

案例版

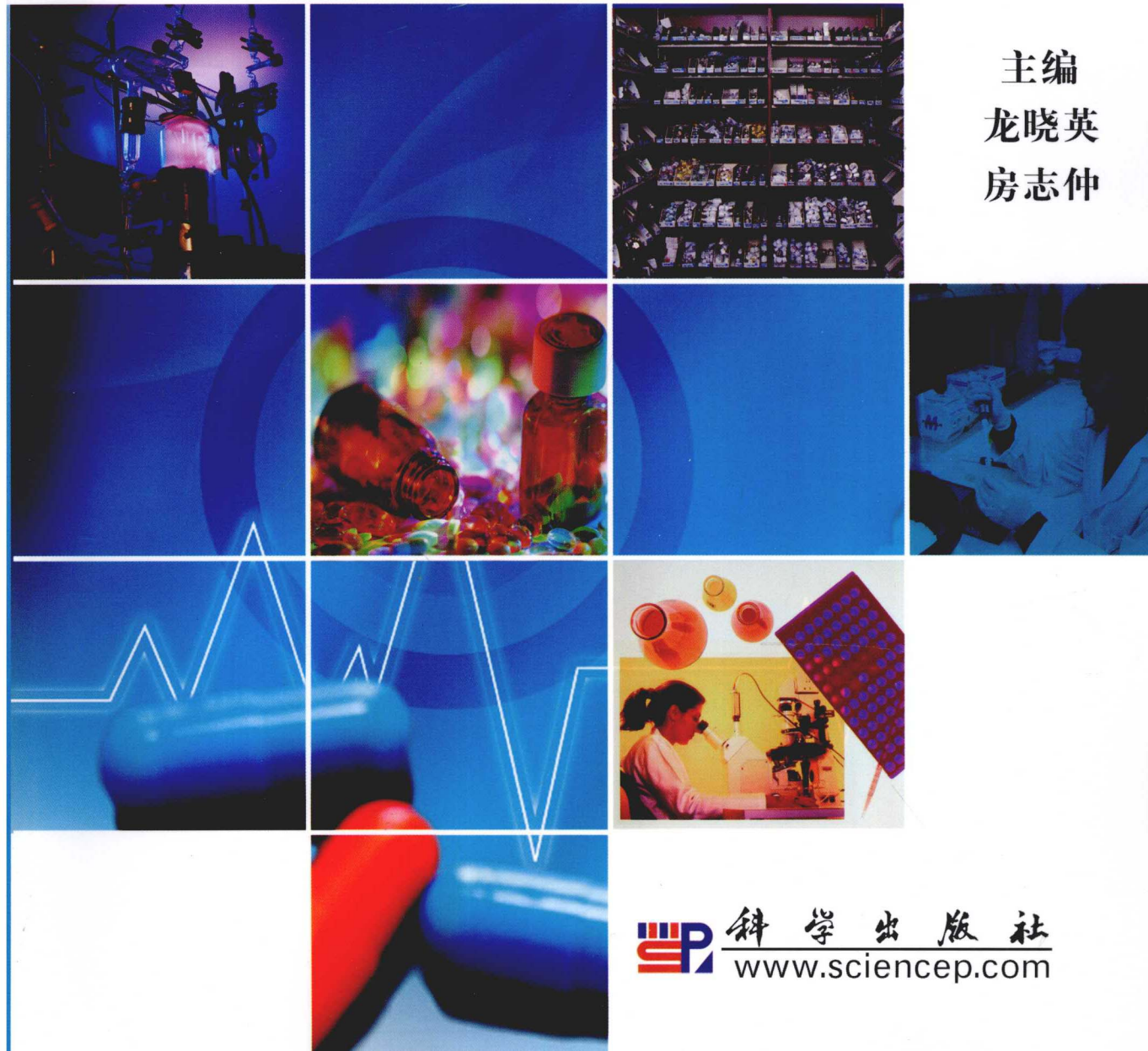


中国科学院教材建设专家委员会规划教材
全国高等医药院校规划教材

供药学、药物制剂、临床药学、中药学、制药工程、
医药营销等药学类专业使用

药 剂 学

主编
龙晓英
房志仲



 科学出版社
www.sciencepress.com



中国药学会 中国药理学与毒理学学会 中国临床药理学与治疗学学会
中国毒理学会 中国临床药理学与治疗学学会 中国药理学与毒理学学会

CHINESE SOCIETY OF PHARMACEUTICAL SCIENCES
CHINESE SOCIETY OF PHARMACOLOGY AND TOXICOLOGY

药 剂 学

第 1 卷
第 1 期
2023 年 1 月

中国药学会 中国药理学与毒理学学会 中国临床药理学与治疗学学会
中国毒理学会 中国临床药理学与治疗学学会 中国药理学与毒理学学会

中国科学院教材建设专家委员会规划教材
全国高等医药院校规划教材

案例版™

供药学、药物制剂、临床药学、中药学、制药工程、医药营销等
药学类专业使用

药 剂 学

主 编 龙晓英 房志仲

副主编 于 莲 田 燕 崔京浩 易 军

编 委 (以姓氏笔画为序)

丁劲松(中南大学)

于 莲(佳木斯大学)

龙晓英(广东药学院)

田 燕(大连医科大学)

邢建峰(西安交通大学)

杨春广(新乡医学院)

李晓芳(广东药学院)

李湘斌(南华大学)

宋亚玲(徐州医学院)

张 磊(九江学院)

易 军(广东药学院)

房志仲(天津医科大学)

孟胜男(中国医科大学)

赵永星(郑州大学)

高建青(浙江大学)

黄 华(重庆医科大学)

崔京浩(苏州大学)

翟光喜(山东大学)

科 学 出 版 社

北 京

· 版权所有 侵权必究 ·

举报电话:010-64030229;010-64034315;13501151303(打假办)

郑重声明

为顺应教育部教学改革潮流和改进现有的教学模式,适应目前高等医学院校的教育现状,提高医学教学质量,培养具有创新精神和创新能力的医学人才,科学出版社在充分调研的基础上,引进国外先进的教学模式,独创案例与教学内容相结合的编写形式,组织编写了国内首套引领医学教育发展趋势的案例版教材。案例教学在医学教育中,是培养高素质、创新型和实用型医学人才的有效途径。

案例版教材版权所有,其内容和引用案例的编写模式受法律保护,一切抄袭、模仿和盗版等侵权行为及不正当竞争行为,将被追究法律责任。

图书在版编目(CIP)数据

药剂学:案例版 / 龙晓英,房志仲主编. —北京:科学出版社,2009
(中国科学院教材建设专家委员会规划教材·全国高等医药院校规划教材)

ISBN 978-7-03-025483-2

I. 药… II. ①龙… ②房… III. 药剂学-医学院校-教材 IV. R94

中国版本图书馆CIP数据核字(2009)第157170号

策划编辑:周万灏 李国红 / 责任编辑:周万灏 李国红 / 责任校对:李奕莹
责任印制:刘士平 / 封面设计:黄超

版权所有,违者必究。未经本社许可,数字图书馆不得使用

科学出版社出版

北京东黄城根北街16号

邮政编码:100717

<http://www.sciencep.com>

源海印刷有限责任公司印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2009年9月第一版 开本:787×1092 1/16

2009年9月第一次印刷 印张:30 3/4

印数:1—4 000 字数:866 000

定价:49.00元

如有印装质量问题,我社负责调换

前 言

随着现代科学技术的不断发展和人们对健康水平要求的不断提高,研究、开发、生产能满足临床需要及患者顺应性强的现代药物制剂是药学工作者的神圣使命,而培养能从事现代化药物制剂研究与生产的高级人才是药学教育工作者的重要任务。

“药剂学”是药学类专业的主要专业课,是主要研究药物制剂配制理论、处方设计、制备工艺与设备、质量控制及合理应用的综合性技术学科。这门课程具有理论性与实践性相结合、多学科知识相关联等特点。为适应新世纪的人才培养,药剂学教材的改革也在不断体现特色,有以剂型为核心,阐明各种剂型的设计、制备及质量控制;有体现制剂理论、研究前沿,着重剂型的研究与开发;有体现制剂的工业生产,着重制剂的工业化生产;有体现已知临床应用特点等各种教材。本教材根据现有教材的使用经验及本课程的特点,采用以剂型为核心的编写方式,内容上力求反映药物制剂理论、生产、应用的基本内容与研究前沿;形式上力求做到富有特色来提高学习者的兴趣与学习效率。

本书具有以下特点:

1. 以剂型为中心 除第1章、第2章及第17章外,编排顺序按液体、固体、半固体、气体、新剂型等顺序排列,将固体分散体、包合物及微囊等制剂技术作为制剂中间体插入散剂一章。

2. 加强药剂理论、制剂技术与剂型的联系 如将药物制剂的稳定性放到制剂前面讲述,对各剂型的处方与工艺设计具有指导作用;将表面活性剂、流变学插入到密切相关的液体药剂一章;将粉体学、粉碎、过筛、混合等理论及制剂技术操作插入散剂一章;将所有颗粒制剂技术插入颗粒剂一章;将中药制剂前处理技术插入中药制剂一章等。

3. 加强了制剂合理应用的相关知识 很多临床的不良反应与用药有关,让学习者了解合格制剂的不合理应用,不仅达不到预期的治疗效果,而且可能带来严重的毒副作用,甚至威胁生命。因此,我们重新将药物制剂的配伍变化加入本教材。



4. 突出特点 本教材的最突出特点是采用案例的形式对知识点进行进一步的阐明,着眼点在于调动学生学习的积极性,开发学生的创造能力、思维能力以及实际解决问题的能力。

本教材适用于药学类院校各本科专业的教学,也可作为从事药物制剂开发与研制的科技人员的参考书。药剂学涉及多学科基础知识及技术,限于编者的水平和时间仓促,错误之处在所难免,希望读者提出宝贵意见和建议。

编者

2009年7月

目 录

前言			
第1章 绪论	(1)	
第一节 概述	(1)	
第二节 药剂学的沿革	(4)	
第三节 药物剂型与给药系统	(5)	
第四节 药物制剂的质量标准	(9)	
第2章 药物制剂的稳定性	(12)	
第一节 概述	(12)	
第二节 影响药物制剂稳定性的因素 及稳定化方法	(22)	
第三节 固体药物制剂的稳定性	(31)	
第四节 药物稳定性的试验方法	(34)	
第3章 液体制剂	(40)	
第一节 概述	(40)	
第二节 液体制剂的溶剂和附加剂	(41)	
第三节 表面活性剂	(46)	
第四节 增加药物的溶解度	(59)	
第五节 流变学基础	(62)	
第六节 低分子溶液型液体制剂	(68)	
第七节 胶体溶液型液体制剂	(74)	
第八节 乳浊液型液体制剂	(78)	
第九节 混悬型液体制剂	(90)	
第十节 其他液体制剂与液体制剂的 包装和储存	(99)	
第4章 注射剂与滴眼剂	(102)	
第一节 概述	(102)	
第二节 注射剂的溶剂与附加剂	(106)	
第三节 热原	(116)	
第四节 灭菌与无菌操作技术	(118)	
第五节 空气净化技术	(124)	
第六节 小体积注射液的制备	(128)	
第七节 输液	(135)	
第八节 注射用无菌粉末	(141)	
第九节 滴眼剂	(144)	
第5章 散剂	(148)	
第一节 固体制剂概述	(148)	
第二节 粉体学基础	(150)	
第三节 固体制剂中间体	(163)	
第四节 散剂	(191)	
第6章 颗粒剂	(202)	
第一节 概述	(202)	
第二节 颗粒剂的制备	(203)	
第三节 颗粒剂的质量检查	(217)	
第7章 胶囊剂与滴丸剂	(220)	
第一节 胶囊剂	(220)	
第二节 滴丸	(228)	
第8章 片剂	(232)	
第一节 概述	(232)	
第二节 片剂的常用辅料	(236)	
第三节 片剂的制备	(247)	
第四节 片剂的包衣	(254)	
第五节 片剂的质量检查与包装	(262)	
第9章 中药制剂	(268)	
第一节 概述	(268)	
第二节 中药的提取	(270)	
第三节 中药提取物的分离与纯化	(279)	
第四节 中药提取物的浓缩与干燥	(283)	
第五节 浸出制剂	(286)	
第六节 中药成方制剂概述	(290)	
第10章 栓剂	(297)	
第一节 概述	(297)	
第二节 栓剂的处方组成	(298)	
第三节 影响栓剂作用的因素	(303)	
第四节 栓剂的制备	(306)	
第五节 栓剂的质量评价及典型案例	(307)	
第11章 软膏剂、眼膏剂、凝胶剂、膜剂 及巴布剂	(310)	
第一节 软膏剂	(310)	
第二节 眼膏剂	(322)	
第三节 凝胶剂	(323)	
第四节 膜剂和涂膜剂	(327)	
第五节 巴布剂	(331)	



第12章 气雾剂、喷雾剂与粉雾剂 … (335)	第五节 经皮贴剂的质量控制与评价 …………… (401)
第一节 概述 …………… (335)	第15章 靶向制剂…………… (406)
第二节 气雾剂的组成 …………… (340)	第一节 概述 …………… (406)
第三节 气雾剂的制备 …………… (344)	第二节 被动靶向制剂 …………… (409)
第四节 喷雾剂 …………… (347)	第三节 主动靶向制剂 …………… (432)
第五节 吸入粉雾剂 …………… (349)	第四节 物理化学靶向制剂 …………… (435)
第13章 缓释与控释制剂…………… (354)	第16章 生物技术药物制剂…………… (438)
第一节 概述 …………… (354)	第一节 概述 …………… (438)
第二节 口服缓释、控释制剂的设计 …………… (355)	第二节 蛋白质多肽药物注射剂的 处方与工艺 …………… (442)
第三节 骨架型缓控释制剂的制备 …………… (360)	第三节 蛋白质与多肽药物的新型 注射给药系统 …………… (444)
第四节 膜控型缓控释制剂的制备 …………… (364)	第四节 蛋白质与多肽药物的非注射 给药系统 …………… (448)
第五节 缓释、控释植入剂的制备 …………… (370)	第五节 基因输送技术简介 …………… (452)
第六节 缓释、控释微球注射剂的 制备 …………… (372)	第17章 药物制剂的配伍变化及药物 相互作用…………… (455)
第七节 迟释制剂的制备 …………… (375)	第一节 概述 …………… (455)
第八节 缓释、控释制剂体内、体外 评价 …………… (381)	第二节 配伍变化的类型 …………… (456)
第14章 经皮贴剂…………… (384)	第三节 注射剂的配伍变化 …………… (458)
第一节 概述 …………… (384)	第四节 药物相互作用 …………… (464)
第二节 经皮贴剂的组成 …………… (386)	第五节 配伍变化的研究方法 …………… (471)
第三节 经皮贴剂的吸收及其影响 因素 …………… (388)	第六节 配伍变化的处理 …………… (474)
第四节 经皮贴剂的设计及生产工艺 …………… (398)	附表 …………… (477)
	参考文献 …………… (482)

第 1 章 绪 论



学习目标

1. 掌握 药剂学相关概念;药剂学任务;药物剂型的重要性。
2. 熟悉 药物剂型的分类;药物制剂质量标准。
3. 了解 药剂学分支学科;药剂学沿革。

第一节 概 述

一、基本概念

1. 药剂学 药剂学(pharmaceutics、pharmacy)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。

2. 制剂学与调剂学 研究制剂生产工艺理论的科学称为制剂学(pharmaceutical engineering)。研究方剂的配制、服用等有关技术和理论的科学称为调剂学(science of preparation)。制剂学和调剂学以往总称为药剂学。随着制药工业的发展,制剂生产成为主导,因此,近来药剂学与药物制剂学的含义基本一致。

3. 剂型与制剂 把各种药物制成适合于治疗或预防应用、与一定给药途径相适应的给药形式称剂型(dosage form),如片剂、胶囊剂、注射剂、乳剂、混悬剂、软膏剂、栓剂、气雾剂等。以剂型制成的具体药品,简称制剂(drug preparation),如复方阿司匹林片、维生素 C 注射剂等。同时,制剂的研制过程也称制剂(pharmaceutical manufacturing)。

4. 药物传递系统 药物传递系统(drug delivery systems, DDS)是药物新剂型、新制剂、新技术的总称。

二、药剂学的任务

案例 1-1

红霉素在胃酸中 5 min 后只剩下 3.5% 的效价,因此不能采用普通口服剂型,可制成肠溶胶囊或肠溶片服用,使其在肠内发挥药效。链霉素在胃肠道不吸收,胰岛素及多肽药物受到酶分解及难以透过胃肠黏膜而需要制成注射剂。睾丸素及异丙肾上腺素肝肠首过效应大,可制成口腔贴片及气雾剂应用。

问题:

1. 药剂学的宗旨是什么?
2. 设计药物剂型时需要考虑哪些因素?
3. 药剂学的任务包括哪几个方面?

药剂学的基本任务是将药物制备成适宜疾病的治疗、预防或诊断的医药品(medicines,



drug),药剂学的宗旨是制备安全有效,质量稳定、可控,使用方便的药物制剂。在设计药物的剂型时,除了要满足医疗需要外,还必须综合药物性质,制剂的安全性、有效性和稳定性以及生产、使用、携带、运输和储存等各方面全面考虑。药剂学的具体任务可分述如下。

(一) 研究药剂学的基本理论

药剂学基本理论主要指药物配制的相关理论。主要包括:①利用稳定性理论进行制剂处方设计,并确定产品有效期。②利用粉体学相关理论,指导固体制剂的单元操作。③利用流变学相关理论,评价乳剂、混悬剂、软膏剂等的质量。④利用片剂压缩成型理论,指导片剂的制备。

可见,药剂学基本理论的研究,对于完善和丰富剂型设计的原理,改进制剂的生产技术,开发新剂型、新制剂和新型给药系统及提高产品质量都有重要的指导意义。

(二) 研究开发新剂型和新技术

随着医药学相关科学技术的进步、人们生活水平的提高及人类疾病谱的改变,传统剂型如普通的片剂、注射剂、液体制剂及外用制剂等,已不能完全满足临床高效、长效、低毒、速释、缓释、控释、定位和靶向释放等要求。因此,开发新剂型是药剂学的一个重要任务及研究热点。

案例 1-2

目前,全世界每年新发生的癌症患者有 1000 余万人,我国每年新增加癌症患者约 180 万人。目前的抗癌药普遍存在对肌体的广泛毒性问题。因此,开发具有靶器官、靶细胞、甚至是细胞内特定部位的靶向制剂,提高药物在靶点的浓度,降低非靶点及正常细胞的毒性,达到提高疗效、降低毒副作用的靶向制剂成为全世界的药学研究者、制药人员共同关注的焦点。

问题:

目前已上市的治疗癌症的药物产品是如何实现靶向性的?

固体分散体技术、包合物技术、微粉化技术对提高难溶性药物的溶解度,从而提高该类药物制剂的生物利用度及临床效果起到了良好的效果。目前,微乳、微球、脂质体、脂质纳米粒等微粒体系,成为改变药物理化性质及生物学性质的制剂新剂型与新技术而进行着广泛的研究。

(三) 整理与开发中药现代制剂

中医药历经数千年而不衰,至今在医疗保健中仍发挥着重要的作用,是我国的宝贵遗产。在中医药基础理论指导下,运用现代科学技术和方法,在继承、整理、发扬中药传统剂型如丸、散、膏、丹、胶、露、酒等基础上,现已开发了 20 多种中药新剂型,如注射剂、颗粒剂、片剂、胶囊剂、滴丸剂、栓剂、气雾剂等。这些新剂型大大提高了中药的疗效,扩大了临床的应用范围。但是,中药大多为复方制剂,成分复杂,因此,中药新剂型和新品种的研究与开发仍是今后药剂学的一项重要任务。

(四) 研究与开发生物技术药物制剂

生物技术的发展为新药的研制开创了一条崭新的道路,他们与化学药物、中药(天然药物)一起,成为寻找新药的三条主要途径。基因、核糖核酸、酶、蛋白质、多肽、多糖等生物技术药物普遍具有活性强、剂量小、可以治疗各种疑难病症的优点,但存在相对分子质量大、稳定性差、吸收性差、半衰期短等问题。

因此,目前临床上应用的生物技术药物制剂大多为注射用冻干粉针,应用顺应性差,还存在较大的安全性风险。研究开发既克服生物技术药物自身不足,又使用方便的非注射给药途径的生物技术药物新剂型与新品种,是药剂领域的研究热点与艰巨任务。



案例 1-3

已应用于临床的生物技术药物包括:预防乙肝的基因重组疫苗;治疗严重贫血的红细胞生长素;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。

问题:

1. 为什么临床上使用的生物技术药物制剂几乎均为注射剂?
2. 要实现生物技术药物的非注射给药你有何思路?

(五) 研究开发药用新辅料

药物制剂中除主药外,还有各种辅料,剂型不同所需辅料也不相同,辅料在制剂中发挥着多方面的作用:如制剂形态的形成,使制备过程顺利进行,提高药物的稳定性,调节药物的作用或改善生理要求及患者顺应性等。

案例 1-4

在液体药剂中,波洛沙姆、磷脂、聚氧乙烯蓖麻油等的出现为静脉乳的制备提供了更好的选择;在固体药物制剂中,羧甲基淀粉钠(CMS-Na)、交联聚维酮(交联PVP)、交联羧甲基纤维素钠(交联CMC-Na)、L-HPC等超级崩解剂解决了片剂崩解度与溶出度的问题;微晶纤维素、可压性淀粉的出现使粉末直接压片实现了工业化;在注射剂中,聚乳酸(PLA)、聚乳酸聚乙醇酸共聚物(PLGA)等体内可降解辅料的出现使注射剂的作用时间大大延长,开发了每1~3个月用药一次的新型长效缓释注射剂;在皮肤给药制剂中,氮酮(azone)增强药物皮肤渗透性,是目前皮肤制剂中重要的促渗剂。

问题:

如何理解辅料在制剂中的重要性?

因此,辅料的研究和开发在药物制剂领域中的位置日益重要,特别是制剂新剂型及新技术对辅料的依赖型就更强。可以说,没有优质的辅料就没有优质的制剂。尽管目前药用辅料的种类很多,但大多由国外生产,价格昂贵。利用聚乙二醇-二硬脂酰磷脂酰乙醇胺(PEG-DSPE)制备的多柔比星(阿霉素)隐形脂质体,逃避网状内皮细胞吞噬的功能(隐形),在血液中浓度显著提高,循环时间显著延长,在心脏中分布的浓度显著降低而降低对心脏的毒副作用,同时瘤重抑制率均显著高于普通脂质体给药组的瘤重抑制率。例如,目前,PEG-DSPE的售价约为6000元/g,如此高成本,无法进行工业化生产。因此,开发满足制剂新剂型与新技术的各种功能性辅料将直接关系着药物制剂的发展水平。

(六) 研究和开发新型制药机械和设备

制药机械和设备是实现制剂生产工业化及制剂新剂型与技术研究的重要工具。生产设备的发展方向是使制剂生产向封闭、高效、多功能、连续化和自动化的方向发展。在制剂研究中,利用高压乳匀机制备纳米脂质体、纳米乳和纳米粒提高难溶性药物的生物利用度或实现药物的靶向等方面正在发挥重要影响。

案例 1-5

固体制剂生产中使用的流化床制粒机(也称一步制粒机),在一台机器内可完成混合、制粒、干燥,甚至包衣,与传统的挤出制粒相比,减少的设备种类(挤出制粒需要槽型混合器、摇摆式制粒机、干燥箱等),大大缩短了工艺过程,减少了物料与人接触的机会;高效全自动压片机,使片剂的质量和产量大大提高。

**问题:**

固体制剂中还有哪些新型设备?

综上所述,制剂新剂型与新技术、制剂辅料及制剂设备三足鼎立,是制剂发展不可缺少的重要支撑。

三、药剂学分支学科

1. **工业药剂学** 工业药剂学(industrial pharmaceuticals)是利用药剂学的基本理论、工艺技术、生产设备和质量管理研究为临床提供安全、有效、稳定和便于使用的优质产品的一门学科。

2. **物理药剂学** 物理药剂学(physical pharmaceuticals)是运用物理化学原理、方法和手段,研究药剂学中有关剂型、制剂的处方设计、制备工艺、质量控制等内容的一门学科。

3. **药用高分子材料学** 药用高分子材料学(polymers in pharmaceuticals)是研究剂型和制剂处方中常用的合成和天然高分子材料的结构、制备、物理化学特征以及其功能与应用的一门学科。

4. **生物药剂学** 生物药剂学(biopharmaceutics)是研究药物在体内的吸收、分布、代谢与排泄的机制及过程,阐明药物因素、剂型因素和生理因素与药效之间关系的一门学科。

5. **药物动力学** 药物动力学(pharmacokinetics)是采用数学方法,研究药物的吸收、分布、代谢与排泄的体内经时过程与药效之间关系的学科,为指导制剂设计、剂型改革、安全合理用药等提供量化指标的一门学科。

6. **临床药剂学** 临床药剂学(clinical pharmaceuticals)是以患者为对象,研究合理、有效、安全的用药等,是与临床治疗学紧密联系的新学科,亦称(广义的)调剂学或临床药学。

第二节 药剂学的沿革

一、我国药剂学的历史

我国的药剂学是祖国医药宝库的重要组成部分,汤剂是应用最早的中药剂型,至迟在商代(公元前1766年)已在使用。夏商周时期医书《五十二病方》、《甲乙经》、《山海经》已记载将药材加工制成汤剂、酒剂、洗浴剂、饼剂、曲剂、丸剂、膏剂等剂型使用。东汉张仲景(公元142~219年)的《伤寒论》和《金匱要略》著作中共收载有栓剂、糖浆剂、洗剂等10余种剂型。两晋、南北朝时期,史籍记载的药学专著已达110种,这时中药学逐渐形成独立的学科。晋代葛洪、唐代孙思邈对中药的理论、加工、剂型、标准等都有专门论述。唐《新修草本》是我国第一部、也是世界最早的国家药典。同期编制的《太平惠民和剂局方》是我国最早的一部国家制剂规范,比英国最早的局方早500多年。明代李时珍(公元1518~1593年)编著的《本草纲目》总结了16世纪以前我国劳动人民医药实践的经验,收载药物1892种,剂型近61种,附方11098则,现已被译成多国文字,对世界药学的发展也有重大贡献。

二、国外药剂学的历史

与中国古代药剂学进程相呼应的欧洲古代药剂学起源于埃及与巴比伦王国(今伊拉克地区),《伊伯氏纸草本》是约公元前1552年的著作,记载有散剂、硬膏剂、丸剂、软膏剂等许多剂型,并有药物的处方和制备方法等。以西方人称为药剂学鼻祖的格林(Galen,公元129~199年)命名的格林制剂(galenicals)是以植物为原料的散剂、丸剂、浸膏剂、溶液剂及酒剂,至今还在一些国家应用。



三、药剂学的发展

以机器大工业代替以手工技术为基础的欧洲工业革命给世界带来了巨大的变化,也推动着药剂学的发展。

案例 1-6

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;1886年, Limousin 发明了安瓿。

问题:

1. 哪些剂型应用最广泛?
2. 药剂学的发展经历了哪几个阶段?

如今硬胶囊剂、片剂、注射剂在各国已成为自动化程度最高、产品品种最多、应用最广泛的三大剂型。

随着科学技术的发展,学科的分类逐步细化,物理学、化学、生物学等学科的进步又为药剂学这门学科的出现奠定了理论基础。1847年,德国药师莫尔(Mohr)总结了以往和当时的药剂学成果,出版了第一本药剂学教科书《药剂工艺学》,这被认为是药剂学形成独立学科的开端。

20世纪50年代,物理化学的一些理论应用于药剂学,建立了剂型的形成与制备理论,如药物稳定性、溶解理论、流变学、粉体学等,进一步促进了药剂学的发展,也形成了药剂学的重要分支学科《物理药剂学》。20世纪60年代至80年代,对药物制剂质量的评价随着对药物在体内过程的了解逐步延伸至体内,也逐步形成了药剂学的另外两个分支学科《生物药剂学》与《药物动力学》。这两门学科说明药物在体内经历吸收、分布、代谢和排泄的过程;表明药效不仅与药物本身的化学结构有关,而且与药物的剂型有关,甚至在一定条件下剂型对药效具有决定性影响。生物药剂学与药物动力学的发展为更科学地评价制剂的质量、新剂型的开发及药品的合理应用提供了理论依据。20世纪90年代以来,新辅料、新工艺和新设备不断出现,药剂学的发展进入了一个新阶段。具有功能性或技术含量较高的制剂(药物给药系统)已开始临床得到应用。一般认为,现代药物制剂的发展可分为四个时代:

第一代:以机械化与自动化为标志的,基本满足临床多种给药途径的传统片剂、胶囊、注射剂、气雾剂、软膏剂等。

第二代:以减慢药物释放、延长药物作用时间,减少服药次数为目的的缓释制剂,包括口服缓释片(丸),胃内黏附、漂浮或肠道释药的迟释制剂,反映时辰生物学技术与生理节律同步的脉冲式给药肠溶制剂等,也称为第一代 DDS。

第三代:能恒速、精确释放药物的控释制剂,如渗透泵片;利用单克隆抗体、脂质体、微球、微乳等微粒作为药物载体,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的靶向给药制剂,称为第二代 DDS。

第四代:根据接受的反馈信息自动调节释放药量的自调式给药系统,称为第三代 DDS。

药剂学的发展使新剂型在临床应用上向发挥高效、速效、延长作用的时间和减少毒副作用的方向发展,并且使制备过程更加顺利、方便。

第三节 药物剂型与给药系统

一、药物剂型的重要性

剂型是为适应诊断、治疗或预防疾病的需要而制备的不同给药形式,然而,剂型不仅是药物



的应用形式也是药物的传递体。药物不同剂型的起效时间、药效强度及维持作用的时间均不同,药理作用相同,但给药途径不同可能产生不同的疗效。因此,不同剂型及质量对药物的临床效果会产生重大的影响。

1. 不同剂型改变药物的作用性质 多数情况下,剂型改变而药物作用的性质不变,但有些药物的不同剂型却产生不同药效。

案例 1-7

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;依沙吡啶(ethacridine,即利凡诺)1%注射液用于中期引产,0.1%~0.2%溶液局部涂抹有杀菌作用。

问题:

1. 你如何理解剂型的重要性?
2. 剂型可在哪些方面影响药物的疗效?

2. 不同剂型改变药物的毒副作用

案例 1-8

芸香油片剂治疗哮喘病,药效发挥慢,且疗效不佳,但改成气雾剂则药效发挥快,且毒副作用小;氨茶碱治疗哮喘病很有效,但可引起心跳加快等不良反应,改成栓剂则可消除这种不良反应;缓释与控释制剂,能控制药物释放速率并保持稳定的血药浓度,降低不良反应。

问题:

剂型还可能对药物的临床疗效产生什么影响?

3. 不同剂型改变药物的作用速度 注射剂、吸入气雾剂、舌下片等,起效快,常用于急救;丸剂、缓释控释剂、植入剂等作用缓慢,属长效制剂。

4. 有些剂型可产生靶向作用 含微粒结构的静脉注射剂,如脂质体、微球、微囊等进入血液循环系统后,被网状内皮系统的巨噬细胞所吞噬,从而使药物浓集于肝、脾等器官,起到肝、脾的靶向作用。

5. 有些剂型影响疗效 固体剂型,如片剂、颗粒剂、丸剂的药物性质(晶型、粒子大小等)及处方、制备工艺均对药效产生显著的影响。

二、药物剂型的分类

1. 按给药途径分类 按此法分类与临床使用关系比较密切,并能反映给药途径对于剂型制备的特殊要求,缺点是一种制剂由于给药途径的不同,可能多次出现,如0.9%氯化钠溶液,可以在注射剂、滴眼剂、含漱剂、灌肠剂等许多剂型中出现,见表1-1所示。

表 1-1 药物剂型按给药途径的分类

经胃肠道给药剂型	散剂;片剂;颗粒剂;胶囊剂;溶液剂;乳剂;混悬剂等
非经胃肠道给药剂型	注射给药剂型;呼吸道给药剂型(喷雾剂、气雾剂、粉雾剂);皮肤给药剂型(洗剂、搽剂、软膏剂、贴剂等);黏膜给药剂型(滴眼剂、滴鼻剂、舌下片剂等);腔道给药剂型(栓剂、气雾剂、泡腾片等)

2. 按分散系统分类 按分散系统分类可以反映出制剂的均匀性、稳定性以及制法的要求,但不能反映给药途径对剂型的要求,还会出现一种剂型由于辅料与制法的不同而必须分到几个分散系统的情况,如注射剂及液体药剂中都有溶液型、混悬型、乳状液型等,见表1-2所示。



表 1-2 药物剂型按分散系统的分类

溶液型	包括溶液剂、酞剂、糖浆剂等
胶体溶液型	包括胶浆剂、火棉胶剂、涂膜剂等
乳剂型	包括口服乳剂、静脉注射乳剂等
混悬型	包括合剂、洗剂、混悬剂等
气体分散型	包括气雾剂、喷雾剂等
微粒分散型	包括微囊、微球、脂质体、纳米囊、纳米球、纳米脂质体等
固体分散型	包括片剂、散剂、颗粒剂、胶囊剂等

3. 按形态分类 可分为液体剂型、气体剂型、固体剂型、半固体剂型,具体实例见上各种分类方法。此种分类方法对制备、储藏、运输有一定指导意义,但没有考虑制剂内在特性和给药途径。

4. 按制法分类 如浸出制剂、无菌制剂等。此分类方法能反映出一种剂型有别于其他剂型的制备特点。

本书沿用长期习惯,采用综合分类法。

三、药物传递系统(DDS)

无论口服、注射或外用制剂,随着科学的进步,在理论研究、剂型设计、辅料应用及制备方法上都得到迅速发展,具有了更丰富的科学内涵,剂型作为药物应用形式的作用正在被剂型的功能化所替代,使剂型对药物药效的影响日益重要。这些具有新技术内涵、功能多样化的新剂型与新制剂被称为药物传递系统(drug delivery system, DDS)。DDS的概念于20世纪70年代初出现,随着新分子实体(new molecule entities, NMEs)药物巨额研发费用的不断上涨、投资风险的进一步加剧及漫长的研发时间等因素的现显,投资少、时间短、风险低的DDS正在掀起新药研发的高潮。

1. 缓释和控释给药系统 缓释和控释给药系统(sustained-release and controlled-release drug delivery systems)是发展最早及最快的DDS,亦称缓释、控释制剂。早期的缓释制剂主要是延缓释放速率,如水凝胶骨架片、水不溶性膜控包衣片,包衣小粒(小丸)、包含有缓释作用的小粒、小丸、小片的胶囊、胃内黏附或漂浮制剂。利用渗透压原理及激光技术的渗透泵片或胶囊,使药物释放速率得到了比较精确的控制,是真正意义上的控释制剂。结肠定位缓释系统和脉冲给药系统等,使药物在需要部位及希望的时间释放。其他给药途径,包括长达1年或3年的体内植入系统,眼内或鼻腔、口腔用药的控释膜片或微囊、微球等。

缓释和控释给药系统的发展趋势是:对缓释和控释设计的原则已经发生了重要的观念性改变,越来越多的药物被设计成这类给药系统,包括那些并不适合制成缓释和控释的药物;更多的制剂技术用于设计缓释控释剂。另一明显的发展特征是控释及缓释的有效时间从每天2次用药延长至每天1次用药,药物释放从12小时延长至24小时,进一步提高患者的顺应性。同时,对缓释控释剂采取更严格的质量控制,包括释放度、生物利用度、稳态血药浓度波动性的检验等。

案例 1-9

抗生素治疗需要获得有效的血和组织中浓度,否则不仅达不到治疗目的,反而使细菌产生耐药性。由于释药缓慢,所以抗生素并不适合制成缓控释制剂。但目前环丙沙星相继在美国及中国上市,头孢氨苄、头孢克洛、庆大霉素等也制成了缓控释制剂。普萘洛尔、维拉帕米等首过作用强的药物可以做成缓、控释制剂。硝酸甘油半衰期很短(约1~4分钟),



可制成每片 2.6mg 的控释片(普通剂型为 0.5mg/片)。地西泮(半衰期 32 小时)、卡马西平(半衰期 $1/2$ 为 36 小时)、非洛地平(半衰期为 22 小时)等半衰期长的药物可以做成缓、控释制剂。苯氯布洛芬(剂量 700mg,片重 1g)等剂量大的药物可以做成缓、控释制剂。硝苯地平、双氯芬酸、单硝酸异山梨酯、地尔硫革、维拉帕米等每天一次用药的缓释片剂或胶囊均已上市。

问题:

中国药典收载了哪些缓释和控释药品?

2. 靶向给药系统 靶向给药系统(targeted drug delivery systems),一般是指用不同微粒作为药物载体经由血管注射给药,有目的地将药物传输至某特定组织或部位的系统。

案例 1-10

两性霉素 B 脂质体是第一个上市的脂质体,该产品于 1990 年底首先在爱尔兰得到批准上市销售,随后在欧洲上市。两性霉素 B 脂质体有效地降低了真菌感染患者应用两性霉素 B 引起的急性肾毒性。随后多柔比星、柔红霉素等脂质体相继上市。

问题:

除微粒体系外,还有哪些方式可实现靶向给药?

2004 年,我国第一个脂质体药物产品紫杉醇脂质体获准上市。为了提高脂质体的靶向性,除了热敏脂质体、pH 敏感脂质体、免疫脂质体以及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,长循环脂质体(或隐形脂质体,stealth liposomes)将脂质体粒径大小降低至几纳米、几十纳米,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,大大延长了脂质体存在于血液循环的时间,减少单核-吞噬细胞系统的吞噬(浓集于肝),有利于脂质体在肝以外的靶向作用。此外,微囊、微球、微乳、纳米囊、纳米球等作为靶向给药系统的药物载体的研究也不断涌现。

3. 黏膜给药系统 黏膜存在于人体各腔道内,不仅产生局部的治疗作用,而且由于避免药物的肝肠首过效应及胃肠道对药物的破坏等特点,黏膜作为药物,特别是生物技术药物非注射给药途径的研究非常活跃。口腔、鼻腔、肺部、结肠、直肠等都可作为黏膜给药系统(mucosal drug delivery systems)的给药部位。

4. 经皮给药系统 经皮给药系统(transdermal drug delivery systems),是通过皮肤敷贴给药达到体内维持稳定和长时间有效血药浓度和治疗作用的缓释或控释给药系统。目前,已经有硝酸甘油、东莨菪碱、可乐定、芬太尼等药物的透皮制剂上市,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黏胶骨架控释技术的贴剂为主。为了克服皮肤角质层的屏障作用,对于药物的选择及促进透皮速率的新促透剂的开发,仍是发展经皮给药的重点,其他如离子导入技术、电致孔技术、超声波以及激光技术、脂质体或纳米脂质体等都是透皮速率的有效方法。

案例 1-11

芬太尼透皮贴剂(fentanyl transdermal system)是全球销量最好的透皮给药系统。芬太尼系阿片受体激动剂,为新型强效麻醉性镇痛药,化学名为 *N*-[1-(2-苯乙基)-4-哌啶基]-*N*-苯基-丙酰胺,由于其具有高效(镇痛强度约为吗啡的 75~100 倍)、相对分子质量小(336.46)、脂溶性高(辛酸/水=814)等特点,适于经皮给药,同时,经皮给药可减轻口服吗啡等引起的呼吸抑制、恶心呕吐、便秘及排尿困难等不良反应。每一贴芬太尼透皮贴剂可持续使用 72 小时,是较理想的癌症止痛药物之一。

问题:

与其他给药途径相比,经皮给药有何特点?



第四节 药物制剂的质量标准

一、药 典

药典(pharmacopoeia)是一个国家记载药品规格和标准的法典。大多数药典由国家组织的药典委员会编写,并由政府颁布施行,具有法律的约束力。药典中收录的是疗效确切、副作用小、质量较稳定的常用药物及其制剂,规定其质量标准、制备要求、鉴别、杂质检查与含量测定等,作为药品生产、检验、供应与使用的依据。药典在保证人民用药安全有效、促进药品研究和生产方面有重大作用。药典在一定程度上可以反映一个国家药品生产、医疗和科学技术水平。随着医药科学的发展,新的药物和试验方法不断出现,为使药典的内容能及时反映医药学方面的新成就,药典出版后,一般每隔几年须修订一次。

(一) 中华人民共和国药典

我国1953年出版第一版药典,现行版为2005版。自1985年后,每隔5年修订一次,且编写相应的英文版,并在新药典出版前,为了使新的药物和制剂能及时得到补充和修改,还出版一些增补版。现将各版次药典概况介绍见表1-3:

表1-3 我国各版次药典概况

时间	收载品种(种)			说明	
	总数	一部	二部		三部
2005	3214	1146	1967	101	首次将生物制品单列1部。一部新增154个、修订453个品种;二部新增327个、修订522个品种;三部新增44个、修订57个品种 新增剂型:植入剂、冲洗剂、灌肠剂、涂剂、涂膜剂;片剂中增加可溶片、阴道泡腾片 附录修改:口服液并入合剂项下;糖浆剂蔗糖含量不小于45%(g/ml);矫味用蔗糖含量低于20%(g/ml)
2000	2691	992	1699		一部新增附录10个,修订附录31个;二部新增附录27个,修订附录32个,二部附录中首次收载了药品标准分析方法验证等六项指导原则
1995	2375	920	1455		二部药品外文名称改用英文,取消拉丁名;中文名称只收载药品法定通用名称,不再列副名
1990	1751	784	967		二部“作用与用途”和“用法与用量”,分别改为“类别”与“剂量”
1985	1489	506	776		第一部英文版《中国药典》1985年版正式出版。还出版了药典二部注释选编
1977	1925	1152	773		一部收载包括少数民族药材及制剂
1963	1310	643	667		分一、二两部,各有凡例和有关的附录。此外,一部记载药品的“功能与主治”,二部增加了药品的“作用与用途”
1953		531			未分一、二部,而分为化学药215种,植物药与油脂类65种,动物药13种,抗生素2种,生物制品25种,各类制剂211种