

· 药剂学进展 ·

给药系统进展概述(下)

上海港医院 周翰章

二、靶向给药系统 (Targeting Drug Delivery System)

目前药物治疗全身性疾病是通过各种途径给药,达到一定的血药浓度分布于全身而产生治疗作用,这种治疗方法最大的缺陷是缺乏选择性。如某些疾病只局限于某个部位或器官,则到达的药物仅一小部分,大部分药物未发挥作用,某些强烈的药物往往在起治疗作用的同时产生毒副作用,严重地影响药物的治疗价值。靶向给药系统可提高药物的选择性,将有效物质导向靶细胞,可减少毒性和获得最大的治疗效果。目前靶向给药系统包括两个方面:一是设计前体药物,以达到靶位给药等目的;二是应用载体,使药物到达机体的特定部位。

1. 前体药物:是指经过生物转化才产生药效的一些化合物,即把具有生物活性的化合物(母体药物)用化学方法转变为非活性的新化合物(前体药物),前体药物进入体内可经酶的作用或其它反应而释放出活性物质而发挥疗效。

前体药物制剂的制法,有的在生产原料药时直接制成,有的则在配制剂时临时制备的;其制法主要有以下几种:酸碱反应法、复分解反应法、钡盐沉淀法、离子交换法、直接络合法等。

前体药物在靶向给药系统方面的应用,是利用其能特异地浓集于靶位或虽随人体血流分布全身组织,但只能在靶组织内被激活的性质,如氮芥四环素和环磷酰胺四环素就是利用四环素能渗入肿瘤组织,将抗肿瘤药

物分子浓集于肿瘤周围,且维持一定时间,以发挥抗肿瘤药物的最大药效并减少毒副作用;又如阿霉素和DNA复合物能减少正常细胞对它们的摄取,集中在靶区而提高效果。

某些抗癌药的前体药物,给药后能使抗癌药向靶细胞定位,其原理是因癌细胞比正常细胞含浓度较高的磷酸酯酶,如将抗癌药物分子中的羟基磷酸化,则可促使抗癌药在癌细胞部位特异地蓄积,如己烯雌酚与雌二醇的羟基经磷酸化制成己烯雌酚和雌二醇双磷酸酯,常用于治疗前列腺癌,因前列腺组织中磷酸酯酶比正常组织高约4倍,因而更易水解释放母体药物而显疗效。

尚可利用前体药物来达到下述目的:

(1) 产生协同作用:如红霉素卡那霉素复盐、粘菌素青霉素盐等。(2) 改善药物的吸收提高血浓度:如丙基二硫代硫胺(TPD)是一种吸收性能好的前体药物。(3) 改变药物的味觉、嗅觉和刺激性:如氯霉素制成棕榈酸酯后变成无味氯霉素、氯醛右旋糖酐络盐降低了药物的刺激性。(4) 延长作用时间:如阿糖胞苷制成5'-棕榈酸酯或5'-一苯甲酸酯可延长作用时间。(5) 防止或延缓细菌对药物产生耐药性:多数抗菌药物单独或大剂量使用时,能使某些致病菌产生耐药性而使药效降低,如将两种抗菌药物结合成前体药物制剂,能防止或延缓细菌对药物产生耐药性。如小檗碱磺胺异恶唑络盐比单独使用此二种抗菌药物,能防止或延缓耐药性菌株的产生。

应用前体药物概念已设计出许多效用较

好的药物,对改进已有药物的理化性质和生物活性尤有价值,近年来国外愈来愈重视前体药物的研究,我国对前体药物的研究尚少,但亦已有一些前体药物制剂投入了生产,如烟酸肌醇酯、硫酸软骨素水杨酸酯、链霉素甘草酸盐等等,并正在作进一步开发。

2. 载体:是用以携带或运输某种药物到达靶区;目前主要有以下几种:

(1) 单克隆抗体

利用淋巴细胞杂交瘤技术,将小鼠的骨髓瘤细胞和免疫小鼠脾淋巴细胞,主要是分泌特异性抗体的B淋巴细胞(或人的B淋巴细胞)融合成为杂交瘤细胞。由单一杂交瘤细胞分裂繁殖,形成一簇细胞纯系。这一过程称为克隆化。克隆化后产生的抗体在免疫性上是均一的,在化学上是相当纯的,这种抗体称为单克隆抗体。如以肿瘤细胞免疫B淋巴细胞,采用上述杂交瘤技术,就能得到相对应的肿瘤细胞的单克隆抗体。经初步临床观察:肿瘤细胞的单克隆抗体除对个别的淋巴细胞瘤患者有效外,在肿瘤治疗上都无明显疗效。现今以单克隆抗体为载体,药物为弹头就形成了具有选择性杀伤肿瘤细胞的“生物导弹”,为肿瘤靶位给药展开了新的前景。

目前至少有四种类型的抗肿瘤药均可连接于单克隆抗体上(以它作为载体)

(1) 放射性同位素:如用 $[^{131}\text{I}]$ —抗HCG抗体治疗7例耐药性绒毛膜上皮癌,其中4例获得持续缓解;

(2) 毒素(常用的是蓖麻毒素、白喉毒素):如用小鼠制成抗人的结、直肠癌的单克隆抗体,再将此抗体与白喉毒素(A链)或蓖麻毒素(A链)相结合,在体外试验中对结、直肠癌细胞表现了选择性杀伤作用,而对无相应抗原的其它细胞无伤害影响;

(3) 化疗药物(包括长春花碱、甲氨喋呤、阿霉素、柔红霉素等):如单克隆抗体和柔红霉素的结合物能延缓肿瘤发展,它比单独的抗体、游离药物以及柔

红霉素与正常免疫球蛋白结合物均有更高的疗效;(4) 免疫反应调节剂(如二硝基氯苯、干扰素等)。

近年来药物单克隆抗体发展迅速,可用于解除药物的毒性。因药物无免疫学活性,故通常是在作为抗原前将其与大分子量载体蛋白连接。如要获得单克隆抗地戈辛抗体,可将地戈辛与溶菌酶或小牛血清白蛋白共价连接,然后制得动物免疫血清,再应用淋巴细胞杂交瘤技术制成。已报道的有吗啡、甲氨喋呤、地戈辛、L-门冬酰胺酶和庆大霉素等药物单克隆抗体。

单克隆抗体作为药物载体应用的研究,目前还是刚开始。虽然这种“导弹疗法”令人鼓舞,但这些试验大多是在体外或是在动物身上进行的,对人体的资料尚少,且还有许多问题需要解决,如单克隆抗体特别是人源性单克隆抗体的生产技术问题、药物和单抗的结合问题以及如何使药物抗体结合物顺利进入细胞而不被细胞表面蛋白酶水解等问题都有待于进一步研究。

(2) 磁性药物制剂

磁性药物制剂是将药物与铁磁性物质共包于载体中,应用于体内后,利用体外磁场的效应引导药物在体内定向移动和定位集中,主要用作抗癌药物载体。

①磁性微球:注射用磁性微球由铁磁性物质的超微粒子和骨架物质组成,报道最多的是白蛋白骨架磁性微球,它是由变性白蛋白骨架制成,其中包有磁铁矿(Fe_3O_4)细粒和水溶性药物,其微粒直径 $<1\mu\text{m}$,该种磁性微球的特点:(i)可把网状内皮系统的干扰程度降到最低;(ii)可减少用药剂量,因药物随着载体吸附在靶区周围,很快达到所需的程度,而全身分布量就相应减少;(iii)注射后药物极大部分在局部作用,相对地减少了药物对人体正常组织的副作用,特别是降低了对肝、脾、肾等造血和排泄系统的损害。(iv)加速产生药效而提高

疗效。当把这种制剂注入肿瘤供养动脉,在体外一定强度磁场的作用下可以保留在肿瘤的毛细血管内,这是由于在动脉和毛细血管内血液线性流动速率不同(大动脉中为15~20cm/sec毛细血管中为0.05cm/sec)所致。较小的磁场强度可使微球保留在毛细血管,通过弥散从微血管系统转移到血管外间隙,在靶区形成一药库,逐渐释放出药物,这样药物不会很快被血液稀释或清除,在肿瘤局部有较高的药物浓度。当实体肿瘤细胞呈非同步化时,由于微球能缓慢释放药物,长时间的发挥作用,当肿瘤细胞从G₀期进入细胞增殖周期时,药物能更好的发挥细胞毒作用,阿霉素磁性蛋白微球就是这种制剂。此外还有多糖类磁性微球(如用阿拉伯胶、淀粉、鹿角菜、果胶等作为骨架物质)等。

②磁性片剂和磁性胶囊剂:两者均是供口服应用的磁性药物制剂,制剂内含治疗药物和铁磁性物质,在体外磁场作用下固定于消化道病灶区,用于治疗消化道肿瘤和溃疡等。由于药物直接作用于病灶,可减少药物用量和毒副作用,提高并加速疗效。

③磁性造影剂:在心血管及泌尿系统X线造影时主要是应用水溶性有机碘造影剂,这类造影剂在实际应用时有以下缺点:(i)易引起碘变态反应,(ii)刺激心脏引起不良反应,(iii)损害肝肾器官的功能,(iv)不能在一定时间里保留在固定部位,给X线摄影带来困难。而磁性造影剂可克服上述缺点,特别是可以在体外磁场引导下保留在选定的部位,给X线照像带来很大方便。

目前磁性药物制剂虽尚处于实验研究阶段,但少数已开始用于人体;它是一种比较理想的制剂,预期会有广阔的发展前途。

(3) 脂质体

它是由双层磷脂膜组成的一种新剂型,以其膜层多少分为①单室脂质体一球径约为 $\leq 25\text{nm}$,药物溶液只被一层类脂质双分子

层所包封;②多室脂质体一球径约 $\leq 5\ \mu\text{m}$,药物溶液被有几层类脂质双分子层所隔开,形成不均匀的聚集体;③大多孔脂质体一直径约 $0.13 \pm 0.06\ \mu\text{m}$,呈单层状。它的制法常用的是:注入法、薄膜分散法、超声波分散法和冷冻干燥法等。脂质体的膜磷脂含量与生物细胞膜的磷脂含量很相似,其表面电荷、膜的流动性和渗透性、在血液和组织内的稳定性以及血液循环中的清除率均适合于靶位给药的特殊需要,是具有多种功能的药物载体。根据药物溶解度及脂质体的制备方法,脂质体可包蔽各种常用的药物、酶、抗原、其它活性蛋白质、激素、遗传物质和病毒等。进入血液循环的脂质体被细胞通过吞噬、胞饮、渗透及膜融合等方式摄取。脂质体对靶位的选择性与脂质体的组成、大小、制备方法、表面电荷等有关。近年来致力于修饰脂质体表面,把对特定细胞具有选择性或亲和性的配体组合于脂质体上。(i)掺入糖脂:在脂质体上结合天然或人工合成的糖脂如唾液酸糖蛋白、半乳糖、甘露糖等可改变脂质体的组织分布;(ii)掺入免疫球蛋白:在脂质体表面接上蛋白质或抗体,可提高靶向性;(iii)热敏脂质体:将二棕榈酰磷脂酰胆碱和二硬脂酰磷脂酰胆碱按一定的比例混合,使制成的脂质体具有稍高于体温的相变温度,在此温度下磷脂从胶态转变成液晶,大大增加脂质体膜的渗透性,迅速释放包裹的药物。利用此特性可用微波器加热肿瘤局部至一定的温度来达到药物靶向作用的目的;(iv)pH敏感脂质体:人体肿瘤间质液的pH值比正常组织显著低,因此在磷脂中加入对pH敏感的一类脂N-棕榈酰-L-高半胱氨酸组成的脂质体,能在低pH范围内释放药物,在局部获得更高的浓度。

由于脂质体膜材与细胞膜构成物相似,故与细胞亲和力强,可增强药物对膜的透过性,并有增加药物稳定性、降低药物毒副作用,控制药物在组织内的分布与血液内的清

除率,避免细菌耐药性产生等优点,故脂质体被认为是一种理想的药物载体。如已报道制成以脂质体包蔽剂型的药物有:胰岛素、放线菌素D、甲氨喋呤、阿霉素、博来霉素、长春花硷、阿糖胞苷、伯氨喹等。用脂质体包蔽的淋巴激活素或胞壁酰二肽注射于带瘤小鼠,可阻止皮下黑色素瘤向肺和淋巴结转移,实验证明这是因脂质体将巨噬细胞激活剂—淋巴激活素或胞壁酰二肽带至巨噬细胞激活了宿主巨噬细胞杀瘤作用的结果,所以用脂质体包蔽免疫调节剂作为抗肿瘤的途径给人以新的启示。又有人报道脂质体可增加穿透血脑屏障的能力,如 $[^{131}I]$ -TRH(促甲状腺素释放激素)脂质体,进入脑内比单纯TRH多;但脂质体存在的问题亦不少,如包封率低、脂质双层在体液和释药时不稳定、脂质体制剂有效期短、甚至只能贮藏一周及不能大量生产等,都有待于进一步解决。

近年来又推出了抗癌药物新剂型—超微粒药物载体多相脂质体,关于“多相脂质体”的命名,是由于药物在脂质体中的包封量,特别是脂溶性药物是比较小的,因此少量游离在脂质体结构外的脂溶性药物往往呈现较大的油珠漂浮在溶液中,如油珠过大就不符合静脉注射的要求,必须加入一些配比适宜的非离子表面活性剂,把这些漂浮的油珠分散成超微粒,使符合静脉注射的要求。作为增溶剂的非离子表面活性剂,当其在水中的浓度达到一定浓度限度时,增溶分子即互相聚集定向排列,其亲水基向外、亲油基向内而成胶团。脂溶性药物分散于核内,这种分散体系属胶体溶液。另一部分脂溶性药物则被非离子表面活性剂乳化成O/W型乳剂或W/O/W型复合乳剂。故这一多相的复合系统中很大部份为单室与多室脂质体、少量的增溶胶团、O/W型乳剂以及W/O/W型复合乳剂等共同混悬在水相中,所有这些超微粒都存在着物理界面,各

部分理化性质也不能绝对均一,因此从分散系角度看,这种脂质体制剂是属于多相分散物系,故命名为多相脂质体。多相脂质体作为抗癌药物的载体进入机体后浓集在网状内皮细胞丰富的组织、淋巴系统,并易进入肿瘤细胞因而可提高疗效、减少剂量、降低毒副作用;如已设计制成的四个多相脂质体制剂为:油酸多相脂质体(代号139)、复方唐草新碱多相脂质体(代号76)、复方5-氟尿嘧啶多相脂质体(代号139-3)、喜树碱多相脂质体(代号139-4)均有明显的抗癌活性,毒性比一般剂型小。

其它载体尚很多,如糖蛋白——它具有能选择性地结合于各类细胞上受体的糖基,可作为靶位给药的药物载体。去唾液酸糖蛋白半乳糖端基可与肝实质细胞上的受体相互作用,然后通过细胞的内吞作用被摄取。由此可见作为药物载体的去唾液酸糖蛋白似是亲溶酶体载体。去唾液酸糖蛋白可从人的血浆内大量获得,显然可作为肝脏的靶位给药(如治疗病毒性肝炎、肝细胞内寄生虫病等)的药物载体,尚有其它大分子物质如脱氧核糖核酸作载体,作用的靶位是巨噬细胞。中性白细胞作载体其作用靶位是发炎区域。白蛋白作载体,作用部位是巨噬细胞、肺细胞。如以牛血清白蛋白(SA)作载体、联结抗癌药柔红霉素(DNR)两者间又联以四肽(亮—丙—亮—丙肽 aa_4)即SA-(aa_4)-DNR,能被溶酶体所水解,释放出DNR(而DNR却不被溶酶体酶水解)而发挥作用。一类非生物降解的物理性和离子型的药物载体—水凝胶(Hydrogel)是又一类新的药物载体,已制成许多药物的水凝胶控释给药系统。

三、给药系统发展趋势

给药系统的发展极为迅速,许多新颖的给药系统将不断推出,为剂型的发展开拓了新的途径。可预见上述的控释系统不久总将被那些控释药更为灵敏的“电方式”(Elec

tronic gating) 给药器所代替。这类给药器是通过封闭式控制回路 (Closed Control loops) 中的一个根据生物信息反馈的传感器, 使控制释药具有自动化的特点。如在猴身上有效地试验了葡萄糖传感器, 这种传感器如与微型计算机相连, 患者能连续地得到精确的符合个体需要的胰岛素剂量, 这种“人工胰脏”就是通过机体本身的生化反馈回路控制着这给药器的胰岛素释放量的。按同样原理可设计用于高血压病等的给药器。在靶向给药系统方面, 除了继续对已有的药物载体进行深入研究使之能广泛地、有效地应用于临床外, 近年来又出现了一种新

的药物设计方法—软药 (Softdrug) 设计, 它是以药物代谢为基本出发点设计出安全性高的药物, 药物本身具有活性, 在体内产生药理作用后可按预知的方式 (如酶水解) 和可控制的速率 (如改变分子结构上的基团) 进一步代谢就转化成无活性产物, 不仅缩短了药物在体内的过程, 且避免了有毒的高度反应性中间体的形成, 因而使药物的毒性和活性得以分开, 现已用于抗微生物药、抗胆碱药、甾体消炎药、 β 受体阻断药等设计中, 预计今后将会有更大的发展。

(参考文献28篇略)

布洛芬制剂研究进展

天津第二医学院药学系 王润玲

布洛芬是一种新型非甾体消炎镇痛药, 临床上广泛用于风湿及类风湿关节炎等, 现已成为解热镇痛类药物中重要品种之一。目前常用剂型为片剂, 另有栓剂、糖浆剂、软膏剂及复方片剂、多层片剂的报道。

糖浆剂

糖浆剂的研制可克服布洛芬味苦等缺点, 有利于儿童服用及提高生物利用度。国外专利报道其处方为 (Kg): 布洛芬铝盐7.57、山梨醇160、丙二醇80、乙醇80、蔗糖113、Veegum 1、PVP0.5、亚硫酸氢钠0.8、氢氧化钾2.37、洋红6.1、柠檬香料0.66、尼泊金丁酯0.065、尼泊金丙酯0.033、加水至100加仑。笔者也曾研制过该药糖浆剂, 按布洛芬: 精氨酸 1: 1 的比例, 溶于85%蔗糖溶液, 制成布洛芬10mg/ml的糖浆液, 室温放置三个月未见沉淀生成及颜色变化。

软膏剂

将布洛芬制成外用剂型, 经过透皮吸收而获得全身的治疗作用, 具有用药安全、控释、副作用小等优点。据报道5%布洛芬软膏用于豚鼠皮肤上, 20分钟后皮下及肌肉组织的药物浓度可达 $10 \mu\text{g/g}$ 。

2小时后浓度可增加50%。人体皮肤实验表明布洛芬能迅速扩散到组织深层。有人研究了布洛芬在各种基质中的生物利用度: 乳膏、凝胶、乳胶、亲水性基质等, 并发现10%二甲亚砜 (DMSO) 可增加亲水性基质中药物的吸收和生物利用度。其它添加剂如聚乙二醇 (PEG400)、尿素或乙醇对该药物体外释放也有一些促进。

另据报道布洛芬与水杨酸甲酯成酯后制成软膏可为外部用药。

栓剂

为方便临床给药, 白剑等研制了布洛芬栓剂。处方: 布洛芬400mg、半合成脂肪酸酯适量, 制成布洛芬400mg/枚的栓剂。经狗体内生物利用度实验证明, 该制剂给药后吸收正常, 与片剂生物等效。

复方片剂及多层片剂

布洛芬与阿司匹林的复方片剂的处方 (份): 阿司匹林40、布洛芬70、微晶纤维素35、乳糖150、硬脂酸镁5。按以上配方混合后制成片剂 (300mg/片)。实验表明该制剂可增强疗效, 降低副作用。