

药物新制剂的设计与开发

〔日〕野吕俊一 著

中国医药科技出版社



药物新制剂的设计与开发

——DDS系列制剂的设计

〔日〕明治药科大学 野吕俊一 著
张 生 黄国礼 译 徐效勉 审校

中国医药科技出版社

内 容 提 要

本书精辟地论述了药物运载系统(DDS)作为新剂型设计的理论基础和应用技术诸问题,列举了本系列的微型胶囊、脂质体、乳剂、悬浊剂、前体药物制剂、药物——高分子复合剂等制备技术、测试数据。这种被誉为第三代的药物新制剂的设计与开发技术对我国从事医药研究、药品生产、临床应用药都有借鉴作用。

药物新制剂的设计与开发

——DDS系列制剂的设计

〔日〕明治药科大学 野吕俊一 著
张生 黄国礼 译 徐效勉 审校

中国医药科技出版社 出版
(北京西直门外北礼士路甲38号)
北京通县振兴印刷厂 印刷
新华书店北京发行所 发行

开本 $787 \times 1092 \text{mm}^{1/32}$ 印张10%
字数 224千字 印数1—2,500
1991年12月第1版 1991年12月第1次印刷
ISBN 7-5067-0420-X/R·0360

登记证号:(京)075号 定价:5.50元

译者序

近年来,随着医药卫生事业的发展,药物制剂剂型不断增加与更新,制剂的质与量不断提高,指导药物制剂开发的基础理论也有许多新的发展,诸如临床药理学,分子药理学,药物代谢动力学、物理药剂学、生物药剂学、临床药剂学、工业药剂学等新学科的出现与发展,在当今的药物制剂领域都产生了很大的影响。甚至可以说,以往所采用的给药途径、方法、剂量、药效与毒副作用等的计算与评价必须予以新的解释与补充,某些药物的用药剂型必须更新换代方可满足医药卫生保健事业的需要。控释性、靶向性制剂的开发设计已成为制剂研究的重点课题。

日本国明治药科大学野吕俊一助教授等自1984年下半年开始至1985年上半年,在日本《药局》刊物上连续载文论述以DDS (Drug Delivery System) 为中心的藥物新剂型的开发设计。作者以其多年从事制剂研究的经验,广泛收集有关文献资料(引文达480余篇),结合美、日及欧洲某些国家药物制剂发展现状,对DDS制剂的概述、生物膜的机能与药物的体内动态,DDS制剂的物理学、化学、药代动力学等的研究方法,以及DDS制剂系列的微型胶囊、脂质体、乳剂、悬浊剂、前体药物制剂、药物-高分子复合制剂等开发设计进行了较详细的理论论述,并列出了计算公式,绘制了图表,列举了实例,对我们从事药物制剂的研究很有参考价值,读后颇受启发。

本书译者出于介绍国外药物制剂研究资料的目的,曾在

辽宁省药学会的支持下，作为学术活动内容，内部交流过初译稿。后经多方面反映，认为在当前一段时期内，在我国药物制剂生产、研究中尚有很好的参考价值，希望能够评审初译稿，继续铅印扩大读者面。我们有幸在中国医药科技出版社的鼓励和支持下，完成了第二译稿，并请我院徐效勉教授进行了详细审改，使得它再与读者见面。

还要说明的是，由于我们的翻译能力所限，尽管进行了审校，也会有一些不当之处，恳切希望医药界的老师及其他读者批评指正。

译 者

于沈阳药学院

1991年5月

目 录

第一章 DDS制剂开发设计概述	1
第一节 DDS制剂的目的.....	5
1. 现在的一般药物治疗法.....	5
2. 持效性药物治疗法的优点.....	7
第二节 DDS制剂的开发设计.....	10
1. 药物的给药途径.....	10
2. 药物释放速度与服用量的关系.....	11
3. 多次给药与 DDS 制剂.....	13
第三节 药物理化性质对DDS制剂开发设计的 影响.....	15
1. 剂型的大小.....	16
2. 药物的水溶性.....	16
3. 分配系数.....	17
4. 药物在消化道内的稳定性.....	18
5. 蛋白结合.....	19
6. 药物pKa值与生物膜的通过.....	19
7. 药物分子的大小与扩散系数.....	21
第二章 生物膜的结构与药物的体内动态	28
第一节 生物膜的结构与功能.....	28
1. 生物膜模式.....	28
2. 生物膜的功能.....	29
第二节 药物的体内动态.....	31
1. 消化道的结构与功能.....	31

2. 药物的吸收	35
3. 药物的分布	36
4. 药物的代谢	41
5. 药效时间的持续化	43
6. 药物的副作用	46
7. 血药浓度的安全域	47
第三章 经口给药的DDS制剂的开发设计	55
第一节 利用扩散原理的 DDS 制剂	55
1. 扩散理论	55
2. 利用扩散原理设计的 DDS 口服剂型	58
第二节 利用溶解原理的 DDS 制剂	61
1. 溶解理论	61
2. 利用溶解原理设计的 DDS 口服剂型	62
第三节 利用离子交换原理的 DDS 制剂	65
第四节 利用渗透压原理的 DDS 制剂	66
第四章 非经口给药的DDS制剂(注射剂)的开发设计	74
第一节 影响非经口给药DDS制剂开发设计的诸因素	74
第二节 药物与高分子的复合物	76
第三节 水性悬浊液	77
第四节 油性溶液	80
第五节 油性悬浊液	81
第六节 乳剂	82
第七节 脂质体	85
第八节 微型泵与持续型注入器	87
第五章 经皮肤给药的DDS制剂的开发设计	94

第一节 透皮吸收机制	94
1. 皮肤的一般结构	95
2. 透皮吸收经路	96
3. 透皮吸收速度	97
4. 透皮吸收速度的促进	99
第二节 透皮吸收的物理化学研究方法	101
第三节 新TTS制剂的开发设计	103
1. 作为DDS制剂给药部位的皮肤特点	108
2. 东莨菪碱的TTS制剂	109
3. 硝酸甘油的TTS制剂	111
第六章 植入型DDS制剂的开发设计	117
第一节 皮下埋入型 DDS 制剂	117
第二节 阴道植入型 DDS 制剂	121
第三节 子宫内植入型 DDS 制剂	124
第四节 眼内植入型 DDS 制剂	129
第七章 利用高分子的DDS制剂中药物释放特性	138
第一节 DDS制剂中使用高分子的种类与特点	138
1. 硅酮类	138
2. 聚乙烯	140
3. 亲水性聚合物	140
第二节 高分子 DDS 制剂中的药物释放机制	141
1. 一般扩散机制	142
2. 胶囊型 DDS 制剂中药物释放机制	142
3. 基质型 DDS 制剂中药物释放机制	144
第三节 影响高分子DDS制剂中的药物释放的主要参数	146
1. 高分子膜中药物扩散系数 (D_m)	147

2. 溶液中药物扩散系数 (D_s)	152
3. 高分子膜中扩散层厚度 (δ_m)	153
4. 溶液中扩散层厚度 (δ_d)	154
第八章 高分子在DDS制剂中的应用	160
第一节 水凝胶高分子	160
1. 水凝胶的内部结构	160
2. 构成水凝胶的高分子	163
3. 水凝胶在制剂中的应用	166
第二节 机体内浸蚀性高分子中药物释放特性	167
1. 交联结构的分裂对药物释放的控制	168
2. 侧链的水解、离子化及质子化对药物释放的控制	169
3. 高分子主链的断裂对药物释放的控制	171
第三节 药物-高分子复合物对药物释放的控制	173
1. 药物-高分子复合物的开发设计	173
2. 药物-高分子复合物的合成路线	174
3. 体外药物释放特性	176
4. 体内药物-高分子复合物的药物动力学研究	179
第九章 甾体类前体药物	183
第一节 甾体类前体药物的代谢	183
第二节 甾体类前体药物的溶解度	189
第三节 睾丸酮前体	192
第四节 雌激素及黄体酮前体	198
第五节 副肾皮质激素前体	201
第十章 脂质体的制备方法	209

第一节	形成脂质体的脂质	209
第二节	脂质体的制备方法	211
1.	多室脂质体的薄膜制备法	211
2.	单室脂质体的超声波制备法	214
3.	表面活性剂处理法	216
4.	乙醇注入法	218
5.	乙醚注入法	219
6.	French 挤压法	221
7.	钙融合法	221
8.	反相蒸发法	223
第十一章	DDS型脂质体	229
第一节	具有魅力的脂质体	229
第二节	药物输送系统中的脂质体	230
1.	脂质体的实用性	231
2.	医学上的必要性	238
3.	脂质体制剂的经济价值及市场预测	239
第三节	脂质体的靶向性	240
第十二章	DDS型微型胶囊	248
第一节	缓释性及持效性微型胶囊	248
第二节	靶向性微型胶囊	256
1.	磁性流体	257
2.	靶向性磁性微囊	257
第十三章	国际DDS制剂讨论会	263
第一节	前体药物及用化学方法制备的 DDS	
	制剂	263
1.	前体药物	263
2.	抗肿瘤抗生素阿霉素的高分子前体药物	

的合成、性质及抗肿瘤活性·····	264
3. 可溶性高分子药物载体的合成及生物化学 评价·····	266
4. 新的低聚物和聚合物药物载体的开发·····	267
第二节 基质型制剂的性质及药物释放特性·····	269
1. 基质型制剂中药物释放特性·····	270
2. 物理化学和化学的药物载体水凝胶DDS 制剂的开发设计·····	271
3. 膨润聚合物中生物活性物质的释放机制·····	273
4. 抗凝剂的聚合物基质的开发·····	274
第三节 球状药物载体的给药剂型·····	275
1. 球状药物载体·····	275
2. 局部用抗生素微型胶囊制剂的开发·····	277
3. 注射用药物靶向性白蛋白微型小球·····	278
4. DDS 型磁性微球的开发·····	279
5. 磁控高分子中药物的释放·····	279
6. 特异脏器靶向性的聚合物包封脂质体的 开发·····	281
第四节 胰岛素 DDS 制剂·····	281
1. 一般胰岛素给药剂型·····	282
2. 输送胰岛素的机体适应膜(微型胶囊)的 开发·····	284
3. 胰岛素缓释微型泵给药系统·····	285
4. 胰岛素自身控制型给药系统的开发·····	286
第十四章 乳剂作为药物载体的利用·····	289
第一节 乳剂型基质中药物释放机制·····	289
第二节 脂肪乳剂作为药物载体的利用·····	291

1. 脂肪乳剂的制备方法.....	291
2. 脂肪乳剂作为药物载体的利用.....	293
第三节 W/O 型乳剂作为药物载体的利用	298
第四节 复合型乳剂作为药物载体的利用.....	299
第五节 乳剂型注射剂的展望.....	301
第十五章 DDS制剂今后研究的课题	305
第一节 各种给药途径的DDS制剂.....	305
1. 口服给药的DDS制剂.....	305
2. 经皮肤给药的DDS制剂.....	308
3. 经粘膜给药的 DDS 制剂.....	310
4. 注射给药的 DDS 制剂.....	311
第二节 靶向性制剂.....	313
1. 前体药物.....	313
2. 乳剂.....	314
3. 微型胶囊.....	316
4. 脂质体.....	317

第一章 DDS 制剂开发设计概述

近几年来,由于新的油脂、高分子物质、表面活性剂等基质的开发以及物理药剂学、生物药剂学,特别是制剂工艺的进步,使药物剂型的数量及质量都得到了飞跃的发展。例如,现在市场上出售的药物制剂的剂型与给药部位的相关关系如表 1-1 所示,给药途径与其在体内移行的相关关系如图 1-1 所示。可见,剂型的多样化与给药部位相配合,展示出今后新剂型开发有着广泛的前景。现将与制剂设计相关的物

表 1-1 药物剂型与其给药部位

给药途径或部位	吸收或作用部位	制 剂	预期作用
经 口	消化道粘膜 (小肠、胃)	液剂、颗粒剂、片剂、胶囊剂、丸剂、酏剂、糖浆剂、柠檬水剂、浸剂、煎剂、悬浊剂、乳剂; (浸膏剂、酊剂、酒精剂、芳香水剂)	主要为全身作用
口 腔	口腔、咽部 粘膜、舌下、 颊腔、上唇 粘膜	糖片剂(含嗽剂、气雾剂)、片剂 (舌下片、口含片)	局部作用, 全身 作用
呼 吸 道	上呼吸道、 肺泡	吸入剂、气雾剂 吸入麻醉剂	局部作用, 全身 作用
肛 门	直肠及肛门粘 膜	栓剂(肛门栓剂)、灌肠剂	局部、全身作用
尿 道	尿道粘膜	栓剂(尿道栓剂)、洗净剂	局部作用
阴 道	阴道粘膜	栓剂(阴道栓剂)、片剂(阴道片)	局部、有时全身 作用
鼻 孔	鼻粘膜	滴鼻剂、洗净剂、气雾剂	局部作用
耳 孔	外耳粘膜	滴耳剂	局部作用
眼 粘 膜	眼粘膜	点眼剂、眼软膏剂、洗眼液	局部作用

给药途径 或部位	吸收或作用 部位	制 剂	预期作用
皮 肤	皮肤表面、 皮肤创伤面	软膏剂(糊剂)、泥罨剂、硬膏剂、 洗剂、擦剂、酊剂、酒精剂 (其它外用洗剂)	局部作用
皮内注射	表皮、真皮 间	注射剂(植入片)	全身作用, 有时 局部作用
皮下注射	皮下组织		
肌肉注射	三角肌、臀 肌、大腿肌		
静脉注射	静脉腔内		
脊髓注射	腰椎间蛛网 膜下腔		

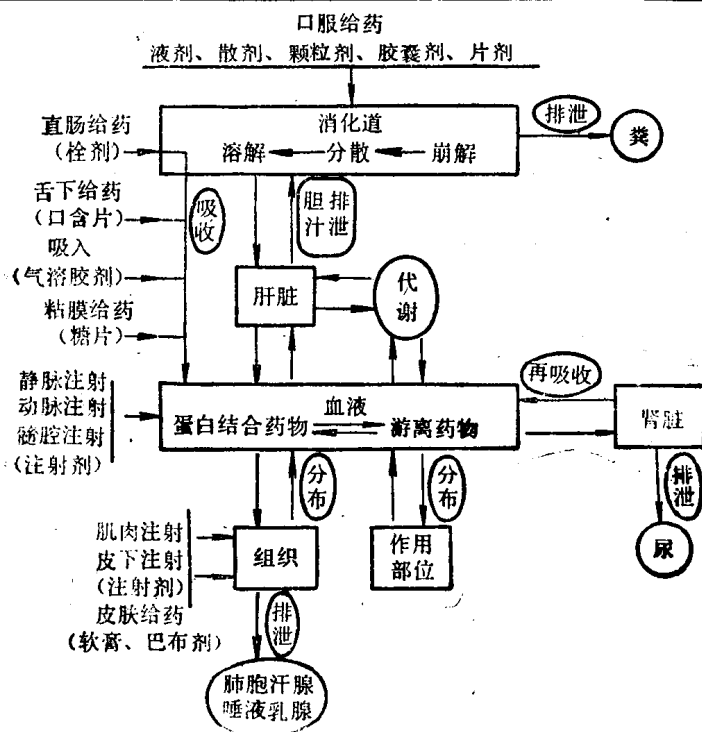


图 1-1 药物的剂型、给药途径与其在生物体内的移行

理、化学性质及生物学性质列于表 1-2；药物制剂使用上的注意事项列于表 1-3。

表 1-2 与制剂设计有关的物理、化学及生物学性质

药物有关性质	制 剂 设 计 考 虑
物理化学性质	
溶解度、溶解速度	吸收，水溶性制剂的可溶化性
分配系数	对消化道、皮肤吸收等的影响
pK值	溶解性，吸收，稳定性
熔点	制剂工艺(粉碎等)
稳定性	存放时间变化，在消化道的分解
结晶型	吸收
流变学性质	涂布时的使用性
生物学性质	
皮脂的分泌	表皮的保护
角质层状态	药物的膜透过性
体温	溶解性
吸收性，吸收部位	可否经口给药、限制溶出速度
生物半衰期	给药途径、给药量、给药间隔
首过效应	生物利用度
肠、胆道循环	血药浓度的持续性
代谢途径	血药浓度、尿药浓度的持续性

表 1-3 药物制剂使用上的问题

问 题
防止伴随给药产生的副作用
例：经皮肤给药对皮肤的危害
由于注射剂造成的大腿四头肌等萎缩症
口服给药对胃造成的危害
降低给药次数
使药物到达作用部位

释放量均衡, 确保有效、持效
防止使用过量造成的副作用
注意个体生理条件差异影响药效的均一性
服用药品臭味的改善
涂布用药品臭味的改善
防止给药时药物产生分解
防止药物在胃内分解及不适感
防止经皮肤给药的药物分解

为改善药物制剂在使用上存在的问题, 以药物使用剂量最小、副作用降低到最低、疗效发挥最大为目的的药物传递系统〔Drug Delivery System(DDS)〕制剂, 在近 30 年来有了迅速发展。现就 R. Robinson 所著^[46]《缓释和控释药物传递系统》(Sustained and Controlled Release Drug System) 为中心, 围绕 DDS 的现状, 进一步探讨多相乳剂、微型胶囊、脂质体、环糊精等作为新剂型的可能性, 结合作者的科研成果, 具体分为以下几个主题进行讨论:

- (1) DDS 概述。
- (2) 生物膜机能与药物在体内的动态。
- (3) DDS 的物理学研究。
- (4) DDS 的化学研究。
- (5) DDS 的生物学研究。
- (6) DDS 的药物动力学研究。
- (7) 以 DDS 为中心的微型胶囊剂的开发设计。
- (8) 以 DDS 为中心的脂质体剂型的开发设计。
- (9) 以 DDS 为中心的乳剂剂型的开发设计。
- (10) 以 DDS 为中心的悬浊剂剂型的开发设计。

(11) 以 DDS 为中心的环糊精制剂的开发设计。

(12) 最适给药方式的研究。

进行以 DDS 为中心的新剂型开发设计, 必须以制法、产品及经济等方面为根本, 收集积累大量的研究资料, 科学严谨地开展工作。通过上述各项的讨论, 如能对从事制剂研究的科技人员, 在新剂型开发设计上有所帮助, 笔者将感到十分欣慰。

近 30 年来, 以延长药效为目的的药物传递系统(DDS)制剂, 尽管发展缓慢, 但已进入了医药市场^[1-8]。关于这一领域的研究开发, 口服或肌肉给药的剂型较多, 但从皮肤和眼粘膜等部位给药的剂型开发也并未忽略。

DDS 制剂的开发研究, 包括减少用药剂量、改善给药方法、减轻副作用等方面。目前, DDS 制剂只达到了部分目的, 处于逐步向较理想剂型的前进阶段。

第一章 在 DDS 制剂开发设计概述里, 准备就 DDS 制剂的目的、开发设计及开发设计中所涉及到的各种物理性质加以阐述。

第一节 DDS 制剂的目的

1. 现在的一般药物治疗法

为对 DDS 制剂的治疗效果作出正确评价, 简单地重新估价现在广泛使用的药物剂型与其治疗效果是有益的。

图 1-2 表示静脉注射及口服给药后, 血药浓度的经时变化^[9]。图示的重点是药效强度与药效持续时间的关系。静脉注射给药具有速效性, 然而因血药浓度急剧增加, 所产生的危险性也高, 特别是大量给药(以虚线表示)时, 血药浓度