

·学科进展与展望·

药剂学研究的现状和对我国药剂学发展的战略思考

吴 镭¹ 平其能² 梁文权³ 张志荣^{4*}
张 强⁵ 崔福德⁶ 裴元英⁷

(1 国家自然科学基金委员会生命科学部,北京 100085;2 中国药科大学药学院,南京 210009;
3 浙江大学药学院,杭州 310031;4 四川大学华西药学院,成都 610041;5 北京大学药学院,北京 100083;
6 沈阳药科大学,沈阳 110016;7 复旦大学药学院,上海 200032)

[摘 要] 本文讨论了药剂学在药学科学中的特殊地位、国际药剂学发展前沿与方向,针对我国社会的需求和药剂学现状提出了今后药剂学基础研究应优先资助的 5 个领域和 7 点建议。

[关键词] 药剂学,研究现状,学科前沿,发展战略

药剂学(Pharmaceutics)是药学科学中的一门重要学科。其研究对象是药物剂型和药物制剂。剂型(dosage forms)是指药物临床使用的最终形式,如片剂、注射剂、栓剂、软膏剂等类型;制剂(preparations)是指剂型确定后具体药物的品种,如阿司匹林片、阿司匹林肠溶片和缓释胶囊、庆大霉素注射液等。通过药剂学的研究,各种化学药物、生物分子药物和中药提取物、有效部位等被制备成直接用于人体的药品。因此,药物剂型和药物制剂是药物的载体,以准确的剂量、方便的给药形式或方式直接服务于患者。随着精神生活和物质生活的改善,人类对健康水平的要求也因之提高,对药品在治疗和预防中的完美性的追求更加强烈,这既包括对药物高效的期望和低副作用的严格要求,也包括对药物制剂应用顺应性以至外观可接受性等的要求。根据这些要求,可以将同一药物的片剂设计成缓释或控释片,延长药物的体内作用时间或控制药物的体内传输方向;也可以设计成分散片、速释片等,以达到快速作用的目的。阿霉素脂质体可使药物在皮肤中的浓度增加十几倍,并且大大降低药物在心肌的分布,显著减轻心脏毒性,从而对皮肤卡布氏瘤具有良好的效果^[1]。亮丙瑞林缓释微球注射剂在肌肉注射后可在体内稳定释放长达 1—3 个月,模拟人体正常生理激素分泌

水平,大大减轻病人的痛苦,提高治疗效果^[2]。

药物制剂要达到安全性、有效性、稳定性和顺应性的要求,就需要有扎实的基础研究,例如,在经过长期、深入地研究药物的胃肠吸收机理、吸收部位等生物药剂学内容以及研究药物溶解性、渗透性和释药时间及速度等物理药学内容的基础上,研制成功的一天只需服用一次的高血压治疗药物硝苯地平渗透泵片(Procardia XL)和盐酸地尔硫唑缓释胶囊(Cardizem CD)在当前国际医药市场新型药物传输系统销售中名列前茅,取得了重大经济效益。而结合分子生物学及细胞生物学的发展,对药物吸收及转运载体分子及其结构的研究,对药物设计及药物剂型的设计产生了重要影响,药剂学领域中的一个新的研究方向——分子生物药剂学(molecular biopharmaceutics)已初现端倪。随着科学的进步,药剂学从经验探索阶段逐渐进入了在系统理论指导下、应用科学技术开展剂型、制造工艺和应用研究的阶段,已成为由多门分支学科组成、许多相关学科参与的学科。它综合性地应用和发展各门自然科学的理论、技术和方法,用于药物剂型及制剂的研究、设计、开发和生产。数理、电子、生命、材料、信息等科学领域的发明和创造既有力地推动了药剂学的发展,也给药剂学提出了新的研究领域和课题。药剂学基础研

* 1999 年度国家杰出青年科学基金获得者。
国家自然科学基金重点项目。
本文于 2002 年 10 月 18 日收到。

究则是新剂型和新制剂产生的源头,它的发展不能脱离国家药物制剂工业发展的需要,同时,又需要走在制剂工业的前面,从源头上推动我国剂型、制剂及相关技术从仿制向创新的转变。从我国药学科学和制药工业发展的现状来看,全新药物的发展无疑是我国长期的战略需求,但投资高、周期长、风险大。相对而言药剂学研究则由于其投资较少、周期较短、风险较少有可能在近中期对我国医药工业的发展起到更明显的促进作用,也适合长期发展的需要。

1 国际药剂学基础研究现状与发展方向

综合来看以下8个方面是目前国际药剂学基础研究的热点领域和发展方向:

1.1 口服药物缓控释系统

口服缓控释给药系统的研究已突破过去十几年的诸多限制,设计原则已经发生了重要的观念性改变^[4]。已有更多类型及特点的药物被研制成口服缓释控释系统,提高了用药的依从性。如缓释给药系统的处方设计、释药动力学特征、新的控释材料、制备工艺技术、体内ADME过程、抗生素药物缓释与细菌耐药性产生速率及强度的关系、药物首过效应产生的机制和条件以及它们的抑制等。今后的缓释及控释制剂将朝着提高药物治疗指数的方向发展,选择疾病需要的释药速度、释药时间和释药部位,建立疾病状态下的药理学、药效学与药剂学的相关性。

1.2 粘膜给药系统和透皮给药系统

粘膜作为全身吸收药物的途径日益受到重视,特别是口腔、鼻腔和肺部三种途径的给药。剂型的选择及处方的设计极为关键。提高载药量和粒子粘附性、控制粒径大小和密度进而控制药物沉积部位,非活性辅料对活性成分的必要吸附和有效分离、空气流体动力学的研究、粉雾形成技术和吸入装置的研究、鼻腔及肺部粘膜生理病理及长期毒理研究等均是十分重要的工作。

寻找新的透皮促渗剂、透皮技术和新型透皮给药载体是研究的重要课题。药剂学对促渗剂与皮肤之间的相互作用机制、构效关系研究在指导优良促渗剂的发现方面具有重要意义。脂质体、微乳等的研究包括了这些载体与皮肤角质层的融合、穿透、扩散、释放等机制,提出了一些新的透皮学说。引人注目的尚有各种物理方法的研究,如变形传递体、离子电渗技术、激光促渗技术、放热法促进透皮转运、电致孔技术、超声促渗透技术^[5-7]、高压技术、生长表皮无损技术(角质层微破损技术)、前体药物等。

1.3 靶向给药系统(TDDS)

靶向给药系统是药剂学及临床治疗学研究的热门领域。通过近30年的探索,对靶向给药系统的靶向机制、制备方法、特性、体内分布和代谢规律等都有了较为清楚的认识。但是TDDS还存在主动靶向或特殊部位靶向、体内转运及代谢动力学模型、TDDS的质量评价项目和标准、体内生理作用等不少问题需要深入研究。脑靶向、血栓靶向正在成为除肿瘤靶向治疗以外热门的靶向研究领域,通过克服亲水性分子和大分子等难以透过的血脑屏障达到治疗脑部疾病的目的,研究的策略包括^[8-10]:特殊载体转运;吸附介导;P-糖蛋白(P-gp)外排泵的抑制;经鼻腔途径传输;脑靶向前体药物。但实现脑靶向给药的难度十分大,还有许多问题有待解决。

1.4 基因治疗传导系统

寻求转染率高、靶向性强、安全性好的基因传导系统(载体)和方法已成为基因治疗研究中的重点和难点。粒径是载体介导外源性基因进入靶细胞的先决条件^[11]。目前主要采用密接多聚L-赖氨酸等阳离子脂质体等载体技术以增加有效载量和提高转染率。但聚-L-赖氨酸的细胞毒性强,需要寻找低毒替代物,壳聚糖是一种可能的选择。利用壳聚糖密接质粒DNA及其密接后的良好生物相容性^[12],能够保护外源基因免受核酶破坏等作用。利用一些动物细胞、组织能分泌内源性物质,或利用可以吸收过多内源性的化学物质,将其制成免疫隔离释药系统,是一种优良的治疗方法。

1.5 智能式释药系统

智能型释药系统能针对治疗疾病的需要释放药物,代表了今后新剂型发展的一个方向。从分子生物学和分子病理学的深度更广泛地了解疾病的发病机制和体内外调控机制,研究理化性质能受体内外一定因素调控从而调控药物释放的载体材料或载体材料的组装。例如,脉冲式释药系统可以利用外界变化因素,如磁场、光、温度、电场及特定的化学物质等的变化来调节药物的释放,也可利用体内环境因素(例如pH、酶、细菌等)来控制药物的释放。自调式释药系统是一种依赖于生物体的信息反馈自动调节药物释放量的给药系统,例如离子电渗原理设计的血糖监测-胰岛素反馈定量释放装置。

1.6 功能高分子材料

在各种药物传输系统中,高分子材料起着非常重要的作用,它们不仅用于释放速度的控制和调节,也有助于药物的靶向传输。温敏型高分子作为智能

化给药的载体是继 pH 敏感材料后的又一个研究热点。可生物降解性的功能性高分子材料在注射剂或埋植剂的开发方面更为引人注目。高分子胶束作为新型纳米靶向给药系统是功能高分子的又一新应用^[13-16]。载药胶束属于自组装纳米粒系统,具有长循环、热力学和动力学稳定、增强细胞膜渗透、可脱水贮存及自然水合等突出特点。

1.7 粉体工程理论及技术

粉体具有与液体相类似的流动性质,具有与气体相类似的压缩性,也具有固体的抗变形能力,所以常把“粉体”列为第四种物态处理^[17]。粉体的压缩成形理论以及各种物料的压缩特性的研究对方剂筛选与工艺选择具有重要意义。压缩成形机理的研究主要通过施加的压力大小对粉体层体积的变化得到信息。药物的压缩成形性还与物料粒子的大小、形态、颗粒硬度等有关。近年来不少研究者用粘弹性理论和方法研究粉体的压缩成形性,如压缩功、模壁残留压力、缓和力、蠕变(creep)以及弹性复原率(elastic recovery)等。加强粉体工程理论及技术的研究对促进制剂成果的产业化、提高制剂生产水平、推动药物制剂工业现代化具有重要作用。

1.8 生物药剂学研究

生物药剂学的理论与研究方法、研究内容不断发展与更新,成为药物传输系统基础研究与应用研究的重要领域。

在药物吸收研究中,肠道 M 细胞吞噬与微粒系统特征的关系、P-糖蛋白(P-gp)的泵作用和多种耐药逆转剂的应用、用可逆地、特异或非特异地增强药物胃肠道透过性的吸收促进剂,促进药物的吸收及机制等,以及预测吸收的数学模型等有较多研究。为提高多肽的生物膜透过性和抵抗酶降解通常可采用酶抑制剂、促进剂合用的方法。将多肽及蛋白类药物包裹在脂质体等微粒载体或进一步用聚合物修饰有利于药物的稳定、减少胃肠道酶的破坏、增进吸收。研究小肠细胞膜及细胞间载体、紧密连接通道的分子结构及空间构象,指导药物设计及载体设计,建立 Caco-2 等细胞培养模型和预测药物吸收及机制是近年来药物吸收研究方面的重要进展^[18]。

靶向给药达到对靶细胞的特异性定位分布而非自然分布到网状内皮系统(RES)是近几年微粒给药系统靶向给药的研究重点。微粒粒径、表面的亲水性、亲脂性、表面电荷、空间特性等影响到微粒与调理素吸附结合力的大小,从而影响到吞噬细胞对其吞噬的快慢。如果以细胞表面标记物,如糖、外源凝

聚素、半抗原和抗体等介导吞噬作用的配体作为运载工具携带治疗用的药物,就可以被转运到具有专一性受体的器官或组织中发挥作用。其他如准确阐明新剂型的药动学数学模型、微透析(microdialysis, MD)^[19]、人工神经网络(artificial neural network, ANN)^[20]等先进技术在药剂学领域中有重要应用。

2 对我国药剂学基础研究重要领域的思考

从我国社会经济发展和人们健康的需要、科学技术的进步、国际药剂学研究现状及我国的特色与积累等综合起来看,下列 5 个方向应成为今后一段时期我国药剂学基础研究的优先资助领域。

2.1 多肽和蛋白质类药物、基因等生物药物传输系统及其给药途径的研究

多肽和蛋白质药物随基因工程等的日益成熟无论在数量或质量、生产能力以及价格优势等方面均会有大的发展,研究其非注射给药的制剂和长效给药制剂是具有挑战性的领域,探讨各种给药途径中多肽、蛋白质药物、疫苗、基因等与生理环境、疾病状态、剂型与药物、剂型与机体的相互作用,从生物药剂学角度研究、寻找影响该类药物跨膜转运、吸收、代谢、稳定和应用的客观规律,寻找解决问题的有效措施和手段,寻找切实可行的给药方案和制剂,设计有效、稳定、安全和使用方便的传输系统。

2.2 药物传输系统——微粒和纳米粒载体的研究

目前国内外对微粒载药系统有很多研究,除脂质体、微球、微囊较长期的研究领域外,微乳、高分子胶束、纳米粒、纳米囊等其他微粒或纳米体系正在迅速发展。与智能型释药系统有机结合的微粒或纳米粒载体是该类系统发展的重要方向之一。其研究与高分子科学、医学、临床治疗学、病理学、血液化学等联系密切。微粒的主动靶向尚未有满意的解决方案,人体转运途径中微粒的变化过程及其与机体体液成分、细胞、组织的相互作用、与疾病病变的关系以及纳米制剂的生产、贮存特点都值得研究。同时对纳米热我们应保持清醒的头脑,对“纳米药物”比如“纳米中药”等概念要有清楚的认识,需要仔细权衡具体药物及载体的纳米化在治疗上的必要性、优越性与其可行性、社会效益和经济效益的关系。

2.3 与我国重大疾病有关的新剂型、新技术、新方法研究

肿瘤、心脑血管疾病、老年性疾病、糖尿病、骨质疏松、病毒性肝炎、艾滋病等对人类健康造成巨大威胁。充分利用现有药物通过药剂学方法和手段提高

这些疾病的治愈率或者延长患者的生存期、提高生活质量非常有意义。通过剂型或传输系统的研究有可能在现有药物基础上找到更好的解决方案。例如,在老年痴呆症的治疗中,药物载体可否增加药物进入血脑屏障而改善效果?血栓治疗中可否使药物集中作用于血栓而对正常凝血机制不产生有害影响?深入探讨血脑屏障、血栓等疾病与药物以及与适宜载体等的相互作用研究有可能获得答案。

2.4 与新理论、新材料、新技术、新方法结合的药物传输系统研究

我国已开发许多缓控释制剂和透皮制剂,绝大多数是仿制品种,不仅是某种药物制剂的仿制,也包括剂型的仿制,其创新研究往往由于近期经济效益方面的考虑而被忽视。从仿制转向创新、突破现有该类给药系统模式的限制,寻找创新点应是我国长期发展的需求。结合该类研究发现和新的材料、新的技术、新的释药机理还有很大的空间。应积极在发现制剂创新平台方向上深入。应该鼓励生物药剂学、药物动力学、物理药剂学等基础研究工作的开展,为新制剂的设计提供必须的、有说服力的方向性指导。特别是应鼓励与一些新兴学科的新理论、新技术和新方法相关的基础研究工作,鼓励药用新辅料特别是给药系统新载体材料的研究。

2.5 努力推进中药制剂的现代化

中药是中华民族的宝库。中药现代化最终的具体体现是中药产品的现代化,也即是中药剂型和制剂的现代化。汲取西方对植物药研究的精华,结合中医药理论,合理组方和选方,结合现代技术研究中中药制剂的物质基础和药效学基础,设计剂型,开展我国具有特色的药剂学基础研究。

3 对加强我国药剂学基础研究的一些建议

3.1 深入开展剂型和制剂的基础研究

我国目前的药剂学研究新剂型和新制剂的开发占了绝大部分。但为了发展创新剂型、制剂和技术平台则需要大量更前期的工作,需要在上述开发研究过程中对某一问题的深入。例如,纳米载体是正在开发研究的一类新剂型,但对于纳米载体的胃肠转运的可能途径及其作用的意义、纳米载体与血液中调理蛋白的作用以及影响因素等必须进行基础研究才能得出清楚的认识。

3.2 加强药剂学与多学科理论、技术的结合

药剂学是一门综合性学科,药剂学的发展依赖于相关自然科学介入的程度。药剂学工作者应积极

地从相关学科领域获取研究剂型、开发和生产药物制剂的本领,扩展和深化剂型和制剂设计理论及制造技术,同时积极吸引其他学科的研究人员参与到相关的研究中来。

3.3 积极支持和鼓励创新研究,提高创新意识

历史的原因造成了我国药剂学研究目前仍以跟踪性研究为主,但应该对所跟踪的国际药剂学研究进行认真分析,发现和利用符合我国国情、具有发展前景和价值的信息,进行二次创新研究。同时也应积极开展原始性创新研究,特别是具有我国特色、具有自主知识产权的创新研究。

3.4 探索药剂学基础研究人才培养新模式

药剂学研究多学科结合和交叉的特点,提出了培养药剂学基础研究人才新模式的需求,但目前药剂学科学学生的知识结构和培养方式还不能满足开创性研究的需要。该领域的许多创新思维和重要进展来源于其他学科的发现,往往是其他学科的基础研究工作向药剂学迈进的一小步。这提示我们需要更广阔的知识基础,特别与生命科学相关的理论、知识和技术。应探索培养药剂学基础研究人才的新模式,以适应未来药剂学科的发展。

3.5 结合国家重大科研目标,做出药剂学的特殊贡献

我国医药生物技术产品产业化进程已取得较大进展。现代生物技术是“863”计划优先发展项目,其研究主题之一是新型药物、疫苗与基因治疗。应紧密结合国家对生物科学前沿研究的重点,组织力量积极参与,发挥出药剂学的特殊作用。

3.6 建设国家级药剂学基础研究基地

在“九五”期间我国在上海建设了一所国家级药物制剂工程中心,主要以新剂型和新制剂的开发研究及生产转化为目标。从发展基础研究的角度看,只有多学科科技人员共同参与到一个长期稳定和有效率的研究机构中来,才更有可能在某个重要方向上取得突破性成果。因此,根据国际药剂学发展的重点领域,集中力量建设二、三个研究方向明确的国家重点实验室,对于我国药剂学以及制剂工业的长期发展将会起到强有力的先导和推动作用。

3.7 鼓励制药企业参与药剂学基础研究

从发展趋势来看,制药企业完全有能力并快速完成短期产品的研究开发的任务,但前瞻性的、开拓性的创新研究则需要依赖于高等学校和科研院所。一般而言,专门研究单位的创新思维应领先工业界3-5年时间,为保持新药研究开发的竞争性的连续

性,企业在创新性研究方面积极与研究单位进行长期合作是发展的趋势。应采取有力措施推动产、学、研以多种形式联合,共建技术开发机构或经济实体,逐步形成以企业为主体,科研院所、高等院校共同推进技术进步,促进科技成果的转化和产业化。

参 考 文 献

- [1] Batist G, Winer E, Navari R et al. Decreased cariac toxicity by TLC D-99(liposome encapsulated doxorubicin) vs. doxorubicin in a randomized trial of metastatic breast carcinoma(MBC). *Proc Am Soc Clin Oncol.*, 1998,17:115.
- [2] Kada H. One- and three-month release injectable microspheres of the LHRH superagonist leuporelin acetate. *Adv Drug Del Rev.*, 1997,28:43.
- [3] 国家经贸委医药司. 1999年医药行业经济运行分析与2000年展望. *医药信息*, 2000,320:3.
- [4] 平其能. 口服缓释及控释制剂发展动态. *药学进展*, 1995,19(3):140.
- [5] 张国良, 史宗道. 低频超声透皮给药的研究进展. *华西药学期刊*, 2001,16(5):367.
- [6] 郭建新, 平其能, 黄罗生. 环孢素柔性纳米脂质体的制备及其变形性研究. *中国药科大学学报*, 1999,30(2):191.
- [7] Vanbever R, Langers G, Montmayeur S et al. Transdermal delivery of fentanyl: rapid onset of anagesis using skin electroporation. *J Controlled Release*, 1998,50(1-3):225.
- [8] 赵志刚, 龚凌志. 血脑屏障及药物通过血脑屏障方法研究进展. *中国药学期刊*, 2000,35(4):227.
- [9] Illum L. Transport of drugs from the nasal cavity to the central nervous system. *Eur J Pharm Sci.*, 2000,11(1):1.
- [10] Tamsaman J. Brain drug delivery technologies: novel approaches for transporing therapeutics. *Pharm Sci Techno Today*, 2000,3(2):155.
- [11] Jaaskelainen I, Peltola S, Honkakoski P et al. A lipid carrier with a membrane active component and a small complex size are required for efficient cellular delivery of anti-sense phosphorothioate oligonucleotides. *Eur J Pharm Sci.*, 2000,10(3):187.
- [12] MacLaughlin F C, Mumper R J, Wan J et al. Chitosan and Depolymerized Chitosan Oligomers as Condensing Carrier for in Vivo Plasmid Delivery. *J Contr Rel.*, 1998, 56(1-3):259.
- [13] Zhang X Burt H M, Mangold G et al. Anti-tumor efficacy and biodistribution of intravenous polymeric micellar paclitaxel. *Anticancer Drugs*, 1997,8(7):696.
- [14] Yokoyama M, Fukushima S, Uehara R et al. Characterization of physical entrapment and chemical conjugation of adriamycin in polymeric micelles and their design for in vivo delivery to a solid tumor. *J Contr Rel.*, 1998,50(1-3):79.
- [15] Kim S Y, Shin I G, Lee Y M et al. Methoxy poly(ethylene glycol)- and -caprolactone amphiphilic block copolymeric micelle containing indomethacin. II. Micelle formation and drug release behaviours. *J Contr Rel.*, 1998,51(1):13.
- [16] Kataoka K, Matsumoto T, Yokoyama M et al. Doxorubicin-loaded poly(ethylene glycol)-poly(beta-benzyl-L-aspartate) copolymer micelles: their pharmaceutical characteristics and biological significance. *J Contr. Rel.*, 2000, 64(1-3):143.
- [17] Rhodes J. *Principles of Powder Technology*. New York: John Wiley and Sons, 1995,1.
- [18] Artursson P, Palm K, Luthman K. Caco-2 monolayers in experimental and theoretical predictions of drug transport. *Adv. Drug. Delev. Rev.*, 2001, 46(1):27.
- [19] Irmgard T, Uta M S, Jorn L et al. Application of microdialysis for the determination of muscle and subcutaneous tissue concentrations after oral and topical ibuprofen administration. *Clin Pharmacol Ther.*, 1999, 65(2):357.
- [20] Obata Y, Li C J, Fujikawa M et al. Evaluation and structure-activity relationship of synthesized cyclohexanol derivatives on percutaneous absorption of ketoprofen using artificial neural network. *Int J Pharm.*, 2001, 212(2):223.

FUNDAMENTAL RESEARCH OF PHARMACEUTICS AND ITS PRIORITY FUNDING AREAS IN CHINA

Wu Lei¹ Ping Qineng² Liang Wenquan³ Zhang Zhirong⁴
Zhang Qiang⁵ Cui Fude⁶ Pei Yuanying⁷

(1 Department of Life Sciences, NSFC, Beijing 100085; 2 College of Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009;

3 College of Pharmacy, Zhejiang University, Hangzhou 310031; 4 Huaxi College of Pharmacy, Sichuan University, Chengdu 610041;

5 College of Pharmacy, Peking University, Beijing 100083; 6 Shengyang Pharmaceutical University, Shengyang 110016;

7 College of Pharmacy, Fudan University, Shanghai 200032)

Abstract The progress, frontier and problems in fundamental research of pharmaceuticals were discussed in this paper and its development strategy and priority funding areas in China for the next years were suggested.

Key words Pharmaceuticals, Development strategy, Priority Founding Areas, Frontier of science