

Rainer H Muller, Gesine E Hildebrand / 著

胡晋红 / 主译

第 2 版

现代给药系统的 理论和实践

**Pharmazeutische
Technologie:
Moderne Arzneiformen**



人民军医出版社

PEOPLE'S MILITARY MEDICAL PRESS

现代给药系统的理论和实践

XIANDAI GEIYAO XITONG DE LILUN HE SHIJIAN

(第2版)

Rainer H Müller, Gesine E Hildebrand 著

主 译 胡晋红

翻译人员 (以姓氏笔画为序)

王 卓 王忠壮 计一平 邓 莉

石力夫 全山丛 刘继勇 孙华君

朱全刚 宋洪杰 张立超 李 珍

李凤前 杨樟卫 姚春芳 柳正青

胡晋红 原永芳 徐燕丰 高丽红

黄 瑾 韩 璐 蔡 溱

审 校 李凤前 ~~全山丛~~ 姚春芳



人民军医出版社

People's Military Medical Press

北 京

图书在版编目(CIP)数据

现代给药系统的理论和实践/胡晋红主编. —2 版. —北京:人民军医出版社,2004.9
ISBN 7-80194-313-9

I. 现… II. 胡… III. 药物—剂型 IV. R944

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2004)第 041977 号

Pharmazeutische Technologie; Moderne Arzneiformen 由德国 Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft 出版有限公司提供中文版权,授权人民军医出版社出版,并在全球发行该书中文版。

版权登记号:图字:军—2003—005 号

策划编辑:杨化兵

加工编辑:程国洲

责任审读:周晓洲

版式设计:赫英华

封面设计:吴朝洪

责任监印:陈琪福

出 版 人:齐学进

出版发行:人民军医出版社

经销:新华书店

通信地址:北京市复兴路 22 号甲 3 号 邮编:100842

电话:(010)66882586(发行部)、51927290(总编室)

传真:(010)68222916(发行部)、66882583(办公室)

网址:www.pmmp.com.cn

印刷:三河市春园印刷有限公司

装订:春园装订厂

开本:787mm×1092mm 1/16

印张:22.25 字数:535 千字

版次:2004 年 9 月第 2 版

印次:2004 年 9 月第 1 次印刷

定价:65.00 元

版权所有 侵权必究

购买本社图书,凡有缺、倒、脱页者,本社负责调换

电话:(010)66882585,51927252

作者简介

Rainer H Müller 教授(博士)于1979年前在德国北部的Kiel大学学习药学,于1983年在Kiel大学获物理药学博士学位,此后Müller教授以自由学者的身份在英国诺丁汉大学药学系工作4年,在法国Paris-South大学工作1年。从1991年起,为德国柏林自由大学教授,现为药物工程、生物工程和质量管理部门的负责人(www.mullerberlin.com)。Müller教授已出版专著16部(主编或参编),内容包括给药系统到药物质量管理,他共编写45个章节,公开发表200余篇研究论文和180多页论文集,申请专利20项。

在20世纪90年代初,Müller教授为固态脂质纳米粒(solid lipid nanoparticles, SLN)的创始人之一,SLN给药系统如今在世界范围内引起了许多研究小组的广泛关注,其中也包括中国的一些研究小组。他亦开发了难溶性药物的纳米结晶(纳米混悬液)技术。SLN和纳米结晶这两项技术,为开发这方面给药系统的制药公司所拥有,表明从学术研究到工业化生产的迈进。Müller教授现为柏林Pharma Sol研究开发部主任(pharmasol-berlin.com),负责新型给药系统的研发。2000年,为欧洲药物生物工程协会的创始人之一(European Association of Pharma Biotechnology, EAPB)(www.eapb.org)。2004年任EAPB的主席,并为新药杂志(the EAPB Journal of New Drugs)的首席科学顾问委员会成员。

Gesine E Hildebrand 博士至1989年,在德国Philipps大学就读药学专业,于Braunschweig的Wilhemina Carolina大学液晶相给药系统获工业药剂学博士学位。在一家小型制药公司(研究药物传输装置 GmbH, Kiel)作项目经理后,就职于柏林Schering AG公司,在到药物开发部前,指导开发包装的质量控制实验室。1998~2001年,她负责蛋白药物微囊化、新化合物经皮/黏膜制剂和吸入等给药系统。Hildebrand博士是EAPB的成员(约1000名世界范围的成员)和创办者之一,并为EAPB的新药杂志(www.new-drugs.com)的科学编委。目前,她在Schering的人力资源和发展部工作,负责为Schering的成功决策推选合适的经理。

胡晋红教授,在经过20年的药学实践之后,1991~1994年于第二军医大学攻读硕士学位,曾去美国密西根大学作访问学者,1994年以后,任第二军医大学长海医院药学部主任,第二军医大学教授、博士生导师,负责国家863计划、国家十五攻关重大专项、国家自然科学基金、军队、上海市的各项基金10余项,主编专著12部,发表论文200余篇,申报专利13项,指导硕士生、博士生和博士后进行药学研究工作,主要包括经皮给药、缓释和靶向给药等新型给药系统,还涉及药理学、临床药学和药事管理学等领域。2001年创办并主编《药学服务和研究》杂志。负责开发新药多项,1998年获首届中国药师周“杰出新秀奖”,2000年获中国科学技术基金会颁发的“药学发展奖”,2000年获吴阶平医学研究和保罗杨森药学研究一等奖,2000年获上海市巾帼建功英雄,2001年获上海市“三八红旗手”及其标兵提名奖等荣誉称号,并获国家、军队科技进步奖10余项。

内 容 提 要

本书重点介绍药物新型给药系统:首先,从现代口服制剂、环糊精包合物、生物黏附剂型、不含氟氯烷类的干粉吸入剂、鼻腔和眼部给药系统、植物药、液晶态药物、经皮和指甲给药系统、微乳和复乳制剂、胃肠外营养和给药、脂质体和微粒(丸)药物制剂、结肠定位给药系统、阴道和子宫内给药系统、疫苗制剂和医学造影剂等方面阐述上市新剂型;然后,介绍纳米粒、固态脂质纳米粒、脂质前体药物、纳米混悬剂及多聚体稳定的亚微乳等研究和开发中的药物新剂型,并结合生理学及细胞生物学特点,讨论经血脑屏障、肺部和结肠的药物吸收和转运;最后,从计算机程序化和生物调控的角度分析药物释放途径及控制机制,对疫苗和基因转运载体的研究也进行系统的介绍。

本书内容丰富,涉及药剂学中新型制剂的设计、制备工艺、成型机制、体内外特性等多个研究领域,对已上市产品及研发中的药物新剂型的制剂工艺理论进行讨论,在生理、病理学基础上,分析其生物药剂学特点,并阐明体内、外作用的途径及机制。作者从现代药物新剂型出发,注重从机制上诠释制剂成型工艺,理论联系实际,阐述各种剂型的制备技术流程,对新剂型的理解和掌握具有很好的启发意义。书中对一些给药装置、制剂成型过程、作用模式等进行图解说明,用于各种剂型的图例描述非常形象和生动。

本书旨在对现代给药系统的理论与实践进行阐述和分析,介绍国际上的最新成就和发展,为药物新剂型的设计和研究提供重要参考。因此,本书不仅适合于从事药物新剂型开发研究以及其他相关的生命科学工作人员阅读,也可供医学院校的学生和从事新药推广的医药人员参考。

责任编辑 杨化兵

译者前言

药物新剂型(new drug dosage form)是在传统常规制剂的基础上,结合病理生理学、物理药学、制药工程和材料学等学科的相关理论,设计成以增强药物疗效、减少不良反应、提高患者依从性为出发点的新型给药系统(novel drug delivery system, NDDS),从而提高用药水平,适应临床需求。NDDS 注重药物理化特性的改善、制作工艺的优化、释药规律和特征的调控以及吸收效率的提高。

本书对药物新剂型的概念、设计和制剂成型等进行较全面的介绍,不仅可以使药学工作人员获知现代药物制剂的基本知识和发展水平,同时还可以加深对药物新剂型和新技术的理解,也有助于对新型给药系统理论框架的掌握。

当我们阅读原版图书时,就被该书的时代性、新颖性和形象生动的阐述所吸引,凭多年的实际工作经验,我们认为这本书尤其在对药物新剂型的理论和实践方面的阐述非常生动和系统。为了将这本书介绍给国内同仁,我们经该书原作者 Müller 教授同意,在人民军医出版社的支持下,组织了从事药学研究工作的硕士、博士和博士后专业技术人员将该书译成中文,以飨读者。

我们要感谢德国柏林自由大学的董文玉博士提供原版图书。在翻译过程中,许多药剂学界的前辈和专家给予我们极大支持和鼓励,在此一并表示衷心的感谢。由于译者水平和经验所限,文中定有不足和错误之处,尚乞读者不吝指正。

胡晋红 谨启
2003 年冬于上海

中 译 本 序

如今,人们可以根据治疗效果定制和设计药物,其中包括小分子物质和生物工程药物。但许多新药在体内外不稳定(易降解),一些药物作用虽然很强,但可产生剧烈的不良反应,另有些药物由于生物学障碍,转运能力有限,如肠道吸收差,经血脑屏障的扩散受阻。因此,需要设计智能化的给药系统以防止药物降解,促进药物穿越生物学障碍和提高其生物利用度,控制释放以维持平稳的血药浓度,将药物输送至合适的作用部位(靶向给药),由此增强治疗作用,减少药物的全身分布而降低不良反应。

近 20 年来,人们对药物给药系统(或称药物现代剂型)的研究与日俱增,但这一点在许多药剂学和生物药剂学教材中均未得到较好体现,在对从片剂到乳剂的传统剂型进行介绍的普通教科书中,仅有数页涉及现代给药系统。为弥补这一缺陷,我们将现代给药系统的相关书籍进行整理和汇总,于 1996 年在德国首次出版。

本书作者来自学术机构或制药企业,所有章节均由相关领域的专家撰写,一些由各个工艺技术的创制者提供,所有章节均以简洁的形式提供相关信息,参考各章后所列的文献可作更深入的了解。

该书的出版和发行是很成功的,1996 年首次出版后,随后于 1997 年出版修订后的德语第二版,同时翻译成波兰语、斯洛伐克语、捷克语版本,波兰语的第 2 版已在准备中。对于德语编者 Mr. Rainer H Müller 和 Ms. Gesine Hildebrand 来说,该书中文版的翻译成功是非常值得欣慰的,特别是中文版将在英文版之前出版,这与胡教授及其同事王卓等极大的工作热情和努力是分不开的。她们在较短的时间内出色完成了包括图表处理在内的翻译工作,确实是做出了突出的贡献,我们从德国向他们表示由衷的感谢!

Prof. Dr. Rainer H. Müller
Free University of Berlin

Dr. Gesine Hildebrand
Schering AG in Berlin

目 录

第 1 章 现代口服固体剂型	(1)
1.1 提高药物释放速率的制剂	(1)
1.2 延缓药物释放的制剂	(3)
第 2 章 环糊精——一类药物新辅料	(9)
2.1 环糊精的性质	(9)
2.2 CD 包合物的制备	(10)
2.3 CD 包合物在药剂学上的应用	(10)
2.4 CD 的安全性	(11)
2.5 已上市的含有 CD 的部分产品介绍	(11)
第 3 章 现代口腔生物黏附给药系统	(13)
3.1 口腔给药的吸收部位及口腔黏膜的通透性.....	(14)
3.2 口腔给药系统的优缺点.....	(15)
3.3 生物黏附片.....	(15)
3.4 生物黏附聚合物膜.....	(17)
3.5 开发及临床试验中的口腔生物黏附装置.....	(19)
第 4 章 生物黏附与生物黏附剂型	(23)
4.1 定义与目的.....	(23)
4.2 黏膜黏附聚合物.....	(25)
4.3 前景展望:第二代生物黏附剂——外源凝集素(lectin)	(28)
第 5 章 干粉吸入剂	(33)
5.1 定义.....	(33)
5.2 干粉吸入器的构造原理.....	(33)
5.3 干粉吸入剂的优点和缺点.....	(38)
第 6 章 不含氟氯烷的气雾剂给药系统	(40)
6.1 以氢氟烷类(hydrofluorocarbons, HFC)为抛射剂的定量吸入气雾剂	(40)
6.2 Omron UI® 低频超声喷雾器	(41)
6.3 Respimat®	(42)
6.4 AERX® 技术	(43)
6.5 Spiros®	(44)
第 7 章 离子导入透皮给药贴片	(46)
7.1 引言.....	(46)
7.2 离子导入给药的优点.....	(46)

7.3	贴片的工作模式	(46)
7.4	选用药物的要求	(47)
7.5	离子导入渗透的基本情况	(48)
7.6	首度应用	(48)
7.7	应用前景	(49)
第8章	眼部新型给药系统	(52)
8.1	前言	(52)
8.2	眼部给药存在的问题	(52)
8.3	降低全身不良反应	(53)
8.4	眼部给药的优化	(54)
8.5	总结与展望	(66)
第9章	植物药、其制剂及其产品的试验程序和接受标准	(71)
9.1	法律背景	(71)
9.2	销售植物药的法律依据	(72)
9.3	改善质量、安全性及天然植物药制剂控制的新进展	(72)
9.4	害虫控制新进展	(74)
9.5	新配方	(74)
9.6	生产方面的新趋势	(74)
第10章	植物药的可比性评价	(77)
10.1	定义	(77)
10.2	植物药的特殊性质	(77)
10.3	植物药评价	(80)
第11章	药物的液晶	(83)
11.1	液晶的定义和形成	(83)
11.2	局部应用的液晶	(84)
11.3	药物使用过程中形成的液晶	(86)
11.4	以液晶为部分微观结构的外用制剂	(87)
11.5	液晶药物	(88)
11.6	化妆品中的液晶	(88)
第12章	经皮给药系统	(91)
12.1	产品设计及药物传递的控制	(91)
12.2	经皮给药系统的制备工艺	(98)
12.3	皮肤渗透和透皮促进剂	(100)
12.4	经皮给药系统的应用	(101)
12.5	经皮给药系统的优势、不足和发展	(108)
第13章	治疗用的指甲油和指甲贴片	(118)
13.1	人体指甲被认为是扩散屏障	(118)
13.2	指甲油给药系统	(118)
13.3	指甲油用于治疗指甲盖疾病	(119)

13.4	用于治疗指甲疾病的指甲贴片·····	(119)
13.5	全身作用·····	(119)
第 14 章	一种新型的皮肤给药系统——微乳 ·····	(121)
14.1	什么是微乳?·····	(121)
14.2	历史背景·····	(121)
14.3	性质·····	(122)
14.4	药物转运的控释机制·····	(123)
14.5	上市的微乳产品·····	(124)
第 15 章	口服环孢素 A 微乳制剂:新山地明 ·····	(126)
15.1	为什么要用口服微乳?·····	(126)
15.2	环孢素 A 口服处方的优化原理·····	(126)
15.3	环孢素微乳制剂新山地明的体内性状·····	(129)
15.4	小结·····	(131)
第 16 章	肠胃外营养乳剂 ·····	(132)
16.1	引言·····	(132)
16.2	肠胃外营养·····	(132)
16.3	肠胃外全营养方案的组成·····	(133)
16.4	乳剂的物理稳定性·····	(135)
16.5	生物学稳定性和机体蛋白质的相互作用·····	(136)
16.6	TPN 混合物的工业化生产·····	(137)
第 17 章	作为药物给药系统的肠外脂肪乳 ·····	(140)
17.1	O/W 型乳剂作为药物载体的适应性·····	(140)
17.2	肠外脂肪乳应用的优势·····	(140)
17.3	脂肪乳中的麻醉药·····	(140)
17.4	含药脂肪乳的制备及稳定性研究·····	(141)
17.5	小结及展望·····	(142)
第 18 章	化妆品中的 W/O/W 型复乳 ·····	(144)
18.1	复乳的定义·····	(144)
18.2	制作方法·····	(144)
18.3	稳定性问题和直接提高 W/O/W 复乳稳定性的方法·····	(145)
18.4	规则·····	(149)
18.5	化妆品制剂中的复乳技术的优势·····	(149)
18.6	食品中的复乳·····	(150)
18.7	药学应用中的复乳·····	(150)
18.8	运用 W/O/W-乳剂技术(PPSI-技术)的产品·····	(150)
18.9	总结·····	(150)
第 19 章	药物脂质体 ·····	(152)
19.1	脂质体类型·····	(152)
19.2	脂质体的应用·····	(153)

19.3	脂质体制备用脂质的选择标准	(156)
19.4	制备方法	(156)
19.5	与药物贮存有关的稳定性等问题	(158)
19.6	DaunoXome®	(158)
19.7	AmBisome®	(159)
19.8	两性霉素 B 脂肪乳剂	(160)
19.9	其他含有两性霉素 B 脂肪乳剂: Abelcet® und Amphocil®	(160)
19.10	Alveofact®	(160)
19.11	Pevaryl®-Lipogel	(161)
19.12	HeparinPur®	(161)
第 20 章	微粒和植入剂: 胃肠外应用的控释贮库给药系统	(167)
20.1	为什么要注射微粒	(167)
20.2	基于聚合物的制剂	(167)
20.3	微囊化	(168)
20.4	微囊化过程	(168)
20.5	聚合物基质	(169)
20.6	灭菌消毒	(170)
20.7	药物的释放过程	(172)
20.8	微粒的特征	(174)
20.9	给药的形式	(174)
20.10	总结与展望	(175)
第 21 章	医学影像造影剂	(177)
21.1	前言	(177)
21.2	X 射线技术所用造影剂	(178)
21.3	磁共振成像(MRI)造影剂	(183)
21.4	超声造影剂	(185)
21.5	放射诊断学	(187)
21.6	光学技术造影剂	(193)
第 22 章	人疫苗制剂	(196)
22.1	引言	(196)
22.2	活疫苗	(197)
22.3	灭活病原体	(199)
22.4	联合疫苗	(200)
22.5	重组抗原	(201)
22.6	多糖轭合物	(201)
22.7	DNA 疫苗	(202)
22.8	佐剂	(203)
22.9	脂质体	(204)
22.10	微粒和纳米粒	(204)

22.11	脉冲释放	(204)
22.12	黏膜佐剂	(205)
22.13	趋势和前景	(206)
第 23 章	阴道和子宫生物黏附给药系统	(207)
23.1	作用部位,阴道和子宫吸收	(207)
23.2	阴道和子宫装置的优缺点	(209)
23.3	阴道给药系统	(209)
23.4	宫内节育器(IUD)	(212)
23.5	局部作用的阴道片和凝胶	(214)
第 24 章	药用小丸	(218)
24.1	定义	(218)
24.2	单一给药剂型与复合给药剂型	(218)
24.3	小丸的制备	(221)
24.4	小丸产品	(223)
第 25 章	结肠定位给药系统	(228)
25.1	药物为何要转运至结肠?	(228)
25.2	结肠给药系统	(228)
25.3	存在问题与展望	(231)
第 26 章	纳米粒	(233)
26.1	定义	(233)
26.2	制备方法	(233)
26.3	纳米粒的潜在应用	(238)
26.4	纳米粒的性质	(240)
26.5	总结和展望	(243)
第 27 章	固态脂质纳米粒(SLN)	(246)
27.1	定义	(246)
27.2	SLN 与其他胶体药物载体的比较	(246)
27.3	从蜡制丸剂到 SLN 的发展历史	(247)
27.4	SLN 的制备	(248)
27.5	SLN 中的药物释放	(249)
27.6	SLN 作为药物载体的优势	(250)
27.7	SLN 在药物载体中的应用	(251)
27.8	纳米结构的脂质载体:新一代优化的脂质微粒载体给药系统	(252)
第 28 章	磷脂前体药物和药质体	(256)
28.1	什么是药质体?	(256)
28.2	制备:从药物到磷脂前体药物和药质体	(257)
28.3	磷脂前体药物的优点	(262)
28.4	磷脂前体药物的缺点	(262)
28.5	生物特性	(262)

28.6	总结	(263)
第 29 章	水不溶性药物注射给药的新方法——水溶胶	(265)
29.1	胶态性质	(265)
29.2	沉淀法制备水溶胶	(266)
29.3	水溶胶溶液稳定性的测定	(267)
29.4	结果	(269)
29.5	生物药剂学结果	(269)
第 30 章	纳米混悬剂:难溶性药物的一种新剂型	(272)
30.1	难溶药物存在的问题	(272)
30.2	纳米混悬剂的定义和生产	(272)
30.3	纳米混悬剂的性质	(274)
30.4	纳米混悬剂的剂型	(274)
30.5	纳米混悬剂的体内性能	(276)
第 31 章	稳定的多聚体亚微乳给药载体	(278)
31.1	定义和引言	(278)
31.2	多聚体乳化剂	(278)
31.3	乳剂的聚合稳定性	(280)
31.4	制备与特性	(281)
31.5	应用前景	(283)
第 32 章	血脑屏障处的药物传递	(285)
32.1	介绍	(285)
32.2	血脑屏障的解剖学和生理学	(285)
32.3	血脑屏障处药物传递途径	(287)
32.4	血脑屏障处药物传递的载体系统	(288)
第 33 章	肺——生物大分子药物的局部和系统转运位点	(290)
33.1	大分子的肺部应用	(290)
33.2	解剖学和细胞生物学基础	(290)
33.3	肽和蛋白质的肺部转运	(293)
33.4	肺部药物转运脂质体	(294)
33.5	肺部基因转运	(294)
第 34 章	结肠靶向给药	(301)
34.1	概述	(301)
34.2	结肠靶向给药的生理学条件	(302)
34.3	以活性形式转移到结肠的前体药物	(303)
34.4	结肠内容物的生物降解能力测试	(303)
34.5	应用于结肠靶向制剂的新型辅料	(304)
34.6	关于结肠释放特殊剂型的研究	(306)
34.7	展望	(306)
第 35 章	计算机控释给药系统	(308)

35.1	简介	(308)
35.2	计算机控释剂型的构建原理	(308)
35.3	电解控制药物释放	(309)
35.4	透皮给药系统	(311)
35.5	电泳控释药物	(311)
第 36 章	药物释放的生物调控	(314)
36.1	前言	(314)
36.2	以生物学方式调控的剂型	(314)
36.3	葡萄糖控制的胰岛素给药系统	(315)
36.4	结论	(317)
第 37 章	免疫刺激复合物——亚单位疫苗的载体	(318)
37.1	概述	(318)
37.2	ISCOMs 的形态、组成和制备	(318)
37.3	ISCOM 引起的免疫反应	(321)
第 38 章	基因转运载体	(325)
38.1	背景	(325)
38.2	DNA 转运中使用载体的必要性	(325)
38.3	病毒载体	(327)
38.4	非病毒基因转运载体	(328)
索引		(333)

第 1 章 现代口服固体剂型

药剂学发展的目标是:开发和应用新的药物剂型,在方便病人使用的同时,确保药品在治疗中有效释放。为此,开发人员应当了解药物在作用部位的浓度变化趋势。通常在用药后,靶部位药物浓度应迅速增加,并达到发挥其活性的阈值,继而达到高于该阈值的平台浓度,而且在预定的时间内,达到治疗目标所确定的稳态血药浓度。在治疗结束后,药物尽可能快速地排出体外。

为实现上述目标,理想化的做法是,依照药物作用部位的实际浓度,应用现实可行的控释反馈机制,或应用反映疾病治疗状况的生化指标来控制药物的释放。不幸的是,大多数情况下这种控释机制并不可行。通常我们不得不依赖于制剂的理化性质和病人的生理状况,以此为标准参数来评价控释制剂。控释制剂的药物释放机制是一个扩散过程。控释的思想是基于标准条件下的药物释放状态和作用部位的浓度状态之间建立相关性模型。当制剂中的药物或赋形剂的理化性质在储存过程中发生变化,或影响药物代谢参数的个体生理因素发生变化,特别是在胃肠液容量、胃肠道的蠕动、肝脏代谢或肾功能改变的情况下,上述模型就不再具有相关性。

口服固体制剂,包括片剂、包衣片、胶囊等,在此,特别将具有不同药物释放特征的制剂加以区分:①具有加速释放特征的剂型;②具有延迟释放特征的剂型。后者包括非恒速释放特征、恒定量释放特征(接近于零级动力学)、两相或多步释放特征等剂型。单剂量给药的异常生理活性易致病人药物中毒,上述第 2 类制剂则可提高用药剂量。

以下将示例性地探讨一些制剂。

1.1 提高药物释放速率的制剂

FDDF(速溶剂型或冷冻干燥剂型)是“fast dissolving drug formulation”或“freezed dried dosage form”的缩写^[1]。在具有这种特性的片剂中较为人们所熟悉。表 1-1 是一些产品例子。

理论上讲,应用这些制剂主要有两方面的原因:①为了方便使用,以便提高病人的依从性(如将片剂放入口中,可很快被唾液溶解,通常不需要另外饮水^[2]);②为了获得较高的初始血药峰值,以便药物迅速起效。

表 1-1 提高药物释放速率的产品举例

产品名称	药物
Tavor® Expidet	劳拉西洋
Imodium® lingual	洛哌丁胺
Serax® Expidet	奥沙西洋
Feldene® melt	吡罗昔康
Zofran®	奥丹西隆
Pepcidin Rapitab	法莫替丁
Eldepryl®	塞利吉林

1.1.1 原理

药物呈固态溶液,是其能够从口服固体剂型中重现性的快速释放的最佳先决条件,例如,药物分子被分散在某种具有较大特性表面积而易溶多聚体骨架中。在这种情况下,药物释放由多聚体的溶解速度和特殊表面所决定。其基质应当是无定型的,以确保药物在多聚体中具有足够的溶解度,并避免晶态药物在溶解过程中的不可重现性。研究证明,具有强极性基团,特别是具有不同极性基团的多聚体是药物的良好基质。较为熟知的有:羟乙基淀粉、糊精、海藻酸盐、阿拉伯胶及聚乙烯醇(PVA)和聚乙烯吡咯烷酮(PVP)等。如果药物的极性基团可与多聚物相互作用,则可使固态溶液特别稳定,而且,给药剂量也可降低。

通过微晶化或结晶化分散法可获得较高的药物浓度,但制剂的释放过程易变,而且在储藏过程中,药物微粒也不稳定。鉴于制剂释放特性容易变化,故应避免应用上述分散法制剂。无定型、高溶性基质的固体溶液不仅可以确保药物的快速释放,而且药物的生化性质也可较好地预先设定,并具有可重复性。

1.1.2 制剂生产

将药物和多聚体的水溶液进行冷冻干燥,可获得多聚体骨架的较大特性表面^[3~6]。在干燥前将溶液按一定量注入单个模具中,如直接注入泡眼模中^[7]。鉴于干燥后制剂的吸湿性,泡眼模的盖箔必须是防潮的,同样道理,在干燥过程完成后,泡眼模必须立即密封。

按照上述过程生产的剂型,为具有高度毛细管作用的开放式固态多孔系统。由于多聚体是水溶液经冷冻干燥后固化,其包含的毛细管壁具有高度亲水性,因此水或含有水分的唾液是制剂润湿的最佳选择。由于具有较大特性表面,溶解后药物的释放非常迅速,因而在多聚体骨架溶蚀前,药物已得到大部分释放。冻干法制得的片剂在舌部与唾液的强烈相互作用下,使得药物迅速释放而无须另外饮水(图 1-1)。

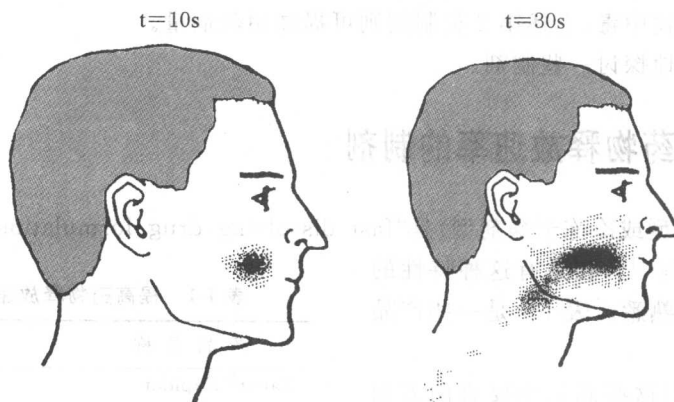


图 1-1 含有 10mg ^{99m}Tc 的微粉化离子交换器冻干片剂在给药后的溶解闪烁示意图^[8] 10s(左图)和 30s(右图)

1.1.3 药物动力学

当药物释放是到达作用部位的整个动力学链中的限速阶段时, FDDF 相对于普通片剂的药动学优势是它的精确预见性。当药物溶解不是限速阶段, 而是在胃肠道中减缓药物吸收, 那么 FDDF 和普通片之间可观测到的血药浓度没有差异。鉴于昂贵的制造技术费用, 仅在具有药动学优势时, 才考虑 FDDF 的制备。

如果药物在固态溶液中的浓度比它在水中的溶解度高, 那么在制剂溶解时便可形成局部超饱和现象, 而且如果没有更多的可用于溶解的水, 药物可能在 FDDF 的表面沉积形成较大的晶体。借此药物的释放速率可能下降, 并且可能降低到普通片的释放特性。

如果药物在多聚体中不溶或微溶, 或在储藏期间发生了结晶, FDDF 的优势将得不到发挥, 而且如果 FDDF 在储存中的空隙率降低, 也将导致其质量下降。如周围湿度太大, 或水分进入药品包装内, 制剂的药物释放速率将严重下降。上述改变将导致其体内的药动学数据与理论资料不一致或相互矛盾, 原因可能是前述讨论到的结晶现象^[8-15]。

1.2 延缓药物释放的制剂

1.2.1 药物释放速率不恒定的制剂

下述几种因素会延迟药物的释放速率: ①药物在胃液中不稳定; ②胃对药物敏感; ③为了延长药物两个剂量之间的间隔; ④避免过高的血药峰浓度和长时间低血药浓度。

对于前两种因素, 可通过制剂包衣方法对抗胃液的侵蚀, 并将药物递送到小肠。此种情况下, 尽管延迟了药物的初始释放, 但释放参数并不改变。对于后两种因素, 基于速控原理, 可通过构建药物扩散屏障的方法, 将药物释放降低到某种程度, 以控制药物作用的靶位浓度。药物释放一般遵循一级动力学规律。在单个剂量间隔里, 可清楚地观察到这种释放特性, 即血药浓度和作用部位的药物浓度逐步增加到一个峰值, 随后平稳地下降, 血药浓度曲线比普通制剂平坦, 但它们具有相同的曲线下面积(AUC)。

尽管药物释放达到预想的延迟效果, 但吸收仅局限于胃肠道的某一固定区域, 此时可能会发生治疗上的不良后果。为确保药物在某时段被吸收, 则必须减慢药物经过吸收窗(absorption window)通道的过程, 即药物释放应集中在吸收窗区域内。

如果吸收窗位于上消化道(胃和小肠上段), 漂浮胶囊则是解决该药物释放问题的有效方法, 这种药物释放系统将在后续段落中阐述。

举例:

美多巴缓释剂(Madopar-Depot)

美多巴是左旋多巴和苄丝肼的混合制剂, 用于替代治疗帕金森病患者的多巴胺缺乏。左旋多巴是多巴胺的前体药物, 与多巴胺不同的是它可通过血脑屏障, 在大脑中, 左旋多巴经脱羧化反应转化成活性的多巴胺。为避免左旋多巴在透过血脑屏障前被脱羧化, 此时可应用脱羧酶抑制剂苄丝肼与左旋多巴的混合制剂^[16~18]。

理想的替换疗法应当是在作用的靶位提供足够浓度的药物, 以完全补偿由于疾病引起的