# 基于审评视角的胶束制剂质量研究常见问题分析

# Common Problems Analysis of Quality Studies of Micellar Preparations Based on a Review Perspective

马骏威，任连杰 *

（国家药品监督管理局药品审评中心，北京 100076）

MA Junwei, REN Lianjie*

(*Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing 100076*)

**摘要：**胶束制剂作为复杂制剂，能提高难溶性药物的载药量、改善药物体内药动学、提高药效、降低毒性，具有较高的临床应用价值。然而，胶束制剂的技术壁垒高、研发难度大。目前，国内尚无胶束制剂的相关技术要求。该文参考胶束制剂的国内外监管现状，结合实际审评工作经验，从聚合物辅料、临界胶束浓度、结构表征、释放度、体内释药行为和用法研究方面，分析了胶束制剂质量研究的注意事项，为胶束制剂的开发和监管提供了参考。

**关键词：**胶束；质量研究；聚合物辅料；用法

**中图分类号：**R944.9；R954　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1001-8255(2024)09-1289-06

**引用：**马骏威，任连杰．基于审评视角的胶束制剂质量研究常见问题分析 [J]．中国医药工业杂志，2024, 55(9): 1289-1294．DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2024.09.018

表面活性剂在水溶液中达到临界胶束浓度（critical micelle concentration，CMC）时，分子自组装形成的、有序排列的、热力学稳定的胶状团聚体被称作胶束（micelles），直径通常为 10 ～ 100 nm。当表面活性剂浓度大于 10 倍 CMC 时，胶束外形可从球形转变为棒状、蠕虫状、层状、囊泡状，甚至形成液晶相 [1]。

相较于传统表面活性剂形成的胶束，由两亲性聚合物材料形成的聚合物胶束更稳定。典型聚合物胶束的疏水部分朝内形成疏水性内核，亲水部分朝外形成亲水性外壳 [2]，可同时负载亲水性或疏水性药物。通过结构设计与选择，可以提高聚合物胶束负载药物的能力；也可以通过控制聚合物胶束的大小以及表面修饰实现延长体内循环时间、增强靶向性分布的目的 [3]。聚合物胶束具有的强滞留（EPR）效应使其表现出肿瘤靶向性 [4]，因此其制剂开发主要针对抗肿瘤药。目前已上市及进入临床研究阶段的胶束制剂多为聚合物胶束。

FDA 和 EMA 均将胶束作为复杂制剂。EMA 在 2012 年和 2014 年分别发布了《静脉给药胶束制剂的药物开发的反思文件》[5] 和《聚合物胶束制剂的开发反思文件》[6]，提出了对胶束制剂开发阶段药学、非临床和临床方面的一些思考，但并未发布正式的指导原则。FDA 也未发布单独针对胶束的指导原则。2021 年，我国药品审评中心发布的《纳米药物质量控制研究技术指导原则》主要对纳米药物的质控研究提供指导，其中也包括聚合物胶束，但没有针对胶束制剂发布技术指导原则。

鉴于目前国内胶束制剂的临床申报有日益增加的趋势，而且很多包含表面活性剂辅料的制剂在稀释配伍过程中可能会形成胶束，因此有必要对胶束的质量进行研究。本文通过分析已上市胶束制剂，结合实际审评工作经验，从聚合物辅料、CMC、结构表征、释放度、体内释药行为和用法研究几个方面，提出胶束制剂质量研究中的一些思考，以期为胶束制剂的研发和审评提供参考。

**收稿日期：**2024-04-02

**作者简介：**马骏威（1989—），男，副主任药师，从事化药的药学审评工作。

**通信作者：**任连杰（1973—），男，主任药师，从事化药的药学审评工作。E-mail：renlj@cde.org.cn

## 1　已上市和处于临床阶段的胶束制剂

Genexol® PM 是首个获批上市的聚合物胶束注射剂，活性成分为紫杉醇。相较于传统紫杉醇注射液，Genexol® PM 避免使用可能引起过敏反应的辅料聚氧乙烯蓖麻油，因此给药前不用进行防过敏预处理。不同于传统紫杉醇注射液，紫杉醇胶束表现出线性药动学特征，有利于提高给药剂量、降低药物毒性。国内唯一上市的胶束制剂也是注射用紫杉醇聚合物胶束。

国内已申报受理的胶束制剂有 30 余个，全部通过注册分类 2 类（改良型新药）途径进行申报，涉及的活性成分包括紫杉醇、多西他赛、前列地尔、维生素 $K_1$、伊立替康和顺铂等。国内胶束制剂的开发策略和技术在整体上与国际保持一致。已上市和处于临床阶段的胶束制剂如表 1、2[7]。

## 2　胶束制剂的质量研究

应基于药物评价的风险评估策略，充分确认影响胶束制剂体内药动学、安全性和有效性的关键质量属性。由于胶束的特殊性，胶束制剂处方工艺的微小变化可能会显著影响其性能。建议参照 ICH Q8 全面进行制剂开发研究。为确保胶束制剂质量的一致性，特别是临床样品和上市产品的质量可衔接性，

**表 1　已上市的胶束制剂**

Tab.1　The Approved Micellar Preparations

| 名称 | 首次上市年份（国家或地区） | 持有人 | 活性成分 | 规格 | 给药途径 | 适应证 | 形成胶束的辅料 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Konakion® MM | 1996 年（德国） | Roche Pharm | 维生素 $K_1$ | 0.2 mL ： 2 mg 和 1 mL ： 10 mg | 静脉给药 | 维生素 K 缺乏性出血 | 甘氨胆酸、卵磷脂 |
| Genexol® PM | 2007 年（韩国） | Samyang Biopharm | 紫杉醇 | 30 和 100 mg | 静脉给药 | 抗肿瘤 | 单甲氧基聚乙二醇 2000-聚丙交酯 1750 共聚物 |
| Nanoxel® PM | 2013 年（韩国） | Samyang Biopharm | 多西他赛 | 20 和 80 mg | 静脉给药 | 抗肿瘤 | 单甲氧基聚乙二醇 2000-聚丙交酯 1765 共聚物 |
| Cequa® | 2018 年（美国） | Sun Pharma | 环孢素 | 0.09% | 眼部给药 | 干眼症 | 聚氧乙烯氢化蓖麻油、辛基酚聚醚 -40、聚乙烯吡咯烷酮 |
| Apealea® | 2018 年（欧盟） | Oasmia Pharma | 紫杉醇 | 60 mg | 静脉给药 | 抗肿瘤 | *N*-（全反式视黄酰基）-L- 半胱氨酸甲酯钠盐、*N*-（13- 顺式视黄酰基）-L- 半胱氨酸甲酯钠盐 |
| 注射用紫杉醇聚合物胶束 | 2021 年（中国） | 上海谊众药业 | 紫杉醇 | 30 mg | 静脉给药 | 抗肿瘤 | 单甲氧基聚乙二醇 2000- 聚丙交酯共聚物（53 ： 47） |

**表 2　处于临床阶段的胶束制剂**

Tab.2　Micellar Preparations in Clinical Stage

| 名称 | 研究机构 | 活性成分 | 给药途径 | 适应证 | 形成胶束的辅料 |
|---|---|---|---|---|---|
| Paxceed | Angiotech Pharm | 紫杉醇 | 静脉给药 | 银屑病 | 聚乙二醇 2000- 聚丙交酯 1333 共聚物 |
| NK105 | NanoCarrier/ Nippon Kayaku | 紫杉醇 | 静脉给药 | 抗肿瘤 | 聚乙二醇 12000- 聚（4- 苯基 -1- 丁酸 -L- 阿司巴酰胺）8000 |
| NC-6004 | NanoCarrier/ Orient Euro Pharma | 顺铂 | 静脉给药 | 抗肿瘤 | 聚乙二醇 12000- 聚谷氨酸 6000 |
| NC-4016 | NanoCarrier | 奥沙利铂 | 静脉给药 | 抗肿瘤 | 聚乙二醇 12000- 聚谷氨酸 6000 |
| Sp1049C | Supratek Pharma | 多柔比星 | 静脉给药 | 抗肿瘤 | Pluronic 嵌段共聚物（Pluronic F127 和 Pluronic L61，质量比为 1 ： 8） |
| NC-6300 | NanoCarrier | 表柔比星 | 静脉给药 | 抗肿瘤 | 聚乙二醇 12000 - 聚天冬氨酸［PEG12000-*b*-P（Asp）］嵌段共聚物 |
| NK012 | Nippon Kayaku | 伊立替康代谢物 | 静脉给药 | 抗肿瘤 | 聚乙二醇 12000- 聚谷氨酸 7000 |
| BIND-014 | BIND Biosciences | 多西他赛 | 静脉给药 | 抗肿瘤 | 聚乙二醇 – 聚乳酸（PEG-PLA）+ 前列腺特异性膜抗原底物类似物抑制剂（*S*,*S*-2-［3-［5- 氨基 -1- 羧基戊基］- 脲基］戊二酸） |
| Docecal | Oasmia Pharmaceutical | 多西他赛 | 静脉给药 | 抗肿瘤 | *N*-（全反式视黄酰基）-L- 半胱氨酸甲酯钠盐、*N*-（13- 顺式视黄酰基）-L 半胱氨酸甲酯钠盐 |
| NK911 | Nippon Kayaku | 多柔比星 | 静脉给药 | 抗肿瘤 | 聚乙二醇 5000- 聚（天冬氨酸）4000 |

应明确胶束制剂的关键质量属性，建立合理、可靠的质量控制策略，并根据产品临床研究计划合理确定关键临床试验样品的批次、批量，申报生产的处方工艺尽可能与关键临床批次保持一致。

胶束制剂的主要剂型包括无菌注射液和冻干粉，应满足相应制剂通则的质量控制要求。胶束制剂的质量标准应参照 ICH Q6A 的基本要求确定。此外，胶束制剂属于纳米药物，应参照《纳米药物质量控制研究技术指导原则》的基本要求开展研究。除了纳米药物的常见关键质量属性研究，如结构特征、平均粒径及其分布、微观形态、表面性质（电荷、比表面积等）、包封率、载药量、释放度等，还应关注胶束制剂的药物 / 聚合物比例和结合类型、胶束聚集数（aggregation number of micelle，MAN）、CMC、自身稳定性、黏度等。结合实际审评中暴露出的、常见的研究不完善问题，以下从胶束的聚合物辅料质控、CMC、结构表征、释放度、体内释药行为和用法研究几个方面进行讨论。

**2.1** 聚合物辅料

一般来说，亲水性嵌段（A）和疏水性嵌段（B）的二嵌段共聚物（A-B）或三嵌段共聚物（A-B-A）常被用于制备聚合物胶束 [8]。PEG 具有良好的生物相容性，可增加胶束体内循环时间，已被国内外药品监管机构批准作为亲水性聚合物用于临床。亲水性聚合物还包括聚（2- 甲基 2-噁唑啉）、聚肌氨酸（polysarcosine）、多糖等；常见的疏水性聚合物包括聚酯、聚氨基酸等。这些聚合物的理化特性各不相同，有助于设计、制备具有不同释放行为和载药能力的胶束制剂 [9]。

聚合物不是单一的化合物，而是具有相近相对分子质量分布的多组分同系物。不同供应商，甚至不同批次间的聚合物都可能存在质量差异。因此，对胶束中聚合物来源、制备工艺的控制尤为重要。应关注聚合物合成的起始原料来源和内控标准（如果起始物料也是聚合物，需明确聚合物的组成、相对分子质量及分布等）、制备工艺（如合成工艺、提取和纯化工艺等）、中间体内控、结构确证、杂质研究、质量控制以及稳定性情况，并将上述详细资料提供给监管机构。应加强对临床和上市产品中所用聚合物的供应商的审计，并拟定能有效评价聚合物质量的内控标准。

由于不同聚合物的理化特性存在差异，药物能以共价、非共价或配位作用与聚合物结合形成胶束 [10]。聚合物中亲水嵌段和疏水嵌段的结构、长度、相对分子质量等，都会影响胶束的载药量、稳定性、形态等关键特性，因此需要结合原辅料的基本特性以及胶束形成机制进行聚合物质量控制研究。可采用多种方法相互佐证聚合物的结构，确保批间、批内质量的一致性。除常规结构确证方法外，还应重点就聚合物的组成和嵌段比例、相对分子质量及分布进行研究，研究方法包括基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱（matrix-assisted laser desorption/ionization time of flight mass spectrometry，MALDI-TOF-MS）法、NMR 法、尺寸排阻色谱 - 多角度光散射（size exclusion chromatography with multi-angle static light scattering，SEC-MALS）法等。另外，应结合聚合物的合成工艺、降解速率和降解位置，完善对聚合物的潜在单体、低聚物、大分子副产物、非目标聚合杂质和降解产物等的研究与控制。除辅料控制外，胶束制剂开发过程中也应研究和控制聚合物的相对分子质量及其分布、有关物质等。

**2.2** CMC

CMC 是胶束重要的质量属性，CMC 值越低提示胶束越稳定。传统表面活性剂的 CMC 通常为 $1\times10^{-1}$ ～ $1\times10^{-5}$ mol/L，而聚合物胶束的明显的优势是其 CMC 值较低，为 $1\times10^{-6}$ ～ $1\times10^{-7}$ mol/L[11]。很多因素会影响胶束的 CMC，如聚合物中疏水嵌段和亲水嵌段的比例、辅料间相互作用、环境因素（pH 值、离子强度、温度、溶剂极性等）、原辅料相互作用等 [12]。表面活性剂的 CMC 测定结果与溶剂的性质相关，建议考虑对实际临床上稀释和配伍所用的溶剂开展相关研究。聚合物在水或生理盐水中的 CMC 值与在血浆中的 CMC 值可能并不相同。静脉给药后，胶束在稀释作用、pH 值变化、离子浓度变化和与血浆蛋白相互作用的共同影响下，可能会发生解离，导致过早释放负载的药物。因此，对聚合物 CMC 的研究仅能作为参考。常用的 CMC 测定方法

有电导率法、动态光散射（dynamic light scattering，DLS）法、荧光光谱法和表面张力测量法等[13]。

**2.3** 结构表征

胶束的结构表征是质量控制的重要方面，研发过程中应进行重点研究。应积累不同处方和工艺所得胶束的结构表征数据，理想情况下可结合体内行为加深对胶束特性的理解。对胶束结构的确证不仅要针对胶束制剂本身，而且要对临床实际使用的稀释配伍后药液中胶束的状态进行表征。

保持胶束状态的稳定是胶束结构表征的前提。应采用各种表征技术，充分评估并确认表征方法的操作步骤不会影响胶束的稳定性。常规的结构表征技术包括NMR法、IR法、DSC法等。通过对比胶束、原料药、聚合物所表现的不同特征，可间接评估胶束结构的完整性。采用显微技术［如SEM、TEM、激光共聚焦显微镜、原子力显微镜（atomic force microscope，AFM）］可以直观地对胶束形态进行表征。电泳法，如二维聚丙烯酰胺凝胶电泳，可针对不同胶束的电荷和尺寸进行表征[14]。小角散射技术也可以用于胶束结构的表征[15]。

应结合胶束的形成机制，对胶束制剂中药物与聚合物的比例及其结合类型进行表征。常见的结合类型包括：药物包裹在胶束疏水性核心、化学结合在疏水性核心，以及穿插在聚合物之间等。例如，表2中的NC-6004和NC-4016，利用聚合物和原料药间的配位作用形成胶束，因此需关注配位键相关结构的确证，包括配位基团、配位位点和配位键数量等。对于需要发挥特定给药特性的表面结构修饰，如靶向配体，应单独对表面结构进行表征和研究[16]。如果聚合物本身或聚合物某部分嵌段具有影响临床疗效、安全性的生物活性，还应针对性地进行表征与质控，例如对出现抗PEG抗体的亲水性PEG的表征和控制[17]。

**2.4** 释放度

体外释放试验方法的开发对确定胶束制剂在体内循环过程中的药物释放速率和释放部位有所帮助。应开发可靠的、经过验证的体外释放试验方法来监测药物在生理/临床相关介质中的释放行为。目前，对于胶束制剂的释放研究并无统一的标准方法。所建立的体外释放试验方法不仅要用于区分不同处方、工艺所得的样品，必要时还要用于区分不同结合形式的胶束制剂，如活性药物成分包裹在嵌段共聚物胶束中或活性药物成分化学结合到嵌段共聚物胶束。应结合胶束制剂在体内的释放机制，制定合理的释放度测定方法（包括确定释放度取样时间点、释放度限度范围）。如果胶束制剂释放的药物会析出沉淀，可考虑在释放介质中使用增溶剂，改善释放效果。对于需进行长期释放的研究，可考虑向释放介质中添加叠氮化钠等防腐剂。

**2.5** 体内释药行为

胶束制剂进入体内后，存在胶束、游离药物、聚合物及代谢产物等多种状态及成分，且“胶束-游离药物-聚合物”始终处于一个动态的变化过程中。充分了解胶束制剂的体内外药动学数据对其非临床安全性和有效性评价具有重要意义。由于体内释药行为的复杂性，采用人血浆体外模拟研究并不能完全模拟胶束制剂在体内的释药行为，需采用动物模型和志愿者研究胶束制剂的体内药动学[18]。已有文献[5]报道采用荧光共振能量转移（fluorescent resonance energy transfer，FRET）、NMR等方法开展了胶束制剂在体内释药行为的研究。

**2.6** 用法研究

胶束制剂的用法、用量的研究也是其质量控制的重要内容。目前正在开发及已上市的胶束制剂多通过静脉注射途径给药，而在静脉注射给药前，大多胶束制剂涉及稀释、配伍过程。这一过程可能导致胶束形态的变化，甚至药物泄漏，从而影响药物体内行为。另外，胶束制剂被大剂量、快速输注到体内，可能会发生分解而引起剂量倾泻，游离药物可能析出沉淀。某些表面活性剂对温度敏感，温度低于Krafft点时也可能析出沉淀。这都是胶束制剂静脉注射给药中重要的安全性问题。如有必要，胶束制剂的输液器具应配备一定孔径的在线过滤器，以减小上述风险。例如，已上市的注射用紫杉醇聚合物胶束和Apealea均采取了上述措施。

通常用0.9%氯化钠溶液或5%葡萄糖溶液对胶束制剂进行稀释、配伍。因此，需结合临床用药方案及胶束制剂的处方和工艺特点，加强对不同稀释、配伍条件（包括稀释剂种类、稀释浓度、pH值、离子强度、配液方式、药液放置温度和时间、容器材质等）影响配液后产品质量和稳定性的相关研究，注意考察指标设置的全面性。并且，应将研究结果体现到研究者手册中，以支持临床使用。任何安全性风险都应该在说明书中明确表述。对于需要特殊操作才能形成胶束的配伍操作，应对操作进行详细研究。配伍研究可参考《化学药品注射剂配伍稳定性药学研究技术指导原则（试行）》的相关要求进行。

配伍后溶液的稳定性也应进行研究。建议对稳定性试验末期样品开展配伍研究，确认胶束的稳定性。考虑到胶束制剂中含有大量表面活性剂、增塑剂等，可能会提取临床使用的输液袋和输液器中的某些化学成分，以及输液过程中输液器具对药物和表面活性剂的吸附也可能影响胶束稳定性，因此应对胶束制剂与注射和输液器的相容性进行详细研究。

## 3 结语

胶束制剂的开发周期长、投入大、技术壁垒高，制约其广泛研究和发展。目前针对纳米药物的计算机模型已被用于肿瘤研究，不仅可根据患者特定数据筛选出最佳纳米颗粒，还能最大限度地减少试错成本[19]。新技术的发展和应用也为胶束制剂的研发带来了新的希望。

针对纳米药物的非临床安全性研究、非临床药动学研究、质量控制，我国已经发布了3项指导原则，但并未针对胶束制剂的特殊性发布专项指导原则。因此，胶束制剂的研发和监管都面临巨大挑战。胶束制剂结构表征方法的适用性、质量控制的合理性、生产工艺的复杂性、商业化放大的可行性，以及关键辅料的稳定性和可控性等，都是未来药学研究的方向。另外，如何在现有监管能力和技术条件下确保胶束制剂的工艺稳健和质量可控、如何借助新技术和新方法提升对胶束制剂的研发和监管能力、如何促进我国胶束制剂研发与产业化能力的提升，也都是重点探索的方向。

## 参考文献：


[1] ROSEN M J, KUNJAPPU J T. Surfactants and interfacial phenomena [M]. Hoboken: John Wiley & Sons Inc., 2012.

[2] DEL ROSARIO RODRÍGUEZ-HIDALGO M, SOTO-FIGUEROA C, GALICIA-GARCIA T, *et al*. Micellar phase control of poly(acrylic-acid-*co*-acrylonitrile) polymeric micelles via upper critical solution temperature: removal process of organic molecules [J]. *Chem Phys Lett*, 2021, **787**: 139224.

[3] LONG L X, CHENG L J, HOU J J, *et al*. The effect of umbrella-type branching on the blood circulation and tumor targeting of star-branched PLA-PMPC copolymer micelles [J]. *Sci China Technol Sci*, 2021, **64**(1): 71-82.

[4] 蒋刚彪, 耿博文, 方雨生, 等. 聚合物胶束作为药物载体的应用 [J]. 现代化工, 2007, **27**(10): 69-74.

[5] EMA. Reflection paper on the pharmaceuticad development of intravenous medicinal products containing active substances solubilised in micellar systems [EB/OL]. (2012-02-06) [2024-05-15]. http://www. ema. europa. eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/10/WC500097751. pdf.

[6] EMA. Joint MHLW/EMA reflection paper on the development of block copolymer micelle medicinal products-draft [EB/OL]. (2014-01-10) [2024-05-15]. http://www. ema. europa. eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/02/WC500138390. pdf.

[7] ZHENG X, XIE J Z, ZHANG X, *et al*. An overview of polymeric nanomicelles in clinical trials and on the market [J]. *Chin Chem Lett*, 2021, **32**(1): 243-257.

[8] RAINBOLT A E, WASHINGTON E K, BIEWER C M, *et al*. Recent developments in micellar drug carriers featuring substituted poly(ε-caprolactone)s [J]. *Polym Chem*, 2015, **6**(13): 2369-2381.

[9] HWANG D, RAMSEY D J, KABANOV V A. Polymeric micelles for the delivery of poorly soluble drugs: from nanoformulation to clinical approval [J]. *Adv Drug Delivery Rev*, 2020, **156**: 180-118.

[10] WANI F A, BEHERA K, PATEL R. Amphiphilic micelles as superior nanocarriers in drug delivery: from current preclinical surveys to structural frameworks [J]. *ChemistrySelect*, 2022, **7**(44): e202201928.

[11] CAGEL M, TESAN C F, BERNABEU E, *et al*. Polymeric mixed micelles as nanomedicines: achievements and

perspectives [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2017, **113**: 211-228.

[12] ZHOU W S, LI C B, WANG Z Y, *et al*. Factors affecting the stability of drug-loaded polymeric micelles and strategies for improvement [J]. *J Nanopart Res*, 2016, **18**(9): 275-293.

[13] 任　霞, 王　珏, 孙会敏, 等. 表面活性剂临界胶束浓度测定方法的建立和比较 [J]. 中国药事, 2020, **34**(8): 916-924.

[14] GHEZZI M, PESCINA S, PADULA C, *et al*. Polymeric micelles in drug delivery: an insight of the techniques for their characterization and assessment in biorelevant conditions [J]. *J Control Release*, 2021, **332**: 312-336.

[15] 左太森, 马长利, 韩泽华, 等. 小角中子散射技术及其在大分子结构表征中的应用 [J]. 高分子学报, 2021, **52**(9): 1192-1205.

[16] EMA. Reflection paper on surface coatings: general issues for consideration regarding parenteral administration of coated nanomedicine products [EB/OL]. (2013-06-27) [2024-05-15]. https://www. ema. europa. eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-surface-coatings-general-issues-consideration-regarding-parenteral-administration-coated-nanomedicine-products_en. pdf.

[17] LIU Y W, SMITH C A, PAYTON M, *et al*. An injectable excipient prevents anti-polyethylene glycol antibody mediated hypersensitivity [J]. *Allergy*, 2021, **76**(9): 2902-2904.

[18] 国家药品监督管理局药品审评中心. 纳米药物非临床药代动力学研究技术指导原则（试行）[EB/OL]. (2021-08-25) [2024-05-15]. https://www. cde. org. cn/main/news/viewInfoCommon/95945bb17a7dcde7b68638525ed38f66.

[19] STILLMAN R N, KOVACEIVEC M, BALAZ I, *et al*. In silico modelling of cancer nanomedicine, across scales and transport barriers [J]. *Npj Comput Mater*, 2020, **6**(1): 92-99.

（上接第 1276 页）

出版社, 2023: 307-312.

[6] 张跃鑫, 蒋　华, 吴海铭. 隧道式灭菌烘箱质量控制难点分析及对策 [J]. 机电工程技术, 2021, **50**(2): 87-90.

[7] 徐永前. 隧道式灭菌烘箱的风压平衡探讨 [J]. 现代制造技术与装备, 2019, (2): 4-5.

[8] 罗小金, 王　伟, 石良喜. 隧道式灭菌干燥机温度校准方法的探讨 [J]. 计量与测试技术, 2017, **44**(5): 75-78.

[9] 曾凡云. 从隧道式灭菌干燥机谈注射剂中可见异物产生的原因 [J]. 机电信息, 2015, (2): 11-16.

[10] 王炳刚, 于　颖. 隧道式灭菌烘箱的风压平衡 [J]. 机电信息, 2013, (23): 33-36.

[11] 陈慧萍. 隧道式灭菌干燥机的灭菌性能验证标准浅析 [J]. 中国药品标准, 2011, **12**(5): 335-336.