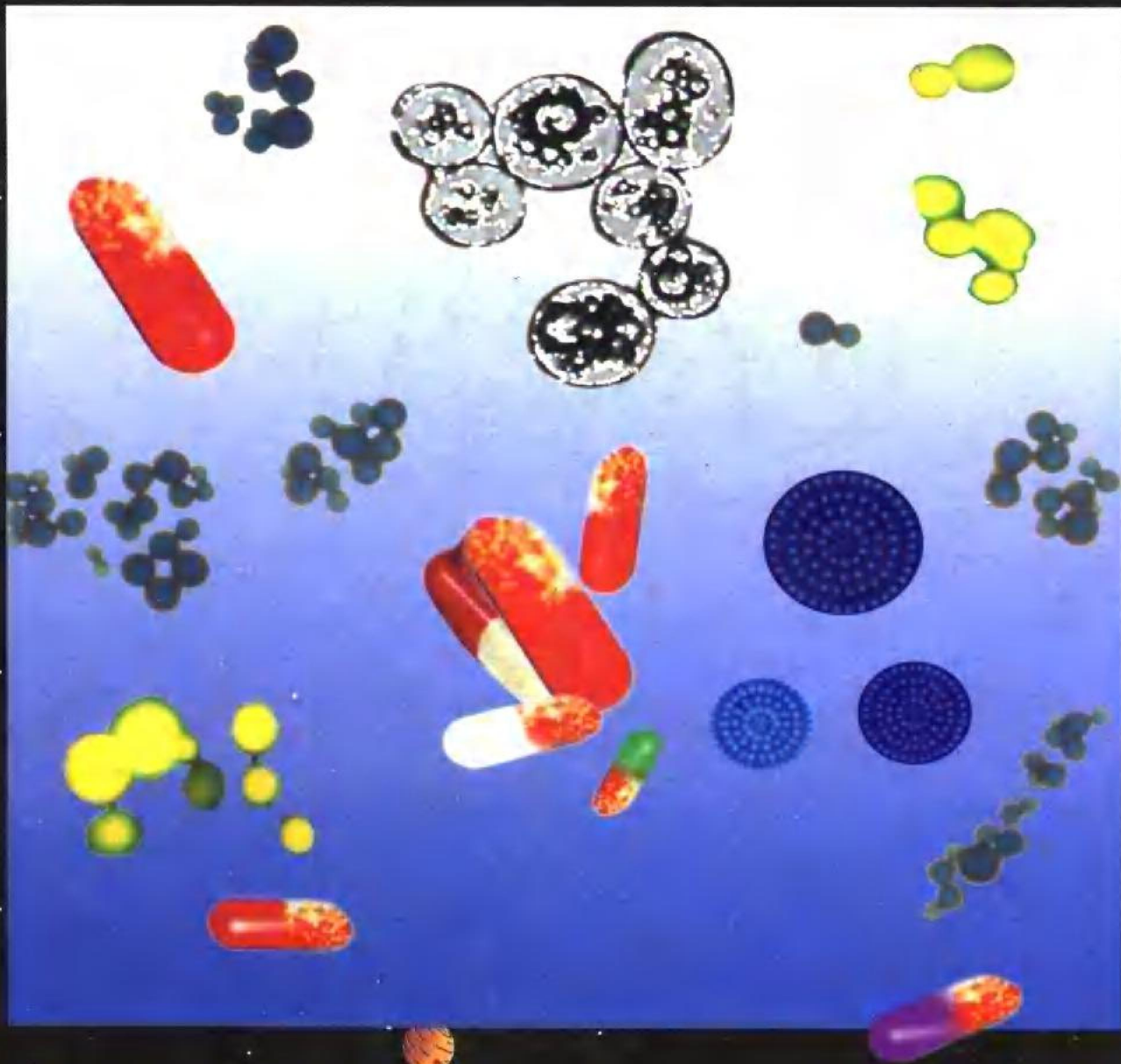




药物新剂型与新技术

陆彬 主编

人民卫生出版社

NEW TECHNIQUES AND NEW
DOSAGE FORMS OF DRUGS

药物新剂型与新技术

陆 彬 主编

编者(按姓氏笔划为序)

王培玉(北京医科大学)	徐惠南(上海医科大学)
邓英杰(沈阳药科大学)	徐鹤良(上海医科大学)
周 全(第二军医大学)	梁文权(浙江医科大学)
陆 彬(华西医科大学)	裴元英(上海医科大学)
倪 丹(华西医科大学)	魏树礼(北京医科大学)

人 民 卫 生 出 版 社

图书在版编目(CIP)数据

药物新剂型与新技术/陆彬主编. —北京:人民卫生出版社,1998

ISBN 7-117-02870-X

I. 药… II. 陆… III. 药物-剂型-新技术 IV. R944

中国版本图书馆 CIP 数据核字(97)第 29053 号

药物新剂型与新技术

陆 彬 主编

人民卫生出版社出版发行
(100078 北京市丰台区方庄芳群园 3 区 3 号楼)

三河市宏达印刷厂印刷
新华书店经销

787×1092 16 开本 36 $\frac{1}{4}$ 印张 809 千字

1998 年 4 月第 1 版 1998 年 4 月第 1 版第 1 次印刷
印数:00 001—5 000

ISBN 7-117-02870-X/R · 2871 定价:64.50 元

(凡属质量问题请与本社发行部联系退换)

前言

药物都应制成一定的剂型,以制剂的形式应用于治疗、预防或诊断疾病,而制剂的有效性、安全性、合理性和精密性等,则反映了医药的水平,决定了用药的效果。要提高药物的疗效、降低药物的毒副作用和减少药源性疾病,对药物制剂不断提出了更高的要求,药物的新剂型和新技术也正发挥愈来愈大的作用。随着科学技术的飞速发展,各学科之间相互渗透,互相促进,新辅料、新材料、新设备、新工艺的不断涌现和药物载体的修饰、单克隆抗体的应用等,大大促进了药物新剂型与新技术的发展和完善。90年代以来,药物新剂型与新技术已进入了一个新的阶段。可以认为,这一阶段的特点是理论发展和工艺研究已趋于成熟,药物新型的给药系统(drug delivery system, DDS)在临床较广泛的应用即将或已经开始。

药物剂型的第一代是简单加工供口服与外用的膏丹丸散;随着临床用药的需要、给药途径的扩大和工业的机械化与自动化,产生了片剂、注射剂、胶囊剂与气雾剂等第二代剂型;以后发展到以疗效仅与体内药物浓度有关而与给药时间无关这一概念为基础的第三代的缓释、控释剂型,它们不需要频繁给药、能在较长时间内维持体内药物有效浓度,称为缓释、控释给药系统;欲使药物浓集于靶器官、靶组织、靶细胞,提高疗效并降低全身毒副作用,又发展为第四代的靶向给药系统;而反映时辰生物学技术与生理节律同步的脉冲式给药,根据所接受的反馈信息自动调节释放药量的自调式给药,即在发病高峰时期在体内自动释药的给药系统,可以认为是第五代。

可以预计,除了在新药方面,今后将逐步开发更加特效的药物包括治疗遗传疾病及肿瘤的基因工程药物,且更多地应用肽类和蛋白类等天然产物作药物或疫苗而外,药物新剂型的应用将使缓释和控释给药系统进一步代替有血药峰、谷浓度的普通剂型,靶向性、脉冲式、自调式给药系统也将逐步增多。但由于疾病的复杂性及药物性质的多样性,适合于某种疾病和某种药物的给药系统不一定适合于另一种疾病和药物,因此必须发展多种多样的给药系统以适应不同的需要。如治疗心血管疾病的药物最好作成缓释、控释给药系统,抗癌药宜于制成靶向给药系统,胰岛素更宜于制成自调式或脉冲式给药系统等。虽然,在相当长的时期内,第二代剂型仍将是人们使用的主要剂型,但是第二代剂型会不断与第三、第四、第五代等新剂型、新技术相结合,形成具有新内容的给药系统。

本书介绍的内容主要涉及新技术和第三代、第四代、第五代的新剂型。在新技术方面,固体分散技术可应用不同性能的载体,使药物具有高效、速效、长效或肠内显效的特点;包合技术中应用水溶性或疏水性环糊精主分子更能提高药物的水溶性与生物利用度;应用

乳化技术开发的复乳、亚微乳与微乳使药物具有不同释药特性与淋巴定向性;介绍了 13 种脂质体制备技术与应用的新进展;介绍了药物微囊、微球、毫微囊、毫微球的载体材料、制备方法的特点与适应性,以及作为生物技术药物的载体、细胞载体、活细胞、活菌的微囊化;阐述了水分散体包衣的成膜机制与新型渗透泵的控释原理和小丸、骨架与生物粘附等成型技术;反映时辰生物学技术的与生理节律同步的物理化学因素或酶与生物溶蚀性控制的脉冲式和根据反馈信息自动调节释放药量的自调式释药技术,可使药物在疾病的高峰期释放,更好地发挥疗效。在新剂型方面,介绍了药物在皮肤内转运的经皮给药新剂型,包括促进药物经皮吸收的措施和研究方法;胃肠外的粘膜给药新剂型均可以避免首过效应,提高生物利用度,或起到全身治疗作用,如眼部、口腔、鼻腔、直肠、阴道、子宫内等给药途径,涉及的动物模型也可供开发应用;对肿瘤治疗来说,采用动脉栓塞微囊或微球(包括磁性技术),可促使肿瘤缩小或坏死;最后还介绍了主动靶向免疫毫微球。

全书以新颖、实用、深入、系统为基本宗旨,内容主要取材于国内外期刊和国外的专著,并结合编者在教学、科研中的经验编写而成,有的内容和实例直接来源于编者自己的科研成果。编写时贯彻理论结合实际的原则,既有理论与原理、技术与工艺,又有质量评价与应用实例,反映最新成就与发展,在阐述方面力求深入浅出,以满足研究生教学的需要,并兼顾不同层次读者的要求。药名按中国药典 95 年版命名,非药典名则采用世界卫生组织编订的国际非专利药名(INN),同时附有英文名,并采用全国统一的专业名词和法定计量单位。

本书的编写和出版得到编者所在的六所高校领导的鼓励和支持,在此深表谢意。

本书涉及面广,限于时间和水平,难免有不妥之处,敬请读者批评指正。

陆 彬

一九九七年九月

目 录

第一章 固体分散技术	(1)
第一节 概述	(1)
一、药物微粉化	(1)
(一)机械粉碎法	(1)
(二)微粉结晶法	(2)
二、制备固体分散体	(2)
三、制备粉状溶液或溶剂沉积物	(2)
第二节 固体分散体的特点与分类	(3)
一、速释型固体分散体	(4)
二、缓释控释型固体分散体	(4)
三、肠溶性固体分散体	(4)
第三节 固体分散体的常用载体	(7)
一、载体的类型与常用载体	(7)
(一)水溶性载体	(7)
(二)水不溶性载体	(9)
(三)肠溶性载体	(10)
二、载体选用原则与载体对形成固体分散体的影响	(10)
第四节 固体分散体成型技术	(10)
一、固体分散体成型原理	(10)
(一)水溶性载体	(11)
(二)水不溶性载体	(11)
(三)肠溶性载体	(11)
二、固体分散体成型技术	(11)
(一)熔融法	(11)
(二)溶剂法	(12)
(三)溶剂熔融法	(12)
第五节 固体分散体的速效原理	(13)
一、药物分散状态与速效关系	(13)
(一)增加药物分散度	(13)
(二)形成高能状态	(13)
二、载体的作用	(13)
(一)阻延药物析晶	(13)

(二)增加药物的可湿性	(13)
三、其它因素	(14)
(一)晶型和粒径	(14)
(二)药物和载体形成分子化合物	(15)
第六节 固体分散体的缓释作用	(15)
(一)磺胺嘧啶固体分散体	(15)
(二)布洛芬固体分散体	(15)
(三)硝苯地平固体分散体	(16)
(四)炔诺酮固体分散体	(16)
第七节 固体分散体的质量检查与评定	(16)
一、固体分散体的鉴别	(16)
(一)热分析法	(16)
(二)X-射线衍射法	(18)
(三)红外光谱测定法	(19)
(四)溶出速率测定法	(20)
二、固体分散体的稳定性	(22)
第二章 包合技术	(24)
第一节 概述	(24)
一、包合物的组成和分类	(24)
(一)按包合物的结构和性质分类	(24)
(二)按包合物的几何形状分类	(25)
二、包合原理	(25)
(一)分子结构及大小	(25)
(二)包合物中主、客分子的比例	(27)
(三)客分子的极性	(27)
(四)其它特点	(28)
第二节 包合材料	(28)
一、环糊精的研究进展	(28)
二、环糊精的结构与性质	(29)
(一)分子结构	(29)
(二)性质	(29)
第三节 环糊精包合技术及其应用	(31)
一、环糊精包合物的制备	(31)
(一)制备前准备工作	(31)
(二)常用制备方法	(31)
(三)影响包合工艺的因素	(32)
(四)举例	(32)
二、环糊精包合物在药物制剂中的应用	(34)
(一)增加药物的溶解度和溶出度	(34)
(二)液体药物粉末化与防挥发	(36)
(三)掩盖药物的不良臭味和降低刺激性	(37)

(四)提高药物稳定性	(38)
第四节 环糊精衍生物	(40)
一、水溶性环糊精及其衍生物	(40)
(一) α -环糊精	(40)
(二)羟乙基- β -环糊精	(40)
(三)羟丙基- β -环糊精	(40)
(四) β -环糊精甲基化衍生物	(43)
(五)支链环糊精	(43)
(六)环糊精聚合物	(46)
二、疏水性- β -环糊精衍生物	(47)
第五节 环糊精包合物的验证	(47)
(一)显微镜法和电镜扫描	(47)
(二)相溶解度法	(48)
(三)薄层色谱法	(48)
(四)紫外可见分光光度法	(49)
(五)荧光光谱法	(50)
(六)圆二色谱法	(50)
(七)红外分光光度法	(50)
(八)热分析法	(50)
(九)X-射线衍射法	(50)
(十)核磁共振法	(51)
 第三章 乳化技术	(53)
第一节 乳化技术在新剂型中的应用特点和进展	(53)
一、普通乳	(54)
二、亚微乳	(54)
三、复乳	(54)
四、微乳	(55)
五、微粒或毫微粒制备过程的乳化技术	(55)
第二节 乳化作用	(56)
一、乳化理论	(56)
(一)普通乳	(56)
(二)复乳	(58)
(三)微乳	(59)
二、常用的乳化剂	(60)
(一)天然乳化剂	(60)
(二)合成乳化剂	(61)
(三)固体乳化剂	(63)
(四)混合型乳化剂	(63)
三、乳化设备	(64)
(一)电动搅拌器	(65)
(二)胶体磨	(65)

(三)超声波乳化器	(65)
(四)高速搅拌器	(65)
(五)高压乳匀机	(65)
第三节 乳剂制备技术及影响成乳的因素	(66)
一、普通乳	(66)
(一)制备	(66)
(二)影响成乳的因素	(66)
二、亚微乳	(67)
(一)静脉注射亚微乳的设计	(67)
(二)亚微乳的制备技术	(69)
(三)影响成乳的因素	(69)
三、复乳	(70)
(一)复乳的制备技术	(70)
(二)影响成乳的因素	(70)
(三)复乳产率的测定	(74)
(四)提高复乳稳定性的措施	(74)
四、微乳	(75)
(一)微乳的制备	(75)
(二)影响成乳的因素	(76)
(三)微乳中酶的活性	(78)
第四节 乳剂的性质	(79)
一、流变性	(79)
二、液晶相与膜的结构与性质	(79)
三、乳滴表面的电学性质	(80)
四、稳定性	(81)
(一)物理稳定性破坏的表现	(81)
(二)复乳的稳定性	(82)
五、释药特性、吸收与靶向性	(83)
(一)释药机制	(83)
(二)释药模型	(84)
(三)吸收特性	(85)
(四)影响乳剂释药特性与靶向性的因素	(86)
第五节 乳剂质量评价	(90)
一、物理稳定性评价	(91)
(一)测定乳剂的粒径及其分布	(91)
(二)离心法	(93)
(三)稳定指数法	(93)
(四)浊度法	(93)
(五)加速试验	(94)
(六)粘度法	(95)
(七)计算法	(95)
(八)其它方法	(96)

二、乳滴的表面电荷	(96)
三、化学测定法	(96)
(一)pH 值	(96)
(二)药物含量	(96)
四、药物释放特性和靶向性评价	(97)
(一)体外释药的动力学试验	(97)
(二)体内释药评价	(98)
(三)靶向性评价	(98)
第六节 实例	(98)
一、明胶微球乳剂	(98)
二、亚微乳	(99)
(一)静脉注射脂肪乳	(99)
(二)静注地西洋亚微乳	(99)
三、复乳	(100)
(一)依托泊苷复乳	(100)
(二)蝮蛇抗栓酶复乳	(100)
(三)平阳霉素 S/O/W 复乳	(101)
四、微乳	(101)
五、乳剂型透明凝胶	(101)
六、浓乳	(103)

第四章 脂质体制备技术

第一节 概述

第二节 脂质体的作用特点

一、脂质体剂型的特点

二、脂质体的靶向性

(一)被动(天然)靶向性

(二)物理和化学靶向性

(三)转移靶向性

(四)主动靶向性

三、脂质体的长效作用

四、脂质体降低药物毒性

五、脂质体保护被包封的药物

第三节 脂质体的组成、类型和理化性质

一、脂质体的组成和结构

二、脂质体的类型

(一)按脂质体的结构和粒径分类

(二)按脂质体性能分类

(三)按脂质体荷电性分类

(四)按用途和给药途径分类

三、脂质体的理化性质

(一)相变温度

(二)脂质体荷电性	(114)
(三)脂质体粒径和粒度分布测量	(115)
第四节 脂质体的制备技术	(115)
一、薄膜法	(115)
二、逆相蒸发法	(116)
三、复乳法	(117)
四、熔融法	(118)
五、注入法	(118)
六、冷冻干燥法	(118)
七、表面活性剂处理法	(119)
八、离心法	(119)
九、前体脂质体法	(119)
十、钙融合法	(120)
十一、加压挤出法	(120)
十二、制备脂质体气雾剂	(120)
十三、脂质体的分离技术	(120)
(一)透析法	(120)
(二)离心法	(121)
(三)凝胶过滤法	(121)
第五节 脂质体的稳定性研究和质量控制	(121)
一、脂质体的稳定性研究	(121)
(一)化学稳定性研究	(121)
(二)物理稳定性研究	(122)
(三)在血浆中的稳定性	(123)
二、脂质体的质量评价	(123)
(一)大小与形态观察	(123)
(二)主药含量测定	(123)
(三)体外释放度测定	(123)
(四)包封率测定	(123)
(五)实例	(130)
第六节 脂质体作为药物载体的应用	(133)
一、抗肿瘤药物的载体	(133)
二、抗寄生虫药物的载体	(134)
三、抗菌药物的载体	(134)
四、激素类药物的载体	(135)
五、酶的载体	(135)
六、解毒剂的载体	(135)
七、作为免疫激活剂、抗肿瘤转移	(135)
八、抗结核药物的载体	(136)
九、脂质体在遗传工程中应用	(136)
十、其它方面	(136)
第七节 脂质体的作用机制和给药途径	(136)

一、脂质体与细胞的相互作用	(136)
二、脂质体的给药途径	(137)
(一)静脉注射	(137)
(二)肌肉注射和皮下注射	(138)
(三)口服给药	(138)
(四)眼部给药	(138)
(五)肺部给药	(139)
(六)外用包括皮肤给药	(139)
第八节 脂质体的体内分布和提高靶向性的途径	(139)
一、脂质体体内分布试验	(139)
二、脂质体改变药物的动力学性质和组织分布	(139)
三、提高脂质体靶向性途径	(140)
(一)脂质体膜表面上结合特异性成分	(140)
(二)热敏脂质体	(141)
(三)pH 敏感脂质体	(141)
第九节 脂质体研究的新动向	(142)
一、几个脂质体产品已投入临床	(142)
(一)阿霉素脂质体的药理与临床研究	(142)
(二)进入临床的其它脂质体制剂	(144)
二、脂质体作为基因工程载体的研究	(145)
(一)运载核酸至动物细胞	(145)
(二)运载核酸至植物细胞	(146)
(三)在细胞工程制药中的应用与展望	(146)
三、脂质体作为生物技术医药产品新剂型研究	(147)
四、血红蛋白脂质体作为人造血液代用品的研究	(149)
五、脂质体在心血管疾病诊断和治疗中的应用	(150)
六、脂质体作为眼部给药载体的研究	(153)
(一)脂质体作为眼用药物载体的特点	(153)
(二)脂质体在眼部的代谢研究	(154)
七、脂质体用于经皮吸收治疗系统	(155)
八、脂质体作为肺内给药系统的研究	(156)
九、包封天然药物有效成分的脂质体研究	(158)
十、改造脂质体研制新型脂质体	(158)
(一)温度(热)敏感脂质体	(158)
(二)pH 敏感脂质体	(159)
(三)S-脂质体与 PEGs 脂质体	(159)
(四)光敏感脂质体	(160)
(五)前体脂质体	(161)
(六)聚合膜脂质体	(161)
(七)免疫脂质体	(162)
(八)掺入糖脂的脂质体	(162)
(九)磁性脂质体	(163)
(十)声振波敏感脂质体	(163)

第五章 微型包裹与微型成球技术	(165)
第一节 概述	(165)
一、药物微囊化的应用特点	(165)
二、药物微囊化的进展	(168)
三、常用囊材与载体材料	(168)
(一)天然高分子	(168)
(二)半合成高分子	(169)
(三)合成高分子	(169)
第二节 相分离法	(171)
一、分类、基本原理及工艺	(171)
(一)分类	(171)
(二)基本原理	(171)
(三)工艺	(172)
二、单凝聚法	(173)
(一)制备工艺中的界面张力与附着力	(173)
(二)物理稳定性	(174)
(三)实例	(174)
三、复凝聚法	(177)
四、溶剂-非溶剂法	(180)
(一)相图	(180)
(二)应用实例	(181)
(三)附加剂聚异丁酯的作用	(183)
五、改变温度法	(184)
(一)温度-组成图	(184)
(二)乙基纤维素作囊材	(185)
(三)白蛋白作载体材料	(186)
第三节 液中干燥法	(186)
一、概述	(187)
二、物质转移过程	(188)
三、工艺影响因素	(189)
(一)共同的影响因素	(189)
(二)应用 O/W 型乳状液的影响因素	(189)
(三)应用 O/O 型乳状液的影响因素	(190)
四、液中干燥法中的聚酯微粒	(191)
(一)形态	(191)
(二)固态药物结构	(191)
(三)聚酯微粒的释药特性	(192)
(四)聚酯微粒的降解	(192)
五、液中干燥法中的聚合酸酐微球	(193)
(一)聚合酸酐的性质	(193)
(二)聚合酸酐微球的释药和降解	(193)

(三)体内试验	(194)
六、实例	(195)
(一)应用 O/W 型乳状液工艺的液中干燥法	(195)
(二)应用 W/O/W 型复乳工艺的液中干燥法	(196)
(三)应用聚酯材料的液中干燥法	(197)
(四)应用聚合酸酐材料的液中干燥法	(199)
第四节 喷雾干燥法	(200)
一、原理	(200)
二、微粒的粒径	(201)
三、囊心物的质量要求	(202)
四、设计包囊处方的原则	(202)
五、设备的部件及工艺条件的优化	(204)
(一)空气流	(204)
(二)喷枪	(204)
(三)喷雾速率	(205)
(四)温度与湿度	(205)
(五)抗粘剂的应用	(205)
第五节 缩聚法	(206)
一、乳化缩聚法	(206)
(一)明胶微球	(206)
(二)蛋白微粒	(206)
(三)聚乙烯醇微球	(207)
(四)淀粉微球	(207)
二、界面缩聚法	(207)
(一)二胺或亚胺缩聚法	(207)
(二)蛋白质缩聚法	(209)
(三)异氰酸酯缩聚法	(209)
(四)淀粉衍生物缩聚法	(209)
(五)界面薄膜缩聚法	(209)
(六)界面中和法	(209)
三、辐射交联法	(210)
第六节 毫微粒的制备和应用	(210)
一、制备方法	(211)
(一)乳化聚合法	(211)
(二)天然高分子法	(213)
(三)液中干燥法	(214)
(四)自动乳化溶剂扩散法	(215)
二、毫微粒的体内分布	(215)
三、毫微粒的应用	(216)
(一)抗癌药物载体	(216)
(二)抗生素药物载体	(217)
(三)口服药物载体	(217)

(四)眼用药物载体	(217)
第七节 微粒的释药特性、体内情况及靶向性	(218)
一、微粒的释药特性	(218)
(一)影响微粒释药的因素及释药方程	(218)
(二)微粒群体与个体释药特性的关系	(220)
(三)微粒个体同群体的释放特性与生物利用度的关系	(224)
二、微粒的体内转运与作用	(225)
(一)胃肠道内的转运	(225)
(二)微粒与血液成分的相互作用	(227)
(三)材料的生物降解与生物相容性	(228)
三、靶向性	(229)
(一)被动靶向作用	(230)
(二)主动靶向作用	(233)
(三)转移靶向作用	(234)
(四)物理靶向作用	(234)
(五)靶向性评价	(234)
第八节 细胞载体、活细胞、活菌的微囊化及人工细胞	(235)
一、红细胞载药的方法	(235)
(一)溶血法	(235)
(二)介电张力法	(236)
(三)多烯类抗生素法	(236)
二、载药红细胞的性质	(236)
(一)贮存及体内寿命	(236)
(二)载入红细胞的药物设计	(237)
(三)毒性和免疫原性	(237)
三、活细胞、组织、活菌的微囊化	(237)
(一)胰岛的微囊化	(237)
(二)肝细胞的微囊化	(238)
(三)乳酸乳球菌的微囊化	(238)
四、人工红细胞	(239)
(一)血红蛋白的修饰	(239)
(二)合成原血红素人工细胞	(239)
五、含吸附剂或其它活性物质的人工细胞	(239)
第九节 应用实例	(240)
一、避孕药微粒	(240)
(一)复方醋酸甲地孕酮微囊注射液	(240)
(二)前列腺素 $F_{2\alpha}$ 微囊注射液	(243)
(三)复方左炔诺孕酮微球注射液	(243)
二、抗癌药微球及毫微球	(243)
(一)胸腔给药微球	(243)
(二)静脉给药肺靶向微球	(244)
(三)静脉给药毫微球	(246)

三、抗生素药物微粒	(246)
(一) 氨苄西林微囊	(246)
(二) 头孢哌酮微球	(246)
(三) 硫酸链霉素肺靶向微球	(246)
四、多肽药物微囊及毫微囊	(247)
五、解热镇痛药微囊	(247)
六、其它	(249)
第六章 缓释包衣与小丸成型技术	(253)
第一节 缓释包衣材料及缓释包衣处方的组成	(253)
一、缓释包衣材料	(254)
(一) 醋酸纤维素	(254)
(二) 乙基纤维素	(254)
(三) 聚丙烯酸树脂	(255)
(四) 硅酮弹性体	(257)
(五) 肠溶材料	(258)
(六) 交联海藻酸盐	(260)
二、包衣膜的处方组成	(260)
(一) 溶剂或分散介质	(261)
(二) 增塑剂及其选择原则	(263)
(三) 致孔剂	(265)
(四) 抗粘剂	(265)
(五) 其他	(266)
第二节 缓释包衣的形成和影响衣膜性质的因素	(266)
一、缓释包衣的方法	(266)
二、包衣成膜的机制	(267)
(一) 有机溶剂包衣液的包衣成膜机制	(267)
(二) 水分散体包衣成膜的机制	(267)
三、影响包衣膜形成及衣膜性质的因素	(268)
(一) 处方因素	(268)
(二) 包衣方法和制备工艺的影响	(272)
四、缓释包衣膜通透性实验方法	(275)
第三节 膜控型新制剂	(276)
一、微孔膜包衣片	(276)
(一) 微孔膜包衣片的组成及释药原理	(276)
(二) 实例	(277)
二、膜控释小片	(279)
三、肠溶膜控释制剂	(281)
(一) 肠溶膜控释片	(281)
(二) 肠溶膜控小丸及颗粒	(281)
第四节 渗透泵型控释制剂	(282)
一、渗透泵片的结构类型和控释原理	(282)

(一)单室泵型片剂	(282)
(二)双室泵型片剂	(284)
二、组成渗透泵片的材料	(284)
(一)半透膜包衣材料	(284)
(二)渗透压活性物质	(285)
(三)促渗透聚合物	(286)
(四)其它组成	(286)
三、影响渗透泵片释药的因素	(286)
(一)膜内外的渗透压差	(286)
(二)包衣膜的渗透性	(286)
(三)释药孔	(287)
(四)包衣膜的厚度	(287)
四、实例	(288)
(一)盐酸普罗帕酮渗透泵片	(288)
(二)维拉帕米渗透泵片	(288)
第五节 小丸剂及其成型技术	(289)
一、小丸剂的特点	(289)
二、小丸剂的类型	(290)
(一)膜控小丸	(290)
(二)骨架型小丸	(292)
三、小丸成型技术与设备	(294)
(一)滚动成丸法	(294)
(二)挤压-滚圆成丸法	(294)
(三)离心-流化造丸法	(296)
(四)其它成丸方法	(298)
四、影响小丸成型及质量的因素	(299)
(一)处方因素	(299)
(二)工艺因素	(299)
五、小丸剂质量的评估方法	(300)
(一)小丸粒度的测定	(300)
(二)小丸的圆整度	(301)
(三)堆密度	(301)
(四)脆碎度	(301)
(五)水分含量	(301)
(六)强度或硬度测定	(301)
(七)释放试验	(301)
六、实例	(301)
(一)阿司匹林缓释小丸	(301)
(二)吲哚洛尔控释小丸	(302)
(三)茶碱缓释小丸	(303)
第七章 骨架型制剂成型技术	(306)
第一节 概述	(306)