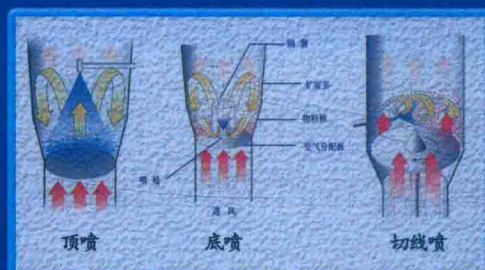


新型药物递释系统的 工程化策略及实践

主编 张奇志 蒋新国



新型药物递释系统的 工程化策略及实践

主 编 张奇志 蒋新国

编 者 (以姓氏笔画为序)

王方敏 (上海药品审评核查中心)

卢 懿 (复旦大学)

朱 颖 (上海卡乐康包衣技术有限公司)

杨亚妮 (药物制剂国家工程研究中心)

杨继荣 (上海卡乐康包衣技术有限公司)

何 军 (药物制剂国家工程研究中心)

张奇志 (复旦大学)

陈 挺 (上海智同医药科技有限公司)

陈庆华 (上海医药工业研究院)

武炳贤 (南京艾科曼信息技术有限公司)

林国钊 (药物制剂国家工程研究中心)

罗华菲 (药物制剂国家工程研究中心)

翁志洁 (上海药品审评核查中心)

蒋新国 (复旦大学)

潘 峰 (上海市计划生育科学研究所)



人民卫生出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

新型药物递释系统的工程化策略及实践 / 张奇志,
蒋新国主编. —北京: 人民卫生出版社, 2019

ISBN 978-7-117-27999-4

I. ①新… II. ①张…②蒋… III. ①药物—传递—
研究②药物—释放(生物学)—研究 IV. ①TQ460.1

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2019) 第 022924 号

人卫智网	www.ipmph.com	医学教育、学术、考试、健康, 购书智慧智能综合服务平台
人卫官网	www.pmph.com	人卫官方资讯发布平台

版权所有, 侵权必究!

新型药物递释系统的工程化策略及实践

主 编: 张奇志 蒋新国

出版发行: 人民卫生出版社 (中继线 010-59780011)

地 址: 北京市朝阳区潘家园南里 19 号

邮 编: 100021

E - mail: pmph @ pmph.com

购书热线: 010-59787592 010-59787584 010-65264830

印 刷: 保定市中画美凯印刷有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 787 × 1092 1/16 印张: 29 插页: 4

字 数: 706 千字

版 次: 2019 年 3 月第 1 版 2019 年 3 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-27999-4

定 价: 89.00 元

打击盗版举报电话: 010-59787491 E-mail: WQ @ pmph.com

(凡属印装质量问题请与本社市场营销中心联系退换)

前言

随着科学技术的进步,特别是分子药剂学、分子生物学和细胞生物学、高分子材料学及系统工程学等学科的发展以及纳米技术等新技术的不断涌现,药物制剂研究已进入药物递释系统(drug delivery system, DDS)新时代。与传统药物制剂相比,新型药物递释系统可以更有效调控药物的释放,改善其体内分布,提高难溶性药物的溶解度,保证药物的体内外稳定,从而实现高效、低毒的临床目的。目前,新型药物递释系统已成为全球制药行业关注的热点,也是我国生物医药产业发展的主要方向之一,并将占据越来越重要的地位。为便于药物制剂专业的学生以及从事药物制剂研制和生产的技术人员了解新型药物递释系统的主要发展方向,掌握其工程化的基础理论知识及相应的策略,我们编写了《新型药物递释系统的工程化策略及实践》一书,以供广大药物制剂专业人员参考。

本书的内容分为八章:第一章介绍新型药物递释系统的优势和工程化的意义、主要发展方向及存在的挑战;第二章介绍药品的研发和注册申报,旨在让读者了解进行新型药物递释系统开发时,各研发过程相应的技术要求、注册申报的程序及所需准备的申报资料,同时也分析了制剂国际化存在的机遇、挑战及策略;第三章集中于难溶性药物的制剂开发策略,重点介绍几种最具产业化前景的新方法和新技术:微粉化、纳米结晶、固体分散体、环糊精包合物;第四章介绍口服缓控释给药系统,重点介绍目前口服缓控释制剂中几个主要类型:亲水凝胶骨架片、微丸(含微丸片剂)、渗透泵制剂、胃滞留给药系统以及结肠定位给药系统和脉冲释放给药系统;第五章和第六章介绍新型注射给药系统,第五章侧重于已有上市产品的新型静脉注射给药系统:脂肪乳、纳米乳、脂质体、聚合物胶束以及纳米粒注射剂;第六章侧重于皮下注射埋植系统:长效微球和原位成型给药系统;第七章介绍经皮给药系统,重点介绍透皮贴剂的设计、常用材料以及工业规模的制备;第八章重点介绍口腔黏膜给药系统和鼻腔黏膜给药系统中的常用剂型。

由于新型药物递释系统种类多,其设计要求和制备工艺各不相同,本书在编写时采用先对递释系统各种类型进行概述,再重点介绍几种最具产业化前景的递释系统,包括它的优缺点、上市产品情况、常用材料、制备工艺以及质量评价,并加入一定数量的实例,以利于读者对递释系统的设计、制备及评价有更深入的了解。目前关于药物递释系统的书籍主要集中于对其基础理论知识以及实验室制备的介绍,其工程化有关的书籍比较缺乏。因此,本书内容具有很高的新颖性和实用性,适用于医药院校药剂专业研究生的教学,同时也可作为从事药物制剂研制与生产的科技人员的参考书。希望本书对推动“高端制剂”在我国医药产业的发展尽一份力。

本书的编写得到了复旦大学药学院的大力支持。上海药品审评核查中心朱娟高级审评员以及历程、陈超、王佳静、周一萌、陈莉莉、陈一飞、廖萍、朱嘉、高静、李帅、刘朋等同志参加了第二章内容的编写；药物制剂国家工程研究中心张成豪硕士参与了第七章的校对；复旦大学博士生吕永久、郭倩参与了本书图片的编辑，硕士生盛东昱参与了书稿的校正；本书封面渗透泵图片由卡乐康中国提供；在此一并致谢。

由于本书涉及的基础知识及技术领域非常广泛，而编者的水平有限，难免有疏漏、不妥和错误的地方，敬请广大读者批评指正。

编者

2018年8月

目 录

第一章 绪论	1
一、新型药物递释系统的优势及工程化的意义	1
二、新型药物递释系统的主要发展方向	2
三、新型药物递释系统工程化的挑战与展望	6
第二章 药品的研发和注册申报	11
第一节 药品的定义及分类	11
一、药品的定义	11
二、药品的质量特性	11
三、药品的注册分类	12
第二节 药品的研发过程和技术要求	13
一、创新药的研发	13
二、改良型新药的研发	19
三、仿制药的研发	20
第三节 药品注册申报程序与资料要求	22
一、注册类型及申报资料要求	22
二、注册申报流程	24
三、注册现场核查	27
四、技术审评的一般要求	29
第四节 中国药企的国际化注册	30
一、制剂国际化的机遇和挑战	30
二、制剂国际化的探索及策略	31

第三章 难溶性药物的制剂开发策略	35
第一节 概述	35
一、药物溶解度和溶出的概念	35
二、影响药物溶出的因素	38
第二节 增加药物溶出的方法	41
一、增加药物的溶解度	41
二、增大药物与液体介质接触的表面积	43
第三节 难溶性药物制剂制备新方法及其产业化前景	45
一、微粉化	45
二、纳米结晶	52
三、固体分散体	60
四、环糊精包合物	68
五、结语	72
第四章 口服缓释与控释给药系统	76
第一节 概述	76
一、概念及特点	76
二、口服缓控释制剂的药物选择及设计要求	77
第二节 口服缓控释制剂的类型	79
一、骨架型缓控释制剂	79
二、膜控型缓控释制剂	82
三、渗透泵型控释制剂	83
四、离子交换型缓控释制剂	83
五、定时与定位释药制剂	84
第三节 亲水凝胶骨架片	85
一、概述	85
二、亲水凝胶骨架片常用骨架材料	86
三、亲水凝胶骨架片的典型处方及制备方法	90
四、亲水凝胶骨架片的体外释放机制	99
五、关于亲水凝胶骨架片 QbD 的初步研究	101

六、亲水凝胶骨架片研发实例	103
第四节 药用微丸的制备和包衣技术	104
一、概述	104
二、微丸的制备工艺及其设备	105
三、微丸的包衣	123
四、微丸的释药机制	140
五、微丸的质量评价	141
六、微丸片剂制备技术	142
第五节 渗透泵型控释制剂	149
一、概述	149
二、渗透泵片的结构类型、处方组成及制备	150
三、渗透泵制剂的研发实例	157
第六节 胃滞留给药系统	162
一、胃滞留给药系统的类型和原理	163
二、胃滞留给药系统的工艺要点及研发实例	167
第七节 口服结肠定位给药系统和脉冲释放给药系统	169
一、口服结肠定位给药系统	169
二、脉冲释放给药系统	174
三、结论与展望	176
第五章 新型注射给药系统	183
第一节 概述	183
一、注射剂的定义及特点	183
二、新型注射给药系统的发展现状	183
三、注射剂的新包装和设备	189
第二节 脂肪乳注射剂	195
一、脂肪乳注射剂的概念、特点及发展简史	195
二、脂肪乳注射液的处方组成	199
三、脂肪乳注射液的制备工艺	202
四、脂肪乳的释药机制及靶向性研究	208

五、脂肪乳的应用举例	213
六、结语	215
第三节 注射用纳米乳剂	215
一、纳米乳的概念及特点	215
二、注射用纳米乳的处方组成	216
三、注射用纳米乳的制备工艺	220
四、注射用纳米乳的质量控制	223
五、注射用纳米乳的应用举例	224
六、结语	225
第四节 脂质体注射剂	225
一、脂质体的概念及特点	225
二、脂质体的基本组成及分类	226
三、脂质体的制备工艺	228
四、脂质体的质量评价	235
五、脂质体注射剂的应用举例	236
六、结语	238
第五节 聚合物胶束注射剂	238
一、概述	238
二、聚合物胶束的分类及特点	239
三、聚合物胶束注射剂的制备工艺	241
四、聚合物胶束的质量评价	242
五、聚合物胶束的应用举例	242
六、聚合物胶束注射剂的应用前景	245
七、结语	247
第六节 纳米粒注射剂	247
一、概述	247
二、纳米粒注射剂的分类及特点	247
三、纳米粒注射剂的制备工艺	249
四、纳米粒注射剂的质量控制	254
五、纳米粒注射剂的应用举例	255

六、纳米粒注射剂开发的前景	258
七、结语	261
第六章 可生物降解注射埋植给药系统	271
第一节 概述	271
第二节 可生物降解聚合物的类型及特征	274
一、聚酯类	275
二、聚酸酐类	277
三、聚原酸酯类	279
四、含磷的聚合物	280
五、其他	282
六、可生物降解聚合物的选用	283
第三节 可生物降解微球的制备方法及其进展	286
一、乳化-液中干燥法	286
二、喷雾干燥法	308
三、相分离法	321
第四节 可生物降解微球缓释注射剂的质量评价	326
一、微球的物理特性评价	327
二、微球的药剂学特性评价	330
第五节 可注射给药的原位成型给药系统研究进展	333
一、溶液-凝胶互变型缓释注射剂	334
二、乳剂-微球互变型缓释注射剂	341
三、可注射埋植剂的药效学与安全性评价	344
第七章 经皮给药系统	354
第一节 概述	354
一、经皮给药系统的特点	354
二、经皮给药系统的发展简史	354
第二节 皮肤的解剖生理及影响药物经皮吸收的因素	358
一、皮肤的结构及药物经皮吸收途径	358

二、影响药物经皮吸收的因素	359
第三节 经皮给药系统常用材料	361
一、胶黏剂	361
二、常用的膜材料	362
第四节 经皮给药贴剂的设计	363
一、设计要求	363
二、透皮贴剂主要的结构形式	363
第五节 经皮给药系统的制备工艺	365
一、实验室规模的制备	365
二、工业规模的制备	365
第六节 经皮给药系统的评价	371
一、制剂质量控制	371
二、体外透皮研究	376
三、体内研究	380
第七节 透皮贴剂上市产品实例	381
第八节 药器组合式 TDDS	384
一、微针	384
二、离子导入	386
三、微泵	387
第九节 其他新型透皮制剂实例	387
第八章 黏膜给药系统	391
第一节 口腔黏膜给药系统	391
一、概述	391
二、口腔的解剖生理及影响药物口腔黏膜吸收的因素	393
三、口腔黏膜给药制剂常用辅料	397
四、口腔黏膜给药系统的类型及代表性剂型介绍	401
五、口腔黏膜给药系统的质量评价	413
第二节 鼻腔黏膜给药系统	415
一、概述	415

二、鼻腔的结构与生理	419
三、药物的鼻腔吸收	421
四、鼻腔给药制剂	426
五、鼻腔给药系统的质量评价	437

第一章

绪 论

一、新型药物递释系统的优势及工程化的意义

目前,作为原料的药物主要来源于化学合成、植物提取和生物技术制备。原料药通常不能直接用于临床,而必须根据疾病诊断、治疗或预防的需要制成适合于临床应用的给药形式,称为药物剂型(dosage forms),如片剂、胶囊剂、软膏剂、注射剂等。对于特定药物的具体剂型称为药物制剂(pharmaceutical preparations),如二甲双胍片、紫杉醇注射剂等。药剂学(pharmaceutics)就是研究药物剂型和制剂的基本理论、处方设计、制备工艺、质量控制和合理应用等内容的综合性应用技术科学。

对于原料药和药物制剂的临床地位不同时期有不同评估。早在20世纪60年代以前,药学界有这样的共识:药物的化学结构是决定其临床疗效和毒副作用的主要因素,药物制剂很难改变其临床状况。近年来随着科学的进步,尤其是新型药物递释系统(new drug delivery system, NDDS)的发展,这种观念逐渐被改变:我们可以不改变药物的化学结构,而仅仅通过新型药物递释系统的设计就能实现高效、低毒的临床目的。鉴于此,某些国家的药政部门如美国食品药品监督管理局(FDA)已经将新型药物递释系统等同于新的化学分子实体作为新药认定。

新型药物递释系统的设计成型涵盖了多学科的最新技术,其可以改变药物的体内动力学过程,有望提高药物的治疗效果、降低毒副作用、改善临床用药的顺应性。与化学合成新药相比,新型药物递释系统的研发具有诸多优势。目前,一个化学合成新药的研发周期约为10年,投入经费超过10亿美元;而新型药物递释系统的研发周期短(3~5年)、投资少(小于1亿美元)。与传统药物制剂相比,其主要优势如下:①改善药物的体内分布,增加病灶部位的药物浓度,从而提高疗效、降低毒副作用;②有望实现定时、定位和缓慢释药,更利于满足临床的用药需求;③解决难溶性药物的溶解度,提高其生物利用度;④降低环境对药物的降解作用,提高药物稳定性。目前,新型药物递释系统已成为全球制药行业的关注热点,专门从事新型递释系统研发的公司已有数百家,以强生、默克为代表的跨国制药企业在此方面的年销售额已达数百亿美元。新型药物递释系统也是我国生物医药产业发展的主要方向之一,并将占据越来越重要的地位。我国已充分认识到其研究及产业化的重要性,在国家“重大新药创制”科技重大专项中专门列入了“新制剂与新释药系统技术平台”“高端制剂、新型辅料品种及共性关键技术研发”,重点建设靶向递药系统、口服缓控释、速释递药系统、透皮给药系统、黏膜给药系统、载体给药系统、生物技术药物

给药系统和中药新型给药系统等技术平台,这将大大加速新型药物递释系统的工程化进程和临床应用。

二、新型药物递释系统的主要发展方向

近年来,新型药物递释系统发展迅速,归纳起来主要朝着速效、长效和高效的方向发展^[1]。

(一) 速效药物递释系统

常规药物制剂能够解决临床上的基本问题,但对于急性发作疾病的治疗效果并不十分理想,由此发展了速效药物递释系统。代表性的速效药物递释系统除舌下片外,近年来还发展了口腔崩解片和鼻腔喷雾剂等。

1. 口腔崩解片(orally disintegrating tablet) 无须用水送服,仅依靠口腔中的少许唾液即可迅速崩解,进而被胃肠道黏膜吸收,其主要优点之一是快速发挥疗效,因此适用于心绞痛、哮喘、偏头痛等的急性发作。此外,口腔崩解片不需以固态片剂吞咽,适于吞咽困难的患者、老人和儿童使用,顺应性良好。理想的口腔崩解片除需在口腔中快速崩散外(一般 30 秒内),还需具有较高的载药量和适宜的口感,这对于其制备提出了挑战,如片剂要有适宜强度、崩解要非常快,并能够遮掩药物本身的味道。为了满足这些要求,研究者开发了多种技术,如 Orasolv、Durasolv、Wowtab、Flashtab、Zydis、Flashdose、Oraqquick、Lyoc、Advatab、Frosta、Quick-Disc 和 Nanomelt 等^[2]。利用这些技术,目前国内已有多种口腔崩解片上市,如氯氮平口腔崩解片、琥珀酸舒马普坦口腔速崩片、盐酸多奈哌齐口腔崩解片、盐酸坦洛新口腔速崩片等;据 2016 年统计,国家药品监督管理局也有 30 多项口腔崩解片新药受理,正在进行各期临床试验^[3]。更值得一提的是口腔崩解片已被载入《中国药典》(2015 年版)。

2. 鼻腔喷雾剂(nasal spray) 此处主要指通过鼻黏膜吸收发挥全身性治疗作用的给药系统。鼻腔的黏膜层较薄,黏膜下毛细血管和淋巴管丰富,吸收迅速;鼻黏膜吸收后直接入血,能够避免肝首过效应,从而提高某些药物的生物利用度。另一方面鼻腔具有鼻-脑通路,部分药物经鼻黏膜吸收后可通过嗅神经、三叉神经直接转运入脑,适用于脑部疾病的治疗^[4-6]。吸毒是美国的重大社会问题^[7],纳洛酮作为阿片受体拮抗剂,长期用于逆转阿片类药物滥用导致的症状,具有明确的效果^[8]。然而纳洛酮注射剂应用不便,并易引起继发性感染,难以满足突发急症尤其是非医疗部门的解毒应用。鉴于鼻腔喷雾剂起效迅速的优势,美国 FDA 于 2015 年 11 月通过快速通道,4 个月内即批准纳洛酮鼻喷剂用于救治阿片类药物中毒,使其成为世界上第一个非注射的纳洛酮制剂。纳洛酮鼻喷剂给药后 2.5 分钟即可在血液中检出,20 分钟后血药浓度达到峰值,与肌肉注射的起效时间相近^[9]。在急性偏头痛患者的临床研究中,相比安慰剂,佐米曲普坦鼻喷剂具有良好的耐受性,给药后 2~5 分钟即可在血液中检测到药物,15 分钟后大部分患者的疼痛消失^[10, 11]。然而,鼻腔喷雾剂的应用也一定程度上受到生理因素和剂型因素的影响,由于鼻纤毛的清除作用,药物在鼻腔的滞留时间仅为 30 分钟,一定程度上影响了药物吸收的完全性;而很多药物或辅料都存在不同程度的纤毛毒性;且鼻腔体积较小,因此鼻腔喷雾剂只适合于低剂量药物的使用^[12]。

(二) 长效药物递释系统

某些药物的生物半衰期短, 血药浓度存在明显的峰谷现象。而制备长效药物递释系统可使药物缓慢、持续甚至智能化释放, 能够延长药物的作用时间, 保持血药浓度平稳, 减少药物毒性并提高患者顺应性。目前应用的长效药物递释系统主要为缓控释给药系统等。

口服缓控释系统 (oral controlled release drug delivery system, OCRDDS) 能够缓慢甚至接近恒速释放药物, 从而避免药物浓度波动、延长作用时间。目前口服缓控释系统的发展已经比较成熟, 根据其释药机制可以分为骨架型缓控释制剂、膜控型缓控释制剂、渗透泵型缓控释制剂等。随着可生物降解聚合物在给药系统领域的应用, 尤其是聚乳酸 (polylactic acid, PLA) 和聚乳酸-羟基乙酸共聚物 [poly (lactic-co-glycolic acid), PLGA] 等被 FDA 批准为注射级药用辅料后, 缓控释注射给药系统得到了迅速发展。1970 年, PLA 首先作为麻醉药拮抗剂环唑辛长效注射剂的骨架材料; 随后 PLA 和 PLGA 又相继用于抗肿瘤药物、甾体激素、麻醉药拮抗剂以及多肽蛋白类药物的缓控释注射剂, 目前已经有 10 余个产品上市。缓控释制剂的主要优点是: ①减少用药次数, 提高患者顺应性; ②血药浓度平稳, 利于降低药物尤其是治疗窗窄的药物的毒副作用。其局限性主要表现为: ①缓控释制剂是基于健康人群的平均药动学参数而设计, 当其受疾病因素影响体内药动学特性发生改变时, 不能灵活调节给药方案; ②有时可能存在药物突释风险, 由此出现较大副反应时往往无法立刻停止释药。

控释系统的释药规律及质量要求高于缓释系统, 其除了能够控制药物近乎恒速释放外, 还能按临床需要控制药物定时、定位释放。

某些疾病的发病呈明显的时间节律性, 如心绞痛容易在凌晨发作。为满足这些疾病的用药需求而研发了脉冲释放给药系统 (pulsatile drug delivery system, PDDS), 在给药一定时间后 (也就是人体需要用药的时候), 能够单次或多次以脉冲的形式快速释药。脉冲释放给药系统主要依靠两种机制, 其中应用较多的为溶蚀或膨胀爆破后释药^[13]。该原理主要依靠制剂本身设定的程序, 在口服后随着水分的接触, 控制释药的脉冲塞不断膨胀或溶蚀, 一定时间后涨破制剂外壳或冲开脉冲塞而释放药物。由于该脉冲释药技术在制剂学上易控, 且易于生产, 是脉冲释药系统的主要发展方向, 尤其是产品研发领域关注的重点。

传统制剂在吸收部位释药后按其自身性质体内分布, 其药效和毒副作用主要取决于药物的分布特性。为了降低药源性毒副作用并提高治疗效果, 发展了病变组织定位释放给药系统 (on-demand drug release system, ODRS), 该系统在血液循环中不释药, 而进入病变组织后才特异性释放药物, 从而提高药物在病变部位的浓度, 降低正常组织的游离药物浓度。病变部位定位释放一般依靠病变部位的特殊生理、病理特征, 如多种病变组织的酶表达异常, 肿瘤组织相较于正常组织具有谷胱甘肽含量增高、低 pH、高内压、缺氧、温度较高等病理特征。也可以通过外部给予的磁场或升温、光照、超声等方法使给药系统在病变部位释药。脲键是一种常用的 pH 敏感键, 将抗肿瘤药物阿霉素通过脲键修饰在纳米载体表面, 48 小时内其在肿瘤环境 pH (约 6.0) 下的药物释放为 82.1%, 显著高于生理 pH (7.4) 的释药 (21.9%), 从而表现出更好的抗肿瘤效果和较低的心脏毒性^[14]。又如热敏脂质体 (thermosensitive liposomes) 主要通过选择具有合适相变温度的磷脂使脂质体在低于相变温度时呈现固态, 包载药物; 高于相变温度时呈现液态或半固态, 释放药物^[15]。热

敏脂质体常用于肿瘤的治疗,可在肿瘤局部加温(约 40°C),高于热敏脂质体的相变温度,使其在肿瘤部位释药,发挥治疗作用。Celsion 公司开发的阿霉素热敏脂质体 ThermoDox,在 40°C 时5分钟内即可释药60%~70%,而在 37°C 时30分钟仅能释药约20%^[16]。经过60天 ThermoDox 治疗后,85%的荷鳞状细胞癌皮下瘤小鼠的肿瘤完全消失,而普通脂质体仅能延缓肿瘤的生长^[17]。II期临床结果表明,ThermoDox 联合放射热疗将患者的整体生存期从单独放射热疗的53.6个月延长到79个月。

口服结肠定位给药系统(oral colon specific drug delivery system, OCDDS)在上消化道不释药,而到达结肠部位后才开始释药,从而发挥结肠局部或全身治疗作用。结肠定位给药系统具有诸多优点:①避免药物,尤其是多肽蛋白药物被胃酸或胃肠道酶系统破坏,提高该类药物的生物利用度;②提高结肠局部的药物浓度,利于治疗结肠局部疾病,如 Crohn's 病、结肠炎和结肠癌等。

经皮给药系统(transdermal drug delivery system, TDDS)是指药物通过皮肤经由毛细血管吸收进入体循环起全身治疗作用的一类递释系统。经皮给药系统的优势之一是缓慢释药,既能维持较长时间的疗效,又可降低不良反应的发生。但该剂型也存在一定的局限性,皮肤是限制药物吸收程度和速度的屏障,大多数药物透过该屏障的速度都很小。目前已研发出多种新型的促进皮肤渗透的方法,如将离子型药物制备为渗透性更好的离子对复合物;采用微晶磨皮去除角质层;采用微针技术或无针高速注射技术直接透过角质层;采用纳米技术改善药物的皮肤渗透性^[18]。通过设计合适的经皮给药系统可赋予其环境响应性的控释特性。如将微针系统头部的储药库设计为包含葡萄糖酶和胰岛素的小室,小室的外壳由缺氧环境敏感的透明质酸交联物构成^[19]。当血液中葡萄糖浓度升高时,葡萄糖酶氧化葡萄糖并消耗氧,使得局部成为缺氧环境,导致透明质酸交联物被还原而去交联,从而释放胰岛素。当葡萄糖浓度降低时,葡萄糖酶需氧量下降,使局部含氧量上升,透明质酸被氧化而交联,从而抑制胰岛素释放。改变微针的材料还可赋予其他响应特性,如将微针填充具有光热转换能力的 $\text{LaB}_6@\text{SiO}_2$ 纳米结构,并将药物储库用热敏材料制备,当红外线照射时 $\text{LaB}_6@\text{SiO}_2$ 吸收光能并转变为热能,使得药物储库融化而释药^[20]。

(三) 高效药物递释系统

高效递药始终是药剂学工作者的追求。近年来随着纳米技术和生物材料的发展,作为高效药物递释系统的纳米药物越来越受到关注。所谓纳米药物系指粒径为1~1000nm的微小颗粒状药物。依纳米粒子中药物的存在形式可分为:①纳米晶体药物:将药物颗粒粉碎至纳米尺度,或者直接将其制为纳米结晶,然后制成混悬剂、片剂或胶囊剂等应用;②纳米载体药物:借助载体材料,将药物分散或包载于纳米载体中,形成纳米尺度的给药系统,如脂质体、纳米粒、胶束等。纳米药物的主要作用是:①解决药物的难溶性问题,提高药物的溶出度和生物利用度;②赋予药物递释系统靶向性,从而提高疗效,降低毒副作用;③对于包载生物大分子的纳米载体药物,其可保护该类药物减少环境降解,并可靶向递送至病灶部位,从而达到高效递药的目的。

1. 纳米晶体药 药物的难溶性问题是药剂学的一大挑战。据统计,目前临床应用的药物中约40%的药物溶解性很差,而研发中的活性分子更是约90%的水溶性很差^[21]。按照生物药剂学分类系统(biopharmaceutical classification system, BCS),难溶性药物属于II

或Ⅳ类。对于溶解性差、渗透性差的Ⅳ类药物,其溶出、吸收、入胞等都受到极大限制;即使对于渗透性较好的Ⅱ类药物,由于溶解度差,口服后在肠道的溶出较慢,生物利用度低,且易受食物的影响。而较差的溶解度又使药物难以制备为注射液。

将难溶性药物粉碎至纳米尺度制成纳米结晶,可以大幅提高药物的溶解度,增加分散比表面积,从而能够有效改善难溶性药物的溶出速率,提高生物利用度,并能有效降低食物对药物吸收的影响^[22];制备过程无须特殊的纳米材料,利于新药研发;且制备设备通用、简便,易于工业化大生产。将盐酸瑞伐拉赞制备为纳米结晶后,相比普通混悬液,其药时曲线下面积(AUC)提高45%,血浆最高浓度提高87%^[23]。但是纳米结晶静脉注射可能引起一定程度的免疫反应,且纳米尺度的微粒其在体内、细胞内的转运以及毒性等都具有特殊性,因此需要对其作更深入系统的研究。

2. 纳米载体药物 多数药物需要分布至特定部位、组织、细胞、细胞器,或与特定靶点结合才能发挥药理作用。然而传统药物制剂经口服、静脉注射等方式给药、吸收入血后,其体内分布受药物自身性质的影响极大,难以专属性分布于特定靶部位。尤其是对于毒副作用较大的药物,如抗肿瘤药物、抗感染药物等,非选择性分布使其治疗窗窄,疗效差。纳米载体药物的主要作用是赋予其靶向性,所形成的靶向给药系统(targeting drug delivery system, TDDS)可改变药物的体内行为,依靠给药系统的性质,将药物递送至特定靶部位,从而达到增效、减毒的作用。同时,靶向给药系统还能提高药物透过组织屏障、跨细胞膜转运的能力,甚至提高药物在特定细胞器中的分布,从而有效增强药物的疗效。

一般而言,靶向策略可以分为被动靶向和主动靶向。被动靶向系指依靠靶部位的生理、病理特点以及纳米系统本身的性质,使纳米给药系统能够有效蓄积在靶部位;而主动靶向则是指依靠纳米系统表面的特定分子与靶部位的特定分子间、蛋白间的主动识别而结合,达到靶组织、靶细胞选择性浓集药物的目的。如肿瘤和炎症部位均具有渗透和滞留增强效应(enhanced permeability and retention effect, EPR),因此具有一定尺度(一般粒径为几百纳米之内)的纳米给药系统可被动分布并蓄积在肿瘤和炎症部位,从而提高该部位的药物浓度。由于被动靶向策略对给药系统的要求较低,因此得到广泛的研究和发展,并已有多种药物上市^[24],其中以脂质体为载体的纳米载体药物最多,如阿霉素脂质体、伊立替康脂质体等;此外尚有多种药物的白蛋白纳米粒在进行临床前及临床Ⅰ/Ⅱ期研究。

主动靶向给药系统的靶向效率更高,但其制备更为繁琐而难以规模化和产业化,故目前尚无主动靶向给药系统被批准上市,仅有4项新药处于各期临床试验阶段,如谷胱甘肽修饰的脂质体被用来主动靶向脑部,转铁蛋白修饰的脂质体被用于肿瘤靶向递药。

纳米载体药物除了赋予靶向性外,也能有效解决难溶性药物的溶解度问题。Genexol-PM为紫杉醇与聚乙二醇-聚乳酸(PEG-PLA)形成的纳米胶束,紫杉醇包载于胶束的疏水内核中,胶束外层的亲水性聚乙二醇则赋予纳米药物良好的水分散性。相较含有Cremophor EL的紫杉醇注射液,Genexol-PM的最大耐受剂量从 175mg/m^2 提高到 390mg/m^2 ,同时副作用有一定程度降低^[25]。白蛋白结合的纳米载体药物也能有效解决紫杉醇的溶解度问题。