

· 药咖论坛 ·

INSIDERS FORUM



· 评述 ·

技术创新：药物制剂发展的强大动力

平其能

(中国药科大学药学院, 江苏 南京 211198)

药品安全、有效、稳定与顺应性是药剂研发与生产中遵循的准则, 数以万计的制剂品种为防病治病发挥了极其重大的作用。为了改进治疗效果、降低成本和绿色制造等目的, 缓控释制剂、透皮制剂、干粉吸入制剂、脂质体及微球制剂等应运而生。无论普通制剂或新型制剂, 其研发与生产都是一项复杂的系统工程, 包含对多种技术的应用, 隐含关键的技术参数, 药品质量常常据此跃上新台阶, 在竞争中脱颖而出或难以超越, 成为具有很长市场生命周期的品牌, 许多改良型新药则是对现有药品技术创新或改革的代表性成果。

1 技术进步与药物制剂的发展

从药物制剂诞生到多种剂型的出现, 无不伴随技术创新与应用。从湿法制粒压片到干法制粒压片再跨入全粉末直接压片, 首先是对各种压片技术可行性的探索, 进而促成压片设备及辅料的改造。创新的包衣微丸压片技术生产的琥珀酸美托洛尔缓释片在彰显特殊优势的同时进一步提高了仿制的技术壁垒, 其专利过期后至今仍然在临床占据垄断地位, 成为众多企业试图效仿的平台技术。又如, 从烘箱式干燥、隧道式红外干燥过渡到喷雾干燥、流化干燥技术, 为获得流动性、

可压性优良的颗粒、为解决稳定性、均匀性和成本等提供了优良方案, 还为微球、微囊、微粉包衣等多种剂型和制剂的工业化提供了可行性。美国原 ALZA 公司经过 10 余年的潜心研究, 33 年成就为超百亿美元价值, 创造了哌甲酯缓释片、硝酸甘油贴、阿霉素脂质体等具有全球领跑意义的 40 多个新药品的企业, 包含了系列技术的创新, 促进了世界范围对新型制剂以及相关新技术的再发展。仅脂质体的制备就产生了乳液挥发法、乙醇注入法、薄膜蒸发法、冻融法等多种技术, 硫酸铵-pH 梯度载药技术则显著提高了阿霉素这类盐型药物在脂质体中的载药量。与之类似, 口崩片面世之初采用的冻干技术则激发了无定形糖法、湿压法、颗粒包衣法等, 直到 3D 打印技术的应用, 促成更多的口崩片进入临床。技术创新推动药物制剂发展的实例不胜枚举。没有技术创新, 没有技术进步, 就不会有新型制剂、改良型制剂的产生。毋庸置疑, 国家层面大力推进的仿制药一致性评价计划对提高仿制药的质量起到了十分重要的作用, 从逆向工程到多条溶出曲线的一致, 从对原辅料来源及类型的尽可能的模仿到技术工艺路线的严格效法, 我国制剂工业学习到了在教科书、文献、专利和过往经验中没有的知识和技术, 对提高制剂水平具有不可低估



【专家介绍】平其能: 中国药科大学教授, 博士生导师, 曾任中国药科大学药剂学教研室主任, 药学院院长, 校学位委员会副主席, 九三学社第十、十一届中央委员, 江苏省第八、九届政协委员, 中国药学会常务理事及药剂专委会副主任委员、江苏省药学会常务理事及药剂专委会主任委员, 国家自然科学基金评审委员, 国家新药审评专家, 国家科技进步奖评审专家, 江苏省学位委员会委员, 江苏省“333 高层次人才培养工程”专家委员会委员, 《药学报》、*JPP* 等 12 种国内外期刊编委。获教育部优秀教学成果二等奖、江苏省优秀教学成果一等奖、国家科技进步奖(图书类)二等奖、江苏省、湖北省科技进步二等奖各 1 项, 享受政府特殊津贴, 获人事部全国优秀教师和江苏省优秀博士生导师荣誉称号。从事药物缓控释剂型、给药途径与吸收、难溶性药物制剂等研究, 主持国家自然科学基金重点项目、

863、211 高校重点学科建设、重大新药创制及部省科研项目 20 余项, 企业合作项目 30 余项。主编《药理学》等著作 6 本, 发表 SCI 论文 130 余篇, 连续数年荣登爱思唯尔权威数据库“中国高被引学者榜单”, 培养博士、硕士近 200 人。获新药证书 9 项, 贵州省经委高新技术产品一等奖, 授权专利 12 项。

的作用，将为我国制剂工业的进步奠定更稳固的基石。但这显然对于打造一个创新型的制药强国远远不够，加强药物制剂领域的创新技术的研究和建设势在必行。

2 我国制剂技术创新现状

仿制是我国制剂工业的主流，水平与美国、日本等先进国家存在不小差距，但不乏有实力和远见的企业重视技术创新与复杂制剂的研发，取得了重要进展，出现了紫杉醇脂质体、阿霉素脂质体、亮丙瑞林微球、硝苯地平渗透泵片、沙丁胺醇控释片和美沙芬控释混悬液等系列高难度仿制药品，而且其中一些是仿中有创，为建立创新型生产体系打下了基础。可是，在总体层面上我国制剂工业在创新方面没有质的突破，无论从剂型、共性技术，还是从辅料或制剂机械，很少有原创性成果，这从我国口服渗透泵制剂专利申请中可窥一斑。截至2016年，我国口服渗透泵制剂专利申请216项，“其中多是针对同一个发明构思对不同药物进行较为具体的系列申请，而且多集中于针对特定活性成分调节组分，对新方法、新辅料的研究较少，有效的核心专利匮乏，而且申请者大部分集中在高校院所。”对儿童外用制剂专利的分析表明，“我国的制剂专利还大多集中在围绕药物本身，采用现有成熟的技术，产生不同的化合物组合物。”没有实质性的创新技术支撑，很难形成强有力的知识产权保护，难以持续发展，大大降低了企业接受这类专利进行转化的积极性。可喜的是，国内高新技术特征的制剂企业正在逐渐增加，出现了多元多形片剂缓控释技术、片面涂膜技术与设备、口溶膜复合涂布技术、渗透泵致孔新技术与设备等的应用或相关新药国际申请，而乳液膜挤出微球制备技术、微流控微球制备技术、蛋白质载药新技术、脂质体化学点击修饰技术、活细胞-药物载体技术等源头创新或二次创新的共性技术，其中一些已从实验室走向工业化，一些则已获得国际发明专利。

3 创新技术是跨学科基础研究与工业应用研究的集成

制剂技术创新的原动力是对医药产品应用和生产不断提高的要求，具有原创性和具有重大意义的技术均源自相关多学科的基础研究与工业化应用的集成。众所周知，固体分散体是提高难溶性药物溶解与吸收的重要方法之一，其理论基础是低共熔体、固体溶液

与药物多晶现象，但只有结合喷雾干燥、冷冻干燥、热熔挤出等生产技术后其在药品生产上的实用价值才得到充分展示。迄今还非常有必要继续对固体分散体制备及贮存中存在无定形药物析晶及其抑制等基础科学问题开展研究，以改进其技术结构。微粉化技术也是解决难溶性药物最普遍应用的制剂技术之一，微粉化设备的制造既依据于对不同粉碎原理、力与热、药物性质与性状等的深入认识，依赖于对机械的周密设计、精细加工以及材料选型等，来自基础研究与工业应用两方面的积累，一台粉碎度可控、粒径均一、重现性好、高效、绿色环保的粉碎机可能是某些制剂生产无可替代的关键因素。我国药物制剂原创性技术成果比较少的原因是多方面的，包括我国制剂工业水平不高，整体工业领域相对独立，长期仿制中形成的“单兵作战”、对关联技术缺少产业链合作研发，有面无点、长于验证而拙于探索的研发习惯等。最近国际重磅刊物 *Science* 发表的利用重心原理及技术设计的胃内自调方位胰岛素口服制剂，与许多原创性学术论文一样，与实际应用相距甚远，但剂型设计独具匠心，拓宽思路，其意义并不限于胰岛素。一项发现或发明成为创新技术和可应用成果，需要长时间的专注与接力，修正与优化，是高回报也是高风险的投资项目，急功近利者与之背道而驰，跨学科多产业协同创新任重道远。

4 本期文章点评

本期3篇综述都围绕着药物制剂生产或制备的共性技术。哥本哈根大学药学院万锋教授在《喷雾干燥技术在新型制剂设计与生产中的应用》中，对喷雾干燥技术的基本原理及其在新型制剂设计与生产方面中的应用作了全面介绍。喷雾干燥作为一种跨世纪的制剂技术保持着旺盛的活力，从单一干燥性能的应用进而制备不同性质的颗粒和适合不同剂型如微球、肺吸入粉雾剂和无定形药物等的生产，其雾化器、喷嘴和收集器等的改进持续不断。新技术常是前一技术上的积累与发展，新技术的发现与创造没有终点。作者介绍了喷雾干燥技术应用的影响因素和经验，与读者分享了采用三流体制备载多肽或蛋白类药物 PLGA 微球的研究，很有参考价值。

军事医学研究院毒物药物研究所郑爱萍研究员撰写的《3D打印技术在药物制剂中的应用和挑战》全面介绍了3D打印的定义、在制剂领域的发展、技术类型，

特别重要的是分析了这类技术的优势和问题，并对其监管进行了介绍。3D 打印左乙拉西坦分散片的成功上市不是这一技术的终点，是利用这类简单形态的制剂进行的试探性操作，为进一步加工复杂制剂证明技术可行性。正如作者指出，3D 打印技术在产品设计复杂度、产品个性化和按需制造方面具有极大的优势，特别是在复杂释放机制的缓控释制剂、植入剂、微针与透皮制剂等的制备中有更多的需求。人工智能将发挥重要作用，读者可以关注这些方向的进展。

中国药科大学药学院吕慧侠教授撰写的《过饱和和药物递送系统的研究与应用进展》介绍了近来发展的利用过饱和溶液改善药物溶出和吸收的方法。过饱和溶液含有高于平衡溶解度的超高浓度药物，处在热力学不稳定状态，这一技术实施的要点之一是加入沉淀抑制剂干扰药物成核或晶体生长。作者介绍了抑制剂与过饱和药物分子的相互作用的可能机制，具有一定的理论深度。作者介绍了不同类型的沉淀抑制剂及筛选的方法，为设计和制备难溶性药物的高浓度制剂例如脂质体、乳液、

微球等提供了研究思路与方法。显然，作为复杂体系的纳米制剂，除沉淀抑制剂外，需要同时考虑自身的不稳定因素，另外，过饱和溶液相关制剂的生产应用技术有待进一步开发。

5 展望

随着供给侧结构性改革指导方针的确立，新一轮工业化革命已经来临，人工智能技术介入药品的研发、生产和应用已在路上。企业是科技创新的主力军，药物制剂的发展历史表明，技术创新对形成优势产品、优化工艺与生产设备、提高生产效率具有重要作用。目前我国药物制剂工业在研发实力及人才贮备等方面还有许多不足，打造核心技术体系不能一蹴而就，应从高起点确立目标，规划人才知识结构，在前沿领域加强产学研合作创新，通过渐进式的积累，争取在精密制造、智能制造和绿色制造的时代把握机遇，在竞争中保持优势地位。

《药学进展》杂志2019年征订启事

《药学进展》杂志是由中国药科大学和中国药学会主办、国家教育部主管的国家级医药科技期刊，以促进行业技术进步为宗旨，面向医药行业教学、科研、生产、管理及临床应用的专业人士，全面报道医药科研创新链、学科链、技术链、产业链的国内外研究前沿与进展，突出医药信息的前瞻性、权威性、系统性、实用性，力求打造成为药理学学科进展、技术进展、新药研发技术链各环节及临床应用的高端学术交流平台。

《药学进展》编委会由国家重大专项化学药总师陈凯先院士担任主编，编委由新药研发技术链政府监管部门、高校科研院所、制药企业、临床医院、CRO、金融资本及知识产权相关机构百余位极具影响力的专家组成。

《药学进展》设有“药咖论坛”“前沿与进展”“医药行业报告”“热点透视”“知识产权”“业界关注”“文献计量”“临床药学”等栏目。改版至今，组稿策划了“聚焦蛋白质与多肽类药物”“肿瘤药理学研究进展”“聚焦心脑血管疾病药物”“糖尿病药物研发策略”“靶向纳米递药系统的创新药物制剂设计”等专题，刊载了数十篇报道行业领域进展且极具学术价值的综述类文章，多位院士评述，充分发挥了《药学进展》作为专业媒体引领学术发展、服务科技的作用；与科睿唯安（原汤森路透）信息机构合作，独家分享全球新药研发报告，因内容全面、资料权威、视角新颖、观点独到、数据翔实、时效性强广受好评。目前刊物已在药理学学科进展、科研思路方法、靶点机制探讨、新药研发报告、临床用药分析、国际医药前沿等方面形成特色。

《药学进展》杂志为月刊，每期 80 页，铜版纸全彩印刷，国内外公开发行，每期定价 30 元，全年定价 360 元。CN 32-1109/R, ISSN 1001-5094, 国内邮发代号：28-112, 欢迎广大读者向本刊编辑部或当地邮局订阅。

编辑部地址：南京市童家巷 24 号 中国药科大学《药学进展》编辑部； 邮编：210009

电话 / 传真：025-83271227； E-mail: yxjz@163.com