

談

藥學發展

的

新趨勢

演講：

孫雲燾

上海中法大學藥科畢業
法國里昂大學醫藥學院藥學博士
曾任台大藥學系主任
教育部醫教委員會藥學小組召集人
中華藥典編修委員會副總編修

整理：

李桂蘭 林益堅

談藥學發展的新趨勢

在近五十年來藥學有顯著的發展，新的特效藥的發展可分為兩方面：

- 一、創新的，革新的特效藥發展。
- 二、慢慢改進的製藥技術發展。

所謂製劑技術即包括：(A)藥品的純度增加。

(B)計量準確。

(C)生產速度的加快。

其次，有關於藥品評價，療效，價值：以前不科學的方式是不把成分標明出來；現在則要求對藥品的有效成分予以重視，對其慢性、急性的毒性報告實驗，臨床報告，均顯示出對藥品的了解。

關於藥品的含量測定：我們以化學、物理方法functional group做檢驗，但是並非每一種都是正確的。因為藥品在人體內產生的複雜效果，實在是難以確定的。有許多的藥物實在是不能用chemical, physical method來測定。這如同一個瞎子去摸大象一般，他只能感覺出大略的形象，但卻無法得知東西的實價。所以此種方法雖可在短時間內測知，但實際是不正確的。如digitalis以青蛙、蟾蜍、天竺鼠做實驗，則其對心臟的反應完全不一樣，其敏感度(sensitivity)皆不同，誤差極大，對人體而言則亦有不同的效果出現。如人的貧血(anemia)根本找不到實驗的動物，則無法以其他相同的動物來測定有效成分，而只能以患有惡性貧血的病人來試驗(pernicious anemia)。在美國藥學委員會—鑑定抗貧血製劑的顧問委員會雖可評定藥品的效價，但這不是辦法。因某些藥品的效價根本無法測定，所以這個組織不久就廢止了。抗貧血藥品在醫療上極為須要，而藥典上又找不到測定的方法，所以世界衛生組織儘量利用生物、化學、物理學的方法來評定。

現討論到另一個問題—效驗問題。

有一些藥品如軟膏—其成分不同，有時效果極佳，有時又完全無效，所以可知單靠檢驗一途是不夠的。尤其有一些藥品其溶解度很慢不易測知。所以現在我們將持另一種看法，深入地追蹤藥品在人體方面對病人的實驗療效為何。我們現在舉幾個實際例子來講，關於抗黴的抗生素(如Griseofulvin)其溶解度為1:1000，同一種錠劑其質粒大小不同，則對人體療效不同。5m μ (4mg), 25m μ (40mg)，則在4小時內在血液中的濃度相等，換句話說particle size小者在人體內之藥效大，而particle size大者藥效慢。故在一九七三年英國藥典規定Griseofulvin的質粒不能超過5m μ 。美國藥典在一九七五年十九版規定Griseofulvin的micro-crystal form和drssolving rate.

談藥學發展的新趨勢

談藥學發展的新趨勢

其次再談到食品對藥物吸收的影響。我們給病人吃高脂肪的食物，在四小時後 Griseofulvin 濃度可達 $3\mu\text{g/ml}$ 八小時後可達 2.6mg/ml ，而單單吃高蛋白質，而無脂肪的話，則在四小時可達 $0.5\mu\text{g/ml}$ 八小時可達 $0.7\mu\text{g/ml}$ 。故可知高脂肪對 Griseofulvin 的吸收有所幫助。所以在醫療方面 particle size 要小於 $5\mu\text{m}$ 給藥方面和高脂肪食物服用，即可增加藥品的吸收。因為 Griseofulvin 對肝臟方面的毒性很大，所以 Griseofulvin 祇有用於全身性的黴菌感染疾病。如果為局部的則不適於使用。如果有發燒，喉嚨痛發生即為中毒的現象，則馬上停止使用，且其對光線敏感故不適在日光或紫外光下暴露很久。所以關於藥品的這種現象應該多加認識。

關於另外一種抗生素 Novobiocin 其為晶形，所以吸收狀況不很好，所以以無晶形 (Amorphous) 吸收較好，但無結晶形對熱不安定。如在製劑內加 1% Mg stearate，則與 Novobiocin 結合變成 Stable form。但比形式不能吸收，療效減少。

Nitrofurantoin 一小的結晶吸收快但易發生 nausea，大的結晶吸收快且無副作用，此即為結晶形狀與副作用的關係。故在此狀況下，有許多的因素影響藥物的效價。

關於藥品製造方面一錠劑在醫療方面，用起來十分方便，但是錠劑崩散後→顆粒→粉末→在溶液中以離子形態吸收，則可看出 dissolution rate 快，則吸收快。dissolution rate 在 in vitro test 與 in vivo Test 皆不同，所以健康人的吸收狀況與 particle size, shape, complex, dissolution rate, stability, 食品成分、空胃、滿胃、胃腸道 pH 值，吸收情形，腸內 normal flora 酵素作用 cell membrane 的吸收至 liver 至血液中而與血清蛋白的結合速度、結合量皆有很大關係。

現在談談關於藥品的效驗問題，以人體試驗最靠不住，所以我們以 Bio-Availability (生理效驗)，同一個藥品由不同的製藥廠做出，其生理效驗應該相同，但實際上發現不相同。此種試驗稱為同療效試驗—Bio-equivalency test，因此我們在製造時，須考慮到藥品的藥效問題—此門科學稱為 Bio-pharmaceutics (藥效藥劑學)。

現在我們對於藥品製造，乃採取優良藥品製造規範制度 (Good Manufacturing practice (GMP))。即由原料經過加工而到產品之生成中，注重於中間步驟藥品的檢驗，就是採取 two process control 一乃指仔細的，注意的檢驗中間藥品。因為假如中間藥品製造不良，則所得到的產品就不是優良的藥品，也不是標準的藥品，故而影響甚大。所以，在製造藥品的過程中，須注重於中間藥品之檢驗；然而，產品之檢驗乃是衛生機構、公定文書的檢驗，其檢驗項目則為有限，如錠劑之一般檢驗項目為重量差異試驗，崩散度試驗，以及含量測定。此為一般檢驗機構之基本要求。但是，在藥品製造過程方面的檢驗，卻注重於錠劑之形狀，厚度、大小、周圍等

，雖都求諸於其平均數，但是一般的藥品和平均數比較後，差距甚多。所以，雖然，在平均數上而言，藥品為標準的；但是當以各別而論時，則卻不標準的佔大多數。

其他有關 storage test，做其安定性 (stability)，測知貯藏時間，如正常狀況下、高溫度下，陽光照射下之 test，這些乃是產品以外的試驗，即貯藏品的試驗。雖然，目前尚無明確時間規定，但是大部份乃以 18 個月至 24 個月間為限，而且，在目前國際市場之交易，也是以 18 個月為限。

關於銷售品的檢驗，稱之追蹤檢驗。如檢驗銷售品是否變質，或安定性的程度，所以我們必須採取特殊的檢驗。故這個問題乃是整個程序，以及到賣出去的整個藥品的追蹤檢查。而目前一般各個的製藥工業發展情況不同，而以美國的檢查要求為最嚴格；如從一種 drug 的申請登記，須包括下列報告：成分、製造方法、藥品療效、安定性、毒性、安全性及對藥品的效用 evidence of bio-activity)，而做為醫師醫療上準備及應有的知識。

在英國與澳洲方面，有世界全面保健制度，就是公醫制度。由政府負擔醫藥費用，而且亦由政府收購藥品。而且亦有健康保險制度，開放醫藥費用價錢。所以 Costs/benefits (藥價與療效比值)，乃是依 drug 療效而規定其價錢。

而在美國田納西州從事這種一般藥品的比價工作，至本年度已滿 17 年，對國民健康做了甚大的幫助。如他們州政府收集了 130 批的 12 種藥品，包括 antibiotics (如 tetracyclin, ampicillin), Sulfa drugs (如 Sulfadiazine, sulfamethazole)，利尿劑 (如 chlorothiazide, Hydrochlorothiazide) 等，以健康的人做生理效應試驗，如做血液，尿的試驗。而評定 drug 的療效。結果發現此 12 種藥內的五種藥品 Nitrofurantoin, Chlorothiazide, Phenyntion, Hecamine (Methenamine), Papaverine 可造成痙攣。像此種發現後，州政府隨即將此種結果公佈，而使醫療界了解各種 drug 之療效，而不致於造成錯誤。所以，美國藥學會 (American Pharmaceutical Association) 在 1970 年通過議決案，指出藥師具有一個特別責任，也就是對藥品的療效必須充分了解，並且由於藥師對藥的各方面知識甚多，故對藥品具有選擇權 (drug produced selection)。而以前社區之藥師，對藥品以商品名所開的處方，無權更改，只有遵照配藥，以致於錯誤甚多。現在經過美國藥學會如此公佈後，藥師有權選擇更具療效的藥品，使病人提早恢復健康。

drug produced selection bill 在美國已經公佈，而且美國目前已經有 22 州通過此一法定議案。另外幾個州，除了製藥工業反對，以及醫師公會反對而尚未通過外，在美國，已通過法律，將藥師之責任加重，而且認定藥師比醫師具有更大的權利。所以，藥師可在處方上的選擇，

談藥學發展的新趨勢

談藥學發展的新趨勢

已經成為合法的。

另一方面，藥師在臨床藥學方面的推行，如病人服藥後的 Side effect，須密切觀察。而藥師再將此 drug 在臨床上的效用，詳細報告於藥學會上，再由藥學會收載而公佈。故藥師在以前只有在醫療方面，從事調配藥物的觀念；而現在藥師則須注重於 drug 在病人身上所出現之各種 effect，經由藥學會而報告至藥學研究委員會而公佈。換句話說，在以前藥師只有以藥品為研究對象，而現在乃是以人為研究對象。即檢討原因，而獲得最高效果的治療，並且對療效較差的 drug 力求改進。比如以糖尿病的病人而言，分別用 insulin, Sul faniurea, Biguanides 治療，而觀察病人對各種藥物治療所出現的各種症狀，確定病人所應正確服用的 prescription，以避免酸或鹼中毒現象產生。然而，此毒性的預防，應是藥師與醫師間互相配合努力所得的結果。在臨床病理討論會上討論 clinical pharmacy 及 clinical Pharmacology 作用，則對 drug 在醫療、用藥方面得到正確適當的使用，並且降低了不必要的醫療及浪費，也可以避免耽誤了治療的時間，也可以避免副作用的產生等等。所以在醫院內，藥師與醫師的配合，才可得到最正確的醫療效果。而在社區內的藥師，如美國，則以商業化為目標，對醫療作用方面不負責任。但是，在英國，則以半商業化、半工業化為目的，重技術，不重錢財，責任感大，故在醫療方面擔負了重大的責任。

以前，藥師與病人間存有相當的距離，故使藥師無法正確的獲得某一 drug 之療效。所以，目前應該積極的推行這種 drug information 的收集，並且做成資料卡，而做為永久資料。使醫師可利用此資料卡上的 information，應用於病人身上，而得到正確之醫療效果。

目前，我國對 GMP 制度的實施和以上所提的各種步驟均尚未正式進入正軌。所以，根本辦法應該從教育方面著手。所以教育部規定從今年起，各藥學系的必修科目中，將注重於藥效藥劑學 (Biopharmaceutics)，臨床藥學及治療學 (Clinical pharmacy & therapeutics)。並且在高考的科目上，亦增加此二主科，以增加我國藥業之發展，使趨近於國際水準。

隨身攜帶！

主治：
 肚痛、頭痛、小兒腹痛、胸膈不舒、湯火灼傷、止癢消腫、手足痠痛、暈車船頭眩鼻塞、蚊蟲咬傷、肌肉痠痛。

新萬仁化學製藥股份有限公司

內衛成製字第 1347 號
 省衛廣字第 640543 號

