

新药物的研究开发。

在新药研究中需要很多动物模型,越来越多的与人类疾病相似的动物模型通过转基因动物或整体基因敲除建立起来,解决了许多过去难以解决的问题,特别是建立中药复方研究和整体动物模型有更重要的意义。另外,基因克隆和高表达系统为寻找高选择性、高特异性的受体,通道亚型阻断剂、酶调节剂等提供了前所未有的便利条件,使新药研制更为快捷。分子生物学技术的发展还为基因治疗打下了基础,21 世纪将会出现更多的基因治疗药物,同时反义核酸药物也得到很大进展,在不久的将来也将为治疗某些基因引起的疾病发挥重要作用。

3 新药的计算机辅助设计、组合化学及高通量筛选技术的应用

药物作用的靶分子结构明确后,借助计算机,通过有机化学、量子化学及立体化学计算,找出最佳的与靶分子结合的药物分子结构。按照国际上普遍的情况来看,每 10 000 个新化合物可能有 5 个进入临床研究,最终只有 1 个成为新药,但这些化合物均是经过多种模型和多靶点筛选,因而筛选量非常之大,中药提取物或单体由于有前人的经验,筛选的阳性率可能会高一些,但其工作量也十分可观。国外各大药厂已普遍使用高通量筛选技术(HTS),国内也开始引进这一技术。这一方法可以做到大批量、快速筛选,目前一般已可达到每日筛选样品数万个。特别是这一方法与组合化学结合,组合化学是近年来化学合成领域里的革命性进展,通过特殊的手段和原理,一次合成成百上千个化合物,供药理学筛选,使发现先导物的速度大大提高,完成了手工无法

完成的大量工作。目前超高通量筛选技术(UHTS)正逐步取代 HTS。UHTS 技术从原来 96 孔板或 384 孔板检测改为 1 536 孔板,筛选速度提高数倍,另外由于材料试剂消耗的下降,使总的筛选成本降为 HTS 的 1/30,因而是一个大有前途的技术,这一技术在天然产物的研究及先导化合物的发现中也将起到重要作用。

4 药物剂型和给药方法的创新

随着社会的进步和生活节奏的加快,人们普遍希望用药简单化,即服用量少,次数少,给药方式简单,易于各种人接受。因而药物制剂研究显得越来越重要,科技含量也越来越高,以至于同样的药物,不同的剂型(即片剂、注射剂、胶囊剂等),可带来完全不同的治疗效果,因而往往制剂成本超过原料药本身的成本,今后这一比例还将扩大。新的剂型包括提高药物的吸收度(生物利用度)以减少服用量;可通过缓释、控释等长效剂型,延长服药间隔,从原来 3~4 次/d 服药改为 1 次/d,甚至 1 次/周,大大方便患者,甚至改变经典的口服给药方式,利用透皮吸收技术,通过皮肤表面给药,达到简便易行,长效的预期目标。又如胰岛素长期以来均为注射给药,2~3 次/d,非常不便,今后可能通过滴鼻的方式,必将受到患者的欢迎。

以上仅举了一些世纪之交,新药研究、开发的前景和所涉及的高新技术,这只是其中的一部分,随着科学技术的发展,越来越多的高新技术将会用于药物的研究和开发。

(收稿:1999-12-10)

分散片在新药报批药学部分存在的几个问题

李眉

(国家药品监督管理局药品审评中心,北京 100050)

近年来,口服速释制剂发展很快,据统计,1996 年,世界速释制剂销售额近 2 亿美元。其中能迅速崩解成均匀的粘性混悬液的分散片,由于其服用方便,吸收快,生物利用度高等特点,日益受到人们的关注。此种剂型的品种也逐渐增多,如:英国药典 1980 版、1988 版、1993 版均记载了阿司匹林分散片,阿司匹林可待因分散片和复方磺胺甲噁唑分散片,另外陆续上市的还有那可汀、阿昔洛韦、阿莫西

林等十几个品种^[1]。中国药典 2000 年版也准备收入分散片这一品种,二部附录草案参照英国药典 1993 版制订了质量标准的通则:分散片按崩解时限检查法检查,除另有规定外,在(20±1)℃水中,3 min 应全部崩解;分散均匀性检查:取分散片 2 片,置 100 ml 水中振摇,应完全均匀分散并通过 2 号筛;分散片按溶出度检查法检查,应符合规定。目前国内研制分散片的单位很多,申报正在形成高潮,

如:罗红霉素分散片有 23 家申报,克拉霉素分散片有 27 家申报,阿奇霉素分散片申报的单位竟多达 58 家。

现仅针对这一剂型在新药药学部分审评中存在的几个共性问题,谈一些粗浅的看法:

1 处方设计没有突出分散片的特点

分散片这一剂型主要适用于难溶性药物和有生物利用度问题的药物,不适用于毒副作用较大,安全系数较低和易溶于水的药物。因此这类剂型的开发应该是有选择的,不是所有普通片剂都能盲目地一哄而上,改变成分散片。

按照中国药典 2000 年版附录草案的定义,分散片系指在水中能迅速崩解均匀分散的片剂。但在很多申报资料的处方设计中未能突出分散片的特点,主要为:①没有选用优质的崩解剂。雷同康^[2]总结认为,优质的崩解剂一般指溶胀度大于 5 ml/g 的辅料,如羧甲基淀粉钠(CMS-Na)、低取代羟丙基纤维素(LS-HPC)、交联聚乙烯吡咯烷酮(PVPP)、交联羧甲基纤维素钠(CCMC-Na)等,一般不宜选用溶胀度较小的淀粉、微晶纤维素、天然粘土硅胶铝镁等。上海医药销售有限公司贾燕等^[3]在法莫替丁分散片的处方筛选中,曾对羧甲基淀粉钠的用量作过详细的研究,结果表明,1%~2%的加入量对崩解影响不明显(1.8~1.6 min);3%~7%的加入量则明显加快了崩解速度(0.8~0.7 min)。据粗略统计,在申报这一剂型的厂家中,选用以上优质的崩解剂的不足 50%。②没有选用亲水性的粘合剂。聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、羟丙基纤维素(HPMC)等均为亲水性的粘合剂,用其醇水溶液制成颗粒后,颗粒表面变为亲水性,压片后,水分易湿润,透入,使片剂崩解速度加快,也有利于药物的溶出。贾燕等^[3]在法莫替丁分散片的处方筛选中,也曾对不同浓度的 PVP 水溶液作粘合剂的崩解速度作过研究,结果采用 5% PVP 的不同乙醇浓度的溶液为粘合剂,无水乙醇时,崩解时间为 6.2 min,随乙醇比例的减少,崩解加快,至水溶液时达到最快(0.8 min)。采用不同浓度的 PVP 水溶液作粘合剂,10%时崩解时间为 5.2 min,随 PVP 比例的减少,可使疏水性颗粒表面增加亲水性,加快崩解。一般情况下,不宜采用淀粉浆作粘合剂。而在上述申报资料中,有近 10%的品种是以淀粉浆作粘合剂,因此在不同程度上影响了这一剂型的崩解效果。③没有选用适宜的助流剂。据研究报告^[4],粉末流动性是固体药物制剂工艺中一项重要的性质。近年来,分散片广泛采用微粉硅胶

等作为助流剂,可在制粒压片或粉末直接压片中有效地改善颗粒或粉末的流动性,同时硅胶表面的硅醇基吸附药物后能显著提高难溶性药物的崩解与溶出速率。但在上述申报资料中,仅有 5%的品种,在处方中加入了助流剂。

2 制备工艺的确定没有体现择优的原则

根据分散片的特点,控制其质量的关键因素之一是必须严格控制药物和辅料的粒度,也就是颗粒粒径要小。因此分散片的工艺应有别于普通片剂,如药物在作成制剂前,最好经过微粉化。据报道^[1]:复方磺胺甲噁唑分散片在制备工艺中,将药物粉碎成粒径为 40 μm 的细粒,压片后,置水中不到 1 min 即完全崩解,溶出时间不超过 15 min;另外威海亮等研究^[5],将难溶性药物与亲水性辅料共研磨,能增加粉末粒子表面的湿润性,也可促进药物溶出。在制备工艺优化方面,大多数研制单位工作都比较粗糙,没有进行深入的研究和筛选,因此生产出的分散片往往达不到预期的目的,疗效不理想。

3 质量标准的研究没有重视对溶出速率的考察

英国药典 1993 版对分散片的检查仅有崩解时限和分散均匀性两项,中国药典 2000 年版二部附录草案对分散片的质量控制中又增加了溶出度检查项,这是因为在分散片的处方中,若辅料使用不当,虽然崩解速度很快,但药物溶出却不一定理想。有报道^[2],以淀粉或微晶纤维素为崩解剂,3%明胶溶液为粘合剂的复方磺胺甲噁唑、吡罗昔康和羟基保太松分散片的溶出度就较低。同样是阿奇霉素分散片,有的单位的产品崩解时限 < 3 min,15 min 的溶出限度为 80% 以上,而有的单位的产品尽管崩解时限 < 3 min,但 15 min 的溶出限度还不到 50%,因此在质量标准的各项研究工作中,一定要对溶出度进行详细的研究和周密的考察。如:肖学成等^[6]在布洛芬分散片的研制中,按中国药典 1995 年版二部附录的有关要求,测定了分散片的体外溶出度,并与普通片比较,结果见表 1。由此可见,分散片的溶出速度明显快于普通片。

表 1 累积溶出百分率及 $t_{0.5}$, t_d

样品	取样时间/min				$t_{0.5}$ /min	t_d /min
	5	10	20	30		
分散片 970408	92.7	98.0	99.7	99.9	0.47	0.90
分散片 970411	93.8	98.4	99.5	99.8	0.20	0.45
分散片 970412	91.4	97.0	97.5	98.3	0.14	1.45
普通片	8.3	18.3	68.9	82.7	16.2	20.1

又据报道^[7],将阿莫西林分散片给 12 名健康志愿者吞服,或在水中分散后口服,与服用同一抗生素的胶囊剂和混悬剂进行人体生物利用度研究,结果

在 C_{max} 、 T_{max} 和 AUC 方面存在显著的差异,分散片吸收快,完全,平均最大血药浓度增加 33%,AUC 增加 23%。见表 2。以上结果均说明,选用合理的处方与工艺的分散片,比一般片剂有明显的优越性,不仅服用方便,崩解与溶出快速,而且生物利用度与口服混悬剂相当。

表 2 阿莫西林不同剂型的生物利用度

参 数	分散片		混悬剂	胶囊剂
	吞服	水中分散后口服		
C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	4.2	9.2	4.5	6.9
T_{max} (min)	66.0	58.0	64.0	88.0
AUR(\rightarrow), ($\text{mg}\cdot\text{h}$)/l	19.3	18.9	18.5	15.7
$t_{1/2}$ (hour)	54.0	53.0	53.0	62.0

据预测,至本世纪末下世纪初,世界所有销售药品中约 10% 将以新颖释药剂型出现,其市场销售份额预计每年增长 1%,分散片这一速溶速效新剂型可望得到更快发展。希望以上存在的共性问题能引起更多研制单位的重视,能有更多、更好的分散片品

种通过新药审评,尽快推向市场,为人类健康服务

参 考 文 献

- 1 黄胜炎 分散片进展 中国药学杂志,1992,27(4): 226
- 2 雷同康 分散片的处方和工艺. 中国医药工业杂志,1999,30(2): 87
- 3 贾燕,许伟明 法莫替丁分散片的研制. 中国医药工业杂志,1999,30(6): 251
- 4 雷同康 硅胶型助流剂 药学通报,1986,21(9): 541
- 5 威海亮,张汝华 药物-预胶化淀粉研磨混合物体外溶出及提高溶出机理的研究. 中国医药工业杂志,1991,22(11): 493
- 6 肖学成,卢源峰,谢云 布洛芬分散片的处方设计 中国医药工业杂志,1999,30(1): 21
- 7 Cortvriendt WRE, Verschoor JSC, Hesppe W Bioavailability study of a new amoxicillin tablet designed for several modes of oral administration. *Arzneimittel Forschung Drug Research*, 1987,37(11): 977

(收稿,1999-10-11)

已批准生产(一类)和临床研究的新药(四)

国家药品监督管理局 1999 年 11 月 10 日前已批准生产(一类)和临床研究的二至五类新品种。

1 化学药品

一类

- 爱普列特
- 爱普列特片
- 锝 ^{99m}Tc 双半胱氨酸注射液

- 注射用双半胱氨酸
- 注射用亚锡葡庚糖酸钠

- 来氟米特(原料)
- 来氟米特(片剂)
- 盐酸戊乙奎醚
- 盐酸戊乙奎醚注射液

二类

- 盐酸西布曲明(原料)
- 盐酸西布曲明片
- 锝 ^{99m}Tc 替曲膦注射液
- 厄多司坦(原料)
- 厄多司坦片
- 厄多司坦胶囊

喷昔洛韦(原料)

- 喷昔洛韦软膏
- 拉克替醇(原料)
- 拉克替醇散(散剂)
- 伊贝沙坦(原料)

- 伊贝沙坦片
- 三类

- 复方枸橼酸盐颗粒
- 肝脂素及胶丸
- 复合氨基酸胶囊
- 酚麻美软胶囊

四类

- 缙沙坦(原料)
- 缙沙坦胶囊
- 缙沙坦片
- 乳酸氟罗沙星(原料)
- 乳酸氟罗沙星片
- 乳酸氟罗沙星注射液

2 中药

三类

- 定风痛颗粒
- 益血晶颗粒

3 生物制品

二类

- 注射用鼠抗人 T 淋巴细胞 CD3 表面抗原单克隆抗体(冻干)
- 注射用重组人白介素-Ⅱ(冻干)

四类

- 重组人干扰素 α -2b 软膏
- A+C 群双价脑膜炎多糖菌苗(冻干)
- 冻干麻疹、风疹二联活疫苗(冻干)
- 流行性感胃灭活疫苗(液体)

五类

- 注射用重组人生长素激素(冻干)