专论 Perspectives

超长效胃滞留给药系统的研究进展

董 俊，柴旭煜*，王 健
（中国医药工业研究总院医药先进制造国家工程研究中心，上海 201203）

摘要：传统的胃滞留给药系统（GRDDS）通过物理化学作用，延长药物在胃内的停留时间，起到减少给药频率、提高疗效的目的。然而，人体内的真实滞留效果往往受个体差异、生理及饮食等因素的影响，难以实现真正意义上超过 24 h 的稳定胃滞留效果。超长效 GRDDS 是近年来口服制剂领域为数不多的创新突破，通过机械变化（星形结构和弹簧样线圈）的颠覆性设计，大幅增强了抵抗胃生理因素破坏的能力，使胃滞留超过 24 h 甚至长达 1 个月变成了可能，若能在安全性和质量方面进一步完善，在口服制剂领域将取得更大的突破。本研究综述了近年来超长效 GRDDS 的发展，对其技术挑战及应用前景进行了分析和展望。

关键词：超长效胃滞留给药系统；星形结构；弹簧样线圈；尺寸转变
中图分类号：R944.9 **文献标志码**：A **文章编号**：1001-8255(2022)07-0925-10
DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2022.07.001

Research Progress of Ultra-long-acting Gastroretentive Drug Delivery Systems

DONG Jun, CHAI Xuyu*, WANG Jian
(*National Advanced Medical Engineering Research Center, China State Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai 201203*)

ABSTRACT: Gastroretentive drug delivery system(GRDDS) can reduce the frequency of administration and improve the efficacy by prolonging the residence time of drugs in the stomach through physical and chemical effects. However, the real retention effect in human body is often affected by individual differences, physiology, diet and other factors, so it is difficult to achieve the stable gastric retention of more than 24 h in the real sense. Ultra-long-acting GRDDS is one of the unique innovative breakthroughs in the field of oral formulations in recent years. Through the subversive design of mechanical changes(stellate structure and spring coil), ultra-long-acting GRDDS greatly enhances the ability to resist the destruction of stomach physiological factors, making it possible to realize stable gastric retention for more than 24 h or even up to 1 month. If it can be further improved in safety and quality, ultra-long-acting GRDDS will make a great breakthrough in the field of oral preparations. In this paper, the development of ultra-long-acting GRDDS in recent years is reviewed, and its technical challenges and application prospects are analyzed and prospected.

Key Words: ultra-long-acting gastroretentive drug delivery system; stellate structure; spring coil; size transformation



【专家介绍】王健，博士，研究员，博士生导师，医药先进制造国家工程研究中心(药物制剂国家工程研究中心)主任，上海呼吸系统药物工程技术研究中心主任，复旦大学老年医学研究中心和长三角绿色制药协同创新中心兼职教授，国家药品监督管理局药品审评中心专家，中国药学会工业药剂学专业委员会主任委员，中国药品监督管理研究会药品包材与辅料监督管理研究专业委员会副主任委员。《中国医药工业杂志》《世界临床药物》等杂志编委。申请中国专利15项，获得授权专利8项；发表论文40余篇，其中SCI收载6篇。参与编写和翻译专著3部。

超长效（ultra-long-acting）胃滞留给药系统（gastroretentive drug delivery system，GRDDS）是指通过机械变化的颠覆性设计，实现超过 24 h 稳定胃滞留效果的新型制剂[1—2]。此类制剂可长时间持续释放药物，在疟疾、阿尔茨海默病、精神分裂症和糖尿病等慢性疾病治疗领域具有重要的临床价值，可大幅减少患者服药频次，避免因漏服误服药物所引发的风险，取得更好的治疗结果。麻省理工学院研究团队及商业化开发公司 Lyndra Therapeutics 近年来不仅发表了数篇重要文献，并且在 FDA“新兴技术计划（Emerging Technology Program）”支持下，已有数个品种完成了从实验室至临床阶段的推进。

本研究从分析影响胃滞留效果的因素入手，回顾论述超长效 GRDDS 的探索发展过程，总结介绍其制备方法、应用材料和评价手段，分析展望其应用前景及挑战。

1　影响胃滞留效果的因素

1.1　生理因素

胃的化学环境和复合运动等状况会影响胃滞留时间。胃的强酸性环境、消化酶的存在及黏膜的更新等因素都会影响制剂的稳定性[3]。禁食条件下胃通常在 2 h 内排空，但高热量食物和剧烈运动都会干扰胃部的收缩运动，影响滞留的稳定性[4]。此外，年龄、性别以及身体状况等因素也会影响胃生理环境，产生滞留效果的个体差异[5]。

1.2　病理因素

疾病状况和同时服用的药物会影响胃肠道蠕动和排空，进而影响 GRDDS 在胃中的滞留。如胃轻瘫是 1 型、2 型糖尿病患者常见的并发症，有研究表明其发病比例高达 50%，表现之一即为不同程度的胃排空延迟[6]。另有多项研究表明，帕金森病（Parkinson disease，PD）患者的胃排空会发生不同程度延迟，并且在家族性 PD 患者人群中发生率更高[7]。此外，部分药物，如抗胆碱药物、阿片类药物或胃动力药等的服用也会导致胃排空加快或延缓[5]。

1.3　制剂因素

制剂的密度、尺寸、形状和材料等会直接影响胃滞留效果[8]。密度决定了制剂在胃中的漂浮沉降状态及位置。制剂需要足够小以便于吞咽，但又需要在胃中能迅速形变以避免从幽门中直接排出。形状也会影响制剂滞留在胃中的效果，有文献报道环形、四面体形的制剂相比交叉形和圆盘形制剂的滞留率更高[9]。材料的选择决定了制剂能否在胃环境中安全滞留并以期望的方式降解。

2　长效 GRDDS 的探索

2.1　传统的 GRDDS

传统的 GRDDS 根据滞留机制的不同，可分为漂浮型、高密度型、膨胀型、磁力吸附型和黏附型等[5]。表 1 中列出了传统 GRDDS 的设计原理、常用辅料和存在问题[3,5,10—19]。如前文所述，影响胃滞留效果的因素复杂多变，传统的 GRDDS 通常难以实现超过 24 h 的稳定滞留效果。

2.2　扩展型 GRDDS

自 20 世纪 80 年代以来，便有研究者提出扩展型 GRDDS（即口服后囊壳在胃内溶解，内部结构展开为不同形状，利用尺寸增大效应避免从幽门排空以实现在胃中机械滞留的一类缓释制剂）的概念，以期获得超过 24 h 的胃滞留效果。早期研究的一种能折叠成四面体结构的制剂在小型犬体内实现了超过 24 h 的滞留效果，但一项由 10 名健康男性志愿者参与的临床试验却表明，禁食条件下其胃滞留时间仅为 0.5 ～ 6.0 h，正常进食条件下也才增加到 3.5 ～ 12 h[20]。上述结果表明，人体中真实的胃滞留效果远不及预期，且呈现明显的个体间差异，说明这种扩展型 GRDDS 仍需进一步改进。

以色列 Intec Pharma 公司通过先将治疗 PD 的药物卡比多巴和左旋多巴装载在含速释层和缓释层的多层膜中，再折叠成波浪形装填入胃溶胶囊中，得到了相似原理的扩展型胶囊（AP-CD/LD）[21]。一项针对 PD 患者的多中心、非盲、双向随机交叉研究的Ⅱ期临床试验结果表明，相比于日服 4 次的速

收稿日期：2021-12-01

作者简介：董　俊（1998—），女，硕士研究生，专业方向：消化道定位递送技术。

通信作者：柴旭煜（1982—），男，副研究员，从事固体制剂新技术及产业化的研究。

E-mail：chaixuyu@sinopharm.com

表 1 不同胃滞留技术的原理和缺点 [3,5,10—19]

Tab.1 Principles and Disadvantages of Different Gastroretentive Technologies[3,5,10—19]

技术类型	设计原理	常用辅料	存在问题
漂浮型	利用制剂本身密度特性或产气无机盐，控制系统密度小于胃液密度，维持漂浮状态	有机酸、碳酸盐或碳酸氢盐和羟丙甲纤维素等	需要较高的胃液含量；患者站立及平躺等体位变化会影响滞留位置
高密度型	利用高密度辅料，使制剂沉降在胃底并可保留在胃的褶皱中，抵抗胃蠕动运动的作用力	硫酸钡、氧化锌、药用铁粉和二氧化钛等	难以长时间维持高密度；具有潜在的胃穿孔风险
膨胀型	利用亲水性聚合物及高分子原位凝胶等辅料的吸水膨胀性能，增大尺寸以实现在胃中的机械滞留	羟丙甲纤维素、聚氧乙烯、卡波姆、海藻酸钠和果胶等	膨胀至足够大的尺寸需一定的时间；机械形状维持时间短
磁力型	利用外部磁铁控制含磁性材料制剂的滞留位置，抵抗胃蠕动运动的作用力	铁粉、氧化铁和四氧化三铁等	磁性材料有造成胃穿孔及肠梗阻等风险；滞留依赖于外部磁铁的位置，使用不便
黏附型	利用聚合物和黏膜间的非共价连接力，黏附于胃壁实现滞留	聚丙烯酸及其衍生物、羧甲基纤维素钠和壳聚糖等	受黏液分泌及食物摄入等因素影响，制剂与胃壁间黏附力逐渐减弱，维持滞留困难

释复方制剂，AP-CD/LD 只需日服 2 次，可减小血药浓度波动 [22]。但该临床结果也说明，这类简单折叠的扩展型 GRDDS 结构难以实现真正意义上的超过 24 h 的超长效胃滞留效果。

3 超长效 GRDDS 的设计

3.1 适合开发成超长效 GRDDS 的药物

①需要在胃或肠道上端吸收的全身治疗药物 [9]。②需要在胃或肠道上端发挥局部治疗作用的药物。③需要频繁服药的半衰期短的药物 [23]。④需要组成长效复方以提高治疗效果的药物。⑤因高剂量负担（high dose burden），难以通过现有技术制成单剂量、小尺寸制剂的药物。

3.2 实现超长效 GRDDS 需满足的条件

①制剂以合适的方式和尺寸通过食管到达胃后，能通过形态变化避免或延迟从幽门中直接排出 [24]。②载体材料在胃酸性环境中稳定存在。③载体能一次装载多个剂量的药物。④载体的胃滞留时间需与期望的药物释放时间相匹配。⑤完成释药目标后载体可安全降解或取出。⑥无黏膜损伤或胃肠梗阻风险 [25]。

3.3 实现超长效 GRDDS 面临的挑战

①胃内环境复杂多变，超长效 GRDDS 不仅要抵御胃消化蠕动的机械压力以及酶、酸等生理因素的影响，还要减少饮食、体位、生理及体育活动等的干扰 [26—27]。②确保滞留过程中，超长效 GRDDS 及其降解产物具有足够的安全性，防止黏膜损伤、胃肠穿孔或梗阻等风险发生 [25]。③对于高剂量药物，须有预防药物不可控突释的设计或应对措施，避免发生大剂量倾泻所导致的严重不良反应。④降低产品的批间和批内差异，将服药后的个体差异控制在足够安全的范围内。

4 超长效 GRDDS 的研究进展

近年来文献报道的超长效 GRDDS 主要有星形结构胶囊和弹簧样线圈两大类，分别通过口服和鼻胃管递送到达胃部。由于特殊弹性材料的设计，这两类制剂均有尺寸变化和耐压的能力，不易受胃中酸、酶及收缩蠕动等因素的影响，均实现了 1 周甚至数周的胃滞留效果。

4.1 星形结构的超长效 GRDDS

4.1.1 研究进展

如图 1 所示，BELLINGER 等设计了 2 种可折叠装入胶囊、能在胃内展开成六边形或星形的结构 [28]。由于星形结构在被压缩入胶囊时所需的折叠应力更小、折叠效率更高，更适用于超长效 GRDDS。星形结构由刚性臂、中心柔性组件和连接物组成。刚性臂由药物和聚合物组成，在星形结构中主要发挥控制释药速率的作用。中心柔性组件在高应变作用下具有快速反冲、恢复原有形状的能力，在星形结构中起到收缩展开的作用。连接物用于连接刚性臂和中心柔性组件，由于使用了 pH 依赖型共聚物，释药完成后，服用碱性溶液即能实现星形结构的安全降解。以抗疟疾药伊维菌素为模型药物制备的星形结构，可在模拟胃液中稳定存在 14 d 以上；而在模拟肠液中孵育 24 h 后，连接物可在较小机械作用下断裂，实现降解的目的。体内试验证实该星形结构可在猪胃中滞留 10 d 以上，并能维持 8 ～ 40 ng/ml 的有效血药浓度 [28]。

如图 2 所示，KIRTANE 等设计了模拟花展开

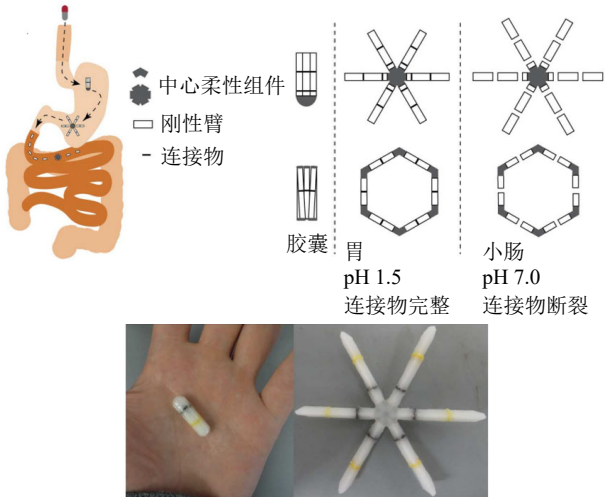


图 1　星形结构胶囊示意图 [28]

Fig.1　Schematic Diagram for Stellate Structure Capsule[28]

与合并的星形结构[29]。该星形结构也由刚性臂、中心柔性组件和连接物组成，其中刚性臂由之前的圆柱体改为 V 型柱体，在折叠时能严丝合缝，提高了胶囊空间的利用率，还能更大程度避免异常展开现象的发生。研究者以抗逆转录病毒药物度鲁特韦、卡博特韦和利匹韦林为模型药物，通过改变主药和辅料的类型和比例，实现了猪体内 1 周的稳定可控的药物释放。

KANASTY 等以聚己内酯（polycaprolactone，PCL）为缓释骨架载体、泊洛沙姆 407 为释放调节剂、阿尔茨海默病治疗药物盐酸美金刚胺为模型药物，制备了类似的星形结构[30]。该星形结构在比格犬模型中能稳定滞留 7 d，单次给药的生物利用度相当于市售胶囊单剂量日服 1 次的 7 倍。

如图 3 所示，KIRTANE 等还进一步改进了星形结构的 V 型刚性臂，增加了圆孔或槽孔的结构设计，目的是使药物释放更完全和载体滞留效应更稳定[31]。以口服避孕药左炔诺孕酮为模型药物，该星形结构在猪体内实现了长期平稳血药浓度的维持。

4.1.2　制备方法

星形结构的载药刚性臂、中心柔性组件和连接物可由计算机辅助设计（CAD）软件设计，再使用特殊材料通过机械方法逐一制备，最后组装制得。刚性臂可以包含一个或多个区段，既可直接由药物和载体聚合物通过热熔挤出、熔化浇铸或溶剂灌制等方法制得[28,32—33]，也可先制备不含药的刚性臂，再将药物和载体聚合物灌入得到[29,31]。此外，可采用浸渍或包衣等方法为刚性臂组件涂覆膜，以降低药物突释[32—33]。中心弹性体可通过将热塑性预聚物熔融灌注到星形模具中冷却固化得到[28—29]。连接物一般使用溶剂浇铸法制备，成型后直接切割得

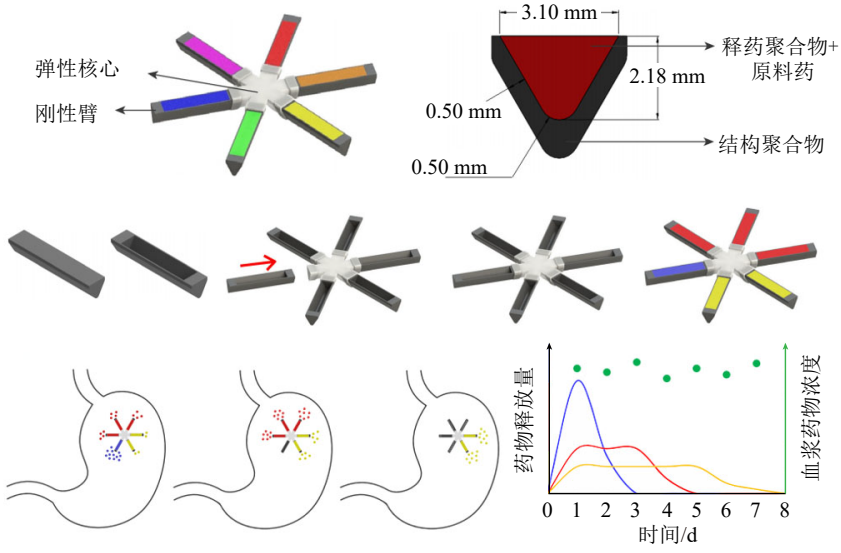


图 2　抗逆转录病毒药物的星形结构示意图 [29]

Fig.2　Schematic Diagram of Stellate Structure of Antiretroviral Drugs[29]

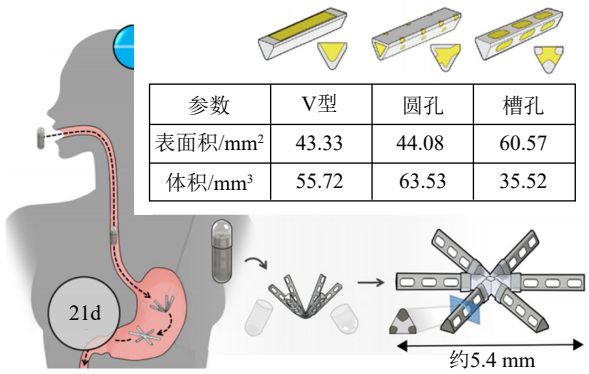


图 3 口服避孕药的星形结构示意图 [31]

Fig.3 Schematic Diagram of Stellate Structure of Oral Contraceptive[31]

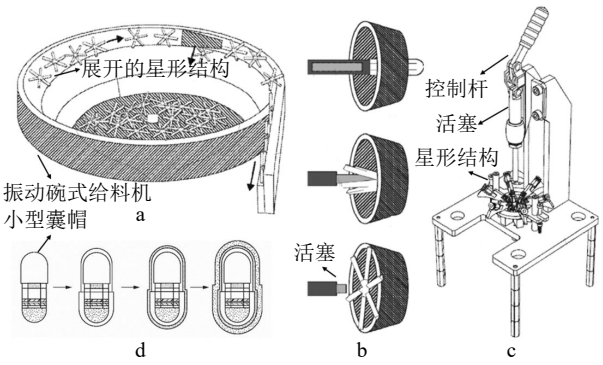


图 4 星形结构的分装（a）、压缩（b、c）和胶囊包封（d）过程 [34—35]

Fig.4 Assembling (a), Compression (b and c) and Capsule Encapsulation (d) Processes of Stellate Structure[34—35]

到所需的形态[28]。各组件可通过熔体接合、黏合剂黏合或溶剂焊接等方法连接，还可采用烘箱或红外加热固化的方法，进一步增加焊接的牢固度[32—33]。

展开的星形结构装入胶囊的过程由接收、定位、放置、压实、紧固和封装等步骤组成。如图 4 所示，振动碗式给料机（图 4a）负责接收并分离星形结构，并通过一个上升的螺旋轨道将其转移至传送带上。取放系统拾取星形结构到特定的压实系统（图 4b、4c）。通过对中心弹性体施加外力使星形结构由展开形式折叠为压缩形式，完成紧固的工艺，最后封装到胶囊中。封装到胶囊前还可加入套管或小型囊帽（图 4d），以确保星形结构的稳定性[34—35]。

4.2 弹簧样线圈的超长效 GRDDS

4.2.1 研究进展

VERMA 等受胃内球囊的启发，设计了一种由镍钛合金线圈、含药中空圆柱小体和末端固定元件等组成的弹簧样线圈装置（见图 5）。该装置最高可容纳克级药物，其载药量可通过线圈的长度和高度进行灵活调整[36]。该装置给药需要鼻胃管辅助，进入胃内后形成弹簧样线圈。借助该装置的尺寸效应（直径 104 mm），可有效避免从幽门［消化间期直径为 (12.8±7) mm[5]］直接排出。此胃滞留线圈末端装有磁铁元件，治疗完成后，可通过装有霍尔元件（一种半导体磁电器件）的鼻胃管从胃中直接取回。以多种结核病治疗药为模型药物，由多达 600 粒含药圆柱小体串联制得的弹簧样线圈在猪体内实

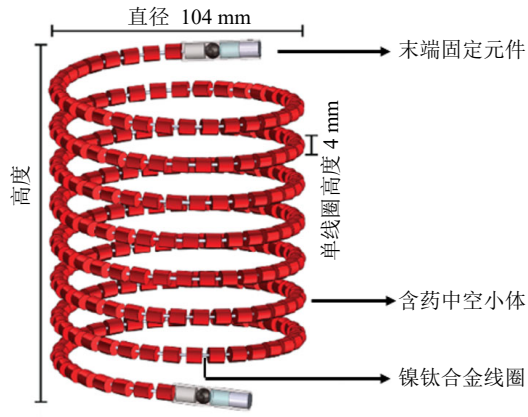


图 5 弹簧样线圈示意图 [36]

Fig.5 Schematic Diagram of Spring Coil[36]

现了 28 d 的滞留并被安全取回。X 射线显像、HE 染色和组织学检查等研究结果表明，未发现该装置在滞留期间引起胃黏膜损伤和胃肠梗阻。

在该装置基础上，VERMA 等又尝试在弹簧样线圈的末端固定元件上加入温度和乙醇等传感器，通过蓝牙传输至手机应用软件[37]，实现了对温度及乙醇浓度的实时动态监测。研究者以多种丙型肝炎病毒治疗药物为模型药物，开发了具有智能监测功能的超长效 GRDDS，不仅实现了治疗药物的递送目的，还实现了对重要生理化学信号的实时监测。

4.2.2 制备和使用方法

超弹性镍钛线圈作为弹簧样 GRDDS 的留置框

架，用于含药中空圆柱小体的串联和弹簧样线圈结构的维持，主要通过固定夹具卷绕、淬火后再低温回火的方法制得。含药中空圆柱小体主要由药物、缓释骨架材料乙烯基聚硅氧烷（vinyl polysiloxane，VPS）和释放调节剂聚乙二醇（PEG 3500 或 400）混合制备。可用穿孔设备在圆柱小体中心位置钻孔，以便弹簧样线圈串联。开孔后的含药中空圆柱小体还可借助包衣手段防止药物突释。超弹性镍钛线圈的两端用聚乙烯管固定，管内可装填蓝牙装置、温度或乙醇传感器等元件，以实现智能实时监测的需要[36—37]。如图 6 所示，在给药前，弹簧样线圈呈螺旋弹簧状，由于其超柔性和超弹性，通过鼻胃管时可拉直，抵达至胃环境后又可自发恢复至螺旋形状；释药完成后，利用霍尔元件和线圈末端磁铁之间的磁力，再次通过鼻胃管取回装置。

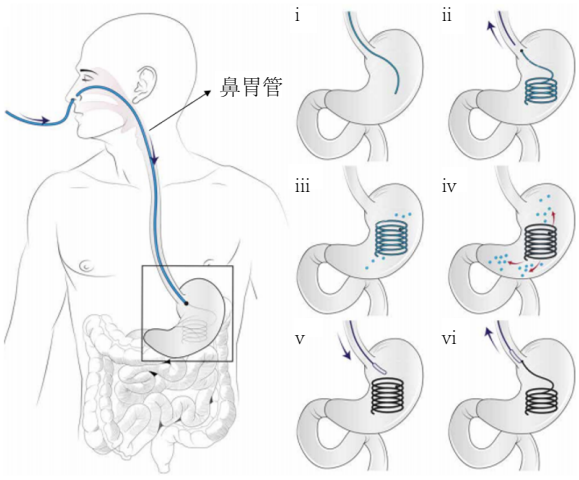


图 6　弹簧样线圈的放置（i、ii）、释药（iii、iv）和取回（v、vi）过程[36]

Fig.6　The Deploying (i and ii), Release (iii and iv) and Retrieval (v, vi) Processes of Spring Coil[36]

5　超长效 GRDDS 的应用材料

5.1　聚合物药物载体

5.1.1　PCL

PCL 是在辛酸亚锡等催化下，由 ε- 己内酯开环聚合得到的一种半结晶性聚合物，玻璃化转变温度（T_g）为 －60 ℃，熔点低（59 ～ 64 ℃），具有良好的流变性、生物相容性和可加工性[38]。由于具有良好的机械性能和控制药物释放的性质，PCL 可直接与药物共混用于制备含药刚性臂，也可用于制备空白刚性臂。此外，低分子聚己内酯多元醇与异氰酸酯等交联制备的热固性聚氨酯不易发生塑性形变，也可用于中心柔性弹性体的制备[28]。

5.1.2　聚酸酐

聚酸酐是通过混合酸酐缩聚得到的以酸酐键相连的一类高分子材料[39]，如聚［双 -（对羧基苯氧基）丙烷酸酐］、聚（对苯二甲酸酸酐）和聚癸二酸酐等。由于具有良好的生物可降解性和机械性能，在刚性臂中也可作药物的控释材料发挥作用[29]。

5.1.3　VPS

VPS 是以环硅氧烷为单体，由阴离子开环聚合制备的一种主链为硅 - 氧 - 硅结构的聚合物[40]，具有机械性能和柔韧性良好以及固化时间快的特点。VPS 可与药物低温混合，减少高温下的药物降解，在弹簧样结构中主要用作控制药物释放的载体骨架[36]。

5.2　连接物

5.2.1　pH 或时间依赖型共聚物

连接物可由经丙烯酸甲酯（Eudragit Plastoid B）增塑后的甲基丙烯酸共聚物 Eudragit L100-55 与 PCL 共混制备[28]，应具有一定的弯曲强度、黏附力和时间或 pH 依赖性。在星形结构中，该聚合物可黏合柔性和刚性组件。在胃液酸性环境中，该共聚物在服药初期具有可靠的稳定性，但 1 周或几周后连接力就应逐渐削弱，紧急时可通过服用碳酸氢钠等碱性溶液加速降解。连接物还可使用肠溶纤维素衍生物、其他类型丙烯酸树脂及肠溶型天然高分子材料等制备[32—33]。

5.2.2　肠溶弹性体（enteric elastomer，EE）

EE 是一种由聚（丙烯酰 -6- 氨基己酸）和 Eudragit L100-55 组成的 pH 响应型超分子聚合物凝胶[41]。在酸性环境中，EE 分子间通过羧基和氨基结合成的氢键构成了一个内部含水的、松散的交联超分子网络，具有弹性性能（图 7）。在碱性环境中，羧基的去质子化导致分子间氢键消除、超分子网络解散，EE 快速消散。EE 主要用作星形结构的连接

部件，由于具备弹性性质也可用于中心柔性组件[36]。

5.3 镍钛合金线圈及中心柔性组件

5.3.1 镍钛合金线圈

镍钛合金是由镍和钛组成的二元合金，具有良好的形状记忆特性和超弹性，可被制作成线圈[42]，拧转成螺旋形状后可用于制备弹簧样结构的超长效GRDDS[36—37]。

5.3.2 聚氨酯（polyurethane，PU）

PU是由聚醚、聚酯多元醇或聚碳酸酯等为软链段、二异氰酸酯为硬链段组成的一类高分子材料[43—44]，具有良好的柔韧性和弹性。可通过调整软硬段的比例、结构及分子分布等方式，使材料获得更好的力学强度和回弹性。热塑性聚氨酯弹性体（聚醚）Elastollan 1185具有良好的机械性能，可用于中心柔性组件的制备[29]。

5.3.3 硅橡胶

硅橡胶是主链由硅和氧原子交替连接，侧链由有机基团组成的一类橡胶。由交联的二甲基和甲基-乙烯基硅氧烷共聚物制备的硅橡胶，可被模塑固化成期望的形状，用于中心柔性部件的制备[33]。

6 体内外评价方法

6.1 机械性能的评价

在数天至数周的滞留过程中，星形结构机械性能的维持，对于实现稳定的滞留效果至关重要。三点或四点弯曲试验可测定模块组件的弯曲强度，考察弹性反冲是否满足要求[28—29]。循环悬臂试验和拉伸试验可测试中心弹性体与星形臂界面之间黏结的稳定性。体外漏斗试验可模拟幽门括约肌，测试装置在胃内的滞留能力[31]。

弹簧样胃滞留装置因占据空间较大，在胃中的安全放置和取回是关键。需要确保线圈能在胃部特定的温度和pH条件下快速恢复成弹簧样形状，避免形变不完全引发穿孔或梗阻的风险。可采用3D打印的胃模型模拟通过磁力连接并取回弹簧样装置的可行性，评估霍尔元件取回装置的胃内稳定性与磁力强度[36]。

6.2 体外评价

可通过人工胃肠液模拟装置的展开及降解行为，考察超长效GRDDS在胃中的稳定性及肠道中的安全性和降解性[45]。不同星形结构的刚性臂释

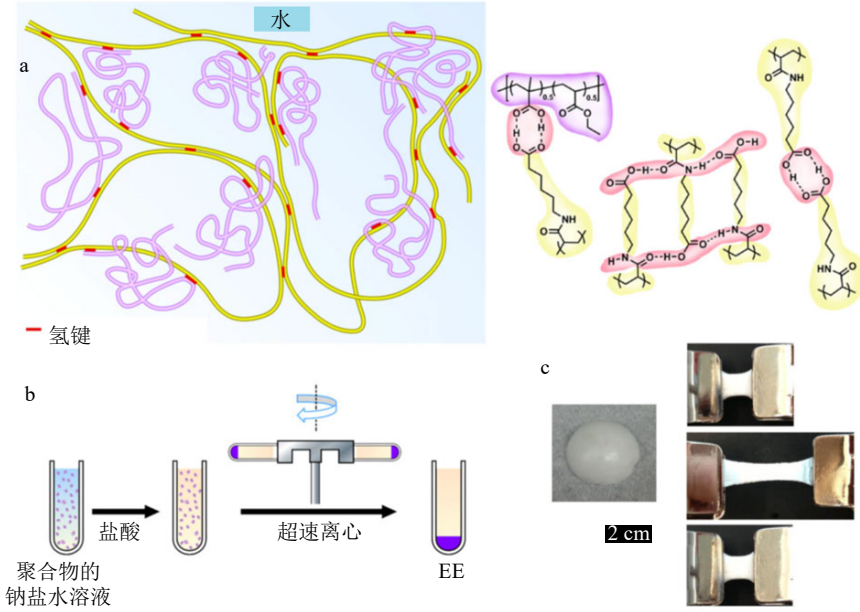


图7 EE的网状结构（a）、制备过程（b）及形态（c）[41]

Fig.7 Network Structure (a), Preparation Process (b) and Morphology (c) of the EEs[41]

药面积不同，加上处方组成差异，药物的释放速率往往会有明显的区别，可通过体外释放试验不断优化调整，以获得满意的体外释放曲线。体外释放试验的条件通常不能真实模拟人体胃腔收缩波动变化，如能设计具有相应功能的机械胃[46]，则有助于真实反映人体胃部的机械力对释放行为的影响。

6.3 动物体内评价

约克郡猪的胃解剖结构和化学环境与人相似，可用于药动学研究[47]。比格犬的胃排空力为人类的 3 ～ 4 倍，用于评估胃物理作用力将更具说服力[30]。如有必要，还可以采用灵长类动物进一步评价装置的安全性和有效性。动物试验过程中，除血药浓度测定之外，还可以结合计算机断层扫描、内窥镜、核磁共振和组织学检查等手段进行生理检查和安全评估[44]。

6.4 临床试验

截至 2021 年 10 月，Lyndra Therapeutics 公司已将数款针对阿尔茨海默病、精神分裂症、糖尿病、血脂异常及疟疾预防等适应证的星形结构胶囊推动进入临床试验阶段，涉及药物有盐酸美金刚、利培酮、达格列净、瑞舒伐他汀和伊维菌素，希望通过星形结构胶囊的周效胃滞留原理减少服用次数，提高患者的顺应性和临床疗效。盐酸美金刚是首个进入临床阶段的星形结构胶囊，根据 clinicaltrial.gov 网站公开的信息，在一项计划由 40 名健康男性志愿者参与的早期临床试验（NCT03468543，2017 年 7 ～ 9 月）过程中，当给药至第 3 名志愿者时已有 2 名发生了胶囊卡喉咙、腹痛、腹部不适或恶心呕吐等严重不良反应，引发了患者哭泣、非心源性胸痛、晕厥前兆及精神焦虑等状况，导致该临床试验提前终止。随后，Lyndra Therapeutics 公司通过先在健康志愿者中完成 5 种空白星形结构胶囊的概念验证（NCT03718390，2018 年 6 ～ 11 月），再以此为基础，推进完成了 8 名健康志愿者参与的盐酸美金刚星形结构胶囊安全性 / 滞留时间的Ⅰ期临床试验（NCT03711825，2018 年 9 ～ 11 月），并通过核磁共振成像和腹部超声波等手段顺利证明了周效剂量的可能性。在所有项目中，推进最快的是利培酮星形结构胶囊（LYN-005），针对精神分裂症及分裂情感障碍患者的安全性、耐受性和 PK 的多剂量研究正在招募中（NCT04567524，最后更新于 2020 年 10 月）。

7 总结分析

迄今为止，口服领域尚未有真正意义上超过 24 h 的胃肠道滞留制剂上市。星形结构和弹簧样线圈结构，作为一种颠覆性的口服给药技术，通过物理形变的方式实现了完全抵抗胃排空的目标，有望真正实现一次口服，数天乃至数周稳定胃滞留的效果。

但同时，超长效 GRDDS 的实施仍然面临诸多挑战。①首先是患者接受程度。由于特殊结构设计的需要，目前文献报道的星形结构胶囊的物理尺寸（00 型、00 el 型或 000 型）均远大于常规胶囊[28—33]。这些“巨型”胶囊会使患者产成生理和心理的服用障碍。弹簧样线圈需使用鼻胃管递送，相比于常规口服途径，患者的接受程度偏低。一项针对 300 名印度结核病患者的调查结果表明，只有不到一半的患者愿意接受 1 个月 1 次鼻胃管的使用[39]。此外，儿童、女性及老年人群，对上述大尺寸胶囊和鼻胃管的接受度可能会更低。②安全性顾虑。星形结构在胃滞留过程中存在臂不均匀掉落的风险，弹簧样线圈在放置及胃滞留过程中存在解螺旋后呈线条状通过幽门引发肠梗阻甚至穿孔的风险。此外，考虑到超长效 GRDDS 一次性负载多倍剂量的药物，胃生理 pH 值变化或饮酒导致的剂量倾泻等引发药物突释的风险因素尤其值得警惕。③产业化前景。超长效 GRDDS 是口服领域的复杂制剂，制备方法特殊。有必要对生产工艺及可靠性进行细致的验证研究，确保产品质量批间和批内的稳定一致性。④监管挑战。对评审和监管部门来说，超长效 GRDDS 的上市前科学评审和上市后动态监管都是一项新的课题。FDA 将其列入新兴技术计划，也是期望在动态的审评沟通中，提高审评监管能力，促进新技术的早日落地。

总之，超长效 GRDDS 是口服领域近年来为数不多的独树一帜的创新突破，如后续研究能在安全性和质量稳定性基础上进一步提高形变效率、压缩制剂尺寸，那么该类制剂的开发必将在改善患者用

药顺应性、提高药物治疗效果、减轻患者和社会负担等方面发挥积极作用，进而在应对公共卫生挑战方面产生重大的社会价值。

参考文献：

[1] ALTREUTER D H, KIRTANE A R, GRANT T, *et al*. Changing the pill: developments toward the promise of an ultra-long-acting gastroretentive dosage form [J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2018, **15**(12): 1189-1198.

[2] SADEGHI I, BYRNE J, SHAKUR R, *et al*. Engineered drug delivery devices to address Global Health challenges [J]. *J Control Release*, 2021, **331**: 503-514.

[3] AWASTHI R, KULKARNI G T. Decades of research in drug targeting to the upper gastrointestinal tract using gastroretention technologies: where do we stand? [J]. *Drug Deliv*, 2016, **23**(2): 378-394.

[4] SCHNEIDER F, GRIMM M, KOZIOLEK M, *et al*. Resolving the physiological conditions in bioavailability and bioequivalence studies: comparison of fasted and fed state [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2016, **108**: 214-219.

[5] LOPES C M, BETTENCOURT C, ROSSI A, *et al*. Overview on gastroretentive drug delivery systems for improving drug bioavailability [J]. *Int J Pharm*, 2016, **510**(1): 144-158.

[6] BHARUCHA A E, KUDVA Y C, PRICHARD D O. Diabetic gastroparesis [J]. *Endocr Rev*, 2019, **40**(5): 1318-1352.

[7] HEETUN Z S, QUIGLEY E M. Gastroparesis and Parkinson's disease: a systematic review [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2012, **18**(5): 433-440.

[8] 胡满钰, 朱壮志, 王 浩. 胃滞留给药系统的研究进展 [J]. 中国医药工业杂志, 2019, **50**(3): 241-251.

[9] CARGILL R, CALDWELL L J, ENGLE K, *et al*. Controlled gastric emptying. 1. Effects of physical properties on gastric residence times of nondisintegrating geometric shapes in beagle dogs [J]. *Pharm Res*, 1988, **5**(8): 533-536.

[10] PAWAR V K, KANSAL S, ASTHANA S, *et al*. Industrial perspective of gastroretentive drug delivery systems: physicochemical, biopharmaceutical, technological and regulatory consideration [J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2012, **9**(5): 551-565.

[11] PAWAR V K, KANSAL S, GARG G, *et al*. Gastroretentive dosage forms: a review with special emphasis on floating drug delivery systems [J]. *Drug Deliv*, 2011, **18**(2): 97-110.

[12] QI X, CHEN H, RUI Y, *et al*. Floating tablets for controlled release of ofloxacin via compression coating of hydroxypropyl cellulose combined with effervescent agent [J]. *Int J Pharm*, 2015, **489**(1/2): 210-217.

[13] BAUMGARTNER S, KRISTL J, VRECER F, *et al*. Optimisation of floating matrix tablets and evaluation of their gastric residence time [J]. *Int J Pharm*, 2000, **195**(1/2): 125-135.

[14] GUAN J, ZHOU L, NIE S, *et al*. A novel gastric-resident osmotic pump tablet: *in vitro* and *in vivo* evaluation [J]. *Int J Pharm*, 2010, **383**(1/2): 30-36.

[15] EL-ZAHABY S A, KASSEM A A, EL-KAMEL A H. Formulation and *in vitro* evaluation of size expanding gastro-retentive systems of levofloxacin hemihydrate [J]. *Int J Pharm*, 2014, **464**(1/2): 10-18.

[16] NGWULUKA N C, CHOONARA Y E, KUMAR P, *et al*. An optimized gastroretentive nanosystem for the delivery of levodopa [J]. *Int J Pharm*, 2015, **494**(1): 49-65.

[17] POLYAK B, FRIEDMAN G. Magnetic targeting for site-specific drug delivery: applications and clinical potential [J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2009, **6**(1): 53-70.

[18] LAULICHT B, GIDMARK N J, TRIPATHI A, *et al*. Localization of magnetic pills [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011, **108**(6): 2252-2257.

[19] ANDREWS G P, LAVERTY T P, JONES D S. Mucoadhesive polymeric platforms for controlled drug delivery [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2009, **71**(3): 505-518.

[20] FIX J A, CARGILL R, ENGLE K. Controlled gastric emptying. Ⅲ. Gastric residence time of a nondisintegrating geometric shape in human volunteers [J]. *Pharm Res*, 1993, **10**(7): 1087-1089.

[21] NAVON N, MOOR E, KIRMAYER D, *et al*. Carbidopa/lipodopa gastroretentive drug delivery: WO, 2009144558A1 [P]. 2009-03-12.

[22] LEWITT P A, GILADI N, NAVON N. Pharmacokinetics and efficacy of a novel formulation of carbidopa-levodopa (Accordion Pill®) in Parkinson's disease [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2019, **65**: 131-138.

[23] TRIPATHI J, THAPA P, MAHARJAN R, *et al*. Current state and future perspectives on gastroretentive drug delivery systems [J]. *Pharmaceutics*, 2019, **11**(4): 193.

[24] MELOCCHI A, UBOLDI M, INVERARDI N, *et al*. Expandable drug delivery system for gastric retention based on shape memory polymers: development via 4D printing and extrusion [J]. *Int J Pharm*, 2019, **571**: 118700.

[25] KOZIOLEK M, GRIMM M, SCHNEIDER F, *et al*. Navigating the human gastrointestinal tract for oral drug delivery: uncharted waters and new frontiers [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2016, **101**: 75-88.

[26] MANDAL U K, CHATTERJEE B, SENJOTI F G. Gastro-retentive drug delivery systems and their *in vivo* success: a recent update [J]. *Asian J Pharm Sci*, 2016, **11**(5): 575-584.

[27] SCHNEIDER F, HOPPE M, KOZIOLEK M, *et al*. Influence of postprandial intragastric pressures on drug release from gastroretentive dosage forms [J]. *AAPS PharmSciTech*, 2018, **19**(7): 2843-2850.

[28] BELLINGER A M, JAFARI M, GRANT T M, *et al*. Oral, ultra-long-lasting drug delivery: application toward malaria elimination goals [J]. *Sci Transl Med*, 2016, **8**(365): 365ra157.

[29] KIRTANE A R, ABOUZID O, MINAHAN D, *et al*. Development of an oral once-weekly drug delivery system for HIV antiretroviral therapy [J]. *Nat Commun*, 2018, **9**(1): 2.

[30] KANASTY R, LOW S, BHISE N, *et al*. A pharmaceutical answer to nonadherence: once weekly oral memantine for Alzheimer's disease [J]. *J Control Release*, 2019, **303**: 34-41.

[31] KIRTANE A R, HUA T, HAYWARD A, *et al*. A once-a-month oral contraceptive [J]. *Sci Transl Med*, 2019, **11**(521): eaay2602.

[32] 卡纳斯蒂·R, 贝林格·A, 加德纳·C, 等. 用于治疗剂缓释的胃驻留系统及其使用方法: 中国, 108472249A [P]. 2018-08-31.

[33] KANASTY R, BELLINGER A, GARDNER C, *et al*. Gastric residence systems for sustained release of therapeutic agents and methods of use thereof: US, 20180311154A1 [P]. 2018-11-01.

[34] GRANT T, RYDE E R W, KNOX R P, *et al*. Encapsulation of gastric residence systems: US, 20200281851 [P]. 2020-09-10.

[35] KANASTY R, GRANT T, PEEKE E, *et al*. Coatings for gastric residence dosage forms: WO, 2020191231A1 [P]. 2020-09-24.

[36] VERMA M, VISHWANATH K, EWEJE F, *et al*. A gastric resident drug delivery system for prolonged gram-level dosing of tuberculosis treatment [J]. *Sci Transl Med*, 2019, **11**(483): eaau6267.

[37] VERMA M, CHU J N, SALAMA J A F, *et al*. Development of a long-acting direct-acting antiviral system for hepatitis C virus treatment in swine [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2020, **117**(22): 11987-11994.

[38] WOODRUFF M A, HUTMACHER D W. The return of a forgotten polymer—polycaprolactone in the 21st century [J]. *Prog Polym Sci*, 2010, **35**(10): 1217-1256.

[39] DENG Z, SCHWEIGERDT A, NOROW A, *et al*. Degradation of polymer films on surfaces: a model study with poly(sebacic anhydride) [J]. *Macromol Chem Phys*, 2019, **220**(15): 1900121.

[40] 尚颖超, 林树东, 涂园园, 等. 乙烯基聚硅氧烷的调控合成 [J]. 塑料工业, 2019, **47**(S1): 47-51.

[41] ZHANG S, BELLINGER A M, GLETTIG D L, *et al*. A pH-responsive supramolecular polymer gel as an enteric elastomer for use in gastric devices [J]. *Nat Mater*, 2015, **14**(10): 1065-1071.

[42] BABAEE S, PAJOVIC S, KIRTANE A R, *et al*. Temperature-responsive biometamaterials for gastrointestinal applications [J]. *Sci Transl Med*, 2019, **11**(488): eaau8581.

[43] LOWINGER M B, BARRETT S E, ZHANG F, *et al*. Sustained release drug delivery applications of polyurethanes [J]. *Pharmaceutics*, 2018, **10**(2): 55.

[44] MEHRBAKHSH E, REZAEI M, BABAIE A, *et al*. Physical and thermo-mechanical properties of shape memory polyurethane containing reversible chemical cross-links [J]. *J Mech Behav Biomed Mater*, 2021, **116**: 104336.

[45] SCHNEIDER F, KOZIOLEK M, WEITSCHIES W. *In vitro* and *in vivo* test methods for the evaluation of gastroretentive dosage forms [J]. *Pharmaceutics*, 2019, **11**(8): 416.

[46] NEUMANN M, SCHNEIDER F, KOZIOLEK M, *et al*. A novel mechanical antrum model for the prediction of the gastroretentive potential of dosage forms [J]. *Int J Pharm*, 2017, **530**(1/2): 63-70.

[47] HATTON G B, YADAV V, BASIT A W, *et al*. Animal farm: considerations in animal gastrointestinal physiology and relevance to drug delivery in humans [J]. *J Pharm Sci*, 2015, **104**(9): 2747-2776.