

## 浅谈我国药剂学/药用材料研究现状及研究方向

张志荣

四川大学华西药学院 靶向药物与释药系统教育部重点实验室(成都 610041)

**【摘要】** 药剂学/药用材料是研究药物剂型、制剂技术和药物递释规律的一门学科。本文简述了药剂学/药用材料的基础研究与应用基础研究内容,总结了近20年来我国药剂学/药用材料研究热点;分析了我国药剂学/药用材料研究的国际地位、所取得的成就、优势和薄弱环节;提出了未来10年我国药剂学/药用材料的重点前沿研究方向,并对可能取得的突破性进展进行了展望,以期以后从事相关研究的科研工作者提供参考和依据。

**【关键词】** 药剂学 药物递送系统 药用材料 前沿方向

### The Research Status and Future Direction of Pharmaceutical Sciences and Pharmaceutical Materials in China

ZHANG Zhi-rong. Key Laboratory of Drug-Targeting and Drug Delivery System of the Ministry of Education, West China School of Pharmacy, Sichuan University, Chengdu 610041, China

**【Abstract】** Pharmaceutical sciences and pharmaceutical materials are a discipline that studies drug dosage forms, formulation technology, and drug release patterns and mechanisms. This article briefly discusses the fundamental research and application of pharmaceutical sciences/pharmaceutical materials, summarizes the hot research topics of pharmaceutical sciences/pharmaceutical materials in China over the past 20 years, and analyzes the international status, achievements, and strengths and weaknesses of research in pharmaceutical sciences/pharmaceutical materials in China. Suggestions were made for frontier research directions that should be prioritized in the field of pharmaceutical sciences and pharmaceutical materials in the next decade in China, and potential breakthrough that may be achieved was discussed, which may provide the basis and references for future work in the relevant areas.

**【Key words】** Pharmceutical sciences Drug delivery systems Pharmaceutical materials Cutting-edge research

药剂学/药用材料是研究药物剂型、制剂技术和药物递释规律的一门学科,其基础和应用基础研究的主要内容包 括: 药物剂型、药物制剂辅料和包装材料、制剂和递释系统的设计理论、配 方规律、制备工艺和稳定性策略、制剂体内外释药规律及其相关性,递释系统体内转运过程及其规律等。随着生物和信息技术的高速发展,尤其是药理学、病理学、分子生物学等学科的发展,药物分子与辅料、药物制剂与机体、药用辅料与机体相互作用的研究也催生了分子药剂学的兴起。构建能够改善活性化合物理化性质提升其成药性且能使药物“减毒增效”的递释系统,不但有了可能,而且更加迫切。为了逐步实现这一重要目标,药剂学学者不但需要更加关注给药形式与机体的适应性,而且需要了解分子生物学、分子病理学、分子药理学等生命科学和基础医学的最新进展,掌握分子生物学和高分子修饰技术,在分子水平探讨药物、辅料、机体三者的相互作用规律。这样,不但能够设计并构建出更精密的递药系统和药物制剂,而且可以为新药的创制提出一条崭新的途径——即通过提升活性化合物成

药性、改善老药性质而获得新药。

### 1 我国药剂学/药用材料研究现状

近20年来,我国药剂学基础和应用基础研究的热点多集中在纳米制剂领域,特别是纳米制剂抗肿瘤方向。药用材料研究多集中在用于构建具有病灶微环境敏感性、跨越生物屏障、药物控释的多功能纳米粒、脂质体、胶束等的高分子材料[如聚乳酸(PLA)、聚乳酸-羟基乙酸共聚物(PLGA)、二硬磷脂酰乙醇胺-聚乙二醇(DSPE-PEG)、聚氰基丙烯酸烷酯(PACA)、透明质酸(HA)、壳聚糖、羟丙基甲基纤维素(HPMC)等]结构修饰和分枝状高分子材料设计方面,发展了各种经过结构修饰的改性载体材料制成的抗肿瘤(如脑胶质瘤)药物纳米粒、脂质体和聚合物胶束等制剂,不但可以解决药物控释、穿膜和靶向性问题,还可以增溶难溶性药物、改善释放,极大提高药物的生物利用度。近年来,新兴的纳米制剂广泛涌现,如纳米晶(nanocrystal)、立方液晶(cubic liquid crystal)、介孔二氧化硅纳米颗粒(mesoporous silica

nanoparticle)和碳纳米管(carbon nanotube)等。上述递药系统是基于晶体或材料的独特理化性质或空间结构制备而成,也可以使药物的体内传递达到靶向和控释的效果。前体药物靶向递释系统的研究正逐步兴起,如肾靶向前体药物和脑靶向前体药物的研究,实现了高效的病灶分子靶向递药,具有良好的成药性。以上这些研究有的已达到国际先进水平或同类水平,有力地引领了近十年我国药剂学/药用材料的前沿研究。对于其他新剂型如微球、亚微乳、复合物等的研究,国内药剂科研人员也进行了大量工作,虽有个别冻干纳米乳剂品种已批准上市,但多数研究还停留在模仿和跟踪研究(更换模型药物)阶段,极少有思路创新。例如对微乳和复合物的形成机制的研究还很不充分,因而尚未掌握其构建和释药规律。

生物大分子药物包括多肽、蛋白质、抗体、疫苗、核酸与聚糖等以其作用的高度专属性和有效性,在治疗重大疾病中具有明显优势,已被全球公认为21世纪药物研发中最具前景的高端领域之一。目前,国内外已经上市的生物大分子药物中最多的是抗体药物,这类药物对于传统药物无法治疗的重大疾病(如肿瘤等)疗效显著,然而抗体药物在临床应用中可能出现严重的不良反应、生物半衰期短、生物利用度低等问题。此外,由于其给药途径通常为静脉或肌内注射,频繁的注射给药使得患者依从性较差。可见,限制生物大分子药物发展的一个关键难题是如何实现其在体内的高效递送。为解决这一难题,国内外药剂学/药用材料学者做出了大量努力。如通过化学交联使生物大分子药物(蛋白质和多肽)实现聚乙二醇(PEG)化,显著延长了蛋白多肽类药物的半衰期,有的还实现了靶向递释。已有不少PEG化的蛋白类药物上市,我国目前已经有PEG化的重组人粒细胞刺激因子和PEG化天冬酰胺酶上市。除了PEG化蛋白质药物、PLGA微球等已上市的剂型外,药学工作者正在开展更多的生物大分子药物的其他递释系统研究,以期找到一种或多种靶向性强、副作用小、生物利用度高、治疗效果好的生物大分子药物递释系统,如脂质体、聚合物胶束、固体脂质纳米粒、微乳等微粒类递释系统等。这些微粒类递释系统,既可保持生物大分子药物在递送过程中的生物活性,还可通过在载体表面进行修饰的手段,实现药物在靶位的富集。为了提高生物大分子药物进入细胞的能力,可将细胞穿膜肽如转录激活因子多肽(TAT)、8个精氨酸组成的肽段(R8)等与载体连接,以促进生物大分子入胞。生物大分子进入细胞后,需及时从内涵体中释放出来才能发挥药效。借助后期内涵体中pH偏低这一性质设计的pH敏感材料能够增强生物大分子药物的溶酶体

逃逸能力。通过二硫键交联得到的高分子材料能够在细胞内通过氧化还原反应而降解,从而释放出生物大分子药物。此外,寻求生物大分子药物的非注射给药方式也一直是药学、生物化学等领域的研究热点,涉及的给药途径包括鼻腔、直肠、阴道、口服、肺部、眼内、透皮等,剂型包括微球、纳米粒、环境响应型原位凝胶、微针透皮贴剂缓控释递释系统等。

## 2 我国药剂学/药用材料国际地位、优势和薄弱环节

近20年来,在国家自然科学基金委员会和科技部重大科学研究计划、重大科技专项的关注和支持下,我国药剂学/药用材料的研究已经取得了巨大的进展,包括纳米粒、脂质体和聚合物胶束在内的脑和肿瘤靶向递释系统,以及靶向前体药物研究等,已经达到或接近国际先进水平。生物大分子药物递释系统研究方兴未艾,一些研究也已经处于国际先进水平。但是,总体而言,我国药剂学/药用材料的研究发展很不平衡。一些领域或方向的基础和应用基础研究还很薄弱,前后脱节,忽略了转化应用的研究。如对于生物大分子药物生物利用度低的关键科学问题的把握和研究思路尚待提炼,因而至今未成功研究出高效递释系统;对于微粒类制剂的成药性缺乏思考,因而难以创制出适合于临床使用的产品;对于构建新型递释系统必需的功能性载体材料,特别是创新功能性载体材料的研究刚刚起步;对于工业药剂学的基本理论和方法缺乏深入的研究,如对于普通制剂使用的大分子药用辅料如淀粉、丙烯酸树脂、HPMC、PLGA、HA等的特殊性能的标准体系和质控方法缺乏系统研究,因而难以保证辅料质量的一致性,难以生产出优质制剂;对于制剂成型理论如粉体混合、压缩成型、微乳形成理论以及难溶性药物增溶助溶理论等的研究,几乎没有学者涉及;对于再生治疗、个体化治疗药物等的研究大多停留于实验室阶段。以上均是目前我国药剂学/药用材料领域亟待解决的重大或重要科学问题。

## 3 未来10年优先发展方向

纵观人类药物治疗的发展史,我们可以清晰地看到几个已经到达和即将到来的里程碑,那就是:1900年形成的化学小分子药物治疗时代,1980年形成的重组蛋白药物治疗时代,以及即将到来的基因治疗药物、再生治疗药物、个体化治疗药物时代。这些里程碑的实现无一可以离开药剂学/药用材料的贡献,可以毫不夸张地说:递释系统可以改善化学药物的疗效,更能决定生物大分子药

物和细胞药物治疗的成败。

因此,未来10年我国药剂学/药用材料的研究,应该确立重点,拓宽思路,扩大研究范围(目前纳米制剂研究占的比例太大)。在继续研究小分子化学药物高效递释系统的基础上,重点研究生物大分子药物和细胞药物高效递释系统;同时加强新型纳米粒、新型脂质体、微球、微乳、亚微乳、复合物制剂成药性的研究;加强药用材料特别是功能性载体材料的构建、功能、生物相容性、安全性评价研究;加强制剂成型理论及增溶助溶理论的探讨;积极开展再生治疗、个体化治疗药物如细胞因子缓控释系统和细胞药物制剂研究。基于此,应该优先发展以下领域。

### 3.1 生物大分子药物高效递释系统

生物大分子药物高效递释系统应能满足以下五个方面的要求,方能实现高效传递:一是能维持生物大分子药物体内外的生物活性;二是能实现在病灶组织富集药物;三是具有跨膜进入细胞能力;四是能在胞内有效转运和释放药物;五是能减少与亚细胞器的相互作用而降低副作用。

因此,探讨影响生物大分子药物立体结构稳定性的主要因素,以及生物大分子药物与输送材料的相互作用规律,阐明生物大分子药物结构稳定性与输送材料性质、功能之间的关系,建立稳定其立体结构的输送系统构建方法;探讨生物大分子药物与生物屏障、细胞膜、亚细胞结构的相互作用规律,阐明生物大分子药物输送系统病灶组织富集的机制、穿膜入胞过程、入胞后的溶酶体逃逸能力及其机制、核酸类生物大分子药物的入核行为、与亚细胞器之间的作用与毒性;探讨影响亚单位疫苗交叉呈递能力的因素、抗原与佐剂的结合方式对免疫应答的影响;这些已然成为构建多功能性与协同作用的生物大分子药物高效递释系统的关键科学问题。

### 3.2 创新药物载体材料

要构建精密的高效药物递释系统,具备明显功能的载体材料必不可少。应该集药剂学、高分子科学、材料学、分子与细胞生物学、病理学等学科人才,形成交叉学科研究团队,开展功能性药用材料的合成、表征、生物相容性评价研究。着重探讨构建具有靶向、缓控释功能的纳米粒、脂质体、聚合物胶束的高分子载体材料及其制剂的血液、组织等生物相容性以及潜在的免疫毒性、遗传毒性等问题。期望通过这些研究,能为开发可供血管内注射用的纳米粒、脂质体、聚合物胶束等的载体材料提供科学依据,为开发成药性好的药物高效递释系统奠定基础。

### 3.3 制剂成型理论

制剂成型理论是构建优质制剂的基础。目前,不少剂型的成型理论已经较为成熟,因而其制剂已经得到临床广泛使用。但是一些制剂的成型理论尚缺乏深入探讨,如片剂粉体压缩成型过程中力学因素与物料性质的关系,微乳、亚微乳形成和稳定机理,难溶性药物增溶助溶新原理等的探讨。

### 3.4 再生治疗药物递释系统

再生治疗包括组织修复治疗、器官修复治疗,其研究集中在通过材料的组成和形态调控干细胞的归巢、诱导分化和增殖成熟。这些研究中常常忽略了机体调控干细胞的自然机制——细胞生长因子的作用。导致这一忽略的重要原因在于科学界尚无安全有效的方法用以维持细胞因子蛋白在再生修复部位的长效浓度,并且确保其不变性失活产生抗体。因而,药剂学及药用材料学者应该参与其中,研究构建再生治疗相关细胞因子的缓控释释放系统,这将为医学领域再生治疗里程碑的到来起到积极推动作用。

### 3.5 个体化治疗药物递释系统

个体化治疗的范畴很广,其治疗过程中除了使用化学药物和/或生物大分子药物以外,还可能大量使用治疗细胞。这些治疗细胞可以是取自患者自身的某类细胞,经体外培养增殖后再回输患者,这是补充患者的不足;也可以是一些用于载药的细胞及细胞衍生物,如红细胞、细胞膜包被系统、囊泡(如外泌体),这是利用天然载体载药进行药物治疗;还可以是细胞疗法,如胰岛细胞移植治疗糖尿病,这是用正常分泌细胞替代缺失功能分泌细胞。至今,这些细胞治疗策略中都忽略了细胞递送系统问题。药剂学家应当与细胞生物学家一道深入探讨这些治疗细胞在增殖过程中的结构和功能变化规律,细胞载药机理及方法、载药细胞与非载药细胞的结构和功能差异,移植细胞在供体和受体体内功能差异,治疗细胞在保存、给药过程中的稳定性、有效性等,推进个体化细胞治疗里程碑的建立。

## 4 展望

通过以上几方面的努力,可以预料,未来10年内,我国药剂学/药用材料领域将在以下方面取得突破性进展。

其一,将逐步阐明纳米制剂与机体的相互作用(如生物相容性、免疫毒性、遗传毒性等)规律。以磷脂等生物相容性小分子为载体,载带小分子化学药物(特别是难溶性小分子药物)、小干扰核糖核酸(siRNA)药物、肽类药物的脂质纳米粒、纳米乳、胶束制剂将形成产品,并进入

临床研究。这将是纳米制剂研究里程碑式的成果。

其二,将逐步阐明生物大分子药物在制剂生产和体内递送过程中结构稳定性和高效化规律;具有保持生物大分子药物自然结构的载体系统及其构建技术,具有穿细胞膜功能的蛋白、基因递释系统,具有病灶富集功能的靶向递释系统将会不断涌现;具有交叉呈递功能的亚单位疫苗及新型的粘膜疫苗将用于病毒和癌症的防治;创新性的以磷脂原位凝胶为载体的体内缓释长效蛋白多肽制剂将进入临床研究;这些研究成果将为生物大分子药物高效递释系统的产业化开发奠定基础,成为具有国际引领性的研究方向。此外,以微针技术为核心的透皮贴

剂也将形成成熟产品。

其三,再生医学和个体化细胞治疗领域兴起,人体内源性生物分子和细胞来源的生物仿生递释系统研究将成为热点,为再生医学和个体化治疗的转化研究起到重要的技术支撑作用,并有力地推动再生治疗和个体化精准治疗的进程。

\* \* \*

**利益冲突** 作者声明不存在利益冲突

(2021-06-29收稿,2021-07-03修回)

编辑 吕 熙

## 本 刊 征 稿 启 事

《四川大学学报(医学版)》(原《华西医科大学学报》)是由教育部主管、四川大学主办的综合性医药类学术刊物,以报道医学相关学科的科研成果为主。主要阅读对象为从事医药卫生工作的科研人员及高等医药院校的师生。2021年起,本刊设有专家笔谈、专家共识、临床指南、医学教育、论著、临床研究及新技术新方法等栏目。

创刊以来,本刊曾荣获各级部门颁发的数次荣誉称号。如全国优秀科技期刊一等奖、国家期刊奖提名奖、国家期刊奖百种重点期刊奖、教育部中国高校精品科技期刊、中国国际影响力优秀学术期刊、中国高校编辑出版质量优秀科技期刊、中国高校百佳科技期刊等。现已被中国科技论文与引文数据库(CSTPCD)、中国科学引文数据库(CSCD)、北京大学图书馆《中文核心期刊要目总览》、中国学术期刊网全文数据库(CNKI)、美国《医学索引》(IM/Medline)、美国《生物学文摘》(BA)、美国《化学文摘》(CA)、荷兰《文摘与引文数据库》(Scopus)、日本科学技术振兴机构数据库(JST)等检索系统收录。

凡属于国家自然科学基金及其他部省级以上科研基金资助的来稿或具有较强创新性、实用性等的来稿,编辑部将优先发表。欢迎积极投稿!

本刊在线投稿网址: <http://ykxb.scu.edu.cn/>

地址: 四川省成都市人民南路三段17号《四川大学学报(医学版)》编辑部

邮政编码: 610041

联系电话: (028)85501320

E-mail: scuxbyxb@scu.edu.cn

《四川大学学报(医学版)》编辑部