

温敏凝胶的研究与应用进展

赵宇^{1,2*}, 王晓波², 张治然², 袁荣刚², 李奕诺³, 吴立军^{1#} (1. 哈尔滨医科大学药学院, 哈尔滨 150000; 2. 解放军第210医院, 辽宁大连 116014; 3. 辽宁中医药大学, 沈阳 110300)

中图分类号 R944.1⁺5 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)01-0132-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.01.42

摘要 目的: 为温敏凝胶的研发及临床应用提供相关理论参考。方法: 以“温敏凝胶”“作用机制”“辅料”“给药途径”“Temperature-sensitive gel”“Mechanism”“Accessories”“Route of administration”等为关键词, 组合检索2009—2014年PubMed、中国知网、万方等数据库, 对温敏凝胶的作用机制、释药模式、给药途径及应用情况等作简要综述。结果与结论: 温敏凝胶通过改变分子间的作用力, 使聚合物之间的相互作用发生改变, 随着温度升高而形成凝胶。其中常用的是丙烯酰胺类, 主要释药模式包括挤压式、正反“开-关”式、压力作用式等。采用注射、口腔、耳内、鼻腔、眼内、皮肤等多种给药方式, 使药物在人体内发挥很好的缓释作用, 降低药物毒性, 防止药物外渗, 提高药物的稳定性, 比同类药物的其他剂型更有优势。随着温敏凝胶研究和应用的不断深入, 其作为一种新型剂型, 有望在肿瘤、中药新剂型等方面得到更好的应用。

关键词 温敏凝胶; 作用机制; 给药途径; 应用

自1975年温敏凝胶(Thermosensitive gel)被发现以来, 受到了专家和学者的广泛关注。温敏凝胶是指以溶液状态给药后, 利用高分子材料对外界温度的响应发生相转变, 由液态转化为非化学交联半固体凝胶的制剂^[1]。温敏凝胶材料能随环境温度改变而发生一定的相变, 具有最低临界溶解温度(Lower critical solution temperature, LCST), 在人体内产生控释、缓释、靶向、降低毒性等特点; 可实现注射植入和长期释药, 广泛应用于眼部给药、鼻部给药、直肠给药以及注射给药, 在药学领域中发挥着重要的作用, 成为近年来的研究热点^[2]。本文以“温敏凝胶”“作用机制”“辅料”“给药途径”“Temperature-sensitive gel”“Mechanism”“Accessories”“Route of administration”等为关键词, 组合检索2009—2014年PubMed、中国知网、万方等数据库, 对温敏凝胶的作用机制、释药模式、给药途径及应用情况等作简要综述, 为温敏凝胶的开发及临床应用提供相关理论参考。

1 温敏凝胶的作用机制及释药模式

温敏性材料是有机小分子凝胶, 通常都是通过较弱的相互作用而形成的, 如分子间的氢键、 π - π 作用、范德华力以及疏水作用等。温度的改变会影响或破坏这些作用, 从而使凝胶状态发生改变, 通常低于LCST时呈液体状, 高于LCST时呈胶凝状。当其亲水基团与疏水基团的比例合适时, 便可在水溶液中发生凝胶转变。随着温度的升高, 水对聚合物的溶解能力降低, 聚合物之间的相互作用便成为主导作用, 从而形成凝胶。其用于给药系统后, 在体温下形成凝胶状, 能很好地释放药物并作用于人体, 从而发挥治疗作用。

目前, 研究较为广泛的温敏凝胶是丙烯酰胺类。其释药模式主要有: 利用凝胶网络的快速收缩而释放药物的挤压式、皮壳结构正反“开-关”控释模式、压力作用释放模式、定时定量释放及循环释药模式、利用溶质的浓度差提高释放度的微泵作用释放模式、体外释药模式等。

温敏凝胶不仅可直接作为药物载体, 以增加药物的溶解

* 硕士研究生。研究方向: 药物制剂。E-mail: zhaoyu88120@163.com

通信作者: 教授, 博士生导师。研究方向: 天然药物及中药活性成分。电话: 0451-86681103。E-mail: wulijun_111@hotmail.com

性、保护药物的活性、促进药物吸收、提高药物的溶解度和稳定性, 还可与其他剂型联用, 如将其与脂质体、磁性纳米、磁热疗、微球等结合起来。Gordon S等^[3]将硅纳米颗粒封装鸡卵清蛋白载入壳聚糖水凝胶内, 结果发现水凝胶表现出相对缓慢的释放曲线; 在第14天时, 仅释放出40%。祝雨薇等^[4]以伊曲康唑为主药, 制备了温敏微乳凝胶, 将药物制成微乳, 然后加入到凝胶基质中, 用于局部皮肤给药, 使药物黏附、滞留在皮肤或黏膜表面, 延长药物的作用时间。掌握这些作用机制和释药模式, 可为温敏凝胶在化学药、生物制剂、中药制剂缓控释等领域的研究应用打下坚实的基础。

2 温敏凝胶的给药途径及应用情况

2.1 注射用

传统的液体制剂注射剂往往具有持续时间短、依从性差的缺点, 而后研制的注射植入剂虽然具有延缓药物释放的作用, 但是需要借助大孔径注射针头才能将药物植入皮下。为了弥补其使用的不便, 现在又研制出了易于注射且注射后可形成药物储库的给药系统——原位凝胶注射剂。原位凝胶注射剂给药后, 在用药部位温度的刺激下会发生分散相的转变, 从而形成半固体制剂, 并在所注射部位胶凝成为半固体状的药物储库。特别适合于微创治疗, 从而达到长效释药的目的, 对于需要频繁给药的药物来说, 是一种理想的新剂型。

利用温敏性材料制成流动性良好、合适生物相容的溶剂, 可将药物溶解为常温下呈液体的溶液。注射用凝胶缓释植入剂的原理是, 药物在体外溶解或混悬于温敏性材料的有合适生物相容性的溶液中形成溶液, 注射后在注射部位形成半固体状药物储库而发挥缓释作用^[5]。高萌等^[6]以姜黄素为主药、泊洛沙姆407为主要基质, 制备了姜黄素温敏凝胶, 采用小鼠腹水型肝癌高淋巴道转移细胞株(HCA-F)制备小鼠肝癌实体瘤模型。姜黄素温敏凝胶以瘤内注射的方式给药, 测定小鼠肿瘤的生长情况。结果表明, 姜黄素温敏凝胶组小鼠瘤体体积增长程度明显减小, 瘤质量明显减轻, 抑瘤率达到了54.87%。王丽娟等^[7]以水难溶性药物布洛芬为主药, 与羟丙基- β -环糊精(HP- β -CD)先制成包合物, 再分散到泊洛沙姆温敏凝胶中而制得, 能显著提高生物利用度, 且注射部位无明显刺激性, 生物相容性好。朱全刚等^[8]制备了盐酸罗哌卡因温敏凝胶注射剂, 采用泊洛沙姆作为温敏材料, 以冷法制备, 利用反相高效液相

色谱法测定其中药物的含量。结果表明,采用泊洛沙姆为基质制备的盐酸罗哌卡因温敏凝胶注射剂质量可控,盐酸罗哌卡因温敏凝胶注射剂在人体温度 37 ℃ 情况下形成半固体制剂,可使药物缓慢释放并维持一定的浓度,在外科手术止痛方面具有较好的前景。危红华等^[9]以盐酸青藤碱为主药、泊洛沙姆 407 和泊洛沙姆 188 为凝胶基质,制备了盐酸青藤碱注射用纳米粒温敏凝胶,用于关节腔内注射。结果表明,其制备的温敏凝胶具有明显的缓释作用,可延长药物在关节腔内的释放时间,提高治疗效果。Gao Y 等^[10]研究表明,瘤内注射一种包裹多烯紫杉醇的温敏水凝胶,可有效抑制肺癌细胞 A-549 的增长。对于一些用于局部的药物,温敏凝胶可在给药部位维持较高的药物浓度,尤其是局部麻醉药和止痛药,可提高药物的稳定性,并起到缓释作用,在临床上具有很好的应用价值。

车富强等^[11]阐述了注射用原位温敏凝胶的研究进展,为了能科学、准确地控制其质量,其对温敏凝胶建立了一定的质量标准。首先,注射用温敏凝胶应具有高于室温、不大于体温的胶凝温度,可用目测法和流变学方法测定,保证温敏原位凝胶在体外是能注射使用的液体,在体内转变为可缓慢释放药物的半固体药物储库。其次,注射用温敏凝胶的胶凝时间也有要求,在人体温度情况下,从溶液转变为凝胶需要的时间越短,注射温敏凝胶发挥的作用越理想。此外,注射用温敏凝胶在体外的黏度关系到能否顺利注射,因此具有一定的黏度要求。另外,注射用温敏凝胶的体外释放度也有要求。根据给药部位的差异,对凝胶的强度、凝胶的形态学、给药部位的组织病理学评价等都有要求。Huynh CT 等^[12]合成了一种注射用可生物降解的 pH 温敏型凝胶材料 β -氨基酯氨酯(OAEU),该成分可通过控制 OAEU 的浓度来决定胶凝情况,于大鼠皮下注射 OAEU 溶液,可迅速形成凝胶并滞留在体内 2 周以上。体外细胞毒试验和体外降解试验均表明,OAEU 水凝胶无细胞毒性,并可在体内进行生物降解,这种注射用可生物降解 pH 温敏水凝胶 OAEU,在生物医学中作为药物/蛋白质载体具有潜在的应用前景。

2.2 口腔用

口服给药后形成凝胶可延长在胃肠道内的滞留时间,提高药物的生物利用度。穆玉等^[13]用羧甲基壳聚糖与甘油磷酸盐互配,制备羧甲基壳聚糖温敏凝胶,进行体外试验。小鼠实验,结果发现羧甲基壳聚糖温敏凝胶有良好的生物相容性并可促进细胞增殖,有望成为治疗牙周炎药物的缓释载体。王薇等^[14]通过对牙周用盐酸多西环素微球温敏性凝胶的制剂学进行研究,采用乳化-交联固化法制备盐酸多西环素羧甲基壳聚糖微球,采用壳聚糖和 β -甘油磷酸钠制备凝胶。温敏凝胶可作为理想的口腔药物载体,使药物在口腔黏膜的附着时间增长,作为牙周用缓释制剂值得进一步研究。目前,已有大黄温敏凝胶应用于慢性牙周炎治疗。

2.3 耳用

由于血-内耳屏障的存在,治疗耳聋这样的疾病需要较大的剂量,增加了药物的全身毒性。但是药物在温敏凝胶剂型的缓释特征明显,局部生物利用度显著提高,有望成为一种新型的内耳局部给药系统。药物以液体的形式在外耳道进行给药后,可在耳道内发生相转变,形成半固体凝胶,使药物在耳道内的滞留时间延长,达到缓、控释效果,提高生物利用度,从而减少给药次数、克服滴耳液需频繁给药的不足^[15]。谢志勇等^[16]以泊洛沙姆 407 与泊洛沙姆 188(质量比为 3:4)为基质,制备了耳用原位凝胶,经对其凝胶温度、强度及生物黏附性等进

行考察,结果表明该制剂制备简单、性质理想,值得进一步研发。杨辰锴等^[17]制备了盐酸左氧氟沙星耳用温敏凝胶,并对其滞留性进行了考察。结果表明,所制备的盐酸左氧氟沙星耳用温敏凝胶能延长药物在耳道内的滞留时间,达到缓释效果,并减少用药次数。

2.4 鼻用

传统的鼻腔给药剂型存在很大的不足,如鼻腔容积小、药物受鼻纤毛的影响滞留时间短,从而使药物很难发挥药效。为了提高鼻腔给药的生物利用度、延长药物在鼻腔停留的时间,可以将温敏性材料作为药物载体制备成温敏凝胶制剂,使制剂以液体形式滴入鼻腔后胶凝成半固体黏附在鼻黏膜上。Chu K 等^[18]筛选出 2% 丹皮酚、22% 泊洛沙姆 407、2% 泊洛沙姆 188 和 2% 聚乙二醇 6000 的最佳处方后,进行丹皮酚原位温敏凝胶治疗过敏性鼻炎体外释放度的研究,通过结果预计其经黏膜吸收进入体内有缓释作用;并利用卵白蛋白致敏的过敏性鼻炎的豚鼠模型来评价凝胶的初步药效。结果证实,丹皮酚温敏原位凝胶发挥了显著药效,为过敏性鼻炎药物的研究提供了新的方向。赵亮等^[19]用对乙酰氨基酚为主药,制备了鼻用温敏凝胶,并对其体外释放机制进行了研究,以泊洛沙姆 407 和聚乙烯醇为凝胶基质对方剂进行筛选,考察该凝胶的体外累积溶蚀量和体外释药行为。结果表明,加入 PVA 比单独用泊洛沙姆 407 能够节省泊洛沙姆 407 的用量。体外释药行为表明,单用泊洛沙姆 407,药物释药行为受溶蚀影响;而当泊洛沙姆 407 和聚乙烯醇合用时,溶蚀对体外释药并非决定性影响因素。韩淑萍等^[20]以泊洛沙姆 407 和泊洛沙姆 188 为温敏材料,对灯盏花素鼻用凝胶进行了研究,当泊洛沙姆 407 的质量分数为 19%、泊洛沙姆 188 为 4% 时,胶凝温度为 32.9 ℃,适用于鼻腔给药。

2.5 眼用

由于频繁眨眼及眨眼反射等保护作用,使得滴入到眼内的药液会迅速从角膜消除,导致传统的眼用液体制剂生物利用度小。相比之下,凝胶剂型更有利于药物长时间地停留而发挥药效。温敏凝胶载药量大,与其他剂型相比,患者依从性好,更易被患者接受。姜杰等^[21]以泊洛沙姆 407 和泊洛沙姆 188 为凝胶基质,进行处方优化,以小檗碱白蛋白纳米粒为模型药物。结果显示,优化处方后经泪液后在 34.2 ℃ 时能够发生相变形成凝胶。体外试验考察表明,其具有很好的缓释作用,在眼科具有很好的应用前景。孙思雨等^[22]运用星点设计-效应面法优化处方,以泊洛沙姆 407 和泊洛沙姆 188 为基质、安妥沙星眼用凝胶为药物模型,结果证实所制得的安妥沙星温敏凝胶具有实际临床意义和应用价值。

2.6 皮肤用

相比较而言,皮肤用温敏凝胶制剂比传统剂型如微乳、卡波姆软膏等更具有优势。Rozman B 等^[23]运用亲水性维生素 C (VC) 和亲脂性维生素 E (VE) 联合发挥抗氧化作用治疗一些皮肤病,比较了 VE 和 VC 在温敏型微乳凝胶、水包油型微乳、水包油型卡波姆微乳 3 种剂型中的释放度与渗透性的差异。结果发现,温敏型微乳凝胶比微乳及加入卡波姆等增稠剂的传统微乳释放更快、更完全,在渗透性方面有一定的差异,但无法得出皮肤吸收即有效性与释放度之间有直接关系的结论。为此,可考虑研发出此类皮肤用药,以提高当前一些皮肤用药的释放度和速效作用。温敏凝胶皮肤给药适用于老年患者和不易口服的患者,有利于皮肤表面的涂布,对皮肤无刺激性,可促进药物的吸收。

2.7 联合应用

随着温敏凝胶研究的深入,已有研究将温敏水凝胶和脂质体、磁热疗、磁性纳米粒、微球、包合物等结合起来,使所得到的新的药物传递系统可以很好地结合两种给药系统的优点,提高药物的溶解度和稳定性,减少不良反应,达到更好的缓、控释效果。马晓华等^[24]应用HP- β -CD与泊洛沙姆407、泊洛沙姆188为辅料,制备了硝酸益康唑HP- β -CD包合物的阴道用温敏缓释凝胶,通过体外释放度研究证实了其能持续缓慢释放。张静静等^[25]先将更昔洛韦制成壳聚糖纳米粒,然后将纳米粒放入温敏凝胶中进行研究,发现更昔洛韦壳聚糖纳米粒温敏型原位凝胶的胶凝效果良好、缓释作用明显。娄杰等^[26]也运用该原理,制备了和厚朴酚HP- β -CD包合物,提高了药物的溶解度,延长了制剂在眼部的滞留时间,有良好的应用前景。

3 展望

3.1 在肿瘤领域

Wang ZH等^[27]通过HepG2肝癌小鼠模型实验,经瘤质量比较、显微观察等证实使用博安霉素温敏原位凝胶后小鼠的肿瘤增长显著减慢,并且能有效对抗肝癌;凝胶起到了一定的缓释作用,在肿瘤中有大量的钙化和无血流的盐酸博安原位凝胶组。这些发现预示着原位凝胶的使用可能更有利于肝癌、肺癌等药物的治疗研究,有待进一步深入探索。Seo HW等^[28]通过以生理盐水与单用凝胶为空白比较5-氟尿嘧啶(5-FU)混悬注射剂与以注射用水凝胶载体的5-FU(5-FU-Loaded MCL)对肿瘤的抑制作用,结果发现10 d、12 d和16 d即可看出显著差异,5-FU-Loaded MCL数日后对肿瘤细胞的生长抑制作用大于反复注射5-FU的抑制作用。

3.2 在中医药学领域

在中医药研究中,一些具有显著疗效但同时存在一定毒副作用的有效成分,可以温敏凝胶为载体输送药物,达到增强对靶器官、靶组织的治疗作用,同时还可减少对其他器官或组织的毒副作用。中药的单一成分已经在温敏凝胶这种制剂中广泛运用。如乌头碱是存在于植物药(川乌、草乌、附子)的主要成分,因其有效剂量与中毒剂量接近,近几年已逐渐开发出温敏凝胶注射剂,以降低口服制剂的毒性。温敏凝胶注射液的优点、特性可使药物达到缓释作用,对于风湿、类风湿性关节炎等需长期用药的疾病有较好的作用。由中药提取物配制而成的黄芩滴眼液,为了改善其生物利用度低、作用时间短、依从性差等缺点,近年已有温敏型原位凝胶在进行临床研究中。为克服姜黄素水溶性差、在碱性条件下不稳定的缺点,可制成温敏凝胶,以减少不良反应、提高生物利用度、达到靶向治疗的目的^[29]。为了降低实体瘤组织间隙压的作用,孙娟等^[30]制备了紫杉醇胶束水凝胶复合制剂,结果证实其对实体瘤的生长抑制作用比普通市售紫杉醇制剂强。近年来,中药多种组分药物同时应用在温敏原位凝胶之中,制成一种新型的、靶向性的缓释中药制剂,具有一定的发展前景。

参考文献

[1] Rahman CV, Kuhn G, White LJ, et al. PLGA/PEG-hydrogel composite scaffolds with controllable mechanical properties[J]. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*, 2013, 101(4):648.

[2] Li Z, Guan J. Thermosensitive hydrogels for drug delivery[J]. *Expert Opin Drug Del*, 2011, 8(8):991.

[3] Gordon S, Teichmann E, Young K, et al. In vitro and in vivo investigation of thermosensitive chitosan hydrogel-

scontaining silica nanoparticles for vaccine delivery[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2010, 41(2):360.

[4] 祝雨薇,蒋曙光,周建平.伊曲康唑温敏微乳凝胶的研制[J].中国新药杂志,2013,22(46):1942.

[5] Nie L, Zou P, Feng S, et al. Temperature-sensitive star-shaped block copolymers hydrogels for an injection application: phase transition behavior and biocompatibility[J]. *J Mater Sci Mater Med*, 2013, 24(3):689.

[6] 高萌,蒋妮,徐红.注射用姜黄素温敏凝胶体内外抗肿瘤实验研究[J].中国药房,2014,25(7):605.

[7] 王丽娟,朱照静,车珂科.布洛芬包合物温敏凝胶药动学及其在注射部位刺激性[J].中国医院药学杂志,2014,34(4):296.

[8] 朱全刚,张迪,周芷筠.盐酸罗哌卡因温敏凝胶注射剂的制备及其含量测定[J].中草药,2013,44(14):366.

[9] 危红华,李莎莎,韩腾飞.盐酸青藤碱关节腔注射用纳米粒温敏凝胶的制备及其性质考察[J].中草药,2013,44(14):1899.

[10] Gao Y, Ren F, Ding B, et al. A thermo-sensitive PLGA-PEG-PLGA hydrogel for sustained release of docetaxel[J]. *J Drug Target*, 2011, 19(7):516.

[11] 车富强,胡容峰,彭代银,等.注射用温敏原位凝胶研究进展[J].安徽中医学院学报,2010,29(6):77.

[12] Huynh CT, Nguyen MK, Lee DS. Biodegradable pH/temperature-sensitive oligo (β -amino ester urethane) hydrogels for controlled release of doxorubicin[J]. *Acta Biomaterialia*, 2011, 7(8):3123.

[13] 穆玉,陈乃玲,彭伟,等.羧甲基壳聚糖温敏凝胶对小鼠L929细胞增殖的影响[J].天津医药,2012,20(4):363.

[14] 王薇,匡长春,李欧,等.盐酸多西环素牙周用微球温敏性凝胶的制剂学研究[J].解放军药学学报,2014,30(1):40.

[15] 项佳音,杨洪军,熊欣,等.常见温度敏感型原位凝胶载体的研究进展[J].中国实验方剂学杂志,2011,17(2):252.

[16] 谢志勇.司帕沙星耳用原位凝胶的制备及质量评价[J].中国药师,2011,14(7):994.

[17] 杨辰锴,李万玉.盐酸左氧氟沙星耳用温敏凝胶的制备及滞留性考察[J].中国医院药学杂志,2012,32(19):1520.

[18] Chu K, Chen L, Xu W, et al. Preparation of a paeonol-containing temperature-sensitive in situ gel and its preliminary efficacy on allergic rhinitis[J]. *Int J Mol*, 2013, 14(3):6499.

[19] 赵亮,苏畅.对乙酰氨基酚鼻用温敏凝胶的制备及其体外释药机制研究[J].中国药房,2012,23(45):4272.

[20] 韩淑萍,吴盈盈,吴瑾瑾,等.灯盏花素温敏型鼻用原位凝胶的基质处方筛选[J].中华中医药学刊,2013,31(5):1050.

[21] 娄杰,贾运涛,田睿,等.眼用小檗碱蛋白纳米粒温敏原位凝胶的制备及性质研究[J].中草药,2013,44(3):277.

[22] 孙思雨,马涛,王清清.星点设计-效应面法优化及制备安妥沙星眼用温度敏感原位凝胶[J].蚌埠医学院学报,2013,38(7):869.

[23] Rozman B, Zvonar A, Falson F, et al. Temperature-sensitive microemulsion gel: an effective topical delivery system for simultaneous delivery of vitamins C and E[J].

临床药师培训基地学员考核准入方式探讨

侯继秋*,李馨,朱大胜,张新茹,付秀娟[#](吉林大学第二医院药品管理部,长春 130041)

中图分类号 R952 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)01-0135-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.01.43

摘要 目的:建立临床药师培训基地学员考核的准入方式,为优选临床药师培训学员提供参考。方法:从考核方式、考核内容、考核流程等方面介绍我基地临床药师学员的选拔方法。结果与结论:我基地临床药师学员的选拔,首先由院临床药师培训工作领导小组讨论确定考核方式,接着确定包括理论考核和面试考核在内的考核内容,然后制定包括筛选报名信息、核准报名信息、组织学员考核、汇总考核成绩、下发录取通知等在内的考核流程。通过这种规范化的、利用客观笔试结合主观面试的集中考试方式,能够较为详细、真实地了解学员的药理学理论基础、临床知识储备、学习动机、综合能力等,也能体现学员之间的差距,做到择优录取;这是规范化培训的表现之一,在一定程度上可促进学员学习的积极性,是优选临床药师培训学员的较为有效的准入方式。

关键词 临床药师;培训;准入方式

Examination and Access Way for Clinical Pharmacist Trainees in the Training Base

HOU Ji-qiu, LI Xin, ZHU Da-sheng, ZHANG Xin-ru, FU Xiu-juan (Dept. of Drug Management, The Second Hospital of Jilin University, Changchun 130041, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To establish the access way for clinical pharmacist trainees in the training base, and to provide reference for the selection of excellent trainees. **METHODS:** The selection method of clinical pharmacist trainees in our hospital was introduced from examination method, examination content and examination process, etc. **RESULTS & CONCLUSIONS:** For the selection of clinical pharmacist trainees, firstly, clinical pharmacist training work leading group discuss and decide the examination method; secondly, they determine the examination content including theory examination and interview; thirdly, they formulate examination process including screening registration information, checking registration information, organizing examination, summarizing examination results, issuing admission notice, etc. The standard concentrate method of written examination combined with interview can better understand their pharmacy theoretical basis, clinical knowledge levels, study motivation, comprehensive capacities and so on. It also reflects the gap among trainees and admits the best examinee; and it is one of the manifestations of standardized training, to a certain extent, can promote the enthusiasm of learning. It is the effective and preferred access way to choose the suitable clinical pharmacist trainees.

KEYWORDS Clinical pharmacist; Training; Access way

AAPS Pharm Sci Tech, 2009, 10(1):54.

[24] 马晓华,杜书章,张晓坚,等.硝酸益康唑羟丙基-β-环糊精包合物温敏缓释凝胶的制备和特点[J].中国医院药学杂志,2013,33(13):1 057.

[25] 张静静,王柏.更昔洛韦壳聚糖纳米粒眼用温敏型原位凝胶的制备与体外释放度研究[J].药物与临床研究,2013,37(10):522.

[26] 娄杰,徐才兵,田睿,等.眼用和厚朴酚包合物温敏原位凝胶的制备及性质研究[J].第三军医大学学报,2013,35(21):2 340.

[27] Wang ZH, Ding WM, Hu XD, *et al.* Effect of peritumoral

injection of boanmycin hydrochloride within temperature-sensitive in situ gel using HepG2 hepatoma nude mice model[J]. *Chin Med J*, 2012, 125(23):4 291.

[28] Seo HW, Kim da Y, Kwon DY, *et al.* Injectable intratumoral hydrogel as 5-fluorouracil drug depot[J]. *Biomaterials*, 2013, 11(34):2 748.

[29] 顾玲玲,李俊丽,刘小平,等.乌头碱温敏凝胶的制备及其体外评价[J].中国医药导报,2012,9(34):115.

[30] 孙娟,鞠曹云,张灿.紫杉醇温敏原位水凝胶的制备及抗肿瘤活性[J].中国药科大学学报,2012,43(5):424.

(收稿日期:2014-05-09 修回日期:2014-11-05)

(编辑:杨小军)

本栏目协办

四川博文网络科技有限责任公司

地址:四川省遂宁市射洪县滨江花园C栋
电话:0825-6698000 邮编:629200

* 主管药师,硕士。研究方向:临床药学。电话:0431-88796601。
E-mail: autumn0207@163.com

通信作者:主任药师。研究方向:临床药学。电话:0431-88796255。E-mail: Fxj462003@163.com