

# 创新药物制剂的发展概况

★ 韩飞 郭慧玲 赵志冬 (江西中医学院 南昌 330006)

关键词: 药物; 制剂; 创新; 综述

中图分类号: R 943 文献标识码: A

随着药物制剂新技术、新工艺、新辅料的不断涌现,以及剂型与制剂设计理论不断的完善,许多新型药物制剂层出不穷。传统药物剂型已不能完全满足人们的需求。因此,一些服药次数更少,起效更快,生物利用度更高的创新药物制剂越来越受到患者和研发人员的青睐。

近十几年来,缓、控释制剂以及靶向制剂等创新型药物制剂在世界范围内得到了飞速的发展。全世界新释药系统(DDS)销售额稳步增长,约占整个医药市场的10%以上。我国创新药物制剂的研发能力也在不断提高,获准生产的新制剂、新剂型逐年递增<sup>[1]</sup>。创新药物制剂正在以一种高速发展的状态进入到药物制剂研发的主流中。创新药物制剂的概念非常广泛,它包括制备技术创新、给药途径创新、药物剂型创新、给药方案创新、包装创新等。本文仅对药物剂型创新作一综述。

## 1 口服给药制剂

口服一直被认为是最方便的给药途径之一。因此,国内外对口服给药制剂的研发不但全面而且迅速。现在发展较快的新型口服制剂主要有口服缓、控释制剂,口内速释制剂,口服复方制剂等。

### 1.1 口服缓、控释制剂

随着药用高分子材料学、生物药剂学、药物动力学等学科的迅猛发展,口服缓、控释制剂的研究取得了巨大的成功。现在国外口服缓、控释制剂的生产技术已相对成熟,相当一部分制剂已在临床使用多年,并有着较好的疗效。其中主要包括1日1次用药的缓、控释制剂,胃内滞留给药制剂,结肠靶向给药制剂,脉冲定时给药制剂等。

1.1.1 1日1次用药的缓、控释制剂 葛兰素史克公司生产的1日1次的盐酸安非他酮控释片,已获得美国FDA批准上市。该药主要用于治疗抑郁症,剂量规格分别为150 mg/片和300 mg/片。该产品1日只需服药1次,大大改善抑郁病人用药的顺应性,而且该药所产生的体重增加、性欲减退等不良反应的发生率较低。

山之内公司生产的盐酸坦洛新1日1次口服控释片已在荷兰获准上市。该产品采用了口服控制吸收系统(Oral Controlled Absorption System OCAS)专利释药技术。OCAS专利技术可使药物不仅在胃肠道上部(包括胃与十二指肠),而且还可在通常药物难以吸收的胃肠道下部(结肠)吸收。

印度卢麟(Lupin)公司在国内上市了1日1次的头孢氨苄口服控释片(商品名:ceff-ER 750mg)用于治疗呼吸道、尿路、皮肤和软组织感染等效果显著<sup>[1]</sup>。

1.1.2 胃内滞留给药制剂 胃肠道是多数药物的有效吸收部位,故延长制剂的胃肠内滞留时间,可达到增强药物吸收、提高生物利用度的目的。胃内滞留给药是指延长药物在胃内滞留时间,有胃内漂浮、胃内膨胀、生物粘附给药等方式<sup>[2]</sup>。如Iannucelli等<sup>[3]</sup>利用固体分散技术制备呋塞米(furosemide)胃内漂浮剂,大大提高了其生物利用度。Streubel等<sup>[4]</sup>研制了一种冠状动脉扩张药导博定漂浮片剂,能漂浮在胃肠液中,大大增强了药物的吸收。

1.1.3 结肠靶向给药制剂 口服结肠靶向给药系统(oral colon targeting-drug delivery system, OCTDS)是上世纪90年代后期发展起来的新型给药方式。OCTDS通过药物传递技术使药物吸收后,在上消化道不释放,将药物运送到人体盲肠部后开始崩解或蚀解并释放出来,从而使药物在人体大肠发挥局部或全身治疗作用<sup>[5]</sup>。利用OCTDS可以避免蛋白质和多肽药物口服被胃肠蛋白酶破坏,增加药物在全肠道的吸收,提高生物利用度。常用的技术有:利用结肠高PH生理环境溶解适宜聚合物包衣材料,或利用结肠特殊酶或正常菌落分解特异性聚合物(如A-淀粉、果胶钙等)<sup>[6]</sup>。目前对依赖PH环境和时间控制释药的技术研究得更多。PH依赖释放可由肠溶包衣获得,在药物运送到小肠的过程中,在一个预定时间内释放药物<sup>[7]</sup>。控制系统部分则由可溶胀、可溶解的材料包衣,这些材料能在一定时间内阻止制剂中主药的释放,从而将药物主要运送到结肠。如Fukui等<sup>[8]</sup>制成的盐酸苯丙醇胺肠溶包衣定时片(ETP-PPA)。药物5-氨基水杨酸(5-ASA)口服后只有以原形到达结肠病变部位才能发挥作用,在胃肠道上部吸收则会代谢失活。Gupta等<sup>[9]</sup>制备的结肠定位系统也是利用结肠高PH生理环境溶解聚合物包衣材料,而使5-ASA保持原形到结肠部位的原理。另外,利用结肠特殊酶或正常菌落分解特异性聚合物的研究也有一些报道。如利用壳聚糖、果胶、瓜耳豆胶等多糖类聚合物可被结肠内菌落完全消化的特点,可制作成微球或胶囊达到结肠定位释放目的。如Lorenzo-Lamosa等<sup>[10]</sup>用壳聚糖制成微球后用肠溶聚合物包衣制成了结肠靶向制剂, Ashford等<sup>[11]</sup>用果胶作为片剂包衣层制备了结肠靶向制剂。

1.1.4 脉冲定时给药制剂 脉冲定时给药制剂是根据人体的生物节律变化特点,按照生理和治疗的需要定时释药的一种新型给药制剂。脉冲定时给药制剂的释药机制大体有3种:(1)包衣层控制释药机制,如法莫替丁脉冲控释微丸是将药物与淀粉、糊精等稀释剂混合,制得微丸,然后用亲水性凝胶高分子聚合物包衣,最后用EC包衣形成控释膜以达到定时给药的;(2)渗透泵释药机制,如在美国上市并已批准进入我国的全球第一个脉冲给药制剂 Covera-HIS,主药为盐酸维拉帕米,片芯含聚氯乙烯、PVP K29-32等辅料<sup>[12]</sup>;(3)溶胀释药机制,如<sup>[12]</sup>Scherer DDS公司研制开发的定时脉冲塞胶囊就属此种类型(闪烁扫描技术研究表明,卡托普利脉冲塞胶囊在体内可按预定时间 $326 \pm 45$  min释放)。目前国外还出现将脉冲定时释药技术和结肠定位释药技术相结合的新型脉冲给药制剂,如 Fukui, Gupta, 及 Sangalli 等<sup>[13]</sup>研究的结肠靶向脉冲给药制剂就是典型的例子。此外,国外还正在研究其他方式控制的脉冲给药制剂,如微波辐射控制的脉冲给药,光照射控制的脉冲给药等新剂型<sup>[12]</sup>。

## 1.2 口内速释制剂

口内速释片可在唾液中之几秒之内快速溶解,或口腔内快速崩解。此新剂型对儿童、老年人、瘫痪患者最为适宜。国外已上市口内速释片的化学药物已有50余个,如葛兰素史克制药公司生产的治疗偏头痛的琥珀酸舒马普坦片,许瓦茨制药生产的治疗帕金森病的复方卡比多巴/左旋多巴片,和索尔维制药公司生产的治疗焦虑症和恐惧症氯硝西泮口内速释片(商品名:Klonopin Wafers)等<sup>[14]</sup>。近年来,国内口腔崩解片的研究发展也很快,已有100多个(包括重复品种)申报上市,预计在未来5年中我国上市的口内速释片品种将迅速增加<sup>[1]</sup>。

## 1.3 口服复方制剂

2004年初,美国FDA批准的一个可同时治疗高血压和高胆固醇两种疾病的新药:复方苯磺酸氨氯地平/阿托伐他汀钙制剂(商品名:Caduet),就是个典型的复方制剂。当今,复方制剂新品的发展趋势是服用一种制剂同时治疗多种疾病。如二药复方制剂,复方伊泽替米/辛伐他汀片和复方奥氮平/盐酸氟西汀胶囊;如三药复方制剂,左旋多巴/卡比多巴/恩他卡朋复方制剂;如减少不良反应的小剂量复方制剂,雌激素/孕激素复方制剂和复方蔡磺酸右丙氧芬/对乙酰氨基酚制剂等<sup>[1]</sup>。

## 2 注射剂

注射剂一般认为是一种具有速释作用的制剂,但近几年来,注射剂在品种上先后出现了微球注射剂,脂质体注射剂,储库型控释注射剂,疫苗控释注射剂,纳米粒注射剂等。这些剂型的出现,使的注射剂不仅具有以往的速释作用,而且还具有了缓释作用,甚至有些种类还具有靶向作用,大大丰富了注射剂在临床中的应用。

### 2.1 微球注射剂

将药物和微球载体相结合,通过各种注射途径进入体内,然后使药物缓慢释放,延长其在体内的作用时间,这不仅大大减少用药次数,明显提高患者用药的顺应性。微球作为

药物载体,载药量有限,应选择一些日剂量小的药物。通常蛋白多肽类药物一般剂量很小,且需长期用药。微球的释药模式与该类药物的临床需求也基本吻合。如法国 Ipsen 生物技术公司生产的 LHRH 类似物曲普瑞林,ICI 制药开发的高舍瑞林, Syntex/South 制药开发的那法瑞林等都是性能较好的微球注射剂<sup>[15]</sup>。

### 2.2 脂质体注射剂

脂质体是最早用于靶向给药的载体,因其生物相容性好,载药及靶向效果明确,长期活跃在靶向制剂研究领域。各种抗癌药物等的脂质体注射剂均有上市,如阿霉素、两性霉素、柔红霉素等。现在国内外有报道将各种细胞因子如粒细胞巨噬集落刺激因子(GM-CSF)、白细胞介素(IL)-1- $\alpha$ 、IL-2、IL-6、IFN- $\gamma$ 、IL-1、TNF- $\alpha$ 等包埋于脂质体中,静脉注射以达到缓释或靶向效果,改变体内的分布特性,更易进入细胞发挥作用,提高受体敏感性及细胞毒性<sup>[16]</sup>。Yuyama 等<sup>[17]</sup>用热敏性脂质体包裹的 TNF 在 37℃ 血浆中是稳定的,但是在 42℃ 时能被迅速释放,因此,具有很好的靶向性。Kedar 等<sup>[18]</sup>将 rhGM-CSF 包裹于 0.3~2.2  $\mu$ m 的脂质体中,包裹后显示了较高的稳定性和活性,半衰期及药时曲线下面积是未包裹前的 10~20 倍,在 4℃ 放置 4 个月生物活性降低不显著,且能显著提高粒细胞的数量。更值得一提的则是脂质体用作基因治疗的载体,携带各种基因片断并能保护基因不被核酸酶降解,并且脂质与细胞膜融合将目的基因导入细胞<sup>[19]</sup>。现在有关细胞因子类脂质体注射剂的研发,一些发达国家已经取得了较好的进展。

### 2.3 储库型控释注射剂

国外对储库型注射剂的研究已有几十年的时间了。这种类型注射剂主要以储库型长效注射剂居多。斯基制药公司研发的储库泡沫型长效释药专利技术,由基质内充充分散的充水小室脂粒组成。脂粒粒径为 10~30  $\mu$ m,混悬于生理盐水中,混悬液像脱脂乳,可用细针头注射。充水小室含有药物,是脂粒的构成主体。脂质采用了在诸如磷脂和甘油三酯等天然物质。调节作为药物载体的脂质可控制释药时间在 1~30 日。已上市的阿糖胞苷注射剂,可 2 周注射 1 次。最近,美国 FDA 还批准了硫酸吗啡储库泡沫型长效注射剂(商品名 DepoDur,原名: DepoMorphine)上市,用于治疗大手术后的疼痛<sup>[1]</sup>。

### 2.4 疫苗控释注射剂

疫苗是人类与疾病作斗争的常用武器,它可以起到预防疾病和保护机体的作用。现在各种疫苗在临床上的应用非常广泛,但是多数疫苗都存在着多次接种才能达到满意效果的情况。这样不仅接种时间长,接种率较高,而且费用也通常较昂贵。目前进行研究的疫苗控释制剂主要是微囊或其他微球制剂,通过材料的选择和包埋程度,可控制疫苗释放速度,这样就可达到一次注射代替多次接种的效果。如将破伤风疫苗用 PLGA 制成微囊,通过控制丙交酯与乙交酯的分子量和比例,可得不同时间释放的疫苗微囊,将 2 种不同时间释放的疫苗微囊一次注射,即可产生二次接种的效果。

### 2.5 纳米粒注射剂

2005年1月,美国FDA批准清蛋白结合紫杉醇纳米粒混悬液(商品名:Abbraxane)上市,用于转移性乳腺癌联合化疗失败后或辅助化疗6个月内复发的乳腺癌。其获准上市标志着可采用ABI专利纳米粒清蛋白结合技术制备新一类“蛋白质结合粒”药品。本品仅由清蛋白结合紫杉醇纳米粒组成,不含引起严重不良反应的溶剂。

本品采用纳米粒技术,在30分钟内,以比普通静脉插管高出50%的剂量将紫杉醇释至体内。与之对照的 Cremophor-EL为溶剂的紫杉醇普通注射剂Taxol,使用前需用糖皮质激素和抗组胺药进行预防治疗,以避免变态反应,而且注射时间长达3小时<sup>[20]</sup>。

### 3 透皮给药制剂

在国外,透皮释药系统(TTS)普遍受到欢迎。透皮释药系统具有可减少药物毒副作用,改进治疗效果的优点,为一些长期性和慢性疾病的治疗和预防提供了一种简单方便、生理因素影响小的给药方式。当前,世界透皮制剂市场新剂型主要有贴片、凝胶剂和喷雾剂等,大多用于激素替代治疗(绝经期综合征、骨质疏松症、性腺机能减退)、心血管疾病(高血压、心绞痛)和中枢神经系统疾病(烟瘾、晕动病、疼痛、炎症)。贴片的发展趋势包括长效化和复方制剂。近年上市的新品种有复方水杨酸/三氯生贴片、周效雌二醇透皮贴片、雌二醇(地屈孕酮)贴片复合包装制剂、雌二醇凝胶剂、硝酸异山梨酯透皮喷雾剂、复方左炔诺孕酮(雌二醇)透皮控释贴片、奥昔布宁透皮贴片和丁丙诺啡透皮基质型透皮贴片等。

现在国外开发的新型透皮释药制剂中利用离子导入技术以温和的电流通过皮肤促进药物释放,可在预定的时间内(数分钟至数日)控制药物释放,增加药物的透皮速率。如表面麻醉乳膏和普通贴片释放利多卡因和肾上腺素,需长达1小时才能使皮肤麻木,而离子导入产品(Lidosite)只需要10分钟。阿尔扎公司用此类技术开发了透皮贴片(E-TRANS),已上市的产品有芬太尼贴片(商品名:Duragesic)<sup>[21]</sup>。

### 4 结语

最近,国内外关于自调式给药制剂报道已有较多,并将其称为第五代药物制剂新产品<sup>[22]</sup>。虽然近几十年来,国内外创新药物制剂发展很快,但总体上看,创新药物制剂短期内还不可能完全取代传统制剂在临床中的地位。现阶段我国创新药物制剂的研发虽然能紧跟国际先进水平,但在有些领域和国外发达国家之间还存在着不小的差距。如:目前国内对口服复方制剂、结肠靶向制剂、纳米粒注射剂的研究还处于初级阶段,由于国外对这些制剂大多都有专利保护,想要仿制或作剂改也较困难。所以,这些制剂有可能成为我国今后剂型开发的重点。但是在有些方面国内研发者可以试着去取的一些突破,如鼻腔给药制剂和吸入剂是极具发展潜力的药物新剂型,它们必将有广阔的发展空间。创新药物制剂的研发不但需要大量的时间和资金,同时也需要各学科之间的相互渗透和技术支持。因此,国内的研发人员必须不断加强与不同学科专业人员间的学术交流,将相关的知识和技术运用到创新药物制剂的研究中去。相信我国创新药物发

展的春天指日可待。

### 参考文献

- [1]黄胜炎.“十一五”药物制剂开发思路[J].中国制药信息,2005,21(10):1-16.
- [2]Singh BN, Kim KH. Floating drug delivery systems: an approach to oral controlled drug delivery via gastric retention [J]. J Controlled Release, 2000, 63: 235-259.
- [3]Iannuccelli V, Coppi G, Leo E, et al. PVP solid dispersions for the controlled-release of furosemide from a floating multiple-unit systems[J]. Drug Dev Ind Pharm, 2000, 26(6): 595-603.
- [4]Streubel A, Siepmann J, Bodmeier R. Floating matrix tablets based on low density foam powder: effects of formulation and processing parameters on drug release [J]. Eur J Pharm Sci, 2003, 18: 37-45.
- [5]杨明,邱雪兰,李智,等.中药口服结肠靶向给药系统的展望[J].中成药,2004,26(10):851-854.
- [6]管清香,张恒弼,林天慕.口服缓/控释制剂的研究进展[J].药学实践杂志,2002,20(3):159-162.
- [7]Claudia SL. Coated dosage forms for colon-specific drug delivery [J]. PSTT, 1999, 2(5): 197-204.
- [8]Fukui E, Miyamura N, Uemura K, et al. Preparation of enteric coated timed-release press coated tablets and evaluation of their function by in vitro and vivo tests for colon targeting [J]. Int J Pharm, 2000, 204: 7-15.
- [9]Gupta VK, Beckert TE, Price JC. A novel pH- and time-based multi-unit potential colonic drug delivery system I Development [J]. Int J Pharm, 2001, 213: 83-91.
- [10]Lorenzo-Lamosa ML, Temunan-Lopez C, Vila-Jato JL, et al. Design of microencapsulated chitosan microspheres for colonic drug delivery[J]. J Controlled Release, 1998, 52(122): 109.
- [11]Ashford M, Fell J, Attwood D, et al. Studies on pectin formulations for colonic drug delivery[J]. J Controlled Release, 1994, 30(3): 225.
- [12]张强.脉冲定时给药系统的研究与应用[J].案头参考,2007,2(5):46-49.
- [13]王建华,陈慧云,杨永,等.口服缓/控释药物制剂技术研究进展[J].药学专论,2005,14(8):14-15.
- [14]黄胜炎.“十一五”药物制剂开发思路(二)[J].上海医药,2005,26(1):21-26.
- [15]李国栋,王捷.蛋白质、多肽类药物制剂的研究现状[J].药学实践杂志,2001,19(6):344-345.
- [16]田瑞琴,何应.细胞因子类药物制剂研究进展[J].中国生化药物杂志,2005,26(5):315-316.
- [17]Yukino Y, Masafumi T, Yoshiko F, et al. Potential usage of thermosensitive liposomes for site-specific delivery of cytokines [J]. Cancer Letters, 2000, 155(1): 71-77.
- [18]Kedar E, Palgi O, Golod G, et al. Delivery of cytokines by liposomes III. Liposome-encapsulated GM-CSF and TNF-alpha show improved pharmacokinetics and biological activity and reduced toxicity in mice [J]. J Immunother, 1997, 20(3): 180-193.
- [19]梅兴国.药物制剂创新与发展趋势[J].生物技术产业,2006,02: 21-31.
- [20]黄胜炎.创新药物制剂扫描[J].世界临床药物,2006,27(4): 249-252.
- [21]王坚成,张强.创新药物制剂的研究开发[J].中国新药杂志,2006,15(1):5-11.
- [22]朱颖,郑梁元.胰岛素自调式给药系统的研究进展[J].中国药学杂志,2005,40(5):331-334.

(收稿日期:2007-08-04)