

紫杉醇非注射给药系统研究进展

张秀梅^{1,2}, 王国成², 王 征^{1*}, 陈 莹², 李德馨², 陈德翠²

1. 天津大学药物科学与技术学院, 天津 300072

2. 天士力控股集团有限公司天士力研究院, 天津 300410

摘 要: 紫杉醇是从红豆杉中分离出的一种复杂的次生代谢产物, 已成为世界公认的强活性广谱抗癌药物。紫杉醇水溶性差, 口服生物利用度低, 传统注射剂采用聚氧乙烯蓖麻油作为助溶剂, 导致过敏反应发生率较高, 临床使用前需进行预脱敏处理。因此, 紫杉醇非注射给药系统的研究非常活跃, 表明临床上对紫杉醇非注射剂型的需求巨大。综述了紫杉醇非注射给药系统的研究进展, 包括口服给药系统、阴道给药系统、透皮给药系统、植入释药系统、鼻腔给药系统和吸入给药系统, 为今后的研究和临床应用提供参考。

关键词: 紫杉醇; 非注射给药系统; 口服给药系统; 阴道给药系统; 透皮给药系统; 植入释药系统; 鼻腔给药系统; 生物利用度

中图分类号: R283 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2019)17-4020-11

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2019.17.005

Research progress on non-injection administration systems of paclitaxel

ZHANG Xiu-mei^{1,2}, WANG Guo-cheng², WANG Zheng¹, CHEN Ying², LI De-xin², CHEN De-cui²

1. School of Pharmaceutical Science and Technology, Tianjin University, Tianjin 300072, China

2. Tasly Academy, Tasly Holding Group Co., Ltd., Tianjin 300410, China

Abstract: Paclitaxel (PTX) is a complex secondary metabolite isolated from *Taxus brevifolia*, which widely used as chemotherapeutic agent with a broad spectrum of activity against cancer in the world. Its water solubility was poor and oral bioavailability was low. Cremophor-EL was used in traditional PTX injections to improve the solubility of PTX, and resulted in several adverse side effects such as severe hypersensitivity. Pre-desensitization treatment was needed before clinical use. Recently, a variety of non-injection drug delivery systems (DDS) of PTX have been developed. In this paper, the research progress of non-parenteral PTX was reviewed, including oral administration systems, vaginal administration systems, transdermal DDS, implantable DDS, transdermal DDS, intranasal administration and inhalation DDS, so as to provide references for future study and clinical applications.

Key words: paclitaxel; non-parenteral administration; oral administration system; vaginal administration systems; transdermal delivery system; implantable delivery system; intranasal administration system; bioavailability

紫杉醇 (paclitaxel, PTX, 结构见图 1) 是一种紫杉烷二萜类药物, 具有较高的抗肿瘤活性, 用于治疗卵巢癌、乳腺癌、肺癌、肝癌^[1]等。PTX 的抗肿瘤机制是通过稳定微管和抑制微管解聚, 显示出显著的抗癌活性^[2]。

由于 PTX 水溶性较差, 传统 PTX 注射剂采用聚氧乙烯蓖麻油作为助溶剂, 导致严重不良反应的出现如过敏反应、骨髓抑制、神经毒性、胃肠道反

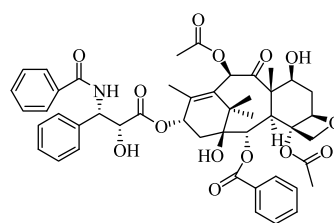


图 1 紫杉醇结构

Fig. 1 Structure of paclitaxel

收稿日期: 2019-04-11

作者简介: 张秀梅, 女, 主要研究方向为口服固体制剂。Tel/Fax: (022)26303431 E-mail: zhangxiumei@tasly.com

*通信作者 王 征, 女, 博士生导师, 研究方向为新型药物传递系统和纳米技术。Tel/Fax: (022)27404018 E-mail: wangzheng2006@tju.edu.cn

应等,给患者带来极大的不便^[3-4]。白蛋白结合型紫杉醇(nanoparticle albumin-bound paclitaxel, NAB-PTX)通过无免疫源性的人血白蛋白包裹药物,制成纳米粒载药系统,延长了药物在血液循环系统中的滞留时间。另外,该产品通过特殊的白蛋白转运通路,将包裹的 PTX 转运通过血管内皮细胞,并最终富集在肿瘤组织中;不良反应少且临床应用方便^[5]。然而, NAB-PTX 频繁注射的不便和昂贵的价格仍会导致其患者依从性较差。因此,开发患者容易接

受且负担得起的 PTX 非注射剂型的需求日益迫切。

口服给药由于具有给药方便、无痛、相对安全、患者可自主用药、易于储存和运输等特点成为制剂开发的首选。除口服制剂外,在避免静脉给药的不良反应方面,阴道给药系统、透皮给药系统、植入释药系统、鼻腔给药系统和吸入给药系统都有着良好的应用前景。

本文将近年来发表的 PTX 非注射给药系统以及各给药系统的特点进行归纳,见表 1。

表 1 PTX 非注射给药剂剂

Table 1 Summary of non-parenteral preparations for PTX

给药途径	制剂技术	功能性辅料/作用	特点	参考文献
口服给药	Oraxol™/胶囊	HM30181M/P-gp 抑制剂	对 P 糖蛋白(P-gp)具有抑制活性;提高口服生物利用度	6
	固体脂质纳米粒(SLNs)	硬脂酸-八聚精氨酸(SA-R ₈)/载体	穿膜肽促进纳米粒的肠吸收;基本克服了 P-gp 对 PTX 的外排作用	7
	纳米粒	红细胞膜(EMNP)/载体	内源性物质促进肠吸收;提高生物利用度,为 PTX 溶液的 14.2 倍	8
	自组装纳米粒	叶酸修饰的 PTX 三甲壳聚糖共聚物(FA-TMC-PTX)/载体	增加黏膜吸附作用,促进肠吸收;提高制剂载药量达 11%	9
	高分子复合物胶束	普朗尼克 F127-壳聚糖共聚物(F127-CS)、普朗尼克 F127-半胱氨酸共聚物(F127-CT)、胆酸钠(NaC)	提高载药量达 12.77%;生物利用度大大提高,为 PTX 溶液的 5 倍,绝对生物利用度 42%	10
	纳米晶体	普朗尼克接枝壳聚糖(PI-g-CH)/稳定剂;甘露醇/冻干支持剂	提高药物的溶出速率;提高生物利用度,为 PTX 的 12.6 倍	11
	固体分散体技术/片剂	流化床法制备的紫杉醇固体分散体片(SDG-T)、喷雾干燥法制得的片剂(SDP-T)	在 20 min 内快速释药;提高生物利用度(犬),约为口服 PTX Oraxol™ 的 132.25%,绝对生物利用度 8.23%	12
	自乳化药物传递系统(SEDDS)	油酸单甘酯/油相;辛酸癸酸聚乙二醇甘油酯/乳化剂;二乙二醇单乙基醚/助乳化剂;胡椒碱/P-gp 抑制剂	SEDDS 能促进吸收,相对 PTX 混悬液生物利用度提高了 95.45%;与胡椒碱联用,进一步提高生物利用度达 2.5 倍	13
	DHP107/口服溶液	油酸单甘酯、三辛酸甘油酯、聚山梨酯 80	通过黏膜黏附特性,促进 PTX 在胃肠道的滞留;III 期临床的耐受性、安全性和有效性达到了非劣效试验终点	14
	阴道给药	固体脂质纳米粒/栓剂	以聚乙二醇 6000 为基质,含有针对 Bcl-2 致癌基因的小干扰 RNA 的 SLNs 和含有 PTX 的 SLNs(SLN _{ptx})的栓剂	15
透皮给药	柔性脂质体	磷脂酰胆碱、Span80	提高药物的透皮速率,为普通脂质体的 5 倍;形成药物贮库,药物持续释放;局部递送 PTX 治疗乳腺癌,降低全身副作用	16
	微乳液	蛋白转导结构域(PTDs)	促进透皮吸收;增强杀伤肿瘤细胞的能力	17
植入释药	生物降解聚合物植入剂	聚己内酯/生物降解材料,环糊精、PEG6000/调整释放速度	颅内植入给药,直达病灶,克服血脑屏障;持续释药,30 d 释放度达 80%;药物在用药局部浓度高,降低全身毒副作用	18
	鼻腔给药	聚乳酸-羟基乙酸共聚物(PLGA)/生物降解载体;谷胱甘肽/吸收促进剂	谷胱甘肽促进纳米粒经鼻黏膜吸收,脑靶向效果显著;降低全身毒副作用	19
吸入给药	紫杉醇脂质纳米囊泡	脂质纳米囊泡	缓释,触发释放;克服神经胶质瘤细胞的多药耐药性问题;药物能够透过血脑屏障	20
	壳交联聚合物纳米粒	两亲性嵌段接枝三元共聚物(PEBP-b-PBYP-g-PEG)/两亲性载体载有 PTX 的聚合物胶束和壳交联聚合物纳米颗粒	解决肺部给药被快速清除的问题;延长药物的肺部滞留时间,缓释药物达 1~2 周, t _{1/2} 达 12 h;载药量 9%	21

提高 PTX 溶解度、降低 PTX 毒副作用、改善 PTX 疗效的新制剂越来越引起研究者的重视, PTX 非注射给药制剂在癌症治疗中受到了广泛关注, 被认为是潜在的 PTX 给药方法。通过查阅参考文献, 本文就 PTX 的几种非注射剂型进行比较、总结分析, 为今后 PTX 的制剂研究和临床应用提供参考与借鉴。

1 口服给药系统

从患者用药的角度考虑, 口服给药无疑成为首选。与注射剂在无菌、无热原、无可见异物、渗透压、物质的量浓度等质量属性严格控制不同, 口服制剂的基本要求包括: 具有一定的生物利用度, 保证血药浓度达到药物有效治疗浓度; 胃肠道吸收良好, 不引起胃肠道刺激; 容易吞咽, 气味好等。

口服给药时药物的吸收是一个重要的过程, 并受到多种因素的影响。PTX 在生物药剂学分类系统中列为第 IV 类, 即低溶解性和低渗透性。PTX 的低溶解性是其口服吸收差、生物利用度低的主要原因^[22-23]。PTX 与 P-糖蛋白 (P-glycoprotein, P-gp) 等药物外排泵有着较高的亲和力, 是 PTX 口服生物利用度低的又一个原因。与 P-gp 抑制剂联合用药, 是一种有效的解决方案, 目前 PTX 与 HM30181A 联合口服给药的产品 Oraxol 的研究已经进入 III 期。HM30181A 是一种具有 P-gp 抑制活性的新化合物, 其不会显著干扰其他相关转运蛋白的活性, 也不会显著抑制细胞色素 3A4 (是一种在常用药物代谢中很重要的酶)。HM30181A 与其他小分子 P-gp 抑制剂 (如维拉帕米) 的区别在于口服吸收少。该特征限制了其对 P-gp 的抑制活性仅发生在胃肠道中, 最大程度减少了对全身其他表达 P-gp 的位点的副作用。预期 HM30181A 除了增加作为 P-gp 底物的药物的口服吸收外, 不会引起药物-药物相互作用^[6]。胃肠道 P-gp 的抑制显著改善 PTX 的吸收^[24], 增强其疗效并可降低毒性。此外, PTX 在胃肠道中的代谢不稳定性也是亟需解决的问题。针对这些问题, 研究者们采用多种制剂手段来改善 PTX 的口服给药的生物利用度: 通过纳米结晶混悬技术和固体分散技术增加 PTX 的溶解性; 研究利用功能性聚合物来抑制 P-gp, 同时逆转肿瘤细胞上 P-gp 表达相关的多药耐药性 (multidrug resistance, MDR), 如已经批准用作药物辅料的 TPGS₁₀₀₀ 和 PluronicP85; 利用纳米载体的包裹作用, 克服 PTX 在胃肠道的生物稳定性差的问题。本文主要综述几种 PTX 口服新剂

型和新技术。

1.1 纳米制剂

1.1.1 纳米粒 纳米粒对于口服药物来说是一种良好的载体系统, 药物负载在纳米颗粒上, 能够以颗粒的形式被肠黏膜吸收。尽管对纳米粒在胃肠道中的吸收机制研究尚不充分, 但已证明, 经胃肠道吸收后纳米粒对某些器官具有靶向性, 分布在淋巴结、血液、肝、脾等器官中; 并且药物的吸收具有明显的粒径依赖性, 即粒径小更易于吸收, 而粒径大于 5 μm 的粒子很少被吸收。制备载药纳米粒的材料多种多样, 可以是内源性成分、天然高分子聚合物、脂质成分、合成的高分子聚合物材料等。

固体脂质纳米粒 (solid lipid nanoparticles, SLN) 是以固态天然或合成的类脂如卵磷脂、三酰甘油等为载体, 制成粒径在 10~1 000 nm 的纳米颗粒, 具有增溶和缓释药物的作用, 用于提高难溶性药物的生物利用度的研究已有很多报道。此外, 在 SLNs 上结合功能性高分子聚合物, 还能够实现肿瘤或病灶组织的靶向性等功能^[25-26]。

八聚精氨酸 (R_8) 是一种经典的阳离子寡聚穿膜肽, 其与硬脂酸-辛精氨酸 (stearic acid octaarginine, SA) 共价连接形成两亲性分子, 更容易插入到脂质分子中。李草等^[7]将 PTX 固体脂质纳米粒 (paclitaxel solid lipid nanoparticles, PTX-SLN) 与 SA- R_8 共孵育, 得到了穿膜肽修饰的 PTX 固体脂质纳米粒 (stearic acid-octaarginine modified solid lipid nanoparticles containing paclitaxel, SA- R_8 -PTX-SLN), 并采用在体单向灌流法研究了 PTX、PTX-SLN 灌流液、SA- R_8 -PTX-SLN 灌流液在大鼠肠道的吸收情况。结果表明, 相同给药剂量 (以 PTX 计) 下, 各肠段的药物累积吸收量均为 SA- R_8 -PTX-SLN 最高, PTX-SLN 次之, 各肠段吸收量总和分别是 PTX 的 3.9 倍和 2.3 倍; 并且 SA- R_8 -PTX-SLN 在 PTX 质量浓度为 10~50 $\mu\text{g/mL}$ 内, 药物累积吸收量呈线性增加。在肠灌流液中加入 P-gp 抑制剂维拉帕米, 可以显著增加 PTX-SLN 和 PTX 组的药物吸收, 但对 SA- R_8 -PTX-SLN 的吸收无显著影响, 表明 SA- R_8 -PTX-SLN 基本克服了 P-gp 对 PTX 的外排作用。这可能是因为①富含正电荷的 R_8 使固体脂质纳米粒表面带正电荷, 可以迅速吸附到表面带负电的胃肠道上皮细胞上发挥其穿膜作用; ② R_8 克服了 P-gp 对 PTX 的识别作用, 减少外排。

与白蛋白一样,红细胞膜(erythrocyte membrane)也是一种可以用作药物递送的内源性成分^[27],生物相容性好且无免疫原性;作为载体进行难溶性药物的递送,其制备方法简单,可以延长药物在循环系统中的滞留时间,提高药物的生物利用度^[28],尤其是其具有的两亲性双分子层结构,对亲水性药物和疏水性药物都有较好的载药能力。Jiang 等^[8]采用低渗透溶血法制备获得红细胞膜,然后边超声边向红细胞膜溶液中加入 PTX 溶液,再超声 5 min 即得载有 PTX 的红细胞膜纳米粒(paclitaxel loaded erythrocyte membrane nanoparticles, EMNP)混悬液。PTX 的载药量和包封率分别为 25.6%和 82.5%,平均粒径约为 150 nm (100~200 nm)。与 PTX 溶液相比,EMNP 表现出缓慢释放的体外释药特点。在体外单层稳定表达多药耐药基因 1 的马丁达犬肾细胞(Madin Dardly canine kidney-multidrug resistance 1, MDCK-MDR1)模型的药物透过实验中,EMNP 显著增加了细胞对 PTX 的摄取,EMNP 的表现渗透系数(appearance permeability coefficient, P_{app})为 0.42 nm/s,约为 PTX 溶液的 3.5 倍;而在离体肠黏膜透过性研究中,EMNP 的 P_{app} 为 394.1 nm/s,约为 PTX 溶液的 16.2 倍。在体大鼠药动学研究中,口服 EMNP 的药-时曲线下面积(AUC)约为 PTX 溶液的 14.2 倍,表明 EMNP 能够促进 PTX 在肠黏膜的吸收,提高口服生物利用度。

除了白蛋白、红细胞膜这样的内源性成分外,一些具有良好生物相容性的天然高分子,如明胶^[29]、透明质酸^[30]、壳聚糖^[31]等也可用于难溶性药物的递送。更有学者将 PTX 与高分子化合物通过化学键连接制成共聚物,用于 PTX 的口服给药。He 等^[9]用化学合成的方法制备了 PTX 三甲基壳聚糖共聚物(paclitaxel conjugated trimethyl chitosan, TMC-PTX)和叶酸修饰的 TMC-PTX(folic acid modified paclitaxel conjugated trimethyl chitosan, FA-TMC-PTX),这 2 种共聚物分子具有两亲性可自组装成纳米粒,PTX 质量分数约为 11%,平均粒径分别为 170、187 nm。二者的体外释放均表现为 pH 依赖性,即在 pH 1.2~7.4,随着 pH 值升高,释放速率和释放度相应增加。与三甲基壳聚糖相比,TMC-PTX 和 FA-TMC-PTX 均能够增加黏膜的吸附作用;与 PTX 和 PTX/三甲基壳聚糖混合物相比较,TMC-PTX 和 FA-TMC-PTX 均可显著提高对离体肠管的 P_{app} ,分别是 PTX 溶液的 15.5、18.8 倍。在体

小鼠肿瘤模型的研究中,相同给药剂量下,PTX 在肿瘤组织的浓度大小顺序为 FA-TMC-PTX > TMC-PTX > PTX,口服 TMC-PTX 和 FA-TMC-PTX 均能有效抑制肿瘤的生长,延长荷瘤鼠的生存期,且抑瘤效果优于 PTX 静脉给药组。可见,TMC-PTX 具有潜在的应用前景,有望成为癌症治疗的候选药物。

1.1.2 聚离子复合物胶束 在水溶液中,将含有离子嵌段和非离子嵌段的共聚物与带有相反电荷的分子混合,在静电力的作用下,自组装成纳米级的胶束,被称作聚离子复合物胶束,是目前载药系统方面研究的一个热点^[32-33]。范晓慧等^[10]合成了普朗尼克 F127-壳聚糖(planick F127-chitosan, F127-CS)和普朗尼克 F127-半胱氨酸(planick F127-cysteine, F127-CT)2 种共聚物,采用薄膜分散法以 F127-CS、F127-CT 和胆酸钠(sodium cholate, NaC)为材料构建了聚离子复合物胶束,作为药物载体运载 PTX 进行口服给药。采用动态光散射法测定胶束的粒径分布和 Zeta 电位,F127-CS/NaC 和 F127-CS/F127-CT/NaC 的平均粒径分别为 57.5 nm 和 60.3 nm,平均 Zeta 电位为 -0.26 mV 和 -0.34 mV;与普朗尼克胶束的载药量相比,F127-CS/F127-CT/NaC 胶束载药量从 3.35%提高到 12.77%;通过临界胶束浓度的测定证实:在水溶液中 F127-CS/F127-CT/NaC 胶束比 NaC 胶束更稳定;药物动力学实验结果显示口服 F127-CS/F127-CT/NaC PTX 载药胶束的绝对生物利用度提高到 42%, $AUC_{0-\infty}$ 是口服 PTX 溶液的 5 倍。PF127-CS/F127-CT/NaC 胶束提高 PTX 口服生物利用度的原因包括:①普朗尼克作为 P-gp 抑制剂能够抑制外排泵的外排作用;②聚合物中的半胱氨酸增加了胶束与肠道上皮细胞的黏附作用,促进胶束吸收;③混合胶束增加了 PTX 的溶解度,从而提高了生物利用度。因此,F127-CS/F127-CT/NaC 胶束是一种理想的 PTX 口服给药系统。

1.1.3 纳米晶体(nanocrystals, NCs) NCs 又称药物的纳米悬浮液(nanosuspension),是通过表面活性剂、聚合物稳定剂及其混合物组成的纳米尺度的药物晶体^[34]。众所周知,较低的溶解度是 PTX 生物利用度低的主要原因。通过把 PTX 的粒径降低到纳米尺度,形成 PTX 纳米晶体,能够增加药物的表面积,进而提高 PTX 的溶解速率和溶解程度,从而改善 PTX 的溶解性,此外,超细颗粒可以增强药物与胃黏膜的接触,这都有助于提高口服生物利用

度^[35]。纳米晶体还有给药途径多样、载药量高等优势。唯一需要特别关注的是,由于超细颗粒具有极大的表面能,为了避免制剂的物理不稳定性,需要加入合适的稳定剂。可选择的稳定剂的种类很多,一般应具有合适的空间位阻并增加颗粒间的静电排斥力。

Sharma 等^[11]合成了普朗尼克接枝壳聚糖(pluronic grafted chitosan, Pl-g-CH)聚合物作为稳定剂,采用高压均质机制备了 PTX 纳米晶(paclitaxel nanocrystals, PTX/NCs)。首先将 PTX 混悬于 0.2% 的 Pl-g-CH 水溶液中,经过几次预均质后,在 1.8×10^8 Pa 的压力下均质 10 次,得到最稳定的纳米混悬液,而后加入 5% 的甘露醇作为冻干支持剂,冷冻干燥得到 PTX/NCs。电镜和原子显微镜下 PTX/NCs 呈棒状,最优处方的粒径为 (192.7 ± 9.2) nm, Zeta 电位为 (38.80 ± 3.12) mV。PTX/NCs 分散于模拟胃液(simulated gastric fluid, SGF)中 2 h 或模拟肠液(simulated intestinal fluid, SIF)中 6 h, PTX/NCs 的粒径和 Zeta 电位均无显著性变化,表明在胃肠道中 PTX/NCs 是稳定的。以截留相对分子质量为 1.2×10^4 的透析袋扩散法研究 PTX/NCs 的体外溶出,与 PTX 混悬液相比,PTX/NCs 的溶出速率有明显提高,12 h PTX/NCs 的累积释放量为 $(39.8 \pm 2.7)\%$,而 PTX 混悬液仅为 $(12.1 \pm 2.4)\%$ 。采用单层 Caco-2 细胞模型研究了肠道内皮细胞对 PTX/NCs 和 PTX 的摄取,结果表明纳米晶体能够增强肠道细胞对 PTX 的摄取,在不同浓度下,Caco-2 细胞对 PTX/NCs 的摄取量是 PTX 的 5.5~6.5 倍。大鼠在体药动学研究表明,相同给药剂量下,口服 PTX/NCs 的相对生物利用度是口服 PTX 的 12.6 倍。在小鼠皮下黑色素瘤模型上研究口服 PTX/NCs 和 PTX 的抑瘤作用,口服给药 45 d 后,对照组、PTX 组和 PTX/NCs 组的肿瘤体积分别为 $(1\ 734.64 \pm 359.61)$ mm³、 $(1\ 192.84 \pm 166.76)$ mm³和 (119.37 ± 62.89) mm³,表明口服 PTX/NCs 的抑瘤作用明显优于 PTX。

某些稳定剂,如生育酚聚乙二醇琥珀酸酯(TPGS)^[36],还兼具 P-gp 抑制作用,可减少 PTX 的外排作用,进一步提高生物利用度。诸多研究表明,采用纳米晶体技术改善 PTX 口服生物利用度是一种有前途的方法。

1.2 固体分散体

药物以微晶、分子状态或无定形态高度分散在

载体当中形成固体分散体。根据 Noyes-whitney 溶出速率方程^[37],通过增加药物分散性,减小药物粒度,可以增加药物溶解时的有效表面积,从而提高药物溶出速率,并提高口服生物利用度。载体的存在一方面能够抑制晶核的生长,另一方面当与胃肠道消化液接触时,载体快速溶解并释放出溶解状态的药物,能够大大增加药物的吸收。实现快速释放的固体分散载体有聚乙二醇(polyethylene glycol, PEG)^[38]、聚乙烯吡咯烷酮(polyvinylpyrrolidone, PVP)^[39]、羟丙基甲基纤维素(hydroxypropyl methylcellulose, HPMC)^[40]等。

Shanmugam 等^[12]比较了流化床法与传统的喷雾干燥法制备 PTX 固体分散体颗粒并压制成片剂的效果。优化的处方下流化床法制备的 PTX 固体分散体片(solid dispersion granules tablet, SDG-T),分别通过热分析法、粉末 X 射线衍射和扫描电镜进行了分析,结果显示 PTX 以无定形式分散于固体分散体中,而喷雾干燥法制得的片剂(solid dispersion powder tablet, SDP-T)表面仍有细小的 PTX 结晶。体外模拟胃液中的释放研究表明,2 种片剂均可在 20 min 内快速释放 PTX,但 SDP-T 的释放略有时滞,而 SDG-T 的释放度略高,二者分别为 85.45% 和 90.70%。比格犬 *po* SDG-T 的绝对生物利用度(与 *iv* PTX 相比)为 8.23%,相对生物利用度(与 *po* OraxolTM 相比)为 132.25%。可见固体分散体在改善 PTX 的生物利用度方面效果明显。

1.3 自乳化药物传递系统(self-emulsifying drug delivery system, SEDDS)

SEDDS 是由油相、非离子表面活性剂和助表面活性剂组成的固体或液体制剂,其基本特征是在胃肠道内或环境温度适宜(通常指体温 37 ℃)及温和搅拌的条件下,自发乳化形成具有一定粒径分布的乳剂,根据粒径分布情况又可分为自乳化纳米乳或自乳化微乳。该系统能够通过提高药物的溶解度来改善药物的溶出,并且通过降低药物的表面张力来增加药物对肠道上皮细胞的穿透性,从而进一步提高药物口服生物利用度^[41]。全姬善等^[13]采用伪三元相图筛选出 PTX SEDDS 的最优处方,并以该处方为基础分别制备了 PTX SEDDS 和胡椒碱 SEDDS,后者作为 P-gp 抑制剂在 PTX SEDDS 给药前 2 h 口服给药。SD 大鼠体内药动学研究表明,未给予胡椒碱时,PTX SEDDS 组比 PTX 混悬液组峰浓度($C_{\max}$)增加了 119.51%,AUC 增加了 95.45%

($P < 0.01$), 表明 SEDDS 能够显著提高 PTX 口服生物利用度。口服 PTX SEDDS 2 h 前口服不同剂量 (100、50 和 25 mg/kg) 胡椒碱 SEDDS, 与口服 PTX 混悬液相比, $C_{\max}$ 分别升高 2.6、2.2、1.3 倍, AUC 分别升高了 2.5、2.2、1.4 倍。该结果表明, P-gp 抑制剂与 PTX 联合应用能显著提高其口服生物利用度, 为 PTX 口服制剂开发提供了新的思路。

PTX 口服制剂的研究已经进入临床验证阶段, 除了前面提到的已经进入 III 期临床的 Oraxol, 韩国 DAEHWA 制药公司研制的一种口服 PTX 制剂 DHP107 已完成了 III 期临床研究^[14], 进入上市注册阶段。在对晚期胃癌的二线治疗中, 以 PTX 为阳性对照药, 口服 DHP107 的耐受性、安全性和有效性达到了非劣效试验终点。

以上 PTX 口服给药系统的研究, 通过采用新颖的功能性辅料, 结合制剂新技术的应用, 从不同角度克服了限制 PTX 口服给药临床应用的几个问题, 能够达到有效的全身暴露量, 同时改善了患者的依从性。口服 PTX 的成功将为其临床应用提供更多的可能。

2 阴道给药系统

较大表面积和丰富的血流量, 使得 PTX 经阴道吸收成为可能^[42]。与 iv 相比, 阴道给药具有无首关效应、酶活性低、高渗透性^[43]等优点。药物可以进入全身循环, 也可起到局部治疗的作用。阴道给药的剂型有栓剂、聚合物凝胶、泡沫剂、乳剂、胶囊剂、膜剂、阴道片剂等。其中栓剂是最常见的阴道给药剂型, 是一种常温下为固体, 放入阴道后, 在分泌物中融化或溶解并释放药物的制剂。PTX 经阴道给药可以到达并接触到子宫颈组织, 用来治疗宫颈癌, 其优点是能够增加药物的局部浓度, 同时最大程度地减少药物在其他组织的分布。

Büyükköroğlu 等^[15]以聚乙二醇 6000 为基质, 分别制备了含有针对 Bcl-2 致癌基因的小干扰 RNA 的 SLNs (small interfering RNA loaded SLNs, siSLN) 和含有 PTX 的 SLNs (SLNptx) 的栓剂, 以及同时含有 siSLN 和 SLNptx 的栓剂 (siSLNptx) 用以治疗子宫颈癌。研究表明, 粒径介于 200~300 nm 的颗粒更易于扩散透过阴道黏膜进入固有层 (lamina propria), 而粒子表面带正电荷, 更有利于与带负电荷的细胞表面发生静电相互作用, 促进细胞吞噬。优化处方的 siSLN、SLNptx 和 siSLNptx 的粒径分别为 (137.03±9.22)、(173.70±12.21)、(167.07±9.67)

nm; pH 7.4 时, 它们的 Zeta 电位介于 22.20~32.26 mV, 而在阴道的弱酸性 (pH 4.2) 环境下, Zeta 电位介于 30.42~35.26 mV。栓剂的体外释放研究表明, 2 h 以内 siSLN 和 SLNptx 可以从栓剂基质中释放达到最大, 分别约为 70% 和 100%。PTX 从 SLNs 中溶出 80% 需要 12 h, 完全溶出约 36 h, 表现为持续释放的特点。对体外培养的肿瘤细胞的抑制作用, 与 PTX 溶液相比, SLNptx 和 siSLNptx 通过诱导细胞凋亡具有更好的抑瘤作用, 能显著降低宫颈癌细胞的总蛋白量约 40%。可见, PTX 固体脂质纳米粒栓剂阴道给药具有以下潜在优势: ①一次给药可以达到缓释效果, 避免长时间的输液痛苦; ②患者可自主使用, 方便快捷; ③阴道给药局部药物浓度高, 避免输液引起的全身副作用。总之, 阴道给药是一种直观的、速效地实现局部递送 PTX 治疗宫颈癌的方法。

3 透皮给药系统 (transdermal drug delivery systems, TDDS)

TDDS 可以避免肝脏首关效应和胃肠道因素的干扰, 保持平稳的血药浓度, 避免血药浓度的峰-谷现象, 具有给药方便、安全性高、毒副作用小等特点, 受到广泛关注^[44]。药物通过皮肤吸收入血必须穿透角质层和真皮层^[45], 通常有 3 种途径: 经细胞间隙、穿透细胞、皮肤附属器 (如皮脂腺、毛囊、汗腺)。克服角质层的屏障作用是当前亟待解决的重要问题之一。为了提高渗透性可以采用物理方法^[46]、化学方法^[47]及制剂手段^[48]。提高药物透皮吸收的制剂手段包括纳米载体如 SLNs、脂质体、微乳液等。

3.1 柔性脂质体 (flexible liposomes)

柔性脂质体经由脂质体处方改进而来, 在脂质体原有成分中不加或者少加胆固醇, 同时加入了膜软化剂 (edge activators), 主要是表面活性剂如胆酸钠、去氧胆酸钠、聚山梨酯、司盘等, 使其类脂膜具有高度的变形能力, 并能以皮肤水化压力为动力, 高效穿透比其自身小数倍的孔道的类脂聚集。柔性脂质体仅是在形态学上与普通脂质体有类似, 在功能上则完全不同。

Utreja 等^[16]采用旋转蒸发超声法制备了一种载有 PTX 的柔性脂质体制剂。由磷脂酰胆碱和 Span 80 组成的 PTX 柔性脂质体粒径为 (168.0±6.0) nm, 包封率为 96.2%, 载药量为 6.0 mg/mL, 是 PTX 普通脂质体 (磷脂酰胆碱-胆固醇 7:3) 的

3 倍。处于这个粒度的柔性脂质体吸收入血后,由实体瘤的高通透性和滞留效应而蓄积在肿瘤组织中。体外皮肤渗透性研究表明,PTX 柔性脂质体的 P_{app} 为 $(37.9 \pm 2.9) \mu\text{g}/(\text{h} \cdot \text{cm}^2)$, 是 PTX 溶液(丙二醇-乙醇 7:3)的 10.8 倍,而 PTX 普通脂质体为 $(7.3 \pm 0.6) \mu\text{g}/(\text{h} \cdot \text{cm}^2)$ 。而且,柔性脂质体的药物皮肤沉积量为 $(258.5 \pm 10.7) \mu\text{g}$, 分别是 PTX 溶液和普通脂质体的 15 倍和 5.3 倍。这些结果表明,柔性脂质体可以促进药物的渗透吸收,并在皮肤中形成药物库,实现药物的持续释放。PTX 柔性脂质体在 6.0 mg/mL 质量浓度下溶血率仅为 11.2%,而市售 PTX 脂质体的溶血率为 38.0%,表明柔性脂质体具有较低的溶血性。高渗透率、高药物皮肤沉积量、低副作用的柔性脂质体被证明是一种很有前途的载体,可以实现 PTX 经皮局部给药治疗乳腺癌,避免频繁注射,减少全身副作用。

3.2 微乳液(microemulsions)

微乳液是由水相、油相和表面活性剂按适当比例制成的一种透明或半透明、低黏度、各向同性、热力学稳定的油水混合体系^[49]。微乳用于透皮给药系统的优势在于,首先,其可以增加难溶性药物(如 PTX)的溶解度,增加药物透过皮肤的浓度梯度;其次,微乳的疏水部分可以与角质层相互作用,扰乱细胞膜的脂质双层结构,而微乳的亲水部分能够使角质层充分水化;此外,微乳中的表面活性剂在扩大毛孔和汗腺方面也起到了重要作用,这些都可以促进药物的透皮吸收。

Pepe 等^[17]开发了一种 PTX 微乳液,并在微乳液中加载了不同种类的蛋白质转导结构域(protein transduction domains, PTDs),评估微乳液促进 PTX 治疗皮肤肿瘤的疗效,所有微乳液粒径在 32.3~40.7 nm,并带有少量正电荷(4.1~6.8 mV)。含有转运蛋白的微乳液(ME-T),PTX 穿透角质层和真皮层的速度最快,并且在较长的时间里保持着较高的渗透速率,更有利于被细胞摄取。ME-T 的 IC_{50} 约为 50 g/mL,明显低于对照药物溶液,同时具有较高的穿透率和杀伤肿瘤细胞的能力。该微乳液具有制备简单、热力学稳定、复合材料多功能性、降低成本等优点。微乳液是经皮递送 PTX 治疗皮肤肿瘤的一种很有前途的载体。

4 植入释药系统(implantable drug delivery system, IDDS)

PTX 治疗脑癌经常失败的原因是 PTX 不能通

过血脑屏障(blood-brain barrier, BBB)并到达脑部肿瘤组织^[50],而且 P-gp 的外排作用使得 PTX 难以轻易通过 BBB 并维持有效浓度。IDDS 直接在细胞外液中缓慢释放药物,脑组织液中的药物浓度高,作用时间长。与传统静脉化疗相比其优势在于实现长期稳定释药,能使不同的药物按规定时间以零级速率释放,避免了因生理因素产生的个体释药差异,以及由于频繁输液导致的副作用^[51]。Hiremath 等^[18]采用热熔法制备了 PTX 植入剂,采用的生物降解材料为聚己内酯(poly ϵ -caprolactone, PCL),采用水溶性的 β -环糊精(β -cyclodextrin, β -CD)或 PEG6000 调整 PTX 从 PCL 中的释放速率。PTX 植入剂外观呈圆柱形,白色,表面光滑,植入剂的质量在 $(27.69 \pm 0.95) \sim (29.63 \pm 0.40) \text{mg}$,表面积在 $(0.1928 \pm 0.0580) \sim (0.2218 \pm 0.0030) \text{cm}^2$,厚度在 $(0.145 \pm 0.002) \sim (0.156 \pm 0.002) \text{cm}$ 。体外释药结果显示,由于在固液界面药物浓度较高,首先发生一个小的突释,随后 PTX 缓慢而持续地从植入物中释放出来。30 d 时不同处方 PTX 植入剂的释放率介于 62.05%~79.96%。植入剂释放缓慢且持久可能是由于 PTX 对 PCL 的亲合力较高,而 PTX 在水介质中的溶解度较差。IDDS 在克服 PTX 无法通过静脉给药跨越 BBB 的难题具有独特优势,在 PTX 用于脑癌的局部治疗上是一个有益的探索。

5 鼻腔给药

鼻腔给药是实现 PTX 脑内给药的另一个不错的选择,这种给药方式可以克服植入剂的某些不足,如需要手术放置植入剂等。药物经鼻腔吸收,通过轴突转运、三叉神经的神经周通道或血管周通道可在数分钟内到达脑实质、脊髓和脑脊液^[52],降低全身副作用同时还能避免首关效应。多位学者就鼻腔实现脑靶向给药进行了研究和探索。

Acharya 等^[19]设计并制备了谷胱甘肽修饰的 PTX 纳米粒(PTX-GSH-PLGA NPs),经鼻腔给药靶向大脑。产品的设计基于:①纳米粒经带正电或生物黏附材料修饰后,可延长停留在鼻腔的时间,增加进入大脑的药量,同时,纳米粒减少了对鼻腔的刺激,提高了患者的依从性;②谷胱甘肽与血脑屏障中的膜蛋白相互作用,可促进少量内源性物质通过 BBB 转运^[53]。PTX-GSH-PLGA NPs 最优化的处方粒径为 $(79.65 \pm 3.20) \text{nm}$,Zeta 电位为 -39.0 mV,表明纳米粒不会发生团聚,可以保持物理稳定性。体外溶出研究表明,在开始的 2 h 出现药物的

突释, 随后 PTX 从 PTX-GSH-PLGA NPs 中缓慢地释放出来。采用绵羊的鼻黏膜进行体外透膜吸收研究表明, PTX-GSH-PLGA NPs 具有较高的黏膜通透性, 累积透过量约为 75%, 是未偶联纳米粒的 3 倍。此结果可以归因于谷胱甘肽有助于打开鼻黏膜的紧密连接, 并促进药物从黏膜细胞旁途径的转运。此外, 组织分布研究结果表明, PTX-GSH-PLGA NPs 脑靶向效果显著, 脑组织中的药物量是未偶联纳米粒子的 1.72 倍, 是 PTX 混悬液的 7.8 倍。

Thakur 等^[20]研究了 PTX 脂质纳米囊泡 (lipid nanovesicles) 鼻腔给药治疗多药耐药性脑肿瘤的效果。PTX 脂质纳米囊泡的粒径为 100~200 nm, Zeta 电位约为 -25 mV, 包封率高达 94%。在鼻分泌液中, PTX 从脂质纳米囊泡的释放表现为缓慢释放, 而在脑脊液中表现为触发释放 (triggered release)。通过网格蛋白介导的 ATP 依赖的内吞作用, PTX 脂质纳米囊泡还能够克服神经胶质瘤细胞的多药耐药性问题。在体研究表明, PTX 脂质纳米囊泡鼻腔给药, 药物能够透过 BBB, 并且与 PTX 相比治疗指数提高。

6 吸入给药

包括 PTX 在内的抗肿瘤药物可经呼吸道输送至肺部治疗肺部肿瘤和肿瘤的肺转移^[54]。由于肺部吸收面积大, 肺泡通透性高, 血流丰富, PTX 经肺部给药是提高疗效、减少全身毒性的有效途径。学者们先后尝试了多种制剂技术来实现 PTX 的吸入给药^[55-60]。除了 PTX 自身溶解度低之外, PTX 吸入给药需要解决的主要问题还在于肺部具有迅速清除异物的能力, 导致药物在肺部滞留时间短, 加大剂量可以实现足够的药物暴露量, 却引起局部药物浓度短时间内过高, 局部细胞毒性增加。因此, 理想的 PTX 吸入剂应具有以下特点, 即能够在局部持续释放药物达到治疗浓度, 并能持续足够长的一段时间。

Zhang 等^[21]合成了两亲性嵌段接枝三元共聚物 (amphiphilic block-graft terpolymers, PEBP-b-PBYP-g-PEG) 作为药物载体, 开发了载有 PTX 的聚合物胶束和壳交联聚合物纳米粒 (shell cross-linked knedel-like nanoparticles, SCKs)。最高载药量分别可达 4% 和 9%, 水混悬液中药物质量浓度可达 4.8 mg/mL; 胶束体外药物释药速度约为 SCKs 的 2 倍, $t_{1/2}$ 分别为 6.5 h 和 12 h。体外对肿瘤细胞的 IC_{50} 与 PTX 相仿。采用整体光学成像技术研究了小鼠体内

药物组织分布和药动学特征, 结果表明药物主要滞留在肺部, 与胶束相比, SCKs 能显著延长 PTX 纳米粒在肺部的滞留时间, 并且在 1~2 周内缓慢消除。该项研究成功地解决了 PTX 吸入制剂在肺部停留时间短的问题, 意味着 PTX 的吸入给药具有切实可行的前景。

7 结语

PTX 对多种癌症具有显著的抗癌活性。由于其水溶性差, 传统的 PTX 注射剂采用 Cremophor-EL 和乙醇提高其溶解度, 严重的不良反应让患者痛苦不堪, 需要进行预处理以减少副作用。PTX 非注射给药系统各有利弊: PTX 口服给药制剂是最容易被患者接受的给药途径, 所以口服给药系统的研究一直是个热点, 通过学者的不懈努力, 通过制剂技术已能够成功克服口服 PTX 溶解性差和 P-gp 外排作用导致的生物利用度低的问题; 局部给药系统针对特定靶器官的肿瘤发挥药效, 可避免首关效应, 实现局部高药物浓度, 降低系统药物浓度和毒副作用, 但植入系统患者不能自主使用, 而阴道给药系统仅限于女性。尽管 PTX 非注射途径给药系统的问题很多, 但越来越多的科研人员已经在 PTX 非注射给药制剂的研究与开发中投入了大量的努力, 并且取得了明显的技术性突破。相信随着国内外学者对 PTX 给药技术研究的深入, 科研水平的不断提高, 将更大限度充分利用 PTX, 减轻患者痛苦, 为医学研究领域做出贡献。

此外, 除了 PTX 以外一些新型的半合成紫杉烷类药物不断涌现, 扩大并丰富了紫杉烷类抗肿瘤药物领域, 相信随着 PTX 研究的不断深入及前沿新技术的应运而生及应用, 更多的紫杉烷类抗肿瘤药物非注射给药系统将被开发, 以期最终应用于临床治愈不断衍生出来的各种疾病, 从而达到更有效、更安全、更方便、成本更低廉、更容易被大众所接受的目的。

参考文献

- [1] Long M S, Keating C D. Nanoparticle conjugation increases protein partitioning in aqueous two-phase systems [J]. *Anal Chem*, 2006, 78(2): 379-386.
- [2] He Z, Schulz A, Wan X, et al. Poly (2-oxazoline) based micelles with high capacity for 3rd generation taxoids: Preparation, *in vitro* and *in vivo* evaluation [J]. *J Control Rel*, 2015, 208: 67-75.
- [3] 凌霄, 王冰, 骆小敏. 紫杉醇注射液化疗的不良反

- 应分析 [J]. 中国医药指南, 2012, 10(5): 190-191.
- [4] Szebeni J, Alving C R, Muggia F M. Complement activation by cremophor EL as a possible contributor to hypersensitivity to paclitaxel: An *in vitro* study [J]. *J Natl Cancer Inst*, 1998, 90(4): 300-306.
- [5] 解李丽, 杨同江, 张翠平, 等. 白蛋白结合型紫杉醇的临床研究进展 [J]. 药学研究, 2014, 33(5): 289-291.
- [6] Kim J C, Kim K S, Kim D S, *et al.* Effect of HM30181 mesylate salt-loaded microcapsules on the oral absorption of paclitaxel as a novel P-glycoprotein inhibitor [J]. *Int J Pharm*, 2016, 506(1/2): 93-101.
- [7] 李草草, 张振海, 张银龙, 等. 穿膜肽修饰紫杉醇固体脂质纳米粒的大鼠在体肠吸收研究 [J]. 药学学报, 2013, 48(1): 131-137.
- [8] Jang Y, Chung H J, Hong J W, *et al.* Absorption mechanism of DHP107, an oral paclitaxel formulation that forms a hydrated lipidic sponge phase [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2017, 38(1): 133-145.
- [9] He R, Yin C. Trimethyl chitosan based conjugates for oral and intravenous delivery of paclitaxel [J]. *Acta Biomater*, 2017, 53: 355-366.
- [10] 范晓慧, 赵艳丽, 徐巍, 等. 半胱氨酸修饰的荷载紫杉醇聚离子复合物胶束口服给药的体内体外研究 [J]. 药物生物技术, 2015, 22(2): 95-99.
- [11] Sharma S, Verma A, Pandey G, *et al.* Investigating the role of pluronic-g-cationic polyelectrolyte as functional stabilizer for nanocrystals: Impact on paclitaxel oral bioavailability and tumor growth [J]. *Acta Biomater*, 2015, 26: 169-183.
- [12] Shanmugam S, Im H T, Sohn Y T, *et al.* Enhanced oral bioavailability of paclitaxel by solid dispersion granulation [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2015, 41(11): 1864-1876.
- [13] 全姬善, 于婷, 李梅, 等. 胡椒碱对紫杉醇自乳化给药系统口服生物利用度的影响 [J]. 延边大学学报: 自然科学版, 2017, 43(2): 131-136.
- [14] Kang Y K, Ryu M H, Park S H, *et al.* Efficacy and safety findings from DREAM: A phase III study of DHP107 (oral paclitaxel) versus iv paclitaxel in patients with advanced gastric cancer after failure of first-line chemotherapy [J]. *Annals Oncol*, 2018, 29(5): 1220-1226.
- [15] Büyükköroğlu G, Şenel B, Başaran E, *et al.* Preparation and *in vitro* evaluation of vaginal formulations including siRNA and paclitaxel-loaded SLNs for cervical cancer [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2016, 109: 174-183.
- [16] Utreja P, Jain S, Tiwary A K. Localized delivery of paclitaxel using elastic liposomes: Formulation development and evaluation [J]. *Drug Deliv*, 2011, 18(5): 367-376.
- [17] Pepe D, Carvalho V F M, Mc Call M, *et al.* Transportan in nanocarriers improves skin localization and antitumor activity of paclitaxel [J]. *Int J Nanomed*, 2016, 11: 2009-2019.
- [18] Hiremath J G, Khamar N S, Palavalli S G, *et al.* Paclitaxel loaded carrier based biodegradable polymeric implants: Preparation and *in vitro* characterization [J]. *Saudi Pharm J*, 2013, 21(1): 85-91.
- [19] Acharya S R, Reddy P R. Brain targeted delivery of paclitaxel using endogenous ligand [J]. *J Pharm Sci*, 2015, 11(3): 427-438.
- [20] Thakur A, Joshi N, Shanmugam T, *et al.* Proapoptotic miltefosine nanovesicles show synergism with paclitaxel: Implications for glioblastoma multiforme therapy [J]. *Cancer Lett*, 2013, 334(2): 274-283.
- [21] Zhang F, Zhang S, Pollack S F, *et al.* Improving paclitaxel delivery: *In vitro* and *in vivo* characterization of PEGylated polyphosphoester-based nanocarriers [J]. *J Am Chem Soc*, 2015, 137(5): 2056-2066.
- [22] Amidon G L, Lennernäs H L, Shah V P, *et al.* A theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: The correlation of *in vitro* drug product dissolution and *in vivo* bioavailability [J]. *Pharm Res*, 1995, 12(3): 413-420.
- [23] He Y, Liang S, Long M, *et al.* Mesoporous silica nanoparticles as potential carriers for enhanced drug solubility of paclitaxel [J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2017, 78: 12-17.
- [24] 李明华, 彭丽, 杨富恒, 等. 京大戟对紫杉醇口服生物利用度的影响 [J]. 南方医科大学学报, 2015(6): 916-921.
- [25] Sun P, Zhang Y, Shi L, *et al.* Thermosensitive nanoparticles self-assembled from PCL-b-PEO-b-PNIPAAm triblock copolymers and their potential for controlled drug release [J]. *Macromol Biosci*, 2010, 10(6): 621-631.
- [26] Wang Z, Wu Y, Zeng X, *et al.* Antitumor efficiency of D- α -tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate-b-poly (ϵ -caprolactone-ran-lactide) nanoparticle-based delivery of docetaxel in mice bearing cervical cancer [J]. *J Biomed Nanotechnol*, 2014, 10(8): 1509-1519.
- [27] Tan S, Wu T, Zhang D, *et al.* Cell or cell membrane-based drug delivery systems [J]. *Theranostics*, 2015, 5(8): 863-881.
- [28] Hu C M, Fang R H, Zhang L. Erythrocyte-inspired delivery systems [J]. *Adv Healthc Mater*, 2012, 1(5): 537-547.

- [29] Sahoo N, Sahoo R K, Biswas N, *et al.* Recent advancement of gelatin nanoparticles in drug and vaccine delivery [J]. *Int J Biol Macromol*, 2015, 81: 317-331.
- [30] Wang X, Gu X, Wang H, *et al.* Synthesis, characterization and liver targeting evaluation of self-assembled hyaluronic acid nanoparticles functionalized with glycyrrhetic acid [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2017, 96: 255-262.
- [31] Zhang X, Yang X, Ji J, *et al.* Tumor targeting strategies for chitosan-based nanoparticles [J]. *Colloids Surf B Biointerf*, 2016, 148: 460-473.
- [32] Bayo-Puxan N, Dufresne M H, Felber A E, *et al.* Preparation of polyion complex micelles from poly(ethylene glycol)-block-polyions [J]. *J Control Rel*, 2011, 156(2): 118-127.
- [33] Li N, Li X R, Zhou Y X, *et al.* The use of polyion complex micelles to enhance the oral delivery of salmon calcitonin and transport mechanism across the intestinal epithelial barrier [J]. *Biomaterials*, 2012, 33(34): 8881-8892.
- [34] Junyaprasert V B, Morakul B. Nanocrystals for enhancement of oral bioavailability of poorly water-soluble drugs [J]. *J Pharm Sci*, 2015, 10(1): 13-23.
- [35] Hu C M, Fang R H, Zhang L. Erythrocyte-inspired delivery systems [J]. *Adv Healthc Mater*, 2012, 1(5): 537-547.
- [36] Gao L, Liu G, Kang J, *et al.* Paclitaxel nanosuspensions coated with P-gp inhibitory surfactants: I. Acute toxicity and pharmacokinetics studies [J]. *Colloids Surf B: Biointerf*, 2013, 111: 277-281.
- [37] Jinno J I, Kamada N, Miyake M, *et al.* Effect of particle size reduction on dissolution and oral absorption of a poorly water-soluble drug, cilostazol, in beagle dogs [J]. *J Control Rel*, 2006, 111(1/2): 56-64.
- [38] De Los Santos C J J, Pérez-Martínez J I, Gómez-Pantoja M E, *et al.* Enhancement of albendazole dissolution properties using solid dispersions with gelucire 50/13 and PEG15000 [J]. *J Drug Deliv Sci Technol*, 2017, 42: 261-272.
- [39] Ghanavati R, Taheri A, Homayouni A. Anomalous dissolution behavior of celecoxib in PVP/Isomalt solid dispersions prepared using spray drier [J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2017, 72: 501-511.
- [40] Fan N, He Z, Ma P, *et al.* Impact of HPMC on inhibiting crystallization and improving permeability of curcumin amorphous solid dispersions [J]. *Carbohydr Polym*, 2018, 181: 543-550.
- [41] 周长征. 自微乳化药物传递系统的研究进展 [J]. 内蒙古中医药, 2012, 31(10): 122-122.
- [42] Ci L, Huang Z, Liu Y, *et al.* Amino-functionalized poloxamer 407 with both mucoadhesive and thermosensitive properties: Preparation, characterization and application in a vaginal drug delivery system [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2017, 7(5): 593-602.
- [43] Caramella C M, Rossi S, Ferrari F, *et al.* Mucoadhesive and thermogelling systems for vaginal drug delivery [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2015, 92: 39-52.
- [44] Fan X, Chen J, Shen Q. Docetaxel-nicotinamide complex-loaded nanostructured lipid carriers for transdermal delivery [J]. *Int J Pharm*, 2013, 458(2): 296-304.
- [45] Larraneta E, Lutton R E M, Woolfson A D, *et al.* Microneedle arrays as transdermal and intradermal drug delivery systems: Materials science, manufacture and commercial development [J]. *Mat Sci Eng*, 2016, 104: 1-32.
- [46] Chen Y, Chen B Z, Wang Q L, *et al.* Fabrication of coated polymer microneedles for transdermal drug delivery [J]. *J Control Rel*, 2017, 265: 14-21.
- [47] Ameen D, Michniak-Kohn B. Transdermal delivery of dimethyl fumarate for Alzheimer's disease: Effect of penetration enhancers [J]. *Int J Pharm*, 2017, 529(1/2): 465-473.
- [48] Kasetvatin C, Rujivipat S, Tiyaboonchai W. Combination of elastic liposomes and low frequency ultrasound for skin permeation enhancement of hyaluronic acid [J]. *Colloids Surf B Biointerf*, 2015, 135: 458-464.
- [49] Fanun M. Microemulsions as delivery systems [J]. *Curr Opin Colloid Interf Sci*, 2012, 17(5): 306-313.
- [50] Zhao X, Chen R, Liu M, *et al.* Remodeling the blood-brain barrier microenvironment by natural products for brain tumor therapy [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2017, 7(5): 541-553.
- [51] Kleiner L W, Wright J C, Wang Y. Evolution of implantable and insertable drug delivery systems [J]. *J Control Rel*, 2014, 181(1): 1-10.
- [52] Jain D S, Bajaj A N, Athawale R B, *et al.* Thermosensitive PLA based nanodispersion for targeting brain tumor via intranasal route [J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2016, 63: 411-421.
- [53] Rip J, Chen L, Hartman R, *et al.* Glutathione PEGylated liposomes: Pharmacokinetics and delivery of cargo across the blood-brain barrier in rats [J]. *J Drug Target*, 2014, 22(5): 460-467.
- [54] Kaminskas L M, Mcleod V M, Ryan G M, *et al.* Pulmonary administration of a doxorubicin-conjugated

- dendrimer enhances drug exposure to lung metastases and improves cancer therapy [J]. *J Control Rel*, 2014, 183: 18-26.
- [55] Videira M, Almeida A J, Fabra A. Preclinical evaluation of a pulmonary delivered paclitaxel-loaded lipid nanocarrier antitumor effect [J]. *Nanomedicine*, 2012, 8(7): 1208-1215.
- [56] Verco J, Johnston W, Frost M, *et al.* Inhaled submicron particle paclitaxel (NanoPac) induces tumor regression and immune cell infiltration in an orthotopic athymic nude rat model of non-small cell lung cancer [J]. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*, 2019, doi: 10.1089/jamp.2018.1517.
- [57] Rezazadeh M, Davatsaz Z, Emami J, *et al.* Preparation and characterization of spray-dried inhalable powders containing polymeric micelles for pulmonary delivery of paclitaxel in lung cancer [J]. *J Pharm Pharm Sci*, 2018, 21(1S): 200-214.
- [58] Chaurasiya B, Huang L, Du Y, *et al.* Size-based anti-tumoral effect of paclitaxel loaded albumin microparticle dry powders for inhalation to treat metastatic lung cancer in a mouse model [J]. *Int J Pharm*, 2018, 542(1/2): 90-99.
- [59] Rosière R, Van Woensel M, Gelbcke M, *et al.* New folate-grafted chitosan derivative to improve delivery of paclitaxel-loaded solid lipid nanoparticles for lung tumor therapy by inhalation [J]. *Mol Pharm*, 2018, 15(3): 899-910.
- [60] Luo T, Loira-Pastoriza C, Patil H P, *et al.* PEGylation of paclitaxel largely improves its safety and anti-tumor efficacy following pulmonary delivery in a mouse model of lung carcinoma [J]. *J Control Rel*, 2016, 239: 62-71.