

· 药事管理 ·

生物技术产品：药师的新良机 and 职责

C. F. Stewart等(美国田纳西大学药学院临床药理学教研室副教授)

景凡伟 陈盛新译 张紫洞校

最近对免疫系统、遗传学、DNA重组体、杂交体以及单克隆抗体的深入理解，已使生物技术产品的数量迅速增加。

美国政府机构在基础生物技术研究的实际投资和风险资本家在工业应用研究的实际投资，已导致了至少81种生物技术药物和人用疫苗的研制，其中有十几种产品正由FDA审批中。

实际上，这些新产品对于每种医学分枝专业包括肿瘤学、血液学、心脏病学、免疫学及内分泌学中各种各样的疾病提供了治疗的希望。随着生物技术基础知识的继续扩展，通过基因疗法和遗传工程疫苗的研制，今后的研究可能重点从治疗疾病转变为预防疾病。

不难想象，生物技术产品的迅速扩展，为药师提供了创立一套新职责的新机会。这些职责使药师有新机会去发展新技术和扩大他们在临床药学服务、临床研究、药物配发及药物情报方面的作用。不过为了要保持住调配新生物技术产品的职责，药师必须在这一领域内进行同步变革，包括开展新的药物释放系统和扩展当代药房服务以满足由新产品带来的特殊需要。

为了有助于促进这种认识，本文将综述某些生物药物产品及其重要性以及必须符合这种生物技术革命迅速发展需求的药房服务中的可能变化。

一、生物技术的最新进展

FDA已把生物技术定义为包含使用活的生物体(或部分生物体)的任何技术，即为了特定目的去(1)制造或修改产品；(2)改进植物或动物；或(3)繁殖微生物。药师研制的传统方法已经包括相当简单的生物技术过程，如抗生素生产中的发酵和非生物技术过程，如化学合成和从天然产品中提取化学成分。

无疑，这些机理将在药物开发过程和新药生产中继续发挥重要作用。然而，分子基因学和核酸化学领域的最新进展已为重组DNA技术或基因工程提供了基础，这又呈现为用于诊断和治疗的生物技术制品的新来源。

传统上FDA一直是药品上市前负责保证安全和有效的政府机构。由于采用这些技术创造的新生物技术产品与传统方法制备的药物在根本上有所不同，因此对于FDA如何评价这些新物质就产生了某种不确定性。FDA局长Young曾指出，FDA将考虑生物技术制品的优点，而不是注重用于生产它的过程。所以新的生物技术产品将按传统上考虑新化学单体的同样方式来评价。

1. 现在正开发的生物技术产品

上面已提及，至少有81个生物技术产品以广泛的医学条件正对其临床应用进行估价。表1列出的是几种进入临床前试验或临床试验的生物技术产品，或在美国已批准用于人体。

表1 生物技术产品: 应用与发展情况

产 品	应 用	状 况
Acteplase 心房排钠利尿因子 (Atriac natrizoretic factor)	心 脏 病	已 批 准
表皮生长因子 (Epidermat growth factor)	心 脏 病	临 床 试 验
Epoetin alfa 第八因子: C (Factor VIII: C)	肿 瘤 血 液 病	临 床 试 验 已 批 准
粒细胞克隆促进因子 (Granulocyte colony stimulating factor(G-CSF))	血 液 病	已 批 准
粒性巨噬细胞克隆促进因子 (Granulocyte macrophage Colong-Stimulating factor(GW-CSF))	血 液 病、肿 瘤	临 床 试 验
人生长激素 (Human growth hormonə)	血 液 病、肿 瘤	临 床 试 验
胰 岛 素 (Insulin)	内 分 泌 病	已 批 准
干 扰 素 $\alpha-2a$ (Interferon alfa-2a)	内 分 泌 病	已 批 准
干 扰 素 $\alpha-2b$ (Interferon alfa-2b)	肿 瘤	已 批 准
干 扰 素 β (Interforon beta)	肿 瘤	已 批 准
干 扰 素 γ (Intertern gamma)	肿 瘤	临 床 试 验
白 间 素 -1 α (Interleukin-1 α)	肿 瘤、风 湿 病	临 床 试 验
白 间 素 -1 β (Interleukin-1 β)	肿 瘤、风 湿 病	临 床 前
白 间 素 -2 和 白 间 素 -3 (Interleukin-2 和 Interleukin-3)	肿 瘤、风 湿 病	临 床 前
白 间 素 4-7 (Interleukins 4-7)	肿 瘤、风 湿 病	临 床 试 验
骨纤维蛋白溶酶原激活剂 (Kidney plasminogen activator)	肿 瘤	临 床 前
淋巴细胞活素杀伤细胞 (Lymphokine-activated killer cells)	心 脏 病	临 床 前
巨噬细胞克隆促进因子 (Macrophage colorgstimulating factor (M-CSF))	肿 瘤	临 床 试 验
Muromonab-CD3 超氧化歧化酶 (Superoxide dismutase)	血 液 病、肿 瘤	临 床 试 验
肿瘤浸润淋巴细胞 (Tumor-infiltrating lymphocytes)	免 疫 学	已 批 准
肿瘤坏死因子 (Tumor necrosis factor)	心 脏 病	临 床 试 验
	肿 瘤	临 床 试 验
	肿 瘤	临 床 试 验

表1中所列的许多产品是采用重组DNA技术生产的。用这种方法从一种生物体除去基因,然后把另一种生物体的基因组合上去。以这样方式可以把比较简单的微生物如细菌或酵母菌用来制造大量的人体蛋白质,包括胰岛素、干扰素或白蛋白。

免疫学的重要进展已导致杂交体技术的发展以产生抗体和淋巴细胞活素。将一个单膜内两个细胞,一种来自免疫系统的分泌细胞(B淋巴细胞)和长寿命的瘤免疫细胞(骨髓瘤细胞)杂交便创造了一种杂交体。杂交体的克隆化,结果产生出高度专一性的抗体,称为单克隆抗体。由于它们具有与特定分子结构结合(附着)的能力,因此单克隆抗体被用于许多体外诊断试验来检出和测定某些物质如病毒抗原、药物或激素在血液或尿中的存在。

单克隆抗体的今后用途包括当作激活治疗剂,如天然毒素、抗肿瘤药物、放射活性标记物和淋巴因子的转运机构以及本身当作治疗物质。最近上市的一种单克隆抗体muronomabCD3,就是用于治疗肾脏移植病人的急性异体排斥。

2. 独特的药物和独特的给药释放系统

以上讨论并不包括全部范围的现存生物技术产品,但它向药师提供一种需要熟悉的新药剂的复杂性和多样性的观念。许多新的生物技术产品对蛋白质具有非常专一的作用,使得情况更为复杂。它们大多也有极短的半衰期,因为不能用通常简单的口服给药,所以需要独特的释药系统。

现在开发的药物释放系统的策略包括

(1) 把药物包裹在包衣内保护它直至吸收;(2) 把药物与可生物降解的聚合物结合;(3) 把药物包入脂质体或红细胞内,使它直接将药导入特定的靶组织;(4) 设计透皮和鼻腔释药系统;(5) 作为前体药物在体内进行生物转化的释放;(6) 药物与单克隆抗体结合以便能创达特定的靶细

胞。其他方法集中在各种的药物控释系统或可植入的药泵。

二、药师作用的转变

自本世纪以来,科学和技术的持续进展已迫使药师作用在不断变化。20世纪初到40年代药师主要职责是药剂的配制。那时代的药学课程计划中的许多课程是培养药师配制一流的药剂产品。

五十和六十年代,制药工业的技术革新使药师的任务从药剂制备变为药品配发。开业药师需要发展新技能以适应其新职责,因而药学课程计划中不得不开设新课讲授学生应掌握新的单位剂量药物配发系统的基本概念。尽管药物配发职能的出现在性质上是机械的和技术的,但是实际上药师为保证使每个病人在恰当的时间里接受正确药物的准确剂量而承担极大的责任。

1. 药师是药物情报的来源:在药学专业的演变中,一个更新的变化就是要求药师熟悉药物的临床应用,然后把这种情报传输给医生和护士。1967年Brodie创造了“用药控制”这个名词,他描述这就是“一种知识、理解、判断、操作、技巧、控制和道德的体系,俾能确保药品配发和使用获得最大的安全”。

Schweigert及其同事已经论证了药师作为医生和护士药学情报来源的需要。他们报道说,在卫星药房工作的26位医院药师平均每天回答104个问题。问题来自于护士、医生、药师和医院的其他人员。最普通的问题是有关药品剂量和给药方法。药师在62%的病例中建议改变药物疗法,他们的建议有80%的时间被接受并实行。所以药师作为药物情报来源的重要性,由于这种对药师建议的高度依从而得到证明。

2. 临床药学的发展:自60年代后期,药学专业人员已日益参予病人的临床护理。这一内容包括参加医生查房、获得病人的用药史;检测可能存在的药物相互作用、报告

药物不良反应及向医务人员和病人提供药物情报。过去的20年间,药学院已经强调临床药师的教育要在药物治疗学和药物动力学以及更多传统的药学服务方面接受高度的训练。临床药师在不同的部门进行业务活动,从典型的公共药房到手术室。许多临床药师,尤其是在教学研究部门,积极参与针对改善药物治疗的临床研究。除了加强高质量保健的服务外,临床药师还可以改善短缺保健资源的分布。Hatoum及其同事的研究表明,由于医院药师的参与,如果这种参与全都被接受和执行的话,每年度将可节省897,550美元的医院资源。

3. 新生物技术的冲击:在80年代,药师再度面临着扩展他们技巧和知识的需要,此时就遇到新生物技术产品的独特机会和职责。药学专业如何能更好地迎接这种挑战,将取决于为入校学生所设置的药学课程的进展,以及为在职药师继续教育所做的安排,另外,更多依赖于在职药师对新生物技术引起的必然变化所产生反应的意愿和适应性。

对于正在接受药学专业训练的学生,课程计划应有充分的准备,以便使学生们能了解药学专业的现状和今后的新进展。课程设置必须包括以下领域,如免疫球蛋白、免疫调节剂、生长激素、靶向药物释放系统和应用某些新生物技术产品的高级诊断技术。

因为构成新生物技术的大量基础科学,目前在职药师在校时尚未发现,所以继续教育计划的重要性是显而易见的。这些计划也会证明对更新药师有关新生物技术产品的知识是极其宝贵的,这些新生物技术产品将在世界的研究中心继续发展。

4. 调配新生物技术产品:尽管改进药学教育制度是相当简单的事情,但更烦恼的问题是如何提出许多药师对待调配新生物技术产品作用的潜在自满情绪。药师绝不能设想他们将会自动地授予调配新产品的职责。例如,在许多医院中放射性药物制剂现在就

由非药师管理的。

由于许多新生物技术产品实际是人类蛋白质,通过重组DNA或单克隆抗体技术大量制造的,所以从药学圈外传统观念看,这些产品不能认为是“药物”。因此其他卫生保健专家可能希望承担新生物技术产品的调配和临床应用的责任。此项职责可能竞争者的例子有心脏病学科(应用alteplase)、血液病和肿瘤病学科(应用epoetin α 、干扰素和白间素)和免疫学病学科(应用白间素-1和muromonab-CO3)。

随着新生物技术产品为FDA批准,药学和治疗学委员会将通知药师去建议把这类药物加入处方集中。开始可以预料这些新产品加入处方集不会有什么问题。然而当许多药厂生产出相同的化合物时,将会要求药师对收入处方集中的不同产品做出独特见解的评价。

随着临床实践或不久的将来预料会有不断增长的生物技术产品,有关儿科病人、老年病人和器官功能异常的病人的使用适应症和正确剂量等潜在问题将会发生,此外还会要求药师回答有关新产品的稳定性及其与其他药物的配伍问题。药师还应获得这些药品的正确贮存、制备和调配的训练。这种专长对许多新生物技术产品所需要的控制贮藏环境和特殊的释药系统是特别重要。

许多新产品是以微量存在体内的蛋白质,具有特定的和可识别的作用。然而,当为增强治疗作用给予大剂量时,它可引起在正常生理浓度下不常见的不良反应。因为药师已受过训练去监测传统药物疗法的不良反应和可能的并发症,同时也对医生、护士和病人进行这些重要风险的教育,所以他们对于承担新生物技术产品责任是处于最适当的位置。

许多药师已经从事批准药物的上市后监督,这些监督应当继续。因为新药产品的最初试验常常只涉及少数的病人,药师对生物

技术产品的上市后监督能够揭示以前未出现的不良反应。因此,药师必须警惕不良反应的出现,熟知那些已公布的不良反应,并负责报告及其以后的发表证明。只要药师愿意迎接新技术革命的挑战,那么他们承担调配新药的责任是理所当然的。

从事新生物技术产品研究的药师处于有利地位,以便充当制药工业和临床实践者之间的联系者。药师具有新产品及其治疗作用不断发展的知识水平。此外,由于许多获得FDA批准的药物的最佳给药方式常常尚未确定,为此,药师继续研究而提供的资料可以导致更大的治疗效果和降低毒性。

三、结 论

尽管生物蛋白质的使用目前针对住院病人,但随着药物释放系统的未来进展,如生

物蛋白的鼻腔给药,也可能使这些新药通过公共药房调配。因此,药学专业必须准备做各种水平的改变,以满足新生物技术的需要。

药师在过去已满足了社会变化的需要,如果他们愿意开发这种新技术并获得必要的知识和技能,他们将能应付这种特殊机会和责任。一旦药师获得了这种知识和技能,他们就应当继续提供药物情报的这种传统,以便与病人和其他保健人员分享他们的知识。当药师承担新生物技术产品调配、监督和提供情报的责任后,那么他们将会加强这些化合物的合理使用。

(参考文献24篇略)

[AJHP《美国医院药学杂志》,46(11):
Suppl2: S4~S8, 1989(英文)]

我院药材管理工作中的几点做法

解放军临潼第二疗养院 赵瑞斌 胡文权

我院药械科1988,1989年度被评为先进科室,1990年被评为落实基层建设纲要达标单位。1989,1990年度被评为先进党支部,我们在疗养院药材供应管理工作中的几点做法介绍如下。

一、端正服务态度,严格药材管理

随着改革开放和治理整顿的进一步深入,药材采购工作面临着新的挑战,如何面对现实,才能适应经济新形势的发展,首先在全科抓了政策、法制教育,贯彻《药品管理法》教育和廉政建设教育,在全体干部中进一步树立执法观念和全心全意为人民服务的思想。近几年来,来自河南、安徽、河北等地的一些推销员,多次到我科以提出给“回扣”为诱饵,试图推销低劣药品,我们从维护军队疗养院的声誉出发,本着为病人

负责的真诚态度,坚决杜绝了那种为了个人私利而违背医学道德的行为。由于本科严格把关,几年来尽管本科采购人员换了几茬,但没有发生一例违纪现象。同时,在采购中我们依照《药品管理法》严格把好质量关并规定所购药材必须从当地国营医药公司和军区、分部主渠道购入。采取先看货后购买的方式,因而开院九年来,在采购中未发生一例伪劣假冒药品,保证了临床用药安全。

随着疗养院对外开放,药材供应保障工作也发生了新的变化。检查治疗所需的新药特药,医疗器械品种不断增加,用量变化大,给采购和保管工作带来了一定困难。为了适应新形势的需要,我们采取供需见面,深入科室了解临床用药情况,从而逐步摸索出临床用药和药品消耗规律,和医生签定用