

纳米晶体药物在不同给药系统中的研究进展

郝耀廷¹, 李彦辉², 张慧聪², 刘敬文², 李春雷^{1,2*}⁽¹⁾ 河北医科大学药学院, 石家庄 050031; ⁽²⁾ 石药集团中奇制药技术(石家庄)有限公司, 石家庄 050000

摘要 纳米晶体技术通过减小粒子尺寸至纳米级别来改变难溶性药物的溶解度和溶出速率, 该技术不受载体材料和封装率的限制, 适用于多种给药途径, 易于工业化生产, 逐渐成为国际药学领域改善难溶性药物吸收、提高生物利用度的前沿性热点技术。本文介绍了纳米晶体药物(nanocrystal, NC)在肠外给药、眼部给药、经皮给药和肺部给药的吸收影响因素和面临的挑战, 重点综述了这几种给药系统中已上市和处于临床前或临床试验阶段的NC, 以为难溶性药物纳米晶体制剂的进一步研发提供思路。

关键词 纳米晶体; 给药途径; 稳定剂; 药动学; 生物利用度

中图分类号 R944 **文献标志码** A **文章编号** 1000-5048(2024)04-0548-09

doi: 10.11665/j.issn.1000-5048.2023111404

引用本文 郝耀廷, 李彦辉, 张慧聪, 等. 纳米晶体药物在不同给药系统中的研究进展 [J]. 中国药科大学学报, 2024, 55(4): 548 – 556.

Cite this article as: HAO Yaoting, LI Yanhui, ZHANG Huicong, et al. Research progress of nanocrystalline drugs in different drug delivery systems[J]. *J China Pharm Univ*, 2024, 55(4): 548 – 556.

Research progress of nanocrystalline drugs in different drug delivery systems

HAO Yaoting¹, LI Yanhui², ZHANG Huicong², LIU Jingwen², LI Chunlei^{1,2*}¹School of Pharmacy, Hebei Medical University, Shijiazhuang 050031; ²CSPC Zhongqi Pharmaceutical Technology (Shijiazhuang) Co., Ltd., Shijiazhuang 050000, China

Abstract Nanocrystal technology changes the solubility and dissolution rate of insoluble drugs by reducing the particle size to the nanometer level. This technology is not limited by carrier materials and encapsulation rate. It is suitable for a variety of drug delivery routes and easy for industrial production. It has gradually become a cutting-edge hot technology in the international pharmaceutical field to improve the absorption of insoluble drugs and improve their bioavailability. This article introduces the influencing factors and challenges of nanocrystal drugs (NC) in parenteral, ocular, transdermal and pulmonary administration, and focuses on nanocrystal drugs that have been marketed or are still in the preclinical or clinical trial stages of these delivery systems, in order to provide some insight for the further development of poorly soluble drug nanocrystal preparations.

Key words nanocrystal; route of administration; stabilizer; pharmacokinetics; bioavailability

纳米晶体药物(nanocrystal, NC)是通过自上而下、自下而上或两者结合的方式制备的纯药物纳米颗粒, 通过稳定剂的稳定作用, 分散在水中形成稳定混悬体系^[1]。“自上而下”技术是通过机械力将药物颗粒减小至纳米级颗粒的方法, 主要包括介质研磨法和高压均质法, 由于其工艺稳定、可商业放大同时也可制备得到粒径较小且均一的NC而成为大部分NC制备的首选方式; “自下而上”技术则是从

药物的过饱和溶液中沉淀出NC, 如溶剂沉淀法, 该技术的优点在于设备成本较低、能耗小、可获得粒径较小的NC, 但此法制备的NC常有有机溶剂残留而影响药品的安全性。而结合法通常是以“自下而上”技术制备粗晶体, 再通过“自上而下”技术控制产品的粒径和存在形式, 形成粒径小且均一的NC^[2]。稳定剂包括表面活性剂和聚合物, 其中离子型表面活性剂主要提供静电稳定作用, 非离子型表

面活性剂和聚合物则提供空间位阻作用。目前已上市的纳晶产品处方大都选用组合稳定剂, 以保证 NC 在制备和长期储存条件下的稳定性^[3]。

NC 粒径较小、溶解较快、载药量高, 可促进药物的转运吸收, 增强药物与生物膜之间的黏附性, 延长药物的作用时间, 减少使用其他辅料带来的潜在毒性^[4]。NC 作为一种中间制剂技术广泛应用于肠外、眼部、经皮和肺部给药等, 显著提高了药物的生物利用度。因此, 本文主要就 NC 在不同给药途径中吸收影响因素、最新的研究进展及面临的挑战进行分析, 以期为 NC 制剂的进一步研究和开发提供一定的参考。

1 肠外给药

与传统的肠外给药制剂相比, NC 具有载药量高、辅料含量较少以及安全性较高等显著优势。静脉注射是 NC 起效最快、生物利用度最高的给药方式。肌肉注射 NC 后会在注射部位形成一个药物储库, 药物从中缓慢释放^[5]。近年来, 经肠外给药的 NC 在临床前研究和临床应用中取得了重大进展, 改善了人类对于一些疾病的治疗。

1.1 影响 NC 肠外给药吸收的因素

NC 的尺寸是影响其肠外给药后药动学行为的一个重要质量属性。对于静脉注射的 NC 而言, 当粒径小于 100 nm 时, 由于溶解速率较快, NC 与溶液制剂表现出相似的体内行为; 当粒径大于 500 nm 时, 纳米粒子不能立即全部溶解, 未溶解的颗粒会被巨噬细胞识别摄取, 形成药物储库缓慢释药^[6]。而对于肌肉注射 NC 来说, 不同药物在注射后表现出不同的尺寸依赖性药动学性能, 如 Qin 等^[7]发现, 粒径最小的塞来昔布 NC(约 0.5 μm)具有最长的 $t_{1/2}$; 而 Jia 等^[8]发现, 粒径最大的十一酸睾酮 NC[(4.8 \pm 0.6) μm] t_{max} 最长。由此可见, 针对不同用药需求, 选择不同尺寸的 NC 对于肠外给药至关重要。

稳定剂的种类和浓度是肠外给药 NC 开发的关键, 对其在体内的安全性和释放行为具有重要影响。有研究报道, 由于大分子稳定剂具有生物难降解性或其降解产物在体内积累易引起炎症反应和组织损伤, 小分子稳定剂, 如重均相对分子质量小于 1000 的聚乙二醇(polyethylene glycol, PEG)、十二烷基硫酸钠和脱氧胆酸钠等^[9], 被认为是较优的选择。另外, 由于稳定剂的增溶效果不同, NC 的释放

存在差异。Qin 等^[10]研究发现与维生素 E 聚乙二醇琥珀酸酯(D- α -tocopherol polyethylene glycol 1000 succinate, TPGS)和泊洛沙姆 188(Poloxamer 188, P188)相比, 聚维酮 K17(Povidone K17, PVP K17)稳定的塞来昔布 NC 溶出率最低, 这可能是由于 TPGS 和 P188 是表面活性剂, 增溶作用较强, 从而药物被血液循环吸收, 而 PVP K17 为聚合物, 吸附在 NC 表面, 增溶效果较弱, 从而限制药物向体内释放。因此, 选择相对分子质量较小、合适的稳定剂可提高用药安全性, 满足不同治疗需求。Ibrahim 等^[11]发现高浓度羟丙基甲基纤维素稳定的多西他赛 NC 在血浆中的释放量明显较高。这是由于在高浓度条件下, 聚合物分子的亲水层会变厚, 表面活性剂的亲水部分会占主导地位, 两者均会增加药物的溶解度, 促进释放。

1.2 NC 肠外给药的应用

2014 年, 纳米丹曲林钠可注射混悬液(Ryanodex[®])上市, 这是第 1 个静脉注射的 NC。与传统丹曲林钠相比, Ryanodex[®]配制及注射时间由原来的 15~20 min 缩短到 1 min 以内, 为恶性高热患者争取了宝贵的抢救时间^[12]。2020 年, 第 2 个静脉注射 NC 美洛昔康静脉注射制剂(Anjeso[®])在美国上市, 是唯一一个获批的可每日注射 1 次的静脉止痛剂, 临床试验证明, 术后静脉给予 Anjeso[®]可快速镇痛, 且镇痛效果维持 24 h^[13]。另外, EryDel SPA 正在开发一种缓释地塞米松磷酸钠混悬液(EryDex), 通过静脉输注治疗共济失调毛细血管扩张症(ataxia telangiectasia, AT)。III 期临床试验(NCT02770807)显示, EryDex 治疗 AT 在 12 个月内安全性和耐受性良好^[14]。2023 年 2 月, EryDel SPA 通过特殊方案评估程序进入 FDA 进行新的 III 期试验, 以支持新药申报注册上市。Acasti Pharma Inc 在开发一种尼莫地平静脉输注纳米颗粒制剂(GTX-104), 用于治疗动脉瘤性蛛网膜下腔出血(aneurysmal subarachnoid hemorrhage, aSAH)。2023 年 10 月, III 期临床试验(NCT05995405)在美国开展, 以评估 GTX-104 与口服尼莫地平在 aSAH 患者中的安全性和耐受性^[15]。

2018 年, FDA 批准了肌肉注射月桂酰阿立哌唑 Aristada Initio[®], 与 Aristada[®]联合用于成人精神分裂症患者的初始治疗。由于 Aristada Initio[®]溶出速度快, 注射后迅速起效, 可弥补首次注射 Aristada[®]后不能尽快达到治疗浓度的缺陷^[16]。另

外, Bii Biosciences Ltd 发现的一种新型 γ -氨基丁酸 A 受体阳性变构调节剂 Bii -296, 针对产后抑郁症 (postpartum depression, PPD) 的治疗。2023 年 9 月, II a 期临床试验 (NCT06057012) 在美国启动^[17], 旨在评估 Bii-296 在成年 PPD 患者中的安全性、耐受性、药动学和疗效, 预计将于 2024 年 6 月完成。

这些制剂显著的临床效果推动了肠外给药 NC 临床前研究的迅速发展。He 等^[18] 在体内抗肿

瘤的研究表明, 与纯山柰酚相比, 山柰酚 NC 抑制肿瘤细胞的生长和迁移作用较强, 促进肿瘤细胞凋亡, 且具有一定的缓释作用。Fu 等^[19] 发现大麻二酚 NC 在 15 min 内的溶出率高达 91.57%, 且与大麻二酚油溶液 Epidiolex[®] 相比, 肌肉注射该制剂后 $AUC_{0-24 h}$ 和 c_{max} 显著增加。其他肠外给药的 NC 临床前研究进展如表 1^[20-23]。这些研究证明了肠外给药 NC 的潜在应用前景, 为此类制剂的进一步开发提供了初步依据。

表 1 不同给药系统中已上市和处于临床前或临床试验阶段的纳米晶体药物 (NC)

给药方式	商品名/研究代码	原料药	适应症	生产商	研究状态	参考文献	
肠外给药	Ryanodex [®]	丹曲林钠	恶性高热	Eagle Pharmaceuticals Inc	上市	[12]	
	Anjeso [®]	美洛昔康	术后镇痛	Baudax Bio Inc	退市	[13]	
	EryDex	地塞米松磷酸钠	AT	EryDel SPA	III 期临床	[14]	
	GTX-104	尼莫地平	aSAH	Acasti Pharma Inc.	III 期临床	[15]	
	Aristada Initio [®] /Aristada [®]	月桂酰阿立哌唑	精神分裂症	Alkermes plc	上市	[16]	
	Bii -296	布诺瑞龙	PPD/MDD	Bii Biosciences Ltd.	II 期临床	[17]	
	EP-0057	喜树碱	癌症	Ellipses Pharma Ltd.	II 期临床	[20]	
	NK-012	喜树碱	癌症	Nippon Kayaku Co., Ltd.,	II 期临床	[21]	
	CPC-289	地塞米松	炎症性疾病	Cristal Therapeutics	临床前	[22]	
	EA-114	氟维司群	乳腺癌	Eagle Pharmaceuticals Inc	临床前	[23]	
	眼部给药	Ilevro [®]	奈帕芬胺	眼部术后疼痛炎症	Alcon Research Ltd.	上市	[31]
		Invetys [®] /Eysuvis [®]	氯替泼诺	眼部术后疼痛炎症/眼干燥症	Kala Pharmaceuticals Inc	上市	[32]
		NCX 4251/OT-503	丙酸氟替卡松	眼部炎症及眼干燥症	Nicox Ophthalmics Inc	II 期临床	[33]
App13007		丙酸倍氯他索	眼部术后疼痛炎症	Formosa Pharmaceuticals Inc	III 期临床	[34]	
OCS-01		地塞米松环糊精	DME 及眼部术后疼痛炎症	Oculus Ehf	III 期临床	[35-36]	
ENV-515		曲伏前列素	青光眼	LayerBio Inc	II 期临床	[37]	
Nano-Dexamethasone palmitate		地塞米松棕榈酸酯	眼部疾病	BioNanoSim Ltd.	临床前	[38]	
Nano-Tac		他克莫司	眼部炎症	BioNanoSim Ltd.	临床前	[39]	
经皮给药		Indaflex cream [®]	吡哌美辛	关节炎	UMeWorld Ltd.	上市	[46]
		SOR-007	紫杉醇	皮肤转移癌	NanOlogy LLC	II 期临床	[47]
	MTX-114	氨甲蝶呤	银屑病	Midatech Pharma PLC	临床前	[51]	
肺部给药	NanoPac [®]	紫杉醇	肺部肿瘤	NanOlogy LLC	临床前	[58]	

尽管目前用于肠外给药 NC 在临床前研究中具有良好的物理特性和治疗效果, 但要完成临床转化仍然存在很多未解决的问题。首先, 肠外给药 NC 在储存过程中粒径会逐渐增大, 从而限制了临床应用, 因此需要开发新的具有较优稳定性的适合肠外给药 NC 的稳定剂并探索其稳定机制。其次, 体外释放特性是评价肠外给药 NC 质量的关键环节之一, 而目前缺乏标准的体外释放实验模拟体内环境在 NC 经肠外给药后的吸收过程。因此, 需要开发新的方法来测定其体外释放情况。最后, 很少有文献报道经肠外给药后 NC 的药动学过程, 而

这对了解其产生治疗和毒理效应的机制具有重要意义。故需摸索一种方法真实地识别和量化生物环境中 NC, 确定其与生物组织间可能发生的相互作用。

2 眼部给药

由于眼睛独特的解剖学和生理学结构, 眼部给药受多种屏障和外排泵的影响, 且存在药液滞留于角膜中的时间短以及生物利用度低等一系列问题。NC 可以通过延长药物在眼表的滞留时间以及促进药物角膜渗透, 进而提高眼部生物利用度, 降

低全身不良反应^[24]。

2.1 影响 NC 眼部吸收的因素

药物颗粒尺寸是导致眼部渗透差异的主要原因。颗粒尺寸的减小有利于实现生物黏附, 同时也有助于提高 NC 的溶出速度, 当溶出速率快于清除率, 并高于或等于吸收率时, 才能具有更高的渗透性^[25]。Baba 等^[26]的研究结果显示纳晶氟米龙滴眼液比微晶滴眼液渗透性高 2~6 倍, 且还会延长氟米龙释放到房水中的时间, 可见粒径较小的药物眼部递送效率较高。然而, 如果粒径太小, 会增加 NC 被眼表或房水中的液体带走的可能性, 从而缩短其在眼内的滞留时间, 不利于药物递送。因此, 需要合理控制 NC 的粒径, 以提高给药效率^[27]。

NC 表面荷电也是影响眼部给药的关键因素。由于在生理条件下角膜上皮细胞荷负电, 故带正电的 NC 可与其发生静电相互作用, 从而延长制剂的滞留时间。Alshememry 等^[28]制备的阳离子磷酸特地唑胺纳米晶体证实了这一点。此外, 由于阴离子 NC 与眼表的电荷相互排斥, 从而减少了药物在眼表面的粘连^[27]。因此, NC 的表面荷电对于改善眼部药物递送疗效十分重要。

稳定剂的种类和浓度对于 NC 在眼部发挥疗效至关重要。Romero 等^[29]采用 0.01% 的氯化十六烷基吡啶和苯扎氯铵作为组合稳定剂制备了多黏菌素 B 和醋酸地塞米松 NC, 既实现了 NC 的物理稳定, 又使其表面荷正电, 还能抑制微生物的生长繁殖, 结果表明该 NC 提高了抗炎疗效。另外, 非离子型表面活性剂可以抑制存在于上皮细胞的 P-gp 活性, 并增加药物渗透。Nagai 等^[30]发现 5% 和 10% 的 P407 会增加吲哚美辛纳米晶体制剂经过角膜的渗透率, 而 15% 的药物的吸收却减少。因此, 优先选择非离子型表面活性剂作为眼部 NC 的稳定剂, 同时摸索合适的稳定剂浓度以改善角膜透过率, 提高疗效。

2.2 NC 眼部给药的应用

2012 年, FDA 批准了首个眼用纳米晶体制剂奈帕芬胺滴眼液 (Ilevro[®]), 用于治疗眼部术后的疼痛和炎症^[31]。Kala Pharmaceuticals Inc 在 2018 年和 2021 年分别推出了不同规格的氯替泼诺纳米晶体混悬液 Inveltys[®]和 Eysuvis[®], Inveltys[®]作为第 1 个也是唯一一个获得 FDA 批准的眼部皮质类固醇产品, 用于眼部术后的炎症和疼痛治疗, Eysuvis[®]成

为短期治疗眼干燥症体征和症状的首选一线处方疗法^[32]。

此外, 到目前为止还有 3 种 NC 正处于临床研究阶段。NCX 4251 (OT-503) 是一款由 Nicox Ophthalmics Inc 开发的丙酸氟替卡松 NC, 用于眼部炎症和眼干燥症的局部治疗。2021 年 9 月完成了 II b 期临床试验 (NCT04675242), 报告数据显示了 NCX4251 的潜在功效信号^[33]。目前, Ocumension 正在研究 OT-503 在中国治疗眼部炎症和眼干燥症的潜力。App13007 是利用 APNT[™] 开发的一种丙酸倍氯他索 NC, 用于治疗眼部术后的炎症和疼痛, 2023 年 4 月, App13007 在美国开展的 II 期临床试验 (NCT04089735) 和两项 III 期临床试验 (NCT04810962、NCT04739709) 的结果显示, App13007 在治疗白内障术后抗炎镇痛方面疗效显著优于对照组, 且安全性良好。Formosa Pharmaceuticals Inc 已向 FDA 提交了新药上市申请^[34]。Oculus Ehf 正开发的地塞米松环糊精纳米颗粒 (OCS-01), 是一种用于治疗糖尿病性黄斑水肿 (diabetic macular edema, DME)、葡萄膜以及白内障术后的炎症和疼痛的玻璃体内制剂。OCS-01 的 III a 期临床试验 (NCT05066997、NCT05147233) 表明其在增强视力以及减轻白内障患者术后眼睛炎症和疼痛方面疗效显著, 且耐受性良好^[35-36]。另外还有 3 款眼用纳米晶体混悬液 ENV-515、Nano-Dexamethasone palmitate 和 Nano-Tac 正处于临床前研究阶段^[37-39], 具体信息见表 1。

近年来关于 NC 在眼部的临床前研究进一步证实了 NC 在眼部疾病治疗中的优势。Formica 等^[40]发现在白化雄性白兔结膜下给曲安奈德 NC 后没有造成眼部损伤, 且可以明显减轻内毒素诱导的兔眼前房和虹膜的炎症反应。Nandwani 等^[41]制备的泼尼松龙 NC 在离体山羊角膜中进行了渗透性和黏附性研究, 实验结果显示, 该制剂渗透较快, 且具有较好的角膜黏附作用。

虽然对 NC 在眼部应用的研究已有很多, 但目前的研究还存在很多不足: (1) 现在的 NC 并没有彻底改变眼部给药方式, 因此, 仍需要进一步研究眼睛的生理结构和病理机制, 以寻找更合适的给药方式; (2) 此前的研究大多数倾向于通过被动靶向给药来提高药物生物利用度, 可以考虑对 NC 表面进行修饰通过与靶组织上配体结合的主动靶向方式

来提高药物在作用部位的浓度,延长药物的作用时间;(3)现有实验中对 NC 经眼部给药后的药动学特性进行完整评价和长期毒性研究较少,因此,在使用 NC 眼部给药后,需要对药物的全身分布、体内消除和降解途径以及该过程对生物体产生的有益或不利影响进行进一步的评估,以获得所需的药动学和毒理学结果。综上,很多 NC 还没有进行临床转化,故需要进一步构建更接近人眼的疾病模型,以促进研究结果的转化。

3 经皮给药

近年来,基于 NC 的经皮给药以其独特优势备受医药界的关注,NC 可经附属器途径渗透进入皮肤,改善其溶解度并延长药物在给药部位的滞留时间,有望提高药物的皮肤渗透性和生物利用度。此外,有研究者推测汗腺的分泌小管可能与毛囊一起促成了 NC 的局部储存,药物分子可从中扩散到周围皮肤^[42]。

3.1 影响 NC 经皮吸收的因素

NC 的大小与其在经皮给药后药效的发挥密切相关。NC 的亚微米尺寸会使其与皮肤的接触面积扩大,黏附性增强,从而延长在皮肤上的滞留时间。此外,NC 饱和溶解度的增加使其与角质层之间的浓度梯度增大,从而加快药物的被动扩散速率^[43]。研究发现,粒子的尺寸可能是影响毛囊渗透深度和靶向毛囊内特定部位的关键因素,600 nm 左右的粒子在毛囊中具有更多的沉积,从而形成一个药物储库,NC 从中渗透到不同的皮肤层中^[42]。因此,控制粒子尺寸在 600 nm 左右是提高皮肤生物利用度的重要手段。

NC 的表面电荷对其在皮肤中的沉积也有一定的影响。正常生理条件下,皮肤细胞膜荷负电,故带正电的 NC 可在治疗部位长时间滞留而实现长效释药^[44]。Abbate 等^[45]制备了带正电的利匹韦林和卡博特韦 NC,在大鼠体内的研究表明,两者均能进入大脑,且 28 d 的 c_{\max} 分别超过了治疗相关的 IC_{90} 和 $4 IC_{90}$ 阈值。因此,可通过制备带正电荷 NC 来改善角质层对于药物的吸收。

3.2 NC 经皮给药的应用

载有 NC 的膏剂由于可长时间黏附于用药部位而被广泛应用。Indaflex cream[®] 是由 UMeWorld Ltd 开发的含有 2.5% 吡喹美辛 NC,旨在改善吡喹

美辛的渗透性和全身不良反应,2005 年 6 月在墨西哥以治疗关节炎上市^[46]。另外,NanOlogy LLC 正在开发一种紫杉醇 NC 软膏剂(SOR-007),用于潜在的皮肤转移癌治疗。I/II a 期临床试验(NCT03101358)结果显示,28 d 和 56 d 的总有效率分别为 16% 和 25%,且安全性和耐受性良好^[47]。此外,载药乳膏的临床前研究也有许多,如 Najm 等^[48]发现与粗药物颗粒相比,莫匹罗星 NC 具有更优的抗菌活性。载有纳米晶体的软膏/乳膏剂在经皮递药中具有较大的发展潜力。

载有 NC 的凝胶可以增加药物的附着力、减少药物对皮肤的刺激性并加速药物的吸收。Li 等^[49]利用 CD44 蛋白在银屑病炎症表皮中高度表达这一特征,设计将靛玉红 NC 载入透明质酸(CD44 蛋白配体)中得到靛玉红 NC 凝胶,研究发现,其可增强皮肤对靛玉红的吸收,且由于该制剂特异性黏附 CD44 蛋白,皮肤中靛玉红积累增加。此外,与粗靛玉红混悬液相比,靛玉红 NC 凝胶增强了靛玉红的抗银屑病作用。

将 NC 载入微针中,通过微针穿破角质层,形成微型输送通道而实现 NC 的导入。Tekko 等^[50]将氨甲蝶呤 NC 载入微针后能够在大鼠皮肤中沉积约 25.1%,且在 72 h 内持续释放药物。Midatech Pharma PLC 正在采用 Midacore 技术开发一种氨甲蝶呤 NC 经皮给药制剂(MTX-114),用于银屑病的治疗,临床前数据显示,MTX-114 在小鼠银屑病模型中使皮肤厚度正常化^[51],氨甲蝶呤 NC 有望开发为一种有效的局部经皮给药产品。

尽管 NC 在经皮给药中具有其独特优势,但目前市场上这种制剂产品较少。这也许与 NC 不是最终剂型有关,在使用前必须载入合适的基质或载体制成膏剂、凝胶剂或微针制剂等,这一过程不仅增加了制备工艺的复杂性和生产成本,而且需严格控制 NC 粒度大小满足载入基质的要求以及避免药物的泄漏而降低疗效,另外,很少有报道基质辅料和载体对于被动扩散和毛囊靶向的影响,这些在一定程度上限制了 NC 经皮给药应用的发展。因此,需要进行详细的文献调研,寻找辅料和载体对 NC 药效发挥的影响以及探索其他方法表征经皮给药后 NC 在体内的命运。此外,微针作为一种新型透皮给药方式,在国内处于研发早期,仍然存在很多问题,如给药技术不成熟,相关监管政策和审评

审批政策还处于相对空白阶段。因此, 微针给药既需要从结构设计、制备材料、制备工艺、生产工艺等方面去提升, 也需要进一步开发更加适合微针给药的药物设计体系、评价体系和验证体系等。

4 肺部给药

由于 NC 可减少肺部黏液纤毛清除、肺巨噬细胞吞噬以及肺表面活性物质作用^[52], 药物在作用部位以更稳定的形式存在, 实现药物沉积, 控制肺部药物双重释放, 降低药物的全身毒性而发挥最大疗效等, 为治疗各种肺部疾病以及更好地开发难溶性药物替代制剂奠定了基础。

4.1 影响 NC 肺部吸收的因素

NC 的大小和形状显著影响其在肺部的吸收和清除。在体内, 小粒径的 NC 不仅可以最大限度减少巨噬细胞的清除, 增加肺深部的沉积, 而且可以在穿透黏液层后通过主动转运或被动扩散的方式进入上皮细胞来加快全身吸收。He 等^[53]在体外研究表明, 与中等尺寸和较大尺寸的姜黄素 NC 相比, 小尺寸的姜黄素 NC 具有更快的溶出速率和更高的扩散率, 并可显著增加姜黄素的血浆浓度。研究发现, 由于棒状 NC 在剪切流动和黏液网状结构的作用下进行了旋转运动, 故比球形 NC 在黏液中具有更快渗透速率^[54-55]。因此, 粒径较小的棒状 NC 更容易被肺部吸收。

适当的稳定剂可延长肺部给药后 NC 在肺中的滞留时间及促进全身吸收。由于肺黏液细胞会分泌带负电荷的亲水性黏蛋白, 故肺黏液容易通过氢键、静电和疏水作用等方式来清除 NC, 而带负电的稳定剂可使 NC 具有较强负电位和亲水性表面, 避免这些相互作用, 从而利于药物穿透黏液层发挥治疗作用^[56]。Huang 等^[57]研究发现, 与 P407 和 Tween 80 相比, TPGS 具有负电位以及亲水性的 PEG 长链, 与黏蛋白相互作用较小, 故 TPGS 稳定的姜黄素 NC 更易穿透黏液层。稳定剂的表面电荷及亲水链直接影响 NC 的表面性质, 因此可通过此策略提高药物的生物利用度。

4.2 NC 肺部给药的应用

目前, 尚未有上市的肺部给药的 NC。NanoPac[®]是由 NanOlogy LLC 开发的一种紫杉醇 NC, 雾化后经肺部吸入给药, 持续地将高浓度药物运送到肿瘤病灶区, 临床前数据显示, 在非小细胞肺癌

(non-small cell lung carcinoma, NSCLC) 原位胸腺裸鼠模型中, NanoPac[®]治疗组肿瘤消退率显著高于白蛋白紫杉醇(nab-paclitaxel[®])治疗组^[58]。2020 年 6 月, FDA 批准了其用于治疗 NSCLC 的 IND 申请, NanOlogy LLC 也正在规划其临床试验。

处于临床前研究阶段的肺部吸入 NC 可分为气雾型、复合微粒和黏液穿透型给药系统 3 种。Casula 等^[59]制备的姜黄素和丙酸倍氯米松 NC 是一种典型的气雾型给药制剂, 其可有效地将药物递送到肺深部。干粉剂是 NC 肺吸入复合微粒中应用最多的剂型。与 TFF Pharmaceuticals 公开报道的口服氯硝柳胺制剂相比, Zhang 等^[60]制备的可吸入氯硝柳胺 NC 干粉递送至肺部的有效成分提高了 2 倍。Costabile 等^[55]在制备的 C109 NC 表面进行 PEG 修饰, 小角 X 射线散射辅助扩散研究证实了 PEG 的存在减少了药物粒子与黏液纤毛的相互作用, 促进了纳米颗粒在黏膜的渗透, 对伯克氏菌仍有显著抑制作用。

纳米晶体技术为新型肺部输送系统的发展开辟了新的前景。为了充分利用 NC 用于肺部药物递送的优势并开发相关产品, 未来应从以下方面进行广泛的研究: (1)完善提高 NC 气溶胶和干粉物理稳定性的新型配方策略, 例如关键工艺参数和合适的基质赋形剂/载体; (2)关注 NC 从载体/基质赋形剂中的释放速率或 NC 嵌入复合颗粒中的解聚速率, 及其与吸入给药后肺部药动学的相关性; (3)考察粒径、形态和表面活性剂对可吸入纳米晶体潜在细胞毒性和清除率的影响。

5 挑战和展望

纳米晶体技术为难溶性药物提供了切实可行的成药途径, 目前已有多种 NC 上市通过不同给药方式发挥治疗作用。然而, 不同给药途径 NC 的发展还面临诸多挑战。一方面是功能性 NC 还有待突破。虽然基础研究较多, 但临床转化率低, 最终得到具有功能性、靶向性的 NC 更少。另一方面, 纳米晶体技术不成熟、临床试验缺乏标准化规范、审评审批指导原则不完善, 各个环节都严重制约 NC 的发展。因此, 研究人员需要不断优化已掌握 NC 制备技术, 探索制定针对不同给药途径 NC 的标准化研究方案, 加强对 NC 体内作用方式的基础研究, 进一步提高临床转化率, 实现真正的源头创新。

References

- [1] Tang KQ, Lin HQ, Li SH, *et al.* Advances in tumor targeted nanocrystals[J]. *J China Pharm Univ*(中国药科大学学报), 2020, **51**(4): 418-424.
- [2] Rana S, Tomar D, Kaushik P, *et al.* Targeted approach to enhance the solubility of weakly soluble drugs by nanocrystal technology[J]. *Pharm Nanotechnol*, 2023, **11**(5): 425-432.
- [3] Zhang ZN, Jin C, Zhang L, *et al.* Overview of stability research of nano-suspension[J]. *J Shenyang Pharm Univ*(沈阳药科大学学报), 2023. DOI:10.14066/j.cnki.cn21-1349/r.2023.0152.
- [4] Ma YQ, Li G, Xiao HY, *et al.* Preparation technology of nanocrystals and research process in mucosal drug delivery[J]. *Chin J Pharm*(中国医药工业杂志), 2023, **54**(7): 1042-1051.
- [5] Shi YJ, Lu A, Wang XY, *et al.* A review of existing strategies for designing long-acting parenteral formulations: focus on underlying mechanisms, and future perspectives[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2021, **11**(8): 2396-2415.
- [6] Ahire E, Thakkar S, Darshanwad M, *et al.* Parenteral nanosuspensions: a brief review from solubility enhancement to more novel and specific applications[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2018, **8**(5): 733-755.
- [7] Qin MD, Ye GY, Xin JH, *et al.* Comparison of *in vivo* behaviors of intramuscularly long-acting celecoxib nanosuspensions with different particle sizes for the postoperative pain treatment[J]. *Int J Pharm*, 2023, **636**: 122793.
- [8] Jia LH, Xiao JC, Yang X, *et al.* Development and comparison of intramuscularly injected long-acting testosterone undecanoate nano-/microcrystal suspensions with three different particle size[J]. *Iran J Pharm Res*, 2021, **20**(1): 307-317.
- [9] Ma LX, He Y, Bai LJ, *et al.* Preclinical studies of a high drug-loaded meloxicam nanocrystals injection for analgesia[J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2022, **218**: 112777.
- [10] Qin MD, Xin JH, Han W, *et al.* Stabilizer-induced different *in vivo* behaviors for intramuscularly long-acting celecoxib nanocrystals[J]. *Int J Pharm*, 2022, **628**: 122298.
- [11] Ibrahim MA, Shazly GA, Aleanizy FS, *et al.* Formulation and evaluation of docetaxel nanosuspensions: *in-vitro* evaluation and cytotoxicity[J]. *Saudi Pharm J*, 2019, **27**(1): 49-55.
- [12] Wang YL, Guo XY. Dantrolene—an orphan drug for malignant hyperthermia[J]. *Prog Pharm Sci* (药理学进展), 2017, **41**(8): 579-582.
- [13] Tian Y, Peng YF, Zhang ZW, *et al.* Research progress on preparation technology of nanocrystal drugs[J]. *Acta Pharm Sinica* (药理学学报), 2021, **56**(7): 1902-1910.
- [14] Quince Therapeutics. Quince therapeutics to acquire EryDel spa and its phase 3 asset targeting ataxia-telangiectasia with no currently approved treatments and estimated \$1+ billion peak sales opportunity [EB/OL]. (2023-07-24) [2023-11-22]. <https://ir.quincetx.com/news-releases/news-release-details/quince-therapeutics-acquire-erydel-spa-and-its-phase-3-asset>.
- [15] Acasti Pharma Inc. Safety and tolerability of GTX-104 compared with oral nimodipine in patients with aSAH - full text view - ClinicalTrials.gov [EB/OL]. (2023-12-05) [2024-01-07]. <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05995405>.
- [16] Zhang JL, Xu ZY, Dai WB, *et al.* Research progress of long-acting injections of aripiprazole[J]. *Chin J Pharm*(中国医药工业杂志), 2019, **5**(10): 1153-1159.
- [17] Brie Biosciences Ltd. A study of BRII-296 in adults with severe postpartum depression (PPD) - full text view - ClinicalTrials.gov [EB/OL]. (2023-12-13) [2024-01-07]. <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06057012>.
- [18] He W, Zhang JF, Ju JL, *et al.* Preparation, characterization, and evaluation of the antitumor effect of kaempferol nanosuspensions[J]. *Drug Deliv Transl Res*, 2023, **13**(11): 2885-2902.
- [19] Fu XZ, Xu SJ, Li Z, *et al.* Enhanced intramuscular bioavailability of cannabidiol using nanocrystals: formulation, *in vitro* appraisal, and pharmacokinetics[J]. *AAPS PharmSciTech*, 2022, **23**(3): 85.
- [20] Ellipses Pharma Ltd. EP0057 in combination with olaparib in advanced ovarian cancer [EB/OL]. (2023-08-02) [2023-11-22]. <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04669002>.
- [21] Nippon Kayaku Co Ltd. A study of NK012 in patients with advanced metastatic triple negative breast cancer [EB/OL]. (2015-02-16) [2023-11-22]. <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00951054>.
- [22] Cristal Therapeutics. Dexamethasone (CriPec/nanoparticle/sustained release formulation, inflammatory disease) [EB/OL]. (2019-10-20) [2023-11-22]. <https://www.cortellis.cn/intelligence/report/ci/nextgendrugall/75473>.
- [23] Eagle Pharmaceuticals Inc. Eagle Pharmaceuticals provides 2022 business update and announces launch of vasopressin [EB/OL]. (2022-05-01) [2023-11-22]. <https://investor.eagleus.com/news-releases/news-release-details/eagle-pharmaceuticals-provides-2022-business-update-and>.
- [24] Mohammad IS, Hu HY, Yin LF, *et al.* Drug nanocrystals: fabrication methods and promising therapeutic applications[J]. *Int J Pharm*, 2019, **562**: 187-202.
- [25] Janagam DR, Wu LF, Lowe TL. Nanoparticles for drug delivery to the anterior segment of the eye[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2017, **122**: 31-64.
- [26] Baba K, Hashida N, Tujikawa M, *et al.* The generation of fluorometholone nanocrystal eye drops, their metabolization to dihydrofluorometholone and penetration into rabbit eyes[J]. *Int J Pharm*, 2021, **592**: 120067.
- [27] Wang CH, Pang Y. Nano-based eye drop: topical and noninvasive therapy for ocular diseases[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2023, **194**: 114721.
- [28] Alshememry A, Alkholief M, Abul Kalam M, *et al.* Perspectives of positively charged nanocrystals of tedizolid phosphate as a topical ocular application in rabbits[J]. *Molecules*, 2022, **27**(14): 4619.

- [29] Romero GB, Keck CM, Müller RH, *et al.* Development of cationic nanocrystals for ocular delivery[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2016, **107**: 215-222.
- [30] Nagai N, Isaka T, Deguchi S, *et al.* *In situ* gelling systems using Pluronic F127 enhance corneal permeability of indomethacin nanocrystals[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, **21**(19): 7083.
- [31] Peters MCC, Santos Neto ED, Monteiro LM, *et al.* Advances in ophthalmic preparation: the role of drug nanocrystals and lipid-based nanosystems[J]. *J Drug Target*, 2020, **28**(3): 259-270.
- [32] Xie GC, Lin SS, Wu F, *et al.* Nanomaterial-based ophthalmic drug delivery[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2023, **200**: 115004.
- [33] Nicox Ophthalmics. Nicox announces results from the NCX 4251 phase 2b mississippi blepharitis trial [EB/OL]. (2021-09-23) [2023-11-22]. https://www.nicox.com/wp-content/uploads/EN_NCX-4251-Mississippi-results-PR_F_20210923.pdf.
- [34] Formosa Pharmaceuticals and AimMax Therapeutics. Formosa Pharmaceuticals and Aimmax Therapeutics announce the NDA submission to the US FDA for APP13007 for the treatment of post-operative inflammation and pain following ocular surgery [EB/OL]. (2023-05-04) [2023-11-22]. <https://www.prnewswire.com/news-releases/formosa-pharmaceuticals-and-aimmax-therapeutics-announce-the-nda-submission-to-the-us-fda-for-app13007-for-the-treatment-of-post-operative-inflammation-and-pain-following-ocular-surgery-301815496.html>.
- [35] Oculis Ehf. First patient enrolled in LEOPARD, an investigator-initiated trial, with OCS-01 eye drops for the treatment of cystoid macular edema [EB/OL]. (2023-08-02) [2023-11-22]. <https://www.globenewswire.com/news-release/2023/08/02/2716764/0/en/First-Patient-Enrolled-in-LEOPARD-an-Investigator-Initiated-Trial-with-OCS-01-Eye-Drops-for-the-Treatment-of-Cystoid-Macular-Edema.html>.
- [36] Oculis Ehf. OCS-01, first investigational eye drop for front and back of the eye, met both primary endpoints in phase 3 OPTIMIZE trial with a once daily regimen for the treatment of inflammation and pain following cataract surgery [EB/OL]. (2023-08-02) [2023-11-22]. <https://www.globenewswire.com/news-release/2023/08/08/2720376/0/en/OCS-01-First-Investigational-Eye-Drop-for-Front-and-Back-of-the-Eye-Met-Both-Primary-Endpoints-in-Phase-3-OPTIMIZE-Trial-with-a-Once-Daily-Regimen-for-the-Treatment-of-Inflammation.html>.
- [37] Envisia Therapeutics. Envisia therapeutics initiates phase 2a clinical trial for ENV515 in patients with glaucoma [EB/OL]. (2015-01-27) [2023-11-22]. <https://www.businesswire.com/news/home/20150127005303/en/Envisia-Therapeutics-Initiates-Phase-2a-Clinical-Trial-for-ENV515-in-Patients-with-Glaucoma>.
- [38] BioNanoSim Ltd. Nano-Dexamethasone palmitate [EB/OL]. (2022-03-29) [2023-11-22]. <https://www.cortellis.cn/intelligence/report/ci/nextgendrugall/142233>.
- [39] BioNanoSim Ltd. Nano-Tacrolimus [EB/OL]. (2022-03-29) [2023-11-22]. <https://www.cortellis.cn/intelligence/report/ci/nextgendrugall/139793>.
- [40] Formica ML, Awde Alfonso HG, Paredes AJ, *et al.* Development of triamcinolone acetonide nanocrystals for ocular administration[J]. *Pharmaceutics*, 2023, **15**(2): 683.
- [41] Nandwani Y, Kaur A, Bansal AK. Generation of ophthalmic nanosuspension of prednisolone acetate using a novel technology[J]. *Pharm Res*, 2021, **38**(2): 319-333.
- [42] Corrias F, Schlich M, Sinico C, *et al.* Nile red nanosuspensions as investigative model to study the follicular targeting of drug nanocrystals[J]. *Int J Pharm*, 2017, **524**(1/2): 1-8.
- [43] Ahmed IS, Elnahas OS, Assar NH, *et al.* Nanocrystals of fusidic acid for dual enhancement of dermal delivery and antibacterial activity: *in vitro*, *ex vivo* and *in vivo* evaluation[J]. *Pharmaceutics*, 2020, **12**(3): 199.
- [44] Wu X, Landfester K, Musyanovych A, *et al.* Disposition of charged nanoparticles after their topical application to the skin[J]. *Skin Pharmacol Physiol*, 2010, **23**(3): 117-123.
- [45] Abbate MTA, Ramöller IK, Sabri AH, *et al.* Formulation of antiretroviral nanocrystals and development into a microneedle delivery system for potential treatment of HIV-associated neurocognitive disorder (HAND)[J]. *Int J Pharm*, 2023, **640**: 123005.
- [46] UMeWorld Ltd. AlphaRx launches Indaflex™ to Mexican physicians [EB/OL]. (2018-08-29) [2023-11-22]. <https://www.cortellis.cn/intelligence/report/ci/nextgendrugall/52823>.
- [47] Lacouture ME, Goldfarb SB, Markova A, *et al.* Phase 1/2 study of topical submicron particle paclitaxel for cutaneous metastases of breast cancer[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2022, **194**(1): 57-64.
- [48] Najm MB, Rawas-Qalaji M, Assar NH, *et al.* Optimization, characterization and *in vivo* evaluation of mupirocin nanocrystals for topical administration[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2022, **176**: 106251.
- [49] Li L, Liu C, Fu J, *et al.* CD44 targeted indirubin nanocrystal-loaded hyaluronic acid hydrogel for the treatment of psoriasis[J]. *Int J Biol Macromol*, 2023, **243**: 125239.
- [50] Tekko IA, Permana AD, Vora L, *et al.* Localised and sustained intradermal delivery of methotrexate using nanocrystal-loaded microneedle arrays: potential for enhanced treatment of psoriasis[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2020, **152**: 105469.
- [51] Biodexa Pharmaceuticals plc. Midatech pharma plc results for the year ended 31 December 2020 [EB/OL]. (2021-04-30) [2023-11-22]. <https://www.biospace.com/article/releases/midatech-pharma-plc-announces-results-for-the-year-ended-31-december-2020/>.
- [52] Kumar M, Jha A, Dr M, *et al.* Targeted drug nanocrystals for pulmonary delivery: a potential strategy for lung cancer therapy[J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2020, **17**(10): 1459-1472.
- [53] He Y, Liang YM, Mak JCW, *et al.* Size effect of curcumin nanocrystals on dissolution, airway mucosa penetration, lung tissue distribution and absorption by pulmonary delivery[J].

- Colloids Surf B Biointerfaces*, 2020, **186**: 110703.
- [54] Yu MR, Wang JL, Yang YW, *et al.* Rotation-facilitated rapid transport of nanorods in mucosal tissues[J]. *Nano Lett*, 2016, **16**(11): 7176-7182.
- [55] Costabile G, Provenzano R, Azzalin A, *et al.* PEGylated mucus-penetrating nanocrystals for lung delivery of a new FtsZ inhibitor against *Burkholderia cenocepacia* infection[J]. *Nanomed-Nanotechnol Biol Med*, 2020, **23**: 102113.
- [56] Murgia X, Pawelzyk P, Schaefer UF, *et al.* Size-limited penetration of nanoparticles into porcine respiratory mucus after aerosol deposition[J]. *Biomacromolecules*, 2016, **17**(4): 1536-1542.
- [57] Huang GT, Shuai SY, Zhou WC, *et al.* To enhance mucus penetration and lung absorption of drug by inhalable nanocrystals-In-microparticles[J]. *Pharmaceutics*, 2022, **14**(3): 538.
- [58] Johnston W, Verco J, DiZerega G, *et al.* Enhanced tumor regression and immune cell infiltration by inhaled submicron particle paclitaxel in an orthotopic athymic nude rat model of non-small cell lung cancer (NSCLC) [EB/OL]. (2019-05-01) [2023-11-22]. https://xueshu.baidu.com/usercenter/paper/show?paperid=170w0e70t26y0g302u0k0xd01j748054&site=xueshu_se.
- [59] Casula L, Lai F, Pini E, *et al.* Pulmonary delivery of curcumin and beclomethasone dipropionate in a multicomponent nanosuspension for the treatment of bronchial asthma[J]. *Pharmaceutics*, 2021, **13**(8): 1300.
- [60] Zhang SY, Yan S, Lu KW, *et al.* Spray freeze dried niclosamide nanocrystals embedded dry powder for high dose pulmonary delivery[J]. *Powder Technol*, 2023, **415**: 118168.

· 本刊讯 ·

《中国药科大学学报》入选临床医学领域 高质量科技期刊分级目录

5月29日,中华医学会在中国科协的统一部署下发布第三批临床医学领域高质量科技期刊分级目录。《中国药科大学学报》入选临床医学与内科学综合学科(T3)。

高质量科技期刊分级目录是中国科协2019年以来指导支持全国学会,分领域发布高质量期刊分级目录,旨在为科技工作者发表论文和科研机构开展学术评价提供参考。据悉,第三批临床医学领域高质量科技期刊分级目录由中华医学会经过专家评议、公示、优化调整及评审委员会终审认定,分为10个学科:外科学综合、临床医学与内科学综合、精神病学、感染性疾病与传染病学、皮肤病与性病、血液病学、肾脏病学、风湿病学、病理学和检验医学。

为落实《关于深化改革 培育世界一流科技期刊的意见》,中国科协统一部署,开展了全国高质量科技期刊分级目录评定和发布工作。遵照同行评议、价值导向、等效应用原则,国内各大学会、协会、组织机构通过科技工作者推荐、专家评议、结果公示等规定程序,形成了所在领域科技期刊分级目录。高质量科技期刊分级目录的发布,旨在推动同等水平的国内外期刊等效使用,引导国内科技工作者将更多优秀成果发表在我国高质量科技期刊,进而推动我国科技期刊良性可持续发展,建设适应世界科技强国需求的科技期刊体系。

此次入选既是对《中国药科大学学报》办刊质量的肯定,也是对其在临床医学与内科学综合领域影响力的认可。这不仅提升了该刊的学术地位,也进一步激励了国内医药科技工作者在本刊发表研究成果的积极性,为推动刊物的国际化和高质量发展提供了有力支持。

(本刊编辑部)