

降钙素口服制剂的研究进展

刘琦^{1*}, 邱志霞², 戴昱², 巫冠中^{1#a}, 陈西敬^{2#b} (1. 中国药科大学药理教研室, 南京 210009; 2. 中国药科大学药物代谢研究中心, 南京 210009)

中图分类号 R97;R944;R589.5 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)29-2777-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.29.31

摘要 目的:为进一步研发降钙素口服制剂提供参考。方法:以“降钙素”“口服”“药效学”“药动学”“骨质疏松”等组合作为关键词,检索2000—2014年PubMed、中国知网期刊全文数据库和万方医学网等,对降钙素的药理活性、口服制剂的有效性、药动学性质及其影响因素等方面内容进行综述。结果:共查阅文献511篇,有效文献29篇。综述表明,降钙素能够较好地改善骨质量,亦可缓解疼痛,但现有剂型的临床应用有限。与现有的注射剂和喷鼻剂相比,口服剂型虽较易被患者接受,但尚存在体内稳定性差和生物利用度低等问题;其药动学行为亦受到饮水、饮食及给药时间等因素的影响。结论:降钙素口服制剂具有较好的发展前景,但面临的难题亦需逐步解决,才能使其得到较为广泛的应用。

关键词 降钙素;口服给药;骨质疏松症;综述

降钙素是一种多肽类激素,在鱼体内由后脑分泌,在哺乳动物中由甲状腺滤泡旁细胞(C细胞)合成分泌^[1],其被发现至今已有半个多世纪。临床上,降钙素主要用于骨质疏松症的治疗。在不同种属来源的降钙素中,鲑鱼降钙素(sCT)因与受体结合的能力较强而具有更好的效果,因此临床应用较多。喷鼻剂和注射剂是目前国内外已上市降钙素的主要剂型,但前者对鼻黏膜具有刺激性,后者的患者依从性较差,使用不方便,使得现有降钙素制剂的临床应用受到限制。口服制剂因具有患者依从性好、给药准确等优点,得到越来越多的关注。但是由于降钙素属于多肽类药,口服给药面临着胃肠道稳定性差、生物利用度低等技术难题,因此降钙素口服制剂的开发尚有很多工作需要开展。本文以“降钙素”“口服”“药效学”“药动学”“骨质疏松”等组合作为关键词,检索2000—2014年PubMed、中国知网期刊全文数据库和万方医学网等,结果共检索文献511篇,筛选有效文献29篇。现就文献中降钙素的药理活性、口服制剂的有效性、药动学性质及其影响因素等方面内容进行综述,为降钙素口服制剂的研究提供参考。

1 降钙素的药理学活性

降钙素的药理学活性有多个方面,主要表现为调节钙磷代谢、降低血钙浓度、抑制骨吸收、降低骨转换、改善骨质量并降低骨折风险。

1.1 降钙素与骨转换

骨转换是一个持续的过程,主要涉及骨基质重吸收及骨形成两个方面,二者之间存在动态平衡,若平衡被打破,机体就会出现病理状况,如骨质疏松。骨质疏松症显著的特点就是破骨细胞生成过多及骨吸收过量,而没有相应程度的骨形成。

降钙素通过与破骨细胞上的受体直接结合,能够快速、可逆、瞬时地改变细胞骨架,使破骨细胞失活,降低骨吸收活性;同时,亦可减少破骨细胞的作用程度,但并不引起其凋亡,亦不降低其数量^[2]。但是,由于骨吸收及骨形成之间存在偶合,

破骨细胞会对成骨细胞的活性存在影响,这在骨质疏松症的临床治疗上具有重要意义^[3]。若能将二者的偶合关系解开,就可在不影响骨形成的基础上有效地控制骨吸收。降钙素就可将骨形成作用从骨吸收作用中解开偶合,剂量适当时仅降低骨吸收而不影响骨形成,但剂量过大时两种作用会同时受到抑制。有动物实验研究显示,过度的抑制骨转换可能会出现重构减少、微裂纹累积以及骨脆性增加等现象^[4-5]。

此外,降钙素重复给药可能会降低其对破骨细胞的抑制作用,长期应用降钙素会引起破骨细胞产生脱敏现象并出现抗性^[6]。此种现象涉及的机制可能包括:减少破骨细胞表面降钙素受体(CTR)内化引起的细胞表面受体表达,抑制CTR合成,抑制CTR基因表达,以及降低CTR mRNA(信使RNA)的稳定性。因此,间断性应用的效果要明显优于持续性应用^[7]。但该抑制作用的降低似乎是可逆的,有报道称,每日给予或周期性给予降钙素的患者均存在骨密度显著增加的现象;连续2年鼻内给予sCT的患者的骨微结构较用药前有所改善^[8]。

1.2 降钙素与骨质量

降钙素抑制骨吸收的作用是暂时的,与其他大多数抗骨吸收药物相比作用亦并不那么明显,因此其能够改善疏松骨质的“质量”^[9]。这可解释sCT应用于绝经后妇女骨质疏松症的临床试验结果:sCT使腰椎骨密度(BMD)仅增加约1.5%,而使椎体骨折的风险降低了33%~36%^[9]。骨吸收标志物血清I型胶原交联羧基末端肽(CTX)的变化亦进一步证明了降钙素对骨“质量”的积极作用^[10-11]。

1.3 降钙素与骨折风险

与更有效的抗骨吸收药物相比,降钙素在治疗骨质疏松症的同时能够更为平稳地降低患者骨折的风险^[12]。患者每日鼻内给予sCT 400 u与每日给予sCT 200 u相比,降低骨折的风险较小,这可能是由于sCT在较高剂量时在更大程度上抑制了骨吸收,且在减少骨吸收的基础上减少了骨形成^[9]。对于骨形成及骨吸收都过多的佩吉特病,高剂量的降钙素既能降低成骨细胞活性也能降低破骨细胞活性。

2 降钙素口服制剂及其有效性

由于降钙素是多肽类药,给药方式主要是传统的注射(皮下或肌肉)或鼻腔给药。目前市场上降钙素的主要剂型为注

* 硕士研究生。研究方向:药动学。电话:025-83271286。E-mail:liuqicpu@hotmail.com

#a 通信作者:教授,硕士研究生导师。研究方向:内分泌药理。电话:025-83271414。E-mail:zhonghuw@sohu.com

#b 通信作者:教授,博士研究生导师。研究方向:药动学。电话:025-83271286。E-mail:chenxj-lab@hotmail.com

射剂和喷鼻剂。但这些剂型及相应的给药方式均存在不利的影 响,如不方便患者使用。降钙素临床治疗的依从性非常低,加上其临床试验存在较高的撤出率,相比之下,口服制剂使用方便,更容易被患者接受。此外,若长期给药,口服给药方式是较好的选择,其能够改善患者的依从性并提高生活质量^[13]。目前市场上主要的sCT剂型见表1。

表1 目前市场上主要的sCT剂型

商品名	英文名	剂型	生产厂家	规格
考克	Calcitonin(Salmon) Injection	注射液	Lisapharma S.p.A.	1 ml:50 u
密盖息	Miacalcic;Salmon Calcitonin injection	注射液	Norartis Pharma Schweiz AG	1 ml:50 u
金尔力	Calcitonin(Salmon) Nasal Spray	喷雾剂	北京银谷世纪药业有限公司	20 μg;28喷
密盖息	Calcitonin(Salmon) Nasal Spray	喷雾剂	Norartis Pharma Schweiz AG	2 ml:0.25 mg
固泰宁	Calcitonin(Salmon) Injection	注射液	银谷制药有限公司	1 ml:50 u
邦瑞德	Calcitonin(Salmon) Injection	注射液	河北联合制药有限公司	1 ml:50 u
翰欣	Salcatonin Injection	注射液	深圳翰宇药业股份有限公司	1 ml:50 u
盖瑞宁	Calcitonin(Salmon) Injection	注射用无 菌粉末	青岛国大生物制药股份有限公司	100 u

2.1 降钙素口服制剂

降钙素作为大分子多肽类药,若以口服给药,会存在生物利用度较低的问题。口服吸收的限制性因素主要有脂溶性较小、稳定性不佳、在胃肠道中易被胃酸和蛋白水解酶降解消化以及肠道跨细胞吸收较差等。现有许多方法和技术来改善sCT的口服吸收,如添加化学吸收促进剂、采用特殊给药系统、联合酶抑制剂等。

2.1.1 化学吸收促进剂。其可改善药物在生物膜上的通透性,从而增加药物在胃肠道的吸收,主要包括酰基肉碱类、Eli-gen®公司的含N-酰化的氨基酸类转运介质以及其他阳离子/阴离子表面活性剂。酰基肉碱类能够可逆性地作用于细胞单层的紧密连接,通过调节紧密连接的孔径促进sCT的吸收。8-(N-2-羟基-5-氯苯甲酰)-氨基辛酸(5-CNAC)属于含N-酰化的氨基酸类转运介质,具有较小的分子质量,能够与sCT以较弱的共价键结合形成复合物,该复合物在较低的pH环境中不溶,从而保证sCT不被胃酸破坏或者被胃肽酶降解^[14]。肠道环境的pH较高,该复合物会在其中溶解为脂溶性化合物,跨细胞吸收,但该过程不经过化学修饰亦不影响肠黏膜的完整性。吸收后,sCT从复合物中解离出来并重新形成天然构象,其生物学性质及潜在的治疗作用也保持不变。Gupta V等^[15]研究的两性离子表面活性剂——二棕榈酰丙磺酸盐(PPS),能很好地增加肠道细胞通透性,且毒性极小,可显著增强sCT的吸收并不损伤肠上皮细胞。

2.1.2 微球或纳米技术。固体脂质纳米粒(SLNs)是20世纪90年代中期由Müller RH等提出的一种新型亚微粒药物运载体,因其可大规模生产及毒性较低而备受重视。有研究人员将sCT载入含有十八烷酸和软脂酸甘油酯的SLNs中,结果显示其绝对生物利用度是仅含sCT制剂的6.40倍,是含有十八烷酸sCT制剂的3.42倍,由此可以看出,所制备的剂型能够显著提高sCT的生物利用度^[16]。但SLNs的缺陷在于载药量较低,存在药物渗出等^[17]。

2.1.3 酶抑制剂。胃肠道中的各种酶对降钙素的降解作用可能是其生物利用度较低的主要原因。与蛋白降解的有关酶类主要是胰蛋白酶和α糜蛋白酶。有报道称,在胶囊中加入脱氧胆酸和大豆胰蛋白酶抑制剂能增加活性成分胰岛素的吸收^[18]。将sCT灌装入包含有亲水性芳香醇的胶囊中,可使其不

被胃蛋白酶破坏,增加其在肠壁的通透性^[14]。此外,耐酸的肠溶包衣也可使sCT在胃中不溶,并通过在片芯中加入柠檬酸来抑制肠道蛋白酶的活性,同时增加细胞旁转运^[19]。另外还有一些应用于研发降钙素口服制剂的方法,比如低分子质量聚乙二醇低聚物的糖基化作用,形成小分子亲水亲脂复合物。该复合物既能防止蛋白酶破坏也能够增加肠壁的透过吸收率。

2.2 口服制剂的有效性

2.2.1 骨质疏松症。口服sCT制剂的疗效可通过骨转换的生化指标进行判断。含有吸收促进剂5-CNAC的sCT可明显使CTX(测定骨吸收的生化指标)减少,给药2~3 h后降至81.8%。另一项研究中,从血清I型前胶原氨基端前肽(P1NP,测定骨形成的生化指标)的变化上可以发现,sCT口服制剂与鼻腔制剂都能够不同程度地抑制破骨细胞和成骨细胞的活性,并且显著降低CTX水平^[19],这表明研究中所用的口服剂量对于治疗骨质疏松症来说过高,该剂量下的口服降钙素在降低骨吸收的同时降低了骨形成。

2.2.2 疼痛。口服降钙素除了对骨转换有作用以外,还具有止痛的效果^[1]。一些学者认为,可能是由于其增加血浆中β-内啡肽水平并增加与内源性阿片系统的作用^[20];另有部分学者认为,止痛机制与其抑制破骨细胞的数量及活性、减少骨钙释放有关^[21]。此外,降钙素还可通过正中脑桥网状结构及中脑导水管周围灰质的CTR直接调节机体对疼痛的感知。已经证明降钙素对于一些疼痛是有效的,包括急性椎体压缩性骨折、骨转移、骨佩吉特病、术后疼痛、糖尿病神经病变、幻肢痛、粘连性关节囊炎和反射交感神经营养不良^[22]。

2.2.3 骨关节炎。软骨退化是骨关节炎的一个主要特征。现已证明,关节软骨表面存在CTR,降钙素与其结合对软骨的退化起到保护作用^[23]。每日口服2次sCT,能够使软骨的退化率显著减少^[24]。口服降钙素可使CTX的24 h尿排泄率呈剂量相关性的降低^[25],对于有较高软骨转化的患者亦有较为明显的降低。因此,降钙素可能在骨关节炎的治疗中发挥着重要作用,尤其是镇痛作用。此外,降钙素能够提高糖皮质激素的抗炎作用,减少骨及软骨的流失,因此可用于风湿性关节炎的治疗。

3 口服sCT的药学性质及其影响因素

口服sCT(含200 mg 5-CNAC)0.08 mg后, c_{max} 约为15 min, $t_{1/2}$ 为9~15 min,这与鼻腔给予sCT 200 u(相当于约33.3 μg)的药学参数十分接近^[26]。但口服制剂的 c_{max} 要高出鼻制剂的10倍以上。同时,sCT口服给药的药-时曲线下面积(AUC)要比鼻腔给药高出10倍以上,这表明口服制剂更容易被机体吸收,能在更大程度上抑制骨吸收^[27]。此外,对于降钙素口服制剂的生物利用度,其可能的影响因素主要包括以下几种。

3.1 饮水

口服给予sCT时其饮水量会影响胃排空的时间,进而直接影响sCT的生物利用度和骨转换。有研究显示,用50 ml水递送sCT的AUC比用200 ml水递送的AUC增加3倍,比鼻腔给药增加4倍;此外,血清CTX水平亦有明显减少,这表明与喷鼻剂相比口服制剂能够显著降低骨吸收^[19]。该研究结果对临床研究也有重要意义,因为口服给予sCT时用水量的不同会使sCT对骨转换的作用产生较大差异。

3.2 饮食

食物,尤其是进食时间会影响口服sCT的生物利用度。与餐前10 min给药相比,餐后给药会使降钙素的吸收降低74%^[14]。

这与CTX变化决定的药效降低密切相关。餐前10 min给药能使sCT的生物利用度和对骨吸收的影响达到最大^[14]。

3.3 口服给药时间

在体内,骨转换存在比较明显的日内变化及餐后变化。体内自身的骨吸收在空腹时比进餐后要高50%,夜间高于白天^[28]。由于空腹会消除大部分昼夜节律的变化,所以观察到的日内变化可能是由于食物摄入与餐后的内分泌信号引起。一项研究中,分别于不同时间给药,观察到降钙素均可被迅速吸收,不同给药方案的 c_{max} 约为30 min,但傍晚给药的药效最大^[29]。同时,sCT的给药时间亦会影响血浆sCT与CTX的相关性,傍晚给药时相关性 $r = -0.96$,早晨给药时 $r = -0.74$ ^[26]。

3.4 耐受性及不良反应

口服sCT(含200 mg 5-CNAC)的耐受性较好,不良反应主要是潮热及轻、中度胃肠道反应,包括恶心、消化不良及腹泻。

3.5 重组sCT及人工合成sCT

有研究表明,重组sCT与人工合成的sCT有着相似的药理学及药动学特性^[14]。

4 结语

降钙素能在抑制骨吸收的同时不影响骨形成,从而提高骨质量,可用于治疗绝经后骨质疏松症、佩吉特病、恶性高血钙症,亦可用于缓解疼痛及骨关节炎的治疗,但因其给药途径不便于患者用药及存在不良反应,使其临床应用受到限制。

降钙素口服制剂初期研究表明,其具有较好的发展和应用前景,但仍需深入研究,特别是要确定合适的给药剂量,以避免没有治疗作用或出现不良反应。此外,由于治疗的长期性,应用口服制剂会避免一些不良反应,如轻微的胃肠道反应。

综上所述,降钙素口服制剂具有多重功能,对骨质量有明显的改善作用,也较为安全,对其他靶器官或靶组织同样有较好的作用。虽然口服降钙素对骨质疏松症有较好的疗效,但仍需对合适的给药剂量、最佳的给药时间以及给药频率等问题进行深入研究,同时还要密切关注其在胃肠道中的稳定性、肠道吸收程度等问题。随着这些困难的逐步解决,降钙素口服制剂会得到较为广泛的应用。

参考文献

[1] 侯笑然,张庆,李国坤,等.降钙素的研究进展[J].中国药房,2011,22(17):1 617.

[2] Henriksen K, Bay-Jensen AC, Christiansen C, et al. Oral salmon calcitonin: pharmacology in osteoporosis[J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2010, 10(11):1 617.

[3] Henriksen K, Neutzky-Wulff AV, Bonewald LF, et al. Local communication on and within bone controls bone remodeling[J]. *Bone*, 2009, 44(6):1 026.

[4] Seeman E, Delmas PD. Bone quality: the material and structural basis of bone strength and fragility[J]. *N Engl J Med*, 2006, 354(21):2 250.

[5] Martin TJ, Seeman E. New mechanisms and targets in the treatment of bone fragility[J]. *Clin Sci: Lond*, 2007, 112(2):77.

[6] Eriksen EF, Halse J, Moen MH. New developments in the treatment of osteoporosis[J]. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2013, 92(6):620.

[7] 李静.骨质疏松症的药物治疗新进展[J].中国疗养医学,

2013,22(11):984.

[8] Chesnut CH, Majumdar S, Newitt DC, et al. Effects of salmon calcitonin on trabecular microarchitecture as determined by magnetic resonance imaging: results from the QUEST study[J]. *J Bone Miner Res*, 2005, 20(9):1 548.

[9] Chesnut CH, Silverman S, Andriano K, et al. A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the prevent recurrence of osteoporotic fractures study[J]. *Am J Med*, 2000, 109(4):267.

[10] Byrjalsen I, Leeming DJ, Qvist P, et al. Bone turnover and bone collagen maturation in osteoporosis: effects of anti-resorptive therapies[J]. *Osteoporos Int*, 2008, 19(3):339.

[11] Karsdal MA, Byrjalsen I, Leeming DJ, et al. The effects of oral calcitonin on bone collagen maturation: implications for bone turnover and quality[J]. *Osteoporos Int*, 2008, 19(9):1 355.

[12] MacLean C, Newberry S, Maglione M, et al. Systematic review: comparative effectiveness of treatments to prevent fractures in men and women with low bone density or osteoporosis[J]. *Ann Intern Med*, 2008, 148(3):197.

[13] Lee HE, Lee MJ, Park CR, et al. Preparation and characterization of salmon calcitonin-sodium triphosphate ionic complex for oral delivery[J]. *J Control Release*, 2010, 143(2):251.

[14] Karsdal MA, Henriksen K, Bay-Jensen AC, et al. Lessons Learned from the development of oral calcitonin: the first tablet formulation of a protein in phase III clinical trials [J]. *J Clin Pharmacol*, 2011, 51(4):460.

[15] Gupta V, Hwang BH, Doshi N, et al. A permeation enhancer for increasing transport of therapeutic macromolecules across the intestine[J]. *J Control Release*, 2013, 172(2):541.

[16] Chen C, Fan T, Jin Y, et al. Orally delivered salmon calcitonin-loaded solid lipid nanoparticles prepared by micelle-double emulsion method via the combined use of different solid lipids[J]. *Nanomedicine: Lond*, 2013, 8(7):1 085.

[17] Severino P, Andreani T, Macedo AS, et al. Current state-of-art and new trends on lipid nanoparticles (SLN and NLC) for oral drug delivery[J]. *J Drug Deliv*, 2012, doi: 10.1155/2012/750891.

[18] Kidron M, Dinh S, Menachem Y, et al. A novel per-oral insulin formulation: proof of concept study in non-diabetic subjects[J]. *Diabet Med*, 2004, 21(4):354.

[19] Binkley N, Bolognese M, Sidorowicz-Bialynicka A, et al. A phase 3 trial of the efficacy and safety of oral recombinant calcitonin: the oral calcitonin in postmenopausal osteoporosis (ORACALrail) [J]. *J Bone Miner Res*, 2012, 27(8):1 821.

[20] Ofluoglu D, Akyuz G, Unay O, et al. The effect of calcitonin on beta-endorphin levels in postmenopausal osteopo-

医院药房自动化管理系统应用进展

谭冰^{1*},熊毅^{2#}(1.重庆市中山医院药剂科,重庆 400013;2.重庆市沙坪坝区人民医院药剂科,重庆 400030)

中图分类号 R952 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)29-2780-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.29.32

摘要 目的:综述我国医院药房自动化管理系统的应用现状,为今后自动化药房的建设提供参考。方法:以“医院”“药房”“智能”“自动”“管理”等为关键词进行组合,检索中国学术期刊网络出版总库、维普期刊、中国生物医学文献数据库、万方数据库中2008年1月至2013年3月国内发表的有关自动化管理系统应用于医院药房管理的文献。结果与结论:共获得文献87篇,其中有效文献26篇。经分析表明,我国目前药房自动化管理系统主要包括用于信息化管理的电子处方和条码体系,用于调剂的自动摆药、配药系统以及智能存取系统和自动化发药系统,实现药房药库智能化管理的软件系统等。药房自动化管理系统的应用不仅有利于节约空间、降低管理成本,同时还利于提高药品调剂的安全性,将药师从简单的发药、抓药等工作中解放出来进行专业的药学服务。由于需要较大的资金投入,以及部分医院对药房的建设重视程度不够,目前我国自动化药房的建设和应用还处于起步阶段。但随着社会经济以及信息化水平的提高,医院药房实现自动化管理是发展的必然趋势。

关键词 医院药房;自动化系统;管理;综述

2010年12月,原卫生部组织制定了《二、三级综合医院药学部门基本标准(试行)》,以加强医院药学部门管理,促进临床合理用药,保证用药安全。其中,明确指出三级综合医院药学部要逐步配备全自动分包装系统、自动化调剂配方系统和药品管理信息系统^[1]。在欧美发达国家,已有多年的自动化药房管理经验,而我国约3万多家医院中开展了自动化药房管理的只有不到200家。自动化药房是专为药房设计的药品自动

化管理系统,不仅利于节省空间、资源,降低管理成本,提高工作效率,同时还利于提高药品调剂的安全性。此外,更有利于将药师从简单的发药、抓药等工作中解放出来,去解决实际存在的用药问题。随着科学技术以及信息化技术的发展,对于多数医院而言,旧的“人管药”模式已不能适应现代化的发展要求,药品的自动化管理已成为各医院发展的必然方向。

笔者以“医院”“药房”“智能”“自动”“管理”等为关键词进

- rotic patients with back pain[J]. *Clin Rheumatol*, 2007, 26(1):44.
- [21] 张炜. 鲑鱼降钙素治疗骨质疏松症的临床疗效观察[J]. *中国实用医药*, 2014, 9(7):152.
- [22] Knopp-Sihota JA, Newburn-Cook CV, Homik J, *et al*. Calcitonin for treating acute and chronic pain of recent and remote osteoporotic vertebral compression fractures: a systematic review and meta-analysis[J]. *Osteoporos Int*, 2012, 23(1):17.
- [23] Sondergaard BC, Madsen SH, Segovia-Silvestre T, *et al*. Investigation of the direct effects of salmon calcitonin on human osteoarthritic chondrocytes[J]. *BMC Musculoskeletal Disord*, 2010, doi:10.1186/1471-2474-11-62.
- [24] Karsdal MA, Byrjalsen I, Henriksen K, *et al*. The effect of oral salmon calcitonin delivered with 5-CNAC on bone and cartilage degradation in osteoarthritis patients: a 14-day randomized study[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2010, 18(2):150.
- [25] Kwan Tat S, Lajeunesse D, Pelletier JP, *et al*. Targeting subchondral bone for treating osteoarthritis: what is the evidence? [J]. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2010, 24(1):51.
- [26] Karsdal MA, Byrjalsen I, Henriksen K, *et al*. Investigation of inter- and intraindividual relationships between exposure to oral salmon calcitonin and a surrogate marker of pharmacodynamic efficacy[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2010, 66(1):29.
- [27] Karsdal MA, Byrjalsen I, Riis BJ, *et al*. Optimizing bioavailability of oral administration of small peptides through pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters: the effect of water and timing of meal intake on oral delivery of salmon calcitonin[J]. *BMC Clin Pharmacol*, 2008, doi:10.1186/1472-6904-8-5.
- [28] Qvist P, Christgau S, Pedersen BJ, *et al*. Circadian variation in the serum concentration of C-terminal telopeptide of type I collagen (serum CTx): effects of gender, age, menopausal status, posture, daylight, serum cortisol, and fasting[J]. *Bone*, 2002, 31(1):57.
- [29] Karsdal MA, Byrjalsen I, Riis BJ, *et al*. Investigation of the diurnal variation in bone resorption for optimal drug delivery and efficacy in osteoporosis with oral calcitonin [J]. *BMC Clin Pharmacol*, 2008, doi:10.1186/1472-6904-8-12.

* 主管药师。研究方向:药事管理。电话:023-63532046。E-mail:645429902@qq.com

通信作者:主管药师。研究方向:药事管理。电话:023-65365161。E-mail:810176014@qq.com

(收稿日期:2014-03-31 修回日期:2014-05-06)