

• 专题报告 •

医院药学研究的选题方法与切入点(Ⅲ)——药剂学与中药学方面的选题

屈建 (安徽省立医院药剂科, 安徽 合肥 230001)

5 药剂学方面

5.1 我国药剂学研究的热点领域 国际上药剂学研究的重点主要有:缓控释给药系统;靶向给药系统;透皮给药系统;黏膜给药系统。国内 DDS 的研究一直紧随国际动态,其内容几乎涵盖了国际药物释放系统研发的各个领域。具有中国特色的中药给药系统研究也有了新的发展,中药透皮释放系统、中药黏膜给药系统、中药缓释/控释和靶向给药系统在近几年的国家自然科学基金、科技部“863”计划、“创新药物与中药现代化”重大专项等基金的资助下取得了一批有影响的科研成果^[14]。

纳米、微球、微囊、脂质体载体,渗透泵、透皮、择时脉冲、定位释药系统、前体药物设计等新技术在改善药物的药剂学性质、药动学性质和药效学性质方面应用广泛,效果显著。改变药剂学性质的新技术研究重点为:解决药物水溶性差/脂溶性差问题的新技术;提高药物化学稳定性的新技术;改变药物不良味道的新技术^[46]。改变药物体内代谢动力学性质的新技术研究重点为:降低药物系统前代谢的技术;延长药物生物半衰期的新技术^[14]。改变药物体内分布的新技术研究重点为:脑靶向分布;肝脏靶向分布;肺靶向分布;结肠靶向释药;十二指肠靶向释药;肿瘤靶向分布;肾靶向释药^[46]。

药剂学学科存在的关键科学问题研究重点为:新型药用辅料的研究;新型药物传递系统的发明及其释药机制的阐明;新型药物传递系统跨膜功能的设计及其机制研究;新型药物传递系统体内配置和代谢规律探讨;制剂基础理论研究^[46]。

1989 年~2000 年间国家自然科学基金委员会(NSFC)共受理药剂学申请国家自然科学基金项目 285 项,其中包括相同项目由于未获批准多年重复申请的次数。在此,将申请项目所关注的科学问题分为 18 类(见表 11)^[47]。

5.2 优选处方 传统的抗结核药利福平、异烟肼、吡嗪酰胺组成卫非特片,给结核病患者先服 2 个月,谓之强化治疗;继而由利福平、异烟肼组成的卫非宁片再服 4 个月,谓之巩固治疗,这种复方片剂达到了

表 11 1989—2000 年药剂学申请国家自然科学基金项目概况^[47]

Tab 11 General situation of National Natural Science Foundation application about pharmacy from 1989 to 2000

研究主题分类	“七五”期 间/项	“八五”期 间/项	“九五”期 间/项	合计/ 项
脂质体	2	16	21	39
靶向给药系统*	1	10	27	38
微粒、纳米粒	1	15	21	37
透皮给药系统	3	15	10	28
载体材料及辅料	0	6	20	26
缓控制剂	1	9	10	20
生物药剂与药动学	2	6	11	19
多肽、蛋白药物输送**	0	5	12	17
制剂稳定性	3	7	6	16
制剂工艺	0	2	7	9
制剂基础理论***	1	5	3	9
改变药物剂型	1	2	3	6
辅料对药物活性的影响	0	1	4	5
包合物	0	1	4	5
前体药物	1	0	2	3
复方制剂	0	2	1	3
中药制剂	0	1	2	3
药物与赋形剂配伍	1	1	0	2
合计	17	104	164	285
年均项目数	8.5 (2 年计)	20.8	32.8	23.7 (12 年计)

注: * : 靶向给药系统是未明确指出采取何种剂型的申请书, 脂质体、微粒、纳米粒除外; ** : 多肽、蛋白类药物的输送单独列出是为了强调这一类问题的发展, 以脂质体、微粒、纳米粒为剂型的列在此项; *** : 制剂基础理论指涉及普通制剂工艺的理论问题

目前临床治疗的最常用组合。由葡萄糖酸氯己定和甲硝唑组成的含漱剂优于以硼砂为主的漱口水。丙酮曲安奈德口内膏和新霉素软膏虽然只有一种药, 但在临床使用中同样取得了较好的疗效^[5]。

5.3 开发新制剂与新剂型 结合本医院临床实际需要, 开发新制剂和新剂型, 可对现行制剂处方或工艺进行改进; 或应本医院或药厂的要求, 对同种上市产品做体外质量比较。其选题范围包括: (1) 评价制剂原料、制剂成品、制剂工艺; (2) 体外质量比较, 如不同厂家的相同品种制剂含量和(或)杂质含量比较, 血管外给药剂型的崩解度和溶出度比较, 静脉注射液中的不溶性颗粒考察; (3) 制剂稳定性考察和改善; (4) 脂质体、环糊精包合物、膜剂等的制备与体外作用的考察; (5) 开发临床需要的新制剂以解决实际需要; (6) 评价改进后的处方或制剂工艺的优点; (7)

[作者简介] 屈建, 男, 主任药师, 教授, 电话: 0551-2283378-809, E-mail: qujian1226@126.com

中药偏方、中西药成分的鉴别与检查；(8)建立药效学评价的体外方法,考察药物在模拟生理条件下的体外效果(如抗酸力比较,对胆酸吸附力的比较)^[6]。

新开发的制剂和剂型在投入临床使用之前,需要考察和验证新制剂的体内释放情况和疗效。另外,新药报批研究中,也需要考察其在健康受试者或轻症患者体内的处置行为。其选题范围包括:(1)药物缓释制剂的体内释放与分布;(2)生物利用度方法与体外质量评价方法的相关性考察;(3)IV类新药的等效性比较(如某国产片剂与进口制剂的生物等效性比较,几种国产制剂之间的生物等效性比较);(4)I类新药I期临床试验的药物动力学研究^[15]。

5.4 延长疗效 这里所指的是在一般剂型中延长疗效,而不是缓释、长效制剂。如在滴眼剂中,适当增加一些调整粘度的聚乙烯醇,延长药物滞留时间,从而延长疗效^[5]。

5.5 增加稳定性 增加制剂稳定性的方法很多,主要针对药物性质采取措施,排除影响稳定性的内外因素。如水中不稳定的药物,可以改成固体制剂;洋地黄毒苷、挥发油都可用环糊精包含,前者保持其稳定,后者防止挥发。通常增加稳定性可从化学、物理学和生物学 3 个方面去考虑^[5]。

5.6 改善制剂包装与贮存条件 在制剂包装中,除对输液所使用的玻璃瓶及塑料容器有明确质量指标外,普通制剂的包装材料,尚无明确质量要求,特别是门诊发出的药剂中,包装问题则更加突出,而包装条件又将直接影响到制剂的贮存,所以制剂的包装、贮存条件及存留时间有许多值得研究的问题^[15]。

6 中药学方面

中药学是中国传统药理学,有着广泛的应用基础与开发前景,可供选择的课题包括:用药禁忌和复方配伍的研究;用药剂量的研究;中药品系质量(即真伪优劣)的研究;合理炮制研究(见表 12^[48]);传统剂型的改进与新剂型的选用;新药评价与推介;汤剂煎煮方法和质量控制研究;择时服药与给药方法的研究;西药与中药联合使用的研究;处方规范化的研究等^[49]。

6.1 中药制剂质量控制的研究 中药质量控制研究已成为中药标准化、现代化、国际化的关键问题。中药制剂质量控制方法的研究热点表现为:中药的有效成分研究、中药的质量评价体系已由单一有效成分或指标性成分检测体系,向与药效和毒性相关的多指标、多组分检测体系发展^[50]。

中药制剂质量控制的发展趋势表现为:以色谱特征图谱为核心对中药质量进行综合评价,包括中药各化学成分信息的获取、药效的相关性研究、中药

的安全性评价(主要集中在对中药毒性成分检测及含量测定方面)^[50](见图 14^[51]、图 15^[52]、表 13^[53]、表 14^[53])。

表 12 黄连的不同炮制方法归纳^[48]

Tab 12 Various processing methods of Chinese goldthread coptis

工艺	炮制方法	炮制目的	朝代
净制	去毛、去皮、去芦、捣碎、去粗皮碎擘、水洗	除去非药用部分和杂质,保证疗效	唐以前
清炒	炒黄	缓和黄连苦寒之性	宋
	炒焦	增强消食健脾的功效	明、清
	炒黑、炒炭	产生止血作用	宋
加辅料炒	麸炒	增强补脾作用	宋
	陈壁土炒	窃真气聚补中焦	金、元
炙法	酒炙	引药上行,清上焦之火	宋
	蜜炙	蜜制和中,增健脾之功	
	醋炙	清肝胆之虚火	
	盐炙	引药下行,治下焦之火	
	姜汁炙	增强止呕作用,祛痰火	明
	朴硝炙	引药下行,治下焦之火	
	童便炙	引药下行,治下焦之火	
	干漆水炙	治血分块中伏火	
	胆汁炙	增强清肝胆火盛	
	吴茱萸汁炙	增强清气分湿热之火	
浸法	冬瓜汁	治消渴	明
	吴茱萸	增强治痢作用	
	米泔水	增强补脾和中作用	宋
与药物同炒	吴茱萸	治白痢	宋
	生姜	增强止呕作用	
复制法	巴豆	治积聚	
	益智仁、吴茱萸	增强温中作用,治积聚	明
	槐花	治赤痢	
煮法	黄土、姜汁、酒、蜜	治小儿五疳	明
	酒煮	治暑毒伏深	宋
蒸法	酒蒸	治泄泻	元
	妇人乳汁	治赤眼	明

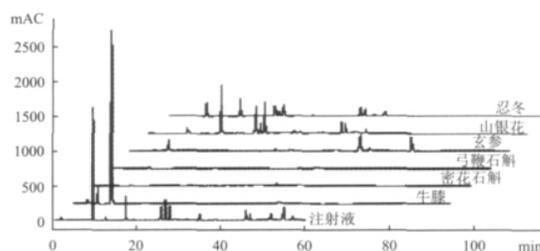


图 14 脉络宁注射液与药材特征图谱相关性比较^[51]
Fig 14 The relation comparison of Mailuoning injection and its herb fingerprint

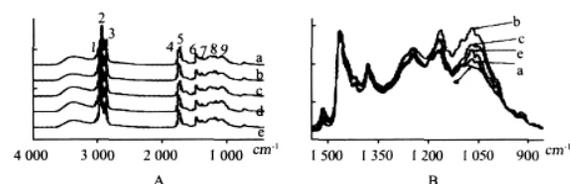


图 15 各产地代表性的黄芪药材丁酮提取物的红外光谱^[52]
Fig 15 The infrared spectrums of butanone extracts in various origin Radix Astragalii

表 13 云南地区不同产地半夏中镉的含量^[53]

Tab 13 The cadmium content in Tuber Pinellia from various Yunnan region

产地	类型	镉含量 /mg·kg ⁻¹	产地	类型	镉含量 /mg·kg ⁻¹
砚山	种植	1.9440	小街	野生	0.3988
砚山	野生	1.4625	杨柳井	野生	0.8688
平坝	种植	0.7000	古木	野生	1.0063
平坝	野生	0.8000	马广	种植	0.5750
新街	种植	0.6625	阿猛	野生	0.5125
新街	玉米地野生	0.4875	大栗树	种植	0.5250
小街	种植	0.4625	底泥	种植	0.9563
广南	种植	0.4250	者腊	种植	0.9313
八寨	野生	0.5188	昭通	种植	0.8000
马塘	野生	0.5500			

表 14 几种中成药中镉的含量^[53]

Tab 14 The cadmium content in several Chinese Traditional Patent Medicine

中成药名称	含量 / × 10 ⁻⁴ %	中成药名称	含量 / × 10 ⁻⁴ %
板蓝根	0.049	三七花叶颗粒	<0.01
康泰博糖丸	0.061	生三七粉	0.210
康复排毒膏	0.076	三七片	0.200
全效感冒康	0.170	热毒清片	0.052
心脉康片	0.390	云南白药	0.079

中药注射剂安全性评价包括:药材来源、处方组成、制备工艺、质量标准、功能主治、机体差异及临床应用评价(误用与滥用、剂量与浓度、浓度与微粒、溶媒与 pH 值、储存与操作、不良反应、相互作用)^[54]。

6.2 中药药动学的研究 中药药动学近年来研究进展表现为:愈来愈多研究中中药单体成分的药动学;研究部分中药多组分的药动学;重视中药成分的吸收、分布、代谢及排泄机制研究;研究中中药方剂中的药动学^[55]。

中药复方药动学研究存在的问题是:中药复方

是一个复杂的整体,但对其研究缺乏整体观;中药复方作用的物质基础不明、作用机制不清;中药复方研究成分微量,指标难以选择;中药复方药动学缺乏适宜的研究方法^[56]。

中药复方药动学研究的热点是:中药复方多种有效成分药动学研究;中药复方药动学评价指标研究;中药复方 PK/PD 联合模型研究;中药复方代谢物动力学研究;建立中药复方的特征图谱库;加强新技术在中药复方药动学研究中的应用;中医药理论与中药复方药动学结合性研究;运用有效成分组理论进行药动学研究^[56](见表 15^[57])。

表 15 近 10 年来中药复方药动学研究实例^[57]

Tab 15 The example of compound recipe pharmacokinetics of TCM in the last 10 years

复方或制剂名	药动学研究方法	观察指标
四物汤	药理效应法	血小板聚集抑制率
四逆汤	药理效应法	痛阈
小活络丸	药理效应法	痛阈
九分散	毒理效应法	急性累积死亡率
四君子汤	血药浓度法	川芎嗪、甘草甜素
参附注射液	毒理效应法	急性累积死亡率
羚羊感冒胶囊	毒理效应法	急性累积死亡率
麻黄汤	药理效应法	解热、发汗
如意金黄散黑膏药	血药浓度法	小檗碱
清开灵注射液	血药浓度法	黄芩苷
健脑合剂	毒理效应法	LD ₅₀
附子理中丸	毒理效应法	LD ₅₀
痛经口服液	药理效应法	痛阈
银黄冲剂	血药浓度法	黄芩苷
天麻钩藤饮	药理效应法	血压、痛阈、惊厥指数、睡眠时间
心舒口服液	血药浓度法	阿魏酸
芍药胶囊	血药浓度法	芍药苷
复方丹参滴丸	血药浓度法	丹参素

(未完待续)

[收稿日期]2011-02-18

2012 年紫禁城国际药师论坛征文通知

“2012 紫禁城国际药师论坛”即将于 2012 年 5 月 11 日—14 日在北京国际会议中心召开,本届论坛由中日医学科技交流协会、日本病院药剂师协会、美国卫生系统药师协会及《药品评价》杂志社共同发起,坚持以“携手实践”为核心主题,围绕“安全用药风险、管理与实践”展开研讨。大会组委会诚挚的邀请您前来参加此次会议,并且欢迎与会代表提交论文。

征文主题:

1. 安全用药风险、管理与实践
2. 抗感染药物的风险与管理
3. 信息化与用药风险管理
4. TDM、基因组学与个体化用药
5. 合理用药科普教育
6. 注射剂安全用药与风险管理
7. 药学院教育、继续教育及评估工具
8. 人文话题:沟通 & 伦理
9. 慢性病用药安全与管理
10. 药物安全性评价与风险管理

征文要求:

1. 提交的论文应包含 500—800 字的中、英文摘要;2. 每位参会代表限交 3 篇以内科研论文、专题报告或综述,每篇字数控制在 3000—5000 字以内,统一采用 Word 文档编辑,文责自负;3. 提交论文同时需提交中文和英文版个人简历;4. 经专家评选出的论文将推荐用于大会报告和壁报交流,其他论文将作为会议光盘资料;5. 为便于及时联络,提交论文时请务必填写通信作者邮箱、办公室电话和手机号码;6. 征稿邮箱:fcpf2012@163.com;7. 截止日期:2012 年 03 月 02 日

联系方式:

联系人:杜兆华;电话:010-5710 8106;网址:www.cjpf.org;地址:北京市宣武区广安门内大街 208 号信恒大厦 B 座 319 室(100053)