

创新药物制剂的研究及开发探讨

曹娟 殷伟 陈英

江苏恒瑞医药股份有限公司 江苏连云港 222000

摘要: 药物制剂研究和开发覆盖了多种类型,包括传统药物制剂及水合成剂、化学合成新剂型及其他新剂型等,药物制剂的研究和开发进程不断推进,结合当代人们的用药需求,要逐步加大药物制剂的研究和开发力度,改善现状中的瓶颈问题,提高药物制剂的开发生产水平。

关键词: 药物制剂; 研究; 开发

Research and development of innovative pharmaceutical preparations

Juan Cao, Wei Yin, Ying Chen

Jiangsu Hengrui Medicine Co., Ltd, Lianyungang, Jiangsu, 222000

Abstract: The research and development of pharmaceutical preparations cover a variety of types, including traditional pharmaceutical preparations and water synthesis agents, new chemical synthesis forms, and other new forms. The research and development process of pharmaceutical preparations continues to advance, combined with contemporary people's drug needs, it is necessary to step up the research and development of pharmaceutical preparations, improve the bottleneck problems in the current situation, and improve the development and production level of pharmaceutical preparations.

Keywords: Pharmaceutical preparations; Research; Development

引言:

药物制剂是将药物从体内带出体外、通过皮肤或粘膜吸收后进入体内起治疗作用的制剂。通常具有剂型、制剂浓度、所用剂型分布等方面的特征。随着社会经济的发展和人们对健康要求的提高,国内外已意识到发展药物制剂是提高药物质量、延长药物使用寿命和提高患者依从度的一个重要途径。其主要功能包括:控制机体各器官、系统与机体内环境之间的相互作用;改变机体某些物质之间相互作用,以提高机体免疫力;改善机体组织和器官间相互作用;维持体内平衡;增强机体对外界因素(如气候、细菌、病毒等)及机体自身应激反应(如机体免疫功能失调)等方面。随着我国现代化制药工业进入快速发展阶段,我国逐渐形成了以药品为主导,同时兼顾其它多种剂型和药品剂型于一体的综合药物制剂体系。

一、药物制剂产品研发的目的

1.1 提高药物临床应用疗效

药物治疗中患者最关心的问题之一就是如何最大程度提高患者治疗效果。由于疾病发生的机制与病程不同,所以人们在对药物研究时往往将其应用于各种临床疾病

上,但目前大多数药物在临床上应用的效果是有限的。根据目前研究结果可发现,通过使用多种方法可以改善患者治疗效果,但是如何提高疗效仍是关键问题。

1.2 减少患者经济负担

药物制剂是在长期应用过程中,以药物为载体,通过人体免疫系统的特异性,来清除体内或机体内有害物质的制剂产品。因此,开发药物制剂产品也需要通过降低其成本从而减少患者的经济负担。从目前国内外药品剂型开发中来看,都出现了针对降低患者费用问题而开发的新剂型,如注射用重组人凝血因子VIII、干扰素 α 2a等新剂型。目前市场上药品剂型市场竞争日趋激烈,为了降低患者经济负担可选择将药物制剂产品与注射用重组人凝血因子VIII等进行治疗设计和开发产品,从而达到降低患者费用的目的。但是,目前国内药品剂型市场依然以低利润为主且缺少新型剂型开发品种,因此在面对国内药品剂型市场竞争时应该对这些问题进行深入研究并对新剂型进行充分地研发^[1]。

二、药物制剂的研究开发现状

2.1 纳米药物

纳米药物, 是一种新的体系, 它可以以非分子的形式(例如, 粒子、纳米粒子)递送给人体, 而不影响人体细胞和组织的正常功能和代谢以及功能失调引起的疾病。当这种体系进入细胞后能被识别并快速释放并有效地将其杀死, 从而起到治疗疾病的作用。由于纳米药剂具有独特的性质如纳米粒子能引起免疫反应以及亲脂性高等因素, 因此纳米药物对于机体而言是一种较理想、安全、高效的治疗方法。特别是对于慢性感染治疗、癌症治疗以及糖尿病治疗方面具有很大的应用前景。临床上常用纳米药物是基于单分子粒子或者多分子粒子在分子生物学、生物化学和分子生物学研究中显示出优异的生物学活性和结构性质。为了在细胞水平上控制病毒和细菌繁殖和感染引起人体感染发生, 需要通过控制单个粒子的大小以及相对分子质量以及其与目标分子间相互作用来抑制病毒感染。纳米药物目前已成为当前最重要的临床药物开发方向之一。这些类型的物质具有不同于传统意义上所称的纳米级别以下结构^[2]。

2.2 生物类似物

生物类似物, 也称为生物类似药, 是指通过基因工程改造, 将蛋白质、酶或抗体等与宿主细胞表面上特定的细胞或组织相结合, 形成与原研药相似性的新化合物, 并以此为核心对其进行开发与注册的一类新药。自1996年以来, 已有超过300种生物类似物上市, 其中包括治疗罕见病和治疗癌症疗效好的药物, 也有一些在临床试验中发现与原研药相同效果或疗效更好。与原研药相比, 生物类似物具有更好疗效或更少毒性更低且更便宜。

2.3 微囊

微囊是一种有特殊结构的小包装物质, 其结构因尺寸不同。微囊一般由玻璃质或超低温聚合物制成。微囊有两种形式, 一种是由透明的聚合物制成的带状微囊, 这种微囊内有一些细小的微球, 这些微球直径一般在0.5-1微米。另一种是由金属制成的微囊, 这种微囊内有许多细小微球。对于纳米尺寸的微囊来说其内径一般在0.1-1微米左右, 最大的直径可达1nm。与微囊相比, 具有更高的溶解能力和稳定性。这种微囊由于其自身重量而具有极强的分散能力, 因此使用这种剂型时能够极大地降低其毒性。目前纳米微囊正在以惊人的速度发展当中。此外还有一些小型微囊及微球被开发用于非处方药品^[3]。

2.4 靶向化合物

靶向化合物是指将与靶标蛋白结合的药物分子作为靶标来控制药物活性和分布。这种方法具有高效的优点, 它将有效靶标分子与化合物结合从而发挥治疗作用。最早研究利用化合物分子对疾病有效作用的是日本庆应义塾大学等机构, 该机构发现用其小分子药物开发新疗法

是可行的。利用这种方法开发用于治疗疾病的药物分子有多种, 例如可通过抗菌抗病毒作用来用于预防感染或治疗感染而产生副作用; 还有一些药物分子可以通过与正常细胞相互作用以增加药效、提高药效水平等。对于靶向化合物目前主要有两种治疗机制: 一种是使用特异性受体去抑制靶标蛋白而发挥作用; 另一种是使用特异性受体抑制癌细胞增殖而产生作用。因此目前对于靶向化合物进行靶向调控已成为今后治疗疾病的一种趋势和方向。在对靶向结构进行靶向调控或分子内结构调控之后再行抑制或杀细胞效果时表现出更高的选择性。

2.5 抗体药物

抗体疗法是利用抗原呈递系统对机体免疫系统产生的特异性识别或阻断作用从而达到治疗疾病目的。抗体药物是指利用自身抗体特异性识别病原体或肿瘤细胞并结合该病原体或肿瘤细胞的靶标来治疗疾病的新药。我国从上世纪80年代开始进行抗体药物研发和产业化。目前, 我国科研人员针对血液瘤、多发性骨髓瘤、黑色素瘤等疾病研发出一批拥有自主知识产权和国内外首创知识产权的新型抗体新药。

2.6 免疫制剂

免疫制剂是指能抑制或杀伤宿主细胞的化合物。在天然抗体治疗过程中, 通过激活免疫系统, 达到抑制癌症、传染病及其他疾病病毒的感染细胞增殖, 调节人体自身免疫系统的目的。免疫制剂目前可分为: 单克隆抗体类、抗体(配体)类和细胞毒类三大类。目前被广泛应用于免疫治疗领域的单克隆抗体主要是以单核细胞系为基础制备得出的抗体。此外, 在细胞毒性方面, 可通过加入不同类型的单克隆抗体来增强免疫作用。细胞毒类药物包括CAR-T、PD-1以及其他免疫抑制剂等。细胞毒类药物是目前治疗癌症首选临床方案。

三、对药物制剂的研究的展望

3.1 改良型制剂开发

改良型制剂的开发主要包括对已有剂型的改造和提高剂型使用效率。目前制剂中许多基本剂型仍在使用, 如片剂、软膏剂、胶囊剂、滴鼻剂、贴膏、粉雾剂、雾化溶液等。特别是一些用于治疗传染病的特殊制剂, 由于制剂剂型本身是一个独立的有机整体而需要根据其自身的特性加以改进。另外也有一些新型药物制剂虽然已经上市生产并且广泛使用于临床, 但是其品种仍然很少。主要原因在于剂型不适应临床需求, 因此研究人员只能进行一些小范围研究。这些研究大多是针对某一剂型进行的研究, 很少涉及到传统剂型上不能应用或无法应用于该剂型的各种新剂型。由于该剂型仍处于起步阶段, 因此仍有很大发展潜力。此外, 尽管有新剂型研制出来

已经投入使用,但是尚不能对其所使用的剂型产生根本性改进,因而很难继续大规模地生产出有广阔市场潜力的各种新剂型。

3.2 新型纳米制剂

目前在临床研究方面已有相当多的药物制剂与新品种应用于临床研究。如将药物微球系统应用于新型口服抗凝药物、新型抗糖尿病药物、新型口服抗癫痫药物制剂。微球系统药物制剂的成功研制已为生物医药研究提供了新的途径,同时也为纳米药物制剂在生物医学领域运用开辟了新领域。微球系统药物制剂包括:多功能微球制剂、生物降解性微球制剂、多功能微球药物缓释微球制剂、微动力载体微球等^[4]。

3.3 抗菌、抗病原微生物和酶制剂

抗菌酶制剂是利用生物活性酶(如酪氨酸激酶和亮氨酸激酶等)将药物递送到病原微生物体内,干扰其繁殖及分泌功能,从而达到杀灭病原微生物的目的。该类制剂目前也在进行的试验和开发工作。而目前开发出的各种酶类均属具有较高疗效和毒性的生物活性酶品种。其中在酶药中比较关注与开发有酶制剂合成研究、重组菌株及抗菌酶结构和性能研究,与临床用药结合开发等。目前我国正在进行多个课题进行对红霉素、庆大霉素和白霉素等抗生素在生物医药方面的研发工作。

3.4 抗生素制剂临床前研究及开发

抗生素在预防感染及治疗感染中发挥着重要作用。在我国,抗生素制剂也很有发展前景。由于我国抗生素的生产量远远低于欧美国家,因此我国现有抗生素制剂尚不能满足临床需求;同时,随着人们对抗生素临床使用认识与科学水平的提高,未来我国生产的抗生素制剂将更具有竞争力。在国家新药研究专项项目资助下,我国一批新型口服片剂进入临床试验阶段。

3.5 生物治疗及其相关产品的研制和应用

生物治疗是指将具有特异性的遗传物质通过细胞培养或动物实验证实后,对疾病产生作用或起治疗作用的一类新兴技术或新产品。其中有多种方法可用于人体疾病的治疗。通过使用可生物降解或抑制生物活性物质的合成。也可通过生物提取物发酵制备治疗用药物。或用含有多种生物活性物质或与动物或人体相关疾病有关物质制备一些药物、注射液或胶囊等等。目前多采用DNA工程和细胞工程方法合成的生物制剂已得到广泛关注^[5]。

3.6 树枝状药物

当前,小分子药物仍为全球抗肿瘤领域的研究热点之一,树枝状药物也因其具有良好的生物利用度、选择性和稳定性等优点而在肿瘤治疗领域应用于临床。虽然小分子药物在临床实践中取得了良好的疗效和良好的安

全性,但由于该类药物的体内分布受限、组织器官毒性等缺点导致其临床应用存在一定局限性;随着临床对树枝状药物研究的不断深入,新的靶点不断发现;同时由于其与其他小分子药物混合成一种新的小分子药物平台,因此更加具有生物利用度和安全性。并且随着小分子药物在临床领域的广泛应用与研究发展,其未来发展将具有较大的发展潜力和巨大潜力但也存在着一些问题:①这些药靶点并不一定能达到最佳治疗效果。目前树枝状结构还不清楚其代谢途径;以及其与靶点之间是否存在相互作用;药物在人体内还能降解释放能力较低;其生物利用度低等问题尚需进一步研究。另一方面,由于树枝状药材对动物具有致敏性,所以在开发新剂型时需要考虑其对人体健康及环境带来何种影响;其次是该药物对环境有一定亲和力。因此,未来研发主要考虑与体内生物等效活性以及体内代谢平衡等方面因素进行综合考虑方可开展相关研究。

四、结语

随着人们生活水平的提高,人们对健康的要求也越来越高。而一些疾病发病率也越来越高,甚至出现了无药可医的情况。由于目前临床上对各种疾病的治疗方法都不是很完善,而且许多疾病的治疗过程也比较复杂。目前,世界各国政府对疾病诊断和治疗都投入了大量的人力、物力来研发药物制剂。随着各国研究人员对药物制剂理论和研究方法的不断深入与发展,也产生了许多新物质如树枝状药物,其结构简单,通常由具有活性肽组成,通过生物技术将其修饰成不同的化合物,与多种细胞内药物相互作用、增强药物的渗透性,达到抗肿瘤药物作用,目前国内外都在进行这方面的研究。未来枝状剂要研发能够与肿瘤细胞表面受体以及分子靶点相结合后靶向作用于肿瘤细胞等效果更好。

参考文献:

- [1]齐建华,韩君,徐寒梅.PD-1/PD-L1免疫检查点抗体药物制剂稳定性开发[J].中国生物工程杂志,2020,40(10):35-42.
- [2]房静,宋丹,宋东伟,等.药物制剂技术专业校内实训基地功能开发设计与实施[J].天津化工,2020,34(05):60-62.
- [3]李迪.世界药物制剂新技术新途径开发应用最新进展[J].黑龙江医药,2020,33(04):804-806.
- [4]郭钊元,杨根生,贡军贤,等.一种聚三己内酯-丙三酸给药纳米粒的微通道制备方法,2020.
- [5]胡玉玺,韩天娇,胡延臣.多肽类仿制药研发和一致性评价的考虑[J].中国新药杂志,2020,29(08):875-880.