基础，物理学、化学、生物学等自然科学的巨大进步为药剂学这一门学科的出现开始建立理论基础。1847 年德国药师莫尔（Mohr）总结了以往和当时药剂成果，出版了第一本药剂学教科书《药剂工艺学》。

二、现代药剂学的发展

《药剂工艺学》的问世宣告了药剂学成为一门独立的学科。但药剂学的发展在之后的很长时间内局限在制备工艺技术范畴中缓慢前进。直至 20 世纪 40 年代末，药剂学的主要

内容仍是叙述和阐明剂型的一般概念、制剂的成型工艺和经验，使用方法及色香味的调配要求等。

随着科学的飞速进步与一个相对稳定的和平环境的出现，人类对世界的认知在 20 世纪 60 年代之后得到一次飞跃。在数理、电子、生命、材料和信息等科学领域中的发现和创造大大推动了药剂学的发展，从经验探索阶段进入了在现代理论指导下并应用现代技术开展剂型研究、制造工艺研究和应用研究的科学阶段。这一发展阶段的重要标志之一就是工业药剂学、物理药剂学、生物药剂学、药物动力学、药用高分子材料学等分支学科的形成。虽然这些分支学科出现的时间有先有后，但它们对于现代药剂学的发展和形成缺一不可，具有同等重要的意义。

(1) 工业药剂学 (industrial pharmaceuticals) 工业药剂学是药剂学的核心，是建立在药剂学其它分支学科理论及技术基础上的学科。其主要任务是研究剂型及制剂生产理论与技术，为临床提供安全、有效、稳定和便利的优质药品。它继承了药剂学中剂型、制剂、处方设计和工艺设计及制剂质量控制等基本内容，但与过去的药剂工艺学不同，工业药剂学为实现剂型和制剂研究和生产目标，吸收和融合了材料科学、机械科学、粉体工程学、化学工程学等学科的理论 and 实践，为新剂型设计、制剂优化、生产技术的改进、产品质量和数量的提高创造了更好的条件。

(2) 物理药剂学 (physical pharmaceuticals) 物理药剂学是药剂学剂型和制剂设计的理论基础，与工业药剂学具有密不可分的关系。其主要内容是应用物理化学原理研究和解释药物制造和贮存过程中存在的现象及内在规律，并在该基础上指导剂型及制剂设计，发现和推动具有普遍意义的新剂型及工艺技术的应用。其中，动力学、界面化学、流体力学、结构化学等学科的理论 and 实践具有重要的作用。

(3) 药用高分子材料学 (polymer science in pharmaceuticals) 各种新材料特别是高分子材料对创造新剂型和提高制剂质量具有极其重要作用。从某种意义上而言，没有高分子材料就没有现代药物剂型及制剂。药用高分子材料学集中阐述工业药剂学中剂型设计和制剂处方涉及的聚合物原理、物理化学特征和各种合成的和天然的功能性聚合物及其应用，高分子物理、高分子化学和聚合物工艺学是该分支学科的基础。

(4) 生物药剂学 (biopharmaceutics) 生物药剂学研究药物及其剂型在体内的吸收、分布、代谢与排泄过程，阐明药物的剂型因素、用药对象的生物因素与药效三者的关系。因此，该学科是关联工业药剂学、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，对药物制剂的设计和用药安全性具有重要意义。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跨越了药剂学范畴，成为结合药剂学、药理学、生理学等学科的一门边缘学科。

(5) 药动学 (pharmacokinetics) 或称药物动力学是研究药物及其代谢物在人体或动物体内的时间-数量变化过程，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、剂型和剂量设计等提供量化指标。药动学与生物药剂学相似，其研究内容已越过剂型和制剂研究所包容的范畴，而与数学、药理学和药效学、临床治疗学等具有更密切的关系。

生物药剂学和药动学是药剂学内容中重要的组成部分，对剂型设计及制剂质量的体内

评价具有重要作用。但应予说明的是，本书由于篇幅的限制，未组织这两部分内容的编写，另外也考虑到由于这两部分在内容上与生理学、药理学有很大交叉，而且已有很多专著和教科书出版，读者一定可以从中发现其与药物剂型的密切关系，更全面地了解和认识它们在现代药剂学中所占有的重要地位。

此外，还应提及的是临床药学（clinical pharmacy），这是一门与临床治疗学紧密联系的新学科，其内容主要阐述药物在疾病治疗中的作用、相互作用及指导合理用药，因为临床用药的形式必然是药物剂型与制剂，所以与药剂学也有一定的联系，但从其主要的研究内容而言，与药剂学围绕剂型和制剂这一中心任务的距离较远，而与病理、药理和药效关系密切，故很难称其为药剂学的分支学科。但作为一名临床药师，掌握临床药学的理论和知识对于指导医生和病人合理用药具有重要的意义。

三、现代药剂学的内容——剂型与制剂现代化

药剂学的发展和进步也就是剂型和制剂的发展和进步。现代剂型及制剂的设计和制备技术也就是现代药剂学的核心内容。从中国古代的汤、酒、炙、条、膏、丹、丸、散和欧洲的格林制剂（Galenicals）到现代的片剂、注射剂、胶囊剂、栓剂、软膏剂和液体药剂等剂型以及正在积极发展的药物传输系统（drug delivery systems, DDS），每一个剂型的出现都包含着科学技术的进步，生产设备和技术的改进或创新，新型材料的应用。即使是那些古老的剂型，也因为现代科学技术的应用，无论在内在质量或是外观等方面均业已大大改观。

1. 常规药物剂型及制剂

在临床用药中，片剂、注射剂、胶囊剂、软膏剂等剂型仍然占主导地位，在将来很长时期，这些剂型仍将发挥极其重要作用。这些剂型是制剂的基本形式，不仅各种速效和短效的药物制剂需要采用这些形式给药，即使目前迅速发展的药物传输系统，最终仍然需要使用这些剂型。相对于药物传输系统，虽然大量的速效制剂和短效制剂被习称为“普通”制剂，但它们在临床上的重要作用以及它们所包含的科技含量的迅速增加和发展无论如何也不能低估。以片剂而论，不仅在片形、色泽、大小等外观指标上更趋于完美，如薄膜衣片、微型片以及心形片、环形片等各种异形片更容易为病人接受和使用，而且在内在质量上，如溶出度、含量均匀度和生物利用度也有了明确的标准并不断提高，保证了用药的安全性。此外，各种新型片剂也陆续出现，如多层片、包心片、分散片、咀嚼片、可溶性片和口溶片等。在这些片剂的发展中，既包含了新颖的设计思想和方法（如药物晶型及粒子特性的控制、固态分散技术、包合物技术的应用），又包含了各种新型压片机、高速压片机、高效包衣机和大量新辅料的应用。同样，胶囊剂和注射剂的发展和进步也十分显著，胶囊壳的质量有了很大的提高，对胶囊剂内容物流动性和均匀性的设计趋于规范化，肠溶胶囊、直肠用胶囊和阴道用胶囊等品种增加。增溶技术及非均相体系稳定性理论使注射剂的处方设计更趋合理，层流空气洁净技术的应用和管理大大提高了注射剂质量和安全性，曲颈安瓿、无毒聚氯乙烯输液袋、全自动洗瓶灭菌机、自动光电安瓿检查机和微粒分析仪等的推广应用不仅提高了产品质量而且大大提高了生产效率。

2. 药物传输系统

药物传输系统是现代科学技术进步的结晶。无论口服缓释和控释给药系统、经皮给药系统和靶向给药系统等都有其丰富的科学内涵和技术基础。在近二十年间这些系统在理论研究、剂型设计及制备方法等多方面都得到迅速发展,品种不断增加,在临床治疗中正在发挥重要作用,但药物传输系统并不能取代“普通”制剂的作用,必须同时重视两者的发展和提高。

(1) 缓释和控释系统(sustained-release and controlled-release systems)是发展最快的新型给药系统,一般采用片剂和胶囊剂口服或口腔给药。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,如水凝胶骨架片、水不溶性膜控包衣片,微丸包衣技术及胶囊,利用渗透压原理及激光技术的渗透泵片或胶囊,利用离子交换原理制备的液体控释制剂以及利用高分子粘附特性的胃滞留片、胶囊及口腔粘贴片等。这类系统也用于其它途径的给药,如用于长达1年或3年的体内埋植系统;眼内或鼻腔用药的控释膜片或微球等。

缓释和控释系统在近几年中出现了一些值得注意的发展动向。越来越多的药物被设计成这类系统,其中包括抗生素如头孢氨苄、庆大霉素;包括一些半衰期很长的药物如非洛地平($t_{1/2}=23\text{h}$)和卡马西平($t_{1/2}=36\text{h}$)等,包括一些肝首过作用很强的药物如普萘洛尔,地尔硫草,维拉帕米等。复方缓释及控释系统也有增加的趋势,如苯丙醇胺与扑尔敏、非洛地平与美托洛尔、茶碱与美沙酚等。另一明显的发展特征是控释及缓释的有效时间是从每天2次用药延长至1天1次用药,即达24小时缓释或控释效果,这类制剂已有硝苯地平、双氯灭痛、单硝酸异山梨酯、地尔硫草等上市。所有这些发展表明,对口服缓释和控释设计的原则已经发生了重要的观念性改变。而且,这些新的设计思想及其上市品种已经通过了日趋严格的质量控制,包括释放度,生物利用度,稳态血药浓度波动性的检验,特别是已为临床治疗所接受。

(2) 经皮给药系统(transdermal drug delivery systems)是通过皮肤敷贴给药达到体内稳定和长时间有效血药浓度和治疗作用的缓释或控释系统。因此,经皮给药系统是不同于外用皮肤制剂的特殊系统,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。所以不仅在剂型和制剂的设计思想上与口服途径给药有显著差别,也与外用皮肤制剂的设计有显著差别。为了克服皮肤角质层的屏障作用,对于药物的选择及经皮渗透速度的促进是其剂型研究中的重要内容。目前已经有硝酸甘油、东莨菪碱、可乐定、芬太尼等9种药物的不同规格和不同控释材料或技术的品种出现,控释时间从每天给药1次到每7天给药1次。其中以膜控释技术和粘胶骨架控释技术为主。控释材料和粘贴材料的研究和发现,生产涂布和复合设备的革新等对于实现经皮给药和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,发现安全有效、无刺激性和过敏性的渗透促进剂仍是对发展经皮给药的重大挑战。因此在寻找其它有效方法方面,离子导入技术、电致孔技术、超声波以及激光技术都成为可能的选择,虽然目前将这些技术应用于临床还有相当大的困难,光、电、超声设施的有效性和安全性及便利性是急待解决的问题。脂质体技术也用于经皮给

药，企图通过磷脂质双分子层的特殊生物膜功能达到与角质细胞有效融合进而输送药物的目的。一种非热力学稳定的纳米脂质体-变形传递体也正在实验研究中。

(3) 靶向给药系统 (targeting drug delivery systems) 一般是指经由血管注射给药，利用脂质体、微囊或微球等载体将药物有目的地传输至某特定组织或部位的系统。经过几十年的努力，已经有阿霉素、两性霉素 B、庆大霉素、柔红霉素和阿米卡星等 5 个脂质体制剂用于临床。在脂质体的研究中，重要的课题是制备多种性能的优良脂质材料和针对不同药物选择应用这些材料，采用适宜的生产方法，以保证脂质体适宜的粒子大小、良好的稳定性和对药物的包封率。热敏感脂质体、pH 敏感脂质体，薄膜蒸发法、注入法、乳剂-溶剂蒸发法、前体脂质体法、超声法等研究报道很多，重要的是使之转化为实用的生产技术。为了提高脂质体的靶向性，一些新技术还在不断地出现，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糖配基或乳糖配基对脂质体进行修饰外，近年来还出现了长循环脂质体或隐形脂质体 (stealth liposome) 的概念，将脂质体粒径降低至几纳米至几十纳米大小，并采用亲水性材料或阳离子电解质材料对脂质体表面修饰，据称能大大延长脂质体在血液循环的时间，减少网状内皮系统的吞噬。利用脂质体为载体进行基因治疗是值得重视的发展方向。

微囊和微球是靶向给药系统中另外两个常用技术，将抗癌药物包封入微球，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表明其效果，但迄今没有产品问世，存在的问题可能包括，对微球材料的选择，粒子大小对血管阻塞适应性，副作用和生产技术。但作为微囊和微球技术的非靶向应用则已取得成功，醋酸那法瑞林缓释微球埋植剂和醋酸亮丙瑞林缓释微球埋植剂等均已上市。微囊技术在固体制剂中用于缓释，提高稳定性等则有更广泛的应用。

发展中的靶向给药系统还有静脉注射用脂肪乳剂，在非均相液体系统理论指导下，经过充分的处方设计和选择适宜的乳化剂及工艺，该剂型是成功达到初级靶向和最适合于大规模生产的系统之一。

3. 药用新辅料、新设备和新工艺、新技术

辅料、制备技术和设备是构成一个理想剂型和优良制剂的不可缺少的三大支柱。无论是速效制剂、控释缓释制剂或是靶向制剂，首先必须选择优良的辅料。而且新辅料也为新剂型和新制剂的开发创造了基础。在液体药剂中表面活性剂、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，波洛沙姆、蔗糖酯、聚氧乙烯蓖麻油等的出现提供了更多的选择。在固体剂型中，水凝胶材料如卡波沫，膜材料如丙烯酸树脂，生物降解材料如聚乳酸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、高效性等特点发展。

自 1969 年第 22 届世界卫生组织大会提出“药品生产和质量管理规范”(GMP) 以来，药品生产设备在高效的同时如何符合 GMP 要求则成为制剂机械设备发展的前提。为了获得对药品质量的更大保障和用药安全，制剂设备将向密闭生产、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 60~70 年代即已得到推广应用，在 70~80 年代又开发了移动缸式和固定缸式高速混和制粒机；同时在 80

年代,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,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,粉针剂灌封机与无菌室组合整体净化层流装置等。大大减少了人员走动污染的机会,并提高了工作效率。其它先进的生产设备还有高效包衣机、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。除上述已提及的高效制粒(丸)包衣外,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,例如用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成功用于制备一些难溶性药物的缓释和控释制剂,既保证其溶解性能又保证其缓慢释放。

4. 剂型与制剂设计理论与方法

随着科学技术的进步,无论在哪一学科,多学科结合的特征越来越明显,对于药剂学而言,其发展离不开其它学科理论、知识和技术的支撑。在药动学中采用大量的数学原理及方法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甚为普遍地应用了均匀设计,正交设计,地形图法等数学方法。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则是一个值得探索的工作。一些制剂生产单位已经开发了例如胶囊剂处方专家系统,适合不同物理性质药物的处方成分的配合,取得了满意的结果。一些单位也开展了水凝胶型缓释片剂的计算机辅助设计研究工作。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。

作为药物剂型和制剂的设计,除了利用化学指标进行终点的控制外,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就直接影响药物的溶出度和吸收。加强对药物物理性质的了解从某种角度而言与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较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作出科学的评价。正确利用诸如粉体物性测定法、粒度测定法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。

四、我国药物制剂工业与现代药剂学的关系

1. 稳步发展时期

我国药物制剂工业在新中国成立的50年中取得了巨大的成就。早在建国初期,国家面对经济尚处于创业阶段的困难局面,迅速恢复和发展了医药生产、保证了基本医药供应。在卫生部的领导下,于1953年即颁布了新中国的第一部《中华人民共和国药典》(以下简称《中国药典》),对制剂质量的规范化和提高起到重要作用。至1955年社会主义改