2011全新版

国家执业药师资格考试应试指南

药学专业知识（二）

国家食品药品监督管理局执业药师资格认证中心 组织编写

中国医药科技出版社

国家执业药师资格考试应试指南

药事管理与法规

中药学专业知识（一）

中药学专业知识（二）

中药学综合知识与技能

药学专业知识（一）

药学专业知识（二）

药学综合知识与技能



上架建议

执业药师·考试

ISBN 978-7-5067-4865-0



责任编辑\高鹏来　薛 军

国家执业药师资格考试应试指南

药学专业知识（二）

YAO XUE ZHUAN YE ZHI SHI

国家食品药品监督管理局执业药师资格认证中心 组织编写

中国医药科技出版社

图书在版编目（CIP）数据

药学专业知识.2/国家食品药品监督管理局执业药师资格认证中心组织编写.—北京：中国医药科技出版社，2011.1

（国家执业药师资格考试应试指南）

ISBN 978-7-5067-4865-0

Ⅰ.①药… Ⅱ.①国… Ⅲ.①药物学-药剂人员-资格考核-自学参考资料 Ⅳ.①R9

中国版本图书馆CIP数据核字（2010）第260679号

美术编辑 陈君杞

版式设计 郭小平

出版 中国医药科技出版社

地址 北京市海淀区文慧园北路甲22号

邮编 100082

电话 发行：010-62227427 邮购：010-62236938

网址 www.cmstp.com

规格 A4

印张 36

字数 834千字

版次 2011年1月第1版

印次 2011年1月第1次印刷

印刷 北京市松源印刷有限公司

经销 全国各地新华书店

书号 ISBN 978-7-5067-4865-0

定价 87.00元

本社图书如存在印装质量问题请与本社联系调换

言

PREFACE

2011 年版《国家执业药师资格考试大纲》已由国家食品药品监督管理局制定，并经中华人民共和国人力资源和社会保障部审定与公布。为了适应新版考试大纲考核要求和内容变化的需要，适应国家执业药师资格考试的需要，满足广大应试人员的需求，我们成立了一个由全国知名专家、教授组成的编审委员会，编写了与新版考试大纲相配套的国家执业药师资格考试应试指南。

本套应试指南包括了国家执业药师资格考试的所有科目，分药学和中药学两类，共 7 册，每一类有 4 册。中药学类包括中药学专业知识（一）（含中药学部分和中药药剂学部分）、中药学专业知识（二）（含中药鉴定学部分和中药化学部分）、药事管理与法规（药学类、中药学类共用）、中药学综合知识与技能。药学类包括药学专业知识（一）（包括药理学部分和药物分析部分）、药学专业知识（二）（包括药剂学部分和药物化学部分）、药事管理与法规（药学类、中药学类共用）、药学综合知识与技能。

本套书的内容紧扣新版考试大纲，力求反映新版考试大纲所有考试要点，有较强的指导性和适用性。既是应试人员复习备考和各单位开展考前培训的必备用书，也可供高等医药院校师生和医药专业技术人员学习参考。

本套应试指南若有疏漏或不当之处，敬请广大应试人员和读者予以斧正。

本套应试指南自 2011 年起使用。

国家食品药品监督管理局执业药师资格认证中心

2011 年 1 月

药剂学部分

主　编　潘卫三

编　委　（以姓氏笔画为序）

聂淑芳　曹德英　黄　园

潘卫三

药物化学部分

主　编　尤启冬

编　委　（以姓氏笔画为序）

尤启冬　孙铁民　杨晓虹

徐云根　徐　萍

总 目 录

药剂学部分 …… 1

药物化学部分 …… 313

药剂学部分

目录 Contents...

第一章 绪论 / 13

一、剂型、制剂和药剂学的概念 …… (13)
二、剂型的重要性与分类 …… (14)
三、药剂学的研究 …… (15)
四、药剂学的分支学科 …… (17)
五、药剂学的发展 …… (18)

第二章 散剂和颗粒剂 / 20

一、粉体学简介 …… (20)
二、散剂 …… (24)
三、颗粒剂 …… (34)

第三章 片剂 / 37

第一节 概述 …… (37)
一、片剂的概念和特点 …… (37)
二、片剂的种类和质量要求 …… (37)
第二节 片剂的常用辅料 …… (39)
一、填充剂或稀释剂 …… (39)
二、黏合剂和湿润剂 …… (40)
三、崩解剂 …… (41)
四、润滑剂 …… (42)
第三节 片剂的制备工艺 …… (42)
一、湿法制粒压片 …… (43)
二、干法压片 …… (49)
三、片剂的成型及其影响因素 …… (50)
四、片剂制备中可能发生的问题及解决办法 …… (51)
第四节 包衣 …… (56)
一、包衣的目的和种类 …… (56)
二、包衣的方法与设备 …… (56)
三、包衣的材料与工序 …… (59)
第五节 片剂的质量检查、处方设计及举例 …… (62)
一、片剂的质量检查 …… (62)
二、片剂的处方设计与举例 …… (68)

第四章 胶囊剂和丸剂 / 70
一、胶囊剂 …… (70)
二、滴丸剂 …… (75)
三、小丸 …… (77)

第五章 栓剂 / 78
一、概述 …… (78)
二、栓剂基质 …… (78)
三、栓剂的作用及影响药物吸收的因素 …… (81)
四、栓剂的制备 …… (82)
五、栓剂的质量评价 …… (84)

第六章 软膏剂、眼膏剂和凝胶剂 / 86
第一节 软膏剂 …… (86)
一、概述 …… (86)
二、软膏剂的基质 …… (86)
三、软膏剂的制备及举例 …… (91)
四、软膏剂的质量评价 …… (93)
第二节 眼膏剂与凝胶剂 …… (94)
一、眼膏剂 …… (94)
二、凝胶剂 …… (95)

第七章 气雾剂、膜剂和涂膜剂 / 97
第一节 气雾剂 …… (97)
一、概述 …… (97)
二、吸入气雾剂中药物的吸收 …… (98)
三、气雾剂的组成 …… (99)
四、气雾剂的制备 …… (101)
五、气雾剂的质量评价 …… (102)
六、喷雾剂 …… (103)
七、粉雾剂 …… (104)
第二节 膜剂与涂膜剂 …… (104)
一、膜剂 …… (104)
二、涂膜剂 …… (106)

第八章 注射剂与滴眼剂 / 107
第一节 概述 …… (107)
一、注射剂的分类与特点 …… (107)
二、注射剂的给药途径与质量要求 …… (108)

第二节　注射剂的溶剂与附加剂 …… (109)
一、注射用水 …… (109)
二、注射用油 …… (111)
三、其他注射用溶剂 …… (111)
四、注射剂的附加剂 …… (112)
第三节　热原 …… (113)
一、热原的概念 …… (113)
二、热原的性质 …… (113)
三、污染热原的途径 …… (113)
四、热原的除去方法 …… (114)
第四节　溶解度与溶解速度 …… (114)
一、溶解度及其影响因素 …… (114)
二、增加药物溶解度的方法 …… (115)
三、溶解速度及其影响因素 …… (116)
第五节　滤过 …… (116)
一、概述 …… (116)
二、滤过机理与影响因素 …… (116)
三、滤器 …… (117)
第六节　注射剂的制备 …… (119)
一、注射剂的容器和处理方法 …… (120)
二、注射液的配制与滤过 …… (122)
三、注射液的灌封 …… (123)
四、注射剂的灭菌和检漏 …… (124)
五、注射剂的印字和包装 …… (124)
六、注射剂的质量检查 …… (125)
七、注射剂的举例 …… (127)
第七节　注射剂的灭菌与无菌技术 …… (128)
一、概述 …… (128)
二、物理灭菌法 …… (129)
三、F 与 F_0 值 …… (132)
四、化学灭菌法 …… (133)
五、无菌操作法 …… (134)
六、无菌检查法 …… (134)
第八节　输液 …… (134)
一、概述 …… (134)
二、输液的一般生产工艺及质量检查 …… (134)
三、输液存在的问题及解决方法 …… (136)
四、输液举例 …… (137)
五、营养输液 …… (137)

六、血浆代用液 …… (138)
第九节 注射用无菌粉末及冷冻干燥制品 …… (139)
一、概述 …… (139)
二、注射用冷冻干燥制品 …… (140)
三、注射用无菌分装产品 …… (142)
第十节 注射剂新产品的试制研究 …… (143)
一、注射剂处方与工艺设计前的基础工作 …… (143)
二、注射剂类型、注射途径与剂量的确定 …… (143)
三、注射液处方与工艺设计的实验研究 …… (144)
四、注射剂的安全性和渗透压的调节 …… (145)
第十一节 滴眼剂 …… (148)
一、概念与质量要求 …… (148)
二、眼用药物吸收途径及影响吸收的因素 …… (148)
三、滴眼剂的生产工艺 …… (149)
四、滴眼剂的处方设计与附加剂选用 …… (150)
五、滴眼剂的包装 …… (153)

第九章 液体制剂 / 154
第一节 概述 …… (154)
一、液体制剂的特点和质量要求 …… (154)
二、液体制剂的分类 …… (154)
第二节 液体制剂的溶剂和附加剂 …… (155)
一、液体制剂常用溶剂 …… (155)
二、液体制剂的防腐 …… (157)
三、液体制剂的矫味与着色 …… (158)
第三节 溶液剂、糖浆剂和芳香水剂 …… (159)
一、溶液剂 …… (159)
二、糖浆剂 …… (160)
三、芳香水剂 …… (161)
四、甘油剂 …… (161)
五、醑剂 …… (161)
第四节 溶胶剂和高分子溶液剂 …… (162)
一、溶胶剂 …… (162)
二、高分子溶液剂 …… (163)
第五节 表面活性剂 …… (164)
一、表面活性剂的概念和构造 …… (164)
二、表面活性剂的种类 …… (164)
三、表面活性剂的特性 …… (166)
四、表面活性剂的生物学性质 …… (167)

五、表面活性剂的应用 …… (167)
第六节 乳剂 …… (168)
一、概述 …… (168)
二、乳化剂 …… (169)
三、乳剂形成的必要条件 …… (170)
四、乳剂的制备 …… (171)
五、乳剂的变化 …… (173)
六、乳剂的质量评定 …… (174)
第七节 混悬剂 …… (175)
一、概述 …… (175)
二、混悬剂的物理稳定性 …… (175)
三、混悬剂的制备 …… (177)
四、混悬剂的稳定剂 …… (178)
五、混悬剂的质量评定 …… (179)
第八节 不同给药途径用液体制剂 …… (180)
一、合剂 …… (180)
二、洗剂 …… (181)
三、搽剂 …… (181)
四、滴耳剂 …… (181)
五、滴鼻剂 …… (181)
六、含漱剂 …… (182)
七、滴牙剂 …… (182)
八、灌肠剂 …… (182)
九、灌洗剂 …… (182)
十、涂 剂 …… (182)
第九节 液体制剂的包装与贮存 …… (182)

第十章 药物制剂的稳定性 / 184

一、概述 …… (184)
二、影响药物制剂降解的因素及稳定化方法 …… (187)
三、固体药物制剂的稳定性 …… (192)
四、药物稳定性的试验方法 …… (193)

第十一章 微型胶囊、包合物和固体分散物 / 196

第一节 微型胶囊 …… (196)
一、概述 …… (196)
二、常用囊材 …… (196)
三、微囊化方法 …… (197)
四、微囊中药物的释放 …… (201)

五、微囊的质量评价 …… (202)
第二节 包合物 …… (203)
一、概述 …… (203)
二、包合材料 …… (203)
三、常用的包合方法 …… (204)
四、包合物的验证 …… (205)
第三节 固体分散物 …… (206)
一、概述 …… (206)
二、固体分散物的载体材料 …… (207)
三、常用的固体分散物制备方法 …… (208)
四、固体分散物的验证 …… (209)

第十二章 缓释与控释制剂 / 210
第一节 概述 …… (210)
一、基本概念 …… (210)
二、缓（控）释制剂的处方设计 …… (212)
第二节 缓（控）释制剂的释药原理和方法 …… (214)
一、溶出原理 …… (214)
二、扩散原理 …… (215)
三、溶蚀与扩散、溶出相结合 …… (216)
四、渗透泵原理 …… (216)
五、离子交换作用 …… (217)
第三节 缓（控）释制剂的处方和制备工艺 …… (217)
一、骨架型缓（控）释制剂 …… (217)
二、膜控型缓（控）释制剂 …… (219)
三、渗透泵型控释制剂 …… (220)
第四节 缓（控）释制剂的体内外评价方法 …… (220)
一、体外释放度试验 …… (220)
二、体内生物利用度和生物等效性研究 …… (221)
三、体内外相关性 …… (221)

第十三章 经皮给药制剂 / 222
第一节 概述 …… (222)
一、经皮给药制剂的概念与特点 …… (222)
二、TDDS 的基本组成 …… (222)
三、TDDS 的类型 …… (223)
第二节 药物的经皮吸收 …… (225)
一、皮肤的结构 …… (225)
二、药物的经皮吸收过程与途径 …… (225)

三、影响药物经皮吸收过程的因素 …… (225)
四、促进药物经皮吸收的新方法 …… (227)
第三节 TDDS 的常用材料 …… (227)
一、控释膜材料 …… (227)
二、骨架材料 …… (228)
三、压敏胶 …… (228)
四、其他材料 …… (229)
第四节 TDDS 的制备方法、实例和质量评价 …… (229)
一、TDDS 的制备方法 …… (229)
二、TDDS 实例 …… (229)
三、质量评价 …… (230)

第十四章 靶向制剂 / 232
一、概述 …… (232)
二、被动靶向制剂 …… (233)
三、主动靶向制剂 …… (241)
四、物理化学靶向制剂 …… (243)
五、结肠靶向药物制剂 …… (244)

第十五章 生物药剂学 / 246
第一节 概述 …… (246)
一、生物药剂学的概念 …… (246)
二、药物的跨膜转运 …… (247)
第二节 药物的胃肠道吸收及其影响因素 …… (249)
一、药物在胃肠道的吸收 …… (249)
二、影响药物吸收的生理因素 …… (249)
三、影响药物吸收的剂型因素 …… (251)
第三节 药物的非胃肠道吸收 …… (256)
一、注射部位吸收 …… (256)
二、肺部吸收 …… (257)
三、鼻黏膜吸收 …… (257)
四、口腔黏膜吸收 …… (258)
五、阴道黏膜吸收 …… (259)
第四节 药物的分布，代谢和排泄 …… (259)
一、药物的分布 …… (259)
二、药物的代谢 …… (262)
三、药物的排泄 …… (265)

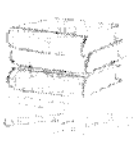
第十六章 药物动力学 / 267
第一节 概述 …… (267)
一、药物动力学研究的内容 …… (267)
二、血药浓度与药理作用 …… (267)
三、基本概念 …… (267)
第二节 单室模型静脉注射给药 …… (269)
一、血药浓度法进行药物动力学分析 …… (269)
二、尿药数据法进行动力学分析 …… (271)
第三节 单室模型静脉滴注给药 …… (272)
一、以血药浓度法建立的药物动力学方程 …… (272)
二、稳态血药浓度 …… (273)
三、达稳态血药浓度的分数 f_{ss} …… (273)
四、静滴停止后计算动力学参数 …… (274)
五、静脉滴注和静脉注射联合用药 …… (275)
第四节 单室模型单剂量血管外给药 …… (276)
一、以血药浓度法建立的药物动力学方程 …… (276)
二、药物动力学参数的求算 …… (276)
第五节 双室模型 …… (278)
一、二室模型静脉注射给药 …… (278)
二、双室模型血管外给药 …… (281)
第六节 多剂量给药 …… (282)
一、单隔室模型静脉注射 …… (282)
二、单室模型血管外给药 …… (283)
三、二室模型 …… (283)
四、平均稳态血药浓度 …… (284)
五、首剂量与维持剂量 …… (285)
第七节 非线性药物动力学 …… (285)
一、米氏方程 …… (285)
二、米氏过程的药物动力学特征 …… (286)
三、血药浓度－时间关系式 …… (286)
四、估算非线性消除的动力学参数 …… (287)
五、生物半衰期 …… (287)
六、血药浓度－时间曲线下面积 …… (288)
第八节 统计矩原理及其在药物动力学中的应用 …… (288)
一、药物动力学中的各种矩 …… (288)
二、用统计矩估算药物动力学参数 …… (289)
第九节 生物利用度 …… (290)
一、定义 …… (290)

二、吸收速度 …… (291)
三、吸收程度 …… (291)
四、生物利用度和生物等效性试验设计与原则 …… (292)
第十节 药物动力学模型识别 …… (295)

第十七章 药物制剂的配伍变化与相互作用 / 298
一、概述 …… (298)
二、配伍变化的类型 …… (298)
三、注射液的配伍变化 …… (300)
四、配伍变化的研究与处理方法 …… (302)

第十八章 生物技术药物制剂 / 305
第一节 概述 …… (305)
一、基本概念和特点 …… (305)
二、生物技术药物的研究概况 …… (305)
三、生物技术药物的结构特点与理化性质 …… (306)
第二节 蛋白多肽药物的注射给药 …… (307)
一、蛋白多肽药物的普通注射剂 …… (307)
二、蛋白多肽药物的缓释、控释型注射制剂 …… (309)
第三节 蛋白多肽药物的非注射制剂 …… (310)
一、蛋白多肽药物的黏膜制剂 …… (310)
二、蛋白多肽药物的经皮制剂 …… (311)

第一章 绪 论



一、剂型、制剂和药剂学的概念

（一）剂型的概念

由于化学合成、植物提取或生物技术所制得的各种药物一般是粉末状的、结晶状的或者是浸膏状态，所以病人是无法直接使用的。因此，有必要将这些粉末状的、结晶状的或者是浸膏状态的药物加工成便于病人使用的给药形式（如丸剂、冲剂、片剂、膜剂、栓剂、软膏剂、胶囊剂、气雾剂、滴鼻剂、乳剂等），这些为适应治疗或预防的需要而制成的药物应用形式，称为药物剂型，简称剂型（dosage form）。

（二）制剂的概念

根据临床需要和用药目的不同，同一种药物可以制成不同的剂型，例如左旋氧氟沙星可制成片剂供口服给药，也可制成注射剂用于静脉给药，还可以制成滴眼剂眼部给药；同一种剂型可以有多种不同的药物，如片剂中有青霉素 V 钾片、非洛地平缓释片、红霉素片、格列齐特片、硝苯地平控释片、头孢拉定片、左旋氧氟沙星片、双氯芬酸钠缓释片等，注射剂中有头孢拉定注射液、甲硝唑注射液、左旋氧氟沙星注射液、维生素 C 注射液等，因此，在各种剂型中都包含有许多不同的具体品种，我们将其称为药物制剂，亦即：根据药典或药政管理部门批准的标准、为适应治疗或预防的需要而制成的药物应用形式的具体品种，称为药物制剂，简称制剂（preparations）。应当说明的是，凡按医师处方专为某一病人调制的并确切指明具体用法、用量的药剂称为方剂，方剂一般是在医院药房中调配制备的，研究方剂的调制理论、技术和应用的科学称为调剂学。

（三）药剂学的概念

药剂学（pharmaceutics）是研究药物制剂的基本理论、处方设计、制备工艺、质量控制和合理应用的综合性技术科学。为了便于理解这一概念，我们将其内涵分成如下三个层次加以具体的阐述：第一，药剂学所研究的对象是药物制剂；第二，药剂学的研究内容有：基本理论、处方设计、制备工艺、质量控制和合理应用等 5 个方面；第三，药剂学是一门综合性技术科学。

我们已经明确了药剂学的研究对象————药物制剂的确切含义，下面我们来了解一下药剂学的研究内容：对于任何一个药物制剂的生产制造，都必然涉及有关的基本理论、处方设计、制备工艺、质量控制和合理应用等 5 个方面的问题。我们可以设想，当要研制一种药物的注射剂时，我们要首先研究或改善这种药物的水溶性、要考察它在水中是否稳定等，这些都属于基本理论的研究范畴；下一步我们就要进行处方设计的有关工作，例如该注射剂中应该加入多少毫升水、加入哪种有助于药物稳定性的抗氧化剂、pH 值应如何调节等等；进一步地，我们就要开展有关制备工艺的研究，例如药物的粉碎方法、药液的配制与过滤、怎样进行灌装、灭菌及其质量控制；最后，该注射剂的合理应用问题必须在有关研究的基础上，由我们明确地写在使用说明书中，如：肌肉注射或静脉注射，每次若干毫

升、每日几次等等。因此，药剂学的研究内容理所当然地包括药物制剂的基本理论、处方设计、制备工艺、质量控制和合理应用等5个方面的问题。从以上的论述中我们还可以很清楚地看出：药剂学的研究涉及到许多相关的学科，从数学、化学、物理学、生物化学、微生物学、药理学、物理化学到化工原理以及机械设备等，因此说药剂学是一门综合性技术科学。

二、剂型的重要性与分类

（一）剂型的重要性

药物剂型与给药途径、临床治疗效果有着十分密切的关系，现分述如下。

1. 给药途径与药物剂型 纵观人体，我们可以找到数十个给药途径，它们是：口腔、舌下、颊部、胃肠道、直肠、子宫、阴道、尿道、耳道、鼻腔、咽喉、支气管、肺部、皮内、皮下、肌肉、静脉、动脉、皮肤、眼等。

药物剂型必须根据这些给药途径的特点来制备，例如，眼黏膜给药途径以液体、半固体剂型最为方便，注射给药途径须以液体剂型使用才能实现。有些剂型可多种途径给药，如溶液剂可口服、皮肤、鼻腔、直肠等多种途径给药。总之，药物剂型必须与给药途径相适应。

2. 药物剂型的重要性 良好的剂型可以发挥出良好的药效，这可以从以下几个方面明显看出：

（1）剂型可改变药物的作用性质：例如，硫酸镁口服剂型用作泻下药，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；又如依沙吖啶（ethacridine，即利凡诺）1%注射液用于中期引产，但0.1%～0.2%溶液局部涂敷有杀菌作用。

（2）剂型可改变药物的作用速度：剂型的不同，可使药物的作用速度不同，例如，注射剂、吸入气雾剂等，发挥药效很快，常用于急救；丸剂、缓控释制剂、植入剂等属长效制剂。医生可按疾病治疗的需要可选用不同作用速度的剂型。

（3）剂型可降低（或消除）药物的不良反应：氨茶碱治疗哮喘病效果很好，但有引起心跳加快的不良反应，若改成栓剂则可消除这种不良反应；缓释与控释制剂能保持血药浓度平稳，从而在一定程度上可降低药物的不良反应。

（4）剂型可产生靶向作用：如静脉注射的脂质体新剂型是具有微粒结构的制剂，在体内能被网状内皮系统的巨噬细胞所吞噬，使药物在肝、脾等器官浓集性分布，即发挥出药物剂型的肝、脾靶向作用。

（5）剂型可影响疗效：固体剂型如片剂、颗粒剂、丸剂的制备工艺不同，会对药效产生显著的影响，药物晶型、药物粒子大小的不同，也可直接影响药物的释放，从而影响药物的治疗效果。

（二）剂型的分类

因为常用剂型有40余种，有必要将其按适当方法进行分类，以便于学习和掌握。

1. 按给药途径分类 这种分类方法与临床使用密切结合，亦即将给药途径相同的剂型分为一类，它能反映出给药途径与应用方法对剂型制备的特殊要求。缺点是同一种制剂，由于给药途径和应用方法的不同，可能在不同给药途径的剂型中出现，例如溶液剂可以在口服、皮肤、黏膜、直肠等多种给药途径出现。

（1）经胃肠道给药剂型：这类剂型是指药物制剂经口服用、进入胃肠道，经胃肠道吸收而发挥药效的剂型，其给药方法比较简单，如常用的散剂、片剂、颗粒剂、胶囊剂、溶液剂、乳剂、混悬剂等，容易受胃肠道中的酸（或酶）的破坏药物一般不能简单的采用这类剂型。

（2）非经胃肠道给药剂型：这类剂型是指除经胃肠道口服给药途径以外的所有其他剂型。

①注射给药剂型 如注射剂（包括静脉注射、肌内注射、皮下注射、皮内注射多种注射途径）。

②呼吸道给药剂型　如喷雾剂、气雾剂、粉雾剂等。

③皮肤给药剂型　如外用溶液剂、洗剂、搽剂、软膏剂、硬膏剂、糊剂、贴剂等，给药后在局部起作用或经皮吸收发挥全身作用。

④黏膜给药剂型　如滴眼剂、滴鼻剂、眼用软膏剂、含漱剂、舌下片剂等，黏膜给药可起局部作用或经黏膜吸收发挥全身作用。

⑤腔道给药剂型　如栓剂、气雾剂等，用于直肠、阴道、尿道、鼻腔、耳道等，腔道给药可起局部作用或吸收后发挥全身作用。

2. 按分散系统分类　这种分类方法，便于应用物理化学的原理来阐明各类制剂特征，但不能反映用药部位与用药方法对剂型的要求，甚至一种剂型由于分散介质和制法不同，可以分到几个分散体系中，如注射剂就可分为溶液型、混悬型、乳剂型等。

（1）溶液型：这类剂型是药物以分子或离子状态存在分散于分散介质中所构成的均匀分散体系，也称为低分子溶液，如芳香水剂、溶液剂、糖浆剂、甘油剂、醑剂、注射剂等。

（2）胶体溶液型：这类剂型是药物以高分子形式分散在分散介质中所形成的均匀分散体系，也称为高分子溶液，如胶浆剂、火棉胶剂、涂膜剂等。

（3）乳浊型：这类剂型是油类药物或药物油溶液以液滴状态分散在分散介质中所形成的非均匀分散体系，如口服乳剂、静脉注射乳剂、部分搽剂等。

（4）混悬型：这类剂型是固体药物以微粒状态分散在分散介质中所形成的非均匀分散体系，如合剂、洗剂、混悬剂等。

（5）气体分散型：这类剂型是液体或固体药物以微粒状态分散在气体分散介质中所形成的分散体系，如气雾剂。

（6）微粒分散型：这类剂型通常是药物以不同大小微粒呈液体或固体状态分散，如微球剂、微囊剂、纳米囊等。

（7）固体分散型：这类剂型是固体药物以聚集体状态存在的分散体系，如片剂、散剂、颗粒剂、丸剂等。

3. 按制法分类　这种分类法不能包含全部剂型，故不常用。例如，浸出制剂是用浸出方法制成的剂型（流浸膏剂、酊剂等）；无菌制剂是用灭菌方法或无菌技术制成的剂型（注射剂）等。

4. 按形态分类　这种分类法是将药物剂型按物质形态分类，即分为：液体剂型（如芳香水剂、溶液剂、注射剂、合剂、洗剂、搽剂等），气体剂型（如气雾剂、喷雾剂等），固体剂型（如散剂、丸剂、片剂、膜剂等）和半固体剂型（如软膏剂、糊剂等）。形态相同的剂型，制备工艺也比较相近，例如：液体剂型制备时多采用溶解、分散等方法，固体剂型多采用粉碎、混合等方法，半固体剂型多采用熔化、研和等方法。

以上的剂型分类方法各有特点，但均不完善，各有其优缺点。因此，本书根据医疗、生产实践、教学等方面的长期沿用习惯，采用综合分类的方法。

三、药剂学的研究

药剂学的主要任务可以从科研、生产、临床等若干方面归纳如下：

（1）基本理论的研究：为了提高制剂的生产水平和技术含量，制成安全、有效、稳定的制剂，必须对药剂学的有关基本理论进行研究。例如，分散系物理化学理论、生物药剂学和药物动力学理论等，都显著地促进了药剂学的不断发展；关于片剂的成型理论，对于片剂的生产和质量控制有重要的指导

意义；以表面活性剂形成胶束的理论来增加药物溶解度，在药剂学中已有了一定的应用，很有必要进行更为深入的理论研究；用流变学的基本方法，作为混悬液、乳浊液、软膏等剂型质量控制的客观指标，可以优化制剂的质量；把物理化学的动力学理论与药剂学制剂稳定性相结合，可以预测药物制剂的有效期，对提高药物制剂的安全性具有重要意义。

（2）新剂型的研究与开发：因为剂型是药物应用的具体形式，所以除了药物本身的性质和药理作用外，某个药物的具体剂型也直接影响着该药的临床效果。常用的片剂、丸剂、胶囊、溶液剂、注射剂等普通制剂，很难完全满足高效、速效、低毒、控制药物释放和发挥定向给药作用等多方面实际要求。例如普通片剂需要一日数次服药，不仅使用不便、容易漏服，而且血中药物浓度的波动较大、峰谷现象严重（峰浓度时会超过治疗浓度范围而增加不良反应，谷浓度时又达不到有效治疗浓度而失去治疗作用）。目前已有多种缓释、控释新剂型的开发，一般是通过有效的控制药物释放，延长服药间隔、使血药浓度达到并保持在治疗浓度范围之内，克服了峰谷现象，从而减少副作用、提高疗效，并增加了病人服药的顺应性。又如阿霉素对肿瘤细胞的杀伤力很强，但它对心肌细胞的毒性也很大，会使病人无法坚持用药，若制成具有靶向性的阿霉素脂质体（liposomes，是国外已上市的一种新剂型）这种给药系统（drug delivery system，DDS），可增加阿霉素对肿瘤细胞靶向作用、避免其心肌毒性，从而达到提高疗效、降低毒性的双重作用。经皮给药系统（transdermal drug delivery system，TDDS）也是一种新剂型，它可避免口服给药可能发生的肝脏首过效应及肠胃灭活，可维持恒定的血药浓度或药理效应，达到长效、减少副作用、延长作用时间、加强用药顺应性、患者自主用药等多方面的目的。因此，积极研究与开发新的剂型是药剂学的一项非常的重要任务。

（3）新辅料的研究与开发：高分子材料在药物剂型中的应用非常广泛，制剂处方中的很多辅料（辅助成型等的材料）都属于高分子材料，在某种意义上讲，没有辅料就没有剂型，没有新的高分子辅料也没有新剂型。伴随着新剂型的研究与开发，制剂的种类不断增加，对辅料种类和性能的要求也越来越高。目前现有的药用辅料已经满足不了新剂型的需要和制剂工业的迅速发展。缓控释制剂及靶向制剂的不断涌现，完全依赖于性能优良的新辅料的支持。例如采用肠溶辅料——丙烯酸树脂对普通片剂进行包衣，可以达到肠位释放药物，减少胃酸和部分酶的对药物的破坏；又如使用生物可降解、生物相容性好的高分子辅料聚乳酸将药物制成微球、小丸或圆片，可以植入体内给药，达到每月用药一次甚至每年用药一次的目的；在上述透皮给药系统中，提高药物的透皮吸收率是其关键，所以对新的透皮吸收促进剂以及植物挥发油的研究越来越多。总之，新型药用辅料对于制剂性能的改良、生物利用度的提高及药物的缓控释等都有非常显著的作用。因此，药用辅料的更新换代越来越成为药剂工作者关注的焦点。随着有关方面的研究增多，各种新型药用辅料不断问世，并在实践中得以广泛应用。

（4）制剂新机械和新设备的研究与开发：任何药物制剂，都是由适当的制剂机械和设备生产出来的，研制适合于我国实际情况的制剂新机械和新设备，对于提高我国的制剂生产效率、保证制剂质量、使制剂产品进入国际市场具有重要意义。例如，高速渗透泵激光打孔机的研制成功，使我国的渗透泵式控释片剂实现了工业化生产，缩小了我国缓控释制剂技术与国际先进水平的差距。

（5）中药新剂型的研究与开发：中医药是中华民族的宝贵遗产，在继承、整理、发展和提高中医中药理论和中药传统剂型的同时，运用现代科学技术和方法，研制开发了现代化的中药新剂型，是中医药走向世界的必由之路。目前，我国已研制开发了中药注射剂、中药颗粒剂、中药片剂、中药胶囊剂、中药滴丸剂、中药栓剂、中药软膏剂、中药气雾剂等20多个新的中药剂型，丰富和发展了中药的剂型和品种，提高了中药的疗效。但是，中药新剂型的研究与开发仍然是我国药剂学的一项长期而艰巨的重要任务。

（6）生物技术药物制剂的研究与开发：生物技术是当今世界科学技术活动中最活跃、最具有前途的新技术，从中派生出来的医药生物技术，为新药的研制开创了一条崭新的道路，如预防乙肝的基因重组疫苗、治疗严重贫血症的红细胞生长素、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等特效药都是现代生物技术医药新产品（生物技术药物），它们正在改变医药科技界的面貌，为人类解决疑难病症提供了最有希望的途径。这些生物技术药物的出现，为药剂学提出了新的课题：因为生物技术药物本身普遍具有活性强、剂量小的优点和性质不稳定的缺点，要将它们用于临床治疗，必须将其制成安全稳定的制剂和使用方便的新剂型，这是摆在药剂学工作者面前的一项新的任务。

（7）医药新技术的研究与开发：药剂学发展史已经证明，医药新技术的应用于药剂学，会大大促进了药剂学的发展，如微囊化技术、固体分散技术、包合技术（某些难溶性药物被环糊精衍生物包合后可制成注射剂）等，使制剂的质量显著提高，制剂的品种和数量也不断增加。例如纳米技术可将药物加工成100nm左右的超微颗粒，再进一步制成方便携带和使用的超微颗粒气雾剂，可大大提高多种药物的生物利用度。因此，医药新技术的研究与开发也是今后药剂学的重要任务之一。

四、药剂学的分支学科

由于药剂学是以多门学科的理论为基础的综合性技术科学，在其不断发展过程中，各学科互相影响、互相渗透，已形成了许多药剂学的分支学科。现简介如下：

（一）工业药剂学

工业药剂学（industrial pharmacy）是研究药物制剂在工业生产中的基本理论、技术工艺、生产设备和质量管理的科学，是药剂学重要的分支学科。其基本任务是研究和设计如何将药物制成适宜的剂型，并能批量生产出品质优良、安全有效的制剂，以满足医疗与预防的需要。

（二）物理药剂学

物理药剂学（physical pharmacy，亦称物理药学）是运用物理化学原理、方法和手段，研究药剂学中有关处方设计、制备工艺、剂型特点、质量控制等内容的边缘科学。由于药物制剂的加工过程主要是物理过程或物理化学过程，所以从20世纪50年代开始，物理药剂学逐渐发展起来，它的出现和发展使药剂学由简单的剂型制备迈向了科学化和理论化。近年来，物理学的理论和方法在药剂学的应用日渐增多，这对物理药剂学的发展起到了进一步的促进作用。国内外已有物理药剂学的专著和教科书，在国内的药剂学教材中也编入了许多物理药剂学的内容。

（三）生物药剂学

生物药剂学（biopharmaceutics）是研究药物在体内的吸收、分布、代谢与排泄的机理及过程，阐明药物因素、剂型因素和生理因素与药效之间关系的边缘科学。它从20世纪60年代迅速发展起，着重于药物的体内过程，在药物的处方（剂型）设计、制剂工艺以及最大限度地提高生物利用度等方面进行了大量的基础性研究，例如，固体制剂尤其是片剂的溶出速率问题、生物利用度问题等，为各种药物制剂的有效性和安全性提供了科学保证，它与下述的药物动力学具有密不可分的联系。

（四）药物动力学与临床药学

药物动力学（pharmacokinetics）是采用数学的方法，研究药物的吸收、分布、代谢与排泄的经时过程及其与药效之间关系的科学。它在20世纪70年代发展为一门独立的学科，已成为药剂学的重要基础学科和边缘学科，对指导制剂设计、剂型改革、安全合理用药等提供了量化的控制指标。

临床药学（clinical pharmacy）是以病人为对象，研究合理、有效与安全用药的科学，它是药剂学的密切相关学科，其主要内容包括：临床用制剂和处方的研究；药物制剂的临床研究和评价；药物制剂生物利用度研究；药物剂量的临床监控；药物配伍变化及相互作用研究等。临床药学的出现使药剂工作者直接参与对患者的药物治疗活动，符合医药结合的时代要求，可以较大幅度的提高临床治疗水平。

五、药剂学的发展

（一）国外药剂学的发展

国外药剂学发展最早的是埃及与巴比伦王国（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法等。被西方各国认为是药剂学鼻祖的格林（Galen，公元131～201年）是罗马籍希腊人（与我国汉代张仲景同期），在格林的著作中记述了散剂、丸剂、浸膏剂、溶液剂、酒剂等多种剂型，人们称之为“格林制剂”，至今还在一些国家应用。在格林制剂等基础之上发展起来的现代药剂学已有150余年的历史：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，使压制片剂得到迅速发展。1886年Limousin发明了安瓿，使注射剂也得到了迅速发展。

进入20世纪以后，由于各基础学科的迅速发展，学科划分越来越细，从而使药剂学逐渐形成了一门独立的学科。例如，1947年有人研制成缓释制剂并于20世纪70年代以后应用于临床。随着与医药科学相关的各种基础理论科学的发展，药剂学的发展首先表现在对基础理论方面的研究有了较大的提高。从20世纪50年代开始，把物理化学的基本原理与药剂学的剂型相结合，产生了药剂学的基本理论，如药物稳定性、溶解理论、流变学、粉体学等，促进了药剂学的发展。20世纪60年代至80年代药剂学发展到一个新的阶段，即生物药剂学阶段：人们对药物制剂在体内的生物效应有了新的认识，从而改变了过去认为只有药物本身的化学结构才决定药效的片面看法，认识到剂型因素在一定条件下对药物的药效具有决定性影响，从而使药物制剂的生物利用度测定成为新药研究的不可缺少的重要内容。对药物在体内的吸收、分布、代谢、排泄过程及影响因素等药物动力学的研究，已受到广泛的重视，临床药学、社会药学也于20世纪80年代在国外兴起，引起科学界的高度重视。

新辅料、新工艺和新设备的不断出现，也为药剂学的发展奠定了十分重要的基础，高速压片机的出现，使片剂的生产实现了自动化，大幅度提高了片剂的生产效率和产品质量，同时也对片剂的辅料和制粒方法提出更高要求。经皮吸收制剂的发展也十分迅速，新型促渗剂的使用，大大提高了药物的透皮吸收效果，离子导入法经皮吸收的研究，已成为重点研究课题之一。可使药物按一定规律缓慢或恒速地释放、在体内较长时间保持有效药物浓度的缓控释制剂，近年来发展较快，并在临床达到了提高药效、延长药物作用时间和减少副作用的目的。具有给药方便、吸收快、无首过效应、生物利用度高等特点的黏膜给药制剂近年来已引起高度重视，包括鼻黏膜、眼黏膜、口腔黏膜（舌下、口含）、阴道黏膜、子宫黏膜等。靶向给药制剂也取得重要成果，静脉乳剂、复合乳剂、微球制剂、纳米粒制剂，脂质体制剂等都有很大发展，其中阿霉素脂质体等三个脂质体已上市。

（二）国内药剂学的发展

我国历史悠久，对世界文明包括医药做出了伟大的贡献。早在夏禹时代就制成了至今仍为常用的剂型——药酒。据历史记载，公元前1766年已有汤剂这一剂型出现，是应用最早的中药剂型之一。在《黄帝内经》中已有汤剂、丸剂、散剂、膏剂及药酒等剂型的记载；在我国汉代张仲景的《伤寒论》（公元142～219年）中和《金匮要略》中又增加了栓剂、洗剂、软膏剂、糖浆剂等剂型，并记载了可

以用动物胶、炼制的蜂蜜和淀粉糊为黏合剂制成丸剂。公元15世纪，我国医药学家李时珍编著了《本草纲目》，其中收载了药物1892种，剂型40余种，这充分体现了中华民族在药剂学的漫长发展过程中曾经做出了重大的贡献。

从19世纪初到1949年之前，国外医药技术对我国药剂学的发展产生了一定影响，如引进了一些技术并建立了一些药厂（主要是进口原料加工生产注射剂、片剂等制剂），但规模较小、水平较低、产品质量较差。建国后，我国的医药事业有了飞速发展。1950年全国制药工业会议确定，在优先发展原料药以解决“无米之炊”的基础上发展制剂工业。为了适应医药工业的发展，1956年上海医药工业研究院药物制剂研究室成立，多次召开过全国性的注射剂和片剂等生产经验交流会，促进了我国的医药制剂工业的迅速发展。

改革开放以来，在药用辅料的研究方面，开发了若干新材料。例如，已先后开发出稀释剂微晶纤维素、可压性淀粉，黏合剂聚维酮；崩解剂有羧甲基淀粉钠、低取代羟丙基纤维素、薄膜包衣材料有丙烯酸树脂系列产品、优良的表面活性剂泊罗沙姆、蔗糖脂肪酸酯，栓剂基质半合成脂肪酸酯等等。在生产技术和设备方面的进步也很大。例如，已研制成功微孔滤膜及与之配套的聚碳酸酯过滤器用于控制注射剂中的微粒性异物，显著提高了注射液的质量；设计制造了多效蒸馏水生产设备，节约能源并提高了注射用水的质量；生产并应用了更先进的灭菌设备和技术，使灭菌效果更为可靠。在口服固体制剂的生产中，广泛地推广应用新辅料，采用微粉化技术及其他提高药物溶出度的新技术，提高了产品质量；在片剂等生产中采用了流化喷雾制粒和高速搅拌制粒技术，使产品质量得以提高；采用薄膜包衣技术，既节约工时、材料，又提高产品质量。在缓控释制剂方面，已有一些品种获得新药证书和生产批文；透皮吸收给药系统已有几个产品被批准生产；靶向、定位给药系统的研究也取得很大进展，例如脂质体、微球、纳米粒等。

（潘卫三）

第二章 散剂和颗粒剂

一、粉体学简介

（一）粉体学的概念

粉体学是研究固体粒子集合体（称为粉体）的表面性质、力学性质、电学性质等内容的应用科学。由于在散剂、颗粒剂、片剂和胶囊剂等固体制剂的生产中需要对原辅料进行粉碎、过筛和混合等处理，以改善粉体性质，使之满足工艺操作和制剂加工的要求，所以粉体的各方面性质在固体制剂中占有较为重要的地位。

（二）粉体的性质

1. 粉体的粒子大小和粒度分布及其测定方法

（1）粉体的粒子大小和粒度分布：粉体的粒子大小是粉体的最基本性质，它对粉体的溶解性、可压性、密度、流动性等均有显著的影响，从而影响药物的溶出、吸收等。粒子大小的常用表示方法有：①定方向径，即在显微镜下按同一方向测得的粒子径；②等价径，即粒子的外接圆的直径；③体积等价径，即与粒子的体积相同球体的直径，可用库尔特计数器测得；④筛分径，即用筛分法测得的直径，一般用粗细筛孔直径的算术或几何平均值来表示；⑤有效径，即根据沉降公式（Stock's 方程）计算所得的直径，因此又称 Stock's 径；

$$D_{stk} = \sqrt{\frac{18\eta}{(\rho_p - \rho_l) \cdot g} \cdot \frac{h}{t}} \qquad (2-1)$$

式中，D－有效径 ρ_p，ρ_l—分别表示被测粒子与溶剂的密度；η—溶液的黏度；h—粒子沉降距离；t—沉降时间。

粉体的大小不可能均匀一致，而是存在着粒度分布的问题，分布不均会导致制剂的分剂量不准、可压性变化以及粒子密度变化等问题。因此，研究粒度分布同样具有重要的意义。

常用频率分布表示各个粒径相对应的粒子占全体粒子群中的百分比。现代计算机的应用则为测量带来方便。频率分布可用方块图来表示，可以非常直观的看出粒子大小的分布情况，如图 2－1 所示。

（2）粉体粒径的测定方法：①显微镜法：是将粒子放在显微镜下，根据投影像测得粒径的方法。光学显微镜可以测定 0.5 ~ 100μm 级粒径。测定时应注意避免粒子间的重叠，以免产生测定的误差，同时测定的粒子的数目应该具有统计学意义一般需测定 200 至 500 个粒子；②电感应法（如库尔特计数法）：是在测定管中装入电解质溶液，将粒子群混悬在电解质溶液中，测定管壁上有一细孔，孔电极间有一定电压，当粒子通过细孔时，由于电阻发生改变使电流变化并记录于记录器上，最后可将电信

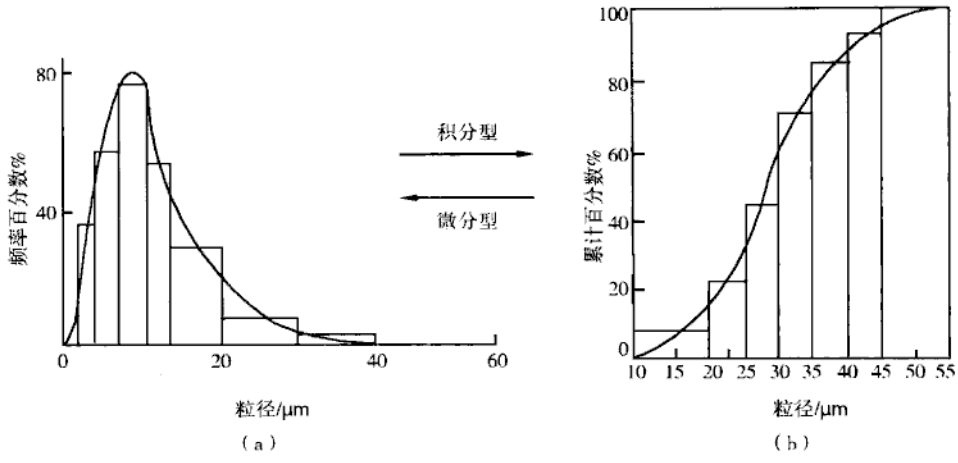


图 2－1　粒度分布示意图

号换算成粒径。可以用该方法求得粒度分布。本法可以用于测定混悬剂、乳剂、脂质体、粉末药物等的粒径分布；③沉降法：是根据 Stock's 方程求出粒子的粒径，适用于 100μm 以下的粒径的测定，常用 Andreasen 吸管法；④筛分法：是使用最早、应用最广的粒径测定方法。它是将筛按孔径大小顺序上下排列，将一定量粉体样品置于最上层，在一定的震动频率下振动一定时间，称量各个筛号上的粉体重量，求得各筛号上不同粒径的百分数。常用测定范围在 45μm 以上。

测定粒子大小时要注意的有关问题是：对粒子大小进行分析前对样品的合理选择和处理是得出正确结论的基础。在选取样品时，由于粉体因储存条件的变化或转移可能导致粒子的分布不均，因此有必要采用一定的方法取样。为使取样具有代表性，应当有适当的取样量。对于大量的样品，取样量一般应掌握在 100g～1kg。当取流动的样品时，可以采用在不同时间抽取样品的方法；当取静止的样品时，可以随机的从不同的部位选取样品，然后再混合、测定。

沉降法和库尔特计数法等测定方法都是在液体中进行测定的，因此保证固体粒子在液体中的均匀分散是该实验的关键。因此，加入少量表面活性剂有助于降低表面张力，还可以减少粒子的絮凝。常用的表面活性剂有 2% 十二烷基磺酸钠，5% 的聚山梨酯 80 等。但是不应加入量过多，防止影响实验结果。为达到高效的分散效果，还可以加入焦磷酸钠等反絮凝剂等，或在测定前给予适当的震动，也有利于充分分散粒子。

2. 粉体的比表面积　比表面积是表征粉体中粒子粗细以及固体吸附能力的一种量度。粒子的表面积不仅包括粒子的外表面积，还包括由裂缝和孔隙形成的内部表面积。

直接测定粉体比表面积的常用方法有气体吸附法。在常压下，一般气体吸附法用于粒度在 2～75μm 范围内固体样品的测定，而在减压条件下可以用于更小粒子的测定，例如小于 0.1μm 的粒子。

另外还有气体透过法可以测定。但该法只能测粒子外部比表面积，而不能测得粒子内部空隙的比表面积。

3. 粉体的孔隙率　孔隙率是粉体层中总空隙所占有的比率。总空隙包括粉体内空隙和粉体间空隙。粉体的充填体积（V）为粉体的真体积（V_t）、粉体内部空隙体积（$V_{内}$）、粉体间空隙体积（$V_{间}$）之和。

空隙率的测定方法有压汞法、气体吸附法等。常用的测定粉体孔隙率的方法是将粉体用液体或气体置换法测得的，加热或减压法脱气后，将粉体浸入液体中，测定粉体排出液体的体积从而求得空隙率。

4. 粉体的密度　由于颗粒空隙定义的不同，粉体密度具有不同的含意，它可由三种方式来表示：

（1）真密度：是粉体质量 m 除以不包颗粒内外空隙的体积求得的密度（m/V_t）。

（2）粒密度：是粉体质量 m 除以包括颗粒内空隙在内的体积所求得的密度（$m/V_{内}$）。

（3）松密度：是粉体质量 m 除以该粉体所占容器的体积求得的密度（m/V，$V = V_t + V_{内} + V_{间}$），亦称堆密度。

测定粉体的真密度和颗粒密度的方法与相应的孔隙率的测定方法是一致的。在测定松密度时，当装填时不施加任何外力所测得密度为最松松（堆）密度，施加外力而使粉体最紧充填状态下所测得密度叫最紧松（堆）密度。

5. 粉体的流动性 粉体的流动性与多种因素有关，因此粉体的流动性无法用单一的指标来表示。然而粉体的流动性对颗粒剂、胶囊剂、片剂等制剂的重量差异影响较大，是影响产品质量的重要环节。粉体的流动形式有多种，相对应的流动性的评价方法也有所不同，在本文中只介绍常用的方法。

（1）休止角 休止角是粉体堆积层的自由斜面与水平面形成的最大角。常用的测定方法有注入法，排出法，倾斜角法等，如图 2－2 所示。休止角不仅可以直接测定，而且可以测定粉体层的高度和圆盘半径后计算而得。即 $\tan\theta$ = 高度/半径。

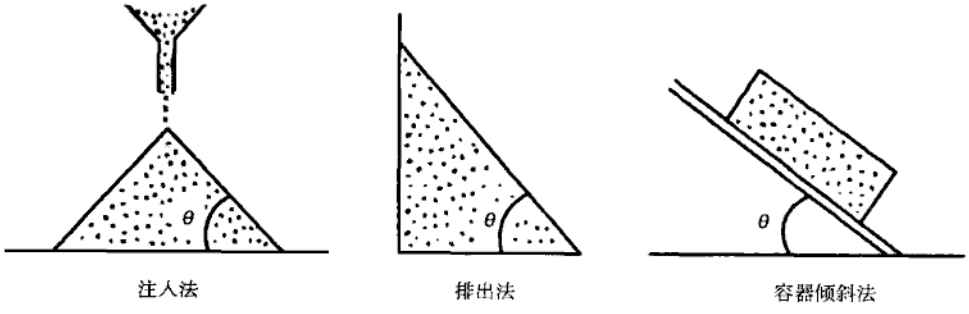


图 2－2 休止角的测定方法

休止角越小，摩擦力越小，流动性越好，一般认为 $\theta \leqslant 40°$ 时可以满足生产流动性的需要。应该注意的是，所得休止角的数据可能因测量方法的不同而有所不同，数据重现性差，所以不能把它看作粉体的一个物理常数。

（2）流出速度 流出速度是将粉体加入于漏斗中测定全部粉体流出所需的时间。粒子间的粘着力、摩擦力、范德华力、静电力等作用往往阻碍粒子的自由流动，影响粉体的流动性。为了减弱这些力的作用采取以下措施：

通过制粒，可以减少粒子间的接触点数，降低粒子间的附着力、凝聚力；还可以选择加入一定量的粗粉，在一定程度上改善流动性；球形粒子的光滑表面，减少了接触点数，从而减少摩擦力，流动性好。因此，可以通过各种方法改进粒子的形状使之尽量接近于少棱角的规则形状；由于粉体具有吸湿作用，在粒子表面吸附的水分往往增加粒子间粘着力，因此适当干燥有利于减弱粒子间作用力。但是粒子过分干燥，可能会因静电作用使粒子的流动性下降；在粉体中加入 1% ~2% 40μm 左右滑石粉、微粉硅胶等助流剂时会在粉体层粒子表面填平粗糙面而形成光滑表面，减少粉体的运动阻力，会大大改善粉体的流动性。但过多的助流剂反而增加阻力。

6. 粉体的吸湿性 药物粉末置于湿度较大的空气中时易发生不同程度的吸湿现象以至于出现粉末的流动性下降、固结等现象，甚至会影响到药物的稳定性。水溶性药物和水不溶性药物的吸湿性明显不同。

具有水溶性的药物粉末在相对较低湿度环境时一般吸湿量较小，但当相对湿度提高到某一定值时，

吸湿量急剧增加，此时的相对湿度被称作临界相对湿度（CRH）。该值可以通过作图法求得。CRH 是水溶性药物的固有特征，药物吸湿性大小的衡量指标。CRH 越小则越易吸湿，反之，则不易吸湿。CRH 值的测定通常采用粉末吸湿法或饱和溶液法。

几种水溶性药物混合后，其吸湿性有如下特点："混合物的 CRH 约等于各药物 CRH 的乘积，即 $CRH_{AB} \approx CRH_A \times CRH_B$，而与各组分的比例无关"。此即所谓 Elder 假说，但不适用于有相互作用或有共同离子影响的药物。例如，葡萄糖和抗坏血酸钠的 CRH 值分别为 82% 和 71%，按上述 Elder 假说计算，两者混合物的 CRH 值为 58.3%，而实验测得值为 57%，基本相符。

水不溶性药物的吸湿性在相对湿度变化时，缓慢发生变化，没有临界点。水不溶性药物的混合物的吸湿性具有加和性。

7. 粉体的润湿性 粉体的润湿性对片剂、颗粒剂等对固体制剂的崩解性、溶解性等具有重要意义。粉体的润湿性由接触角表示。接触角最小为 0°，最大为 180°。接触角越小，则粉体的润湿性越好。

液滴在粉体表面上受力平衡符合 Yong's 式（3－2），表示如下：

$$\gamma_S = \gamma_{SL} + \gamma_L \cos\theta \qquad (2-2)$$

式中，γ_S，γ_L，γ_{SL}，θ 分别表示固－气，液－气，固－液间的界面张力和液滴的切线与固体平面间的夹角，即接触角。

测定粉体接触角可以将粉体压缩成平面，水平放置后滴上液滴直接由量角器测定。或者利用 Washburn 公式（2－3）设计实验计算接触角：

$$h^2 = \frac{r\gamma_l \cos\theta}{2\eta} \cdot t \qquad (2-3)$$

式中，h 为 t 时间内液体上升的高度，γ_l，η 各表示液体的表面张力与黏度，r 为粉体层内毛细管半径。

（三）粉体学在药剂学中的应用

作为原料药，粒子大小易被忽视，但做成制剂，则须符合一定的要求。药物颗粒大小能影响制剂的外观质量、色泽、味道、含量均匀度、稳定性和生物利用度等。

粒度与药物吸收关系密切，特别是溶解度小或溶解速度低的药物。地高辛粒径为 3.7μm 时比粒径为 22μm 时的体外溶解速率快 3 倍，体内血药水平高 31%。灰黄霉素粒径在 20μm 以上时没有药效；如欲达到相同药效，所需粒径 2.6μm 的剂量仅为粒径 10μm 的一半。但是，并非所有情况都是粒子越小越好，有刺激性的药物，粒度愈小，刺激性愈大，如呋喃妥因用微粉制成的片剂，对胃肠道激性大，改用过 150 目筛的粉末作原料，呕吐等胃肠道副反应明显下降；稳定性差的药物，粒子太细，分解加快。某些长效制剂，药物在较长时间内缓慢释放和吸收，需要有较大的粒度。长效、中效、速效胰岛素锌混悬注射剂，系通过调节胰岛素锌复合物结晶颗粒大小比例来实现。至于吸收不受溶解速率限制的药物，如水溶性大和某些弱碱性药物，粒度大小不关重要，因为碱性药物的吸收经常受胃排空速率的限制，而不受溶解速率的限制。

缓释制剂控制粒子大小可以控制表面积大小，粒子大，表面积小，药物吸收减慢，药效可以延长。混悬液的粒子一般控制在 10μm 以下，不适当的粒度将影响混悬液的稳定性和微粒沉降速度。混悬液（如硫酸钡造影剂）属于动力学不稳定体系，在放置中微粒易下沉，下沉的速度与粒径平方成正比，常用减小粒径的方法来增加混悬液的动力学稳定性。粒度分布的均匀性也影响混悬液的稳定性，粒子

均匀可防止结块。粉末气雾剂应防止粒子凝聚。肌内注射混悬液粒子应在10μm以下；混悬型滴眼剂粒子应在10μm以下；治疗指数低的药物粒径减小后，药物的毒副作用也将增大。

二、散剂

（一）散剂的概念和特点

散剂（powders）系指药物或与适宜的辅料经粉碎、均匀混合制成的干燥粉末状制剂，分为口服散剂和局部用散剂。口服散剂一般溶于或分散于水或其他液体中服用，也可直接用水送服。局部用散剂可供皮肤、口腔、咽喉、腔道等处应用；专供治疗、预防和润滑皮肤的散剂也可称为撒布剂或撒粉。

一般可用以下三种方法对散剂进行分类：①按组成药味多少，可分为单散剂与复散剂；②按剂量情况，可分为分剂量散与不分剂量散；③按用途，可分为溶液散、煮散、吹散、内服散、外用散等。例如，小儿清肺散供口服使用，而痱子粉则是一种外用散剂。这种古老的传统固体剂型，在化学药品（西药）中应用的不多，但在中药制剂中仍有一定的应用。这是因为散剂具有以下一些特点：①粉碎程度大，比表面大、易分散、起效快；②外用覆盖面大，具保护、收敛等作用；③制备工艺简单，剂量易于控制，便于小儿服用；④贮存、运输、携带比较方便。

（二）散剂的制备

为方便起见，这里将按照散剂制备工艺的先后顺序，介绍散剂的制备方法，散剂制备的一般工艺流程是：

物料前处理→粉碎→筛分→混合→分剂量→质量检查→包装储存

1. 物料前处理 在固体剂型中，通常是将药物与辅料总称为物料，故而，所谓的物料前处理是指将物料处理到符合粉碎要求的程度，如果是西药，应将原、辅料充分干燥，以满足粉碎要求；如果是中药，则应根据处方中的各个药材的性状进行适当的处理，使之干燥成净药材以供粉碎。

2. 粉碎

（1）粉碎的概述与意义：粉碎是使将大块物料破碎成较小的颗粒或粉末的操作过程，其主要目的是减少粒径、增加比表面积。当颗粒形状一定时，颗粒越小，其比表面积越大。颗粒大小减少到十分之一，总面积可增加到十倍以上。通常把粉碎前粒度 D 与粉碎后粒度 d 之比称为粉碎度（n）。粉碎的意义在于：①细粉有利于固体药物的溶解和吸收，可以提高难溶性药物的生物利用度；②细粉有利于固体制剂中各成分的混合均匀，混合度与各成分的粒径有关；③有利于提高固体药物在液体、半固体、气体中的分散性，提高制剂质量与药效；④有助于从天然药物中提取有效成分等。显然，粉碎对药品质量的影响很大。但必须注意粉碎过程可能带来的不良作用，如粉尘污染、热分解、爆炸、黏附与凝聚性的增大、堆密度的减少、晶型转变等。

（2）粉碎的机理、方法及设备

①粉碎机理 物质依靠其分子间的内聚力而聚结成一定形状的块状物。粉碎过程主要依靠外加机械力的作用破坏物质分子间的内聚力来实现的。被粉碎的物料受到外力的作用后在局部产生很大应力或形变。开始时物料表现为弹性变形，当施加应力继续增大时物料发生塑性变形，当应力超过物料本身的分子间力时即可产生裂隙、裂缝和破碎。被粉碎物质可分塑性物质和弹性物质。塑性物质的破碎经过较长的塑性变形阶段，而弹性物质的破碎几乎不经过塑性变形阶段，物料迅速破碎成碎块。由于被粉碎物料迅速恢复弹性变形时以热能释放能量，所以粉碎操作经常伴

随温度上升。

粉碎过程常用的外加力有：冲击力（impact）、压缩力（compression）、剪切力（cutting）、弯曲力（bending）、研磨力（rubbing）等。被处理物料的性质、粉碎程度不同，所需施加的外力也不同。冲击、压碎和研磨作用对脆性物质有效，纤维状物料用剪切方法更有效；粗碎以冲击力和压缩力为主，细碎以剪切力、研磨力为主；要求粉碎产物能产生自由流动时，用研磨法较好。实际上多数粉碎过程是上述的几种力综合作用的结果。一种物料，在大粒径时主要表现为弹性行为，小粒径时则主要表现为塑性行为，因此粉碎较大颗粒时，粒径受粉碎装置的特性以及外力的施加方式的影响较大；粉碎细粒时，粒径受物质本身性质的影响较大。

②粉碎方法　粉碎方法可以根据物料粉碎时的状态、组成、环境条件、分散方法等不同分为：干法粉碎、湿法粉碎、单独粉碎、混合粉碎、低温粉碎、流能粉碎等，较常用的方法是干法粉碎和湿法粉碎；干法粉碎是将药物干燥到一定程度（一般是使水分小于5%）后粉碎的方法，而湿法粉碎是指在药物粉末中加入适量的水或其他液体再研磨粉碎的方法，这样“加液研磨法”可以降低药物粉末之间的相互吸附与聚集，提高粉碎的效率。

粉碎方法也可以根据被粉碎物料的性质、产品粒度的要求以及粉碎设备等不同条件分为：

A. 闭塞粉碎与自由粉碎　闭塞粉碎（packed crushing）是在粉碎过程中，已达到粉碎要求的粉末不能及时排出而继续和粗粒一起重复粉碎的操作。这种操作，粉末成了粉碎过程的缓冲物或“软垫”，影响粉碎效果，能量消耗比较大，常用于小规模的间歇操作。自由粉碎（free crushing）是在粉碎过程中已达到粉碎粒度要求的粉末能及时排出而不影响粗粒的继续粉碎的操作。这种操作，粉碎效率高，常用于连续操作。

B. 开路粉碎与循环粉碎　开路粉碎是连续把粉碎物料供给粉碎机的同时不断地从粉碎机中把已粉碎的细物料取出的操作。即物料只通过一次粉碎机完成粉碎的操作。该法操作简单，粒度分布宽，适合于粗碎或粒度要求不高的粉碎。循环粉碎是经粉碎机粉碎的物料通过筛子或分级设备使粗颗粒重新返回到粉碎机反复粉碎的操。本法操作的动力消耗相对低，粒度分布窄，适合于粒度要求比较高的粉碎。

C. 干法粉碎与湿法粉碎　干法粉碎是使物料处于干燥状态下进行粉碎的操作。在药品生产中多采用干法粉碎。湿法粉碎是指在药物中加入适量的水或其他液体进行研磨的方法。由于液体对物料有一定渗透力和劈裂作用而有利于粉碎，即降低颗粒间的聚结，降低能量消耗，提高粉碎能力。湿法操作可避免操作时粉尘飞扬，减轻某些有毒药物或刺激性药物对人体的危害。

D. 低温粉碎　低温粉碎是利用物料在低温时脆性增加、韧性与延伸性降低的性质以提高粉碎效果的方法。对于温度敏感的药物、软化温度低而容易形成“饼”的药物、极细粉的粉碎常需低温粉碎。固体石蜡的粉碎过程中加入干冰，使低温粉碎取得成功。

E. 混合粉碎　两种以上的物料一起粉碎的操作叫混合粉碎。混合粉碎可避免一些黏性物料或热塑性物料在单独粉碎时粘壁和物料间的聚结现象，可将粉碎与混合操作同时进行。

③粉碎设备

A. 球磨机（ball mill）球磨机的结构与粉碎机理非常简单，是最普通的粉碎设备之一，已有100多年的历史。如图2-3（a）所示，由水平放置的圆筒（或叫球磨罐）和内装有一定数量的钢、瓷或玻璃圆球所组成。当圆筒转动时带动内装球上升，球上升到一定高度后由于重力作用下落，靠球的上下运动使物料受到强烈的撞击和研磨力而被粉碎。由于它粉碎效率高、密闭性好、粉尘少，所以适应

范围很广，既可进行干法粉碎也可进行湿法粉碎；既可粉碎毒剧药品、贵重药品、吸湿性或刺激性强的药品，也可对易氧化药品在充入惰性气体条件下进行粉碎，还可以在无菌条件下粉碎眼用、注射用药物；对结晶性药物、硬而脆的药物来说，球磨机的粉碎效果尤佳，一般均能获得可过200目筛的极细粉。

图2-3（b、c、d）分别表示了球磨机内部钢球的运动情况。粉碎效果与圆筒的转速、球与物料的装量、球的大小与重量等有关。圆筒转速过小时（如图c），球随罐体上升至一定高度后往下滑落，这时物料的粉碎主要靠研磨作用，效果较差。转速过大时（如图d），球与物料靠离心力作用随罐体旋转，失去物料与球体的相对运动。当转速适宜时（如图b），除一小部分球泄落外大部分球随罐体上升至一定高度，并在重力与惯性力作用沿抛物线抛落，此时物料的粉碎主要靠冲击和研磨的联合作用，粉碎效果最好。可见圆筒的转速对药物的粉碎影响较大。临界转速是使球体在离心力的作用下开始随圆筒做旋转运动的速度。

根据物料的粉碎程度选择适宜大小的球体，一般来说球体的直径越小、密度越大粉碎的粒径越小，适合于物料的微粉碎，甚至可达纳米级粉碎。一般球和粉碎物料的总装量为罐体总容积的50%～60%左右。该法粉碎效率较低，粉碎时间较长，但由于密闭操作，适合于贵重物料的粉碎、无菌粉碎、干法粉碎、湿法粉碎、间歇粉碎，必要时可充入惰性气体。

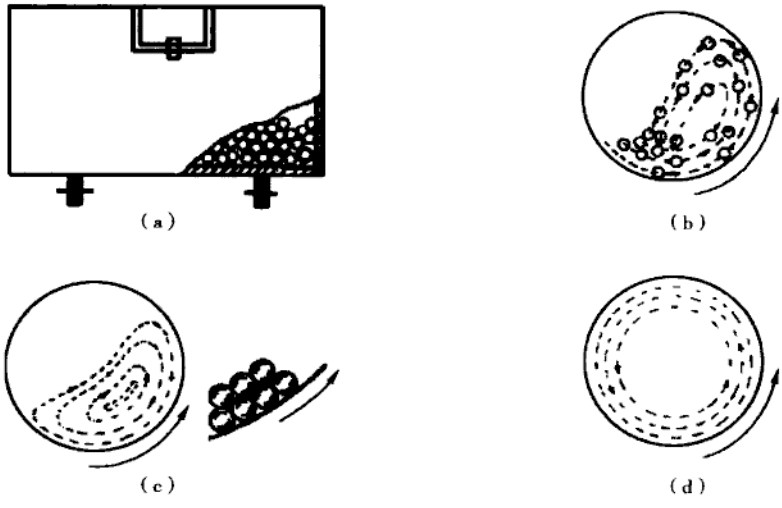
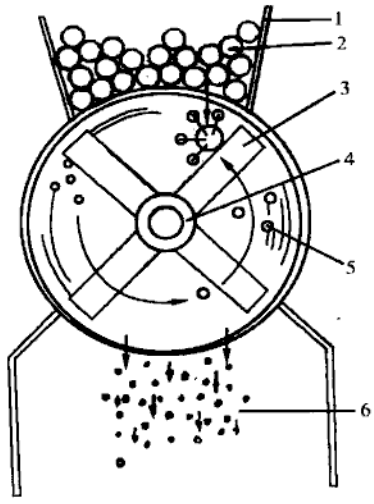


图2-3　球磨机示意图

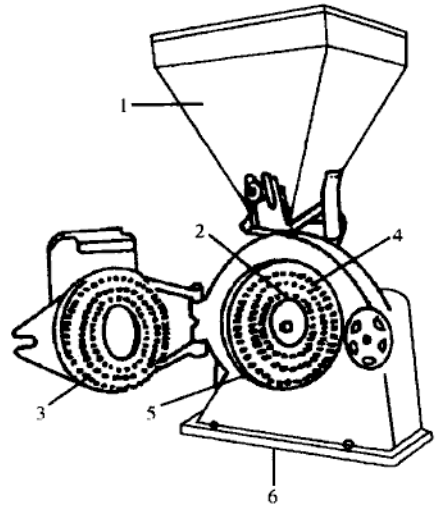
B. 冲击式粉碎机（impact mill）　冲击式粉碎机对物料的作用力以冲击力为主，适用于脆性、韧性物料以及中碎、细碎、超细碎等，应用广泛，因此具有“万能粉碎机”之称。其典型的粉碎结构有锤击式（图2-4）和冲击柱式（图2-5）。

锤击式粉碎机的结构，有高速旋转的旋转轴、轴上安装有数个锤头、机壳上装有衬板、下部装有筛板。当物料从加料斗进入到粉碎室时，由高速旋转的锤头的冲击和剪切作用以及被抛向衬板的撞击等作用而被粉碎，细料通过筛板出料，粗料继续被粉碎。粉碎粒度可由锤头的形状、大小、转速以及筛网的目数来调节。



1. 料斗；2. 原料；3. 锤头；4. 旋转轴；
5. 未过筛颗粒；6. 过筛颗料

图 2－4　锤击式粉碎机



1. 料斗；2. 转盘；3. 固定盘；4. 冲击柱；
5. 筛圈；6. 出料

图 2－5　冲击柱式粉碎机

冲击柱式粉碎机（也叫转盘式粉碎机），在高速旋转的转盘上固定有若干圈冲击柱、另一与转盘相对应的固定盖上也固定有若干圈冲击柱。物料由加料斗加入，由固定板中心轴向进入粉碎机，由于离心作用从中心部位被甩向外壁的过程中受到冲击柱的冲击，而且冲击力越来越大（因为转盘外圈速度大于内圈速度），粉碎的越细，最后物料达到转盘外壁环状空间，细粒由底部的筛孔出料，粗粉在机内重复粉碎。粉碎程度由盘上固定的冲击柱的排列方式有关。

C. 气流式粉碎机　亦称为流能磨（fluid－energy mills），它的粉碎动力来源于高速气流，常用于物料的微粉碎，因而具有“微粉机”之称。气流式粉碎系利用高压流体通过喷嘴沿切线进入粉碎室使药物颗粒与颗粒之间或颗粒与室壁间相互强烈碰撞而产生粉碎作用，流体可以是空气、蒸汽或惰性气体，速度可达音速或超音速。气流式粉碎机如图 2－6 所示。圆盘式气流粉碎机和跑道式气流粉碎机，由底部喷嘴、粉碎室、顶部分级器和具单向活塞作用的文杜里送料器构成。由于粉碎过程中高压气流（170～2070kPa）膨胀吸热，产生明显的冷却效应，可以抵消粉碎产生的热量，故适于抗生素、酶、低熔点及不耐热物料的粉碎，可获粒径 5μm 以下的微粉，而且在粉碎的同时，压缩空气夹带的细粉由出料口进入旋风分离器或袋滤器进行分离，较大颗粒由于离心力的作用沿器壁外侧重新带入粉碎室，重复粉碎过程，不同大小的粉末就自动进行了分级（即粉碎与筛分同时进行）。

总之，气流粉碎机的粉碎有以下特点：①可进行粒度要求为 3～20μm 超微粉碎；②由于高压空气从喷嘴喷出时产生焦耳－汤姆逊冷却效应，故适用于热敏性物料和低熔点物料粉；③设备简单、易于对机器及压缩空气进行无菌处理，可适用于无菌粉末的粉碎；④和其他粉碎机相比粉碎费用高，但粉碎药物的粒度要求高时还是值得的。

D. 胶体磨（colloid mill）　胶体磨为湿法粉碎机。典型的胶体磨由定子（stator）和转子（rotor）组成，转子高速旋转，物料在对接在一起的定子和转子间的缝隙中受剪切力的作用而被粉碎成胶体状。粉碎产物在旋转转子的离心作用下从缝隙中排出。胶体磨常用于混悬剂与乳剂等分散系的粉碎。

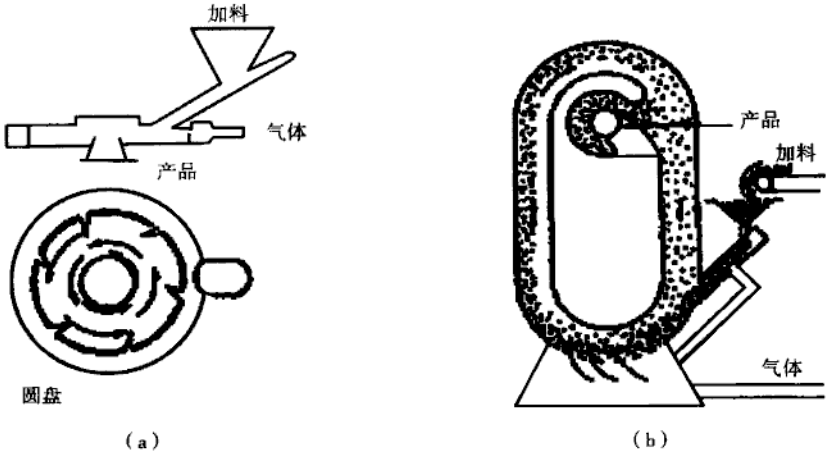


图 2-6 气流粉碎机

(a) 圆盘型 (b) 椭圆形

E. 滚压粉碎机（roller mill） 滚压粉碎机常用于半固体分散系的粉碎，如软膏、栓剂等基质中物料的粉碎等。使物料通过两个相对旋转的压轮之间的缝隙，物料受压缩力与剪切力的作用而被粉碎。提高两个压轮的转速差可获得较高的剪切力。物料通过压轮间的速度与物料的塑性有关，物料为稀糊状时粉碎作用与胶体磨相同。

3. 筛分 筛分是将粒子群按粒子的大小、密度、带电性以及磁性等粉体学性质进行分离的方法。筛分法是借助筛网孔径大小将物料进行分离的方法，操作简单、经济而且分级精度较高，是医药工业中应用最为广泛的粒子分级操作方法。

筛分的目的概括起来就是为了获得较均匀的粒子群，或者是筛除粗粉取细粉，或者是筛除细粉取粗粉，或者是筛除粗、细粉取中粉等。这对药品质量以及制剂生产的顺利进行都有重要的意义。如颗粒剂、散剂等制剂都有《中国药典》规定的粒度要求；在混合、制粒、压片等等单元操作中对混合度、粒子的流动性、充填性、片重差异、片剂的硬度、裂片等具有显著影响。

筛分用的药筛按其制作方法分两种，一种为冲眼筛，又称模压筛，系在金属板上冲出圆形的筛孔而成。其筛孔坚固，不易变形，多用于高速旋转粉碎机的筛板及药丸等粗颗粒的筛分。另一种为编织筛，是具有一定机械强度的金属丝（如不锈钢丝、铜丝、铁丝等），或其他非金属丝（如丝、尼龙丝、绢丝等）编织而成。编织筛的优点是单位面积上的筛孔多、筛分效率高，可用于细粉的筛选。用非金属制成的筛网具有一定弹性、耐用。尼龙丝对一般药物较稳定，在制剂生产中应用较多，但编织筛线易于位移致使筛孔变形，分离效率下降。

我国工业用标准筛常用“目”数表示筛号，即以每一英寸（25.4mm）长度上的筛孔数目表示，但还没有统一标准的规格。筛目不能精确反映孔径的大小，由于所用筛线的直径不同，筛孔的大小也有所不同，因此必须注明孔径的具体大小，常用 μm 表示。例如每英寸有 100 个孔的筛号标记为 100 目筛，能通过 100 目筛的粉末称 100 目粉。

《中国药典》所用的药筛，选用国家标准的 R40/3 系列，其筛号与筛孔内径（平均值）、目号的关系如下：

筛　号	筛孔内径（平均值）	目　号
一号筛	2000μm ± 70μm	10 目
二号筛	850μm ± 29μm	24 目
三号筛	355μm ± 13μm	50 目
四号筛	250μm ± 9. 9μm	65 目
五号筛	180μm ± 7. 6μm	80 目
六号筛	150μm ± 6. 6μm	100 目
七号筛	125μm ± 5. 8μm	120 目
八号筛	90μm ± 4. 6μm	150 目
九号筛	75μm ± 4. 1μm	200 目

为了便于区别固体粉末的大小，在《中国药典》2010 年版二部凡例中把固体粉末分为六个等级，如下：

最粗粉　指能全部通过一号筛，但混有能通过三号筛不超过 20% 的粉末；
粗　粉　指能全部通过二号筛，但混有能通过四号筛不超过 40% 的粉末；
中　粉　指能全部通过四号筛，但混有能通过五号筛不超过 60% 的粉末；
细　粉　指能全部通过五号筛，并含能通过六号筛不少于 95% 的粉末；
最细粉　指能全部通过六号筛，并含能通过七号筛不少于 95% 的粉末；
极细粉　指能全部通过八号筛，并含能通过九号筛不少于 95% 的粉末。

为了提高筛分效率，将过筛操作的影响因素归纳如下粒径范围适宜，药物的筛分粒径越小，由于表面能、静电等影响容易使粒子聚结成块、或堵塞筛孔无法操作，一般筛分粒径不小于 70μm ~ 80μm，聚结现象严重时根据情况可采用湿法筛分。物料的粒度越接近于分界直径（即筛孔直径）时越不易分离；②物料中含湿量增加，黏性增加，易成团或堵塞筛孔；③粒子的形状、表面状态不规则，密度小等，物料不易过筛；④筛分装置的参数，如筛面的倾斜角度、振动方式、运动速度、筛网面积、物料层厚度以及过筛时间等，保证物料与筛面充分接触，给小粒径的物料通过筛孔的机会。

医药工业中常用筛分设备的操作要点是将欲分离的物料放在筛网面上，采用几种方法使粒子运动，并与筛网面接触，小于筛孔的粒子漏到筛下。制剂工程中常采用筛网运动方式使粒子运动，且根据筛面的运动方式分为旋转筛、摇动筛、旋动筛以及振动筛等。旋动使筛面在偏心轴的带动下进行水平旋转运动，振动使筛面在电磁或机械力的作用下进行上下往复运动。为了使物料充分运动常同时采用几种运动方式。

4. 混合与分剂量　把两种以上组分的物质均匀混合的操作统称为混合，其中包括固 - 固、固 - 液、液 - 液等组分的混合，混合操作以含量的均匀一致为目的。但混合的物系不同、目的不同，所采用的操作方法也不同。本节主要介绍固体的混合，即固 - 固粒子的混合。

医药固体微粉具有以下特点：①粉体的种类多；②粒子的形状、大小、表面粗糙度不均匀；③粒度、密度小，附着性、凝聚性、飞散性强；④混合成分多，有时可达数十种；⑤微量混合时，最少成分的混合比率（稀释倍率）较大等对混合操作带来一定难度，然而在制剂生产过程中混合结果影响制剂的外观质量及内在质量。如在片剂生产中，混合不好会出现斑点，崩解时限、强度不合格，影响疗效等。特别是含量非常低的毒性药物、长期连续服用的药物、有效血药浓度范围和中毒浓度接近的药物，主药的含量不均匀对生物利用度及治疗效果带来极大的影响，甚至带来危险。因此合理的混合操

作是保证制剂产品质量的重要措施之一。

（1）混合机理简介：混合机内粒子经随机的相对运动完成混合，混合机理概括起来由 Lacey（1954）提出的三种运动方式。①对流混合　是固体粒子群在机械转动的作用下，产生较大的位移时进行的总体混合；②剪切混合　是由于粒子群内部力的作用结果，产生滑动面，破坏粒子群的凝聚状态而进行的局部混合；③扩散混合　是相邻粒子间产生无规则运动时相互交换位置所进行的局部混合，当颗粒在倾斜的滑动面上滚下来时发生。

上述的三种混合方式在实际的操作过程中并不是独立进行，而是相互联系的。只不过所表现的程度因混合器的类型、粉体性质、操作条件等不同而存在差异而已。如水平转筒混合器内以对流混合为主，而搅拌器的混合器内以强制的对流与剪切混合为主。一般来说，在混合开始阶段以对流与剪切为主导作用，随后扩散的作用增加。必须注意，不同粒径的自由流动粉体以剪切和扩散机理混合时常伴随分离而影响混合程度。

（2）混合方法与设备：研磨混合法适用于小量药物的混合，常用器械为研钵。实验室常用的混合方法有搅拌混合、研磨混合、过筛混合。对于含有剧毒药品、贵重药品或各组分混合比例相差悬殊的情况应采用“等量递增”的原则进行混合。在大批量生产中的混合过程，多采用使容器旋转或搅拌的方法使物料发生整体和局部的移动而达到混合目的。固体的混合设备大致分类为两大类，即容器旋转型和容器固定型。

①容器旋转型混合机　是靠容器本身的旋转作用带动物料上下运动而使物料混合的设备。

A. 水平圆筒型混合机　是筒体在轴向旋转时带动物料向上运动，并在重力作用下往下滑落的反复运动中进行混合（见图 2－7）。总体混合主要以对流、剪切混合为主，而轴向混合以扩散混合为主。该混合机的混合度较低，但结构简单、成本低。操作中最适宜转速为临界转速的 70% ～90%；最适宜充填量或容积比（物料容积/混合机全容积）约为 30%。

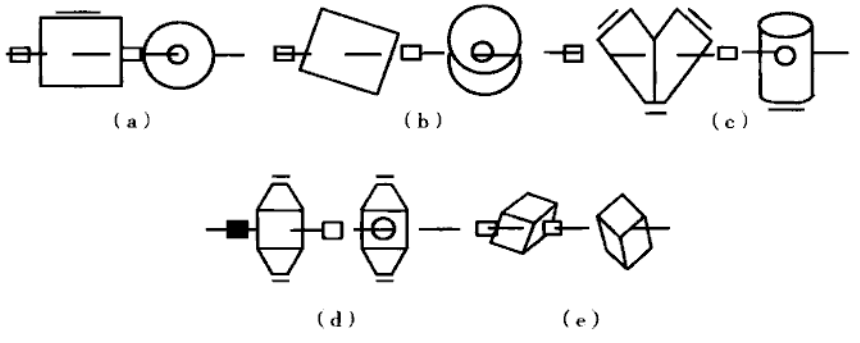


图 2－7　旋转型混合机

（a）水平圆筒型　（b）倾斜圆筒型　（c）V 型　（d）双锥型　（e）立方型

B. V 型混合机　由两个圆筒成 V 型交叉结合而成。交叉角 $\alpha = 80° \sim 81°$，直径与长度之比为 0.8～0.9。物料在圆筒内旋转时，被分成两部分，再使这两部分物料重新汇合在一起，这样反复循环，在较短时间内即能混合均匀，本混合机以对流混合为主，混合速度快，在旋转混合机中效果最好，应用非常广泛。操作中最适宜转速可取临界转速的 30% ～40%；最适宜充填量为 30%。该混合机顶部加料，底部出料，可密闭操作，改善环境，减轻劳动强度，且适于混合润湿、黏性物料粉末。

C. 双锥型混合机　系在短圆筒两端各与一个锥型圆筒结合而成，旋转轴与容器中心线垂直。混合

机内的物料的运动状态与混合效果类似于V型混合机。

②容器固定型混合机　是物料在容器内靠叶片、螺带或气流的搅拌作用进行混合的设备。搅拌槽型混合机是常用的容器固定型混合机，由断面为U型的固定混合槽和内装螺旋状二重带式搅拌桨组成，搅拌桨可使物料不停地以上下、左右、内外的各个方向运动的过程中达到均匀混合。混合时以剪切混合为主，混合时间较长，但混合度与V型混合机类似。混合槽可以绕水平转动，以便于卸料。这种混合机亦可适用于造粒前的捏合（制软材）操作。

（3）影响混合效果的因素及防止混合不匀的措施：一般认为固体粉末的混合是按对流混合、剪切混合、扩散混合或多种混合机理结合进行的（混合机理的研究多是针对具体的设备和物料而进行的），它是固体剂型制备的基本操作之一。对于由多种药物（材）构成的散剂而言，均匀混合是保证其安全、有效的基础。混合效果受物料中组分的比例、堆密度、理化特性等因素影响，混合不匀将严重影响散剂的质量，因此，必须充分考虑以下一些问题：

①组分的比例　基本等量且状态、粒度相近的二种药粉混合，经一定时间后即可混匀，但数量差异悬殊、组分比例相差过大时，则难以混合均匀，此时应该采用等量递加混合法（又称配研法）混合，即量小药物研细后，加入等体积其他药物细粉混匀，如此倍量增加混合至全部混匀，再过筛混合即成。

②组分的密度　性质相同、密度基本一致的二种药粉容易混匀，但若密度差异较大时，应将密度小（质轻）者先放入混合容器中，再放入密度大（质重）者，这样可避免密度小者浮于上面或飞扬，密度大沉于底部而不易混匀。

③组分的吸附性与带电性　有的药物粉末对混合器械具吸附性，影响混合也造成损失，一般应将量大且不易吸附的药粉或辅料垫底，量少且易吸附者后加入。因混合摩擦而带电的粉末常阻碍均匀混合，通常可加少量表面活性剂克服，也有用润滑剂作抗静电剂，如阿斯匹林粉中加0.25%～0.5%的硬脂酸镁具有抗静电作用。

④含液体或易吸湿性的组分　散剂中若含有这类组分，应在混合前采取相应措施，方能混合均匀。如处方中有液体组分时，可用处方中其他组分吸收该液体，若液体组分量太多，宜用吸收剂吸收至不显润湿为止，常用吸收剂有磷酸钙、白陶土、蔗糖和葡萄糖等。若有易吸湿性组分，则应针对吸湿原因加以解决：如含结晶水（会因研磨放出结晶水引起湿润），则可用等摩尔无水物代替；若是吸湿性很强的药物（如胃蛋白酶等），则可在低于其临界相对湿度条件下，迅速混合，并密封防潮包装；若组分因混合引起吸湿，则不应混合，可分别包装。

⑤含可形成低共熔混合物的组分　将二种或二种以上药物按一定比例混合时，在室温条件下，出现的润湿与液化现象，称做低共熔现象。此现象的产生不利于组分的混合。药剂调配中常见的可发生低共熔现象的药物有水合氯醛、萨罗（水杨酸苯酯）、樟脑、麝香草酚等，它们以一定比例混合研磨时极易润湿、液化，其程度与混合物的组成比和温度密切相关，例如，将45%樟脑（熔点179℃）与55%萨罗（熔点42℃）混合时，形成的低共熔混合物的熔点降低为6℃，在室温时即液化。

（4）分剂量：将混合均匀的散剂，按重量要求分成等重份数的过程叫分剂量。常用方法有目测法，重量法，容量法三种。机械化生产多用容量法分剂量。为了保证剂量的准确性，应对药粉的流动性、吸湿性、密度差等理化特性进行必要的实验考查。

5. 质量检查　散剂的质量除了与制备工艺有关以外，还与散剂的吸湿性密切相关。因此，我们将在下述的“（三）散剂的质量检查与散剂的吸湿性”中重点介绍这部分内容。

（三）散剂的质量检查与散剂的吸湿性及实例

1. 质量检查 在药典中收载了散剂的质量检查项目，主要有：

（1）粒度：除另有规定外，局部用散剂照下述方法检查，粒度应符合规定。

检查法 取供试品10g，精密称定，置七号筛，筛上加盖，并在筛下配有密合的接受容器。照“粒度测定法”（《中国药典》2010年版二部附录Ⅸ E第二法，单筛分法）检查，精密称定通过筛网的粉末重量，应不低于95%。

（2）外观均匀度：取供试品适量，置光滑纸上，平铺约5cm^2，将其表面压平，在亮处观察，应呈现均匀的色泽，无花纹与色斑。

（3）干燥失重：除另有规定外，取供试品，照“干燥失重测定法”（《中国药典》2010年版二部附录Ⅷ L）测定，在105℃干燥至恒重，减失重量不得过2.0%。

（4）装量差异：单剂量包装的散剂装量差异限度，应符合表2-1有关规定。

检查法 取散剂10包（瓶），除去包装，分别精密称定每包（瓶）内容物的重量，求出内容物的装量与平均装量。每包与平均装量（凡无含量测定的散剂，每包装量应与标示装量比较）相比应符合规定，超出装量差异限度的散剂不得多于2包（瓶），并不得有1包（瓶）超出装量差异限度1倍。

表2-1 散剂装量差异限度要求

平均装量或标示装量	装量差异限度
0.1g及0.1g以下	±15%
0.1g以上至0.5g	±10%
0.5g以上至1.5g	±8%
1.5g以上至6.0g	±7%
6.0g以上	±5%

凡规定检查含量均匀度的散剂，可不进行装量差异的检查。多剂量包装的散剂，照《中国药典》附录中的“最低装量检查法”检查，应符合规定。用于烧伤或创伤的局部用散剂，照《中国药典》附录中的“无菌检查法”检查，应符合规定。此外，还应按《中国药典》附录中的“微生物限度检查法”作卫生学检查，并应符有关规定。

2. 散剂的吸湿性及防范措施 散剂的重点在于防潮，因为散剂的比表面积较大，其吸湿性与风化性都比较显著，若由于包装与储存不当而吸湿，则极易出现潮解、结块、变色、分解、霉变等一系列不稳定现象，严重影响散剂的质量以及用药的安全性。因此，散剂的吸湿特性及防止吸湿措施成为控制散剂质量的重要内容。

当空气中的水蒸气分压大于药物粉末本身产生的饱和水蒸气压时，固体药物粉末将吸附水分子，这种现象一般称为吸湿。药物的这种吸湿特性可用吸湿平衡曲线来表示，即先求出药物在不同湿度下的（平衡）吸湿量，再以吸湿量对相对湿度作图，即可绘出吸湿平衡曲线，如图2-8、图2-9，它们分别表示了水溶性、非水溶性药物（或辅料）的吸湿平衡曲线。由图2-8可见，水溶性药物在相对湿度较低的环境下，几乎不吸湿，而当相对湿度增大到一定值时，吸湿量急剧增加，前已述机及，一般把这个吸湿量开始急剧增加的相对湿度称为临界相对湿度（CRH），水溶性药物均有固定的CRH值（参见表2-2。）

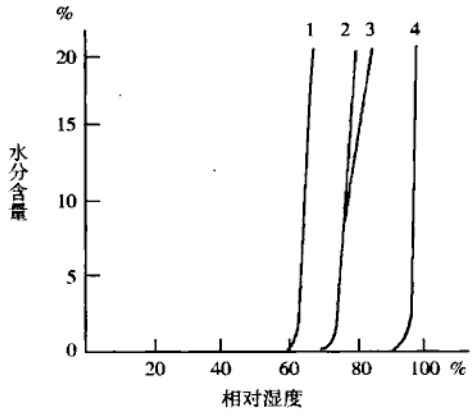


图 2－8　水溶性药物的吸湿平衡曲线

1. 尿素；2. 枸橼酸；3. 酒石酸；4. 对氨基水杨酸钠

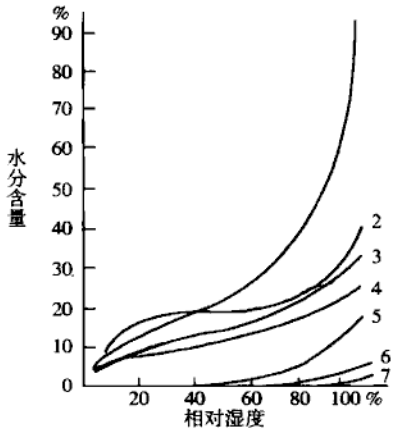


图 2－9　非水溶性药物（或辅料）的吸湿平衡曲线

1. 合成硅酸铝；2. 淀粉；3. 硅酸镁；4. 天然硅酸铝；5. 氧化镁；6. 白陶土；7. 滑石粉

表 2－2　某些水溶性药物的临界相对湿度（37℃）

药物名称	CRH 值,%	药物名称	CRH 值,%
果糖	53.5	枸橼酸钠	84
溴化钠（二分子结晶水）	53.7	蔗糖	84.5
盐酸毛果云香碱	59	米格来宁	86
重酒石酸胆碱	63	（安替匹林 90g，咖啡因 9g 枸橼酸 1g）	
硫代硫酸钠	65	硫酸镁	86.6
尿素	69	安乃近	87
柠檬酸	70	苯甲酸钠	88
苯甲酸钠咖啡因	71	对氨基水杨酸钠	88
抗坏血酸钠	71	盐酸硫胺	88
酒石酸	74	氨茶碱	92
溴化六烃季铵	75	烟酸胺	92.8
氯化钠	75.1	氯化钾	82.3
盐酸苯海拉明	77	葡萄糖醛酸内酯	95
水杨酸钠	78	半乳糖	95.5
乌洛托品	78	抗坏血酸	96
葡萄糖	82	烟酸	99.5

测定 CRH 有如下意义：①CRH 值可作为药物吸湿性指标，一般 CRH 愈大，愈不易吸湿；②控制生产、贮藏的环境条件，应将生产以及贮藏环境的相对湿度控制在药物 CRH 值以下以防止吸湿；③为选择防湿性辅料提供参考，一般应选择 CRH 值大的物料作辅料。

散剂一般均应密闭贮藏，含挥发性或易吸湿性组分的散剂，尤应密封包装。但用于包装的材料有多种，其透湿性并非十分理想，一般可用透湿系数（P）来评价包装材料的透湿性，P 小者，防湿性能好。表 2－3 列举了一些常用包装材料的透湿系数 P。

表 2-3 一些包装材料的透湿系数 P

名 称	P 值	名 称	P 值
蜡纸 A	3	滤纸	1230
蜡纸 B	12	聚乙烯	2
蜡纸 C	22	聚苯乙烯	6
亚麻仁油纸	160	聚乙烯丁醛	30
桐油纸	190	硝酸纤维素	35
玻璃纸	222	醋酸乙烯	50
硫酸纸	534	聚乙烯醇	270

例 1：一般散剂（冰硼散）

处方：

冰片 50g 硼砂（炒）500g 朱砂 60g 玄明粉 500g

制法：以上四味，朱砂水飞或粉碎成极细粉，硼砂粉碎成细粉，将冰片研细，与上述粉末及玄明粉配研，过筛，混合，即得。

注解：①朱砂主含硫化汞，为粒状或块状集合体，色鲜红或暗红，具光泽，质重而脆，水飞法可获极细粉。玄明粉系芒硝经风化干燥而得，含硫酸钠不少于 99%；②本品朱砂有色，易于观察混合的均匀性。本品用乙醚提取，重量法测定，冰片含量不得少于 3.5%；③本品具清热解毒、消肿止痛功能，用于咽喉疼痛，牙龈肿痛，口舌生疮。吹散，每次少量，一日数次。

例 2：含低共熔物成分的散剂（痱子粉）

处方：

滑石粉 67.7% 水杨酸 1.4% 氧化锌 6.0% 硼酸 8.5% 升华硫 4.0% 麝香草酚 0.6% 薄荷 0.6% 薄荷油 0.6% 樟脑 0.6% 淀粉 10%

制法：先将麝香草酚、薄荷和樟脑研磨形成低共熔物，与薄荷油混匀，另将升华硫、水杨酸、硼酸、氧化锌、淀粉、滑石粉共置球磨机内混合粉碎成细粉，过 100～120 目筛。将此细粉置混合筒内（附有喷雾设备的混合机），喷入含有薄荷油的上述低共熔物，混匀，过筛，即得。

注解：①本品中麝香草酚、薄荷、樟脑在混合时发生低共熔，在本处方的制备工艺中利用此现象，以便将它们与其他药物混合均匀；②滑石粉、氧化锌等用前宜灭菌；③本品有吸湿、止痒及收敛作用，适用于汗疹、痱子等。

例 3：倍散

倍散是在小剂量的剧毒药中添加一定量的填充剂制成的稀释散，以利于下一步的配制。稀释倍数由剂量而定：剂量 0.1～0.01g 可配成 10 倍散（即 9 份稀释剂与 1 份药物均匀混合的散剂），0.01～0.001g 配成 100 倍散，0.001g 以下应配成 1000 倍散。配制 1000 倍散时应采用逐级稀释法。常用的稀释剂有乳糖、糖粉、淀粉、糊精、沉降碳酸钙、磷酸钙、白陶土等惰性物质，一般采用配研法制备，称量时应正确选用天平，为便于观察混合是否均匀，可加入少量色素。

三、颗粒剂

（一）颗粒剂的概念和特点

颗粒剂（granules）系指药物与适宜的辅料制成具有一定粒度的干燥颗粒状制剂。颗粒剂可分为可溶颗粒（通称为颗粒）、混悬颗粒、泡腾颗粒、肠溶颗粒、缓释颗粒和控释颗粒等。供口服用。

混悬颗粒　系指难溶性固体药物与适宜辅料制成一定粒度的干燥颗粒剂。临用前加水或其他适宜的液体振摇即可分散成混悬液供口服。除另有规定外，混悬颗粒应进行溶出度检查。

泡腾颗粒　系指含有碳酸氢钠和有机酸，遇水可放出大量气体而呈泡腾状的颗粒剂。泡腾颗粒中的药物应是易溶性的，加水产生气泡后应能溶解。有机酸一般用枸橼酸、酒石酸等。泡腾颗粒应溶解或分散于水中后服用。

肠溶颗粒　系指采用肠溶材料包裹颗粒或其他适宜方法制成的颗粒剂。肠溶颗粒耐胃酸而在肠液中释放活性成分，可防止药物在胃内分解失效，避免对胃的刺激或控制药物在肠道内定位释放。肠溶颗粒应进行释放度检查。

缓释颗粒　系指在规定的释放介质中缓慢地非恒速释放药物的颗粒剂。缓释颗粒应符合缓释制剂的有关要求并应进行释放度检查。

控释颗粒　系指在规定的释放介质中缓慢地恒速释放药物的颗粒剂。控释颗粒应符合控释制剂的有关要求并应进行释放度检查。

颗粒剂的主要特点是可以直接吞服，也可以冲入水中饮入，应用和携带比较方便，溶出和吸收速度较快。

（二）颗粒剂的制备

颗粒剂的制备工艺与片剂的制备工艺相似，但不需压剂成片，而是将制得的颗粒直接装入袋中。现将颗粒剂的一般制备工艺简介如下（详见第三章）：

①制软材　将药物与适当的稀释剂（如淀粉、蔗糖或乳糖等）、崩解剂充分混匀，加入水或其他黏合剂后制成软材。②制湿颗粒　将软材用手工或机械挤压通过筛网，即可制得湿颗粒。除了上述这种传统过筛制粒的方法以外，近年来已有许多新的制粒方法和设备应用于生产实践，其中最典型就是流化（沸腾）制粒，亦称为“一步制粒法”——将物料的混合、粘结成粒、干燥等过程在同一设备内一次完成。显然，这种方法生产效率较高，既简化了工序和设备，又节省了厂房和人力，同时制得的颗粒大小均匀，外观圆整，流动性好。③湿颗粒的干燥　除了流化（或喷雾制粒法）制得的颗粒已被干燥以外，其他方法制得的颗粒必须再用适宜的方法加以干燥，以除去水分、防止结块或受压变形。常用的方法有箱式干燥法、流化床干燥法等。④整粒与分级　在上述的干燥过程中，某些颗粒可能发生粘连，甚至结块。因此，要对干燥后的颗粒给予适当的整理，以使结块、粘连的颗粒散开，得到大小均匀一致的颗粒，这就是整粒的过程。一般采用过筛的办法整粒和分级。⑤装袋　将制得的颗粒直接装入袋中即可。

（三）颗粒剂的质量检查

1. 外观　颗粒剂应干燥，粒径大小均匀，色泽一致，无吸潮、结块、潮解等现象。

2. 粒度　除另有规定外，照“粒度和粒度分布测定法”（《中国药典》2010 年版二部附录Ⅸ E 第二法 双筛分法）检查，不能通过一号筛与能通过五号筛的总和不得超过供试量的 15%。

3. 干燥失重　除另有规定外，照“干燥失重测定法”（《中国药典》2010 年版二部附录Ⅷ L）测定，于 105℃干燥至恒重，含糖颗粒应在 80℃减压干燥，减失重量不得过 2.0%。

4. 溶化性　除另有规定外，可溶颗粒和泡腾颗粒照下述方法检查，溶化性应符合规定。

可溶颗粒检查法　取供试品 10g，加热水 200ml，搅拌 5 分钟，可溶颗粒应全部溶化或轻微浑浊，但不得有异物。

泡腾颗粒检查法　取单剂量包装的泡腾颗粒 3 袋，分别置盛有 200ml 水的烧杯中，水温为 15～25℃，应迅速产生气体而成泡腾状，5 分钟内颗粒均应完全分散或溶解在水中。

混悬颗粒或已规定检查溶出度或释放度的颗粒剂，可不进行溶化性检查。

5. 装量差异 单剂量包装的颗粒剂装量差异限度，应符合表2-4有关规定。

表2-4 颗粒剂装量差异限度要求

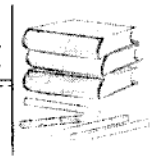
平均装量或标示装量	装量差异限度
1.0g及1.0g以下	±10%
1.0g以上至1.5g	±8%
1.5g以上至6.0g	±7%
6.0g以上	±5%

检查法 取供试品10袋（瓶），除去包装，分别精密称定每袋（瓶）内容物的重量，求出每袋（瓶）内容物的装量与平均装量。每袋（瓶）装量应与平均装量相比较〔凡无含量测定的颗粒剂，每袋（瓶）装量应与标示装量比较〕，超出装量差异限度的颗粒剂不得多于2袋（瓶），并不得有1袋（瓶）超出装量差异限度1倍。

凡规定检查含量均匀度的颗粒剂，可不进行装量差异的检查。多剂量包装的颗粒剂，照《中国药典》附录中的“最低装量检查法”检查，应符合规定。

（潘卫三）

第三章 片 剂



第一节 概 述

一、片剂的概念和特点

（一）片剂的概念

片剂（tablets）是指药物与适宜的辅料混匀压制而成的圆片状或异形片状的固体制剂，它是现代药物制剂中应用最为广泛的重要剂型之一，近四十年以来，国内外药学工作者对片剂成型理论、崩解溶出机理以及各种新型辅料进行了不断的研究，片剂的生产技术和加工设备也得到了很大的发展，包括全粉末直接压片、流化喷雾制粒、全自动高速压片机、全自动程序控制高效包衣机等新技术、新工艺和新设备已经广泛地应用于国内外的片剂生产实践，从而使片剂的品种不断增多，质量也得到了很大的提高。

（二）片剂的特点

从上述片剂的概念中可以明显的看出：片剂是将药物粉末（或颗粒）加压而制得的一种密度较高、体积较小的固体制剂，生产的机械化、自动化程度较高，因而产品的性状稳定，剂量准确，片剂成本及售价都较低；其运输、贮存、携带及应用也都比较方便，可以根据不同需要制成速效、长效、咀嚼、口含等不同的类型，例如：分散（速效）片、控释（长效）片、肠溶包衣片、泡腾片、植入片、咀嚼片及口含片等，也可以制成两种或两种以上药物的复方片剂，从而满足临床医疗或预防的不同需要。

二、片剂的种类和质量要求

（一）片剂的种类

根据用法、用途以及制备方法的差异，同时也为了最大限度地满足临床的实际需要，已经制备了各种类型的片剂。除了最常用的口服普通压制片（compressed tablets）以外，另有含片、舌下片、口腔贴片、咀嚼片、分散片、可溶片、泡腾片、阴道片、阴道泡腾片、缓释片、控释片与肠溶片等，现分述如下：

含片（buccal tablets）系指含于口腔中，药物缓慢溶化产生局部或全身作用的片剂。含片中的药物应是易溶性的，主要起局部消炎、杀菌、收敛、止痛或局部麻醉作用。可在局部产生较高的药物浓度从而发挥较好的治疗作用，其硬度一般较大，以便于含服，如常用的复方草珊瑚含片等。含片应进行释放度检查。

舌下片（sublingual tablets）系指置于舌下能迅速溶化，药物经舌下黏膜吸收发挥全身作用的片剂。

舌下片中的药物与辅料应是易溶性的，主要适用于急症的治疗。由于舌下片中的药物未经过胃肠道，所以可以避免药物受胃肠液酸碱性的影响以及酶的破坏，同时也避免了肝脏对药物的破坏作用（首过作用），如硝酸甘油舌下片用于心绞痛的治疗，吸收迅速、起效很快。

口腔贴片　系指粘贴于口腔，经黏膜吸收后起局部或全身作用的片剂。口腔贴片应进行溶出度或释放度检查。

咀嚼片（chewable tablets）　系指于口腔中咀嚼或吮服使片剂溶化后吞服，在胃肠道中发挥作用或经胃肠道吸收发挥全身作用的片剂。咀嚼片口感、外观均应良好，一般应选择甘露醇、山梨醇、蔗糖等水溶性辅料作填充剂和黏合剂。咀嚼片的硬度应适宜。因常加入蔗糖、薄荷油等甜味剂及食用香料调整口味，较适合于小儿服用。另外，崩解困难的药物制成咀嚼片还可加速崩解和吸收。

分散片（dispersible tablets）　系指在水中能迅速崩解并均匀分散的片剂（在21℃ ±1℃的水中3分钟即可崩解分散并通过180μm孔径的筛网）。分散片中的药物应是难溶性的。分散片可加水分散后口服，也可将分散片含于口中吮服或吞服。分散片应进行溶出度检查。

可溶片　系指临用前能溶解于水的非包衣片或薄膜包衣片剂。可溶片应溶解于水中，溶液可呈轻微乳光。可供口服、外用、含漱等用，如复方硼砂漱口片等。

泡腾片（effervescent tablets）　系指含有碳酸氢钠和有机酸，遇水可产生气体而呈泡腾状的片剂。泡腾片中的药物应是易溶性的，加水产生气泡后应能溶解。有机酸一般用枸橼酸、酒石酸、富马酸等。因为泡腾片崩解时产生气泡，其现象比较直观有趣，所以非常适用于儿童使用，同时也比较适用于那些直接吞服药片有困难的病人

阴道片与阴道泡腾片　系指置于阴道内应用的片剂。阴道片和阴道泡腾片的形状应易置于阴道内，可借助器具将阴道片送入阴道。阴道片为普通片，在阴道内应易溶化、溶散或融化、崩解并释放药物，主要起局部消炎杀菌作用，也可给予性激素类药物。具有局部刺激性的药物，不得制成阴道片。阴道片应符合普通片的规定。阴道泡腾片应符合泡腾片规定。

缓释片（sustained release tablets）　系指在规定的释放介质中缓慢地非恒速释放药物的片剂，如非洛地平缓释片等。缓释片应符合缓释制剂的有关要求（《中国药典》2010年版二部附录XIX D）并应进行释放度检查。

控释片（controlled release tablets）　系指在规定的释放介质中缓慢地恒速释放药物的片剂，如硫酸吗啡控释片等。控释片应符合控释制剂的有关要求（《中国药典》2010年版二部附录XIX D）并应进行释放度检查。

缓释片和控释片已经愈来愈受到医药界的高度重视，因为它代表了现代药物制剂的一个重要的发展方向，目前，国内外药剂工作者正在进行着深入的研究和广泛的开发，其主要技术关键是：要在实际工业化生产中，采用性能稳定、优良的药用辅料以及比较先进的制药设备。

肠溶片　系指用肠溶性包衣材料进行包衣的片剂。为防止药物在胃内分解失效、对胃的刺激或控制药物在肠道内定位释放，可对片剂包肠溶衣；为治疗结肠部位疾病等，可对片剂包结肠定位肠溶衣。肠溶片除另有规定外，应进行释放度检查。

（二）片剂的质量要求

根据药典附录“制剂通则”的规定，片剂的质量要求主要有以下几个方面：

①硬度适中；②色泽均匀，外观光洁；③符合重量差异的要求，含量准确；④符合崩解时限或溶出度的要求；⑤小剂量的药物或作用比较剧烈的药物，应符合含量均匀度的要求；⑥符合有关卫生学的要求。

第二节　片剂的常用辅料

从总体上看，片剂是由两大类物质构成的，一类是发挥治疗作用的药物（即主药），另一类是没有生理活性的一些物质，它们所起的作用主要包括填充作用、粘合作用、崩解作用和润滑作用，有时，还起到着色作用、矫味作用以及美观作用等，在药剂学中，通常将这些物质总称为辅料（excipients 或 adjuvants）。根据它们所起作用的不同，常将辅料分成如下四大类：　填充剂（fillers）或稀释剂（diluents）、黏合剂（adhesives）、崩解剂（disintegrants）和润滑剂（lubricants）。

除了上述四大辅料以外，片剂中还加入一些着色剂、矫味剂等辅料以改善口味和外观，但无论加入何种辅料，都应符合药用的要求，都不能与主药发生反应，也不应妨碍主药的溶出和吸收。目前已知乳糖能降低戊巴比妥、安体舒通的吸收，淀粉能延缓水杨酸钠的吸收，碳酸钙能影响四环素类药物的吸收。因此，应当根据主药的理化性质和生物学性质，结合具体的生产工艺，通过体内外实验，选用适当的辅料。

一、填充剂或稀释剂

填充剂（fillers）或稀释剂（diluents）的主要作用是用来填充片剂的重量或体积，从而便于压片；常用的填充剂有淀粉类、糖类、纤维素类和无机盐类等；由压片工艺、制剂设备等因素所决定，片剂的直径一般不能小于 6mm、片重多在 100mg 以上，如果片剂中的主药只有几毫克或几十毫克时，不加入适当的填充剂，将无法制成片剂，因此，填充剂在这里起到了较为重要的、增加体积助其成型的作用。

（1）淀粉：比较常用的是玉米淀粉，它的性质非常稳定，与大多数药物不起作用，价格也比较便宜，吸湿性小、外观色泽好，在实际生产中，常与可压性较好的糖粉、糊精混合使用，这是因为淀粉的可压性较差，若单独使用，会使压出的药片过于松散。

（2）糖粉：糖粉系指结晶性蔗糖经低温干燥粉碎后而成的白色粉末，其优点在于粘合力强，可用来增加片剂的硬度，并使片剂的表面光滑美观，其缺点在于吸湿性较强，长期贮存，会使片剂的硬度过大，崩解或溶出困难，除口含片或可溶性片剂外，一般不单独使用，常与糊精、淀粉配合使用。

（3）糊精：是淀粉水解中间产物的总称，其化学式为 $(C_6H_{10}O_5)_n \cdot xH_2O$，其水溶物约为 80%，在冷水中溶解较慢，较易溶于热水，不溶于乙醇。习惯上亦称其为为高糊（高黏度糊精），即具有较强的粘结性，使用不当会使片面出现麻点、水印或造成片剂崩解或溶出迟缓；同理，在含量测定时如果不充分粉碎提取，将会影响测定结果的准确性和重现性，所以，很少单独大量使用糊精作为填充剂，常与糖粉、淀粉配合使用。

（4）乳糖：是一种优良的片剂填充剂，由牛乳清中提取制得，在国外应用非常广泛，但因价格较贵，在国内应用的不多。常用含有一分子水的结晶乳糖（即 α－含水乳糖），无吸湿性，可压性好，性质稳定，与大多数药物不起化学反应，压成的药片光洁美观；由喷雾干燥法制得的乳糖为非结晶乳糖，其流动性、可压性良好，可供粉末直接压片使用。

（5）可压性淀粉：亦称为预胶化淀粉（pregelatinized starch），是新型的药用辅料，英、美、日及我国药典皆已收载，我国于 1988 年研制成功，现已大量供应市场。国产可压性淀粉是部分预胶化的产品（全预胶化淀粉又称为 α－淀粉），与国外 Colorcon 公司的 Starch RX1500 相当。本品是多功能辅料，可作填充剂，具有良好的流动性、可压性、自身润滑性和干粘合性，并有较好的崩解作用。若用于粉

末直接压片时，硬脂酸镁的用量不可超过0.5%，以免产生软化效应。

（6）微晶纤维素（microcrystalline cellulose，MCC）：微晶纤维素是纤维素部分水解而制得的聚合度较小的结晶性纤维素，具有良好的可压性，有较强的结合力，压成的片剂有较大有硬度，可作为粉末直接压片的“干粘合剂”使用。国外产品的商品名为Avicel，并根据粒径约不同有若干规格。国产微晶纤维素已在国内得到广泛应用，但其质量有待于进一步提高，产品种类也有待于丰富。另外，片剂中含20%微晶纤维素时崩解较好。

（7）无机盐类：主要是一些无机钙盐，如硫酸钙、磷酸氢钙及药用碳酸钙（由沉降法制得，又称为沉降碳酸钙）等。其中硫酸钙较为常用，其性质稳定，无嗅无味，微溶于水，与多种药物均可配伍，制成的片剂外观光洁，硬度、崩解均好，对药物也无吸附作用。在片剂辅料中常使用二水硫酸钙。但应注意硫酸钙对某些主药（四环素类药物）的吸收有干扰，此时不宜使用。

（8）甘露醇：呈颗粒或粉末状，在口中溶解时吸热，因而有凉爽感，同时兼具一定的甜味，在口中无砂砾感，因此较适于制备咀嚼片，但价格稍贵，常与蔗糖配合使用。

二、黏合剂和湿润剂

某些药物粉末本身具有黏性，只需加入适当的液体就可将其本身固有的黏性诱发出来，这时所加入的液体就称为湿润剂（moistening agents）；某些药物粉末本身不具有黏性或黏性较小，需要加入淀粉浆等黏性物质，才能使其黏合起来，这时所加入的黏性物质就称为黏合剂（adhesives）。因为它们所起的主要作用实际上都是使药物粉末结合起来，所以也可以将湿润剂和黏合剂总称为结合剂（binders）。

（1）蒸馏水：蒸馏水是一种湿润剂。应用时，由于物料往往对水的吸收较快。因此较易发生湿润不均匀的现象，最好采用低浓度的淀粉浆或乙醇代替，以克服上述不足。

（2）乙醇：乙醇也是一种湿润剂。可用于遇水易于分解的药物，也可用于遇水黏性太大的药物。随着乙醇浓度的增大，湿润后所产生的粘性降低，因此，醇的浓度要视原辅料的性质而定，一般为30%～70%。中药浸膏片常用乙醇做湿润剂，但应注意迅速操作，以免乙醇挥发而产生强黏性的团块。

（3）淀粉浆：淀粉浆是片剂中最常用的黏合剂，常用8%～15%的浓度，并以10%淀粉浆最为常用；若物料可压性较差，可再适当提高淀粉浆的浓度到20%，相反，也可适当降低淀粉浆的浓度，如氢氧化铝片即用5%淀粉浆作黏合剂。淀粉浆的制法主要有煮浆和冲浆两种方法，都是利用了淀粉能够糊化的性质。所谓糊化（gelatinization）是指淀粉受热后形成均匀糊状物的现象（玉米淀粉完全糊化的温度是77℃）。糊化后，淀粉的黏度急剧增大，从而可以作为片剂的黏合剂使用。具体说来，冲浆是将淀粉混悬于少量（1～1.5倍）水中，然后根据浓度要求冲入一定量的沸水，不断搅拌糊化而成；煮浆是将淀粉混悬于全部量的水中，在夹层容器中加热并不断搅拌（不宜用直火加热，以免焦化），直至糊化。因为淀粉价廉易得且黏合性良好，所以凡在使用淀粉浆能够制粒并满足压片要求的情况下，大多数选用淀粉浆这种黏合剂。

（4）羧甲基纤维素钠（carboxymethylcellulose sodium，CMC－Na）：CMC－Na是纤维素的羧甲基醚化物，不溶于乙醇、三氯甲烷等有机溶剂；溶于水时，最初粒子表面膨化，然后水分慢慢地浸透到内部而成为透明的溶液，但需要的时间较长，最好在初步膨化和溶胀后加热至60～70℃，可大大加快其溶解过程。用作粘合剂的浓度一般为1%～2%，其黏性较强，常用于可压性较差的药物，但应注意是否造成片剂硬度过大或崩解超限。

（5）羟丙基纤维素（hydroxypropylcellulose，HPC）：HPC是纤维素的羟丙基醚化物，含羟丙基53.4%～77.5%（其羟丙基含量为7%～19%的低取代物称为低取代羟丙基纤维素，即L－HPC，见崩

解剂），其性状为白色粉末，易溶于冷水，加热至50℃发生胶化或溶胀现象；可溶于甲醇、乙醇、异丙醇和丙二醇中。本品既可做湿法制粒的黏合剂，也可作为粉末直接压片的黏合剂。

（6）甲基纤维素和乙基纤维素（methylcellulose，MC；ethylcellulose，EC）：　二者分别是纤维素的甲基或乙基醚化物，含甲氧基26.0%～33.0%或乙氧基44.0%～51.0%。其中，甲基纤维素具有良好的水溶性，可形成黏稠的胶体溶液而作为黏合剂使用，但应注意：当蔗糖或电解质达一定浓度时本品会析出沉淀。乙基纤维素不溶于水，在乙醇等有机溶剂中的溶解度较大，并根据其浓度的不同产生不同强度的黏性，可用其乙醇溶液作为对水敏感的药物的黏合剂，但应注意本品的黏性较强且在胃肠液中不溶解，会对片剂的崩解及药物的释放产生阻滞作用。目前，常利用乙基纤维素的这一特性，将其用于缓、控释制剂中（骨架型或膜控释型）。

（7）羟丙基甲基纤维素（hydroxypropylmethyl cellulose，HPMC）：这是一种最为常用的薄膜衣材料，因其溶于冷水成为黏性溶液，故亦常用其2%～5%的溶液作为黏合剂使用。制备HPMC水溶液时，最好先将HPMC加入到总体积1/5～1/3的热水（80～90℃）中，充分分散与水化，然后在冷却条件下，不断搅拌，加冷水至总体积。本品不溶于乙醇、乙醚和三氯甲烷，但溶于10%～80%的乙醇溶液或甲醇与二氯甲烷的混合液。

（8）其他黏合剂：　5%～20%的明胶溶液，50%～70%的蔗糖溶液，3%～5%的聚乙烯吡咯烷酮（PVP）的水溶液或醇溶液，可用于那些可压性很差的药物，但应注意这些粘合剂黏性很大，制成的片剂较硬，稍稍过量就会造成片剂的崩解超限。

三、崩解剂

崩解剂（disintegrants）是使片剂在胃肠液中迅速裂碎成细小颗粒的物质，除了缓（控）释片以及某些特殊用途的片剂以外，一般的片剂中都应加入崩解剂。由于它们具有很强的吸水膨胀性，能够瓦解片剂的结合力，使片剂从一个整体的片状物裂碎成许多细小的颗粒，实现片剂的崩解，所以十分有利于片剂中主药的溶解和吸收。

（1）干淀粉：是一种最为经典的崩解剂，含水量在8%以下，吸水性较强且有一定的膨胀性，较适用于水不溶性或微溶性药物的片剂，但对易溶性药物的崩解作用较差，这是因为易溶性药物遇水溶解产生浓度差，使片剂外面的水不易通过溶液层面透入到片剂的内部，阻碍了片剂内部淀粉的吸水膨胀。在生产中，一般采用外加法、内加法或“内外加法”来达到预期的崩解效果。所谓外加法，就是将淀粉置于100～105℃条件下干燥1h，压片之前加入到干颗粒中，因此，片剂的崩解将发生在颗粒之间；内加法就是在制粒过程中加入一定量的淀粉，因此，片剂的崩解将发生在颗粒内部。显然，内加一部分淀粉，然后再外加一部分淀粉的“内外加法”，可以使片剂的崩解既发生在颗粒内部又发生在颗粒之间，从而达到良好的崩解效果，通常外加崩解剂量占崩解剂总量的25%～50%，内加崩解剂量占崩解剂总量的75%～50%（崩解剂总量一般为片重的5%～20%）。

（2）羧甲基淀粉钠（carboxymethyl starch sodium，CMS－Na）：是一种白色无定形的粉末，吸水膨胀作用非常显著，吸水后可膨胀至原体积的300倍（有时出现轻微的胶黏作用），是一种性能优良的崩解剂，价格亦较低，其用量一般为1%～6%（国外产品的商品名为“Primojel”）。

（3）低取代羟丙基纤维素（L－HPC）：这是国内近年来应用较多的一种崩解剂。由于具有很大的表面积和孔隙度，所以它有很好的吸水速度和吸水量，其吸水膨胀率在500%～700%（取代基占10%～15%时），崩解后的颗粒也较细小，故而很利于药物的溶出。一般用量为2%～5%。

（4）交联聚乙烯比咯烷酮（cross－linked polyvinylpyrrolidone，亦称交联PVP）：　白色、流动性良

好的粉末；在水、有机溶剂及强酸强碱溶液中均不溶解，但在水中迅速溶胀并且不会出现高黏度的凝胶层，因而其崩解性能十分优越，已为英美等国药典所收载，国产品现已研制成功。

（5）交联羧甲基纤维素钠（croscarmellose sodium，CCNa）：是交联化的纤维素羧甲基醚（大约有70%的羧基为钠盐型），由于交联键的存在，故不溶于水，但能吸收数倍于本身重量的水而膨胀，所以具有较好的崩解作用；当与羧甲基淀粉钠合用时，崩解效果更好，但与干淀粉合用时崩解作用会降低。

（6）泡腾崩解剂（effervescent disintegrants）：泡腾崩解剂是一种专用于泡腾片的特殊崩解剂，最常用的是由碳酸氢纳与枸橼酸组成的混合物。遇水时，上述两种物质连续不断地产生二氧化碳气体，使片剂在几分钟之内迅速崩解。含有这种崩解剂的片剂，应妥善包装，避免受潮造成崩解剂失效。

四、润滑剂

在药剂学中，润滑剂（lubricants）是一个广义的概念，是助流剂、抗黏剂和（狭义）润滑剂的总称，其中

（1）助流剂（glidants）：是降低颗粒之间摩擦力从而改善粉末流动性的物质；

（2）抗黏剂（antiadherent）：是防止原辅料粘着于冲头表面的物质；

（3）（狭义）润滑剂：是降低药片与冲模孔壁之间摩擦力的物质，这是真正意义上的润滑剂。因此，一种理想的润滑剂应该兼具上述助流、抗黏和润滑三种作用，但在目前现有的润滑剂中，尚没有这种理想的润滑剂，它们往往在某一个或某两个方面有较好的性能，但其他作用则相对较差。按照习惯的分类方法，一般将具有上述任何一种作用的辅料都统称为润滑剂。

①硬脂酸镁　硬脂酸镁为疏水性润滑剂，易与颗粒混匀，压片后片面光滑美观，应用最广。用量一般为0.1%～1%，用量过大时，由于其疏水性，会造成片剂的崩解（或溶出）迟缓。另外，本品不宜用于乙酰水杨酸、某些抗生素药物及多数有机碱盐类药物的片剂。

②微粉硅胶（aerosil）本品为优良的片剂助流剂，可用作粉末直接压片的助流剂。其性状为轻质白色无水粉末，无臭无味，比表面积大，常用量为0.1%～0.3%，但因其价格较贵，在国内的应用尚不够广泛。

③滑石粉　滑石粉主要作为助流剂使用，它可将颗粒表面的凹陷处填满补平，减低颗粒表面的粗糙性，从而达到降低颗粒间的摩擦力、改善颗粒流动往的目的（但应注意：由于压片过程中的机械震动，会使之与颗粒相分离），常用量一般为0.1%～3%，最多不要超过5%。

④氢化植物油　本品以喷雾干燥法制得，是一种润滑性能良好的润滑剂。应用时，将其溶于轻质液体石蜡或己烷中，然后将此溶液喷干颗粒上，以利于均匀分布（若以己烷为溶剂，可在喷雾后采用减压的方法除去己烷）。

⑤聚乙二醇类与月桂醇硫酸镁　二者皆为水溶性滑润剂的典型代表。前者主要使用易溶于水的聚乙二醇4000和6000，制得的片剂崩解溶出不受影响且得到澄明的溶液；后者为目前正在开发的新型水溶性润滑剂。

第三节　片剂的制备工艺

按照制备工艺的时间顺序，片剂的制备工艺主要包括：粉碎、过筛、混合、制粒、干燥与压片等，关于粉碎、过筛、混合前三个工艺过程详见第2章散剂，这里主要介绍制粒、干燥与压片后三个工艺

过程。

为了掌握片剂的各种制备方法，必须了解片剂制备的两个重要前提条件，即：用于压片的物料（颗粒或粉末）应该具有良好的流动性和良好的可压性。首先，片剂是在较大的压力下压制成型的，在加压的初期，颗粒（或粉末）被挤紧，发生移动或滑动，从而接触更为紧密；随着压力的增加，颗粒间的距离和间隙进一步缩小并产生塑性或弹性变形，同时也有部份颗粒被压碎（比表面积急剧增加）并填充于颗粒的间隙当中；当达到一定压力时，颗粒间的距离已非常小（约$10^{-8}\sim10^{-7}$m），分子间的引力（内聚力）足以使颗粒固结成为整体的片状物。因此，若想制得良好的片剂，用于压片的物料（颗粒或粉末）就必须具有良好的可压性。这种可压性实际上就是指物料在受压过程中可塑性的大小，可塑性大即可压性好，亦即易于成型，在适度的压力下，即可压成硬度符合要求的片剂；反之，则需选用可压性较好的辅料来调整或改善原物料的可压性，才能压成合格的片剂。其次，除了可压性的要求外，在片剂的生产中还要求物料具有良好的流动性，否则，它们将难以顺利地流入压片机的模孔，或者流入量忽多忽少，造成片剂重量差异过大及含量不均匀。因此说，良好的流动性和可压性是制备片剂的两个重要前提条件。为了满足这两个前提条件，产生了不同的制备方法。例如，某些药物呈立方体结晶（如氯化钾等），具有良好的流动性和可压性，经干燥即可直接压片；而另一些药物呈鳞片状结晶，可压性及流动性都很差，需加入适当辅料及粘合剂（胶浆），制成流动性和可压性都较好的颗粒后再压片，一般称其为湿法制粒压片，在本书中，我们将重点介绍这种湿法制粒压片，这也是国内采用最广泛的一种片剂制备方法；同时，也对干法压片等制备方法做一简略的介绍。

一、湿法制粒压片

本法可以较好地解决粉末流动性差、可压性差的问题，这里按照制软材、制粒、干燥、整粒、压片的生产工艺流程分别加以介绍。

（一）制软材

将处方量的主药和辅料粉碎并混合均匀后，置于混合机内，加入适量的润湿剂或黏合剂，搅拌均匀，制成松、软、黏、湿度适宜的软材。黏合剂的用量与原料的理化性质及黏合剂本身的黏度皆有关。一般情况下，黏合剂的用量多、湿混的强度大、时间长，将使制得的颗粒密度较大或硬度较大。在国内目前的生产实际中，多凭生产操作者的经验来掌握软材的干湿程度，即：轻握成团，轻压即散。近年来已有采用仪表测量混合机内颗粒的动量扭矩，自动控制软材制备的终点，从而保证了软材的质量，加强了生产的科学性。

（二）制粒

最简单、最直观的办法，就是将软材用手工或机械的方法挤压通过筛网，例如用摇摆式颗粒机，即可制得湿颗粒，其工作原理如下：将软材置于颗粒机上部的加料斗中，加料斗下部装有六条绕轴往复转动的、钝六角形棱柱状的滚轴，滚轴下装有筛网并紧贴滚轴。开机后，这些滚轴连续不断地进行往复转动，将软材挤压搓过筛网而制成湿颗粒。通常将软材通过筛网一次即可制得颗粒，有时也可使软材二次或三次通过筛网，这样可使颗粒更为均匀且细粉较少，同时也可减少粘合剂的用量，缩短下一步的干燥时间。当采用这种多次过筛制粒的方法时，第一次应该用较粗的筛网，然后再用较细的筛网。

目前市售的筛网有尼龙筛网、镀锌筛网和不锈钢筛网，可根据生产的实际需求加以选择。一般地说，尼龙筛网不会影响药物的稳定性，但有弹性，当软材较黏时，过筛较慢，制成颗粒的硬度亦较大。另外，尼龙筛网较易破损。镀锌筛网无上述缺点，但有时会有金属屑脱落，影响某些药物的稳定性。

不锈钢筛网较好。除了上述这种最传统的过筛制粒的方法以外，近二十年来已有许多新的制粒方法及其设备应用于生产实践，其中最典型就是流化沸腾制粒法，亦称为“一步制粒法”——物料的混合、黏结成粒、干燥等过程在同一设备内一次完成。显然，这种方法生产效率较高，既简化了工序和设备，又节省了厂房和人力，同时制得的颗粒大小均匀，外观圆整，流动性好，压成的片剂质量也很好。因此，国内已有不少药厂采用了这种较为先进的制粒方法，这里以间歇式流化制粒机为例，简要介绍这种方法的工作原理（图3－1）。

流化室呈倒锥形，底部装有60～100目的不锈钢筛网，它支撑物料（药物与辅料的粉末）并将热空气均匀分配。当预先净化并加热至60℃左右的热空气经底部筛网进入流化室后，筛网上的物料即被这种强热空气吹起，呈现出沸腾状态（即流化状态），几分钟后，喷入润湿剂或黏合剂溶液，物料中的粉末被湿润并黏合聚结成一定大小的颗粒，水分则随气流蒸发逸出。此过程连续不断地进行，即可得到大小均匀、含水量适宜的干燥颗粒。为了防止粉尘飞扬，设备顶部装有回收细粉的装置（滤袋）。这种流化沸腾制粒法的缺点是动力消耗较大，另外，当处方中含有密度差别较大的多种组分时，可能会造成片剂的重量差异较大或含量不均匀。

与流化制粒相类似的另一种先进制粒方法是喷雾干燥制粒法。该法是将待制粒的药物、辅料与黏合剂溶液混合，制成合固体量约为50%～60%的混合浆状物，用泵输送至离心式雾化器的高压喷嘴，在喷雾干燥器的热空气流中雾化成大小适宜的液滴，热风气流将其迅速干燥而得到细小的、近似球形的颗粒并落入干燥器的底部。此法进一步简化了操作，成粒过程只需几秒至几十秒，速度较快，效率较高。一般需使用离心式雾化器，并由其转速等控制液滴（颗粒）的大小。

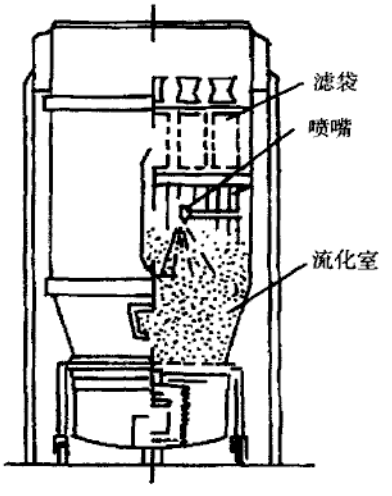


图3－1　流化沸腾制粒机操作系统

高速搅拌制粒也是近年来发展较快的另一种湿法制粒方法，这种方法是使物料的混合、制粒在密闭的不锈钢容器内一次完成，机内设有双速搅拌桨和双速切（粉）碎刀片，搅拌桨使物料充分地混合并按一定的方向翻腾，然后加入黏合剂溶液，在连续不断的搅拌下，黏合剂被分散、渗透到粉末状的物料之中，这些（被润滑的）粉末再相互黏结起来而形成稍大一些的颗粒，再经高速旋转的粉碎切片的粉碎作用，即可形成大小适宜的、近似球形的颗粒。这种颗粒粒度均匀、流动性很好，能够满足高速压片机的要求，从而提高片剂的质量和压片效率，减轻工人的劳动强度，缩短工时（制粒时间一般只需8～10min），黏合剂的用量也比通常的方法少20%～25%。与流化沸腾制粒法相比，本法制得的

颗粒密度稍大并且没有粉尘飞扬的缺点，当然也不存在细粉的回收问题。因此，高速搅拌制粒法将在片剂的生产中得到愈来愈加广泛的应用。

（三）湿颗粒的干燥

1. 干燥的概念和方法 干燥是利用热能去除湿物料中水分或其他溶剂的操作过程，在制剂的生产中需要干燥的物料多数为湿法制粒所得的物料，但也有固体原料药以及中药浸膏等。

干燥方法可按不同的情况进行分类：①按操作方式，可分类为连续式干燥和间歇式干燥；②按操作压力，可分类为真空干燥和常压干燥；③按热量传递方式，可分类为传导干燥、对流干燥、辐射干燥、介电加热干燥等，其中传导干燥是将热能通过与物料接触的壁面以传导方式传给物料，使物料中的湿分气化并由周围空气气流带走而达到干燥目的的操作；对流干燥是将热能以对流方式由热气体传给与其接触的湿物料，物料中的湿分受热气化并由气流带走而达到干燥目的的操作，此时热空气既是载热体，又是载湿体；辐射干燥将热能以电磁波的形式发射，入射至湿物料表面被吸收而转变为热能，将物料中的湿分加热气化而达到干燥目的的操作；介电加热干燥是将湿物料置于高频电场内，由于高频电场的交变作用使物料中的水分加热、湿分气化而达到干燥目的的操作。目前在制药工业中应用最普遍的是对流干燥。

（1）常压箱式干燥：是将湿颗粒平铺于干燥盘内（薄厚应适度，一般不超过 10cm），然后置于搁板上。热空气以水平方向通过最下层湿颗粒的表面，然后流经加热器，使之每通过一次湿颗粒后得到再次加热，以保证干燥室内上、中、下各层干燥盘内的物料干燥均匀。这样，每次都得到补充加热的空气依次流过以下各层搁板，最后由出口排出，也可部分地或全部地进入下一循环。

箱式干燥投资少，适用于小批量的生产或用于干燥时间要求比较长的物料以及易生碎屑或有爆炸危险的物料，但是这种方法的缺点也是显而易见的，主要有劳动强度大，热能利用率低，操作条件不良，物料干燥不均匀；尤其是干燥速度过快时，很容易造成外壳干而颗粒内部残留水分过多的“虚假干燥”现象，给下一步的制片工艺带来不利影响，有时也会造成可溶性成份在颗粒之间发生“迁移”而影响片剂的含量均匀度。因此，下述的流化床干燥法已在国内很多药厂普遍使用。

（2）流化床干燥：这种方法与流化制粒的工作原理相同，但上宽下窄的流化室底部筛网上放置的是待干燥的湿颗粒，这些湿颗粒在强热空气的吹动下，上下翻腾，处于流化状态（沸腾状态），快速地与热气流进行热交换，蒸发的水分则随着上升的热气流带走，这种传热、传质的过程，在流化室内连续不断地进行，从而实现了湿颗粒的干燥；另外，由于颗粒在流化室内翻腾，流动性很强，在流化室的下部形成连续的、进动性的流化沸腾层（逐渐向出口方向移动），约 20min 左右，打开出口闸门，干颗粒即可由此放出，也可在出口处装备电磁振动筛，使干颗粒过筛后收集于适宜的容器中，这样就实现了连续化的流化干燥与制粒相互联接的自动化生产。

流化干燥法效率高，速度快，时间短，对某些热敏感物料亦可采用，操作方便，劳动强度小，自动化程度高，所得产品干湿程度均匀，流动性良好。与箱式干燥相比，由于在干燥过程中颗粒上下翻腾，互相并不紧密接触，所以一般不会发生可溶性成份的“迁移”现象，片剂的含量均匀度较好。除了上述这些优点以外，也有其不足之处，比如设备不易清洗、细颗粒比例较高等等。

（3）喷雾干燥：喷雾干燥的蒸发面积大、干燥时间非常短（数秒～数十秒），温度一般为 50℃左右，对热敏物料及无菌操作时较适合。干燥的制品多为松脆的颗粒，溶解性好。喷雾干燥器内送入的料液及热空气经过除菌高效滤过器滤过可获得无菌干品，如抗菌素粉针的制备、奶粉的制备都可利用该干燥方法。

（4）红外干燥：红外干燥是利用红外辐射元件所发出来的红外线对物料直接照射加热的一种干燥

方式。红外线是介于可见光和微波之间的一种电磁波，其波长范围在0.72～1000μm的广阔区域，波长在0.72～5.6μm区域的叫近红外，5.6～1000μm区域的称远红外。

红外线辐射器所产生的电磁波以光的速度辐射至被干燥的物料，当红外线的发射频率与物料中分子运动的固有频率相匹配时引起物料分子的强烈振动和转动，在物料内部分子间发生激烈的碰撞与摩擦而产生热，因而达到干燥的目的。

红外线干燥时，由于物料表面和内部的物料分子同时吸收红外线，故受热均匀、干燥快、质量好。缺点是电能消耗大。

（5）微波干燥：属于介电加热干燥器。把物料置于高频交变电场内，从物料内部均匀加热，迅速干燥的方法。工业上使用的频率为915MHz或245MHz。

水分子是中性分子，但在强外加电场力的作用下极化，并趋向于外电场方向一致的整齐排列，改变电场的方向，水分子又会按新的电场方向重新整齐排列。若外加电场不断改变方向，水分子就会随着电场方向不断地迅速转动，在此过程中水分子间产生剧烈的碰撞和摩擦，部分能量转化为热能。微波干燥器内是一种高频交变电场，能使湿物料中的水分子迅速获得热量而气化，从而使湿物料得到干燥。

微波干燥器加热迅速、均匀、干燥速度快、热效率高；对含水物料的干燥特别有利；微波操作控制灵敏、操作方便。缺点是成本高，对有些物料的稳定性有影响。因此常用于避免物料表面温度过高或防止主药在干燥过程中的迁移时使用。

（6）冷冻干燥：是利用固体冰升华去除水分的干燥方法，详见第8章注射剂的有关内容。

2. 干燥的基本原理及影响因素

（1）干燥的基本原理：在干燥过程中，水分从物料内部移向表面，再由表面扩散到热空气中。当热空气与湿物料接触时，热空气将热能传给物料，这个传热过程的动力是二者的温度差；湿物料得到热量后，其中的水分不断气化并向热空气中移动，这是一个传质过程，其动力为二者的水蒸气分压之差。换言之，当物料表面产生的水蒸气压p_w大于热空气中的水蒸气分压p时（$p_w - p > 0$时），物料表面的水蒸气必然扩散到热空气中，在热空气不断地把热能传递给湿物料的同时，湿物料的水分不断地气化并扩散至热空气并由热空气带走，而物料内部的湿分又源源不断地以液态或气态扩散到物料表面，这样就使湿物料中的湿分不断减少而达到干燥的效果。显然，干燥过程得以进行的必要条件是被干物料表面所产生的水蒸气分压p_w大于干燥介质（热空气）的水蒸气分压p，即$p_w - p > 0$；如果$p_w - p = 0$，表示干燥介质与物料中水蒸气达到平衡，干燥即行停止；如果$p_w - p < 0$，物料不仅不能干燥反而吸潮。

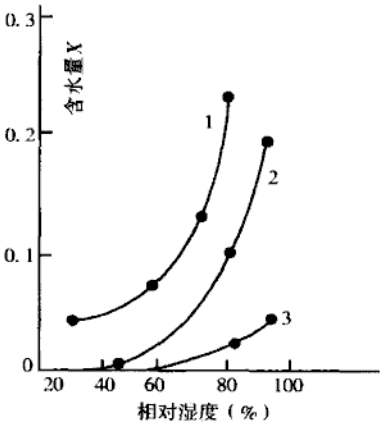
为了达到有效的干燥，必须选用适宜的空气。空气是绝干空气和水蒸气的混合物，可称为湿空气。因此，采用热空气作为干燥介质的目的不仅是为了提供热能，而且是为了降低干燥介质的水蒸气分压p以提高吸湿能力。

相对湿度（relative humidity，RH）是指在一定温度及总压下，湿空气中的水蒸气分压p与饱和空气中的水蒸气分压p_s的比值，常用百分数表示：饱和空气的RH=100%，未饱和空气的RH<100%，绝干空气的RH=0%。因此相对湿度直接反映空气中湿度的饱和程度。

（2）物料中水分的性质：研究物料中水分的性质对提高干燥速率很有帮助。

①平衡水与自由水　根据物料中所含水分能否被干燥除去，可划分平衡水和自由水，平衡水（equilibrium water）系指在一定空气状态下，物料表面产生的水蒸气压与空气中水蒸气分压相等时，物料中所含的水分叫平衡水，是干燥除不去的水分；自由水（free water）系指物料中所含大于平衡水分的

那一部分水称为自由水分，也称为游离水，是在干燥过程中能除去的水分。各种物料的平衡水量随空气中相对湿度（RH）的增加而增大（见图3-2）。



1-皂土　2-淀粉　3-乙基纤维素

图3-2　几种物料的平衡水量随RH的变化曲线

②结合水分与非结合水分　结合水分（bound water）系指主要以物理化学方式与物料结合的水分，它与物料的结合力较强，干燥速度缓慢。结合水分包括动植物物料细胞壁内的水分、物料内毛细管中水分、可溶性固体溶液中的水分等。非结合水分（nonbound water）系指主要以机械方式结合的水分，与物料的结合力很弱，干燥速度较快。

（3）干燥速率及其影响因素：干燥速率是在单位时间内、单位干燥面积上被干物料所能气化的水分量。即水分量的减少值，其单位为 kg/（m^2·s）。

从物料含水量随时间变化的干燥速率曲线图（图3-3）可知：从A到B为物料短时间的预热段；在含水量从 X' 减少到 X_0 的范围内，物料的干燥速率不随含水量的变化而变化，保持恒定（BC段），称为恒速干燥阶段。

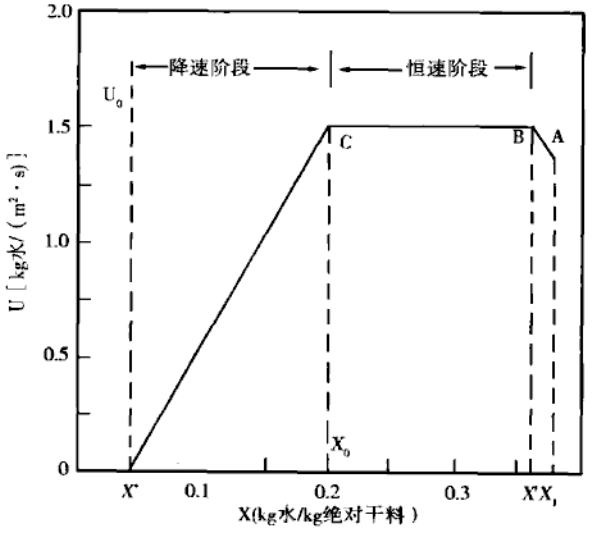


图3-3　干燥速率曲线

在含水量低于 X_0 直到平衡水分 X^* 为止，干燥速率随含水量的减少而降低，称为降速干燥阶段。恒速干燥阶段与降速干燥阶段的分界点称为临界点（C点），该点所对应的含水量 X_0 为临界含水量。

因为上述不同干燥阶段的干燥机理不同，所以干燥速率的影响因素也不相同。

在恒速干燥阶段，物料中水分含量较多，物料表面的水分气化并扩散到空气中时，物料内部的水分及时补充到表面，保持充分润湿的表面状态，因此物料表面的水分气化过程完全与纯水的气化情况相同，此时的干燥速率主要受物料外部条件的影响，取决于水分在物料表面的气化速率，其强化途径有①提高空气温度或降低空气中湿度（或水蒸气分压 p），以提高传热和传质的推动力；②改善物料与空气的接触情况，提高空气的流速使物料表面气膜变薄，减少传热和传质的阻力。

在降速干燥阶段，当水分含量低于 X_0 之后，物料内部水分向表面的移动已不能及时补充表面水分的气化，因此随着干燥过程的进行，物料表面逐渐变干，温度上升，物料表面的水蒸气压低于恒速段

时的水蒸气压，因而传质推动力（$p_w - p$）下降，干燥速率也降低，其速率主要由物料内部水分向表面的扩散速率所决定，内部水分的扩散速率主要取决于物料本身的结构、形状、大小等。其强化途径有①提高物料的温度；②改善物料的分散程度，以促进内部水分向表面扩散。而改变空气的状态及流速对干燥的影响不大。

（四）整粒与总混

在上述的干燥过程中，某些颗粒可能发生黏连，甚至结块。因此，要对干燥后的颗粒给予适当的整理，以使结块、黏连的颗粒散开，得到大小均匀一致的颗粒，这就是整粒的过程。一般采用过筛的办法整粒，所用筛网要比制粒时的筛网稍细一些；但如果干颗粒比较疏松，宜选用稍粗一些的筛网整粒，此时如果选用细筛，则颗粒易被破坏，产生较多的细粉，不利于下一步的压片。

整粒完成后，向颗粒中加入润滑剂（外加的崩解剂亦在此时加入），然后置于混合筒内进行“总混”。如果处方中有挥发油类物质，可先从干颗粒内筛出适量细粉，吸收挥发油，然后再与干颗粒混匀；如果处方中主药的剂量很小或对湿、热很不稳定，则可先制成不含药的空白干颗粒，然后加入主药（为了保证混合均匀常将主药溶于乙醇喷洒在干颗粒上，密封贮放数小时后压片），这种方法常称为“空白颗粒法”。

（五）压片

1. 片重的计算

（1）按主药含量计算片重：药物制成干颗粒时，由于经过了一系列的操作过程，原料药必将有所损耗，所以应对颗粒中主药的实际含量进行测定，然后按照下面的公式（3－1）计算片重：

$$\text{片重} = \frac{\text{每片含主药量（标示量）}}{\text{颗粒中主药的百分含量（实测值）}} \qquad (3-1)$$

例如，某片剂中主药每片含量方0.2g，测得颗粒中主药的百分含量为50%，则每片所需颗粒的重量应为：0.2/0.5 =0.4（g）

即片重应为0.4g，若以片重的重量差异限度为5%计算，本品的片重上下限为0.38～0.42g。

（2）按干颗粒总重计算片重：在药厂中，已考虑到原料的损耗，因而增加了投料量，则片重的计算可按公式（3－2）计算（成份复杂、没有含量测定方法的中草药片剂只能按此公式计算）：

$$\text{片重} = \frac{\text{干颗粒重} + \text{压片前加入的辅料量}}{\text{预定的应压片数}} \qquad (3-2)$$

2. 压片机 有单冲压片机和多冲旋转压片机两大类，单冲压片机仅适用于很小批量的生产和实验室的试制，因而这里仅做简单的介绍。如图3－4所示，单冲压片机主要由转动轮、冲模冲头及其调节装置、饲粉器三个部分组成：①转动轮是压片机的动力部分，可以电动也可以手摇，压力约在1～5吨范围，压片时的撞击噪音较大（由上冲单向加压），产量也很小，约为100片/分钟；②冲模冲头指的是上冲、下冲和模圈，是直接实施压片的部分，并决定了片剂的大小、形状和硬度；调节装置调节的是上、下冲的位移幅度，其中压力调节器负责调节上冲下降到模孔中的深度，深度愈大，则加压时上下冲间的距离愈近，压力愈大；片重调节器负责调节下冲下降的位置，位置愈低，模孔中容纳的颗粒愈多，则片重愈大；出片调节器负责调节下冲抬起的高度，使之恰好与模圈的上缘相平，从而把压成的片剂顺利地顶出模孔；③饲粉器负责将颗粒填充到模孔中，并把上述下冲顶出的片剂推至收集容器中。

多冲旋转式压片机是目前生产中使用的压片机，有19冲、33冲、55冲等多种型号，压力分布均匀（上、下冲同时加压），饲粉方式合理，机械噪音很小，生产效率较高。从压片机的发展历史看，初期的19冲压片机为单流程，即仅有一套压轮（上、下压轮各一个），每付冲旋转一圈只可压成一个药片，因而产量较低，每分钟约为350～750片，大规模生产中已极少使用；目前国内生产中使用较多的33冲旋转式压片机为双流程，它有两套压轮，每付冲旋转一圈可压成两个药片，产量较高，每分钟可生产1000～1600片，又由于两套压轮交替加压，减少了机器的振动和噪音。双流程旋转式压片机的冲数皆为奇数，51冲、55冲压片机是效率更高的高速压片机，目前已在国内药厂应用。

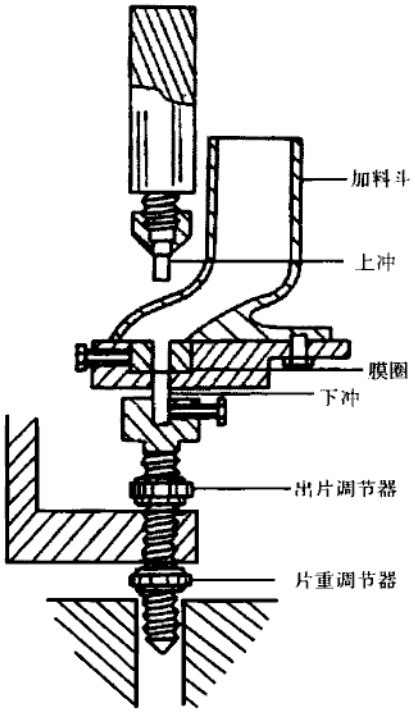


图3－4　单冲压片机主要构造示意图

多冲旋转式压片机的压片过程可以归纳如下：①填充当下冲运行到饲粉器下方时，颗粒填入模孔，当下冲继续运行至片重调节器时略有上升，推出多余的颗粒并由刮板刮去；②压片　下冲稍稍下降之后便运行至下压轮的上方，上冲亦同时到达上压轮的下方，上、下冲同时加压将模孔内的颗粒挤压成片状；③推片　压片后，上、下冲分别沿着各自的轨道上升（上冲稍快），当下冲运行至推片调节器的上方时，片剂被推出模孔并被刮板推至收集容器中。如此反复进行，便实现了片剂的连续化生产。为了防止压片时粉末飞扬，新型的旋转式压片机一般都带有吸粉捕尘装置。

二、干法压片

干法压片一般包括结晶压片法、干法制粒压片法和粉末直接压片法三种，现分述如下：

（一）结晶压片法

某些流动性和可压性均好的结晶性药物，只需适当粉碎、筛分和干燥，再加入适量的崩解剂、润滑剂即可压成片剂，如氯化钾、氯化钠、硫酸亚铁等。

（二）干法制粒压片

某些药物的可压性及流动性皆不好，应该采用制粒的办法加以改善，但是这些药物对湿、对热较敏感，不够稳定，所以，可改用干法制粒的方式压片。即：将药物粉末及必要的辅料混合均匀后，用适宜的设备将其压成固体（块状、片状或颗粒状），然后再粉碎成适当大小的干颗粒，最后压成片剂。通常是采用液压机将药物与辅料的混合物压成薄片状固体，也可采用特制的、具有较大压力的压片机先压成大型片子（亦称为“压大片法”），再破碎成小的颗粒后压片。最近国内研制成功了滚压式干法制粒机，采用强力挤压的方法，可直接将物料（药物与辅料的混合物）制成干颗粒，这种滚压式干法制粒压片的工艺流程与工作原理见图3－5。

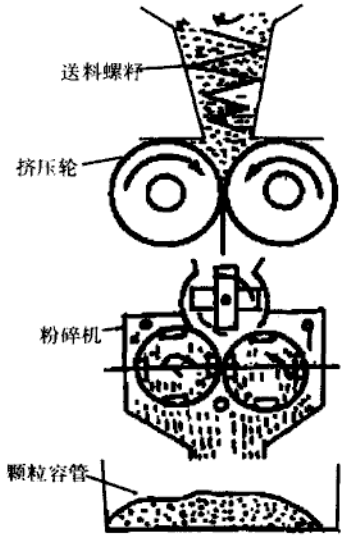


图 3－5　滚压式干法制粒压片工艺流程及工作原理示意图

（三）粉末直接压片

避开制粒过程，将药物粉末直接压成片剂的方法是近二十年来片剂制备工艺中一项引人瞩目的新工艺，它有许多突出的优点，如：省时节能、工艺简便、工序减少、适用于湿热条件下不稳定的药物等等。只是它对辅料有特殊的需求，因为绝大多数药物粉末不具有良好的可压性和流动性，需加入辅料来弥补这些不足。因而要求所用的辅料具有相当好的可压性和流动性，并且在与一定量的药物混合后，仍能保持这种较好的性能。国外已有许多用于粉末直接压片的药用辅料，如各种型号的微晶纤维素、喷雾干燥乳糖、磷酸氢钙二水合物、可压性淀粉、微粉硅胶（优良的助流剂）等。目前，国外约有 40% 的片剂品种采用了这种新工艺。国内的发展相对滞后，主要是受到辅料和压片机这两个方面的制约：第一，国内仅有微晶纤维素可作为粉末直接压片的干黏合剂使用，助流剂也只有微粉硅胶一个品种；第二，国内的压片机还不适合干粉末直接压片：饲料器中的粉体由于密度不同可能分层，也可能发生流动时快时慢或形成空洞的现象，因此压片机的饲粉器应加振荡装置，实施强制饲粉；另外，粉末直接压片时，产生的粉尘较多，因此压片机上应加吸粉捕尘装置。可以相信，随着我国医药科学技术的发展、药用辅料的开发以及压片机的改进，粉末直接压片这种新工艺必将在国内得到更加广泛的应用。

三、片剂的成型及其影响因素

片剂成型是一个物理压缩过程。模孔中的颗粒受到上、下冲的挤压后，首先发生相对移动或滑动（例如小颗粒挤入到大颗粒的空隙当中），从而排列得更加紧密合理，然后，颗粒被迫发生塑性或弹性变形，使体积进一步缩小，同时，亦有部分颗粒破碎而生成大量新的、未被污染（未吸附空气）的颗粒，具有较大的比表面积和表面自由能，因此表现出较强的结合力，加之静电力的作用，终于使原来松散堆积的颗粒固结成具有一定孔隙率的片状物——这就是片剂。另外，物料受压时产生的热量及颗粒间相互擦摩所产生的热量，会使相邻颗粒的接触点局部升温而发生熔融现象，当压力解除后，在这些部位发生重新结晶而形成“固体桥”，使众多的相邻颗粒借助于这种“固体桥”而联接起来。这种固体架桥现象也是片剂成型的重要因素之一，固体桥愈多，片剂的硬度愈大。此外，可溶性成份的重

结晶也可在相邻颗粒之间形成这种“固体桥”。综上所述，可以归纳出影响片剂成型的主要因素有：

（1）药物的可压性：任何物质都兼有一定的塑性和弹性，若其塑性较大，则称其为可压性好，压缩时主要产生塑性变形，易于固结成型；若弹性较强，则可压性差，即压片时所产生的形变趋向于恢复到原来的形状，致使片剂的结合力减弱或瓦解，发生裂片和松片等现象。这种弹性复原现象可以用弹性复原率定量地加以测定，其计算公式如下：

$$\text{弹性复原率} = H_t - H_0 / H_0 \times 100\% \qquad (3-3)$$

式中：H_t 为片剂推出模孔后的高度，可用卡尺方便地量出；H_0 为片剂被加压时的高度，可用位移传感器与应变仪联合应用而测得。弹性复原率大，说明压缩时发生的弹性变形比例大，物料的可压性不好，应该在处方中增加易于塑性变形的辅料，减小弹性复原率，以制成合格的片剂。

（2）药物的熔点及结晶形态：由上述片剂成型理论已知，药物的熔点较低有利于“固体桥”的形成，在其他条件相同时，药物的熔点低，片剂的硬度大（但熔点过低，压片时容易黏冲）；立方晶系的结晶对称性好、表面积大，压缩时易于成型；鳞片状或针状结晶容易形成层状排列，所以压缩后的药片容易分层裂片，不能直接压片；树枝状结晶易发生变形而且相互嵌接，可压性较好，易于成型，但缺点是流动性极差。

（3）黏合剂和润滑剂：一般而言，黏合剂的用量愈大，片剂愈易成型，但应注意避免硬度过大而造成崩解、溶出的困难；润滑剂在其常用的浓度范围以内，对片剂的成型影响不大，但由于润滑剂往往具有一定的疏水性（如硬脂酸镁），当其用量继续增大时，会过多地覆盖于颗粒的表面，使颗粒间的结合力减弱，造成片剂的硬度降低。

（4）水分：颗粒中含有适量的水分或结晶水，有利于片剂的成型。这是因为干燥的物料往往弹性较大，不利于成型，而适量的水分在压缩时被挤到颗粒的表面形成薄膜，起到一种润滑作用，使颗粒易于互相靠近，从而片剂易于形成。另外，这些被挤压到颗粒表面的水分，可使颗粒表面的可溶性成分溶解，当压成的药片失水后，发生重结晶现象而在相邻颗粒间架起了“固体桥”，从而使片剂的硬度增大。当然，颗粒的含水量也不能太多，否则会造成黏冲现象。

（5）压力：一般情况下，压力愈大，颗粒间的距离愈近，结合力愈强，压成的片剂硬度也愈大，但当压力超过一定范围后，压力对片剂硬度的影响减小。加压时间延长有利于片剂成型，并使之硬度增大。单冲压片机属于撞击式压片，加压时间很短，所以极易出现裂片（顶裂）现象；旋转式压片机的加压时间较长，因而不易裂片；近年来发展的“多次压片机”，可使加压时间由 0.05 秒延长到 0.22 秒，因而极少出现裂片。

四、片剂制备中可能发生的问题及解决办法

（一）裂片

片剂发生裂开的现象叫做裂片，如果裂开的位置发生在药片的顶部（或底部），习惯上称为顶裂，它是裂片的一种常见形式。压力分布的不均匀以及由此而带来的弹性复原率的不同，是造成裂片的主要原因。经验表明：压制成的片剂由模孔中推出后，一般不能放回到原模孔中，因为它已经发生了径向的和轴向的弹性复原，这种弹性复原与所受到的压力大小成正比，压力越大，弹性复原率越大。以单冲压片机为例，直接受到上冲加压的上层颗粒将压力向下传递，但是这些颗粒状固体物料对压力的传递与液体对压力的传递是不相同的，它既受到颗粒之间的摩擦阻力，又受到模孔壁与颗粒之间的摩擦阻力，造成不可避免的压力损失，所以从上至下，颗粒所受压力逐渐减弱。这种从上至下压力分布不均匀的现象，使成型后的片剂在上、中、下的不同部位潜藏了不同的弹性复原能力，其中上层所受

的压力最大，所以具有最大的弹性复原率，再加上片剂的上部首先移出模孔，脱离了模孔的束缚，因此，在弹性复原率最大的上表面极易发生弹性复原而出现顶裂现象。用旋转式压片机压片时，片剂的上、下两个表面受压较大（相对于中层、中上层或中下层输言），因此也会发生顶裂。

由此可见，解决裂片问题的关键是换用弹性小、塑性大的辅料，从整体上降低物料的弹性复原率。另外，颗粒中细粉太多、颗粒过干、黏合剂黏性较弱或用量不足、片剂过厚以及加压过快也可造成裂片。

（二）松片

片剂硬度不够，稍加触动即散碎的现象称为松片。前面所讨论的影响片剂成型的因素，都直接决定了片剂的硬度，亦即决定了片剂是否会松片，这里不再赘述。

（三）黏冲

片剂的表面被冲头黏去一薄层或一小部分，造成片面粗糙不平或有凹痕的现象，一般即为黏冲；若片剂的边缘粗糙或有缺痕，则可相应地称为黏模。造成黏冲或黏模的主要原因有：颗粒不够干燥或物料易于吸湿、润滑剂选用不当或用量不足以及冲头表面锈蚀或刻字粗糙不光等，应根据实际情况，确定原因加以解决。

（四）片重差异超限

即片剂的重量超出药典规定的片重差异允许范围，产生的原因及解决办法是：①颗粒流动性不好，流入模孔的颗粒量时多时少，引起片重差异过大，应重新制粒或加入较好的助流剂如微粉硅胶等，改善颗粒流动性，②颗粒内的细粉太多或颗粒的大小相差悬殊，致使流入模孔内的物料时重时轻，应除去过多的细粉或重新制粒，③加料斗内的颗粒时多时少，造成加料的重量波动也会引起片重差异超限，所以应保持加料斗内始终有 1/3 量以上的颗粒，④冲头与模孔吻合性不好，例如下冲外周与模孔壁之间漏下较多药粉，致使下冲发生“涩冲”现象，必然造成物料填充不足，对此应更换冲头、模圈。

（五）崩解迟缓

除了缓释、控释等特殊片剂以外，一般的口服片剂都应在胃肠道内迅速崩解。因此，我国药典规定了崩解时限检查的具体方法，并根据国内的实际生产状况，对普通口服片剂、包衣片剂以及肠溶衣片剂规定了不同的崩解时限。若某一品种超出了这一限度，即称为崩解超限或崩解迟缓。要对这一问题加以解决，必须对崩解的机理及其影响因素有所了解。

1. 崩解机理简介 片剂的崩解机理比较复杂，下述前三种崩解机理比较容易理解：①有些片剂中含有较多的可溶性成份，遇水后，这些可溶性成份迅速溶解，形成很多溶蚀性孔洞，致使片剂难以继续维持其片状形式而蚀解溃碎；②有些片剂之所以能固结成片状，与其中的可溶性成份在颗粒间形成“固体桥”有关，当水分透入片剂后，这些“固体桥”溶解，结合力消失，片剂作为一个整体就难以继续存在，从而发生崩解；③有些片剂中含有遇水可产生气体的物质，例如泡腾片中含有的碳酸氢钠与枸橼酸，遇水后产生二氧化碳气体造成片剂的崩解。

对多数片剂而言，均需另外加入干淀粉等崩解剂才能发生崩解，Lowenthal W. 曾对这一问题做过较全面的综述，这里简介如下两种机理：①吸水膨胀 崩解剂在干燥状态时具有吸水性，当水分透入片剂中的毛细管网络（即纵横分布的孔隙）时，这些崩解剂将吸收水分并发生体积膨胀，使片剂的结合力被瓦解，从而发生崩解现象。例如干淀粉的吸水膨胀率为 78% 左右，而低取代羟丙基纤维素（L－HPC）的吸水膨胀率为 500% ~700%，如此大的体积膨胀，足以克服片剂的结合力而使其崩解；②湿润热 片剂吸水后，其中的成分被湿润产生湿润热，这种湿润热使片剂中的空气膨胀，从而造成

片剂的崩解。然而，此机理并未阐明崩解剂在崩解中所起的作用，所以尚未得到普遍的认同。

综上所述，崩解的机理比较复杂，尚需作进一步的研究，上述各种崩解机理，都有其不够完善之处，除泡腾崩解以外，崩解过程应该是上述各种崩解机理的综合作用的结果。在此基础上，讨论影响崩解的因素，将对提高片剂的质量具有一定的指导意义。

2. 影响崩解的因素 水分的透入是片剂崩解的首要条件，而水分透入的快慢与片剂内部的孔隙状态有关：尽管片剂的外观为一压实的片状物，但实际上它却是一个多孔体，在其内部具有很多孔隙并互相联接而构成一种毛细管的网络，它们曲折回转、互相交错，有封闭型的，也有开放型的。水分正是通过这些孔隙而进入到片剂内部的，其规律可用下述的毛细管理论加以说明：

$$L^2 = R\gamma\cos\theta/2\eta \cdot t \qquad (3-4)$$

式（3-4）是液体在毛细管中流动的规律，式中：L 为液体透入毛细管的距离，θ 为液体与毛细管壁的接触角，R 为毛细管的孔径，γ 为液体的表面张力，η 为液体的黏度，t 为时间。由于一般的崩解介质为水或人工胃液，其黏度变化不大，所以影响介质（水分）透入片剂的四个主要参数是：毛细管数量（孔隙率）、毛细管孔径（孔隙径 R）、液体的表面张力 γ 和接触角 θ。对这四个参数产生影响的因素都会对片剂的崩解产生影响，现分别阐述如下：

①原辅料的可压性 可压性强的原辅料被压缩时易发生塑性变形，片剂的孔隙率及孔隙径 R 皆较小，因而水分透入的数量和距离 L 都比较小，片剂的崩解较慢。实验证明，在某些片剂中加入淀粉，往往可增大其孔隙率，使片剂的吸水性显著增强，有利于片剂的快速崩解，其原因就在于淀粉的可压性较差。但不能由此推断出淀粉越多越好的结论，因为淀粉过多，则可压性过差，会使片剂难以成型。

②颗粒的硬度 颗粒（或物料）的硬度较小时，易因受压而破碎，所以压成的片剂孔隙率和孔隙径 R 皆较小，因而水分透入的数量和距离 L 也都比较小，片剂的崩解较慢；反之，则崩解较快。但也不能使颗粒的硬度过大，否则将会造成压片困难或形成麻面等不良现象。

③压片力 在一般情况下，压力愈大，片剂的孔隙率及孔隙径 R 较小，透入水的数量和距离 L 均较小，片剂崩解较慢。因此，压片力应适中，否则片剂过硬，难以崩解。但是，也有些片剂的崩解时间随压力的增大而缩短，例如，非那西丁片剂中以淀粉为崩解剂，当压力小时，片剂的孔隙率大，崩解剂吸水后有充分的膨胀余地，难以发挥出崩解的作用，而压力适当增大时，孔隙率较小，崩解剂吸水后没有充分的膨胀余地，从而充分地发挥出崩解作用，因此崩解较快。

④表面活性剂 由式 3-4 可知，当接触角 θ 大于 90°时，$\cos\theta$ 为负值，水分不能透入到片剂的孔隙中，即片剂不能被水所湿润，所以难以崩解。这就要求药物及辅料具有较小的接触角 θ；如果 θ 较大，例如疏水性药物阿司匹林接触角 θ 较大，则需加入适量表面活性剂，改善其润湿性，降低其接触角 θ，使 $\cos\theta$ 值增大（L 值亦随之增大），从而加快片剂的崩解。但是，这里需要注意：表面活性剂会降低表面张力 γ，由式 2-4 可知，水的透入距离 L 将会减少，所以，对于易被水湿润的药物（θ 较小），如果加入表面活性剂，不必要地降低了液体的表面张力 γ，将不利于水分的透入，因此，不能认为任何片剂加入表面活性剂都可以加速其崩解。

⑤润滑剂 片剂中常用的疏水性滑润剂也可能严重地影响片剂的湿润性，使接触角 θ 增大，水分难以透入，造成崩解迟缓。例如，硬脂酸镁的接触角为 121°，当它与颗粒混合时，将吸附于颗粒的表面，使片剂的疏水性显著增强，使水分不易透入，崩解变慢，尤其是硬脂酸镁的用量较大时，这种现象更为明显。同样，疏水性润滑剂与颗粒的混合时间较长、混合强度较大时，颗粒表面被疏水性润滑剂覆盖得比较完全，因此片剂的孔隙壁将具有较强的疏水性，使崩解时间明显延长。因此，在生产实践中，应对润滑剂的品种、用量、混合强度、混合时间加以严格的控制，以免造成片剂的崩解迟缓。

除了以上影响因素外，还有以下几个因素影响片剂的崩解：

⑥黏合剂　黏合力越大，片剂崩解时间越长。一般而言，黏合剂的粘度强弱顺序为：动物胶（如明胶）>树胶（如阿拉伯胶）>糖浆>淀粉浆。在具体的生产实践中，必须把片剂的成型与片剂的崩解综合加以考虑，选用适当的粘合剂以及适当的用量。

⑦崩解剂　就目前国内现有的崩解剂品种而言，一般认为低取代羟丙基纤维素（L-HPC）和羧甲基淀粉钠（CMS-Na）的崩解效果较好，这与干淀粉作为崩解剂普遍应用的实际状况并不矛盾，因为在崩解时限能够符合药典要求的情况下，干淀粉因价廉、易得，仍不失为一种良好的崩解剂。另外，崩解剂的加入方法不同，也会产生不同的崩解效果。

⑧片剂贮存条件　片剂经过贮存后，崩解时间往往延长，这主要与环境的温度、湿度有关，即片剂缓缓的吸湿，使崩解剂无法发挥其崩解作用，片剂的崩解因此而变得比较迟缓。

（六）溶出超限

片剂在规定的时间内未能溶出规定量的药物，即为溶出超限或称为溶出度不合格，这将使片剂难以发挥其应有的疗效。因为片剂口服后，必须经过崩解、溶出、吸收等几个过程，其中任何一个环节发生问题都将影响药物的实际疗效。上述几个过程可以图解如下：

片剂→崩解裂碎成小颗粒→药物从小颗粒中溶出→胃肠液中的药物溶液→

药物经胃肠黏膜吸收进入血液循环→分布于各组织器官而发挥治疗作用

未崩解的片剂，其表面积十分有限，溶出量很小，溶出速度也很慢；崩解后，形成了众多的小颗粒，所以总表面积急剧增加，药物的溶出量和溶出速度一般也会大大加快。但是，对于难溶性药物而言，虽然崩解时限合格却并不一定能保证药物快速而完全的溶出，也就不能保证具有可靠的疗效，因此，继1990年版《中国药典》规定了45种片剂进行溶出度检查之后，1995年版《中国药典》又增加了近百种片剂进行溶出度检查，2010年版《中国药典》对大部分口服固体制剂都规定了溶出度，这将对片剂生产质量的提高起到极大的促进作用。

对于片剂和多数固体剂型（如散剂、胶囊剂和丸剂等）来说，下述Noyes-Whitney方程（溶出理论）可说明剂型中药物溶出的规律。Noyes-Whitney方程的形式是：

$$dC/dt = kSC_s \qquad (3-5)$$

式中，dC/dt是溶出速度；k为溶出速度常数；S为溶出质点暴露于介质的表面积；C_s为药物的溶解度。

此式表明，药物从固体剂型中的溶出速度与溶出速度常数k、药物粒子的表面积S、药物的溶解度C_s成正比。故而可采取以下一些的方法来加以改善药物的溶出速度（当然，上述能够促使崩解加快的因素，一般也能加快溶出，但是，对于许多难溶性药物来说，这种溶出加快的幅度不会很大）：

（1）可采用药物微粉化的方法：用来增加表面积S，从而加快药物的溶出速度。

（2）制备研磨混合物：疏水性药物单独粉碎时，随着粒径的减小，表面自由能增大，粒子易发生重新聚集的现象，粉碎的实际效率不高，与此同时，这种疏水性的药物粒径减小、比表面积增大，会使片剂的疏水性增强，不利于片剂的崩解和溶出。如果将这种疏水性的药物与大量的水溶性辅料共同研磨粉碎制成混合物，则药物与辅料的粒径都可以降低到很小，又由于辅料的量多，所以在细小的药物粒子周围吸附着大量水溶性辅料的粒子，这样就可以防止细小药物粒子的相互聚集，使其稳定地存在于混合物中；当水溶性辅料溶解时，细小的药物粒子便直接暴露于溶出介质，所以溶解（出）速度大大加快。例如，将疏水性的地高辛、氢化可的松等药物与20倍的乳糖球磨混合后干法制粒压片，溶

出速度大大加快。

（3）制成固体分散物：将难溶性药物制成固体分散物，使药物以分子或离子形式分散在易溶性的高分子载体中是改善溶出速度的有效方法，例如，用吲哚美辛与 PEG6000（1∶9）制成固体分散物后，再加入适宜辅料压片，其溶出度可得到很大的改善。

（4）吸附于“载体”后压片：将难溶性药物溶于能与水混溶的无毒溶剂（如 PEG400）中，然后用硅胶一类多孔性的载体将其吸附，最后制成片剂。由于药物以分子的状态吸附于硅胶，所以在接触到溶出介质或胃肠液时，很容易溶解，因此大大加快了药物的溶出速度。

关于药物的理化性质如溶解度、晶型、粒度等对溶出的影响，已在生物药剂学中阐述，这里不再重复。

（七）片剂含量不均匀

所有造成片重差异过大的因素，皆可造成片剂中药物含量的不均匀，此外，对于小剂量的药物来说，混合不均匀和可溶性成份的迁移是片剂含量均匀度不合格的两个主要原因。

1. 混合不均匀 混合不均匀造成片剂含量不均匀的情况有以下几种：①主药量与辅料量相差悬殊时，一般不易混匀，此时应该采用逐级稀释法进行混合或者将小量的药物先溶于适宜的溶剂中再均匀地喷洒到大量的辅料或颗粒中（一般称为溶剂分散法），以确保混合均匀；②主药粒子大小与辅料相差悬殊，极易造成混合不匀，所以应将主药和辅料进行粉碎，使各成分的粒子都比较小并力求一致，以确保混合均匀；③粒子的形态如果比较复杂或表面粗糙，则粒子间的摩擦力较大，一旦混匀后不易再分离，而粒子的表面光滑，则易在混合后的加工过程中相互分离，难以保持其均匀的状态；④当采用溶剂分散法将小剂量药物分散于空白颗粒时，由于大颗粒的孔隙率较高，小颗粒的孔隙率较低，所以吸收的药物溶液量有较大差异。在随后的加工过程中由于振动等原因，大小颗粒分层，小颗粒沉于底部，造成片重差异过大以及含量均匀度不合格。

2. 可溶性成分在颗粒之间的迁移 这是造成片剂含量不均匀的重要原因之一。为了便于理解，今以颗粒内部的可溶性成分迁移为例，介绍迁移的过程。在干燥前，水分均匀地分布于湿粒中，在干燥过程中。颗粒表面的水分发生气化，使颗粒内外形成了湿度差，因而，颗粒内部的水分将不断地扩散到外表面；水溶性成分在颗粒内部是以溶液的形式存在的，当内部的水分向外表面扩散时，这种水溶性成分也被转移到颗粒的外表面，这就是所谓的迁移过程。在干燥结束时，水溶性成分就遗留在颗粒的外表面，造成颗粒内外含量不均，外表面可溶性成份含量较高，内部可溶性成分含量较低。当片剂中含有可溶性色素时，这种现象表现得最为直观：湿混时虽已将色素及其它成分混合均匀，但由于颗粒干燥后，大部分色素迁移到颗粒的外表面（内部的颜色很淡），压成的片剂表面会形成很多“色斑”。为了防止“色斑”出现，最根本防办法是选用不溶性色素，例如使用色淀（即将色素吸附于吸附剂上再加到片剂当中）。上述这种颗粒内部的可溶性成分迁移，在通常的干燥方法中是很难避免的，而采用微波加热干燥时，由于颗粒内外受热均匀一致，可使这种迁移减少到最小的程度。

上述颗粒内部的可溶性成分迁移所造成的主要问题是片面上产生色斑或花斑，对片剂的含量均匀度影响不大。但是，如果在颗粒之间发生可溶性成分迁移，将大大影响片剂的含量均匀度；尤其是采用箱式干燥时，这种颗粒之间的可溶性成分迁移现象最为明显：颗粒在盘中铺成薄层，底部颗粒中的水分将向上扩散到上层颗粒的表面进行气化，这就将底层颗粒中的可溶性成分迁移到上层颗粒之中，使上层颗粒中的可溶性成分含量增大。当使用这种上层含药量大、下层含药量小的颗粒压片时，必然造成片剂的含量不均匀。因此当采用箱式干燥时，应经常翻动颗粒，以减少颗粒间的迁移，但这样做仍不能防止颗粒内部的迁移。

采用流化（床）干燥法时，由于湿颗粒各自处于流化运动状态，并不相互紧密接触，所以一般不会发生颗粒间的可溶性成分迁移，有利于提高片剂的含量均匀度，但仍有可能出现色斑或花斑，因为颗粒内部的迁移仍是不可避免的。另外，采用流化干燥法时还应注意：由于颗粒处于不断的运动状态，颗粒与颗粒之间有较大的摩擦、撞击等作用，会使细粉增加，而颗粒表面往往水溶性成份较高，所以这些被磨下的细粉中的药物（水溶性）成份含量也较高，不能轻易地弃去，也可在投料时就把这种损耗加以考虑，以防止片剂中药物的含量偏低。

第四节　包　　衣

一、包衣的目的和种类

包衣一般是指在片剂（常称其为片芯或素片）的外表面均匀地包裹上一定厚度的衣膜，它是制剂工艺中的一种单元操作，有时也用于颗粒或微丸的包衣，主要是为了达到以下一些目的：①控制药物在胃肠道的释放部位，例如：在胃酸、胃酶中不稳定的药物（或对胃有强刺激性的药物），可以制成肠溶衣片，这种肠溶衣的衣膜到小肠中才开始溶解，从而使药物在小肠这个部位才释放出来，避免了胃酸、胃酶对药物的破坏；②控制药物在胃肠道中的释放速度，例如：半衰期较短的药物，制成片芯后，可以用适当的高分子成膜材料包衣，通过调整包衣膜的厚度和通透性，即可控制药物释放速度，达到缓释、控释、长效的目的；③掩盖苦味或不良气味，例如：黄连素入口后很苦，包成糖衣片后，即可掩盖其苦味、方便服用；④防潮、避光，隔离空气以增加药物的稳定性，如有些药物很易吸潮，用羟丙基甲基纤维素（HPMC）等高分子材料包以薄膜衣后，即可有效的防止片剂吸潮变质；⑤防止药物的配伍变化，如可以将两种药物先分别制粒、包衣，再进行压片，从而最大限度地避免二者的直接接触；⑥改善片剂的外观，如有些药物制成片剂后，外观不好（尤其是中草药的片剂），包衣后可使片剂的外观显著改善。

包衣的种类一般分成两大类糖衣和薄膜衣，其中薄膜衣又分为胃溶型、肠溶型和水不溶型三种。无论包制何种衣膜，都要求片芯具有适当的硬度，以免在包衣过程中破碎或缺损；同时也要求片芯具有适宜的厚度与弧度，以免片剂互相粘连或衣层在边缘部断裂。

二、包衣的方法与设备

（一）滚转包衣法

这种包衣过程是在包衣锅内完成的，故也称为锅包衣法，它是一种最经典而又最常用的包衣方法，其中包括普通锅包衣法（普通滚转包衣法）和改进的埋管包衣法及高效包衣锅法。

普通锅包衣法的机器设备外形见图 3－6，其主要构造包括莲蓬形或荸荠形的包衣锅、动力部分和加热鼓风及吸粉装置等三大部分。包衣锅的中轴与水平面一般呈 30°～45°，根据需要角度也可以更小一些，以便于药片在锅内能与包衣材料充分混合。药片在锅内借助于离心力和摩擦力的作用，随锅内壁向上移动，上升到药片的重力克服了离心力的束缚以后，将滚落下来。此过程连续不断地进行，在包衣锅口附近形成旋涡状的运动。可见，在包衣锅的不同部位，药片具有不同的运动速度，其中在底部和旋涡部时的速度较慢。因此，在实际操作中，要在加入包衣材料后加以搅动，否则可能使包衣衣层的重量和厚薄不一致。在生产实践中也常常采用加挡板的方法来改善药片的运动状态，以达到最佳的包衣效果，比如，在锅的底部加装适当形状的三块挡板（对称分布，互成 120°角）。

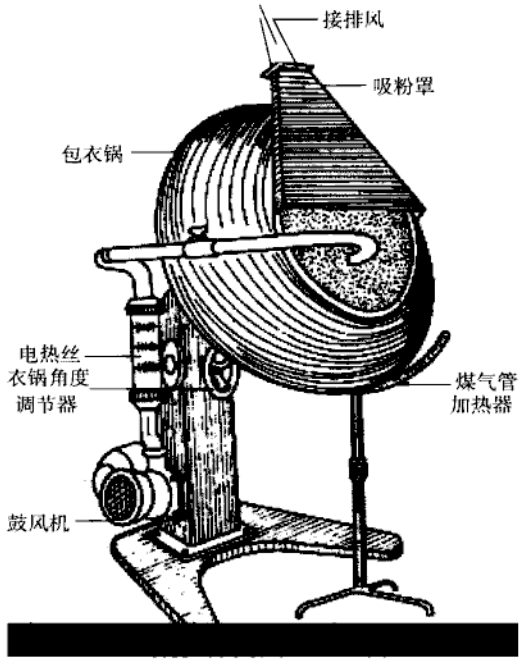


图 3－6　普通包衣机

动力部分主要由电机及调速装置组成，通过皮带轮驱动包衣锅的转动。

加热鼓风及吸粉装置中的加热方式有两种，一种是使空气经过电热丝预热后由锅口处吹入锅内（鼓热风）；另一种是采用电热丝直接对锅体加热，这种方式升温快，但锅体受热不够均匀，可能对包衣质量产生不利影响，故一般是采用鼓热风与直接加热的联合方式进行加热。必要时，也可由鼓风机吹入冷风，以调节锅内物料的干燥速度。吸粉装置在锅的上方，用于防止粉尘飞扬。

埋管包衣法是在包衣锅的底部装有输送包衣溶液、压缩空气和热空气的埋管，包衣溶液在压缩空气的带动下，由下向上喷至锅内的片剂表面，并由下部上来的热空气干燥，所以可以大大减轻劳动强度，加速包衣及其干燥过程，提高劳动生产率。

高效包衣锅法近年来已应用于国内的生产实践，其结构原理为：包衣锅为短圆柱形并沿水平轴旋转，四周为多孔壁，热风由上方引入，由锅底部的排风装置排出，具有密闭、防爆、防尘、热交换效率高的特点，并且可根据不同类型片剂的不同包衣工艺，将参数一次性地预先输入微机（也可随时更改），实现包衣过程的程序化、自动化、科学化，特别适用于包制薄膜衣。

（二）流化包衣法

本法的基本原理与流化制粒法相类似：快速上升的空气流吹入包衣室内，使流化床上的片剂，悬浮于这种空气流中，上下翻腾处于流化（沸腾）状态，故亦称为流化包衣法或沸腾包衣法；与此同时，喷入的包衣溶液，会均匀地分布于片剂的表面，溶媒随热空气迅速挥散，从而在片剂的表面留下薄膜状的衣层。经过一定时间，即可制得包有薄膜衣的片剂。本法于 1953 年由 Wurster 首创，20 世纪 60 年代末开始应用于生产，其设备示意图见图 3－7。

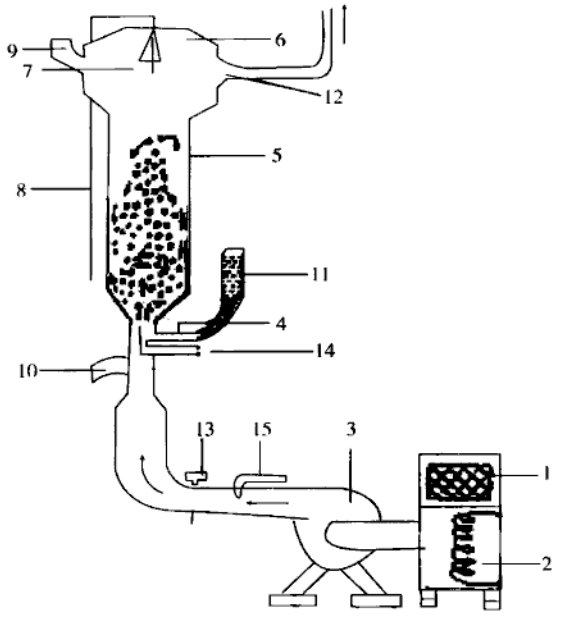


图 3-7　悬浮包衣装置

1. 空气滤过器；2. 预热器；3. 鼓风机；4. 喷嘴；5. 包衣室；6. 扩大室；7. 起动塞；8. 起动拉绳；9. 进料室；10. 出料口；11. 包衣溶液桶；12. 栅网；13. 风量调节器；14. 压缩空气进口；15. 温度计

与滚转包衣法相比，悬浮包衣法具有如下一些优点：①自动化程度高，不像糖衣锅包衣那样，必须具有特别熟练的操作技艺，当喷入包衣溶液的速度恒定时，则喷入时间与衣层增重将有线性关系，即衣层厚度与衣层增重量的立方根值成正比，这对于自动控制具有特别重要的意义；②包衣速度快、时间短、工序少，包制一般的薄膜衣只需 1 小时左右即可完成，适合于大规模工业化生产；③整个包衣过程在密闭的容器中进行，无粉尘，环境污染小，并且节约原辅料，生产成本较低。当然，采用这种包衣方法时，要求片芯的硬度稍大一些，以免在沸腾状态时被撞碎或缺损，但应注意：片芯的硬度也不宜过大，否则会造成崩解迟缓。

具体的操作方法简介如下：①由进料口装入一定数量的药片，关闭进料口，开启鼓风机，调节风量，使药片在包衣室内呈现持续的悬浮运动状态；②开启包衣溶液桶的活塞，压缩空气将包衣溶液由喷嘴喷雾到上下翻腾的药片表面；③关闭包衣溶液的进口，开启空气预热管、吹入热空气，使包衣室内达到 50～60℃，药片被迅速干燥，然后再循环进行上述②、③的过程……，直到合格为止。在实际工作中，由进气和排气的温差就可以判断和控制溶剂的蒸发速度，从而合理地调节包衣溶液的喷入量，如果排气温度过低，表明包衣室内溶剂量过大，应减少包衣溶液的喷入量；反之，表示喷入量不足。

（三）压制包衣法

一般采用两台压片机联合起来实施压制包衣，两台压片机以特制的传动器连接配套使用。一台压片机专门用于压制片芯，然后由传动器将压成的片芯输送至包衣转台的模孔中（此模孔内已填入包衣材料作为底层），随着转台的转动，片芯的上面又被加入约等量的包衣材料，然后加压，使片芯压入包衣材料中间而形成压制的包衣片剂。本方法的优点在于：可以避免水分、高温对药物的不良影响，生产流程短、自动化程度高、劳动条件好，但对压片机械的精度要求较高，目前国内尚未广泛使用。

三、包衣的材料与工序

无论采用上述何种包衣方法，都离不开包衣材料，而包衣材料的不同又决定了包衣工序的不同，例如：包糖衣时，需要糖浆和滑石粉等包衣材料，其工艺较为费时、复杂；包薄膜衣时，需要羟丙基甲基纤维素（HPMC）等包衣材料，其工艺较为快速、简单。因此，下面我们将根据所包衣层的不同（糖衣或薄膜衣），分别介绍包衣的材料及其工序。

（一）糖衣

包糖衣在相当程度上依赖操作者的经验和技艺，在操作细节方面，因人、因地（生产厂）而异，但就一般情况而言，包糖衣主要分为以下几个步骤：

1. 包隔离层 其目的是为了形成一层不透水的屏障，防止糖浆中的水分浸入片芯。可供选用的包衣材料有：10% 的玉米朊乙醇溶液、15% ~20% 的虫胶乙醇溶液、10% 的邻苯二甲酸醋酸纤维素（CAP）乙醇溶液以及 10% ~15% 的明胶浆或 30% ~35% 的阿拉伯胶浆，但后两者的防潮效果不够理想。选用 CAP 时应控制好此层的厚度，否则会影响在胃中的崩解（因为 CAP 是肠溶性的），因此，最好采用玉米朊包制隔离层。因为包隔离层使用的是有机溶剂，所以应注意防爆防火，采用中等干燥温度（40 ~50℃），每层干燥时间约 30min，一般包 3 ~5 层。

2. 包粉衣层 为了尽快消除片剂的棱角，多采用交替加入糖浆和滑石粉的办法，在隔离层的外面包上一层较厚的粉衣层。操作时一般采用高浓度的糖浆（65% ~75%，g/g）和过 100 目的滑石粉，洒一次浆、撒一次粉，然后热风干燥 20 ~30min（40 ~55℃），重复以上操作 15 ~18 次，直到片剂的棱角消失。为了增加糖浆的黏度，也可在糖浆中加入 10% 的明胶或阿拉伯胶。

3. 包糖衣层 粉衣层的片子表面比较粗糙、疏松，因此应再包糖衣层使其表面光滑平整、细腻坚实。操作要点是加入稍稀的糖浆，逐次减少用量（湿润片面即可），在低温（40℃）下缓缓吹风干燥，一般约包制 10 ~15 层。

4. 包有色糖衣层 包有色糖衣层与上述包糖衣层的工序完全相同，目的是为了片剂的美观和便于识别，区别仅在于在糖浆中添加了食用色素。每次加入的有色糖浆中色素的浓度应由浅到深，以免产生花斑，一般约需包制 8 ~15 层。

5. 打光 其目的是为了增加片剂的光泽和表面的疏水性。一般用四川产的米心蜡，常称为川蜡；用前需精制，即加热至 80 ~100℃熔化后过 100 目筛，去除悬浮杂质，并掺入 2% 的硅油混匀，冷却后刨成 80 目的细粉使用，每万片约用 3 ~5kg。

（二）薄膜衣

采用悬浮（流化）包衣技术和设备是包薄膜衣的最佳方法，但目前国内主要是采用滚转包衣法在普通包衣锅内进行包衣（国外采用此法时，所用的设备多为高效包衣机或埋管包衣机，生产效率较高，环境污染较少），其生产工艺如下：①在普通包衣锅内装入适当形状的挡板，以利于片芯的转动与翻动；②将筛除细粉的片芯放入锅内，加入一定量的薄膜衣材料的溶液（最好以喷雾的方式加入），使片芯表面均匀湿润；③吹入缓和的热风使溶剂蒸发（温度最好不要超过 40℃，以免干燥过快，出现“皱皮”或“起泡”现象；当然也不能干燥过慢，否则会出现“粘连”或“剥落”现象），如此重复上述操作若干次，但重复操作时的薄膜衣材料溶液的用量要逐次减少，直至达到一定的厚度为止；④大多数的薄膜需要一个固化期，其时间的长短因材料、方法、厚度而异，一般是在室温（或略高于室温）下，自然放置 6 ~8h 使之固化完全；⑤为使残余的有机溶剂完全除尽，一般还要在 50℃下干燥 12 ~24h。

因为大多数薄膜衣材料常需采用有机溶媒溶解，这就给包衣工序带来了不安全因素及环境污染、劳动保护等一系列问题。为此采用流化包衣机或具有密闭系统的高效包衣机，可有效地避免这些问题，并可降低生产成本，提高生产效率。另外，亦可将不溶于水的薄膜衣材料制成微粒混悬状态的水性分散体，或制成类似于乳剂状态的假胶乳（水包油型），进行包衣，此法可以革除有机溶剂，减少环境污染，降低生产成本，国外已有这类产品出售，国内目前正在进行研制，拟用于缓控释片剂的薄膜包衣。

包制薄膜衣的材料主要分为胃溶型、肠溶型和水不溶型三大类，现分述如下：

1. 胃溶型 即在胃中能溶解的一些高分子材料，适用于一般的片剂薄膜包衣。

（1）羟丙基甲基纤维素（HPMC）：这是一种最为常用的薄膜衣材料（在本章第二节曾作为黏合剂被介绍过），它的成膜性能很好，制成的膜无色、无味、柔软、抗裂，并在光、热、空气及一定温度下很稳定，不与其它辅料反应。本品不溶于热水，能溶于60℃以下的水中；不溶于无水乙醇，但溶于70%以下的乙醇水溶液中，也能溶于异丙醇与二氯甲烷的混合溶剂中，生产中常用较低浓度的HPMC进行薄膜包衣，其参考处方见表3－1。目前，国产HPMC在国内药厂中已经得到了广泛的应用，但其产品规格单一，尚难以适应不同厂家、不同片剂的实际需要；具有较强的适用性进口产品（其主体成份即为HPMC，同时配以适当的增塑剂和着色剂），使用时只需将这种现成的固体粉末加入到乙醇－水的溶剂中搅拌45min，即可进行喷雾包衣操作，非常方便，片剂的增重也只有2%～3%左右。

（2）羟丙基纤维素（HPC）：常用本品的2%水溶液包制薄膜衣，操作简便，可避免使用有机溶剂，缺点是干燥过程中产生较大的黏性，影响片剂的外观，并且具有一定的吸湿性。

（3）丙烯酸树脂Ⅵ号：本品是丙烯酸与甲基丙烯酸酯的共聚物，与国外著名产品Eudragit E的性状相当（Eudragit L型和S型是肠溶性的），是目前国内较为常用的胃溶型薄膜衣材料，可溶于乙醇、丙酮、二氯甲烷等，不溶于水，形成的衣膜无色、透明、光滑、平整、防潮性能优良，在胃液中迅速溶解。

（4）聚乙烯吡咯烷酮（PVP）：PVP也可用于包制薄膜衣，易溶于水、乙醇及胃肠液，但包衣时易产生黏结现象，成膜后也有吸湿软化的倾向。

2. 肠溶型 是指在胃酸条件下不溶、到肠液环境下才开始溶解的高分子薄膜衣材料。最常用的肠溶衣材料见表3－2，包制方法与包薄膜衣的方法相同，也可在包糖衣至粉衣层后包肠溶衣，最后再包糖衣层和打光。

表3－1 羟丙基甲基纤维素包衣液的参考处方

辅料	1号处方	2号处方	3号处方
2%～3%HPMC（30%～70%乙醇溶液）	100ml	100ml	100ml
吐温－80	1ml	1ml	1ml
蓖麻油	1ml	1ml	1ml
丙二醇或PEG400	1ml	1ml	1ml
滑石粉	2～4g	2～4g	
钛白粉	2～4g		
色素	适量		
氧化铁			适量
打光剂	适量	适量	适量

注：1号处方适用于色泽片，2号处方适用于本色片，3号处方适用于棕色片。

3. 水不溶型 是指在水中不溶解的高分子薄膜衣材料。

（1）乙基纤维素：不溶于水，易溶于乙醇、丙酮等有机溶剂，成膜性良好，主要是利用膜的半透性来控制药物的释放，因而广泛用于缓释控释制剂（既可用作控释性包衣材料，也可作为阻滞性骨架材料而使用）。一般是将其制成水分散体的形式使用，如上述的苏丽丝（乙基纤维素水分散体的商品名，含乙基纤维素约30%左右，黏度0.1Pa·s以下）等。

（2）醋酸纤维素：本品与上述的乙基纤维素类似，亦不溶于水，易溶于三氯甲烷、丙酮等有机溶剂，成膜性良好；包衣后，衣膜具有半透性，是渗透泵式控释制剂最常用的包衣材料，已收载于美国药典；亦可以通过加致孔剂的方法来控制药物的释放达到缓控释的效果。一般随着醋酸纤维素中乙酰基含量的减少，水的渗透性增大，熔点上升，例如国产二醋酸纤维素的熔点为260℃（同时分解）。

除了以上各类薄膜衣材料以外，在包制薄膜衣的过程中，尚须加入其它一些辅助性的物料，如增塑剂、遮光剂等。常用增塑剂有丙二醇、蓖麻油、聚乙二醇、硅油、甘油、邻苯二甲酸二乙酯或二丁酯等，常用的遮光剂主要是二氧化钛；常用的色素主要有苋菜红、胭脂红、柠檬黄及靛蓝等食用色素（为防止片面出现花斑，应使用“色淀”，目前已有国产品出售）。

综上所述，通过薄膜包衣不仅可以达到传统包糖衣的所有目的，并且可以达到缓释、控释的目的。因此，随着新的包衣机械、新的薄膜衣材料的开发、引进和采用，这种能耗低、工序少、时间短、片剂增重小的薄膜包衣方法必将在我国制剂工业中得到迅速发展。

表3-2 常用肠溶性包衣材料一览表

材料名称	来源成分	性 状	包 衣 性 能
邻苯二甲酸醋酸纤维素（CAP）	由纤维素的部分醋酸酯与邻苯二甲酸酐作用而成的半酯	本品为白色至淡黄色，微具醋酸臭，溶于丙酮及丙酮与水、丙酮与乙醇的混合溶剂中，在pH5.0～6.5以上溶于水。本品含水较多时，会渐渐水解，逸出醋酸，影响肠溶效果（水分在4%以下时较稳定）。由于稳定性不够好及包衣时需用大量有机溶剂，故目前已不常用。	本品溶液的黏度随浓度成对数增加，应用混合溶剂时，可以找到一个最低黏度的混合溶剂混合比；添加增塑剂可提高其黏度，但添加量在30%以下无大变化。常用苯二甲酸二乙醇为增塑剂，常用量为20%～25%；其肠溶性受衣膜厚度影响较大。
邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素（HPMCP）	为HPMC与邻苯二甲酸作用而成的半酯（有HP-50、HP-55等）	白色粒状、溶于丙酮、丙酮与乙醇的混合溶剂中，比CAP稳定，分解成游离苯二甲酸的速度为CAP的1/5，经长时间放置不产生醋酸臭。	其常用浓度为8.5%，包衣时黏度适当，不黏连，易于操作，如所用沸点低溶剂，则可得平滑的薄膜衣；增塑剂可用1.5%的邻苯二甲酸二乙酯或二丁酯，其肠溶性能很好。
邻苯二甲酸聚乙烯醇酯（PVAP）	为聚合度700～2000的聚乙烯醇与邻苯二甲酸作用而成的半酯	溶于丙酮、丙酮与乙醇的混合液	比CAP透湿性低，衣膜不具半透性，其肠溶性不受膜的厚度影响。
苯乙烯马来酸共聚（StyMA）	为下式酸及酸酐的混合物：$[-(CHCOOH)_2-CH_2-CHC_6H_5-]_n$	白色或黄色粉末，溶于醇类、酮类，在碱性水溶液中溶解速度较快，略微溶于pH7的水溶液。	比CAP有较好的耐胃液性，47℃放置1月或室温放置2年，崩解时间稍增，其常用浓度为15%。常用1.8%邻苯二甲酸二乙酯或二丁酯为增塑剂，也可用低聚合度PEG为增塑剂。

续表

材料名称	来源成份	性 状	包 衣 性 能
丙烯酸树脂（甲基丙烯酸与甲基丙烯酸甲酯的共聚物 Eudragit L）： 肠溶型Ⅰ号 肠溶型Ⅱ号 肠溶型Ⅲ号	其结构为： [- C（CH_3）COOH - CH_2 - C（CH_3）$COOCH_3CH_2$ -]$_n$ 根据酸和酯的比例不同有： Ⅰ号（为水分散体，与 Eudragit L30D 相似）； Ⅱ号（与 Eudragit L100 相似）； Ⅲ号（与 Eudragit S100 相似）。 （国外 Eudreqit L 含酸 50%，而 Eudragit S 含酸 33%，一般是两种型号混合，调节两者用量，可以调节溶解 pH，相对分子质量量在 10 万～20 万左右）	Ⅰ号树脂为乳胶液（亦称为水分散体），可用水稀释应用，稀释时放热，应剧烈搅拌，加入电解质等会发生凝聚。Ⅰ号树脂里含 30%（W/W）的成膜材料，同时含 3%（W/W）的三醋酸甘油作为增塑剂，用等量水稀释即可使用。 Ⅱ号和Ⅲ号树脂均可溶于甲醇（乙醇）：二氯甲烷（1:1）及异丙醇:丙酮（1:1）的混合溶剂中，不溶于烃的氯化物、苯、水及低于 pH5 的酸性缓冲液中，可溶于微碱性缓冲液中（pH6 以上）。Ⅱ号树脂的溶解速度比Ⅲ号快； （国外的 L 型和 S 型溶解 pH 都偏碱性一侧，L 型能溶于含有盐类的中性溶液，S 型易溶于碱，二者互有相容性，可任意调节配比使用）	所形成的衣膜透湿性低，比虫胶为佳，故也可用作包制防潮层或薄膜衣，防潮层厚约 2～5μm，薄膜衣的衣层厚度约为 10μm 左右。最常用其包制肠溶衣，厚约 25～30μm，即 1cm^2 的片剂表面使用 12.5% 的溶液 25mg；本品溶液的黏性较强，包衣时要撒滑石粉以防止操作困难，衣层中含滑石粉 80% 以下或硬脂酸镁 67% 以下时，对膜的溶解速度基本没有影响，但大于上述界限时，溶解速度会变慢，甚至在强碱性环境中也不溶解；当片芯中含有碱性化合物时，其耐胃液性会下降，如含酸性物时，肠溶性可能会下降，遇到这些情况应加以注意。一般本品的使用浓度为 14%（生产上亦用 8% 的乙醇溶液），邻苯二甲酸二丁酯为增塑剂（浓度为 1.25%），溶于异丙醇、乙醇的混合溶剂中应用。其膜的溶解性如下； pH5.8　pH6.8　pH7.4　pH8.0 Ⅱ号：10.5min 溶胀　2min 溶解　2min 溶解　1min 溶解 Ⅲ号：10.5min 溶胀　4min 溶解　2min 溶解　1.5min 溶解

第五节　片剂的质量检查、处方设计及举例

一、片剂的质量检查

（一）外观性状

片剂外观应完整光洁，色泽均匀，有适宜的硬度和耐磨性，以免包装、运输过程中发生磨损或破碎，除另有规定外，对于非包衣片，应符合片剂脆碎度检查法的要求，。

（二）重量差异

片重差异过大，意味着每片中主药含量不一，对治疗可能产生不利影响，《中国药典》2010 年版二部附录ⅠA 对片剂重量差异限度的要求见表 3－3，具体的检查方法如下：

检查法　取供试品 20 片，精密称定总重量，求得平均片重后，再分别精密称定每片的重量，每片重量与平均片重相比较（凡无含量测定的片剂，每片重量应与标示片重比较），超出重量差异限度的不得多于 2 片，并不得有 1 片超出限度 1 倍。

糖衣片的片芯应检查重量差异并符合规定，包糖衣后不再检查重量差异。薄膜衣片应在包薄膜衣后检查重量差异并符合规定。

凡规定检查含量均匀度的片剂，一般不再进行重量差异检查。

表 3－3　中国药典规定的片重差异限度

平均片重或标示片重	重量差异限度
0.30g 以下	±7.5%
0.30g 至 0.30g 以上	±5%

（三）脆碎度

《中国药典》2010 年版二部附录ⅩG 对片剂的脆碎度规定了如下的检查方法，本法适用于检查非包衣片的脆碎情况及其他物理强度，如压碎强度等。

仪器装置　内径约为 286mm，深度为 39mm，内壁抛光，一边可打开的透明耐磨塑料圆筒（见图 3－8），筒内有一自中心轴套向外壁延伸的弧形隔片（内径为 80mm ± 1mm，内弧表面与轴套外壁相切），使圆筒转动时，片剂产生滚动。圆筒固定于同轴的水平转轴上，转轴与电动机相连，转速为每分钟 25 转 ±1 转。每转动一圈，片剂滚动或滑动至筒壁或其他片剂上。

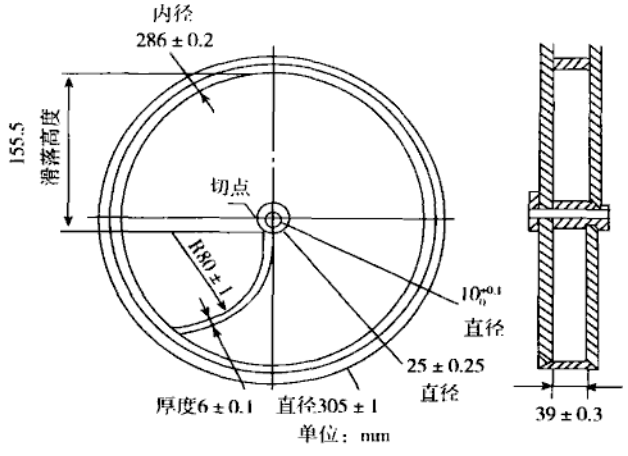


图 3－8　脆碎度检查仪（原图见 CP2010 二部附录 89 页）

检查法　片重为 0.65g 或以下者取若干片，使其总重约为 6.5g；片重大于 0.65g 者取 10 片。用吹风机吹去脱落的粉末，精密称重，置圆筒中，转动 100 次。取出，同法除去粉末，精密称重，减失重量不得过 1%，且不得检出断裂、龟裂及粉碎的片。本试验一般仅作 1 次。如减失重量超过 1% 时，可复检 2 次，3 次的平均减失重量不得过 1%，并不得检出断裂、龟裂及粉碎的片。

如供试品的形状或大小使片剂在圆筒中形成不规则滚动时，可调节圆筒的底座，使与桌面成约 10° 的角，试验时片剂不再聚集，能顺利下落。

对于形状或大小在圆筒中形成严重不规则滚动或特殊工艺生产的片剂，不适于本法检查，可不进行脆碎度检查。

对于吸水制剂，操作时应注意防止吸湿（通常控制相对湿度小于 40%）。

（四）崩解时限

《中国药典》2010 年版二部附录ⅩA 对片剂的崩解时限规定了如下的检查方法，本法用于检查固体制剂在规定条件下的崩解情况。

崩解系指口服固体制剂在规定条件下全部崩解溶散或成碎粒，除不溶性包衣材料或破碎的胶囊壳外，应全部通过筛网。如有少量不能通过筛网，但已软化或轻质上漂却无硬心者，可作符合规定论。

凡规定检查溶出度、释放度、融变时限或分散均匀性的制剂，不再进行崩解时限检查。

检查法　采用升降式崩解仪，主要结构包括：一个能升降的金属支架（上下移动距离为 55mm ± 2mm，往返频率为每分钟 30～32 次）和下端镶有筛网的 6 根玻璃管吊篮并附有挡板。

将吊篮通过上端的不锈钢轴悬挂于金属支架上，浸入 1000ml 烧杯中，并调节吊篮位置使其下降时筛网距烧杯底部 25mm，烧杯内盛有温度为 37℃ ±1℃ 的水，调节水位高度使吊篮上升时筛网在水面下

15mm 处。

普通片　除另有规定外，取药片 6 片，分别置上述吊篮的玻璃管中，启动崩解仪进行检查，各片均应在 15 分钟内全部崩解。如有 1 片崩解不完全，应另取 6 片复试，均应符合规定。

薄膜衣片　按上述装置与方法检查，并可改在盐酸溶液（9→1000）中进行检查，应在 30 分钟内全部崩解。如有 1 片不能完全崩解，应另取 6 片复试，均应符合规定。

糖衣片　按上述装置与方法检查，应在 1 小时内全部崩解。如有 1 片不能完全崩解，应另取 6 片复试，均应符合规定。

肠溶衣片　按上述装置与方法，先在盐酸溶液（9→1000）中检查 2 小时，每片均不得有裂缝、崩解或软化现象；继将吊篮取出，用少量水洗涤后，每管各加入挡板 1 块，再按上述方法在磷酸盐缓冲液（pH6.8）中进行检查，1 小时内应全部崩解。如有 1 片不能完全崩解，应另取 6 片复试，均应符合规定。

含片　除另有规定外，按上述装置和方法检查，各片均应在 30 分钟内全部崩解或溶化。如有 1 片不能完全崩解，应另取 6 片复试，均应符合规定。

舌下片　除另有规定外，按上述装置和方法检查，各片均应在 5 分钟内全部崩解或溶化。如有 1 片不能完全崩解，应另取 6 片复试，均应符合规定。

可溶片　除另有规定外，水温为 15～25℃，按上述装置和方法检查，各片均应在 3 分钟内全部崩解或溶化。如有 1 片不能完全崩解，应另取 6 片复试，均应符合规定。

结肠定位肠溶片　除另有规定外，按上述装置和方法检查，各片在盐酸溶液（9→1000）及 pH6.8 以下的磷酸盐缓冲液中均应不释放或不崩解，而在 pH7.5～8.0 的磷酸盐缓冲液中 1 小时内应全部释放或崩解。如有 1 片不能完全崩解，应另取 6 片复试，均应符合规定。

泡腾片　取 1 片，置 250ml 烧杯中，烧杯内盛有 200ml 水，水温为 15～25℃，有许多气泡放出，当片剂或碎片周围的气体停止逸出时，片剂应崩解、溶解或分散在水中，无聚集的颗粒剩留。除另有规定外，按上述方法检查 6 片，各片均应在 5 分钟内崩解。如有 1 片不能完全崩解，应另取 6 片复试，均应符合规定。

（五）溶出度或释放度检查

根据《中国药典》的有关规定，溶出度检查用于一般的片剂，而释放度检查适用于缓控释制剂，其主要原因在于：崩解度检查并不能完全正确地反映主药的溶出速度和溶出程度以及机体的吸收情况。要想真实地了解机体的吸收情况，最可靠、最根本的办法是对该制剂进行体内的血药浓度测定，考察其生物利用度。但这种测定耗时长、费用大、比较复杂，实际上也不可能直接作为片剂质量控制的常规检查方法，所以通常采用溶出度或释放度试验代替体内试验。必须指出，只有在体内吸收与体外溶出存在着相关的或平行的关系时，溶出度或释放度的检查结果才能真实地反映体内的吸收情况，达到控制片剂质量的目的。如果尚未进行体内试验（例如新研制的片剂）或者体内外试验不相关，那么溶出度试验只能提供一种具有“否定”意义的信息，不能推出“肯定”的结论。也就是说，如果溶出度不好，其体内吸收也不会好；如果溶出度良好，其体内吸收可能好，也可能不好，因为药物的吸收还受很多其他因素的影响，如生物学因素、药物本身理化性质等等。如果经实验证明：片剂的体外溶出或释放与体内吸收具有相关性，那么溶出度或释放度的测定将具有十分重要的意义，并且完全可以作为片剂生产和检验中一种常规的检查方法，从而控制片剂的质量。过去认为只有难溶性药物才有溶出度的问题，但近年来的研究证明，就是易溶性的药物也会因制剂的处方和生产工艺的不同而导致药物的溶出有很大差异，甚至同一厂家的不同批号的产品之间也存在着这种差异，这将对其疗效和生物利

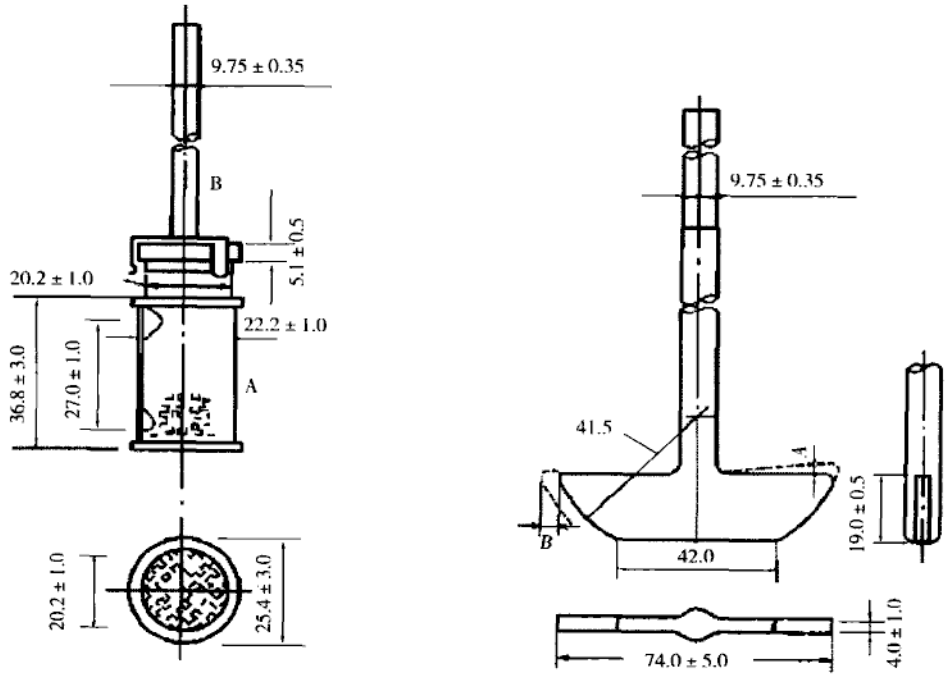
用度发生不良的影响。因此，有相当数量的易溶性药物制剂，在发达国家药典中亦规定了进行溶出度的检查，而且品种和数量不断增加，大有取代崩解度检查的趋势，《中国药典》2010 年版二部附录 X C 对片剂的溶出度概念和测定方法做出了如下规定：

溶出度系指药物从片剂、胶囊剂或颗粒剂等制剂在规定条件下溶出的速度和程度。凡检查溶出度的制剂，不再进行崩解时限的检查。

溶出度的常用测定装置可用于片剂或胶囊剂。根据搅拌装置和容器大小不同，将溶出度的测定方法分为篮法、桨法、小杯法等。

1. 篮法 《中国药典》2010 年版规定为第一法，转篮的结构如图 3－9（a）所示。

（1）转篮分篮体与篮轴两部分，均为不锈钢金属材料或其他惰性材料（所用材料不应有吸附反应或干扰试验中供试品有效成分的测定）制成。篮体 A 由方孔筛网（丝径为 0.28mm ±0.03mm，网孔为 0.40mm ±0.04mm）制成，呈圆柱形，转篮内径为 20.2mm ±1.0mm，上下两端都有封边。篮轴 B 的直径为 9.75mm ±0.35mm，轴的末端连一圆盘，作为转篮的盖；盖上有一通气孔（孔径为 2.0mm ±0.5mm）；盖边系两层，上层直径与转篮外径相同，下层直径与转篮内径同；盖上的 3 个弹簧片与中心呈 120°角。



单位：mm　　单位：mm

（a）转篮结构　　(b)搅拌桨结构

图 3－9 溶出仪的转篮（a）和搅拌桨（b）（原图见 CP2010 二部附录 86 页）

（2）操作容器为 1000ml 的圆底烧杯，内径为 102mm ±4mm，高为 185mm ±25mm；溶出杯上配有适宜的盖子，防止溶液蒸发；盖上有适当的孔，中心孔为篮轴的位置，其他孔供取样或测量温度用。溶出杯置适当的恒温水浴中。

（3）电动机与篮轴相连，由速度调节装置控制电动机的转速，使篮轴的转速在各品种项下规定转速的 ±4% 范围之内。运转时整套装置应保持平稳，均不能产生明显的晃动或振动（包括装置所处的环

境)。转篮旋转时与溶出杯的垂直轴在任一点的偏离均不得大于2mm，且摆动幅度不得偏离轴心1.0mm。

(4) 仪器应装有6套以上操作装置，可一次测定6份以上供试品。

测定法　测定前，应对仪器装置进行必要的调试，使转篮底部离烧杯底部的距离为25mm ± 2mm。分别量取经脱气处理的溶出介质，置各溶出杯内，实际量取的体积与规定体积的偏差应不超过 ±1%，待溶出介质温度恒定在37℃ ±0.5℃后，取供试品6片（粒、袋），分别投入6个干燥的转篮内，将转篮降入溶出杯中，注意供试品表面上不要有气泡，按各品种项下规定的转速启动仪器，计时；至规定的取样时间（实际取样时间与规定时间的差异不得超过 ±2%），吸取溶液适量（取样位置应在转篮顶端至液面的中点，距溶出杯内壁10mm处；须多次取样时，所量取溶出介质的体积之和应在溶出介质的1%之内，如超过总体积的1%时，应及时补充相同体积的温度为37℃ ±0.5℃的溶出介质，或在计算时加以校正)，立即用适当的微孔滤膜滤过，自取样至滤过应在30秒钟内完成。取澄清滤液，照该品种项下规定的方法测定，计算每片（粒、袋）的溶出量。

结果判断

符合下述条件之一者，可判为符合规定：

①6片（粒、袋）中，每片（粒、袋）的溶出量按标示量计算，均不低于规定限度（Q)；

②6片（粒、袋）中，如有1~2片（粒、袋）低于Q，但不低于$Q-10\%$，且其平均溶出量不低于Q；

③6片（粒、袋）中，如有1~2片（粒、袋）低于Q，其中仅有1片（粒、袋）低于$Q-10\%$，但不低于$Q-20\%$，且其平均溶出量不低于Q时，应另取6片（粒、袋）复试；初、复试的12片（粒、袋）中有1~3片（粒、袋）低于Q，其中仅有1片（粒、袋）低于$Q-10\%$，但不低于$Q-20\%$，且其平均溶出量不低于Q。

以上结果判断中所示的10%、20%是指相对于标示量的百分率（%）。

2. 桨法　《中国药典》规定为第二法。除将转篮换成搅拌桨外，其他装置和要求与第一法相同。搅拌桨的形状尺寸如图3-9（b）所示，由不锈钢金属材料制成，搅拌桨的下端及桨叶部分可使用涂有合适的惰性物质的材料（如聚四氟乙烯)。桨杆旋转时与溶出杯的垂直轴在任一点的偏差均不得大于2mm；搅拌桨旋转时A、B两点的摆动幅度不得超过0.5mm。

测定法测定前，应对仪器装置进行必要的调试，使桨叶底部距溶出杯的内底部25mm ±2mm。分别量取经脱气处理的溶出介质，置各溶出杯内，实际量取的体积与规定体积的偏差应不超过 ±1%，待溶出介质温度恒定在37℃ ±0.5℃后，取供试品6片（粒、袋），分别投入6个溶出杯内（当品种项下规定需要使用沉降篮或其他沉降装置时，可将片剂或胶囊剂先装入规定的沉降篮内。沉降篮的形状尺寸如图3-10所示)，注意供试品表面上不要有气泡，按各品种项下规定的转速启动仪器，计时；至规定的取样时间（实际取样时间与规定时间的差异不得超过 ±2%），吸取溶液适量（取样位置应在桨叶顶端至液面的中点，距溶出杯内壁不小于10mm处；须多次取样时，操作同第一法)，立即用适当的微孔滤膜滤过，立即经0.8μm微孔滤膜滤过，自取样至滤过应在30秒钟内完成。取澄清滤液，照各药品项下规定的方法测定，算出每片（粒、袋）的溶出量。

结果判断　同第一法。

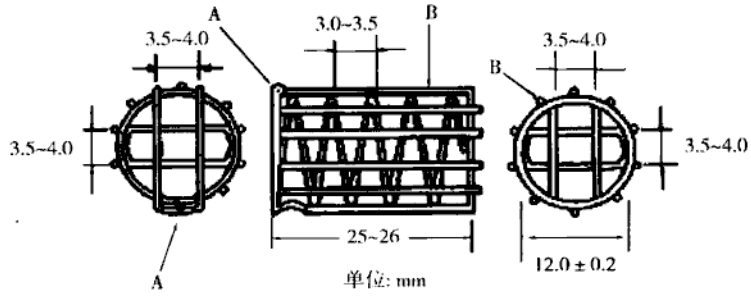


图 3-10　沉降篮结构

A. 耐酸金属卡　B. 耐酸金属支架

3. 小杯法　《中国药典》规定为第三法。

（1）搅拌桨由不锈钢制成。桨上部直径为 9.75mm ±0.35mm，桨杆下部直径为 6.0mm ±0.2mm，桨杆旋转时与溶出杯的垂直轴在任一点的偏差均不得大于 2mm；搅拌桨旋转时，A、B 摆动幅度不得超过 0.5mm。

（2）溶出杯为 250ml 的圆底烧杯，内径为 62mm ±3mm，高为 126mm ±6mm，烧杯上有一有机玻璃盖，盖上有一开口，为放置搅拌桨、取样及测温用。其他要求同第一法（2）。

（3）桨杆与电动机相连，转速应在各品种项下规定转速的 ±4% 范围内。其他要求同第二法。

测定法测定前，应对仪器装置进行必要的调试，使桨叶底部距溶出杯的内底部 15mm ±2mm。分别量取经脱气处理的溶出介质，置各溶出杯内，实际量取的体积与规定体积的偏差应不超过 ±1%（当品种项下规定需要使用沉降装置时，可将片剂或胶囊剂先装入规定的沉降装置内）。以下操作同第二法。取样位置应在桨叶顶端至液面的中点，距溶出杯内壁不小于 6mm 处。

结果判断　同第一法。

（六）含量均匀度检查

一般片剂的含量测定是将 10～20 个药片研碎混匀后取样测定，所以得到的只是平均含量，易掩盖小剂量药物由于混合不匀而造成的每片含量差异。因此，《中国药典》2010 年版二部附录 X E 对含量均匀度的概念和测定方法做出了如下规定：

含量均匀度系指小剂量或单剂量的固体制剂、半固体制剂和非均相液体制剂的每片（个）含量符合标示量的程度。除另有规定外，片剂、硬胶囊剂或注射用无菌粉末，每片（个）标示量不大于 25mg 或主药含量不大于每片（个）重量 25% 者；内容物非均一溶液的软胶囊、单剂量包装的口服混悬液、透皮贴剂、吸入剂和栓剂，均应检查含量均匀度。复方制剂仅检查符合上述条件的组分。凡检查含量均匀度的制剂，一般不再检查重（装）量差异。

除另有规定外，取供试品 10 片（个），照各品种下规定的方法，分别测定每片（个）以标示量为 100 的相对含量 X，求其均值 X 和标准差 S 以及标示量与均值之差的绝对值 A（$A = |100 - X|$）：如 $A + 1.80S \leqslant 15.0$，则供试品的含量均匀度符合规定；若 $A + S > 15.0$，则不符合规定；若 $A + 1.80S > 15.0$，且 $A + S \leqslant 15.0$，则应另取 20 片（个）复试。根据初、复试结果，计算 30 片（个）的均值 X、标准差 S 和标示量与均值之差的绝对值 A；如 $A + 1.45S \leqslant 15.0$，则供试品的含量均匀度符合规定；若 $A + 1.45S > 15.0$，则不符合规定。

如该药品项下规定含量均匀度的限度为 ±20% 或其他数值时，应将上述各判断式中的 15.0 改为 20.0 或其他相应的数值，但各判断式中的系数不变。

在含量测定与含量均匀度检查所用方法不同时，而且含量均匀度未能从响应值求出每片（个）含量情况下，可取供试品 10 片（个），照该药品含量均匀度项下规定的方法，分别测定，得仪器测定法的响应值 Y（可为吸收度、峰面积等），求其均值 $\overline{Y}$。另由含量测定法测得以标示量为 100 的含量 X_A，由 X_A 除以响应值的均值 $\overline{Y}$，得比例系数 K（$K = X_A/\overline{Y}$）。将上述诸响应值 Y 与 K 相乘，求得每片以标示量为 100 的相对含量（%）X（$X = KY$），同上法求 X 和 S 以及 A，计算，判定结果，即得。

二、片剂的处方设计与举例

下面我们通过实例，可以更清楚地了解片剂制备的过程，并可由处方分析更深刻地认识各种辅料在片剂中的作用，从而获得独立进行处方设计与片剂制备的能力。

（一）性质稳定、易成型药物的片剂

例：复方磺胺甲基异噁唑片（复方新诺明片）

处方

磺胺甲基异噁唑（SMZ）	400g
三甲氧苄氨嘧啶（TMP）	80g
淀粉	40g
10% 淀粉浆	24g
干淀粉	23g（4% 左右）
硬脂酸镁	3g（0.5% 左右）
	制成 1000 片（每片含 SMZ 0.4g）

制法　将 SMZ、TMP 过 80 目筛，与淀粉混匀，加淀粉浆制成软材，以 14 目筛制粒后，置 70 ~ 80℃干燥后于 12 目筛整粒，加入干淀粉及硬脂酸镁混匀后，压片，即得。

注解　这是最一般的湿法制粒压片的实例，处方中 SMZ 为主药，TMP 为抗菌增效剂，常与磺胺类药物联合应用从而使药物对革兰阴性杆菌（如痢疾杆菌、大肠杆菌等）有更强的抑菌作用。淀粉主要作为内加崩解剂，同时也兼有填充剂的作用；干淀粉为外加崩解剂；淀粉浆为黏合剂；硬脂酸镁为润滑剂。

（二）不稳定药物的片剂

例：复方乙酰水杨酸片

处方

乙酰水杨酸（阿司匹林）	268g
对乙酰氨基酚（扑热息痛）	136g
咖啡因	33.4g
淀粉	266g
淀粉浆（15% ~17%）	85g
滑石粉	25g（5%）
轻质液体石蜡	2.5g
酒石酸	2.7g
	制成 1000 片

制法　将咖啡因、对乙酰氨基酚与 1/3 量的淀粉混匀，加淀粉浆（15% ~17%）制软材 10 ~

15min，过14目或16目尼龙筛制湿颗粒，于70℃干燥，干颗粒过12目尼龙筛整粒，然后将此颗粒与乙酰水杨酸混合均匀，最后加剩余的淀粉（预先在100～105℃干燥）及吸附有液体石蜡的滑石粉，共同混匀后，再过12目尼龙筛，颗粒经含量测定合格后，用12mm冲压片，即得。

注解　处方中的液体石蜡为滑石粉的10%，可使滑石粉更易于黏附在颗粒的表面上，在压片震动时不易脱落。车间中的湿度亦不宜过高，以免乙酰水杨酸发生水解。淀粉的剩余部分作为崩解剂而加入，但要注意混合均匀。在本品中加其他辅料的原因及制备时应注意的问题如下：①乙水酰杨酸遇水易水解成水杨酸和醋酸，其中水杨酸对胃黏膜有较强的刺激性，长期应用会导致胃溃疡。因此，本品中加入乙酸水杨酸量1%的酒石酸，可在湿法制粒过程中有效地减少乙水酰杨酸水解。②本品中三种主药混合制粒及干燥时易产生低共熔现象，所以采用分别制粒的方法，并且避免乙水酰杨酸与水直接接触，从而保证了制剂的稳定性。③乙酰水杨酸的水解受金属离子的催化，因此必须采用尼龙筛网制粒，同时不得使用硬脂酸镁，因而采用5%的滑石粉作为润滑剂。④乙酰水杨酸的可压性极差，因而采用了较高浓度的淀粉浆（15%～17%）作为黏合剂。⑤乙酰水杨酸具有一定的疏水性（接触角 θ = 73°～75°），因此必要时可加入适宜的表面活性剂，如吐温80等，加快其崩解和溶出（一般加入0.1%即可有显著的改善）。⑥为了防止乙酰水杨酸与咖啡因等的颗粒混合不匀，可采用滚压法或重压法将乙水酰杨酸制成干颗粒，然后再与咖啡因等的颗粒混合。总之，当遇到象乙酰水杨酸这样理化性质不稳定的药物时，要从多方面综合考虑其处方组成和制备方法，从而保证用药的安全性、稳定性和有效性。

（三）小剂量药物的片剂

例：硝酸甘油片

处方

乳糖	88.8g
糖粉	38.0g
17%淀粉浆	适量
10%硝酸甘油乙醇溶液	0.6g（硝酸甘油量）
硬脂酸镁	1.0g

制成1000片（每片含硝酸甘油0.5mg）

制法　首先制备空白颗粒，然后将硝酸甘油制成10%的乙醇溶液（按120%投料）拌于空白颗粒的细粉中（30目以下），过10目筛二次后，于40℃以下干燥50～60min，再与事先制成的空白颗粒及硬脂酸镁混匀，压片，即得。

注解　这是一种通过舌下吸收治疗心绞痛的小剂量药物的片剂，不宜加入不溶性的辅料（除微量的硬脂酸镁作为润滑剂以外）；为防止混合不匀造成含量均匀度不合格，采用主药溶于乙醇再加入（当然也可喷入）空白颗粒中的方法。在制备中还应注意防止振动、受热和吸入，以免造成爆炸以及操作者的剧烈头痛。另外，本品属于急救药，片剂不宜过硬，以免影响其舌下的速溶性。

（潘卫三）



第四章
胶囊剂和丸剂

一、胶囊剂

（一）胶囊剂的概念和特点

胶囊剂（capsules）系指药物或加有辅料充填于空心胶囊或密封于软质囊材中的固体制剂。构成上述空心硬质胶囊壳或弹性软质胶囊壳的材料（以下简称囊材）都是明胶、甘油、水以及其他的药用材料，但各成分的比例不尽相同，制备方法也不同。

胶囊剂具有如下一些特点：①能掩盖药物不良嗅味、提高药物稳定性：因药物装在胶囊壳中与外界隔离，避开了水分、空气、光线的影响，对具不良嗅味、不稳定的药物有一定程度上的遮蔽、保护与稳定作用；②药物的生物利用度较高：胶囊剂中的药物是以粉末或颗粒状态直接填装于囊壳中，不受压力等因素的影响，所以在胃肠道中迅速分散、溶出和吸收，其生物利用度将高于丸剂、片剂等剂型；③可弥补其他固体剂型的不足：含油量高的药物或液态药物难以制成丸剂、片剂等，但可制成软胶囊剂；④可延缓药物的释放和定位释药：可将药物按需要制成缓释颗粒装入胶囊中，达到缓释延效作用，康泰克胶囊即属此种类型；制成肠溶胶囊剂即可将药物定位于释放于小肠以供吸收，亦可制成直肠给药或阴道给药的胶囊剂，使定位在这些腔道释药；对在结肠段吸收较好的蛋白类、多肽类药物，可制成结肠靶向胶囊剂。

由于明胶是胶囊剂的最主要囊材，所以，若填充的药物是水溶液或稀乙醇溶液，会使囊壁溶化；若填充风化性药物，可使囊壁软化；若填充吸湿性很强的药物，可使囊壁脆裂。因此，具这些性质的药物一般不宜制成胶囊剂，当然，采取相应措施改善后，也可能制成胶囊剂。由于胶囊壳溶化后，局部药量很大，因此易溶性的刺激性药物也不宜制成胶囊剂。

（二）胶囊剂的分类

依据胶囊剂的溶解与释放特性，可分为硬胶囊（通称为胶囊）、软胶囊（胶丸）、缓释胶囊、控释胶囊和肠溶胶囊，主要供口服用。

硬胶囊（hard capsules） 系指采用适宜的制剂技术，将药物或加适宜辅料制成粉末、颗粒、小片、小丸、半固体或液体等，充填于空心胶囊中的胶囊剂。

软胶囊（soft capsules） 系指将一定量的液体药物直接包封，或将固体药物溶解或分散在适宜的赋形剂中制备成溶液、混悬液、乳状液或半固体，密封于球形或椭圆形的软质囊材中的胶囊剂。可用滴制法或压制法制备。软质囊材是由胶囊用明胶、甘油或其他适宜的药用材料单独或混合制成。

缓释胶囊（sustained release capsules） 系指在规定的释放介质中缓慢地非恒速释放药物的胶囊剂。缓释胶囊应符合缓释制剂的有关要求并应进行释放度检查。

控释胶囊（controlled release capsules） 系指在规定的释放介质中缓慢地恒速释放药物的胶囊剂。控释胶囊应符合控释制剂的有关要求并应进行释放度检查。

肠溶胶囊（enteric capsules） 系指硬胶囊或软胶囊是用适宜的肠溶材料制备而得，或用经肠溶材料包衣的颗粒或小丸填充胶囊而制成的胶囊剂。肠溶胶囊不溶于胃液，但能在肠液中崩解而释放活性成分。除另有规定外，照释放度检查法检查，应符合规定。

（三）胶囊剂的制备

1. 硬胶囊剂的制备 硬胶囊剂的制备一般分为空胶囊的制备和填充物料的制备、填充、封口等工艺过程，现简介如下：

（1）空胶囊的制备

①空胶囊的组成 明胶是空胶囊的主要成囊材料，是由骨、皮水解而制得的（由酸水解制得的明胶称为A型明胶，等电点pH 7～9；由碱水解制得的明胶称为B型明胶，等电点pH 4.7～5.2），以骨骼为原料制得的骨明胶，质地坚硬，性脆且透明度差；以猪皮为原料制得的猪皮明胶，富有可塑性，透明度很好。为兼顾囊壳的强度和塑性，采用骨、皮混合胶较为理想（明胶代用品有淀粉胶囊、甲基纤维素胶囊、羟丙基甲基纤维素胶囊等，但均未广泛使用）；为增加韧性与可塑性，一般加入增塑剂如甘油、山梨醇、CMC－Na、HPC、油酸酰胺磺酸钠等；为减小流动性、增加胶冻力，可加入增稠剂琼脂等；对光敏感药物，可加遮光剂二氧化钛（2%～3%）；为美观和便于识别，加食用色素等着色剂；为防止霉变，可加防腐剂尼泊金等。当然，不是任一种空胶囊都必须有以上组分，而应根据具体情况而加以选择。

②空胶囊制备工艺 空胶囊系由囊体和囊帽组成，其主要制备流程如下：

溶胶→蘸胶（制坯）→干燥→拔壳→切割→整理，一般由自动化生产线完成，生产环境洁净度应达10000级，温度10～25℃，相对湿度35%～45%。为了以便识别，空胶囊壳上还可用食用油墨印字。

③空胶囊的规格与质量 空胶囊的质量与规格均有明确规定，空胶囊共有8种规格，但常用的为0～5号，随着号数由小到大，容积由大到小（见表4－1）。

表4－1 空胶囊的号数与容积

空胶囊号数	0	1	2	3	4	5
容积（ml）	0.75	0.55	0.40	0.30	0.25	0.15

（2）填充物料的制备、填充与封口：①物料的处理与填充 若纯药物粉碎至适宜粒度就能满足硬胶囊剂的填充要求，即可直接填充，但多数药物由于流动性差等方面的原因，均需加一定的稀释剂、润滑剂等辅料才能形成满足填充（或临床用药）的要求。一般可加入蔗糖、乳糖、微晶纤维素、改性淀粉、二氧化硅、硬脂酸镁、滑石粉、HPC等改善物料的流动性或避免分层。也可加入辅料制成颗粒后进行填充。

胶囊剂填充机型号颇多，但可归为四种类型（图4－1）：a型是由螺旋杆压进物料；b型是用柱塞上下往复压进物料；c型是自由流入物料；d型在填充管内，先将药物压成单位量药粉块，再填充于胶囊中。从填充原理看，a、b型填充机对物料要求不高，只要物料不易分层即可；c型填充机要求物料具有良好的流动性，常需制粒才能达到；d型适于流动性差但混合均匀的物料，如针状结晶药物、易吸湿药物等。

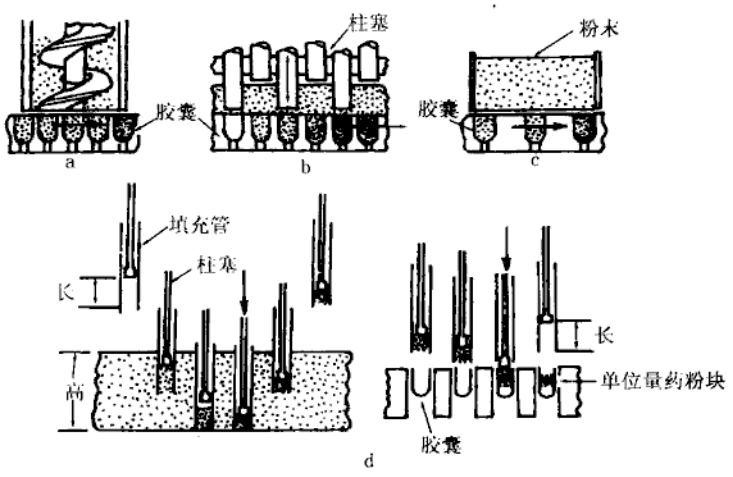


图4-1 硬胶囊剂填充机的类型

②胶囊规格的选择与套合、封口 应根据药物的填充量选择空胶囊的规格，首先应按药物规定剂量所占容积来选择最小空胶囊，可以凭经验试装后决定，但一般宜先测定待填充物料的堆密度，然后根据应装剂量计算该物料容积，以决定应选胶囊的号数。

填充后，即可套合胶囊帽，目前多使用锁口式胶囊，密闭性良好，不必封口；若使用非锁口式胶囊（平口套合），故须封口。封口材料常用不同浓度的明胶液，如明胶20%、水40%、乙醇40%的混合液等，在囊体和囊帽套合处封上一条胶液，烘干，即得。

2. 软胶囊剂的制备

（1）影响软胶囊成型的因素：由于软胶囊是软质囊材包裹液态物料，所以了解各种影响成型的因素，有利于处方设计与工艺条件控制。

①囊壁组成的影响 囊壁具有可塑性与弹性是软胶囊剂的特点，也是剂型成立的基础，它由明胶、增塑剂、水三者所构成，其重量比例通常是，干明胶:干增塑剂=1:0.4~0.6:1。若增塑剂用量过低（或过高），则囊壁会过硬（或过软）；由于在软胶囊的制备中以及在放置过程中仅仅是水分的损失，因此，明胶与增塑剂的比例对软胶囊剂的制备及质量有着十分重要的影响。常用的增塑剂有甘油、山梨醇或二者的混合物。

②所包药物与附加剂的影响 由于软质囊材以明胶为主，因此对蛋白质性质无影响的药物和附加剂均可填充，如各种油类和液体药物、药物溶液、混悬液和固体物。但应注意：液体药物若含水5%或为水溶性、挥发性、小分子有机物，如乙醇、酮、酸、酯等，能使囊材软化或溶解；醛可使明胶变性，因此，均不宜制成软胶囊。液态药物pH以2.5~7.5为宜，否则易使明胶水解或变性，导致泄漏或影响崩解和溶出，可选用磷酸盐、乳酸盐等缓冲液调整。

③所包药物为混悬液时对胶囊大小的影响 目前，软胶囊剂多为固体药物粉末混悬在油性或非油性（PEG400等）液体介质中包制而成，圆型和卵型者可包制5.5~7.8ml。为便于成型，一般要求尽可能小一些。为求得适宜的软胶囊大小，可用“基质吸附率”（base adsorption）来计算，即1g固体药物制成（填充软胶囊用）的混悬液时所需液体基质的克数，可按下式计算之：基质吸附率=基质重量/固体重量。根据基质吸附率，称取基质与固体药物，混合匀化，测定其堆密度，便可决定制备一定剂量的混悬液所需模具的大小。显然固体药物粉末的形态、大小、密度、含水量等，均会对基质吸附率有影响，从而影响软胶囊的大小。

（2）软胶囊的制备方法：常用滴制法和压制法制备软胶囊。

①滴制法　滴制法由具双层喷头的滴丸机（见图4－2）完成。以明胶为主的软质囊材（一般称为胶液）与被包药液，分别在双层喷头的外层与内层以不同速度喷出，使定量的胶液将定量的药液包裹后，滴入与胶液不相混溶的冷却液中，由于表面张力作用使之形成球形，并逐渐冷却、凝固成软胶囊，如常见的鱼肝油胶丸等。滴制中，胶液、药液的温度、喷头的大小、滴制速度、冷却液的温度等因素均会影响软胶囊的质量，应通过实验考查筛选的适宜的工艺技术条件。

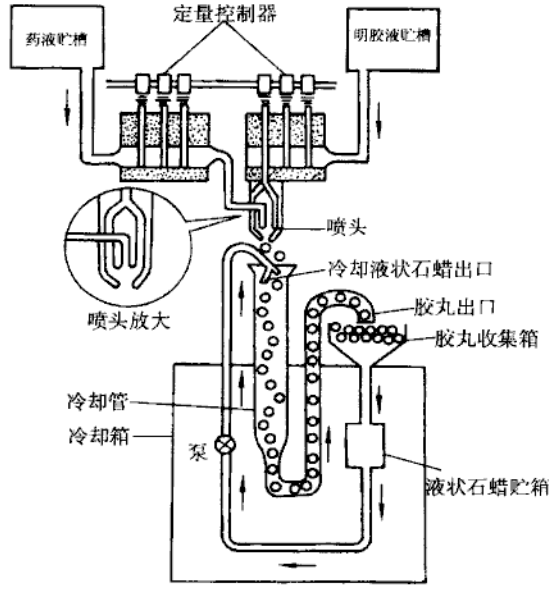


图4－2　软胶囊（胶丸）滴制法生产过程示意

②压制法　压制法是将胶液制成厚薄均匀的胶片，再将药液置于两个胶片之间，用钢板模或旋转模压制软胶囊的一种方法，目前生产上主要采用旋转模压法，旋转模压法制囊机及模压过程参见图4－3（模具的形状可为椭圆形、球形或其他形状）。

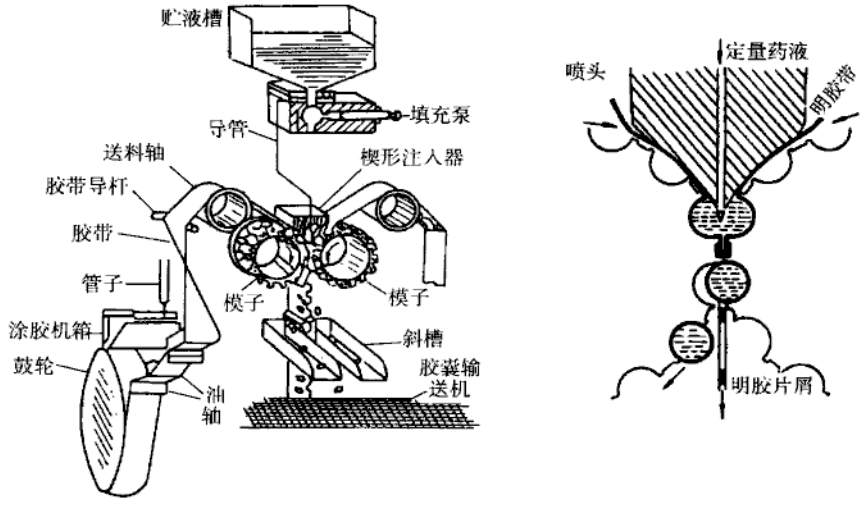


图4－3　自动旋转轧囊机旋转模压示意图

3. 肠溶胶囊剂的制备 肠溶胶囊的制备有两种方法，一种是根据明胶性质，与甲醛作用，生成甲醛明胶，使明胶无游离氨基存在，失去与酸结合能力，只能在肠液中溶解，但此种处理法受甲醛浓度、处理时间、成品贮存时间等因素影响较大，使其肠溶性极不稳定。另一类方法是在明胶壳表面包被肠溶衣料，如用 PVP 作底衣层，然后用蜂蜡等作外层包衣；也可用丙烯酸Ⅱ号、CAP 等溶液包衣等，其肠溶性较为稳定。

（四）胶囊剂的质量检查

1. 质量检查 胶囊剂的质量应符合药典《中国药典》2010 年版二部附录Ⅰ“制剂通则”项下对胶囊剂的要求：

（1）外观：胶囊外观应整洁，不得有黏结、变形、渗漏或囊壳破裂现象，并应无异臭。

（2）装量差异：胶囊剂装量差异限度，应符合下列规定。

平均装量	装量差异限度
0.30g 以下	±10%
0.30g 至 0.30g 以上	±7.5%

检查法 除另有规定外，取供试品 20 粒，分别精密称定重量后，倾出内容物（不得损失囊壳），硬胶囊用小刷或其他适宜用具拭净，软胶囊用乙醚等易挥发性溶剂洗净，置通风处使溶剂自然挥尽，再分别精密称定囊壳重量，求出每粒内容物的装量与平均装量。每粒的装量与平均装量相比较，超出装量差异限度的不得多于 2 粒，并不得有 1 粒超出限度 1 倍。

凡规定检查含量均匀度的胶囊剂，一般不再进行装量差异的检查。

（3）崩解时限：对于硬胶囊或软胶囊，除另有规定外，取供试品 6 粒，按《中国药典》2010 年版二部附录Ⅹ A 进行崩解时限检查（如胶囊漂浮于液面，可加挡板）。硬胶囊应在 30 分钟内全部崩解，软胶囊应在 1 小时内全部崩解。软胶囊剂可改在人工胃液中进行检查。如有 1 粒不能完全崩解，应另取 6 粒复试，均应符合规定。

对于肠溶胶囊，除另有规定外，取供试品 6 粒，按《中国药典》2010 年版二部附录Ⅹ A 进行崩解时限检查：先在盐酸溶液（9→1000）中不加挡板检查 2 小时，每粒的囊壳均不得有裂缝或崩解现象；继将吊篮取出，用少量水洗涤后，每管加入挡板，再按上述方法，改在人工肠液中进行检查，1 小时内应全部崩解。如有 1 粒不能完全崩解，应另取 6 粒复试，均应符合规定。

凡规定检查溶出度或释放度的胶囊剂，可不进行崩解时限的检查。

例 1：速效感冒胶囊

处方

对乙酰氨基酚	300g
维生素 C	100g
胆汁粉	100g
咖啡因	3g
扑尔敏	3g
10% 淀粉浆	适量
食用色素	适量

共制成硬胶囊剂 1000 粒

制法：①取上述各药物，分别粉碎，过 80 目筛，②将 10% 淀粉浆分为 A、B、C 三份，A 加入食

用胭脂红少量制成红糊，B 加入食用桔黄少量（最大用量为万分之一）制成黄糊，C 不加色素为白糊，③将对乙酰氨基酚分为三份，一份与扑尔敏混匀后加入红糊，一份与胆汁粉、维生素 C 混匀后加入黄糊，一份与咖啡因混匀后加入白糊，分别制成软材后，过干 14 目尼龙筛制粒，于 70℃干燥至水分 3% 以下，④将上述三种颜色的颗粒混合均匀后，填入空胶囊中，即得。

注解：本品为一种复方制剂，所含成分的性质、数量各不相同，为防止混合不均匀和填充不均匀，采用制粒的方法首先制得流动性良好的颗粒，再进行填充，这是一种常用的方法；另外，加入食用色素可使颗粒呈现不同的颜色，若选用透明胶囊壳，将使本制剂看上去比较美观。

例 2：维生素 AD 胶丸（软胶囊）

处方

维生素 A	3000 单位
维生素 D	300 单位
明胶	100 份
甘油	55 ~ 66 份
水	120 份
鱼肝油或精炼食用植物油	适量

制法：取维生素 A 与维生素 D_2 或 D_3，加鱼肝油或精炼食用植物油（在 0℃左右脱去固体脂肪），溶解，并调整浓度至每丸含维生素 A 应为标示量的 90.0% ~ 120.0%，含维生素 D 应为标示量的 85.0% 以上，作为药液待用；另取甘油及水加热至 70 ~ 80℃，加入明胶，搅拌溶化，保温 1 ~ 2 小时，除去上浮的泡沫，滤过（维持温度），加入滴丸机滴制，以液体石蜡为冷却液，收集冷凝的胶丸，用纱布拭去黏附的冷却液，在室温下吹冷风 4 小时，放于 25 ~ 35℃下烘 4 小时，再经石油醚洗涤两次（每次 3 ~ 5min），除去胶丸外层液体石蜡，再用 95% 乙醇洗涤一次，最后在 30 ~ 35℃烘干约 2 小时，筛选，质检，包装，即得。

注解：①本品中维生素 A、维生素 D 的处方比例为药典所规定；②本品主要用于防治夜盲、角膜软化、眼干燥、表皮角化等及佝偻病和软骨病，亦用以增长体力，助长发育。但长期大量服用可引起慢性中毒，一般剂量，一次 1 丸，一日 3 ~ 4 丸；③在制备胶液的“保温 1 ~ 2 小时”过程中，可采取适当的抽真空的方法以便尽快除去胶液中的气泡以及泡沫。

二、滴丸剂

（一）概念与特点

滴丸剂系指固体或液体药物与适宜的基质加热熔融后溶解、乳化或混悬于基质中，再滴入不相混溶、互不作用的冷凝介质中，由于表面张力的作用使液滴收缩成球状而制成的制剂，主要供口服用。

滴制法制丸始于 1933 年丹麦药厂制备的维生素 A、D 丸，国内始于 1958 年，《中国药典》1977 年版开始收载了滴丸剂剂型。近年来，合成、半合成基质及固体分散技术的应用使滴丸剂有了迅速的发展，复方丹参滴丸已经开始走向国际医药市场（美国 FDA 已批准其进行临床试验）；从滴丸剂组成、制法看，它具有如下一些特点：①设备简单、操作方便、利于劳动保护，工艺周期短、生产率高；②工艺条件易于控制，质量稳定，剂量准确，受热时间短，易氧化及具挥发性的药物溶于基质后，可增加其稳定性；③基质容纳液态药物量大，故可使液态药物固化，如芸香油滴丸含油可达 83.5%；④用固体分散技术制备的滴丸具有吸收迅速、生物利用度高的特点，如灰黄霉素滴丸有效剂量是 100 目细粉的 1/4、微粉（粒径 5μm 以下）的 1/2；⑤发展了耳、眼科用药新剂型，五官科制剂多为液态或半

固态剂型，作用时间不持久，作成滴丸可起到延效作用。

（二）常用基质

滴丸剂所用的基质一般具备类似凝胶的不等温溶胶凝胶互变性，分为两大类：

1. 水溶性基质 常用的有聚乙二醇类（如聚乙二醇6000、聚乙二醇4000等）、泊洛沙姆、明胶等。

2. 非水溶性基质 常用的有硬脂酸、单硬脂酸甘油酯、氢化植物油等。

（三）制备方法

1. 工艺流程与设备 滴制法是指将药物均匀分散在熔融的基质中，再滴入不相混溶的冷凝液里，冷凝收缩成丸的方法。一般工艺流程如下：

药物 + 基质 → 混悬或熔融 → 滴制 → 冷却 → 洗丸 → 干燥 → 选丸 → 质检 → 分装

滴丸剂的冷凝液必须安全无害，且与主药不发生作用，常用的冷凝液有：液状石蜡、植物油、甲基硅油和水等，应根据基质的性质选用。还应根据滴丸与冷凝液相对密度差异，可选用不同的滴制设备，如图4－4所示，甲用于滴丸密度小于冷凝液者，乙则相反。工业上可用有20个滴头的滴丸机，其生产能力类似33冲压片机。

2. 制备要点 保证滴丸圆整成形、丸重差异合格的制备关键是：选择适宜基质，确定合适的滴管内外口径，滴制过程中保持恒温，滴制液静液压恒定，及时冷凝等。

滴丸剂亦规定了重量差异与溶散时限检查，检查方法与上述中药丸剂略有差异，溶散时限的要求是：普通滴丸应在30min内全部溶散，包衣滴丸应在1小时内全部溶散。

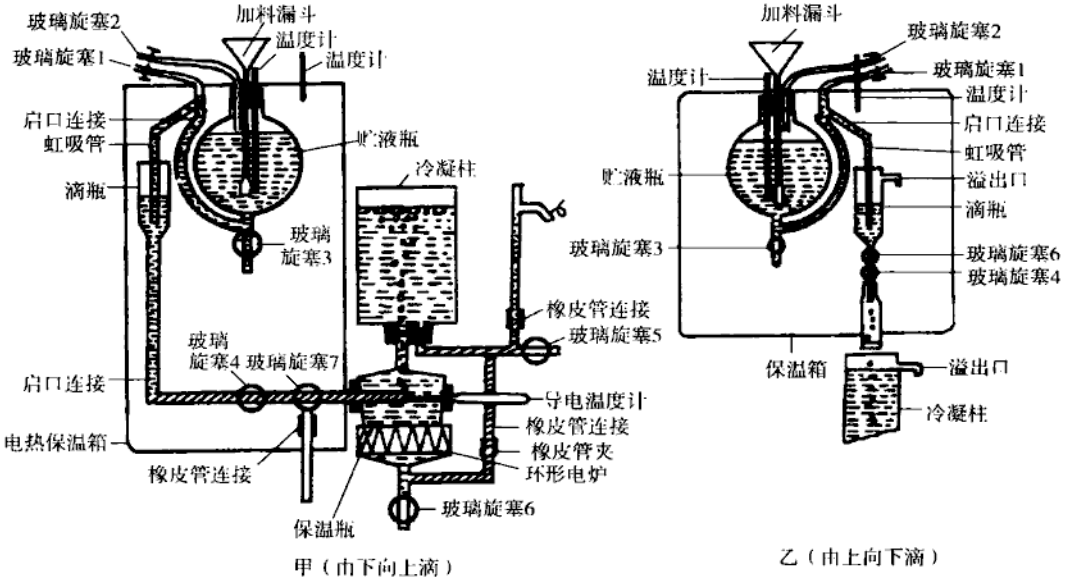


图4－4 滴丸设备示意图

例1：灰黄霉素滴丸

处方

灰黄霉素	1份
PEG6000	9份

制法：取 PEG6000 在油浴上加热至约 135℃，加入灰黄霉素细粉，不断搅拌使全部熔融，趁热过滤，置贮液瓶中，135℃下保温，用管口内、外径分别为 9.0mm、9.8mm 的滴管滴制，滴速 80 滴/分钟，滴入含 43% 煤油的液体石蜡（外层为冰水浴）冷却液中，冷凝成丸，以液体石蜡洗丸，至无煤油味，用毛边纸吸去黏附的液体石蜡，即得。

注解：①灰黄霉素极微溶于水，对热稳定；mp 为 218～224℃；PEG6000 的 mp 为 60℃，以 1∶9 比例混合，在 135℃时可以成为两者的固态溶液。因此，在 135℃下保温、滴制、骤冷，可形成简单的低共熔混合物，使 95% 灰黄霉素均为粒径 2 微米以下的微晶分散，因而有较高的生物利用度，其剂量仅为微粉的 1/2，②灰黄霉素系口服抗真菌药，对头癣等疗效明显，但不良反应较多，制成滴丸，可以提高其生物利用度，降低剂量，从而减弱其不良反应、提高疗效。

三、小丸

小丸系指将药物与适宜的辅料均匀混合，选用适宜的黏合剂或润湿剂以适当方法制成的球状或类球状固体制剂。小丸粒径应为 0.5～3.5mm。与通常所述的丸剂相比，其主要特点在于：由于在胃肠道的分布面积较大，吸收较快，可以制成速释小丸制剂；可以对小丸进行包衣处理或加入适当的阻滞材料，制成缓释微丸。其制备方法较多，目前主要采用沸腾制粒法、喷雾制粒法、包衣锅法、挤出滚圆法、离心抛射法、液中制粒法等方法制备小丸。

为了达到缓释、控释的目的，小丸的发展较为迅速，例如，将苯丙胺制成小丸并进行适当的包衣处理后，装入硬胶囊壳中，口服 30min 即可达到血中高峰浓度，持续药效可达 11 小时。另外，将通常的中药丸剂制成小丸，可以明显的缩小其体积，改善其外观，提高其生物利用度，增加其服用的方便性，因此是中药丸剂剂型改革的一条有效的途径。

例 2：硝苯地平小丸

处方

硝苯地平	10mg
聚乙烯吡咯烷酮	适量
无水乙醇	适量

制法：硝苯地平（NF）与聚乙烯吡咯烷酮（PVP）同时溶于适量无水乙醇中，用溶剂法制备NF－PVP 固体分散体，干燥，粉碎过 80 目筛，备用。取空白丸芯（用糖粉与淀粉混匀所制成的 30～40 目的颗粒），置于包衣造粒机中，以 PVP 乙醇液为润湿粘合剂，将 80 目 NF－PVP 固体分散体以一定速度加入，使其均匀的黏附于空白丸芯表面上，制成含 NF5%～6% 的微丸，干燥，筛选 20～40 目筛小丸（约 1～0.4mm），即得。

注解：①本品采用包衣造粒机制备，空白丸模粒径 30～40 目，控制撒粉速度，逐层包裹，直至符合含量要求。实际应用时，将小丸装入胶囊，每粒约含 NF10mg；②NF 是目前应用最广的钙通道阻滞剂，临床上主要剂型为片剂，用于防治冠心病、心绞痛和高血压等。本品由于采用了固体分散技术，可显著提高疏水性药物制剂的溶出度，而小丸较之片剂又可增加药物与吸收部位间的接触面积，故本品 0.5 小时的溶出度为 80% 左右，比 NF 片剂提高 16 倍左右，两种制剂的人体生物利用度试比较验表明，微丸的相对生物利用度显著提高。

（潘卫三）



第五章 栓　剂

一、概述

（一）栓剂的概念及特点

栓剂（suppository）系指药物与适宜基质制成供腔道给药的固体制剂。栓剂应有适宜的硬度和韧性，无刺激性，引入腔道后，在体温条件下应能熔融、软化或溶解，且易与分泌液混合，逐渐释放药物产生局部作用或全身作用。

栓剂的应用已有近百年的历史，早期人们认为栓剂只起润滑、收敛、抗菌、杀虫、局麻等局部作用。后来又发现栓剂还可通过直肠给药发挥全身作用，并可避免肝脏的首过效应，栓剂在制剂中已占重要地位。近几十年来国内外生产栓剂的品种和数量显著增加，《中国药典》2010 版（二部）已收载栓剂 18 种。

（二）栓剂的种类

栓剂因使用腔道不同可分为直肠栓、阴道栓、尿道栓、鼻用栓、耳用栓等。直肠栓为鱼雷形、圆锥形或圆柱形等，重量约2g，长约3～4cm，；阴道栓为鸭嘴形、球形或卵形等，重量约5g，直径1.5～2.5cm；尿道栓一般为棒状，少用。栓剂因施用腔道的不同，分为直肠栓、阴道栓和尿道栓。直肠栓为鱼雷形、圆锥形或圆柱形等；阴道栓为鸭嘴形、球形或卵形；尿道栓一般为棒状。

（三）栓剂的质量要求

栓剂的质量要求为：①药物与基质应混合均匀，栓剂外形应完整光滑，无刺激性；②塞入腔道后，应能融化、软化或溶解，并与分泌液混合，逐渐释放出药物，产生局部或全身作用；③有适宜的硬度，以免在包装、储存或使用时变形。

二、栓剂基质

（一）理想基质的要求

栓剂基质不仅赋予药物成型，且可影响药物局部作用和全身作用。优良基质应符合以下要求：

（1）在室温下应有适当的硬度，塞入腔道时不致变形或碎裂。在体温下易软化、融化或溶解。

（2）与药物混合后不起作用，亦不妨碍主药的作用与含量测定。

（3）对黏膜无刺激性和无毒性，无过敏性，其释药速率应符合治疗要求，需产生局部作用者一般要求释药缓慢而持久；欲起全身作用者，则要求引入腔道后能迅速释药。

（4）本身性质稳定，贮藏中应不影响其生物利用度，不发生理化性质的变化，不易生霉变质等。

（5）具有润湿或乳化的能力，能混入较多的水。

（6）适用于热熔法及冷压法制备栓剂。

（7）油脂性基质还应要求酸价在0.2以下，皂化价约200～245，碘价低于7，熔点与凝点之差要小。

但实际使用的基质不能具备上述所有条件，且加入药物后也可改变基质特性。因此，作为一个实际应用的栓剂基质，还需根据用药目的和药物性质等来决定。但其规格应包括以下项目：①来源及化学组成，②熔点，③固化点（指基质在栓膜中冷却固化时的温度），④皂化价，⑤酸价，⑥碘值，⑦水值。符合规定者，方能满足栓剂制备工艺的要求，保证栓剂质量。

常用的栓剂基质可分为油脂性基质和水溶性基质。

（二）油脂性基质

1. 可可豆脂（Cocoa Butter） 本品是由梧桐植物可可树的种仁，经烘烤、压榨而得的固体脂肪。在常温下为黄白色固体，可塑性好，无刺激性。熔点为30～35℃，加热至25℃时开始软化，在体温下可迅速融化。在10～20℃时易粉碎成粉末。

本品是天然产物，产量少，其化学组成为脂肪酸甘油酯，主要为硬脂酸酯、棕榈酸酯和油酸酯的混合物，还含有少量的不饱和酸酯。由于所含酸的比例不同，所组成的甘油酯混合物的熔点和释药速度等也不同。可可豆脂具有多晶型，有α，β，β′，γ等四种晶型，当加热至36℃，即熔点以上，再迅速冷至0℃，这样得到的可可豆脂熔点仅为24℃，原因是高温引起异构化，即稳定的β型（熔点为34℃）部分转变为其他几种不稳定的晶型（熔点为22℃以下），从而使熔点降低，以致难于成型和包装。为避免发生晶型转变，通常应采用缓慢加热升温，待可可豆脂熔化2/3时，停止加热，让余热使其完全熔化；或在熔化的可可豆脂中加入少量稳定晶型，以促使不稳定晶型转变成稳定晶型；也可在其熔化凝固时，将温度控制在28℃～32℃几小时或几天，使不稳定的晶型转变成稳定晶型。每100g可可豆脂可吸收20～30g水，若加入5%～10%吐温60可增加吸水量，且还有助于药物混悬在基质中。

2. 半合成脂肪酸甘油酯 系由天然植物油经水解、分馏所得C_{12}～C_{18}游离脂肪酸，部分氢化后再与甘油酯化而得的甘油三酯、二酯、一酯混合物。这类基质具有适宜的熔点，不易酸败，为目前取代天然油脂的较理想的栓剂基质。

（1）椰油酯：系由椰油加硬脂酸再与甘油酯化而成。本品为白色块状物，具有油脂臭，不溶于水，熔点35.7～37.9℃，凝固点30.6～32.6℃，抗热能力较强，刺激性小。

（2）山苍子油酯：亦称为混合脂肪酸酯，是由山苍子油水解、分离得月桂酸，再加硬脂酸与甘油经酯化而得，为三酯、二酯、一酯的混合物，三种酯混合的比例不同，成品的熔点也不同，规格有34型（33～35℃）、36型（35～37℃）、38型（37～39℃）、40型（39～41℃）等，其中36型、38型最常用。本品为黄色或乳白色块状物，具有油脂臭，几乎不溶于水或乙醇，具有油脂光泽，主要理化性质与可可豆脂相似。

（3）棕榈酸酯：系由棕榈油酸加硬脂酸与甘油酯化而成，对直肠黏膜和阴道黏膜均无不良影响，抗热能力强，酸价和碘值低，为较好的半合成脂肪酸酯。

（4）硬脂酸丙二醇酯：系由硬脂酸和丙二醇酯化而成，是硬脂酸丙二醇单酯与双酯的混合物，为乳白色或微黄色蜡状固体，略有类似脂肪之臭，水中不溶，遇热水可膨胀，熔点36℃～38℃，无明显的刺激性，安全、无毒。

（三）水溶性基质

1. 甘油明胶（gelatin glycerin） 本品系用明胶、甘油与水制成，有弹性，不易折断，但塞入腔道后可缓慢溶于分泌液中，延长药物的疗效。其溶出速率可随水、明胶、甘油三者的比例改变而改变，甘油与水的含量越高越易溶解。甘油能防止栓剂干燥，通常用水：明胶：甘油＝10：20：70的配比。以本品为基质的栓剂贮存时应注意在干燥环境中的失水性。本品也易滋长霉菌等微生物，故需加抑菌剂，如羟苯酯类。明胶是胶原的水解物，凡与蛋白质能产生配伍变化的药物，如鞣酸、重金属盐等均不能

用甘油明胶作基质。

2. 聚乙二醇类（polyethylene glycols，PEG） PEG 1000、4000、6000 三种的熔点分别为 38～40℃、40～48℃、55～63℃。通常将两种或两种以上的不同分子量的聚乙二醇加热熔融，混匀，制得所要求的栓剂基质。

（1）低熔点基质（聚乙二醇 1000 96%，聚乙二醇 4000 4%）：此基质熔点低，夏季要用冰箱贮存，适用于需要快速溶解的栓剂。

（2）高熔点基质（聚乙二醇 1000 75%，聚乙二醇 4000 25%）：此基质可以抗热。可在略高于前一基质的温度下贮存，适用于要求主药释放缓慢的栓剂。

本品对直肠黏膜有刺激作用，为避免其刺激性，可加入约 20% 的水，或在塞入腔道前先用水润湿，亦可在栓剂表面涂一层鲸蜡醇或硬脂醇薄膜。本品吸湿性较强，受潮容易变形，故应储存于干燥处。

聚乙二醇基质不能与银盐、鞣酸、氨替比林、奎宁、水杨酸、乙酰水杨酸、苯佐卡因、氯碘喹啉、磺胺类配伍。水杨酸能使聚乙二醇软化，乙酰水杨酸能与聚乙二醇生成复合物，巴比妥钠等许多药物可从聚乙二醇中析出结晶。

3. 非离子型表面活性剂类

（1）聚氧乙烯（40）单硬脂酸酯类（polyoxy 40 stearate）：系聚乙二醇的单硬脂酸酯和双硬脂酸酯的混合物，并含有游离乙二醇，商品名为 Myri52，商品代号“S－40”。本品呈白色至微黄色，无臭或稍具脂肪味的蜡状固体，熔点为 39～45℃，可溶于水、乙醇、丙醇等，不溶于液体石蜡。本品还可以与 PEG 混合应用，制得性质较稳定、崩解释放均较好的栓剂。

（2）泊洛沙姆（poloxamer）：系聚氧乙烯、聚氧丙烯的嵌段聚合物，商品名为普朗尼克（pluronic）。本品有多种型号，随聚合度增大，物态从液态、半固态至蜡状固体，易溶于水。较常用的型号为 188 型，熔点为 52℃。

（四）附加剂

栓剂中往往采用如下一些附加剂。

1. 表面活性剂 在基质中加入适量的表面活性剂，往往能增加药物的亲水性，尤其对覆盖在直肠黏膜壁上的连续的水性黏液层有胶溶、洗涤作用，并造成有孔隙的表面，从而增加药物的穿透性。

2. 抗氧剂 当主药易被氧化时，应采用抗氧剂，如叔丁基羟基茴香醚（BHA）、叔丁基对甲酚（BHT）、没食子酸酯类等。

3. 防腐剂 当栓剂中含有植物浸膏或水性溶液时，可使用防腐剂及抑菌剂，如羟苯酯类。使用防腐剂时应验证其溶解度、有效剂量、配伍禁忌以及直肠对其耐受性。

4. 硬化剂 若制得的栓剂在贮存或使用时过软，可以加入硬化剂，如白蜡、鲸蜡醇、硬脂酸、巴西棕榈蜡等调节，但其效果十分有限。因为它们的结晶体系和构成栓剂基质的三酸甘油酯大不相同，所得混合物明显缺乏内聚性，因而其表面异常。

5. 乳化剂 当栓剂处方中含有与基质不能相混合的液相，特别是在此相含量较高时（大于 5%），可加适量的乳化剂。

6. 着色剂 可选用脂溶性着色剂，也可选用水溶性着色剂，但加入水溶性着色剂时，必须注意加水后对 pH 和乳化剂乳化效率的影响，还应注意控制脂肪的水解和栓剂中的色移现象。

7. 增稠剂 当药物与基质混合时，因机械搅拌情况不良，或因生理上需要时，栓剂制品中可酌加增稠剂，常用作增稠剂的物质有氢化蓖麻油、单硬脂酸甘油酯、硬脂酸铝等。

8. 吸收促进剂 起全身治疗作用的栓剂，为增加全身吸收，可加入吸收促进剂。特别是大分子药物在直肠黏膜中吸收相对困难，加入吸收促进剂，可提高药物的生物利用度。

目前常用的直肠与阴道黏膜吸收促进剂有：非离子型表面活性剂、脂肪酸、脂肪醇和脂肪酸酯类以及尿素、水杨酸钠、苯甲酸钠、羧甲基纤维素钠、环糊精类衍生物等可供选择。

三、栓剂的作用及影响药物吸收的因素

（一）栓剂的作用及其特点

1. 局部作用 通常将润滑剂、收敛剂、局部麻醉剂、甾体、激素以及抗菌药物制成栓剂，可在局部起通便、止痛、止痒、抗菌消炎等作用。例如用于通便的甘油栓和用于治疗阴道炎的洗必泰栓等均为局部作用的栓剂。

2. 全身作用 栓剂的全身作用主要是通过直肠给药，吸收进入血液循环而达到。药物经直肠黏膜上皮细胞吸收途径主要有两条，一条是经直肠上静脉经门静脉而入肝脏，在肝脏代谢后转运至全身。另一条是通过直肠中静脉和直肠下静脉及肛管静脉而入下腔静脉，绕过肝脏而直接进入体循环。因此，栓剂引入直肠的深度愈小（大约距肛门约 2cm 处），栓剂中药物在吸收时不经肝脏的量愈多。一般为总给药量的 50% ~75%。此外有人研究指出，直肠淋巴系统对药物的吸收几乎与血液处于相同的地位，所以是药物吸收的另一条重要途径。

用于全身治疗的肛门栓剂、含药灌肠剂等，与口服给药相比有以下特点：①药物不受胃肠 pH 或酶的破坏；②对胃有刺激的药物可经直肠给药；③药物从直肠吸收，可以避免口服时受肝脏首过作用的破坏，还可以减少药物对肝脏的毒性和副作用；④药物直接从直肠吸收比口服受干扰少；⑤栓剂的作用时间比一般口服片剂长；⑥对不能或不愿吞服药物的患者或儿童，直肠给药比较方便；⑦对伴有呕吐的患者是一种有效的用药途径。

尽管直肠给药有许多优点，但由于直肠无蠕动作用，表面无绒毛，皱褶较少，其有效吸收面积及局部体液容量比胃、小肠均要小得多，故直肠一般不是药物吸收的理想部位。

全身作用的栓剂是国内外发展较快的直肠吸收剂型，近年来出现了以速释为目的的中空栓剂和泡腾栓剂，以缓释为目的的渗透泵栓剂、微囊栓剂和凝胶栓剂，既有速释又有缓释部分的双层栓剂，或加入渗透促进剂或阻滞剂的多种形式的栓剂。

（二） 影响药物吸收的因素

局部作用的栓剂，药物通常是不需要吸收或应尽量减少吸收的。而用于产生全身作用的栓剂，药物则需要通过直肠吸收，直肠黏膜是类脂屏障，药物从直肠吸收机理主要是被动扩散，其影响因素主要有：

1. 生理因素 指用药部位直肠的解剖生理特性或状态对药物吸收的影响。如前所述，由于直肠血管分布与循环的差异，用药部位不同，将明显影响药物吸收分布过程。若距肛门 2cm 处，50% ~75% 药物不经门肝系统，可避免首过作用；若塞入距肛门处 6cm 处，则大部分药物进入门肝系统，故栓剂用药时不宜塞得太深。

直肠的 pH 值对药物的吸收速度起重要作用，通常直肠液 pH 值约为 7.4，无缓冲能力。因此，药物进入直肠后，直肠的 pH 值是由被溶解的药物所决定的。

直肠无粪便存在，有利于药物扩散及与吸收表面的接触，可以得到理想的效果。再有，栓剂在直肠保留的时间与吸收也有很大关系，保留时间越长，吸收越完全，如阿司匹林栓用药后 2 小时即排便，吸收仅 40%，若 10 小时排便，吸收近 100%。腹泻、直肠脱水者一般不宜使用。

2. 药物的理化性质 栓剂中药物吸收过程表明，在有限的直肠液和吸收表面，药物从基质释放到体液中的速度将是影响吸收的限速过程，而药物的溶解度、粒径、解离度等理化性质将影响其释放，进而影响吸收。

（1）溶解度：一般水溶性大的药物吸收较多，因为药物易于溶解在体液中，实际上增加了药物与吸收部位的接触面，从而增加吸收。对于难溶性药物可用其溶解度大的盐类或衍生物制成油溶性基质的栓剂，以利于吸收。

（2）粒径：药物在基质中不溶而呈混悬分散状态时，其粒径大小能影响吸收，小粒子有利于释放与吸收。因此，一般制备混悬型栓剂的药物都宜微粉化。

（3）脂溶性与解离度：直肠黏膜属类脂屏障，对药物分子有选择透过性。脂溶性好、不解离型的药物透过性好、最易吸收；未解离的分子愈多、透过性愈好，吸收愈快；高度解离的药物，如季铵盐类化合物透过极微或不透过、很难吸收。通常弱酸性药物 $pK_a > 4.3$，弱碱性药物 $pK_a < 8.5$，吸收均较快，弱酸性药物 $pK_a < 3$，弱碱性药物 $pK_a > 10$，吸收则慢，而药物的解离度可受用药部位 pH 值的影响，故降低弱酸性药物 pH 值或升高弱碱性药物 pH 值均可增加吸收。

3. 基质和附加剂 栓剂引入腔道后，首先要使药物从熔化的基质中释放出来并溶解于分泌液，才能被黏膜吸收而产生疗效；或者药物从基质中很快释放直接扩散到达黏膜而被吸收。栓剂中药物的吸收，其限速环节之一是药物扩散到吸收药物的直肠黏膜部位的速率。所以药物从基质中释放得快，可产生较快而强烈的作用，反之则作用缓慢而持久。对于起全身作用的栓剂，要求药物在腔道里能从基质中迅速释放、扩散、吸收。但由于基质种类和性质不同，释放药物的速率和对药物影响的机理也不同。实验表明，基质的溶解行为正好与药物相反时，有利于药物释放，增加吸收。如脂溶性药物吲哚美辛制得的栓剂，以 PEG 为基质较以可可豆脂为基质溶出快 10 倍，体内平均达峰浓度增高 15.18%，达峰时间缩短 33.3%。

为增加栓剂中药物的吸收，可加入表面活性剂等附加剂。例如在盐酸克伦特罗栓剂的基质半合成椰油酯中加入 2% 的聚山梨酯 80 后，在家兔体内的相对生物利用度比不加聚山梨酯 80 的增加约 50%。但是不同的表面活性剂促进吸收的程度是不同的，如以乙酰水杨酸为模型药物，以半合成脂肪酸酯为基质，比较几种表面活性剂制成的栓剂，由家兔体内血药浓度得出的生物利用度值的顺序为：十二烷基硫酸钠（0.5%）＞聚山梨酯 80＞十二烷基硫酸钠（0.1%）＞司盘 80＞烟酸乙酯。

四、栓剂的制备

（一）处方设计应考虑的问题

1. 用药目的 首先要考虑栓剂是起局部作用还是全身性治疗作用；用药部位是肛门、阴道还是尿道。

2. 药物 希望药物快速作用，还是缓慢作用或持久作用。对于要制成全身作用栓剂的药物，应对其在体内的血药浓度和排泄速度有所了解，证实该药制成栓剂时，其生物利用度优于或接近其他剂型。但并不绝对，例如阿司匹林的可可豆脂栓用药 4 小时后的血药浓度只是口服给药的 38%，但它能克服阿司匹林口服给药所产生的副作用，故该栓剂仍被使用。通常全身作用栓剂的剂量是口服剂量的 1/2 ~2 倍。

3. 基质的选用 首先要考虑栓剂在 37℃水中的药物释放度。其次，考虑含药基质和主药两者在 4℃及室温的稳定性。

局部作用的栓剂只在腔道局部起作用，应选用熔化、液化慢，释药慢、药物不被吸收的基质。水溶性基质制成的局部作用栓剂因腔道中的液体量有限，使其溶解速度受限，释放药物缓慢，较油脂性

基质更有利于发挥局部疗效。如甘油明胶常用作局部杀虫、抗菌的阴道栓的基质。

全身作用的栓剂宜选用能加速药物释放与吸收的基质。根据前面所述基质对药物释放和吸收的影响，对于全身作用的栓剂来说，宜选择与药物溶解行为相反的基质。这样药物溶出速度快，体内峰值高，达峰时间短。如果药物是水溶性的应选择油溶性基质；如果药物是脂溶性的应选择水溶性基质，如果药物是高度脂溶性的，可能还要加表面活性剂来提高溶解度。

4. 置换价 系指药物的重量与同体积基质的重量之比。不同的处方，用同一模型所制得的栓剂容积是相同的，但其重量则随基质与药物密度的不同而有所区别。根据置换价可以对药物置换基质的重量进行计算。设纯基质栓的平均栓重为 G，含药栓的平均栓重为 M，含药栓中每个栓的平均含药量为 W，那么 $M-W$ 即为含药栓中基质的重，而 $G-(M-W)$ 即两种栓剂中基质重量之差，亦即为与药物同体积的基质重量。置换价（f）的计算公式为：

$$f=\frac{W}{G-(M-W)}$$

置换价的测定方法：取基质作空白栓，称得平均重量 G，另取基质与药物混合制成含药栓，称得含药栓平均重量为 M，每粒栓剂的平均含药量为 W，将这些数据代入上式，即可求得某一药物对某一基质的置换价。

用测定的置换价可以方便地计算出制备这种含药栓需要基质的重量 x：

$$x=(G-W/f)\times n$$

式中，n 表示拟制备的栓剂枚数。

置换价可以用可可豆脂及半合成脂肪酸酯作为标准基质，一些常用药物的置换价如表 5-1。

表 5-1 常用药物的可可豆脂及半合成脂肪酸酯的置换价

有效药物成分	可可豆脂	半合成脂肪酸酯	
		“Witepsol”	“Suppocire”
盐酸吗啡	1.6		
盐酸乙基吗啡		0.71	
阿司匹林		0.63	0.63
鱼石脂	1.1	0.91	
苯佐卡因		0.68	
巴比妥	1.2	0.81	
蜂蜡		1.00	
硼酸	1.5	0.67	
磷酸可待因		0.80	0.80
樟脑	2.0	1.49	1.49
薄荷脑	0.7	1.53	1.53
秘鲁香		0.83	
苯巴比妥	1.2	0.84	
苯巴比妥钠		0.62	
普鲁卡因		0.80	
茶碱		0.63	0.88
氨茶碱	1.1		
次没食子酸铋	2.7	0.37	

（二）栓剂的制备方法

栓剂的制法一般有两种，即冷压法与热熔法；可按基质的不同和制备的数量选择制法。用油脂性基质制栓可采用任何一种方法，但水溶性基质多采用热熔法，另外还有一种搓捏法，只用于临时搓制。

药物与基质混合可按下述方法进行：油溶性药物如苯酚、樟脑等，可直接混入基质使之溶解，但加入的量较大时能降低基质的熔点或使栓剂过软，可加入适量的蜂蜡、石蜡或其他基质调节熔距；不溶于油脂而溶于水的药物，如生物碱盐、浸膏等，可加少量的水制成浓溶液，用适量羊毛脂吸收后再与基质混合均匀；不溶于油脂、水或甘油的药物可先制成粉末，再与基质混合均匀。

1. 热熔法 此法应用最广泛。将计算量的基质锉末在水浴上加热熔化（勿使温度过高），然后将不同的药物加入研磨混合，使药物均匀分散于基质中，然后倾入涂有润滑剂的栓模中，至稍有溢出模口为度，冷却，俟完全凝固后，用刀削去溢出部分。开启模型，推出栓剂，晾干，包装即得。为了避免过热，一般在基质熔融达2/3时即应停止加热，适当搅拌。熔融的混合物在注模时应迅速，并要一次注完，以免发生液层凝固。

目前的大量生产主要采用热熔法并用自动模制机器，即自动化模制机。热熔法制备栓剂过程（灌注、冷却、取出）均用机器来完成。

2. 冷压法 主要用于油脂性基质栓剂。此法系用制栓机制备。先将药物与基质粉末置于冷容器内，混合均匀，然后装于制栓机的圆筒内，通过模型挤压成一定的形状。为保证压出的栓剂数量，往往需按计划多加10%～20%，所施压力亦需一致。冷压法避免了加热对主药或基质稳定性的影响，不溶性药物也不会在基质中沉降，但生产效率不高，成品中往往夹带空气而不易控制栓重。

（三）栓剂的制备举例

例1. 鞣酸肛门栓

处方：鞣酸2g　可可豆脂　适量　制成10枚栓剂

本处方要求制备0.2g鞣酸肛门栓10枚，肛门栓的模型一般为2g。鞣酸的置换价1.6，故在此处方中可可豆脂所需要的重量为：

$$X = (G - W/f) \times n = (2 - 0.2/1.6) \times 10 = 18.75\text{g}$$

制法：将可可豆脂置于适宜容器中，在水浴上缓缓加热使之熔化，将筛过的鞣酸细粉，加入熔融基质中，混合均匀，倾入模内，冷凝后，取出即得。

本品是局部作用的栓剂，常用以治疗内痔，每次一枚。

例2. 甘油栓（局部作用的栓剂）

处方　甘油80g　无水碳酸钠2g　硬脂酸8g　纯化水10ml

制法：取无水碳酸钠与纯化水共置于蒸发皿内，搅拌溶解后，加甘油混合，在水浴上加热，缓缓加入锉细的硬脂酸，随加随搅拌，待泡沸停止，溶液澄明时倾入涂有润滑剂的栓模内，冷凝，制成30枚。

本品系以碳酸钠与硬脂酸生成的固体钠肥皂制剂。由于肥皂的刺激性与甘油较高的渗透压而能增加肠的蠕动呈现缓泻作用；优良的甘油栓需透明而有适宜的硬度，其皂化反应必须完全，故所含游离碱的量往往比处方量稍高。在实践中，为了保证栓剂适宜的硬度，在每100g甘油中含有9.4～10.4g硬脂酸钠。如在制备时先将栓模预热，使冷却过程缓慢进行，则制品的硬度更为适宜。

五、栓剂的质量评价

《中国药典》2010年版在制剂通则项下规定，栓剂中的药物应与基质混合均匀，栓剂的外观应光

滑、无裂缝、不起霜或变色。并应作重量差异、融变时限等项目检查，以保证产品质量。

（一）重量差异

栓剂中有效成分的含量，每个均应符合标示量（表5-2）。《中国药典》2010年版规定检查法为：取栓剂10粒，精密称出总重量，求得平均粒重后，再分别精密称定各粒的重量。取每粒重量与平均粒重相比较（凡标示粒重的栓剂，每粒重与标示粒重相比较），超出限度的药粒不得多出一粒，并不得超出限度一倍。

表5-2　栓剂重量差异限度

平均重量	重量差异限度
≤1.0g	±10%
1.0~3.0g	±7.5%
>3.0	±5.0%

凡规定检查含量均匀度的栓剂，一般不再进行重量差异的检查。

（二）融变时限

此项是测定栓剂在体温（37±1℃）下软化、熔化或溶解的时间。方法是：取栓剂3粒，在室温放置1h后，分别按融变时限检查的装置和检查方法检查，除另有规定外，脂肪性基质的栓剂应在30min内全部融化或软化变形或触压时无硬心，水溶性基质的栓剂应在60min内全部溶解。

（三）微生物限度

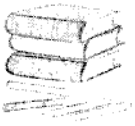
直肠给药栓剂细菌数每1g不得过1000个；霉菌和酵母菌数每1g不得过100个；金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌、大肠埃希菌每1g不得检出。阴道给药栓剂细菌数每1g不得过100个；霉菌和酵母菌数每1g不得过10个；金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌每1g不得检出。

（四）体外溶出试验与体内吸收试验

（1）体外溶出速度试验：试验方法是将待测栓剂置于透析管滤纸筒或适宜的微孔滤膜中，浸入盛有介质并附有搅拌器的容器中，于37℃每隔一定时间取样测定，每次取样后补充适量溶出介质，使总容积不变，求出从栓剂透析至外面介质中的药物量，作为在一定条件下基质中药物溶出速度的指标。

（2）体内吸收试验：先进行动物试验，可用家兔或狗。开始时剂量不超过口服剂量，以后再二倍或三倍地增加剂量。给药后，按一定的时间间隔抽取血液或收集尿液，测定药物浓度，描绘出血药浓度-时间曲线（或尿中药量与时间关系），计算出体内药物动力学参数，最后求出生物利用度。志愿者体内吸收试验方法与此相同。

（黄　园）



第六章
软膏剂、眼膏剂和凝胶剂

第一节 软 膏 剂

一、概述

（一）软膏剂的概念与分类

软膏剂（ointments）系指药物与油脂性或水溶性基质混合制成的均匀的半固体外用制剂。用乳状型基质制备的软膏剂又称乳膏剂（creams）；含有大量药物粉末（一般25%以上）的软膏剂称糊剂（pastes）。

软膏剂在医疗上主要用于皮肤、黏膜表面，起局部保护和治疗作用。实际应用中由于皮肤病灶的深浅不同，要求作用产生的部位也不同，有些软膏须在皮肤外层发挥效用，如用作防护剂，角质溶解剂等；有些药物要求透入表皮才能发挥局部疗效，如氟尿嘧啶、抗组胺类及皮质激素类药物；有些药物则要求通过透皮吸收产生全身治疗作用，如硝酸甘油软膏涂于胸前，可治疗心绞痛，使其作用时间延长。

软膏剂在我国使用较早，传统上使用豚脂、羊脂、麻油、蜂蜡等油脂性基质。近年来，随着石油、化工和医药科学的发展，许多高分子合成材料的不断涌现，新型的乳剂基质和水溶性基质作为优良基质已取代很大部分油脂性基质，而制成较为理想的软膏剂。《中国药典》2010年版（二部）收载软膏剂56种，其中乳膏剂占40种。

软膏剂的类型按分散系统可分为三类，即溶液型、混悬型和乳剂型。

（二）软膏剂的一般质量要求

软膏剂的一般质量要求是：①软膏剂应均匀、细腻，涂在皮肤上无粗糙感；②有适当的黏稠性，易涂布于皮肤或黏膜等部位；③性质稳定，无酸败、变质等现象；④无刺激性、过敏性及其他不良反应；⑤用于创面的软膏剂还应无菌。

二、软膏剂的基质

软膏剂由药物、附加剂和基质组成。基质不仅是软膏剂的赋形剂和药物的载体，而且对软膏剂的质量与药物的疗效有重要影响，它能影响药物的理化性质、释放及在皮肤内的扩散。不少起保护、润滑作用的软膏剂，基质起到了双重作用，既是赋形剂，也是发挥生理效应的药物。因此，软膏剂的基质在保证其质量方面起到了举足轻重的作用。

理想的基质应该是：①性质稳定，与主药和附加剂不发生配伍变化，长期贮存不变质；②无刺激性和过敏性，无生理活性，不妨碍皮肤的正常生理功能；③稠度适宜，润滑，易于涂布；④具有吸水性，能吸收伤口分泌物；⑤易洗除，不污染衣服；⑥具有良好的释药性能。各种基质都有各自的优缺

点，很难有一种基质完全符合以上要求。在实际工作中应根据治疗目的与药物性质，混合使用各种基质，调制成理想的软膏基质。

目前常用的软膏剂基质分为三类，即油脂性基质、乳状型基质和水溶性基质。

（一）油脂性基质

油脂性基质包括烃类、动植物油脂、类脂及硅酮类物质。这类基质的特点是润滑、无刺激性，涂于皮肤能形成封闭性油膜，促进皮肤水合作用，对皮肤有保护软化作用，能与较多药物配伍，不易长菌；适用于表皮增厚、角化、皲裂等慢性皮损和某些感染性皮肤病的早期。缺点是油腻性大，吸水性差，与分泌物不易混合，不易洗除，药物释放性能差，往往影响皮肤的正常生理，故不适用于有渗出液的皮肤损伤。油脂性基质可用于水不稳定药物，加入表面活性剂可增加吸水性，常用作乳状型基质中的油相。

1. 烃类 烃类基质是石油蒸馏后得到的多种饱和烃的混合物。

（1）凡士林（Vaselin）：是液体和固体烃类组成的半固体混合物，熔距 38～60℃，凝固点 48～51℃之间。有黄、白二种，后者为前者经漂白而成。凡士林性质稳定，无臭味，无毒、无刺激性，不会酸败，能与多种药物配伍，特别适用于不稳定的抗生素等药物。可单独作软膏基质，也能与蜂蜡、石蜡、硬脂酸、植物油融合，有适宜的黏稠性与涂展性。凡士林仅能吸收约 5% 的水分，不能与较大量的水性溶液混合均匀。加入适量羊毛脂、胆固醇和一些高级脂肪醇能增加其吸水性。

（2）固体石蜡（Paraffin）：为各种固体饱和烃的混合物，熔程为 50～65℃，用于调节软膏的稠度，与其他基质熔和后不会单独析出，故较优于蜂蜡。

（3）液状石蜡（Liquid paraffin）：为各种液体烃的混合物，能与多数脂肪油或挥发油混合，主要用于调节软膏稠度，亦常用作乳状型基质的油相，可达调节稠度的目的。

2. 油脂类 油脂是从动、植物中得到的高级脂肪酸甘油酯及其混合物。从动物中得到的脂肪油，现在很少应用。植物油是不饱和脂肪酸甘油酯，在长期贮存过程中易氧化，需加油溶性抗氧剂。常用的植物油有麻油、花生油和棉子油，常温下为液体，不能单独用作软膏基质，常与熔点较高的蜡类熔合，制成适宜稠度的基质，如单软膏就是 1∶2（*W*/*W*）的蜂蜡与植物油组成。

氢化植物油是植物油在催化作用下，加氢而成的饱和或部分饱和的脂肪酸甘油酯。由于氢化程度不同，其性状为半固体或固体。氢化植物油较植物油稳定，不易酸败，可用作软膏基质。

3. 类脂类 系由高级脂肪酸和高级脂肪醇化合而成的酯及其混合物，其物理性质与脂肪类似，但化学性质较脂肪稳定，具有一定的吸水性，多与其它油脂性基质合用。

（1）羊毛脂（Wool fat）：羊毛脂是羊毛中的脂肪性物质的混合物，主要为胆固醇类的棕榈酸酯及游离的胆固醇类和其他脂肪醇。羊毛脂为淡黄色黏稠微有特臭的膏状物，熔距为 36～42℃，具有良好的吸水性，能与 2 倍量的水均匀混合，并形成 W/O 型乳状型基质。羊毛脂常与凡士林合用（如 1∶9），可增加凡士林的吸水性与药物的可渗透性。它还可在乳状型基质中起辅助乳化剂的作用，增加软膏的稳定性。无水羊毛脂（anhydrous lanolin）过于黏稠，难于取用，常用含水分 30% 的羊毛脂，后者又称含水羊毛脂。

（2）蜂蜡（Beeswax）与鲸蜡（Spermaceti）：蜂蜡有黄、白之分，后者是由前者精制而得。蜂蜡熔点为 62～67℃，其主要成分为棕榈酸蜂蜡醇酯，并含少量的游离醇及游离酸。鲸蜡主要成分为棕榈酸鲸蜡醇及少量游离醇类，熔点 42～50℃。两者均为弱的 W/O 型乳化剂，在 O/W 型乳剂基质中起增加稳定性与调节黏稠度的作用。它们能与脂肪、蜡类、凡士林熔合。

4. 硅酮（Silicones） 俗称硅油或二甲基硅油，系有机硅氧化物的聚合物，是一系列不同分子量的聚二甲基硅氧烷，黏度随分子量增大而增加。本品化学性质稳定，疏水性强，不溶于水，溶于汽油、

甲苯等非极性溶剂。对皮肤无毒性、无刺激性，润滑且易于涂布，不妨碍皮肤的正常功能，不污染衣物，为较理想的疏水性基质。常与其他油脂性基质合用，制成防护性软膏，用于防止水性物质如酸、碱液等对皮肤的刺激或腐蚀，也可制成乳剂型基质应用。硅酮对药物的释放与穿透皮肤的性能较豚脂、羊毛脂及凡士林为快，但成本较高。本品对眼睛有刺激性，不宜做眼膏基质。

（二）乳状型基质

1. 乳状型基质的组成、种类和特点 乳状型基质与乳剂相似，由水相、油相和乳化剂组成，但油相含有固体或半固体成分，需在一定的温度下混合乳化，搅拌至室温形成半固体基质。常用的油相成分有硬脂酸、石蜡、蜂蜡、高级脂肪醇，及用于调节稠度的凡士林、液状石蜡和植物油等。常用的乳化剂有皂类、月桂醇硫酸钠、多元醇的脂肪酸酯、聚山梨酯类、壬烷基酚和聚乙二醇醚等。

乳状型基质又称乳膏剂基质，特点是油腻性小或无油腻性，稠度适宜，容易涂布，能与水或油混合；因含表面活性剂容易洗除，有利于药物与皮肤的接触，可能会促进药物的经皮渗透，不妨碍皮肤分泌物的分泌与水分蒸发，对皮肤正常生理影响较小。因含有水，不适合于遇水不稳定的药物。

乳状型基质可分 W/O 型与 O/W 型两类。W/O 型乳状基质与冷霜类护肤品相似，性质稳定，一般可吸收 100% 水分或溶液，但不能与水任意混合，且较 O/W 型较难洗除。O/W 型乳状基质与雪花膏类护肤品类似，含水量大，能与水混合，药物的释放与对皮肤的可透性较 W/O 型乳状基质好。但是，当 O/W 型基质用于分泌物较多的皮肤病，如湿润性湿疹时，其所吸收的分泌物可重新进入皮肤而使炎症恶化（反向吸收），故须注意适应症的选择。通常乳剂型基质适用于亚急性、慢性、无渗出液的皮肤损伤和皮肤瘙痒症，忌用于糜烂、溃疡、水疱及脓疱症。

O/W 型乳状基质易蒸发失去水分使乳膏变硬，常需加入保湿剂。常用的保湿剂有甘油、丙二醇和山梨醇等，用量为 5% ~20%，它们还能防止皮肤上的油膜发硬和乳膏的转型。O/W 型乳状基质的外相是水，在贮存过程中可能霉变，故需加防腐剂。常用的防腐剂有羟苯酯类、氯甲酚、三氯叔丁醇和洗必泰等。

2. 乳状型基质常用的乳化剂和稳定剂

（1）肥皂类

①一价皂 系用钠、钾、铵的氢氧化物及硼酸盐、碳酸盐或三乙醇胺等有机碱与脂肪酸（如硬脂酸或油酸）作用生成的一价新生皂，为 O/W 型乳化剂，与水相、油相混合形成 O/W 型乳剂基质。一般认为皂类的乳化能力随脂肪酸中碳原子数 12 ~ 18 而递增，但在 18 以上这种性能又降低，故硬脂酸是最常用的脂肪酸，其用量约为基质总量的 10% ~25%，其中的一部分（约为 15% ~25%）与碱发生反应生成肥皂，未皂化的硬脂酸作为油相被乳化成分散相，并可增加基质的稠度。涂于皮肤上，在水分蒸发后留有一层硬脂酸膜起保护作用。单独采用硬脂酸作为油相制成的基质不显油腻，但润滑作用较小，因此常加入适量的油脂性基质，如凡士林、液体石蜡等加以调节。

此类基质易被酸、碱、钙、镁、铝等离子或电解质破坏，因此不宜与酸性或强碱性药物配伍。一价皂为阴离子型表面活性剂，忌与阳离子型表面活性剂及阳离子药物等配伍，如醋酸洗必泰、硫酸庆大霉素等。

以三乙醇胺皂为乳化剂的乳剂基质处方：

硬脂酸	120g	单硬脂酸甘油酯	30g
三乙醇胺	4g	羊毛脂	50g
液体石蜡	60g	凡士林	10g
羟苯乙酯	1g	甘油	50mg

蒸馏水　　加至1000g

制法：取硬脂酸、单硬脂酸甘油酯、羊毛脂、凡士林和液状石蜡置适当容器中，加热熔化，保温75～80℃，另取三乙醇胺、甘油和羟苯乙酯与蒸馏水混匀，加热至相同温度，缓缓加入油相中，边加边搅拌，直至乳化完全，继续搅拌至凝，即得。

本处方中的三乙醇胺与部分硬脂酸作用生成O/W型乳化剂，即三乙醇胺皂。三乙醇胺皂的耐酸、耐电解质性能比一般碱金属皂好，碱性较弱，能制成稳定的、细腻的并带有光泽的O/W型乳剂基质，广泛用作软膏的乳化剂。未皂化的硬脂酸作为油相被乳化成分散相，并可增加基质的稠度。羊毛脂可增加油相的吸水性和药物的穿透性。液状石蜡和凡士林用来调节基质的稠度，增加润滑性。单硬脂酸甘油酯能增加油相的吸水能力，在O/W型乳状基质中作乳剂的稳定剂。

②多价皂　多价的金属皂是W/O型乳化剂，如硬脂酸钙、硬脂酸镁、硬脂酸铝等在我国均有生产，其制法简单，原料易得，但耐酸性差。

以含多价钙皂的乳剂型基质为例：

硬脂酸	12.5g	单硬脂酸甘油酯	17.0g	蜂蜡	5.0g
地蜡	75.0g	液状石蜡	410.0ml	白凡士林	67.0g
双硬脂酸铝	10.0g	氢氧化钙	1.0g	羟苯乙酯	1.0g
蒸馏水	401.5ml				

取硬脂酸、单硬脂酸甘油酯、蜂蜡、地蜡在水浴上加热熔化，再加入液状石蜡、白凡士林、双硬脂酸铝，加热至85℃，另将氢氧化钙、羟苯乙酯溶于蒸馏水中，加热至85℃，逐渐加入油相中，边加边搅，直至冷凝。

处方中氢氧化钙与部分硬脂酸作用形成的钙皂及双硬脂酸铝（铝皂）均为W/O型乳化剂，水相中氢氧化钙为过饱和态，应取上清液加至油相中。

（2）高级脂肪醇与脂肪醇硫酸酯类

①高级脂肪醇　常用的有十六醇（鲸蜡醇，Cetyl alcohol）及十八醇（硬脂醇，Stearyl alcohol），前者熔点45～50℃，后者熔点56～60℃，为弱的W/O型乳化剂，均为白色固体，不溶于水，但有一定的吸水能力，与油脂性基质如凡士林混合后，可增加凡士林的吸水性，吸水后形成W/O型乳剂基质。十六醇及十八醇用于O/W型基质的油相中也可增加乳剂的稳定性和稠度。

②脂肪醇硫酸酯类　常用的有十二醇硫酸酯钠（Sodium lauryl sulfate），又名月桂醇硫酸钠，系阴离子型表面活性剂，为优良的O/W型乳化剂。本品为白色或微黄色结晶，水溶液呈中性，对皮肤刺激性小。在广泛的pH范围内稳定，能与肥皂、碱类、钙、镁离子配伍，但与阳离子表面活性剂及阳离子药物如盐酸苯海拉明、盐酸普鲁卡因等配伍后，基质即被破坏。常用的辅助乳化剂有十六醇及十八醇等。

以十二醇硫酸酯钠为乳化剂的乳剂基质处方：

十八醇	200g	白凡士林	200g
十二醇硫酸酯钠	10g	甘油	120g
羟苯乙酯	1g	蒸馏水加至1000g	

制法：取十八醇与白凡士林加热熔化，并保持在75℃；另取十二醇硫酸酯钠、羟苯乙酯、甘油，溶于纯化水中，加热至油相同一温度，搅拌下缓缓加入油相中，搅拌至凝固。

本处方中十二醇硫酸酯钠为主要乳化剂。十八醇既是油相，又起辅助乳化及稳定的作用，并可调节基质的稠度。白凡士林为油相。甘油为保湿剂，并有助于防腐剂羟苯乙酯的溶解。

（3）多元醇酯类

①单硬脂酸甘油酯（Glyceryl monostearate） 本品为单、双硬脂酸酯的混合物，不溶于水，溶于热乙醇、液体石蜡及脂肪油，为白色蜡状固体，熔点不低于55℃，是一种乳化能力较弱的W/O型基质的乳化剂，HLB为3.8。与一价皂或月桂醇硫酸钠等较强的O/W型乳化剂合用时，可增加乳剂型基质的稳定性，用量3%～5%。

②脂肪酸山梨酯与聚山梨酯类 商品名称为司盘与吐温类，前者HLB值在10.5～16.7之间，为O/W型乳化剂；后者HLB值在4.3～8.6之间，为W/O型乳化剂。聚山梨酯类的这二类非离子型表面活性均无毒、中性，热稳定及对皮肤刺激性小，并能与酸性药物或电解质配伍。它们均可单独制成乳状基质，但通常与其他乳化剂或增稠剂合用，调整HLB值，使基质稳定。聚山梨酯类能与某些酚类、羧酸类药物如间苯二酚、麝香草酚、水杨酸等作用，使乳剂破坏。它还能抑制防腐剂的作用，如与羟苯酯类、苯甲酸、季铵盐类等络合，使之部分失活，因而需要适当增加防腐剂的使用浓度。吐温类与碱、金属盐类、酚类及鞣酸均有配伍变化；吐温还可以降低某些防腐剂的活性，如对羟苯酯类、洁尔灭类、苯甲酸类，但可适当增加防腐剂的用量予以克服。

以司盘80为乳化剂的乳剂基质处方：

单硬脂酸甘油酯	120g	液状石蜡	250g	石蜡	50g
司盘80	20g	吐温80	10g	蜂蜡	50g
白凡士林	50g	羟苯乙酯	1g	蒸馏水加至	1000g

制法：取液状石蜡、单硬脂酸甘油酯、白凡士林、蜂蜡、石蜡、司盘80加热熔化，并保温80℃；另取吐温80与羟苯乙酯溶于热纯化水，并保持80℃；在搅拌下将水相加入油相中，搅拌至冷凝。

处方中司盘80为主要乳化剂，形成W/O型乳剂基质；吐温80用以调节适宜的HLB值，起稳定作用；蜂蜡、石蜡用以调节基质稠度；单硬脂酸甘油酯的用量大，除做辅助乳化剂外，可调节基质稠度，使制得的乳剂光亮细腻。

以吐温80为乳化剂的乳剂基质处方：

单硬脂酸甘油酯	85g	硬脂酸	150g	甘油	75g
吐温80	30g	山梨酸	2g	白凡士林	120g
司盘80	16g	蒸馏水加至1000g			

制法：取硬脂酸、白凡士林、单硬脂酸甘油酯、司盘80加热熔化，并保持80℃；另取吐温80、甘油、山梨酸溶于纯化水，并加热至80℃；在搅拌下将油相加入水相，搅拌至冷凝。

处方中吐温80为主要乳化剂，形成O/W型乳剂基质；司盘80用以调节适宜的HLB值，起稳定作用；单硬脂酸甘油酯起稳定作用，可调节基质稠度，使制得的乳剂光亮细腻。

（4）聚氧乙烯醚类：常用的有平平加O（Peregol O）和乳化剂OP，前者为脂肪醇聚氧乙烯醚类，后者为烷基酚聚氧乙烯醚类。二者均是非离子型表面活性剂，属O/W型乳化剂，单独使用不能制成稳定的乳剂型基质，常与其他乳化剂或辅助乳化剂配合使用。二者性质稳定，均耐酸、耐碱、耐金属盐，但水溶液中如有大量的金属离子如铁、锌、铜等时，会使乳化剂OP的表面活性降低。二者均不宜与酚羟基的药物配伍，以免形成络合物，破坏乳剂基质。

（三）水溶性基质

水溶性基质是由天然或合成的水溶性高分子材料组成，能在水中溶解形成胶体或溶液而制成半固体的软膏基质。此类基质无油腻性，能与水性物质或渗出液混合，易洗除，药物释放快。多用于湿润、糜烂创面，有利于分泌物的排除；也常用作腔道黏膜或防油保护性软膏的基质。缺点是润滑性较差。本类基质中的水分容易蒸发并且易于霉变，须加保湿剂及防腐剂。

常用的基质有：

1. 甘油明胶 系由甘油（10% ~30%）、明胶（1% ~3%）加水至100%，加热制成的。本品温热后易于涂布，涂后形成一层保护膜，因本身有弹性，故使用时较舒适。

2. 纤维素衍生物类 常用甲基纤维素（MC）、羧甲基纤维素钠（CMC - Na）等，前者仅溶于冷水，后者冷水、热水中均溶。CMC - Na是阴离子型化合物，遇酸、多价金属离子及阳离子型药物均可形成沉淀，应予以避免。

3. 聚乙二醇（PEG）类 本类基质为高分子聚合物，不同分子量的聚乙二醇为液体、半固体与固体，以适当比例混合，可制得稠度适宜的基质。平均分子量在700以下是液体，PEG 1000和PEG 1500是半固体，平均分子量在2000至6000是固体。作为软膏基质，常用的配比有：PEG 400: PEG 3350 = 6 :4，PEG 400: PEG 4000 = 1: 1等。此类基质易溶于水，能与渗出液混合并易洗除，化学性质稳定且不宜酸败。但由于其较强的吸水性，用于皮肤常有刺激感，久用可引起皮肤脱水产生干燥感。本品可与苯甲酸、水杨酸、鞣酸、苯酚等络合，导致基质过度软化，并能降低酚类防腐剂的活性，使用时应予以避免。

本类基质还可用作防护性软膏，如为预防油漆、矿物油等油性物质对皮肤的刺激，可在工作前先涂擦，工作后洗除。

含聚乙二醇的水溶性基质

	（Ⅰ）	（Ⅱ）
处方：聚乙二醇400	600g	500g
聚乙二醇4000	400g	500g

制法：取二种聚乙二醇混合后，在水浴上加热至65℃，搅拌至冷凝。

处方Ⅱ的稠度大于处方Ⅰ，适合于夏天应用。聚乙二醇400与4000的比例可根据环境与所加药物的性质，加以调节。此基质极易溶于水，故不能与大量的水溶液配伍，加入鲸蜡醇与硬脂醇可增加其吸水性。

三、软膏剂的制备及举例

（一）制备方法

软膏剂的制备方法分为三种：研和法、熔和法和乳化法。溶液型或混悬型软膏采用研和法和熔和法，乳剂型软膏剂采用乳化法。

1. 研和法 此法适用于通过研磨能使基质与药物均匀混合的软膏。制备时将药物研细过筛后，先用少量基质研匀，然后递加其余基质至全量，研匀即得。油脂性基质中可溶性药物可用水、甘油等适量溶剂溶解后，以羊毛脂吸收后加入；不溶性药物的量少于5%时，可用适量液状石蜡或植物油研磨后加入。此法适用于小量软膏的调配，凡所用的基质是柔软的半固体，不需加热即能调制均匀者，或药物不宜受热者，可采用此法制备。此法可用软膏刀在陶瓷或玻璃的软膏板上调制，或在研钵中制备。

2. 熔和法 由熔点较高的组分组成，在常温下不能均匀混合的软膏基质可用此法制备。先将熔点最高的基质加热熔化，然后将其余基质依熔点高低顺序逐一加入，待全部基质熔化后，再加入药物（能溶者），搅匀并至冷凝，可用电动搅拌机混合。含不溶性药物粉末的软膏经一般搅拌、混合后尚难制成均匀细腻的产品，可通过研磨机进一步研磨使之细腻均匀。此法适用于大量软膏的制备。

3. 乳化法 是专门用于制备乳状型基质软膏剂的方法。将处方中油脂性和油溶性组分一并加热熔

化，作为油相，保持油相温度在80℃左右；另将水溶性组分溶于水，并加热至与油相相同温度，或略高于油相温度，油、水两相混合，不断搅拌，直至乳化完成并冷凝。

乳化法中油、水两相的混合方法有三种：①两相同时掺和，适用于连续的或大批量的操作；②分散相加到连续相中，适用于含小体积分散相的乳剂系统；③连续相加到分散相中，适用于多数乳剂系统，在混合过程中可引起乳剂的转型，从而产生更为细小的分散相粒子。如制备O/W型乳剂基质时，水相在搅拌下缓缓加到油相中，开始时水相的浓度低于油相，形成W/O型乳剂，当更多的水加入时，乳剂黏度继续增加，W/O型乳剂的体积也扩大到最大限度，超过此限，乳剂黏度降低，发生乳剂转型而成O/W型乳剂，使油相得以更细地分散。

（二）举例

例1　清凉软膏

处方：						
	薄荷脑	160g	樟脑	160g	薄荷油	100g
	石蜡	210g	桉叶油	100g	蜂蜡	90g
	氨溶液（10%）	60ml	凡士林	200g		

制法：将樟脑、薄荷脑混合研磨共熔，然后与薄荷油、桉叶油混合均匀；另将石蜡、蜂蜡、凡士林加热至110℃，必要时过滤，放冷至70℃，加入氨溶液混匀即得。

处方中凡士林、桉叶油、薄荷油、石蜡及蜂蜡等组分共同组成油脂性基质，本品较一般油脂性软膏稠度大些，近于固态。

本品作用于皮肤表面，用作止痛止痒，适用于蚊虫叮咬。

例2　复方醋酸曲安缩松乳膏

处方：				
	醋酸曲安缩松	0.25g	二甲基亚砜	15g
	尿素	100g	硬脂酸	120g
	单硬脂酸甘油酯	35g	白凡士林	50g
	液状石蜡	100g	甘油	50g
	羟苯乙酯	1.5g	三乙醇胺	4g
	蒸馏水加至			1000g

制法：将硬脂酸、单硬脂酸甘油酯、白凡士林、液状石蜡加热熔化混匀，经细布过滤，保温80℃左右。另将尿素、羟苯乙酯、甘油、三乙醇胺溶于蒸馏水中，并于80℃左右缓缓加到油相中，不断搅拌制成乳剂基质。将醋酸曲安缩松溶于二甲基亚砜中，加至乳剂基质中混匀。

此软膏采用的是O/W型乳剂基质，醋酸曲安缩松不溶于水和乳剂基质，需用二甲基亚砜溶解后加至基质中混匀。由于皮质激素类药物须透入表皮后才能发挥其局部抗炎作用，故用尿素促进药物穿透表皮的过程，可提高疗效。

本品作用于表皮，用作抗炎，适用于过敏性皮肤病、皮炎、湿疹及银屑病。

例3　硝酸甘油乳膏

处方：				
	硝酸甘油	20g	硬脂酸	170g
	单硬脂酸甘油酯	105g	白凡士林	130g
	月桂醇硫酸钠	15g	甘油	100g
	羟苯乙酯	1.5g	蒸馏水加至	1000g

制法：此软膏采用的是O/W型乳剂基质。可按乳化法制成O/W型乳膏剂。

硝酸甘油舌下给药虽然明显，但作用时间短。硝酸甘油乳膏通过透皮吸收产生全身作用，具有作

用时间长的优点，但起效慢，不适用于急救。

本品适用于于慢性心力衰竭，预防心绞痛发作。

四、软膏剂的质量评价

《中国药典》2010 年版在制剂通则项下规定，软膏剂应作粒度、装量、微生物限度和无菌等项目检查。另外，软膏剂的质量评价还包括软膏剂的主药含量、物理性质、刺激性、稳定性的检测和软膏剂中药物的释放和经皮扩散等项目的评定。

1. 粒度 除另有规定外，混悬型软膏剂取适量的供适品，涂成薄层，薄层面积相当于盖玻片面积，共涂 3 片，照粒度和粒度分布测定法（《中国药典》附录Ⅸ E 第一法）检查，均不得检出大于 180μm 的粒子。

2. 装量 照最低装量检查法（《中国药典》附录Ⅴ F）检查，应符合下列规定。

标示装量	平均装量	每个容器装量
20g（ml）以下	不少于标示装量	不少于标示装量的 93%
20g（ml）~50g（ml）	不少于标示装量	不少于标示装量的 95%

3. 微生物限度 照微生物限度检查法（《中国药典》附录Ⅺ J）检查，应符合规定。

4. 无菌 除另有规定外，用于烧伤或严重创伤的软膏剂与乳膏剂，照无菌检查法项下的方法（《中国药典》附录Ⅺ H）检查，应符合规定。

5. 主药含量 一般软膏制成后应按药典或其他标准规定的方法测定主药含量，合格后方可出厂应用。测定方法多采用适宜的溶剂，将药物从基质中溶解提取，再进行含量测定。新试制的软膏剂的测定方法必须考虑和排除基质对提取药物含量测定的干扰和影响，测定方法回收率要符合要求。

6. 物理性质

（1）熔点：一般软膏以接近凡士林的熔点为宜。测定方法可采用药典法或显微熔点测定仪测定，由于熔点的测定不易观察清楚，须取数次平均值来评定。

（2）黏度与稠度：属牛顿流体的液体石蜡、硅油，测定其黏度可控制质量。软膏剂多属非牛顿流体，除黏度外，常需测定塑变值、塑性黏度、触变指数等流变性指标，这些因素总和称为稠度，可用插度计测定，插度计插入样品以 0.1mm 的深度为一单位，称为插入度。一般稠度大的样品插入度小，稠度小的样品插入度大。例如凡士林的插入度在 0℃时不得小于 100，在 37℃时不得大于 300；O/W 型乳剂基质的插入度（25℃）多在 200~300 之间较适宜。

（3）酸碱度：不少软膏基质在精制过程中须用酸、碱处理，故需要检查产品的酸碱度，以免引起刺激。测定方法是将样品加适当溶剂（水或乙醇）振摇，所得溶液用 pH 计测定。酸碱度一般控制在 pH4.4~8.3。

（4）物理外观：软膏和基质的物理外观要求色泽均匀一致，质地细腻，无粗糙感，无污物。检查方法是将少量供试品涂于玻璃片上，覆以盖玻片，置显微镜下检查。

7. 刺激性 考察软膏对皮肤、黏膜有无刺激性或致敏作用，可在动物及人体上进行试验。测定方法是将供试品涂在去毛的家兔皮肤上、眼黏膜上、人体的手臂、大腿内侧皮肤上，观察 24 小时有无发红、起泡、充血或其它过敏现象。

8. 稳定性 软膏剂普遍受温度的影响较大。可采用加速试验法，将软膏均匀装入密闭容器中填满，分别置恒温箱（39℃±1℃）、室温（25℃±3℃）及冰箱（5℃±2℃）中至少贮存 1~3 个月，检

查其稠度、酸碱度、形状、均匀性、霉败等现象及药物含量的改变等。乳膏剂应进行耐热、耐寒试验，将供试品分别置于55℃恒温6小时及-15℃放置24小时，应无油水分离。一般W/O型乳剂基质耐热性差，油水易分层，O/W型乳剂基质耐寒性差，质地易变粗。

9. 药物释放与经皮扩散实验

（1）体外试验法：有离体皮肤法、半透膜扩散法、凝胶扩散法和微生物扩散法等，其中以离体试验法较为接近实际情况。

①离体皮肤法　在扩散池中将人或动物的皮肤固定，测定不同时间由供给池穿透到接受池溶液中的药物量，计算药物对皮肤的渗透率。

②半透膜扩散法　取软膏装于内径及管长约为2cm的短玻璃管中，管的一端用玻璃纸封贴并扎紧，将软膏紧贴于一端的玻璃纸上，并应无气泡，放入装有100ml 37℃的水中，以一定的时间间隔取样，测定药含量，并绘制释放曲线。

③凝胶扩散法　以含显色指示剂的琼脂凝胶为扩散介质，放入约10cm的试管中，在上端10mm空隙处装入软膏，使与凝胶表面紧密接触，隔一定时间测定呈色区高度，以呈色区高度的平方为纵坐标，时间为横坐标作图，拟合一直线，求直线的斜率即为扩散系数。扩散系数越大释药越快，本法可用于比较不同基质的释药能力。

④微生物扩散法　本法适用于抑菌药物软膏，将细菌接种于琼脂培养基上，在平板上打若干个大小相同的孔，填入软膏，经培养后测定孔周围抑菌区大小。

（2）体内试验法：将软膏涂于人体或动物的皮肤上，经一定时间后进行测定，具体方法有体液与组织器官中的药物含量测定法、生理反应法、放射性示踪原子法。

第二节　眼膏剂与凝胶剂

一、眼膏剂

（一）眼膏剂的概念、特点与质量要求

眼膏剂（eye ointments）系指药物与适宜基质均匀混合，制成供眼用的无菌软膏剂。

眼膏剂的基质具有无水和化学惰性的特点，宜于配制遇水不稳定的眼用制剂，如某些抗生素；与滴眼剂相比，眼膏在结膜囊内保留时间长，属于缓释长效制剂；能减轻眼睑对眼球的摩擦，有助于角膜损伤的愈合。因此眼膏常用于眼科术后用药；夜晚使用减少滴眼次数保持药效；以及适于不宜使用滴眼液的小儿。眼膏剂的缺点是有油腻感并使视力模糊。

眼膏剂的质量要求：眼用软膏应均匀、细腻、易于涂布；无刺激性；无微生物污染，成品不得检验出金黄色葡萄球菌和铜绿假单胞菌。用于眼部手术或创伤的眼膏剂不得加入抑菌剂或抗氧剂。眼膏剂所用原料药要求纯度高，且不得染菌。

（二）常用基质

眼膏剂基质应对主药无影响，药物易释放，对眼无刺激性。常用为黄凡士林、液状石蜡和羊毛脂的混合物，其用量比例为8∶1∶1，可根据气温适当增减液状石蜡的用量。羊毛脂有一定的表面活性作用，具有较强的吸水性和黏附性，使眼膏易与泪液混合，并易于附着于眼膜上，使基质中药物容易穿透。

（三）眼膏剂的制备

眼膏剂的制备方法与软膏剂基本相同，但必须在清洁、灭菌的环境下进行，严防微生物的污染。

基质应熔化后滤过，并经150℃灭菌至少1小时。所用容器与包装材料均应严格灭菌，避免染菌而导致眼睛感染。配制用具可用70%乙醇擦洗；或用水洗净后再用干热灭菌法灭菌。

眼膏剂中所用的药物，能溶于基质或基质组分者可制成溶液型眼膏剂；不溶性药物应先研成极细粉末，并通过九号筛，将药粉与少量基质或液状石蜡研成糊状，再与基质混合制成混悬型眼膏剂。

氢溴酸后马托品眼膏（homatropine hydrobromide eye ointment）

处方　氢溴酸后马托品　20g　眼膏基质　加至1 000g

制法：按无菌操作法，取氢溴酸后马托品置无菌乳钵中，加入少量灭菌液状石蜡，充分研磨后，分次加入眼膏基质，随加随研匀，制成1 000g，含量测定合格后无菌分装，即得。

注意：①本品有毒，操作时应注意调配均匀；②氢溴酸后马托品在水中溶解度为1∶6，在热水中易溶；③本品遇光易变质。水溶液遇碱性盐或碱性物质即析出游离的后马托品，遇高温易水解产生莨菪醇及杏仁醇，药效降低。

（四）眼膏剂的质量检查

《中国药典》2010年版制剂通则项下规定的检查项目有：装量、金属性异物、粒度、无菌等。

二、凝胶剂

（一）凝胶剂的概念、特点与分类

凝胶剂（gels）系指药物与能形成凝胶的辅料制成溶液、混悬或乳状液型的稠厚液体或半固体制剂。除另有规定外，凝胶剂限局部用于皮肤及体腔如鼻腔、阴道和直肠。乳状液型凝胶剂又成为乳胶剂。由高分子基质如西黄蓍胶制成的凝胶剂也可成为胶浆剂。小分子无机药物（如氢氧化铝）凝胶剂是由分散的药物小粒子以网状结构存在于液体中，属两相分散系统，也称混悬型凝胶剂。此类凝胶具有可触变性，静止时形成半固体，而搅拌或振摇时成为液体。

（二）常用基质

凝胶型基质属单相分散系，有水性和油性之分。水性凝胶剂的基质一般由水、甘油或丙二醇与纤维素衍生物、卡波姆和海藻酸盐、西黄蓍胶、明胶、淀粉等构成；油性凝胶剂的基质常由液状石蜡与聚乙烯或脂肪油与胶体硅或铝皂、锌皂构成。在临床上应用较多的是水性凝胶剂，本章主要介绍水凝胶剂基质。

构成水性凝胶基质的高分子材料可分3类，天然高分子、半合成高分子和合成高分子。天然高分子常用的有淀粉类、海藻酸类、植物胶和动物胶等，如淀粉、海藻酸盐、阿拉伯胶、西黄蓍胶、琼脂和明胶等。半合成高分子有改性纤维素和改性淀粉，如羧甲基纤维素、甲基纤维素等。合成高分子有卡波姆、聚丙烯酸钠等。

水性凝胶基质易涂展和洗除，无油腻感，能吸收组织渗出液，不妨碍皮肤正常生理，药物释放快，但润滑作用差，易失水和霉变，常需添加保湿剂和防腐剂。

（1）卡波姆（Carbomer）：系由丙烯酸与丙烯基蔗糖交联的高分子聚合物，商品名为卡波普（Carbopol）。根据分子量不同，有多种规格，如934（分子量3×10^6）、940（分子量4×10^6）和941（分子量1×10^6）、934P（分子量4×10^6）。本品是一种引湿性很强的白色松散粉末。由于分子中存在大量的羧酸基团，与聚丙烯有非常类似的理化性质，可以在水中迅速溶胀，但不溶解。其分子结构中的羧基基团使其水分散液呈酸性，1%水分散液的pH值约为3.11，黏度较低。当用碱中和时，随大分子的不断溶解，黏度也逐渐上升，在低浓度时形成澄明溶液，在浓度较高时形成半透明的凝胶，在pH 6～11有最大的黏度和稠度。中和使用的碱以及卡波姆的浓度不同，其溶液的黏度也有所区别。一般情况下，中和1g卡波姆约消耗1.35g三乙醇胺或400mg氢氧化钠。本品制成的基质无油腻感，使用润滑舒适，

特别适宜于治疗脂溢性皮肤病。与聚丙烯酸相似，盐类电解质可使卡波姆凝胶的黏性下降，碱金属离子以及阳离子聚合物均可与之结合成不溶性盐，强酸也可使卡波姆失去黏性，在配伍时必须避免。

卡波姆基质处方

处方：	卡波姆940	10g	丙二醇	50g
	乙醇	50g	聚山梨酯80	2g
	羟苯乙酯	1g	氢氧化钠	4g
			蒸馏水加至1000g	

制法　将卡波姆与聚山梨酯－80及300ml蒸馏水混合，氢氧化钠溶于100ml水后加入上述溶液搅匀，再将羟苯乙酯溶于乙醇后逐渐加入，加入丙二醇，加蒸馏水至全量，搅拌均匀，即得透明凝胶。

（2）纤维素衍生物：常用的纤维素衍生物有甲基纤维素（MC）和羧甲基纤维素钠（CMC－Na），两者常用浓度均为2%～6%。前者缓缓溶于冷水，不溶于热水，但润湿、放冷后可溶解；后者在任何温度下均可溶解。1%的水溶液pH均在6～8。MC在pH2～12时均稳定，而CMC－Na在低于pH5或高于pH10时黏度显著降低。本类基质涂布于皮肤时有较强的黏附性，较易失水，干燥而有不适感，常需加入约10%～15%的甘油调节。制成的基质中均须加入防腐剂，常用0.2%～0.5%的羟苯乙酯。在CMC－Na基质中不加硝（醋）酸苯汞或其他金属盐作防腐剂，也不宜与阳离子型药物配伍，否则会与CMC－Na形成沉淀物，从而影响防腐效果或药效，对基质稠度也会有影响。

其他的亲水凝胶或水溶性基质尚有交联型聚丙烯酸钠（SDB－L－400）、甘油明胶、淀粉甘油、海藻酸钠等，它们分别组成的软膏基质中的固体高分子化合物的浓度约为1%～3%，用10%～50%的甘油调节，用水溶胀而成。

羧甲基纤维素钠凝胶基质

处方：羧甲基纤维素钠60g　甘油150g　羟苯乙酯2g　纯化水加至1000g

制法：取CMC－Na与甘油混匀，另取羟苯乙酯溶于热纯化水中，然后加入CMC－Na浆中，搅拌成凝胶，加热纯化水至全量，搅匀即得。

（三）水凝胶剂的制备

水凝胶剂的一般制法是药物溶于水者，先溶于部分水或甘油中，必要时加热，其余处方成分按基质配制方法制成水凝胶基质，再与药物溶液混合加水至足量即得。药物不溶于水者，可先用少量水或甘油研细，分散，再混入基质中搅匀即得。下面是以SDB－L－400为基质的处方例。

吲哚美辛凝胶剂

处方：	吲哚美辛	10g	SDB－L－400	10g
	PEG4000	80g	甘油	100g
	苯扎溴铵	8g	蒸馏水加至	1000g

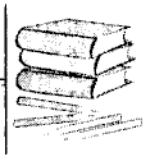
制法　称取PEG4000和甘油置烧杯中微热至完全溶解，加入吲哚美辛混匀，SDB－L－400加入800ml水于研钵中研匀后，将基质与PEG4000、甘油、吲哚美辛混匀，加入苯扎溴铵，搅匀加水至1000g搅匀即得。

（四）质量检查

《中国药典》2010年版附录制剂通则项下规定：应按最低装量检查法和微生物限度检查法对凝胶剂进行装量和微生物检查，应符合规定。对混悬型凝胶剂应进行粒度检查（《中国药典》附录Ⅸ E第一法）；用于烧伤或严重创伤的凝胶剂，照无菌检查法进行检查（《中国药典》附录Ⅺ H），应符合规定。

（黄　园）

第七章 气雾剂、膜剂和涂膜剂



第一节 气 雾 剂

一、概述

（一）气雾剂的概念与特点

气雾剂（aerosols）是指含药溶液、乳状液或混悬液与适宜的抛射剂共同封装于具有特制定量阀门系统的耐压容器中，使用时借助抛射剂的压力将内容物呈雾状喷出，用于肺部吸入或直接喷至腔道黏膜、皮肤及空间消毒的制剂。气雾剂由药物、附加剂、抛射剂、耐压容器和阀门系统组成，是一种典型的加压包装（pressured package）。主要用于肺部吸入或直接喷至腔道黏膜、皮肤及空间消毒。

气雾剂的特点可分为两部分，其中优点有：①能使药物直接到达作用部位，分布均匀，奏效快；②药物密闭于不透明的容器中，不易被污染、不与空气中的氧或水分接触，提高了稳定性；③可避免胃肠道的破坏作用和肝脏的首过效应，提高生物利用度；④使用方便，无需饮水，一揿（吸）即可，老少咸宜，有助于提高病人的用药顺应性，尤其适用于 OTC 药物；⑤外用时由于不用接触患部，可以减少刺激性，并且随着抛射剂的迅速挥发还可伴有凉爽的感觉；⑥药用气雾剂等装有定量阀门，给药剂量准确，通过控制喷出药物的物理形态（如粒度大小），可以获得不同的治疗效果。

虽然气雾剂有上述许多优点，但也存在一些不足：①气雾剂需要耐压容器、阀门系统以及特殊的生产设备，成本较高；②气雾剂具有一定的压力，遇热和受撞击后可能发生爆炸；③作为主要用途的吸入气雾剂，药物在肺部吸收，干扰因素较多，吸收不完全且变异性较大；④由于含有抛射剂，具有一定的毒性，故不适宜心脏病患者作为吸入气雾剂使用；⑤抛射剂因高度挥发而有致冷效应，多次喷射于受伤的皮肤或其他创面，可引起不适或刺激。

与气雾剂类似的剂型有喷雾剂和粉雾剂，但这两者均不含抛射剂，粉雾剂由患者主动吸入或借助适宜装置喷出，而喷雾剂是借助手动机械泵等将药物喷出。

（二）气雾剂的分类

1. 按分散系统可分为三类

①溶液型气雾剂　指药物溶于抛射剂中或在潜溶剂的作用下与抛射剂混合而成的均相分散体（溶液），以细雾状雾滴喷出。

②混悬型气雾剂　指不溶于抛射剂的固体药物以微粒状态分散在抛射剂中形成的非均相分散体（混悬液），以雾粒状喷出。

③乳剂型气雾剂　指不溶于抛射剂的液体药物与抛射剂经乳化，形成的非均相分散体（O/W 或 W/O 型乳剂），以泡沫状喷出。

2. 按气雾剂的相组成可分为两类

①二相气雾剂　在容器内存在着气体和液体两相，气相是抛射剂所产生的气体；液相为药物溶于抛射剂中所形成的溶液。

②三相气雾剂　在容器中存在着气体（抛射剂所产生的气体）、固体（固体药物不溶于抛射剂）和液体（抛射剂）三相或存在着气体、液体（液体药物不溶于抛射剂）和液体（抛射剂）三相。

二相气雾剂一般为溶液系统，三相气雾剂一般为混悬系统或乳剂系统。

3. 按医疗用途，可分为三类：

①吸入用气雾剂　吸入气雾剂系指用时将内容物呈雾状喷出并吸入肺部的气雾剂。吸入气雾剂还可分为单剂量或多剂量包装。按处方组成可分为二相气雾剂和三相气雾剂。吸入气雾剂到达肺部，不仅能迅速起局部作用，而且可以迅速吸收并起全身作用。

目前我国生产的气雾剂大多为吸入气雾剂。

②皮肤与黏膜用气雾剂　皮肤用气雾剂主要起保护创面、清洁消毒、局部麻醉及止血等作用，应无刺激性；保护创面及消毒的气雾剂还要有良好的透气性；止血气雾剂要求能迅速形成耐磨的止血薄膜，同时薄膜不应影响皮肤水分的蒸发。阴道黏膜用气雾剂主要用于治疗微生物、寄生虫等引起的阴道炎症，一般要有持久稳定的泡沫，应无刺激性。皮肤与黏膜用气雾剂都是把药物直接喷在作用部位上，起局部治疗作用。

③空间消毒与杀虫用气雾剂　主要用于杀虫、驱蚊及室内空气消毒。喷出的粒子越细，其在空气中悬浮时间越长，为了达到微粒较细的要求，此类气雾剂常含抛射剂70%以上，药物溶液只占30%以下，且容器内压力应为3.5～4.5kg/cm^2。

（三）质量要求

气雾剂的一般质量要求：①应无毒性、无刺激性；②抛射剂为适宜的低沸点液体；③气雾剂容器应能耐受所需的压力，每压一次，必须喷出均匀的细雾状的雾滴或雾粒，并释放出准确的剂量；④泄漏和压力检查应符合规定，确保安全使用；⑤烧伤、创伤、溃疡用气雾剂应无菌。

二、吸入气雾剂中药物的吸收

（一）呼吸系统的结构与吸收

人的呼吸系统由口、鼻、咽喉、气管、支气管、终末细支气管、呼吸细支气管、肺泡管、肺泡囊和肺泡构成。肺泡是人体进行气－血交换的场所，也是药物在肺部吸收的主要部位。其数目估计达3亿～4亿，总面积可达100～200m^2。肺泡囊壁由单层上皮细胞构成，这些细胞紧靠着致密的毛细血管网（毛细血管总表面积约为90m^2，且血流量大），细胞壁或毛细血管壁的厚度只有0.5～1μm，因此药物到达肺泡即可迅速吸收显效。

由于肺部具有巨大的可供吸收的表面积和十分丰富的毛细血管，而且从肺泡表面到毛细血管的转运距离极短，因此药物在肺部的吸收是非常迅速的。不仅如此，现在人们已经开始注意到：肺部对那些在胃肠道难以吸收的药物来说可能是一个很好的给药途径。如大分子的药物，在胃肠道的吸收很差，但在肺部却能有较大的吸收，而且由于肺部的酶活性较胃肠道低，也没有胃肠道那么苛刻的酸性环境，因此肺部给药已经引起人们的更大关注。在肺部吸收的药物可直接进入血液循环，故可避开肝脏的首过效应。

（二）影响吸收的因素

1. 药物的性质　吸入气雾剂的药物必须能溶解于呼吸道分泌液和肺泡液中，并对呼吸道无刺激性。药物从肺部吸收是被动扩散，吸收速度与药物分子量及脂溶性有关，小分子化合物易通过肺泡囊

表面细胞壁的小孔，因而吸收快；分子量大的糖、酶、高分子化合物等则难以通过肺泡囊吸收。脂溶性药物经脂质双分子膜扩散吸收，少部分由小孔吸收，故油/水分配系数大的药物，吸收速度也快。若药物吸湿性大，微粒通过湿度很高的呼吸道时，微粒会聚集增大，妨碍药物吸收。

2. 药物微粒的大小 气雾剂喷出的药物微粒大小不同，在呼吸道各部位沉积的位置也不同。吸入气雾剂的微粒沉积主要受重力沉降、惯性嵌入和布朗运动三种作用的影响。较粗的微粒因重力沉降，大部分落在鼻腔、咽喉、气管及分支处，因而吸收少；当鼻腔、咽喉、气管及分支处的气道突然改变方向时，则粒子易成惯性嵌入。如果微粒太细，则进入肺泡囊后大部分由呼气排出。具有布朗运动的微粒其粒径约为0.5μm，主要沉降在肺泡囊内，因此吸入气雾剂的药物微粒大小应控制在0.5～5μm范围内最适宜。《中国药典》2010年版规定：吸入气雾剂的雾滴（粒）粒径大小应控制在10μm以下，其中大多数应为5μm以下。

另外，吸入气雾剂的微粒沉积还与呼吸量及呼吸频率有关，通常粒子的沉积率与呼吸量成正比而与呼吸频率成反比。

三、气雾剂的组成

气雾剂由抛射剂、药物与附加剂、耐压容器和阀门系统四部分组成。

（一）抛射剂

抛射剂（propellents）是喷射的动力，有时兼有药物溶剂的作用。常用的抛射剂为适宜的低沸点液体，在常压下沸点低于室温，常温下蒸气压高于大气压。因此，需装入耐压容器中，由阀门系统控制。在阀门开启时，借抛射剂的压力将药液以雾状喷出达到用药部位。抛射剂喷射能力的强弱直接受其用量和蒸气压的影响。

1. 抛射剂应具备的条件

①为适宜的低沸点液体，常温下蒸气压应大于大气压；

②无毒性、无致敏性和刺激性；

③不与药物、附加剂发生反应；

④不易燃、不易爆；

⑤无色、无味、无臭；

⑥价格便宜，便于大规模生产。

2. 抛射剂的分类 常用抛射剂可分为三类：氟氯烷烃、碳氢化合物和压缩气体。

①氟氯烷烃 又称氟里昂（Freon），过去是气雾剂常用的抛射剂，其优点是：沸点低，常温下蒸气压略高于大气压，易于控制；性质稳定，不易燃烧；液化后密度大，无味、基本无臭，毒性小；不溶于水，可作脂溶性药物的溶剂，常用的有F_{11}、F_{12}和F_{114}等，但氟氯烷烃类在血中达到一定浓度时可使心脏致敏，产生儿茶酚样的作用，尤其是在大气层不被分解，能破坏大气中的臭氧层，用前已禁止使用。

②碳氢化合物 此类抛射剂密度低，沸点低，性质稳定，毒性小；但易燃、易爆。故不宜单独使用，常与氟氯烷烃类抛射剂合用。常用的有丙烷、正丁烷和异丁烷。

③压缩气体 作抛射剂的应为惰性气体，常用的有二氧化碳、氮气等。具有价格低廉、无毒性、不燃烧、化学性质稳定、在低温可液化等优点。但液化的二氧化碳蒸气压很高，要求包装容器有较高的耐压性；若在常温下充入它们的低压气体，则压力容易迅速降低，达不到喷射效果。

④氢氟氯烷烃类与氢氟烃类 由于氟氯烷烃的环境保护问题，一些新类型的抛射剂被不断地研制

出来，其中比较好的包括氢氟氯烷烃类与氢氟烃类。对大气层中的臭氧层的破坏作用比氟氯烷烃小。在开发的氢氟烃类产品中，以三氟一氟乙烷（HFA－134a）和七氟丙烷（HFA－227）应用较多，主要用于吸入型气雾剂。

3. 抛射剂的用量与蒸气压 抛射剂喷射能力的强弱直接受其用量和蒸气压的影响，一般而言，用量大，蒸气压高，喷射能力强，反之则弱。为了达到不同医疗用药目的，一般多采用混合抛射剂，并通过调整用量和蒸气压达到适宜的喷射能力。

混合抛射剂的蒸气压可根据拉乌尔（Raoult）定律计算。在一定温度下，溶质的加入导致溶剂蒸气压的下降，蒸气压下降与溶液中溶质的摩尔分数成正比；根据 Dalton 分压定律，系统的总蒸气压等于系统中不同组分分压之和，由此可计算混合抛射剂的蒸气压：

$$p_a = N_a \cdot p_a^0 = n_a/(n_a + n_b) \cdot p_a^0$$

$$p_b = N_b \cdot p_b^0 = n_b/(n_a + n_b) \cdot p_b^0$$

$$p = p_a + p_b$$

P 是混合抛射剂的总蒸气压，p_a、p_b 分别是抛射剂 A 和 B 的分压，p_a^0、p_b^0 分别是纯抛射剂 a、b 的饱和蒸气压，N、n 分别表示摩尔分数和摩尔数。

（二）药物与附加剂

根据临床需要，药物无论是液体、半固体或是固体均可制成相应的二相（溶液型）或三相（混悬型与乳剂型）气雾剂。

药物制成溶液型气雾剂，可利用抛射剂作溶剂，必要时可加入适量乙醇、丙二醇或聚乙二醇等作潜溶剂，使药物和抛射剂混溶成均相溶液。

固体药物制成混悬型气雾剂时，应先将药微粉化，为了使药物分散混悬于抛射剂中，常加入表面活性剂包括聚山梨酯类，特别是聚山梨酯－85 以及卵磷脂衍生物。局部用气雾剂可选用矿物油或肉豆蔻异丙酯作为分散剂。

乳剂型气雾剂中的药物若不溶于水或在水中不稳定时，可将药物溶于甘油、丙二醇类溶剂中，加入抛射剂，还需加入适当的乳化剂，如司盘类和吐温类。若抛射剂为分散相时，可喷出较稳定的泡沫；若抛射剂为连续相时，则泡沫易破坏成液流。

必要时，气雾剂中还可加入抗氧剂，以增加药物的稳定性；在加防腐剂时，应注意防腐剂本身的药理作用。

（三）耐压容器

耐压容器是贮存药物、抛射剂和其他附加剂的部件。应具有一定的耐压性，并不与内容物起作用，轻便，价廉，外形美观。通常耐压容器有玻璃容器、塑料容器和金属容器，以玻璃容器最为常用。

1. 玻璃容器 玻璃容器化学性质稳定、耐腐蚀、抗泄露；但耐压和耐撞击性差，一般用于压力和容积都不大的气雾剂，为缓冲外界的撞击通常在玻璃容器外搪有塑料防护层，确保安全。

2. 塑料容器 由聚丁烯苯二甲酸树脂和乙缩醛共聚树脂等制成，质地轻而耐压，抗撞击性和耐腐蚀性较好，但通透性较高，增塑剂等添加剂可能会影响药物的稳定性，加之成本偏高，目前尚未普遍使用。

3. 金属容器 常用的有铝、不锈钢等容器，耐压性强，但对药液不稳定，需内涂聚乙烯或环氧树脂等，成本较高，不如玻璃容器应用广泛。

（四）阀门系统

阀门系统的主要功能是密封和提供药液喷射的通道，对于定量阀门系统还要准确控制药液喷射的

剂量。阀门材料有塑料、橡胶、铝和不锈钢等。

非定量吸入气雾剂的阀门系统由封帽、阀门杆、推动钮、橡胶封圈、弹簧、浸入管组成。定量吸入气雾剂的阀门系统与非定量吸入气雾剂的阀门系统的构造相仿，所不同的是多了一个定量室，用以保证每次能喷出一定量的药液。

四、气雾剂的制备

（一）处方设计

气雾剂的处方通常由药物、抛射剂和附加剂（如潜溶剂、抗氧剂、乳化剂、表面活性剂、防腐剂等）组成。

1. 溶液型气雾剂 在抛射剂及潜溶剂中能溶解的药物可制成此类气雾剂。溶液型气雾剂是应用最多的一种气雾剂。抛射剂的种类和用量直接影响雾化粒子的大小。抛射剂在处方中约占 20% ~65%，用量大、压力高，喷出的雾粒小，反之雾粒则大。通常发挥全身治疗作用者雾粒大小以 0.5 ~1μm 为宜；起局部作用者以 3 ~10μm 为宜；皮肤用者粒子可大些。若在溶液中加入潜溶剂，会使雾粒加大。

2. 混悬型气雾剂 在抛射剂及潜溶剂中均不溶解的固体药物可制成此类气雾剂。混悬型气雾剂处方的设计必须注意提高分散系统的稳定性，其要求如下：①药物先经微粉化，粒度最好控制在 1 ~5μm 以下，一般不超过 10μm；②水分含量控制极低，应在 0.03% 以下；③选用的抛射剂对药物的溶解度应越小越好，以免在贮存过程中药物结晶变粗；④调节抛射剂与混悬药物粒子的密度，尽量使两者相等。可采取不同抛射剂混用，也可加入与药物无相互作用的物质混合，以调节密度；⑤填加适量的助悬剂。

3. 乳剂型气雾剂 在抛射剂及潜溶剂中均不溶解的液体药物可制成此类气雾剂。这类气雾剂在容器内为乳剂，一般抛射剂为内相，药液为外相。气雾剂阀门打开后，乳剂喷出，抛射剂立即气化，使喷出物呈泡沫状。该类气雾剂中乳化剂的选择很重要，恰当的乳化剂能使内容物在振摇后完全乳化成很细的乳滴，并能保持几分钟内不分离，使抛射剂与药物同时喷出。另外，乳剂型气雾剂常加入甘油作泡沫稳定剂，使产生的泡沫持久。

（二）制备方法

气雾剂应在避菌环境下配制，各种用具、容器等须用适宜方法清洁和消毒，整个制备过程应防止微生物的污染。

气雾剂的工艺流程是：容器与阀门系统的处理和装配→药物的配制和分装→充填抛射剂→质量检查→成品。

1. 容器、阀门系统的处理与装配

（1）玻璃搪塑：将洗净烘干的玻璃瓶预热到 120 ~130℃，趁热浸入搪塑液中使瓶颈以下粘附一层搪塑液，倒置在 150 ~170℃烘干 15min，备用。

（2）阀门系统的装配：将阀门的各种零件分别作以下处理：塑料、尼龙和橡胶制品可在乙醇中浸泡、烘干备用；不锈钢弹簧在 1% ~3% 碱液中煮沸半小时，蒸馏水冲洗至无油腻，在乙醇中浸泡、烘干备用。将上述已处理的零件，按阀门的结构装配。

2. 药物的配制和分装 按处方组成及气雾剂的类型，配成所需的分散系统。溶液型气雾剂应制成澄明药液；混悬型气雾剂应将药物微粉化并保持干燥状态；乳剂型气雾剂应制成稳定的乳剂。

将上述配好的药物分散系统，定量分装在已准备好的容器内，安装阀门，轧紧封帽。

3. 抛射剂的填充 抛射剂的填充方法有压灌法和冷灌法。

（1）压灌法：将配好的药液在室温下灌入容器内，安装阀门并轧紧。先抽去容器内的空气，然后

通过压力灌装机将定量抛射剂压入容器。本法设备简单，可在常温下操作，抛射剂损失较少，目前我国多用此法生产。

（2）冷灌法：将抛射剂冷冻后直接装入盛有药液的容器中，然后立即装上阀门并轧紧。此法需冷冻设备和低温操作，抛射剂损失较多，故应用较少。

（三）气雾剂举例

1. 溶液型气雾剂 如盐酸异丙肾上腺素气雾剂。

处方　盐酸异丙肾上腺素　2.5g
　　乙醇　296.5g
　　维生素 C　1.0g
　　F_{12}　适量
　　共制成 1000g

盐酸异丙肾上腺素在 F_{12} 中溶解性差，加入乙醇作潜溶剂，维生素 C 作抗氧剂。将药物、维生素 C 溶于乙醇中制成澄明溶液，分装于容器中，装上阀门，轧紧封帽。用压灌法压入 F_{12}，即得。

盐酸异丙肾上腺素为肾上腺素 β 受体兴奋剂，对支气管扩张作用较肾上腺素强。为求速效，常制成吸入型气雾剂供支气管哮喘治疗用。

2. 混悬型气雾剂 如沙丁胺醇气雾剂。

处方：沙丁胺醇 26.4g　F_{11} 和 F_{12}　适量　油酸适量　　制成 1000 瓶

制法：将沙下胺醇微粉与油酸混合均匀，加入处方量的 F_{11}，充分混合得到均匀的混悬液，分装于耐压容器中，安装阀门后压入处方量的 F_{12}，即得。

本品为混悬型气雾剂，用于治疗哮喘。处方中的油酸为稳定剂，可防止药物粒子的聚集或结晶的增长，还有润滑和封闭阀门系统的作用。处方中使用的是混合抛射剂，先加沸点高的 F_{11}，有利于药物粒子的混悬；装阀门后再压入沸点低的 F_{12}，可减少抛射剂损失。

3. 乳状型气雾剂 如滴霉净气雾剂。

处方：大蒜素 10ml　月桂醇硫酸钠 20g　脂肪酸山梨坦 80　35g
　　纯化水 1400ml　聚山梨酯 80　30g　F_{12}　适量
　　甘油 250ml　制成 175 瓶

制法：将大蒜素（油）与乳化剂等混合均匀，在搅拌等条件下加水乳化，分装于耐压容器中，安装阀门后每瓶压入 5.5g F_{12}，即得。

本品为 O/W 型气雾剂，喷射后可形成稳定的泡沫，可用于治疗滴虫性和霉菌性阴道炎症等。处方中使用的是混合的乳化剂，而甘油可以调节黏度，有利于泡沫的稳定性。

五、气雾剂的质量评价

气雾剂质量检查项目较多，《中国药典》2010 年版附录制剂通则项下规定各类型气雾剂必须进行泄露率检查。另外，具有定量阀门的气雾剂，应检查每瓶总揿次、每揿主药含量和雾滴（粒）分布等；非定量气雾剂应检查喷射速率和喷出总量。现将主要检查项目分述如下。

（一）泄露率

检查法：取供试品 12 瓶，用乙醇将表面清洗干净，室温垂直放置 24h，分别精密称定重量（w_1），再在室温放置 72h（精确至 30 分钟），分别精密称重（w_2），置 -4 ~ 20℃冷却后，迅速在铝盖上钻一小孔，放置至室温，待抛射剂完全气化挥尽后，将瓶与阀分离，用乙醇洗净，干燥，分别精密称定重

量（w_3），按下式计算每瓶年泄露率。平均年泄露率应小于3.5%，并不得有一瓶大于5%。

$$年泄露率 = 365 \times 24 \times (w_1 - w_2)/[72 \times (w_1 - w_3)] \times 100\%$$

（二）每瓶总揿次

检查法：取供试品4瓶，分别除去帽盖，充分振摇，在通风橱内，，分别揿压阀门连续喷射于已加入适量吸收液的容器内（注意每次喷射间隔5秒并缓缓振摇），直至喷尽为止，分别计算喷射次数，每瓶总揿次均不得少于其标示总揿次。

（三）每揿主药含量

检查法：取供试品1瓶，充分振摇，除去盖帽，试喷5次，用溶剂洗净套口，充分干燥后，倒置于已加入一定量吸收液的适宜烧杯中，将套口浸入吸收液液面下（至少25mm），喷射10次或20次（注意每次喷射间隔5秒并缓缓振摇），取出药瓶，用吸收液洗净套口内外，合并吸收液，转移至适宜量瓶中并稀释至刻度后，按各品种的含量测定方法项下的方法测定，所得结果除以取样喷射次数，即为平均每揿主药含量，每揿主药含量应为其标示量的80%～120%。

（四）雾滴（粒）分布

雾滴（粒）大小在生产过程中可以采用合适的显微镜或光阻、光散射及光衍射法进行测定，但产品的雾滴（粒）分布，则应采用空气动力学的雾滴（粒）直径大小分布来表示。中国药典2010年版规定，以雾滴（粒）测定装置检查，雾滴（粒）药物量应不少于每揿主药含量标示量的15%。

（五）喷射速率

检查法：取供试品4瓶，除去帽盖，分别喷射数秒后，擦净，精密称定，将其浸入恒温水浴（25℃±1℃）中30min，取出，擦干，除另有规定外，连续喷射5秒钟，擦净，分别精密称重，然后放入恒温水浴（25℃±1℃）中，按上法重复操作3次，计算每瓶的平均喷射速率（g/s），均应符合各品种项下的规定。

（六）喷出总量

检查法：取供试品4瓶，除去帽盖，精密称定，在通风橱内，分别连续喷射于已加入适量吸收液的容器中，直至喷尽为止，擦净，分别精密称定，每瓶喷出量均不得小于标示装量的85%。

（七）无菌和微生物限度

用于烧伤、创伤或溃疡的气雾剂应进行无菌检查并符合规定。除另有规定外，应进行微生物限度检查并符合规定。

六、喷雾剂

喷雾剂（sprays）系指含药溶液、乳状液或混悬液填充于特制的装置中，使用时借助手动泵的压力、高压气体、超声振动或其他方法将内容物呈雾状释出，用于肺部吸入或直接喷至腔道黏膜、皮肤及空间消毒的制剂。按用药途径可分为吸入喷雾剂、非吸入喷雾剂和外用喷雾剂。

喷雾剂一般以局部应用为主，喷射的雾滴比较粗，但可以满足临床的需要；由于不是加压包装，喷雾剂制备方便，成本低。

喷雾剂适用于溶液、乳液、混悬液或凝胶等的喷射给药，可用于鼻腔、口腔、喉部、眼部、耳部和体表等不同的部位。其中以鼻腔和体表的喷雾给药比较多见，如一些抗组胺药、抗交感神经药和抗生素等常通过鼻腔喷雾给药来治疗鼻腔的充血、过敏、炎症或感染等；一些局麻药、抗菌药、止痒药

或皮肤保护剂的喷雾剂等可用于烫伤或晒伤；含抗菌剂、除臭剂和芳香剂的喷雾剂可用于口臭、喉痛和喉炎等；其他一些喷雾剂可用于运动员的伤痛或真菌感染等。喷雾剂也可以用作全身治疗，如通过鼻黏膜丰富的毛细血管使药物吸收进入体内。

喷雾剂在制备时，要施加较高的压力，较液化气体高，内压一般在617.85～686.51kPa（表压），以保证内容物能全部用完。容器的牢固性也要求较高，必须能抵抗1029.75kPa（表压）的压力。

喷雾剂要求性质要稳定。溶液型喷雾剂药液应澄明，乳剂型液滴在液体介质中应分散均匀，混悬型喷雾剂应将药物细粉和附加剂充分混匀，制成稳定的混悬剂。喷雾剂的附加剂和装置中的各组成部件均应无毒、无刺激性，不与药物发生作用。

《中国药典》2010年版二部附录规定单剂量吸入喷雾剂应标明：（1）每剂药物含量；（2）液体使用前置于吸入装置中吸入，而非口服；（3）有效期；（4）贮藏条件。多剂量喷雾剂应标明：（1）每瓶总喷次；（2）每喷主药含量。并规定喷雾剂的检查项目为：每瓶总喷次、每喷喷量、每喷主药含量、雾滴（粒）分布、装量差异、装量和微生物限度；对于烧伤、创伤或溃疡用喷雾剂要按规定进行无菌检查。

七、粉雾剂

粉雾剂按用途可分为吸入粉雾剂、非吸入粉雾剂和外用粉雾剂。吸入粉雾剂（aerosol of micropowders for inspiration）系指微粉化药物或与载体以胶囊、泡囊或多剂量贮库形式，采用特制的干粉吸入装置，由患者主动吸入雾化药物至肺部的制剂。吸入粉雾剂中的药物粒度大小应控制在10μm以下，其中大多数应在5μm以下。为增加吸入粉雾剂的流动性可加入适宜的载体和润滑剂，所有附加剂均应为生理可接受物质，且对呼吸道黏膜和纤毛无刺激性、无毒性。粉雾剂应特别注意防潮，应置于阴凉干燥处保存，以保持粉剂细度和良好的流动性。胶囊剂、泡囊型粉雾剂应标明：①每粒胶囊或泡囊中药物含量；②胶囊应置于吸入装置中吸入，而非吞服；③有效期；④贮藏条件。多剂量贮库型吸入粉雾剂应标明：①每瓶总吸次；②每吸主药量。除另有规定外，粉雾剂应进行含量均匀度、装量差异、排空率、每瓶总吸次、每吸主药含量、雾滴（粒）分布、微生物限度等检查，均应符合规定。

第二节　膜剂与涂膜剂

一、膜剂

（一）概述

膜剂（films）系指药物与适宜的成膜材料经加工制成的膜状制剂，可供口服、口含、舌下或黏膜给药；外用可作皮肤创伤、烧伤或炎症表面的覆盖。为满足医疗用途可制成单层膜、多层膜（复合膜）和夹心膜。膜剂的优点是：①工艺简单，生产中无粉末飞扬；②成膜材料较其他剂型用量少；③含量准确；④稳定性好；⑤起效快，制成不同释药速度的多层膜可控制释药。缺点是载药量少，仅适用于剂量小的药物，重量差异不易控制，吸收率不高。

质量要求：膜剂外观应完整光洁，厚度一致，色泽均匀，无明显气泡。多剂量的膜剂，分格压痕应均匀清晰，并能按压痕撕开。膜剂的成膜材料、辅料和包装材料均应性质稳定，无刺激性、无毒性并不与药物发生理化作用。

（二）常用成膜材料与制备方法

1. 常用成膜材料与附加剂 常用成膜材料分为天然高分子物质和合成高分子物质，天然高分子成膜材料有明胶、虫胶、阿拉伯胶、淀粉、糊精、琼脂等，多数可以生物降解或溶解，但成膜、脱膜性能差，故常与合成高分子成膜材料合用。合成的高分子成膜材料成膜性能优良，成膜后的强度与韧性均较好，常用的有聚乙烯醇、乙烯－醋酸乙烯共聚物和纤维素衍生物等。

（1）聚乙烯醇（PVA）：是由醋酸乙烯在甲醇中进行聚合反应生成聚醋酸乙烯，再在氢氧化钾的醇溶液中发生醇解反应而得。因其聚合度和醇解度不同则有不同的规格和性质。一般认为醇解度为88%时其水溶性最好，在温水中能很快溶解。

目前国内最为常用的是PVA05－88和PVA17－88两种规格，它们的醇解度均为88%，平均聚合度分别为500～600和1700～1800。其中PVA05－88聚合度小、相对分子质量小、水溶性大、柔韧性差；PVA17－88聚合度大、相对分子质量大、水溶性小、柔韧性好。两者可以适当的比例混合使用。

PVA对眼黏膜和皮肤无刺激、无毒，口服后在消化道中很少吸收，仅作为药物的载体，在体内释药后，80%的PVA在48小时内随粪便排出。

（2）乙烯－醋酸乙烯共聚物（EVA）：是乙烯和醋酸乙烯在一定条件下共聚而成的水不溶性、热塑性高分子聚合物。其性能与相对分子质量和醋酸乙烯含量关系密切。随相对分子质量的增加，共聚物玻璃化温度和机械强度均增大。在相对分子量相同时，随醋酸乙烯比例（VA）的增大，材料的溶解性、柔韧性和透明性越好。常用于制备复合膜的外膜。

（3）附加剂：膜剂除主药和成膜材料外，通常还含有以下一些附加剂：

着色剂：色素、TiO_2

增塑剂：甘油、山梨醇、丙二醇等

填充剂：$CaCO_3$、SiO_2、淀粉、糊精等

表面活性剂：聚山梨酯－80、十二烷基硫酸钠、豆磷脂等

脱膜剂：液体石蜡、甘油、硬脂酸、聚山梨酯－80等

2. 制备方法 制备方法有三种：匀浆制膜法、热塑制膜法和复合制膜法。

（1）匀浆制膜法：将成膜材料溶解于水后滤过，加入主药并充分搅拌使之溶解。不溶于水的主药需预先制成微晶或粉碎成细粉，用搅拌或研磨等方法均匀分散于成膜材料的胶体溶液中。然后进行涂膜，小量制备时可将已配好的含药成膜材料浆液倾于平板玻璃上，用推杆涂成宽厚一致的涂层，大量生产时可用涂膜机涂膜。烘干后，根据主药配制量或取样分析主药含量后计算单剂量的面积，剪成单剂量小格。

（2）热塑制膜法：将药物细粉和成膜材料颗粒混均，热压成膜；或将热融的成膜材料在热融状态下加入药物细粉，使溶解或混合均匀，冷却成膜。

（3）复合制膜法：以不溶性的成膜材料（如EVA）为外膜，分别制成具有凹穴的下外膜带和上外膜带，另以水溶性的成膜材料（如PVA），用匀浆制膜法制成含药的内膜带，剪切后置于下外膜带的凹穴中，也可用易挥发性溶剂制成含药匀浆，定量注入到下外膜带的凹穴中，吹干后盖上上外膜带，热封即得。此法一般适用于缓释膜剂的制备。

3. 举例

毛果芸香碱眼用膜剂

处方：		
	硝酸（或盐酸）毛果芸香碱	15g
	PVA05－88	28g
	甘油	2g
	蒸馏水	30ml

制法：将 PVA05－88、甘油和蒸馏水搅拌膨胀后于 90℃水浴上加热使溶，趁热经 80 目筛网过滤，滤液放冷后加入硝酸（或盐酸）毛果芸香碱，搅拌使之溶解，然后在涂膜机上制成宽 10mm、厚 0.15mm 的药膜带，干燥后封闭于聚乙烯薄膜中。经含量测定后划痕分格（每格面积约 $10 \times 5mm^2$），每格内含主药 2.5mg（±10%），相当于含同样主药为 2% 的滴眼液 2～3 滴。最后用紫外灯灭菌 30min（正反面各 15min）即得。

本品用于治疗青光眼。由于采用水溶性 PVA 作成膜材料，药膜在眼结膜内能被泪液逐渐溶解，药液黏度大，不易流失，因此，能使药物在眼结膜囊中维持较久的高浓度，使药效明显持久，而优于滴眼液。

（三）质量检查

《中国药典》2010 年版附录制剂通则项下规定，膜剂应作重量差异项目检查（表 7－1）。检查法：除另有规定外，取供试品 20 片，精密称定总重量，求得平均重量，再分别精密称定各片的重量。每片重量与平均重量相比较，按表中的规定，超出重量差异限度的膜片不得多于 2 片，并不得有一片超出限度的 1 倍。凡进行含量均匀度检查的膜剂，一般不再进行重量差异检查。

表 7－1　膜剂的重量差异限度

平均重量	重量差异限度
0.02g 及 0.02g 以下	±15%
0.02g 以上至 0.2g	±10%
0.2g 以上	±7.5%

二、涂膜剂

涂膜剂（paints）系指药物溶解或分散于含成膜材料溶剂中涂搽患处后形成薄膜的外用液体制剂。用时涂布在患处，有机溶剂迅速挥发，形成薄膜保护患处，并缓慢释放药物起治疗作用。涂膜剂一般用于无渗出的损害性皮肤病等。

涂膜剂常用的成膜材料有聚乙烯醇、聚乙烯吡咯烷酮、乙基纤维素、聚乙烯醇缩甲乙醛等。增塑剂有甘油、丙二醇、邻苯二甲酸二丁酯等。溶剂为乙醇等。

涂膜剂的特点是制备工艺简单，不用裱褙材料，无需特殊的机械设备，使用方便。一般制法为：能溶于溶剂的药物，可直接加入溶解；如为中药，则应先制成乙醇或乙醇－丙酮提取液，再加入到基质溶液中去。

如复方鞣酸涂膜

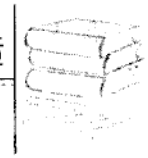
处方：鞣酸 50g　间苯二酚 50g　苯甲酸 30g　水杨酸 30g　苯酚 20g
聚乙烯醇 124　40g　甘油 100ml　纯化水 400ml　乙醇适量加至 1000ml

制法：取聚乙烯醇 124 加纯化水溶胀后，在水浴上加热使其完全溶解；另取鞣酸、间苯二酚、苯甲酸、水杨酸溶于适量乙醇中，加入苯酚、甘油，再添加乙醇使成 550ml，搅匀后缓缓加入聚乙烯醇液中，随加随搅拌，搅匀后滤过，再自滤器上加乙醇至全量，搅匀即得。

聚乙烯醇 124 具有良好成膜性能、柔韧性和脱膜性能，涂成膜后所含药物能缓慢释放，使药物作用持久，药膜对创面还有保护作用。本品成膜速度快，易洗脱，不污染衣服。本品有抑制真菌生长、止痒作用，用于脚癣、甲癣、体癣、股癣及神经性皮炎。

（黄囡）

第八章 注射剂与滴眼剂



第一节 概 述

一、注射剂的分类与特点

注射剂（injection）系指药物与适宜的溶剂或分散介质制成的供注入体内的溶液、乳状液或混悬液及供临用前配成溶液或混悬液的粉末或浓溶液的无菌制剂。

（一）注射剂的分类

按分散系统，注射剂可分为四种类型：

1. 溶液型注射剂 对于易溶于水而且在水溶液中稳定的药物，则制成水溶液型注射剂，如氯化钠注射液、葡萄糖注射液等。有些在水溶液中不稳定的药物，若溶于油，可制成油溶液型注射液，如黄体酮注射液。根据分子量的大小又可将其分为，低分子溶液型（如盐酸普鲁卡因注射液）和高分子溶液型（如右旋糖酐注射液）。

2. 乳剂型注射剂 水不溶性液体药物或油性液体药物，根据医疗需要可以制成乳剂型注射剂，例如静脉注射脂肪乳剂等。

3. 混悬型注射剂 水难溶性药物或注射后要求延长药效作用的药物，可制成水或油混悬液，如醋酸可的松注射液。这类注射剂一般仅供肌内注射。溶剂可以是水，也可以是油或其他非水溶剂。

4. 注射用无菌粉末 注射用无菌粉剂亦称粉针，系将供注射用的无菌粉末状药物装入安瓿或其他适宜容器中，临用前加入适当的溶剂（通常为灭菌注射用水）溶解或混悬而成的制剂，例如遇水不稳定的药物如青霉素 G－钠、门冬酰胺酶等的无菌粉末。注射用无菌粉末可用溶剂结晶法、喷雾干燥法和冷冻干燥法等制得。

（二）注射剂的特点

从吗啡制成第一个注射剂 100 多年来，注射剂已成为当前应用最广泛的剂型之一，因为它具有许多优点：

1. 药效迅速、剂量准确、作用可靠 药物的给药途径不经过消化系统和肝脏而直接注入人体组织或血管，不会受到消化液的破坏和食物的影响，所以剂量准确、吸收快、作用迅速。特别是静脉注射，不需经过吸收阶段，适用于抢救危重病人之用。如尼可刹米用于中枢性呼吸抑制、吗啡中毒及新生儿窒息的急救；氯磷定静脉注射用于解救有机磷农药中毒等。

2. 适用于不宜口服的药物 某些药物，如青霉素或胰岛素可被消化液破坏，庆大霉素口服不易吸收。所以这些药物只能制成注射剂，才能发挥应有的疗效。

3. 适用于不能口服给药的病人 如昏迷、肠梗阻、严重呕吐、不能吞咽或昏迷的患者，可以注射给药和补充营养。

4. 可以产生局部作用 局部麻醉药可以产生局部定位作用，此外某些注射剂还具有延长药效的作用，有些注射剂可以用于疾病诊断。如盐酸普鲁卡因与强的松用于封闭疗法。

5. 可以产生定向作用 脂质体或静脉乳剂注射后，在肝、肺、脾等器官药物分布较多，有定向作用。

但注射剂也存在一些缺点：

1. 使用不便 注射剂一般不能自己使用，应根据医嘱由技术熟练的人注射，以保证安全。

2. 注射疼痛 注射剂注射时引起疼痛，药液的刺激性也引起疼痛。

3. 安全性不及口服制剂 近年来注射剂的安全性问题虽然不太多，但中药注射剂的安全性却有上升，另外小儿肌注给药引起大腿四头肌萎缩等已引起人们的重视。

4. 制造过程复杂 要求一定的设备条件，所以生产费用较大，价格也较高。

二、注射剂的给药途径与质量要求

（一）注射剂的给药途径

根据医疗上的需要，注射剂的给药途径主要有静脉注射、脊椎腔注射、肌内注射、皮下注射和皮内注射等五种。给药途径不同，作用特点也不一样。常用的给药途径有：

1. 静脉注射（intravenous injection） 静脉注射分静脉推注和静脉滴注，前者用量小，一般5～50ml，后者用量大（除另有规定外，一般不小于100ml），多至数千毫升。静脉注射药效最快，常作急救、补充体液和供营养之用。静脉注射剂多为水溶液，非水溶液、混悬型注射液一般不能作静脉注射。药物经静脉注入后，作用不能中途终止，故对静脉注射剂的质量要求应特别严格。以确保使用安全。静脉输液与脑池内、硬膜外、椎管内用的注射液不得添加抑菌剂。除另有规定外，一次注射量超过15ml的注射液，不得添加抑菌剂。

2. 脊椎腔注射（intrathecal injection） 注射部位是脊椎四周蛛网膜下腔内，由于神经组织比较敏感，脊髓液循环较慢，易出现渗透压的紊乱，能很快引起头痛和呕吐，所以脊椎腔注射产品质量应严格控制，其渗透压应与脊椎液相等，pH应与脊髓液相当的水溶液，不得含有微粒等异物，注射量不超过10ml。

3. 肌内注射（intramuscular injection） 肌内注射一次剂量一般在1～5ml，除水溶液外，油溶液、混悬液、乳浊液均可作肌内注射。但刺激性太大的药物不宜肌内注射，以免引起局部刺激。

4. 皮下注射（subcutanneous injection） 注射于真皮和肌肉之间的软组织内，药物吸收速度较慢，注射剂量通常为1～2ml，皮下注射剂主要是水溶液，由于皮下感受器官较多，具有刺激性药物应尽量避免皮下注射。

5. 皮内注射（intracutaneous injection） 皮内注射系注于表皮和真皮之间，一次注射量在0.2ml以下，常用于过敏性试验或疾病诊断，如青霉素皮试液。

此外，尚有穴位注射、腹腔注射、关节腔注射等。近年来一些抗肿瘤药物采用动脉内注入，直接进入靶组织，提高了药物疗效。

（二）注射剂的质量要求

由于注射剂直接注入人体内部，所以必须确保注射剂质量，以确保用药安全，注射剂的质量要求有：

1. 无菌 注射剂成品中不应含有任何活的微生物。不管用何种方法制备，都必须达到《中国药典》无菌检查的要求。

2. 无热原 无热原是注射剂的重要质量指标，特别是用大量的，供静脉注射及脊椎腔注射的药物

制剂，均需进行热原检查，合格后方能使用。

3. 可见异物（澄明度） 注射剂要在规定条件下检查，不得有肉眼可见的混浊或异物。鉴于微粒引入人体所造成的危害，目前对可见异物的要求更严。具体内容参看本章质量检查部分。

4. 安全性 注射剂不能引起对组织刺激或发生毒性反应，特别是非水溶剂及一些附加剂，必须经过必要的动物实验，确保使用安全。

5. 渗透压 注射剂要有一定的渗透压，其渗透压要求与血浆的渗透压相等或接近。

6. pH 注射剂的 pH 值要求与血液相等或接近（血液 pH7.4），注射剂的 pH 值一般控制在 4～9 的范围内。

7. 稳定性 注射剂多系水溶液，而且从制造到使用需要经过一段时间，所以稳定性问题比其他剂型更突出，故要求注射剂具有必要的物理稳定性和化学稳定性，确保产品在贮存期内安全有效。

8. 降压物质 有些注射液，如复方氨基酸注射液，其降压物质必须符合规定，以保证用药安全。

9. 澄清度 澄清度是检查药品溶液的混浊程度，即浊度。具体见《中国药典》2010 年版二部附录Ⅸ B。

10. 不溶性微粒 微粒引入人体可能造成很大危害，可见异物检查只能检查大于 50μm 的微粒和异物，但是不可见的微粒和异物也能造成严重的后果，所以《中国药典》2010 年版二部附录Ⅸ C 对溶液型静脉用注射剂中的不溶微粒的大小和数量进行检查。

第二节 注射剂的溶剂与附加剂

一、注射用水

（一）制药用水、纯化水、注射用水和灭菌注射用水

《中国药典》2010 年版所收载的制药用水分为饮用水、纯化水、注射用水和灭菌注射用水。制药用水的原水通常为饮用水（天然水经净化处理所得的水）。

纯化水为饮用水经蒸馏法、离子交换法、反渗透法或其他适宜方法制得的制药用水，不含任何附加剂，其质量应符合《中国药典》纯化水项下的规定。纯化水可作为配制普通药物制剂用的溶剂或试验用水；可作为中药注射剂、中药滴眼剂等灭菌制剂所用饮片的提取溶剂；口服、外用制剂配制用溶剂；非灭菌制剂用器具的精洗用水。也可以作为非灭菌制剂所用饮片的提取溶剂。纯化水不得用于注射剂的配制与稀释。

注射用水为纯化水经蒸馏所得的水。应符合细菌内毒素试验要求。其质量应符合注射用水项下的规定。注射用水可作为注射剂、滴眼剂等的溶剂或稀释剂及容器的精洗。

灭菌注射用水为注射用水按照注射剂生产工艺制备所得。不含任何添加剂。主要用于注射用灭菌粉末的溶剂或注射液的稀释剂。其质量应符合注射用水项下的规定。灭菌注射用水灌装规格应该适应临床需要，避免大规格、多次使用造成的污染。

（二）注射用水的质量要求

注射用水的质量要求在《中国药典》2010 年版中有严格规定。除一般蒸馏水的检查项目如 pH 值、氨、氯化物、硫酸盐与钙盐、硝酸盐与亚硝酸盐、二氧化碳、易氧化物、不挥发物及重金属等均应符合规定外，还必须通过细菌内毒素（热原）检查和无菌检查。

（三）原水处理

原水的预处理是指采用适当的方法最大限度地除去天然水中不溶性杂质、可溶性盐类、微生物及热原等，以确保注射用水的质量。原水处理方法主要有离子交换法与电渗析法及反渗透法等，离子交换法制得的离子交换水主要供蒸馏法制备注射用水使用，也可用于洗瓶，但不得用来配制注射液，因其除热原还不彻底，有时带有乳光。电渗析法与反渗透法广泛用于原水预处理，供离子交换法使用，以减轻离子交换树脂的负担。尚有利用硅藻土、活性炭等物质的吸附性能的吸附过滤法及采用明矾、硫酸铝、三氯化铁等为凝聚剂的凝聚法来处理。

（四）蒸馏法制备注射用水

本法是制备注射用水最有效的方法。

1. 蒸馏水器 有多种式样规格可供选择。

（1）塔式蒸馏水器：过去应用较多的塔式蒸馏水器，生产能力不大。其基本结构主要包括蒸发锅、隔沫装置和冷凝器三部分。制备蒸馏水时，首先在蒸发锅内放入多半锅蒸馏水或去离子水，打开进气阀，由锅炉来的蒸气经蒸气选择器除去夹带的水珠，再经加热蛇管进行热交换然后喷入废气排出器中，此时不冷凝气、废气（二氧化碳、氨等）则从废气排出器内的小孔排出。而回气水则流回蒸发锅内，以补充蒸发锅中的水量，过量的水则由溢流管排出。蒸发锅内的单蒸馏水由于受蛇管加热继续蒸发并通过由挡板和中性玻璃组成的隔沫装置，蒸气通过此隔沫层时，沸腾的泡沫和大部分雾滴被这些障碍物挡住，流回蒸发锅内，蒸气继续上升，遇到拱形挡水罩，雾滴再一次被截留分离。为了加强冷却效果，冷凝器分二级，上升的蒸气先在塔顶的U型冷凝管内冷凝落入挡水罩上，并汇集到挡水罩周围的凹槽内流入第二冷凝器，继续冷却，最后成重蒸馏水。

（2）多效蒸馏水器：主要特点是耗能低、产量高、质量优，并有自动控制系统，是近年发展起来制备注射用水的重要设备。该机由5只圆柱形蒸馏塔和冷凝器及一些控制元件组成。在前四组塔的上半部装有盘管，互相串联起来，蒸馏时，进料水（去离子水）先进入冷凝器（也叫预热器），被由塔5进来蒸气预热，然后依次通过4级塔、3级塔和2级塔，最后进入1级塔，此时进料水温度达130℃或更高，在1级塔内，进料水在加热室受到高压蒸汽加热，一方面蒸汽本身被冷凝为回笼水，同时进料热水迅速被蒸发，蒸发的蒸汽即进入2级塔加热室，供2级塔热源，并在其底部冷凝为蒸馏水，而2级塔的进料水是由1级塔底部在压力作用下进入。同样的方法供给3级、4级和5级塔。由2级、3级、4级和5级塔生成的蒸馏水加上5级塔蒸气被第一、第二冷凝器冷凝后生成的蒸馏水，都汇集于蒸馏水收集器而成为蒸馏水。废气则自废气排出管排出，此种蒸馏水机出水温度80℃以上，有利于蒸馏水的保存。

（3）汽压式蒸馏水器 主要由自动进水器、热交换器、加热室、蒸发室、冷凝器及蒸汽压缩机等组成。也具有多效蒸馏器那些优点，但电能消耗较大。

2. 注射用水的收集和保存 接收蒸馏水时，初馏液应弃去一部分，检查合格后，方能收集，收集时应注意防止空气中灰尘及其他污物落入。最好采用带有无菌过滤装置的密闭收集系统。注射用水应在80℃以上保温、70℃以上保温循环存放、4℃以下的状态下存放。并在制备12小时内使用。

3. 注射用水的检查 在生产过程中一般检查几个主要项目，例如氯化物、重金属、pH、铝盐。热原一般定期检查。具体检查方法，参看《中国药典》2010年版。此外，还可配合比电阻测定，简单快速，使用方便。

总之，用蒸馏法制备注射用水，要按我国《药品生产管理规范》规定的要求生产，同时还必须注意蒸馏水器的构造、操作方法与工作环境的清洁卫生，制造与输送蒸馏水的管道应定期清洗、消毒。

要加强质量检查，及时发现问题，及时解。

二、注射用油

注射用油应无异臭，无酸败味。《中国药典》2010年版二部关于注射用大豆油的具体规定为：碘值为126～140；皂化值为188～195；酸值不大于0.1；过氧化物、不皂化物、碱性杂质、重金属、砷盐、脂肪酸组成和微生物限度等应符合要求。另外，还用芝麻油、茶油等。

酸值、碘值、皂化值是评定注射用油的重要指标。酸值说明油中游离脂肪酸的多少，酸值高质量差，也可以看出酸败的程度。碘值说明油中不饱和键的多少，碘值高，则不饱和键多，油易氧化，不适合注射用。皂化值表示油中游离脂肪酸和结合成酯的脂肪酸的总量多少，可看出油的种类和纯度。考虑到油脂氧化过程中，有生成过氧化物的可能性，故对注射用油中的过氧化物要加以控制。植物油是由各种脂肪酸的甘油酯所组成。在贮存时与空气、光线接触，时间较长往往发生的化学变化，产生特异的刺激性臭味、称为酸败。酸败的油脂产生低分子分解产物如醛类、酮类和低级脂肪酸。这样的油，就不可能符合注射用油的标准。注射用油应贮于避光密闭洁净容器中，避免日光、空气接触，还可考虑加入抗氧剂等。

三、其他注射用溶剂

对于不溶或难溶于水或在水溶液中不稳定的药物，常根据药物性质选用其他溶剂或复合溶剂。以增加药物溶解度、防止水解及增加稳定性。

1. 乙醇 适用于在水中溶解度小或不稳定，而在稀醇中稳定的药物。本品与水、甘油等可任意混合。毒性：对小白鼠的LD_{50}静脉注射为1.973g/kg，皮下注射为8.285g/kg。采用乙醇为注射用溶剂时浓度可高达50%，如氢化可的松注射液。可供肌内或静脉注射，但浓度超过10%肌内注射就有疼痛感。

2. 甘油 本品的黏度和刺激性均较大，不宜单独使用。与水或醇可任意混合。利用它对许多药物具有较大溶解性的特点，常与乙醇、丙二醇、水等混合应用。毒性：对小白鼠的LD_{50}皮下注射为10ml/kg，肌内注射6ml/kg，大白鼠静脉注射LD_{50}为5～6g/kg。常用浓度一般为1%～50%。

3. 丙二醇 即1，2－丙二醇，本品与水、乙醇、甘油相混溶，丙二醇的溶解范围较广，有一定的刺激性。能溶解多种挥发油。在注射剂中，本品在一般情况下稳定，但高温下（250℃以上）可被氧化，丙二醇已广泛用作注射用溶剂，其特点是溶解范围较广。可供肌肉、静脉等给药。采用丙二醇为溶剂的有地西泮注射液。毒性：小鼠腹腔注射的LD_{50}为9.7g/kg，皮下注射LD_{50}为18.5g/kg，静脉注射LD_{50}为5～8g/kg。常与水制成复合溶剂使用，常用浓度为1%～30%。

4. 聚乙二醇（Polyethylene glycols，PEG）聚乙二醇分子式可用$HO(CH_2CH_2O)_nH$表示，PEG300～400，可用作注射用溶剂，PEG400，相对密度1.125，黏度0.73cPa·s，无色略有微臭液体，能与水、乙醇相混合，化学性稳定，常作注射用溶剂。如塞替派注射液。毒性：PEG400小白鼠腹腔注射LD_{50}为4.2g/kg。大白鼠皮下注射PEG400，10ml/kg，未见持久的损害，结果与丙二醇相似。常用浓度为1%～50%。

5. 苯甲酸苄酯 本品不溶于水和甘油，能与乙醇（95%），脂肪油相混溶。为水不溶性溶剂。一些药物不溶于油而能溶于苯甲酸苄酯中，借此达到与油相混溶的目的。如二巯基丙醇油注射液，苯甲酸苄酯不仅作为助溶剂，而且能够增加二巯基丙醇的稳定性。

6. 二甲基乙酰胺（dimethylacetamide，DMA）本品为澄明的中性液体，能与水、乙醇任意混合，

极易溶于有机溶剂和矿物油中。毒性：对小白鼠腹腔注射 LD_{50} 的为 3.266g/kg，但连续使用时，应注意其慢性毒性。

四、注射剂的附加剂

为了提高注射剂的有效性、安全性与稳定性，注射剂中除主药外还可添加其他物质，这些物质统称为“附加剂”。常用的附加剂见表 8－1。

表 8－1　常用注射剂附加剂

附加剂	浓度范围（%）	附加剂	浓度范围（%）
增溶剂、润湿剂或乳化剂		螯合剂	
吐温 20	0.01～50	EDTA－2Na	0.01～0.05
吐温 40	0.01	抗氧剂：	
吐温 80（聚山梨酯 80）	0.01	亚硫酸钠	00.1～0.2
聚乙烯吡咯烷酮	0.2～1.0		
蛋黄卵磷脂	1.2	亚硫酸氢钠	0.1～0.2
卵磷脂	0.5～2.3	焦亚硫酸钠	00.1～0.2
脱氧胆酸钠	0.21	硫代硫酸钠	0.1
普郎尼克	0.2	硫脲	0.05～0.1
缓冲剂		抑菌剂	
醋酸，醋酸钠	0.22，0.8	三氯叔丁醇	0.25～0.5
枸橼酸、枸橼酸钠	0.5，4.0	苯甲醇	1～2
乳酸	0.1	羟苯丁酯、丙酯	0.015、0.01
酒石酸，酒石酸钠	0.65，1.2	苯酚	0.5～1.0
混悬剂		局麻剂	
甲基纤维素	0.03～1.05	盐酸普鲁卡因	1.0
羧甲基纤维素钠	0.01～0.75	利多卡因	0.5～1.0
明胶	2.0	渗透压调节剂	
		氯化钠	0.5～0.9
		葡萄糖	4～5

注射剂中经常使用的附加剂有增溶剂、润湿剂、抗氧剂、络合剂或乳化剂等。在注射剂中用的较多的是聚山梨酯－80，但用于静脉注射的只有卵磷脂、普郎尼克 F68，卵磷脂作为乳化剂用于静脉注射用脂肪乳剂中。缓冲剂的加入一方面是为了达到产品所需要的稳定 pH 值，同时也是某些药物溶解度所要求。助悬剂在混悬型注射剂中是不可缺少的，常用 0.5% 的羟甲基纤维素钠。常用的抗氧剂有亚硫酸钠、亚硫酸氢钠和焦亚硫酸钠等一般浓度为 0.1% ～0.2%。螯合剂的作用（详见第十章药物制剂稳定性）。注射剂可使用的抑菌剂有 0.5% 苯酚、0.3% 甲酚和 0.4% 三氯叔丁醇。抑菌剂只有在必要时加入，一般绝大多数注射剂均不需要加入抑菌剂，凡采用低温灭菌、滤过除菌或无菌操作法制备的注射液，多剂量装的注射液，应加入适宜的抑菌剂，以确保用药安全。但剂量超过 5ml 的注射液添加抑菌剂，必须特别慎重选择。供静脉或椎管用注射液，除特殊规定外，一般均不得加入抑菌剂。注射用附加剂应符合《中国药典》或药政部门颁布的标准要求，并有相应的质量标准。

第三节　热　　原

一、热原的概念

热原（pyrogens）从广义的概念说，是指微量即能引起恒温动物体温异常升高的物质的总称。是微生物的代谢产物。大多数细菌都能产生热原，致热能力最强的是革兰阴性杆菌所产生的热原，真菌甚至病毒也能产生热原。

含有热原的输液注入人体，大约半小时以后，就使人体产生发冷、寒战、体温升高、出汗、恶心呕吐等不良反应，有时体温可升至40℃，严重者出现昏迷、虚脱，甚至有生命危险。热原反应的温度变化曲线，因热原种类不同而有差异。一般先经过一个短的潜伏期后，温度略微上升，然后又略微下降，接着又很快上升，并出现一个高峰，根据这种现象而导致一个假设：即细菌性热原本身不引起发热反应。但热原使多形核白细胞及其他细胞释放一种内源性热原（endogenous pyrogen），虽然有人提出内源性热原可能是蛋白质或脂蛋白（lipoprotein）组成，但其确切组成尚未肯定，它作用于下丘脑体温调节中枢，可能引起5－羟色胺的释放而导致发热，热原的致热量因菌种而异，由于注射途径不同，引起发热反应的程度也有差异。

热原是微生物产生的一种内毒素，它存在于细菌的细胞膜和固体膜之间。内毒素是由磷脂、脂多糖和蛋白质所组成的复合物，其中脂多糖（lipopolysaccharide）是内毒素的主要成分，具有特别强的热原活性，因而大致可以认为内毒素＝热原＝脂多糖。脂多糖的化学组成因菌种不同而异。热原的分子量一般为1×10^6左右。

二、热原的性质

1. 耐热性　一般说来，热原在60℃加热1小时不受影响，100℃也不会发生热解，在180℃ 3～4小时，250℃ 30～45分钟或650℃ 1分钟可使热原彻底破坏。虽然已经发现某些热原具有热不稳定性，但在通常注射剂灭菌的条件下，往往不足以破坏热原，这点必须引起注意。

2. 滤过性　热原体积小，约在1～5μm之间，故一般滤器均可通过，即使微孔滤膜，也不能截留；但活性炭可以吸附热原。

3. 水溶性　热原能溶于水。

4. 不挥发性　热原本身不挥发，但在蒸馏时，往往可随水蒸气雾滴带入蒸馏水，故应设法防止。

5. 其他　热原能被强酸、强碱所破坏，也能被强氧化剂如高锰酸钾或过氧化氢所破坏，超声波也能破坏热原。

三、污染热原的途径

1. 从注射用水中带入　这是注射剂出现热原的主要原因。蒸馏器结构不合理，操作不当，注射用水贮藏时间过长都会污染热原。故应使用新鲜注射用水，最好随蒸随用。

2. 从原辅料中带入　容易滋长微生物的药物，如葡萄糖因贮存年久包装损坏常致污染热原。用生物方法制造的药品如右旋糖酐、水解蛋白或抗生素等常因热原未除尽而引起发热反应。

3. 从容器、用具、管道和设备等带入　因此在生产中对这些容器用具等物要认真处理洗涤干净，合格后方能使用。

4. 制备过程中的污染 制备过程中，由于室内卫生条件差，操作时间长，装置不密闭，均增加污染细菌的机会，而可能产生热原。

5. 从输液器带入 有时输液本身不含热原，但仍发现热原反应，这往往是由于输液器具如输液吊瓶污染所致。

四、热原的除去方法

1. 高温法 对于注射用的针筒或其他玻璃器皿，在洗涤干燥后，于250℃加热30分钟以上，可以破坏热原。

2. 酸碱法 玻璃容器、用具还可用重铬酸钾硫酸清洁液或稀氢氧化钠处理，可将热原破坏。

3. 吸附法 常用的吸附剂有活性炭，活性炭对热原有较强的吸附作用，同时有助滤脱色作用，所以在注射剂中使用较广。常用量为0.1%～0.5%。此外还可用活性炭与白陶土合用除去热原。

4. 超滤法 一般用3.0～15nm的超滤膜能除去热原。

5. 离子交换法 国内有用#301弱碱性阴离子交换树脂10%与#122弱酸性阳离子交换树脂8%成功地除去丙种胎盘球蛋白注射液中的热原。

6. 凝胶滤过法 国内有用二乙氨基乙基葡聚糖凝胶（分子筛）和交联葡聚糖100等除热原，凝胶可以再生，可反复使用。

7. 反渗透法 通过三醋酸纤维膜除去热原，是近几年发展起来的新方法。

第四节 溶解度与溶解速度

溶解是药剂学中制备溶液、溶液剂等的常用的操作之一，是将药物溶解于一定量的溶剂中形成均匀分散的澄明液体。在分散过程中，药物的溶解速度和溶解度是至关重要的。有些药物在溶剂中即使达到饱和浓度，也满足不了治疗所需的药物浓度，必须设法增加溶解度。如碘需加碘化钾助溶才能制成碘溶液。

一、溶解度及其影响因素

1. 溶解度 药物的溶解度（solubility）系指在一定温度（气体在一定压力）下，在一定量溶剂中溶解药物的最大量。《中国典药》2010年版关于溶解度有：极易溶解、易溶、溶解、略溶、微溶、极微溶解、几乎不溶或不溶等提法。这些概念仅表示药物大致溶解性能，至于准确的溶解度，一般以一份溶质（1g或1ml）溶于若干毫升溶剂中表示。

2. 影响溶解度的因素 药物溶解度受许多因素的影响。

（1）药物的极性：药物的极性取决于药物的结构，药物的极性与溶剂的极性相似者相溶，这是溶解的一般规律。除药物极性大小因素外，晶格引力的大小也影响药物的溶解度。如丁烯二酸的顺反两种异构体，由于晶格引力不同，两者的熔点不同、溶解度也相差很大。

（2）溶剂：药物在溶解过程中溶剂起重要作用。溶剂能使药物分子或离子间的引力降低，能使药物分子或离子溶剂化而溶解，溶剂的极性对药物的溶解影响很大。极性溶剂能切断盐类药物的离子结合，使药物离子与溶剂分子之间产生离子－偶极作用而溶剂化。极性药物与极性溶剂之间可形成永久偶极－永久偶极作用而溶剂化。极性比较弱的药物分子中有极性基团，能与水产生氢键结合而溶于水。非极性药物溶于非极性溶剂中，药物分子与溶剂分子之间形成诱导偶极－诱导偶极作用。半极性药物

能溶于非极性溶剂中，两者之间可形成永久偶极－诱导偶极作用。

（3）温度：温度对溶解度影响很大，溶解度与温度的关系如下：

$$\ln X = \frac{\Delta H_F}{R}\left(\frac{1}{T_F} - \frac{1}{T}\right) \qquad (8-1)$$

式中，X 为溶解度（摩尔分数），ΔH_F 为摩尔融解热，T_F 为药物熔点、T 为溶解时的温度，R 为气体常数。可见 $\ln X$ 与 $1/T$ 成正比。ΔH_F 为正，溶解度随温度升高而增加，ΔH_F 为负，溶解度随温度升高而降低。$T_F > T$ 时；ΔH_F 越小、T_F 越低，溶解度 X 越大。

（4）药物的晶型：药物可分为结晶型和无定形。结晶型药物因有晶格能的存在，与无定型药物溶解度差别很大。一种药物有多种结晶形式，称为多晶型。多晶型药物因晶格排列不同，晶格能也不同，致使溶解度有很大差别。稳定型药物溶解度小，不稳定型、亚稳定型溶解度大。如氯霉素棕榈酸酯有 A 型、B 型和无定型，B 型和无定型为有效型，溶解度大于 A 型。

（5）粒子大小：一般情况下溶解度与药物粒子大小关系不大，但当药物粒径处于微粉状态时，药物溶解度随粒径减小而增加。

（6）加入第三种物质：第三种物质是指除药物及溶剂以外的附加剂。助溶剂就是其中一种，能增加药物溶解度。在溶液中有相同离子共存时，由于同离子效应，也使药物的溶解度降低，如盐酸黄连素可因加入氯化钠而析出结晶。

二、增加药物溶解度的方法

1. 制成可溶性盐 难溶性弱酸和弱碱性药物，可制成盐而增加其溶解度。将含碱性基团的药物如生物碱，加酸制成盐类，以增加在水中溶解度。将酸性药物加碱制成盐增加水中溶解度。如乙酰水杨酸制成钙盐在水中溶解度增大，且比钠盐稳定。

2. 引入亲水基团 难溶性药物分子中引入亲水基团可增加在水中的溶解度。如维生素 K_3 不溶于水，分子中引入 $-SO_3HNa$ 则成为维生素 K_3 亚硫酸氢钠，可制成注射剂。

3. 加入助溶剂 难溶性药物加入助溶剂可因形成络合物、复合物等而增加溶解度。碘加碘化钾可形成络合物 KI_3，而增加碘在水中的溶解度。咖啡因在水中的溶解度为 1∶50，用苯甲酸钠助溶形成分子复合物苯甲酸钠咖啡因，水中溶解度增大。助溶剂可分为两大类；一类是有机酸及其钠盐，如苯甲酸钠、水杨酸钠等；另一类是酰胺化合物，如乌拉坦、尿素、烟酰胺等。有关研究表明，部分难溶性药物溶解度的增加与助溶剂的用量呈直线关系。有些药物这种规律不明显。使用助溶剂应注意：助溶剂用量较大时，应选择无生理活性的物质，助溶剂的用量应通过实验来确定。

4. 使用混合溶剂 混合溶剂是指能与水任意比例混合、与水分子能形成氢键结合并能增加它们的介电常数、能增加难溶性药物溶解度的那些溶剂。如乙醇、甘油、丙二醇、聚乙二醇等与水组成混合溶剂。如洋地黄毒苷可溶于水和乙醇的混合溶剂中。药物在混合溶剂中的溶解度，与混合溶剂的种类、混合溶剂中各溶剂的比例有关。药物在混合溶剂中的溶解度通常是各单一溶剂溶解度的相加平均值，但也有高于相加平均值的。在混合溶剂中各溶剂在某一比例时，药物的溶解度比在各单纯溶剂中溶度解出现极大值，这种现象称为潜溶（cosolvency），这种溶剂称为潜溶剂（cosolvent）。如苯巴比妥在 90% 乙醇中有最大溶解度。

5. 加入增溶剂 在水中加入表面活性剂，可增加难溶性药物溶解度，这种现象称为增溶（solubilization），加入的表面活性剂称为增溶剂，药剂学中常用添加增溶剂的方法增加难溶性药物的溶解度。许多药物如挥发油、脂溶性维生素、甾体激素类、生物碱、抗生素类等均可用此法增溶。每 1 克增溶

剂能增溶药物的克数称增溶量。影响增溶量的因素有：①增溶剂的种类　增溶剂的种类不同或同系物增溶剂的分子量不同而影响增溶效果，同系物的碳链愈长。其增溶量也愈大。对强极性或非极性药物，非离子型增溶剂的 HLB 值愈大，其增溶效果也愈好。但对于极性低的药物，结果恰好相反；②药物的性质　增溶剂的种类和浓度一定时，同系物药物的分子量愈大，增溶量愈小；③加入顺序　用聚山梨酯 80 或聚氧乙烯脂肪酸酯等为增溶剂时，对维生素 A 棕榈酸酯进行增溶试验证明，如将增溶剂先溶于水再加入药物，则药物几乎不溶；如先将药物与增溶剂混合，然后再加水稀释则能很好溶解；④增溶剂的用量　温度一定时加入足够量的增溶剂，可得到澄清溶液，稀释后仍然保持澄清。若配比不当则得不到澄清溶液，或在稀释时变为混浊。增溶剂的用量应通过实验确定。

三、溶解速度及其影响因素

溶解速度是指单位时间内溶解药物的量。一般用单位时间内溶液浓度增加量表示。有些药物虽然有较大的溶解度，但要达到溶解平衡的时间却很长。所以研究药物的溶解速度对加快制剂的调制速度，提高机体对药物的吸收和药效有密切关系。固体药物的溶解是一个溶解扩散过程，符合 Noyes – Whitney 方程。

$$\frac{dC}{dt}=\frac{DS}{h}(C_S-C) \tag{8-2}$$

式中，D 为药物的扩散系数；S 为药物的溶出表面积；h 为扩散层厚度；C_S 为药物的溶解度；C 为溶液主体中药物的浓度。根据这一方程式，温度、搅拌和粉碎度等都会影响药物的溶解速度。温度升高不但可增加物药的溶解度，而且会加快药物分子从扩散层向溶液中扩散的速度，因而使溶解速度增加。但对热不稳定的药物，加热温度不宜过高。搅拌可减小扩散层的厚度，减小药物分子从扩散层向溶液中扩散的距离，增加药物向溶液中扩散的量，使溶解速度增加。将药物粉碎后分散度增大，能明显增加固体药物的总表面积，增加药物与溶剂的接触面积使溶解速度增加。

第五节　滤　　过

一、概　述

滤过系指使固液混合物通过多孔性介质，使固体沉积或截留在多孔性介质上，而使液体通过，从而达到固 – 液分离的操作。通常，多孔性介质称滤过介质或滤材，截留于滤过介质上的固体称为滤饼，通过滤过介质的液体称为滤液。滤过的目的视需要而定，若有效成分可溶于溶剂形成溶液，则滤除溶液中不溶性固体杂质，获取含有可溶性成分的澄清液体，如注射剂、某些浸出制剂的滤过等；若有效成分为固体的沉淀物或结晶，则滤过后取其被截留的固体，如重结晶等。

二、滤过机理与影响因素

1. 滤过机理　根据固体粒子在滤材中被截留的方式不同，将滤过过程分类为介质滤过和滤饼滤过。

（1）介质滤过：系指药液通过滤过介质时固体粒子被滤过介质截留而达到固液分离的操作。介质滤过的滤过机理有：①表面（筛析）截留作用：固体粒子的粒径大于滤过介质的孔径，粒子被截留在滤过介质表面，滤过介质起了一种筛网的作用。常用的筛析作用的介质有微孔滤膜、超滤膜和反渗透

膜等，因此这种滤过也称膜滤过或表面滤过。如果要求绝对不许有大于某一尺寸的微粒通过，则必须采用介质滤过；②深层截留作用：分离过程发生在介质的“内部”，粒径小于滤过介质孔径的固体粒子在滤过过程中进入到介质的一定深度，并被截留在介质的深层而分离的作用。当固体粒子通过滤过介质内部的弯弯曲曲的不规则孔道时可能是由于惯性、重力、扩散等作用而沉积在空隙内部搭接形成所谓“架桥”或滤渣层，也可能由于静电力或范德华力而被吸附于孔隙内部。如砂滤棒、垂熔玻璃漏斗、多孔陶瓷、石棉滤过板等遵循深层截留作用机理，这种滤过称深层滤过。

膜滤过和深层滤过的滤过速度与阻力主要由滤过介质所控制，如果药液中固体粒子含量少于0.1%时属于介质滤过。这种情况多数以收集澄清的滤液为主要目的进行滤过，如注射液的滤过，除菌滤过等。

（2）滤饼滤过：固体粒子聚集在滤过介质表面之上，滤过的拦截作用主要由所沉积的滤饼起作用，这种滤过叫滤饼滤过。若药液中固体含量大于1%时，由于滤过介质的架桥作用，滤过开始时在滤过介质上形成初始滤饼层，在继续过滤过程中，逐渐增厚的滤饼层起拦截颗粒的作用。滤过的速度和阻力主要受滤饼的影响，如药材浸出液的滤过属于滤饼滤过。

2. 滤过的影响因素 由于过滤器孔径不可能完全一致，滤过开始时，较大的滤孔可能使部分细小团体颗粒通过，因此初滤液常常不澄清。随着滤过的进行，固体颗粒沉积在滤材表面和深层，由于架桥作用而形成致密的滤渣层，液体由间隙滤过。将滤渣层中的间隙假定为均匀的毛细管束，那么液体的流动遵循 Poiseuile 公式。

$$V = \frac{P\pi r^4 t}{8\eta l} \tag{8-3}$$

式中，V 表示液体的滤过容量，P 表示滤过时的操作压力（或滤床面上下压差），r 表示毛细管半径，l 表示滤层厚度，η 为滤液黏度，t 为滤过时间。显而易见，滤过的影响因素可归纳为：①操作压力越大则滤速越快，因此常采用加压或减压滤过法，但压力过大时或滤过时间过长，小微粒有可能漏下；②滤液的黏度越大，则过滤速度越慢，由于液体的黏度随温度的升高而降低，为此常采用趁热滤过；③滤材中毛细管半径对滤过的影响很大，毛细管越细，阻力越大，不易滤过，特别是软而易变形的滤渣层容易堵塞滤材的毛细孔，常用活性炭打底，增加孔径，减少阻力；④滤速与滤层厚度成反比，故沉积滤饼的量越多，则阻力越大，滤速越慢，常采用预滤过，以减少滤渣厚度。

为了提高滤过效率，以防止孔隙被堵塞，保持一定孔（空）隙率，减少阻力，可使用助滤剂，助滤剂是一种特殊形式的滤过介质，具有多孔性、不可压缩性，在其表面可形成微细的表面沉淀物，阻止沉淀物接触和堵塞滤过介质，从而起到助滤的作用。常用的助滤剂有纸浆、硅藻土、滑石粉、活性炭等。加入助滤剂的方法有两种：①先在滤材上铺一层助滤剂，然后开始滤过；②将助滤剂混入待滤过液中，搅拌均匀，可使部分胶体被破坏，滤过过程中形成一层较疏松的滤饼，使滤液易于通过并滤清。

三、滤　器

凡能使悬浮液中的液体通过又将其中固体颗粒截留以达到固液分离目的的多孔物质都可作滤过介质，它是各种滤器的关键组成部分，因此滤过介质的选用直接影响滤器的生产能力及滤过效果。粗滤时常用的滤过介质有滤纸、棉、绸布、尼龙布、涤纶布等。精滤时常用的滤过介质有垂熔玻璃、砂滤棒、石棉板、微孔滤膜等。下面介绍常用滤器及其性能，以便合理选用。

1. 砂滤棒 国内主要产品有二种。一种是苏州产的硅藻土滤棒（简称苏州滤棒），主要成分为

SiO_2。根据自然滴滤速度分三种规格，即粗号、中号、细号，其速度依次为500ml/min以上，500～300ml/min，300ml/min以下。此种滤器质地较松散，一般使用于黏度高，浓度较大滤液的滤过。另一种是唐山生产的多孔素瓷滤棒（简称唐山滤棒）系白陶土烧结而成，此种滤器质地致密，滤速慢，特别适用于低黏度液体的滤过。

砂滤棒易于脱砂，对药液吸附性强，吸留药液多，难于清洗，且有改变药液pH值的情况。本品价廉易得，滤速快，适用于大生产粗滤之用。砂滤棒使用后要进行处理。

2. 垂熔玻璃滤器 这种滤器系用硬质玻璃细粉烧结而成。通常有垂熔玻璃漏斗、垂熔玻璃滤球和垂熔玻璃滤棒三种。规格有1～6号，由于厂家不同，代号不同。现以最常用的上海玻璃厂，长春玻璃厂的产品为例说明其规格，如表8－2示。垂熔玻璃滤器在注射剂生产中常作精滤或膜滤前的预滤。型号的选择，以上海玻璃厂为例，3号多用于常压滤过，4号可用于减压或加压滤过，6号作无菌滤过。

垂熔玻璃滤器的特点是：①化学稳定性，除强碱与氢氟酸外几乎不受化学药品的腐蚀，对药液的pH值无影响，②滤过时无介质脱落，对药物无吸附作用，③易于清洗，可以热压灭菌。清洗时先用水抽洗，并以1%～2%硝酸钠硫酸浸泡处理。缺点是：价格较贵，脆而易破，操作压力不能超过98kPa。

表8－2 垂熔玻璃滤器规格表

上海玻璃厂		长春玻璃厂	
滤板号	游板孔径大小（μm）	滤板号	游板孔径大小（μm）
1	180～120	G1	20～30
2	40～80	G2	10～15
3	15～40	G3	4.5～9
4	5～15	G4	3～4
5	2～5	G5	1.5～2.5
6	2以下	G6	1.5以下

3. 微孔滤膜滤器 微孔滤膜是用高分子材料制成的薄膜滤过介质。在薄膜上分布有大量的穿透性微孔，孔径从0.025～14μm，分成多种规格。微孔滤膜的特点是：①孔径小而均匀、截留能力强，不受流体流速、压力的影响，②质地轻而薄（0.1～0.155mm）而且空隙率大，滤速快，与同样截留指标的其它滤过介质相比，滤速快40倍，③滤膜是一个连续的整体，滤过时无介质脱落，④不影响药液的pH值，⑤滤膜吸附性小，不滞留药液，⑥滤膜用后弃去，药液之间不会产生交叉污染。由于微孔滤膜的滤过精度高，广泛应用于注射剂生产中。主要缺点是：易于堵塞，有些纤维素类滤膜稳定性不理想。

为了保证微孔滤膜的质量，对制好的膜进行必要的质量检查，通常主要测定孔径大小、孔径分布、流速等。孔径大小一般用气泡点法，每种滤膜都有特定的气泡点，它是滤膜孔隙度额定值的函数，是推动空气通过被液体饱和的膜滤器所需的压力。在未达到此压力之前，滤孔仍滞留着液体，当压力不断增加达到克服滤膜上较大孔中液体的表面张力时，则液体就从孔中排出，使气泡出来，这个压力值就是气泡点．通过实验测定气泡点，可以算出薄膜孔径的大小。我国《药品生产质量管理规范》规定微孔滤膜使用前后均要进行气泡点试验。

（1）微孔滤膜的种类：①醋酸纤维素膜：适用于无菌滤过，检验分析测定，如滤过低分子量的醇类、水溶液、酒类、油类等；②硝酸纤维素膜：适用于水溶液、空气、油类、酒类除去微粒和细菌。不耐酸碱，溶于有机溶剂，可以在120℃、30分钟热压灭菌；③醋酸纤维与硝酸纤维混合酯膜：性质

与硝酸纤维素膜类同，但实验表明，可适用于 pH 值 3～10 范围，10%～20% 的乙醇，50% 的甘油，30%～50% 的丙二醇，而 2% 聚山梨酯 80 对膜有显著影响；④聚酰胺（尼龙）膜：适用于滤过弱酸、稀酸、碱类和普通溶剂，如丙酮、二氯甲烷、醋酸乙酯的滤过；⑤聚四氟乙烯膜：用于滤过酸性、碱性、有机溶剂，可耐 260℃ 高温；⑥耐溶剂专用微孔膜：除 100% 乙醇、甲酸乙酯、二氯乙烷、酮类外，有耐溶剂性。可作为酸性、碱性溶液，一般溶液的滤过；⑦聚偏氟乙烯膜（PVDF）：滤过精度 0.22～5.0μm，具有耐氧化性和耐热的性能，适用 pH 值为 1～12。A 型，一般型 <50℃（压差 0.3MPa），高温型 <80℃（压差 0.2MPa），B 型，<90℃（压差 0.2MPa）；⑧其它还有聚碳酸酯膜、聚砜膜、聚氯乙烯膜、聚乙烯醇醛、聚丙烯膜等多种滤膜等。

（2）微孔滤膜滤器：微孔滤膜的孔径小，滤过时必须加较大压力，因此微孔滤膜滤器要求密封性好，防止滤过时漏气或漏液；滤膜的质地很薄，应有足够空隙率的支撑板；而支撑板能耐受灭菌而不与薄膜黏连，质地牢固可耐受一定压力。如单层板式微孔薄膜滤器，其大小有 ϕ90、ϕ142、ϕ293mm。滤器器材有聚乙烯、聚碳酸酯、不锈钢、聚四氟乙烯等。微孔滤膜滤器的安装方式有两种，即圆盘形膜滤器（单层板式压滤器）和圆筒形膜滤器。

圆盘形膜滤器，由底盘、底盘圆圈、多孔筛板（支撑板）、微孔滤膜、板盖垫圈及板盖等部件所组成。滤膜安放时，反面朝向被滤过液体，有利于防止膜的堵塞。安装前，滤膜应放在注射用水中浸渍润湿 12 小时（70℃）以上。安装时，滤膜上还可以加 2～3 层滤纸，以提高滤过效果。圆筒形膜滤器由一根或多根微孔滤过管组成，将滤过管密封在耐压滤过筒内制成。此种过滤器面积大，适于大量生产。

（3）微孔滤膜在医药方面的应用：①用于需要热压灭菌的水针剂、大输液的生产中，滤除药液中污染的少量微粒，提高药剂的澄明度合格率。使用时将膜滤膜串联在常规滤器后作为终端的滤过用，如葡萄糖大输液、维生素 C 注射液等。②用于对热敏药物除菌滤过，如胰岛素、辅酶 A、血清蛋白、丙种蛋白等。可作除菌滤过用的孔径为 0.22μm。③微孔滤膜针头滤器用于静脉注射，防止细菌和微粒注入人体内产生的不良反应。

4. 板框压滤机 板框压滤机，由多个滤板和滤框交替排列组成，滤框的作用为积集滤渣和承挂滤布，滤板表面制成各种凸凹形，以支撑滤布和有利于滤液的排除。常用于滤过黏性，颗粒较大的浸出液。此滤器滤过面积大，截流固体多，经济耐用，滤材可以任意选择，适于大生产，主要缺点是清洁较麻烦。

5. 压滤器 可用加压或减压的方法将滤液压入滤器内，通过包有滤布或滤纸的多孔性空心圆柱滤过。固体留于外层，滤液自上端压出。下端进口处可接洗液，滤完后即将洗液压入进行冲洗。将多孔空心圆柱换成陶瓷质的砂滤棒也可使用。这种滤器使用方便，操作简单。缺点是滤过表面积小，滤过效率不太高。

第六节 注射剂的制备

注射剂生产过程包括原辅料的准备、配制、灌封、灭菌、质量检查、包装等步骤。注射剂生产工艺流程见图 8－1。总流程图由四部分组成，其中环境区域划分为控制区与洁净区，但对可灭菌产品洁净区可划为控制区。各区的具体要求见 GMP 注射剂车间设计。

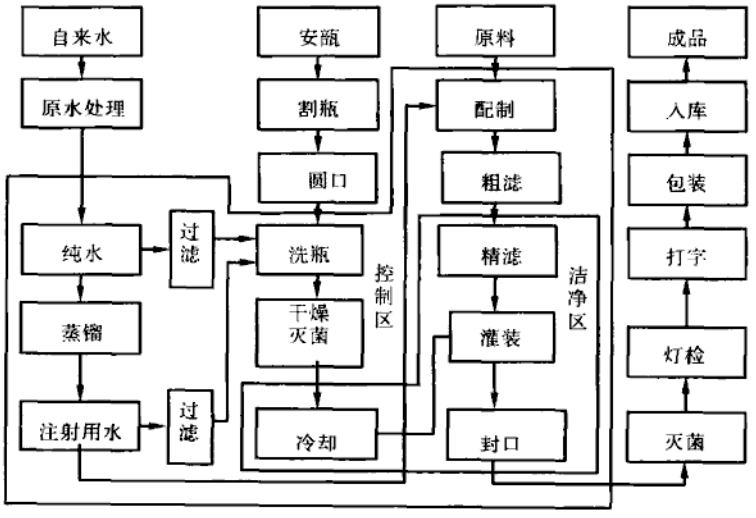


图 8－1　注射剂生产工艺流程与环境区域划分

一、注射剂的容器和处理方法

（一）注射剂容器的种类和式样

注射剂的容器是由硬质中性玻璃制成的安瓿或其他式样的容器（如青霉素小瓶、输液瓶等）。由于塑料工业的发展，注射剂的包装也有采用塑料容器的。为了减少污染，可使用塑料的一次性的注射器。

安瓿的式样目前采用有颈安瓶与粉末安瓿两种，其容积通常为 1、2、5、10、20ml 几种规格，此外还有曲颈安瓿。安瓿多为无色，琥珀色安瓿可滤除紫外线，适用于对光敏感的药物，但琥珀色安瓿玻璃的颜色主要是由于氧化铁的存在。痕迹量的氧化铁有可能被浸提而进入产品中，如果产品中含有的成分能被铁离子催化，则不能使用琥珀色玻璃容器，所以这种颜色的容器，现在应用不多。

粉末安瓿系供分装注射用粉末或结晶性药物之用。故瓶的口颈粗或带喇叭口，便于将药物装入，这种瓶的瓶身与颈同粗，在颈与身的连接处吹有沟槽，以便临用时锯开，灌入溶剂溶解后使用。此种安瓿使用不便。近年来开发一种可同时盛装粉末与溶剂的注射容器，容器分两隔室，下面隔室装无菌药物粉末，上面隔室盛溶剂，中间用特制的隔膜分开，用时将顶上的塞子压下，使隔膜打开，溶液流入下隔室，将药物溶解后使用，这种注射用容器，特别适用于一些在溶液中不稳定的药物。

目前国内使用易折安瓿，即在安瓿上有一环或刻痕，用时不用挫刀就很易折断，损坏率低，使用方便。此种安瓿又称刻痕色点曲颈易折安须。

（二）安瓿的质量要求与注射剂稳定性的关系

安瓿用来灌装各种性质不同的注射剂，不仅在制造过程中需经高温灭菌，并且要在各种不同的环境下长期贮藏。因此，药液与玻璃表面在长期接触过程中能互相影响，往往使注射剂发生变质的现象。如 pH 值改变、沉淀、变色等。

若玻璃容器含有过多的游离碱将增高注射液的 pH 值，可使酒石酸锑钾、胰岛素、肾上腺素、生物碱盐等对 pH 敏感的药物变质，如酒石酸锑钾由于 pH 升高而分解产生三氧化二锑沉淀，使产品毒性

增加。玻璃容器若不耐水腐蚀，则在盛装注射用水有时产生“脱片”现象。不耐碱或不耐侵蚀的容器，在装入磺胺嘧啶钠等碱性较大的碳酸氢钠、乳酸钠、氯化钙等的注射液时往往灭菌后或长期贮存时发生“小白点”、“脱片”甚至产生混浊现象。如耐热性能差则在熔封或加热灭菌后往往发生爆裂、漏气等现象。玻璃安瓿的清洁度不良，特别是黏着于瓶壁的麻点或玻屑等不易洗净，而在灌封及热压灭菌后往往脱落而成废品。此外，外形规格差别大的安瓿，不利于机械自动化生产，如颈丝粗细相差过大，在灌封机上灌封时就会产生玻屑或封口不严产生毛细孔或出现爆头现象。

综上所述，玻璃容器应达到下面的要求：①安瓿玻璃应无色透明，以便于检查澄明度、杂质以及变质情况；②应具有低的膨胀系数、优良的耐热性，以耐受洗涤和灭菌过程中所产生的热冲击，使之在生产过程中不易冷爆破裂；③要有足够的物理强度以耐受当热压灭菌时所产生较高的压力差，并避免在生产、装运和保存过程中所造成的破损；④应具有高度的化学稳定性，不改变溶液的 pH，不易被注射液所侵蚀；⑤熔点较低，易于熔封；⑥不得有气泡、麻点及砂粒等。

（三）安瓿的检查

为了保证注射剂质量，安瓿要经过一系列检查。一般必须通过物理和化学检查。物理检查：主要检查安瓿外观、尺寸、应力、清洁度、热稳定性等，具体要求及检查方法，可参照中华人民共和国国家标准（安瓿）。化学检查：玻璃容器的耐酸性、耐碱性检查和中性检查，可按有关规定的方法进行。装药试验：必要时特别当安瓿材料变更时，理化性能检查虽合格，尚需作装药试验，证明无影响方能应用。

（四）安瓿的切割与圆口

以前生产多使用双联安瓿，需先经切割，使安瓿颈有一定的长度，便于灌药与包装。手工切割适于小量生产，采用安瓿切割板，按规定长度调好砂石和档板之间的距离，采用半拉半揿动作折断瓶颈。所割安瓿，瓶口整齐、无缺口、裂口、双线、长短符合要求。切口不好，玻璃屑掉进安瓿，增加洗涤困难，影响澄明度。故要保持砂石锐利、台面清洁，割好后及时盖好，以防灰尘落入；安瓶割口后，颈口截面粗糙，留有细小玻屑，在相互碰撞及洗涤时容易落入安瓶内，因此需要圆口。圆口系利用强烈火焰喷烘颈口截面，使熔融光滑。圆口完毕后拍出安瓿内的玻屑，贮存时不得重压。

目前国内主要使用单联易折安瓿或称刻痕色点曲颈易折安瓿，生产安瓿时已将瓶口处理好，勿需切割与圆口，可直接洗涤。

（五）安瓿的洗涤

一般质量好的安瓿可直接洗涤，但质量差的安瓿需要先灌瓶蒸煮，进行热处理。一般使用离子交换水，质量较差的安瓿需用 0.1% 的盐酸或 5% 醋酸水溶液，灌满后，以 100℃30 分钟热处理。目的是使瓶内灰尘和附着的砂粒等杂质经加热浸泡后落入水中，容易洗涤干净，同时也是一种化学处理，让玻璃表面的硅酸盐水解，微量的游离碱和金属离子等溶解，使安瓿的化学稳定性提高。安瓿的洗涤方法有甩水洗涤法和加压喷射气水洗涤法两种。

1. 甩水洗涤法 甩水洗涤法将安瓿经灌水机灌满滤净的水，再用甩水机将水甩出，如此反复三次，以达到清洗的目的。此法洗涤安瓿清洁度一般可达到要求，生产效率高、劳动强度低，符合大生产需要。但洗涤质量不如加压喷射气水洗涤法好，一般适用于 5ml 以下的安瓿。

2. 加压喷射气水洗涤法 加压喷射气水洗涤法是目前生产上认为有效的洗瓶方法，特别适用于大安瓿的洗涤，它是利用已滤过的蒸馏水与已滤过的压缩空气由针头喷入安瓿内交替喷射洗涤。压缩空气的压力一般 294.2～392.3kPa（3～4kg/cm^2），冲洗顺序为气－水－气－水－气－水，一般 4～8 次。

此种方法洗涤水和空气的滤过是关键问题，特别是空气的滤过。因为压缩空气中有润滑油雾及尘埃，不易除去，滤的不净反而污染安瓿，以致出现所谓“油瓶”。压缩空气先经冷却，然后经贮气筒，使压力平衡，再经过焦炭（或木炭）发泡沫塑料、砂棒等滤过，使空气净化。洗涤水和空气也可用微孔滤膜滤过。近年来国内有采用无润滑空气压缩机，此种压缩机出来的空气含油雾较少，滤过系统可以简化。最后一次洗涤用水，应用通过微孔滤膜精滤的注射用水。

（六）安瓿的干燥和灭菌

安瓿洗涤后，一般要在烘箱内用 120～140℃温度干燥。盛装无菌操作或低温灭菌的安瓿则须用 180℃干热灭菌 1.5 小时。大量生产，多采用由红外线发射装置与安瓶自动传送装置两部分组成的隧道式烘箱，隧道内平均温度 200℃左右，有利于安瓿连续化生产。采用适当的辐射原件组成的远红外干燥装置，温度可达 250～350℃，一般 350℃经 5 分钟，能达到安瓿灭菌的目的。为了防止污染，还有一种电热红外线隧道式自动干燥灭菌机，并附有局部层流装置，安瓿在连续的层流洁净空气的保护下，经过 350℃的高温，很快就完成了干热灭菌，而且安瓿极为洁净。灭菌好的空安瓿存放柜应有净化空气保护，安瓿存放时间不应超过 24 小时。

二、注射液的配制与滤过

（一）注射液的配制

1. 原辅料的质量要求与投料计算 供注射用的原料药，必须符合《中国药典》2010 年版所规定的各项检查与含量限度。注射用原辅料，生产前还需作小样试制，检验合格后方能使用。有时甚至同一药厂的原料，由于批号不同，制成注射液的质量优劣就不同。所以小样试制是大生产前的必要步骤，否则将使生产造成重大损失。

在配制前，应先将原料按处方规定计算其用量，如果注射剂在灭菌后含量有下降时，应酌情增加投料量。在称量计算时，如原料含有结晶水应注意换算，在计算处方时应将附加剂的用量一起算出，然后分别准确称量。称量时应两人核对。

2. 配制用具的选择与处理 大量生产用夹层配液锅，同时应装配轻便式搅拌器，夹层锅可以通蒸汽加热也可通冷水冷却。此外还可用不锈钢配液缸、搪瓷桶等容器。

3. 配制方法 配液方式有两种，一种是将原料加入所需的溶剂中一次配成所需的浓度即所谓稀配法，原料质量好的可用此法。另外还有全部原料药物加入部分溶剂中配成浓溶液，加热滤过，必要时也可冷藏后再滤过，然后稀释至所需浓度，此法叫浓配法，溶解度小的杂质在浓配时可以滤过除去。配制所用注射用水其贮存时间不得超过 12 小时。

根据医疗需要，常需配制一些剧毒药品注射液，配制时要特别细心，有些仪器宜分开使用，以免交叉污染。对于不易滤清的药液可加 0.01%～0.5% 的针用活性炭或通过铺有炭层的布氏漏斗。也可加入纸浆或纸浆混炭滤过，效果较好。但使用活性炭时要注意其对药物的吸附作用，特别对小剂量药物如生物碱盐等的吸附，要通过加炭前后药物含量的变化，确定能否使用，活性炭在酸性溶液中吸附作用较强，在碱性溶液中有时出现“胶溶”或脱吸附作用，反使溶液中的杂质增加，故活性炭最好用酸处理并活化后使用，药液配好后，要进行半成品的测定，一般主要包括 pH，含量等项，合格后才能滤过灌封。

配制油性注射液一般先将注射用油在 150～160℃，1～2 小时灭菌，冷却后进行配制。

（二）注射液的滤过

1. 滤过机理及影响滤过的因素 详见本章第五节。

2. 滤器的种类与选择 常用滤器有垂熔玻璃滤器、砂滤棒、板框压滤器、膜滤器等多种。由于各种滤器用途不完全相同，故须了解它们的性能，合理选用，才能达到理想的滤过效果。详见本章第五节。

3. 滤过装置 注射剂的滤过通常有高位静压滤过，减压滤过及加压滤过等方法，具体装置有以下几种：

（1）高位静压滤过装置：此种装置适用于生产量不大、缺乏加压或减压设备的情况，特别在有楼房时，药液在楼上配制，通过管道滤过到楼下进行灌封。此法压力稳定，质量好，但滤速稍慢。

（2）减压滤过装置：此法适应于各种滤器，设备要求简单，但压力不够稳定，操作不当，易使滤层松动，影响质量。一般可采用先经滤棒和垂熔玻璃滤球预滤，再经膜滤器精滤，此装置可以进行连续滤过，整个系统都处在密闭状态，药液不易污染。但进入系统中的空气必须经过滤过。

（3）加压滤过装置：加压滤过多用于药厂大量生产，压力稳定，滤速快、质量好、产量高。由于全部装置保持正压，如果滤过时中途停顿，对滤层影响也较小，同时外界空气不易漏入滤过。但此法需要离心泵和压滤器等耐压设备，适于配液、滤过及灌封工序在同一平面的情况。无菌滤过宜采用此法，有利于防止污染。我国《药品生产质量管理规范》已将滤膜使用前后作严密性检查列入有关规定。

此外，还可根据灌注速度的需要，在贮液缓冲瓶下安装一个自动控制系统。在有楼房的情况，往往先在楼上用加压滤器进行预滤后，将滤液盛装在贮液缸中，再以高位静压通过微孔薄膜滤器精滤，取得了满意的效果。总之滤过装置应因地制宜，保证质量。

三、注射液的灌封

灌封包括灌注药液和封口两步，灌封应在同一室内进行。灌注后立即封口，以免污染。灌封室是灭菌制剂制备的关键地区，其环境要严格控制，达到尽可能高的洁净度（例如100级），具体要求参看注射剂室的设计。

药液灌封要求做到剂量准确，药液不沾瓶，不受污染。注入容器的量要比标示量稍多，以抵偿在给药时由于瓶壁黏附和注射器及针头的吸留而造成的损失，保证用药剂量。易流动液体可增加少些，黏稠性液宜增加多点，注射剂增加装量表可在《中国药典》2010年版二部附录中查到。为使灌注容量准确，在每次灌注以前，必须用精确的小量筒校正注射器的吸取量，然后试灌若干支安瓿，合乎规定时再行灌注。

安瓿封口要严密不漏气，颈端圆整光滑，无尖头和小泡。封口方法分拉封和顶封两种。由于拉封封口严密，不会象顶封那样易出现毛细孔，故目前规定用拉封。粉末安瓿或具有广口的其他类型安瓿，都必须拉封，灌封操作分手工灌封和机械灌封。

（一）灌封

灌装可分为手工灌封和机械灌封，药厂多采用机械灌封，机械灌封主要由灌封机来完成，现将我国使用较多的安瓿自动灌封机简单介绍如下。灌封机上的灌注药液由四个动作协调进行：①移动齿档送安瓿；②灌注针头下降；③灌注药液入安瓿；④灌注针头上升后安瓿离开同时灌注器吸入药液。四个动作顺序进行，而且必须协调，这主要通过主轴上的侧凸轮和灌注凸轮来实现的。药液容量调节，是由容量调节螺旋上下移动而完成的。灌液部分还有自动止灌装置，自动止灌器的作用是防止在机器运转过程中，遇到个别缺瓶或安瓿用完尚未关车的情况下，不使药液注出而污损机器和浪费。灌封中可能出现的问题主要有：剂量不准确、封口不严、出现大头（鼓泡）、瘪头、焦头等。焦头是经常遇

到的问题，产生焦头的原因有：灌药时给药太急，溅起药液在安瓿壁上，封口时形成炭化点；针头往安瓶里注药后，针头不能立即缩水回药，尖端还带有药液水珠，也会产生焦头；针头安装不正，尤其安瓿往往粗细不匀，给药时药液沾瓶；压药与针头打药的行程配合不好，造成针头刚进瓶口就注药或针头临出瓶口时才注完药液；或者是针头升降轴不够润滑，针头起落迟缓等等，也会造成焦头。应分析原因，加以解决。

（二）通气问题

某些不稳定产品，安瓿内要通入惰性气体以置换安瓿中的空气，常用的有氮气和二氧化碳，高纯度的氮可不经处理，纯度差的氮气可先通过缓冲瓶，然后经硫酸、碱性焦性没食子酸、1%的高锰酸钾溶液处理。二氧化碳可用装有浓硫酸、硫酸铜溶液、1%的高锰酸钾溶液与50%甘油溶液的洗气瓶处理。通气时安瓿先通气，再灌注药液，最后又通气。通气效果，可用测氧仪进行残余氧气的测定。二氧化碳气，易使安瓿爆破，可以考虑预热，并在熔封上方加一保温挡板。惰性气体的选择，要根据品种决定。例如一些碱性药液或钙制剂，则不能使用二氧化碳。

（三）注射剂生产的联动化问题

注射剂生产从割瓶到灭菌、包装，经过多道工序，因此将这些工序联接起来，组成联动机，是当前注射剂生产中迫切需要解决的问题。我国现已制成洗、灌、封联动机和割、洗、灌、封联动机，使生产效率有很大提高，但灭菌包装还没有联动化。目前有些联动机，在洗涤、干燥灭菌、灌封各部分装上局部层流装置，可以用于生产无菌产品，有利于提高产品质量。

四、注射剂的灭菌和检漏

（一）注射剂的灭菌

注射剂的常用灭菌法、操作原理、使用范围及操作要点将在本章第八节灭菌与无菌技术中讨论。灭菌与保持药物稳定性是矛盾的两个方面，温度高灭菌时间长，容易把微生物杀死，但却不利于药物的稳定。因此我们在选择灭菌方法时，必须注意这两个方面，根据具体品种的性质，选择不同的灭菌方法和时间，必要时，可以采用几种灭菌方法联合使用。

（二）检漏

安瓿如果有毛细孔或微小的裂缝存在，则微生物或污物可以进入安瓿或者安瓿内药物泄漏出来，并损坏包装。当贮存时，温度的变化将导致安瓶内容物的膨胀和收缩，如果有孔隙存在，则安瓿内外的物质交换就会增强。

检漏一般应用灭菌检漏两用灭菌器。灭菌完毕后，稍开锅门，从进水管，放进冷水淋洗安瓿使温度降低，然后关紧锅门并抽气，灭菌器内压力逐渐降低．如有漏气安瓿，则安瓿内空气也被抽出。当真空度达到85.3～90.6kPa（640～680mmHg）后，停止抽气。将颜料溶液吸入灭菌锅中至盖过安瓿后，然后关闭色水阀，放开气阀，再将色水抽回贮器中，开启锅门，将注射剂车架推出，淋洗后检查，剔去带色的漏气安瓿。也可在灭菌后，趁热立即于灭菌锅内放入颜色水，安瓿遇冷内部压力收缩，颜色水即从漏气的毛细孔进入而被检出，此外还可将安瓿倒置或横放于灭菌器内，灭菌与检漏同时进行，这些方法均较简便，可根据情况选用。还可用仪器检查安瓿隙裂。

五、注射剂的印字和包装

包装对保证注射剂在贮存期的质量，具有重要作用，应该认真作好。在包装前先要印字，印上注射剂的名称、规格及批号。印字可用手工或印字机。手工印字，可用刻好字的蜡纸反放在涂有油墨的

橡胶板或其他适宜的材料上，将安瓿在蜡纸上轻轻滚过即可。用印字机可使印字速度大大提高，而且质量较好。目前不少生产单位已制成了印字、装盒、贴签及包装等联成一体的印包装联动机，大大提高了安瓿的印包效率。

六、注射剂的质量检查

（一）可见异物（澄明度）检查

关于注射液中微粒污染造成的危害，详见本章第九节输液部分。可见异物检查，不但可以保证用药安全，而且可以发现生产中的问题。例如，白点多为原料或安瓿产生；纤维多半因环境污染所致；玻屑往往是由于割口灌封不当所造成。

我国对可见异物检查的要求为，取供试品，在黑色背景、20W 照明荧光灯光源下，用目检视，应符合关于澄明度检查判断标准的规定。国内生产的 BY－1 型澄明度检测仪可以用于可见异物检查，并可调节照度，使用方便。

我国药典对可见异物检查的方法有灯检法和光散射法。一般常用灯检法，也可采用光散射法。灯检法的具体检查装置、试验方法和结果判断标准参看《中国药典》2010 年版二部附Ⅸ H。灯检法不适用的品种（如用有色透明容器包装或液体色泽较深的品种）应选用光散射法。

注射液除另有规定外，取供试品 20 支（瓶），除去不透明标签，擦净容器外壁，置供试品于遮光板边缘处，在明视距离，分别在黑色和白色背景下，手持供试品颈部轻轻旋转和翻转容器使药液中可能存在的可见异物悬浮，轻轻翻摇后即用目检视，重复 3 次，总时限为 20 秒。应不得检出可见异物。如经确认检出可见异物的不超过一支（瓶），另取 20 支（瓶）同法复试，均不得检出。

（二）热原检查

热原检查目前各国药典法定的方法仍以家兔法为主。

1. 家兔法 选用家兔作试验动物，是因为家兔对热原的反应和人是相同的。具体试验方法和结果判断标准参看《中国药典》2010 年版二部附录XI D。试验的关键是动物状况、房屋条件和规范操作。为此，目前已采用直肠热电耦代替直肠温度计，热电耦在整个实验中固定在直肠内，其温度可在仪表中显示出来，因而免除肛表多次插入的测量操作。国内生产的 ZRY 型热原检测仪基本上符合这种要求，具有分辨率高、读数精确的优点，同时可测量 32～64 只动物，能满足一般热原测定的需要。

2. 细菌内毒素检查法（鲎试验法） 家兔法费时，操作繁琐，近年来发展了体外热原试验法细菌内毒素检查法（即鲎试验法），其原理是利用鲎（limus polyphemus）的变形细胞溶解物（amebecyte lysate）与内毒素间的凝集反应。因为鲎细胞中含有一种凝固酶原和一种凝固蛋白原，前者经内毒素激活而转化成具有活性的凝固酶，使凝固蛋白原转变为凝固蛋白而形成凝胶。试验时取一定量的鲎试剂（Pyrogent）（一般 0.1～0.2ml），加入一定量的供试品（一般 0.1～0.2ml），放入洁净的无热原试管中，于37℃水浴中培育 60 分钟，观察结果。同时还应用已知一定浓度的标准内毒素分别以注射用水和样品稀释，并加入一定量的热原试剂作阳性对照，内毒素用国际标准单位 EU 表示。注射用水稀释者用于检查热原试剂的敏感性，用样品稀释者用于考察检品是否对鲎试验有干扰。此外还要用细菌内毒素检查用水，同时作阴性对照。试验结果判断如下：将试管从水浴中轻轻取出，缓缓倒转 180°时，管内凝胶不变形，不从管壁滑脱者为阳性，记录为“＋”；凝胶不能保持完整从管壁滑脱者为阴性，记录为“－”。供试品两管均为“－”表明供试品无细菌内毒素。有人比较家兔法与鲎试验法的灵敏性，结果表明鲎试验法能检出 0.0001μg 的内毒素，而家兔法只能检出 0.001μg 的内毒素，故认为鲎试验法比家兔法灵敏度大十倍。鲎试验法特别适用于某些不能用家兔进行热原检测的品种，如放射性药剂、肿瘤抑制剂等。由于鲎试验法实验操作简单，实验费用少，结果迅速可靠。因而特别适用于生产过程

中的热原控制。但其对革兰阴性菌以外的内毒素不够灵敏，故尚不能代替家兔热原试验法。有关鲎试验法的具体操作详见中国药典2010年版二部附录XI E细菌内毒素检查法。

（三）无菌检查

任何注射剂在灭菌操作完成后，必须抽出一定数量的样品进行无菌试验，以检查制品的灭菌质量。通过无菌操作制备的成品更应注意无菌检查的结果。具体检查方法参看《中国药典》2010年版二部附录XI H。

（四）不溶性微粒

微粒引入人体可能造成很大危害，澄明度检查只能检查大于50μm的微粒和异物，但是不可见的微粒和异物也能造成严重的后果，所以中国药典2010年版二部附录IX C对溶液型静脉用注射剂中的不溶微粒的大小和数量进行检查。

其检查方法有光阻法和显微镜计数法，为了保证检查的准确性，所用的溶剂使用前须经不大于1.0μm的微孔滤膜滤过。

光阻法：

（1）对标示装量100ml或100ml以上的静脉用注射剂除另有规定外，每1ml中含10μm以上微粒不得过25粒，含25μm以上的微粒不得过3粒。

（2）标示装量在100ml以下的静脉注射液、静脉注射用无菌粉末及注射用浓溶液除另有规定外，每个供试品容器中含10μm以上的微粒不得过6000粒，含25μm以上的微粒不得过600粒。

显微镜计数法：

（1）对标示装量100ml或100ml以上的静脉用注射剂除另有规定外，每1ml中含10μm以上微粒不得过12粒，含25μm以上的微粒不得过2粒。

（2）标示装量在100ml以下的静脉注射液、静脉注射用无菌粉末及注射用浓溶液除另有规定外，每个供试品容器中含10μm以上的微粒不得过3000粒，含25μm以上的微粒不得过300粒。

（五）装量

装量　标示装量在50ml以下者，小心开启注意避免损失，将内容物分别用相应体积的干燥注射器及注射针头抽尽，然后注入经标化的量具内，在室温检视。每支装量均不得少于其标示量。标示装量在50ml以上的注射液及浓溶液应照《中国药典》2010年版二部（附录X F）检查。取供试品3个，平均装量应不少于标示装量，每个容器装量不少于标示装量的97%。

（六）装量差异

除另有规定外，注射用无菌粉末需检查装量差异。取供试品5瓶（支），除去标签、铝盖。容器外壁用乙醇擦净，干燥，开启时避免玻璃屑等异物落入容器中，分别迅速精密称定，倾出内容物，容器用水或乙醇洗净，在适宜条件下干燥后，再分别称定每一容器的重量，求出每瓶（支）的装量与平均装量。每瓶（支）装量与平均装量相比，应符合下列规定，如有1瓶（支）不符合规定，应另取10瓶（支）复试，应符合规定。

平均装量	装量差异限度
0.05g及0.05g以下	±15%
0.05g以上至0.15g	±10%
0.15g以上至0.50g	±7%
0.50以上	±5%

凡规定检查含量均匀度的注射用无菌粉末，一般不在进行装量差异检查。

（七）降压物质检查

有些注射剂品种如生物制品要求检查降压物质，以猫为实验动物。可参照《中国药典》2010 年版二部附录XI G 规定的方法进行。

（八）渗透压摩尔浓度

除另有规定外，静脉输液及椎管注射用注射液按各项检查项下的规定外，照渗透摩尔浓度测定法（《中国药典》2010 年版二部附录IX C）检查，应符合规定。

其他　注射剂的鉴别、含量测定、pH 值的测定、毒性试验、刺激性试验等按具体品种要求进行检查。

七、注射剂的举例

例：2% 盐酸普鲁卡因注射液（procaine hydrochloride injection）

处方

盐酸普鲁卡因	20.0g
氯化钠	4.0g
0.1mol/L 盐酸	适量
注射用水加到	1000ml

制法：取注射用水约 80%，加入氯化钠，搅拌溶解，再加盐酸普鲁卡因使之溶解，加入 0.1mol/L 的盐酸溶液调节 pH4.0～4.5，再加水至足量，搅匀，滤过分装于中性玻璃容器中，封口灭菌。

本品为局部麻醉药，用于封闭疗法、浸润麻醉和传导麻醉。

注：（1）本品为酯类药物，易水解。保证本品稳定性的关键是调节 pH，本品 pH 应控制在 4.0～4.5。灭菌温度不宜过高，时间也不宜过长。

（2）氯化钠用于调节渗透压，实验表明还有稳定本品的作用。未加氯化钠的处方，一个月分解 1.23%，加 0.85% 氯化钠的仅分解 0.4%。

（3）光、空气及铜、铁等金属离子均能加速本品分解。

（4）极少数病人对本品有过敏反应，故用药前询问病人过敏史或做皮内试验（0.25% 普鲁卡因溶液 0.1ml）。

例：维生素 C 注射液（抗坏血酸）（vitamin C injection）

处方	维生素 C	104g	依地酸二钠	0.05g
	碳酸氢钠	49g	亚硫酸氢钠	2g
	注射用水加至	1000ml		

制法：在配制容器中，加配制量 80% 的注射用水，通二氧化碳饱和，加维生素 C 溶解后，分次缓缓加入碳酸氢钠，搅拌使完全溶解，加入预先配制好的依地酸二钠溶液和亚硫酸氢钠，搅拌均匀，调节药液 pH6.0～6.2，添加二氧化碳饱和的注射用水至足量，用垂熔玻璃漏斗与微孔滤膜滤过，溶液中通二氧化碳，并在二氧化碳或氮气流下灌封，灭菌。

维生素类药。参与机体新陈代谢，减轻毛细管脆性，增加机体抵抗能力。用于预防及治疗坏血病等。

注：（1）维生素 C 分子中有烯二醇式结构，故显强酸性。注射时刺激性大，产生疼痛，故加入碳酸氢钠，使维生素 C 部分地中和成钠盐，以避免疼痛。同时碳酸氢钠起调节 pH 的作用，以增强本品的稳定性。

（2）维生素C的水溶液与空气接触，自动氧化成脱氢抗坏血酸。脱氢抗坏血酸再经水解则生成2，3－二古罗糖即失去治疗作用，此化合物再被氧化成草酸及L－丁糖酸。成品分解后呈黄色，原因可能由于维生素C自身氧化水解生成糠醛或原料生产中带入产品的杂质，糠醛在空气中继续氧化聚合而呈黄色。

（3）影响本品稳定性的因素还有空气中的氧、溶液的pH和金属离子（特别是铜离子）。因此生产上采取充填惰性气体、调节药液pH、加抗氧剂及金属离子络合剂等措施。但实验表明抗氧剂只能改善本品色泽，对稳定制剂的含量没有作用，亚硫酸盐和半胱氨酸对改善本品色泽作用较显著。

（4）本品质量好坏，关键是抗坏血酸原料的质量，碳酸氢钠质量也很重要，故原辅料质量要严格控制。

（5）温度影响本品的稳定性，灭菌温度高、时间长会使药物的分解增加，因此操作过程应尽量在避菌条件下进行，严防污染。

例：醋酸可的松注射液（cortisone acetate injection）

处方	醋酸可的松微晶	25g	硫柳汞	0.01g
	氯化钠	3g	聚山梨酯80	1.5g
	羧甲基纤维素钠（30～60cPa·s）			5g
	注射用水			加至1000ml

制法①硫柳汞加于50%量的注射用水中，加羧甲基纤维素钠，搅匀，过夜溶解后，用200目尼龙布滤过，密闭备用；②氯化钠溶于适量注射用水中，经G4垂熔漏斗滤过；③将①项溶液置水浴中加热，加②项溶液及聚山梨酯80搅匀，使水浴沸腾，加醋酸可的松，搅匀，继续加热30分钟。取出冷至室温，加注射用水调至总体积，用200目尼龙布过筛两次，于搅拌下分装于瓶内，扎口密封，灭菌。

第七节　注射剂的灭菌与无菌技术

一、概　述

灭菌法是指用适当的物理或化学手段将物品中活的微生物杀灭或除去，从而使物品残存活微生物的概率下降至预期的无菌保障水平的方法。微生物包括细菌、真菌、病毒等，微生物的种类不同、灭菌方法不同，灭菌效果也不同。细菌的芽孢具有较强的抗热能力，因此灭菌效果，常以杀灭芽孢为准。灭菌是制剂制备中一项重要的操作，对注射液、眼用制剂等无菌制剂是不可缺少的环节。详见《中国药典》2010年版二部附录XⅦ。无菌物品是指物品中不含任何活的微生物。绝对无菌既无法保证也无法用试验来证实。一批物品的无菌特性只能相对地通过物品物品中活微生物的概率低至某个可接受水平来表述，既无菌保证水平（sterility assurance level，简称SAL）最终灭菌的物品微生物存活概率，既无菌保证水平不得高于10^{-6}。已灭菌物品达到的无菌保证水平可通过验证确定。

灭菌（sterilization）是指用物理或化学方法将所有致病和非致病的微生物以及细菌的芽孢全部杀灭。

防腐（antisepsis）是指低温或化学药品防止和抑制微生物生长繁殖。

消毒（disinfection）是指用物理和化学方法将病原微生物杀死。

药剂学中灭菌措施的基本目的是，既要除去或杀灭微生物，又要保证药物的稳定性、治疗作用及用药安全。因此选择灭菌方法时必须结合药物的性质加以全面考虑。故灭菌法的研究对保证产品质量

有着重要意义。灭菌法可分类为

- 灭菌法
  - 物理灭菌法
    - 湿热灭菌法
    - 干热灭菌法
    - 射线灭菌法
    - 滤过除菌法
  - 化学灭菌法
    - 气体灭菌法
    - 化学药剂杀菌法
  - 无菌操作法

本节重点介绍物理灭菌法，其他灭菌法简略说明。

二、物理灭菌法

（一）湿热灭菌法

湿热灭菌法是在饱和蒸汽或沸水或流通蒸汽中进行灭菌的方法，由于蒸汽潜热大，穿透力强，容易使蛋白质变性或凝固，所以灭菌效率比干热灭菌法高。

1. 热压灭菌法 用压力大于常压的饱和水蒸气加热杀灭微生物的方法。此法具有很强的灭菌效果，灭菌可靠，能杀灭所有细菌繁殖体和芽孢，是制剂生产中应用最广泛的一种灭菌方法。热压灭菌所需的温度（蒸汽表压）与时间的关系如下：115℃（67kPa），30 分钟；121℃（97kPa），20 分钟；126℃（139kPa），15 分钟。凡能耐高压蒸汽的药物制剂、玻璃容器、金属容器、瓷器、橡胶塞、膜滤器等均能采用此法。

卧式热压灭菌柜是一种大型灭菌器，如图 8－2 所示，全部用坚固的合金制成，带有夹套的灭菌柜内备有带轨道的格车，分为若干格。灭菌柜顶部装有压力表两只，一只指示蒸汽夹套内的压力，另一只指示柜室内的压力。两压力表中间为温度表。灭菌柜的上方还应安装排气阀，以便开始通入加热蒸汽时排除不凝性气体。

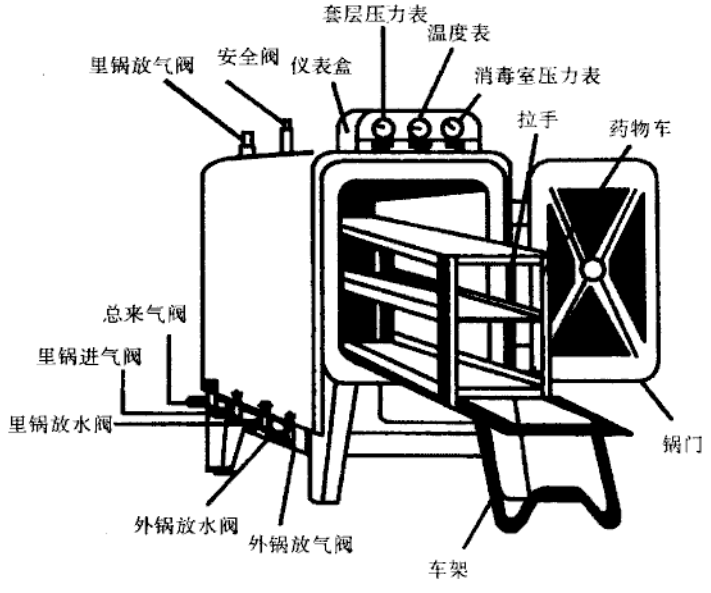


图 8－2 卧式热压灭菌器

操作方法是：在使用前将柜内清洗干净。先开夹套中蒸汽加热10分钟，夹套压力上升至所需压力时，将待灭菌的物品置于铁丝篮中，排列于格车架上，推入柜室，关闭柜门，并将门旋紧。待夹套加热完成后，将加热蒸汽通入柜内，当温度上升至规定温度（如115.5℃）时，此时刻定为灭菌开始时间，柜内压力表应固定在规定压力（如70kPa左右）。在灭菌时间到达后，先将蒸气关闭，排气。当压力降至“0”点，柜门即可开启，待冷却后将灭菌物品取出。

注意事项：①必须使用饱和蒸汽；②必须将灭菌器内的空气排除。如果灭菌器内有空气存在，则压力表上的压力是蒸汽与空气二者的总压并非纯蒸汽压，温度达不到规定值。而且实验证明，加热蒸汽中含有1%空气时，传热系数降低60%。这些直接影响灭菌效果，因此灭菌器上往往附有真空装置，通入蒸气前将器内的空气抽出；③灭菌时间必须由全部药液温度真正达到所要求的温度时算起。通常测定灭菌器内的温度，不是灭菌物内部温度，因此最好能设计直接测定被灭菌物内温度的装置或使用温度指示剂。目前，国内已采用灭菌温度和时间自动控制、自动记录的装置；④灭菌完毕后停止加热，必须使压力逐渐降到0，才能放出锅内蒸汽，使锅内压力和大气压相等后，稍稍打开灭菌锅，待10～15分钟，再全部打开。以避免锅内外压差太大、温差太大而使物品冲出和使玻璃瓶炸裂，保证操作人员的安全。

影响热压灭菌的因素有：①细菌的种类与数量　不同细菌，同一细菌的不同发育阶段对热的抵抗力有所不同，繁殖期对热的抵抗力比衰老时期小得多，细菌芽孢的耐热性更强。细菌数越少，灭菌时间越短。因此，整个生产过程尽可能缩短。注射剂在配制灌封后应当日灭菌；②药物性质与灭菌时间　一般来说，灭菌温度越高灭菌时间越短。但是，温度越高，药物的分解速度越快，灭菌时间越长，药物分解的越多。因此，考虑到药物的稳定性，不能只看到杀灭细菌的一面，还要保证药物的有效性一面，应在达到有效灭菌的前提下可适当降低灭菌温度或缩短灭菌时间；③蒸汽的性质　蒸汽有饱和蒸汽，湿饱和蒸汽，过热蒸汽。饱和蒸汽热含量较高，热的穿透力较大，因此灭菌效力高。湿饱和蒸气带有水分，热含量较低，穿透力差，灭菌效力较低。过热蒸汽温度高于饱和蒸汽，但穿透力差，灭菌效率低；④介质的性质　制剂中含有营养物质，如糖类、蛋白质等，增强细菌的抗热性。细菌的生活能力也受介质pH值的影响。一般中性环境耐热性最大，碱性次之，酸性不利于细菌的发育。

2. 流通蒸汽灭菌法　是在常压下100℃流通蒸汽加热杀灭微生物的方法。通常灭菌时间为30～60分钟。本法不能保证杀灭所有的芽孢，系非可靠的灭菌法，可适用于消毒或不耐热制剂的辅助灭菌手段。

3. 煮沸灭菌法　把待灭菌物品放入沸水中加热灭菌的方法。通常煮沸30～60分钟。本法灭菌效果差，常用于注射器、注射针等器皿的消毒。必要时加入适当的抑菌剂，如甲酚、氯甲酚、苯酚、三氯叔丁醇等，可杀死芽孢菌。

4. 低温间歇灭菌法　将待灭菌的物品，用60～80℃水或流通蒸汽加热1小时，将其中的细胞繁殖体杀死，然后在室温中放置24小时，让其中的芽孢发育成为繁殖体，再次加热灭菌、放置，反复进行3～5次，直至消灭芽孢为止，本法适用于不耐高温的制剂的灭菌。缺点是：费时，工效低，且芽孢的灭菌效果往往不理想，必要时加适量的抑菌剂，以提高灭菌效率。

（二）干热灭菌法

加热可以破坏蛋白质与核酸中的氢键，导致蛋白质变性或凝固，核酸破坏，酶失去活性，使微生物死亡。干热灭菌法是利用火焰或干热空气进行灭菌的方法。

1. 火焰灭菌法　直接在火焰中烧灼灭菌的方法。灭菌迅速、可靠、简便，适用于耐火焰材质的物品、金属、玻璃及瓷器等用具的灭菌，不适用于药品的灭菌。

2. 干热空气灭菌法 在高温干热空气中灭菌的方法。由于干燥状态下微生物的耐热性强，必须长时间受高热的作用才能达到灭菌的目的。一般认为繁殖性细菌在100℃以上干热1小时即可被杀死，耐热性细菌芽孢在120℃以下长时间加热也不死亡，但在140℃前后则杀菌效率急剧增长。所以，关于干热灭菌条件，《中国药典》规定为160～170℃需2小时以上；170～180℃需1小时以上；250℃需45分钟。这只是一般标准，必须通过实验，在保证灭菌物品无损害的前提下指定达到灭菌后的物品的SAL $<10^{-6}$。此法适用于耐高温的玻璃制品、金属制品以及不允许湿气穿透的油脂类和耐高温的粉末化学药品等。粉针剂用无菌瓶的干燥就采用干热灭菌法、热原经250℃ 30分钟，200℃以上45分钟，可遭破坏。破坏大肠杆菌内毒素，250℃时 F 值为750分钟。本法缺点是穿透力弱，温度不易均匀，而且灭菌温度较高，灭菌时间较长，不适于橡胶、塑料及大部分品。

（三）射线灭菌法

1. 辐射灭菌法 是以放射性同位素（^{60}Co）放射的γ射线杀菌的方法。射线可使有机化合物的分子直接发生电离，产生破坏正常代谢的自由基，导致微生物体内的大分子化合物分解。辐射灭菌的特点是不升高灭菌产品的温度，穿透性强，适合于不耐热药物的灭菌，现已成功地应用于维生素类、抗生素、激素、肝素、羊肠线、重要制剂、医疗器械、高分子材料等物质的灭菌。包装的材料也可灭菌，从而大大减少了污染的机会。常用的辐射灭菌剂量为25kGy（千拉德），《中国药典》2010年版已收载该法。

辐射灭菌，设备费用高，对某些药品可能产生药效降低、产生毒性物质或发热物质，且溶液不如固体稳定，同时要注意安全防护等问题。

2. 紫外线灭菌法 是指用紫外线照射杀灭微生物的方法。一般用于灭菌的紫外线波长是200～300nm，灭菌力最强的波长是254nm紫外线作用于核酸蛋白促使其变性，同时空气受紫外线照射后产生微量臭氧，从而起共同杀菌作用。紫外线进行直线传播，可被不同的表面反射，穿透力微弱，但较易穿透清洁空气及纯净的水。因此本法适用于照射物表面之灭菌、无菌室的空气及蒸馏水的灭菌；不适用于药液的灭菌、固体物质深部的灭菌；普通玻璃可吸收紫外线，因此装于容器中的药物不能灭菌。紫外线对人体照射过久，会发生结膜炎，红斑及皮肤烧灼等现象，故一般在操作前开启1～2小时，操作时关闭。如必须在操作中使用时，则工作者皮肤及眼睛应作适当防护措施。

3. 微波灭菌法 用微波照射而产生的热杀灭微生物的方法。所谓微波是指频率在300兆赫到300千兆赫之间的电磁波。极性分子按电场方向排列，而在微波照射下，电场方向每秒钟改变几亿次或几十亿次，在快速旋转过程中互相撞击、摩擦而产生热。水分子是极性分子，在交变电场的作用下极化并能产生剧烈的转动而发热，因而具有强烈的微波吸收能力。微波能穿透到介质的深部，通常可使介质表里一致地加热。本法适用于水性注射液的灭菌。

（四）滤过除菌法

本法是利用细菌不能通过致密具孔滤材的原理而除去微生物的方法，是一种机械除菌的方法。主要适用于对热不稳定的药物溶液、气体、水等的除菌。供除菌用的滤器，要求能有效地从溶液中除净微生物，溶液顺畅地由滤器通过，滤器不污染药液，滤器容易清洗，操作简便。

繁殖型细菌很少有小于1μm者，芽孢大小为0.5μm或更小些。所以常用的除菌滤器有微孔薄膜滤器，滤膜的孔径一般不超过0.22μm。滤过法应配合无菌操作技术，并必须对成品进行无菌检查，以保证其除菌质量。

三、F 与 F_0 值

近年来对灭菌过程和无菌检查中存在的问题已引起人们的关注。在检品中存在微量的微生物时，往往难以用现行的无菌检验法检出。因此，有必要对灭菌方法的可靠性进行验证。F 与 F_0 值可作为验证灭菌可靠性的参数。

（一）D 值与 Z 值

1. D 值 微生物的耐热参数，系指一定温度下，将微生物杀灭 90%（即使之下降一个对数单位）所需的时间，以分钟表示。D 值大，说明该微生物耐热性强。研究表明，微生物受高温、辐射、化学药品等作用时就要被杀灭，其杀灭速度符合一级过程，即：

$$\frac{dN}{dt} = -kN \tag{8-4}$$

$$\log N = \log N_0 - \frac{kt}{2.303} \tag{8-5}$$

式中，N_0 为原有微生物数，N 为灭菌时间为 t 时残存的微生物数，k 为杀灭速度常数。$\lg N$ 对 t 作图得一直线，斜率 $= -k/2.303 = (\lg N - \lg N_0)/t$，令斜率的负倒数为 D 值，即：

$$D = \frac{2.303}{k} = \frac{t}{\lg N_0 - \lg N} \tag{8-6}$$

式中，当 $\lg N_0 - \lg N = 1$ 时 $D = t$，即 D 的物理意义为，在一定温度下杀灭微生物 90% 或残存率为 10% 时所需的灭菌时间。

2. Z 值 灭菌温度系数，系指某一种微生物的 D 值下降一个对数单位，灭菌时间升高的值（℃），通常取 10℃。

灭菌条件不同，其灭菌速率也不同。当温度升高时，速度常数 k 增大，因而 D 值（灭菌时间）随温度的升高而减小。在一定温度范围内（100～138℃）$\lg D$ 与温度 T 之间呈直线关系。

$$Z = \frac{T_2 - T_1}{\lg D_1 - \lg D_2} \tag{8-7}$$

故 Z 值为降低一个 $\lg D$ 值所需升高的温度数。即，灭菌时间减少到原来的 1/10 所需升高的温度。如 $Z = 10$℃，意思是灭菌时间减少到原来灭菌时间的 10%，而具有相同的灭菌效果，所需升高的灭菌温度为 10℃。8-7 式可以改写为：

$$D_1/D_2 = 10^{(T_2 - T_1)/Z} \tag{8-8}$$

设 $Z = 10$℃，$T_1 = 110$℃，$T_2 = 121$℃，

则有：$D_1/D_2 = 10^{(121-110)/10}$，$D_1/D_2 = 10^{11/10}$，$D_1/D_2 = 12.59$

即：$D_2 = 0.079D_1$，

其物理意义在于：110℃灭菌 10 分钟与 121℃灭菌 0.79 分钟的灭菌效果相当。

若 $Z = 10$℃，灭菌温度每增加一度，则 $D_1 = 1.259D_2$，即温度每增加一度，其灭菌速率提高约 21%。

（二）F 值与 F_0 值

1. F 值 F 值的数学表达式如下：

$$F = \Delta t \sum 10^{(T - T_0)/Z} \tag{8-9}$$

式中，Δt 是测量被灭菌物料温度的时间间隔，一般为 0.5～1.0 分钟。T 是每个时间间隔 Δt 所测

得被灭菌物料温度，T_0 是参比温度。根据表达式，F 值为在一系列温度 T 下给定 Z 值所产生的灭菌效力与在参比温度 T_0 下给定 Z 值所产生的灭菌效力相同时，T_0 温度下所相当的灭菌时间，以分为单位。即整个灭菌过程效果相当于 T_0 温度下 F 时间的灭菌效果。F 值常用于干热灭菌。

2. F_0 值 在湿热灭菌时，参比温度 T_0 定为 121℃，以嗜热脂肪芽孢杆菌作为微生物指示菌，该菌在 121℃时，Z 值为 10℃。则：

$$F_0 = \Delta t \sum 10^{(T-121)/10} \tag{8-10}$$

显然，F_0 值为某一灭菌温度（T），Z 为 10℃所产生的灭菌效果与 $T_0 = 121$℃，Z 值为 10℃所产生的灭菌效力相同时的等效时间（min）。也就是说，不管温度如何变化，t 分钟内的灭菌效果相当于温度在 121℃下灭菌 F_0 分钟的效果，亦即它把不同温度下灭菌效果都转化成 121℃下灭菌的等效值。因此称 F_0 为标准灭菌时间（min）。按式 8-10 定义的 F_0 也称物理 F_0，F_0 应用目前仅限于热压灭菌。

F_0 值的计算要求测定灭菌物品内部的实际温度，并将不同温度与时间对灭菌的效果统一在 121℃湿热灭菌的灭菌效力，它包括了灭菌过程中升温、恒温、冷却三部分热能对微生物的总致死效果。故 F_0 值可作为灭菌过程的比较参数，对于灭菌过程的设计及验证灭菌效果具有重要意义。说明一点，F_0 值仅是用时间单位表示量值，并不是“时间”的量值。

F_0 值的影响因素主要有：①容器大小、形状、热穿透系数；②灭菌产品溶液黏度、容器充填量；③容器在灭菌器内的数量与排布等。

F_0 值是 121℃时微生物降解所需时间，参考式 8-10，F_0 值等于 D_{121} 值与微生物的对数降低值的乘积。由于 F_0 由微生物的 D 值和微生物的初始数及残存数所决定，所以 F_0 又称生物 F_0。

$$F_0 = D_{121} \times (\lg N_0 - \lg N_t) \tag{8-11}$$

式中，N_t 为灭菌后预期达到的微生物残存数。又称染菌度概率。一般取 N_t 为 10^{-6}（原有菌数的百万分之一，或 100 万个制品中只允许有一个制品染菌）即认为达到可靠的灭菌效果。比如，将含有 200 个嗜热脂肪芽孢杆菌的 5% 葡萄糖水溶液以 121℃热压灭菌时，其 D 值为 2.4 分。则

$$F_0 = 2.4 \times (\lg 200 - \lg 10^{-6}) = 19.92(\text{min})$$

因此，F_0 值也可认为是以相当于 121℃热压灭菌时杀死容器中全部微生物所需要的时间。

为了保证灭菌效果，应注意以下两个问题：①根据式 8-11，若 N_0 越大，即被灭菌物中微生物数越多，则灭菌时间越长，故尽可能减少各工序中微生物对药品的污染，分装好的药品应尽快灭菌，以使初始微生物数在最低水平，最好使每个容器的含菌量控制在 10 以下（即 $\lg N_0 \leqq 1$）；②应适当考虑增强安全因素，一般增加 50%。如果规定 $F_0 > 10$min，那么在实际操作中应控制 $F_0 > 15$min 为好。

四、化学灭菌法

化学灭菌法是用化学药品直接作用于微生物而将其杀死的方法。化学杀菌剂不能杀死芽孢，仅对繁殖体有效。化学杀菌剂的效果依赖于微生物种类及数目，物体表面的光滑度或多孔性以及杀菌剂的性质。化学杀菌的目的在于减少微生物的数目，以控制无菌状况至一定水平。

1. 气体灭菌法 主要是利用环氧乙烷等化学物质的气体进行杀菌的方法。可应用于粉末注射剂、不耐加热灭菌的医用器具、设施、设备等。还有用甲醛蒸气、丙二醇蒸气、甘油和过氧乙酸蒸气进行操作室内的灭菌。该法不适用于对制品的质量有损害的场合，注意灭菌后的残留气体的处理。

2. 药液法 利用药液杀灭微生物的方法。常用的有 0.1% ~0.2% 苯扎溴铵溶液，2% 左右的酚或煤酚皂溶液，75% 乙醇等。该法常应用于其他灭菌法的辅助措施，即手指、无菌设备和其他器具的消毒等。

五、无菌操作法

无菌操作法是把整个过程控制在无菌条件下进行的一种操作方法。无菌操作所用的一切用具，材料以及环境，均需按照前述的灭菌法灭菌，操作须在无菌操作室或无菌柜内进行。在药物制剂中，将一些不耐热的药物制成注射剂、眼用溶液、眼用软膏、皮试液等时，往往采用无菌操作法制备、按无菌操作法制备的产品，最后一般不再灭菌，直接使用，故无菌操作法对于保证不耐热产品的质量至关重要。

1. 无菌操作室的灭菌 为防止制品在操作过程中受到污染，常用空气灭菌法对无菌操作室施行灭菌、如甲醛溶液加热熏蒸法，丙二醇或过氧乙酸熏蒸法，紫外线空气灭菌法等。

2. 无菌操作 操作人员进入操作室之前要洗澡，并换上已灭菌的工作服和清洁的鞋子和帽子，以免造成污染机会。安瓿要 150～180℃，2～3 小时干热灭菌。橡皮塞要以 121℃，1 小时热压灭菌、有关器具都要经过灭菌。用无菌操作法制备的注射剂，大多需加入抑菌剂。小量无菌制剂的制备，普遍采用层流洁净工作台进行无菌操作，使用方便，效果可靠，为无菌操作创造了良好的条件。

六、无菌检查法

无菌检查法系指检查药品与辅料是否无菌的一种方法。经灭菌或无菌操作法处理后的制剂必须经过无菌检查法检验证实已无微生物生存后方能使用。《中国药典》2010 年版规定的无菌检查法有“直接接种法”和“薄膜过滤法”。其具体操作方法详见《中国药典》2010 年版二部附录XI H 规定。无菌检查的全部过程应严格遵守无菌操作，防止微生物的污染，因此多在层流洁净工作台中进行。

第八节 输 液

一、概 述

输液（infusion solution）是指由静脉滴注输入体内的大剂量注射液。由于其用量和给药方式与普通注射剂不同，故质量要求、生产工艺等均有一定特点，本节就输液有内容进行讨论。

输液可分为电解质输液、营养输液和胶体输液等。其质量要求有：①除无菌外，还必须无热原；②pH 值尽量与血浆等渗，若因稳定性等原因，可允许在 4～9 范围内；③渗透压应为等渗或偏高渗，不能用低渗溶液输入静脉内；④不得添加抑菌剂；⑤可见异物（澄明度）符合要求。

二、输液的一般生产工艺及质量检查

（一）输液车间的要求

根据《药品生产质量管理规范》规定，输液生产必须在符合 GMP 要求的车间内进行生产。一般输液生产线分为：一般洗涤、配液灌封、室内净度为 10 000 级，室内正压 >4.9Pa（0.5mmH_2O），而洗瓶机、传送机、灌装机、盖膜、盖胶塞等关键部分，采用局部层流净化。洁度要求 10 000 级或 100 级，这就为提高输液质量提供了保证。

（二）输液瓶的质量要求和清洁处理

输液瓶口内径必须符合要求，光滑圆整，大小合适，否则将影响密封程度，在贮存期间，可能污

染长菌。输液瓶应用硬质中性玻璃制成，物理化学性质稳定，其质量要符合国家标准。除玻璃输液瓶外，现在已开始采用聚丙烯塑料瓶。此种输液瓶耐水耐腐蚀，具有无毒、质轻、耐热性好、机械强度高、化学稳定性强的特点，可以热压灭菌。也可用塑料袋为输液容器，它由无毒聚氯乙烯制成。

输液容器洗涤洁净与否对澄明度影响较大，洗涤工艺的设计与容器原来的洁净程度有关。通常有直接水洗、酸洗、碱洗等方法，一般认为用重铬酸钾清洁液洗涤效果较好。因为它既有强力的消灭微生物及热原的作用，还能对瓶壁游离碱起中和作用。但其主要缺点是对设备腐蚀性大，操作不便，劳动保护要求高。

胶塞和隔离膜的质量要求和清洁处理输液瓶所用橡胶塞对输液澄明度影响很大，其质量要求如下：①富于弹性及柔软性；②针头刺入和拔出后应立即闭合，能耐受多次穿刺而无碎屑脱落；③具耐溶性，不致增加药液中的杂质；④可耐受高温灭菌；⑤有高度化学稳定性；⑥对药液中药物或附加剂的吸附作用应达最低限度；⑦无毒性，无溶血作用。

普通橡胶塞由于性质不稳定须使用隔离膜，国内主要使用涤纶膜，它的特点是：对电解质无通透性，理化性能稳定，用稀酸（0.001mol/L）或水煮均无溶解物脱落，耐热性好（软化点230℃以上）并有一定的机械强度，灭菌后不易破碎。涤纶膜的处理：将直径38mm的薄膜，逐张分散，用药用乙醇浸泡或放入蒸馏水中于112～115℃加热处理30分钟或煮沸30分钟，再用滤清的注射用水动态漂洗备用。操作中要严格控制环境，防止污染。对于某些碱性药液如碳酸氢钠，可考虑使用聚丙烯薄膜。目前国内要求使用

输液胶塞质量正在逐步提高，国内目前主要使用丁基橡胶塞，达到不用隔离膜衬垫的目的。国外也使用聚异戊二烯橡胶塞，但成本较高。

（三）输液的配制

原辅料的质量好坏，对输液质量影响较大。注射用水一般用前述流程制备，配液必须用新鲜注射用水，要注意控制注射用水的质量，特别是热原、pH与铝盐，原料应选用优质注射用原料。输液配制，通常加入0.01%～0.5%的针用活性炭，具体用量，视品种而异，活性炭有吸附热原、杂质和色素的作用，并可作助滤剂。根据经验，活性炭分次吸附较一次吸附好。配制用具与安瓿剂基本相同。

（四）输液的滤过

输液滤过方法、滤过装置与安瓿剂基本相同，滤过多采用加压滤过法，效果较好。滤过材料一般用陶瓷滤棒、垂熔玻璃滤棒或板框式压滤机进行预滤，也可用微孔钛滤棒或滤片，还可用由超细玻璃纤维或超细聚丙烯纤维加工制成的预滤膜预滤。精滤目前多采用微孔滤膜滤过。

（五）输液的灌封

输液灌封由药液灌注、加膜、盖橡胶塞和轧铝盖四步组成。灌封是制备输液的重要环节，必须按照操作规程，四步连续完成。特别是薄膜位置要放端正，否则失去隔离作用。同时要严格控制室内的洁净度，防止细菌粉尘的污染。药液维持50℃为好。目前药厂生产多用旋转式自动灌封机、自动翻塞机、自动落盖轧口机完成整个灌封过程，实现了联动化机械化生产，提高了工作效率和产品质量。灌封完成后，应进行检查，对于轧口不紧松动的输液，应剔出处理，以免灭菌时冒塞或贮存时变质。

（六）输液的灭菌

为了减少微生物污染繁殖的机会，输液从配制到灭菌，以不超过4小时为宜。根据输液的质量要求及输液容器大且厚的特点，输液灭菌开始应逐渐升温，一般预热20～30分钟，如果骤然升温，能引起输液瓶爆炸，待达到灭菌温度维持一定时间，然后停止升温，待锅内压力下降到零，放出锅内蒸汽，

使锅内压力与大气相等后，才缓慢（约15分钟）打开灭菌锅门，绝对不能带压操作，否则将产生严重的人身安全事故，结果不堪设想，应引起高度注意，不能麻痹大意。为了减少爆破和漏气，也有在灭菌温度时间达到后用不同温度的无盐热水喷淋逐渐降温，以降低输液瓶内外压力差，保证产品密封完整。对于塑料输液袋或其他软袋输液，为了防止灭菌时输液袋膨胀破裂，有些采用外加布袋，或在灭菌时间达到后，通入压缩空气驱逐锅内蒸汽，待冷却后，再打开灭菌器取出。关于灭菌条件，近年来，有些国家规定，对于热不稳定药物要求 F_0 值不低于8分钟，其他药物则常用12分钟。

（七）输液的质量检查

1. 可见异物（澄明度） 输液澄明度按《中国药典》2010年版二部附录Ⅸ H规定的方法，用目检视，应符合关于澄明度检查判断标准的规定。

2. 不溶性微粒检查 由于肉眼只能检出50μm以上的粒子，为了提高输液产品的质量，《中国药典》二部附录Ⅸ C规定了注射液中不溶性微粒检查法，该法规定在澄明度符合规定后，用以检查100ml以上的静脉滴注用注射液。检查方法，一种方法是将药物溶液用微孔滤膜滤过，然后在显微镜下测定微粒的大小及数目；另一种方法是采用光阻法等，具体方法参看《中国药典》2010年版二部附录Ⅸ C。

2. 热原、无菌检查 对于输液，热原和无菌检查都非常重要，必须按《中国药典》规定方法进行检查。

3. 酸碱度及含量测定 根据具体品种要求进行测定。

（八）输液的包装

检验合格的产品，贴上印有品名、规格、批号的标签，以免发生差错。装箱时注意装严装紧，便于运输。

三、输液存在的问题及解决方法

当前输液生产中主要存在三个问题，即细菌污染、热原反应和澄明度与微粒问题。

（一）细菌污染

有些输液染菌后出现霉团、云雾状、浑浊、产气等现象，也有些即使含菌数很多，但外观上没有任何变化。如果使用这种输液，将会造成严重后果，能引起脓毒症、败血病、内毒素中毒甚至死亡。输液染菌的原因，主要是由于生产过程中严重污染，灭菌不彻底、瓶塞不严松动、漏气等造成。输液制备过程要特别注意防止污染，因为有些芽孢菌需经120℃，30～40分钟，而某些放线菌要经过140℃，15～20分钟才能杀死。染菌越严重，这些耐热芽孢菌类污染的可能性就越大。同时，输液多为营养物质，细菌易于滋长繁殖，即使最后经过灭菌，但大量细菌尸体存在，也能引起发热反应，因此，根本办法是尽量减少生产过程中的污染，同时还要严格灭菌，严密包装。

（二）热原反应

输液的热原反应，临床上时有发生，关于热原污染的途径及防止办法。参阅本章第三节注射剂热原项下。但使用过程中的污染必须引起注意，据有人统计，在25例热原反应中有84%属于输液器和输液管道引起。因此，一方面要加强生产过程的控制，同时更应重视使用过程中的污染。国内现已规定使用一次性全套输液器，包括插管、导管、调速、加药装置、末端滤过、排除气泡及针头等，并在输液器出厂前进行了灭菌，为使用过程中解决热原创造了有利的条件。

（三）可见异物（澄明度）与微粒的问题

1. 异物与微粒的危害 近年来，注射液特别是输液中异物与微粒污染所造成的危害，已引起人们普遍的关注。较大的微粒，可造成局部循环障碍，引起血管栓塞；微粒过多，造成局部堵塞和供血不足，组织缺氧而产生水肿和静脉炎等。

2. 微粒产生的原因及解决办法 微粒产生的原因是多方面的，主要有：

（1）空气洁净度不够。

（2）工艺操作中的问题。

（3）胶塞与输液容器质量不好，在贮存期间污染药液。

（4）原辅料质量的影响。

四、输液举例

例：葡萄糖注射液（glucose injection）

处方 注射用葡萄糖 50g 100g

1%盐酸 适量 适量

注射用水加至 1000ml 1000ml

制法 按处方量将葡萄糖投入煮沸的注射用水内，使成 50% ~60% 的浓溶液，加盐酸适量调节溶液的 pH 在 3.8 ~4.0，同时加浓溶液量的 0.1%（g/ml）的活性炭，混匀，加热煮沸约 15 分钟，趁热滤过脱炭。滤液加注射用水稀释至所需量，测定 pH 及含量合格后，反复滤过至澄明即可灌装封口，热压灭菌。

5%、10% 葡萄糖注射液，具补充体液、营养、强心、利尿、解毒作用，用于大量失水、血糖过低等症。25%、50% 溶液，因其渗透压高，能将组织内体液引到循环系统内由肾排出，用于降低眼压及因颅压增加引起的各种病症。

注：1）葡萄糖注射液有时产生云雾状沉淀，一般是由于原料不纯或滤过时漏炭等原因造成，解决办法一般采用浓配法，滤膜滤过，并加入适量盐酸，中和胶粒上的电荷，加热煮沸使糊精水解，蛋白质凝聚，同时加入活性炭吸附滤过除去。

2）葡萄糖注射液另一个不稳定的表现为：颜色变黄和 pH 下降。有人认为葡萄糖在酸性溶液中，首先脱水形成 5 - 羟甲基呋喃甲醛，5 - 羟甲基呋喃甲醛进一步聚合而显黄色。影响本品稳定性的主要因素，是灭菌温度和溶液的 pH。因此，为避免溶液变色，一方面要严格控制灭菌温度与时间，同时调节溶液的 pH 在 3.8 ~4.0 较为稳定。

五、营养输液

由于某种原因，患者一切所需营养完全由非胃肠途径输入体内，这种疗法称为胃肠外的全营养液，它对于某些疾病的治疗，有着重要的意义，特别对于不能口服的危重病人，起到挽救生命的作用。糖、脂肪、蛋白质是人的三大营养成分，而营养输液就是根据这种需要考虑的，主要有糖的输液；静脉注射脂肪乳剂、复方氨基酸输液等。

（一）复方氨基酸注射液（输液）

氨基酸是构成蛋白质的成分，也是生物合成激素和酶的原料。在生命体内具有特殊的生理作用。因此近年来都积极开展复方氨基酸注射液的研究。

例：复方氨基酸注射液

处方

L－赖氨酸醋酸盐	8.7g	L－丙氨酸	6.0g
L－缬氨酸	5.6g	L－组氨酸	2.4g
L－亮氨酸	7.7g	L－苯丙氨酸	4.8g
L－异亮氨酸	5.9g	L－苏氨酸	3.4g
L－精氨酸	8.1g	L－色氨酸	1.3g
甘氨酸	11.9g	L－甲硫氨酸	4.5g
亚硫酸氢钠	0.5g	L－脯氨酸	9.5g
甘油	30.0g	L－丝氨酸	5.0g
		注射用水加至 1000ml	

总氨基酸浓度按游离碱计为 8.5%。

（二）静脉注射脂肪乳剂

静脉注射脂肪乳剂输液是一种浓缩的高能量肠外营养液，是以植物油脂为主要成分，加乳化剂与注射用水而制成的水包油型乳剂，可供静脉注射，能完全被机体代谢与利用。制备静脉注射脂肪乳剂的关键是选用高纯度原料、毒性低、乳化力强的乳化剂，采用合理的处方、严格的制备技术和必要的设备，制得油滴大小适当、粒度均匀、质量稳定的脂肪乳剂。

1. 质量要求 注射用乳剂除应符合注射剂各项规定外，还必须符合下列条件：①微粒直径 90% < 1μm，微粒大小均匀；不得有大于 5μm 的微粒；②成品耐受高压灭菌，在贮存期内乳剂稳定，成分不变；③无副作用，无抗原性，无降压作用与溶血作用。

2. 原料和乳化剂的选择 原料一般选用植物油，如大豆油、麻油、红花油、棉子油等，所用油必须符合药典的要求。静脉注射用脂肪乳剂的乳化剂常用的有卵磷脂、豆磷脂及普朗尼克 F－68（Pluronic F－68）等数种。一般以卵磷脂为好。稳定剂常用油酸钠。由于卵磷脂极不稳定，在 －20℃ 条件下保存有效期 6 个月。现用现购。

3. 处方及制法 静脉注射脂肪乳剂。

处方

大豆油（注射用）	150g
大豆磷脂（精制品）	15g
甘油（注射用）	25g
注射用水	1000ml

制法：将大豆油和已用注射用水稀释的甘油溶液分别经 0.2μm 孔径的微孔滤膜滤过。另将乳化剂大豆磷脂加入 55℃ 的新鲜注射用水中搅拌使分散均匀，将前述两液加入，搅拌，使成乳剂，用 40μm 的滤膜滤过，然后经高压乳匀机匀化两次，再经 10μm 滤膜滤过，最后在氮气流条件下装瓶密封，用旋转式灭菌器 121℃15 分钟灭菌，质检包装。

成品经过显微镜检查观察，测定油滴分散度，并进行溶血试验、热原试验、降压试验、油及甘油含量、过氧化值、酸值、pH 值等项质量检查。

（三）维生素和微量元素

对于静脉营养，维生素、微量元素是不可缺少的，因为它们是某些辅酶的组成部分，物质代谢中起着重要的作用。经研究有人提出此种营养液中需维生素 13 种，其中水溶性的 9 种，脂溶性的 4 种。

为了满足机体生理上的需要，全静脉营养输液中还需微量元素，据报道，人体需 14 种微量元素。

六、血浆代用液

血浆代用液在有机体内有代替血浆的作用。但不能代替全血，对于血浆代用液的质量，除符合注

射剂有关质量要求外，代血浆应不妨碍血型试验，不妨碍红细胞的携氧功能，在血液循环系统内，可保留较长时间，易被机体吸收，不得在脏器组织中蓄积。胶体输液，是主要的血浆代用品。现叙述如下：

（一）右旋糖酐注射液

右旋糖酐的通式为 $(C_6H_{10}O_5)_n$。右旋糖酐按分子量不同分中分子量（4.5 万～7 万）、低分子量（2.5 万～4.5 万）和小分子量（1 万～2.5 万）三种。分子量愈大，排泄愈慢，一般中分子右旋糖酐 24 小时排出 50% 左右，低分子则排出 70%。

中分子右旋糖酐与血浆有同样的胶体特性，可以提高血浆胶体渗透压，增加血容量，维持血压。用于治疗低血容量性休克，如外伤性出血性休克。

低分子右旋糖酐也有扩容作用，但作用时间短。它还能改变红细胞的电荷，使红细胞获得一层有阴电荷的多糖外衣，由于相同电荷相斥，故可防止红细胞相互黏着，同时也可防止红细胞与毛细管（亦负阴电荷）的黏附，因此，可避免血管内红细胞凝聚，减少血栓形成，增加毛细管的流量，改善微循环。

例：右旋糖酐注射液（dextran injection）

右旋糖酐（中分子量）	60g
氯化钠	9g
注射用水加至	1000ml

制法：将注射用水适量加热至沸，加入计算量的右旋糖酐，使浓度为 12% ～15% 搅拌使溶，加入 1.5% 的活性炭，保持微沸 1～2 小时，加压滤过脱炭，浓溶液加注射用水稀释成 6% 的溶液，然后加入氯化钠，搅拌使溶，冷却至室温，取样，测定含量和 pH，pH 宜控制在 4.4～4.9，再加活性炭 0.5%，搅拌，加热至 70～80℃，滤过，至药液澄明后灌装，用 112℃，30 分钟灭菌。

注 因右旋糖酐经生物合成制备，易夹杂热原，故活性炭用量较大。同时因本品黏度高，需在较高温度下滤过。本品灭菌一次，其分子量下降 3000～5000，受热时间不能过长，以免产品变黄。本品在贮存过程中易析出片状结晶，主要与贮存温度和分子量有关。

（二）羟乙基淀粉注射液

羟乙基淀粉注射液，又名 706 代血浆，是将淀粉经酸水解后再在碱性条件下与环氧乙烷反应（羟乙基化）而成。引入羟乙基使水解淀粉在输入血管后不易被水解，而在血循环系统中，以原型保持较长时间，其平均分子量以 2.5 万～4.5 万为宜，过大则易在体内蓄积，过小则易从血管中排出。

第九节　注射用无菌粉末及冷冻干燥制品

一、概　述

注射用无菌粉末简称粉针。凡是在水溶液中不稳定的药物，他们不能制成水溶性注射剂更不能在溶液中加热灭菌，如青霉素 G、一些医用酶制剂及血浆等生物制剂，均需制成注射用无菌粉末。注射用无菌粉末的生产必须在无菌室内进行，特别是一些关键工序，更应严格要求，可采用层流洁净装置，保证无菌无尘。注射用无菌粉末的质量要求与注射用水溶液基本一致，其质量检查，都应符合《中国药典》2010 版关于注射用药物的各项规定及注射用无菌粉末的各项检查。注射用无菌粉末可分为两种，一种是将原料精制成无菌粉末，并在无菌条件下直接进行分装。另一种是将药物制成灭菌水溶液，进行无菌分装，然后进行冷冻干燥，在无菌条件下密封制成注射用粉末，也称冻干制品。

根据生产工艺条件和药物性质不同，将冷冻干燥法制得的粉末，称为注射用冷冻干燥制品，而用其他方法如无菌溶剂结晶法、喷雾干燥法制得的称为注射用无菌分装产品。冷冻干燥不仅在制剂工业生产上非常重要，而且在医学上也得到广泛应用。

二、注射用冷冻干燥制品

冷冻干燥是将需要干燥的药物溶液预先冻结成固体，然后在低温低压条件下，从冻结状态不经过液态而直接升华除去水分的一种干燥方法。凡是对热敏感在水溶液中不稳定的药物，可采用此法制备。冷冻干燥的优点是：①不耐热药物可避免因高热而分解变质；②所得产品质地疏松，加水后迅速溶解恢复药液原有的特性；③含水量低，一般在1% ~3%范围内，同时干燥在真空中进行，故不易氧化，有利于产品长期贮存；④产品中的微粒物质比用其他方法生产者少，因为污染机会相对减少；⑤产品剂量准确，外观优良。冷冻干燥制品不足之处，例如溶剂不能随意选择，需特殊设备，成本较高。

（一）冷冻干燥原理与设备

冷冻干燥的原理是冷冻干燥的依据，而设备是冷冻干燥的必要条件。

冷冻干燥是将含有大量水分的物料（溶液或混悬液）先冻结至冰点以下（通常为 -10 ~ -40℃）的固体，然后在高真空条件下加热，使水蒸气直接从固体中升华出来进行干燥的方法。

1. 冷冻干燥原理 冷冻干燥可用水的三相图加以说明，如图8-3。图中OA线是冰和水的平衡曲线，在此线上冰、水共存；OB线是水和水蒸气的平衡曲线，在此线上水、汽共存；OC线是冰和水蒸气的平衡曲线，在此线上冰、气共存；O点是冰、水、汽的平衡点（也称三相点），在这个温度和压力时冰、水、气共存，这个温度为0.01℃，压力为613.3Pa（46mmHg）。从图可以看出当压力低于613.3Pa（46mmHg）时，不管温度如何变化，只有水的固态和气态存在，液态不存在。固相（冰）受热时不经过液相直接变为气相；而气相遇冷时放热直接变为冰。根据平衡曲线OC，对于冰，升高温度或降低压力都可打破气固平衡，使整个系统朝着冰转化为气的方向进行，冷冻干燥就是根据这个原理进行的。

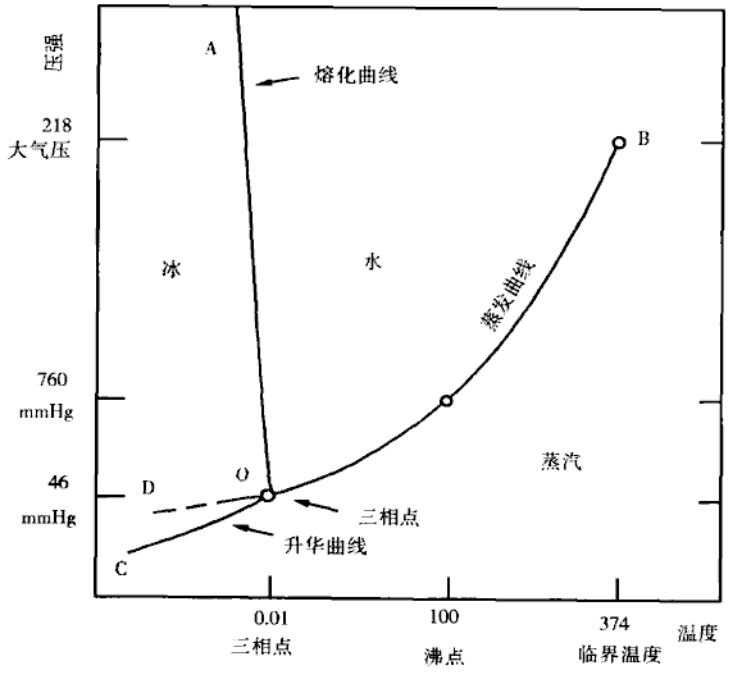


图8-3 水的三相平衡图

2. 冷冻干燥机 冷冻干燥机（简称冻干机）按系统分、由制冷系统、真空系统、加热系统和控制系统四部分组成。按结构分，由冻干箱、冷凝器、冷冻机、真空泵和阀门、电器控制元件等组成。为了减少水蒸气升华时的阻力，冷冻干燥时物料的厚度不宜过厚。一般不宜超过12mm、整个干燥时间约需要12～24小时。

（二）冷冻干燥的工艺

冷冻干燥的工艺条件对保证产品质量极为重要，对于新产品，一般包括：

1. 测定产品低共熔点 新产品冻干时，先应测出其低共熔点，然后控制冷冻温度在低共熔点以下，以保证冷冻干燥的顺利进行。低共熔点是在水溶液冷却过程中，冰和溶质同时析出结晶混合物（低共熔混合物）时的温度。

2. 冷冻干燥工艺过程 制品在冻干之前的处理，基本上与水性注射剂相同，但分装时溶液厚度要薄些，需采取各种措施增加蒸发表面，通过试制，探讨各步工艺操作的条件。

（1）预冻：制品在干燥之前必须进行预冻，如果不经过预冻；而直接抽真空，当压力降低到一定程度时，溶于溶液中的气体迅速逸出而引起类似“沸腾”现象，部分药液可能冒出瓶外。预冻温度应低于产品共熔点10～20℃。如果预冻温度不在低共熔点以下，抽真空时则有少量液体“沸腾”而使制品表面凹凸不平。预冻方法有速冻法和慢冻法。

（2）升华干燥：升华干燥法有两种，一种是一次升华法，另一种是反复预冻升华法。

一次升华法：此种升华法适用于低共熔点－10～－20℃的制品，而且溶液浓度、黏度不大，装量厚度在10～15mm的情况。

反复冷冻升华法：此方法适用于某些熔点较低，或结构比较复杂黏稠如蜂蜜、蜂王浆等产品，这些产品在升华过程中，往往冻块软化，产生气泡，并在制品表面形成黏稠状的网状结构，从而影响升华干燥、影响产品外观。为了保证产品干燥顺利进行，可用反复预冻升华法，例如某制品低共熔点为－25℃，可速冻到－45℃左右。然后将制品升温如此反复处理，使制品晶体结构改变，制品表层外壳由致密变为疏松，有利于水分升华。此法可缩短冷冻干燥周期，处理一些难于冻干的产品。

（3）再干燥：当升华干燥阶段完成后，为尽可能除去残余的水，需要进一步干燥。再干燥温度，根据制品性质确定，如0℃、25℃等。制品在保温干燥一段时间后，整个冻干过程即告结束。

（三）冷冻干燥过程中常出现的异常现象及处理方法

1. 含水量偏高 装入容器液层过厚，超过10～15mm干燥过程中热量供给不足，使蒸发量减少；真空度不够，冷凝器温度偏高等，均可造成含水量偏高，可采用旋转冷冻及其他相应的办法解决。

2. 喷瓶 主要预冻温度过高，产品冻结不实，升华时供热过快，局部过热，部分制品熔化为液体，在高真空条件下，少量液体从已干燥的固体界面下喷出而形成喷瓶，为防止喷瓶，必须控制预冻温度在低共熔点以下10～20℃，同时加热升华，温度不要超过共熔点。

3. 产品外形不饱满或萎缩成团粒 形成此种现象的原因，可能是冻干时，开始形成的已干外壳结构致密，升华的水蒸气穿过阻力很大，水蒸气在已干层停滞时间较长，使部分药品逐渐潮解，以致体积收缩，外形不饱满或成团粒。黏度较大的样品更易出现这类现象。解决办法主要从配制处方和冻干工艺两方面考虑，可以加入适量甘露醇、氯化钠等填充剂，或采用反复预冷升华法，改善结晶状态和制品的通气性，使水蒸气顺利逸出，产品外观就可得到改善。

（四）冷冻干燥制品举例

例：注射用阿糖胞苷（cytarabin hydrochlorlde for injection）

处方　盐酸阿糖胞苷　　500g
　　5%氢氧化钠溶液　　适量
　　注射用水加至　　1000ml

制法　在无菌操作室内称取阿糖胞苷500g，置于适当无菌容器中，加无菌注射用水约95ml，搅拌使溶，加50%氢氧化钠溶液调节pH至6.3～6.7范围内，补加无菌注射用水至足量，然后加配制量的0.02%活性炭，搅拌5～10分钟，用无菌抽滤漏斗铺二层灭菌滤纸滤过，再用经灭菌的G6垂熔玻璃漏斗精滤，滤液检查合格后，分装于2ml安瓿中，低温冷冻干燥约26小时后无菌熔封即得。

三、注射用无菌分装产品

将符合注射用要求的药物粉末在无菌操作条件下直接分装于洁净灭菌的小瓶或安瓿中。密封而成。青霉素类、头孢类等分装车间不得与其他抗生素分装轮换生产，要有独立的生产车间。

（一）注射用无菌粉末物理化学性质的测定

为了制订合理的生产工艺，首先对药物的物理化学性质进行研究，主要测定物料的热稳定性，临界相对湿度、粉末的晶型和粉末松密度（比容）。

1. 物料热稳定性的测定　测定物料稳定性的目的，是确定产品最后能否进行灭菌处理。例如，结晶青霉素在150℃1.5小时，170℃1小时，效价均无损失，因此，本品在干燥状态是耐热的，故生产上目前最后经120℃1小时的灭菌是比较安全的。

2. 临界相对湿度的测定　青霉素钾盐临界相对湿度为81%，而青霉素钠盐为71%，故后者比前者更易吸湿，流动性差，装量不准。因此，生产上分装室的相对湿度必须控制在分装产品的临界相对湿度以下，以免吸潮变质。

3. 粉末晶型检查　粉末晶型与制备工艺有密切关系，如喷雾干燥法制得的多为球形，机械分装易于控制。而溶剂结晶者有针形、片状或各种形状的多面体等，针形粉末分装时最难掌握。青霉素钾盐系针状结晶，为了解决分装装量问题，生产上将分离后的湿晶体，通过螺旋挤压机使针状结晶断裂，再通过颗粒机，然后真空干燥，就能符合分装要求。

4. 粉末的松密度（比容）测定　粉末的松密度（比容），即单位体积内药物的重量，如青霉素钾盐其比容在400mg/ml以上时，则分装易于控制。

（二）生产工艺

1. 原材料准备　安瓿或小瓶及胶塞均按本章第六节所述方法处理，但均需进行灭菌。玻瓶可用电烘箱180℃干热灭菌1.5小时，胶塞洗净后要用硅油进行硅处理，再用125℃干热灭菌2.5小时，灭菌好的空瓶存放柜应有净化空气保护，瓶子存放时间不超过24小时。无菌原料可用灭菌结晶法。喷雾干燥法制备，必要时需进行粉碎，过筛等操作，在无菌条件下制得符合注射用的灭菌粉末。

2. 分装　分装必须在高度洁净的无菌室中按照无菌操作法进行。用人工或机器分装，目前使用分装机械有插管分装机、螺旋自动分装机、真空吸粉分装机等。分装好后小瓶立即加塞并用铝盖密封，安瓿用火焰熔封。分装机宜有局部层流装置。

3. 灭菌和异物检查　对于能耐热的品种如青霉素，一般可按前述条件进行补充灭菌，以确保安全。对于不耐热的品种，必须严格无菌操作，产品不能灭菌。异物检查一般在传送带上，用目检视。

4. 印字包装　目前生产上均已实现机械化。此外，青霉素类等β－内酰氨类分装车间应与其他车间严格分隔并专用，防止交叉污染。

（三）无菌分装工艺中存在的问题

1. 装量差异 药粉因吸潮而黏性增加，导致流动性下降，药粉的物理性质如晶型、粒度、比容及机械设备性能等因素均能影响装量差异。应根据情况采取相应措施。

2. 可见异物（澄明度）问题 采用此种工艺，由于药物粉末经过一系列处理，以致污染机会增多，往往使粉末溶解后出现毛屑、小点、以致澄明度不合要求。因此应从原料的处理开始，环境控制，严格防止污染。

3. 无菌度问题 成品无菌检查合格，只能说明抽查那部分产品是无菌的，不能代表全部产品完全无菌。由于产品系无菌操作法制备，稍有不慎就有可能使局部受到污染，而微生物在固体粉末中繁殖又较慢，不易为肉眼所见，危险性更大。为了保证用药安全，解决无菌分装过程中的污染问题，国内外正在采用层流净化装置，为高度无菌提供了可靠的保证。

4. 贮存过程中的吸潮变质 对于瓶装无菌粉末，这种情况时有发生，原因之一是由于橡胶塞的透气性所致。因此，一方面对所有橡胶塞要进行密封防潮性能测定，选择性能好的胶塞。同时铝盖压紧后瓶口烫蜡，防止水气透入。

第十节 注射剂新产品的试制研究

一、注射剂处方与工艺设计前的基础工作

制剂新产品不但是高科技产品，而且是需要多学科共同研究才能完成的，涉及到医学和药学的基础与专业各科。在设计注射剂的处方与工艺前，必须通过文献检索或者从共同研究的其他学科合作者处取得有关资料，包括原料药物的分子结构、相对分子质量、是否有结晶水、有无异构体、溶解度与溶解速度、化学稳定性、分析方法以及分解产物的分析方法等。另外还需要主药的动物药效学研究结果与毒理学研究结果或文献资料，吸收、分布与消除和生物利用度、体内动力学参数等资料。

以上各项资料，往往在开始注射剂的研究之前不能全部得到，有的只有最基本的信息，很多性质尚需我们针对初步设想进行试验来取得。对主药的含量测定方法也往往受到所设计处方中的其他附加剂的干扰，需进一步研究。另外吸收、分布、代谢和体内动力学参数等很可能尚在研究期间，需在研究过程中与各学科的研究人员不断交流。

二、注射剂类型、注射途径与剂量的确定

对于一般固体药物，首选的是水性溶液型注射剂。因溶液型注射剂易保证澄明度，分剂量准确，吸收快，技术上的难度也低于制成混悬型注射剂，且溶液型注射剂可通过各种途径给药。但若溶解度较低，在通常一次给药容量中所含药物达不到要求的剂量，并经药剂学中增加溶解度的技术措施后仍无法达到要求时，则可制成混悬型注射剂。若被研究的药物在体内的半衰期很短，需设计成缓释制剂，则也可制成混悬型注射剂，但只能肌内注射。如何防止此类注射剂在灭菌和存放过程中药物粒子逐渐长大仍存在一定的技术难度。

有的药物肌内注射刺激性很大可考虑静脉注射。但静脉注射也应考虑药物有无溶血作用，或是否与血红蛋白发生沉淀，以及在什么条件下可不产生溶血等。也可考虑加入止痛剂制成肌内注射剂。

若固体药物很不稳定，不易或不能制成满意的溶液型注射剂，则应考虑制成注射用无菌粉末或冻干制品。

对于水不混溶的油类药物，若可通过增加溶解度的技术，在通常注射容量中能够达到所需用药剂量时，则制成溶液型注射剂，否则制成乳浊液型注射剂。

一次用药剂量的确定，应根据动物实验的药效学与毒理学研究结果，换算后确定人用剂量，并在一期临床试用后，必要时再作调整。

三、注射液处方与工艺设计的实验研究

一个品质优良的产品，必须符合安全、有效、稳定的要求。

混悬型和乳浊型注射剂的关键问题是物理稳定性，如何在尽可能保持原有分散度的要求下，经受住灭菌条件，不被破坏，并在存放过程中仍能符合要求，可根据混悬剂与乳剂的物理稳定性的有关理论来设计研究其处方与工艺。但所选附加剂必须毒性小，符合注射用要求。本节主要针对溶液型注射剂进行讨论。

溶液型注射剂通常遇到的问题是要增加溶解度和提高稳定性，在解决这两个问题时，还要始终考虑安全性问题。

1. 溶解度的测定与增加溶解度的方法 药物在水中溶解度不能达到要求时，必须考虑如何增加溶解度。增加溶解度的方法，本章第四节已有叙述。用调节 pH 成盐是最简单的方法，若为难溶性弱酸弱碱性药物，此为首选方法。其次是复合溶剂法，即要寻找最适配比。以上两法选用的酸、碱或非水溶剂，必须考虑毒性尽可能小，允许用于注射者，特别是要静脉注射者，可查阅有关毒理学资料。至于加入助溶剂与增溶剂，因它们本身具有的药理作用和毒性，选择范围很小，特别是助溶剂使用要慎重。

文献提供的溶解度资料往往不能满足我们研究的需要，一般只提供在水、乙醇、甲醇、丙酮、三氯甲烷等中的溶解性，后三者不能作注射用，因此若乙醇不合需要，必须寻找可供注射的其他物质。首先进行预试来确定选用哪种增加溶解度的方法，如成盐或用复合溶剂，则在不同的盐和不同的溶剂体系间应作对比。选定认为满意的体系后，应设计一组实验得出溶解度曲线，如为复合溶剂则应得出不同浓度时的药物溶解量，以便处方设计时确定用何种浓度。一般选用主药的浓度不应近饱和，应留有足够的余地，需考虑到冬季运输或需冷处（2～5℃）贮存不致析出。主药浓度的选定尚与注射容量有关，如肌内注射，1～2ml为好，尽可能不超过5ml。从工艺的角度考虑2ml的产品比5ml产品生产效率高，也能降低成本，运输使用也方便。此外尚应考虑到制备过程是否易于操作，如甘油、丙二醇等，浓度达50%时，虽溶解性能良好，但黏稠度太大不易操作，注射时剂量也不易准确，熔封时也更易出现焦头等问题。

2. 稳定性考查与稳定化 注射液要灭菌，最常用的是高温法。药物以分子状态分散在溶剂体系中，这对于药物的稳定性非常不利，水解与氧化是经常需要解决的问题。

影响水解与氧化的因素本书第十章已有叙述。根据所研究药物存在的问题，应选择有关因素，如pH、温度、氧、溶剂体系等。对于pH值的确定应有pH速度图的实验结果，对热稳定性应设计热压灭菌或流通蒸汽灭菌条件下，灭菌前后的含量和充惰性气体与否对灭菌前后药物含量的影响，以及可供选择的基本确定的溶剂体系灭菌前后的含量对比等试验结果，此外尚应有光照的影响试验数据。

在以上试验结果的基础上，可初步确定处方的溶剂体系、pH值范围、是否需加抗氧剂等其他附加剂，以及工艺中是否需通惰性气体，灭菌采用哪种条件，是否需要避光。至于pH调节剂一般以缓冲体系为好，便于控制，附加剂与缓冲剂的具体品种也应进行比较。处方中所加物质应在解决问题的原则上愈少愈好，如需通二氧化碳的品种，缓冲剂可用碳酸氢钠。至于是否需要加止痛剂、等渗调节剂等可根据具体品种对注射部位（肌内、血管等）的刺激性试验结果来确定。

在解决溶解问题时，尚需考虑其溶解速度，必要时可在保证稳定性的条件下加热溶解。是否有多晶型存在也与溶解速度有关，应注意所用原料的一致性，这些也应通过试验加以确定。否则投入生产后可能无法按时溶解完成，以致无法进入下一工序，造成生产事故。

在解决了以上必须考虑的问题后，可进入稳定性考察，包括加速试验与长期试验，定时检查外观澄明度、含量、分解产物的出现与否及其限度。若经40℃，相对湿度75%条件存放6个月，仍符合要求，则可相当于室温25℃贮存二年。若能达到这一要求，则研制产品的试验室制剂工作基本完成。对于一类新产品必须进行药效及毒理学试验，包括致畸、致癌、致突变等动物实验。药效、毒理学等试验结果，直接与我们设计的处方有关，溶剂和附加剂均可对其产生明显影响，因此必须考虑到对药效与安全性的影响，尽量选用安全无生物活性不影响药效的附加剂。

四、注射剂的安全性和渗透压的调节

1. 注射剂的安全性 注射剂的安全性，一方面指注射剂本身的毒性、过敏性、溶血性，另一方面指局部刺激性、疼痛性。在试制过程中，要进行这方面的实验。毒性实验一般包括急性毒性试验和亚急性毒性试验，前者以小鼠、兔、猫和狗为实验动物。亚急性毒性实验一般用小鼠和狗。狗一般用人的5倍剂量，而小鼠则用人的10倍剂量实验。刺激性实验一般选用家兔，在其后腿四头肌处注射观察。

刺激性、疼痛性产生的原因，有些是药物本身就具有刺激性，但多数是由于pH与渗透压不适当引起。渗透压过低还能导致溶血。注射液的pH值不能超过人的生理耐受范围，一般pH可在4~9。小量静脉注射液，由于血液有缓冲作用，pH可适当放宽。一般可在3~10之间。而大量输入时，如过酸过碱，将会引起酸碱中毒，故以接近血液pH（7.4）为宜。特别是脊髓腔注射。由于脊髓液少，仅60~80ml，循环又慢，易受酸碱影响，因此，此类注射剂pH更应符合生理要求。此外，pH还与注射液的化学稳定性及药物溶解性有关，所以规定注射液的pH值，要把三者统一起来考虑。

渗透压是指两种不同浓度的溶液被一理想的半透膜隔开，这种半透膜只透过溶剂而不透过溶质，溶剂从低浓度溶液一侧向高浓度溶液转移，这种促使溶剂转移的力就是渗透压。如果注射液渗透压过高或过低时，肌内注射也能产生刺激性，且影响吸收。0.9%的氯化钠溶液和血浆具有相同的渗透压，故为等渗溶液。肌内注射可耐受0.45%~2.7%的氯化钠溶液，即相当于0.5~3个等渗度的溶液。对于静脉注射，则着眼对红细胞的影响。认为红细胞为一半透膜，在低渗溶液中，水分子穿过细胞膜进入红细胞内，使红细胞胀破，造成溶血现象，渗透压小于0.45%氯化钠溶液时，将有溶血现象产生。大量注入这类低渗溶液，将使人感到头胀、胸闷、严重的可发生麻木、寒颤、高烧、尿中出现血红蛋白。当然，大量静脉注射不致溶血的低渗溶液也是不允许的。注入高渗溶液时，红细胞内水分渗出而使红细胞萎缩，但只要注射速度缓慢，由于血液可自行调节使渗透压很快恢复正常，所以不致发生不良影响。至于脊髓腔内注射，由于易受渗透压的影响，必须调至等渗。

2. 渗透压的调节 根据前面的讨论，设计注射剂处方时，对于低渗的溶液必须进行调节，常用渗透压调整的方法有：

（1）冰点降低数据法：血浆的冰点为-0.52℃，因此任何溶液，只要其冰点降低为0.52℃，即与血浆等渗。表8-3列出一些药物的1%水溶液的冰点降低数据，根据这些数据可以计算该药物配成等渗溶液的浓度。

表 8-3 一些药物水溶液的冰点降低与氯化钠等渗当量

名称	1%（g/ml）水溶液冰点降低（℃）	1g 药物氯化等渗当量（E）	等渗浓度溶液的溶血情况 浓度%	溶血%	pH
硼酸	0.28	0.47	1.9	100	4.6
盐酸乙基吗啡	0.19	0.15	6.18	38	4.7
硫酸阿托品	0.08	0.10	8.85	0	5.0
盐酸可待因	0.09	0.14	6.33	47	4.4
氯霉素	0.06				
依地酸钙钠	0.12	0.21	4.5	0	6.1
盐酸麻黄碱	0.16	0.28	3.2	96	5.9
无水葡萄糖	0.10	0.18	5.05	0	6.0
葡萄糖（含水）	0.09	0.16	5.51	0	5.9
氢溴酸后马托品	0.097	0.17	5.67	92	5.0
盐酸吗啡	0.086	0.15			
碳酸氢钠	0.381	0.65	1.39	0	8.3
氯化钠	0.58	0.9	0	6.7	
青霉素 G 钾	0.16	5.48	0	6.2	
硝酸毛果芸香碱	0.133	0.22			
吐温-80	0.01	0.02			
盐酸普鲁卡因	0.12	0.18	5.05	91	5.6
盐酸地卡因	0.109	0.18			

例 1：用氯化钠配制 100ml 等渗溶液，问需要多少氯化钠？

从表中查得，1% 氯化钠溶液的冰点降低为 0.58℃，设氯化钠在等渗溶液中的浓度为 $X\%$，则：$1\% : x\% = 0.58 : 0.52$。解之得 $X = 0.9\%$，即配制 100ml 的等渗氯化钠溶液需 0.9g 氯化钠。

例 2：配制 100ml 2% 盐酸普鲁卡因溶液，需要加多少氯化钠，使成等渗溶液？

$$W = \frac{0.52 - a}{b} \tag{8-12}$$

式中，W—配成等渗溶液所需加入药物的量（%，g/ml）；a—未经调整的药物溶液的冰点下降度数；b—用以调整等渗的药物 1%（g/ml）溶液的冰点下降度数。

按本例要求查表 8-6，得 $a = 0.12 \times 2 = 0.24$℃，$b = -0.58$℃，代入上式得：

$$W = \frac{0.52 - 0.24}{0.58} = 0.48$$

即需增加 0.48% 的氯化钠，可使 2% 的盐酸普鲁卡因溶液成为等渗溶液。

对于成分不明或查不到的冰点降低数据的注射液，可通过实验测定冰点降低数据，再依上法计算。计算时选用药物的冰点降低值，其浓度应与配制溶液的浓度相近，结果更为准确。

（2）氯化钠等渗当量：即与 1g 药物呈等渗效应的氯化钠量。例如盐酸普鲁卡因的氯化钠等渗当量为 0.18，即 1g 的盐酸普鲁卡因于溶液中，能产生与 0.18g 氯化钠相同的渗透压效应。例如头孢噻吩钠（cephalotin sodium）的氯化钠等渗当量为 0.24，若配制 2% 的头孢噻吩钠溶液 100ml，欲使其等渗，需加入氯化钠为 $0.9 - 0.24 \times 2 = 0.42$g 氯化钠。渗透压调节剂常用氯化钠与葡萄糖。

（3）等渗溶液与等张溶液：如前所述，等渗溶液（isosmotic solution）是指渗透压与血浆相等的溶液，因为渗透压是溶液的依数性之一，可用物理化学实验方法求得，因而等渗是个物理化学概念。但

是，根据这个概念计算出某些药物如盐酸普鲁卡因、丙二醇、尿素、甘油等的等渗浓度，然后配制成等渗溶液，结果发生不同程度的溶血，因而提出等张的概念。所谓等张溶液（isotonic solution）是指与红细胞膜张力相等的溶液，在等张溶液中既不会发生红细胞体积改变，更不会发生溶血，所以等张是个生物学概念。

红细胞膜对于许多药物的水溶液来说可视为理想的半透膜，即它只能让溶剂分子出入，而不让溶质分子通过，因此，许多药物的等渗浓度与等张浓度相同或相近。如0.9%的氯化钠溶液，既是等渗溶液又是等张溶液。但还有些药物如上述盐酸普鲁卡因、甘油、尿素等，红细胞就不是理想的半透膜，因它们能迅速自由地通过细胞膜，同时促使细胞膜外水分进入细胞，使红细胞胀大破裂，引起溶血。关于促使水分进入细胞的机制目前尚不完全清楚。这类药物一般加入适量氯化钠或葡萄糖后即可避免溶血。例如2.6%的甘油溶液与0.9%的氯化钠溶液具有相同的渗透压，但是2.6%的甘油100%溶血，所以是不等张的，如果制成含10%甘油、4.6%木糖醇、0.9%氯化钠的复方甘油注射液，实验表明不产生溶血现象，红细胞也不胀大变形。

一个药物的等张浓度，可用溶血法进行测定。将人的红细胞放在各种不同浓度的氯化钠溶液中（从0.36%到0.45%），则出现不同程度的溶血。同样，将人的红细胞液放入某种药物不同浓度的溶液中，也将出现不同程度的溶血。将两种溶液的溶血情况比较，对溶血情况相同者认为它们的渗透压也相同。

根据渗透压的大小与物质的量浓度成正比的原理，可列出下式：

$$P_{NaCl} = i_{NaCl} \cdot C_{NaCl};\ P_D = i_D \cdot C_D \qquad (8-13)$$

式中，P为渗透压；C为物质的量浓度；D代表药物；i为渗透系数。如果$P_{NaCl} = P_D$

则下式成立：

$$\frac{1.86 \times 100ml\ 溶液中\ NaCl\ 的\ g\ 数}{58.45} = \frac{i_D \times 100ml\ 溶液中某药物的\ g\ 数}{药物的分子量} \qquad (8-14)$$

式中，1.86是氯化钠的渗透系数，58.45是氯化钠的分子量。根据上式可以算出i_D值，则不难算出药物的等张浓度。例如用上述溶血法测得无水氯化钙的i_D值为2.76，则可求出相当于0.9%氯化钠的氯化钙重量：

$$\frac{1.86 \times 0.9}{58.45} = \frac{2.76 \times X}{110.99}$$

$$X = 1.15g$$

计算结果表明1.15%即为无水氯化钙的等张浓度。

应该指出，上述方法测得的渗透系数称为溶血法的i值，它与用物理化学方法求得的值比较，有些药物大体一致，有些药物偏高，有些偏低。而溶血法测得的结果更接近实际。

由此可见，在新产品试制中，即使所配溶液为等渗溶液，为了用药安全，亦应进行溶血试验，必要时加入等张调节剂，以防止溶血。故明确等张概念，测定等张浓度，对于指导合理安全用药具有一定的实际意义。

3. 注射剂的无痛化 有些注射剂，为了解决其在医疗上的需要和药物稳定性，而不能兼顾最合适的酸碱度和渗透压。同时有些药物本身就具有刺激性。在这些情况下，对于肌内或皮下注射的药物，可酌加局部止痛剂。常用止痛剂有利多卡因或0.5%三氯叔丁醇等。

第十一节　滴　眼　剂

一、概念与质量要求

滴眼剂（eye－drop）由药物与适宜辅料制成的供滴入眼内的无菌液体制剂。以水溶液为主，包括少数水性混悬液，也有将药物做成片剂等固态形式，临用时配成水溶液。眼用液体药剂按用法可分为滴眼剂及洗眼剂。工业生产只有滴眼剂。少数洗眼剂如生理氯化钠溶液，2%硼酸溶液由医院药剂科配制，供临床眼部冲洗用，不发给病人自用。滴眼剂起眼部的杀菌、消炎、散瞳、麻醉等作用。有的在眼球内部，有的在眼球外部发挥作用。

滴眼剂虽然是外用剂型，但质量要求类似注射剂，对pH值、渗透压、无菌、澄明度等都有一定的要求，主要有：

（1）pH值：pH值对滴眼剂有重要的影响，由pH值不当而引起的刺激性，可增加泪液的分泌，导致药物迅速流失，甚至损伤角膜。正常眼可耐受的pH值为5.0～9.0。pH值6～8时无不舒适感觉，小于5.0和大于11.4有明显的感觉。眼对碱性比较敏感，较强酸更能使眼损伤。滴眼剂的pH值应兼顾药物的溶解度和稳定性的要求，滴眼剂的用量不大，由于眼泪的稀释与缓冲作用，刺激时间一般较短。至于pH值对药物吸收及药效的影响，也应考虑。

（2）渗透压：眼球能适应的渗透压范围相当于浓度为0.6%～1.5%的氯化钠溶液，超过2%就有明显的不适。低渗溶液应该用合适的药物调成等渗，例如氯化钠、硼酸、葡萄糖等。眼球对渗透压的感觉不如对pH值的敏感。

（3）无菌：眼部有无外伤是滴眼剂无菌要求严格程度的界限。用于眼外伤的眼用制剂要求绝对无菌，包括手术后用药在内。正常人的泪液中可能因含有溶菌酶，故有杀菌作用，同时泪液不断地冲洗眼部，使眼部保持清洁无菌。角膜、巩膜等也能阻止细菌浸入球内。因此，对于眼部有外伤的患者，所用的滴眼剂要绝对无菌。《中国药典》2010年版规定，供角膜创伤或手术用的滴眼剂须无菌检查，应符合规定。眼外伤病人用的眼用制剂，应严格控制的条件下制备，并经过可靠的灭菌操作。一般灭菌后立即使用。或按注射剂要求进行单剂量安瓿包装。这类滴眼剂不允许加入抑菌剂，所以一经开启，不能放置再用。一般滴眼剂是一种多剂量剂型，病人在多次使用时，很易染菌，所以要加抑菌剂，使它在被污染后，于下次再用之前恢复无菌。因此滴眼剂的抑菌剂要作用迅速，要在1～2h内达到无菌。

（4）可见异物（澄明度）：滴眼剂的澄明度要求比注射剂要低些。一般玻璃容器的滴眼剂按注射剂的澄明度检查方法检查，但有色玻璃或塑料容器的滴眼剂应在照度3000～5000lx下用眼检视，溶液应澄明，特别不得有玻璃屑。混悬型滴眼剂应进行药物颗粒细度检查，大于50μm的颗粒不得2粒，并不得检出大于90μm的粒子。

（5）黏度：滴眼剂的黏度适当增大可使药物在眼内停留时间延长，从而增强药物的作用，同时黏度增加后减少刺激作用，也能增加药效。合适的黏度在4.0～5.0cPa·s之间。

（6）稳定性：眼用溶液类似注射剂，也要注意稳定性问题。

二、眼用药物吸收途径及影响吸收的因素

眼用药物在眼内的吸收与其疗效相关。

（一）吸收途径

药物溶液滴入结膜囊内主要经过角膜和结合膜两条途径吸收。但何者为主要通透途径，要视药物

而定。一般认为滴入眼中的药物首先进入角膜内，药物透过角膜至前房，进而至虹膜。药物经结合膜吸收途径，通过巩膜，可达眼球后部。

眼用溶液滴入给药，大部分药物是在结膜的下穹隆中，借助于毛细管力、扩散力和眨眼反射等，使药物进入角膜前的薄膜层中，并由此渗入到角膜中。角膜前薄膜系由脂肪外层、水性中层和黏蛋白内层组成，外层与内层较薄，中层较厚。它与水性或脂性的眼用制剂均能相容。

（二）影响吸收的因素

①药物从眼睑缝隙的损失　人正常泪液容量约为7μl，若不眨眼，可容纳30μl左右的液体。一般的滴眼药一滴约为50～75μl，估计约有70%的药液从眼溢出而造成损失，若眨眼将有90%的药液损失。溢出的药液大部分沿着面颊流下，或从排出器官进入鼻腔或口腔中，然后入胃肠道。这也是某些作用强烈的眼用制剂，用药后有明显全身作用的机制之一。故若每次增加滴眼液的用量，将使药液较多的流失。

②药物经外周血管消除　滴眼液中药物进入眼睑和眼结膜的同时也通过外周血管迅速从眼组织消除。结合膜含有许多血管和淋巴管，当由外来物引起刺激时，血管处于扩张状态，透入结合膜的药物有很大比例进入血液中，并有可能引起全身性副作用。

③pH与pK_a　角膜上皮层和内皮层均有丰富的类脂物，脂溶性药物较易渗入，水溶性物质则比较容易渗入基质层中。两相都能溶解的药物较易透过角膜。具有两相溶解的药物，既有脂溶性部分，又有水溶性部分，两者通常保持一定的平衡状态。完全解离或完全不解离的药物不能透过完整的角膜。

许多药物属于弱碱，常以其盐的水溶液应用于眼。根据pH值和药物的特性，游离碱和盐处于某种平衡状态。这种平衡可用Henderson－Hasselbalch方程说明之。例如毛果芸香碱、阿托品等，由于它们的非离子型与离子型之间能很快的达到平衡，故能容易地通过角膜吸收进入玻璃体。基于上述情况，弱碱类药物的药效在pH偏碱性时较偏酸性时为好。但从药物的稳定性和溶解度考虑，弱碱类药物的滴眼剂则往往要配制成酸性溶液。然而泪液的中和作用可迅速将它转至生理pH范围（pH＝7.4左右），此时就有足够的游离碱出现并渗入角膜中。

滴眼剂与角膜接触的时间可达5～6分钟。用显微镜观察应用荧光素钠后，若角膜上皮有创伤，可见到基质层有染色；若内皮层亦有创伤，则可见到玻璃体中有明显的荧光素钠染色。由此可见，角膜创伤时对药物的透过发生了很大的改变。

水溶性药物容易通过巩膜，而脂溶性药物则不易通过。药物的pK_a也影响到溶液中游离盐基的量。pK_a值高的药物在碱性溶液中有较多的游离盐基存在。

④刺激性　眼用制剂的刺激性较大时，不仅给患者增加痛苦，而且由于局部刺激，能使结膜的血管和淋巴管扩张，增加了药物从外周血管的消除，并能使泪腺分泌增多，泪液能将药物浓度稀释，并通过泪系统洗刷进入鼻腔或口腔，从而影响药物的吸收利用，降低药效。

⑤表面张力　滴眼剂的表面张力对其与泪液的混合及对角膜的渗透均有较大影响。表面张力越小，越有利于滴眼剂与泪液混合，也有利于药物与角膜的接触，使药物容易渗入。

⑥黏度　增加黏度，可使滴眼剂中的药物与角膜接触时间延长，例如0.5%甲基纤维素（4cPa·s）溶液对角膜接触时间可延长3倍。从而有利于药物的吸收。增加黏度，还可以降低药物的刺激性，如润舒中加入玻璃酸钠。

三、滴眼剂的生产工艺

滴眼剂一般有下列三种生产工艺：

1. 药物性质稳定者

原辅料－配液－滤过－滤液（灭菌）
洗瓶（塞）－灭菌
} 无菌操作分装－质量检查－印字包装

2. 主药不耐热的品种，全部无菌操作法制备。

3. 对用于眼部手术或眼外伤的制剂，必须制成单剂量包装制剂。如用安瓿，按注射剂生产工艺进行，保证完全无菌。洗眼液按输液生产工艺制备，用输液瓶包装。

下面对滴眼剂的生产工艺予以说明：

（一）容器的处理

过去滴眼瓶通常是玻璃制的，现在药厂生产的滴眼剂大多用塑料制的，塑料瓶由吹塑制成，当时封口，不易污染。塑料滴眼瓶可按下法清洗处理：切开封口，用真空灌装器将滤过灭菌蒸馏水灌入滴眼瓶中，然后用甩水机将瓶中的水甩干，如此反复三次，洗涤液经检查澄明度符合要求，甩干，必要时用气体灭菌。然后避菌存放备用。

（二）药液的配滤与灌装

滴眼剂要求无菌，小量配制可在避菌柜中进行，工厂大量生产，要按注射剂生产工艺要求进行。所用器具洗净后干热灭菌，或用杀菌剂（用75%乙醇配制的0.5%度米芬溶液）浸泡灭菌，用前再用新鲜蒸馏水洗净。操作者的手宜用75%酒精消毒，或戴灭菌手套，以避免细菌污染。

滴眼剂的配制与注射剂工艺过程几乎相同。对热稳定的药物，配滤后应装入适宜的容器中，灭菌后进行无菌灌装。对热不稳定的药物可用已灭菌的溶剂和用具在无菌柜中配制，操作中应避免细菌的污染。

大生产用减压灌装法为多。灌装方法要随瓶的类型和生产量的大小而改变。

四、滴眼剂的处方设计与附加剂选用

拟定滴眼剂处方要考虑到药物的溶解度、稳定性、刺激性、无菌度等问题，这些问题可从下列几个方面得到解决。

（一）pH值的调整

确定眼用溶液的pH值，主要从刺激性、溶解度和稳定性着手。为了避免过强的刺激性和使药物稳定，有时选用适当的缓冲液作眼用溶剂，这样可使滴眼剂的pH值稳定在一定范围内，保证对眼无害，又能抵抗包装玻璃的碱性，常用的缓冲液如下：①磷酸盐缓冲液，以无水磷酸二氢钠8g配成1000ml溶液，无水磷酸氢二钠9.47g配成1000ml溶液，按不同比例配合得pH5.91～8.04的缓冲液，其等量配合的pH为6.8最常用；②硼酸盐缓冲液，先配成1.24%的硼酸溶液及1%硼砂溶液，再按不同量配合可得pH6.77～9.11的缓冲液。

（二）渗透压的调整

眼球对渗透压有一定的耐受范围，渗透压的调整不必很精密，低渗溶液最好调至等渗，因治疗有时需要用高渗溶液，眼泪能使滴眼剂浓度下降，所以刺激感觉是短暂的。眼泪的冰点降低值与血液一样。等渗的计算法见第九节。

表 8－4　磷酸盐缓冲液

pH 值	0.8% NaH_2PO_4（ml）	0.947% Na_2HPO_4（ml）	使 100ml 溶液等渗应加 NaCl 的克数
5.91	90	10	0.479
6.24	80	20	0.472
6.47	70	30	0.465
6.64	60	40	0.459
6.81	50	50	0.452
6.98	40	60	0.446
7.17	30	70	0.439
7.38	20	80	0.432
7.73	10	90	0.425
8.04	5	95	0.422

表 8－5　硼酸盐缓冲液

pH 值	1.24% H_3BO_4（ml）	1.91% $Na_2B_4O_7 \cdot 10H_2O$（ml）	使 100ml 溶液等渗应加 NaCl 的克数
6.77	97.0	3.0	0.22
7.09	94.0	6.0	0.22
7.36	90.0	20.0	0.22
7.60	85.0	15.0	0.23
7.87	80.0	20.0	0.24
7.94	75.0	25.0	0.24
8.08	70.0	30.0	0.25
8.20	65.0	35.0	0.25
8.41	55.0	45.0	0.26
8.60	45.0	55.0	0.27
8.69	40.0	60.0	0.27
8.84	30.0	70.0	0.28
8.98	20.0	80.0	0.29
9.11	10.0	90.0	0.30

（三）无菌度的保持

滴眼剂是多剂量制剂，在使用过程中无法始终保持无菌。因此选用适当的有效的抑菌剂是十分重要的。不但要求抑菌剂有效，还要求作用迅速，在病人两次使用的间隔时间内达到抑菌。能符合这类要求的抑菌剂不多，虽然有机汞类和季铵盐类作用比较迅速，但是要求有一个合适的 pH 范围并须注意配伍禁忌。最好经过筛选来选用适当的抑菌剂。实验的条件要求在一小时内能将铜绿假单胞菌及金黄色葡萄球菌杀死，当然可能污染的致病菌不只这二种，但是这二种危害最大，而且铜绿假单胞菌的抗药能力很强。以它作为标准就可以保证安全。用于眼用溶液的抑菌剂要求对眼无刺激，因此适用的品种数量不多，按其化学组成可分下列几类：①有机汞类为常用的抑菌剂，如硝酸苯汞，其有效浓度为 0.002% ~0.005%，在 pH6 ~7.5 时作用最强，与氯化钠、碘化物、溴化物等有配伍禁忌。另外还有硫柳汞，稳定性较差。②季按盐类，如苯扎氯铵、苯扎溴铵、消毒净等以及洗必泰等阳离子表面活

性剂的抑菌力都很强，也很稳定，但这类化合物的配伍禁忌很多，在pH小于5时作用减弱，遇阴离子表面活性剂或阴离子胶体化合物失效。最常用的是苯扎氯铵，其有效浓度为0.002%～0.001%，对硝酸根离子、碳酸根离子、蛋白银、水杨酸盐、磺胺类的钠盐、荧光素钠、氯霉素等有配伍禁忌。③醇类，常用的三氯叔丁醇，在弱酸中作用好，与碱有配伍禁忌，常用浓度0.35%～0.5%。苯乙醇的配伍禁忌很少，但单独用效果不好，对其他类抑菌剂有良好的协同作用。常用浓度为0.5%。苯氧乙醇对铜绿假单胞菌有特殊的抑菌力，常用浓度为0.3%～0.6%。④酯类，常用的为羟苯酯类，即尼泊金类，常用的有甲酯、乙酯与丙酯。乙酯单独使用其有效浓度为0.03%～0.06%，甲酯与丙酯混合用，其浓度分别为0.16%（甲酯）及0.02%（丙酯），在弱酸中作用力强，但某些患者感觉有刺激性。⑤酸类，常用的为山梨酸，微溶于水，最低抑菌浓度为0.01%～0.08%，常用浓度为0.15%～0.2%，对真菌有较好的抑菌力。适用于含有聚山梨酯的眼用溶液。

单一的抑菌剂，经常因为处方的pH值不适合，同时由于其与其他成分有配伍禁忌，不能达到速效的目的，尤其是杀灭铜绿假单胞菌，效果不理想。采用复合的抑菌剂发挥协同作用。

（四）黏度的调整

适当增加滴眼剂的黏度，可以使滴眼剂的刺激性减低，药物在眼内停留时间延长，这二方面都能提高疗效。合适的黏度是4.0～5.0cPa·s。常用的增黏剂是甲基纤维素。甲基纤维素与某些抑菌剂有配伍禁忌，如羟苯酯类、氯化十六烷基吡啶等，但与酚类、有机汞类、苯扎溴铵无禁忌。羧甲基纤维素纳不常用，因其与生物碱盐及洗必泰有配伍禁忌，其他如聚乙烯醇及聚维酮也可选用。

近年来已开发了眼用凝胶制剂，可以明显著地延长药物的作用，提高生物利用度。凝胶中含有高分子聚合物，常用卡波姆可以增加药液的黏度，具有延长药物作用时间和最适的流变学性质，一般高分子物质含量不高，95%以上是水。临床研究证明，睡时用4%的盐酸毛果芸香碱的卡波姆凝胶，可以降低眼内压力，维持作用24小时。用于治疗青光眼取得较好的疗效，每天一次可以起到一般眼药水每天四次的作用。

（五）稳定剂、增溶剂、助溶剂等的添加

参见第九章、第十章等有关章节，根据具体情况区别对待。

（六）刺激性实验

按“新药临床前研究指导原则”进行，新的滴眼剂必须进行这项实验。

在解决上述问题的基础上拟订出试制的滴眼剂处方，先试制一小批，观察其溶解度、稳定性、刺激性。如无问题，通过试验证明有效，就可确定处方。

例：氯霉素滴眼液

处方　氯霉素　　2.5g
　　氯化钠　　9.0g
　　羟苯甲酯　　0.23g
　　羟苯丙酯　　0.11g
　　蒸馏水　　加至1000ml

制法　取蒸馏水适量加热近沸，加入羟苯甲酯、羟苯丙酯搅拌使溶解，加入60℃左右的蒸馏水，使总量为约900ml，加入氯霉素搅拌使溶，过滤，自滤器上添加蒸馏水至足量，100℃30分钟灭菌，无菌操作精滤至澄明度合格，分装于滴眼瓶中。

（1）氯霉素溶解度为1:400，0.25%已达饱和，因此溶解时用60℃的水加速溶解，但温度不宜过

高，以免分解。

（2）用氯化钠调节渗透压较硼酸盐缓冲体系稳定性好，且刺激性小。

（3）羟苯酯类水中溶解度小，溶解速度慢，因此用近沸水溶解，使能迅速溶解。

（4）有的处方中加入0.2%的玻璃酸钠，可增加黏度，润滑干涩的眼睛。

五、滴眼剂的包装

滴眼剂的包装形式很多，应按具体条件选用。药房内配制的洗眼剂，按输液包装处理就可合格。滴眼剂的包装，应以眼外伤的有无为前提，有眼外伤的要严格无菌，不用多剂量包装，包装容量要小，用过一次就废弃。在包装材料上，也要根据具体情况来选择，目前用于滴眼剂包装的材料有玻璃、橡胶和塑料。中性玻璃对药液的影响小，是最好的包装材料，配有滴管的小瓶，可使滴眼剂保存时间较长。塑料瓶包装价廉、不碎、轻便，但是塑料瓶会吸收或吸附某些药物如抑菌剂，使其浓度降低，不能抑菌，也可能会吸收或吸附某些主药，使含量降低，对于高浓度的药物影响不大。塑料瓶有一定的透气性，不适宜盛装对氧敏感的药物溶液。

（曹德英）

第九章 液体制剂

第一节 概 述

液体制剂系指药物分散在适宜的分散介质中制成的液体形态的制剂。液体制剂可供内服或外用。液体制剂通常是将药物（包括固体、液体和气体药物），以不同的分散方法和不同的分散程度分散在适宜的分散介质中制成的液体分散体系。液体制剂的理化性质、稳定性、药效甚至毒性等均与药物粒子分散度的大小有密切关系。所以研究液体制剂必须着眼于制剂中药物粒子分散的程度。药物以分子状态分散在介质中，可形成均匀分散的液体制剂，制剂处于稳定状态如溶液剂、高分子溶液剂。药物以微粒状态分散在介质中，则形成非均匀分散的液体制剂，这种状态的液体制剂处于物理不稳定的状态，如胶溶剂、乳剂、混悬剂。液体制剂品种多，临床应用广泛，在药剂学中占有重要地位，下面分别予以介绍。

一、液体制剂的特点和质量要求

（一）液体制剂的特点

在液体制剂中，药物以分子或微粒状态分散在介质中，分散度大，吸收快，能较迅速发挥药效；给药途径广泛，可以内服，服用方便，易于分剂量，特别适用于婴幼儿和老年患者；也可以外用，如用于皮肤、黏膜和人体腔道等；能减少某些药物的刺激性，有些固体药物口服后由于局部浓度过高而引起胃肠道刺激作用。制成液体制剂通过调整制剂浓度而减少刺激性；某些固体药物制成液体制剂后，有利于提高药物的生物利用度。但液体制剂药物分散度大，又受分散介质的影响，易引起药物的化学降解，使药效降低甚至失效；液体制剂体积较大，携带、运输、贮存都不方便；水性液体制剂容易霉变，需加入防腐剂；非均匀性液体制剂，药物的分散度大，分散粒子具有很大的比表面积，易产生一系列的物理稳定性问题。

（二）液体制剂的质量要求

均匀相液体制剂应是澄明溶液；非均匀相液体制剂药物粒子应分散均匀，液体制剂浓度应准确；口服的液体制剂应外观良好，口感适宜；外用的液体制剂应无刺激性；液体制剂应有一定的防腐能力，保存和使用过程不应发生霉变。

二、液体制剂的分类

（一）按分散系统分类

1. 均匀相液体制剂 为均匀分散体系，在外观上是澄明溶液。包括以下几类：

（1）低分子溶液剂：也称溶液剂，是由低分子药物分散在分散介质中形成的液体制剂。

（2）高分子溶液剂：是由高分子化合物分散在分散介质中形成的液体制剂。

2. 非均匀相液体制剂 为不稳定的多相分散体系，包括以下几种：

（1）溶胶剂：又称疏水胶体溶液。

（2）混悬剂：由不溶性固体药物以微粒状态分散在分散介质中形成的不均匀分散体系。

（3）乳剂：由不溶性液体药物分散在分散介质中形成的不均匀分散体系。

按分散体系分类，分散微粒大小决定了分散体系的特征，见表9－1。

表9－1 分散体系中微粒大小与特征

液体类型	微粒大小	特 征
溶液剂	<1	分子或离子分散为澄明溶液，体系稳定，溶解法制备
溶胶剂	1～100	胶态分散形成多相体系，有聚结不稳定性，用胶溶法制备
混悬剂	>500	固体微粒分散形成多相体系，有聚结和重力不稳定性，分散法和凝聚法制备
乳剂	>100	液体微粒分散形成多相体系，有聚结和重力不稳定性，分散法制备

（二）按给药途径分类

液体制剂有很多给药途径，由于制剂种类和用法不同，液体制剂的给药途径可分为：

1. 内服液体制剂 如合剂、糖浆剂、乳剂、混悬液、滴剂等。

2. 外用液体制剂

（1）皮肤用液体制剂：如洗剂、搽剂、涂膜剂等。

（2）五官科用液体制剂：如洗耳剂、滴耳剂、滴鼻剂、含漱剂、滴牙剂、涂剂等。

（3）直肠、阴道、尿道用液体制剂：如灌肠剂、灌洗剂等。

第二节 液体制剂的溶剂和附加剂

对溶液剂来说，液体药剂的溶剂就称为溶剂。对溶胶剂、混悬剂、乳剂来说，液体药剂的溶剂应该称为分散介质或分散剂。在这里我们将其统称为溶剂。溶剂对药物的溶解和分散起重要作用，对液体制剂的性质、制备和质量有很大影响。此外制备液体制剂时，还可根据需要加入多种附加剂，如助溶剂、抗氧剂、甜味剂、着色剂、稳定剂、防腐剂等。

一、液体制剂常用溶剂

液体制剂的溶剂对药物起溶解和分散作用．液体制剂的制备方法的确定、理化性质即稳定性、及所产生的药效等，都与溶剂有密切关系。所以制备液体制剂时应选用适宜的溶剂。优良溶剂的条件是：对药物应具有较好的溶解性和分散性；溶剂的化学性质应稳定，不与药物或附加剂发生反应；不应影响药效的发挥和含量测定；溶剂应毒性小、无刺激性、无不适的臭味。但同时具备这些条件的溶剂很少，应灵活恰当选用。特别应注意混合溶剂的使用。

在制备均匀相液体制剂时，主要方法是将药物溶解于溶剂中，形成均匀分散的液体制剂，溶剂对药物的溶解作用的大小。制备非均匀相液体制剂时，主要是将药物以微粒状态分散在分散介质中。药物的溶解或分散状态与溶剂的种类和极性有密切关系。溶剂按介电常数大小分为极性溶剂、半极性溶剂和非极性溶剂。

（一）极性溶剂

1. 水 是最常用溶剂，本身无药理作用。水能与乙醇、甘油、丙二醇等溶剂任意比例混合。水能

溶解绝大多数的无机盐类和有机药物，能溶解药材中的生物碱盐类、苷类、糖类、树胶、黏液质、鞣质、蛋白质、酸类及色素等。但水性液体制剂中的药物不稳定，容易产生霉变，故不宜长久储存。配制水性液体制剂时应使用蒸馏水或精制水，不宜使用常水，因常水中含有较多的杂质。

2. 甘油 甘油也为常用溶剂，特别是外用制剂应用较多。甘油为无色黏稠性澄明液体，有甜味，毒性小，能与水、乙醇、丙二醇等任意比例混合，可以内服，也可外用。甘油能溶解硼酸、苯酚等药物。在外用液体制剂中，甘油常作为黏膜用药物的溶剂，如酚甘油、硼酸甘油、碘甘油等。甘油对皮肤有保湿、滋润、延长药物局部药效等作用。甘油对某些药物的刺激性有缓和作用。含水 10% 的甘油对皮肤和黏膜无刺激性。在内服液体制剂中含甘油 12% 以上时，使制剂带有甜味且能防止鞣质的析出。含 30% 以上有防腐作用。

3. 二甲基亚砜（DMSO） 为无色澄明液体，具大蒜嗅味，有较强的吸湿性，能与水、乙醇、甘油、丙二醇等溶剂任意比例混合。本品溶解范围广，促进药物在皮肤和黏膜上的渗透作用。但对皮肤有轻度刺激性。产品对孕妇禁用。

（二）半极性溶剂

1. 乙醇 是常用溶剂。乙醇可与水、甘油、丙二醇等溶剂任意比例混合能溶解大部分有机药物和药材中的有效成分，如生物碱及其盐类、挥发油、树脂、鞣质、有机酸和色素等。20% 以上的乙醇即有防腐作用。但乙醇有一定的生理作用，易挥发、易燃烧等缺点。为防止乙醇挥发，制剂应密闭贮存。乙醇与水混合时，由于水合作用而产生热效应，使体积缩小，所以用水稀释乙醇时，应凉至室温后再调整至规定浓度。

2. 丙二醇 药用一般为 1，2－丙二醇．丙二醇的性质与甘油相近，但黏度较甘油为小，可作为内服及肌内注射液溶剂。丙二醇毒性小、无刺激性，能与水、乙醇、甘油等任意比例混合，能溶解许多有机药物，一定比例的丙二醇和水的混合溶剂能延缓许多药物的水解，增加稳定性。丙二醇的水溶液对药物在皮肤和黏膜上有一定的促渗透作用，但价格较高。

3. 聚乙二醇 （PEG）聚乙二醇分子量在 1000 以下者为液体，超过 1000 为半固体或固体。液体制剂中常用聚乙二醇 300～600，为无色澄明液体、理化性质稳定，能与水、乙醇、丙二醇、甘油等溶剂任意混合。聚乙二醇不同浓度的水溶液是一个良好溶剂，能溶解许多水溶性无机盐和水不溶性的有机药物。本品对一些易水解的药物有一定的稳定作用。在洗剂中，能增加皮肤的柔韧性，具有一定的保湿作用。

（三）非极性溶剂

1. 脂肪油 为常用非极性溶剂，如麻油、豆油、花生油、橄榄油、棉籽油等植物油。植物油不能与极性溶剂混合，而能与非极性溶剂混合。脂肪油能溶解油溶性药物如激素、挥发油、游离生物碱和许多芳香族药物。脂肪油容易酸败，也易受碱性药物的影响而发生皂化反应，影响制剂的质量。脂肪油多为外用制剂的溶剂，如洗剂、擦剂、滴鼻剂等。

2. 液体石蜡 液体石蜡是从石油产品中分离得到的液状烃的混合物，分为轻质和重质两种，前者相对密度为 0.828～0.860，后者为 0.860～0.890。液体石蜡为无色澄明油状液体，无色无臭。化学性质稳定，但接触空气易氧化，产生不快臭味，可加入油性抗氧剂。本品能与非极性溶剂混合，能溶解生物碱、挥发油及一些非极性药物等。本品在肠道中不分解也不吸收，能使粪便变软，有润肠通便作用。可作口服制剂和搽剂的溶剂。

3. 醋酸乙酯 无色或淡黄色流动性油状液体，微臭。相对密度（20℃）为 0.897～0.906。有挥发性和可燃性。在空气中容易氧化、变色，需加入抗氧剂。本品能溶解挥发油、甾体药物及其他油溶性

药物。常作为搽剂的溶剂。

二、液体制剂的防腐

（一）防腐的重要性

液体制剂特别是以水为溶剂的液体制剂，易被微生物污染而发霉变质，尤其是含有糖类、蛋白质等营养物质的液体制剂，更容易引起微生物的滋长和繁殖。抗菌药的液体制剂也能生长微生物，因这些药物对它们的抗菌谱以外的微生物不起抑菌作用。污染微生物的液体制剂会引起理化性质的变化，严重影响制剂质量，有时会产生细菌毒素有害于人体。

《中国药典》2010 年版附录XI J 中关于药品卫生标准中对液体制剂规定了染菌数的限量要求。

口服给药制剂：细菌数，每 1g 不得过 1000 个，液体制剂每 1ml 不得过 100 个；霉菌数和酵母菌数，每 1g 或 1ml 不得过 100 个；不得检出大肠埃希菌。

局部给药制剂：用于手术、烧伤及严重创伤的局部给药制剂应符合无菌。其他如下：

眼部给药制剂：细菌数，每 1g 或 1ml 不得过 10 个；霉菌数和酵母菌数，每 1g 或 1ml 不得检出；金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌、大肠埃希菌等致病菌每 1g 或 1ml 不得检出。

耳、鼻及呼吸道吸入给药制剂：细菌数，每 1g、1ml 或 $10cm^2$ 不得过 100 个；霉菌数和酵母菌数，每 1g、1ml 或 $10cm^2$ 不得过 10 个；金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌每 1g、1ml 或 $10cm^2$ 不得检出；鼻及呼吸道给药制剂每 1g、1ml 或 $10cm^2$ 不得检出大肠埃希菌。

阴道、尿道给药制剂：细菌数，每 1g 或 1ml 不得过 100 个；霉菌数和酵母菌数，每 1g 或 1ml 不得过 10 个；金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌每 1g 或 1ml 不得检出。

直肠给药制剂：细菌数每 1g 含不得过 1000 个，每 1ml 不得过 100 个，霉菌数和酵母菌数，每 1g 或 1ml 不得过 100 个；金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌、大肠埃希菌等致病菌每 1g 或 1ml 不得检出。

其他局部给药制剂：细菌数，每 1g、1ml 或 $10cm^2$ 不得过 100 个；霉菌数和酵母菌数，每 1g、1ml 或 $10cm^2$ 不得过 100 个；金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌每 1g、1ml 或 $10cm^2$ 不得检出。

含动物组织（包括提取物）的口服制剂每 10g 或 10ml 不得检出沙门菌。

霉变、长螨者以不合格论处。

原料药参照相应制剂微生物限度标准执行。

（二）防腐措施

1. 防止污染 防止微生物污染是防腐的重要措施，包括加强生产环境的管理，清除周围环境的污染源，加强操作室的卫生管理，保证检查净化设备的正常运转，用具和设备必须按规定要求进行卫生管理和清洁处理，加强操作人员个人卫生管理。

2. 添加防腐剂 液体制剂的制备过程中要完全防止微生物污染是很困难的，少量的微生物污染通过加入防腐剂，抑制其生长繁殖，可完全达到有效的防腐目的。

（1）微生物生长的条件：微生物生长繁殖的必要条件是有水、碳素、氮素以及生长环境的 pH 值和温度等。各种微生物的生长条件大不相同。

（2）防腐剂的抑菌作用：能破坏和杀灭微生物的物质称为杀菌剂，能抑制微生物生长发育的物质称为防腐剂。杀菌剂能在短时间内杀灭微生物。防腐剂对微生物繁殖体有杀灭作用，但对芽孢则使其不能发育为繁殖体而逐渐死亡。防腐剂的作用机理是能使病原微生物蛋白质变性；防腐剂能与病原微生物酶系统结合；防腐剂有降低表面张力作用，增加菌体细胞膜的通透性，使细胞膜破裂、溶解等。

（3）优良防腐剂的条件：在抑菌浓度范围内对人体无害、无刺激性、用于内服者应无特殊臭味；

水中有较大的溶解度，能达到防腐需要的浓度；不影响制剂的理化性质、药理作用，防腐剂也不受制剂中药物的影响；对大多数微生物（细菌、真菌、酵母）有较强的抑制作用；防腐剂本身的理化性质和抗微生物性质应稳定，不易受热和药剂 pH 值的影响；在长期贮存稳定，不与包装材料起作用。

（4）防腐剂的分类：①酸碱及其盐类：苯酚、山梨酸及其盐等；②中性化合物类：三氯叔丁醇、聚维酮碘等；③汞化合物类：硫柳汞、硝酸苯汞等；④季铵化合物类：苯扎溴铵、溴化十六烷铵、度米芬等。

（5）常用防腐剂

①羟苯酯类　也称尼泊金类，这是一类很有效的防腐剂，无毒、无味、无臭、不挥发、化学性质稳定。在酸性、中性溶液中均有效，但在酸性溶液中作用较强，对大肠杆菌作用最强。在弱碱性溶液中作用减弱，这是因为酚羟基解离所致。羟苯酯类的抑菌作用随烷基碳数增加而增加，但溶解度则减小，丁酯抗菌力最强，溶解度却最小。本类防腐剂混合使用有协同作用。通常是乙酯和丙酯（1∶1）或乙酯和丁酯（4∶1）合用，浓度均为 0.01% ~0.25%。聚山梨酯类和聚乙二醇等与本类防腐剂能产生络合作用，能增加在水中的溶解度，但不增加其抑菌能力。本类防腐剂遇铁能变色，遇弱碱或强酸易水解，塑料能吸附本品。

②苯甲酸及其盐　为常用防腐剂，在水中溶解度为 0.29%，乙醇中为 43%（20℃），通常配成 20% 醇溶液备用。用量一般为 0.03% ~0.1%。苯甲酸未解离的分子抑菌作用强，所以在酸性溶液中抑菌效果较好，最适 pH 值是 4。溶液 pH 值增高时解离度增大，防腐效果降低。苯甲酸防霉作用较尼泊金类为弱，而防发酵能力则较尼泊金类强。苯甲酸 0.25% 和尼泊金 0.05% ~0.1% 联合应用对防止发霉和发酵最为理想，特别适用于中药液体制剂。

③山梨酸　本品为白色至黄白色结晶性粉末，无味，有微弱特臭。熔点 133℃，溶解度：水（30℃）为 0.125%，沸水 3.8%，丙二醇（20℃）5.5%，无水乙醇或甲醇 12.9%；甘油 0.13%。对细菌最低抑菌浓度为 0.02% ~0.04%（pH < 6.0），对酵母、真菌最低抑菌浓度为 0.8% ~1.2%。本品的防腐作用是未解离的分子，在 pH 值 4 酸性水溶液中效果较好。山梨酸与其他抗菌剂或乙二醇联合使用产生协同作用。苯甲酸钠在酸性溶液中的防腐作用与苯甲酸相当。

山梨酸钾、山梨酸钙作用与山梨酸相同，水中溶解度更大。需在酸性溶液中使用。

④苯扎溴铵　又称新洁尔灭，为阳离子表面活性剂。淡黄色黏稠液体，低温时形成蜡状固体，极易潮解，有特臭、味极苦。无刺激性。溶于水和乙醇，微溶于丙酮和乙醚。本品在酸性和碱性溶液中稳定，耐热压。作防腐剂使用浓度为 0.02% ~0.2%。

⑤醋酸氯己定　又称醋酸洗必泰，微溶于水，溶于乙醇、甘油、丙二醇等溶剂中，为广谱杀菌剂，用量为 0.02% ~0.05%。

⑥其他防腐剂　邻苯基苯酚微溶于水，具杀菌和杀真菌作用，用量为 0.005% ~0.2%。桉叶油（eucalyptus oil）使用浓度为 0.01% ~0.05%。桂皮油 0.01%。薄荷油 0.05%。

三、液体制剂的矫味与着色

为掩盖和矫正药物制剂的不良臭味而加入到制剂中的物质称矫味剂。有些药物制剂本身无色，但为了心理治疗上的需要或某些目的有时需而加入到制剂中进行调色的物质称着色剂。

（一）矫味剂

1. 甜味剂　包括天然的和合成的两大类。天然的甜味剂蔗糖和单糖浆应用最广泛，具有芳香味的果汁糖浆如橙皮糖浆、甘草糖浆及桂皮糖浆等不但能矫味，也能矫臭。甘油、山梨醇、甘露醇等也可

作甜味剂。天然甜味剂甜菊苷，为微黄白色粉末、无臭、有清凉甜味，甜度比蔗糖大约300倍，在水中溶解度（25℃）为1:10，pH4～10时加热也不被水解。常用量为0.025%～0.05%。本品甜味持久且不被吸收，但甜中带苦，故常与蔗糖和糖精钠合用。合成的甜味剂有糖精钠，甜度为蔗糖的200～700倍，易溶于水，但水溶液不稳定，长期放置甜度降低。常用量为0.03%。常与单糖浆、蔗糖和甜菊苷合用，常作咸味的矫味剂。阿司帕坦，也称蛋白糖，化学名为天门冬酰氨苯丙氨酸甲酯，为二肽类甜味剂，又称天冬甜精。甜度比蔗糖高150～200倍，而无后苦味，不致龋齿，可以有效地降低热量，适用于糖尿病、肥胖症患者。

2. 芳香剂 在制剂中有时需要添加少量香料和香精以改善制剂的气味和香味。这些香料与香精称为芳香剂。香料分天然香料和人造香料两大类。天然香料有植物中提取的芳香性挥发油如柠檬、樱桃，茴香、薄荷挥发油等以及它们的制剂如薄荷水、桂皮水等。人造香料也也称调合香料，是由人工香料添加一定量的溶剂调合而成的混合香料，如苹果香精、香蕉香精等。

3. 胶浆剂 胶浆剂具有黏稠缓和的性质，可以干扰味蕾的味觉而能矫味，如阿拉伯胶、羧甲基纤维素钠、琼脂、明胶、甲基纤维素等的胶浆。如在胶浆剂中加入适量糖精钠或甜菊苷等甜味剂，可增加其矫味作用。

4. 泡腾剂 将有机酸与碳酸氢钠一起，遇水后由于产生大量二氧化碳，二氧化碳能麻痹味蕾起矫味作用。对盐类的苦味、涩味、咸味有所改善。

（二）着色剂

着色剂又称色素和染料。着色剂能改善制剂的外观颜色，可用来识别制剂的浓度、区分应用方法和减少病人对服药的厌恶感。尤其是选用的颜色与矫味剂能够配合协调，更易为病人所接受。

1. 天然色素 常用的有植物性和矿物性色素，作食品和内服制剂的着色剂。植物性色素：红色的有苏木、甜菜红、胭脂虫红等。黄色的有姜黄、胡萝卜素等。蓝的有松叶兰、乌饭树叶。绿色的有叶绿酸铜钠盐。棕色的有焦糖等。矿物性的如氧化铁（棕红色）。

2. 合成色素 人工合成色素的特点是色泽鲜艳，价格低廉，大多数毒性比较大，用量不宜过多。我国批准的内服合成色素有苋菜红、柠檬黄、胭脂红、胭脂蓝和日落黄，通常配成1%贮备液使用，用量不得超过万分之一。外用色素有伊红、品红、美蓝、苏丹黄G等。

第三节 溶液剂、糖浆剂和芳香水剂

溶液型液体制剂系指小分子药物分散在溶剂中制成的均匀分散的液体制剂。溶液型液体制剂可以口服，也可外用。

一、溶液剂

溶液剂系指药物溶解于溶剂中所形成的澄明液体制剂。这里指的是低分子药物溶液剂。溶液剂应是澄明液体。根据需要溶液剂中可加入助溶剂、抗氧剂、甜味剂、着色剂等附加剂。

（一）溶液剂的制法

溶液剂有二种制法，即溶解法、稀释法。

1. 溶解法 溶解法制备过程是：药物的称量－溶解－滤过－质量检查－包装等步骤。具体方法：取处方总量1/2～3/4量的溶剂，加入称好的药物，搅拌使其溶解。处方中如有附加剂或溶解度较小的药物，应先将其溶解于溶剂中，再加入其他药物使溶解。根据药物性质，必要时可将固体药物先行粉

碎或加热助溶。难溶性药物可加适当的助溶剂使其溶解。滤过，并通过滤器加溶剂至全量。滤过可用普通滤器、垂熔玻璃滤器及砂滤棒等。滤过后的药液应进行质量检查。如处方中含有糖浆、甘油等液体时，用少量水稀释后加入溶液剂中。如使用非水溶剂，容器应干燥。制得的药物溶液应及时分装、密封、贴标签及进行外包装。

例：碘酊

处方　碘　　20g
　　碘化钾　　15g
　　乙醇　　500ml
　　蒸馏水加至　　1000ml

制法　取碘化钾，加蒸馏水20ml溶解后，加碘及乙醇搅拌使溶，再加蒸馏水，使全量成1000ml即得。

碘化钾为助溶剂，溶解碘化钾时尽量少加水，以增大其浓度，有利于碘的溶解。

2. 稀释法　稀释法系先将药物制成高浓度溶液或易溶性药物制成贮备液，再用溶剂稀释至需要浓度即得。用稀释法制备溶液剂时应注意浓度换算，挥发性药物浓溶液稀释过程中应注意挥发损失，以免影响浓度的准确性。

（二）溶液剂制备时应注意的问题

溶液剂制备过程中经常遇到一些问题，必须予以认真对待否则将影响溶液剂的质量。有些易溶性药物，但溶解缓慢，药物在溶解过程中应采用粉碎、搅拌、加热等措施；易氧化的药物溶解时，宜将溶剂加热放冷后再溶解药物，同时应加适量抗氧剂，以减少药物氧化损失；对易挥发性药物应在最后加入，以免因制备过程而损失。

二、糖浆剂

（一）概　述

糖浆剂系指含药物的浓蔗糖水溶液。纯蔗糖的近饱和水溶液称为单糖浆或糖浆，浓度为85%（g/ml）或64.7%（g/g）。糖浆剂中的药物可以是化学药物也可以是药材的提取物。

蔗糖和芳香剂能掩盖某些药物的苦味、咸味及其他不适臭味，容易服用，尤其受儿童欢迎。糖浆剂易被真菌、酵母菌和其他微生物污染，使糖浆剂混浊或变质。糖浆剂中含蔗糖浓度高时，渗透压大，微生物的生长繁殖受到抑制。低浓度的糖浆剂应添加防腐剂。

糖浆剂的质量要求：糖浆剂含糖量应不低于45%（g/ml）。糖浆剂应澄清，在贮存期间不得有发霉、酸败、产生气体或其他变质现象。含药材提取物的糖浆剂，允许含少量轻摇即散的沉淀。根据需要糖浆剂中可加入附加剂。如需加入防腐剂，山梨酸和苯甲酸的用量不得过0.3%，羟苯甲酯不得过0.05%。如需加入色素时，应符合有关规定．并避免对检验产生干扰。必要时可添加适量的乙醇、甘油和其他多元醇作稳定剂。

糖浆剂根据用途不同分为：单糖浆，不含任何药物，除供制备合药糖浆外，一般作为矫味剂、助悬剂等应用。矫味糖浆，如橙皮糖浆、姜糖浆等，主要用于矫味，有时也作助悬剂用。药物糖浆，如磷酸可待因糖浆等，主要用于疾病的治疗。

（二）糖浆剂的制备

1. 溶解法

（1）热溶法：热溶法是将蔗糖溶于沸蒸馏水中，继续加热使其全溶，降温后加入其他药物，搅拌

溶解、滤过，再通滤过器加新煮沸的蒸馏水至全量，分装，即得。不加药物可制成单糖浆。热溶法有很多优点，蔗糖在水中的溶解度随温度升高而增加，在加热条件下蔗糖溶解速度快，趁热容易滤过，可以杀死微生物。但加热过久或超过100℃时，使转化糖的含量增加，糖浆剂颜色容易变深。热溶法适合于对热稳定的药物和有色糖浆的制备。

（2）冷溶法：将蔗糖溶于冷蒸馏水或含药的溶液中制成糖浆剂。本法适用于对热不稳定或挥发性药物，制备的糖浆剂颜色较浅。但制备所需时间较长并容易污染微生物。

2. 混合法 系将药物与糖浆均匀混合制备而成。这种方法适合于制备含药糖浆。本法的优点是方法简便、灵活，可大量配制也可小量配制。但所制备的含药糖浆含糖量较低，要注意防腐。

糖浆剂中药物加入的方法：水溶性固体药物，可先用少量蒸馏水使其溶解再与单糖浆混合；水中溶解度小的药物可酌加少量其他适宜的溶剂使药物溶解，然后加入单糖浆中，搅匀，即得；药物为可溶性液体或药物的液体制剂时，可将其直接加入单糖浆中，必要时滤过；药物为含乙醇的液体制剂，与单浆糖混合时常发生混浊，为此可加入适量甘油助溶；药物为水性浸出制剂，因含多种杂质较多，需纯化后再加到单糖浆中。

制备时的注意事项：制备应在避菌环境中进行，各种用具、容器应进行洁净或灭菌处理，并及时灌装；应选择药用白砂糖；生产中宜用蒸气夹层锅加热，温度和时间应严格控制。糖浆剂应在30℃以下密闭储存。

例：磷酸可待因糖浆（codeine phosphste syrup）

处方　磷酸可待因　5g　蒸馏水　15ml

　　单糖浆加至　1000ml

制法　取磷酸可待因溶于蒸馏水中，加单糖浆至全量，即得。

镇咳药，用于剧烈咳嗽。口服，一次2～10ml，1日10～15ml。极量一次20ml，1日50ml。

三、芳香水剂

芳香水剂系指芳香挥发性药物的饱和或近饱和的水溶液。用乙醇和水混合溶剂制成的含大量挥发油的溶液，称为浓芳香水剂。芳香挥发性药物多数为挥发油。

芳香水剂应澄明，必须具有与原有药物相同的气味，不得有异臭、沉淀和杂质。芳香水剂浓度一般都很低。可作矫味、矫臭和作分散剂使用。纯挥发油和化学药物多用溶解法和稀释法制备，含挥发性成分的药材多用蒸馏法。也可制成浓芳香水剂，临用时加以稀释。芳香水剂多数易分解、变质甚至霉变，所以不宜大量配制和久贮。

四、甘油剂

甘油剂　系指药物溶于甘油中制成的专供外用的溶液剂。甘油剂用于口腔、耳鼻喉科疾病。甘油吸湿性较大，应密闭保存。

甘油剂的制备可用溶解法，如碘甘油；化学反应法，如硼酸甘油。

五、醑剂

醑剂　系指挥发性药物制成的浓乙醇溶液。可供内服或外用。凡用于制备芳香水剂的药物一般都可制成醑剂。醑剂中的药物浓度一般为5%～10%。醑剂中乙醇浓度一般为60%～90%。醑剂中的挥

发油容易氧化、挥发，长期储存会变色等。醑剂应贮存于密闭容器中，但不宜长期储存。醑剂可用溶解法和蒸馏法制备。

第四节　溶胶剂和高分子溶液剂

一、溶胶剂

溶胶剂系指固体药物微细粒子分散在水中形成的非均匀状态液体分散体系。又称疏水胶体溶液。溶胶剂中分散的微细粒子在1～100nm之间，胶粒是多分子聚集体，有极大的分散度，属热力学不稳定系统。将药物分散成溶胶状态，它们的药效会出显著的变化。目前溶胶剂很少使用，但他们的性质对药剂学却十分重要。

（一）溶胶的构造和性质

1. 溶胶的双电层构造　溶胶剂中固体微粒由于本身的解离或吸附溶液中某种离子而带有电荷，带电的微粒表面必然吸引带相反电荷的离子，称为反离子。吸附的带电离子和反离子构成了吸附层。少部分反离子扩散到溶液中，形成扩散层。吸附层和扩散层分别是带相反电荷的带电层称为双电层，也称扩散双电层。双电层之间的电位差称为ζ电位。在电场的作用下胶粒向与其自身电荷相反方向移动。ζ电位的高低决定于反离子在吸附层和溶液中分布量的多少，吸附层中反离子愈多则溶液中的反离子则愈少，ζ电位就愈低。相反，进入吸附层的反离子愈少，ζ电位就愈高。由于胶粒电荷之间排斥作用和在胶粒周围形成的水化膜，可防止胶粒碰撞时发生聚结。ζ电位愈高斥力愈大，溶胶也就愈稳定。ζ电位降低至25mV以下时，溶胶产生聚结不稳定性。

2. 溶胶的性质

（1）光学性质：当强光线通过溶胶剂时从侧面可见到圆锥形光束称为丁锋尔效应。这是由于胶粒大小小于自然光波长引起光散射所产生的。溶胶剂的混浊程度用浊度表示，浊度愈大表明散射光愈强。溶胶剂的颜色与光线的吸收和散射有密切关系。

（2）电学性质：溶胶剂由于双电层结构而荷电，可以荷正电，也可以荷负电。在电场的作用下胶粒或分散介质产生移动，在移动过程中产生电位差，这种现象称为界面动电现象。溶胶的电泳现象就是界面动电现象所引起的。

（3）动力学性质：溶胶剂中的胶粒在分散介质中有不规则的运动，这种运动称为布朗运动。这种运动是由于胶粒受溶剂水分子不规则地撞击产生的。溶胶粒子的扩散速度、沉降速度及分散介质的黏度等都与溶胶的动力学性质有关。

（4）稳定性：溶胶剂属热力学不稳定系统，主要表现为有聚结不稳定性和动力不稳定性。但由于胶粒表面电荷产生静电斥力，以及胶粒荷电所形成的水化膜，都增加了溶胶剂的聚结稳定性。由于重力作用胶粒产生沉降，但由于胶粒的布朗运动又使其沉降速度变得极慢，增加了动力稳定性。

溶胶剂对带相反电荷的溶胶以及电解质极其敏感，将带相反电荷的溶胶或电解质加入到溶胶剂中，由于电荷被中和使ζ电位降低，同时又减少了水化层，使溶胶剂产生凝聚进而产生沉降。向溶胶剂中加入天然的或合成的亲水性高分子溶液，使溶胶剂具有亲水胶体的性质而增加稳定性，这种胶体称为保护胶体。

（二）溶胶剂的制备

1. 分散法　分散法就是把药物的粗大粒子分散达到溶胶粒子的分散范围。

（1）机械分散法：常采用胶体磨进行制备。分散药物、分散介质以及稳定剂从投入口处加入胶体磨中，胶体磨10 000r/min转速高速旋转将药物分碎成胶体粒子范围。可以制成质量很好的溶胶剂。

（2）胶溶法：使新生的粗分散粒子重新分散的方法。

（3）超声分散法：用20 000Hz以上超声波所产生的能量使粗分散粒子分散成溶胶剂的方法。

2. 凝聚法

（1）物理凝聚法：改变分散介质的性质使溶解的药物凝聚成为溶胶。

（2）化学凝聚法：借助于氧化、还原、水解、复分解等化学反应制备溶胶的方法。

二、高分子溶液剂

高分子溶液剂系指高分子化合物溶解于溶剂中制成的均匀分散的液体制剂。高分子溶液剂以水为溶剂，则称为亲水性高分子溶液剂，或称胶浆剂。以非水溶剂制备的高分子溶液剂，称为非水性高分子溶液剂。高分子溶液剂属于热力学稳定系统。

（一）高分子溶液的性质

高分子水溶液中高分子化合物结构的某些基团因解离而带电，有的带正电，有的带负电。某些高分子化合物所带电荷受溶液pH值的影响。蛋白质分子中含有羧基和氨基，在水溶液中随pH值不同可带正电或负电。当溶液的pH值＞等电点时，蛋白质带负电荷，pH值＜等电点时，蛋白质带正电荷。在等电点时，高分子化合物不带电，这时高分子溶液的许多性质发生变化，如黏度、渗透压、溶解度、电导等都变为最小值。高分子溶液的这种性质，在药剂学中有重要用途。

1. 高分子的渗透压 亲水性高分子溶液与溶胶不同，有较高的渗透压，渗透压的大小与高分子溶液的浓度有关。其溶液的渗透压可用下式表示：

$$\pi/C_g = (RT/M) + BC_g \qquad (9-1)$$

式中，π为渗透压；C_g为1L溶液中溶质的克数；R为气体常数；T为绝对温度；M为分子量；B为特定常数，它是由溶质和溶剂相互作用的大小来决定的。由式9－1可见π/C_g对C_g呈直线关系。

2. 高分子溶液的黏度与分子量 高分子溶液是黏稠性流动液体，黏稠性大小用黏度表示。根据式9－2可以通过测定高分子溶液的特性黏度来测定高分子化合物的分子量（M）。

$$[\eta] = KM^a \qquad (9-2)$$

式中，K、a为高分子化合物与溶剂之间的特有常数。

3. 高分子溶液的稳定性 高分子溶液的稳定性主要是由高分子化合物水化作用和荷电两方面决定的。高分化合物含有大量亲水基，能与水形成牢固的水化膜，可阻止高分子化合物分子之间的相互凝聚，这是高分子化合物稳定的主要原因。向溶液中加入大量的电解质，由于电解质的强烈水化作用，结合了大量的水分而破坏了水化膜，使高分子化合物凝结而沉淀。这一过程称为盐析。盐析法常用于制备生化制剂和中药制剂。引起盐析作用的主要是电解质的阴离子。破坏水化膜的另一种方法就是加入脱水剂如乙醇、丙酮等。在药剂学中划分不同分子量的高分子化合物时常采用此法等。高分子溶液在放置过程中也会自发地凝结而沉淀，称为陈化现象。其他原因如盐类、pH值、絮凝剂、射线等的影响，使高分子化合物凝结沉淀，称为絮凝现象。这些现象在中药注射剂放置过程以及含有中药酊剂处方的调剂中经常发生。带相反电荷的两种高分子溶液混合时，由于相反电荷中和而产生凝结沉淀，如带负电荷的阿拉伯胶和带正电荷的明胶，在等电点以下混合时，形成高分子复合物而沉淀，这是复凝聚法制备微囊的基本原理。一些亲水性高分子溶液如明胶水溶液、琼脂水溶液，在温热条件下为黏稠性流动液体，当温度降低时，高分子溶液就形成网状结构，分散介质水被全部包含在网状结构中，形

成了不流动的半固体状物，称为凝胶，如软胶囊的囊壳就是这种凝胶。形成凝胶的过程称为胶凝。凝胶失去网状结构中的水分时，体积缩小，形成了干燥固体称干胶。

（二）高分子溶液的制备

制备高分子溶液首先要经过溶胀过程。溶胀是指水分子渗入到高分子化合物分子间的空隙中，与高分子中的亲水基团发生水化作用而使体积膨胀，结果使高分子空隙间充满了水分子。这一过程称有限溶胀。由于高分子空隙间存在水分子降低了高分子分子间的作用力（范德华力），溶胀过程继续进行，最后高分子化合物完全分散在水中形成高分子溶液。这一过程称为无限溶胀。无限溶胀过程，常需加以搅拌或加热等步骤才能完成。形成高分子溶液这一过程称为胶溶。胶溶过程有的进行得非常快，有的进行得非常缓慢。制备明胶溶液时，先将明胶碎成小块，放于水中泡浸 3～4 小时，使其吸水膨胀，这是有限溶胀过程，然后加热并搅拌使其形成明胶溶液，这是无限溶胀过程。琼脂、阿拉伯胶、西黄蓍胶、羧甲基纤维素钠等在水中均属于这一过程。甲基纤维素则需溶于冷水中完成这一制备过程。淀粉遇水立即膨胀，但无限溶胀过程必须加热至 60～70℃才能制成淀粉浆。胃蛋白酶等高分子药物，其有限溶胀和无限溶胀过程都很快，需将其撒于水面，待其自然溶胀后再搅拌可形成溶液，如果将它们撒于水面后立即搅拌则形成团块，给制备过程带来困难。

第五节　表面活性剂

一、表面活性剂的概念及构造

表面活性剂是指具有很强表面活性并能使液体的表面张力显著下降的物质。表面活性剂分子一般由非极性烃链和一个以上的极性基团组成，烃链长度一般在 8 个碳原子以上，极性基团可以是羧酸、磺酸、氨基或胺基及它们的盐，也可是羟基、酰胺基、醚键等。如肥皂是羧酸类表面活性剂。

二、表面活性剂的种类

根据极性基团的解离性质，可将表面活性剂分为如下几类：

1. 阴离子表面活性剂　阴离子表面活性剂起表面活性作用的是阴离子。

（1）肥皂类：系高级脂肪酸的盐，通式为 $(RCOO^-)_nM^{n+}$。脂肪酸烃链 R 一般在 C_{11}～C_{17}之间，以硬脂酸、油酸、月桂酸等较常用。根据 M 的不同，可分碱金属皂如硬脂酸钠、硬脂酸钾等，碱土金属皂如硬脂酸钙等，有机胺皂如三乙醇胺皂等。它们均具良好的乳化性能和分散油的能力。一般供外用。

（2）硫酸化物：主要是硫酸化油和高级脂肪醇硫酸酯类，通式为 $R-O\cdot SO_3^-M^+$，其中脂肪烃链 R 在 C_{12}～C_{18}之间。高级脂肪醇硫酸酯类常用的为十二烷基硫酸钠（SDS，又称月桂醇硫酸钠）。它的乳化性很强，且较稳定。主要用作软膏的乳化剂。有时也用于片剂等固体制剂的润湿剂或增溶剂。

（3）磺酸化物：属于这类的有脂肪族磺酸化物、烷基芳基磺酸化物和烷基萘磺酸化物等。通式为 $R\cdot SO_3^-M^+$。他们的水溶性及耐酸、耐钙性比硫酸化物稍差。常用的有二辛基琥珀酸磺酸钠、十二烷基苯磺酸钠等，后者为广泛应用的洗涤剂。

2. 阳离子表面活性剂　起表面活性作用的是阳离子，因此称为阳性皂，为季铵化物。其特点是水溶性大，在酸性与碱性溶液中较稳定，具有良好的杀菌作用。常用品种有苯扎氯铵（洁尔灭）和苯扎溴铵（新洁尔灭）等。

3. 两性离子表面活性剂 这类表面活性剂的分子结构中具有正、负离子基团，在不同 pH 值介质中可表现出阳离子或阴离子表面活性剂的性质。

（1）卵磷脂：依来源不同，又分为豆磷脂或卵磷脂。磷脂的组成十分复杂，含有脑磷脂、磷脂酰胆碱、磷脂酰乙醇胺、丝氨酸磷脂等，还有糖脂、中性脂、胆固醇和神经鞘脂等。

卵磷脂外观为透明或半透明黄色或黄褐色油脂，对热十分敏感，在 60℃以上数天内可变为褐色，在酸和碱及酯酶作用下易水解，不溶于水，溶于三氯甲烷、乙醚、石油醚等有机溶剂，是制备注射用乳剂及脂质体制剂的主要辅料。

（2）氨基酸型和甜菜碱型两性离子表面活性剂：为合成表面活性剂，阴离子部分是羧酸盐，阳离子部分为季铵盐或胺盐。由胺盐构成者即为氨基酸型 $R-NH_2-CH_2CH_2-COO^-$；由季铵盐构成者即为甜菜碱型 $R-N^+(CH)_2-COO^-$。两性离子表面活性剂在碱性水溶液中呈阴离子表面活性剂的性质，具有很好的起泡、去污作用；在酸性溶液中则呈阳离子表面活性剂的性质，具有很强的杀菌能力。氨基酸型在等电点时亲水性减弱，并可能产生沉淀，而甜菜碱型无论在酸性、碱或中性均易溶，也不产生沉淀。氨基酸型两性离子表面活性剂“Tego”杀菌力很强而毒性小于阳离子表面活性剂。

4. 非离子表面活性剂 非离子表面活性剂在水中不解离，亲水基团是甘油、聚乙二醇和山梨醇等多元醇，亲油基团是长链脂肪酸或长链脂肪醇以及烷基或芳基等。非离子表面活性剂广泛用于外用制剂、口服制剂和注射剂，个别品种也用于静脉注射剂。

（1）脂肪酸甘油酯：主要有脂肪酸单甘酯和脂肪酸二甘酯，脂肪酸甘油酯，外观为黄色或白色的油状或蜡状物质，熔点在 30～60℃，不溶于水，HLB 值为 3～4，主要用作 W/O 型乳剂辅助乳化剂。

（2）蔗糖脂肪酸酯：简称蔗糖酯，是蔗糖与脂肪酸生成的多元醇型非离子表面活性剂。蔗糖酯为白色至黄色粉末，在室温下稳定，在酸、碱和酶的作用下可水解。蔗糖酯不溶于水，但在水和甘油中加热可形成凝胶，溶于丙二醇、乙醇及一些有机溶剂。为 O/W 型乳化剂、分散剂。

（3）脂肪酸山梨坦：脂肪酸山梨坦是失水山梨醇脂肪酸酯，商品名为司盘（span）可分为司盘 20（月桂山梨坦）、司盘 40（棕榈酸山梨坦）、司盘 60（硬脂酸山梨坦）、司盘 65（三硬脂酸山梨坦）、司盘 80（油酸山梨坦）和司盘 85（三油酸山梨坦）等。脂肪酸山梨坦易溶于乙醇，在酸碱和酶的作用下容易水解，其 HLB 值从 1.8～3.8，是常用的 W/O 型乳化剂；在 W/O 型乳剂中与吐温配合使用。

（4）聚山梨酯：聚山梨酯是聚氧乙烯失水山梨醇脂肪酸酯。商品名为吐温（tween），与司盘的命名相对应，有吐温 20（聚山梨酯 20）、吐温 40（聚山梨酯 40）、吐温 60（聚山梨酯 60）、吐温 65（聚山梨酯 65）、吐温 80（聚山梨酯 80）和吐温 85（聚山梨酯 85）等多种型号。吐温类是黏稠的黄色液体，对热稳定，在水和乙醇及多种有机溶剂中易溶，低浓度时在水中形成胶束，其增溶作用不受溶液 pH 值影响。吐温是常用的增溶剂、乳化剂、分散剂和润湿剂。

（5）聚氧乙烯脂肪酸酯：商品名称卖泽（Myrij）该类表面活性剂有较强水溶性，乳化能力强，为 O/W 型乳化剂，常用的有聚氧乙烯 40 硬脂酸酯等。

（6）聚氧乙烯脂肪醇醚：商品名称苄泽（Brij）如 Brij30 和 Brij35。具有较强的亲水性质，常用作增溶剂及 O/W 型乳化剂。

（7）聚氧乙烯—聚氧丙烯共聚物：又称泊洛沙姆（商品名普朗尼克 F68）。通式为 $HO(C_2H_4O)_a-(C_3H_6O)_b-(C_2H_4O)_aH$；本品有各种不同相对分子质量的产品。相对分子质量在 1000～14000，HLB 值为 0.5～30。聚氧丙烯比例增加，则亲油性增强；聚氧乙烯比例增加，则亲水性增强。本品具有乳化、润湿、分散、起泡和消泡等多种优良性能，但增溶能力较弱。Pluronic F68 作为一种 O/W 型乳化剂，是目前可用于静脉乳剂的极少乳化剂之一，用本品制备的乳剂能耐受热压灭菌和低温冰冻。

三、表面活性剂的特性

1. 形成胶束

（1）临界胶束浓度：在水溶液中的表面活性剂，与水分子间的排斥力远大于吸引力，导致表面活性剂分子自身依赖范德华力相互聚集，形成亲油基团向内、亲水基团向外、在水中稳定分散、大小在胶体粒子范围的胶束（micelles）。表面活性剂分子缔合形成胶束的最低浓度即为临界胶束浓度（critical micell concentration，CMC）相同亲水基的同系列表面活性剂，若亲油基团越大，则 CMC 越小。在 CMC 到达后的一定范围内，单位体积内胶束数量和表面活性剂的总浓度几乎成正比。

（2）胶束的结构：胶束可呈现球形胶束、棒状胶束、束状胶束、板状胶束、层状胶束等多种结构。在高浓度的表面活性剂水溶液中，如有少量非极性溶剂存在，则可能形成反向胶束，即亲水基团向内，亲油基团朝向非极性液体。

2. 亲水亲油平衡值 表面活性剂分子中亲水和亲油基团对油或水的综合亲合力称为亲水亲油平衡值（hydrophilic－lipophilic－balance，HLB）。根据经验，一般将表面活性剂的 HLB 值范围限定在 0～20，即完全由疏水碳氢基团组成的石蜡分子的 HLB 值为 0，完全由亲水性的氧乙烯基组成的聚氧乙烯的 HLB 值为 20，其他的表面活性剂的 HLB 值则介于两者之间。但月桂醇硫酸钠 HLB 值为 40。亲水性表面活性剂。有较高的 HLB 值，亲油性表面活性剂有较低的 HLB 值。HLB 值在 3～8 的表面活性剂适合用作 W/O 型乳化剂，HLB 值在 8～16 的表面活性剂，适合用作 O/W 型乳化剂，作为增溶剂的 HLB 值在 13～18。作为润湿齐的 HLB 值在 7～9 等。

非离子表面活性剂的 HLB 值具有加和性，混合表面活性剂 HLB 值计算如下：

$$HLB = \frac{HLB_A + HLB_B}{W_A + W_B} \qquad (9-3)$$

式中，HLB_A 和 W_A 分别为 A 种乳化剂的 HLB 值和重量百分数；HLB_B 和 W_B 分别为 B 种乳化剂的 HLB 值和重量百分数。上式不能用于混合离子型表面活性剂 HLB 值的计算。

3. 增溶作用

（1）胶束增溶：表面活性剂在水溶液中达到 CMC 后，一些水不溶性或微溶性药物在胶束溶液中的溶解度可显著增加，形成透明胶体溶液，这种作用称为增溶。如来苏就是将在水中溶解度只有 2% 的甲酚用硬脂酸钠增溶到 50%，增加了 25 倍。起增溶作用的表面活性剂称为增溶剂，被增溶的物质称为增溶质。非极性药物可完全进入胶束内烃核非极性环境而被增溶；极性分子，则以其非极性基插入胶束烃核，极性基伸入胶束的亲水基中；一些极性较强的分子，由于分子两端都有极性基团，可完全被胶束的亲水基团所增溶。挥发油，脂溶性维生素、甾体激素等许多难溶性药物常可借此增溶，形成澄明溶液并提高浓度。胶束增溶体系是热力学稳定体系也是热力学平衡体系。在 CMC 以上，随着表面活性剂用量的增加，胶束数量增加，增溶量也相应增加。

（2）温度对增溶的影响：温度影响胶束的形成，影响增溶质的溶解，影响表面活性剂的溶解度。对于离子型表面活性剂，温度上升主要是增加增溶质在胶束中的溶解度以及增加表面活性剂的溶解度。

①Krafft 点 系指离子型表面活性剂在溶液中随温度升高溶解度增加，超过某一温度时溶解度急剧增大，这一温度称为 Krafft 点，Krafft 点越高的表面活性剂，其临界胶束浓度越小。Krafft 点是离子型表面活性剂的特征值，也是表面活性剂应用温度的下限。

②昙点 系指聚氧乙烯型非离子表面活性剂，温度升高可导致聚氧乙烯链与水之间的氢键断裂，当温度上升到一定程度时，聚氧乙烯链可发生强烈脱水和收缩，使增溶空间减小，增溶能力下降，表面

活性剂溶解度急剧下降并析出，溶液出现混浊，这一现象称为起昙，此温度称为浊点或昙点。在聚氧乙烯链相同时，碳氢链越长，浊点越低；在碳氢链相同时，聚氧乙烯链越长则浊点越高。如吐温 20 为 90℃，吐温 60 为 76℃，吐温 80 为 93℃。但泊洛沙姆 108，泊洛沙姆 188 等聚氧乙烯类非离子表面活性剂在常压下观察不到浊点。

四、表面活性剂的生物学性质

1. 表面活性剂对药物吸收的影响 表面活性剂的存在可能增进药物的吸收也可能降低药物的吸收。如果药物系被增溶在胶束内，则药物从胶束中扩散的速度和程度及胶束与胃肠道生物膜融合的难易程度，对吸收具有重要影响。如果药物可以顺利从胶束内扩散或胶束本身迅速与胃肠黏膜融合，则增加吸收，如用吐温 80 能明显促进螺内酯的口服吸收。临界胶束浓度以上的去氧胆酸钠可使水杨酸的胃肠转运率增加 100% ~ 125%。表面活性剂溶解生物膜脂质能增加上皮细胞的通透性，从而改善吸收。

2. 表面活性剂与蛋白质的相互作用 蛋白质分子在碱性条件下发生解离而带有负电荷，在酸性条件下则带有正电荷。因此在两种不同带电情况下，分别与阳离子表面活性剂或阴离子表面活性剂发生电性结合。此外，表面活性剂还可能破坏蛋白质二级结构中的盐键、氢键和疏水键，从而使蛋白质各残基之间的交联作用减弱，螺旋结构变得无序或受到破坏，最终使蛋白质发生变性。

3. 表面活性剂的毒性 一般而言，阳离子表面活性剂的毒性最大，其次是阴离子表面活性剂，非离子表面活性剂毒性相对较小。两性离子表面活性剂的毒性小于阳离子表面活性剂。表面活性剂用于静脉给药的毒性大于口服。供静脉注射的 Poloxamer188 毒性很低，麻醉小鼠可耐受静脉注射 10% 该溶液 10ml。

阴离子及阳表面活性剂还有较强的溶血作用。如十二烷基硫酸钠溶液就有强烈的溶血作用。非离子表面活性剂的溶血作用较轻微，吐温类的溶血作用最小，其顺序为：聚乙烯烷基醚 > 聚氧乙烯芳基醚 > 聚氧乙烯脂肪酸酯 > 吐温类，吐温 20 > 吐温 60 > 吐温 40 > 吐温 80。

4. 表面活性剂的刺激性 表面活性剂长期应用或高浓度使用可能造成皮肤或黏膜损害。例如季铵盐类化合物高于 1% 即可对皮肤产生损害。十二烷基硫酸钠产生损害的浓度在 20% 以上，吐温类对皮肤和黏膜的刺激性很低。

五、表面活性剂的应用

1. 增溶作用的应用

（1）解离型药物的增溶：解离型药物往往因其水溶性，进一步增溶的可能性较小甚至溶解度降低。当解离型药物与带有相反电荷的表面活性剂混合时，在不同配比下可能出现增溶，形成可溶性复合物和不溶性复合物等复杂情况。一般表面活性剂的烃链越长，出现不溶性复合物的可能性越大。解离型药物与非离子表面活性剂的配伍很少形成不溶性复合物，但 pH 值可明显影响药物的增溶量。

（2）多组分增溶质的增溶：制剂中存在多种组分时，对主药的增溶效果取决于各组分与表面活性剂的相互作用。多种组分与主药竞争同一增溶位置使增溶量减小，某一组分吸附或结合表面活性剂分子也造成对主药的增溶量减小，但某些组分也可扩大胶束体积而增加对主药的增溶。

（3）抑菌剂的增溶：抑菌剂或其他抗菌药物在表面活性剂溶液中往往被增溶而降低活性，在这种情况下须增加用量。

（4）增溶剂加入的顺序：在实际增溶时，增溶剂的增溶能力可因组分的加入顺序不同出现差别。

一般认为，将增溶质与增溶剂先行混合要比增溶剂先与水混合的效果好。另外，在增溶药物时，达到增溶平衡（即维持稳定的澄明或混浊状态）时往往需要较长的时间。如果在使用中无需稀释，则用二元相图选择配比较好。

2. 乳化作用（详见第六节）

3. 润湿剂（详见第七节）

4. 表面活性剂在其他方面的应用 表面活性剂除用于增溶、乳化外，还常用作助悬剂、起泡剂和消泡剂、去污剂、消毒剂或杀菌剂等。

（1）起泡剂和消泡剂：泡沫是一层很薄的液膜包围着气体，是气体分散在液体中的分散体系。一些含有表面活性剂或具有表面活性物质的溶液，当剧烈搅拌或蒸发浓缩时，可产生稳定的泡沫。这些表面活性剂通常有较强的亲水性和较高的 HLB 值，在溶液中可降低液体的界面张力而使泡沫稳定，这些物质即称为“起泡剂”，在产生稳定泡沫的情况下，加入一些 HLB 值为 1～3 的亲油性较强的表面活性剂，则可与泡沫液层争夺液膜表面而吸附在泡沫表面上，代替原来的起泡剂，其本身并不能形成稳定的液膜，故使泡沫破坏，这种用来消除泡沫的表面活性剂称为“消泡剂”。

（2）去污剂：去污剂或称洗涤剂是用于除去污垢的表面活性剂，HLB 值多为 13～16。常用的去污剂有油酸钠和其他脂肪酸的钠皂、钾皂、十二烷基硫酸钠或烷基磺酸钠等阴离子表面活性剂。

（3）消毒剂和杀菌剂：大多数阳离子表面活性剂和两性离子表面活性剂都可用作消毒剂，表面活性剂的消毒或杀菌作用可归结于它们与细菌生物膜蛋白质的强烈相互作用使之变性或破坏。这些消毒剂在水中都有比较大的溶解度，如苯扎溴铵为常用广谱杀菌剂，用于皮肤消毒、局部湿敷和器械消毒。

第六节 乳 剂

一、概 述

乳剂（emulsions）系指互不相溶的两相液体混合，其中一相液体以液滴状态分散于另一相液体中形成的非均匀相液体分散体系。形成液滴的液体称为分散相（dispersed phase）、内相（internal phase）、或非连续相（discontinuous phase），另一液体则称为分散介质（dispersed medium）、外相（external phase）、或连续相（continuous phase）。乳剂中一相为水或水性溶液则称为水相，用 W 表示，另一相与水不混溶的相称为油相，用 O 表示。乳剂液滴大小一般在 0.1～10μm 之间，这时乳剂形成乳白色不透明的液体。当乳滴粒子小于 0.1μm 时，乳剂粒子小于可见光波长的 1/4 即小于 120nm 时，乳剂处于胶体分散范围，这时光线通过乳剂时不产生折射而是透过乳剂，肉眼可见乳剂为透明液体，这种乳剂称为微乳（microemulsion）或胶团乳（micellar emulsion），微乳粒径在 0.01～0.10μm 范围。粒径在 0.1～0.5μm 范围称为亚微乳，静脉注射乳剂应为亚微乳，粒径可控制在 0.25～0.4μm 范围内。口服或外用乳剂粒径可能更大，可达十几乃至数十微米。乳剂中的液滴具有很大的分散度，其总表面积大，表面自由能很高，属热力学不稳定体系。

乳剂的特点：乳剂中的液滴的分散度很大，药物吸收和药效的发挥很快，有利于提高生物利用度；油性药物制成乳剂能保证剂量准确，而且使用方便；水包油型乳剂可掩盖药物的不良臭味，并可加入矫味剂；外用乳剂能改善对皮肤、黏膜的渗透性，减少刺激性；静脉注射乳剂注射后分布较快、药效高、有靶向性；静脉营养乳剂，是高能营养输液的重要组成部分。

乳剂的类型：乳剂分为水包油型 O/W 和油包水型 W/O。此外还有复合乳剂或称多重乳剂（multi-

ple emulsion），用 W/O/W 或 O/W/O 表示。

乳剂可以口服、外用、肌内、静脉注射，静脉注射具有靶向性。药剂学中注射剂、栓剂、软膏剂、气雾剂等都有乳剂型制剂，所以乳剂在理论上和制备方法上对药剂学中其它剂型都有指导意义。

二、乳化剂

乳化剂是乳剂的重要组成部分，在乳剂形成、稳定性以及药效发挥等方面起重要作用。掌握乳化剂的种类和性质对学习乳剂很有必要。

（一）乳化剂的基本要求

乳化剂应具备较强的乳化能力，并能在乳滴周围形成牢固的乳化膜；乳化剂应有一定的生理适应能力，乳化剂都不应对机体产生近期的和远期的毒副作用，也不应该有局部的刺激性；受各种因素的影响小；稳定性好。

（二）乳化剂的种类

1. 表面活性剂类乳化剂 这类乳化剂分子中有较强的亲水基和亲油基，乳化能力强，性质比较稳定，容易在乳滴周围形成单分子乳化膜。这类乳化剂混合使用效果更高。详细内容可参见本章第四节。

（1）阴离子型乳化剂：硬脂酸钠、硬脂酸钾、油酸钠、油酸钾、十二烷基硫酸钠、十六烷基硫酸化蓖麻油都是 O/W 型乳化剂，硬脂酸钙等二价皂是 W/O 型乳化剂。

（2）非离子型乳化剂：单甘油脂肪酸酯（O/W）、三甘油脂肪酸酯（O/W）、聚甘油硬酯酸酯（W/O）、聚甘油油酸酯（W/O）、蔗糖单月桂酸酯、脂肪酸山梨坦（即 Span 类，W/O）、聚山梨酯（即 Tween 类，O/W）、卖泽（Myrj）、苄泽（Brij）、泊洛沙姆等。

2. 天然乳化剂 天然乳化剂由于亲水性较强，能形成 O/W 型乳剂，多数有较大的黏度，能增加乳剂的稳定性。使用这类乳化剂需加入防腐剂。

（1）阿拉伯胶：是阿拉伯酸的钠、钙、镁盐的混合物，可形成 O/W 型乳剂。适用于制备植物油、挥发油的乳剂，可供内服用。阿拉伯胶使用浓度为 10% ~15%。在 pH 值 4 ~10 范围内乳剂稳定。阿拉伯胶内含有氧化酶，使用前应在 80℃加热加以破坏。阿拉伯胶乳化能力较弱，常与西黄蓍胶、果胶、琼脂等混合使用。

（2）西黄蓍胶：可形成 O/W 型乳剂，其水溶液具有较高的黏度，pH 值 5 时溶液黏度最大，0.1% 溶液为稀胶浆，0.2% ~2% 溶液呈凝胶状。西黄蓍胶乳化能力较差，一般与阿拉伯胶合并使用。

（3）明胶：O/W 型乳化剂，用量为油量的 1% ~2%。易受溶液的 pH 值及电解质的影响产生凝聚作用。使用时须加防腐剂。常与阿拉伯胶合并使用。

（4）杏树胶：为杏树分泌的胶汁凝结而成的棕色块状物，用量为 2% ~4%。乳化能力和黏度均超过阿拉伯胶。可作为阿拉伯胶的代用品。

（5）卵黄：含有 7% 的卵磷脂，为强 O/W 型乳化剂，可供内服，一个卵黄磷脂相当于 10g 阿拉伯胶的乳化能力，可乳化脂肪油 80 ~100g、挥发油 40 ~50g。受稀酸、盐类以及糖浆等影响较少，但应加防腐剂。

其他天然乳化剂有白芨胶、果胶、桃胶、海藻酸钠、琼脂、酪蛋白、胆酸钠等。

3. 固体微粒乳化剂 一些溶解度小、颗粒细微的固体粉末，乳化时可被吸附于油水界面，形成乳剂。形成乳剂的类型，是由接触角 θ 决定的，一般 $\theta<90°$ 易被水润湿，形成 O/W 型乳剂，$\theta>90°$ 易被油润湿，形成 W/O 型乳剂。O/W 型乳化剂有氢氧化镁、氢氧化铝、二氧化硅、皂土等。W/O 型乳化剂有氢氧化钙、氢氧化锌、硬脂酸镁等。

4. 辅助乳化剂（auxilialy emulsifying agents） 主要是指与乳化剂合并使用能增加乳剂稳定性的乳化剂。辅助乳化剂乳化能力一般很弱或无乳化能力，但能提高乳剂的黏度，并能增强乳化膜的强度，防止乳滴合并。

（1）增加水相黏度的辅助乳化剂：甲基纤维素，羧甲基纤维素钠、羟丙基纤维素、海藻酸钠、琼脂、西黄蓍胶、阿拉伯胶、黄原胶、瓜耳胶、果胶、骨胶原（collagen）、皂土等。

（2）增加油相黏度的辅助乳化剂：鲸蜡醇、蜂蜡、单硬脂酸甘油酯、硬脂酸、硬脂醇等。

（三）乳化剂的选择

乳化剂的选择应根据乳剂的使用目的、药物的性质、处方的组成、欲制备乳剂的类型、乳化方法等综合考虑、适当选择。

1. 根据乳剂的类型选择 在乳剂处方设计时对制备乳剂类型已经确定，根据确定的乳剂类型选择所需的乳化剂。O/W 型乳剂应选择 HLB 值在 8～16 的 O/W 型乳化剂，W/O 型乳剂应选择 HLB 值在 3～6 的 W/O 型乳化剂。乳化剂的 HLB 值为这种选择提供了重要的依据。

2. 根据乳剂给药途径选择 口服乳剂应选择无毒的天然乳化剂或某些亲水性高分子乳化剂等。外用乳剂应选择局部无刺激性乳化剂，长期使用无毒性。注射用乳剂应选择磷脂、泊洛沙姆等乳化剂。

3. 根据乳化剂性能选择 乳化剂的种类很多，其性能各不相同，应选择乳化性能强、性质稳定、受外界因素如酸、碱、盐、pH 值等影响小、无毒无刺激性的乳化剂。

4. 混合乳化剂的选择 乳化剂混合使用有许多特点，可改变 HLB 值，可以改变乳化剂的亲油亲水性，使其有更大的适应性，如磷脂与胆固醇混合比例为 10∶1 时，可形成 O/W 型乳剂，比例为 6∶1 时则形成 W/O 型乳剂。增加乳化膜的牢固性，如油酸钠为 O/W 型乳化剂，与鲸蜡醇、胆固醇等亲油性乳化剂混合使用，可形成络合物，增强乳化膜的牢固性，并增加乳剂的黏度，增加乳剂稳定性。非离子型乳化剂可以混合使用，如聚山梨酯和脂肪酸山梨坦（span 类）等。非离子型乳化剂可与离子型乳化剂混合使用。但阴离子型乳化剂和阳离子型乳化剂不能混合使用。乳化剂混合使用，必须符合油相对 HLB 值的要求，乳化油相所需 HLB 值列于表 9－3。混合乳化剂 HLB 值的计算公式见式 9－3。

表 9－2 乳化油相所需 HLB 值

名称	所需 HLB 值		名称	所需 HLB 值	
	W/O 型	O/W 型		W/O 型	O/W 型
液体石蜡（轻）	4	10.5	鲸蜡醇	-	15
液体石蜡（重）	4	10～12	硬脂醇	—	14
棉子油	5	10	硬脂酸	—	15
植物油	—	7～12	精制羊毛脂	8	15
挥发油	—	9～16	蜂蜡	5	10～16

三、乳剂形成的必要条件

乳剂是由水相、油相和乳化剂组成的液体制剂，但要制成符合要求的稳定的乳剂，首先必须提供足够的能量使分散相能够分散成微小的乳滴，其次是提供使乳剂稳定的必要条件。

（一）降低表面张力

当水相与油相混合时，用力搅拌即可形成液滴大小不同的乳剂，但很快会合并分层。这是因为形成乳剂的两种液体之间存在表面张力，两相间的表面张力愈大，表面自由能也愈大，形成乳剂的能力就愈

小。如水与液体石蜡之间的表面张力为 50×10^{-5}N/cm，水与植物油之间的表面张为 23×10^{-5}N/cm，所以水与液体石蜡形成乳剂的能力较水与植物油形成乳剂能力小得多。两种液体形成乳剂的过程，也是两相液体间新界面形成的过程，乳滴愈细新增加的界面就愈大，如边长为 1cm 的立方体总表面积为 $6cm^2$ 若保持总体积不变边长变为 1μm 时，则总表面积变为 600 000cm^2，表面积增 10 万倍。乳剂的分散度越大，新界面增加就越多，而乳剂粒子的表面自由能也就越大。这时乳剂就有很大地降低界面自由能的趋势，促使乳滴变大甚至分层，所以乳剂属于热力学不稳定分散体系。为保持乳剂的分散状态和稳定性，必须降低界面张力，一是乳剂粒子自身形成球体（因为体积相同以球体表面积最小），其次是加入的乳化剂最大限度地降低表面张力和表面自由能。

（二）加入适宜的乳化剂

制备乳剂时必须加入适宜的乳化剂。乳化剂被吸附于乳滴的界面，使乳液在形成过程中有效地降低表面张力或表面自由能，有利于形成和扩大新的界面，使乳剂保持一定的分散度和稳定性，同时在乳剂制备过程不必消耗更大的能量，以至用简单的振摇或搅拌的方法，就能制成稳定的乳剂。所以选择适宜的乳化剂，是制备符合要求的乳剂的必要条件。

（三）形成牢固的乳化膜

乳化剂的重要作用之一是降低油、水之间的表面张力，与此同时乳化剂被吸附于乳滴的表面上，在降低油、水间的表面张力和表面自由能的同时，也使乳化剂在乳滴周围有规律的定向排列成膜，可阻止乳滴的合并。在乳滴周围形成的乳化剂膜称为乳化膜。乳化剂在乳滴表面上排列越整齐，乳化膜就越牢固，乳剂也就越稳定。乳化膜有三种类型。

1. 单分子乳化膜 表面活性剂类乳化剂被吸附于乳滴表面；有规律地定向排列成单分子乳化剂层，称为单分子乳化膜，增加了乳剂的稳定性。若乳化剂是离子型表面活性剂，那么形成的单分子乳化膜是离子化的，乳化膜本身带有电荷，由于电荷互相排斥，阻止乳滴的合并，使乳剂更加稳定。

2. 多分子乳化膜 亲水性高分子化合物类乳化剂，在乳剂形成时被吸附于乳滴的表面，形成多分子乳化剂层，称为多分子乳化膜。强亲水性多分子乳化膜不仅阻止乳滴的合并，也增加分散介质的黏度，使乳剂更稳定。如阿拉伯胶作乳化剂就能形成多分子膜。

3. 固体微粒乳化膜 作为乳化剂使用的固体微粒对水相和油相有不同的亲合力，因而对油、水两相表面张力有不同程度的降低，在乳化过程中固体微粒被吸附于乳滴的表面，在乳滴的表面上排列成固体微粒膜，起阻止乳滴的合并的作用，增加了乳剂的稳定性。这样的固体微粒层称为固体微粒乳化膜。如硅皂土、氢氧化镁等都可作为固体微粒乳化剂使用。

（四）有适当的相体积比

油、水两相的容积比简称相体积比（phase volume ratio）。从几何学的角度看，具有相同粒径球体，最紧密填充时，球体所最大体积为 74%，如果球体之间再填充不同粒径的小球体，球体所占总体积可达 90%，但实际上制备乳剂时，分散相浓度一般在 10% ~50% 之间，分散相的浓度超过 50% 时，乳滴之间的距离很近，乳滴易发生碰撞而合并或引起转相，反而使乳剂不稳定。所以制备乳剂时应考虑油、水两相的相体积比，以利于乳剂的形成和稳定。

四、乳剂的制备

制备符合质量要求的乳剂，要根据制备量的多少、乳剂类型及给药途径等方面加以考虑，选择不同的制备方法。黏度大的乳剂应提高乳化温度，足够的乳化时间也是保证乳剂质量的重要条件。

乳剂中药物的加入方法可根据具体情况确定。若药物溶解于油相，可先将药物溶于油相再制成乳剂；若药物溶于水相，可先将药物溶于水后再制成乳剂；若药物不溶于油相也不溶于水相时，可用亲和性大的液相研磨药物，再将其制成乳剂；也可将药物先用已制成的少量乳剂研磨至细，再与乳剂混合均匀。

常用的乳剂类型有O/W型和W/O型，复合乳剂有W/O/W或O/W/O型。制备乳剂前需确定要制备乳剂的类型。决定乳剂类型的因素很多，最主要是乳化剂的性质和乳化剂的HLB值，其次是形成乳化膜的牢固性、相体积比、温度、制备方法等。乳化剂分子中含有亲水基和亲油基，形成乳剂时，亲水基伸向水相，亲油基伸向油相，若亲水基大于亲油基，乳化剂伸向水相的部分较大，使水的表面张力降低很大，可形成O/W型乳剂。若亲油基大于亲水基，则恰好相反，形成W/O型乳剂。天然的或合成的亲水性高分子乳化剂，亲水基特别大，而亲油基表现得较很弱，降低水相的表面张力大，而形成O/W型乳剂。固体微粒乳化剂，若亲水性大则被水相湿润，降低水的表面张力大，形成O/W型乳剂。若亲油性大则被油湿润，降低油的表面张力大，形成W/O型乳剂。所以乳化剂亲油、亲水性是决定乳剂类型的主要因素。乳化剂亲水性太大，极易溶于水，反而形成的乳剂不稳定。

1. 干胶法 又称油中乳化剂法（emulsifier in oil method）。本法的特点是先制备初乳，在初乳中油、水、胶的比例是：植物油比例为4:2:1，挥发油比例为2:2:1，液体石蜡比例为3:2:1。本法适用于阿拉伯胶或阿拉伯胶与西黄蓍胶的混合胶。先将阿拉伯胶分散于油中，研均，按比例加水，用力研磨制成初乳，再加水将初乳稀释至全量，混匀，即得。

2. 湿胶法 又称水中乳化剂法（emulsifier in water method）。本法也需制备初乳，初乳中油水胶的比例与上法相同。先将乳化剂分散于水中，再将油加入，用力搅拌使成初乳，加水将初乳稀释至全量，混匀，即得。

3. 新生皂法（nascent soap method）油水两相混合时，两相面界生成新生态皂类乳化剂，再搅拌制成乳剂。植物油中含有硬脂酸、油酸等有机酸，加入氢氧化钠、氢氧化钙、三乙醇胺等，在高温下（70℃以上）生成新生皂为乳化剂，经搅拌即形成乳剂。生成的钠盐则为O/W用型乳化剂，生成的钙盐则为W/O用型乳化剂。本法适用于乳膏剂的制备。

4. 两相交替加入法（alternate addition method）向乳化剂中每次少量交替地加入水或油，边加边搅拌，即可形成乳剂。天然胶类、固体微粒乳化剂等可用本法制备乳剂。当乳化剂用量较多时本法是一个很好的方法。本法应注意每次须少量加入油相和水相。

5. 机械法 将油相、水相、乳化剂混合后用乳化机械制成乳剂。机械法制备乳剂可不考虑混合顺序，借助于机械提供的强大能量，很容易制成乳剂。乳化机械主要有以下几种。

（1）搅拌乳化装置：小量制备可用乳钵，大量制备可用搅拌机，分为低速搅拌乳化装置和高速搅拌乳化装置。组织捣碎机属于高速搅拌乳化装置。

（2）乳匀机：借强大推动力将两相液体通过乳匀机的细孔而形成乳剂。制备时可先用其他方法初步乳化，再用乳匀机乳化，效果较好。

（3）胶体磨：利用高速旋转的转子和定子之间的缝隙产生强大剪切力使液体乳化。对要求不高的乳剂可用本法制备。

（4）超声波乳化装置：利用10～50kHz高频振动来制备乳剂。可制备O/W和W/O型乳剂，但黏度大的乳剂不宜用本法制备。

6. 微乳的制备 微乳除含有油相、水相和乳化剂外，还含有辅助成分。很多油如薄荷油、棕榈油、丁香油、柠檬油等，还有维生素A、D、E等均可制成微乳。制备微乳的乳化剂，主要是表面活性

剂，其 HLB 值应在 15～18 的范围内，乳化剂和辅助成分应占乳剂的 12%～25%。通常选用聚山梨酯 60 和聚山梨酯 80 等作乳化剂。制备时取 1 份油加 5 份乳化剂混合均匀，然后加于水中，如不能形成澄明乳剂，可增加乳化剂的用量。如能很容易形成澄明乳剂可减少乳化剂的用量。

7. 复合乳剂的制备 采用二步乳化法制备，第一步先将水、油、乳化剂制成一级乳，再以一级乳为分散相与含有乳化剂的水或油再乳化制成二级乳。如制备 O/W 用型复合乳剂，先选择亲水性乳化剂制成 O/W 型一级乳剂，再选择亲油性乳化剂分散于油相中，在搅拌下将一级乳加于油相中，充分分散即得 O/W/O 型乳剂。

例：丝裂素霉 C 复合乳剂

处方 单硬脂酸铝 10g 精制麻油 80ml

司盘 80 10g 吐温 80 适量

制法 将单硬脂酸铝加热溶于精制麻油中，加司盘 80 混匀，然后加 50% 丝裂霉素 C 水溶液 100ml，搅拌乳化，使成 W/O 型乳剂。另取 2% 吐温 80 水溶液，加入上述 W/O 型乳剂中，边加边搅拌，最后通过乳匀机匀化得 W/O/W 型复合乳剂。

五、乳剂的变化

乳剂属热力学不稳定的非均匀相分散体系，乳剂常发生下列变化。

（一）分层

乳剂的分层（creaming）系指乳剂放置后出现分散相粒子上浮或下沉的现象，又称乳析。分层主要原因是由于分散相和分散介质之间的密度差造成的。O/W 型乳剂一般出现分散相粒子上浮；W/O 型乳剂一般出现分散相粒子下沉。乳滴上浮或下沉的速度符合 Stoke's 公式。乳滴的粒子愈小，上浮或下沉的速度就愈慢。减小分散相和分散剂之间的密度差，增加分散介质的黏度，都可以减小乳剂分层的速度。乳剂分层也与分散相的相体积有关，通常分层速度与相体积成反比，相体积低于 25%，乳剂很快分层，达 50% 时就能明显减小分层速度。分层的乳剂经振摇后仍能恢复均匀的乳剂。

（二）絮凝

乳剂中分散相的乳滴发生可逆的聚集现象称为絮凝。但由于乳滴荷电以及乳化膜的存在，阻止了絮凝时乳滴的合并。发生絮凝的条件是：乳滴的电荷减少时，使 ζ 电位降低，乳滴产生聚集而絮凝。絮凝状态仍保持乳滴及其乳化膜的完整性。乳剂中的电解质和离子型乳化剂的存在是产生絮凝的主要原因，同时絮凝与乳剂的黏度、相体积比以及流变性有密切关系。由于乳剂的絮凝作用，限制了乳滴的移动并产生网状结构，可使乳剂处于高黏度状态，有利于乳剂稳定。絮凝状态与乳滴的合并是不同的，但絮凝状态进一步变化也会引起乳滴的合并。

（三）转相

乳剂由于某些条件的变化而改变乳剂的类型称为转相（phase inversion），由 O/W 型转变为 W/O 型或由 W/O 型转变为 O/W 型。转相主要是由于乳化剂的性质改变而引起的。如油酸钠是 O/W 型乳化剂，遇氯化钙后生成油酸钙，变为 W/O 型乳化剂，乳剂则由 O/W 型变为 W/O 型。向乳剂中加入相反型类的乳化剂也可使乳剂转相，特别是两种乳化剂的量接近相等时，更容易转相。转相时两种乳化剂的量比称为转相临界点（phase inversion critical point）。在转相临界点上乳剂不属于任何类型，处于不稳定状态，可随时向某种类型乳剂转变。

（四）合并与破坏

乳剂中的乳滴周围有乳化膜存在、乳化膜破坏导致乳滴变大，称为合并（coalescence）。合并进一

步发展使乳剂分为油、水两相称为破坏（breaking）。乳剂的稳定性与乳滴的大小有密切关系，乳滴愈小乳剂就愈稳定，乳剂中乳滴大小是不均一的，小乳滴通常填充于大乳滴之间，使乳滴的聚集性增加，容易引起乳滴的合并。所以为了保证乳剂的稳定性，制备乳剂时尽可能地保持乳滴大小的均一性。此外分散介质的黏度增加，可使乳滴合并速度降低。影响乳剂稳定性的各因素中，最重要的是形成乳化膜的乳化剂的理化性质，单一或混合使用的乳化剂形成的乳化膜愈牢固，就愈能防止乳滴的合并和破坏。乳剂受外界因素及微生物的影响，使油相或乳化剂变质，引起乳剂破坏或酸败。所以乳剂中通常须加入抗氧剂和防腐剂，防止氧化或酸败。

六、乳剂的质量评定

乳剂给药途径不同，其质量要求也各不相同，很难制定统一的质量标准。但对所制备的乳剂的质量必须有最基本的评定。

（一）乳剂粒径大小的测定

乳剂粒径大小是衡量乳剂质量的重要指标。不同用途的乳剂对粒径大小要求不同，如静脉注射乳剂，其粒径应在0.5μm以下。其他用途的乳剂粒径也都有不同要求。

1. 显微镜测定法 可以用光学显微镜测定，计算平均粒径，本法测定粒子数不少于600个。

2. 电感应（库尔特计数 coulter counter）测定法 库尔特计数仪可测定粒径大小和粒度分布，方法简便、速度快、可自动记录并绘制分布图。

3. 激光散射光谱（PCS）法 样品制备容易，测定速度快，可测定0.01～2μm范围的粒子，最适于静脉乳剂的测定。

4. 透射电镜（TEM）法 可测定粒子大小及分布，可观察粒子形态。测定粒子范围0.01～20μm。

（二）分层现象的观察

乳剂经长时间放置，粒径变大，进而产生分层现象。这一过程的快慢是衡量乳剂稳定性的重要指标。为了在短时间内观察乳剂的分层，用离心法加速其分层。以半径10cm的离心机，用4000r/min离心15分钟，如不分层可认为乳剂质量稳定。此法可用于比较各种乳剂间的分层情况，以估计其稳定性。在半径为10cm离心管中以3750r/min速度离心5小时，相当于1年的自然分层的效果。加速试验法，将乳剂放于5℃、35℃温度下，12小时改变一次温度，共12天进行比较观察，结果可用于评价乳剂的稳定性。

（三）乳滴合并速度的测定

乳滴合并速度符合一级动力学规律，其直线方程为：

$$\log N = \log N_0 - kt/2.303 \qquad (9-4)$$

式中，N为t时间的乳滴数，N_0为t_0时乳滴数，k为合并速度常数，t为时间。测定随时间t变化的乳滴数N，求出合并速度常数k，估计乳滴合并速度，用以评价乳剂稳定性大小。

（四）稳定常数的测定

乳剂离心前后光密度变化百分率称为稳定常数，用K_e表示，其表达式如下：

$$K_e = (A_0 - A)/A \times 100\% \qquad (9-5)$$

式中，K_e为稳定常数，A_0为未离心乳剂稀释液的吸光度，A为离心后乳剂稀释液的吸光度。测定方法：取乳剂适量于离心管中，以一定速度离心一定时间，从离心管底部取出少量乳剂，稀释一定倍数，以蒸馏水为对照，用比色法在可见光某波长下测定吸光度A，同法测定原乳剂稀释液吸收度A_0，

带入公式计算 K_e。离心速度和波长的选择可通过试验加以确定。K_e值愈小乳剂愈稳定。本法是研究乳剂稳定性的定量方法。

第七节　混　悬　剂

一、概　述

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。混悬剂中药物微粒一般在0.5～10μm之间，小者可为0.1μm，大者可达50μm或更大。混悬剂属于热力学不稳定的粗分散体系，所用分散介质大多数为水，也可用植物油。

制成混悬剂的条件是：凡难溶性药物需制成液体制剂供临床应用时；药物的剂量超过了溶解度而不能以溶液剂形式应用时；两种溶液混合时药物的溶解度降低而析出固体药物时；为了使药物产生缓释作用等条件下，都可以考虑制成混悬剂。但为了安全起见，毒剧药或剂量小的药物不应制成混悬剂使用。

混悬剂的质量要求应严格，药物本身的化学性质应稳定，在使用或贮存期间含量应符合要求；混悬剂中微粒大小根据用途不同而有不同要求；粒子的沉降速度应很慢、沉降后不应有结块现象，轻摇后应迅速均匀分散；混悬剂应有一定的黏度要求；外用混悬剂应容易涂布。

大多数混悬剂为液体制剂，但《中国药典》2010年版二部收载有干混悬剂，它是按混悬剂的要求将药物用适宜方法制成粉末状或颗粒状制剂，使用时加水即迅速分散成混悬剂。这有利于解决混悬剂在保存过程中的稳定性问题。在药剂学中合剂、搽剂、洗剂、注射剂、滴眼剂、气雾剂、软膏和栓剂等都有混悬型制剂存在。在混悬剂中药物以微粒状态分散，分散度较大，胃肠道吸收迅速，有利于提高生物利用度。这就是常把难溶性药物制成混悬剂的重要原因。

二、混悬剂的物理稳定性

混悬剂主要存在物理稳定性问题。混悬剂中药物微粒分散度大，微粒与分散介质之间存在着物理界面，使混悬微粒具有较高的表面自由能，混悬剂处于不稳定状态。疏水性药物的混悬剂比亲水性药物存在更大的稳定性问题。这里主要讲物理稳定性及其稳定化措施。

（一）混悬粒子的沉降速度

混悬剂中的微粒由于受重力作用，静置时会自然沉降，沉降速度服从Stoke's定律：

$$V = \frac{2r^2(\rho_1 - \rho_2)}{9\eta} \cdot g \qquad (9-6)$$

式中，V为沉降速度（cm/s），r为微粒半径（cm），ρ_1和ρ_2分别为微粒和介质的密度（g/ml），g为重力加速度（cm/s²），η为分散介质的黏度（P=g/cm·s，1P=0.1Pa·s）。例如：设水在20℃时黏度为1mPa·s，若微粒r为4μm，ρ_1为4，ρ_2为1.2，g为980.7，则沉降速度$V \approx 1 \times 10^{-4}$cm/s。如果混悬剂包装于高10cm的瓶中，按上述沉降速度计需1.2天微粒沉降到瓶底。但实际沉降速度要比计算结果小得多。按Stoke's定律要求，混悬剂中的微粒浓度应在2g/100ml以下，实际上大多数混悬剂含药物微粒浓度都在2g/100ml以上，加之微粒荷电，在沉降过程中微粒间产生相互作用力，阻碍了微粒的沉降，使用Stoke's定律计算的沉降速度，要比实际沉降速度大得多。由Stoke's公式可见，微粒沉降速度与微粒半径平方、微粒与分散介质的密度差成正比，与分散介质的黏度成反比。混悬剂微粒

沉降速度愈大，动力稳定性就愈小。为增加混悬剂的动力稳定性，减小沉降速度，最有效的方法就是尽量减小微粒半径，将药物粉碎得愈细愈好。另一种方法就是增加分散介质的黏度，以减小固体微粒与分散介质间的密度差，这就要向混悬剂中加入高分子助悬剂，在增加介质黏度的同时，也减小了微粒与分散介质之间的密度差，同时微粒吸附助悬剂分子而增加亲水性。这是增加混悬剂稳定性应采取的重要措施。混悬剂中的微粒大小是不均匀的，大的微粒总是迅速沉降，细小微粒沉降速度很慢，细小微粒由于布朗运动，可长时间悬浮在介质中，使混悬剂长时间地保持混悬状态。

（二）微粒的荷电与水化

混悬剂中微粒可因本身离解或吸附分散介质中的离子而荷电，具有双电层结构，即有ζ电势。由于微粒表面荷电，水分子可在微粒周围可形成水化膜，这种水化作用的强弱随双电层厚度而改变。微粒荷电使微粒间产生排斥作用，加之有水化膜的存在，阻止了微粒间的相互聚结，使混悬剂稳定。向混悬剂中加入少量的电解质，可以改变双电层的构造和厚度，会影响混悬剂的聚结稳定性并产生絮凝。疏水性药物混悬剂的微粒水化作用很弱，对电解质更敏感。亲水性药物混悬剂微粒除荷电外，本身具有水化作用，受电解质的影响较小。

（三）絮凝与反絮凝

混悬剂中的微粒由于分散度大而具有很大的总表面积，因而微粒具有很高的表面由自能，这种高能状态的微粒就有降低表面自由能的趋势，表面自由能的改变可用9－7式表示：

$$\Delta F = \delta_{S,L}\Delta A \qquad (9-7)$$

式中，ΔF为界面自由能的改变值，ΔA为微粒总表面积的改变值，$\delta_{s,L}$为固液界面张力。对一定的混悬剂$\delta_{s,L}$是一定的，那么只有降低ΔA，才能降低微粒的界面自由能ΔF，这就意味着微粒间要有一定的聚集。但由于微粒荷电，电荷的排斥力阻碍了微粒产生聚集。因此只有加入适当的电解质，使ζ电势降低，以减小微粒间的电荷的排斥力。ζ电势降低一定程度后，混悬剂中的微粒形成疏松的絮状聚集体，使混悬剂处于稳定状态。混悬微粒形成疏松状聚集体的过程称为的絮凝（flocculation），加入的电解质称为絮凝剂。为了得到稳定的混悬剂，一般应控制ζ电势在20～25mV范围内，使其恰好能产生絮凝作用。絮凝剂主要是不同价数的电解质，其中阴离子絮凝作用大于阳离子。电解质的絮凝效果与离子的价数有关，离子价数增加1，絮凝效果增加10倍。常用的絮凝剂有枸橼酸盐、枸橼酸氢盐、酒石酸盐、酒石酸氢盐、磷酸盐及氯化物等。与非絮凝状态比较，絮凝状态具以下特点：沉降速度快，有明显的沉降面，沉降体积大，经振摇后能迅速恢复均匀的混悬状态。

向絮凝状态的混悬剂中加入电解质，使絮凝状态变为非絮凝状态这一过程称为反絮凝。加入的电解质称为反絮凝剂。反絮凝剂所用的电解质与絮凝剂相同。

混悬剂的微粒间有静电斥力，同时也存在着引力，即范德华力。当两个运动的微粒接近时电荷的斥力增大，引力也增大。斥力和引力以微粒间相互作用能表示，如图9－1所示，斥力的相互作用能为正号即A线，引力的相互作用能为负号，即B线。两种相互作用能之和为C线。当混悬剂中两个微粒间的距离缩短至S点时，引力稍大于斥力，这是粒子间保持的最佳距离，这时粒子形成絮凝状态。当粒子间的距离进一步缩短时，斥力明显增加，当曲线距离达到m点时斥力最大，微粒间无法达到聚集而处于非絮凝状态。受外界因素影响粒子间的距离很容易进一步缩短达到P点。在此点微粒之间产生强烈的相互吸引，以至于在强引力的作用下挤出粒子间的分散介质而使粒子结饼（cakeing），这时就无法再恢复混悬状态。

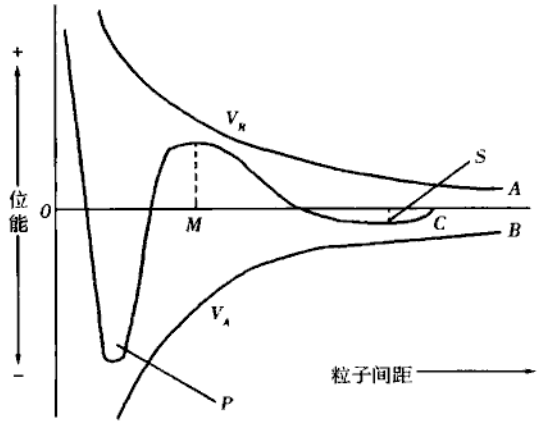


图 9－1　混悬剂中粒子间吸引与排斥位能曲线

（四）结晶增长与转型

混悬剂中药物微粒大小不可能完全一致，混悬剂在放置过程中，微粒的大小在不断的变化，小的微粒数目不断减少，大的微粒不断增大，使微粒的沉降速度加快，结果必然影响混悬剂的稳定性。当药物微粒处于微米大小时，药物小粒子的溶解度就会大于大粒子的溶解度。这一规律可以用 Ostwald Freundlich 方程式表示：

$$\log \frac{S_2}{S_1} = \frac{2\sigma M}{\rho RT}\left(\frac{1}{r_2} - \frac{1}{r_1}\right) \qquad (9-8)$$

式中，S_1、S_2 分别是半径为 r_1、r_2 的药物物溶解度。σ 为表面张力，ρ 为固体药物的密度，M 为分子量，R 为气体常数，T 为绝对温度。根据 9 - 8 式可知，当药物处于微粉状态时，小的微粒溶解度大于大的微粒。若 $r_2 < r_1$，S_2 的溶解度大于 S_1 溶解度，混悬剂中溶液是饱和溶液，在饱和溶液中小微粒溶解度大，在不断的溶解，而大微粒就不断的增长变大。这时必须加入抑制剂以阻止结晶的溶解和生长，以保持混悬剂的物理稳定性。

在制备混悬剂时若使用了亚稳定型药物，在放置过程中亚稳定型可转变为稳定型，即使不能改变药物微粒的沉降或结块，也改变混悬剂的生物利用度。

（五）分散相的浓度和温度

在同一分散介质中分散相的浓度增加，混悬剂的稳定性降低。温度对混悬剂的影响更大，温度变化不仅改变药物的溶解度和溶解速度，还能改变微粒的沉降速度、絮凝速度、沉降容积，从而改变混悬剂的稳定性。冷冻可破坏混悬剂的网状结构。也使稳定性降低。

三、混悬剂的制备

制备混悬剂时，应使混悬微粒有适当的分散度，并应尽可能分散均匀，以减小微粒的沉降速度，使混悬剂处于稳定状态。混悬剂的制备分为分散法和凝聚法。

（一）分散法

分散法是将粗颗粒的药物粉碎成符合混悬剂微粒要求的分散程度、再分散于分散介质中的方法。分散法制备混悬剂与药物的亲水性有密切关系，氧化锌、炉甘石、碱式硝酸铋、碱式碳酸铋、碳酸钙、碳酸镁、磺胺类等亲水性药物，一般应先将药物粉碎到一定细度，再加处方中的液体适量，研磨到适

宜的分散度，最后加入处方中的剩余液体使成全量。小量制备可用乳钵，大量生产可用乳匀机、胶体磨等机械。处方中的液体可以是水，也可是其他液体成分。固体药物在粉碎时，加入适当液体研磨，使药物更容易粉碎得更细，这种方法称为加液研磨。

对于质重、硬度大的药物，可采用中药制剂常用的“水飞法”，即将药物加适量的水研磨至细，再加入较多量的水，搅拌，稍加静置，倾出上层液体，研细的悬浮微粒随上清液被倾倒出去，余下的粗粒再进行研磨，如此反复直至完全研细，达到要求的分散度为止。“水飞法”可使药物粉碎到极细的程度。有些粉末状药物，其表面吸附有大量的空气，当微粒加于水中时，微粒表面的空气难以被水换置，使药物漂浮于水面上，不易混悬均匀。这时可用强力搅拌、或适当加热、必要时可加少量的表面活性剂，以驱逐微粒表面的空气。疏水性药物制备混悬剂时，药物与水的接触角 >90°，加之药物表面吸附有空气，当药物细粉遇水后，不能被水润湿，很难制成混悬剂。这时必须加一定量的润湿剂，与药物研均再加液体混均。

例：复方氢氧化铝混悬液

处方	氢氧化铝	4.0g	三硅酸镁	8.0
	羧甲基纤维素钠	0.16g	Avicel RC 951	1.0g
	苯甲酸钠	0.2g	羟苯甲酯	0.15g
	柠檬香精	0.4ml	蒸馏水	加至 100ml

制法　将苯甲酸钠，羟苯甲酯溶于蒸馏水中，与羧甲基纤维素钠制成胶浆，将氢氧化铝、三硅酸镁用羧甲基纤维素钠胶浆研均，加柠檬香精混匀即得抗酸药，用于胃及十二指肠溃疡。

［注］Avicel RC 951，系由微晶纤维素与 11% 羧甲基纤维素组成，用作助悬剂、分散剂等。

（二）凝聚法

1. 物理凝聚法　物理凝聚法是将分子和离子分散状态的药物溶液，用物理方法使其在分散介质中凝聚成混悬液的方法。一般将药物制成热饱和溶液，在搅拌下加至另一种不同性质的液体中，使药物快速结晶，可制成 10μm 以下（占 80% ~90%）微粒，再将微粒分散于适宜介质中制成混悬剂。醋酸可的松滴眼剂就是用凝聚法制备的，将醋酸可的松溶于三氯甲烷中，滤过，将三氯甲烷溶液在搅拌下加至汽油中，加完后再搅拌 30 分钟，滤出结晶，120℃真空干燥，可得 10μm 以下微晶占 75%，20μm 以下的占 5%，个别的 40μm 以下，得到的微晶分散于水中制成滴眼液。

2. 化学凝聚法　是用化学反应法使两种药物生成难溶性的药物微粒，再混悬于分散介质中制成混悬剂。为使微粒细小均匀，化学反应在稀溶液中进行并应急速搅拌。胃肠道透视用 $BaSO_4$ 就是用此法制成的。化学凝聚法现已少用。

四、混悬剂的稳定剂

为了增加混悬剂的物理稳定性，在制备时需加入能使混悬剂稳定的附加剂称为稳定剂。稳定剂包括助悬剂、润湿剂、絮凝剂和反絮凝剂等。

（一）助悬剂

助悬剂（suspending agents）系指能增加分散介质的黏度以降低微粒的沉降速度或增加微粒亲水性的附加剂。助悬剂包括的种类很多，其中有低分子化合物、高分子化合物、甚至有些表面活性剂也可作助悬剂用。助悬剂主要是增加分散介质的黏度，以降低微粒沉降速度，增加微粒的亲水性，防止结晶的转型。使用助悬剂应注意防腐。

1. 低分子助悬剂　如甘油、糖浆剂等低分子化合物，可增加分散介质的黏度，也可增加微粒的亲

水性。在外用混悬剂中常加入甘油，亲水性药物的混悬剂可少加，疏水性药物应多加，如复方硫磺洗剂就加有甘油。糖浆剂主要用于内服的混悬剂，具有助悬和矫味作用。

2. 高分子助悬剂

（1）天然的高分子助悬剂：主要是树胶类，如阿拉伯胶、西黄蓍胶、杏胶、桃胶等。阿拉伯胶可用其粉末或胶浆，用量可为5%～15%。西黄蓍胶用其粉末或胶浆，用量可为0.5%～1%。植物多糖类，如白芨胶、海藻酸钠、琼脂、角叉菜胶、淀粉浆等。此外还有脱乙酸甲壳素。

（2）合成或半合成高分子助悬剂：纤维素类，如羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟丙甲纤维素、羟丙基纤维素、羟乙基纤维素等。其他如葡聚糖、卡波普、聚维酮、丙烯酸钠等。此类助悬剂大多数性质稳定，受pH值影响小，但应注意某些助悬剂能与药物或其他附加剂有配伍变化。

（3）硅皂土（bentonite）：为天然产硅胶状的含水硅酸铝。为灰黄或乳白色极细粉末，直径为1～150μm，不溶于水或酸，但在水中可膨胀，体积增加约10倍，形成高黏度并具触变性和假塑性的凝胶，在pH值>7时，膨胀性更大，黏度更高，助悬效果更好。如炉甘石洗剂中加有硅皂土，助悬效果极好。

（4）触变胶：利用触变胶的触变性，即凝胶与溶胶恒温转变的性质，静置时形成凝胶防止微粒沉降，振摇后变为溶胶有利于混悬剂的使用。使用触变性助悬剂有利于混悬剂的稳定。单硬脂酸铝溶解于植物油中可形成典型的触变胶。一些有塑性流动和假塑性流动的高分子化合物水溶液常具有触变性，可选择使用。

（二）润湿剂

润湿剂系指能增加疏水性药物微粒被水湿润的附加剂。许多疏水性药物如硫磺、甾醇类、阿司匹林等不易被水润湿，加之微粒表面吸附有空气，给制备混悬剂带来困难，这时应加入润湿剂，润湿剂可被吸附于微粒表面，增加其亲水性，产生较好的分散效果。最常用的润湿剂是HLB值在7～11之间的表面活性剂，如聚山梨酯类、聚氧乙烯脂肪醇醚类、聚氧乙烯蓖麻油类、磷脂类、泊洛沙姆等。

（三）絮凝剂与反絮凝剂

使混悬剂产生絮凝作用的附加剂称为絮凝剂，而产生反絮凝作用的附加剂称为反絮凝剂。制备混悬剂时常需加入絮凝剂，使混悬剂处于絮凝状态，以增加混悬剂的稳定性。絮凝剂和反絮凝剂的种类、性能、用量、混悬剂所带电荷以及其他附加剂等均对絮凝剂和反絮凝剂的使用有很大影响，应在试验的基础上加以选择。

五、混悬剂的质量评定

制备混悬剂的质量好坏，应按质量要求进行评定。

（一）微粒大小的测定

混悬剂中微粒的大小不仅关系到混悬剂的质量和稳定性，也会影响混悬剂的药效和生物利用度。所以测定混悬剂中微粒大小及其分布，是评定混悬剂质量的重要指标。浊度法、光散射法、漫反射法等很多方法都可测定混悬剂粒子大小。

1. 显微镜法 用光学显微镜法可测定混悬剂中微粒大小和粒径分布。用显微照相法拍摄照片，方法更简单、可靠，具有重要的保存性，能确切地对比混悬剂保存过程中的微粒变化。

2. 库尔特计数法 本法可测定混悬剂粒子大小及其分布，具有方便快速的特点，测定粒径范围大。TA Ⅱ计数仪可测定粒径范围为0.6～150μm，密度小的粒子样品可测至800μm。本法及粒径测定

其他方法参见第二章第一节粉体学。

（二）沉降容积比的测定

混悬剂的沉降容积比的测定，可以比较两种混悬剂的稳定性，用来评价助悬剂和絮凝剂的效果以及评价处方设计中的有关问题。沉降容积比是指沉降物的容积与沉降前混悬剂的容积之比。测定方法：将混悬剂放于量筒中，混匀，测定混悬剂的总容积 V_0，静置一定时间后，观察沉降面不再改变时沉降物的容积 V_u，其沉降容积比 F 为：

$$F = \frac{V_u}{V_0} = \frac{H_u}{H_0} \tag{9-9}$$

式中，沉降容积比也可用高度表示，H_0 为沉降前混悬液的高度，H_u 为沉降后沉降面的高度。F 值愈大混悬剂愈稳定。F 的数值在 1～0 之间。混悬微粒开始沉降时，沉降高度 H_u 随时间而减小。所以沉降容积比 H_u/H_0 是时间的函数，以 H_u/H_0 为纵坐标，沉降时间 t 为横坐标作图，可得沉降曲线，曲线的起点最高点为 1，以后逐渐缓慢降低并与横坐标平行。根据沉降曲线的形状可以判断混悬剂处方设计的优劣。沉降曲线比较平和缓慢降低可认为处方设计优良。但较浓的混悬剂不适用于绘制沉降曲线。

（三）絮凝度的测定

絮凝度是比较混悬剂絮凝程度的重要参数，用下式表示：

$$\beta = \frac{F}{F_\infty} = \frac{\frac{V_u}{V_0}}{\frac{V_\infty}{V_0}} = \frac{V_u}{V_\infty} \tag{9-10}$$

式中，F 为絮凝混悬剂的沉降容积比，F_∞ 为去絮凝混悬剂的沉降容积比，在表示由絮凝所引起的沉降物容积增加的倍数，例如，去絮凝混悬剂的 F_∞ 值为 0.15，絮凝混悬剂的 F 值为 0.75，则 $\beta = 5.0$，说明絮凝混悬剂沉降容积比是去絮凝混悬剂降容积比的 5 倍。β 值愈大，絮凝效果愈好。用絮凝度评价絮凝剂的效果、预测混悬剂的稳定性，有重要价值。

（四）重新分散试验

优良的混悬剂经过贮存后再振摇，沉降物应能很快重新分散，这样才能保证服用时的均匀性和分剂量的准确性。试验方法：将混悬剂置于 100ml 量筒内，以每分钟 20 转的速度转动，经过一定时间的旋转，量筒底部的沉降物应重新均匀分散，说明混悬剂再分散性良好。

（五）流变学测定

主要是用旋转黏度计测定混悬液的流动曲线，由流动曲线的形状，确定混悬液的流动类型，以评价混悬液的流变学性质。测定结果为触变流动、塑性触变流动和假塑性触变流动，能有效的减缓混悬剂微粒的沉降速度。

第八节　不同给药途径用液体制剂

本节介绍按不同给药途径分类的液体制剂。给药途径不同对液体制剂有特殊要求，不能包括在前几节叙述的分散系统的液体制剂中。同一给药途径的液体制剂中又包括不同分散体系的制剂。

一、合　剂

合剂（mixtures）系指以水为溶剂含有一种或一种以上药物成分的内服液体制剂（滴剂除外）。在

临床上除滴剂外所有的内服液体制剂都属于合剂。合剂中的药物可以是化学药物，也可是中药材的提取物，合剂中的溶剂，主要是水，有时为了溶解药物可加少量的乙醇。含有酊剂、醑剂、流浸膏剂等的合剂，制备时应缓慢加入以防止析出沉淀。合剂中可加入甜味剂、调色剂、香精等。以水为溶剂的合剂需加入防腐剂。必要时也可加入稳定剂。合剂可以是溶液型、混悬型、乳剂型的液体制剂。如小儿止咳合剂、水合氯醛合剂、复方甘草合剂等。

口服液目前应用的较多《中国药典》2010年版二部也收载了多种口服液。口服液必须是澄明溶液或允许含有极少量的一摇即散的沉淀物。口服液主要是以水为溶剂，少数口服液中含有一定量的乙醇。

二、洗　剂

洗剂（lotions）系指专供涂抹、敷于皮肤的外用液体制剂。洗剂一般轻轻涂于皮肤或用纱布蘸取敷于皮肤上应用。洗剂的分散介质为水和乙醇。洗剂有消毒、消炎、止痒、收敛、保护等局部作用。洗剂可为溶液型、混悬型、乳剂型以及它们的混合型液体制剂，其中混悬剂为多。混悬型洗剂中的水分或乙醇在皮肤上蒸发，有冷却和收缩血管的作用，能减轻急性炎症。混悬型洗剂中常加入甘油和助悬剂，当分散剂蒸发后可形成保护膜，保护皮肤免受刺激。如水杨酸升汞洗剂、复方硫磺洗剂等。

三、搽　剂

搽剂（liniments）系指专供揉搽皮肤表面用的液体制剂。用乙醇和油作分散剂。有镇痛、收敛、保护、消炎、杀菌、抗刺激作用等。起镇痛、抗刺激作用的搽剂，多用乙醇为分散剂，使用时用力揉搽，可增加药物的渗透性。起保护作用的搽剂多用油、液体石蜡为分散剂，搽用时有润滑作用，无刺激性。搽剂也可涂于敷料上贴于患处，但不用于破损皮肤。搽剂可为溶液型、混悬型、乳剂型液体制剂。乳剂型搽剂用肥皂为乳化剂，有润滑、促渗透作用。如复方地塞米松搽剂。

四、滴耳剂

滴耳剂（ear drops）系指供滴入耳腔内的外用液体制剂。以水、乙醇、甘油为溶剂。也可用丙二醇、聚乙二醇等。乙醇为溶剂虽然有渗透性和杀菌作用，但有刺激性，以甘油为溶剂作用缓和、药效持久，有吸湿性，但渗透性较差。水作用缓和，但渗透性差。所以滴耳剂常用混合溶剂，滴耳剂有消毒、止痒、收敛、消炎、润滑作用。患慢性中耳炎，由于黏稠分泌物存在，使药物很难达到中耳部。制剂中加入溶菌酶、透明质酸酶等，能淡化分泌物、促进药物分散，加速肉芽组织再生。外耳道有炎症时，pH值在7.1～7.8之间，所以外耳道用滴耳剂最好为弱酸性。滴耳剂有复方硼酸滴耳液、水杨酸滴耳液、碳酸氢钠滴耳液等。

五、滴鼻剂

滴鼻剂（nasal drops）系指专供滴入鼻腔内使用的液体制剂。以水、丙二醇、液体石蜡、植物油为溶剂，多制成溶液剂，但也有制成混悬剂、乳剂使用的。鼻用水溶液容易与鼻腔内分泌液混合，容易分布于鼻腔黏膜表面，但维持药效短。为促进吸收、防止黏膜水肿，应适当调节渗透压、pH值和黏度。油溶液刺激性小，作用持久，但不与鼻腔黏液混合。正常人鼻腔液pH值一般为5.5～6.5，炎症病变时，则呈碱性，有时高达pH 9，易使细菌繁殖，影响鼻腔内分泌物的溶菌作用以及纤毛的正常运动。所以碱性滴鼻剂不宜经常使用。滴鼻剂以溶液剂为宜，混悬剂和乳剂易堵塞鼻孔，引起呼吸不畅。滴鼻剂pH值应为5.5～7.5，应与鼻黏液等渗，不改变鼻黏液的正常黏度，不影响纤毛运动和分泌液

离子组成。如复方强的松龙滴鼻剂，盐酸麻黄碱滴鼻剂等。

六、含漱剂

含漱剂（gargarsims）系指用于咽喉、口腔清洗的液体制剂。用于口腔的清洗、去臭、防腐、收敛和消炎等。一般用药物的水溶液，也可含少量甘油和乙醇。溶液中常加适量着色剂，以示外用漱口，不可咽下。有时发药量较大，可制成浓溶液发出，用时稀释，也可制成固体粉末，用时溶解。含漱剂要求微碱性，有利于除去口腔的微酸性分泌物、溶解黏液蛋白，如复方硼酸钠溶液。

七、滴牙剂

滴牙剂（drop dentifrices）系指用于局部牙孔的液体制剂。其特点是药物浓度大，往往不用溶剂或用少量溶剂稀释。因其刺激性、毒性很大，应用时不能直接接触黏膜。滴牙剂由医护人员直接用于患者的牙病治疗。如牙痛水。

八、灌肠剂

灌肠剂（clysma）系指经肛门灌入直肠使用的液体制剂。按用药目的分为三类：

1. 泻下灌肠剂 是以清除粪便、降低肠压、使肠道恢复正常功能为目的使用的液体制剂，如生理盐水、5%软皂溶液、1%碳酸氢钠溶液、50%甘油溶液等。

2. 含药灌肠剂 含药灌肠剂是指在直肠起局部作用或吸收发挥全身作用的药物液体制剂。局部可起收敛作用，吸收可产生兴奋或镇静作用。药物在胃内易破坏、对胃有刺激性、因恶心呕吐不能口服给药的患者，可灌肠给药。灌肠剂可加入增稠剂以延长在直肠的保留时间。如0.1%醋酸、10%水合氯醛、0.1%～0.5%鞣酸、25%～33%硫酸镁等。

3. 营养灌肠剂 系指患者不能经口摄取营养而应用的含有营养成分的液体制剂。这类制剂须在直肠保留较长时间以利于药物吸收，可以是溶液剂、也可是乳剂，如5%葡萄糖溶液。

九、灌洗剂

灌洗剂（irrgating solutions）主要是指清洗阴道、尿道的液体制剂。洗胃用的液体制剂亦属灌洗剂。主要用于黏膜部位的清洗或洗除某些病理异物等。灌洗剂具有防腐、收敛、清洁等作用。一般用药物低浓度水溶液，多在临用前新配制，使用时应热至体温。

十、涂　剂

涂剂是指用纱布、棉花蘸取后涂搽皮肤、口腔或喉部黏膜的液体制剂。大多数为消毒、消炎药物的甘油溶液。也可用乙醇、植物油等作溶剂。甘油能使药物滞留于口腔、喉部的黏膜，有滋润作用，对喉头炎、扁桃体炎等均起辅助治疗作用，如复方碘涂剂。

第九节　液体制剂的包装与贮存

液体制剂的包装关系到产品的质量、运输和贮存。液体制剂体积大，稳定性较其制剂差。液体制剂如果包装不当，在运输和贮存过程中会发生变质。因此包装容器的材料选择、容器的种类、形状以及封闭的严密性等都极为重要。液体制剂的包装材料应符合要求，不与药物发生作用，不改变药物的

理化性质及疗效，尽量减少和防止外界因素的影响，坚固耐用、体轻，外形适宜、美观，便于运输、贮存、携带和使用。

液体制剂的包装材料包括：容器（玻璃瓶、塑料瓶等）、瓶塞，（软木塞、橡胶塞、塑料塞）、瓶盖（塑料盖、金属盖）、标签、说明书、纸盒、纸箱、木箱等。

液体制剂包装瓶上应贴有标签。医院液体制剂的投药瓶上应贴不同颜色的标签，习惯上内服液体制剂的标签为白底蓝字或黑字，外用液体制剂的标签为白底红字或黄字。某种大批量生产的液体制剂可特殊设计专用标签。液体制剂特别是以水为溶剂的液体制剂在贮存期间极易水解和染菌，使其变质。流通性的液体制剂应注意采取有效的防腐措施并应密闭贮存于阴凉干燥处。医院液体制剂应尽量减小生产批量，缩短存放时间，有利于保证液体制剂的质量。

（曹德英）

第十章 药物制剂的稳定性

一、概 述

（一）稳定性研究的意义与内容

药物制剂稳定性是指药物制剂从制备到使用期间质量发生变化的速度和程度，是评价药物制剂质量的重要指标之一。药物制剂生产以后须经检验符合标准后方可出厂，在运输、贮存、销售、直至临床使用之前也必须符合同一质量标准。药物制剂稳定性研究的内容包括，考察制剂在制备和保存期间可能发生的物理化学变化、探讨其影响因素，寻找避免或延缓药物降解，增加药物制剂稳定性的各种措施，预测制剂在贮存期间符合质量标准的最长时间即有效期。

药物制剂的基本要求是安全、有效、稳定。如果临床应用前药物制剂在体外不具备一定的稳定性，药物发生降解变质，不仅可使药效降低，有些甚至产生不良反应。这样就难以保证用药后体内的安全性和有效性。另一方面在制剂生产中，若产品因不稳定而变质，则可能在经济上造成巨大损失。

某些药物如生化制剂、抗生素制剂及某些液体制剂的稳定性问题比较突出，注射剂的稳定性研究更具有实际意义。一个新产品，从原料合成、制剂处方工艺设计到制剂生产，稳定性研究始终贯穿其中。在新药研究和申报过程中，必须考察处方因素和环境因素对药物制剂稳定性的影响，呈报稳定性研究资料。为了合理地进行剂型设计，提高制剂质量，保证患者用药的安全与有效，获得更好的社会效益和经济效益，必须重视药物制剂稳定性的研究。

药物制剂的稳定性主要包括化学和物理两个方面。化学稳定性是指药物由于水解、氧化等因素发生化学降解，造成药物含量（或效价）下降、产生有毒或副作用的降解产物、色泽发生变化等。物理稳定性是指制剂的物理性质发生变化，如混悬剂的结块、结晶生长，乳剂的分层、破裂，片剂的崩解度、溶出速度改变等。关于物理稳定性，在本书的有关章节已作了介绍，本章主要讨论药物制剂的化学稳定性。内容包括制剂中药物降解的途径，影响药物稳定性的因素及稳定化方法、固体制剂的稳定性及稳定性试验方法等。

上世纪50年代初期 Higuchi 等用化学动力学的原理来评价药物的稳定性。化学动力学是研究化学反应的速度及其影响因素的科学。药物降解的速度与药物的性质、浓度、温度、pH、离子强度、溶剂等因素有关。运用化学动力学的原理可以①研究药物的降解速度，预测药物及其制剂的贮存有效期；②研究影响反应速度的因素及防止或延缓药物降解的措施。

研究药物降解的速度，首先遇到的问题是浓度对反应速度的影响。反应级数可用来阐明反应物浓度与反应速度之间的关系。反应级数有零级、一级、伪一级及二级反应；此外还有分数级反应。在药物制剂的降解反应中，多数药物可按零级、一级、伪一级反应处理，其反应速度的积分式、半衰期及有效期公式列于表 10－1。

表 10-1 零级、一级（伪一级）反应速度方程式、半衰期和有效期计算公式

反应速度	反应速度积分式	半衰期（$t_{1/2}$）	有效期（$t_{0.9}$）
零级	$C-C_0=-kt$	$C_0/2k$	$C_0/10k$
一级、伪一级	$\lg C=-(k/2.303)t+\lg C_0$	0.693/k	0.1054/k

表 10-1 中，C_0 为 $t=0$ 时反应物的浓度，C 为 t 时反应物浓度，k 为反应速度常数，$t_{1/2}$为药物降解 50% 所需的时间，即半衰期，$t_{0.9}$为药物降解 10% 所需的时间，即有效期。表中公式在预测药物稳定性时经常使用。

（二）制剂中药物化学降解的途径

药物由于化学结构不同，其降解反应途径也不尽相同。水解和氧化是药物降解的两个主要途径，其他如异构化、聚合、脱羧等反应，在某些药物中也有发生，有时一种药物可能同时产生两种或两种以上的降解反应。

1. 水解 是药物降解的主要途径之一，属于这类降解的药物主要有酯类（包括内酯）、酰胺类（包括内酰胺）等。

（1）酯类药物：含有酯键的药物在水溶液中或吸收水分后很易水解，生成相应的酸和醇。在 H^+、OH^-或广义酸碱的催化下，水解反应速度加快。一般而言 OH^-的催化作用大于 H^+，这是因为在碱性溶液中，生成的酸进一步与 OH^-反应，可使反应进行完全。在酸或碱的催化下，酯的水解动力学方程式如下：

$$-\frac{d[E]}{dt}=k_2[E][H^+]$$

$$-\frac{d[E]}{dt}=k_2[E][OH^-]$$

式中，[E] 为酯的浓度，$[H^+]$ 与 $[OH^-]$ 分别为 H^+和 OH^-的浓度。上式为二级反应，k_2 为二级反应速度常数。但如果 $[H^+]$ 或 $[OH^-]>>[E]$，或采用缓冲溶液保持系统 $[H^+]$ 或 $[OH^-]$ 不变，则 $k=k_2[H^+]$ 或 $k=k_2[OH^-]$，上述方程式可写为：

$$-\frac{d[E]}{dt}=k[E]$$

此时降解速度与药物的浓度成正比，而与 H^+和 OH^-的浓度无关，成为伪一级反应，k 为伪一级反应速度常数。酯类药物的水解常用伪一级反应处理。

盐酸普鲁卡因和乙酰水杨酸的水解反应可作为这类药物反应的代表。盐酸普鲁卡因水解生成对氨基苯甲酸与二乙胺基乙醇，降解产物无明显的麻醉作用。在碱性条件下水解加速，偏酸性条件下较稳定，在 pH3.4～3.6 时最稳定。

乙酰水杨酸片由于吸收水分也可发生水解反应，产生的水杨酸对胃肠道有刺激性。其他结构中具酯键的药物如盐酸丁卡因、盐酸可卡因、普鲁本辛、硫酸阿托品、氢溴酸后马托品等均有水解性。羧酸酯水解的难易程度与 $R-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-OR'$ 中 R 及 R′的结构有关，在 R 或 R′中有吸电子基存在时，水解速度增加。若 R 或 R′体积较大，由于空间位阻的影响，水解速度可减慢，如盐酸丙氧普鲁卡因比盐酸普鲁卡因稳定。低分子量脂肪族酯类药物，在水中的水解速度较快。酯类水解产生酸性物质，往往使溶液的 pH 下降，有些酯类药物灭菌后 pH 下降，即提示有水解可能。

内酯与酯相同，在碱性条件下易水解开环。毛果芸香碱、华法林钠均有内酯结构，可发生水解

反应。

（2）酰胺类药物：酰胺类药物与酯类药物相似，但一般情况下较酯类稳定。水解以后生成相应的酸与胺，有内酰胺结构的药物，水解后易开环失效。属于这类的药物有氯霉素、青霉素类、头孢菌素类、巴比妥类等药物。此外利多卡因、对乙酰氨基酚等也属于此类药物。

青霉素类的结构，可用下列通式表示（图 10－1）。

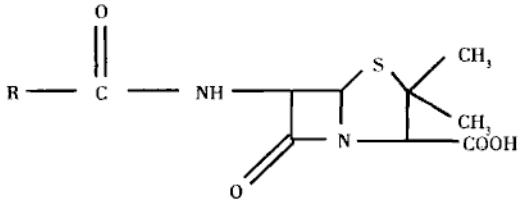


图 10－1　青霉素类药物的结构通式

这类药物的分子中存在不稳定的β－内酰胺环，在 H^+ 或 OH^- 影响下，很易裂环失效。如氨苄青霉素水溶液最稳定 pH 为 5.8。pH6.6 时，$t_{1/2}$ 仅为 39 天。故本品宜制成固体剂型（注射用粉针剂），临用前可用 0.9% 氯化钠注射液溶解后静脉滴注。10% 葡萄糖注射液对本品有一定影响，最好不要配合使用，若两者配合使用，也不宜超过 1 小时。乳酸钠注射液对本品水解有显著的催化作用，二者不能配合。

其他青霉素，由于 R 不同，稳定性也有差别，青霉素 G 的 R 为苄基，稳定性较差，水溶液在 24℃ 放置 7 天，效价损失 78%。青霉素 V、苯氧乙基青霉素、苯唑青霉素，由于 R 基的关系，稳定性有所提高。

头孢菌素类药物分子中同样含有β－内酰胺环，易于水解。如头孢唑啉（头孢菌素 V，cefazolin）在酸与碱中都易水解失效，水溶液 pH 4～7 较稳定。

氯霉素比青霉素类抗生素稳定，其水溶液在 pH 2～7 范围内，pH 对水解影响不大，在 pH 6 最稳定。pH 7 以下，主要是酰胺水解，生成氨基物和二氯乙酸。pH 2 以下或 pH 8 以上水解作用加速，而且 pH＞8 还有脱氯的水解作用。氯霉素水溶液 120℃ 高温加热，氨基物可能进一步分解生成对硝基苯甲醇。水溶液暴露于日光下，可发生黄色沉淀，可能系进一步发生氧化、还原和缩合反应所致。

目前常用的氯霉素制剂主要是滴眼剂，部颁标准处方为氯霉素的硼酸－硼砂缓冲液，并规定有效期为 9 个月。氯霉素溶液可用 100℃、30 分钟灭菌，水解约 3%～4%，以同样时间 115℃ 热压灭菌，水解达 15%，故不宜采用。

2. 氧化　也是药物降解最常见的反应之一。失去电子为氧化，因此在有机化学中常把脱氢称为氧化。药物的氧化通常为自氧化过程。即在大气中氧的影响下自动进行的缓慢的氧化过程。有些药物可以直接与大气中的氧起反应，但多数情况是药物在催化剂、热或光等影响下，与氧形成游离基，然后产生游离基的链反应。微量金属离子是游离基自氧化反应的催化剂。自氧化过程包括链开始、链传播、链终止三个阶段。

开始期：有机药物 RH，在热，光或其他游离基的影响下，开始形成烃基游离基 R·：

$$RH \rightarrow R\cdot + H\cdot$$

传播期：烃基游离基 R·与氧分子形成烃过氧游离基 ROO·，ROO·从另一有机药物 RH 中夺取 H 生成氢过氧化物 ROOH，同时生成新的烃基游离基：

$$ROO\cdot + RH \rightarrow ROOH + R\cdot$$

新生成的烃基游离基再与氧分子反应，链反应继续进行，金属离子能催化此传播过程。

终止期：按理论讲，传播期可以一直反应下去直至有机物完全氧化为止，实际上，某些游离基可以互相结合，产生非游离基的稳定产物，游离基抑制剂也可与游离基结合生成非活性产物：

$$\left.\begin{array}{l} R\cdot + R\cdot \\ ROO\cdot + R\cdot \\ ROO\cdot + ROO\cdot \end{array}\right\} \text{非活性产物}$$

$$ROO\cdot + X \rightarrow \text{非活性产物}$$

氧化过程一般比较复杂，有时一个药物可同时发生氧化、水解、光解等反应。氧化反应的结果不仅使效价损失，而且可能产生颜色加深、沉淀或不良气味，严重影响药品的质量，甚至成为废品。对于易氧化药物要特别注意光、氧、金属离子对它们的影响，以保证产品质量。

药物的氧化作用与其化学结构有关，酚类、烯醇类、芳胺类、吡唑酮类、噻嗪类药物较易氧化。

（1）酚类药物：肾上腺素、左旋多巴、吗啡、去水吗啡、水杨酸钠等药物分子中都具有酚羟基，极易被氧化。如肾上腺素氧化后先生成肾上腺素红，最后变成棕红色聚合物或黑色素。左旋多巴氧化后生成有色物质，最后产物为黑色物质。

（2）烯醇类药物：维生素 C 是这类药物的代表，分子中含有烯醇基，极易氧化，氧化过程较为复杂。在有氧条件下，先氧化成去氢抗坏血酸，然后水解为 2，3 - 二酮古罗糖酸，进一步氧化为草酸与 L - 丁糖酸。在无氧条件下，发生脱水和水解作用，生成呋喃甲醛和二氧化碳。

（3）其它类药物：易发生氧化降解反应的药物还有：芳胺类如磺胺嘧啶钠，吡唑酮类如氨基比林、安乃近，噻嗪类如盐酸氯丙嗪、盐酸异丙嗪等。有些药物氧化过程极为复杂，常生成有色物质。含有碳 - 碳双键的药物如维生素 A 或维生素 D 的氧化，是典型的游离基链式反应。

3. 其他反应

（1）异构化：异构化一般分为光学异构化和几何异构化二种。通常药物异构化后，生理活性降低甚至失去活性。

光学异构化可分为外消旋化和差向异构化，左旋肾上腺素具有生理活性，外消旋化以后，生理活性降低 50%。左旋肾上腺素水溶液在 pH <4 时外消旋化速度较快，同时肾上腺素又是易氧化药物，故要从含量、色泽、pH 等方面全面考察质量。毛果芸香碱在碱性下，发生差向异构化，生成异毛果芸香碱。麦角新碱差向异构化后生成活性较低的麦角炔春宁。

有些药物的反式异构体与顺式几何异构体的生理活性有差异。如维生素 A 的活性形式是全反式，若发生几何异构化转化为 2，6 - 顺式异构体，生理活性降低。

（2）聚合：聚合是指两个或多个药物分子结合在一起形成复杂分子的反应，氨苄青霉素浓的水溶液在贮存过程中可发生聚合反应，形成二聚物，此过程可继续下去形成高聚物，据报道这种高聚物能诱发过敏反应。

（3）脱羧：对氨基水杨酸钠在光、热、水分存在的条件下很易脱羧，生成间氨基酚，后者又可进一步氧化变色。普鲁卡因水解产物对氨基苯甲酸的脱羧，也属于此类反应。

二、影响药物制剂降解的因素及稳定化方法

影响药物制剂化学稳定性的因素很多，主要可以分为处方因素与外界因素两个方面。

（一）处方因素

药物制剂的组成相当复杂，除主药外，还加入大量辅料，处方组成对制剂的稳定性影响较大。环

境中的 pH、缓冲剂、溶剂、离子强度、表面活性剂、赋性剂与附加剂等都可能影响主药的稳定性。特别是液体型药物制剂中，处方因素影响更明显。

1. pH 值的影响 药物溶液的 pH 值不仅影响药物的水解，而且影响药物的氧化反应。研究液体制剂 pH 值对稳定性的影响，具有重要意义。

许多酯类、酰胺类药物的水解受 H^+ 或 OH^- 的催化，这种催化作用称为专属酸碱催化或特殊酸碱催化，其水解速度主要由溶液的 pH 值决定，pH 对反应速度的影响可用下式表示：

$$k = k_0 + k_{H^+}[H^+] + k_{OH^-}[OH^-] \qquad (10-1)$$

式中，k_0、k_{H^+}、k_{OH^-} 分别表示参与反应的水分子、H^+、OH^- 的催化速度常数。当 pH 值很低时，主要是酸催化，上式可简化为：

$$\lg k = \lg k_{H^+} - pH \qquad (10-2)$$

以 $\lg k$ 对 pH 作图得一直线，斜率为 -1。当 pH 值较高时，主要是碱催化，若以 k_w 表示水的离子积即 $k_w = [H^+][OH^-]$，则：

$$\lg k = \lg k_{OH^-} + \lg k_w + pH \qquad (10-3)$$

这时以 lgk 对 pH 作图得一直线，斜率为 $+1$。

根据上述动力学方程可绘制反应速度常数与 pH 关系的图形，称为 pH－速度图。典型的 pH－速度图是 V 型曲线，药物水解真正是 V 型曲线的并不多见，许多药物的 pH－速度图有不同的形状。如盐酸普鲁卡因、青霉素 G 在一定 pH 范围内与 V 型相似，苯巴比妥的 pH－速度曲线近似 S 型，硫酸新霉素的 pH－速度曲线呈钟形。图 10－2 为典型的 V 型曲线，曲线最低点所对应的 pH 值为最稳定 pH，以 pH_m 表示。

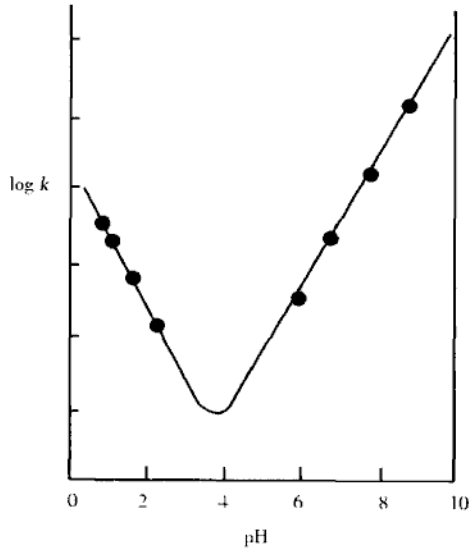


图 10－2 pH 与反应速度的关系

pH_m 为药物降解反应速度最慢时溶液的 pH，可以通过以下实验求得：在保持处方中其他成分不变的条件下，配制一系列不同 pH 值的溶液，在较高的温度（如 60℃）下进行恒温加速实验。求出各种 pH 值溶液的速度常数 k，然后以 $\lg k$ 对 pH 值作图，曲线最低点对应的 pH 值即为 pH_m。在较高温度下求得的 pH_m，一般适用于室温条件下。

一些药物的氧化反应也受药液 pH 值的影响。因为氧化还原反应的难易程度取决于氧化－还原电

位，而有些氧化反应的氧化还原电位受 pH 影响。以醌与氢醌的氧化还原反应为例，根据 Nernst 方程式有：

$$E = E_0 + \frac{0.0592}{n}\lg\frac{[H^+]^2[Q]}{[HQ]} \qquad (10-4)$$

式中 Q 代表醌，为氧化型，HQ 代表氢醌，为还原型，E 为氧化－还原电位，E_0 为标准氧化－还原电位，n 为氧化型变为还原型获得的电子数目。由上式可以看出，pH 值降低，氧化－还原电位增加，还原型不易转变为氧化型；相反增加溶液的 pH 值，氧化－还原电位减少，氧化反应易于进行。所以一般易氧化药物在 pH 较低时，比较稳定。在 pH 值较高时，许多药物比较容易氧化。如吗啡在 pH4 以下较为稳定，在 pH5.5～7.0 之间氧化速度迅速增加。

2. 广义酸碱催化 按照 Brönsted－Lowry 酸碱理论，给出质子的物质称为广义酸，接受质子的物质称为广义碱。受广义酸碱催化的反应称为广义酸碱催化或一般酸碱催化。液体制剂处方中，为了保持制剂的 pH 值稳定，常需要加入大量缓冲剂，常用的缓冲剂如磷酸盐、醋酸盐、硼酸盐、枸橼酸盐及其相应的酸均为广义酸碱，往往会对某些药物的水解产生催化作用。如磷酸盐、醋酸盐缓冲溶液对青霉素 G 钾盐、苯氧乙基青霉素有催化作用。一般缓冲剂的浓度越大，催化速度也越快。在药物制剂处方设计中应考虑广义酸碱的催化作用，如选择没有催化作用的缓冲系统，或者降低缓冲盐的浓度。

3. 溶剂的影响 溶剂作为化学反应的介质，其极性对药物的水解反应影响很大，可用介电常数来说明这种影响。溶剂的介电常数与反应速度常数的关系如下：

$$\log k = \log k_\infty - \frac{k' Z_A Z_B}{\varepsilon} \qquad (10-5)$$

式中，k'为反应速度常数；ε 为溶剂介电常数；k_∞ 为 ε 趋向∞时的反应速度常数；$Z_A Z_B$ 为溶液中离子或药物所带电荷。(10－5) 式表示介电常数对药物稳定性的影响，适用于离子与带电荷药物之间的反应。对于给定系统，一定温度下，k 是常数。以 $\lg k$ 对 $1/\varepsilon$ 作图得到一条直线。如果药物离子与进攻离子的电荷相同，如 OH^- 催化水解苯巴比妥阴离子，则 $\lg k$ 对 $1/\varepsilon$ 作图可得到一条斜率为负值的直线，这时采用介电常数低的溶剂如甘油、乙醇、丙二醇等，能够降低药物的水解速度。如巴比妥钠注射液常用 60% 丙二醇作溶剂，使溶剂极性降低，药物的水解延缓。反之，若药物离子与进攻离子的电荷相反，采用介电常数低的溶剂不能达到提高稳定性的目的。

4. 离子强度的影响 制剂处方中往往需要加入一些无机盐，如加入电解质调节等渗，加入抗氧剂防止氧化，加入缓冲剂调节 pH 值等，这些电解质的离子强度增大可能导致药物降解速度改变，因此存在离子强度对药物降解速度的影响，这种影响可用下式说明：

$$\lg k = \lg k_0 + 1.02 Z_A Z_B \sqrt{\mu} \qquad (10-6)$$

式中，k 为降解反应速度常数；k_0 为溶液无限稀释（$\mu=0$）时的速度常数；μ 为离子强度；$Z_A Z_B$ 是溶液中药物和离子所带的电荷。以 $\lg k$ 对 $\sqrt{\mu}$ 作图可得一条直线，其斜率为 $1.02 Z_A Z_B$，外推到 $\mu=0$ 可求得 k_0。根据上述方程式，相同电荷离子之间的反应，如药物离子带负电，受 OH^- 催化，则 $\lg k$ 对 $\sqrt{\mu}$ 作图斜率为正值，表明加入盐使降解反应速度增大。而相反电荷离子之间的反应，如药物离子带负电，而受 H^+ 催化，则 $\lg k$ 对 $\sqrt{\mu}$ 作图斜率为负值，表明离子强度增加，降解反应速度降低。如果药物是中性分子，因 $Z_A Z_B = 0$，则离子强度增加对降解反应速度没有影响。

5. 表面活性剂的影响 溶液中加入表面活性剂可能影响药物稳定性。一些容易水解的药物加入表面活性剂可使稳定性提高，如苯佐卡因溶液加入 5% 月桂醇硫酸钠，30℃时的 $t_{0.9}$ 由原来的 64min 增加为 1150min。原因是当表面活性剂在溶液中浓度达到临界胶束浓度以上时，在溶液中形成胶束，药物

被增溶在胶束内部，形成了所谓的“屏障”，阻止了 OH^- 进入胶束内部，减少了 OH^- 对酯键的进攻，从而提高了苯佐卡因的稳定性。但应注意，有时表面活性剂也会加快药物的降解，如聚山梨酯 80 可使维生素 D 稳定性降低。应在实验的基础上，正确选择表面活性剂。

6. 处方中辅料的影响 一些制剂处方中的辅料对药物稳定性有很大的影响，如片剂润滑剂硬脂酸镁能够促进乙酰水杨酸水解，故只能用滑石粉或硬脂酸作乙酰水杨酸片剂的润滑剂。若用聚乙二醇做氢化可的松软膏的基质，可促进药物的降解，有效期只有 1 个月。

（二）环境因素

环境因素包括温度、光线、空气中的氧、金属离子、湿度和水分、包装材料等。这些因素可能影响药物的稳定性，对于制订产品的生产工艺条件和包装设计十分重要。温度对各种降解途径都有影响，光线、空气中的氧、金属离子对易氧化药物影响较大。湿度、水分主要影响固体药物制剂的稳定性，包装材料是各种产品应考虑的普遍问题。

1. 温度的影响 温度是环境因素中影响药物制剂稳定性的重要因素之一。一般说来，温度升高，反应速度加快。根据 Van't Hoff 规则，温度每升高 10℃，反应速度约增加 2 ~ 4 倍。上述规则是一经验规则，只是粗略估计温度对反应速度的影响。关于温度对反应速度的影响，Arrhenius 提出了如下方程：

$$k = Ae^{-E/RT} \tag{10-7}$$

式中，k 是速度常数；A 为频率因子；E 为活化能；R 是气体常数；T 是绝对温度。Arrhenius 公式定量地描述温度与反应速度之间的指数关系，是药物制剂稳定性预测的主要理论依据。

由于降低温度可使药物降解的速度减慢，故某些对热敏感的药物，在加热溶解、干燥、灭菌、储存和运输中须选择适宜温度，减少受热时间。如某些生物技术类药物制剂或抗生素，常常采用冷冻干燥、无菌操作等工艺来避免温度对药物稳定性的不良影响。必要时须贮存于冰箱中。

2. 光线的影响 光是一种辐射能，光线的波长越短，能量越大，故紫外线更易激发化学反应，加速药物的降解。有些药物分子受光辐射作用，使分子活化而降解，这种反应称为光化降解，其降解速度与系统的温度无关。这种易被光降解的物质叫做光敏感物质。如浓度为 2% 的强效速效降压药硝普钠可耐受 115℃热压灭菌，但对光极为敏感，临床上用 5% 葡萄糖配制成 0.05% 的硝普钠溶液静脉滴注，在阳光下 10 分钟就分解 13.5%，室内光线条件下，半衰期为 4 小时。

药物结构与光敏感性有一定关系，如酚类和分子中有双键的药物，一般对光敏感。光化反应可伴随着氧化，氧化反应也可由光引发。对光敏感的药物制剂，制备过程中要避光操作，选择适宜的包装材料也非常重要。另外，还要避光保存。

3. 空气（氧）的影响 空气中的氧是引起药物制剂氧化的重要因素。空气中的氧主要通过两种途径进入制剂，一方面氧在水中有一定的溶解度，在平衡时，0℃为 10.19ml/L，25℃为 5.75ml/L，50℃为 3.85ml/L，100℃水中几乎没有氧存在。另一方面在药物容器空间的空气中也存在一定量的氧。因此对于易氧化的药物，除去氧气是防止氧化的根本措施。注射液生产上一般在配液时使用新鲜煮沸放冷的注射用水，在溶液中和容器空间通入惰性气体如二氧化碳或氮气，置换其中的氧。在水中通二氧化碳至饱和时，残存氧气为 0.05ml/L，通氮至饱和时约为 0.36ml/L。另一重要抗氧措施是加入抗氧剂，一些抗氧剂本身为强还原剂，它首先被氧化而保护主药免遭氧化。另一些抗氧剂是链反应的阻化剂，能与游离基结合，中断链反应的进行。抗氧剂可分为水溶性抗氧剂与油溶性抗氧剂两大类。水溶性抗氧剂焦亚硫酸钠、亚硫酸氢钠常用于偏酸性药液，亚硫酸钠常用于偏碱性药液，硫代硫酸钠在偏酸性溶液中可析出硫的沉淀，故只能用于碱性药液中。油溶性抗氧剂常用叔丁基对羟基茴香醚（BHA）、二丁甲苯酚（BHT）、生育酚等。酒石酸、枸橼酸、磷酸等能显著增强抗氧剂的效果，通常

称为协同剂。近年来氨基酸抗氧剂受到重视，如半胱氨酸配合焦亚硫酸钠能延长25%的维生素C注射液的贮存期。

4. 金属离子的影响 制剂中微量金属离子主要来源于原辅料、溶剂、容器以及操作过程中使用的工具等。微量金属离子对自氧化反应有显著的催化作用，它们主要是缩短氧化作用的诱导期，提高游离基生成的速度。如0.0002mol/L的铜离子能使维生素C氧化速度增大1万倍。铜、铁、钴、镍、锌、铅等离子都能促进药物氧化。要避免制剂中金属离子的影响，应使用纯度较高的原辅料，操作过程避免使用金属器具，还可加入金属螯合剂如依地酸盐或枸橼酸、酒石酸、二巯乙基甘氨酸等附加剂，依地酸二钠常用量为0.005%～0.05%。有时螯合剂与亚硫酸盐抗氧剂合用效果更佳。

5. 湿度和水分的影响 湿度和水分对于固体药物制剂稳定性的影响很大，有关内容将在固体药物剂型的稳定性部分介绍。

6. 包装材料的影响 药品的包装材料应考虑药物的稳定性。药物制剂通常贮存在室温环境中，主要受热、光、湿度、空气等影响。包装材料的选用及包装设计应以排除这些因素为目的。同时包装材料与药物制剂的相互作用，也会影响药物制剂的稳定性。常用的包装材料有玻璃、塑料、橡胶及一些金属。玻璃理化性质稳定，应用也较多，但由于玻璃中所含成分不同，对药物制剂的稳定性也有影响。如普通的钠钙玻璃能释放碱性物质和脱落不溶性碎片，一般不能用作注射液的容器。塑料为聚氯乙烯、聚苯乙烯、聚乙烯、聚丙烯、聚酯等高分子材料的总称。为了便于成型或防止老化等原因，塑料中常加入增塑剂、防老剂等附加剂。有些附加剂具有毒性。药用包装塑料应选用无毒塑料，塑料的主要问题是：有透气性，可导致容器中的药物变质；有透湿性，可导致药物吸湿降解；有吸着性，药液中物质可被塑料吸着，塑料中的物质也可迁移加入药液。高密度聚乙烯容器，刚性、表面硬度、拉伸强度增大，水蒸气与气体透过速度下降，可作为片剂、胶囊剂的包装材料。

鉴于包装材料与药物制剂稳定性的关系较大，因此在产品试制、包装设计过程中，要进行“装样试验”，在一定的贮存条件下进行加速试验，对各种包装材料进行认真选择，确定合适的包装材料。

（三）药物制剂稳定化的其他方法

1. 改进剂型与生产工艺

（1）制成固体剂型：在水溶液中不稳定的药物，制成固体剂型可提高其稳定性。如注射用灭菌粉针剂，是目前青霉素类、头孢菌素类抗生素的基本剂型。其他药物还可制成片剂、胶囊剂、颗粒剂、膜剂等。

（2）制成微囊或包合物：某些药物制成微囊后可增加药物的稳定性，如β-胡萝卜素、维生素C、硫酸亚铁制成微囊后，稳定性都较原药提高。包合物也可增加药物的稳定性，如见光易分解的维生素A制成β-环糊精包合物后，稳定性明显提高。

（3）采用直接压片或包衣工艺：对一些遇湿热不稳定的药物压片时，为避免高温和水分对药物稳定性的影响，可采用直接压片或干法制粒压片等工艺。包衣也可改善药物对光、湿、热的稳定性，是解决片剂稳定性的常规方法之一。

2. 制成稳定衍生物 对不稳定的药物进行结构改造，如制成难溶性盐、酯类、酰胺类或高熔点衍生物，可以提高其稳定性。一般水溶性越小，稳定性越好。

3. 加入干燥剂及改善包装 易水解药物可与某些吸水性较强的物质混合压片，这些物质起到干燥剂的作用，能够吸走药物所吸附的水分，提高药物稳定性。

三、固体药物制剂的稳定性

（一）固体药物制剂稳定性的一般性特点

药物的固体剂型一般均较水溶液剂型稳定，但药物在固体状态时发生化学反应，反应机制一般比溶液状态复杂，影响反应速度的因素也较多，使试验条件不易控制。固体药物制剂稳定性具有如下特点：①一般属于多相体系的反应，反应系统中可能包括气相（空气和水气）、液相（吸附的水分）和固相，常常在不同的物相间发生几种类型的反应如氧化、水解等；②固体药物降解速度一般较缓慢，需要较长时间和精确的分析方法；③降解反应一般始于固体表面，反应过程中，内部分子受到已反应的外部分子保护，造成表里变化不一；④固体药剂中的均匀性较液体药剂差，实验测定结果重现性不如液体制剂，另外固体制剂中加入的辅料，也可能影响药物稳定性，这样就使研究固体制剂的稳定性更趋复杂；⑤药物的固体剂型在降解过程中常出现平衡现象，此时温度与反应速度的关系不宜使用Arrhenius公式，而要应用 Van't Hoff 方程来处理：

$$\ln K = -\triangle H/RT + \alpha \qquad (10-8)$$

式中，$\ln K$ 为高温时各个温度下求出的平衡常数；$\triangle H$ 为反应热；α 为常数。以 $\ln K$ 对 $1/T$ 作图，得一直线。将直线外推至室温，可求出室温时的平衡常数及平衡浓度，就能进一步估计药物在室温时的降解限度。

（二）固体药物制剂稳定性的影响因素

1. 固体药剂的晶型变化与稳定性的关系 物质在结晶时受各种因素影响，常常由于结晶条件不同，造成分子间键合方式改变，分子相对排列发生变化，结晶内部形成了不同的晶体类型，称为晶型。不同晶型的药物，其理化性质如熔点、溶解度、密度、光学和电学性质有很大差异，故化学稳定性也可能出现差异。一些药物如利福平、氨苄青霉素钠、维生素 B 等的稳定性与晶型有关。甲基泼尼松Ⅱ型暴露于一定温度和湿度时发生降解，而Ⅰ型比较稳定。制剂制备中，粉碎、加热、熔融、冷却、湿法制粒等工艺过程都可能发生晶型改变，因此有必要对晶型进行研究。研究晶型的方法有差示热分析（DTA）和差示扫描量热（DSC）、X 线单晶衍射、X 线粉末衍射、红外光谱、核磁共振、偏光显微镜、溶出速度测定等。

2. 固体药物制剂的吸湿 水是化学反应的介质，固体药物吸收水分后，在表面会形成一层液膜，降解反应就在膜中进行。无论是水解反应还是氧化反应，微量的水分均可加速药物的降解。如乙酰水杨酸、青霉素 G 钠、氨苄青霉素钠、硫酸亚铁等固体制剂或粉针剂的降解。生产中这类制剂的原料药水分含量一般应控制在 1% 以下。水分含量愈高，药物降解速度愈快。

有些固体药剂由于包装、贮存、生产工艺或剂型不合适，制剂吸湿而产生固结、流动性降低、潮解、晶型改变等现象，进而使含量下降、颜色变化、组分间产生配伍变化。所以，必须重视吸湿对药物稳定性的影响，各国药典已将引湿性作为固体药物及其制剂的重要性质来研究。

为探讨固体制剂的吸湿性能，需进行湿度加速实验，即在各种湿度条件下测定其吸湿速度和平衡吸湿量。绘制吸湿曲线或吸湿平衡图，求出临界相对湿度（CRH）。对于 CRH 值较小的药物，制剂中应采取适宜的防止吸湿措施。如生产场所要求控制低湿度、加入适宜辅料或吸水剂、采用防湿包衣、采用防湿包装等。

3. 固体药物制剂之间的相互作用 固体剂型中可供选择的辅料很多，常用的有稀释剂、崩解剂、助流剂、黏合剂等。药物与药物、药物与辅料配伍后，各组分之间的相互作用可能导致药物的降解，如头孢环己烯胺欲制成粉针剂，选用磷酸钠、无水碳酸钠、三羟甲基氨基甲烷等碱性物质使之成盐而

增加溶解度。稳定性研究发现该药物只能与无水碳酸钠配合，与其他碱性物质配伍后，DTA 曲线上头孢环己烯胺特征峰消失。因此固体剂型处方筛选时需要进行辅料与药物相互作用研究，一般是将药物与辅料按比例配合，在热、光、湿气等条件下进行加速试验，考察药物与辅料之间是否有相互作用发生。DTA 和 DSC 法常用于研究药物与辅料之间的相互作用。其他方法有漫反射光谱法、薄层层析法等。

四、药物稳定性的试验方法

稳定性研究是保证药品质量的重要手段。《中国药典》2010 年版收载了原料药与药物制剂稳定性试验指导原则。规定新药申报必须进行稳定性研究，其目的是考察原料药或药物制剂在温度、湿度、光线的影响下随时间变化的规律，为药品的生产、包装、贮存、运输条件提供科学依据，同时通过试验建立药品的有效期。

稳定性试验的基本要求是：①稳定性试验包括影响因素试验、加速试验与长期试验。影响因素试验适用于原料药和制剂处方筛选时稳定性考察，用一批供试品进行。加速试验与长期试验适用于原料药与药物制剂，要求用三批供试品进行；②原料药供试品应是一定规模生产的，供试品量相当于制剂稳定性试验所要求的批量，原料合成工艺路线、方法、步骤应与大生产一致，药物制剂供试品应是放大试验的产品，其处方与生产工艺应与大生产一致；③供试品的质量标准应与临床前研究及临床验证和规模生产所使用的供试品质量标准一致；④加速试验与长期试验所用供试品的包装应与上市产品一致；⑤要采用专属性强、准确、精密、灵敏的药物分析方法与有关物质（含降解产物及其他变化所生成的产物）的检查方法，并对方法进行验证，以保证药物稳定性试验结果的可靠性。在稳定性试验中，应重视降解产物的检查；⑥由于放大试验比规模生产的数量要小，故申报者应承诺在获得批准后，从放大试验转入规模生产时，对最初通过生产验证的三批规模生产的产品仍需进行加速试验与长期稳定性试验。

（一）影响因素试验

影响因素试验又称强化试验，需要在比加速试验更激烈的条件下进行。原料药及制剂处方研究要求进行此项试验，其目的是探讨药物的固有稳定性，了解影响其稳定性的因素及可能的降解途径与分解产物，为制剂生产工艺、包装、贮存条件提供科学依据。供试品可以用一批未包装样品进行。

1. 高温试验 供试品开口置适宜的洁净容器中，60℃温度下放置 10 天，于第 5 天和第 10 天取样，按稳定性重点考察项目检测。若供试品含量低于规定限度则在 40℃条件下同法进行试验。若 60℃无明显变化，不再进行 40℃试验。

2. 高湿度试验 供试品开口置恒湿密闭容器中，在 25℃分别于相对湿度（90 ± 5）% 条件下放置 10 天，于第 5 天和第 10 天取样，按稳定性重点考察项目要求检测，同时准确称量试验前后供试品的重量，以考察供试品的吸湿潮解性能。若吸湿增重 5% 以上，则在相对湿度（75 ± 1）% 条件下，同法进行试验；若吸湿增重 5% 以下，其他考察项目符合要求，则不再进行此项试验。恒湿条件可在密闭容器如干燥器下部放置饱和盐溶液，根据不同湿度的要求，可以选择 NaCl 饱和溶液（相对湿度（75 ± 1）%，15.5 ~ 60℃），KNO_3 饱和溶液（相对湿度 92.5%，25℃）。

3. 强光照射试验 供试品开口放在装有日光灯的光照箱或其他适宜的光照装置内，于照度为（4500 ± 500）lx 的条件下放置 10 天，于第 5 天和第 10 天取样，按稳定性重点考察项目进行检测，特别要注意供试品的外观变化。

（二）加速试验

加速试验是在加速条件下进行。其目的是通过加速药物的化学或物理变化，探讨药物的稳定性，为制剂设计、包装、运输、贮存提供必要的资料。原料药和制剂均需进行此项试验。供试品要求3批，按市售包装，在温度（40±2）℃，相对湿度（75±5）%的条件下放置6个月。所用设备应能控制温度±2℃，相对湿度±5%，并能对真实温度与湿度进行监测。试验期间第1、2、3、6个月末分别取样一次，按稳定性重点考察项目检测。在上述条件下，如6个月内供试品经检测不符合制订的质量标准，则应在中间条件下即在温度（30±2）℃、相对湿度（60±5）%的情况下（可用 $NaCrO_4$ 饱和溶液，30℃，相对湿度64.8%）进行加速试验，时间仍为6个月。

对温度特别敏感的药物制剂，预计只能在冰箱（4～8℃）保存，此类药物的加速试验，可在温度（25±2）℃、相对湿度（60±10）%的条件下进行，时间为6个月。

乳剂、混悬剂、软膏剂、乳膏剂、糊剂、凝胶剂、眼膏剂、栓剂、气雾剂、泡腾片及泡腾颗粒宜直接采用温度（30±2）℃、相对湿度（65±5）%的条件进行试验，其他要求与上述相同。

对于包装在半透性容器中的药物制剂，如低密度聚乙烯制备的输液袋、塑料安瓿、眼用制剂容器等，则应在（40±2）℃、相对湿度（25±5）%的条件下（可用 $2CH_3COOK \cdot 3H_2O$ 饱和溶液）进行试验。

（三）长期试验

长期试验是在接近药品的实际贮存条件下进行，其目的是为制订药物的有效期提供依据。原料药与制剂均需进行长期试验。取供试品3批，按市售包装，在温度（25±2）℃、相对湿度（60±10）%的条件下放置12个月，或在温度（30±2）℃、相对湿度（65±5）%的条件下放置12个月，这是从我国南方和北方气候的差异考虑的，至于上述两种条件选择哪一种由研究者确定。每3个月取样一次，分别于0、3、6、9、12个月取样按稳定性重点考察项目进行检测。12个月以后，仍需继续考察，分别于18、24、36个月取样进行检测。将结果与起始比较，以确定药品的有效期。由于实验数据的分散性，一般应按95%可信限进行统计分析，得出合理的有效期。如3批统计分析结果差别较小，则取其平均值为有效期限，若差别较大，则取其最短的为有效期。如数据表明，测定结果变化很小，说明药物是很稳定的，则不作统计分析。

对温度特别敏感的药品，长期试验可在温度（6±2）℃的条件下放置12个月，按上述时间要求进行检测，12个月后，仍需按规定继续考察，制订在低温贮存条件下的有效期。

原料药进行加速试验与长期试验所用包装，应采用模拟小桶，但所用材料与封装条件应与大桶一致。

（四）经典恒温法

前述试验方法主要用于新药申请，在实际研究工作中，也常采用经典恒温法，特别对于药物水溶液型制剂，预测结果有一定的参考价值。

经典恒温法的理论依据是 Arrhenius 公式：

$$K = e^{-K/RT}$$

其对数形式为：

$$\log K = -\frac{E}{2.303RT} + \log A \qquad (10-9)$$

以在较高温度试验下得到的 $\log K$ 对 $1/T$ 作图为一条直线，称 Arrhenius 图，从直线斜率（$-E/(2.303R)$）可计算出活化能 E，若将直线斜率外推至室温，就可求出室温时的降解反应速度常

数 K_{25}，由 K_{25}可求出降解 10% 所需的时间，即有效期 $t_{0.9}$。

试验设计时应首选确定含量测定方法，所选择的测定方法应能区分药物与降解产物。一般应进行预试验或初步稳定性试验，以便对该药的稳定性有一个基本的了解，然后设计实验温度与取样时间。按实验设计将样品放入各种不同温度的恒温水浴中，定时取样测定，求出各温度下随时间变化的药物浓度。以药物浓度或浓度的函数对时间 t 作图，以判断反应级数。若以 $\log C$ 对 t 作图得一直线，则为一级反应。由直线斜率求出各温度下的降解反应速度常数，然后按 Arrhenius 公式求出活化能 E 和 $t_{0.9}$。除采用作图法求反应速度常数和室温有效期外。还可应用统计法（如线性回归法），结果更准确、合理。

举例：配制每毫升含有 800 单位的某抗生素溶液，25℃下放置。经一个月后，分析其含量测得每毫升含量为 600 单位。若此抗生素的降解服从一级反应，求：

（1）经 40 天后其含量为多少？（2）半衰期为多少？（3）有效期为多少？

解：（1）求 K：

$$K = \frac{2.303}{30}\log\frac{800}{600} = 0.0096 \text{ 天}^{-1}$$

$$0.0096 = \frac{2.303}{40}\log\frac{800}{C}$$

$C = 545$ 单位

（2）半衰期

$$t_{1/2} = \frac{0.693}{0.0096} = 72.2 \text{ 天}$$

（3）有效期

$$t_{0.9} = \frac{0.1054}{0.0096} = 11 \text{ 天}$$

除经典恒温法外，还有线性变温法、Q_{10}法、活化能估计法等，在研究工作中，有时可以应用。

（五）药品的有效期以及贮藏条件

按我国国家有关规定，药品的包装标签上必须标明有效期，其表达方式按年月顺序。有效期的年份要用四位数字表示，1 至 9 月份数字前须加 0 以两位数表示月份。一般表达，可用有效期至某年某月或只用数字表示。如有效期至 2002 年 11 月或表示为有效期至 2002.11、2002 10、2002－10 等形式。

根据稳定性试验结果，药物的贮藏条件可分为冷处保存、阴凉处或凉暗处保存、遮光保存等，其中阴凉处系指不超过 20℃，凉暗处系指避光并不超过 20℃，冷处系指 2～10℃。对每种药品，均应根据其贮藏温度要求，分别储存于冷库（2～10℃）、阴凉库（不高于 20℃）或常温库（0～30℃）内。各库房的相对湿度均应保持在 45%～75% 之间。还应根据其贮藏条件的其他要求，注意避光储存。有些特殊药品根据其稳定性药典中另外规定了特殊的贮存要求，如重组人生长激素要求密闭，2～8℃保存。重组人胰岛素要求遮光，密闭，在－15℃以下保存，而重组人胰岛素注射液则要求在冷处保存，避免冰冻。

（聂淑芳）

第十一章
微型胶囊、包合物和固体分散物

第一节 微型胶囊

一、概述

利用天然的或合成的高分子材料（称为囊材）作为囊膜壁壳，将固态药物或液态药物（称为囊心物）包裹而成的直径在1～250μm的微小药库型胶囊，称为微型胶囊，又称微囊。而粒径在0.1～1μm之间的称亚微囊，粒径在10～100nm之间的称纳米囊。微型胶囊的制备过程称为微型包囊术，简称微囊化。使药物溶解和（或）分散在高分子材料骨架中，形成的骨架型微小球状实体，称为微球，微囊和微球的粒径同属微米级。有时微囊与微球没有严格区分，可统称为微粒。微囊可进一步制成片剂、胶囊、注射剂等制剂，用微囊制成的制剂称为微囊化制剂。

微囊是20世纪50年代发展起来的新技术，20世纪60年代初期，微囊化技术开始在药剂学上得到应用，目前国内外已有解热镇痛药、镇静药、避孕药、驱虫药、抗生素、维生素、抗癌药及诊断药等30多类药物制成了微囊化制剂。药物微囊化后主要有以下几方面特点：

（1）提高药物的稳定性　微囊的囊壁能够在一定程度上隔绝光线、湿度和氧的影响，一些不稳定药物制成微囊，防止了药物降解。如易氧化药物β－胡萝卜素、易水解药物阿司匹林制成微囊化制剂，提高了药物的稳定性。挥发油等制成微囊能够防止挥发，提高了制剂的物理稳定性。

（2）掩盖药物的不良臭味及口味　如鱼肝油、氯贝丁酯、大蒜素、生物碱及磺胺类药物等。

（3）防止药物在胃肠道内失活　减少药物对胃肠道的刺激性如氯化钾对胃刺激性大，红霉素在胃肠道失活，微囊化可克服这些不利因素。

（4）缓释或控释药物　利用缓释、控释材料将药物微囊化后，可以延缓药物的释放，延长药物作用时间，达到长效目的。如复方甲地孕酮微囊注射剂、慢心律微囊骨架片等。

（5）使液态药物固态化　便于制剂的生产，贮存和使用如油类、香料和脂溶性维生素等。

（6）减少药物的配伍变化　如阿司匹林与氯苯那敏配伍后阿司匹林降解加速，将两药分别包囊后再配伍稳定性得以改善。

（7）使药物浓集于靶区　抗癌药物制成微囊型靶向制剂注射给药后，可将药物浓集于肝或肺部等靶区，可降低不良反应，提高疗效。

二、常用囊材

用于包囊的各种材料称为囊材，对囊材的一般要求是：性质稳定；有适宜的释药速度；无毒、无刺激性；能与药物配伍，不影响药物的药理作用和含量测定；有一定的强度和可塑性，包封率高；有适宜的黏度、渗透性、溶解性等。常用的囊材有以下几种。

（一）天然高分子囊材

可用于微囊囊材的天然高分子材料主要是蛋白质类和植物胶类，具有稳定、无毒、成膜性能好的特点，是最常用的囊材。

1. 明胶 明胶的原料胶原是一种动物来源的纤维蛋白，明胶是胶原在酸或碱性条件下温和水解的产物，它是一种水溶性蛋白质，可生物降解，几乎无抗原性。明胶分子与其他蛋白质一样，是一种两性高分子电解质，在不同 pH 值溶液中可成为正离子、负离子或两性离子。药用明胶按制备时水解方法不同，分为酸法明胶（A 型）和碱法明胶（B 型）。A 型明胶的等电点为 7～9，25℃时 10g/L 溶液的 pH 为 3.8～6.0；B 型明胶稳定而不易长菌，等电点为 4.7～5.0，25℃时 10g/L 溶液的 pH 值为 5～7.4。两者成囊性无明显差别，通常可根据药物对酸碱性的要求选择 A 型或 B 型。用于制备微囊常用量为 20～100g/L。

2. 阿拉伯胶 为糖及半纤维素的复杂聚集体，其主要成分为阿拉伯酸的钙盐、镁盐、钾盐的混合物。一般常与明胶等量配合使用，作囊材用量为 20～100g/L，亦可与白蛋白配合作复合囊材。

3. 海藻酸盐 系多糖类化合物，常用稀碱从褐藻中提取而得，一般以钙盐或镁盐形式存在。海藻酸钠能缓缓溶于水中，不溶于乙醇、乙醚及其他有机溶剂。可与甲壳素或聚赖氨酸合用作复合囊材。因海藻酸钙不溶于水，故海藻酸钠可用 $CaCl_2$ 固化成囊。

4. 聚糖（又称脱乙酰壳多糖） 是甲壳素脱乙酰化后制得的一种天然聚阳离子多糖，甲壳素来源于昆虫、甲壳类动物的外骨骼，是 *N* - 乙酰 - 氨基葡萄糖以 $\beta-1$，4 苷键结合而成的一种氨基多糖。甲壳素在水及有机溶剂中均难溶解，而壳聚糖可溶于酸或酸性水溶液，且无毒、无抗原性，在体内能被葡萄糖苷酶或溶菌酶等酶解，表现出特有的生物相容性和生物降解性。

5. 蛋白质类 常用作囊材的有白蛋白（如人血清白蛋白、小牛血清白蛋白）、玉米蛋白、鸡蛋白等，可生物降解，无明显抗原性。

（二）半合成高分子囊材

常用的大多是纤维素类衍生物，其特点是毒性小、黏度大、成盐后溶解度增大。由于易水解，故不宜高温处理，需临用时现配。

1. 羧甲基纤维素盐 属阴离子型高分子电解质，如羧甲基纤维素钠（CMC - Na），常与明胶合用作复合囊材。

2. 醋酸纤维素酞酸酯（CAP） CAP 分子中含游离羧基，为肠溶性，在强酸中不溶，可溶于 pH >6的水溶液。可单独作囊材，也可与明胶配合作复合囊材。

3. 乙基纤维素（EC） 化学稳定性好，适用于多种药物的微囊化，不溶于水、甘油和丙二醇，可溶于乙醇，但遇强酸易水解，故不适用于强酸性药物。

4. 甲基纤维素（MC） 作囊材用量为 10～30g/L，亦可与明胶、聚维酮、CMC - Na 等配合作复合囊材。

（三）合成高分子囊材

这类囊材有非生物降解和生物降解两类。非生物降解，且不受 pH 影响的囊材有聚酰胺、硅橡胶等。生物不降解，但而可在一定 pH 条件下溶解的囊材有聚丙烯酸树脂、聚乙烯醇。近年来可生物降解的合成聚合物材料受到普遍重视，它们可以通过水解或酶解，使其链长或骨架改变或破坏，由不溶性的大分子变为可溶性的小分子。如聚碳酯、聚氨基酸、聚乳酸（PLA）、乙交酯丙交酯共聚物、聚乳酸 - 聚乙二醇嵌段共聚物（PLA - PEG）等，其特点是无毒、成膜性及成球性好、化学稳定性高，可用于注射。

三、微囊化方法

根据药物和囊材的性质，微囊的粒径、释放性能以及靶向性要求，可选择不同的微囊化方法。微

囊化方法可归纳为物理化学法、物理机械法和化学法三大类。

（一）物理化学法

本法成囊在液相中进行，系在囊心物与囊材的混合溶液中，加入另一种物质或不良溶剂，或采取适宜方法使囊材溶解度降低而凝聚在囊心物周围，形成一个新相。这种制备微囊的方法又称为相分离法。

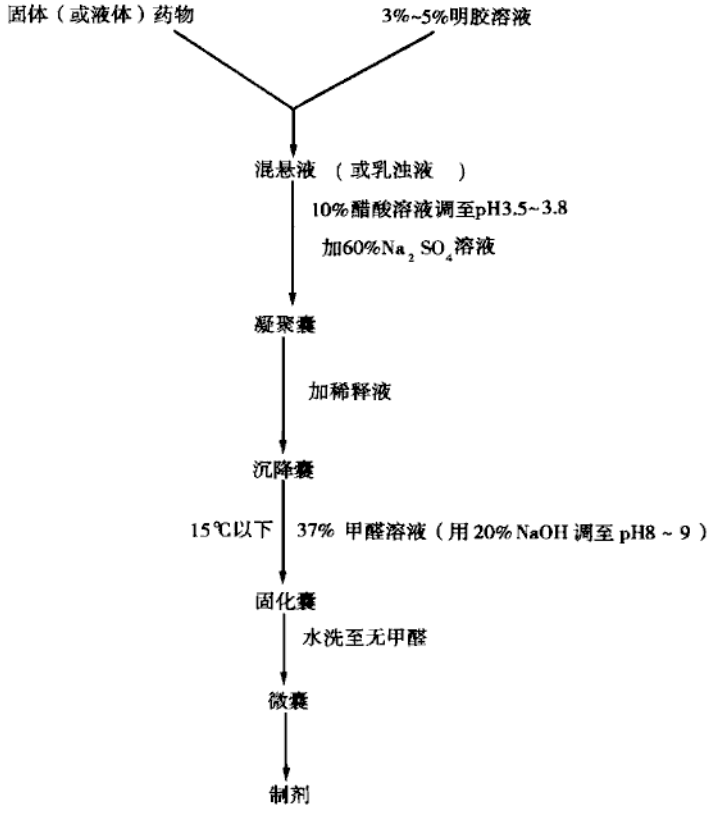
由于应用设备简单，高分子材料来源广泛，可将多种药物微囊化，相分离法现已成为药物微囊化的主要工艺之一。根据形成新相方法不同，相分离法又分为单凝聚法、复凝聚法、溶剂－非溶剂法、改变温度法和液中干燥法。

1. 单凝聚法 单凝聚法是相分离法中较常用的方法，它是在一种高分子囊材溶液中加入凝聚剂以降低囊材溶解度而凝聚成囊的方法。现以明胶为囊材说明制备微囊的基本原理：将药物分散在明胶材料溶液中，然后加入凝聚剂（强亲水性电解质硫酸钠或硫酸铵的水溶液，或强亲水性的非电解质如乙醇或丙酮），由于明胶分子水化膜中的水分子与凝聚剂结合，使明胶溶解度降低，从溶液中析出而凝聚成囊。此时凝聚过程是可逆的，一旦解除促进凝聚的条件，就会发生解凝聚，使凝聚囊很快消失。在制备过程中可以利用这种可逆性，经过几次凝聚与解凝聚过程，直到析出满意的凝聚囊。最后再采取措施使囊壁交联固化，使之成为不凝结、不粘连、不可逆的球形微囊。

影响高分子囊材凝聚的主要因素是囊材的浓度、温度及电解质的性质。囊材浓度越高，越易凝聚；温度升高，不利于凝聚；电解质中阴离子促进胶凝作用比阳离子大。

欲制得不可逆的微囊，必须加入固化剂固化。凝聚囊的固化可利用囊材的理化性质，如明胶为囊材时，常使用甲醛作固化剂，通过胺缩醛反应使明胶分子相互交联而固化。如用 CAP 作囊材时，可利用 CAP 在酸性下不溶的性质，凝聚成囊后，立即倾入强酸介质中进行固化。

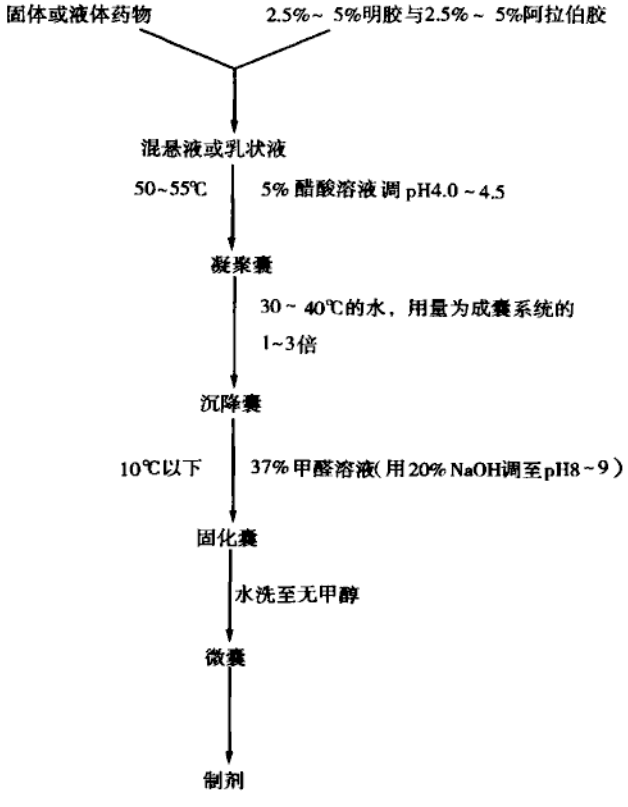
明胶是最常用的囊材，以明胶为囊材单凝聚法的工艺流程如下：



2. 复凝聚法 系使用两种在溶液中带相反电荷的高分子材料作为复合囊材，在一定条件下，两种囊材相互交联且与囊心物凝聚成囊的方法。经常使用的两种带相反电荷的高分子材料的组合包括：明胶－阿拉伯胶（或CMC、CAP、海藻酸盐）、海藻酸盐－聚赖氨酸、海藻酸盐－壳聚糖、海藻酸－白蛋白、白蛋白－阿拉伯胶。

现以明胶－阿拉伯胶为例说明复凝聚法的基本原理：当pH在等电点以上时将明胶与阿拉伯胶的水溶液混合，此时由于明胶与阿拉伯胶均带负电荷，体系不发生凝聚作用。当用醋酸把溶液pH值调到明胶的等电点以下时，带正电荷的明胶与仍然带负电荷的阿拉伯胶相互吸引发生交联，溶解度降低而凝聚成囊。复凝聚法是经典的微囊化方法，它操作简便，容易掌握，适合于难溶性药物的微囊化。其工艺流程如下：

复凝聚法及单凝聚法对于固态或液态的难溶性药物均能得到满意的微囊，但药物表面必须能被囊材凝聚相润湿，从而使药物能混悬或乳化于囊材凝聚相中，随凝聚相分散成囊，因此可根据药物性质加入适当的润湿剂。此外还应使凝聚相保持一定流动性，如控制温度或加水稀释，才能保证囊形良好。



3. 溶剂－非溶剂法 将囊材溶于一种溶剂中（作为溶剂），药物混悬或乳化于囊材溶液中，然后加入一种对囊材不溶的溶剂（作为非溶剂），使囊材溶解度降低，引起相分离，而将药物包裹成囊的方法。药物可以是固态或液态，但必须对溶剂和非溶剂均不溶解，也不起反应。常用囊材的溶剂和非溶剂的组合见表11－1。

表 11－1　常用囊材的溶剂、非溶剂

囊材	溶剂	非溶剂
乙基纤维素	四氯化碳（或苯）	石油醚
苄基纤维素	三氯乙烯	丙醇
醋酸纤维素丁酯	丁酮	异丙醇
聚氯乙烯	四氢呋喃（或环己烷）	水（或乙二醇）
聚乙烯	二甲苯	正己烷
聚醋酸乙烯酯	三氯甲烷	乙醇
苯乙烯马来酸共聚物	乙醇	醋酸乙酯

4. 改变温度法　本法不需加入凝聚剂，而是通过控制温度成囊。常用乙基纤维素作囊材，先在高温下将其溶解，降温时溶解度降低而凝聚成囊。加入聚合物稳定剂可改善微囊间的粘连。如一种用聚异丁烯（PIB）为稳定剂与 EC、环己烷组成的三元体系，在 80℃溶解成均匀溶液，缓慢冷却至 45℃，再迅速冷却至 25℃，EC 即可凝聚成囊。

5. 液中干燥法　从乳浊液中除去分散相挥发性溶剂以制备微囊的方法称为液中干燥法，亦称乳化－溶剂挥发法。大部分疏水性聚合物都可用作液中干燥法的囊材，如乙基纤维素，醋酸纤维素，乙烯酯及丙烯酸酯共聚物，聚碳酸酯类，聚酰胺类等。囊心物可为水溶液、水分散体系或固体粉末。液中干燥法的干燥工艺包括两个基本过程：溶剂萃取过程和溶剂蒸发过程。按操作，可分为连续干燥法、间歇干燥法和复乳法。它们都先要制备囊材的溶液，乳化后的囊材溶液处于乳浊液的分散相，与连续相不相混溶，但囊材溶剂应对连续相有一定溶解度，否则萃取过程无法进行。连续干燥法及间歇干燥法中，如使用的囊材溶剂亦能溶解药物，则制得的是实体状微球，否则得到的是微囊，复乳法制得的是微囊。

（二）物理机械法

制备微囊的物理机械法有喷雾干燥法、喷雾冻凝法、空气悬浮包衣法、多孔离心法及锅包衣法等，其中喷雾干燥法与喷雾冻凝法应用较多。

1. 喷雾干燥法　又称液滴喷雾干燥法。可用于固态或液态药物的微囊化，粒径范围为 5～600μm。工艺是先将囊心物分散在囊材溶液中，再用喷雾法将此混合物喷入惰性热气流使液滴干燥固化。如囊心物不溶于囊材溶液，可得到微囊；如能溶解，可以得到实心的微球。

喷雾干燥法的影响因素包括混合液的黏度、均匀性、药物及囊材的黏度、喷雾的速率、喷雾方法及干燥工艺等。微囊带电容易引起粘连，囊材溶液中可加入聚乙二醇、二氧化硅、滑石粉及硬脂酸镁作为抗粘剂，或在处方中使用水或水溶液，或采用无间歇连续喷雾工艺，均可减少微囊带电而避免粘连。

2. 喷雾冻凝法　将囊心物分散于熔融的囊材中，再喷入冷气流中凝聚成囊的方法。常用的囊材有蜡类、脂肪酸和脂肪醇等，它们在室温均为固体，在较高温度能熔融。

3. 空气悬浮包衣法　亦称流化床包衣法，设备装置基本上与片剂悬浮包衣装置相同。系利用垂直强气流使囊心物悬浮在包衣室中，囊材溶液通过喷嘴喷射于囊心物表面，包衣室中的热气流迅速将囊材的溶剂挥干，在囊心物表面形成膜壳而成微囊。本法制备的微囊粒径一般在 35 ～5000μm 范围，囊材可以是多聚糖、明胶、树脂、蜡、纤维素衍生物及合成聚合物。

4. 多孔离心法　利用离心力使囊心物高速穿过囊材的液态膜，再进入固化浴固化微囊的制备方法。

5. 锅包衣法 系利用包衣锅将囊材溶液喷在固态囊心物的表面，同时吹入热空气使囊材溶剂蒸发成囊。

（三）化学法

该方法利用单体或高分子在溶液中发生聚合反应或缩合反应，产生囊膜而制成微囊。本法的特点是不加凝聚剂，通常先制成 W/O 型或 O/W 型乳剂，再利用化学反应交联固化。

1. 界面缩聚法 亦称界面聚合法，系将两种以上不相溶的单体分别溶解在分散相和连续相中，通过在分散相与连续相的界面上发生单体的缩聚反应，生成微囊囊膜包裹药物形成微囊。

2. 辐射交联法 该法系将明胶或聚乙烯醇等囊材在乳化状态下，经 γ－射线照射发生交联，再处理制得粉末状微囊。再将微囊浸泡于药物水溶液使其吸收，待水分干燥后即得含药微囊。该法特点是工艺简单，适合于水溶性药物。

四、微囊中药物的释放

药物微囊化后，一般要求药物能定时定量地从微囊中释放出来，达到临床预定的要求。

（一）微囊中药物释放的速率与机制

微囊中药物释放的规律视微囊的种类和药物的性质而定，有的是零级释放，有的是一级释放，也有的符合 Higuchi 方程。要深入了解微囊释药的规律，应考虑释药机制，通常有以下三种。

1. 扩散或沥滤 即微囊进入体内后，体液向微囊中渗透，使药物逐渐溶解而扩散或沥滤出囊壁，囊壁不溶解，这是物理过程。有的药物释放首先是已溶解或黏附在囊壁的少量药物发生短暂的快速释放，被称为突破效应，然后囊心物才溶解形成饱和溶液而扩散出微囊。

2. 囊壁的破裂或溶解 囊壁可由压力、剪切力、磨损等因素而破裂，或囊壁可溶解于体液。破裂或溶解的速率主要取决于囊材的性质、体液的体积、组成、pH 值以及温度等，不涉及酶的作用，亦属于物理化学过程。

3. 囊壁的消化与降解 这是在酶的作用下的生化过程。当微囊进入体内后，囊壁可受胃蛋白酶或其他酶的消化与降解成为体内代谢产物，而使药物释放出来。但是一般用合成的可生物降解的聚合物作囊材的微囊，在降解之前，药物早已开始释放。

（二）影响微囊药物释放速率的因素

1. 微囊的粒径 在囊壁材料和厚度相同的条件下，一般微囊粒径愈小则表面积愈大，释药速率也愈大。

2. 囊壁的厚度 囊壁材料相同时，囊壁愈厚释药愈慢。也可以说，囊心物与囊壁的重量比愈小，释药愈慢。

3. 囊壁的物理化学性质 不同的囊材形成的囊壁具有不同的物理化学性质。孔隙率较小的囊材，形成的微囊释药慢。如明胶形成的囊壁具有网状结构，孔隙很大，药物嵌入网状孔隙中，释放较快。聚酰胺形成的囊壁孔隙较小，药物释放比明胶慢得多。若用界面缩聚法包囊，在水相中加入二乙撑三胺（或三乙撑四胺）作交联剂，所形成的聚酰胺囊壁孔隙增大，可使释药加快。用明胶－阿拉伯胶复凝聚法成囊，若欲延缓释放，可加入适量低黏度（0.4cPa·s）的乙基纤维素，使其沉淀在囊壁孔隙内堵塞部分孔隙而降低释药速率。

复合囊材亦有不同的释药速率。如磺胺噻唑微囊化时，以明胶－海藻酸钠形成的囊壁释药最快，明胶－果胶形成的囊壁释药最慢。

4. 药物的性质 药物的溶解度与微囊中药物释放速率有密切关系，在囊材等条件相同时，溶解度大的药物释放较快。药物在囊壁与水之间的分配系数大小亦影响释放速率。因此使药物缓释的方法之一，是将药物先制成溶解度较小的衍生物，或缓释型固体分散物，然后再微囊化。

5. 附加剂的影响 加入疏水性物质如硬脂酸、蜂蜡、十六醇以及巴西棕榈蜡等作附加剂，能够延缓药物释放。

6. 微囊制备的工艺条件 成囊时采用不同的工艺条件，对释药速率也有影响。如其他工艺相同，仅干燥条件不同，则释药速率也不同。冷冻干燥或喷雾干燥的微囊，其释药速率比烘箱干燥的微囊要大些，可能是由于后者每个干燥颗粒中所含的微囊平均数比前二者多得多，表面积大大减小，因而释药变慢。

7. pH 值的影响 在不同 pH 值条件下微囊的释药速率也可能不同。如以壳聚糖－海藻酸盐为囊材的尼莫地平微囊，在 pH7.2 时释药速率明显快于 pH1.4 时，这是由于囊材中的海藻酸盐在 pH 较高时可以缓慢溶解以致微囊破裂。

8. 溶出介质离子强度的影响 在不同离子强度的溶出介质中微囊释放药物的速率也不同。

五、微囊的质量评价

微囊在制剂生产中往往需要进一步加工成片剂、胶囊剂以及肌内注射剂等剂型，所以微囊的质量要求是重要环节。除制成制剂应符合药典有关制剂的规定外，大致还包括以下内容。

1. 微囊的囊形与粒径 微囊的形态应为圆形，椭圆形的封闭囊状物。大小应均匀，分散性好。微囊粒径要求应根据要制成的剂型及用药途径而定。如制成注射剂，应符合混悬型注射剂要求。

微囊的形态可用光学显微镜或电子显微镜观察并提供照片，粒径小于 2μm 的需要扫描或透射电子显微镜观察并提供照片。粒径测定可用自动粒径测定仪、库尔特计数仪，也可用显微镜测定，每个样品测定的微囊不少于 500 个。

2. 微囊中药物的含量 微囊因有囊膜存在，所以在测定主药含量时，首先应将微囊膜粉碎或用少量不溶解囊心物的溶剂将囊壁溶解，然后采用溶剂提取法提取主药。溶剂的选择原则应使药物最大限度溶出而溶解囊材最少，且溶剂本身不干扰含量测定。

3. 微囊的载药量与包封率 对于粉末状微囊，可以仅测定载药量，对于液态介质中的微囊，可用适当方法（如凝胶柱色谱法，离心法或透析法）进行分离后，再计算载药量和包封率。

载药量可由以下公式求得：

$$\text{微囊载药量} = （\text{微囊内的药量}/\text{微囊的总重量}） \times 100\% \qquad (11-1)$$

包封率可由下式计算：

$$\text{包封率} = ［\text{微囊内的药量}/（\text{微囊内药量} + \text{介质中药量}）］ \times 100\% \qquad (11-2)$$

包封率不得低于 80%。

4. 微囊中药物释放速率 根据微囊的特点，可参考《中国药典》2010 年版二部附录ⅩC 溶出度测定方法中第二法（桨法）测定，亦可将试样置薄膜透析管内按第一法测定，如条件允许，可采用流通池测定。

药物在微囊中的情况一般有三种，即吸附、包入和嵌入。在体外释放试验时，表面吸附的药物会快速释放，成为突释效应。开始 0.5 小时内的释放量要求低于 40%。

若微囊产品分散在液体介质中贮藏，应检查渗漏率，可由下式计算：

$$\text{渗漏率} = （\text{产品在贮藏一定时间后渗漏到介质中的药量}）/（\text{产品在贮藏前包封的药量}） \times 100\% \qquad (11-3)$$

5. 有害有机溶剂的限度检查 在生产过程中引入有害溶剂时，应按《中国药典》2010年版二部附录Ⅷ P残留溶剂测定法测定，如未规定限度者，可参考ICH，否则应制定有害有机溶剂残留量的测定方法与限度。

第二节 包 合 物

一、概述

包合物是指一种药物分子被全部或部分包入另一种物质的分子腔中而形成的独特形式的络合物。这种包合物由主分子和客分子两种组分加合而成。主分子一般具有较大的空穴结构，足以将客分子容纳在内，形成分子囊。包合物根据主分子形成空穴的几何形状可分为管形包合物、笼形包合物和层状包合物。

包合物能否形成及其是否稳定，主要取决于主分子和客分子的立体结构以及二者的极性。客分子必须和主分子的空穴形状及大小相适应。包合过程是物理过程而不是化学过程，包合物的稳定性主要取决于二者间的范德华力。包合物中的主分子和客分子比例一般为非化学计量，主、客分子数之比可在较大范围内变动。

包合技术在药剂学中研究和应用很广泛。药物作为客分子被包合后，可提高稳定性，增大溶解度，影响药物的吸收和起效时间，可以防止挥发性成分挥发，掩盖药物的不良气味或味道，调节释药速度，使液态药物粉末化，可提高药物的生物利用度，降低药物的刺激性与不良反应等。

二、包合材料

包合物中的主分子物质称为包合材料，能够作为包合材料的有环糊精、胆酸、淀粉、纤维素、蛋白质、核酸等。药物制剂中目前最常用的包合材料是环糊精，近年来环糊精衍生物由于其能够改善环糊精的某些性质，更有利于容纳客分子，研究和应用日趋增加。

（一）环糊精

环糊精（cyclodextrin，CYD）是淀粉经环糊精葡萄糖转位酶（由嗜碱性芽孢杆菌产生）作用生成的分解产物，是由6～10个D－葡萄糖分子以α－1，4－糖苷键连接的环状低聚糖化合物，为水溶性、非还原性白色结晶性粉末。常见α－CYD、β－CYD、γ－CYD三种，分别由6、7、8个葡萄糖分子构成，其立体结构为上窄下宽两端开口的环状中空圆筒状，内部呈疏水性，开口处为亲水性，该结构易被酸水解破坏。由于这种环状中空圆筒形结构，环糊精呈现出一系列特殊性质，能与某些小分子物质形成包合物。三种类型环糊精的空穴内径及物理性质有很大差别（表11－2）。它们包合药物的状态与环糊精的种类、药物分子的大小、药物的结构和基团性质等有关。形成的包合物一般为单分子包合物，即药物包入单分子空穴内，而不是嵌入环糊精的晶格中。适宜制备包合物的有机药物条件是：原子数一般大于5，稠环数应小于5，分子量一般要求在100～400之间，水中溶解度小于10g/L，熔点低于250℃。无机药物一般不宜用环糊精包合。非极性脂溶性药物易被包合，非解离型药物比解离型更易包合。一般环糊精与药物1∶1摩尔比较为适宜。

表 11-2 三种环糊精的基本性质

项目	α-CYD	β-CYD	γ-CYD
葡萄糖单体数	6	7	8
分子量	973	1135	1297
分子空穴（nm）	0.45~0.6	0.7~0.8	0.85~1.0
（内径）	14.6±0.4	15.4±0.4	17.5±0.4
（外径）			
空穴深度（nm）	0.7~0.8	0.7~0.8	0.7~0.8
$[\alpha]_D^{25}$（H_2O）	+150.5°±0.5°	+162.5°±0.5°	+177.4°±0.5°
溶解度（20℃）（g/L）	145	18.5	232
结晶形状	针状	棱柱状	棱柱状

环糊精包合物可以改善药物的理化性质和生物学性质，在药学上的应用越来越广泛。三种 CYD 中 β-CYD 最为常用，已被作为药用辅料收载入《中国药典》。β-CYD 分子量 1135，为白色结晶性粉末，其空穴大小适中，水中溶解度最小，最易从水中析出结晶，随着温度升高溶解度增大。这些性质对于制备 β-CYD 包合物提供了有利条件。动物试验证明 β-CYD 毒性很低，可作为碳水化合物被人体吸收。

（二）环糊精衍生物

β-CYD 水溶解度较低，形成的包合物最大溶解度也仅为 1.85%（25℃），使其在药剂学中的应用受到一定影响。近年来为了改善环糊精的性质，通过对 β-CYD 结构改造制得了一系列环糊精衍生物，如将甲基、乙基、羟乙基、羟丙基、葡糖基等基团取代 β-CYD 分子中羟基上的 H，破坏了 β-CYD 分子内的氢键，改变了环糊精的某些理化性质，使其水溶性发生显著改变，扩大了环糊精包合物在药剂学上的应用范围。

1. 水溶性环糊精衍生物 常见的有甲基衍生物、羟丙基衍生物、葡萄糖基衍生物等。葡萄糖基衍生物在 β-CYD 分子中引入葡糖基（用 G 表示）后水溶性发生显著改变，如 G-β-CYD、2G-β-CYD 的溶解度（25℃）分别为 970 g/L、1400g/L。G-β-CYD 包合药物后可使难溶性药物溶解度增大，能促进药物的吸收，降低溶血活性，因此可作为注射剂的包合材料。

2. 疏水性环糊精衍生物 目前主要为乙基化 β-CYD 衍生物，乙基-β-CYD 溶解度比 β-CYD 更低，比 β-CYD 吸湿性小，在酸性条件下比 β-CYD 更稳定。用作水溶性药物的包合材料，能够降低药物的溶解度，达到缓释效果。

三、常用的包合方法

将环糊精与客分子共混于溶液中是制备包合物的一般方法，使用这种方法时，水是必需的。也可以采用水与甲醇、乙醇、丙酮、乙醚、乙腈的混合溶剂。多数情况下，生成包合物后溶解度急剧下降，简单滤过即可将生成的包合物从溶液中回收。采用加热处理或超声波技术有利于包合物的形成。

（1）饱和水溶液法 又称重结晶法或共沉淀法，系将 CYD 配成饱和水溶液，加入药物（难溶性药物可用少量丙酮或异丙醇等有机溶剂溶解）混合 30 分钟以上，使客分子药物被包合，所形成的包合物可从溶液中分离出来。对于一些水中溶解度大的药物，部分包合物仍可溶解在溶液中，可加入某些有机溶剂，促使包合物沉淀析出，将析出的沉淀滤过，根据药物性质选择适当的溶剂洗净、干燥即得。

（2）研磨法　又称捏合法，系将β－CYD与2～5倍量的水混合，研匀，加入客分子药物（难溶性药物应先溶于有机溶剂中），充分研磨至糊状，低温干燥后，再用适宜的有机溶剂洗净，干燥即得包合物。

（3）冷冻干燥法　如制得的包合物易溶于水，且在干燥过程中易分解变色的药物，可先用上述饱和水溶液法或研磨法制备包合物，然后采用冷冻干燥法干燥。所得成品疏松，溶解度好，可制成粉针剂。

（4）喷雾干燥法　如制得的包合物易溶于水，遇热性质又较稳定，可先用饱和水溶液法或研磨法制备包合物，再采用喷雾干燥法干燥，干燥温度高，受热时间短，产率高，适合于大生产。

在实验室中饱和水溶液法和研磨法较为常用，但这两种方法包合率较低，且不适于大生产。冷冻干燥法适用于注射用包合物生成，喷雾干燥法适宜于工业大生产。

四、包合物的验证

药物与CYD是否形成包合物，可根据包合物的性质和结构状态，采用下述的一种或多种方法进行验证。

（一）相溶解度法

相溶解度法可确证包合物的形成，也是评价包合物溶解性能的常用方法。一般形成包合物后，难溶性药物的溶解度增大。通过测定药物在一系列不同浓度的环糊精溶液中的溶解度，绘制溶解度曲线，可以判断是否形成了包合物，并可获得包合物的溶解度，计算包合常数（又称为包合物的表观稳定性常数）。

（二）X射线衍射法

X射线粉末衍射技术是判断是否生成包合物以及包合物纯度的有用方法。如果客分子本身是晶体，在生成包合物后，它们自身的特征峰即消失，环糊精的晶体特征峰也将消失，出现了包合物的晶体特征衍射峰。如果主、客体是物理混合物则在衍射图上同时出现两者的特征峰。

（三）热分析法

CYD包合物的热分析是应用较早的方法之一。差示热分析（DTA）和差示扫描量热（DSC）曲线上吸收峰及温差的变化，可以区别样品是包合物还是混合物以及样品中客分子处于包合状态或游离状态的百分数。

（四）红外光谱法

CYD本身的红外特征吸收频率覆盖了整个400～3800cm^{-1}区域。对于一般有机小分子，在包合物中所占分量不超过25%（w/w），它们的特征峰容易被CYD的吸收峰掩盖，难以辨认。如果客分子含－COOH、－COOR和C＝O等基团，从1700cm^{-1}附近峰形、峰位和强度的变化能够提供客分子是否进入空穴以及互相作用力性质的证据。

（五）核磁共振谱法

^{13}C－NMR谱是另一个分析CYD包合物结构的有用方法。从样品图谱上CYD主分子峰的分裂状态可以确认样品是否是包合物。

（六）荧光光谱法

对于有荧光的物质，从荧光物质的荧光光谱曲线的峰位置和强度改变判断是否形成包合物。该方

法还可应用于荧光物质包合物稳定常数的测定。

第三节　固体分散物

一、概述

（一）固体分散物的概念、分类与特点

固体分散物（solid dispersion），又称固体分散体，是固体药物分散在固体载体中制成的高度分散体系。通常是一种药物以分子、胶态、微晶或无定形状态，分散在另一种水溶性材料或难溶性、肠溶性载体材料中形成固体分散物。固体分散物可进一步制成各种剂型如颗粒剂、片剂、胶囊剂、栓剂、软膏及注射剂等，还可直接制成滴丸剂。

固体分散物的主要特点是利用不同性质的载体使药物在高度分散状态下，达到不同要求的用药目的：对于难溶性药物，其生物利用度往往取决于制剂中固体药物的溶出速率。根据 Noyes－Whitney 方程，药物的溶出速率随药物分散度的增加而提高。如果采用固体分散技术，使药物高度分散在水溶性载体中，则可大大改善药物的溶出与吸收，从而提高药物生物利用度，成为一种制备高效、速效制剂的新技术；如果采用难溶性载体制备固体分散物，则可达到缓释作用并且能够提高药物的生物利用度；肠溶性载体还可控制药物于肠中释放。

利用载体的包蔽作用，可延缓药物的水解和氧化；掩盖药物的不良气味和刺激性；使液态药物固体化。固体分散物的主要缺点是药物的分散状态稳定性不高，久贮往往发生老化现象。

（二）固体分散物的速释与缓释原理

1. 速释原理

（1）药物的分散状态　药物在固体分散物中所处的状态是影响药物溶出速率的重要因素。药物一般以分子状态、胶体状态、亚稳定态、微晶态以及无定形存在于载体材料中，载体材料可阻止已分散的药物再聚集粗化。

药物分散于载体材料中可以两种或多种分散状态存在，如联苯双酯－PEG6000 固体分散物中，药物可以微晶状态、胶体状态或分子状态分散。药物在载体材料中的分散状态与药物的相对含量以及载体材料的种类有关。不同药物与不同载体形成的无定形态的固体分散物，其溶出速率和速效程度有差别。固体分散物中药物分散状态不同，溶出速率也不同，一般溶出速率分子状态＞无定形＞微晶。

（2）载体材料对药物溶出的促进作用　①水溶性载体提高了药物的可湿润性，在固体分散物中，药物周围被水溶性载体材料包围，使难溶性药物的可湿润性增强，遇胃肠液后，载体材料溶解，药物很快被润湿，能够迅速溶解与吸收；②载体保证了药物的高度分散性，在固体分散物中，高度分散的药物被足够的载体材料分子包围，不易重新聚集，保证了药物的高度分散性，加快了药物的溶出与吸收。如强的松龙在 PEG－尿素混合载体中，以药物占 10% 时的分子状态分散为最佳，药物溶出量最大，药物含量小于或大于 10%，溶出量均显著减少；③载体材料对药物有抑晶性药物与载体在制备过程中（如 PVP 与药物在共蒸发过程中），由于氢键作用、络合作用或黏度增大，而对药物的晶核形成和生长有抑制作用。

2. 缓释原理　采用难溶性载体材料如 EC、脂质类制成的固体分散物，具有缓释作用。其原理是药物以分子或微晶状态分散在载体材料形成的网状骨架结构中，溶出时，药物必须首先扩散通过疏水性的网状骨架，故延缓了药物的释放速率。肠溶性载体材料也具有缓释作用，同时由于药物在载体材

料中的高度分散性，可大大提高生物利用度。

二、固体分散物的载体材料

固体分散物中药物的分散程度和溶出速率在很大程度上取决于所应用载体的特性。载体材料应符合以下条件：无毒、无致癌性、不与药物发生化学反应、不影响主药的化学稳定性、不影响药物的药效与含量测定、能使药物得到最佳分散状态、价廉易得。常用的载体材料分为水溶性、难溶性和肠溶性三大类。可根据要求选择适宜的载体，也可几种载体材料联合应用，以达到要求的释药速率。

（一）水溶性载体材料

常用水溶性高分子聚合物、表面活性剂、有机酸和糖类。

1. 聚乙二醇（PEG）类 聚乙二醇类是最常用的水溶性载体材料，PEG 类在水中溶解良好，也能溶于多种有机溶剂中。毒性小，熔点低，化学性质稳定，但温度超过 180℃可分解。可与多种药物配伍制备固体分散物，可使药物以分子状态分散，从而显著地增加药物的溶出速率。一般选用分子量在 1000～20000 的作为固体分散物载体，最常用的是 PEG4000 和 PEG6000，熔点为 55～60℃，适用于熔融法、溶剂法制备固体分散物。

2. 聚维酮（PVP）类 PVP 为无定形高分子聚合物，无毒，熔点 265℃，对热稳定，但 150℃变色。易溶于水和乙醇等极性有机溶剂，不溶于醚及烷烃类非极性有机溶剂，用溶剂法制备固体分散物时，由于氢键或络合作用，对多种药物有较强的抑制晶核形成和成长作用，使药物形成具有较高能量的非结晶性无定形物。但成品湿稳定性差，贮存过程易吸湿析出药物结晶。常用规格为 PVP_{k15}、PVP_{k30} 及 PVP_{k90}。适用于溶剂法、研磨法等制备固体分散物。

3. 表面活性剂类 作为载体材料的表面活性剂大多含有聚氧乙烯基。非离子型表面活性剂波洛沙姆是聚氧乙烯和聚氧丙烯的共聚物，其特点是在水中和有机溶剂中均有良好溶解性，载药量大，在溶剂蒸发过程中可阻止药物产生结晶，增加药物溶出的效果明显大于 PEG 类，是较理想的速效载体材料。熔点较低，可用熔融法和溶剂法制备固体分散物。常用的有波洛沙姆 188（poloxamer 188），毒性小，对黏膜刺激性小，可用于静脉注射。

4. 有机酸类 该类载体材料分子量较小，易溶于水而不溶于有机溶剂。常用作载体的有枸橼酸、酒石酸、富马酸、琥珀酸、胆酸及脱氧胆酸等，多与药物形成低共熔混合物。本类载体材料不适用于对酸敏感的药物。

5. 糖类与醇类 常见用作载体的糖类有右旋糖酐、半乳糖和蔗糖等，醇类有甘露醇、山梨醇、木糖醇等，尤以甘露醇为佳。它们的特点是水溶性强，毒性小，因分子中有多个羟基，可与药物以氢键形成固体分散物，适用于剂量小、熔点高的药物。

（二）难溶性载体材料

包括纤维素类、含季铵基团的聚丙烯酸树脂类以及脂质类材料。

1. 纤维素类 常用的如乙基纤维素，无毒，无药理活性，是一种理想的不溶性载体材料。其特点是溶于多种有机溶剂，含有羟基能与药物形成氢键，黏度较大，能较好地抑制药物结晶生长。载药量大，稳定性好，不易老化，广泛应用于缓释固体分散物。多采用溶剂法制备固体分散物。可加入水溶性材料如 HPC、HPMC、PEG、PVP 等调节释药速度，也可加入表面活性剂如月桂醇硫酸钠增加载体的润湿性，调节药物释放速度。

2. 聚丙烯酸树脂类 常用含季铵基的聚丙烯酸树脂（国外商品名为 Eudragit E、RL、RS 等几种），此类材料可溶于乙醇、丙酮等极性溶剂中，在胃液中可溶胀，在肠液中不溶，不能被吸收，故对人体

无害，也可广泛用作缓释固体分散物载体，多采用溶剂法制备固体分散物。

3. 脂质类 胆固醇、β－谷甾醇、棕榈酸甘油酯、胆固醇硬脂酸酯、巴西棕榈蜡及蓖麻油蜡等脂质材料，可用于制备缓释固体分散物，一般药物的溶出速度随脂质含量的增加而降低。这类固体分散物常采用熔融法制备。可加入适当的表面活性剂、糖类等水溶性材料，调节释药速度。

（三）肠溶性载体材料

1. 纤维素类 常见的肠溶性纤维素，如醋酸纤维素酞酸酯（CAP）、羟丙甲纤维素酞酸酯（HPMCP，商品规格分为两种，分别为HP50，HP55）、羧甲乙纤维素（CMEC）等，可与药物制成肠溶性固体分散物，适用于在胃中不稳定或要求在肠中释放的药物。

2. 聚丙烯酸树脂类 国产的Ⅱ号和Ⅲ号丙烯酸树脂（相当于国外商品名Eudragit L和Eudragit S型）等肠溶性材料，前者在pH6以上的介质中溶解，后者在pH7以上的介质中溶解，一般采用溶剂法制备肠溶性固体分散物。有时两种载体以一定比例配合使用，可制成缓释速率较理想的固体分散物。

三、常用的固体分散物制备方法

采用固体分散技术制备固体分散物，常用下述几种方法。应根据药物的性质和载体的结构、性质、熔点及溶解性能选择适宜的制备方法。

（一）熔融法

将药物与载体材料混匀，加热至熔融，在剧烈搅拌下将熔融物迅速冷却成固体，或将熔融物倾倒在冷却的不锈钢板上，使成薄层，钢板下可吹以冷空气或用冰骤冷，使之迅速冷却固化，形成低共熔固体分散物。将此混合物在适当温度下放置，使其变脆而易粉碎。放置温度视不同品种而定，如药物与PEG制得的固体分散物，只需室温放置，而灰黄霉素－枸橼酸固体分散物则需在37℃或更高温度下放置多日才能完全变脆。该方法的关键在于熔融物必须迅速冷却固化，以保证药物的高度过饱和状态，得到高度分散的固体分散物。本方法适用于对热稳定的药物，多采用熔点低，不溶于有机溶剂的载体材料如PEG、糖类及有机酸等。

熔融法还可直接制成滴丸，将熔融物滴入液状石蜡等冷凝液中，使之迅速冷却，凝固成丸。制得的滴丸药物释放加快，生物利用度提高。

（二）溶剂法

也称共沉淀法或共蒸发法。系将药物与载体共同溶解在有机溶剂中，蒸发除去溶剂后，药物与载体同时析出，干燥后即得共沉淀物固体分散物。常用的溶剂有三氯甲烷、乙醇、丙酮等。本法适用于对热不稳定或易挥发的药物。多采用既能溶于水，又能溶于有机溶剂、熔点高、对热不稳定的载体材料如PVP、半乳糖、甘露醇、胆酸类。本法由于使用了有机溶剂，故成本较高，且有时难以除净溶剂。残存的有机溶剂不仅对人体有害，而且可能引起药物重结晶。

（三）溶剂－熔融法

将药物先溶解于少量有机溶剂中，再将此将溶液直接加入已熔融的载体材料中混合均匀，蒸发除去溶剂，按熔融法冷却固化而得固体分散物。本法适用于液态药物（如鱼肝油、维生素A、D、E等），也可用于剂量小于50mg的小剂量药物。凡适用于熔融法的载体如PEG和泊洛沙姆－188均可采用本法。

（四）溶剂－喷雾（冷冻）干燥法

将药物和载体共溶于适当的溶剂中，再喷雾干燥或冷冻干燥，即得固体分散物。该法生产效率高，

并可连续生产。冷冻干燥法制得的固体分散物分散性优于喷雾干燥法，尤其适用于对热不稳定的药物。常用的载体材料为 PVP、PEG、β－环糊精、乳糖、甘露醇、纤维素类、聚丙烯酸树脂类。

（五）研磨法

将药物与较大比例的载体材料混合，强力持久地研磨一定时间，借助机械力降低药物的粒度，或使药物与载体之间以氢键结合，形成固体分散物。常用的载体材料有微晶纤维素、乳糖、PVP 类、PEG 类等。

四、固体分散物的验证

药物与载体材料是否形成了固体分散物，可根据设备条件选用下列几种方法进行鉴定，必要时可同时采用几种方法。

（一）热分析法

固体分散物中药物分散状态呈分子状态、亚稳定型及无定形、胶体状态、微晶或微粉状态。若以固体分散物为测试物，采用差示热分析法（DTA）或差示扫描量热法（DSC），主要测试是否有药物晶体的吸热峰，或测量其吸热峰面积的大小并与物理混合物比较，可考察药物在载体中的分散状态和分散程度。如布洛芬－PVP 共沉淀物的 DSC 图中，布洛芬原来的二个吸热峰已完全消失，表明共沉淀物不存在药物结晶，药物可能与 PVP 形成络合物。

（二）X－射线衍射法

每一种物质的结晶都有其特定的结构，其粉末 X 衍射图也都有其特征。鉴别固体分散物时，根据是否存在药物的特征衍射峰，可定性地鉴别固体分散物中药物的分散情况。如环孢菌素－Poloxamer188 固体分散物，X 射线衍射图谱中，物理混合物中可看到环孢菌素的特征峰，但在固体分散物中环孢菌素特征峰消失，表明药物以非晶态存在。

（三）红外光谱法

在固体分散物的红外光谱图中，由于药物与高分子载体间发生某种反应而使药物吸收峰发生位移或强度改变。如布洛芬－PVP 共沉淀物红外光谱表明，布洛芬及物理混合物均于 1720cm^{-1}波数有一强吸收峰，而在共沉淀物中吸收峰向高波数发生位移，强度也大幅度降低。原因可能是布洛芬与 PVP 在共沉淀物中以氢键的形式结合。

（四）溶解度及溶出速率法

药物制成固体分散物后，溶解度和溶出速率会改变，可据此判断是否形成固体分散物。

（五）核磁共振法

根据核磁共振图谱中的峰进行判断。

（聂淑芳）

第十二章 缓释与控释制剂

第一节 概 述

一、基本概念

片剂、注射剂等普通制剂，常常需一日给药数次，不仅使用不便，而且血药浓度波动很大，有“峰谷”现象（图 12－1）。血药浓度高时，可能产生副作用，甚至中毒；低时可在治疗有效浓度以下，以致不能呈现疗效。缓（控）释制剂可以比较持久地释放药物，减少给药次数，降低血药浓度峰谷现象，提供平稳持久的有效血药浓度，降低毒副作用，提高药物的安全性和有效性。这对于需长期用药的患者，如糖尿病和心血管疾病患者，临床意义尤为显著。

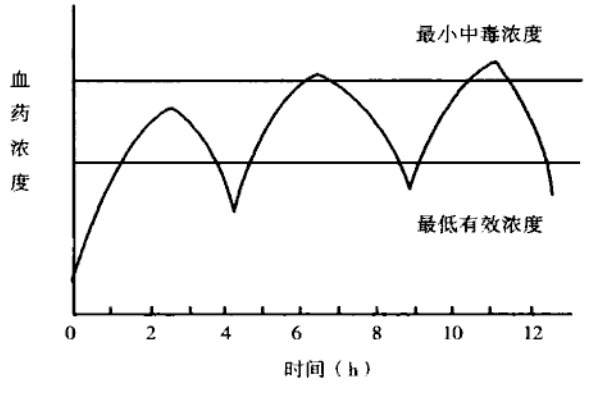


图 12－1 多次给药后产生的峰谷现象

缓释制剂系指用药后能在较长时间内持续释放药物以达到延长药效目的的制剂。一般应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，给药频率比普通制剂减少一半或给药频率比普通制剂有所减少，且能显著增加患者的顺应性。缓释制剂中药物的释放主要是一级速度过程。口服缓释制剂的持续时间根据其在胃肠道的滞留时间及药物的吸收特征，一般以小时计算，不超过 24 小时。对于注射型缓释制剂，药物释放可达数天至数月。

控释制剂系指药物能在设定的时间内自动地以设定速度释放的制剂。一般应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给药频率比普通制剂有所减少，血药浓度比缓释制剂更加平稳，且能显著增加患者顺应性。如图 12－2。

迟释制剂系指在给药后不立即释放药物的制剂，如避免药物在胃内灭活或对胃的刺激，而延迟到肠内释放或在结肠定位释放的制剂，也包括在某种条件下突然释放的脉冲制剂。由于迟释制剂在释药

原理、制备工艺、辅料选择、体外释放度和体内药动学研究方法等方面与缓（控）释制剂有许多相同性，本章未将迟释制剂单独列出。

广义地讲，控释制剂包括控制药物的释放速度、方向和时间，肠溶制剂、靶向制剂、透皮吸收制剂等都属于缓（控）释制剂的范围（本指南另有专门章节讨论）。缓（控）释制剂可用于多种剂型和给药途径，如口服制剂、注射剂、皮下植入剂、以及眼内、直肠内、子宫内缓（控）释制剂，本章主要介绍口服缓释和控释制剂。

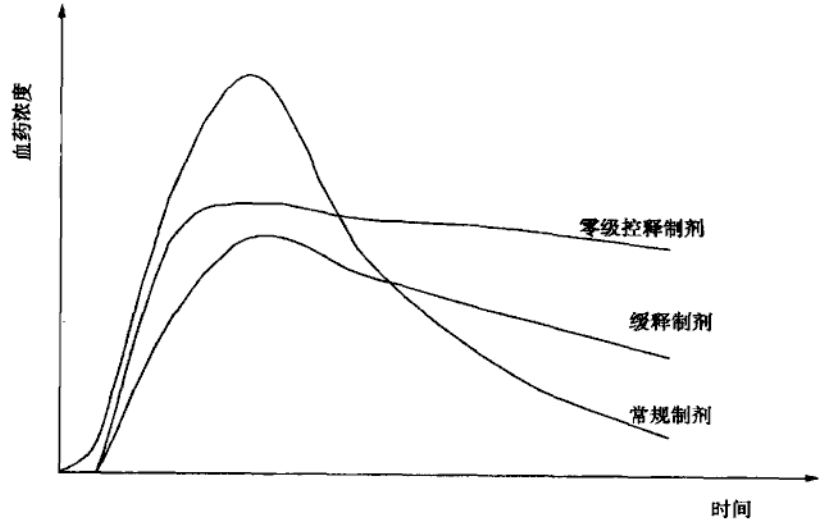


图 12－2　普通制剂、缓释制剂与控释制剂的血药浓度－时间曲线

近年来，缓（控）释制剂发展很快，随着缓（控）释技术和产业化水平不断提高，出现了很多新剂型和新品种。口服缓（控）释制剂与普通口服制剂相比其主要特点是：

（1）对于半衰期短的或需要频繁给药的药物，可以减少给药次数，方便使用，从而大大提高患者的顺应性，特别适用于需要长期服药的慢性病患者。

（2）血药浓度平稳，避免或减小峰谷现象，有利于降低药物的不良反应。

（3）减少用药的总剂量，因此可用最小剂量达到最大药效。

对于适合于制备缓（控）释制剂的药物，以往曾有许多限制。应当指出，由于制剂技术的进步，目前上述观念有些已经发生了变化，一些限制已被打破，如首过作用较强的药物，有不少被制成缓（控）释制剂，如普萘洛尔、美多洛尔和普罗帕酮等；一些半衰期很短或很长的药物和一些抗生素等，已有不少被制成缓（控）释制剂，其目的在于提高患者顺应性，降低药物的不良反应；一些成瘾性的药物被制成缓释制剂以适应特殊医疗的需要。因此，目前对于口服缓（控）释制剂的适用药物范围，并无明显界定。只要其每服剂量不超过具体剂型的适用范围，或是制成缓（控）释制剂后生物利用度没有显著下降或变得不稳定即可。当然对于不同类型的缓（控）释制剂，其适宜的药物范围也不同，在实际应用中需要加以考虑和区别。

在选择药物研制缓（控）释制剂时，还需考虑其不利的方面。临床应用缓（控）释制剂时，如果遇到某些特殊情况需要调整剂量或停止治疗时，往往无法立即调整。有些国家通过增加缓（控）释制剂的品种规格，改善这种缺点，如硝苯地平缓释片有 20mg、30mg、40mg、60mg 等规格。另外，缓（控）释制剂的设计基于健康人群的平均药物动力学数据，而在疾病状态，药物体内动力学参数发生变化时，不能灵活调节给药方案。除此以外，制备缓（控）释制剂的设备和工艺费用较常规制剂复

杂，产品成本较高。

二、缓（控）释制剂的处方设计

（一）影响口服缓（控）释制剂设计的因素

1. 药物的理化因素

（1）剂量大小　一般0.5～1.0g的单剂量是口服常规制剂的最大剂量，这也同样适用于缓（控）释制剂。随着制剂技术的发展，目前上市的片剂中有很多已超过此限度。但作为口服制剂，剂量大小不能无限增加。对于大剂量的药物，可采用一次服用多片的方法，以达到有效剂量。此外，对于治疗指数窄的药物还必须考虑服用剂量太大可能会产生安全问题。

（2）pK_a、解离度和水溶性　大多数在体内通过被动转运方式吸收的药物都是弱碱或弱酸，一般说来，非解离型的，脂溶性大的药物易通过脂质生物膜，胃肠道pH值和药物的pK_a直接影响药物在胃肠道中的解离程度。由于口服缓（控）释制剂一般需在胃肠道pH改变的环境中释放药物，因此了解pK_a和吸收环境之间的关系十分重要，必须研究pH对药物释放过程的影响。

对于溶解度很小的药物（<0.01mg/ml），其在胃肠道中的吸收速度受溶出速度限制，本身已具有内在的缓释作用。文献报道设计缓（控）释制剂对药物溶解度的要求下限为0.1mg/ml。

（3）分配系数　药物必须穿过各种生物膜吸收后，才有可能在体内产生治疗作用。胃肠道上皮细胞膜为脂质膜，药物的分配系数决定其能否有效地透过生物膜。分配系数高的药物脂溶性大，这类药物能集中于细胞的脂质膜中，通常能在体内滞留较长时间。分配系数小的药物透过膜较困难，通常生物利用度较差。保持适当的油水分配系数可以得到理想的生物膜透过量。

（4）稳定性　口服药物在胃肠道中要同时经受酸碱的水解和酶降解作用。对于固态药物，其降解速度减慢。因此，对于存在稳定性问题的药物，制剂采用固体状态较好，或者选择其他给药途径。

2. 生物因素

（1）生物半衰期：对于半衰期很短的药物，要维持足够的缓释作用，每剂量单位的药量必须很大，结果使药物剂型本身增大。一般，半衰期短于1小时的药物不宜制成缓（控）释制剂。半衰期长的药物（$t_{1/2}$>24h），本身药效已较持久，一般也不采用缓（控）释制剂。

（2）吸收：制备缓（控）释制剂的目的是控制制剂的释药速度，一般释药速度比吸收速度慢很多。大多数药物及其制剂在胃肠道的运行时间为8～12h，吸收半衰期近似于3～4h。如果药物释放过慢，则药物还未全部释放，制剂已离开吸收部位，造成制剂生物利用度降低。因此本身吸收速度常数很低的药物，不太适宜制备成缓（控）释制剂。

如果药物系通过主动转运吸收，或吸收局限于小肠的某一特定部位，则制成缓（控）释制剂不利于药物的吸收。如核黄素主要通过主动转运吸收，而且主要在小肠上端吸收，虽然核黄素在多种维生素缓释制剂中存在，但已有人证明其缓释制剂与普通制剂相比并不具备任何优越性。

（3）代谢：在吸收前有代谢作用的药物，制成缓（控）释制剂生物利用度一般都会降低。因为大多数肠壁酶系统的药物代谢作用具有饱和性，如少量药物持续缓慢地释放到这些部位，酶的作用将使较多量的药物转变成代谢物。如将这类药物设计成缓（控）释制剂会明显降低药物的生物利用度。如果药物能与特定的酶抑制剂共同制成缓（控）释制剂，如左旋多巴与多巴－脱羧酶抑制剂一起制成缓释制剂，可使药物吸收量增加，同时延长其治疗作用。

尽管如此，只要药物的首过代谢不是特别大，或可以预测，仍然可能设计为合理的缓（控）释制剂。

（二）缓（控）释制剂的设计

1. 药物的选择 缓（控）释制剂一般适用于半衰期较短的药物，如 $t_{1/2}=2\sim8h$，5－硝酸异山梨醇（$t_{1/2}=5h$）、茶碱（$t_{1/2}=3\sim8h$）、伪麻黄碱（$t_{1/2}=6.9h$）、吗啡（$t_{1/2}=2.28h$）等药物适宜制成缓（控）释制剂。半衰期小于1h或大于12h的药物，一般不宜或不需制成缓（控）释制剂。个别情况例外，如西地泮半衰期长达32h，《美国药典》仍收载其缓释制剂产品。硝酸甘油半衰期很短，也有每片剂量2.6mg的缓释片。

其他如剂量很大、药效很剧烈以及溶解吸收很差的药物、剂量需要精密调节的药物，一般不宜制成缓（控）释制剂。适用于制备缓（控）释制剂的药物有：抗心率失常药、抗心绞痛药、降压药、抗组织胺药、支气管扩张药、抗哮喘药、解热镇痛药、抗精神失常药、抗溃疡药、铁盐、氯化钾等。

2. 设计要求

（1）生物利用度：缓（控）释制剂应与相应的普通制剂生物等效，即相对生物利用度为普通制剂的80%～120%。若药物主要在胃和小肠吸收，宜设计成12h口服一次，若药物在大肠也有一定吸收，则可考虑24h口服一次。为了保证缓（控）释制剂的生物利用度，除了根据药物在胃肠道中的吸收速率，控制适宜的释药速度外，还应选用合适的材料以达到较好的生物利用度。

（2）峰浓度与谷浓度之比：缓（控）释制剂稳态时的峰浓度与谷浓度之比（也可用波动百分数表示）应小于或等于普通制剂。一般半衰期短、治疗指数窄的药物，可设计为每12h给药一次，而半衰期长或治疗指数宽的药物，可24h给药一次。若设计成零级释放剂型如渗透泵，其峰谷浓度比可显著小于普通制剂。

3. 缓（控）释制剂的剂量计算 缓（控）释制剂的剂量计算，一般可根据经验，参考该药物普通制剂的剂量换算。例如某药普通制剂每日服用3次，每次100mg，改为缓（控）释制剂，则可每日1次，每次300mg。也可采用药物动力学方法计算，但涉及因素很多，如人种等因素，计算结果仅供参考。

4. 缓（控）释制剂的辅料 辅料是调节药物释放速度的重要物质。缓（控）释制剂中需要加入适当辅料（赋形剂、附加剂），才能使药物的释放速度达到医疗要求，确保制剂中的药物以一定速度输送到病变部位，并在组织中或体液中维持一定浓度，获得预期疗效，减小药物的不良反应。

缓释制剂中能够起缓释作用的辅料多为高分子化合物，包括阻滞剂、骨架材料和增黏剂。阻滞剂指一大类疏水性强的脂肪、蜡类材料。常用动物脂肪、蜂蜡、巴西棕榈蜡、氢化植物油、硬脂醇、单硬脂酸甘油酯等，主要用作溶蚀性骨架材料，也可用作缓释包衣材料。可用以延缓水溶性药物的溶解－释放过程。肠溶性包衣材料亦为一类包衣阻滞剂，主要利用其溶解特性产生缓释作用。常用醋酸纤维素酞酸酯（CAP）和丙烯酸树脂Eudragit L、S型（相当于国产肠溶Ⅱ号、Ⅲ号丙烯酸树脂），此外，较新的肠溶包衣材料羟丙甲纤维素酞酸酯（HPMCP）和醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯（HPMCAS），性能优于CAP。

骨架材料包括不溶性骨架材料、溶蚀性骨架材料和亲水胶体骨架材料三大类。脂肪、蜡类可作用溶蚀性骨架材料。常用的不溶性骨架材料有乙基纤维素、聚甲基丙烯酸酯、无毒聚氯乙烯、聚乙烯、乙烯－醋酸乙烯共聚物、硅橡胶等。亲水胶体骨架材料有甲基纤维素（MC）、羧甲基纤维素钠（CMC－Na）、羟丙甲纤维素（HPMC）、聚维酮（PVP）、卡波普（Carbopol）、海藻酸钠盐或钙盐、脱乙酰壳多糖等。

增黏剂是一类水溶性高分子材料，溶于水后，其溶液黏度随浓度而增大，可以减慢药物的扩散速度，延缓吸收，主要用于延长液体药剂如滴眼剂等的药效。常用的有明胶、PVP、CMC－Na、PVA、

右旋糖酐等。

控释材料亦多为高分子材料，就材料而言，与缓释材料有许多相同之处。但它们与药物结合或混合的方式或制备工艺不同，可表现出不同的控制释药速度的特性。不同给药途径所要求的控释制剂的形式不同，所需控释材料的种类、特性也有所不同。

第二节　缓(控)释制剂的释药原理和方法

一、溶出原理

药物的释放速度受其溶出速度的限制，溶出速度慢的药物显示出缓释的性质。因此采取措施降低药物的溶出速度，可使药物缓慢释放，达到延长药效的目的。根据 Noyes－Whitney 方程式，药物的溶出速度受药物的溶解度，药物粒子的表面积等因素影响。利用溶出原理达到缓释作用的方法很多，包括制成溶解度小的盐或酯、控制粒子大小、以及将药物包藏于具有缓释作用的骨架材料中等。具体的方法有下列几种：

（一）制成溶解度小的盐或酯

青霉素制成普鲁卡因盐或二苄基乙二胺盐后，溶解度减小，疗效比青霉素钾（钠）盐显著延长；醇类药物经酯化后水溶性减小，药效延长，如睾丸素丙酸酯一般制成油溶液供肌内注射，药物由油相扩散至水相，然后水解为母体药物而产生治疗作用，药效约延长 2～3 倍。

（二）与高分子化合物生成难溶性盐

高分子化合物鞣酸，能够与生物碱类药物形成难溶性盐，其药效比母体药物延长。例如 *N*－甲基阿托品鞣酸盐、丙咪嗪鞣酸盐等；聚丙烯酸、磺酸或磷酸化多糖类化合物、多糖醛酸等高分子化合物，可与链霉素、新霉素等结合成盐，对淋巴系统具有亲和力，由于淋巴系统循环缓慢，故这些盐类在体内药效持续较长；碱性蛋白如鱼精蛋白可与胰岛素结合成溶解度小的鱼精蛋白胰岛素，维持药效时间延长，再加入锌盐生成鱼精蛋白锌胰岛素，药效可持续 18～24h 以上。

（三）控制粒子大小

药物的溶出速度与其表面积有关，难溶性药物的颗粒直径增加，吸收速度减慢。例如超慢性胰岛素中所含胰岛素锌晶粒大部分超过 10μm，其作用时间可达 30h。半慢性胰岛素锌晶粒不超过 2μm，作用时间则为 12～14h。

（四）将药物包藏于溶蚀性骨架中

以脂肪、蜡类等疏水性阻滞剂材料为主要基质制成的缓释片，称为溶蚀性骨架片。药物一般溶于或混悬于骨架材料中，其释放速度受基质溶蚀速度控制，与脂肪酸酯被水解的难易程度有关。例如三棕榈酸甘油酯最不易水解，因此棕榈酸甘油酯对磺胺释放速度的影响，依单、双、三酯的顺序而递降。

（五）将药物包藏于亲水性高分子材料中

以亲水性高分子材料为骨架制成的片剂，在体液中逐渐吸水膨胀，形成高黏度的凝胶屏障层，药物必须首先通过该屏障层，才能进一步逐渐扩散到表面而溶于体液中，由于高黏度凝胶的存在，药物释放速度降低。常用的亲水性高分子材料有甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、羟丙甲纤维素、聚维酮、卡波普、海藻酸钠等。

二、扩散原理

药物释放以扩散作用为主的有以下几种情况：

（一）水不溶性材料包衣的制剂

如乙基纤维素包衣的微囊或小丸，释放时药物先进入聚合物衣膜内，然后扩散进入周围介质。其释药速率符合 Fick's 第一扩散定律：

$$\frac{dM}{dt} = \frac{ADK\Delta C}{L} \tag{12-1}$$

式中，dM/dt 为释药速度，A 为释药面积，D 为扩散系数，K 为药物在膜与囊心之间的分配系数，L 为包衣层厚度，$\triangle C$ 为膜内外药物的浓度差。

若 A、L、D、K 与 C 保持恒定，则释放速度就是常数，即为零级释放过程。若其中一个或多个参数发生变化，则为非零级过程。

（二）包衣膜中含有部分水溶性聚合物

如乙基纤维素与甲基纤维素混合组成的膜材，就具有这种性质，其中 MC 属于水溶性聚合物，在体液中水溶性聚合物溶解形成膜孔。药物的溶出速度除受上述水不溶性膜包衣制剂各项参数影响外，还受膜孔直径、孔道的弯曲因素和孔隙率大小影响，一般说来，这类制剂释放接近零级过程。

（三）水不溶性骨架片

这类制剂中药物是通过骨架中许多弯弯曲曲的孔道进行扩散释放的，该过程符合 Higuchi 方程：

$$Q = [DS(P/\lambda)(2A - SP)t]^{1/2} \tag{12-2}$$

式中，Q 为单位面积在 t 时间的释放量，D 为扩散系数，P 为骨架中的孔隙率，S 为药物在释放介质中的溶解度，λ 为骨架中的弯曲因素，A 为单位体积骨架中的药物含量。

以上公式基于以下的假设：①药物释放时保持伪稳态（pseudo steady state）；②$A >> S$，即保持过量的溶质；③理想的漏槽状态（sink condition）；④药物颗粒比骨架小得多；⑤D 保持恒定，药物与骨架没有相互作用。

假设方程式右边各项除 t 外都保持恒定，则上式可简化为：

$$Q = k_H t^{1/2} \tag{12-3}$$

式中，k_H 为常数，即药物的释放量与时间的平方根（$t^{1/2}$）成正比。

利用扩散原理达到缓（控）释作用的方法包括增加黏度以减小扩散系数、包衣、制成微囊、不溶性骨架片、植入剂、药树脂、乳剂等。

1. 包衣 将药物小丸或片剂用阻滞剂材料包衣。可以一部分小丸包衣，另一部分不包衣或分别包不同厚度的衣层。包衣材料有肠溶材料和阻滞剂。

2. 制成微囊 使用微囊化技术制备缓（控）释制剂是较新的方法。囊膜为半透膜，在胃肠道中，水分可渗透进入囊内溶解药物，然后通过扩散作用使药物释放于囊外胃肠液中。囊膜的厚度、微孔的孔径和弯曲度等决定药物的释放速度。

3. 制成不溶性骨架片 骨架材料为不溶性塑料如无毒聚氯乙烯、聚乙烯、聚乙烯乙酸酯、聚甲基丙烯酸酯、硅橡胶等，水溶性药物较适于制备这种类型片剂，难溶性药物因释放太慢，一般不用该法。药物释放完后，骨架随粪便排出体外。

4. 增加黏度以减小扩散速度 增加溶液黏度以延长药物作用的方法主要用于注射剂、滴眼剂或其

他液体制剂。如明胶用于肝素、维生素 B_{12}、ACTH，PVP 用于胰岛素、肾上腺素、皮质激素等。1% 浓度的 CMC - Na 用于盐酸普鲁卡因注射液（3%）可使作用时间延长至约 24h。

5. 制成植入剂 植入剂为固体灭菌制剂，系将不溶性药物熔融后倒入模型中成形，或将药物密封于硅橡胶等高分子材料制成的小管中，通过外科手术埋植于皮下，药效可长达数月甚至数年。如孕激素的避孕植入剂。

6. 制成乳剂 可将水溶性药物制成水/油型乳剂。在体内，水相中的药物先向油相扩散，再由油相分配到体液，因此可发挥长效作用。

三、溶蚀与扩散、溶出相结合

严格地讲，释药系统不可能只取决于溶出或扩散，但在实际上，一种缓（控）释制剂在释药过程中，某种主要的释药机制往往大大超过其他过程，以致可以归属于溶出控制型和扩散控制型。生物溶蚀型给药系统的释药特性则很复杂，无法用单一的释药机制解释。不仅药物可以从骨架中释放出来，而且骨架本身也处于溶解过程。当骨架溶解时，药物扩散的路径长度改变，形成移动界面扩散系统。影响因素较多，其释药动力学很难控制。此类制剂的优点是材料能够生物溶蚀，最后不会形成空骨架。

制备生物溶蚀型缓释制剂的另一种方法是通过化学键将药物与聚合物直接结合。在体内，药物通过水解或酶解从聚合物中释放出来。该系统载药量高，释药速度较易控制。

结合溶蚀和扩散的第三种方法是采用膨胀型控释骨架。药物溶解在膨胀型的聚合物骨架中，首先水进入系统中，使骨架膨胀，药物溶解，药物从膨胀的骨架中扩散出来，骨架同时溶蚀，其释药速率很大程度上取决于聚合物的膨胀速率、药物溶解度和骨架中可溶部分的大小。

四、渗透泵原理

利用渗透泵原理制成的控释制剂，能均匀恒速地释放药物，其释药速率不受胃肠道可变因素如蠕动、pH、胃排空时间等的影响，比骨架型缓释制剂更优越。现以口服单室渗透泵片为例说明其原理和构造：片芯由水溶性药物、具高渗透压的渗透促进剂或其他辅料制成，外面用水不溶性的聚合物如醋酸纤维素、乙基纤维素或乙烯 - 醋酸乙烯共聚物等包衣，形成半渗透膜，即水可渗透进入膜内，而药物不能透过此膜。然后用激光或其他适宜方法在包衣膜一端壳顶开一个或一个以上细孔。当与水接触后，水即通过半透膜进入片芯，使药物溶解成饱和溶液，加之片芯内具高渗透压的辅料的溶解，渗透压可达 4053 ~ 5066kPa（体液渗透压为 760kPa）。由于膜内外渗透压的差别，药物由细孔持续流出，其流出量与渗透进入膜内的水量相等，直到片芯内的药物全部溶解为止。

片芯中药物未完全溶解时，释药速率按恒速进行。当片芯中药物浓度逐渐低于饱和溶液，释药速率也逐渐下降。控制水的渗入速率即可控制药物的释放速率，而水的渗入速率又取决于膜的渗透性能和片芯的渗透压。式 12 -4 表示水分子通过半透膜向片内渗透的速率

$$\frac{dV}{dt} = \frac{KA}{L}\Delta\pi \tag{12-4}$$

式中，dV/dt 为水渗透进入膜内的流速，K、A 和 L 分别为膜的渗透压、面积和厚度，$\Delta\pi$ 为渗透压差，若上式右边保持不变，则

$$\frac{dV}{dt} = K' \tag{12-5}$$

故药物以零级速率释放。

由于胃肠液中的离子不会进入半透膜，故渗透泵片的释药速率与 pH 无关，在胃中与肠中释药速

率相等。

半透膜的厚度、渗透性、片芯的处方以及释药小孔的直径，是制备渗透泵型片剂的成败关键。由于难溶性药物不适用于用上述单室渗透泵片来达到控释作用，片芯中可加入具有渗透驱动作用的水溶性聚合物（如聚氧乙烯），称为促渗透聚合物，利用聚合物溶解时吸水后体积膨胀，产生推动力，可使药物最大限度地释放出来。

此类系统的优点在于其可传递体积较大，药物释放在理论上与药物性质无关，缺点是价格较贵。

五、离子交换作用

由水不溶性交联聚合物组成的树脂，其聚合物重复单元上含有成盐基团，药物可结合于树脂上形成药树脂。在胃肠道中，带有电荷的离子与药树脂接触时，可通过离子交换作用将药物游离释放出来。

药物从树脂中扩散的速度受扩散面积、扩散路径长度和树脂的刚性（为树脂制备过程中交联剂用量的函数）的控制。如阿霉素羧甲基葡聚糖微球，在水中不释放，在体内到达靶组织后，可与体液中的阳离子进行交换，阿霉素逐渐释放，发挥栓塞与化疗双重作用。

第三节　缓（控）释制剂的处方和制备工艺

一、骨架型缓（控）释制剂

（一）骨架片的分类、特点与骨架材料

骨架片是药物与一种或多种骨架材料以及其他辅料，通过制片工艺而成型的片状固体制剂。在此类释药系统中，根据骨架材料的性质可分为不溶性骨架片、生物溶蚀性骨架片和亲水凝胶骨架片。

1. 不溶性骨架片　骨架材料有不溶于水或水溶性极小的高分子聚合物或无毒塑料等。如聚乙烯、聚氯乙烯、甲基丙烯酸－丙烯酸甲酯共聚物、乙基纤维素等。此类片剂在胃肠道中不崩解，胃肠液渗入骨架孔隙后，药物溶解并通过骨架中的极细通道缓慢向外扩散。药物释放后完整骨架随粪便排出。制备方法可以将缓释材料粉末与药物混匀后直接压片。如用乙基纤维素则可用乙醇溶解，然后按湿法制粒。此类片剂有时释放不完全，药物宜水溶性，大剂量药物也不宜制成此类骨架片。故这类骨架片现应用不多。

2. 生物溶蚀性骨架片　这类片剂由不溶解但在体内可溶蚀水解的蜡质、脂肪酸及其酯类物质制成，如巴西棕榈蜡、硬脂酸、硬脂醇、单硬脂酸甘油酯等。这类骨架片通过孔道扩散与溶蚀控制药物释放，可加入亲水性表面活性剂或水溶性材料调节释药速度。通常将巴西棕榈蜡与硬脂酸或硬脂醇合用。熔点过低或过软的材料不易制成物理性能优良的片剂。

此类骨架片的制备方法有三种：①溶剂蒸发技术，将药物与辅料的溶液或分散体系加入熔融的蜡质相中，然后将溶剂蒸发除去，干燥，混合制成团块，再制成颗粒；②熔融技术，将药物与辅料直接加入熔融的蜡质中，温度控制在略高于蜡质熔点（约90℃），将熔融的物料铺开冷凝、固化、粉碎，或者倒入一旋转的盘中使成薄片，再粉碎过筛形成颗粒；在未加附加剂的情况下，药物释放延长成为非线性，若加入PVP或聚乙烯月桂醇醚，则呈表观零级释放；③药物与十六醇在60℃混合，所得团块用玉米朊醇溶液制粒，此法制得的片剂释放性能稳定。

3. 亲水凝胶骨架片　此类骨架片主要骨架材料为羟丙甲纤维素（HPMC），其规格应在4000cPa·s以上。常用的HPMC为K4M（4 000cPa·s）和K15M（15 000cPa·s）。其他亲水凝胶骨架材料有甲基

纤维素、羟乙基纤维素、羧甲基纤维素钠、海藻酸钠、壳多糖和聚羧乙烯（carbopol）等。此类材料遇水或消化液骨架膨胀，形成凝胶屏障而具控制药物释放的作用。对于水溶性不同的药物，释放机制也不同，水溶性药物主要以药物通过凝胶层的扩散为主；难溶性药物则以凝胶层的逐步溶蚀为主。不管哪种释放机制，凝胶最后完全溶解，药物全部释放，故生物利用度较高。

（二）缓（控）释颗粒（微囊）压制片

缓释颗粒压制片在胃中崩解后类似于胶囊剂，并具有缓释胶囊的优点，同时也保留片剂的长处。以下列举三种制备这类制剂的方法。

方法一是将几种不同释放速度的颗粒混合压片，例如三种颗粒，一种是以明胶为黏合剂制备的颗粒，另一种是用醋酸乙烯为黏合剂制备的颗粒，第三种是用虫胶为黏合剂制备的颗粒。明胶制的颗粒崩解最快，其次为醋酸乙烯颗粒，虫胶颗粒崩解最慢。

方法二是微囊压制片，如将阿司匹林结晶以阻滞剂为囊材制成微囊，再压片。此法特别适合于处方中药物含量高的情况。

方法三是将药物制成小丸，然后压成片，最后包薄膜衣。

（三）胃内滞留片

胃内滞留片系指一类能滞留于胃液中，延长药物在消化道释放时间，改善药物吸收，提高药物生物利用度的片剂。它一般可在胃内滞留达5～6小时，并具有骨架释药的特性。此类片剂由药物、一种或多种亲水胶体及其他辅助材料制成，又称胃漂浮片，实际是是一种不崩解的亲水性骨架片。亲水性胶体材料多用HPMC，加入疏水性而且相对密度较小的酯类、脂肪醇类、脂肪酸类或蜡类，可提高滞留能力；加入乳糖、甘露糖等可以加快释药速率；加入聚丙烯酸Ⅱ、Ⅲ号树脂，可减缓释药；加入十二烷基硫酸钠等表面活性剂可增加制剂的亲水性。

例　硫酸庆大霉素缓释片（胃内滞留型）

处方	硫酸庆大霉素	8000万U
	羟丙基甲基纤维素（HPMC）	80g
	丙烯酸树脂Ⅱ号	80g
	十八醇	240g
	硬脂酸镁	8g
	制成	2000片

制法　取辅料HPMC、丙烯酸树脂及十八醇分别粉碎并过80目筛备用。再将硫酸庆大霉素原料药及上述3种辅料充分混合均匀，并置于搅拌机内过40～60目筛3次，加入适量75%乙醇，制成软材，用18目筛制粒，在40～45℃温度下鼓风干燥，18目筛整粒，加入硬脂酸镁，混匀，用10mm浅圆型冲模压片，每片含庆大霉素4万U。

实验证明，本品为胃内滞留型缓释片，在胃内滞留5～6小时，并以一定的速率缓慢释放活性成份，维持有效的药物浓度，药效作用持久。可用于治疗幽门螺杆菌感染的慢性胃炎及消化性溃疡。

（四）生物黏附片

生物黏附片由具有生物黏附性的聚合物与药物混合组成片芯，然后由此聚合物围成外周，再加覆盖层而成。此类片剂可应用于口腔、鼻腔、眼眶、阴道及胃肠道的特定区段，通过该处上皮黏膜细胞输送药物。剂型的特点是加强药物与黏膜接触的紧密性及持续性，因而有利于药物的吸收。而且容易控制药物吸收的速率及吸收量。生物黏附片既可安全有效地用于局部治疗，也可用于全身。口腔、鼻

腔等部位给药可使药物直接进入大循环而避免首过效应。

例　丁卡因口腔黏附片

采用卡波普934（CP 934）与低取代羟丙基纤维素（L－HPC）或羟丙甲基纤维素（HPMC E－15）以1:2的比例磨碎混合为生物黏附材料制备的丁卡因口腔黏附片（含药5毫克/片）在1～2min内起效，口腔内的黏附时间大于3h，夜间使用可达10h以上。主要用于黏膜麻醉，作用迅速，自口腔黏附开始，1～2min起效，且药效可维持数小时。

（五）骨架型小丸

采用骨架型材料与药物混合，或再加入一些其他成型辅料如乳糖等；或加入调节释药速率的辅料如PEG类、表面活性剂等，经适当方法制成小丸，即为骨架型小丸。骨架型小丸材料与骨架片所用材料相同，同样有三种不同类型的骨架型小丸。亲水胶体材料制成的小丸，常可通过包衣获得更好的缓（控）释效果。

骨架型小丸与包衣小丸相比制备简单，可采用挤压－滚圆法和热熔挤压法制备。

二、膜控型缓（控）释制剂

利用缓（控）释包衣技术制备的口服缓（控）释制剂种类很多。包衣膜依据选择的包衣材料不同有亲水薄膜衣、不溶性薄膜衣、微孔膜衣和肠溶衣等。对于这类释药系统，不同性质包衣材料的选择、包衣膜中各种添加组分的选择以及膜控制型制剂的制备方法等都会对释药系统的释药行为产生极大的影响。以下介绍的微孔膜包衣片、膜控释小片、肠溶膜控释片和膜控释小丸等。它们的共同特点是药物释放速率主要由包衣膜控制，称为膜控型缓（控）释制剂。

（一）微孔膜包衣片的衣膜材料和致孔剂

微孔膜控释剂型通常是用胃肠道中不溶解的聚合物如醋酸纤维素、乙基纤维素、乙烯－醋酸乙烯共聚物、聚丙烯酸树脂等作为衣膜材料，在其包衣液中加入少量水溶性物质（如PEG、PVP、PVA、十二烷基硫酸钠、糖和盐等）作为致孔剂，亦有加入一些水不溶性粉末如滑石粉、二氧化硅等，甚至将药物加在包衣膜内既作致孔剂又是速释部分，用这样的包衣液在普通方法制成的片剂上包衣即成微孔膜包衣片。水溶性药物的片芯应具有一定的硬度和较快的溶出速率，以使药物的释放速率完全由微孔包衣膜来控制。

（二）膜控释小片、肠溶膜控释片和膜控释小丸的特点

膜控释小片系将药物与辅料按常规方法制粒，压制成小片，其直径约为3mm，用缓释膜包衣后装入硬胶囊使用。每粒胶囊可装几片至20片不等，在同一胶囊内的小片可包上具不同缓释作用的包衣或不同厚度的包衣。此类制剂无论在体外还是体内均可获得恒定的释药速率，生产工艺也比控释小丸简便，质量也易于控制。例如茶碱膜控释小片，每20片装入一只硬胶囊内，狗口服后血药浓度平稳，显示出膜控释小片在体内既具缓释作用又具生物利用度高的特点。

肠溶控释片可将药物压制成片芯，外包肠溶衣，再包上含药的糖衣层而得。含药糖衣层在胃液中释药，起速效作用。当片剂进入肠道后，肠溶衣膜溶解，片芯中的药物释出，因而延长了释药时间。

例如一种普萘洛尔控释片即为此类型，将60%的药物加入HPMC压制成骨架型片芯，外包肠溶衣，其余40%的药物掺在外层糖衣中，包在肠溶衣外面。此片基本以零级速率在肠道缓慢释药，可维持药效12h以上。肠溶衣材料可用羟丙基纤维素酞酸酯，也可与不溶性膜材料如乙基纤维素混合包衣，制成在肠道中释药的微孔膜包衣片，在肠道中肠溶衣溶解，包衣膜上形成微孔，药物的释放则由乙基纤维素微孔膜控制。

膜控释小丸由丸芯与芯外包裹的控释薄膜衣两部分组成。丸芯含药物、稀释剂、黏合剂等辅料，所用辅料与片剂大致相同。包衣膜亦有亲水薄膜衣、不溶性薄膜衣、微孔膜衣和肠溶衣。

如酮洛芬小丸，丸芯由微晶纤维素与药物细粉，用1.5% CMC－Na溶液为黏合剂，用挤压滚圆法制成。包衣材料为等量的Eudragit RL和RS，溶剂为异丙醇:丙酮（60:40），加入相当于聚合物10%的增塑剂组成11%浓度的包衣液，将上述干燥丸芯置于流化床内包衣，得平均膜厚度50μm的控释小丸。

三、渗透泵型控释制剂

渗透泵片由药物、半透膜材料、渗透压活性物质和推动剂等组成。常用的半透膜材料有醋酸纤维素、乙基纤维素等。渗透压活性物质起调节室内渗透压的作用，当药物本身的渗透压较小时，加入这些渗透压活性物质用来产生较高的渗透压，作为释放的动力，其用量多少往往关系到零级释放时间的长短。常用氯化钠、乳糖、果糖、葡萄糖、甘露醇的不同混合物。推动剂亦称促渗透聚合物或助渗剂，主要用于多层或多室渗透泵控释制剂。这类物质，具有遇水膨胀或溶胀的特性，膨胀后体积可增加2～50倍，对药物的释放产生较大的推动力，将药物层的药物推出释药小孔。常用相对分子质量为3000到500万的聚羟甲基丙烯酸烷基酯、相对分子质量为1万到36万的PVP、相对分子质量为20万到500万的聚氧乙烯等。药室中除上述组成外，还可加入助悬剂、黏合剂、润滑剂、润湿剂等。

渗透泵片有单室和双室渗透泵片。单室渗透泵适合于大多数水溶性药物，可将药物与适宜的渗透压活性物质制成片芯后，用醋酸纤维素等不溶性聚合物材料包衣，形成半透性的刚性外膜，然后用激光或机械方式在膜上制成孔径适宜的释药小孔，即得单室渗透泵片。双室渗透泵片适于制备水溶性过大或难溶于水的药物的渗透泵片，片芯制备比较复杂。以双层渗透泵片为例，其片芯为双层结构，一层由药物与适当的辅料构成，简称为含药层，另一层主要由促渗透聚合物构成，简称为推动层或助动层，它是药物释放的主要动力。

第四节　缓（控）释制剂的体内外评价方法

一、体外释放度试验

体外释放度试验是在模拟体内消化道条件下（如温度、介质的pH值、搅拌速度等），对制剂进行药物释放度试验，最后制订出合理的体外药物释放度，以监测产品的生产过程并对产品进行质量控制。

1. 仪器装置　缓（控）释制剂的体外释放度试验可采用溶出度测定仪进行。贴剂可采用释放度测定方法（《中国药典》2010年版二部附录X D第三法）检查，应符合规定。

2. 温度　缓（控）释制剂模拟体温应控制在37℃ ±0.5℃，但贴剂应在32℃ ±0.5℃模拟表皮温度。

3. 释放介质　以脱气的新鲜纯化水为常用释放介质，或根据药物的溶解特征、处方要求、吸收部位，使用0.001～0.1mol/L的稀盐酸，或pH3～8的磷酸盐缓冲液，对难溶性药物不宜采用有机溶剂，可加入少量表面活性剂（如十二烷基硫酸钠等）。

释放介质的体积应符合漏槽条件。

4. 取样时间点的设计　除迟释制剂外，体外释放速率试验应能反映出受试制剂释药速率的变化特征，且能满足统计学处理的需要，释药全过程的时间不应低于给药的间隔时间，且累积释放百分率要求达到90%以上。除另有规定外，通常将释药全过程的数据作累积释放百分率－时间的释药曲线图，制订出合理的释放度检查方法和限度。

缓释制剂从释药曲线图中至少选出3个取样时间点，第一点为开始0.5～2小时的取样时间点，用于考察药物是否有突释，第二点为中间的取样时间点，用于确定释药特性，最后的取样时间点，用于考察释药是否基本完全。此3点可用于表征体外缓释制剂药物释放度。

控释制剂除以上3点外，还应增加2个取样的时间点。此5点可用于表征体外控释制剂药物释放度。释放百分率的范围应小于缓释制剂。如果需要，可以再增加取样时间点。

多于一个活性成分的产品，要求对每一个活性成分均按以上要求进行释放度测定。

5. 工艺的重现性与均一性试验 应考察3批以上、每批6片（粒）产品批与批之间体外药物释放度的重现性，并考察同批产品6片（粒）体外药物释放度的均一性。

6. 药物释放曲线的拟合 对于各种药物释放曲线，可以用有关方程进行拟合，求出符合该曲线的方程。有时可对某一段时间内的曲线进行拟合，或分段拟合，求出相应的方程。对于缓释制剂，常用一级释药方程和Higuchi方程进行拟合：

$\ln(1-M_t/M_\infty) = -Kt$（一级方程）

$M_t/M_\infty = Kt^{1/2}$（Higuchi方程）

对于控释制剂，常用的模型有零级释药方程：$M_t/M_\infty = Kt$

式中M_t为t时间释药量，M_∞为t_∞时的释药量，M_t/M_∞为t时间的累积释放百分率。拟合时以相关系数（r）最大而均方差（MSE）最小的拟合结果最好。

对于试验的新产品，还应观察释放的均一性，并对多批产品的释放参数进行方差分析。

二、体内生物利用度和生物等效性研究

缓释与控释制剂的生物利用度和生物等效性研究方法见本书“药物动力学”有关内容。

三、体内外相关性

体内外相关性，指的是由制剂产生的生物学性质或由生物学性质衍生的参数（如t_{max}、C_{max}或AUC），与同一制剂的物理化学性质（如体外释放行为）之间，建立了合理的定量关系。

缓（控）释制剂要求进行体内外相关性试验，它应反映整个体外释放曲线与血药浓度-时间曲线之间的关系。只有当体内外具有相关性，才能通过体外释放曲线预测体内情况，即用体外溶出或释放试验结果作为制剂产品体内生物利用度特性的指示。同时，也可用于筛选处方，保证制剂产品体内外性能的一致性。

体内外相关性可归纳为三种情况：①体外释放曲线与体内吸收曲线上对应的各个时间点分别相关，这种相关简称点对点相关。这是最高水平的相关关系。表明两条曲线可以重合。②应用统计矩分析原理建立体外释放的平均时间与体内平均滞留时间之间的相关，由于能产生相似的平均滞留时间可有很多不同的体内曲线，因此体内平均滞留时间不能代表体内完整的血药浓度-时间曲线。③单点相关关系，即一个释放时间点（如$t_{50\%}$、$t_{90\%}$等）与一个药物动力学参数（如AUC、C_{max}或t_{max}）之间的单点相关，它只说明部分相关。

2010年版《中国药典》采用的缓（控）释制剂的体内外相关性判断方法，系指体内吸收相的吸收曲线与体外释放曲线之间对应的各个时间点回归，得到直线回归方程的相关系数符合要求，即可认为具有体内外相关性。

（聂淑芳）

第十三章 经皮给药制剂

第一节 概 述

一、经皮给药制剂的概念与特点

将药物应用于皮肤上，穿过角质层，进入真皮和皮下脂肪以达到局部治疗作用，或由毛细血管和淋巴管吸收进入体循环，产生全身治疗作用的过程成为经皮给药。广义的经皮给药制剂包括软膏剂、硬膏剂、贴剂，还可以是涂剂和气雾剂等。狭义的经皮给药制剂一般是指贴剂，通常起全身治疗作用，也称经皮给药系统（transdermal drug delivery system，简称 TDDS）。TDDS 发展很快，我国现有东莨菪碱、硝酸甘油、可乐定、雌二醇、芬太尼、尼古丁等经皮给药制剂。与常用普通口服制剂相比，其具有以下优点：

（1）可避免肝脏的首过效应和胃肠道对药物的降解，减少了胃肠道给药的个体差异；

（2）可以延长药物的作用时间，减少给药次数；

（3）可以维持恒定的血药浓度，避免口服给药引起的峰谷现象，降低了不良反应；

（4）使用方便，可随时中断给药，适用于婴儿、老人和不宜口服的病人。

TDDS 虽然有上述优点，但也存在以下几方面不足：

（1）由于皮肤的屏障作用，仅限于剂量小药理作用强的药物；

（2）大面积给药，可能对皮肤产生刺激性和过敏性；

（3）存在皮肤的代谢与储库作用。

二、TDDS 的基本组成

TDDS 的基本组成可分为 5 层（图 12－1）：背衬层、药物贮库层、控释膜、黏附层和保护膜。

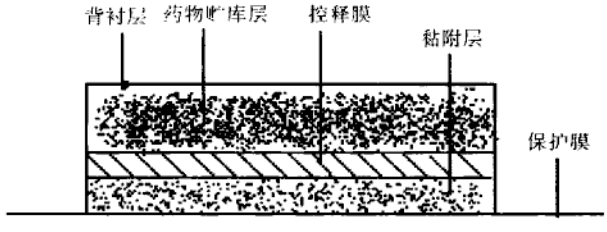


图 13－1 TDDS 的基本组成示意图

1. 背衬层 一般是一层柔软的复合铝箔膜，厚度约为 9μm，可防止药物流失和潮解。

2. 药物贮库层 药物贮库既能提供释放的药物，又能供给释药的能量。其组成有药物、高分子基质材料、透皮促进剂等。

3. 控释膜 该膜多为由 EVA 和致孔剂组成的微孔膜。

4. 黏附层 是由无刺激性和过敏性的黏合剂组成，如天然树胶、树脂和合成树脂等。

5. 保护层 为附加的塑料薄膜，用时撕去。

三、TDDS 的类型

TDDS 基本可分为膜控释型和骨架型两类。膜控释型经皮给药制剂是指药物被控释膜或其他控释材料包裹成储库，由控释膜或控释材料的性质控制药物的释放速率。骨架型经皮给药制剂是药物溶解或均匀分散在聚合物骨架中，由骨架的组成成分控制药物的释放。

目前在生产及临床普遍应用的有：充填封闭型、复合膜型、黏胶分散型、微储库型、聚合物骨架型。

（一）充填封闭型 TDDS

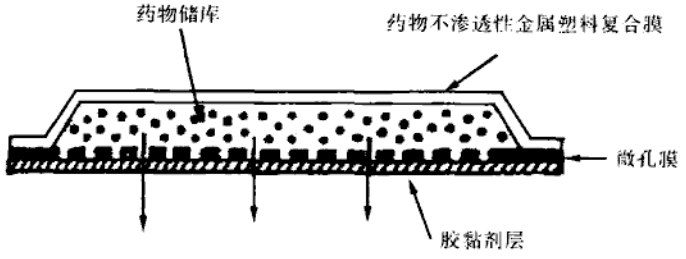


图 13－2 充填封闭型 TDDS 示意图

充填封闭型 TDDS（图 13－2）的背衬层常以铝塑材料或塑料薄膜如聚苯乙烯、聚乙烯、聚酯等制备，要求封闭性强，对药物、辅料、水分和空气均无渗透性、易于与控释膜复合；药物储库是以液体或软膏和凝胶等半固体充填被封闭于背衬膜与控释膜之间；控释膜是以乙烯－醋酸乙烯共聚物（EVA）制得的均质膜；黏胶层常用的压敏胶是硅橡胶类和丙烯酸酯类。

充填封闭型 TDDS 的释药速率与以下因素有关①药物储库中的材料；②控释膜的结构、膜孔大小、组成、药物在其中的渗透系数、膜的厚度，如改变 EVA 膜中 VA 的含量，膜的渗透性随之发生变化，从而影响药物的释放；③黏胶层的组成和厚度。

硝酸甘油经皮给药制剂 Nitro、雌二醇经皮给药制剂 Estraderm、芬太尼经皮给药制剂 Durogesic 等均为膜控释型 TDDS。

（二）复合膜型 TDDS

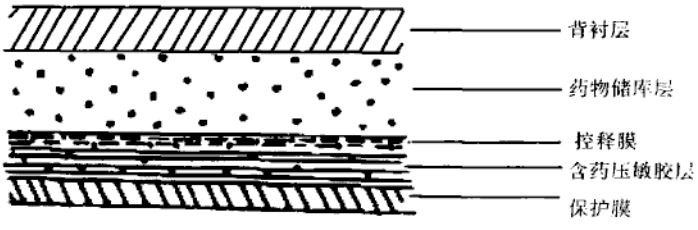


图 13－3 复合膜型 TDDS 示意图

复合膜型 TDDS（图 13－3）的背衬层常为铝塑膜；药物储库层是将药物分散在聚异丁烯等压敏胶中，加入液状石蜡作为增黏剂；控释膜常为聚丙烯微孔膜，膜的厚度、微孔大小、孔率等及充填微孔的介质都可以控制药物的释放速率；黏胶层是用聚异丁烯压敏胶，加入药物作负荷剂量，使药物能较快达到治疗的血药浓度。

东莨菪碱经皮给药制剂 Transderm－V 和可乐定经皮给药制剂（Catapres TDDS）都是这种类型。

（三）黏胶分散型 TDDS

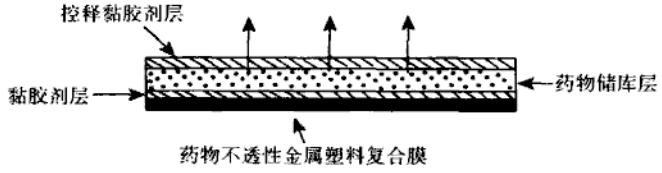


图 13－4　粘胶分散型 TDDS 示意图

黏胶分散型 TDDS（图 13－4）是膜控释型 TDDS 的一个变型。是将药物直接分散于压敏胶中，再涂于背衬层上作为药物储库。为了增强压敏胶与背衬层间的黏结程度，通常先用空白压敏胶涂于背衬层上，然后覆以含药胶，在含药胶层上再覆以具有控释能力的黏胶层。

为了保证恒定的释药速率，可以将黏胶分散型系统的药物储库，按照适宜浓度梯度，制备成多层含不同药量及致孔剂的压敏胶层。

硝酸甘油经皮给药制剂 Deponit 属此种类型。

（四）聚合物骨架型 TDDS

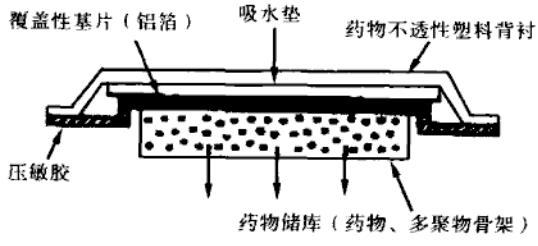


图 13－5　聚合物骨架型 TDDS 示意图

聚合物骨架型 TDDS（图 13－5）系将药物均匀分散或溶解在疏水或亲水的聚合物骨架中，然后将这种含药聚合物模塑成具有一定面积和厚度的药膜，即药物储库；再把药膜贴在背衬层上，外周涂上压敏胶，加保护膜即制成。该制剂属周边压敏胶型，另外该制剂中还有一吸水垫，目的是为了吸收和排出过量的汗液，使 TDDS 保持良好的黏附性。常用亲水性聚合物材料作骨架，如天然的多糖与合成的聚乙烯醇、聚乙烯吡咯烷酮、聚丙烯酸酯和聚丙烯酰胺等，骨架中还含有一些润湿剂如水、丙二醇和聚乙二醇等，亲水性聚合物骨架能与皮肤紧密贴合，通过润湿皮肤促进吸收。

聚合物骨架型经皮给药制剂的释药速率受聚合物骨架组成与药物浓度影响。硝酸甘油经皮给药制剂 Nitro－Dur 即是该类 TDDS。

（五）微储库型 TDDS

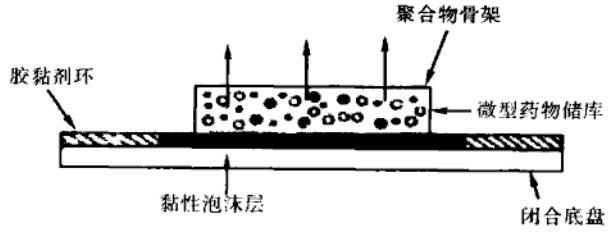


图 13－6　微储库型 TDDS 示意图

微储库型 TDDS（图 13－6）兼有膜控释型和骨架型的特点。该制剂中的药物分散于水溶性聚合物中，将此混悬液均匀分散在疏水性聚合物中，形成微小的球状储库；再把这种含微型药库的骨架制成具有一定面积和厚度的药膜，把药膜贴在背衬层上，外周涂上压敏胶，加保护膜即得。

微储库型经皮给药制剂的释药速率受药物在亲水和疏水两相中的分配过程和药物在聚合物骨架中的扩散过程所控制。硝酸甘油经皮给药制剂 Nitrodisc 属于此类型 TDDS。

第二节　药物的经皮吸收

一、皮肤的结构

皮肤由表皮、真皮和皮下脂肪组织及皮肤附属器构成。

（一）表皮

表皮分五层，厚约 60～150μm，系由角质层、透明层、颗粒层、棘层、基底层细胞组成。其中角质层厚约 15～20μm，由无生命活性的多层扁平角质细胞组成，具有类脂膜特性，是限制化学物质内外移动的主要屏障。表皮内无血管，故药物进入表皮不会产生吸收作用。

（二）真皮和皮下脂肪组织

真皮系由纤维蛋白形成的疏松结缔组织，含水量约 30%。真皮内含有丰富的毛细血管、毛细淋巴管；皮下脂肪组织具有皮肤血液循环系统。药物进入真皮及皮下脂肪组织后易为血管和淋巴管所吸收，产生全身作用。

（三）皮肤附属器

皮肤附属器包括汗腺、毛囊和皮脂腺。它们从皮肤表面一直到达真皮层底部，其总表面积占皮肤总表面积的 1% 左右。大分子药物以及离子型药物可能从这些途径转运。

二、药物的经皮吸收过程与途径

（一）药物的经皮吸收过程

药物的经皮吸收过程主要包括释放、穿透及吸收入血液循环三个阶段。释放指药物从基质中释放出来而扩散到皮肤上；穿透指药物透入表皮内起局部作用；吸收指药物透过表皮后，到达真皮和皮下脂肪，通过血管或淋巴管进入体循环而产生全身作用。

（二）药物经皮吸收的途径

药物经皮吸收的途径有 2 条：一是表皮途径，药物透过完整表皮进入真皮和皮下脂肪组织，被毛细血管和淋巴管吸收进入体循环，这是药物经皮吸收的主要途径；二是皮肤附属器途径，药物通过皮肤附属器吸收要比表皮途径快，但由于其表面积小，因此它不是药物经皮吸收的主要途径。

三、影响药物经皮吸收过程的因素

（一）药物的性质

1. 药物的溶解性与油/水分配系数（*K*）　一般药物穿透皮肤的能力为：油溶性药物 > 水溶性药物，而既能油溶又能水溶者最大，即 *K* 值适中者有较高的穿透性，使药物既能进入角质层，又不致保

留在角质层而可继续进入亲水性的其他表皮层，形成动态转移，有利于吸收。如果药物在油、水中都难溶则很难透皮吸收，油溶性很大的药物可能聚集在角质层而难被吸收。

2. 药物的分子量 药物吸收速率与分子量成反比，一般分子量3000以上者不能透入，故经皮给药宜选用分子量小、药理作用强的小剂量药物。

3. 药物的熔点 与通过一般生物膜相似，低熔点的药物容易渗透通过皮肤。

4. 药物在基质中的状态影响其吸收量 溶液态药物 > 混悬态药物，微粉 > 细粒，一般完全溶解呈饱和状态的药液，透皮过程易于进行。

（二）基质的性质

基质对药物的释放性能影响很大，药物从基质中越容易释放，则越有利于药物的经皮渗透。对于同一剂型的不同处方组成，药物的透皮速率可能有很大的不同。

1. 基质的特性与亲和力 不同基质中药物的吸收速度为：乳剂型 > 动物油脂 > 羊毛脂 > 植物油 > 烃类。水溶性基质需视其与药物的亲和力而定，亲和力越大，越难释放，因而吸收也差。

2. 基质的pH 能使药物分子型增多的pH，有利于药物的经皮吸收。当基质的pH < 酸性药物的pK_a，或基质的pH > 碱性药物的pK_a时，则药物的分子形式明显增加，因而药物易于穿透和吸收。

（三）经皮促进剂的影响

经皮促进剂是指那些能加速药物渗透穿过皮肤的物质。理想的经皮促进剂理化性质应稳定、无药理活性，对皮肤应无刺激和过敏性。

1. 二甲基亚砜及其同系物 二甲基亚砜（DMSO，用量40%以上）是应用较早的一种经皮促进剂，其溶解范围广，能溶解许多水溶性、油溶性药物及一些难溶于水、甘油、乙醇等的药物。其促渗机理是由于具有强吸湿性，可大大提高角质层的水合作用。二甲基亚砜能促进甾体激素、灰黄霉素、水杨酸和一些镇痛药的透皮吸收。高浓度的二甲基亚砜能产生较强的透皮促进作用，但可引起较严重的皮肤刺激性。

为克服二甲基亚砜的缺点，甲基亚砜的烷基同系物被试用，如癸基甲基亚砜（DCMS）具有较好的性能。DCMS在低浓度时即有促渗活性，且对极性药物的透皮促进效果大于非极性药物。

2. 氮酮类化合物 月桂氮䓬酮（Azone）的透皮促进作用很强，促渗机理可能是使角质层中类脂产生不规则排列，从而促进药物透皮吸收。Azone起效较慢，药物透过皮肤的时滞从2h到10h不等，但一旦发生作用，则能持续数日。与其他经皮促进剂合用效果更佳，如与丙二醇、油酸等都可以配伍使用。

3. 醇类化合物 醇类化合物包括各种短链醇、脂肪醇及多元醇等。结构中含有2～5个碳原子的短链醇如乙醇、丁醇等能溶胀和提取角质层中的类脂，增加药物的溶解度，从而提高极性和非极性药物的渗透性。

丙二醇、甘油及聚乙二醇等多元醇单独应用时，促渗效果不佳。往往与其他经皮促进剂合用，在起到增加药物及经皮促进剂溶解度的同时发挥协同作用。

4. 表面活性剂 表面活性剂（用量1%～2%）可增溶药物，增加皮肤的润湿性，可改变皮肤的屏障性质，故也可增加皮肤的渗透性，通常阳离子型表面活性剂的作用大于阴离子表面活性剂。

5. 其他经皮促进剂 从天然产物中筛选有效的促进剂是当前透皮研究的热点，萜类化合物多为天然物质，其毒性一般小于合成的促渗剂，作用于皮肤后可不同程度的改变其理化性质，破坏其正常结构，从而达到促渗的目的。研究发现，柠烯、含10%薄荷脑的丙二醇、含10%樟脑的丙二醇都对西替利嗪体外透皮产生很好的促进作用，由于薄荷脑、樟脑都是固体，且在水中的溶解度很小，丙二醇同

时还起到溶剂的作用。

此外，尚有尿素、挥发油和氨基酸等。

（四）皮肤因素的影响

皮肤的渗透性是影响药物透皮吸收的重要因素。存在着个体差异、年龄、性别、用药部位和皮肤的状态等方面的不同。特别是对于有损伤的皮肤，由于其角质层被破坏，皮肤对药物的渗透性大大加强，会引起过敏与中毒等副作用。

四、促进药物经皮吸收的新方法

促进药物经皮吸收的方法有药剂学方法、化学方法与物理学方法，研究得最多的药剂学方法是使用经皮吸收促进剂。对药物进行化学结构改造，合成具有较大透皮速率的前体药物是可行的化学方法。近来离子导入、超声波和电致孔等物理学方法亦用来促进水溶性大分子药物的经皮吸收。

（一）前体药物

由于亲脂性高的药物易于透过皮肤角质层，因而应用前体药物（prodrug）的方法改善药物的极性，提高其渗透率。目前研究主要集中在药物的溶解性与渗透量的关系方面。通过对药物的结构进行化学修饰制备前药，往往可以改变其某些理化性质。如引入极性基团可以提高药物在水中的溶解度，酯化后可以减少极性基团间的相互作用而提高脂溶性。由于皮肤内存在许多非特异性酶，这些酶可以对进入皮肤的前药进行代谢。因此可以通过前药设计，改变原药的某些理化性质，使之顺利地通过角质层，同时依赖皮肤内的酶降解，恢复其具有生理活性的原药结构，而经毛细血管吸收进入体循环。

（二）离子导入

离子导入（iontophoresis）是在电场作用下，离子型药物通过皮肤的过程。离子导入系统有三个基本组成部分，它们是电源、药物贮库系统和回流贮库系统。当二个电极与皮肤接触，电源的电子流到达药物贮库系统转变成离子流，离子流通过皮肤，在皮肤下面转向回流系统，回到皮肤进入回流系统，再转变成电子流。影响药物经皮离子导入转运的因素是多样的，主要有电流、应用时间、药物性质、剂型因素、生理因素和渗透促进剂等的影响。一般来说，电流强度越大，药物透过量越多（皮肤的最大可耐受的电流密度不超过 0.5 mA/cm^2）；电流应用时间越长，离子导入效果越好；药物分子质量越小、浓度越高、表面电荷越多，离子导入量越大。

第三节　TDDS 的常用材料

经皮给药制剂中除了主药、透皮吸收促进剂和溶剂外，还需要控制药物释放速率的高分子材料（控释膜或骨架材料）及压敏胶、背衬材料和保护膜材料。经皮给药制剂的药物选定后，高分子材料的选择是经皮给药制剂设计的主要工作。经皮给药制剂需要不同性能的高分子材料来满足不同性能的药物与各种设计要求。

一、控释膜材料

经皮给药制剂的控释膜分为均质膜与微孔膜。用作均质膜的高分子材料有乙烯－醋酸乙烯共聚物。本品无毒、无刺激性、柔软性好，与人体组织有良好的相溶性，性质稳定，但耐油性较差。

乙烯－醋酸乙烯共聚物是乙烯和醋酸乙烯两种单体经共聚而得，通常为透明至半透明、略带弹性

的颗粒，其性能与分子量和共聚物中醋酸乙烯的含量有关，常用溶剂有三氯甲烷和二氯甲烷等。在相同分子量时，共聚物中醋酸乙烯含量增大，其溶解性、柔软性、弹性和透明性提高。

控释膜中的微孔膜常通过聚丙烯拉伸而得，也有用醋酸纤维膜的。另外，可用核孔膜，它是生物薄膜经高能荷电粒子照射，得到的形状规则、大小分布均匀的微孔膜，微孔大小精确可调，但成本较高，也可用α粒子照射塑料膜后经特殊化学蚀刻而成。

二、骨架材料

骨架型经皮给药制剂都是用高分子材料作骨架负载药物，这些高分子材料应具有以下特性：

（1）形成骨架的高分子材料不应与药物作用。

（2）骨架对药物的扩散阻力不能太大，以使药物有适当的释放速率。

（3）骨架稳定，能稳定地吸收药物。

（4）对皮肤无刺激性，最好能黏附于皮肤上。

（5）高温高湿条件下，保持结构与形态的完整。

（一）聚合物骨架材料

大量的天然与合成的高分子材料都可作聚合物骨架材料，如亲水性聚乙烯醇（详见第七章）和疏水性聚硅氧烷。

（二）微孔材料

几乎所有的合成高分子材料均可作微孔骨架材料，应用较多的是醋酸纤维素。

醋酸纤维素是醋酸酐与纤维素发生反应生成的乙酰化纤维素，根据乙酰化程度，有一、二和三醋酸纤维素。经皮给药制剂中用三醋酸纤维素作微孔骨架或微孔膜材料。本品为白色颗粒或细条，不溶于水、乙醇，能溶于丙酮、二氧六环和三氯甲烷等有机溶剂。对皮肤无刺激性和无过敏性，在生物环境的pH范围内稳定，可与各种药物配伍。三醋酸纤维素微孔骨架可吸留各种液体，适应性广，由于孔隙率高，能允许液体在短时间内迅速扩散进入或离开骨架系统，药物释放速率主要与骨架的溶剂有关。

三、压敏胶

压敏胶在经皮给药制剂中的作用是使制剂与皮肤紧密贴合，有时又作为药物的贮库或载体材料，可调节药物释放速度。它们应该具有以下特性：

（1）良好的生物相容性。

（2）对皮肤无刺激性，不引起过敏反应。

（3）具有足够强的黏附力和内聚强度。

（4）化学性质稳定，对温度与湿度稳定。

（5）有能粘接不同类型皮肤的适应性。

（6）能容纳一定量的药物和吸收促进剂而不影响其化学稳定性与黏附力。

（7）在具限速膜的经皮给药制剂中，应不影响药物的释放速率。

（8）在胶黏剂骨架型经皮给药制剂中，应能控制药物的释放速度。

压敏胶有四个黏合性能，即初始力T、黏合力A、内聚力C和黏基力K，它们之间必须满足：$T<A<C<K$。T是指涂有压敏胶的制品和被粘物以很轻的压力接触后立即快速分离所表现出来的抗分离能力；A是指用适当的压力和时间进行黏贴后，压敏胶制品和被粘表面之间所表现出来的抵抗界面分离

的能力；C 是指黏胶剂层本身的内聚力；K 是指黏胶剂与背衬材料之间的黏合力。经皮给药制剂所用的压敏胶在加入药物和一些附加剂后，其黏合性能亦应符合上面要求。

经皮给药制剂常用的压敏胶有聚异丁烯、聚丙烯酸酯和聚硅氧烷三类。这三类压敏胶与药物配合性能亦不一样，如聚丙烯酸酯类压敏胶能容纳其重量50%的硝酸甘油，聚异丁烯类压敏胶能负载可产生治疗作用剂量的硝酸甘油，而聚硅氧烷类压敏胶能负载硝酸甘油的量小。

四、其他材料

（一）背衬材料

系用于支持药库或压敏胶等的薄膜，应对药物、胶液、溶剂、湿气和光线等有较好的阻隔性能，同时应柔软舒适，并有一定强度。常用由铝箔、聚乙烯或聚丙烯等材料复合而成的多层复合铝箔，厚度约20～50μm。背衬膜最好有一定的透气性，可在背衬膜上打微孔。

（二）保护膜材料

系指用于TDDS黏胶层的保护，常用的有聚乙烯、聚苯乙烯、聚丙烯、聚碳酸酯、聚四氟乙烯等塑料薄膜。有时也使用表面经石蜡或甲基硅油处理过的光滑厚纸。

（三）药库材料

可以使用的贮库的材料很多，可以用单一材料，也可用多种材料配制的软膏、凝胶或溶液，如卡波姆、HPMC、PVA等，各种压敏胶和骨架材料也同时可以是药库材料。

第四节　TDDS的制备方法、实例和质量评价

一、TDDS的制备方法

经皮给药制剂根据其类型与组成有不同的制备方法，主要有三种：涂膜复合工艺、充填热合工艺、骨架黏合工艺。

（一）涂膜复合工艺

是将药物分散在高分子材料如压敏胶溶液中，涂布于背衬膜上，加热烘干使溶解高分子材料的有机溶剂蒸发，可以进行第二层或多层膜的涂布，最后覆盖上保护膜，亦可以制成含药物的高分子材料膜，再与各层膜叠合或黏合。

（二）充填热合工艺

是在定型机械中，于背衬膜与控释膜之间定量充填药物储库材料，热合封闭，覆盖上涂有黏胶层的保护膜。

（三）骨架黏合工艺

是在骨架材料溶液中加入药物，浇铸冷却成型，切割成小圆片，黏贴于背衬上，加保护膜而成。

二、TDDS实例

（一）硝酸甘油经皮给药制剂

硝酸甘油是一种有效的心绞痛治疗与预防剂，口服给药首过效应达60%；常用片剂舌下黏膜给

药，但由于半衰期小，作用时间短，需频繁给药；当血药浓度高时，会出现头痛、头胀等副作用。所以研究和开发硝酸甘油经皮给药制剂是符合临床医疗需要的。硝酸甘油经皮给药制剂是应用最多的经皮给药制剂，不同的厂家有不同结构的产品上市，表 13－1 列举了三种产品的性能和结构。

表 13－1　三种硝酸甘油经皮给药制剂的特性

特性 \ 名称	Nitro－Dur	Transderm－Nitro	Nitrodisc
生产厂商	Key	Ciba	Searle
硝酸甘油含量（mg/cm^2）	5	2.5	2
大小规格（cm^2）	5/10/15/20	10/20	8/16
硝酸甘油总量（mg）	26/51/77/104	25/50	16/32
24 小时给药剂量（mg/cm^2）	~0.5	~0.5	~0.5
所达血药浓度（ng/ml）	0.2~0.3	0.2~0.3	0.2~0.3
基质材料	PVA－PVP 骨架	EVA 膜储库	硅橡胶骨架
介质	甘油－水	硅油	聚乙二醇

（二）双氯芬酸钠经皮给药制剂

双氯芬酸钠（declofenac sodium，DCF）是一种新型的非甾体强效消炎镇痛药，临床上用于消炎、镇痛、解热和抗风湿等。双氯芬酸钠口服吸收迅速，血浆半衰期短（1.25h），达峰时间快，但口服易引起胃肠紊乱、头晕、头痛及皮疹等不良反应。以聚丙烯酸酯压敏胶为主要基质，制得了双氯芬酸钠经皮给药制剂（DCF－TDDS）。该制剂能避免首过效应，降低不良反应，且有长效作用。

制备方法：称取过 9 号筛的 DCF 12.5g，加月桂氮䓬酮与 1，2－丙二醇组成的复合促进剂适量，混合均匀后，加入到 213.8g PS－9317 聚丙烯酸酯共聚物乳液中，充分搅拌使 DCF 在压敏胶乳液中均匀分散。用医用胶带涂布机涂布成约 70μm 厚的均匀薄膜，热风烘干，模切成面积为 $50cm^2$ 的贴片。

该系统释放速率为 $21.98\mu g \cdot cm^{-2} \cdot h^{-1/2}$，体外透皮速率为 $17.97\mu g \cdot cm^{-2} \cdot h^{-1/2}$。释放度曲线及 24h 累计渗透量均符合 Higuchi 方程。

三、质量评价

《中国药典》2010 年版制剂通则项下规定透皮贴剂应作含量均匀度、释放度等项目的检查，并应符合要求，保证质量。

（一）含量均匀度

照含量均匀度检查法（附录Ⅹ E）测定，限度为 ±25%。

（二）释放度

透皮贴剂的释放度是指药物从该制剂在规定的溶剂中释放的速度和程度。照释放度测定法（2010 年版《中国药典》二部附录Ⅹ D 第三法）测定。

结果判断：除另有规定外，应符合下列有关规定。6 片中每片各时间点测得的释放量按标示量计算均应符合规定。如各时间测定值有 1~2 片超出规定范围，但未超出规定范围的 10%，且在每个时间点测得的平均释放量未超出规定范围，仍可判为符合规定；如 6 片中，各时间测定值有 1~2 片超出规定范围，其中仅有 1 片超出规定范围的 10%，但未超出规定范围的 20%，且其平均释放量未超出规定范围，应另取 6 片复试；初、复试的 12 片中，在每个时间点测得的释放量，如有 1~2 片超出规定范

围，其中仅有 1 片超出规定范围的 10%，但未超出规定范围的 20%，且其平均释放量未超出规定范围，仍可判为符合规定。

（三）微生物限度

除另有规定外，照微生物限度检查法（2010 年版《中国药典》二部附录XI J）检查，细菌数每 $10cm^2$ 不得超过 100 个，霉菌和酵母菌数每 $10cm^2$ 不得超过 100 个，金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌每 $10cm^2$ 不得检出。

（黄　园）

第十四章 靶向制剂

一、概述

靶向制剂亦称靶向给药系统（targeting drug delivery system），是通过适当的载体使药物选择性地浓集于需要发挥作用的靶组织、靶器官、靶细胞或细胞内某靶点的给药系统。

靶向制剂不仅能够选择性地把药物输送到病变部位或体内的某一个特定部位，并可使具有一定浓度的药物在这些靶部位滞留一定时间，以便发挥药效，同时防止把药物输送到产生不良反应的部位或失去生理活性的部位。药物在体内的分布依赖于载体的理化性质，而较少依赖于药物的性质。也就是说，靶向制剂可通过选择载体或通过改变载体的理化性质来调控药物在体内的分布。靶向制剂可提高药效，降低不良反应，提高药品的安全性、有效性、可靠性和患者的顺应性。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三个要素。

（一）靶向制剂的分类

药物的靶向从到达的部位讲可以分为三级，第一级指到达特定的靶组织或靶器官，第二级指到达特定的细胞，第三级指到达细胞内的某些特定靶点的靶向制剂。按作用方式分类，靶向制剂大体可分为以下三类。

1. 被动靶向制剂 即自然靶向制剂，这是载药微粒进入体内即被巨噬细胞作为外界异物吞噬的自然倾向而产生的体内分布特征。这类靶向制剂利用脂质、类脂质、蛋白质、生物降解型高分子物质作为载体，将药物包裹或嵌入其中制成各种类型的微粒给药系统。注射给药后，载药微粒被单核－巨噬细胞系统的巨噬细胞（尤其是肝的 Kupffer 细胞）摄取，通过正常生理过程运送至肝、脾、肺及淋巴等巨噬细胞丰富的器官，而很难达到其他的靶部位。被动靶向的微粒经静脉注射后，其在体内的分布首先取决于粒径大小。小于 100nm 的纳米囊与纳米球可缓慢积集于骨髓；小于 3μm 时一般被肝、脾中的巨噬细胞摄取；大于 7μm 的微粒通常被肺的最小毛细血管床以机械滤过方式截留，进而被单核白细胞摄取进入肺组织或肺气泡。

除粒径外，微粒表面性质如荷电性、疏水性质和表面张力等对分布也起着重要作用。一般而言，表面带负电荷的微粒易被肝脏摄取，表面带正电荷的微粒易被肺摄取。静脉给予载药微粒后，血液成分首先被吸附到微粒的表面（称调理作用），血液成分被吸附的难易程度取决于微粒的表面性质，疏水性表面易被单核－巨噬细胞系统吸附。然后，微粒才被单核－巨噬细胞系统有选择性地摄取。

2. 主动靶向制剂 是用修饰的药物载体作为“导弹”，将药物定向地运送到靶区浓集发挥药效的靶向制剂。例如疏水性载药微粒的表面经亲水性高分子材料修饰后，不易被巨噬细胞吞噬，或因连接有特定的配体可与靶细胞的受体结合，或因连接单克隆抗体成为免疫微粒等原因，能够避免巨噬细胞的摄取，防止在肝内浓集，从而改变了微粒在体内的自然分布而到达特定的靶部位；另一类主动靶向

制剂，系将药物修饰成前体药物，输送到特定靶区后药物被激活发挥作用。

3. 物理化学靶向制剂 是用某些物理和化学方法使靶向制剂在特定部位发挥药效。如应用磁性材料与药物制成磁导向制剂，在足够强的体外磁场引导下，在体内定向移动并定位浓集于特定靶区；或应用对温度敏感的载体制成热敏感制剂，在热疗机的作用下，使其在靶区释药；也可应用对 pH 敏感的载体制备 pH 敏感制剂，使其在特定 pH 的靶区释药。用栓塞制剂阻断靶区的血液供应与营养，起到栓塞和靶向化疗的双重作用，也属于物理化学靶向。

近年来发展起来的结肠靶向药物制剂也在本章中一并介绍。

（二） 靶向性评价

药物制剂的靶向性可由以下三个参数衡量：

1. 相对摄取率 r_e

$$r_e = (AUC_i)_p / (AUC_i)_s \tag{14-1}$$

式中，AUC_i 是由浓度－时间曲线求得的第 i 个器官或组织的药物浓度－时间曲线下面积，下标 p 和 s 分别表示试验药物制剂和药物溶液。r_e 大于 1 表示药物制剂在该器官或组织有靶向性，等于或小于 1 表示无靶向性。

2. 靶向效率 t_e

$$t_e = (AUC)_{靶} / (AUC)_{非靶} \tag{14-2}$$

式中，t_e 值表示药物制剂或药物溶液对靶器官的选择性。t_e 值大于 1 表示药物制剂对靶器官比非靶器官有选择性，t_e 值愈大，选择性愈强。

3. 峰浓度比 c_e

$$c_e = (c_{max})_p / (c_{max})_s \tag{14-3}$$

式中，c_{max} 为峰浓度，每个组织或器官中的 c_e 值表示药物制剂改变药物分布的效果，c_e 值愈大，表明改变分布的效果愈明显。

二、被动靶向制剂

被动靶向制剂系利用药物载体被生理过程自然吞噬而实现靶向的制剂，包括脂质体、乳剂、微球、纳米囊和纳米球等。

（一） 脂质体

脂质体（liposome）系指将药物被类脂双分子层包封成的微小泡囊，也有人称脂质体为类脂小球或液晶微囊。类脂双分子层厚度约 4nm。

脂质体根据其结构所包含的类脂质双分子层的层数，分为单室脂质体和多室脂质体。含有单一类脂质双分子层的泡囊称为单室脂质体，其中粒径约 20～80nm 的称为小单室脂质体，粒径在 0.1～1μm 之间的单室脂质体称为大单室脂质体；含有多层类脂质双分子层的泡囊称为多室脂质体，粒径在 1～5μm。脂质体结构示意图见图 14－1。

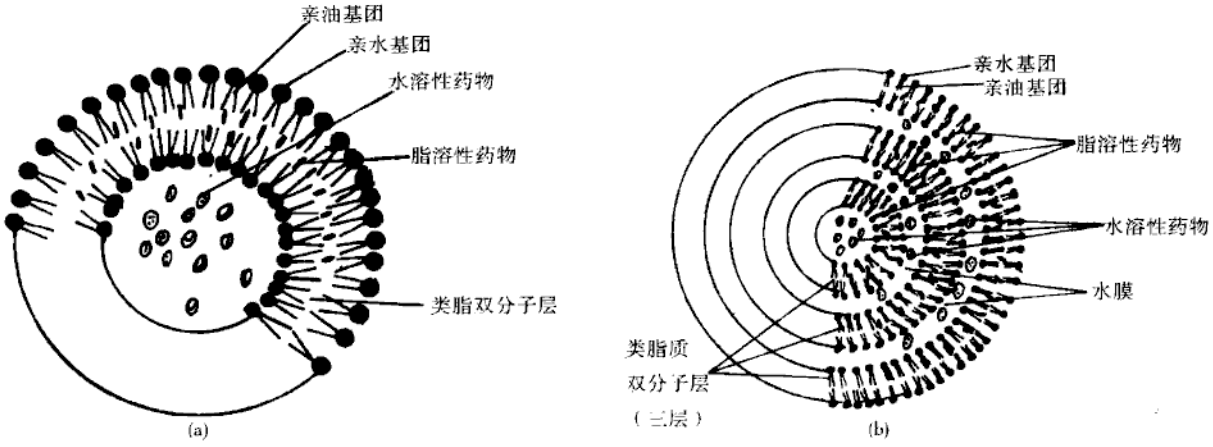


图 14－1　单室和多室脂质体结构示意图

（a）单室脂质体；（b）多室脂质体

1. 脂质体的组成、结构与特点　脂质体是以磷脂为主要膜材并加入胆固醇等附加剂制成的。类脂分子在水中浓度到达一定时，其极性基团面向外侧的水相，非极性的烃基彼此面对面形成板状双分子层或球状双分子层。

磷脂为两性物质，含有一个磷酸基和一个季铵盐基，构成亲水性基团，还有两个较长的烃基为疏水链。胆固醇亦属于两亲性物质，结构中也有疏水与亲水两种基团，但其疏水性较亲水性强。用磷脂和胆固醇作膜材制备脂质体时，必须用有机溶剂先将其配成溶液，然后蒸发除去有机溶剂，容器壁上可形成均匀的薄膜。此薄膜由磷脂与胆固醇分子相互间隔定向排列的双分子层组成。磷脂分子的亲水端呈弯曲的弧形，形似“手杖”，与胆固醇分子的亲水基团相结合，形成“U”形结构，两个“U”形结构相对排列，则形成双分子层结构（图 14－2）。

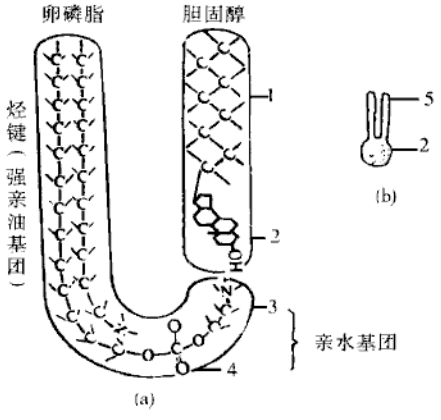


图 14－2　卵磷脂与胆固醇在脂质体中的排列形式（示意图）

1. 强亲油基团；2. 亲水基团；3. 季铵盐型阳离子部分；

4. 磷酸酯型阴离子部分；5. 亲油基团

当薄膜形成后，加入磷酸盐缓冲液振荡或搅拌即可形成单室或多室脂质体。在不断搅拌中，大量的水溶性药物被容纳在水膜中，而脂溶性药物则结合于双分子层的疏水链部分。脂质双层构成一个个

封闭小室，脂质体可以是单层的封闭双层结构，也可以是多层的封闭双层结构。外形常见球形、椭圆形。

脂质体具有包封脂溶性药物或水溶性药物的特性，药物被脂质体包封后其主要特点有：

（1）靶向性和淋巴定向性：脂质体进入体内可被巨噬细胞作为异物吞噬，浓集在肝、脾、淋巴系统等单核－巨噬细胞丰富的组织器官中。因此可作为抗癌药物载体，用于治疗肿瘤和防止肿瘤扩散转移，以及作为抗寄生虫、原虫药物载体，用于治疗肝寄生虫病、利什曼病等单核－巨噬细胞系统疾病。动物实验已证明脂质体经静脉注射后在某些肿瘤中的药物浓度比邻近正常组织高。

（2）缓释性：许多药物在体内迅速代谢，故作用时间短。将药物包封成脂质体后，可减少代谢和排泄而延长其在血液中的滞留时间，使药物在体内缓慢释放，从而延长药物的作用时间。

（3）细胞亲和性与组织相容性：因脂质体是类似生物膜结构的泡囊，具有细胞亲和性和组织相容性，对正常组织细胞无损害和抑制作用，并可长时间吸附于靶细胞周围，有利于药物向靶组织渗透。还可通过融合方式进入细胞内，经溶酶体消化释放药物。

（4）降低药物毒性：脂质体注射给药后，改变了药物的体内分布，主要在肝、脾、骨髓等单核－巨噬细胞较丰富的器官中浓集，而减少了心脏、肾脏和正常细胞中的药物量，因此将对心、肾有毒性的药物如两性霉素等包封成脂质体，可明显降低药物的毒性。脂质体用于抗癌药物载体的最主要优点是降低毒性而继续保持细胞毒作用，如阿霉素或柔红霉素脂质体可明显降低心脏毒性和皮肤毒性，实验动物存活率比游离药物对照组高。

（5）提高药物稳定性：一些不稳定的药物被脂质体包封后受到脂质体双层膜的保护。有些口服易被胃酸破坏的药物，制成脂质体后可受到保护而提高体内稳定性和口服吸收的效果。

2. 脂质体的两个重要理化性质

（1）相变温度：脂质体的物理性质与介质温度有密切关系，当温度升高时脂质体双分子层中的疏水链可从有序排列变为无序排列，从而引起一系列变化。如膜厚度减小，流动性增加，产生由胶晶态（固态）向液晶态的转变等。转变温度称为相变温度，它取决于磷脂的种类。如脂质体膜由两种以上磷脂组成，它们各有特定的相变温度，在一定条件下它们可以同时存在不同的相。在相变温度时，脂质体膜的流动性增加，被包裹的药物具有最大的释放速度。因此膜的流动性直接影响脂质体的药物释放和稳定性。

（2）荷电性：含酸性脂质如磷脂酸（PA）和磷脂酰丝氨酸（PS）等的脂质体荷负电，含碱性（氨基）脂质如十八胺等的脂质体荷正电，不含离子的脂质体显电中性。脂质体的表面电荷与其包封率、稳定性、靶器官分布及对靶细胞作用有重要关系。

3. 制备脂质体的材料 形成脂质体双分子层的的膜材主要由磷脂与胆固醇组成。

（1）磷脂类：包括天然的卵磷脂、脑磷脂、大豆磷脂以及合成磷脂，如合成二棕榈酰－D，L－α－磷脂酰胆碱、合成磷脂酰丝氨酸等。一般天然磷脂为中性磷脂，如豆磷脂为卵磷脂与少量脑磷脂的混合物。磷脂可在体内合成与转化，如脑磷脂可以转化为卵磷脂和丝氨酸磷脂，丝氨酸磷脂也可以转化为脑磷脂。

（2）胆固醇：具有调节膜流动性的作用，被称为脂质体的“流动性缓冲剂”。当低于相变温度时，磷脂中加入胆固醇可使膜减少有序排列，增加流动性；高于相变温度时，加胆固醇可增加膜的有序排列，减少膜的流动性。

4. 脂质体的制备方法 脂质体的制备方法很多，常用下列几种：

（1）注入法：将类脂质和脂溶性药物共溶于有机溶剂中（一般多采用乙醚）作为油相，水溶性药

物加入磷酸盐缓冲液中作为水相。然后将油相经注射器缓缓注入加热至50℃～60℃（并用磁力搅拌器搅拌）的水相中，继续搅拌挥尽有机溶剂，即得脂质体。这种脂质体粒径较大，不宜静脉注射，再经超声或通过高压乳匀机二次，所得产品，大多为单室脂质体，少数为多室脂质体，粒径绝大多数小于2μm。

（2）薄膜分散法：将类脂质与脂溶性药物溶于三氯甲烷（或其他有机溶剂）中，然后将三氯甲烷溶液在烧瓶中旋转蒸发，使在烧瓶内壁上形成薄膜；加入含有水溶性药物的磷酸盐缓冲液，不断振摇或搅拌，即可生成脂质体，其粒径约为1～5μm。

（3）超声波分散法：将水溶性药物溶于磷酸盐缓冲液中，加入溶有类脂质及脂溶性药物的有机溶剂中，搅拌蒸发除去有机溶剂，残液经超声波处理，然后分离出脂质体，再混悬于磷酸盐缓冲液中，制成脂质体混悬型可供注射用。

凡经超声波分散的脂质体，绝大多数为单室脂质体。多室脂质体经超声波进一步处理，亦能得到相当均匀的单室脂质体。

（4）逆相蒸发法：将磷脂等膜材溶于三氯甲烷、乙醚等有机溶剂中，加入待包封药物的水溶液（水溶液:有机溶剂=1:3～1:6）进行短时超声，直到形成稳定的W/O型乳剂，然后减压蒸发除去有机溶剂。达到胶态后，滴加缓冲液，旋转使器壁上的凝胶脱落，在减压下继续蒸发，制得水性混悬液，通过凝胶色谱法或超速离心法除去未包封的药物，即得大单室脂质体。本法特点是包封的药物量大，体积包封率可大于超声波分散法30倍，适合于包封水溶性药物及大分子生物活性物质如各种抗生素、胰岛素、免疫球蛋白、碱性磷酯酶、核酸等。

（5）冷冻干燥法：将类脂质经超声处理，使其高度分散于缓冲盐水溶液中，加入支撑剂（如甘露醇、葡萄糖、海藻酸等）冷冻干燥后，再将干燥物分散到含药物的缓冲溶液或其他水性介质中，即可形成脂质体。此法适合于包封热敏感性药物。

此外，脂质体制备方法还有复乳法、熔融法、表面活性剂处理法、离心法、前体脂质体法和钙融合法等，不再详细介绍。

5. 脂质体的作用机制和给药途径

（1）脂质体与细胞的相互作用：脂质体属于胶体分散系统，且与细胞膜的组成相似，在体内能够显著增强细胞摄取。脂质体在体内与细胞的作用过程分为吸附、脂交换、内吞、融合四个阶段。吸附是脂质体作用的开始，机制属于普通物理吸附，受粒子大小、密度和表面电荷等因素影响；脂交换是脂质体的脂类与细胞膜上脂类发生交换；内吞是脂质体的主要作用机制，脂质体易被单核－巨噬细胞系统的细胞，特别是巨噬细胞作为外来异物吞噬，进入溶酶体。进而被溶酶体中的降解酶所降解，释放药物进入细胞。通过内吞，脂质体能特异地将药物集中于要作用的细胞内，也可使不能通过浆膜的药物达到细胞内；融合指脂质体的膜与细胞膜构成成分相似，少量脂质体可通过融合作用使药物进入细胞浆内。包裹在脂质体中的生物大分子物质mRNA和病毒DNA可通过融合作用进入细胞内而保持活性。

（2）给药途径：脂质体由与细胞膜成分相同的磷脂组成，可完全生物降解，一般无毒，能够制备成具有不同大小或不同表面性质的脂质体，适用于多种给药途径：①静脉注射 这是脂质体最常见的给药途径。静注后迅速从血液中消除，其消除率与脂质体大小及所带电荷有关，大脂质体比小的消除快。静脉注射的脂质体优先被肝、脾等富含单核－巨噬细胞的组织脏器所摄取，并迅速被单核－巨噬细胞吞噬和降解，少数被肺、骨髓及肾摄取。②肌内与皮下注射 脂质体经肌内或皮下注射后，缓慢从注射部位消除，随后吸收进入淋巴管，最后进入血液循环并广泛分布于肝、脾的单核－巨噬细胞系统中。

③口服给药　有些药物以游离形式通过胃肠道时，不能被吸收或遭到破坏。但包封于脂质体后可通过胃肠道吸收。可应用脂质体延长药物的作用或包封胃肠道不吸收或不稳定的药物。④眼部给药　脂质体对外眼组织、结膜和巩膜具有很强的亲和力，滴眼后可迅速分散，增强药物对角膜的穿透性。⑤肺部给药　脂质体经静脉注射后，只有少量分布到肺部，不能在肺中达到有效治疗浓度，通常采用经肺吸入的脂质体气雾剂。⑥经皮给药　脂质体能使难渗透皮肤的药物透入皮肤，并可维持恒定的释放。也可使药物滞留在表皮－真皮之间，提高局部治疗作用，从而减少全身的副作用。⑦鼻腔给药　脂质体经鼻腔滴入后很快转移到支气管处被机体吸收，如粒径太大则给药后沉积在无纤毛的鼻腔前部，影响吸收。

6. 脂质体的质量评价　脂质体的粒径大小、粒度分布、包封率和稳定性等可直接影响脂质体在体内的分布与代谢。除应符合《中国药典》有关制剂通则的规定外，目前控制的项目如下：

（1）形态、粒径及其分布：脂质体的形态为封闭的多层囊状或多层圆球，可用光学显微镜法观察，粒径小于2μm时须用扫描电镜或透射电子显微镜观察，均应提供照片。可用光学显微镜、电感应法（如库尔特计数法）、光感应法（如粒度分布光度测定仪）或激光衍射法测定脂质体的粒径及其分布。

（2）包封率和载药量测定：对处于液态介质中的脂质体，可用适当方法（如凝胶柱色谱法、离心法或透析法）进行分离后测定，按下式计算包封率：

$$\text{包封率} = \left(\frac{\text{脂质体中包封的药量}}{\text{系统中包封与未包封的总药量}}\right) \times 100\% \qquad (14-4)$$

包封率不得低于80%。

载药量是指脂质体内含药物的重量百分率，即

$$\text{载药量} = \left(\frac{\text{脂质体中所含药物重}}{\text{脂质体的总重}}\right) \times 100\% \qquad (14-5)$$

（3）突释效应或渗漏率的检查：药物在脂质体中的情况一般有三种，即吸附、包入和嵌入。在体外释放试验时，表面吸附的药物会快速释放，称为突释效应。开始0.5小时内释放量要求低于40%。

脂质体不稳定的主要表现为渗漏。渗漏率表示脂质体在液态介质中贮存期间包封率的变化，可由下式计算：

$$\text{渗漏率} = \left(\frac{\text{产品在贮藏一定时间后渗漏到介质中的药量}}{\text{产品在贮藏前包封的药量}}\right) \times 100\% \qquad (14-6)$$

（4）靶向制剂评价：脂质体应提供靶向性的数据，如药物体内分布数据及体内分布动力学数据等。通常以小鼠为受试对象，静脉注射脂质体后，测定不同时间血药浓度，并定时处死动物剖取脏器组织，匀浆分离取样，以同剂量药物作对照，比较各组织的滞留量，进行药动学处理，评价脂质体在动物体内的分布。

（5）脂质体氧化程度的检查：脂质体含有的磷脂容易被氧化，这是脂质体突出的问题。在含有不饱和脂肪酸的脂质混合物中，磷脂的氧化分三个阶段：单个双键的耦合、氧化产物的形成、乙醛的形成及键断裂。因为各阶段产物不同，氧化程度很难用一种试验方法评价。《中国药典》2010年版规定采用氧化指数为指标。

此外，脂质体制剂还应分别符合有关制剂通则（如片剂、胶囊剂、注射剂、眼用制剂、鼻用制剂、透皮贴剂、气雾剂等）的规定。若脂质体制成缓释、控释、迟释制剂，则应符合缓释、控释、迟释制剂指导原则的要求。

（二）靶向乳剂

乳剂的靶向性特点在于它对淋巴系统的亲和性。油状药物或亲脂性药物制成O/W型乳剂静脉注射后，药物可在肝、脾、肾等单核－巨噬细胞丰富的组织器官中浓集。水溶性药物制成W/O型乳剂经口

服、肌内或皮下注射后易浓集于淋巴系统。W/O/W 型和 O/W/O 型复乳口服或注射给药后也具有淋巴系统的亲和性，复乳还可以避免药物在胃肠道中失活，增加药物稳定性。

1. 药物的淋巴转运 通常血液流速比淋巴液大 200～500 倍，所以血液是药物转运的主要通道。但动物越高级，淋巴系统的分化越发达。某些脂溶性物质及大分子物质如脂肪、胆固醇、维生素 A、酶类的转运，人体的淋巴系统起着重要作用。

乳剂经肠道吸收后经淋巴转运，可避免肝脏的首过效应，提高药物的生物利用度。如果淋巴系统存在细菌感染或癌细胞转移等病灶，将药物输送到淋巴系统就更有必要。如 5－氟尿嘧啶的 W/O 型乳剂经口服后，在癌组织及淋巴组织中的含量明显高于血浆。

药物经淋巴转运的可能途径如下：

（1）经血液循环向淋巴转运：乳剂皮下注射后向淋巴转移，血药浓度较低，可降低药物的全身毒性。

（2）经消化道向淋巴转运：乳剂经口服后，药物直接进入小肠淋巴，然后到达胸淋巴管转运，而不是进入肝门静脉。脂溶性药物，脂肪性物质如胆固醇、长链脂肪酸及其他脂质，也有明显的淋巴定向性。

（3）经组织向淋巴转运：细胞周围组织间隙中的液体量约为血液的 3 倍。相对分子质量较小的物质，如葡萄糖和无机离子等，在血液－组织液－淋巴液之间迅速扩散达到平衡。蛋白质等高分子物质很难从组织返回血液，而是进入淋巴管。根据淋巴管的结构特征，组织间隙的高分子物质及乳剂的油滴在淋巴转运时几乎没有障碍。W/O 型和 O/W 型乳剂虽然都有淋巴定向性，但两者程度不同。如丝裂霉素 W/O 型和 O/W 型乳剂在大鼠肌内注射后，药物在淋巴液中的浓度均较血浆大，但 W/O 型乳剂在淋巴液中药物浓度明显高于血浆，O/W 型乳剂则与水溶液差别较小，药物浓度比在 2 上下波动。

W/O 型乳剂经肌内、皮下或腹腔注射后，易聚集于附近的淋巴器官，是目前将抗癌药物运送至淋巴器官最有效的剂型。

2. 影响乳剂释药特性与靶向性的因素

（1）乳滴粒径和表面性质：O/W 型普通乳剂中油滴愈小，比表面积愈大，释药愈快，复乳也有类似规律。乳剂的粒径对靶向部位也有影响。静注的乳剂乳滴在 0.1～0.5μm 时，被肝、脾、肺和骨髓的单核－巨噬细胞系统的巨噬细胞所吞噬，静注 2～12μm 粒径的乳剂可被毛细血管摄取，其中 7～12μm粒径的乳剂可被肺机械性截留滤取。

除乳剂粒径影响靶向性外，乳剂的表面性质也起重要作用。带负电的 O/W 型乳剂更易被肝的单核－巨噬细胞摄取而靶向肝脏，带正电荷的乳滴较易被肺毛细血管截留而靶向肺。

（2）油相的影响：一般油的含量愈高释药愈慢，急性毒性愈低。油相的黏度愈低，物质从外相进入内相的速率愈高，油膜也愈易破裂或形成漏隙。用不同的油相制成的 W/O/W 型复乳，其释药速率的顺序是：肉豆蔻酸异丙酯＞十六烷＞十二烷＞辛烷。油相不同的复乳在胃内滞留时间也不同，短直链（C2～C8）的饱和脂肪酸酯对胃内滞留时间无明显影响，而长链脂肪酸酯使滞留时间延长，其中以肉豆蔻酸异丙酯的复乳最为显著。

（3）乳化剂的种类和用量：阿霉素在大鼠体内研究表明，无论 W/O 型普通乳或 W/O/W 型复乳，随着乳化剂用量增大，阿霉素的血清浓度都降低、体内滞留时间都延长。W/O 普通乳剂给药后，心、肾中的含量随着乳化剂浓度增高而降低，肝中的含量则增大。W/O/W 复乳给药后，肝中含量随乳化剂的增高而降低，心、肺、脾中的含量则稍增大。乳化剂的种类也会影响乳剂的体内分布，如以卵磷脂制备的微乳，主要被单核－巨噬细胞系统吞噬而浓集于肝脾，用 Poloxamer 338 作乳化剂，则可避免

吞噬，而使炎症部位的微乳聚集量大大提高。

（4）乳剂的类型：5－氟尿嘧啶普通乳剂和复乳大鼠口服后，血药浓度均比药物的水溶液低，但W/O及O/W/O型乳剂的初期血药浓度比W/O/W型的高。此外，W/O/W型复乳的黏度小，可以作为水溶性药物的淋巴给药载体。乳剂的脂肪滴不进入肝门静脉，可以选择性地大量浓集于单核－巨噬细胞系统的巨噬细胞内，使药物具有淋巴系统的靶向性，因而可提高药物的抗炎症作用。

（三）微球

1. 概述 微球（microspheres）系药物与适宜高分子材料制成的球形或类球形骨架实体。药物溶解或分散于实体中，粒径通常在1～250μm之间。一般制成混悬剂供注射或口服。

根据临床用途不同微球大致可以分为靶向微球和非靶向微球二类。非靶向性微球的主要目的是缓释长效，如左炔诺孕酮聚3－羟基丁酸酯微球等。口服、皮下植入或关节腔内注射的微球一般都属于以缓释为目的的非靶向性微球。由于靶向原理不同，靶向微球又可分为三类：①普通注射微球 这类微球经静脉或腹腔注射后，由于生物体内的生理作用使微球选择性的聚集于肝、脾、肺等部位，属于波动靶向制剂；②栓塞性微球 注射大于12μm的微球于癌变部位的动脉血管内，微球随血流阻滞在靶区周围的毛细血管中，既可阻断肿瘤的营养供应，又可发挥靶向性化疗作用；③磁性微球 将磁性铁粉包入微球中，利用体外磁场效应，引导药物在体内移动和定位浓集。栓塞性微球和磁性微球将在物理化学靶向制剂中介绍，本节主要讨论普通注射微球。

注射用微球的载体多数应用生物降解材料，如蛋白类（明胶、白蛋白等）、糖类（琼脂糖、淀粉、葡聚糖、壳聚糖等）、合成聚酯类（如聚乳酸、丙交酯乙交酯共聚物等）。

2. 微球的特性

（1）靶向性：一般未经修饰的微球主要为被动靶向，微球混悬液经静脉注射后，首先与肺毛细血管网接触，而肺部毛细血管网的直径为3～11μm，因此大于3μm的微球将被肺有效截获，主要浓集于肺，可用于治疗肺部感染、防止肿瘤向肺部转移等。小于3μm时一般被肝、脾中的巨噬细胞摄取，可利用其治疗肝、脾寄生虫、真菌感染和酶缺乏等疾病。小于0.1μm的微球有可能透过血管细胞的膜孔而离开血液循环，这些膜孔取决于血管床的不同大小，胰、肠和肾的毛细血管内皮的膜孔为50～60nm，而肝、脾和骨髓的膜孔为100nm，肿瘤区域的毛细血管壁由于炎症比正常者有较大的渗透性。

（2）缓释性：微球中的药物释放机制与微囊基本相同，即主要通过扩散、材料的溶解和材料的降解三种机制释药。由于微球中药物的释放可以通过多种途径，其释放机理复杂，释药特性受到许多因素的影响，许多细节还未深入研究。

对于药物均匀分布或溶解在高分子材料中的微球，其释药量常用Higuchi方程描述：

$$m_0 - m = A(2C_0DC_s t)^{1/2} \text{或} \ m_0 - m = kt^{1/2} \qquad (14-7)$$

式中，D是扩散系数，m_0、m分别是微球在开始时和t时间的含药量。上式假定微球中药物浓度$C_0 >> $药物的溶解度$C_s$，在微球与释药介质的界面上药物的浓度为零。

当微球中固态药物先溶解成饱和溶液（浓度C_s），在漏槽状态下$C_s >>$微球外药物浓度，浓度梯度为常数，释药前一阶段符合零级动力学：

$$m_0 - m = DKAtC_s/h \quad m_0 - m = \text{kt} \qquad (14-8)$$

式中，D和K是扩散系数和分配系数，h是厚度，A是界面积。

有些微球中药物释放无法应用Higuchi方程描述，如白蛋白微球中药物释放具双相特征，开始释放快（突释效应），约40%的药物从微球表面释放出来，其余60%的药物则缓慢释放。突释效应的原因是药物镶嵌于表层、包裹不完全或表面吸附。制备时使药物在完全中均匀分布，尽量降低微球的表面

药物，均可降低突释效应。

3. 微球的制备 微球的载体材料和制备技术与微囊类似（可参看第 11 章第一节），若药物能溶解或分散在载体材料溶液中，就可用于制备微球。

（1）明胶微球和白蛋白微球的制备：明胶和白蛋白均属于蛋白质类，可以通过乳化 - 固化法或喷雾干燥法制备微球。

乳化 - 固化法是将药物与载体材料溶液混合制成药物饱和溶液（或混悬液），再将其分散在适当的植物油或有机溶剂（可加或不加乳化剂）中制成 W/O 型乳浊液，然后使乳剂内相固化并分离微球。这是现有制备方法中较为普遍而简易的方法。

内相固化的方法有加热固化和用化学交联剂（如戊二醛）固化。加热固化系利用蛋白质受热凝固的性质，可在 100 ~ 180℃的条件下加热使白蛋白固化并分离制备微球。对于一些遇热易变质的药物可采用化学交联剂如甲醛、戊二醛等使白蛋白、明胶等载体材料固化制备微球。

通常微球粒径取决于制得的乳滴的粒径及乳化剂的种类与用量。水相中药物浓度增大，微球的粒径也增大；乳化剂如聚山梨酯 20 的体积分数由 0.1% 增加至 5% 时，微球的粒径降低约 40%；增大乳化时超声波的功率，微球粒径降低；固定乳化时超声波的功率，则超声时间延长微球粒径会降低；固化时搅拌速率增大，所得微球粒径较小；油相不同，微球粒径也不同，有人制得的微球平均粒径随棉籽油、油酸、玉米油、橄榄油、轻质矿物油的顺序而增大；固化时使用的温度不同（100 ~ 180℃），微球平均粒径也不同，在中间温度（125℃、145℃）时粒径较小；微球粒径减小，或药物的油溶性增大，微球载药量则降低；对难溶性药物，可在制备时加入二甲基甲酰胺提高其水溶性。

明胶微球亦可用两步法制备，即先制备空白明胶微球，再选择既能溶解药物，又能浸入空白明胶微球的适宜溶剂系统，用药物溶液浸泡空白微球后干燥即得。两步法适合于对水相和油相都有一定溶解度的药物。

喷雾干燥法是将药物与载体材料的混悬液或溶液，经蠕动泵输入喷雾干燥器，物料同干燥热气流进入的方向一致，溶剂蒸发后得微球。根据释药要求，所得微球可进一步加热固化，该法可避免使用化学交联剂或有机溶剂。

（2）聚酯类微球的制备：聚酯类微球可用液中干燥法制备。用此法制得的微球，其形态是多种多样的。有的是表面光滑的完整圆球，有的为表面粗糙的圆球，偶尔也有外形不规则的，有的表面有药物的微晶体，有的外表面有孔，许多内部多孔。

（四）纳米粒

纳米粒包括纳米囊和纳米球，纳米囊（nanocapsule）属药库膜壳型，纳米球（nanosphere）属基质骨架型，。它们均是高分子物质组成的固态胶体粒子，粒径多在 10 ~ 1000nm 范围内，药物可以溶解或包裹于纳米粒中。纳米粒分散在水中形成近似胶体溶液。通常药物制成纳米粒后，具有缓释、靶向、保护药物、提高疗效和降低不良反应的特点。

1. 制备方法 纳米粒使用的载体材料与微囊材料类似，在性质上主要应具有生理相容性、生物降解性、定向性、细胞渗透性以及良好的载药能力。制备纳米粒的方法很多，常见有聚合法、天然高分子凝聚法、液中干燥法等，现分述如下。

（1）聚合法：合成高分子材料多采用聚合法制备，包括胶束聚合法、乳化聚合法和界面聚合法。其中以水为连续相的乳化聚合法是目前最重要的制备方法。该法将单体分散于含乳化剂的水相中的胶束内或乳滴中，可避免使用有机溶剂。单体遇 OH^- 或其他引发剂或经高能辐射发生聚合，单体的快速扩散使聚合物的链进一步增长，胶束及乳滴作为提供单体的仓库，而乳化剂对相分离以后的聚合物微

粒也起防止聚集的稳定作用。如制备克拉霉素 A 聚氰基丙烯酸烷酯纳米囊，系将药物溶解在 0.1mol/L HCl 溶液中，加入 pluronicF68 溶液与稳定剂（可用葡聚糖等），调 pH 值后，在搅拌下滴加含氰基丙烯酸异丁酯的有机溶剂，搅拌 3 小时，加入无水硫酸钠，再继续搅拌 1 小时，用 G3 垂熔玻璃漏斗滤过，即得粒径为 84 ±31nm 的纳米囊。聚合在室温进行，无须外加化学引发剂，实际是水中的 OH^- 作引发剂，故 pH 值对聚合反应速率影响较大，水相 pH 值在 4 ~10 范围内较好。溶液的 pH 值和单体的浓度也是影响粒径的重要因素。

（2）天然高分子凝聚法：天然高分子材料可由于化学交联、加热变性或盐析脱水而凝聚成纳米粒。①白蛋白纳米球　该法主要利用蛋白质在 100℃ ~180℃变性形成含有水溶性药物的纳米球。将白蛋白与药物溶入或分散入水中作水相，在油相中搅拌或超声乳化得 W/O 型乳浊液。将此乳浊液快速滴加到 100℃ ~180℃的热油中并保持 10 分钟，白蛋白即可变性形成纳米球。②明胶纳米球　将乳浊液中的明胶乳滴冷却至胶凝点以下固化，可再用甲醛交联，这种不加热的方法可用于热敏感药物。③凝聚高分子纳米球　该法利用明胶、白蛋白等高分子材料可由于改变 pH、加入盐析剂等，发生盐析脱水而凝聚。如将药物和载体材料明胶溶于水中，在表面活性剂存在下，高速搅拌，徐徐加入盐类沉淀剂（如硫酸钠溶液）使盐析。加入少量溶剂化物如乙醇、异丙醇等，至浑浊刚消失，继续搅拌并加入适量固化剂（如戊二醛水溶液），固化，经透析或葡聚糖凝胶柱除去盐类即得。

（3）液中干燥法：液中干燥法也称溶剂挥发法。该法既可包裹水溶性药物，也可包裹水不溶性药物。即将药物溶于可挥发、且在水中可适当溶解的有机溶剂中，制成 O/W 型乳浊液，再挥发除去有机溶剂而得纳米球。纳米球的粒径取决于溶剂蒸发之前形成的乳滴的粒径，可通过调节搅拌速率、分散剂的种类和用量、有机相及水相的量和黏度、容器及搅拌器的形状和温度等因素，来控制纳米球的粒径。

2. 体内分布与消除　纳米粒可经静脉注射，一般被单核 - 巨噬细胞系统摄取，主要分布于肝（60% ~90%）、脾（2% ~10%）、肺（3% ~10%），少量进入骨髓。纳米粒亦可由细胞内或细胞间穿过内皮壁到达靶部位。

有些纳米粒具有在肿瘤中聚集的倾向，因此作为抗癌药物载体是纳米粒最有价值的应用之一。其原因可能有：①许多肿瘤细胞吞噬活性增强；②纳米粒能从肿瘤部位的有隙漏的内皮组织血管中逸出而滞留在肿瘤内；③有些纳米粒对肿瘤的血管壁有生物黏附性。

给药途径不同或使用的聚合物材料不同，纳米粒在体内的分布和消除也不同。聚氰基丙烯酸乙酯纳米球在眼内的消除半衰期达 15 ~20min，如黏附在结膜和角膜上，随眼泪消除的半衰期比水溶液滴眼剂延长 5 ~20 倍。裸鼠单次静注 5 - 氟尿嘧啶聚氰基丙烯酸己酯纳米球（粒径 200 ~300nm），28 天药物慢慢消除到剩余 45%，140 天剩余 8%；间隔 28 天注射一次，多次注射后，发现脾和肺中相对药物量最高，且未见肝、脾、肺组织的改变。

三、主动靶向制剂

主动靶向制剂包括经过修饰的药物载体及前体药物两大类制剂。药物载体被修饰后，或者可以避免单核 - 巨噬细胞系统的吞噬作用，改变载药微粒在体内的自然分布，或者可与靶细胞的受体或抗原结合，从而能将药物定向地运送到靶区浓集发挥药效。目前研究的修饰的药物载体包括修饰脂质体、长循环脂质体、免疫脂质体、修饰微乳、修饰微球、修饰纳米球、免疫纳米球等；前体药物包括抗癌药及其他前体药物、脑组织靶向、结肠靶向的前体药物等。

（一）修饰的药物微粒载体

药物载体经亲水性材料修饰后，制成的微粒表面由疏水性转变为亲水性，就可以减少或避免单

核－巨噬细胞系统的吞噬作用，有利于靶向肝脾以外的缺少单核－巨噬细胞系统的组织，文献中又称为反向靶向。载体表面结合细胞特异性配体，如糖、半抗原和抗体，可使微粒导向具有特异受体的细胞。利用抗体修饰，可制成定向于细胞表面抗原的免疫靶向制剂。

1. 修饰的脂质体

（1）长循环脂质体：脂质体表面经适当修饰后，可避免单核－巨噬细胞系统吞噬，延长在体内循环系统的时间，称为长循环脂质体。如脂质体用聚乙二醇（PEG）修饰，其表面被柔顺而亲水的 PEG 链部分覆盖，极性的 PEG 增强了脂质体的亲水性，也增加了脂质体表面的空间位阻，从而减少了血浆蛋白与脂质体膜的相互作用，降低了脂质体被巨噬细胞吞噬的可能性，延长了在循环系统的滞留时间，有利于肝脾以外组织或器官的靶向性。

（2）免疫脂质体：脂质体表面连接上某种抗体或抗原制成免疫脂质体，就具有对靶细胞分子水平上的识别能力，可提高脂质体的专一靶向性。如阿昔洛韦脂质体上连接抗细胞表面病毒糖蛋白抗体，得到阿昔洛韦免疫脂质体，可以识别并靶向于眼部疱疹病毒结膜炎的病变部位，病毒感染 2 小时后给药能特异地与被感染细胞结合，并抑制病毒生长，游离药物或未免疫的脂质体无此效果。

（3）配体修饰的脂质体：利用某些器官和组织上特殊的受体可与其特异性的配体发生专一性结合的特点，将脂质体与配体结合，从而将药物导向特定的靶组织。常用的配体包括糖蛋白、脂蛋白、转铁蛋白、多肽类、激素和叶酸等。哺乳动物肝实质细胞上有大量的受体，可识别末端有半乳糖残基的糖蛋白；巨噬细胞表面存在的一种受体，可识别 D－甘露糖、*N*－乙酰－葡萄糖胺的糖蛋白、糖肽或糖脂；胃肠道黏膜细胞上有一种受体，可识别凝集素（植物中存在的一种外源性的糖蛋白）。将微粒载体分别与上述配体连接，可分别靶向肝实质细胞、巨噬细胞和胃肠黏膜细胞。叶酸是维生素的一种，分子量小，无免疫原性。研究证明，很多肿瘤细胞表面叶酸受体（FR）都有高度的表达。如 90% 的卵巢癌细胞株均有叶酸受体的高度表达。利用这一特性，可以将叶酸作为导向分子，将药物靶向输送到肿瘤部位。

2. 修饰的微乳 分别以磷脂和 poloxamer 338 作为乳化剂，豆油为油相，甘油作助乳化剂制备布洛芬辛酯微乳，二种微乳粒径几乎无差异，静注相同剂量时，以磷脂为乳化剂的微乳在循环系统很快消失，且主要分布于肝、脾、肺。而后者由于 poloxamer 的亲水性使微乳表面性质改变，在循环系统中存在的时间较长，到达炎症部位的药物浓度较前者高 7 倍。

3. 修饰的微球 用聚合物将抗原（或抗体）吸附或交联形成的微球，称为免疫微球，除可用于抗癌药物的靶向治疗外，还可用于标记和分离细胞作诊断和治疗。用 PEG、poloxamer 等亲水性物质包封微球，能降低巨噬细胞的吞噬作用，提高含药微球在血液中的浓度。也可采取给药前先给予大剂量空白微球的方法，以阻滞单核－巨噬细胞系统摄取。

4. 修饰的纳米粒

（1）聚乙二醇修饰的纳米粒：用两嵌段 PLA/PGA 共聚物与 PEG（分子量 350～20 000）以液中干燥法制备纳米球，所得纳米球表面被 PEG 覆盖，注射 5 分钟后，在肝中的量仅为未修饰纳米球的 37.5%，而在血中的量为未修饰者的 400%；2 小时后未修饰者在血中完全消失，而修饰者尚有其总量的 30% 在血液中维持循环。

（2）免疫纳米粒：单克隆抗体与载药纳米球结合后通过静脉注射，可实现主动靶向。与药物直接同单克隆抗体结合相比，单克隆抗体较少失活且载药量大。

（3）配体修饰的纳米粒：将纳米粒与配体结合，也可达到主动靶向的作用。

（二）前体药物

前体药物（prodrug）是由活性药物衍生而成的体外药理惰性物质，在体内经化学反应和酶反应，

使活性的母体药物再生而发挥其治疗作用。使前体药物在特定的靶部位再生为母体药物的基本条件是：①使前体药物转化的反应物或酶应仅在靶部位存在或表现出活性；②前体药物能同药物受体充分接近；③有足够量的酶以产生足够量的活性药物；④产生的活性药物应能在靶部位滞留，而不漏入循环系统产生不良反应。有些前体药物或者由于不够稳定，或者由于在体内转运受到阻碍，可再制备其衍生物，称为双重前体药物。

1. 肝靶向前体药物 肝脏主要有3种细胞（肝实质细胞、枯否氏细胞、内皮细胞）具有特殊的识别受体，即去唾液酸糖蛋白受体（ASGP－R）、甘露糖受体和磷脂酰丝氨酸受体。其中，ASGP－R是一种专一性识别末端含有半乳糖或乙酰氨基半乳糖的糖蛋白。甘露糖受体是一种由巨噬细胞表达的识别受体，它存在于肝非实质细胞膜上。因此，可将大分子载体或药物等经半乳糖糖基化或甘露糖糖基化制成以受体介导的肝靶向前体药物。

2. 肿瘤靶向前体药物 一般情况下，癌细胞组织的特点是pH低、碱性磷酸酯酶和酰胺酶浓度高。某些抗癌药物制成磷酸酯或酰胺类前体药物可在癌细胞再生发挥作用。一些肿瘤能产生大量纤维蛋白酶原活化剂，可活化血清纤维蛋白溶酶原成为活性的纤维蛋白溶酶，故将抗癌药物与合成肽连结，成为纤维蛋白酶的底物，可在肿瘤部位使药物再生。

3. 脑部靶向前体药物 脑部靶向释药对于治疗脑部疾患有较大意义。许多药物由于脂溶性小而难以透过血脑屏障，一些药物虽然有足够亲脂性，能够进入脑部，但这种药物也易于进入其他组织器官，产生不必要的不良反应。故必须采取一定措施，使药物仅在脑部发挥作用。目前比较成功的靶向前体药物是氧化－还原脑内释药系统。它已成功地用于多巴胺、雌二醇、青霉素等药物的脑内特异释药。其基本原理是利用有些亲脂性二氢吡啶（作载体）能进入脑内的性质，在脑内氧化成为相应的、难以跨过血脑屏障的季铵盐而滞留在脑内，经脑脊液的酶或化学反应水解，缓慢释放药物而延长药效；而在外周组织形成的季铵盐由于其强亲水性，迅速经胆、肾消除，全身不良反应明显降低。

4. 其他前体药物 如无环鸟苷与月桂酸酰氯和棕榈酸酰氯分别制成亲脂性的前体药物，再制成脂质体。体外抗疱疹病毒实验表明，前体药物进入细胞的量增加，从而使抗病毒的能力增强。又如环孢苷接上二条长疏水链成为环孢苷二棕榈酸酯前体药物，再制成脂质体，前体药物可缓慢水解得到环孢苷，避免了环孢苷被迅速脱氨破坏，延长了作用时间。

四、物理化学靶向制剂

（一）磁性靶向制剂

采用体外磁场的效应引导药物在体内定向移动和定位集中的制剂称为磁性靶向制剂。这类制剂主要有磁性微球和磁性纳米囊，通常作为抗肿瘤药物的靶向载体。

磁性靶向制剂的应用可以把单核－巨噬细胞系统的干扰降到最低程度。这类制剂的特点是：①药物被磁性载体引导到靶区周围，使靶区很快达到所需浓度，在其他部位的分布相应减少，因此可降低用药剂量；②药物极大部分在局部作用，相对减少了药物对正常组织的副作用，特别是降低对肝、脾、肾等重要器官的损害；③加速产生药效，可提高药物疗效。

磁性微球或磁性纳米囊可用一步法或两步法制备，一步法是在成球前加入磁性物质，再用聚合物将磁性物质包裹成球；两步法先制成微球或纳米囊，再将微球或纳米囊磁化。注射用磁性物质通常是超细磁流体如 $FeO \cdot Fe_2O_3$ 或 Fe_2O_3，由粒径在10～15nm范围的超细球形粒子组成，这样制成的微球或纳米囊才能不聚积、不堵塞血管，在毛细血管内能均匀分布并扩散到靶区，即使外加磁场移除，微粒也可停留在靶区。口服磁性微球粒径可稍大。

磁性微球或磁性纳米囊的形态、粒径分布、溶胀能力、吸附性能、体外磁响应、载药稳定性等均有一定要求。应用时需要外加磁场。

例如一步法制备磁性明胶微球，将一定量明胶与超细磁流体混匀，置55℃水浴中使明胶溶解，振荡混匀。将明胶液滴入加热并搅拌的液状石蜡和 Span 85 混合溶液中乳化，置冰浴中滴加甲醛交联固化，继续搅拌加异丙醇除去甲醛，滤过，用有机溶剂多次洗涤除去残留液状石蜡，真空干燥。^{60}Co 灭菌，得无菌的圆整微球，粒径范围 8～88μm，分散性良好。该磁性微球经兔耳静脉注射，在兔头颈部加磁场 20 分钟后，微球主要集中在头颈部靶区，未加磁场时微球主要集中于心、肺。

（二）栓塞靶向制剂

动脉栓塞是通过插入动脉的导管将栓塞物质输送到靶组织或靶器官的医疗技术。栓塞的目的是阻断对靶区的血供和营养，使靶区的肿瘤细胞缺血坏死；如栓塞制剂含有抗肿瘤药物，则具有栓塞和靶向化疗的双重作用，还具有延长药物在作用部位作用时间的效果。这类靶向制剂主要有栓塞微球和复乳。

栓塞微球的载体材料主要有白蛋白、明胶、乙基纤维素、淀粉及其衍生物、壳聚糖等，制备的方法主要有乳化－液中干燥法和乳化－化学交联法等。

含丝裂霉素 C 等抗肿瘤药物的栓塞微球直径为 5～280μm。用于肿瘤的栓塞化疗有两大优点①微球对肿瘤毛细血管网的栓塞较为完全，直径大于 12μm 的微球被一级毛细血管网所截获，直径更小的微球能到达毛细血管末梢；②微球中药物不断向肿瘤区域扩散，不但使肿瘤区的药物长时间维持在较高水平，而且降低体循环中的药物浓度，故可提高药物的治疗指数。

微球的栓塞化疗临床用于治疗肝、脾、肾、乳腺等部位的肿瘤，疗效显著，尤其对于不可手术治疗的肝肿瘤，采用微球进行栓塞化疗已成为首选方法。

（三）热敏感靶向制剂

1. 热敏感脂质体 利用相变温度不同的磷脂可制成热敏感脂质体。按一定比例混合含不同长链脂肪酸结构的磷脂酰胆碱，可产生预期的相变温度。如将不同比例的二棕榈酸磷脂（DPPC）和二硬脂酸磷脂（DSPC）混合，可制得不同相变温度的脂质体，在相变温度时，脂质体的类脂质双分子层从胶态过渡到液晶态，增加了脂质体膜的通透性，此时被包封的药物释放速率亦增大。应用热敏感脂质体，可使甲氨蝶呤在局部用微波加热的肿瘤部位摄取量增大 10 倍以上，并抑制肿瘤的生长。

2. 热敏免疫脂质体　在热敏感脂质体膜上交联抗体，可得热敏免疫脂质体。这种脂质体同时具有物理化学靶向与主动靶向的双重作用，如阿糖胞苷热敏免疫脂质体等。

（四）pH 敏感靶向制剂

利用肿瘤间质液的 pH 值比周围正常组织显著低的特点，设计了一种 pH 敏感脂质体。这种脂质体可用对 pH 敏感的类脂（如 *N*－十六酰－L－高半胱氨酸，简称 PHC）与其他脂质混合制成，在低 pH 值范围内可释放药物。对 pH 敏感的类脂因 pH 不同，存在两种平衡结构，一种是开链式，一种是环式，pH 低时，闭合的 PHC 是一种中性类脂，能够破坏脂质双层的稳定性，使脂质体内的药物不断释放出去。

五、结肠靶向药物制剂

具有结肠靶向性的药物制剂是目前研究的另一趋势。口服结肠定位给药系统（oral colon specific drug delivery system，简称 OCSDDS）可避免药物在消化道上段破坏或释放，而到人体结肠释药发挥局

部或全身治疗作用。结肠释药对治疗结肠局部病变特别有用，而在胃肠道上段易降解的肽类和蛋白质类药物，制成 OCSDDS 能够提高吸收率。

结肠的生理学特点包括：①有由特殊菌落产生的酶，如偶氮还原酶、糖苷酶等，可使含偶氮化合物、多糖类物质的释药系统在结肠酶解；②结肠液 pH 值最高（7.6～7.8 或更高），而胃液 pH 最低（空腹时 1.5～2，饱腹时 2～5），其余的居中（十二指肠 5～6，小肠 6～7.4）；③空腹药物经消化道转运的时间，从胃排空约 3 小时，经十二指肠、小肠到达结肠，约为 12 小时以上。这三点均可作为设计结肠靶向制剂的基础，设计酶控制型、pH 控制型和时间控制型的结肠靶向药物制剂。例如一种口服结肠定位给药系统，利用结肠 pH 值较高的特点。采用丙烯酸树脂类 Eudragit L/RS 和 Eudragit S 作为载体材料，这两种材料不溶于水及低 pH 消化液中，但能在结肠 pH 较高的环境溶解，可制成 pH 敏感型 OCSDDS。

（黄　园）



第十五章 生物药剂学

第一节 概 述

一、生物药剂学的概念

生物药剂学（Biopharmaceutics）是20世纪60年代以后迅速发展起来的一门药剂学分支学科。是研究药物及其剂型中的药物在体内的吸收、分布、代谢与排泄过程，阐明药物的剂型因素、用药对象的生物因素与药效（包括疗效，副作用和毒性）之间的关系的科学。其目的是为了正确地评价和改进药剂质量，合理地设计剂型、处方和生产工艺，为临床给药方案设计和合理用药提供科学依据，以保证用药的有效性与安全性。

生物药剂学中研究的剂型因素，不是仅指片剂、注射剂、软膏剂等狭义的剂型概念；而是广义地包括与剂型有关的各种因素，它主要包括：①药物的某些化学性质，如同一药物的不同酯、盐、复盐、络合物或前体药物等，即药物的化学形式；②药物的某些物理性状，如粒径大小、晶型、溶解度、溶出速率等；③药物的剂型及用药方法；④制剂的处方组成，如各种辅料或添加剂的性质及用量，处方中其他药物的性质等；⑤制剂的工艺过程、操作条件及贮存条件。生物药剂学中的生物因素则包括：①种族差异，指不同的生物种类，如兔、鼠、猫、犬和人的差异，以及同一生物在不同的地理区域和生活条件下形成的差异，如不同人种的差异；②性别差异，指动物的雌雄差异和人的性别差异等；③年龄差异，新生儿、婴儿、青壮年和老年人的生理功能可能有差异，因此药物在不同年龄个体中的处置与对药物的反应可能不同；④遗传因素，人体内参与药物代谢的各种酶的活性可能存在着很大个体差异，这些差异可能由遗传因素引起；⑤生理与病理条件的差异，生理因素如妊娠，各种疾病引起的病理因素能导致药物体内过程的差异。

生物药剂学主要是研究药物及其制剂给药以后在体内的过程。除血管内给药以外，其他给药途径给药后，都要经过吸收（absorption）过程，即药物从用药部位进入体循环的过程。药物进入体循环后向各组织、器官或者体液转运的过程称分布（distribution）。药物在吸收过程或进入体循环后，受肠道菌丛或体内酶系统的作用，结构发生转变的过程称代谢（metabolism）或生物转化（biotransformation）。药物及其代谢产物排出体外的过程称排泄（excretion）。药物的吸收、分布和排泄过程统称为转运（transport），而分布、代谢和排泄过程称为处置（disposition）。代谢与排泄过程合称为消除（elimination）。

为了定量研究给药后药物从吸收到消除的整个体内过程的规律，以及影响体内过程的因素，必须运用动力学的原理及数学处理方法来研究药物在机体内的转运规律，这就是药物动力学。它是生物药剂学的理论基础和研究手段，且在内容上，它们也是互相渗透的。生物药剂学与生物化学，药理学、物理化学、药效学等学科也有密切的联系，并且互相渗透、补充。

二、药物的跨膜转运

投用于机体的药物从吸收部位到达作用部位必须经过许多屏障。这些屏障即是互相联络的细胞膜。药物通过生物膜（或细胞膜）的现象称为跨膜转运，膜转运在药物的吸收、分布以及排泄过程中十分重要，是不可缺少的重要生命现象之一。药物的吸收过程也就是一个膜转运的过程。因为药物必须先进入吸收部位中具有吸收功能的细胞，再于另一侧从细胞中释放出来，进入附近的血管或淋巴管，在全身循环过程中要再次通过细胞膜，才能到达身体的其他部位。

体内具有吸收功能的主要组织为上皮组织，它是由上皮细胞组成的，上皮细胞膜是一种生物膜，其构造和性质决定药物吸收的难易程度。

（一）生物膜的结构与性质

生物膜包括细胞膜和各种细胞器的亚细胞膜。生物膜是一个复杂的结构，由类脂质、蛋白质和少量多糖等组成，具有半透膜特性。在20世纪30年代提出了有关生物膜结构的脂质双分子层模式学说。在20世纪70年代Singer等在双分子层模式的基础上提出了生物膜液晶流动镶嵌模式，该模型认为细胞膜是由流动着的液态类脂双分子层构成膜的基本骨架。即两个类脂质分子（主要是磷脂）尾尾相连，脂质分子的极性部分露于膜的外面，非极性部分向内形成疏水区，形成对称的膜结构。膜中镶嵌着具有各种生理功能的蛋白质，如酶、泵和受体等。这些蛋白质有的附着于脂质双分子层表面，有的可嵌入甚至贯穿脂质双分子层。磷脂中的脂肪酸不饱和程度高，其熔点低于正常体温，呈液晶状态，故双分子层中的分子具有流动性。膜中蛋白质也可发生侧向扩散运动和旋转运动。膜的这种结构与物质转运关系密切。

在细胞膜分子间及膜蛋白分子内存在细微的含水孔道。微孔的直径因其部位不同而不同，空肠是0.75nm，而回肠约0.4nm。一般情况下水能自由通过小孔，一价离子和水溶性小分子也能通过膜孔。

生物膜的结构决定了生物膜具有以下性质：①流动性 由于磷脂中的脂肪酸不饱和程度较高，其熔点低于正常体温，故脂质双分子层具有一定的流动性，但又能保持生物膜的完整性和稳定性。②结构的不对称性蛋白质、脂类及糖类物质在生物膜上的分布是不对称的。③半透性 由于膜的流动脂质结构，使得脂溶性化合物容易透过，小分子水溶性物质可经含水微孔透过。生物膜的结构和性质与膜上的物质转运关系密切。

（二）药物通过生物膜的转运方式

各种药物由于性质不同，通过生物膜转运的方式也不同，主要有以下几种。

1. 被动扩散（passive diffusion） 被动扩散又称为被动转运，大多数药物通过这种方式透过生物膜，即服从浓度梯度由高浓度区向低浓度区转运。服药以后，药物在胃肠液中浓度高，细胞浆液内浓度低，药物能被动扩散透过生物膜，又以相似的机理转运到血液中完成吸收过程。被动转运可以用Fick第一定律解释.

$$-\frac{dC}{dt}=\frac{DAk}{L}(C_1-C_2) \qquad (15-1)$$

式中，dC/dt为扩散速度，D为扩散系数，A为扩散面积，k为分配系数，C_1为胃肠道中的药物浓度，C_2为血中药物浓度，L为膜厚度。因为$C_1 >> C_2$，故式（15-1）可简化成式（15-2），即被动吸收是一级速度过程。

$$-\frac{dC}{dt}=KC_1 \qquad (15-2)$$

式中，比例常数 K 为透过系数（也叫转运速度常数），包含扩散系数、膜/水分配系数、扩散面积和生物膜厚度等参数。

被动扩散的特点是：从高浓度区（吸收部位）向低浓度区域（血液）顺浓度梯度转运，转运速度与膜两侧的浓度差成正比，呈现表观一级速度过程。扩散过程不需要载体，也不消耗能量，故又称单纯扩散。膜对通过的物质无特殊选择性，不受共存的类似物的影响，即无饱和现象和竞争抑制现象，一般也无部位特异性。药物大多数以这种方式吸收。

被动扩散有二条途径：①溶解扩散（类脂途径）由于生物膜为类脂双分子层，脂溶性药物可以溶于液态脂质膜中，然后扩散透过脂质层，因此较易穿过细胞膜。对于弱酸或弱碱性药物，这个过程是 pH 依赖性的。在体液 pH 下一部分药物分子可解离成离子型，与非解离型的分子型呈平衡状态，分子型药物脂溶性较大易通过脂质双分子层，离子型药物脂溶性小，不易透过生物膜。所以解离度小、脂溶性大的药物易被吸收。但脂溶性太强时，转运亦可减少。药物进入类脂层的难易与药物的脂溶性大小和油/水分配系数有关。②限制扩散（微孔途径）细胞膜上有许多微孔，一般分子大小小于 0.4nm，分子量小于 100 的物质可以通过膜上的微孔吸收，水和许多水溶性的小分子物质可由此扩散通过。孔径大小对药物吸收有一定影响，分子小于膜孔的药物吸收较快。微孔途径对于药物吸收仅占次要地位。

2. 主动转运（active transport） 一些生命必需物质（如 K^+、Na^+、I^-、单糖、氨基酸、水溶性维生素）和有机酸、碱等弱电解质的离子型等，通常不能通过微孔途径和类脂途径通过生物膜转运，必须借助载体或酶促系统，从膜的低浓度一侧向高浓度一侧转运，这种过程称为主动转运。主动转运有如下特点：①逆浓度梯度转运；②需要消耗机体能量，能量的来源主要由细胞代谢产生的 ATP 提供；③主动转运药物的吸收速度与载体数量有关，可出现饱和现象；④可与结构类似的物质发生竞争现象；⑤受代谢抑制剂的影响，如抑制细胞代谢的二硝基苯酚、氟化物等物质可以抑制主动转运；⑥主动转运有结构特异性，如单糖、氨基酸、嘧啶及某些维生素都有本身独立的主动转运特性；⑦主动转运还有部位特异性，例如胆酸和维生素 B_2 的主动转运只在小肠上段进行，维生素 B_{12} 在回肠末端部吸收。

主动转运药物吸收的速度可以用米氏（Michaelis－Menten）方程式描述。主动吸收与被动扩散的速度示意图见图 15－1。

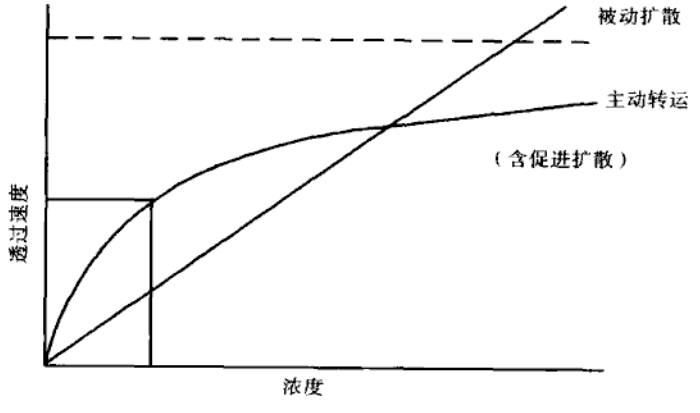


图 15－1 动转运与被动扩散吸收速度示意图

3. 促进扩散（facilitated diffusion） 促进扩散又称中介转运（meadiated transport）或易化扩散，是指一些物质在细胞膜载体的帮助下，由膜的高浓度一侧向低浓度一侧扩散或转运的过程，其转运的

速率大大超过被动扩散。促进扩散具有载体转运的各种特征：有饱和现象，透过速度符合米氏动力学方程，对转运物质有结构特异性要求，可被结构类似物竞争性抑制。与主动转运不同之处在于：促进扩散不消耗能量，而且是顺浓度梯度转运。

由于人们不能用溶解扩散和限制扩散解释一些速度很快的转运，从而推测存在载体参与的促进作用，并称其为促进扩散。目前对载体的理化特性尚未十分明确。现已知小肠上皮细胞基底膜侧，以及红血球、骨骼肌，脂肪细胞和血脑屏障的面向血液一侧的细胞膜中，某些高度极性的物质如单糖类和氨基酸的转运为促进扩散，D－葡萄糖，D－木糖和季铵盐类药物的转运也属此类。

4. 膜动转运（membrane mobile transport） 指通过细胞膜的主动变形将药物摄入细胞内或从细胞内释放到细胞外的过程。膜动转运是细胞膜摄取物质的一种形式，与生物膜流动性特征有关。膜动转运可分为胞饮和吞噬作用。摄取的药物为溶解物或液体称为胞饮（pinocytosis），摄取的物质为大分子或颗粒状物称为吞噬作用（phagocytosis）。某些微粒制剂可通过吞噬作用摄入体内。某些高分子物质，如蛋白质、多肽类、脂溶性维生素等，可按胞饮方式吸收。膜动转运对蛋白质和多肽的吸收非常重要，并且有一定的部位特异性，但对一般药物的吸收不是十分重要。

第二节 药物的胃肠道吸收及其影响因素

一、药物在胃肠道的吸收

吸收（absorption）是指药物从给药部位进入体循环的过程。除血管内给药（例如静脉注射给药）不涉及吸收过程以外，非血管内给药（如胃肠道给药、肌肉注射，透皮给药等）都存在吸收过程。吸收是药物发挥治疗作用的先决条件，亦即只有药物吸收进入体循环，才能发挥其应有的治疗作用。

口服给药的吸收部位是胃肠道。胃肠道由胃、小肠和大肠三部分组成。由于胃没有绒毛，有效面积比小肠小得多，因此不是药物吸收的主要部位，但一些弱酸性药物可在胃中吸收。液体剂型能与胃壁很好地接触，有利于药物通过胃黏膜上皮细胞，故吸收较好。药物在胃中的吸收机制主要是被动扩散。口服制剂在胃内的停留过程中大部分可被崩解，分散或溶解，对药物制剂的生物利用度有重要贡献。

小肠由十二指肠，空肠和回肠组成，长度6～7m，直径4cm。小肠表面有环状皱褶、绒毛和微绒毛，故吸收面积很大，约为70 m^2，其中绒毛最多的是十二指肠，向下逐渐减少，因此小肠（特别是十二指肠）是药物、食物等吸收的主要部位，药物吸收的途径可以通过毛细血管被血液带走，也可通过乳糜淋巴管到淋巴管，但淋巴系统由于其流速度慢，在吸收过程中作用很小。小肠中药物的吸收以被动扩散为主，同时也存在其他吸收机理，如小肠也是某些药物主动转运的特异部位。

大肠包括盲肠、结肠和直肠。大肠无绒毛结构，表面积小，长度约1.6m，因此对药物的吸收不起主要作用。结肠段药物降解酶较少，活性较低，有可能是蛋白质多肽类药物吸收较理想的部位。直肠下端接近肛门部分，血管相当丰富，是直肠给药（如栓剂）的良好吸收部位。大肠中药物的吸收也以被动扩散为主，兼有胞饮和吞噬作用。

二、影响药物吸收的生理因素

（一）胃肠液的成分与性质

不同部位的胃肠液有不同的pH值。胃pH为1～3，十二指肠pH为4～5，空肠和回肠pH为6～

7，大肠 pH 为 7～8，药物及病理状况会使胃肠道 pH 发生变化。

人每日分泌的胃液量约为 1.5～2.5 升。胃液的 pH 约 1.0 左右，有利于弱酸性药物吸收。水和食物会影响胃液 pH 值，空腹时胃液 pH 约为 0.9～1.5，进食后 pH 可上升到 3.0～5.0 左右；疾病状态会影响胃液的 pH 值；一些药物也会影响胃液的分泌和胃液的 pH；胃液 pH 变化，可使弱酸性药物在胃中吸收发生变化。

从胃排出的酸性液到了十二指肠后，受胰腺分泌的胰液（pH7.6～8.2）中的碳酸氢根离子中和，小肠的 pH 通常为 5～7，有利于弱碱性药物的吸收。药物吸收部位的 pH 值对很多药物，特别是有机弱酸或弱碱类药物的吸收至关重要。大多数有机药物都是弱酸性和弱碱性物质，消化道中的不同 pH 或其变化，都会影响药物的解离状态，从而影响药物制剂的吸收和生物利用度。主动转运吸收的药物是在特定部位由载体或酶促系统进行的，一般不受消化道 pH 变化的影响。

消化道内或者黏膜内存在着各种消化酶和药物代谢酶，另外还有肠内细菌丛产生的酶，因此有些药物尚未吸收就可能在消化道内被代谢、结合或者水解，从而使药物活性丧失。这也是一种首过作用，应给予足够的重视。

胃肠道黏膜表面覆盖有一层黏性的多糖－蛋白质复合体（糖蛋白），它具有增加药物吸附和保护黏膜的作用，但某些药物可与之结合，使吸收不完全（如链霉素），或不能吸收（如季铵盐类药物）。另外，胆汁中的胆酸盐对难溶性药物有增溶作用，可促进吸收，但可与新霉素和卡那霉素等生成不溶性物质而影响吸收，还可使制霉菌素、多黏菌素和万古霉素失效。

胃肠疾病对药物吸收的影响也很大，原因非常复杂，可能与上述各种胃肠道影响因素的改变有关。

（二）胃排空与胃肠道蠕动

1. 胃排空速率 胃内容物从胃幽门部排至小肠上部称为胃排空，单位时间内胃内容物的排出量称为胃排空速率。药物在胃中的滞留时间和胃排空速率与药物的吸收有密切关系。胃排空速率为表观一级速度过程：

$$\lg V = \lg V_0 - \frac{k_e}{2.303}t \qquad (15-3)$$

式中，V 为时间 t 时胃内容物的体积，V_0 为胃内容物初期体积，k_e 为胃内容物的排出速率常数。

影响胃排空速率的因素很多，与内容物的物理性状和化学组成有关。胃内容物体积小（如空腹时）、黏度低，渗透压低时，一般胃排空速率较大；稀的软体食物较稠的或固体食物的胃排空快；三种食物成分的排空时间顺序为，糖类化合物＜蛋白质＜脂肪。混合食物由胃全部排空通常需要 4～6 小时；十二指肠溃疡或胃酸过高时比正常人快；右侧向下卧睡时比左侧向下卧睡排出快；服用某些抗胆碱药物、抗组织胺药物、麻醉药物时，胃排空速率都可下降。

由于大多数药物在小肠中吸收好，所以胃排空加快，药物到达小肠部位时间缩短，吸收快，生物利用度提高，出现药效时间也快。少数主动吸收药物如核黄素等在十二指肠由载体转运吸收，胃排空速度快，大量的核黄素同时到达吸收部位，使吸收达到饱和，因而只有一小部分药物被吸收；若饭后服用，胃排空速率小，到达小肠吸收部位的核黄素量少，且连续不断的转运到吸收部位，主动转运不致产生饱和，使吸收量增加。

2. 胃肠道蠕动 胃本身有两种运动，一种是全胃性的紧张性收缩，另一种是以波形向前推进的蠕动运动。胃蠕动可使食物与药物充分混合，同时有粉碎和搅拌作用，使与胃黏膜充分接触，有利于胃中药物的吸收，同时将内容物向十二指肠方向推进。

肠运动主要有两种形式：推进运动（蠕动）与混合。小肠的固有运动可促进固体制剂的进一步崩

解，使之与肠液充分混合溶解，增加药物与吸收黏膜表面的接触，有利于药物的吸收。一般药物与吸收部位的接触时间越长，吸收愈好。小肠运动的快慢和正常与否直接影响药物通过的速率，从而影响药物的吸收过程。

（三）循环系统的影响

由消化道上皮细胞吸收的药物经循环系统转运至身体各部位，因此，循环系统的循环途径和流量的大小都对药物吸收及血药浓度产生影响。由胃、小肠和大肠吸收的药物都经门静脉进入肝脏。肝脏中丰富的酶系统对经过的药物具有强烈的代谢作用，有些药物大部分受到代谢，在进入体循环前就受到较大损失。即所谓的药物“首过作用”，药物的首过作用愈大，药物被代谢的越多，其有效血药浓度下降也愈大，药效受到明显的影响。

在胃的吸收中，血流量可影响胃的吸收速度，饮酒的同时服用苯巴比妥，其吸收量增加。这种现象在充足血流量的小肠中不起显著作用。

药物从消化道向淋巴系统中的转运，也是药物吸收转运的重要途径之一。但淋巴液的流速比血流慢得多，约为血流的 1/500 ~ 1/200。通常药物的淋巴系统的转运几乎可忽略。但一些难以进入毛细血管的脂肪及与脂肪结构相似的药物或大分子药物比较容易进入毛细淋巴管。淋巴液最后也进入全身循环，经淋巴系统吸收的药物不经肝脏，不受肝脏首过作用的影响。因而对在肝脏中首过作用强的药物及一些抗癌药，定向淋巴系统吸收和转运有很大的临床意义。

（四）食物的影响

食物对药物吸收的影响也是多种多样的。食物通常能够减慢药物的胃空速率，故主要在小肠吸收的药物多半会推迟吸收；食物可能延迟固体制剂的崩解与药物的溶出；食物存在还可增加胃肠道内容物的黏度，妨碍药物向胃肠道壁的扩散，也会使吸收变慢。

当食物中含有较多脂肪时，由于能够促进胆汁分泌，增加血液循环，特别是能增加淋巴液的流速，有时对溶解度特别小的药物如灰黄霉素能增加其吸收量。

食物除减缓一般药物的吸收外，尚能提高一些主动转运及有部位特异性转运药物的吸收率，如核黄素禁食时药物排泄率为 22%，不禁食时为 40%。

三、影响药物吸收的剂型因素

（一）药物的理化性质对吸收的影响

1. 药物的解离度与脂溶性的影响 胃肠上皮细胞膜的结构为脂质双分子层，对于以被动扩散机制吸收的药物，细胞膜犹如一个脂质屏障。未解离型的有机弱酸和有机弱碱由于脂溶性较大，比脂溶性小的解离型易吸收，因此消化道内已溶解药物的吸收速度常会受未解离型药物的比例及其脂溶性大小的影响，由于非解离型和解离型的比例与环境的 pH 直接相关。同时，脂溶性又与药物的油/水分配系数有关。这种以油水分配系数和解离状况决定药物吸收的假说，被称为 pH 分配假说。其关系可用 Henderson - Hasselbalch 缓冲方程式表示：

$$\text{弱酸性药物：} pK_a - pH = \lg \frac{C_u}{C_i} \tag{15-4}$$

$$\text{弱碱性药物：} pK_a - pH = \lg \frac{C_i}{C_u} \tag{15-5}$$

式中，C_u，C_i分别表示未解离型和解离型药物的浓度。由上式可知，弱酸性药物在胃中主要以未解离型形式存在，故吸收较好。而弱碱性药物在 pH 较高的小肠中更有利于吸收。

对于某些胃肠道吸收不良的药物，将其分子结构稍加改造，使其 pK_a 和脂溶性发生改变，则可能增加吸收，例如口服红霉素丙酸酯产生血药浓度高于红霉素数倍，这是由于酯的 pK_a 与脂溶性均与原药物不同，酯的油/水分配系数比原药物大 180 倍。红霉素的 $pK_a = 8.6$，红霉素丙酸酯 $pK_a = 6.9$，从理论计算的结果提示在小肠液的 pH 条件下，前者分子型与离子型的比值远远低于后者，所以红霉素丙酸酯在小肠内吸收较好。

需要注意的是，除了强碱性药物外，药物在胃中的吸收与 pH 分配假说相当一致。但是在药物的主要吸收部位小肠中，药物的吸收不一定与 pH 分配假说相吻合。一般情况下，小肠中的吸收比pH 分配假说预测的值要高。其原因主要是肠黏膜具有巨大的表面积，另外解离型药物也能通过细胞膜上的含水微孔以及细胞旁路通道吸收。对于两性药物，则在等电点的 pH 时吸收最好。

2. 药物的溶出速度 固体剂型如片剂、丸剂、胶囊剂等口服时，必须先经过崩解、释放，药物溶解于胃肠液后，才可能被上皮细胞膜吸收。尤其对难溶性药物或溶出速度很慢的药物及其制剂，药物从固体制剂中的释放溶出很慢，其溶出过程往往成为吸收过程的限速阶段，即药物的吸收速度受药物在体内的溶出速度所支配。

溶出速度的理论依据是 Noyes – Whitney 的扩散理论，按下列方程式表示：

$$\frac{dC}{dt} = \frac{DS}{h}(C_s - C) \tag{15-6}$$

式中，D 为溶解药物的扩散系数，S 为溶解固体的表面积，C_s 为扩散层中药物浓度，相当于药物的溶解度，C 为 t 时间药物在溶液中的浓度，h 为扩散层的厚度。

对于指定化合物的 D 和 h 是固定的，即 $D/h = K$（称为溶出速度常数），故（15 – 6）式可改写成：

$$\frac{dC}{dt} = KS(C_s - C) \tag{15-7}$$

式中，$C_s - C$ 是扩散层与溶液中的药物浓度差。在受溶出速度限制的吸收过程中，由于溶解了的药物立即被吸收，即为漏槽状态。因而，药物浓度 C 可以认为接近于零，即 $C_S >> C$，所以（15 – 7）式又可改写为：

$$\frac{dC}{dt} = KSC_s \tag{15-8}$$

从式（15 – 8）可知，药物的溶出速度与 S（即药物的表面积）、C_s（即药物的溶解度）和 K（即溶出速率常数）成正比。在制剂中，由于主药的溶出速度太慢而造成药物无效的情况已不乏报道，例如泼尼松片，二种片剂的崩解时限都未超过 6min，但它们的溶出速度则有明显的差别，有效片剂溶出 50% 所需时间仅为 4.3 ± 1.3min，而无效片剂需要 100 ± 53min。类似这样的例子不少，故对于溶解度小的药物制成的片剂或其他固体剂型，各国药典常规定测定溶出速度，作为体外控制质量的方法之一。

（1）粒子大小对药物溶出速度的影响 药物粒子大小和吸收速度有一定关系。相同重量的药物粉末，其表面积随粉末粒子直径的减少而增加。药物粒子越小，与体液的接触面积越大，药物的溶解速度就会越大。一般口服药物，需要在胃肠消化液中溶解后，才能在体内吸收而显效。所以难溶性药物的粉末越细，药物的溶出度就会越大，其在体内吸收速度就越快，在肠道的吸收总量也就越多。《中国药典》2010 年版规定生产螺内酯和灰黄霉素的原料必须进行粒度检查。并规定螺内酯片剂用微晶型（含 10μm 以下的粒子不得低于 90%）为原料，灰黄霉素原料的粒度限制为 5μm 以下粒度不得少于 85%，偶见 50μm 的颗粒。

为达到增加某些难溶性药物的溶解速度和吸收的目的，可采用药物微粉化技术，还可采用固体分

散体技术和控制结晶法制备微晶。

用减小药物粒子增加药物吸收的措施对消化道中的吸收受溶解速度限制的药物是适用的。水溶性或弱碱性药物、在胃液中不稳定的药物如青霉素、红霉素等，对胃肠刺激性强的药物如呋喃呾啶等，不宜采用微粉化技术制备制剂。

（2）多晶型对药物溶出速度的影响　化学结构相同的药物，可因结晶条件的不同而得到数种晶格排列不同的晶型，这种现象称之为多晶型。有机药物的多晶型现象极为普遍，多晶型中有稳定型、亚稳定型和不稳定型三种。各种晶型彼此之间的物理性质如密度、熔点、溶解度、溶出速率等往往不同，因而生物活性和稳定性也有所不同。在一定温度与压力之下，多晶型中稳定型熵值最小，熔点最高，化学稳定性最好，溶解度最小，溶出速率慢、药物在体内吸收较差；不稳定型与此相反，但易于转化成稳定型，实际应用不多；亚稳定型介于上述二者之间，处于高能态，与稳态相比，具有较大的熵值和较低的熔点、溶解度较大、溶出速率也较快、吸收较好，为有效晶型。且在常温下比不稳定型稳定，有利于制剂的制备。

晶型不同影响到药效的典型例子是棕榈氯霉素（无味氯霉素）。经研究证明，棕榈氯霉素有A、B、C三种晶型及无定型。其中亚稳定型B型（α型）及无定型有效，A型（β型）及C型无效；A型棕榈氯霉素口服后的最高血药浓度只有1.65 μg/ml，B型棕榈氯霉素的血药浓度可达5.03 μg/ml。

能引起晶型转变的外界条件有：①干热，②熔融 例如棕榈氯霉素稳定的晶型A经87～89℃加热一定时间后冷却，能转变成亚稳定的B晶型，③粉碎 磺胺5－甲基嘧啶晶型Ⅱ经研磨可变为Ⅲ型，若加水研磨则加速此种转变过程，④结晶条件 如溶剂不同、饱和程度和冷却速度不同可能产生不同的晶型，⑤混悬在水中 这种情况常在混悬型药剂中发现，如甲基氢化可的松，巴比妥等混悬液，在贮存过程中均可发生晶型转变。

如选用亚稳定型制备制剂，需要采取措施防止亚稳定型向稳定型转化。如在混悬液中加入甲基纤维素（MC）、聚乙烯醇（PVP）、CMC－Na、阿拉伯胶等物质时，可有效地延缓晶型转变。此外，表面活性剂如吐温－80、丁二酸辛酯磺酸钠等，也起延缓晶型转变作用。

（3）无定形对药物溶出速度的影响　药物除结晶型之外，还存在无定形（非晶型）形式，一般情况下，无定形药物溶解时不需要克服晶格能，所以溶解速度比结晶型快，在疗效上也出现强度不同的性质。故无定形新生霉素在狗体内的吸收快，达到有效治疗浓度的时间短。而口服结晶型新生霉素无效。

（4）溶剂化物对药物溶出速度的影响　药物与溶剂缔合形成结晶称为溶剂化物。当溶剂为水时称为水合物。药物经溶剂化后，溶出速率将发生改变，一般溶出速率大小顺序为：有机溶剂化物＞无水物＞水合物。

（5）成盐对药物溶出速度的影响　难溶性的弱酸制成钾盐或钠盐、难溶性弱碱制成盐酸盐或其他强酸盐后，由于溶解度增加，能够在胃肠液中迅速溶解，可使制剂的溶出速度增大，生物利用度提高。

3. 药物在胃肠道中的稳定性　某些药物由于胃肠道的pH、消化道中的细菌以及消化道内皮细胞产生的酶的作用，往往会降解或失活而不能口服给药，只能采用注射或其他途径给药。如硝酸甘油在胃酸中水解失效，只能用舌下给药的方法；又如苄青霉素在pH＝1时，半衰期是33秒钟，因此苄青霉素一般采用注射给药。红霉素在酸性溶液中也易失效，在胃酸中5分钟后只剩3.5%的效价。故将红霉素制成难溶性的盐如依托红霉素（无味红霉素），使之在胃酸中不溶，直至转运到小肠再溶解，以保证有效剂量的吸收。

利用肠溶材料包衣等方法能防止某些胃酸中不稳定药物的降解和失活。制成药物的衍生物也是有

效的方法之一，如青霉素衍生物氨苄青霉素在 pH1 时半衰期为 5 小时，在胃酸中较稳定，可口服给药。还可以将药物制成前体药物，以改善药物在胃肠道中的稳定性。

（二）药物的剂型与给药途径对吸收的影响

剂型是药物应用的必要形式，也是一种给药体系。药物的药理作用必须通过剂型才能发挥效用。通常不同的剂型都是为不同的临床治疗需要所设计的。然而药物的吸收程度和速度随剂型不同而不同。剂型与吸收的关系可以分为药物从剂型中释放－溶解及药物通过生物膜吸收两个过程。前一个过程以剂型因素为主，后一个因素以生理因素为主，两者是紧密相关的。

药物制成各种剂型及制剂可以有不同的用药部位和给药途径，有不同的处方组成、理化性状和释药性能等。同一药物经加工制成不同的剂型后，往往可以呈现不同的效应，如药物的起效时间、作用强度、作用部位及持续时间、不良反应等都可因剂型而改变。有时由于剂型种类或处方，制剂工艺等不同，使药物在胃肠道的吸收速度和吸收量可以有 2～5 倍的差异甚至更多。常用剂型中药物的体内过程简单示意如图 15－2。

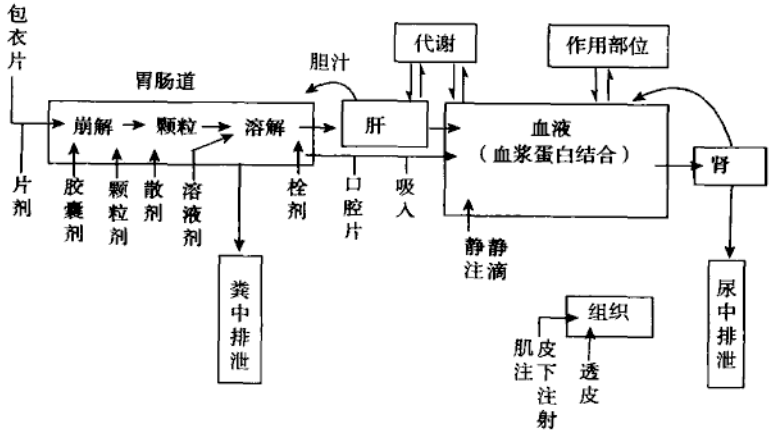


图 15－2　各种剂型中药物的体内过程

由图可知，由于剂型不同，用药部位及给药途径不同，可以影响到药物在体内的吸收、分布、代谢及排泄过程，从而影响到药理效应。

药物通过静脉注射可直接进入体循环，不存在吸收过程，发挥药理作用最快，可以认为药物被机体百分之百利用。口服制剂如口服液体药剂、片剂、胶囊剂等吸收后必须通过肝脏，其中一部分药物受到肝脏中的药物代谢酶代谢后，再进入体循环，吸收总量低于静脉注射给药；肌肉及皮下注射液药效慢于静脉注射，但比口服给药起效快，吸收量多；气雾剂可以通过肺部吸收，被吸收的药物不经肝脏直接进入体循环，可避免首过作用，吸收速度和吸收量一般高于口服制剂；栓剂，舌下片，鼻腔给药剂型等经黏膜给药制剂可经吸收部位血液循环直接进入体循环，也可绕过肝脏首过效应。大多数皮肤给药制剂如软膏剂由于皮肤角质层的屏障作用，全身吸收很少，药效发挥较慢，故常用做局部治疗。

一般认为在口服剂型中，药物的吸收顺序大致为：水溶液＞混悬液＞散剂＞胶囊剂＞片剂＞包衣片剂。

1. 溶液型制剂　溶液型制剂中药物是以分子或离子状态分散在介质中，属于热力学稳定体系。药物大多数以分子形式通过胃肠道类脂膜吸收，故溶液型药剂特别是水溶液的吸收一般较快而完全，生物利用度高。影响从溶液中吸收药物的因素有：溶液的黏度、渗透压、溶剂的影响、胶团的增溶作用，络合物的形成及化学稳定性等。

口服液体药剂中常加入一些增加黏度或改善嗅、味的物质。黏度增大可能影响药物的吸收。某些高分子物质 PEG 类、纤维素类衍生物、天然树胶，一方面增加了溶液的黏度，另一方面可能与药物形成难溶性的络合物。如 PEG6000 可与苯巴比妥药物形成难溶性络合物而减缓药物的吸收。

某些难溶性药物制成溶液制剂时，常使用混合溶剂、成盐、加入助溶剂或增溶剂等方法以增加其溶解度，当服用此类溶液制剂时，由于胃肠液的稀释或胃酸的影响，一些药物可自沉淀析出，有时药物的沉淀粒子较大就可能减慢溶出影响其后的吸收过程。

药物溶解在非水的且与水不相混溶的溶液中，如水难溶性药物溶于植物油中，在胃肠道中，药物需要首先从油相分配到水性胃肠液中，其吸收速度和程度往往比水溶液差。

2. 乳剂 乳剂中药物分散程度大，在胃肠道中有效表面积大，有利于药物的释放、溶解和吸收；乳剂中含有乳化剂，有表面活性作用可改善胃肠黏膜通透性能，促进药物吸收；乳剂中的油脂可以促进胆汁分泌，有助于药物的进一步溶解吸收；实验证明，油脂性物质可通过淋巴系统转运吸收，从而增加药物向淋巴系统转运，尤其有利于提高抗癌药物的治疗效果。

3. 混悬剂 混悬剂中的难溶性药物在胃肠道中的吸收仅次于水溶液。影响混悬剂生物利用度的因素有药物颗粒大小、晶型、附加剂、分散溶剂种类和黏度及各组分间的相互作用等。混悬剂中难溶性药物的吸收速度常常受到溶出速度的限制。为了增加药物的溶出速度，常采用微粉化原料，如口服 1～3μm粒径的微粉化磺胺嘧啶混悬液的血药浓度峰值比口服普通粒径混悬液者高 40%，达峰时间提前 2 小时。

采用无定型或亚稳定型晶型药物制成的混悬剂，在贮存时间内会缓缓自发地转变为稳定型晶型，因而也会使制剂的生物利用度有所降低。

分散溶剂和附加剂也会改变混悬剂的吸收情况，一些药物的油混悬剂如灰黄霉素油混悬剂在胃肠道的吸收略高于其水混悬剂。混悬剂中加入的助悬剂多为亲水性高分子物质，可使混悬剂的黏度增加，结果可能导致药物的扩散系数减小，溶解和吸收降低。

4. 散剂 散剂比表面积较原料药大，容易分散，服用后不经过崩解过程和分散过程，在固体制剂中属于吸收快的剂型，通常生物利用度比同剂量的其他固体制剂大。

影响散剂中药物生物利用度的因素有粒子大小、溶出速度、药物和稀释剂或其他成分之间可能产生的相互作用以及贮存的变化等。有些稀释剂能与药物作用，有些可能吸附药物，使药物不能很快溶解吸收，对散剂的生物利用度也有很大影响。

由于散剂比表面积较大，其吸湿性与风化性也较显著，吸湿后的散剂通常会发生很多变化，如湿润、失去流动性、结块等物理变化，有的发生变色，分解或效价降低等化学变化，因此会影响药物的有效性。

5. 胶囊剂 一般说来，胶囊剂的药物吸收优于片剂。胶囊中的药物颗粒未受到冲压或黏合剂作用，口服后囊壳破裂后，药物直接分散于胃肠液中，倘若药物能被体液充分润湿，则药物释放溶出快，吸收较好，生物利用度也高。

影响胶囊剂吸收的因素有胃内容物、药物颗粒大小、晶型、附加剂（稀释剂、润滑剂等）的选择，药物和附加剂之间的相互作用、空胶囊的质量及贮藏条件等。对于疏水性药物的胶囊剂，影响药物吸收的主要因素是稀释剂。水溶性和亲水性稀释剂如乳糖能够增大体液透入胶囊内容物的速度，减少药物粉粒与体液接触后结块的现象，使粉粒的有效面积增大，从而促进药物释放与吸收。表面活性剂也能促进体液穿透，能够提高药物的释放速度。随着胶囊剂自动填充技术的日益发展，常常采用硬脂酸镁等润滑剂助流，但硬脂酸镁疏水性强，能阻止药物与溶剂的接触，妨碍药物的释放。硬胶囊的

填充方法和填充密度对药物的溶出也有影响，需要在生产过程中加以控制。

一般说来硬胶囊的胶壳对药物吸收影响不大。但是胶囊的保存时间和条件会影响药物的释放。贮藏时的相对湿度对胶囊的崩解性能有很大的影响。通常胶囊不适宜贮藏在相对湿度高于80%的条件下。

6. 片剂 片剂为应用最广泛的剂型之一，也是生物利用度问题最多的剂型之一。主要原因是制备过程中加入黏合剂等多种辅料以及压片时减少了药物的有效表面积，从而减慢了药物从片剂中释放－溶出的速度。

片剂崩解后有效表面积增加，为药物的释放溶解创造了有利条件，因此，片剂崩解度快慢，崩碎后颗粒的大小都会影响药物疗效。但某些药物（特别是难溶性药物）片剂，虽然崩解时限符合药典规定，但其生物利用度却可能较差。其原因是以崩解度作为利用度指标的根据是假定片剂崩解后立即溶解，大量研究表明这种假设对于难溶性药物很不妥当。难溶性药物片剂中药物吸收的限速过程是药物从含辅料颗粒中溶出的速度。因此药物从颗粒内释放溶解出来，是药物吸收的关键，影响片剂药物溶出的因素很多，片剂的剂型因素包括药物本身的理化性质和片剂辅料对片剂的崩解、溶出过程的影响。片剂制剂工艺过程如制粒、压片的压力等对片剂的溶出都有影响。片剂长期贮存后，常会使某些物理化学性质发生改变，从而也影响了它们的有效性。

包衣片剂的生物药剂学问题比一般片剂更复杂。糖衣片首先是衣层的溶解，而蔗糖的结晶强烈抵抗这种溶解过程，因而需要一定时间衣层才能溶解或崩解，继而药物才能溶出。薄膜衣片中药物的溶出可能受到包衣材料的性质和厚度影响。肠溶衣片涉及的因素较多，因而吸收的波动较大，个体间甚至同一个体的吸收差异较大。

第三节 药物的非胃肠道吸收

一、注射部位吸收

除了血管内给药没有吸收过程外，其他途径如皮下注射、肌内注射、腹腔注射都有吸收过程。注射部位周围一般有丰富的血液和淋巴循环。药物吸收路径短，影响因素少，故一般注射给药吸收速度快，生物利用度比较高。

肌内注射后药物先经结缔组织扩散，再经毛细血管和淋巴进入血液循环。药物以扩散和滤过两种方式转运，通过生物膜速度快。脂溶性药物可扩散通过毛细血管内皮吸收，水溶性药物主要通过毛细血管壁上的细孔进入血管。一般吸收程度与静注相当，但少数药物吸收不比口服好。如难溶性药物采用非水溶剂，药物混悬液等。注射后在局部组织形成贮库，缓慢释放，可发挥长效作用。皮下与皮内注射时由于皮下组织血管少，血流速度低，药物吸收较肌内注射慢，甚至比口服慢。故需延长药物作用时间时可采用皮下注射。皮内注射吸收更差，只适用于诊断与过敏试验。动脉内给药可使药物靶向特殊组织或器官。腹腔注射后药物经门静脉首先进入肝脏，可能影响药物的生物利用度。鞘内注射可克服血脑屏障，使药物向脑内分布。

血管外注射药物的吸收受药物理化性质、制剂处方组成以及机体的生理因素影响，主要影响药物的被动扩散和注射部位的血流。注射部位血流状态影响药物的吸收速度，如血流量为三角肌＞大腿外侧肌＞臀大肌，吸收速度也是三角肌＞大腿外侧肌＞臀大肌。淋巴流速则影响水溶性大分子药物或油性注射液的吸收。局部热敷、运动等可使血流加快，能促进药物的吸收。

药物的理化性质能影响药物的吸收。分子量小的药物主要通过毛细血管吸收，分子量大的主要通过淋巴吸收，淋巴流速缓慢，吸收速度也比血液系统慢。

难溶性药物的溶解度影响药物吸收，如混悬型注射液中药物溶解度可能是药物吸收的限速因素，非水溶剂注射液遇水性组织液析出沉淀时，药物溶解度是影响药物吸收的主要因素。体液中蛋白质等大分子可与某些药物结合，结合物不能透过生物膜，可能影响药物吸收。

药物从注射剂中释放的速率是药物吸收的限速因素，各种注射剂中药物的释放速率排序为：水溶液 > 水混悬液 > 油溶液 > O/W 乳剂 > W/O 乳剂 > 油混悬液。

二、肺部吸收

肺由气管、支气管、末端细支气管、呼吸细支气管、肺泡管和肺泡组成。正常人肺部总表面积约 100 ~ 200m^2，与小肠的有效表面积很接近。肺泡呈薄膜束状，由单层上皮细胞构成，细胞间隙存在致密的毛细血管，并与某些血管紧密相连，从肺泡表面至毛细血管间的距离仅约 1μm，是气体交换和药物吸收的良好场所。巨大的肺泡表面积、丰富的毛细血管和极小的转运距离，决定了肺部给药的迅速吸收。而且吸收后的药物直接进入血液循环，不受肝脏首过效应影响。

从气管到支气管的上皮细胞主要由纤毛细胞组成。上呼吸道的纤毛运动可使药物排出，呼吸道越往下，纤毛运动越弱，肺泡部位无纤毛。因此药物到达肺深部的比例越高，被纤毛清除的量越少。呼吸道的直径对粒子到达部位也有很大影响。支气管病变患者，腔道较正常人窄，更易截留药物。呼吸道存在药物代谢酶，如磷酸酯酶和肽酶，药物可能在肺部代谢失活。

呼吸道上皮细胞为类脂膜，药物从呼吸道吸收主要为被动扩散过程。药物的脂溶性、油水分配系数和分子量大小影响药物吸收。一般说来，脂溶性药物易吸收，水溶性药物吸收较慢；分子量小于 1000 的药物吸收快，大分子药物吸收相对较慢。但相对于其它部位来说，肺泡壁很薄，肺泡孔直径较大，水溶性大分子药物也可能较好吸收。

气雾剂或吸入剂给药时，药物粒子大小影响药物到达的部位，大于 10μm 的粒子沉积于气管中，2 ~ 10μm的粒子到达支气管与细支气管，2 ~ 3μm 的粒子可到达肺部，太小的粒子可随呼吸排出，不能停留在肺部。

三、鼻黏膜吸收

鼻黏膜给药被认为是较理想的取代注射给药的全身给药途径．其优点有：① 鼻黏膜内的丰富血管和鼻黏膜的高度渗透性有利于全身吸收；② 可避开肝脏的首过作用、消化酶的代谢和药物在胃肠液中的降解；③吸收程度和速度有时可与静脉注射相当；④ 鼻腔内给药方便易行。激素类，多肽类和疫苗类药物已有鼻黏膜吸收制剂上市。

鼻腔主要吸收部位鼻中隔和鼻甲黏膜表面分布着一层具纤毛的柱状上皮细胞，黏膜上有丰富的水性孔道，药物渗透性能高，吸收快。鼻腔黏膜表面覆盖着一层黏液，在纤毛的协调一致摆动作用下，黏液逐渐向鼻腔后方运动，最终或通过鼻咽管被吞咽进入胃部，或被排除出体外。起到清除异物和微生物、保护机体的作用。鼻腔的特殊构造使较大粒子即使进入鼻腔主要区域，也可能被纤毛系统导向鼻腔后部，进而进入胃部，不能经鼻黏膜吸收。以气流状态或溶液状态存在的药物，能迅速通过黏膜分泌物表面被鼻腔吸收进入体循环。

成人鼻腔分泌物的正常 pH 值为 5.5 ~ 6.5，含有多种酶类，但与消化道比较，鼻腔中药物代谢酶种类较少，活性较低。鼻黏膜极薄，黏膜内毛细血管丰富，药物吸收后直接进入大循环，可避免肝脏

的首过作用及药物在胃肠道中的降解。有些药物如孕酮经鼻黏膜给药生物利用度与静脉给药相当。但鼻腔的血液循环和分泌机制对外界影响或病理状况均很敏感。如外界温度、湿度变化、鼻炎、感冒等都能降低鼻腔吸收。

鼻黏膜吸收存在经细胞的脂质通道和细胞间的水性孔道两种吸收途径．其中以脂质途径为主，脂溶性药物的渗透系数随着药物分配系数增大而增加。分子型易通过鼻黏膜吸收，离子型吸收量减少。但由于鼻黏膜上水性孔道分布比较丰富，许多亲水性药物或离子型药物从鼻黏膜吸收也比其他部位黏膜如空肠黏膜、阴道黏膜、直肠黏膜好。分子量小于1000的药物较易通过人鼻黏膜吸收，分子量大于1000，鼻黏膜吸收明显降低。大多数多肽蛋白质类药物鼻黏膜吸收生物利用度较差，可通过一些吸收促进剂来增加其对鼻黏膜的穿透作用。

鼻黏膜纤毛的同步运动与清除外来异物的功能是维持鼻腔正常生理功能的基础．但对于鼻黏膜吸收制剂，这种清除作用可能缩短药物在鼻腔吸收部位滞留时间，影响药物的生物利用度。有些药物对鼻黏膜纤毛具有严重毒性，可使纤毛运动不可逆的停止．防腐剂和吸收促进剂去氧胆酸钠也可影响纤毛的正常运动。

可溶性药物以溶液剂或气雾剂给药吸收良好．不溶性药物的粒子大小与其在鼻腔中的分布位置密切相关，大于50 μm的粒子一进入鼻腔即沉积，不能达到鼻黏膜主要吸收部位，小于2 μm的粒子又可能被气流带入肺部。研究表明气雾剂中约有60%粒径范围为2～20μm的粒子可分布在鼻腔吸收部位的前部，并能进一步被气流，纤毛或膜扩散作用引人吸收部位，药物在转运过程中被鼻黏膜吸收。

鼻黏膜给药常采用溶液剂，混悬剂，凝胶剂，气雾剂，喷雾剂以及吸入剂等，发挥局部或全身治疗作用。近年来生物粘附性微球在多肽及蛋白质给药方面取得一定进展。鼻腔气雾剂，喷雾剂和吸入剂在鼻腔中的弥散度和分布面较广泛，疗效一般优于其他剂型。溶液剂在鼻腔中扩散速度较快，分布面积较大，其药效也优于其他类型的液体药剂。混悬剂的作用与其粒子大小及其在鼻腔吸收部位中保留的位置与时间有关。凝胶剂和生物黏附性微球因黏性较大，能降低鼻腔纤毛的清除作用，延长与鼻黏膜接触时间，可改善药物的吸收。

四、口腔黏膜吸收

口腔内不同部位的黏膜结构、厚度和血液供应均不同。口腔黏膜表面覆盖着复层鳞状上皮，依其结构可分为三种不同类型的黏膜：①咀嚼黏膜覆盖在硬腭和齿龈表面。黏膜表面为与皮肤结构类似的角质化上皮，通过胶原样组织与下层结构紧密相连；②内衬黏膜覆盖在除舌背部以外的口腔组织表面，不同区域上皮厚度有明显差别。黏膜上皮未角质化，上皮下为疏松的结缔组织，渗透性能较强；③特性黏膜具有咀嚼黏膜和内衬黏膜的共同特性，表面既有角质化上皮也有未角质化上皮，分布于舌背部。口腔中咀嚼黏膜约占25%，特性黏膜约占15%，内衬黏膜约占60%。流经口腔黏膜的血液经舌静脉，面静脉和后腭静脉进入颈内静脉，可绕过肝脏的首过作用。

口腔黏膜的结构与性质具有分布区域差别，给药部位不同，药物吸收速度和程度也不同，角质化上皮构成口腔保护屏障，外来物质很难透过。颊黏膜和舌下黏膜的上皮均未角质化，有利于药物全身吸收。其他可能作为口腔给药的黏膜为齿龈和硬腭黏膜，上皮为角质化组织。一般认为口腔黏膜渗透性能界于皮肤和小肠黏膜之间。药物渗透性能顺序为舌下黏膜＞颊黏膜＞牙龈、硬腭黏膜。另外，唾液的冲洗作用可能影响药物吸收，口腔中的酶、pH和渗透压也会影响药物吸收。

口腔黏膜作为全身用药途径主要指颊黏膜和舌下黏膜。舌下黏膜渗透能力强，药物吸收迅速，给药方便，许多口服首过作用强或在胃肠道中易降解的药物，如甾体激素，硝酸甘油，二硝酸异山梨酯

舌下给药生物利用度显著提高。易受唾液冲洗作用影响，保留时间短是舌下给药的主要缺点。因而舌下片剂要求药物溶出速度快，剂量小，作用强。颊黏膜表面积较大，但药物渗透能力比舌下黏膜差，一般药物吸收和生物利用度不如舌下黏膜。颊黏膜给药近年来受到重视，主要原因在于能够避免肝脏的首过效应，避免胃肠道中的酶解和酸解作用，且受口腔中唾液冲洗作用影响小，能够在黏膜上保持相当长时间，有利于多肽，蛋白质类药物吸收，有利于控释制剂释放。

药物通过口腔黏膜吸收大多属于被动扩散，亲脂性药物由于分配系数大，膜渗透系数较高，吸收速度较快。亲水性药物由于分配系数小，很难透过细胞脂质屏障，只能通过细胞间亲水性孔道，药物渗透速度较低，吸收较慢。药物经口腔黏膜渗透的能力与药物本身的脂溶度，解离度和分子量大小密切相关。大多数弱酸和弱碱类药物的口腔黏膜吸收与其分配系数成正比，遵循 pH 分配学说。近年来发现有些药物可以通过载体参与的转运系统如促进扩散机制被口腔黏膜吸收。

由于颊黏膜渗透性能相对较差，制剂处方中常加入吸收促进剂。口腔黏膜吸收促进剂与透皮吸收促进剂以及其他一些黏膜吸收促进剂相似，最常应用的吸收促进剂有：金属离子螯合剂，脂肪酸，胆酸盐，表面活性剂，羧链孢酸，羧酸等。

五、阴道黏膜吸收

人的阴道为管状腔道，长度约为 10 ~ 15 cm，阴道上皮由多层处于不同角质化程度的上皮细胞构成，该细胞可以不断脱落，在月经周期不同阶段人的阴道黏膜会产生细微的变化，正常人的阴道 pH 为 4 ~ 5。阴道血管分布丰富，血流经会阴静脉丛流向会阴静脉，最终进入腔静脉，可绕过肝脏的首过作用。

药物通过阴道黏膜以被动扩散透过细胞膜的脂质通道为主，同时阴道吸收也可通过含水的微孔通道。与鼻腔、直肠黏膜比较、药物从阴道吸收速度较慢，时滞较长。原因主要是阴道上皮具有多层细胞，形成了吸收屏障。一般药物很难从阴道吸收发挥全身作用。激素类药物能有效地通过阴道黏膜吸收，经阴道给药能够避免口服给药造成的肝脏首过作用和胃肠道副作用。如孕酮和雌二醇由于肝脏的首过作用口服生物利用度很低，前列腺素口服胃肠道刺激性较强，经阴道给药比较有利。

直肠吸收、眼部吸收和透皮吸收分别见有关章节。

第四节　药物的分布、代谢和排泄

一、药物的分布

药物的分布（distribution）是指药物从给药部位吸收进入血液后，由循环系统运送至体内各脏器组织（包括靶组织）中的过程。由于药物的理化性质及用药者生理因素的差异，药物在体内分布是不均匀的，且处于动态平衡状态中，即随药物的吸收与排泄不断变化着。药物作用的发生常依赖于药物分子到达作用的部位，分布过程对作用的开始及作用的强度都起着非常重要的作用。

药物从血液向组织器官分布的速度取决于组织器官的血液灌流速度和药物与组织器官的亲和力。药物在作用部位的浓度主要与透入作用部位和离开作用部位的相对速度有关，另外还与肝脏的代谢速度、肾或胆汁的排泄速度有关。到达作用部位后，一部分通过药物－受体相互作用，与特殊受体结合。体内产生的药理效应，可看作是与受体结合的最终结果。虽然大多数药物到达作用部位后通过与受体结合而发挥药效，但它们也能与一些与药理作用无关的细胞内非受体成分产生非特异结合。如有些药

物能与血浆或组织蛋白高度结合，有些药物容易分布到脑，皮肤和肌肉组织，有些药物能通过胎盘进入胎儿体内，有些药物可通过乳腺分泌到乳汁中，有些药物可分布到脂肪组织再缓慢释放。

药物在体内分布后的血药浓度与药理作用有密切关系，不仅决定着药物作用的强度、速度、持续时间，还关系到药物在组织的蓄积和不良反应等安全性问题，故往往根据血药浓度来判断药效。

（一）表观分布容积

表观分布容积是药动学的一个重要参数，是将全血或血浆中的药物浓度与体内药量联系起来的比例常数。它是指在药物充分分布的假设前提下，体内全部药物按血中同样浓度溶解时所需的体液总容积。表观分布容积不是指体内含药物的真实容积，也没有生理学意义，它只是一种比例因素。但表观分布容积与药物的蛋白结合及药物在组织中的分布密切相关，可以用来评价体内药物分布的程度，其单位通常以 L 或 L/kg 表示。

人的体液由细胞内液、细胞间液和血浆三部分组成。体重 60 公斤的成人约有总体液 36 升，其中血浆约 2.5 升，细胞间液约 8 升，细胞内液约 25 升。药物在体内的真实分布容积与体重有关，不能超过总体液。但绝大多数药物或者与血管内血浆蛋白，或者与血管外组织，或者与两者均有显著的结合。当药物主要与血浆蛋白结合时，其表观分布容积小于它们的真实分布容积；而当药物主要与血管外的组织结合时，其表观分布容积大于它们的真实分布容积。不同的药物，其表观分布容积的下限为 0.041L/kg（相当于血浆容积），而其上限可以超过 20 L/kg。

从某一药物所求出的 V 值，可以了解药物的分布程度，亦可以用来推测该药在体液中的分布量和组织摄取量。大多数药物由于本身理化性质及其与机体组织的亲和力差别，在体内的分布大致分三种情况：

（1）组织中的药物浓度与血液中的药物浓度几乎相等的药物，即在各组织内均匀分布的药物。如安替比林均匀分布在全身体液，其表观分布容积等于 36 L。

（2）组织中的药物浓度比血液中的药物浓度低，则 V 将比该药实际分布容积小。水溶性药物或与血浆蛋白结合率高的药物，例如水杨酸、青霉素、磺胺等有机酸类药物，主要存在于血液中，不易进入细胞内或脂肪组织中，故它们的 V 值通常较小，大约为 0.15～0.30 L/kg。

（3）组织中的药物浓度高于血液中的药物浓度，则 V 将比该药实际分布容积大。脂溶性药物易被细胞或脂肪组织摄取，血浆浓度较低，但是 V 值常超过体液总量，如地高辛的表观分布容积为 600 L。一般表观分布容积大药物，从体内排出较慢，比那些不能分布到深部组织中去的药物药效要强，毒性要大。

（二）影响分布的因素

1. 体内循环与血管透过性的影响 吸收的药物通过血液循环向体内各组织分布。药物穿过毛细血管壁的速度快慢，主要取决于血液循环的速度，其次为毛细血管壁的通透性。

人体各脏器组织的血流量有明显不同，按血液循环的速度，大致可分为：① 循环速度较快的脏器：如脑，肝脏和肾脏等；② 循环速度中等的脏器：如肌肉，皮肤等；③ 循环速度较慢的脏器：如脂肪组织，结缔组织等。若以单位重量的血流量来表示，肌肉、脂肪组织的血液循环最差，所以药物分布至肌肉和脂肪组织的速度也最慢。

药物必须先从毛细血管中渗出，才能从循环系统向组织转移。毛细血管壁是具有微孔的类脂质屏障，管壁很薄，未与血浆蛋白结合的游离型药物及分子量在 200～800 的小分子药物很容易透过毛细血管壁。随着药物分子量增大，膜孔透过性变小。

大多数药物通过被动扩散透过毛细血管壁，脂溶性药物可以扩散通过血管的内皮细胞（即类脂途

径），小分子的水溶性药物分子可从毛细血管的膜孔中透出。毛细血管的透过性因脏器不同而存在差异，如肝中的肝窦毛细血管壁上有许多缺口，即使分子量较大的药物也比较容易通过。而脑和脊髓的毛细血管内壁结构致密，细胞间隙极小，水溶性药物及极性药物很难进入。

2. 血浆蛋白结合 进入血液中的药物，一部分以非结合的游离型状态存在，一部分与血浆蛋白结合成为药物－血浆蛋白结合物。人血浆有三种蛋白质与大多数药物结合有关，即白蛋白、α_1－酸性糖蛋白（AAG）和脂蛋白。药物生成药物－蛋白结合物的过程通常称为药物－蛋白结合。药物的蛋白结合不仅影响药物的体内分布，同时也影响药物的代谢和排泄。

药物与蛋白质结合后，不能透过血管壁向组织转运，不能经肝脏代谢，也不能由肾小球滤过。只有药物的游离型分子才能从血液向组织转运，并在作用部位发挥药理作用，进而进行代谢和排泄。故药物转运至组织主要决定于血液中游离型药物的浓度，其次也与该药物和组织结合的程度有关。

药物与血浆蛋白结合是一种可逆过程，有饱和现象。血浆中药物的游离型和结合型之间保持着动态平衡关系。当游离型药物随着转运和消除浓度降低时，一部分结合型药物就转变成游离型药物，使血浆及作用部位在一定时间内保持一定的浓度。从这个意义上来说，药物与蛋白结合也是药物贮存的一种形式。

药物与血浆蛋白可逆性结合，能降低药物的分布与消除速度，使血浆中游离型药物能够保持一定的浓度和时间，不致因很快消除而导致作用短暂。不良反应较大的药物与血浆蛋白结合可起到减毒和保护机体的作用。若药物与血浆蛋白结合率很高，药理作用将受到显著影响，特别是临床要求迅速起效的磺胺类和抗生素，形成蛋白结合物后往往会降低抗菌效力。

当药物的血浆蛋白结合率很高时，任何血浆蛋白结合率的改变都会对治疗效果产生显著影响。如临床应用蛋白结合率高的药物时，若同时服用另一种蛋白结合能力更强的药物，由于竞争作用将其中一个蛋白结合能力较弱的药物置换下来，这样就可能导致药物体内分布急剧变动，从而引起药理作用显著增强。对于不良反应较强的药物，易发生用药安全性问题。

药物与蛋白结合的除了受药物的理化性质、给药剂量、药物与蛋白质的亲和力及药物相互作用等因素影响外，还与动物种差、性别差异、年龄差异以及病理状态等因素有关。

3. 组织结合与蓄积 药物在体内的选择性分布，除决定于生物膜的转运特性外，不同组织对药物亲和力的不同也是重要原因之一。除血浆蛋白外，其他组织细胞内存在的蛋白、脂肪、DNA、酶以及多糖类等高分子物质，亦能与药物发生非特异性结合，这种结合与药物和血浆蛋白结合的原理相同。一般组织结合也是可逆的，药物在组织与血液间仍保持着动态平衡关系。

当药物对某些组织具有特殊亲和性时，该组织往往起到贮库的作用。此时，药物进入组织的速度大于从组织中解脱进入血液的速度。如药物连续使用，该组织中药物浓度有逐渐上升的趋势，这种现象称为蓄积。假如蓄积部位也是药理作用的部位，就可能延长作用时间。但许多药物在体内大量蓄积的组织，往往不是药物发挥疗效的部位。如吩噻嗪，氯喹及砷沉积在头发中，四环素沉积在骨骼和牙齿中，其半衰期可达数月之久。因此药物在组织内的蓄积往往不是所期望的，应注意重复用药在体内蓄积过多而产生中毒。

（三）淋巴系统转运

血液循环与淋巴循环共同构成体循环，由于血流速度比淋巴流速快 200～500 倍，故药物主要通过血液循环转运。但药物的淋巴系统转运，在以下情况也是十分重要的：① 某些特定物质如脂肪，蛋白质等大分子物质转运必须依赖淋巴系统；②传染病，炎症，癌转移等使淋巴系统成为靶组织时，必须使药物向淋巴系统转运；③淋巴循环可使药物不通过肝脏从而避免首过作用。

口服或直肠给药时，药物通过消化道上皮细胞被吸收后，由于血液和淋巴液两种循环流速的显著差异，一般98%以上的药物直接进入血液循环转运，只有2%以下很少一部分药物进入淋巴管转运。

肌肉注射或皮下注射给药时，药物可通过组织液进入毛细血管，也可通过组织液进入毛细淋巴管。究竟循何种途径主要由药物的性质如分子量大小等决定。一般认为，分子量在5000以上的大分子物质，经淋巴管转运的选择性倾向很强。分子量在5000以下的低分子物质，几乎全部由血管转运。当然，由淋巴转运的大分子物质，最后也汇集于血液中。

（四）血脑屏障与胎盘屏障

脑和脊髓毛细血管的内皮细胞被一层致密的神经胶质细胞包围，形成了连续性无膜孔的毛细血管壁。神经胶质细胞富有髓磷脂（脑磷脂），脑血管的这种结构形成了较厚的脂质屏障，能够有效地阻挡水溶性和极性药物透入脑组织，而脂溶性较高的药物如三氯甲烷、硫喷妥等却能迅速向脑内转运，另外脉络丛细胞具有特殊载体系统，可选择性地转运某些药物。脑组织这种对外来物质有选择地摄取的能力称为血脑屏障，血脑屏障的功用在于保护中枢神经系统使其具有更加稳定的化学环境。

药物向中枢神经系统的转运，取决于该药物在pH7.4时的分配系数和解离度。亦即在pH7.4的体液中，如该药物大部分以非解离型分子存在时，分配系数就大，药物转运至中枢神经系统的量也就高，离子型药物向中枢神经系统转运极其困难。

在血浆pH7.4时，弱酸性药物主要以解离型存在，而弱碱性药物主要以非解离型存在，一般说来，弱碱性药物容易向脑脊液转运。除了药物在血液中的解离度和油/水分配系数外，药物与血浆蛋白结合程度也能在一定程度上影响血液－脑脊液间的药物分配，但只有药物的亲脂性才是药物能否透过血脑屏障的决定因素。吩噻嗪类安定药例如氟丙嗪、异丁嗪、氯丙嗪、氟吩嗪以及丙嗪等，均有很高的脂溶性，故均能迅速向脑内转运。

在母体循环系统与胎儿循环系统之间，存在着胎盘屏障。胎盘屏障对母体与胎儿间的体内物质和药物交换，起着十分重要的作用。胎盘屏障的性质与其他生物膜相似，胎盘作用过程类似于血脑屏障。胎盘转运机制包括被动转运和主动转运，因为胎儿的脑组织和其他组织相比尚未成熟，血脑屏障也同样尚未成熟，因此许多药物易于透入胎儿脑内。大部分药物以被动转运通过胎盘。非解离型药物脂溶性越大，越易透过。分子量600以下的药物，容易透过胎盘，分子量1000以上的水溶性药物，已难以透过。脂溶性低，高度离子化的物质如季铵盐类转运极少。

当孕妇患有严重感染，中毒或其他疾病时，胎盘的正常机能受到破坏，药物的透过性也发生改变，甚至可使正常情况下不能渗透到胎儿体内的许多微生物和其他物质进入胎盘内。

二、药物的代谢

（一）药物代谢与药理作用的关系

药物代谢是指药物被机体吸收后，在体内酶以及体液环境作用下发生的化学结构的转化，又称为生物转化。药物代谢是伴随着药物的吸收、分布、排泄的同时发生的。药物的代谢产物通常比原形药物的极性大，更有利于药物向体外的排泄，但是也有一些药物代谢产物的极性降低。药物在体内的代谢与其药理作用密切相关，主要表现在以下三个方面。

（1）代谢使药物失去活性或活性降低：代谢可以使药物作用钝化，即由活性药物变为无活性的代谢物，使药物失去治疗活性；代谢物活性明显下降，但仍具有一定的药理作用。如局麻药普鲁卡因，在体内被水解后，迅速失去活性；氯丙嗪的代谢产物去甲氯丙嗪，其药理活性比氯丙嗪差。

（2）代谢使药物活性增强或使药理作用激活：有些药物的代谢产物比其原药的药理作用更强，如

解热镇痛药非那西丁在体内转化为对乙酰氨基酚，其解热镇痛作用比非那西丁明显增强；还有一些药物本身没有药理活性，通过在体内代谢后产生有活性的代谢产物，即所谓的“前体药物”，如左旋多巴在脑内经酶解脱羧后生成多巴胺，而发挥治疗作用。

（3）代谢产生毒性代谢物：有些药物经代谢后可产生毒性物质，如异烟肼在体内的代谢物乙酰肼可引起肝脏的损害。

应该指出，并非所有药物进入体内后全部都经过代谢，有些药物在体内基本不代谢，主要以原形从尿中排出，大部分药物部分发生代谢。如氨基糖苷类抗生素在体内约90%以原形药物经肾排泄，肝代谢的比例很少。

（二）药物代谢酶和代谢部位

绝大多数药物在体内的代谢反应是在细胞内特异酶的催化作用下发生的，这些药物代谢酶主要位于细胞的内质网、线粒体、胞液、溶酶体以及核膜和胞浆膜中。通常把药物代谢酶分为微粒体酶系和非微粒体酶系两大类，微粒体酶系主要存在于肝脏的内质网膜，后者在肝脏、血液及其他组织中均有存在。

微粒体酶系主要存在于肝细胞或其他细胞（如小肠黏膜、肾、肾上腺皮质细胞等）的滑面内质网的亲脂性膜上。肝组织匀浆先经高速离心去除线粒体、细胞核、组织碎片等后，再经高速离心得到的沉淀物就是微粒体成分。微粒体中含有丰富的药物代谢酶，其中最重要的是肝微粒体混合功能氧化酶系统或称单加氧酶系。该酶系催化的氧化反应类型极为广泛，大多数药物都是经过该酶系统催化进行生物转化的。混合功能氧化酶系的主要功能成分有细胞色素P450（CYP450）、还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸酯（NADPH，又称辅酶Ⅱ）、氧、Mg^{2+}、黄素蛋白、非血红素铁蛋白等，其中细胞色素P450是具有很多同工酶亚型的大家族，其亚型决定了催化药物代谢反应的选择性和特异性。

非微粒体酶可存在于肝内、血浆、胎盘、肾及肠黏膜等，在体内除葡萄糖醛酸结合外的其他Ⅱ相代谢反应、以及某些氧化、还原及水解等Ⅰ相代谢反应均为该酶系所催化，但该酶系催化的药物代谢反应较少，主要对内源性药物的代谢有较大意义。

药物代谢的主要部位是肝脏，肝脏具有高血流量，并含有大部分药物代谢酶，是最重要的代谢器官。口服制剂在吸收过程和吸收后进入肝转运至体循环过程中，部分药物被代谢，使进入体循环的原形药物量减少的现象，称为“首过效应”。有首过效应的药物生物利用度低。自消化道吸收的药物由门静脉进入肝脏，在肝细胞内，有的药物随胆汁排出，有的药物被酶转化为代谢产物。这种在肝细胞内随胆汁排出和由药酶转化成代谢产物的药物比例称肝提取率，它是指药物通过肝脏由门静脉血清除的分数，肝提取率介于0～1之间。肝提取率0.5表示从门静脉进入肝后有一半量被清除，其余通过肝进入大循环。

除肝以外最常见的代谢部位是胃肠道，小肠黏膜上很多药物代谢酶均有较高的表达水平，肠道菌丛产生的酶类也对药物代谢起作用，因此肠道代谢也是影响口服药物生物利用度及其个体差异的主要因素之一。现已有许多研究证明，药物在通过肠道时代谢率很高，例如环孢菌素口服生物利用度低的原因主要归咎于在肠道中发生代谢。这种肠道的首过效应已引起广泛注意，研究药物的肠道代谢已经成为不可忽视的部分。另外，有些代谢反应亦可在血浆、肺、皮肤、肾、鼻黏膜、脑和其他组织中进行。

（三）代谢反应的类型

代谢反应通常分为一相反应（phase Ⅰ reaction）和二相反应（phase Ⅱ reaction）。一相反应是药物被氧化、还原、水解或异构化等，在药物结构中引入羟基、氨基或羧基等极性官能团，这些反应又称

为引入官能团反应；二相反应往往是结合反应，即药物及代谢物的极性官能团与内源性的葡萄糖醛酸、硫酸、甘氨酸等结合生成结合物，进一步增加了药物的极性和水溶性，使其更容易排泄。

应该强调的是，药物进入体内并不一定都经过代谢，有些药物在体内基本不代谢，而以原型直接从肾脏排泄，大多数药物可发生部分代谢。发生代谢的药物也并不一定都经历Ⅰ相和Ⅱ相反应，有些药物仅发生Ⅰ相反应，有些药物则只进行Ⅱ相反应。

（四）影响药物代谢的因素

1. 给药途径对药物代谢的影响 同一药物由于给药途径不同其代谢途径和代谢程度可能都有差异，这主要与药物代谢酶在体内的分布以及局部器官和组织的血流量有关。由于肝脏和胃肠道存在有众多的药物代谢酶，口服药物的“首过效应”明显，而其他给药途径可完全或部分避免首过效应。如临床实践证明抗心率失常药物普萘洛尔静脉给药的疗效往往不及口服给药。研究发现，普萘洛尔口服后在人体内可代谢为4－羟基普萘洛尔，该代谢物与普萘洛尔有同样的作用，且与普萘洛尔的血药浓度相当；而普萘洛尔静注后，血液中未检测到活性代谢物4－羟基普萘洛尔；与同样浓度的普萘洛尔比较时，口服给药的药理作用比静注时强2～5倍。

2. 给药剂量对药物代谢的影响 机体对药物的代谢能力主要取决于体内药物代谢酶的活性和数量，由于药物代谢酶的量是有限的，当给药剂量增加到一定程度，达到药物代谢酶的最大代谢能力时，代谢反应会出现饱和现象，即代谢速度达到最大，不再随剂量增加而增加。此时可导致体内血药浓度异常升高，引起中毒反应。有些药物在治疗剂量范围内，就会产生代谢饱和现象，必须引起重视。

3. 剂型对药物代谢的影响 剂型对代谢也有一定影响。口服不同剂型（溶液剂、混悬剂、颗粒剂）的水杨酰胺后，发生硫酸结合反应的程度不同。服用颗粒剂后，硫酸结合物尿中排泄量最多，混悬剂次之，溶液剂最少。这是由于混悬剂和溶液剂口服后，大量药物迅速到达胃肠吸收表面，很容易出现吸收部位药物代谢酶的饱和现象；而颗粒剂中的药物需要溶出后逐渐到达吸收表面，因而不易出现硫酸结合反应饱和的现象，最终导致尿中硫酸结合物排泄量较高。

4. 药物的光学异构特性对药物代谢的影响 许多药物存在光学异构现象，不同的异构体具有不同的药理活性和副作用，主要原因认为是体内的酶具有立体选择性，因此不同的异构体显示出明显的代谢差异，药物代谢的速度及蛋白结合的程度在不同的异构体之间往往是不一致的。如维拉帕米的代谢存在立体选择性，*S*－（－）维拉帕米的钙通道阻滞作用是*R*－（＋）对映体的8～10倍，临床上使用的是维拉帕米消旋体，在体内*S*－（－）对映体优先代谢，且代谢速度较*R*－（＋）对映体快，使前者口服生物利用度低于*R*－（＋）对映体。

5. 酶抑制和酶诱导作用对药物代谢的影响 许多药物能对药物代谢酶产生抑制作用，从而使其他药物代谢减慢，导致药理活性及不良反应增加，这种现象称为酶抑制作用。还有些药物重复应用或在体内停留较长时间后，可促进酶的合成、抑制酶的降解，使酶活性或量增加，促进自身或其他合用药物的代谢，这种现象称为酶诱导作用。酶抑制作用往往使合用的其他药物代谢减慢，血药浓度升高，药理作用增强，甚至可能出现中毒，由于酶抑制作用引起的药物相互作用较为常见，且后果也比较严重。酶诱导作用往往导致药物作用减弱，可能会影响治疗。如抗组织胺药物特非那定为前体药物，在人体内主要由CYP3A4代谢为特非那定酸，此活性代谢产物发挥抗组织胺作用，且心脏毒性比原形药物显著降低；当合用对CYP3A4有抑制作用的药物（如红霉素、唑类抗真菌药物、H_2受体阻滞剂、皮质激素以及口服避孕药等）时，可使特非那定代谢受阻，血药浓度明显升高，心脏毒性加大，最终可能发生室性心动过速甚至致死。苯妥英钠具有酶诱导作用，能促进甾体类抗炎药地塞米松的代谢，使后者半衰期缩短约50%。

6. 生理因素对药物代谢的影响 影响代谢的生理性因素主要包括年龄、性别、种族、疾病等。儿童和老年人对药物的代谢能力常常明显低于成年人，特别是胎儿及新生儿的药物代谢酶活性低，甚至缺乏某些酶，所以胎儿、新生儿用药时，容易产生毒性。药物在老年人体内的代谢表现为速度减慢，耐受性减弱。一般情况下，雄性动物的代谢活性比雌性动物高。

人群中药物代谢的个体差异是非常明显的，有遗传学差异和非遗传学差异两方面。遗传学差异主要是由种族或家族遗传特性所引起的，由于遗传缺陷可能缺乏某些酶导致代谢差异；非遗传学差异主要由年龄、性别、肝功能、药物代谢的时间周期节律、体温、营养状态以及环境因素（如接触药酶诱导剂或抑制剂）等引起的。如异烟肼在人体内的乙酰化代谢存在快乙酰化和慢乙酰化现象，约 52% 的高加索人为快乙酰化代谢型，亚裔人多为快乙酰化型，欧洲白人慢乙酰化型比例较高。慢乙酰化型患者服用异烟肼后，多发性神经炎等副作用的发生率高。

7. 饮食对药物代谢的影响 饮食对药物代谢的影响主要取决于饮食中的糖、蛋白质、脂肪、微量元素和维生素等营养成分。

三、药物的排泄

排泄是指体内原型药物或其代谢物排出体外的过程。肾是药物排泄的主要器官，其次是胆汁排泄。还可经乳汁、唾液、呼气、汗腺等排泄，但排泄量很少。

（一）肾脏排泄

肾脏是人体排泄药物及其代谢物的最重要器官。药物的肾排泄是指肾小球滤过、肾小管分泌和肾小管重吸收的总和。

1. 肾小球的滤过作用 血液由入球小动脉进入肾小球，肾小球毛细血管内皮极薄，管壁上有很多直径约 6 ~ 10 nm 的小孔，通透性极高。由于肾小球滤过液中的溶质组成和血浆成分一致。故认为血液中除血细胞和血浆蛋白质，其他分子量小的物质不论药物、无机盐、葡萄糖、氨基酸、尿素、尿酸等不加选择地全部滤过进入肾小管中。肾小球滤过作用的大小可用肾小球滤过率表示。

2. 肾小管的重吸收 肾小管重吸收是指被肾小球滤过的药物，在通过肾小管时药物重新转运回到血液的过程。肾小球滤过的水分，99% 被重吸收回到血液。溶解于血浆中机体必需的成分及药物，也同样反复滤过和重吸收。

肾小管内的扩散在一定程度上象一种典型的类脂屏障，肾小管重吸收和消化道的吸收一样，也存在被动扩散和主动转运两种机制。身体必需物质如葡萄糖等，主要在近曲小管通过主动转运被全部重吸收。滤过的脂溶性药物分子在远曲小管区经被动重吸收进入血液。这些药物的排泄取决于下列因素，即 pK_a、脂溶性、与蛋白质结合程度以及化合物以原形排泄的程度等。弱电解质如苯巴比妥、水杨酸盐、苯丙胺和普鲁卡因等药物的重吸收高度依赖于尿液的 pH 值。如果药物主要以原形经尿排泄，则由尿液 pH 的变化而导致尿药排泄速度明显改变。如果药物大多数以代谢物经尿排泄时，因代谢物极性和水溶性较大，使肾小管重吸收减少，则 pH 对排泄速度影响不大。

3. 肾小管的分泌 肾小管分泌也是将药物转运至尿中的过程。肾小管的上皮细胞将某些物质从肾小管周围的组织液转运入管腔，称为分泌。肾小管分泌是主动转运过程，需要载体和能量，有饱和与竞争抑制现象。近曲小管中分别具备有机阴离子和有机阳离子输送系统。内源性物质如马尿酸、葡萄糖醛酸苷、组织胺等，有机弱酸性药物如青霉素类、磺胺类以及有机弱碱性药物如普鲁卡因等都在近曲小管处由主动分泌排泄到尿中。

（二）影响肾排泄的因素

1. 血浆蛋白结合率 药物与血浆蛋白结合后，不能经肾小球滤过，只有未结合型药物才可以从肾小球滤过。

2. 尿液 pH 与尿量 尿液 pH 的变化能够改变药物的肾小管重吸收。通常尿液的 pH 约为 6.3，但受饮食、病理学因素以及合并用药的影响，可在一定范围内变化。对于弱酸性药物，尿液 pH 升高将增加药物解离程度，肾小管重吸收减少，肾排泄增加；弱碱性药物则相反。

大部分药物在肾小管中的重吸收是被动转运机制，其重吸收的速率依赖于肾小管腔液与血液间的浓度差。当尿量增加时，药物在尿液中的浓度下降，重吸收减少；而尿量减少时，药物浓度增大，重吸收量也增多。

3. 合并用药 合并用药可能影响尿液的 pH，也可能竞争肾小管的主动分泌过程，故而会影响药物的肾排泄。

4. 药物性质 药物的脂溶性大小直接影响在肾小管的重吸收；弱酸、弱碱性药物的 pK_a 与药物的解离程度有关，因而会影响肾排泄。

5. 肾脏疾病 肾小球肾炎会使肾小球滤过率明显下降；肾功能不全时，肾小管主动分泌和重吸收功能都显著下降。

（三）胆汁排泄

除肾脏排泄外，原形药物及其代谢物也可能由胆汁排泄。向胆汁转运的药物也是一种通过细胞膜的转运现象。转运机制也有被动扩散和主动转运等。药物的理化性质（化学结构、极性、分子量等）及某些生物因素（种属、性别、年龄、药物生物转化过程和酶诱导剂等）对药物从胆汁排泄的速度和程度有较大影响。从胆汁排泄的药物，需要一定化学结构和极性，对其分子量要求更严格。不同化学结构的药物及同一药物在不同的动物种属，从胆汁排泄的分子量要求不同。一般说来，当药物分子上存在极性强的基团时，经胆汁排泄的量较多；在人体，分子量在 300～500 左右的药物有较大的胆汁排泄率。胆汁排泄的主动转运也有饱和现象和竞争性抑制。通过主动转运从胆汁排泄的药物，随着投药量的增大，血药浓度上升，达到饱和现象后，血液中药物的消除时间随着投药量的增加而延长。

在胆汁中排泄的药物或代谢物，随胆汁排到十二指肠后，在小肠中转运期间又会被重新吸收而返回门静脉，这种现象称为肠肝循环（enterohepatic cycle）。肠肝循环可延长药物在体内的停留时间。这类药物若与某些药物合用，或改变制剂工艺，或因病理原因使肠肝循环情况发生变化，会显著影响到药效和毒性。

（曹德英）

第十六章 药物动力学

第一节 概 述

一、药物动力学研究的内容

药物动力学（pharmcokinetics）是研究药物体内药量随时间变化规律的科学。它采用动力学的基本原理和数学的处理方法，结合机体的具体情况，推测体内药量（或浓度）与时间的关系，并求算相应的药物动力学参数，定量地描述药物在体内的变化规律。20 世纪 70 年代药物动力学已发展为一门独立的学科。现在生物药剂学和药物动力学已成为药剂学的最主要的基础科学。对指导新药设计、优化给药方案、改进剂型、提供高效、速效、缓释、低毒、低副作用的制剂，发挥了重大作用。在探讨人体生理及病理状态对药物体内过程的影响、疾病状态的剂量调整、剂量与药理效应间的互相关系以及对药物相互作用的评价等方面也有着重要作用。

二、血药浓度与药理作用

在药物动力学的研究中，常在给药后按不同时间间隔采血作药物浓度测定，以了解体内药物动力学规律性。也可测定尿液或唾液中的药物浓度来研究药物动力学规律的（当然也可以在给药后测定尿液或唾液中的药物浓度来研究药物动力学规律）。因为大多数药物的血药浓度与药理效应间呈平行关系。相同的血药浓度在不同的科属动物中得出的药理反应极为相似。所以研究血药浓度的变化规律对了解药理作用强度的变化极为重要，这是药物动力学研究的中心问题。

三、基本概念

（一）隔室模型

药物的体内过程一般包括吸收、分布、代谢（生物转化）和排泄过程。为了定量地研究药物通过上述过程的变化，首先要建立起研究的模型。用数学模拟药物在体内吸收、分布、代谢和排泄的速度过程而建立起来的数学模型，称为药物动力学模型。

隔室模型是最常用的药物动力学模型。由于药物的体内过程十分复杂，要定量地研究其体内过程是十分困难的。故为了方便起见，常把机体划分成由一个，两个或两个以上的小单元构成的体系，然后研究一个单元内，两个或三个单元之间的药物转运过程。在药物动力学中把这些小单元称为隔室（compartment，亦称房室），药物在体内的转运可看成是隔室间转运，这种理论称为隔室模型理论。

隔室概念比较抽象，无生理学和解剖学的直观性。但隔室的划分不是随意的，而是根据组织、器官、血液供应多少和药物分布转运的快慢确定的。事实上机体包含无数个小室，每一个细胞、甚至细胞的一部分都可认为是一个小室。然而，在药物动力学研究中，为了简化处理过程，常将那些分布转运速度相近的组织和器官划归为一个室。当然，这种划分也是相对的，还要取决于药物本身的性质，

如其油/水分配系数，与各组织的亲的力等。例如对于一个易透过血脑屏障的脂溶性药物，脑属于中央室，而对于一个极性较大的药物，脑则是周边室。

1. 单隔室模型 单隔室模型是把机体视为由一个单元组成，即药物进入体循环后，迅速地分布于可分布到的组织，器官和体液中，并立即达到分布上的动态平衡，成为动力学上的所谓“均一”状态，此时，可视机体为单隔室模型或单室模型。其示意图见图 16－1，符合一隔室模型特征的药物称一隔室模型药物。

2. 二隔室模型 把机体看成药物分布速度不同的两个单元组成的体系，称为二隔室（或双室）模型。其中一个房室称中央室（中室），它是由血液和血流非常丰富的组织，器官等组成，如心脏，肺脏，肝脏及肾脏等，药物在血液与这些组织间的分布迅速达分布上的平衡。另一隔室称为周边室（外室），它是由血液供应不丰富的组织，器官等组成，如肌肉，皮肤，骨骼，皮下脂肪组织等，血中的药物向这些组织分布较慢，需要较长时间才能达到分布上的平衡。二隔室模型示意图见图 16－1，符合二隔室模型特征的药物称二隔室模型药物。

3. 多隔室模型 二隔室以上的模型叫多隔室模型，它把机体看成药物分布速度不同的多个单元组成的体系。如三隔室模型是在二隔室模型的基础上，将周边室进一步划分为周边一室（浅周边室）和周边二室（深周边室），分别代表完成分布较快和分布较慢的组织和器官。三隔室模型示意图见图16－1。

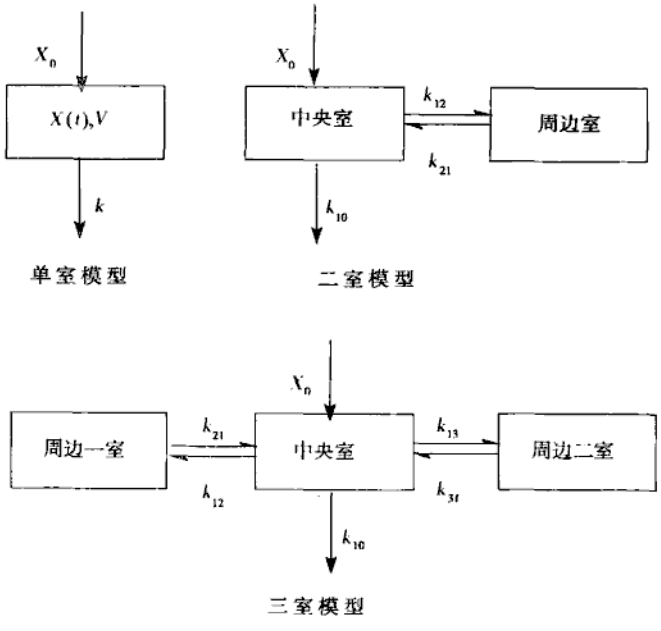


图 16－1 隔室模型示意图

（二）消除速度常数

消除是指体内药物不可逆失去的过程，它主要包括代谢和排谢。大多数药物从体内的消除符合表观一级速度过程，其速度与药量之间的比例常数 K 称为表观一级消除速度常数，简称消除速度常数，其单位为时间的倒数，如分$^{-1}$，小时$^{-1}$或天$^{-1}$等。K 值大小可衡量药物从体内消除速度的快慢。

药物从体内消除途径有经肾脏排泄、胆汁排泄、肝脏代谢及肺部呼吸排泄等。药物消除速度常数等于各排泄和代谢过程速度常数之和：

即 $k = k_h + k_e + k_{bi} + k_{lu} + \cdots\cdots$ （16－1）

式中，K_e 为肾排泄速度常数，K_b 为肝代谢速度常数，K_{bi} 为胆汁排泄速度常数，K_{lu} 为肺排泄速度常数。因消除速度常数具加和性，所以可根据各个消除途径速度常数与 K 的比值，求得各个途径消除药物的分数。

（三）生物半衰期

生物半衰期（half－life time，$t_{1/2}$）简称半衰期，即体内药量或血药浓度下降一半所需要的时间，以 $t_{1/2}$ 表示。单位为时间，如天，小时，分等。药物的生物半衰期与消除速度常数一样，可以衡量药物消除速度的快慢，它与消除速度常数之间的关系为：

$$t_{1/2} = \frac{0.693}{k} \tag{16-2}$$

通常情况下药物都有固定的生物半衰期，即它是常数。各种药物的半衰期差别很大，即使具有相似药理作用，结构类似的药物，其生物半衰期也可能相差很大。药物的生物半衰期除与本身结构性质有关外，还与机体消除器官的功能有关。一般地说，正常人的药物半衰期基本上相似，如果药物的生物半衰期有改变，表明消除器官的功能的变化。肾功能，肝功能低下的患者，药物生物半衰期延长。药物的生物半衰期长，表示它在体内消除慢，滞留时间长。因此，测定药物的生物半衰期，对于确切了解药物在体内的停留时间，蓄积程度，特别是确定多剂量给药间隔以及器官病变时给药方案的调整都有很大价值。依半衰期的长短可将药物分为：$t_{1/2}$ <1 小时，称为极短半衰期药物；$t_{1/2}$ 在 1～4 小时，称为短半衰期药物；$t_{1/2}$ 在 4～8 小时，称为中等半衰期药物；$t_{1/2}$ 在 8～24 小时，称为长半衰期药物；$t_{1/2}$ >24 小时，称为极长半衰期药物。

（四）清除率

对于整个机体或机体内某些消除器官，组织中药物的清除率，是指机体或机体的上述部位在单位时间内清除掉相当于多少体积的流经血液中的药物，它常用符号 Cl 表示，单位是体积/时间，其表达式为：

$$Cl = \frac{\left(\frac{-dX}{dt}\right)}{C} = kV \tag{16-3}$$

式中，$-dX/dt$ 代表机体或消除器官中单位时间消除的药物量，除以 C 后，换算为体积数，这个式子是一个极其重要的关系式，从这个式子可知，机体或机体某消除器官中药物的清除率是消除速度常数与分布容积的乘积。所以清除率参数综合包括了速度与容积两种要素，同时它又具有明确的生理学意义。因此，在药物动力学的研究中十分重要，特别是在研究生理模型时是不可缺少的参数。

第二节　单室模型静脉注射给药

药物进入体内后迅速分布到可分布到的机体各部位，在血液，组织与体液之间处于一个动态平衡的“均一”状态，此种将整个机体作为一个隔室处理的模型叫单室模型。但要注意“均一”并不意味着各器官，组织或体液药物浓度相等，而只说明各组织或体液达到了动态平衡。同时血浆中药物浓度的变化，基本上只受消除速度常数的影响。

一、血药浓度法进行药物动力学分析

（一）药物动力学方程的建立

对于单室模型静脉注射给药，我们可以建立模型图（16－2）：

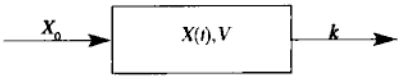


图 16－2　单室模型静脉注射给药体内过程示意图

X_0　静注剂量　　V　表观分布容积

X　t 时间体内药量　　K　消除速度常数

由于静注给药药物在体内的过程只有消除，而消除过程按一级速度过程进行，即药物消除速度与体内药量的一次方成正比，故可得出如下微分方程：

$$\frac{dX}{dt} = -kX \tag{16-4}$$

式中，负号表示体内药量随时间而降低，将式 16－4 积分得

$$X = X_0 e^{-kt} \tag{16-5}$$

式 16－5 两边取对数得

$$\log X = \left(-\frac{k}{2.303}\right)t + \log X_0 \tag{16-6}$$

式 16－5、式 16－6 为单剂量静脉注射给药后体内药量随时间变化的关系式，因体内药量 X 不能直接测定，故以血药浓度表示，代入表观分布容积 V

$$X = V \cdot C \text{ 及 } X_0 = V \cdot C_0 \tag{16-7}$$

$$C = C_0 e^{-kt} \tag{16-8}$$

$$\log C = \left(-\frac{k}{2.303}\right)t + \log C_0 \tag{16-9}$$

式 16－8、式 16－9 为单室单剂量静脉注射给药后血药浓度经时过程的基本方程式，尤以式 16－9 最为常用，它可用来求算动力学参数。

（二）药物动力学参数的求算

由 16－9 式可知，以 $\log C$ 对 t 作图可得一条直线（见图 16－3），其斜率为 $b = -k/2.303$，由此可求得 k 值，再由（16－2）求得生物半衰期（亦称为消除半衰期）$t_{1/2} = 0.693/k$；其截距 $a = \log C_0$，由此可求得 C_0；再由式（16－7）求得 $V = X_0/C_0$。

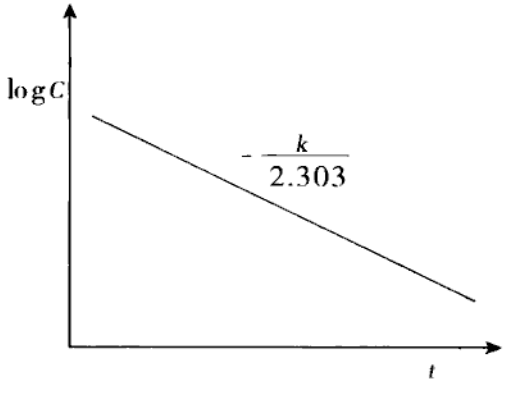


图 16－3　单室模型静脉注射 logC－t 图

二、尿药数据法进行动力学分析

药物从体内消除有经肾排泄和肾外途径消除，如图 16－4 所示 K_e 和 K_{nr}分别为肾排泄速度常数和肾外消除速度常数，X_u 和 X_{nr}分别为原型药物从尿中排泄量和肾外消除量。用尿药数据法求动力学参数，条件是大部分药物以原型从肾排出，而且药物的肾排泄过程符合一级速度过程。

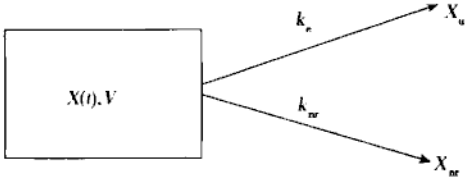


图 16－4 药物经肾和肾外途径排泄示意图

1. 尿药排泄速度法 已知尿药排泄速度符合一级速度过程，即 dX_u/dt 与体内药量成正比，用下式表示：

$$\frac{dX}{dt} = k_e X \tag{16-10}$$

将式 16－5 中的 X 代入式 16－10，得

$$\frac{dX}{dt} = k_e X_0 e^{-kt} \tag{16-11}$$

上式取对数，得：

$$\log\left(\frac{dX_u}{dt}\right) = \left(-\frac{k}{2.303}\right)t + \log k_e X_0 \tag{16-12}$$

根据式 16－12，$\log\left(\frac{dX_u}{dt}\right)$ 对 t 作图可得一条直线，斜率为 $-k/2.303$，由此可见，k 值即可从血药浓度也可以从尿药排泄数据求得。从直线的截距可求得肾排泄速度常数 k_e。

在实际上作图时，以〔$\log(\Delta X_u/\Delta t) - t_{中}$〕来代替 $\log(dX_u/dt) - t$，则式 16－12 可写成

$$\frac{\Delta X_u}{\Delta t} = \left(-\frac{k}{2.303}\right)t_{中} + \log k_e X_0 \tag{16-13}$$

$$\frac{\Delta X_u}{\Delta t} = [\text{尿药浓度}] \times \frac{[\text{尿体积}]}{[\text{集尿间隔时间}]} \tag{16-14}$$

式 16－13 是尿药速度法工作方程，以 $\log(\Delta X_u/\Delta t)$ 对 $t_{中}$ 作图，也得一条直线，其斜率为 $(-k/2.303)$，可求得 k 值。由截距 $\log k_e X_0$，可求得肾排泄速度常数 k_e。

应当注意：以 $\log(\Delta X_u/\Delta t) - t_{中}$ 代替 $\log(dX_u/dt) - t$ 作图求动力学参数是有误差的，而且集尿间隔时间愈长，其误差愈大，尤其是尿药浓度大的一段时间内。

以 $\log(\Delta X_u/\Delta t) - t_{中}$ 作图求消除速度常数 k 时，波动性很大，有时数据十分散乱，以至难以估计参数。

2. 总量减量法（Sigma-minus method）总量减量法又称亏量法，是尿药数据法中的另一种方法。

根据尿药速度法式 16－11：$\frac{dX_u}{dt} = k_e X_0 e^{-kt}$，对此式作不定积分，并代入 $t=0$，$X_u=0$，得 $X_u - t$ 的关系式：

$$X_u = \frac{k_e X_0 (1 - e^{-kt})}{k} \tag{16-15}$$

式中 X_u 为 t 时间内累积尿药量。

当 t 很大（趋向无限大）时，e^{-kt}趋向零，X_u^∞ 为

$$X_u^\infty = \frac{k_e X_0}{k} \tag{16-16}$$

X_u^∞ 是时间足够长时尿药排泄总量，简称为总尿药量。将式 16-16 减式 16-15，得：

$$X_u^\infty - X_u = \frac{k_e X_0 e^{-kt}}{k} \tag{16-17}$$

上式两端取对数，得：

$$\log(X_u^\infty - X_u) = \left(-\frac{k}{2.303}\right)t + \log\frac{k_e X_0}{k} \tag{16-18}$$

将 16-16 代入 16-18，得

$$\log(X_u^\infty - X_u) = \left(-\frac{k}{2.303}\right)t + \log X_u^\infty \tag{16-19}$$

式中 X_u^∞ 为尿中可排泄药物的总量，X_u 为 t 时间已排泄药物量，$(X_u^\infty - X_u)$ 表示待排泄的尿药量。以 $\log(X_u^\infty - X_u)$ 对时间 t 作图可得一条直线，直线的斜率为 $(-k/2.303)$，可求得 k 值，直线的截距为 $\log(k_e X_0/k)$，已知 X_0，可求得 k_e。

总量减量法与尿药速度法均可用来求动力学参数 k 和 k_e。速度法的优点是集尿时间不像总量减量法那样长，并且丢失一两份尿样也无影响，缺点是对误差因素比较敏感，实验数据波动大，有时难以估算参数。总量减量法正好相反，实验数据描出的点不象速度法那样散乱，容易作图，测定的参数比较精确。但它要求得到总尿药量，因此实验时间长，最好七个生物半衰期，至少为五个生物半衰期，此外实验中不得丢失一份尿样。因此总量减量法比尿药速度法估算的动力学参数准确。

第三节　单室模型静脉滴注给药

静脉滴注也称输液，是临床上抢救危重患者的一种有效的给药方式。下面讨论单室模型药物恒速静脉滴注给药动力学。

一、以血药浓度法建立的药物动力学方程

恒速静脉滴注指药物以零级速度 k_0 输入体内，以一级速度 k 消除，其体内过程见图 16-5。

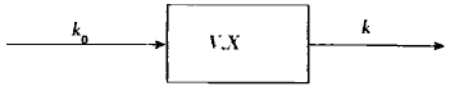


图 16-5　单室模型恒速静脉滴注给药体内过程示意图

药物恒速静脉滴注时体内药量的变化速度为：

$$\frac{dX}{dt} = k_0 - kX \tag{16-20}$$

式中：k_0 为零级滴注速度，以单位时间的输入量表示。为了求得体内药量与时间 t 的关系式，将式 16-20 进行积分得

$$X = \frac{k_0(1 - e^{-kt})}{k} \tag{16-21}$$

式 16－21 为恒速静脉滴注体内药量与时间的关系式。用血药浓度表示：

$$C = \frac{k_0(1 - e^{-kt})}{Vk} \tag{16-22}$$

二、稳态血药浓度

以血药浓度 C 为纵坐标，时间 t 为横坐标作图，其血药浓度－时间曲线见图 16－6。

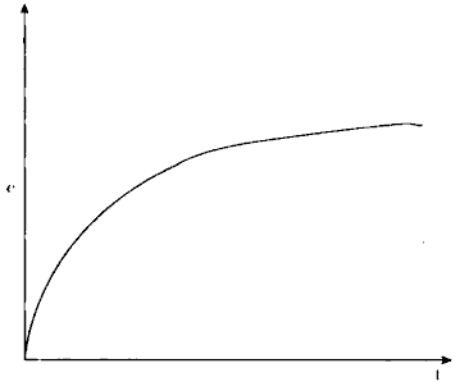


图 16－6　单室模型静脉滴注 $C-t$ 图

由图 16－6 可见，在开始静滴后的一段时间内，体内血药浓度急剧上升，以后上升速度减慢，随着 t 的增大，血药浓度达到恒定，即滴注速度等于消除速度，这时的血药浓度称稳态血药浓度或坪浓度，以 C_{ss} 表示，由 16－22 可得

$$C_{ss} = \frac{k_0(1 - e^{-kt})}{Vk} = \frac{k_0(1 - 0)}{Vk}$$

即：$$C_{ss} = \frac{k_0}{Vk} \tag{16-23}$$

由式 16－23 可见，C_{ss} 大小与 k_0 成正比，与 k 成反比。式 16－23 表明，随着滴注速度的增大，稳态血药浓度也增大。因而在临床上要获得理想的稳态血药浓度，就必须控制滴注速度，即控制给药剂量和滴注时间。

从静滴开始至达稳态血药浓度所需的时间长短决定于药物的消除速度 k 值的大小（或生物半衰期的长短）。

设 X_{ss} 为稳态开始至达稳态时的体内药量，则 $C_{ss} = \frac{X_{ss}}{V}$，式 16－23 可以进一步变化为如下形式：$\frac{X_{ss}}{V} = \frac{k_0}{Vk}$，即：

$$X_{ss} = \frac{k_0}{k} \tag{16-24}$$

因此，稳态时血药浓度和体内药量保持恒定不变。

三、达稳态血药浓度的分数 f_{ss}

f_{ss} 的含义是 t 时间体内血药浓度与达稳态血药浓度之比值，即

$$f_{ss} = \frac{C}{C_{ss}} \tag{16-25}$$

将式 16-22 和式 16-23 代入式 16-25，得：

$$f_{ss} = \frac{\frac{k_0(1 - e^{-kt})}{Vk}}{\frac{k_0}{Vk}}$$

整理后，得：　$f_{ss} = (1 - e^{-kt})$

式中的 k 和 t 分别用 $\frac{0.693}{t_{1/2}}$ 和 $nt_{1/2}$ 代替（n 为半衰期的个数），得：

$$f_{ss} = 1 - e^{-(\frac{0.693}{t_{1/2}})\cdot(nt_{1/2})}$$

$$f_{ss} = 1 - e^{-0.693n}$$

上式移项，得：

$$1 - f_{ss} = e^{-0.693n}$$

两边取对数，得：　$2.303\log(1 - f_{ss}) = 0.693n$

故

$$n = -2.303\log(1 - f_{ss}) \tag{16-26}$$

由式 16-26 可计算滴注任意时间后，血药浓度相当于稳态的分数，或欲达稳态浓度某一分数需滴注的时间。但不论何种药物，达稳态相同分数所需半衰期的个数相同，见表 16-1。

表 16-1　静脉滴注半衰期个数与达坪浓度分数的关系

半衰期个数	达稳态浓度%
n	C_{ss}%
1	50
2	75
3	87.5
3.32	90
4	93.75
5	96.875
6	98.437
6.64	99
7	99.22
8	99.61

四、静滴停止后计算动力学参数

（一）稳态后停滴

当滴注达稳态后，停止滴注，任其血药浓度下降，此时血药浓度变化相当于快速静注后的变化。血药浓度的经时过程方程式为：

$$C' = \frac{k_0 e^{-kt}}{Vk} \tag{16-27}$$

$$\log C' = \left(-\frac{k}{2.303}\right)t' + \frac{k_0}{Vk} \tag{16-28}$$

式中，C'为停药后的血药浓度，t'为停药后所经历的时间，$\frac{k_0}{Vk}$ 为稳态血药浓度。根据式 16-28，

要计算参数 k、V 值，可在停药后不同时间取血样，测定血药浓度，以测得的血药浓度的对数对时间作图，可得一条直线，见图 16－7。该直现的斜率为（$-k/2.303$），可求得 k 值，其直线的截距为 $\log(K_0/Vk)$ 已知 k_0，可求得 V 值。

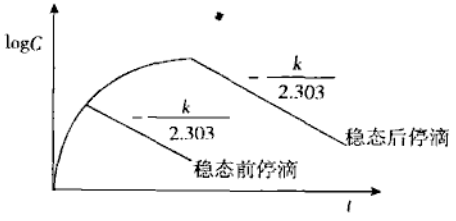


图 16－7　单室模型静脉滴注在达稳态前及达到稳态时停滴，其 $\log C-t$ 图

（二）稳态前停滴

在静脉滴注达稳态前，停止滴注，体内血药浓度的变化与稳态后停药的变化类似，只是停药的时间不同，停药时的血药浓度不同，设 T 为滴注时间，则停药时的血药浓度为 $C_T=\frac{k_0(1-e^{-kT})}{Vk}$，在此后的血药浓度 C′的变化过程为：

$$C'=C_Te^{-kt'}=\left[k_0\frac{(1-e^{-kT})}{Vk}\right]e^{-kt'} \tag{16-29}$$

将上式两边取对数，得：

$$\log C'=\left(-\frac{k}{2.303}\right)t'+\log\left[k_0\frac{(1-e^{-kT})}{Vk}\right] \tag{16-30}$$

以 $\log C'$ 对 t' 作图，可得一条直线，见图 16－7。该直现的斜率为（$-k/2.303$），从斜率可求得 k 值，从截距可求算 V 值。

五、静脉滴注和静脉注射联合用药

许多药物的有效血药浓度为稳态水平，而欲达稳态的 90% ~99% 则需 3.32 ~6.64 个 $t_{1/2}$。如半衰期为 4 小时，药物达稳态 90% 就需 13.28 小时，故一般半衰期大于 0.5 小时的药物单独用静滴给药意义不大。欲克服这一缺点，通常是先静注一个大剂量，使血药浓度立即达稳态浓度。这个大剂量称首剂量或者负荷剂量（loading dose），随后恒速静滴，维持稳态浓度。负荷剂量 X_0^* 可按下式计算：

$$X_0^*=C_{ss}V \tag{16-31}$$

所以，静脉注射和静脉滴注联合给药后，体内药量经时过程方程式为静注和静滴方程式之和，即：

$$X=X_0^*e^{-kt}+\left(\frac{k_0}{k}\right)(1-e^{-kt}) \tag{16-32}$$

将式 16－31 代入式 16－32，得：

$$X=C_{ss}Ve^{-kt}+\left(\frac{k_0}{k}\right)(1-e^{-kt})$$

由式 16－23 我们可知：$C_{ss}=\frac{k_0}{Vk}$（即 $C_{ss}V=\frac{k_0}{k}$），故而有：

$$X=\left(\frac{k_0}{k}\right)e^{-kt}+\left(\frac{k_0}{k}\right)(1-e^{-kt}) \tag{16-33}$$

即：

$$X = \frac{k_0}{k} \tag{16-34}$$

由式 16-33 可见，静脉滴注前同时静脉注射负荷剂量使达稳态，则体内药量在整个过程中是恒定的。

第四节　单室模型单剂量血管外给药

前面讨论的是药物直接进入身体，如静注、恒速静滴等方式给药。现在讨论的是血管外给药，包括口服、肌注、直肠给药等。血管外给药时，药物进入体内的速度接近一级速度，故一般以一级速度处理吸收过程。药物的消除仍为一级，其模式图如图 16-8 所示。

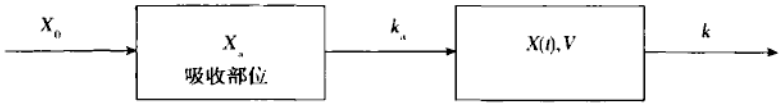


图 16-8　单室模型血管外给药示意图

一、以血药浓度法建立的药物动力学方程

$$\frac{dX}{dt} = k_a X_a - kX \tag{16-34}$$

式中 k_a 为一级吸收速度常数、X_a 为吸收部位的药量。由于

$$X_a = X_0 e^{k_a t} \tag{16-35}$$

故有：

$$\frac{dX}{dt} = k_a X_0 e^{k_a t} - kX \tag{16-36}$$

解微分方程式 16-36，满足 $t=0$、$X=0$ 时的解，再乘以吸收分数 F，既为：

$$X = \frac{k_a F X_0}{k_a - k}(e^{kt} - e^{k_a t}) \tag{16-37}$$

两边除 V，得单室单剂量血管外给药的 $C-t$ 公式

$$C = \frac{k_a F X_0}{V(k_a - k)}(e^{kt} - e^{k_a t}) \tag{16-38}$$

二、药物动力学参数的求算

（一）消除速度常数 k 的求算

式 16-38 中，当 $k_a > k$，且 t 足够大时，$e^{-k_a t}$ 首先趋于零，式 16-38 可简写成为：

$$C = \frac{k_a F X_0}{V(k_a - k)} e^{kt} \tag{16-39}$$

其对数式为：

$$\log C = \left(-\frac{k}{2.303}\right)t + \log\left[\frac{k_a F X_0}{V(k_a - k)}\right] \tag{16-40}$$

式 16-40 可见，以血药浓度的对数 $\log C$ 对时间 t 作图可得一条末端为直线的二项曲线。见图 16-

9 直线的斜率为（$-k/2.303$），可求得 k 值。然后将直线外推与纵坐标相交的截距为 $\log\left[\frac{k_aFX_0}{V(k_a-k)}\right]$。

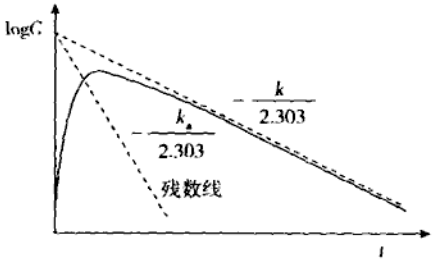


图 16-9　单室模型血管外给药 $\log C-t$ 图

（二）残数法求吸收速度常数 k_a

将式 16-39 减去式 16-38，得到仅含 e^{-k_at} 指数相的残数浓度 C_r 的方程，

$$C_r = \frac{k_aFX_0}{V(k_a-k)}e^{k_at} \tag{16-41}$$

将式 16-41 两边取对数，得：

$$\log C_r = \left(-\frac{k_a}{2.303}\right)t + \log\left[\frac{k_aFX_0}{V(k_a-k)}\right] \tag{16-42}$$

以 $\log C_r$ 对 t 作图，可得一条以（$-k_a/2.303$）为斜率的直线（称为残数线见图 16-9），通过斜率可求得吸收速度常数 k_a，截距同样为 $\log\left[\frac{k_aFX_0}{V(k_a-k)}\right]$，从而可求得 V。

（三）达峰时间和最大血药浓度的求算

口服一级吸收模型的药物后，血药浓度-时间曲线为一单峰曲线，曲线峰顶对应的血药浓度称血药峰浓度或峰值，用 C_m 表示；达到峰值的时间称达峰时间或峰时，用 T_m 表示。在峰的左侧为吸收相，其吸收速度大于消除速度；在峰时的一瞬时，其吸收速度等于消除速度；在峰的右侧为吸收后相，其吸收速度小于消除速度。

式 16-38 对 t 求导数，并令导数等于零，得：

$$\frac{dC}{dt} = \left[\frac{k_aFX_0}{V(k_a-k)}(e^{-kt}-e^{-k_at})\right]' = 0 \tag{16-43}$$

则有：

$$ke^{-kt} = k_ae^{-k_at} \tag{16-44}$$

整理后得：$$T_{max} = \frac{2.303\log\left(\frac{k_a}{k}\right)}{k_a-k} \tag{16-45}$$

将式 16-45 代入式 16-38 整理后得：

$$C_{max} = \frac{k_aFX_0}{V(k_a-k)}\left(\frac{k_a-k}{k_a}\right)e^{-kT_m}$$

即：$$C_{max} = \frac{FX_0}{V}e^{-kT_m} \tag{16-46}$$

由式 16-45 和 16-46 可知，药物的 T_m 由 k_a、k 决定，与剂量 X_0 的大小无关；C_{max} 与 X_0 成正比。

T_{max}还可以用抛物线法求得，实际工作中应用较多，所得结果比较符合实际。

（四）曲线下面积的求算

血药浓度－时间曲线下的面积 AUC，是药物动力学的重要参数，对式 16－38 从零时间至无穷大区间作定积分，则：

$$AUC = \int_0^\infty C\mathrm{d}t = \frac{k_a F X_0}{V(k_a - k)}\left(\int_0^\infty \mathrm{e}^{kt}\mathrm{d}t - \int_0^\infty \mathrm{e}^{k_a t}\mathrm{d}t\right) \tag{16-47}$$

$$AUC = \frac{k_a F X_0}{V(k_a - k)}\left[-\frac{\mathrm{e}^{kt}}{k}\Big|_0^\infty + \frac{\mathrm{e}^{k_a t}}{k_a}\Big|_0^\infty\right]$$

$$AUC = \frac{FX_0}{Vk} \tag{16-48}$$

（五）清除率 Cl

根据式 16－3 和式 16－48，可求得血管外给药的清除率 Cl 为：

$$Cl = \frac{FX_0}{AUC} \tag{16-49}$$

（六）滞后时间 t_0的求算

对于血管外给药，不管吸收速度常数与消除速度常数大小如何，在半对数图上通过末端直线的外推到 $t=0$ 的截距与残数线的截距应相等。如两条直线在 $t>0$ 处有交点，就说明在吸收前有一个时滞（time lag），这时使用下面的血药浓度－时间关系式更为准确（式中 t_0 为时滞）。

$$C = \frac{k_a F X_0}{V(k_a - k)}\left[\mathrm{e}^{k(t-t_0)} - \mathrm{e}^{k_a(t-t_0)}\right] \tag{16-50}$$

第五节　双室模型

单室模型药物进入体内立即达到分布平衡。但实际上药物进入血浆后，向体内任何一部分的分布，都需要一定的时间，只是有些药物这个过程需时较短，体内过程很接近单室模型特征。不少药物随血液输送到组织器官中要达到分布平衡需要较长的时间，因此呈现的药物的体内过程特征就有二个甚至多个隔室那样。因此，很多药物体内过程具备双室或多室模型特征。

与单室模型一样，在多室模型中，药物的消除假定为一级过程，而且室间的药物转运过程亦符合一级过程。理论上消除可发生在任一隔室，但由于多数情况下是发生在中央室。这是因为，中央室通常为血液和血液丰富的器官和组织。血液中药物很快在这些组织中分布平衡。肝、肾血流丰富，而肝脏为药物代谢的主要器官，肾脏为药物排谢的主要器官。通常肝、肾归入中央室，因此从中央室消除。

一、二室模型静脉注射给药

（一）模型特征

二室模型静脉注射给药模型特征为：（见图 16－10）

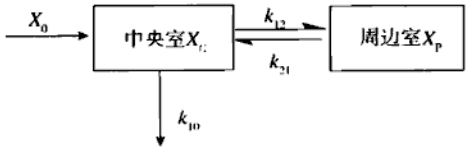


图 16－10　二室模型静脉注射给药示意图

X_c 为中央室药物量，X_p 为周边室药物量，X_0 为静脉注射剂量，k_{12}为中央室向周边室的室间转运速度常数，k_{21}为为由周边室向中央室的室间转运速度常数，k_{10}为为从中央室消除的速度常数。当 $t=0$ 时，$X_c=X_0$，$X_p=0$。

（二）中央室药物量与时间的关系

根据模型所建立的方程式为

$$\frac{dX_C}{dt} = k_{21}X_P - k_{12}X_C - k_{10}X_C \tag{16-51}$$

$$\frac{dX_P}{dt} = k_{12}X_C - k_{21}X_P \tag{16-52}$$

令　$(S + k_{12} + k_{10})(S + k_{21}) - k_{12}k_{21} = (S + \alpha)(S + \beta)$　(16－53)

则：　$S^2 + (k_{12} + k_{10} + k_{21})S + k_{10}k_{21} = S^2 + (\alpha + \beta)S + \alpha\beta$　(16－54)

因此可得：

$$\alpha + \beta = k_{12} + k_{21} + k_{10} \tag{16-55}$$

$$\alpha\beta = k_{21} \cdot k_{10} \tag{16-56}$$

积分并整理得：

$$X_C = \frac{X_0(\alpha - k_{21})}{\alpha - \beta} \cdot e^{-\alpha t} + \frac{X_0(k_{21} - \beta)}{\alpha - \beta} \cdot e^{-\beta t} \tag{16-57}$$

（三）血药浓度与时间关系

尽管中央室中各组织及体液中药物浓度一致，但假若中央室的各组织及体液中的药物浓度比例恒定，则血药浓度 C 与中央室的药量之间存在线性关系，即：

$$X_c = V_cC \tag{16-58}$$

式中：V_c 为中共央室的分布容积。

将式 16－57 代入式 16－58，可将药量－时间关系式变为浓度－时间关系式：

$$C = \frac{X_0(\alpha - k_{21})}{V_C(\alpha - \beta)} \cdot e^{-\alpha t} + \frac{X_0(k_{21} - \beta)}{V_C(\alpha - \beta)} \cdot e^{-\beta t} \tag{16-59}$$

或

$$C = A \cdot e^{-\alpha t} + Be^{-\beta t} \tag{16-60}$$

其中：

$$A = \frac{X_0(\alpha - k_{21})}{V_C(\alpha - \beta)} \tag{16-61}$$

$$B = \frac{X_0(k_{21} - \beta)}{V_C(\alpha - \beta)} \tag{16-62}$$

A、B、α、β 是由几个药物动力学参数构成的，所以称为混杂参数。因 $\alpha > \beta$，所以 α 又称为快配置速度常数，β 称为慢配置速度常数。

（四）中央室表观分布容积

将式 16－61 与式 16－62 两式相加得：

$$A + B = \frac{X_0(\alpha - \beta)}{V_C(\alpha - \beta)}$$

$$V_C = \frac{X_0}{(A + B)} \tag{16-63}$$

（五）二室模型参数的求算

通常可假设 $\alpha > \beta$，从式 16－59 式可见，以血药浓度的对数对时间作图，将得到一条二项指数曲线。由于 $\alpha > \beta$，故经一段时间后，$Ae^{-\alpha t}$趋于 0，此时 $Be^{-\beta t}$仍保持一定的数值，此时式 16－68 式可简化为：

$$C = B \cdot e^{-\beta t} \tag{16-64}$$

取常用对数，得：

$$\lg C = -\frac{\beta}{2.303}t + \lg B \tag{16-65}$$

故从半对数曲线的后段的直线的斜率为（$-\beta/2.303$），可求出 β。其末端相消除半衰可用下式求出：

$$t_{\frac{1}{2}(\beta)} = \frac{0.693}{\beta} \tag{16-66}$$

将后段直线外推至 0 时间处，可得到 0 时间的截距 B。应用残数法。

$$C_{实测} - C_{外推} = C_{实测} - B \cdot e^{-\beta t} = A \cdot e^{-\alpha t} \tag{16-67}$$

可求出第二条直线，其斜率为（$-\alpha/2.303$），t＝0 时的截距为 A。

$$\lg(C_{实测} - C_{外推}) = \lg C_{残数浓度} = -\frac{\alpha}{2.303}t + \lg A \tag{16-68}$$

其分布相半衰可用下式求出：

$$t_{\frac{1}{2}(\alpha)} = \frac{0.693}{\alpha} \tag{16-69}$$

故混杂参数 A、B、α、β 皆可按以上步骤求出。一旦有了这些参数，V_c、K_{21}、K_{12}和 K_{10}就可以通过以下一些关系式求出：

在时间 t＝0 时，式 16－59 变为：

$$C_0 = A + B \tag{16-70}$$

将上式代入式 16－63 求的 V_c：

$$V_C = \frac{X_0}{C_0} = \frac{X_0}{A + B} \tag{16-71}$$

由式 16－62 整理后求得 k_{21}：

$$k_{21} = \frac{A\beta + B\alpha}{A + B} \tag{16-72}$$

按式 16－56 求出 k_{10}：

$$k_{10} = \frac{\alpha\beta}{k_{21}} \tag{16-73}$$

按式 16－53 求出 k_{12}：

$$k_{12} = \alpha + \beta - k_{21} - k_{12} \tag{16-74}$$

二、双室模型血管外给药

（一）模型特征

血管外给药并从中央室消除的双室模型示意图如下（图 16－11）：

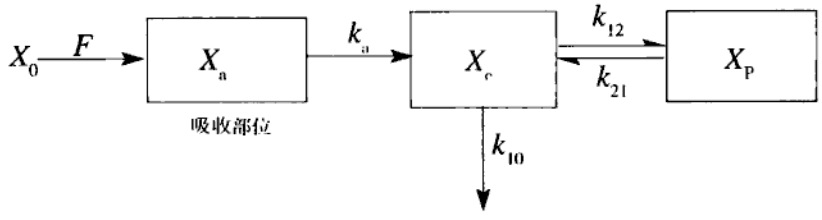


图 16－11　双室模型血管外给药体内过程示意图

（二）血药浓度法

口服一个剂量 X_0 后，体内呈二室模型分布时，可建立以下方程组

$$\frac{dX_a}{dt} = -k_a X_a \tag{16-75}$$

$$\frac{dX_C}{dt} = k_a X_a - (k_{12} + k_{10}) X_C + k_{21} X_P \tag{16-76}$$

$$\frac{dX_P}{dt} = k_{12} X_C - k_{21} X_P \tag{16-77}$$

积分并整理得（已知 $t=0$ 时，$X_a = FX_0$，$X_c = 0$，$X_p = 0$）：

$$X_C = \frac{k_a F X_0 (k_{21} - k_a)}{(\alpha - k_a)(\beta - k_a)} e^{-k_a t} + \frac{k_a F X_0 (k_{21} - \alpha)}{(k_a - \alpha)(\beta - \alpha)} e^{-\alpha t} + \frac{k_a F X_0 (k_{21} - \beta)}{(k_a - \beta)(\alpha - \beta)} e^{-\beta t} \tag{16-78}$$

该式为体内中央室药量与时间关系的三项指数方程。

（三）血药浓度与时间关系

将式 16－78 两边除 V_c 得：

$$C = \frac{k_a F X_0 (k_{21} - k_a)}{V_C (\alpha - k_a)(\beta - k_a)} e^{-k_a t} + \frac{k_a F X_0 (k_{21} - \alpha)}{V_C (k_a - \alpha)(\beta - \alpha)} e^{-\alpha t} + \frac{k_a F X_0 (k_{21} - \beta)}{V_C (k_a - \beta)(\alpha - \beta)} e^{-\beta t} \tag{16-79}$$

该式可简化为：

$$C = N e^{-k_a t} + L e^{-\alpha t} + M e^{-\beta t} \tag{16-80}$$

上式为具有一级吸收的二室模型特征的血药浓度与时间的关系的三项指数方程。上式中：

$$N = \frac{k_a F X_0 (k_{21} - k_a)}{V_C (\alpha - k_a)(\beta - k_a)} \tag{16-81}$$

$$L = \frac{k_a F X_0 (k_{21} - \alpha)}{V_C (k_a - \alpha)(\beta - \alpha)} \tag{16-82}$$

$$M = \frac{k_a F X_0 (k_{21} - \beta)}{V_C (k_a - \beta)(\alpha - \beta)} \tag{16-83}$$

因为当 $t=0$ 时，$C=0$。所以 $L+M+N=0$，其中必有一项为负值。

第六节　多剂量给药

一些镇痛药、镇静药、止吐药等单剂量应用后即可获得疗效。但在临床实践中，许多疾病的药物治疗要求多次给药，特别是感染性疾病。一种情况是，虽然第一次给药后可达到治疗浓度，但药物在体内消除较快，在第二次给药前不能维持其治疗有效浓度，临床上要求反复多次给药以达治疗效果；另一种情况是第一次给药后血药浓度可能达到有效浓度或尚未达到有效浓度，但由于第二次给药前体内药物尚未消除完，所以体内药物量在多次给药后逐渐蓄积，血药浓度逐次升高使其维持或达到有效浓度并维持一段时间。体内很快被消清除的药物，如青霉素 G 其生物半衰期只有 0.7 小时，6 小时即基本消除完，所以每 12 小时注射一次时，在第二次注射前体内青霉素 G 血药浓度早已低于有效浓度，因此临床上反复多次注射来保证疗效。所以在药物治疗中采用多剂量给药比单剂量给药的情况多得多。

为了便于研究，在多剂量给药时定为每次剂量相同，并在给药间隔时间（τ）也不变的条件下讨论。

一、单隔室模型静脉注射

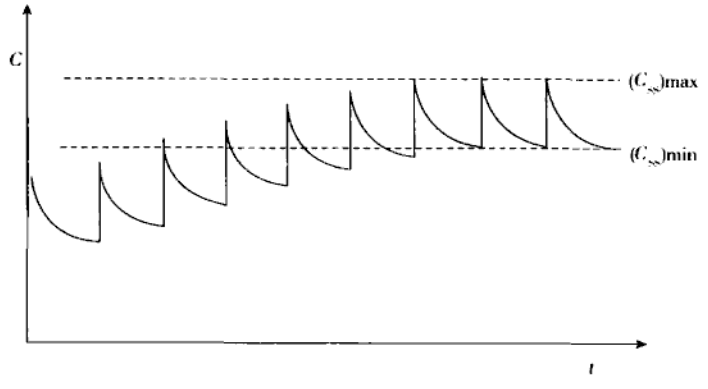


图 16－12 多剂量静脉注射给药 $C-t$ 图

（一）多剂量函数与第 n 次给药后血药浓度－时间关系式

设每次静脉注射剂量为 X_0，剂量间隔时间为 τ，药物快速静注时，经理论推导可得：

$$(X_n) = X_0 \frac{(1-e^{-nk\tau})}{(1-e^{-k\tau})} e^{-kt'} = X_0 \gamma e^{-kt'} \tag{16-84}$$

上式中 γ 称为多剂量函数

$$\gamma = \frac{1-e^{-nk\tau}}{1-e^{-k\tau}} \tag{16-85}$$

实质上，式 16－83 是单剂量给药的体内药量－时间关系式的指数项前乘以多剂量函数 γ，即为重复给药后的体内药量与时间关系式。因此体内血药浓度 C 与时间的关系式为：

$$(C_n)_{max} = \frac{X_0(1-e^{-nk\tau})}{V(1-e^{-k\tau})} \tag{16-86}$$

$$(C_n)_{min} = \frac{X_0(1-e^{-nk\tau})}{V(1-e^{-k\tau})} e^{-k\tau} \tag{16-87}$$

$$(C_n) = \frac{X_0(1-e^{-nk\tau})}{V(1-e^{-k\tau})} e^{-kt'} \tag{16-88}$$

式中 C_n 为第 n 次给药后的血药浓度；V 是药物的表观分布容积。

由此可见，若已知药物的表观分布容积及消除速度常数，则当每间隔 τ 时间静注一固定剂量的药物时，在某剂给药后的任何时间的血药浓度都可以求算。

（二）达稳态血药浓度－时间关系式

稳态时药物的经时变化过程，可令式 16－88 中的 $n\to\infty$ 而求出

即

$$(C_{SS}) = \frac{X_0}{V}\left(\frac{1}{1-e^{-k\tau}}\right)e^{-kt'} \qquad (0\leqslant t'\leqslant\tau) \qquad (16-89)$$

式中的（C_{SS}）为达到稳态后在一个给药间隔中血药浓度的时间函数。同理可得稳态最大血药浓度 $(C_{SS})_{max}$ 和稳态最小血药浓度 $(C_{SS})_{min}$ 分别为：

$$(C_{SS})_{max} = \frac{X_0}{V}\left(\frac{1}{1-e^{-k\tau}}\right) \qquad (16-90)$$

及

$$(C_{SS})_{min} = \frac{X_0}{V}\left(\frac{1}{1-e^{-k\tau}}\right)e^{-k\tau} \qquad (16-91)$$

二、单室模型血管外给药

（一）第 n 次给药后血药浓度－时间关系式

在单室模型药物单剂量血管外给药后的血药浓度－时间方程式 16－38 中，将每个指数项乘以多剂量函数（该多剂量函数的速度常数与指数项的速度常数相同），即得单室模型药物多剂量给药后血药浓度－时间方程：

$$(C_n) = \frac{k_aFX_0}{V(k_a-k)}\left(\frac{1-e^{-nk\tau}}{1-e^{-k\tau}}e^{-kt'} - \frac{1-e^{-nk_a\tau}}{1-e^{-k_a\tau}}e^{-k_at'}\right) \qquad (16-92)$$

（二）达稳态后血药浓度－时间关系式

当 $n\to\infty$，即达稳态时，在一个剂量间隔时间内消除一个剂量药物，因此在达稳态以后，在剂量间隔时间内，其多剂量血管外给药后血药浓度－时间关系时为：

$$(C_{SS}) = \frac{k_aFX_0}{V(k_a-k)}\left(\frac{1}{1-e^{-k\tau}}e^{-kt'} - \frac{1}{1-e^{-k_a\tau}}e^{-k_at'}\right) \qquad (16-93)$$

上式中的（C_{SS}）为达稳态后在 $0\to\tau$ 之间的血药浓度（$0\leqslant t'\leqslant\tau$）。

三、二室模型

（一）第 n 次给药后血药浓度－时间关系式

在二室模型药物单剂量静脉注射给药后的血药浓度－时间方程式 16－60 中，将每个指数项乘以多剂量函数（该多剂量函数的速度常数与指数项的速度常数相同），即得双室模型药物多剂量静脉注射给药后血药浓度－时间方程：

$$(C_n) = A\left(\frac{1-e^{-n\alpha\tau}}{1-e^{-\alpha\tau}}\right)e^{-\alpha t'} + B\left(\frac{1-e^{-n\beta\tau}}{1-e^{-\beta\tau}}\right)e^{-\beta t'} \qquad (16-94)$$

同理可将二室模型单剂量血管外给药的血药浓度时间方程式乘以多剂量函数得：

$$(C_n) = L\left(\frac{1-e^{-n\alpha\tau}}{1-e^{-\alpha\tau}}\right)e^{-\alpha t'} + M\left(\frac{1-e^{-n\beta\tau}}{1-e^{-\beta\tau}}\right)e^{-\beta t'} + N\left(\frac{1-e^{-nk_a t}}{1-e^{-k_a\tau}}\right)e^{-k_a t'} \quad (16-95)$$

（二）达稳态后血药浓度－时间关系式

当 $n\to\infty$ 时，式 16－94 和式 16－95 可变为：

$$(C_{SS}) = A\left(\frac{1}{1-e^{-\alpha\tau}}\right)e^{-\alpha t'} + B\left(\frac{1}{1-e^{-\beta\tau}}\right)e^{-\beta t'} \quad (16-96)$$

$$(C_{SS}) = L\left(\frac{1}{1-e^{-\alpha\tau}}\right)e^{-\alpha t'} + M\left(\frac{1}{1-e^{-\beta\tau}}\right)e^{-\beta t'} + N\left(\frac{1}{1-e^{-k_a\tau}}\right)e^{-k_a t'} \quad (16-97)$$

式 16－96 和 16－97 分别表示二室模型静脉注射和血管外给药达稳态后的血药浓度－时间关系式。

四、平均稳态血药浓度

平均稳态血药浓度是一个多剂量给药情况下非常有用的参数，所谓平均并非是稳态最高血药浓度 $(C_{SS})_{max}$ 与稳态最小血药浓度 $(C_{SS})_{min}$ 的算术平均值，它是稳态时的一个剂量间隔内（$0\to\tau$）的血药浓度曲线下面积与剂量间隔时间 τ 的比值，其定义式如下：

$$\bar{C} = \frac{\int_0^{\tau}(C_{SS})\,dt}{\tau} \quad (16-98)$$

式中：$\bar{C}$ 即为稳态平均血药浓度，$\int_0^{\tau}(C_{SS})\,dt$ 是稳态时，在一个剂量间隔内（即从 $0\to\tau$）血药浓度曲线下面积。

（一）单室模型静脉注射

由于 $\int_0^{\infty}(C_{SS})\,dt = \int_0^{\tau}\frac{X_0}{V}\left(\frac{1}{1-e^{-k\tau}}\right)e^{-kt'}dt = \frac{X_0}{Vk}$ (16－99)

因此具单室模型特征药物静脉注射达稳态时，稳态平均血药浓度为：

$$\bar{C} = \frac{\int_0^{\tau}(C_{SS})\,dt}{\tau} = \frac{X_0}{Vk\tau} \quad (16-100)$$

故当已知药物的表观分布容积及消除速率常数后，对于每经 τ 时间静脉注射 X_0 剂量的药物，其平均稳态血药浓度就可以预求出来。从式中还可以看出，由于 V 及 K 都是所给药物的“生理学”常数，故只能通过调整给药剂量 X_0 及给药时间 τ 来获得理想的平均稳态血药浓度。

从血药浓度－时间曲线上直观理解，只能认为稳态平均血药浓度是介于稳态最高血药浓度 $(C_{SS})_{max}$ 与稳态最小血药浓度 $(C_{SS})_{min}$ 之间的一个血药浓度，这个浓度的局限性在于它无法提供血药浓度的波动性。

（二）单室模型血管外给药

根据平均稳态血药浓度的定义，单室模型血管外给药的 $\bar{C}$ 为：

$$\bar{C} = \frac{\int_0^{\tau}(C_{SS})\,dt}{\tau} = \frac{1}{\tau}\int_0^{\tau}\frac{k_a FX_0}{V(k_a-k)}\left(\frac{1}{1-e^{-k\tau}}e^{-kt'} - \frac{1}{1-e^{-k_a\tau}}e^{-k_a t'}\right)dt = \frac{FX_0}{Vk\tau} \quad (16-101)$$

（三）双室模型静脉注射给药和血管外给药

同理，二室模型静脉注射给药的平均稳态血药浓度为：

$$\overline{C} = \frac{1}{\tau}\int_0^{\tau} C_{SS}\mathrm{d}t = \frac{1}{\tau}\int_0^{\tau}\left(\frac{A\mathrm{e}^{-\alpha t'}}{1-\mathrm{e}^{-\alpha\tau}} + \frac{B\mathrm{e}^{-\beta t'}}{1-\mathrm{e}^{-\beta\tau}}\cdot\right)\mathrm{d}t = \frac{X_0}{V_C k_{10}\tau} = \frac{X_0}{V_\beta \beta\tau} \qquad (16-102)$$

同理，二室模型血管外给药的平均稳态血药浓度为：

$$\overline{C} = \frac{1}{\tau}\int_0^{\tau} C_{SS}\mathrm{d}t = \frac{1}{\tau}\int_0^{\tau}\left(\frac{L\mathrm{e}^{-\alpha t'}}{1-\mathrm{e}^{-\alpha\tau}} + \frac{M\mathrm{e}^{-\beta t'}}{1-\mathrm{e}^{-\beta\tau}} + \frac{N\mathrm{e}^{-k_a t'}}{1-\mathrm{e}^{-k_a\tau}}\right)dt = \frac{FX_0}{V_C k_{10}\tau} = \frac{FX_0}{V_\beta \beta\tau} \qquad (16-103)$$

五、首剂量与维持剂量

在多剂量给药时，达稳态需要一段较长的时间，因此希望第一次给予一个较大的剂量，使血药浓度达到有效治疗浓度而后用维持剂量来维持其有效治疗浓度。

在单室模型静脉注射时，令 $(C_{SS})_{min}$ 为最小有效血药浓度，因此首剂量 X_0^*（亦称“底药”剂量）需足够大．以便使 $(C_1^*)_{min}$ 等于 $(C_{SS})_{min}$ 即：

$$(C_1^*)_{min} = (C_{SS})_{min}$$

$$\frac{X_0^*}{V}\mathrm{e}^{-k\tau} = \frac{X_0}{V}\left(\frac{1}{1-\mathrm{e}^{-k\tau}}\right)\mathrm{e}^{-k\tau}$$

$$X_0^* = X_0\frac{1}{(1-\mathrm{e}^{-k\tau})} \qquad (16-104)$$

在血管外给药时，同理可得单室模型血管外给药的首剂量 X_0^* 为：

$$X_0^* = X_0\frac{1}{(1-\mathrm{e}^{-k\tau})(1-\mathrm{e}^{-k_a\tau})} \qquad (16-105)$$

上式若 τ 值较大，在吸收后相即上一剂量吸收完成后再给予下一个剂量．则上式可变为：

$$X_0^* = X_0\frac{1}{(1-\mathrm{e}^{-k\tau})} \qquad (16-106)$$

第七节　非线性药物动力学

以上讨论的内容都属于线性药物动力学范畴，也即药物在体内的吸收、分布、代谢与排泄都是按一级过程进行的，都可以用线性微分方程组来描述这些体内过程的规律性。无论是具备单室或二室模型特征的药物，当剂量改变时，其相应的时间点上的血药浓度随剂量的改变而与剂量成比例的改变；药物的生物半衰期与剂量无关；血药浓度－时间曲线下总面积与剂量成正比等。这些药物动力学特征也可以从一些药物动力学参数与剂量间关系表现出来。

1965 年 Levy 从文献中发现水杨酸盐的半衰期随剂量的增加而延长。四环素、乙醇、肝素、茶碱等药物也出现这种非线性动力学问题。一般应为非线性动力学是药物浓度超过某一临界值时，参与药物代谢的酶发生饱和现象所引起的。因此，可用描述酶动力学的米氏（Michaelis－Menten）方程来进行研究。

一、米氏方程

1913 年，Michaelis－Menten 发表了描述酶参与的物质变化动力学过程，其方程式如下：

$$-\frac{\mathrm{d}C}{\mathrm{d}t} = \frac{V_m C}{(K_m + C)} \qquad (16-107)$$

式中，$-\frac{\mathrm{d}C}{\mathrm{d}t}$ 是物质在 t 时间的浓度下降速度，K_m 为米氏常数，V_m 为该过程的理论最大下降速度。

该方程式基于物质在酶或载体参与下形成另一化学物质。由于该过程需在某一特定酶或载体参与下进行，所以这些过程具有专属性强的特点。通常这些过程中酶的量有一定限度，而且往往比较少，因此当反应物的量增加到一定程度时，其反应速度并不能随反应物的量增加而加快，即其反应能力有一定限度，既使反应物再增加，反应速度亦不再加快，即反应能力达饱和。事实上，药物的生物转化、肾小管的分泌以及某些药物的胆汁分泌过程都有酶参与，所以具有非线性动力学特征。

二、米氏过程的药物动力学特征

为了便于研究非线性动力学问题，我们来看一看米氏方程的两种两种极端情况，即：

（1）第一种极端情况为：当 K_m 远大于 C 时，式 16－107 可简化为

$$-\frac{dC}{dt} = \frac{V_m C}{K_m} \tag{16-108}$$

若用 K 表示 $\frac{V_m}{K_m}$，则上式变为

$$-\frac{dC}{dt} = KC \tag{16-109}$$

式 16－108 或 16－109 表明：在药物浓度很低时，血药浓度下降速度与血药浓度一次方成正比，这显然是线性药物动力学的过程，这种极端情况见图 16－13 中的曲线开始阶段，此段曲线近似为直线，其斜率为 $\frac{V_m}{K_m}$。

（2）米氏方程的另一极端情况为：药物浓度 C 远大于 K_m。此时式 16－107 可简化为

$$-\frac{dC}{dt} = V_m \tag{16-110}$$

这种情况下，血药浓度下降的速度与药物浓度无关。即以一个恒定的速度 V_m 消除，如图 16－13 中的末端部分，它接近于 V_m，基本上是一条直线。

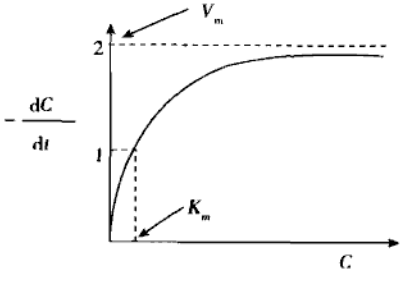


图 16－13　药物非线性消除示意图

三、血药浓度－时间关系式

1. 单纯 Michaelis－Menten 方程表征的消除　将式 16－107 移项，积分，由于当 $t=0$ 时 $C=C_0$，整理后得

$$\log C = \frac{C_0 - C}{2.303K_m} + \log C_0 - \frac{V_m}{2.303K_m} \tag{16-111}$$

对上式的血药浓度不能明确解出。

2. 具线性及非线性过程的消除　有些药物即具有肝脏代谢过程，又有原形药物的肾排泄过程。如

果药物的肝脏生物转化过程具 Michaelis－Menten 方程表征的过程，而肾排泄过程为表观一级清除过程，则该药物在体内消除有一级过程和饱和过程同时发生。其血药浓度下降速度可由下式表示：

$$-\frac{dC}{dt} = k'C + \frac{V_m C}{K_m + C} \tag{16-112}$$

式中 k' 为表征该并行的一级消除过程的速度常数。

四、估算非线性消除的动力学参数

将式 16－107 移项后，其瞬时速度以平均速度表示，则以平均血药浓度 C_m 表示 C，即

$$\frac{-1}{\frac{dC}{dt}} = \frac{K_m}{V_m C_m} + \frac{1}{V_m} \tag{16-113}$$

该式是一条直线方程，斜率为 $\frac{K_m}{V_m}$，截距为 $\frac{1}{V_m}$。故从各点的回归直线求得其斜率及截距，即可求得 K_m 及 V_m。

五、生物半衰期

由式 16－4：$\frac{dX}{dt} = kX$，可知：$\frac{dC}{dt} = -kC$，即：$\frac{\left(-\frac{dC}{dt}\right)}{C} = k$

因此，对于具有单纯非线性消除特征的药物时生物半衰期 $t_{\frac{1}{2}}$ 为

$$t_{\frac{1}{2}} = \frac{0.693}{k} = \frac{0.693}{\left[\frac{\left(-\frac{dC}{dt}\right)}{C}\right]}$$

将式 16－107 代入上式，得：

$$t_{\frac{1}{2}} = \frac{0.693}{\left[\frac{V_m}{(K_m + C)}\right]} = \frac{0.693(K_m + C)}{V_m} \tag{16-114}$$

当 $K_m >> C$ 时（在浓度极低时）

$$t_{\frac{1}{2}} = \frac{0.693 K_m}{V_m} \tag{16-115}$$

该式与一级动力学类似，生物半衰期与血药浓度无关。

当 $C >> K_m$ 时

$$t_{\frac{1}{2}} = \frac{0.693}{\left[\frac{V_m}{(K_m + C)}\right]} \approx \frac{0.693C}{V_m} \tag{16-116}$$

则生物半衰期随血药浓度增大而延长（消除变慢）。

对于同时具有线性和非线性消除的药物，其生物半衰期为

$$t_{\frac{1}{2}} = \frac{0.693V}{\frac{VV_m}{K_m + C} - k'V} = \frac{0.693}{\frac{V_m}{K_m + C} - k'} \tag{16-117}$$

因此凡具有非线性消除的药物，除非在浓度极低时（$K_m >> C$），否则其生物半衰期并非为一定

值，它随着浓度增高（往往出现副作用）而延长（消除变慢）。这类药物的生物半衰期亦会受酶促进剂或酶抑制剂的影响而变化。

六、血药浓度－时间曲线下面积

在线性动力学中，血中药物浓度对时间的曲线下面积与给药剂量成正比。但当在单纯以非线性消除时，根据式 16－114 可推导出曲线下面积与剂量关系如下：

$$AUC = \int_0^\infty C\mathrm{d}t = \frac{X_0}{VV_m}\left(K_m + \frac{X_0}{2V}\right) \tag{16-118}$$

显然上式中得 AUC 与剂量不成正比关系。

若 $K_m >> C_0/2$ 时，上式可简化成：

$$AUC = \int_0^\infty C\mathrm{d}t = \frac{K_m X_0}{VV_m} \tag{16-119}$$

得到与线性动力学相似的关系式，亦即曲线下总面积与剂量成正比。

若剂量增大到一定程度，即 $\frac{C_0}{2}$ 并非远小于 K_m 的情况，此时曲线下总面积与剂量不成正比关系。

若剂量再增大时，即消除过程达饱和时，亦即 $C_0/2 >> K_m$ 时则

$$AUC = \int_0^\infty C\mathrm{d}t = \frac{C_0^2}{2V_m} = \frac{X_0^2}{2V^2V_m} \tag{16-120}$$

由上式 16－120 可以看出：此时曲线下总面积与剂量的平方成正比，即当剂量增大不大时，其血药浓度－时间曲线下面积确有较大的增加。

由于具非线性消除的药物，其血药浓度－时间曲线下面积与剂量不成正比，因此估算其生物利用度时不能用血药浓度－时间曲线下面积来估算。

第八节　统计矩原理及其在药物动力学中的应用

统计矩原理（statistical moment theory）或称矩量分析或称矩量法，在化学化工上它被广泛地用于数据分析。1978 年 Yamaoka 等发表了将统计矩原理应用于药物动力学分析。1980 年 Reigelman 等将统计矩原理用于研究药物体内溶解、释放及吸收过程，并进一步阐明了统计矩的概念。这种方法为非隔室分析法，在药物动力学的应用已日趋广泛，很有实用价值。

用统计矩分析药物的体内过程，其计算主要依据药物浓度－时间曲线下的面积，不受数学模型的限制，适用于任何隔室，故为非室非室分析法之一。

药物通过身体的过程是一个随机过程，血药浓度－时间曲线通常可看成是一种统计分布曲线，不论何种给药途径，从统计学可以定义以下三个统计矩。

一、药物动力学中的各种矩

在药物动力学中，药物通过身体的过程是一个随机过程，单个分子通过身体的运动是有概率性的，因为所有分子并非同一时间被吸收、代谢、排泄。因此药物在血中浓度的时间过程曲线通常可看成是一种统计分布曲线，可用矩量法进行分析。即给予某一药物一个剂量后的血药浓度－时间曲线可以看作药物在体内的滞留时间的概率分布曲线，不论何种给药途径，从统计学可以定义以下三个统计矩。

1. 零阶矩　血药浓度－时间曲线下的面积（从零时间到无限大）定义为药时曲线的零阶矩。

$$AUC = \int_0^{\infty} C\mathrm{d}t \tag{16-121}$$

通常血药浓度只观察到某一时间 t，故时间由 t 至∞时曲线下的面积应用外延方程 C/k 进行计算；C 是 t 时的血药浓度，k 为血药浓度－时间曲线末端直线求得的速度常数。

2. 一阶矩 一阶矩 MRT（mean residence time，平均滞留时间）平均滞留时间 MRT 表示药物分子通过机体（包括在机体内药物的释放、吸收、分布和消除过程）所需要的平均时间。

$$MRT = \int_0^{\infty} Xf(X)\mathrm{d}X = \int_0^{\infty} \frac{tC}{AUC}\mathrm{d}t = \frac{\int_0^{\infty} tC\mathrm{d}t}{AUC} \tag{16-122}$$

式 16－122 中 $\int_0^{\infty} tC\mathrm{d}t = AUMC$ 并代入 16－122 中得：

$$MRT = \frac{AUMC}{AUC} \tag{16-123}$$

3. 二阶距 VRT（variance of mean residence time，平均滞留时间的方差）可表示如下：

$$VRT = \frac{\int_0^{\infty} (t - MRT)^2 C\mathrm{d}t}{\int_0^{\infty} C\mathrm{d}t} \tag{16-124}$$

由于误差大，二阶矩在药物动力学中应用不多，无太大应用价值。仅零阶矩与一阶矩用于药物动力学分析。

二、用统计矩估算药物动力学参数

用统计矩估算药物动力学参数时，通常不需要对药物的体内过程作某一种隔室模型的假定。只要药物在体内过程符合线性过程，它都可应用于任何隔室模型，可用统计矩求算的药物动力学参数：

1. 半衰期、清除率和稳态时的分布容积

$$k = \frac{1}{MRT_{iV}} \tag{16-125}$$

$$t_{\frac{1}{2}} = 0.693 MRT_{iV} \tag{16-126}$$

不管某药物的分布特征如何，MRT_{iV} 总是代表静脉注射中消除 63.2% 所需的时间。平均滞留时间取决于给药方法，对于短时间恒速静脉滴注，其平均滞留时间为：

$$MRT_{inf} = MRT_{iV} + \frac{T}{2} \tag{16-127}$$

式中：iv 为静脉注射；inf 为静脉滴注；T 为快速静脉滴注时间。因此可见 MRT_{inf} 总大于 MRT_{iV}。

清除率是表征药物动力学特征最重要的参数，它可定义为：

$$Cl = \frac{X_{0(iV)}}{AUC} \tag{16-128}$$

表观分布容积 V_{ss}，可通过清除率与与平均滞留时间相乘求得。

$$V_{SS} = Cl \times MRT_{iV} = \frac{X_{0(iV)} AUMC}{AUC^2} \tag{16-129}$$

2. 生物利用度和平均稳态血药浓度 前面已提过，统计矩是根据血药浓度－时间曲线下面积进行计算，因此生物利用度与平均稳态血药浓度，可表示如下：

$$F = \frac{AUC_{po}/X_{0(po)}}{AUC_{iV}/X_{0(iV)}} \tag{16-130}$$

$$\bar{C} = \frac{AUC}{\tau} \tag{16-131}$$

若静注与口服剂量相等，则 F 为口服与静注后零阶矩之比，同时假设两种给药途径清除率相等。式 16-131 中 AUC 单剂量给药后曲线下的总面积，故多剂量给药时平均稳态血药浓度可用单剂量的数据求算。

3. 平均吸收时间、平均溶解时间与平均崩解时间的求算 平均吸收时间（mean absorption time，MAT），血管外给药时，可求得 $MRT_{(ni)}$，$MRT_{(ni)}$ 表示血管外给药后药物在体内总的动力学过程，包括制剂的崩解、溶解（溶出）、吸收及体内的处置过程。

$$MRT_{(ni)} = MAT - MRT_{(iv)} \tag{16-132}$$

因此

$$MAT = MRT_{(ni)} - MRT_{(iv)} \tag{16-133}$$

如果一种胶囊剂的 MAT 包括崩解、溶解（溶出）及通过胃肠壁进入体循环的过程，并将胶囊剂与溶液剂进行交叉试验，则可估算胶囊平均溶解时间（mean dissolution time，MDT）即

$$MDT_{胶囊} = MAT_{胶囊} - MAT_{溶液} \tag{16-134}$$

如果一种胶囊与粉末进行交叉试验，则可估算胶囊的平均崩解时间（mean disintegration time，MDIT）即

$$MDIT_{胶囊} = MDT_{胶囊} - MDT_{粉末} \tag{16-135}$$

因此如果一种药物以胶囊、粉末、溶液剂口服及静脉给药后求得其 MRT（即 $MRT_{胶囊}$、$MRT_{粉末}$、$MRT_{溶液}$、MRT_{iv}则可求得胶囊剂的 $MRT_{胶囊}$、$MAT_{胶囊}$、$MDT_{胶囊}$及 $MDIT_{胶囊}$，从而了解该胶囊剂的体内崩解、溶出、吸收过程情况，并根据其 AUC 估算相对生物利用度，可以看出各过程所造成的损失情况，这可给改进剂型的质量提供很有价值的依据。应用统计矩方法尚可研究体内代谢过程以及缓释制剂等。统计矩方法随着非室模型方法的发展及电子计算机的应用，将有更广阔的前景。

第九节 生物利用度

一、定义

生物利用度（bioavailability）是衡量血管外给药用药剂量中进入体循环的相对数量与在大循环中出现的相对速率。简言之，生物利用度包含药物吸收速度与吸收程度。因此，生物利用度有两项参数：①生物利用的程度即吸收程度，是指与标准参比制剂相比，试验制剂中被吸收药物总量的相对比值；②生物利用的速度，是指与标准参比制剂相比，试验制剂中药物被吸收速度的相对比值。

生物利用度是一个相对的概念，根据选择的标准参比制剂的不同，得到的生物利用度的结果不同。如果用静脉注射剂为参比制剂，因静脉注射给药药物 100% 进入体循环，所求得的是绝对生物利用度（absolute bioavailability）。当药物无静脉注剂型或不宜制成静脉注射剂时，可用吸收较好的剂型或制剂为参比制剂，所求得的是相对生物利用度（relative bioavailability）。

药物制剂的生物利用度是评价药物制剂质量的重要指标之一，也是新药研究的一项重要内容。通常以下药物应进行生物利用度研究：用于预防、治疗严重疾病的药物，特别是治疗剂量与中毒剂量很接近的药物；剂量－反应曲线陡峭或具不良反应的药物；溶解速度缓慢的药物；某些药物相对为不溶解，或在胃肠道中成为不溶性的药物；溶解速度受粒子大小、多晶型等影响的药物制剂；制剂中的辅料能改变主药特性的药物制剂。

血药浓度－时间曲线下面积（AUC）与药物吸收总量成正比，因此他代表药物被吸收的程度。吸收速度可用到达峰浓度的时间达峰时（t_{max}，t_M）来表示。血药浓度时间曲线上的峰值（C_{max}，C_M）则是与治疗效果及毒性水平有关的参数，与药物吸收的数量有关。若 C_{max}超过最小中毒浓度，则能导致中毒。若 C_{max}达不到有效浓度，则无治疗效果。

二、吸收速度

口服等血管外给药，常常表现为一级吸收过程，因而常通过吸收速度常数 k_a 或吸收半衰期来衡量药物吸收的快慢。可用以下方法表示吸收速度：

1. 吸收速度可用血药浓度－时间曲线上到达峰浓度的时间达峰时（t_{max}，t_M）来表示。

2. 残数法求 k_a（见单室模型血管外给药）。

3. Wagner－Nelson 法（待吸收的百分数对时间作图法），本法适用与单室模型，其公式为：

$$\lg 100 \times \left[1 - \frac{(X_a)_t}{(X_a)_\infty}\right] = -\frac{k_a}{2.303}t + \lg 100 \tag{16-136}$$

式中 $(X_a)_t$ 为直到 t 时间为止吸收的药量，$(X_a)_\infty$ 为直到时间无穷大时吸收的药量。（16－136）式表示待吸收的百分数的对数对时间 t 作图为一直线，其斜率为 $\frac{-k_a}{2.303}$，式中 $\frac{(X_a)_t}{(X_a)_\infty}$ 可用下式表示：

$$\frac{(X_a)_t}{(X_a)_\infty} = \frac{C_t + k\int_0^t C\mathrm{d}t}{k\int_0^\infty C\mathrm{d}t} \tag{16-137}$$

式 16－137 为 t 时间的吸收分数，用 1 减去式 16－137 再乘以 100 即为待吸收百分数，以待吸收的百分数的对数对时间 t 作图为一直线，则该药为表观一级吸收，其表观一级吸收速度常数可通过直线斜率求出。

4. Loo－Reigeiman 法（待吸收的百分数对数－时间作图法），本法适用于双室模型。

三、吸收程度

吸收程度的测定可用给予试验制剂和参比制剂后测定血药浓度－时间曲线下总面积（AUC），或尿中排泄药物总量来确定。根据生物利用度的定义可分为：

1. 绝对生物利用度（absolute bioavailability）

$$F_{Ab} = \frac{AUC_{po}/X_{0(po)}}{AUC_{iv}/X_{0(iv)}} \times 100\% \tag{16-138}$$

AUC_{po}为口服给药血药浓度－时间曲线下面积，AUC_{iv}为静脉注射给药血药浓度－时间曲线下面积，$X_{0(po)}$为口服剂量，$X_{0(iv)}$为静注剂量。

2. 相对生物利用度（relative bioavailability）

$$F_{Rel} = \frac{AUC_{试验}/X_{0(试验)}}{AUC_{参比}/X_{0(参比)}} \times 100\% \tag{16-139}$$

$AUC_{试验}$为试验样品血药浓度－时间曲线下面积，$AUC_{参比}$为标准制剂血药浓度－时间曲线下面积，$X_{0(试验)}$为试验样品剂量，$X_{0(参比)}$为标准制剂剂量。

无论绝对生物利用度还是相对生物利用度都需要求算 AUC 下面介绍 AUC 的求法：

$$AUC_{0-\infty} = AUC_{0-t*} + AUC_{t*-\infty} \tag{16-140}$$

$AUC_{0-\infty}$表示从 $t=0$ 到 $t=\infty$ 整个血药浓度－时间曲线下面积，AUC_{0-t*}表示从 $t=0$ 到 $t=t*$（试验最后一个取样点所对应的时间）血药浓度－时间曲线下面积。

AUC_{0-t*}可用梯形法求得：

$$AUC_{0-t*}=\frac{(C_0+C_1)}{2}(t_1-t_0)+\frac{(C_1+C_2)}{2}(t_2-t_1)+\frac{(C_2+C_3)}{2}(t_3-t_2)+\cdots\cdots\frac{(C_{i-1}+C_i)}{2}(t_i-t_{i-1}) \quad (16-141)$$

$$AUC_{0-t*}=\sum_{i=1}^{n}\frac{(C_{i-1}+C_i)}{2}(t_i-t_{i-1})$$

$AUC_{t*-\infty}$表示从 $t=t*$ 时间到 $t=\infty$ 时间血药浓度－时间曲线下面积可用下式求得：

$$AUC_{t*-\infty}=\frac{C_{t*}}{\lambda} \quad (16-142)$$

λ 为末端项斜率求得的速度常数。

生物利用度也可用尿中排泄药物总量进行比较来确定。

$$F_{Ab}=\frac{(X_u^{\infty})_{po}/X_{0(po)}}{(X_u^{\infty})_{iv}/X_{0(iv)}}\times 100\% \quad (16-143)$$

$$F_{Rel}=\frac{(X_u^{\infty})_{试验}/X_{0(试验)}}{(X_u\infty)_{参比}/X_{0(参比)}}\times 100\% \quad (16-144)$$

四、生物利用度和生物等效性试验设计与原则

生物利用度一般是用血药浓度－时间曲线下的面积（*AUC*）计算吸收的数量（程度）；吸收速度是用血药浓度的用峰值（峰浓度 C_{max}）和达峰浓度的时间达峰时（t_{max}）来表示。生物等效性（bioequivalence）是指一种药物的不同制剂在相同的试验条件下，给以相同的剂量，其吸收速度和程度没有明显差异。

（一）生物样品分析方法的基本要求

在进行生物利用度和生物等效性试验评价时，首选色谱法，如 HPLC、GC、GC－MS、LC－MS 联用技术等。一般应采用对内标法定量。这些方法的要求是：①专属性（特异性强），必须证明所测定的物质是原型药物或活性代谢产物，内源性物质和相应的代谢产物不应干扰样品测定；②定量下限（灵敏度），要求检测限（LOQ）至少能检测出 3～5 个半衰期的样品中的浓度或能检测出 C_{max} 的 1/10～1/20的药物浓度，其准确度应在真实浓度的 80%～120% 范围内，RSD 应小于 20%，信噪比应大于 5；③精密度与准确度，要求方法的日内日间相对标准偏差 *RSD*（*SD*/*X*）在中和高浓度时 *RSD*＜15%，在低浓度（LOQ）附近 RSD＜20%；④准确度高，要求回收率一般应在 85%～115% 范围内，在 LOQ 定量限附近应在 80%～120% 范围；⑤标致曲线一般应至少由 6 个浓度组成，标准曲线应覆盖整个待测的浓度范围，不得外推，标准曲线不包括零点。⑥样品稳定性，根据具体情况，对含药物样品在室温、冰冻和冻融条件下及不同存放时间进行稳定性考察，以确定生物样品的存放条件和时间；⑦提取回收率，应考察高、中，低 3 个浓度的回收率，其结果应一致、精密和可重现；⑧质量控制，将已知量的待测药物加入到生物介质中作为质控样品，质控测定结果的偏差一般应小于 15%，低浓度点偏差应小于 20%。

（二）普通制剂

1. 受试者的选择 生物利用度和生物等效性一般在人体内进行。应选择正常、健康的自愿受试

者，其选择条件为：年龄一般为18～40周岁，男性，同一批受试者年龄不宜相差10岁或以上，体重为标准体重±10%；受试者应经肝、肾功能及心电图检查；无过敏史，无体位性低血压；试验前两周至试验期间停用一切药物，试验期间禁烟、酒及含咖啡因的饮料。为了保证结果具有统计意义，受试者必须有足够的例数，对于一般制剂，要求至少18～24例。对特殊制剂以及个体差异大的制剂，受试者的例数需相应增加。试验单位应与受试者签定知情同意书。

2. 参比制剂 生物利用度和生物等效性的研究必须有标准参比制剂作对照。其安全性和有效性应合格。其选择原则为：进行绝对生物利用度应选用静脉注射剂为标准参比制剂。进行相对生物利用度或生物等效研究时首先应考虑选择国内外已上市相同剂型的市场主导制剂作为标准参比制剂。只在国内外没有相应的制剂时，才考虑选用其他类型相似的制剂为参比制剂。

3. 受试制剂 受试制剂应当为符合临床应用的质量标准的放大试验产品，应提供受试制剂的体外溶出度比较（$n \geqslant 12$）数据，以及稳定性、含量或效价等数据。个别药物尚需提供多晶型及光学异构体资料。受试和参比制剂实际含量差异应在5%以内。

4. 试验设计 在生物利用度和生物等效性的研究中为了克服个体差异对试验结果的影响，通常采用同一受试者中于不同时期分别服用受试制剂和标准参比制剂。对于一个受试制剂，一个标准参比制剂的两制剂试验，通常采用双周期交叉随机试验设计，以抵消试验周期对试验结果的影响。两个试验周期不应少于药物10个半衰期，通常间隔1周或2周。对于3个制剂，即两个受试制剂和一个参比制剂，此时宜采用3制剂，3周期的二重3×3拉丁式试验设计。每个周期之间的洗净期通常为1周或2周。

取样点的设计对试验结果影响较大。服药前取空白血样，一个完整的血药浓度－时间曲线，应包括吸收相、平衡相和消除相。每个时相内应有足够的取样点，一般在学药浓度－时间曲线峰前部至少取4个点，峰后部取6个和6个以上的点，总采样点（不包括空白）不少于12个点。整个采样期时间至少应为3～5个半衰期或采样持续到血药浓度为C_{max}的1/10～1/20。对于血药浓度－时间曲线变化规律不明显的制剂，如缓、控释制剂，取样点应相应增加。

在不能用血药浓度测定时，可采用尿药法进行，尿样的收集频率必须足够能够用来估算活性成分或代谢物的尿排泄程度和速度。

5. 服药剂量的确定 在进行生物利用度与生物等效性研究时，药物剂量一般应与临床用药一致。若因血药浓度测定方法灵敏度有限，可适当增加剂量，但应以安全为前提，所用剂量不得超过临床最大用药剂量。受试制剂和标准参比制剂最好为等剂量。不能用等剂量时，应说明原因，计算生物利用度时应作剂量调整。对于用普通制剂为标准参比制剂时，尤其是心血管类药物时，剂量设计应慎重，不一定非要求与试验制剂等剂量。

6. 研究过程 受试者禁食过夜（10小时以上），于次日早晨空腹服用受试制剂或标准参比制剂，用250ml温开水送服，服药2小时后方可进水，4小时后进统一标准餐。受试者于服药后，按要求在不同时间取静脉血，根据需要取血样（血浆、血清或全血），并冷冻贮存，备测。受试者服药后避免剧烈活动。取血样应在临床监护室中进行。如受试者有不良反应时应有应急措施，必要时应停止试验。

生物等效性试验首选在禁食状态下进行，但对于空腹给药生物利用度非常低或者易出现胃肠功能紊乱等强烈副作用的药物，可以改为餐后给药进行生物等效性试验。

7. 药物动力学分析 所将得的各受试者不同时间样品的血药浓度数据平均值与标准差列表并作图，然后分别对各受试者进行有关药物动力学参数求算，求出参数的平均值和标准差。主要的药物动力学参数为生物半衰期（$t_{1/2}$）、峰浓度（C_{max}）、达峰时（t_{max}）和血药浓度－时间曲线下面积AUC。

C_{max}、t_{max}可用实测值，不得内推。

对于生物利用度试验，要求从零时间至最终采血点 $\left(\frac{AUC_{0\to t_n}}{AUC_{0\to t_\infty}}\right)\times 100\% > 80\%$ 。

8. 生物利用度计算 生物利用度 F 应用个受试者的 $AUC_{0-\infty}$ 分别计算，并求出其均值 ± SD，然后根据式 16 - 138 和式 16 - 139 计算。

对于一些在体内代谢极快的前体药物，无法测定血中原型药物，此时可采用相应的活性代谢物进行生物利用度研究

$$F_{Rel} = \frac{AUC^m_{试验}/X_{0(试验)}}{AUC^m_{参比}/X_{0(参比)}}\times 100\% \qquad (16-145)$$

AUC^m 为代谢物的 $AUC_{0-\infty}$。

9. 生物利用度与生物等效性评价 应对受试制剂与参比制剂的主要药物动力学参数（AUC、c_{max}）进行统计分析作出生物等效性评价。统计分析先将 AUC 和 c_{max} 数据进行对数转换，然后进行方差分析与双单侧 t 检验（two one - side test）处理，若受试制剂和参比制剂 AUC 的几何均值比的 90% 置信区间在 80% ~ 125% 范围内，且 c_{max} 几何均值比的 90% 置信区间在 75% ~ 133% 范围内，则判定受试制剂与参比制剂生物等效。t_{max} 可用非参数法进行检验。

10. 临床报告和不良反应

受试者病史、身体检查和化验结果，以及与研究相关的可能的不良反应，均应报告。

（三）缓释、控释制剂

1. 单剂量、双周期交叉试验 试验目的是受试者在空腹条件下比较两种制剂的吸收速率和吸收程度，缓释、控释制剂与普通制剂比较是否有缓释作用和生物等效性。试验过程与要求基本与普通制剂相同。

2. 多剂量、双周期稳态研究 目的是研究两种制剂多剂量用药达稳态的速率与程度以及稳态血药浓度和波动情况。除试验过程和动力学分析外其余同普通制剂。

（1）试验设计及过程：采用交叉试验设计方法多剂量服用标准制剂和试验制剂。对每日 1 次的受试制剂，受试者应在空腹 10 小时以后服药，服药后继续禁食 2 ~ 4 小时；对每日 2 次的受试制剂，早晚要求略有不同。首剂应空腹 10 小时以后服药，服药后继续禁食 2 ~ 4 小时，第二次应在餐前或餐后 2 小时服药，服药后继续禁食 2 小时。每次用 250ml 温开水送服，一般要求服药 1 ~ 2 小时后，方可饮水。

连续服药时间至少经过 7 个半衰期，至少要测量连续 3 天的谷浓度，以确定血药浓度是否达稳态。取样点最好安排在不同天的同一时间，以抵消时辰药代动力学的影响且便于比较。达稳态后，在某一间隔内（通常为最后一剂量），采取足够的血样，测定该间隔内稳态血药浓度 - 时间曲线和计算有关药物动力学参数。

（2）药物动力学参数：一般需要给出如下数据：①各受试者的稳态血药浓度 - 时间数据及其平均值；②各受试者的谷浓度、峰浓度及其平均值；③各受试者的血浓达峰时间及其平均值；④各受试者的稳态 $AUC_{0-\tau}$ 及其平均值；⑤稳态平均血药浓度 $\overline{C}$；⑥各受试者的波动度（degree of fluctuation）可用式 16 - 146 式计算。

$$DF = \frac{(C_{max} - C_{min})}{\overline{C}}\times 100\% \qquad (16-146)$$

式中，C_{max} 和 C_{min} 是稳态给药期间最后一个给药剂量的实测血药峰浓度和谷浓度。当参比制剂亦为

相同剂型的缓释制剂时，则受试制剂的 $\frac{DF}{\tau}$ 值应不大于参比制剂的 $\frac{DF}{\tau}$ 的143%，当参比制剂为普通制剂时，则受试制剂的 $\frac{DF}{\tau}$ 值应显著小于普通制剂。

第十节　药物动力学模型识别

隔室模型理论是以拟定不同隔室情况下得到不同给药方法后血药浓度或尿排泄数据与时间关系式，再根据某一具体药物在某一给药途径给药后所得到的血药浓度－时间关系或尿排泄数据－时间关系，从数据来拟合该药在体内具某种模型特征。由于实验数值有一定误差，因此有时难以用一般方法推断该药的隔室模型种类。因此需对这些数据进行解折，确定一个更为接近隔室模型类别，以进一步估算当药物动力学参数场所。

如某药静脉注射100mg后其血药浓度时间数据如表16－2。

表16－2　静注某药100mg后各时间的血药浓度

t（h）	0.033	0.25	0.5	1.0	1.5	2.0	3.0	4.0	6.0	12
C（μg/ml）	7.10	5.80	5.40	4.00	3.40	2.95	2.75	2.2	1.9	1.56

将以上数据在半对数坐标纸上作图，见图16－14。

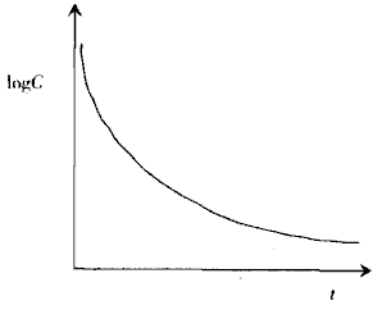


图16－14　表18－2中数据 $\log C-t$ 示意图

根据图形可进行初步判断，如 $\log C-t$ 图成直线，即为单室模型。但图16－14确不符合单室模型，它应是单室以上的模型。

2. 残差平方和判断法　残差平方和是实测值与按所拟合方程的理论值之差的平方和，即：

$$SUM=\sum_{i=1}^{n}(C_i-C_i^*)^2 \qquad (16-147)$$

式中 C_i^* 为按方程拟合的各时间点的理论值。

将表16－2中的数据按二室模型处理，得到血药浓度－时间方程为：

$$C=4.46e^{-1.06t}+2.51e^{-0.041t}$$

将按二室得到的方程与实测值代入式16－148得：

$$SUM=\sum_{i=1}^{n}(C_i-C_i^*)^2=0.2428$$

将表16－2中的数据按三室模型处理，得到血药浓度－时间方程为：

$$C = 2.11e^{-1.48t} + 2.4e^{-0.549t} + 2.51e^{-0.04t}$$

将按三室得到的方程与实测值代入式 16－148 得：

$$SUM = \sum_{i=1}^{n} (C_i - C_i^*)^2 = 0.4196$$

由于 0.2428 <0.4196，故拟合为二室模型更为合理。

3. 拟合度法判别 拟合度公式如下：

$$r^2 = \frac{\sum_{i=1}^{n} C_i^2 - \sum_{i=1}^{n} (C_i - C_i^*)^2}{\sum_{i=1}^{n} C_i^2} \qquad (16-148)$$

将按二室模型处理，得到血药浓度－时间方程的理论值代入式 16－148 得

$$r^2 = 0.998554$$

将按三室模型处理，得到血药浓度－时间方程的理论值代入式 16－148 得

$$r^2 = 0.997501$$

由于 0.998554 >0.997501 故按二室处理更为合理。

4. AIC 判断法 AIC（Akaike's Information Criterion）有时采用残差平方和及拟合度法仍然不能进行很好的判断，近年来一种新的用于判断线性动力学模型的较好的方法－AIC 法已经广泛使用。它的定义是：

$$AIC = N\ln R_e + 2P \qquad (16-149)$$

式中，N 为实验的点数；P 为参数的数目；R_e 为权重残差平方和。P 和 R_e 的计算公式为：

$$R_e = \sum_{i=1}^{n} W_i (C_i - C_i^*)^2 \qquad (16-150)$$

式中，W_i 为权重因子（或权重系数）

静注给药 $$P = 2n \qquad (16-151)$$

血管外给药 $$P = 2n + 2 \qquad (16-152)$$

n 是隔室数，根据线性动力学，各种隔室模型的血药浓度时间方程可用指数函数来表示，即

$$C = \sum_{i=1}^{N} A_i e^{-\lambda_i t} \qquad (16-153)$$

式中，A_i，λ_i 为混杂参数，N 为指数项的个数。

用式 16－150 时通常 W_i 取实测浓度值的倒数或平方的倒数，如果数据在高浓度的准确性比低浓度大，则 W_i 取 1，R_e 也就等于 SUM；相同的权重系数，AIC 越小，说明拟合越好。

5. F 检验（F test） 此法也可用于模型判断，但需查 F 值表。

$$F = \left(\frac{R_{e1} - R_{e2}}{R_{e2}} \times \frac{df_2}{df_1 - df_2}\right), (df_1 > df_2) \qquad (16-154)$$

R_{e1}，R_{e2}分别为由第一种模型和第二种模型得到的加权残差平方和；df 为自由度，即各自实验点的数目（采血次数）减去参数的数目。例如某实验共有 7 个实验点，若按单室模型，其参数为 2，二室模型参数为 4. 故 df 分别为 5 和 3。F 值的显著性可由 F 值表中的自由度（$df_1 - df_2$）及 df_2 的 F 界值进行判断。

目前药物动力学多指数项方程的解析多年采用电子计算机程序。我国目前的 3P87 和 3P97 程序是由中国药理学会数学药理专业委员会编写成的估算药物动力学参数的计算程序。该程序可处理各种给药方法（包括静脉注射，静脉恒速输入）一级吸收的单隔室，双隔室及三隔室线性模型，以及具

Michealis – Menten 消除以不同给药方法的单隔室模型，给出有关药物动力学参数，该程序用加权非线性最小二乘法、样条插值法及常微分方程初值问题数值解法和采用样条插值统计矩计算有关的药物动力学参数。本程序可给出各种可能的房室数及权重系数的计算结果及图表，其中包括加权剩余平方和、相关系数、确定系数、*AIC* 判据、拟合度、最大绝对误差、最大相对误差、*F* 检验、log$C-t$ 图、相关图、误差散点图等。对多剂量组数据进行批处理及统计分析，给出各种计算结果及有关图表，是目前我国公认的合适的处理程序。

（曹德英）



第十七章
药物制剂的配伍变化与相互作用

一、概述

在药物制剂临床治疗过程中，为了针对不同的症状和病情，达到更好的治疗目的，常常采用联合用药的方式。这种配伍使用的目的可归纳为：

（1）预期某些药物产生协同作用，以增强疗效，如复方乙酰水杨酸片、复方降压片等。

（2）提高疗效、减少副作用，减少或延缓耐药性的发生等，如磺胺药与甲氧苄氨嘧啶（TMP）联用、阿莫西林与克拉维酸联用。

（3）利用药物间的拮抗作用以克服某些副作用，如用吗啡镇痛时常配伍阿托品，以消除吗啡对呼吸中枢的抑制作用及胆道、输尿管及支气管平滑肌的兴奋作用。

（4）为了预防或治疗合并症而加用其他药物等。

联合用药常应用于治疗恶性肿瘤、结核病及混合感染。治疗高血压病及心功能不全也常需要选择2～3种药物联合应用。多种药物配伍在一起应用，由于它们的物理、化学和药理性质相互影响，常常产生各种各样的配伍变化。这些配伍变化有些是药物配伍的原目的，有些可能引起药物作用的减弱或消失，甚至引起不良反应的增强，是不希望产生的配伍变化，这种配伍变化被称为配伍禁忌。可能导致配伍禁忌的药物不能配合应用。

研究药物配伍变化的目的是：根据药物和制剂成分的理化性质和药理作用，设计合理的处方。对可能发生的配伍变化则应有预见性，探讨其产生的原因和正确的处理或防止方法。以保证用药的安全和有效，防止医疗、生产质量事故。

二、配伍变化的类型

配伍变化可分为物理的、化学的和药理的三个方面。如从配伍的意愿来看可分为有意的和无意的。如从配伍变化所引起的后果来看可分为绝对不能配伍的（配伍禁忌）和非绝对的。

（一）物理的配伍变化

几种药物相互配合，常常可能发生分散状态或其他物理性质的改变，造成药物制剂不符合质量和医疗要求。常见的有：

1. 溶解度改变 不同性质溶剂的制剂配合在一起，常因药物在混合溶液中的溶解度变小而析出沉淀。例如以丙二醇与水为混合溶剂制成的12.5%的氯霉素注射液当用输液稀释至浓度在0.25%以上时，会出现氯霉素沉淀。酊剂、醑剂、流浸膏等是以乙醇为溶剂，若与某些药物的水溶液配合，有效成分很可能析出。含黏液质、蛋白质多的水溶液若加入多量的醇能产生沉淀。于某些药物饱和溶液中加入其他物质时可能发生分层或沉淀。例如芳香水中加入一定量的盐可使挥发油分离出来。

2. 潮解、液化和结块 与吸湿性很强的药物或制剂如干浸膏、冲剂、乳酶生、干酵母、胃蛋白

酶、无机溴化物等配伍时，在制备、应用或贮存中可发生潮解与液化，其原因有：①混合物的相对临界湿度下降而吸湿；②形成低共熔混合物，如牙科常用的消毒剂、止痛剂系利用苯酚与樟脑或苯酚、麝香草酚与薄荷脑的共熔作用而制成液体滴牙剂。

散剂、颗粒剂由于药物吸湿后又逐渐干燥而结块。结块表明制剂变质，可能导致药物分解失效。

3. 分散状态或粒径变化 乳剂、混悬剂中分散相的粒径可因与其他药物配伍，也可能因久贮而粒径变粗，或分散相聚结或凝聚而分层或析出。导致使用不便或分剂量不均，甚至使药物的生物利用度下降。

某些胶体溶液可因加入电解质或其他脱水剂使胶体分散状态破坏而产生沉淀。某些保护胶体，当加入浓度较高的亲水性物质如糖浆、乙醇或强电解质而使保护胶失去作用。吸附性较强的物质如活性炭、白陶土、碳酸钙等，与剂量较小的生物碱配伍时，能使后者吸附而在机体中释放不完全等，均属物理的配伍变化。

（二）化学的配伍变化

产生化学配伍变化的原因很复杂，可能由于氧化、还原、分解、水解、复分解、缩合、聚合等反应所产生。反应的后果可以观察到变色、混浊、沉淀、产气和发生爆炸等，另外疗效改变、产生毒副作用等观察不到的情况更应引起注意。

1. 变色 药物制剂配伍引起氧化、还原、聚合、分解等反应时，可产生有色化合物或发生颜色变化。易氧化药物与 pH 值较高的药物配伍时，容易变色，这在分子结构中含有酚羟基的药物中较为常见。例如维生素 C 与烟酰胺即使干燥粉末混合也会产生橙红色。多巴胺注射液与碳酸氢钠注射液配伍后会逐渐变成粉红至紫色。含酚羟基的药物与铁盐相遇颜色变深。此外，变色现象也可发生在某些固体制剂的配伍，如碳酸氢钠或氧化镁粉末能使大黄粉末变为粉红色，氨茶碱或异烟肼与乳糖粉末混合变成黄色，这种变色现象在光照射、高温、高湿环境中反应更快。

2. 混浊和沉淀 液体剂型配伍应用时，若配伍不当，可能发生混浊或沉淀。

（1）pH 改变产生沉淀：由难溶性碱或难溶性酸制成的可溶性盐，它们的水溶液常因 pH 值的改变而析出沉淀，如水杨酸钠或苯巴比妥钠的水溶液遇酸或酸性药物后，会析出水杨酸或巴比妥酸。生物碱可溶性盐的水溶液遇碱或碱性药物后，则会析出难溶性碱的沉淀。

（2）水解产生沉淀：如苯巴比妥钠溶液因水解反应能产生无效的苯乙基乙酰脲沉淀。硫酸锌在中性或弱碱性溶液中，易水解生成氢氧化锌沉淀。故硫酸锌滴眼剂中，常加入少量硼酸使溶液呈弱酸性，以防止硫酸锌水解。

（3）生物碱盐溶液的沉淀：大多数生物碱盐的溶液，当与鞣酸、碘、碘化钾、溴化钾或乌洛托品等相遇时，能产生沉淀。黄连素和黄芩苷在溶液中能产生难溶性沉淀。

（4）复分解产生沉淀：无机药物之间可由复分解而产生沉淀。如硫酸镁溶液遇可溶性钙盐、碳酸氢钠或某些碱性较强的溶液时，均能产生沉淀。又如硝酸银遇含氯化物的水溶液时即产生沉淀。

3. 产气 药物配伍时，偶尔会遇到产气的现象。如溴化铵、氯化铵或乌洛托品与强碱性药物配伍，溴化铵和利尿药配伍时，可分解产生氨气。乌洛托品与酸类或酸性药物配伍能分解产生甲醛。

有些药物配伍后产生气体属于正常现象。如含漱用的复方硼酸钠溶液、碱性芳香溶液，在配制时产生二氧化碳是正常的。又如泡腾散剂、泡腾片在服用时，却是利用其所产生的二氧化碳。

4. 分解破坏、疗效下降 许多药物在固体状态或溶液中加入一定的稳定剂时，处于较稳定的状态，但当与一些药物制剂配伍后，原来的条件如 pH、离子强度、溶剂等发生变化而变得不稳定。如维生素 B_{12} 与维生素 C 混合制成溶液时，B_{12} 的效价显著降低。乳酸环丙沙星与甲硝唑混合不久，甲硝唑浓度降为 90%。又如红霉素乳糖酸盐与葡萄糖氯化钠注射液配合（pH 为 4.5）6 小时效价降低约

12%，如与一些药物配合后 pH 下降至 4.0 左右，则 6 小时会失效 50% 以上（25℃）。这种情况往往肉眼观察不到，带来的危害更严重，所以更应引起注意。

5. 发生爆炸 大多数由强氧化剂与强还原剂配伍时引起。如以下药物混合研磨时，可能发生爆炸：氯化钾与硫、高锰酸钾与甘油、强氧化剂与蔗糖或葡萄糖等。又如碘与白降汞混合研磨能产生碘化氮，如有乙醇存在可引起爆炸。

（三）药理的配伍变化

药理的配伍变化是指药物配伍使用后，它们的体内过程相互影响，造成药理作用的性质、强度、副作用、毒性等的变化。又称为疗效的配伍变化，或药物相互作用，这部分内容将在药理学知识中加以阐述。

三、注射液的配伍变化

（一）概述

由于心血管、抗生素、激素、抗肿瘤药物的发展，治疗和抢救工作的需要，注射药物联合应用的机会越来越多，品种也越来越广，情况极为复杂。多种注射液联合应用时，既要保持各种药物的有效稳定，又要防止因配伍发生理化和药理的配伍禁忌，给患者带来痛苦与危害。

输液是特殊的注射剂，其特点是以水为溶剂；直接滴注入血管；使用容量大。故质量要求如 pH、离子强度和种类、浓度、澄明度等规定均很严格。常用输液有：5% 葡萄糖注射液，等渗氯化钠注射液，复方氯化钠注射液，葡萄糖氯化钠注射液，转化糖注射液，右旋糖酐注射液，各种代血浆，多种氨基酸输液，多种维生素输液，以及各种含乳酸钠或碳酸钠输液等。一般单糖、盐、高分子化合物溶液输液都比较稳定，常与注射液配伍。有些输液由于它的特殊性质，而不适于与其他注射液配伍。如：

（1）血液 血液不透明，在产生沉淀混浊时不易观察。血液成分复杂，与药物的注射液混合后可能引起溶血、血细胞凝聚等现象。

（2）甘露醇 甘露醇注射液含 20% 甘露醇，为一过饱和溶液。这种溶液中如加入某些药物如氯化钾、氯化钠溶液，能引起甘露醇结晶析出。

（3）静脉注射用脂肪乳剂 这种制剂要求油的分散程度很细，油相粒子直径在几微米以下。这类制剂与其它注射液配伍应慎重。加入药物往往能破坏乳剂的稳定性，产生乳剂破裂、油相合并和油相凝聚等现象。

（二）注射液配伍变化的主要原因

1. 溶剂组成改变 当某些含非水溶剂的制剂与输液配伍时，由于溶剂改变而使药物析出。如安定注射液含 40% 丙二醇、10% 乙醇，当与 5% 葡萄糖或 0.9% 氯化钠或 0.167mol/L 乳酸钠注射液配伍时容易析出沉淀。

2. pH 值改变 注射液的 pH 值是一个重要因素，在不适当的 pH 下会产生沉淀或加速分解。许多有机碱在水中难溶需制成强酸盐，如氯丙嗪加盐酸制成盐酸氯丙嗪在水中易溶，但当加入碱性注射液于氯丙嗪溶液中则又会析出氯丙嗪。许多有机酸类（如巴比妥类、磺胺类）在水中难溶，需要加制成强碱盐才能配成溶液，这类注射液与其他酸性注射液配伍后，由于混合液的 pH 降低，往往容易产生沉淀，如新生霉素与 5% 葡萄糖或 pH 低于 6 的输液配伍时可能出现沉淀。其他如偏酸性的诺氟沙星与偏碱性的氨苄青霉素钠一经混合，立即出现沉淀，这都是由于 pH 值改变之故。一般而言，凡二者的 pH 值差距越大，发生配伍变化的可能性也越大。

pH 变化也可引起变色，例如磺胺嘧啶钠、谷氨酸钠（钾）、氨茶碱等碱性较强的注射液可使去甲肾上腺素变色。

输液本身的 pH 是影响混合后 pH 的主要因素。各种输液都规定不同的 pH 范围，而且所规定的 pH 范围比较大。例如葡萄糖注射液的 pH 为 3.2～5.5，如其 pH 为 3.2 则与某些酸不稳定的抗生素配伍时，引起降解失效的程度较大。如青霉素 G 在混合后 pH 为 4.5 的溶液中 4h 损失 10%；而在 pH3.6 时，1h 即损失 10%，4h 损失 40%。

pH 对药物稳定性影响极大，pH 相差一个单位则［H^+］相差 10 倍。5% 葡萄糖注射液的 pH 范围为 3.2～5.5 之间，可见［H^+］最高的制剂与［H^+］最低的制剂之间，［H^+］相差约 200 倍。很多药物在这么大的 pH 范围中稳定性会受到影响。因此，不但要注意制剂的 pH 而且要注意其范围。

3. 缓冲容量 对于一些加入缓冲剂的注射液，药液混合后的 pH 值是由注射液中所含成分的缓冲能力决定的。缓冲剂抵抗 pH 变化能力的大小称为缓冲容量。含有有机阴离子如乳酸根、醋酸根的输液，有一定缓冲容量。但某些在酸性溶液中沉淀的药物，在含有缓冲能力的弱酸溶液中也会出现沉淀。如 5% 硫喷妥钠 10ml 加入生理盐水或林格氏液（500ml）中不发生变化，但加入含乳酸盐的葡萄糖注射液中则会析出沉淀，

4. 离子作用 有些离子能加速某些药物水解反应。如乳酸根离子能加速氨苄青霉素和青霉素 G 的水解，氨苄青霉素在含乳酸钠的复方氯化钠输液中 4 小时后损失 20%。

5. 直接反应 某些药物可直接与输液中的一种成分反应。如四环素与含钙盐的输液在中性或碱性下，由于形成螯合物而产生沉淀。头孢类抗生素遇 Ca^{2+}、Mg^{2+} 等离子会产生头孢烯－4 羧酸钙或镁的沉淀。羧苄青霉素与氨基糖苷类抗生素庆大霉素混合于输液中或分别滴注，都可明显降低庆大霉素的血药浓度。

6. 盐析作用 两性霉素 B 注射液为胶体分散系统，只能加入 5% 葡萄糖注射液中静滴，在大量电解质的输液中则能被电解质盐析出来，以致胶体粒子凝聚而产生沉淀。

7. 配合量 配合量的多少影响到浓度，药物在一定浓度下才出现沉淀。如重酒石酸间羟胺注射液与氢化可的松琥珀酸钠注射液，在等渗氯化钠或 5% 葡萄糖注射液中，当浓度各为 100mg/L 时，未观察到变化。当浓度为 300mg/L 氢化可的松琥珀酸钠与 200mg/L 重酒石酸间羟胺混合时则出现沉淀。另外多数药物在溶液中降解属于一级反应速度过程，浓度增加反应速度加快，如氨苄青霉素钠 1g、2g 与 5g 室温时在 5% 葡萄糖注射液中的降解速度为 5g＞2g＞1g。

8. 混合的顺序 药物制剂配伍时混合次序极为重要，有些药物配伍时产生沉淀的现象可用改变混合顺序的方法来克服。如 1g 氨茶碱与 300mg 烟酸配合，先将氨茶碱用输液稀释至 1000ml，再慢慢加入烟酸可得澄明溶液，若两种药物先混合再稀释则会析出沉淀。又如氯霉素注射液（12.5%）以丙二醇与水为混合溶剂制成，每 2ml 含氯霉素 250mg。氯霉素在水中溶解度仅 0.25%。若将 2ml 氯霉素注射液先以 100ml 输液稀释后，再与维生素 C、氨茶碱等注射液混合，不至于产生沉淀，如混合次序相反，则会形成沉淀且在短时间内不易重新溶解。在药物制剂配伍时应坚持先稀释后混合，逐步提高浓度的原则。

9. 反应时间 许多药物在溶液中的反应很慢，个别注射液混合几小时才出现沉淀，所以在短时间内使用是完全可以的。如磺胺嘧啶钠注射液与葡萄糖输液混合后，约在 2 小时左右出现沉淀。因此注射液与输液的配伍应先做试验，如在数小时内无沉淀并不影响药效，应将时间记录通知护理人员，在规定时间内输完。如需要输入的量较大时，可以分次输入，每次新配。

10. 氧与二氧化碳的影响 有些药物制备注射液时需在安瓿内填充惰性气体，以防止药物被氧化。

有些药物也受二氧化碳的影响，如苯妥英钠、硫喷妥钠注射液，因吸收空气中的二氧化碳导致溶液的pH下降，也有析出沉淀的可能。

11. 光敏感性 有些药物对光敏感，如两性霉素B、磺胺嘧啶钠、维生素B_2、四环素类、雌性激素等药物。

12. 成分的纯度 有些制剂在配伍时发生的异常现象，并不是由于成分本身而是由于原辅料的不纯所引起。例如氯化钠原料中若含有微量的钙盐，当与2.5%枸橼酸钠注射液配合时往往产生枸橼酸钙的悬浮微粒而沉淀。中药注射液中未除尽的高分子杂质在长期贮存过程中，或与输液配伍时可能出现混浊或沉淀，有时甚至产生严重的过敏反应。

注射液配伍变化的影响因素及其复杂，不仅要考虑药物本身的性质，而且要考虑注射液中加入的附加剂，如缓冲剂、助溶剂、抗氧剂、稳定剂等。他们之间或它们与配伍药物之间都可能出现配伍变化。此外，各生产厂家的工艺、处方、附加剂品种、用量往往不一，特别应引起注意。

四、配伍变化的研究与处理方法

判断是否发生药物配伍变化一般应从两方面进行：首先应根据配伍变化有关的知识，如药物的理化性质、药理性质；药物制剂的配方、工艺、附加剂等；临床用药的对象、剂量、浓度、医师用药的意图等；以及产生配伍变化的因素、规律等方面的知识作为判断的基础。另一方面常常需要通过实验研究解决下列几方面的问题：①有无外观上的变化及其变化产物；②有无观察不到的变化，稳定性如何，有无新物质生成；③对于药物的效价、毒性、药理学作用和动力学参数的变化，需要通过微生物学、药理学和药物动力学实验才能解决，④产生变化的原因及影响变化的因素。

（一）物理化学配伍变化的实验方法

1. 直接试验法 将临床应用的药物按临床要求配伍后观察研究其配伍变化情况。并可进一步通过紫外分光光度扫描，GC，HPLC等方法观察有无新物质产生。

2. 间接试验法 可选择0.1mol/L盐酸、1mol/L溴化钠、饱和磷酸二钠、1mol/L氯化钙等9种无机盐溶液为代表与常用注射液混合，以研究其配伍变化。也有测定pH值变化来研究配伍变化的情况。

（二）物理化学配伍变化常用的具体方法

1. 可见的配伍变化的实验方法 这方面实验方法较多，主要是将两种注射液混合，在一定时间内用肉眼观察有无混浊、沉淀、结晶、变色、产气等现象。实验中要注意量比、观察时间、浓度与pH值等，这些条件不同有时会出现不同结果。量比通常是1安瓿:1安瓿，也有采用1:2或1:3者。如是大量输液，则最好按临床使用情况的量或按比例缩小。观察时间应根据给药方法（静推或静滴）来决定，可定为2h、4h、24h等。静滴定为6h较为合适。

2. 测定变化点的pH值 许多注射液的配伍变化是由于pH值变化引起的，所以有人提出用注射液变化点的pH值作为预测配伍变化的参考。

3. 稳定性实验 临床上常会遇到将其他治疗药物加入输液中给患者滴注。由于输液时间长，同时药物加入输液后的pH变化或离子影响等，有些抗生素类药物的水溶液往往不稳定。对于具体品种需通过稳定性实验进行考察。若在规定的时间内（如6h或24h）药物效价和含量降低不超过10%，一般认为是可允许的。

实验方法一般是在一定温度下，将注射液按使用的情况（浓度和用量等）加入输液中（常用量100~500ml），或再加入第二种、第三种注射液，混合均匀后立即测定其中不稳定药物的含量或效价，并记录混合液的pH与外观等。每隔一定时间取出适量进行含量和效价测定，根据所得数据，可将药

物配伍后含量或效价变化的情况作成图表，从而了解药物在一定条件下稳定的情况和分解10%所需的时间。

进行稳定性实验，应选择合适的定量方法。所用方法应不受混合液中其他成分的干扰，并具有较高的灵敏度。

4. 紫外光谱、薄层层析、GC、HPLC等方法的应用 注射液配伍后产生的物理化学变化可用这些方法检查，如可以鉴定产生的沉淀是哪种成分，或鉴别是否有分解产物形成。

（三）配伍变化的处理原则

处理的一般原则应该是：了解医师的用药意图，发挥制剂应有的疗效，保证用药安全。在审查成分发现疑问时，首先应该与成分医师联系，了解用药的意图，明确对象及施药的途径作为配发的基本条件，例如患者的年龄性别、病情及其严重程度、用药途径等。对患有合并症的病人审方时应注意禁忌症，必须根据具体的对象与条件来判定。在明确用药意图和病人的具体情况后，再结合药物的物理、化学和药理等性质来分析可能产生的不利因素和作用，对处方成分、剂量、发出量、服用方法等各方面要加以全面的审查，确定克服方法。必要时还须与医师联系，共同确定解决的方法。

（四）配伍变化处理方法

物理的或化学的配伍禁忌的处理，一般可在上述的原则下按下法进行：

1. 改变贮存条件 有些药剂在患者使用过程中，由于贮存条件如温度、空气、水、二氧化碳、光线等影响会加速沉淀、变色或降解，故应在密闭及避光条件下，贮存于棕色瓶中，发出的剂量亦不宜多。另外，一些容易水解的临时调配的制剂，应贮存于5℃以下以延缓其效价下降，发出量应尽量少。

2. 改变调配次序 改变调配次序常可克服一些不应产生的配伍禁忌。在很多溶液中，混合次序能影响生产工序的繁简与成品的质量。例如将苯甲醇与三氯叔丁醇各0.5%在水中配伍时，三氯叔丁醇在冷水中溶解很慢，若先将三氯叔丁醇与苯甲醇混合则极易溶解，然后再加入注射用水。又如将碳酸镁、枸橼酸与碳酸氢钠制成一溶液型合剂时，须将枸橼酸溶解于水，先与碳酸镁混合溶解后再将碳酸氢钠溶入。倘若碳酸氢钠先与枸橼酸混合耗尽酸液，则不能配成溶液剂。

3. 改变溶剂或添加助溶剂 改变溶剂是指改变溶剂容量或改变成混合溶剂。此法常用于防止或延缓溶液剂析出沉淀或分层。

药物因超过溶解度而析出沉淀时，增加溶剂量并相应增加制品的用量或添加助溶剂可以有效地防止。例如芳香水剂制成的盐类溶液常常析出挥发油，但将芳香水剂稀释后可消除。如加入适当的表面活性剂亦能得到澄明溶液。很多合剂，特别是含有树脂的乙醇浸出制剂，在贮存过程往往析出沉淀或变色，可加入适量乙醇（约10%～20%）或聚山梨酯类克服之。此外，甘油的溶解能力介于水与乙醇之间，且对苯酚、硼酸、硼砂溶解性能较好，常加约10%～20%于水性制剂中，丙二醇的配伍性质与甘油类似，可在一些外用或口服制剂中代替甘油。

4. 调整溶液的pH值 氢离子浓度的改变能影响很多微溶性药物溶液的稳定性。阴离子型药物，如芳香有机酸盐、巴比妥酸盐、磺胺盐、阴离子表面活性剂、酸性含汞防腐剂、青霉素盐等，在氢离子浓度增加到一定程度时能析出溶解度较小的游离酸。同样，阳离子型药物，如生物碱及其类似合成物、碱性抗生素、碱性维生素以及碱性局部麻醉剂或碱性安定剂等，当氢离子浓度降低到一定程度时，能析出溶解度较小的游离碱。多数的多价可溶性金属盐（如硫酸锌等）在溶液中亦能因氢离子浓度减少而生成难溶性氢氧化物或碱性物。氢离子浓度的改变，往往能加速或延缓一些药物的氧化、水解等降解反应。对于上述类型药物，特别对于注射用药物，比较精确的控制氢离子浓度显得十分重要。

5. 改变有效成分或改变剂型 在征得医师同意的条件下，可改变有效成分，但改换的药物应力求

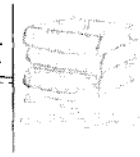
与原成分相类似，用法也尽量与原方一致。例如将0.5%硫酸锌与2%硼砂配伍制成滴眼剂能析出碱式硼酸锌或氢氧化锌，可改用硼酸代替硼砂。也可考虑改用其它剂型，如将次硝酸铋与碳酸氢钠制成合剂，因次硝酸铋在水中水解生成硝酸，与碳酸氢钠反应放出二氧化碳，可用次碳酸铋代替或将一种成分制成散剂，分别包装服用。

注射液间产生物理化学配伍禁忌时，通常不能配伍使用，可分别注射，或建议医师改用其他的注射液或输液。

目前有将药物制剂产生配伍变化的现象及处理方法的经验制成的电脑软件，可供使用时查对参考。

（聂淑芳）

第十八章 生物技术药物制剂



第一节 概 述

一、基本概念和特点

生物技术（biotechnology）又称生物工程，是利用生物有机体（动物、植物和微生物）或其组成部分（包括器官、组织、细胞或细胞器等）发展各种生物新产品或新工艺的一种技术体系。生物技术一般包括基因工程（含蛋白质工程）、细胞工程、发酵工程和酶工程。其中以基因工程为核心以及具备基因工程和细胞工程内涵的发酵工程和酶工程才被称为现代生物技术，以示与传统的生物技术相区别。

生物技术药物是指采用现代生物技术，借助某些微生物、植物或动物来生产所需的药品。运用DNA重组技术和单克隆抗体技术生产的蛋白质、多肽、酶、激素、疫苗、单克隆抗体和细胞生长因子等类药物，也称为生物技术药物。

生物技术药物绝大多数是生物大分子内源性物质，即蛋白质或多肽类药物。临床使用剂量小，药理活性高，副作用少，很少有过敏反应。但这类药物稳定性差，在酸碱环境或体内酶存在下极易失活；分子量大，时常以多聚体形式存在，很难透过胃肠道黏膜的上皮细胞层，故吸收很少，不能口服给药，一般只有注射给药一种途径，这对于长期给药的病人而言，是很不方便的；另外很多此类药物的体内生物半衰期较短，从血中消除较快，因此在体内的作用时间较短，没有充分发挥其作用。

二、生物技术药物的研究概况

1982年第一个基因工程药品重组人胰岛素问市，标志着生物技术制药产业的兴起。从此以后，各种生物技术药物源源不断地进入市场。据统计，已有723种生物技术药物正在进行通过FDA审批（包括Ⅰ～Ⅲ期临床及FDA评估），还有700种药物在早期研究阶段（研究与临床前），有200种以上产品已到最后批准阶段（Ⅲ期临床与FDA评估）。生物技术药物的销售规模将从1996年的100亿元扩大到2006年的320亿美元。在284种开发的生物技术药物中有2/5用于多种肿瘤的治疗，如脑瘤、直肠癌和乳腺癌。发展最快的是基因治疗剂，美国FDA已批准100多个基因治疗方案进入临床试验。基因治疗的主要对象是囊性纤维变性、癌症、艾滋病及高雪病症。

如前所述，生物技术药物多数易受胃酸及消化酶的降解破坏，其生物半衰期也普遍较短，需频繁注射给药，造成患者心理与身体的痛苦。即使皮下或肌内注射，其生物利用度也较低。另外多数多肽与蛋白质类药物不易被亲脂性膜所摄取，很难通过生物屏障。因此生物技术药物的新剂型发展十分迅速，如对药物进行化学修饰，制成前体药物，应用吸收促进剂，添加酶抑制剂，增加药物透皮吸收及设计各种给药系统等。主要方向是研究开发方便合理的给药途径和新剂型：①埋植剂缓释注射剂，尤

其是纳米粒给药系统具有独特的药物保护作用和控释特性，②非注射剂型，如呼吸道吸入直肠给药、鼻腔、口服和透皮给药等。研究和开发新剂型也是解决生物技术药物生物利用度、稳定性等诸多问题的重要途径。

三、生物技术药物的结构特点与理化性质

为了研究生物技术药物制剂或新的给药系统，必须了解其主要组成部分——蛋白多肽类药物的结构与性能。

（一）蛋白多肽类药物的结构特点

氨基酸是组成蛋白质的基本单元。构成天然蛋白质分子的氨基酸约有20种，除脯氨酸为α－亚氨基酸、甘氨酸不含手性碳原子外，其余氨基酸均为L－α－氨基酸。大多数氨基酸含一个氨基和一个羧基。根据侧链的结构不同氨基酸可分为脂肪族、芳香族和杂环氨基酸；根据侧链的亲水性不同可分为极性（含－H，－OH，－SH，或－$CONH_2$）和非极性氨基酸；根据电荷不同分为正电性与负电性氨基酸。

蛋白质结构中的化学键包括共价键与非共价键，前者包括肽键（一个氨基酸的氨基与另一氨基酸的羧基失水而成的酰胺键）和二硫键（二个半胱氨酸的－SH脱氢而成的－S－S－键），后者则包括氢键、疏水键、离子键、范德华力和配位键等。蛋白质的结构分为四级。一级结构（初级结构）是指多肽链中氨基酸的排列顺序，其维系键是肽键，蛋白质的一级结构决定其空间结构；二级结构为多肽链的折叠方式，包括（螺旋与（折叠结构等；三级结构是指螺旋或折叠的肽链的空间排列组合方式；每条多肽链都具备固有的三级结构，称为蛋白质的亚基，四级结构则是指二个以上的亚基通过非共价键连接而形成的空间排列组合方式。蛋白质的二、三、四级结构统称为高级结构，主要是由非共价键和二硫键来维持。

（二）蛋白多肽类药物的理化性质

蛋白质大分子是一种两性电解质，在水中表现出亲水胶体的性质，还具有旋光性和紫外吸收等。蛋白多肽药物结构复杂，特别是保证其生物活性的高级结构主要是由弱相互作用来维持的，因此了解蛋白质的稳定性十分重要。

蛋白质分子中共价键的破坏包括水解、氧化、消旋化以及二硫键的断裂与交换等。在酸、碱、酶的催化下可发生肽键的水解与脱酰胺基作用，根据水解程度不同可产生多肽片段、氨基酸或氨基酸残基等；在氧化剂存在下，蛋白质分子中的某些氨基酸侧链（如－SH和－SCH_3等）很容易被氧化，结果使蛋白质失活，或引起聚集等；蛋白质在碱水解过程中常伴有某些氨基酸的消旋化作用；加热可引起二硫键的断裂或交换，含－SH化合物可加速或催化这一过程，而二硫键的破坏可严重影响蛋白质的生物活性。蛋白质的化学降解与温度、pH值、离子强度和氧化剂的存在等密切相关，当然也与蛋白质的结构与性质有关。

蛋白质分子中非共价键的破坏可导致蛋白质的变性。在某些物理或化学的条件下，蛋白质分子的高级结构受到破坏（但一级结构未破坏），结果引起蛋白质生物活性的损失和理化性能的改变，这就是蛋白质的变性。原因是外在条件引起蛋白质分子伸展成线状，分子内的疏水区暴露，不同分子间疏水区发生相互作用，形成低聚物或高聚物，后者可形成肉眼可见的沉淀。蛋白质的变性分为可逆与不可逆二种。影响蛋白质变性的因素包括温度、pH、化学试剂（如盐类、有机溶剂和表面活性剂等），机械应力和超声波，甚至还有空气氧化、表面吸附 和光照等。蛋白多肽药物对界面非常敏感，如果在制备过程中使其暴露于气/液或液/液界面或有较多气泡产生，都可能引起蛋白多肽药物的变性等。

第二节　蛋白多肽药物的注射给药

目前市售的蛋白多肽药物主要是通过注射给药，可以分成二大类。一类是普通的注射剂，包括溶液型注射剂、混悬型注射剂和注射用无菌粉末；另一类是缓释、控释型注射给药系统，包括缓释、控释微球制剂和缓释、控释植入剂。

一、蛋白多肽药物的普通注射剂

在制备蛋白多肽药物的普通注射剂时，是选择溶液型注射剂还是注射用无菌粉末，主要取决于蛋白多肽药物在溶液中的稳定性。某些蛋白多肽药物的溶液在加有适当稳定剂并低温保存时可放置数月或二年以上；而其它一些蛋白质（特别是经纯化的）在溶液中活性只能保持几个小时或几天。

（一）　处方设计

蛋白多肽药物的注射剂，可用于 *im* 或 *iv* 输注等，对其的要求也与一般注射剂基本相同。在设计蛋白多肽药物的溶液型注射剂时，一般要考虑加入缓冲剂和稳定剂，有时还可加入防腐剂。

（二）多肽和蛋白质类药物的稳定化

1. 缓冲剂　pH 对蛋白多肽药物的稳定性和溶解度均有重要的影响。一般而言，大多数蛋白多肽药物在 pH 4～10 的范围内是比较稳定的，在等电点对应的 pH 下是最稳定的，但溶解也最少。常用的缓冲剂包括枸橼酸钠/枸橼酸缓冲对和磷酸盐缓冲对等。pH 的控制不但要注意到稳定性问题，也要考虑到溶解度的要求。

2. 盐类　无机盐类对蛋白质的稳定性和溶解度有比较复杂的影响。有些无机离子能够提高蛋白质高级结构的稳定性，但同时使蛋白质的溶解度下降（盐析），而另一些离子却相反，可降低蛋白质高级结构的稳定性，同时使蛋白质的溶解度增加（盐溶）。另外一个要考虑的重要因素是盐的浓度，在低浓度下可能以盐溶为主，而高浓度下则可能发生盐析。

3. 表面活性剂　蛋白多肽药物对表面活性剂是非常敏感的。含长链脂肪酸的表面活性剂或离子型的表面活性剂（如十二烷基硫酸钠等），甚至长链的脂肪酸类化合物（如月桂酸等）均可引起蛋白质的解离或变性。但少量的非离子型的表面活性剂（主要是聚山梨酯类）具有防止蛋白质聚集的作用。

4. 糖和多元醇　糖类与多元醇等可增加蛋白质药物在水中的稳定性，这可能与糖类促进蛋白质的优先水化有关。常用的糖类包括蔗糖、葡萄糖、海藻糖和麦芽糖；而常用的多元醇有甘油、甘露醇、山梨醇、PEG 和肌醇等。

5. 大分子化合物　血清蛋白（HAS）可以稳定蛋白多肽药物，可用于人体，在一些市售的生物技术药物制剂中已被用作稳定剂，用量为 0.1%～0.2%。HAS 易被吸附，可减少蛋白质药物的损失；可部分降低产品中痕量蛋白质酶等的破坏；可保护蛋白质的构象；也可作为冻干保护剂（如在白介素－2、干扰素和 t－PA 等制剂中）。但 HAS 对蛋白多肽药物分析上的干扰，以及对产品纯度的影响应予以注意。HAS 可稳定干扰素类、白介素－2、EPO、尿激酶、单抗制剂、组织纤维酶原激活剂、肿瘤坏死因子、球蛋白制剂和乙肝疫苗等。

6. 氨基酸　一些氨基酸如甘氨酸、精氨酸、天冬氨酸和谷氨胺酰等，可以增加蛋白质药物在给定 pH 下的溶解度，并可提高其稳定性，用量一般为 0.5%～5%。甘氨酸比较常用。氨基酸除了可降低表面吸附和保护蛋白质的构象之外，还可防止蛋白多肽药物的热变性与聚集。氨基酸类可稳定干扰素、EPO、尿激酶和门冬酰胺酶等。

7. 其它 在制备蛋白多肽药物的注射用无菌粉末（冷冻干燥制剂更常用）时，一般要考虑加入填充剂、缓冲剂和稳定剂等。由于单剂量的蛋白多肽药物剂量一般都很小，因此为了冻干成型需要加入填充剂。常用的填充剂包括糖类与多元醇，如甘露醇、山梨醇、蔗糖、葡萄糖、乳糖、海藻糖和右旋糖酐等，但以甘露醇最为常用。糖类和多元醇等还具有冻干保护剂的作用。也可将一些稳定剂（如盐类和氨基酸类）直接用作填充剂。防腐剂和等张调节剂等可加入至稀释液中，在临用时用于溶解冻干制剂，或减少这些辅料与药物的接触时间。

一些常用蛋白多肽药物的注射用无菌粉末（冷冻干燥制剂）的处方举例见表 18－1。

表 18－1 蛋白多肽药物注射用无菌粉末的处方举例

主药名称	主药含量	pH 调节剂	填充剂/稳定剂
GM－CSF	250μg/瓶	氨丁三醇 1.2mg	甘露醇 40mg，蔗糖 10mg
hGH	5mg/瓶	Na_2HPO_4 1.13mg	甘露醇 25mg，甘氨酸 5mg，
α－2b 干扰素	5mg/瓶	Na_2HPO_4 9mg NaH_2PO_4 2.25mg	NaCl 43mg，聚山梨酯－80 1mg
t－PA	20mg/瓶	H_3PO_4 0.2g	L－精氨酸 0.7g， 聚山梨酯－80＜1.6mg

（三）制备工艺及影响因素

蛋白多肽药物注射剂的制备工艺与一般注射剂基本相同，主要包括配液、过滤、灌封或灌装后冻干。要特别注意使蛋白质变性的各种影响因素，如温度、pH、盐类、振动或机械搅拌、超声波分散和表面吸附等。

对多数的蛋白多肽药物而言，冷冻干燥型注射剂比溶液型注射剂具有更长的有效期，而且在冷冻干燥过程中，水分的除去也是比较温和的，但对某些药物来讲冻干也可加速其失活。在制备蛋白多肽药物的冷冻干燥型注射剂时，应注意一些工艺参数如预冻温度和时间、最低与最高干燥温度、干燥时间和真空度等对其稳定性和产品外观的影响，应该在预实验中了解产品发生降解的温度，以及使冻干制剂塌陷的温度等。冻干制剂的含水量也是一个重要参数，水分过多会影响药物的稳定性或引起制剂的塌陷；而干燥过度可能使蛋白多肽药物的极性基团暴露（一般认为蛋白质分子被单层水分子包围时最稳定），冻干制剂在加水溶解时出现浑浊，因此应加以控制（一般在 3% 左右）。冻干制剂为不定型粉末的饼状物时，往往含水量适当，加水时溶解迅速而且澄清度好。

目前喷雾干燥工艺在制备蛋白多肽药物的普通注射剂方面还应用不多，但已有较多的研究。喷雾干燥工艺可用于制备吸入剂、缓释微球剂等，可获得大小均匀、流动性好的粉末。

（四）质量控制与稳定性评价

蛋白多肽药物与一般药物一样需要进行一些常见质量指标的检测。但生物技术药物由于来源复杂，没有统一的质量控制批标。原则上生物技术药物的质控应贯穿从原料至最终包装的整个过程，包括在线与最终产品二部分，而且要根据每个产品的具体要求，使其质控充分反映产品的特性。

利用蛋白多肽药物的结构特点，可进行一些较特殊的理化分析和检测。例如通过光谱法、液相色谱法及电泳法进行分析。除了用理化手段进行测定外，蛋白多肽药物常需用生物学方法进行生物活性的测定，如生物活性测定和免疫测定等。

在进行蛋白多肽药物的稳定性评价时，一般不能用高温加速实验的方法来预测药物在室温下的有效期，因为蛋白多肽药物在高温和室温下的变化过程可能是不一致的。

2010 年版中国药典规定，蛋白多肽类药物注射剂应进行装量、装量差异、渗透压摩尔浓度、可见异物、不溶性微粒、无菌等检查。

二、蛋白多肽药物的缓释、控释型注射制剂

（一）蛋白多肽药物的微球注射制剂

蛋白多肽类药物一般剂量很小，但需要长期给药，这就为缓释微球制剂的应用提供了机会。将蛋白多肽类药物包封于微球载体中，通过皮下或肌肉给药，使药物缓慢释放，改变其体内转运的过程，延长药物在体内的作用时间（可达 1～3 个月），大大减少给药次数，明显提高病人用药的顺应性。现在蛋白多肽药物的微球注射制剂已经有了很成功的应用。

目前用于制备缓释微球和骨架材料主要是 PLGA 和 PLA，其中又以 PLGA 更常用。二者均被 FDA 批准的可用于人体的生物降解性材料。目前国内已有生产。

制备蛋白多肽药物缓释微球的方法较多，包括相分离法、喷雾干燥法、熔融－挤出法、复乳－液中干燥法和低温喷雾提取等，但后二种方法比较常用，都可得到很高的包封率。

由于微球的注射剂量有限，在制备蛋白多肽药物缓释微球时，应选择日剂量小的药物；微球的释药模式与药物的临床需求应基本吻合；微球中药物的包封率要高，释药时突释作用应较小，释药模式要恒定，释药时间要达到要求。影响释药的因素非常多，包括骨架材料的种类和比列、制备工艺、微球的形态、结构、粒径及粒径分布、微球中蛋白多肽药物的包封率和载药量、微球中药物的状态与载体之间的相互作用等等。由于要求释药的时间较长，故建立一个加速释放的评价体系是非常必要的，但最终应以体内释药为准。另外要考虑到骨架材料降解为乳酸和羟乙酸后，对注射部位微环境酸度的改变以及对蛋白多肽药物稳定性的影响。另外还有注射剂的刺激性及与处方组成的关系，注射部位是否产生硬结等。

对蛋白多肽药物缓释微球注射剂的质量评价包括：微球的形态，微球的平均粒径及粒径分布，微球中蛋白多肽药物的生物活性的测定，包封率和载药量，体外释药动力学，稳定性，微球中蛋白多肽药物的状态，高级结构是否发生变化，与载体之间的相互作用，体内药动和体内药效研究以及降解产物测定、鉴别试验、酸度、装量检查、无菌检查、微生物限度检查等等。

（二）疫苗微球注射制剂

疫苗（vaccine）微球注射剂是蛋白质药物微球制剂的一个特列。传统的疫苗接种一般需要多次才能完成，而且相隔时间很长，因此辍种率极高。科学家们希望研究出含疫苗的缓释微球注射剂，一次注射后可在体内长时间连续释放（最多可达数月），以便在体内长时间地维持较高的抗体水平；或者一次注射不同微球的混合物，使其在不同时间分别以脉冲模式释放，产生类似传统接种的效果。

（三）缓释、控释植入剂

可注射给药的植入剂（implant）是植入制剂近年的研究成果。一般的制备过程是将药物与 PLGA 混合熔融，然后经多孔装置挤出成为条状，切割成一定的长度，条状物一般直径在 1mm 左右，含有单剂量药物。将其灭菌处理后直接装入特制的一次性注射器内（针头较粗），再封装在相应的塑料袋中。临床应用时取出直接作皮下或肌肉注射，药物随骨架材料的降解而释放，可以有很好的长效作用。注射型植入剂无需要手术植入或取出，使用方便，制备简单；但副作用往往比微球制剂大，如注射部位容易产生硬结，有时皮下注射的条状植入剂可能滑落出来等。已上市的典型品种是 Zenica 公司生产的 Zoladex，每支注射剂含 3.6mg 的高舍瑞林。

其它用于注射的蛋白多肽药物的给药系统还有计算机控制的输注泵（如市售的胰岛素输注泵，价格极贵），以及脂质体、纳米粒、乳剂、微乳、大分子共轭物等，多数正处在不同的研究阶段。

第三节　蛋白多肽药物的非注射制剂

蛋白多肽药物的非注射制剂可以大体上分为黏膜制剂和经皮制剂二大类。

一、蛋白多肽药物的黏膜制剂

蛋白多肽药物的黏膜给药途径包括口服、口腔、舌下、鼻腔、肺部、结肠、直肠、阴道、子宫和眼部等。其中结肠、直肠、阴道、子宫和眼部等长期给药不方便；口服给药研究最早最多，也最具有挑战性；鼻腔和肺部给药已展显出较好的应用前景。

（一）鼻腔制剂

药物通过嗅上皮细胞从鼻腔进入脑脊液的通路已被发现一段时间，鼻腔给药途径特别是对那些口服无效、只能静脉注射的蛋白多肽类药物来说，是一种方便可靠的全身用药方法。鼻腔中丰富的毛细血管和毛细淋巴管、大量的微绒毛、相对较高的的黏膜通透性和相对较低的酶活性，使得鼻腔给药的吸收较好；另外药物在鼻黏膜的吸收可以避开首过效应；特别重要的是很容易使药物到达吸收部位，这一点比较肺部给药更优越。因此一些蛋白多肽药物（如降钙素）的鼻腔给药可作为注射给药的替换治疗。

由于蛋白多肽类药物的大分子和疏水性使它们直接鼻腔给药不易吸收，常用吸收促进剂和酶抑制剂，或者制成微球、纳米粒、脂质体、凝胶剂等以延长作用时间或增加吸收。已有相当数量的蛋白多肽药物的鼻腔给药系统（如降钙素、催产素、去氧加压素、布舍瑞林、那法瑞林、以及 Asopressin 等）上市，虽然有的产品生物利用度并不高（如那法瑞林和催产素的生物利用度分别为 3% 和 1%），但临床应用却很好。胰岛素的鼻腔给药系统（Nazlin）也曾由美国加州一家公司生产。还有很多蛋白多肽药物的鼻腔给药系统正处于不同的研究阶段。

但是，蛋白多肽药物鼻腔给药仍存在一些问题，包括局部刺激性、对纤毛的损害或妨碍、大分子药物吸收较少或吸收不规则等，尤其是长期用药还有待评价。鼻腔中的酶（如亮氨酸氨肽酶）也不能完全忽视，如胰岛素在鼻腔中的 $t_{1/2}$ 约为 30 min。

（二）肺部制剂

如第七章所述，人体肺部的吸附表面积有 100 ~ 200m^2，血流量达 5000ml/min，蛋白酶活性相对于胃肠道较低，不存在肝脏首过效应，且肺泡壁比毛细血管壁还要薄，通透性更好。因此，肺部对那些在胃肠道难以吸收的药物（如大分子药物）来说可能是一个很好的给药途径。但是肺部给药的最大问题在于将药物全部输送到吸收部位是相当困难的，很多药物可在上呼吸道沉积使吸收机会减少；同时肺部也是一个比较脆弱的器官，长期给药的可行性还有待观察。

蛋白多肽药物肺部给药系统应尽量少用或不用吸收促进剂，而主要通过吸入装置的改进来增加药物到达肺深部组织的比率，从而增加吸收。主要是以溶液和粉末的形式，即采用 MDI 或 DPI 装置，但也有制成微球、纳米粒和脂质体等的报道 。

（三）口服制剂

相对于注射给药，口服是一种方便并且病人依从性比较高的给药方式，对于需要长期给药的病人

尤其方便。但是，由于药物本身的结构以及人体的吸收问题，蛋白多肽类药物口服生物利用度很低。通常情况下，蛋白多肽类药物分子量大，难以通过消化系统的生物膜屏障，如肝脏的首过效应强；胃酸、消化道酶等对蛋白多肽类药物有破坏、降解或聚合作用，严重影响其稳定性，如胰岛素在胃肠道中容易聚集成六聚体甚至更高形式的聚合体，形成聚合体以后就不易通过肠道扩散吸收。因此，提高口服生物利用度是蛋白多肽类药物口服给药的关键。

提高蛋白多肽药物胃肠道吸收的方式已有较多的报道，包括药物结构修饰、吸收促进剂的应用，使用酶抑制剂，以及制备蛋白多肽药物的脂质体、微球、纳米粒、微乳或肠溶制剂等。一个理想的口服蛋白多肽类药物递送系统应包括：具有生物粘附作用的聚合物，促渗透作用，抑制酶类的作用，能控制药物释放的位点，最好还具有缓冲容量。开发这样一个理想的药物递送体系可能为最终开发出具有临床价值的大分子多肽和蛋白药物铺平道路。

（四）口腔制剂

口腔黏膜给药的特点是容易给药至吸收部位，病人接受度或用药顺应性好；口腔粘膜有部分角质化，因此对刺激的耐受性较好；口腔吸收的药物可直接进入全身循环，从而避免药物的胃肠破坏或肝脏的首过效应。但不足之处是如果不加吸收促进剂或酶抑制剂时，大分子药物的吸收较少。国内有研究胰岛素溶液口腔喷雾剂的报道，而且用磷脂等作吸收促进剂的胰岛素口腔喷雾剂已进入临床研究。加拿大一家公司研制的胰岛素口腔气雾剂也已进入临床研究。国外还有口腔黏附剂的研究报道 。蛋白多肽药物的口腔给药系统的关键问题是选择高效低毒的吸收促进剂。

（五）直肠制剂

蛋白多肽药物的直肠给药吸收也比较少，但直肠中环境比较温和，pH 近中性，而酶活性很低；在直肠中吸收的药物也可直接进入全身循环，避免药物在肝脏的首过效应。不足之处是长期用药时病人接受度或用药顺应性差一些。选择适当的吸收促进剂，以栓剂形式给药可以明显提高蛋白多肽药物的直肠吸收。常用的吸收促进剂包括水杨酸类、胆酸盐类、烯胺类、氨基酸钠盐等。如胰岛素在直肠的吸收小于 1%，但加入烯胺类物质苯基苯胺乙酰乙酸乙酯后，吸收增加至 27.5%；用甲氧基水杨酸或水杨酸也可明显增加其吸收。

二、蛋白多肽药物的经皮制剂

虽然在所有非侵入性给药方式中，皮肤是透过性最低的，但通过一些特殊的物理或化学的方法和手段，仍能显著地增加蛋白多肽药物的经皮吸收。这些方法包括超声波导入技术、离子导入技术、电穿孔技术、固体药物的皮下注射和传递体输送等。

超声波导入技术是目前研究得比较多的一种降低角质层阻力的方法。超声应用于皮肤后有两种物理结果：加热和空化作用。加热、机械压力和细胞间隙的增加能提高脂质层的流动性，空化作用能在角质层或角质细胞形成孔道，从而提高皮肤对药物的渗透性。利用低频超声场的空化作用，可以干扰角质层结构。研究表明超声波的强度、单个超声脉冲的幅度和脉冲的总时间对胰岛素的透过量以及无毛小鼠血糖浓度的变化具有较为明显的影响，因而可以通过控制这些参数来调节胰岛素的透过量，达到控释的目的。

如第十二章所述，离子导入是在电场作用下，离子型药物通过皮肤的过程。由于蛋白多肽药物的大分子都是两性电解质，在一定的电场作用下可以随之发生迁移并透过皮肤的角质层。影响蛋白多肽药物透皮性能的因素包括电场强度和维持时间、电场引起的膜的改变程度、药物溶液酸度和离子强度以及电场所致的水的渗透程度等。已有不少的蛋白多肽药物（如胰岛素、加压素、LHRH 类似物和促

甲状腺素释放激素等）进行了离子导入的研究。

电穿孔（electroporation）技术是利用高压脉冲电场使皮肤产生暂时性的水性通道来增加药物对脂质双分子膜的透过。在千分之一秒或更短的时间内高压脉冲电可在脂质膜上产生电击穿，使膜的通透性大增。该技术现在已用于进行药物透皮给药的研究，其中包括不少的蛋白多肽药物（如肝素、LHRH 和环孢素等）。

另外有少数蛋白多肽药物可用于局部给药，可促进伤口的愈合与修复。如表皮生长因子已有外用凝胶剂和喷雾剂上市。

（黄　园）

药物化学部分

目录 Contents...

第一篇　化学治疗药物

第一章　抗生素　/ 325

第一节　β-内酰胺类抗生素 …… (325)
一、青霉素及半合成青霉素类 …… (326)
二、头孢菌素及半合成头孢菌素类 …… (329)
三、β-内酰胺酶抑制制 …… (333)
四、非经典的β-内酰胺类抗生素 …… (335)
第二节　大环内酯类抗生素 …… (336)
第三节　氨基糖苷类抗生素 …… (338)
第四节　四环素类抗生素 …… (339)

第二章　合成抗菌药　/ 342

第一节　喹诺酮类抗菌药 …… (342)
一、喹诺酮类抗菌药的结构特点 …… (342)
二、喹诺酮类抗菌药的构效关系、理化性质和代谢特点 …… (343)
三、喹诺酮类代表药物 …… (344)
第二节　磺胺类药物及抗菌增效剂 …… (345)
一、磺胺类药物 …… (345)
二、抗菌增效剂 …… (346)
三、磺胺类药物及抗菌增效剂的作用机制 …… (347)

第三章　抗结核药　/ 349

一、抗生素类抗结核药 …… (349)
二、合成抗结核药物 …… (350)

第四章　抗真菌药　/ 353

第一节　唑类抗真菌药物 …… (353)
一、唑类抗真菌药物的结构特点和作用机制 …… (353)
二、唑类抗真菌药物的构效关系 …… (354)
三、唑类抗真菌药物的代表药物 …… (354)

第二节　其他抗真菌药物 …… (356)

第五章　抗病毒药　/ 358

第一节　核苷类抗病毒药物 …… (358)
一、非开环核苷类抗病毒药物 …… (358)
二、开环核苷类抗病毒药物 …… (359)
第二节　非核苷类抗病毒药物 …… (361)
第三节　蛋白酶抑制剂 …… (362)
第四节　其他抗病毒药 …… (363)

第六章　其他抗感染药　/ 366

第七章　抗寄生虫药　/ 370

第一节　驱肠虫药 …… (370)
一、哌嗪类 …… (370)
二、咪唑类 …… (370)
三、嘧啶类 …… (371)
四、苯脒类 …… (371)
五、三萜类和酚类 …… (371)
第二节　抗血吸虫病药和抗丝虫病药 …… (372)
一、抗血吸虫病药 …… (372)
二、抗丝虫病药 …… (372)
第三节　抗疟药 …… (373)
一、喹啉醇类 …… (373)
二、氨基喹啉类 …… (373)
三、2，4－二氨基嘧啶类 …… (374)
四、青蒿素类 …… (375)

第八章　抗肿瘤药　/ 377

第一节　烷化剂 …… (377)
一、氮芥类 …… (377)
二、亚硝基脲类 …… (378)
三、乙撑亚胺类 …… (379)
四、甲磺酸酯及多元醇类 …… (379)
五、金属配合物类 …… (380)
第二节　抗代谢药物 …… (381)
一、嘧啶类抗代谢物 …… (381)
二、嘌呤类抗代谢物 …… (383)
三、叶酸类抗代谢物 …… (384)

第三节　抗肿瘤天然药物及其半合成衍生物 …… (385)
一、抗肿瘤抗生素 …… (385)
二、抗肿瘤的植物药有效成分及其衍生物 …… (387)
第四节　基于肿瘤生物学机制的药物 …… (391)
一、蛋白激酶抑制剂 …… (391)
二、蛋白酶体抑制剂 …… (393)
第五节　激素类药物 …… (393)
一、雌激素拮抗剂 …… (394)
二、雄激素拮抗剂 …… (395)

第二篇　中枢神经系统药物

第九章　镇静催眠药及抗焦虑药　/ 397

一、苯二氮䓬类 …… (397)
二、非苯二氮䓬类 …… (401)

第十章　抗癫痫及抗惊厥药　/ 404

一、巴比妥类 …… (404)
二、巴比妥类同型物 …… (406)
三、亚氨芪类 …… (408)
四、脂肪酸类 …… (409)
五、GABA 类似物类 …… (410)
六、其他类型 …… (411)

第十一章　抗精神失常药　/ 412

第一节　抗精神病药 …… (412)
一、吩噻嗪类 …… (412)
二、硫杂蒽类 …… (415)
三、丁酰苯类及其类似物 …… (417)
四、苯酰胺类 …… (418)
五、二苯并二氮䓬类和苯并氧氮䓬类 …… (418)
第二节　抗抑郁症药 …… (421)
一、去甲肾上腺素重摄取抑制剂 …… (422)
二、5-羟色胺重摄取抑制剂 …… (424)
三、单胺氧化酶抑制剂 …… (427)
四、新发展的抗抑郁药 …… (428)

第十二章 神经退行性疾病治疗药 / 430
一、酰胺类中枢兴奋药 …… (430)
二、乙酰胆碱酯酶抑制剂 …… (431)
三、*N*－甲基－D－谷氨酸受体拮抗剂 …… (432)
四、其他结构类型的神经退行性疾病治疗药 …… (433)

第十三章 镇痛药 / 435
一、作用于阿片受体的镇痛药 …… (435)
二、其他合成镇痛药 …… (442)
三、镇痛药的构效关系和阿片受体 …… (443)

第三篇 传出神经系统药物

第十四章 影响胆碱能神经系统药物 / 445
第一节 胆碱受体激动剂 …… (445)
一、生物碱类胆碱受体激动剂 …… (445)
二、胆碱酯类胆碱受体激动剂 …… (446)
第二节 乙酰胆碱酯酶抑制剂 …… (446)
一、可逆性乙酰胆碱酯酶抑制剂 …… (446)
二、乙酰胆碱酯酶复活剂 …… (447)
第三节 M胆碱受体拮抗剂 …… (448)
一、莨菪生物碱类M胆碱受体拮抗剂 …… (448)
二、合成的M胆碱受体拮抗剂 …… (450)
第四节 N胆碱受体拮抗剂 …… (451)
一、去极化型肌肉松弛药 …… (452)
二、非去极化型肌肉松弛药 …… (452)

第十五章 影响肾上腺素能神经系统药物 / 455
第一节 肾上腺素受体激动剂 …… (455)
一、肾上腺素受体激动剂的结构及构效关系 …… (455)
二、肾上腺素受体激动剂的理化性质及化学稳定性 …… (456)
三、儿茶酚胺类肾上腺素受体激动剂的体内代谢 …… (457)
四、肾上腺素受体激动剂与国家特殊管理药品和易制毒化学品 …… (457)
五、肾上腺素受体激动剂代表药物 …… (458)
第二节 肾上腺素受体拮抗剂 …… (462)
一、α肾上腺素受体拮抗剂 …… (462)

二、β 肾上腺素受体拮抗剂 …… (462)

第四篇　心血管系统药物

第十六章　抗心律失常药　/ 466

第一节　钠通道阻滞剂 …… (467)
一、钠通道阻滞剂的结构特点 …… (467)
二、钠通道阻滞剂的代表药物 …… (467)
第二节　钾通道阻滞剂 …… (468)

第十七章　抗心力衰竭药　/ 469

一、强心苷类的结构特点 …… (469)
二、强心苷类的代谢特点与毒性 …… (469)
三、强心苷类的代表药物 …… (469)

第十八章　抗高血压药　/ 471

第一节　作用于中枢的抗高血压药 …… (471)
一、作用于中枢的抗高血压药作用机制和特点 …… (471)
二、作用于中枢的抗高血压药的代表药物 …… (471)
第二节　作用于交感神经系统的抗高血压药 …… (472)
第三节　影响肾素－血管紧张素－醛固酮系统的药物 …… (473)
一、血管紧张素转化酶抑制剂 …… (473)
二、血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂 …… (475)
第四节　钙通道阻滞剂 …… (476)
一、钙通道阻滞剂的分类与作用机制 …… (476)
二、钙通道阻滞剂的代表药物 …… (477)

第十九章　调血脂药及抗动脉粥样硬化药　/ 481

第一节　羟甲戊二酰辅酶 A 还原酶抑制剂 …… (481)
一、他汀类药物的结构特点 …… (481)
二、他汀类药物的构效关系和副作用 …… (481)
三、他汀类的代表药物 …… (482)
第二节　苯氧乙酸类药物 …… (483)
一、苯氧乙酸类药物的结构特点和构效关系 …… (483)
二、苯氧乙酸类的代表药物 …… (484)

第二十章 抗心绞痛药 / 485
一、硝酸酯类药物的作用特点和副作用 …… (485)
二、硝酸酯类药物的代表药物 …… (485)
第二十一章 抗血小板和抗凝药 / 487
第一节 抗血小板药 …… (487)
一、抗血小板药的分类和副作用 …… (487)
二、抗血小板药的代表药物 …… (487)
第二节 抗凝药 …… (489)

第五篇 泌尿系统药物

第二十二章 利尿药 / 490
第一节 碳酸酐酶抑制剂 …… (490)
第二节 $Na^+-K^+-2Cl^-$同向转运抑制剂 …… (491)
第三节 Na^+-Cl^-同向转运抑制剂 …… (491)
一、Na^+-Cl^-同向转运抑制剂的结构特点和构效关系 …… (491)
二、Na^+-Cl^-同向转运抑制剂的代表药物 …… (492)
第四节 肾内皮细胞钠通道阻滞剂 …… (493)
第五节 盐皮质激素受体拮抗剂 …… (493)
第二十三章 良性前列腺增生治疗药 / 495
第一节 5α-还原酶抑制剂 …… (495)
一、5α-还原酶抑制剂的作用机制 …… (495)
二、5α-还原酶抑制剂的代表药物 …… (495)
第二节 α肾上腺素受体拮抗剂 …… (495)
一、α肾上腺素受体拮抗剂的作用机制 …… (495)
二、α肾上腺素受体拮抗剂的代表药物 …… (496)
第二十四章 抗尿失禁药物 / 497
第二十五章 性功能障碍改善药 / 498
第一节 磷酸二酯酶-5抑制剂 …… (498)
一、磷酸二酯酶-5抑制剂的作用机制 …… (498)
二、磷酸二酯酶-5抑制剂类的代表药物 …… (498)
第二节 α受体拮抗剂 …… (499)

一、α受体拮抗剂的作用机制 …… (499)
二、α受体拮抗剂类的代表药物 …… (499)

第六篇　呼吸系统药物

第二十六章　平喘药　/ 500

一、影响白三烯的药物 …… (500)
二、肾上腺皮质激素类药物 …… (502)
三、磷酸二酯酶抑制剂 …… (503)

第二十七章　镇咳祛痰药　/ 506

一、镇咳药 …… (506)
二、祛痰药 …… (507)

第七篇　消化系统药物

第二十八章　抗溃疡药　/ 509

第一节　组胺 H_2 受体拮抗剂 …… (509)
第二节　质子泵抑制剂 …… (512)

第二十九章　胃动力药和止吐药　/ 516

第一节　胃动力药 …… (516)
第二节　止吐药 …… (518)

第八篇　影响免疫系统的药物

第三十章　非甾体抗炎药　/ 521

第一节　解热镇痛药 …… (521)
一、解热镇痛药的结构特点 …… (521)
二、解热镇痛药的构效关系和毒性 …… (522)

三、解热镇痛药的代表药物 …… (522)
第二节 非甾体抗炎药 …… (523)
一、芳基乙酸类非甾体抗炎药 …… (524)
二、芳基丙酸类非甾体抗炎药 …… (525)
三、1，2－苯并噻嗪类非甾体抗炎药 …… (527)
四、选择性 COX－2 抑制剂 …… (528)
五、新结构类型的非甾体抗炎药 …… (529)
第三节 抗痛风药 …… (529)
一、抗痛风药的代谢特点 …… (530)
二、抗痛风药的代表药物 …… (530)

第三十一章 抗变态反应药 / 532

一、组胺 H_1 受体拮抗剂的结构特点 …… (532)
二、组胺 H_1 受体拮抗剂的构效关系、体内代谢和不良反应 …… (533)
三、组胺 H_1 受体拮抗剂的代表药物 …… (534)

第九篇 内分泌药物

第三十二章 肾上腺皮质激素类药 / 537

一、肾上腺皮质激素的结构和作用特点 …… (537)
二、糖皮质激素类药物的构效关系、化学稳定性及代谢特点 …… (538)
三、糖皮质激素类代表药物 …… (539)

第三十三章 性激素类药和避孕药 / 541

第一节 雄激素类及相关药物 …… (541)
一、雄激素类药物 …… (541)
二、同化激素类药物 …… (542)
三、抗雄激素类药物 …… (543)
第二节 雌激素类及相关药物 …… (543)
一、甾体雌激素类药物 …… (543)
二、非甾体雌激素类药物 …… (545)
三、选择性雌激素受体调节剂 …… (545)
四、抗雌激素类药物 …… (546)
第三节 孕激素类及相关药物 …… (546)
一、孕激素和甾体避孕药 …… (546)
二、抗孕激素类药物 …… (548)

第三十四章　影响血糖的药物　/ 549

第一节　胰岛素类药物 …… (549)
一、胰岛素的结构及性质 …… (549)
二、胰岛素类代表药物 …… (550)
第二节　胰岛素分泌促进剂 …… (551)
一、磺酰脲类胰岛素分泌促进剂 …… (551)
二、非磺酰脲类胰岛素分泌促进剂 …… (553)
第三节　胰岛素增敏剂 …… (554)
一、双胍类胰岛素增敏剂 …… (554)
二、噻唑烷二酮类胰岛素增敏剂 …… (555)
第四节　α－葡萄糖苷酶抑制剂 …… (556)
一、α－葡萄糖苷酶抑制剂的作用 …… (556)
二、α－葡萄糖苷酶抑制剂类代表药物 …… (556)

第三十五章　骨质疏松症治疗药　/ 557

一、促进钙吸收药物 …… (557)
二、抗骨吸收药物 …… (558)

第十篇　维生素类药物

第三十六章　脂溶性维生素　/ 560

一、维生素 A 类 …… (560)
二、维生素 D 类 …… (561)
三、维生素 E 类 …… (563)
四、维生素 K 类 …… (563)

第三十七章　水溶性维生素　/ 565

一、维生素 B 类 …… (565)
二、维生素 C …… (566)
三、叶酸类 …… (566)

第一篇 化学治疗药物

第一章 抗生素

抗生素为某些微生物的代谢产物或其半合成的衍生物，在小剂量情况下能抑制微生物的生长和存活，而对宿主细胞不产生严重的毒性。以下所指的抗生素主要是能抑制病原微生物的生长，临床上用于大多数细菌感染性疾病治疗的药物。

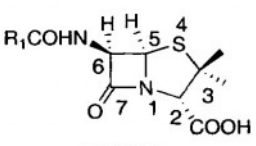
抗生素种类繁多，结构复杂。本章以化学结构分类，重点介绍β－内酰胺类、四环素类、氨基糖苷类、大环内酯类和氯霉素类等抗生素。

第一节 β－内酰胺类抗生素

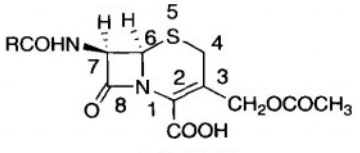
β－内酰胺类抗生素是指分子中含有由四个原子组成β－内酰胺环的抗生素。β－内酰胺类抗生素通过与细菌细胞壁合成有关的青霉素结合蛋白形成共价键结合，破坏细菌细胞壁的合成，抑制细菌的生长，选择性极好，为最重要的一类抗感染药物。经过半个世纪的发展，已经由青霉烷衍生物扩大到氧青霉烷、青霉烯、氧青霉烯、碳青霉烯、头孢烯、氧头孢烯、碳头孢烯及单环β－内酰胺类等。

β－内酰胺环为该类抗生素发挥生物活性的必需基团，与细菌作用时，β－内酰胺环开环与细菌发生酰化作用，抑制细菌的生长；由于β－内酰胺为四元环，其分子张力比较大，使其化学性质极不稳定，易发生开环，导致失活。也易被细菌体内β－内酰胺酶酶解开环，是细菌产生耐药性的原因所在。

在所有β－内酰胺类抗生素中，青霉素及头孢菌素两类抗生素占主导地位，其结构特征为：



青霉素类



头孢菌素类

（1）两类药物分子中均含有四元的β－内酰胺环，青霉素为β－内酰胺环与四氢噻唑环并合的结构，而头孢菌素则为β－内酰胺环和氢化噻嗪环并合的结构。因而青霉素及头孢菌素结构中的β－内酰胺环比单个的β－内酰胺环张力小，更加稳定。

（2）两类药物分子中均含有羧基，青霉素为2位羧基，头孢菌素也为2位羧基。这两类药物均具有酸性，能与碱金属如钾、钠形成水溶性盐或与普鲁卡因等有机碱形成有机盐，其有机酸盐可使稳定性有所提高。

（3）两类药物分子中均含有可与各种酰基取代形成半合成β－内酰胺类抗生素的氨基，青霉素族抗生素在6位，而头孢菌素族抗生素在7位，分别被称6－氨基青霉烷酸（6－APA）和7－氨基头孢烷酸（7－ACA）。

（4）两类药物分子中均含有多个不对称碳原子，如青霉素的2、5、6位和头孢菌素的6、7位，因而均具有旋光性。

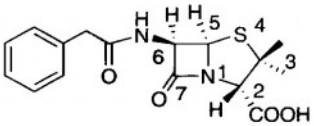
（5）6－APA和7－ACA是β－内酰胺类抗生素保持其生物活性的基本结构，通过对二者6位和7位侧链不同酰基的引入，可调节其抗菌谱、对酶的作用方式、抗菌作用的强度及理化性质。

青霉素及所有β－内酰胺类抗生素的作用机制，一般认为是抑制细菌细胞壁的合成。细胞壁是包裹在微生物细胞外面的一层刚性结构，它决定着微生物细胞的形状，保护微生物不因内部高渗透压而破裂。细菌细胞壁的主要成分是黏肽（peptidoglycan），它在黏肽转肽酶（peptidoglycan transpeptidase）的催化下，形成具有网状结构的含糖多肽。β－内酰胺类抗生素作用于黏肽转肽酶，使其催化的转肽反应不能进行，从而阻碍细胞壁的形成，导致细菌死亡。细胞壁是细菌细胞所特有的，而哺乳动物细胞无细胞壁，因而β－内酰胺类抗生素对哺乳动物无影响，具有较高的选择性。此外，革兰阳性菌（G^+）的细胞壁黏肽含量比革兰阴性菌（G^-）高，因此青霉素一般对革兰阳性菌的活性比较高，也造成其抗菌谱比较窄的问题。

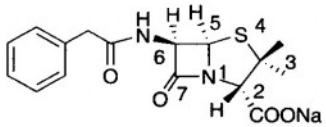
一、青霉素及半合成青霉素类

青霉素类（Penicillins）是霉菌属的青霉菌所产生的一类抗生素，天然青霉素有7种，临床上使用的青霉素是青霉素G和青霉素V。

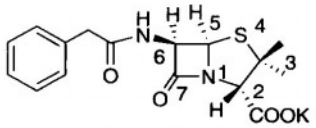
青霉素（Benzylpenicillin）通常是指青霉素G，也被称为苄基青霉素，是第一个在临床使用的抗生素。青霉素的母核结构中有3个手性碳原子，其立体构型为2*S*，5*R*，6*R*。游离的青霉素是一个有机酸（pK_a 2.65～2.70），不溶于水，可溶于有机溶剂（乙酸丁酯）。



青霉素



青霉素钠



青霉素钾

青霉素类化合物结构中两个环的张力都比较大，加之青霉素结构中β－内酰胺环中羰基与氮原子上的孤对电子不能形成共轭，其稳定性极差，易受到亲核或亲电试剂的进攻，使β－内酰胺环破裂，导致青霉素失效或产生药效。

青霉素在酸、碱条件下都不稳定，发生β－内酰胺环的破坏。青霉素在酸性条件下发生的反应比较复杂。在碱性条件下或在某些酶（例如β－内酰胺酶）的作用下，富电子的碱性基团或酶中亲核基团可向青霉素的β－内酰胺环进攻，生成青霉酸。青霉素遇到胺和醇时，胺和醇中亲核基团也会向β－内酰胺环进攻，生成青霉酰胺和青霉酸酯，使β－内酰胺环破裂开环。因此，青霉素不能和一些碱性药物，如氨基糖苷类抗生素一起使用，即使需同时使用时，应在不同部位注射。

临床上常用青霉素钠盐或青霉素钾盐。钠盐的刺激性较钾盐小，故临床使用较多。但由于钠盐的水溶液在室温下不稳定，易分解。因此，在临床上使用其粉针剂。青霉素的钠或钾盐经注射给药后，

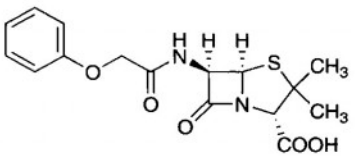
能够被快速吸收，同时也很快以游离酸的形式经肾脏排出，在血清中的半衰期只有30min，为了延长青霉素在体内的作用时间，可将青霉素和丙磺舒合用，以降低青霉素的排泄速度；也可将青霉素和分子量较大的胺制成难溶性盐，维持血中抑菌有效浓度达较长的时间，如普鲁卡因青霉素；也可将青霉素的羧基酯化，使在体内缓慢释放青霉素。

青霉素临床上主要用于革兰阳性菌，如链球菌、葡萄球菌、肺炎双球菌等所引起的全身或严重局部感染。但是青霉素及一些β－内酰胺类抗生素在临床使用时，对某些患者易引起过敏反应，严重时会导致死亡。β－内酰胺类抗生素的过敏原有外源性和内源性，外源性过敏原主要来自β－内酰胺类抗生素在生物合成时带入的残留蛋白质多肽类杂质；内源性过敏原可能来自于生产、贮存和使用过程中β－内酰胺环开环自身聚合，生成的高分子聚合物。研究已经发现，青霉素本身并不是过敏原，引起患者过敏的是合成、生产过程中引入的杂质青霉噻唑等高聚物，而控制杂质含量就可以控制过敏反应发生率。另外，β－内酰胺类抗生素在临床使用中常发生交叉过敏反应，认为青霉素中过敏原的主要抗原决定簇是青霉噻唑基，由于不同侧链的青霉素都能形成相同结构的抗原决定簇青霉噻唑基，因此青霉素类抗生素之间能发生强烈的交叉过敏反应。由于青霉素易产生严重的过敏反应，在临床应用中需严格按要求进行皮试后再使用。

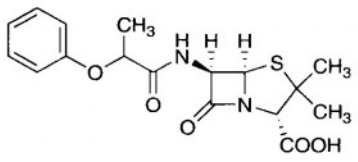
青霉素在临床应用中有许多缺点：对酸不稳定，只能注射给药，不能口服；抗菌谱比较狭窄，对革兰阳性菌效果比对革兰阴性菌的效果好，在使用过程中，细菌逐渐产生一些分解酶使细菌产生耐药性；有严重的过敏性反应。为了克服青霉素的诸多缺点，自20世纪50年代开始，人们对青霉素进行结构修饰。成功地解决青霉素不耐酸、不耐酶和抗菌谱窄的问题，在口服、广谱、耐酶等半合成青霉素研究上取得重大进展。

1. 耐酸半合成青霉素

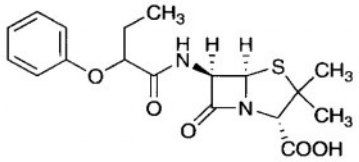
依据青霉素V可口服的特点，分析其原因为其侧链上苯氧基有吸电子作用，使羰基氧原子上孤对电子作为亲核试剂进攻β－内酰胺环的能力减弱。于是发展了侧链具有吸电子基团的耐酸半合成青霉素。其代表药物为非奈西林（Pheneticillin）和丙匹西林（Propicillin）。



青霉素V钾



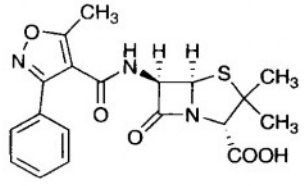
非奈西林



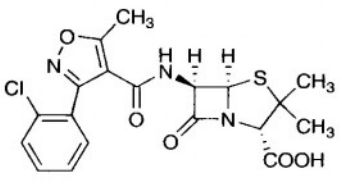
丙匹西林

2. 耐酶半合成青霉素

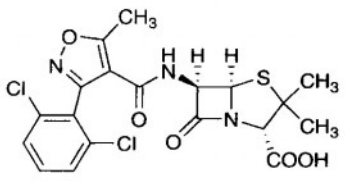
在侧链酰胺上引入体积较大的基团，干扰细菌体内β－内酰胺酶的活性，可以阻止药物与酶活性中心作用，从而保护了分子中β－内酰胺环。设计出一系列的耐酶青霉素衍生物，特别值得关注的是苯唑青霉素类衍生物。



苯唑西林



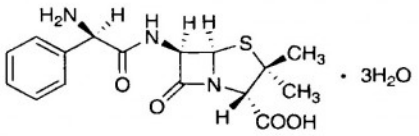
氯唑西林



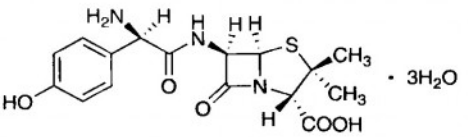
双氯西林

3. 广谱半合成青霉素

鉴于天然青霉素 N 具有极性酰胺的侧链，对革兰阴性菌有活性的特点，将一些极性基团引入到酰胺侧链中，尤其是在青霉素 G 侧链羧基的 α 位引入氨基，得到氨苄西林，其具有极好的广谱抗菌性质，于是合成了大量的广谱半合成青霉素。



氨苄西林

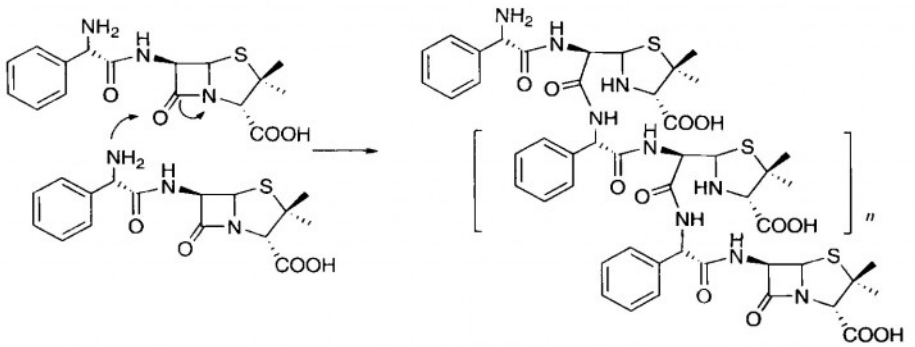


阿莫西林

氨苄西林（Ampicillin）是侧链为苯甘氨酸的半合成青霉素，有无水物和三水合物两种形式，市售为三水合物。二者均微溶于水，但在 42℃以下时，无水物在水中溶解性优于三水合物。氨苄西林钠为白色结晶性粉末。三水合物 $[\alpha]_D^{25}$ +280° ~ +305°（c = 1，pH 8.0 缓冲液），氨苄西林钠 $[\alpha]_D^{25}$ +209°（c = 0.2，H_2O）。pK_a 为 2.7、7.3（NH_2）。

临床上用氨苄西林及其钠盐。氨苄西林对酸稳定，对碱不稳定，利用该性质可口服给药，氨苄西林在胃中被充分质子化后较为稳定，在肠道被充分吸收，口服 2h 以后产生血药峰值。氨苄西林钠盐用于注射给药，肌内注射 1h 后可达血药峰值。无论注射给药或口服给药，氨苄西林的半衰期为 1 ~ 1.5h，大部分药物在 6h 内以原型从尿中排出，因此每 6h 需给药一次。

氨苄西林的水溶液不太稳定，除会发生青霉素的各种分解反应外，还可在室温放置 24h 生成无抗菌活性的聚合物。其主要原因是侧链中游离的氨基具有亲核性，可以直接进攻 β - 内酰胺环的羰基，而使 β - 内酰胺开环发生聚合反应。凡是含有游离氨基侧链的 β - 内酰胺类抗生素（如阿莫西林）都会发生类似的聚合反应。



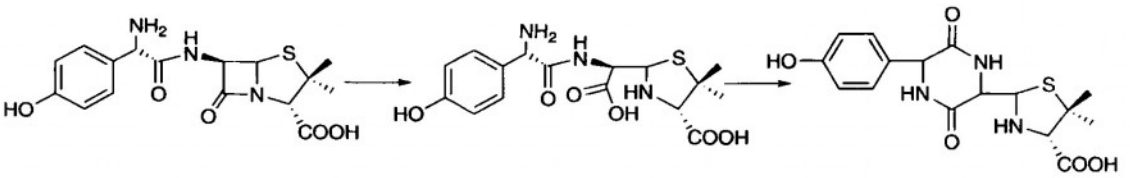
氨苄西林为第一个用于临床的广谱青霉素，虽然氨苄西林钠具有耐酸作用，但由于其生物利用度较低，临床上仍用其粉针剂。该药主要用于肠球菌、痢疾杆菌、伤寒杆菌、大肠埃希菌和流感杆菌等引起的感染，如呼吸道感染、心内膜炎、脑膜炎、败血症和伤寒等。

阿莫西林（Amoxicillin）具有与氨苄西林相似的各种性质，也是使用其三水合物，为白色或类白色结晶性粉末，阿莫西林 $[\alpha]_D^{20}$ +290° ~ 310°（c = 0.1，H_2O）。本品结构中含有酸性的羧基，弱酸性的酚羟基，碱性的氨基，其 pK_a 分别为 2.7、7.4 和 9.6。其 0.5% 水溶液的 pH 为 3.5 ~ 5.5。水溶液在 pH6 时比较稳定。

阿莫西林口服具有比氨苄西林更优的特点，口服吸收比氨苄西林更迅速而完全，产生较高的血药和尿药浓度，而腹泻的副作用也比氨苄西林低。尽管阿莫西林和氨苄西林对酸稳定可以口服，但不能

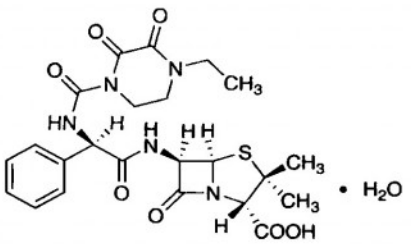
耐β－内酰胺酶。

阿莫西林和氨苄西林一样，侧链中引入手性碳，其构型为 *R*，为右旋体。与氨苄西林相似，也会发生青霉素的降解反应和氨苄西林的聚合反应，而且聚合反应的速度比氨苄西林快 4.2 倍。氨苄西林和阿莫西林水溶液中含有磷酸盐、山梨醇、硫酸锌、二乙醇胺等时，会发生分子内成环反应，生成 2，5－吡嗪二酮。

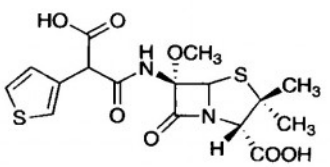


阿莫西林的抗菌谱与氨苄西林相同，临床上主要用于敏感菌所致泌尿系统、呼吸系统、胆道等的感染，口服吸收较好。

将氨苄西林或羟氨苄西林侧链的氨基，用脂肪酸、芳香酸、芳杂环酸酰化时，可显著扩大抗菌谱，尤其对铜绿假单胞菌有效。



哌拉西林



替莫西林

哌拉西林（Piperacillin） 为在氨苄西林侧链的氨基上引入极性较大的哌嗪酮酸基团，使抗菌谱得到改变，具有抗假单胞菌活性。对铜绿假单胞菌、变形杆菌、肺炎杆菌等作用强，用于上述细菌引起的感染。

哌拉西林对酸不稳定，口服给药时易被胃酸破坏且不能从胃肠道吸收，临床用哌拉西林钠，通过注射给药。

替莫西林（Temocillin） 为在β－内酰胺环 6 位上有甲氧基取代的青霉素类抗生素，由于甲氧基的立体位阻作用，阻碍与β－内酰胺酶的结合，因而具有较好的耐酶活性。因此，替莫西林对肠杆菌和其他革兰阴性菌有较好的活性，对多种质粒和染色体介导的β－内酰胺酶高度稳定，主要用于敏感革兰阴性菌引起的尿路和软组织感染；对革兰阳性菌、铜绿假单胞菌、不动杆菌无效。临床使用替莫西林二钠盐，显碱性，通过注射给药，半衰期长（4.3～8.4h），可每天给药一次，疗程 4～6d，临床有效率可达 93% 左右。

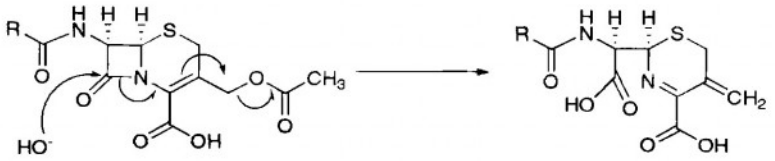
当用羧基或磺酸基代替氨苄西林的氨基时可得到羧苄西林（Carbenicillin）和磺苄西林（Sulbenicillin），对铜绿假单胞菌和变形杆菌有较强的作用。

二、头孢菌素及半合成头孢菌素类

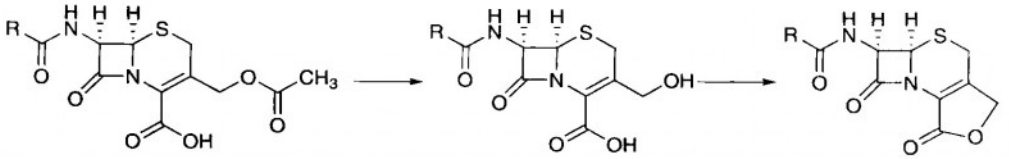
头孢菌素是由与青霉菌近缘的头孢菌属（*Cephalosporium*）真菌所产生，天然头孢菌素抗菌效力比较低，而且易产生耐药性。

头孢菌素为β－内酰胺环与氢化噻嗪环并合而成，由于氢化噻嗪环中双键与内酰胺中氮原子的未共用电子对形成共轭，而使β－内酰胺环对酸较稳定。头孢菌素为四元环和六元环的稠和体系，其张力较青霉素小。

在头孢菌素分子中C－3位存在的乙酰氧基是引起头孢菌素不稳定的主要原因。C－3位的乙酰氧基为一个较好的离去基团，与C－2和C－3间的双键以及β－内酰胺环的氮原子形成一个较大的共轭体系，易接受亲核试剂对β－内酰胺羰基的进攻，使C－3位乙酰氧基带着负电荷离去，导致β－内酰胺环开环，这是使头孢菌素药物活性降低的主要原因。



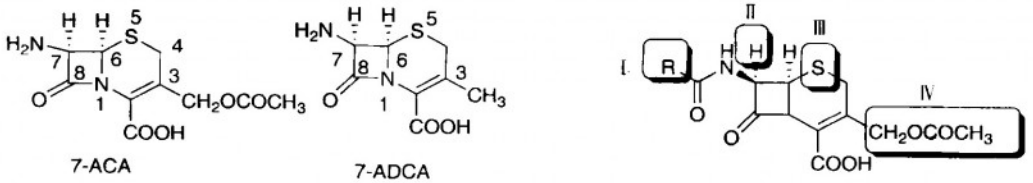
另外，头孢菌素C－3位的乙酰氧基进入体内后，也易被体内的酶水解生成活性较小的C－3羟基化合物，其羟基和C－2位的羧基处于C－2与C－3间的双键的同一侧，这一特定的空间位置使C－3羟基易和C－2羧基形成较稳定的内酯环。而由于活性必需基团游离羧基的消失，而使头孢菌素失去抗菌活性。



3-羟基头孢菌素　　头孢菌素内酯

通过对C－3位存在的乙酰氧基进行结构改造，可明显改善其抗菌效力和药物代谢动力学性质。由于头孢菌素对酸都比较稳定，可以口服，且毒性比较小，与青霉素很少或无交叉过敏反应。因此，半合成头孢菌素的发展优于半合成青霉素，而且在对青霉素结构改造时取得的成功经验，完全可以应用到头孢菌素的结构改造中。

天然头孢菌素中头孢菌素C（Cephalosporin C）的活性最强，虽然其临床价值并不大，但却提供了可进行结构修饰的7－氨基头孢烷酸（7－ACA）。另外，通过对青霉素G扩环还可获得另一个头孢菌素的母核7－氨基－3－去乙酰氧基头孢烷酸（7－ADCA）。两者均为半合成头孢菌素的原料。7－ACA和7－ADCA有两个手性碳原子，其构型为6*R*，7*R*。头孢菌素与青霉素比较，过敏反应发生率较低，且彼此不引起交叉过敏反应。研究认为，由于头孢菌素过敏反应中没有共同的抗原簇，因β－内酰胺环开裂后不能形成稳定的头孢噻嗪基，而是生成以侧链（R）为主的各异抗原簇，这表明各个头孢菌素之间，或头孢菌素和青霉素之间，只要侧链不同，就不可能发生交叉过敏反应。



7-ACA　　7-ADCA

对7－ACA进行半合成，得到大量的β－内酰胺抗生素，其中结构改造的主要部位有四处。

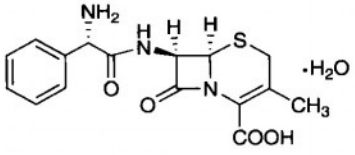
（Ⅰ）7－酰氨基部分：酰氨基是抗菌谱的决定性基团，对扩大抗菌谱提高抗菌活性有至关重要的作用。

（Ⅱ）7α氢原子：此位置的氢若被α－甲氧基取代可增加对β－内酰胺酶的稳定性。

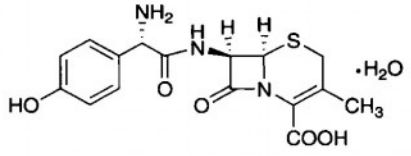
（Ⅲ）环中的硫原子：硫原子对抗菌活性有较大的影响。

（Ⅳ）3位取代基：3位取代基可明显地改变抗菌活性和药代动力学性质。

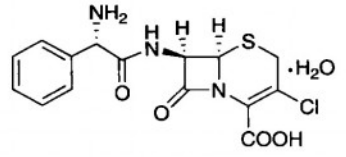
头孢菌素类药物的代谢主要发生在3位，首先被代谢为活性较低的去乙酰基物，进而再脱水转化成内酯化合物并失去活性。因此，在此位置上以甲基、卤素和杂环取代时可明显改善其药代动力学性质。



头孢氨苄



头孢羟氨苄



头孢克洛

头孢氨苄（Cefalexin）是借鉴氨苄西林的成功经验设计的可口服半合成头孢菌素药物。在头孢氨苄的结构中C－7位的氨基上为苯甘氨酸侧链，C－3位为甲基而不是乙酰氧甲基，使得头孢氨苄在酸性条件下稳定，不会产生水解，因而可以口服。

头孢氨苄为白色或乳黄色结晶性粉末，微臭。在水中微溶，在乙醇、三氯甲烷或乙醚中不溶。pK_a为2.5、5.2和7.3，水溶液的pH为3.5～5.5。头孢氨苄在固态比较稳定，其水溶液在pH8.5以下较为稳定，但在pH9以上则迅速被破坏。本品水溶液（5mg/ml）的比旋度为＋144°～＋158°。

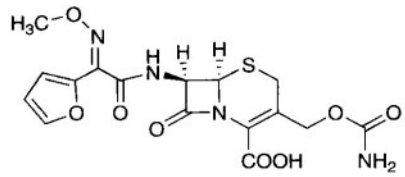
头孢氨苄对革兰阳性菌效果较好，对革兰阴性菌效果较差，临床上主要用于敏感菌所致的呼吸系统、泌尿系统、皮肤和软组织、生殖器官等部位感染的治疗。

头孢羟氨苄（Cefadroxil）是将头孢氨苄结构中的苯甘氨酸换成对羟基苯甘氨酸而得到的半合成头孢菌素药物。与头孢氨苄相比，头孢羟氨苄口服吸收较好，在体内尿中排泄的速度较慢，因此作用时间比较长，可达到一天给药一次的效果。

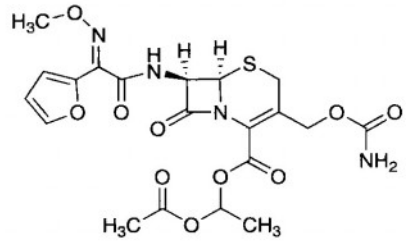
头孢羟氨苄为白色或类白色结晶性粉末，有特异性臭味。在水中微溶，在乙醇、三氯甲烷及乙醚中几乎不溶。$[\alpha]_D^{25}$ ＋165°～178°。5%水溶液的pH为4～6。本品在固态比较稳定，其水溶液在pH8.5以下较为稳定，但在pH 9以上则迅速被破坏。

头孢羟氨苄对革兰阳性菌效果较好，对革兰阴性菌效果较差，临床用于呼吸道、泌尿道、咽部等部位的敏感菌感染。

头孢克洛（Cefaclor）是头孢氨苄的C－3位以卤素替代甲基得到可口服的半合成头孢菌素药物。由于氯原子的亲脂性比甲基强，口服吸收优于氨苄西林，对革兰阳性菌的活性和头孢氨苄相当，但对革兰阴性菌的活性，尤其是对流感嗜血杆菌、淋球奈瑟菌的活性比头孢氨苄强。临床上用于敏感菌所致的呼吸系统、泌尿系统、皮肤和软组织感染及中耳炎等。



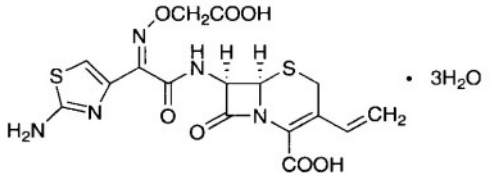
头孢呋辛



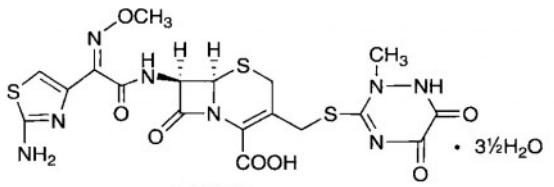
头孢呋辛酯

头孢呋辛（Cefuroxime）的C-7位氨基上连有顺式的甲氧肟基酰基侧链，该甲氧肟基对β-内酰胺酶有高度的稳定作用，因此对产生β-内酰胺酶的细菌，如流感嗜血杆菌和淋球菌的作用更强。头孢呋辛临床上用于治疗敏感菌引起的骨和关节感染、呼吸系统感染、泌尿生殖系统感染。

头孢呋辛临床上使用其钠盐和头孢呋辛酯，头孢呋辛钠口服吸收不好，只能注射给药。头孢呋辛酯是头孢呋辛的1-乙酰氧乙酯，可口服，口服吸收良好，达峰时间为2.5~3h。头孢呋辛酯经胃肠道吸收后，在肠黏膜和血浆中酶的水解下生成头孢呋辛而发挥作用。食物可加快头孢呋辛酯的口服吸收，空腹和餐后口服的绝对生物利用度分别为37%和52%。抗酸剂和组胺H_2受体拮抗剂药物会降低口服吸收，其原因是由于这些药物会引起胃肠道pH的升高，导致头孢呋辛酯水解。



头孢克肟



头孢曲松

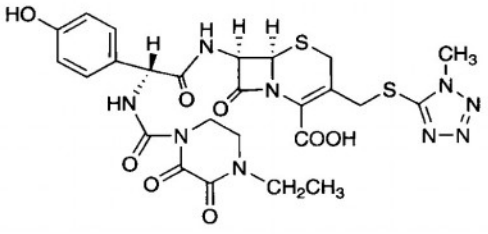
头孢克肟（Cefixime）的C-3位上为乙烯基，C-7位侧链上α位是顺式的乙酸氧肟基，属于第三代头孢菌素，口服吸收较好。头孢克肟的口服生物利用度较高，可达40%~50%，究其原因可能是头孢克肟极易通过肠道二肽转运系统的刷状缘膜，产生较高的口服生物利用度。头孢克肟的血浆蛋白结合率高达65%，在肾小管的重吸收也比较好，因此头孢克肟的半衰期也比较长，为3~4h，每天只需给药2次。头孢克肟临床上用于链球菌、淋球菌、大肠埃希菌引起的肺炎，支气管炎，尿道炎，淋病，胆囊炎等，其特点为对β-内酰胺酶稳定。

头孢克肟最常见的不良反应为肠道功能紊乱，特别是腹泻，腹泻严重时应停止用药。

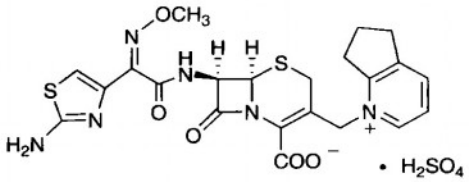
头孢曲松（Ceftriaxone）的Ç-3位上引入酸性较强的杂环，1，2，4-三嗪-5，6-二酮，产生独特的非线性剂量依赖性药代动力学性质。头孢曲松以钠盐的形式注射给药，可广泛分布全身组织和体液，可以通过脑膜，在脑脊液中达到治疗浓度。

在使用中，头孢曲松会形成头孢曲松钙，在胆囊和胆道中以泥沙和假性结石沉积，长期和大剂量使用头孢曲松会引起胆囊炎症状。头孢曲松也会引起腹泻。

头孢曲松为第三代头孢菌素，对肠杆菌科细菌有强大活性。对流感嗜血杆菌、淋病奈瑟菌和脑膜炎奈瑟菌有较强抗菌作用，对溶血性链球菌和肺炎球菌亦有良好作用。耐甲氧西林葡萄球菌和肠球菌对本品耐药。多数脆弱拟杆菌对本品耐药。用于敏感致病菌所致的下呼吸道感染、尿路感染、胆道感染、腹腔感染、盆腔感染、皮肤软组织感染、骨感染、关节感染、败血症、脑膜炎等及手术期感染预防。本品单剂可治疗单纯性淋病。



头孢哌酮



硫酸头孢匹罗

头孢哌酮（Cefoperazone）为C-3位甲基上以硫代甲基四氮唑杂环取代乙酰氧基得到的半合成头孢菌素类药物，此杂环的芳香性及亲水性可提高其抗菌性，并显示良好的药代动力学性质，在血中浓度较高。在其C-7位借鉴哌拉西林的成功经验将头孢羟氨苄的氨基哌嗪二酮进行酰化，提高其抗菌活性。

头孢哌酮口服不吸收，临床用其钠盐，通过注射给药。头孢哌酮钠盐的水溶液比较稳定，在室温可放置4h左右，在冷藏情况下其水溶液可放置5天，仍能保持活性。

头孢哌酮可用于治疗各种敏感菌所致的呼吸道、泌尿道、腹膜、胸膜、皮肤、软组织、骨、关节、五官等部位的感染，还可用于治疗败血症和脑膜炎等。头孢哌酮对铜绿假单胞菌的作用较强。

头孢哌酮对于能水解青霉素的β-内酰胺酶敏感，但对能水解某些头孢菌素的β-内酰胺酶比较稳定。

硫酸头孢匹罗（Cefpirone Sulfate）为C-3位甲基上引入含有正电荷季铵基团的半合成头孢菌素类药物，能迅速穿透细菌的细胞壁，并与细菌细胞1个或多个青霉素结合蛋白（PBPs）结合，发挥作用。

硫酸头孢匹罗口服几乎不吸收。肌内注射生物利用度大于90%，半衰期为1.8~2.2h，每天只需给药1~2次。

硫酸头孢匹罗抗菌谱广，对甲氧西林敏感的葡萄球菌、耐青霉素的肺炎链球菌及产生β-内酰胺酶的革兰阴性杆菌有较好的活性。临床主要用于严重的呼吸道、尿路感染及皮肤和软组织等感染。

三、β-内酰胺酶抑制剂

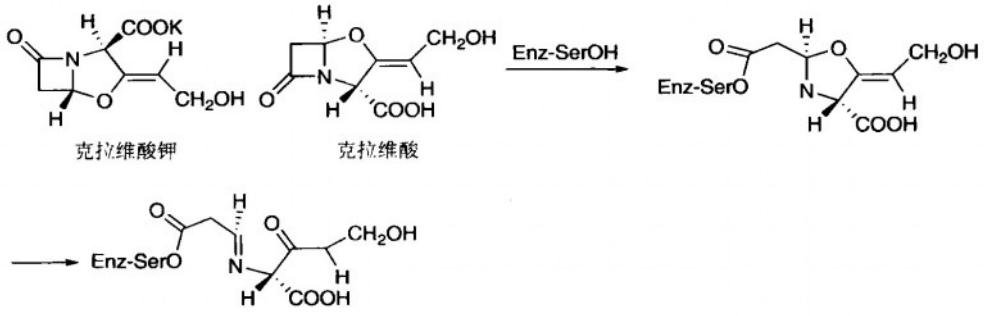
碳青霉烯、青霉烯、氧青霉烷和单环β-内酰胺类抗生素通常称为非经典的β-内酰胺类抗生素，多数的β-内酰胺酶抑制剂均属于此类。β-内酰胺酶是细菌产生的保护性酶，使某些β-内酰胺类抗生素在未到达细菌作用部位之前水解失活，这是细菌产生耐药性的主要机制。β-内酰胺酶抑制剂是针对细菌对β-内酰胺类抗生素产生耐药机制而研究发现的一类药物。

1. 氧青霉烷类

氧青霉烷的典型药物为克拉维酸（Clavulanic Acid）。

克拉维酸钾（Clavulanate Potassium）是克拉维酸的钾盐。克拉维酸是从链霉菌（*Streptomyces Clavuligerus*）得到的非经典β-内酰胺抗生素，也是第一个用于临床的β-内酰胺酶抑制剂。从化学结构上来看，克拉维酸是由β-内酰胺环和氢化异噁唑环并合而成，在氢化异噁唑氧原子的旁边有一个sp^2杂化的碳原子，形成乙烯基醚结构，C-6位无酰胺侧链存在。由此可见克拉维酸环的张力比青霉素要大得多，因此易接受β-内酰胺酶中亲核基团的进攻。

克拉维酸不稳定，一般不以单质形式储存，而是与其他药物混合，以提高其稳定性。在碱性条件下极易降解，其降解速度比青霉素快5倍。克拉维酸遇亲核试剂进攻β-内酰胺环时，可导致其β-内酰胺环开环，形成亚胺结构，再经互变异构生成克拉维酸的异构体。



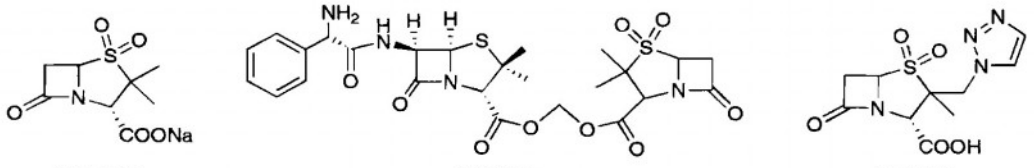
克拉维酸钾　　克拉维酸

正是这种高度不稳定性决定了克拉维酸是β－内酰胺酶不可逆抑制剂。它能对β－内酰胺酶的活性部位如羟基或氨基进行不可逆酰化，使β－内酰胺酶彻底失活，因此可以说克拉维酸是一种自杀机制的酶抑制剂。

本品仅有微弱的抗菌活性，但可与多数β－内酰胺酶牢固结合，生成不可逆的结合物，是有效的β－内酰胺酶抑制剂，无论是对革兰阳性菌或革兰阴性菌产生的β－内酰胺酶均有效。本品单独使用无效，常与β－内酰胺抗生素联合应用，以提高疗效。克拉维酸可使阿莫西林增效130倍，使头孢菌素类抗生素增效30倍以上。临床上使用克拉维酸和阿莫西林组成复方制剂，用于治疗耐阿莫西林细菌所引起的感染，还可以与替卡西林配伍。

2. 青霉烷砜类

青霉烷砜类具有青霉烷酸的基本结构，但分子结构中的S氧化成砜，为不可逆竞争性β－内酰胺酶抑制剂。



舒巴坦钠　　舒他西林　　他唑巴坦

舒巴坦钠（Sulbactam Sodium）是此类结构药物的代表，为广谱的、不可逆竞争性β－内酰胺酶抑制剂。其活性比克拉维酸低，但稳定性却强得多。通过与β－内酰胺酶发生不可逆反应而使酶失活，当抑制剂被除去后，酶的活性也不能恢复。其作用比较显著，对革兰阳性菌和革兰阴性菌都有作用，当与氨苄西林合用时，能显著提高抗菌作用。可用于治疗对氨苄西林耐药的金黄色葡萄球菌、脆弱拟杆菌、肺炎杆菌、普通变形杆菌引起的感染。

舒巴坦口服吸收差，通常将其与氨苄西林以1∶2的形式混合，形成易溶于水的粉末供注射使用。但这种混合物不太稳定，极易破坏失效。为了改变其口服吸收能力，将氨苄西林与舒巴坦以1∶1的形式以次甲基相连，形成双酯结构的前体药物，称为**舒他西林（Sultamicillin）**。舒他西林口服后可迅速吸收，在体内非特定酯酶的作用下使其水解，给出较高血清浓度的氨苄西林和舒巴坦。

他唑巴坦（Tazobactam）是在舒巴坦结构上修饰得到的衍生物，为青霉烷砜类另一个不可逆β－内酰胺酶抑制剂，其抑酶谱的广度和活性都强于克拉维酸和舒巴坦。

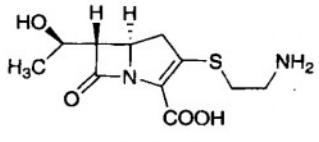
他唑巴坦除对奈瑟菌科和不动杆菌外，对其他细菌无抗菌活性，但是他唑巴坦对由β－内酰胺类抗生素耐药菌株产生的多数重要的β－内酰胺酶具有不可逆的抑制作用。他唑巴坦可防止耐药菌对青霉素类和头孢菌素类抗生素的破坏，并且他唑巴坦与青霉素类和头孢菌素类抗生素具有明显的协同作

用。由于他唑巴坦可与某些青霉素结合蛋白相结合，因此敏感菌株可能对本复方制剂的敏感性较单用β－内酰胺类抗生素时更强。

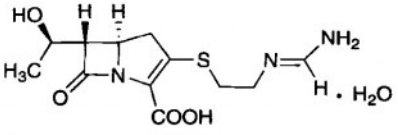
临床上使用头孢哌酮钠、他唑巴坦钠的复方制剂，头孢哌酮能够抑制细菌细胞壁合成而起到杀菌作用，他唑巴坦对β－内酰胺酶有抑制作用，二者发挥协同抗菌作用，适用于上呼吸道、下呼吸道、泌尿系统等中、重度感染。

四、非经典的β－内酰胺类抗生素

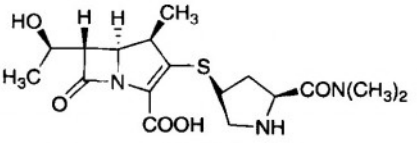
1. 碳青霉烯类



沙纳霉素



亚胺培南



美罗培南

沙纳霉素（Thienamycin）又称为硫霉素。为20世纪70年代中期Merck公司研究人员在筛选能作用于细胞壁生物合成抑制剂的过程中，从链霉菌 *Streptomyces cattleya* 发酵液中分离得到的第一个碳青霉烯化合物。

碳青霉烯类抗生素的结构特征是β－内酰胺环与另一个二氢吡咯环并在一起。和青霉素结构不同的是用亚甲基取代了噻唑环的硫原子，由于次甲基的夹角比硫原子小，加之C－2与C－3间的双键存在使二氢吡咯环成一个平面结构；而青霉素的氢化噻唑环成向外扭曲状。这一结构特征使得沙纳霉素不太稳定，也给分离纯化带来了困难。在碳青霉烯的3位有一个端基为氨基的侧链，会向β－内酰胺的羰基进行亲核性进攻，导致其开环失效。6位的氢原子处于β构型，这和青霉素的6α氢的构型完全不同。研究结果表明，碳青霉烯类药物结合在不同的青霉素结合蛋白上，因此沙纳霉素有比较广的抗菌谱，抗菌作用也比较强，而且对β－内酰胺酶也有较强的抑制作用。但是由于沙纳霉素水溶液的稳定性比较差；3位取代基末端的氨基易向β－内酰胺环进行亲核性进攻，使其开环失活，因此，沙纳霉素因稳定性原因未能在临床使用。在沙纳霉素的基础上，将3位末端氨基改造成为*N*－甲酰亚胺衍生物，从中得到一个稳定性较好的该药物亚胺培南。

亚胺培南（Imipenem）性质比沙纳霉素稳定，其抗菌活性和抑酶作用均比沙纳霉素强，尤其对脆弱杆菌、铜绿假单胞菌有高效。亚胺培南单独使用时，在肾脏受肾肽酶代谢而分解失活。在临床上亚胺培南通常与西司他丁钠（Cilastatin Sodium）合并使用，西司他丁钠为肾肽酶抑制剂，保护亚胺培南在肾脏中不被肾肽酶破坏，同时也阻止亚胺培南进入肾小管上皮组织，因而减少亚胺培南排泄，并减轻药物的肾毒性。

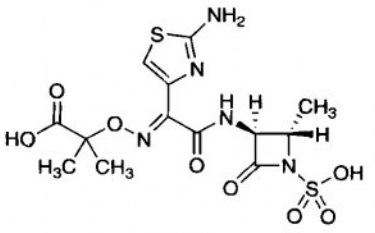
美罗培南（Meropenem）对革兰阳性菌、革兰阴性菌均敏感，尤其对革兰阴性菌有很强的抗菌活性。约90%肠杆菌属和90%以上的铜绿假单胞菌菌株对美罗培南高度敏感，厌氧菌如消化链球菌属、丙酸杆菌属、放线菌属等也对美罗培南敏感。美罗培南对淋球菌的活性比亚胺培南强15倍，可抑制几乎全部的脆弱拟杆菌。

美罗培南不被肾肽酶代谢而分解，对大多数β－内酰胺酶，包括部分碳青霉烯酶均稳定，可用于治疗肺炎（包括院内获得性肺炎）、尿路感染、妇科感染（如子宫内膜炎和盆腔炎）、皮肤软组织感染、脑膜炎、败血症。

2. 单环β－内酰胺类

单环β－内酰胺类又被称为单环菌素，由于结构较其他β－内酰胺类抗生素简单，利于全合成并与

青霉素类和头孢菌素类都不发生交叉过敏反应，加之对β－内酰胺酶稳定，而引人注目。诺卡菌素 A（Nocardicin A）为最早发现单环β－内酰胺抗生素的主要成分，它对β－内酰胺酶稳定，抗菌谱窄。



氨曲南

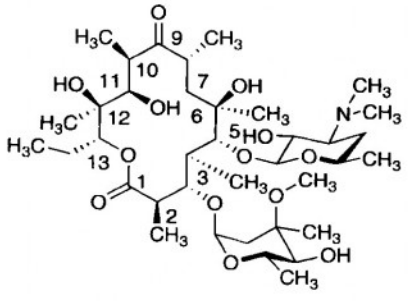
氨曲南（Aztreonam）是第一个上市的全合成单环β－内酰胺抗生素。在氨曲南的 N 原子上连有强吸电子磺酸基团，更有利于β－内酰胺环打开。C－2 位的α－甲基可以增加氨曲南对β－内酰胺酶的稳定性。氨曲南对需氧的革兰阴性菌包括铜绿假单胞菌有很强的活性，对需氧的革兰阳性菌和厌氧菌作用较小，对各种β－内酰胺酶稳定，能透过血脑屏障，副反应少。临床用于呼吸道感染、尿路感染、软组织感染、败血症等，疗效良好。值得注意的是氨曲南耐受性好，副作用发生机会少。而且与青霉素和头孢菌素不发生交叉性过敏反应，从而为寻找真正无过敏性反应、高效、广谱的β－内酰胺抗生素，指引了一个新的方向。

第二节　大环内酯类抗生素

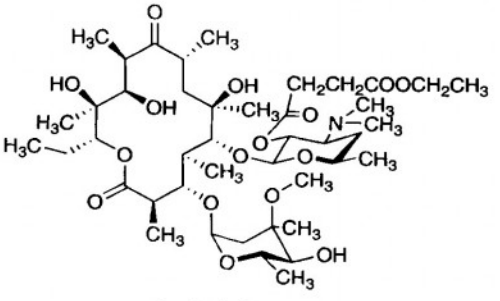
大环内酯类抗生素是由链霉菌产生的一类弱碱性抗生素，其分子结构特征为含有一个内酯结构的十四元或十六元大环，通过内酯环上羟基与去氧氨基糖或 6－去氧糖缩合成碱性苷。这类药物主要有红霉素（Erythromycin）、麦迪霉素（Midecamycin）和螺旋霉素（Spiramycin）等。

此类抗生素在生物合成过程中产生结构近似、性质相仿的诸多成分。当菌种或生产工艺改变时，可造成产品中各成分比例不同，因而影响产品质量，另外，由于分子中存在内酯键，故对酸、碱都不稳定，在体内也易被酯酶所分解，不论发生苷键水解、内酯环开环或脱去酰基反应，都可使其丧失或降低抗菌活性。

大环内酯类抗生素作用机制主要为抑制细菌蛋白质的合成。因此，这类抗生素的抗菌谱和抗菌活性相似，即对革兰阳性菌、某些革兰阴性菌、支原体等有较强的作用；与临床常用的其他抗生素之间无交叉耐药性，但细菌对同类药物仍可产生耐药性；但毒性较低，无严重不良反应。



红霉素



琥乙红霉素

红霉素（Erythromycin）是由红色链丝菌（*Streptomyces erythreus*）产生的抗生素，包括红霉素 A、红霉素 B 和红霉素 C。通常所说的红霉素即指红霉素 A，其他两个组分红霉素 B 和红霉素 C 则被视为杂质。红霉素 A 是由红霉内酯与去氧氨基糖和红霉糖缩合而成的碱性苷。红霉内酯环为 14 个原子的大环，环内无双键，偶数碳原子上共有 6 个甲基，在 C-9 位上有一个羰基，C-3、C-5、C-6、C-11、C-12 共有 5 个羟基，内酯环的 C-3 通过氧原子与红霉糖相连，C-5 通过氧原子与去氧氨基糖连接。

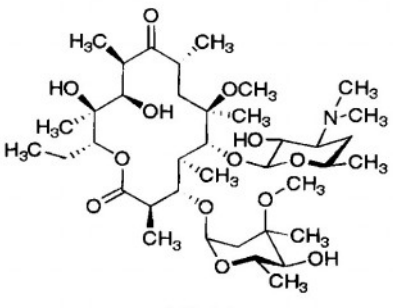
红霉素对各种革兰阳性菌有很强的抗菌作用，对革兰阴性菌亦有效，红霉素为耐药金黄色葡萄球菌和溶血性链球菌引起感染的首选药物。

红霉素水溶性较小，只能口服，但在酸中不稳定，易被胃酸破坏。为了增加其在水中的溶解性，用红霉素与乳糖醛酸成盐，得到的盐可供注射使用。

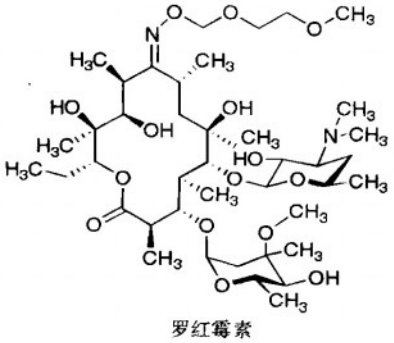
为了增加红霉素的稳定性和水溶性，可将红霉素 5 位氨基糖上的 2″羟基与各种酸制成各种酯，如可配制混悬剂供儿童服用红霉素碳酸乙酯（Erythromycin Ethylcarbonate），在酸中较稳定并适于口服的红霉素硬脂酸酯（Erythromycin Stearate）和依托红霉素（Erythromycin Estolate）；可使红霉素苦味消失的琥乙红霉素（Erythromycin Ethylsuccinate），它虽在水中几乎不溶，但到体内水解后释放出红霉素。

琥乙红霉素（Erythromycin Ethylsuccinate）为红霉素 5 位氨基糖 2″羟基与琥珀酸单乙酯所成酯。在体内可水解释放出红霉素而起抗菌作用，本品在胃酸中稳定，且无味，这些特点使其在临床上被广泛使用，成为口服红霉素的替代品种。临床用途与红霉素相同。

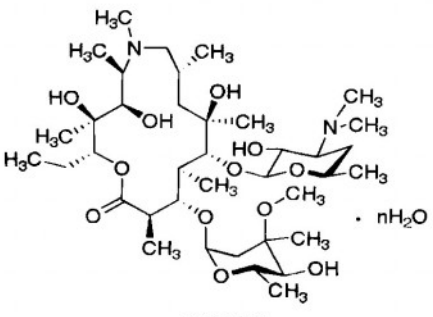
由于红霉素结构中存在多个羟基以及在其 9 位上有一个羰基，因此在酸性条件下不稳定，易发生分子内脱水环合。在酸性溶液中，红霉素 C-6 上羟基与 C-9 羰基形成半缩酮的羟基，再与 C-8 上氢消去 1 分子水，形成脱水物。脱水物 C-12 上羟基与 C-8、C-9 间双键加成，得螺环缩酮。然后其C-11羟基与 C-10 上的氢消去 1 分子水，同时水解成红霉胺和红霉糖，并失去抗菌活性。因此，将 C-6羟基和 C-9 羰基进行修饰，便得到一系列新红霉素半合成衍生物的药物。



克拉霉素



罗红霉素



阿奇霉素

克拉霉素（Clarithromycin）为白色或类白色结晶粉末，有引湿性。$[\alpha]_D^{25}$ -89° ~ -95°。克拉霉素是对红霉素 C-6 位羟基甲基化后得到的衍生物。C-6 位羟基甲基化以后，使红霉素 C-9 羰基无法形成半缩酮而增加其在酸中稳定性。克拉霉素耐酸，血药浓度高而持久。对需氧菌、厌氧菌、支原体、衣原体等病原微生物有效。体内活性比红霉素强 2 ~ 4 倍，毒性低 2 ~ 12 倍，用量较红霉素小。

克拉霉素口服吸收很好，口服生物利用度在 50% ~ 55%，对细胞色素 P450 酶有抑制作用，和其他药物一起使用时需注意。

罗红霉素（Roxithromycin）是红霉素 C-9 肟的衍生物。研究过程中发现，若将 9 位红霉糖羰基改换成肟或腙后，可以阻止 C-6 羟基与 C-9 羰基的缩合，可以增加其稳定性，但体外抗菌活性比较

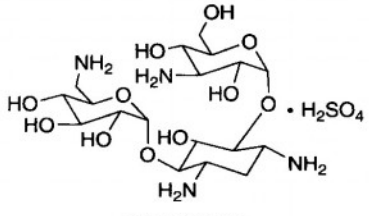
弱；当将 C－9 肟羟基取代后，可明显改变药物口服生物利用度，口服给药时体内抗菌活性较好，毒性也较低。罗红霉素是从一系列 *O*－取代红霉素肟衍生物中得到的一个活性最好的药物。罗红霉素具有较好的化学稳定性，抗菌作用比红霉素强 6 倍，在组织中分布广，特别在肺组织中的浓度比较高，且作用时间也优于红霉素。

阿奇霉素（Azithromycin）是将红霉素肟经贝克曼重排后得到的扩环产物，再经还原、*N*－甲基化等反应，将氮原子引入到大环内酯骨架中制得的第一个环内含氮的 15 元环大环内酯抗生素。阿奇霉素由于其碱性增大，故对许多革兰阴性杆菌有较大活性，在组织中浓度较高，体内半衰期比较长。由于阿奇霉素具有较好的药代动力学性质，可用于多种病原微生物所致的感染，特别是性传染疾病，如淋球菌等的感染。阿奇霉素抗菌谱与红霉素相近，但作用较强，对流感嗜血杆菌、淋球菌的作用比红霉素强 4 倍，对军团菌的作用比红霉素强 2 倍。

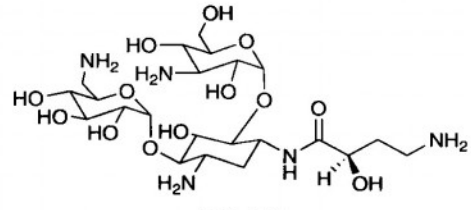
第三节　氨基糖苷类抗生素

氨基糖苷类抗生素是由氨基糖（单糖或双塘）与氨基醇形成的苷。由于含有氨基和其他碱性基团，这类抗生素都呈碱性，通常在临床都被制成结晶性硫酸盐或盐酸盐。此类抗生素含多个羟基，为极性化合物，水溶性较高，脂溶性较低，口服给药时吸收不足 10%，须注射给药。其水溶液在 pH2 ~ 11 范围内都很稳定。由于分子中糖部分存在若干个手性碳，故具有旋光性，且此类抗生素与血清蛋白结合率低，绝大多数在体内不代谢失活，以原药形式经肾小球滤过排出，对肾脏产生毒性。本类抗生素的另一个较大毒性为对第八对颅脑神经有损害作用，可引起不可逆耳聋，尤其对儿童毒性更大。由于细菌易产生对这类抗生素的钝化酶（磷酸转移酶、核苷转移酶、乙酰转移酶），而易导致耐药性。

临床使用的氨基糖苷类抗生素主要有链霉素、硫酸卡那霉素、硫酸庆大霉素、硫酸妥布霉素、阿米卡星、硫酸依替米星、硫酸奈替米星、新霉素、巴龙霉素和核糖霉素等。



硫酸卡那霉素

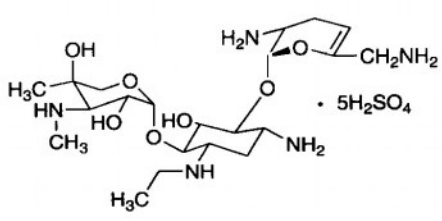


阿米卡星

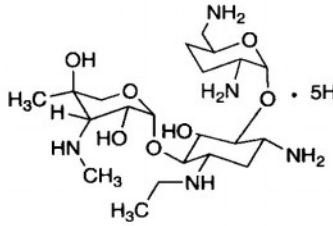
卡那霉素有三个组分，A、B、C。其中临床使用的是以 A 组分为主的硫酸盐（98%）。

硫酸卡那霉素（Kanamycin Sulfate）为广谱抗生素，对革兰阴性杆菌、革兰阳性菌和结核杆菌都有效。

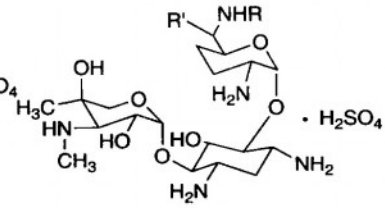
阿米卡星（Amikacin）是在卡那霉素分子的链霉胺部分引入氨基羟丁酰基侧链而得到的半合成抗生素，又称丁胺卡那霉素。本品不仅对卡那霉素敏感菌有效，对卡那霉素有耐药性的铜绿假单胞菌、大肠埃希菌和金黄色葡萄球菌均有显著作用。对上述细菌所产生的各种转移酶都稳定，这是其突出优点。用途与卡那霉素相似，但血中浓度较卡那霉素高，毒性较小，注射给药。所引入的氨基羟丁酰基侧链的构型对其抗菌活性很重要，阿米卡星结构中所引入的 α－羟基酰胺结构含有手性碳，为 L－（－）型，若为 D（＋）型，则抗菌活性大为降低；如为 DL（±）型，抗菌活性降低一半。本品主要适用于对卡那霉素或庆大霉素耐药的革兰阴性菌所致尿路、下呼吸道、生殖系统等部位感染以及败血症等。



硫酸奈替米星



硫酸依替米星



硫酸庆大霉素C_1 R=CH_3, R'=CH_3
硫酸庆大霉素C_{1a} R=H R'=H
硫酸庆大霉素C_2 R=H R'=CH_3

硫酸奈替米星（Netilmicin Sulfate）为半合成的氨基糖苷类抗生素，抗菌谱与庆大霉素相似。其结构中的 *N* - 乙基保护奈替米星不被各种耐药菌产生的转移酶破坏，对产生该酶而使其他氨基糖苷类抗生素耐药的菌株特别敏感，但奈替米星仍会被氨基糖苷乙酰化酶破坏。

奈替米星主要用于大肠埃希菌、克雷伯杆菌、变形杆菌、肠杆菌属、枸橼酸杆菌、流感嗜血杆菌、沙门杆菌、志贺杆菌所致的呼吸道、消化道、泌尿生殖系统、皮肤和软组织、骨和骨节及创伤感染，也可用于败血症。

奈替米星的耳毒性和肾毒性发生率低，程度也较轻。

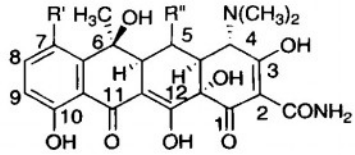
硫酸依替米星（Etimicin Sulfate）为新一代半合成氨基糖苷类抗生素，是我国自主研发的拥有自主知识产权的国家一类新药。硫酸依替米星为广谱抗生素，对大部分革兰阳性菌及革兰阴性菌有良好抗菌作用，尤其对大肠埃希菌、克雷伯肺炎杆菌、沙雷菌属、奇异变形杆菌、沙门菌属、嗜血流感杆菌及葡萄菌属等有较高的抗菌活性，对部分铜绿假单胞菌、不动杆菌属等具有一定抗菌活性，对部分庆大霉素、小诺霉素和头孢唑啉耐药的金黄色葡萄球菌、大肠埃希菌和克雷伯肺炎杆菌，其体外 MIC 值仍在本品治疗剂量的血药浓度范围内。对多数耐药菌（包括多重耐药的金黄色葡萄球菌 MRSA）有良好作用，耳毒性和肾毒性发生率和严重程度与奈替米星相似。

硫酸庆大霉素（Gentamicin Sulfate）是小单孢菌 *Micromonospora puspusa* 产生的氨基糖苷类抗生素，由庆大霉素 C_1（R = CH_3，R′ = CH_3）、C_{1a}（R = H，R′ = H）和 C_2（R = H，R′ = CH_3）组成混合物。三者的抗菌活性和毒性相似，临床用其硫酸盐。庆大霉素为广谱抗生素，尤对革兰阴性菌、大肠埃希菌、铜绿假单胞菌、肺炎杆菌、痢疾杆菌有良好效用。临床上主要用于铜绿假单胞菌或某些耐药阴性菌引起的感染和败血症、尿路感染、脑膜炎和烧伤感染等。庆大霉素可产生耐药性，也可被庆大霉素乙酰转移酶Ⅰ和庆大霉素腺苷转移酶酰化而失去活性，但对听觉和肾毒性较卡那霉素小。6′ - *N* - 甲基庆大霉素 C_{1a}被称为沙加霉素（Sagamicin，R = CH_3，R′ = H），它是由小单孢菌（*Micromonospora sagamiensis* var *nonoreducans*）产生的抗生素。其抗菌谱和用途与庆大霉素相似，但抗菌作用强，排泄较快。对听觉和肾的毒性比庆大霉素小。细菌产生的钝化酶（磷酸转移酶、核苷转移酶、乙酰转移酶）是这类抗生素产生耐药性的重要原因。

第四节　四环素类抗生素

四环素类抗生素是由放线菌产生以氢化并四苯为基本骨架的一类广谱抗生素。

天然的四环素类药物有金霉素（Chlotetracycline）、土霉素（Oxytetracycline）和四环素（Tetrzcycline）。



R′ = H，R″ = OH　土霉素
R′ = Cl，R″ = H　金霉素
R′ = H，R″ = H　四环素

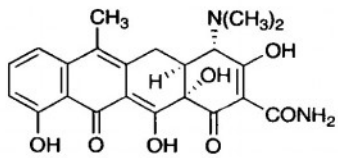
在四环素类抗生素结构中都含有酸性的酚羟基和烯醇羟基及碱性的二甲氨基，因此，该类药物均为两性化合物，即具有三个 pK_a 值，分别为 2.8～3.4、7.2～7.8、9.1～9.7，利用 C－4 位 α－二甲氨基的碱性，制备了在临床上使用的盐酸盐；C－10 与 C－12 共轭的酚羟基和烯醇羟基为其分子中酸性基团，pK_a 约为 7.5；而 C－1 和 C－2 氨甲酰基的共轭作用使 C－3 羟基的酸性相当于醋酸的酸性。药物等电点为 5。

四环素类抗生素在干燥条件下其固体比较稳定，但遇日光可变色。在酸性及碱性条件都均不稳定，可发生下列变化。

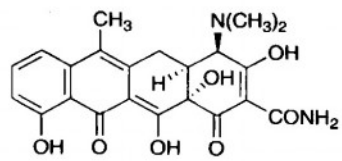
在酸性条件下，四环素类抗生素 C－6 上羟基和 C－5a 上氢发生消除反应，生成无活性橙黄色脱水物。另外，在 pH2～6 条件下，C－4 上二甲氨基易发生可逆差向异构化反应，生成差向异构体，其活性极低且毒性较大。某些阴离子如磷酸根、枸橼酸根、醋酸根离子的存在，可加速这种异构化反应进行。对于土霉素由于存在 C－5 羟基与 C－4 二甲氨基之间形成氢键，4 位差向异构化难于四环素。而金霉素由于 C－7 氯原子的空间排斥作用，使 4 位异构化反应比四环素更易发生。

在碱性条件下，由于氢氧根的作用，C－6 上羟基形成氧负离子，向 C－11 发生分子内亲核进攻，导致 C 环破裂，生成具有内酯结构的异构体。

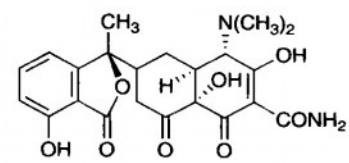
四环素类药物的脱水产物、差向异构体、内酯结构异构体的抗菌活性均减弱或消失。



四环素的橙黄色脱水物



四环素的差向异构体



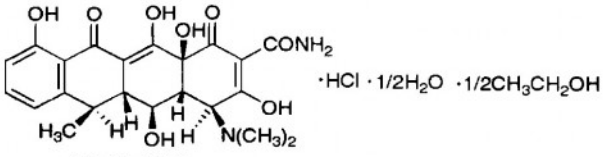
四环素的内酯结构异构体

四环素类药物分子中含有多个羟基、烯醇羟基及羰基，在近中性条件下能与多种金属离子形成不溶性螯合物。与钙或镁离子形成不溶性的钙盐或镁盐，与铁离子形成红色螯合物；与铝离子形成黄色络合物。由于四环素类药物能和钙离子形成螯合物，在体内该螯合物呈黄色，可沉积在骨骼和牙齿上，小儿服用会发生牙齿变黄色，孕妇服用后其产儿可能发生牙齿变色、骨骼生长抑制，因此对小儿和孕妇应慎用或禁用。四环素抗生素为广谱抗生素，各药物抗菌谱基本相似，用于各种革兰阳性和革兰阴性菌引起的感染，对某些立克次体、病毒和原虫也有作用；但细菌对这类抗生素耐药现象比较严重，毒副作用也比较多，临床应用受到一定的限制。

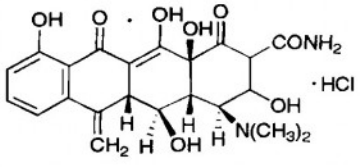
盐酸四环素（Tetracycline Hydrochloride） 为广谱抑菌剂，高浓度时具杀菌作用。除了常见的革兰阳性菌、革兰阴性菌以及厌氧菌外，多数立克次体属、支原体属、衣原体属、非典型分枝杆菌属、螺旋体对本品敏感。本品对革兰阳性菌作用优于革兰阴性菌，但肠球菌属对其耐药。

盐酸土霉素（Oxytetracycline Hydrochloride） 为广谱抑菌剂，许多立克次体属、支原体属、衣原体属、螺旋体、阿米巴原虫和某些疟原虫也对本品敏感。肠球菌属对其耐药。其他如放线菌属、炭疽杆菌、单核细胞增多性李斯特菌、梭状芽孢杆菌、奴卡菌属、弧菌、布鲁菌属、弯曲杆菌、耶尔森菌等对本品敏感。

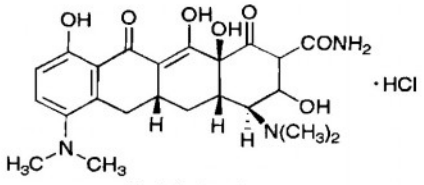
考虑到C-6位羟基在结构中的不稳定因素，又根据四环素类药物结构与活性关系的研究，将C-6位羟基及甲基从其分子中除去，得到一系列半合成四环素类抗生素，例如盐酸米诺环素（Minocycline Hydrochloride）、盐酸多西环素（Doxycycline Hydrochloride）和盐酸美他环素（Methacycline Hydrochloride）。米诺环素的抗菌谱与四环素相近，但具有高效和长效的性质，为四环素类抗生素中抗菌作用最强的抗生素。



盐酸多西环素



盐酸美他环素



盐酸米诺环素

盐酸多西环素（Doxycycline Hydrochloride）又称盐酸脱氧土霉素或盐酸强力霉素。盐酸多西环素与土霉素的差别仅在C-6位的羟基被除去，因而稳定性有较大的提高。临床上用于对革兰阳性球菌和革兰阴性杆菌所致的上呼吸道感染、扁桃体炎、胆道感染、淋巴结炎、老年慢性支气管炎等有较好的疗效。也可用于斑疹伤寒、支原体肺炎或用于治疗霍乱以及预防恶性疟疾和钩端螺旋体感染，其药效约为四环素的10倍。

盐酸美他环素（Metacycline Hydrochloride）又称盐酸甲烯土霉素，为土霉素C-6位甲基与C-6位羟基脱水衍生物，因除去了其不稳定的羟基，而稳定性较好。其抗菌谱与四环素类似，但其活性高于四环素。易溶于水，口服吸收良好，血药浓度维持时间较长。临床上用于治疗立克次体病、布氏杆菌病、淋巴肉芽肿、支原体肺炎、螺旋体病、衣原体病。

盐酸米诺环素（Minocycline Hydrochloride）为四环素脱去C-6位甲基和C-6位羟基，同时在C-7位引入二甲氨基得到的衍生物，由于脱去C-6位羟基，盐酸米诺环素对酸很稳定，不会发生脱水和重排而形成内酯环的产物。

盐酸米诺环素口服吸收很好，可以得到较高的血浆和组织浓度，血浆中的半衰期较长，原药从尿液中缓慢排出，是目前治疗中活性最好的四环素类药物，具有高效、速效、长效的特点。

盐酸米诺环素抗菌谱与多西环素相似，作用比四环素强2~4倍，也胜过多西环素、美他环素、土霉素。能克服耐四环素的金黄色葡萄球菌、链球菌、大肠埃希菌，金黄色葡萄球菌对本品不易产生耐药性。口服吸收迅速，且不受食物影响，分布广泛，在肝、肾、肺等组织中浓度较高，在脑及脑脊液中浓度比其他四环素族抗生素为高，临床用于尿路、胃肠道、妇科、皮肤、骨髓、眼、耳、鼻、喉部感染及男性淋病。

（尤启冬）

第二章
合成抗菌药

合成抗菌药是一类通过化学合成方法得到的，对病原微生物具有抑制或杀灭作用的药物。

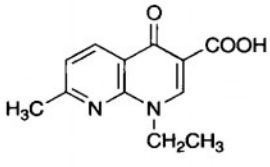
第一节　喹诺酮类抗菌药

一、喹诺酮类抗菌药的结构特点

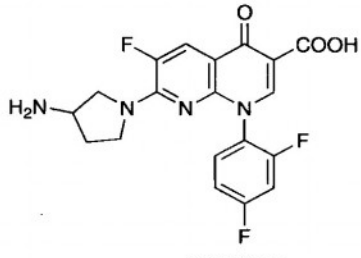
喹诺酮类抗菌药是一类以原核生物 DNA 回旋酶为作用靶点的合成抗菌药。自 1962 年萘啶酸（Nalidixic Acid）被发现以来，此类药物发展极为迅速，已经成为仅次于β－内酰胺抗生素的抗菌药物。

喹诺酮类药物按其母核的结构特征可以分为以下三类：

1. 萘啶羧酸类

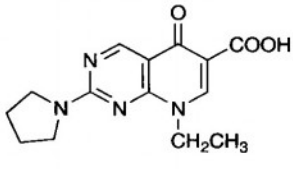


萘啶酸

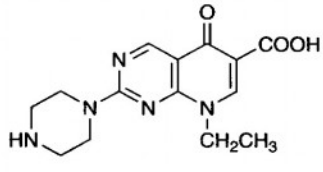


托舒氟沙星

2. 吡啶并嘧啶羧酸类



吡咯酸

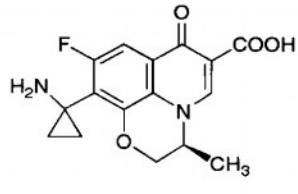


吡哌酸

3. 喹啉羧酸类



司帕沙星

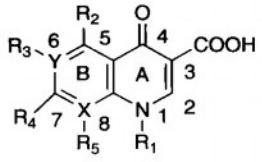


帕珠沙星

二、喹诺酮类抗菌药的构效关系、理化性质和代谢特点

1. 喹诺酮类抗菌药的构效关系

根据大量的有关资料研究，将喹诺酮类药物的构效关系总结如下：



（1）吡啶酮酸的 A 环是抗菌作用必需的基本药效基团，变化较小。其中 3 位—COOH 和 4 位 —C(=O)— 与 DNA 回旋酶和拓扑异构酶Ⅳ结合，为抗菌活性不可缺少的部分。

（2）B 环可作较大改变，可以是并合的苯环（X = CH，Y = CH）、吡啶环（X = N，Y = CH）、嘧啶环（X = N，Y = N）等。

（3）1 位 N 上的取代基对抗菌活性贡献很大。烷基中以乙基或与乙基体积相似的氟乙基等取代时活性最强；脂环烃取代基中以环丙基取代为最佳，其抗菌活性大于 *N* - 乙基物；芳烃取代基中，以 2，4 - 二氟苯基和 4 - 羟基苯基为佳，对革兰阴性菌的作用增强；当 1 位与 8 位成环产生光学异构体时，以 *S* 异构体活性为佳，氧氟沙星的 *S* 异构体（左氧氟沙星）的抗菌活性为其 *R* 异构体的两倍。

（4）2 位引入取代基，其活性减弱或消失；2 位为氮原子时（如西诺沙星），药代动力学性能有改善，但其体外活性低于相应的药物。

（5）5 位取代基中以氨基取代时活性最强，其他基团取代时，活性减少。5 - 氨基喹诺酮的体外抗菌活性远高于环丙沙星。在多氟喹诺酮中，5 位氨基取代也使体外抗菌活性增强。

（6）6 位引入氟原子使药物与细菌 DNA 回旋酶的结合力增大 2 ~ 17 倍，同时由于氟原子的亲脂性，药物对细菌细胞壁的穿透能力也增加了 1 ~ 70 倍，结果导致其抗菌活性戏剧性地增加约 30 倍。

（7）7 位取代可增强抗菌活性。以取代或无取代的哌嗪基、吡咯基、吡咯烷基等五元、六元杂环取代为好。哌嗪基的 4 位被甲基取代可提高抗革兰阳性菌的活性。

（8）喹啉酮酸中，8 位取代基以 F 为好，其口服吸收良好，体内活性更强；若 8 位取代基为甲基、甲氧基和乙基时，光毒性减少。

2. 喹诺酮类抗菌药的理化性质

（1）喹诺酮类药物结构中 3，4 位分别为羧基和酮羰基，极易和金属离子如钙、镁、铁、锌等形成螯合物。

（2）喹诺酮类药物在室温下相对稳定，但光照可分解，分解产物具有毒性，是该类药物产生光毒性的主要原因。在酸性下回流可发生脱羧，生成的脱羧产物活性消失。

（3）喹诺酮类药物 7 位的含氮杂环在酸性条件下，水溶液光照可发生分解反应。

3. 喹诺酮类抗菌药的代谢特点

喹诺酮类药物口服吸收迅速，在体内分布较广，多数药物在尿中能保持高于对病原微生物的最小抑制浓度，大多数喹诺酮类药物的代谢物为 3 位羧基与葡糖醛酸的结合物，其次的代谢反应发生在哌嗪环上。如环丙沙星和伊诺沙星可发生在哌嗪环的 3′碳原子上羟基化，再进一步氧化成酮。

7 位取代基的体积增大时，可以使其半衰期增加；将 8 位以氮取代时，可使生物利用度提高。1 位

大的取代基存在可使分布体积增加。喹诺酮类药物分子中存在的羧酸基团和碱性官能团使这些化合物为两性化合物，其 pK_a 在 6～8 之间，确保了这些化合物具有足够地穿过各种组织的脂溶性，辛醇/水在所有 pH 范围内的分配系数为 2.9～7.6。

4. 喹诺酮类药物的毒性

喹诺酮类药物结构中 3，4 位分别为羧基和酮羰基，极易和金属离子如钙、镁、铁、锌等形成螯合物，不仅降低了药物的抗菌活性，同时也使体内的金属离子流失，尤其对妇女、老人和儿童引起缺钙、贫血、缺锌等副作用。

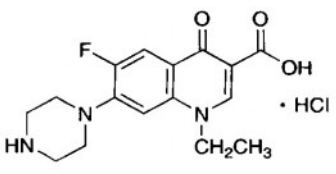
如果在喹诺酮的 8 位有氟原子存在，则有光毒性。

喹诺酮类药物可抑制细胞色素 P450 酶，因而可与某些药物发生相互反应。

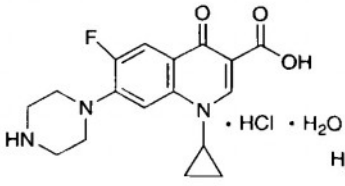
少数喹诺酮类药物还有中枢渗透性，增加了中枢毒性。主要是7 位含有 1－哌嗪基、3－氨基－1－吡咯基及相应的碱性基团，在大脑与 GABA 受体结合，产生拮抗作用。

喹诺酮类药物还有胃肠道反应和心脏毒性。

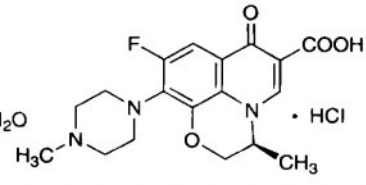
三、喹诺酮类代表药物



盐酸诺氟沙星



盐酸环丙沙星



盐酸左氧氟沙星

盐酸诺氟沙星（Norfloxacin Hydrochloride）又名氟哌酸，在室温下相对稳定，但在光照下可分解，得到两种 7－哌嗪环开环产物，从而产生光毒性。在酸性条件下回流可进行脱羧得到 3－脱羧产物，失去抗菌活性。

本品具有良好的组织渗透性，抗菌谱广，对革兰阴性菌和革兰阳性菌都有较好的抑制作用，特别是对铜绿假单胞菌的作用大于氨基糖苷类的庆大霉素。主要用于敏感菌所致泌尿道、肠道及耳道感染。不易产生耐药性，使用较安全。

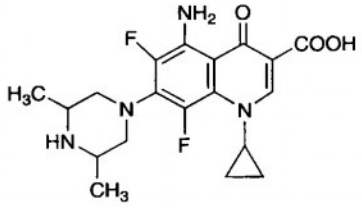
盐酸环丙沙星（Ciprofloxacin Hydrochloride）为诺氟沙星分子中 1 位乙基被环丙基取代所得的喹诺酮类抗菌药。环丙沙星稳定性好，室温保存 5 年未见异常。只有在 0.05mol/L 盐酸中，90℃加热或用 1% 环丙沙星水溶液经 50000lx 光照 12h 后，方可检出 3－脱羧产物和 7－哌嗪环开环产物。

环丙沙星口服后，生物利用度为 38%～60%，血药浓度较低，静脉滴注可弥补此缺点，半衰期为 3.3～5.8h，药物吸收后体内分布广泛。本品有口服制剂、注射剂等多种剂型。

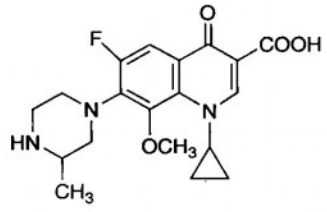
环丙沙星抗菌谱与诺氟沙星相似，但对肠杆菌、铜绿假单胞菌、流感嗜血杆菌、淋球菌、链球菌、军团菌、金黄色葡萄球菌、脆弱拟杆菌等效果较好，优于其他同类药物及头孢菌素和氨基糖苷类抗生素。

盐酸左氧氟沙星（Levofloxacin Hydrochloride）为左旋体，其混旋体为氧氟沙星（Ofloxacin），也在临床上使用。左氧氟沙星的抗菌作用大于其右旋异构体 8～128 倍，这归因于它们对 DNA 回旋酶的活性不同。左氧氟沙星较氧氟沙星相比，其优点为：①活性是氧氟沙星的 2 倍；②水溶性好，是氧氟沙星的 8 倍，更易制成注射剂；③毒副作用小，为喹诺酮类抗菌药已上市中的最小者。该药的副反应发生率只有 2.77%。

盐酸左氧氟沙星在临床上主要用于革兰阴性菌所致的呼吸系统、泌尿系统、消化系统、生殖系统感染等，亦可用于免疫损伤患者的预防感染。



司帕沙星



加替沙星

司帕沙星（Sparfloxacin）为5位氨基取代基的喹诺酮类药物，具有较强的抗菌活性，对革兰阳性菌，特别是葡萄球菌和链球菌，比现有的喹诺酮类药物都强；对革兰阴性菌、厌氧菌、支原体属、衣原体也有很强抗菌活性。司帕沙星对金黄色葡萄球菌的作用较环丙沙星强8倍；对厌氧菌的活性较环丙沙星强2～32倍；对肺炎支原体的活性较环丙沙星、氧氟沙星和氟哌酸强8～62倍；对结核分枝杆菌的活性较环丙沙星强3～30倍。

司帕沙星口服吸收较好，消除半衰期长达18h，只需一天给药一次；在体内，尤其在体液和组织中分布较广，特别适用于皮肤和软组织感染、下呼吸道感染的治疗。临床上主要用于治疗呼吸系统、泌尿系统、肠道、胆道、皮肤软组织等感染。

司帕沙星具有较强的光毒性，用药期间及用药后应避免日晒，如有光毒性发生应立即停药。此外，司帕沙星可能引起Q－T间期延长，曾有致心律失常的报道。

加替沙星（Gatifloxacin）为8－甲氧基取代的氟喹诺酮类药物，体外具有广谱的抗革兰阴性和阳性菌的活性，其*R*异构体和*S*异构体抗菌活性相同。

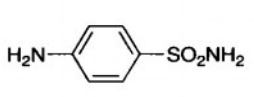
加替沙星口服吸收良好，且不受饮食因素影响，其绝对生物利用度为96%，药物浓度在服用1～2h后达峰。

加替沙星对常见革兰阳性菌、阴性菌及不典型病原体均有作用，使其成为社区获得性呼吸道感染及尿路感染的首选药物之一。临床上还用于急性鼻窦炎、慢性支气管炎急性细菌感染、皮肤组织感染、泌尿系感染和无并发症的淋球菌感染的治疗。

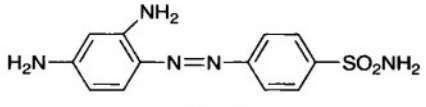
加替沙星也会引起Q－T间期延长，应避免和Ia类及Ⅲ类抗心律失常药物一起使用。

第二节　磺胺类药物及抗菌增效剂

磺胺类药物的母体对氨基苯磺酰胺（Sulfanilamide）是偶氮染料百浪多息（Prontosil）在体内的代谢产物，在此基础上进行磺胺药物的研究，临床上常用的药物有磺胺醋酰（Sulfacetamide）、磺胺嘧啶（Sulfadiazine）、磺胺甲噁唑（Sulfamethoxazole）等20余种。



磺胺



百浪多息

一、磺胺类药物

1. 磺胺类药物的构效关系

（1）对氨基苯磺酰胺为必需结构，即苯环上的氨基与磺酰氨基必须处在对位，在邻位或间位无抑

菌作用。

（2）芳氨基上的取代基对抑菌活性有较大的影响。多数磺胺没有取代基，若有取代基，则必须在体内易被酶分解或还原为游离的氨基才有效，如 RCONH—，R —N ═N—，$—NO_2$ 等基团，否则无效。

（3）磺酰氨基上 *N* – 单取代化合物多可使抑菌作用增强，而以杂环取代时抑菌作用较优。*N*，*N* – 双取代化合物一般丧失活性。

（4）苯环若被其他芳环取代或在苯环上引入其他基团，抑菌活性降低或丧失。

磺胺类药物的酸性离解常数（pK_a）与抑菌作用强度有密切的关系，当 pK_a6.5 ~ 7.0 时，抑菌作用最强。

2. 磺胺类代表药物

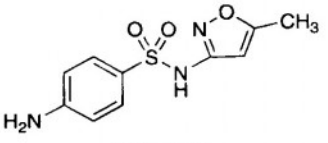
磺胺甲噁唑（Sulfamethoxazole）又名新诺明（Sinomin）、磺胺甲基异噁唑（SMZ）。

磺胺甲噁唑抗菌谱广，抗菌作用强，对多数革兰阳性菌和革兰阴性菌具有抗菌活性。磺胺甲噁唑的作用特点是吸收或排泄缓慢，一次给药后有效药物浓度可维持 10 ~ 24h。磺胺甲噁唑主治大肠埃希菌和变形杆菌引起的急性、慢性尿路感染；脑膜炎球菌所致流行性脑脊髓膜炎的预防；流感杆菌所致的中耳炎等。

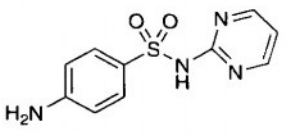
磺胺甲噁唑现多与抗菌增效剂甲氧苄啶合用，这种复方制剂被称为复方新诺明，即将磺胺甲噁唑和甲氧苄啶按 5∶1 比例配伍，其抗菌作用可增强数倍至数十倍，应用范围也扩大，临床用于泌尿道和呼吸道感染、外伤及软组织感染、伤寒、布氏杆菌病等。

磺胺嘧啶（Sulfadiazine）具有广谱及较强抗菌活性，对革兰阳性及阴性菌均有抑制作用。

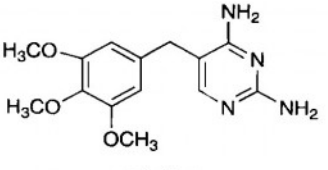
磺胺嘧啶口服易吸收，约可吸收给药量的 70% 以上，但吸收较缓慢，给药后 3 ~ 6h 血药浓度达峰值，清除半衰期 8 ~ 13h，24h 后 30% ~ 40% 以原型、15% ~ 30% 以乙酰化形式自尿中排出。磺胺嘧啶在体内分布与磺胺异噁唑相仿，可透过血 – 脑脊液屏障，脑膜无炎症时，脑脊液中药物浓度约为血药浓度的 50%，脑膜有炎症时，脑脊液中药物浓度可达血药浓度的 50% ~ 80%。临床上用于脑膜炎双球菌、肺炎球菌、淋球菌感染的治疗，是治疗流行性脑膜炎的首选药。



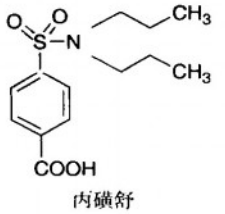
磺胺甲噁唑



磺胺嘧啶



甲氧苄啶



丙磺舒

二、抗菌增效剂

抗菌增效剂是指与抗菌药配伍使用后，能增强抗菌药疗效的药物。

在研究抗疟药的过程中，发现 5 – 取代苄基 – 2，4 – 二氨基嘧啶类化合物对二氢叶酸还原酶具有抑制作用，也可以影响辅酶 F 的形成，从而达到化学治疗的目的。其中甲氧苄啶（Trimethoprim，

TMP）对二氢叶酸还原酶进行可逆性地抑制作用，可广泛抑制革兰阳性和阴性菌。

其他抗菌增效剂有：

丙磺舒（Probenecid） 其作用机制是可以抑制有机酸的排泄，从而提高有机酸药物在血液中的浓度。丙磺舒与青霉素合用时，由于降低青霉素的排泄速度，从而增强青霉素的抗菌作用。

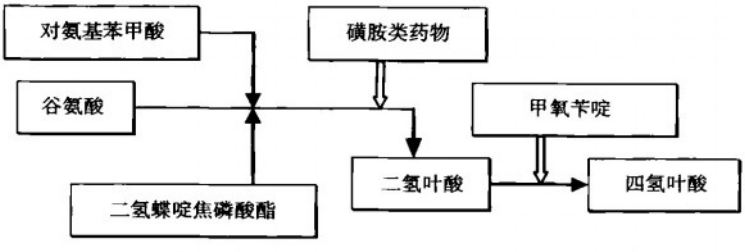
克拉维酸（Clavulamic Acid） 具有抑制β－内酰胺酶的作用，与β－内酰胺抗生素合用时，可以保护其免受β－内酰胺酶的作用。

甲氧苄啶（Trimethoprim） 具有广谱抗菌作用，抗菌谱与磺胺药类似，通过抑制二氢叶酸还原酶发挥抗菌作用，但细菌较易产生耐药性，很少单独使用。通常与磺胺类药物，如磺胺甲噁唑或磺胺嘧啶合用，可使其抗菌作用增强数倍至数十倍。甚至有杀菌作用，而且可减少耐药菌株的产生，还可增强多种抗生素（如四环素、庆大霉素）的抗菌作用。

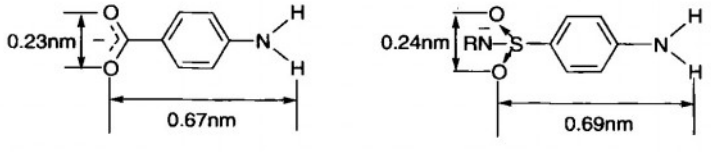
甲氧苄啶口服吸收完全，可达给药量的90%以上，吸收后广泛分布于全身组织和体液中，可穿过血脑屏障，在脑膜炎症时脑脊液药物浓度可达血液浓度的50%～100%，可穿过胎盘进入胎儿体内，胎儿循环血药浓度与母体血药浓度相近。甲氧苄啶主要经肾排泄，24h尿中排出量为给药量的40%～60%：其中80%～90%以药物原型排出，消除半衰期为8～10h。

三、磺胺类药物及抗菌增效剂的作用机制

磺胺类药物作用的靶点是细菌的二氢蝶酸合成酶（DHFAS），使其不能充分利用对氨基苯甲酸合成叶酸。叶酸为细菌生长中的必要物质，也是构成体内叶酸辅酶。在二氢蝶酸合成酶催化下，对氨基苯甲酸、谷氨酸及二氢蝶啶焦磷酸酯或对氨基苯甲酰谷氨酸与二氢蝶啶焦磷酸酯合成二氢叶酸。再经二氢叶酸还原酶（DHFAR）还原为四氢叶酸，后者进一步合成叶酸辅酶F，该辅酶F为细菌DNA合成中所需的核苷酸的合成提供一个碳单位。



磺胺类药物作为叶酸的代谢拮抗物，是由于它与对氨基苯甲酸在分子大小及电荷分布上相似，故能与后者产生竞争性拮抗作用。对氨基苯甲酸离子的长度是0.67nm，宽度是0.23nm，在$N-1$取代的磺胺类药物分子中，对氨基苯磺酰氨基部分的长度是0.69nm，宽度是0.24nm。二者的长短及宽度几乎相等。经过分子轨道方法计算，二者的表观电荷也极相似。



抗菌增效剂甲氧苄啶（Trimethoprim，TMP）是二氢叶酸还原酶可逆性抑制剂，阻碍二氢叶酸还原为四氢叶酸，影响辅酶F的形成，从而影响微生物DNA、RNA及蛋白质的合成，抑制了其生长繁殖。

当磺胺类药物和抗菌增效剂甲氧苄啶一起使用时，磺胺类药物能阻断二氢叶酸的合成，而甲氧苄啶又能阻断二氢叶酸还原成四氢叶酸。二者合用，可产生协同抗菌作用，使细菌体内叶酸代谢受到双重阻断，抗菌作用增强数倍至数十倍。

由于人类可利用食物中四氢叶酸，故磺胺药物对人类的影响较小。尽管人和动物辅酶 F 的合成过程与微生物相同，但甲氧苄啶对人和动物的二氢叶酸还原酶的亲和力是对微生物的二氢叶酸还原酶亲和力的 1/60000 ~ 1/10000，所以它对人和动物的影响很小，其毒性也较弱。

（尤启冬）

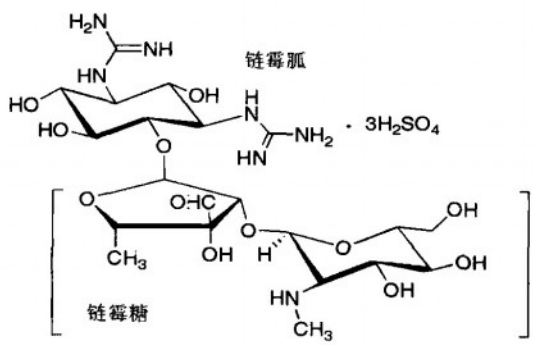
第三章 抗结核药

抗结核药依据化学结构可分为两类，抗生素类抗结核药物和合成抗结核药物。结核病是由有特殊细胞壁的耐酸结核杆菌引起的慢性细菌感染性疾病，因其细胞上存在高度亲水性的类脂，因而对醇、酸、碱和某些消毒剂具有高度的稳定性。由于结核杆菌较一般的细菌生长周期长，所以需用药周期长，因而抗结核药物易产生耐药性。

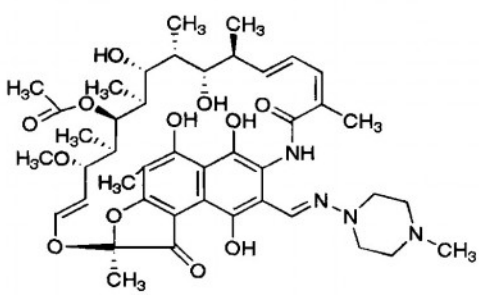
一、抗生素类抗结核药

抗生素类抗结核药主要有硫酸链霉素、硫酸卷曲霉素、利福平、利福喷汀、利福布汀等。

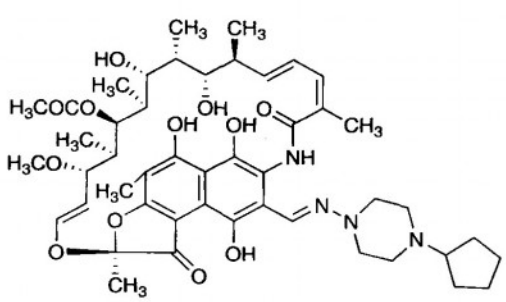
硫酸链霉素（Streptomycin Sulfate）是第一个发现的氨基糖苷类抗生素，其结构由链霉胍、链霉糖和 *N* – 甲基葡萄糖三部分组成。在其分子结构中有三个碱性中心，可以和各种酸成盐，但临床上用其硫酸盐。链霉素对结核杆菌的抗菌作用很强，临床上用于治疗各种结核病，特别是对结核性脑膜炎和急性浸润性肺结核有很好的疗效。对尿路感染、肠道感染、败血症等也有效，与青霉素联合应用有协同作用。链霉素除具有氨基糖苷类抗生素的毒性外，对肾脏也有毒性。



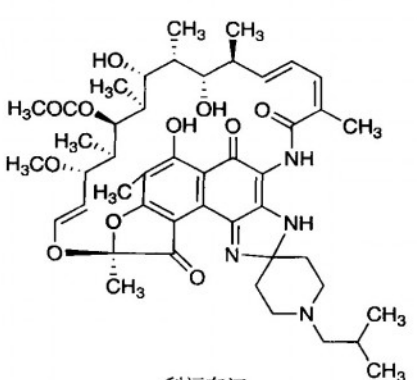
硫酸链霉素



利福平



利福喷汀



利福布汀

利福平（Rifampicin）又名甲哌利福霉素。为鲜红色或暗红色结晶性粉末，无臭，无味。在三氯甲烷（氯仿）中易溶，在甲醇中溶解，在水中几乎不溶，遇光易变质，水溶液易氧化损失效价。pK_a1.7（8-OH），7.9（N）；水溶液 pH 为 4.0～6.5。

利福平分子中含 1，4-萘二酚结构，在碱性条件下易氧化成醌型化合物。其醛缩氨基哌嗪在强酸中易在 C═N 处分解，成为缩合前的醛基和氨基哌嗪二个化合物。利福平作用的靶点是抑制细菌 DNA 依赖 RNA 聚合酶（DDRP）。

利福平体内主要代谢为 C-25 的酯键水解，生成去乙酰基利福平，它虽然仍有抗菌活性，但仅为利福平的 1/8～1/10。在尿中可发现去乙酰化物与葡糖醛酸的结合物。利福平的另一个代谢物为其水解物 3-甲酰基利福霉素 SV，它虽然有抗菌活性，但比利福平低。利福平是酶的诱导剂，会增强代谢酶活性，促进水解。因此，最初 2 周内连续服药可导致进行性血药浓度下降和 $t_{1/2}$ 缩短，但经一定时间后，血药浓度即能相对稳定。本品代谢物具有色素基团，因而尿液、粪便、唾液、泪液、痰液及汗液常呈橘红色。

利福平在肠道中被迅速吸收，但食物可以干扰这种吸收。因此，使用该药时，应空腹服用。

利福喷汀（Rifapentine）为利福平哌嗪环上甲基被环戊基取代的衍生物，又名环戊哌利福霉素。

利福喷汀的抗菌谱与利福平相同，对结核杆菌、麻风杆菌、金黄色葡萄球菌、某些病毒、衣原体等微生物有抗菌作用，其抗结核杆菌的作用比利福平强 2～10 倍。对沙眼衣原体、厌氧菌的作用与利福平相似，对葡萄球菌和链球菌的作用不如利福平。

利福喷汀在胃、肠道的吸收缓慢且不完全，口服消除半衰期为 14～20h，主要以原型及代谢物形式自粪便排泄。对人体组织的穿透力强，广泛分布于全身组织及体液，以肝脏中浓度最高，肾、肺等组织中含量也较高，但不易透过血-脑脊液屏障。主要在肝内酯酶作用下去乙酰化，成为 25-去乙酰利福平。

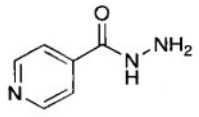
利福布汀（Rifabutin）是一种半合成利福霉素类药物，与利福平有相似的结构和活性，除具有抗革兰阴性和阳性菌的作用外，还有抗结核杆菌和鸟分枝杆菌（*M. avium*）的活性，研究表明，在 HIV 感染的淋巴细胞中使用本品 0.1μg/ml 对 92% 的逆转录酶有抑制作用。

利福布汀口服后，在胃肠道吸收迅速，3h 左右血浆浓度达到峰值，绝对生物利用度约为 20%，53% 以上通过胃肠道吸收。利福布汀脂溶性高，能广泛地分布于组织细胞中，组织细胞浓度远远高于血浆浓度，口服利福布汀 12h 后肺组织浓度达血浆浓度的 6.5 倍；本品清除缓慢，平均半衰期为 45h，53% 以代谢物的形式从尿液排出，30% 通过粪便排泄。

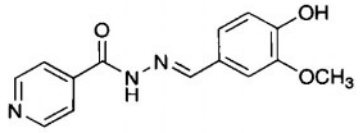
利福布汀与其他抗结核药联合用于分枝杆菌感染所致疾病，如结核及鸟分枝杆菌复合体（MAC）感染。

二、合成抗结核药物

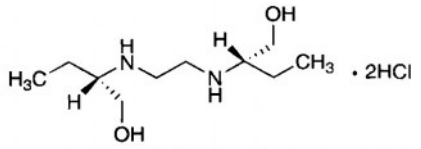
1944 年发现苯甲酸和水杨酸可促使结核杆菌的呼吸作用，根据抗代谢药物设计原理，寻找其抗结核治疗药物。终于在 1946 年发现了对结核杆菌有选择抑制作用的对氨基水杨酸钠（Sodium *p*-Aminosalicylate）。其后，又发现抗结核药物异烟肼（Isoniazid）及采用运用随机筛选方法得到盐酸乙胺丁醇（Ethambutol Hydrochloride）。



异烟肼



异烟腙



盐酸乙胺丁醇

异烟肼（Isoniazid）又名雷米封，在酸或碱存在下，水解生成异烟酸和游离肼，游离肼的毒性较大，故变质后不可再供药用。光、重金属、温度、pH 等因素均可加速水解反应。

异烟肼的肼基具有较强还原性，可被多种弱氧化剂氧化。

异烟肼与铜离子或其他重金属离子络合，形成有色的螯合物，如与铜离子在酸性条件下生成一分子红色螯合物，在 pH 7.5 时形成两分子螯合物。

异烟肼在包括病灶在内的各种组织中均能很好吸收，它的大部分代谢物为失活物质。主要代谢物为 *N* - 乙酰异烟肼，占服用量的 50% ~90%，并由尿排除，*N* - 乙酰异烟肼的抗结核活性仅为异烟肼的 1%。在人体内这种乙酰化作用受到细胞质的 *N* - 乙酰基转移酶（*N* - Acetyltransferase）控制，具有高浓度此酶的个体乙酰化迅速，而具有低浓度此酶的个体乙酰化速度则较慢，因此对乙酰化速度较快的患者需要调节使用剂量。异烟肼的其他代谢物为异烟酸和肼，异烟酸也可能是乙酰异烟肼水解的产物，在这种情况下，水解的另一种产物为乙酰肼，乙酰肼被 *N* - 乙酰转移酶酰化成无活性的二乙酰肼，这种反应在代谢速度快的个体中发生更快。乙酰肼是在使用异烟肼治疗时产生肝毒性的原因，乙酰肼被认为是 CYP450 的底物。形成的活性中间体羟胺，进一步生成活性的乙酰化剂乙酰基自由基，可以将肝蛋白乙酰化，导致肝坏死。

异烟肼为临床上常用的抗结核药，具有疗效好、用量小、易于口服等优点。常与链霉素、卡那霉素和对氨基水杨酸钠合用，减少结核杆菌耐药性的产生。

异烟腙（Ftivazide）是异烟肼与香草醛缩合生成的腙，其抗结核杆菌作用低于异烟肼，却可解决对异烟肼耐药性问题。其抗结核作用与异烟肼相似，毒性略低。对细胞内外处于不同酸碱环境、繁殖代谢旺盛、缓慢及休眠状态的结核菌均具有杀灭作用。

异烟腙的口服吸收率为 90%，服后 1 ~2h 血清药物浓度可达峰值；异烟腙在体内主要通过乙酰化及部分水解而代谢。

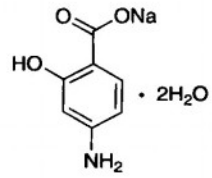
异烟腙主要用于各型肺结核的进展期、溶解播散期、吸收好转期，尚作用于结核性脑膜炎和其他肺外结核等，本品常需和其他抗结核病药联合应用，以增强疗效和克服耐药菌。

盐酸乙胺丁醇（Ethambutol Hydrochloride）含两个构型相同的手性碳，有三个旋光异构体，右旋体的活性是内消旋体 12 倍，为左旋体的 200 ~500 倍，药用为右旋体。

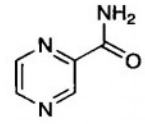
盐酸乙胺丁醇的氢氧化钠溶液与硫酸铜试液反应，生成深蓝色络合物，此反应可用于鉴别。而且，盐酸乙胺丁醇的抗菌机制则可能与二价金属离子如 Mg^{2+} 结合，干扰细菌 RNA 的合成。

盐酸乙胺丁醇在体内两个羟基氧化代谢为醛，进一步氧化为酸，昼夜内口服量一半以上以原型由尿排出，仅 10% ~15% 以代谢物形式排出。其代谢物均失去抗结核活性。

盐酸乙胺丁醇主要用于治疗对异烟肼、链霉素有耐药性的结核杆菌引起的各型肺结核及肺外结核，可单用，但多与异烟肼、链霉素合用。



对氨基水杨酸钠



吡嗪酰胺

对氨基水杨酸钠（Sodium Aminosalicylate）对结核杆菌的对氨基苯甲酸合成起抑制作用，抑制其生长。口服吸收快且完全，分布于全身组织、体液及干酪样病灶中，但不易透入脑脊液及细胞。约50%药物在体内乙酰化，80%原药及代谢物从尿中排泄，半衰期为0.5～1.5h。因排泄快，使用剂量大以及只有对结核杆菌有抑制作用，所以很少单独使用，多与异烟肼、链霉素合用，以增加疗效和避免细菌产生耐药性。

吡嗪酰胺（Pyrazinamide）为在研究烟酰胺时发现的抗结核杆菌药物，是烟酰胺的生物电子等排体，作为烟酰胺的抗代谢物，干扰DNA的合成。尽管吡嗪酰胺单独作为抗结核药物已出现耐药性，但在联合用药中发挥较好的作用，为一线抗结核药物。基于吡嗪酰胺在pH5.5或更低时具有抗结核活性，认为吡嗪酰胺本身可能为药物的活性形式或为部分前体药物，敏感的生物体可产生吡嗪酰胺水解酶，将吡嗪酰胺水解为吡嗪羧酸，而吡嗪羧酸可降低其周边环境的pH，使结核杆菌不能生长。吡嗪酰胺口服吸收迅速，其代谢反应发生在肝脏，在肝脏微粒体中吡嗪酰胺酶水解为吡嗪羧酸，再经黄嘌呤氧化酶氧化为5－羟基吡嗪羧酸。

（尤启冬）

第四章 抗真菌药

真菌感染疾病是危害人类健康的重要疾病之一，真菌感染可分为感染表皮、毛发和指甲等部位的浅表性真菌感染和感染皮下组织及内脏的深部真菌感染。目前，临床使用的抗真菌药物按结构可分为抗真菌抗生素、唑类抗真菌药物和其他抗真菌药物。

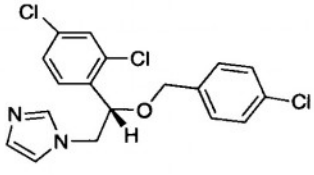
第一节 唑类抗真菌药物

唑类抗真菌药始于20世纪60年代末，第一个为克霉唑（Clotrimazole），由于其良好的抗真菌活性，引起研究者对此类结构的关注，随后大量唑类药物被开发。此类药物不仅可以治疗浅表性真菌感染，而且还可口服治疗全身性真菌感染。目前是临床上治疗真菌感染的主要药物。

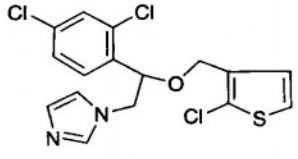
一、唑类抗真菌药物的结构特点和作用机制

唑类抗真菌药物主要有咪唑类和三氮唑类。咪唑类抗真菌药物的代表药物为噻康唑（Tioconazole）、益康唑（Econazole）、酮康唑（Ketoconazole）等。此类药物的化学结构多数可看作是乙醇取代物，其中羟基多为醚化，C-1与芳核直接相连，C-2与咪唑基连接，因而C-1是手性碳，此类药物应具有旋光性，但临床使用的药物多数为消旋体。

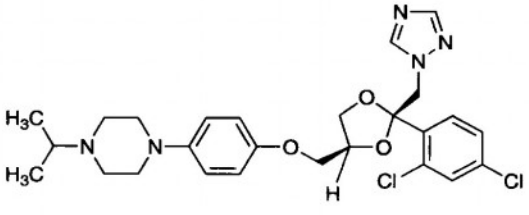
三氮唑类的代表药物有特康唑（Terconazole）、氟康唑（Fluconazole）和伊曲康唑（Itraconazole）等。



益康唑



噻康唑

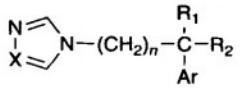


特康唑

唑类抗真菌药物可抑制真菌细胞色素P450。细胞色素P450能催化羊毛甾醇14位脱α-甲基而成为麦角甾醇，唑类药物抑制甾醇14α-脱甲基酶，导致14-甲基化甾醇的积累，诱导细胞通透性发生变化，膜渗透细胞的结构被破坏，继而造成真菌细胞的死亡。唑类抗真菌药物环上3位氮原子与血红素辅基中3价铁离子结合，阻止了用于插入羊毛甾醇的氧活化。鉴于人体内普遍存在细胞色素P450酶系，该类药物也可以与人体内其他细胞色素P450酶系的血红蛋白辅基Fe原子配位结合，这是该类药物存在一定肝和肾毒性的重要原因。

二、唑类抗真菌药物的构效关系

通过对唑类药物结构与活性的研究，将唑类抗真菌药物构效关系总结如下：



（1）分子中的氮唑环（咪唑或三氮唑）是必需的，当被其他基团取代时，活性丧失。三氮唑类化合物的治疗指数明显优于咪唑类化合物。

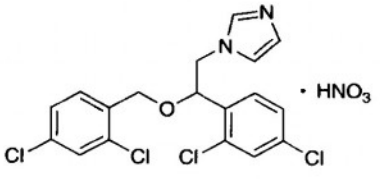
（2）氮唑上的取代基必须与氮唑环的氮原子相连。

（3）Ar 基团为取代苯环时，其 4 位上的取代基有一定的体积和电负性及 2 位为有电负性取代基，均对抗真菌活性有利。

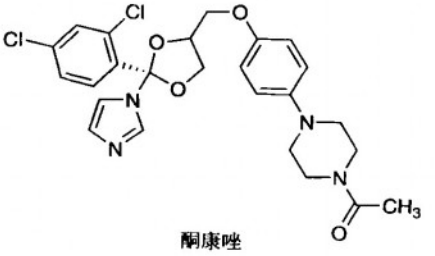
（4）R_1、R_2 上取代基结构类型变化较大，其中活性最好的有两大类：R_1、R_2 形成取代二氧戊环结构，成为芳乙基氮唑环状缩酮类化合物，代表性药物有酮康唑、伊曲康唑。该类药物的抗真菌活性较强，但由于体内治疗时肝毒性较大，而成为目前临床上首选的外用药；R_1 为醇羟基，代表性药物为氟康唑，该类药物体外无活性，但体内活性非常强，是治疗深部真菌病的首选药。

（5）氮唑类抗真菌药对立体化学要求十分严格，特别是在 3 - 三唑基 - 2 - 芳基 - 1 - 甲基 - 2 - 丙醇类化合物中，（1*R*，2*R*）立体异构与抗真菌活性有关。

三、唑类抗真菌药物的代表药物



硝酸咪康唑



酮康唑

硝酸咪康唑（Miconazole Nitrate）具有弱碱性，pK_a 为 6.65。

硝酸咪康唑口服吸收差，血消除半衰期约为 2.1h，血清蛋白结合率为 90%。在体内分布广泛，可渗入炎症的关节、眼球的玻璃体及腹腔中，但在脑脊液、痰液、房水中浓度均甚低，对血脑屏障的穿透性亦差。本品主要经肝脏代谢灭活为无活性的代谢物。

硝酸咪康唑为广谱抗真菌药，对许多临床致病真菌如白色念珠菌、曲霉菌、新生隐球菌、芽生菌、球孢子菌等深部真菌和一些表皮真菌有良好的抗菌作用。另外，对葡萄球菌、链球菌和炭疽杆菌等革兰阳性菌有抑制作用。

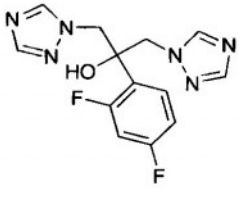
硝酸咪康唑临床上静脉注射或外用，主要用于治疗深部真菌感染，对五官、阴道、皮肤等部位的真菌感染都显效。

酮康唑（Ketoconzole）是第一个可口服的咪唑类抗真菌药物。酮康唑除对皮肤真菌、酵母菌和一些深部真菌有抑制作用，还对孢子转变为菌丝体有抑制作用。既可以用于浅表真菌感染，又可用于深部真菌感染；既可口服又可外用，长期服用未见有耐药菌株，对免疫功能低下的患者，酮康唑还可预防真菌性疾病。

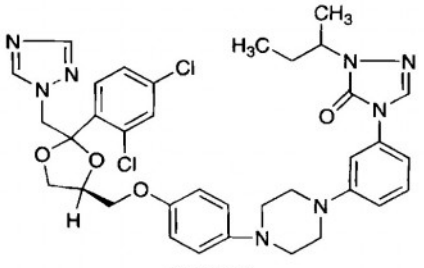
酮康唑的口服生物利用度与药物溶解和吸收时的 pH 有关，在胃酸内溶解易吸收，当胃酸酸度降低时，吸收会减少。抗酸类药物、组胺 H_2 受体拮抗剂类抗溃疡药物、抗胆碱药物等抑制胃酸分泌的药物会影响其口服吸收。

酮康唑吸收后在体内广泛分布，可至炎症的关节液、唾液、胆汁、尿液、乳汁、腱、皮肤软组织等。对血－脑脊液屏障穿透性差，可穿过血－胎盘屏障。血清蛋白结合率为 90% 以上。口服达峰时间为1～4h，血消除半衰期为 6.5～9h。部分药物在肝内代谢为数种无活性的代谢产物。主要由胆汁排泄，由肾排出仅占给药量的 13%，其中有 2%～4% 以原型自尿中排出。

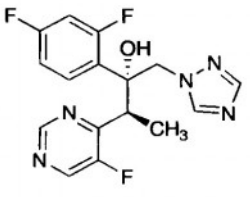
酮康唑临床上用于上述真菌引起的表皮和深部感染的治疗。由于可降低血清睾丸酮水平，而用于前列腺癌的缓解治疗。但酮康唑的副作用比较大，主要是肝脏毒性和对激素合成的抑制作用，使其临床应用受到了限制。



氟康唑



伊曲康唑



伏立康唑

氟康唑（Fluconazole） 是在对咪唑类抗真菌药物研究的基础上，以三氮唑替换咪唑环得到的三唑类抗真菌药物，结构中含有两个弱碱性的三氮唑环和一个亲脂性的 2，4－二氟苯基，使其具有一定的水溶解度。

氟康唑口服吸收良好，且不受食物、抗酸药、组胺 H_2 受体拮抗剂类抗溃疡药物的影响，口服吸收可达 90%。空腹服药，1～2h 血药浓度达峰值，血清除半衰期为 27～34h，在所有体液、组织中，尿液及皮肤中的药物浓度为血浆浓度的 10 倍。在唾液、痰、指甲中与血浆浓度相近，脑脊液中浓度低于血浆浓度。氟康唑口服后在体内分布广，可渗入脑脊液中。

临床主要用于阴道念珠菌病、鹅口疮、萎缩性口腔念珠菌病、真菌性脑膜炎、肺部真菌感染、腹部感染、泌尿道感染及皮肤真菌感染等。

伊曲康唑（Itraconazole） 是一种高效、广谱、口服的三唑类抗真菌药物，其化学结构与酮康唑基本相似，体内外抗真菌作用比酮康唑强 5～100 倍。体外试验表明，伊曲康唑的抗真菌活性与酮康唑相似，但更有效。除了能治疗芽生菌病、球孢子菌病、组织胞浆菌病外，对烟曲霉菌也有抑制作用。

伊曲康唑可以口服，口服生物利用度与药物溶解和吸收时的 pH 有关，抗酸类药物、组胺 H_2 受体拮抗剂类抗溃疡药物等会减少药物在胃和肠道的吸收。伊曲康唑脂溶性比较强，在体内某些脏器，如肺、肾及上皮组织中浓度较高。但是与蛋白质的结合率较高。很少透过血－脑屏障。伊曲康唑在体内半衰期为 20～40h。用药 2～4 周后半衰期约为 30h，在体内代谢产生羟基伊曲康唑，活性比伊曲康唑更强，但半衰期比伊曲康唑更短。

伊曲康唑临床主要用于深部真菌所引起的系统感染，如芽生菌病、组织胞浆菌病、着色真菌病、孢子丝菌病、球孢子菌病等。可用于念珠菌病和曲霉菌病，也用于艾滋病患者隐球菌感染的长程治疗，减少复发；此外，也用于中性粒细胞减少症患者真菌感染的预防。

伏立康唑（Voriconazole） 是一种广谱的三唑类抗真菌药，对念珠菌属（包括耐氟康唑的克柔念

珠菌、光滑念珠菌和白色念珠菌耐药株）具有抗菌作用，对所有检测的曲菌属真菌有杀菌作用。此外，伏立康唑在体外对其他致病性真菌也有杀菌作用，包括对现有抗真菌药敏感性较低的菌属，例如足放线病菌属和镰刀菌属。

伏立康唑临床用于治疗侵袭性曲霉病，治疗对氟康唑耐药的念珠菌引起的严重侵袭性感染（包括克柔念珠菌），治疗由足放线病菌属和镰刀菌属引起的严重感染。伏立康唑主要用于治疗免疫缺陷患者进行性的、可能威胁生命的感染。

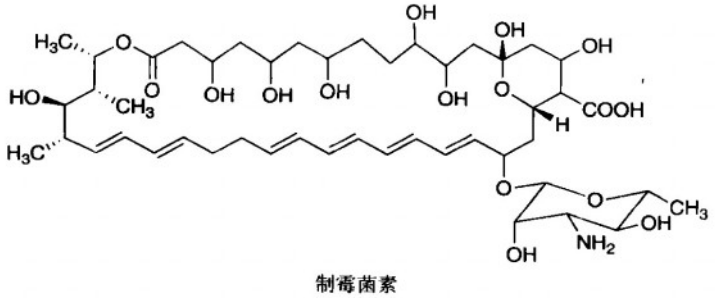
伏立康唑成人口服给药，首次给药时第一天均应给予负荷剂量，以使其血药浓度在给药第一天即接近于稳态浓度。由于口服片剂的生物利用度很高（96%），所以在有临床指征时静脉滴注和口服两种给药途径可以互换。重复给药的毒性研究提示，伏立康唑的靶器官为肝脏，肝功能损伤者慎用。

第二节　其他抗真菌药物

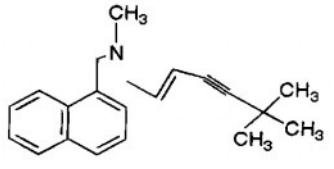
其他抗真菌药物主要有抗真菌的抗生素、丙烯胺类抗真菌药物等。



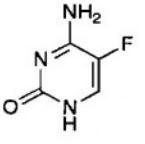
两性霉素B



制霉菌素



特比萘芬



氟胞嘧啶

两性霉素 B（Amphotericin B）、制霉菌素（Nystatin）等属于多烯类抗真菌抗生素，在其分子内都含有共轭多烯亲脂大环内酯环，并连有一个氨基糖，这些多烯类抗生素亲脂性比较强，水中溶解度较低。因结构有共轭多烯基团，故对热和光不稳定。

多烯类抗生素主要用于深部真菌感染，它们通过与真菌细胞膜上的甾醇结合，损伤细胞膜的通透性，导致真菌细胞内钾离子、核苷酸和氨基酸等外漏，破坏正常代谢而起抑菌作用。

特比萘芬（Terbinafine）是一种高亲脂性的游离碱，不溶于水，仅溶于极性有机溶剂，临床使用盐酸特比萘芬。

特比萘芬口服2h内达到血浆峰值，食物对特比萘芬的生物利用度有中度影响，但并不需要因此而调整剂量。特比萘芬经生物转化后的代谢产物无抗真菌活性，主要经尿排出。终末清除半衰期是17h，体内无蓄积。

特比萘芬与血浆蛋白结合紧密（99%），它迅速经真皮弥散，聚集于亲脂性的角质层。特比萘芬也能经皮脂腺排泄，这样在毛囊、毛发和富含皮脂的皮肤达到高浓度。

特比萘芬为丙烯胺类抗真菌药物，抑制真菌细胞麦角甾醇合成过程中的鲨烯环氧化酶，并使鲨烯在细胞中蓄积而起杀菌作用，具有较高的抗真菌活性。特比萘芬局部用药治疗皮肤癣菌的效果优于益康唑，治疗白色念珠菌病效果同克霉唑。由于其良好的抗真菌活性及新颖的结构特征，而受到重视。

特比萘芬有广谱抗真菌作用，对皮肤真菌有杀菌作用，对白色念珠菌则起抑菌作用。适用于浅表真菌引起的皮肤、指甲感染，如毛癣菌、狗小孢子菌、絮状表皮癣菌等引起的体癣、股癣、足癣、甲癣以及皮肤白色念珠菌感染。

氟胞嘧啶（Flucytosine）其结构与抗肿瘤药物氟尿嘧啶相似，而且在酸、碱性条件下，可以水解脱氨生成氟尿嘧啶。

氟胞嘧啶可口服给药，口服后吸收较好，3～4h血药浓度达峰值，且可透过血脑屏障，达到比较高的脑脊液浓度。但氟胞嘧啶一般不能单独使用，因为单独使用时真菌会产生耐药性。氟胞嘧啶通常和两性霉素B一起合用，两性霉素B可以杀灭产生的对氟胞嘧啶耐药菌。但是当氟胞嘧啶和两性霉素B合用时，两性霉素B会抑制氟胞嘧啶从肾中的排出，因此，此时必须严格监控血中氟胞嘧啶的水平，保持在35～75μg/ml，否则会引起溶血。

氟胞嘧啶对真菌的曲霉菌、念珠菌、分支孢子菌属、隐球菌有抑制作用。

（尤启冬）

第五章 抗病毒药

病毒性感染疾病是严重危害人民生命健康的传染病，病毒没有自己的代谢系统，必须寄生在宿主活细胞内，利用宿主的核酸、蛋白质、酶等进行自身繁殖。病毒在寄生细胞内的增殖称为复制。

因为病毒必须依靠宿主细胞进行复制，理想的抗病毒药应能有效地干扰病毒的复制，又不影响正常细胞的代谢，但至今还没有发现一种抗病毒药可达到此目的。

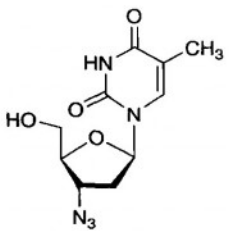
第一节 核苷类抗病毒药物

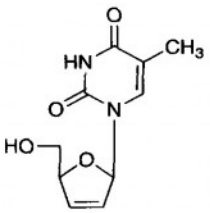
核苷由碱基和糖两部分组成。由五种天然碱基（A，C，T，U，G）中的一种与核糖或脱氧核糖所形成的各种核糖核苷或脱氧核糖核苷称天然核苷，若通过化学修饰改变天然碱基或糖基中的基团后形成的核苷称为人工合成核苷，则这些人工合成核苷就有可能成为天然核苷的抑制剂，抑制病毒或宿主细胞的 DNA 或 RNA 聚合酶活性，阻止 DNA 或 RNA 的合成，杀灭病毒。

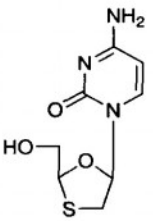
核苷其类似物类抗病毒药物依据其结构可以分为非开环类和开环类。

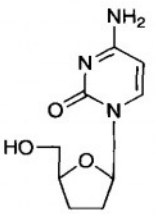
一、非开环核苷类抗病毒药物

核苷类抗病毒药物通常需要在体内转变成三磷酸酯的形式而发挥作用，这是此类药物共有的作用机制。


齐多夫定


司他夫定


拉米夫定


扎西他滨

齐多夫定（Zidovudine） 为胸苷的类似物，在其脱氧核糖部分的 3 位上以叠氮基取代，它可以对能引起艾滋病的 HIV 和 T 细胞白血病的 RNA 肿瘤病毒有抑制作用，为抗逆转录酶病毒药物。

齐多夫定进入 HIV 感染的细胞内，先由宿主细胞内的胸苷激酶、胸苷酸激酶及核苷二磷酸激酶磷酸化，生成 5′－三磷酸化齐多夫定而发挥作用。

齐多夫定对光、热敏感，所以齐多夫定应在 15～25℃以下避光保管。

齐多夫定胃肠道吸收较好，口服生物利用度为 60%～70%，半衰期约为 1h，在机体组织和脑脊液中较高。齐多夫定进入体内后，经肝脏首过代谢后，快速与葡糖醛酸结合生成 5′－氧葡糖醛酸苷代谢物，此代谢物血浆清除半衰期与齐多夫定相似，但没有抗 HIV 作用。另一个代谢产物为3′－氨基－3′－脱氧胸苷，其血浆中浓度很低，可能与骨髓抑制毒性有关。

齐多夫定主要毒性为骨髓抑制，表现为贫血，因此用药后的患者有30%～40%出现严重贫血和粒细胞减少，需定期进行输血。

司他夫定（Stavudine）为脱氧胸苷的脱水产物，引入2′，3′－双键，是不饱和的胸苷衍生物。司他夫定对酸稳定，口服吸收良好，血浆半衰期比较短，为1～2h，大量的药物以原型从尿中排泄。

司他夫定作用机制和齐多夫定相似，进入细胞后，在5′位逐步磷酸化，生成三磷酸酯，从而达到抑制逆转录酶活性，使DNA键断裂的作用。司他夫定对HIV－1和HIV－2有同等抑制作用，对齐多夫定产生耐药性的HIV－病毒株有抑制作用，但骨髓毒性是齐多夫定的1/10以上。司他夫定适用于对齐多夫定、扎西他滨等不能耐受或治疗无效的艾滋病及其相关综合征。

拉米夫定（Lamivudine）是双脱氧硫代胞苷化合物，有β－D－（＋）及β－L－（－）两种异构体，两种异构体都具有较强的抗HIV－1的作用。但其β－L－（－）的异构体对胞苷－脱氧胞苷脱氨酶的脱氨基作用有拮抗作用。

拉米夫定口服吸收良好，生物利用度可达72%～95%，血浆半衰期为2～4h。

拉米夫定对逆转录酶的亲和力大于人DNA聚合酶的亲和力，因而具有选择性作用。拉米夫定抗病毒作用强而持久，且能提高机体免疫功能，还具有抗乙型肝炎病毒作用。临床上可单用或与齐多夫定合用治疗病情恶化的晚期HIV感染患者。

拉米夫定的骨髓抑制及周围神经毒性比其他几个核苷衍生物都要小，这可能与其对线粒体DNA聚合酶抑制作用很小有关，但拉米夫定的β－D－（＋）异构体的骨髓毒性高出β－L－（－）异构体10倍。

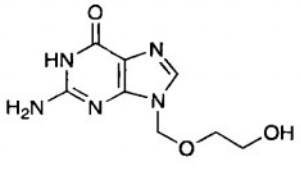
扎西他滨（Zalcitabine）作用机制与齐多夫定相同，在细胞内转化为有活性的三磷酸代谢物，从而竞争性抑制逆转录酶活性，并可能中止病毒DNA的延长。扎西他滨和齐多夫定联用时，有加合和协同的抗病毒作用，可有效抑制病毒的复制和疾病的发展。

扎西他滨口服可经胃肠迅速吸收，生物利用度为87%～100%，口服后1～2h血药浓度达峰值。扎西他滨较易通过血脑屏障，75%的药物以原型经肾排出。血浆半衰期为1.2h。

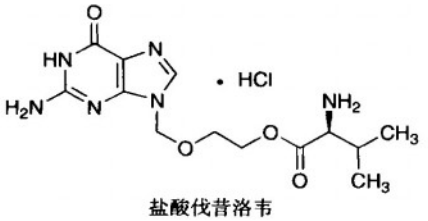
扎西他滨临床主要用于不能耐受拉米夫定治疗的艾滋病及艾滋病相关综合征患者，与拉米夫定合用对HIV有相加或协同作用，并可阻止耐药病毒株的出现及减少毒性反应。

二、开环核苷类抗病毒药物

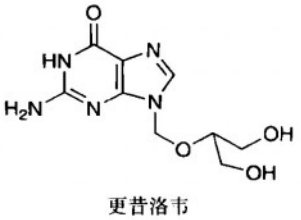
开环核苷类抗病毒药物有阿昔洛韦（Aciclovir）等。



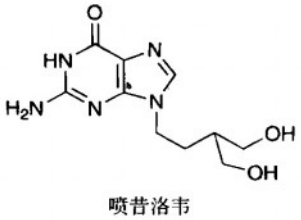
阿昔洛韦



盐酸伐昔洛韦



更昔洛韦



喷昔洛韦

阿昔洛韦（Aciclovir）是开环的鸟苷类似物，可以看成是在糖环中失去 C－2′和 C－3′的噁呤核苷类似物。阿昔洛韦是第一个上市的开环核苷类抗病毒药物，系广谱抗病毒药物，现已作为抗疱疹病毒的首选药物。

阿昔洛韦为白色结晶性粉末，微溶于水，5%溶液的 pH 为 11。1 位氮上的氢因具有酸性可制成钠盐，易溶于水，可供注射用。

阿昔洛韦作用机制独特，只在感染的细胞中被病毒的胸苷激酶专一性地在相应于 C－5′羟基的位置上磷酸化成单磷酸或二磷酸核苷（在未感染的细胞中不被细胞胸苷激酶磷酸化），而后在细胞酶系中转化为三磷酸形式，掺入到病毒的 DNA 中，才能发挥其干扰病毒 DNA 合成的作用。由于该化合物不含有相当的 C－3′羟基，为链中止剂，从而使病毒的 DNA 合成中断。

阿昔洛韦被广泛用于治疗疱疹性角膜炎、生殖器疱疹、全身性带状疱疹和疱疹性脑炎及病毒性乙性肝炎。阿昔洛韦使用不当时，可引起急性肾功能衰竭。

盐酸伐昔洛韦（Valaciclovir Hydrochloride）是阿昔洛韦与缬氨酸形成的酯类前体药物，口服后吸收迅速并在体内很快转化为阿昔洛韦，其抗病毒作用为阿昔洛韦所发挥，抗病毒的机制和过程与阿昔洛韦一样。

盐酸伐昔洛韦口服后迅速吸收转化为阿昔洛韦，血中阿昔洛韦达峰时间为 0.88～1.75h，口服生物利用度为 67%，是阿昔洛韦的 3～5 倍。本品进入体内后广泛分布，可分布至多种组织中，其中胃、小肠、肾、肝、淋巴结和皮肤组织中浓度最高，脑组织中的浓度最低。盐酸伐昔洛韦在体内全部转化为阿昔洛韦。

本品体内的抗病毒活性优于阿昔洛韦，对单纯性疱疹病毒 1 型和 2 型的治疗指数分别比阿昔洛韦高 42.91%和 30.13%，对水痘－带状疱疹病毒也有很高的疗效，对哺乳动物宿主细胞的毒性很低。

更昔洛韦（Ganciclovir）的侧链比阿昔洛韦多一个羟甲基，可以看成是具有 C－3′羟基和 C－5′羟基的开环脱氧鸟苷衍生物，对巨细胞病毒的作用比阿昔洛韦强，对耐阿昔洛韦的单纯疱疹病毒仍然有效。

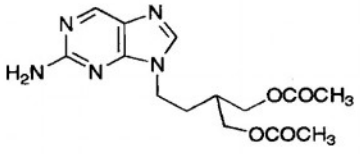
更昔洛韦进入细胞内后迅速被磷酸化形成单磷酸化合物，然后经细胞激酶的作用转化为三磷酸化合物。在感染巨细胞病毒的细胞内，更昔洛韦磷酸化的过程较正常细胞中更快。更昔洛韦三磷酸化合物可竞争性抑制 DNA 聚合酶，并掺入病毒及宿主细胞的 DNA 中，从而抑制 DNA 的合成。化合物对病毒 DNA 聚合酶的抑制作用比对宿主细胞的 DNA 聚合酶强。

更昔洛韦毒性比较大，最常见的是白细胞及血小板减少。临床上更昔洛韦主要用于预防及治疗免疫功能缺陷患者的巨细胞病毒感染，如艾滋病患者、接受化疗的肿瘤患者、使用免疫抑制剂的器官移植患者。

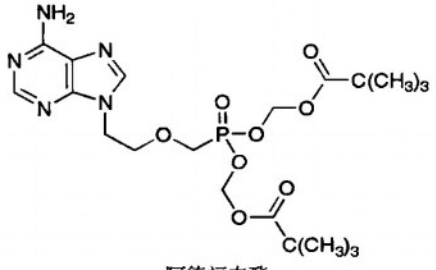
喷昔洛韦（Penciclovir）是更昔洛韦的生物电子等排衍生物，是更昔洛韦侧链上的氧原子被碳原子取代，与阿昔洛韦有相同的抗病毒谱，但生物利用度较低。

在病毒感染的细胞中，喷昔洛韦被脱氧胸苷激酶磷酸化为三磷酸喷昔洛韦。三磷酸化物能抑制病毒 DNA 聚合酶，从而影响病毒在细胞内的复制。喷昔洛韦的选择性可能来自于两个原因。首先是在正常细胞中，喷昔洛韦磷酸化速度显著低于病毒感染细胞，所以在病毒感染细胞内，三磷酸化产物含量显著高于未感染细胞。三磷酸化产物与病毒 DNA 聚合酶的亲和性显著高于人 DNA 聚合酶。喷昔洛韦的结构和作用机制与其他核苷酸类似物相似。喷昔洛韦与阿昔洛韦的不同在于，喷昔洛韦的三磷酸活化产物在细胞内存在时间更长，所以喷昔洛韦细胞内浓度更高。

喷昔洛韦体外对Ⅰ型和Ⅱ型单纯疱疹病毒有抑制作用，临床用于口唇或面部单纯疱疹、生殖器疱疹。



泛昔洛韦



阿德福韦酯

泛昔洛韦（Famciclovir）是喷昔洛韦6－脱氧衍生物的二乙酸酯，是喷昔洛韦的前体药物，口服后在肠壁吸收后迅速去乙酰化和氧化为有活性的喷昔洛韦，故替代喷昔洛韦。

泛昔洛韦口服迅速吸收，生物利用度为77%，在体内很快转变为喷昔洛韦，半衰期约为2h，60%～65%经肾排出。在水痘－带状疱疹病毒感染的细胞内有一个较长的半衰期（9～10h），单纯疱疹病毒Ⅰ型和Ⅱ型感染的细胞内半衰期分别为10h和20h。

泛昔洛韦临床用于治疗带状疱疹和原发性生殖器疱疹。

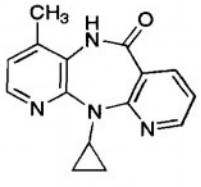
阿德福韦酯（Adefovir Dipivoxil）是阿德福韦的前体，阿德福韦是5′－单磷酸脱氧阿糖腺苷的无环类似物，阿德福韦酯是阿德福韦的双新特戊酰氧基甲醇酯。阿德福韦酯在体内水解为阿德福韦后发挥抗病毒作用。

阿德福韦酯口服生物利用度约59%，达峰时间为0.58～4.00h，消除半衰期为7.84h。阿德福韦酯口服后45%迅速代谢为阿德福韦，多经肾小球滤过和肾小管主动分泌相结合的方式通过肾脏由尿以原型排泄。

阿德福韦酯对嗜肝病毒、逆转录病毒及痤疮病毒都具有明显的抑制作用。临床上用于治疗慢性乙型肝炎，对晚期艾滋病患者能延长其存活时间，且无致畸、诱变、致癌及胚胎毒性。阿德福韦酯已获我国SFDA批准，用于治疗慢性乙型肝炎，其适应证为肝功能代偿的成年慢性乙型肝炎患者。本药尤其适合于需长期用药或已发生拉米夫定耐药者。

第二节　非核苷类抗病毒药物

非核苷类逆转录酶抑制剂的作用机制与齐多夫定等核苷类逆转录酶抑制剂不同。它们不需要磷酸化活化，直接与病毒逆转录酶催化活性部位的P_{66}疏水区结合，使酶蛋白构象改变而失活，从而抑制HIV－1的复制。非核苷类逆转录酶抑制剂不抑制细胞DNA聚合酶，因而毒性小，但同时容易产生耐药性。临床上非核苷类逆转录酶抑制剂通常不单独使用，而是和核苷类药物一起使用，可产生增效作用。已经上市的主要品种有奈韦拉平、依发韦仑等。



奈韦拉平



依发韦仑

奈韦拉平（Nevirapine）是专一性 HIV－1 逆转录酶抑制剂，进入细胞后，不需通过磷酸化来激活。奈韦拉平通过与 HIV－1 的逆转录酶直接连接及通过使此酶的催化端破裂来阻断 RNA 依赖和 DNA 依赖的 DNA 聚合酶活性，但奈韦拉平仅可抑制 HIV 病毒的逆转录酶活性，对其他的逆转录酶无作用。

奈韦拉平和核苷类抑制剂合用时有相加作用，对齐多夫定耐药 HIV 病毒株也有效，但奈韦拉平在使用中最大的问题是快速诱导的抗药性。体外试验表明，奈韦拉平一旦和病毒接触后，很快就诱导抗药性，抗药病毒株对奈韦拉平的敏感性是其 1/400。临床试验也证实，奈韦拉平在用药 1～2 周内即失去抗病毒作用。

奈韦拉平只能与核苷类抑制剂联合使用治疗成年晚期 HIV 感染患者。

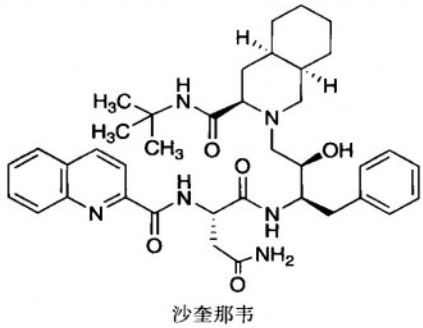
依发韦仑（Efavirenz）是 HIV－1 的非核苷类逆转录酶抑制剂，可非竞争性地抑制 HIV－1 的逆转录酶，而对 HIV－2 逆转录酶和人细胞 DNA 的 α、β、γ、δ 聚合酶没有抑制作用。依发韦仑具有强效抗病毒活性，对耐药病毒也有效。

依发韦仑口服吸收较好，达峰时间 3～5h，易于透过血脑屏障而达到脑髓液，浓度可达到 HIV－1 大多数野生型和临床常见株的 IC_{90} 以上，包括 K103N 突变株。

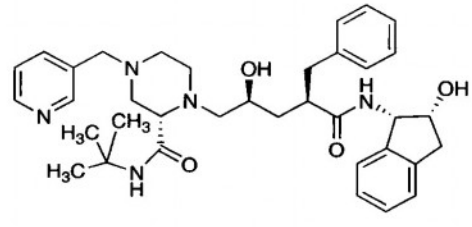
临床上，依发韦仑与其他抗病毒药联合应用，用于人免疫缺陷病毒 HIV－1 感染的艾滋病成人、青少年和儿童的抗病毒联合治疗。

第三节　蛋白酶抑制剂

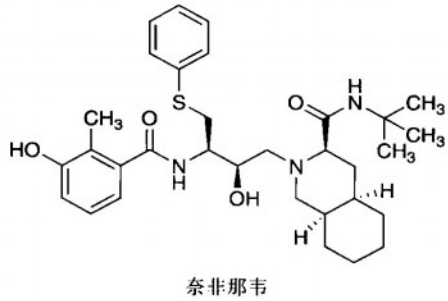
人免疫缺陷病毒（HIV）蛋白酶抑制剂是治疗艾滋病的另一类药物。有两种 HIV 蛋白产物是裂解成熟蛋白的前体，裂解过程受 HIV 蛋白酶的催化，所释放出的蛋白质对病毒的复制起决定性作用，这些蛋白质包括蛋白酶本身及逆转录酶、整合酶和结构蛋白。其中蛋白酶系门冬氨酸蛋白酶（Aspartic Proteinase），其特点之一是能水解断裂苯丙氨酸－脯氨酸和酪氨酸－脯氨酸的肽键。而哺乳类动物的蛋白酶难以水解它们。此类药物有沙奎那韦、利托那韦、茚地那韦和奈非那韦。



沙奎那韦



茚地那韦



奈非那韦

沙奎那韦（Saquinavir）是一多肽衍生物，为高效、高选择性的 HIV 蛋白酶抑制剂。沙奎那韦能抑制人免疫缺陷病毒（HIV）蛋白酶，从而阻断了病毒蛋白酶转录后的修饰，是此类药物第一个用于治疗 HIV 感染的药物。

沙奎那韦作用于 HIV 繁殖的后期，本品与 HIV 蛋白酶的激活点结合，使之失去结合和水解断裂多肽的功能。沙奎那韦抑制 HIV 蛋白酶与其他抗 HIV 病毒药如叠氮胸苷，抑制 HIV 逆转录酶的作用靶酶系不同，无交叉耐药病毒产生。

沙奎那韦的作用是竞争性和可逆性的，选择性较高，在高于对 HIV－1 和 HIV－2 产生抑制作用浓度近万倍的浓度下，对人体胃蛋白酶，组织蛋白酶 D、E 及人白细胞弹性硬蛋白酶等几无抑制作用，对二肽酶和脯肽酶无作用。

沙奎那韦口服吸收不完全，生物利用度较低，食物能显著增加本品 AUC，空腹服用本品血中药物浓度极低，须餐后 2h 内服用。

临床上，沙奎那韦与其他药物合用治疗严重的 HIV 感染，能增加 CD4 计数，降低血中 HIV 总量。

茚地那韦（Indinavir）是一种新型特异性蛋白酶抑制剂，通过破坏 HIV 病毒复制顺序而抑制病毒复制，抑制率约为 99%，对 HIV－1 的选择性大约是对 HIV－2 的 10 倍。

茚地那韦是蛋白酶的竞争性抑制剂，它能与蛋白酶的活性部位直接结合，阻碍病毒颗粒成熟过程中病毒前体多蛋白的裂解过程，由此产生的不成熟的病毒颗粒不具有感染性，无法启动新一轮感染。

茚地那韦临床使用硫酸盐，口服被快速吸收，达峰时间为 0.8h，相对生物利用度约为 65%，消除半衰期为 1.8h。硫酸茚地那韦经肾脏原型排泄不到 20%，由于半衰期短，很快从体内清除。

茚地那韦主要用于成人 HIV－1 感染，单独使用适用于治疗临床中不适宜使用核苷类或非核苷类逆转录酶抑制剂治疗的成年患者。茚地那韦合用齐多夫定治疗组患者 CD4 细胞水平有显著增长，病毒载量减少，延长进展至艾滋病的患者的存活期，故临床中茚地那韦与齐多夫定联合使用治疗 HIV－1 型感染患者。本品不得与特非那定、阿司咪唑、三唑仑、咪达唑仑等药物合用，此外 CYP3A4 强诱导剂利福平由于可降低本品血药浓度也不可与本品合用。

奈非那韦（Nelfinavir）为非肽类蛋白酶抑制剂，通过与 HIV 蛋白酶的活性位点可逆性键合而起作用。HIV 蛋白酶是 HIV 复制环节中的关键酶，能打乱病毒的成熟过程，继而释放出未成熟的不具有传染性的病毒分子。

奈非那韦与抗病毒核苷类似物合用治疗晚期或进展性免疫缺陷患者的 HIV－1 感染。奈非那韦能抑制细胞色素 P450，主要经由此途径代谢的药物与奈非那韦同时使用会增加副作用的出现；不能同时应用的药物包括阿司咪唑、特非那定、利福平、咪达唑仑、三唑仑和西沙必利。

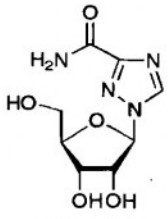
第四节　其他抗病毒药

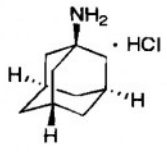
临床上使用的其他主要抗病毒药物还有利巴韦林（Ribavirin）、盐酸金刚烷胺（Amantadine Hydrochloride）、盐酸金刚乙胺（Rimantadine Hydrochloride）、膦甲酸钠和磷酸奥司他韦（Oseltamivir Phosphate）。

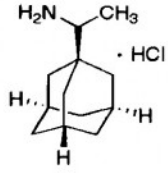
利巴韦林（Ribavirin）为广谱抗病毒药，体内和体外的实验表明对 RNA 和 DNA 病毒都有活性，对多种病毒例如呼吸道合胞病毒、副流感病毒、单纯疱疹病毒、带状疱疹病毒等有抑制作用。对 A 型和 B 型流感病毒引起的流行性感冒、腺病毒肺炎、甲型肝炎、疱疹、麻疹等有防治作用。

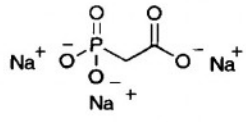
从化学结构看，利巴韦林可视为磷酸腺苷（AMP）和磷酸鸟苷（GMP）生物合成前体氨基咪唑酰

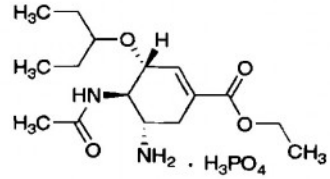
氨核苷（AICAR）的类似物。利巴韦林易被细胞内的嘌呤核苷激酶一磷酸化，继之三磷酸化。所得利巴韦林一磷酸酯可以抑制单磷酸次黄嘌呤核苷（IMP）脱氢酶，从而抑制了 GMP 的生物合成。利巴韦林三磷酸酯抑制 mRNA 的 5′端鸟嘌呤化和末端鸟嘌呤残基的 N^7 甲基化，并且与 GTP 和 ATP 竞争抑制 RNA 聚合酶。


利巴韦林


盐酸金刚烷胺


盐酸金刚乙胺


膦甲酸钠


磷酸奥司他韦

利巴韦林可用于治疗麻疹、水痘、腮腺炎等，也可用喷雾、滴鼻治疗上呼吸道病毒感染及静脉注射治疗小儿腮腺病毒肺炎，均取得较好疗效。对流行性出血热能明显缩短退热时间，使尿蛋白转阴，血小板恢复正常。该药在体内磷酸化，并且能抑制病毒的聚合酶和 mRNA，也可以抑制人免疫缺陷病毒（HIV）感染者出现艾滋病的前期症状。

利巴韦林在使用过程中有较强的致畸作用，故禁用于孕妇和预期要怀孕的妇女（本品在体内消除很慢，停药后 4 周尚不能完全自体内清除）。大剂量使用时，可致心脏损害。

盐酸金刚烷胺（Amantadine Hydrochloride） 为一种对称的三环状胺，它可以抑制病毒颗粒穿入宿主细胞，也可以抑制病毒早期复制和阻断病毒基因的脱壳及核酸向宿主细胞的侵入。

盐酸金刚烷胺在低浓度（0.03～1.0mg/ml）时，对 A 型流感病毒具有特定的抑制作用，作为流感流行期人群的预防用药，保护率可达 50%～79%，对已发病者，如在 48h 内给药，能有效地治疗由于 A 型流感病毒引起的呼吸道症状，24h 内用药，体温可明显下降，36h 内用药其余症状也显著减轻。

盐酸金刚烷胺口服有很好的吸收，能穿透血脑屏障，引起中枢神经系统的毒副反应，如头痛、失眠、兴奋、震颤。但在治疗剂量下毒性较低，由于这一特点，本品也用于抗震颤麻痹。盐酸金刚烷胺并可分泌于唾液、鼻腔分泌物和乳汁中，约 90% 的药物以原型排泄，主要从肾小管排泄，至今尚未见盐酸金刚烷胺代谢物的有关报道。

盐酸金刚烷胺能有效预防和治疗所有 A 型流感毒株，尤其是亚洲流感病毒 A_2 毒株。

盐酸金刚烷胺抗病毒谱较窄，除用于亚洲 A 型流感的预防外，对 B 型流感病毒、风疹病毒、麻疹病毒、流行性腮腺炎病毒及单纯疱疹病毒感染均无效。

盐酸金刚乙胺（Rimantadine Hydrochloride） 是盐酸金刚烷胺的衍生物。抗 A 型流感病毒的活性比盐酸金刚烷胺强 4～10 倍，而对中枢神经的副作用也比较低。

盐酸金刚乙胺口服吸收较快而且完全。在给药后 3～8 h 血药浓度达到峰值，约于 5 d 后达到稳态。盐酸金刚乙胺在肝内广泛发生代谢，尿中排泄的原型药物仅占剂量的 25%。尿中排出的羟基代谢物约占剂量的 18%，粪中排泄量小于剂量的 1%。本品平均消除半衰期约 25h。

盐酸金刚乙胺主要对 A 型流感病毒具有活性。在体外抑制 A 型流感病毒的增殖，包括自人体分离到的 H1N1 、H2N2 及 H3N2 亚型。对 A 型流感黏病毒感染的动物，盐酸金刚乙胺既有预防作用又有治疗作用。

膦甲酸钠（Foscarnet Sodium） 是无机焦磷酸盐的有机类似物，在体外试验中可抑制包括巨细胞

病毒（CMV）、人疱疹病毒、单纯疱疹病毒1型和2型（HSV－1和HSV－2）等疱疹病毒的复制。在不影响细胞DNA聚合酶的浓度下，膦甲酸钠在病毒特异性DNA聚合酶的焦磷酸盐结合位点产生选择性抑制作用，从而表现出抗病毒活性。

膦甲酸钠不需要被胸腺嘧啶激酶或其他激酶激活（磷酸化），因此在体外对HSVTK缺失突变株和CMVUL97突变株有活性。所以，耐阿昔洛韦的HSV株或耐更昔洛韦的CMV株可能会对膦甲酸钠敏感。但是，伴有DNA聚合酶改变的耐阿昔洛韦和更昔洛韦突变株可能也耐膦甲酸钠。在体外试验中，将膦甲酸钠和更昔洛韦联用可见活性增强。

膦甲酸钠现主要外用于疱疹病毒的皮肤、黏膜感染。本品尚有抑制HIV逆转录酶的作用，曾试用于并发鼻炎、肺炎、结肠炎或食管炎的艾滋病患者。

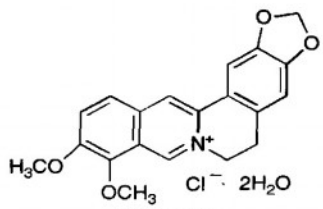
磷酸奥司他韦（Oseltamivir Phosphate）是全碳六元环类流感病毒的神经氨酸酶抑制剂，是乙酯型前药，口服后很容易经肠胃道吸收，口服生物利用度可达80%，口服后经体内酯酶的代谢产生活性物质，从而产生抑制流感病毒的活性。奥司他韦对于禽流感病毒具有一定的疗效。

磷酸奥司他韦为口服制剂，主要通过干扰病毒从被感染宿主细胞表面的释放来减少病毒传播。临床上用于预防和治疗A型和B型流感病毒导致的流行性感冒，是预防和治疗流感最有效的药物。

（尤启冬）

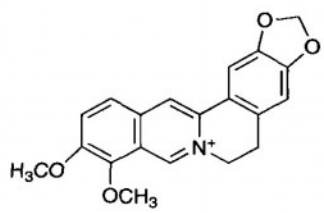
第六章
其他抗感染药

盐酸小檗碱（Berberine Hydrochloride）又名氯化小檗碱、盐酸黄连素。

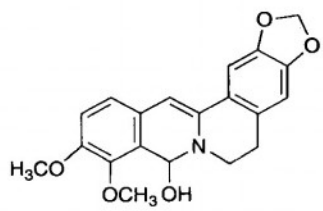


盐酸小檗碱

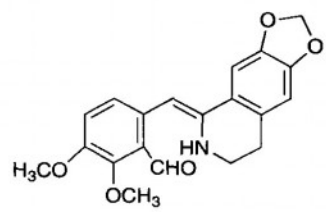
小檗碱以三种形式存在，即季铵碱式、醇式和醛式。其中以季铵碱式最稳定，多以此形式存在，可离子化，亲水性强，所以能溶于水，难溶于有机溶剂。醇式和醛式具有一般生物碱的性质。难溶于水，易溶于有机溶剂，不甚稳定，在游离小檗碱中含量较少。当游离小檗碱遇酸时，促使部分醇式和醛式转变为季铵碱式。



季铵碱式



醇式

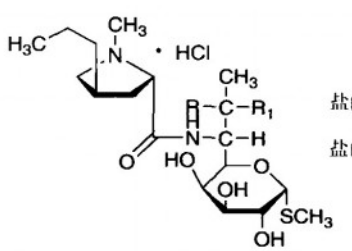


醛式

盐酸小檗碱口服吸收差，且生物利用度低。注射后迅速进入各器官与组织中，血药浓度维持不久。肌注后的血药浓度低于最低抑菌浓度。药物分布广，以心、骨、肺、肝中为多。在组织中滞留的时间短暂，24h 后仅剩微量，绝大部分药物在体内代谢清除，48h 内以原型排出的量仅占给药量的 5% 以下。

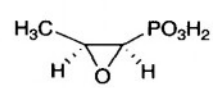
盐酸小檗碱临床主要用于由痢疾杆菌、葡萄球菌和链球菌引起的细菌性痢疾及胃肠炎，亦可用于眼结膜炎、化脓性中耳炎等的外用治疗。

盐酸小檗碱具毒性低、副作用小及应用广等特点，现已发现其具有阻断 α 受体和抗心律失常的作用。



盐酸林可霉素　R=OH, R_1 = H

盐酸克林霉素　R=H, R_1 = Cl



磷霉素

盐酸林可霉素（Lincomycin Hydrochloride）又名洁霉素。林可霉素是由链霉菌（*Streptomyes lincolnensis*）或4－1024发酵产生的抗生素，有A、B两种组分，盐酸林可霉素为A组分。A组分在吡咯烷酸上的取代基为正丙基；B组分则为乙基，其抗菌活性仅为A组分的1/4。盐酸林可霉素为A组分。

盐酸林可霉素与青霉素、氯霉素、头孢菌素类和四环素类之间无交叉耐药，与大环内酯类有部分交叉耐药。

盐酸林可霉素口服不为胃酸灭活，可自胃肠道吸收，空腹口服仅20%～30%被吸收，进食后服用则吸收更少。空腹或进食后服用盐酸林可霉素，血药浓度达峰时间分别在2h和4h，血消除半衰期为4～6h，12h后在血清中仍有微量。盐酸林可霉素经胆道、肾和肠道排泄，口服后40%以原型随粪便排出，9%～13%以原型自尿中排出。

盐酸林可霉素适用于敏感葡萄球菌属、链球菌属、肺炎链球菌及厌氧菌所致的呼吸道感染、皮肤软组织感染、女性生殖道感染和盆腔感染及腹腔感染等，对青霉素过敏或不宜用青霉素者可用盐酸林可霉素作替代药物。

盐酸克林霉素（Clindamycin Hydrochloride）又名氯洁霉素（Clindamycin），为林可霉素的7位羟基（*R*）被氯（*S*）取代的半合成衍生物。盐酸克林霉素的化学稳定性较好，对光稳定，在水溶液中稳定性与pH有关，pH3.0～5.0时最稳定。

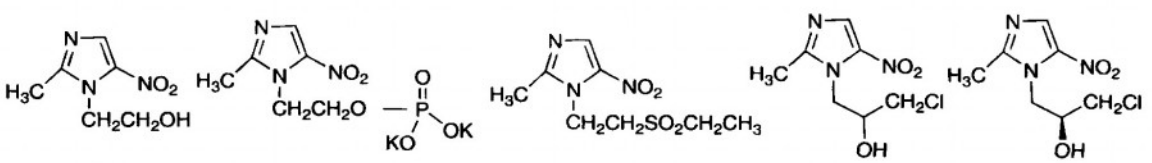
盐酸克林霉素抗菌作用比盐酸林可霉素强4～8倍，临床主要用于骨髓炎、厌气菌引起的感染、呼吸系统感染、胆道感染、心内膜炎、中耳炎、皮肤软组织感染及败血症等。克林霉素是金黄色葡萄球菌骨髓炎的首选治疗药物。

盐酸克林霉素口服后不被胃酸破坏，在胃肠道内迅速吸收，空腹口服的生物利用度为90%，进食不影响其吸收，口服达峰时间为0.75～2h，血消除半衰期为2.4～3.0h。除脑脊液外，盐酸克林霉素广泛分布于体液及组织中，在骨组织中亦可达较高浓度，在胆汁及尿液中可达高浓度。盐酸克林霉素在肝脏代谢，部分代谢物具抗菌活性。约10%给药量以活性成分由尿排出，3.6%以活性成分由粪便排出。

磷霉素（Fosfomycin）为结构最小的抗生素，可以从*Streptomyces Fradiae*等多种链霉菌培养液中分离得到，现已人工合成，临床上使用其钠盐供注射，而钙盐供口服。两者都为白色结晶性粉末，水中的溶解度较好，其pH在8～10.5且稳定。

口服磷霉素钙后30%～40%可自胃肠道吸收，正常人口服后2～4h血药浓度达峰值，其吸收不受食物的影响，血中清除半衰期为1.5～2.0h。

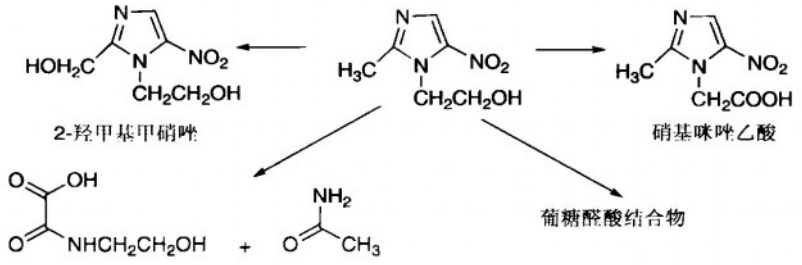
磷霉素临床上主要用于敏感的革兰阴性菌引起的尿路、皮肤及软组织、肠道等部位感染。对肺部、脑膜感染和败血症也可考虑使用。



甲硝唑（Metronidazole）为硝基咪唑类化合物，其发挥抗微生物作用的机制可能是通过其分子中的硝基，在无氧环境中还原成氨基或通过自由基的形成，与细胞成分相互作用，从而导致微生物的死亡。在无氧环境中显示抗厌氧菌作用，对需氧菌或兼性需氧菌则无效。

甲硝唑口服吸收良好，生物利用度在80%以上，血清药物达峰时间为1～2h。甲硝唑在体内有两

个主要活性代谢物2－羟甲基甲硝唑和硝基咪唑乙酸，另外还有葡糖醛酸和硫酸的结合物。



甲硝唑加氢氧化钠液温热后即显紫色，滴加稀盐酸成酸性后即变成黄色，再滴加过量氢氧化钠溶液则变成橙黄色，此为芳香性硝基化合物的一般反应。

甲硝唑为含氮杂环化合物，具有碱性，加硫酸液溶解后，加三硝基苯酚，即生成盐类黄色沉淀。

甲硝唑为最常用的抗滴虫病及抗阿米巴病药物，对大多数厌氧菌有抑制作用，可用于厌氧菌引起的系统和局部感染，如妇科、手术创口、皮肤软组织、肺等部位的感染和败血症以及幽门螺杆菌的治疗。

甲硝唑水溶性低，根据前药原理，将甲硝唑制成磷酸酯钾盐，则增大水溶性，可作成注射剂使用。

替硝唑（Tinidazole）是甲硝唑的羟基为乙磺酰基取代的类似物，口服吸收好，能进入各种体液，并可通过血脑屏障，具有耐受性低、副作用小等特点。

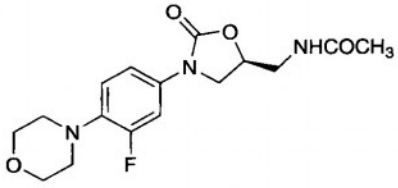
替硝唑对原虫（溶组织阿米巴、阴道滴虫等）和厌氧菌有良好活性。对阿米巴和蓝氏贾第鞭毛虫的作用优于甲硝唑。革兰阳性厌氧菌（消化球菌、消化链球菌、乳杆菌属）、梭状芽孢杆菌属和难辨梭菌等对替硝唑均较敏感；替硝唑对脆弱拟杆菌、梭杆菌属和费氏球菌属等革兰阴性厌氧菌的作用略胜于甲硝唑，空肠弯曲菌等则对替硝唑中度敏感。

替硝唑临床用于厌氧菌的系统与局部感染以及败血症、肠道或泌尿生殖道毛滴虫病、肠道和肝阿米巴病。

奥硝唑（Ornidazole）是第三代硝基咪唑类药物，比甲硝唑、替硝唑等硝基咪唑类药物抗感染优势更为明显。奥硝唑药效持续时间长，其血浆消除半衰期为14.4h，高于甲硝唑的8.4h和替硝唑的12.7h，可减少患者服药次数，方便使用；致突变和致畸作用低于甲硝唑与替硝唑；在抗厌氧菌感染方面，奥硝唑的最低抑菌浓度和最低杀菌浓度均小于甲硝唑和替硝唑，疗效优于甲硝唑和替硝唑；局部用药疗效好于甲硝唑和替硝唑。

奥硝唑对原生动物和厌氧菌均具有活性。对原生动物如阿米巴虫、蓝氏贾第鞭毛虫和毛滴虫均有活性。对大多数厌氧菌如脆弱拟杆菌、黑色素拟杆菌、其他拟杆菌、真杆菌、梭形杆菌、梭状芽孢杆菌、消化球菌、消化链球菌有效。

奥硝唑结构中含有一个带羟基的手性碳原子，研究发现其左旋体在抗厌氧菌感染的临床疗效与奥硝唑相当，临床总不良反应发生率显著降低，仅为奥硝唑的1/15。而右旋体是奥硝唑产生神经毒性的主要根源。目前奥硝唑的左旋体被开发为**左奥硝唑（Levomidazole）**，在我国上市，用于治疗各种杆菌引起的多种感染性疾病，以及手术前预防感染和手术后厌氧菌感染的治疗。



利奈唑胺

利奈唑胺（Linezolid）是噁唑烷酮类合成抗菌药物，其作用机制与现有的抗菌药物不同，通过选择性结合细菌50S亚单位的23S核糖体核糖核酸上的位点，从而抑制细菌核糖体的翻译过程，防止形成包含70S核糖体亚单位的起始复合物，干扰蛋白质合成起始阶段。

利奈唑胺口服吸收快速而完全，给药后1～2h达到血浆峰浓度，绝对生物利用度约为100%，所以利奈唑胺口服或静脉给药无需调整剂量。利奈唑胺的主要代谢为吗啉环的氧化，它可产生两个无活性的开环羧酸代谢产物：氨基乙氧基乙酸代谢物（a）和羟乙基氨基乙酸代谢物（b）。约有30%药物以利奈唑胺的形式、40%以代谢产物b的形式、10%以代谢产物a的形式随尿排泄。

利奈唑胺对甲氧西林敏感或耐药葡萄球菌、万古霉素敏感或耐药肠球菌、青霉素敏感或耐药肺炎链球菌均显示了良好的抗菌作用，对厌氧菌亦具抗菌活性。利奈唑胺临床上主要用于多重耐药的革兰阳性菌感染。

（尤启冬）

第七章 抗寄生虫药

抗寄生虫药主要是指用于杀灭、驱除和预防寄生于宿主（人和动物）体内的各种寄生虫的药物。本章只列举驱肠虫、抗血吸虫、抗丝虫、抗疟原虫和抗滴虫药。

第一节 驱肠虫药

驱肠虫药为作用于肠道寄生虫（蛔虫、钩虫、蛲虫及绦虫等），并将其杀死或驱出体外的药物。作为理想的驱肠虫药应具备下述条件：对肠寄生虫有高度的选择性；对人体应吸收极少、毒性低；对胃肠道黏膜的刺激性小。

驱肠虫药依据化学结构可分为五类：

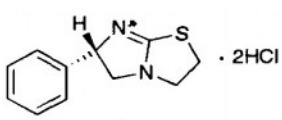
一、哌嗪类

枸橼酸哌嗪具有抗胆碱作用，能阻断蛔虫虫体神经肌肉接头处的胆碱受体，从而阻断神经冲动的传递，虫体肌肉麻痹，不能附着肠壁而被排除体外。

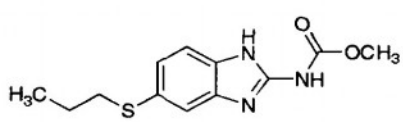
除枸橼酸哌嗪盐外，临床上还有哌嗪的磷酸盐和哌嗪的己二酸盐，主要用于驱蛔虫和蛲虫。

二、咪唑类

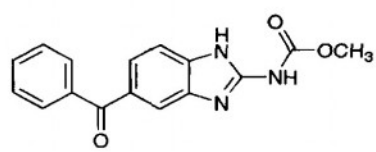
本类药物主要有左旋咪唑（Levamisole）、甲苯咪唑（Mebendazole）、氟苯达唑（Flubendazole）、噻苯达唑（Thiabendazole）、奥苯达唑（Oxibendazole）和阿苯达唑（Albendazole）。



盐酸左旋咪唑



阿苯达唑



甲苯咪唑

盐酸左旋咪唑（Levamisole Hydrochloride）为四咪唑的S构型左旋体，其驱虫作用是外消旋体四咪唑的2倍，且毒性和副作用均减小，为广谱驱虫药。

盐酸左旋咪唑可选择地抑制虫体肌肉中的琥珀酸脱氢酶，使延胡索酸不能还原为琥珀酸，从而影响虫体肌肉的无氧代谢，减少能量的产生。虫体肌肉麻痹后，虫随粪便排出体外。临床上主要用于驱蛔虫，其毒性及副作用较低。对蛲虫、钩虫亦有效，对丝虫成虫、幼虫及微丝幼虫亦有明显作用。盐酸左旋咪唑还为免疫调节剂，可使细胞免疫力较低者得到恢复。

盐酸左旋咪唑口服后迅速吸收，服用后2h内，血药浓度达峰值，消除半衰期为4h。盐酸左旋咪唑在肝内代谢，以原型及其代谢产物自尿（大部分）、粪和呼吸道排出，乳汁中亦可测得。

盐酸左旋咪唑对蛔虫、钩虫、蛲虫和粪类圆线虫病有较好疗效，对班氏丝虫、马来丝虫和盘尾丝虫成虫及微丝蚴的活性较乙胺嗪为高，但远期疗效较差。

阿苯达唑（Albendazole）是对四咪唑衍生物研究后所得的驱虫药。保留四咪唑分子中的咪唑环，将氢化噻唑环打开，得到苯并咪唑类药物，如阿苯达唑、甲苯达唑、奥苯达唑等广谱驱肠虫药。

阿苯达唑口服吸收较差，但在体内迅速经肝脏代谢氧化成阿苯达唑亚砜，产生活性，具有较强的驱肠虫作用。阿苯达唑在体内代谢为亚砜类或砜类后，抑制寄生虫对葡萄糖的吸收，导致虫体糖原耗竭，或抑制延胡索酸还原酶系统，阻碍 ATP 的产生，使寄生虫无法存活和繁殖。

阿苯达唑血浆中的半衰期为 8～9h。一部分亚砜代谢物进一步氧化为无药理活性的砜代谢物由尿排出。

阿苯达唑为广谱高效驱虫药，它对钩虫、鞭虫、蛔虫、绦虫、蛲虫、粪类圆线虫的成虫和虫卵都有抑制作用。实验发现，治疗剂量的阿苯达唑有致畸作用和胚胎毒性，故对 2 岁以下儿童及孕妇禁用。

甲苯咪唑（Mebendazole）为一广谱驱肠虫药，体内或体外试验均证明能直接抑制线虫对葡萄糖的摄入，导致糖原耗竭，使它无法生存，具有显著的杀灭幼虫、抑制虫卵发育的作用，但不影响人体内血糖水平。可用于防治钩虫、蛔虫、蛲虫、鞭虫、粪类圆线虫等肠道寄生虫病，与左旋咪唑合用有协同作用。

甲苯咪唑晶体有 A、B、C 三种晶型，C 型有药效而 A 型无效，三种晶型在制备过程中可以转化，可根据红外光谱、X 射线粉末衍射数据和热分析进行检查。

甲苯咪唑口服后只有 5%～10% 由胃肠道吸收，进食后（特别是脂肪性食物）可增加吸收。吸收后分布于血浆、肝、肺等部位，在肝内分布较多。血药浓度达峰时间为 2～5h，血药峰浓度不到服药量的 6.3%，血消除半衰期为 2.5～5.5h。口服后于 24h 内以原型或 2－氨基代谢物随粪便排出，5%～10% 由尿中排出。

三、嘧啶类

此类驱虫药物有噻嘧啶（Pyrantel）、奥克太尔（Oxantel）。噻嘧啶能抑制胆碱酯酶，使寄生虫的神经传导阻滞，麻痹虫体而排出体外。噻嘧啶对蛔虫、蛲虫或钩虫感染的治疗效果优于哌嗪等。临床上使用双羟萘酸盐。奥克太尔为一疗效较好的驱鞭虫的药物，临床上与噻嘧啶相同使用双羟萘酸盐。

四、苯脒类

该类药物有阿米太尔（Amidantel）和三苯双脒（Tribendimidin）。阿米太尔对钩虫、蛔虫、蛲虫及丝虫等均有效。三苯双脒对钩虫、蛔虫的驱除效果显著，对蛲虫亦有效。

五、三萜类和酚类

三萜类的药物有川楝素（*Toosendanin*），为楝科植物川楝（*Meliatoosendan Siebe* et *Zucc.*）或苦楝（*Meliaazedarach* L.）的树皮、根皮、果实等提取得到的四环三萜类药物，对蛔虫、蛲虫、鞭虫有驱除作用，但对蛔虫作用最强。酚类药物有鹤草酚（Agrimophol）及氯硝柳胺（Niclosamide）。鹤草酚为我国科学家从蔷薇科植物仙鹤草的根芽中提出的酚类药物，对绦虫作用较强。氯硝柳胺除驱绦虫外，还可用作杀灭钉螺以及血吸虫的尾蚴、毛蚴等。

第二节　抗血吸虫病药和抗丝虫病药

一、抗血吸虫病药

血吸虫病是全世界流行最广、危害人民健康最严重的寄生虫病，是血吸虫的裂体吸虫寄生人体所致的疾病。血吸虫分曼氏血吸虫、埃及血吸虫及日本血吸虫三种。在我国流行的血吸虫病由日本血吸虫引起。

血吸虫病治疗药可分为锑剂和非锑剂两类，锑剂的毒性较大，现已较少使用。非锑剂药物主要有吡喹酮（Praziquantel）、硝硫氰胺（Nithiocyanamine）和其衍生物硝硫氰酯（Nitroscanate）。特别是吡喹酮为新型的广谱抗寄生虫药物，对日本血吸虫的作用较为突出。

1. 锑剂

酒石酸锑钾为最早的品种，但其毒性较大且必须静脉注射。我国相继合成葡萄糖酸锑钠、二巯基丁二酸锑钠及没食子酸锑钠。现已少用。

2. 非锑剂

非锑剂药物主要有吡喹酮、硝硫氰胺和其衍生物硝硫氰酯。

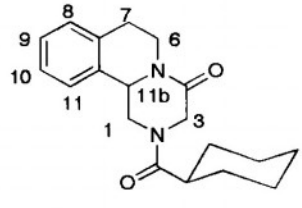
锑剂对肝脏和心脏显示有一定的毒性。因此，抗血吸虫药物的研究以非锑剂为目标，依据强效杀菌剂一般兼有杀虫作用的事实，对硝基呋喃类衍生物进行研究，发现对日本血吸虫感染有较好疗效的是呋喃西林（Nitrofural）以及硝基呋喃丙烯酰胺类化合物，特别值得指出的是我国创制的呋喃丙胺（Furapromide），对日本血吸虫的幼虫和成虫都有杀灭作用，另外对姜片虫和华支睾吸虫也有疗效。

硝硫氰胺对血吸虫有显著的杀灭作用，这可能由于使虫体的三羧酸循环代谢受到干扰，虫体缺乏能量供应，最后导致死亡。此药对钩虫病和姜片虫病也有效。临床上用于各种类型的血吸虫病，但由于排泄慢，可引起积蓄中毒。硝硫氰酯也有明显抗血吸虫作用，但毒性略低于硝硫氰胺。

吡喹酮（Praziquantel）为一新型的广谱抗寄生虫药，它对三种血吸虫病均有效，特别是对日本血吸虫有杀灭作用。具有疗效高、疗程短、代谢快、毒性低的优点。吡喹酮对虫的糖代谢有明显的抑制作用，影响虫对葡萄糖的摄入，促进虫体内糖原的分解，使糖原明显减少或消失。

吡喹酮有两个手性中心，目前临床使用的为消旋化合物，但其左旋体的疗效高于消旋体。

吡喹酮口服后吸收迅速，80%以上由肠道吸收，1～3h血浆中浓度达峰值。其体内分布在肝中浓度最高，也可分布至脑脊液。本品大部分被代谢羟化后失活，在尿中有7种代谢产物，此药可由乳汁分泌。



吡喹酮

二、抗丝虫病药

线状丝虫侵入人体淋巴系统或结缔组织即产生丝虫病。寄生于人体的丝虫有多种，在我国主要是

班氏丝虫及马来丝虫。

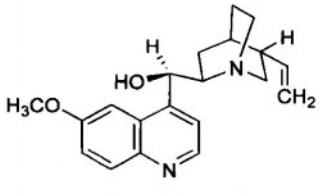
抗丝虫病的药物早期以胂剂为主，1947 年发现的乙胺嗪（Diethylcarbamazine），虽然其疗效较差及副作用较大，但目前仍然是治疗丝虫病的首选药物，另外，盐酸左旋咪唑和甲苯达唑也有作用。

第三节　抗　疟　药

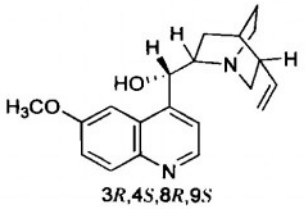
疟疾是一种经疟原虫感染的雌性蚊子传染的严重危害人民健康的疾病。大约有近百种疟原虫，其中四种可引起人体疾病。这四种疟原虫分别是恶性疟原虫、间日疟原虫、三日疟原虫和卵形疟原虫。抗疟药按结构主要分为以下四类。

一、喹啉醇类

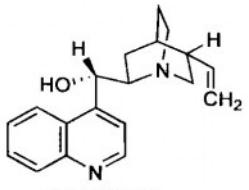
抗疟药研究始于从金鸡纳树皮中提取奎宁（Quinine），奎宁为历史上少有的为人类解除痛苦的药物之一。早在 17 世纪就知道金鸡纳树皮可以治疗发热和疟疾，1820 年就从金鸡纳树皮中提取得到了奎宁。1945 年 Woodward 和 Doering 全合成出奎宁，是现代有机合成化学中的一个重要里程碑。



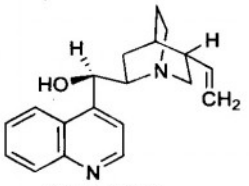
3*R*,4*S*,8*S*,9*R*
奎宁



3*R*,4*S*,8*R*,9*S*
奎尼丁



3*R*,4*S*,8*R*,9*S*
辛可宁



3*R*,4*S*,8*S*,9*R*
辛可尼定

奎宁（Quinine） 含有两个碱基，分别为喹啉环和喹核碱的两个氮原子，pK_a 为 4.2、8.8，临床用其硫酸盐或二盐酸盐。

奎宁通过与疟原虫的 DNA 结合，形成复合物，抑制 DNA 的复制和 RNA 的转录，从而抑制原虫的蛋白质合成，作用较氯喹为弱。另外，奎宁能降低疟原虫氧耗量，抑制疟原虫内的磷酸化酶而干扰其糖代谢。

奎宁的分子中有四个手性碳，即 C-3(*R*)、C-4(*S*)、C-8(*S*)、C-9(*R*)，其光学立体异构活性各不相同。从植物中得到的奎宁异构体有：奎尼丁（Quinidine）、辛可宁（Cinchonine）和辛可尼定（Cinchonidnie）等。其中奎尼丁（3*R*，4*S*，8*R*，9*S*）对氯喹敏感耐药恶性疟原虫物种的活性比奎宁大 2～3 倍，在体内也有相同的结果，只是奎尼丁又是钠通道阻滞剂，比奎宁有更大的对心脏的副作用和降血压作用。

奎宁日用量大于 1g 时可产生金鸡纳反应，即头痛、耳鸣、眼花、恶心、呕吐、视力和听力减退等。

奎宁可抑制或杀灭（间日疟、三日疟）及恶性疟原虫的红内期，有解热作用和子宫收缩作用。临床上用于控制疟疾的症状。

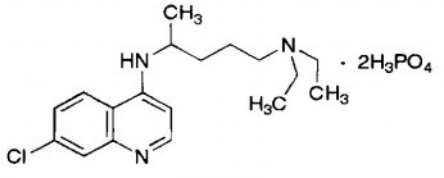
奎宁在体内氧化代谢生成 2，2′-二羟奎宁，其抗疟作用大大减弱，封闭 2′位就可以避免该类药物生物氧化发生。因此，开发了 2-取代喹啉醇类抗疟新药，如甲氟喹（Mefloquine）等。

二、氨基喹啉类

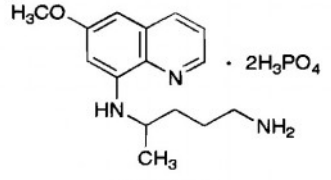
通过对奎宁构效关系的研究发现具有氨基侧链异喹啉化合物可能是抗疟药的基本结构。因此将碱

性侧链引入4－氨基喹啉中，获得对裂殖原虫最显速效的杀虫作用衍生物，其中活性最强的为氯喹（Chloroquine）。虽然在世界多数地区出现了耐药性的恶性疟原虫，但氯喹至今对三日疟原虫和卵形疟原虫都十分敏感，对间日疟原虫，仍保持较高的治疗价值。

在对8－氨基喹啉衍生物进行研究时，发现抗疟作用强、毒性低的伯氨喹（Primaquine）。



磷酸氯喹



磷酸伯氨喹

磷酸氯喹（Chloroquine Phosphate）为4－氨基喹啉类药物，进入疟原虫体后，其分子插入疟原虫DNA双螺旋链之间，形成稳定的复合物，从而影响DNA复制、RNA的转录和蛋白质合成。氯喹及其衍生物在其4位和7位分别有氨基和氯原子，氨基侧链两个氮原子间均为4个碳，此碳链长度恰与疟原虫体DNA双螺旋浅沟之间的距离相适应，使两端N^+与DNA两个链上的PO_4^{3-}形成离子结合，而7位上Cl则与双螺旋中鸟嘌呤上的带正电的氨基产生静电吸引。结果药物分子牢固插入DNA双螺旋之间。

氯喹有一个手性碳，它的*d*，*l*及*dl*异构体的活性相同，但*d*异构体较*l*异构体对哺乳动物毒性低。临床使用外消旋体，氯喹的主要代谢物为*N*－去乙基氯喹，对于敏感的恶性疟，去乙基氯喹与氯喹等效，而对于耐药的恶性疟原虫，这种代谢物活性则明显减少。

磷酸氯喹能杀灭红细胞前期疟原虫和配子体，可控制疟疾的复发和传播，但毒性较大。磷酸氯喹还能有效地控制疟疾症状，作用快而持久，效力强，是治疗疟疾症状发作的有效药物。临床用于治疗对氯喹敏感的恶性疟、间日疟及三日疟，并可用于疟疾症状的抑制性预防，也可用于治疗肠外阿米巴病、结缔组织病、光敏感性疾病（如日晒红斑）等。

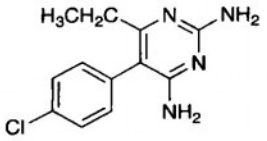
磷酸伯氨喹（Primaquine Phosphate）为8－氨基喹啉类药物，在体内转变为具有较强氧化性能的喹啉醌衍生物，能将红细胞内的还原型谷胱甘肽（GSH）转变为氧化型谷胱甘肽（GSSH），当后者还原时，需要消耗还原型辅酶Ⅱ（NADPH）。由于疟原虫红外期在肝实质细胞内发育本已消耗辅酶Ⅱ（NADP），而伯氨喹的作用又干扰辅酶Ⅱ的还原过程，使辅酶Ⅱ减少，严重地破坏疟原虫的糖代谢及氧化过程。

伯氨喹作为防止疟疾复发和传播的抗疟药物，对良性疟红外期裂殖子中的各型疟原虫配子体有较强的杀灭作用，因而用于控制良性疟的复发。由于伯氨喹可杀灭热体血液中的各型疟原虫的配子体，因此具有阻断疟疾的传播作用。临床用于防治间日疟、三日疟的复发和传播，以及防止恶性疟的传播。

伯氨喹的代谢产物主要有8－（3－羧基－1－甲基丙氨基）－6－甲氧基喹啉、5－羟基伯氨喹和5－羟基－6－脱甲基伯氨喹。伯氨喹注射时可引起低血压，因此只能口服。

三、2，4－二氨基嘧啶类

依据2，4－二氨基嘧啶能抑制疟原虫的二氢叶酸还原酶，设想这类衍生物也可能有抗疟活性，发现乙胺嘧啶（Pyrimethamine）及硝喹（Nitroquine）均对疟疾具有较好的预防和治疗作用。



乙胺嘧啶

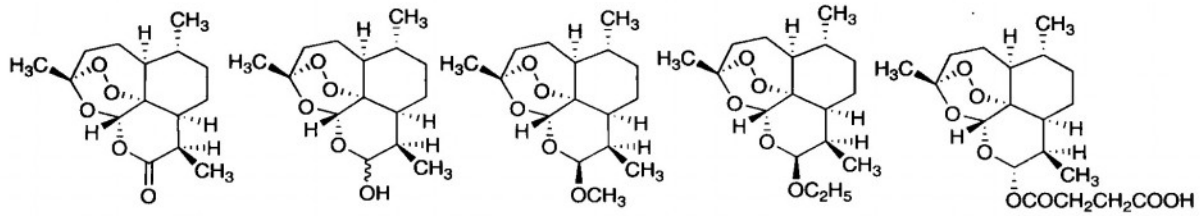
乙胺嘧啶（Pyrimethamine）为二氢叶酸还原酶抑制剂，通过抑制疟原虫的二氢叶酸还原酶，干扰疟原虫的叶酸正常代射，使核酸合成减少，从而抑制疟原虫的细胞核分裂，使疟原虫的繁殖受到抑制。

乙胺嘧啶对恶性疟及间日疟原虫红细胞前期有效，常用作病因性预防药。其特点是作用持久，服药一次作用可维持一周以上。为了杀灭耐乙胺嘧啶虫株，近年来国外将乙胺嘧啶和二氢叶酸合成酶抑制剂磺胺多辛一起组成复合制剂，起到双重抑制作用。

此外，乙胺嘧啶也能抑制疟原虫在蚊体内的发育，故可阻断传播。临床上用于预防疟疾和休止期抗复发治疗。

乙胺嘧啶治疗量使用时，通常口服毒性很低，应用安全。长期大量应用会出现叶酸缺乏症状，如恶心、呕吐、腹痛、腹泻等，偶可出现巨幼细胞性贫血、白细胞缺乏症等。但如定期检查血常规，及早停药，可自行恢复。给予亚叶酸钙可改善骨髓造血功能。

四、青蒿素类



青蒿素　　二氢青蒿素　　蒿甲醚　　蒿乙醚　　青蒿琥酯

青蒿素（Artemisinin）是我国科学家在1971年首次从菊科植物黄花蒿（*Aremisia annua Linn*）提取的新型结构的倍半萜内酯化合物。

青蒿素结构中含有过氧键，遇碘化钾试液氧化析出碘，加淀粉指示剂，立即显紫色。青蒿素含内酯结构，加氢氧化钠水溶液加热后水解，遇盐酸羟胺试液及三氯化铁液生成深紫红色的异羟肟酸铁。

青蒿素在体内的代谢物为双氢青蒿素、脱氧双氢青蒿素、3α－羟基脱氧双氢青蒿素和9，10－二羟基双氢青蒿素。

青蒿素具有十分优良的抗疟作用，为一高效、速效的抗疟药，包括对氯喹有耐药性的恶性疟原虫感染也有效。本品主要对间日疟、恶性疟、抢救脑型疟效果良好，但复发率稍高。其口服活性低、溶解性小。

青蒿素的结构与活性关系研究表明，内过氧化物对活性存在是必需的，脱氧青蒿素（双氧桥被还原为单氧），完全失去抗疟活性。虽然内过氧化结构对产生抗疟活性是必需的，但只有内过氧化物还不能产生足够的抗疟活性，青蒿素抗疟活性的存在归于内过氧化物－缩酮－乙缩醛－内酯的结构。经进一步的研究认为，疏水基团的存在和过氧化桥的位置对其活性至关重要。

将青蒿素C－10羰基还原得到**二氢青蒿素（Dihydroartemisinin）**，其抗鼠疟比青蒿素强1倍，为

青蒿素在体内还原代谢物。二氢青蒿素经醚化得蒿甲醚、蒿乙醚。

蒿甲醚（Artemether）为对青蒿素进行改造得到的半合成抗疟药物，本品有两种构型，即α型和β型。α型为黏性油，固化后的熔点为97～100℃；β型为无色片状结晶，熔点86～88℃。临床上使用为α型和β型的混合物，但以β型为主，在油中的溶解度比青蒿素大。$[\alpha]_D^{25}$ +168°～173°。

本品对疟原虫红内期裂殖体有杀灭作用，能迅速控制症状和杀灭疟原虫，与氯喹几乎无交叉耐药性，特别是对耐氯喹的恶性疟也显较强的活性。抗疟作用较青蒿素强10～20倍。在体内的主要代谢物为脱醚甲基生成双氢青蒿素。

蒿甲醚的毒性比青蒿素低，治疗恶性疟、间日疟、凶险型疟等均获得满意的结果。

蒿乙醚（Artemotil）为青蒿素的衍生物，对疟原虫红内期有强大且快速的杀灭作用，能迅速控制临床发作及症状。

蒿乙醚的特点是半衰期长，在治疗期间产生蓄积。肌注后，药物缓慢进入循环系统，3～12h达到最高血药浓度，其半衰期为20～24h。蒿乙醚在体内大部分经代谢成双氢青蒿素，继而与葡糖醛酸结合经胆汁排泄，较小部分（20%～30%）以双氢青蒿素葡糖醛酸结合物的形式从尿液排泄。

蒿乙醚对鼠疟耐氯喹原虫株的作用比青蒿素高，临床用于各种类型疟疾效果良好，疟原虫清除快，使用方便，也可用于不能口服其他抗疟药的患者。对疟原虫红内期有直接杀灭作用，对红前期及组织期无作用。

青蒿琥酯（Artesunate）是用琥珀酸对二氢青蒿素进行酯化得到的水溶性药物，可口服或静脉注射给药。口服后体内分布甚广，以肠、肝、肾较高。主要在体内代谢转化，仅有少量由尿、粪便排泄。

青蒿琥酯对疟原虫无性体有较强的杀灭作用，能迅速控制疟疾发作，治疗间日疟、恶性平均原虫转阴时间快于氯喹，临床治疗中未见毒副作用。

青蒿琥酯对鼠疟正常株的疗效与静脉滴注氯喹相当，但杀虫速度比氯喹快。适用于抢救脑疟和危重昏迷的疟疾患者。

（尤启冬）

第八章 抗肿瘤药

恶性肿瘤是一种严重威胁人类健康的常见病和多发病，人类因恶性肿瘤而引起的死亡率居所有疾病死亡率的第二位，仅次于心脑血管疾病。肿瘤的治疗方法有手术治疗、放射治疗和药物治疗（化学治疗），但在很大程度上仍是以化学治疗为主。

抗肿瘤药是指抗恶性肿瘤的药物，简称抗癌药，通常可分为烷化剂、抗代谢药物、抗肿瘤天然药物及其半合成衍生物、基于肿瘤生物学机制的药物等。

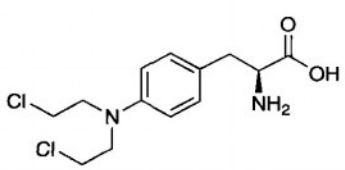
第一节 烷 化 剂

烷化剂又被称为生物烷化剂，是一类在体内能形成缺电子活泼中间体或其他具有活泼亲电性基团的化合物，它能与生物大分子（如 DNA、RNA 或某些重要的酶类）中含有丰富电子的基团（如氨基、巯基、羟基、羧基、磷酸基等）发生共价结合，使其丧失活性或使 DNA 分子发生断裂。烷化剂属于细胞毒类药物，在抑制和毒害增生活跃肿瘤细胞的同时，对其他增生较快的正常细胞，如骨髓细胞、肠上皮细胞、毛发细胞和生殖细胞也同样产生抑制作用，因而会产生许多严重的不良反应，如恶心、呕吐、骨髓抑制、脱发等。

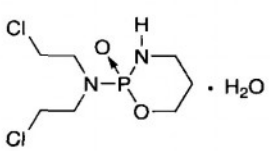
按化学结构，目前临床使用的烷化剂药物可分为氮芥类、乙撑亚胺类、磺酸酯及多元卤醇类、亚硝基脲类等。

一、氮芥类

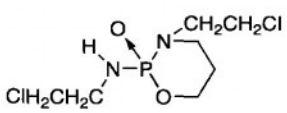
氮芥类药物是 β－氯乙胺类化合物的总称，其中 β－氯乙胺是产生烷基化的关键基团。氮芥类药物结构可分为两部分：烷基化部分和载体部分。载体部分可以改善该类药物在体内的吸收、分布等药代动力学性质，提高其选择性和抗肿瘤活性。



美法仑



环磷酰胺



异环磷酰胺

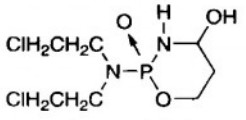
美法仑（Melphalan）的烷基化部分是 β－氯乙胺，载体部分是 L－苯丙氨酸部分，因为 L－苯丙氨酸为人体必需氨基酸，是一个良好的载体。动物实验证明，美法仑较其对映体具有更高的活性。

美法仑为细胞周期非特异性药物，单独或与其他药物联合以口服或高剂量静脉注射的方式用于各种固体肿瘤（乳腺癌、结肠癌、卵巢癌、横纹肌肉瘤、黑色素瘤、成神经细胞瘤和尤因肉瘤）和血液肿瘤（非霍奇金淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤、骨髓增生异常综合征和急性白血病等）的治疗。

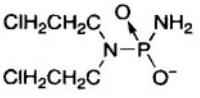
美法仑在碱性水溶液中易水解，亦有与茚三酮的显色反应和氨基酸两性的性质。

环磷酰胺（Cyclophosphamide）是在氮芥的氮原子上连有一个吸电子的环状磷酰胺内酯，借助肿瘤细胞中磷酰胺酶的活性高于正常细胞，使其肿瘤组织中能被磷酰胺酶催化裂解成活性的去甲氮芥而发挥作用。另外也希望磷酰基吸电子基团的存在，可使氮原子上的电子云密度得到降低，降低了氮原子的亲核性，也降低了氯原子的烷基化能力，使毒性降低。

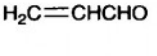
环磷酰胺在体外对肿瘤细胞无效，只有进入体内后，经过活化才能发挥作用。环磷酰胺在肝脏中被细胞色素 P450 氧化酶氧化生成 4－羟基环磷酰胺，4－羟基环磷酰胺可经过进一步氧化代谢为无毒的 4－羰基环磷酰胺；也可经过互变异构生成开环的醛基化合物，并在肝脏中进一步氧化生成无毒的羧酸化合物。而肿瘤组织中因缺乏正常组织所具有的酶，则不能进行上述代谢，只能经非酶促反应 β 消除生成丙烯醛和磷酰氮芥。磷酰氮芥及其他代谢产物都可经非酶水解生成去甲氮芥。它们均为强烷化剂。



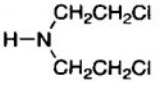
4-羟基环磷酰胺



磷酰氮芥



丙烯醛



去甲氮芥

环磷酰胺含有一个结晶水时为白色结晶或结晶性粉末，失去结晶水后即液化。环磷酰胺在乙醇中易溶，在水或丙酮中溶解；可溶于水，但溶解度不大，水溶液不稳定，遇热更易分解，故应在溶解后短期内使用。

环磷酰胺在水中不稳定，即使是 2% 水溶液，在 pH4.0～6.0 时，磷酰胺基都不稳定，而当加热时更易分解，而失去生物烷化作用。

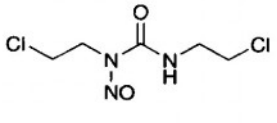
本品的抗瘤谱较广，主要用于恶性淋巴瘤、急性淋巴细胞白血病、多发性骨髓瘤、肺癌、神经母细胞瘤等，对乳腺癌、卵巢癌、鼻咽癌也有效。毒性比其他氮芥小，对少数患者有膀胱毒性，这可能与代谢产物丙烯醛有关。

异环磷酰胺（Ifosfamide）是在环磷酰胺结构的基础上，将环外氮原子上的一个氯乙基移至环上的氮原子上得到，异环磷酰胺也是前体药物，在体内经酶代谢活化后发挥作用。它的代谢途径和环磷酰胺基本相同，但异环磷酰胺经代谢可产生单氯乙基环磷酰胺，具有神经毒性。

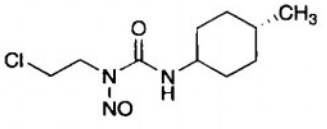
异环磷酰胺的抗瘤谱与环磷酰胺不完全相同，临床用于骨及软组织肉瘤、非小细胞肺癌、乳腺癌、头颈部癌、子宫颈癌、食管癌的治疗。由于主要毒性为骨髓抑制、出血性膀胱炎、尿道出血等，须和尿路保护剂美司纳（巯乙磺酸钠）一起使用，以降低毒性。

二、亚硝基脲类

将 β－氯乙基与亚硝基脲相连，即得亚硝基脲类抗肿瘤药物。由于 N－亚硝基的存在，使得与亚硝基的氮原子与相邻碳之间的键变得不稳定，在生理 pH 环境下易发生分解，生成亲核试剂与 DNA 发生烷基化，达到治疗的作用。在亚硝基脲类药物的上述作用机制中，亚硝基所表现的化学性质，也决定了其化学的稳定性。亚硝基脲药物在酸性和碱性溶液中相当不稳定，分解时可放出氮气和二氧化碳。



卡莫司汀



司莫司汀

卡莫司汀（Carmustine）具有β－氯乙基亚硝基脲的结构单元，由于结构中的β－氯乙基具有较强的亲脂性，易通过血脑屏障进入脑脊液中，因此，适用于脑瘤、转移性脑瘤及其他中枢神经系统肿瘤及恶性淋巴瘤等治疗，且与其他抗肿瘤药物合用时可增强疗效。但有迟发性和累积性骨髓抑制的副作用。

亚硝基脲药物在酸性和碱性溶液中相当不稳定，分解时可放出氮气和二氧化碳。静脉注射卡莫司汀后迅速分解。化学半衰期5min，生物半衰期15～30min。卡莫司汀可通过血脑屏障，由肝脏代谢，代谢物可在血浆中停留数日，造成延迟骨髓毒性，可能有肝肠循环。96h有60%～70%由肾排出（其中原型不到1%），1%由粪排出。10%以二氧化碳形式由呼吸道排出。

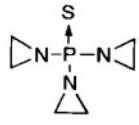
司莫司汀（Semustine）若以甲环己基取代环己基得到，其抗肿瘤疗效优于卡莫司汀和洛莫司汀，且毒性较低，临床用于脑瘤、肺癌和胃肠道肿瘤。

司莫司汀口服吸收迅速，在胃中迅速分解进入血液，并分解为氯乙基及4－甲基环己基两部分，用药后10min，血浆中即可出现此两种物质，1～3h环己基部分达最大值，6h氯乙基部分达最高峰值。

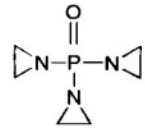
司莫司汀分子量小，脂溶性大，易透过血脑屏障，脑脊液的药物水平为血浆的15%～30%。本品体内分布以肝、胃、肠、肺、肾中浓度最大，60%的药物在48h后以代谢产物的形式从尿中排出，此外亦经胆汁、粪便及呼气时随CO_2排出。

三、乙撑亚胺类

脂肪氮芥类药物在体内转变为乙撑亚胺活性中间体而发挥烷基化作用，这促使对乙撑亚胺基团化合物抗癌活性的研究。同样，为了降低乙撑亚胺基团的反应性，在氮原子上用吸电子基团取代，以达到降低其毒性的作用。此类药物的典型药物为塞替派（Thiotepa）和替派（Tepa）。



塞替派



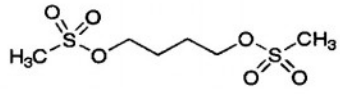
替派

塞替派（Thiotepa）结构中氮杂环丙环基团可分别与核苷酸中的腺嘌呤、鸟嘌呤的3－N和7－N进行烷基化，生成塞替派－DNA的烷基化产物，为细胞周期非特异性药物，对增殖细胞的各个时期均有影响。

塞替派由于含有体积较大的硫代磷酰基，而脂溶性大，塞替派对酸不稳定，不能口服，在胃肠道吸收较差，须通过静脉注射给药。本品进入体内后迅速分布到全身，在肝脏中很快被肝脏细胞色素P450酶系代谢生成替派，而发挥作用，因此塞替派可认为是替派的前体药物。塞替派可直接注射入膀胱，在临床上是治疗膀胱癌的首选药物，此外主要还用于治疗卵巢癌、乳腺癌和消化道癌。

四、甲磺酸酯及多元醇类

在有机合成的烷基化反应中，由于甲磺酸酯基的存在，使C—O键之间变得活泼，成为应用较广的烷基化反应试剂。鉴于氮芥类药物作用机制的发现，使得磺酸酯类药物备受关注，在研究过程中发现1～8个次甲基的双甲磺酸酯是具有抗肿瘤活性双功能的烷化剂，其中活性最强的为4个次甲基的化合物白消安（Busulfan）。



白消安

白消安（Busulfan）是双功能烷化剂，在体内由于甲磺酸酯基有较好的离去性质，使 C—O 键断裂和与细胞内多种成分反应，也可以与 DNA 分子中鸟嘌呤核苷酸的 N^7 烷基化产生交联；还可以与氨基酸及蛋白质中的巯基反应，从分子中除去其 S 原子。以半胱氨酸为例，白消安和它反应后使其硫原子双烷基化，生成环状硫化合物，在体内分解为四氢噻吩和 2 - 氨基丙烯酸，经进一步代谢后生成 3 - 羟基四氢噻吩 - 1，1 - 二氧化物和丙酮酸。

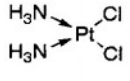
白消安在氢氧化钠溶液中可水解生成丁二醇，再脱水生成具有乙醚样特臭的四氢呋喃。

由于甲磺酸酯的特点，白消安口服吸收良好，吸收后迅速分布到各组织中去。在体内甲磺酸酯经代谢后生成甲磺酸，自尿中缓慢排出，代谢速度比较慢，24h 排出不足 50%，反复用药可引起蓄积。

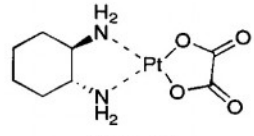
临床上白消安主要用于治疗慢性粒细胞白血病，其治疗效果优于放射治疗，主要不良反应为消化道反应及骨髓抑制。

五、金属配合物类

自 1969 年首次报道顺铂对动物肿瘤有强烈的抑制作用后，引起人们对金属配合物抗肿瘤药研究的重视，合成了大量的金属化合物，其中尤以铂的配合物引起人们极大重视。



顺铂



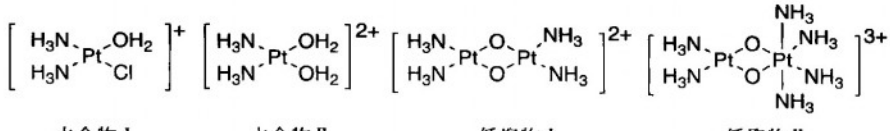
奥沙利铂

顺铂（Cisplatin）对动物肿瘤有强烈的抑制作用，其作用机制是使肿瘤细胞 DNA 复制停止，阻碍细胞分裂。铂配合物进入肿瘤细胞后水解成水合物，该水合物在体内与 DNA 的两个鸟嘌呤碱基铂配合物的作用 N^7 络合成一个封闭的五元螯合环，从而破坏了两条多核苷酸链上嘌呤基和胞嘧啶之间的氢键，扰乱了 DNA 的正常双螺旋结构，使其局部变性失活而丧失复制能力。反式铂配合物则无此作用。

顺铂通常通过静脉注射给药，供药用的是含有甘露醇和氯化钠的冷冻干燥粉，用前用注射用水配成每毫升含 1mg 的顺铂、9mg 氯化钠和 10mg 甘露醇的溶液，pH 在 3.5 ~ 5.5 之间。本品在室温条件下，在光和空气中稳定。

顺铂加热至 170℃时即转化为反式，溶解度降低，颜色发生变化，继续加热至 270℃熔融，同时分解成金属铂。对光和空气不敏感，室温条件下可长期贮存。

顺铂水溶液不稳定，能逐渐水解和转化为反式，生成水合物Ⅰ和水合物Ⅱ，进一步水解生成无抗肿瘤活性且有剧毒的低聚物Ⅰ与低聚物Ⅱ，但此两种物质在 0.9% 氯化钠溶液中不稳定，可迅速完全转化为顺铂，因此临床上不会导致中毒危险。



水合物Ⅰ　　水合物Ⅱ　　低聚物Ⅰ　　低聚物Ⅱ

顺铂在临床上用于治疗膀胱癌、前列腺癌、肺癌、头颈部癌、乳腺癌、恶性淋巴癌和白血病等，为目前已被公认治疗睾丸癌和卵巢癌的一线药物。与甲氨蝶呤、环磷酰胺等有协同作用，无交叉耐药性，并有免疫抑制作用。但该药物水溶性差，且仅能注射给药，缓解期短，并伴有严重的肾脏、胃肠道毒性，耳毒性及神经毒性，长期使用会产生耐药性。

为了克服顺铂的缺点，用不同的胺类（乙二胺、环己二胺等）及各种酸根（无机酸、有机酸）与铂（Ⅱ）络合，合成了一系列铂的配合物。

奥沙利铂（Oxaliplatin） 为草酸根（1*R*，2*R*－环己二胺）合铂，1，2－环己二胺配体有三个立体异构体［（*R*，*R*），（*S*，*S*）和内消旋的（*R*，*S*）］，相对应的三个立体异构体铂配合物，体外和体内活性略有不同，但只有*R*，*R*－异构体开发用于临床。奥沙利铂结构中的手性1，2－环己二胺配体通过嵌入在DNA大沟中，从而影响错配修复（MMR）和复制分流（细胞通过损伤的DNA位置合成DNA的能力）耐药机制，可用于对顺铂和卡铂耐药的肿瘤株。

奥沙利铂性质稳定，在水中的溶解度介于顺铂和卡铂之间，也是第一个显现对结肠癌有效的铂类烷化剂。奥沙利铂对大肠癌、非小细胞肺癌、卵巢癌及乳腺癌等多种动物和人肿瘤细胞株有显著的抑制作用。

第二节　抗代谢药物

抗代谢抗肿瘤药物通过抑制肿瘤细胞生存和复制所必需的代谢途径，导致肿瘤细胞死亡。由于目前尚未发现肿瘤细胞有独特的代谢途径，所以抗代谢药物的选择性较小，并且对增殖较快的正常组织如骨髓、消化道黏膜等也呈现毒性。

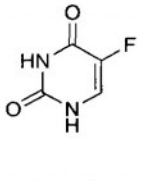
抗代谢抗肿瘤药物的抗瘤谱比较窄，临床上多数用于治疗白血病，但对某些实体瘤也有效。由于抗代谢药物的作用点各异，一般无交叉耐药性。

依据抗代谢基本理论的要求，抗代谢物的结构与代谢物一般都很相似，而且大多数抗代谢物是以代谢物为先导化合物，利用诸如生物电子等排原理等药物设计方法，制备其抗代谢物。临床上常用的有嘧啶类抗代谢物、嘌呤类抗代谢物、叶酸类抗代谢物等药物。

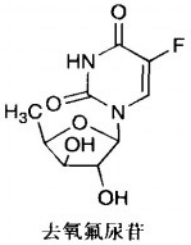
一、嘧啶类抗代谢物

嘧啶类抗代谢物主要有尿嘧啶和胞嘧啶两类。

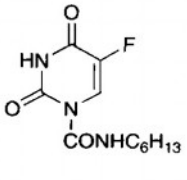
1. 尿嘧啶抗代谢物



氟尿嘧啶



去氧氟尿苷



卡莫氟

氟尿嘧啶（Fluorouracil），又名5－FU。结构中含有两个氮原子，故有两个pK_a值，分别是8.0和13.0。

氟尿嘧啶必须在体内经核糖基化和磷酰化等生物转化作用后，才具有细胞毒性。氟尿嘧啶在细胞内转化为有效的脱氧核糖尿苷酸后，抑制胸腺嘧啶核苷酸合成酶，导致肿瘤细胞缺少胸苷酸，干扰

DNA 的合成。氟尿嘧啶同样可以干扰 RNA 的合成。

氟尿嘧啶在空气及水溶液中都非常稳定，在亚硫酸钠水溶液中较不稳定。首先亚硫酸根离子在氟尿嘧啶 C－5、C－6 双键上进行加成，形成了不稳定的 5－氟－5，6－二氢－6－磺酸尿嘧啶。它或消去 SO_3H 或 F，则分别生成氟尿嘧啶和 6－磺酸基尿嘧啶。若在强碱中，则开环，最后生成 2－氟－3－脲丙烯酸和氟丙醛酸。

氟尿嘧啶静脉用药后，广泛分布于体液中，并在 4h 内从血中消失。它在被转换成核苷酸后，被活跃分裂的组织及肿瘤优先摄取，氟尿嘧啶容易进入脑脊液中。约 20% 以原型从尿排泄，其余大部分在肝脏中通过尿嘧啶代谢机制代谢。

氟尿嘧啶抗瘤谱比较广，对绒毛膜上皮癌及恶性葡萄胎有显著疗效，对结肠癌、直肠癌、胃癌、乳腺癌和头颈部癌等有效，是治疗实体肿瘤的首选药物。

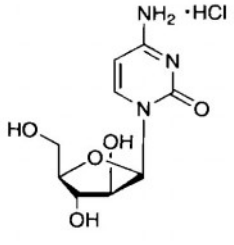
去氧氟尿苷（Doxifluridine）和卡莫氟（Carmofur）都是氟尿嘧啶的前体药物，进入体内后缓缓释放出 5－FU 而发挥抗肿瘤作用。

去氧氟尿苷（Doxifluridine）又名氟铁龙，是氟尿嘧啶类衍生物，在肿瘤组织中被高活性的嘧啶核苷磷酸化酶转化成氟尿嘧啶（5－FU），发挥其选择性抗肿瘤作用。实验显示，去氧氟尿苷的治疗指数高于氟尿嘧啶。在肿瘤组织中，嘧啶核苷磷酸化酶的活性较正常组织高，所以去氧氟尿苷在肿瘤细胞内转化为 5－FU 的速度快，而对肿瘤具有选择性作用。临床上，去氧氟尿苷用于治疗乳腺癌、胃癌、结肠癌、直肠癌、鼻咽癌。

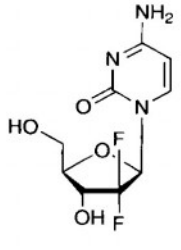
卡莫氟（Carmofur）侧链的酰胺键在体内水解释放出氟尿嘧啶，因此被认为是氟尿嘧啶的前体药物，抗肿瘤谱较广，化疗指数高。卡莫氟口服后从肠道迅速吸收，有效血药浓度较氟尿嘧啶静脉滴注长久，在体内缓缓释出氟尿嘧啶，借氟尿嘧啶的抗代谢作用而发挥抗肿瘤作用。卡莫氟对多种实验肿瘤有较好的抗肿瘤作用，临床上对胃癌、结肠癌、直肠癌及乳腺癌有一定疗效，尤以结、直肠癌的有效率较为突出。

2. 胞嘧啶抗代谢物

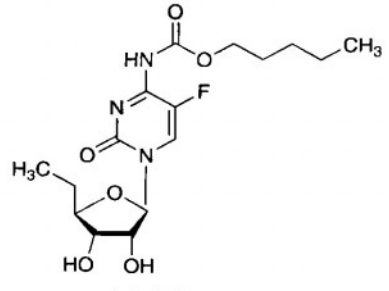
在研究尿嘧啶构效关系时发现，尿嘧啶 4 位的羟基被氨基取代后得到的胞嘧啶衍生物，亦有较好的抗肿瘤作用。



盐酸阿糖胞苷



吉西他滨



卡培他滨

盐酸阿糖胞苷（Cytarabine Hydrochloride）是内源性的脱氧胞苷 2′－OH 衍生物，其 2 位羟基可产生空间障碍，妨碍嘧啶碱基绕着核苷酸键的旋转，使多阿糖胞苷酸的碱基不能像多脱氧核苷酸那样正常地堆积起来。盐酸阿糖胞苷在体内经脱氧胞嘧啶激酶的催化下先转化为 5－磷酸核苷酸（Ara－CMP），Ara－CMP 与核苷酸激酶反应形成二磷酸和三磷酸核苷酸（Ara－CDP 和 Ara－CTP）。Ara－CTP 的积聚可抑制 DNA 聚合酶及少量掺入 DNA，阻止 DNA 的合成，抑制细胞生长，发挥抗癌作用。

盐酸阿糖胞苷主要用于治疗急性粒细胞白血病，是非急性淋巴细胞性白血病治疗的首选药物，并逐渐扩大到某些急性淋巴细胞性白血病和恶性淋巴瘤。与其他抗肿瘤药合用可提高疗效。

盐酸阿糖胞苷口服吸收较差，通常是通过静脉连续滴注给药，才能得到较好的效果，因为该药物会迅速被肝脏的胞嘧啶脱氨酶作用脱氨，生成无活性的阿糖尿苷。为了减轻阿糖胞苷在体内脱氨失活，将其氨基以长链脂肪酸酰化，如依诺他滨（Enocitabine）和棕榈酰阿糖胞苷（*N* - Palmitoyl - Arac），在体内代谢为阿糖胞苷而起作用，但抗肿瘤作用较阿糖胞苷强而持久。

吉西他滨（Gemcitabin）为双氟取代的胞嘧啶核苷衍生物，在体内经核苷激酶代谢成有活性的二磷酸吉西他滨（dFdCDP）和三磷酸吉西他滨（dFdCTP）而发挥作用。二磷酸吉西他滨可抑制核糖核苷酸还原酶，而该酶催化 DNA 合成过程中生成三磷酸脱氧核苷的化学反应，从而抑制了 DNA 的合成。此外，dFdCDP 抑制了 dCTP 诱导的脱氧胞苷脱氨酶对单磷酸吉西他滨（dFdCMP）的脱氨作用，且 dFdCTP 直接抑制脱氧胞苷脱氨酶，从而使更多的 dFdCMP 转化成活性代谢物 dFdCDP。吉西他滨属细胞周期特异性抗肿瘤药，主要杀伤处于 S 期（DNA 合成）的细胞，同时也阻断细胞增殖由 G_1 向 S 期过渡的进程。

吉西他滨临床上主要用于治疗胰腺癌和非小细胞肺癌，也可用于治疗膀胱癌、乳腺癌及其他实体肿瘤。

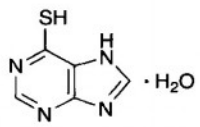
卡培他滨（Capecitabine）从结构上看是胞嘧啶核苷的衍生物，但实际上是 5 - 氟尿嘧啶（5 - FU）的前体药物。卡培他滨进入体内后，在人体肝脏酯酶的作用下转化为 5′ - 脱氧 - 5 - 氟胞嘧啶（5′ - DFCR），该代谢物再在肿瘤组织中特有的胞嘧啶脱氨酶作用下转化为 5′- 脱氧 - 5 - 氟尿嘧啶（5′ - DFUR）；最后，5′- DFUR 经胸腺嘧啶磷酸化酶（dThdPase）水解成活性成分 5 - FU，因而比 5 - FU 的疗效与毒性比高。

卡培他滨的抗癌活性与 5′ - 脱氧 - 5 - 氟尿嘧啶（5′ - DFUR）相似，且本品的活性与使用总剂量有关，而与治疗使用时间长短无关。

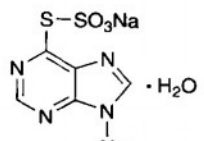
卡培他滨临床用于治疗对紫杉醇和蒽醌类抗肿瘤药物产生耐药性的恶性乳腺癌，还可以用于转移性结肠癌、直肠癌、食管癌患者的治疗。

二、嘌呤类抗代谢物

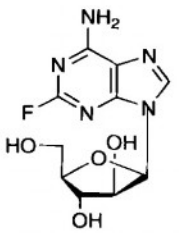
腺嘌呤和鸟嘌呤是 DNA 和 RNA 的重要组分，次黄嘌呤是腺嘌呤和鸟嘌呤生物合成的重要中间体。嘌呤类抗代谢物有次黄嘌呤和鸟嘌呤的衍生物，以及腺嘌呤核苷拮抗物。



巯嘌呤



磺巯嘌呤钠



氟达拉滨

巯嘌呤（Mercaptopurine）为黄嘌呤 6 位羟基以巯基取代得到的衍生物。巯嘌呤在体内经酶促转变为有活性的 6 - 硫代次黄嘌呤核苷酸（即硫代肌苷酸），抑制腺酰琥珀酸合成酶，阻止次黄嘌呤核苷酸（肌苷酸）转变为腺苷酸（AMP）；还可抑制肌苷酸脱氢酶，阻止肌苷酸氧化为黄嘌呤核苷酸，从而抑制 DNA 和 RNA 的合成。巯嘌呤可用于各种急性白血病的治疗，对绒毛膜上皮癌、恶性葡萄胎也有效。

但是巯嘌呤水溶性较差。我国科研人员从人工合成胰岛素中用亚硫酸钠可使—S—S—键断裂形成水溶性 R—S—SO_3Na 衍生物中受到启发，合成了巯嘌呤的前体药物**磺巯嘌呤钠（Sulfomercaprine So-**

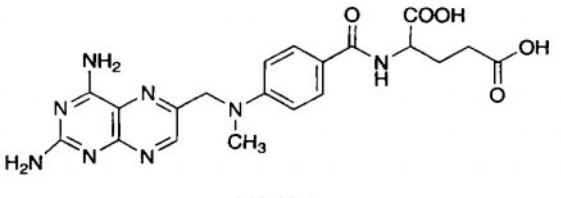
dium），增加了药物的水溶性，也克服了巯嘌呤的其他缺点。生成的 R—S—SO_3Na 键可被肿瘤细胞中巯基化合物和酸性介质选择性分解，释放出巯嘌呤。因为肿瘤组织 pH 较正常组织低，巯基化合物含量也比较高，对肿瘤可能有一定的选择性。磺巯嘌呤钠的用途与巯嘌呤相同，显效较快，毒性较低。

氟达拉滨（Fludarabine）是阿糖腺苷的 2－氟代衍生物，某些药理作用与阿糖胞苷相似。阿糖腺苷可很快被腺苷脱氨酶作用而失活，而氟达拉滨却不被这种酶灭活。氟达拉滨是以 5′－单磷酸酯的形式得到，称为磷酸氟达拉滨。口服后，磷酸氟达拉滨在体内迅速去磷酸化，得到氟达拉滨，被淋巴细胞吸收后复磷酸化成为有活性的氟达拉滨三磷酸酯，抑制 DNA 合成。

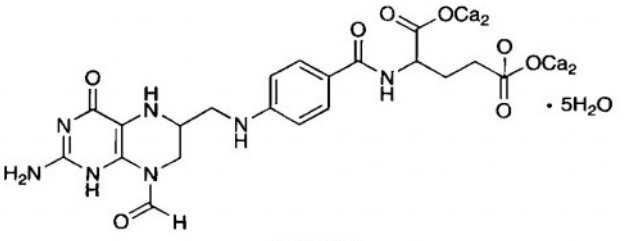
氟达拉滨对 B 细胞慢性淋巴细胞白血病（CLL）疗效显著，特别是对常规治疗方案失效的患者有效。

三、叶酸类抗代谢物

叶酸（Folic Acid）是核酸生物合成的代谢物，也是红细胞发育生长的重要因子，临床用作抗贫血药。但叶酸缺乏时，白细胞减少，因此叶酸的拮抗剂可用于缓解急性白血病。



甲氨蝶呤

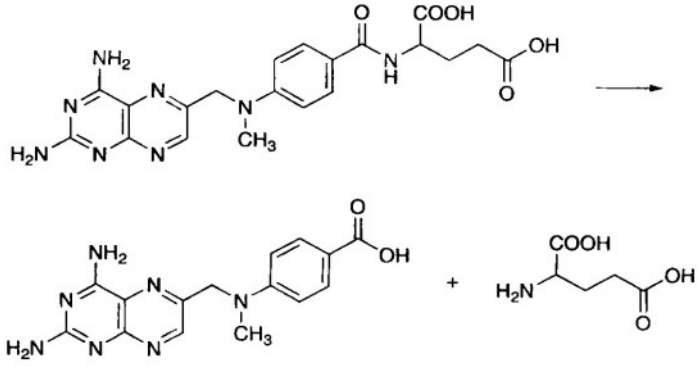


亚叶酸钙

甲氨蝶呤（Methotrexate）为二氢叶酸还原酶的抑制剂，对二氢叶酸还原酶的亲和力比二氢叶酸强 1000 倍，几乎是不可逆地和二氢叶酸还原酶结合，使二氢叶酸不能转化为四氢叶酸，从而影响辅酶 F 的生成。干扰胸腺嘧啶脱氧核苷酸和嘌呤核苷酸的合成；因而对 DNA 和 RNA 的合成均可抑制，阻碍肿瘤细胞的生长，甲氨蝶呤结构中 N 的 1 位和 2 位氨基与二氢叶酸还原酶中的门冬氨酸的羧基形成较强的结合形式，从而较强地抑制二氢叶酸还原酶的作用。此外，发现甲氨蝶呤对胸腺嘧啶合成酶也有抑制作用，对所有细胞的核酸代谢都产生致命作用。

甲氨蝶呤主要用于治疗急性白血病、绒毛膜上皮癌和恶性葡萄胎，对头颈部肿瘤、乳腺癌、宫颈癌、消化道癌和恶性淋巴癌也有一定的疗效。

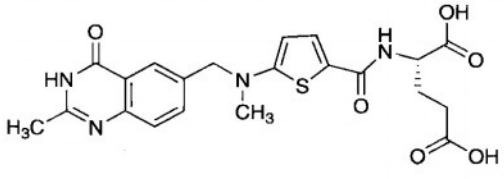
甲氨蝶呤在强酸性溶液中不稳定，酰氨基会水解，生成谷氨酸及蝶呤酸而失去活性。



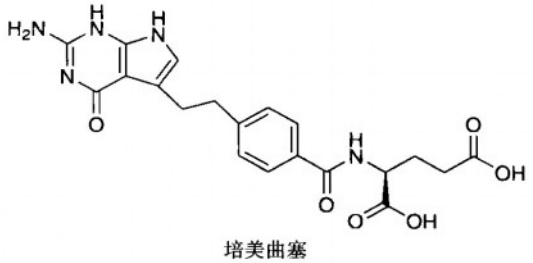
蝶呤酸　　谷氨酸

亚叶酸钙（Leucovorin Calcium）是四氢叶酸钙甲酰衍生物的钙盐，系叶酸在体内的活化形式。由于甲氨蝶呤是二氢叶酸还原酶的抑制剂，阻断二氢叶酸转变为四氢叶酸，当使用甲氨蝶呤剂量过大引起中毒时，可用亚叶酸钙解救。亚叶酸钙在体内可转变为四氢叶酸，能有效地对抗甲氨蝶呤引起的毒性反应，与甲氨蝶呤合用可降低毒性，不降低肿瘤活性。此外，亚叶酸钙还是抗贫血药，可用于巨幼红细胞性贫血以及白细胞减少症，并能治疗由于叶酸缺乏引起的巨幼细胞性贫血，促进骨髓造血细胞的分化、成熟和释放。

亚叶酸钙口服后易于吸收，(1.72 ±0.8)h 后，血清还原叶酸达峰值，药物作用持续 3 ~6h；经肝和肠黏膜作用后本品代谢为 5 - 甲基四氢叶酸，口服后代谢较肌内注射快而充分，80% ~90% 经肾排出，5% ~8% 随粪便排泄。



雷替曲塞



培美曲塞

雷替曲塞（Raltitrexed）为新一代水溶性胸苷酸合酶抑制剂，该药通过细胞膜外还原型叶酸载体系统将本品主动摄入细胞内，而后迅速代谢为多谷氨酸类化合物抑制胸苷酸合酶的活性，并能在细胞内潴留，长时间发挥作用。它对结肠、直肠癌细胞系的抑制作用强于 5 - 氟尿嘧啶。雷替曲塞主要用于晚期直肠、结肠癌的一线治疗。

培美曲塞（Pemetrexed）是具有多靶点抑制作用的抗肿瘤药物，通过运载叶酸的载体和细胞膜上的叶酸结合蛋白运输系统进入细胞。培美曲塞进入细胞后被聚谷氨酸化形成活化形式，能够抑制胸苷酸合酶、二氢叶酸还原酶和甘氨酰胺核苷酸甲酰转移酶、氨基咪唑甲酰胺核苷酸甲酰基转移酶等的活性，影响了叶酸代谢途径，使嘧啶和嘌呤合成受阻。

培美曲塞临床上主要用于非小细胞肺癌和耐药性间皮瘤的治疗。

第三节　抗肿瘤天然药物及其半合成衍生物

天然抗肿瘤药物主要有抗生素和植物药有效成分两类。

一、抗肿瘤抗生素

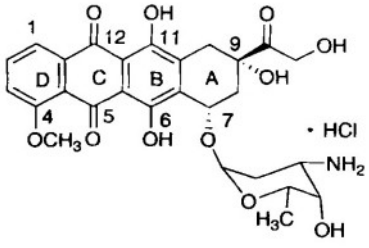
抗肿瘤抗生素是由微生物产生的具有抗肿瘤活性的化学物质。现已发现的抗肿瘤抗生素有许多种，这些抗生素大多是直接作用于 DNA 或嵌入 DNA，干扰模板的功能。为细胞周期非特异性药物。

蒽醌类抗生素主要代表是盐酸多柔比星和柔红霉素。

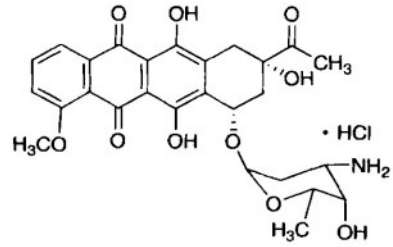
盐酸多柔比星（Doxorubicin Hydrochloride）又名阿霉素，是由 *Streptomyces peucetium* var. *caesius* 产生的蒽环糖苷抗生素，临床上常用其盐酸盐。由于结构共轭蒽醌结构，为橘红色针状结晶。盐酸多柔比星易溶于水，水溶液稳定，在碱性条件下不稳定，易迅速分解。多柔比星的结构中具有脂溶性蒽环配基和水溶性柔红糖胺，又有酸性酚羟基和碱性氨基，易通过细胞膜进入肿瘤细胞，因此有很强的药理活性。

盐酸多柔比星是广谱的抗肿瘤药物，临床上主要用于治疗乳腺癌、甲状腺癌、肺癌、卵巢癌、肉瘤等实体瘤。

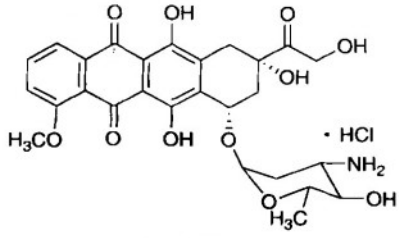
蒽醌类抗肿瘤抗生素的毒性主要为骨髓抑制和心脏毒性。可能是醌环被还原成半醌自由基，诱发了脂质过氧化反应，引起心肌损伤。



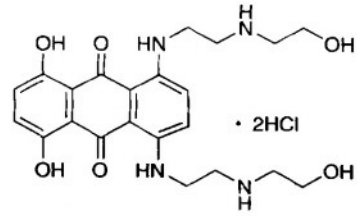
盐酸多柔比星



盐酸柔红霉素



盐酸表柔比星



盐酸米托蒽醌

盐酸柔红霉素（Daunorubicin Hydrochloride）是由放线菌 *Streptomyces peucetins* 产生的抗生素，从我国河北省正定县土壤中亦可获得放线菌株，并得到同类物质，称为正定霉素。多柔比星和柔红霉素的结构差异仅在 C－9 侧链上为羟乙酰基和乙酰基。由于二者结构上的相似性，多柔比星也可从柔红霉素通过化学转化得到，或通过化学全合成得到。柔红霉素的作用与多柔比星相同，临床上主要用于治疗急性粒细胞白血病及急性淋巴细胞白血病。

盐酸表柔比星（Epirubicin Hydrochloride）又名表阿霉素，是多柔比星在柔红霉糖 4′位羟基差向异构化的化合物。对白血病和其他实体瘤的疗效与多柔比星相似，但骨髓抑制和心脏毒性比多柔比星低 25%。盐酸表柔比星临床用于治疗乳腺癌、恶性淋巴瘤、卵巢癌、消化道癌、肺癌、白血病、头颈部癌、软组织肉瘤、膀胱癌、肾癌、恶性黑色素瘤等。

以多柔比星为基本结构进行新的抗肿瘤药物设计时，保留蒽醌为母核，利用其他有氨基（或烃胺基）的侧链代替氨基糖，保持了活性而减小了心脏毒性。氨基或烃胺基侧链对母核起稳定作用，使化合物保持易于嵌入 DNA 的平面结构。较为成功的药物为米托蒽醌（Mitoxantrone）。

盐酸米托蒽醌（Mitoxantrone Hydrochloride）是细胞周期非特异性药物，其化学结构与多柔比星相似，只是在第 9 位 C 原子上没有氨基糖部分；其抗癌活性亦与多柔比星相当。因其无氨基糖结构，不产生自由基，且有抑制脂质过氧化作用，故心脏毒性较低。米托蒽醌抗肿瘤作用机制主要是抑制 DNA 合成，它可与碱基强有力地结合而嵌入 DNA，引起 DNA 链间和链内交叉连接，导致单链与双链断裂；其次，米托蒽醌对 RNA 聚合酶亦有抑制作用。米托蒽醌可杀灭任何细胞周期的肿瘤细胞，使增殖与非增殖细胞均受到抑制，但对 S_2 期细胞最为敏感。米托蒽醌还存在电性结合，故它与多柔比星的作用机制又有所不同，且略强于多柔比星，其抗肿瘤活性明显高于环磷酰胺、5－氟尿嘧啶、甲氨蝶呤与阿糖胞苷。

米托蒽醌的抗肿瘤作用是多柔比星的5倍，心脏毒性较小，临床用于治疗晚期乳腺癌、非霍奇金病和成人急性非淋巴细胞白血病复发。

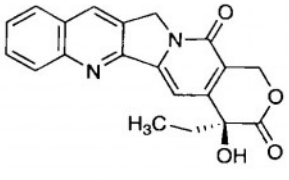
二、抗肿瘤的植物药有效成分及其衍生物

从植物中寻找抗肿瘤药物，在国内外已成为抗癌药物研究重要组成部分。植物药抗肿瘤的有效成分研究属于天然药物化学的内容，但在天然药物有效成分上进行结构修饰，半合成一些衍生物，寻找疗效更好的药物近年来发展较快，已成为抗肿瘤药物的一个重要组成部分。这里主要对这些部分工作做一简介。

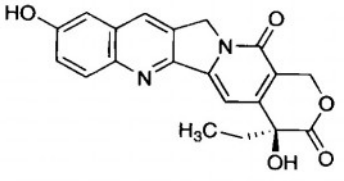
1. 喜树碱类

喜树碱（Camptothecin）是从我国特有珙桐科植物喜树（*Camptotheca accuminata Decaisene*）中分离得到含五个稠和环的内酯生物碱。其不溶水，也几乎不溶于有机溶剂，给临床应用带来了困难。喜树碱有较强的细胞毒性，对消化道肿瘤（如胃癌、结肠直肠癌）、肝癌、膀胱癌和白血病等恶性肿瘤有较好的疗效。但毒性比较大，主要为尿频、尿痛和尿血等。

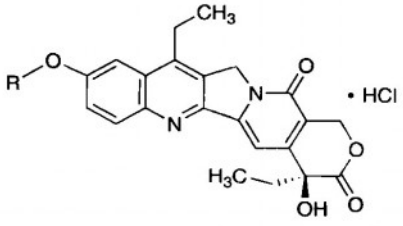
羟喜树碱（Hydroxycamptothecin）是在对喜树碱的研究过程，从喜树中又分离得到的另一个化合物，其天然含量低于喜树碱，但抗肿瘤活性更高，毒性较小。羟喜树碱临床主要用于肠癌、肝癌和白血病的治疗，毒性比喜树碱低，很少引起血尿和肝、肾功能损伤。但是羟喜树碱和喜树碱一样，不溶于水，微溶于有机溶剂。



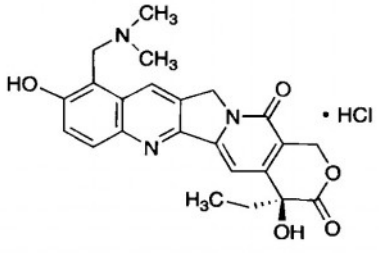
喜树碱



羟喜树碱



盐酸伊立替康 R =
SN-38
R= H



盐酸拓扑替康

20世纪80年代后期，发现喜树碱类药物的作用靶点是作用于DNA拓扑异构酶I，而使DNA复制和转录受阻，最终导致DNA的断裂，又重新引起人们的重视，设计和合成了一些水溶性较大、毒性较低的衍生物。

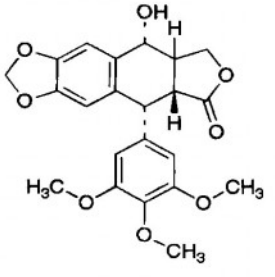
盐酸伊立替康（Irinotecan Hydrochloride）溶于水，不溶于三氯甲烷、二氯甲烷等有机溶剂。在体内（主要是肝脏）经代谢生成SN－38而起作用，属前体药物。主要用于小细胞、非小细胞肺癌，结肠癌，卵巢癌，子宫癌，恶性淋巴瘤等的治疗。主要副作用是中性粒细胞减少和腹泻。

盐酸拓扑替康（Topotecan Hydrochloride）是另一个半合成的水溶性喜树碱衍生物。主要用于转

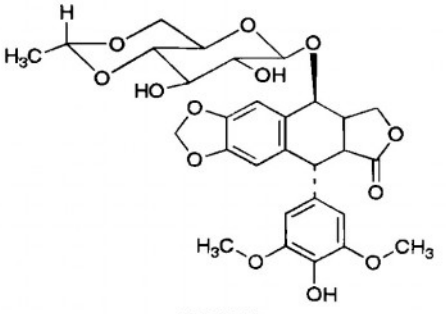
移性卵巢癌的治疗，对小细胞肺癌、乳腺癌、结肠癌、直肠癌的疗效也比较好。

2. 鬼臼生物碱

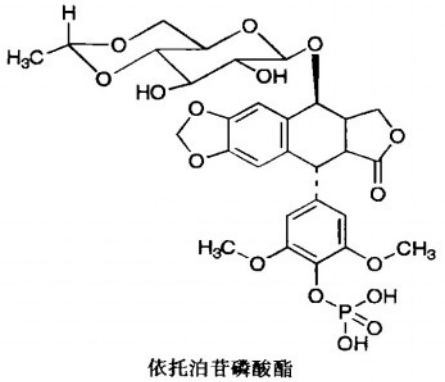
鬼臼毒素（Podophyllotoxin）是喜马拉雅鬼臼（podophyllum emodi）和美鬼臼（podophyllum peltatum）的根茎中的主要生物碱，是一种有效的抗肿瘤成分。由于毒性反应严重，不能用于临床。经结构改造，获得依托泊苷（Etoposide）和替尼泊苷（Teniposide）。



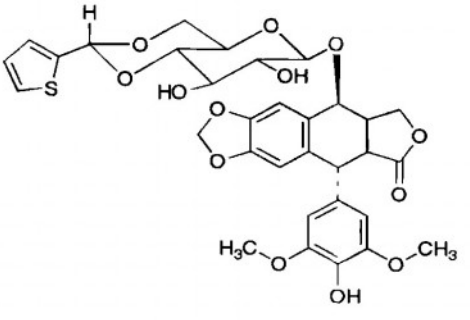
鬼臼毒素



依托泊苷



依托泊苷磷酸酯



替尼泊苷

依托泊苷（Etoposide）是在鬼臼毒素的结构基础上将4′-脱甲氧基4-差向异构化得到4′-脱甲氧基表鬼臼毒素，再经数步反应制得。鬼臼毒素4位差向异构化得到的表鬼臼毒素可以明显地增强对细胞增殖的抑制作用，而毒性比鬼臼毒素低。因此，目前临床使用及研究之中的鬼臼毒素的衍生物均为表鬼臼毒素的结构。

依托泊苷为细胞周期特异性抗肿瘤药物，作用于DNA拓扑异构酶Ⅱ，形成药物-酶-DNA稳定的可逆性复合物，阻碍DNA修复。实验发现，该复合物可随药物的清除而逆转，使损伤的DNA得到修复，降低了细胞毒作用。因此，延长药物的给药时间，可能提高抗肿瘤活性。

依托泊苷在同类药物中毒性较低，对小细胞肺癌、淋巴瘤、睾丸肿瘤等疗效较为突出，对卵巢癌、乳腺癌、神经母细胞瘤亦有效，是临床上常用的抗肿瘤药物之一。

依托泊苷在使用时都存在水溶性差的问题。为了解决这一问题，实际使用中，都要加入增加水溶性的辅助物质，但是这些增溶后的产品在使用中往往会引起低血压和高过敏性。

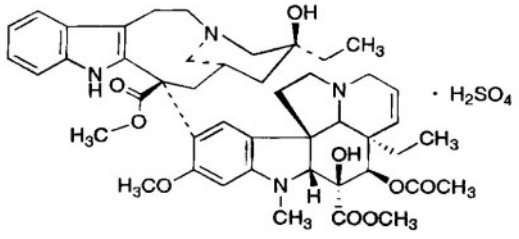
依托泊苷磷酸酯（Etoposide Phosphate）是在依托泊苷的4′位酚羟基上引入磷酸酯结构得到的衍生物，其水溶性得到增加。依托泊苷磷酸酯实际为前药，无论以何种形式给药，在给药后几分钟后均可迅速水解生成依托泊苷而发挥作用，未见明显的低血压及过敏反应，其剂量限制性毒性为中性粒细胞减少。

替尼泊苷（Teniposide）的作用机制同依托泊苷，即作用于 DNA 拓扑异构酶Ⅱ，导致双链或单链破坏，使细胞不能通过 S 期。本品的代谢主要是通过胆汁中与葡糖醛酸或硫酸盐结合排除。临床上用途基本与依托泊苷相似。

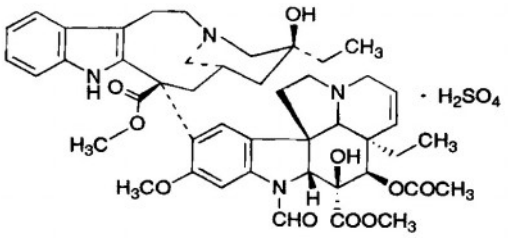
依托泊苷和替尼泊苷相等剂量时，替尼泊苷的活性大于依托泊苷，但依托泊苷的化疗指数较高，对单核细胞白血病有效，完全缓解率也高，对小细胞肺癌有显著疗效，为小细胞肺癌化疗首选药物。替尼泊苷脂溶性高，达血脑屏障，为脑瘤首选药物。

3. 长春碱类

长春碱类抗肿瘤药系由夹竹桃科植物长春花（*Catharanthus roseus* 或 *Vinca roseal*）分离得到的具有抗癌活性的生物碱。主要有长春碱（Vinblastine）和长春新碱（Vincristine），对淋巴白血病有较好的治疗作用。临床采用硫酸盐，称为硫酸长春碱和硫酸长春新碱。



硫酸长春碱



硫酸长春新碱

长春碱类抗肿瘤药物均能与微管蛋白结合阻止微管蛋白双微体聚合成为微管，又可诱导微管的解聚，使纺锤体不能形成，细胞停止于分裂中期，从而阻止癌细胞分裂繁殖。

硫酸长春碱（Vinblastine Sulfate）是从夹竹桃科植物长春花（*Catharanthus roseus* 或 *Vinca roseal*）中提取的生物碱，是长春碱类药物的代表。

由于长春碱分子中具有吲哚环结构，极易被氧化，故在光照或加热情况下很容易变色。长春碱具有热不稳定性，加热情况下，一分子中—$COOCH_3$ 的发生迁移，到另一分子的 N 原子上，随后发生类似 Hofmann 型的消除，而分解。

长春碱口服吸收差，需静脉给药。静脉滴注长春碱后迅速分布于各组织，很少透过血脑屏障，血浆药物的清除呈双相型。

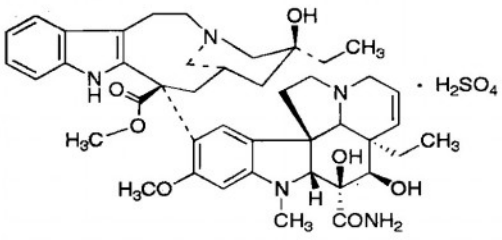
长春碱主要用于实体瘤的治疗。对恶性淋巴瘤、睾丸肿瘤、绒毛膜癌疗效较好，对肺癌、乳腺癌、卵巢癌、皮肤癌、肾母细胞瘤及单核细胞白血病也有一定疗效。

硫酸长春新碱（Vincristine Sulfate），又名醛基长春碱，也是由长春花中提取的有效成分。在化学结构上是将长春碱的二氢吲哚核的 N—CH_3 以 N—CHO 取代。

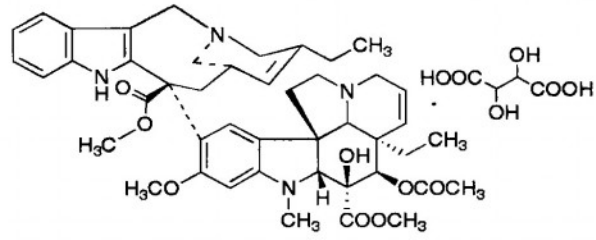
长春新碱除了作用于微管蛋白外，还可以干扰蛋白质代谢，既抑制 RNA 聚合酶的活力，又抑制细胞膜类脂类合成和氨基酸在细胞膜上的运转。长春新碱对动物肿瘤的疗效超过长春碱，与长春碱之间没有交叉耐药现象；长春新碱毒性反应与长春碱相近，但对神经系统毒性较突出，多在用药 6～8 周出现，有的患者可能发生运动障碍，骨髓抑制和胃肠道反应较轻。

长春碱与长春新碱均对光敏感，应避光保存，静脉滴注时应避免日光直接照射。

长春新碱用于急性和慢性白血病、恶性淋巴瘤、小细胞肺癌及乳腺癌的治疗，对睾丸癌、卵巢癌、消化道癌及恶性黑色素瘤也具抑制作用。



硫酸长春地辛



酒石酸长春瑞滨

硫酸长春地辛（Vindesine Sulfate）又名长春酰胺，是在对长春碱结构改造的过程中合成的衍生物。对移植性动物肿瘤的抗瘤谱较广，为一周期特异性药物，强度为长春新碱的3倍，为长春碱的10倍；高剂量的作用强度与长春新碱相等，为长春碱的3倍。毒性介于长春碱和长春新碱之间。神经毒性只有长春碱的1/2；骨髓抑制较长春碱轻，但较长春新碱强。

硫酸长春地辛对非小细胞肺癌、小细胞肺癌、恶性淋巴瘤、乳腺癌、食管癌及恶性黑色素瘤等恶性肿瘤有效。

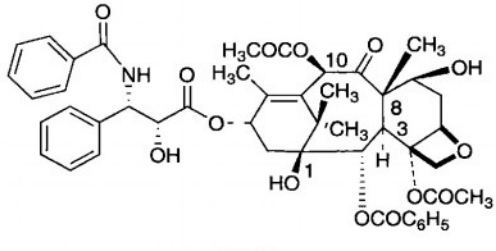
酒石酸长春瑞滨（Vinorelbine Tartrate）是另一个半合成的长春碱衍生物，对肺癌，尤其对非小细胞肺癌的疗效好，还用于乳腺癌、卵巢癌、食管癌等的治疗。

长春瑞滨的神经毒性比长春碱和长春新碱低。长春碱类抗肿瘤药物是微管蛋白抑制剂，通过与微管蛋白结合阻止微管蛋白双微体聚合成为微管。通常微管分为二组，即有丝分裂微管和轴突微管，其中作用于有丝分裂微管与抗肿瘤活性有关，而作用于轴突的微管就会产生相关的神经毒性。长春碱类药物会阻止神经轴索中递质囊胞的移动，减低神经传递功能，引起外周神经病变。而长春瑞滨在低浓度时即可使有丝分裂微管碎裂，但对轴突微管却无作用，因此本品的神经毒性比其他长春碱类药物低。

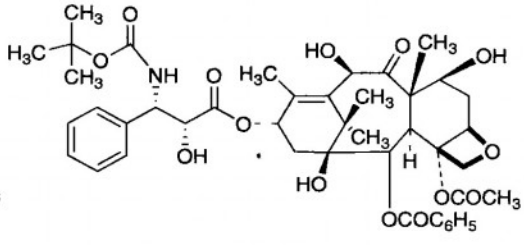
长春瑞滨具有广谱的抗肿瘤活性，主要用于治疗非小细胞肺癌、转移性乳腺癌、晚期乳腺癌、晚期卵巢癌、恶性淋巴瘤等。

4. 紫杉烷类

紫杉烷类药物的抗肿瘤作用机制是通过诱导和促使微管蛋白聚合成微管，同时抑制所形成微管的解聚，从而导致微管束的排列异常，形成星状体，使细胞在有丝分裂时不能形成正常的有丝分裂纺锤体，从而抑制了细胞分裂和增殖，导致细胞死亡。同时紫杉醇类药物还有一个特点，即可以在缺少鸟苷三磷酸（GTP）与微管相关蛋白（MAP）的条件下诱导形成无功能的微管，而且使微管不能解聚。紫杉醇类药物是惟一的可以抑制所形成微管解聚的一类药物。



紫杉醇



多西他赛

紫杉醇（Taxol）最先是从美国西海岸的短叶红豆杉（Taxus breviolia）的树皮中提取得到的一个具有紫杉烯环的二萜类化合物，属有丝分裂抑制剂或纺锤体毒素。

紫杉醇临床上为广谱抗肿瘤药物，主要用于治疗卵巢癌、乳腺癌及非小细胞肺癌，为治疗难治性

卵巢癌及乳腺癌的有效药物之一。

紫杉醇为注射剂，需贮存于避光2～8℃冰箱内。静脉滴注紫杉醇后血浆内消除呈二室模型，平均$t_{1/2\alpha}$为0.27h，$t_{1/2\beta}$为6.4h，与血浆蛋白结合率为95%～98%，仅5%通过肾脏排出，在胆汁中有紫杉醇的羟化代谢物。

紫杉醇由于水溶性小，其注射剂通常加入表面活化剂，如聚环氧化蓖麻油（cremophor）等助溶，常会引起血管舒张、血压降低及过敏反应等副作用。

多西他赛（Docetaxel）是由10-去乙酰浆果赤霉素进行半合成得到的又一个紫杉烷类抗肿瘤药物，结构上与紫杉醇有两点不同：一是第10位碳上的取代基；二是3′位上的侧链。

多西他赛的水溶性比紫杉醇好，毒性较小，但抗肿瘤谱更广，对肾癌、结（直肠）癌以外的其他实体瘤都有效。在相当的毒性剂量下，其抗肿瘤作用比紫杉醇高1倍，对耐紫杉醇的肿瘤细胞活性比紫杉醇强数倍。

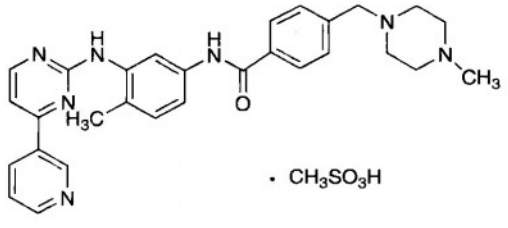
多西他赛以多乙氧基醚（polysorbate-80）助溶制成注射剂，用于治疗乳腺癌，特别是当化疗失败后可再用它治疗。

第四节　基于肿瘤生物学机制的药物

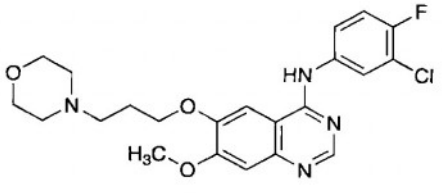
随着生命科学的发展，有关肿瘤发生和发展的生物学机制逐渐被人们所认识，使得抗肿瘤药物的研究开始走向干扰或直接作用于肿瘤细胞的特定生物过程，开展靶向合理药物设计的研究途径，产生了一些新的高选择性药物。

一、蛋白激酶抑制剂

蛋白质氨基酸侧链的可逆性磷酸化是酶和信号蛋白活性调节的非常重要的机制。蛋白激酶和蛋白磷酸酶参与可逆性磷酸化过程，在调节代谢、基因表达、细胞生长、细胞分裂和细胞分化等方面起关键性作用。蛋白激酶是一种磷酸转移酶，通过催化磷酸基团从ATP转移到底物蛋白的受体氨基酸上。特异性蛋白激酶对酶的磷酸化是一种广泛存在的酶活性调节机制，通过灵活可逆的调节方式在真核生物的信号传导链中发挥重要作用。



甲磺酸伊马替尼



吉非替尼

甲磺酸伊马替尼（Imatinib Mesilate）的发现来源于对蛋白激酶C（Protein kinase C，PKC）抑制剂的研究，人们在筛选过程中发现苯胺基嘧啶类化合物（PAP）对PKC有比较好的抑制活性。在此基础上进行结构修饰，得到甲磺酸伊马替尼。

甲磺酸伊马替尼在体内外均可在细胞水平上抑制“费城染色体”的Bcr-Abl酪氨酸激酶，能选择性抑制Bcr-Abl阳性细胞系细胞、Ph染色体阳性的慢性粒细胞白血病和急性淋巴细胞白血病患者的新鲜细胞的增殖和诱导其凋亡。此外，甲磺酸伊马替尼还可抑制血小板衍化生长因子（PDGF）受体、干

细胞因子（SCF），c－Kit 受体的酪氨酸激酶，从而抑制由 PDGF 和干细胞因子介导的细胞行为。

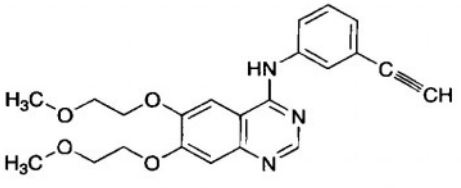
口服伊马替尼的平均绝对生物利用度为 98%，约 95% 与血浆蛋白结合，绝大多数是与白蛋白结合。整个机体内的总体分布浓度较高，分布容积为 4.9L/kg 体重。人体内主要循环代谢产物是 *N*－去甲基哌嗪衍生物，在体外其药效与原药相似。伊马替尼的消除半衰期为 18h，其活性代谢产物半衰期为 40h。

伊马替尼用于治疗费城染色体阳性慢性粒细胞白血病和恶性胃肠道间质肿瘤。但是在使用伊马替尼治疗的过程中，一些患者逐渐出现了对伊马替尼的耐药性。其主要原因是由于这些患者体内表达 Abl 激酶的基因发生了点突变，导致了 Abl 激酶的氨基酸改变，从而使伊马替尼与 Abl 激酶相互作用时的构型发生变化，产生耐药性。

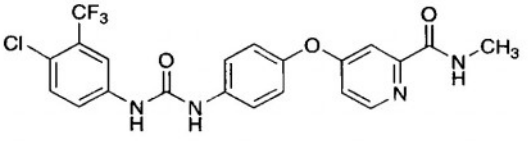
吉非替尼（Gefitinib） 为第一个选择性表皮生长因子受体酪氨酸激酶（EGFR－TK）抑制剂，能选择性竞争细胞内的 EGFR－TK 催化区域上的 Mg－ATP 结合位点，抑制表皮生长因子受体（EGFR）磷酸化，阻断其信号传递，从而抑制肿瘤细胞的生长及存活。

吉非替尼分子中有三种类型的氮原子，它有两个 pK_a 值，分别为 5.4 和 7.2。吉非替尼口服后吸收缓慢，生物利用度为 60%，达峰时间为 3～7h，约 10d 达稳态血药浓度。吉非替尼在体内分布广泛，血浆蛋白结合率为 90%，消除半衰期为 48h，总血浆清除率为 595ml/min，在肝脏主要通过 CYP450 的 CYP3A4 酶代谢，主要代谢物为吗啉环的开环产物和脱甲基样化物以及脱氟化物。

吉非替尼临床上主要用于治疗非小细胞肺癌，也可用于治疗其他癌症，如结肠直肠癌、头颈部肿瘤、前列腺癌和乳腺癌等，适用于铂类和多西他赛等化疗药物无效的晚期或转移性非小细胞肺癌。



厄洛替尼



索拉非尼

厄洛替尼（Erlotinib） 是一种高效、口服、高特异性、可逆的表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂（EGFR），通过抑制 EGFR（HER1）自身磷酸化，从而抑制了下游信号传导与细胞增殖。在头颈部鳞癌（HNSCC）与非小细胞肺癌的肿瘤体外移植瘤模型中，厄洛替尼通过抑制肿瘤细胞生长或促进肿瘤细胞凋亡达到抗肿瘤作用，是目前惟一被证实的对晚期非小细胞肺癌具有抑制作用的药物，对各类别非小细胞肺癌患者均有效，且耐受性好，无骨髓抑制和神经毒性，能显著延长生存期，改善患者生活质量。

厄洛替尼口服后生物利用度约为 60%，4h 后达血浆峰浓度，达到稳定血药浓度需 7～8d，半衰期约为 36h，主要由 CYP3A4 代谢清除。

由于细胞信号传导系统网络庞大且极其复杂，涉及的激酶也比较多，因此单一的激酶抑制剂所产生的作用非常有限。加之恶性肿瘤是癌细胞和周围细胞相互作用形成的复杂体，所以影响周围支撑细胞和癌细胞的多靶点治疗策略是有益于临床治疗的。近年来针对这种情况，人们设计了一些可同时作用于多个激酶靶点的抑制剂。

索拉非尼（Sorafenib） 是一种口服的新型的作用于多个激酶靶点的抗肿瘤药物。一方面通过抑制 Raf－1 激酶活性，阻断了 Ras/Raf/MEK/ERK 信号传导通路——直接抑制肿瘤细胞增殖。另一方面抑制 VEGFR（血管内皮生长因子受体）、PDGFR（血小板衍生生长因子受体）等受体酪氨酸激酶活性，抑制肿瘤血管生成——间接地抑制肿瘤细胞的生长。

索拉非尼口服后迅速吸收，约3h达到最大血浆浓度，血浆蛋白结合率为99.5%，片剂的平均相对生物利用度为38%～49%，消除半衰期为25～48h。索拉非尼主要经肝CYP3A4酶氧化代谢和UGT1A9的葡糖醛酸化代谢，主要代谢产物为吡啶N氧化物，占全部代谢产物的9%～16%，体外活性与本品作用相似。

索拉非尼用于晚期肾细胞癌的治疗，能够获得明显而持续的治疗作用；对晚期的非小细胞肺癌、肝细胞癌、黑色素瘤也有较好的疗效。

二、蛋白酶体抑制剂

泛素－蛋白酶体是细胞中重要的非溶酶体蛋白降解途径，通过调控细胞周期和细胞凋亡相关蛋白的活性，激活或抑制原癌基因及抑癌基因的表达，从而直接或间接影响各种恶性肿瘤的发生。目前，泛素－蛋白酶体途径（ubiquitin－proteasome pathway，UPP）已经成为肿瘤预防和研究抗肿瘤药物的新靶点。



硼替佐米

硼替佐米（Bortezomib）是第一个用于临床的蛋白酶体抑制剂，通过可逆性地抑制蛋白酶体的活性，阻断NF－κB等多条通路，从而抑制多种重要调节蛋白的降解，诱导细胞凋亡；同时影响肿瘤细胞生长微环境，抑制肿瘤细胞在微环境中的生长和生存，对多种肿瘤的治疗均具有活性。

硼替佐米为注射冻干粉针剂，用药后清除的平均半衰期为9～15h，生物学半衰期为24h。在血浆浓度为100～1000ng/ml的范围内，硼替佐米的血浆蛋白结合率为83%。

硼替佐米主要是经细胞色素P450酶CYP3A4、CYP2C19和CYP1A2氧化代谢，次要代谢酶为CYP2D6和CYP2C9，主要代谢途径是去硼化形成两种去硼的代谢产物，随后经羟基化代谢为数种代谢物。去硼化的本品代谢物对26S蛋白酶体无抑制作用。

硼替佐米临床用于治疗复发性和难治性多发性骨髓癌。

第五节　激素类药物

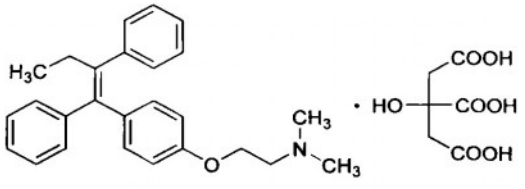
性激素（雌激素和睾酮）是维持人体正常性功能和性特征的体内原始化学物质。正常情况下，激素的作用是促进细胞（如精子或乳腺细胞）繁殖，促使卵细胞成熟适于受精。但有的时候，目标细胞会以无秩序状态繁殖，在受到激素影响的组织中引起肿瘤病变。女性的乳腺癌、子宫癌以及卵巢癌都与激素有关，男性的前列腺癌也和激素密切相关。

现代研究发现某些妇科肿瘤，如乳腺癌、卵巢癌、子宫癌等部位以及男性的前列腺癌部位，有较多雌激素和雄激素受体，因此利用激素受体拮抗剂阻断激素对受体的作用，可以达到治疗这些肿瘤的目的。

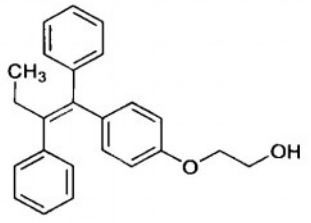
一、雌激素拮抗剂

1. 抗雌激素药物

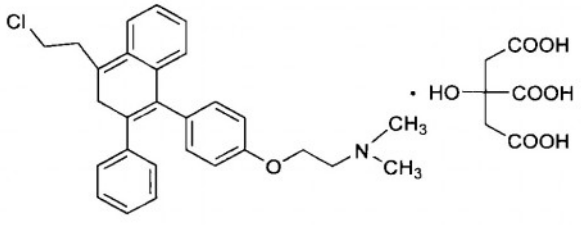
雌激素拮抗剂是指拮抗雌激素对雌激素受体作用的药物，可分为抗雌激素药物和芳香酶抑制剂。



枸橼酸他莫昔芬



他莫昔芬代谢物Y



枸橼酸托瑞米芬

枸橼酸他莫昔芬（Tamoxifen Citrate）为三苯乙烯类抗雌激素药物，分子中具有二苯乙烯的基本结构，其中双键一端碳上增加二甲氨基乙氧苯基，此取代基是很多药物中的结构单元。他莫昔芬存在顺、反式几何异构体，药用品为顺式几何异构体，反式异构体的活性小于顺式。

他莫昔芬口服后，在胃肠道内吸收很好，存在肝肠循环和与白蛋白的高结合力，使得消除半衰期长达7d左右。他莫昔芬给药后由CYP3A4进行脱甲基化得到其主要的代谢物*N*－脱甲基他莫昔芬，再进一步代谢生成代谢物Y，*N*－脱甲基他莫昔芬和代谢物Y也有抗雌激素活性。他莫昔芬还可被CYP2D6代谢得到次要的代谢物4－羟基他莫昔芬，其与雌激素受体的亲和力比他莫昔芬更高，对人体乳腺癌细胞的生长抑制作用是他莫昔芬的100倍。

他莫昔芬遇光不稳定，对紫外光敏感，特别是在溶液状态时，光解产物为*E*型异构体和两种异构体环合而成的菲。

他莫昔芬通过与雌激素竞争雌激素受体，阻断雌激素对靶器官的作用而发挥疗效，为治疗绝经后晚期乳腺癌的一线药物。还可用于治疗各期乳腺癌、卵巢癌和子宫内膜癌，并作为前述疾病术后、放疗后的首选辅助用药，对预防复发和缓解病情有明显效果。但是，他莫昔芬尚有微弱的雌激素样作用。

枸橼酸托瑞米芬（Toremifene Citrate）与他莫昔芬在结构上的差别是乙基侧链的氯代，这使它具有更强的抗雌激素活性。枸橼酸托瑞米芬和他莫昔芬一样是部分激动剂，与雌激素受体结合后，可产生雌激素样或抗雌激素作用。

枸橼酸托瑞米芬为口服片剂，口服后被迅速吸收，2～5h内血药浓度达峰值。托瑞米芬与血清蛋白（主要是白蛋白）大量结合（99.5%）。托瑞米芬给药后由CYP3A4进行代谢，主要代谢产物和他莫昔芬基本相似，为*N*－去甲基托瑞米芬、去氨基羟化托瑞米芬、4－羟基托瑞米芬和*N*，*N*－二去甲基托瑞米芬。理论上这些代谢物都具有激素作用，但在枸橼酸托瑞米芬治疗过程中产出的浓度太低，因而不具有重要生物作用。

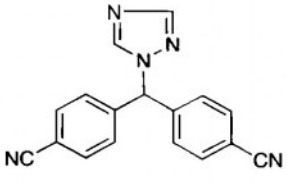
枸橼酸托瑞米芬与雌激素竞争性地与乳腺癌细胞浆内雌激素受体相结合，阻止雌激素诱导的癌细胞 DNA 的合成及增殖。一些试验性肿瘤应用大剂量枸橼酸托瑞米芬，显示出枸橼酸托瑞米芬有非雌激素依赖的抗肿瘤作用。枸橼酸托瑞米芬还有其他抗癌机制（改变肿瘤基因表达、分泌生长因子、诱导细胞凋亡及影响细胞动力学周期）。

枸橼酸托瑞米芬临床上用于治疗绝经妇女的晚期乳腺癌，它的雌激素样作用能降低血液循环中的胆固醇，并维持骨密度。

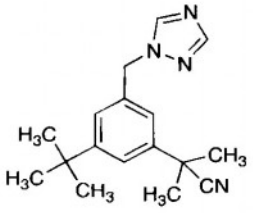
2. 芳香酶抑制剂

甾体激素的体内生物合成是由体内的胆固醇转变而来，而体内的雌激素雌二醇及其代谢产物雌酮的生物合成途径有两条：一条是由体内胆固醇转变而来；另一条则是雄激素睾酮经芳香酶的催化，将睾酮的 A 环芳构化形成。

科学研究表明，使用芳香酶抑制剂可以降低乳腺癌组织内的雌激素水平，对乳腺癌术后预防复发转移的辅助治疗和复发转移后的解救治疗，都有十分重要的作用。



来曲唑



阿那曲唑

来曲唑（Letrozole）通过抑制芳香酶，能有效抑制雄激素向雌激素转化，使雌激素水平下降，从而消除雌激素对肿瘤生长的刺激作用。来曲唑的体内活性比第一代芳香酶抑制剂氨鲁米特强150～250倍。来曲唑选择性较高，不影响糖皮质激素、盐皮质激素和甲状腺功能，大剂量使用对肾上腺皮质类固醇类物质分泌无抑制作用，因此具有较高的治疗指数。各项临床前研究表明，来曲唑对全身各系统及靶器官没有潜在的毒性，具有耐受性好、药理作用强的特点。与其他芳香酶抑制剂和抗雌激素药物相比，来曲唑的抗肿瘤作用更强，用于治疗抗雌激素治疗无效的晚期乳腺癌。

口服来曲唑后，很快在胃肠道完全吸收，达峰时间为 1h，并很快分布到组织间。血清蛋白结合率（仅 60%）低，血清终末消除半衰期约 2d。其清除主要通过代谢成无药理作用的羟基代谢产物。几乎所有代谢产物和约 5% 原药通过肾脏排泄。

来曲唑主要用于治疗绝经后晚期乳腺癌，多用于抗雌激素治疗失败后的二线治疗。

阿那曲唑（Anastrozole）为一种强效、选择性非甾体类芳香酶抑制剂，对肾上腺皮质类固醇或醛固酮的生成没有明显影响。

阿那曲唑口服吸收较快，达峰时间为 1.2h，消除半衰期为 36h，在体内约 40% 阿那曲唑与血浆蛋白结合，大部分代谢成无活性产物经尿排除，约 10% 以原型从尿排除。

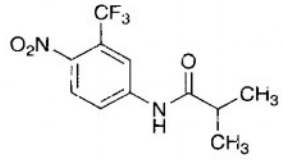
阿那曲唑适用于经他莫昔芬及其他抗雌激素疗法仍不能控制的绝经后妇女的晚期乳腺癌。对雌激素受体阴性的患者，若其有对他莫昔芬呈现阳性的临床反应，可考虑使用阿那曲唑。

二、雄激素拮抗剂

在寻找非甾体雄激素受体拮抗剂时，人们发现了一类取代苯胺衍生物，具有良好的雄激素受体拮抗作用，主要有氟他胺等。

氟他胺（Flutamide）为非甾体类抗雄激素药物，除具有抗雄激素作用外，无任何激素样的作用。其代谢产物2－羟基氟他胺是其主要活性形式，能在靶组织内与雄激素受体结合，阻断二氢睾丸素与雄激素受体结合，抑制靶组织摄取睾丸素，从而起到抗雄激素作用。但此作用可反馈性地引起促卵泡激素（FSH）和黄体激素（LH）释放增加、使睾丸酮的血浆浓度上升。当氟他胺与促性腺激素释放激素（GnRH），如亮脯利特（Leuprolide）一起使用时，可完全阻断雄激素而且防止代偿性增加。

氟他胺用于前列腺癌或良性前列腺肥大，与亮脯利特合用（宜同时开始和同时持续使用）治疗转移性前列腺癌，可明显增加疗效。



氟他胺

（尤启冬）

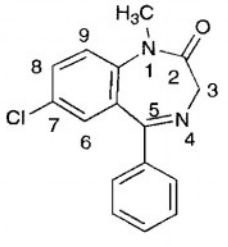
第二篇　中枢神经系统药物

第九章
镇静催眠药及抗焦虑药

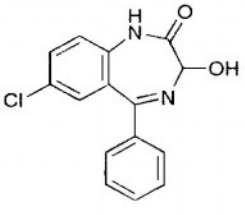
镇静催眠药和抗癫痫药均属于中枢神经系统抑制药物。镇静药和催眠药之间没有绝对的界限，使用小剂量时，可产生镇静作用，消除患者的紧张和焦虑不安，中等剂量时可进入睡眠状态，大剂量时因产生深度抑制而有全身麻醉作用，一些镇静催眠药还能抗癫痫、抗震颤等。

一、苯二氮䓬类

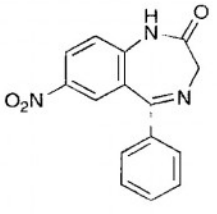
苯并二氮䓬镇静催眠药物是一类作用于 GABA（γ－氨基丁酸，γ－Amino Butyric Acid）受体的药物，其分子中含有 1，4－苯并二氮䓬的化学结构片段。



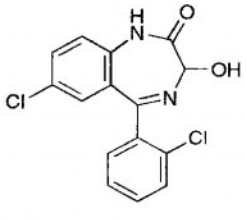
地西泮



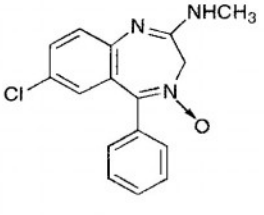
奥沙西泮



硝西泮



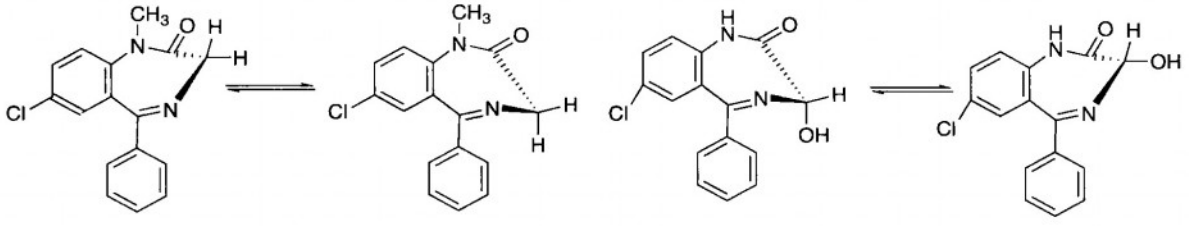
劳拉西泮



氯氮䓬

1. 苯二氮䓬类的构效关系

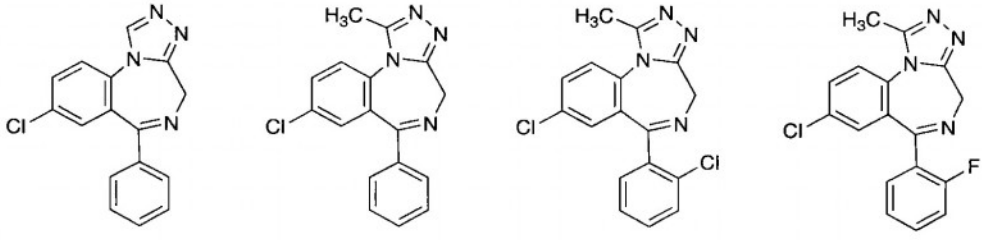
（1）3 位引入羟基降低其毒性　在苯并二氮䓬镇静催眠药物的 3 位上引入羟基可以增加其分子的极性，易于与葡糖醛酸结合排出体外，3 位羟基衍生物多保持原有药物的活性，在临床较原药更加安全。引入 3 位羟基的衍生物产生了手性碳原子，其光学异构体的生物活性有差别，这可能与七元环的构象有关，不同构象时，使药物与苯二氮䓬受体的亲和力不同。当 3 位是两个氢时，苯二氮䓬七元亚胺－内酰胺环的两种船式的构象在室温下很容易相互转换，不能完全以稳定的构象与受体作用。在奥沙西泮分子中，3 位羟基为平伏键的稳定构象，对受体的亲和力强，故奥沙西泮右旋体的作用比左旋体强。



苯二氮䓬类药物的构象

（2）7 位有吸电子基团可增加活性　1，4－苯二氮䓬 A 环上的取代基的性质对生物活性影响较大。当 7 位引入吸电子取代基时，药物活性明显增强，吸电子越强，作用越强，其次序为 $NO_2 > Br > CF_3 > Cl$，如硝西泮（Nitrazepam）和氯硝西泮（Clonazepam）活性均比地西泮强。

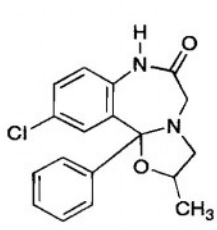
（3）5 位取代基对活性的影响　5 位上的苯环取代是产生药效的重要基团之一，无苯基取代的化合物没有镇静催眠活性。5 位苯环的 2′位引入体积小的吸电子基团（如 F、Cl）可使活性增强。如氟西泮（Flurazepam，氟安定）和氟地西泮（Fludiazepam）等。



艾司唑仑　　阿普唑仑　　三唑仑　　咪达唑仑

（4）1 位和 2 位拼入三氮唑可提高稳定性　为增加该类药物对代谢的稳定性，在 1，4－苯二氮䓬的 1，2 位拼上三唑环，不仅可使代谢稳定性增加，而且提高了与受体的亲和力，活性显著增加。如艾司唑仑（Estazolam）、阿普唑仑（Alprazolam）和三唑仑（Triazolam），活性均比地西泮强几十倍。

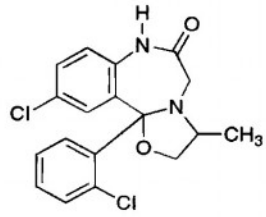
（5）4，5 位拼入含氧的噁唑环可增加药物的稳定性　4，5 位双键是重要的药效团，双键饱和时可导致活性降低。为了减少 4，5 开环代谢，可在 4，5 位并入四氢噁唑环，如奥沙唑仑（Oxazolam）、卤沙唑仑（Haloxazolam）和美沙唑仑（Mexazolam）等，这些药物在体外无效，在体内其含氧环可在代谢过程中除去，重新得到 4，5 位双键而产生药效，所以被认为是前体药物。



奥沙唑仑



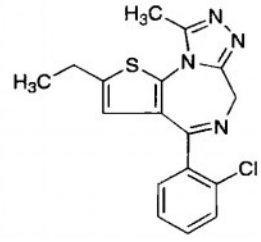
卤沙唑仑



美沙唑仑



溴替唑仑



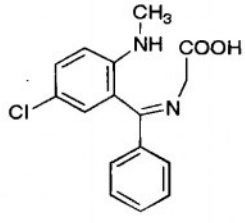
依替唑仑

（6）生物电子等排体仍有较好的镇静催眠作用　将苯二氮䓬的苯环用生物电子等排体如噻吩等杂环置换时，仍保留较好的生理活性，如溴替唑仑（Brotizolam）和依替唑仑（Etizolam），后者主要作为抗焦虑药。

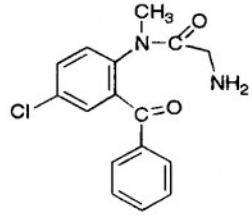
（7）1 位取代基对活性的影响　1 位上的取代基在体内可以发生去烃基化，生成的物质多有镇静催眠药理活性，故作用时间较长，如普拉西泮（Prazepam）、哈拉西泮（Halazepam）、夸西泮（Quazepam）。

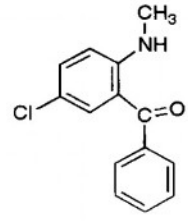
2. 苯二氮䓬类的理化性质

苯二氮䓬类镇静催眠药结构中具有 1，2 位的酰胺键和 4，5 位的亚胺键，在酸性条件下两者都容易发生水解开环反应，这是引起该类药物不稳定、作用时间短的原因。



地西泮的水解物





地西泮的水解终产物

3. 苯二氮䓬类药物的代谢

苯二氮䓬类药物代谢主要在肝脏进行，其中主要进行的代谢反应有 N 上去烃基、氮氧化合物还原、芳烃和烷烃的羟基化等官能团化反应。其中，*N* - 烃基和 C - 3 位上羟基化可得到活性的代谢物。羟基代谢物与葡糖醛酸结合排出体外。



地西泮的代谢物

苯二氮䓬类化合物由于作用于中枢系统，对中枢神经的兴奋性具有抑制作用，被列为国家二类精神药品，其销售和使用受到一定的限制。

地西泮（Diazepam）的 pK_a（HB^+）为 3.4。在酸性水溶液中不稳定，放置或加热即水解，水解开环发生在 1、2 位或 4、5 位，两反应平行进行，产生黄色的 2 - 甲氨基 - 5 - 氯 - 二苯甲酮和甘氨酸。

这一水解过程是苯二氮䓬类药物共有的反应。4、5位开环为可逆性水解。在体温和酸性条件下，4、5位间开环水解，当pH提高到中性时重新环合。口服本品后，在胃酸作用下，4、5位间开环，当开环化合物进入碱性的肠道后又闭环成原药。因此4、5位间的开环，不影响药物的生物利用度。

本品体内代谢主要在肝脏进行，其代谢途径为N－1去甲基、C－3羟基化，形成的羟基代谢产物与葡糖醛酸结合排出体外。C－3羟基化代谢物仍有抑制中枢的生物活性。

本品与中枢苯二氮䓬受体结合，产生镇静、催眠、肌肉松弛及抗惊厥作用。临床上主要用于失眠、抗焦虑、抗癫痫及其他神经官能症。

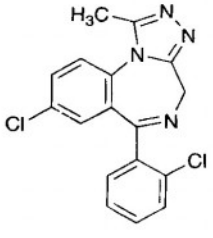
奥沙西泮（Oxazepam）的pK_a为11.6（HA）、1.8（HB^+）。为地西泮的活性代谢产物。分子中C－3位为手性中心，右旋体的作用比左旋体强。目前使用其外消旋体。在酸性溶液中加热水解，生成2－苯甲酰基－4－氯苯胺。该化合物经重氮化后与β－萘酚偶合，生成橙色的偶氮化合物，放置后色渐变深，可与1位甲基取代的苯二氮䓬药物（如地西泮）相区别。

奥沙西泮的作用与地西泮相似，但较弱。用于神经官能症、失眠及癫痫的辅助治疗。本品半衰期短，清除快，适用于老年人或肾功能不良者。

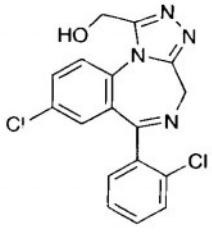
硝西泮（Nitrazepam）有安定、镇静及显著催眠作用。催眠作用类似短效或中效巴比妥类，其特点为引起近似生理性睡眠，无明显后遗效应，对器质性疾病和精神病引起的睡眠障碍也有安眠之效，无成瘾性，且还具有较好的抗癫痫作用。抗癫痫作用强，对肌阵挛性癫痫疗效好；对婴儿痉挛也有效。

硝西泮口服后迅速吸收，血浆蛋白结合率约为87%，硝西泮在肝脏代谢，主要代谢物为硝基还原产物及随后的乙酰化产物，这些代谢物没有明显活性。

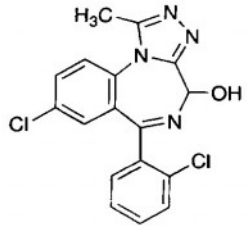
三唑仑（Triazolam）的分子中三唑环与苯并二氮䓬环并合，使其脂溶性加大，易进入中枢系统，故本品为短效镇静催眠药，吸收快，服用后15～20min出现催眠作用，半衰期短，为2～4h。临床用于镇静催眠。主要代谢产物1－羟甲基三唑仑和4－羟基三唑仑。由于三唑仑致眠作用强，起效快，现已按一类麻醉药管理。



唑仑



1-羟甲基三唑仑



4-羟基三唑仑

艾司唑仑（Estazolam），又名舒乐安定。艾司唑仑为三唑环与苯并二氮䓬环在1、2位并环的药物。这种结构使原苯并二氮䓬环的1、2位不易水解，增加了药物的稳定性。三唑环的引入也增强了药物与受体的亲和力和代谢的稳定性，增加了药物的活性。在酸性情况下，室温即可使5、6位亚胺键水解；同样在碱性条件下，水解也会可逆性地闭环，不影响药物的生物利用度。

本品的作用强，用量小，毒副作用小，对肝肾功能、骨髓等均无影响，治疗安全范围大。适用于焦虑、失眠、紧张、恐惧以及癫痫大、小发作和术前镇静等。

阿普唑仑（Alprazolam）的结构和艾司唑仑类似，但其作用比地西泮强10倍。在体内的代谢产物为4－羟基阿普唑仑和二苯甲酮衍生物。前者的生物活性约为原药的½，后者无活性。因为它的低亲脂性，该药物的蛋白结合率较低，约为70%，本品主要用于各种焦虑症。lgP＝2.5，半衰期为12h。

咪达唑仑（Midazolam）为三唑环与苯并二氮䓬环在1、2位并环的药物，具有抗焦虑、催眠、抗惊厥、肌肉松弛、顺行性遗忘的作用。虽然咪达唑仑的作用机制尚不十分明确，但它与其他苯二氮䓬类作用相似，即通过干扰有抑制作用的神经介质γ-氨基丁酸（GABA）的再吸收，导致GABA蓄积。咪达唑仑与苯二氮䓬受体有强的亲和力（大约为安定的二倍），咪达唑仑引起遗忘的作用机制和作用点尚不完全明确。

咪达唑仑肌内注射后吸收迅速，生物利用度大于90%，肌注后15~60min内达作用高峰。咪达唑仑于体内广泛分布，包括脑脊液和大脑组织。广泛与血浆蛋白结合，其血浆蛋白结合率为97%。咪达唑仑被CYP3A4迅速代谢为1-羟基甲基咪达唑仑和4-羟基咪达唑仑，这些代谢产物的药理作用与药物原型相比可以忽略不计。咪达唑仑主要以葡糖苷酸结合物的形式从肾脏排出，少于静脉给药量的0.03%以原型排出。清除半衰期大约为2.5h。

临床上主要用于术前镇静、诊断或内窥镜操作前的清醒性镇静、麻醉诱导、全麻或硬膜外麻醉的术中镇静。

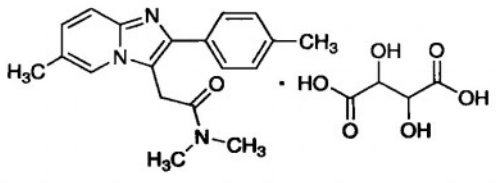
依替唑仑（Etizolam）为噻吩环取代三唑仑类衍生物中的苯环得到的抗焦虑药，其抗焦虑作用比地西泮强3~5倍，但其作用又与地西泮不完全相同。本品可抑制脑内去甲肾上腺素的周转率和肌挛缩（2型），其作用机制主要是通过对大脑边缘系统尤其是扁桃核，抑制网状结构激活系统而产生镇静和催眠作用。

依替唑仑用于神经症和抑郁症的焦虑、紧张及心身疾病等，对精神分裂症的睡眠障碍有效。

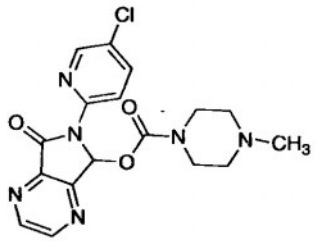
依替唑仑口服吸收良好，达峰时间为3h，半衰期为6h。反复给药未见蓄积。代谢产物为一羟基、二羟基化合物以及葡糖醛酸结合物，通过粪及尿排出体外。

二、非苯二氮䓬类

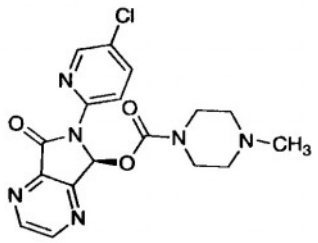
鉴于苯二氮䓬类药物与苯二氮䓬受体结合没有受体亚型选择性，它们具有耐药性、停药后反跳现象、依赖性、精神运动损害及残余效应等不良反应，人们研制了特异性更好和安全性更高的新一代非苯二氮䓬结构的杂环类镇静催眠药。主要有含咪唑并吡啶结构的酒石酸唑吡坦（Zolpidem Tartrate）、吡咯烷酮类的佐匹克隆（Zopiclone）及艾司佐匹克隆（*S*-Zopiclone）、丁螺环酮（Buspirone）、坦度螺酮（Tandospirone）和扎来普隆（Zaleplon）。



酒石酸唑吡坦



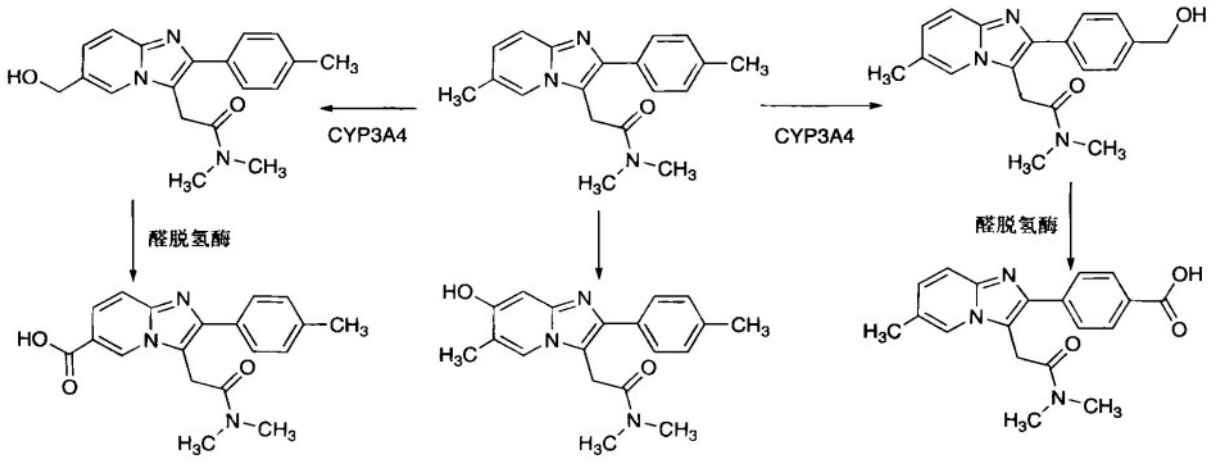
佐匹克隆



艾司佐匹克隆

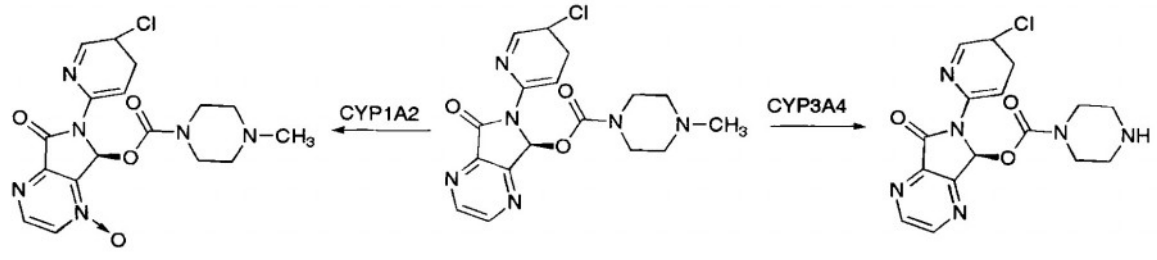
唑吡坦（Zolpidem）为咪唑并吡啶类镇静催眠药，它可选择性地与苯二氮䓬ω_1受体亚型结合，与ω_2、ω_3受体亚型的亲和力很差；具有较强的镇静、催眠作用；因为具有较弱的碱性（$pK_a=6.2$）和较好的亲脂性（lgP=3.85），所以具有良好的生物利用度（72%）和较短半衰期（1.4h）。药物代谢动力学研究表明，该药口服从胃肠道迅速吸收，在体内因被氧化为带有羧基的无活性代谢物，因此，作用时间较短。在口服剂量为4~20mg时，具有线性药代动力学性质。研究表明，食物可以影响该药

的达峰时间，但不影响半衰期（1.4～2.2h）。饭后不宜服用该药物。因老年人服该药的消除半衰期可以增加，建议剂量为5mg。

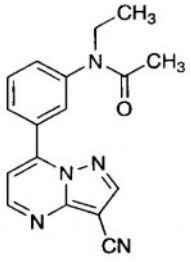


佐匹克隆（Zopiclone）属于吡咯烷酮类化合物。吡咯环酮是最早发现的对苯二氮䓬受体具有高亲和力的非苯二氮䓬化学结构类型之一。佐匹克隆结构中含有一个手性中心，具有旋光性，佐匹克隆为消旋异构体，其5－*S*－（+）异构体为**艾司佐匹克隆（*S*－Zopiclone）**，鉴于其镇静催眠作用来自于艾司佐匹克隆，所以在美国仅有艾司佐匹克隆。

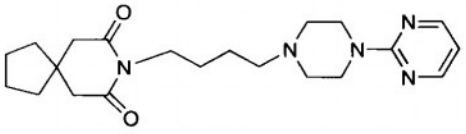
艾司佐匹克隆与唑吡坦和扎来普隆作用于$GABA_A$受体的α亚基不同，它与苯二氮䓬类药物类似宽泛地作用$GABA_A$受体。但其药效学和药代动力学性质与非苯二氮䓬化学结构类药物类似。它口服吸收迅速，生物利用度达80%，达峰时间约为1h，半衰期约为6h。在体内经CYP3A4代谢成去甲基艾司佐匹克隆，与$GABA_A$受体的结合力小于艾司佐匹克隆。经CYP1A2代谢产生的艾司佐匹克隆*N*－氧化物，为主要代谢物，与$GABA_A$受体几乎没有作用。



艾司佐匹克隆口服1～6mg时，其药代动力学显线性关系，艾司佐匹克隆与血浆蛋白结合率较低（50%～60%），这表明它分布不受蛋白结合相互作用的影响。当与脂肪食物服用时，达峰时间可推迟1h，但半衰期不变。老年患者的消除半衰期可延长到5～9h，因此，老年患者的剂量应是1mg起，但不应超2mg。与中枢抑制药物（乙醇、抗惊厥药、抗抑郁药物抗组胺药物）合用时，可能会发生药物相互作用，应调整艾司佐匹克隆的使用剂量。佐匹克隆自上市以后，关于其滥用、成瘾和戒断并发症的个案不断见诸报道。艾司佐匹克隆常见的不良反应为头痛和苦味，较为轻微，少数患者会出现轻度的记忆损害。孕妇和哺乳期妇女慎用。服药时建议禁酒，乙醇会增强睡眠程度，可能会导致或加重头晕。



扎来普隆



丁螺环酮

扎来普隆（Zaleplon）结构中含有吡唑并嘧啶的杂环，其脂水分配系数为（lg P = 1.23），该药物口服吸收迅速，由于其一相代谢较快，所以只能观察到30%的生物利用度。它能与苯二氮杂 ω_1（BZR_1）受体相互作用，形成中枢神经 $GABA_A$ 受体 - Cl^- 离子通道复合物，故副作用低，没有精神依赖性。

扎来普隆在体内可迅速代谢，消除迅速（$t_{1/2}$约为1h），一日一次给药无蓄积，在治疗剂量范围内具有线性药代动力学。口服后，本品在肝脏经历广泛的首过代谢，主要被醛氧化酶氧化成5 - 氧代扎来普隆，其次是由细胞色素P450酶系的CYP3A4代谢成 *N* - 去乙基扎来普隆。所有的代谢产物均无活性。

肝脏损伤患者服用扎来普隆的消除半衰期可能会增长，另外，高脂肪食物也会延长其达峰时间。

丁螺环酮（Buspirone）最初是作为非吩噻嗪类抗精神病药开发的。本品缺乏抗精神病疗效，但具有出色的抗焦虑活性，并且镇静作用和α肾上腺受体阻断作用显著低于氯丙嗪。

丁螺环酮是第一个非苯二氮䓬类抗焦虑药。它有与地西泮相当的临床抗焦虑疗效，但没有苯二氮䓬类的不良反应（如镇静、肌松、乙醇增效和滥用危险）。丁螺环酮对5 - HT_{1A}具有高亲和力，通过部分激动5 - HT_{1A}受体而发挥抗焦虑药效。对大脑多巴胺 D_2 受体也具有中等活性，但对苯二氮䓬受体无显著亲和力，也不影响GABA结合。

丁螺环酮口服吸收完全，但首过代谢使其生物利用度仅为4%，其代谢产物之一是6 - 羟基丁螺环酮，它对5 - HT_{1A}受体的亲和力接近丁螺环酮，而且口服给药后，6 - 羟基丁螺环酮的血药浓度高于丁螺环酮40倍。因此，丁螺环酮的绝大部分临床疗效应由其活性代谢产物6 - 羟基丁螺环酮贡献。

丁螺环酮的代谢产物5′ - 羟基丁螺环酮几乎没有活性，而1 -（2 - 嘧啶基）哌嗪仍有一定生物活性。

丁螺环酮具有起效快、疗效好、不良反应轻、药物相互作用少、安全性高等优点，易于被患者接受，治疗的依从性好，主要用于广泛性焦虑障碍、不能耐受苯二氮䓬类药物或对苯二氮䓬类药物过敏者和有药物滥用史的焦虑患者，尤其适用于门诊患者及长期维持治疗的患者。也可用于抑郁状态以及强迫症的辅助治疗。

本品显效较慢，需2～4周。肝、肾功能不全者应减少剂量，本品及其代谢产物可从乳汁泌出，故孕妇及哺乳期妇女慎用。

（孙铁民）

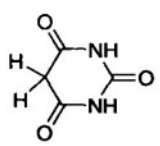
第十章
抗癫痫及抗惊厥药

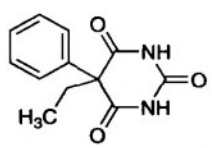
目前临床上常用的抗癫痫药物按结构类型，可分为巴比妥类及其同型物、苯二氮䓬类、乙内酰脲类及其同型物、二苯并氮杂䓬类、GABA 类似物、脂肪酸类和磺酰胺类等。

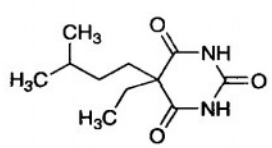
一、巴比妥类

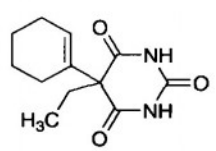
巴比妥类（barbiturates）药物为丙二酰脲的衍生物，丙二酰脲也称巴比妥酸（Barbituric Acid），由丙二酸二乙酯与脲缩合而成。最初该类药物作为镇静催眠药物使用，由于该类药物长期使用，易产生依赖性、耐受性和中枢抑制等毒副作用，加之由于该类药物的镇静催眠药物不断涌现，故目前巴比妥类药物较少用于镇静催眠，主要作为抗癫痫药物。

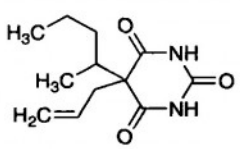
巴比妥酸本身无治疗作用，当 5 位上的两个氢原子被烃基取代时才呈现活性。不同的取代基，起效快慢和作用时间不同。通常按作用时间将它们分为长时间（4～12h）、中时间（2～8h）、短时间（1～4h）和超短时间（1h 左右）四种类型。

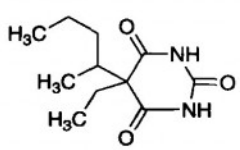

巴比妥酸

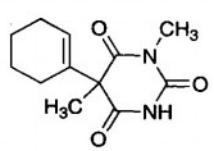

苯巴比妥


异戊巴比妥


环己巴比妥


司可巴比妥


戊巴比妥


海索比妥

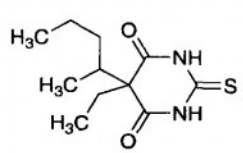

硫喷妥

表 10－1　巴比妥类在 pH 7.4 时的解离与 pK_a 的关系

名　称	pK_a	分子态药物（%）	离子态药物（%）	作用时间	用　途
巴比妥酸	4.12	0.05	99.95		无药理作用
5－苯基巴比妥酸	3.75	0.02	99.98		无药理作用
苯巴比妥	7.3	43.70	56.30	长	镇静催眠、抗癫痫
异戊巴比妥	7.9	75.97		中	镇静催眠、麻醉前给药
环己巴比妥	7.5			中	镇静催眠
司可巴比妥	7.9	75.97		短	催眠、麻醉前给药
戊巴比妥	8.0	79.9		短	催眠、麻醉前给药
海索比妥	8.4	90.91	9.09	超短	催眠、静脉麻醉药
硫喷妥	7.6			超短	催眠、静脉麻醉药

1. 巴比妥类药物的构效关系与体内代谢

巴比妥类药物构效关系如下：

（1）C－5 上的两个取代基，其碳原子总数必须在 4～8 之间，使脂/水分配系数保持一定数值，才有良好镇静、催眠作用。大于 9 时作用下降，甚至出现惊厥。

（2）在 5，5－二取代巴比妥酸氮原子上引入甲基，降低了解离度，增加了脂溶性，因而起效快，作用时间短，且更易代谢。在两个氮原子上都引入甲基，则产生惊厥作用。

（3）2 位碳上的氧原子以其电子等排体硫取代，解离度增大，且脂溶性也增加。易透过血脑屏障，进入中枢发挥作用，故起效很快。而由于脂溶度大，它可再分配到其他脂肪和肌肉组织中，使脑中药物浓度很快下降，所以持续时间很短。

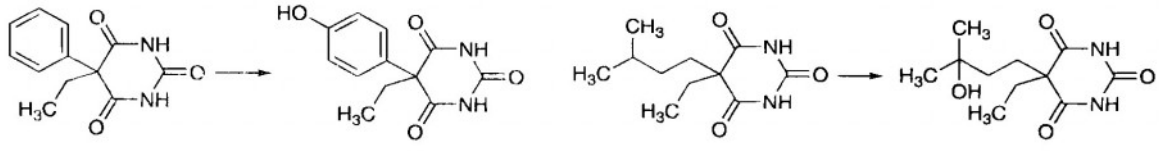
巴比妥类药物属于结构非特异性药物，其作用强弱、显效快慢、作用时间长短主要取决于药物的理化性质，与药物的酸性解离常数、脂/水分配系数和代谢失活过程有关。

（1）酸性解离常数对药效的影响　药物一般以分子形式透过生物膜，以离子形式发生药理作用，因此，要求药物有一定的解离度。巴比妥酸结构中的 5 位氢为丙二酰基中的活性氢，具有较强酸性，5 位单取代巴比妥类酸性亦较强，在生理 pH 7.4 条件下，几乎全部电离，故口服时不易被吸收，不能透过血－脑屏障，进入大脑中枢，因此无镇静、催眠作用。而 5，5－二取代巴比妥类药物，分子中存在内酰胺－内酰亚胺互变异构，酸性减弱（pK_a 7～8），在生理 pH 条件下具有相当比例的分子态和离子态药物。口服时，可以吸收并进入脑中而发挥作用。

（2）脂/水分配系数对药效的影响　药物具有一定亲水性才能在体液中传输，具有一定的亲脂性才能穿透血－脑屏障，因此，巴比妥类药物必须有一个适当的脂/水分配系数。

（3）代谢过程对作用时间的影响　巴比妥类药物的代谢方式主要是经肝脏的生物转化，其中包括 5 位取代基的氧化、N 上脱烷基、2 位脱硫、水解开环等。代谢的结果使药物的脂溶性下降，在脑内的浓度降低，失去镇静、催眠活性。未经代谢的原型药物可自肾小球重吸收再发挥作用。

5 位取代基的氧化是巴比妥类药物代谢的主要途径，当 5 位取代基为芳烃或饱和烷烃时，一般氧化为酚或醇类，由于其不易被代谢而易被重吸收，因而作用时间长，当 5 位取代基为支链烷烃或不饱和烃时，常氧化为醇或二醇，在体内容易发生此类氧化代谢失活，部分原型药物仍能通过肾小管吸收，因而构成了中、短效型催眠药。



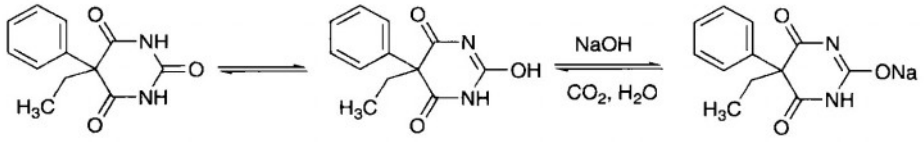
苯巴比妥　　异戊巴比妥

巴比妥类药物还可在体内发生水解开环反应，形成酰胺及酰脲类衍生物。含硫巴比妥类很容易发生脱硫反应。

氮上的脱烷基反应进行得比较缓慢，而有些脱烷基产物排泄比较缓慢，从而在治疗过程中产生积蓄作用。

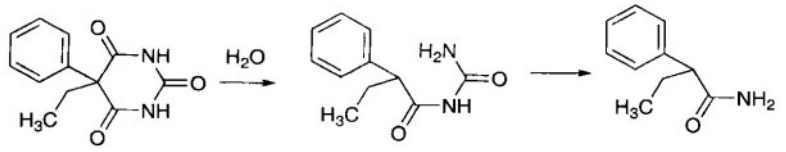


苯巴比妥（Phenobarbital）具有内酰胺－内酰亚胺的互变异构，形成烯醇型化合物，而显弱酸性，可溶于氢氧化钠溶液中，生成钠盐，溶于水作为注射用药。但苯巴比妥的酸性弱于碳酸，其钠盐不稳定，与酸性药物接触或吸收空气中的 CO_2 可析出苯巴比妥沉淀。



酮式　　亚胺醇式

苯巴比妥分子中含有酰脲结构，具有水解性，其水溶液放置过久易水解，产生苯基丁酰脲沉淀而失去活性。水解的速度与温度和 pH 有关，10% 的本品溶液于1℃贮存，二个月基本不分解；在35℃贮存，一个月内分解达22%；随着溶液的 pH 升高，水解速度加速。为避免水解失效，苯巴比妥钠盐通常制成粉针剂供药用，临用前需新鲜配制。



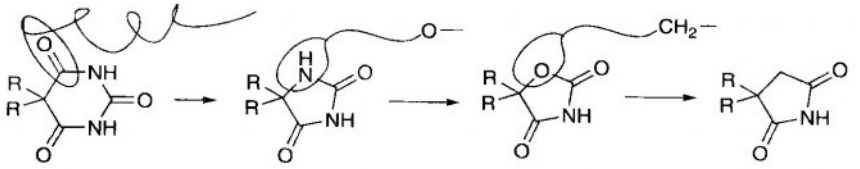
苯巴比妥的 pK_a 为7.4，与体液 pH 相当。在酸性尿中药物的解离少，易由肾小管再吸收，在体内消除缓慢。人体血浆半衰期为50～100h。调节尿液的 pH 可以调节苯巴比妥的排泄速度。

苯巴比妥可在服用后24h内引起头晕、困倦等后遗效应，久用可产生耐受性及依赖性。其中枢神经系统不良反应主要包括中毒、脑病、惊厥、癫痫恶化；血液系统损害表现为再生障碍性贫血、口腔黏膜出血、免疫性溶血性贫血、出血性紫癜等。因此，目前苯巴比妥一般不用作镇静、催眠药，而主要用于治疗癫痫大发作。

二、巴比妥类同型物

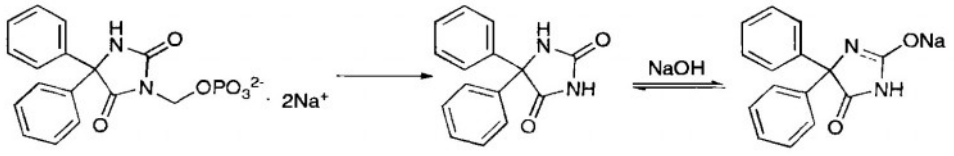
将巴比妥类药物的一个—CONH—换成—NH—即得到乙内酰脲类（hydantoins）。将乙内酰脲中的—NH—以其电子等排体—O—或—CH_2—取代，分别得到了噁唑烷酮类（oxazolidinediones）和丁二酰亚胺类（succinimides）。

乙内酰脲本身无抗癫痫作用，当5位两个氢被苯基取代后即产生抗惊厥作用。1938年发现乙内酰脲类药物苯妥英（Phenytoin），抗惊厥作用强。苯妥英钠（Phenytoin Sodium）虽然毒性较大，并有致畸的副作用，但仍是控制全身强直阵挛性发作及部分性发作的重要药物。乙内酰脲类药物还有磷苯妥因钠（Fosphenytoin Sodium），是苯妥英的磷酸酯类前药，它比苯妥英钠有更好的水中溶解度和更合适的 pH，肌内注射吸收迅速，并且很快被体内磷酸酯酶代谢为苯妥英而起效。



巴比妥类　　乙内酰脲类　　噁唑烷酮类　　丁二酰亚胺类

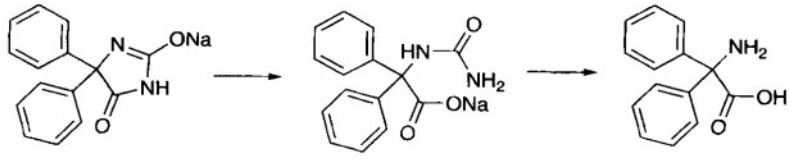
乙内酰脲类药物的作用机制主要是阻断电压依赖性钠通道，减少钠离子内流，并可抑制突触前膜和后膜的磷酸化作用，减少兴奋性神经递质的释放，而使神经细胞膜稳定，抑制神经元反复放电活动而达到抑制癫痫发作的疗效。近年来的研究还发现，乙内酰脲类药物具有增加脑内抑制性递质 GABA 含量的作用。



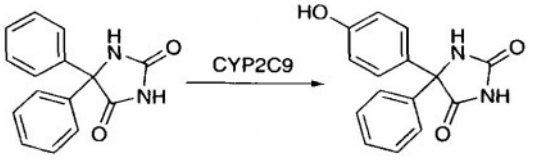
磷苯妥因钠　　苯妥英　　苯妥英钠

苯妥英钠（Phenytoin Sodium）是苯妥英的钠盐形式。苯妥英是一种弱酸，pK_a 约 8.3。本品为白色粉末；无臭，味苦。在水中易溶，在乙醇中溶解，但几乎不溶于乙醚或三氯甲烷。钠盐有吸湿性。本品水溶液呈碱性，露置空气中吸收二氧化碳，出现浑浊，故应密闭保存。

苯妥英分子中含有酰胺结构，具水解性。其水溶液与碱加热可水解开环，最终产物为 α－氨基二苯乙酸和氨。因本品及其水溶液都不稳定，故将其制成粉针剂，临用时新鲜配制。



苯妥英钠主要在肝脏被 CYP2C9 酶代谢成 5－(4－羟基苯基）－5－苯基乙内酰脲（占 50% ~ 70%），与葡糖醛酸结合，也有乙内酰脲开环产物二苯脲乙酸和 α－氨基二苯乙酸生成，均经肾脏排泄，碱性尿排泄较快。苯妥英钠的代谢具有“饱和动力学”的特点，如果用量过大或短时间内反复用药，可使代谢酶饱和，代谢速度显著减慢，从而产生毒性反应。苯妥英可以诱导 CYP3A4 和尿苷酸二磷酸葡糖醛酸基转移酶，因此，与这两个代谢酶相关的药物可影响苯妥英在体内的浓度，同样，苯妥英也会干扰与这两个代谢酶相关药物的代谢。



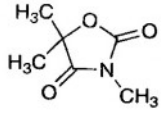
本品的化学结构与苯巴比妥类相似，但在常用剂量时无镇静作用。苯妥英钠在肝脏微粒体酶系统的氧化代谢过程易受到其他药物如氯霉素、青霉素、异烟肼等的抑制，使血药浓度增加。其毒性反应取决于给药途径、用药时间的长短和剂量。一般认为血药浓度在 10μg/ml 以上能控制惊厥，在 20μg/ml 左右可产生毒性。最好能进行血药浓度监测，按个体差异给药。

苯妥英钠适用于治疗癫痫的全身性和部分性发作，也用于控制癫痫的持续状态。不能单独用于治疗失神性小发作，需与其他药物合用。亦用于治疗三叉神经痛和洋地黄引起的心律不齐。首选用于癫痫大发作。

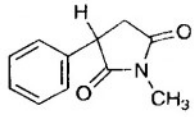
苯妥英钠能引起多种不良反应，其神经系统不良反应包括有小脑前庭功能障碍、锥体外系运动障碍等；造血系统不良反应有贫血、粒细胞缺乏、急性骨髓造血停止和急性早幼粒细胞白血病等；内分泌系统不良反应有牙龈增生、骨质疏松等，苯妥英钠还能引起淋巴系统不良反应及变态反应等不良反应。

磷苯妥英（Fosphenytoin）是一个水溶性的苯妥英磷酸酯前药，已成为苯妥英的替代品。

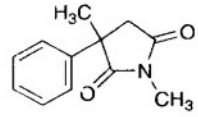
噁唑烷双酮类中的三甲双酮（Trimethadione）曾广泛用于失神性小发作，由于对造血系统毒性较大，效果差，仅作为三线药物用于癫痫小发作。其4%以原型排出，主要代谢产物二甲双酮仍具抗惊厥活性。



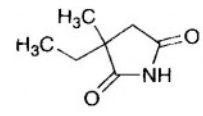
三甲双酮



苯琥胺



甲琥胺

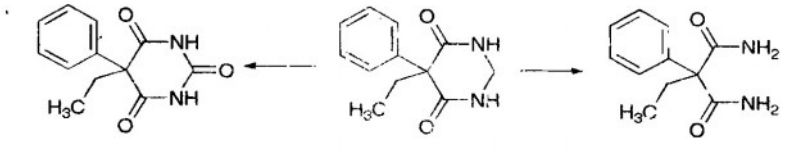


乙琥胺

丁二酰亚胺类的药物有苯琥胺（Phensuximide）、甲琥胺（Methsuximide）和乙琥胺（Ethosuximide），对癫痫大发作效果均不佳，常用于小发作和其他类型的发作。

乙琥胺（Ethosuximide）是丁二酰亚胺类药物中效果最好的药物，生物利用度近乎100%、10%以原型排出，主要代谢产物2－羟乙基丁二酰亚胺无生物活性。甲琥胺的活性代谢产物*N*－脱甲基甲琥胺的$t_{1/2}$为38h，并有高度蓄积性，因此毒性远大于乙琥胺。乙琥胺是目前治疗癫痫小发作的首选药。

扑米酮（Primidone）是将巴比妥类结构中2位羰基以亚甲基替换得到的抗癫痫药物，口服胃肠道吸收较快，但慢于苯巴比妥。血浆蛋白结合率较低，约为20%，由肝脏代谢为活性产物苯基乙基丙二酰胺（PEMA）和苯巴比妥，前者$t_{1/2}$为24～48h，后者成人$t_{1/2}$为50～144h，成人被吸收的扑米酮15%～25%转化为苯巴比妥，服药1周血药浓度达稳态。虽然该药的两个主要代谢产物具有药理活性，但该药不是前体药物，该药本身使神经细胞的氯离子通道开放，细胞过极化，拟似γ－氨基丁酸（GABA）的作用。在治疗浓度时可降低谷氨酸的兴奋作用，加强γ－氨基丁酸的抑制作用，抑制中枢神经系统单突触和多突触传递，导致整个神经细胞兴奋性降低，提高运动皮质电刺激阈，使发作阈值提高，还可以抑制致痫灶放电的传播。



苯巴比妥　　扑米酮　　苯基乙基丙二酰胺

三、亚氨芪类

亚氨芪（Iminostilbenes）通常又称二苯并氮杂䓬类，卡马西平（Carbamazepine）是美国FDA1974年批准的第一个该类药物。因为其化学结构与三环类的抗抑郁药相似，最初用于治疗三叉神经痛，后来发现其还具有很强的抗癫痫作用。主要用于苯妥英钠等其他药物难以控制的大发作、复杂的部分性发作或其他全身性发作。

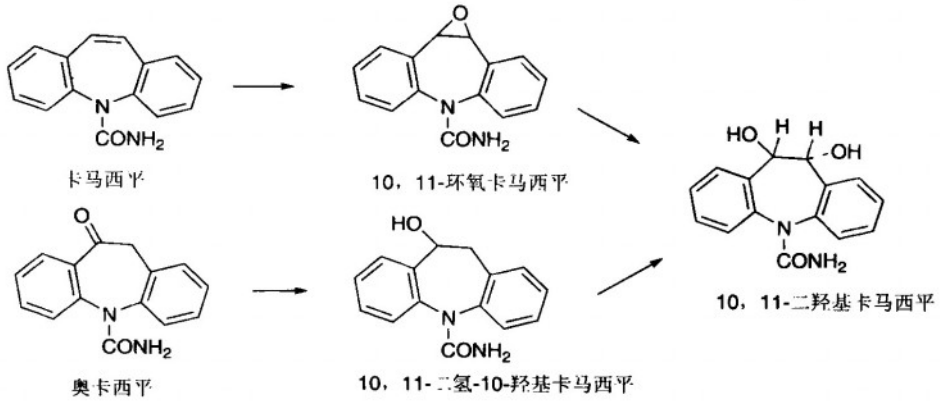
卡马西平的10－酮基衍生物奥卡西平（Oxcarbazepine），临床用途同卡马西平。其作用可能在于阻断脑细胞的电压依赖性钠通道，因而可阻止病灶放电的发生。

卡马西平（Carbamazepine）为白色或类白色结晶性粉末，易溶于三氯甲烷，略溶于乙醇，几乎不溶于水和乙醚。本品具有多晶型，有引湿性。在干燥状态及室温下较稳定，长时间光照变色，可能是因为形成二聚体和10，11－环氧化物所致，故需避光保存。

卡马西平在体内经CYP3A4代谢成的活性产物是卡马西平－10，11－环氧化物，经转化为无活性的反式10，11－二羟基代谢物，经肾和胆汁排泄。

奥卡西平（Oxcarbazepine）又称氧代卡马西平，其理化性质和药理作用同奥卡西平。在胃肠道内

几乎完全吸收，吸收后在体内迅速还原成具有治疗活性的代谢产物 10 - 羟基奥卡西平，后者的血浆浓度比奥卡西平高九倍。



奥卡西平口服剂量的 96% 通过肾脏排泄，仅 1% 以原型药物从尿中消除。10 - 羟基奥卡西平除少量氧化成无活性的反式 10，11 - 二羟基代谢物外，其余都在肝微粒体酶催化下，与体内葡糖醛酸结合排出。

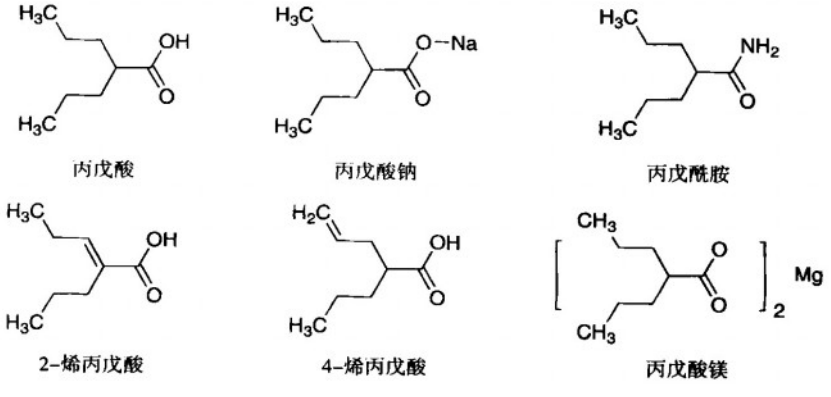
鉴于卡马西平的主要代谢酶是 CYP3A4，因此易于与该酶代谢相关的药物发生药物相互作用。如可以改变苯妥英的血药浓度。另外，无论是卡马西平还是奥卡西平都可以降低 25 - 羟基维生素 D 血浆中的水平。

四、脂肪酸类

丙戊酸（Valproic Acid）是一类具有脂肪酸结构的抗癫痫药物。其作用机制为抑制 GABA 的降解或促其合成，由此增加脑中 GABA 的浓度，同时其体内代谢产物可明显提高脑组织的兴奋阈，而产生抗癫痫作用。为不含氮原子的广谱抗癫痫药。构效关系研究发现，如果把分支碳链延长到 9 个碳原子，则产生镇静作用。另外，如果取消分支，直链脂肪酸的抗惊厥作用很弱。

丙戊酸的酰胺衍生物丙戊酰胺（Valpromide）是广谱抗癫痫药，构效关系研究认为伯酰胺的作用比其他酰胺强，丙戊酰胺比丙戊酸的作用强 2 倍。主要适用于大发作、肌阵挛发作和失神发作，对各型小发作的效果更好。

丙戊酸的主要药用衍生物有丙戊酰胺（Valpromide）、丙戊酸钠（Sodium Valproate）和丙戊酸镁（Magnesium Valproate）。



丙戊酸的 pK_a 为 4.6，其 5% 的水溶液 pH 为 7.5 ~ 9.0。

丙戊酸钠在肝内代谢生成 β 和 ω 氧化反应产物，这些代谢产物均能明显提高发作阈值，但抗癫痫作用均低于其母体，主要代谢产物是 2 - 烯丙戊酸，其作用是母体的 1.3 倍。另一个代谢产物是 4 - 烯丙戊酸，被认为是产生肝毒性的物质。其他代谢产物有 3 - 氧代丙戊酸和 4 - 羟基丙戊酸。

丙戊酸的代谢酶是 CYP2C19 和 CYP2C9，极易发生药物相互作用，它通过置换血浆蛋白中卡马西平、苯巴比妥、苯妥英和拉莫三嗪或者抑制其代谢酶来提高其药物的血浆浓度，卡马西平、苯巴比妥、苯妥英可以降低丙戊酸的血药浓度，而非氨酯（Felbamate）可以降低其血药浓度。

丙戊酸钠（Sodium Valproate）为广谱抗癫痫药，多用于对其他抗癫痫药无效的各型癫痫，还可用于预防偏头痛和治疗双相性精神障碍。

丙戊酸钠的不良反应主要包括有镇静、体重增加、脱发、恶心呕吐、肝中毒、胰腺炎、恶血质、骨髓的无机物脱失、闭经、不孕和致畸等。

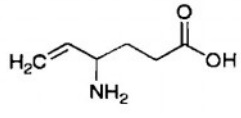
丙戊酸镁（Magnesium Valproate）可能与竞争性抑制 γ - 氨基丁酸转移酶，使其代谢减少而提高脑内 γ - 氨基丁酸的含量有关。对各种不同因素引起的惊厥均有不同程度的对抗作用。

口服吸收迅速而完全，1 ~ 2h 达血药浓度峰值。饭后服药吸收较慢，但不影响吸收总量。脑脊液中药物浓度为血药总浓度的 10% ~ 20%，血浆蛋白结合率为 85% ~ 95%，半衰期为 9 ~ 18h。在肝内代谢，经肾脏排泄。肝损害患者的半衰期明显延长。

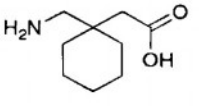
丙戊酸镁用于治疗各型癫痫，也可用于治疗双相情感障碍的躁狂发作。

五、GABA 类似物类

基于癫痫发作的原因之一是脑内 GABA 的含量过低。从 GABA 的结构出发，设计 GABA 类似物作为 GABA 氨基转移酶的抑制剂。



氨己烯酸



加巴喷丁

氨己烯酸（Vigabatrin）是 GABA 的类似物，通过不可逆抑制 GABA 氨基转移酶，提高脑内 GABA 浓度而发挥作用。其作用有明显立体特异性，*S* 异构体对 GABA 氨基转移酶抑制作用强，在动物模型中只有 *S* 异构体具有抗癫痫活性。本品耐受性良好，适用于治疗顽固性部分性癫痫发作，为治疗严重癫痫患儿有效而安全的一种抗癫痫药。

加巴喷丁（Gabapentin）为 1 -（氨甲基）环己烷乙酸，是 GABA 的环状衍生物，具有较高的脂溶性，能透过血脑屏障。在人体内不代谢，不与血浆蛋白结合。其作用机制并不是作用于 GABA 受体，而是增加大脑中某些组织释放 GABA，使其含量增加，还可以和钙离子通道的 α2/δ 亚型结合。

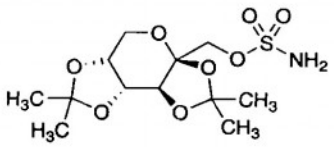
本品口服易吸收，2 ~ 3h 达峰浓度，生物利用度与剂量有关，口服低剂量时，生物利用度为 60%，剂量增加，生物利用度反而降低。清除半衰期为 5 ~ 7h。加巴喷丁用于全身强直阵发性癫痫及癫痫小发作。另外，小剂量时有镇静作用，还对疼痛有效，特别是对神经性疼痛很有效，是神经性疼痛的一线治疗药。

加巴喷丁口服吸收良好，在体内不代谢，以原型从尿中排泄。与苯妥英、卡马西平、苯巴比妥或

丙戊酸同时使用，不影响相互的血药浓度。本品常与其他抗癫痫药物联合使用，治疗成人的癫痫部分性发作。

六、其他类型

近年来发现了一些具有抗癫痫作用的新结构类型。



托吡酯

托吡酯（Topiramate）属吡喃果糖衍生物，为 GABA 再摄取抑制剂。试验证明托吡酯对抗癫痫药物难以控制的经常发作的部分癫痫特别有效。托吡酯吸收迅速，其生物利用度大于 80% ~95%，并且不受食物影响，显线性药代动力学特征，在缺少抗癫痫药物酶诱导的患者中，大约 70% 药物以原药排泄，其余的代谢物主要是氧化和水解产物，在抗癫痫药物酶诱导的患者中，血中浓度减少，排泄增加。

（孙铁民）

第十一章
抗精神失常药

本章主要涉及抗精神病药（Antipsychotic drugs）和抗抑郁药（Anxiolytic agents），抗精神病药主要用于精神分裂症，使患者恢复正常理智。抗抑郁药可治疗抑郁症，改善患者的情绪。

第一节　抗精神病药

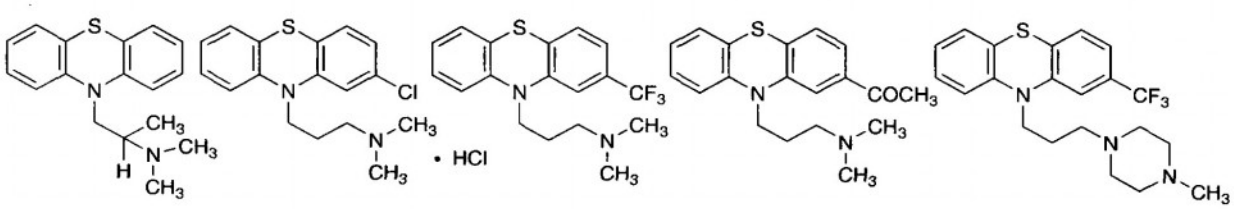
对于精神神经疾病的治疗，早期是用溴化钾，或者用电休克方法，直到20世纪50年代氯丙嗪的发现，才促进了治疗精神病的各种类型药物的发展。精神分裂症的发病机制比较复杂，一般认为可能与脑内神经递质多巴胺（Dopamine，DA）功能失调有关。多巴胺是重要的神经递质之一，当脑内DA能神经功能过强，DA过量，或多巴胺受体超敏，容易产生精神分裂症。因此从作用机制来说，抗精神病药物主要与阻断多巴胺受体有关，大部分药物是多巴胺受体的拮抗剂。

按化学结构分类，抗精神病药物主要有吩噻嗪类、硫杂蒽类、丁酰苯类、苯二氮䓬类及其衍生物和苯酰胺类等。

一、吩噻嗪类

1. 吩噻嗪类药物的构效关系

吩噻嗪类（Phenothiazines）抗精神病药物是在研究吩噻嗪类抗组胺药异丙嗪（Promethazine）的构效关系时，发现将侧链异丙基用直链的丙基替代，抗组胺作用减弱，而产生抗精神病的作用。如果2位以氯取代，则抗过敏作用消失，抗精神病作用增强，成为第一个吩噻嗪类的药物氯丙嗪（Chlorpromazine）。



异丙嗪　　盐酸氯丙嗪　　三氟丙嗪　　乙酰丙嗪　　三氟拉嗪

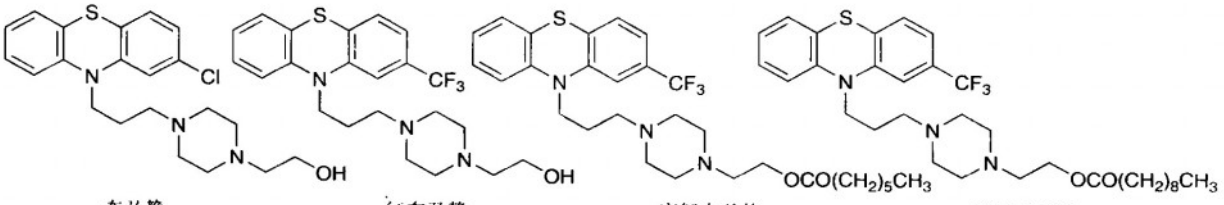
氯丙嗪有较强的安定作用，临床上常用来治疗以兴奋症为主的精神病，但副作用较大，主要是锥体外系副作用。

因此以氯丙嗪为先导化合物，对吩噻嗪类药物进行了结构改造。结构改造的部位集中在吩噻嗪环上的取代基、10位N上的取代基及三环的生物电子等排体等三方面，并在结构改造中总结出吩噻嗪类药物的构效关系。

吩噻嗪环上取代基的位置和性质与抗精神病作用的活性及强度都有密切关系。1、3 和 4 位有取代基时活性降低，只有 2 位引入吸电子基团时可增强活性。当氯丙嗪 2 位氯被吸电子作用更强的三氟甲基取代时，抗精神病活性增强，如三氟丙嗪（Trifluprom azine）的作用活性为氯丙嗪的 4 倍。研究结果表明，抗精神病的作用强度与 2 位取代基的吸电子性能成正比，2 位取代基对活性大小的影响是 $CF_3 > Cl > COCH_3 > H > OH$。2 位乙酰基取代可降低药物的毒性和副作用，如乙酰丙嗪（Acepromazine）作用弱于氯丙嗪，但毒性亦较低；乙酰奋乃静（Acetylphenazine）的帕金森副作用比奋乃静低。

吩噻嗪母核上的氮原子（10 位）的取代基对活性的影响很大，可进行结构改造，当 10 位 N 原子与侧链碱性氨基之间相隔 3 个直链碳原子时作用最强，是吩噻嗪类抗精神病药的基本结构，碳链的延长或缩短，或出现分支，都将导致抗精神病作用的减弱或消失。

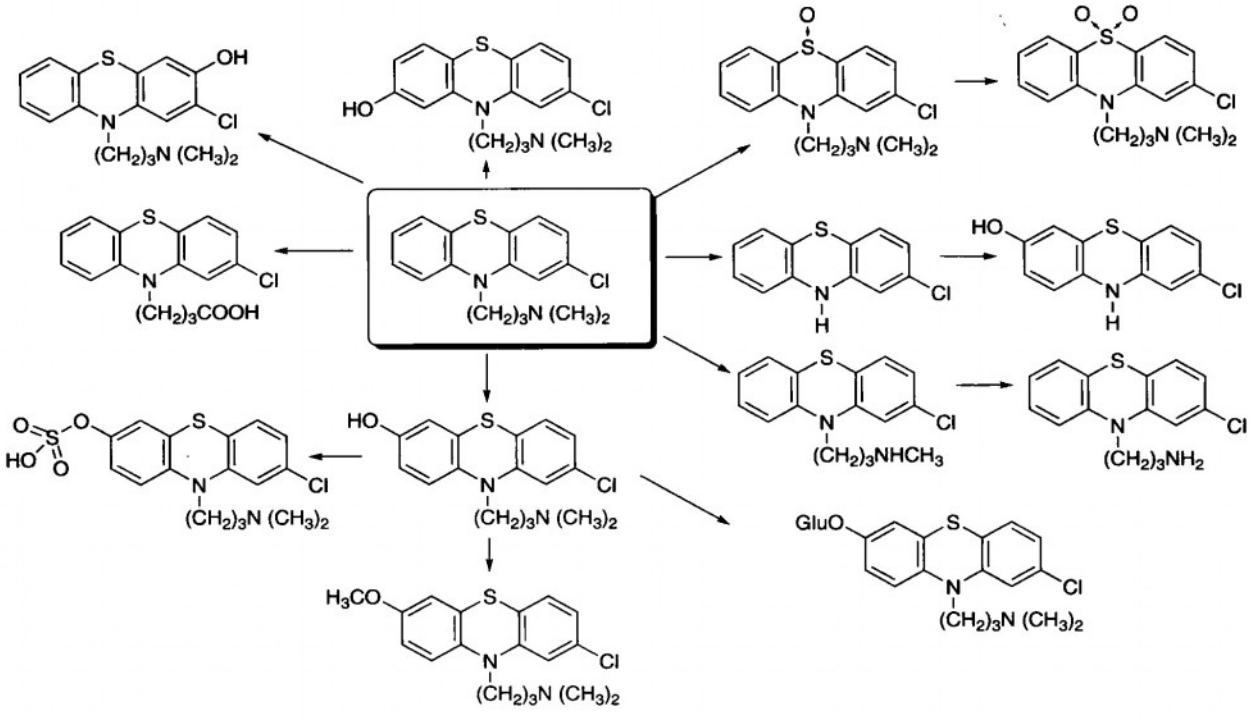
侧链末端的碱性基团常为叔胺，可为脂肪叔胺基，如二甲氨基；也可为氮杂环，常用哌啶基或哌嗪基。以哌嗪取代的侧链作用最强，奋乃静（Perphenazine）、氟奋乃静（Fluphenazine）、三氟拉嗪（Trifluoperazine）的活性都要比氯丙嗪强十几倍到几十倍。侧链的结构还与副作用有一定关系，侧链为脂肪胺时，如氯丙嗪，具有中等锥体外系副作用，侧链为哌啶时，锥体外系副作用较小。



氟奋乃静的作用强，但作用时间只能维持一天，利用其侧链上的伯醇基，制备其长链脂肪酸酯类的前药，前药在注射部位贮存并缓慢释放出氟奋乃静，可使药物维持作用时间延长。如庚氟奋乃静（Fluphenazine Enanthate）及癸氟奋乃静（Fluphenazine Decanoate），前者注射一次作用可维持 1～2 周，后者可维持作用 2～3 周。这种前药的修饰方法还适用于其他 N 上有羟乙基哌嗪取代的抗精神病药物，如哌普嗪的棕榈酸酯作用时间可长达 1 个月。

2. 吩噻嗪类药物的代谢

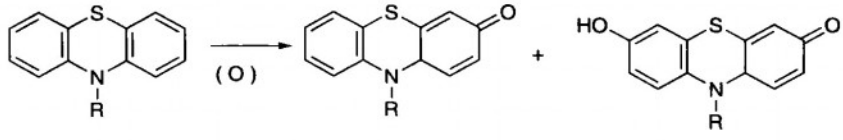
吩噻嗪类药物在体内的代谢过程是非常复杂的，产物至少在几十种以上。该类药物与其他中枢药物相同，代谢主要受 CYP450 酶的催化，在肝脏进行。以氯丙嗪为例说明其代谢过程，氯丙嗪的代谢过程主要是氧化，其中 5 位 S 经氧化后生成亚砜并进一步氧化成砜，两者均是无活性的代谢物。苯环的氧化以 7 位酚羟基为主，还有一些 3－羟基氯丙嗪、8－羟基氯丙嗪产物。这些羟基氧化物可进一步与葡糖醛酸结合，或生成硫酸酯，排出体外。羟基氧化物可在体内烷基化，生成相应的甲氧基氯丙嗪。另一条代谢途径是 10N 或侧链 N 的脱烷基反应，前者的产物是单脱甲基氯丙嗪，后者的产物是双脱甲基氯丙嗪。这两种代谢物在体内均可以与多巴胺 D_2 受体作用，故为活性代谢物。



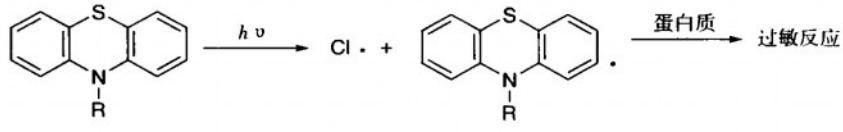
3. 吩噻嗪类药物的一般性质

该类药物具有吩噻嗪母核，环中的 S 和 N 都是很好的电子给予体，所以特别容易氧化。氧化产物非常复杂，大约有十几种，最初的氧化产物是醌式化合物。

在空气中放置，渐变为红棕色。日光及重金属离子对氧化有催化作用，遇氧化剂则被迅速氧化破坏。



使用吩噻嗪类药物后，有一些患者在日光强烈照射下会发生严重的光毒反应。如氯丙嗪遇光会分解，生成自由基，并进一步发生各种氧化反应，自由基与体内一些蛋白质作用时，发生过敏反应。故一些患者在服用药物后，在日光照射下皮肤会产生红疹，称为光毒化过敏反应。这是氯丙嗪及其他吩噻嗪药物的毒副作用之一。服用氯丙嗪后应尽量减少户外活动，避免日光照射。



盐酸氯丙嗪（Chlorpromazine Hydrochloride） 又名冬眠灵。为白色或乳白色结晶性粉末，微臭，味极苦，有吸湿性，极易溶于水，水溶液显酸性，5% 水溶液的 pH 为 4 ~ 5，易溶于乙醇或三氯甲烷，不溶于乙醚或苯，m. p. 194 ~ 198℃。

由于吩噻嗪环的 S 和 N 有丰富的电荷密度，易被氧化，在空气或日光中放置，渐变为红色。氧化

产物非常复杂，最少有12种以上。因此注射液中需加入对氢醌、连二亚硫酸钠、亚硫酸氢钠或维生素C等抗氧剂，以阻止氧化变色。

在临床使用时，往往有部分患者在日光强烈照射下发生严重的光毒反应。可能是氯丙嗪遇光分解产生的自由基所致。对这些患者在服药期间应防止过多的日光照射。这也是吩噻嗪类药物所特有的毒副反应。

本品的作用机制是通过阻断脑内多巴胺受体，产生抗精神病作用。但它的副作用也与此机制有关，主要是帕金森综合征，不能静坐，或运动障碍。临床用于治疗精神分裂症和躁狂症，亦用于镇吐、强化麻醉及人工冬眠等。氯丙嗪可抑制脑干网状结构的上行激活系统，故还有很强的镇静作用。可以影响延脑的呕吐中枢活动，故有抑制呕吐的作用。

奋乃静（Perphenazine）为白色或类白色结晶性粉末，无臭，味微苦。极易溶于三氯甲烷，溶于乙醇，几乎不溶于水，m. p. 94～100℃。

由于分子结构中含有吩噻嗪环，对光敏感，易被氧化，在空气或日光中放置，会氧化逐渐变为红棕色。水溶液中加入氧化剂浓硫酸，呈品红色，加热颜色变深。本品溶于稀盐酸，加热到80℃，加过氧化氢数滴，药物被氧化呈深红色，放置后，红色渐褪去。

本品具有安定作用，抗精神病作用比氯丙嗪强6～8倍。用于慢性精神分裂症、躁狂症、焦虑症及精神失常等，亦有镇吐作用。但可产生严重的锥体外系副作用，忌与肾上腺素合用，否则可能会引起严重的低血压。

氟奋乃静（Fluphenazine）为奋乃静2位氯被三氟甲基取代衍生物，其抗精神病的效应系由于在脑内阻断多巴胺受体所致。该药物还可产生α肾上腺素受体阻断作用，并可影响下丘脑与脑下垂体的内分泌。其镇静作用系由于抑制脑干网状结构的上行激活系统。制止呕吐系影响了延脑的呕吐中枢的活动而致。

氟奋乃静口服吸收好，在肝脏代谢，活性代谢产物为亚砜基、*N*－羟基衍生物，半衰期（$t_{1/2}$）为13～24h。氟奋乃静具有高度亲脂性与高度的蛋白结合率，并可通过胎盘屏障进入胎血循环，亦可分泌入乳汁，小儿、老龄者对盐酸氟奋乃静片的代谢与排泄均降低。

氟奋乃静用于各型精神分裂症，有振奋和激活作用，适用于单纯型、紧张型及慢性精神分裂症的情感淡漠及行为退缩等症状。

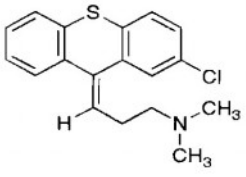
三氟拉嗪（Trifluoperazine）又称甲哌氟丙嗪。其盐酸盐为奶黄色结晶性粉末，无臭，味苦，有引湿性。熔点242～243℃（分解）。易溶于水，微溶于乙醇，不溶于乙醚。三氟拉嗪口服吸收好，在肝脏代谢，主要活性代谢产物为硫氧化物、*N*－去甲基和7－羟基代谢物，半衰期（$t_{1/2}$）约为13h，用于各型精神分裂症，具有振奋和激活作用，适用于紧张型的木僵症状及单纯型与慢性精神分裂症的情感淡漠及行为退缩症状。与乙醇或其他中枢神经系统抑制药合用，可增强中枢抑制作用。与抗高血压药合用，易致体位性低血压。与舒托必利合用有增加室性心律紊乱危险，严重者可致尖端扭转心律失常。与其他阿托品类药物合用，不良反应相加。

二、硫杂蒽类

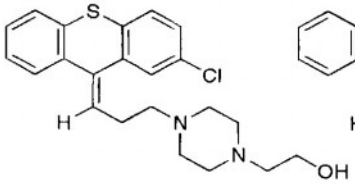
将碳原子取代吩噻嗪环上10位氮原子则形成噻吨类（Thioxanthenes），又称硫杂蒽类（Thioxanthenes）。由于硫杂蒽衍生物的母核一般与侧链以双键相连，故有几何异构体存在。若2位取代基与侧链在同侧，称为顺式（*cis*）异构体，一般是*Z*型；2位取代基与侧链在异侧，称为反式（*trans*）异构体，一般是*E*型。此类药物一般是顺式异构体的抗精神病的活性大于反式异构体。如顺式氯普噻吨

（Chlorprothixene）的抗精神病活性是反式异构体的5～7倍。推测原因，可能是顺式异构体与多巴胺受体的构象能部分重叠而有利于与受体的相互作用。

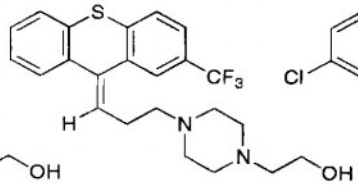
氯普噻吨是硫杂蒽类的代表药物，对精神分裂症和神经官能症疗效较好，作用比氯丙嗪强，毒性也较小。氯普噻吨的侧链以羟乙基哌嗪取代，其顺式异构体又称珠氯噻醇（Zuclopenthixol），活性增强，作用与氟哌啶醇相同。反式异构体得到氯哌噻吨（Clopenthixol），作用比氟哌啶醇弱。2位是三氟甲基取代的衍生物是氟哌噻吨（Flupenthixol），其活性超过珠氯噻醇。



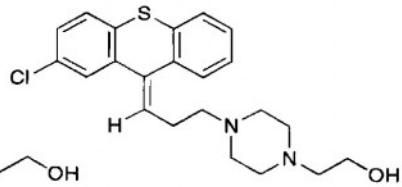
氯普噻吨



珠氯噻醇(顺式氯哌噻吨)



氟哌噻吨



反式氯哌噻吨

氯普噻吨（Chlorprothixene）又名泰尔登（Tardan）。为淡黄色结晶性粉末，具氨臭，易溶于三氯甲烷或乙醚，溶于乙醇，不溶于水，m. p. 97～98℃。具碱性，侧链的二甲氨基能与盐酸成盐。

本品加硝酸后显亮红色，在紫外灯下其溶液显绿色。

本品在室温条件下比较稳定，在光照和碱性条件下，可发生双键的分解，生成2－氯噻吨和2－氯噻吨酮。

氯普噻吨可通过阻断脑内神经突触后多巴胺受体而改善精神障碍。此外，具有抗肾上腺素作用。氯普噻吨也可抑制延脑的化学感受区，起止吐作用，还可减少脑干网状结构的上行激活系统引起镇静作用，其止吐和镇静作用在硫杂蒽类药物中较显著。

氯普噻吨具有镇静和抗呕吐作用。临床主要用于治疗精神分裂症、躁狂症与反应性精神病，以及伴有兴奋或情感障碍的其他精神失常。

氯普噻吨能促使中枢神经抑制药例如吸入全麻药或巴比妥类等静脉全麻药增效，合用时应将中枢神经抑制药的用量减少到常用量的1/4～1/2。与苯丙胺合用，可降低后者的效应，同时并用制胃酸药或泻药时，可减少氯普噻吨的吸收。氯普噻吨可降低惊厥阈值，因而使抗惊厥药作用减效，不宜用于癫痫患者。与抗胆碱药物并用时药效可互相加强。与肾上腺素并用，由于α受体活动受阻，β受体活动占优势，可出现血压下降。三环类或单胺氧化酶抑制药与氯普噻吨并用，镇静及抗胆碱效能可更显著。

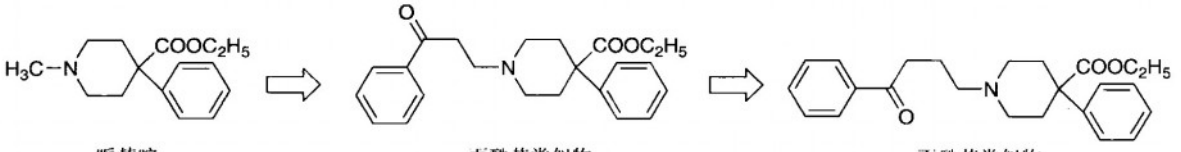
氯哌噻吨（Clopenthixol）为硫杂蒽类药物，是顺式和反式的混合体。对多巴胺D_1、D_2受体均有阻断作用，长期使用后不会引起耐受性增加和多巴胺受体过敏。能对抗哌醋甲酯和阿扑吗啡引起的刻板行为，也能减少动物的条件回避反射。除了有较好的抗精神病作用外，且有抗抑郁和抗躁狂作用。

本品口服很快吸收，达峰时间为4h，分布至全身，在肝、肺、肾中浓度最高，脑内浓度较低。代谢产物主要为硫氧化物、*N*－去甲基化物及葡糖醛酸结合物，无药理活性，从粪便和尿排出。半衰期为20h，生物利用度为44%，有效血浓度为10ng/ml。

氯哌噻吨对急、慢性精神分裂症均有效，适用于精神分裂症伴幻觉妄想及思维障碍者、躁狂症的激越状态及低能伴精神运动兴奋。大剂量能增加乙醇、巴比妥类及其他中枢抑制药的作用。能阻断胍乙啶的降压作用，还能减弱左旋多巴和肾上腺素类药物的作用。与甲氧氯普胺和哌普嗪合用可增加锥体外系症状的发生。

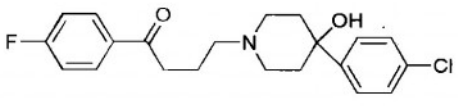
三、丁酰苯类及其类似物

在研究镇痛药哌替啶衍生物的过程中，发现将哌啶 N 上的甲基用丙酰基取代时，镇痛作用下降。丙酰苯基类似物除具有吗啡样活性外，还有类似氯丙嗪的作用。经构效关系研究发现，将丙基的碳链延长为丁基，可使吗啡样的成瘾性消失，因此发展了有较强抗精神失常作用的丁酰苯类（Butyrophenones）。该类药物的抗精神病作用一般比吩噻嗪类强，已广泛用于治疗急、慢性精神分裂症，同时还可作为抗焦虑药。

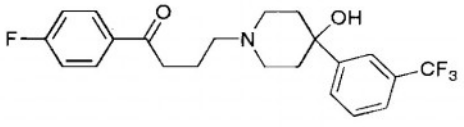


哌替啶　　丙酰苯类似物　　丁酰苯类似物

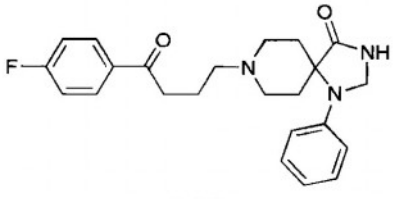
氟哌啶醇（Haloperidol）是该类药物中最早应用于临床的抗精神失常药，后来发现哌啶环 4 位为 3－三氟甲基苯基的衍生物三氟哌多（Trifluperidol）的活性优于氟哌啶醇。螺哌隆（Spiperone）是哌啶与咪唑酮的螺环化合物，活性也较强。氟哌利多（Droperidol，氟哌啶）的作用非常突出，它可阻滞脑内多巴胺受体，具有非常强的安定作用和镇吐作用，其安定作用是氯丙嗪的 200 倍，镇吐作用是氯丙嗪的 700 倍。利用这一特点，把氟哌利多与镇痛药一起静脉注射，能产生特殊的称为“神经安定镇痛术”的麻醉状态，可用于某些小手术的麻醉。



氟哌啶醇

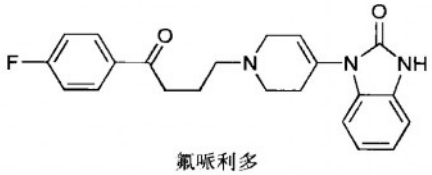


三氟哌多

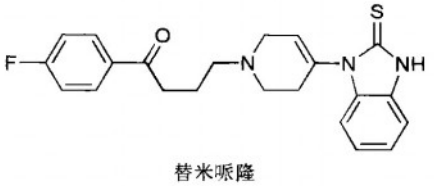


螺哌隆

丁酰苯类药物的锥体外系副作用较大，将氟哌利多的氧用其电子等排体硫替代，得到替米哌隆（Timiperone）。其抗精神病的作用强，而锥体外系或运动系统的副作用则很小，但其他方面的不良反应也较多。



氟哌利多



替米哌隆

氟哌啶醇为白色或类白色结晶性粉末，无臭，无味；溶于三氯甲烷，略溶于乙醇，微溶于乙醚，几乎不溶于水；m. p. 147～149℃，对光敏感。

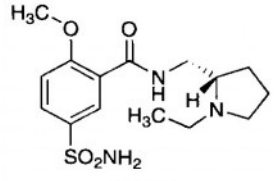
本品于1985年上市，是通过阻断脑内多巴胺受体而发挥作用的。可以抑制多巴胺神经元的效应，并能增快、增多脑内多巴胺的转化。其特点是作用持久而强，临床用于治疗各种急、慢性精神分裂症及躁狂症，对止吐也有效。锥体外系副作用高达80%，而且有致畸作用。

氟哌啶醇的半衰期是21h。本品在体内代谢的主要产物是酮的还原，以及哌啶脱烷基继而进行ω氧化生成的对氟苯丁酮酸。

长效药氟哌啶醇癸酸酯是本品和癸酸的酯化物，在肌组织中逐渐释放，经酶水解产生氟哌啶醇进入血液。可每4周注射一次。

四、苯酰胺类

苯酰胺类（Benzamides）药物是20世纪70年代后发展起来的一类作用强而副作用相对低的抗精神病药物。在对局麻药普鲁卡因的结构改造时，发现甲氧氯普胺有很强的止吐作用，并有轻微的镇静作用。深入研究其作用机制发现，与拮抗多巴胺受体有关，因此进一步对苯甲酰胺类结构进行研究，发现了舒必利（Sulpiride）等苯酰胺类的抗精神病药物。舒必利不仅能抗精神病和抗抑郁，同时还有止吐及抑制胃液分泌作用。它的作用机制是对中脑边缘系统多巴胺功能的亢进有明显的抑制作用，并有神经、肌肉副作用。由于它能阻滞疼痛冲动经丘脑束向网状结构的传导，因此具有镇痛作用。



舒必利

舒必利（Sulpiride）为白色结晶性粉末，无臭，味苦，微溶于乙醇、丙酮，几乎不溶于水、乙醚、三氯甲烷及苯，在氢氧化钠溶液中极易溶解，m. p. 177～180℃，pK_a为9.1。在氢氧化钠中加热，水解释放出氨气，能使湿润的红色石蕊试纸变蓝。

舒必利结构中有手性碳，有光学异构体，*S*－（－）－异构体具抗精神病活性，临床用其外消旋体。但去除右旋体后毒性降低，剂量可减少一半，目前已有左旋体上市，称为左舒必利。

本品于1989年在我国上市，没有明显的镇静作用，适用于治疗精神分裂症及焦虑性神经官能症，也用于止吐，止吐作用是氯丙嗪的166倍，并有抗抑郁作用。它的优点是很少有锥体外系副作用。

其作用机制是对多巴胺D_2受体有选择性阻断作用，与其他抗精神病药物不同的是，它对多巴胺能神经元的作用与腺苷酸环化酶的功能无关。

五、二苯并二氮䓬类和苯并氧氮䓬类

二苯并二氮䓬类和二苯并氧氮䓬类（dibenzodiazepines and dibenzoxazepines）的代表药物为氯氮平（Clozapine）和氯噻平（Clotiapine）。氯氮平为选择性多巴胺神经抑制剂，是一种非典型精神病药物，它特异性地作用于中脑皮层的多巴胺神经元，对治疗精神病有效，而较少产生锥体外系副作用，基本不发生迟发性运动障碍。氯氮平的典型副作用为粒性白细胞减少，因而仅用于对其他药物无效的精神病患者。氯噻平疗效与氯丙嗪相似，仍有锥体外系副作用，但较氯丙嗪为轻。

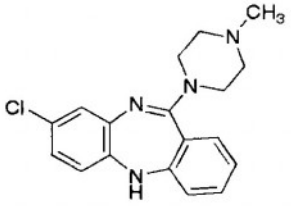
氯氮平（Clozapine）又名氯扎平，为淡黄色结晶性粉末，无臭，无味。在三氯甲烷中易溶，在乙醇中溶解，水中几乎不溶。

氯氮平是在1957年发现抗抑郁药丙米嗪后，对三环类进行结构改造过程中得到的，从1968年开始在某些欧洲国家作为抗精神病药上市。但是，约1%的患者服用氯氮平后发生致命的粒细胞缺乏症，导致氯氮平撤出市场，直至1990年才由诺华公司在英国和美国重新上市，用于治疗难治性精神分裂症，后来又增加了新的适应证，可降低有反复自杀行为的精神分裂症和情感分裂症患者自杀的危险。

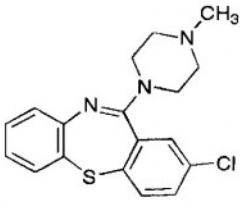
虽然氯氮平可结合多巴胺D_1、D_2、D_3和D_4受体，并对D_4受体具有高亲和力，但它既不诱发僵住症，也不抑制阿扑吗啡诱导的刻板症，锥体外系作用不良反应轻微。这是由于氯氮平选择性地作用于边缘区域的多巴胺受体。氯氮平对肾上腺素能、胆碱能、组胺能和5-羟色胺能受体也有拮抗作用。

氯氮平口服后经历中等程度的首过代谢，生物利用度约为50%。氯氮平在体内代谢广泛，代谢酶为CYP3A4，主要代谢产物为去甲基氯氮平和氯氮平-*N*-氧化物。

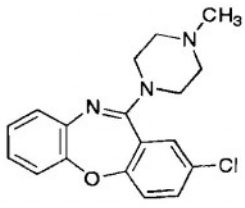
本品对精神分裂症的各种症状都有较好的疗效，是广谱的抗精神病药物，尤其适用于难治的精神分裂症。但却有严重的副作用，主要是粒细胞减少症，但锥体外系副作用低。长期用药会有成瘾性。



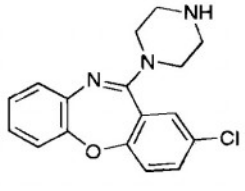
氯氮平



氯噻平



洛沙平



阿莫沙平

氯氮平结构中5位N被O取代，形成二苯并氮氧杂䓬。其代表药物洛沙平（Loxapine），化学结构与氯氮平相似，由于它与氯丙嗪、氟哌丁醇一样能阻断纹状体多巴胺受体，因而临床应用、疗效及不良反应均与氯丙嗪相似，亦可导致锥体外系反应。

洛沙平（Loxapine）为白色或类白色结晶性粉末，无臭或几乎无臭，味苦。在冰醋酸中易溶，在甲醇中溶解，在乙醚中微溶，在水和三氯甲烷中极微溶解。熔点为150~153℃。

洛沙平具有与氯氮平相似的化学结构，而药理机制、临床疗效和不良反应均与传统抗精神病药氯丙嗪相近。在治疗精神分裂症的阴性症状、偏执症状以及强迫性神经症方面，该药具有一定的优越性。研究证实，洛沙平与氯丙嗪、氟哌啶醇一样能阻断纹状体多巴胺受体，因而在产生抗精神病效应的同时，可导致锥体外系反应。

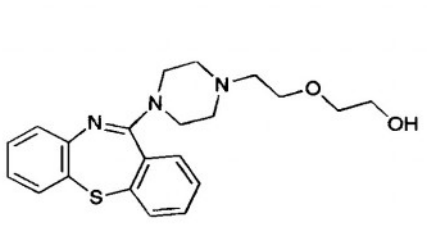
洛沙平口服或非肠道途径吸收迅速、完全。口服34mg，1.13h后到血浆达峰值，峰浓度为41.29ng/ml，血浆中药物很快分布到组织中，动物试验显示，该药可分布于肺、脑、脾、心及肾脏中，脑和肺含量最高。消除半衰期为2.35h。洛沙平的代谢广泛，代谢途径包括环羟氧化作用，氧化和去甲基氧化作用，50%代谢物为羟基洛沙平，其他还有羟基去甲洛沙平，大部分在24h内排泄，排泄前代谢产物大部分与葡糖醛酸或硫酸盐偶合，从尿中排泄，没有偶合的代谢产物主要从粪便中排泄。Sampson等发现口服和肌内注射对精神分裂症的疗效无显著差异，不过，肌内注射可获得较高的血浆浓度，从而提高了生物利用度，而口服则因首过效应而使生物利用度有所降低。

洛沙平临床上主要用于精神分裂症、偏执症状、损伤行为和焦虑症的治疗。

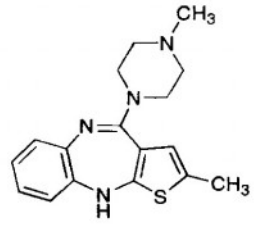
洛沙平可加速苯妥英的代谢，当两种药物合用超过3个月时可导致苯妥英在血浆水平达不到治疗浓度。另外，本品增加巴比妥酸盐类、麻醉性镇痛药、抗组胺药和其他抗精神病药等对中枢神经系统

的抑制作用。

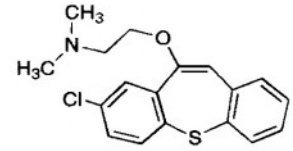
阿莫沙平（Amoxapine）是洛沙平的脱甲基代谢物，通过抑制脑内突触前膜对去甲肾上腺素的重摄取产生较强的抗抑郁作用，临床上用作抗抑郁药。其代谢产物 7 - 羟基阿莫沙平和 8 - 羟基阿莫沙平均有抗抑郁活性。



喹硫平



奥氮平

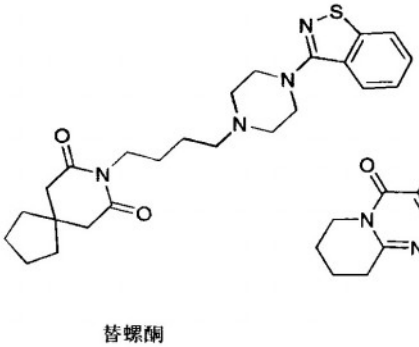


佐替平

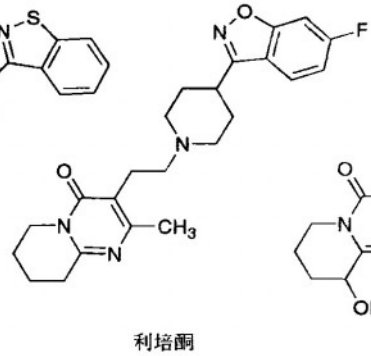
喹硫平（Quetiapine）用于精神分裂症和双极障碍急性躁狂相的短期治疗。喹硫平对多种大脑神经递质受体具有拮抗作用。喹硫平通过拮抗多巴胺 D_2 受体和 5 - HT_2 受体而治疗精神分裂症。它对 H_1 受体的拮抗作用可导致嗜睡，对 α_1 受体的拮抗作用可导致体位性低血压。喹硫平的生物利用度为 100%，经 CYP3A4 代谢产生至少 20 个一相代谢产物。其半衰期约为 6h。

奥氮平（Olanzapine）可以看作是氯氮平的生物电子等排体。于 1995 年底上市，可用于控制精神分裂症和双极障碍患者的激越。奥氮平对中枢神经系统的多种受体都具有作用，包括：5 - HT_{2A}、5 - HT_3、5 - HT_6、多巴胺受体 $D_1 \sim D_5$、毒蕈碱受体 $M_1 \sim M_5$ 等，因此奥氮平对精神病有广泛的疗效。另外，它只选择性地减少中脑边缘系统的多巴胺神经元活动，对纹状体的运动功能影响小，所以几乎没有锥体外系副作用，适用于各种精神分裂症。

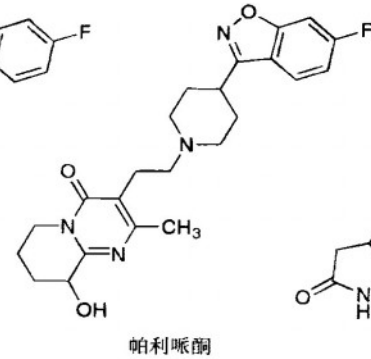
奥氮平与盐酸氟西汀的复方是美国 FDA 批准的治疗双极障碍患者抑郁症的惟一药物。奥氮平抗精神病疗效确切。奥氮平在体内代谢物复杂，其代谢酶是 CYP1A2，主要代谢产物是奥氮平 - 10 - *N* - 葡糖苷酸。



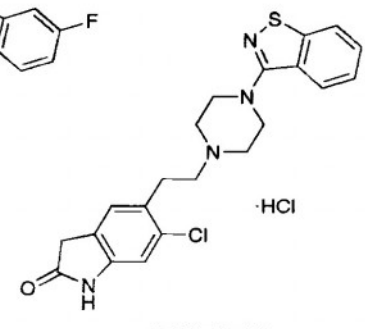
替螺酮



利培酮



帕利哌酮



盐酸齐拉西酮

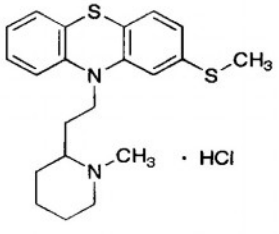
利培酮（Risperidone）是运用拼合原理设计的非经典抗精神病药物。是将苯酰胺结构的 D_2 拮抗剂（瑞莫必利，Remoxipride）与苯并噻唑哌嗪结构的 5 - HT_{2A} 拮抗剂（替螺酮，Tiospirone）拼合得到的。

利培酮属于非经典型的新一代抗精神病药物，于 1997 年上市。它的独特之处在于是高选择性的 5 - HT_2/ DA_2 受体平衡拮抗剂，因此减少了锥体外系的作用。它对多巴胺 D_2 受体的阻断作用极强，可控制幻觉、妄想等神经分裂症的阳性症状，对 5 - HT_2 受体有一定的阻断作用，可改善思维贫乏、感情冷漠等精神分裂症的阴性症状。因此适用于各种精神分裂症，对焦虑和抑郁症都有效。

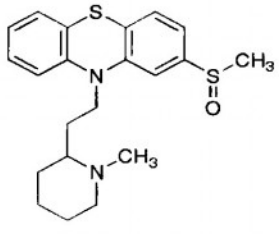
利培酮口服吸收完全，在肝脏受 CYP2D6 酶催化，生成帕利哌酮和 *N* - 去烃基衍生物，均具有抗精神病活性。原药的半衰期只有 3h，但主要活性代谢物帕利哌酮的半衰期长达 24h。

帕利哌酮（Paliperidone）是利培酮的活性代谢物，虽然该药存在手性中心，但药用为外消旋体。该药是通过阻断 5 - HT_{2A}受体和多巴胺 D_2 受体发挥抗精神病作用，主要用于精神分裂症的所有症状，思维形式障碍，妄想，直觉、情感障碍，意志和行为障碍，自知力差等。

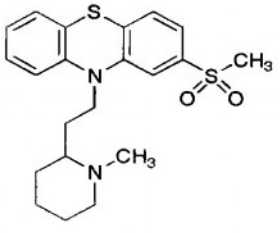
盐酸齐拉西酮（Ziprasidone hydrochloride）于 2000 年在瑞典上市，也是根据拼合原理而设计的非经典抗精神病药。其中母核 3 - 苯并异噻唑基哌嗪来自于具有高度 D_2 亲和力的抗精神病药替螺酮，构效关系研究表明，氧代吲哚乙基在与芳基哌嗪连接齐拉西酮后，可得到对 D_2 和 5 - HT_{1A}受体都具有高亲和力的拮抗剂，并维持非典型抗精神病药所需的较高 5 - HT_{2A}/D_2 比值。与所有抗精神病药物一样，盐酸齐拉西酮通过拮抗中脑边缘系统的多巴胺 D_2 受体而治疗精神分裂症的阳性症状。它还与大脑组织中的 5 - HT_{2C}、5 - HT_{1D}和 5 - HT_{1A}具有高亲和力，这些特点有利于缓解阴性症状，提高情绪调节能力，改善认知和减少运动障碍。盐酸齐拉西酮的半衰期约 6h，生物利用度约 60%，其生物利用度可以被脂肪性食物增加。醛氧化酶可较少 S—N 的断裂，因此发生硫甲基化。盐酸齐拉西酮也可以由 CYP3A4 催化去烃基和 S 氧化。



盐酸硫利达嗪



美索达嗪



甲磺达嗪

盐酸硫利达嗪（Thioridazine Hydrochloride）通过抑制精神运动功能有效降低患者的兴奋、多动、始动性异常，情绪紧张及激越等症状。

盐酸硫利达嗪容易由胃肠道吸收，尽管有时不稳定，但它在肠壁进行重要的首过效应，它大多也在肝脏内代谢，其主要的代谢产物为美索达嗪，另一代谢产物甲磺哒嗪也具生物活性。硫利达嗪及其活性代谢产物与血浆蛋白结合率很高，硫利达嗪的半衰期估计为 6 ~ 40h。

盐酸硫利达嗪临床上主要用于治疗精神躯体障碍所致焦虑和紧张状态、儿童行为问题。

第二节　抗抑郁症药

抑郁症是一种情感病态变化的精神病，患者或情绪低下，寡言少语，有很强的自杀倾向，或狂噪不安，情绪高涨，活动异常增多。目前，抑郁症患者越来越多，发病率至少超过 5%。

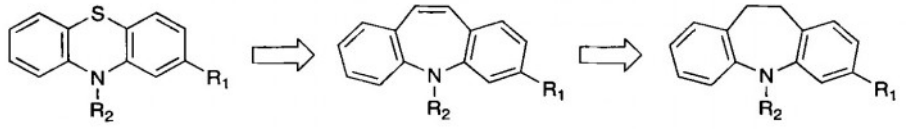
抑郁症的病因复杂，其中一种机制认为与脑内单胺类的功能失调有关。脑内神经末梢突触前部的囊泡中释放出一些包括 5 - 羟色胺（5 - HT）及去甲肾上腺素（NA）类的神经介质，这些介质会被重摄取而含量降低。当缺乏正常的 5 - 羟色胺和去甲肾上腺素的含量，可导致精神失常。另外，去甲肾上腺素（NA）功能亢进时，表现为躁狂症；去甲肾上腺素功能低下时，表现为抑郁症。

抗抑郁药按作用机制，可分为去甲肾上腺素重摄取抑制剂（也常被称为新三环类抗抑郁药），5 - 羟色胺重摄取抑制剂和单胺氧化酶抑制剂。

一、去甲肾上腺素重摄取抑制剂

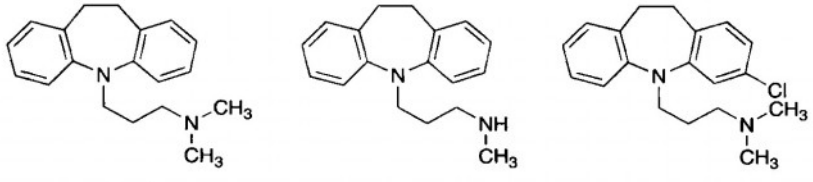
脑内去甲肾上腺素功能亢进可表现为狂躁，而功能低下则表现为抑郁。神经突触对去甲肾上腺素的重摄取，可降低脑内去甲肾上腺素的含量，因此去甲肾上腺素重摄取抑制剂是重要的抗抑郁药。

利用生物电子等排原理，将吩噻嗪类分子中的硫原子以生物电子等排体乙撑基—CH_2—CH_2—或电子等排体乙烯撑基—CH ═CH—取代时，便形成了二苯并氮杂䓬类抗抑郁药。



1. 二苯并氮杂䓬类

丙米嗪（Imipramine）为吩噻嗪类分子中的硫原子以生物电子等排体乙撑基—CH_2—CH_2—取代得到的抗抑郁药物，它是通过抑制神经末梢对 NA 和 5 - HT 的再摄取，减少 NA 和 5 - HT 的氧化脱胺代谢，增加突触间隙的 NA 和 5 - HT 的浓度，促进神经传递，而产生抗抑郁作用。丙米嗪抑制 5 - HT 的重摄取作用强于对去甲肾上腺素（NE）的抑制。丙米嗪临床上使用两种盐，盐酸盐或双羟萘酸盐。丙米嗪是完全由胃肠道吸收的。它的主要代谢是通过 CYP2D6 代谢成 2 - 羟化代谢产物或 10 - 羟化代谢产物和通过 CYP2C19 及 CYP1A2 代谢成 *N* - 去甲基化的地昔帕明，地昔帕明也是去甲肾上腺素重摄取抑制剂。丙米嗪或地昔帕明的失活主要通过变成 2 - 羟基代谢物后与葡糖醛酸结合。



丙米嗪　　地昔帕明　　氯米帕明

在丙米嗪 2 位引入氯原子得到氯米帕明（Chlomipramine），具有起效快的特点，它同时还能抗焦虑。氯米帕明除了作去甲肾上腺素重摄取的抑制剂外，对 5 - 羟色胺的重摄取作用也很强，是广谱的抗抑郁药。它在肝脏代谢生成活性的代谢产物去甲氯米帕明，其血药浓度是原药的 2 倍，亦具有抑制去甲肾上腺素重摄取的作用。

2. 二苯并环庚二烯类

仿照硫杂蒽类的结构类型，采用生物电子等排体原理，将二苯并氮杂䓬母核中的氮原子以碳原子取代，并通过双键与侧链相连，便形成二苯并环庚二烯类抗抑郁药。例如阿米替林（Amitriptyline）可选择性地抑制中枢突触部位对去甲肾上腺素的再摄取，它的活性代谢产物去甲替林（Nortriptyline），抗抑郁作用比丙咪嗪强，可提高患者的情绪。氯氮平类似结构的衍生物多塞平（Doxepin，多虑平）是油状的异构体化合物，具有较强的抗抑郁作用，由于其镇静作用较强，常用于治疗焦虑性抑郁症。

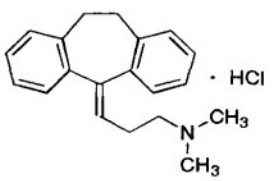


E-多塞平　　*Z*-多塞平

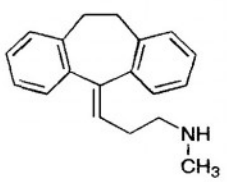
多塞平（Doxepin）是二苯并噁嗪衍生物。氧原子的引入使三环系统不对称，从而导致了两个几何异构体的形成：*E*（*trans*）和 *Z*（*cis*）。多塞平是以 85∶15 的 *E* 和 *Z* 的立体异构体混合物来给药的，其中 *Z* 异构体抑制 5－HT 重摄取的活性较强。*E* 异构体抑制 NE 重摄取的活性较优。

鉴于多塞平是 85∶15 的几何异构体的混合物制剂，它的作用机制和抗抑郁药的性质都反映了这一比率。因此，多塞平抑制突触前去甲肾上腺素再摄取的选择性，最有可能是由几何混合物中存在的 85% 的 *E* 异构体造成的。它的抗抑郁活性和阿米替林很相似。数据显示，它对 NE 重摄取的抑制活性可以与丙米嗪和氯米帕明相比。*N*—去甲基多塞平能抑制 NE 重摄取，从而使去甲肾上腺素的活性增强。口服给药后，*E* 和 *Z* 的立体异构体的生物利用度无显著差异。多塞平异构体的血浆浓度大致给药中比例相同，但是代谢物的比率，*E*—*N*—去甲多塞平和 *Z*—*N*—去甲多塞平的比例几乎为 1∶1。代谢比率的相似性主要归咎于 *E*—多塞平被 CYP2D6 和 CYP2C19 代谢，而 *Z*—多塞平主要只被 CYP2C19 代谢，而不被 CYP2D6 代谢。作为 5－HT 和 NE 的重摄取抑制剂，*Z*—*N*—去甲基代谢物比 *E* 代谢物在药理学上更有活性。

此外，20 世纪 70 年代临床上出现的普罗替林（Protriptyline）为二苯并环庚三烯类，对 NE 重摄取作用强于阿米替林。



盐酸阿米替林



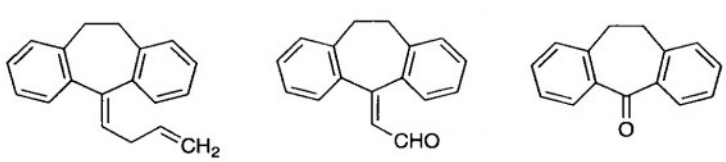
去甲替林

在吩噻嗪类药物的构效关系中曾提到，三环类母核的非共平面性与药物的生理活性有关，而中间环为七元环的三环类化合物分子的扭曲程度更大，抑制 NE 重摄取作用较强，因而精神松弛作用较强，适用于治疗抑郁症。

盐酸阿米替林（Amitriptyline Hydrochloride）为无色结晶或白色、类白色粉末，易溶于水、甲醇、乙醇或三氯甲烷，几乎不溶于乙醚。味苦，有烧灼感，随后有麻木感。

本品具双苯并稠环共轭体系，并且侧链含有脂肪族叔胺结构，对日光较敏感，易被氧化，故需避光保存。

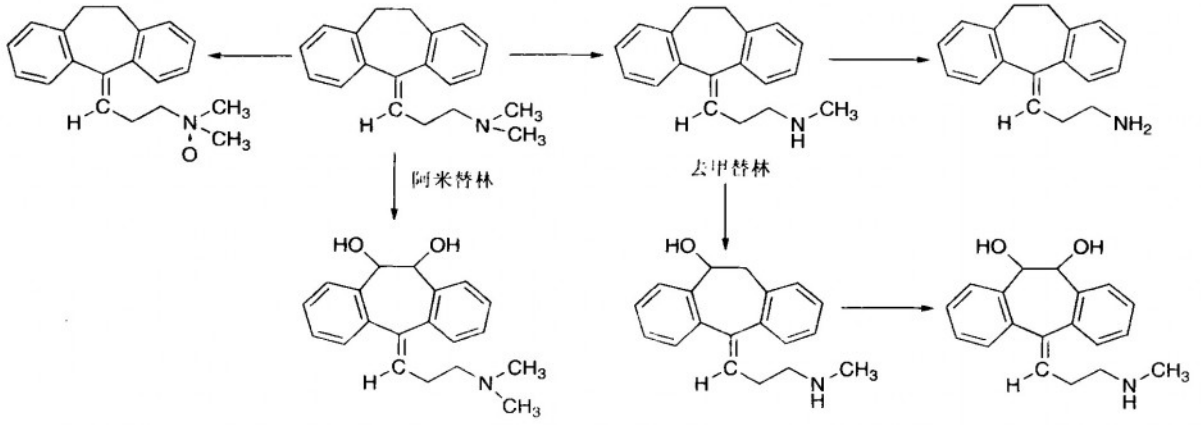
本品水溶液不稳定，有报道在缓冲溶液中能分解产生降解产物。某些金属离子能催化本品降解，加入 0.1% 乙二胺四乙酸二钠可增加稳定性。此外，制成注射液时，所使用的安瓿质量对制剂的稳定性亦有影响。



盐酸阿米替林的降解产物

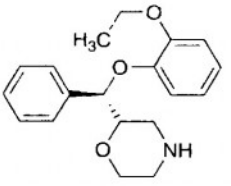
盐酸阿米替林在体内吸收迅速，并分布全身，主要在肝脏中代谢，由肾脏排出，约 1/3 经肠道排出。在体内的代谢反应主要是肝脏中的去 *N*－甲基、氮氧化和羟基化，其中的去甲基代谢产物去甲替林，其活性与阿米替林相同，毒性却低于阿米替林。三环类药物的 *N*－单脱甲基化代谢物一般为活性代谢物，它们本身常被用作抗抑郁药，例如去甲替林和地昔帕明。

本品抑制 NE 和 5 - HT 的重摄取，可明显改善抑郁症状，适用于治疗焦虑性或激动性抑郁症，尤其是对内因性精神抑郁症的疗效好。具有较强的镇静作用和抗胆碱作用为其主要缺点。本品不良反应比丙米嗪小，常见有口干、嗜睡、便秘、视力模糊、排尿困难、心悸等。



3. 选择性去甲肾上腺素重摄取抑制剂

瑞波西汀（Reboxetine） 是一个选择性的去甲肾上腺素重摄取抑制剂，除强效抑制 NE 重摄取外，对其他神经递质转运蛋白和受体的亲和力很小，因此耐受性较好，副作用较少。



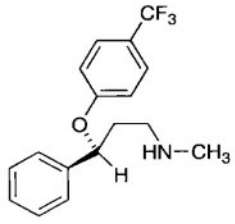
S，*S*-瑞波西汀

瑞波西汀是一个由 *R*，*R* - 异构体和 *S*，*S* - 异构体组成的混合物，其分子含有手性碳，*S*，*S* -（+）异构体抗抑郁活性是 *R*，*R* - 异构体的二倍。瑞波西汀不能被 CYP2D6 和 CYP2C19 代谢。*R*，*R* -（-）- 瑞波西汀和 *S*，*S* -（+）- 瑞波西汀的口服生物利用度都大于 90%，立体异构对吸收和首过代谢没有显著影响。瑞波西汀的药代动力学是线性。食物会影响其代谢速度，但不影响吸收的程度。瑞波西汀的两个异构体的代谢主要是通过 CYP3A4，并且是 CYP2D6 和 CYP3A4 的一个竞争抑制剂。在人肝微粒体中，瑞波西汀主要被代谢成 *O* - 去乙基瑞波西汀及 3 个次要的代谢物。

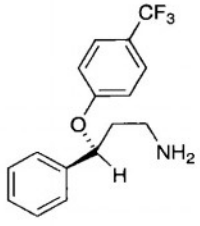
二、5 - 羟色胺重摄取抑制剂

5 - 羟色胺重摄取抑制剂（serotonin - reuptake inhibitors，SRIs）选择性地抑制神经细胞对 5 - HT 的重摄取，提高其在突触间隙中的浓度，发挥抗抑郁作用，对组胺受体、乙酰胆碱受体影响小，对肾上腺素重摄取阻滞很弱，且不阻断钠通道，故不良反应比三环类显著减少。

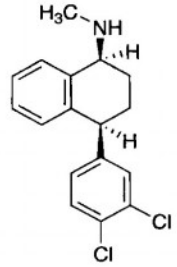
氟西汀（Fluoxetine） 及其代谢产物去甲氟西汀（demethyl fluoxetine）都选择性地抑制中枢神经系统对 5 - HT 的再吸收，延长和增加 5 - HT 的作用，而对中枢的去甲肾上腺素和多巴胺的重摄取是对 5 - HT 的重摄取的 1/100。为较强的抗抑郁药，口服吸收良好，生物利用度为 100%，$t_{1/2}$ 为 70h，去甲氟西汀的 $t_{1/2}$ 为 330h，每日用药一次即可。



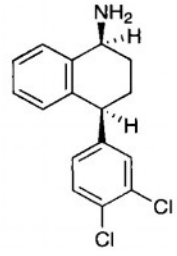
S-氟西汀



S-去甲氟西汀



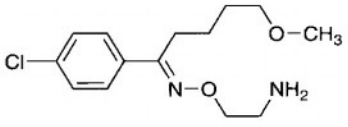
舍曲林



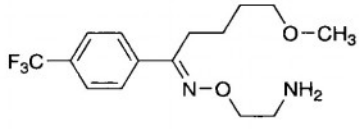
N-去甲舍曲林

市售氟西汀是 *R* - 氟西汀和 *S* - 氟西汀外消旋混合物。其两个对映体对人体 5 - 羟色胺重吸收转运蛋白（serotonin reuptake transporter，SERT）都显示了相似的亲和力。然而，对 NE∶5 - HT 的选择性比率显示对 SERT 的选择性抑制时，*S* 异构体大约是 *R* 异构体的 100 倍。*R* -（+）- 异构体是对 SERT 的长效抑制剂，大约是 *S* -（-）- 异构体的 8 倍。但是，*S* -（-）- 去甲氟西汀的代谢产物作为5 - HT 转运蛋白的抑制剂是 *R* -（+）- 代谢产物的 7 倍，选择系数大约与 *S* - 氟西汀相同。

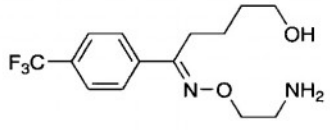
氟西汀和去甲氟西汀都是 CYP2D6 和 CYP3A4 的有效抑制剂。氟西汀通过 CYP2D6 主要代谢成 *N* - 去甲基氟西汀，一小部分的 *O* - 脱烷基，得到无活性代谢产物对三氟甲酚。



氯伏沙明



氟伏沙明



去甲氟伏沙明

氯伏沙明（Clovoxamine） 和氟伏沙明也是强效选择性 5 - HT 重摄取抑制剂，通过抑制神经细胞对 5 - HT 的重摄取发挥抗抑郁作用，它不影响 NE 的重摄取，也不影响单胺氧化酶的活性，其优点在于既无兴奋、镇静作用，又无抗胆碱、抗组胺作用，对心血管系统亦无影响。

氟伏沙明（Fluvoxamine） 是非三环类的 SERT 抑制剂，在 SSRIs 中，它的结构具有独特性，4 - 三氟甲基基团或其他电负基团对 SERT 的亲和力和选择性是关键的。紫外光（290 ~ 320nm）作用于 C═N 双键，增强了氟伏沙明对光异构化的灵敏性。当氟伏沙明溶液暴露于 UV - B 光下，光照致异构化产生药理学无效的*Z*异构体。因此，氟伏沙明溶液应该隔绝阳光，防止其的抗抑郁疗效损失。

氟伏沙明吸收较好，生物利用度大约是 50%，氟伏沙明药代动力学是非线性，食物对口服生物利用度无显著影响。氟伏沙明优先在肺中由 CYP2D6 代谢 *O* - 脱甲基化，形成醇代谢物，接着又被氧化成羧酸。

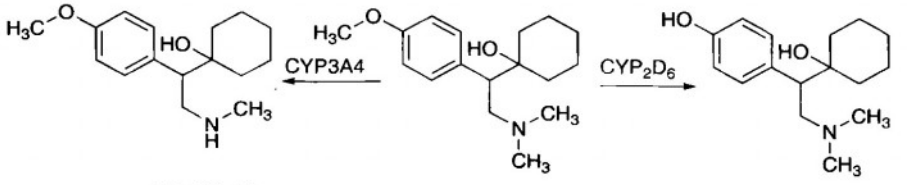
体外研究表明，氟伏沙明是个有效的 CYP1A2 抑制剂，抑制 CYP3A4 和 CYP2C19，且能微弱地抑制 CYP2D6。

舍曲林（Sertraline） 为选择性 5 - 羟色胺重摄取抑制剂。药理学特点和不良反应类似于氟伏沙明。舍曲林选择性地强效抑制 5 - 羟色胺重摄取，而其对映异构体对 5 - 羟色胺、去甲肾上腺素和多巴胺重摄取的抑制则缺乏选择性，而且对 5 - 羟色胺重摄取的抑制作用较弱。

舍曲林包括两个手性中心，市售 *S*，*S* -（+）- 异构体。*R*，*R* - 异构体，*R*，*S* - 异构体，*S*，*R* - 异构体是较弱的 5 - HT 重摄取抑制剂。舍曲林口服生物利用度范围是 20% ~ 36%，食物能增加它的口服吸收。舍曲林在肠和肝脏中由 CYP3A4 代谢 *N* - 去甲基化和其他代谢产物。*N* - 去甲舍曲林对 5 - HT 重摄取的抑制作用是舍曲林的 1/10 ~ 1/5。舍曲林和 *N* - 去甲基舍曲林经氧化脱氨，环羟化，与葡糖苷酸

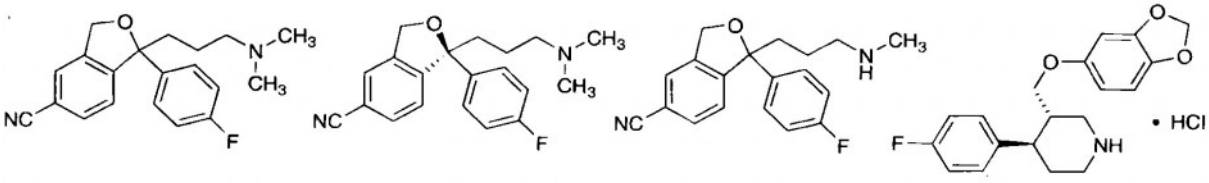
结合进一步的代谢。*N* - 去甲舍曲林半衰期的清除率大约是舍曲林的 2.5 倍。

文拉法辛（Venlafaxine） 属于 5 - 羟色胺、去甲肾上腺素重摄取抑制剂，其小剂量时主要抑制 5 - HT 的重摄取，大剂量时对 5 - HT 和 NE 的重摄取均有抑制作用。但与其他 5 - HT 药物相比，文拉法辛过量致死的危险更大。停药时需要慢慢减量，以降低发生停药反应的可能性。



N-去甲文拉法新　　文拉法新　　*O*-去甲文拉法新

文拉法新和它的活性代谢物 *O* - 去甲文拉法新，都有双重的作用机制，优先对 5 - HT 重摄取的亲和力和对 NE 及多巴胺重摄取的微弱抑制。文拉法新的吸收较好，但是生物利用度只有 45%，这要归咎于首过代谢。食物可以延迟其代谢。文拉法新在肝脏主要由 CYP2D6 代谢成它的初级代谢产物 *O* - 去甲文拉法新，它在药理活性和功能上几乎和文拉法新等价。文拉法新经 CYP3A4 代谢生成 *N* - 去甲文拉法新。



西酞普兰　　艾司西酞普兰　　*N*-去甲基西酞普兰　　盐酸帕罗西汀

西酞普兰（Citalopram） 分子中含有一个手性碳，以外消旋体的形式在各国广泛上市。西酞普兰最初通过其 *S* 异构体阻断 5 - HT 的重摄取，进而导致中枢神经系统中 5 - HT 的活性增强。相比其他选择性 5 - HT 重摄取抑制剂，西酞普兰显示出对 5 - HT 重摄取抑制作用的较高体外选择性。西酞普兰对去甲肾上腺素和多巴胺的重摄取基本无影响，对其他神经受体也无亲和性。

西酞普兰与其他许多选择性 5 - HT 重摄取抑制剂不同，西酞普兰在体内不会经历肝脏的首过代谢作用，口腔吸收约 80%。西酞普兰的代谢主要由肝脏中 CYP2C19、CYP2D6 和 CYP3A4 等酶的作用下生成主要代谢产物 *N* - 去甲基西酞普兰。*N* - 去甲基西酞普兰效能约为西酞普兰的 50%。由于它在血浆中的浓度低于西酞普兰，所以其抗抑郁作用不如西酞普兰显著。

艾司西酞普兰（Escitalopram） 是西酞普兰的 *S* 异构体，相对于等量的（±）西酞普兰具有较高的亲和力和选择性。据报道几乎所有的活性位点都位于艾司西酞普兰上。并且事实上 *R* 异构体对 *S* 异构体具有拮抗作用。研究表明，艾司西酞普兰的抗抑郁活性为西酞普兰的 2 倍，是 *R* 异构体活性的至少 27 倍。*R* 异构体主要抑制 *S* 异构体的转运。艾司西酞普兰的作用机制与大多数选择性 5 - HT 重摄取抑制剂相同。艾司西酞普兰的药物代谢动力学性质并不是显示出立体选择性，所以与西酞普兰的药代动力学性质类似。同样地，艾司西酞普兰也表现出线性药代动力学性质，即血药浓度水平的增长与给药剂量的增加成正比，其半衰期为 27 ~ 32h，*R* 型西酞普兰的清除速率明显慢于其 *S* 异构体。因此当药物作为混旋体（例如西酞普兰）使用时，稳态下无活性的对映体占优势。艾司西酞普兰对 CYP 各亚型几乎无影响，说明具有较低的药物之间相互反应的能力。

艾司西酞普兰可以被 CYP2C19（37%）、CYP2D6（28%）和 CYP3A4（35%）代谢为 *S* - 去甲基

西酞普兰，并且被 CYP2D6 代谢为 *S* - 去二甲基西酞普兰。艾司西酞普兰和其去甲基产物对 CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2E1 和 CYP3A 几乎无影响，对 CYP2D6 有较弱抑制作用。*R* - 西酞普兰及其代谢产物与其相应的 *S* 异构体具有相似的性质。

艾司西酞普兰对具有严重抑郁性障碍、一般性焦虑症、急性焦虑症、社交性焦虑障碍的患者具有较好疗效。

盐酸帕罗西汀（Paroxetine Hydrochloride）为白色或类白色结晶性粉末，微溶于水，极易溶于甲醇，微溶于乙醇和二氯甲烷。帕罗西汀包含两个手性中心，市售帕罗西汀的构型是（3*S*，4*R*）-（-）-异构体。

帕罗西汀口服吸收良好，有首过效应，其生物利用度不受抗酸药物或食物的影响。约 10d 后达到稳态浓度，稳态时帕罗西汀可因其代谢酶 CYP2D6 具有饱和性而显示出非线性的药代动力学特征。本品在代谢过程中先被氧化为具有儿茶酚结构的中间体，然后通过甲基化作用和结合反应，转化为其他物质与葡糖醛酸或硫酸结合。代谢产物无活性。

帕罗西汀为强效、高选择性 5 - 羟色胺重摄取抑制剂，可使突触间隙中 5 - 羟色胺浓度升高，增强中枢 5 - 羟色胺神经功能。仅微弱抑制去甲肾上腺素和多巴胺的重摄取，与 M_1、M_2 受体或肾上腺素受体、多巴胺 D_2 受体、5 - 羟色胺 HT_1、5 - 羟色胺 HT_2 受体和组胺 H_1 受体几乎没有亲和力。对单胺氧化酶也没有抑制作用。

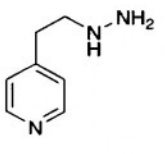
帕罗西汀用于治疗各种类型的抑郁症、强迫性神经症及社交焦虑症。不良反应少而轻微，最常见的有口干、厌食、恶心等，但与三环类抗抑郁药相比，本品的不良反应明显减少。

对帕罗西汀过敏者及 15 岁以下儿童禁用。癫痫症，肝、肾功能不全患者和哺乳期妇女慎用。与大多数抗抑郁药一样，本品不能与单胺氧化酶抑制剂合用。服用本品的患者应避免饮酒，停药时应逐渐减量，以免发生停药综合征。

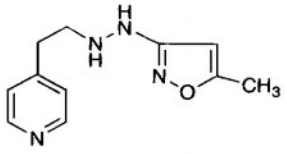
三、单胺氧化酶抑制剂

单胺氧化酶（MAO）是一种催化体内单胺类递质代谢失活的酶，单胺氧化酶抑制剂可以通过抑制去甲肾上腺素、肾上腺素、多巴胺和 5 - 羟色胺等单胺类递质的代谢失活，而减少脑内 5 - HT 和 NA 的氧化脱氨代谢，使脑内受体部位神经递质 5 - HT 或 NA 的浓度增加，利于突触的神经传递而达到抗抑郁的目的。

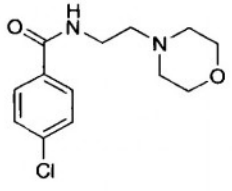
单胺氧化酶抑制剂（Monoamine oxidase inhibitors，MAOI）是偶然发现的。在治疗肺结核的过程中，意外发现肺结核患者服用异烟肼（Isoniazid）后，有与体征不相符的现象，情绪明显提高。研究发现，这是由于异烟肼有强烈的抑制单胺氧化酶的作用。受其启发，又合成了苯乙肼（Phenelzine）和异卡波肼（Isocarboxazid）等。但这些药物含肼的结构复杂，毒性大，副作用多，限制了在临床上的应用。



苯乙肼



异卡波肼



吗氯贝胺

后来发现，单胺氧化酶有两种亚型，分别是 MAO - A 和 MAO - B。MAO - A 与去甲肾上腺素和 5 - HT的代谢有关。所以如果特异性地与 MAO - A 作用，则能提高药物的选择性而增强抗抑郁作用。

用于临床的第一个这种药物是近年来开发的吗氯贝胺（Moclobemide），它在体内有高度选择性和可逆性地抑制 MAO－A，称为可逆性 MAO－A 抑制剂。

吗氯贝胺（Moclobemide）是苯甲酰胺的衍生物，于 1990 年首先在瑞典上市。是特异性单胺氧化酶 A（MAO－A）的可逆性抑制剂，临床用于治疗精神抑郁症。

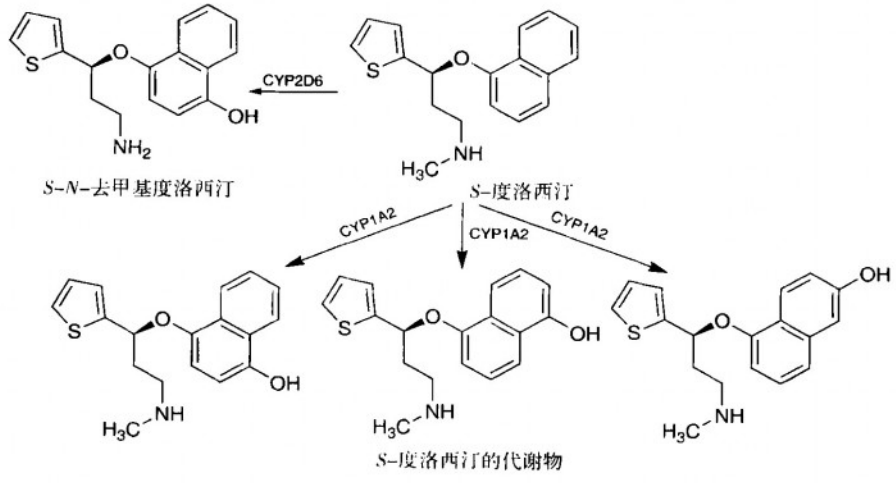
在体外实验中，本品对大鼠脑内 MAO－A 活性产生较弱的抑制作用，但在体内可呈现较明显的抑制作用。因此，推测药物在体内经生物转化后可产生有活性的代谢产物。

本品无催眠副作用，一天 2 次，服用 200mg 也不会产生明显的镇静作用。与不可逆的酶抑制剂相比，本品在停药后，单胺氧化酶的活性恢复快，不良反应轻。不过由于其在体内代谢速度快，开始使用时需要较大剂量。

四、新发展的抗抑郁药

1. 5－羟色胺和去甲肾上腺素重摄取抑制剂

典型的 5－羟色胺和去甲肾上腺素重摄取双重抑制剂（serontonin and norepinephrine reuptake inhibitors，SNRIs）有度洛西汀和米那普仑。



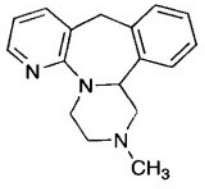
度洛西汀（Duloxetine）是一个强效而平衡的选择性 5－HT 和 NE 双重重摄取抑制剂，对照临床试验表明，度洛西汀治疗抑郁症具有较高的有效性与安全性，并且具有起效快和治愈率高的特点，对于缓解伴随抑郁症痛苦的躯体症状特别有效，用于治疗各种抑郁。

度洛西汀可用于治疗抑郁和糖尿病外围的神经性疼痛。因度洛西汀显示出对 SERTs 和 NETs 的高度亲和力，而使其具有双重抑制性，度洛西汀在口服给药后，能被很好的吸收，在 6～10h 后达到血浆峰值，并且是线性的药代动力学。药物在肝脏被 CYP2D6 代谢成为其 *N*－去甲基化活性代谢产物和在萘环4，5 或者是 6 位上的羟基化产物。它的代谢产物形成葡糖苷酸、硫酸、*O*－甲基共轭产物，主要由尿排出。4－羟基度洛西汀和度洛西汀有相似的药理活性。度洛西汀是个温和有效的 CYP2D6 抑制剂。

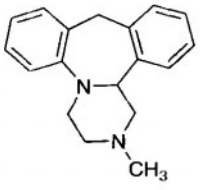
2. 去甲肾上腺素能和特异的 5－羟色胺能抗抑郁药

米氮平（Mirtazapine）是一个哌嗪并二苯并氮杂䓬类抗抑郁药，是抗抑郁药米安色林（Mianserin）的电子等排体。虽然只是将苯环替换成吡啶环，但在理化性质、药代动力学、作用机制和抗抑郁活性上都有较大的影响。吡啶环增加了分子的极性，降低了它的分配系数和碱性。米安色林是有效的 NET 抑制剂，然而，米氮平对 NET 抑制的影响可以忽略（$pK_i = 7.1$ vs. 5.8）。米安色林有粒细胞缺

乏和白细胞减少的严重不良反应，而米氮平还没有这方面的不良反应。



米氮平



米安色林

米氮平是典型的去甲肾上腺素能和特异的5－羟色胺能抗抑郁药，它具有双重作用机制：通过拮抗肾上腺 α_2 受体而增加去甲肾上腺素的释放；通过阻断 5－HT_1 和 5－HT_2 受体以及激动 5－HT_{1A} 受体，特异性地增加 5－HT_{1A} 介导的 5－羟色胺能神经传导。米氮平是外消旋体，其两种对映异构体的活性有差异。例如 *S*－米氮平比 *R*－米氮平对突触后 α_2 受体的结合力至少强 10 倍，抑制 α_2 自身受体约强 37 倍；而 *R*－米氮平比 *S*－米氮平对 5－HT_3 受体的抑制强 140 倍。

（孙铁民）

第十二章
神经退行性疾病治疗药

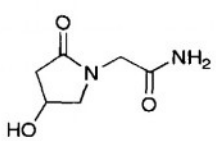
中枢神经系统退行性疾病是指一组由慢性进行中枢神经组织退行性变性而产生的疾病总称。主要包括帕金森病、阿尔茨海默病、亨廷顿病、肌萎缩侧索硬化症等，虽然本组疾病的病因及病变部位各不相同，但神经细胞发生退行病理学改变是其共同的特征，其确切病因和发病机制尚不清楚。

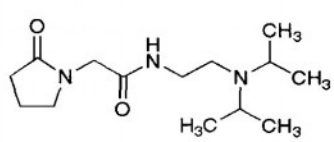
流行病学调查结果显示，帕金森病和阿尔茨海默病主要发生于中老年人，随着社会发展，人口老龄化问题日益突出，本组疾病成为仅次于心血管疾病和癌症而严重影响人类健康和生活质量的第三位因素，但是，除帕金森病患者通过合理用药可以延长其寿命和提高生活质量外，其余疾病的治疗效果还难以令人满意。本章仅讨论帕金森病和阿尔茨海默病。

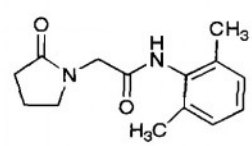
一、酰胺类中枢兴奋药

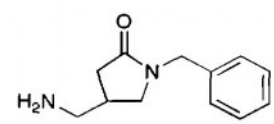
该类药物具五元环内酰胺类结构，为γ-氨基丁酸（GABA）的衍生物。可直接作用于大脑皮质，激活、保护和修复神经细胞，促进大脑对磷脂和氨基酸的利用，增加大脑蛋白质合成，提高学习和记忆能力，改善各种类型的脑缺氧和脑损伤，是目前临床上重要的抗老年痴呆药物。最早在临床上使用的药物是吡拉西坦（Piracetam）。

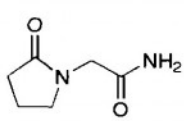
通过对吡拉西坦母核2-吡咯烷酮的1位和4位的结构修饰，得到了同一系列的药物。奥拉西坦（Oxiracetam）对记忆、思维的效果好于吡拉西坦；普拉西坦（Pramiracetam）可促进大脑灵敏度，改善记忆；奈非西坦（Nefiracetam）可增强认识；奈拉西坦（Nebracetam）为兼具拟胆碱作用的益智药；茴拉西坦（Aniracetam）有较强的促进记忆和抗脑缺氧功能。

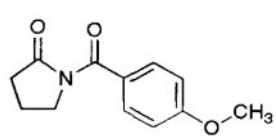

奥拉西坦

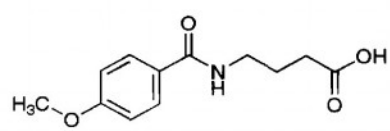

普拉西坦

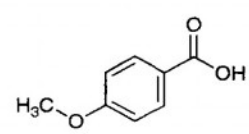

奈非西坦


奈拉西坦


吡拉西坦


茴拉西坦


N-茴香酰-GABA


茴香酸

吡拉西坦（Piracetam）为白色或类白色的结晶性粉末，无臭，味苦。易溶于水，略溶于乙醇，几乎不溶于乙醚。

吡拉西坦直接作用于大脑皮质，具有激活、保护和修复神经细胞的作用，其作用机制尚不十分清楚。它能促进脑内二磷酸腺苷（ADP）转化为三磷酸腺苷（ATP），改善大脑能量供应状况；还能促进

中枢乙酰胆碱的合成，强化中枢胆碱能神经的兴奋传递。

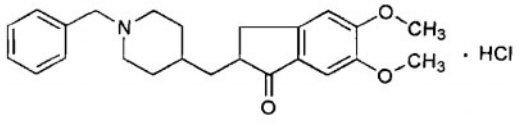
吡拉西坦可改善轻、中度老年痴呆患者的认知能力，但对重度痴呆者无效；还可用于治疗因脑外伤、一氧化碳或中枢抑制药中毒所致的记忆障碍、儿童弱智等。本品对中枢选择性作用强，仅限于改善脑功能（记忆、意识等），精神兴奋作用弱，无精神药物的副作用，无成瘾性。

吡拉西坦口服后可分布到大部分组织器官，易通过血脑屏障及胎盘。不经代谢，直接由肾脏排除。给药后 26～30h，94%～98% 以原型由尿排出。

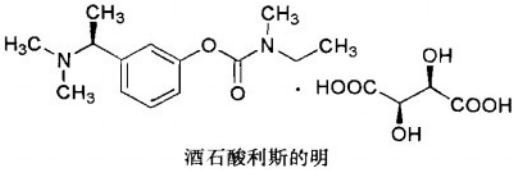
茴拉西坦（Aniracetam）为吡拉西坦的结构类似物，临床适应证和吡拉西坦类似。本品口服后迅速吸收，可透过血脑屏障。主要在肝脏代谢，主要的代谢产物为 *N*－茴香酰－GABA，具促智作用。其余为茴香酸和 2－吡咯烷酮，并以代谢形式从尿中排出。

二、乙酰胆碱酯酶抑制剂

大脑皮质胆碱能神经元的变性使中枢乙酰胆碱的释放明显降低是阿尔茨海默病患者认知减退的重要原因，因此中枢胆碱能替代疗法（包括胆碱酯酶抑制剂和 M 受体激动剂）顺理成章地成为阿尔茨海默病治疗的主导。乙酰胆碱酯酶抑制剂可以提高脑内乙酰胆碱的水平，对老年痴呆患者进行治疗有一定的效果。



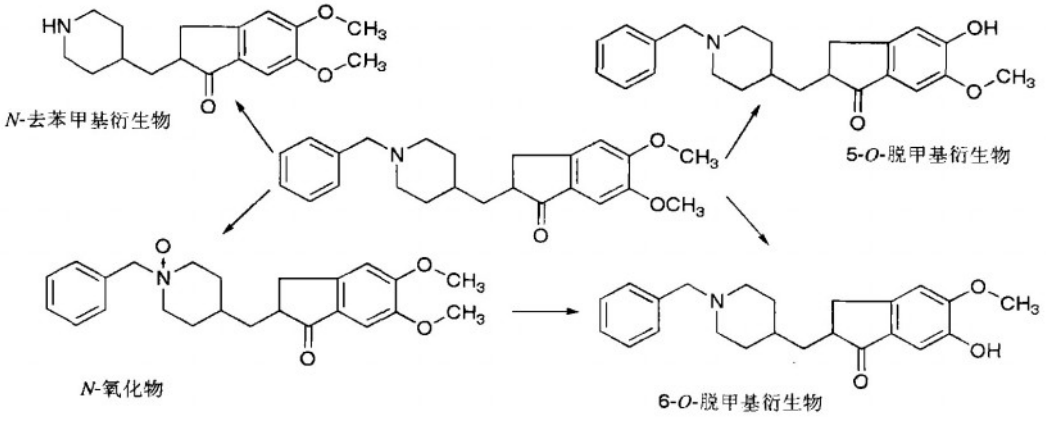
盐酸多奈哌齐



酒石酸利斯的明

盐酸多奈哌齐（Donepezil Hydrocheoride）为白色结晶性粉末，无臭；熔融时同时分解，为 1997 年上市的治疗 AD 新药。盐酸多奈哌齐是哌啶衍生物，为强效可逆性非竞争性乙酰胆碱酯酶抑制剂。与第一代乙酰胆碱酯酶抑制剂他克林相比，对中枢乙酰胆碱酯酶有更高的选择性和专一性。

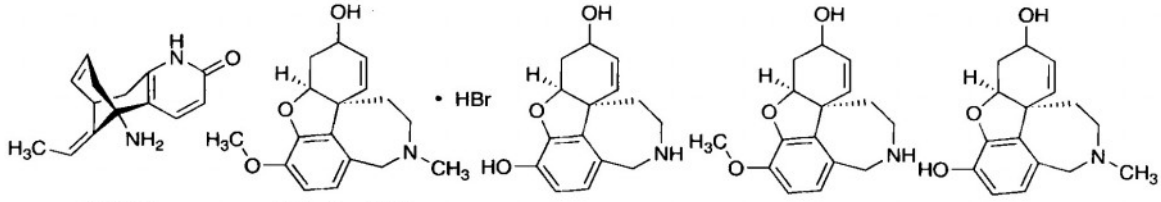
多奈哌齐口服后吸收好，达峰时间平均为 4～5h，食物以及服药时间（早晨或晚上）对药物的吸收不产生影响。血浆蛋白结合率高于 90%。半衰期达 50～100h。多奈哌齐主要由肝脏 CYP3A4 和 CYP2D6 代谢，其主要代谢产物为 6－*O*－脱甲基衍生物和 5－*O*－脱甲基衍生物及其葡糖醛酸轭合物，以及 *N*－去苯甲基衍生物和 *N*－氧化物。其中 6－*O*－脱甲基衍生物在体外的抗胆碱酯酶活性与多奈哌齐相同，其血浆浓度为多奈哌齐的 20%。原型药及代谢产物经肾（占 57%，其中 17% 为原型药）和消化道（占 15%）排泄。



多奈哌齐对轻中度 AD 患者的临床症状有较好的改善作用，对血管性痴呆患者也有显著疗效。多奈哌齐还显示有改善患者的精神状态和保持脑功能活性的作用。不良反应主要与胆碱能作用有关，包括恶心、呕吐、腹泻、胃肠不适、失眠和头晕等，但一般是暂时的和轻微的。多奈哌齐没有任何肝脏毒性，是一种良好耐受的药物。

酒石酸利斯的明（Rivastigmine Tartrate）是一种氨基甲酸酯类选择性乙酰胆碱酯酶抑制剂。与多奈哌齐同属选择性作用于大脑的第二代乙酰胆碱酯酶抑制剂，但呈拟似不可逆抑制，作用时间长。本品作用强度中等，比毒扁豆碱作用弱，对脑中乙酰胆碱酯酶更有特异性，并可减慢淀粉样蛋白 β－淀粉前体蛋白（APP）片段形成。用于治疗轻、中度老年痴呆。

利斯的明口服吸收 96% 以上，食物可以延迟吸收达 1.5h，抑制作用可持续 10h，被肝脏中乙酰胆碱酯酶水解代谢为活性弱的脱氨甲酰基物，代谢物活性不到原型药的 10%，代谢反应完全，极少部分被细胞色素 P450 酶代谢，本品适用于轻、中度 AD 的治疗，但需要他克林和多奈哌齐辅助治疗。



石杉碱甲　　氢溴酸加兰他敏　　*N,O*－二去甲基加兰他敏　　*N*－去甲基加兰他敏　　*O*－去甲基加兰他敏

石杉碱甲（Huperzine－A）是从中草药蛇足石杉中分离所得到的天然产物，是一种具有选择性高、毒性低和药效时间长等特点的乙酰胆碱酯酶可逆抑制剂，石杉碱甲进入脑后，选择性地分布在前脑皮层及海马区，改善脑功能，对脑血管硬化、AD 记忆障碍均有改善。天然的石杉碱甲为左旋体，酶抑制活性为其对映体的 35 倍。

氢溴酸加兰他敏（Galantamine Hydrobromide）是从石蒜科植物石蒜中提取得到的一种生物碱，体外抗胆碱酯酶的效价约为毒扁豆碱的 1/10。它除具有抗胆碱酯酶作用外，还可提高乙酰胆碱感受器的感受性，虽然有较弱的抗胆碱酯酶作用，但能透过血脑屏障，对中枢神经系统作用比较强。可使受阻碍的神经肌肉传导恢复，改善各种末梢神经肌肉障碍的麻痹状态。其治疗范围广，毒性较小，患者较易耐受。临床主要用于治疗脊髓灰质炎（小儿麻痹症）后遗症、肌肉萎缩及重症肌无力等，也可用于儿童脑型麻痹。现在主要用于轻至中度的老年痴呆。

加兰他敏由 CYP2D6 和 CYP3A4 代谢大约原药的 75%，主要代谢产物是 *N*－去甲基加兰他敏、*O*－去甲基加兰他敏和 *N*，*O*－二去甲基加兰他敏，与他克林不同，加兰他敏的肝毒性较少，半衰期 5.7h。

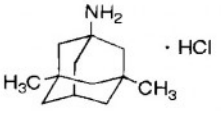
三、*N*－甲基－D－谷氨酸受体拮抗剂

谷氨酸是中枢神经系统中最为重要的兴奋性氨基酸神经递质，在神经元的存活、树突及触突结构的发育、突触可塑性的维持、神经元回路的形成及学习、记忆过程中发挥重要生理作用，但过量释放谷氨酸可导致神经兴奋毒性。

谷氨酸是通过其受体发挥作用的。谷氨酸受体可分为代谢型和离子型两大类。代谢型受体有 8 个亚型，均为 G 蛋白偶联受体家族成员。离子型受体根据外源性激动剂的不同分为 4 种：*N*－甲基－D－谷氨酸（*N*－methyl－D－aspartate，NMDA）受体、α－氨基－3－羟基－5－甲基－4－异噁唑丙酸（AMPA）受体、海人藻酸（KA）受体、L－2－氨基－4－磷酸丁酸（L2AP4）受体。其中 NMDA 受体属配体门控离子通道，由不同亚单位组成四聚体或五聚体。NMDA 受体主要分布于大脑皮质、海马、

丘脑、纹状体、小脑及脑干的突触后膜上。

NMDA 受体通道对 Ca^{2+} 高度通透。在正常生理条件下，由于 Mg^{2+} 对其通道的阻断作用，通道并不开放。谷氨酸等神经递质激活受体，使受体蛋白构象改变，Mg^{2+} 对其阻断作用去除，离子通道开放，阳离子如 Ca^{2+}、Na^{+}、K^{+} 可进出细胞，使细胞膜去极化和神经元兴奋。兴奋性突触经短暂的重复激活，即可导致该突触强度持续的增强，此现象被称为长时程增强（long-term potentiation，LTP）。LTP 是中枢神经系统可塑性的一种模式，是学习、记忆过程的基础。若持续刺激 NMDA 受体使其过度激活，会抑制 LTP 的持久性，从而影响记忆的巩固和维持。而且 Ca^{2+} 过度内流会引起一系列毒性反应，可导致一些神经退行性疾病如脑缺血、脑卒中、AD、帕金森病、疼痛、癫痫等，甚至引起缺血性神经细胞死亡。因此 NMDA 受体拮抗剂（NMDA receptor antagonists）可以作为神经保护剂，成为潜在的抗脑缺血、抗痴呆、抗帕金森病、抗癫痫、麻醉及镇痛药物。



盐酸美金刚

盐酸美金刚（Memantine Hydrochloride）是一种非竞争性的 *N* - 甲基 - D - 门冬氨酸（NMDA）受体拮抗剂，通过作用于 NMDA 受体而改善神经信号的传递，延缓兴奋性神经递质谷氨盐酸的释放，从而增强脑记忆功能。基本没有 NMDA 可能引起的副作用。

当 NMDA 受体上离子通道呈开放状态时，美金刚与离子通道结合位点发生弱结合，是低中度亲和性的非竞争性的 NMDA 受体拮抗剂，仅仅阻断过度激活的 NMDA 受体的活性，而不影响正常时的活性。对 GABA、苯二氮䓬、多巴胺、肾上腺素、组胺和甘氨酸受体以及电压依赖型 Ca^{2+}、Na^{+} 或 K^{+} 通道的亲和性很低，对 $5-HT_3$ 受体与对 NMDA 受体具有相似的拮抗作用，还可拮抗 N 受体，强度是拮抗 NMDA 受体的 1/6 ~ 1/10。美金刚不影响多奈哌齐、加兰他敏和他克林等对乙酰胆碱酯酶的可逆抑制作用。

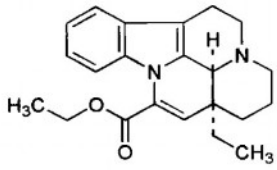
美金刚口服吸收良好，口服后 3 ~ 7h 达到峰浓度，食物不影响其吸收。血浆蛋白结合率为 45%。主要经肾小管分泌在尿中排泄，消除半衰期为 60 ~ 80h。大部分（57% ~ 82%）以原型排泄，其余主要转化成两种极性代谢物 6 - 羟基美金刚和 1 - 亚硝基 - 1 - 脱氨基美金刚。这两种产物有很低的 NMDA 受体拮抗作用。

美金刚口服对各种痴呆症均有疗效，是一个有前途的治疗痴呆症（尤其是 AD）的神经保护类药物。对脑卒中、中枢神经系统外伤、帕金森病、肌萎缩侧索硬化、癫痫症、药物依赖和长期疼痛等也具有潜在疗效。但是没有证据表明美金刚能预防或延缓 AD 患者的神经病变，它只能减缓中、重度 AD 的恶化。

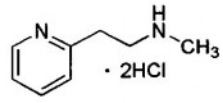
四、其他结构类型的神经退行性疾病治疗药

治疗老年痴呆药物还有长春西汀（Vinpocetine）、盐酸倍他司汀（Betahistine Hydrochloride）。

长春西汀（Vinpocetine）为脑血管扩张药，能抑制磷酸二酯酶活性，增加血管平滑肌松弛的信使 c - GMP 的作用，选择性地增加脑血流量，此外还能抑制血小板凝集，降低人体血液黏度，增强红细胞变形力，改善血液流动性和微循环，促进脑组织摄取葡萄糖，增加脑耗氧量，改善脑代谢。



长春西汀



盐酸倍他司汀

本品口服5mg，1h后达峰浓度，半衰期为4～6h。在肝脏内代谢，代谢产物为具弱类似长春西汀药效的阿朴长春胺酸，且浓度高于原型药。本品在体内无蓄积倾向。

盐酸倍他司汀（Betahistine Hydrochloride）为白色或类白色结晶或结晶性粉末，无臭，味微苦，易潮解。在水中极易溶解，在乙醇中微溶，在丙酮中几乎不溶。

盐酸倍他司汀为一种类组胺药物，具有扩张毛细血管、改善微循环作用，其作用较组胺持久，又能抑制组胺释放，产生抗过敏作用。其刺激胃酸分泌的作用甚微。

盐酸倍他司汀在扩张血管时不增加微血管的通透性，能增加脑血流量及内耳血流量，改善前庭功能，消除内耳性眩晕、耳鸣和耳闭塞感并使发作的频率降低。临床用于内耳眩晕等症。因为可增加颈动脉血流量，扩张毛细血管前小动脉，促进脑微循环，对脑动脉硬化、缺血性脑血管病（包括短暂性脑缺血发作、脑血栓形成、脑栓塞等）、头部外伤或高血压所致的直立眩晕、耳鸣等也有效。

盐酸倍他司汀在体内转化为活性代谢产物*N*－去甲倍他司汀和无活性代谢产物2－吡啶乙酸。

（孙铁民）

第十三章 镇痛药

大部分镇痛药作用于阿片受体，抑制痛觉中枢。该类药物还可产生其他中枢神经方面的作用，如麻醉作用和呼吸抑制作用等，故称为麻醉性镇痛药。这些药物常具有成瘾性和耐受性，如果滥用会给社会造成较大的危害，使用时需严格遵照国家《麻醉药物管理条例》进行管理。

另一类常用于镇痛的药物是非甾体抗炎药，其作用机制与抑制前列腺素的生物合成有关。临床上主要用于外周性的钝痛，如肌肉痛、关节痛、牙痛等的止痛。非甾体抗炎药不产生耐受性及成瘾性，与镇痛药有很大的区别。非甾体抗炎药在本书的二十九章介绍。

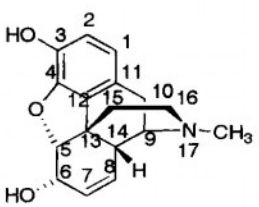
本章主要介绍作用于阿片受体的镇痛药，同时还有其他作用靶点的镇痛药。

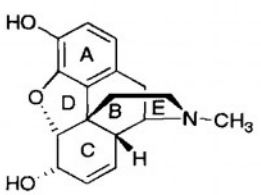
镇痛药可依来源不同分为吗啡类生物碱、半合成镇痛药和合成镇痛药。

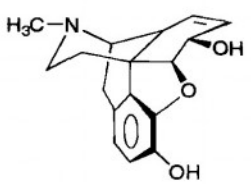
一、作用于阿片受体的镇痛药

（一）吗啡生物碱

盐酸吗啡（Morphine Hydrochloride）从植物罂粟（papaver somniferum）的浆果浓缩物即阿片中可提取得到粗品吗啡，经精制后成盐酸盐，供作药用。





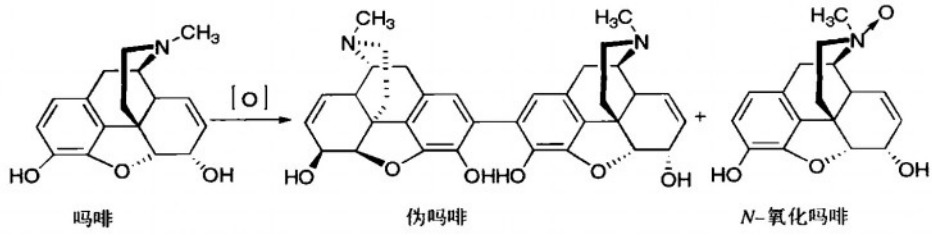


吗啡是具有菲环结构的生物碱，是由5个环稠合而成的复杂立体结构，含有5个手性中心，5个手性中心分别为5*R*，6*S*，9*R*，13*S*，14*R*。5个环稠合的方式为：B/C环呈顺式，C/D环呈顺式，C/E环呈反式，这样的稠合方式使吗啡环的立体构象呈T型。有效的吗啡构型是左旋吗啡，其水溶液的［α］ -98°。而右旋吗啡则完全没有镇痛及其他生理活性。左旋吗啡对所用的疼痛都有效，但是容易成瘾。左旋吗啡还具有呼吸抑制、血压降低、恶心、呕吐、便秘、排尿困难等副作用。由左、右旋体药效作用的截然不同，可以看出吗啡类的镇痛活性与其立体结构严格相关。

吗啡的结构中含有5个重要的官能团，这些官能团决定了吗啡的化学性质。吗啡结构的3位是具有弱酸性的酚羟基，17位是碱性的*N*－甲基叔胺，因此，吗啡具有酸碱两性，有两个pK_a，分别为9.9（HA）和8.0（HB^+）。通常将吗啡的碱性基团与酸，如盐酸、硫酸等成盐后供药用，我国临床上使用吗啡的盐酸盐。

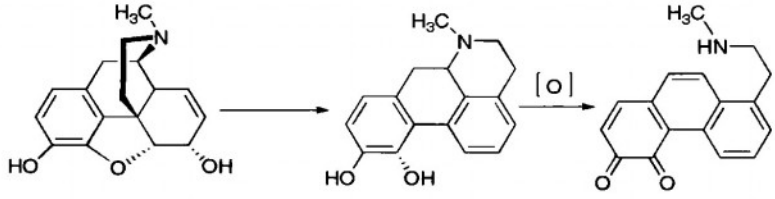
吗啡及其盐类的化学性质不稳定，在光照下即能被空气氧化变质，这与吗啡具有苯酚结构有关。氧化可生成伪吗啡和*N*－氧化吗啡。伪吗啡亦称双吗啡，是吗啡的二聚物，毒性增大。故本品应避光、

密封保存。

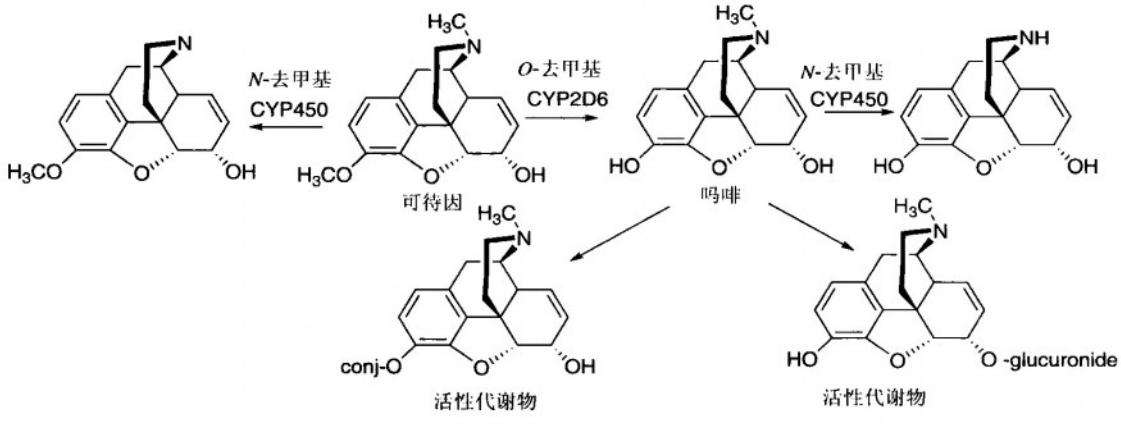


吗啡盐类水溶液的稳定性与溶液的 pH 有关：在酸性溶液中较为稳定，而在中性或碱性溶液中则易被氧化。故在配制吗啡注射液时，通常调整 pH 在 3～5 之间。此外，由于吗啡的氧化反应为自由基反应，空气中的氧、日光和紫外线照射或铁离子均可促进此反应。故其注射液除调 pH 外，还需充氮气，或加入焦亚硫酸钠、亚硫酸氢钠和 EDTA－Na_2 等作稳定剂。

吗啡在酸性溶液中加热，可脱水并进行分子重排，生成阿扑吗啡（Apomorphine），阿扑吗啡为多巴胺激动剂，可兴奋中枢的呕吐中心，临床上用作催吐剂。阿扑吗啡具有邻苯二酚结构，极易被氧化。可被稀硝酸氧化为邻二醌，呈红色；也可在碱性情况下被碘试液氧化。《中国药典》中规定对吗啡中的阿扑吗啡做限量检查。



吗啡加甲醛硫酸试液，显紫堇色，称 Marquis 反应。本品与钼硫酸试液反应呈紫色，继变为蓝色，最后变为绿色，此显色反应称 Fröhde 反应。这两个显色反应为吗啡生物碱特有的呈色反应。



吗啡可经皮下、肌肉、鼻、口腔、胃肠道黏膜给药。吗啡结构中含有两个羟基，体内羟基发生的第Ⅱ相生物结合反应为其主要代谢途径。代谢时，3 位酚羟基既可以发生葡糖醛酸结合，也可以发生硫酸化结合。由于在体内吗啡的 3 位葡糖醛酸结合广泛，所以吗啡口服生物利用度低，故一般制成注射剂或缓释片。3 位结合产物活性低，但是吗啡的 3 位葡糖醛酸结合物可以通过肝肠循环再吸收，因此，吗啡给药初

始剂量大，而维持剂量低。吗啡的6位羟基为醇羟基，仅发生葡糖醛酸结合，且结合物活性高。

除羟基外，吗啡结构中的叔胺在人体内可发生 *N* – 脱甲基反应，生成活性低的去甲吗啡，是次要的代谢途径。生成的去甲吗啡可以进一步发生 *O* – 葡糖醛酸化反应，结合产物排出体外。在去甲吗啡的衍生物中，如果 *N* – 烷基取代大于甲基，则 *N* – 脱烷基反应变为主要代谢途径。

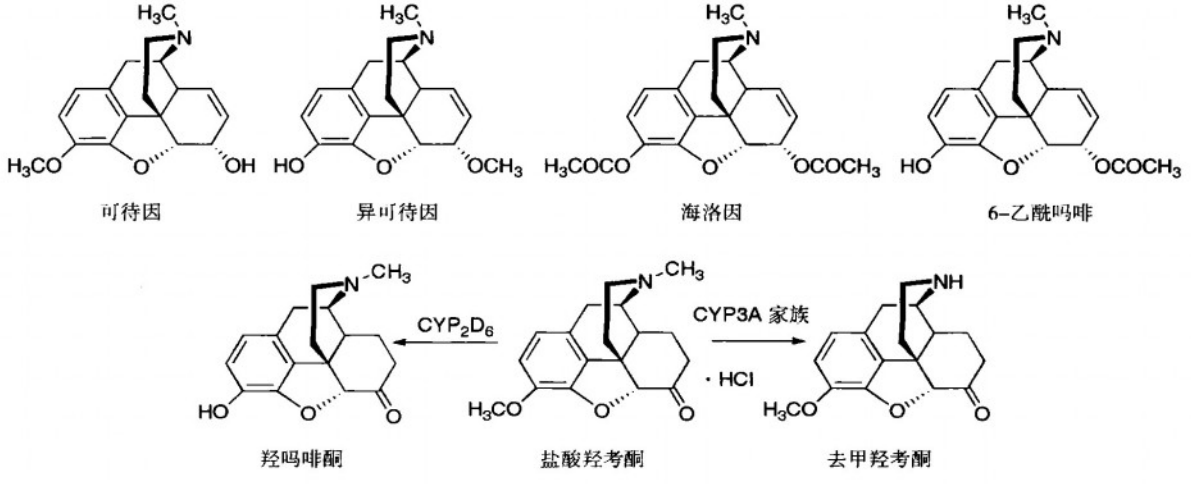
去甲吗啡镇痛作用强，同时还有镇静作用，吗啡作用于中枢神经系统及消化道，可引起如恶心、呕吐、便秘、排尿困难、胆绞痛、呼吸抑制等不良反应，连续反复应用易产生耐受性和成瘾，一旦停药即可产生戒断症状，应严格按国家颁布的《麻醉药品管理办法》管理。吗啡能对抗催产素对子宫的兴奋作用而延长产程，并可通过胎盘或乳汁分泌抑制胎儿或新生儿呼吸，故禁用于分娩止痛及哺乳妇女止痛。

（二）半合成镇痛药

自1833年吗啡用于临床后，其副作用逐步显现出来。尤其在连续使用时易产生耐受和成瘾性。另外，在治疗剂量时还可造成呼吸抑制、血压降低、恶心、呕吐、便秘、排尿困难及嗜睡等。因此，对吗啡进行结构改造，以寻找成瘾性小、不良反应少的替代品。

1. 羟基烷基化

分别将吗啡3位或6位羟基甲基化，得到可待因和异可待因。可待因镇痛活性仅是吗啡的1/10，可待因具有较强的镇咳作用，现作为镇咳药物使用。异可待因虽活性强，镇痛作用约为吗啡的5倍，但因惊厥作用和毒性，无药用价值。



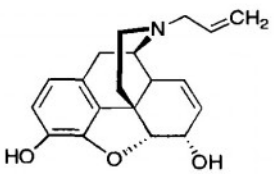
盐酸羟考酮（Oxycodone Hydrochtoride） 为阿片受体纯激动剂。是将可待因的6位羟基氧化成酮，同时将7位的双键氢化得到的镇痛药物，它对脑和脊髓的阿片受体具有亲和力，羟考酮的作用类似吗啡。主要药理作用是镇痛，其他药理作用包括抗焦虑、止咳和镇静。无极量限制，镇痛作用无封顶效应，只受限于不能耐受的副作用。现使用盐酸羟考酮控释片，用于治疗需要服用数天阿片类镇痛药物的中、重度疼痛患者。羟考酮控释片具有双相吸收模式：药物迅速释放以促使药物早期吸收（在1h内药物发挥作用），之后出现一段较长的吸收时相以保证在12h内的有效血药浓度。这种羟考酮剂型减少了患者服药的次数，不必因频繁服药而中断睡眠，使患者对药物具有良好的顺应性，因而有利于疼痛的控制。羟考酮吸收良好，口服生物利用度为60%～87%。羟考酮由CYP3A家族代谢成去甲羟考酮和由CYP2D6代谢成羟吗啡酮，代谢物主要经肾脏排泄。老年人的AUC较青年人增加15%。在调整体重的基础上，女性血浆羟考酮平均浓度比男性高25%。

2. 羟基酯化

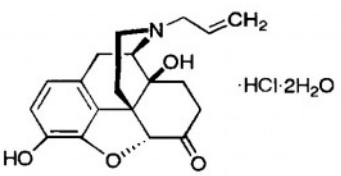
将吗啡3位、6位羟基同时酯化，得到二乙酰吗啡（Diacetylmorphine，海洛因，Heroin），是世界上第一个合成前药，海洛因在体内通过脱去3位乙酰基，代谢形成6－乙酰吗啡而发挥镇痛作用。因镇痛作用强于吗啡，且有抗腹泻、镇咳作用，海洛因亲脂性大于吗啡，更易于通过血脑屏障，因此具有强的成瘾性，并产生耐受性和身体依赖性，危害极大，被定为毒品。

3. *N*－烷基化和14－羟基化

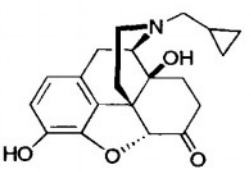
将吗啡的*N*－甲基用其他烷基、链烯烃基或芳烃基取代，除*N*－β－苯乙基吗啡活性最强外，*N*－甲基若被烯丙基、环丙基甲基或环丁基甲基等取代后，得到烯丙吗啡（Nalorphine）、纳洛酮（Naloxone）和纳曲酮（Naltrexone）等。纳洛酮和纳曲酮对所有阿片受体均起拮抗作用，用于吗啡中毒时的解救药物，也用作研究阿片类药物药理作用的工具药物。



烯丙吗啡



盐酸纳洛酮

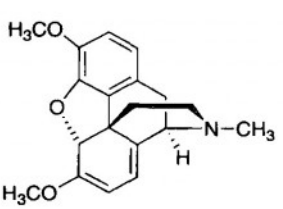


纳曲酮

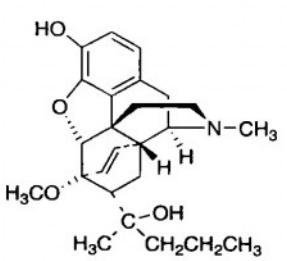
盐酸纳洛酮（Naloxone Hydrochloride）是阿片受体的纯拮抗剂，对阿片受体拮抗作用的强度依次为μ受体＞κ受体＞δ受体。纳洛酮是研究吗啡受体的重要工具药物。在临床上主要用作吗啡过量的解毒剂。纳洛酮水溶液为酸性，pH为3.0～4.5，遇三氯化铁试液显淡蓝紫色。纳洛酮在胃肠道吸收较好，在肝脏中代谢，主要是葡糖醛酸化物。

4. 6，14－亚乙基桥衍生物

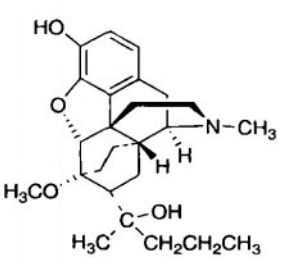
蒂巴因（Thebaine）是天然阿片的成分之一，也有较强的镇痛活性，但同时会产生惊厥副作用。蒂巴因具双烯结构，因此，可以将蒂巴因和单烯烃化合物进行Diels－Alder反应，形成一个新的稠环，得到埃托啡（Etophine）等。埃托啡的镇痛作用为吗啡的2000～10000倍，但埃托啡的治疗指数低，其呼吸抑制作用难以被阿片受体拮抗剂逆转，未能用于临床。二氢埃托啡（Dihydroetophine）的镇痛作用强于埃托啡，其戒断症状及精神依赖性均明显轻于吗啡，但易形成耐受性，且成瘾性强，滥用潜力大。



蒂巴因



埃托啡



二氢埃托啡

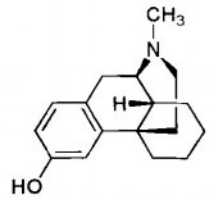
（三）合成镇痛药

合成镇痛药按化学结构类型主要可分为：吗啡喃类、苯吗喃类、哌啶类和氨基酮类。

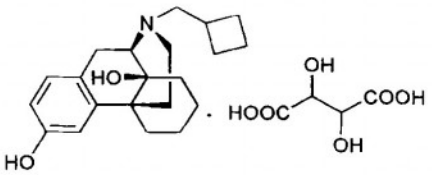
1. 吗啡喃类

去掉吗啡的E环、6—OH和7，8－双键，不改变其他环之间的稠和方式得到左啡诺（Levorpha-

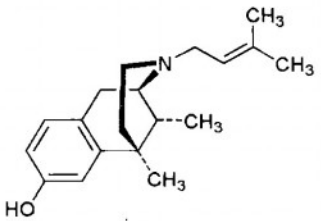
nol)，即结构中 B/C 环呈顺式，C/D 环呈反式，与吗啡的立体结构相同。左啡诺为强的 μ 受体激动剂，临床用其酒石酸盐。左啡诺极性小于吗啡，易于进入中枢，镇痛作用约为吗啡的 6 倍，作用时间延长。



左啡诺



酒石酸布托啡诺



喷他佐辛

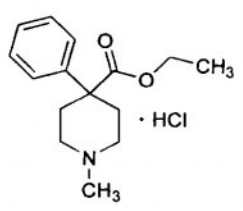
酒石酸布托啡诺（Butorphanol Tartrate）是将左啡诺 17 位甲基用环丁基甲基取代，同时在 14 位引入羟基，其成瘾性小，为阿片样激动剂或拮抗剂。竞争性对 μ 受体起拮抗作用，因对 κ 受体起激动作用而产生镇痛作用，镇痛作用约为吗啡的 5 倍。用于中度和重度疼痛，也可作为麻醉的辅助药物，肌内注射后 10min 开始显效，可持续 3～4h，其代谢反应主要有羟基化反应、脱烃基反应等。滥用潜力小，但长期使用也可产生依赖性。但本品被滥用的可能性较小。本品为白色粉末，易溶于水和稀酸。需密闭保存，注射液要避光。由于可使肺动脉压增高，增加肺血管阻力，因此忌用于充血性心力衰竭或急性心肌梗死。

2. 苯吗喃类

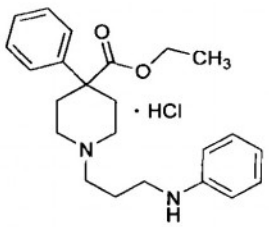
在吗啡喃结构的基础上，进一步打开 C 环，并在开裂处保留甲基残基，得到苯吗喃类，此类药物的代表是喷他佐辛（Pentazocine，镇痛新），被认为是第一个非麻醉性镇痛药，无成瘾性，不良反应较小，为 κ 受体激动剂，对 μ 受体呈弱的拮抗作用，属阿片样激动剂或拮抗剂，1966 年世界卫生组织确定它为非麻醉性镇痛药而用于临床。

3. 哌啶类

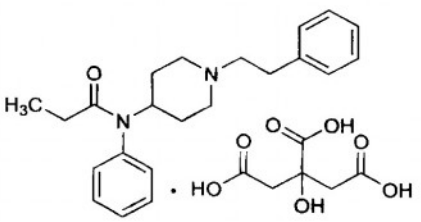
在简化阿托品（Atropine）结构时，偶然发现阿托品的类似物盐酸哌替啶（Pethidine Hydrochloride）具有镇痛作用，盐酸哌替啶成为哌啶类镇痛药的先导化合物，分析其结构发现哌替啶可以看作仅保留吗啡 A 环和 D 环的类似物，属于 4－苯基哌啶类。



盐酸哌替啶



匹米诺定

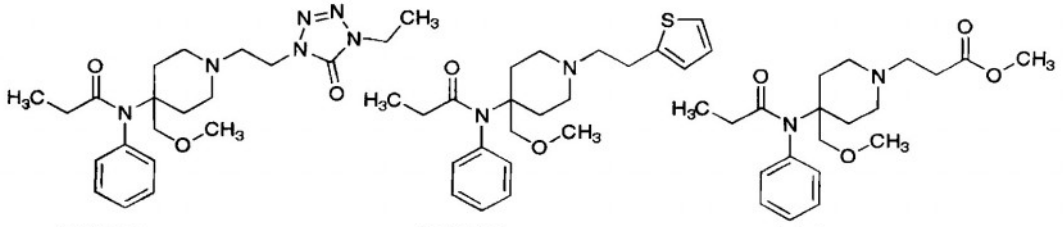


枸橼酸芬太尼

哌替啶为 μ 受体激动剂，镇痛作用比吗啡弱。对其进行结构改造，将 *N*－甲基以较大的基团取代，镇痛作用增强，如匹米诺定（Piminodine，去痛定）、阿尼利定（Anileridine）和洛哌丁胺（Loperamide）。

在 4－苯基哌啶类结构中，哌啶环的 4 位引入苯胺基，氮原子上丙酰化得到 4－苯氨基哌啶类镇痛药，代表药物是芬太尼（Fentanyl），为 μ 受体激动剂，镇痛作用约为哌替啶的 500 倍。对芬太尼进一步结构改造，得到阿芬太尼（Alfentanil）、舒芬太尼（Sufentanil），镇痛作用增加。其中舒芬太尼安全

性好，治疗指数高，镇痛作用强于吗啡 600～800 倍。作用发生快，持续时间短，临床用于辅助麻醉。



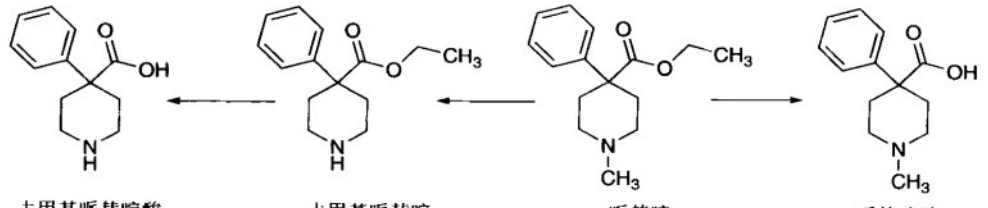
阿芬太尼　　舒芬太尼　　瑞芬太尼

盐酸哌替啶（Pethidine Hydrochloride）在水或乙醇中易溶，可溶于三氯甲烷，几乎不溶于醚。为白色结晶性粉末，味微苦，易吸潮，遇光易变黄。

用碳酸钠试液碱化盐酸哌替啶水溶液，析出油滴状哌替啶，放置后渐凝成固体，熔点 30～31℃。

与一般酯键药物不同，盐酸哌替啶结构中酯羰基的邻位有苯基存在，空间位阻大，水溶液短时间煮沸不至于被水解。

盐酸哌替啶给药后被血浆中的酯酶水解生成无镇痛活性的哌替啶酸。也可以在肝脏中脱甲基，生成几无镇痛作用的去甲基哌替啶，进一步水解生成去甲基哌替啶酸。哌替啶酸和去甲基哌替啶酸均与葡糖醛酸结合经肾排出体外。去甲基哌替啶体内消除很慢，易蓄积产生中枢毒性，引发癫痫，所以，盐酸哌替啶不推荐用于慢性疼痛的治疗。



去甲基哌替啶酸　　去甲基哌替啶　　哌替啶　　哌替啶酸

盐酸哌替啶为 μ 受体激动剂，肌内注射镇痛作用约为吗啡的 1/10。临床主要用于创伤、术后、癌症晚期等引起的剧烈疼痛。也用于麻醉前给药及人工冬眠。产科应用具有起效快、作用持续时间短的特点，分娩时小剂量给药，对新生儿呼吸抑制作用小。

盐酸哌替啶必须在单胺氧化酶（MAO）抑制剂停止使用 14d 以上时小心使用，否则会发生严重的药物相互作用，严重者会导致患者循环虚脱死亡。如帕金森患者服用的司来吉兰（Selegiline）半衰期为 3～4h，但肝脏功能受损的患者，时间延长了 1 倍，应推迟使用盐酸哌替啶。可以采用酸化尿液的方法增加盐酸哌替啶的消除，但是，对于其毒性代谢产物去甲哌替啶的消除没有显著影响。

枸橼酸芬太尼（Fentanyl Citrate）为白色结晶性粉末，味苦。易溶于热异丙醇，溶于甲醇和水，略溶于乙醚或三氯甲烷。水溶液呈酸性。

枸橼酸芬太尼亲脂性高，易于通过血脑屏障，起效快，作用强，镇痛作用为吗啡的 80～100 倍。作用时间短，仅持续 1～2h，这并不是因为芬太尼在体内代谢快或排泄快造成的，而是由于芬太尼脂溶性大，在体内迅速再分布造成药物浓度下降。所以，芬太尼重复给药易于造成蓄积并引起毒性。由于其亲脂性高，芬太尼可成透皮给药系统，使用方便，疗效确切。但是要在医生的指导下使用，并且严格注意药量和适应证，使用不当严重者可导致患者死亡。通常老年人对芬太尼更敏感，需要降低剂量使用。

芬太尼主要在肝脏经 CYP3A4 代谢，主要代谢反应是 *N* - 去烃基化和羟基化反应，代谢产物及约 10% 的原型药物经肾由尿排出。一般不良反应可出现低血压、眩晕、视觉模糊、恶心和呕吐等。

芬太尼为 μ 受体纯激动剂，且静脉注射不会引起组胺释放。适用于各种剧痛，与全麻药或局麻药合用，用于外科手术中和手术后镇痛，也可用于癌症等止痛。

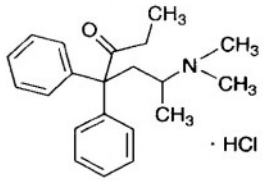
阿芬太尼（Alfentanil） 镇痛强度约为吗啡的 25 倍，较舒芬太尼降低。阿芬太尼作用迅速，持续时间短，临床用于镇痛和辅助麻醉。这是因为其 pK_a（6.5）较低，在生理条件下，更易透过血脑屏障。

阿芬太尼的蛋白结合率为 90%，半衰期 1 ~ 2h，在肝脏经 CYP3A4 代谢，发生 *N* - 氧化和 *O* - 去烃基化反应，其代谢产物无镇痛作用。

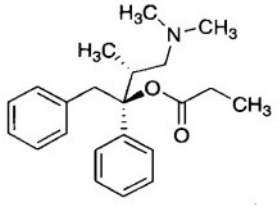
瑞芬太尼（Remifentanil） 是选择性 μ 受体激动剂，作用为阿芬太尼的 20 ~ 30 倍。静脉注射给药，起效快，维持时间短，在体内迅速被非特异性酯酶水解生成无活性的羧酸衍生物，无累积性阿片样效应。临床用于诱导和维持全身麻醉期间止痛、插管和手术切口止痛。

4. 氨基酮类

氨基酮类（Aminoketones）药物可以看作是仅仅保留吗啡结构中 A 环的类似物，也可以被称为二苯基庚酮类（diphenylheptanones）或苯基丙胺类，为高度柔性的开链吗啡类似物。其代表药物是美沙酮（Methadone）。美沙酮结构与哌替啶相差较大，却都有镇痛活性，原因是由于美沙酮结构中羰基由于极化作用，使羰基碳原子上带有部分正电荷，可以通过静电相互作用，与氮原子上的孤对电子相互吸引，从而保持类似哌啶环的构象，与美沙酮构象相似，因此具有镇痛作用。



盐酸美沙酮

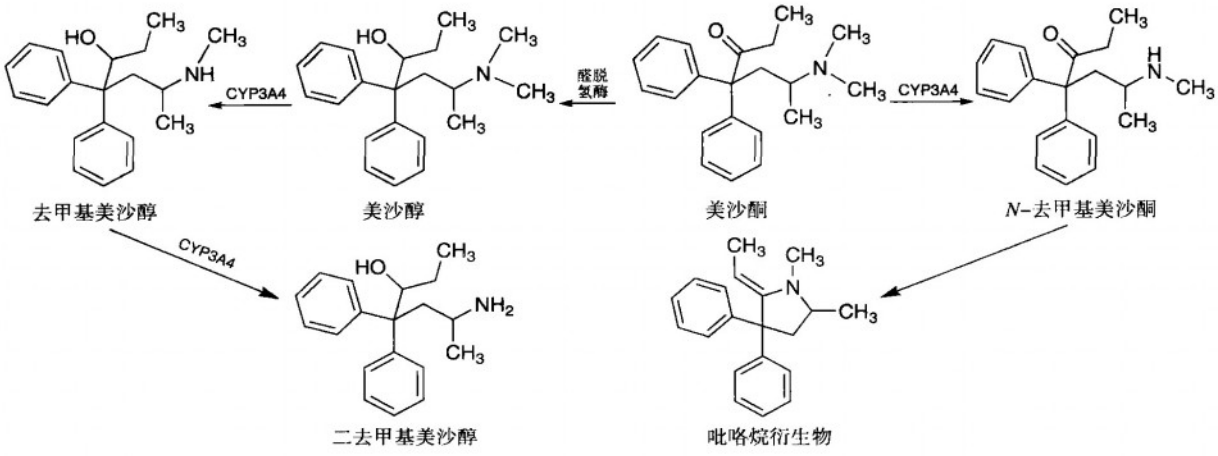


右丙氧芬

盐酸美沙酮（Methadone Hydrochloride） 为 μ 受体激动剂，作用与吗啡相当，但成瘾性发生较慢，作用时间长，这可能与其体内代谢有关。由于戒断症状较轻，因此常用作海洛因等成瘾造成的戒断症状治疗，称为“美沙酮维持疗法”，但戒毒者需要终生服用美沙酮，美沙酮可导致罕见的心脏 Q - T 间期延长和尖端扭转型室性心动过速等。

盐酸美沙酮的左旋体镇痛作用强，右旋体作用极弱，药用其外消旋体。由于邻位苯基的空间位阻作用，盐酸美沙酮结构中的羰基不能发生一般的羰基反应。

美沙酮在肝脏中经 CYP3A4 代谢，经 *N* - 去甲基后生成仲胺基，进攻处于 γ 位的酮羰基，环合生成无活性的吡咯烷衍生物。美沙羰的羰基被醇脱氢酶还原生成美沙醇，美沙醇再经 *N* - 去甲基生成去甲基美沙醇和二去甲基美沙醇。美沙醇活性比吗啡低，但与美沙酮相比，去甲基美沙醇和二去甲基美沙醇活性强，半衰期长，所以美沙酮镇痛作用持续时间比吗啡长。美沙酮的代谢取决于肝功能和尿液的 pH。当肝功能受损或同时服用 CYP3A4 抑制剂（如硝苯地平、地西泮等）时，可造成蓄积中毒。戒毒患者应用时，如果同服 CYP3A4 的诱导剂如苯妥英和利福平，可导致出现阿片戒断症状。尿液 pH 由 5.2 增加到 7.8 时，半衰期由 19h 增加到 42h，这是由于随着尿液 pH 增加，美沙酮的离子化程度降低，肾再吸收增加，作用时间延长。



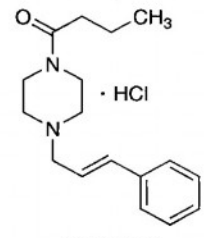
去甲基美沙醇　美沙醇　美沙酮　*N*-去甲基美沙酮

二去甲基美沙醇　吡咯烷衍生物

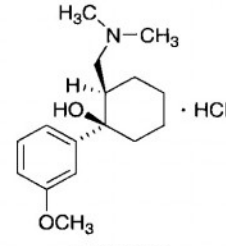
美沙酮作用与吗啡相当。与其他 μ 受体激动剂相比，美沙酮可以口服，1 次 20mg 即可维持镇痛作用 8～12h。注射 2.5～10mg，即可获得与吗啡相当的镇痛作用，适用于癌症患者镇痛。常用作戒毒药。

右丙氧芬（Dextropropoxyphene） 是美沙酮的类似物，为弱的 μ 阿片受体激动剂，成瘾性小，主要用于慢性病引起的疼痛，镇痛作用约与可待因相当。其左旋体左丙氧芬（Levopropoxyphene）无镇痛作用，但却是有效镇咳药。主要用在阿司匹林、对乙酰氨基酚等解热镇痛药的复方制剂中。在推荐剂量时，副作用较吗啡小很多，若过量使用，仍会导致严重的毒副反应，甚至致死。

二、其他合成镇痛药



盐酸布桂嗪



盐酸曲马多

盐酸布桂嗪（Bucinnazine Hydrochloride） 又名强痛定，是阿片受体的激动－拮抗剂。本品镇痛作用约为吗啡的 1/3，显效速度快，一般注射后 10min 起效。临床上用于各种疼痛，如神经痛、手术后疼痛、腰痛、灼烧后疼痛、排尿痛及肿瘤痛。偶有恶心或头晕、困倦等，停药后即消失，连续使用本品可致耐受和成瘾，故不可滥用。

盐酸曲马多（Tramadol Hydrochloride） 是微弱的 μ 阿片受体激动剂，结构中 2－［（二甲氨基）甲基］与 1－（3－甲氧基苯基）呈反式，曲马多分子中有两个手性中心，临床用其外消旋体。（＋）－曲马多主要抑制 5－HT（5－羟色胺）重摄取，同时为弱 μ 受体激动剂，对 μ 受体的亲和性约相当吗啡的 1/3800，而（－）－曲马多是去甲肾上腺素重摄取抑制剂和肾上腺素 α_2 受体激动剂，（±）－曲马多的镇痛作用得益于两者的协同性和互补性作用，ED_{50} 比吗啡大 9 倍。

曲马多在体内经肝脏 CYP2D6 酶代谢生成 *O*－去甲基曲马多，对 μ、δ、κ 受体亲和力增加，镇痛作用为曲马多的 2～4 倍，为吗啡的 1/35。曲马多经口服、直肠、静脉或肌内注射给药，短时间应用曲马多较少出现呼吸抑制或便秘，几无成瘾性，可代替吗啡用于中度至重度术后或慢性疼痛的镇痛。曲

马多的镇痛作用显著，用于中重度、急慢性疼痛的止痛，曲马多对呼吸抑制的作用小，成瘾性也小。

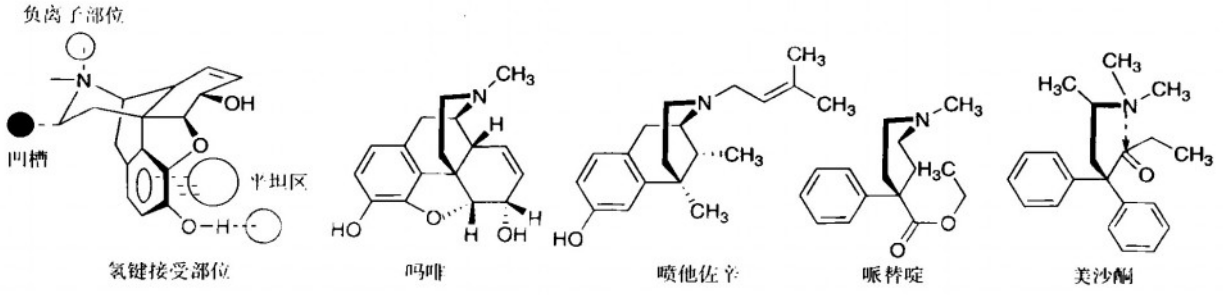
三、镇痛药的构效关系和阿片受体

天然来源和合成的镇痛药的化学结构有较大的区别，但都具有相似的药理作用，这被解释为药物都是通过与体内的阿片受体作用而呈现共同的镇痛作用。

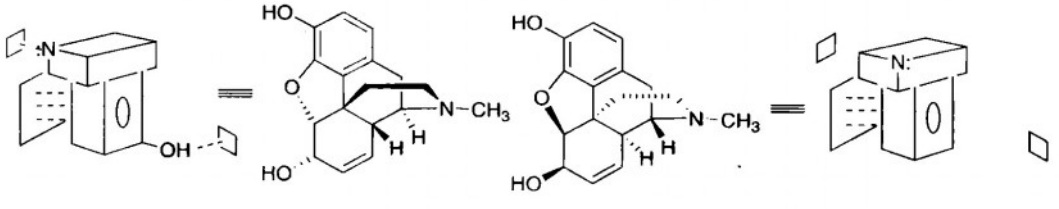
1. 阿片受体

阿片类药物的镇痛作用具有高效性、选择性及立体专属性。阿片受体有三种不同类型，分别是受体 μ、δ、κ，可进一步细分为 μ_1、μ_2；δ_1、δ_2；κ_1、κ_2、$\kappa_3$7 个亚型。μ 受体镇痛活性最强，成瘾性也最强，是产生副作用的主要原因；δ 受体成瘾性小，镇痛作用也不明显；κ 受体镇痛活性介于前两者之间，但在镇痛的同时有明显的致焦虑作用。

Becket 和 Casy 于 1954 年根据吗啡及合成镇痛药的共同药效构象提出了吗啡受体活性部位模型，按照这个模型，主要结合点为：①一个负离子部位；②一个适合芳环的平坦区；③一个与烃基链相适应的凹槽部位。



但是，吗啡类的镇痛活性与其立体结构严格相关，而右旋吗啡完全没有药效及其他生理活性，由此推定受体的结合点上还存在一定的立体空间要求。



吗啡及其衍生物和合成代用品在结构上都满足受体要求：吗啡中的哌啶环为椅式构象，苯基以直立键取代在哌啶环第四位上。合成镇痛药如喷他佐辛和哌替啶，则可通过键的旋转，转变为与吗啡相似的构象。美沙酮为开链化合物，是一个高度柔性分子，由于羰基极化，碳原子上带有部分正电荷，与氨基氮原子上孤对电子相互吸引，分子扭曲和旋转，使之与吗啡有相同构象。也就是说，苯基和烷基取代的哌啶环是共有的药效基团，组成相似的药效模型。

这种阿片类镇痛药与受体三点结合的模型，促进了镇痛药的研究，但不能解释埃托啡类高效镇痛药的作用机制，也不能说明激动剂和拮抗剂的本质区别。在三点结合模型基础上有人提出四点结合的受体模型，比三点结合模型多一个平坦的芳环结合区。这种模型可解释埃托啡对 μ 阿片受体亲和力比吗啡大得多，即埃托啡的苯基与受体形成第四个以疏水结合的作用部位。

2. μ 受体选择性激动剂构效关系

天然吗啡呈左旋性，其五个环稠合而成的刚性立体结构，是吗啡与阿片受体亲和性结合以及发挥

内在活性的结构基础。吗啡及其衍生物多是μ受体选择性激动剂，其构效关系总结如下。

（1）芳环和碱性叔胺氮原子是强μ受体激动剂的必要结构部分，二者通过2个或3个碳原子的碳链相连接，在生理pH条件下，碱性叔胺氮原子质子化成正离子形式。

（2）芳环3位酚羟基的存在使活性显著增强。氮原子上以甲基取代活性好，当*N*-取代基增大到3~5个碳原子时，如烯丙基、环丙基甲基、环丁基甲基时，由激动剂转变为拮抗剂或阿片样激动-拮抗剂。当*N*-苯乙基取代时，镇痛作用增强10倍。

（3）μ受体选择性激动剂的药效构象相同，其芳环以直立键与哌啶环相连。哌啶类和氨基酮类合成镇痛药为柔性结构，哌啶类可通过芳环与哌啶环之间的单键自由旋转与吗啡保持相似的构象。氨基酮类通过羰基碳原子和氮原子之间的静电吸引相互作用，保持与哌替啶一致的构象。

（孙铁民）

第三篇　传出神经系统药物

第十四章
影响胆碱能神经系统药物

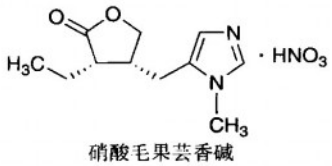
目前临床使用的影响胆碱能神经系统的药物按作用机制可分为胆碱受体激动剂、乙酰胆碱酯酶抑制剂、M 胆碱受体拮抗剂和 N 胆碱受体拮抗剂四大类。

第一节　胆碱受体激动剂

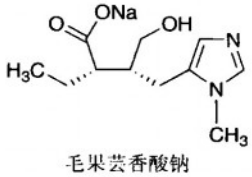
胆碱受体激动剂通过兴奋胆碱受体，产生类似于乙酰胆碱的作用，属于一类直接作用的拟胆碱药物。拟胆碱药可使心率减慢、瞳孔缩小、血管扩张、胃肠蠕动及分泌增加，临床上用于青光眼、胃肠张力缺乏和尿潴留等疾病。

胆碱受体激动剂包括来自于天然产物有效成分的生物碱类和合成的胆碱酯类药物。

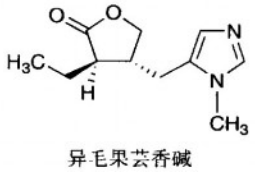
一、生物碱类胆碱受体激动剂



硝酸毛果芸香碱



毛果芸香酸钠



异毛果芸香碱

硝酸毛果芸香碱（Pilocarpine Nitrate）是芸香科植物毛果芸香中提取出的一种生物碱的硝酸盐。为无色结晶或白色结晶性粉末，无臭，遇光易变质。毛果芸香碱的 pK_a 值为 7.15 和 12.57，分别表示咪唑环上芳香氮和叔胺氮的碱性。

毛果芸香碱化学结构中的内酯环不稳定，在碱性条件下可被水解开环，生成无药理活性的毛果芸香酸钠盐而溶解。

毛果芸香碱含有两个手性中心。在碱性条件下，其 C－3 位发生差向异构化，生成无活性的异毛果芸香碱。

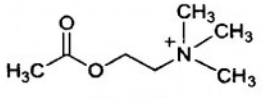
本品具有 M 胆碱受体激动作用，促进汗腺、唾液腺的分泌，使瞳孔缩小，眼内压降低。临床用滴

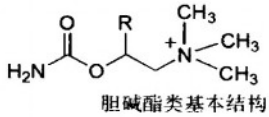
眼液治疗原发性青光眼。

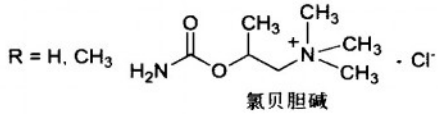
本品过量可致中毒，出现胆碱能神经过度兴奋症状，可用足量阿托品解毒。

二、胆碱酯类胆碱受体激动剂

乙酰胆碱不能作为治疗药物从体外补充，原因有二：其一，乙酰胆碱对所有胆碱受体无选择性，导致产生副作用；其二，乙酰胆碱化学稳定性较差，在水溶液、胃肠道和血液中均易被水解或胆碱酯酶催化水解，失去活性。所以针对乙酰胆碱上述缺点，对其进行结构改造，设计开发出了稳定性较高，同时具有较高 M 受体选择性的胆碱酯类药物。


乙酰胆碱


胆碱酯类基本结构


氯贝胆碱

1. 胆碱酯类的结构与作用

胆碱酯类化学结构与乙酰胆碱很相似，仅有两处不同：一是用氨甲酰基代替了乙酰胆碱的乙酰基；二是在季铵氮原子的 β 位上，可以带有一个甲基。此甲基的存在，使 M 受体激动作用与乙酰胆碱相同，但 N 受体激动作用大大减弱，于是成为选择性 M 受体激动剂。同时因为甲基的立体障碍，使酯键对胆碱酯酶的稳定性也有所增强。

2. 胆碱酯类的稳定性

胆碱酯类药物的化学稳定性和对胆碱酯酶的稳定性都远远高于乙酰胆碱，这主要是由于用氨甲酰基代替了乙酰基的缘故。氨甲酰基由于氮上孤电子对的参与，其羰基碳的亲电性较乙酰基为低，因此较不易被化学和酶促水解。

3. 胆碱酯类代表药物

氯贝胆碱（Bethanechol Chloride） 亦为季铵类化合物，极易溶于水。其水溶液于 120℃ 消毒 20min 不会发生变色或失效。口服有效，但在胃肠道吸收慢。由于不易被乙酰胆碱酯酶水解，作用时间长于乙酰胆碱。其 *S* 异构体的活性大大高于 *R* 异构体。

氯贝胆碱为选择性 M 受体激动剂，尤其对胃肠道和膀胱平滑肌的选择性较高，对心血管系统几无影响。临床主要用于手术后腹胀、尿潴留以及其他原因所致的胃肠道或膀胱功能异常。

第二节　乙酰胆碱酯酶抑制剂

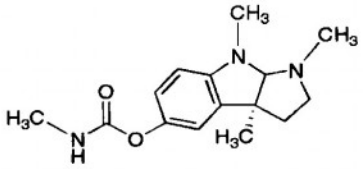
胆碱能神经系统兴奋时释放出的乙酰胆碱，立即被乙酰胆碱酯酶水解为胆碱和乙酸，失去活性。乙酰胆碱酯酶抑制剂通过抑制胆碱酯酶，使突触处乙酰胆碱浓度增高，增强并延长了乙酰胆碱的作用。乙酰胆碱酯酶抑制剂也被称为抗胆碱酯酶药，是一类间接的拟胆碱药。临床上用于治疗重症肌无力和青光眼、阿尔茨海默病等。

随着老年痴呆病理研究的深入，不仅在已有的乙酰胆碱酯酶抑制剂中，开发出治疗抗老年痴呆的新用途，还开发出新的乙酰胆碱酯酶抑制剂，作为抗老年痴呆的新药，如盐酸多奈哌齐、利斯的明、石杉碱甲、氢溴酸加兰他敏等。这些药物在本书第十二章神经退行性疾病治疗药物中介绍。

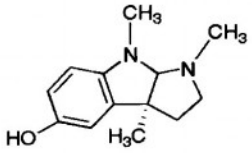
一、可逆性乙酰胆碱酯酶抑制剂

可逆性胆碱酯酶抑制剂包括来自于天然产物有效成分的生物碱类和合成的季铵类药物。

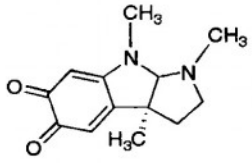
1. 生物碱类代表药物



毒扁豆碱



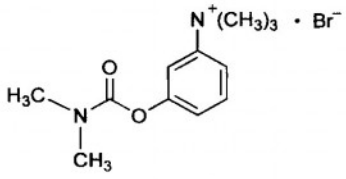
毒扁豆酚碱



依色林红

毒扁豆碱（Physostigmine）是从西非洲出产的豆科植物的种子毒扁豆中提取的一种生物碱，性质不稳定，其结晶或水溶液露置空气中或遇光、热，即渐变为淡红色或红色，这是由于水解生成毒扁豆酚碱后，被氧化为红色的依色林红。依色林红含有醌式结构，进一步氧化生成依色林蓝、依色林棕。碱性条件下更易被水解和氧化，光、热、空气、重金属离子对此有催化作用。毒扁豆酚碱及其氧化产物均无抑酶活性。

2. 季铵类代表药物



溴新斯的明

溴新斯的明（Neostigmine Bromide）为白色结晶性粉末，无臭，味苦，极易溶于水，水溶液呈中性。新斯的明的化学结构由三部分组成，即季铵阳离子部分、芳环部分及氨基甲酸酯部分。新斯的明来自于对毒扁豆碱的结构简化，用芳香胺代替三环结构，且引入季铵离子一方面增强与胆碱酯酶的结合，另一方面降低中枢作用。另外，*N*－甲基氨基甲酸酯不够稳定，易水解而失去活性，经改变成 *N*，*N*－二甲基氨基甲酸酯后则不易水解。

溴新斯的明为季铵化合物，口服后吸收少，在肠内有一部分被破坏，故口服剂量远大于注射剂量。口服后尿液内无原型药物排出，但能检出两个代谢物，其中一个为酯水解产物溴化 3－羟基苯基三甲铵。

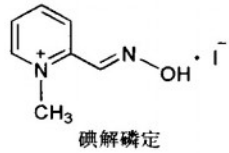
溴新斯的明在碱性溶液中不稳定，其氢氧化钠溶液，加热即水解生成间二甲氨基酚钠盐。

溴新斯的明在体内与胆碱酯酶结合后，形成二甲氨基甲酰化酶。由于氮上孤电子对的参与，其水解释出原酶和二甲氨基甲酸的速度很慢，需要几分钟，而乙酰化酶的水解只需要几十毫秒。因此导致乙酰胆碱的积聚，延长并增强了乙酰胆碱的作用，属于胆碱酯酶可逆抑制剂。临床常用溴新斯的明供口服，甲硫酸新斯的明供注射用，用于重症肌无力、术后腹胀及尿潴留。大剂量时可引起恶心、呕吐、腹泻、流泪、流涎等，可用阿托品对抗。

二、乙酰胆碱酯酶复活剂

一些有机磷农药和含磷的化学毒气是乙酰胆碱酯酶不可逆的抑制剂，它们的作用机制与上述可逆性酶抑制剂相同，只是生成的磷酰化酶的水解速率非常慢，以致很难经水解重新释放出活性的胆碱酯酶，所以称为不可（难）逆性 AChE 抑制剂。其结果导致乙酰胆碱在体内堆积，发生一系列中毒症状，需及时用胆碱酯酶复活药救治。

磷酸酯类不可逆胆碱酯酶抑制剂中毒，是由于磷酰化乙酰胆碱酯酶水解速度非常慢，比羧酸酯类要慢得多。因此，解毒剂需要是比水更强的亲核性试剂，进攻磷酰酯键，重新释放出活性的酶。理想的解毒剂应该对胆碱酯酶有高的选择性和结合能力，并在结构中带有强亲核性基团如羟胺，此基团的位置应与酶中磷酰化丝氨酸残基位置接近。由此人们设计了吡啶甲醛肟季铵盐，设想分子中季铵正离子可以增加对磷酰化酶阴离子部位的亲和性，分子中的肟基中亲核性的氧原子与磷酰化酶的磷原子处于适宜的距离，通过亲核性反应断裂丝氨酸氧原子与磷原子间的酯键，重新释放出活性的乙酰胆碱酯酶。吡啶甲醛肟有三种异构体，其中 2 - 吡啶甲醛肟季铵盐最有效，其原因是当肟基处于邻位时，季铵离子和肟基氧原子与磷酰化酶相互作用的空间距离最匹配。



碘解磷定

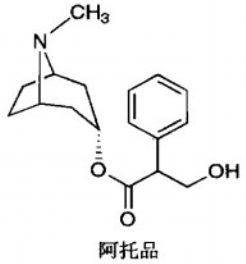
碘解磷定（Pralidoxime Iodide）用作有机磷中毒的解毒时，要注意：中毒早期用药效果较好，一旦经过数小时，磷酰化酶已“老化”，就难以发挥作用了；对不同有机磷化合物的解毒作用不同，如对 1605、1059、特普、乙硫磷的疗效较好，而对敌敌畏、乐果、敌百虫等效果较差或无效；对轻度有机磷中毒，可单独应用本品或阿托品以控制症状，中、重度中毒时必须合并应用阿托品。解磷定在体内迅速被分解，维持作用时间短（1.5～2h），根据病情须反复给药。

第三节　M 胆碱受体拮抗剂

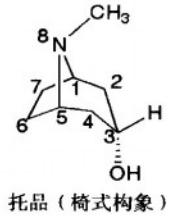
M 胆碱受体拮抗剂选择性阻断乙酰胆碱与 M 胆碱受体的相互作用，呈现抑制腺体（唾液腺、汗腺、胃液）分泌，散大瞳孔，加速心率，松弛支气管和胃肠道平滑肌等作用。临床用于治疗消化性溃疡、散瞳、平滑肌痉挛导致的内脏绞痛等。最早使用的是以阿托品为代表的莨菪生物碱类，后对阿托品进行结构改造，发展了合成的解痉药和散瞳药。

一、莨菪生物碱类 M 胆碱受体拮抗剂

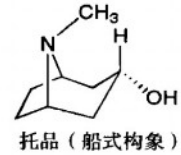
1. 莨菪生物碱类的结构与手性特征



阿托品



托品（椅式构象）



托品（船式构象）

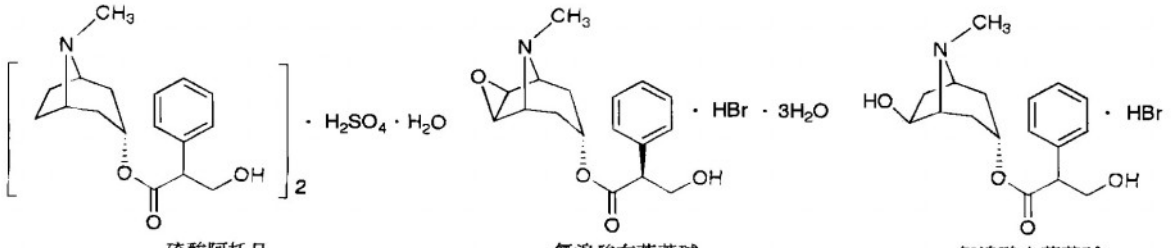
莨菪生物碱是从茄科植物中分离到的，属于酯类化合物。以阿托品为例，其化学结构中醇部分为托品（亦称莨菪醇），有 3 个手性碳原子 C－1、C－3 和 C－5，由于内消旋而无旋光性。托品有两种稳定构象，分别为椅式和船式，二者互为平衡。由于船式能量稍高于椅式，故通常写成椅式。

阿托品的酸部分为托品酸（亦称莨菪酸），即 α -（羟甲基） -苯乙酸。天然的（ -）-托品酸为 *S* 构型，由（ -）-托品酸与托品形成的酯称为（ -）-莨菪碱。由于托品酸在分离提取过程中极易发生消旋化，得到（ -）-莨菪碱的外消旋体，即为阿托品，其抗胆碱活性主要来自 *S* -（ -） -莨菪碱。虽然 *S* -（ -）-莨菪碱抗胆碱作用比消旋的阿托品强 2 倍，但左旋体的中枢兴奋作用比右旋体强 8 ~ 50 倍，毒性更大，所以临床用其更安全、也更易制备的外消旋体阿托品。

2. 莨菪生物碱类的化学稳定性

阿托品结构中的酯键在弱酸性、近中性条件下较稳定，pH 3.5 ~ 4.0 最稳定，碱性溶液易水解。水解产物为莨菪醇和消旋莨菪酸。制备其注射液时应注意调整 pH，加 1% 氯化钠作稳定剂，采用硬质中性玻璃安瓿，注意灭菌温度。

3. 莨菪生物碱类代表药物



硫酸阿托品　　氢溴酸东莨菪碱　　氢溴酸山莨菪碱

硫酸阿托品（Atropine Sulfate） 为无色结晶或白色结晶性粉末，无臭，味苦。极易溶于水，水溶液呈中性反应，能在 100℃消毒 30min，遇碱性药物（如硼砂）可引起分解。易溶于乙醇，不溶于乙醚或三氯甲烷。阿托品碱性较强，$K_b = 4.5 \times 10^{-5}$，在水溶液中能使酚酞呈红色。

阿托品易从肠道和眼结膜吸收，广泛分布于全身，可通过胎盘与血脑屏障。清除迅速，半衰期约 2h，60% 以原型、40% 以代谢产物从尿中排泄。

阿托品具有外周及中枢 M 受体拮抗作用，但对 M_1 和 M_2 受体缺乏选择性，能解除平滑肌痉挛，抑制腺体分泌，临床用于治疗各种内脏绞痛、麻醉前给药、盗汗、心动过缓及多种感染性、中毒性休克，眼科用于治疗睫状肌炎症及散瞳，还用于有机磷酸酯类中毒的解救。阿托品的毒性较大，毒副作用有瞳孔散大、唾液及汗液分泌减少、心跳加速、兴奋、烦躁、甚至惊厥。

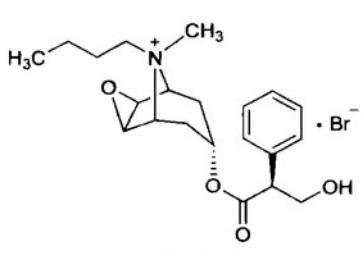
氢溴酸东莨菪碱（Scopolamine Hydrobromide） 为茄科植物颠茄、白曼陀罗、莨菪等中提取得到的东莨菪碱的氢溴酸盐。东莨菪碱与莨菪碱在结构上的区别是，结构中醇部分为莨菪品（亦称东莨菪醇），与托品相比，在 6，7 位间多一个 β 取向的桥氧基团，这使得东莨菪碱的脂溶性增强，易进入中枢神经系统，是莨菪生物碱中中枢作用最强的药物。其酸结构部分为左旋托品酸，因此东莨菪碱具左旋性，遇稀碱液时易发生消旋化。左旋东莨菪碱活性比消旋体大两倍。

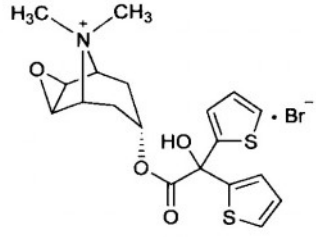
本品的作用与阿托品相似，其散瞳及抑制腺体分泌作用比阿托品强，更易于透过血脑屏障和胎盘。东莨菪碱对呼吸中枢具兴奋作用，但对大脑皮质有明显的抑制作用，此外还有扩张毛细血管，改善微循环以及抗晕船、晕车等作用。临床用作镇静药，用于全身麻醉前给药、预防和控制晕动症、震颤麻痹、狂躁性精神病，还用于内脏平滑肌痉挛、睫状肌麻痹、感染性休克和有机磷酸酯中毒等。

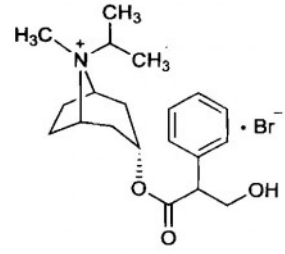
氢溴酸山莨菪碱（Anisodamine Hydrobromide） 是山莨菪醇与托品酸结合的酯，是从我国特有的茄科植物山莨菪根中提取到的一种生物碱。其氢溴酸盐代号 654，天然品具左旋性，称 654 -1；合成品为外消旋体，称 654 -2，副作用较天然品略大。山莨菪碱与莨菪碱在结构上的区别是，结构中醇部分为 6 -（*S*）-羟基莨菪醇（亦称山莨菪醇），与托品相比，在 6 位多了一个 β 取向的羟基，这使得山

莨菪碱分子的极性增强，难于透过血脑屏障，中枢作用很弱。

本品的作用强度与阿托品相似或稍弱，可使平滑肌明显松弛，并能解除血管痉挛，同时有镇痛作用，但扩瞳和抑制腺体分泌的作用较弱。本品极少引起中枢兴奋症状。本品的口服吸收较差，注射后迅速从尿中排出。临床用于抢救感染性、中毒性休克，治疗血栓、各种神经痛以及平滑肌痉挛等疾病。


丁溴东莨菪碱


噻托溴铵


异丙托溴铵

丁溴东莨菪碱（Scopolamine Butylbromide）为东莨菪碱季铵化得到的药物，为了降低东莨菪碱对中枢神经系统的作用，在其东莨菪醇氮原子上引入烷基，成为季铵离子，难以进入中枢，成为外周抗胆碱药。本品对肠道平滑肌的解痉作用较阿托品强，能选择性地缓解胃肠道、胆道及泌尿道平滑肌的痉挛和抑制其蠕动，而对心脏、瞳孔以及唾液腺的影响较小，少见中枢神经兴奋、扩瞳、抑制唾液分泌等副作用。本品口服不易吸收。肌内注射或静脉滴注后，很快产生药效，维持时间 2～6h。用于各种病因引起的胃肠道痉挛、胆绞痛和肾绞痛。

噻托溴铵（Tiotropium Bromide）是将东莨菪碱季铵化，并将其托品酸改造为二噻酚羟基乙酸而衍生出的药物。作用与异丙托溴铵相似，松弛支气管平滑肌作用较强，可延长支气管扩张。用于可逆性气道阻塞的维持治疗和慢性阻塞性肺疾病。干粉吸入本品从肺吸收，生物利用度约为 20%，大量以原型经尿排出。

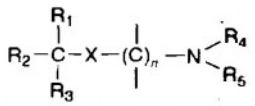
异丙托溴铵（Ipratropium Bromide）是将阿托品季铵化得到的盐，因难以通过血脑屏障，而不能进入中枢神经系统，不呈现中枢作用。本品松弛支气管平滑肌作用较强，对腺体和心血管系统的作用较弱。本品为季铵盐，口服不易吸收。制成气雾剂，吸入后 5min 左右起效，30～60min 达峰值，维持 4～6h。用于防治支气管哮喘和喘息型慢性支气管炎。鼻内给药也用于伴随鼻溢的鼻炎。

二、合成的 M 胆碱受体拮抗剂

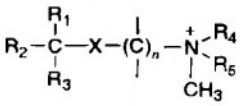
由于阿托品等莨菪生物碱类药理作用广泛，临床应用中常引起口干、视力模糊、心悸等不良反应。故对阿托品化学结构进行改造，目的在于寻找选择性高、作用强、毒性低及具有新适应证的新型合成抗胆碱药物。

1. 合成的 M 胆碱受体拮抗剂的结构类型

剖析阿托品的化学结构可发现，莨菪醇部分为氨基醇结构，与乙酰胆碱相似，被认为是“药效基本结构”。托品酸部分带有苯基，这是与乙酰胆碱不同的关键所在。显然酰基上的大基团对阻断 M 胆碱受体功能十分重要。由此，设计合成了多种季铵类或叔胺类的 M 胆碱受体拮抗剂，它们的分子结构具有某些共同特征，即分子一端可有正离子基团，另一端为较大的环状基团，二者被一个一定长度的结构片段连接起来，分子中特定位置上存在羟基。这些药物的结构通式如下：



叔胺类M受体拮抗剂



季铵类M受体拮抗剂

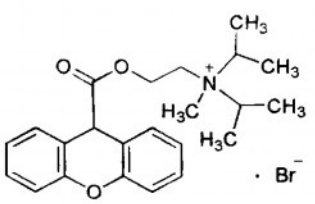
式中 R_1 和 R_2 通常为较大基团，如碳环或杂环时活性较强，尤其两个环不一样时活性更好。R_1 和 R_2 也可以稠合成三元氧蒽环，如溴丙胺太林。R_3 可以是 H、OH、CH_2OH 或 $CONH_2$，大多数强效 M 胆碱受体拮抗剂的 R_3 为 OH。R_4、R_5 通常以甲基、乙基或异丙基等较小的烷基为好，也可形成杂环。最强的抗胆碱药结构中 $n=2$，通常碳链长度在 2～4 个碳原子之间。

大多数合成抗胆碱药结构中 X 是酯键—COO—，即氨基醇酯类。X 也可以是—O—，即为氨基醚类。将 X 去掉则为氨基醇类。将 X 去掉且 R_3 为 H，则为氨基酚类。当 X 是酰胺或将 X 去掉且 R_3 为甲酰胺时，即为氨基酰胺类。

2. 合成的 M 胆碱受体拮抗剂的作用

对于季铵类合成抗胆碱药，由于难以进入中枢神经系统，主要用于胃及十二指肠溃疡、慢性胃炎、胃酸分泌过多及痉挛等。对于叔胺类药物，尤其是氨基醚类和氨基醇类，由于脂溶性较大，易进入中枢，属于中枢抗胆碱药，临床用于抗震颤麻痹。近年来相继出现的 M 胆碱受体亚型选择性拮抗剂药物如哌仑西平，副作用较少。

3. 合成的 M 胆碱受体拮抗剂代表药物



溴丙胺太林

溴丙胺太林（Propantheline Bromide）为季铵化合物，在胃肠道吸收不完全，吸收前在小肠处充分代谢。本品不易透过血脑屏障，中枢副作用小，外周抗胆碱作用与阿托品类似，有较弱的神经节阻断作用。特点是对胃肠道平滑肌有选择性，主要用于胃肠道痉挛和胃及十二指肠溃疡的治疗，也用于胃炎、胰腺炎、胆汁排泄障碍、尿失禁、多汗症等。不良反应类似阿托品，中毒时可因阻断神经肌肉接头而致呼吸肌麻痹。

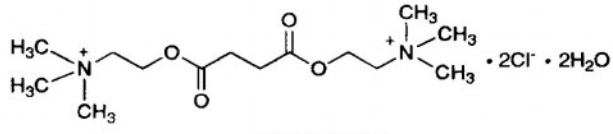
第四节　N 胆碱受体拮抗剂

按照药物的作用部位及对胆碱受体亚型选择性的不同，N 胆碱受体拮抗剂通常分为两类：①神经节阻断剂，在交感和副交感神经节选择性拮抗 N_1 胆碱受体，主要呈现降低血压的作用，现多被其他降压药取代；②神经肌肉阻断剂，与骨骼肌神经肌肉接头处的运动终板膜上的 N_2 胆碱受体结合，阻断神经冲动在神经肌肉接头处的传递，导致骨骼肌松弛，故又称为肌肉松弛药（肌松药），临床用作麻醉辅助药。

神经肌肉阻断剂按照作用机制可分为去极化型肌松药和非去极化型肌松药。

一、去极化型肌肉松弛药

去极化型肌松药与 N_2 胆碱受体结合并激动受体，使终板膜及邻近肌细胞膜长时间去极化，阻断神经冲动的传递，导致骨骼肌松弛。由于多数去极化型肌松药不易被乙酰胆碱酯酶分解破坏，其作用类似过量的乙酰胆碱长时间作用于受体，因此本类药物过量时，不能用抗胆碱酯酶药解救，此缺点防碍了去极化型肌松药在临床上的应用。但本类药物中的氯化琥珀胆碱，因起效快，且易被血浆中的胆碱酯酶水解失活，持续时间短，易于控制，尚在临床上使用。



氯化琥珀胆碱

氯化琥珀胆碱（Suxamethonium Chloride）为白色或几乎白色的结晶性粉末，无臭，味咸。本品在水中极易溶解，在乙醇或三氯甲烷中微溶，在乙醚中不溶。无水物有引湿性。

本品具有酯键结构，在固体结晶状态稳定，水溶液中可水解。水解速度随 pH 和温度的改变而变化，在碱性条件易水解。两个酯键的水解分步进行，最后生成 2 分子氯化胆碱和 1 分子琥珀酸。本品的注射液用丙二醇作溶剂，稳定性比较好。本品在生产过程中或贮存过久，可能带入或产生胆碱、琥珀酸、琥珀酸单酯等杂质，《中国药典》规定检查其限量。

氯化琥珀胆碱经注射给药后，在血浆中迅速被血浆胆碱酯酶水解。先生成 1 分子胆碱和 1 分子琥珀酸的单胆碱酯，后者缓缓分解成胆碱和琥珀酸。很少以氯化琥珀胆碱的分子形式从尿中排泄。

本品为去极化型外周骨骼肌松弛药，松弛作用产生迅速（1min），持续较短（5min）。适用于气管插管术，也可缓解破伤风的肌肉痉挛。本品不能与碱性药物如硫喷妥钠等合用。

二、非去极化型肌肉松弛药

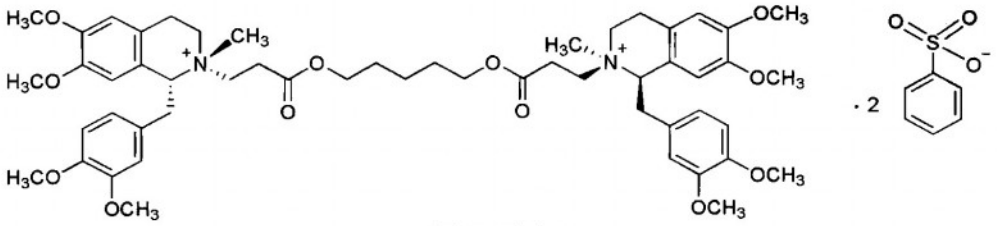
非去极化型肌松药和乙酰胆碱竞争，与 N_2 胆碱受体结合，不能激活受体，但是又阻断了乙酰胆碱与 N_2 胆碱受体的结合，使骨骼肌松弛，因此又称为竞争性肌松药。当给予抗胆碱酯酶药后，随着终板膜处乙酰胆碱水平增高，可以使神经肌肉阻断作用逆转，在使用中容易控制，比较安全，临床用肌松药多为此类。

在化学结构上，多数非去极化型肌松药均具有复杂的结构，但都有两个具有一定空间结构的氮原子（多数为双季铵，少数一为季铵，另一为叔胺），且多数情况下氮原子处在杂环体系中。早期用于临床的是生物碱类肌松药，近年来发展的四氢异喹啉类及甾烷类合成肌松药目前应用更为广泛。

1. 四氢异喹啉类 N 受体拮抗剂代表药物

根据对生物碱类肌肉松弛药结构的剖析，从加速药物代谢的角度，设计合成了苯磺顺阿曲库铵为代表的四氢异喹啉类神经肌肉阻断剂。

苯磺顺阿曲库铵（Cisatracurium Besilate）是在对筒箭毒碱的结构改造中得到的对称的 1－苄基四氢异喹啉类药物，具有分子内对称的双季铵结构。在其季铵氮原子的 β 位上有吸电子基团，使其在体内生理条件下可以发生非酶性 Hofmann 消除反应，以及非特异性血浆酯酶催化的酯水解反应，快速代谢失活，避免了酶催化的代谢过程。

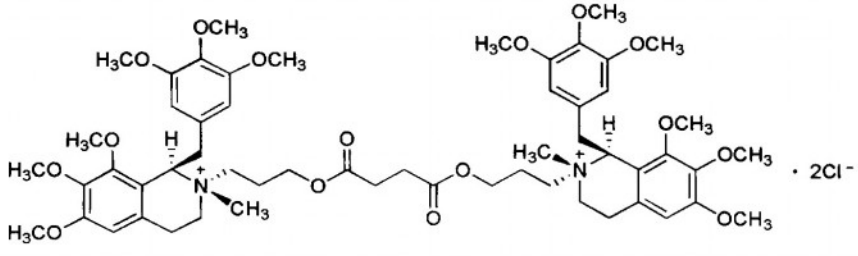


苯磺顺阿曲库铵

苯磺顺阿曲库铵的非去极化型肌松作用强度约为氯化筒箭毒碱的 1.5 倍，起效快（1～2min），维持时间短（约 30min），不影响心、肝、肾功能，无蓄积性，是比较安全的肌松药。

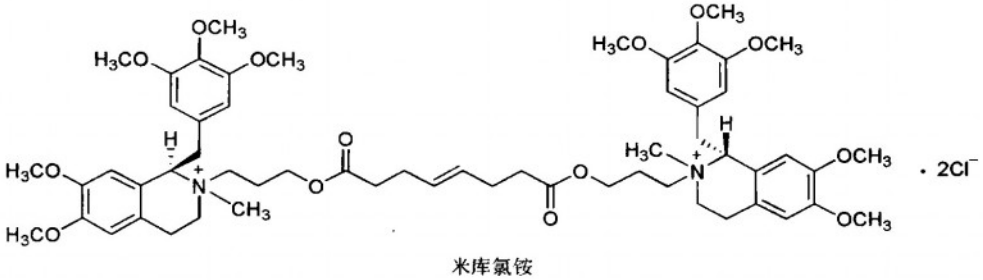
阿曲库铵分子结构中有 4 个手性中心，理论上存在 16 个旋光异构体。由于分子的对称因素，实际的异构体数目减少。苯磺阿曲库铵使用的是各异构体的混合物。这些异构体中，以 1*R* – *cis*，1′*R* – *cis* 异构体（即苯磺顺阿曲库铵）的活性最强，为苯磺阿曲库铵的 3 倍，无引起组胺释放和心血管副作用，已用于临床。

在制备和贮存苯磺顺阿曲库铵注射液时，应注意 pH 和温度对稳定性的影响。Hofmann 消除和酯水解均被碱催化，而酯水解也被酸催化，因此 pH 3.5 时最稳定。温度低时反应速度降低，所以制备注射液时应控制 pH 3.5 并在 2～8℃贮存。



多库氯铵

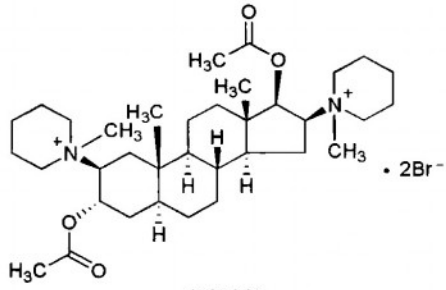
多库氯铵（Doxacurium Chloride） 静脉注射后，在尿液和胆汁中主要以原型排出。起效稍慢（4～6min），维持长（90～120min），为一长效药物。用于气管内插管和外科手术全身麻醉期间提供肌肉松弛。



米库氯铵

米库氯铵（Mivacurium Chloride） 静脉注射后起效快（2～4min），维持短（12～18min），为一短效药物。被血浆胆碱酯酶代谢失活。常用量时对心血管系统无影响。促组胺释放作用较小，对颅内压和眼压无影响。用于气管插管和维持肌松。

2. 甾烷类 N 胆碱受体拮抗剂代表药物



泮库溴铵

泮库溴铵（Pancuronium Bromide）为白色或近白色结晶或结晶性粉末，无臭，味苦，有引湿性。易溶于水，能溶于乙醇、三氯甲烷、二氯甲烷，几乎不溶于乙醚。水溶液呈右旋。本品是由天然发现的具雄甾母核的季铵生物碱，经结构改造而得。在其结构中 A 环和 D 环部分，各存在一个乙酰胆碱的结构片段，属于双季铵结构的肌松药。虽为雄甾烷衍生物，却无雄激素作用。泮库溴铵作用为筒箭毒碱的 5～6 倍，起效时间（2min）及持续时间（45～60min）与氯化筒箭毒碱相似，无神经节阻滞作用，不促进组胺释放，治疗剂量时对心血管系统影响较小。现已取代筒箭毒碱作为大手术辅助药的首选药物。泮库溴铵在体内 20% 经肝代谢，40% 由肾排出，40% 由胆汁排泄。肝脏主要代谢产物为 3－脱乙酰基物及少量 17－脱乙酰基物和 3，17－双脱乙酰基物。3－脱乙酰基物可在体内积累引起麻痹作用延长。用药后有轻度心悸和血压升高。肾功能不全者须减量。

（徐　萍）

第十五章 影响肾上腺素能神经系统药物

去甲肾上腺素（Noradrenaline，NA）和肾上腺素（Adrenaline）是交感神经节后神经元的神经递质，通过与肾上腺素受体相互作用而发挥多种生理功能。肾上腺素受体按照其对肾上腺素、去甲肾上腺素和异丙肾上腺素（Isoprenaline）的反应性不同分为 α 受体和 β 受体。各种受体又可分为几种亚型，这些受体及亚型的体内分布和生理效应不同。

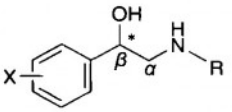
药物可通过影响去甲肾上腺素的生物合成、贮存、释放、与受体相互作用、摄取和代谢等几个环节，达到增强或减弱去甲肾上腺素作用的结果。目前临床应用的肾上腺素能神经系统药物，包括拟肾上腺素药和抗肾上腺素药，主要是作用于肾上腺素受体这一环节，或合并其他作用，故本章介绍肾上腺素受体激动剂和拮抗剂。

第一节 肾上腺素受体激动剂

去甲肾上腺素与其受体结合后，α_1 受体兴奋时平滑肌收缩，心肌收缩力和自主活动增强；α_2 受体兴奋时可抑制心血管活动，抑制去甲肾上腺素、乙酰胆碱和胰岛素的释放，减少去甲肾上腺素更新及使血小板聚集。β_1 受体兴奋时，心肌收缩力增强，冠状动脉扩张和肠平滑肌松弛。β_2 受体兴奋时，血管和支气管扩张，子宫松弛。因此根据肾上腺素受体激动剂药物对 α 受体和 β 受体的不同选择性，α_1 受体激动剂临床用于升高血压和抗休克；α_2 受体受体激动剂用于治疗鼻黏膜充血和降低眼压；中枢 α_2 受体激动剂用于降血压；α_1 受体激动剂用于强心和抗休克；β_2 受体激动剂用于平喘和改善微循环及防止早产。

一、肾上腺素受体激动剂的结构及构效关系

1. 具有 β－苯乙胺的结构骨架



肾上腺素受体激动剂基本结构

目前临床应用的肾上腺素受体激动剂药物绝大多数都具有 β－苯乙胺的基本结构，即苯基与氨基以二碳链相连，碳链增长或缩短均使作用降低。氨基 N 上大多带有一个烷基，α 碳原子上可以带有一个甲基，β 碳原子上带有一个羟基，苯环上不同位置通常带有各种取代基。

2. 手性中心 β 碳原子的活性构型为 R 构型

β 碳原子为手性中心，其上带有的羟基在激动剂与受体相互结合时，通过形成氢键发挥作用。因此 β 碳原子的绝对构型对活性有显著影响。天然肾上腺素受体激动剂的 β 碳原子均为 R 构型，左旋体。

合成药物也均以 *R* 构型为活性体，转变为 *S* 构型则失活。

3. 氨基上的取代基决定受体选择性

N 上取代基对 α 和 β 受体效应的相对强弱有显著影响。无取代基如去甲肾上腺素主要为 α 受体效应，对 β 受体作用微弱。当取代基逐渐增大，α 受体效应减弱，β 受体效应则增强，如肾上腺素为 *N* - 甲基取代，兼作用于 α 和 β 受体。当取代基增大为异丙基，如异丙肾上腺素主要为 β 受体效应，α 作用极微。使 β 效应增强最有效的取代基为异丙基、叔丁基和环戊基。不同的取代基可以对不同的 β 受体亚型产生选择性作用，如 *N* - 叔丁基通常增强对 β_2 受体的选择性。但氨基上必须保留一个氢不被取代。

4. α 碳原子上可以带有甲基

大部分肾上腺素受体激动剂的 α 碳原子上没有取代基，少数药物带有 1 个甲基，亦称为苯异丙胺类，如麻黄碱。引入该甲基，α 碳原子也成为手性中心，其活性构型为 *S* 构型。该甲基的存在，使单胺氧化酶对药物代谢脱氨的空间位阻增大，所以体内作用时间延长。但 α 碳原子上甲基亦使活性降低，中枢兴奋毒性增大。若甲基换以更大取代基，则活性更弱，毒性更大。

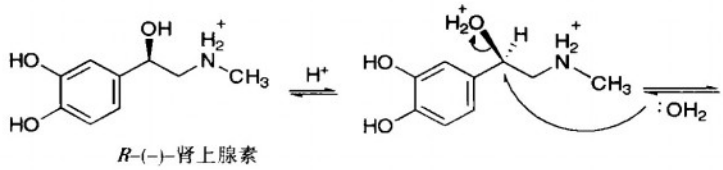
5. 苯环上酚羟基影响药物性质和作用

苯环上酚羟基的存在一般使作用增强，尤以 3′，4′ - 二羟基化合物的活性最强。当苯环上 3′，4′ 位带有 2 个酚羟基时，称为儿茶酚胺类。但此类化合物极易受儿茶酚氧位甲基转移酶的代谢而失活，所以不能口服。当苯环上无酚羟基时，作用减弱，但可以口服，且作用时间大大延长。苯环上没有酚羟基，还使化合物极性大为降低，易通过血脑屏障进入中枢神经系统，如麻黄碱具有较强的中枢兴奋作用。

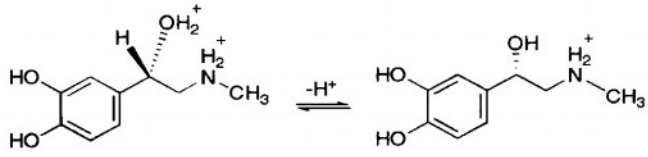
二、肾上腺素受体激动剂的理化性质及化学稳定性

1. β 碳原子的消旋化

儿茶酚胺类药物的水溶液可以发生 β 碳原子的消旋化反应，如 *R* 构型肾上腺素为左旋体，其活性比右旋体约强 12 倍，消旋体的活性只有左旋体的一半。左旋肾上腺素水溶液加热或室温放置后，可发生消旋化而致活性降低。消旋化速度与 pH 有关，在 pH4 以下，速度较快，故肾上腺素注射液应注意控制 pH。加热也使消旋化加快，故应避免受热。



R-(-)-肾上腺素

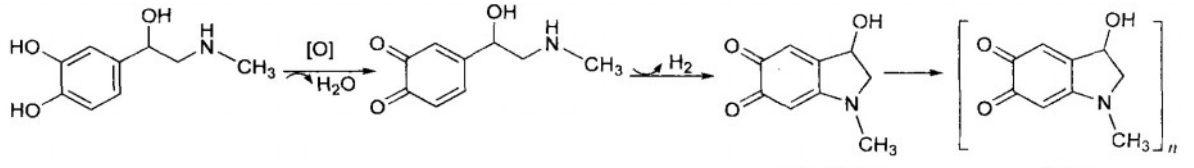


S-(+)-肾上腺素

此类药物当用亚硫酸氢钠为抗氧剂时，HSO_3^- 可以同样的方式进行亲核进攻，生成磺酸化合物而使效价降低。

2. 易被氧化变性

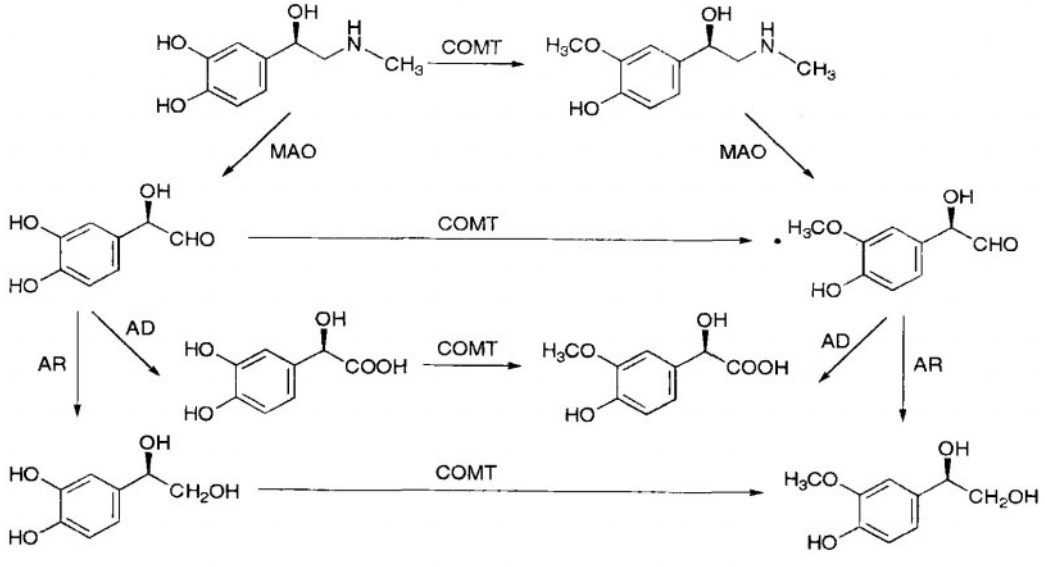
儿茶酚胺类肾上腺素受体激动剂具有邻苯二酚结构，具有还原性，可被空气中的氧或其他弱氧化剂氧化。以肾上腺素为例，可氧化生成红色的肾上腺素红，继而聚合成棕色多聚体。日光、热、碱性环境及微量金属离子均能促其氧化变质，其水溶液露置空气及日光中也会氧化变色。加入焦亚硫酸钠等抗氧剂，可防止氧化。储藏时应避光，并避免与空气接触。



儿茶酚胺类药物的还原性，因盐类不同而异。如盐酸肾上腺素比重酒石酸肾上腺素易自动氧化，因后者的游离羧基与酚羟基形成氢键，而且质子抑制酚羟基的解离，从而使还原性降低。

三、儿茶酚胺类肾上腺素受体激动剂的体内代谢

儿茶酚胺类的代谢失活主要受到儿茶酚 - *O* - 甲基转移酶（COMT）和单胺氧化酶（MAO）的催化，分别发生苯环 3 - 羟基的甲基化和侧链末端氨基的氧化脱除。产物可经醛还原酶（AR）和醛脱氢酶（AD）的作用继续转化。次序可以不同，最终的代谢产物是相同的。以肾上腺素为例，显示不同代谢途径，以及最终的代谢产物 3 - 甲氧基 - 4 - 羟基苯乙醇酸和 3 - 甲氧基 - 4 - 羟基苯乙二醇。

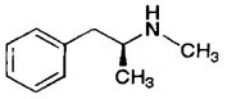


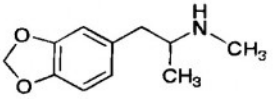
肾上腺素的体内代谢

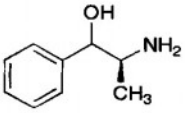
四、肾上腺素受体激动剂与国家特殊管理药品和易制毒化学品

肾上腺素受体激动剂麻黄碱容易进入中枢神经系统，具有较强的中枢兴奋作用。该药物及其异构体和类似物与其他苯异丙胺类化合物一样，有滥用危险，有些甚至沦为毒品。如去氧麻黄碱（Metamfetamine，俗称冰毒）和二亚甲基双氧安非他明（3，4 - Methylenedioxymetamfetamine，MDMA）及其类

似物（统称摇头丸），国家按第一类精神药品进行管理，去甲伪麻黄碱（Cathine）按第二类精神药品进行管理。


去氧麻黄碱

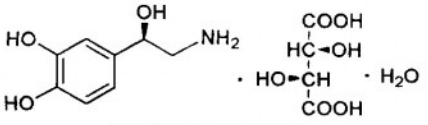

二亚甲基双氧安非他明

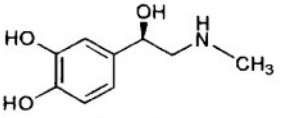

去甲伪麻黄碱

麻黄碱和伪麻黄碱还是制备冰毒和摇头丸等许多毒品的合成中间体，麻黄碱类化合物及其单方制剂被列为国家第一类易制毒化学品，因此对其生产和处方剂量均有特殊管理要求。

五、肾上腺素受体激动剂代表药物

1. α 受体激动剂代表药物


重酒石酸去甲肾上腺素


肾上腺素

重酒石酸去甲肾上腺素（Norepinephrine Bitartrate）为白色或类白色结晶粉末，无臭，味苦。在水中易溶，微溶于乙醇，不溶于三氯甲烷或乙醚。因具有儿茶酚胺结构，苯环上酚羟基遇光或空气易被氧化变质，应避光保存及避免与空气接触。氧化速度亦与温度有关，在相同条件下，温度高，氧化速度快；同时，随着加热时间的延长，含量下降也更多。

本品为 *R* 构型，具左旋性，左旋体的药效比右旋体大 27 倍。因生产中是从消旋体拆分而来，故需检查比旋度。《中国药典》规定左旋去甲肾上腺素的比旋度为 -10° ~ -12°。本品在 120℃加热 3min 或在 80 ~ 90℃与浓硫酸共热 2h，均发生消旋化，pH4 以下消旋速度更快。在注射液的配制和储存中应避免加热，防止药品的消旋化。

本品主要以静脉给药。其体内代谢与其他儿茶酚胺类一致，主要是经单胺氧化酶（MAO）和儿茶酚 -*O*- 甲基转移酶（COMT）催化的代谢，并进一步受到醛脱氢酶和醛还原酶的作用。

去甲肾上腺素氨基氮上没有取代基，主要激动 α_1 受体，对 β 受体激动作用很弱，具很强的血管收缩作用。临床上主要利用它的升压作用，静滴用于治疗各种休克。

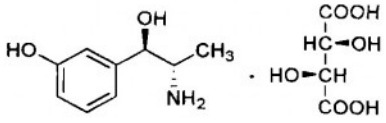
肾上腺素（Epinephrine）为白色或类白色结晶性粉末，无臭，味苦。在水中极微溶解，在乙醇、三氯甲烷、乙醚、脂肪油和挥发油中不溶；在无机酸和氢氧化碱溶液中易溶，在氨溶液和碳酸盐溶液中不溶。在中性或碱性水溶液中不稳定，饱和水溶液显弱碱性反应。本品具有儿茶酚胺结构，与空气和日光接触，易氧化变质。加入焦亚硫酸钠等抗氧剂，可防止氧化。储藏时应避光，并避免与空气接触。

本品为 *R* 构型，具左旋性，左旋体的药效比右旋体大 12 倍，消旋体的活性只有左旋体的一半。从合成的外消旋体中可拆分得到药用的左旋体，比旋度为 -50.0° ~ -53.5°。左旋的肾上腺素水溶液加热或室温放置后，可发生外消旋化，而使活性降低。在注射液的配制和储存中应避免加热，防止药品的消旋化。在 pH4 以下，消旋的速度较快，故在使用时要注意溶液的酸度。

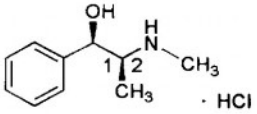
本品不宜口服。常用剂型为盐酸肾上腺素和酒石酸肾上腺素注射液以及肾上腺素滴鼻液。主要以

静脉给药。其体内代谢与其他儿茶酚胺类一致，经单胺氧化酶（MAO）和儿茶酚 -*O*- 甲基转移酶（COMT）催化的代谢，并进一步受到醛脱氢酶和醛还原酶的作用。

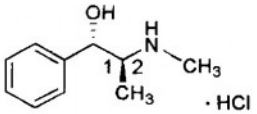
本品氨基氮上有甲基取代，同时具有较强的 α 受体和 β 受体兴奋作用，使心肌收缩力加强、心率加快、心肌耗氧量增大。临床用于过敏性休克、心脏骤停和支气管哮喘的急救，还可制止鼻黏膜和牙龈出血。与局部麻醉药合用可减少其毒副作用，可减少手术部位的出血。



重酒石酸间羟胺



盐酸麻黄碱



盐酸伪麻黄碱

重酒石酸间羟胺（Metaraminol Bitartrate）可被肾上腺素能神经末梢摄取，进入突触前膜附近囊泡，通过置换作用促使囊泡中储存的去甲肾上腺素释放，间接地发挥拟交感作用。本品主要激动 α 受体，升压效果比去甲肾上腺素稍弱，但较持久。有中等强度加强心脏收缩的作用。适用于各种休克及手术时低血压，在一般用量下，不致出现心律失常，因此也可用于心脏梗死性休克的治疗。

盐酸麻黄碱（Ephedrine Hydrochloride）为白色针状结晶或结晶性粉末；无臭，味苦。在水中易溶，在乙醇中溶解，在三氯甲烷和乙醚中不溶。水溶液呈左旋性，较稳定，遇光、空气、热不易被破坏。

麻黄碱属于苯异丙胺类，与儿茶酚胺类药物相比，具有两个结构特点：一是其苯环上不带有酚羟基，不受 COMT 的影响，虽作用强度较肾上腺素为低，但作用时间比后者大大延长。苯环上没有酚羟基，还使化合物极性大为降低，易通过血脑屏障进入中枢神经系统，所以麻黄碱具有较强的中枢兴奋作用。二是 α 碳原子上带有一个甲基，因空间位阻不易被单胺氧化酶代谢脱氨，故也使稳定性增加，作用时间延长。但 α 碳原子上烷基亦使活性降低，中枢毒性增大。本品为特殊管理药品和易制毒化学品。

麻黄碱的特殊结构使其呈现出 α - 氨基 -β - 羟基化合物的特征反应，如被高锰酸钾、铁氰化钾等氧化生成苯甲醛和甲胺，前者具特臭，后者可使红石蕊试纸变蓝。

麻黄碱分子结构中含有两个手性中心，有四个光学异构体。本品为（1*R*，2*S*）-（-）- 麻黄碱，β 碳原子构型与儿茶酚胺类一致，是四个异构体中活性最强的。

本品可口服，在肠内易吸收，并可进入脑脊液。吸收后极少量脱氨氧化或 *N*- 去甲基化，79% 以原型经尿排泄。因代谢、排泄较慢，故作用较持久，$t_{1/2}$ 为 3 ~ 4h。

麻黄碱属于混合作用型药物，既与肾上腺素受体结合，又能促进肾上腺素能神经末梢释放递质。其对 α 和 β 受体均有激动作用，呈现出松弛支气管平滑肌、收缩血管、兴奋心脏等作用。临床上用于支气管哮喘、过敏性反应、低血压及鼻黏膜出血肿胀引起的鼻塞等的治疗。用量过大或长期连续使用会产生震颤、焦虑、失眠、心悸等反应。主要剂型为盐酸麻黄碱片和盐酸麻黄碱注射液。

麻黄碱是存在于草麻黄和木贼麻黄植物中的生物碱，提取后用草酸盐分步结晶得到麻黄碱和伪麻黄碱，是我国主要的麻黄碱生产方法。现也用化学合成或生物转化的方法制备。

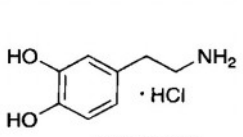
盐酸伪麻黄碱（Pseudoephedrine Hydrochloride）为（1*S*，2*S*）-（+）- 麻黄碱，是麻黄碱的四个光学异构体之一，其 β 碳原子构型与儿茶酚胺类不一致，是反转的，因此没有直接激动受体作用，只有间接作用，但中枢副作用也较小。

伪麻黄碱的碱性比麻黄碱略强，可与酸形成易溶于水的盐。如草酸（-）麻黄碱难溶解在水中，

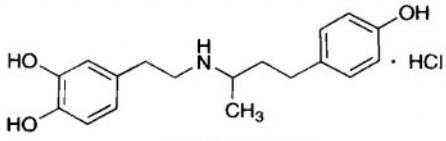
而草酸（+）伪麻黄碱水溶解度较大，在生产中利用这种特性可把两者分离。

本品对支气管扩张作用比麻黄碱稍弱，但对心脏及中枢神经系统的副作用明显减少。常用于减轻鼻黏膜和支气管充血，有些复方感冒药中用其作鼻充血减轻剂，以及用于控制支气管哮喘、过敏性反应等。本品为特殊管理药品和易制毒化学品。

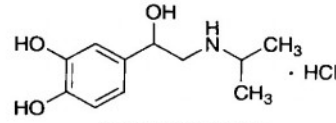
2. β受体激动剂代表药物



盐酸多巴胺



盐酸多巴酚丁胺



盐酸异丙肾上腺素

盐酸多巴胺（Dopamine Hydrochloride）为白色或类白色有光泽的结晶，无臭，味微苦。本品在水中易溶，在无水乙醇中微溶，在三氯甲烷或乙醚中极微溶解。具有儿茶酚胺结构，在空气中也易氧化变色。

体内的去甲肾上腺素是由多巴胺β-羟化酶将多巴胺转化而生成的，所以多巴胺是去甲肾上腺素和肾上腺素的生物前体。多巴胺与肾上腺素最主要的结构区别是缺少了β-OH，分子没有手性。

多巴胺也属儿茶酚胺类，在体内可被单胺氧化酶和儿茶酚-*O*-甲基转移酶两种酶进行生物转化，故口服无效，须采用注射给药。

本品可直接兴奋α受体和β受体，尤其是对心脏β_1受体的激动作用较强，但对β_2受体作用较弱，对外周血管有轻微收缩作用，对肾脏、肠系膜及冠状血管表现为扩张作用，为选择性血管扩张药。临床上应用其盐酸盐，作为抗休克药，常用于治疗慢性心功能不全和急性心肌梗死、创伤、肾功能衰竭及心脏手术等引起的休克。常见的副作用为胸痛、呼吸困难、心律失常、心搏快而有力、全身软弱无力感等。

多巴胺也是多巴胺受体激动剂，但由于极性较大，不易通过血脑屏障，只能发挥外周作用。需要其发挥中枢作用时，如治疗震颤麻痹症，就需使用其前药左旋多巴。

盐酸多巴酚丁胺（Dobutamine Hydrochloride）是多巴胺的*N*-取代衍生物，其结构中含有一个手性碳原子，有两种光学异构体。其*S*-(-)-异构体是α_1、β_1受体激动剂，*R*-(+)-异构体是α_1受体拮抗剂，对β_1受体激动活性仅是*S*-(-)-异构体的1/10。因此，当使用外消旋体时，其对映体间的α效应相互抵消，主要呈现β_1效应，以减少不良反应。

本品为一选择性心脏β_1受体激动剂，其正性肌力作用比多巴胺强。治疗量能增加心肌收缩力，增加心排血量，很少增加心肌耗氧量，可降低外周血管阻力，能降低心室充盈压，促进房室结传导。临床用于治疗器质性心脏病所发生的心力衰竭、心肌梗死所致的心源性休克及术后低血压。本品的缺点是作用时间短，口服无效，易产生耐受性。

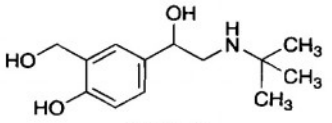
盐酸异丙肾上腺素（Isoprenaline Hydrochloride）亦含有儿茶酚胺的结构，露置空气中与光线下易氧化，色渐变深，在碱液中变化更快。其注射剂应加抗氧剂，避免与金属接触和避光保存，以免失效。

异丙肾上腺素有一手性碳原子，左旋体的作用比右旋体强，在我国现使用的是外消旋体。

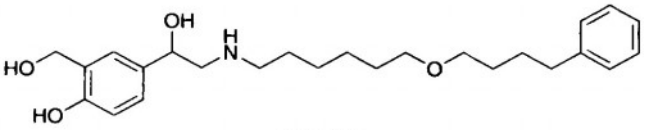
本品受COMT代谢，口服无效，经注射或吸入给药，或舌下含服。吸收后主要在肝脏或其他组织中代谢，其作用持续时间比肾上腺素长。

本品氨基氮上有异丙基取代，对α受体基本无活性，但可同时激动β_1和β_2受体。临床上用其β_2

受体的激动能力而扩张支气管平滑肌，用于治疗哮喘，作用快而强，但持续时间短；用其 β_1 受体激动作用，用于传导阻滞、心肌梗死后的心源性休克和败血性休克。但由于受体选择性低，当治疗支气管哮喘时，其 β_1 受体激动活性可刺激心脏。吸入过量的异丙肾上腺素可以致命。



沙丁胺醇



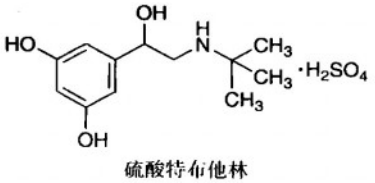
沙美特罗

沙丁胺醇（Salbutamol）结构中氮上取代基为叔丁氨基，这使其成为选择性 β_2 受体激动剂。本品扩张支气管作用明显，较异丙肾上腺素强 10 倍以上，且作用持久。对心脏 β_1 受体激动作用较弱，增强心率的作用仅为异丙肾上腺素的 1/7。吸入剂可快速起效（5～10min），持续 3～6h。口服给药后 30min 内起效，属短效 β_2 受体激动剂，临床主要用于缓解急性支气管痉挛，治疗支气管哮喘、哮喘型支气管炎和肺气肿患者的支气管痉挛等。对心脏毒性较小。本品也可作用于子宫 β_2 受体，抑制子宫收缩，使子宫平滑肌松弛，防止先兆流产。

沙丁胺醇口服后从胃肠道吸收，大部分在肠壁和肝代谢，进入循环的原型药物少于 20%。其主要代谢物为 4－*O*－葡糖苷酸和 4－*O*－硫酸酯，并经肾排泄。不受到 COMT 的作用。

沙丁胺醇是外消旋体，常用其硫酸盐。其 *R* 左旋体对 β_2 受体的亲和力较大，分别为消旋体和右旋体的 2 倍和 100 倍。而 *S* 右旋体代谢较慢，对气管副作用较高。盐酸左沙丁胺醇（Levosalbutamol Hydrochloride）已作为新药上市。

沙美特罗（Salmeterol）是一长效 β_2 受体激动剂，作用时间长达 12h。其结构中苯环部分的取代基与沙丁胺醇相同，在侧链氮上有一长链亲脂性取代基。此亲脂性侧链使药物与 β_2 受体的结合增强，作用时间延长。为目前治疗哮喘夜间发作和哮喘维持治疗的理想药物，与皮质激素配伍使用。不适用于缓解支气管痉挛发作的急性症状。



硫酸特布他林



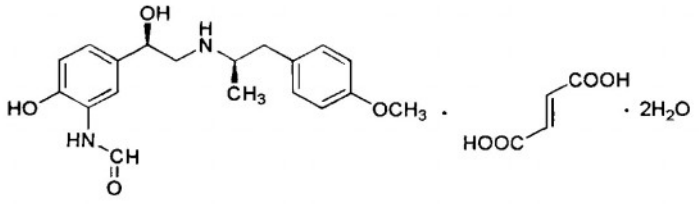
盐酸克仑特罗

硫酸特布他林（Terbutaline Sulfate）为间苯二酚的衍生物，对气管 β_2 受体选择性较高，对支气管的扩张作用与沙丁胺醇相当或稍弱，对心脏的作用仅为异丙肾上腺素的 1/100。因不易被 COMT、MAO 或硫酸酯酶代谢，可口服，作用持久。临床用于治疗支气管哮喘、喘息性支气管炎、肺气肿等。连续静脉滴注本品可激动子宫平滑肌 β_2 受体，抑制子宫收缩，预防早产。

盐酸克仑特罗（Clenbuterol Hydrochloride）克仑特罗的苯环上 3 位和 5 位被氯原子取代，不被 COMT 代谢，口服有效。大部分以原型从尿中排泄。克仑特罗为强效的选择性 β_2 受体激动剂，其松弛支气管平滑肌作用强而持久，但对心血管系统影响较少。其支气管扩张作用约为沙丁胺醇的 100 倍，故用药量极小。本品口服后 10～20min 起效，2～3h 达最高血药浓度，作用可维持 5h 以上。本品用于防治支气管哮喘以及哮喘型慢性支气管炎、肺气肿等呼吸系统疾病所致的支气管痉挛。心律失常、高血压病和甲状腺功能亢进患者慎用。

克仑特罗曾被人用作动物饲料的添加剂，以促进增加体重和肌肉质量，俗名“瘦肉精”。因残留

克仑特罗，导致食肉者出现拟交感药的毒副作用，现已严格禁止作饲料添加剂。运动员也有滥用克仑特罗来增加蛋白同化作用的。



富马酸福莫特罗

富马酸福莫特罗（Formoterol Fumarate） 含有3′－甲酰氨－4′－羟基苯环以及烷氧苯乙基的脂溶性结构。虽然其脂溶性比沙美特罗略小，但作用持续时间相同（12h），亦属于长效的β_2受体激动剂。与其他β_2受体激动剂不同的是，福莫特罗还具有明显的抗炎活性，对治疗作用有利。本品是*R*，*R*－（－）－异构体和*S*，*S*－（＋）－异构体的混合物，*R*，*R*－异构体对β_2受体的亲和力是*S*，*S*－异构体的1000倍。由于其药效高，用量少，临床上仍使用外消旋形式。主要用于慢性哮喘与慢性阻塞性肺病的维持治疗与预防发作。因其为长效制剂，特别适用于哮喘夜间发作患者，还能有效预防运动性哮喘的发作。

第二节　肾上腺素受体拮抗剂

根据对肾上腺素受体亚型的选择性不同，肾上腺素受体拮抗剂可分为α受体拮抗剂和β受体拮抗剂。

一、α肾上腺素受体拮抗剂

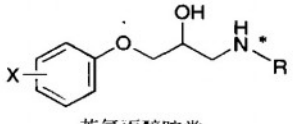
α受体拮抗剂可选择性地阻断与血管收缩有关的α受体效应，而与血管舒张有关的α受体效应不受影响，血管舒张作用充分地表现出来，故导致血压下降。该类药物在临床上主要用于降血压，改善微循环，治疗外周血管痉挛性疾病及血栓闭塞性脉管炎等。另外，该类药物还可使前列腺平滑肌舒张，用于治疗良性前列腺增生（本书第二十三章），α受体拮抗剂还具有男性性功能改善作用（本书第二十五章）。

二、β肾上腺素受体拮抗剂

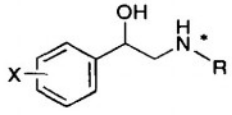
β受体拮抗剂可竞争性地与β受体结合，产生对心脏兴奋的抑制作用和对支气管及血管平滑肌的舒张作用，表现为心率减慢，心收缩力减弱，心排血量减少，心肌耗氧量下降。临床上广泛用于治疗心绞痛、心肌梗死、高血压、心律失常等疾病，是一类重要的心血管疾病治疗药，也用于治疗偏头痛、青光眼。

1. β受体拮抗剂的结构与作用特点

（1）具有芳氧丙醇胺或苯乙醇胺的基本结构骨架



芳氧丙醇胺类



苯乙醇胺类

目前临床应用的肾上腺素受体拮抗剂药物可归类为两类基本结构，即芳氧丙醇胺类和苯乙醇胺类。侧链含手性中心，苯环或其他芳环上不同位置带有不同取代基，氨基 N 上大多带有一个取代基。

因二者作用于同一受体，β 受体拮抗剂的基本结构与 β 受体激动剂相似。

就 β 受体拮抗剂而言，虽然芳氧丙醇胺类侧链较苯乙醇胺类多一个亚甲氧基，但分子模型研究表明，在芳氧丙醇胺类的较低能量构象中，芳环、羟基和氨基可与苯乙醇胺类拮抗剂完全重叠，因此亦符合与 β 受体结合的空间要求。

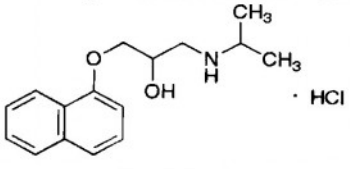
（2）侧链手性中心的活性构型　β 受体拮抗剂的侧链上也带有羟基，该羟基在拮抗剂与受体相互结合时，通过形成氢键发挥作用。该结合部位与 β 受体激动剂的结合部位相同，因此它们的立体选择性是一样的。所以苯乙醇胺类 β 受体拮抗剂侧链手性中心的绝对构型要求，与 β 受体激动剂的一致，即 *R* 构型为活性构型，为左旋体。其对映体 *S* 构型的活性则大为下降，甚至消失。在芳氧丙醇胺类中，由于氧原子的插入，使连于手性碳原子上的取代基先后次序的排列发生了改变，其 *S* 构型在立体结构上与苯乙醇胺类的 *R* 构型相当，所以，具 *S* 构型（左旋体）的芳氧丙醇胺类拮抗剂的作用大于其 *R* 对映体。

（3）芳环部分　β 受体拮抗剂对芳环部分的要求不甚严格，可以是苯、萘、芳杂环和稠环等。环的大小、环上取代基的数目和位置对 β 受体拮抗活性的关系较为复杂，一般认为芳环的种类和环上取代基的位置对 β 受体亚型的选择性存在一定关系。在芳氧丙醇胺类中，芳环为萘基或结构上类似于萘的邻位取代苯基化合物，对 β_1、β_2 受体的选择性较低，为非选择性 β 受体拮抗剂。苯环对位取代的化合物，通常对 β_1 受体具有较好的选择性。

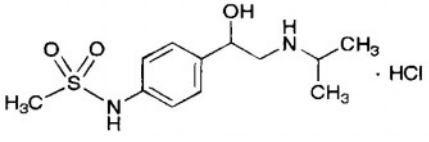
此外，芳环及环上取代基的不同，常常影响分子的脂溶性，从而影响其代谢方式，脂溶性较高的拮抗药主要在肝代谢，水溶性较高时，主要经肾代谢排泄。因此，在临床应用时，可根据患者的耐受性，选择适当的药物。

（4）氨基上的取代基　侧链氨基上取代基对 β 受体拮抗活性的影响大体上与 β 受体激动剂相似，常为仲胺结构，其中以异丙基或叔丁基取代效果较好，烷基碳原子数太少或 *N*，*N* - 双取代，常使活性下降。

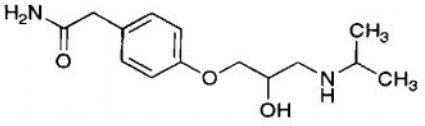
2. β 受体拮抗剂代表药物



盐酸普萘洛尔



盐酸索他洛尔



阿替洛尔

盐酸普萘洛尔（Propranolol Hydrochloride） 为白色或类白色结晶性粉末，无臭，味微甜后苦。溶于水和乙醇。水溶液为酸性，1% 水溶液的 pH 为 5.0 ~ 6.5。本品对热稳定，光可加速其氧化。酸性水溶液中可发生异丙氨基侧链氧化，在碱性条件下较稳定。

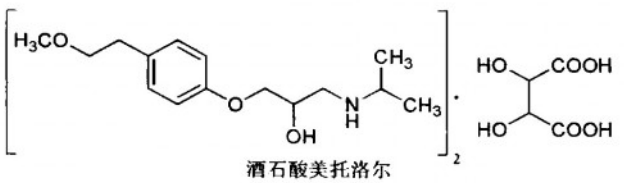
普萘洛尔含一个手性碳原子，其 *S* 构型左旋体的活性较 *R* 构型右旋体强，目前药用外消旋体。

本品口服吸收率在 90% 以上，主要在肝脏代谢，有首过效应。生成 α - 萘酚，再与葡糖醛酸结合，侧链则被氧化代谢生成 2 - 羟基 - 3 - (1 - 萘氧基) - 丙酸，大部分以代谢物形式从肾脏排出。

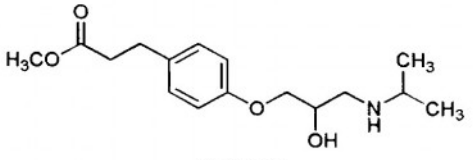
盐酸普萘洛尔是一种非选择性的 β 受体阻滞剂，阻断心肌 β 受体，减慢心率，抑制心脏收缩力与传导，使循环量减少，心肌耗氧量降低。临床上用于早搏、高血压、心绞痛、窦性心动过速、心房扑动及颤动的治疗。主要缺点是它的脂溶性大，易透过血脑屏障，产生中枢效应；还可引起支气管痉挛及哮喘。

盐酸索他洛尔（Sotalol Hydrochloride）是具有苯乙醇胺基本结构的 β_1 受体拮抗剂。虽然其对 β 受体拮抗作用不强，但口服吸收迅速、完全，生物利用度较高，毒性小而被临床用于治疗心律失常。其分子结构中含有的甲基磺酰氨基团能阻断 K^+ 通道，使得动作电位时程延长，兼有Ⅱ类和Ⅲ类抗心律失常药特点，也用于心绞痛和高血压。

阿替洛尔（Atenolol）结构中苯环对位取代，使其成为选择性较好的 β_1 受体拮抗剂，对血管和支气管的作用很小，对心脏选择性强。本品可使心脏收缩力减弱，心率减慢。阿替洛尔的脂溶性很小，故与中枢神经系统有关的副作用亦小。本品能有效地治疗心绞痛、高血压和心律失常，作用快速、持久。本品口服吸收仅 50%，生物利用度较低，服后 1～3h 血药浓度达峰值，主要以原型随尿液排出。血浆半衰期 6～9h，作用持续时间较长，比较安全。个别患者可出现心动过缓。



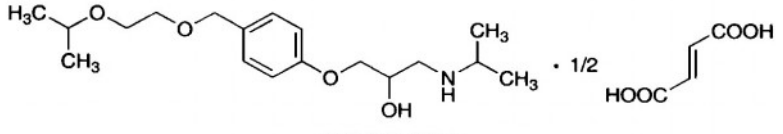
酒石酸美托洛尔



艾司洛尔

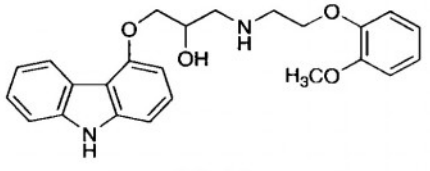
酒石酸美托洛尔（Metoprolol Tartrate）结构中苯环对位取代，是一种以 β_1 受体拮抗作用为主（心脏选择性）的药物，其对 β_1 受体/β_2 受体的比值约为 3。本品无膜稳定作用，能减慢心率、抑制心脏收缩力、降低自律性和延缓房室传导时间等，对血管和支气管平滑肌的收缩作用较弱，因此对呼吸道的影响也较小，适于治疗高血压、心绞痛和心律失常，减少心肌梗死的发生率，降低心肌梗死后的死亡。

艾司洛尔（Esmolol）是根据软药原理得到的超短效的 β_1 受体拮抗剂。由于非选择性 β 受体拮抗剂用于治疗心律失常时，可抑制心脏功能，且对患支气管疾病者可诱发哮喘，甚至可产生严重的副作用。为了克服此缺点，利用软药设计原理，在分子中引入代谢时易变的基团而发展了一类超短效 β_1 受体拮抗剂。艾司洛尔是其中之一，由于分子中含甲酯结构，在体内易被血清酯酶代谢水解而失活，因此，作用迅速而短暂，其半衰期仅 8min，适用于室上性心律失常的紧急状态的治疗，一旦发现不良反应，停药后可立即消失。

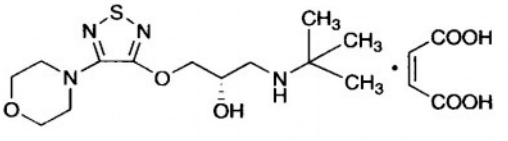


富马酸比索洛尔

富马酸比索洛尔（Bisoprolol Fumarate）是特异性最高的 β_1 受体拮抗剂之一，它与 β_1 受体的亲和力比 β_2 受体大 11～34 倍，对 β_1 受体的选择性是阿替洛尔的 4 倍，为强效、长效的 β_1 受体拮抗剂，作用为普萘洛尔的 4 倍，美托洛尔的 5～10 倍，且在降压的同时还可改善心脏舒张功能，对血糖、血脂无不良反应。因而，对伴有糖尿病的高血压患者应用更有利。



卡维地洛



马来酸噻吗洛尔

卡维地洛（Carvedilol）为非选择性 β_1、β_2、α_1 受体拮抗剂，对 β 受体的阻断活性比对 α_1 的阻断作用强 10～100 倍，临床使用的是外消旋体。由于分子结构中的咔唑环具抗氧化作用，因此该药物具有消除自由基和抗氧化的独特功能。本品能抑制交感神经兴奋和儿茶酚胺释放，还能扩张血管，阻滞钙离子通道，用于高血压的治疗。

马来酸噻吗洛尔（Timolol Maleate）是为数不多的以活性异构体 *S* - 左旋体作为药用的 β 受体拮抗剂，是已知作用最强的非选择性 β 受体拮抗剂，作用强度为普萘洛尔的 8 倍，但无选择性及膜稳定作用，无内在拟交感活性，无直接抑制心脏作用，无局部麻醉作用，可用于治疗高血压、心绞痛及青光眼。我国常用其滴眼剂，用于降低眼内压，治疗青光眼，作用机制主要在于减少房水的生成，且无缩瞳和调节痉挛等不良反应。

（徐　萍）

第四篇　心血管系统药物

第十六章
抗心律失常药

心律失常是心动规律和频率异常，其临床表现为心动过缓或心动过速，心律失常是可能危及生命的疾病。心动过缓常用阿托品或异丙肾上腺素治疗，而抗心律失常药特指用于治疗心动过速型心律失常的药物。

抗心律失常药物按其药理作用机制分为四类：Ⅰ类，钠通道阻滞剂，还可进一步分为 I_A、I_B、I_C 三类；Ⅱ类，β 受体拮抗剂；Ⅲ类，延长动作电位时程的药物，通常指钾通道阻滞剂；Ⅳ类，钙通道阻滞剂。详见表 16－1。

表 16－1　抗心律失常药物的分类及作用机制

分类			代表药物	作用机制
Ⅰ	钠通道阻滞剂	I_A	奎尼丁（Quinidine），普鲁卡因胺（Procainamide）	适度阻滞钠通道
		I_B	利多卡因（Lidocaine），美西律（Mexiletine）	轻度阻滞钠通道
		I_C	普罗帕酮（Propafenone），氟卡尼（Flecainide）	明显阻滞钠通道
Ⅱ	β 受体拮抗剂		普萘洛尔（Propranolol）	抑制交感神经活性
Ⅲ	钾通道阻滞剂		胺碘酮（Amiodarone），多非利特（Dofetilide）	抑制钾离子外流，延长动作电位时程
Ⅳ	钙通道阻滞剂		维拉帕米（Verapamil），地尔硫䓬（Diltiazem）	抑制钙离子缓慢内流

上述药物，除Ⅱ类为 β 受体拮抗剂外，其余均是影响离子通道的药物。这些药物通过作用于心肌细胞膜的钠、钾或钙离子通道，改变心脏的电生理，达到减缓心率的作用。

目前临床使用的抗心律失常药都存在一定的致心律失常效应，会加剧或者导致各种心律失常。尖端扭转型室性心动过速是一种潜在致命的室性心动过速，有典型的 ECG 特征和 Q－T 间期延长；可以是先天的，但通常是药物诱导的心律失常。

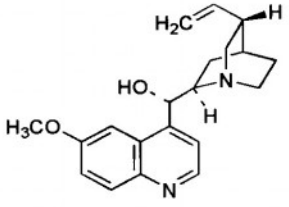
β 受体拮抗剂在本书第十五章第二节肾上腺素受体拮抗剂中进行介绍。钙通道阻滞剂由于广泛用于抗高血压、抗心绞痛，将在第十八章抗高血压药中介绍。

第一节　钠通道阻滞剂

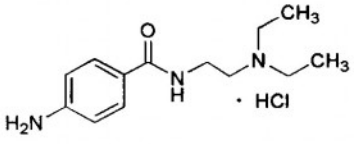
一、钠通道阻滞剂的结构特点

本类药物的结构特异性较差，许多药物都是从局部麻醉药的研究中得到。

二、钠通道阻滞剂的代表药物



奎尼丁



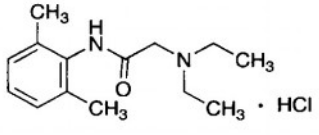
盐酸普鲁卡因胺

奎尼丁（Quinidine） 本品游离碱为白色无定形粉末，味苦。微溶于水，溶于乙醇、乙醚、三氯甲烷；硫酸奎尼丁为白色细针状结晶，无臭，味极苦，遇光渐变色；沸水中易溶，在三氯甲烷和乙醇中溶解，在水中微溶，在乙醚中几乎不溶。

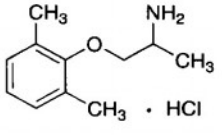
本品是抗疟药奎宁的非对映异构体。从20世纪20年代起即用于抗心律失常。可用于治疗心房颤动、阵发性心动过速和心房扑动，但大量服用本品可发生蓄积而中毒。奎尼丁分子中有两个氮原子，其中奎宁环的叔氮原子碱性较强，可制成各种盐类应用，常用的有硫酸盐、葡萄糖酸盐、聚半乳糖醛酸盐等。口服时这些盐都有较好的吸收（大约95%），由于硫酸盐水溶性小，只适宜于制作片剂。而葡萄糖酸盐则水溶性大、刺激性少，适于制成注射液，但在临床上奎尼丁的注射液很少使用。

盐酸普鲁卡因胺（Procainamide Hydrochloride） 是局部麻醉药普鲁卡因结构改造的药物，为白色或类白色结晶性粉末，无臭，味微苦；在水中易溶，在乙醇中略溶，在三氯甲烷中微溶。本品既可口服也可注射给药，曾用于各种心律失常的治疗，但因其促心律失常作用和其他不良反应，现仅推荐用于危及生命的室性心律失常。

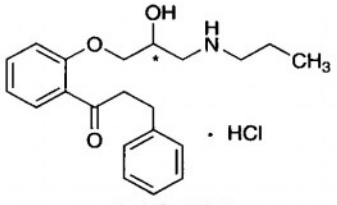
本品在体内约25%经肝脏代谢为*N*－乙酰普鲁卡因胺，该代谢物有药理活性。原药的半衰期为2h，与乙酰化速度有关。活性代谢物的半衰期为6h。在使用时应注意。



盐酸利多卡因



盐酸美西律



盐酸普罗帕酮

盐酸利多卡因（Lidocaine Hydrochloride） 为白色结晶性粉末，无臭，味苦。本品是广泛使用的局部麻醉药。20世纪60年代后发现其钠通道的阻滞作用。后用作抗心律失常药，用于治疗室性心律失常，效果良好。

本品在体内大部分由肝脏转化降解，主要是*N*－去乙基产物，生成仲胺和伯胺的代谢物。该代谢物有治疗活性，但由于水解较慢，仲胺和伯胺代谢物对中枢神经系统的毒副作用较大。本品还会发生酰胺键水解，生成2，6－二甲基苯胺及其氧化物。约有10%的量未经水解，从尿中排出。

盐酸美西律（Mexiletine Hydrochloride）为白色或类白色结晶性粉末，几乎无臭，味苦。在水或乙醇中易溶，游离碱的 pK_a 为 9.1。

本品的化学结构与利多卡因类似，以醚键代替了利多卡因的酰胺键，稳定性更好。其抗心律失常的作用和局部麻醉作用与利多卡因相同。主要用于急、慢性心律失常，如室性早搏、室性心动过速、心室纤颤及洋地黄中毒引起的心律失常。

本品在肝内代谢较慢，代谢物经肾脏排出。碱性尿中美西律的解离度小，易被肾小管重吸收。正常人尿的 pH 由 5 增至 8 时，其血药浓度可显著升高，故用药时需经常测定尿 pH，并注意与影响尿的 pH 的药物合用时的相互作用。本品疗效及不良反应与血药浓度相关，中毒血药浓度与有效血药浓度相近，可按需要进行血药浓度的监测。

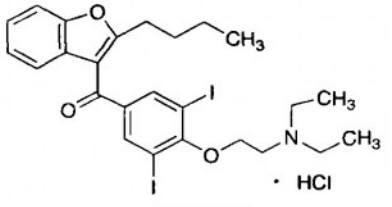
盐酸普罗帕酮（Propafenone Hydrochloride）为白色结晶性粉末，无臭，味苦。在乙醇、三氯甲烷或冰醋酸中微溶，在水中极微溶。m. p. 171 ~ 174℃。本品有两个异构体——*R* 异构体和 *S* 异构体，它们的药效和药代动力学性质存在明显的差异，两者均具有钠通道阻滞作用。

本品为 I_C 类抗心律失常药，作用于心房、心室激动形成中心以及激动传导系统，并能延长心房、房室结和心室不应期，并提高心肌细胞阈电位作用，对由异位刺激或用折返机制所引起的心律失常有较好的效果。

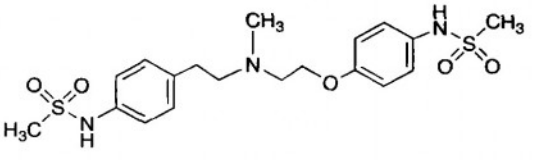
本品结构与 β 受体拮抗剂相似，也具有轻度 β 受体的拮抗作用。临床上用于治疗阵发性室性心动过速、阵发性室上性心动过速及预激综合征伴室上性心动过速、心房扑动或心房颤动，也可用于各种早搏的治疗。

本品吸收后在肝内代谢，代谢物主要为 5 - 羟普罗帕酮和 *N* - 去丙基普罗帕酮，均有生理活性。本品的有效血药浓度的个体差异大，且血药浓度与剂量不呈比例增加，故应个体化给药。

第二节　钾通道阻滞剂



盐酸胺碘酮



多非利特

盐酸胺碘酮（Amiodarone Hydrochloride）为白色至微黄色结晶性粉末，无臭，无味。在三氯甲烷中易溶，在乙醇中溶解，在水中几乎不溶，m. p. 158 ~ 162℃。

本品能选择性地扩张冠状血管，增加冠脉血流量，减少心肌耗氧量，减慢心率。用于陈发性心房扑动或心房颤动、室上性心动过速及室性心律失常。其主要代谢物为 *N* - 去乙基胺碘酮，也具有相似的电生理活性，延长心肌动作电位时程和有效不应期。

本品结构与甲状腺素类似，含有碘原子，可影响甲状腺素代谢。

多非利特（Dofetilide）是一种特异性的钾通道阻滞剂，可延长动作电位的时间及有效不应期，但不影响心脏传导速度。可治疗和预防房性心律失常，如房颤、心房扑动和阵发性室上性心动过速。本品也有促室性心律失常作用，可诱发尖端扭转型室性心动过速。

（徐云根）

第十七章 抗心力衰竭药



心力衰竭是一种心肌收缩力减弱的疾病。心脏不能泵出足够的血量来满足机体器官组织的代谢以及应激反应的需要，导致血压和肾血流降低，严重时会发展成下肢水肿、肺水肿以及肾衰竭。抗心力衰竭药为可以加强心肌收缩力的药物，又称正性肌力药。抗心力衰竭药主要有强心苷类。

本章只介绍常用的强心苷类。

一、强心苷类的结构特点

强心苷是一些从植物中提取的含甾体苷元的苷类药物，由糖苷基和配糖基两部分组成，其糖苷基部分与其他甾体类药物有一定的差别，在强心苷类分子中，环 A－B 和 C－D 之间为顺式稠合，而环 B－C 之间为反式稠合，这种稠合方式决定其分子形状呈 U 型，分子中位于 C－10 和 C－13 的 C－18 和 C－19 两个角甲基与 3 位羟基均为 β 构型。而 14 位的 β－羟基通常为游离。在 17 位的内酯环也是此类药物的特征之一，植物来源的强心苷类化合物内酯环通常为五元环，而动物来源的强心苷则为六元环。强心苷的糖多连接在 3 位的羟基上，糖的连接方式多为 β－1，4－糖苷键，有些糖会以乙酰化的形式出现，由于改变了苷的脂溶性，会导致药代动力学性质的改变。

二、强心苷类的代谢特点与毒性

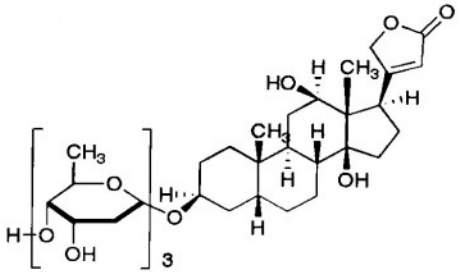
强心苷类药物在临床应用的品种较多，如地高辛（Digoxin）、洋地黄毒苷（Digitoxin）、去乙酰毛花苷（Deslanoside）。该类药物主要通过抑制心肌细胞膜上 Na^+，K^+－ATP 酶的活性，最终产生正性的肌力作用。该类药物的有效剂量与中毒剂量接近，安全范围小，强度不够大，排泄慢，易于积蓄中毒。临床上必须在病房监测下使用。这类药物已使用了数百年，虽做了大量的研究，现仍未能被新型药物代替。

三、强心苷类的代表药物

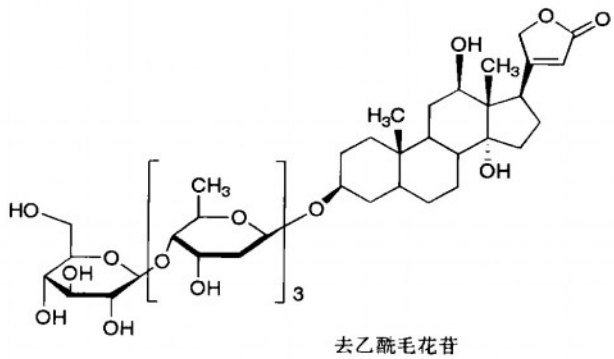
地高辛（Digoxin） 为白色结晶或结晶性粉末，无臭，味苦。在吡啶中易溶，在稀醇中微溶，在水或乙醚中不溶。

本品是从毛花洋地黄的叶中提取得到，不宜与酸、碱类药物配伍。本品在体内可迅速吸收并分布于组织中，生物利用度为 60% ~80%，治疗血药浓度为 0.5 ~1.5ng/ml，而中毒血药浓度为 2ng/ml，治疗窗狭窄。因此，应严格控制药品的使用剂量并监测其生物利用度。主要用于治疗充血性心力衰竭，也可用于控制快速性心房颤动、心房扑动的心室率。

去乙酰毛花苷（Deslanoside） 为白色结晶性粉末，无臭，味苦。由心甾和 4 个糖基组成，是毛花苷 C 碱水解去乙酰化的产物。主要用于充血性心力衰竭，由于其作用较快，适用于急性心功能不全或慢性心功能不全急性加重的患者。



地高辛



去乙酰毛花苷

（徐云根）

第十八章 抗高血压药

抗高血压药按照药物的作用部位和作用方式常分为：作用于中枢的抗高血压药、作用于交感神经系统的抗高血压药、神经节阻断药物、血管扩张药、肾上腺素 α_1 受体拮抗剂、肾上腺素 β 受体拮抗剂、影响肾素－血管紧张素－醛固酮系统的药物和钙通道阻滞剂等类型。利尿药通过减少血容量降低血压，也用于高血压的治疗，将在第二十二章利尿药中介绍。

α_1 受体拮抗剂能通过扩张血管，降低总外周血管阻力，使血压下降。代表药物有盐酸哌唑嗪、盐酸特拉唑嗪、盐酸阿夫唑嗪和甲磺酸多沙唑嗪等，这些药物在降压时不伴有反射性心动过速，副作用小。目前，该类药物主要用于治疗良性前列腺增生导致的排尿困难。将在第二十三章良性前列腺增生治疗药中介绍。

β 受体拮抗剂的代表药物将在第十五章影响肾上腺素能神经系统药物中介绍。

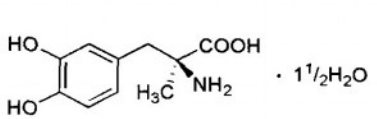
第一节 作用于中枢的抗高血压药

一、作用于中枢的抗高血压药作用机制和特点

本类药物通过选择性地激动位于延髓孤束核次级神经元突触后膜的 α_2 受体和位于延髓腹外侧网状结构的 I_1－咪唑啉受体，使外周交感神经活性降低，从而导致血压下降。

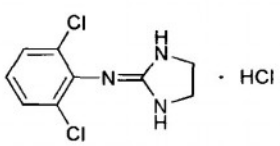
代表药物有甲基多巴、可乐定和莫索尼定。其中甲基多巴主要作用于 α_2 受体，在产生降压作用的同时，会产生明显的中枢性镇静、精神抑郁等副作用；莫索尼定主要作用于 I_1－咪唑啉受体，降压作用强，镇静副作用小；而可乐定则对 α_2 受体和 I_1－咪唑啉受体均有作用，选择性小，因此也有较明显的中枢性副作用。

二、作用于中枢的抗高血压药的代表药物



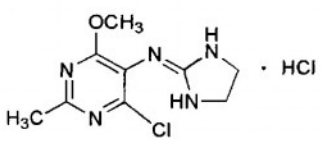
甲基多巴

· $1^1/_2H_2O$



盐酸可乐定

· HCl



盐酸莫索尼定

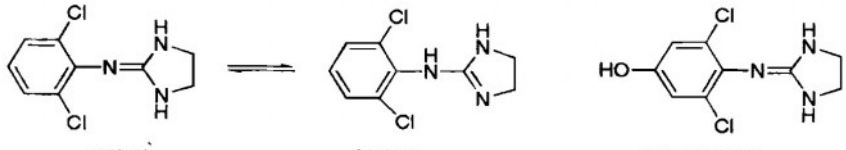
· HCl

甲基多巴（Methyldopa）为白色或类白色结晶性粉末，无臭。在水中略溶，在乙醇中微溶，在乙醚中极微溶，在稀盐酸中易溶。本品为内源性多巴的 α－甲基化衍生物，含有邻苯二酚结构，易发生氧化反应。在碱性条件下氧化更易进行。制剂中常加入亚硫酸氢钠或维生素 C 等抗氧剂，同时应避光保存。

甲基多巴为作用于中枢的抗高血压药，降压作用中等偏强。用于治疗高血压，包括肾功能不良的高血压。

本品在肝内代谢成 α－甲基去甲肾上腺素，也具有活性。

盐酸可乐定（Clonidine Hydrochloride） 为白色结晶性粉末，无臭。在水或乙醇中溶解，在三氯甲烷中极微溶解，在乙醚中几乎不溶。pK_a 8.3。可乐定以亚胺型和氨基型两种互变异构体存在，以亚胺型结构为主。



亚胺型　　氨基型　　对羟基可乐定

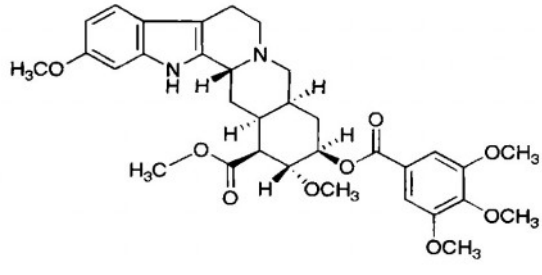
本品口服吸收迅速，约 50% 在肝脏代谢，代谢物为对羟基可乐定和其葡糖醛酸酯。对羟基可乐定不能通过血脑屏障，无降压活性。20% ~40% 以原型和代谢物的形式从尿中排出，约 20% 从粪便中排出。

本品用于降低高血压，但不作为第一线药，常与其他降压药配合作第二、三线治疗用药；亦可用于高血压急症。本品还可治疗偏头痛、绝经期潮热、痛经，也可用于吗啡类药品成瘾的戒断治疗。

盐酸莫索尼定（Moxonidine Hydrochloride） 为白色或类白色结晶性粉末。本品为可乐定的苯环被嘧啶环替代得到的衍生物，为 I_1－咪唑啉受体选择性激动剂，临床用于治疗原发性高血压，疗效与可乐定相当，但镇静副作用明显减少。

第二节　作用于交感神经系统的抗高血压药

该类药物可使交感神经末梢囊泡内的神经递质释放增加，同时又阻止交感神经递质进入囊泡，导致囊泡内的递质耗竭，并可使交感神经的传导受阻，表现出降压作用。其作用较为温和、持久。利血平是该类药物的代表。



利血平

利血平（Reserpine） 又名利舍平、蛇根碱。是从夹竹桃科植物罗芙木中提取分离而得，为白色至淡黄褐色的结晶或结晶性粉末，无臭，几乎无味，在三氯甲烷中易溶，在丙酮中微溶，在水、乙醇中几乎不溶。利血平及其水溶液都比较稳定，pH 为 3.0 时最稳定。但在酸、碱催化下，水溶液可发生水解，生成利血平酸，仍有抗高血压活性。在光和热的影响下，本品发生 3β－H 差向异构化，生成无效

的3－异利血平。本品在光和氧的作用下发生氧化，生成无效的黄绿色荧光产物，故本品应在避光、密闭、干燥的条件下贮存。本品是神经介质耗竭类药物，具有温和持久的降压作用，用于早期轻、中度高血压，尤适用于伴精神紧张的患者。

第三节　影响肾素－血管紧张素－醛固酮系统的药物

血管紧张素Ⅱ作用于血管紧张素Ⅱ受体，产生很强的血管收缩作用，使血压上升，并刺激肾上腺皮质中醛固酮的合成。血管紧张素转化酶是血管紧张素Ⅱ体内合成的限速酶，故血管紧张素Ⅱ受体与血管紧张素转化酶是该类药物降压作用的靶点。

一、血管紧张素转化酶抑制剂

20世纪80年代，根据血管紧张素转化酶（ACE）的化学结构及对酶水解性质的研究，开发出一类抗高血压药，即ACE抑制剂。

（一）ACE抑制剂的分类、作用机制和副作用

1. ACE抑制剂的分类

基于化学组成可将ACE抑制剂分成三类：含巯基的ACE抑制剂、含二羧基的ACE抑制剂和含磷酰基的ACE抑制剂。

2. ACE抑制剂的作用机制

所有ACE抑制剂都能有效地阻断血管紧张素Ⅰ向血管紧张素Ⅱ转化，同时都具有相似的治疗与生理作用。这些药物的主要不同之处在于它们的作用效果和药代动力学参数。

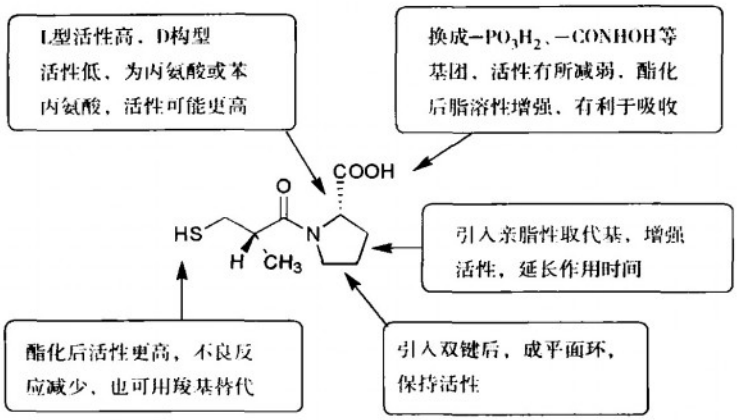
ACE抑制剂可以单独使用，也可以与其他药物联合使用。ACE抑制剂特别适用于患有CHF、LVD或糖尿病的高血压患者。ACE抑制剂能引起动脉和静脉的扩张，这不仅降低血压，而且对患有CHF的患者的前负荷和后负荷都有较好的效果。

3. ACE抑制剂的副作用

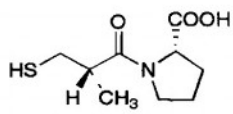
ACE抑制剂的副作用有血压过低、血钾过高、咳嗽、皮疹、味觉障碍、头痛、头晕、疲劳、恶心、呕吐、痢疾、急性肾衰竭、嗜中性粒细胞减少症、蛋白尿以及血管浮肿等，其中一部分副作用归因于个别药物的特定官能团，而其他副作用则直接与这类药物的作用机制有关。这类药物最主要的副作用是引起干咳，其产生原因是由于在发挥ACE抑制的同时也阻断了缓激肽的分解，增加呼吸道平滑肌分泌前列腺素、慢反应物质以及神经激肽A等刺激咽喉－气道的C受体所致。研究表明，斑丘疹和味觉障碍的高发生率则与卡托普利的巯基有关。

（二）ACE抑制剂的构效关系

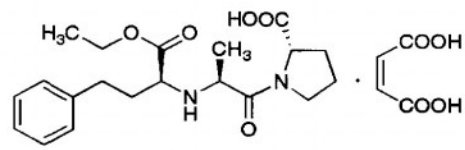
以卡托普利为模型对其构效关系总结如下：



（三）ACE 抑制剂类代表药物



卡托普利



马来酸依那普利

卡托普利（Captopril）又名巯甲丙脯酸、甲巯丙脯酸。为第一个临床应用的 ACE 抑制剂。为白色或类白色结晶性粉末，有类似蒜的特臭，味咸。在甲醇、乙醇或三氯甲烷中易溶，在水中溶解。

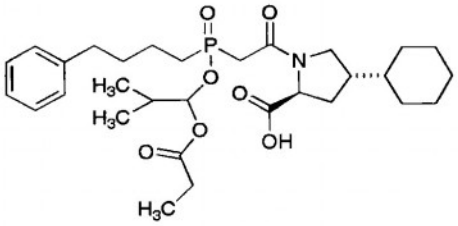
由于巯基的存在，卡托普利易被氧化，能够发生二聚反应而形成二硫键，体内代谢有 40% ~50% 的药物以原药形式排泄，剩下的以二巯聚合体或卡托普利 - 半胱氨酸二硫化物形式排泄。

本品是血管紧张素转化酶抑制剂的代表药物，具有舒张外周血管，降低醛固酮分泌，影响钠离子的重吸收，降低血容量的作用。使用后无反射性心率加快，不减少脑、肾的血流量，无中枢副作用，无耐受性，停药后也无反跳现象。主要用于治疗高血压，可单独应用或与其他降压药如利尿药合用；也可治疗心力衰竭，可单独应用或与强心药、利尿药合用。其注射剂还可治疗高血压急症。

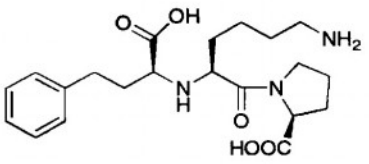
卡托普利除了 ACE 抑制剂的一般副作用外，还有两个特殊副作用：皮疹和味觉障碍，这与其分子中含有巯基直接相关。

马来酸依那普利（Enalapril Maleate）为白色或类白色结晶性粉末，无臭，微有引湿性。在甲醇中易溶，在水中略溶，在乙醇或丙酮中微溶。固体状态的马来酸依那普利非常稳定，室温贮存数年不会降解，马来酸依那普利水溶液可水解为依那普利拉和吡嗪双酮衍生物。本品含有三个手性中心，均为 *S* 构型。

依那普利是依那普利拉（Enalaprilat）的乙酯，依那普利拉是一种长效的血管紧张素转化酶抑制剂，依那普利是其前体药物。经口服给药，依那普利在体内水解代谢为依那普利拉，抑制血管紧张素Ⅱ的生物合成，导致全身血管舒张，血压下降。主要用于治疗高血压，可单独应用或与其他降压药如利尿药合用；也可治疗心力衰竭，可单独应用或与强心药、利尿药合用。而依那普利拉则只能静脉注射，口服吸收极差。



福辛普利

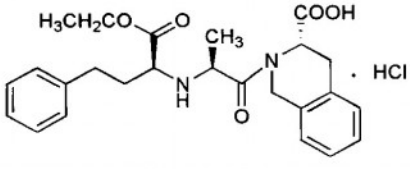


赖诺普利

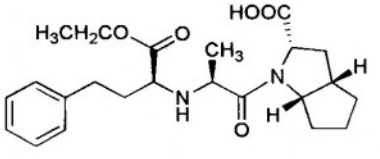
福辛普利（Fosinopril）为含磷酰基的 ACE 抑制剂，以磷酰基与 ACE 酶的锌离子结合，福辛普利在体内能经肝或肾所谓双通道代谢生成福辛普利拉（Fosinprilat）而发挥作用。本品对肝功能不佳者，在肾代谢，如肾功能损伤，则在肝代谢，无蓄积毒性。用于治疗高血压或心力衰竭，可单独应用或与其他药物如利尿药合用。本品特别适用肝或肾功能不良的患者使用。

赖诺普利（Lisinopril）为白色或类白色结晶性粉末，无臭，微有引湿性。在水中溶解，甲醇中略溶，乙醇中几乎不溶。本品结构中含有碱性的赖氨酸基团（$R = CH_2CH_2CH_2NH_2$）取代了经典的丙氨酸（$R = CH_3$）残基，且具有两个没有被酯化的羧基。赖诺普利与依那普利相比，尽管增加了一个可离子化羧基基团，口服活性不如依那普利，但赖诺普利的口服吸收却优于依那普利拉。赖诺普利和卡托普利也是当前惟一使用的两个非前药的 ACE 抑制剂。

主要用于治疗高血压，可单独应用或与其他降压药如利尿药合用；也可治疗心力衰竭，可单独应用或与强心药、利尿药合用。



盐酸喹那普利



雷米普利

盐酸喹那普利（Quinapril Hydrochloride）为白色或类白色结晶性粉末，无臭，味苦，有引湿性。在甲醇中极易溶解，在水中溶解，在乙酸乙酯或乙醚中几乎不溶，在 0.1mol/L 盐酸溶液中易溶。可用于治疗高血压和充血性心力衰竭。

雷米普利（Ramipril）用于治疗高血压，可单用或与其他降压药如利尿药合用；治疗心力衰竭，可单用或与强心药、利尿药合用；本品也可用于非糖尿病肾病患者，尤其高血压者；本品还可用于心血管危险增高的患者。

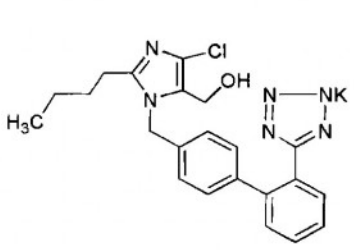
二、血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂

20 世纪 90 年代出现了一类直接抑制血管紧张素Ⅱ（AT_1）受体的药物，即血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂，氯沙坦钾、缬沙坦、厄贝沙坦、替米沙坦、坎地沙坦西酯是其中的代表。

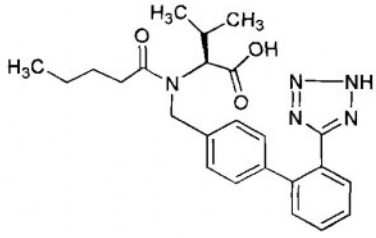
氯沙坦钾（Losartan Potassium）氯沙坦分子中的四唑结构呈酸性，为中等强度的酸，其 pK_a 5 ~ 6，能与钾离子成盐。

氯沙坦为第一个上市的血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂。疗效与常用的 ACE 抑制剂相似，具有良好的抗高血压、抗心衰和利尿作用。无 ACE 抑制剂的干咳副作用。用于治疗高血压，可单独应用或与其他降压药如利尿药合用。

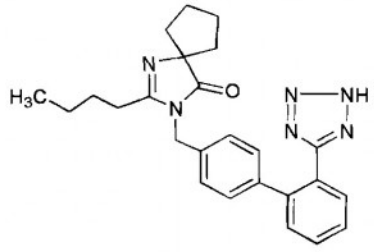
氯沙坦钾在体内约14%其羟甲基代谢氧化成甲酸衍生物。代谢物的活性比氯沙坦强10～40倍。氯沙坦钾的作用由原药与代谢产物共同产生。



氯沙坦钾



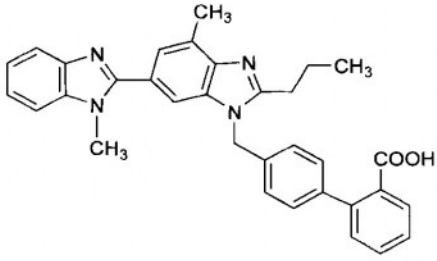
缬沙坦



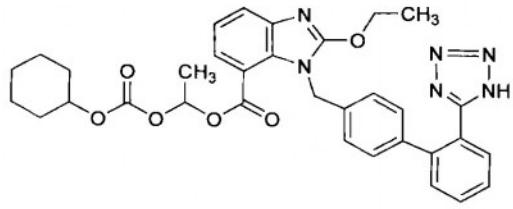
厄贝沙坦

缬沙坦（Valsartan）是第一个不含咪唑环的AT_1受体拮抗剂，其作用稍高于氯沙坦，分子中的酰氨基与氯沙坦的咪唑环上的N成为电子等排体，与受体形成氢键。用于各类轻、中度高血压，尤其对ACE抑制剂不耐受的患者。

厄贝沙坦（Irbesartan）为缺乏氯沙坦中羟基的螺环化合物，但与受体结合的亲和力却是氯沙坦的10倍。用于原发性高血压、合并高血压的2型糖尿病肾病的治疗。



替米沙坦



坎地沙坦酯

替米沙坦（Telmisartan）是第一个分子中不含四氮唑基的AT_1受体拮抗剂。用于原发性高血压的治疗。

坎地沙坦酯（Candesartan Cilexetil）和替米沙坦均为含有苯并咪唑环的AT_1受体拮抗剂。坎地沙坦酯是一个前药，在体内迅速并完全地代谢成活性化合物坎地沙坦。用于治疗原发性高血压，可单独使用，也可与其他抗高血压药物联用。

第四节　钙通道阻滞剂

钙通道阻滞剂是最重要的心血管药物之一，除了用于治疗高血压外，也常用于治疗各型心绞痛，还可用作抗心力衰竭和抗心律失常药物。

一、钙通道阻滞剂的分类与作用机制

1. 钙通道阻滞剂的分类

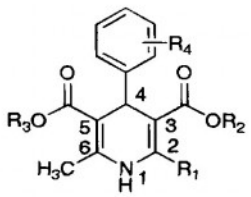
按化学结构特征可把钙通道阻滞剂分为四类：二氢吡啶类、芳烷基胺类、苯硫氮䓬类和三苯哌嗪类。其代表药物分别为硝苯地平（Nifedipine）、维拉帕米（Verapamil）、地尔硫䓬（Diltiazem）和桂利嗪（Cinnarizine）。

2. 钙通道阻滞剂的作用机制

钙通道阻滞剂能抑制跨膜钙内流及细胞内的钙释放，降低细胞内游离钙浓度及其利用率，抑制ATP酶的活性，降低心肌收缩力；使平滑肌细胞松弛，血管扩张，降低外周血管阻力。

二、钙通道阻滞剂的代表药物

（一）1，4－二氢吡啶类



1. 1，4－二氢吡啶类钙通道阻滞剂的构效关系

（1）1，4－二氢吡啶环是必要的，N－1上不宜带有取代基。若将1，4－二氢吡啶环氧化为吡啶环或还原为哌啶环，则活性大为减小，甚至作用消失。

（2）C－4位常为苯环，若为芳杂环（如吡啶环），仍有效，但毒性大；若C－4位为小的非平面烷基或环烷基，则活性大为减小。

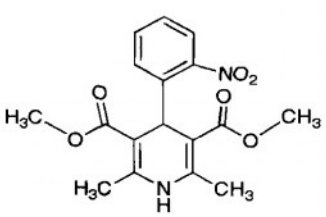
（3）R_4为邻位或间位取代，或邻位和间位双取代时活性最大，而无取代或对位取代，则活性大为减小。

（4）C－3、C－5位上的羧酸酯对活性的影响优于其他基团。若为其他吸电子基团，则拮抗活性减弱，甚至可能表现为激动活性。

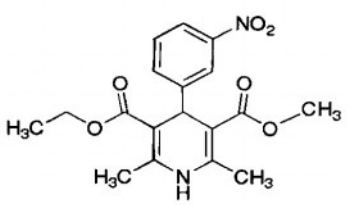
（5）当R_2和R_3不同时，C－4位的C原子将成为手性碳，因此将具有立体选择性。

（6）大部分1，4－二氢吡啶类钙通道阻滞剂的C－2、C－6位上的取代基都为甲基，但氨氯地平例外（$R_1 = CH_2OCH_2CH_2NH_2$），和硝苯地平相比，氨氯地平具有具有更好的活性，这表明1，4－二氢吡啶类钙通道阻滞剂所作用的受体在此位置上能接受较大的取代基，因此可以通过改变这些取代基来提高活性。

2. 1，4－二氢吡啶类钙通道阻滞剂的代表药物



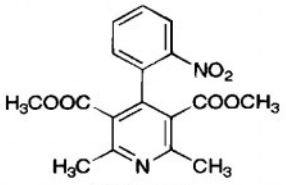
硝苯地平



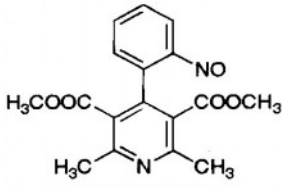
尼群地平

硝苯地平（Nifedipine） 又名硝苯啶、硝苯吡啶、心痛定。为黄色结晶粉末，无臭，无味。m. p. 171～175℃，在丙酮或三氯甲烷中易溶，在乙醇中略溶，在水中几不溶。无吸湿性。

硝苯地平遇光极不稳定，分子内部发生光催化的歧化反应，降解产生硝基苯吡啶衍生物和亚硝基苯吡啶衍生物。亚硝基苯吡啶衍生物对人体极为有害，故在生产、贮存过程中均应注意避光。



硝基苯吡啶



亚硝基苯吡啶

口服硝苯地平吸收良好，1～2h 内达到血药浓度的最大峰值，有效时间持续 12h。经肝代谢，体内代谢物均无活性，80% 通过肾脏排泄。

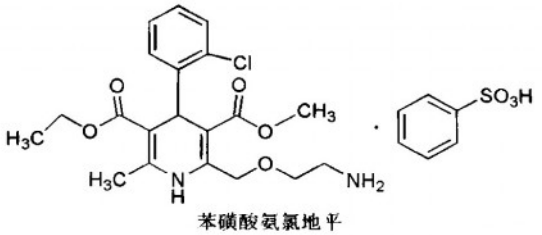
本品能抑制心肌对钙离子的摄取，降低心肌兴奋－收缩偶联中 ATP 酶的活性，使心肌收缩力减弱，降低心肌耗氧量，增加冠状动脉血流量。还可通过扩张周边血管，降低血压，改善脑循环。用于治疗冠心病，缓解心绞痛。本品适用于各种类型的高血压，对顽固性、重度高血压和伴有心力衰竭的高血压患者也有较好疗效。

不良反应有短暂头痛、面部潮红、嗜睡。其他还包括眩晕、过敏反应、低血压、心悸及有时促发心绞痛发作。剂量过大可引起心动过缓和低血压。

尼群地平（Nitrendipine）为黄色结晶或结晶性粉末，无臭，无味，遇光易变质。在丙酮或三氯甲烷中易溶，在甲醇或乙醇中略溶，在水中几乎不溶，m. p. 157～161℃。

本品 1，4－二氢吡啶环上所连接的两个羧酸酯的结构不同，使其 4 位碳原子具手性。目前临床用外消旋体。本品为选择性作用于血管平滑肌的钙通道阻滞剂，它对血管的亲和力比对心肌大，对冠状动脉的选择性作用更强。能降低心肌耗氧量，对缺血性心肌有保护作用。可降低总外周阻力，使血压下降。降压作用温和而持久。

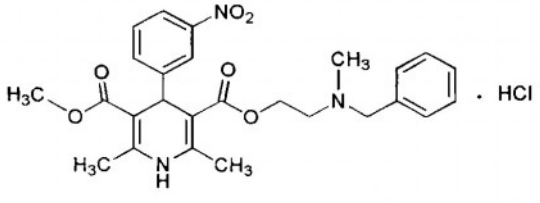
临床用于治疗高血压，可单用或与其他降压药合用。本品也可用于充血性心衰。



苯磺酸氨氯地平



尼莫地平



盐酸尼卡地平

苯磺酸氨氯地平（Amlodipine Besilate）与其他二氢吡啶类钙通道阻滞剂不同，氨氯地平分子中的 1，4－二氢吡啶环的 2 位甲基被 2－氨基乙氧基甲基取代，3，5 位羧酸酯的结构不同，因而 4 位碳原子具手性，可产生两个光学异构体，临床用外消旋体和左旋体。

本品为钙通道阻滞剂，可直接舒张血管平滑肌，具有抗高血压作用。本品可扩张外周小动脉，使外周阻力降低，从而降低心肌耗氧量。另外，扩张缺血区的冠状动脉及冠状小动脉，使冠心病患者的

心肌供氧量增加。用于治疗高血压和缺血性心脏病。

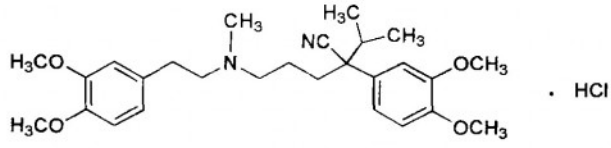
本品的生物利用度近100%，其吸收不受食物影响，血药浓度稳定。本品的半衰期长达27h，特别有利于预防心肌梗死等心血管事件的发生。主要在肝脏代谢，为氧化的吡啶衍生物，无药理活性。

尼莫地平（Nimodipine）的1，4－二氢吡啶环的4位碳原子具手性，临床用外消旋体。本品具有抗缺血和抗血管收缩作用，能选择性地扩张脑血管，对抗脑血管痉挛，增强脑血管流量，对局部缺血有保护作用。

临床用于预防和治疗蛛网膜下隙出血后脑血管痉挛所致的缺血性神经障碍、高血压和偏头痛等。

盐酸尼卡地平（Nicardipine Hydrochloride）为淡黄色粉末或黄色结晶性粉末，无臭，几乎无味。在甲醇中溶解，在乙醇、三氯甲烷中略溶，在水中几乎不溶，在冰醋酸溶解。临床用于治疗高血压和心绞痛，可单用或与其他降血压药合用。本品的注射剂可治疗高血压急症以及手术时异常高血压的急救处置。

（二）芳烷基胺类代表药物



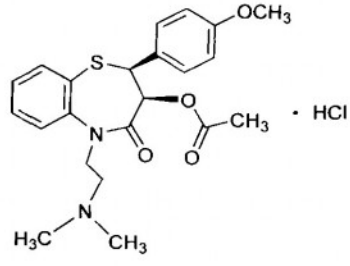
盐酸维拉帕米

盐酸维拉帕米（Verapamil Hydrochloride）又名异搏定，戊脉安。本品分子中含有手性碳原子，右旋体比左旋体的作用强得多。现用外消旋体。

本品为芳烷基胺类钙通道阻滞剂，能抑制心肌及房室传导，并能选择性扩张冠状动脉，增加冠状动脉流量。用于治疗阵发性室上性心动过速，也可用于急、慢性冠状动脉功能不全或心绞痛，对于房室交界的心动过速疗效也较好。

本品副作用较小，偶有胸闷、口干、恶心、呕吐等不良反应。静脉滴注时可使血压下降，房室传导阻滞及窦性心动过缓。

（三）苯硫氮䓬类代表药物



盐酸地尔硫䓬

盐酸地尔硫䓬（Diltiazem Hydrochloride）为白色或类白色结晶性粉末，无臭，味苦。在水、甲醇和三氯甲烷中易溶，m. p. 210～215℃（分解）。

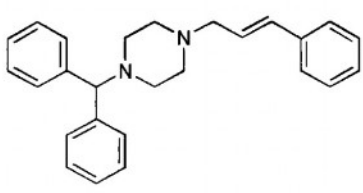
本品分子结构中有2个手性碳原子，具有4个光学异构体。2*S*、3*S*异构体冠脉扩张作用较强，临床仅用2*S*、3*S*异构体，$[\alpha]_D^{25}$ +115°～+120°（c=1，H_2O）。

本品属苯并硫氮杂䓬类钙通道阻滞剂。口服吸收完全，首过效应较大，生物利用度为25%～

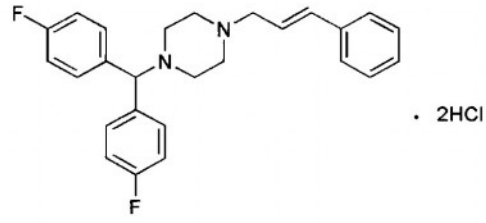
60%，有效作用时间为6～8h。主要代谢途径为脱乙酰基、*N*－脱甲基和*O*－脱甲基。曾报道脱乙酰基地尔硫䓬具有地尔硫䓬活性的25%～50%。

本品是一高选择性的钙通道阻滞剂，具有扩张血管作用，特别是对大的冠状动脉和侧支循环均有较强的扩张作用。临床用于治疗冠心病中各型心绞痛，也有减缓心率的作用。长期服用，对预防心血管意外事件的发生有效，无耐药性或明显副作用的报道。

（四）三苯哌嗪类代表药物



桂利嗪



盐酸氟桂利嗪

桂利嗪（Cinnarizine）又名肉桂苯哌嗪、脑益嗪。为白色或类白色结晶或结晶性粉末，在三氯甲烷中易溶，在水中几乎不溶，m. p. 117～120℃。pK_a 7.47。

本品属三苯哌嗪类钙通道阻滞剂，直接作用于血管平滑肌而使血管扩张，能显著地改善循环。能缓解血管痉挛，同时有预防血管脆化的作用。临床适用于脑血管障碍、脑栓塞、脑动脉硬化症等。

盐酸氟桂利嗪（Flunarizine Hydrocheoride）又名氟桂嗪、氟脑嗪。为桂利嗪的衍生物，临床用于脑供血不足、椎动脉缺血、脑血栓形成后等；也可用于耳鸣和脑晕；还可用于偏头痛预防和癫痫的辅助治疗。

（徐云根）

第十九章
调血脂药及抗动脉粥样硬化药

血液中胆固醇及三酰甘油（甘油三酯）含量过高，脂质代谢紊乱与动脉粥样硬化及冠心病的关系密切。控制高血脂是防治动脉粥样硬化和冠心病的重要预防和治疗方法，故调血脂药又被称作动脉粥样硬化防治药。本类药物可以从减少体内胆固醇的吸收、防止和减少脂类的合成、促进脂质的代谢等方面来产生降血脂作用。

常用的调血脂及抗动脉粥样硬化药可分为羟甲戊二酰辅酶 A 还原酶抑制剂类、苯氧乙酸类和其他类等。

第一节　羟甲戊二酰辅酶 A 还原酶抑制剂

羟甲戊二酰辅酶 A 还原酶（HMG－CoA 还原酶）是体内生物合成胆固醇的限速酶，通过抑制该酶的作用，可有效地降低胆固醇的水平。羟甲戊二酰辅酶 A 还原酶抑制剂（简称他汀类药物）在 20 世纪 80 年代问世，因对原发性高胆固醇酯血症的疗效确切，明显降低冠心病的发病率和死亡率，无严重不良反应，受到人们的重视。

一、他汀类药物的结构特点

HMG－CoA 还原酶抑制剂的代表是最初从微生物发酵得到的洛伐他汀（Lovastatin），以及在其基础上半合成的辛伐他汀（Simvastatin）和普伐他汀钠（Pravastatin Sodium）。

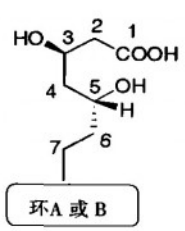
氟伐他汀钠（Fluvastatin Sodium）、阿托伐他汀钙（Atorvastatin Calcium）和瑞舒伐他汀钙（Rosuvastatin Calcium）是全合成的他汀类药物。这三个药物的结构较为简单，无多个手性中心的氢化萘环，便于合成。

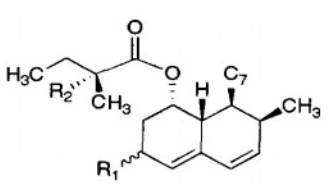
尽管上述他汀类药物的来源不同，但它们都具有二羟基戊酸（或其内酯环）的基本药效结构片段。

二、他汀类药物的构效关系和副作用

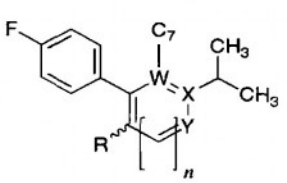
1. 他汀类药物的构效关系

根据对天然和合成的 HMG－CoA 还原酶抑制剂的研究，将其构效关系归纳如下：





环A



环B

（1）3，5－二羟基羧酸是产生酶抑制活性的必需结构，含有内酯的化合物须经水解才能起效，可看作前体药物。

（2）3，5－二羟基的绝对构型必须与洛伐他汀中3，5－二羟基的构型一致。

（3）改变C－5与环系之间两个碳的距离会使活性减弱或消失。

（4）在C－6和C－7间引入双键会使活性增加或减弱。当结构中环系为环A或某些杂环时，C－6和C－7间为非双键结构对活性有利；为其他环系时，C－6和C－7间引入双键结构对活性有利。

环A部分：

（5）十氢化萘环与酶活性部位结合是必需的，若以环己烷基取代，则活性是其1/10000。

（6）酯侧链的立体化学对活性影响不大，若酯转换为醚则活性降低。

（7）在2位引入甲基可增加活性。

（8）当R_1为β－羟基时可增加亲水性，对某些细胞显专属性。

环B部分：

（9）W、X、Y可以为碳或氮，n为0或1。

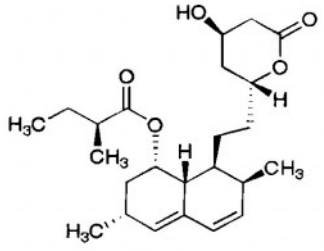
（10）4－氟苯基与中心芳环不能共平面。

（11）当R为芳烃时比R为烷烃时的亲脂性和抑制活性高。

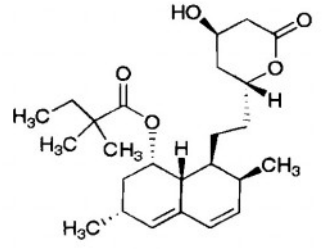
2. 他汀类药物的副作用

西立伐他汀（Cerivastatin）于1997年上市，虽然其降血脂作用较好，但由于引起横纹肌溶解的副作用而撤出市场的。横纹肌溶解是一种罕见的骨骼肌衰弱，严重者会导致死亡。实际上，所有他汀类药物可能均有一定程度的横纹肌溶解副作用，而西立伐他汀相关的引起危及生命的横纹肌溶解病例报告频率明显地比其他他汀类药物更频繁。

三、他汀类的代表药物



洛伐他汀



辛伐他汀

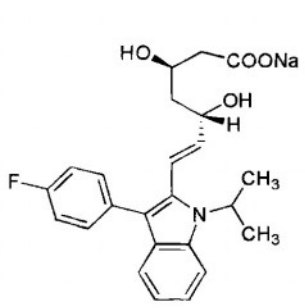
洛伐他汀（Lovastatin）为白色或类白色结晶或结晶性粉末，无臭，无味。在三氯甲烷和*N*，*N*－二甲基甲酰胺（DMF）中易溶，在丙酮中溶解，在乙醇、乙酸乙酯或乙腈中略溶，在水中不溶。本品结构中有8个手性中心，有旋光性，其比旋度$[\alpha]_D^{25}$ +323°（c=0.5，乙腈）。

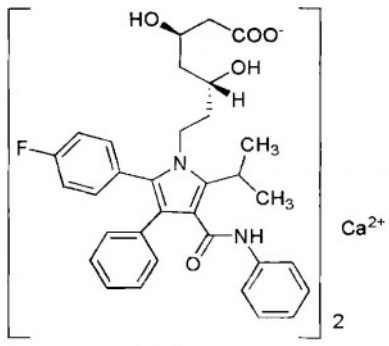
本品在贮存过程中，其六元内酯环（吡喃环）上羟基会发生氧化反应生成二酮吡喃衍生物。本品的水溶液，在酸碱催化下，内酯环可迅速水解，产物为羟基酸，是性质较稳定的化合物，也是体内作用的活性形式。

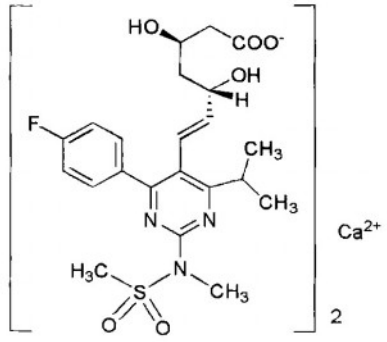
洛伐他汀可竞争性抑制HMG－GoA还原酶，选择性高，能显著降低LDL水平，并能提高血浆中HDL水平。临床上用于治疗高胆固醇血症和混合型高脂血症，也可用于缺血性脑卒中的防治。

辛伐他汀（Simvastatin）是洛伐他汀结构改造而得的药物。为白色或类白色粉末或结晶性粉末，在乙醇或甲醇中易溶，在水中不溶。

临床上用于治疗高胆固醇血症和混合型高脂血症，也可用于冠心病和缺血性脑卒中的防治。


氟伐他汀钠


阿托伐他汀钙


瑞舒伐他汀钙

氟伐他汀钠（Fluvastatin Sodium）是用芳环替代洛伐他汀分子中的双环，并将内酯环打开得到氟伐他汀钠。本品是第一个通过全合成得到的他汀类药物。本品的水溶性好，作用和其他他汀类药物相似。

阿托伐他汀钙（Atorvastatin Calcium）也是全合成的 HMG－CoA 还原酶抑制剂，具有二羟基戊酸侧链，而刚性部分改成了多取代的吡咯环。

临床上用于各型高胆固醇血症和混合型高脂血症，也可用于冠心病和脑卒中的防治。本品可降低心血管病的总死亡率，亦适用于心肌梗死后不稳定型心绞痛及血管重建术后。

瑞舒伐他汀钙（Rosuvastatin Calcium）是全合成的他汀类药物，其刚性部分改成了多取代的嘧啶环。本品适用于经饮食控制和其他非药物治疗仍不能适当控制血脂异常的原发性高胆固醇血症或混合型血脂异常症。

第二节　苯氧乙酸类药物

20 世纪 60 年代，通过对大量乙酸衍生物的筛选，得到了降低胆固醇的氯贝丁酯（Clofibrate）。随后发展成苯氧乙酸类的调血脂药。

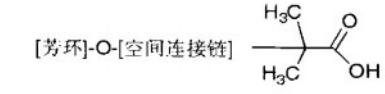
苯氧乙酸类降血脂药物主要降低三酰甘油而不是胆固醇酯，此类药物可明显降低 VLDL，并可调节性地升高 HDL 的水平及改变 LDL 的浓度。研究表明，此类药物可能通过激活过氧化酶增殖的活化受体和改变基因表达而发挥作用。

一、苯氧乙酸类药物的结构特点和构效关系

1. 苯氧乙酸类药物的结构特点

苯氧乙酸类药物以氯贝丁酯为代表，其结构可分为芳基和脂肪酸两部分。结构中的羧酸或在体内可水解成羧酸的部分是该类药物具有活性的必要结构。

2. 苯氧乙酸类药物的构效关系



（1）异丁酸结构是这类药物产生活性的重要基团，异丁酸的羧基既可以游离的形式存在，也可以酯的形式存在。

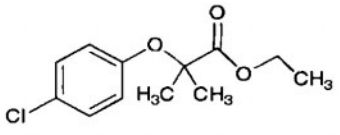
（2）脂肪酸部分的季碳原子并非必需，如果仅有一个烷基取代基也具有降血脂活性。

（3）结构中的芳基部分保证了药物的亲脂性，并能与蛋白质链的某些部分互补。

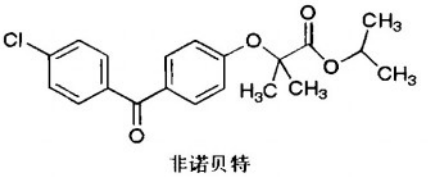
（4）有效的降血脂药结构中，大部分在苯环对位或者烷基或芳烷基取代基上都存在氯。

（5）以硫取代芳基与羧基之间的氧可以提高降血脂作用，含硫的类似物较含氧的更好。

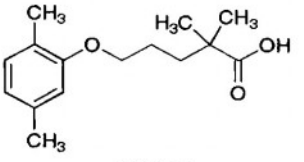
二、苯氧乙酸类的代表药物



氯贝丁酯



非诺贝特



吉非罗齐

氯贝丁酯（Clofibrate）为无色至黄色的澄清油状液体，有特臭，味初辛辣后变甜，遇光色渐变深。在乙醇、丙酮中易溶，在水中几乎不溶。

本品是第一个临床应用的苯氧乙酸类药物，为前体药物，在体内转化为氯贝丁酸而产生作用。临床上用于高脂蛋白血症和高三酰甘油血症。

本品20世纪60～70年代曾是广泛使用的药物，但本品长期使用的不良反应较多，如致心律失常作用，使胆囊炎、胆结石和肿瘤发病率增加，由此造成的死亡率已超过因改善冠心病而降低的病死率，因此，目前临床上已比较少用。但氯贝丁酯提供了一个发展苯氧乙酸类降脂药的先导化合物，推动了该类药物的发展。

非诺贝特（Fenofibrate）为白色或类白色结晶性粉末，无臭，无味。在丙酮中易溶，在乙醇中略溶，在水中几乎不溶。

本品在体内迅速代谢成非诺贝特酸而起降血脂作用。具有明显的降低胆固醇、三酰甘油和升高HDL的作用。临床上用于治疗高脂血症，尤其是高三酰甘油血症、混合型高脂血症。

吉非罗齐（Gemfibrozil）为白色结晶性粉末，无臭，无味。在三氯甲烷中极易溶，在甲醇、乙醇或丙酮中易溶，在水中不溶，在氢氧化钠溶液中易溶，m. p. 58～61℃。

本品为非卤代的苯氧戊酸衍生物，特点是能显著降低三酰甘油和总胆固醇，主要降低VLDL，而对LDL则较少影响，但可提高HDL。临床上用于治疗高脂血症，也可用于Ⅱb型高脂蛋白血症，冠心病危险性大而饮食控制、减轻体重、其他血脂调节药治疗无效者。

（徐云根）

第二十章 抗心绞痛药

临床上常用的抗心绞痛药物分为四类：硝酸酯类、钙通道阻滞剂、β 受体拮抗剂和其他类。其中钙通道阻滞剂能扩张血管，解除痉挛，同时减弱心肌收缩力和心率，降低心肌需氧量，适用于各型心绞痛，已在第十八章抗高血压药中介绍。β 受体拮抗剂可降低交感神经的兴奋性，使心脏耗氧量减少，从而达到预防和缓解心绞痛的目的，该部分内容参见第十五章第二节肾上腺素受体拮抗剂。

本章只介绍用于心绞痛治疗的硝酸酯类。

硝酸酯类是最早应用于临床的抗心绞痛药物，已有约 150 余年的历史。但直到 20 世纪 80 年代才阐明其作用机制为释放一氧化氮（NO，血管舒张因子），从而扩张冠状动脉。药物的作用以扩张静脉为主，降低心肌耗氧量，从而缓解心绞痛症状，适用于各型心绞痛。

一、硝酸酯类药物的作用特点和副作用

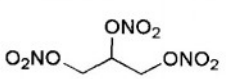
1. 硝酸酯类药物的作用特点

硝酸酯类药物易经黏膜或皮肤吸收，口服吸收较好，但经肝脏首过效应后大部分已被代谢，因此血药浓度极低。其药物代谢动力学特点是吸收快，起效快。本类药物在肝脏被谷胱甘肽、有机硝酸酯还原酶降解，脱去硝基成为硝酸盐而失效，并与葡萄糖酸结合，主要经肾排泄，其次为胆汁排泄。

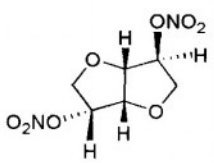
2. 硝酸酯类药物的副作用

头痛为最常见的不良反应，偶见口干、恶心、面部潮红、头晕、低血压、皮肤过敏等。

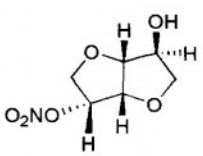
二、硝酸酯类药物的代表药物



硝酸甘油



硝酸异山梨酯



单硝酸异山梨酯

硝酸甘油（Nitroglycerin）又名三硝酸甘油酯。为浅黄色、无臭、带甜味的油状液体，b. p. 145℃。本品溶于乙醇，混溶于丙酮、乙醚、冰醋酸、乙酸乙酯，略溶于水，有挥发性，能吸收空气中的水分子成塑胶状。本品在遇热或撞击下易发生爆炸。为了便于运输，本品常以乙醇溶液的形式保存。

硝酸甘油在中性和弱酸性条件下相对稳定，在碱性条件下迅速水解。如加入 KOH 试液加热生成甘油，加入硫酸氢钾加热，可生成恶臭的丙烯醛气体，用于鉴别。

本品在体内逐渐代谢生成 1，2－甘油二硝酸酯、1，3－甘油二硝酸酯、甘油单硝酸酯和甘油，这些代谢物均可经尿和胆汁排出体外。

硝酸甘油直接松弛血管平滑肌，特别是小血管平滑肌，使全身血管扩张，外周阻力减少，静脉回

心血量减少，心排血量降低，心脏负荷减轻，心肌耗氧减少，从而缓解心绞痛。本品用于治疗或预防心绞痛，也可作为扩血管药用于治疗充血性心力衰竭。

本品经口腔黏膜吸收迅速，起效快，作用时间短。心绞痛发作时将其片剂在舌下含化。

常见的不良反应为头痛、头晕，也可出现体位性低血压；长期连续服用，有耐受性。

硝酸异山梨酯（Isosorbide Dinitrate） 为白色结晶性粉末，无臭，m. p. 68～72℃，在遇热或撞击下易发生爆炸。在丙酮或三氯甲烷中易溶，在乙醇中略溶，在水中微溶。

本品为血管扩张药，用于缓解和预防心绞痛，也用于充血性心力衰竭。本品有扩张血管平滑肌的作用，效果比硝酸甘油更显著，且持续时间长，能明显地增加冠状动脉流量，降低血压。本品口服约30min见效，持续约5h，舌下含服后约5min见效，持续2h。

常见的不良反应为头晕、面部潮红、灼热、恶心等。长期服用可产生药物耐受性，与其他硝酸酯有交叉耐药性。

本品口服生物利用度仅为3%，半衰期为30min，多数在胃肠道和肝脏被破坏，进入人体后很快被代谢为2－单硝酸异山梨醇酯和5－硝酸异山梨醇酯，两者均具有抗心绞痛活性，半衰期分别为1.8～2h和5～7.6h。

单硝酸异山梨酯（Isosorbide Mononitrate） 为白色针状结晶或结晶性粉末，无臭，受热或受到撞击易发生爆炸。在甲醇或丙酮中易溶，在水中溶解。

本品为异山梨醇的单硝酸酯，是硝酸异山梨酯在体内的活性代谢产物。作用机制与硝酸异山梨酯相同，但作用时间较长。临床上用于预防和治疗心绞痛，与洋地黄及（或）利尿剂合用治疗慢性心力衰竭。副作用在用药最初几天可出现头痛、低血压、眩晕或心跳加速，若继续用药可自然消失。

（徐云根）

第二十一章 抗血小板和抗凝药

第一节 抗血小板药

抗血小板药又称血小板抑制药，即抑制血小板黏附、聚集以及释放等功能，从而防止血栓形成，延长已活化的血小板生存期，并且在治疗剂量范围内，不导致出血等不良反应。

一、抗血小板药的分类和副作用

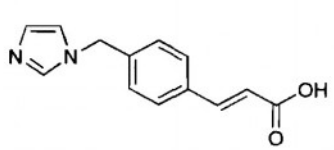
1. 抗血小板药的分类

根据作用机制可把这类药物分为：环氧合酶抑制剂、血栓素合成酶抑制剂、磷酸二酯酶抑制剂、血小板二磷酸腺苷（P_2Y_{12}）受体拮抗剂和血小板 GPⅡb/Ⅲa 受体拮抗剂等。其中环氧合酶抑制剂将在第三十章非甾体抗炎药中进行介绍。

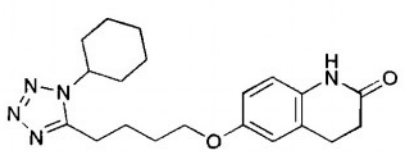
2. 抗血小板药的副作用

各种抗血小板药的副作用有所不同，但共同的副作用是出血。抗血小板药抑制血小板聚集，血小板是初期止血作用所必需的，另一方面它又是动脉血栓形成的启动物，因此应严格控制用药剂量，临床适应证和禁忌证十分重要。同时，还应注意在使用抗血小板药期间应该避免手术和创伤，一旦遇到这种情况只有输注血小板悬液才是有效的止血措施。

二、抗血小板药的代表药物



奥扎格雷



西洛他唑

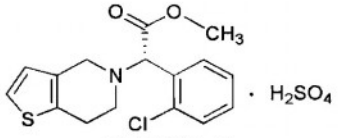
奥扎格雷（Ozagrel） 为白色或类白色的结晶性粉末。在 DMF 或氢氧化钠溶液中溶解，在甲醇中微溶，在水中极微溶。m. p. 221 ~ 226℃。

本品可抑制 TXA_2 合成酶，具有抗血小板聚集和解除血管痉挛的作用，适用于治疗急性血栓性脑梗死和脑梗死所伴随的运动障碍。本品常以钠盐形式制成静脉滴注剂。

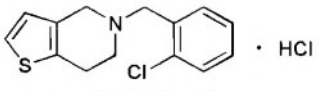
西洛他唑（Cilostazol） 为白色至微黄白色的结晶或结晶性粉末。在甲醇、乙醇或乙腈中不溶，在水中几乎不溶。m. p. 158 ~ 162℃。

本品是选择性磷酸二酯酶Ⅲ（PDE Ⅲ）抑制剂，可抑制PDE活性和阻碍cAMP的降解及转化，使cAMP在血小板和血管内的含量上升，发挥抑制血小板聚集作用。临床上用于改善由于慢性动脉闭塞症引起的缺血性症状，如溃疡、肢痛、发冷及间歇性跛行。

本品口服在肠内吸收，约3h血药浓度达峰值，血清半衰期呈二相性，α相为2.2h，β相为18.0h。血浆蛋白结合率为95%，主要代谢产物为环氧化物和环羟化物。主要经肾及粪便排出，部分自胆汁排泄。



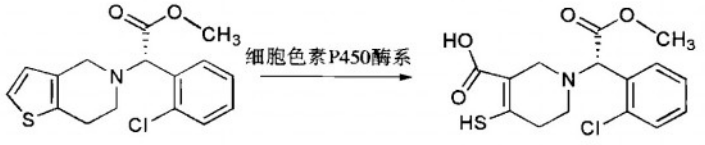
硫酸氯吡格雷



盐酸噻氯匹定

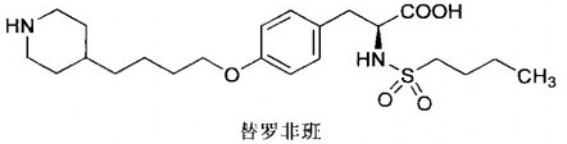
硫酸氯吡格雷（Clopidogrel Sulfate）为白色或类白色的结晶性粉末，无臭。在水、甲醇、乙醇或冰醋酸中溶解，在丙酮或三氯甲烷中极微溶解。m. p. 183 ~ 187℃。有一个手性中心，药用品为*S*构型。

本品通过阻断血小板ADP受体而抑制血小板活性。本品系前体药物，口服后经肝细胞色素P450酶系转化为2-氧-氯吡格雷，再经水解形成活性代谢物（为噻吩开环生成的巯基化合物），该活性代谢物的巯基可与ADP受体以二硫键结合，产生受体拮抗，达到抑制血小板聚集的作用。



临床上用于新近心肌梗死、脑卒中或确诊的周围动脉病变患者，可减少新的缺血性脑卒中、心肌梗死和死亡等心脑血管事件的复合终点；也可用于急性冠状动脉综合征患者；还可用于冠状动脉支架置入术后预防支架内血栓形成。

盐酸噻氯匹定（Ticlopidine Hydrochloride）为一强效ADP（P_2Y_{12}）受体拮抗剂，对血小板聚集具有强力专一性抑制作用。本品口服吸收迅速，1 ~ 3h达血药峰值，$t_{1/2}$为14h，49%由尿排泄，25%经粪便排出。本品可引起粒细胞减少和血栓性血小板减少性紫癜等严重不良反应，因此逐渐被氯吡格雷代替。



替罗非班

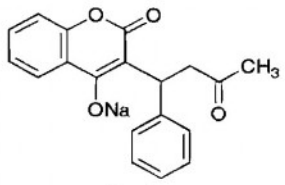
替罗非班（Tirofiban）为白色固体。临床用其盐酸盐。本品为可逆性、竞争性血小板GPⅡb/Ⅲa受体拮抗剂，可选择性地与血小板膜上GPⅡb/Ⅲa受体结合，使GPⅡb/Ⅲa受体不能与凝血因子结合，从而抑制血小板的聚集。本品起效迅速，但持续时间短。

临床上用于冠状动脉缺血综合征患者进行冠状动脉血管成形术或冠脉内斑块切除术，以预防与治疗冠状动脉突然闭塞有关的心脏缺血并发症。本品与肝素联用，适用于不稳定型心绞痛或非Q波心肌

梗死患者，预防心脏缺血事件。

第二节　抗　凝　药

抗凝药是指能降低机体的凝血功能，防止血栓形成或对已形成的血栓可防止其进一步发展的药物。目前临床上使用抗凝药主要有普通肝素、低分子量肝素、抗凝血酶Ⅲ、口服抗凝药（如华法林钠）等。



华法林钠

华法林钠（Warfarin Sodium）为白色结晶性粉末，无臭。在水中极易溶解，在乙醇中易溶，在三氯甲烷或乙醚中几乎不溶。因有内酯结构，易水解。

本品口服吸收迅速而完全，生物利用度高达100%，与血浆蛋白结合率达98%～99%，$t_{1/2}$为10～60h，由肝脏代谢，代谢产物由肾脏排泄。本品结构中含有一个手性碳，有两个光学异构体，体内代谢有立体选择性，*S*－华法林经侧链羰基还原为*S*－7－羟基华法林，经尿液排泄；而*R*－华法林在母核7位上进行羟化，其代谢物进入胆汁，随粪便排出体外。其中*S*－华法林活性强。

本品用于防治血栓栓塞性静脉炎、急性心肌梗死、肺栓塞、心房纤颤等疾病。由于本品起效慢，治疗时先采用作用快的肝素，再用本品维持治疗。

多种药物可增强或减弱华法林的抗凝疗效，同时影响其应用的安全性。临床使用时应密切注意。

（徐云根）

第五篇　泌尿系统药物

第二十二章
利　尿　药

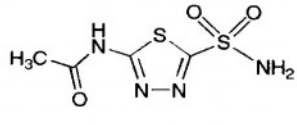
利尿药物通过影响肾小球的过滤、肾小管的再吸收和分泌等功能而实现利尿作用。大多数利尿药物影响原尿的重吸收，也影响 K^+、Na^+、Cl^- 等各种电解质的浓度和组成比例。鉴于利尿药可使患者排出过多的体液，可消除水肿，可用于治疗慢性充血性心力衰竭并发的水肿、急性肺水肿、脑水肿等疾病；由于可减少血容量，可用于容量型高血压疾病的治疗。

根据作用机制可以分为碳酸酐酶抑制剂、$Na^+-K^+-2Cl^-$ 同向转运抑制剂、Na^+-Cl^- 同向转运抑制剂、肾内皮细胞钠通道阻滞剂和盐皮质激素受体拮抗剂等类型。

由于利尿药的降压机制是通过减少血容量降低血压，因此，从理论上说，利尿药可以和任何抗高血压药物联合应用，但是，联合应用这类降血压药物时，应该注意心功能、肾功能情况以及离子紊乱的发生。利尿药与 ACE 抑制剂、AT_1 受体拮抗剂或钙通道阻滞剂联合应用时，可以实现最佳互补的作用机制，达到更理想的降压效果。利尿药也可与 α_1 受体拮抗剂或 β 受体拮抗剂联合应用或制成复方制剂。

第一节　碳酸酐酶抑制剂

在磺胺类药物使用时，发现患者出现代谢性酸中毒的副作用，深入的研究，证实是磺胺抑制了碳酸酐酶的活性。由此，开展了碳酸酐酶抑制剂的研究。



乙酰唑胺

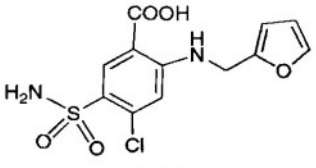
乙酰唑胺（Acetazolamide）是该类药物的代表。由于在正常情况下此酶是大大过量地存在于组织内，在肾内必须有大量酶的活性被抑制，其生理效应才能变得明显，故本类药物的利尿作用十分有限。加之增加 HCO_3^- 的排出而造成代谢性酸血症，且长期服用会产生耐受性，故现很少单

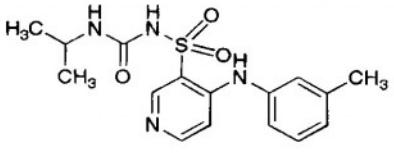
独用于利尿。现用于治疗青光眼、脑水肿。可口服使用，作用时间长达 8～12h。

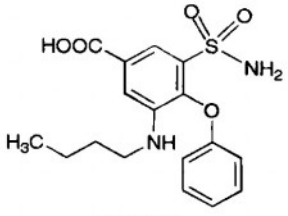
第二节　$Na^+ - K^+ - 2Cl^-$ 同向转运抑制剂

本类药物作用于髓袢上升支的粗段，通过抑制 $Na^+ - K^+ - 2Cl^-$ 同向转运，影响尿的稀释和浓缩功能，排 Na^+ 量可达原尿 Na^+ 量的 15%，作用强而快，又被称为 $Na^+ - K^+ - 2Cl^-$ 同向转运抑制剂。

$Na^+ - K^+ - 2Cl^-$ 同向转运抑制剂的化学结构具有多样化，主要的药物有磺胺衍生物呋塞米、托拉塞米、布美他尼和苯氧乙酸的衍生物依他尼酸。


呋塞米


托拉塞米


布美他尼

呋塞米（Furosemide）为白色或类白色结晶性粉末，m. p. 206～210℃，无臭，无味。在丙酮或甲醇中溶解，在乙醇中略溶，在水中不溶。呋塞米具有酸性，pK_a3. 9。呋塞米钠盐水溶液可水解，温度升高分解加速。

本品大多以原型从尿中排泄，尿中的代谢物较少，代谢的部位多发生在呋塞米的呋喃环上。

呋塞米的促 NaCl 排泄作用，为 $Na^+ - Cl^-$ 同向转运抑制剂利尿药的 8～10 倍，作用时间较短，为6～8h。本品能有效治疗心因性水肿、肝硬化引起的腹水或肾性浮肿。本品具有温和的降压作用。

布美他尼（Bumetanide）为白色结晶或结晶性粉末，无臭，味微苦。在乙醇中溶解，在水中不溶。作用比呋塞米强 40～60 倍。临床适应证同呋塞米，但对某些呋塞米无效的病例仍可有效。

第三节　$Na^+ - Cl^-$ 同向转运抑制剂

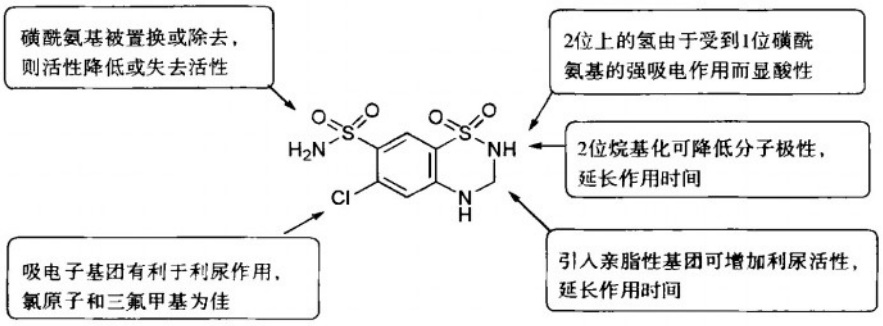
本类药作用于髓袢升支。通过抑制 $Na^+ - Cl^-$ 同向转运，使原尿 Na^+ 重吸收减少而发挥利尿作用，又称 $Na^+ - Cl^-$ 同向转运抑制剂。其代表药物是氯噻嗪，利尿作用主要是促进 NaCl 的排泄，属于中效利尿药。

一、$Na^+ - Cl^-$ 同向转运抑制剂的结构特点和构效关系

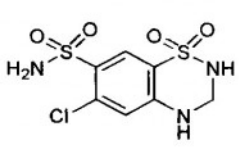
1. $Na^+ - Cl^-$ 同向转运抑制剂的结构特点

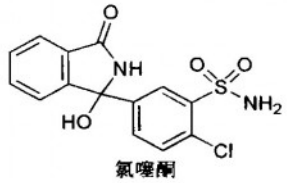
本类药物分子中多含有苯并噻嗪核，如氯噻嗪（Chlorothiazide）和氢氯噻嗪（Hydrochlorothiazide）等，又开发出一些结构类似，但作用机制相同的药物，如氯噻酮（Chlortalidone）。

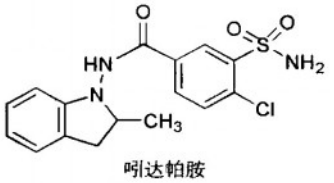
2. $Na^+ - Cl^-$ 同向转运抑制剂的构效关系



二、$Na^+ - Cl^-$ 同向转运抑制剂的代表药物


氢氯噻嗪

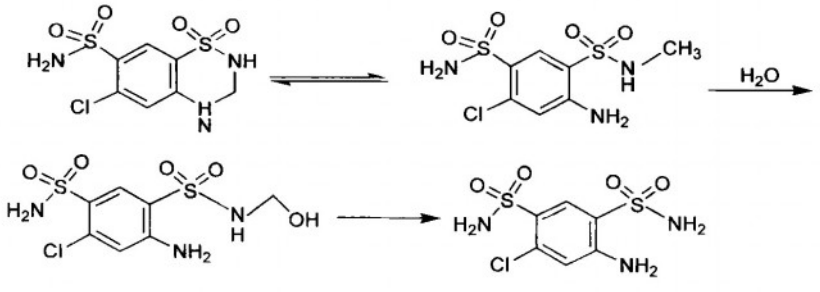

氯噻酮


吲达帕胺

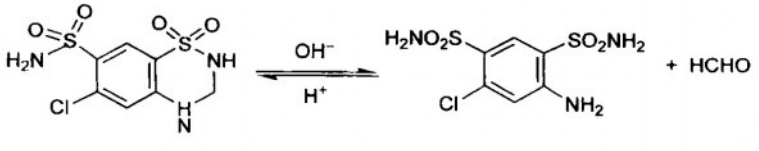
氢氯噻嗪（Hydrochlorothiazide）为白色结晶性粉末，无臭，味微苦。在丙酮中溶解，在乙醇中微溶，在水中不溶，在氢氧化钠溶液中溶解，成钠盐后可制成注射液。本品在室温下贮存5年，未见降解。

本品含两个磺酰氨基，连接在磺酰氨基氮上的氢原子，具弱酸性，pK_a 分别为7.0和9.2。2位氮上氢的酸性较强。

氢氯噻嗪的水溶液发生水解，生成4－氯－6－氨基间二苯磺酰胺，该过程受温度和pH的影响，反应过程如下：



本品结构中1位上的磺酰基具有强烈的吸电子效应，故2位N上的氢酸性较强，可形成钠盐，供制成注射剂使用。本品在碱性溶液中易水解失活，故本品不易与碱性药物配伍。



本品能抑制肾小管对 Na^+、Cl^- 的重吸收，从而促进肾脏对氯化钠的排泄。临床上用于治疗水肿性疾病。本品常与其他降压药合用，以增强疗效。对轻、中度高血压，单独使用即可有效。大剂量或长期使用时，应与氯化钾同服，以避免血钾过低。口服后吸收良好，在体内不经代谢降解，以原型排泄。

氯噻酮（Chlortalidone） 为白色或类白色结晶性粉末，无臭，无味。在甲醇或丙酮中溶解，在乙醇中微溶，在水中几乎不溶。

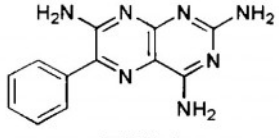
本品的结构与噻嗪类利尿药相似，作用和用途也相似。本品能增加 Na^+、Cl^- 的排泄，在较大剂量时可增加 K^+ 和 HCO_3^- 的排出量。为长效利尿降压药，作用持续 48～72h。本品可与红细胞结合，口服吸收缓慢且不完全，剂量的 30%～60% 以原药从尿中排泄。本品可通过胎盘屏障和进入乳汁，孕妇和哺乳期妇女慎用。长期应用易造成缺钾，应适当补钾。

吲达帕胺（Indapamide） 为类白色针状结晶或结晶性粉末，无臭，无味。在丙酮和冰醋酸中易溶，在乙醇或乙酸乙酯中溶解，在水或稀盐酸中几乎不溶。

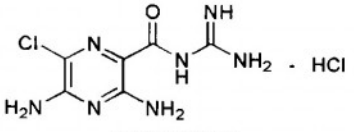
临床上用于治疗高血压，可单用或与其他降压药合用，也可用于治疗充血性心力衰竭时的水钠潴留浮肿。

第四节　肾内皮细胞钠通道阻滞剂

本类药物通过阻断肾小管的远端及集合管管腔侧的 Na^+ 通道而产生利尿作用，并促进 K^+ 的重吸收，故本类药物有排钠保钾作用。其代表药物为氨苯蝶啶（Triamterene）和阿米洛利（Amiloride）。



氨苯蝶啶



盐酸阿米洛利

氨苯蝶啶（Triamterene） 为黄色结晶性粉末，无臭，无味。在水、乙醇中不溶，在稀盐酸或稀硫酸中几乎不溶。

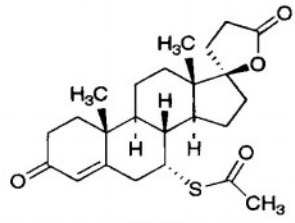
氨苯蝶啶一般不单独使用，与氢氯噻嗪、利尿酸合用或组成复方制剂，可以增加后者的利尿作用，减少钾丢失。为目前排钠留钾利尿药中作用最强的药物。口服后达峰时间 4～8h，利尿作用可持续 24～48h。口服吸收较差，未被吸收主要经粪便排泄。吸收后血浆蛋白结合率低，在体内不被代谢，主要以原型经肾脏排泄，适宜于肝功能受损患者使用，无蓄积现象。抗高血压活性较弱。

盐酸阿米洛利（Amiloride Hydrochloride） 为淡黄或黄绿色粉末，无臭，味苦。在水中微溶，在乙醇中极微溶解。

本品为含有吡嗪结构的利尿药，可看作是蝶啶的开环衍生物。与氨苯蝶啶的作用机制相同。临床上主要用于治疗水肿性疾病，亦可用于难治性低钾血症的辅助治疗。

第五节　盐皮质激素受体拮抗剂

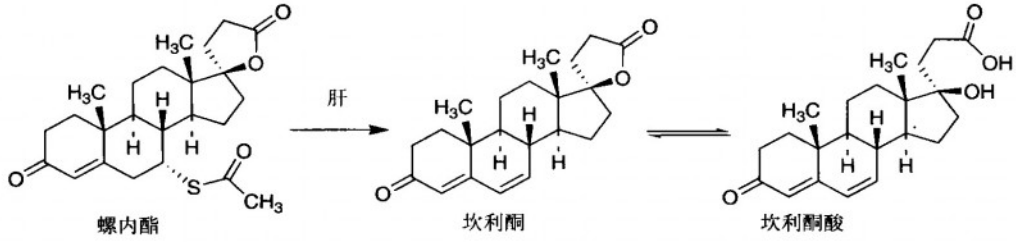
醛固酮是一种盐皮质激素，具有钠潴留作用，可增强肾小管对 Na^+ 及 Cl^- 的重吸收。盐皮质激素受体拮抗剂竞争性抑制醛固酮和盐皮质激素受体的结合，而发挥保钾利尿作用。该类药物主要有螺内酯。



螺内酯

螺内酯（Spironolactone）又名安体舒通。本品为白色或类白色的细微结晶性粉末，在乙酸乙酯中易溶，在乙醇中溶解，在水中不溶。

本品口服后，约70%迅速被吸收，但在肝脏大部分代谢，脱去乙酰巯基，生成坎利酮（Canrenone）和坎利酮酸。



螺内酯　　坎利酮　　坎利酮酸

坎利酮是活性代谢物，具有拮抗醛固酮受体的活性，而坎利酮酸是无活性代谢物，但可内酯化为坎利酮。螺内酯在体内的半衰期约为1.6h，但坎利酮的半衰期约为16.5h。螺内酯在体内的活性是螺内酯与其活性代谢物的共同结果。

螺内酯的主要副作用具高钾血症，还有雌激素的作用，可引起阳痿和男性雌性化。

本品常与氢氯噻嗪合用，两者可互为补充。螺内酯作用慢、弱，但持久，而氢氯噻嗪作用较快、较强，螺内酯的保钾作用可对抗氢氯噻嗪缺钾的副作用。两者合用后疗效增加，不良反应减少。

（徐云根）

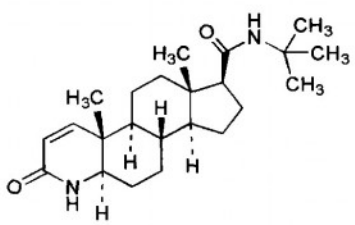
第二十三章 良性前列腺增生治疗药

良性前列腺增生（benign prostatic hyperplasia，BPH）是常见、多发的男性老年病之一，BPH 的常用治疗药物有 α 受体拮抗剂和 5α－还原酶抑制剂等。

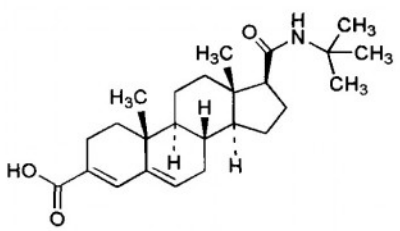
第一节 5α－还原酶抑制剂

一、5α－还原酶抑制剂的作用机制

5α－还原酶抑制剂可以阻止睾酮转化为双氢睾酮，降低血清及前列腺内的双氢睾酮含量，从而抑制前列腺增生，缩小前列腺体积。代表药物为非那雄胺（Finasteride）和依立雄胺（Epristeride）。



非那雄胺



依立雄胺

二、5α－还原酶抑制剂的代表药物

非那雄胺（Finasteride） 本品单剂口服，生物利用度约 63%，不受食物影响。血药浓度于服药后 1～2h 达峰值，血浆半衰期约为 6h。

本品适用于治疗已有症状的良性前列腺增生症（BPH），可以改善 BPH 症状，降低发生急性尿潴留的危险性，降低需进行经尿道切除前列腺和前列腺切除术的危险性。

依立雄胺（Epristeride） 为我国首次上市的选择性和非竞争性的 5α－还原酶抑制剂。口服后 3～4h 血药浓度达峰值，消除半衰期为 7.5h。临床上用于治疗良性前列腺增生症，改善因良性前列腺增生导致的有关症状。

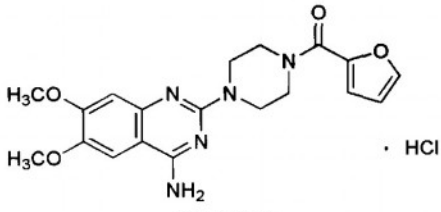
第二节 α 肾上腺素受体拮抗剂

一、α 肾上腺素受体拮抗剂的作用机制

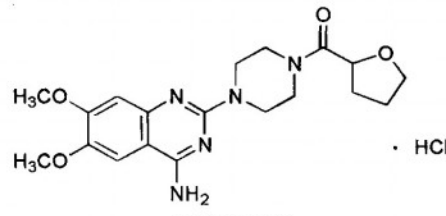
α 肾上腺素受体拮抗剂是通过拮抗分布在前列腺和膀胱颈平滑肌表面的 α 肾上腺素受体而松弛平滑肌，解除前列腺增生时由于平滑肌张力引起的排尿困难。根据尿路选择性可将 α 受体拮抗剂分为选

择性和非选择性2种。

二、α肾上腺素受体拮抗剂的代表药物



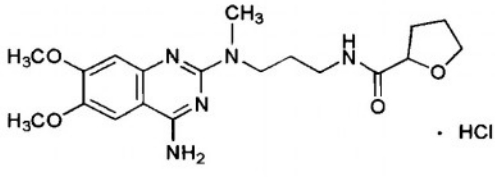
盐酸哌唑嗪



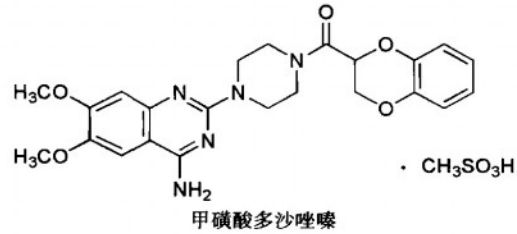
盐酸特拉唑嗪

盐酸哌唑嗪（Prazosin Hydrochloride）是第一个选择性的α_1受体拮抗剂。临床上用于良性前列腺增生症，也可用于轻、中度高血压，常与利尿药合用，还可用于充血性心力衰竭、麦角胺过量。

盐酸特拉唑嗪（Terazosin Hydrochloride）为选择性α_1肾上腺素受体拮抗剂，可以降低膀胱出口部位平滑肌张力，解除前列腺增生时由于平滑肌张力引起的排尿困难，亦可降低周围血管的阻力，使血压下降。临床上用于治疗良性前列腺增生症，也可用于治疗高血压。



盐酸阿夫唑嗪



甲磺酸多沙唑嗪

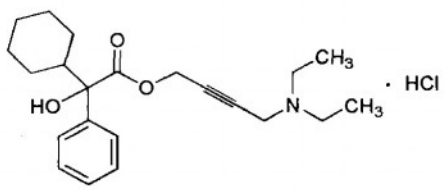
盐酸阿夫唑嗪（Alfuzosin Hydrochloride）为白色结晶性粉末，无臭。在水中易溶，在乙醇中略溶，在乙酸乙酯和乙醚中几乎不溶。临床上用于治疗良性前列腺肥大症。

甲磺酸多沙唑嗪（Doxazosin Mesylate）为选择性α_1受体拮抗剂。口服吸收良好，血浆药物浓度达峰时间2~3h，生物利用度约为65%，半衰期为22h。临床上用于治疗良性前列腺肥大症，也可用于治疗原发性轻、中度高血压。对于单独用药难以控制血压的患者，可与利尿剂、β受体拮抗剂、钙通道阻滞剂或血管紧张素转化酶抑制剂合用。

（徐云根）

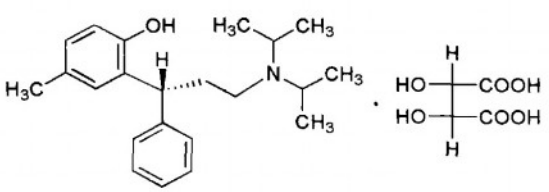
第二十四章 抗尿失禁药物

常用的抗尿失禁药物主要为抗胆碱药物。膀胱逼尿肌收缩主要通过激动 M 受体介导，M 受体拮抗剂可阻断乙酰胆碱与 M 受体结合，抑制逼尿肌的不自主收缩，降低膀胱兴奋性，有效地治疗急迫性尿失禁和膀胱过度活动症。代表药物有盐酸奥昔布宁、普罗贝林、酒石酸托特罗定和曲司氯铵等。

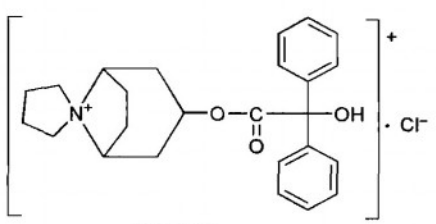


盐酸奥昔布宁

盐酸奥昔布宁（Oxybutynin Hydrochloride）是 20 世纪 70 年代上市的治疗尿失禁的常用药物。本品具有温和的抗胆碱作用和较强的平滑肌解痉作用，直接作用于膀胱平滑肌，增加膀胱容量，使尿失禁得以缓解。临床上用于治疗尿急、尿频、尿失禁。常见不良反应为口干、消化不良、泪液减少及皮肤干燥等。



酒石酸托特罗定



曲司氯铵

酒石酸托特罗定（Tolterodine Tartrate）为竞争性 M 胆碱受体拮抗剂。口服后经肝脏代谢成 5－羟甲基衍生物，其抗胆碱作用与母药相似，二者竞争性抑制乙酰胆碱与其受体结合，从而抑制膀胱的不自主收缩。临床上用于治疗膀胱过度活动所致的尿频、尿急和紧迫性尿失禁。

曲司氯铵（Trospium Chloride）为阿托品类的抗胆碱药物，具有拮抗 M 受体的作用，从而拮抗乙酰胆碱对膀胱平滑肌的收缩效应，有效降低膀胱平滑肌的紧张度，解除痉挛状态。临床上用于治疗膀胱过度活动症、尿频、夜尿症。本品起效快、长期使用疗效优良。因分子结构中含有季铵基团，水溶性大，生物利用度低，不能通过血脑屏障，没有中枢神经系统毒性，但有抗胆碱药物的外周常见不良反应，如口干、便秘等。

（徐云根）

第二十五章 性功能障碍改善药

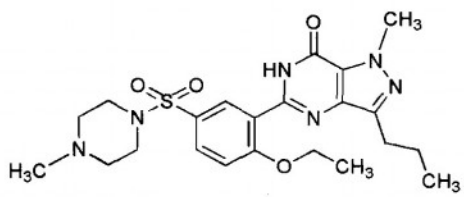
临床上男性性功能障碍治疗药物主要是磷酸二酯酶－5 抑制剂和 α 受体拮抗剂。

第一节 磷酸二酯酶－5 抑制剂

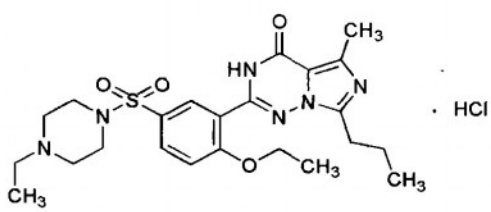
一、磷酸二酯酶－5 抑制剂的作用机制

阴茎勃起的生理机制涉及性刺激过程中阴茎海绵体内一氧化氮（NO）的释放。NO 激活鸟苷酸环化酶导致环磷酸鸟苷（cGMP）水平增高，使海绵体内平滑肌松弛，血液充盈。磷酸二酯酶－5（PDE－5）在阴茎海绵体中高度表达，而在其他组织中（包括血小板、血管和内脏平滑肌、骨骼肌）表达低下。PDE－5 抑制剂通过选择性抑制 PDE－5，增强 NO－cGMP 途径，升高 cGMP 水平而导致阴茎海绵体平滑肌松弛，使勃起功能障碍患者对性刺激产生自然的勃起反应。

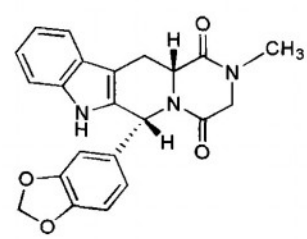
二、磷酸二酯酶－5 抑制剂类的代表药物



枸橼酸西地那非



盐酸伐地那非



他达拉非

枸橼酸西地那非（Sildenafil Citrate） 为白色或类白色结晶性粉末，无嗅，味涩苦。

本品为磷酸二酯酶－5 抑制剂。口服吸收迅速，绝对生物利用度约 40%。空腹状态下口服 30～120min 后达到血浆峰浓度，服药后 30min 内生效，约 2h 最强，药效可持续 4h。临床用于治疗男性勃起功能障碍（ED）。

本品最常见的副作用有头痛、面部潮红、消化不良，常见的副作用还有视觉障碍（主要为一过性

蓝、绿颜色辨别异常）、头晕、失眠、焦虑、鼻塞、胃肠道障碍如腹泻等。

单剂口服西地那非后，精子的活动力和形态未受影响。

西地那非和硝酸酯类药物共同使用会产生影响血压的相互作用，可从给药开始持续到整个6h的观察期内。因此，在任何情况下，严禁同时给予西地那非和有机硝酸酯类或其他NO供体类药物（如硝普钠）。

盐酸伐地那非（Vardenafil Hydrochloride） 口服后迅速吸收，空腹时更快，15min达到血药峰浓度。首过效应大，平均绝对生物利用度约15%，$t_{1/2}$4～5h。临床用于治疗男性勃起功能障碍。

本品的副作用与西地那非类似。本品可延长Q－T间期，因此低血钾、先天性Q－T间期延长或使用Ⅰa或Ⅲ类抗心律失常药物的患者应避免使用本品。肾或肝功能障碍患者需减少剂量。

他达拉非（Tadalafil） 口服吸收好，2h达到血浆峰浓度，食物对吸收无影响，约94%与血浆蛋白结合，主要在肝中代谢，代谢产物无活性，平均$t_{1/2}$ 17.5h。本品主要以代谢产物的形式经粪便（61%）和尿（36%）排泄。本品作用可持续36h，临床用于治疗男性勃起功能障碍。

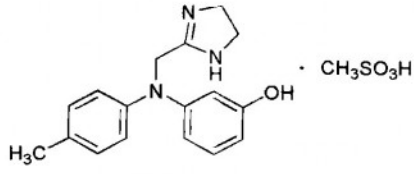
本品的副作用与西地那非类似，但视觉障碍的发生率较低。老年、肾或肝功能障碍患者需减少剂量。

第二节　α受体拮抗剂

一、α受体拮抗剂的作用机制

α受体拮抗剂是一类能与α肾上腺素能受体结合，阻断α肾上腺素能神经递质或外源性α肾上腺素药与受体作用的药物。α受体拮抗剂按对受体亚型的选择性不同可分为α_1受体拮抗剂、α_2受体拮抗剂和非选择性α受体拮抗剂。

二、α受体拮抗剂类的代表药物



甲磺酸酚妥拉明

甲磺酸酚妥拉明（Phentolamine Mesilate） 为白色或类白色结晶性粉末，无臭。溶于水和醇，几乎不溶于三氯甲烷。避光、密闭保存。

本品可与α受体发生竞争性结合，为非选择性的短效α受体拮抗剂，同时对血管平滑肌具有直接作用。可产生血管扩张作用，增加心排血量，具有正性肌力作用。临床用于治疗外周血管痉挛性疾病，如肢端动脉痉挛症、手足发绀等。目前主要用于治疗男性勃起功能障碍。可于阴茎局部注射给药，也可口服给药。

（徐云根）

第六篇　呼吸系统药物

第二十六章
平　喘　药



哮喘指临床特征为呼吸困难、伴有哮鸣、胸闷和咳嗽的呼吸系统疾病，是一种常见的呼吸系统疾病。尤以支气管哮喘和哮喘性支气管炎多见，由支气管平滑肌痉挛、气管阻塞所导致。

临床上平喘性药物主要有β肾上腺素受体激动剂、M胆碱受体拮抗剂、影响白三烯系统的药物、肾上腺皮质激素类药物和磷酸二酯酶抑制剂类药物。其中β肾上腺素受体激动剂已在第十五章中介绍，M胆碱受体拮抗剂已在第十四章中介绍，本章仅介绍影响白三烯系统的药物、肾上腺皮质激素类药物和磷酸二酯酶抑制剂类药物。

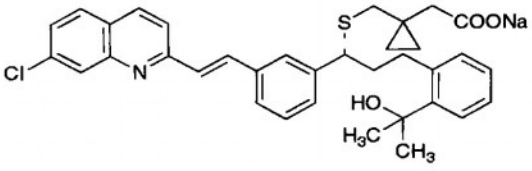
一、影响白三烯的药物

花生四烯酸除环氧合酶途径合成前列腺素、血栓素外，还可通过脂氧合酶（LOX）途径代谢，生成一系列白三烯（leukotrienes，LTs）类物质。白三烯是一些具有4个双键，其中3个共轭的20碳直链羧酸。

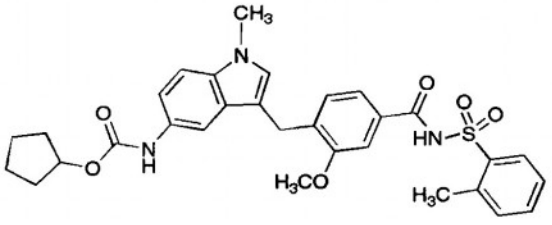
脂氧合酶主要分布在肺、血小板和白细胞中。在脂氧合酶的作用下，花生四烯酸可在12位或5位氧化。5位氧化成5－过氧化氢－20－碳－4－烯酸（5－HPETE），后转化成花生四烯酸的5，6－环氧化物（LTA_4）。在水解酶的作用下，LTA_4水解成5，12－二羟基－20－碳－4－烯酸（LTB_4）；LTA_4在谷胱甘肽－*S*－转移酶作用下，可转变成LTC_4。LTC_4通过γ－谷氨酰转移酶作用去除谷氨酸形成LTD_4，LTD_4再进一步代谢失去甘氨酸后成为LTE_4，LTE_4还能在γ－谷氨酰转移酶作用下与谷氨酰基结合形成LTF_4。LTC_4、LTD_4、LTE_4和LTF_4均为白三烯与肽结合的产物，称为肽基白三烯（peptidoleukotrienes，PLTs）。

在过敏反应时，发现的慢反应物质（slow-reacting substance of anaphylaxis，SRS－a）对过敏反应有较大的影响，这种慢反应物质主要是LTC_4和LTD_4的混合物。

临床上影响白三烯的药物主要有孟鲁司特、扎鲁司特、曲尼司特、普鲁司特、齐留通、色甘酸钠。



孟鲁司特



扎鲁司特

孟鲁司特（Montelukast）是选择性白三烯受体的拮抗剂，能有效地抑制 LTC_4、LTD_4 和 LTE_4 与 $CysLT_1$ 受体结合所产生的生理效应，而无任何受体激动活性。因白三烯受体对炎症、过敏反应和哮喘的病因有一定的作用，故本品对哮喘有效，可减少哮喘患者对激素的依赖，可用于对阿司匹林敏感的哮喘患者。

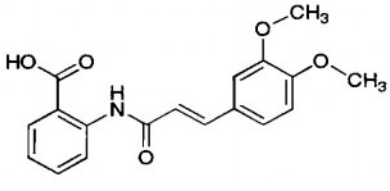
本品口服吸收迅速而完全，血药浓度达峰时间为3h，口服药物的平均生物利用度为64%。本品几乎完全被代谢，并全部从胆汁排泄。代谢与 CYP3A4 和 CYP2C9 有关，但在治疗剂量下不抑制 CYP3A4、CYP2C9、CYP1A2、CYP2A6、CYP2C19 或 CYP2D6。动物实验显示，本品极少通过血脑屏障。

本品适用于哮喘的预防和长期治疗，包括预防白天和夜间的哮喘症状。本品的不良反应较轻，通常不需要终止治疗，未发现有致突变作用和致癌性。

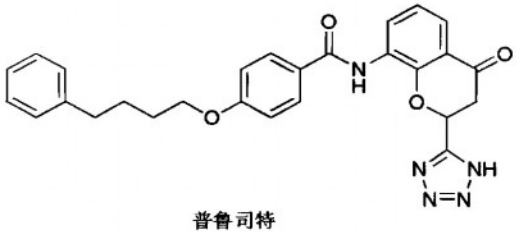
扎鲁司特（Zafirlukast）是以白三烯 LTD_4 为先导，经结构改造得到的药物，能有效地预防白三烯所引起的血管通透性增加，气道水肿和支气管平滑肌的收缩，使用后可减轻气管收缩和气道的发炎，缓解哮喘症状，减少发作。使用本品，可减少 β_2 受体激动剂的使用，并能改善肺功能。本品的不良反应有轻微头痛、胃肠道反应、咽炎、鼻炎等。

扎鲁司特的血浆浓度多在口服后约3h达到峰值。消除半衰期约为10h，与食物同服，将增加“安可来”生物利用度的差异性，大部分患者（75%）的生物利用度降低，下降幅度可达40%。

扎鲁司特体内代谢完全，主要有 CYP3A4 和 CYP2C9 酶代谢，代谢物活性至少较原药差90倍。



曲尼司特



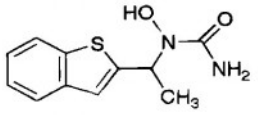
普鲁司特

曲尼司特（Tranilast）是一种过敏介质阻滞剂，具有稳定肥大细胞和嗜碱粒细胞的细胞膜作用，阻止其脱颗粒，从而抑制组胺和5－羟色胺过敏性反应物质的释放。临床主要用于治疗和预防支气管哮喘和过敏性鼻炎。

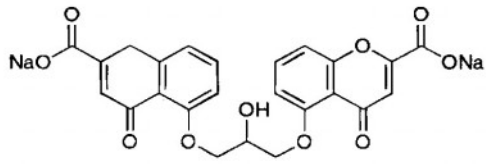
曲尼司特给药后2～3h，血药浓度达到峰值，半衰期为8.6h左右，24h明显降低，48h后在检出限度之下。主要从尿中排出，体内代谢产物主要是曲尼司特的4位脱甲基与硫酸及葡糖醛酸的结合物。

普鲁司特（Pranlukast）是继扎鲁司特后用于临床的第二个白三烯（LTs）受体拮抗药，为新型抗哮喘药，可选择性结合白三烯 LTC_4、白三烯 LTD_4、白三烯 LTE4 受体，其中对 LTD 和 LTE_4 受体的亲和力比 LTC_4 更高。对乙酰胆碱、组胺及5－羟色胺受体无拮抗作用。本品主要通过阻断炎症介质白三

烯与其受体结合而抑制支气管收缩、血管高渗透性和肺功能。本品能改善轻、中度患者的肺功能，显著降低日间及夜间哮喘症状评分，减少夜间憋醒次数，临床上用于支气管哮喘的预防和治疗。



齐留通



色甘酸钠

齐留通（Zileuton）是第一个 *N* - 羟基脲类 5 - 脂氧合酶抑制剂，其两个对映体活性相同，*N* - 羟基脲是活性基团，而苯并噻吩部分则是提供亲脂性。齐留通口服吸收迅速，在血浆中蛋白结合率 93%，其代谢主要在肝脏，主要产物为无活性的葡糖醛酸苷化物，少于 0.5% 的 *N* - 脱羟基物，葡糖醛酸苷化有立体选择性，*S* 异构体代谢和消除迅速。齐留通增加普萘洛尔、茶碱、华法林在血浆中浓度。

齐留通用于慢性哮喘的症状控制，但不是支气管扩张药，不适用于哮喘急性发作的对症治疗。为了防止潜在的肝脏毒性，在用药后要监测肝酶。这些药代动力学和安全性的问题，降低了医生和患者在哮喘治疗中应用齐留通的积极性。而每日 1 ~ 2 次的孟鲁司特和扎鲁司特的白三烯受体拮抗剂的应用则十分普遍。

色甘酸钠（Cromolyn Sodium）作用机制是能稳定肥大细胞的细胞膜，阻止肥大细胞脱颗粒，从而抑制组胺、5 - 羟色胺、慢反应物质等过敏反应介质的释放，进而阻抑过敏反应介质对组织的不良作用。其抑制过敏反应介质释放的作用，可能是通过抑制细胞内环磷腺苷磷酸二酯酶，致使细胞内环磷腺苷（cAMP）的浓度增加，阻止钙离子转运入肥大细胞内，从而稳定肥大细胞膜，阻止过敏反应介质的释放。

色甘酸钠是含有凯琳结构的苯并吡喃的双色酮，两个色酮对于活性来说是必需的，且必须保持共平面，失去其平面性，就失去活性，连接两个色酮的碳链不应超过 6 个碳，色甘酸钠在肺部的吸收约为 8%，在眼部约为 0.07%，在胃肠道为 1%。这就是采用气雾剂的原因。

色甘酸钠 $t_{1/2}$ 为 80min。以原型排出，50% 通过肾脏排泄，50% 通过胆汁。体内无蓄积。口服本品仅能吸收 0.5%。临床上用于预防支气管哮喘。

二、肾上腺皮质激素类药物

糖皮质激素是肾上腺皮质激素的一种，具有强大的抗炎功能，还调节糖类、脂肪和蛋白质代谢，水和电解质平衡，并对大多数身体的主要器官起作用。很早就发现糖皮质激素是最有效的抗炎药物，可有效地控制哮喘症状，但因其具有广泛的全身性副作用（肾上腺抑制、骨质疏松及生长抑制等），使糖皮质激素在治疗哮喘方面的应用受到很大的阻碍。

这种情况在持续不断地努力之中得到改变。取得了三个重大突破：①得到将糖皮质激素和盐皮质激素作用分开的化学结构，即较少盐皮质激素作用的糖皮质激素；②得到易被肝脏代谢失活的糖皮质激素，可避免糖皮质激素的全身作用；③得到可采用吸入给药剂型的优秀药物，可使作用部位限制在呼吸道。

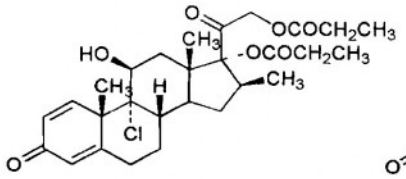
现已得到了一些用于控制哮喘症状较理想的糖皮质激素药物，其全身副作用在治疗量范围内很小。自第一个吸入糖皮质激素丙酸倍氯米松上市以来，使哮喘的治疗发生了巨大的变化。

这些用于控制哮喘症状的糖皮质激素，通常是采用吸入给药，给药量极小，且药物集中在肺部。

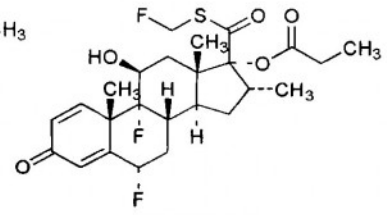
药物都具有较大的亲脂性质，容易在肺部被吸收，并与相应的受体结合，产生抗炎作用。吸入后滞留在口腔和气管的大部分药物，通过胃肠道吸收或通过肺进入血流的部分经过肝脏被代谢失活，使其全身的副作用极小，有较高的治疗指数。

现在用于控制哮喘症状的糖皮质激素药物主要有三个：丙酸倍氯米松、丙酸氟替卡松和布地奈德。

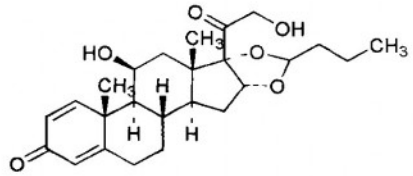
关于糖皮质激素类药物的药物化学在第三十一章有详尽的介绍，本章只介绍临床上用于哮喘治疗的几个糖皮质激素药物。



丙酸倍氯米松



丙酸氟替卡松



布地奈德

丙酸倍氯米松（Beclometasone Propionate）为白色或类白色粉末，无臭。在丙酮或三氯甲烷中易溶，在甲醇中溶解，在乙醇中略溶，在水中几不溶。

本品吸入后迅速自肺吸收，生物利用度为10%～25%，可有部分残留在口腔，其中75%咽下后，经胃肠道吸收。本品主要在肝部代谢，也可在胃肠道和肺部等组织代谢。通过酶迅速地水解成有一些活性的单丙酸酯，然后继续水解成实际上没有活性的倍氯米松。被吸收的量少部分通过肾脏排泄，大部分以代谢物的方式从粪便排出。由于其在肝脏的首过效应，本品通过吸入剂或软膏剂局部用药，全身作用很少。

本品气雾剂可用于慢性及过敏性哮喘、过敏性鼻炎等，外用可治疗各种炎症皮肤病，如湿疹、过敏性皮炎、神经性皮炎、接触性皮炎、银屑病、瘙痒等。局部抗炎作用是氟轻松和曲安奈德的5倍。本品的亲脂性较强，易渗透，涂于患处30min后即生效。

丙酸氟替卡松（Fluticasone Propionate）是17β-羧酸的衍生物。由于17位β-羧酸酯具有活性，而β-羧酸不具活性，故丙酸氟替卡松经水解可失活，能避免皮质激素的全身作用。很快就被开发成治疗哮喘的吸入药物。本品经口服给药，由于首过效应，水解代谢成几无活性的17β-羧酸。口服的生物利用度很小，全身作用也很小。本品吸入给药的绝对生物利用度因采用的吸入装置不同而异，在10%～30%之间。吸入的药物也可经肺吸收至全身。丙酸氟替卡松的上述性质，使其具有气道局部较高的抗炎活性和较少的全身副作用，已成为国外防治慢性哮喘的最常用药物，成为临床上吸入糖皮质激素防治哮喘的研究热点。本品用于局部用药。其经口腔或鼻的吸入剂用于哮喘，软膏或乳膏用于皮肤外用，可治疗一些皮肤炎症。

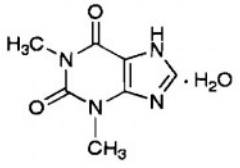
布地奈德（Budesonide）经吸收进入肝脏后，由细胞色素P450（CYP3A4）很迅速地代谢成16α-羟基氢化泼尼松和6β-羟基布地奈德，代谢产物的活性为原药的1%。喷吸后被吞到消化道的药物经肝脏的首过效应失活，避免了全身性作用。布地奈德吸入剂的抗炎作用时间较长，维持治疗时可每日只用一次，患者的依从性较好。本品用气雾剂，局部作用于支气管，其抗炎作用较可的松约强1000倍。适用于局部对抗非特异炎症和抗过敏，如支气管哮喘和气道高反应性状态。

三、磷酸二酯酶抑制剂

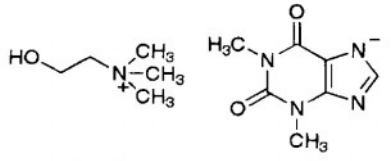
茶碱及其衍生物能松弛支气管平滑肌，用于平喘。作用机制并未完全阐明。体外实验表明，茶碱

和其他黄嘌呤衍生物一样，抑制磷酸二酯酶的活性，使细胞中的 cAMP 增加，但这一作用并不能解释其平喘的机制。可能还与茶碱能抑制内源性的腺苷以及刺激体内产生内源性肾上腺素有关。

茶碱曾作为抗哮喘的一线药。因茶碱的作用广泛，不良反应较多。在一些疗效确切、不良反应少的新药出现后，多半用作二线药。由于茶碱的价格便宜，在发展中国家仍得到广泛的应用。



茶碱



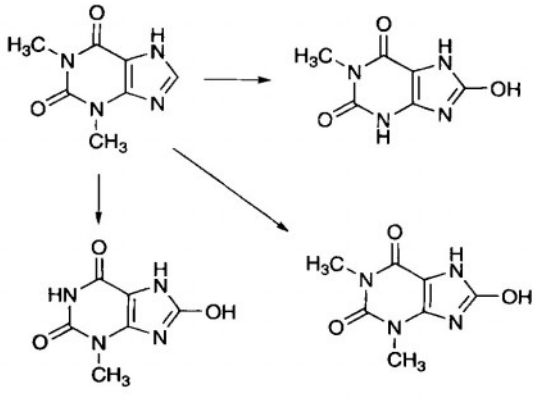
胆茶碱

茶碱（Theophylline）为白色结晶性粉末，无臭，味苦。本品在乙醇或三氯甲烷中微溶，在水中极微溶解，在乙醚中几乎不溶；在氢氧化钾溶液或氨溶液中易溶。茶碱的 pK_a（HA）8.6，pK_a（HB^+）3.5。

茶碱与咖啡因的作用类似，主要是抑制磷酸二酯酶（PDE）的活性，进而减少 cAMP 的分解，增加 cAMP 的含量。但其用途不相同，咖啡因主要用于中枢兴奋，而茶碱用于控制哮喘。茶碱用于控制哮喘的作用机制十分复杂。

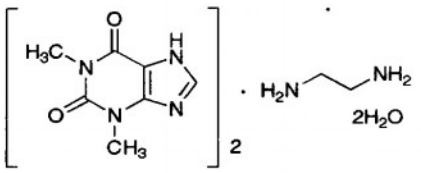
临床研究表明，中度哮喘患者，长期使用茶碱（血药浓度 5～10μg/ml）治疗，配合小剂量 β_2 激动剂或小剂量吸入糖皮质激素会得到很好的疗效，且副作用小。

口服茶碱易吸收，吸收程度视剂型而异。吸收后，在肝中被细胞色素 P450 酶系统代谢，*N*－甲基 8 位氧化的尿酸并从尿中排泄。

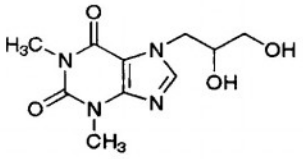


由于肝脏细胞色素 P450 酶的代谢功能有较大的个体差异，而且茶碱在肝脏代谢可受其他药物如地尔硫䓬、西咪替丁、红霉素、环丙沙星以及食物、饮料的影响，也由于茶碱的有效血药浓度（5～10μg/ml）与中毒时的血药浓度（20μg/ml）相差不大，故在用药期间应监测其血药浓度。

除茶碱外，一些茶碱的盐和衍生物也用于临床。茶碱的二乙胺盐被称为氨茶碱（Aminophylline），其水溶性较好，用于注射剂。还有一些茶碱的盐和衍生物，也用于哮喘的治疗，如多索茶碱（Doxofylline）、二羟丙茶碱（Diprophylline）、甘氨茶碱钠（Theophylline Sodium Glycinate）和胆茶碱（Choline Theophyllinate）。



氨茶碱



二羟丙茶碱

氨茶碱（Aminophylline）是茶碱与乙二胺的复盐，含茶碱77%～83%。药理作用主要来自茶碱，但乙二胺增加其水溶性，可作为注射剂使用。本品用于支气管哮喘、哮喘性支气管炎、阻塞性肺气肿、心源性哮喘等疾病。

二羟丙茶碱（Diprophylline）为茶碱7位二羟丙基取代的衍生物，但在体内不能被代谢成茶碱，其药理作用与茶碱类似，平喘作用比茶碱稍弱，心脏兴奋作用仅为氨茶碱的0.05～0.10。对心脏和神经系统的影响较小，尤适用于伴心动过速的哮喘患者。

（孙铁民）

第二十七章
镇咳祛痰药

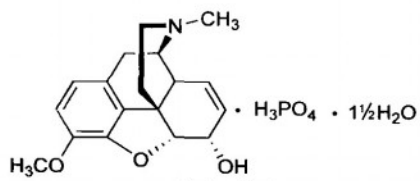
咳嗽和咳痰是呼吸系统的常见症状，通常由感染性炎症、变态反应等疾病引起。镇咳祛痰药可消除或缓解症状，有利于相关疾病的治疗。

一、镇咳药

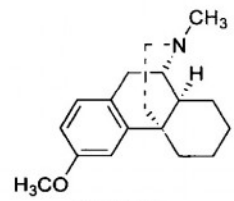
药物可抑制咳嗽反射的各个环节而起到镇咳的作用。依作用部位不同分为中枢性和外周性镇咳药两大类。

1. 中枢性镇咳药

这类药可直接抑制延髓咳嗽中枢产生镇咳作用，例如可待因（Codeine）、福尔可定（Pholcodine）、氯丁替诺（Clobutinol）和异米尼尔（Isoaminile，咳得平）等。其中可待因、福尔可定等属吗啡类镇痛药，可作用于阿片受体，具有成瘾性，属特殊管理药品，应控制使用。



磷酸可待因



右美沙芬

磷酸可待因（Codeine Phosphate）系吗啡的3位甲醚衍生物，对延髓的咳嗽中枢有直接抑制作用，其镇咳作用强而迅速，类似吗啡。镇痛作用弱于吗啡。

本品口服后迅速吸收，体内代谢在肝脏进行。约有8%的可待因代谢后生成吗啡，可产生成瘾性，仍需对其的使用加强管理。其他代谢物有 *N* – 去甲可待因、去甲吗啡和氢化可待因。可待因及代谢产物以葡糖醛酸结合物的形式从尿中排出。

临床主要用于镇咳，治疗无痰干咳及剧烈、频繁的咳嗽。有少量痰液的患者，宜与祛痰药合用。

在治疗剂量的范围，可待因的副作用比吗啡小很多，但过量使用可产生兴奋和惊厥，也具成瘾性。

右美沙芬（Dextromethorphan）具有苯吗喃的基本结构，通过抑制延髓咳嗽中枢而发挥中枢性镇咳作用。其镇咳强度与可待因相等或略强，主要用于治疗干咳。本药无镇痛作用。长期应用未见耐受性和成瘾性。右美沙芬在胃肠道迅速吸收，在肝脏代谢，主要为3 – 甲氧吗啡烷、3 – 羟基 – 17 – 甲吗啡烷及3 – 羟吗啡烷三种代谢产物。由肾脏排泄，包括原型物和脱甲基代谢物等。其对映体左旋美沙芬无镇咳作用，确有镇痛作用。

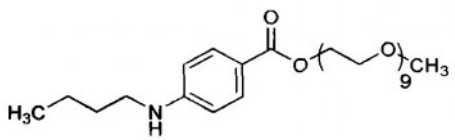
右美沙芬临床上适用于各种原因引起的干咳。

近日美国食品和药物管理局（FDA）召开会议，讨论咳嗽药滥用的事故，并考虑设置更多限制来遏制右美沙芬滥用的问题。美国毒品管制局称，近年来滥用右美沙芬感冒药的半数人年龄在12～20岁

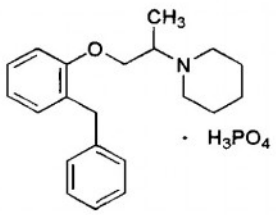
之间，右美沙芬可以使他们产生迷幻的感觉。

2. 外周性止咳药

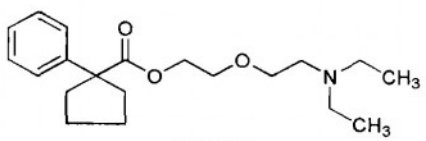
这类药物通过抑制咳嗽反射中的传感、传入神经和传出神经控制咳嗽，为非成瘾性镇咳药，并有局麻作用。苯佐那酯（Benzonatate）通过麻醉呼吸道黏膜感受器而发挥止咳作用，盐酸二氧丙嗪（Dioxopromethazine Hydrochloride）用于急、慢性支气管炎和其他疾病引起的咳嗽。



苯佐那酯



磷酸苯丙哌林



喷托维林

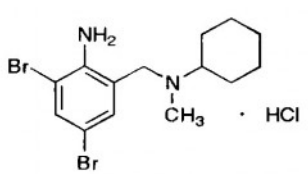
磷酸苯丙哌林（Benproperine Phosphate）为白色结晶性粉末，有刺激性臭味。m. p. 149～153℃，易溶于水。

本品无麻醉作用，镇咳作用较强，为可待因的2～4倍。本品可阻断肺－迷走神经反射。具有平滑肌解痉作用，同时还可抑制咳嗽中枢。其镇咳作用具有双重机制。

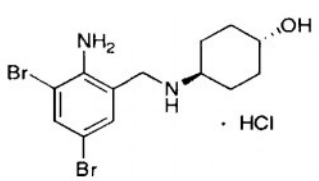
喷托维林（Pentoxyverine）有中枢及外周性镇咳作用，其镇咳强度为可待因的1/3，除对延髓的呼吸中枢有直接抑制作用外，还有轻度的阿托品样作用，可使痉挛的支气管平滑肌松弛，减低气道阻力。临床上喷托维林有枸橼酸盐和盐酸盐两种，用于各种原因引起的咳嗽、咳痰。

二、祛痰药

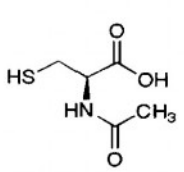
当呼吸道有炎症时，黏液分泌过多，同时黏度增大，使咳出困难，常用祛痰药使黏痰易于咳出。祛痰药依作用方式可分为痰液稀释药和黏痰溶解药两类。前者可促进黏液分泌，使痰液稀释，易于咳出。如愈创甘油醚（Guaifenesin）等，口服后因刺激胃黏膜引起轻度恶心，反射性地促进呼吸道分泌增加而稀释黏痰，使之易于咳出。后者可降解痰中的黏性成分，使痰液化，降低痰液黏度。如盐酸溴己新（Bromhexine Hydrochloride）、盐酸氨溴索（Ambroxol Hydrochloride）、乙酰半胱氨酸（Acetylcysteine）和羧甲司坦（Carbocisteine）。



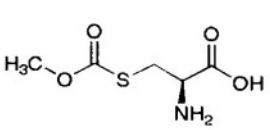
盐酸溴己新



盐酸氨溴索



乙酰半胱氨酸



羧甲司坦

盐酸氨溴索（Ambroxol Hydrochloride）是溴己新的环己烷羟基化、*N*－去甲基的活性代谢物。口服吸收迅速，生物利用度为70%～80%。0.5～3h血药浓度达到峰值，半衰期约7h。盐酸氨溴索主要在肝脏代谢，代谢产物为二溴代邻氨基苯甲酸，其生物活性不明确，约70%经尿排泄。

盐酸氨溴索为黏痰溶解剂，作用比溴己新强。能增加呼吸道黏膜浆液腺的分泌，减少黏液腺分泌，减少和断裂痰液中的黏多糖纤维，使痰液黏度降低，痰液变薄，易于咳出。本品还有一定的镇咳作用，作用为可待因的1/2。长期服用能显著减少慢性支气管炎的急性发作，减少咳嗽现象。

此外，盐酸氨溴索具有促表面活性物质合成和分泌等作用，在治疗分泌性中耳炎、预防早产儿肺透明膜病等方面也有一定的疗效。

乙酰半胱氨酸（Acetylcysteine）为白色结晶性粉末，有类似蒜的臭气，味酸，有引湿性。在水中或乙醇中易溶。m. p. 101～107℃。

乙酰半胱氨酸为巯基化合物，易被氧化，可与金属离子络合。不应接触某些金属、橡胶、空气和氧化剂，与抗生素如两性霉素、氨苄西林等，有配伍禁忌。

乙酰半胱氨酸应密闭、避光保存，其水溶液在空气中易氧化变质，应临用前配制。

乙酰半胱氨酸用作祛痰剂，可采用喷雾吸入方式，通常可在1min内起效，5～10min作用最大，吸收后在肝内经脱乙酰基代谢，生成半胱氨酸。口服吸收，在胃壁和肝脏有首过效应。

乙酰半胱氨酸具有较强的黏液溶解作用。作用机制可能是分子中所含的巯基（—SH）能使痰液中糖蛋白多肽链的二硫键（—S—S—）断裂，从而降低痰液的黏滞性，并使黏痰液化而易咳出。该作用在pH 7时最大，在酸性环境下作用弱，故可用碳酸氢钠或氢氧化钠调节pH。

乙酰半胱氨酸尚可作为谷胱甘肽的类似物，用于对乙酰氨基酚中毒的解毒。其作用机制是可以通过巯基与对乙酰氨基酚在肝内的毒性代谢物*N*－乙酰亚胺醌结合，使之失活，结合物易溶于水，通过肾脏排出。

羧甲司坦（Carbocisteine）为半胱氨酸的类似物，用作黏痰调节剂。主要在细胞水平影响支气管腺体的分泌，使低黏度的唾液黏蛋白分泌增加，而高黏度的岩藻黏蛋白产生减少，因而使痰液的黏滞性降低，易于咳出。该药物的巯基不是游离的，其作用机制与乙酰半胱氨酸也不同。

（孙铁民）

第七篇　消化系统药物

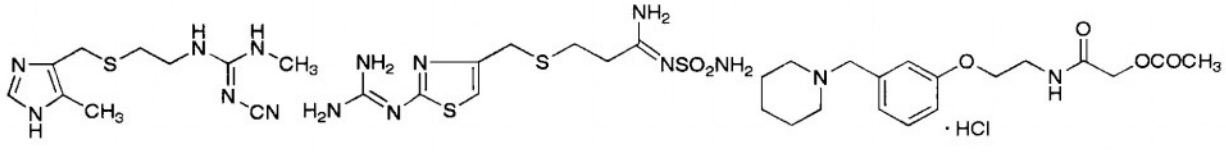
第二十八章　抗溃疡药

消化性溃疡病为一种常见病和多发病，主要发生在胃幽门和十二指肠处，为胃液的消化作用所引起的胃黏膜损伤。发生溃疡的基本原因是胃酸分泌过多，黏膜的抵抗力下降，或两者兼而有之。

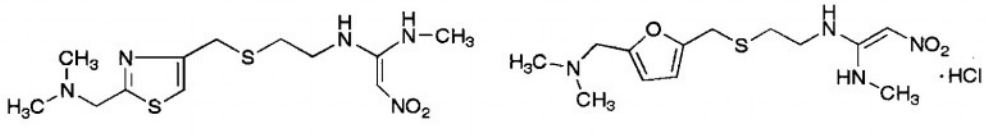
对消化性溃疡病的治疗有两种方式；一为减少胃酸分泌，二为加强黏膜的抵抗力。早期的治疗方法为用抗酸药中和胃酸，该类药物的副作用大，疗效不确切。直到近代揭示了胃酸分泌的机制后，抗溃疡药有了长足的进展。目前，临床上使用的抗溃疡药物主要有三类，组胺 H_2 受体拮抗剂和 H^+，K^+ – ATP 酶抑制剂（也称质子泵抑制剂）和前列腺素类胃黏膜保护剂。

第一节　组胺 H_2 受体拮抗剂

组胺 H_2 受体拮抗剂是运用合理药物设计理论进行药物设计的成功范例，目前在临床上使用的组胺 H_2 受体拮抗剂主要有四种结构类型：咪唑类，如西咪替丁（Cimetidine）；呋喃类，如盐酸雷尼替丁（Ranitidine Hydrochloride）；噻唑类，如法莫替丁（Famotidine）和尼扎替丁（Nizatidine）以及哌啶甲苯类，如罗沙替丁（Roxatidine）。



西咪替丁　　法莫替丁　　罗沙替丁乙酸酯盐酸盐



尼扎替丁　　盐酸雷尼替丁

盐酸雷尼替丁（Ranitidine Hydrochloride）为类白色至浅黄色结晶性粉末，有异臭，味微苦带涩。易溶于水，极易潮解，吸潮后颜色变深。本品为反式体，m. p. 137～143℃，熔融时分解；顺式体无活性，熔点较反式体低，为 m. p. 130～134℃。盐酸雷尼替丁在注射用含氨基酸的营养液中，置室温 24h 内可保持稳定，溶液的颜色、pH、药物的含量等均无明显变化。药物的 pK_a 为 2.3、8.2。

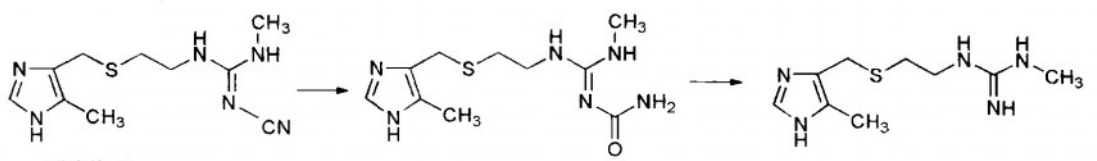
盐酸雷尼替丁在胃肠道里迅速被吸收，2～3h 达到高峰。约 50% 发生首过代谢。肌内注射的生物利用度为 90%～100%。在 24h 内，口服的 30% 和肌内注射的 70% 以原型从尿中排出。其代谢物为 *N*－氧化、*S*－氧化和去甲基雷尼替丁。

盐酸雷尼替丁的作用较西咪替丁强 5～8 倍，对胃及十二指肠溃疡疗效高，且有速效和长效的特点。其副作用较西咪替丁小，无抗雄激素的副作用，不抑制 CYP450 氧化酶，与其他药物的相互作用也较小。临床上主要用于治疗十二指肠溃疡、良性胃溃疡、术后溃疡、反流性食管炎等。

西咪替丁（Cimetidine）化学结构由咪唑五元环、含硫醚的四原子链和末端取代胍三部分构成。

西咪替丁为白色或类白色结晶性粉末，味微苦涩。在水中微溶，乙醇中溶解，在乙醚中不溶，稀无机酸中溶解，稀氢氧化钠液中极微溶解。本品的饱和水溶液呈弱碱性反应。本品有 A、B、C、Z、H 等多种晶型，这些不同晶型产品的物理常数不同。从有机溶剂中可得 A 型晶，m. p. 139～144℃，其生物利用度及疗效最佳。生产中用水结晶可降低成本，但产品为混晶型，m. p. 136～144℃，影响产品质量和疗效。

西咪替丁在过量稀盐酸中，氰基缓慢水解，生成氨甲酰胍，加热则进一步水解成胍类化合物。水解产物没有活性。



西咪替丁分子具有较大的极性，脂/水分配系数小。pK_a 为 6.8，在酸性条件下，主要以质子化形式存在。口服吸收良好，药物口服吸收后，在肝脏经过首过效应。生物利用度为静脉注射量的 50%。服用药物的大部分以原型随尿排出。服药后 2h 排出剂量的 40%～50%。主要代谢产物为硫氧化物，也有少量咪唑环上甲基被氧化为羟甲基化合物。



由于西咪替丁抑制依赖肝脏的 CYP450 的代谢过程，因此可减少很多种药物的代谢速率，如与苯妥英、茶碱、利多卡因等抗心律失常药以及地西泮等药物合用的时候，会影响这些药物的消除速度。对治疗指数较低的药物，需要特别注意。

西咪替丁对 CYP450 酶的抑制作用与西咪替丁分子中的咪唑环有关，咪唑环可作为 CYP450 卟啉铁的配体，该分子中其他部分并无此功能。

西咪替丁还可抑制肾小管对多种药物的重吸收，如普鲁卡因胺。在西咪替丁与受其影响的药物合

用时，或肾功能下降的老年人使用西咪替丁时，应注意到西咪替丁的这一性质。

此外，西咪替丁具有轻度的拮抗雄激素的作用，使用时可出现男性乳房女性化和女性溢乳的不良反应。

西咪替丁与雌激素受体有亲和作用，长期应用可产生男子乳腺发育和阳痿、妇女溢乳等副作用。

西咪替丁用于治疗活动性十二指肠溃疡，可预防溃疡复发，对胃溃疡、反流性食管炎、预防与治疗应激性溃疡等均有效。临床应用中发现，中断用药后复发率高，需作维持治疗。

西咪替丁分子具极性和亲水性质，此限制了它对生物膜的穿透作用。为了提高药物脂溶性，改善药代动力学性质，对其进行结构修饰。采用前药方法，对咪唑环的 N_1 和 N_3 进行丁酰氧甲基化（*n* - Pro—$COOCH_2$—）和烷氧羰基化（—COOEt），可达到增加脂溶性的目的。

法莫替丁（Famotidine）是用胍基取代的噻唑环取代了西咪替丁的咪唑环，侧链上用 *N* - 氨基磺酰基脒取代了氰基胍的平面结构，中间的含硫四原子链仍未改变。

法莫替丁口服吸收平稳，但不完全，约2h 血浆中达到峰值，口服生物利用度为40% ~50%，食物对吸收无明显影响，消除半衰期约 3h，肾功能受损者半衰期延长，为 15% ~20% 的药物量与血浆蛋白结合。小部分在肝脏代谢成 *S* - 氧化法莫替丁后排出，大部分以原型排出。*S* - 氧化法莫替丁是仅被确定的代谢产物，是否具活性尚不清楚。

在药物代谢上，法莫替丁与西咪替丁不同，不影响 CYP450 酶的作用，因此对合用的其他药物的代谢影响很小。但有报道，法莫替丁对茶碱的血药浓度有较大的影响。

法莫替丁抑制 H_2 受体的强度比西咪替丁强 20 倍，比雷尼替丁强 7.5 倍，还可抑制胃蛋白酶的分泌，这也有利于溃疡的治疗。本品较少或没有抗雄激素作用。其作用强度比西咪替丁大 30 ~100 倍，比雷尼替丁大 6 ~10 倍，药理作用与雷尼替丁大致相同。这可能是噻唑环上的胍基增强了与 H_2 受体结合力的原因。法莫替丁适用于消化性溃疡（胃、十二指肠溃疡）、急性胃黏膜病变、反流性食管炎以及胃泌素瘤。

尼扎替丁（Nizatidine）结构与雷尼替丁极其相似，差异之处仅是把雷尼替丁的呋喃环换成了噻唑环，其侧链完全相同。本品为强效组胺 H_2 受体拮抗剂，抗溃疡作用比西咪替丁强 3 ~4 倍，与雷尼替丁相似。

尼扎替丁口服吸收迅速且完全，生物利用度超过 90%，不到 10% 的口服剂量经肝脏的首过代谢。代谢产物包括噻唑 2 位取代基上的 *N* -2 - 单去甲基化物、*N* -2 - 氧化物和 *S* - 氧化物。其中 *N* -2 - 单去甲基化物具有原型药物 60% 的活性。口服剂量的 90% 以上在 12h 内随尿排泄，其中原型排出约 60%，少于 6% 通过粪便排出。本品同其他 H_2 受体拮抗剂一样主要用于溃疡病的治疗。

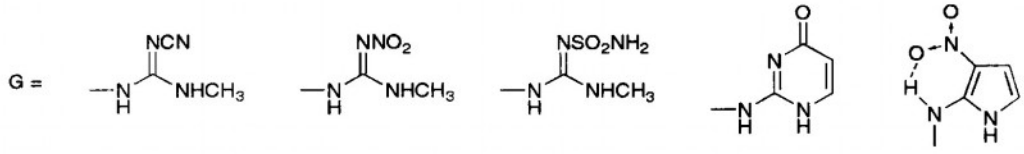
罗沙替丁（Roxatidine）是用哌啶甲苯环代替了在雷尼替丁、法莫替丁、尼扎替丁和西咪替丁结构中的五元碱性芳杂环。以含氧四原子链替代含硫四原子链，将其原脒（或胍）的结构改为酰胺。将罗沙替丁分子中的羟基进行乙酰化，得到前药盐酸罗沙替丁乙酸酯（roxatidine acetate hydrochloride）。

盐酸罗沙替丁乙酸酯在小肠、血浆和肝脏内经酶化作用后，迅速转变成有活性的代谢物——罗沙替丁。体内外实验证明，盐酸罗沙替丁乙酸酯和代谢物罗沙替丁有同效，都是选择性和竞争性的组胺 H_2 受体拮抗剂。同其他大多数 H_2 受体拮抗剂一样，盐酸罗沙替丁乙酸酯对动物和人的基础胃酸分泌和刺激引起的胃酸分泌是有效的抑制剂，且没有抗雄激素样作用，不干扰其他药物在肝脏内的代谢。

H_2 受体拮抗剂的构效关系：H_2 受体拮抗剂都具有两个药效部位，具碱性的芳环结构和平面的极性基团。受体上谷氨酸残基阴离子作为碱性芳环共同的受点，而平面极性基团可能与受体发生氢键键合的相互作用。

1. 氢键键合的极性基团

常见有效的氢键键合的极性基团如下：



胍胍　　二氨基硝基乙烯　　氨磺酰脒　　异胞嘧啶　　氨硝吡咯

这些药效基团都有相似几何形状的平面 π 电子系统，与药效学密切相关。它们的特点有：

（1）不易旋转，具相似的 C—N 键长和键角，成平面状排列。

（2）相似 pK_a 的弱两性结构，在生理 pH（7.4）时处于非离子化状态。

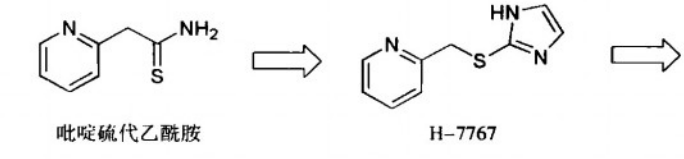
（3）具偶极和亲水性质。

2. 药效基团的连接

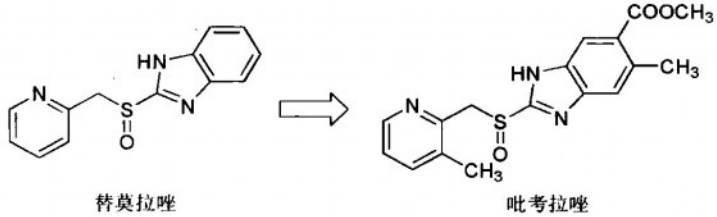
含连接链的 H_2 受体拮抗剂，其侧链长度以 4 个原子为宜，第 2 位硫原子可使链更具柔性。在西咪替丁分子中，胍胍 NH 可与咪唑环 N^{π} 原子通过分子内氢键成十元环形式，使两个药效基团相互靠近，类似于组胺以邻位交叉构象作用于 H_2 受体。用烷基取代 S 原子和咪唑环间的甲撑基，以减小链的柔性，使化合物活性降低。如把上述的甲撑基和 5 位甲基用乙撑基连接，使侧链构象固定，则该化合物完全失去抗胃酸分泌的作用。

第二节　质子泵抑制剂

1972 年，瑞典的 Hässle 公司研究抑制胃酸的药物时，通过大量的随机筛选，发现曾用作抗病毒药物筛选的化合物——吡啶硫代乙酰胺，具有初步的抑制胃酸的作用。因该化合物对肝脏的毒性较大，人们认为毒性可能是化合物中的硫代酰胺结构所致，于是改用硫醚化合物。作了一系列氨基换成咪唑环的衍生物，发现苯并咪唑衍生物（H－7767）的作用较优。以此为基础，将结构分为 X—Y—Z 三部分进行改造研究，发现含亚砜连接链和苯并咪唑环结构的替莫拉唑（Timoprazole）抗酸分泌的作用很强，但它阻断甲状腺对碘的摄取，而失去临床价值。为分离阻断碘摄取作用，达到主副作用分离，再次进行结构改造，在两个环上引入合适取代基得到吡考拉唑（Picoprazole），消除了该副作用。以后发现吡考拉唑抗酸分泌作用是抑制 H^+，K^+－ATP 酶的结果，但不拮抗 H_2 受体，从而开辟了 H^+，K^+－ATP 酶抑制剂研究开发的新领域。



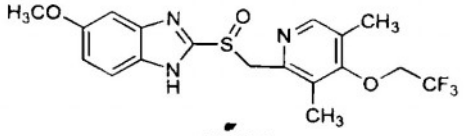
吡啶硫代乙酰胺　　H-7767



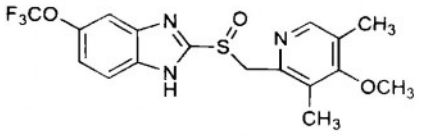
替莫拉唑　　吡考拉唑

在吡考拉唑的结构基础上，又做了进一步改造。通过一系列吡考拉唑衍生物的合成和构效关系研究，发现增加吡啶环上的推电子基，可增加吡啶环的 pK_a，同时增加对质子泵的抑制能力。这一系列的研究最终得到了奥美拉唑。

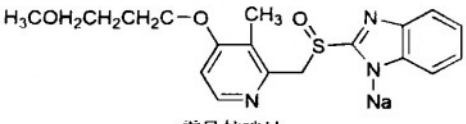
奥美拉唑的发现激发了对 H^+，K^+ - ATP 酶抑制剂的研究，发现其活性分子要求同时具有吡啶环、亚磺酰基、苯并咪唑环三个部分。根据这一思想，对奥美拉唑进行结构改造时，主要变化在两个环系的不同取代基上，得到了兰索拉唑（Lansoprazole）、泮托拉唑（Pantoprazole）和雷贝拉唑（Rabeprazole Sodium）等一系列的质子泵抑制剂。



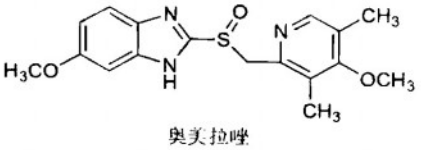
兰索拉唑



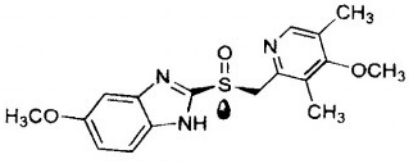
泮托拉唑



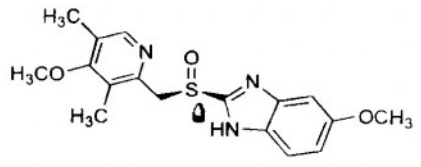
雷贝拉唑钠



奥美拉唑



S-埃索美拉唑



R-埃索美拉唑

奥美拉唑（Omeprazole）为白色或类白色结晶，m. p. 156℃。易溶于二甲基甲酰胺（DMF），溶于甲醇，难溶于水，具弱碱性和弱酸性。本品在水溶液中不稳定，对强酸也不稳定，应低温、避光保存，故其制剂为有肠溶衣的胶囊。奥美拉唑钠盐也可供药用，且稳定性有较大提高。

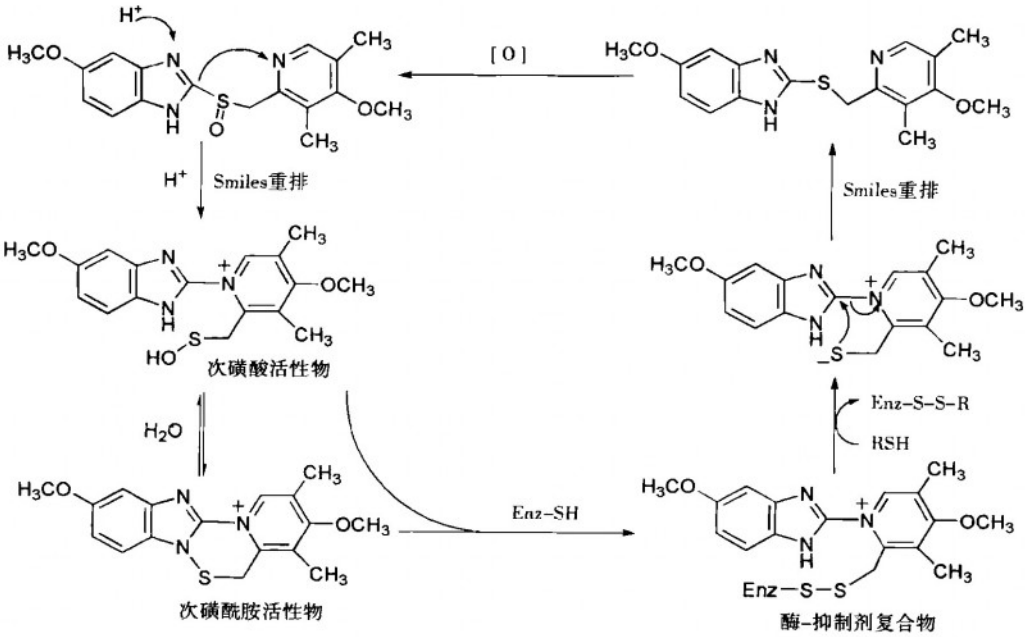
奥美拉唑体内在肝脏代谢，主要由细胞色素 P450 的亚型 CYP2C19 代谢。代谢产物较多：①有苯并咪唑环 6 位上羟基化后，进一步与葡糖醛酸结合的产物；②两个甲氧基经氧化脱甲基的代谢产物；③吡啶环上甲基经羟基化的代谢产物及进一步氧化生成二羧酸的代谢产物；④少数成砜或硫醚的产物。在肝脏代谢后，很快通过肾脏排出。

奥美拉唑能抑制细胞色素 P450 系统，可能改变一些受该酶系代谢的药物的体内代谢。可能延长地西泮、苯妥英、华法林等药物的体内作用时间。在药物合用时，必须注意药物间的相互影响。此外，质子泵抑制剂和 H_2 受体拮抗剂一样，因为可抑制胃酸的分泌，可减少胃的酸度，可能会对同时服用的药物在胃部的吸收有影响。

奥美拉唑对基础胃酸分泌和由组胺、五肽胃泌素、乙酰胆碱、食物及刺激迷走神经等引起的胃酸分泌皆有强而持久的抑制作用。对 H_2 受体拮抗剂不能抑制的由二丁基环腺苷酸刺激引起的胃酸分泌也有很强的抑制作用。在治疗胃和十二指肠溃疡的愈合率、症状缓解程度、疗程长短、耐受性和复发率方面均优于 H_2 受体拮抗剂西咪替丁和雷尼替丁。口服本品的生物利用度为 54%，$t_{1/2}$ 为 1h，给药 16h 后大部分从体内排出，几乎全部以代谢物形式排出。

奥美拉唑对质子泵的抑制作用是非可逆的，为非可逆质子泵抑制剂。作用机制为：由于奥美拉唑具较弱的碱性，可集中于壁细胞低 pH 的泌酸小管口，在酸质子对苯并咪唑环上 N 原子的催化下，发

生分子内的亲核反应，即进行 Smiles 重排，形成两种不易通过膜的活性形式次磺酸和次磺酰胺，然后与 H^+，K^+ - ATP 酶上 Cys813 和 Cys892 的巯基共价结合，形成二硫化酶抑制剂复合物，因此奥美拉唑可看成是两种活性物的前药，表现出选择性和专一性地抑制胃酸分泌作用。酶 - 抑制剂复合物在 pH <6 时相当稳定，虽然可被谷胱甘肽和半胱氨酸等内源性巯基化合物相竞争而复活，但在壁细胞酸性空室中谷胱甘肽是极少的，故抑酶作用持久。复活生成的代谢物，经碱催化的 Smiles 重排得硫醚化合物，在肝脏可再被氧化成奥美拉唑。这种奥美拉唑体内循环，称为前药循环（prodrug cycle）。体外试验表明，奥美拉唑对幽门螺杆菌的抑制，也是这两种活性形式与该菌脲酶上半胱氨酸的巯基结合的结果。



从奥美拉唑的作用机制可知，其活性的形式“次磺酰胺”并无手性，故一直认为奥美拉唑的立体异构体具有相同的疗效。在分离出立体异构体后，深入的研究发现，虽然奥美拉唑的 *S* 和 *R* 两种光学异构体疗效一致，但药物代谢选择性却有所区别。*R* -（+）- 奥美拉唑的 5 位甲基被药物代谢酶 CYP2C19 羟基化而失活；*S* -（-）- 异构体则主要被同工酶 CYP3A4 作用，它的体内清除率大大低于 *R* -（+）- 异构体。奥美拉唑 *S* -（-）- 异构体称为**埃索美拉唑（Esomeprazole）**，现已上市，因比 *R* 异构体在体内的代谢更慢，并且经体内循环更易重复生成，导致血药浓度更高，维持时间更长，其疗效和作用时间都优于奥美拉唑。

兰索拉唑（Lansoprazole）结构与奥美拉唑相似，结构的区别在苯并咪唑环上的苯环上无取代，而吡啶环上的4位上引入了含氟的烷氧基。理化性质也与奥美拉唑相似，本品在酸性情况下不稳定，通常做成肠溶制剂，主要用于胃溃疡、十二指肠溃疡等疾病。

兰索拉唑口服可快速吸收，1.5h可达血药浓度峰值，生物利用度可超过80%。

与奥美拉唑相似，有关单一旋光异构体的代谢研究也表明，兰索拉唑的*S*（-）异构体不易代谢，有较高的最大血药浓度（C_{max}）、血药浓度时间曲线下面积（AUC）和代谢比。

泮托拉唑（Pantoprazole）结构特征为苯并吡啶的5位上有二氟甲氧基。泮托拉唑的结构与奥美拉唑相比较，在苯并咪唑和吡啶两个环系上的取代基都有不同。泮托拉唑呈弱碱性，通常以钠盐的形式使用。在弱酸环境中比同类药物更稳定，被激活后仅与质子泵上活化部位的两个位点结合，从分子水平上体现出与质子泵结合的高度选择性。

泮托拉唑除抑制胃酸分泌外，还能减少胃液的分泌量并抑制胃蛋白酶的分泌及活性。此外，尚可抑制幽门螺杆菌的生长，与抗菌药联用能彻底根除幽门螺杆菌。

泮托拉唑生物利用度相对稳定，约77%，不受食物和其他抗酸剂的影响。药物在肝内经细胞色素P450酶代谢（可能是氧化脱甲氧基），然后经硫酸酯结合后，经肾脏排出。

泮托拉唑也具有两个手性异构体。药动学的研究结果表明，在大鼠灌胃和静脉滴注给予泮托拉唑后，在体内可发生右旋体向左旋体的单方向构型转化，转化率分别为28.1%和36.3%，两对映体在药代动力学上存在立体选择性差异。

雷贝拉唑钠（Rabeprazole Sodium）是苯并咪唑类质子泵抑制剂，是在兰索拉唑的基础上发展起来的，不同之处只是在吡啶环上的4位延长了侧链。

雷贝拉唑钠具有很强的胃酸分泌抑制作用和较强的抗幽门螺杆菌作用，可在几个位点攻击幽门螺杆菌，可非竞争性、不可逆地抑制幽门螺杆菌的脲酶。

与奥美拉唑相比，本品是更有效的H^+、K^+-ATP酶及酸分泌抑制剂，对质子泵的抑制速度快于同类的其他产品。

雷贝拉唑钠口服后吸收迅速，半衰期约1h，血浆蛋白结合率为94.8%~97.5%。雷贝拉唑钠的代谢主要经非酶途径，即形成非活性的硫醚羧酸及其与葡糖醛酸结合的代谢物后，由尿排泄，仅有少量经CYP2C19和CYP3A4代谢为去甲基雷贝拉唑和砜类代谢物。因此与受CYP2C19和CYP3A4、CYP1A代谢的药物合用，无临床意义的相互作用，仅影响少数依赖于胃部pH吸收的药物。本品与其他药物间的相互作用较少。

由于雷贝拉唑钠与先前上市的质子泵抑制剂相比，高效、速效、安全。在用于防治酸相关性疾病，尤其是缓解症状、治愈黏膜损害的临床疗效方面，有突出的优点，被人誉作“质子泵抑制剂的新突破”。

（孙铁民）

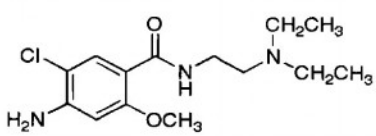
第二十九章
胃动力药和止吐药

第一节　胃 动 力 药

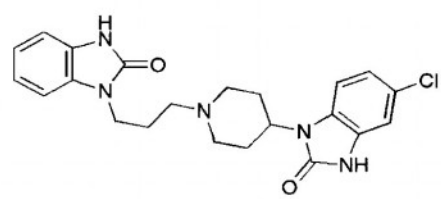
胃肠道的主要功能是消化食物，为人体提供必要的维持生命的营养。多种原因都能破坏胃的消化功能，据统计，我国胃病发病率为7%～10%，居世界之首。胃动力药（prokinetics）和止吐药（antiemetics）是胃肠道疾病的重要治疗药物之一，其临床上应用较为广泛。

正常胃肠运动是在中枢神经系统调控下，由交感和副交感神经系统、脑－肠轴以及平滑肌细胞相互协调来维持，故胃动力药和止吐药所涉及的作用靶标很多。对其功能异常药物按作用靶点可分为改善胃肠动力药和作用于脑－肠轴药两大类。改善胃肠动力药包括多巴胺抑制剂、胃动素激动剂、Ca^{2+}阻滞剂、胆囊收缩素（CCK）拮抗剂和阿片激动剂等，而作用于脑－肠轴药的包括调节内脏敏感性的5－HT相关制剂、促肾上腺皮质激素释放因子拮抗剂、速激肽受体拮抗剂、三环类镇静药以及选择性5－HT再摄取抑制剂等。

胃动力药（prokinetics），也称为促动力药，是促使胃肠道内容物向前移动的药物，临床上用于治疗胃肠道动力障碍的疾病，如反流症状、反流性食管炎、消化不良、肠梗阻等临床上的常见病。促动力药是近年来发展起来的一类药物。现常用的有多巴胺D_2受体拮抗剂甲氧氯普胺（Metoclopramide），外周性多巴胺D_2受体拮抗剂多潘立酮（Domperidone），通过乙酰胆碱起作用的西沙必利（Cisapride）、伊托必利（Itopride）和莫沙必利（Mosapride）等。



甲氧氯普胺



多潘立酮

甲氧氯普胺（Metoclopramide）结构与普鲁卡因胺类似，均为苯甲酰胺的类似物，但无局部麻醉和抗心律失常的作用。本品系中枢性和外周性多巴胺D_2受体拮抗剂，具有促动力作用和止吐作用，是第一个用于临床的促动力药，在20世纪60年代即上市。本品可改善糖尿病性胃轻瘫和特发性胃轻瘫的胃排空速率，对非溃疡性消化不良亦有效；对反流病效果不佳；大剂量时用作止吐药。现发现多巴胺D_2受体和5－HT_3受体有相似的分布，大剂量使用多巴胺D_2受体拮抗剂实际起着5－HT_3受体拮抗剂的作用。

甲氧氯普胺在胃肠道吸收，进入血液循环后，13%～22%迅速与血浆蛋白（主要为白蛋白）结

合。经肝脏代谢。$t_{1/2}$一般为4～6h，根据用量大小有别。口服30～60min后开始作用，持续时间一般为1～2h。经肾脏排泄，口服量约有85%以原型及葡糖醛酸结合物随尿排出。

本品对胃肠的促动力作用可治疗慢性功能性消化不良引起的胃肠运动障碍，包括恶心、呕吐等症。还常用于肿瘤化疗、放疗所引起的各种呕吐。本品易通过血脑屏障和胎盘屏障，有中枢神经系统的副作用（锥体外系症状），常见嗜睡和倦怠。孕妇、哺乳期妇女、小儿、老年人应慎用。

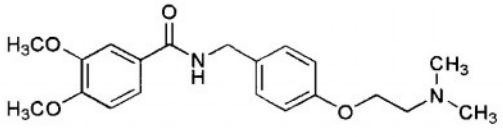
多潘立酮（Domperidone）为白色或类白色粉末，几不溶于水，溶于二甲基甲酰胺（DMF），微溶于乙醇和甲醇。m. p. 242. 5℃。

多潘立酮为较强的外周性多巴胺D_2受体拮抗剂，可促进上胃肠道的蠕动，使张力恢复正常，促进胃排空，增加胃窦和十二指肠运动，协调幽门的收缩，通常也能增强食管的蠕动和食管下端括约肌的张力，但对小肠和结肠平滑肌无明显作用。

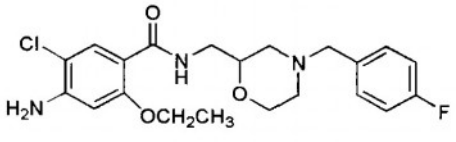
多潘立酮的极性较大，不能透过血脑屏障，故较少甲氧氯普胺的中枢神经系统的副作用（锥体外系症状），其止吐活性也较甲氧氯普胺小。

尽管多潘立酮口服吸收迅速，但它的生物利用度仅有15%，饭后服用多潘立酮，其生物利用度会增加，生物利用度过低的主要原因是多潘立酮在肝脏和肠道的一相代谢，多潘立酮的蛋白结合率为90%，消除的半衰期为7. 5h，多潘立酮几乎全部在肝内代谢，经CYP3A4代谢生成*N*－去烃化物。经CYP3A4、CYP1A2和CYP2E1代谢生成羟基化物。其代谢物基本无活性。

多潘立酮的治疗适应证与甲氧氯普胺相似，用于促进胃动力及止吐。



伊托必利



莫沙必利

伊托必利（Itopride）是一种具有阻断多巴胺D_2受体活性和抑制乙酰胆碱酯酶活性的促胃肠动力药物，其在中枢神经系统分布少，无致室性心律失常作用及其他严重药物不良反应和实验室异常，在30倍西沙必利的剂量下不导致Q－T间期延长和室性心律失常。

本品口服吸收完全迅速，血浆峰浓度（C_{max}）约为0. 73μg/ml，与剂量呈线性关系，相对生物利用度为60%，不受进食的影响。本品在肝脏的代谢不依赖于细胞色素P450，主要经肝脏黄素单氧化物酶途径（flavinemonoxygenase pathway），其二甲氨基基团发生代谢，包括N－2去甲基、脱氨基和氧化反应形成羧酸及N－2氧化物形式。本品因不依赖于细胞色素P450代谢，故与其他药物合用时，不会发生药物代谢方面的相互作用。

临床应用主要用于功能性消化不良和慢性胃炎患者因胃肠动力下降引起的胃饱胀感、上腹痛、厌食、烧心、恶心和呕吐等消化道症状的治疗。

莫沙必利（Mosapride）为新型胃动力药物，由于从分子结构上进行了优化，克服了西沙必利对心脏的副作用，无导致Q－T间期延长和室性心律失常作用。是强效、选择性5－HT_4受体激动剂，能促进乙酰胆碱的释放，刺激胃肠道而发挥促动力作用，从而改善功能性消化不良患者的胃肠道症状，但不影响胃酸的分泌。虽与西沙必利结构相似，同为苯酰胺衍生物和具有相似的药理作用机制，与西沙必利不同的是本品选择作用于上消化道，对结肠运动无影响，特别是与多巴胺D_2受体无亲和力，肾上腺素受体和毒蕈碱受体均无亲和力，故不良反应较少。无因多巴胺D_2受体拮抗导致的锥体外系反应

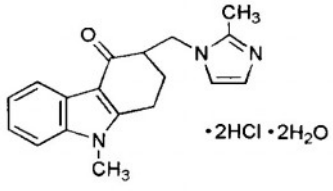
和催乳素分泌增多的副作用，耐受性好。

莫沙必利在肝脏中由细胞色素 P450 中的 CYP3A4 酶代谢，其主要代谢产物为脱 4 - 氟苄基莫沙必利，后者具有 5 - HT_3 受体阻断作用。

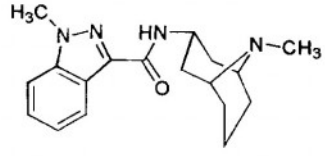
第二节　止　吐　药

5 - 羟色胺（5 - HT）是一种神经递质，也是一种自身活性物质，具有多种生理功能。近年来，根据选择性激动剂和拮抗剂的不同以及受体 - 配基亲和力、受体的化学结构（受体蛋白的氨基酸序列）和细胞内转导机制的不同，将 5 - HT 受体分成 3 个亚型（有学者分为 7 个亚型）。20 世纪 70 年代初，在研究临床上用于治疗癌症化疗引起呕吐的甲氧氯普胺时，无意中发现只有高剂量的甲氧氯普胺可对抗抗癌药顺铂引起的动物犬、雪貂的呕吐。深入研究发现，镇吐作用与拮抗多巴胺 D_2 受体的作用无关，与 5 - HT_3 受体拮抗相关。

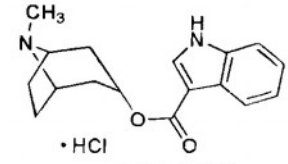
该发现导致了各制药公司竞相研究开发拮抗 5 - HT_3 受体的止吐药，以争夺巨大的抗癌治疗中辅助使用的止吐药市场。最先上市的 5 - HT_3 拮抗剂类药物是含有吲哚环结构的昂丹司琼。



盐酸昂丹司琼



格拉司琼



盐酸托烷司琼

从吲哚的衍生物中还得到了若干个 5 - HT_3 受体拮抗剂，现已上市的格拉司琼（Granisetron）、盐酸托烷司琼（Tropisetron Hydrochloride）、盐酸帕洛诺司琼（Palonosetron Hydrochloride）和盐酸阿扎司琼（Azasetron Hydrochloride）等。这类化合物都有吲哚甲酰胺或其电子等排体吲哚甲酸酯的结构；连接的脂杂环大都较为复杂，通常接的是托品烷或类似的含氮双环，估计是和早期试验得到的 5 - HT_3 受体拮抗剂去甲可卡因的结构有关。可把这些化合物看作是把可卡因的苯甲酰基换成吲哚甲酰基得到的新化合物。

5 - HT_3 受体拮抗剂主要影响呕吐反射弧的 5 - 羟色胺（5 - hydroxytryptamine，5 - HT）受体的 5 - HT_3 亚型，该亚型主要分布在肠道，在中枢神经系统相对较少。因此 5 - HT_3 受体拮抗剂，适用于癌症患者因化学治疗或放射治疗引起的呕吐，所以在临床上被广泛使用。

盐酸昂丹司琼（Ondansetron Hydrochloride）是在近代生理、生化研究基础上得到的一类优秀止吐药的代表。现已取代了传统的止吐药在抗癌治疗方面的应用，取得了很大的成功，被认为是治疗因癌症化学治疗和放射治疗引起的呕吐的重大进展。

昂丹司琼常用其二水合盐酸盐，为白色或类白色结晶性粉末，m. p. 178.5 ~ 179.5℃（分解）。碱基的 pK_a（HB^+）7.4。昂丹司琼的咔唑环上的 3 位碳具有手性，其中 *R* 异构体的活性较大，临床上使用外消旋体。

昂丹司琼可静脉滴注或口服，口服的生物利用度为 60%。口服后吸收迅速，分布广泛，半衰期为 3.5h。90% 以上在肝内代谢，尿中代谢产物主要为葡糖醛酸及硫酸酯的结合物，也有少量羟基化和去甲基代谢物。

本品为强效、高选择性的 5 - HT_3 受体拮抗剂。对 5 - HT_1，5 - HT_2，肾上腺素 α_1、α_2，胆碱，

GABA，组胺 H_1、H_2，神经激肽等受体都无拮抗作用。癌症患者因化学治疗或放射治疗引起的小肠与延髓的 5－HT 释放，通过 5－HT_3 受体引起迷走神经兴奋而导致呕吐反射。昂丹司琼可有效地对抗该过程。本品可用于治疗癌症患者的恶心、呕吐症状，辅助癌症患者的药物治疗，其止吐剂量仅为甲氧氯普胺有效剂量的 1%；无锥体外系的副作用，毒副作用极小。本品还用于预防和治疗手术后的恶心和呕吐。

格拉司琼（Granisetron）是最早发现拮抗 5－HT_3 受体作用的化合物之一，但其开发的进度较昂丹司琼慢，迟到 1991 年才上市。上市后，由于其剂量小，半衰期较长，每日仅需注射一次，销售量迅速扩大。

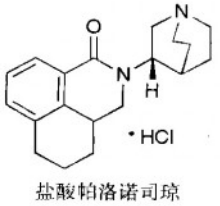
格拉司琼是一种高选择性的 5－HT_3 受体拮抗剂，对中枢和外周的 5－HT_3 受体有较强的拮抗作用，对其他 5－HT_1、5－HT_2、多巴胺 D_2 或肾上腺素 α 受体等仅具轻微或几无亲和性，与 5－HT_3 受体的亲和力比其他受体高 113 万倍。对因放疗、化疗及手术引起的恶心和呕吐具有良好的预防和治疗作用。放疗、化疗及外科手术等因素可引起肠嗜铬细胞释放 5－HT，5－HT 可激活中枢或迷走神经的 5－HT_3 受体而引起呕吐反射。

格拉司琼控制恶心和呕吐的机制，是拮抗中枢化学感受区及外周迷走神经末梢的 5－HT_3 受体，从而抑制恶心、呕吐的发生。本品选择性高，无锥体外系反应、过度镇静等副作用。

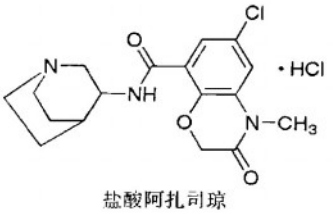
格拉司琼主要经肝脏代谢，主要代谢物为 *N*－去甲基物及芳环氧化后，再共轭形成的结合产物，本品通过粪便和尿液排泄。与代谢的同工酶系 CYP1A2、CYP2D6 和 CYP3A4 抑制剂的相互作用不大。

盐酸托烷司琼（Tropisetron Hydrochloride）对外周神经元和中枢神经内 5－HT_3 受体具高选择性拮抗作用，其双重阻断呕吐反射中的介质的化学传递，既阻断呕吐反射中枢外周神经元的突触前 5－HT_3 受体兴奋，又直接影响中枢神经系统内 5－HT_3 受体转递的迷走神经传入后区的作用。对预防癌症化疗的呕吐也有高效。

盐酸托烷司琼的消除半衰期（$t_{1/2}$）为 7.3～30.3h，蛋白结合率为 59%～71%。托烷司琼的代谢主要是吲哚环上 5、6 和 7 位的羟化，再进一步形成葡糖醛酸和硫酸的结合产物，然后经尿或胆汁排泄（代谢物经尿和粪排出的比例为 5∶1）。代谢物对 5－HT_3 受体的作用极弱，故不呈现药理作用。



盐酸帕洛诺司琼



盐酸阿扎司琼

盐酸帕洛诺司琼（Palonosetron Hydrochloride）是美国 FDA 2003 年批准上市的第 4 个选择性 5－HT_3 拮抗剂。具有止吐作用强、作用时间长、用量小、不良反应少等优点。

帕洛诺司琼通过多种途径代谢，其主要代谢酶 CYP2D6、CYP3A 和 CYP1A2 也可参与帕洛诺司琼的代谢，约 50% 的主要代谢为 *N*－去氧帕洛诺司琼和 6－*S*－羟基帕洛诺司琼，这两种代谢产物拮抗 5－HT_3 受体的活性为帕洛诺司琼的 1%。

盐酸阿扎司琼（Azasetron Hydrochloride）为选择性 5－HT_3 受体拮抗剂，对顺铂等抗癌药引起的恶心及呕吐有明显抑制作用。动物研究表明，盐酸阿扎司琼对大鼠大脑皮质 5－HT_3 受体亲和力比甲氧氯普胺约强 410 倍，为昂丹司琼的 2 倍，与格拉司琼基本相同。

血浆中可见原型药物和 *N* - 氧化物及 *N* - 去甲基物，分别为给药量的 64.9% ~66.8%、0.2% ~0.3%及 4.1% ~6.4%。主要排泄途径为尿液。

盐酸阿扎司琼与碱性注射液（如呋喃苯胺酸、甲氨蝶呤、氟尿嘧啶、吡咯他尼注射液）或鬼臼乙叉苷注射液配伍会发生浑浊或结晶析出，应避免配伍使用。

（孙铁民）

第八篇　影响免疫系统的药物

第三十章
非甾体抗炎药

非甾体抗炎药是全球用量最大的一类药物，主要以抗炎为主，兼有解热镇痛的作用，临床上主要用于抗炎和抗风湿的治疗。

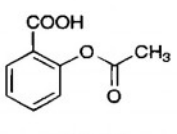
第一节　解热镇痛药

解热镇痛药是作用于下丘脑体温调节中枢的一类药物，它可以降低发热者的体温，使之降至正常，而对正常人的体温不产生影响。该类药物的镇痛作用与中枢镇痛药吗啡类不同，它仅对头痛、牙痛、肌肉痛、关节痛和神经痛等慢性钝痛有较好作用，而对创伤性剧痛和内脏平滑肌痉挛引起的绞痛无效，这类药物一般也不易出现吗啡类药物所引起的耐受性和成瘾性。其中大多数药物还兼有抗炎作用，可使炎症反应时的症状减轻，明显控制风湿性及类风湿性关节炎的症状。

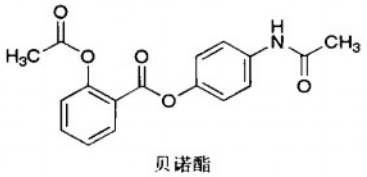
一、解热镇痛药的结构特点

解热镇痛药按化学结构不同可以分为水杨酸类、乙酰苯胺类及吡唑酮类。

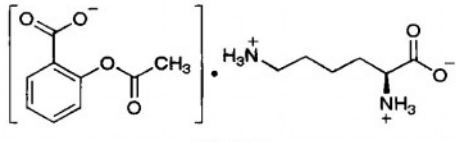
1. 水杨酸类



阿司匹林

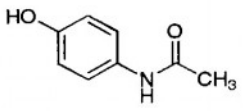


贝诺酯



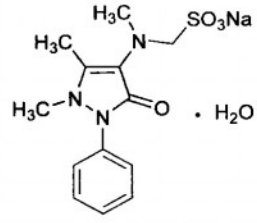
赖氨匹林

2. 乙酰苯胺类



对乙酰氨基酚

3. 吡唑酮类



安乃近

二、解热镇痛药的构效关系和毒性

1. 水杨酸类解热镇痛药的构效关系

（1）水杨酸分子中的羧酸基团是产生抗炎活性的必要结构。如酸性降低，虽然保留了镇痛作用，但抗炎作用基本消失。

（2）若改变苯环上的羧基和羟基的邻位关系，可使活性消失。

（3）分子中游离羧基的存在是引起胃黏膜刺激的主要原因，因此将阿司匹林制成盐或酯，如乙酰水杨酸铝等，可减小其副作用。

（4）水杨酸分子中苯环的5位引入芳环，可使其抗炎活性增加。

2. 解热镇痛类药物的毒性

（1）水杨酸类（salicylic acids）药物　如阿司匹林长期大量用药易出现不良反应，常见有胃肠道出血或溃疡、可逆性耳聋、过敏反应和肝、肾功能损害等。对消化道的刺激作用一方面是由于阿司匹林本身具有羧基，且在制备过程中引入或贮存过程中分解而产生的水杨酸杂质也会增加对胃肠道的刺激；另一方面阿司匹林还可以抑制对胃黏膜具有保护作用的前列腺素的合成，所以长期使用本品时，会引起消化道出血。阿司匹林呈弱酸性，大剂量或长期应用时对胃黏膜有刺激作用，严重时可引起胃及十二指肠出血。若将阿司匹林制成酯或盐，则胃肠道的不良反应减少。

（2）乙酰苯胺类（acetanilide）药物　如对乙酰氨基酚主要与体内葡糖醛酸结合或形成硫酸酯直接从肾脏排出，极少部分可由细胞色素P450氧化酶系统代谢为对肝有毒害的*N*－羟基衍生物，此物质还可转化成毒性代谢产物乙酰亚胺醌，该代谢产物是对乙酰氨基酚产生肾毒性和肝毒性的主要原因。大剂量服用本品后，乙酰亚胺醌可耗竭肝内储存的谷胱甘肽，进而与某些肝脏蛋白的巯基结合形成共价加成物，引起肝坏死。对乙酰氨基酚与抗凝血药同用时，可增强抗凝血作用，应调整抗凝血药的剂量。对乙酰氨基酚长期大量与阿司匹林或其他非甾体抗炎药同用时，会显著增加肾毒性。

（3）吡唑酮类药物　是较早用于解热镇痛的药物之一，因其作用持久，且对胃肠道无刺激作用而被广泛应用于临床。但由于此类药物可引起白细胞减少、粒细胞缺乏等不良反应，现在临床应用较少。

三、解热镇痛药的代表药物

阿司匹林（Aspirin）又名乙酰水杨酸。本品为白色结晶性粉末，无臭或略带醋酸臭，味微酸，遇湿气即缓慢水解。由于本品分子中含有羧基而呈弱酸性，其pK_a为3.49。本品在乙醇中易溶，在三氯甲烷或乙醚中溶解，在水中或无水乙醚中微溶，在NaOH或Na_2CO_3溶液中溶解，同时分解。m. p. 135～140℃。

本品分子中具有酯键可水解，产生水杨酸，其分子中由于含有酚羟基，在空气中久置，易被氧化成一系列淡黄、红棕甚至深棕色的醌型有色物质，而使阿司匹林成品变色。

本品为环氧化酶（COX）的不可逆抑制剂，可以使 COX 发生乙酰化反应而失去活性，从而阻断前列腺素等内源性致热、致炎物质的生物合成，起到解热、镇痛、抗炎的作用。临床上用于治疗感冒发热和缓解轻、中度的疼痛，如头痛、牙痛、神经痛、肌肉痛及月经痛等，是治疗风湿热和类风湿性关节炎的首选药物。

本品在阻断前列腺素生物合成的同时，也可减少血小板血栓素 A_2 的生成，起到抑制血小板凝聚和防止血栓形成的作用。常采用小剂量的阿司匹林（25～50mg/d）预防血栓的形成。近来的研究发现，本品还具有预防结肠癌的作用。

贝诺酯（Benorilate） 为对乙酰氨基酚与阿司匹林形成的酯化产物，具有解热、镇痛及抗炎作用，其作用机制基本同阿司匹林及对乙酰氨基酚，主要通过抑制前列腺素的合成而产生镇痛抗炎和解热作用。

本品口服后在胃肠道内不被水解，以原型吸收，很快达到有效血药浓度。$t_{1/2}$约为 1h。本品吸收后很快代谢成水杨酸和对乙酰氨基酚。作用时间较阿司匹林及对乙酰氨基酚长。主要以水杨酸及对乙酰氨基酚的代谢产物自尿排出，极小量从粪便排出。

本品可用于发热、头痛、神经痛、牙痛及手术后轻、中度疼痛等。用于普通感冒或流行性感冒引起的发热。

赖氨匹林（Aspirin－Aspisol－lysine） 为白色结晶或结晶性粉末，无臭，味微苦，遇湿、热及光不稳定。易溶于水，能溶于乙醇等有机溶剂。本品为阿司匹林和赖氨酸形成的复盐，能抑制 COX，减少前列腺素的合成，具有解热、镇痛、抗炎作用。

对乙酰氨基酚（Paracetamol） 又名为扑热息痛。本品为白色结晶或结晶性粉末，无臭，味微苦。在热水及乙醇中易溶，在丙酮中溶解，在水中微溶。m. p. 168～172℃。

本品在空气中稳定，在 25℃和 pH 6 时，$t_{1/2}$可为 21.8 年。对乙酰氨基酚分子中具有酰胺键，故贮藏不当时可发生水解，产生对氨基酚。另外，在对乙酰氨基酚的合成过程中也会引入对氨基酚杂质。对氨基酚毒性较大，还可进一步被氧化产生有色的氧化物质，溶解在乙醇中呈橙红色或棕色。

本品在临床上用于感冒引起的发热、头痛及缓解轻、中度疼痛，如关节痛、神经痛及痛经等。同时也适用于对阿司匹林不能耐受或过敏的患者。

安乃近（Metamizole Sodium） 为白色至略带微黄色的结晶或结晶性粉末，无臭，味苦水，溶液放置后渐变黄色。本品为氨基比林和亚硫酸钠相结合的化合物，易溶于水，在乙醇中略溶，在乙醚中几乎不溶。本品的解热、镇痛作用较氨基比林快而强。

本品口服吸收完全，在服药 2h 内血药浓度达峰值。本品的 $t_{1/2}$为 1～4h。注射给药则可迅速见效。

本品的不良反应包括引起粒细胞减少、血小板减少性紫癜，严重时会导致再生障碍性贫血。本品目前在美国等国家已经被完全禁止使用。

本品可用于高热时的解热，也可用于头痛、偏头痛、肌肉痛、关节痛和痛经等。本品亦有较强的抗风湿作用，可用于急性风湿性关节炎，但因本品有可能引起严重的不良反应，很少在风湿性疾病中应用。

第二节　非甾体抗炎药

非甾体抗炎药可分为芳基乙酸类、芳基丙酸类、1，2－苯并噻嗪类及选择性 COX－2 抑制剂等。

一、芳基乙酸类非甾体抗炎药

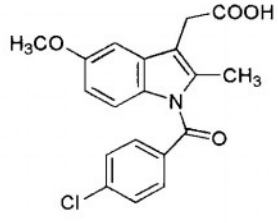
1. 芳基乙酸类非甾体抗炎药的理化性质、代谢特点和毒性

（1）芳基乙酸类非甾体抗炎药的理化性质　芳基乙酸类非甾体抗炎药具有酸性，因而对胃肠道有刺激，且对肝功能和造血系统有影响。

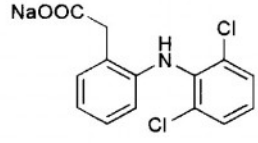
（2）芳基乙酸类非甾体抗炎药的代谢特点　芳基乙酸类非甾体抗炎药中，吲哚美辛和双氯芬酸钠口服吸收迅速，代谢产物活性降低或消失；舒林酸、萘美丁酮和芬布芬均为前药，在体内代谢生成活性药物而发挥作用。

（3）芳基乙酸类非甾体抗炎药的毒性　芳基乙酸类非甾体抗炎药大都具有酸性，对胃肠道有一定的刺激性，但制成前药后，可减少此类药物对胃肠道的刺激作用。此外，吲哚美辛对中枢神经系统的影响较大，对肝功能与造血系统也有影响，过敏反应和胃肠道反应亦较常见。

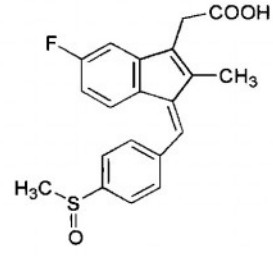
2. 芳基乙酸类非甾体抗炎药的代表药物



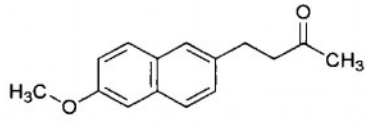
吲哚美辛



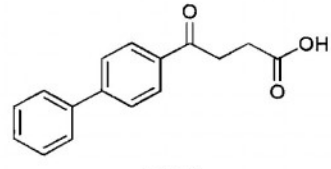
双氯芬酸钠



舒林酸



萘丁美酮



芬布芬

吲哚美辛（Indometacin）为类白色或微黄色结晶性粉末，几乎无臭，无味。本品在丙酮中易溶，在甲醇、乙醇、三氯甲烷或乙醚中略溶，在甲苯中极微溶解，在水中几乎不溶。m. p. 158～162℃。

本品在空气中稳定，但对光敏感。水溶液在 pH2～8 时较稳定，强酸或强碱条件下水解。

本品口服吸收迅速完全，2～3h 血药浓度达峰值，4h 可达给药量的 90%。吲哚美辛在体内约 50% 代谢为去甲基衍生物，并可发生水解反应，代谢为去氯苯甲酰衍生物，代谢产物均无活性。本品 60% 从肾脏代谢，其中 10%～20% 以原型排出。

本品对缓解炎症疼痛作用明显，是最强的 COX 抑制剂之一。因副作用较大，如消化系统和神经系统的反应，现主要作为对水杨酸类有耐受性、疗效不显著时的替代药物，也可用于急性痛风和炎症发热。

双氯芬酸钠（Diclofenac Sodium）为白色或类白色结晶性粉末，有刺鼻感和引湿感，略溶于水，易溶于乙醇，不溶于三氯甲烷。

本品的抗炎、解热和镇痛作用很强。其镇痛作用是吲哚美辛的 6 倍，阿司匹林的 40 倍。解热作用为吲哚美辛的 2 倍，阿司匹林的 35 倍。本品的药效强，不良反应少，剂量小，个体差异小。

本品除了能够抑制 COX，减少前列腺素的生物合成和血小板的生成，还能抑制脂氧合酶，减少白三烯的生成，这种双重的抑制作用能够避免由于单纯抑制 COX 而导致脂氧合酶活性突增而引起的不良

反应。此外，本品还能抑制花生四烯酸的释放，并刺激其再摄取。

本品口服吸收迅速，服用后 1～2h 内血药浓度达峰值，排泄快，长期应用无蓄积作用。

本品常用于缓解类风湿性关节炎、骨性关节炎、脊柱关节病、痛风性关节炎、风湿性关节炎等各种慢性关节炎的急性发作期或持续性的关节肿痛症状。治疗非关节性的各种软组织风湿性疼痛。手术后、创伤后、劳损后、原发性痛经、牙痛、头痛等急性疼痛。本品对成年人和儿童的发热也具有解热作用。

舒林酸（Sulindac）为橙黄色结晶性粉末，无臭，味微苦。在三氯甲烷或甲醇中略溶，在乙醇或乙酸乙酯中微溶，在水中几乎不溶。

本品的抗炎效果是吲哚美辛的 1/2，镇痛效果略强于吲哚美辛。本品是前药，需要在体内经过肝脏代谢之后，甲基亚砜基团还原成甲硫基后才能产生生物活性。而甲硫基化合物自肾脏排泄较慢，半衰期长。因此，本品临床使用时，起效慢，作用持久，副作用小。

本品口服后至少 88% 被吸收，服后血药浓度达峰时间为 1～2h，食物则可延缓达峰时间。活性物的 $t_{1/2}$为 14h，约有 95% 与血浆蛋白结合。本品最终以母体药物、无活性代谢物和葡糖醛酸结合物的形式，通过粪便及尿液排出体外。

本品适用于各种慢性关节炎，尤其对老年人、肾血流量有潜在不足者效果更好。本品还适用于各种原因引起的疼痛，如痛经、牙痛、外伤和手术后疼痛以及轻、中度的癌性疼痛。

萘丁美酮（Nabumetone）为白色结晶性粉末，m. p. 80～81℃。

本品的抗炎作用是阿司匹林的 13 倍，吲哚美辛的 1/3，双氯芬酸钠的 1/2。本品口服后以非酸性前体药在十二指肠被吸收，经肝脏转化为主要活性产物 6－甲氧基－2－萘乙酸（6－MNA），从而对 COX－2 可产生选择性的抑制作用，而对胃肠道的 COX－1 无影响，因此不良反应较小。6－MNA 在体内广泛分布，主要分布在肝、肺、心和肠道，易于扩散至滑膜组织、纤维囊组织和各种炎性渗出物中，能够有效地抑制前列腺素的合成。6－MNA 经肝转化为非活性产物，经肾排出。

本品与氢氧化铝凝胶、阿司匹林或对乙酰氨基酚同用时并不影响本品的吸收率；与乙酰类抗惊厥药及磺脲类降血糖药同用时，应减少用药剂量。

本品主要用于各种急、慢性炎性关节炎，软组织风湿病，运动性软组织损伤，术后疼痛等。

芬布芬（Fenbufen）为白色或类白色结晶性粉末，无臭，味酸。本品在乙醇中溶解，在水中几乎不溶，在热碱溶液中易溶，m. p. 185～188℃。

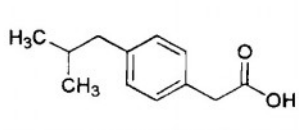
本品加硫酸之后溶液变成橙红色，加水稀释后颜色消失并生成白色沉淀。本品加乙醇溶解后，滴加三氯化铁溶液，生成橘黄色沉淀。以上两个反应可作为本品的鉴别反应。

本品为酮酸类的前药，在体内代谢成联苯乙酸而发挥作用。代谢产物的抗炎作用强度介于吲哚美辛和阿司匹林之间。口服本品可避免直接服用联苯乙酸对胃肠道的刺激作用，胃肠道反应较小。

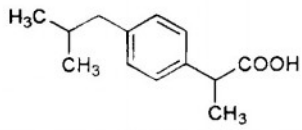
本品用于类风湿性关节炎、风湿性关节炎，也可用于牙痛、手术后疼痛和外伤疼痛。

二、芳基丙酸类非甾体抗炎药

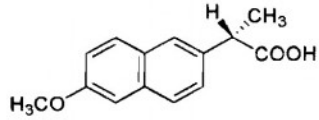
在研究植物生长激素时发现一些芳基乙酸类化合物具有消炎作用，后对其衍生物进行研究，发现在苯环上增加疏水基团可使抗炎作用增强。4－异丁基苯乙酸是这类化合物中首先应用于临床的抗炎镇痛药，但长期或大剂量应用后，会导致门冬氨酸氨基转移酶升高。在其乙酸基的 α 碳原子上引入甲基得到布洛芬，其解热镇痛作用增强，且毒性降低，在临床上得到广泛应用。



4-异丁基苯乙酸



布洛芬



萘普生

1. 芳基丙酸类非甾体抗炎药的构效关系、理化性质和代谢特点

（1）芳基丙酸类非甾体抗炎药的构效关系

①此类药物的分子内有一平面结构芳环或芳杂环。

②羧基与芳环之间有一个或一个以上的碳原子。在羧基的α位有一个甲基，以限制羧基的自由旋转，使其保持适合与受体或酶结合的构象，以增强抗炎镇痛作用。

③在芳环（通常是苯环）上可以引入一个疏水基团，如烷基、芳环（苯环或芳杂环），也可以是环己基、烯丙氧基等。这个疏水基团可以在羧基的对位或间位，如在羧基的间位引入疏水基团得到的非诺洛芬、酮洛芬、噻洛芬酸、舒洛芬等，活性均有所增强。

④在芳环（通常是苯环）的对位引入一疏水基团后，还可在间位引入一个吸电子基团可增强抗炎活性。这是因为间位的取代基可以使对位的疏水基团（尤其是苯环）产生扭转，与芳基丙酸的芳环处于非共平面状态，有利于受体与酶的结合。

（2）芳基丙酸类非甾体抗炎药的理化性质　芳基丙酸类非甾体抗炎药均为有机酸类，具有酸性，因而对胃肠道有一定的刺激作用。这类药物的羧基α位碳原子为手性碳原子，同一化合物的对映异构体之间在生理活性、毒性、体内分布及代谢等方面均有差异。通常 *S* 异构体的活性高于 *R* 异构体。

（3）芳基丙酸类非甾体抗炎药的代谢特点　芳基丙酸类非甾体抗炎药在体内手性异构体间会发生转化，通常是无效的 *R* 异构体转化为有效的 *S* 异构体。其中，以布洛芬最为显著，无效的 *R*（－）－布洛芬在体内酶的催化下，通过形成辅酶 A 硫酯中间体，发生构型逆转，转变为 *S*－（＋）－布洛芬。

2. 芳基丙酸类非甾体抗炎药的代表药物

布洛芬（Ibuprofen） 为白色结晶性粉末，稍有特异臭，几乎无味。本品在乙醇、丙酮、三氯甲烷或乙醚中易溶，在水中几乎不溶。本品也可溶于氢氧化钠或碳酸钠的水溶液，pK_a 为 5.2。m. p. 74.5～75.5℃。

本品口服吸收快，1h 左右血药浓度可达峰值，药物广泛分布于各组织中，24h 内有 50% 以上代谢物从尿中排泄，代谢物主要为其异丁基的氧化物。

饮酒或与其他非甾体抗炎药同用时会增加胃肠道副作用，并有致溃疡的危险。长期与对乙酰氨基酚同用可增加对肾脏的毒副作用。本品与阿司匹林或其他水杨酸类药物同时使用时，药效不增强，而不良反应发生率增高。本品与肝素、双香豆素等抗凝药同用时有增加出血的危险。本品与呋塞米同用时，后者的排钠和降压能力减弱。本品与维拉帕米和硝苯地平同用时，本品的血药浓度增高。

本品的抗炎、镇痛和解热作用均大于阿司匹林，是阿司匹林的 16～32 倍，胃肠道不良反应少，对肝、胃及造血系统无明显不良反应。临床上广泛应用于类风湿性关节炎、风湿性关节炎等。

萘普生（Naproxen） 为白色或类白色的结晶性粉末，无臭或几乎无臭。本品在甲醇、乙醇或三氯甲烷中溶解，在乙醚中略溶，在水中几乎不溶。日光下变色，需避光保存。m. p. 153～158℃。

本品为右旋光学活性体。生物活性为阿司匹林的 12 倍，布洛芬的 3～4 倍，吲哚美辛的 1/300。本品的结构中 6－甲氧基的位置非常重要，若将此取代基移至其他位置，则抗炎活性减弱；若以较小的亲脂性基团取代此甲氧基，仍能保持其抗炎活性；若以较大的基团取代，则活性降低。

本品的口服吸收迅速而完全，在肝脏内代谢，经肾脏排泄。部分以原型从尿中排出，部分以葡糖

醛酸结合物的形式或以无活性的6－去甲氧基萘普生从尿中排出。本品的$t_{1/2}$一般为13h。口服本品2～4h达血药浓度高峰。止痛作用开始时间为1h，持续7h。抗风湿作用可达14d。本品与血浆蛋白有较高的结合能力，故半衰期较长。

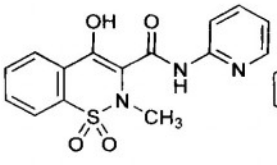
本品适用于风湿性关节炎、类风湿性关节炎、风湿性脊柱炎等疾病。

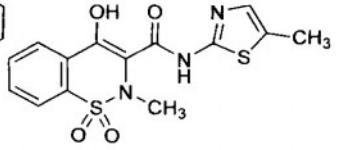
三、1，2－苯并噻嗪类非甾体抗炎药

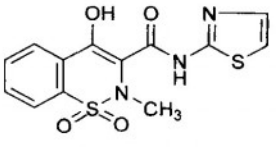
1，2－苯并噻嗪类结构的抗炎药又被称为昔康类。该类药物对COX－2的抑制作用比COX－1的作用强，有一定的选择性。

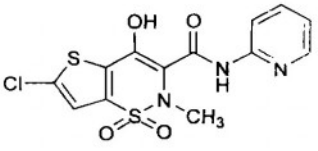
1.1，2－苯并噻嗪类非甾体抗炎药的结构特点

1，2－苯并噻嗪类非甾体抗炎药被称为昔康类，是一类结构中含有酸性烯醇羟基的化合物。本类药物虽无羧酸基团，但因为分子中存在互变异构，亦有酸性，pK_a在4～6之间。该类药物对胃肠道的刺激比一般非甾体抗炎药小，为选择性COX－2抑制剂，而对COX－1的抑制作用小。代表药物有吡罗昔康、美洛昔康、舒多昔康、氯诺昔康等，均为抗炎镇痛作用强、毒性小的长效药物。


吡罗昔康

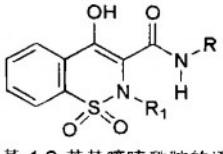

美洛昔康


舒多昔康


氯诺昔康

2.1，2－苯并噻嗪类非甾体抗炎药的构效关系

4－羟基－1，2－苯基噻嗪酰胺的通用结构如下所示，当R_1为甲基时，此类化合物具有光学活性。氨甲酰取代基R，一般为芳环或芳杂环取代，而烷基取代的活性较差。1，2－苯并噻嗪类非甾体抗炎药为酸性化合物，且*N*－杂环氨甲酰的酸性要强于*N*－芳香氨甲酰化合物，酸性增强可以稳定整个分子结构。一级氨甲酰的活性要明显高于二级氨甲酰的活性，因为N—H键能够使共振结构式趋于稳定。芳环为邻位取代时，活性变化的规律不明显。而较芳环对位取代的衍生物，其间位取代的衍生物活性明显要高。其中，间位氯取代的衍生物活性最高。当取代基R为芳杂环时，pK_a一般是2～4之间，抗炎活性增加约7倍。


4-羟基-1,2-苯基噻嗪酰胺的通用结构

3.1，2－苯并噻嗪类非甾体抗炎药的的代谢过程

此类化合物在人体的代谢很完全，只有大约5%的药物以原型的形式排出体外。在人体的代谢产物主要是吡啶环羟基化与葡糖醛酸结合的产物。除此之外，还有芳环取代的代谢产物。吡罗昔康所有的代谢产物均无抗炎活性。

4.1，2－苯并噻嗪类非甾体抗炎药的代表药物

吡罗昔康（Piroxicam）为类白色至微黄绿色的结晶性粉末，无臭。本品在三氯甲烷中易溶，在丙酮中略溶，在乙醇或乙醚中微溶，在水中几乎不溶，在酸中溶解，在碱中略溶。m. p. 198～202℃，熔融时同时分解。

本品用三氯甲烷溶解后，加三氯化铁试液，即显玫瑰红色。此为鉴别反应。

本品口服吸收好，食物可降低吸收速度，但不影响吸收总量。血浆蛋白结合率高达90%以上。经肝脏进行代谢。本品的$t_{1/2}$平均为50h，由于半衰期较长，一次给药即可维持24h的血药浓度相对稳定，多次给药易致蓄积。本品在体内代谢成吡啶羟基化衍生物和葡糖醛酸结合物，有小部分为苯环上的羟基化，还有水解、脱羧等产物。所有代谢物均无活性。

本品分子存在互变异构，因此具有酸性，pK_a为6.3。本品的抗炎活性略强于吲哚美辛，镇痛作用比布洛芬和萘普生强，与阿司匹林相似。本品的不良反应较少，主要用于治疗风湿性及类风湿性关节炎的疼痛和肿胀，为对症治疗。

美洛昔康（Meloxicam）为微黄色至淡黄色或微黄绿色至淡黄绿色的结晶性粉末，无臭无味。本品在二甲基甲酰胺中溶解，在丙酮中微溶，在甲醇或乙醇中极微溶解，在水中几乎不溶。

本品用三氯甲烷溶解后，滴加三氯化铁试液振摇后，三氯甲烷层显淡紫红色。此为鉴别反应。

本品的口服吸收完全，生物利用度为89%，镇痛抗炎起效时间为30min，达到稳态血药浓度为3～5d。其渗入炎症性滑膜的浓度约为血药浓度的一半，与血浆蛋白结合率>99%。其$t_{1/2}$为20h。本品在肝脏内代谢，代谢物无活性，50%经肾脏排出，剩余由粪便排出。

本品具有较强的抗炎活性，可有效地治疗类风湿性关节炎和骨关节炎。本品对与炎症有关的COX-2抑制活性较COX-1抑制活性强，因而具有较强的抗炎活性和较少的胃肠道不良反应。

氯诺昔康（Lornoxicam）为浅黄色结晶性粉末。m. p. 225～230℃（分解）。

本品的作用机制包括：通过抑制COX活性进而抑制前列腺素合成；激活阿片神经肽系统，发挥中枢型镇痛作用。动物实验结果表明，注射用氯诺昔康没有血管刺激性和肌肉刺激性，不会引起过敏和溶血。

本品在血浆中以原型和羟基化代谢物的形式存在，其羟基化代谢物不显示药理活性。本品的血浆蛋白结合率为99%，并且不具浓度依赖性。本品代谢完全，1/3经肾脏、2/3经肝脏清除。

本品适用于急性轻度至中度疼痛和由某些类型的风湿性疾病引起的关节疼痛和炎症。

四、选择性COX-2抑制剂

非甾体抗炎药通过抑制COX，抑制炎症部位的前列腺素合成，而产生抗炎作用。但因为抗炎药也使对胃黏膜有保护作用的前列腺素的分泌受到抑制，因而产生胃肠道的不良反应，从而限制此类药物的应用。进一步研究人们发现，COX存在两种亚型，其中COX-2是导致炎症的亚型。因此，人们提出，研究选择性的COX-2抑制剂，能够避免胃肠道的损害，是非甾体抗炎药研究的热点领域。

近年来，临床应用中发现选择性COX-2抑制剂引起患者增加严重心血管血栓事件风险，不少患者产生因心血管血栓引起心脏病发作，心肌梗死或卒中等严重不良反应。其主要原因是由于选择性COX-2抑制剂抑制血管内皮的前列腺素生成，使血管内的前列腺素和血小板中的血栓素动态平衡失调，导致血栓素升高，促进血栓形成。各国药品管理部门均要求对这类药物的标签增加警示性标注。

选择性COX-2抑制剂的代表药物：

塞来昔布（Celecoxib）为白色或浅黄色粉末，不溶于水，溶于甲醇、乙醇、二甲亚砜等有机溶剂。m. p. 160～163℃。

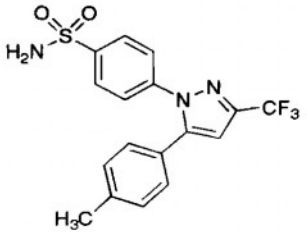
本品口服吸收快且完全，吸收后广泛分布于全身各组织，可在肝脏中发生氧化代谢，即苯环上4-甲基的羟基化，之后可进一步氧化成羧酸。羧酸代谢物可与葡糖醛酸结合，从尿中排出。

本品的不良反应主要有磺胺过敏反应、消化道反应、神经系统反应以及心血管系统反应等。

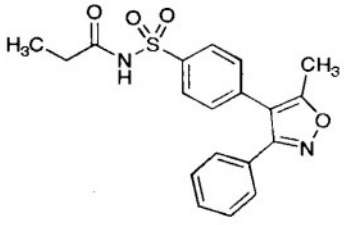
本品主要通过细胞色素P450 CYP2C9代谢，故CYP2C9抑制剂氟康唑能够抑制其代谢而使其血药

浓度增高约1倍。此外，抗酸剂能够降低本品的吸收。

本品用于治疗类风湿性关节炎和骨关节炎引起的疼痛，也可用于减少家族性腺瘤性息肉患者结直肠的息肉数目的辅助治疗。本品对急、慢性疼痛均无病因性治疗作用。



塞来昔布



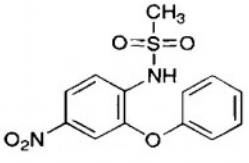
帕瑞昔布

帕瑞昔布（Parecoxib）为全球第一种注射用选择性COX－2抑制剂。

本品是伐地昔布的前体药物。作用机制与伐地昔布相似。本品在静注或肌内注射后经肝酶水解，迅速转化为有药理学活性的物质——伐地昔布。本品的半衰期约为22min。

本品适用于手术后疼痛的短期治疗。

五、新结构类型的非甾体抗炎药



尼美舒利

尼美舒利（Nimesulide）为黄色或淡黄色结晶粉末，易溶于丙酮，微溶于乙醇，不溶于水。m. p. 148～150℃。

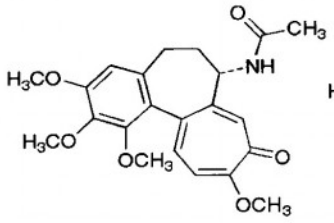
本品属非甾体抗炎药，具有抗炎、镇痛、解热作用。其作用机制可能与抑制前列腺素的合成、白细胞介质的释放和多形核白细胞的氧化反应有关。

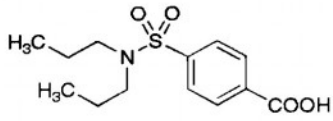
本品适用于慢性关节炎（包括类风湿性关节炎和骨关节炎等）、手术和急性创伤后的疼痛，耳鼻咽部炎症引起的疼痛，上呼吸道感染引起的发热症状等。

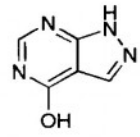
第三节　抗痛风药

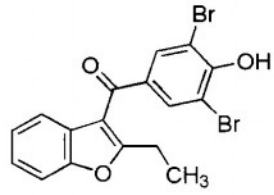
痛风是由于体内嘌呤代谢紊乱或尿酸排泄减少而引起的一类疾病，其特征是患者的血浆、尿中的尿酸根水平增高。患者的尿酸根水平是正常水平的2～3倍。

临床上使用的抗痛风药根据作用机制可以分为三类：①控制尿酸盐对关节造成的炎症的药物，如秋水仙碱；②增加尿酸排泄速率的药物，如丙磺舒和苯溴马隆；③通过抑制黄嘌呤氧化酶来抑制尿酸生成的药物，如别嘌醇和非布索坦。


秋水仙碱

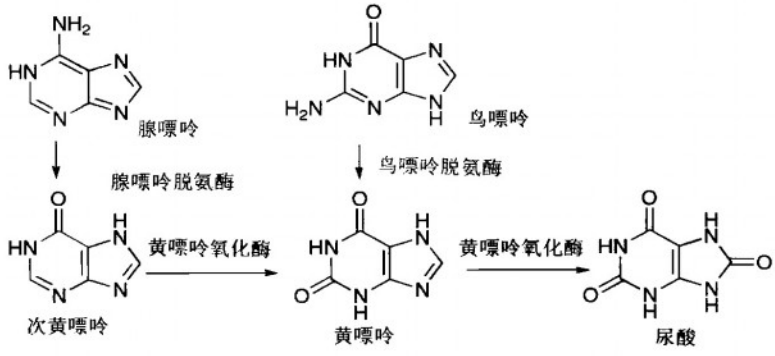

丙磺舒


别嘌醇


苯溴马隆

一、抗痛风药的代谢特点

尿酸是体内代谢嘌呤的产物，其代谢途径如下：



黄嘌呤氧化酶抑制剂如别嘌醇在肝脏内代谢成别黄嘌呤，从而抑制黄嘌呤氧化酶的活性，通过阻断尿酸的生成达到治疗痛风的目的。

二、抗痛风药的代表药物

秋水仙碱（Colchicine）是从百合科植物丽江山慈菇的球茎中得到的一种生物碱。本品为类白色至淡黄色结晶性粉末，无臭，略有引湿性。遇光颜色变深，需避光、密闭保存。本品在乙醇或三氯甲烷中易溶，在水中溶解，在乙醚中极微溶解。m. p. 142 ~ 150℃。

本品通过口服吸收，0.5 ~ 2h 血药浓度达峰值。本品与血浆蛋白的结合力较弱，吸收后主要分布在肠道、肝、肾、脾等器官。在体内的保留时间较长，单次给药后 10d 仍能从体内检测出。本品主要在肝脏代谢，代谢产物为药物分子中酰胺键水解后的伯胺衍生物。

本品的不良反应与剂量大小有明显的相关性，口服比静脉注射的安全性高。本品的不良反应主要有胃肠道症状，肌肉和周围神经的病变，骨髓抑制作用，静脉炎和蜂窝织炎，致畸作用等。本品的毒性较大，长期使用能产生骨髓抑制，胃肠道反应是严重中毒的前兆，症状出现后应该立即停药。

本品对急性痛风性关节炎有选择性的消炎作用，对一般性疼痛、炎症及慢性痛风无效。本品不能影响尿酸盐的生成、溶解和排泄，故无降低血中尿酸水平的作用。本品的主要作用是通过与粒细胞的微管蛋白结合，妨碍粒细胞的活动，抑制粒细胞的浸润和消炎。此外，本品能抑制细胞有丝分裂，有一定的抗肿瘤作用。

丙磺舒（Probenecid）为白色结晶性粉末，无臭，味微苦。易溶于丙酮，略溶于乙醇和三氯甲烷，几乎不溶于水，在稀氢氧化钠溶液中溶解，在稀酸中几乎不溶。pK_a3.4。m. p. 198 ~ 201℃。

本品在肝内代谢成羧基化代谢物及羟基化合物，这些代谢物均具有促尿酸排泄的活性。代谢物主

要经肾排出，在24～48h中有5%～10%的给药量以原型排出。

本品与水杨酸盐和阿司匹林同用时可抑制本品的排尿酸作用。本品可影响利福平和肝素的代谢，使后者的毒性加大。有痛风结节的患者同时使用本品和别嘌醇时，本品可加速别嘌醇的排出，而别嘌醇可延长本品的半衰期。因此，别嘌醇的有效剂量应适当增高，本品发挥的疗效也将有所增加。本品和甲氨蝶呤同用时可使甲氨蝶呤血药浓度增高，毒性加大。本品与磺胺类药物同用时使磺胺的排出减慢，血药浓度升高。本品与口服降糖药同用时，将使降糖药的效应增强。

本品抑制尿酸盐在近曲小管的主动重吸收，增加尿酸的排泄而降低血中尿酸盐的浓度，可缓解或防止尿酸盐结晶的生成，减少关节的损伤，亦可促进已形成的尿酸盐的溶解。无抗炎镇痛作用，用于慢性痛风的治疗。

别嘌醇（Allopurinol）为白色或类白色结晶性粉末，几乎无臭。本品在碱性溶液中易溶，微溶于水或乙醇，不溶于三氯甲烷。m. p. 350℃以上。

本品在pH3.1～3.4时最稳定，pH升高时本品分解成3－氨基吡唑－4－羧酸胺。

本品口服后在胃肠道内吸收完全，$t_{1/2}$为14～28h，与氧嘌呤醇均由肾脏排出。本品经肝脏代谢，约有70%的量代谢为有活性的别黄嘌呤。别黄嘌呤对黄嘌呤氧化酶也有抑制作用，半衰期比别嘌醇更长。该活性代谢物所起的作用是别嘌醇作用的一个重要组成部分，能够使尿酸的生物合成减少，降低血中尿酸的浓度，减少尿酸盐在骨、关节及肾脏的沉积。口服后2～6h血药浓度可达峰值，24h血尿酸浓度就开始下降，而在2～4周时下降最为明显。

饮酒或使用氯噻酮等利尿剂均可增加血清中的尿酸含量。当本品与氨苄西林同用时，皮疹的发生率增多；与抗凝药同用时，后者的效用可加强；与环磷酰胺同用时，对骨髓的抑制更明显；与尿酸化药同用时，可增加肾结石形成的可能。

临床上适用于原发性和继发性高尿酸血症、反复发作或慢性痛风、痛风结石、尿酸性肾结石和尿酸性肾病以及伴有肾功能不全的高尿酸血症。

苯溴马隆（Benzbromarone）为白色或微黄色结晶性粉末，无臭，无味。本品在二甲基甲酰胺中极易溶解，在三氯甲烷或丙酮中易溶，在乙醚中溶解，在乙醇中略溶，在水中几乎不溶。m. p. 149～153℃。

本品属苯并呋喃衍生物，为促尿酸排泄药，作用机制主要是通过抑制肾小管对尿酸的重吸收，从而降低血中尿酸浓度。

本品口服后，2～3h血药浓度达峰值，$t_{1/2}$为12～13h，本品主要以原型药单一卤化物、完全的脱卤化物从尿液、粪便及胆汁排泄。

本品适用于原发性高尿酸血症、痛风性关节炎间歇期及痛风结节肿等。

（杨晓虹）

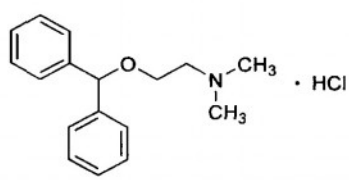
第三十一章 抗变态反应药

组胺 H_1 受体拮抗剂竞争性阻断组胺的 H_1 效应，临床上主要用于皮肤黏膜变态反应疾病，还可用于止吐，防治晕动症、镇静催眠、预防偏头痛等。

一、组胺 H_1 受体拮抗剂的结构特点

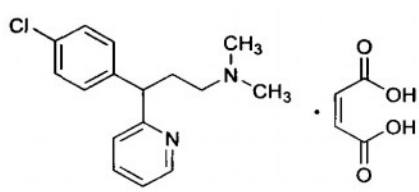
1933 年，研究发现哌罗克生对组胺诱导的支气管痉挛有缓解作用，在经过大量的结构改造和构效关系研究之后，陆续上市了一批经典的抗过敏药物，在发展史上被列为第一代抗组胺药。因为第一代抗组胺药物的脂溶性较高，易于通过血脑屏障而进入中枢，产生中枢抑制和镇静的不良反应。因此，限制药物进入中枢并提高药物对组胺 H_1 受体的选择性，就成为了新一代抗组胺药物的设计思路。由此发展并上市的非镇静组胺 H_1 受体拮抗剂，就称为第二代抗组胺药。组胺 H_1 受体拮抗剂按化学结构可分为氨烷基醚类、丙胺类、三环类、哌啶类和哌嗪类。

1. 氨烷基醚类



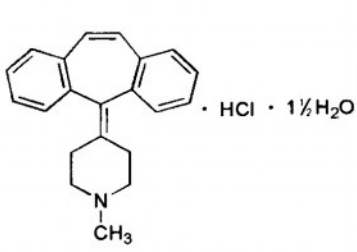
盐酸苯海拉明

2. 丙胺类

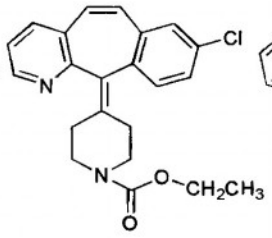


马来酸氯苯那敏

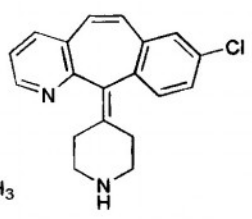
3. 三环类



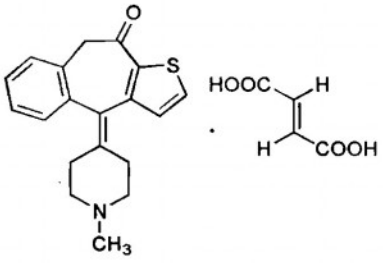
盐酸赛庚啶



氯雷他定

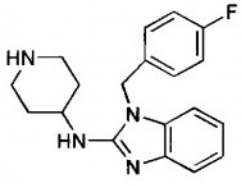


地氯雷他定

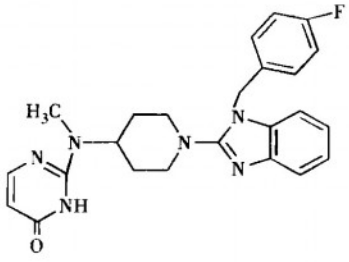


富马酸酮替芬

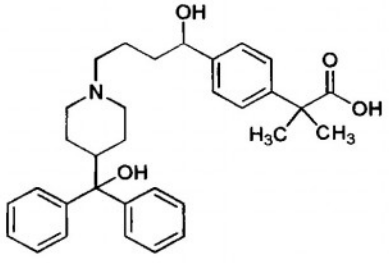
4. 哌啶类



诺阿司咪唑

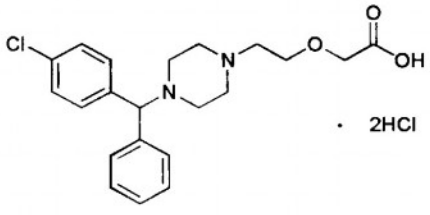


咪唑斯汀



非索非那定

5. 哌嗪类

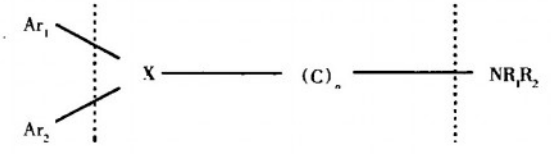


盐酸西替利嗪

二、组胺 H_1 受体拮抗剂的构效关系、体内代谢和不良反应

1. 组胺 H_1 受体拮抗剂的构效关系

经典的组胺 H_1 受体拮抗剂的构效关系可用以下通式表示：



芳环　　连接段　　叔胺

（1）Ar_1 为苯环、杂环或取代杂环，Ar_2 为另一个芳环或芳甲基，Ar_1 和 Ar_2 可桥连成三环化合物。Ar_1 和 Ar_2 的亲脂性及它们的空间排列与活性相关。已知很多药物光学和几何异构体抗组胺活性不同，如卡比沙明、氯苯那敏和西替利嗪，但目前还无法确定其立体化学依赖关系。

（2）NR_1R_2 一般是叔胺，也可以是环系统的一部分，常见的是二甲氨基和四氢吡咯基。

（3）X 是 sp^2 或 sp^3 杂化碳原子、氮原子或连氧的 sp^3 碳原子。

（4）连接段碳链 $n=2\sim3$，通常 $n=2$。叔胺与芳环中间的距离一般为 50～60nm。

2. 组胺 H_1 受体拮抗剂的体内代谢

氨烷基醚类 H_1 受体拮抗剂主要代谢成为 *N* - 去甲基以及脱氨基衍生物。去甲基的代谢物的半衰期较短，活性降低。对于苯海拉明等半衰期较短的药物，这种代谢规律要求重复给药。

丙胺类 H_1 受体拮抗剂的半衰期较长，可以作为一日一次的服用药物。这类化合物的代谢产物主要是 *N* - 去烷基衍生物以及仲、伯胺代谢产物。若有 *O* - 甲基芳基存在时，也会发生 *O* - 去甲基化反应。

三环类 H_1 受体拮抗剂主要在肝微粒体内代谢。代谢产物包括 *N* - 去甲基产物、芳环羟基化产物以及 *N* - 季铵葡糖醛酸结合产物。

3. 组胺 H_1 受体拮抗剂的不良反应

组胺 H_1 受体拮抗剂的不良反应主要包括中枢抑制、抗胆碱、心脏毒性和体重增加四大类。

（1）中枢抑制作用　在中枢神经系统和周围组织中均有 H_1 受体，前者与警觉有关，后者与过敏相关。传统的抗组胺药物通过血脑屏障与中枢神经系统 H_1 受体结合，引起嗜睡的不良反应。对抗过敏药物来说，中枢抑制作用是其不良反应，但在某些情况下，该不良反应也能转化为药理作用，如有些传统的抗组胺药本身就具有抗焦虑、抗抑郁等中枢作用。新型抗组胺药鲜有嗜睡作用。

（2）抗胆碱作用　多数抗组胺药物都有抗胆碱作用，具体表现为口干、舌燥。闭角型青光眼患者，可引起眼压升高；对患有良性前列腺增生的老年人，则可引起尿潴留。

（3）心脏的不良反应　某些抗组胺药可引起心脏的不良反应，表现为 Q - T 间期延长，可发展为尖端扭转型室性心动过速。

（4）体重增加　是某些抗组胺药物的另一不良反应。其机制可能与长期大量应用该药后加速胃排空，使患者食欲增加有关。

三、组胺 H_1 受体拮抗剂的代表药物

盐酸苯海拉明（Diphenhydramine Hydrochloride） 通过口服或注射给药，吸收迅速而完全。在肺、脾、肾、肝、脑和肌肉中的浓度最高，血浆蛋白结合率为 98%。口服给药后，15～60min 起效。本品由肝脏代谢，大部分水解为二苯基甲醇后，再与葡糖醛酸结合，经尿、粪便、汗液排出。

本品能竞争性阻断组胺 H_1 受体而产生抗组胺作用，中枢抑制作用显著。有镇静、防晕动和止吐作用，可缓解支气管平滑肌痉挛。临床上主要用于荨麻疹、枯草热、过敏性鼻炎和皮肤瘙痒等皮肤黏膜变态性疾病，预防晕动症及治疗妊娠呕吐。

马来酸氯苯那敏（Chlorphenamine Maleate） 又名扑尔敏。本品为白色结晶性粉末，无臭，味苦。在水、三氯甲烷和乙醇中易溶、微溶于乙醚和苯，可升华。m. p. 131.5～135℃。

本品服用后吸收迅速而完全，排泄缓慢，作用持久。主要是以 *N* - 去一甲基、*N* - 去二甲基、*N* - 氧化物及未知的极性代谢物的形式随尿排出，而马来酸被羟化为酒石酸。

本品与枸橼酸醋酐试液在水浴中加热，即显红紫色，为叔胺类反应。本品在稀硫酸中，马来酸与高锰酸钾反应，红色消失，生成二羟基丁二酸。此为本品的鉴别反应。

本品结构中含有一个手性碳原子，其 *S* 异构体的活性比外消旋体约强 2 倍，而 *R* 异构体的活性仅为外消旋体的 1/90。本品是氯苯那敏外消旋体的马来酸盐，对组胺 H_1 受体的竞争阻断作用很强，且作用持久。

本品与中枢系统抑制药同用时，可增强前者的中枢抑制作用；还可增强金刚烷胺、氟哌啶醇、抗胆碱药、三环类抗抑郁药、吩噻嗪类以及拟交感神经药的药效；能够增加氯喹的吸收和药效，从而提高寄生虫病的治愈率。本品不宜与哌替啶、阿托品等药同用。

本品对中枢抑制作用较轻，嗜睡副作用较小，抗胆碱作用也较弱，适用于日间服用，用于治疗枯草热、荨麻疹、过敏性鼻炎、结膜炎等，也用在多种复方制剂和化妆品中。由于易致中枢兴奋，可诱发癫痫，故癫痫患者禁用。

盐酸赛庚啶（Cyproheptadine Hydrochloride） 为白色至微黄色结晶，几乎无臭，味微苦。在甲醇中易溶，三氯甲烷中溶解，在乙醇中略溶，在水中微溶，在乙醚中几乎不溶。因其结构中含有结晶水，在溶解过程中有乳化现象。m. p. 252. 6 ~ 253. 6℃。

本品口服后经胃肠道吸收入血，0. 5 ~ 1h 起效，2 ~ 3h 达血药浓度高峰，药效可维持 6 ~ 8h。本品在体内分布广泛，并可通过血脑屏障。本品经肝脏代谢，除尿液和粪便外，还可经汗液、乳液排出。

本品可看成是吩噻嗪环的 S 和 N 原子分别以生物电子等排体乙烯基和甲叉基代替的三环化合物。本品对组胺 H_1 受体的抑制作用比马来酸氯苯那敏和异丙嗪强。临床上用于治疗荨麻疹、湿疹、过敏性和接触性皮炎、皮肤瘙痒、过敏性鼻炎、支气管哮喘等。同时，也有抗 5 - 羟色胺和抗胆碱作用，并可抑制醛固酮和促肾上腺皮质激素（ACTH）的分泌，故亦可用于治疗偏头痛、肾上腺皮质功能亢进症及肢端肥大症。

本品在体内的主要代谢产物是季铵葡糖醛酸苷，还有一些是芳环羟化和 *N* - 去甲基化产物。

本品主要用于荨麻疹、血管性水肿、过敏性鼻炎、过敏性结膜炎、其他过敏性瘙痒性皮肤病。国外有文献报道，本品可用作为食欲刺激剂，用于神经性厌食。

盐酸西替利嗪（Cetirizine Hydrochloride） 为白色或类白色粉末，在水中溶解，在丙酮和二氯甲烷中几乎不溶。遇光分解，应在密闭容器中避光保存。m. p. 225℃。

本品属于哌嗪类抗组胺药，可选择性作用于 H_1 受体，作用强且持久，对 M 胆碱受体和 5 - 羟色胺的作用极小。本品是安定药羟嗪的主要代谢产物。由于易离子化，不易透过血脑屏障，进入中枢神经系统的量极少，属于非镇定性抗组胺药。服药后很快被吸收。绝大部分未起变化经肾消除。

临床使用本品作为抗过敏药，常用于过敏性鼻炎、过敏性结膜炎、荨麻疹以及各种过敏性瘙痒性皮肤疾患。

西替利嗪的左旋光学纯异构体左西替利嗪（Levocetirizine）也于 2001 年在德国上市。

氯雷他定（Loratadine） 为白色粉末，常温下较稳定，加热可分解。m. p. 134 ~ 136℃。

本品空腹口服后迅速吸收，1 ~ 3h 内起效，8 ~ 12h 达最大效应，持续作用达 24h 以上。食物可使本品的血药浓度达峰时间延迟约 1h。其代谢物为去羧乙氧基氯雷他定，也是 H_1 受体拮抗剂，作用持久。本品及其代谢产物均可在乳汁中检出，但不通过血脑屏障。

本品为强效选择性 H_1 受体拮抗剂，但没有抗胆碱能活性和中枢神经系统抑制作用，适用于减轻过敏性鼻炎的症状以及治疗荨麻疹和过敏性关节炎。

地氯雷他定（Desloratadine） 为口服的长效三环类抗组胺药，起效快，作用强，为氯雷他定主要的活性代谢产物。本品具有选择性的抗外周 H_1 受体作用，对外周 H_1 受体的亲和力较氯雷他定强，抑制各种过敏性致炎的化学介质释放。

本品口服吸收好，约3h后达到最高血药浓度，其消除半衰期约为27h。

本品用于快速缓解过敏性鼻炎的相关症状，如打喷嚏、流鼻涕和鼻痒、鼻黏膜充血和鼻塞以及眼痒、流泪、充血和咳嗽。本品还用于缓解慢性特发性荨麻疹的相关症状如瘙痒，并可减少荨麻疹的数量及大小。

富马酸酮替芬（Ketotifen Fumarate） 为类白色结晶性粉末，无臭，味苦。本品在甲醇中溶解，在水或乙醇中微溶，在丙酮或三氯甲烷中极微溶解。m. p. 191～195℃，熔融时同时分解。

本品口服后经胃肠道可迅速完全吸收，1h后即可在血中检测出药物原型及代谢物，3～4h达血药浓度峰值。

本品为赛庚啶的七元环—CH═CH—部分用—CH_2CO—替代，并把靠近羰基侧的苯环替换成噻吩环而得。将本品加入二硝基苯肼试液并加热后，溶液产生红色絮状沉淀，此为酮类化合物的鉴别反应。

本品既是H_1受体拮抗剂，又是过敏介质释放抑制剂，能抑制支气管黏膜下肥大细胞释放过敏介质，还能抑制嗜碱粒细胞和中性粒细胞释放组胺及慢反应物质，具有很强的抗过敏作用，对内源性和外源性哮喘有防治作用，对过敏性鼻炎、皮炎和结膜炎及荨麻疹等均有效，但本品有较强的中枢抑制、嗜睡不良反应。

本品可用于预防成人及小儿支气管哮喘发作，也可用于过敏性鼻炎、荨麻疹以及其他过敏性瘙痒性皮肤病的治疗。

诺阿司咪唑（Norastemizole） 是阿司咪唑（Astemizole）的活性代谢物，对H_1受体选择性比阿司咪唑高，作用强度相当于阿司咪唑的40倍，副作用小，已作为阿司咪唑的替代品种上市。

阿司咪唑为强效、长效的H_1受体拮抗剂，作用比马来酸氯苯那敏和特非那定强，但近年发现阿司咪唑体内蓄积，血药浓度超过常规用量2～4倍时，就将干扰心肌细胞K^+通道，引发致死性尖端扭转型室性心动过速。阿司咪唑在肝代谢以一级动力学过程代谢成几个活性及无活性的产物，代谢率很高。产物中去甲阿司咪唑（*O* – Desmethylastemizole）和诺阿司咪唑均有抗组胺作用。诺阿司咪唑没有阿司咪唑的心脏毒性副作用。

非索非那定（Fexofenadine） 为白色结晶状粉末，无臭无味，几乎难溶于水，极易溶于三氯甲烷，易溶于乙醇和丙酮。m. p. 147～151℃。

本品为特非那定的活性代谢物，是一种具有选择性外周H_1受体拮抗剂活性的抗组胺药，其右旋体和左旋体具有等效的抗组胺特性。

本品口服吸收良好，吸收较为迅速，口服0.5～1h出现抗组胺作用，1～3h血药浓度达峰值，平均为1.3h。半衰期为11～15h，平均为14.4h。疗效可持续18～24h，因此可每日1次给药。吸收后本品与血浆蛋白广泛结合，结合率高达95%。本品不需通过肝脏的细胞色素P450酶系统的CYP酶代谢。此外，本品不透过血脑屏障。

本品适用于减轻季节性过敏性鼻炎和慢性特发性荨麻疹引起的症状。

（杨晓虹）

第九篇　内分泌药物

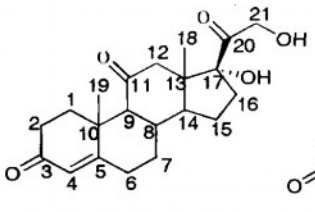
第三十二章
肾上腺皮质激素类药

肾上腺皮质激素是由肾上腺皮质合成和分泌的甾体激素，按其生理作用特点可分为盐皮质激素和糖皮质激素。前者主要调节机体水、盐代谢和维持电解质平衡；后者主要与糖、脂肪、蛋白质代谢和生长发育等有关。

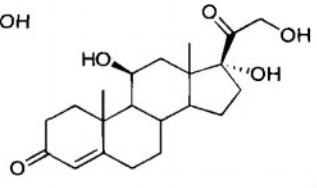
一、肾上腺皮质激素的结构和作用特点

1. 肾上腺皮质激素的结构

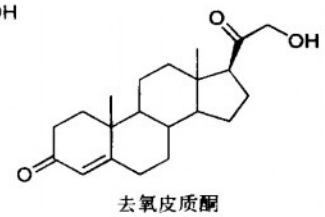
肾上腺皮质激素具有孕甾烷母核，含有 Δ^4-3，20－二酮和21－羟基。11位和17α位还可带有羟基或羰基氧。天然的糖皮质激素以可的松和氢化可的松为代表，盐皮质激素则以醛固酮和去氧皮质酮为代表。其特征为若在17位带有羟基时为糖皮质激素类化合物；无羟基时为盐皮质激素化合物。通常糖皮质激素同时带有17α－羟基和11－羟基或羰基氧。



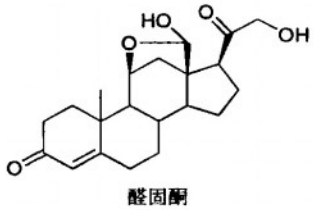
可的松



氢化可的松



去氧皮质酮



醛固酮

2. 肾上腺皮质激素的作用

盐皮质激素的生理作用是促进肾对钠的重吸收，继而增加细胞外液量，还能促进肾对钾和氢的排泄，维持体液和电解质平衡。临床应用很少。

糖皮质激素的作用十分广泛，主要有强大的抗炎和免疫抑制作用；可维持或升高血糖浓度；增加糖原沉积、蛋白分解和脂肪降解，使脂肪分布异常；影响钙的吸收和排泄，减少体内钙储备；能促进多种内源性活性物质的作用，如增加胃酸、胃酶的分泌；还有一定的盐皮质激素作用。

3. 糖皮质激素的临床应用和不良反应

糖皮质激素类药物临床用于治疗肾上腺皮质功能紊乱，自身免疫性疾病如肾病型慢性肾炎、系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎，变态反应性疾病如支气管哮喘、药物性皮炎，感染性疾病、休克、器官移植的排异反应、白血病、其他造血器官肿瘤、眼科疾病及皮肤病等疾病。临床应用中副作用较多，如水肿、皮质激素增多症（柯兴综合征）、诱发或加重溃疡、诱发精神症状、骨质疏松、骨坏死等并发症。

二、糖皮质激素类药物的构效关系、化学稳定性及代谢特点

1. 糖皮质激素类药物的构效关系

糖皮质激素类药物多为氢化可的松的同型物和衍生物，这些结构修饰的目的是减轻天然皮质激素所具有的盐皮质激素作用而产生的不良反应。将糖皮质激素类药物的构效关系总结如下：

（1）将氢化可的松的1，2位脱氢，即在A环引入双键，成为泼尼松龙，其抗炎活性增大4倍，但钠潴留作用不变。糖皮质激素类药物大多具有此双键结构。

（2）在6位引入氟原子后可阻滞C－6氧化失活，如醋酸氟轻松，由于其钠潴留作用增加幅度远远大于抗炎作用的增加，只能局部外用于皮肤消炎、抗过敏等。

（3）在氢化可的松的9α位引入氟原子，可将抗炎作用增强10倍，但因同时钠潴留作用增加更多，达50倍，因此其21位形成醋酸酯的醋酸氟氢可的松全身应用是作为盐皮质激素的替补治疗药物，而作为糖皮质激素类药物只能局部外用于皮肤消炎。但是9α－F作为增强皮质激素作用的有效结构，在后续的结构改造中，结合其他降低钠潴留作用的方法，一直被采用。

（4）在引入9α－F的同时，再在16α位引入羟基，可消除由于引入9α－F所致钠潴留作用，如曲安西龙。将其16α－OH和17α－OH制成缩酮即为曲安奈德，作用持续时间延长。

（5）在16位引入甲基，因立体障碍使17位氧化代谢受阻，可显著增强抗炎作用，减弱钠潴留活性。地塞米松和倍他米松分别带有16α－CH_3和16α－CH_3，均为强效糖皮质激素药物。

（6）21－OH可以酯化，产生酯类前药，如醋酸氢化可的松、醋酸泼尼松、醋酸泼尼松龙、醋酸氟轻松、醋酸曲安奈德等，延长了作用时间，增强了稳定性。而氢化可的松的琥珀酸酯钠盐和磷酸酯钠盐，可制成水溶性注射剂，用于注射。这后一种修饰方式是药物设计中常用的变脂溶性化合物为水溶性化合物的方法之一。对21位的这些结构修饰均不改变其生物活性。

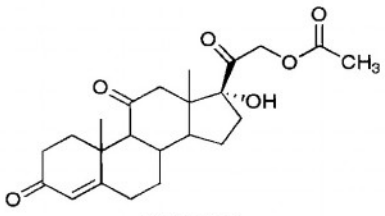
2. 糖皮质激素类药物的化学稳定性

A环具有α，β－不饱和酮结构，不稳定，尤其在光催化下可转化成一系列化合物，故糖皮质激素类药物都要避光贮存。B环较稳定。C环于溶液状态时能被空气氧化，升高温度、自由基引发剂及紫外线均能加速这种氧化反应。D环具有α－羟基酮结构，其17位侧链在碱性溶液中会发生重排，并进一步发生氧化断裂，生成17－酮。

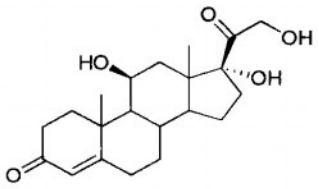
3. 糖皮质激素类药物的代谢特点

糖皮质激素最主要的代谢方式包括：11β－羟甾脱氢酶将11β－OH转变为11－羰基氧；5β－还原物和5α－还原酶将4，5双键还原产生5β－孕甾和5α－孕甾；3α－羟甾脱氢酶将3－羰基还原为3α－羟基。这些产物都是非活性的，形成葡糖醛酸结合物及硫酸酯结合物经尿及胆汁排出。另外也检出一些次要代谢产物，如6β－羟基化、20－羰基还原为羟基、17位侧链氧化裂解为19碳甾体等。6位、16位引入取代基以及21位酯化均可提高药物的代谢稳定性。如地塞米松分子中16－CH_3的存在使17α－OH及20－羰基在血浆中的稳定性增加。

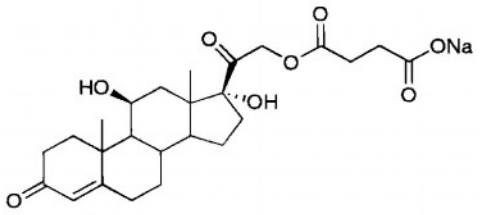
三、糖皮质激素类代表药物



醋酸可的松



氢化可的松



氢化可的松琥珀酸钠

醋酸可的松（Cortisone Acetate）为白色或类白色结晶性粉末，无臭，初无味，随后有持久的苦味。本品在三氯甲烷中易溶，在丙酮或二氧六环中略溶，在乙醚或乙醇中微溶，在水中不溶。

醋酸可的松易从胃肠道吸收，并迅速在肝中转化为它的活性代谢产物——氢化可的松。可的松的生物半衰期仅有30min。醋酸可的松从肌内注射部位的吸收要明显慢于口服制剂。

由于与其他同类药物相比，可的松的糖皮质激素活性较弱，而盐皮质激素活性较强，因此主要用于肾上腺皮质功能减退的替代治疗及眼科局部用药。

氢化可的松（Hydrocortisone）为白色或类白色的结晶性粉末，无臭，初无味，随后有持续的苦味；遇光渐变质。本品在乙醇或丙酮中略溶，在三氯甲烷中微溶，在乙醚中几乎不溶，在水中不溶。

对氢化可的松进行酯化时，由于11β－OH和17α－OH受到位阻，只有21－OH可以酯化，产生一系列酯类前药，如醋酸氢化可的松、丁酸氢化可的松、环戊丙酸氢化可的松等。这些前药进入体内后，首先在肝脏、肌肉及红细胞中代谢成氢化可的松，再发挥作用，延长了作用时间。而氢化可的松琥珀酸钠和氢化可的松磷酸钠，可制成水溶性注射剂。

氢化可的松及其衍生物临床用于慢性肾上腺皮质功能减退的替代治疗及治疗关节炎、风湿症，并用于免疫抑制和抗休克等。



地塞米松



地塞米松磷酸钠



倍他米松

地塞米松（Dexamethasone）为白色或类白色结晶性粉末，无臭，有苦味。略溶于甲醇、乙醇、丙酮、二氧六环，微溶于三氯甲烷，极微溶于乙醚，几乎不溶于水。需避光保存。

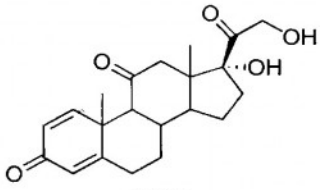
地塞米松易从胃肠道吸收，能通过胎盘。血浆中的生物半衰期为190min。与血浆蛋白的结合率约为77%，少于其他大多数的皮质激素药物。口服后4h内有15%自尿中排泄，其中50%以葡糖苷酸形式排泄，50%以非结合形式排泄。

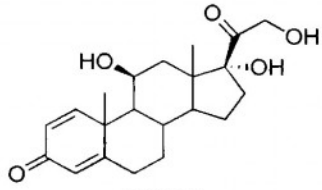
地塞米松的21－OH可经酯化修饰成前药，如醋酸地塞米松、地塞米松磷酸钠以及17，21－双酯化如丙酸地塞米松等，增加稳定性及适应不同制剂的需要。

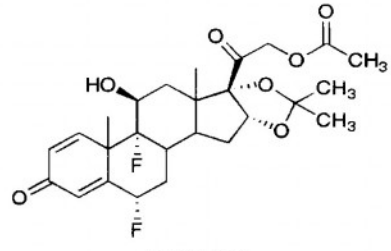
地塞米松是在氢化可的松结构中引入$\Delta^{1,2}$、9α－F和16α－CH_3后得到的强效、长效糖皮质激素药物，适用于各种严重的炎症、休克、过敏性疾病等危重患者，不适用于替代疗法。不宜久用，否则易

发多种不良反应和并发症。

倍他米松（Betamethasone）是地塞米松的16位差向异构体，作用同地塞米松，但抗炎作用较地塞米松、曲安西龙等均强。现多用于治疗活动性风湿病、类风湿性关节炎、红斑狼疮、严重支气管哮喘、严重皮炎、急性白血病等，也用于某些感染的综合治疗，不宜用于替代疗法。孕妇忌用。


泼尼松


泼尼松龙


醋酸氟轻松

泼尼松（Prednisone）为白色或类白色结晶性粉末，无臭，味苦。本品在乙醇或三氯甲烷中微溶，在水中几乎不溶。常用其21－醋酸酯，即醋酸泼尼松。

泼尼松是在可的松的A环引入1，2双键得到的，抗炎作用大为提高。泼尼松本身无活性，要在肝中转化成泼尼松龙才具有作用，就像可的松要转化成氢化可的松一样。泼尼松的生物半衰期为60min。醋酸泼尼松临床可用于各种急性严重细菌感染、严重的过敏性疾病、胶原性疾病、风湿病、肾病综合征、严重的支气管哮喘、血小板减少症、粒细胞减少症、急性白血病、各种肾上腺皮质功能不足症、皮炎、湿疹等。肝功能不良者不宜应用。

泼尼松龙（Prednisolone）常用其21－醋酸酯，即醋酸泼尼松龙。泼尼松龙用途及疗效与泼尼松相当，抗炎作用较强，水盐代谢作用很弱，故不适用于原发性肾上腺皮质功能不全症。泼尼松龙可与血浆蛋白广泛结合，但弱于氢化可的松。泼尼松龙的生物半衰期持续数小时，介于氢化可的松和更长效的地塞米松之间。由于中等程度的作用时间，它适于隔日给药方案，既能减少肾上腺皮质功能减退的风险，又能提供疗效。

醋酸氟轻松（Fluocinonide Acetate）是氟轻松的21－酯化前药。其6－F使A环稳定性增加，16，17位缩酮使D环稳定性增加。由于其钠潴留作用较强，只能皮肤局部外用，用于包括神经性皮炎、接触性皮炎、脂溢性皮炎、日光性皮炎、湿疹、银屑病、瘙痒症等各种皮肤病。起效迅速，止痒效果较好。对皮肤病并发感染，应与抗生素一起使用。

（徐　萍）

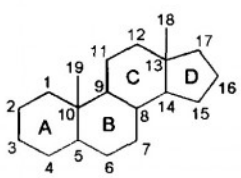
第三十三章 性激素类药和避孕药

第一节 雄激素类及相关药物

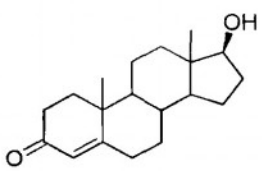
雄激素是维持雄性生殖器发育及促进第二性征发育的物质。雄激素还具有蛋白同化活性，能促进蛋白质合成和骨质形成，使肌肉增长，骨骼粗壮，体重增加。因此雄激素及其相关药物临床上除了用于内源性雄激素分泌不足的替补疗法外，还用作营养药物。抗雄激素药物主要用于治疗雄激素依赖型疾病。

一、雄激素类药物

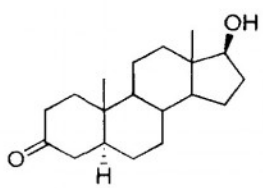
1. 雄激素的结构



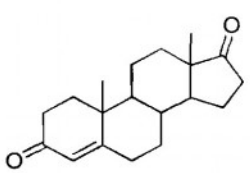
雄甾烷



睾酮



5α-二氢睾酮



雄烯二酮

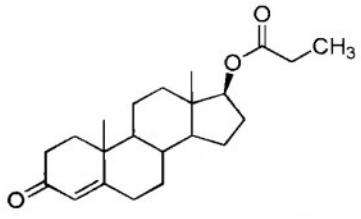
雄激素在化学结构上都属于雄甾烷类，3 位和 17 位带有羟基或羰基。雄性体内存在多种甾体雄激素，其中在睾丸中作用最强的是睾酮，其 4、5 位双键还原的产物 5α－二氢睾酮在前列腺组织中作用最强。雄烯二酮的活性远远低于睾酮，但其可以转化为睾酮，被认为是睾酮的体内贮存形式。

2. 雄激素的稳定性及代谢特点

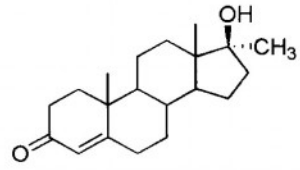
睾酮的 A 环和 D 环不稳定，易于代谢。5α－还原酶可将 4、5 位双键还原，3－羟甾脱氢酶可将 3－羰基还原为 3－羟基，17β－羟甾脱氢酶可将 17β－OH 氧化为 17－羰基。这些代谢转化的结果使睾酮的活性大大降低或消失，所以睾酮作用时间短暂。而且因消化道细菌也会催化其降解，所以睾酮口服无效。因此人们对睾酮进行结构修饰，以达到延长作用时间或可口服的目的。如将 17 位的羟基进行酯化，可增加脂溶性，减慢代谢速度，如丙酸睾酮。或在 17α 位引入烷基，因空间位阻使代谢受阻，故可口服。

3. 雄激素类代表药物

丙酸睾酮（Testosterone Propionate） 为白色结晶或类白色结晶性粉末，无臭。在三氯甲烷中极易溶，在甲醇、乙醇或乙醚中易溶，在乙酸乙酯中溶解，在植物油中略溶，在水中不溶。



丙酸睾酮



甲睾酮

丙酸睾酮是将睾酮的 17 – OH 进行丙酸酯化制成的前药，用其油剂。肌内注射后在体内缓慢吸收，并逐渐水解释放出原药睾酮，使药物作用时间大大延长，注射一次可持续作用 2 ~ 4d。丙酸睾酮主要用于治疗男性性功能低下、男性青春期发育迟缓、女性功能性子宫出血、子宫肌瘤、老年性骨质疏松和再生障碍性贫血。可能出现女子男性化、男子女性化（雄激素在性腺外组织转化为雌激素）、水钠潴留等副作用，还可导致男性前列腺增生并加速前列腺恶性肿瘤的生长。

甲睾酮（Methyltestosterone）为白色或类白色结晶性粉末，无臭，无味，微有引湿性。本品易溶于乙醇、丙酮或三氯甲烷，略溶于乙醚，微溶于植物油，不溶于水。

在睾酮的 17α 位引入烷基，增大 17 位的代谢位阻，可使口服有效。甲睾酮是第一个口服的雄激素药物，作用强度与丙酸睾酮相当。延长 17α – 烷烃基的长度均导致活性下降。甲睾酮主要用于男性缺乏雄激素所引起的各种疾病，亦可用于女性功能性子宫出血和迁移性乳腺癌等，但本品对肝脏有一定毒性，如产生黄疸。女性大剂量使用本品具有男性化的副作用。

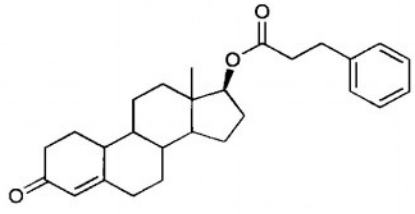
二、同化激素类药物

1. 同化激素类的结构与作用特点

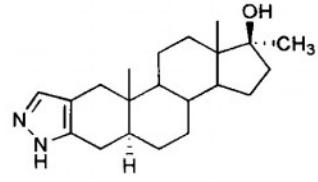
对雄激素化学结构改造的主要目的是获得蛋白同化激素。雄激素的雄性活性结构专一性较高，必须是 5α 雄甾烷类，即 10 位和 13 位上有角甲基。而同化活性的结构专一性相对低一些，在 4 位、9 位引入卤素，19 位去甲基，A 环引入杂原子，甚至 3 位去酮基等均可增强同化活性。而其中只有 A 环饱和及引入 9α – F 两种情况可增加雄性活性。17β – OH 是雄性作用和蛋白同化作用的必需结构，改为 17α – OH 则无作用。17α – 小烷基使 D 环代谢稳定性提高，达到口服有效。17α – 乙炔基将导致雄激素活性丧失，反而具有孕激素活性。16 位引入大基团则变为抗雄激素。

由于雄激素和蛋白同化激素对心血管系统、神经系统、肝脏、内分泌系统等具有危害性，故被国际奥委会和多个专项体育组织列为禁用药物。

2. 同化激素类代表药物



苯丙酸诺龙



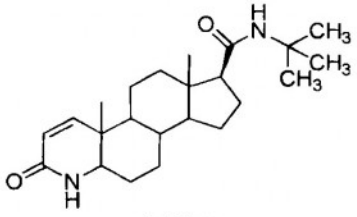
司坦唑醇

苯丙酸诺龙（Nandrolone Phenylpropionate）为 19 – 去甲基雄激素类化合物，是最早使用的蛋白同化激素类药物，用于烫伤、恶性肿瘤手术前后、骨折后不愈合和严重骨质疏松症、早产儿、侏儒症

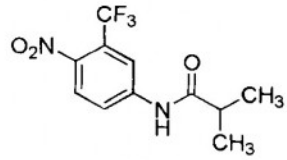
及营养吸收不良、慢性腹泻和另外一些消耗性疾病。长期使用时有轻微男性化倾向及肝脏毒性。可制成长效油剂。

司坦唑醇（Stanozolol）是甲睾酮A环改造的类似物，蛋白同化作用较强，为甲睾酮的30倍，雄激素活性仅为后者的1/4，男性化副作用甚微。临床用于慢性消耗性疾病、重病及手术后体弱消瘦、年老体弱、骨质疏松症、小儿发育不良、再生障碍性贫血、高脂血症等。

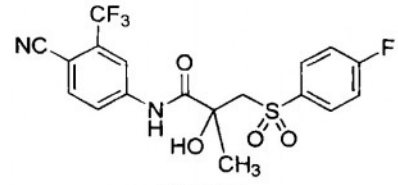
三、抗雄激素类药物



非那雄胺



氟他胺



比卡鲁胺

非那雄胺（Finasteride）为5α－还原酶抑制剂，参见本书第二十三章。

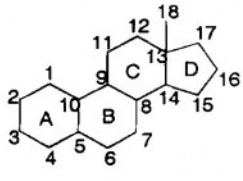
氟他胺（Flutamide）参见本书第八章。

第二节　雌激素类及相关药物

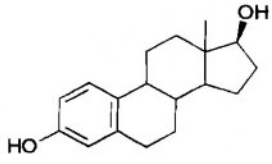
雌激素是促进雌性第二性征发育及性器官成熟的物质，由雌性卵巢分泌产生。雌激素与孕激素一起完成女性性周期、妊娠、授乳等方面的作用，还具有降低血浆胆固醇的作用。对机体代谢、内分泌、心血管系统、骨骼生长、皮肤等方面都有明显影响。雌激素及其相关药物临床上主要用于治疗雌激素缺乏症如更年期综合征、卵巢功能不全等，性周期障碍、闭经、不育症、骨质疏松和前列腺癌等，还用于避孕。抗雌激素类药物则用于治疗乳腺癌。

一、甾体雌激素类药物

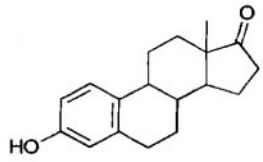
1. 甾体雌激素的结构



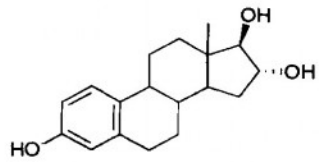
雌甾烷



雌二醇



雌酮



雌三醇

雌激素在化学结构上都属于雌甾烷类，A环为芳环，无19位甲基，3位带有酚羟基，17位带有羟基或羰基。女性体内存在三种甾体雌激素：雌二醇、雌酮和雌三醇。其中雌二醇的活性最强；其次为雌酮，活性只有雌二醇的1/10，但其体内含量是最高的，占雌激素总量的60%～80%。在很多组织内雌二醇与雌酮可以互变。雌三醇是雌二醇的代谢产物，其活性最弱，只有雌酮的约1/3。

2. 甾体雌激素的稳定性及代谢特点

内源性雌激素在肠道大部分被微生物降解，虽有少量在肠道可被迅速吸收，但在肝脏又被迅速代

谢，所以口服几乎无效。代谢位点在A环和D环，发生2、4及16位羟基化反应，羟基化产物均有弱活性。进一步的醚化和葡糖醛酸、硫酸、谷胱甘肽结合反应有重要意义，因为结合产物的水溶性钠盐使雌激素及其代谢产物易于进入血液和尿液。

3. 甾体雌激素的结构改造

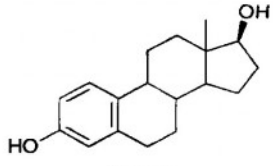
雌二醇有极强的生物活性，10^{-8}～10^{-10}mol/L的浓度对靶器官即能表现出活性。因而，对雌二醇进行结构改造的主要目的不是为了提高活性，而是延长作用时间和使口服有效，通常有以下三种方法。

（1）将雌二醇的3位和17β位羟基酯化，衍生出了一系列酯类前药，溶于植物油中制成长效肌内注射剂，如3位酯化的苯甲酸雌二醇、17β位酯化的戊酸雌二醇和环戊丙酸雌二醇、3位和17β位双酯化的二丙酸雌二醇等。这些前药进入体内后需水解释出3位和17β位羟基再生效，作用持续时间较长。

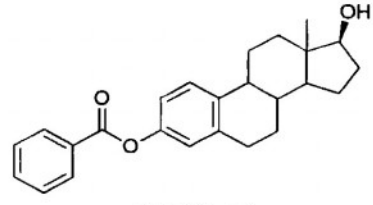
（2）在雌二醇的17α位引入乙炔基，因增大了空间位阻，提高了D环的代谢稳定性，得到了口服有效的炔雌醇。

（3）将炔雌醇的3位羟基醚化，提高了A环的代谢稳定性，得到的药物炔雌醚为前药。醚键需在体内经历缓慢水解，产生3－OH生效，而且醚化也使分子脂溶性增大，贮存于体内脂肪小球，再缓慢释出；因此炔雌醚为长效可口服雌激素药物。

4. 甾体雌激素类代表药物



雌二醇



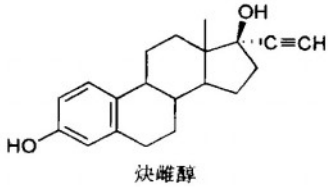
苯甲酸雌二醇

雌二醇（Estradiol）为白色或乳白色结晶性粉末，无臭。在丙酮、二氧六环、三氯甲烷中溶解，在乙醇、植物油中略溶，在水中不溶。由于3位酚羟基具弱酸性，可溶于碱金属氢氧化物水溶液中。3－OH与17－OH保持同平面。

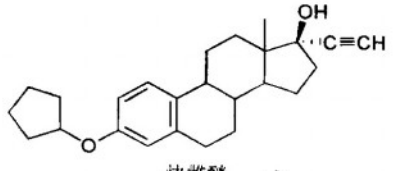
在体内雌二醇代谢形成雌三醇，以3位或17位羟基形成硫酸酯或葡糖醛酸酯钠盐的形式成为水溶性化合物从尿中排出。17－羟基在体内经氧化代谢成为羰基，形成雌酮，活性大大降低。为减少代谢及延长作用时间，通常将17－羟基酯化，得到长效化合物。

本品为雌激素，临床上用于治疗卵巢功能不全所引起的病证，如更年期综合征、子宫发育不全及月经失调等。

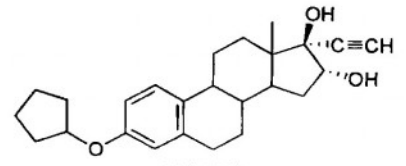
苯甲酸雌二醇（Estradiol Benzoate）是雌二醇的3位苯甲酸酯前药，肌内注射后吸收较慢，缓慢水解释出雌二醇，作用维持时间2～5d。临床用于卵巢功能不全、闭经、绝经期综合征、退奶及前列腺癌等。



炔雌醇



炔雌醚



尼尔雌醇

炔雌醇（Ethinylestradiol）是在雌二醇的17α位引入乙炔基得到的。因分子中酚羟基有酸性，末端炔基亦具有弱酸性，故可溶于氢氧化钠水溶液中。

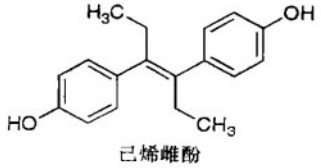
炔雌醇为一种口服有效的化合物。这是由于17α位引入乙炔基之后，使17β－OH的代谢受阻，在胃肠道中也可抵御微生物降解，其口服活性是雌二醇的10～20倍。现在已成为口服甾体避孕药中最常用的雌激素组分。炔雌醇与孕激素合用有抑制排卵协同作用，并可减轻突发性出血等副作用，和炔诺酮或甲地孕酮等孕激素配伍制成短效口服避孕片。

炔雌醚（Quinestrol）是将炔雌醇的3－羟基环戊醚化后的产物，不但保持了口服活性，醚化产物的脂溶性增大，化合物能在体内脂肪小球中贮存，慢慢释放后水解出3－羟基化合物而起作用。由于醚键在体内的水解更加缓慢，因而它是一种口服及注射长效雌激素。炔雌醚与孕激素配伍，是长效口服避孕药的主要成分。

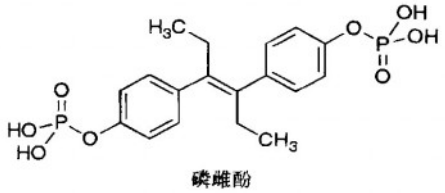
尼尔雌醇（Nilestriol）是炔雌醚的16α－羟基化产物，可看作是雌三醇的衍生物。其体内过程更为持久，口服一片5mg可持效一个月。主要用于治疗更年期综合征。

二、非甾体雌激素类药物

与其他几类甾体激素相比，雌激素活性的结构专一性较差，甾体母核并非必需结构。迄今已发现30多类非甾体化合物具有雌激素活性，主要是二苯乙烯类化合物，结构简单、制备方便，有些已上市。其中己烯雌酚最具代表性。



己烯雌酚



磷雌酚

己烯雌酚（Diethylstilbestrol）为无色结晶或白色结晶性粉末，几乎无臭。可溶于乙醇、乙醚、脂肪油中，微溶于三氯甲烷，在水中不溶。由于酚羟基具弱酸性，可溶于碱金属氢氧化物水溶液中。己烯雌酚可以很快从胃肠道吸收，在肝脏中失活很慢，口服有效，多制成口服片剂应用，也有将它溶在植物油中制成油针剂。

己烯雌酚存在几何异构体。反式异构体的活性是其顺式异构体的10倍。临床使用反式己烯雌酚，治疗绝经后妇女乳腺癌和男性前列腺癌，用于雌激素替补疗法，以及作为应急事后避孕药。因怀孕初期用药对胎儿有影响，故孕妇禁用。前列腺癌患者可出现女性化现象。

己烯雌酚结构中两个酚羟基是活性必需的，将其成酯修饰可制备前药。如二丙酸己烯雌酚长效油剂，进入体内缓慢水解释出己烯雌酚，作用可持续2～3d。

磷雌酚（Fosfestrol）是己烯雌酚的双磷酸酯，可在体内磷酸酯酶的作用下水解活化释出己烯雌酚。由于前列腺癌细胞中的磷酸酯酶活性较高，磷雌酚可在癌细胞释放更多的己烯雌酚，提高药物作用的部位选择性，故磷雌酚常制成双钠盐或四钠盐的水溶性注射剂用于治疗前列腺癌。

三、选择性雌激素受体调节剂

选择性雌激素受体调节剂专指在某些组织呈现雌激素受体拮抗作用，而在其他组织呈现雌激素受体激动作用的药物。不同药物的组织选择性有差异。这些药物的化学结构均为三苯乙烯类化合物。

枸橼酸他莫昔芬（Tamoxifen Citrate）及**枸橼酸托瑞米芬（Toremifene Citrate）**参见本书第八章。

盐酸雷洛昔芬（Raloxifene Hydrochloride）参见本书第三十五章。

四、抗雌激素类药物

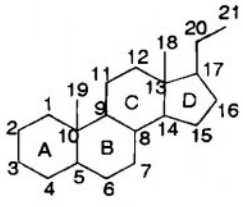
芳香酶是一种细胞色素 P450 酶复合物，可将雄烯二酮和睾酮转化为雌酮和雌二醇，是雌激素生物合成的关键酶。芳香酶抑制剂可显著降低体内雌激素水平（减少 80% ~95%），用于治疗雌激素依赖性疾病如乳腺癌。相关内容参见本书第八章。

第三节　孕激素类及相关药物

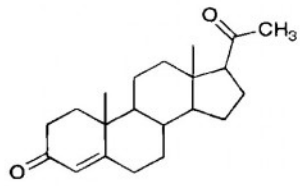
孕激素由雌性哺乳动物卵泡排卵后形成的黄体所分泌，对子宫内膜的分泌转化、蜕膜化过程、维持性周期及怀孕等起重要作用。生理上孕激素与雌激素共同作用，维持女性生理周期和妊娠。孕激素及相关药物临床上主要用于预防先兆流产，治疗子宫内膜异位症、功能性子宫出血、子宫内膜癌等。另外，孕激素与雌激素配伍用作口服避孕药，也用于雌激素替补治疗中抵消副作用。

一、孕激素和甾体避孕药

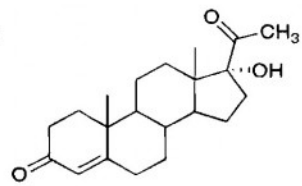
1. 孕激素的结构



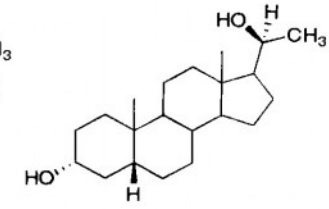
孕甾烷



黄体酮



17α -羟基黄体酮



5β -孕甾烷-3α, 20α -二醇

孕激素在化学结构上属于孕甾烷类，3 位和 20 位带有羟基或羰基。内源性孕激素以黄体酮活性最强。此外，还有 17α - 羟基黄体酮、5β - 孕甾烷 -3α，20α - 二醇和孕烯醇酮等，但活性都比黄体酮弱得多。

2. 孕激素的稳定性及代谢特点

黄体酮极易在肝脏代谢，主要代谢产物是 5β - 孕甾烷 -3α，20α - 二醇，代谢过程包括了 4、5 位双键的还原，3 位、20 位羰基的还原和 6 位 α - 羟基化的产物。由于黄体酮口服后被迅速代谢失活，所以只能肌内注射油剂或使用栓剂。因此口服有效就成为当初孕激素类药物研究的初级目标。在 6 位及 17 位引入基团，因立体障碍可使黄体酮代谢受阻，可极大地延长体内半衰期，并具有口服活性，如己酸羟孕酮。在 6 位引入双键、卤素或甲基还可增强活性，得到一批黄体酮衍生物类强效口服孕激素药物，如醋酸甲羟孕酮、醋酸甲地孕酮、醋酸氯地孕酮等。

3. 雄激素结构改造得到的甾体避孕药

在对睾酮进行结构改造以寻找口服有效的雄激素时，意外发现在睾酮引入 17α - 乙炔基导致雄激素活性减弱而具有孕激素活性，且口服有效。此化合物为炔孕酮（妊娠素），口服活性比黄体酮强 15 倍。接着发现，炔孕酮的 19 - CH_3 并非孕激素活性所必需，将其去除后得到的炔诺酮，口服孕激素活性增强 5 倍，而雄激素活性进一步降低一半。将炔诺酮酯化后成为前药，如醋酸炔诺酮和庚酸炔诺酮，具有长效作用，后者油剂注射一次可持效 1 个月。在炔诺酮的 18 位延长一个甲基得到炔诺孕酮，活性比炔诺酮增强 10 倍以上，是目前此类药物的典型代表。当初得到的是消旋体，后发现其右旋体是无效

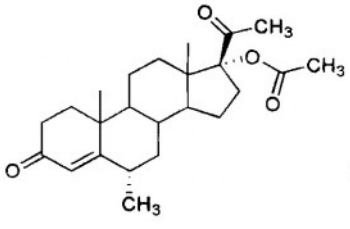
的，而左旋体才是活性异构体，称左炔诺孕酮。现在已经形成了睾酮衍生物类口服孕激素药物。

4. 孕激素类代表药物

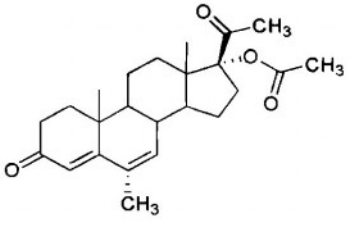
黄体酮（Progesterone）为白色或类白色的结晶性粉末，无臭，无味。在三氯甲烷中极易溶解，在乙醇、乙醚或植物油中溶解，在水中不溶。黄体酮有两种晶形，在稀醇溶液中结晶得α型为棱柱状结晶，在石油醚中结晶得β型为针状结晶。熔点亦因晶型而有差异，前者为129℃，后者为121℃，但两者生物活性无差别。β型长期放置后熔点升高，部分转变为α型，α型则无变化。

本品C－20位上具有甲基酮结构，可与高铁离子络合；与亚硝酰铁氰化钠反应则生成蓝紫色的阴离子复合物。黄体酮的合成中间体也呈类似的阳性反应，其他常用的甾体药物则均不显蓝紫色，而呈淡紫色或不显色。

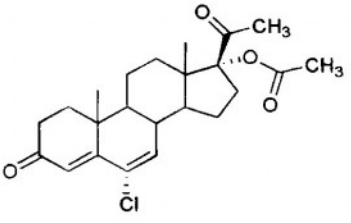
本品为孕激素，临床上用于黄体功能不足引起的先兆性流产和习惯性流产、月经不调等症。



醋酸甲羟孕酮



醋酸甲地孕酮



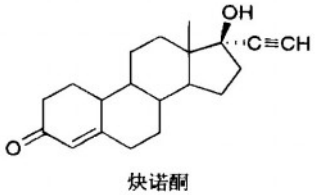
醋酸氯地孕酮

醋酸甲羟孕酮（Medroxyprogesterone Acetate）为白色或类白色的结晶性粉末，无臭。在三氯甲烷中极易溶解，在丙酮中溶解，在乙酸乙酯中略溶，在无水乙醇中微溶，在水中不溶。又名安宫黄体酮。

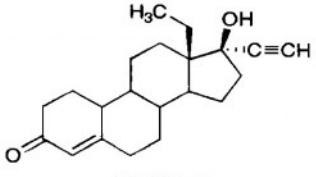
黄体酮的结构专属性很高，使活性增强的结构变化基本局限于17位和6位。在17α位引入乙酰氧基的基础上，6α位引入甲基，即为醋酸甲羟孕酮。本品为作用较强的孕激素，无雌激素活性，口服及注射均有效。其孕激素活性于皮下注射时为黄体酮的20～30倍；口服时为炔孕酮的10～15倍。肌内注射后局部储存在组织中缓慢释放，产生长效作用，可持续2～4周，效果较长时可达3个月之久。口服经肝代谢，以硫酸盐和葡糖醛酸盐形式主要从尿中排泄。临床用于痛经、功能性子宫出血、先兆流产或习惯性流产、子宫内膜异位症等。大剂量可用于长效避孕针，肌内注射1次150mg可避孕3个月。

醋酸甲地孕酮（Megestrol Acetate）在17α位引入乙酰氧基的基础上，6α位引入甲基，并在6位引入双键，即为醋酸甲地孕酮。本品为高效避孕药，口服时孕激素作用为黄体酮的75倍，注射时为后者的50倍，且无雌激素和雄激素活性。临床主要用作短效口服避孕药，或肌内注射长效避孕药，还用于治疗痛经、闭经、功能性子宫出血、子宫内膜异位症等。

醋酸氯地孕酮（Chlormadinone Acetate）在17α位引入乙酰氧基的基础上，6α位引入氯，并在6位引入双键，即为醋酸氯地孕酮。本品为口服强效孕激素，与长效雌激素炔雌醚配伍组成复方炔雌醚片，作为长效口服避孕药，服药1次可避孕25d。也可增加炔诺孕酮组成“三合一炔雌醚片”。



炔诺酮



左炔诺孕酮

炔诺酮（Norethisterone）是对睾酮进行结构改造，引入17α－乙炔基，并去除19－CH_3发现的。炔诺酮口服有效，抑制排卵作用强于黄体酮，主要用作短效口服避孕药，每日服药，还可用于功能性子宫出血、痛经、子宫内膜异位症等。因维持妊娠作用太弱，故不用来维持妊娠。口服生物利用度较好(70%)，进入体内后80%与血浆蛋白结合，分布全身。在3α－还原酶作用下，3位羰基被还原成羟基后经硫酸酯或葡醛酸酯化后经尿及粪便排出体外。

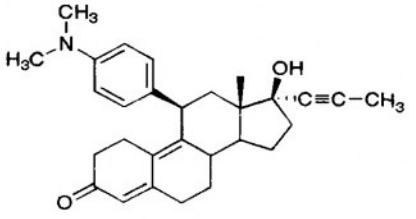
将炔诺酮17β－OH酯化后成为前药，如醋酸炔诺酮和庚酸炔诺酮，具有长效作用，后者油剂注射一次可持效一个月。

左炔诺孕酮（Levonorgestrel）的发现，首先是在炔诺酮的18位延长一个甲基得到炔诺孕酮（Norgestrel），活性比炔诺酮增强十倍以上，是目前此类药物的典型代表。当初全合成得到的是消旋体，称为炔诺孕酮，后发现其右旋体是无效的，而左旋体才是活性异构体，称左炔诺孕酮。

左炔诺孕酮的作用及用途与炔诺酮一样，但口服后吸收完全，生物利用度极好（87%～99%）。它的孕激素活性几乎是炔诺酮的100倍，而抗雌激素活性亦大10倍，也有一定的雄激素及糖皮质激素作用。本品的药效、药代动力学总体评价数据比炔诺酮有更多优点及更小的副作用，因而使用更为广泛。

二、抗孕激素类药物

与孕激素竞争其受体并阻断其作用的化合物即为孕激素受体拮抗剂，也称为抗孕激素。此类药物与前列腺素类药物配合使用，用于终止早期妊娠。



米非司酮

米非司酮（Mifepristone）是第一个孕激素受体拮抗剂，从孕激素受体激动剂炔诺酮结构修饰而得。与炔诺酮相比，在三个位置上进行了变化：在11β位增加二甲氨基苯基，导致由炔诺酮这一孕激素转变为抗孕激素；17β位由丙炔基代替传统的乙炔基，除保持口服活性外，丙炔基还比乙炔基更加稳定；引入了$\Delta^{9,10}$，使整个甾体母核共轭性增加。这些结构特点，使米非司酮具有独特的药代动力学性质，表现为较长的消除半衰期，平均为34h，以及血药峰值与剂量无明显关系。

米非司酮口服有效，生物利用度高，服药后1～3h达血浆浓度峰值。血浆蛋白结合率达98%，因此清除慢，半衰期20～40h。米非司酮在肝脏代谢，有明显首过效应，产物为*N*－去甲基米非司酮、*N*－双去甲基米非司酮和丙炔基羟化物。其中主要代谢产物*N*－去甲基米非司酮保留约1/3活性。

米非司酮竞争性地作用于孕激素和皮质激素受体，因而具有抗孕激素和抗皮质激素的作用，与子宫内膜上孕激素受体的亲和力比黄体酮高出5倍左右。妊娠早期使用可诱发流产，抗早孕时与前列腺素类药物合用，如口服200mg米非司酮后，再口服1mg米索前列醇对早孕妇女可获得90%～95%的完全流产率。临床主要作为非手术性抗早孕药，用于终止停经49d内的妊娠，还用于引产和妇科手术及紧急避孕。

（徐　萍）

第三十四章 影响血糖的药物

糖尿病是一种慢性进行性疾病。患者主要表现为高血糖及糖尿。持续高血糖会导致许多并发症，如视网膜、肾小球、神经系统病变及血管并发症。血管并发症是糖尿病患者致死和致残的主要原因。

临床上将糖尿病主要分为胰岛素依赖型糖尿病和非胰岛素依赖型糖尿病两种。1 型糖尿病是由于胰岛 β 细胞受损，不能正常分泌胰岛素所致，其治疗只能依赖于外源性给予胰岛素。2 型糖尿病主要是由于胰岛素抵抗和（或）胰岛素分泌相对不足所致，可用口服降血糖药物治疗。根据口服降糖药作用机制，可分为胰岛素分泌促进剂、胰岛素增敏剂、α－葡萄糖苷酶抑制剂、醛糖还原酶抑制剂等。

第一节 胰岛素类药物

胰岛素（Insulin）是由胰脏 β 细胞受内源或外源性物质如葡萄糖、乳糖、核糖、精氨酸、胰高血糖素等的激动而分泌的一种多肽激素。胰岛素对代谢过程具有广泛影响，它可增加葡萄糖的利用，加速葡萄糖的酵解和氧化，促进糖原的合成和贮存，并能促进葡萄糖转变为脂肪，抑制糖异生和糖原分解而降低血糖。此外，还能促进脂肪合成并抑制其分解。因而，胰岛素是治疗糖尿病的有效药物。

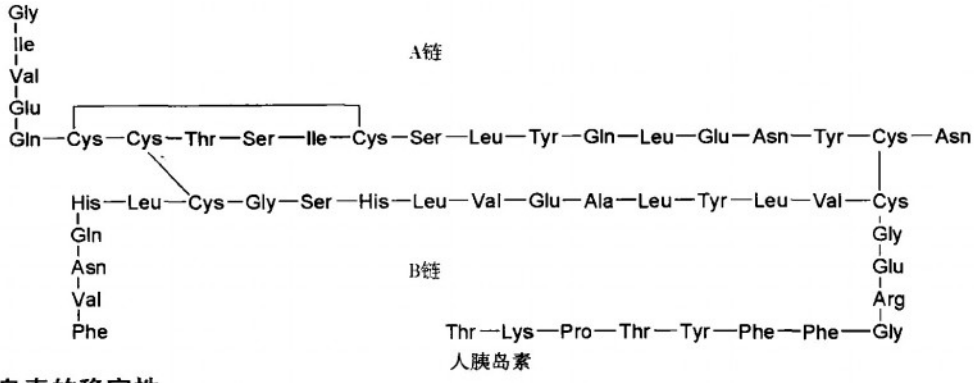
一、胰岛素的结构及性质

1. 胰岛素的结构

胰岛素由 A、B 两个肽链组成，人胰岛素（Human Insulin）A 链有 11 种 21 个氨基酸，B 链有 16 种 30 个氨基酸，合计由 17 种 51 个氨基酸组成。其中 A7（Cys）－B7（Cys）、A20（Cys）－B19（Cys）4 个半胱氨酸中的巯基形成 2 个二硫键，使 A、B 两链连接起来。此外 A 链中 A6（Cys）与 A11（Cys）之间尚存在 1 个二硫键。胰岛素分子的三维结构已由 X 射线衍射结晶分析法确证。在中性 pH 条件下，胰岛素结晶由 6 个胰岛素分子组成 3 个二聚体。这 3 个二聚体与 2 个锌原子结合形成六聚体，其中每个锌原子都结合在 B10（His）的咪唑环 *N* 上。研究表明，改变或者去除胰岛素 B 链 C 端的氨基酸不会明显影响其生物活性，但是可影响胰岛素二聚体的形成和解离。因此，现开发的多数胰岛素类似物均是在 B 链 C 端 28 位氨基酸上置换和增加氨基酸残基，所得的胰岛素类似物比天然胰岛素更为速效或长效。

猪胰岛素与人胰岛素结构上仅有一个氨基酸不同，即将人胰岛素 B30 的苏氨酸换成了丙氨酸。

牛胰岛素与人胰岛素有 3 个氨基酸不同，分别是将人胰岛素的 B30、A8 和 A10 的苏氨酸、苏氨酸和异亮氨酸换成了丙氨酸、丙氨酸和缬氨酸。



2. 胰岛素的稳定性

胰岛素有典型的蛋白质性质，两性，等电点在 pH 5.35～5.45，易被强酸、强碱破坏，热不稳定。在微酸性（pH 2.5～3.5）环境中稳定，注射用的是偏酸水溶液。注射液在室温下保存不易发生降解，但冷冻下会有一定程度的变性，故冷冻后的胰岛素注射液不可使用。未开瓶的胰岛素应在 2～8℃条件下冷藏保存。已开瓶使用的胰岛素注射液可在室温（最高 25℃）保存最长 4～6 周。胰岛素粉末应该避光贮存在密封容器中，温度为 -10℃～-25℃。

天然胰岛素只有在低浓度下（< 0.1μmol/L）才以单体形式存在。当浓度较高时（0.6mmol/L），则以二聚体形式存在。在中性 pH、锌离子存在的条件下，则以六聚体形式存在。含锌离子的六聚体也是胰岛素在 β 细胞内的储存形式。当浓度 >0.2mmol/L 时，即使缺乏锌离子，胰岛素依然是六聚体形式。因此，胰岛素在溶液中存在的不同形式很大程度上影响它的吸收。

溶液中的胰岛素不稳定，如胰岛素锌溶液在 pH 为 2～3（4℃）时，其 A 链 C 端门冬酰胺的脱氨反应以每月 1%～2% 的速度进行，先转化成酸酐，再与水反应水解成酸，或与 B 链上 N 端的苯丙氨酸反应，生成交联分子。若在 26℃放置半年，则 90% 的胰岛素转化成无活性的脱氨产物。在中性条件下，脱氨反应发生在 B 链 3 位的门冬酰胺残基上，生成门冬氨酸衍生物。此外，胰岛素的降解反应还可发生在 A 链 8 位苏氨酸和 9 位丝氨酸间的裂解、胰岛素之间或胰岛素与鱼精蛋白之间的交联反应等。

二、胰岛素类代表药物

胰岛素是治疗糖尿病的有效药物。临床常用的胰岛素品种繁多，分类方法不一，可按来源、制备工艺、作用时间、制剂类型等分类。根据作用时间长短可将胰岛素分为：超短效胰岛素（门冬胰岛素、赖脯胰岛素）、短效胰岛素、中效胰岛素（低精蛋白锌胰岛素）、长效胰岛素（精蛋白锌胰岛素）、超长效胰岛素（甘精胰岛素、地特胰岛素）和双时相胰岛素（预混胰岛素）等。

普通胰岛素（Regular Insulin） 又名短效胰岛素、速效胰岛素、可溶性胰岛素、中性胰岛素，为白色或类白色结晶性粉末，在水、乙醇、三氯甲烷、乙醚中几乎不溶，在无机酸或氢氧化钠溶液中易溶。其注射液为无菌水溶液，可加入一定量的甘油和苯酚，起到增溶和防腐作用。

普通胰岛素的来源包括动物胰岛素和人胰岛素。动物胰岛素的过敏反应发生率较人胰岛素高，剂量需要也较大。人胰岛素较动物胰岛素起效快（0.5h），作用时间长（8h）。普通胰岛素一般为餐前 30min 皮下注射，是糖尿病患者控制血糖特别是餐后高血糖最常用的剂型。人胰岛素皮下注射后形成六聚体，与单体形成聚合 - 解离平衡，单体入血需要一定的时间。人胰岛素是惟一可以静脉注射的胰岛素制剂，只有在急症（如糖尿病性昏迷）时才用。

门冬胰岛素（Insulin Aspart） 是将人胰岛素 B 链 28 位的脯氨酸用门冬氨酸代替，减弱了溶液中

胰岛素分子间的结合强度，可迅速解离为单体。因此门冬胰岛素皮下注射后，能够快速入血，与普通短效胰岛素相比，吸收速度快，起效迅速，作用持续时间短，属超短效胰岛素。一般须紧邻餐前注射，用药10min内须进食含糖类的食物。

赖脯胰岛素（Insulin Lispro）是将人胰岛素的B链28位和29位的脯氨酸和赖氨酸的位置互换，这一变化导致了C端构象的变化并抑制二聚体的形成，使其更易于分解成单体而迅速起效，也属于超短效胰岛素。皮下注射15～20min起效，30～60min达峰，降糖作用持续4～5h。可与精蛋白结合作为中效制剂。

低精蛋白锌胰岛素（Isophane Insulin）是由胰岛素和适量鱼精蛋白、氯化锌相结合而制成的中性灭菌白色混悬液，pH为7.1～7.4。由于人胰岛素含酸性氨基酸较多，等电点在4左右。与碱性蛋白（精蛋白或珠蛋白）结合后，等电点升高至与体液pH接近。皮下注射后在注射部位形成沉淀（蛋白质在等电点时带净电荷为零，此时溶解度最低，最容易形成沉淀），缓慢溶解吸收，作用时间延长。加入微量锌使其稳定。皮下注射低精蛋白锌胰岛素，平均1.5h起效，4～12h达峰，作用持续时间18～24h。低精蛋白锌胰岛素属中效胰岛素，优点是皮下注射后缓慢平稳释放，引起低血糖的危险较短效制剂小。适合于血糖波动较大，不易控制的患者。

精蛋白锌胰岛素（Protamine Zinc Insulin）是在低精蛋白锌胰岛素基础上加大鱼精蛋白的比例，使更接近人的体液pH，溶解度更低，释放更加缓慢，作用持续时间更长，为长效胰岛素，一般每日注射一次。皮下注射后3～4h起效，12～20h达峰，作用维持24～36h。

甘精胰岛素（Insulin Glargine）是以甘氨酸取代A链21位的门冬酰胺，在B链的C端增加两个精氨酸（31和32位），因其等电点接近于7，皮下注射后易产生沉淀，故可形成储库，缓慢释放药物，因此每天给药1次，在24h内持续释药而无峰值变化，属超长效胰岛素。

地特胰岛素（Insulin Detemir）也是超长效胰岛素类似物，该类似物是B链29位赖氨酸的N上14－碳肉豆蔻酰化产物，该脂肪酸侧链与血浆白蛋白结合而产生长效作用。

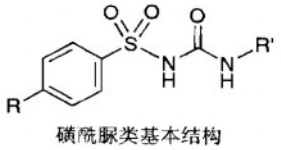
第二节　胰岛素分泌促进剂

胰岛素分泌促进剂可促使胰岛β细胞分泌更多的胰岛素，以降低血糖水平。按化学结构，胰岛素分泌促进剂可以分为磺酰脲类和非磺酰脲类。

一、磺酰脲类胰岛素分泌促进剂

1. 磺酰脲类的结构与作用特点

磺酰脲类口服降糖药具有苯磺酰脲的基本结构，不同药物的苯环上及脲基末端带有不同的取代基。这些取代基导致药物的作用强度及持续时间存在差别，因此治疗范围、适应人群和服药次数、剂量都不尽相同。本类药物不能用于1型糖尿病患者。



磺酰脲类基本结构

苯环对位的取代基，如甲基、氨基、乙酰基、卤素、甲硫基和三氟甲基等都可增强降血糖活性，

并因代谢差异而影响该类药物的作用持续时间。当苯环的对位引入体积较大的取代基如β－芳酰氨乙基时，活性更强，此即第二代口服降血糖药，如格列本脲、格列美脲、格列吡嗪、格列喹酮等，其特点是吸收迅速，与血浆蛋白的结合率高，作用强且长效，毒性低。

脲基上的取代基R′应具有一定的体积和亲脂性。*N*－甲基取代时无效，乙基取代稍有活性；取代基的碳原子数在3～6时，则具有显著的降血糖活性；但当碳原子数超过12时，活性消失。R′可以是直链、脂环（五元环、六元环或七元环）或某些杂环。

2. 磺酰脲类代谢特点

磺酰脲类药物的代谢主要发生在肝脏，代谢产物大都经肾脏排泄。

第一代磺酰脲类的主要代谢方式是苯环上磺酰基对位取代基的氧化。如甲苯磺丁脲分子中对位甲基，在体内易发生氧化生成对羟甲基苯磺丁脲，虽然此代谢物仍保留一定的降血糖活性，但它迅速被进一步氧化成酸而失活，其半衰期仅为4.5～6.5h。妥拉磺脲也是二步氧化成羧酸失活，但其代谢中间体羟基衍生物的活性较强，因此妥拉磺脲的作用时间较甲苯磺丁脲长。当以卤素取代甲基，如氯磺丙脲的对位氯原子不易代谢失活，其半衰期长达24～48h。同时，由于氯原子不易被氧化，故常以原型从肾脏排泄。醋酸己脲的代谢方式有所不同，其对位羰基首先在肝脏被还原成仲醇，使降糖作用增强2.5倍，作用时间也延长。

大部分第二代磺酰脲类口服降糖药的化学结构中，苯环上磺酰基的对位引入了较大的结构侧链，脲基末端都带有脂环或含氮脂环。这些药物的体内代谢方式与第一代有很大不同，其主要方式是脂环的氧化、羟基化而失活。其次，苯环上特定取代基还会发生特有的代谢反应。

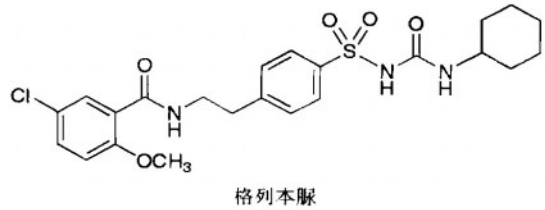
3. 磺酰脲类的理化性质

磺酰脲类具有弱酸性，其酸性来自与磺酰基相连的脲氮原子上氢质子的解离，$pK_a \approx 5$。可溶于氢氧化钠溶液，因此可采用酸碱滴定法进行含量测定。

磺酰脲结构中脲部分不稳定，在酸性溶液中受热易水解，析出磺酰胺沉淀。此性质可被用于此类药物的鉴定。

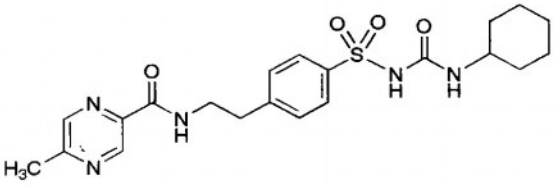
磺酰脲类易从胃肠道吸收进入血液。与其他弱酸性药物一样，磺酰脲类蛋白结合力较强，可与其他弱酸性药物竞争血浆蛋白的结合部位，互相导致游离药物浓度提高。因此在联合用药时要注意药物间的这种相互作用。

4. 磺酰脲类代表药物

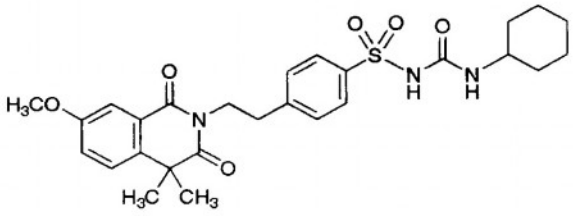


格列本脲

格列本脲（Glibenclamide）为白色结晶性粉末，几乎无臭，无味。略溶于三氯甲烷，微溶于甲醇或乙醇，不溶于水或乙醚。格列本脲的降糖作用相当于同等剂量甲苯磺丁脲的200倍，属于强效降糖药，可持续作用16～24h，用于中、重度2型糖尿病患者。格列本脲的代谢以脲基上环己烷的氧化、羟基化为主，主要代谢产物是仍具有15%活性的反式4－羟基格列本脲和顺式3－羟基格列本脲。代谢产物一半由胆汁经肠道，一半由肾脏排泄。由于其代谢产物仍有生物活性，肾功能不良者因排除减慢可能导致低血糖，尤其老年患者要慎用。因易发低血糖，应从小剂量用起。



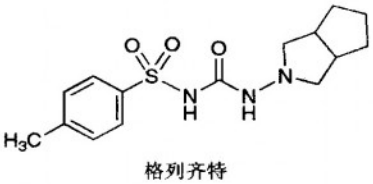
格列吡嗪



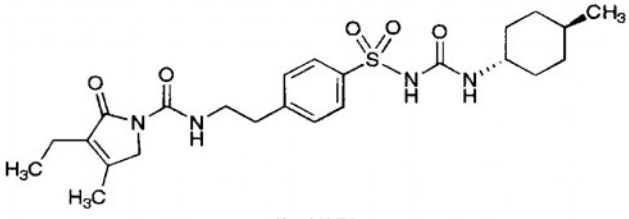
格列喹酮

格列吡嗪（Glipizide）能促进胰岛 β 细胞分泌胰岛素，增强胰岛素对靶组织的作用；亦能刺激胰岛 α 细胞使胰高血糖素分泌受抑制，尚有抑制肝糖原分解、促进肌肉利用和消耗葡萄糖的作用。与格列本脲相比，格列吡嗪降低餐后血糖作用明显。格列吡嗪以与格列本脲类似的方式代谢，主要产生脲基上环己烷的反式 4′－羟基物及少量的顺式 3′－羟基物，并可发生吡嗪环的开裂，生成无活性的 *N*－乙酰基衍生物。本品主要用于单用饮食控制未能达到良好效果的轻、中度 2 型糖尿病患者。

格列喹酮（Gliquidone）与其他磺酰脲类降糖药不同的是，虽 95% 经肝代谢，但只有 5% 经肾排泄，因此适用于糖尿病合并轻至中度肾功能减退者，但严重肾功能减退者易改用胰岛素。本品起效和餐后血糖上升高峰时间比较一致，半衰期短（1～2h），持续时间短（8h），引起严重持久的低血糖危险性较小。



格列齐特



格列美脲

格列齐特（Gliclazide）既有降血糖作用，还能降低血小板聚集，并可降低血脂。因此本品既可治疗糖尿病代谢紊乱，又可防止血管病变，改善视网膜病变和肾功能。用于成年型糖尿病、糖尿病伴有肥胖症或伴有血管病变者。

格列美脲（Glimepiride）具有高效、长效、用药量少（2～4mg/d）、副作用小等优点，显效快，作用时间长，每天服用 1 次即可。格列美脲主要在肝脏代谢，脲基上的甲基环己基被氧化成羟甲基环己基，在人体内仍有明显的降血糖作用。再在脱氢酶的催化下，进一步氧化生成无活性的羧基代谢物。60% 经尿排泄，40% 经粪便排泄。临床上主要用于单纯性饮食控制和锻炼措施未能控制血糖的 2 型糖尿病患者，可与胰岛素同时使用，具有较强的节省胰岛素作用，在一定程度上可克服胰岛细胞继发性衰竭。

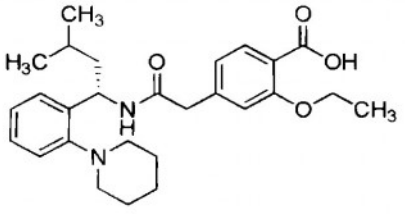
二、非磺酰脲类胰岛素分泌促进剂

1. 非磺酰脲类的作用特点

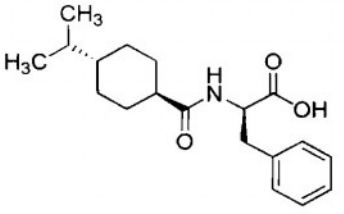
20 世纪 90 年代后期，非磺酰脲类胰岛素分泌促进剂相继上市，这是一类具有氨基羧酸结构的新型口服降糖药。该类药物与磺酰脲类的作用机制有相同之处，均是通过与胰岛 β 细胞膜上的特异受体结合，促进膜上 ATP 敏感性 K^+ 通道（K^+－ATP）关闭，抑制 β 细胞 K^+ 外流，使 β 细胞膜去极化，从而开放电压依赖性钙通道，使细胞外 Ca^{2+} 进入细胞内，促使含有胰岛素的囊泡与细胞膜融合，通过胞吐作用向膜外释放胰岛素。但是非磺酰脲类又有着区别于传统胰岛素促分泌剂的重要特点，对 K^+－ATP 通道具有“快开”和“快闭”作用，较其他口服降糖药起效迅速，作用时间短，使胰岛素的分泌

达到模拟人体生理模式——餐时胰岛素迅速升高，餐后及时回落到基础分泌状态，夜间低血糖少的要求，避免了促胰岛素分泌的持续刺激而减轻β细胞的负荷。此类药物因其对餐时、餐后血糖这种显著的控制作用，被称为“餐时血糖调节剂”。

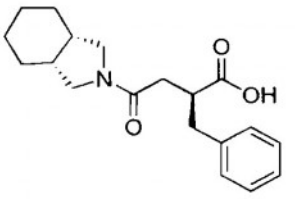
2. 非磺酰脲类代表药物



瑞格列奈



那格列奈



米格列奈

瑞格列奈（Repaglinide）是氨甲酰甲基苯甲酸的衍生物，分子结构中含有一手性碳原子，其活性有立体选择性，*S*-(+)-异构体的活性是*R*-(-)-异构体的100倍，临床上使用其*S*-(+)-异构体。构象分析发现，瑞格列奈的优势构象与格列本脲及格列美脲一样，都呈U型，其中疏水性支链处于U型的顶部，U型的底部是酰胺键，而无活性的类似物则呈现不同构象。该药无论空腹或进食时服药均吸收良好，30~60min后达血浆峰值，并在肝内快速代谢为非活性物，大部分随胆汁排泄。该药作为餐时血糖调节剂，在餐前15min服用，经胃肠道迅速吸收，起效快，作用时间短。临床上主要用于2型糖尿病、老年糖尿病患者，并适用于糖尿病肾病者。本品与二甲双胍合用有协同降血糖作用。

那格列奈（Nateglinide）为D-苯丙氨酸衍生物，其降糖作用是其前体D-苯丙氨酸的50倍。由于其基本结构为氨基酸，决定了该药的毒性很低，降糖作用良好。那格列奈为手性药物，其*R*-(-)-异构体活性高出*S*-(+)-异构体100倍。那格列奈体内代谢至少产生8种代谢产物，均为异丙基氧化形成，其中只有一种有微弱活性，其余均无活性。该药对β细胞的作用更迅速，持续时间更短，对周围葡萄糖浓度更为敏感，副作用小。其口服后20min起效，生物利用度为73%，白蛋白的结合率为98%，消除半衰期为1.5h。那格列奈在餐前10min内服药，适用于通过控制饮食和运动不能有效控制高血糖的2型糖尿病患者，使用二甲双胍不能有效控制血糖或对二甲双胍不能耐受的患者及老年患者。

米格列奈（Mitiglinide）的降血糖作用较瑞格列奈和那格列奈更强，给药后起效更为迅速，而作用时间更短。血糖可促进米格列奈刺激胰岛素释放的作用，在有葡萄糖存在时，米格列奈促进胰岛素分泌量比无葡萄糖时约增加50%，故其作用就像是一个“体外胰腺”，只是在需要时提供胰岛素。临床上主要用于降低餐后高血糖。

第三节　胰岛素增敏剂

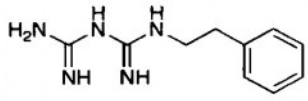
胰岛素分泌不足和胰岛素抵抗是2型糖尿病发生、发展的主要原因。胰岛素抵抗是指机体对胰岛素的敏感性下降。胰岛素增敏剂通过改善胰岛素抵抗对2型糖尿病产生治疗作用，主要有双胍类及噻唑烷二酮类。

一、双胍类胰岛素增敏剂

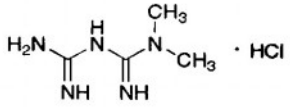
1. 双胍类的结构特点

双胍类口服降糖药的化学结构均由一个双胍母核连接不同侧链而构成。本类药物主要有苯乙双胍、

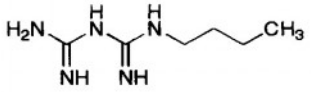
二甲双胍和丁福明，顾名思义，其侧链分别为苯乙基、二甲基和正丁基。因苯乙双胍可引起乳酸增高，可能发生乳酸性酸中毒已较少使用。目前此类中广泛使用的是毒性较轻的二甲双胍。



苯乙双胍



盐酸二甲双胍



丁福明

2. 双胍类的作用机制和应用特点

双胍类的降糖机制主要是增加葡萄糖的无氧酵解和利用，增加骨骼肌和脂肪组织的葡萄糖氧化和代谢，减少肠道对葡萄糖的吸收，有利于降低餐后血糖；同时能抑制肝糖的产生和输出，有利于控制空腹血糖，并能改善外周组织胰岛素与其受体的结合和受体后作用，改善胰岛素抵抗。因此确切地说，二甲双胍应为抗高血糖药，对正常人无降糖作用。二甲双胍还具有降低血脂、血压，控制体重的作用，成为肥胖伴胰岛素抵抗的2型糖尿病患者的首选药。

3. 双胍类代表药物

盐酸二甲双胍（Metformin Hydrochloride）为白色结晶或结晶性粉末，无臭。易溶于水，溶于甲醇，微溶于乙醇，不溶于丙酮、乙醚和三氯甲烷。

二甲双胍具有高于一般脂肪胺的强碱性，其 pK_a 值为12.4。其盐酸盐的1%水溶液的pH为6.68，呈近中性。

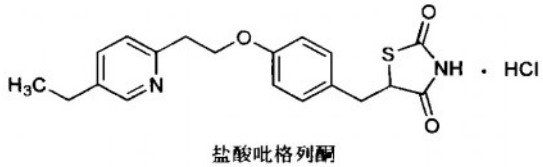
二甲双胍吸收快，半衰期短（1.5～2.8h），很少在肝脏代谢，也不与血浆蛋白结合，几乎全部以原型由尿排出。因此肾功能损害者禁用，老年人慎用。二甲双胍的降糖作用虽弱于苯乙双胍，但其副作用小，罕有乳酸酸中毒，也不引起低血糖。仅约20%的人有轻度胃肠反应，使用安全。

二、噻唑烷二酮类胰岛素增敏剂

1. 噻唑烷二酮类的作用机制

噻唑烷二酮类的作用机制是激动过氧化物酶体－增殖体活化受体γ（PPARγ），增加脂肪细胞、肝细胞及骨骼肌细胞对胰岛素的敏感性，促进胰岛素靶细胞对血糖的摄取、转运和氧化利用；同时降低血糖及游离脂肪酸的水平，还可增强葡萄糖转运子－1和葡萄糖转运子－4对葡萄糖的摄取，以降低血糖。罗格列酮还可改善动脉粥样硬化、纠正血脂紊乱、抗炎、抗肿瘤和抗脏器纤维化。

2. 噻唑烷二酮类代表药物



盐酸吡格列酮

盐酸吡格列酮（Pioglitazone Hydrochloride）为高选择性PPARγ（PPARγ1）激动剂，通过提高外周和肝脏的胰岛素敏感性而控制血糖水平。还可以改善血管内膜功能和降低心脑血管危险因素，2型糖尿病患者应用这类药物有助于降低冠心病、脑卒中等心脑血管疾病发生的危险。用于2型糖尿病，可与饮食控制和体育锻炼结合。当效果不满意时，也可与磺酰脲类、二甲双胍或胰岛素合用。

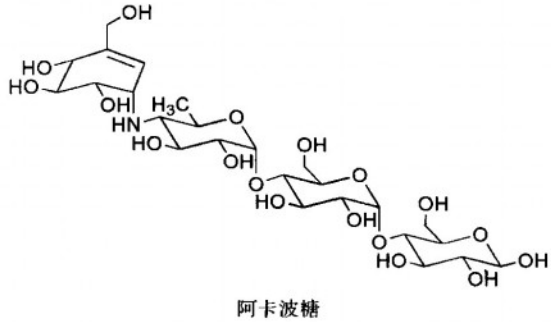
第四节　α－葡萄糖苷酶抑制剂

一、α－葡萄糖苷酶抑制剂的作用

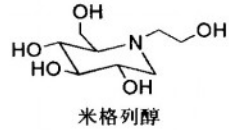
食物中的糖类主要是淀粉和蔗糖，都必须被水解成单糖才能被吸收利用，水解依赖于α－葡萄糖苷酶的作用。α－葡萄糖苷酶抑制剂可竞争性地与α－葡萄糖苷酶结合，抑制该酶的活性，从而减慢糖类水解产生葡萄糖的速度，并延缓葡萄糖的吸收，降低餐后血糖，但并不增加胰岛素分泌。此类药物对1、2型糖尿病患者均适用。

目前用于临床的α－葡萄糖苷酶抑制剂的化学结构均为单糖或多糖类似物。

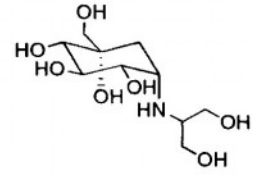
二、α－葡萄糖苷酶抑制剂类代表药物



阿卡波糖



米格列醇



伏格列波糖

阿卡波糖（Acarbose）是从放线菌属微生物中分离得到的低聚糖，主要作用于淀粉、葡萄糖水解的最后阶段，它可通过降低单糖的吸收速率而显著降低餐后的血糖水平以及血浆高胰岛素水平，减少三酰甘油的生成及肝糖原的生成。构效关系研究表明，其活性部位包括取代的环己烯环和4，6－脱氧－4－氨基－D－葡萄糖。

阿卡波糖口服后很少吸收，大部分以原型活性药物形式保留在胃肠道内发挥作用，并且被肠内的酶和菌群所代谢。大约35%的药物以代谢物的形式被吸收。阿卡波糖通过尿液和粪便排出体外。

阿卡波糖临床应用于1型和2型糖尿病患者。其主要副作用为胃肠道功能紊乱，特别是在结肠内由于细菌作用于未吸收的糖类而导致胃肠胀气，可能会引起腹胀、腹泻和腹痛。因此阿卡波糖禁用于有炎症性肠病的患者，也禁用于有肝损伤的患者。如果接受阿卡波糖治疗的患者出现低血糖，需要给予葡萄糖，因为阿卡波糖可以抑制双糖的水解，饮糖水和进食效果差。

米格列醇（Miglitol）的结构类似葡萄糖，对α－葡萄糖苷酶有强效抑制作用。本品溶解性好，口服吸收迅速，低剂量（25mg）可在小肠完全吸收，高剂量时（100mg）则出现明显饱和状态，仅有50%～70%被吸收，并且以原型从尿液排泄，其血浆消除半衰期约2h。服药后血糖、血胰岛素水平可明显改善，胃肠道的副作用较阿卡波糖小。

伏格列波糖（Voglibose）是氨基糖类似物，作用特点是对小肠上皮绒毛膜刷状缘上的双糖水解酶抑制作用非常强，而对α－淀粉酶几乎无抑制作用。由于伏格列波糖在肠道内有选择性的抑制作用，因而用小剂量即能使血糖曲线的峰值降低且较平坦，改善餐后高血糖，同时胃肠道的副作用较阿卡波糖小。

（徐　萍）

第三十五章 骨质疏松症治疗药

人体骨组织处于动态代谢之中，骨转换和骨重建过程包括破骨细胞形成小陷窝清除旧骨（骨吸收），然后成骨细胞合成新的类骨质填补陷窝（骨形成），并帮助促进此后的骨矿化。骨质疏松症是一种全身性代谢性骨病，其特征为骨量降低，骨组织细微结构破坏，骨脆性增加，易发生骨折。骨质疏松症有原发性和继发性之分，绝经期后骨质疏松症和老年性骨质疏松症属于原发性骨质疏松症，而继发性骨质疏松症则由某些疾病或药物引起。

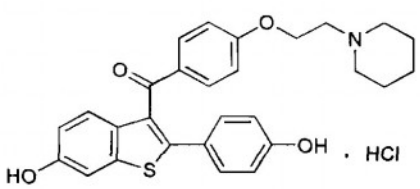
防治骨质疏松的药物按照作用机制可分为抑制骨吸收和促进骨形成两类。钙剂、维生素 D 及其活性代谢物可促进骨的矿化，对抑制骨吸收、促进骨形成也起作用。

一、促进钙吸收药物

补充钙、磷，并同时服用促进钙吸收的药物，是目前防治骨质疏松的常规做法之一。临床常用的促进钙吸收的药物主要有雌激素相关药物和维生素 D 类药物。

1. 雌激素相关药物

雌激素除了具有雌性生理作用，还对机体代谢、内分泌、心血管系统、骨骼生长等方面都有明显影响。激素替代治疗曾是绝经后骨质疏松症的一线治疗方法，但由于增加了乳腺癌和其他癌症的风险，现已不再是预防 50 岁以上妇女骨质疏松症的一线治疗方法。而对骨组织有雌激素作用，对乳腺和子宫无雌激素作用的相关药物，就显示出治疗骨质疏松症的优势。

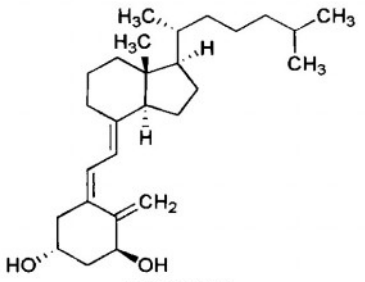


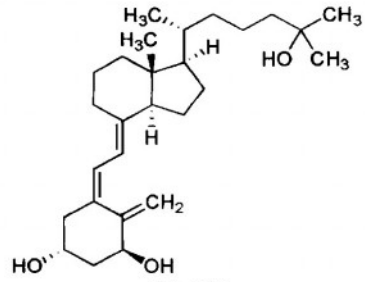
盐酸雷洛昔芬

盐酸雷洛昔芬（Raloxifene Hydrochloride） 属于选择性雌激素受体调节剂（参见第三十三章），在乳腺、子宫为雌激素拮抗活性，而在骨组织、心血管系统则为雌激素激动活性。雷洛昔芬可明显增加绝经后妇女的骨密度，临床用于防治绝经后妇女骨质疏松。长期服用时应同时补钙和维生素 D。不适用于男性。最常见的不良反应是热潮红和腿痛性痉挛。

2. 维生素 D 类药物

维生素 D_3 可促进小肠黏膜、肾小管对钙、磷的吸收，促进骨代谢，维持血钙、血磷的平衡（参见第三十六章）。维生素 D_3 须在肝脏和肾脏两次羟基化，转化为 1，25－二羟基维生素 D_3 后，才具有活性。由于老年人肾中 1α－羟化酶活性几乎消失，无法将维生素 D_3 活化。于是开发了阿法骨化醇，在体内可进一步转化为 1，25－二羟基维生素 D_3 后，适合老年人使用。或者直接将 1，25－二羟基维生素 D_3 作为药物，即为骨化三醇。


阿法骨化醇


骨化三醇

阿法骨化醇（Alfacalcidol） 即1α－羟基维生素 D_3，在体内羟化为1，25－二羟基维生素 D_3 后，作用于肠道、肾脏、甲状旁腺和骨组织等，促进血钙值正常化，改善骨病变，用于骨质疏松症。本品对空气、热和光敏感。不溶于水，可溶于脂肪油，在溶液中会发生可逆的同分异构反应，生成前α－骨化醇。故须避光贮存于氮气保护的2～8℃的密封容器中，容器一旦开启，则应立即使用。

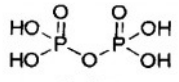
骨化三醇（Calcitriol） 能促进肠道对钙的吸收，并调节骨质的钙化。用于绝经后及老年性骨质疏松症、维生素D依赖型佝偻病及肾性骨营养不良症。本品亦对空气、热和光敏感。不溶于水，可溶于脂肪油，在溶液中会发生可逆的同分异构反应，生成前骨化三醇。故须避光贮存于氮气保护的2～8℃的密封容器中，容器一旦开启，则应立即使用。

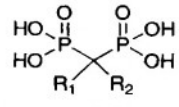
二、抗骨吸收药物

目前临床使用的抗骨吸收药物主要为双膦酸盐类。

1. 双膦酸盐类的结构和作用

双膦酸盐是焦磷酸盐的类似物，焦磷酸盐结构中心的氧原子被碳原子及其侧链取代，即为双膦酸盐类。其结构通式中 R_1 多为羟基，R_2 可为烷基或取代烷基，烷基末端还可带有芳杂环。双膦酸可与钠离子形成单钠、二钠、三钠和四钠盐，临床药用多为单钠和二钠盐。


焦磷酸

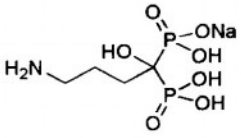

双膦酸

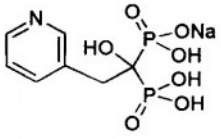
双膦酸盐同焦磷酸盐一样，对骨的羟磷灰石具有很高的亲和力，能抑制破骨细胞的骨吸收作用。此类药物抗骨吸收的能力变化范围很大。双膦酸盐类同时抑制羟磷灰石结晶的形成与分解，因而有些药物还具有干预骨矿化、抑制骨形成的可能，骨矿化异常可引起骨软化症和骨折。双膦酸盐类可用于防治骨质疏松症，也用于治疗肿瘤骨转移。由于抑制骨吸收可降低血钙浓度，所以双膦酸盐类可用于辅助治疗严重高钙血症。

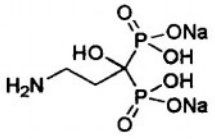
2. 双膦酸盐类的药代动力学

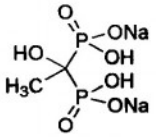
双膦酸盐口服吸收较差，空腹状态生物利用度为0.7%～6%。食物，特别是含钙或其他多价阳离子的，易与双膦酸盐形成复合物，会减少药物吸收。大约50%的吸收剂量沉积在骨组织中，并将保存较长时间。药物不在体内代谢，以原型从尿液排出。肾功能不全者慎用。

3. 双膦酸盐类代表药物


阿仑膦酸钠


利塞膦酸钠


帕米膦酸二钠


依替膦酸二钠

阿仑膦酸钠（Alendronate Sodium）为氨基双膦酸盐，其抗骨吸收作用较依替磷酸二钠强 100 倍，并且没有骨矿化抑制作用。可单独或与维生素 D 合用治疗骨质疏松症。消化道症状是口服本品最常见的不良反应。为避免药物刺激上消化道，患者应在清晨、空腹时服药（早餐前至少 30min），用足量水（至少 200ml）整片吞服，然后身体保持立位（站立或端坐）30～60min。服药前后 30min 内不宜进食、饮用高钙浓度饮料及服用其他药物。

利塞膦酸钠（Risedronate Sodium）主要用于防治绝经后骨质疏松症。最常出现的不良反应为关节痛和胃肠功能紊乱。为降低消化道反应的危险，应遵守同阿仑膦酸钠一样的服药注意事项。

帕米膦酸二钠（Pamidronate Disodium）抑制骨吸收作用较依替磷酸二钠强约 100 倍，对骨矿化的影响较弱。可用于多种原因引起的骨质疏松症，也用于恶性肿瘤及其骨转移引起的高钙血症及骨溶解，可消除疼痛。静脉滴注时常出现一过性发热和感冒样症状。

依替膦酸二钠（Etidronate Disodium）具有双向作用，小剂量（每日 5mg/kg）时抑制骨吸收，大剂量（每日 20mg/kg）时抑制骨矿化和骨形成。临床用于防治各种骨质疏松症，也用于严重高钙血症、特别是恶性肿瘤相关高钙血症的辅助治疗。大剂量用于预防和治疗异位骨化。大剂量时可能出现骨软化症和骨折。

（徐　萍）

第十篇　维生素类药物

维生素是维持生命正常代谢过程必需的一类微量有机物质。维生素的种类很多，化学结构和生理功能各不相同，国际上通常按其溶解性质分为脂溶性维生素和水溶性维生素两大类。

第三十六章　脂溶性维生素



脂溶性维生素可分为维生素 A 类、维生素 D 类、维生素 E 类和维生素 K 类。

一、维生素 A 类

1. 维生素 A 类的结构特点和理化性质

维生素 A 的结构可分为两部分：环己烯和共轭壬四烯侧链。维生素 A_1 和维生素 A_2 的共轭壬四烯侧链的结构均为全反式。自然界还存在一些维生素 A 的顺式异构体，如 6 - 顺式视黄醇、2 - 顺式视黄醇及 2，6 - 二顺式视黄醇。这些异构体的活性均不及全反式的维生素 A_1 和维生素 A_2。维生素 A 理论上可有 16 个顺反异构体，但因为侧链上的甲基导致的立体位阻，实际上很多异构体都不存在。

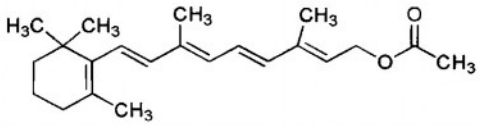
维生素 A 参与体内很多氧化还原反应，其生理作用主要是维持上皮组织的正常功能。维生素 A 是人眼视网膜的杆状细胞感光物质——视紫质的生物合成前体，如果维生素 A 缺乏，会因视网膜内视紫质的不足而患夜盲症。

自然界中存在的另一类黄色色素，如胡萝卜素，可在体内分解成一分子或两分子的视黄醇，即维生素 A_1 醛，维生素 A_1 醛可进一步被还原得到维生素 A。这些物质，被称为维生素 A 原，可成为人体补充维生素 A 的来源。

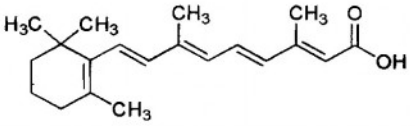
维生素 A 类对紫外线不稳定，且易被空气氧化。在加热或有金属离子存在时，可促进反应的进行。氧化的初步产物为环氧化合物，环氧化合物在酸性介质中，最终生成呋喃型氧化物。因此维生素 A 类应储存在避光密闭的铝制容器中。维生素 A 类对酸不稳定，遇酸可发生脱水反应。

对维生素 A 的构效关系研究发现，共轭壬四烯的四个双键必须与环内双键共轭，否则活性消失；增加环己烯双键的数目则导致活性降低；将分子中的双键氢化或部分氢化时，活性消失；对分子中的羟基进行酯化或换为醛基，活性不改变；若换为羧基，则活性下降。

维生素 A 的醋酸酯比维生素 A 稳定，因此临床上常用维生素 A 醋酸酯或棕榈酸酯代替维生素 A 使用。



维生素A醋酸酯



维A酸

2. 维生素 A 类的代表药物

维生素 A 醋酸酯（Vitamin A Acetate）为微黄色结晶或结晶性粉末。能溶于三氯甲烷、乙醚、脂肪和油中，不溶于水。本品在空气中易氧化，遇光易变质。本品的化学稳定性比维生素 A 好，因此临床上常将本品或维生素 A 棕榈酸酯溶于植物油中应用，在体内被酶水解得到维生素 A。m. p. 56～60℃。

维生素 A 对紫外线不稳定，易被空气氧化。在加热或有金属离子存在时，可促进这种氧化反应。氧化的初步产物是环氧化合物，这种环氧化合物在酸性介质中发生重排，生成呋喃型氧化物，但在无氧情况下，可耐热至 120℃。

维生素 A 应储存于铝制容器，充氮气密封置阴凉干燥处保存。也常将维生素 A 溶于维生素 E 的油中，或加入稳定剂，如对羟基叔丁基茴香醚（BHA）和叔丁基对苯甲酸（BHT）等。若长期储存也可发生异构化，使活性下降。

维生素 A 对酸不稳定，遇 Lewis 酸或无水氯化氢乙醇溶液，可发生脱水反应，生成脱水维生素 A，活性仅为维生素 A 的 0.4%。维生素 A 可与三氯化锑反应，呈现深蓝色，渐变为紫红色。

本品在体内被酶催化水解为维生素 A，然后氧化成视黄醛。视黄醛可异构化为 4*Z* 型视黄醛，此为构成视觉细胞的感光物质，并参与视觉的形成。视黄醛可进一步氧化为视黄酸，作为维生素 A 的代谢产物在肝中与葡糖醛酸结合或氧化成其他代谢物，随胆汁或尿液排出体外。视黄酸是维生素 A 的活性代谢产物，具有和维生素 A 相似的药理作用，主要影响骨的生长和上皮组织代谢。

本品具有诱导控制上皮组织分化和生长的作用，缺乏时上皮组织表面干燥、变厚、屏障性能降低，出现干眼症、牙周溢脓等。本品还是骨骼生长、维持睾丸和卵巢功能、胚胎发育等必需的物质。

本品适用于维生素 A 缺乏的预防和治疗，如角膜软化、干眼症、夜盲症、皮肤角化粗糙等。

维 A 酸（Tretinoin）又名全反视黄酸、维甲酸、维生素 A 酸。本品为黄色或淡橙色结晶性粉末，在乙醇、异丙醇或三氯甲烷中微溶，在水中几乎不溶。

本品是维生素 A 的活性代谢产物，与维生素 A 的药理作用相似，主要影响骨的生长和上皮组织的代谢，在癌症的预防和治疗方面有较好的疗效。此外，本品还有抗癌作用。

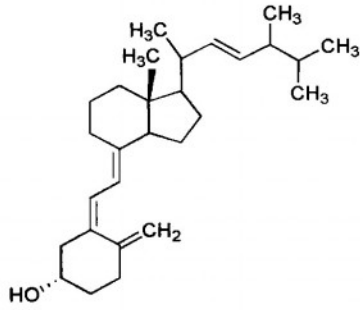
二、维生素 D 类

1. 维生素 D 类的结构特点和理化性质

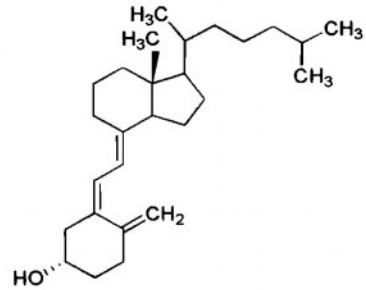
维生素 D 是一类抗佝偻病维生素的总称。重要的有维生素 D_2 和维生素 D_3，分别可从麦角甾醇和 7－去氢胆固醇经紫外线照射后转化得到，故又分别叫做麦角骨化醇和胆骨化醇。

维生素 D_2 和维生素 D_3 都具有 B 环开环的甾醇结构。两者在结构上差别很小，维生素 D_2 比维生素 D_3 多一个 C－22 烯键和 C－28 甲基。两者在人体内的作用强度相似。

维生素 D_3 可以在人体内合成。人体皮肤中含有 7－去氢胆固醇，经紫外线照射后会转化成维生素 D_3，是人体维生素 D 的主要来源。一般情况下，人体通过皮肤合成的维生素 D_3 足够维持人体的需要。此外，维生素 D 类需在肝脏内代谢为骨化二醇，然后再经肾脏代谢为骨化三醇，才具有调整钙、磷代谢的活性。



维生素D_2



维生素D_3

2. 维生素 D 类代表药物

维生素 D_2（Vitamin D_2）为无色针状结晶或白色结晶性粉末，无臭，无味。遇光或空气均易变质。本品在三氯甲烷中极易溶解，在乙醇、丙酮或乙醚中易溶，在植物油中略溶，在水中不溶。

本品用三氯甲烷溶解后，加醋酐和硫酸，振摇后，初显黄色，渐变红色，迅即变为紫色，最后成绿色。可用此反应来鉴别本品。

本品促进小肠黏膜对钙、磷的吸收，促进肾小管对钙、磷的重吸收，提高血钙、血磷浓度，协同甲状旁腺激素、降钙素促进旧骨释放磷酸钙，维持及调节血浆钙、磷正常浓度。本品促使钙沉着于新骨形成部位，使枸橼酸盐在骨中沉积，促进骨钙化及成骨细胞功能和骨样组织成熟。摄入本品后，在细胞微粒体中受 25－羟化酶系统催化生成骨化二醇，经肾近曲小管细胞 1－羟化酶系统催化，生成具有生物活性的骨化三醇。

植物油和酵母中含有不被人体吸收的麦角甾醇，在日光和紫外线的照射下，B 环开环转变为可被人体吸收的维生素 D_2，因此称麦角甾醇为维生素 D_2 原。

本品适用于维生素 D 缺乏症的预防与治疗、慢性低钙血症、低磷血症、佝偻病及伴有慢性肾功能不全的骨软化症、家族性低磷血症及甲状旁腺功能低下，也可用于治疗急、慢性及潜在手术后手足抽搐症及特发性手足抽搐症。

维生素 D_3（Vitamin D_3）为无色针状结晶或白色结晶性粉末，无臭，无味。遇光或空气变质。本品在乙醇、丙酮、三氯甲烷或乙醚中极易溶解，在植物油中略溶，在水中不溶。

本品的鉴别反应与维生素 D_2 类似。

本品主要存在于肝、奶、蛋黄中，以鱼肝油的含量最丰富。人体内可由胆甾醇转变为 7－脱氢胆甾醇，并储存在皮下，在日光或紫外线的照射下，后者 B 环开裂可转变为维生素 D_3。

分析维生素 D_3 的化学结构特征，其位置编号仍沿用甾醇 B 环未开环前的编号次序。因而 A 环的羟基仍在 C－3 位，而次甲基的位置在 C－10 位。分子中有一共轭三烯，其中 C－5 位、C－6 位间双键为顺式，而 C－7 位、C－8 位间双键为反式。

本品的构效关系研究表明，除在 C－1 位和 C－3 位引入羟基能够保留活性之外，其他部位的结构改造均能使其活性下降或失去活性。

本品能促进小肠黏膜对钙、磷的吸收，促进肾小管对钙、磷的吸收，促进骨代谢，维持血钙、血磷的平衡。临床上常用本品防治佝偻病、骨软化症和老年性骨质疏松症等。

阿法骨化醇（Alfacalcidol）和骨化三醇（Calcitrcol）的内容参见第三十五章。

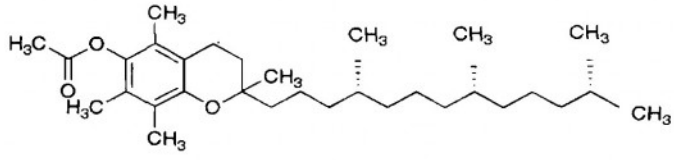
三、维生素 E 类

1. 维生素 E 类的结构特点和理化性质

维生素 E 的结构由苯并二氢吡喃及 2 位上的 C－13 侧链两部分组成。侧链饱和的为生育酚系列，侧链为（3，7，11）－三烯的命名为生育三烯酚。另外，根据苯并二氢吡喃环上甲基的数目和位置的不同，维生素 E 和生育三烯酚又各有四个同系物即 α、β、γ、δ。生育酚化合物的生物活性强弱因苯环上取代的甲基数目及位置不同有差异，活性顺序为 α－生育酚 >β－生育酚 >γ－生育酚 >δ－生育酚。

维生素 E 类的天然来源为植物油，以麦胚油、花生油和玉米油中含量最为丰富。天然来源的维生素 E 有三个 *R* 型手性碳，为右旋体。人工合成品为外消旋体，活性约为天然来源的 40%。常使用的药物为 α－生育酚的醋酸酯，《中国药典》称维生素 E。

维生素 E 的构效关系研究表明，分子中羟基为活性基团，且必须与杂环氧原子成对位。苯环上甲基数目减少和位置改变，均导致活性降低；缩短或除去分子中侧链，活性降低或消失。维生素 E 的立体结构对活性也有影响，右旋维生素 E 的活性最强。



维生素E

2. 维生素 E 类代表药物

维生素 E（Vitamin E） 为微黄色至黄色或黄绿色澄清的黏稠液体，几乎无臭，遇光色渐变深。天然型放置会固化，25℃左右熔化。本品在无水乙醇、丙酮、乙醚或植物油中易溶，在水中不溶。

本品不受空气和紫外线影响。当水解成 α－生育酚时，则易被氧化，氧化的位置在苯并吡喃环上。遇光、空气可部分氧化成 α－生育酚及 α－生育酚二聚体。α－生育酚与三价铁离子作用，生成对生育醌和亚铁离子，后者与 2，2′－联吡啶作用生成血红色的络离子，可用此反应进行鉴别。

本品侧链的叔碳原子（C－4′，G－8′，C－12′）易自动氧化，生成相应的羟基化合物。本品的乙醇溶液与硝酸共热，则生成生育红，溶液显橙红色。

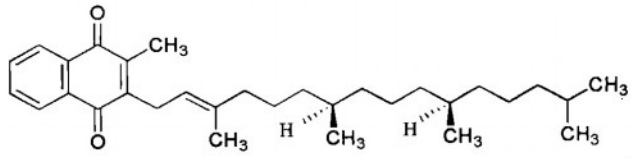
本品用于习惯性流产、肌肉营养不良以及动脉粥样硬化的防治。

四、维生素 K 类

1. 维生素 K 类结构特点和理化性质

维生素 K 类是一类萘醌结构的具有凝血作用的化合物的总称。维生素 K 的基本结构是 2－甲基－1，4－萘醌，C－3 上带有不同的侧链。维生素 K 在肝脏内参与合成凝血酶原，促进血浆凝血因子Ⅶ、Ⅸ和Ⅹ的合成。当维生素 K 缺乏时，将导致凝血酶原和上述凝血因子减少而出血。

维生素 K 除广泛存在于食物中，还可由人体肠道中的大肠杆菌合成并被吸收利用，故一般不会出现维生素 K 缺乏症。但新生儿的肠道无细菌或长期使用广谱抗菌药，导致肠内菌群失调时，需要用维生素 K 治疗。



维生素K_1

2. 维生素 K 类代表药物

维生素 K_1（Vitamin K_1） 为黄色至橙色透明的黏稠液体，无臭或几乎无臭。遇光易分解。本品在三氯甲烷、乙醚或植物油中易溶，在乙醇中略溶，在水中不溶。

本品分子中有两个手性中心，为侧链 C－7 和 C－11，且有顺反异构体。

本品在临床上用于防治因维生素 K 缺乏所致的出血症，如新生儿出血、长期口服抗生素所致的出血症等。

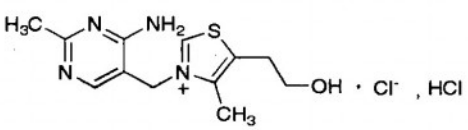
（杨晓虹）

第三十七章 水溶性维生素

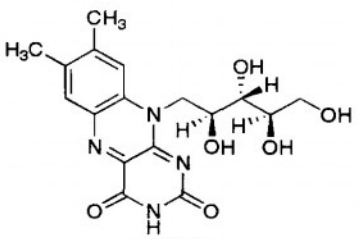
水溶性维生素主要包括维生素 B 类、维生素 C 和叶酸类。

一、维生素 B 类

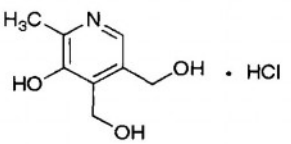
维生素 B 类包括维生素 B_1、B_2、B_6、B_{12}等。



维生素B_1



维生素B_2



维生素B_6

维生素 B_1（Vitamin B_1）又称硫胺素或抗神经炎素。本品为白色结晶或结晶性粉末，有微弱的特臭，味苦，有引湿性，露置在空气中，易吸收水分。本品在水中易溶，在乙醇中微溶，在乙醚中不溶。在碱性溶液中容易分解变质。pH3.5 时可耐 100℃高温，大于 pH5 时易失效。遇光和热效价下降，故应置于遮光、凉处保存，不宜久贮。在酸性溶液中很稳定，在碱性溶液中不稳定，易被氧化和受热破坏。

本品在胃肠道被吸收，吸收后分布于各组织，$t_{1/2}$为 0.35h。在肝脏内代谢，经肾排泄。

本品被机体吸收后，转变为有生物活性的硫胺焦磷酸酯，是脱羧酶辅酶的组成部分，参与维持正常的糖代谢及神经、心脏系统功能。缺乏维生素 B_1 会导致神经系统和心血管系统的生理紊乱。

本品主要用于维生素 B_1 缺乏症，如神经炎、中枢神经系统损伤、食欲不振、消化功能不良、营养不良、心脏功能障碍等。

维生素 B_2（Vitamin B_2）为橙黄色结晶性粉末，微臭，味微苦。在水中、乙醇、三氯甲烷或乙醚中几乎不溶，在稀氢氧化钠溶液中溶解。溶液易变质，在碱性溶液中或遇光变质速度加快。

本品由胃肠道吸收，主要在十二指肠吸收，嗜酒可减少本品的吸收，吸收后分布到各组织及乳汁，仅极少量贮于肝、肾、脾、心组织。$t_{1/2}$为 66～84min。本品经肝脏代谢，由肾脏排泄。

本品的核糖醇部分含有 3 个手性碳。溶液在光照下会发生部分消旋化。

本品在体内以黄素单核苷酸（FMN）和黄素腺嘌呤二核苷酸（FAD）的形式存在，是一些氧化还原反应酶的辅酶，参与细胞的氧化还原系统传递氢的反应。本品能广泛参与体内各种氧化还原反应，故能促进糖、脂肪和蛋白质的代谢。

本品对维持皮肤、黏膜和视觉的正常功能均有一定的作用，在临床上用于治疗因核黄素缺乏引起的唇炎、舌炎、脸部脂溢性皮炎等。

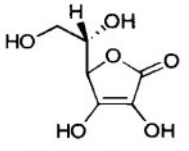
维生素 B_6（Vitamin B_6）为白色或类白色结晶或结晶性粉末，无臭，味酸苦，遇光渐变质。易溶

于水及乙醇，在三氯甲烷或乙醚中不溶。本品在酸液中稳定，在碱液中不稳定。本品还包括两种衍生物，即吡哆醛和吡哆胺，均有本品的作用，在体内能够互相转化。

本品在体内均以磷酸酯的形式存在，磷酸吡哆醛和磷酸吡哆胺在体内以辅酶的形式参与氨基酸的转氨基、脱羧和消旋化过程。

本品可用于维生素 B_6 缺乏的预防和治疗，放射治疗引起的恶心、妊娠呕吐等疾病的治疗。本品还可用于新生儿遗传性维生素 B_6 依赖综合征，预防贫血和智力减退。

二、维生素 C



维生素C

维生素 C（Vitamin C） 又名抗坏血酸。为白色结晶或结晶性粉末，无臭，味酸，久置渐变黄，水溶液显酸性反应。本品在水中易溶，在乙醇中微溶，在三氯甲烷或乙醚中不溶。m. p. 190 ~ 192℃。

本品为一个含有六个碳原子的酸性多羟基化合物。分子中有两个手性碳原子，故有四个光学异构体。四个异构体中以 L -（+）-抗坏血酸的活性最高，D -（-）-异抗坏血酸的活性仅为前者的1/20，而 D -（-）-抗坏血酸和 L -（+）-异抗坏血酸几乎无效。

本品的干燥固体较为稳定，但遇光及湿气，色渐变黄，故应避光、密闭保存。本品在水溶液中可发生互变异构，主要以烯醇式存在，酮式量很少。本品分子中含有连二烯醇结构，由于两个烯醇羟基极易游离，释放出氢离子，虽不含羧基，水溶液仍显酸性。但 C -2 上的羟基可与 C -1 的羰基形成分子内氢键，故酸性较 C -3 上的羟基弱。C -3 上的羟基可与碳酸氢钠或稀氢氧化钠溶液反应，生成 C -3烯醇钠盐。本品在强碱如浓氢氧化钠溶液中，内酯环被水解，生成酮酸钠盐。本品的碱性水溶液与亚硝基铁氰化钠及氢氧化钠作用呈蓝色。

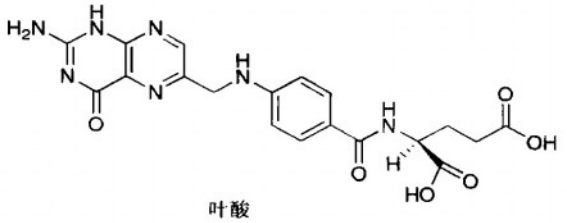
由于分子中特殊的烯醇结构，本品还容易释放出氢原子而呈现出强还原性。在水溶液中易被空气中的氧所氧化，生成去氢抗坏血酸。二者可以互相转化，故维生素 C 有氧化型和还原型两种形式，两者有等同的生物学活性。

本品在酸性条件下可被碘氧化，故可用碘量法测含量。本品的水溶液中加入硝酸银试液，即产生银的黑色沉淀。若加入 2，6 -二氯靛酚试液少许，溶液的颜色由红色变为无色。此两种反应可用于本品的鉴别。

本品在体内首先被氧化为 2，3 -二酮古洛糖酸，再被进一步地氧化、分解、代谢。

本品用于防治坏血病，也可用于各种急、慢性传染性疾病及紫癜等辅助治疗，慢性铁中毒，特发性高铁血红蛋白血症等的治疗。

三、叶酸类



叶酸

叶酸（Folic Acid）又名维生素 BC、维生素 M。为黄色至橙黄色结晶性粉末，无臭，无味。本品在水、乙醇、丙酮、三氯甲烷或乙醚中不溶，在氢氧化钠试液或 10% 碳酸钠溶液中易溶。

本品的分子由三部分构成，分别为 2 - 氨基 - 4 - 羟基 - 6 - 甲基蝶呤、对氨基苯甲酸和 L - 谷氨酸，其中前两部分合称蝶酸。

本品是物质代谢过程中催化“一碳单位”转移反应的辅酶构成部分。在叶酸还原酶的催化下，本品以还原型磷酸烟酰胺腺嘌呤二核苷酸（NADPH）为供氢体，经还原反应，形成四氢叶酸。四氢叶酸在各种生物合成反应中，以四氢叶酸辅酶的形式转移和利用“一碳单位”。许多重要物质如嘌呤、嘧啶、核苷酸等的合成过程中，必须有四氢叶酸作为“一碳单位”的供体来参与。本品是骨髓红细胞成熟和分裂所必需的物质。临床上用于治疗巨幼红细胞贫血、血小板减少症等。

（杨晓虹）