



视觉中国供图

## 一个“小球”撬动国外技术垄断

# 微球制剂：打一针，药物释放可达数周

◎本报记者 马爱平

日前，我国自主研发的抗精神分裂症新药——绿叶制药瑞欣妥获得中国国家药品监督管理局批准正式上市。作为中国首个具有自主知识产权并开展全球注册的创新微球制剂，瑞欣妥同时也是国内首个自主研发的第二代抗精神病药长效制剂。

微球制剂作为新型高端制剂的代表之一，针对临床需求设计释放速度和周期，可持续释放药

物一周至数月，并达到平稳释放药物，提高疗效，降低副作用的目的。作为一种复杂制剂，微球制剂的研发、生产难度大，技术壁垒高，之前主要被几家国外企业所掌握。瑞欣妥此次上市，意味着我国成功打破了外国在该技术上的长期垄断。

瑞欣妥项目负责人、绿叶制药集团制剂研究中心副总裁孙考祥博士在接受科技日报记者采访时表示，跟国外相比，我国微球制剂技术起步较晚，但近年来已有3个国产微球产品上市，其中2个属于仿制产品，1个属于创新产品即瑞欣妥。

## 把搭载了药物的高分子材料制成微球

“微球制剂技术是一种长效注射剂的技术。微球是指把药物分散或者溶解在高分子材料骨架中，并通过一定的技术将携带药物的高分子聚合物制成微小的球状实体。”孙考祥说，根据产品的不同，微球的粒径范围也是不一样的。从广义来说，微球粒径可以在1到250微米之间，大多数上市微球产品的粒径从十几微米到几十微米不等。

在内眼下，微球制剂是一种粉末状的产品，但是如果将其放到电子显微镜下看，你会发现它是一种非常清晰的球状物体。

“微球制剂主要是以高分子材料作为载体构成的制剂，载体材料既有天然高分子也有合成高分子，瑞欣妥使用的是目前在临床上广泛采用的一种合成高分子材料——聚丙交酯-乙交酯共聚物(PLGA)。PLGA在体内可以进行生物降解，是目前临床上最成功也是最普遍使用的合成材料。”孙考祥说。

微球制剂使用的时候一般都需要借助一种专用的溶剂进行混悬，然后再注射。“微球制剂是一种长效、缓释的产品。当微球制剂被注入人体之后，会形成‘药物储库’，溶解在微球里面的药物会不断地被释放出来，被全身或局部组织吸收，最终达到治疗的目的。”孙考祥说。

“与普通的缓释制剂相比，微球制剂释放的时间更长，它控制药物释放的时间可达数周甚至数月，最长可以达到6个月。这大大地改善了患者用药的依从性。”孙考祥说。

“多数精神分裂症患者难以坚持每天口服药物，其中一部分是因为无法耐受药物的不良反应而停止用药，这也是服药依从性差的原因。瑞欣妥每两周肌肉注射一次，其给药方式和平稳持久的血药浓度可更好地保障患者长期有效用药。”苏州市广济医院主任医师梅其一教授说。

## 微球制剂可减少血药浓度波动

“这种长效制剂减少了血药浓度的波动。一般药物的血药浓度都有波峰和波谷，达到波峰之后浓度下降，待达到了波谷后再给药，血药浓度处于波动的状态中。而微球制剂由于给药频率低，药物峰谷波动小，使得血药浓度更平稳，有助于降低剂量依赖性副作用如锥体外系反应(EPS)的发生风险。此外，与口服药物相比，微球制剂的给药方式不受胃肠道吸收及首过效应的影响，还能降低对肝脏的损害。”孙考祥说。

不仅如此，微球制剂的另一大优势是能局部给药。例如，微球制剂可以直接注射到关节炎患者的关节腔里，使药物直接作用于病变器官，更有利于疾病的治疗。

“此外，像蛋白、多肽类的大分子药物，由于半衰期短，常常需要一日多次或者一日一次给药，治疗便捷性大大降低。但如果把这些多肽类药物做成长效的微球制剂，将大大改善临床

治疗的依从性。”孙考祥透露，“目前上市的很多微球制剂有很多是多肽类药物。”

微球制剂如何在血药中实现平稳持久的释放？孙考祥解释，微球制剂的构成是缓释的高分子材料，高分子材料影响药物释放的因素有很多，包括它的分子量、黏度、单体的比例，以及末端基团等。因此首要的就是要对高分子材料进行筛选和优化，有时还需要加入一些调节释放的辅料。

同时，还需要通过制备工艺来保证药物的释放速率。不同的制备方法和工艺参数会影响微球的粒径、载药量等，这些最终都会影响微球的释放特性。“一个理想的微球制剂要根据临床的需要来确定释放速率，不能太快也不能太慢。同时，还需要解决微球制剂给药之后药物突然大量释放的‘突释’难题和给药之后一段时间药物不能及时释放的问题。”孙考祥说。

## 攻克技术壁垒实现自主研发

孙考祥介绍，微球制剂属于复杂的注射剂，最早的产品在1985年上市，距现在已有30多年，但目前上市的产品只有十几种，开发公司基本都是跨国药企，想要自主研发新产品可借鉴的资料很少。

“微球制剂的第一大难点在于工艺放大，可能国内已有大量的实验室研究成果，但是真正使它从实验室走向产业化生产，难度是相当大的。因为微球的制备工艺复杂，工艺路线长，从实验室到产业化的整个过程不是一个简单的线性放大，为了保证放大过程中产品的一致性，要进行大量的研究和攻关，包括关键工艺参数的识别、调整和优化，以及工艺验证、技术转移过渡直至工业化生产。”孙考祥说。

同时，在整个制备过程中没有成型的、可直接使用的关键设备，科研人员更无法直接从市场上购买设备。“我们的研发团队和工程技术人员只能根据微球制剂的制备原理自行设计和定制设备，并不断优化设备参数，进行使用调试，最终

打通了工艺路线。”孙考祥说。

此外，微球制剂一般无法采用终端灭菌，这意味着其生产过程对无菌提出的要求非常高。“由于微球产品采用的高分子材料不耐热，因此不能在温度较高的条件下进行灭菌。如果采用其他灭菌方法如辐照灭菌，又会影响材料的降解，因此目前绝大部分微球产品都需要采用无菌制备，整个制备过程全程采用无菌控制的方式，生产过程中对无菌操作要求很严格。”孙考祥说。

“我国从2008年开始‘长途跋涉’，经过10多年的不懈努力，已建立起包括高载药量低突释微球制备技术、微球产业化制备技术及设备等平台，提升了在该领域的国际竞争力。特别是微球技术平台的工业化研究水平已处于国际领先地位，中试的技术设备和制备工艺全部实现自行研发。”孙考祥透露，“目前还有多个微球产品处于不同临床研究阶段，在不久的将来，这些产品将会申请上市，为患者带来更多的利好。”

# 治疗癫痫，给脑中植入“反导系统”

科技日报讯(洪恒飞 方序 朱俊俊 记者江耘)4月26日，记者从浙江大学医学院附属第二医院(以下简称浙大二院)获悉，经过一个月的术后跟踪观察，首位在浙大二院接受我国自主研发的闭环神经刺激器植入手术的癫痫患者已顺利出院。

2010年，浙江大学脑机接口团队开始探索闭环神经刺激器的自主研发与临床转化。今年3

月18日，经过医院人体研究伦理审核、患者及其家属签署相关知情同意后，浙大二院神经外科张建民、朱君明团队完成了该研发成果的首例植入手术。手术患者的顺利出院，意味着我国脑机接口临床转化研究在难治性癫痫诊治领域取得重要突破。

公开资料显示，我国约有1000万癫痫病人，其中，难治性癫痫占比为20%—30%。“此次接受闭环

神经刺激器植入手术的患者，癫痫病史长达19年。每个月癫痫发作高达20到30次，每次发作时情况都比较严重，而且长期服药效果不佳。”朱君明介绍。

“闭环神经刺激器目前主要应用对象是难治性癫痫患者，与传统癫痫灶切除手术相比具有无需开颅的优势，填补了临床上诸如双侧海马硬化等无法通过传统手术切除病灶的治疗空白。”张

建民补充道，与迷走神经刺激术、脑深部电刺激术等其他神经调控治疗技术相比，闭环神经刺激具有按需精准刺激、闭环调控与自动预警等优势，对改善患者术后生活质量具有良好的效果。

据介绍，这一闭环神经刺激器犹如“反导系统”，可实时监测患者脑电活动情况，并自动识别癫痫等疾病的特征性脑电，在疾病发作前或刚一发生即产生“报警”，同时自动激活脉冲发生器给予精准电刺激，从而对癫痫等疾病的异常脑电产生抑制效果。

“手术次日该患者就下床活动了。一个月来，闭环神经刺激器运行良好，有效检测到多次明确的癫痫发作起始脑电信号，并予以及时的精准刺激，有效阻断了随后可能出现的癫痫大发作过程，患者临床上未出现癫痫样抽搐症状。”朱君明介绍。

截至目前，国际上仅有美国一家公司的闭环神经刺激器通过美国食品药品监督管理局审批。相比国外同类产品，浙大二院研制的闭环神经刺激器可通过蓝牙充电，使用寿命约为10年，且体积小、重量轻。

张建民表示，团队将继续对手术患者进行后期随访，评估长期疗效，并进一步开展多中心、大样本临床试验，以期该技术能够早日推广，为我国广大难治性癫痫患者的治疗带去安全有效的全新治疗方法。

这一闭环神经刺激器可实时监测患者脑电活动情况，并自动识别癫痫等疾病的特征性脑电，在疾病发作前或刚一发生即产生“报警”，同时自动激活脉冲发生器给予精准电刺激，从而对癫痫等疾病的异常脑电产生抑制效果。

## 医线传真

### 多巴胺神经功能探针 捕捉帕金森病的“蛛丝马迹”

◎本报记者 叶青

“利用氟多巴PET显像设备检测多巴胺能神经元，可极大提高帕金森病早期诊断的准确性，减少患者的误诊、误治。”4月25日，在接受科技日报记者采访时，中山大学附属第一医院(以下简称中山一院)核医学科主任张祥松教授表示，作为现代医学的新兴学科，核医学在精准医疗层面能发挥关键作用，可以更早地洞察疾病分子层面的信息，辅助临床研究攻克阿尔兹海默病等神经系统疾病、肿瘤以及心脏病等重大疾病。

当前，对于疾病的临床观测更多处于细胞结构层面的改变，但细胞分子状态层面能更早、精准地预测疾病走势，成为精准医疗发展的重要趋势。“精准医疗的核心是围绕分子标记物来进行精准诊断、精准治疗、精准愈后，而核医学是目前检测这些分子标记物最可靠、最方便的一个手段。”张祥松说。

我国老龄化一直在加速，在可预见的未来，带病生存的中老年人将越来越多。心脑血管和神经系统的疾病、恶性肿瘤等重大疾病的高发态势不容乐观。有关统计数据显示，目前中国有接近300万帕金森病患者，65岁以上老年人的患病率为1.7%。

10年前，张祥松就在全中国率先探索借力核医学实现对帕金森病的早期诊断。“我们曾经遇到过一个帕金森病患者，被误诊为其他疾病，前后治疗了6年时间。后来通过核医学检测，该患者最终被确诊为帕金森病。”张祥松说，“其实帕金森病发病机制就是中枢神经系统黑质-纹状体多巴胺神经通路受损，如果能够早期发现并进行治疗的话，可以避免浪费很多经济和医疗资源。”

张祥松介绍，临床上利用检测多巴胺神经功能的探针，可以在帕金森病患者出现运动症状之前10—20年通过核医学显像检测到患者多巴胺神经功能是否受损。

### 突变胶囊技术 打破癌症早筛限制瓶颈

科技日报讯(记者张晔)在首届“中国肝病管理及肝癌综合防控”高峰论坛上，中国肝炎防治基金会常务副理事长杨希忠表示，针对“肝癌早筛综合防控”示范项目的成果，将启动“慢性肝病人群肝癌防治项目”，让我国自主研发的肝癌早筛技术能在更广泛的临床一线进行推广，覆盖肝癌高危人群。

“全球近一半的肝癌发生在中国，也就是说，中国肝癌防治成功，就等于全球的肝癌防控成功了一半。”国家癌症中心癌症早诊早治办公室主任李霓说道。

我国有接近1亿的肝炎病毒携带者，以及接近3000万的肝病患者，这些都属于肝癌的高危人群。如何对这些高危人群进行早筛早治，成为我国公共卫生亟须解决的问题。

据统计，我国肝癌患者的5年生存率仅为12.1%，而早期发现肝癌的5年生存率可达90%。根据国家癌症中心研究显示，癌症的早期筛查可以让死亡率降低40%以上，早期病例诊疗费用也较晚期节省70%。

泛生子基因科技联合创始人兼首席执行官王恩振介绍，泛生子联合国家癌症中心自主研发的肝癌早筛检测技术去年9月获得美国食品药品监督管理局突破性医疗器械认证，该公司也是唯一获得此项认证的国内体外诊断企业。泛生子自主研发的突变胶囊技术，通过使用捕获法、扩增法等方案，可以同时检测外周血中游离DNA的多种甲基化和基因突变信息，突破癌症早筛的限制瓶颈。

“截至2021年2月，泛生子完成了对1615名乙肝表面抗原阳性患者的随访，达到了88%的灵敏度和93%的特异性，高于超声检查联合甲胎蛋白(AFP)检测。在最新的前瞻性队列研究中，应用该技术诊断出的肝癌患者，49%处于早期阶段，肿瘤小于3厘米。”泛生子首席医疗官胡云富博士公布的这组数据让许多肝病患者看到了希望。

### 急性白血病创新靶向药 启动Ⅱ期临床试验

科技日报讯(记者吴长锋)记者4月26日从中国科学院合肥研究院了解到，由该院健康与医学技术研究所刘青松药学院团队自主研发的针对急性髓系白血病(AML)1.1类创新靶向药物HYML-122，已顺利完成I期临床试验，结果显示HYML-122在急性髓系白血病人中良好的耐受性和药代动力学特征，试验数据支持项目进入临床II期试验。

急性髓系白血病是成年人中最常见的一种白血病，也是目前四大白血病中五年生存率最低的一种，临床上急需安全有效的靶向药物。HYML-122是刘青松药学院团队研发的一种新型结构的、具有自主知识产权的高选择性高活性FLT3激酶小分子抑制剂，临床前数据表现出了良好的抗肿瘤活性和安全窗口。HYML-122于2018年6月获得国家药监局临床试验批件，2019年1月正式开启临床I期试验，在2020年克服新冠肺炎疫情带来不利影响的情况下，依然于当年12月底完成I期试验。该产品如能成功上市，将极大解决国内该靶点AML患者的临床需求。



电极片植入大脑的模型 受访者供图