



辉瑞墨尔本工厂的脂质体和纳米颗粒技术

辉瑞墨尔本工厂专注于抗肿瘤、抗感染药物和复杂剂型，提供无菌剂型从开发到商业生产的端到端服务。



2019年，辉瑞墨尔本工厂启用了脂质体和纳米颗粒车间，以促进多种商业化产品上市



该车间设计灵活，适用众多加工方式和多种设备系列，可生产中间体、脂质体和纳米颗粒。辉瑞墨尔本公司具有多年的脂质体研发经验，以及临床转化和商业运营能力。车间经精心设计，可容纳小规模开发、临床阶段和商业生产，从而实现从实验室到患者的无缝衔接，并具有转移和放大经验。该车间的启用以及对相关设备和技术的投资非常契合整个墨尔本工厂的无菌灌装能力，包括大规模冻干能力。墨尔本工厂四条无菌灌装线可生产多种产品，包括可共线生产的无菌注射制剂、需单独生产线的抗感染药物及高活性的抗肿瘤药。

脂质体——挑战与机遇

医学科学界一直在寻找更好的方法将药物送入体内，并使其疗效最大化。近年来，脂质体技术在药物递送领域发挥了重要作用，目前市场上已有多种产品，且更多的剂型正在临床试验评估中。

脂质体是由磷脂双分子层膜和内水室组成的球状囊泡，粒径通常在30-3000 nm之间。脂质体与活细胞的结构相似性促使人们对其作为药物和基因传递剂的用途进行了大量的研究。脂质体可充当亲水性材料(核内)和疏水性材料(双层内)的载体，这使其对药物输送特别具有吸引力。它们还具有生物相容性和可生物降解性。脂质体的基本形状和结构如图1所示。

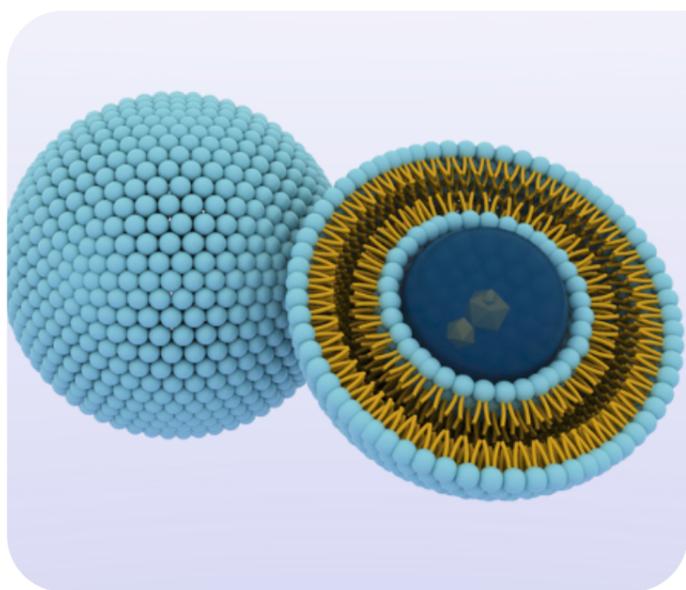


图1 脂质体的形状和结构

早期使用传统脂质体作为药物载体的难题包括“渗漏”，由于双层膜具有流动性，从而导致内容物损失。在膜中添加硬化剂（如胆固醇）可以缓解此问题。此外，脂质体的化学和物理稳定性可能发生问题，导致处理和储存不便。它们在人体内的半衰期短也会成为问题。

于是，大量的研究对基本的脂质体结构进行改性，以赋予脂质体更多有益的特性。

已证明给双层膜外部连接聚乙二醇(PEG)链可延长脂质体在给药后半衰期。因此，制备聚乙二醇化脂质体已成为延长血液循环时间的普遍做法。由于聚乙二醇化脂质体能够避免被血液中的吞噬细胞清除，所以其也被称为“隐形”脂质体。

对脂质体作进一步修饰可以增强其靶向特定细胞的能力。配体可附着在脂质体的外表面(直接附着或附着在PEG链上)，该脂质体可以与特定细胞(例如肿瘤细胞)上的受体结合，并通过受体介导的内吞作用进入细胞。这种改造过的脂质体称为“靶向配体脂质体”。

图2所示为不同类型脂质体的示意图。

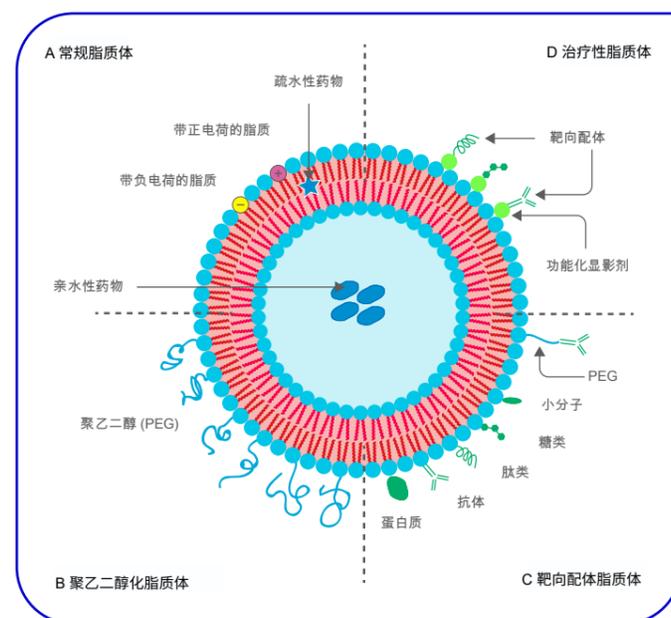


图2 不同类型的脂质体药物输送系统示意图。(A) 常规脂质体——这些脂质体由脂质双层组成，该双层可由阳离子、阴离子或中性(磷脂)脂质和胆固醇组成，并包裹一个含水核。脂质双层和水性空间均可分别结合疏水性或亲水性化合物。(B) 聚乙二醇化脂质体——可以向脂质体表面添加亲水性聚合物涂层PEG可以提高其空间稳定性，从而改变脂质体的体内特性和行为。(C) 靶向配体脂质体——脂质体可通过将配体(例如抗体、肽和碳水化合物)附着在其表面或附着在PEG链末端进行特异性靶向。(D) 治疗性脂质体——由纳米粒子、靶向成分、显影成分和治疗成分组成的单一系统。

FDA 批准

1995年Doxil (阿霉素, 强生公司) 的获批, 真正标志着脂质体技术在药物递送应用中获得认可。目前市场上有众多的在售脂质体药物产品, 还有更多药物正在进行临床试验。表1列出市售的部分脂质体药物产品。大多数获得批准的脂质体药物主要用于治疗癌症或传染病, 其中已证明, 使用脂质体输送系统可改善所用药物的功效和/或降低其毒性。同时对脂质体的持续改进也在进行以最大化其有效性。以ThermoDox (Celsion) 为例, 它使用LTSL (溶脂热敏脂质体) 技术将阿霉素封装在热活化脂质体中。据称, 与传统的脂质体阿霉素相比, 该技术可以将抵达肿瘤阿霉素量增加五倍。可以使用射频消融 (RFA), 微波热疗或高强度聚焦超声 (HIFU) 对脂质体进行热活化。ThermoDox目前正在进行治疗肝癌的III期临床试验。

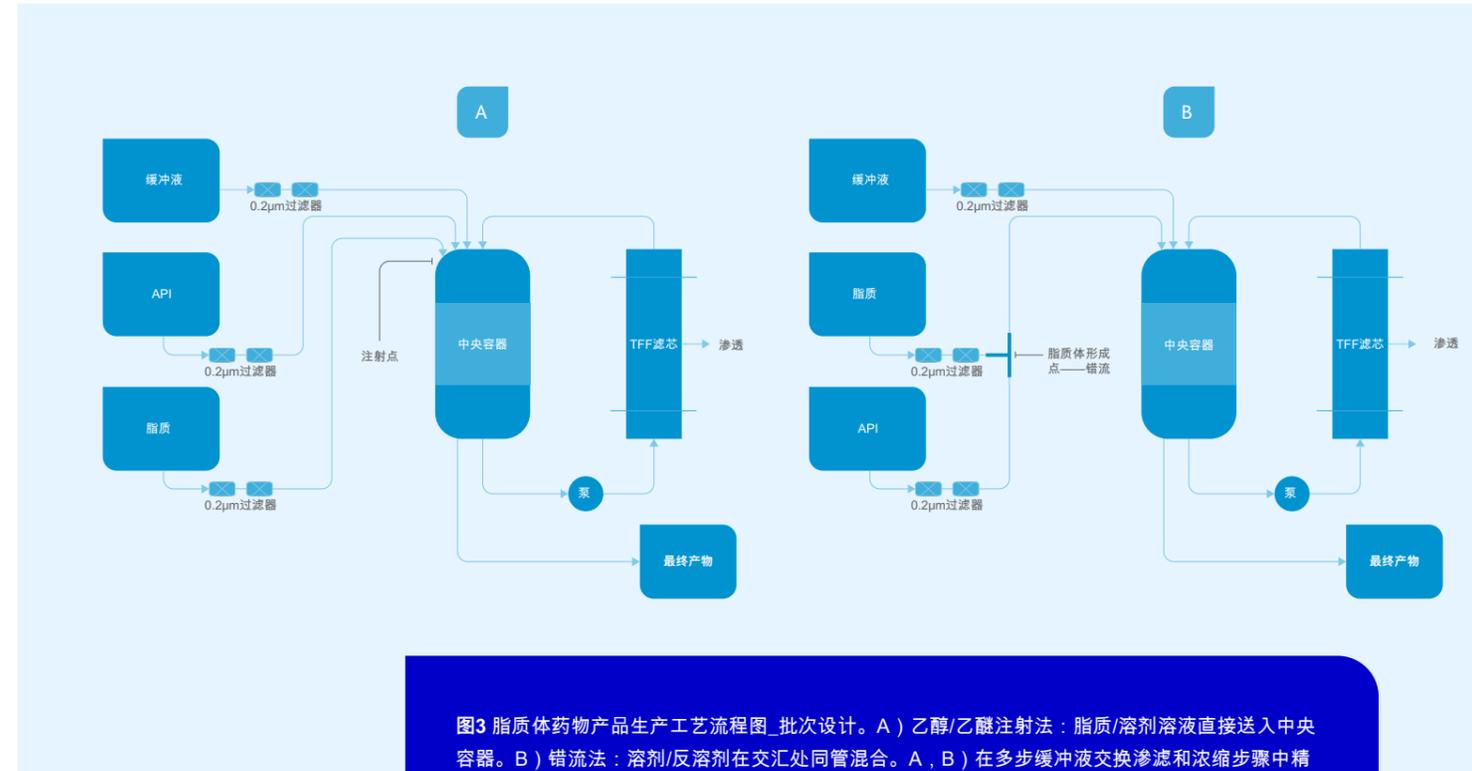
此外, 脂质体目前还在进行基因疗法¹和疫苗²应用评估。DNA或RNA可以保存在脂质体的水性核中, 以防止酶促降解。可以将配体附着到脂质体的表面, 以允许靶向特定的细胞类型。脂质体附着在靶细胞上后, 被吞噬并释放出遗传物质, 而释放出的遗传物质会整合到细胞自身的DNA中。FDA在2018年批准了Onpattro³ (patisaran), 这是第一种基于RNA干扰 (RNAi) 技术的药物, 用于治疗成人遗传性甲状腺素转运蛋白介导的 (hATTR) 淀粉样变性病。该产品由脂质体样脂质纳米颗粒中包含的治疗性RNA分子组成。有很多脂质体基因治疗药物正在进行临床评估。

表1 部分市售脂质体产品

产品	药物	给药路径	适应症	脂质体类型	批准年份
Doxil (Janssen)	阿霉素	IV	卡波济氏肉瘤卵巢癌乳腺癌	聚乙二醇化	1995
Abelcet (Enzon)	两性霉素B	IV	曲霉病	常规	1995
DaunoXome (Gilead)	柔红霉素	IV	卡波西氏肉瘤	常规	1996
AmBisome (Gilead)	两性霉素B	IV	真菌感染	常规	1997
Visudyne (QLT)	维替泊芬	IV	黄斑变性	聚乙二醇化	2000
DepoDur (Endo)	吗啡	硬膜外	疼痛管理	常规	2004
Marqibo (Talon)	长春新碱	鞘内	急性淋巴细胞白血病	常规	2012
Onivyde (Ipsen)	伊立替康	IV	胰腺癌	聚乙二醇化	2015
Vyxeos (Jazz)	柔红霉素和阿糖胞苷	IV	急性粒细胞白血病	常规	2017
Onpattro (Alnylam)	帕蒂西兰	IV	与遗传性甲状腺素转运蛋白 (hATTR) 淀粉样变性有关的多发性神经病	阳离子/聚乙二醇	2018

小规模生产脂质体有多种方法。“反相蒸发”技术是最简单的方法之一。首先使用磷脂成分的有机溶液和缓冲水溶液 (在高速剪切混合或超声处理的辅助下) 制备两相乳液。除去溶剂, 留下涂有磷脂的缓冲液小滴, 在完全除去有机相后, 就会在反应容器中形成凝胶状的薄膜——脂质体的前体。在膜上加水 (有时进行超声处理) 就会形成基本的脂质体。可以通过超声处理或让脂质体分散液通过高压均质机来控制粒径。

工业化生产脂质体, 最成功的方法是酒精注射或错流技术, 如图3所示。



一些已发表的优秀论文更详细地介绍了脂质体技术及其在药物输送中的应用^{4,5,6,7,8}。

脂质体药物递送系统的应用在持续增加, 并对各生物医学领域影响很大。很多脂质体候选物在临床试验阶段就显现出广阔的前景, 这意味着脂质体药物递送系统在不久的将来潜力巨大。但由于脂质体的独特性质及其易于化学和物理降解, 复杂的配制过程、批变异以及大规模生产和灭菌难度仍是脂质体产品在生产过程中面临的巨大挑战。这些挑战导致很多药物开发商转向合同

开发和制造组织 (CDMO), 利用他们在这一领域的专业知识和能力来解决这些挑战。

辉瑞CentreOne墨尔本工厂拥有将脂质体产品从实验室规模转移到商业生产规模 (100L) 的多年经验, 并具有高达1000L的载药无菌灌装能力。

我们的专业知识能帮助客户优化下游流程并提高生产效率。



图4 容量为200L的切向过滤器 (TFF)

有多种分析方法可用于检测中间体、原料药和成品药。也可根据新产品对这些分析方法进行调整。我们根据ICH指南对每个项目的分析方法进行方法学确认。

我们提供整体的协调和管理，根据相关监管部门的要求来准备档案/注册申报，或者应对各种审查。

参考文献

1. Rasoulianboroujeni, M.等人, 用于基因输送应用的DNA-脂质体复合物的开发。Mater.Sci.Eng. C (2017), 75: 191-197.
2. De Serrano, L.O.和D.J. Burkhart, 脂质体疫苗制剂作为预防剂: 现代疫苗的设计注意事项。J. Nanobiotechnol. (2017), 15: 第83条
3. Akinc, A.等人, Onpattro故事以及含有核酸药物的纳米药物的临床转化。Nat. Nanotechnol. (2019), 14: 1084-1087.
4. Allen, T.M.和Cullis, P.R., 脂质体药物输送系统: 从概念到临床应用。Adv Drug Deliv. 修订版 (2013), 65: 36-48.
5. Bulbake, U.等人, 临床使用的脂质体制剂: 更新评论。Pharmaceutics (2017), 9: 12.
6. Sercombe, L.等人, 脂质体辅助药物输送的进展和挑战。Front.Pharmacol. (2015), 6: 第286条
7. Beltran-Gracia, E.等人, Nanomedicine评论文章: 脂质体应用中的临床开发。Cancer Nano (2019), 10: article 11.
8. Zylkberberg, C.和Matosovic, S.药用脂质体的药物输送: 回顾新的输送系统及对监管环境的审视。Drug Deliv.(2016), 23(9): 3319-3329.



让我们携手合作

请访问本公司网站 www.pfizercentreone.com.cn



www.pfizercentreone.com.cn

2021辉瑞公司版权所有。
辉瑞CentreOne是辉瑞公司的注册商标。