

医学教育改革系列教材



临床药理学

主编 孙路路

高等教育出版社

临床药剂学

LINCHUANG YAOJIXUE

主 编：孙路路

副 主 编：刘松青 杨 莉 赵荣生

编 委：（以姓氏拼音为序）

- 陈世财 （北京潞河医院）
冯婉玉 （北京大学人民医院）
郭瑞臣 （山东大学齐鲁医院）
菅凌燕 （中国医科大学附属盛京医院）
蒋玉凤 （新疆维吾尔自治区人民医院）
李澎灏 （深圳大学第一附属医院）
李新刚 （首都医科大学附属北京天坛医院）
刘 一 （北京大学人民医院）
刘松青 （第三军医大学西南医院）
彭 菲 （深圳大学第一附属医院）
宋立刚 （天津市药品不良反应监测中心）
孙路路 （首都医科大学附属北京世纪坛医院）
杨 莉 （首都医科大学附属北京天坛医院）
杨 平 （首都医科大学附属北京世纪坛医院）
杨跃辉 （中国医科大学附属盛京医院）
余克富 （首都医科大学附属北京天坛医院）
袁桂艳 （山东大学齐鲁医院）
曾大勇 （福建医科大学附属第一医院）
张 峻 （昆明医科大学第一附属医院）
赵荣生 （北京大学第三医院）

内容简介

临床药剂学是从临床应用的角度出发,整合与药物制剂相关的诸多学科知识,归纳凝练出来的药物剂型合理使用的知识体系。本教材共9章,介绍了口服制剂、注射剂及经其他给药途径制剂的合理使用,医疗机构制剂的发展、现状、申报、配制、质量控制,静脉药物调配中心的设计与应用,药物制剂的临床研究和评价,药物剂型与用药安全等内容。旨在让学生理解和掌握各种剂型应用于人体以后如何发挥作用,影响因素有哪些,如何正确使用药物、评价药物、调配药物制剂。

本教材适用于全国高等医药院校临床药学专业使用,同时也有助于初级药师提升工作技能。

图书在版编目(CIP)数据

临床药剂学 / 孙路路主编. — 北京: 高等教育出版社, 2016.2

医学教育改革系列教材

ISBN 978-7-04-044318-9

I. ①临… II. ①孙… III. ①药剂学—教材
IV. ①R94

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2015) 第 297793 号

策划编辑 瞿德竑 责任编辑 瞿德竑 封面设计 李小璐 责任印制 尤 静

出版发行 高等教育出版社

社 址 北京市西城区德外大街4号

邮政编码 100120

印 刷 北京机工印刷厂

开 本 850mm×1168mm 1/16

印 张 18

字 数 450千字

购书热线 010-58581118

咨询电话 400-810-0598

网 址 <http://www.hep.edu.cn>

<http://www.hep.com.cn>

网上订购 <http://www.hepmall.com.cn>

<http://www.hepmall.com>

<http://www.hepmall.cn>

版 次 2016年2月第1版

印 次 2016年2月第1次印刷

定 价 36.80元

本书如有缺页、倒页、脱页等质量问题,请到所购图书销售部门联系调换

版权所有 侵权必究

物 料 号 44318-00

医学教育改革系列教材编委会

主任委员

吕兆丰

副主任委员

线福华 彭师奇 付 丽

委 员（以姓氏拼音为序）

冯力民 付 丽 高 晨 高宝勤 高培毅 郭瑞臣
康熙雄 李 青 刘丕楠 梅 丹 彭师奇 宋茂民
孙路路 王 晨 王彩云 吴久鸿 谢晓慧 杨昭徐
张相林 赵 明 赵秀丽 赵志刚 庄 洁

秘书长

付 丽

副秘书长

赵 明 赵志刚

秘书处设在教务处、化学生物学与药学院

序

这是一套专门为临床药学专业五年制本科学生临床培养阶段编写的教科书。为了准确描述我组织众多专家编写这套教科书的初衷，有必要提到我国古代四部医学名著，它们是《伤寒杂病论》《金匱要略》《黄帝内经》和《温病条辨》。从著作质量的角度应当提到它们，因为这四部经典著作一直是我国医学和药学书籍的开拓性的典范、特色性的典范和严谨性的典范；从历史沿革的角度应当提到它们，因为这四部经典著作一直潜移默化地影响着我国医学和药学教育；从专业渊源的角度应当提到它们，因为这四部经典著作在医药融合、六经辨证和名方加减中孕育了临床药学。正是这四部经典著作让我有足够的理由相信，传统临床药学在传统医学中发展了不止一千年。

为了区别于刚刚说到的四部经典著作反映的传统临床药学，我把下面要讨论的临床药学称为现代临床药学。从表面上看，现代临床药学似乎起因于药品不良反应。例如，20 世纪 50 年代，美国发展现代临床药学是因氯霉素事件而起。又例如，20 世纪 60 年代，英国、法国和瑞典等欧洲国家发展现代临床药学是因反应停事件而起。20 世纪 70 年代，现代临床药学逐渐在日本、新加坡、中国台湾和香港等亚洲国家和地区传播。20 世纪 80 年代初，我国北京、上海、南京、长沙、广州、武汉、成都和哈尔滨的 12 家教学医院也曾探索过临床药学。即使从 20 世纪 50 年代算起，现代临床药学比传统临床药学也不止晚了一千年。

很难说，在这一千多年现代临床药学没有从传统临床药学那里学到点什么。不过，现代临床药学有它自己的基本目标。那就是以患者为中心，制订合理的给药方案、谋取最佳的治疗效果、使药物不良反应趋零、改善患者生活质量。可以肯定，即使在这一千多年间从传统临床药学学到很多，现代临床药学自身的特色也无法掩盖。我想强调，西方人创建现代临床药学时充分考虑了它们的国情，根本没有照搬传统临床药学模式。同样，我国建设现代临床药学也不能照搬西方模式。

目前，教育部批准了不到 10 所医药院校设置临床药学专业，招收大学本科生。因为各自的办学条件不同，所以各自的办学方略也不同。首都医科大学在临床药学专业招收五年制本科生之前，就确立了要培养懂得临床医学的临床药师

的基本目标。要实现这个目标，既不能走药学加生物学的道路，也不能走生物学加药学的道路，更不能走化学加生物学的道路。我想，只能走药学、生物学和临床医学高度融合的道路。显然，贯通这条道路需要一套全新的教材。我校的临床药学五年制本科，采取了3+2的培养模式。前三年在校本部接受大药学式的基础教育，后两年在医院接受临床医学支撑的医院药学教育。学生接受后两年医院药学教育时，将使用这套全新教材。

在药学、生物学和临床医学高度融合培养合乎国情的临床药师的道路上，充满挑战和探索。为贯通这条道路，撰写一套全新教材同样充满挑战和探索。正是这种挑战和探索，使得目前出版的这套教材不会很完美，修改和完善的空间肯定存在。不过，这种境况丝毫不会影响它们的价值，更不会影响它们攀登我国古代四部医学名著代表的高峰的决心。作为这套全新教材的总主编，我知道作者们贡献的智慧和付出的艰辛；作为这套全新教材的总主编，我欣赏作者们付出所形成的智慧财产的价值；作为这套全新教材的总主编，我相信学生们会喜欢这套全新教材并从中得益。

吕兆丰

2013年2月

于首都医科大学

前言

临床药剂学是从临床应用的角度出发,整合与药物制剂相关的诸多学科知识,归纳凝练出来的药物剂型合理使用的知识体系。通过学习这门课程,学生将学会运用已经学习过的药剂学、物理药剂学、生物药剂学、生理解剖学、生物化学、药物化学、临床药理学等知识,理解和掌握各种剂型应用于人体以后如何发挥作用,有什么影响因素,如何正确使用药物,如何评价药物的临床品质,如何调配药物制剂。就像学习包饺子一样,给每个人相同的原料,但饺子的味道会千差万别。临床药剂学要解决的问题就是教会你如何包好饺子,如何用相同的原料,让每一个人都包出味道鲜美的饺子。

如何学好临床药剂学?如果说我们已经学习的基础知识是纵向的,那么临床药剂学就是横向的。它是以合理应用为目的而贯穿多学科的整合知识,好比地球的经线和纬线的交叉点,便是临床药剂学的聚交点。由于临床药剂学是从应用的视角整合多学科知识而形成的知识体系,故我们首先要有良好的知识基础(上文提及的那些学科知识),这样才能灵活运用已经学习过的概念和知识点,解决临床实践相关的药剂学问题,并且能解释这些问题,达到指导临床合理用药的目的。做到这一点,我们就掌握了临床药剂学这门课程的精髓。

本书的作者们努力创作,传授包饺子的方法,力求成为整合知识体系的典范教材。其实药物治疗学也属于整合知识体系方面的课程,掌握整合知识体系的学习方法,有利于学习好这类课程,并将在毕业以后能够胜任直接面对患者和医生的服务岗位。

作为主编我非常感谢副主编刘松青、杨莉和赵荣生,他们在《临床药剂学》编写体例及修定过程中提出了清晰的思路并提供了样稿,同时付出大量的时间和精力对书稿进行校对。我也非常感谢每一位编写委员,他们是来自全国各医院的药剂科主任或业务骨干,他们肩负着繁忙的工作,但为了创作这部教材,我们不远万里多次相聚,共商编写大纲与讨论相关问题。

II 前言

本教材力求全面反映当前临床药师应当掌握的药剂学技能，其编写内容与编写方法是全新的尝试，会存在这样或那样的不足，欢迎广大师生批评指正。

孙路路

2015 年 6 月

郑重声明

高等教育出版社依法对本书享有专有出版权。任何未经许可的复制、销售行为均违反《中华人民共和国著作权法》，其为人将承担相应的民事责任和行政责任；构成犯罪的，将被依法追究刑事责任。为了维护市场秩序，保护读者的合法权益，避免读者误用盗版书造成不良后果，我社将配合行政执法部门和司法机关对违法犯罪的单位和个人进行严厉打击。社会各界人士如发现上述侵权行为，希望及时举报，本社将奖励举报有功人员。

反盗版举报电话 (010) 58581897 58582371 58581879

反盗版举报传真 (010) 82086060

反盗版举报邮箱 dd@hep.com.cn

通信地址 北京市西城区德外大街4号 高等教育出版社法务部

邮政编码 100120

第一章 绪论	1
第二章 口服制剂的合理使用	9
第一节 口服制剂的分类	10
第二节 口服制剂的临床药理学基础	11
第三节 片剂的合理使用	18
第四节 胶囊剂的合理使用	25
第五节 口服缓释、控释制剂的合理使用	26
第六节 口服液体制剂的合理使用	31
第七节 肠内营养制剂的合理使用	32
第八节 口服制剂应用的一般原则及注意事项	35
第三章 注射剂的合理使用	39
第一节 注射剂的分类与给药途径	40
第二节 注射剂的临床药理学基础	41
第三节 注射剂使用合理性的判断	45
第四节 配伍禁忌及其表现形式	47
第五节 合理用药与合理输液	52
第六节 输液反应及处理	108
第七节 输液器材类型与合理使用	110
第八节 缓释、控释注射剂及靶向注射剂	116
第四章 其他给药途径制剂的合理使用	122
第一节 局部用制剂的分类	123
第二节 黏膜给药制剂的临床药理学基础	124
第三节 眼用制剂的合理使用	125
第四节 经鼻给药制剂的合理使用	130
第五节 滴耳剂的合理使用	133
第六节 吸入给药制剂的合理使用	137
第七节 直肠给药制剂的合理使用	149

第八节 经皮给药制剂的合理使用	153
第九节 阴道给药制剂的合理使用	160
第十节 其他新剂型的合理使用	163
第五章 医疗机构制剂	168
第一节 医疗机构制剂的概念	169
第二节 医疗机构制剂的发展与现状	170
第三节 医疗机构制剂的申报	172
第四节 医院常用制剂的配制	175
第五节 医疗机构制剂的配制管理和质量控制	181
第六节 结合临床研制新制剂和新剂型	186
第六章 静脉药物的调配	189
第一节 静脉药物调配的概念及意义	190
第二节 静脉药物的调配	193
第三节 静脉药物调配后的保存	210
第四节 静脉药物调配后的使用	212
第七章 药物制剂的临床研究与评价	221
第一节 药物制剂的质量评价	222
第二节 药物制剂的安全性评价	223
第三节 药物制剂的有效性评价	225
第四节 药物制剂经济学评价	225
第五节 制剂质量的一致性及评价	227
第六节 药物制剂顺应性评价	232
第八章 药物剂型因素与用药安全	236
第一节 药物剂型因素	236
第二节 药物剂型不合理应用与用药安全	237
第三节 药用辅料与用药安全	240
第九章 临床药剂学的应用与实践	247
第一节 临床药剂学在医院药品供应中的应用	248
第二节 药剂学在医院处方调剂中的应用	250
第三节 临床药剂学与医院药品的保存和稳定性	256
第四节 风险防范管理(安全管理)	259
第五节 剂型因素与合理用药	260
第六节 个体化用药制剂	262

第一章

绪 论

- 一、临床药剂学的发展
- 二、临床药剂学与其他学科的关联
- 三、临床药剂学的研究内容及其意义
- 四、剂型对药物在体内过程的影响

| 学习目标 |

1. 掌握临床药剂学的概念、研究意义与研究侧重点，药物剂型、药物传递系统等相关概念及其分类。
2. 熟悉医院药学的发展，临床药剂学与药剂学、物理药剂学、生物药剂学、临床药学、临床药理学的关联。
3. 了解临床药剂学出现的必要性与其发展。

| 核心概念 |

【医院药学】是研究医院的药品供应、药学技术、药事管理和临床用药的一门科学，包括药事管理，药品的调剂、调配、制剂，临床药学，药物研究，药品检验与质控，药物信息，药学的科研与教学，药学人才的培养和药学人员的职业道德建设等。

【临床药剂学】是应用现代医药学理论与技术，紧密结合临床实际，研究制剂及合理用药的一门应用科学。

【临床药学】是以患者为对象，运用现代医药学理论与技术，密切结合临床，研究药物应用的安全性、有效性、合理性以及开展药物安全性和药效临床评价的药学分支学科。临床药学是与合理用药的科学性与实践性相关的药学领域，研究药师如何为患者提供最优化的药物治疗、促进健康以及疾病预防。

【临床药理学】是研究药物在体内作用规律和人体与药物之间相互作用过程的一门学科。

【临床药剂学基础】包括剂型相关的生理结构与生化特点，药物在体内的吸收、分布、代谢、排泄的影响因素。

| 引 言 |

随着医学的发展，药学逐渐分化出来。“医院药学”20世纪40年代始于美国，80年代我国明确提出“医院药学”这一概念，初期仅涉及医院药品供应、调剂、制剂、检验等内容。

近几十年世界医院药学有了较大的发展,医院药学的发展经历了三个阶段:传统药学阶段、临床药学服务阶段、药学监护阶段,工作模式已从过去的“面向药品”转变为“面向患者”,变被动服务为主动服务。医院药学的性质和定义、内涵和外延、学科领域的界定、学术研究的范围,均获得了进一步完善。医院药学(hospital pharmacy)是研究医院的药品供应、药学技术、药事管理和临床用药的一门科学,包括药事管理,药品的调剂、调配、制剂,临床药学,药物研究,药品检验与质控,药物信息,药学的科研与教学,药学人才的培养和药学人员的职业道德建设等。医院药学包含的工作内容广泛,临床药学、临床药理学与临床药剂学均属医院药学的范畴。临床药剂学是多学科知识的整合,本书主要论述各种药物剂型的临床药剂学基础与合理使用。本书临床药剂学基础内容包括剂型相关的生理结构与生化特点,药物在体内的吸收、分布、代谢、排泄的影响因素。

一、临床药剂学的发展

随着医院药学的发展,20世纪80年代出现了临床药剂学。临床药剂学(clinical pharmaceutics)是应用现代医药学理论与技术,紧密结合临床实际,研究制剂及合理用药的一门应用科学。临床药剂学对医院药学工作的实施有着重要的指导意义。

1998年,我国第一部临床药剂学专著——蔡鸿生等主编的《临床药剂学》问世,该书共8章56万字,主要内容包括影响体内药物浓度的因素、给药方案设计、治疗药物监测、药学信息管理、临床新制剂、新药研制与再评价、临床药学展望等。该书对临床药剂学的基本理论进行了系统阐述,实用性较强。治疗药物监测、药学信息管理、临床新制剂等内容更成为当时指导医院药学日常工作的方法与指南。

2010年出版的Alexander T. Florence编著的《An Introduction to Clinical Pharmaceutics》,阐述了其对临床药剂学的认识,强调了辅料对药物物理化学性质的影响,介绍了因剂型所致的不良事件,明确如何针对儿童、老年患者制订个体化给药方案。该书加入了新型给药系统,如纳米给药系统、细胞治疗、基因治疗等新技术的发展与应用。

1987年,国家教育委员会将临床药学专业作为试办专业列入全国普通高校医药本科专业目录中,从此开始了我国以临床应用型药学人才培养为目标的临床药学本科教育。近几年,临床药学教育在全国呈现出“遍地开花”的景象,许多医科大学或药科大学已经开办了此专业。近20年,临床药剂学飞速发展,研究内容不断扩展与更新,但尚无新版《临床药剂学》问世,各校使用的教材均处在探索阶段。2007年,方晓玲主编的《药剂学》(供临床药学专业用)出版,该书介绍了药剂学的发展、药物剂型的分类、药品生产与研究质量管理规范、生物药剂学、药物制剂的稳定性、各种剂型如注射剂、药物制剂的临床配伍变化等内容,内容涵盖了药剂学、生物药剂学、药事管理等内容。首都医科大学自2009年开始了临床药学五年制本科教学,临床药剂学是临床药学专业的专业必修课。为适应新时期的临床药学高等教育的培养目标,促进医院药师的快速成长,结合教学大纲的教学要求,启动了本书的编写,旨在为临床药学专业的学生提供实用性强且有针对性的临床药剂学教材。

二、临床药剂学与其他学科的关联

1. 临床药剂学与药剂学、物理药剂学、生物药剂学 药剂学 (pharmaceutics) 是研究药物配制理论、生产技术、质量控制与合理应用等内容的综合性技术学科。药物在临床使用前,都必须制成适合于诊断、预防、治疗应用的形式,称之为剂型 (dosage form)。同种药物,可因用药目的、给药途径的不同,有多种剂型。如硫酸镁口服可用于导泻、十二指肠引流及治疗胆绞痛;注射剂可作为抗惊厥药,用于先兆子痫和子痫;外用热敷可消炎去肿。

自 20 世纪 60 年代以来,随着现代药剂学理论、实验技术的发展及新辅料、新设备的应用,药剂学派生出许多相关分支学科,如物理药剂学 (physical pharmaceutics)、生物药剂学 (biopharmaceutics)、临床药剂学 (clinical pharmaceutics) 等。物理药剂学是以物理化学的基本原理和实验方法为主导,揭示药物及制剂的物理化学性质变化规律与机制,研究药物制剂形成的理论与作用特点、药物制剂的设计、制备工艺、质量控制及稳定性的学科。生物药剂学是研究药物的剂型因素、生物因素与药效关系的学科,主要研究药物在体内的量变规律及影响这种量变规律的因素。临床药剂学主要是将临床药理学理论知识运用在药物的剂型设计及给药方案上,促进临床用药合理、安全、有效。剂型的化学组成、物理特性与制剂的生物利用度、作用效应关系密切。根据患者的病理生理特点选择合适的剂型,并根据剂型设计合理的给药方案,是临床药剂学研究的核心内容。物理药剂学、生物药剂学的理论知识与基本技能促进了临床药剂学的快速发展,临床药剂学是药剂学、物理药剂学、生物药剂学的理论知识、基本技能与实际应用的整合。

2. 临床药剂学与临床药学、临床药理学 临床药学 (clinical pharmacy) 是以患者为对象,运用现代医药学理论与技术,密切结合临床,研究药物应用的安全性、有效性、合理性以及开展药物安全性和药效临床评价的药学分支学科。临床药学是与合理用药的科学性与实践性相关的药学领域,研究药师如何为患者提供最优化的药物治疗,促进健康以及疾病预防。临床药学是医药结合的桥梁。临床药理学 (clinical pharmacology) 是研究药物在人体内作用规律和人体与药物之间相互作用过程的一门学科,属于药理学范畴。从定义来看,临床药学是一门应用学科,是一种工作实践;而临床药理学和临床药剂学则是基础理论研究的科学,随着科学的发展,渗透了多种医药学的内容,成为分支学科,但仍分别属于药理学和药剂学的范畴。

临床药剂学与临床药学、临床药理学的研究内容有许多相同之处,三者都涉及临床药动学、临床药效学、药物相互作用、药物不良反应监测、治疗药物监测和给药方案设计等。但三者又各有重点,临床药学侧重于急救药学、药学监护、治疗药物监测,研究如何合理、有效、安全使用药品,以提高用药水平为主要目的,研究对象为患者;临床药理学则侧重于各类药物的药理研究、新药的评价、药物治疗学,主要目的是评价新药,研究对象是健康人群与患者;临床药剂学侧重于生物药剂学、临床制剂研究、剂型设计和给药方案设计。制剂的药动学受剂型影响显著,因剂型可对物理化学性质产生巨大影响。制剂的时辰药理学特点,合并药物、食物等对制剂的药动学影响亦与剂型关系密切。制剂的不良反应亦可由其辅料所致,如着色剂、增味剂、稳定剂、增溶剂等。

三、临床药剂学的研究内容及其意义

临床药剂学研究内容包括口服制剂的合理使用,注射剂的合理使用,其他给药途径的制剂的合理

使用,医院制剂,静脉药物的调配,药物制剂的临床研究和评价,药物剂型与用药安全,临床药剂学的应用与实践。临床药剂学关注核心是与药物剂型相关的用药安全,涉及药品不良事件、药品不良反应与药源性疾病。随着临床药剂学的诞生,医院药学由传统的供应管理转化为以临床药学为核心。现代医院药学涉及药物的科学供应,医院制剂的制备与质量控制,临床用药安全、有效、经济、适宜,药物研究等与剂型相关的实践。因而,临床药剂学是现代医院药学的重要组成部分之一。

根据给药途径,制剂可分为口服制剂、注射剂、其他给药途径的制剂(包括经黏膜给药制剂与经皮给药制剂)。为了使药物能在给药后按给药目的到达作用部位与靶器官或靶组织结合,发挥更好的治疗作用,选择适当的给药途径是非常重要的。总的来说,给药途径的选择取决于多种因素,如治疗目的、药物在人体内的转运与转化等。因此,我们必须充分了解给药途径的临床药剂学基础与制剂的药代动力学特性,方可确保制剂应用的安全、有效、经济、适宜。

1. 口服制剂 口服给药是最简便、安全、经济、有效的给药方法,适合长期或短期的用药。多种因素影响口服制剂的作用强度,包括制剂本身的理化性质、患者的病理生理特点、给药时间、并用药物、食物等。

口服制剂按形态可分为口服固体制剂和口服液体制剂。口服固体制剂在药物制剂中约占70%。随着制剂工艺的发展,涌现出许多新型的口服固体制剂,如缓释片、控释片、舌下片、咀嚼片、泡腾片。口服固体制剂已成为中药现代化的重要途径之一。2009年底,我国的复方丹参滴丸顺利完成了在美国15个临床试验中心开展的125例患者的食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)Ⅱ期临床试验。2010年7月, FDA认可了Ⅱ期临床试验结果,批准复方丹参滴丸在包括美国在内的全球多中心同时开展Ⅲ期临床试验,这标志着中国传统中药已经迈向国际市场。口服液体制剂包括口服溶液剂、口服混悬剂和口服乳剂3类,亦出现不少缓释、控释制剂,如泮托拉唑钠口服缓释混悬剂,可有效治疗成年患者的糜烂性食管反流病(该类患者几乎难以吞咽片剂)。

食物影响药物作用的现象普遍存在,但并非都有临床意义,只有对那些可引起药物生物利用度显著改变并可能带来治疗失败风险或是不利反应明显增加的相互作用,才需要引起重视。食物-药物相互作用通常是因为药物与食物中的某种成分发生了螯合作用或是药物与食物中的某种成分直接发生了反应,影响药物吸收或改变药理作用。此外,进食时产生的生理反应也可能影响药物的吸收,如高脂食物通过刺激胃酸和胆汁的分泌,可促进伊曲康唑的吸收。另外,进食还可改变药物的溶解度,如阿苯达唑、阿托夸酮、灰黄霉素、异维A酸等药物在进食后溶解度升高,吸收增加。

2. 注射剂 注射剂是指药物与适宜的溶剂或分散介质制成的供注入体内的溶液、乳状液、混悬液、粉末的无菌制剂。注射剂可分为注射液、注射用无菌粉末与注射用浓溶液。起效迅速、可避免胃蛋白酶或胃肠液的破坏、适合无法吞咽的患者等特点是注射剂较其他剂型的巨大优势。因作用时间长、靶部位浓度高、治疗效果较强、用药剂量较小、毒副作用较少等特点,缓释、控释注射剂与靶注射剂在抗肿瘤治疗中应用日益广泛。如注射用曲妥珠单抗应用于HER2阳性的乳腺癌患者疗效显著。

由于注射剂的处方、配制以及给药较复杂,为有创用药,与其他给药途径相比,对患者的危险性更大。注射剂使用是否合理,需从多方面权衡:患者病情是否需要;注射剂储存与运输是否妥当;注射剂给药方案是否合适,包括剂量、给药间隔、给药途径、溶媒、配伍禁忌、输液器材、给药速度等。静脉输液时,因致热源、药物、杂质、药液温度过低、药液浓度过高及输液速度过快等因素可引起输液反应。我国为注射剂使用的超级大国,注射剂的使用率远远超过国际平均水平,目前全国年使用输血量已超过100亿瓶。合理使用注射剂,任重而道远。

3. 其他给药途径的制剂 根据其他给药途径作用的不同生理屏障,可以分为经黏膜给药制剂和

经皮给药制剂。经黏膜给药 (mucosal drug delivery) 是指使用合适的载体将药物通过人体的一些黏膜部位 (如鼻黏膜、口腔黏膜、眼黏膜、直肠黏膜、子宫及阴道黏膜等) 进行给药, 局部发挥治疗作用或吸收进入血液循环发挥全身治疗作用的给药方式。经黏膜给药起效迅速, 可有效避免胃肠道的破坏。经皮给药系统 (transdermal drug delivery system, TDDS) 一般指经皮肤途径给药的制剂, 包括外用溶液剂、洗剂、搽剂、软膏剂、硬膏剂、乳膏剂、糊剂、透皮贴剂等。TDDS 亦可根据需与制剂特点发挥局部或全身作用。TDDS 的作用时间长, 给药方便是其重要优势。

此类制剂优势明显, 合理用药要求高, 本书就多种剂型的合理用药、注意事项做了详细阐述。

4. 医院制剂 是一种临床用药的补充生产供应形式。性质不稳定、效期短、销量少和利润低的药品不适于药厂成批生产, 为满足临床治疗需要由医院制剂室自行生产。医院制剂为保证医疗质量和患者健康做出了积极的贡献, 具有较大的社会效益与经济效益。如胃蛋白酶合剂是医院临床常用的一种内服液体制剂, 因胃蛋白酶活性下降快, 有效期只有半个月, 大批量的药厂生产根本无法实现, 只能医院自配。医院制剂质量控制是工作重点。

《医疗机构制剂配制质量管理规范》《医疗机构制剂注册管理办法》(试行)、《医疗机构药事管理规定》相继颁布与实施, 对医院制剂使用原则、申报内容、常用剂型的配制、质量控制、结合临床研制新剂型等均进行了进一步规范, 提高了医院制剂的质量, 医院制剂面临着新的机遇与挑战。

5. 静脉药物调配 随着无菌技术的发展, 为了加强对药品使用环节的质量控制, 保证药品质量体系的连续性, 提高患者用药的安全性、有效性, 出现了新的静脉药物调配模式, 即将原来分散在各个病区不洁净的环境中调配的静脉输注的药物转变为在药学监护下的集中调配。集中静脉药物调配, 可依据药物特性设计的操作环境, 按照静脉用药调配的要求, 由受过培训的药学和 (或) 护理人员, 严格按照操作程序, 集中进行包括全静脉营养液、普通输液、细胞毒药物和抗菌药物等静脉用药的调配, 为临床提供优质的成品输液和药学服务。静脉药物调配对合理用药和加强药品管理具有非常重要的意义。

6. 药物制剂的临床研究与评价 药物制剂质量影响患者用药安全及药物效应, 进行药物制剂的质量评价有助于药品开发、管理及合理应用。药品质量标准是药品现代化生产和质量管理的重要组成部分, 是药品生产、供应、使用和监督管理部门共同遵循的法定技术依据。药品质量标准主要分为国家标准如《中华人民共和国药典》(简称《中国药典》)、企业标准、临床研究用药品质量标准等。

《中国药典》包括凡例、正文及附录, 是药品研制、生产、经营、使用和监督管理等均应遵循的法定依据。《中国药典》正文包括药品名称、来源与含量限度、性状、鉴别、检查、含量测定、类别、规格、注意、贮藏等内容。《中国药典》(2010 年版) 分一部、二部和三部, 收载品种总计 4 567 种, 其中新增 1 386 种。一部收载药材和饮片、植物油脂和提取物、成方制剂和单味制剂等, 品种共计 2 165 种, 其中新增 1 019 种 (包括 439 个饮片标准)、修订 634 种; 二部收载化学药品、抗生素、生化药品、放射性药品以及药用辅料等, 品种共计 2 271 种, 其中新增 330 种、修订 1 500 种; 三部收载生物制品, 品种共计 131 种, 其中新增 37 种、修订 94 种。

企业标准由药品生产企业自己制订, 并报有关部门批准备案, 仅在本厂或本系统的管理上有约束力, 属非法定标准。企业标准是企业 GMP 认证的必备条件, 通常企业标准高于法定标准的要求, 是药品市场竞争的重要内容之一。

临床研究用药品质量标准, 是由药物研制单位制订并由国家食品药品监督管理局批准的临时性质量标准, 制订目的是为保证临床用药的安全和临床结论的可靠, 仅在临床试验期间有效, 并且仅供研制单位与临床试验单位使用。

7. 药物剂型与用药安全 用药安全 (medication safety) 是患者安全的基本组成部分, 是医疗工作的重要关注点之一。英国国家患者安全机构 (National Patient Safety Agency, NPSA) 将患者安全事件定义为: “对一个或多个患者可能有或没有造成伤害的任何意外或突发事件”, 其中与药物有关的患者安全事件称为用药安全事件。用药安全事件相关的术语包括药品不良反应、药品不良事件、用药差错等。药品不良反应是指药品在预防、诊断、治病或调节生理功能的正常用法用量下, 出现的与用药目的无关甚至有害的反应。无意或故意超剂量用药引起的反应以及用药不当引起的反应不是药品不良反应, 隶属用药差错。药品不良事件是指药物治疗过程中所发生的任何不幸的医疗卫生事件, 而这种事件不一定与药物治疗有因果效应关系。用药差错 (medication errors) 是指药物使用过程中出现的任何可预防事件导致用药不当或患者受损。

剂型可影响药物在体内的吸收、分布、代谢及排泄过程, 因而不仅是药物的起效时间、作用强度、作用部位及持续时间与剂型相关, 药品的不良反应亦可能因剂型而有差别。制剂的安全性不仅和药品及其代谢产物有关, 也与制剂中的辅料如溶剂、稳定剂、色素、赋形剂等有一定关联。辅料并非完全惰性, 临床上有些药品不良反应是由辅料引起, 虽然发生的概率极低, 却涉及人体心、肺、眼、皮肤、血液、消化系统等多器官系统, 重者危及生命。如苯甲醇作为青霉素溶媒可增加幼儿注射性臀肌挛缩症发生的危险性。目前有近千种辅料用于不同制剂中。制剂的安全使用亦需考虑辅料的影响。

四、剂型对药物在体内过程的影响

同一药物制成各种剂型, 其处方组成、理化性状和释药性能可不同, 可以应用于不同的用药部位和给药途径。剂型对药物体内过程的影响甚大。

1. 药物剂型对吸收的影响 吸收是指药物从给药部位进入体循环的过程。除血管内给药 (如静脉注射给药) 以外, 非血管内给药 (如肌内注射、胃肠道给药、经皮给药等) 都存在吸收过程。剂型与吸收的关系可以分为药物从剂型中释放 - 溶解及药物通过生物膜吸收两个过程。前一个过程以剂型因素为主, 后一个过程以生理因素为主, 两者是紧密相关的。

大约 90% 的药物制剂可以口服用药, 因此口服给药是应用最广泛的给药途径。口服液体剂、片剂、胶囊剂等口服制剂吸收入血后首先通过肝再进入体循环; 某些口服药物在通过肠黏膜及肝时可被酶代谢, 使进入体循环的药量减少、药效降低, 即首关效应。经黏膜、皮肤和肺部给药制剂可经吸收部位血液循环直接进入体循环, 可绕过肝首关效应, 故生物利用度一般高于口服给药。如维拉帕米在肠道受 CYP3A4 的作用发生去甲基化, 但同时药物及其去甲基代谢物均为 P-糖蛋白外排泵的底物, 这种双重作用的结果导致其吸收量减少, 口服生物利用度降低。

虽然静脉注射时药物直接进入体循环, 发挥药理作用最快, 生物利用度为 100%。但由于迅速进入血液循环, 容易产生药物性休克、过敏反应。对于刺激性太大的药物静脉注射时, 需要用等渗溶液稀释后静脉滴注; 若操作不当会引起静脉炎, 严重者可能因药液流出血管引起局部注射部位坏死。肌内注射给药比静脉注射简便安全, 比皮下刺激性小, 应用较广。皮下注射后药物发挥作用较肌内注射慢, 有些甚至比口服慢。需延长作用的药物可采用皮下注射, 如治疗糖尿病的胰岛素。一些混悬型注射剂或植入剂都可注射或埋藏于皮下, 以发挥长效作用, 如避孕药。

为了提高某些药物的生物利用度, 需加入吸收促进剂增加黏膜或皮肤的穿透量; 但很多促进剂可能造成黏膜损伤, 应注意用药部位与用药时间。舌下黏膜渗透能力强, 药物吸收迅速, 给药方便, 许多口服首过作用强或在胃肠道中易降解的药物, 如硝酸甘油、硝酸异山梨酯等舌下给药后生物利用度