

国外口服固体药物制剂糖类辅料发展概况

上海医药工业研究院 黄胜炎

目前口服固体药物制剂辅料按其本身性质主要可分为五大类：糖类、淀粉类、纤维素类、无机物和高分子聚合物。

国外糖类辅料发展的特点是历史久、品种多、规格全、系列化和质量好。随着制药机械设备的不断更新与发展（如高速压片机、超高速压片机和压片机的片重自动控制系统）、制剂新工艺的应用（如一步制粒和直接压片等）以及给药系统和给药部位的开发，促进了药用新辅料的开发与使用，并为前者的发展铺平了道路。近年来糖类辅料发展的趋势是向高质量、多功能的方向发展，新品种的类型主要有含糖预制颗粒、直接压片用辅料和混合辅料。

1. 乳糖 本品最广泛用作片剂的稀释剂。含乳糖的药物处方通常可获得良好的释放大、容易干燥、易通过调节压片机的压力改变片剂的硬度等优点。但制备含氨基的碱性药物或其盐类药物以及使用碱性润滑剂时，含乳糖处方的制剂容易变色。

2. 无水乳糖 本品1964年上市，性能优于普通乳糖、不易变为棕色。采用它制备的片剂崩解快、机械强度大、重量差异小、不会发生粘冲和裂片等，但在湿度大的环境下易吸潮。

3. 喷雾干燥乳糖 本品是一混合物，含有乳糖一水合物的结晶与结晶的球形凝聚物和无定形乳糖。1962年首先由美国Mckesson化学公司投放市场，可作为直接压片用的辅料，制成的片剂光洁美观，且能制备含药量达总片重20~25%的片剂。缺点是容易变色。

4. Fast-Flo (速流) 乳糖 本品1973年上市，是美国Foremost-Mckesson公司生产的改良乳糖。此种乳糖在原来制备乳糖的基础上改进，即控制乳糖不从母液中析出，同时除去促使乳糖变色的杂质，然后喷雾干燥使之成球状的聚集体。速流乳糖的流动性、可压性均较好，可用于直接压片等。

5. Tablettose 本品是西德GAF等公司生产的片剂赋形剂纯 α -乳糖一水合物的商品名。采用该品为辅料生产的片剂硬度大、药物含量均匀性好，片重差异小，还具有抗脆碎性和崩解时间短的特点。采用该品为辅料压片时不会出现裂片和叠片等问题，制备的片剂长期贮存质量稳定。Tablettose不但是直接压片用很好的辅料，而且由于它与其它物质混合后性质稳定以及流动性好，因而还可用作胶囊剂的处方成分，顺利地填充硬胶囊。

6. D.C.Lactose 30 本品系荷兰DMV公司新开发的赋形剂无水 α -乳糖的商品名。该品由 α -乳糖一水合物脱水而成的，是直接压片非常有效的填充剂和粘合剂，其可压性与无水 β -乳糖相似， α -乳糖一水合物（100目细粉）的流动性非常好，无水 α -乳糖的流动性比它还好。采用无水 α -乳糖直接压片的片重差异小、硬度大、脆碎性小、崩解快及所制备的药物制剂的溶出度很好。在一般条件下或在潮湿的环境中储藏后均不影响片剂的硬度。

7. LactoMin 本品是IGI生物技术公司新近提供的蛋白质-乳糖-无机物复

合物的商品名，可作为直接压片的粘合剂或填充剂。该复合物是由天然乳清制得的微晶固体部分，约含68%碳水化合物、8%蛋白质、0.4%脂肪和25%无机物（主要为钾、钠、磷、镁和钙）。白色粉末（粉粒粒度为20~50 μm ），堆积密度为0.217g/cc，一般含水量为10~20%。用该品直接压片增加片剂的硬度和可压性均比微晶纤维素好。

8. Fructose (结晶型) 本品是美国Hoffman—LaRoche公司生产的直接压片用辅料的商品名，1978年上市。该品系流动性很好的结晶糖，有可能替代咀嚼片处方中的糖精。

9. Emdex (Celutab) 本品是美国Edward Mendell公司生产的直接压片用辅料的商品名。该品系由葡萄糖(90~92%)、麦芽糖(2~5%)和一些分子量较大的多聚葡萄糖组成的流动性很好的多孔圆形微晶麦芽糖—葡萄糖。Emdex含有一分子结合水，尽管它含水量高达8~10%，但不具有吸湿性，其结合水也不影响大多数药物的稳定性。Emdex的流动性和可压性均很好，用于直接压片可增加片剂的硬度，但不明显影响药物的溶出速率。

10. Mor-Rex 本品是美国玉米制品(Corn Products)公司生产的直接压片用含糖赋形剂的商品名。该品系白色、无味和吸湿性比玉米糖浆小的低密度麦芽糖—糊精，含水量约为5%。Mor-Rex含有82%的己糖、4%的二糖和1%的单糖，总的还原糖为10~13%。该品具有良好的粘性，无化学活性但具有抗湿性等性质。Mor-Rex特别适用于制备吸湿性、易潮解或粘性药物的片剂制备。由于Mor-Rex具有粘性，在湿法制粒处方中的用量不可太大，否则所制备的片剂太硬或呈胶状稠度。Mor-Rex可提高片剂的质量，还可制备崩解缓慢而药物溶出快的片剂。

11. Royal-T 葡萄糖 本品是美国

CPC国际公司生产的含糖片剂赋形剂的商品名。该品系含Mor-Rex的特制葡萄糖团聚物，含水量为8.5%。Royal-T既适用于直接压片，又适用于湿法制粒后压片。该品因含葡萄糖使所制备的片剂口感好，又由于还含有麦芽糖—糊精可提高片剂的可压性。

12. Sugartab 本品是美国Edward Mendell公司生产的直接压片用含糖赋形剂的商品名。该品系白色、流动性很好的凝聚糖，约含7~10%的转化糖和90~93%的蔗糖，含水量小于1%。Sugartab几乎是粗颗粒(3%可通过80目筛，30%不能通过20目筛)。该品用于直接压片时，硬脂酸镁或硬脂酸的添加量须比普通制剂处方增加一倍。

13. Di-Pac 本品是美国制糖(American Sugar)公司70年代生产的直接压片用辅料的商品名，该品系含97%的蔗糖和3%的改性糊精，每一Di-Pac颗粒由糊精粘着数以百计的小蔗糖晶体，其流动性很好。仅在相对湿度大于50%时才需添加助流剂。Di-Pac的可压性好，用于直接压片可减少片重(适于制备咀嚼片)，所制备的片剂在贮藏期间表现色泽非常稳定，可能优于其它糖类。Di-Pac的含水量小于1%，且具有抗吸湿性，还适用于制备对湿敏感的药物。

14. Desperl 本品是美国Desmo等公司新近生产的片剂辅料的商品名。该品系含蔗糖、淀粉和转化糖等混合物的白色无内芯小球(味甜)，可作为调节释药速率药物制剂的片心组分。

15. Mannitab (Nu-Tab) 本品是美国Sucrese制药分公司生产的直接压片用辅料的商品名。该品由加工过的蔗糖、转化糖(等克分子量的左旋糖和右旋糖的混合物)、0.1%的玉米淀粉和0.2%的硬脂酸镁组成。Mannitab的颗粒较大，其流动性和可压性等均比单独使用蔗糖好，用于直接压

片可使所制备的制剂药物含量高达30%而不降低片剂的质量。Nu-Tab具有一定的抗湿性,因而可用它制备一些对湿较敏感的药物制剂,但在湿度过大的环境下的性能则和普通糖一样。

16. Sweetrex 本品是美国Edward Mendell公司生产的直接压片用含糖赋形剂的商品名。Sweetrex含有葡萄糖、果糖、麦芽糖、异麦芽糖和其他分子量较大的多糖。用其为辅料,制剂中药物含量可高达50%。该品有一定的吸潮性,主要缺点是温度升高(37至45℃)有变黑的趋势,长时间阳光照射后使该辅料与某些药物结合。

17. 木聚糖(Xylan) 本品是芬兰Kemi OY公司生产的片剂崩解剂。该品系五碳木糖的聚合物。木聚糖用作崩解剂的性能比商品Primojel STD的羧甲基淀粉差些,但与商品STA-RX1500的改性淀粉接近,但显著地比商品Avicel PH101的微晶纤维素和商品Elcema G250的纤维素细粉好。处方中加有木聚糖使所制备的片剂易于亲水(水分容易渗入片心内)。木聚糖崩解作用的主要机制是遇水膨胀。

18. Neosorb 60 本品是法国Roquette Frères公司生产的片剂赋形剂 γ -山梨醇的商品名。其它晶型的山梨醇非常容易吸湿,而 γ 型晶型的山梨醇非常稳定,这与熔点有很大的关系(无定形玻璃状山梨醇从75℃开始熔解。A型或 α 型从85℃开始熔解, γ 型晶型的熔点为92~94.5℃)。以 γ -山梨醇为辅料压片剂崩解时间比采用其它晶型的山梨醇为辅料制剂的崩解时间长些,药物溶出时间亦略延缓,但 γ -山梨醇的可压性很好,而且压成的片剂硬度大。

19. Tapfine 系列产品 本系列产品是Finnsugar公司开发的含糖赋形剂,可用作制备普通片剂、咀嚼片及充填硬胶囊药物处方中的辅料,该品呈惰性、色白,对湿、热稳定,可压性和流动性均很好。由于Tap-

fine系列产品的溶解度很好,特别适用于制备干糖浆。

20. Gelucire系列产品 本系列产品是法国Gattefosse公司开发的含糖赋形剂,可用作充填硬胶囊药物制剂处方中的辅料。Gelucire系列产品无化学活性,不与药物起化学反应,不会软化胶壳即不会造成胶壳变形。以往某些液体药物制剂需制成成本较大的软胶囊剂,应用该新赋形剂系列产品就可将这些药物制成硬胶囊剂。Gattefosse公司声称只要对现有硬胶囊充填机设备稍加改造,就可采用该新辅料将液状、油状、糊状或干粉状药剂充填入硬胶囊内。还可利用该辅料制备控释硬胶囊剂、提高给药剂量和所充填含药混合物的均匀性,且可充填液状亲水性药物,甚至还可充填疏水性、光敏或易氧化的药物。

21. 壳多糖(Chitin) 本品以甲壳类动物、蟹、大螯虾、乌贼和河虾等骨架组织为原料加工制成的,具有1,000~3,000基本单元的2-乙酰基2-氨基2-去氧D-葡萄糖的线型聚合物,不溶于水、稀酸、稀碱、浓碱、乙醇及其他有机溶剂,而溶于浓盐酸、硫酸、78~97%磷酸及无水甲酸中。该品系无毒性、有荧光的可生物降解产品,早就在化工、纺织、医疗和生物技术等行业或学科上得到广泛应用。近年来日本等国家将壳多糖和脱乙酰壳多糖应用于制药工业,特别是对制备各种控释制剂进行了广泛的研究。壳多糖用作片剂辅料可加快所制备的片剂崩解速度。

22. 脱乙酰壳多糖(Chitosan) 本品以壳多糖为原料进行部分或完全乙酰化(但不破坏聚合物链),分子量约为12万的大分子物质——聚(2-氨基2-去氧D-葡萄糖),系一阳离子聚合物或阳离子聚电介质,商品含有80~85%的脱乙酰化合物,呈淡奶油色至微红色粉粒状(粒度<3mm),表观比重为0.15±0.05,含水量为10%,碱性可溶物或灰分为5.0%,

粘度（在1%乙酸液中的1%）为2,000~3,000厘泊或（在0.5%乙酸液中的0.5%浓度）为200~500厘泊。日本共和油脂等公司已有壳多糖和脱乙酰壳多糖商品上市。

聚乙酰壳多糖和壳多糖可用作直接压片的辅料。以脱乙酰壳多糖为骨架材料可制备水溶性药物如盐酸心得安缓释制剂，又可制备难溶性药物如消炎痛和盐酸罂粟碱缓释片。含有脱乙酰壳多糖和乳糖的心得安骨架型缓释片经体外溶出试验研究结果表明，脱乙酰壳多糖的用量越大，药物溶出则越慢，这主要取决于骨架材料形成凝胶的程度。由于心得安可自凝胶内释入胃肠道液中，因而可利用脱乙酰壳多糖在pH值狭小的范围内形成凝胶的性质制备缓释制剂，所形成的凝胶可减少药物对胃粘膜的刺激性。含苯妥因-脱乙酰壳多糖混合物的制剂，可提高该药在小猪、兔、犬体内的生物利用度。以聚磷酸钠-脱乙酰壳多糖的聚电解质复合物包衣制备的控释茶碱颗粒，可按零级释放动力学释药。

以上讨论了国外一部分糖类辅料的品种。国内糖类辅料的发展是非常弱的，主要是品种少、质量差。如蔗糖这种固体药物制剂最基本的辅料，几十年来制剂厂一直是使用食用砂糖，至今还没有药用规格的蔗糖供应。由于没有优质的辅料，常常影响药物制剂的质量。

根据国外发展情况，结合国情，今提出以下几点建议：

1. 尽快采取措施，定点生产药用规格的蔗糖。

2. 在上海乳品二厂已研制的无水乳糖的基础上，再开发一种乳糖的新品种（如速流乳糖）。不但可满足中外合资企业需用高质量乳糖的要求，而且国内有些药厂也可在某些新品种处方中少量使用作为改进片剂质量的一种手段，提高我国药物制剂在国际市场上的竞争能力。

3. 开发一种含糖混合辅料（如类似美国的Di-Pac），以促进直接压片等新工艺的推广应用。

4. 设立一项科研项目，开始研制壳多糖和脱乙酰壳多糖。目前，国外此类辅料已广泛用于药物制剂（如作为片剂的粘合剂、薄膜包衣材料、控释制剂的辅料和透皮制剂的基质等），而且在化工、纺织、医疗和生物技术领域内等都得到广泛应用。生产壳多糖和脱乙酰壳多糖的原料在我国资源多分布广，其制备工艺较简单，产品用途广和销路可观。如果我们制药行业先摘取这项科研成果，不仅可服务于制剂工业，而且还为全国其它行业的发展和生物技术的研作出重大贡献。

（参考文献14篇略）

提高腰宁注射液质量的体会

电子工业部414医院药局（都匀市）

冯文静 王朝晖

用于腰椎骨质增生效果较好的腰宁注射液，其处方组成有两种，A组：当归180g、川芎480g、桂枝120g、细辛60g、独活120g、续断180g；B组：骨碎补120g、寄生180g、防己120g、白芥子120g、生地120g、狗脊

360g、丹参180g、灵仙130g、鸡血藤960g、松节240g（处方来源于总后第八职工医院）。经我们两年多观察认为存在四个问题：一是各批色泽深浅不一；二是消毒后产生一种棕色粘稠物质，吸附在瓶壁，致使注射液不合