

紫杉醇新剂型的研究进展

林本兰^a, 崔升^b, 沈晓冬^b (南京工业大学, a. 学报编辑部, b. 材料科学与工程学院, 南京 210009)

摘要:目的 介绍紫杉醇新剂型的研究进展。方法 综述近年来国内外相关报道, 介绍和评价紫杉醇新剂型的制备方法、性能和药效等, 指出目前紫杉醇新剂型的研究前景。结果 紫杉醇新剂型可以大大提高药物疗效, 降低不良反应。结论 紫杉醇新剂型为癌症化疗提供了新的研究途径, 是种很有发展前景的新一代抗癌药物。

关键词:紫杉醇; 新剂型; 抗癌药物

中图分类号: R944 文献标识码: A 文章编号: 1007-7693 (2009) 03-0203-04

Progress in the Research on New Medicament Form of Paclitaxel

LIN Benlan^a, CUI Sheng^b, SHEN Xiaodong^b (*Nanjing University of Technology, a. Editorial Board of Journal, b. College of Materials Science and Technology, Nanjing 210009, China*)

ABSTRACT: OBJECTIVE Progress in the research on new medicament form of paclitaxel was introduced. **METHODS** Correlative report of both inside and outside country was summarized in recent years, and the method of preparation, performance, effective function and et al. were introduced and appraised. Finally, foreground in the research on new medicament form of paclitaxel was indicated. **RESULTS** The new medicament form of paclitaxel could raise medicament curative effect and depress poison. **CONCLUSION** The new medicament form of paclitaxel supplied new approach for cancer chemotherapy. So it was a new generation anticarcinogen medicament which possessed potential advance.

KEY WORDS: paclitaxel; new medicament form; anticarcinogen medicament

紫杉醇 (paclitaxel) 是从红豆杉科红豆杉属 (Taxus) 植物中分离得到的具有紫杉烷独特骨架的二萜类化合物, 是一类具有独特抗癌机制的继阿霉素和顺铂后最热点的抗癌新药。紫杉醇能促进小管蛋白聚合为微管, 这类微管不同于一般微管在有丝

分裂后能解聚重新生成小管蛋白, 而是一种对热和钙稳定的微管, 不会发生正常的生理性解聚, 从而防止细胞进一步有丝分裂, 导致癌细胞的死亡。紫杉醇由于独特的疗效是目前临床化疗药物的一线用药。应用的主要障碍是其在水中的溶解度非常低,

基金项目:江苏省高等学校研究生创新计划项目, 江苏省人民医院合作项目 (2004320108000422)

作者简介:林本兰, 女, 硕士, 助理编辑 Tel: (025) 83239862 E-mail: linbenlan@126.com

体内有效利用率低。现行临床使用的紫杉醇注射剂(泰素, Taxol)稀释后的药物稳定性较差,在 24 h 后可观察到有少量小颗粒析出。该制剂中聚氧乙烯基蓖麻油含量很高($527 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$),具有很大的不良反应,患者使用后会产生严重的过敏反应如面红、心跳过速、呼吸困难、皮疹等^[1-4]。减少制剂中聚氧乙烯基蓖麻油用量,提高紫杉醇在水中的溶解度是目前紫杉醇制剂要解决的重大问题。水溶性紫杉醇前药是解决问题的一种途径。7-羟基结构改造的紫杉醇衍生物具有高的细胞毒性,不大适合作前药。2'-羟基成酯是前药设计最有前景的方法,但是水溶性前药一般不稳定,在一定程度上还会影响紫杉醇的药效^[2-4]。

随着相关科学技术领域的发展,理想的剂型应具有剂量小、毒性小、不良反应小的优势,故开发紫杉醇新制剂,尤其供注射的靶向制剂是药剂学的研究热点。为了提高紫杉醇的治疗效果,解决现行紫杉醇给药方式中存在的不良反应问题,人们探索了多种紫杉醇药物输送系统,如制备了紫杉醇脂质体,将紫杉醇与血清白蛋白结合制成酶促降解型结合物,还研究了将紫杉醇制成注射用微乳、聚合物微粒、环糊精包合和纳米磁性靶向制剂等。笔者对目前国内外紫杉醇新制剂的相关研究进行了综述。

1 注射用微乳

紫杉醇微乳一般采用溶剂蒸发法制得,将紫杉醇制成 O/W 型微乳,具有良好的水化性,且微乳粒径在 $0.1 \sim 0.2 \mu\text{m}$ 范围内可被网状内皮细胞吞噬,从血液中吸收,药物在部分器官中浓集,形成一种“被动”靶向给药系统。若在制备微乳时控制其粒径小于 100 nm 从而不易被网状内皮系统捕获,阎家麒等^[1]采用溶剂蒸发法制得紫杉醇微乳,所得微乳粒径 $50 \sim 100 \text{ nm}$,并且微乳中含有两亲性聚乙二醇-二硬脂酰磷脂酰乙醇胺的交联物(PEG-DSPE)在微乳表面形成位阻层,阻止血浆蛋白的吸附,影响网状内皮系统对微乳的识别和结合,逃避网状内皮系统对其捕获和吞噬,延长其循环时间,有利于制剂靶向到癌组织。用于静脉注射的微乳与脂质体相比,具有便于大规模生产、稳定性好等优点,并且具有类似脂质体的靶向性和体内分布特征。因而,选用适宜的油性溶剂,制备紫杉醇注射用乳剂的研究十分活跃。

2 聚合物微粒(微囊、微球等)、毫微粒

这类微粒主要包含控释载药和靶向定位载药(TDD)微粒和毫微粒。聚合物载体包裹药物形成微粒、毫微粒可以达到减轻患者的痛苦和靶向给药

2 个目的。目前研究所用的聚合物主要有:聚乳酸、聚羟基乙酸(PGA)、甲氧基聚乙二醇(MePEG)、聚己内酯(PCL)等。聚合物载体具备在缓冲液及血浆中沉降速度小、分数性好、可生物降解、无生理活性等特性,从而达到增强药物疗效、减少全身不良反应的目的。Dordunoo 等^[2]采用溶剂蒸发法制备了 PCL 包裹的紫杉醇微粒,粒径在 $30 \sim 100 \mu\text{m}$ 之间,对肿瘤的栓塞有一定的靶向作用。与其他聚酯如聚乳酸和聚乙醇酸相比,聚己内酯作为载体具有一定的优势,因其降解速率非常慢,对药物的扩散速率没有影响,因此聚己内酯微乳是种很好的缓释给药制剂。

3 纳米胶束

为了改变聚合物成球性能,常将不同的聚合物组成嵌段共聚物,如 PCL 与聚乙二醇(PEG)共聚以增加 PCL 微粒的亲水性形成具有两亲性的共聚物。两亲性共聚物负载药物而形成纳米胶束,共聚物的疏水基团提高体系对于油性药物如紫杉醇的负载性能,亲水基团提高了紫杉醇的水溶性。邓联东等^[3-5]采用自乳化溶剂蒸发法制备了负载紫杉醇的聚乙二醇/聚己内酯三嵌段共聚物纳米粒(PMT),还研究了负载紫杉醇的聚乙二醇-b-聚己内酯-b-聚乙二醇两亲性三嵌段共聚物(PECL)、聚(L-乳酸)-聚乙二醇二嵌段共聚物(PELLA)和聚(D,L-乳酸)-聚乙二醇二嵌段共聚物(PEDLLA)纳米胶束。疏水段的分子量对共聚物形成胶束的能力及胶束的稳定性有影响,胶束的载药量主要受疏水段影响,而其水溶性则主要受亲水段影响。

4 环糊精包合

环糊精(Cyclodextrins, CD)可选择性键合各种有机、无机以及生物分子形成超分子复合物,不仅可以改变药物的物理化学特性,最主要是其能提高药物的稳定性、水溶性、生物相容性和耐药性,减少药物对正常细胞的不良反应,因此,环糊精被广泛用来包合药物以期增加药物的水溶性和稳定性。

刘育等^[6]采用双环糊精包合紫杉醇制得水溶性抗癌药紫杉醇复合物。含有 2 个环糊精空腔的水溶性紫杉醇固态复合物可迅速溶于水,使紫杉醇原有溶解度增溶 8 000 倍,至质量浓度 $2.0 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$,可对紫杉醇起到增溶和缓释的作用,进而延长药效,并对抗癌药物紫杉醇的临床应用提供了一种新的可行的途径。Dordunoo 等^[7-8]研究了羟丙基 β -环糊精负载紫杉醇。羟丙基 β -环糊精包合能很好的提高紫杉醇的水溶性,羟丙基 β -环糊精能与药物形成配合物,起到增溶和阻止药物析出而聚集的作用,形成的环糊精

包合物相对其他环糊精包合物稳定性好得多。当然,环糊精包合也存在一定的缺陷,如溶液稀释时常会有紫杉醇沉淀析出。解决这一问题,可采取增加环糊精的浓度的方法。但必须控制其浓度在一定范围内,防止在高浓度时环糊精会导致不良反应,如红血球溶解等。

5 脂质体

脂质体(Liposome)是一种定向药物载体,属于靶向给药系统的一种新剂型,其在增加紫杉醇疗效和降低药物不良反应方面有很好的效果。陈强等^[9]比较了紫杉醇脂质体与传统紫杉醇注射液(紫杉素)治疗乳腺癌和非小细胞肺癌疗效及不良反应的差别。结果表明2者疗效相似,差异无显著性;在血液学毒性、消化道反应等方面,2组发生率差异无显著性;在聚氧乙基代蓖麻油与无水乙醇的混合溶媒所产生的相关毒性方面,紫杉醇脂质体组发生率明显低于紫杉素组,差异有显著性。目前,对紫杉醇脂质体的研究主要分为传统型脂质体和新型脂质体。传统脂质体在体外试验中取得了很好的效果,但由于体内对网状内皮系统的被动靶向性,在血液中驻留时间短无法控制,静脉注射后,脂质体易破裂包封的药物快速渗漏,药物靶向效率低等问题,使其难于进入临床实践。为了提高脂质体靶向性、稳定性和包封率等,人们在传统脂质体的基础上进一步研究得到一种新型脂质体^[10]。阎家麒等^[11]采用共沉淀-微流态化法制备紫杉醇隐形脂质体,该新型脂质体采用聚乙二醇-二硬脂酰磷脂酰乙醇胺(PEG-DSPE)对脂质体膜进行改性修饰,可明显延长脂质体的循环时间,能够逃避网状内皮系统的捕获,同时由于制得的新型脂质体粒径小于100 nm,对于正常组织来说,其完整的毛细血管使得大部分脂质体不能渗透,而对于肿瘤组织,隐形脂质体则能从毛细血管渗漏出来,并集中于肿瘤组织的内部间隙,因此提高了对靶向组织的选择性。

6 大分子结合物给药系统

大分子与紫杉醇相结合的研究已成为目前紫杉醇新剂型研究的热点之一。研究大分子与紫杉醇结合,以提高紫杉醇的疗效和水溶性并克服患者的抗药性。此类大分子包括十六烷基壳聚糖、白蛋白、球蛋白等。壳聚糖(chitosan,CS)具有良好的生物相容性以及可降解性,因此近年来逐渐成为生物医学工程以及药物载体等领域研究较多的材料之一,尤其是在药物的控释、缓释、靶向以及智能释药系统中的应用受到了广泛的关注。代昭等^[12]研究了壳聚糖

衍生物负载紫杉醇。壳聚糖是一种水溶性高分子,经烷基改性后制得了拥有两亲结构的壳聚糖烷基衍生物,由于烷基的疏水作用导致这种壳聚糖链在水中能发生自凝聚,形成纳米微球,并且疏水性烷基的引入可以提高体系对于油性药物如紫杉醇的负载性能。因此随着烷基取代度的增加,烷基壳聚糖纳米微球与紫杉醇之间的亲和作用增强,在延长了紫杉醇在体外的释放时间,降低平衡释放浓度的同时,也提高了对于紫杉醇的包封率和载药量。

白蛋白易溶于水,在组织中易于分布,并可浓集于肿瘤部位。邱晓航等^[13]研究了白蛋白对紫杉醇的修饰。用白蛋白修饰紫杉醇在一定程度上可以提高紫杉醇的水溶性,但紫杉醇占据了蛋白质表面的自由氨基,使蛋白质表面极性减弱,亲水性降低,导致修饰产物较白蛋白溶解度小,因此在制备白蛋白紫杉醇纳米颗粒时,白蛋白和紫杉醇的比例对产物亲水性有很大的影响。

7 磁性微球制剂

磁靶向给药系统(magnetic targeted drugs delivery system, MTDS)是近年来研究的一种新的靶向给药系统,目前国内外研究尚处于起步阶段。MTDS是将药物与适当的磁活性成分配制在药物稳定系统中,在足够强的外磁场作用下,将载体定向于靶区,使其所含药物定位释放,集中在病变部发挥作用,从而达到高效、速效和低毒的新型给药系统。MTDS是近年来国内外大力研究的一种新的靶向制剂,具有原料易得、制作容易、外磁场导向定位效果好、不易被网状内皮细胞系统所清除、无毒等优点。MTDS在药物靶向应用方面提供了一个新的途径,尤其对于治疗离表皮较近的肿瘤如乳腺癌、口腔颌面癌、食管癌等。目前,MTDS的研究大多数处于实验阶段,进入临床的还不是很多,仅日本已将MTDS的临床用于肾癌、膀胱癌,我国临床将阿霉素、平阳霉素等的MTDS用于治疗肝癌、直肠癌、胃癌、食管癌和口腔癌等肿瘤。张景勋等^[14]采用逆相蒸发法制备了紫杉醇磁性泡囊。潘君琦^[15]研究了一种紫杉醇纳米磁性靶向制剂,包括紫杉醇纳米磁性靶向明胶毫微球、聚氰基丙烯酸酯毫微囊、明胶软胶囊和明胶砂性靶向片剂。制备过程是将紫杉醇溶解在无水乙醇中,加入纳米级磁流体充分混合后,加入乳化剂制成乳化液;再将经高度分散的医用高分子单体材料加入到上述乳化液中,引发剂的作用下,使高分子单体聚合将紫杉醇和磁性粒子包裹成微球或微囊等靶向制剂。本课题组研究制备了纳米磁性阿霉

素微球^[16]和纳米磁性紫杉醇微球^[17]。将纳米 Fe_3O_4 、人血白蛋白和阿霉素于水中混合均匀后,加入棉籽油中形成油包水型微型反应器,经高温乳化后制得纳米磁性阿霉素微球,该微球有效载药量为21.65%,表观载药量为31.01%。将紫杉醇乙醇溶液和纳米 Fe_3O_4 、人血白蛋白水溶液混合后,经高温乳化后制得纳米磁性紫杉醇微球,该微球平均有效载药量为3.013%,且在72 h内未见有不溶物析出,微球稳定性明显得到提高。

8 展望

由于紫杉醇水溶性很差,而现行的紫杉醇注射液又存在很多问题,因而研制具有良好水溶性的紫杉醇新制剂一直是研究者关注的热点。以上研究表明,将紫杉醇制成脂质体、微球、乳剂等各种新制剂,可提高其抗癌效果,降低全身不良反应。各种紫杉醇新剂型虽然各具特点,但都存在一些问题,还不能从根本上取代现行的紫杉醇注射剂。其中纳米磁性靶向给药制剂具有很好发展前景,一般紫杉醇注射剂(泰素),按人体表面积计算,每次治疗需要 $135 \sim 175 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-2}$,3次为一个疗程,治疗后常出现疼痛、呕吐、脱发、过敏等不良反应。其他紫杉醇新剂型进入人体后,易于受网状内皮系统的影响被巨噬细胞吞噬,除病变组织吸收外,体内正常组织器官也有吸收,所以用药量大,不良反应大,治疗效果差。而紫杉醇纳米磁性靶向制剂进入血管后,在足够强的体外磁场引导下通过血管选择性地达到并定位于肿瘤靶区,紫杉醇药物以受控的方式进入人体,在肿瘤组织的细胞和亚细胞水平上发挥药效作用,而对正常组织无太大地影响。因此纳米磁性靶向给药制剂是种很理想的新剂型,但目前仍然处于实验初级阶段,有待进一步研究^[18-22]。

REFERENCES

- [1] YAN J Q, WANG H J, TONG Y, et al. Studies on paclitaxel microemulsion[J]. Chin Pharm J(中国药学杂志), 2000, 9(3):173-176.
- [2] DORDUNOO S K, JACKSON J K, ARSENAULT A, et al. Taxol encapsulation in poly(ϵ -caprolactone) microspheres[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 1995, 36(4):279-282.
- [3] DENG L D, DONG A J, ZHANG Y T, et al. Paclitaxel-loaded amphiphilic copolymer nanoparticle[J]. J Tianjin Univ(天津大学学报), 2004, 13(1):15-19.
- [4] DONG A J, DENG L D, SUN X D, et al. Studies on paclitaxel-loaded nanoparticles of amphiphilic block copolymer[J]. Acta Pharm Sin(药学报), 2004, 39(2):149-152.
- [5] ZHANG Y T, DONG A J, DENG L D, et al. In vitro release kinetics of amphiphilic block copolymer nano-micelles loaded with paclitaxel[J]. J Chem Ind Eng(化工学报), 2004, 55(6):952-958.
- [6] Nankai University. Preparation of water-solubility paclitaxel compound:China, 1440748A[P]. 2003-09-03.
- [7] DORDUNOO S K, OKTABA A M C, HUNTER W, et al. Release of taxol from poly(ϵ -caprolactone) pastes: effect of water-soluble additives[J]. J Control Release, 1997, 44(3):87-94.
- [8] LIU Y Q. Preparation of injection of anticancer agent paclitaxel-emulsification solid nanoparticles: China, 1502332A[P]. 2004-06-07.
- [9] CHEN Q, ZHANG Q Z, LIU J. Multi-center prospective randomized trial on paclitaxel liposome and traditional taxol in the treatment of breast cancer and non-small-cell lung cancer[J]. Chin J Oncol(中华肿瘤杂志), 2003, 25(2):190-193.
- [10] YUAN Y J. Anticancer paclitaxel and taxotere(抗癌新药紫杉醇和多烯紫杉醇)[M]. Beijing:Chemistry Industry Press, 2002:164.
- [11] YAN J Q, WANG Y, WANG J Y. Preparation of paclitaxel stealth liposomes and its tissue distribution in mice[J]. Acta Pharm Sin(药学报), 2000, 35(9):706-709.
- [12] DAI Z, SUN D X, GUO Y. Studies on cetyl-chitosan nanosphere as carriers for paclitaxel[J]. Chin Tradit Herb Drugs(中草药), 2003, 34(2):120-122.
- [13] QIU X H, CHAO H, ZHOU Y Q. The modification of taxol with improving water solubility[J]. Chem J Chin Univ(高等学校化学学报), 1999, 20(7):1073-1076.
- [14] ZHANG J Q, ZHANG Z R. Preparation of palitaxel entrapped with magnetic non-ionic surfactant vesicles and its quality evaluation[J]. Chin Hosp Pharm J(中国医院药学杂志), 2001, 21(8):454-455.
- [15] PAN Q J. Preparation of a kind of paclitaxel magnetic nano-preparations:China, 1399958A[P], 2003-03-15.
- [16] CUI S, SHEN X D, LIN B L, et al. Synthesis and characterization of magnetic adriamycin HSA nanoparticle[J]. Chin J Biomed Eng(中国生物医学工程学报), 2006, 25(1):114-116.
- [17] LIN B L, SHEN X D, CUI S, et al. Preparation of magnetic targeted partitaxel-loaded microspheres[J]. Chin New Drugs J(中国新药杂志), 2006, 15(13):1081-1083.
- [18] FU Y, GU J SH, GUO Y. The progress in the development of taxanes[J]. Nat Prod Res Dev(天然产物研究与开发), 2004, 16(3):258-265.
- [19] BAO Y H, WANG J. Progress in research on anticancer mechanism of taxol[J]. Special Wild Economic Animal and Plant Research(特产研究), 2003, 25(1):62-66.
- [20] DENG L D, SUN D X, DONG A J. Advances in the research of injection of anticancer agent paclitaxel[J]. Prog Pharm Sci(药学进展), 2002, 26(3):152-255.
- [21] PURCELL M, NEAULT J F, TAJMIR-RIAAHI H A. Interaction of taxol with human serum albumin[J]. Biochim Biophys Acta, 2000, 1478(1):61-68.
- [22] TRYNDA-LEMIESZ L. Paclitaxel-HAS interaction binding sites on HAS molecule[J]. Bioorg Med Chem, 2004, 12(12):3269-3275.

收稿日期:2007-08-16