

药剂学复习

无星标 —— 了解

🌟 —— 掌握

💎 —— 重点掌握

药剂学复习

固体制剂

粉体学

- 🌟 微粉学概念、粉体特性、意义、测定
- 💎 粉体的粒度、分布、流动性表示方法
- 💎 粉体在药剂中的应用

散剂

- 散剂定义、质量检查 powder
- 🌟 散剂的特点
- 💎 散剂的制法、混合过程中问题的解决

胶囊剂

- 胶囊剂分类、包装、特殊胶囊剂
- 🌟 软硬胶囊剂特点、不宜制成胶囊的药物、质量要求
- 💎 胶囊剂特点、软硬胶囊剂制法

颗粒剂

- 颗粒剂质量检查
- 🌟 颗粒剂定义、特点、制法

固体分散剂

- 固体分散剂载体材料
- 🌟 固体分散体速效/缓效远离、制备方法
- 💎 固体分散体类型、特点

丸剂

- 丸剂包装、储藏、质量检查、包衣
- 🌟 丸剂制法
- 💎 各类丸剂特点

片剂 tablets

- 片剂的分类、应用、片剂的包装和贮藏
- 🌟 片剂赋形剂的定义、类型及作用原理
- 💎 片剂的特点、片剂的制法
- 🌟 包衣的目的、种类与要求
- 🌟 包衣的方法和设备
- 🌟 包衣的物料与工序
- 🌟 片剂的质量检查

外用膏剂

- 膏剂的分类、眼膏剂、糊剂与凝胶剂

软膏剂的质量评价

🌟 软膏剂的基质

🌟 橡胶硬膏的组成、基质

🌟 膜剂、涂膜剂的特点、制法

💎 重点掌握软膏剂的特点、制备

栓剂

栓剂种类、发展

栓剂的包装 & 储藏、质量评定、特殊栓剂

🌟 栓剂种药物直肠吸收途径 & 影响因素

🌟 栓剂基质的种类、特点

💎 栓剂的作用特点

💎 栓剂的制法

气体制剂

气雾剂质量检查

🌟 肺部吸收机理

🌟 气雾剂分类 & 组成

🌟 抛射剂分类、特点

💎 气雾剂的制法

其他气压制剂的定义、特点

🌟 粉雾剂的定义、特点

浸出药剂

煎膏剂特点、制法

浸提设备

浸出药剂的质量控制

浸出容积 & 浸出辅助剂

🌟 浸提影响因素

🌟 药材成分 & 疗效

💎 浸提原理、浸出药剂概念、特点、种类

🌟 常用浸提方法 & 特点

🌟 常用浸出制剂的特点、制法

缓释、控释、迟释制剂

各类缓/控释制剂设计、辅料

💎 迟释剂含义、缓/控释含义、差异特点

🌟 各类缓/控释制剂含义、特点、制法

💎 缓/控释制剂释药原理 & 方法

靶向制剂

靶向制剂 & 靶向性评价

🌟 靶向含义

🌟 靶向制剂类型 & 特点

💎 靶向制剂的定义、特点

脂质体的制备

靶向性的原理

微囊 & 前体药物制备

提高脂质体靶向性的途径（修饰）

🌟 微囊、微球的结构

🌟 脂质体对包封药物的吸收

💎 脂质体、微粒、前体药物定义、结构、特点、应用

包合物

包合物分类

环糊精包合药物的状态

环糊精包合作用特点

环糊精衍生物

环糊精包合物的验证 & 制备

🌟 环糊精包合物的定义、结构

💎 环糊精包合物的应用

经皮吸收制剂

药物在基质中的释放

TDDS种类、释药速率 & 制备工艺、新进展

🌟 透皮吸收促进剂定义 & 应用

🌟 药物透皮吸收原理 & 影响因素

💎 TDDS定义、特点

生物技术药物制剂

生物技术药物 & 制剂发展前景

🌟 生物技术药物定义、基本概念

🌟 生物技术药物制剂的处方 & 工艺

💎 生物技术药物的结构特点 & 性质

💎 生物技术药物新的给药系统

大题知识点

处方分析

填充剂 / 稀释剂

润湿剂

粘合剂

崩解剂

润滑剂

肠溶性胶囊

增塑剂

遮光剂

软膏剂-油脂性

软膏剂-水溶性

软膏剂-乳状型

常用乳化剂

眼膏剂

湿法制粒工艺流程

主药为何分别制粒

片剂崩解剂加入方法

滑石粉中为何加石蜡

混悬剂

如何提升混悬剂稳定性

固体制剂

粉体学

研究内容：研究粉体基本性质/应用的科学

🌟 微粉学概念、粉体特性、意义、测定

- 粉体是具有各种形状的固体粒子的集合体
- $100\mu m$ 以下为粉 以上为粒
- 粉体属于固体分散在空气中形成的粗分散体系

粉体的特殊性：

- 具有和液体类似的界面和流动性
- 具有和气体类似的压缩性
- 在外力作用下可以变形 形成坚固的压缩体 具备抗变能力

💎 粉体的粒度、分布、流动性表示方法

粒径是决定粉体其他性质的最基本性质

表示方法：

1 几何学粒径（几何学尺寸定义的粒子径 如：长宽高

2 筛分径

粒子通过粗筛网留在细筛网时 粗细筛网筛孔直径算数/几何平均值

算数平均值 $\frac{a+b}{2}$

几何平均值 \sqrt{ab}

3 有效径

和粒子在液相中相同沉降速度的球的直径

Stokes公式

$$D_{sk} = \sqrt{\frac{18\eta h}{(\rho_p - \rho_1)gt}}$$

$$V_0 = \frac{(\rho_T - \rho_0)gd^2}{18\mu}$$

η 液相粘度

ρ_p, ρ_1 分别为被测粒子和液相密度

h 等速沉降距离

t 为沉降时间

4 比表面积等价径

与粒子具有相同比表面积的球的直径

仅能获得平均径 不能获得粒度分布

$$D_{sv} = \frac{\phi^6}{S_w \rho}$$

S_w 重量比表面积 (比表面积是指单位质量物料所具有的总面积 单位是 $\frac{m^2}{g}$)

ρ 粒子密度

ϕ 粒子形状系数 球体时为6

5 空气动力学相当径

与不规则粒子拥有相同空气动力学行为的单位密度球体的直径

测定方法:

1 显微镜法 (直接观察)

2 筛分法 (分样筛)

3 沉降法 (吸管法/沉降天平法 用于不溶性物料)

4 库尔特计数法 (电信号 用于不溶性物料)

5 激光衍射/散射法

6 比表面积法 (气体吸附法/透过法)

粒径分布反应粉体中不同粒径大小的粒子的分布情况

粉体比表面积

- $\frac{m^2}{g}$
- 比表面积越大 吸附能力越强
- 测定比表面积用: 气体吸附法/气体透过法

粉体的密度

密度的定义

1 真密度 (真实密度 除去所有空隙)

液浸法: 用液体置换法求得粉体真体积

压力比较法

$$\rho = \frac{W}{V_{\infty}}$$

2 颗粒密度 (粒子本身的密度 除去粒子间空隙)

$$\rho = \frac{W}{(V_{\infty} + V_1)}$$

3 堆密度（单位容积粉体的质量 包括空隙）

量筒法：测定粉体堆体积

$$\rho = \frac{W}{(V_{\infty} + V_1 + V_2)} = \frac{W}{V}$$

空隙率

$$\delta_{\text{总}} = \frac{V - V_t}{V} = 1 - \frac{V_t}{V} = 1 - \frac{\rho_b}{\rho_t}$$

V 为粉体体积 V_t 为粉体真体积（一般片剂空隙率在5%~35%）

流动性

与粒子间的作用力、粒度、粒度分度、粒子形态、表面摩擦力等因素有关

可用休止角、流出速度、压缩度来衡量

休止角 (angle of repose)

静止状态粉体堆集体表面和水平面的夹角

$$\tan\theta = \frac{h}{r}$$

$\theta \leq 30^\circ$ 流动性好

$\theta \leq 40^\circ$ 流动性尚可

休止角↓——流动性↑

流出速度

粉体从一定孔径流出的速度

速度↑——流动性↑

压缩度

在量筒中测定最松堆体积，最紧堆体积，计算最松堆密度 ρ_0 与最紧堆密度 ρ_f

$$C = \frac{\rho_f - \rho_0}{\rho_f} * 100$$

压缩度的大小反映粉体的凝聚性、松软状态

≤ 20 流动性较好

40%~50% 流动性差

改善粉体流动性方法

1 增大粒径（减小附着力+凝聚力）

2 改善粒子形态和表面粗糙度（表面粗糙↓——流动性↑）

3 改善表面作用力（降低摩擦力 减小静电作用 干燥减小粒子间粘着力）

4 加助流剂（减小粒子间的凝聚力 减小表面的粗糙性 改善流动性

5 改变过程条件（加振动装置

吸湿性

临界相对湿度 CRH：吸湿量开始急剧增加的相对湿度

水溶性药物的**固有特征** 是吸湿性大小的**衡量指标**

两种水溶性物质的混合物的吸湿性更强 ($CRH_{AB} = CRH_A * CRH_B$)

吸湿性没有临界点 混合物的吸湿性具有加和性

湿润性

固体界面由固-气界面变为固-液界面的现象

润湿性用接触角 θ 表示

$\theta = 0^\circ$ 完全湿润

$\theta = 180^\circ$ 完全不湿润

接触角越小润湿性越小

接触角测定方法：将粉体压缩成平面，水平放置后滴上液滴直接由量角器测定

粉体理化特性对制剂工艺对影响

1 对混合的影响

- 粒子大，粒子数不多，不易混匀
- 粉体的密度差异、粒子形态差异可影响混匀
- 粉粒的含水量对混合有影响

2 对分剂量的影响

- 散剂、颗粒剂、胶囊剂、片剂的生产，一般都是按容积分剂量
- 流动性越好其分剂量的准确性越高

3 对可压性的影响

晶型与片剂成型的难易有关

立方晶体可直接压片

鳞片、针状结晶因流动性不好不能直接压片

用结晶直接压片，结晶粒子校，表面积大，接触面积大，结合力强，压出的片子硬度大

4 对片剂崩解的影响

片剂的孔隙径、孔隙率及润湿性对片剂的崩解及药物的溶出有重要的影响

粉体在药剂中的应用

- 粒子小 比表面积大 溶解性能好 改善疗效（粒子↓—— C_{max} ↑）
- 控制粒子大小 ——控制表面积大小——缓释作用（粒子↑——作用时间更长）
- 药物崩解、溶出与湿润性有关（疏水性较强的药物应在减小粒径的同时加适当的润湿剂以改善其湿润性）
- 稳定性：粒子大小对混悬剂沉降的影响+粒子分布均匀可防止结块和粒子变粗
- 安全性：注射用混悬剂 若粒子太大会引起静脉栓塞

散剂

散剂定义、质量检查 powder

散剂：药物与适宜的辅料经粉碎、均匀混合制成的干燥粉末状制剂

粒度要求：口服细粉，儿童及局部最细粉，**眼用过9号筛**

均匀度：纸上压平——色泽均匀 无花纹色斑

干燥失重：≤ 2.0%

水分：≤ 9.0%

装量差异：单剂量多剂量装量差异限度不超过规定

无菌：烧伤用 应该无菌

微生物限度

★散剂的特点

- 1 粒径小、比表面积大、易分散、起效快
- 2 外用散剂覆盖面积大，同时发挥保护/收敛作用
- 3 贮存、运输、携带方便
- 4 制作工艺简单、易控制剂量、便于婴儿服用
- 5 分散度大 易吸湿 接触面大易产生刺激性

💎散剂的制法、混合过程中问题的解决

制备流程：

物料 → 粉碎 → 过筛^{辅料} → 混合 → 分剂量 → 质量检查 → 包装 → 散剂

- 1 粉碎
- 2 筛分
- 3 混合

- 倍散：小剂量剧毒药添加一定量的填充剂制成稀释散
- 常见稀释剂：乳糖、糖粉、淀粉、糊精.....
- 各组分混合比例：相当
- 密度与粒度：相近
- 粘附性带电性：量大/不易吸附者垫底，加表面活性剂或润滑剂抗静电
- 含液体/易吸湿成分：现用固体/吸收剂吸收液体再混合
- 低共熔混合物（其凝固点显著低于各个组分纯物质的熔点）：先和其他成分混合，再混合

4 分剂量、包装储存

- 容量法分剂量
- 不透性包材包装+密闭储存

胶囊剂

药物或与适宜辅料填充于空心硬胶囊或者密封于软质囊材中制成的固体制剂

胶囊剂分类、包装、特殊胶囊剂

硬胶囊

软胶囊

按照用途分类：肠溶胶囊、结肠靶向胶囊剂

密封性能好的玻璃容器、透湿系数小的塑料容器和泡罩式包装， $\leq 30^{\circ}C$ 密封收藏

🌟 软硬胶囊剂特点、不宜制成胶囊的药物、质量要求

特点：

- 1 掩盖不良气味，增加顺应性
- 2 提升药物稳定性，且药物在体内起效快
- 3 液态药物固体急性化
- 4 可延缓、控制或定位释放药物

不宜制成胶囊：

- 1 水溶液/稀乙醇（能溶化囊壁）
- 2 风化药物（可使得胶囊软化）、潮解药物（可使得胶囊过分干燥而变脆）
- 3 易溶的刺激性较强的药物（可造成局部高浓度）

质量检查：

- 1 外观：整洁 无破裂 无异臭
- 2 水分： $\leq 9.0\%$

3 装量差异

4 崩解时限

硬胶囊 30min 软胶囊 60min

💎 胶囊剂特点、软硬胶囊剂制法

硬胶囊大小：000，00，0~5号 号码越小型号越大（常用0~3号）

软胶囊剂：压制法 ➡ 有缝胶丸 滴制法 ➡ 无缝胶丸

主要口服，也有类似栓剂的直肠给药等等

硬胶囊制备：明胶（骨明胶+皮明胶）

⬆️ 韧性可塑性——增塑剂：甘油、山梨醇、CMC-Na、HPC

⬇️ 流动性、⬆️ 胶动力——增稠剂：琼脂

光敏药物——遮光剂：二氧化钛

美观——着色剂

防止霉变——防腐剂：羟苯酯类

溶胶→蘸胶（制胚）→干燥→拔壳→切割→整理

（若流动性差，需要加一定的稀释剂、润滑剂）

软胶囊制备：

囊壁：明胶+增塑剂+水

常用增塑剂：甘油、山梨醇

内容物禁忌：

液体含水量≤5%

挥发性小分子有机物（乙醇、丙酮、酸、酯）可软化/溶解囊壁

醛类可使明胶变性

pH 2.5~7.5 避免明胶水解

O/W乳剂内容物与囊壁接触后会失水使乳剂破裂

常用分散介质：植物油/PEG-400

软胶囊剂制备：滴制法、压制法

颗粒剂

颗粒剂质量检查

筛分法检查

干燥失重 $\leq 2.0\%$

水分 $\leq 8.0\%$

溶化性：加热水 5min 应全部溶化

装量差异

卫生

★ 颗粒剂定义、特点、制法

指药物与适宜辅料制成的最有一定粒度的颗粒状制剂

分类：1 可溶性 2 混悬性 3 泡腾性

特点：颗粒剂 vs 散剂

- 1 飞散性、附着性、团聚性、吸湿性等较小
- 2 多成分混合制粒可防止成分等离析
- 3 储存方便
- 4 可包衣（具有 防潮性、缓释型、肠溶性.....

物料 → 粉碎 → 过筛^{辅料} → 混合 → 制软材 → 制粒 → 干燥 → 整粒 → 质量检查 → 分剂量 → 颗粒剂

- 1 粉碎
- 2 过筛
- 3 混合
- 4 辅料

水溶性颗粒剂：糖分、糊精

醇溶性颗粒剂：糖分

混悬性颗粒剂：热敏性、挥发性、贵重药.....药材细粉

泡腾性颗粒剂：枸橼酸、酒石酸、碳酸氢钠、碳酸钠

含挥发性成分： β 环糊精 包衣（增加稳定性

- 5 制颗粒
- 6 干燥
- 7 整粒（再过一次筛使颗粒均匀+挥发油包合物加入

8 分剂量、包装

不宜透气、透湿的包材（复合铝、铝箔）

泡腾性颗粒剂制粒时浸膏分两份：酸性颗粒+碱性颗粒 → 分别干燥 → 整粒 → 包装

特别注意控制含水量

固体分散剂

固体分散剂载体材料

固体分散体（solid dispersion）：

药物高度分散在适宜的载体材料中形成的一种固态物质

🌟 固体分散体速效/缓效远离、制备方法

1 熔融法：

药物+载体 $\xrightarrow{\text{熔融}}$ 混匀 $\xrightarrow{\text{冷却}}$ 固体

2 溶剂法：

药物+载体 $\xrightarrow[\text{有机溶剂}]{\text{溶解}}$ 除去溶剂 $\xrightarrow{\text{冷却}}$ 固体

3 溶剂-熔融法：

药物溶于少量有机溶剂，再与熔化的载体均匀混合，蒸去有机溶剂，冷却固化后得到

4 喷雾包埋法：

药物和载体溶于溶媒中，然后喷雾干燥

常用载体：甲基纤维素、PVP、半乳糖、甘露糖.....

速释原理：

1 分散态

- 分子状态分散
- 胶体溶液、无定形和微晶等状态分散

2 载体材料对药物溶出促进作用

- 提高药物溶出度
- 对药物有抑晶性
- 保证了药物对高度分散性
- 提高药物的润湿性

缓释原理：

- 疏水/脂质类载体材料，制成的固体分散体有缓释分散体

- 载体形成的网状骨架结构，药物以分子或微晶状态分散于骨架内，药物的溶出沿载体材料的网状骨架扩散，所以释放缓慢

固体分散体类型、特点

类型：

1 按释药性能分类：

- 速释型（亲水性载体PEG 改善难溶性药物的润湿性 加快溶出速率 提高生物利用度
- 缓释、控释型（脂溶性/不亲水载体制成 机制类似缓释/控释制剂
- 肠溶性固体分散体（肠溶性物质CAP作为载体

2 按分散状态分类

- 简单低共熔物
- 固体溶液（药物溶解于熔融的载体中冷却固化 呈分子状态分散
- 共沉淀物（药物以分子形式不规则分散在无定形载体中形成的一种固体分散体类型 常用载体为PVP等多羟基化合物 如碘伏

特点：

1 提高难溶性药物的溶出速度、溶解度，提高药物的吸收和生物利用度

2 作为中间体，制备药物的速释、缓释或肠溶制剂

3 液体药物固体化

4 使药物稳定、遮蔽苦味

缺点：

1 载药量小

2 贮存过程中可老化，溶出速度变慢

3 工业化生产困难

常用载体材料：

- 无毒 无刺激性
- 不与药物发生反应
- 能使药物得到最佳分散状态/缓释效果
- 适宜的理化性质，易于制备固体分散体
- 价格低廉易得

分类：

1 水溶性

载体：

PEG类、聚维酮类（PVP类）、有机酸类（枸橼酸、酒石酸）、表面活性剂（聚氧乙烯类，如泊洛沙姆）、糖类和醇类（蔗糖、甘露醇、木糖醇、山梨醇）、其他（尿素等）

2 难溶性

水不溶性载体（缓释、控释）：

乙基纤维素、含季铵基的聚丙烯酸树脂类、脂质类（胆固醇）

3 肠溶性

载体：

纤维素类、聚丙烯酸树脂类

丸剂

丸剂包装、储藏、质量检查、包衣

★ 丸剂制法

1 滴丸剂

基质&冷凝剂的选择 → 基质的制备与药物的加入 → 保温脱气 → 滴制 → 冷凝成丸 → 除冷凝剂 → 干燥 → 质检 → 包装

基质：保持形状，可以利用基质自身特性，增加药物溶解度和溶解速度或者使制剂缓释长效

基质不与主药发生作用，不影响疗效和检测；熔点较低，遇冷可以凝固成固体

水溶性基质：泊洛沙姆、甘油明胶、PEG

脂溶性基质：硬脂酸、氢化植物油

冷凝液：影响成品外观、形状，影响药物在基质中分散状态

冷凝液不溶解主药和基质；密度和液滴密度相近不可相等，使滴丸在冷凝液中缓慢下沉上浮，充分凝固，丸形圆整

水溶性基质冷凝液：液状石蜡、植物油、硅油

脂溶性基质冷凝液：水、乙醇溶液

质量检查：

- 丸重
- 圆整度

💎 各类丸剂特点

1 滴丸剂

药物和适宜的基质加热熔融混匀，滴入不相混溶的冷凝液中制成的球形或类球形制剂

特点：

- 设备简单，操作方便
- 易于控制，质量稳定，剂量准确
- 可使液态药物固体化
- 吸收迅速、生物利用度高
- 多种给药途径，除口服外还可以耳用、眼用

片剂 tablets

指药物与辅料压制而成的圆形或异形的片状固体制剂

片剂的分类、应用、片剂的包装和贮藏

分类：

1 口服用

普通片、包衣片（糖衣片、肠溶衣片）、泡腾片、咀嚼片.....

2 口腔用

舌下片、口含片.....

3 外用片剂

可溶片、阴道片.....

包装：瓶子（玻璃/塑料）；泡罩式包装（PVC/铝箔）；双铝塑

🌟 片剂赋形剂的定义、类型及作用原理

常用辅料：

1 稀释剂/填充剂

淀粉、糖分、糊精、乳糖、预胶化淀粉、MCC（微晶纤维素）、无机盐类（碳酸钙）、糖醇类（甘露醇、山梨醇）

2 润湿剂&粘合剂

润湿剂：本身无粘性，诱发代制物料的黏性，以利于制粒的液体

水、乙醇

粘合剂：对无粘性或者黏性不足的物料给予黏性，从而使物料聚结成粒的辅料

淀粉浆（淀粉在水中受热后糊化）、高分子化合物的水或者醇溶液（HPC、CMC-Na）

3 崩解剂

促使片剂在胃肠液中迅速裂成细小颗粒的辅料

消除因粘合剂/高度压缩而产生的结合力，从而使片剂在水中瓦解

崩解剂作用机理：

- 毛细管作用
- 膨胀作用（自身吸水膨胀性很强）
- 润湿热（水中溶解时产热→片剂内部空气膨胀）
- 产气作用（化学反应产生气体）

常用崩解剂：

- 干淀粉
- 羟甲基淀粉钠 CMS-Na
- 低取代羟丙基纤维素 L-HPC
- 泡腾崩解剂（碳酸氢钠 & 枸橼酸）

崩解剂加入方法：

- 外加法：制粒后加入，崩解在颗粒间
- 内加法：制粒前加入，崩解在颗粒内
- 内外加法：都有

4 润滑剂（助流剂、抗黏剂、润滑剂）

助流剂：降低颗粒间摩擦力，改善粉体流动性，减少重量差异

抗黏剂：防止压片时物料黏附于冲压机表面，使片剂表面光洁

润滑剂：降低物料与模具的摩擦力，保证压片时应力分布均匀，使推片顺利

润滑剂作用原理：

- 改善粒子表面的静电分布
- 改善粒子表面的粗糙度
- 改善气体的选择性吸附，减弱粒子间的范德华力

粒径小、表面积大效果好

常用润滑剂：

硬脂酸镁、微粉硅胶、滑石粉

物料具备三大要素：

1 流动性好

2 压缩成形性好

3 润滑性好

片剂的特点、片剂的制法

特点：

1 剂量准确，服用方便

- 2 物理、化学稳定性好
- 3 运输、携带方便
- 4 生产的自动化程度高，成本低
- 5 可制成不同类型的片剂，满足临床需求
- 6 儿童、昏迷病人不宜吞服
- 7 制备技术要求高

制备方法：

制粒压片法：湿法制粒压片法、干法治理压片法

直接压片法：直接粉末（结晶）压片法、半干式颗粒（空白颗粒）压片法

压片机：单冲压片机、旋转压片机

湿法制粒压片法：

（主药+辅料）→ 粉碎 → 过筛 → 混合 ^{粘合剂} → 造粒 → 干燥 → 整粒 ^{润滑剂} → 混合 → 压片

优点：1 粒子压缩成形性好 2 粒度均匀 3 耐磨性强

缺点：不适合热敏、湿敏、易溶性药物制粒

干法制粒压片法：

（主药+辅料）→ 粉碎 → 过筛 → 混合 → 压块 → 粉碎 → 整粒 ^{润滑剂} → 混合 → 压片

常用的干黏合剂有MC、HMPC、MCC

用于遇水易分解的药物

直接压片法：

（主药+辅料）→ 粉碎 → 过筛 → 混合 ^{润滑剂} → 混合 → 压片

把药物粉末与辅料混匀进行压片的方法

适用于湿热不稳定的药物；但是对粉末的流动性、可压性要求较高

半干式颗粒压片法：

主药 → 粉碎 → 过筛 → 混合 ^{润滑剂} → 混合 ^{润滑剂} → 混合 ^{辅料颗粒} → 压片

把药物粉末与辅料混匀进行压片的方法

适用于湿热不稳定的药物；但是对粉末的流动性、可压性要求较高

- 1 物料的压缩特性

塑形变形、弹性变形

2 药物的熔点及结晶形态

熔点低有利于“固体桥”形成

立方晶堆成性好，鳞片易产生裂片，树枝状易于成型但流动性差

3 黏合剂和润滑剂

黏合剂增强颗粒间的结合力，易于成形

常用的润滑剂为疏水性物质，降低片剂的湿润性

4 水分

适量水分有利于颗粒在压缩是使颗粒易于变形并结合成形

5 压力

压力↑，结合力↑，硬度↑

压力过大时破坏结合力，硬度下降，甚至出现裂片

制备过程中可能发生的问题&措施：

1 裂片

选塑性好的辅料；制粒；适宜的压片机和操作参数

2 松片

片剂硬度不够；黏性差，压力小

3 黏冲

片剂表面被冲头黏去/侧边粗糙

含水量大；润滑剂不当/不足；冲头不光

4 片重差异超限

流动性差；粒度相差大；饲料不稳；刮粉器吻合差

5 崩解迟缓

压力过大；可溶性成分溶解堵住毛细孔；结合力过强；崩解剂差

6 溶出超限

不崩；颗粒过硬；药物溶解度差

7 含量不均匀

混合不均匀；可溶性成分干燥时迁移

🌟 包衣的目的、种类与要求

在片剂表面包以适宜材料的过程包衣

方式：糖包衣、薄膜包衣、压制包衣.....

包衣的目的：

- 1 遮盖不良气味，提高顺应性
- 2 防潮、避光、隔氧、提高稳定性
- 3 防止药物的配伍变化
- 4 改变药物释放的位置及速度
- 5 表面光洁，改善片剂外观
- 6 不同色的包衣，便于识别

🌟 包衣的方法和设备

薄膜包衣工艺：有机溶剂包衣法、水分散体乳胶包衣法

转动片芯 → (喷包衣液 → 干燥) 重复多次 → 固化 → 干燥 → 薄膜衣片

薄膜包衣材料：

1 高分子材料

普通型：MC、HPMC、HEC、HPC

缓释型：甲基丙烯酸酯共聚物、EC

肠溶型：胃酸中不溶解，肠液中溶解（CAP、HPMCP）

2 增塑剂

高分子薄膜更具顺应性

纤维素衣材：甘油、丙二醇、PEG

脂肪族非极性聚合物：椰子油、蓖麻油、液体石蜡.....

3 释放速度调节剂

EC薄膜衣：土温、司盘、HPMC

甲基丙烯酸酯薄膜衣：黄原胶

4 固体物料和色料

包衣过程中，加入固体粉末可以防止颗粒或者片剂粘连

聚丙烯酸酯：滑石粉、硬脂酸镁

EC：焦态二氧化硅

包衣设备：

- 1 倾斜包衣锅 & 埋管包衣锅（糖包衣、薄膜包衣、肠溶包衣）

2 水平锅包衣（糖包衣、薄膜包衣

3 转动包衣

4 流化包衣

★ 包衣的物料与工序

片芯——包隔离层——包粉衣层——包糖衣层——包有色糖衣层——打光

1 包防水层（隔离层；材料：CAP.....）

2 包粉衣层（消除片剂的棱角；材料：糖浆、滑石粉）

3 包糖衣层（使表面光滑平整、细腻坚实）

4 包色衣层（色浆由浅至深）

5 打光（增加片剂的光泽和表面的疏水性；虫蜡粉）

★ 片剂的质量检查

压片片重的计算：
$$\text{片重} = \frac{\text{每片含主药量（标示量）}}{\text{颗粒中主药的百分含量（实测值）}}$$

- 外观：光泽均匀、光洁
- 片重差异
- 硬度/脆碎度 $\leq 1\%$
- 崩解时限：普15 肠120
- 溶出度/释放度
- 含量均匀度小的检查每片重含量偏离标示量程度

外用膏剂

抗氧化剂：水溶性、油溶性、金属离子络合剂

防腐剂：醇、酸、酚、季铵盐

保湿剂：多元醇

吸收促进剂

膏剂的分类、眼膏剂、糊剂与凝胶剂

分类：

软膏剂（ointments）（溶液型、混悬性

药物与油脂型或者水溶性基质混合制成的由一定稠度的均匀半固体外用制剂

乳膏剂（creams）：（O/W（雪花膏）或者 W/O（冷霜）

常用油相：硬脂酸、石蜡、蜂蜡、凡士林、植物油.....

乳化剂：

皂类：HLB 15~18

脂肪醇硫酸钠类：十二烷基硫酸钠

高级脂肪醇/多元醇酯类：司盘、土温、硬脂酸甘油酯（辅助乳化剂）

聚氧乙烯衍生物

特点：稠度适宜容易涂布；能与水或油混合，易于清洗；促进药物的经皮渗透，对皮肤正常生理影响较小

药物溶解或分散在乳剂型基质中形成的均匀的半固体外用制剂

组成：油相+水相+乳化剂

糊剂（pastes）：

大量固体粉末均匀分散在适宜的基质中所组成的半固体外用制剂

软膏剂的质量评价

- 1 外观良好，均匀、细腻，涂后无粗糙感
- 2 适当的黏稠性，易于涂布切不溶化，黏稠性很少受外部环境变化的影响
- 3 性质稳定，无酸败、臭味、变色、变硬及油水分离/分层
- 4 安全，无皮肤刺激性、过敏性及其他不良反应
- 5 卫生要求，大面积烧伤等严重损伤的应无菌

🌟 软膏剂的基质

基质是软膏剂成型和发挥药效的组成部分

基质要求：

- 1 性质稳定，与主药无配伍变化，久贮不变质
- 2 均匀、细腻，稠度适宜，润滑，易于涂布，无刺激、无过敏
- 3 具有吸水性，能吸收伤口分泌物
- 4 无生理活性，不影响皮肤的正常功能
- 5 易洗除
- 6 有良好的释药性能

常用的基质：

油脂性基质（动植物油脂类、烃类、类脂类及合成/半合成类

烃类：凡士林、液状石蜡/石蜡

类脂类：羊毛脂、蜂蜡、鲸蜡

半合成/合成油脂性基质：角鲨烷、羊毛醇

二甲基硅油

脂肪酸、脂肪醇及其酯：棕榈酸、硬脂酸、十六醇、十八醇

亲水或水溶性基质

水溶性基质：PEG类高分子物

🌟 橡胶硬膏的组成、基质

橡胶膏剂指药物或药材提取物与橡胶为主的基质混合后，涂布于裱背材料上的外用剂型

由背衬材料、膏面覆盖物、膏料层组成

主要基质：橡胶

🌟 膜剂、涂膜剂的特点、制法

特点：

- 药物分布均匀，含量准确，稳定性好
- 药物溶出吸收快
- 制备工艺简单，无粉尘飞扬
- 重量轻，体积小，便于携带运输
- 多层复方膜剂可以避免药物间配伍禁忌和分析上药物成分相互干扰
- 可制成不同释药速度的膜剂
- 不适用于剂量大的药物

制法：

涂膜法

熔浆 ➡ 加药、匀浆 ➡ 涂膜 ➡ 干燥 ➡ 分剂量、包装

💎 重点掌握软膏剂的特点、制备

软膏剂 ointments

药物与水溶性/油性基质混合制成的有一定稠度的均匀半固体外用制剂

乳膏剂 creams

药物溶解/分散在乳剂型基质中形成的均匀的半固体外用制剂

糊剂 pastes

大量固体粉末均匀分散在适宜的基质中所组成的半固体外用制剂

特点

制备

1 基质的处理

2 药物处理

不溶固体药物：将药物粉碎至细粉过六号筛(眼膏中药粉细度为 $75\mu\text{m}$ 以下)

可溶于基质的药物：用适宜的溶剂溶解再与基质混匀

3 半固体黏稠性药物

4 中药浸出物

液体可浓缩至稠膏状

5 具有特殊性质的药物

有共熔成分（樟脑、薄荷脑）可先共熔

6 对热敏感/挥发性

基质降至40度以下再加入

制备方法：

- 研磨法：由半固体和液体组成的基质
- 熔融法：有高熔点组分的基质

栓剂

栓剂种类、发展

栓剂

药物与基质混合制成、专供腔道给药的一种固体制剂

按照作用：局部作用、全身作用

按照应用：肛门栓、阴道栓

栓剂的包装 & 储藏、质量评定、特殊栓剂

质量评价：

- 药物与基质应混合均匀
- 外形光滑完整
- 塞入腔道无刺激性，应能融化、软化或溶解，并与分泌液混合，逐步释放出药物，产生局部或全身性作用
- 应有适宜的硬度

- 重量差异
- 融变时限：
 - 脂肪性基质栓剂3粒均应在30min内全部融化、软化或触压时无硬心
 - 水溶性基质栓剂3粒在60min内全部溶解
- 溶出速度 & 吸收速度
 - 药物溶出速度
 - 吸收速度试验
- 稳定性试验
- 刺激性试验

🌟 栓剂种药物直肠吸收途径 & 影响因素

吸收途径：

- 1 直肠上静脉→门静脉→肝脏→大循环
- 2 直肠中、下静脉、肛管静脉→下腔静脉→大循环
 - 距肛门口2cm，50~75%药物不经过门肝系统
 - 距肛门口6cm，药物经过门肝系统
- 3 直肠淋巴系统吸收（大分子药物）

影响因素：

- 生理因素

直肠内容物、pH及直肠液缓冲能力
- 药物理化性质

溶解度、粒度、解离度
- 基质的影响

油脂性基质：水溶性药物 ➡ 快速释放；脂溶性药物相反

宜采用油/水分配系数适当小的药物，既易转移入分泌液中又易透过脂性膜

水溶性基质：水溶性基质缓慢溶解在分泌液中释放药物

亲水性药物：PEG致油/水分配系数变小，吸收受阻
- 表面活性剂作用
 - 能增加药物的亲水性，能加速药物向分泌液中的转移，因而有助于药物的释放
 - 直接与肠黏膜起作用，改变生物膜的通透性，促进吸收
 - 浓度不宜过高，否则能在分泌液中形成胶团而使其吸收率下降
 - 用量须适当，以免得到相反的效果

🌟 栓剂基质的种类、特点

基质分类：

1 油脂性基质

- 常温下为固体，体温下会熔化，与体液接触面积大，促进药物吸收，大多有速释作用
- 抗热性能差，夏季贮藏和使用会带来一些困难

可可豆脂、半合成或全合成脂肪酸甘油酯（半合成椰油脂）

2 水溶性基质

- 不受熔点的影响，抗热性能好；能吸水膨胀、溶解或分散在体液中释放药物，大多有缓释作用
- 吸湿性大，对直肠有刺痛作用。多作阴道栓使用

甘油明胶（常用水：明胶：甘油=10：20：70）、聚乙二醇、泊洛沙姆、聚山梨酯

基质要求：

- 1 具有适宜的硬度，当塞入腔道时不变形，不破碎；在体温下易软化、融化、能与体液混合或溶于体液
- 2 性质稳定，不妨碍主药作用，其释药速度能符合医疗要求；对黏膜无刺激、无毒性、无过敏性等
- 3 具有润湿或乳化能力，水值较高
- 4 不因晶形的转化而影响栓剂的成型
- 5 基质的熔点与凝固点的间距不宜过大，油脂性基质的酸价在0.2以下，皂化值应在200~245，碘价低于7
- 6 应用于冷压法及热熔法制备的栓剂，易于脱模

特点：

- 直肠吸收比起口服干扰少（pH/酶/肝脏首过作用）
- 对胃黏膜有刺激 ➡ 直肠给药
- 不能/不愿用片剂丸剂胶囊剂的人群
- 使用不如口服方便
- 生产成本低
- 生产效率低

💎 栓剂的作用特点

特点：

- 直肠吸收比起口服干扰少（pH/酶/肝脏首过作用）
- 对胃黏膜有刺激 ➡ 直肠给药

💎 栓剂的制法

- 冷压法
药物与基质混匀，手工搓捏成型或机器压制成型
- 热熔法
熔融基质→加入药物（混匀）→注模→冷却→刮削→取出→成品栓剂

气体制剂

气雾剂

气雾剂 (aerosol)系指将药物与适宜的抛射剂装于具有特制阀门系统的耐压容器中，使用时借抛射剂的压力将内容物呈细雾状喷出的剂型

气雾剂质量检查

🌟 肺部吸收机理

药物→肺泡表面活性物质作用→穿过衬液层→扩散至上皮细胞（气血屏障）→穿越上皮细胞→肺间质→毛细血管内皮细胞层→血液循环

- 亲脂性药物：跨胞扩散形式吸收
- 亲水性药物：通过细胞旁路扩散

肺部吸收特点：

- 吸收快：吸收面积大、通透性大、血液量大
- 生物利用度高：化学、酶降解反应低，无肝脏首过效应
- 可直达靶部位：可降低给药剂量及毒副作用

🌟 气雾剂分类 & 组成

按照分散系统：溶液型、乳剂型、混悬型

按照医疗用途：呼吸道吸入、皮肤或黏膜给药和空间消毒

按照处方组成：分二相(气相和液相)和三相(气相、液相和固相或液相)

🌟 抛射剂分类、特点

抛射剂

是喷射药物的动力，有时兼作药物的溶剂

分类：

- 氢氟烷烃类
是最合适的氟里昂代用品，不破坏臭氧层。在体内残留少，毒性小，性质稳定，不燃、不爆。有四氟乙烷（HFA-134a），七氟丙烷（HFA-227a）
- 碳氢化合物
主要品种有丙烷、正丁烷和异丁烷。易燃易爆。用于非药用气雾剂
- 压缩气体
CO₂、N₂、N₂O等，用于非药用气雾剂

💎 气雾剂的制法

容器阀门系统的处理与装配→药物配制→分装和充填抛射剂（压灌法和冷灌法）→质量检查

其他气压制剂的定义、特点

喷雾剂

喷雾剂（spray）是指不含抛射剂，借助于手动泵的压力、高压气体、超声振动等将内容物以雾状等形态喷出的制剂

- 以局部应用为主，雾滴较粗
- 非加压包装，制备方便，成本低
- 既有雾化给药的特点，又无抛射剂，安全可靠

烟剂

烟熏剂

香囊剂

吸入粉雾剂

🌟 粉雾剂的定义、特点

粉雾剂（Powder Aerosols）是指一种或一种以上的药物粉末装填于特殊的给药装置，以干粉形式将药物喷雾于给药部位，发挥全身或局部作用的一种药物剂型

特点：

- 使用方便
- 不含抛射剂
- 药物呈粉状，稳定性好
- 干扰因素少

浸出药剂

煎膏剂特点、制法

煎膏剂

药材加水煎煮，去渣浓缩后，加糖或蜂蜜制成的稠厚状半流体剂型

- 以滋补为主，兼有缓和的治疗作用，药性滋润，所以又称膏滋
- 多用于慢性疾病
- 受热易变质及以挥发性成分为主的中药不宜制成煎膏剂

炼糖或炼蜜 ➡ 煎煮 ➡ 浓缩 ➡ 收膏 ➡ 分装

炼糖目的：使糖（或蜜）部分转化，控制糖的适宜转化率，可防止煎膏剂产生“返砂”现象

浸提设备

浸出药剂的质量控制

酊剂

- 应有含量标准和测定方法
- 应为澄清液体
- 含醇量合格

浸出容积 & 浸出辅助剂

🌟 浸提影响因素

浸提是采用适当的溶剂和方法使药材中所含的有效成分或有效部位浸出的操作

- 以扩散原理为基础
- 浸出的关键在于**保持最大浓度梯度**
- 一般可分为浸润、渗透、解吸、溶解、扩散、置换等几个相互联系的阶段

影响因素：

- 药材粒度（渗透 & 扩散，粒度适中）
- 药材成分（小分子容易浸出、成分溶解性）
- 浸提温度（温度高有利扩散 / 对热不稳定的成分.....）
- 浸提时间（浸出的每一阶段都需要一定的时间，但达到平衡后，时间即不起作用
过长时间会带入过多杂质及某些不稳定成分的降解。引起微生物繁殖而变质）

- 浓度梯度

组织内溶液 & 外部溶液浓度差

扩散主要动力

- 搅拌/强制循环
- 更换新溶剂 / 采用流动溶剂
- 浸提溶剂
 - 相似相溶
 - 调节pH值
- 浸提压力
压力⬆️ 有利于浸润&渗透
- 新技术（超声波.....）

🌟 药材成分 & 疗效

💎 浸提原理、浸出药剂概念、特点、种类

以扩散原理为基础

浸出药剂

含义：采用适宜的浸出溶剂和方法浸提药材中有效成分，直接制得或再经一定制备工艺过程而制得的一类药剂，可供内服或外用

特点

- 体现方药各种成分的综合疗效与特点
- 提高有效成分的浓度，减少剂量,便于服用
- 部分浸出药剂可作其他制剂的原料，如浸膏剂等

种类：

- 水浸出剂型：汤剂、合剂
- 含醇浸出剂型：药酒、酊剂、流浸膏
- 含糖浸出剂型：煎膏剂、糖浆剂
- 无菌浸出剂型：注射剂
- 其他浸出剂型：片剂、胶囊剂

浸出溶剂：

- 水
- 乙醇
- 其他有机溶剂

🌟 常用浸提方法 & 特点

1 煎煮法

- 符合中医传统用药习惯
- 适用于对湿、热稳定的成分的浸出
- 杂质较多，用于粗提

2 浸渍法

- 适用于黏性药物、无组织结构药材、新鲜及易于膨胀药材、价格低廉的芳香性药材
- 溶剂用量大，且呈静止状态，溶剂的利用率低，有效成分浸出不完全

3 渗漉法

- 适用于贵重药材、毒性药材及高浓度制剂、有效成分含量较低的药材提取
- 需时较长，不宜用水作溶剂，通常用不同浓度的乙醇，需防止挥发

4 回流法

- 连续加热，浸提液受热时间较长，故不适用于受热易被破坏的药材成分的浸提

5 水蒸气蒸馏法

本原理是根据道尔顿定律，相互不溶也不起化学作用的液体混合物的蒸气总压，等于该温度下各组分饱和蒸气压(即分压)之和

- 适用于具有挥发性，能随水蒸气蒸馏而不被破坏，与水不发生反应，又难溶或不溶于水的化学成分提取、分离，如挥发油的提取

6 超临界流体提取

超临界流体是指处于超过临界温度(Tc)与临界压力(Pc)的流体。密度接近液体，黏度接近气体，扩散系数比普通液体大100倍，药材中许多成分能被溶解，并随着压力增大，溶解度也增加

- 适合于提取亲脂性、分子量小的物质，对于分子量大、极性大的化合物提取需加携带剂及增加压力

🌟 常用浸出制剂的特点、制法

汤剂

指将药材饮片或粗粒加水煎煮,去渣取汁服用的液体剂型

合剂

合剂是指药材用适当的溶剂，采用适当的方法提取，经浓缩制成的内服液体剂型。单剂量包装者称口服液。

制备：浸提→净化→浓缩→分装→灭菌→成品

煎膏剂

药材加水煎煮，去渣浓缩后，加糖或蜂蜜制成的稠厚状半流体剂型

- 以滋补为主，兼有缓和的治疗作用，药性滋润，所以又称膏滋
- 多用于慢性疾病
- 受热易变质及以挥发性成分为主的中药不宜制成煎膏剂

炼糖或炼蜜 ➡ 煎煮 ➡ 浓缩 ➡ 收膏 ➡ 分装

炼糖目的：使糖（或蜜）部分转化，控制糖的适宜转化率，可防止煎膏剂产生“返砂”现象

药酒

用蒸馏酒浸提成分而制得的澄清液体剂型。多供内服，并加糖或蜜矫味和着色。

酊剂

用规定浓度的乙醇浸出或溶解而制得的澄清液体剂型，亦可用流浸膏稀释制成。

酊剂应置避光容器密封，在阴凉处贮藏，久置产生沉淀时，乙醇浓度和有效成分含量符合该药品有关质量标准规定的情况下，可滤过除去沉淀。

流浸膏剂 & 浸膏剂

药材加适宜的溶剂浸出有效成分，蒸去部分或全部溶剂，并调整浓度至规定标准而制得的两种剂型。

- 流浸膏剂每1ml相当于1g药材
- 浸膏剂每1g相当于2~5g药材

缓释、控释、迟释制剂

各类缓/控释制剂设计、辅料

药物溶出速度方程： $\frac{dC}{dt} = KS(C_s - C)$

K：溶出常数 $K = \frac{D}{V\delta}$

D: 药物扩散系数

δ : 扩散便捷厚度

V: 溶出介质的量

S: 溶出界面的面积

- 通过减小药物的溶解度, 增大药物粒径, 以降低药物的溶出速度达到长效作用
- 制成溶解度小的盐或酯
- 制成药物-高分子化合物难溶性盐
- 控制粒子大小: 药物的表面积减小, 溶出速度减慢

骨架片

药物与一种或多种骨架材料及其他辅料制成的片状固体制剂

- 多孔型骨架片
 - 药物溶液通过微孔扩散而释放
 - 难溶性药物不宜制成此类骨架片
- 无孔型骨架片
 - 释药是外层表面的磨蚀-分散-溶出过程
- 亲水凝胶骨架片

材料: HPMC、海藻酸钠、琼脂、壳多糖、聚乙烯醇
- 溶蚀型骨架片

材料: 不溶解但可溶蚀的蜡质、脂肪酸及其酯类
- 不溶性骨架片

材料: EC、PVC、聚丙烯、聚甲基丙烯酸甲酯

膜包衣缓释制剂

包衣材料: 醋酸纤维素、乙基纤维素、甲基丙烯酸共聚物

渗透泵型片剂

由药物、半透膜材料、渗透压活性物质、推动剂等组成

半透膜材料: 醋酸纤维素

渗透压活性物质: 乳糖、果糖、甘露醇、葡萄糖等

推动剂: 分子量为3万~500万的聚羟甲基丙烯酸烷基酯, 分子量为1万~36万的PVP等

迟释剂含义、缓/控释含义、差异特点

迟释制剂(delayed-release preparations)

指在给药后不立即释放药物的制剂。有肠溶制剂、结肠定位制剂和脉冲制剂

缓释制剂(sustained-release preparation)

指在规定的释放介质中，按要求**缓慢地非恒速释放药物**，与相应的普通制剂比较，**给药频率减少一半或有所减少**，且能显著增加患者依从性的制剂。

控释制剂(controlled-release preparation)

指在规定的释放介质中，按要求**缓慢地恒速释放药物**，与相应的普通制剂比较，**给药频率比普通制剂减少一半或有所减少**，血药浓度比缓释制剂更加平稳，且能显著增加患者依从性的制剂。符合零级动力学过程。

缓控释制剂的优点：

- 减少服药次数，提高顺应性
- 保持平稳的血药浓度，避免峰谷现象
- 可发挥药物的最佳治疗效果
- 某些缓、控释制剂可按要求定时、定位释放

缺点：

- 剂量调节灵活性差
- 因疾病而使药物的药动学特性改变时，不能灵活调节给药方案
- 制剂成本较高

🌟 各类缓/控释制剂含义、特点、制法

利用扩散原理达到缓控释作用的有：

- 包衣：不同材料，不同厚度
- 微囊化：囊膜厚度、微孔孔径、弯曲度
- 制成不溶性骨架片：药物溶解度、骨架孔隙率、孔的弯曲率
- 制成植入剂：可制成微囊、微球等植入体内
- 制成经皮吸收制剂：浓度梯度、骨架或膜的孔隙率
- 增加黏度以减小扩散速度：注射剂等

骨架型缓释材料

- 亲水凝胶骨架材料

遇水膨胀后能形成凝胶屏障而控制药物的释放

- 天然高分子：海藻酸钠、琼脂
- 纤维素类：HPMC、MC、CMC-Na
- 非纤维素多糖：壳聚糖、脱乙酰壳多糖
- 乙烯聚合物和丙烯酸树脂：PVP、卡波姆、尤奇特

- 不溶性骨架材料

不溶于水或水溶性极小的高分子材料，通过孔道释药，骨架排出体外

- 纤维素类：EC
- 聚烯烃类：聚乙烯、聚丙烯、乙烯-醋酸乙烯共聚物
- 聚丙烯酸酯类：聚甲基丙烯酸甲酯

- 生物溶蚀性骨架材料

本身不溶解，在胃肠液环境下可以逐渐溶蚀的惰性蜡质、脂肪酸及其酯类

- 蜡类：蜂蜡、巴西棕榈蜡、硬脂醇
- 脂肪酸及其酯：硬脂酸、氢化植物油、单硬脂酸甘油酯
- 缓释包衣材料
 - 不溶性高分子材料：EC、醋酸纤维素
 - 肠溶性高分子材料
 - 纤维素酯类：CAP、HOMCP
 - 丙烯酸树脂类
 - 增稠剂

是一类水溶性高分子材料，溶于水后，黏度随浓度增大而增加，可以减慢扩散速度，从而延缓药物的吸收

如：明胶、PVP、CMC、PVA、右旋糖酐

缓/控释制剂释药原理 & 方法

控制扩散释药原理

可分为贮库型和骨架型

- 药物首先溶解成溶液后再从制剂中扩散出来进入体液，其释药受扩散速率控制
- 贮库型依赖半透膜控制向外扩散；骨架型依赖骨架中错综复杂的孔道向外扩散

贮库型（包衣片、微丸）

- 水不溶性包衣膜

$$\text{Fick公式: } \frac{dQ}{dt} = ADK \frac{\Delta C}{d}$$

$\frac{dQ}{dt}$: 释放速度

A: 面积

D: 药物扩散系数

K: 分配系数，药物在膜内外表面药物浓度之比

ΔC : 膜内外浓度差

d: 包衣层厚度

- 含水性包衣膜

$$\text{Fick公式: } \frac{dQ}{dt} = AD \frac{\Delta C}{d}$$

当包衣制剂进入胃液中，由于致孔剂迅速溶解，会在包衣膜表面形成大量的细小亲水孔道，为药物的释放通道

骨架型

药物均匀分散在骨架材料中所制成的制剂

靶向制剂

靶向制剂 & 靶向性评价

$$\text{相对摄取率 } r_e = \frac{(AUC_i)_p}{(AUC_i)_s}$$

AUC_i : 由浓度-时间曲线求得的第*i*个器官或组织的药时曲线下面积

p/s: 药物制剂 & 药物溶液

$r_e \leq 1$ 无靶向性, 否则相反

r_e 越大, 靶向效果越好

$$\text{靶向效率 } t_e = \frac{AUC_{\text{靶向}}}{AUC_{\text{非靶向}}}$$

$t_e > 1$: 对靶向器官比非靶向器官有选择性

t_e 值越大, 选择性越强

$$\text{峰浓度比 } C_e: C_e = \frac{(C_{max})_p}{(C_{max})_s}$$

C_e 越大, 改变药物分布的效果越明显

🌟 靶向含义

🌟 靶向制剂类型 & 特点

到达部位

- 第一级靶向: 到达特定靶组织或靶器官
- 第二级靶向: 到达特定靶细胞
- 第三级靶向: 到达细胞内特定部位

靶向机制

- 被动靶向制剂 = 自然靶向
即自然靶向制剂, 由于载体的粒径、表面性质等特殊性质使药物在体内特定靶点或部位富集的制剂
- 主动靶向制剂
药物载体能对靶组织产生分子特异性相互作用的制剂
- 物理化学靶向制剂
通过设计特定的载体材料和结构, 使其能够响应于某些物理或化学条件而释放药物的制剂

💎 靶向制剂的定义、特点

靶向制剂

靶向制剂又称靶向给药系统(targeted drug delivery system, TDDS), 是运用载体将药物通过局部给药或全身血液循环而选择性地浓集定位于靶组织、靶器官、靶细胞或细胞内结构的给药系统

特点:

- 使药物具有药理活性的专一性，增加药物对靶组织的指向性和滞留性，降低药物对正常细胞的毒性，减少剂量，提高药物制剂的生物利用度
- 成功的靶向制剂应具备**定位、浓集、控制释药以及无毒可生物降解**四个要素

脂质体的制备

靶向性的原理

- 被动靶向制剂
 - 由于载体的粒径、表面性质等特殊性质使药物在体内特定靶点或部位富集的制剂

微囊 & 前体药物制备

提高脂质体靶向性的途径（修饰）

主动靶向制剂：修饰的药物载体 + 前体药物

脂质体修饰：

- 长循环脂质体：可以避免单核-巨噬细胞系统吞噬，延长在体内循环系统的时间（PEG）
- 免疫脂质体：
 - 在脂质体表面接上某种抗体，使其具有对靶细胞分子水平上（抗原）的识别能力，提高脂质体的专一靶向性
 - 利用抗体修饰，定向于细胞表面抗原
- 糖基修饰脂质体
 - 不同的糖基结合在脂质体表面，到体内可产生不同的分布
 - 带有半乳糖残基时，可被肝实质细胞摄取
 - 带有甘露糖残基时，可被K细胞所摄取
 - 带有氨基甘露糖衍生物时，集中分布在肺内

影响脂质体载药量的因素：

脂质体内含药物的重量百分率称为载药量

- 脂质体粒径大小

类脂质双分子层的空间体积越大，载药量越多
- 类脂质膜材的投料比

胆固醇↑——水溶性药物的载药量↑
- 脂质体的电荷

当药物包封于相同电荷的脂质体双层膜中，同电相斥使双层膜之间的距离增大，可包封更多的亲水性药物
- 药物溶解度

水溶性大、脂溶性大，包封率高

水溶性与脂溶性都小的药物，包封率低

🌟 微囊、微球的结构

微囊：将药物作囊心物外层包裹高分子聚合物囊膜，形成的药库型微小包囊

微球：药物溶解或分散在高分子聚合物基质中，形成的微小球状实体

🌟 脂质体对包封药物的吸收

水溶性大、脂溶性大，包封率高

水溶性与脂溶性都小的药物，包封率低

💎 脂质体、微粒、前体药物定义、结构、特点、应用

微粒化目的

- 靶向，提高疗效，降低毒副作用
- 缓释或长效
- 栓塞
- 掩盖药物的不良气味及降低局部刺激性
- 提高药物的稳定性
- 使液态药物固态化
- 减少复方药物的配伍变化

常用的囊材

天然 / 半合成 / 合成 高分子材料

- 天然高分子材料：明胶、阿拉伯胶
- 半合成高分子材料：HPMC、EC
- 合成高分子材料：聚酯类（PLA，PLGA）

脂质体 liposome

脂质体是指将药物包封于类脂质双分子层内而形成的微型小囊

脂质体是以磷脂、胆固醇等类脂质为膜材，具有类细胞膜结构，作为药物的载体，能被单核巨噬细胞系统吞噬，增加药物对淋巴组织的指向性和靶组织的滞留性

脂质体膜材：磷脂、卵磷脂

性质：

- 相变温度
- 膜的通透性
- 膜的流动性
- 电性

脂质体功能特点：

- 趋向于淋巴系统
- 被动靶向：依赖机械过滤

- 主动靶向：修饰上抗体、受体配体
- 物理化学靶向：加入特殊的物理化学变化的响应性物质

作用机制：

脂质体在体内的组织分布及在细胞水平上的作用机制有吸附、交换、**内吞**（主要机制）、融合、渗漏和磷酸酯酶消化

前体药物 prodrug

活性药物衍生而成的药理惰性物质，能在体内经化学反应或酶反应，使活性的母体药物再生而发挥治疗作用

具有靶向性的基本条件：

- 转化反应物或酶仅在靶部位存在或有活性
- 能同药物的受体充分接近
- 足够量的酶
- 产生的活性药物在靶部位滞留

包合物

由分子被包在晶体结构的**空腔**或大分子固有的空腔中形成。

包合物分类

- 结晶包合物

化合物被包在**分子晶体**的空腔中，如直链烃被包在尿素晶体结构中形成的管道状包合物，可用以分离不同大小的烃

- 分子包合物

包在较大的有**孔穴**的环状分子中，如淀粉的降解物**环糊精**呈现出大环形的分子排列，可与烃、碘、**卤代烷**、**芳烃**等形成包合物

- 大分子包合物

大分子包合物，**分子筛**、蛋白质的吸附化合物和蓝色的淀粉-碘化合物等属此类。**聚乙烯醇**的蓝色碘包合物在伸张状态中呈现出强烈的**二色性**，工业上用以制造(光)**偏振片**和护目镜。分子筛在工业上广泛用于分离**烃类**和**石油裂解**。大分子包合物在生物体内可能起重要作用

环糊精包合药物的状态

环糊精包合物是一种（药物）分子被包嵌于环糊精分子的空穴结构中形成的包合体

环糊精包合作用特点

作为一种药物制剂的中间体：

- 增加药物的溶解度和溶出度
- 液体药物的粉末化和防止挥发
- 掩盖药物的不良气味和降低刺激性

- 提高药物的稳定性
- 以及制备缓控释制剂

环糊精衍生物

- 桥联环糊精
- 环糊精聚合物

环糊精包合物的验证 & 制备

制备环糊精包合物

- 饱和水溶液法
- 研磨法
- 超声波法
- 冷冻干燥法
- 喷雾干燥法
- 液-液或气-液法

环糊精包合物验证

常用理化分析方法验证环糊精包合物的形成，如：

- X-射线衍射法
- 红外光谱法
- 核磁共振谱法
- 荧光光谱法
- 圆二色谱法
- 热分析法
- 薄层色谱法
- 紫外分光光度法

🌟 环糊精包合物的定义、结构

环糊精包合物是一种（药物）分子被包嵌于环糊精分子的空穴结构中形成的包合体

💎 环糊精包合物的应用

吡咯昔康的环糊精包合物片剂（Cycladol）可改善药物的溶解性、降低胃肠道刺激性

经皮吸收制剂

药物在基质中的释放

TDDS种类、释药速率 & 制备工艺、新进展

🌟 透皮吸收促进剂定义 & 应用

渗透促进剂

指能加速药物渗透过皮肤的物质

常用促渗剂

- 有机溶剂类：乙醇、丙二醇
- 有机酸、脂肪醇：油酸、亚油酸、月桂醇
- 氮酮类
- 表面活性剂：阴、阳、非、卵磷脂
- 角质保湿 & 软化剂：尿素、水杨酸、吡咯酮
- 贴烯类：薄荷醇、樟脑、柠檬酸

🌟 药物透皮吸收原理 & 影响因素

药物透皮吸收原理

透过角质层和表皮进入真皮，扩散进入毛细血管，进入体循环

影响因素

- 生理因素：
 - 皮肤水合作用
 - 角质层厚度
 - 皮肤条件
 - 皮肤的结合 & 代谢
- 剂型因素 & 药物性质
 - 药物剂量
 - 分子大小
 - 熔点
 - pH & pKa
 - TDDS中药物浓度

💎 TDDS定义、特点

TDDS 透皮给药系统

透皮给药系统或经皮吸收制剂，是指在皮肤表面给药，使药物以恒定速率（或接近恒定速率）通过皮肤，进入体循环产生全身或局部治疗作用的新剂型

生物技术药物制剂

生物技术药物 & 制剂发展前景

🌟 生物技术药物定义、基本概念

生物技术药物

- 采用现代生物技术，借助某些微生物、动、植物来生产的药品
- 采用DNA重组技术或其他生物新技术研制的蛋白质或核酸类药物，也称为生物技术药物

🌟 生物技术药物制剂的处方 & 工艺

蛋白质、多肽类一般剂型

药物注射剂：溶液型(2~8度)、冻干粉（比较稳定）

液体制剂中蛋白质、多肽类药物稳定化：加辅料 / 改造结构

稳定剂：

- 缓冲液（保证pH
- 表面活性剂
 - 阴离子型：
 - 肥皂类：高级脂肪酸系的盐（三乙醇胺皂、硬脂酸盐
 - 硫酸化物：SDS、十二烷基硫酸钠、月桂醇硫酸钠
 - 阳离子类：
 - 洁尔灭（苯扎氯铵）
 - 新洁尔灭（苯扎溴铵）
 - 两性离子类：
 - 卵磷脂
 - 氨基酸类 & 甜菜碱类
 - 非离子表面活性剂：
蔗糖酯、聚山梨酯（吐温）、脂肪酸山梨酯（司盘）、聚氧乙烯类
- 糖 & 多元醇
非特异性蛋白质稳定剂
蔗糖、海藻糖、甘油、甘露醇、山梨醇
- 盐类
盐可以起到稳定蛋白质的作用，有时也可以破坏蛋白质的稳定性，取决于盐的种类、浓度、离子相互作用的性质及蛋白质的电荷
低浓度的盐通过非特异性静电作用提高蛋白质的稳定性
NaCl在稳定蛋白质中起关键作用
- 聚乙二醇类 PEG
高浓度的PEG类常作为蛋白质的**低温保护剂和沉淀结晶剂**
- 大分子化合物
大分子化合物具有**稳定蛋白质**的作用
其机制可能是通过大分子的表面活性、蛋白质-蛋白质相互作用的空间隐蔽以及提高黏度来限制蛋白质运动或通过优先吸附于大分子以起到稳定作用
人血清白蛋白（HAS）已在许多蛋白质类生物技术来源的药物制剂中作稳定剂
- 组氨酸、甘氨酸、谷氨酸和赖氨酸盐酸盐

可不同程度地抑制45°C 10mM磷酸盐缓冲液中重组人角化细胞生长因子的聚集

- 金属离子

钙、镁、锌与蛋白质结合，使蛋白质结构更加紧密、结实、稳定

稳定作用与离子的种类、浓度有关

冷冻干燥蛋白质药物制剂

冻干可使蛋白质稳定，但有些蛋白质在冻干过程中反而失活

喷雾干燥蛋白质药物制剂

在喷雾干燥过程中可加入稳定剂（如蔗糖能提高氧血红蛋白的稳定性）

生物技术药物的结构特点 & 性质

特点：

- 分子量大
- 容易降解失活

蛋白质不稳定：

- 共价键不稳定（化学不稳定）
 - 蛋白质水解
 - 蛋白质氧化
 - 外消旋
 - 二硫键断裂 & 交换
- 物理不稳定
 - 不可逆失活作用：蛋白质变性、聚集、表面吸附、宏观沉淀
- 结构复杂，分析方法独特

蛋白质、多肽类药物制剂的评价：

- 制剂中药物的含量测定
- 制剂中药物的活性测定
- 制剂中药物的体外释药速率测定
- 制剂的稳定性研究（理、化稳定性）
- 体内药动学研究
- 刺激性和生物相容性研究

生物技术药物新的给药系统

- 新型注射（植入）给药系统
 - 控释微球制剂

已实际应用的生物可降解材料有聚乳酸（PLA）、聚丙交酯-乙交酯（PLGA）

- 非注射给药系统（透过黏膜能力差、易受酶降解）

- 鼻腔给药系统（是多肽和蛋白质类药物在非注射剂型中最有希望的给药途径之一
有滴鼻剂、喷鼻剂
- 口服给药系统（如胰岛素口服制剂：微乳、纳米囊、肠溶胶囊、微球、脂质体
存在的问题：
 - 在胃内酸催化降解
 - 在胃肠道内酶水解
 - 对胃肠道黏膜的透过性差
 - 肝脏的首过作用
- 直肠给药系统
直肠内水解酶活性比胃肠道低，且pH接近中性，所以药物破坏较少，且药物吸收后基本上可避免肝脏的首过作用，直接进入全身血液循环
- 口腔黏膜给药系统
口腔黏膜较鼻黏膜厚，但无角质层，由于面颊部血管丰富，药物吸收后可经颈静脉、上腔静脉直接进入全身循环，可避免胃肠消化液及肝的首过作用
- 经皮给药系统
皮肤的穿透性低是多肽和蛋白质类药物透皮吸收的主要障碍，但皮肤的水解酶活性相当低，这是有利条件
离子导入技术的应用使大分子量、荷电和亲水性的多肽和蛋白质类药物能透过皮肤角质层。如胰岛素等的透皮吸收取得了一定的研究进展
- 肺部给药

大题知识点

处方分析

填充剂 / 稀释剂

淀粉、糖类、糊精、乳糖、可压性淀粉、微晶纤维素、无机盐类、甘露醇

润湿剂

蒸馏水、乙醇

粘合剂

淀粉浆、CMC-Na、HPC、MC、EC、HPMC、PVP、5~20%明胶溶液、50~70%蔗糖溶液

崩解剂

干淀粉、CMS-Na、L-HPC、PVP、CCNa、泡腾崩解剂

润滑剂

疏水性：硬脂酸镁

助流剂：滑石粉、微粉硅胶

水溶性：聚乙二醇类、月桂醇硫酸镁

肠溶性胶囊

CAP、HPMCP、PVAP、聚乙烯马来酸共聚物、丙烯酸树脂

增塑剂

丙二醇、蓖麻油、聚乙二醇、硅油、甘油、邻苯二甲酸二乙酯或二丁酯

遮光剂

二氧化钛

软膏剂-油脂性

凡士林、石蜡、液体石蜡、羊毛脂、蜂蜡、鲸蜡

软膏剂-水溶性

甘油明胶、纤维素衍生物（MC、CMC-Na）、PEG类

软膏剂-乳状型

常用油相：硬酸酯、石蜡、蜂蜡、高级醇

稠度调节剂：液体石蜡、凡士林、植物油

O/W型保湿剂：甘油、丙二醇、山梨醇

防腐剂：羟苯酯类、氯甲酚、三氯叔丁醇

常用乳化剂

肥皂类：

- 一价皂 O/W：硬脂酸钠、硬脂酸三乙醇胺
- 多价皂 W/O：硬脂酸镁、硬脂酸钙

高级脂肪醇 & 脂肪醇硫酸酯类：

十六醇、十八醇、十二醇硫酸钠

多元醇酯：

单硬脂酸甘油酯、司盘（脂肪酸山梨酯）、土温（聚山梨酯类）

聚氧乙烯醚类

水溶性：PEG、泊洛沙姆、明胶

脂溶性：硬脂酸、单硬脂酸甘油酯、氢化植物油

眼膏剂

凡士林 + 液体石蜡 + 羊毛脂

湿法制粒工艺流程

主料、辅料 ➡ 粉碎、过筛 ➡ 加辅料 ➡ 混合制软材 ➡ 制湿粒 ➡ 干燥 ➡ 整粒 ➡ 加崩解剂、润滑剂 ➡ 压片 ➡ 包衣 ➡ 质量检查 ➡ 包装

主药为何分别制粒

- 会产生低共熔现象
- 避免成分接触水 ➡ 水解

片剂崩解剂加入方法

- 内加法（先加 混合主药时

将崩解剂与主药等混合后制粒，崩解作用起自颗粒内部，一经崩解便成粉粒，有利于药物成分溶出。但由于淀粉在制粒中已接触湿和热，因此崩解作用不强

- 外加法（后加法 整粒后

将崩解剂混匀于整粒后的干颗粒中压片，崩解作用起自颗粒之间，崩解速度较快。但因颗粒内无崩解剂，故不易崩解成粉粒。若用量太大，可因细粉量过多导致压片困难或片重差异大。必要时可将淀粉制成空白颗粒与药物颗粒混匀后压片。

- 内外加法（先后都加

即将用量50%~75%的崩解剂内加制粒，其余外加在干颗粒中，当片剂遇水时首先崩解成颗粒，颗粒继续崩解成细粉，药物成分溶出较快。

- 特殊加入法

- 泡腾崩解剂酸、碱性组分应分别与处方药料或其他辅料制成干颗粒后，临压片时混匀。在生产和贮存过程中，要严格控制水分，避免与潮气接触。
- 表面活性剂的加入，一般制成醇溶液喷于干颗粒上，密闭渗吸；或制粒时溶于黏合剂内；或与崩解剂混匀后加于干颗粒中。

滑石粉中为何加石蜡

滑石粉在压片时易因振动而脱落，加入液状石蜡可使滑石粉更易于黏附在颗粒的表面，防止脱落

混悬剂

混悬剂（suspensions）系指难溶性固体药物以微粒状态分散于分散介质中形成的非均匀的液体制剂

如何提升混悬剂稳定性

加入适量高分子化合物如羧甲基纤维素钠增加分散介质的黏度其助悬作用，制剂会更稳定些