《实用制药新技术丛书》编委会

主 任 委 员　任德权

副主任委员　朱世斌

委　　员（以姓氏笔画为序）

王静康　天津大学　中国工程院　院士

元英进　天津大学化工学院　教授

朱世斌　国家食品药品监督管理局培训中心　教授

任德权　国家食品药品监督管理局　原副局长

刘有皋　北京曙光药业股份有限公司　高级工程师

庄林根　中国医药研究开发中心　研究员

李振声　武汉医药设计院　高级工程师

侯惠民　国家药物制剂工程中心　中国工程院　院士

曹光明　华东中药工程集团有限公司　研究员

本书是中国药学会制药工程专业委员会组织编写的《实用制药新技术丛书》之一。作者在系统总结长期从事药物泡腾剂研究和生产的实践经验基础上，以泡腾片剂为重点，详尽论述了药物泡腾剂的处方设计、工艺布局、生产方法、质量控制、设施设备、各种辅料的选择以及生产中常见问题的解决办法等。是目前我国较系统地论述药物泡腾剂实用技术的第一本专著。

书中收集了近40个药物泡腾剂的组方及工艺技术，这对于开发药物泡腾剂新品种，具有积极的参考价值。

本书有很强的实践性和操作性。可供从事药物制剂产品研究、开发和生产的专业技术人员以及药品生产企业的管理人员阅读，也可作为医药院校药剂学专业老师或学生的参考书。

图书在版编目（CIP）数据

药物泡腾剂技术/赵存梅，朱世斌主编．—北京：化学工业出版社，2006.10
（实用制药新技术丛书）
ISBN 978-7-5025-9407-7

Ⅰ．药… Ⅱ．①赵…②朱… Ⅲ．泡腾剂-生产工艺 Ⅳ．TQ460.6

中国版本图书馆CIP数据核字（2006）第126779号

实用制药新技术丛书②
药物泡腾剂技术
赵存梅　朱世斌　主编
责任编辑：陈燕杰　余晓捷　孙小芳
责任校对：蒋　宇
封面设计：史利平

*

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
（010）64519686
购书传真：（010）64518899
http://www.cip.com.cn

*

新华书店北京发行所经销
北京云浩印刷有限责任公司印刷
三河市前程装订厂装订
开本720mm×1000mm　1/16　印张12¼　字数190千字
2007年1月第1版　2007年1月北京第1次印刷
ISBN 978-7-5025-9407-7
定　价：30.00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

本书编写人员

主　编　赵存梅　朱世斌

编　委　（以姓氏笔画为序）

王少科　王玉琪　王永成　朱世斌

刘　霄　李永岐　李保岐　张红珍

张晓栋　赵存梅　鲁丽婷　蔡　峰

丛 书 序

药品生产技术水平的高低，既是保证药品质量合格的基础，也是制药企业竞争力的核心。近十余年来，我国制药行业一直以年增长两位数的速度持续稳定发展。许多制药企业通过开发、引进新的生产技术和工艺，提高产品质量和研制新品种，既为广大群众生产出更多、更好的药品，也为制药企业的良性发展创造了条件。

但是，我国制药行业的总体技术水平与世界制药先进水平相比，无论在原料药生产中的某些关键环节上，还是在药物制剂生产与新剂型开发上，仍有较大差距。让我国更多的制药企业及时、准确、全面地了解和掌握当今制药领域的新技术和新工艺，对于我国制药行业的持续发展有着极为重要的意义。

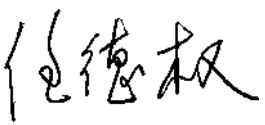
长期以来，国内制药技术方面的图书绝大多数是院校教材，针对制药企业科研、技术人员的实用技术类图书十分有限，已经远远不能满足相关技术人员了解新信息、掌握新技术的需要。为此，中国药学会制药工程专业委员会与化学工业出版社组织了我国第一套系统介绍制药行业各类重要技术的实用型图书——《实用制药新技术丛书》。

这套丛书以“实用、先进”为核心，以技术推广为目的，分别从药物类别、剂型、单元操作等多个角度全面介绍当今制药领域的最新技术成果。每一分册重点介绍一种或一类技术工艺，包括其工艺过程、技术关键、设备设施、应用范围及应用实例等；也有分册针对某一具体剂型的生产技术进行深入地介绍。这些内容对于各类

制药企业、制药科研单位研究人员、工程技术人员、生产管理人员具有重要的参考意义。

丛书各分册的编者都来自全国优秀医药企业和制药科研机构，既有较强理论功底又有丰富实践经验，保证了各分册的实用性和先进性。同时，这套丛书还将随着制药技术的发展而不断推出新的分册。

我真诚希望此丛书能为我国制药工业的进一步发展做出一份贡献！



2006 年 3 月

前　言

泡腾剂是一种既古老又新颖的药物剂型。说它古老，是因为泡腾剂的研制开发始于 20 世纪 40 年代，至今已有半个多世纪的历史。说它新颖，是因为它在近年来有了很大的发展。在给药途径上，已从口服发展到腔道给药；在剂型上，也从片剂发展到栓剂、胶囊剂、散剂、颗粒剂等多种剂型。此外，近年来已有报道将泡腾剂技术用于药物缓控释制剂中，使其成为现代给药技术的一种。

药物泡腾剂是从临床用药的传统主导剂型（如片剂、胶囊剂等固体剂型）中发展而来的特殊制剂。它与普通固体制剂最根本的不同之处，是在药物制剂中增加了一种酸碱系统，也可以称作是泡腾崩解剂，并以特殊技术工艺制备而成。正是这种不同，使药物泡腾剂较传统固体剂型增加了许多优点，如药物溶解释放度高、起效快、生物利用度高、疗效确切、口感佳、顺应性好等优点。近年来，我国药学专家还开发出“附子理中泡腾型渗透泵控释片”，进一步扩展了药物泡腾剂的应用范围，提高了药物泡腾剂的技术含量。

然而，从总体上看，泡腾剂的规模在各剂型中仍比不上传统片剂等一些常规制剂，其品种的发展也较其他剂型少。究其原因，一方面是由于泡腾剂本身对药物种类有一些限制，另一方面是因为泡腾剂的生产成本相对比较高，市场销售价格自然也较贵，加之人们对泡腾剂的了解有限等种种原因，所以目前研发和上市的泡腾剂药品仍然较少，国内生产药物泡腾剂的厂家还不多。但是，随着科技

的进步和医药事业的发展，特别是人们对自我保健的巨大需求，应当看到药物泡腾剂有着相当大的潜力和发展空间。

随着广大群众健康意识的增强，人均医疗消费水平有较快增长。药物泡腾剂以其诸多优势，具有良好的发展潜力。泡腾剂可以满足多种人群对药品消费的需求：泡腾剂有助于中老年人自我保健，自我药疗，预防和治疗疾病；同时泡腾剂自身特点适宜作为针对妇女医疗保健的专用性产品，还可作为儿童医疗保健用药。从经济学角度看，开发泡腾剂具有良好的投入产出比，节省药物运输费用，长期成本收益可观；药物泡腾剂制备工艺相对容易，研发成本相对较低。由此可见，药物泡腾剂发展前景广阔，开发药物泡腾剂大有可为，正当其时。

为此，作者编写了本书。在总结作者长期从事泡腾剂研究和生产的实践经验基础上，收集整理了近 40 种泡腾剂的资料，力求对泡腾剂的处方、工艺、设备、生产、质量和品种等多方面进行系统的论述，借以丰富泡腾剂的内容，推广泡腾剂的技术，特别是推广泡腾剂的实用生产技术，以促进开发、生产出更多更好的泡腾剂新品种，造福人类健康。

此书可供从事泡腾剂产品研制和生产的专业技术人员以及药品生产企业的管理人员使用。也可作为医药院校药剂学专业师生的参考书。

由于时间仓促，编者水平有限，书中不足之处在所难免，欢迎药学界同行及相关专家和读者批评指正。

编　者

2007 年 1 月于北京

目　录

绪论 …… 1

第一章　药物泡腾剂 …… 5
第一节　泡腾片 …… 5
一、泡腾片的分类 …… 5
二、泡腾片的特点 …… 6
三、泡腾片的质量要求 …… 7
四、国内外已上市的泡腾片 …… 7
附　国内外已上市泡腾片说明书两例 …… 8
第二节　其他泡腾剂型和酸碱系统 …… 11
一、泡腾颗粒剂 …… 11
二、泡腾散剂 …… 12
三、泡腾胶囊剂 …… 12
四、泡腾栓剂 …… 12
五、泡腾剂常用酸碱系统 …… 12

第二章　泡腾剂的赋形剂 …… 14
第一节　稀释剂与吸收剂 …… 14
一、概念 …… 14
二、品种 …… 15
第二节　润湿剂与黏合剂 …… 18
一、概念 …… 18
二、品种 …… 19

第三节　崩解剂 …… 29
一、常用崩解剂品种 …… 29
二、泡腾片崩解的作用机制 …… 33
三、影响泡腾片崩解的因素 …… 35
四、崩解剂加入方法 …… 37
第四节　润滑剂 …… 37
一、概念和作用 …… 37
二、润滑剂的加入方法和分类 …… 38
三、常用的润滑剂品种 …… 39
第五节　助流剂 …… 40
一、概念 …… 40
二、品种 …… 40

第三章　泡腾片的处方工艺设计 …… 42
第一节　湿法制粒压片的处方工艺设计 …… 42
一、稀释剂的选择 …… 42
二、黏合剂与润湿剂的选择 …… 43
三、崩解剂的选择 …… 45
四、润滑剂的选择 …… 46
五、片剂的硬度及其影响因素 …… 48
第二节　直接压片处方的工艺设计 …… 53
一、可压性研究 …… 54
二、流动性研究 …… 54
三、润滑性研究 …… 55
四、干法直接压片的缺陷 …… 55

第四章　泡腾片的制备方法及设备 …… 56
第一节　泡腾片的制备方法 …… 56
一、湿法制粒 …… 56
二、其他方法 …… 57
三、泡腾片制备过程应注意的事项 …… 59

第二节　泡腾片的生产过程 …… 59
一、拟订操作规程 …… 60
二、原辅料的准备与预处理 …… 61
三、称量与混合 …… 78
四、制软材及颗粒 …… 81
五、干颗粒压片前处理 …… 96
六、压片 …… 96
七、包装 …… 102

第五章　泡腾片生产的厂房设施 …… 104
第一节　泡腾片生产厂房布置 …… 104
一、车间布置设计的原则 …… 104
二、泡腾片生产工序及区域划分 …… 106
三、泡腾片生产车间布置的要求 …… 108
四、泡腾片生产车间的区域划分平面布置方案实例 …… 110
第二节　泡腾片生产设备的安置 …… 114
一、原辅料的预处理 …… 114
二、原辅料的称量 …… 114
三、泡腾片制粒 …… 115
四、湿颗粒干燥 …… 115
五、整粒与总混 …… 115
六、压片 …… 115
七、内包装 …… 116
八、外包装 …… 116

第六章　泡腾片生产过程中的问题和解决方法 …… 117
一、裂片 …… 117
二、松片 …… 120
三、黏冲 …… 121
四、泡腾片崩解迟缓 …… 121
五、叠片 …… 122

六、片重差异超限 …… 122
七、泡腾片变色或表面出现斑点 …… 123

第七章　药物泡腾剂制备实例 …… 124
一、甲硝唑阴道泡腾片 …… 124
二、替硝唑阴道泡腾片 …… 129
三、塞克硝唑阴道泡腾片 …… 131
四、双唑泰泡腾片 …… 132
五、聚乙二醇在甲硝唑阴道泡腾片中的应用 …… 134
六、复方替硝唑阴道泡腾片 …… 135
七、制霉菌素泡腾片 …… 136
八、复方甲己泡腾片 …… 138
九、阿奇霉素阴道泡腾片 …… 138
十、左氧氟沙星泡腾片 …… 139
十一、维生素 C 泡腾片 …… 140
十二、阿司匹林泡腾片 …… 141
十三、*N*-乙酰半胱氨酸泡腾片 …… 142
十四、布洛芬泡腾片 …… 142
十五、甘菊环烃泡腾片 …… 143
十六、爱德天维泡腾饮片 …… 144
十七、优氯净泡腾消毒片 …… 145
十八、洁尔泡腾消毒片 …… 146
十九、滴霉净泡腾颗粒 …… 147
二十、复方碳酸钙泡腾颗粒 …… 148
二十一、美扑伪麻泡腾颗粒 …… 150
二十二、对乙酰氨基酚泡腾颗粒 …… 151
二十三、氯化钾泡腾颗粒（TPEG） …… 151
二十四、复方蛇床子泡腾栓 …… 152
二十五、复方洛美沙星阴道泡腾栓 …… 153
二十六、复方氟康唑泡腾栓 …… 154
二十七、痔疮泡腾栓 …… 154

二十八、洗必泰痔疮泡腾栓 …… 155
二十九、头孢曲松钠阴道泡腾栓 …… 156
三十、替硝唑泡腾栓 …… 157
三十一、聚维酮碘泡腾栓 …… 158
三十二、盐酸洛美沙星阴道泡腾栓 …… 159
三十三、颈椎病中药泡腾剂 …… 160
三十四、蕨根汁保健泡腾颗粒 …… 161
三十五、乌梅儿童保健泡腾颗粒 …… 163
三十六、大山楂泡腾片 …… 164
三十七、抗病毒泡腾颗粒 …… 165
三十八、地塞米松泡腾胶囊 …… 166
三十九、盐酸雷尼替丁泡腾胶囊 …… 166

附录 《中国药典》2005 年版（二部）制剂通则中有关泡腾剂的剂型 …… 168
参考文献 …… 179

绪　　论

任何一种药物都无法直接应用于患者，必须制成适合于医疗或预防应用的剂型。药物剂型是药品用于临床的最终形态。

随着近年来药剂学的迅速发展，各类剂型及制剂品种增加迅速。《中华人民共和国药典》2005 年版（以下简称《中国药典》）一部收载各类剂型 30 种，制剂品种 564 个，二部收载各类剂型 28 种，制剂品种 1182 个，合计 1746 个药物品种。

由于我国药剂临床需要量大，以及制剂新工艺技术、新设备、新辅料的研发和应用，因此近年来片剂、胶囊剂、颗粒剂、注射剂以及口服液等剂型的产量和质量均有较大提高，药物制剂生产取得了长足发展。为了提高药物的疗效，减少不良反应和药源性疾病，近 20 年来，我国已开发了一些新型给药系统，如缓释剂、控释剂、透皮吸收制剂与靶向给药制剂等。在工业生产上，一批有特色的成药已通过验证，其生产已达到了 GMP 标准和国际市场的基本要求。

与普遍使用的传统剂型相比，泡腾剂是一种相对较新，发展较晚的特殊剂型。从药物剂型传统分类上看，泡腾剂属于传统分类的各类剂型中的特殊剂型，分别列在各个大类剂型中。例如，泡腾片属于片剂中的特殊剂型；泡腾颗粒属于颗粒剂中的特殊剂型；泡腾散属于散剂中的特殊剂型；泡腾胶囊属于胶囊剂中的特殊剂型；泡腾栓则属于栓剂中的特殊剂型等。但是从制剂工艺中必须加入泡腾崩解剂这一共性上说，又可以把以上泡腾片、泡腾颗粒、泡腾散、泡腾胶囊、泡腾栓等统归为泡腾剂。

国际上首次上市的泡腾剂是 1944 年罗氏公司生产的维生素 C 泡腾片。此后，拜耳公司也相继开发生产出阿司匹林泡腾片。从此在世界范围内掀起泡腾剂应用于药品和保健品制剂中的浪潮。

我国最早于 20 世纪 80 年代末至 90 年代初，研制生产出了甲硝唑泡腾片。

紧接着又有复方制剂双唑泰泡腾片问世，并带动了国内一批妇科用泡腾片及清洁消毒用泡腾片的发展。据国家食品药品监督管理局的统计数据表明，目前国内批准的药品泡腾剂已达 97 个。

泡腾剂较普通剂型不同之处在于，其制剂的处方中必须含有泡腾崩解剂。泡腾崩解剂由适宜的辅料与酸碱系统组成。其中的酸系统主要采用有机酸，如枸橼酸、酒石酸或富马酸等，碱系统主要有碱式碳酸盐，如碳酸钠或碳酸氢钠、碳酸氢钾等。当泡腾剂以不同途径给药后，遇体液或水使之湿润，则酸碱系统立即发生中和反应，同时产生大量的二氧化碳气体。这些二氧化碳气体从剂型中逸出，并使泡腾剂形成无数孔洞。使水继续进入泡腾剂，引起酸碱系统连锁的中和反应，产生足够的二氧化碳气体，形成一定压力使整个泡腾剂彻底胀裂崩解，以达到药物溶解释放的目的。在此过程中，由于二氧化碳气体从制剂中剧烈地释放，类似水的沸腾，故称其为泡腾剂。

同时，口服泡腾剂在水中产生的弱碳酸还可起到掩蔽药物不良臭味的效果。待药片完全溶解后即成为略带苏打味的药液，除具有药物功能外，还有与液体碳酸饮料相似的良好口感，特别适宜老人、儿童和吞咽固体剂型困难的人群。

口服泡腾剂具有药物溶解释放度高、起效快、疗效确切、味道好、口感佳、顺应性好等优点；泡腾片遇体液能立即产生大量丰富细腻的泡沫，且泡沫持续时间较长，增加了药物与腔道黏膜的接触，延长了药物作用时间，提高了疗效，而且克服了普通栓剂熔融后易连同药物流失而影响疗效、污染衣物及引起患者不适等缺点。

泡腾剂在国外已被用于非甾体类抗炎药、H_2 受体拮抗剂、抗生素、营养补充剂、无机盐、维生素及微量元素、牙科用药、消毒用药、妇科用药、植物药等药物制剂的生产中。

国内目前已上市或正在研制的泡腾剂型药物也在逐渐增多，但销售比较好的泡腾剂型的药物多以维生素类、妇科炎症局部用药、肛肠局部用药、抗感冒类药物和保健品为主。

1. 维生素类

以维生素 C 泡腾片为主，泡腾片剂型的维生素 C 一般比较受儿童、青少年的喜爱，其口感、色泽以及泡腾片类似新打开汽水的溶解过程，给人带来一种愉快的感受。许多医生都推荐维生素 C 泡腾片为儿童感冒用辅助药物，儿

童家长也很青睐。在防治非典型性肺炎过程中，维生素C泡腾片曾一度热销，名列许多大城市销售榜前列。有资料表明，虽然其价格远高于普通片剂，但维生素C泡腾片仍受到许多城市消费者的青睐。

2. 妇科用药

由滴虫、厌氧菌、霉菌和其他细菌感染引起的妇科阴道炎和非特异性阴道炎均有较高的发病率，约占妇科常见病的80%以上。由于妇女阴道的生理特点，这些疾病的复发率相当高。国内目前妇科用泡腾剂已有数种，如陕西金方药业公司生产的双唑泰泡腾片为目前妇科炎症用药的有效主导产品，其主要成分为甲硝唑、克霉唑、醋酸氯己定，能对上述病原微生物引起的阴道炎或非特异性阴道炎产生针对性的治疗作用。

阴道炎泡腾片在妇科局部用药中具有崩解释药快、起效快、局部药物有效浓度高、吸收完全、不损伤黏膜、不污染衣物、使用方便卫生、给药后不影响正常工作等特点。而且溶解速度比普通栓剂快，吸收比普通栓剂完全。经研究发现中西药结合的复方泡腾片疗效优于纯中药。

3. 感冒用药

市场上感冒药种类较多，剂型多样，产品诉求各不相同，竞争非常激烈。而目前采用泡腾剂型的感冒药品种还比较少。

拜耳公司生产的阿司匹林泡腾片是较早采用泡腾片制剂的抗感冒类药物，此后国内已有大量仿制品。目前应用比较普遍的有对乙酰氨基酚泡腾片等，但国内还没有形成优势品牌。因此，研制开发泡腾剂型的感冒药品具有很大的发展空间。

中成药在我国感冒药销售市场上优势明显，而泡腾制剂则是中药剂型现代化可优先选择的剂型之一。2003年在非典型性肺炎流行期间销售较好的清开灵泡腾片，以及近期同仁堂推出的中药抗感泡腾片，均显示出较好的市场前景。可见泡腾片将对我国中药现代化的进程有所助益。

4. 保健品

在保健品市场中，泡腾剂产品除维生素类和补钙剂类泡腾剂销量相对较大外，在其他各类保健品中所占比例仍较小。而作为保健品的维生素和补钙剂类泡腾剂，正与同类药品的其他剂型展开竞争。目前，泡腾剂型的研制开始表现出向其他保健品，如茶、枸杞等品种扩展的趋势，并向消除疲劳、增强免疫力、抗衰老等保健功能方面的相关产品延伸。保健品用泡腾剂型较少，且主要

产品与同类药品功能重复。国内可采用泡腾剂型开发保健类产品，并以此为基础向其他复合功能性产品发展，是很有必要的。

中草药作为我国历史悠久的传统药物，在预防、治疗各种疾病和提高人们健康水平方面起着举足轻重的作用。目前中草药已被全世界不少国家逐渐接受并应用，故此在传统中药剂型的基础上，开发中草药泡腾剂潜力很大，前景广阔。

目前，我国泡腾剂市场具有数亿元的销量，且市场的增长空间仍很巨大。据专家预测，随着应用领域的不断拓宽，泡腾剂在药品市场、食品市场将以每年超过20%的速度增长。所以，开发泡腾剂型的药品和保健品正当其时。

第一章　药物泡腾剂

第一节　泡　腾　片

泡腾片属于片剂中的一种特殊剂型，是药物与适宜的辅料及酸碱系统（泡腾崩解剂）以特殊技术工艺制备软材，再制备颗粒，经颗粒烘干、整粒，最后压制而成的片剂（也有个别药物采用粉末直接压片或干法制粒压片）。泡腾片通常为直径 12mm 以上的圆片或直径为 10～20mm 的椭圆异形片，含有 20%～50%的有效成分。泡腾片遇体液或水，其中的酸和碱起化学反应产生二氧化碳气体而使泡腾片泡腾崩解，溶解释药，并形成泡沫。起初在药片表面浅层发生中和反应，产生的二氧化碳气体逸出使其形成很多孔洞，以利于水分深入片心内层，使酸碱系统继续反应产生大量二氧化碳。一方面形成一定的压力，令其他崩解剂膨胀使药片胀裂，另一方面二氧化碳气体逸出，有利于水分继续进入片心，促使整个药片在较短时间内泡腾崩解、溶解释药。

一、泡腾片的分类

1. 口服泡腾片

使用方法为按儿童或成人剂量投入一片或数片口服泡腾片于一杯水中，待泡腾片崩解后搅拌均匀后饮用。

泡腾片特别适用于儿童、老年人和不能吞服固体制剂的患者。溶液剂虽然服用方便、药物起效迅速、生物利用度高，但不易携带。因此可根据临床的特殊需要，将药物制成泡腾片剂型，溶于水中口服，以替代口服液。

营养素类如维生素 C 泡腾片，比较受儿童、青少年所喜欢。其口感、色泽以及泡腾溶解的过程类似打开的汽水饮料，给人带来一种愉快的感受。