

中文翻译版

原书第9版

安塞尔药物剂型给药系统

Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems

主编 Loyd V. Allen, Jr.
Nicholas G. Popovich
Howard C. Ansel

主译 王 浩 侯惠民



科学出版社

中文翻译版

安塞尔药物剂型给药系统

Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and
Drug Delivery Systems

原书第 9 版

主编 Loyd V. Allen, Jr.
Nicholas G. Popovich
Howard C. Ansel

主译 王 浩 侯惠民

科 学 出 版 社

北 京

图字:01-2011-1537 号

内 容 简 介

本书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,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、调配和各种剂型临床应用的相互关系,也论述了监管药物制剂生产和调配的法规和标准。从40年前的第1版出版以来,本书就有了其鲜明的特点,每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、药剂计量的系统和技术、美国联邦食品和药品管理局药品审批上市的常规过程、药品生产的现行GMP规范等。每个剂型均详细介绍了物理、物理化学和临床方面的讨论。每章末也设计了新的活动以提供创造性思考和应用的机会。

第9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20个章节分成八个部分。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”在新版中得到扩充。其他重要的变化还包括:强化了剂型设计和处方的考虑、更新了现行药物配制质量管理规范、增加了各种剂型应用中的临床考虑。

本书适合药学专业本科生、研究生阅读。

图书在版编目(CIP)数据

安塞尔药物剂型给药系统:原书第9版 / (美)艾伦(Allen, L. V.)等主编;王浩等主译. —北京:科学出版社,2012.2
ISBN 978-7-03-033244-8

I. 安… II. ①艾… ②王… III. 剂型-研究 IV. R944

中国版本图书馆CIP数据核字(2011)第280836号

责任编辑:李 植 / 责任校对:宋玲玲

责任印制:刘士平 / 封面设计:范璧合

Lloyd V. Allen, Jr., Nicholas G. Popovich, Howard C. Ansel, etc.: Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems. 9th ed
Copyright © 2011 by Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer business. All rights reserved.

This is a Chinese translation published by arrangement with Lippincott Williams & Wilkins/Wolters Kluwer Health, Inc., USA.

本书限中华人民共和国境内(不包括香港、澳门特别行政区及台湾)销售。

本书封面贴有 Wolters Kluwer Health 激光防伪标签,无标签者不得销售。

本书中提到了一些药物的适应证、不良反应和剂量,它们可能需要根据实际情况进行调整。读者须仔细阅读药品包装盒内的使用说明书,并遵照医嘱使用,本书的作者、译者、编辑、出版者和销售商对相应的后果不承担任何法律责任。

版权所有,违者必究。未经本社许可,数字图书馆不得使用

科学出版社 出版

北京东黄城根北街16号

邮政编码:100717

<http://www.sciencep.com>

双青印刷厂 印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2012年2月第 一 版 开本:787×1092 1/16

2012年2月第一次印刷 印张:42 1/4

字数:1 011 000

定价:198.00 元

(如有印装质量问题,我社负责调换)

《安塞尔药物剂型给药系统》(原书第 9 版)

翻译人员

主 译 王 浩 侯惠民

译 者 (按姓氏笔画排序)

丁存刚	于垂亮	王 健	朱壮志
杨耀杰	李 周	吴静雯	时 晔
何 军	陈 芳	陈 昂	陈志明
陈亭亭	罗华菲	金玉琼	赵 雁
赵 锋	夏怡然	柴旭煜	倪 睿
栾瀚森	黄 冲	程志红	鲁西强
潘 峰			

前 言

本书的出版旨在向药学专业学生介绍制备药物制剂和给药系统的基础理论、应用实践和技术工艺。本书采用综合论述的手法,阐释在疾病治疗中不同药物剂型的药学/生物药理学理论、产品设计、处方、生产、配伍与其临床应用之间的相互关系,同时对控制药品生产和配伍的规范标准进行相应介绍。

自四十多年前本书第1版面世以来,每个章节的编写都秉承顺应药学领域学生需求的宗旨。由于本书主要用于早期专业教学,内容上涵盖重要的导论性章节,如药物和药学的历史沿革、药剂师在现代实践中的作用、美国药典的标准(包括国家处方集、药物检测的体系和技术)、适用于药物开发的药学和生物药剂学理论、目前优良的生产工艺和配伍实施标准,以及药物经国家食品药品监督管理局批准上市的规范化程序。

本书对每种制剂从物理性质、化学性质和临床应用三个方面展开详细介绍。每章节末增设的练习用于激发读者对课本知识的创造性思考和灵活运用。

本版特色

本版对第8版的部分章节进行了大幅度改写和数据更新。基于传统药学教学的考虑,本书保留了八部分,共计二十个章节,这使得我们能很好地按照药物制剂的物理组成和特点展开论述。第6版中引出的“物理药剂学胶囊”将在第9版中继续强调其重要而潜在的药学原理。

我们保留第8版的其他特征:

1. 剂型设计和处方优化的重要因素。
2. 每个剂型章节设有两个案例学习(药学和临床方面各一例,详见下文中“SOAP 模式和案例学习的解释”介绍)。
3. 最新最优良的药物配伍实践。
4. 广泛的药物剂型的临床考虑因素。
5. 附录中附有两个分别按药物剂型和药学术语汇编的词汇表。

本版创新点

1. 每章增设的“学习目的”环节让学生明确知识重点。
2. 每章节后附的“理论和概念应用”环节让教师和学生可以小组或个人形式练习所学内容。
3. 生产与混合无菌/有菌药物制剂的相关内容,即“药用无菌产品的质量保证”(修订版《美国药典》,第797章,2008.06.01)。这部分内容尤为重要,可指导现代药房有效地与处方医生、病人和药剂师相互协作。
4. 学习助手(将在下文中进行详细介绍)。

关于“SOAP 模式”案例学习的解释

案例学习中最常用模式为利于记忆的“SOAP 模式”,其中 S (Subjective information) 代表主观信息, O (Objective information) 代表客观信息, A (Assessment) 代表评价,

P (Plan)代表规划。

SOAP 笔记开始之前,必须明确如下几点:

- 病人最关心和亟需解决的问题是什么?
- 每个问题存在的依据是什么?
- 每个问题的治疗目标和选择方案是什么?

每个问题的答案构成 SOAP 笔记中的评价部分。所以,评价部分是 SOAP 笔记开始前经脑力分析写下的。每个问题明确了之后,需借助主观和客观的信息判断写下这些问题的原因所在。

第一段以“S”(即主观信息)开始,主要包括从病人采访中获取的主观信息,如病人提供的疾病症状、非处方药的使用、药物过敏史和顺应性等。

第二段以“O”(即客观信息)开始,内容包括对病人进行体检、复审实验数据、核实处方中给药剂量和再次开处方方式以及从纸质或网络处方集中查询药物价格等等。有些信息可以依据获得的渠道划分为主观或客观,最重要的是确保这些信息与评价内容直接相关。

第三段以“A”(评价)开始,内容包括药剂师对病人医学或药理学方面问题的评价。如果主客观信息写得恰如其分,这些问题对读者来说应该一目了然。其他类型的信息包括治疗目标和治疗方案的简短讨论。

第四段以“P”(治疗计划)或“R”(推荐方案)开始,详细论述一个治疗计划(P)或一个推荐方案(R),依具体情况而定。治疗计划应当包含个性化的指导说明(如药物通用名、给药剂量、给药途径、用药频率、时间和疗程)。要写明具体的给药剂量和用药频率。

此外,监测治疗计划必须落实到细节,需明确地指出需测定的指标(如实验室检查、症状)、完成测定的人员(病人、护理人员、药剂师)、测定的时间和频率,以及更换治疗方案的条件。治疗失败时的备份方案也必须写明。

为增强治疗效果,SOAP 笔记的最后要包含正确使用处方药的说明书。

致 谢

我要向本书原著作者 Howard C. Ansel 的巨大贡献和远见卓识表达诚挚的谢意,他多年来的正确引导和辛勤劳动造福了世界上数以万计的药剂师。其次,我要深深地感谢 Nicholas G. Popovich 对本书中临床药理学和药理学实践的编写以及他独到的综合表述手法。此外,我们还要向在本书修订过程与我们交流思想的学生和同行们表示感谢,希望我们已经准确地反映了他们富有思想性的建议。感谢制药工业中的同行,是他们提供了科技信息与最新的数据和图片用于本书的编排。

以下几位作者对各章节的指正、评审及建议推进了本书的编写,在这里我们一并向他们致以崇高的谢意。

第十五章(非胃肠道给药):Mary Baker,药学博士,Illinois 州 Hospira 公司全球医药事务部医药经理和临床研究员;David W. Newton,药学博士, Virginia 州 Shenandoah 大学 Bernard J. Dunn 药学院生物药理学系教授;Jane A. Gottlieb 女士,注册药剂师,Indiana 州 Indianapolis 市 Clarian 健康部药理学系;Hema Patel 女士, Illinois 州芝加哥 Illinois 大学医学中心医院药理学部,洁净室主管;Daphne E. Smith,药学博士, Illinois 州芝加哥 Illinois 大学药理学和临床药师学院非卧床医疗服务部临床副教授。

第十六章(生物制品):Leslie Ann Briars,药学博士, Illinois 州 Illinois 大学药学院非卧床医疗服务部临床副教授和儿科临床药师;Mary Ann Kliethermes,药学博士, Illinois 州 Midwestern 大学药学院药理学实践系副教授和副主任。

第十八章(放射性药物):Dan Mmphy,注册药剂师,Connecticut 州基础健康核药理学服务部东北区药学顺应性经理;Peter Sposato,注册药剂师,Connecticut 州基础健康核药理学服务部药学经理;Lou Juliano,注册药剂师, California 州基础健康 Incorporated/Syncor 国际公司医疗器械连锁服务部药物分部前副主席。

第十九章(生物技术制药):Margaret H Tomecki,药学博士,美国公共卫生协会会员, Washington 州美国药剂师协会业务开发与研究高级经理;Kaushik Bhatia 和 Kathy Phan, Illinois 大学药学院 2007 级博士。

个人和小组活动是本版的新增内容,由 Purdue 大学药学院和 Illinois 大学药学院的博士毕业生协助策划,非常感谢他们对本书的贡献。参编博士生如下:Vyto Damasius, Elizabeth Choing, Janet Lee, Eric Haas, Nicole Vanderhei, Jenna Demy, Laura Labbe, Kelly Gregory, Keith Gaetano, Sean Musil, Robert Beckett, Donna Prole, Crystal Chang, Jankhana Bhagwakar, Ashwini Pai, Shital Patel, Arti Phatak, Anthony Tardi, Erin O'Neill, Calea Driscoll, Edward Song, Phyllis Lin, John Lee, Lulu Jin 和 Suhail Alhreish。

题库(购买英文原版书提供)也是本版的新增内容,我们要感谢 Shenandoah 大学 Bernard J. Dunn 药学院生物药理学系的 David W. Newton 和 Gina Peacock 教授编写了题库中的问题。来自 Purdue 大学药学院和芝加哥 Illinois 大学的部分博士生在上一版中撰写了临床案

例,感谢他们对本版的进一步贡献,他们是:Yamini Shah, Sumi Patel, Rebecca L. Roche, Malisa H. Patel, Kristin M. Hurt, Natalie Y. Paul, Elizabeth Chu, James Song。此外, Mountain States 卫生联盟委员会认证药剂师、美国公共卫生协会会员、Arkansas 大学药学院核药学系教授 Nicki L. Hilliard 博士也编写了一个临床案例。

最后,我们要特别感谢 Wolters Kluwer 出版社的工作人员,尤其是出版编辑 David Troy 和产品经理 Meredith Brittain,他们专业地策划、编排和印刷了本书第 9 版,使本书得以顺利发行。

目 录

第一部分 药物、剂型与给药系统

- 1 药物与药学 (1)
- 2 新药开发与审批过程..... (28)
- 3 现行药品生产质量管理规范和现行药物调配质量管理规范..... (65)

第二部分 剂型与给药系统设计

- 4 剂型设计:制剂与处方方面的考虑 (90)
- 5 剂型设计:生物药剂学与药物动力学方面的考虑..... (134)

第三部分 固体制剂与固体调节释放制剂

- 6 粉末和颗粒 (172)
- 7 胶囊剂 (188)
- 8 片剂 (209)
- 9 口服固体调释剂型和给药系统 (240)

第四部分 半固体制剂与经皮给药制剂

- 10 软膏剂、乳膏剂和凝胶剂 (255)
- 11 经皮给药系统..... (277)

第五部分 塞入制剂

- 12 栓剂和塞入剂..... (294)

第六部分 液体制剂

- 13 溶液剂..... (312)
- 14 分散体系..... (356)

第七部分 无菌制剂与给药系统

- 15 注射剂..... (407)
- 16 生物制品..... (466)
- 17 特殊溶液剂和混悬剂..... (507)

第八部分 新型制剂、给药系统和装置

18 放射性药物·····	(535)
19 生物技术产品·····	(566)
20 新剂型和新给药技术·····	(619)
附录 A 药物分类定义·····	(641)
附录 B 药剂学术语和剂型·····	(651)
附录 C 药学计量系统和技术·····	(655)

第一部分 药物、剂型与给药系统

1 药物与药学

学习目标

阅读本章后,学生应掌握以下内容:

1. 了解美国药典(United States Pharmacopeia, USP)和美国国家处方集(National Formulary, NF)的作用及沿革。
2. 了解典型药物各论的中心内容。
3. 比较和对比主要的联邦药物管理和控制法律及其对药学的影响。
4. 理解药学服务的概念。
5. 归纳美国药师协会关于药师的伦理学规定。
6. 归纳美国药学科学家协会(AAPS)的伦理学规定。

药物定义为有目的地用于诊断、缓解、治疗、治愈或预防人类或其他动物疾病的物质(《食品、药品和化妆品法》,1938年)。药物最令人惊讶的性质之一是其对机体的作用和效果的多样性。这种性质确保了药物可选择性用于治疗,其范围实际上包含了常态和非常态下的每一个机体器官、组织和细胞。

某些药物可选择性地刺激心肌、中枢神经系统或胃肠道,某些药物则有相反的作用。扩瞳药可以扩大眼睛的瞳孔,而缩瞳药则收缩或减小瞳孔。药物可以使血液更易凝结或难凝结;药物可以增加红细胞中血红蛋白的含量,减少血清中的胆固醇,或者扩张血容量。

催吐药物可以引起呕吐,而止吐药可以阻止呕吐;利尿药可以增加尿液的流量;祛痰药可以增加呼吸道的通畅;泻药或轻泻药可以使肠道排空。某些药物则可以减少尿液量、减少机体排泄,或引起便秘。

药物可以用于减轻疼痛、退热、降低甲状腺功能、缓解鼻炎、减少失眠、减少胃酸、避免晕动病、降低血压和减缓精神抑郁。药物也可以提升情绪、增加血压,或改善内分泌腺功能。药物可以治疗感染性疾病,杀灭胃肠道寄生虫,或作为其他药物毒性反应的解毒剂。药物可以有助于戒烟或戒酒,或者改善强迫性神经失调。

药物可用于一般性感染,如治疗艾滋病、缓解前列腺增生,治疗癌症、心血管疾病、哮喘、青光眼、老年痴呆症和阳痿。它们能阻止移植组织和器官的排斥反应,减少麻疹和腮腺炎发病率。抗肿瘤药提供了一种阻断肿瘤发展进程的方法,而放射性药物则提供了另一种方法。

药物可用于诊断糖尿病、肝功能异常、结核病或者妊娠。能补充机体中缺乏的抗体、维生素、激素、电解质、蛋白、酶或血液。药物还能阻止妊娠、提高生育力和延长自身生命。

诚然,能够获得一系列大量的有效治疗药物成为今天我们最伟大的科学成就之一。很难想象如果缺乏这些出色有益的药物,我们的文明社会将会怎样。通过药物的应用,历史上许多一直困扰人们的疾病如天花和小儿麻痹症现在实际上已经绝迹。而糖尿病、高血压和精神抑郁等疾病可以有效地被现有药物控制。如果没有麻醉药、止痛药、抗生素、输血术和静脉输液带来的益处,今天的外科手术实际上是不可能开展的。

新药可来源于植物或动物、微生物生长的副产物,或通过化学合成、分子修饰,或生物技术得到。化学物质的计算机信息库、数据库和熟练的筛选潜在生物活性的方法将有助于药物发现。

药物发现和开发的过程是复杂的,它包含了许多科学家的集体贡献。这些科学家包括有机化学家、物理化学家、分析化学家、生物化学家、分子生物学家、细菌学家、生理学家、药理学家、毒理学家、血液学家、免疫学家、内分泌学家、病理学家、生物统计学家、药剂学家、临床药师、医生和其他科学家等。

在发现一种候选新药,确证其化学、物理特性后,必须收集大量的生物学信息。要确认药物的基础药理,或药物对生物体的作用机制和性质,还包括毒理特性。研究药物吸收的速率和位点、机体内的药物分布模式和浓度、持续作用时间、药物消除或排泄速率和途径,就必须获得药物代谢降解途径和代谢物的活性信息,全面开展药物对各种体细胞、组织和器官的短期和长期影响的研究,还必须获得一些极特殊的信息,如药物对怀孕胚胎或通过母乳对哺乳期婴儿的影响。许多有希望的新药由于潜在过多或危险的副作用而被放弃。

必须确定药物最有效的给药途径(如口服、直肠、注射、局部给药),建立针对不同年龄段(如新生儿、儿童、成人、老年人)、不同体重和处在疾病不同阶段的患者推荐用药剂量的原则。俗话说药物和毒物之间的差异仅在于用药剂量的差异。为了便于给药,应当进行处方设计并制备合适的剂型,如片剂、胶囊、注射剂、栓剂、软膏剂、气雾剂和其他剂型。这些剂型的每个给药单元应设计成含有特定量的药物,便于使用和准确给药。这些剂型都是非常成熟的给药体系,其设计、开发、生产和使用是药剂学应用的产物,是药剂学与基础、应用和临床医学结合的产物。

每一种制剂产品本身有独特的处方。除了活性治疗成分外,制剂处方中还含有许多非治疗性的药用辅料。通过这些辅料的应用,制剂处方具有了独特的组成,并达到了特征性的物理外观。药用辅料包括填充剂、增稠剂、溶剂、混悬剂、包衣材料和崩解剂、促渗剂、稳定剂、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在正常有效期内的持续有效性,必须运用化学、物理药理学、微生物学和药剂技术的原理。制剂的所有组成必须是物理和化学相容的,包括活性治疗物质、药用辅料和包装材料。剂型处方必须能够防止药物的化学降解、微生物的污染和避免过热、光照和高湿对药物破坏性的影响。治疗组分必须从制剂中以合适的量和预先设计好的药物起效及持续作用时间释放出来。药品必须便于给药,并具有提高患者耐受性的味道、气味、色泽和质地。最后,根据相关的法规,制剂产品必须进行有效地包装,具有清晰、完整的标签。

药品一旦制备好,为了使患者获得最好的治疗效果,必须正确地进行给药。为了达到预期的治疗效果,药品必须以足量、指定的时间间隔和疗程进行给药。药品是否达到处方医师

的治疗目的,应该在规定的時間间隔进行再评价。据此,在剂量、疗法、治疗方案或剂型,甚至是在治疗药物的选择上可做出必要的调整。必须评估患者对治疗进度的失望程度或对处方副作用的抱怨程度,以决定是否继续给药、调整给药或在药物治疗方面做出改变。在开始使用药物时,应该告知患者任何可能出现的不良反应和任何可能干扰治疗有效性的食物、饮料和(或)其他药物。

通过与其他健康从业人员的技术交流和沟通,将极大地有助于药师对患者的护理。精通药物的相互作用、药物治疗、制剂处方和剂型设计、可选择的药品和药物信息来源等知识,可使药师成为健康医疗队伍中不可或缺的一员。药师被赋予采购、储存、控制、配发有效制剂产品和根据处方要求调剂、分装药物的法律责任。利用广泛的训练和知识,药师可以作为患者用药的指导者,并通过患者的咨询,鼓励他们安全有效地使用药物。药师可在各种社区和职业健康服务的地方提供药学服务,并通过有效地利用药品使用记录、患者监护和评价技巧来保证公众的健康。

回顾药学史,理解药物发现和开发所取得的进展,为现代药物和剂型的研究提供背景知识是非常重要的。

1.1 药学史

伴随着人类的出现,药物就以植物和矿物的形式存在了。人类对抗疾病和生存本能,导致药物不断地被发现。使用药物,尽管很粗糙,但毫无疑问的是在有历史记录前的很长一段时间就已经存在了,如原始人本能地用冷水浸或用新鲜树叶搽拭或用泥浆保护伤口来减轻疼痛,这些疗法均属于信仰的范畴。经过实践,早期的人类知道了相对于其他某种更有效的治疗方法,从这些疗法开始了药学治疗的实践活动。

许多早期的种族认为疾病是因为恶魔或恶灵进入到人体而产生的。自然而然,疾病的治疗就包括将体内的超自然的入侵者驱赶除去。在最早的记录中,驱除恶灵的最初办法就是通过使用灵魂咒语,使用有益健康的物质和给予特别的草药或植物材料。

1.1.1 第一个药师

在神职者的权术年代以前,部落中有智慧的男人或女人通过经验或口述的形式把具有治疗作用植物的知识收集起来,并被要求去照顾患者或伤者和制备药物。制备药用材料的过程就是药师技能的起源。

药师的技能通常会和神联系在一起,从业者被认为与精神世界有联系,因此在可见和不可见的世界中充当了中间人。药物具有魔力的信念意味着对于好人和坏人来说药物作用的好坏并不仅仅取决于它自身的性质。上帝的怜悯、奉行的仪式、恶灵的去除和药师的治疗意图,只有具备部分或全部这些因素才能使药物发挥疗效。因而部落的药师是令人敬畏、尊敬、受信任的,有时则是被猜疑、崇敬和崇尚的,通过他的药剂建立起精神上的联系,这种联系决定了治愈或是失败。

纵观历史,药物知识和药物对疾病的治疗通常意味着力量。在荷马史诗中,“pharmakon”(希腊语)一词是我们的单词药学“pharmacy”的来源,意味着符咒或能用于好人或坏人的药物。毫无疑问,由于使用无效或不适合的药物,剂量不足、过量和甚至产生毒性等原因,

许多部落药师的治疗都失败了。一些成功的治疗则可以归结于经验,仅仅是选择了合适药物的巧合,自然治愈,药物微不足道的作用,或安慰剂效应,也就是说成功的治疗来源于心理因素而不是药物治疗的结果。甚至在今天,使用无效或作用甚微的化学物质作为安慰剂也可成功地治疗个别患者,同时这也在临床评价新药时一种常规的手段,将机体对实际药物的药效反应与安慰剂做比较和评价。

随着时间的推移,药师和神职人员的作用结合在一起,在早期的社会中,药师-魔术师或神职人员-医生成为了肉体和精神的治疗师。在医药学早期的历史中,药学和医学是无区别的,因为它们都是部落宗教首领职能的结合。

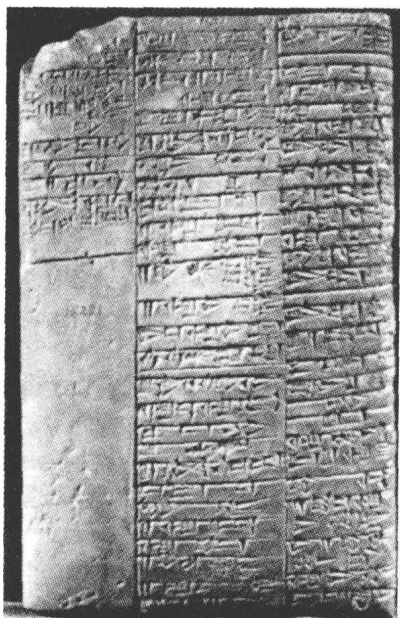


图 1-1 来源于公元前 3000 年前的苏美尔人的黏土碑文被认为是世界上最古老的书写处方。其中记录了一种制剂,将 carpenter 植物的种子、markhazi 的树脂、百里香全部研磨成粉末并溶解在啤酒中,再与同样溶解于啤酒中的白梨树和“Moon plant”的根磨成粉混合在一起。
(经宾夕法尼亚大学博物馆许可引用)

1.1.2 早期的药物

由于考古学家的耐心和智慧,在早期药物治疗史中所使用的图标和特定药物并不是像人们怀疑的那样毫无确定可言。令医药史学家高兴的是,许多公元前 3000 年前的古代碑文、卷轴和其他遗迹已由考古学家揭示和解释。这些古代的文字资料与我们传统的继承有着特定的联系(图 1-1)。

也许在这些幸存的记录中最著名的就是埃伯斯纸草文稿(Ebers papyrus),是长约 60 英尺、宽 1 英尺的连续卷轴,其历史可追溯到公元前 16 世纪。现收藏于莱比锡大学的这份资料是以德国著名的埃及学家埃伯斯(Georg Ebers)命名的,他在一个木乃伊墓中发现了它,并在 19 世纪后半叶翻译了其中一部分。自从那时起,许多学者就加入到这本书中富有挑战性的象形文字的翻译中,尽管他们的译注并不完全一致,但令人肯定的是,埃及人在公元前 1500 年前使用的一些药物和剂型,今天仍然在使用。

埃伯斯纸草文稿中内容主要涉及药物配方,叙述超过 800 个药物配方或处方,提及 700 多个药物。尽管也收录了矿物药和动物药,但主要还是植物类药。如提及了刺槐、蓖麻子(从中我们可以压榨出蓖麻油)和茴香等植物,同时还明显地提及到诸如氧化铁、碳酸钠、氯化钠和硫磺此类的矿物药。在药物治疗中也使用动物粪便。

那时的药物载体通常是啤酒、葡萄酒、牛奶和蜂蜜。许多药物配方包含了 24 种或更多的治疗物质,这种药物制剂后来被称为复方制剂。埃及人在调配栓剂、漱口剂、药丸、吸入剂、锭剂、涂剂、软膏剂、膏药和灌肠剂时通常会使用研钵、研棒、手磨器、筛网和天秤。

1.1.3 科学观念的引入

纵观历史,许多个人对健康科学的发展做出了很大的贡献。这些人的天赋和创造性对

药学和医学有着革命性的影响,这当中最著名是希波克拉底(Hippocrates)(公元前 460~公元前 377 年)、迪奥斯科里德斯(Dioscorides)(公元 1 世纪)、盖仑(Galen)(公元 130~200 年)和帕拉塞尔苏斯(Paracelsus)(公元 1493~1541 年)。

希波克拉底,希腊医生,被认为是药学和医学的引入者。他精简了医学,系统化了医学知识,把医学实践提升到伦理的高度。他和他的继承者的著作中主要体现了他对医学科学和伦理的思想,他的思想和箴言体现在规范医学从业者道德行为的著名的希波克拉底誓言中。他的著作包括对数百种药物的描述,在这个时期,“pharmakon”一词仅仅是指一种纯粹的针对好人的疗法,超出了先前暗藏的咒语或治疗好人或坏人药物的含义。由于他在医学科学开创性的工作,他鼓舞人心的教诲和开明的哲学已成为现代医学的一部分,希波克拉底被尊称为医学之父。

迪奥斯科里德斯,希腊医生和植物学家,是第一个将植物学作为一门药学应用科学的人。他的著作《药物论》,被认为是药用植物学发展和天然产物研究中的一个里程碑。这个领域的研究今天被称为天然产物化学和(或)生药学(pharmacognosy),这词来源于两个希腊单词:药物(pharmakon)和知识(gnosis)。迪奥斯科里德斯所描述的一些药物,包括鸦片、麦角和莨菪一直持续在医学中使用。他所描述的鉴别和收集天然药物产物的手段、正确的储存方法和检查掺杂物或污染物的方法成为了当时的标准,建立了进一步工作的要求,为后来的研究者提供了指导原则。

盖仑,希腊的药师和医生,获得了罗马市民的身份,他致力于创立生理、病理和治疗的一套完整系统。盖仑创立的学说被遵循了 1500 年。他是他那个年代或其他任何年代中最多产的作者之一,完成了 500 篇医学论著和其他 250 篇关于哲学、法律和语法的论著。他的医学著作包括描述了许多天然来源的药物、大量的药物处方以及调剂方法。他发明了许多将单个组分通过混合或熔融制成的植物药制剂,以至于药物制剂领域曾一度被称为盖仑药学。他最出名的处方大概是一种冷霜,称为盖仑蜡膏,与现在使用的一些冷霜类似,包括戏剧表演中用的冷霜和对处方做了轻微改动的其他冷霜。

药学一直保留了医学功能的一部分,直到越来越多的药物品种和日益增加的药物调剂方法的复杂性,使得专业人员必须完全投入到该领域中。公元 1240 年,药学第一次正式地从医学分离出来,当时德国国王弗雷德里克二世颁布了一项法令来规范了他的王国中一个称为两西西里地方的药事活动。法令将两种专业区分开来,并认为如果要确保充分满足人们的医疗需求,药学需要专门的知识、技巧、主动性和责任。药师宣誓并有责任根据他们的知识去制备出质量均一的可靠药物。通过药师和医生之间的商业关系去利用患者的任何行为都是被严格禁止的。从那时到化学发展为一门明确学科前这一时期,药学和化学曾是同一门学科,就如同先前的医学和药学一样。

大概在历史上没有一个人能像奥里欧勒斯·德奥弗拉斯特·博姆巴斯茨·冯·霍恩海姆(Aureolus Theophrastus Bombstus von Hohenheim)(1493~1541 年,自称为帕拉塞尔苏斯的瑞士医生和化学家)那样对医学和药学产生如此这般的革命性影响。他促使药学从一门主要基于植物学的学科向基于化学的学科的转变。他的一些化学发现在他那个时代是令人震惊的,这些发现也为后来的发现奠定了基础。他相信通过制备一种专门的治疗物质来治疗某一种特定的疾病是可能的,并将大量的化学物质用于机体内的治疗。

1.1.4 早期的研究

随着基础科学知识的日益发展,它们也随之应用于药学中。基于坚实的科学基础,对治疗物质进行研究的机会呈现出来,许多药学家接受了这种挑战并在他们药房的黑屋子或地下室里开展了研究。在他们当中值得注意的是瑞典人席勒(Karl Wilhelm Scheele)(1742~1786年),由于他的科学天赋和戏剧性的发现,他大概是所有药师中最出名的。在他发现的化学物质中有乳酸、柠檬酸、草酸、酒石酸和砷酸。他鉴别了甘油,发明了制备甘汞和苯甲酸的新方法,并早于普里斯特利1年发现了氧气。

1805年,德国药师史透纳(Friedrich Serturmer)(1783~1841年)从鸦片中分离出吗啡,这促使20名法国药师从药用植物中分离出一系列的其他活性物质。卡旺图(Joseph Caventou)(1795~1877年)和佩尔蒂埃(Joseph Pelletier)(1788~1842年)结合了他的智慧从金鸡纳树中分离出奎宁和金鸡纳宁,从马钱子中分离出土的宁和番木鳖碱。佩尔蒂埃和罗比凯(Pierre Robiquet)(1780~1840年)一起分离出咖啡因,罗比凯单独从鸦片中分离出可待因。一种接一种的化学物质系统地从植物药中分离出来,并从中鉴别出起药用活性的物质。今天,我们仍然参与到这种令人着迷的活动中,正如我们一直在从自然界中探寻更有用和更多特别的治疗物质。当代从天然资源中分离出药物的例子包括紫杉醇(Taxol),一种从太平洋紫杉(*Taxus baccata*)中提取出的抗肿瘤活性物质,用于治疗卵巢转移性肿瘤;来源于长春花中的长春碱,另一种抗肿瘤药物;来源于毛花洋地黄的地高辛,一种强心苷。

18世纪末到19世纪初在整个欧洲,像佩尔蒂埃和史透纳这样的药师因为他们的才智和才干而获得了极大的尊重。他们运用才能和药学知识制备出了可能是那个时代最纯、最均一和最有效的药剂产品。从原始的(未经加工的)植物药中提取和分离活性成分促进了天然来源的单一有效且效果一致治疗药物的剂型开发。那个时期的许多药师开始小规模地生产优质的药剂产品,且不断扩大规模以满足日益增长的社会需求。今天一些最大的药品研究和制造公司就是从两个世纪前这些先进的药方实验室发展而来的。

尽管许多美国本土的和首先由美洲印第安人使用的药物被定居者采纳接受,但在19世纪前,这个国家所需的大部分药物都是以原料或成品的形式从欧洲进口的。然而,在美国独立战争期间,进口药物变得越来越困难,美国的药师被迫从欧洲同行那里获得科学知识和技能。从这时起到美国内战期间,美国的药品制备正处于萌芽状态。在19世纪初成立的几家药品公司现仍在运营。1821年,费城药学院作为美国的第一家药学院正式成立。1820年,创立了《美国药典》(USP)来协助制定美国的药品标准。

1.2 药品标准

如同药物和药品开发需要科学基础一样,同样也需要建立统一的标准来保证药品质量。这种要求也促使在药物和制剂产品的生产中所采用标准的专论和参考书的形成和出版。这些系统化成套的标准专论或书籍称为药典或处方集。

1.2.1 美国药典和美国国家处方集

药典(pharmacopeia)一词来源于希腊单词“pharmakon”(药物)和“poiein”(制造),结合

在一起指用于制造或配制药物的任何处方配方或其他标准。药典在 1580 年作为术语第一次使用与意大利贝加莫(Bergamo,城市名)的一本药品标准有关。从那时起,许多城市、州和国家的药典通过各种欧洲药学会出版发行。随着时间的推移,成套统一的药品标准的价值变得显而易见了。例如在英国的伦敦、爱丁堡、都柏林 3 个城市,药典都是官方认可的,直到 1864 年才由英国药典所替代(BP)。

在美国,药品标准首次全国范围内应用是在 1820 年第 1 版《美国药典》发行的时候。然而,在第 1 版《美国药典》发行前很长一段时间,美国才意识到需要建立药品标准。由于使用方便和对本国药品标准的精通,殖民地的医生和药师都使用各自国家的药典和其他参考书。第一部美国药典即所谓的《Lititz 药典》,于 1778 年在宾夕法尼亚的 Lititz 发行,由美国军方的陆军医院使用。它是一本 32 页的小册子,包含了 84 种内服和 16 种外用的药物和制剂的信息。

在 18 世纪的最后 10 年里,各地医学会多次尝试校对药物信息,制定合理的标准,详细编写了一部包含当时在用药物的《美国药典》。1808 年,马萨诸塞州医学会发行了一部 272 页的药典,包含了 536 种药物和制剂的信息或各论。各论中包括了许多未被当时的欧洲药典收录的美国本土药物。

1817 年 1 月 6 日,纽约医生斯鲍尔丁(Lyman Spalding)向纽约市医学会递交了一份创立国家药典的计划。后来斯鲍尔丁的努力令他被认为是美国药典之父。他建议将美国划分为人们熟知的四个地理区域——北部、中部、南部和西部。计划中为每个区域设置了一个由本区域内所有医学会和医学院的代表组成的委员会。还没有医学会或医学院的地方,则邀请自发形成的内科和外科医生协会加入。每一区域的委员会将负责起草药典,指定参加华盛顿特区举行的全体委员会的代表。在全体委员会上,四部区域药典被编撰成唯一的一部国家药典。

仅有北部和中部起草的药典草案提交给委员会。在 1820 年 1 月 1 日举行的第一届美国药典委员会上(图 1-2),这些草案被归纳、统一和采纳。第 1 版《美国药典》在 1820 年 12 月 15 日以英语和拉丁语颁布,当然为了使药典更容易被各国的医生和药师理解,使用了国际化的医学语言。272 页中列出了 217 种被认为是值得注意的药物。其中许多药物来自于马萨诸塞州药典,它被认为是美国药典的前身。第 1 版《美国药典》在序言中阐明了它的目标和重要性。部分如下:

药典的目的是从具有治疗作用的物质中,筛选出最有效且易于理解的品种;收载能使其疗效发挥到最大的剂型和组合物。同样地,通过通用名和定义区分这些药品,以防止医生和药师在交流时出现麻烦或不确定性^[1]。

在休会前,委员会采纳了一项为下次大会做准备的规章和制度,即每 10 年修订一次药典^[2]。随着越来越多的新药被使用,再版标准的需求日益明显。1900 年,药典委员会被授

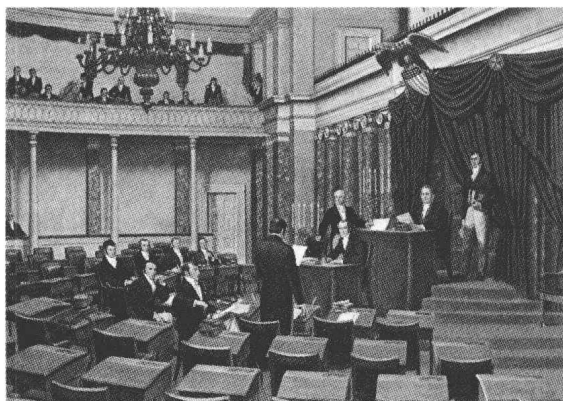


图 1-2 1820 年 1 月 1 日在华盛顿特区举行第一届美国药典委员会(经美国药典委员会许可引用)