本书编写人员名单

主　编　邓树海

编　者（以姓氏笔画为序）

邓树海　教授（山东大学药学院）

毕云生　副主任药师（济南军区总医院）

李凌冰　副教授（山东大学药学院）

张　娜　副教授（山东大学药学院）

张兰英　研究员（山东省药物研究院）

邵　伟　教授（山东大学药学院）

黄桂华　副教授（山东大学药学院）

需要全本请访问 www.ertongbook.com

图书在版编目（CIP）数据

现代药物制剂技术/邓树海主编. —北京：化学工业出版社，2007.1
ISBN 978-7-5025-9430-5

Ⅰ.现… Ⅱ.邓… Ⅲ.药物-制剂-技术 Ⅳ.TQ460.6

中国版本图书馆 CIP 数据核字（2006）第 125870 号

现代药物制剂技术

邓树海 主编

责任编辑：周 旭 杨燕玲

文字编辑：李 瑾

责任校对：凌亚男

封面设计：胡艳玮

*

化学工业出版社
生物·医药出版分社 出版发行

（北京市东城区青年湖南街 13 号 邮政编码 100011）

购书咨询：（010）64518888

购书传真：（010）64519686

售后服务：（010）64518899

http://www.cip.com.cn

*

新华书店北京发行所经销

化学工业出版社印刷厂印装

开本 787mm×1092mm 1/16 印张 28 字数 758 千字

2007 年 1 月第 1 版 2007 年 1 月北京第 1 次印刷

ISBN 978-7-5025-9430-5

定 价：59.00 元

版权所有 违者必究

该书如有缺页、倒页、脱页者，本社发行部负责退换

前　言

现代科学技术正在全球范围内迅猛发展，冲击着一切科学和技术领域，使各个方面都有可能得到重大发展和突破。科学发展的综合化、技术发展的高新化及高新技术的产业化是21世纪科学技术发展的主要特点。新技术的应用和发展是药物制剂工业发展的新浪潮。科学技术发展的成就和现代药物制剂技术的应用，使药物制剂研究、开发和生产已经从经验模式走上了科学化、现代化的道路。

现代药物剂型设计理论与制剂技术深入揭示了剂型与疗效的密切关系。药物是剂型与制剂设计制造的基础，剂型与制剂是传输药物的载体，药物投用于机体后，只有到达特定部位的组织、器官、细胞受体才能发挥作用。药物能否到达，以何种速率与数量等动态行为方式到达，则药物剂型的优劣与制剂制造技术先进程度是关键。若将药物的药理作用比作弹头的爆炸杀伤力，则必须有科学的轨道设计和先进的运载工具，才能使药物按要求的速率和数量到达并击中靶目标，达到安全、有效治疗的目的。若偏离目标则误伤机体正常组织、细胞，轻则贻误病情转机，重则导致治疗失败。目前，临床抗癌药物化疗失败的主要原因在于抗癌药物本身对癌细胞没有选择性，在杀伤癌细胞的同时破坏了机体正常组织、细胞，导致治疗失败。

随着现代药物制剂新技术不断涌现，纳米技术、单克隆抗体技术、脂质体制备技术、微乳化技术、微球制备技术及药物载体修饰新技术日渐成熟，使抗癌药物实现靶向给药治疗成为可能；根据时辰药理学与生理病理节律设计，按病情需要定量释药的脉冲式和自调式给药技术研究取得了突破性进展；基于对疾病机制及胃肠道吸收机制的深入研究及多学科新技术的介入，突破了传统诸多限制，更多的药物将通过缓控释制剂技术，改善体内吸收特征，达到定速、定位、定时给药；蛋白质及多肽类大分子生物技术药物口服给药系统、鼻黏膜给药系统、肺吸入等非注射给药技术及无针头注射给药技术的研究极为活跃；激光技术、微粉化技术、分子包合技术、微囊化技术、逆向皮肤离子电渗技术、渗透泵型控释给药技术、人工神经网络（artificial neutral networks，ANN）技术、药物制剂设计的专家系统（expert system）等新技术的应用，使药物制剂的设计、制造、研究与开发走上了科学化的道路，是药剂学综合应用物理化学、药物动力学、分子生物学、细胞生物学、生物药剂学、高分子科学、材料科学、机械科学、物理学及电子学等学科理论和技术的结晶和象征。采纳最新研究成果和现代药物制剂技术，研究与开发药物新剂型、新制剂；面向生产，提高现有剂型与制剂水平；发展具有我国特色的药物制剂品种，促进我国药物制剂工业的发展，具有重要的经济技术价值和广阔的应用前景。

本书编写共分为三个部分，以现代药物制剂技术为先导，深化药物剂型与制剂设计理论；以新剂型、新制剂为研究目的，结合剂型与制剂在科学研究与生产实践中的实践应用，附有适量研究实例和参考文献，加强了针对性和实用性，从理论到实践，由浅入深，各部分既独立，又相互渗透。具体内容安排如下。

第一篇药物制剂设计概论（第一至第四章）：主要介绍药物剂型研究的进展、药物剂型设计的生物药剂学原理、药物制剂设计与现代优化技术、药物制剂体内外相关性评

价等。

第二篇药物制剂技术（第五至第十三章）：介绍药物制剂工程技术、分子包合技术、固体分散技术、微囊化技术、脂质体制备技术、乳剂化技术、微球制备技术、纳米粒制备技术、前体药物及药质体制备技术等现代药物制剂新技术及应用实例。

第三篇药物新剂型（第十四至第十八章）：介绍缓控释制剂、经皮给药制剂、植入给药制剂、黏膜给药制剂和靶向制剂等新型给药系统。

本书编写参阅并吸收了近年来国内外相关文献与专著的精髓，结合编著者多年科研实践经验，力求能较系统、全面、准确地反映国内外该领域研究成果与最新进展，给读者更多的信息。希望本书的出版能对药物制剂专业本科生、研究生，制剂生产企业及从事新药研究与开发的科技工作者有所助益。书中的不妥与错误之处，恳请读者批评指正。

本书编写得到编著者所在单位领导和我国著名药学专家张天民教授的关怀和支持及化学工业出版社有关编辑在组织本书出版事宜中高效率的工作和支持，在此表示衷心感谢。对山东大学药物制剂研究所研究生汪涛、宋燕青、张四喜、万发里、苗彩云、徐巍、李艳辉、常建辉、敦洁宁等在部分资料的整理及文字工作中忘我的工作，深表谢意。

邓树海

2006 年 6 月于济南

目　　录

第一篇　药物剂型与制剂设计概论

第一章　绪论…… 1
第一节　剂型与疗效…… 1
一、概述…… 1
二、剂型与疗效…… 2
第二节　剂型与制剂研究进展…… 3
一、缓控释给药系统…… 4
二、黏膜给药系统…… 7
三、经皮给药系统…… 8
四、靶向给药系统…… 8
五、基因传递系统…… 9
六、生物技术药物给药系统 …… 11
七、中药新剂型、新制剂及中药现代化研究进展 …… 14
八、药用高分子材料的研究进展 …… 15
参考文献 …… 16
第二章　药物剂型设计的生物药剂学原理 …… 19
第一节　概述 …… 19
一、生物药剂学与剂型设计 …… 19
二、药物制剂体内过程 …… 20
第二节　药物的生物膜转运及其转运机制 …… 23
一、生物膜及药物膜转运途径 …… 23
二、药物跨膜转运的机制 …… 24
第三节　药物在胃肠道的吸收及影响吸收的因素 …… 26
一、胃肠道的解剖生理特点与药物吸收 …… 26
二、影响药物吸收的因素 …… 27
第四节　非口服给药的吸收 …… 34
一、口腔及舌下黏膜给药的吸收 …… 34
二、鼻腔黏膜给药的吸收 …… 34
三、直肠黏膜给药的吸收 …… 34
四、阴道黏膜给药的吸收 …… 35
五、眼黏膜给药的吸收 …… 35
六、经皮给药吸收 …… 36
七、注射给药的吸收 …… 36
八、肺部的药物吸收 …… 37
参考文献 …… 37
第三章　药物制剂设计及现代优化技术 …… 39

需要全本请访问 www.ertongbook.com

第一节　概述 …… 39
一、药物制剂设计的基本原则 …… 39
二、药物制剂设计的主要内容 …… 39
三、药物制剂处方设计前研究 …… 40
第二节　药物制剂处方与工艺的优化设计 …… 40
一、制剂处方与工艺优化设计思路 …… 40
二、优化设计的方法 …… 42
三、固体制剂设计专家系统 …… 50
参考文献 …… 52
第四章　药物制剂的溶出度与生物利用度及生物等效性评价 …… 54
第一节　药物制剂的溶出度和释放度 …… 54
一、溶出度与释放度的概念 …… 54
二、影响溶出度或释放度的因素 …… 54
三、溶出度测定方法 …… 55
四、释放度测定法 …… 57
五、溶出度参数与释药模型拟合 …… 57
第二节　生物利用度与生物等效性 …… 61
一、生物利用度 …… 61
二、生物等效性 …… 61
三、影响生物利用度的因素 …… 62
四、生物利用度的研究方法 …… 63
五、生物利用度与生物等效性试验设计 …… 64
六、药物动力学参数的求算 …… 66
第三节　生物等效性评价 …… 67
一、普通制剂 …… 68
二、缓控释制剂 …… 68
三、关于吸收速率的评价 …… 69
四、生物等效性评价的统计分析方法 …… 69
五、体内试验与体外试验相关性评价 …… 76
参考文献 …… 79

第二篇　药物制剂技术

第五章　药物制剂工程技术 …… 80
第一节　冷冻干燥技术及其应用 …… 80
一、冷冻干燥技术的概念及其特点 …… 80
二、冷冻干燥的原理 …… 81
三、冷冻干燥设备及干燥过程 …… 81
四、冷冻干燥的应用 …… 82
第二节　喷雾造粒及喷雾包衣造粒技术 …… 84
一、喷雾造粒技术 …… 84
二、喷雾包衣技术 …… 86
参考文献 …… 86
第六章　包合物制备技术 …… 87

第一节　概述 …… 87
一、分子包合技术的概念及其特点 …… 87
二、包合物的分类 …… 87
三、分子包合技术的发展 …… 88
第二节　分子包合载体材料 …… 88
一、尿素 …… 89
二、硫尿 …… 89
三、脱氧胆酸 …… 89
四、对苯二酚 …… 89
五、沸石 …… 89
六、环糊精 …… 90
第三节　包合原理 …… 93
一、包合反应热力学 …… 93
二、主、客体分子尺寸空间的匹配性 …… 94
三、包合物中主、客体分子的比例 …… 94
四、主、客体分子之间的疏水亲脂作用 …… 95
第四节　分子包合技术及其应用实例 …… 95
一、CD 包合物的制备方法 …… 95
二、CD 包合物在药物制剂中的应用 …… 97
第五节　包合物的验证 …… 101
一、紫外-可见吸收光谱法 …… 101
二、红外光谱法 …… 101
三、荧光光谱法 …… 102
四、圆二色谱法 …… 103
五、薄层色谱法 …… 103
六、热分析法 …… 104
七、X 射线粉末衍射法 …… 105
八、核磁共振法 …… 106
九、显微镜法 …… 107
十、相溶解度法 …… 108
十一、计算机分子模拟法 …… 109
第六节　包合物的质量评价 …… 110
一、包合物的包合率测定 …… 110
二、包合物的溶解性能测定 …… 110
三、包合物的稳定性测定 …… 111
四、包合物的生物利用度测定 …… 112
参考文献 …… 112
第七章　固体分散体制备技术 …… 115
第一节　概述 …… 115
一、固体分散体的概念及其特点 …… 115
二、固体分散体的分类 …… 115
第二节　固体分散体的载体材料 …… 117
一、水溶性载体 …… 117

二、水不溶性载体…… 119
三、肠溶性载体…… 120
第三节　固体分散体制备技术及其实例…… 120
一、溶剂法…… 120
二、熔融法…… 121
三、溶剂-熔融法 …… 122
四、喷雾（冷冻）干燥法…… 123
五、研磨法…… 123
六、固态表面分散法…… 123
第四节　固体分散体的质量评价…… 124
一、热分析法…… 124
二、X 射线衍射法…… 125
三、红外光谱法…… 126
四、核磁共振波谱法…… 127
五、扫描电镜观察法…… 127
六、溶出度测定…… 128
七、生物利用度测定…… 130
八、稳定性…… 130
参考文献…… 132
第八章　微囊化技术…… 134
第一节　概述…… 134
一、微囊化技术的基本概念…… 134
二、药物微囊化的目的…… 134
三、微囊化技术的发展…… 135
第二节　囊心物质与囊材…… 136
一、囊心物质…… 136
二、囊材…… 136
第三节　微囊化技术…… 138
一、物理化学法…… 138
二、物理机械法…… 144
三、化学法…… 146
第四节　微型胶囊的特征…… 148
一、微囊的形态、结构与粒径…… 148
二、影响微囊粒径的因素…… 148
三、囊膜的厚度…… 150
四、微囊中药物的释放…… 152
第五节　微囊化技术的应用…… 154
一、长效或缓释作用…… 154
二、液态或气态药物“固态”化…… 156
三、定位释放…… 156
四、提高药物的稳定性…… 157
五、掩盖药物的臭、味…… 158
六、除热原作用…… 158

第六节　微型胶囊的质量评价…… 158
一、微囊的囊形与大小…… 158
二、微囊中药物含量的测定…… 159
三、载药量与包封率…… 160
四、微囊中药物的释放度测定…… 160
参考文献…… 160
第九章　脂质体制备技术…… 162
第一节　概述…… 162
一、脂质体及其研究进展…… 162
二、脂质体的特点…… 163
三、脂质体的组成与结构…… 164
四、脂质体的理化性质…… 166
第二节　制备脂质体的材料…… 167
一、磷脂类…… 168
二、正电荷脂质…… 169
三、胆固醇…… 169
四、大豆甾醇及其葡萄糖苷…… 169
第三节　脂质体制备技术…… 169
一、脂质体的设计…… 169
二、脂质体制备方法及示例…… 171
第四节　脂质体的质量控制…… 175
一、脂质体粒径、粒度分布测定及物理外观形态观察…… 175
二、脂质体载药量的测定…… 175
三、脂质体包封率的测定…… 175
四、渗漏率的测定…… 176
五、体外释放度测定…… 177
六、体内分布动力学研究…… 177
第五节　脂质体的作用机制与给药途径…… 178
一、脂质体的作用机制…… 178
二、给药途径…… 179
参考文献…… 180
第十章　乳剂化技术…… 182
第一节　概述…… 182
一、乳剂的类型及特点…… 182
二、乳剂的淋巴靶向性及其影响因素…… 183
三、常用的乳化剂与助乳化剂…… 185
第二节　乳剂的制备…… 187
一、处方设计…… 187
二、制备工艺和方法的选择…… 187
三、微乳的制备…… 188
四、自乳化给药系统及其制备…… 190
五、乳剂的质量评价…… 194
六、应用实例…… 195

参考文献…… 197
第十一章　纳米粒与亚微粒制备技术…… 199
第一节　概述…… 199
一、基本概念…… 199
二、纳米粒与亚微粒的特点…… 200
第二节　纳米粒与亚微粒的制备方法…… 201
一、单体聚合法…… 201
二、高分子材料分散法…… 202
三、固体脂质纳米粒的制备方法…… 203
四、制备示例…… 203
五、NP 与 SLN 的质量控制 …… 206
六、NP 与 SLN 的应用 …… 209
参考文献…… 209
第十二章　微球制备技术…… 211
第一节　概述…… 211
一、微球的基本概念及其研究进展…… 211
二、微球给药系统的特点…… 211
三、微球给药系统的分类…… 212
第二节　微球载体材料…… 213
一、天然高分子载体材料…… 213
二、合成高分子载体材料…… 214
第三节　微球的制备…… 215
一、微球制剂的设计…… 215
二、微球的制备方法…… 217
三、微球制剂的质量控制…… 221
参考文献…… 224
第十三章　前体药物及药质体制备技术…… 225
第一节　概述…… 225
一、前体药物的概念…… 225
二、前体药物制剂的作用特点…… 225
第二节　前体药物的设计及制备…… 227
一、起全身作用的前体药物…… 227
二、起局部作用的前体药物…… 229
三、双前药…… 233
第三节　药质体制备技术…… 234
一、药质体的概念及其特点…… 234
二、药质体的制备方法…… 234
三、药质体的稳定性…… 235
四、药质体的体内分布与毒性…… 235
第四节　应用实例…… 235
一、提高代谢稳定性的前药…… 235
二、延长作用时效的前药…… 236
三、结肠靶向给药…… 237

四、中枢神经系统药物…… 237
五、肾靶向前体药物…… 238
六、药质体…… 238
参考文献…… 238

第三篇　药物新剂型

第十四章　缓控释制剂…… 241
第一节　概述…… 241
一、缓控释制剂的概念…… 241
二、缓控释制剂的特点…… 242
三、缓控释制剂的发展…… 242
第二节　缓控释制剂的载体材料…… 243
一、阻滞剂…… 244
二、骨架材料…… 244
三、包衣材料…… 247
四、增稠剂…… 249
第三节　缓控释制剂释药原理…… 251
一、溶出原理…… 251
二、扩散原理…… 251
三、溶蚀与扩散、溶出结合…… 254
四、渗透压原理…… 255
五、离子交换作用（通过树脂进行交换）…… 257
第四节　缓控释制剂的设计与评价…… 257
一、设计缓控释制剂应考虑的因素…… 257
二、缓控释制剂设计的内容…… 259
三、缓控释制剂的质量评价…… 263
第五节　缓控释制剂制备技术…… 267
一、骨架技术…… 267
二、膜控技术…… 271
三、渗透泵技术…… 273
四、生物黏附技术…… 275
第六节　缓控释制剂的类型…… 276
一、亲水凝胶骨架片制备方法与实例…… 276
二、溶蚀性骨架片制备方法与实例…… 282
三、不溶性骨架片制备方法与实例…… 283
四、口服渗透泵控释系统应用实例…… 284
五、胃内滞留制剂及实例…… 285
六、口服结肠定位给药制剂及实例…… 289
七、口服生物黏附给药制剂及实例…… 294
八、脉冲式给药系统及实例…… 297
参考文献…… 304
第十五章　经皮给药制剂…… 308
第一节　概述…… 308

需要全本请访问 www.ertongbook.com

一、经皮给药制剂定义及特点…… 308
二、经皮给药制剂的发展…… 309
三、药物经皮吸收的过程…… 312
四、影响药物经皮吸收的因素…… 316
第二节　促进药物经皮吸收的方法…… 318
一、药剂学方法和技术…… 318
二、物理学新方法和新技术…… 325
三、化学方法和技术…… 334
四、促渗方法的综合应用…… 334
第三节　药物经皮吸收研究方法…… 335
一、体外经皮扩散研究…… 335
二、体内经皮吸收研究…… 336
三、其他试验研究…… 336
第四节　经皮给药制剂的分类、组成与实例…… 337
一、经皮给药制剂的分类…… 337
二、经皮给药制剂的组成…… 339
三、经皮给药制剂的制备…… 339
四、经皮给药制剂实例…… 339
参考文献…… 342
第十六章　植入给药制剂…… 346
第一节　概述…… 346
一、植入给药制剂及其特点…… 346
二、植入给药制剂的发展…… 346
第二节　植入给药制剂的类型…… 348
一、生物降解型植入剂…… 348
二、非生物降解型植入剂…… 348
三、眼用药物植入剂…… 349
四、其他部位植入剂…… 351
第三节　植入剂处方与工艺设计及实例…… 353
一、生物降解型植入剂处方与工艺设计及实例…… 353
二、非降解型植入剂处方与工艺设计及实例…… 356
第四节　植入剂的质量控制与评价…… 360
一、处方与工艺筛选研究…… 361
二、体外释药研究…… 361
三、体内外相关性试验…… 361
四、体内研究…… 361
五、药效学考察…… 362
六、其他质量控制研究…… 363
参考文献…… 363
第十七章　黏膜给药制剂…… 364
第一节　概述…… 364
一、黏膜给药制剂及其分类…… 364
二、黏膜给药的特点…… 365

三、黏膜的构造与生化特点…… 365
四、影响药物黏膜吸收的因素…… 366
五、黏膜给药吸收促进剂…… 366
六、黏膜给药制剂的质量要求…… 367
第二节　眼黏膜给药制剂…… 367
一、眼黏膜给药制剂及其研究进展…… 367
二、眼黏膜给药的特点…… 367
三、眼黏膜给药的吸收…… 368
四、眼黏膜给药制剂及眼用注射给药制剂的质量要求…… 368
五、滴眼剂…… 369
六、眼膏剂…… 377
七、眼用注射液…… 378
八、眼用新剂型…… 379
第三节　口腔黏膜给药制剂…… 384
一、口腔黏膜给药制剂的概念及其分类…… 384
二、口腔黏膜的结构与生理特点…… 385
三、口腔黏膜给药的特点与质量要求…… 385
四、舌下片及口腔贴片（膜）…… 386
五、漱口剂…… 389
第四节　鼻黏膜给药制剂…… 390
一、鼻黏膜给药制剂的概念及其研究进展…… 390
二、鼻黏膜的结构与生理特点…… 391
三、鼻黏膜给药的特点…… 392
四、鼻黏膜吸收促进剂…… 392
五、鼻腔给药新剂型…… 393
第五节　栓剂及其他直肠黏膜给药制剂…… 394
一、栓剂的概念及其研究进展…… 394
二、直肠黏膜的结构与生理特点…… 395
三、直肠黏膜给药的特点…… 395
四、栓剂的基质与附加剂…… 396
五、基质与附加剂对药物在直肠内吸收的影响…… 398
六、栓剂处方设计…… 399
七、栓剂的制备…… 400
八、肛门栓与灌肠剂…… 402
九、栓剂的质量评价…… 404
十、制法与举例…… 405
第六节　阴道及子宫黏膜给药制剂…… 405
一、阴道与子宫黏膜给药制剂的概念及研究进展…… 405
二、阴道与子宫黏膜的结构与生理特点…… 406
三、阴道及子宫黏膜给药的特点及要求…… 406
四、阴道栓…… 407
五、阴道膜…… 407
六、阴道泡腾片…… 407

七、阴道凝胶剂…… 407
八、子宫内药物释放系统…… 408
参考文献…… 409
第十八章　靶向制剂…… 411
第一节　概述…… 411
一、靶向制剂的概念及特点…… 411
二、靶向制剂的分类…… 411
三、靶向制剂的质量评价…… 415
第二节　靶向制剂设计…… 416
一、药物靶向传输的途径…… 416
二、药物靶向传输的细胞生物学基础…… 416
三、靶向制剂设计的药动学与药效动力学基础…… 419
第三节　靶向制剂研究进展…… 421
一、肝靶向给药系统研究进展…… 421
二、肺靶向给药系统研究进展…… 422
三、脑靶向给药系统研究进展…… 424
四、骨髓靶向给药系统研究进展…… 425
五、结肠靶向给药系统研究进展…… 426
六、淋巴靶向给药研究进展…… 427
参考文献…… 429

第一篇　药物剂型与制剂设计概论

第一章　绪论
第二章　药物剂型设计的生物药剂学原理
第三章　药物制剂设计及现代优化技术
第四章　药物制剂的溶出度与生物利用度及生物等效性评价

第一章　绪　　论

第一节　剂型与疗效

一、概述

药物是剂型与制剂设计制造的基础，剂型与制剂是传输药物的载体，将药物输入体内以及在体内产生作用需要剂型与制剂来实现。

药物剂型（drug dosage forms）简称剂型，系指将药物制成适合疾病诊断、预防或治疗需要，与一定给药途径相适应的不同给药形式。剂型是药物临床使用的最终形式，如注射剂、片剂、胶囊剂、栓剂、气雾剂等类型。每一类型中又可根据性状、制备工艺和技术以及使用方法或目的等更具体地进行划分，如片剂中有糖衣片、肠溶衣片、分散片、缓释片、控释片、舌下片、胃内漂浮片等。

药物制剂（drug preparations）简称制剂，系指根据药典或国家药品标准，将原料药物按某种剂型制成具有一定规格和质量标准，并规定有适应证和用法用量的药剂，是指剂型确定后的具体药物品种，如阿司匹林片、阿司匹林缓释胶囊、阿替洛尔注射液、氧化苦参碱缓释片、盐酸丁咯地尔控释片等。

药物（drugs）按来源不同可分为：①天然药物（如植物、动物、矿物来源）；②化学合成药物（如硝苯地平、阿司匹林、阿替洛尔等）；③生物技术药物（如重组细胞因子药物、基因药物等）。任何一种原料药物，在临床应用之前，都必须采用药剂学的理论、技术和方法，设计制成适合临床应用的最佳剂型与制剂。

剂型与制剂的作用直接与人类疾病治疗和预防的效果相关。因此，在剂型与制剂设计中，应始终突出以人为本、以疾病治疗为目标，紧密结合临床用药需要，根据病人用药特点，以药物的性质为基础，选择适宜的给药途径，科学、合理的剂型与制剂设计，发挥最佳效果。药物剂型与制剂质量的优劣，直接关系到治病救人的速度和质量。优良的剂型与制剂能最大限度地

发挥药物疗效并尽可能降低药物的不良反应。

若将药物的药理作用比作弹头的爆炸杀伤力，则必须通过先进的运载工具和科学的轨道设计，按所需时间和数量要求击中靶目标，才能达到安全、有效治疗的目的。若偏离目标，误伤机体正常组织细胞，轻则贻误病情转机，产生不良反应，重则导致治疗失败。

药物剂型与制剂设计及现代药物制剂技术是药物制剂研究的核心。现代药物制剂研究以高技术、新方法、新材料为支撑，药物以精确的速率、预定的时间、特定的部位和疾病的需要在体内发挥作用，有靶向、缓释、长效、速效、高效、低毒副作用和应用方便等特点[1]。

二、剂型与疗效

远在古代，我国医药学家对药物剂型与疗效的关系就有了较深的认识。在本草学专著《神农本草经》序例中载有“药性有宜丸者，宜散者，宜水煎者，宜酒渍者，宜膏煎者，亦有一物兼宜者，亦有不可入汤酒者，并随药性，不得违越”[2]。《本草经集注》中载有“又疾有宜服丸者，宜服散者，宜服酒者，宜服膏者，亦兼参用病之源以为其制耳”[3]。宋代沈括（公元1031—1095年）著《苏沈良方》中载有“欲速用汤，稍缓用散，甚缓者用丸”[4]。金代李杲（公元1180—1251年）著述“汤者荡也，去大病用之，散者散也，去急病用之，丸者缓也，不能速去病舒缓而治之也”[5]。综上所述，充分反映出祖先在长期用药实践中对传统药物剂型以及剂型对疗效影响的认识。

20世纪50年代初期，人们普遍持有“只有化学结构决定药效”的观点。认为将药物制成各种剂型与制剂仅仅是为了改善外观、掩盖药物不良气味和便于临床应用，药物制剂的药效纯粹是由药物本身的化学结构决定的。这种观点长时间地约束了人们的认识，使整个药学领域的发展，特别是药剂学理论的发展受到了很大的限制[6]。

20世纪60年代以来，随着科学技术的进步，人们对药物剂型与疗效的认识发生了重大变化。特别是生物药剂学与药物动力学的研究与发展，使人们进一步深刻认识到药物在一定剂型中所产生的效应不仅与药物本身的化学结构有关，而且还受药物的剂型因素与生物因素的影响，有的甚至成为临床治疗成败的关键。大量事实表明，同一种药物，化学结构相同，药理作用相同，由于药物剂型不同、制剂处方组成不同、制备工艺不同和给药途径不同，临床疗效相差甚远，有些制剂可能无效，有些制剂可能引起中毒反应。临床实践中发现，不同厂家生产的同一剂型、同一制剂，甚至同一厂家生产的同一制剂不同批号的药品，临床疗效不同。如有报道[7]，不同药厂生产的相同剂量的泼尼松片剂，一种临床应用有效，另一种无效。虽然这两种片剂崩解时限均未超过6min，但临床有效片剂药物溶出一半所需时间为3～6min，无效片剂则为50～150min。又如澳大利亚曾报道抗癫痫药苯妥英钠胶囊剂中毒事件[8]，是由于生产厂家将赋形剂由原来的硫酸钙改为乳糖，虽然药物剂量及其他均未改变，但结果由于赋形剂改为乳糖后，苯妥英钠的吸收加速使血药浓度超过了安全浓度而引起中毒事故。这些均为剂型因素对临床疗效影响的实例。

药物剂型对疗效的影响是多方面的，药物的化学结构相同、药理作用相同，但药物的剂型不同、给药途径不同，对药物作用的性质、发挥作用的速度、药物的毒副作用及对临床疗效的影响是不同的，综合归纳为如下几方面[9～10]。

1. 剂型可改变药物作用的性质

多数药物改变剂型后作用的性质不变，但也有些药物能改变作用的性质，如硫酸镁口服剂型用作泻下药；制成5%注射液静脉滴注则能抑制大脑中枢神经，有镇静、镇痉作用，可用于抗惊厥、降血压等；50%溶液外用热敷患处则有消炎、消肿作用。又如依沙吖啶（Ethacridine，即利凡诺），1%注射液用于中期引产，有效率达98%；0.1%～0.2%溶液局部涂敷有杀菌作用。

2. 剂型能改变药物作用的速度

药物剂型不同，能够改变药物作用的速度，如注射剂、吸入气雾剂等，发挥作用快，属速效剂型，常用于急救；丸剂、缓控释制剂、植入剂等，属缓释长效剂型。

3. 改变剂型可降低或消除药物的毒副作用

氨茶碱片剂口服治疗哮喘病效果很好，但可引起心跳加快等毒副作用，若改成栓剂则可消除这种毒副作用；又如芸香油片剂治疗哮喘病，药效发挥慢，且疗效不佳，若改成气雾剂则药效快且副作用小；缓控释制剂能使血药浓度平稳，避免普通制剂血药浓度“峰谷”现象，从而降低药物的毒副作用，达到缓释长效目的。

4. 剂型可使药物达到靶向治疗目的

将药物制成脂质体、微球、纳米粒、微乳等新剂型，静脉注射给药进入血液循环后，能被网状内皮系统的巨噬细胞所吞噬，从而将药物浓集、分布于肝、脾、肺等器官，达到靶向给药治疗的目的。

5. 剂型对生物利用度的影响

药物剂型的生物利用度与药物临床疗效密切相关，已被世界公认。影响生物利用度的因素很多，特别是固体制剂，药物的晶型、粒径、比表面积、溶解度，药物制剂处方中赋形剂的种类、性质、用量、制备工艺等均对生物利用度有很大的影响。药物的剂型不同，生物利用度有很大差异，从而严重地影响临床疗效。通常情况下，在固体剂型中，生物利用度由高至低的排列顺序为：溶液剂＞混悬剂＞颗粒剂＞胶囊剂＞片剂＞包衣片剂。

第二节　剂型与制剂研究进展

20 世纪 90 年代以来，随着药剂学与多学科理论和先进技术相结合，使药物制剂研究、开发和生产已经从经验模式走上了科学化、现代化的道路。现代药物制剂技术如纳米技术、脂质体技术、微囊化技术、微粉化技术、分子包合技术、缓控释技术、微乳化技术、单克隆抗体技术、药物载体修饰技术、无针头注射给药技术、激光致孔技术、渗透泵控释技术等日渐成熟，药物剂型与制剂研究取得了较大进展。

目前，国内外学者通常将药物剂型的发展按时程划分为五代：第一代为传统剂型，是经简单加工制成供口服或外用的汤、炙、条、膏、丹、丸、散剂等，已有几千年历史，有些至今尚在临床较广泛地应用；第二代为常规剂型，是随着临床用药的需要、给药途径的扩大和工业机械化与自动化的发展，产生的片剂、注射剂、胶囊剂与气雾剂等，目前在临床用药中占主导地位，将在很长时期内发挥重要作用；第三代为缓控释剂型，是能使药物释放速率与代谢速率得到控制、不需要频繁给药、能在较长时间内维持体内有效浓度的缓释制剂与控释制剂；第四代为靶向给药系统，即能将药物浓集于靶器官、靶组织、靶细胞内，提高疗效并降低全身毒副作用的新型给药系统；第五代为脉冲式与自调式给药系统，是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药量的自调式药物传输系统[11～12]。

药物传输系统（drug delivery systems，DDS）亦称药物释放系统或给药系统，系指药物以一定浓度分布于机体的某些特定部位或器官，并维持一定时间，或通过控制药物制剂在体内的吸收、分布、代谢和排泄，使药物按所需要的速度释放，从而达到预期疗效，并防止或减少药物不良反应的给药方式[13]。目前，药物传输系统即第三代、第四代药物新剂型已成为药学领域的重要发展方向，口服缓控释给药系统、黏膜给药系统、经皮给药系统、靶向给药系统和应答式给药系统是发展的主流和研究的热点[14]。国外上市的 DDS 产品达 500 余种；国内以研究口服缓控释给药系统为主，在经皮给药系统和靶向给药系统研究方面亦很活跃。《中华人民

需要全本请访问 www.ertongbook.com