

紫杉烷类抗肿瘤药物纳米制剂的研究进展

赵明明, 肇丽梅*

中国医科大学附属盛京医院 临床药理研究室, 辽宁 沈阳 110004

摘要: 紫杉烷类药物主要包括紫杉醇、多西他赛, 以及具有紫杉烷骨架结构的衍生物, 它们具有高效广谱的抗肿瘤活性, 然而制剂开发却一直受到其自身水溶性差的限制。纳米给药系统是实现靶向性给药、缓释给药、提高难溶性药物溶解度以及降低药物不良反应等方面均表现出良好的应用前景, 因而采用纳米载体传递紫杉烷类药物得到广泛关注。综述了近几年紫杉烷类药物纳米制剂的研究进展, 以期新型药物剂型的开发和应用提供参考。

关键词: 紫杉烷; 抗肿瘤; 纳米制剂; 紫杉醇; 难溶性药物

中图分类号: R283.3 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2013)24-3575-07

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2013.24.027

Research progress on nano preparation of antitumor drug—taxanes

ZHAO Ming-ming, ZHAO Li-mei

Department of Pharmacology, The Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110004, China

Key words: taxanes; antitumor; nano preparation; paclitaxel; indissolvable drug

紫杉烷类药物主要包括紫杉醇、多西他赛, 以及具有紫杉烷骨架结构的衍生物。天然产物紫杉醇是由植物短叶红豆杉 *Taxus brevifolia* Nutt. 树皮中提取出的有效抗癌成分, 多西他赛是由欧洲红豆杉 *T. baccata* L. 针叶中提取的前体物经半合成的产物。美国国家癌症研究所 (National Cancer Institute, NCI) 于 20 世纪 60 年代初首先从红豆杉科红豆杉属植物的树皮中提取分离出一种具有紫杉烷骨架结构的二萜类化合物紫杉醇, 此后 40 多年, 世界范围内形成了研究紫杉烷类抗肿瘤药物的热潮^[1]。1979 年, Schiff 等^[2]发现了紫杉烷类药物的药理作用机制为通过促进微管蛋白结合, 并稳定微管, 抑制其解聚而发挥抗肿瘤作用。高效广谱的抗肿瘤活性以及独特的抗肿瘤机制促进了紫杉烷类药物的研究, 然而制剂开发却一直受到其自身水溶性差的限制。目前临床常用制剂均采用复合溶剂或非水溶媒, 加入大量表面活性剂 (聚氧乙烯蓖麻油、聚山梨酯 80), 但会导致多种毒性反应, 如严重的过敏反应、体液潴留、周围神经病变以及神经毒性等。因此, 研究开发高效、低毒、安全的新剂型为目前紫杉烷类抗肿瘤

药物制剂研究的主要热点。纳米给药系统受到研究者的广泛关注, 成为当前国内外研究的热点, 在实现靶向性给药、缓释给药、提高难溶性药物溶解度以及降低药物不良反应等方面表现出良好的应用前景。本文对紫杉烷类抗肿瘤药物纳米制剂的最新研究进展进行综述, 以期新型药物剂型的开发和应用提供参考。

1 现有制剂研究情况

1.1 已批准上市制剂

泰素 (美国施贵宝公司) 是第 1 个批准上市的紫杉烷类抗肿瘤药物紫杉醇的市售制剂, 注射液使用了 50% 聚氧乙烯蓖麻油和 50% 无水乙醇作为溶剂, 临床应用前稀释至 0.3~1.2 g/L。静脉注射泰素后, 紫杉醇迅速分布, 平均分布半衰期为 0.34 h, 消除半衰期为 5.8 h^[3]。

泰索帝 (法国赛诺菲-安万特公司) 是第 2 代紫杉烷类药物多西他赛的市售制剂, 于 1996 年 5 月获得 FDA 批准, 首次在墨西哥上市。此注射液是将药物溶解于聚山梨酯 80 中制备成的黏稠浓缩液 (40 mg/mL), 临床使用前需先用专用稀释剂 (13% 注

收稿日期: 2013-08-08

作者简介: 赵明明 (1985—), 女, 硕士, 药师, 从事临床药学和药物新剂型工作。E-mail: zhaomingming1127@163.com

*通信作者 肇丽梅, 女, 教授, 博士生导师, 主要从事临床药学和临床药理方面的研究。Tel: (024)96615-71111 E-mail: zhaolm@sj-hospital.org

射用乙醇水溶液)配制预注射液,再用注射溶媒稀释至0.3~0.74 g/L后静脉滴注^[4]。

Abraxane 作为唯一的改变剂型的紫杉醇的市售制剂,于2005年获美国FDA批准上市,2008年进口中国。该制剂是采用人血清白蛋白为载体制备的平均粒径为130 nm的微粒制剂,设计思路是通过缩小紫杉醇的粒径以解决其溶解度问题,并使人血清白蛋白吸附在紫杉醇的表面,利用人血清白蛋白的表面电性及立体结构来阻止紫杉醇纳米粒的聚集^[5]。

2010年8月,美国FDA宣布批准了多西他赛的一种单瓶装剂型。这种单瓶装剂型规格为20 mg/mL,溶剂为聚山梨酯80-无水乙醇50:50。此注射液的最最终给药浓度与两瓶装剂型相同,不同之处在于无水乙醇的浓度不同。由于含有50%的无水乙醇,制剂黏度下降,增加了多西他赛的物理稳定性,利于药物直接配制。这种剂型取消了第1步的稀释过程,可以直接加入到注射溶媒中用于静脉滴注,简化了临床使用程序,但是并未消除制剂的辅料所引起的不良反应^[6]。

1.2 现有制剂的缺陷

目前现有的紫杉烷类药物的市售制剂存在以下缺陷:首先,制备制剂所需要的辅料能够引起多种毒性反应;其次,现有制剂的药动学特点为给药后迅速消除,半衰期短,表观分布容积大,导致肿瘤部位的药物浓度较正常组织中浓度低,一定程度上降低了细胞毒药物的治疗指数,并且药物的快速消除使给药时间和给药程序变复杂。此外,多药耐药(multidrug resistance, MDR)肿瘤的出现成为紫杉烷类药物临床应用的另一屏障,紫杉烷类产生多药耐药的机制主要有不同微管蛋白的表达差异,微管束形成的减少、bcl-2表达的减少以及P-糖蛋白的过表达等^[7]。

1.3 理想的紫杉烷类药物给药系统

目标的理想的紫杉烷类给药系统是最大化发挥抗肿瘤效果的同时,消除过敏反应或将过敏反应最小化,确保药物在肿瘤部位维持稳定的治疗浓度,并且能够避免或克服MDR效应。从药物性质方面考虑,此类药物的半衰期短,理想的给药系统应该是保护药物避免其快速消除以获得较高的AUC。为了能够达到较高AUC,处方组成需要具备2方面的特性:一是药物载体的长循环性,二是药物在载体中的长滞留性。其中,长循环性是指药物载体必须能够避免肝肾清除以及网状内皮系统(RES)捕获;

药物在载体中的长滞留性需要药物与载体的亲和性高以及载体释放药物的缓慢。此外,为了使药物在肿瘤组织维持一定的作用时间,理想的给药系统还应该对肿瘤组织具备一定的被动靶向性,以降低对正常组织的损伤。从药物毒副作用方面考虑,制剂所需要的辅料应该是可生物降解的、低毒或无毒的,通过对药物释放率、药动学和组织分布学的考察,优化最佳的给药体系以避免或降低药物引起的全身毒性。从生产制备前景方面考虑,理想的给药系统的制备过程必须操作简单方便、成本低、易于工业化放大生产且能够重现,并且最终的产品能够耐受灭菌且性质稳定。从临床用药方面考虑,需要产品配制过程简单,方便临床使用。从患者角度考虑,需要产品成本低、给药时间短、周期长且副反应小。

2 紫杉烷类纳米给药系统

几十年来,为了解决紫杉烷类药物的治疗指数低,对实体瘤治疗效果差等问题,纳米给药系统受到了研究者的广泛关注。将纳米给药系统应用于紫杉烷类药物的研究,具有以下优势:首先,紫杉烷类药物是水不溶性的,且性质不稳定,纳米制剂能够保证其物理化学稳定。通过选择合适的纳米载体材料,将水不溶性的紫杉烷类药物包裹于纳米粒中,一方面能够避免其与水相或机体内环境接触,提高其化学稳定性;另一方面还能够避免其与体液的直接接触,降低药物自身的刺激性和毒性。其次,纳米给药传递系统会被RES迅速清除,利用这一独特性质,当以淋巴、肝或脾为靶点时,RES对药物的清除能够增加药物的靶向性,然而对于其他部位肿瘤,这可能是纳米给药传递系统的主要障碍,可以通过选择亲水性聚合物作为药物载体,增强对RES清除的耐受性。最后,设计合理的纳米给药系统能够利用滞留效应(enhanced permeability and retention effect, EPR)达到被动靶向的目的,从而使组织特异性低的问题得到部分解决;而且,借助表面修饰技术,通过对纳米给药系统表面物理化学性质的进一步修饰,能够增加组织特异性的靶向作用,改善生物分布情况,可使药物尽可能达到肿瘤靶点,达到增强药效、降低系统毒性的目的^[8]。

综上所述,赋予纳米制剂合适的粒径和表面特性,能够有效延长药物在体循环的时间,改善药物的体内分布情况,经由主动靶向(结合肿瘤细胞高表达受体的配体)和被动靶向(EPR效应)等机制,纳米给药系统可以更加高效地到达肿瘤细胞发挥作

用。鉴于纳米给药系统如此独特的特性和表现出的良好应用前景,已被广泛应用于紫杉烷类药物传递系统的研究。

2.1 脂质体

脂质体制剂是第一个被 FDA 批准用于肿瘤治疗的纳米制剂。脂质体作为紫杉烷类的载体,以增加药物溶解度、降低药物剂量限制性毒性和改善药动学特性为主要目标,是一种非常有发展潜力的靶向药物载体。但是,由于脂质体对药物的包封率低及其稳定性差等因素,严重制约了其在临床的应用,也是目前迫切需要解决的问题。

为了制备理化性质稳定的紫杉烷类药物脂质体制剂,适宜的磷脂组成及药脂比是必须的,其中,最为常用的磷脂类是磷脂酰胆碱等中性的两性离子脂质,同时,为了降低粒子聚集,增加稳定性,通常加入胆固醇或具有阴、阳离子的磷脂。紫杉烷类脂质体剂型研究中,药物和磷脂的结合情况决定了药物在磷脂双分子层中的位置,理想情况下,药脂比越高,载药量越大,但是随药脂比的升高,脂质体的稳定性大为降低,研究表明,紫杉醇与磷脂的比例为 3%~3.5%摩尔百分比的处方稳定性为数周,比例为 4%~5%摩尔百分比的处方稳定性为数小时,而紫杉醇的载药量为 8%时稳定性仅为 15 min。因此,在尽可能的保证制剂的物理稳定性的情况下,为达到较高的药脂比,多采用冷冻干燥的方式将药物溶液变成粉末,临床用药前复溶后使用^[9]。多个研究显示,对于多种肿瘤,紫杉烷类脂质体已显示了较泰素更高的抗肿瘤活性、更慢的消除速率以及更低的系统毒性,并且对于紫杉醇耐药的肿瘤模型,紫杉烷类脂质体制剂也显示了一定的抗肿瘤作用^[10-11]。Schmitt-Sody 等^[12]利用 1, 2-二油基-3-三甲氨基丙烷(DOTAP)和二油酰基磷脂酰乙醇胺(DOPE)制备了紫杉醇的阳离子脂质体,结果显示其对于肿瘤血管的内皮细胞有一定的靶向性,并且对于 A-Mel-3 肿瘤的生长有显著的抑制作用。由心磷脂、蛋黄卵磷脂、胆固醇和维生素 E 制备的紫杉醇脂质体虽然临床前取得了较为显著的抗肿瘤效果,但由于在 I 期临床试验中对于实体瘤的治疗并未表现出强于泰素的优点,而止步于临床研究^[13]。

紫杉烷类的脂质体制剂除了能够增加溶解度之外,还具有一定的缓释作用,能够延长作用时间,改善药物在体内的分布情况,且利用 EPR 效应聚集

于肿瘤部位,提高治疗效果,降低毒副作用,但是仍然存在包封率低、稳定性差、药物容易泄露、制备过程需要使用有机溶剂、易被 RES 捕获等缺陷,一定程度上限制了其推广,需要进一步的研究和改进。因此,改进的新型脂质体制剂应运而生。利用聚乙二醇(polyethyleneglycol, PEG)衍生化的脂质制备的 PEGs 脂质体原料易得、价格适中、无免疫毒性而格外受到重视,是长循环脂质体最为重要的研究方向。PEGs 脂质体中最常用的类脂衍生物是 PEG 与磷脂分子通过共价键结合形成的 PEG 衍生化磷脂,其能够阻止 RES 对脂质体的识别和摄取,延长其体内循环时间,又由于 PEG 在脂质体表面交错重叠覆盖,形成致密的构象云和空间位阻,能够增加粒子间的斥力,防止粒子的聚集,提高其物理稳定性。王俊平等^[14]研究制备了紫杉醇长循环脂质体,其中以二硬脂酰乙醇胺(DSPE)-PEG 修饰的磷脂为脂质材料,结果显示,DSPE-PEG 脂质体显著延长了紫杉醇的血液循环时间,减轻了紫杉醇的急性毒性,同时显著提高了其抗肿瘤作用,更适用于肿瘤的小剂量化疗。pH 敏感性或温度敏感性脂质体也是结构修饰的新型脂质体类型,能够达到对弱酸性或相对高温部位的靶向释药(如实体瘤和炎症部位)。Sharma 等^[15]制备得到了紫杉醇的热敏脂质体,可以完全消除聚氧乙烯蓖麻油带来的毒副作用,有效提高了药物的抗肿瘤活性。抗体介导的免疫脂质体可使脂质体获得更好的靶向作用,常用的有偶联抗体、抗体片段或低相对分子质量配体。Maruyama 等^[16]利用抗体片段来替代完整的 mAbs(monoclonal antibody),降低了免疫脂质体的免疫原性和抗体相对分子质量,可有效延长脂质体在血药中的循环时间,降低肝脏摄取量,且由于缺少 Fc 段将不会激活补体,不会产生补体介导的细胞毒作用。吴爱国等^[17]构建了 Trastuzumab F(ab')₂ 修饰的紫杉醇免疫脂质体,不仅可以克服当前紫杉醇剂型的不足,而且可以实现药物的定向释放,减轻药物对正常组织及器官的不良反应,达到靶向化疗的目的。通过对脂质体地不断改进,使得脂质体的应用更为广泛,通过更进一步的研究与完善,相信脂质体作为紫杉烷类药物的载体,将会对肿瘤的治疗起到重要作用。

2.2 聚合胶束

胶束是最简单的胶体给药系统,由两亲嵌段共聚物制备而成,可以自组装成核壳结构的圆形胶束。

两亲嵌段共聚物包括亲水链段和疏水链段,其中,疏水链段聚集成核,增加脂溶性药物溶解度,亲水链段对胶束起到稳定和保护的作,其组成对聚合胶束的载药性能和药物释放有非常重要的影响。Kim等^[18]利用一种低相对分子质量、无毒性且生物可降解的单甲氧基聚乙二醇-聚 D, L-丙交酯 (mPEG-PDLLA) 嵌段二聚物为材料,制备稳定的紫杉醇聚合物胶束。体外研究显示,对于人卵巢癌细胞 OVCAR-3 和人乳腺癌细胞 MCF-7, 聚合物胶束显示了与泰素相当的细胞毒性;并且裸鼠的最大耐受剂量为 60 mg/kg, 高于泰素的 20 mg/kg, 聚合物胶束在大鼠的 LD₅₀ 值为 205.4 mg/kg (雄性) 和 221.6 mg/kg (雌性), 同样也高于泰素的 8.3 mg/kg (雄性) 和 8.8 mg/kg (雌性), 显示了更高的安全性。

近年来,一种由二硬脂酰基磷脂酰乙醇胺-聚乙二醇 (DSPE-PEG) 制备的用于包裹紫杉烷类等难溶性药物的新型空间稳定胶束 (sterically stabilized micelle, SSM) 以其生物相容性好和易于制备等优点受到广泛关注。与普通胶束相比, SSM 表面的 PEG 链以及磷脂酰基双链间的强疏水性能够降低临界胶束浓度, 提高热力学稳定性。佟淑文等^[19]采用薄膜分散法制备 DSPE-PEG2000 载多西他赛的胶束, 并评价了其抗肿瘤效果, 对于人乳腺癌细胞 MCF-7 其体外增殖抑制作用与泰素相当, 而体内肿瘤抑制效果优于泰素。Onyüksel 等^[20]利用 DSPE-PEG2000 和蛋黄卵磷脂 (90:10) 制备得到载紫杉醇的空间稳定混合胶束 (sterically stabilized mixed micelle, SSMM)。研究结果显示 SSMM 能够显著抑制 MCF-7 细胞生长, IC₅₀ 为 (8.0±1.96) ng/mL, 抑制作用显著优于泰素。

但是, 目前为止, 并没有直接的数据或实验结果能够证明紫杉醇胶束的药动力学特性和抗肿瘤效果优于泰素。聚合胶束具有粒径小、不易被网状内皮系统摄取的优点, 但是由于进入人体血液后存在临界胶束浓度, 在临界胶束浓度下易解聚, 从而导致药物快速释放。因此, 聚合胶束长循环效果值得探讨, 应进一步加强对增加胶束亲脂部分内聚力的研究。

2.3 纳米乳

纳米乳是一种由油相、水相、乳化剂和助乳化剂组成的纳米溶胶分散系统, 其需要借助高压均质或超声波等高能方式进行制备。纳米乳粒径小, 粒子沉淀或聚集的速率慢, 被认为是动力学稳定体系。

纳米乳具有增加难溶性药物溶解度及提高药物稳定性等优点, 并且生物相容性好、可生物降解, 将其作为脂溶性药物和易水解药物的载体, 可以减少药物的刺激性和毒副作用。因此, 纳米乳作为紫杉烷类药物传递系统具有诱人前景。Zhao 等^[21]通过高速剪切和高压均质的方法制备得到了能够耐受热压灭菌、性质稳定的多西他赛纳米乳, 研究结果表明, 多西他赛纳米乳能够显著提高药物在动物体内的 AUC, 并且, 对于人肺癌 A549、肝癌 BEL7402 和乳腺癌 BCAP-37 的抗肿瘤效果与泰素相当, 但其毒性显著低于泰素。2005 年 1 月紫杉醇乳剂 Tocosol 获得美国 FDA 批准用于非表皮尿路癌的治疗, Tocosol 是以维生素 E 为油相, 维生素 E 聚乙二醇琥珀酸酯 (TPGS) 和泊洛沙姆 407 为乳化剂制备而成的载药量高的紫杉醇纳米乳, 虽然在临床前试验研究中, Tocosol 较紫杉醇表现出较高的耐受性和较强的抗肿瘤活性。但是, 在 2007 年进行的针对乳腺癌疗效评价研究的 III 期临床试验中, Tocosol 未能获得预期的治疗效果, 并且, 不良反应发生率高于泰素, 因此, 2007 年 9 月研究公司宣布 III 期临床研究失败。此外, 有研究显示利用松子油和卵磷脂制备得到的紫杉醇纳米乳能够显著提高其口服生物利用度, 口服给药后体循环中药物浓度显著高于对照组^[22]。Yin 等^[23]制备的多西他赛纳米乳能够将其大鼠口服生物利用度提高到 34.4%。但是, 作为细胞毒类药物的紫杉烷类, 口服给药必定会刺激胃肠道黏膜, 引起一定的毒副作用, 因此, 其在临床的应用还有待探讨。

近年来, 纳米乳注射液在提高难溶性药物溶解度、敏感性药物稳定性、减轻药物不良反应、缓控释给药和靶向给药方面取得了较大的发展和广泛的应用。随着纳米乳制备过程中粒径、灭菌稳定性和长期贮存稳定性等难题的解决, 制备工艺的日臻成熟, 以及应用价值的不断开发, 将其应用于紫杉烷类药物的研究必将会对肿瘤的治疗起到积极的作用。

2.4 脂质纳米粒

固体脂质纳米粒 (solid lipid nanoparticles, SLN) 的研究开始于 20 世纪 90 年代, 是一种相对较新型的亚微粒胶体给药系统, 是以室温下为固态的天然或合成脂质或类脂以及生物相容性好的表面活性剂为基质制备得到的粒径在 50~1 000 nm 的固体脂质粒子给药体系。Lee 等^[24]利用热乳匀的方法制备得到粒径大小为 200 nm, Zeta 电位为 -38 mV 的紫

杉醇 SLNs, 研究表明, 其对于人卵巢癌细胞 OVCAR-3 和乳腺癌细胞 MCF-7, 紫杉醇 SLNs 显示了与泰素相当的抗肿瘤活性。Xu 等^[25]将三肉豆蔻酸甘油酯、蛋黄卵磷脂、半乳糖苷化-二油酰磷脂酰乙醇胺和多西他赛以 90:30:3:6 的比例制备了肝靶向的多西他赛固体脂质纳米粒 (tSLNs)。体外细胞毒性实验研究显示, tSLNs 对于人肝癌 BEL7402 细胞株的抗肿瘤效果优于市售制剂泰索帝和非靶向型 SLNs; 体内实验同样显示了较高的耐受性和抗肿瘤活性, 并且组织学研究结果表明, tSLNs 对正常肝组织无刺激性和毒性。

SLN 解决了一般脂质体在体内外不稳定的问题, 又减少了聚合物粒子在制备过程潜在的毒性物质, 还克服了作为药物载体的物理不稳定性的缺点。同时, SLN 易于工业化生产, 不会发生化学降解而更容易调整被载药物的释放。但是, SLN 也有一定的不足之处, 首先, 在其制备过程中会形成一个近乎完美的固态晶格体系, 脂质分子紧密整齐地排列其中, 致使载药空间狭小, 不能容纳大量药物分子, 导致载药量低、药物突释或贮存过程药物泄露的问题出现。为了克服这些问题, Muller 等^[26]于 20 世纪 90 年代末期提出了 SLN 的一种新的改良形式——纳米脂质载体 (nanostructured lipid carriers, NLC)。NLC 是在 SLN 的基础上, 通过使用空间不相容混合脂质, 或添加特殊的脂质材料, 或添加少量油类固体脂质, 在一定条件下制备得到纳米给药载体。该体系中一定程度上减少了结晶度, 扰乱了固体脂质规则的晶格结构, 从而提高了药物的载药量且减少了突释效应。杨平等^[27]以硬脂酸为固相脂质, 油酸为液相脂质, 利用薄膜超声法制备了多西他赛 NLC, 通过葡聚糖凝胶微柱离心法测定平均包封率为 95.8%; 体外释放度实验结果显示, 药物最初的突释现象并不明显, 表明 NLC 可实现药物的控制释放。Liu 等^[28]利用改良的薄膜超声分散法制备得到多西他赛 NLC, 粒径小、药物包封率高, 并可实现药物缓释。体外毒性试验表明, 与市售注射液相比较, NLC 能诱导更多的细胞凋亡, 并将更多的细胞捕获于 G₂/M 期, 且具有更好的肿瘤抑制作用, 是一种极具应用潜力的药物剂型。

脂质纳米系统的应用范围广泛, 改善了其他微粒制剂的不足, 将其表面以生物靶向的分子进行修饰, 制备成分子寻址固体脂质纳米粒, 可以给基因

组化和新生物靶向性的探索带来新的发展契机。

2.5 纳米囊

纳米囊是一种新型的具有核-壳结构的新型载药系统, 具有核或中央腔用以载药, 外层被天然或合成的高分子薄层聚合物膜包裹, 构成一类亚显微胶状药物载体系统。纳米囊载药系统兼有微囊和纳米粒子的优点, 不仅可以保护药物不受外界环境影响, 还可控制内部药物的释放, 并且粒径小、生物相容性好。此外, 高分子膜外壳还能够与具有靶向作用的配体或抗体结合, 使纳米囊靶向于特定组织和细胞。Lacoeuille 等^[29]利用相转化法制备了紫杉醇纳米囊, 其包封率达到 99%; 利用放射性标记法对空白纳米囊进行了体内的药动学和组织分布研究, 结果表明空白纳米囊的平均滞留时间 (MRT) 和 $t_{1/2}$ 值为 2~3 h, 提示该载体具有体内长循环的特性。同时对人肺癌模型大鼠进行了抗肿瘤活性的评价实验表明, 紫杉醇纳米囊表现出较高的抗肿瘤活性和较长的平均存活时间。Khalid 等^[30]同样利用相转变温度法制备了聚乙二醇修饰的多西他赛纳米囊, 并用于对实体瘤的治疗。结果表明, 多西他赛纳米囊的粒径在 80~120 nm、载药量达 3% 并不影响粒径的大小, 且包封率达到 98% 以上; 对于小鼠皮下接种结肠腺癌细胞 C26 的体内实验结果显示, 与泰索帝相比, 多西他赛纳米囊能够显著延长生物半衰期, 提高药物在肿瘤部位的聚集 (肿瘤部位 AUC 提高 5 倍); 其药动学和体内分布情况还与比表面积和表面 PEG 密度有关, 分别被 6%、10%、15% 摩尔百分比的 DSPE-PEG2000 进行 PEG 化后的纳米囊的体内循环时间显著延长。Nassar 等^[31]通过喷雾干燥法制备了多西他赛的聚乳酸-羟基乙酸共聚物 (PLGA) 纳米囊, 并将其包埋于肠衣微粒中, 制备得到一种新型口服生物黏附肠溶衣片。结果表明, 当口服剂量为 5 mg/kg 时, 含纳米囊的新型口服制剂相对于多西他赛溶液的绝对生物利用度为 276%, 相对于多西他赛纳米囊的绝对生物利用度为 400%, 且其半衰期和清除率显著降低。

但是, 绝大部分纳米囊的研究尚停留在实验室阶段, 进入临床的很少, 而且各种具有特殊性能的纳米囊在制备工艺上还有很多问题亟待解决。

2.6 树枝状聚合物

树枝状聚合物是新近发展的新纳米载体, 具有树枝状的骨架和球状外形, 树枝状分支的末端连接数目众多的活性官能团。药物既可以被包封在树枝

状聚合物骨架内部的空腔,也可以化学偶联在树枝状聚合物表面的官能团上。同时,树枝状聚合物粒径较小,从G0代到G10代只有1~15 nm,偶联药物之后不会超过30 nm,这种粒径范围使得以树枝状聚合物为载体制备的制剂具有较强的高通透性和EPR效应,从而实现对肿瘤组织的被动靶向作用。Gajbhiye等^[32]利用聚山梨酯80修饰的聚丙烯亚胺树状聚合物包载多西他赛制备得到脑靶向的纳米聚合物(DTX-P80-PPI),荷脑瘤大鼠进行的体内抗肿瘤活性实验结果显示,DTX-P80-PPI组的平均肿瘤体积比为 $(36.02 \pm 1.60)\%$,显著低于多西他赛组的 $(79.65 \pm 3.90)\%$ ($P < 0.0001$);并且DTX-P80-PPI组大鼠的中位生存期为42 d,显著长于多西他赛组的18 d ($P < 0.0001$)。此外,利用 γ -闪烁示踪法进行了体内组织分布实验表明,DTX-P80-PPI能够靶向作用于脑组织且有较高的蓄积量,从而降低了其他组织的药物量。Teow等^[33]以十二烷基修饰的PAMAM G3树状聚合物为载体包载紫杉醇,对其增强膜通透性进行了研究。结果表明,该聚合物对于Caco-2细胞和PBECs细胞通透性增强,其中以十二烷基和PAMAM的摩尔比为6:1时所制备的L6-G3紫杉醇聚合物的通透性最强,是紫杉醇溶液的12倍。尽管树枝状聚合物在载药体系中具有巨大的潜力,但其不可生物降解且表面带有大量阳性电荷,都将会引起很高的细胞毒性,这将会成为其发展中的一大障碍,尝试通过改变其表面的官能团来降低毒性将是其未来研究的方向之一。

3 结语

近年来,以脂质体、脂肪乳、纳米粒和聚合胶束等为研究热点,用新型纳米载体对紫杉烷类药物进行载药已经取得初步成果。紫杉烷类纳米给药体系的研究在改善药物水溶性、提高靶向性、增加稳定性、提高生物利用度和降低毒副作用等方面进行了许多有益的探索,这必将为癌症的有效治疗带来新的突破。但是,多数的纳米载药体系的研究仅停留于体外和动物研究,未见在临床的应用,其实际应用与基础研究还存在一定的距离,这主要是由于其载药量低、包封率低,达不到有效治疗药物浓度等。目前的技术关键集中在制剂稳定性、体内靶向性和选用材料的生物相容性等问题,进一步研究有代表性的纳米载药制剂,并深入探讨其生物降解性、药物定向传递等体内代谢过程,将成为纳米制剂研究的热点。未来的研究中,如何精确鉴定靶向分子、

确保药物的肿瘤靶向性、如何优化纳米载体材料表面的配基密度、提高药物的疗效等均是亟待解决的问题。相信随着更多新剂型及新技术的研究与应用,通过对上述载体进行改性或修饰,将能够进一步改善紫杉烷类药物的溶解性和稳定性,降低毒副作用,提高患者的顺应性,从而使其临床应用更为广泛。

参考文献

- [1] Cortes J E, Pazdur R. Docetaxel [J]. *J Clin Oncol*, 1995, 13(10): 2643-2655.
- [2] Schiff P B, Fant J, Horwitz S B. Promotion of microtubule assembly in vitro by taxol [J]. *Nature*, 1979, 277(5698): 665-667.
- [3] Sonnichsen D S, Rellin M V. Clinical pharmacokinetics of paclitaxel [J]. *Clin Pharmacokinet*, 1994, 27(4): 256-269.
- [4] Loos W J, Baker S D, Verweij J, et al. Clinical pharmacokinetics of unbound docetaxel: role of polysorbate 80 and serum proteins [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2003, 74(4): 364-371.
- [5] Gradishar W J. Albumin-bound paclitaxel: a next-generation taxane [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2006, 7(8): 1041-1053.
- [6] Hart M, Acott S. Physical and chemical stability of Taxotere (docetaxel) one-vial (20 mg/ml) infusion solution following refrigerated storage [J]. *Ecancer-medicalscience*, 2010, 4: 202.
- [7] Rowinsky E K. The development and clinical utility of the taxane class of antimicrotubule chemotherapy agents [J]. *Annu Rev Med*, 1997, 48: 353-374.
- [8] 李慧, 张志岳, 孙萍. 固体脂质纳米粒用于细胞毒性药物传递系统综述的研究进展 [J]. *中国药房*, 2013, 24(9): 848-851.
- [9] Zhang J A, Anyarambhatla G, Ma L, et al. Development and characterization of a novel Cremophor EL free liposome-based paclitaxel (LEP-ETU) formulation [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2005, 59(1): 177-187.
- [10] Cabanes A, Briggs K E, Gokhale P C, et al. Comparative *in vivo* studies with paclitaxel and liposome-encapsulated paclitaxel [J]. *Int J Oncol*, 1998, 12(5): 1035-1040.
- [11] Sharma A, Mayhew E, Straubinger R M. Antitumor effect of taxol-containing liposomes in a taxol-resistant murine tumor model [J]. *Cancer Res*, 1993, 53(24): 5877-5881.
- [12] Schmitt-Sody M, Strieth S, Krasnici S, et al. Neovascular targeting therapy: paclitaxel encapsulated in cationic liposomes improves antitumoral efficacy [J]. *Clin Cancer Res*, 2003, 9(6): 2335-2341.

- [13] Soepenbergh O, Sparreboom A, DeJonge M J, *et al.* Real-time pharmacokinetics guiding clinical decisions; phase I study of a weekly schedule of liposome encapsulated paclitaxel in patients with solid tumours [J]. *Eur J Cancer*, 2004, 40(5): 681-688.
- [14] 王俊平, 赵丽妮, 王 玮. 紫杉醇长循环脂质体用于肿瘤小剂量化疗的研究 [J]. 中国现代应用药学, 2010, 27(12): 1069-1072.
- [15] Sharma D, Chelvi T P, Kaur J, *et al.* Thermosensitive liposomal taxol formulation: heat-mediated targeted drug delivery in murine melanoma [J]. *Melanoma Res*, 1998, 8(3): 240-244.
- [16] Maruyama K, Ishida O, Takizawa T, *et al.* Possibility of active targeting to tumor tissues with liposomes [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 1999, 40(1/2): 89-102.
- [17] 吴爱国, 焦得闯, 李 鹏, 等. Trastuzumab F(ab')₂ 修饰紫杉醇免疫脂质体对人大肠癌 HT-29 细胞的杀伤作用 [J]. 肿瘤防治研究, 2010, 37(12): 1360-1363.
- [18] Kim S C, Kim D W, Shim Y H, *et al.* *In vivo* evaluation of polymeric micellar paclitaxel formulation: toxicity and efficacy [J]. *J Control Release*, 2001, 72(1/3): 191-202.
- [19] 佟淑文, 齐宪荣. mPEG-DSPE 载多西他赛胶束的制备及抗肿瘤效果评价 [A] // 2011 年中国药学会大会暨第 11 届中国药师周论文集 [C]. 烟台: 中国药学会, 2011.
- [20] Onyüksel H, Jeon E, Rubinstein I. Nanomicellar paclitaxel increases cytotoxicity of multidrug resistant breast cancer cells [J]. *Cancer Lett*, 2009, 274(2): 327-330.
- [21] Zhao M, Su M, Lin X, *et al.* Evaluation of docetaxel-loaded intravenous lipid emulsion: pharmacokinetics, tissue distribution, antitumor activity, safety and toxicity [J]. *Pharm Res*, 2010, 27(8): 1687-1702.
- [22] Tiwari S B, Amiji M M, Rubinstein I. Improved oral delivery of paclitaxel following administration in nanoemulsion formulations [J]. *J Nanosci Nanotechnol*, 2006, 6(9-10): 3215-3221.
- [23] Yin Y M, Cui F D, Mu C F, *et al.* Docetaxel microemulsion for enhanced oral bioavailability: preparation and *in vitro* and *in vivo* evaluation [J]. *J Control Release*, 2009, 140(2): 86-94.
- [24] Lee M K, Lim S J, Kim C K. Preparation, characterization and *in vitro* cytotoxicity of paclitaxel-loaded sterically stabilized solid lipid nanoparticles [J]. *Biomaterials*, 2007, 28(12): 2137-2146.
- [25] Xu Z, Chen L, Gu W, *et al.* The performance of docetaxel-loaded solid lipid nanoparticles targeted to hepatocellular carcinoma [J]. *Biomaterials*, 2009, 30(2): 226-232.
- [26] Müller R H, Radtke M, Wissing S A. Nanostructured lipid matrices for improved microencapsulation of drugs [J]. *Int J Pharm*, 2002, 242(1/2): 121-128.
- [27] 杨 平, 孙 进, 刘 凯, 等. 多西他赛纳米脂质载体的制备及其性质考察 [J]. 沈阳药科大学学报, 2008, 25(3): 174-177.
- [28] Liu D, Liu Z, Wang L, *et al.* Nanostructured lipid carriers as novel carrier for parenteral delivery of docetaxel [J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2011, 85(2): 262-269.
- [29] Lacoeuille F, Hindre F, Moal F, *et al.* *In vivo* evaluation of lipid nanocapsules as a promising colloidal carrier for paclitaxel [J]. *Int J Pharm*, 2007, 344(1/2): 143-149.
- [30] Khalid M N, Simard P, Hoarau D, *et al.* Long circulating poly(ethylene glycol)-decorated lipid nanocapsules deliver docetaxel to solid tumors [J]. *Pharm Res*, 2006, 23(4): 752-758.
- [31] Nassar T, Attili-Qadri S, Harush-Frenkel O, *et al.* High plasma levels and effective lymphatic uptake of docetaxel in an orally available nanotransporter formulation [J]. *Cancer Res*, 2011, 71(8): 3018-3028.
- [32] Gajbhiye V, Jain N K. The treatment of Glioblastoma Xenografts by surfactant conjugated dendritic nanoconjugates [J]. *Biomaterials*, 2011, 32(26): 6213-6225.
- [33] Teow H M, Zhou Z, Najlah M, *et al.* Delivery of paclitaxel across cellular barriers using a dendrimer-based nanocarrier [J]. *Int J Pharm*, 2013, 441(1/2): 701-711.