

· 专家评述 ·

新型药物递送系统技术在药物研发中的应用和展望

高钟镐

(中国医学科学院北京协和医学院药物研究所药物制剂研究室, 药物传输技术及新型制剂北京市重点实验室, 北京 100050)



[专家介绍] 高钟镐,男,博士,朝鲜族,中国医学科学院北京协和医学院药物研究所研究员、博士研究生导师。韩国首尔国立大学药学博士学位,美国哈佛大学和东北大学博士后。先后就职于韩国首尔国立大学、韩国忠北国立大学、美国犹他大学,担任研究员和助理教授职务。2008年作为国际高端人才被引进回国,担任中国医学科学院北京协和医学院药物研究所药剂学科带头人,主要从事纳米释药系统、肿瘤靶向制剂和核酸递送载体等研究工作。主持承担多项课题研究,包括美国国家卫生院生物工程肿瘤协会基金、美国犹他大学基金、国家自然科学基金、中央级公益性科研院所基本科研业务费专项基金、北京市自然科学基金重点项目、科技部重大新药创制专项基金、高等学校博士学科点专项科研基金等科研项目。发表论文80多篇,包括SCI论文60余篇,且多篇论文发表于国际知名学术期刊,包括 *Journal of the National Cancer Institute*、*Nano Letters*、*PNAS*、*Biomaterials*、*Small*、*Journal of Controlled Release*、*Acta Biomaterialia*、*Molecular Pharmaceutics* 等。现兼任《药学报》中英文两刊编委、《中国医药生物技术》编委、国家药物价格评审专家,长期担任 *Biomaterials*、*Journal of Controlled Release*、*Molecular Pharmaceutics*、*Pharmaceutical Research*、*International Journal of Pharmaceutics* 等国际期刊审稿人。

中图分类号 R944 文献标志码 A 文章编号 1000-5048(2023)01-0001-04
doi: 10.11665/j.issn.1000-5048.2023030303

随着科学技术的蓬勃发展,近年来多种新型药物递送系统技术为解决现有药物的临床瓶颈提供了强有力的指导。回望发展,药物3D打印技术为制药行业带来新变革,将药物研发由传统工业化生产转变成个性化设计;跨越溶酶体递送策略推动了小核酸药物的研发与运用;以生物金属有机框架为代表的新型纳米药物递送系统解决了许多药物难以被高效输送到疾病部位的难题。药物递送技术的突破和成熟为众多新型药物的临床转化提供了推动力,目前已经被大量用于小分子化药、核酸药、大分子蛋白药物等递送,相关的临床前研究和临床转化正稳步推进中。本期组织了新型药物递送系统技术在药物研发中的运用和展望这一专题,紧跟前沿领域的最新进展,希望可以为新药研发人员提供了一些参考与启发。

1 药物3D打印技术为制药行业带来新变革

药物递送技术是一种可以从剂量、时间和空间等多维度,精确调控治疗性药物在体内分布特征的技术。固体制剂凭借工业化生产成熟、便于携带和储存等优势,始终占据药物市场的半壁江山。然而传统工业大规模生产固体制剂,具有固定的剂量规格,难以满足患者的个性化用药需求。得益于科学的快速发展,药物3D打印技术为药物递送领域带来了全新的开发范式和生产模式。药物3D打印技术的工作原理与普通打印机基本相同,打印机内装有药液或药粉等作为“打印材料”,与电脑连接后,通过电脑控制把“打印材料”一层层叠加起来,最终把计算机上的蓝图变成实物。相对于传统制药技术,药物3D打印技术可以轻松定制具有特定尺寸,形状及释放行为的药物,以应

对不断变化的情况和患者需求,从而实现个性化给药。药物3D打印技术将凭借灵活的个性化定制和精准的剂量控制等核心优势将为新药研发注入新动力和新模式。

目前,该领域已经有相关产品成功上市。例如,基于粉末3D打印技术制备的左乙拉西坦口崩速释片在2015年被美国FDA批准上市,解决了癫痫患者吞咽高剂量(1 000 mg)传统片剂的难题。本期专题中《3D打印技术在药物制剂中的应用现状与展望》一文总结了常用于药物制造的3D打印技术原理,包括黏结剂喷射技术、材料挤出成型技术和立体光固化成型技术。此外,本专题列举了3D打印技术用于药物制剂的特有优势及应用实例,并分析了全球药物3D打印行业的研究现状、发展动向,总结了目前存在的问题及挑战,为从事药物3D打印制剂的研究人员提供指导。尽管3D打印技术在药物制剂方面的应用前景良好,但仍需关注制备技术、材料选择、知识产权及药品监管等方面的诸多挑战。

2 新型纳米药物递送技术在药物递送中的应用

过去几十年里,脂质体、微乳、纳米乳、纳米凝胶、聚合物胶束、聚合物纳米粒等多种纳米药物载体已广泛用于活性药物的高效递送。该领域不仅积累了大量的临床前研究经验,许多相关产品也已经成功上市,运用于临床治疗疾病。如盐酸阿霉素脂质体注射液、白蛋白结合型紫杉醇等。随着材料学和纳米医学的深入研究,新型纳米材料的开发将不断推动着药物递送载体的进步。

2.1 生物金属有机框架

生物金属有机框架(bio-metal organic frameworks, Bio-MOFs)是指由生物相容性良好的金属离子作为顶点,有机配体作为连接子,通过配位键组装构成的一种的立体结构。Bio-MOFs在生物医学领域,如药物递送、骨组织工程、生物催化和生物传感应用中显示出优越的性能。Bio-MOFs具有巨大的比表面积及孔隙率,丰富的主客体分子间相互作用,及良好的生物相容性特征,因此成为了一种极具潜力的药物递送载体,成为药物递送领域的研究热点。

本期专题中《生物金属有机框架在药物递送系统中的研究进展》一文介绍了Bio-MOFs的设计

方法包括结构和毒性因素,概述包括点击化学在内的多种载药方法。同时,文中也重点介绍了Bio-MOFs用于肺部给药系统、改善药物药理学性质、缓控释递药系统、刺激响应及靶向给药系统等方面的最新研究进展,总结了成为限制Bio-MOFs用于实际药物制剂临床研究或上市制剂当中的发展瓶颈和未来发展方向,为推动Bio-MOFs在药物递送系统中的应用提供参考。值得注意的是,Bio-MOFs作为药物递送载体时充当了药用辅料的角色。对于一种新型药用辅料,需满足辅料的注册标准,才有可能在实际研发中真正使用。现有的辅料注册要求中除了关注辅料自身的理化性质及其他基本特征,同样关注其临床使用的不良反应风险,生产工艺及过程控制、杂质、稳定性等内容,而这些内容在现有的Bio-MOFs研究中仍然处于空白或起步阶段。

2.2 跨越溶酶体的核酸药物递送

目前已获临床批准的纳米药物多为活性小分子药物,近年来核酸药物[包括反义寡核苷酸(ASO)、核酸适配体、小干扰RNA(siRNA)和信使RNA(mRNA)等]作为新一代生物技术药物,成为了新药研发的热点方向。核酸药物通过基因抑制、添加、替换或编辑等方式,调控相关基因的表达,用于治疗获得性或遗传性基因紊乱引起的疾病,以及创新疫苗制剂的开发。理论上,核酸药物可以从基因层面依据中心法则去调控和纠正疾病相关的所有蛋白,因此临床上具有极为广阔的应用前景。

目前核酸药物已经在肿瘤、病毒感染、代谢性疾病和心脏疾病等方面展现出了前所未有的应用价值。已有十余种重磅核酸药物被批准上市,还有众多核酸药物已进入临床研究阶段。如两种mRNA疫苗Comirnaty(BNT162b2)和Spikevax(mRNA-1273)被美国FDA批准用于预防新型冠状病毒感染(COVID-19);商品名为Onpattro的siRNA药物被批准用于遗传性转甲状腺淀粉样蛋白介导的淀粉样变性引起的多发神经性病变治疗。核酸药物功能的发挥需要进入细胞质(如ASO、siRNA和mRNA等)或细胞核(如DNA和成簇规律间隔短回文重复序列CRISPR等)。然而,核酸药物在体内外稳定性差,递送效率低,极大限制了其成药性。因此,如何将核酸药物有效递送到靶细胞内

成为开发和应用的巨大挑战。

纳米递送载体的出现为核酸药物的开发和临床转化提供了更多可能。根据载体的来源,核酸药物递送体系可分为病毒载体和非病毒载体。病毒载体主要包括重组腺病毒(AV)、腺相关病毒(AAV)、慢病毒(LV)等。目前,已经有超过 12 款基于病毒载体的核酸药物被批准上市,且其临床适应证覆盖癌症、传染病、单基因遗传病等多种范围。虽然,病毒载体展现出良好的转染效率,但由于存在免疫原性、有限的基因携带能力、潜在的致突变和致癌风险等局限性,其应用受到限制。非病毒核酸递送载体通常使用脂质纳米颗粒(包括可电离脂质、辅助脂质、胆固醇和聚乙二醇-脂质等成分)或可电离/阳离子胺基聚合物等合成载体压缩和封装核酸药物。相比于病毒载体,非病毒递送载体具有更好的生物安全性和生物相容性、更简单的制备工艺,以及更低的生产成本等优势,应用前景广阔。

目前开发的多种非病毒递送载体,通过细胞内吞经内体/溶酶体途径入胞,转染效率较低。尽管目前已发展出多种溶酶体逃逸策略,如质子泵效应介导的渗透裂解、内体膜去稳定化,以及内体膜融合等,但内体/溶酶体逃逸效率仍十分有限。以 siRNA 为例,其内体逃逸效率不足 1%。溶酶体困境仍是目前核酸递送效率低下的主要原因之一,而跨越内体/溶酶体途径、直接入胞的策略可从根本上提高核酸药物的递送效率,使其具有更高的生物利用率。本期专题中《跨越溶酶体途径的核酸药物递送策略》一文介绍了介绍和分析了跨越溶酶体途径的核酸药物递送策略,包括膜易位、膜融合、受体/转运体介导的非内吞摄取和小窝介导的细胞摄取等,讨论了目前此类策略面临的问题和挑战,为促进核酸药物的深度开发和临床转化提供了有益的思路与参考。

2.3 蛋白冠纳米靶向制剂

随着纳米载体的生物医学应用的不断发展,从分子水平上理解纳米载体的体内过程极具必要性。纳米药物进入血液循环过程后,可以自发地吸附血液中的蛋白质等生物大分子形成蛋白冠。蛋白冠可以改变纳米药物的表面物理化学性质,如粒径分布、形状、表面电荷等,从而影响其在体内的稳定性、摄取、分布、半衰期等。不同纳米药

物吸附的蛋白冠存在差异。纳米药物的材料和理化性质(形状、电荷、结构和表面修饰分子等)影响蛋白冠的种类和含量。因此,对纳米药物表面的蛋白冠研究对于指导纳米药物的理性设计、临床转化等都至关重要。近年来研究表明,在纳米颗粒表面构建特定的蛋白冠,可利用蛋白质本身的性质提高纳米颗粒的血液半衰期、促进纳米颗粒靶向递送,如纳米颗粒与载脂蛋白结合后透过血脑屏障,与转铁蛋白结合后靶向肿瘤细胞,与白蛋白结合后提高体内循环半衰期等。其中白蛋白作为血液含量最为丰富的蛋白质,凭借其循环半衰期长、肿瘤蓄积、肿瘤细胞靶向性、多配体结合位点、高生物相容性在蛋白冠的构建中受到了广泛的研究。本期专题中《白蛋白冠的构建及其在药物制剂研究中的应用》一文介绍了构建白蛋白冠的方法及其在药物制剂的研究及应用,并分析了白蛋白冠在药物递送中的功能特性及优势,旨在为纳米药物的设计开辟出振奋人心的新途径。与此同时,在构建白蛋白冠的道路上仍存在很多困难与挑战,如马来酰亚胺相关的前药溶解度较差,载体表面形成的白蛋白容易被血浆蛋白置换,白蛋白冠的形成厚度难以得到控制等。为了推动白蛋白冠进入实际的纳米药物临床开发阶段,未来应努力克服上述挑战。

3 纳米药物递送技术与肿瘤免疫疗法的联合

恶性肿瘤目前已经成为是一种全球性的威胁人类生命健康安全的疾病。日益增长的临床需求催生新型疗法的发展,免疫疗法在近十几年被誉为人类最有希望攻克肿瘤的利器。目前已经有多款重磅肿瘤免疫药物成功上市,积累了大量的新药转化经验。其中,免疫检查点抑制剂作为一种代表性的免疫疗法,在全球范围内已经超过 20 种药物被批准用于临床,超过 800 多种药物临床在研。此外,过继性细胞免疫治疗、肿瘤疫苗、溶瘤病毒、小分子免疫药物等免疫疗法也在紧锣密鼓地研究中,上市品种逐年攀升。尽管免疫疗法给肿瘤治疗领域带来了革命性进展,但复杂的肿瘤免疫逃逸机制限制了其在临床治疗中阳性响应效率。此外,免疫治疗药物往往会分布至全身各组织器官,无法实现对病灶的精准靶向性,引起一系列的免疫相关不良反应。开发安全高效的药物递送载体

技术有望解决肿瘤免疫疗法遇到上述瓶颈问题。

纳米药物递送载体可以将免疫治疗药物精准递送到靶组织或特定免疫细胞,通过多种途径调控肿瘤免疫过程,增强抗肿瘤免疫反应。本期专题中《**基于纳米药物递送载体的肿瘤免疫调控策略研究进展**》一文详细介绍了纳米药物递送载体调控肿瘤免疫的策略,并对该领域的主要挑战和发展方向进行了展望。相信随着纳米技术、生物医学和肿瘤免疫研究的深入发展,纳米药物递送载体有望为肿瘤免疫疗法领域产生一个有效的推动作用。

4 展 望

科学进步与技术创新带来的生产力进步和价

值提升,正深刻影响着本研究领域所在的制药行业。药物递送系统技术克服了很多常规给药的困难,提高药物治疗效果,具有十分广阔的发展前景。近几十年来,许多新一代的药物分子如核酸药物、大分子多肽药物以及抗体药物迎来爆发,引领药物研发的新浪潮。但新疗法的出现也将对药物递送技术的多样化研究提出了更高的要求。病毒载体、LNP 脂质纳米颗粒、3D 打印药物、聚乙二醇化蛋白质等药物递送技术的成功上市证明了其临床上的实用价值,并积累了大量的临床转化研究经验。随着纳米医学的深入发展,未来将会有越来越多的药物递送载体技术实现临床研究,为临床治疗服务。

引用本文 高钟镐. 新型药物递送系统技术在药物研发中的应用和展望[J]. 中国药科大学学报, 2023, 54(1): 1-4.

Cite this article as: GAO Zhonghao. Application and prospect of new drug delivery system in drug research and development [J]. *J China Pharm Univ*, 2023, 54(1): 1-4.