

第 1 章

绪 论

第一节 概 述

一、药剂学学科的特点

近年来，随着科学技术的飞速发展，各学科之间的互相渗透，互相促进，特别是数理、电子、生命、材料及信息等学科领域的进步，大大推动了药剂学学科的发展。药物制剂的新工艺、新技术、新设备、新辅料、新材料不断涌现，其基础研究不断深入，应用研究不断完善，药物制剂的研究开发已经从片剂、胶囊以及注射剂等传统剂型进入新型的药物释放系统（drug delivery system, DDS）时代。各种控、缓释制剂的新产品不断上市，技术和工艺日趋成熟，靶向给药制剂和脉冲调控式自动释药系统的研究发展迅速，国内外均有相应产品问世，对于最新的生物药物的剂型开发研究，也已普遍开展。各种新剂型、新制剂的应用，大大提高了临床用药的安全性、有效性和方便性，推动了医疗保健事业和国民经济的发展，发挥了非常重要的作用。

药剂学学科发展至今，已经拥有一系列重要的分支学科，包括物理药剂学、生物药剂学、工业药剂学、药用高分子材料学等。并且不断地从相关学科吸取新理论、新技术，和药剂学相结合，使得药剂学的发展更加迅速，内容更加丰富，涉及领域更加广泛。因此可以将现代药剂学定义为：药剂学是一门以物理化学、分析化学、高分子材料学、生物药剂学、药物动力学以及生物医学等学科理论为基础，综合应用现代生物医学技术、物理化工技术以及机械电子技术，来研究药物制剂的处方设计理论、制备工艺技术和体内外质量评价的方法，最终能提供各种疗效高、毒性低、使用方便、能适应和满足各种临床药物治疗需求（如定时、定位、可控等）的药物制剂的应用型学科。所以说药剂学学科的特点就在于其应用性和实践性，它采用了多学科的理论和技术，来解决临床用药的实际问题。

二、药剂学研究的基本内容

根据药剂学学科的特点，药剂学研究的基本内容应始终围绕药物新剂型、新制剂和新技术等方面展开。简单地说，应包含药物制剂的处方设计、制备技术、生产工艺和设备、体内质量评价等方面的研究。根据目前药剂学的发展趋势，可在以下各个领域开展工作。

（一）常规剂型的生产技术和工艺研究

尽管目前药物新剂型、新技术发展很快，各种新型给药系统不断问世，但在临床药物治疗实践中，传统的片剂、胶囊剂、注射剂以及软膏剂等剂型仍占主导地位。在将来相当长的时期内，这些剂型仍将发挥极其重要的作用。并且这些剂型作为制剂的基本形式，即使是目前研究开发的各种药物传输系统，最终也同样需要应用这些剂型作为给药形式，传统剂型的生产工艺和技术是现代药剂学的发展基础，因此不能忽视。可以充分应用现代科学技术，进行剂型生产新技术、新工艺的研究，将其应用到制剂的生产实践中去，不断改进和提高这些剂型的生产工艺和制剂质量。

（二）新型药物传输系统的研究

现代药剂学的研究主要集中在新型药物传输系统的各个领域，包括缓释和控释给药系统，靶向给药系统，脉冲自动调控式给药系统，定位释药系统等等。这些给药系统综合应用了相关学科的科研成果和技术，体现了现代临床药物治疗的定时、定量、定向、可控等最新理念。

（三）新技术、新工艺的研究

临床应用的各种药物制剂，其制备过程都需要采用一定的工艺和技术才能得到相应的剂型或给药系统。常见的乳化技术、包衣技术、热分析技术、包合技术、微型包囊或微型成球技术、经皮给药技术等都是现代制剂研究开发的基本内容。

（四）新辅料的研究

对于制剂辅料的应用研究工作也是现代药剂学不可缺少的一个方面。无论是速效制剂、控缓释制剂还是靶向制剂，都必须有相应的辅料。一个优良的、理想的辅料对于创造新剂型和提高制剂质量往往起到决定性的作用。从某种意义上说，没有高分子材料，就没有现代药物剂型和制剂。波洛沙姆、蔗糖酯、聚氧乙烯蓖麻油、卡波姆、丙烯酸树脂、聚乳酸等都是近年来研究开发的新型辅料，这些辅料的应用，大大促进了药物剂型和制剂的发展。

（五）处方设计的理论研究

要设计出一个理想的药物剂型或制剂，涉及的因素很多，包括药物本身的理化性质和稳定性，辅料的理化性质和稳定性以及药物和辅料混合后的理化性质和稳定性的变化等。还要考虑体内吸收问题，要研究体外溶出和体内吸收的相关性。因此对物料的理化性质研究常常是处方设计中的一项重要内容。例如药物的晶型、粒径的大小、粉体的流动性等因素都会直接影响到药物的体外溶出和体内吸收。另外在处方设计中，选用哪些辅料？确定什么样的配比？采用何种工艺？影响因素较多，较复杂。如何应用最有效的试验，去获得最理想的设计，也是经常性的研究内容。已有多数数学方法研究用于制剂处方设计工作，如正交设计、均匀设计、析因设计以及体外释放和体内吸收曲线的数学模型的拟合

等。这些数学方法的应用，在减少盲目性，增强科学性，提高工作效率等方面取得了满意效果，大大促进了药剂学的发展。

第二节 现代药剂学研究进展及其发展方向

一、普通药剂学的进一步完善

传统制剂工艺经过多年来的研究和发展，已日趋成熟和稳定。但在制剂的生产工艺、质量控制等方面仍然需要不断完善、不断提高。以片剂而论，如何改进其外观（包括片型和大小）、色泽，使之更趋于完美。如薄膜包衣、微型片以及各种异型片更容易为病人接受和使用。如何保证其内在质量，如溶出度、含量均匀度、生物利用度等质量控制指标的不断完善和提高。此外各种新型片剂也值得研究和开发，如多层片、包心片、分散片、咀嚼片、口溶片等。研究开发这些片剂，需要有新的设计思想和方法，需要应用新的制剂技术，如固态分散技术、包合物技术、药物晶型和颗粒度的控制技术等，还包括了新辅料、新压片机、高效包衣机等新的工艺及设备的应用。同样胶囊剂、膏霜剂、注射液以及其他制剂的品种和质量也有待于进一步提高。如肠溶胶囊、直肠胶囊、阴道胶囊等品种的开发，无毒塑料袋装输液的应用和推广等。

对于剂型设计，应进一步摆脱经验式的摸索方法，提倡应用各种数学方法，减少工作的盲目性，提高效率。目前在药剂学实验中普遍采用的正交设计、均匀设计、地形图法等，为制剂的处方设计提供了较好的理论基础和实践经验。随着计算机的普及，采集专家经验，建立制剂设计的专家系统，实现剂型和制剂处方设计的计算机人工智能化是一个值得探索工作。

对于制剂的质量控制，既要做好制剂中活性成分的质量控制，又要注重整个制剂本身的质量控制，如颗粒的流动性、软膏的稠度和涂布性、乳剂和混悬液的流变性、贴剂的粘帖性等，这些性能都直接影响到制剂的质量。目前对于制剂许多性质评价既没有公认合理和统一的标准，也无合适的检测方法和仪器，因此研究和建立完善的、科学的、适合于各种剂型的整体评价体系意义重大。

二、现代药物释放系统的研究

新型药物释放系统是现代科学技术进步的结晶，是药剂学多年来研究和发展的必然结果，每一种给药系统都有其丰富的科学内涵和技术基础。因此近年来药物释放系统的研究发展迅速，新产品不断问世，在临床药物治疗中发挥了重要作用。目前就药物释放系统而言，已形成了以下几个主要方面：①普通释药系统，如片剂、胶囊、注射剂等；②缓释和控释给药系统，即具有延时释药或按零级速率释药的制剂，包括口服给药、经皮给药、局部注射等；③靶向给药系统，如脂质体、微球、微囊等；④脉冲自动调控式给药系统。以上尤以口服控缓释给药系统的研究较多，已有许多产品问世，并且工艺技术也日趋成熟，如水凝胶骨架片、水不溶性膜控包衣片、微丸包衣技术及其胶囊、利用激光技术的渗透泵片、根据离子交换原理制备的液体控释制剂、具有高分子粘附特性的胃滞留片或胶囊、口腔粘

附片等。

以上四大类释药系统基本反映了当代药剂学的现状和发展趋势，研究人员可结合实际，因地制宜地开展科研工作。如为了延长药效，降低毒性，减少给药次数，方便服用，可以进行口服控缓释给药系统的研究；对于口服不稳定、不吸收、有刺激性的药物，可研究经皮给药系统、粘膜给药系统；蛋白质、多肽等生物工程药物在结肠部位可吸收，慢性结肠炎、结肠癌等疾病需要进行结肠局部治疗，为避免药物通过胃肠道上部被破坏，可设计结肠定位释药系统；对于老人、小儿以及吞咽有困难的病人，可设计液体型缓释制剂。为使药物浓集靶器官、靶组织、靶细胞，特别是癌症病人的药物治疗，可研究靶向给药系统；在临床药物治疗中，并非所有的药物都需要控释或缓释，根据时辰药理学研究结果，人体的许多功能，如血压、内分泌系统以及某些疾病的发生和发作，均存在时辰节律性的变化，为适应生理和治疗的要求，可研究与生理节律同步的脉冲式给药系统，如包衣片型脉冲释药、定时塞胶囊型脉冲释药、渗透压式脉冲释药等，并且可根据体内接受到的反馈信息，设计自动调节释放药量的自动调控系统。

三、生物大分子药物制剂的研究

随着生物工程技术的发展，大分子蛋白质、多肽类药物以空前的速度和品种数量进入了新药的行列。但该类药物的剂型仍然很单一，跟不上研究和开发的需要，甚至在一定程度上会限制生物药物的研究和开发。由于蛋白质、多肽类药物存在着稳定性差，口服难吸收，易被破坏，注射后又存在免疫反应，生物半衰期短，需频繁给药，病人不易承受等缺点，因此给制剂工艺研究和开发带来较多困难。这就需要药剂学家全力参与，针对生物大分子药物制剂的研究现状，并以此作为药剂学在生物大分子研究领域的发展方向积极寻找课题，开展工作。除了注射剂外，应着重开展对生物大分子药物的控缓释剂型的研究，包括粘膜吸收剂型、经皮吸收剂型、气雾剂等，并积极应用脂质体、微球、微囊、微乳、离子导入等现代制剂技术，研究开发理想的生物制剂。对大分子蛋白质、多肽类药物的大分子载体、稳定剂、促透剂和修饰剂也应进行深入探讨。另外生物大分子药物的药动学，体内药物的吸收、转运、降解和排泄的规律，目前的了解还不是很透彻，需要进一步深入研究，这将有助于该类药物的制剂学研究和临床用药水平的提高。

四、中药新剂型、新技术的研究

我国的中医药事业正面临前所未有的发展机遇，国家和有关部门十分重视和支持中药的研究和开发，提出要实现中药现代化的宏伟目标。目前国内各相关学科都在共同努力，为中药现代化工程献计献策，出谋出力。药剂学作为应用学科，更应该为中药制剂的现代化作出贡献。

目前，世界草药产品年销售额已超过 150 亿美元，而我国年出口中药仅约 6 亿美元，并且其中中药材比例高达 70% 以上，技术附加值较高的中成药制剂不足 30% 传统剂型仍占主导地位。可见中药新剂型、新技术的研究和应用明显滞后，急须加强。

近年来国内药剂学研究人员注意吸收现代药剂学的技术和方法，并将其应用到中药制剂的制备和生产中去，积极研究开发新剂型，如固体分散技术、 β -环糊精包合技术、微型

包囊技术等 在中药制剂中应用较多，其中熔融法制备苏冰滴丸、香连滴丸、复方丹参滴丸等研究都是成功的范例。对一些有效成分明确，有一定药物动力学研究基础的药物，可进行中药控缓释制剂的研究；一些局部用药，如锡类散、草珊瑚含片可进行粘膜片或口胶制剂研究，外敷的各种膏药可应用现代高分子材料制成透皮性能好、撕贴方便、皮肤刺激性小、易于清洗、外观美观、便于携带的皮肤贴剂（俗称巴布剂）；可利用定时脉冲释放技术，研究晚间服用凌晨释放的救心丸制剂。同时要注意应用现代工艺方法、新技术，如有效成分的萃取和分离技术，超声萃取、逆流萃取、超临界萃取、膜分离技术、絮凝分离等；特殊成分的处理技术，如固体分散技术、 β -环糊精包合技术等；专门的工艺技术如超滤技术、喷雾干燥、微波灭菌干燥、微粉化等。

参 考 文 献

- 1 奚念朱. 药剂学. 第 3 版. 北京：人民卫生出版社，1994；3—8
- 2 毕殿洲. 药剂学. 第 4 版. 北京：人民卫生出版社，1999；1—9
- 3 侯惠民等. 现代药物制剂中的高新技术. 中国药学杂志，1997；32(11)：677
- 4 陈庆华等. 高新技术在药物新制剂开发与研究中的应用，中国药学杂志，1997；32(11)：681
- 5 平其能. 现代药剂学. 北京：中国医药科技出版社，1998；1—9
- 6 陆 彬. 药物新剂型与新技术. 北京：人民卫生出版社，1998；1—2
- 7 中国药学会生化药物专业委员会. 生化药物国内外现状及展望. 中国药学杂志，1997；32(11)：694
- 8 徐莲英等. 中药制剂发展的回顾. 中成药，2000；22(1)：6

第 2 章

药剂学研究的基本方法和程序

第一节 资料的准备

一、文献资料

如是一类新药，需要前期化学合成研究和药理学研究的相关资料，如是其他类别的药物，则可查阅有关的文献资料。资料查阅的重点主要包括药物的理化性质（如化学结构、稳定性、溶解度、分配系数、酸碱性、晶型和光谱特性等）药理作用特点、临床应用范围、有无不良反应、刺激性等，以及和剂型生产的处方、工艺和技术等有关的资料。

常见文献资料有文摘类如 CA(*Chemical Abstracts*)、IPA(*International Pharmaceutical Abstracts*)、Medline、*Drug & Pharmacology*、《中国科技期刊文摘》、中国生物医学文献光盘数据库等，这些目前都有计算机光盘检索系统，可到图书馆或在 Internet 网上进行检索。

期刊杂志类主要有《药学学报》、《中国药学杂志》、《中国医药工业杂志》、《中国医院药学杂志》、《中国药科大学学报》、《沈阳药科大学学报》及有关医科大学学报等 国外有关药剂学专业研究的杂志主要有 *J Controlled Release*、*J Microencapsul* 等，其他一些重要的药学杂志如 *Chem Pharm Bull*、*Int J Pharm*、*J Pharm Sci* 等也经常有药剂学研究论文登载可供查阅。

药剂学专著国内主要有全国统一编写的《药剂学》教材，经多次改编再版，现已出版第 4 版，另外还有华西医科大学陆彬主编《药物新剂型与新技术》、中国药科大学平其能主编的《现代药剂学》等专著。

药剂学研究最常使用的工具书是药典，包括中国药典、美国药典（USP）、英国药典

(BP)、欧洲药典 EP)、日本药局方等 另外各种辅料手册、辅料大全、表面活性剂手册等也是必备工具书。

二、可行性评价和市场调研

在进行了充分的资料查阅和分析的基础上,需要进一步对产品的可行性进行研究。有些在理论上和技术上认为是可行的药物制剂,在实际研究和开发中却行不通。这有多方面的因素,如产品的申报、中试放大、工厂生产的许可、产品的成本、市场需求等问题都需要逐一进行调研解决。如辅料问题,近年来各种新辅料的应用,在促进崩解、加快溶出、延缓和控制释放、促进吸收等方面具有独到的作用。但由于这些新辅料往往不符合国家新药审批要求,如没有药用规格,或者有了药用规格又没有注射规格等。最终不能获得批准。因此应先将辅料按照药用辅料进行申报,获得批准后再进行新制剂研究,这需要大量的资金投入和时间,通常难以满足。又比如成本问题,有些药物应用现代制剂技术可以制得外观和质量都很好的剂型,但往往因成本较高,市场难以运作,而不得不仍然采用较老的或者成本较低的生产工艺。

由此可见,在开始一个产品研究工作之前,进行可行性评价和市场调研是非常必要的,它对于产品是否值得开发研究,能否进行开发研究,如何进行开发研究,包括剂型的确定、工艺的采用和辅料的选择等各方面因素进行综合考虑,以至最终作出正确的判断和决策。

三、实验仪器和材料的准备

实验仪器主要根据研究的内容,药物的剂型,考虑准备相应的中试生产设备和研究过程中需要的检测设备。如片剂的研究,需要准备制颗粒设备、烘箱、压片机等,与其相应的检测设备有崩解仪、硬度计、溶出度测定仪、紫外分光光度计、高效液相色谱仪以及其他一些基本设备。常规设备和仪器一般实验室应该是基本具备的,对于一些特殊的、不常使用的设备可能需要根据文献,或是购买,或是自行设计定制加工。

材料的准备应比较容易,通常根据需要订购即可,当然要考虑成本问题,在充分保证制剂质量的前提下,应优先使用价廉的辅料。

第二节 处方前的研究工作

制剂处方前研究 (pharmaceutical preformulation studies) 是指在制剂设计之前,需要对药物的基本理化性质和所能制成的相应制剂的性质进行基础研究,了解和掌握药物和制剂的基本特性,分析和利用各种有效的信息和数据,必要时还可根据处方前研究结果,对原料药提出改进意见,如原料的最佳晶型或盐型等。为进一步的处方设计提供科学的实验依据,确保最终能制成能够用于临床的理想药物制剂。

药物的理化性质主要有物理性状、化学结构、熔点、沸点、溶解度、分配系数、酸碱性、晶型、盐型、溶出速度和光谱特性等 药物制剂的性质包括结晶的形态、结晶度、纯度、颗粒度、流动性、引湿性、可压性以及药物和辅料之间的相互作用等。上述这些性质,有些可以

从文献资料中获得，有些可以直接利用药物合成研究中已经取得的一些数据，如熔点、纯度、化学结构及其光谱特性，还有一些就需要通过处方前的有关研究来获得，如晶型、溶解度、溶出速率等。在全面理解这些性质后，才能确定某一特定药物，适合于制成何种剂型，以及在剂型设计时应注意哪些问题。如对于液体制剂，应着重考虑药物的溶解性能及其在溶液中的稳定性；对于固体制剂，应着重考虑晶型、溶出速率以及物料的颗粒度和流动性等特性。当然在对所有这些资料进行分析时，应结合药物的药理学研究结果，包括药理作用的方式和对象、治疗剂量和给药部位等因素综合考虑。

一、药物的特征溶解度

特征溶解度是指不含任何杂质的药物在特定温度下和特定溶剂中，不发生解离也不发生相互作用时的溶解量。通常以 g/L 表示，这是药物最重要的物理性质，它对于药物的结晶、药物剂型的选择以及处方工艺的确定等均具有实际指导意义，因此，溶解度应该是处方前研究中首先需要测定的参数。

对于液体制剂的溶解度问题是处方设计时的关键，比较容易理解，也很容易受到重视。但对于口服制剂也同样存在溶解度问题，不能忽视。一般认为，当口服药物在水中的溶解度较低时，容易在胃肠道析出结晶或产生沉淀。根据生物药剂学研究理论，此时药物在胃肠道的吸收可能发生困难，或被明显延缓。通常考虑溶解度不宜小于 1g/L 。

而对于溶解度较低的药物，在处方设计时应予以重视，可以考虑改换溶解度较大的盐型，或进一步研究其在酸性和碱性条件下的特征溶解度，有助于根据胃肠道 pH 值变化来设计剂型。有些溶解度很低的药物，还可以考虑应用现代制剂技术，来提高溶解度，促进溶出，如减少颗粒粒径、改变结晶形态、固体分散技术、 β -环糊精包合技术、乳化技术等。

二、溶出速率

固体制剂中药物的溶出速率，是衡量药物制剂质量的最重要的指标。我们知道，大多数药物在胃肠道吸收过程中，必须先从制剂中溶出，在胃肠液中形成分子状态才能被机体吸收。当药物从剂型中溶出进入胃肠液的速度小于胃肠的吸收速度时，药物的溶出过程就成为吸收的限速过程，因此研究药物的溶出过程对于处方设计具有指导意义。

通常用溶出速率来描述药物从剂型中进入胃肠液的溶出特征，溶出速率即单位时间内药物浓度的变化可用下式描述：

$$\frac{dC}{dt} = \frac{DA(C_s - C)}{Vh}$$

式中 D 为扩散系数， h 为扩散层厚度， A 为体系中药物粒子的表面积， V 为溶出介质的体积， $C_s - C$ 为浓度差，该式即为经典的 Noyes-Whitney 方程。它表明溶出速率与药物的扩散系数、扩散面积、浓度差成正比，与溶出介质体积、扩散层厚度成反比。

如果体系中药物溶出表面积保持不变，在扩散层药物浓度正比于药物溶解度，溶出介质中药物浓度和 C_s 相比可以忽略不计，则 Noyes-Whitney 方程可简化为：

$$\frac{dC}{dt} = K$$

这是药物的特征溶出速率，不同的药物具有不同的速率常数 K 。当 K 值较大时，表明药物的溶出过程快，不会成为吸收的限速过程，这时固体药物制剂可以不规定溶出度测定标准； K 值较小时，则需要考虑建立适当的溶出度限度标准，即在一定时间内，药物的溶出百分率应达到规定的值，以保证药物在体内的吸收。

三、解离常数

由于大多数药物都具有一定的弱酸性或弱碱性，因此实际药物的溶解度和溶出速率都会不同程度的受到介质 pH 值的影响。在实际的科研工作中，我们不难发现，弱酸性药物的溶解度和溶出速率随着介质 pH 值的升高而增加；弱碱性药物的溶解度和溶出速率随着介质 pH 值的下降而增加；两性药物的溶解度和溶出速率则随着介质 pH 值的升高或下降而均有增加；如果溶解度和溶出速率不随介质 pH 值的变化而变化，则表明该药物可能具有中性分子结构。因此研究药物的解离常数 (pK_a) 和 pH 值之间的关系，及其对药物溶解度的影响，是非常必要的。通常可以用 Henderson-Hasselbalch 方程来描述药物的溶解度、介质的 pH 值和药物的 pK_a 这三者之间的关系：

$$\text{对于弱酸性药物：} \text{pH} = \text{pK}_a + \lg\left[\frac{A^-}{[HA]}\right]$$

$$\text{对于弱碱性药物：} \text{pH} = \text{pK}_a + \lg\left[\frac{[B]}{[BH^+]}\right]$$

Henderson-Hasselbalch 方程还可以用溶解度形式来表示：

$$\text{对于弱酸性药物：} \text{pH} = \text{pK}_a + \lg\left(\frac{S - S_0}{S_0}\right)$$

$$\text{对于弱碱性药物：} \text{pH} = \text{pK}_a + \lg\left(\frac{S_0}{S - S_0}\right)$$

式中 S_0 为分子型药物的浓度，即特征溶解度， S 为溶液中药物的总浓度，即表观溶解度。根据 Henderson-Hasselbalch 方程，可以通过实验来测定药物的实际浓度，进而推算药物的 pK_a 值；也可以根据已知的 pK_a 值和特征溶解度来推算药物在特定 pH 值时的表观溶解度，进而推算药物在特定条件下，所能配制的浓度；或推算药物在特定浓度下，所能允许的 pH 值范围；还可推测口服药物在胃肠道发生沉淀的可能性，并对胃肠道的吸收情况作出初步的估算。表 2-1 和表 2-2 反应了不同 pK_a 和 pH 值对药物吸收的影响。

表 2-1 弱电解质药物的 pK_a 值与小肠吸收 (大鼠)

药物	pK_a	吸收情况
弱酸	>4.3	吸收迅速
	>2.0~4.3	吸收缓慢
	<2.0	难吸收
弱碱	<8.5	吸收迅速
	9.0~1.2	吸收缓慢
季铵类	完全解离	不吸收

表 2-2 一些药物的 pKa 值与小肠吸收的关系

药 物	pKa	在不同 pH 小肠液中的吸收百分比			
		3.6~4.3	4.7~5.0	5.2~6.0	6.0~7.8
弱碱					
苯胺	4.6	40±7	48±5	58±5	61±8
氨基比林	5.0	21±1	35±1	48±2	52±2
甲苯胺	5.3	30±3	42±3	65±4	64±4
奎宁	8.4	9±3	11±2	41±1	54±5
弱酸					
5-硝基水杨酸	2.3	40±0	27±2	<2	<2
水杨酸	3.0	64±4	35±4	30±4	10±3
乙酰水杨酸	3.5	41±3	27±1	—	—
苯甲酸	4.2	62±4	63±3	35±4	5±1
对羟苯甲酮	7.8	61±5	52±2	67±6	60±5

四、分配系数

分配系数是指药物溶解在油相和水相中的比例。可用下式表示：

$$P = \frac{\text{油相中药物浓度}}{\text{水相中药物浓度}}$$

分配系数的测定通常是采用一定体积的有机溶剂来萃取一定体积的药物饱和水溶液，待平衡后，分别测定药物在水和有机溶剂中的溶解度，即可求出分配系数。许多有机溶剂都可用来测定分配系数 如正己烷、环己烷、苯、氯仿、乙酸乙酯、正丁醇、正辛醇等 其中以正辛醇最为常用。

分配系数的测定对于考察药物在水和混合溶剂中的溶解度，预测药物的体内吸收，以及在后期研究中建立合适的药物分析方法及样品前处理方法具有非常重要的参考意义。

五、晶型

晶型是指结晶性物质晶格内分子的排列形式，它也是药物的一个很重要的物理性质。同一种药物的分子由于排列的方式不同，可以形成多种晶型，称为同质多晶现象。在这些不同的晶型中，只有一种晶型是稳定的，称为稳定型。其他晶型都不太稳定，通常划归为亚稳定型或不稳定型。药物的晶型不同，理化性质也不同，如熔点、密度、溶解度以及溶出速率等，因此药物的晶型是处方前研究工作中重要内容之一。需要通过研究探明药物是否存在多晶型，有多少种晶型，各种晶型的稳定性如何，溶解度如何，有无无定型等，以供下一步处方工艺研究时参考。在处方工艺研究中，如果对药物的多晶型现象没有足够的考虑，没有全面的认识，就可能引起制剂相应的质量问题，如可能导致混悬液、霜剂、液体制剂等剂型产生结晶，发生沉淀，容易结块；也可能导致口服制剂的胃肠道吸收发生差异，对产品的外观、均匀度、生物利用度均有很大影响。

需要指出的是，应注意药物的“晶型”和“晶形”的区别。晶型是指晶格内分子排列的方式，是一个微观的概念。而晶形是指结晶的外观形状，通常的结晶形状有针状、片状、柱状、枝状、层状、多角状等，是一个宏观的概念。晶形在处方前研究中不是很重要，但在制

剂的处方工艺研究中有其特殊意义，如立方晶体的压片性能最好，可以直接压片，而片状和层状等结晶，在压片中容易横向排列，导致片剂易于层裂，流动性差，易引起含量均匀度问题。因此在处方工艺设计中，对于药物的晶形也应予以足够的重视。

目前在研究药物不同晶型时，主要采用以下方法：

（一）热分析法

用于晶型研究的热分析技术由主要是差热分析（differential thermo-analysis, DTA）法和差示扫描量热分析（differential scanning calorimetry, DSC）法。

DTA 是将样品和参比物在相同条件下进行程序控温受热，参比物在实验温度范围内不发生任何物理和化学变化，故认为其温度变化和系统温度是完全一致的。而样品在受热过程中，由于发生了晶型转化的物理过程，相对于参比物可发生温差的变化，记录整个受热过程的温差变化，描绘成 DTA 曲线，通过对 DTA 曲线进行分析，就可以了解样品的晶型情况。通常晶型从亚稳态向稳定态转变时，都会放出热量，在 DTA 曲线上产生放热峰，若产生多个放热峰，则表示有多种晶型存在。

DSC 和 DTA 的基本原理和用途基本一致，但在 DSC 法中，采用将晶型转变所产生的能量变化直接表示为热能随温度变化的关系曲线，曲线上各放热峰是由样品和参比物的功率差决定的，峰面积和热量的关系均维持相同的比例系数，因此 DSC 法具有较高的检测灵敏度和重现性，更适合于定量分析。

（二）热台显微镜法

热台显微镜是一种带有循环加热和冷却功能的偏振显微镜，它通过将微量样品置于载玻片上，在不断加热或冷却的情况下，动态地观察物质结晶的特性。可以测定药物的折射系数，观察偏振光熄灭的现象，观察药物晶型转换的情况，观察不同溶剂对结晶形成和晶型的影响，观察晶型以及颗粒的大小等。热台显微镜具有简便快速，易于操作的优点，是晶型研究的有效工具，特别是对晶型的制备具有很大的参考价值。当然研究结果是否完全符合工业化生产和临床应用要求，还需要进行稳定性、溶解度、溶出速率等多方面研究验证。

（三）X 线衍射分析法

前已述及，晶型是指物质晶格内分子的排列形式，因此，可以应用 X 线衍射技术，对 X 线衍射光谱进行分析，了解物质的晶型情况。通常不同的晶型具有不同的晶格排列，而不同晶格排列的结构差异可以通过 X 线衍射谱进行区别。

（四）红外光谱分析法

红外光谱分析法和 X 线衍射光谱分析相似，也是根据物质晶格内分子排列的差异进行分析的。由于不同晶格排列导致分子中功能基团的化学键能量发生改变，通过红外光谱可以观察到此变化情况。

（五）溶出速率法

根据不同晶型在溶出速率上的差异，通过测定样品的溶出速率，可以鉴别不同晶型的存在。通常亚稳态晶型具有较快的溶出速率。

六、吸湿性

吸湿性用于描述药物从周围空气中吸收水分的能力。吸湿性不仅与药物本身的性质

有关，还与周围的环境有关，取决于环境中相对湿度的大小。从制剂学角度考虑，特别是固体制剂，如片剂和胶囊等剂型，即要保证干燥，避免原辅料以及囊材受到水分的影响，又要使其具有一定的亲水性，以利于生产操作和保证成品质量。因此，在进行处方设计之前，应对药物的吸湿性进行研究，明确药物的吸湿性能，对于处方中辅料的选择，工艺和包装上的防潮设计具有指导意义。

通常吸湿性药物在相对湿度 30%~45% 时，与周围大气中水分达到平衡，此时水分含量不变，药物制剂在此条件下进行制备或贮存最稳定，最容易控制。因此对于吸湿性药物的生产制备和贮存，最好将相对湿度控制在 50% 以下。

一般情况下，水溶性好的药物，吸湿性也相对较强。许多药物在成盐后，水溶性增加，吸湿性也随之增大，同时稳定性降低。因此应注意同时考虑选择合适的盐型以及合适的吸湿性。

药物吸湿性研究通常是根据不同的饱和盐溶液蒸气具有不同的相对湿度的原理，将药物置于特定的干燥器中，同时在干燥器中放有相应的饱和盐溶液，以维持干燥器中特定的相对湿度值，然后间隔一定的时间，用称重法测定吸水量。也可利用恒温恒湿箱，将药物置于箱内，在特定相对湿度条件下进行实验。

七、粉体学性质

粉体是指固体粒子的集合体，这些粒子的大小可以从数微米至数毫米不等。粉体学 (micromeritics) 就是研究粉体以及组成粉体的固体粒子的表面性质、力学性质、电学性质和流体动力学性质的学科。粉体学的基础知识和理论对于药物制剂生产的处方设计和工艺研究具有非常重要的指导意义。药物的粉体学性质主要指颗粒的大小、形状、粒度分布、粉体密度、流动性、湿润性、附着性和吸湿性等，这些可直接影响到制剂工艺以及最终所制得的产品质量，如粉体的流动性直接影响到片剂的可压性、片重差异、含量均匀度等。因此对于原料药的结晶形状、粒度大小等粉体学性质应有统一标准，在制剂学研究时采用粉体学性质一致的原料药，可以保证处方工艺的重复性。

(一) 粉体粒子的大小及其分布

粒子的大小是影响药物制剂生产和成品质量的重要因素，如粒子大小可直接影响粉体的流动性和可压性，药物的溶出速率和胃肠吸收，也可以影响到制剂的外观如软膏的均匀和细腻，混悬剂的沉降速度，片剂和胶囊剂的含量均匀度等。因此，在进行制剂生产前，常常需要对粉体粒子的大小和粒径分布进行研究，以确定一定的粒径范围。

测定粒子大小的方法主要有筛分法、显微镜法、沉降法、感应区测定法、表面积粒度测定法等技术。

1. 筛分法 筛分法是一种经典的应用最广的粒度测定法，测定时，将一定重量的粉末连续通过一套孔径从大到小的筛子，再测定截留在各个筛子上的粉末重量或体积，根据相应的筛子的孔径即可计算整个粉体的平均粒径和粒径分布。可按下式计算平均粒径：

$$\text{重量平均粒径}(d_w) = \frac{1}{\sum(X_i/d_i)}$$

$$\text{算术平均粒径}(d) = \sum X_i \bar{d}_i$$

式中 X 为第 i 级粒级的重量百分数; \bar{d}_i 为第 i 级粒级的平均粒径, 为相邻两筛网孔径的几何平均值, 即 $\bar{d}_i = \sqrt{d_i \cdot d_{i+1}}$.

筛分法测定的粒度是比较粗略的, 粒子通过筛孔受很多因素影响, 如粒子的大小、形状、筛孔的形状、过筛时间和受力大小等, 因而在应用对受到一定限制, 主要适用于以下范围: 粉体按粒子大小需要进一步分离; 粉体具有较好的流动性; 不同物质的混合粉体; 因密度不同不宜采用沉降法, 或由于折射率不同不能应用光散射技术, 或由于水溶性及导电性等问题不能应用库尔特计数器; 不适宜与水或溶剂接触的粉体等。

2. 显微镜法 显微镜法是将被测定的粒子用适当的分散介质(如矿油、有机溶剂、水等)在载玻片上分散后, 再用显微镜进行测量的方法, 研究人员可以直接在显微镜下观察到粒子的大小、形状、外观和分散情况。该方法操作简便, 直观, 但由于测量粒径时需要逐个测量, 费时费力, 分析速度慢, 因此容易引入系统误差。又由于本法取样量少, 对于整个粉体的代表性差, 特别是那些粒径分布较宽的样品, 可能产生较大的测定误差。鉴于此显微镜法通常用于对粒子的初步观察, 提供一些粒子的基本性质, 如形态、均匀性等, 仍是一个很有用的工具。

3. 沉降法 沉降法是通过测定粒子在液体中的沉降速度来计算粒子大小的一种方法。根据 Stokes 沉降定律, 球形粒子在液体中的沉降速度与粒子本身的重力加速度以及粘性液体产生的牵引力有关。若以 H 和 t 分别表示粒子下沉的距离和时间, 在沉降分析实验中可测定通过一定距离时, 不同粒子所需的不同时间来进一步计算粒径 (d)。公式如下:

$$d = \sqrt{\frac{18\eta H}{g(\rho_s - \rho_L)t}}$$

式中 η 为液体粘度 ($\text{Pa} \cdot \text{s}$), ρ_s 为粒子的密度 (g/m^3), ρ_L 为液体的密度 (g/m^3), g 为重力加速度 (cm/s^2)。应注意上式是在假设实验样品均为球形粒子和粒子在瞬间达到恒定速度, 所以计算得到的粒径是某一密度和沉降速度均相同的球体直径, 又称 Stokes 等价径。此外实验中应保证沉降粒子间没有相互作用发生, 而事实上这种作用必须在悬浮液浓度很低的情况下才能被忽略。通常要求液体的固含量不能超过 2%。另外, 温度对液体的粘度影响较大, 因此在沉降法实验中, 温度控制是非常重要的。

Andreasen 移液管是应用最广、最便宜也是最费时的沉降分析仪器。该法将待测粉粒制成适宜浓度的均匀混悬液, 置于一刻度容器中, 再在刻度容器的中间插入一带三通的移液管, 移液管距刻度容器底部约 4cm, 实验中按照预先设定的时间, 定时用移液管取出一定量的样品进行分析。

沉降天平法是将天平盘置于装有混悬液的量筒中, 接近于量筒的底部, 然后在设定的时间点分别称量逐渐沉积于天平盘上的粉粒的重量, 根据重量的不断变化和悬浮液的高度计算出粒子的沉降速度。

由于传统的沉降法是依靠粒子的自由沉降来进行实验, 因而实验所需要的时间很长, 尤其是一些粒径和密度很小的粒子。而且微粒子的自由扩散, 常常导致沉降行为偏离 Stokes 定律, 所以对于传统沉降法测定粒径范围只限于 $1 \sim 5 \mu\text{m}$ 之间。为了提高粒子的沉降速度, 减少微小粒子的自由扩散作用, 提高实验效率和方法的应用范围, 近年来人们

研究采用离心沉降法，即在重力场中施加离心力，从而大大提高了粒子的沉降速度，如在 500g 的离心力下，沉降速度将增加 500 倍，同时所能测定的最小粒径也缩小 22 倍，因此离心沉降法可用于一些现代亚微米给药系统的研究，如微囊、微球、脂质体以及脂肪乳等。目前已有多种离心沉降粒度测定仪商品，这些仪器还结合光电测定，大大提高了应用性能，如光微粒沉降仪和 Joyce Loebel 转盘离心仪等仪器均可测定 0.005~5 μm 范围内的粒子。

4. 感应区测定法 感应区测定法又分为电阻变化法和光学方法。电阻变化法的代表性仪器就是众所周知的库尔特计数器；而光学分析方法中，目前主要是光散射测定仪和激光散射仪等设备。

电阻变化法适合于测定电解质液体中的粒子或液滴的粒径。测定原理是让电解质液体流经两边具有电极的小孔，当电解质液体中的粒子或液滴通过小孔时，取代了原来小孔中液体的位置，从而使两电极间的电阻发生变化，引起一个脉冲电流，该脉冲电流的振幅与粒子或液滴的体积成正比，根据实验中仪器记录到的一系列脉冲，即可计算出粒子的数量和粒径的分布。根据该原理设计的库尔特计数器具有快速、简便的优点，分析一个样品仅需 1.5min，其分析的粒径范围在 0.7~500 μm 之间。

光学方法是根据当光束照射到粒子上时，入射光向各个方向散射和发生衍射，散射光强度和衍射强度与粒子的大小有关的这一特性来设计的。这种光感应区测定法和电感应区测定法的区别就在于，由于光束同时照射许多粒子，所以仪器不能准确提供样品中粒子的数量。利用光散射原理设计的仪器种类很多，近年来激光散射仪的应用日趋增多，不同仪器的应用范围根据所采用的光源、光散射测定的角度有所不同，可测定的粒径范围在 0.01 μm ~1mm 之间。

（二）粉体的密度和孔隙率

粉体的密度可根据计算时所采用的体积表示方法不同，分为真密度、松密度和粒子密度。粉体的体积可以用粉体自身的真实体积表示，还可以包含粉体粒子之间的孔隙以及粉体粒子内部的孔隙。若以 V_∞ 表示粒子的真容积， V_1 表示粒子内部的孔隙， V_2 表示粒子间的孔隙， V 表示粒子的表观容积，粉体的重量用 W 表示，则粉体的密度 (ρ) 可用以下公式来计算：

$$\rho_{\text{真密度}} = W/V_\infty$$

$$\rho_{\text{粒子密度}} = W/(V_\infty + V_1)$$

$$\rho_{\text{松(表观)密度}} = W/(V_\infty + V_1 + V_2)$$

同样，粉体的孔隙率 (ϵ) 可用以下公式来计算：

$$\epsilon_{\text{粒子内}} = V_1/(V_\infty + V_1) = 1 - \rho_{\text{粒子密度}} / \rho$$

$$\epsilon_{\text{粒子间}} = V_2/(V_\infty + V_1 + V_2) = V_2/V$$

$$\epsilon_{\text{全部}} = (V_1 + V_2)/(V_\infty + V_1 + V_2) = (V_1 + V_2)/V$$

（三）粉体的流动性

粉体的流动性对于某些药物制剂的生产和质量控制至关重要，特别是片剂、胶囊、颗粒剂和散剂等，通常用粉体堆积的休止角、压缩指数、流出速度以及粉体的内摩擦系数来描述粉体的流动性。

1. 休止角 (repose angle) 休止角是衡量粉体流动性的一个间接的指标，又称为堆

角,是指粉体堆积于水平面时,料堆表面和水平面之间所形成的夹角(θ)。一般流动性好的粉料,休止角较小。测定休止角的方法可以在一水平圆盘上方置一漏斗,使粉体自漏斗上自由落下,在圆盘上形成堆积体。测定堆积体的高度(h)和底部直径(D),可按下式计算休止角。

$$\theta = \arctan(2h/D)$$

2. 压缩指数 压缩指数是一种反映粉粒流动性的简便方法。在无任何振动的情况下,将一定量的粉粒装填于量筒中,然后根据粉粒的重量和体积计算出初始松密度(ρ_0),再将量筒不断地振动,振动频率一般为 50~60 Hz 振幅为 0.05~0.06mm,振动时间为 1 min,使粉粒的体积达到恒定,再计算压缩后粉粒的松密度 ρ_p 则压缩指数 (I_p)为:

$$I_p = \frac{\rho_p - \rho_0}{\rho_p} \times 100\%$$

表 2-3 列出了各种压缩指数与粉粒流动性的关系,可见压缩指数越大,流动性越差。

表 2-3 压缩指数与粉粒流动性的关系

压缩指数 (%)	粉粒流动性	粉粒特性
5~12	极易流动	自由流动的颗粒
12~16	易流动	自由流动的小颗粒
18~21	流动	适度粉碎的颗粒
23~28	较差	粉末
28~35	差	粘着性粉末
35~38	很差	粘着性较大的粉末
>40	极差	粘着性很大的粉末

3. 流出速度 流出速度是指装填于容器中的粉体从容器底部的圆孔中单位时间所流出的粉体的量,流出速度越大,粉体的流动性就越好。

4. 内摩擦系数 内摩擦系数是反映流动性的一个重要指标,内摩擦系数越大,粉体的流动性就越差。测定内摩擦系数可用剪切盒(图 2-1),

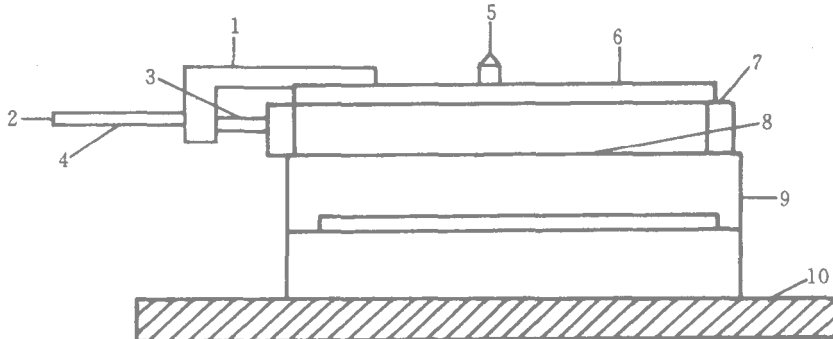


图 2-1 剪切盒构造示意图

1. 栓尾; 2. 剪切力; 3. 固定栓; 4. 托架; 5. 垂直压力;
6. 顶盖; 7. 剪切环; 8. 剪切面; 9. 底座; 10. 支架

假设对剪切面所用的垂直压力为 W 剪切力为 F ，当剪断粉体层使其开始移动时， W 和 F 之间存在如下关系：

$$F = KW + C_i$$

上式为一直线方程，直线的斜率 K 即为粉体的内摩擦系数。实验时，只要测定一组不同垂直压力下所对应的剪切拉力值，即可根据上式通过线性回归的方法计算出粉体的内摩擦系数。

(四) 影响粉体流动性的因素

1. 粒子的大小 一般来说粒子的大小对流动性的影响存在两种情况，粒径较小时，如小于 $100\mu\text{m}$ 流动性不好，当粒径小于 $10\mu\text{m}$ 时，粒子容易相互粘着，发生聚集现象，有时内聚力超过了重力，这时的粒径可称为临界粒径，粉体的流动性极差；当粒径在 $100\sim 200\mu\text{m}$ 之间时，流动性逐步改善；粒径进一步增加，大于 $200\mu\text{m}$ 时，粉粒具有良好的流动性。实际应用中，可通过在细粉中加入适量粗颗粒来改善粉体的流动性，同样对于粒径较大的颗粒，加入少量细粉也可改善其流动性。

2. 粒子的形状 粒子的外观形状不一，可使颗粒具有不同的流动性。一般球形和立方体颗粒的流动性最好，片状、枝状的粒子流动性较差。

3. 粒子的表面性质 粒子的表面粗糙使得粉体的流动性较差，可通过适度提高环境湿度、加入少量润滑剂等办法来提高流动性。

4. 粒子的吸湿性 一般粒子表面都有一定吸湿能力，吸水量较多时，产生表面张力及毛细管力，使粒子间的相互作用增强，流动性变差。通常吸湿量在 12% 以下时，粉粒的休止角随吸水量增加而变大。当吸湿量进一步增加超过 12% 时，粉体的孔隙被水充满而起到润滑作用。

八、稳定性研究

稳定性研究主要考察热、氧气、水分、光等因素的对药物的影响，进而为确定合适的处方工艺、包装和贮存条件提供理论依据。

对于处方前的稳定性实验，较常采用热分析法、薄层色谱 (thin layer chromatography, TLC) 法以及近红外漫反射光谱法等。热分析法主要研究药物在持续升温过程中熔融或分解吸热峰的变化情况，进而对药物的热稳定性作出初步评价；TLC 法虽然准确性和精密度不及高效液相色谱 (high performance liquid chromatography, HPLC) 法，但其仪器设备要求低、简便易行，和 HPLC 法一样能对药物本身及其分解产物同时进行分离测定；漫反射光谱法主要用于研究药物和辅料的相互作用。

在考察药物对氧气和热的稳定性时，通常是将药物的结晶或药物和水混合的样品封存于若干安瓿中，将安瓿封口后置于不同的温度下，可根据具体药物的性质确定研究温度，如 40°C 、 50°C 、 60°C 等，然后按照预先设定的时间对样品进行测定，评价稳定性；考察药物对水分的稳定性，可以将药物放在敞口玻璃皿中，再将玻璃皿置于 $30\%\sim 90\%$ 的相对湿度条件下，定期测定样品的物理变化、水分含量变化以及有无化学降解发生；观察药物对光的敏感性，则是将药物暴露于光强度在 3000Lx 以上的光线下进行测定；若要考察药物在液体中的稳定性，可采用化学动力学方法进行加速实验，至少应选择三个不同的温

度进行实验如 50℃、60℃、70℃，每一温度至少应有 4 个数据点，测定其反应速度常数，根据阿累尼乌斯方程计算活化能，进一步推算药物在室温时的稳定性，实验可以在有氧存在下进行，也可以充氮后进行，还应注意选择合适的溶剂缓冲系统，通常采用 pH 值为 1、2、3、5 和 7.4 的水性溶剂系统，可根据实验结果确定药物在进一步的制剂生产工艺过程中，是否需要避光保存、是否需要加抗氧化剂以及溶液性制剂的最稳定的 pH 值。

九、药物配伍研究

药物配伍研究主要是研究药物和辅料之间的相互作用，为进一步处方设计时选择合适的辅料提供实验依据。一般将药物和各种辅料进行物理混合后，置于密闭防水的容器中，于室温以及 55℃ 硬脂酸、磷酸二氢钙用 40℃ 贮存 2 周，观察其物理变化和稳定性，如有无变色、潮解、结块、液化以及嗅味的改变，有无晶形的改变和分解产物的产生等，热分析技术和色谱分析方法是主要的研究手段。

十、生物药剂学研究

对于药物的处方前研究工作，除了上述与制剂学有关的体外实验以外，还需对药物的生物药剂学特性进行考察，探讨药物在体内的释放、吸收、分布、代谢以及排泄的基本规律。因为一个理想的药物制剂，必须能够在体内迅速释放药物，能够以一定的速度被机体吸收进入体循环，能够被分布到机体的各组织器官，在作用部位达到一定的浓度，并能够将浓度维持一定的时间，所有这些，对于设计理想的药物制剂都是必须的。

药物的吸收研究主要在于选择合适的剂型、晶型以及颗粒度等，如胃肠道不吸收的药物考虑注射或皮肤给药；胃中不稳定的药物考虑肠衣片；药物的晶型或粒度不同，生物利用度可能不一样等。而对于分布、代谢和排泄的研究，主要在于确定药物处方中合适的剂量，对给药途径选择也有一定指导意义。如肝脏代谢，特别是首过代谢作用强的药物应考虑设计非肠道给药剂型或设计前体药物制剂。

第三节 实验设计

在完成上述处方前研究工作，全面掌握了药物的理化性质后，就可以开始进行处方设计和剂型的研究了。通常是先根据文献资料以及处方前研究工作所获得的相关资料，确定剂型、剂量、合适的辅料和制备工艺，进行预试验，然后再开始正式试验。

对于一个处方的设计、辅料的选择以及工艺的确定是否合理，最终制备的产品是否符合设计要求，都有一系列评价方法，需要有相应的质量标准。最常见的有以下一些指标，包括含量及其均匀度、溶出度、崩解时间、硬度、外观、稳定性等。

由于制剂的处方工艺不是一个简单的体系，涉及到的内容较多，包括处方中各种组分及其用量的确定、工艺流程及其每一制备步骤中工艺条件的控制等，影响因素复杂，因此如何通过最少和最有效的试验，找出关键因素及各因素的理想状态，得出最佳处方或工艺，是试验设计所面临的关键问题。目前主要应用一些数学方法进行试验设计，包括正交设计、均匀设计和因子分析等方法，并且还可进一步对试验结果进行优化处理，常见有单