

· 专 论 ·

试论药剂学发展前景与人才培养

江苏省药学会 刘国杰**

一、药剂学的发展

事物在发展,条件在改善,科学进展速度愈来愈快,各学科均在朝着宏观微观飞跃,人们的认识不断深化,创造出又一个奇迹来造福人群。这些发展,大大促进了各种学科的相互渗透和提高。

医学科学的进步也较快速。为了尽快消灭为害最大的疾病如癌、病毒、心血管、糖尿等疾患以及机体抵抗疾病能力的不足,医药科学工作者正在利用先进知识,如遗传工程,分子生物学,电脑程序等来探索病因,从而寻找更科学的处理方法;同时也指出了药学事业前进的方向,促进了药学的发展。

药剂学当然也不例外。它的发展在近三十余年来比较突出。但是它在我国应起的作用还很不够,同时亦未受到应有的重视。因此,大大影响到我国药品生产和合理使用方面的发展速度,进而影响经济效益,也涉及到医疗水平和药学科学水平的提高。今仅就药剂学的发展和未来,以及药学人才的培养谈谈自己的看法。

(一) 药剂学的定义、性质和任务

药剂学是一门阐述将天然的或合成的药物原料制成适宜的制剂(或剂型)用于治疗防病的综合应用技术科学。药剂学是药学专业人员的重点学科之一。它的特点是临床性和实践性很强。在医药科学飞速发展的今天,落后的药品,陈旧的用药方法已不能满足人

们的需要。药剂学也正在随着医药科学的进步而发展。

药剂学研究的对象是制剂(即药物制成的工业成品,简称药品)。现代制剂的研究内容涉及三方面:即(1)作为药物的物质和剂型客观存在的规律和条件;(2)具体用药病人(对象)的特点及与具体药品治病、防病的效果;(3)用最方便,最有效的形式施予病人,并使其毒副作用及危害性减少到最低程度。很明显,药剂学是一门涉及到物、人、及用三方面的应用科学。不结合临床与不结合实践,无法评价药品的优劣。所以现代药剂学研究的范围也主要包括三方面:即(1)剂型本身设计与生产工艺设计。这涉及到体外内容;(2)正、副作用与毒性以及危害性的控制,这涉及到体内内容;(3)使用方便,使病人乐用。并且有利于贮存和运输,这是用供应的内容。因此,学习药剂学的任务主要有四项:

1. 保证和提高药品质量 要虚心听取和分析医务人员和病人对药品的一切意见,作为改进产品质量依据。只有药师和病人与医务人员直接接触药品,才能反映其质量真实情况,要求和希望。不根据第一线实践要求的改革都是错误的。药品的质量是指:

(1) 体外质量 指制剂的稳定性,即含量、外观、(色香味型)包装等在负责期以内不应有任何改变;方便性,即在服、运和贮存三方面力求方便,使病人乐于接受。

(2) 体内质量 指疗效确切可靠,吸收、

* 本文在中国药学会第二次工业药剂学学术会议上报告
* 通讯地址:南京药学院

分布、代谢、排泄等过程稳定,毒副作用小,安全无害。

(3) 经济效益合理 指生产效率高,成本低,适应广大群众经济条件。(价格太高和产量低的好药应在大多数病人身上发挥作用。但质量高的药品往往要价也较高。)

对市场药品的质量必须严格检查、监督,决不应在鉴定会开过投产后放任不管。对粗制滥造、质量低劣药品不能允许销售市场。要坚决执行法制。国外多数科学较先进的国家均对药品有严格条文规定。药学人员执行业务前必须熟悉这些规定。产品若发现副作用可以在一定范围内停用并追查原因,若有用药致死事故,即使只有一例也要通令全国停用,听候处理。现在有的国家(日本)对某些片剂的生物利用度要求又提高一步。例如规定为70%的某种片剂,低于或高于此70%幅度的任何产品均不得投入市场。因为在临床同样使用这些片剂时必然会涉及疗效,如毒性出现的可能或药量不足。

2. 新制剂、新剂型、新辅料研制

药物的剂型和制剂在医学要求不断提高下,很可能在2000年初来个大变革^[1]。那时的药品将要强调特殊性、定向性与无毒性。仿制的天然产品如肽类,蛋白质结合物,类似重组体人胰岛素、人生长素、干扰素等的制品将大量出现。由于它们都是机体的分泌物将大大用它作控制药物作用的辅料或“前体”。因此,今后特效新药的创制须用有关学科的基础理论指导,阐述其特殊性和定向性。从目前的发展和需要来看,免疫调节剂,神经传导剂,亲神经的激素,神经调节剂,单克隆抗体剂,前列腺素类,疫苗等药品将大有发展。

由于人们生活水平不断提高,对药品的要求也如此。为了更好发挥药品的作用和降低其毒副作用而达到预期的要求,新剂型和新制剂的研制势在必行。例如各种控释制

剂,呼吸道传递剂,神经调节剂植入泵;以及脂质体剂,磁性体系制剂等将进一步提高和扩大供应。脉冲制剂与酶控制剂等新品亦将趋于完善。静脉注射乳剂,静脉注射混悬剂,脂质体剂,多种氨基酸输液剂,透皮吸收膜剂,眼用及口服控释延效剂等都是近十多年中创制的,对一些严重疾病(如心血管病、晕动病等)用以防治时既方便,效果又高,为老年心血管病患者和在长途旅行有晕动不适感的患者提供了方便的防治品。不少旧剂型,如片、针、硬膏、软膏等剂型的设计和工艺已逐渐复杂起来。这都需要在扩大生产中寻找适宜的化学辅料或半合成新辅料。

天然的辅料如蔗糖、淀粉、结晶乳糖、纤维素等已不符合一些新剂型和工艺要求,只能用半合成化学方法来改变它的性质才能使用。例如过去认为乳糖对片剂本身一般无作用,而现在发现能增加某些药物(如苯妥因钠)的吸收。乳糖本身是结晶物,流动性比较差,故在快速制片机(12,000片/分)上无法使用,只能设法改变使成圆形的微粒才可。不少淀粉和纤维素的半成品已大量应市,这对新剂型、新制剂的选用提供了条件。新辅料的使用能提高剂型的质量水平,应该把辅料看成是制剂有效成分的一部分,因它能控制某些药品从剂型中的释放,而直接影响药品作用的发挥。不掌握所有处方组成成分无法设计现代处方,也难以适应现代化生产。值得注意的是,有些研究工作正在试图将有效成份和某些辅料化学地结合为一物,以提高药品的稳定性、定向性和疗效。

3. 创制新设备、新仪器和新工艺 新设备、新仪器和新工艺的出现,一向是在新剂型生产要求不断提高的要求下创造出来的。设备、仪器和工艺流程不改变、生产力永远提不高。例如散剂剂型在二十年代风行一时,促使三十年代出现了50~60片/分的单冲压片机,散剂剂型藉片剂工艺而大大提

高了产量和质量；进而出现了1,500片/分的旋转式压片机。现在13,000片/分的高速压片机问世后，产量又大大增加，质量也更有保证。这种机械的革新，满足了产量的要求，也推动了辅料的种类和质量的增加和提高。旧的天然辅料多已不符合现代生产的要求。

由于片剂是一种压缩物，影响一些药物在胃中的溶解速度而吸收速度也被干扰。五十年代以后，胶囊剂又逐渐发展起来，促使胶囊自动灌装机的大量出现。新剂型的创造，促进了新机器、新设备的研究和生产，更加精密地解决了一些微量计数、定时定量释放剂在生产中的均匀性和稳定性问题。自用于心绞痛的硝酸甘油膜剂生产以来，数十家药厂全力竞争于美国市场，而仅有Key, Ciba-geigy 和 Searle 三家厂；由于机械工艺先进而垄断了整个市场。仅硝酸甘油膜一项。1983年全年利润达八千万美元，而1984年预计可达一亿五千万美元。可见先进的设备和机械是生产效益的关键。

4. 整理中草药制剂(和剂型) 谁都承认中草药剂型的整理提高是药学人员的重要职责。过去已经取得一些成绩。应继续在边继承、边发扬、边提高的思想指导下，加强利用科学技术抽取其有效物质加以重新组合，制成复方制剂使用(包括注射剂)。有些剂型和应用的研究已采用现代科学方法反映结构、作用和机理，摒弃了大量糟粕而缩小了剂型。有些生药工作者正在研究药用植物组织在不同的生长过程中有效成分生成的因素和条件，为以后的工业生产探讨可能的条件。这些工作都将由药学工作者大大加强。人们知道大密丸、小密丸使用不便，有些产品的效果不明显。若不从成份及成份的有效性抓住具体物质，从而按上述剂型质量要求来改进，整理工作很难快步前进。

(二) 药剂学的发展

药剂学的发展大致可分为四个时期

1. 40年代以前：具体说是指二次世界大战结束(1945)前。在这漫长的时期中，药剂学主要是一门工艺学，属于艺术和工艺范畴。制剂只要工艺高明，色、香、味、型能使人喜爱，即使疗效差些也易于销售。因此各种药品制造的重点均放在剂型的形式、装璜和宣传上。生产以手工为主。质量以直观(如触、尝、闻、视等感官)来定性评价药品质量。二十年代后，逐渐用一些简单的化学手段对极少数药品进行定性和定量的科学评价。所有对药品的评价都放在体外，而体内的作用、毒副作用与毒性只由动物进行观察。所用的指标极为粗糙。不少矿物药及辅料均没有科学客观标准。这个时期可称为经验工艺时期。

1. 50年代：实际上是指二次世界大战结束以后。由于物理学、化学，特别是物理化学的迅速发展和渗透，促使药剂学进入了一个崭新的时期。这一时期可称为物理药剂学时期。

这个时期的特点是将药剂学的理论提高到物理化学基础上，用分散系统对剂型分类指导，结合有关的生物化学、化工学、药理学等知识来设计和阐明药品体外成型、稳定的机理，以及改进药品的质量和工艺过程。把长期缺少理论指导的药剂学提高到用现代科学理论指导的药剂学。例如过去做的溶液剂(如煤酚皂溶液，肥皂溶液)。有些并非真正溶液组成，难以和某些胶体溶液来区分。而现在用溶液、胶体溶液的物理化学特性可以很快地鉴别。在这个时期，把过去的药品混乱情况加以科学地整理和澄清，使药品的生产，沿着科学道路前进。药剂学的内容从而起了质的变化。

3. 60—70年代：在这二十年中，主要是把药剂学研究的重心从体外转移到体内，就是解决体内有效性、毒副作用和安全性方

面问题所以这个时期可以称为生物药剂学时期。

由于五十年代物理药剂学发展,推动了大量药品出现于市场。在药品质量要求不断提高和长期应用的过程中,发现有些药品有严重的危害性。例如有些药品如孕妇使用反应停,有严重的致畸性。另有药品含致癌物质。也有些产品有致敏性。强心甙地高辛已用了几十年,但发现20~30%的病人服后有 Toxic 反应。而又有约10%的病人出现药量不足。苯妥因钠是抗癫痫的重要药品,但在体内的吸收规律仍难掌握,甚至将其片剂的辅料略加改变也能引起吸收速度和程度的改变。在普查筛选市场药品时,也发现不少药物有致敏性、抗血凝性、治疗效果不确切等情况。用药不当的现象已引起了各国卫生当局的密切关注。据国外1972年报导,住院病人中由于用药不当者占30%,死亡者约6%。最近联合国的调查,死于用药不当的人数占死亡者的11~12%。由于上述原因,提高了对药品体内质量的要求,生物药剂学随之而发展。它主要是研究剂型和具体制剂在体内如何理想地发挥作用和降低副作用,或根据要求加以改进和处理。把药剂学的内容从体外扩展到体内。所以理论与实践的要求又大大提高一步。

4. 80年代:从过去的四年中外发表的文章来看,八十年代的药剂学仍然是物理药剂学和生物药剂学向纵深发展的时期,将进一步探讨药品与病人的关系和效用,故可称之为临床药剂学时期。临床药剂学(或临床药理学)是60年代迅速发展起来的一门密切结合临床研究药品结构和合理使用的新药剂学:是物理药剂学和生物药剂学与病人结合治病防病的综合发展。因此更加符合病人实际需要,深为制药工业和用药医务人员欢迎。在最近几年中,药学期刊发表的文章,多偏重于用现代科学方法(特别的电脑技术)研究药

物在体内的量变过程和状况。进而找出用药的新方法以提高用药的准确性。为了控制药物的作用程度和在某组织中停留时间,必然涉及到用药的剂型和方法。例如有些透皮吸收药剂的服用则以24小时的释放量或维持血浓度为标准(如硝酸甘油膜)。另有一些则按血浓度和半衰期施药,以及按代谢速度和程度制定施药标准以尽量使病人有利。应该指出,“每天三次,一次一剂”的传统用药方法显然已过时。因为个体的差异往往在不同病人身上出现药量不足或毒副作用。药典和手册中的用药规定只能供医师用药作参考而不应看为是法令条文。在国外的一些先进医院中,临床医师(会同临床药师)有权根据病人情况决定用药的方案,责任由开方给药者负担。这对发挥医药人员的积极性和加强责任心很有关系。在实践中若发现某药有何问题,则当主动研究克服问题的方法以保证安全有效,同时还应立即通知制造厂商。制药厂在总结用药经验后作为产品质量改进的主要依据。因此,这种医疗、生产、研究三结合的作法愈来愈被人所重视。

另一个值得注意的问题是“电脑”的应用正在一日千里地向各行各业渗透。医学上已逐渐推广采用,以解决和正在解决关于诊断方面的疑难课题。人身体上的不正常(或称疾病)可藉电脑很快反映出是由于那些原因或缺乏什么物质而造成的疾病与程度。生物细胞病变的基因、机理以及引起组织变化的研究也在不断取得突破。面对这些事实,药理学工作者应该制成什么药、什么剂型与施予法,能把缺乏的物质及时、定量、定位地送到靶位的问题应该开始考虑了。在药物合成及制剂工艺生产自动化方面已逐渐走向“电脑”操作,使其质量与数量均有保证。“电脑”的应用已在药学工作中不断扩大。为此,在90年代前后很可能把制药和用药推到“电脑”控制的年代。毫无疑问,药剂学的内容必然也

朝这方面发展。

80年代以后的药剂学发展可能是包括以下几方面：(1) 阐述单体药物的作用和毒副作用的机理和用量；(2) 研究制备精密微量单体制剂或贮备制剂的机理和方法。按不同病人的需要能用电脑随时“调制”成所需品，并能用与医学电脑一致的语言阐述其：品名、浓度、半衰期、取量和用量、用法，甚至包括它在体内的吸收、分布、代谢、排泄的情况以及在某些组织中代谢和停留的情况。诊断与用药也将统一起来；(3) 前体药物的制造、应用和在体外、体内的标准化技术，药品辅料也按药品质量发展要求的提高。很明显，天然辅料的应用将日趋减少，而合成辅料将大大增加。有些辅料将和有效的化学成分化合成一种“辅料化合物”，藉辅料的作用把有效部分推到靶位，同时保护有效部位不受运送器官(如心血管、胃、肝等)的影响。这种辅料结合物也可看成是前体药物。但是这种制品必须与医学语言同样标化以便随时应用。很显然，复方制剂和成药在治疗和急救中的实用面将大大缩小，而仅将用于一般的预防、慢性治疗以及增加机体的抵抗力。复方制剂的科学生产和应用，还有许多研究工作迫切需要去探讨。

工业药剂学 基于上述，药物制剂和剂型中的有效物的精确性将要大大提高，其结构也将日趋复杂。制剂的质量要求和规格亦将愈来愈提高，以便使它在病人紧急应用时能准确地反映治疗上的问题或程度。因此，药品的生产将逐渐转移到药厂，以使制品有所保证。药厂药剂工作者必须适应这种转变。要在很大的程度上加强和充实工业药剂学知识的现代要求。

工业药剂学是研究将药物制成适宜制剂(或剂型)并能进行工业生产的综合应用科学。所以其主要任务应该是：(一)设计并阐述原料药物制成所要制剂的结构、机理和工

艺过程；(二)阐述制品的稳定性、有效性和安全性与评价其质量的方法和指标；(三)不断创制新剂型、新制剂、新工艺、新设备以及新辅料；(四)包装和用法力求现代化和简便化；(五)妥善处理三废；(六)力求节约开支，降低成本，减少病人负担。

常见而用量较大的工业剂型有片、丸、胶囊、微囊、各型液体、半固体、栓、气雾、无菌等。各剂型的制剂品种亦较多，说明了客观的需要。工业剂型的质量必须保证稳定、均匀、有效和安全，而且还要在品种和质量上不断提高，推陈出新。所以“淘汰或改进老品种和不断增添新品种”是药厂的生命线。没有新品种等于失去了长远存在的前提。

为了学好工业药剂学，必须掌握与剂型生产有关的共同理论基础，做到灵活运用，才能改进剂型的生产。例如：热传递、蒸馏、蒸发和干燥，流变，粉碎与混合，分散，澄清，灭菌，压缩，包衣，以及在体内的利用等单元实践几乎涉及每一剂型的原料处理和生产。单元操作不良则严重影响产品质量。

医院药学 2000年以后的药房，大致的轮廓与现在差异不大，但经营的品种和业务却大大改变。主要供应的品种将是各种形式的控释制剂，植入剂(包括植入泵)，脂质体制剂，单克隆抗体等。业务上，除教导病人会应用上述剂型外，也要：能和医师共同解决施药出现的新问题，经管基因拼接性酶与核酸先质以利即刻治疗；用脂质体等包裹一定浓度药物临时供用；作用、副作用的检测和用药方法的改进；以及对病人用药的指导与介绍信息等。此外，不需处方可以出售的一般补品或成药也将大量出现，以利群众自选、自用而减少就医的次数和时间，也许这类成药可以移到补品商店去销售。药剂人员必须有足够的基础知识进行经营管理。

二、药学人才的培养

(一) 培养重点

从国家四化建设人才的需要来说, 药学人才的培养重点应放在现代药品的应用和生产的基本理论, 基本知识和基本技能(三基本)上。使学生毕业后, 不但能设计制造现代药物(指原料)和药品(指制剂或剂型), 而且也能设计稳定性高的复杂药品和生产工艺。药师必须在用药和制药两方面体现其专业特殊性。尤其对用药的合理性以及对在病人用药所出现异常时的正确认识和措施方面要过得硬。这是一个比较复杂的问题。因为它涉及到具体的物(药品), 也涉及到人(用药对象)。只有系统培养这种新型的临床药师才能胜任这种任务。制药方面同样也很复杂。它涉及到原、辅料和剂型的制备、选择和生产设计。用药和制药两方面的三基本应基本相同, 只是在专业专门化上略有侧重。专门化时数过多, 必然影响共同基础的培养, 削弱了对药学各项工作的适应性与活力。对学士生来说制和用只懂一方面是不全面的。

(二) 几种看法

1. 有人认为“临床药理专业”毕业生可以代替临床药师。这种看法有片面性。因为临床药理学主要是研究客观药物原料在机体内作用的理论和机理, 解决的是对药物作用的认识和认识深化问题; 所以工艺制造课目可以不学, 培养的人数不宜多, 他们的主要任务是在教学和科研上发挥作用。而临床药师则不同, 他们是临床药理(及其它有关理论)知识的实践者, 是运用理论解决药品生产和质量的实际问题。他们担负着提高产品质量创造经济效益和社会效益的任务, 所以人数要多, 他们主要是在医院药品检验和药厂以及研究单位起作用。

2. 也有人认为, 药学院系应该着重培养有研究能力的高级药师, 使之毕业后专门从

事研究工作; 做法是多开门课, 增加些学时, 甚至把实验课和必修课的时数也挤掉些。这种办法也欠完整, 也不现实。因为高等院校设置的目的是培养所有学生成为具有研究能力的高级建设人才。学生在校学习的整个时间, 包括所有课程及生产实习和论文习作都是培养学生巩固专业知识的三基本组成部分。根据培养目标要求以开设必要课程; 并用教学计划、教学大纲、讲课和实验, 授课计划, 生产实习与论文习作以及评分标准、学分、学位等把各教学环节的要求具体化。学生的质量不只是为了在校年限、学时和开课多少, 而主要在于通过生产实习和论文习作所反映的分析问题和解决问题的能力(两个能力)上, 亦即三基本的实践运用上。如果学生在生产实习和论文习作中基础知识运用不理想, 两个能力掌握不够好, 学的科目再多也不能说质量高。应该在保证三基本的主课不受影响下适当加一些选修课(约占总学分的10~15%为宜), 让学有余力的学生去选修。片面增加课程往往影响共同专业基础和实践技能的训练, 反而使学生毕业后的实际科研能力降低。

3. 值得注意的是近三十年来, 国外不少国家将药师培养的重心逐渐转移到临床药师(Pharm D—药学博士)上去。药学专业人才的培养似乎越来越向临床靠近。根据美国报导^[2]: 仅82~83学年一年中就有726人获得临床药学博士学位, 其中除六年一贯制培养的455人外, 另有一些是曾经获得学士学位的毕业生(4~5年制), 继续攻读1~2年后而获得学位的人数为: 271人(81~82学年为180人)。又据报导^[3], 美国立案的药学院校设在大学的卫生科学中心者占28所, 其中16所(57%)设置临床药学专业授给(临床)药学博士学位。说明药学教育与医学的相关性。按上述情况来看4~5年制的一般药学专业已不符合时代要求, 这种动向很值得我

国药学教育工作者的重视。

(三) 药学专业课程设置设想

具有用药和制药基础的现代药师培养已彻底改革的时候了。从1952年沿用的一套教学措施已经不适应当前形势。反映在校师生和工作单位以及毕业同学经常提出的对药学专业的意见和建议上。个人认为,首先必须改革学制、教学计划和教学大纲。课程要精简。专门化要减少。共同基础要加强巩固。使学生毕业后能基本适应药学领域中的各专业发展的需要。课程设置要重新拟订,内容要重新组合。陈旧和叙述性内容要大大删减,要加强课外作业和介绍新的参考资料。鼓励增添课程的新内容。课程设置初步建议如下:

1. 普通课 政治、外语、体育、语文、伦理学、计算机入门。

2. 普通基础课 数学(至微积分)、普通生物学、普通物理学、无机化学、有机化学(包括实验课和讨论课),微生物学。

3. 专业基础课 解剖生理学、病理学、免疫学、生物统计学、生物化学、物理化学、药物合成化学、植物化学、仪器分析、药剂学Ⅰ及Ⅱ(包括总论和药剂基础部分)。

4. 专业课 药剂学Ⅲ及Ⅳ(物理、生物药学及药动学三部分)、药品化学(包括药物构效关系)、生物工程学导论,药理毒理学、临床药理学、治疗学、药理学及管理学。

5. 生产实习(包括管理、科技情报搜集,病人访问与观察等)、论文习作。

几点说明:

1. 修业年限为六年。课程分配大致是

普通课和普通基础课2年,专业基础课2年,专业课1年,生产实习和论文习作1年。最后一年要穿插学习2—3门专业课。毕业授予硕士学位,按硕士待遇使用。

2. 普通基础课和专业基础课学习结束后分别举行考试,及格者征求学生本人志愿确定专门化。专门化只设两个,即药物化学(解决药物原料及辅料)与药剂学(解决剂型的生产及应用)。根据两个专门化要求,在学专业课的一年中对选修课有所侧重,但学分不得超过总学分的10~15%。

3. 生产实习主要是使学生针对实际课题,有指导地学习运用所学基础知识,使其专业技能有所提高。论文习作是锻炼和反映学生个人两个能力水平。两者的目的和要求不相同。

4. 毕业生的分配要尽量对口,使其能以一技之长为祖国建设做出较好的贡献。

此外,药师在知识化的社会如何不断更新知识,如何使在职人员继续接受教育以适应新形势的需要;从中央到各省市领导必须加倍关注,并采取有效措施予以解决。因为这也是培养人才的另一途径。

医药科学在前进,教育工作必须跟上。没有得力的人才和改革的决心,一切都是空话。

参 考 文 献

[1] American Pharmacy, 1984, NS24(9):608—620

[2] Amer Pharm Educ, 1984(2):195—208

[3] The Final Report of the Task Force on Pharmacy Education, A Ph A. 1984. P.