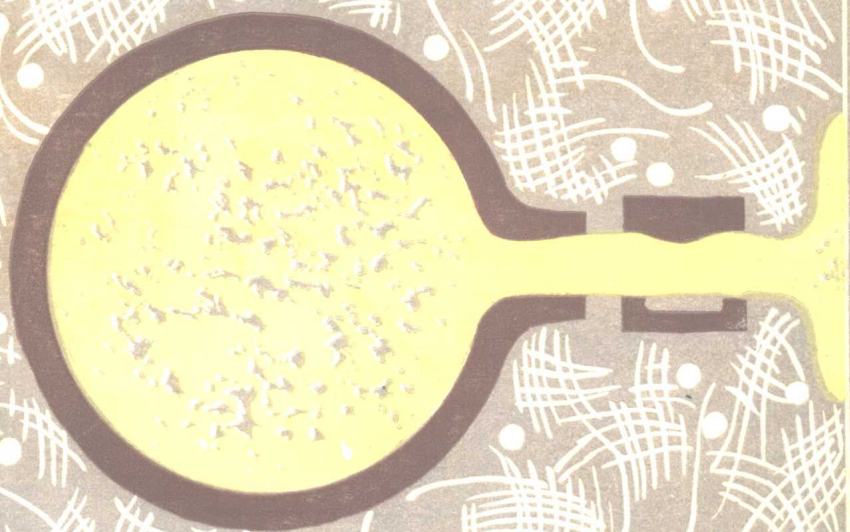


药物控释系统 和治疗学入门

〔联邦德国〕K·海尔曼 · 刘淑贞 房安石 译 金蕴华 审校



中国医药科技出版社

科技出版社

药物控释系统和 治疗学入门

(修订二版)

〔联邦德国〕 K·海尔曼 著

刘淑贞 房安石 译

金蕴华 审校

中国医药科技出版社

内 容 提 要

药物的控释制剂是近年来发达国家中药物研究的一个重要领域,现正处于发展阶段。本书通过对常规剂型的缺点分析来说明药物控制释放的优点、治疗体系的组成和主要装置。重点介绍的治疗体系有输液、透皮、口服、直肠用、眼用和子宫用等。本书引用大量参考文献,可为进一步研究者参考。

药物控释系统和治疗学入门

(修订二版)

[联邦德国]K·海尔曼 著

刘淑贞 房安石 译

金蕴华 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)
毕升信息处理公司 激光照排
北京昌平精工印刷厂印刷
新华书店北京发行所 发行

*

开本 $850 \times 1168\text{mm}^1/_{32}$ 印张 $6^{3/4}$

字数 167 千字 印数 1 — 2750

1989 年 7 月第 1 版 1989 年 7 月第 1 次印刷

ISBN 7-5067-0040-9/R · 0041

科技新书目 195-163 定价 4.30 元

重 要 说 明

医药是门不断变革的科学。研究与临床经验在不断地扩展我们的知识,特别是有关恰当治疗和药物疗法方面。对本书中提到的任何剂量与应用,读者可以放心,因为为了保证这些引证严格地与本书著作时的知识水平相一致,作者、编辑和出版者已做出一切努力。不过,还要求每一位使用者都仔细地检查各药物附带的制造商的宣传材料,由其本人认真核对材料中推荐的剂量方案或制造商所说的禁忌症与本书的叙述是否相同。对那些很少使用的或新投放到市场上的药物来说,这种检查尤其重要。

Heilmann, klaus:

Therapeutic systems — Rate-controlled drug

delivery: concept and Development

Georg Thieme Verlag, New York, 1984

1. 德文版 1977

2. 英文版 1978

3. 德文版 1982

4. 德文版 1983

5. 日文版 1983

6. 英文版 1984

(本书根据 1984 年英文版译出)

译 者 的 话

治疗体系即控释制剂,它的出现是药物制剂近十几年来发展的新成就。国外已有一些产品在临床上使用。国内目前仍处于研究阶段。有关这方面的资料,国内曾有过一些介绍。本书是论述控释制剂的一本专著,内容翔实,可供进一步了解和研究治疗体系时参考。本书译文是根据1984年出版的英文版本译出。书中除四中的第(四)、六中的部分和七至十是由房安石翻译外,全书其余部分均由刘淑贞翻译。由于译者水平所限,尽管做了不少努力,译文仍难免有误,还请读者指正。

译 者

英文版第二版序

本书的德文版第一版于 1977 年出版。英文本是 1978 年第一版。德文本第三版和日文本第一版于 1983 年出版。这表明人们进一步认识到,未来药品的开发和生产必须把更多的注意力放在剂型最佳化的技术上。写一本书来介绍程序化药物释放体系的设计,作为药品治疗学现代化的途径之一,这个想法鼓舞了我编写这个英文本第二版。它以第一版为基础,又做了全面修订。

与其它院校同行们的讨论,赋予我理智的启发和有洞察力的观点,这些都是我编写本书所需要的。我感谢给我帮助的各位。感谢翻译了德文版本的 Alfred Amkraut 博士,感谢 Constance 夫人,她作为英文编辑,对本书原稿进行了审阅。

指导子宫用治疗体系的开发和国际性临床试验的 Bruce B. Pharriss 博士,提供给我一份那些研究结果的报告,为此,我表示衷心的感谢。

我也借此机会向巴塞尔的 Health Econ 公司的 R. Dinkel 博士致谢,谢谢他给予的合作。他不仅和我讨论药品存在的问题和与利润有关的情形,而且允许我使用他的至今尚未发表的,首次对治疗体系的“费用/利益”(cost/benefit)权衡分析所得的结果,在本书中列为专门一章节进行讨论。

衷心感谢药理学教授 Louis Lasagna 博士,他为英文版写了前言。

我还要感谢 Stuttgart 的 Georg Thieme 出版社,特别是 G. Hauff 博士,A.Menge 先生,H.Döllert 先生和 H.Schofer 先生,他们为本书的出版提供了有价值的建议。

慕尼黑,1983 年 11 月

Klaus Heilmann

德文版第二版前言

随着对药物治疗学中药物动力学参数重要性的深入认识,为生产适合于特效药品及其治疗应用的格林剂型所作的努力也在增长。在规定的时间内,释放控制量的药物的治疗体系的开发,代表着通过制剂措施使药效最佳化的一种有意义的途径。对于那些要求在长期治疗过程中,尽可能保持稳定的有效血药浓度的疾病来说,治疗体系比传统剂型具有特别重要的优点。这些剂型常常能减少日总剂量,这样还可以减少副反应的种类和发生率。

很明显,是一位临床医生——而不是药学工艺家——受使用特殊治疗体系的医学实践所推动,不怕麻烦,首次写出探讨这一领域的概要。第一版销售之快,清楚地说明了这种书是多么重要。

在经过增补修订的这个第二版中,提出了一些新的见解和从第一版出版以来所取得的治疗效果。几年前被认为只是未来的一种希望的东西,今天,一部分已成为现实。不仅如此,另外一些重要的可能性正开始形成。

Heilmann 教授对这一领域中的材料进行概括的方式,使得读者,不一定是受过制剂学教育的人,都能快速浏览一遍。这样做,也就是做了基础性的贡献,他使广大医生和对药品有兴趣的研究者们,得到这一重要领域中的信息。

Louis Lasagna 说,治疗体系代表着一个新的科学领域,它的大门刚刚被打开。Klaus Heilmann 在本书中所做的贡献,加速了

人们对这一领域的了解。

法兰克福, 1982 年 8 月

医学博士 Ernst Mutschler

法兰克福 Johann-Wolfgang-Goethe 大学

自然科学系、药理研究所

德文版第二版序

治疗体系代表一种新的给药途径;使药物能在一段固定时间内,按预定的和恒定的单位时间投放量被投放到靶器官;达到血药浓度平稳,所需总药量较少,副作用减少,而疗效得到全面改善。

本书解释了程序化给药的原理,并谈到这一类新型药品用于治疗的多种可能性。但是本书不是一本生物药剂学教科书。应该说其目的是使医生们、药师们和医药专业的学生们——实际上所有那些与药品的使用、开发和生产有关的人们——晓得,以控速药品释放体系已经实现的和未来可以实现的那些治疗学上的多种可能性。

先从目前每一个医生或药师应该了解的治疗体系的性质这一概念谈起,我们先谈到——作为了解上述概念的辅助——某些膜工艺的基础,并解释了所牵涉到的最重要的一些生物药剂学的概念,重点放在对治疗体系的组成的系统讨论以及各个体系和其功能原理上。在阐述中突出的是治疗体系使用于医学上的可能性,以及使用这些体系得到的临床结果和经验。最后一章表达一种意图,即通过介绍对目前可能已经闪现出来的苗头和与未来治疗可能有关的问题使之能够与这一领域中飞速发展的工艺保持同步。

本书德文版第一版出版于1977年,其后很快出了英文版第一版,一个日本版本正在准备中。本书的成功,正如需要增加印数这一事实所证实的,强调了在制药工艺学中和新剂型开发中日益

增长的意义。受这本书中所说的这种意义的鼓舞——它论及药物“设计”和对现代药物剂型、这些剂型的必要性以及治疗学上的可能性等加强了解的企图——我写了德文版的第二版。它是以德文版第一版为基础,但修订时部分作了重写和扩充。

和其它专业领域的医生同事们以及药理学家、药学家和生物工程师们的谈话,给了我激励和指正,这对重写本书都是重要的。我感谢他们各位。法兰克福的医学博士 Ernst Mutschler 教授早已认识到治疗体系的意义,而且一直主张在临床上使用这些体系。根据我的请求,他为本书写了他的某些看法作为前言。为此,我向他表示衷心的感谢。加利福尼亚州 Palo Alto 的 John Urquhart 教授(医学博士)在本书的全部编写过程中一直密切关心着它,我感谢他既是朋友又是合作者所给予我的帮助。Palo Alto 的 Bruce B. Pharriss 博士,他指导了孕酮子宫内治疗体系世界范围的临床试验和使用,以及开发工作,并将这些工作的结果提供给本书,为此我非常感谢。

慕尼黑,1982年8月

医学博士 Klaus Heilmann

英文版第一版的前言

改进对疾病的医护有两条途径——开发新的更好的药品,或者更聪明一些,对我们现有药品更有效和更安全的使用。Heilmann 博士这本有意义而且有用的书,提醒我们不可忽视后一途径的必要性。

药物释放体系中的革命之所以成为可能,是借助于几乎同时发展起来的两个领域中的知识——药物动力学和使药物释放更为有效的技术。对上一代医生们来说,生物药剂学是未知的领域,是既无意义又不重要的“黑匣子”(black box)。谢天谢地,这种情况已有改变。我们现在认识到了诸如“首过现象”,吸收、分布、代谢和排泄等的多变性因素的重要性。我们已开始了解到,“药品失败”或“药品抗药”实际只不过是病人未按处方指示合作的一种反映。

本书不仅总结了一些有关原理,而且写了某些在改进药物投放方面出色成功的例子。象青光眼和生育控制这样不同的医学问题,均已显示,可以经过新投放体系的合理开发而得到改进。未来正如我们的聪明才智一样是无限的。较好的投放体系,代表着科学的一个新领域,它的大门刚刚向我们打开。对这一领域的性质和范围大小,目前了解得还极少。然而,在今后几十年中,将会有足够的解释,使我们至少开始明白其中都有些什么。

医学博士 Louis lasagna

药理学和毒理学系

Rochester 大学医学和牙科学院

目 录

一、绪言.....	1
二、定义.....	5
(一)药品和其提供的剂型.....	5
(二)生物药剂学及其目标.....	6
(三)药物动力学.....	7
(四)药效学.....	10
(五)释放.....	11
(六)膜.....	14
(七)生物利用度.....	16
(八)吸收.....	17
(九)分布.....	18
(十)消除.....	19
1. 代谢.....	19
2. 经由各种器官排泄.....	20
3. 生物半衰期.....	20
(十一)治疗指数.....	21
三、常规剂型.....	23
(一)一级药物释放.....	23
(二)以常规剂型给药所受的限制.....	25
1. 作用持续时间的限制.....	25
2. 病人有限度的顺应性.....	26
四、治疗体系.....	29
(一)概念与定义.....	29
(二)零级药物释放.....	30

(三) 治疗体系的组成	30
1. 药物	30
2. 药物投放舱	31
3. 投放台	32
4. 治疗程序	33
(四) 主要的能源	33
1. 物化能	33
2. 化学反应 / 溶解	37
3. 机械能	40
4. 电能与核能	41
五、全身用药的治疗体系	42
(一) 输注体系	42
1. 药物释放的结构和机制	42
2. 临床使用的可能性	44
(二) 透皮治疗体系	46
1. 药物释放的结构和机制	46
2. 临床前研究	48
3. 临床使用的可能性	50
4. 透皮投放药物	60
(三) 口服治疗体系	61
1. 药物释放的结构与机制	62
2. 临床前研究	68
3. 临床的可能性	68
(四) 直肠用治疗体系	79
1. 药物释放的结构与机制	79
2. 临床使用的可能性	79
六、局部用的治疗体系	81
(一) 眼用治疗体系	81

1. Ocuser [®] 体系.....	81
(1) 药物释放的结构和机制.....	81
(2) 主要的临床前观察.....	83
(3) 临床研究.....	88
(二) Progestasert (孕酮) 子宫治疗体系.....	101
1. 概念.....	101
2. 临床试验结果.....	105
3. 适应症和禁忌症.....	114
4. 未来发展.....	115
七、供基础研究用的以渗透为动力的可植入泵.....	117
(一) 体系的结构与功能.....	117
(二) 为研究用的 ALZET [®] 渗透泵的前景.....	119
八、闭环控制的治疗体系.....	121
九、权衡与前景.....	124
十、治疗体系和保健费用.....	131
十一、重要的生物药剂学概念的解释.....	137
参考文献.....	143

一、绪 言

近代药理学的研究开始于十九世纪末。在那之前,多数药物是由动物或植物得来,或者是矿物质的混合物。据现有的资料来看,很多早期药物,特别是在最初使用的这些药物的制剂中,大部分是无效的。但也有相当多的药物,在过去一千年中一直在使用,其疗效和现在一样好。

十九世纪后期,在一些大学里发展起来的有机合成化学,创造出很多有生理活性的化合物:如 Knoll 合成出安替比林, Fischer 制出苯巴比妥,还有 Einhorn 创制的普鲁卡因。由于飞速发展的化学工业,产生了早期的合成药品,如非那西汀和阿司匹林。从那时起,有机化学就成了发展新药的主要学科。它对药理学最初的贡献之一就是在二十世纪初 Ehrlich 发现了脾凡纳明,化学治疗学就是由此而开始的。在第一次世界大战将结束时,药学研究逐渐从大学移向化学制药工业的实验室。苏拉明和磺胺药物就是完全靠工业发展出来的第一批药物。在 1940 年到 1965 年期间,化学制药工业继续给医药界提供了一大批令人注目的各式各样的新药。

主要的药物研究由大学转向工业是由于新药和新制剂的技术开发和生产需要大量的资金。发展实用药物所需要的高深研究工作的先决条件,是和多学科有经验的造诣很深的科学家的合作。工业的主要力量要放在产品的开发上,要为这种学科间的相互合作提供设备和资源,这些是近代大学所不能提供的,大学应把力量放在基础研究上。

举几个数字来说明这一点:

制药工业用于研究的费用,一般占它的毛收入的 10 ~ 20 %。以 25 个在德国领先的药厂来看,这个数字在 1974 年大约是 8 亿马克,1977 年是 13 亿 5 千万马克,1981 年是 17 亿马克⁽²⁾。即使如此,成功率仍然在缩小。目前成功率约为万分之一;即新合成的或测试的一万个化合物中,只有一个可以达到上市药品的疗效学上安全性的标准。自 1961 年至 1973 年,全世界所开发出来可供医疗用的新药共 1017 个。一个化合物从发明出来到开始上市平均约需七年时间。这样一来,它受专利保护的年限也就短了。通过以上这些数字可以看到制药工业的研究与开发投资很大,且可能承担风险。

长期以来,药物治疗主要是用一些化学上有肯定结构的物质。确实,化学治疗学在概念上过多地重视了化学结构和药理效应之间的关系。在 Ehrlich 的锁——钥(Key-lock)理论的基础上,产生了药物等同疗效(drug equals therapy)公式。这个公式忽略了一个基本事实,那就是只有把生物活性物质做成合适的剂型后才能变为有效药物。只有借助惰性或无生理活性的物质,药物的吸收才能改善,或者在体内由于吸收、分布和排泄等而造成的生物学偏差才能缩小。

一个作用强的化合物,如果配制不当,可能大大地失去疗效。所以一个有药理活性的物质不一定是一个有效的药品。正是由于常规剂型的作用的局限性,使很多现在使用的药物未能充分发挥其潜在的治疗作用。这一点越来越清楚了。

很多世纪以来,“药品配制”一直是药剂师们的秘密科学和技巧。随着所有国家药品用量的稳定上升,现在制药工业实际上在制做各种制剂时,为批量生产出质量可靠,活性在一定时间内保持不变的药品,必须做大量的技术工作。

工业上合成新化合物或者改变已有化合物的作用,都要付出巨大的努力,相比之下用已有的工艺来改进给药方式所需的努力则要少一些。Zaffaroni⁽⁴⁾和他的同事们在这方面做出了贡献。他们认识到这种需要并发展了控速给药(rate-controlled administration)的概念。他们提出“治疗体系”来代替常规剂型,在改进