

 中国医药科技出版社

SEVENTH EDITION

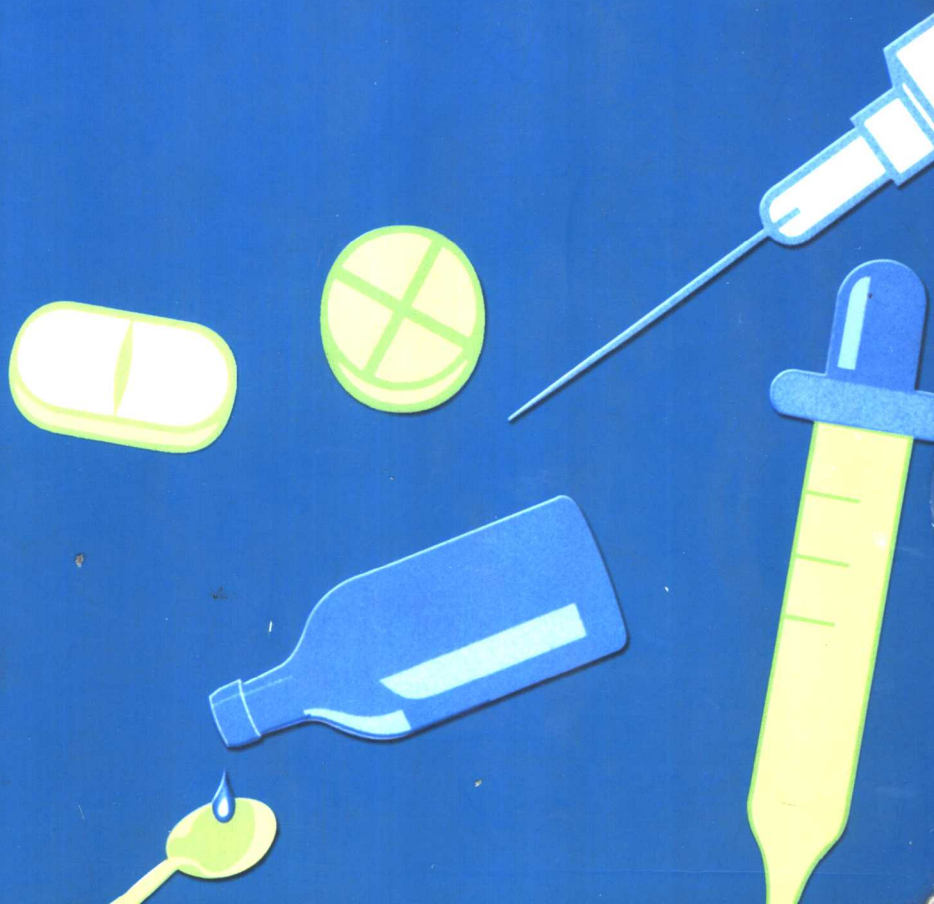
药物剂型和给药体系

Howard C. Ansel

Loyd V. Allen, Jr.

Nicholas G. Popovich

江志强 主译



药物剂型和给药系统

Ansel, Allen, Popovich 著

江志强 主译

中国医药科技出版社

登记证号：(京) 075 号

图书在版编目 (CIP) 数据

药物剂型和给药体系/ (美) 安塞尔 (Ansel), (美) 艾伦 (Allen), (美) 普波维斯 (Popovich) 著; 江志强译. —北京: 中国医药科技出版社, 2003. 5

ISBN 7-5067-2692-0

I. 药... II. ①安... ②H... ③艾... ④L... ⑤普... ⑥江... III. 药物—剂型
IV. R944

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2003) 第 011207 号

中国医药科技出版社 出版
北京市海淀区文慧园北路甲 22 号

(邮政编码 100088)

北京平谷县早立印刷厂 印刷
全国各地新华书店 经销

*

开本 A4 印张 40

字数 557 千字

2003 年 5 月第 1 版 2003 年 5 月第 1 次印刷

定价: 130.00 元

本社图书如存在印装质量问题, 请与本社联系调换 (电话 62244206)

序 言

本书的目的是向药学专业学生介绍在药物剂型和给药体系中应用的药剂学基本原理和技术。本书完整地论述了药剂学和生物药剂学原理、产品设计、处方、生产和各种各样剂型临床应用的相互关系。

从 30 年前的第一版出版以来,本书就有了其鲜明的特点,每一章的编写深度符合向学生介绍该方面研究领域知识的要求。因为这本教科书通常应用于早期的专业课程教学,因此,还包括了重要的介绍如:药物和药学的历史性发展、药师在当代实践中的作用、美国药典和国家处方集的标准、药剂学的计量体系和技术以及制剂被美国联邦食品和药品管理局审批上市的常规过程。

第 7 版是在前期版本基础上的圆满再版,根据传统的药剂学教学方式,将各个章节重新分成七个部分。这便于根据剂型的物理形态和特点进行系统叙述。在第 6 版中引入的强调药剂学原理重要性的"物理药学简要"在新版中得到的扩充。其他重要的变化还包括:强化了从剂型设计和处方的考虑、关于现行药物配制质量管理规范的章节、增加了在各种剂型应用中的临床考虑和新章节"新剂型和新型给药技术"。此外,新版的每章开始均增加了"本章一览"有利于教学。

Howard C. Ansel, Ph. D.

Athens, Georgia, USA

致 谢

首先要特别感谢合作者 Loyd V. Allen, Jr. 和 Nicholas G. Popovich 的共同努力使本书的再版工作得到继续。他们各自在物理药学和处方技术以及临床药学和药学实践中的专业知识已经完整地应用于本书的编写中。此外,要感谢我们的学生和同事,感谢他们对再版的建议和对我们的信任。我们还要感谢在工业界的同行,是他们大方地为我们提供了技术资料 and 不断更新的插图。我们还要特别感谢在新版的计划、准备和出版过程中 Lippincott Williams & Wilkins 工作的许多朋友:执行编辑 Donna balado;责任编辑 Jennifer Schmidt;临时责任编辑 Karen Gulliver 和出版主管 Susan Rockwell。

Howard C. Ansel
Athens, Georgia, USA

译者的话

《药物剂型和给药体系》第七版是在美国药学院系中供药学专业学生选修《药剂学》课程的教科书或重要参考书。这本教材是在《药物剂型和给药体系》第六版的基础上,全面、完整地概括了当前药物剂型和给药体系研究中几乎全部的剂型和给药体系,是当前在美国范围内广泛使用的药剂学教科书和研究参考书。教材中除了阐述药物的有关剂型和给药体系机理外,还详细地介绍了药物和药学研究的起源和发展、美国 FDA 对新药研究和开发的有关要求和规范以及当前美国执行的 CGMP(现行药品生产质量管理规范)和 CGCP(现行药物配制质量管理规范)等。在第2章新药的研究和审批过程中详细介绍了美国许多有关药物研究和试验的法案和法规;第3、4章中详细阐述了药物剂型设计的主要因素;特别是第18章中将当前新药开发的前沿研究“生物技术产品”进行介绍,将有关生物技术在药物研究开发中的应用详细地展示给读者。这是在其他药剂学教材和参考书中罕见的系统而完整的编排。

《药物剂型和给药体系》第七版内容已经远远超出了我国现有的各种各样单行本药剂学教科书或参考书的内容。为了使读者在阅读时和阅读后,能够利用广泛的网络资源查阅有关感兴趣的内容,在译著中保留了大量英文术语、药品的英文商品名或专利名。

能将《药物剂型和给药体系》第七版这本教材全文译成中文并出版以供我国的药学专业学生及其他各类从事药剂学教学和研究的教师和科研人员作为参考,首先,应该感谢中国医药科技出版社的全力支持;同时,也要感谢我的研究生们:卢恩先、吕剑、季颖、王小林、施荟和黄君以及药剂学教研室的吴伟副教授;此外,还要感谢复旦大学附属中山医院放射科的曾蒙苏博士和普外科的张宏伟博士在有关专业术语翻译中提出的建议;是他(她)们和我的共同努力,才使这本译著能呈现给读者。

愿这本译著能促进读者对药剂学基础知识、研究方法及对美国有关新药研究法规的完整理解。愿我国的药剂学研究能赶超世界的前沿。

主译 江志强,博士

2002年11月于上海·复旦大学

Email: zhqjiang@hotmail.com

目 录

第一部分 剂型设计和开发的原理	(1)
第1章 药物和药学概论	(1)
第2章 新药的开发和审批过程	(27)
第3章 剂型设计:制剂和处方方面考虑	(70)
第4章 剂型设计:生物药剂学和药物动力学方面考虑	(110)
第5章 现行药品生产质量管理规范和现行药物配制质量管理规范	(153)
第二部分 固体剂型和改变释放的给药系统	(179)
第6章 散剂和颗粒剂	(179)
第7章 胶囊剂和片剂	(195)
第8章 改变释放的剂型和给药体系	(247)
第三部分 半固体剂型和经皮给药系统	(267)
第9章 软膏剂、霜剂和凝胶剂	(267)
第10章 经皮给药系统	(289)
第四部分 药用塞入剂	(307)
第11章 栓剂和塞入剂	(307)
第五部分 液体剂型	(325)
第12章 溶液剂	(325)
第13章 分散体系	(381)
第六部分 灭菌制剂和给药系统	(441)
第14章 注射剂	(441)
第15章 生物制品	(499)
第16章 眼用溶液剂和混悬剂	(521)
第七部分 新型和先进的剂型、给药系统和装置	(541)
第17章 放射性药物	(541)
第18章 生物技术产品	(560)
第19章 新剂型和新型给药技术	(596)
附录	(617)
附录一 药剂学计量系统和技术	(617)

第一部分 剂型设计和开发的原理

第 1 章 药物和药学概论

本章一览

药学的历史

- 最早的药师
- 早期的药物
- 科学观念的引入
- 早期的研究

药品标准

- 美国药典和国家处方集
- USP 和 NF 专题
- 其他药典
- FDA-核证新药申请中提出的标准
- 国际标准化组织

药品法规和管理

- 1938 联邦食品、药品和化妆品法案
- 1952 Durham-Humphrey 修正案
- 1962 Kefauver-Harris 修正案

- 1970 药物广泛滥用的预防和控制法案

- 1972 药品名单法案

- 1984 药品价格竞争和专利期限法案

- 1987 处方药品市场法案

- 1994 饮食补充剂的健康和教育法案

- 1997 FDA 和 FDA 现代化法案

- 联邦法规法典和联邦注册

- 药品的召回

药师的当前作用

- 药学的使命
- 药学服务的定义
- 药房实践的标准

- 1990 综合预算平衡法案

- 药师的伦理学法规—美国药学会

- 伦理学法规—美国药学科学家学会

药物是有目的地用于诊断、缓解、治疗、治愈或预防人类或动物疾病的物质。药物最令人惊奇的性质之一是它们对机体的作用和效果的多样化。

这种性质使它们能被选择性地用于通常和特定条件下实际上涉及机体的每一个器官、组织和细胞的治疗。

有些药物选择性地刺激心肌、中枢神经系统或胃肠道,然而有些药物则相反。扩瞳剂使眼睛的瞳孔扩大,而缩瞳剂则收缩或减小瞳孔。药物能使血液更易凝固或难于凝固,它们也能增加红血球的血色素含量,降低血清胆固醇或增加血容量。

称为催吐剂的药物可引起呕吐,相反,止吐药物则预防呕吐。利尿药物能增加尿液的分泌,祛痰药可增加呼吸道粘液的分泌,泻药或通便药物可使肠排泄加快。而其他药物可减少尿液的量,减少机体的排泄或引起便秘。

药物能用来减轻疼痛、退热、降低甲状腺功能、减轻鼻炎、减少胃酸分泌、避免晕动病、降低血压和减轻抑郁症。而其他药物可提神、升高血压或增加内分泌腺的功能。药物可以治疗感染性疾病、驱除肠道寄生虫或作为其他药物中毒时的解毒剂。药物可帮助戒烟、戒酒或缓解成瘾性不适。

药物可用于治疗一般感染、艾滋病(AIDS)、良性前列腺增生、肿瘤、心血管疾病、气喘、青光眼、老年性痴呆和男性阳萎。能防止机体对移植组织和器官的排异和降低麻疹和腮腺炎的发病率。抗肿瘤药物提供了阻断肿瘤进程的手段,而放射性药物则提供了另一种方法。

药物也可用来诊断糖尿病、肝功能异常、结核病和妊娠。可以补充机体在抗体、维生素、激素、电解质、蛋白质、酶或血液的缺乏。也可预防妊娠、补充营养和延长生命。

当然,目前无数的有效药物仅代表了人类伟大科学成就的一个部分。没有这些特别而有效的药物就无法理解人类的文明。由于药物的使用,如:天花和小儿麻痹症等许多给人类历史带来瘟疫的疾病如今已经灭迹。而糖尿病、高血压和抑郁症等疾病已被现代的药物有效控制。如果没有麻醉药、止痛剂、抗菌素、输血术和静脉补液就不可能有今天的外科手术。

新药可以来源于植物或动物资源,如:微生物生长的副产物,也可以通过化学合成、分子结构改造或生物技术。化合物的计算机信息库或数据库和筛选潜在生物活性物质的有序而有效的方法易化了新药的发现过程。

药物的发现和开发过程是复杂的。它涉及了许多学科科学家的共同贡献,包括有机化学、物理化学、分析化学、生物化学、分子生物学、微生物学、生理学、药理学、毒理学、血液学、免疫学、内分泌学、病理学、生物统计学、药剂学、临床药学、各种临床医学学科等许多方面。

当一个新药候选物被发现,并确定了其化学和物理特性后,大量的生物学特性必须被收集。药物的基础药理和对生物体作用的机理(包括毒理学特性)必须研究。研究还包括药物的吸收位点和速率、分布模型、体内浓度、作用的持续时间和消除或分泌的途径和速率。同时,药物的代谢性降解和所有代谢物的活性等信息必须获得。完整的研究还应包括药物对各种各样机体细胞、组织和器官的短期作用和长期作用。此外,药物对怀孕动物的胚胎或通过母乳对婴儿的作用等特别的信息也必须收集。许多极有希望成为新药的候选物因为具有极端的或危险的副作用而被否决。

必须在决定最有效的给药途径时(如口服给药、直肠给药或注射给药),同时决定对不同年龄(如新生儿、儿童、成年人、老年人),不同体重和不同疾病状态时的推荐剂

量。为了易化经选择的给药途径,应该处方和制备适当的给药剂型,如片剂、胶囊剂、注射剂、栓剂、软膏剂、气雾剂或其他剂型。每一种剂型的单位应该设计成含有一定量的药物可使给药容易而精确。这些剂型是高度成熟的药物给药系统。它们的设计、开发、生产和应用代表了制剂学的应用,是基础、应用和临床科学与制剂技术的结合。

每一个制剂产品本身就是一个独特的处方。除了具有治疗作用的活性成分,制剂的处方还含有若干非活性成分或药用辅料。通过药用辅料的应用,处方可以达到制剂的独特作用和特征性的物理外观。药用辅料包括填料、增粘剂、溶剂、助悬剂、包衣材料、崩解剂、稳定剂、抑菌剂、防腐剂、矫味剂、着色剂和甜味剂等。

为了确保药物在处方中的稳定性和药品在正常贮存期内有效性,化学、物理药学、微生物学和制剂技术的原理被广泛应用。制剂处方的所有成分,如治疗活性成分、药用辅料和药用包装材料,在物理和化学上必须具有相容性。制剂处方必须能防止化学降解、微生物污染、过热、光和潮湿的影响。治疗成分必须能从制剂中以适当的量和适当的模式释放出来并产生和维持预期的药理作用。制剂产品必须可以有有效的应用并具有引人注目的色、香、味和外观以使病人易接受。此外,产品必须根据当前的法规合理包装、具有清晰和完整的标签。

制备成的药品必须被病人适当地应用以产生最大的疗效。药品必须以一定的量、一定的间隔时间和一定的疗程应用以达到理想的治疗效果。为了达到治疗目的,药物治疗的效果应该在规定的时间内再进行评价,必要时从剂量、给药方案和剂型,甚至可从给药途径方面进行调整。病人对治疗进程的各种自诉、用药后副作用的抱怨均应该被评价并相应作出是否继续给药或调整、改变药物治疗方案。在初次给药前,应向病人说明任何可能产生的副作用以及食物、饮料或其他药物可能对药物治疗的影响。

通过与其他健康服务专业人员的接触和交流,药师将对患者护理作出很大的贡献。对药物作用、药理效果、处方和剂型设计、可利用的药物产品和药物信息资源的熟识使药师成为健康护理组中最有活力的成员。药师被赋予法律责任负责有效的药物产品的提取、贮存、控制和分发及根据处方要求组方和填充制剂。利用进一步的训练和知识,药师作为患者使用药物的指导者,促使它们安全和适当地应用。药师将药学服务延伸到各种各样的社区和职业健康服务机构,有效地利用在公共卫生安全评价中的药物使用记录、患者监护和评价技术。

重温药学的历史非常重要,这可以使我们重视前人在药物的发现和开发中已经作出的成就,并为我们研究现代药物及药物剂型提供了背景知识。

1.1 药学的历史

以蔬菜和矿物形式的药物其存在要长于人类的历史。人类的疾病和求生的本能逐渐导致了药物的发现。原始药物的应用毫无疑问可以追溯到具有历史记录的更远以前的年代,作为原始人类的本能,使用冷水浴或用新鲜树叶擦擦减轻伤口的疼痛或使用泥浆来保护创

口均属于信仰的范畴。通过经验,原始人类开始学到了某些更有效的治疗手段,从那以后,产生了药物治疗的实践。

在许多早期的种族,疾病被认为是恶魔或邪恶的灵魂进入了人体。治疗自然就涉及到驱赶身体内超自然的入侵物。从最早的记录看,除去鬼怪的原始方法是使用精神咒语、使用有害物质和特殊的草或植物材料。

1.1.1 最早的药师

在神职者权术年代以前,由部落中博学的人,通过经验或通过口述传授下来的知识收集具治疗作用的植物,去治疗病人或伤者并制备药物。这就是药用材料制备过程中药师工作的原型。

药师的作用总是与神秘事物有关,从事者被认为与精神世界具有联系,作为一种在可见和不可见之间联系的中介。药物具有与信仰有关的魔力意味着其作用好坏并不仅仅取决于它自身的天然特性。上帝的怜悯、仪式的奉行、罪孽的离去和配药者治疗的意图部分或完全地决定了药物治疗的有效性。因此,部落的药师令人敬畏、受人尊敬、被人信任(有时令人疑惑)、使人崇拜,因为通过他的位置可以与神灵接触并与治愈或失败有关。

通观历史,药物和其治疗疾病的应用总是意味着权威和力量。在荷马史诗中,术语“Pharmacon”(希腊语)是我们语言中药学“pharmacy”的来源,意味着魔力,或者说药物可能用于从善或作恶。部落药师的失败是无疑的,这是由于无效或不适当的药物以及药物剂量不足、过量 and 甚至毒性所造成的。成功的一些归因于经验、仅是巧合性的合适药物的应用、自然痊愈、药物不重要的作用或者是安慰剂作用、由于心理治疗而不是药物治疗作用的成功。甚至在今天,不具有药效或不重要的化学物质的安慰剂治疗还可以治疗个别患者,以及在新药的临床评价中常规应用作为机体对实际药物作用还是安慰剂作用的比较和评价。

随着时间的流逝,药师的作用开始与神职者的功能结合。在早期文明中,神职者—魔术师或神职者—医师成为人体或灵魂的医治者。药学和医学在它们的早期历史中是没有区别的,因为它们的作用是部落宗教医治者的结合功能。

1.1.2 早期的药物

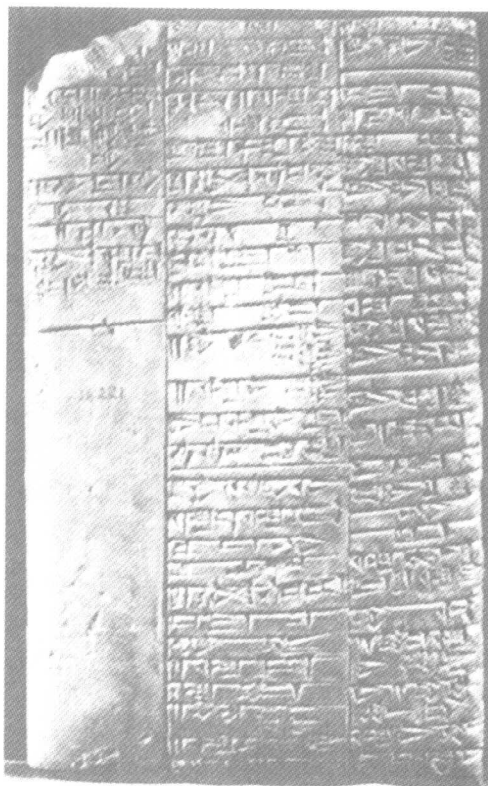
由于考古学者的耐心和智慧,在药物治疗早期历史中应用的图案和特异性药物并不是无法确定而觉得可疑。可以追溯到公元前 3000 年的无数古代片剂、卷成轴卷的古书和其他历史遗存物被考古学者们发现并解读,给医学和药史学家带来了欣喜。这些古代的文件与我们的普通继承物具有特殊的关系(图 1.1)。

也许在这些幸存的纪念物中最著名的就是“埃伯斯纸草文稿”(Papyrus Ebers),一种长约 60 英尺、宽 1 英尺的连续轴卷古书,它可以追溯到公元前 16 世纪。现在收藏在 Leipzig 大学的这一文件是由德国的埃及古物学者 Georg Ebers 在一个木乃伊墓穴中发现并

命名的，在十九世纪后叶部分被翻译。从那以后，许多学者参与了这个文件中挑战性的象形文字的翻译。尽管他们的翻译并非完全一致，但毫无疑问在公元 1550 年前，埃及人使用的某些药物和剂型，今天仍在使用。

“埃伯斯纸草文稿”的主要内容为药物处方，其中描述了多达 800 个处方或验方，涉及多达 700 种不同药物。尽管矿物药和动物药也被提及，有关的药物主要为植物药。这些植物药如洋槐、蓖麻子（从中我们榨出蓖麻油）和茴香具有易于辨认的外观，这是相对于矿物药如氧化铁、氯化钠、碳酸钠和硫磺而言的。动物的排泄物也被用于药物治疗中。

那时候的处方载体是啤酒、葡萄酒、牛奶和蜂蜜。许多药物制剂应用几打或更多不同的药物，这类制剂后来被定为复方制剂。研钵、手工磨、筛和天平通常被埃及人用于制备栓剂、含漱剂、丸剂、吸入剂、片剂、洗剂、软膏、硬膏剂和灌肠剂。



1.1.3 科学观念的引入

在整个历史上，许多个人对健康科学的发展作出了贡献。在这些具有天才和创造力的无数人中，对药学和医学发展具有革命性影响的是 Hippocrates（公元前 460 ~ 377 年），Dioscorides（公元一世纪），Galen（公元 130 ~ 200 年）和 Paracelsus（公元 1493 ~ 1541 年）。

Hippocrates（希波克拉底）是希腊的医师，科学的药学与医学引入归功于他的贡献。他对医学进行合理化，同时系统化了医学知识，并将医学实践提高到了高度的伦理学程度。他的医学伦理学和科学的思想贯穿于他的和随后一代代的医学文献中，他的概念和格言体现在当前有名的关于职业治疗伦理学行为的希波克拉底誓言（Hippocratic Oath）中。他的工作包括对成百种药物的描述，在那个时期“药物”（Pharmacon）变成意味着仅为纯属善意的医疗，超越了魔力或药物在早期含蓄的用于善事或邪恶的目的。他在医学科学开创性的工作、带有灵感的教学和先进的哲理已经成为了现代医学的一个部分，因此，Hippocrates 被誉为“医学之父”。

Dioscorides 是希腊的医师和植物学者，他第一个将植物学作为药学应用科学。他的著

图 1.1 公元前 3000 年前苏美人的粘土平板被认为是世界上最古老的成文处方。在这些处方中有“木匠植物”的种子、Markhazi 树胶和百里香，所有成分均粉碎成粉末并溶解在啤酒中。“月亮植物”和白梨树的粉末化根也被溶解于啤酒中。（the University Museum, University of Pennsylvania 许可）

作药理学 (De Materia Medica) 被认为是药用植物学发展和天然存在的药用物质研究的里程碑。这个领域的研究现在被称为生药学 (pharmacognosy), 这是来源于两个希腊词: 药物 (pharmacon) 和知识 (gnosis)。由 Dioscorides 描述的某些药物如: 鸦片、麦角、东莨菪现在还在药物中使用。他对天然药物产品的鉴定和收集、适当的贮存方法和检测搀杂物或污染物的手段的描述是当时的标准, 他为进一步工作建立了要求, 并为将来的研究建立了指导原则。

Claudius Galen 是一位希腊的药师—医师, 获得罗马的名义市民称号。他致力于创立生理、病理、治疗和处方学说的完美系统, 这个系统被延续了 1500 年。在他自己或其他任何时代中, 他是最多产的作者之一, 完成了 500 篇医学论文和 250 篇其他专业论文, 包括哲学、法律和语法。他的医学论文包括对无数天然来源药物的描述并附有大量药物处方和调剂方法。他发明了许多通过混合或融和单个成分制备植物药的方法, 以致于药物制剂领域曾被称为 “Galenic pharmacy” 领域 (Galenic 药学)。他的处方之中最著名的可能就是一种冷霜, 称为 Galen 脂蜡合剂 (Galen's Cerate, 一种冷霜), 与今天应用的某些制剂相似。

药学一直作为医学的一部分功能, 直到药物的多样化增加和化合物的复杂性增大要求专家完全致力于该领域的研究才分离。药学第一次正式从医学中独立出来是在公元 1240 年, 当时德国皇帝 Frederick II 颁布法令规定在他的 Two Sicilies 王国内的药学规范。他的法令分离了两个学科, 如果某些人需要医学的适当服务时, 药学需要的特别知识、技能、创制和责任将给予保证。药学有责任根据药物的规定制备质量一致的可信赖药物。患者通过药师和医师间事务关系利用药物被严格禁止。在那时和化学作为确切的科学革命之间, 药学和化学就象药学和医学一样曾经是同一个学科。

也许, 没有人能像自称为是 Paracelsus 的瑞士医师和化学家 Aurelous Philippus Theophrastus Bombastus von Hohenheim 那样在历史上的实践中对药学和医学产生革命性的影响。他影响了药学从主要基于植物学的学科向基于化学学科的转变。他的某些化学研究在那时令人震惊, 成为以后发现的预知。他相信可能制备特殊的药物用于治疗各种特殊的疾病, 并且将大量的化学物质引入了体内治疗。

1.1.4 早期的研究

随着基础科学知识的增加, 它们也逐渐被应用到药学中。依靠扎实的科学基础, 机会出现在药学研究者的面前, 无数在药房的黑屋和地下室中进行研究的药师接受了这种挑战。在他们之中值得注意的是瑞典药师 Karl Wilhelm Scheele (1742 ~ 1786), 由于他的科学天赋和戏剧性的发现, 他也许所有药师中最著名的一个。他的发现中有化合物乳酸、枸橼酸和砷酸。他鉴别了甘油、发明了甘汞和苯甲酸并在 Priestley 前一年发现了氧。

1805 年由德国药师 Friedrich Sertürner (1783 ~ 1841) 从鸦片中分离了吗啡, 促进了人们从药用植物中分离其他活性物质, 法国药师 Joseph Caventou (1795 ~ 1877) 和 Joseph Pelletier (1788 ~ 1842) 将他们的智慧结合从金鸡纳皮中分离得到了奎宁和金鸡宁, 从马钱子中分离了马钱子碱 (土的宁) 和二甲马钱子碱。Pelletier 和 Pierre Robiquet (1780 ~

1840)一起从鸦片中分离到了咖啡因,而 Robiquet 单独分离到了可卡因。方法学上一种接一种化学成分从植物药中分离获得,并鉴定为对该植物药活性起作用。今天,我们还在被这种迷人的活性所吸引,因为我们需要彻底研究更有用和更特异性的治疗剂。当代从天然资源分离药物的例子是 Paclitaxel (Taxol),一种从太平洋紫杉树 (*Taxus baccata*) 提取的衍生物,具有抗肿瘤活性,应用于卵巢转移性肿瘤;长春碱 (vincleukoblastine) 是另一种抗肿瘤药物,来源于长春花 (*Vinca rosea*);地高辛 (digoxin) 一种强心甙,来源于毛花洋地黄 (*Digitalis lanata*)。

整个欧洲在 18 世纪后叶到 19 世纪初,像 Pelletier 和 Sertürner 这样的药师因为他们的天赋和技术才能受到了极大的尊重。他们将技术和药学科学应用到药物产品的制备,可能在那个时代是具有最高纯度、均匀度和有效性的产品。从粗的植物药(未经处理)中提取和分离活性成分导致了含有天然来源单一有效治疗活性成分剂量均匀的剂型的研究开发。那个时期的许多药师开始小规模生产优质的药物产品,并不断扩大规模以符合他们社区对药物需要的增加。今天最大的一些药物研究和生产公司就是从两个世纪前先进的处方实验室发展而来的。

美国国产的许多药物首次是被美国印第安人使用并被定居者接受,在 19 世纪前这个国家需要的绝大多数药物是从欧洲进口的,包括原料和成品制剂。可是,随着独立战争进行,进口药物非常困难,美国的药师逐渐从欧洲获得了科学和技术。从那时开始到内战 (Civil War, 南北战争),药物制备在这个国家处于萌芽期。在 18 世纪初期建立的几家药物公司还在运行。1821 年,美国第一个药学院—费城药学院 (Philadelphia College of Pharmacy) 建立。

1.2 药品标准

药品标准作为药物和药品开发的科学依据,是保证质量需要的均一标准。这种需要导致了涉及药物和药品生产利用的这种标准的专题和参考书的开发和出版。成套编写的这些标准的专题或书涉及如:药典或处方集。

1.2.1 美国药典和国家处方集

药典 (pharmacopeia, 英国英语为 pharmacopoeia) 来源于希腊语,pharmakon 是指“药物”,而 poiein 是指“做”,两者的结合是指制备或生产药物需要的秘诀或处方或其他标准。作为术语首次应用是 1580 年在意大利的 Bergamo 与当地的有关药物标准的专著有关。从那以后,无数的城市、州和国家的药典由欧洲各种各样的药学会出版。随着时间的推移,一套均一的国家药品标准的价值变得显而易见了。例如:伦敦、爱丁堡和都柏林三个城市药典在英国国内均是官方的,直到 1864 年它们被英国药典 (British Pharmacopeia, BP) 取代。

在美国, 药物标准首次在全国范围应用是 1982 年第一版美国药典 (United States Pharmacopeia, USP) 出版。可是, 在美国药典出版的很久以前, 药物标准的需要就在这个国家内被意识到。殖民地的医师和药师为了方便, 同时由于对其母语的熟悉, 通常使用各种各样他们自己家乡的药典和其他参考书。第一部美国的药典称为 "Lititz 药典", 于 1778 年在宾夕法尼亚州的 Lititz 出版, 是作为美国军队的军方医院使用的。这是一本含有 32 页的小册子, 含有 86 种内用和 16 种外用药物和制剂的资料。

在 18 世纪的最后十年, 当地各种各样的医学会作了许多尝试去整理药物的资料、建立适当的标准和编写粗放的当时使用药物的美国药典。1808 年, 麻萨诸塞州医学会出版了 272 页的药典, 含有 536 种药物和制剂的资料或专题。专题中包括许多美国国产的药物, 在当时的各种欧洲药典中未见描述。

1817 年 1 月 6 日纽约市的医师 Lyman Spalding 博士递交了一个计划给纽约市的医学会要求出版一本国家药典。Spalding 博士的努力使得他后来被认为是 "美国药典之父"。他建议将美国划分为 4 个地理区域—北部、中部、南部和西部。计划为各个区域的规定提供了便利, 由这些区域内的所有医学会和医学院组成代表。那些还没有建立医学会或医学院的地方, 内科和外科医师的自发协会被邀请对计划给予建议。各个区域的规定被草拟成药典, 代表们后来在华盛顿特区达成了通用性规定。在通用性规定的基础上, 4 个区域性药典编辑成单一的国家药典。

药典草案仅被北部和中部地区接受为规定。在审核、统一和接受后, 1820 年 1 月 1 日第一本美国药典规定在华盛顿特区完成。1820 年 12 月 15 日第一版美国药典以英文版和拉丁版出版, 然后使用国际化医学语言将药典润色以更加适合各个国家的医师和药师。在其 272 页中列出了被认为值得承认的 217 种药物, 它们中的许多来自麻萨诸塞药典, 它被某些人认为是美国药典的先导。第一版美国药典的目的在它的绪论中陈述, 说明了它的重要性。部分如下^[1]:

药典收载的是从具有药物效用的物质中选择的, 其目的是为了最完美地证实和最好地掌握它们以及由它们形成制剂和混合物, 使它们的效力可以发挥到最大。同样, 应用便利和确定的名称区分那些物品, 以避免医师和药师在交流时的怀疑和无法确定。

在休会期间, 全国性大会遵循宪法和细则, 规定了美国药典再版为每十年一次。因为许多新药进入药物治疗, 频繁发布标准的需要越来越明显。1900 年, 根据药典的规定和授权, 美国药典签发了当时官方的 USP 补充, 无论何时都需要保持恰当的标准。在 1940 年的全国会议上, 决定每 5 年改变药典一次并保持使用的周期性增补。

第一次美国药典的全国性大会全部由医师组成。1830 和 1840 年, 著名的药师应邀帮助校订。1850 年的全国性大会中, 药师的贡献被认识而被授予完全的成员资格, 从那以后, 作为常规参与。1870 年, 药典几乎完全是出自药师之手, 他们的积极努力重新激起了医师的兴趣。当前, 美国药典全国性大会的构成和规则规定的公认代表代表了教育机构、职业和科学机构、政府团体部门、非美国的国际机构和药典委员会本身、拥有新出现的特殊科学能力或知识的个人以及公众人物^[3]。7 个选出的理事会成员中, 至少 2 人必须是医学科学的代表, 其他 2 人必须是药剂学科的代表, 至少 1 人必须是公众人物。

在第一版美国药典出现后, 药学和医学的技术和科学均有了显著的改变。1820 年以

前, 治疗疾病的药物几个世纪中是相同的。1820 版药典反映了一个事实, 那时的药师足以胜任收集和鉴定植物药并用它们制备医师需要的混合物和制剂。个别药师似乎满足于应用他的全部技术从粗的植物材料来制备均匀的药物制剂。这就是那个时代, 因为在技术能力上高潮涌起和基础科学特别是合成有机化学的稳定发展, 但再也不会重现。

19 世纪的下半叶发生了巨大的、影响深远的改变。美国正受到工业革命的全面冲击。利用水能推动磨盘粉碎粗植物药的蒸汽机被汽油机、柴油机或电动机代替。只要可能, 新的机械无论何时都可替代老的一种, 机械经常从其他工业被改装以符合制药生产的特殊需要。面包工业的混合器、洗衣业的离心机和糖果工业的糖衣锅就是改装制成的几个类型的例子。生产迅速增长, 在要求更新更好的药物应用于人类之前, 新的工业不得不等待科学的革新。在科学和技术进化间需要彼此有利的共生。

到 1880 年, 化学品和药品制备工业在美国已经建立完善, 药师严重依赖于商业资源的药物供应。合成有机化学开始对药物治疗产生影响。植物药某些活性成分的分离已经披露了关于它们化学结构的知识。从这种兴起的合成方法可重复相同的结构以及模仿分子结构生产在自然界未发现的化合物。1872 年从酚的水杨酸合成导致了一系列同系化合物包括乙酰水杨酸 (阿司匹林) 的合成, 于 1899 年被应用于临床。第一次合成的其他化合物中催眠的巴比妥酸衍生物称为巴比妥酸盐。这种新的药物资源—合成有机化学在进入 20 世纪变得可随意使用了。

到那时, 通过合成有机化学产生药物来治疗疾病的宿主, 但是还没有发现治疗药物, 直到 1910 年, 阿斯凡纳明 (arsphenamine) 作为一种治疗梅毒的特殊药物进入医学研究。这就是化疗时代的开始, 也是人类疾病通过特殊化学品使用可治疗的时期。发现的概念和灵感性工作使人类进入了辉煌的时期, 这要归功于德国细菌学者 Paul Ehrlich 和日本学者 Sahachiro Hata 的合作发现了阿斯凡纳明。今天的大多数新药, 无论是治疗药还是减缓药, 均出自合成有机化学的烧瓶中。

基础科学和应用科学的进步产生了性质更复杂和更多的药物。由美国药典提高的药品标准比以前更需要了, 它可通过保证应用药物的纯度和一致性而保护公众。

当美国药学会 (American Pharmaceutical Association, APhA) 1852 年成立时, 药品标准可利用的惟一官方授权和认可的书是美国药典第三版。作为医学职业治疗指导, 它的范围按现在来说仅限于具有治疗作用的药物。如果严格的选择, 许多在医学上接受和应用的药物和制剂不能允许进入药典的早期版本。为了保持和美国药学会建立国家机构核准药物和制剂标准的目的, 某些药师编制了一本处方集, 含有药典否认的许多大众化的药物和制剂。第一版出版于 1888 年, 名称为国家非官方制剂处方集。命名非官方制剂反映了作者的主张, 因为药典早期采用术语“官方”作为它提供标准的药物。名称在 1906 年 6 月 30 日被改为国家处方集 (National Formulary, NF), 但是 Theodore Roosevelt 总统签署了第一个联邦纯食品和药品法案奏效, 明确 USP 和 NF 为医用和药用物质的法定标准。所以, 两种出版物称为官方纲要。其中的有关方面, 法律要求如果“USP”或“NF”在药物标签上使用或暗示, 那么产品必须符合概要专题中的物理和化学标准。

国家处方集的早期版本主要是作为执业药师提供药物和制剂统一名称的便利和以由医师处方的小规模大众化药物制剂制备。在 1940 年以前, NF 和 USP 一样, 每 10 年再版。

在那以后,新的版本每5年出现,并根据需要周期性地补充。

1975年,美国药典全国大会公司购买了国家处方集使两个官方纲要合为一体,使之在机构上成为单一的国家纲要。

第一本联合的纲要代表是 USP XX 和 NF XV 在 1980 年 7 月 1 日生效。所有的治疗活性药物的专题在每卷的 USP 节中,所有的制剂专题在 NF 节中。这种格式在随后的版本中延续。1995 年生效的 USP 23/NF 18 是第一本放弃罗马数字以阿拉伯数字指示版本的。最新版本的 USP-NF 含有 3,400 种以上的药物专题以印刷本和光盘 (CD-ROM) 同时出版。

由美国药典和国家处方集发展的标准被健康服务工业的所有成员积极地应用以保证药物和药物产品的质量被公众信任。在这些成员中包括:药师、医师、牙医、兽医、护士、生产商、药物生产应用原料的供应商、大型和小型制药生产企业、各种各样私立和公立健康机构和研究所介绍推销者、药物管理和实施机构和其他。

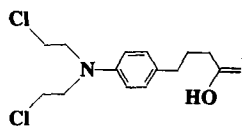
1.2.2 USP 和 NF 专题

美国药典和国家处方集采用的药物原料、药用辅料和剂型的标准反映了当前医学和药科学规范中最佳的要求,以及为论证这些标准的顺从性提供的合适的试验和评价过程。为了满足这些要求,纲要是法定的文件,每一种陈述必须高度清晰和明确。

市场上许多药物产品,特别是那些结合治疗成分的,并不属于官方纲要中处方或剂型所描述。可是,这些产品中的特有成分在纲要的专题、补充资料或向美国食品与药品监督管理局 (FDA) 提出上市申请中得到描述。

出现在 USP 中药物原料的典型专题举例见图 1.2。专题中表明了出现的有机药用物质的有关各种资料。

苯丁酸氮芥 Chlorambucil



$C_{14}H_{19}Cl_2NO_2$ 304.22 苯丁酸, 4 - [二 (2 - 氯乙基) 氨基] - 4 - [对 (二 (2 - 氯乙基)) 氨基] 酚] 丁酸 [305 - 03 - 3]

苯丁酸氮芥含有不少于 98.0%, 不多于 101.0% 的 $C_{14}H_{19}Cl_2NO_2$ 根据无水物计算。

警告—使用时应特别小心, 以免苯丁酸氮芥颗粒吸入和接触皮肤。

包装和贮存—贮存在密闭、蔽光容器中

对照标准—USP 苯丁酸氮芥参考标准 (RS) — (警告—避免接触) —使用前用硅胶干燥 24h。

图 1.2 苯丁酸氮芥 Chlorambucil

鉴定—

A: 红外吸收光谱 1: 125 的二硫化碳溶液, 1 - mm 池, 最大吸收峰仅出现的在与 USP 苯丁酸氮芥参考标准相同溶液相同波长处。

B: 50mg 溶于 5mL 丙酮, 用水稀释到 10mL。加入一滴 2N 硫酸, 再加入 4 滴硝酸银 (试验标准, TS): 立即观察应无乳光 (无氯离子)。在蒸汽浴上温热溶液: 乳光不出现 (无氯离子)。

熔点范围 (741): 65°C ~ 69°C

水分, 方法 I (921): 不超过 0.5%

含量测定—200mg 苯丁酸氮芥, 精确称定, 溶于 10mL 丙酮中, 用 0.1N 氢氧化钠 (滴定标准, VS) 滴定, 酚酞 TS 作为指示剂。每 mL 0.1N 氢氧化钠相当于 30.42mg $C_{14}H_{19}Cl_2NO_2$ 。

专题的开始部分由药物的官方名称 (非注册名或非商品名) 组成。随后是它的图示式或结构式、分子式、分子量、化学命名和药物的 CAS 注册码 (Chemical Abstracts Serv-