

大数据分析 1980—2019 年药剂研究进展

汪钰, 钟豪, 陈劲, 欧阳德方*

(澳门大学中华医药研究院, 澳门 999078)

[摘要] 现代药剂学已经经历了 60 多年的发展。综述采用大数据分析的方法对 1980—2019 年发表的 136 142 篇药剂学文献, 以及 38 117 个美国 FDA 批准上市药物的数据进行可视化分析, 从全球变化趋势、合作网络、研究热点、产品批准等几个角度分析全球药剂学学术和产业现状, 为我国未来药剂学研究方向与科研成果转化提供新的思路。

[关键词] 药物制剂; 药物输送系统; 大数据分析

[中图分类号] R943

[文献标志码] A

[文章编号] 1001-5094 (2020) 01-0010-08

Big Data Analysis of Pharmaceutical Research Progress 1980—2019

WANG Yu, ZHONG Hao, CHEN Jin, OUYANG Defang

(Institute of Chinese Medical Sciences, University of Macao, Macao 999078, China)

[Abstract] Modern pharmaceutics has been developing over the last 60 years. This review aims to analyze the current status of pharmaceutics in terms of the academic research and industrial development from the perspectives of global development trend, collaboration network, research hotspot and product approval on the basis of 136,142 papers of pharmaceutical research and data of 38,117 FDA-approved drugs from 1980 to 2019, with an attempt to provide reference for the pharmaceutical research and transfer of research achievements in the future of China.

[Key words] pharmaceutics; drug delivery system; big data analysis

药剂学是一门研究药物制剂的科学,在制药过程中,为了达到治疗效果,减少药物的不良反应,需要对剂型和药物输送系统进行不断改进创新。到目前为止,现代药物输送系统已经经历了 60 多年的发展。1950—1980 年被称为第一代现代药物制剂阶段,这个阶段主要集中在发展口服缓控释制剂与透皮贴剂等,并在临床上取得了很大的成功^[1-2]。1952 年,史克必成公司 (SmithKline Beecham) 成功开发了首个右旋安非他命 12 h 的口服缓释制剂,该制剂的推出实现了患者每日 2 次或者每日 1 次服药,延长给药间隔,提高了患者依从性。直到 20 世纪 70 年代,基础缓控释输送系统理论(溶出、扩散、渗透和离子交换)逐渐被建立。同一时期,缓控释理论也被用于开发每日 1 次或者每周 1 次的透皮给药系统^[3],1979 年首个透皮贴剂 (Scop[®]) 成功上市。1980—2010 年被称为第二代药物制剂阶段,这个阶段药剂界开始转向一些先进药物输送系统的研发,比如脂质体、纳米粒等^[1-2]。与第一代产品不同的是,第二代药物输送系统更加注重按需“精准给药”,比如脂质体、纳米粒以

及注射微球等。然而,相比于第一代,由于更为复杂的生物障碍,第二代药物输送系统的临床产品较少。2010 年后,药物制剂更多与计算机联系起来,朝着智能化方向发展,比如 3D 打印药物、数字药物、芯片插入药物等。药物输送系统中的里程碑产品^[4],如表 1 所示。

目前新药研发难度巨大,平均耗费 10~20 亿美元,耗时 10~15 年,而开发一个新型制剂平均只需 0.5 亿美元,耗时 3~4 年^[3],因此新型药物制剂的研发在全球引起了广泛的关注。在过去的几十年里,药物制剂相关学术研究增长显著,从 1980 年到 2019 年,发表在影响因子大于 1 的药剂学相关 SCI 期刊的论文共计 136 142 篇。同时,创新药高昂的研发费用与低成功率,也使得很多制药公司开始将研发重心转向创新制剂。截至 2019 年,美国食品药品监督管理局 (FDA) 一共批准了 38 117 种药物(新药 9 820 个,仿制药 28 297 个),其中包括 112 种新给药途径与 172 种新剂型。

本文基于 Web of Science 数据库和美国 FDA Orange book 数据库,利用知识图谱等大数据分析的方法从药剂学相关文献和药物研发 2 个方面进行综述,从变化趋势、合作网络、研究热点、药物批准等几个角度分析全球药剂学在学术和产业方面的现状和进展,为当前药剂学研究和药物研发提供数据参考,为科研成果转化提供新的思路。

接受日期: 2020-01-02

项目资助: 澳门科学技术发展基金 (FDCT: 0029/2018/A1)

***通讯作者:** 欧阳德方, PI;

研究方向: 计算药剂学;

Tel: 853-88224514; **E-mail:** defangouyang@um.edu.mo

表 1 药物输送系统中的里程碑产品

Table 1 Milestone products in drug delivery systems

年份	药物输送系统	参考文献
1952	缓释技术 Spansule®	[5]
1956	压力计量吸入剂	[6]
1969	干粉吸入 (DPI)	[6]
1979	透皮贴剂 Transdermal Scop®	[7]
1982	重组人类胰岛素 Humulin R®	[8]
1984	可生物降解的微球 Vivitrol®	[9]
1986	注射微球 Decapeptyl®	[10]
1989	渗透泵产品 Procardia XL®	[11]
1995	脂质体 Doxil®	[12]
2005	紫杉醇白蛋白纳米颗粒 Abraxane®	[13]
2006	植物药 Veregen®	[14]
2015	3D打印药物 Spritam®	[15]
2017	基因疗法 Kymriah®	[16]
2017	数字药物 Abilify Mycite®	[17]
2018	RNA制剂 Onpattro®	[18]
2019	口服GLP-1药物 Rybelsus® (索马鲁肽口服片)	[19]
2019	鼻用胰高血糖素制剂 Baqsimi®	[20]

1 学术研究

1.1 文章发表

1980—2019年间, 全球共发表 136 142 篇药剂学相关 SCI 论文, 发表数量总体呈上升趋势, 如图 1 所

示。2019 年全球发表文章数量为 7 071 篇, 是 1980 年 (1 561 篇) 的 4.5 倍。从 2003 年后, 文章增速显著提高。就文章类型来说, 78.0% (106 185 篇) 为研究型文章, 9.3% (12 619 篇) 为综述, 剩下其他类型占 12.7%。

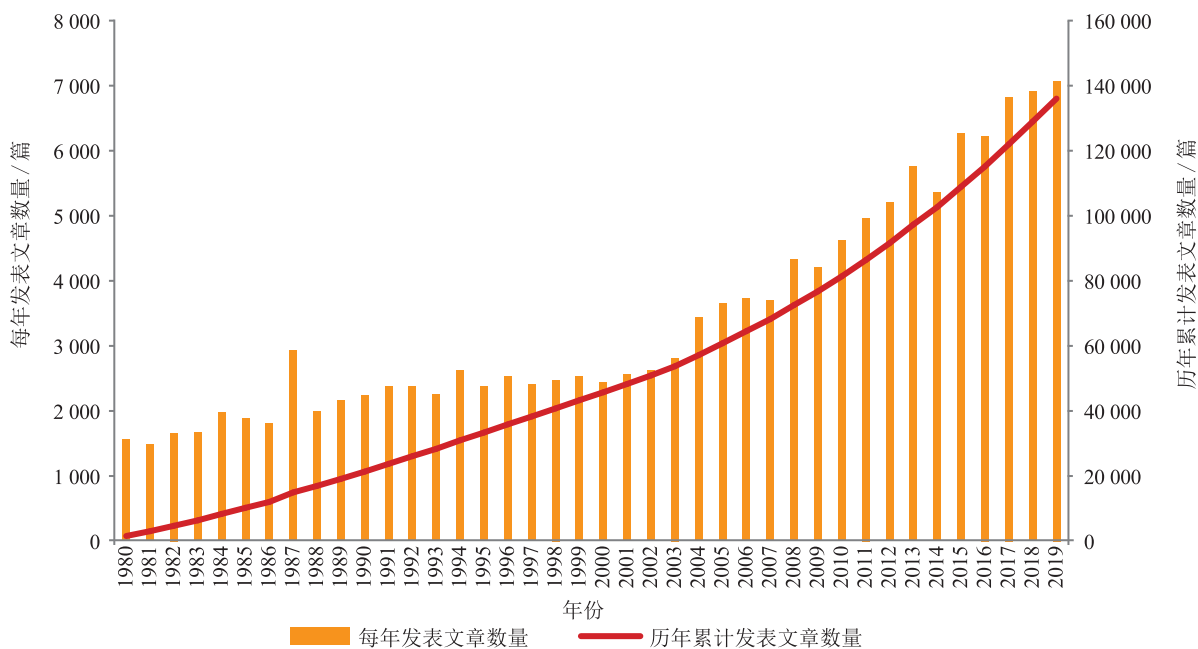


图 1 基于 Web of Science 数据库的 1980—2019 年期间每年发表文章数量

Figure 1 Number of annual publications in pharmaceuticals from the Web of Science database 1980—2019

1.2 主要国家/地区和机构

表 2 列出了 1980—2019 年间发表文章数量排名前 10 的国家。排名前 10 的国家发表量占全球发表文章总

量的 78.2%, 其中美国贡献最大, 占 25.0%, 其次为日本 (18%), 中国 (9.4%), 英国 (7.6%)。

表 2 中显示的机构中, 1980—2019 年间最高产的

是伦敦大学, 一共发表了 2 455 篇文章。此外, 一些制药公司在该领域也表现出很强的学术能力, 辉瑞公司排名第 2 (1 872 篇)、葛兰素史克公司排名第 8 (1 256 篇),

罗氏控股排名第 9 (1 250 篇), 均进入了前 10 位。沈阳药科大学是唯一排名前 10 的中国机构, 以 1 332 篇发表量排名第 6, 排名较之 2018 年上升了 2 位。

表 2 基于 Web of Science 数据库的 1980—2019 全球药剂学文献数量前 10 名的国家/地区和机构

Table 2 Global top 10 countries and institutions in the number of pharmaceutical publications 1980—2019 based on Web of Science database

排序	国家 / 地区	出版量 / 篇	排序	机构名称	出版量 / 篇
1	美国	34 222	1	伦敦大学	2 455
2	日本	24 979	2	辉瑞公司	1 872
3	中国	12 840	3	国家科学研究中心 (法)	1 766
4	英国	10 340	4	京都大学	1 383
5	印度	6 617	5	加利福尼亚大学系统	1 377
6	德国	6 615	6	沈阳药科大学	1 332
7	法国	5 211	7	普渡大学	1 291
8	意大利	4 670	8	葛兰素史克公司	1 256
9	韩国	3 688	9	罗氏控股	1 250
10	加拿大	3 365	10	德克萨斯大学系统	1 198

如图 2 所示, 在 1980—2019 年间发表量排名前 5 名的国家中, 中国增速最为显著, 在 1985 年前, 中国药剂学相关论文年均少于 10 篇, 2000 年才达到 50 篇, 进入 21 世纪后, 中国一直保持着较快的增速, 于 2009 年超过日本, 成为全球发表数量排名第 2 的国家, 在 2017 年, 一跃超过美国, 成为全球发文章量最高的国家。

美国在 1995 年前出版物数量一直居于日本之后排名第 2, 1995 年超过日本成为排名第 1 位的国家, 之后与日本逐渐拉开差距。日本是 5 个国家中唯一一个文章数量呈持续下降的国家, 1988 年出现最大降幅后, 一直没有出现比较明显的上升趋势。印度自 2000 年后发表数量稳定增长, 并于 2011 年超过英国。

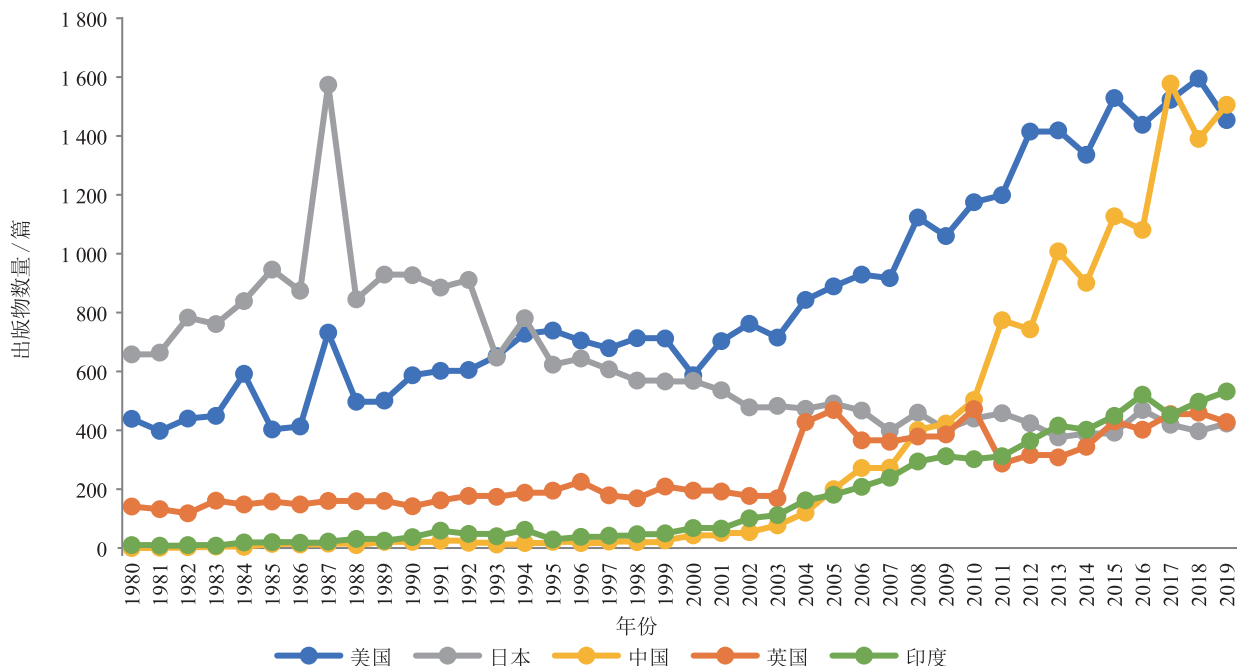


图 2 1980—2019 年基于 Web of Science 数据库的药剂学文献出版前 5 位国家文献数量变化

Figure 2 Number of publications on pharmaceuticals of the top 5 countries from the Web of Science database 1980—2019

1.3 全球合作网络

知识图谱是一个新兴的跨学科领域, 主要用于科学知识分析, 以可视化方式展示研究领域的发展过程,

研究前沿与知识演变等。基于 Citespace 软件对某学科或领域进行文献可视化分析逐渐成为国内研究热点^[21], 该软件主要利用“研究前沿”与“知识基础”随时间

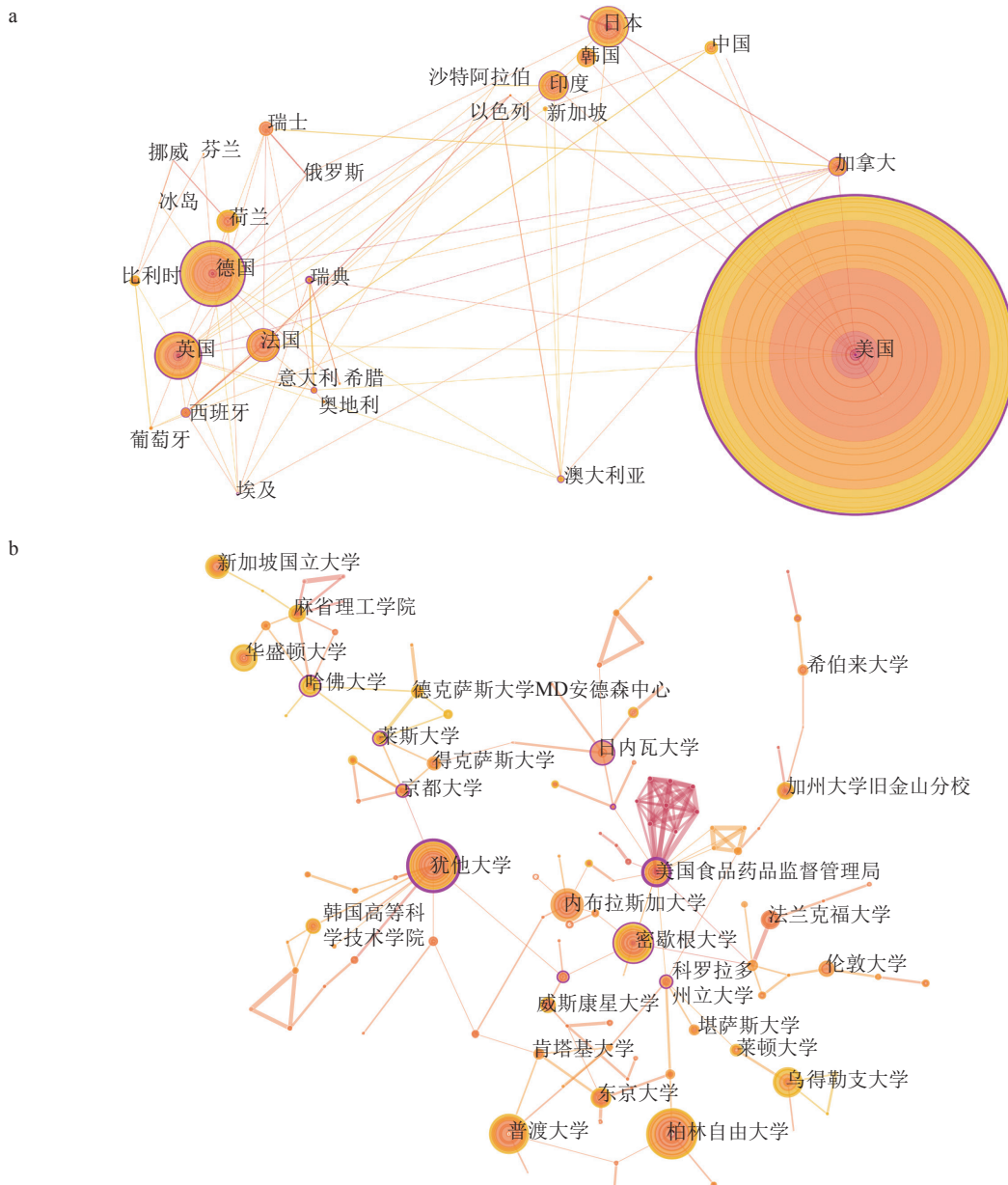
变化情况来反应研究领域的状况, 即从研究前沿 $[\psi(t)]$ 到知识基础 $[\Omega(t)]$ 的时变映射 $[\Phi(t)]$:

$$\Phi(t) : \psi(t) \rightarrow \Omega(t)^{[22]}$$

其中 $\psi(t)$ 为与时间 t 出现的新兴趋势或突现研究相关的一组词汇, 即研究前沿词, 其采用突发检测算法, 通过统计研究领域文献标题、摘要、描述符或标识符中的词汇频率, 并根据词频增长率来确定研究前沿中的热门词汇。将这些研究前沿词在同一文献共同出现的情况聚类, 即为“研究前沿词的共现网络”; $\Omega(t)$ 为包含研究前沿词文章的一组引文, 反映研究前

沿词在科学文献中吸收利用知识的情况。将引文同时被其他文章引用的情况聚类, 即为“共被引聚类分析”, 基于此形成的一组研究前沿词所引用文献的演变网络, 即为“知识基础文章的同被引文献”。Citespace 软件主要利用以上 3 个网络随着时间变化的情况来搜寻并可视化研究热点与趋势^[23]。

基于 Citespace 对 1980—2019 年间药剂学 6 328 篇高被引文章 (在 Web of Science 数据库中引用次数超过 100 次的文章) 进行全球合作网络分析, 分析结果如图 3 所示。



a: 药剂学研究主要国家合作网络; b: 药剂学主要机构合作网络

图 3 药剂学研究的全球合作分布图

Figure 3 Distribution diagram of global collaboration in pharmaceutical research

图 3a 显示了全球各国家之间的合作概况, 节点大小代表国家发表文献数量多少, 拥有越多的连线则代表有更多的合作关系。目前药剂研究已在世界范围内广泛分布, 主要集中于北美洲、欧洲、亚洲, 代表国家主要为美国、日本、英国、德国, 其中美国有绝对的优势。北美洲、欧洲、亚洲的合作最为紧密, 非洲、大洋洲和南美洲的代表国家较少。值得注意的是, 中国作为发表文章数量排名前 10 的国家, 合作的国家却相对较少。

图 3b 所展示的机构合作网络中, 柏林自由大学拥有最多的“高被引”文章, 其次, 普渡大学、乌特勒支大学、犹他大学、密歇根大学以及美国 FDA 都表现出色。

1.4 研究前沿

本文运用 Citespace 对 6 328 篇高引用论文进行文献共被引聚类与关键词突显分析, 利用软件提供的突显检测算法, 来揭示药剂领域的研究前沿。一方面, 文献共被引分析可以展现药剂领域热门的研究主题, 表 3 列出了 1980—2019 年排名前 10 的热门研究主题。另一方面, 关键词突显分析可以显示研究重点与研究前沿,

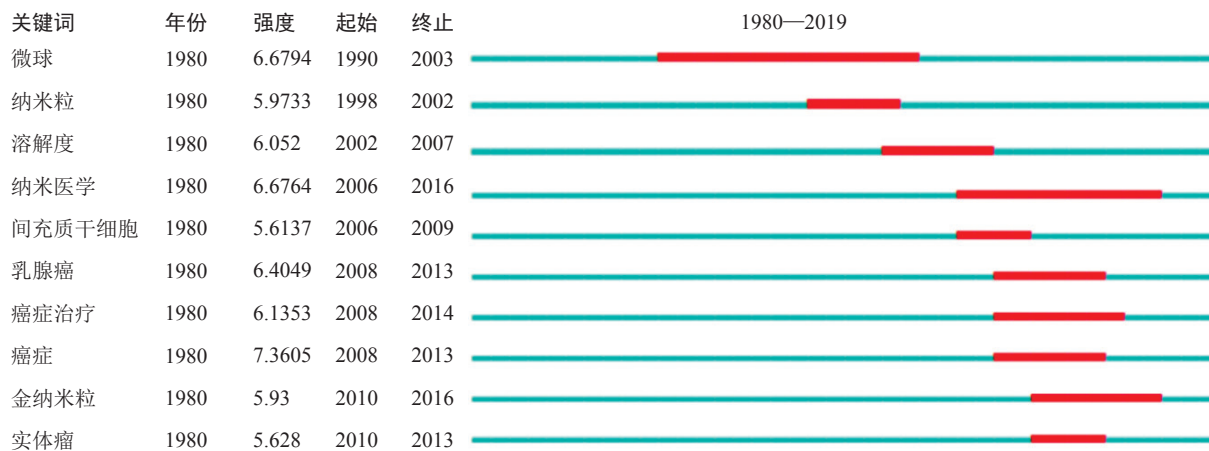


图 4 1980—2019 年药剂学领域关键词引用次数排名

Figure 4 Ranking of keywords cited in the field of pharmaceutics 1980—2019

2 产业研发——FDA 批准药品、给药途径和剂型现状

截至 2019 年底, FDA 共计批准 38 117 个药品。本节对该大规模数据进行统计分析, 并将药物批准趋势、给药途径与剂型分布数据可视化。图 5 展示了 1982—2019 年间每年上市药品数量。由图 5 可知 FDA 每年批准的新药数量总体较为稳定。近 3 年, 新药批准数量较往年增长显著, 其可能与近年来 FDA 鼓励创新药政策相关。美国通过突破性治疗、优先评审、快速通道

图 4 展示了 1980—2019 年间引用最多的 10 个关键词。蓝色线段表示时间间隔, 该关键词被引用的时间段用红色线段表示。其中关键词被引用的强度越高表示该研究领域越活跃, 例如, 2008—2013 年出现的“癌症”有 7.36 的最高强度。然而最近 5 年的研究热点强度不足, 因此 Citespace 中无法形成关键词突显。于是对 2016—2019 年的文献逐年分析, 结果显示纳米粒仍为近几年最为热门与活跃的研究领域。

表 3 1980—2019 年药剂学领域热门研究主题聚类

Table 3 Clusters of hot research topics in the field of pharmaceutics 1980—2019

排名	热门主题
1	纳米粒
2	脂质体
3	微球
4	药代动力学
5	基因传递
6	壳聚糖
7	生物利用度
8	水凝胶
9	固体脂质纳米粒子
10	多柔比星

等方法为创新性药物缩短审批流程, 鼓励突破性创新药物的研发^[24]。仿制药方面, 1984 年颁布《药品价格竞争与专利期补偿法》后, 仿制药批准量开始增长, 直到 1988—1990 年间数量开始降低。21 世纪初, 仿制药的批准量进入了一个稳定增长的阶段, 2014 年后开始显著增快, 这可能与原研药的研制成本上升、美国政府对成本控制的关注以及推进仿制药审批进度相关。虽然近 2 年仿制药批准量增速放缓, 但仍远远超过新药。

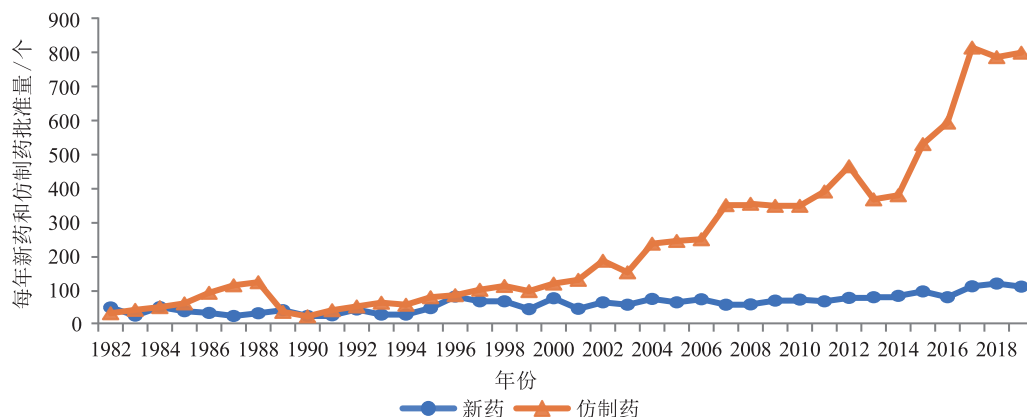


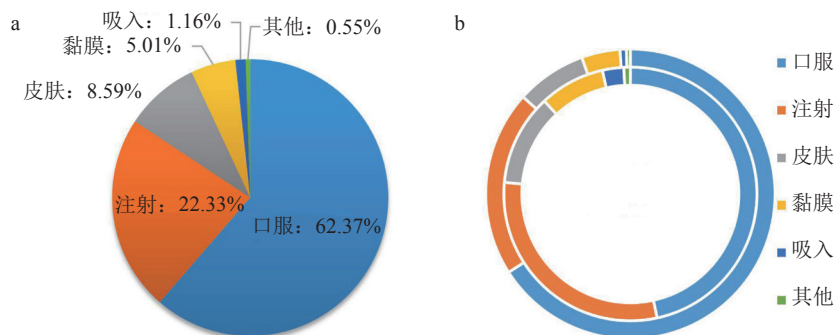
图5 基于FDA Orange book数据库的1982—2019年FDA每年批准新药和仿制药数量

Figure 5 Annual numbers of FDA-approved new drugs and generic drugs from the Orange book database 1982—2019

图6显示了目前市场上药品的给药途径分布。由图6a所示总体上口服制剂的占比最大,达到62.37%,其次是注射(22.33%)、皮肤(8.59%)、黏膜(5.01%)、吸入(1.16%)和其他(0.55%)。口服给药市场占比最高,因为其性状稳定、给药便利,患者依从性更高。

一般而言,市场容量越大,技术壁垒越低,仿制药则更易进入市场^[4]。如图6b所示,仿制药中口服制剂的占比显著高于新药中口服制剂的占比,此外根据FDA

批准的药品数据(见表4),新药中口服制剂为1246个,而仿制药中口服制剂高达6350个,口服仿制制剂量是口服新制剂的5倍。因此作为传统剂型的口服药,技术壁垒较低,这意味着口服新药专利到期后,将会有更多的口服仿制药进入市场与其竞争。拥有更高技术壁垒的吸入制剂中,新吸入制剂为74个,仿制吸入制剂仅为67个。由此可见,拥有更高技术壁垒的新药拥有更少的仿制药竞争对手,享受更长的市场占有期。



a: FDA批准的药品给药途径总体分布图; b: 给药途径百分比图,内圈为新药,外圈为仿制药

图6 基于FDA数据库的FDA批准药品给药途径分布图

Figure 6 Distribution diagram of FDA-approved drugs from the FDA database

表4 基于Orange book数据库的FDA批准剂型分类

Table 4 Classification of FDA-approved routes of administration from the Orange book database

	口服	注射	皮肤	黏膜	吸入	其他
新药/个	1 246	764	308	216	74	27
仿制药/个	6 350	1 955	738	394	67	40
仿制药数量/新药数量	5.1	2.56	2.4	1.82	0.91	1.48

新药比仿制药涉及到更多样的剂型。仿制药大多集中在较为传统的剂型上,比如片剂、胶囊、软膏、传统注射剂等,而新药更倾向于研发创新制剂。

口服给药: 新药研发过程中,口服给药是药物输送系统的首选,因为它易于给药且患者容易接受。与

其他给药途径相比,口服给药在制剂设计上更有灵活的选择,它有最多的制剂类型,包括片剂、胶囊、粉末、颗粒、溶液、混悬剂、糖浆等。在所有给药途径中口服给药占比最高,这表明口服给药已经发展到了成熟阶段,大部分的口服药均有仿制药。

注射给药: 通过将药物注射进入血液从而快速起效, 主要有液体和粉末状。注射给药中的常规注射相对容易被仿制。复杂注射剂(乳剂、脂质体、纳米粒、缓释微球和纳米混悬剂等)则较少有仿制产品。

经皮给药: 经皮给药使药物穿透皮肤, 作用于局部或者进入血液循环。与注射给药相比, 经皮给药具有更高的患者依从性, 同时没有肝脏的负担^[25]。经皮类仿制药均为传统剂型(如乳膏、软膏、溶液、洗剂), 目前市场上只有54种透皮贴剂(28种新产品和26种仿制产品), 这表明透皮贴剂具有相对较高的技术障碍。

黏膜给药: 黏膜给药途径包括鼻腔、口腔、眼科、阴道、直肠、舌下和宫内。相较于经皮给药, 黏膜同样拥有避免肝脏代谢的优势, 而且黏膜给药更易于吸收, 能更加快速进入体循环^[26]。目前市场上黏膜给药剂型中占比较多的是溶液、喷雾、片剂、软膏、混悬剂, 这些剂型相对较容易复制, 仿制药众多。

吸入给药: 药物通过呼吸系统进入, 通常是口腔或鼻腔, 优点是起效快速。吸入给药由于它的高技术壁垒而仿制药较少。仿制药主要集中在溶液剂和混悬剂。在气雾剂、粉末吸入剂和喷雾剂型中则较少仿制药。

3 总结与展望

药物输送系统在药物研发过程中扮演着越来越重要的角色。第一代药物制剂研发技术基本成熟, 市场占比较高, 例如口服制剂占比达62.4%。第二代药物制剂研发壁垒很高, 因此市场占比较低。纳米药物为第二代制剂中最为热门的研究领域, 其研究假说主要以实体瘤的高通透性与滞留效应(enhanced permeability and retention effect, EPR)为基础。近20年来全球纳米药物相关文章数量均迅速增长^[27], 但事实上FDA批准的纳米药物却很少, EPR效应在人体临床上的表现远不如在动物模型上的效果^[28-29]。因此, 以EPR效应为基础的纳米靶向治疗在临床应用上

可能缺乏疗效与可行性, 如何平衡药物递送系统的新颖性和成药性将是一个重要方面。

反观我国, 药剂学相关论文数量增长量在全球最为显著, 但在真正的原创性新药(新制剂)和原创性理论方面, 还有较大差距。相关研究表明纳米药物与肿瘤治疗是中国文章发表与基金申请最为热门的2个领域^[30-32], 其可能原因是由于单一学术评价指标吸引了大量研究者进入纳米靶向治疗领域^[33]。国家自然科学基金委员会(NSFC)2014—2018年项目指南中注明“药剂学、合成药物化学与天然药物化学项目占很大比例, 其中涉及抗肿瘤药物研究的项目申请过多(2013年度近50%涉及肿瘤, 尤以药剂学更为突出)”^[34]。然而目前我国绝大多数制药企业仍以传统药物与仿制药为主, 例如简单片剂、胶囊剂与注射剂等, 企业面临仿制药一致性评价的挑战, 严重缺乏制剂研发人才与资金投入。学术研究与产业界药物研发能力之间存在着巨大的差距^[35], 如何建立基础研究与临床产品之间的桥梁仍是我国药剂学者需要解决的难题。

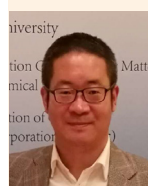
近10年来随着计算机性能与算法的发展, 药物递送领域逐渐与人工智能、大数据与多尺度模拟等学科高度交叉融合, 形成一个新的研究领域“计算药剂学”^[35]。目前药物处方设计主要依赖于实验室试错, 过程耗时且费用昂贵, 药物研发难度逐渐增大, 传统研发模式受到巨大的挑战。药剂学经历了几十年的发展, 积累了大量实验数据, 如何利用好数据对未来药剂学发展至关重要。目前药物处方设计正由实验试错向数据驱动的人工智能模式转变, 基于大数据与人工智能算法建立的定量模型可较好的预测配方数据, 同时分子动力学模拟可用于药物配方的分子机制研究。

总之, 药物制剂作为药物研发的一个重要环节, 近年来越来越重要, 并且药物输送领域也在同其他学科进行高度交叉融合。相信在未来我国药剂研发将更上一个台阶, 进一步推动我国制药产业的发展。

[参考文献]

- [1] Park K. Drug delivery of the future: chasing the invisible gorilla[J/OL]. *J Control Release*, 2016, 240: 2-8[2020-01-02]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0168365915302145>. Doi: 10.1016/j.jconrel.2015.10.048.
- [2] Park K. Controlled drug delivery systems: past forward and future back[J/OL]. *J Control Release*, 2014, 190: 3-8[2020-01-02]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0168365914002508>. Doi: 10.1016/j.jconrel.2014.03.054.
- [3] 闻晓光, 奚凤德, 陆平, 等. 新型制剂的研发与创新[J]. *科技导报*, 2016, 34(11): 65-75.
- [4] Zhong H, Chan G, Hu Y J, et al. A comprehensive map of FDA-approved pharmaceutical products[J]. *Pharmaceutics*, 2018, 10(4): 263-282.
- [5] Lee P I, Li J X. Evolution of oral controlled release dosage forms[M]// Wen H, Park K. *Oral controlled release formulation design and drug delivery*. Hoboken

- NJ: John Wiley & Sons, 2010: 21-31.
- [6] Clark A R. Medical aerosol inhalers: past, present, and future[J]. *Aerosol Sci Tech*, 1995, 22(4): 374-391.
- [7] Pastore M N, Kalia Y N, Horstmann M, et al. Transdermal patches: history, development and pharmacology[J]. *Br J Pharmacol*, 2015, 172(9): 2179-2209.
- [8] Garg S K, Carmain J A, Braddy K C, et al. Pre-meal insulin analogue insulin lispro vs Humulin® R insulin treatment in young subjects with type 1 diabetes[J]. *Diabet Med*, 1996, 13(1): 47-52.
- [9] Goonoo N, Bhaw-Luximon A, Ujoodha R, et al. Naltrexone: a review of existing sustained drug delivery systems and emerging nano-based systems[J/OL]. *J Control Release*, 2014, 183: 154-166[2020-01-02]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0168365914002016>. Doi: 10.1016/j.jconrel.2014.03.046.
- [10] Schwarz C, Mehnert W. Freeze-drying of drug-free and drug-loaded solid lipid nanoparticles (SLN)[J]. *Int J Pharm*, 1997, 157(2): 171-179.
- [11] Kwon H Y, Scott R L, Mulloy J P. Small bowel Procardia XL tablet bezoar mimicking cystic pneumatosis intestinalis[J]. *Abdom Imaging*, 1996, 21(2): 142-144.
- [12] Barenholz Y C. Doxil®—the first FDA-approved nano-drug: lessons learned[J]. *J Control Release*, 2012, 160(2): 117-134.
- [13] Miele E, Spinelli G P, Miele E, et al. Albumin-bound formulation of paclitaxel (Abraxane ABI-007) in the treatment of breast cancer[J/OL]. *Int J Nanomedicine*, 2009, 4: 99-105[2020-01-02]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2720743/>. Doi: 10.2147/ijn.s3061.
- [14] 周华. 美国第一个植物药 Veregen™ 简介及其对中药研发的启示 [J]. *中药新药与临床药理*, 2008, 19(4): 326-328.
- [15] Norman J, Madurawe R D, Moore C M V, et al. A new chapter in pharmaceutical manufacturing: 3D-printed drug products[J/OL]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2017, 108: 39-50[2020-01-02]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0169409X16300771>. Doi: 10.1016/j.addr.2016.03.001.
- [16] U.S. Food & Drug Administration. KYMRIAH (tisagenlecleucel)[EB/OL]. (2019-03-28) [2020-01-02]. <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/cellular-gene-therapy-products/kymriah-tisagenlecleucel>.
- [17] Voelker R. Digital pill gains approval[J/OL]. *JAMA*, 2018, 319(1): 14[2020-01-02]. https://www.researchgate.net/publication/322216732_Digital_Pill_Gains_Approval. Doi: 10.1001/jama.2017.19309.
- [18] Weng Y H, Xiao H H, Zhang J C, et al. RNAi therapeutic and its innovative biotechnological evolution[J]. *Biotechnol Adv*, 2019, 37(5): 801-825.
- [19] Twarog C, Fattah S, Heade J, et al. Intestinal permeation enhancers for oral delivery of macromolecules: a comparison between salcaprozate sodium (SNAC) and sodium caprate (C10) [J]. *Pharmaceutics*, 2019, 11(2): 78-90.
- [20] U.S. Food & Drug Administration. FDA approves first treatment for severe hypoglycemia that can be administered without an injection [EB/OL]. (2019-07-24) [2020-01-02]. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-treatment-severe-hypoglycemia-can-be-administered-without-injection>.
- [21] Chen C M. *Citespace: a practical guide for mapping scientific literature*[M]. New York: Nova Science Publishers, 2016.
- [22] Chen C M. *Citespace II: detecting and visualizing emerging trends and transient patterns in scientific literature*[J]. *J Am Soc Inf Sci Tec*, 2006, 57(3): 359-377.
- [23] 李杰, 陈超美. *Citespace: 科技文本挖掘及可视化* [M]. 北京: 首都经济贸易大学出版社, 2016.
- [24] 冉薇. 2017年美国批准新药情况分析 [J]. *中国药物评价*, 2018, 35(3): 233-235.
- [25] Tran T N T. Cutaneous drug delivery: an update[J]. *J Invest Dermatol Symp Proc*, 2013, 16(1): S67-S69.
- [26] King B R. Mucosal surfaces for noninvasive drug administration[J]. *Emerg Med News*, 2005, 27(12): 34-48.
- [27] Park K. The beginning of the end of the nanomedicine hype[J/OL]. *J Control Release*, 2019, 305:221-222[2020-01-02]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0168365919303086?via%3Dihub>. Doi: 10.1016/j.jconrel.2019.05.044.
- [28] Yang V C. Personal perspectives and concerns over the so-called nanomedicine[J/OL]. *J Control Release*, 2019, 311/312: 322-323[2020-01-02]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0168365919305851>. Doi:10.1016/j.jconrel.2019.10.021.
- [29] Danhier F. To exploit the tumor microenvironment: since the EPR effect fails in the clinic, what is the future of nanomedicine? [J]. *J Control Release*, 2016, 244 (Pt A): 108-121.
- [30] 吕万良, 王坚成, 张强. 建国 60 年来我国药剂学科的发展与展望 [J]. *中国药学杂志*, 2009, 44(19): 1448-1450.
- [31] 吴镭, 平其能, 梁文权, 等. 药剂学研究的现状和对我国药剂学发展的战略思考 [J]. *中国科学基金*, 2003, 17(1): 25-29.
- [32] 国家自然科学基金委员会. 2016 项目指南: 面上项目 [EB/OL]. (2015-12-10)[2020-01-02]. <http://www.nsf.gov.cn/nsfc/cen/xmzn/2016xmzn/04/08yx/009.html>.
- [33] Zhong H, Ouyang D F. The gap analysis between Chinese pharmaceutical academia and industry from 2000 to 2018[J]. *Scientometrics*, 2020, 122(2): 1113-1128.
- [34] Li C, Wang J C, Wang Y G, et al. Recent progress in drug delivery[J]. *APSB*, 2019, 9(6): 1145-1162.
- [35] Ouyang D F, Smith S C. *Computational pharmaceutics: application of molecular modeling in drug delivery*[M]. Hoboken NJ: John Wiley & Sons, 2015: 1-5.



【专家介绍】 欧阳德方: PI, 澳门大学中华医药研究院博士研究生导师。2000年毕业于沈阳药科大学药物制剂专业, 2005年获得沈阳药科大学硕士学位, 2010年获得澳大利亚昆士兰大学博士学位。2011年1月任英国阿斯顿大学药学系药剂学讲师。2014年11月起任澳门大学中华医药研究院助理教授。欧阳德方教授在国际上先锋性地将计算机模拟、人工智能和大数据技术用于药物处方研究, 提出“计算药剂学”理论, 主编的《*Computational Pharmaceutics*》一书于2015年6月由英国 John Wiley & Sons Inc 出版。目前在本领域发表 SCI 论文 50 余篇, 有 4 项专利授权并应用于上市药品, 主持多个国际会议并做报告超过 70 余次, 担任多个国际 SCI 药学期刊编委和科学顾问。