

· 医院药局管理 ·

中国医院药学发展的新趋势

广州军区总医院 李 禧

一、分散、落后的生产技术，要求医院自制制剂纳入国家现代化药品工业生产体系

我国医院药学（药局、药房、药剂科、药材料）的传统工作是调剂（配方发药）制剂（灭菌的和非灭菌的）、供应管理（药库）等三项主要任务，随着自制制剂的发展，开展了相应的药检工作。

国家历来重视医院制剂工作，对制剂质量要求严格，《中华人民共和国药品管理法》⁽¹⁾第四章对医疗单位配制制剂人员、设施、卫生条件、检验仪器、制剂许可证的签发审批都做了规定。这也说明医疗单位自制制剂所处的位置，事实上自制制剂在救死扶伤的医疗实践中一直起着重要作用。

从省市级医院到区医院和从部队总医院到师医院都担负着繁重的制剂生产任务。据某市500病床以上的三个医院的了解，制剂生产人数占各该单位药工总人数（干部、职工）的53~60%，这是一个可观的比值。尤其值得注意的是制剂质量虽有所提高，但普遍还不能按国家GMP⁽²⁾要求验收，如灭菌制剂室环境、室内空气净化系统、卫生条件等就达不到应有水平。有一家700床位大医院的灭菌制剂室，三面是汽车路，北面一侧26米处为垃圾堆，每天垃圾装运尘土飞扬，臭气迫人；操作间北面离地4米高处有两个排气扇，停用时北风吹动扇页，空气逆流入室。有些市区医院多半建于居民住宅区，明知不合要求，亦无法他迁或让居民迁走。有的医院检验室无专人负责，只是偶然检测若干项目；有的单位自配输液，不作热原试验，甚至个别医院竟以卫生学检查代替

灭菌试验，以每ml含菌数为准，说明对灭菌的含义还不清楚。

五十年代以来大输液以棉花、滤纸、绸布、砂芯、垂熔滤板作为滤材滤器，直到微粒对人体的危害发现之后，才有了八十年代的微孔薄膜滤器和微粒检查装置。有段时间还规定：…用目检视，仅带微量小白点者作合格论⁽³⁾。这种因肉眼不可见的过大、过多的微粒究竟给病人带来多少伤害，实难估计。那么进入九十年代仍有不少医院自制制剂达不到验收标准，势应加以改进。

医院自制制剂达不到GMP的要求，原因是多方面的，诸如建筑场地、经费、技术设备以及人员的技术素质等等，都不是医院药学部门可以自行决定的。例如有一家市级医院制剂室，因不合要求决定改建，动工后已10年仍未建成。

从发展意义说，一家医院一家“厂”，一家医院一班人，一家医院一套物（设备），这种分散、单干、手工业式的生产结构必须改变。

十年改革开放后我国药品生产工业迅速发展，不少现代化生产技术应用干药品工业生产体系，这是可喜的；在这样的形势面前，医院自制制剂（输液、针剂、片剂…）纳入现代化工业生产体系，不但节省人力、物力，克服落后现状，也有利于落实GMP要求，确保药品的安全、有效。

我国幅员广大，人口众多，需求量大，作者认为可分散设厂，集中生产。例如可否按东北、华北、华中、华南、华东、西南、西北分区设厂，每个地区又集中一个厂生产医

用制剂,并以现代化规模建厂。这样的布局既有利于平时满足医疗单位和“自我医疗”的制剂需要,减少长距离运输,亦有利于战时需要,因为可根据战争前缘分区供应。

二、从新技术、新制剂的开发,要求医院自制制剂纳入国家现代化药品工业生产体系

时至今日,从药效学观点出发,制剂的给药途经,体内输送过程、药物溶解控释以及体内环境改善,使之有利于药效发挥,控制或减少毒副反应等等,不但有其相关学科的理论基础,而且在应用技术上也取得了新成就。如起源于七十年代又在八十年不断发展的药物释放系统(Drug Delivery System, DDS)就是集中有关学科的现代知识而设计的各种给药系统的总称。

1. 口服渗透泵系统(Oral Osmotic Pump)原理是将药物压片后,包以半透膜或其它高分子聚合膜,用激光打孔,口服后胃肠道液进入孔内,与其产生渗透的添加剂作用,形成不同渗透(梯度),并将药物溶出,通过膜孔间断而规律地释出,这种新型制剂既可以避免药物在局部聚积,造成刺激或损伤,又可使药物缓慢释出,使血药浓度保持稳定。

2. 离子交换树脂药物释放系统或称离子调节药物释放系统(Ion Modulated DDS):基本方法是树脂与药物结合,包以水不溶性但有渗透性的膜如乙基纤维素膜,这样可使药物持久而恒定地释出,商品Delsyn就是美沙芬(Dextromethorphan)的这一类控释片剂,其止咳作用可持续12小时,而非控释片则仅维持4小时左右,血药浓度峰谷值差异悬殊,因而需日服药3~4次。

3. 胃内滞留系统亦称流体动力平衡系统(Hydrodynamically Balanced System):此类制剂的特点是在胃内生成亲水性胶体来保持胃内飘浮时间,使药物平稳地

释放,例如安定、亲水胶体物(如聚乙烯醇或CMC-Na \cdots)、辅料等混合制粒、压片,口服后胶体物遇胃液而膨胀,片面形成凝胶骨架,安定通过骨架而释放,商品Valrease,即为安定的新型制剂;药物在胃内飘浮状况,可用r-闪烁扫描仪,进行观测。

4. 腔膜释药系统:例如黄体酮结晶与硅材料制成悬浮液,包于T形支架中,外包以乙烯乙酸乙烯酯(Ethylene Vinyl Acetate, EVA)薄膜,置于子宫腔内,每日可释放65 μ g黄体酮,持续一年。眼内装置系统(Ocusert System):商品Pilo-20, Pilo-40,即为匹罗卡品新制剂。匹罗卡品与海藻酸钠组合成“药库”,然后夹在两张以EVA制成的微孔膜之间,泪液进入孔膜后,匹罗卡品即从“药库”释出,上述两种新制剂,每日分别释放匹罗卡品20 μ g及40 μ g持续7天,对于青光眼患者来说是一个福音。

5. 靶向给药系统:临床医药工作者长期希望治疗药物能有选择地比较完整或相对集中地释放到靶组织(息部)去,应用脂质体作载体与药物结合,已把这个希望成为现实。当5-Fu或放线菌素D包蔽于脂质体微囊内时,即成为对癌组织有选择地释药而毒副反应减轻的靶向性制剂。又如用放射线乳化合制成的高分子微粒,具有良好导向性能,当睾丸酮与上述不被生物降解的微粒载体结合时,就可以成为持续7年释放睾丸酮的“人工睾丸”,这对于男性化有缺陷的患者来说,也是一个喜讯。

此外,透皮给药系统、直肠给药系统、鼻腔给药系统也都有迅速发展;各种高分子化合物、生物粘附剂如聚丙烯酸酯等,包合剂如环糊精等以及各种聚合物制成的膜、微球、微粒、微囊、微微囊之类的载体,被广泛而卓有成效地应用于制剂领域,在提高药物疗效减轻毒副反应造福病人方面捷报频传。

据报道开发一种新的化学实体药 (New Chemical Entities, NCEs) 约需 8~10 年, 耗资近亿美元; 全世界 1986, 1987 两年, 共开发 NCEs 135 个; 而世界 100 家药厂在相同两年中却开发成功并获准生产的新制剂就有 2908 个。⁽⁴⁾ 从制剂创新意义上说, 医院自制制剂纳入国家药品工业生产也是势在必行了。

三、科学发展赋予医院药学的历史任务是转向临床用药咨询和治疗药物监测 (Therapeutic Drug Monitoring, TDM)。 治疗药物监测系统包含药物或药物制剂的成果应用于临床, 并对用药效果、毒性、副作用、体内动力学参数等进行监测和掌握, 协助医生制订用药方案, 定期总结和评价新药的应用后果。医院制剂纳入国家工业化生产后, 可以是单剂量、日用量、周用量、疗程量的包装, 配方发药将成为凭方发药。这样的改变是前进的, 是医院科学发展的必然趋势。但这种趋势的发展可能是缓慢的, 因为有认识问题、体制问题、人员素质问题 (包括技术水平和技术道德, 这些问题的解决需要有个过程, 甚至可能是艰苦的过程。例如应用新技术 (如电脑) 还不普遍, 至于 TDM 系统, 除少数医院进行外, 多数还处于犹疑、准备阶段, 因为除了决心和勇气之外, 还须拥有临床药理学、生物药剂学、药物分析、生化检验等有关学科技术知识, 因此不能期求一年半载就面貌全新, 特别是人的素质的提高, 关系到教育培养方向的问题。

医生按病情下达医嘱, 护士按医嘱给药, 只要不出差错也就心安理得了, 至于药

物进入病人体内后如何? 是否有效、是否合理或有害? 似乎就鞭长莫及了。历史上发生了世界为之震动的反应停 (Thalidomide) 万人中毒事故、3500 人死于异丙肾上腺素治疗哮喘中、2000 人死于非那西汀引起的肾衰中等⁽⁵⁾。有了这些教训才逐渐制定了有关规定, 虽是亡羊补牢, 但毕竟从这些事故中惊醒, 受到启示, 产生了由药物动力学、生物药剂学、临床药理学、TDM 系统等相结合的临床药学 (或药物治疗学)。

吸取历史教训, 又有今天的先进科学技术, 对药物进入人体后的系列监测, 不但成为必要而且已成为现实了, 我国少数医院药学工作者对 TDM 系统实施得较好, 其经验可资借鉴。

我们认为今后医院药学工作发展的新趋势, 是自制制剂纳入国家工业化生产体系; 在临床用药方面要开展药物治疗学 (Pharmacotherapeutics) 或临床药学 (Clinical pharmacy) 工作, 保证药物应用的有效、安全及合理。

注: 本文承第二军医大学药学院张紫洞教授审阅, 谨志致谢。

参 考 文 献

1. 中华人民共和国药品管理法 1984 年 9 月颁布
2. 中华人民共和国药品生产质量管理规范 1988 年 3 月颁布
3. 《中华人民共和国药典》二部 1963, 附录 7
4. 许承栋: 《国外医药》合成药生化药制剂分册 1989, 10 (3): 181
5. 李超进: 《药事管理学》1988, 184

开展临床药学工作 促进临床合理用药

解放军 117 医院药械科 何廉卿

临床药学是以合理用药为核心, 医药之间相互渗透、相互促进, 使医、护、药三位

一体, 紧密结合, 充分发挥各类药物的最佳治疗效果。本文结合我院四年多开展临床药