

## 国外部分公司脂质体药物研发现状

李春雷, 邓英杰

(沈阳药科大学药学院, 辽宁 沈阳 110016)

**摘要:** **目的** 介绍国外脂质体药物的开发现状。**方法** 综述了14家外国公司所发展的脂质体技术平台和正在开发的脂质体药物。**结果和结论** 目前主要有3类脂质体药物正在被开发: 化疗药物、疫苗和核酸类药物。并且国外从事脂质体药物研发的公司都有自己的专利技术。

**关键词:** 药剂学; 研究进展; 综述; 脂质体

**中图分类号:** R94      **文献标识码:** A

自从1965年Bangham等人发现脂质体,近40年已经过去了。在这40年中,经过众多科研人员的不懈努力,脂质体领域出现了许多里程碑式的工作,如:pH梯度法的发明,长循环脂质体的制备及主动靶向脂质体的发明等。作为一种先进的药物传递系统,脂质体的优势已经被越来越多的人所承认(这里讲的药物是一个广义的概念,既包括化学药物,也包括蛋白质类及核酸类药物)。作者将简要介绍国外脂质体药物的研发现状。所谓脂质体药物,指的是以脂质体为载体的治疗或预防性药物。由于在国外,新药的研发工作主要由制药公司完成,所以将着重介绍国外从事脂质体药物开发的公司,它们所采用的新技术和开发的脂质体药物。

### 1 ALZA

ALZA是一个专门从事药物传递系统(drug delivery systems, DDSs)开发的公司<sup>[1,2]</sup>。它的主要技术平台就是隐型脂质体(STEALTH<sup>®</sup> liposomes, 实际上就是长循环脂质体)技术。众所周知,尽管传统的脂质体可以提高药物的疗效,降低药物的不良反应,但是它们在体内很容易被免疫系统识别和吞噬;因此脂质体可能还没有到达靶区,就已经被机体清除掉了。采用STEALTH<sup>®</sup>技术,则可以避免这种情况。由于长循环脂质体表面覆盖着一层PEG(polyethylene glycol)凝胶,它可以成功的逃脱免疫系统的吞噬和破坏。并且,如果长循环脂质体的粒径小于150 nm,它可以有效的穿透肿瘤区的血管,在肿瘤区富集,这样就改变了药物在体内的分布,降低了毒性。

ALZA采用STEALTH<sup>®</sup>技术,已经成功的开发了阿霉素脂质体注射液Doxil<sup>®</sup>。Doxil<sup>®</sup>主要用于治疗复发性卵巢癌和AIDS相关的Kaposi's肉瘤。

### 2 Antigenics

**收稿日期:** 2004-03-17

**作者简介:** 李春雷(1976-),男(汉族),吉林梨树人,在读博士, Tel:(024) 23917603 E-mail: lcilib@sina.com.cn; 邓英杰(1945-),女(汉族),吉林永吉人,教授,博士生导师,主要从事药剂学研究, Tel: (024) 23917603, E-mail: dengyingjie45@yahoo.com.cn。

目前 Antigenics 正在开发两个脂质体产品<sup>[3,4]</sup>: Aroplatin<sup>®</sup> 和 ATRA-IV<sup>®</sup>。ATRA-IV<sup>®</sup> (又名 ATRAGEN<sup>®</sup>) 是全反式维甲酸 (all-trans-retinoic acid) 的脂质体注射制剂。全反式维甲酸主要用于治疗急性早幼性骨髓性白血病 (acute promyelocytic leukemia), 但是它的口服制剂存在一个重要缺陷, 那就是药效的持续时间太短。将其制成脂质体制剂后, 药物的血药浓度增加, 起效时间明显延长。现在 Antigenics 受 FDA 委托, 正在研究用 ATRA-IV<sup>®</sup> 治疗 T 细胞非 Hodgkin 氏淋巴瘤 (T cell non-Hodgkin's lymphoma) 的可行性。Aroplatin<sup>®</sup> 是第三代铂类抗癌药物, 它的结构和奥沙利铂 (Oxaliplatin<sup>®</sup>) 相似。细胞实验表明, Aroplatin<sup>®</sup> 可能用于治疗对其他铂类药物 (卡铂 carboplatin, 顺铂 cisplatin) 产生耐药性的肿瘤。用 Aroplatin<sup>®</sup> 脂质体治疗结肠癌的实验正在进行中。

### 3 Aphios

Aphios 之所以在脂质体公司中拥有一席之地<sup>[5,6]</sup>, 主要是由于它发展了一种独特的脂质体制备工艺。该公司采用超临界流体技术制备纳米级单分散的脂质体。该技术和常规的醇注入技术有类似之处, 所不同的是溶解磷脂和胆固醇用的是超临界流体。采用该技术, Aphios 已经成功的将紫杉醇 (paclitaxel), 喜树碱 (camptothecin) 等难溶性药物制成了脂质体制剂。临床实验表明: Taxosomes<sup>™</sup> (紫杉醇脂质体) 的毒性远小于 Taxol<sup>®</sup> (紫杉醇注射液), 并且其治疗乳腺癌的有效性是 Taxol<sup>®</sup> 的 2 倍左右。

### 4 BernaBiotech

Virosomes 技术是 BernaBiotech 最重要的技术平台<sup>[7]</sup>。Virosomes 可以用于传送抗原, DNA-RNA, 或治疗性药物。但是目前主要用作疫苗的载体。和传统的疫苗相比, Virosomes 具有更好的免疫原性和耐受性, 并且无需免疫佐剂。从本质上讲, Virosomes 与传统脂质体的区别主要在于, Virosomes 的磷脂双分子层上嵌入了病毒的膜蛋白。这些蛋白可以保证 Virosomes 和免疫系统的细胞发生融合, 进而将其所包被的特异性抗原递呈给免疫细胞。Virosomes 不仅可以模拟天然抗原的递呈方式, 还可以同时引起体液免疫和细胞免疫, 进而增强疫苗的有效性。采用 Virosomes 技术, BernaBiotech 已经开发了 2 个产品, 一个是流感疫苗 (Inflexal<sup>®</sup> V), 一个是甲肝疫苗 (Epaxal<sup>®</sup>)。

### 5 Biomira

Biomira 也在开发脂质体疫苗<sup>[8,9]</sup>, 但是它采取了和 BernaBiotech 截然不同的策略。Biomira 所用的抗原是人工合成的, 而非天然的。首先通过高通量筛选得到具有免疫原性的短肽, 将此短肽和脂类物质连接, 就获得了强免疫原性的人工抗原。制备脂质体时, 可将此人工抗原和佐剂掺入进去, 得到脂质体疫苗。现在该公司正在开发的产品是 BLP25 脂质体疫苗, 该疫苗可以使机体对肿瘤相关抗原 mucin MUC1 产生特异性的细胞免疫反应。

### 6 Celsion

Celsion 公司是脂质体公司中的后起之秀<sup>[10]</sup>，它正与 Duke 大学合作，开发热敏脂质体。热敏脂质体可以克服传统脂质体所遇到的一些问题：如药物在肿瘤区释放太慢，达不到有效浓度，可能导致肿瘤的耐药性等等。该公司的热敏脂质体制剂可以在 40~42 迅速释放绝大多数药物。和微波热疗技术相结合，其热敏脂质体技术可以成功的应用于临床。Celsion 公司正在开发阿霉素热敏脂质体 ThermoDox™，现已进入 1 期临床。

## 7 Elan

自从 Elan 收并了 liposome company 之后<sup>[11]</sup>，也开始从事脂质体药物的研发工作。目前 elan 已经上市了一个脂质体产品 Myocet®（阿霉素柠檬酸盐脂质体注射液），主要用于治疗乳腺癌。

## 8 Gilead

Gilead 的脂质体技术主要来自 Nexstar<sup>[12,13]</sup>。Nexstar 在被 Gilead 收并之前，曾经开发了 2 个脂质体产品，AmBisome®和 DaunoXome®，即两性霉素 B 脂质体和柔红霉素脂质体。其中柔红霉素脂质体的制备主要得力于主动载药法-pH 梯度法的发明。

## 9 INEX

INEX 的创始人 Pieter cullis 是脂质体领域非常著名的人物<sup>[14]</sup>。他做了许多重要的工作，如挤出仪的发明，pH 梯度法的发明等等。INEX 的技术主要有 2 个，靶向化疗技术和靶向免疫治疗技术。靶向化疗技术是以主动载药为基础的。采用该技术平台，INEX 公司正在开发 3 个产品，OncoTCS(长春新碱脂质体)、Topotecan TCS(盐酸拓扑替康脂质体注射液，和 GlaxoSmithkline 合作开发)和 Vinorelbine TCS(长春瑞宾脂质体)。INEX 的靶向免疫治疗平台则是以 Oligovax 为基础的。Oligovax 实际上就是脂质体包封的一段具有特定序列的寡核苷酸。此寡核苷酸片段具有免疫增强活性。当 Oligovax 和特异性的抗原联用时，可以大大增强机体对特异性抗原的免疫反应。目前 INEX 公司正在进行 Oligovax 和 TRP-2(tyrosinase related protein-2, 一种黑色素瘤相关抗原)联用治疗黑色素瘤的研究。

## 10 Lipoxen

Lipoxen 是英国的一家私人公司<sup>[15]</sup>。它主要开发脂质体疫苗。该公司的技术平台 ImuXen™和一种脂质体制备技术脱水-再水化相关。采用此技术制备蛋白质-DNA 疫苗的脂质体制剂，包括如下步骤：1) 制备小单室脂质体；2) 将小单室脂质体，疫苗和二糖按适当的比例混合后冻干；3) 在适宜的条件下水化。采用该技术，可以有效的提高疫苗的包封效率。目前该公司尚无产品上市。

## 11 Neopharm

Neopharm 是新兴的脂质体技术公司<sup>[16,17]</sup>。其核心技术在于制备脂质体时采用了一种人工合成的心磷脂四豆蔻酰甘油心磷脂。由于此心磷脂的特性，它可以和亲脂性药物强烈作用，将药物稳定的嵌在脂质体膜中，进而提高了制剂在体内和体外的稳定性。目前正在开发的产品有 4 个，LE-SN38、LE-rafAON、LEM 和 LEP。SN38 是依利替康(irinotecan)的活性代谢产物，由于 SN-38

不能溶于常用的药用溶剂, 所以无法直接给药, 将 SN-38 制成脂质体之后, 可以解决上述问题。LE-rafAON 包裹的是抗 c-raf 的反义寡核苷酸。LE-rafAON 可以抑制肿瘤产生的 Raf-1 蛋白, 进而抑制肿瘤生长并提高肿瘤对放疗和化疗的敏感性。另 2 个正在研发的脂质体产品是 LEM (米托蒽醌脂质体, mitoxantrone) 和 LEP (紫杉醇脂质体, paclitaxel)。

## 12 Polymun

Polymun 是奥地利的一家公司<sup>[18]</sup>。它的主要成就就是发明了一种可以放大的脂质体制备技术——交叉流注射 (cross-flow injection)。目前该公司正在研发的产品有人 Cu-Zn 超氧化物歧化酶。

## 13 Skyepharma

Depofoam®是 Skyepharma 公司的脂质体技术平台<sup>[19,20]</sup>。Depofoam®是微米级的、蜂窝状的磷脂双层结构, 实际上它是一种比较特殊的多室脂质体。当采用二次乳化法制备脂质体时, 如果油相中含有甘油三酯, 就会得到 Depofoam®。经过 20 多年的开发, Depofoam®已经成为一种非常重要的缓释技术。它可以用来传递化学药物、蛋白质以及 DNA 等。采用该技术 Skyepharma 公司已经开发了 2 个品种 Depomorphine™和 Depocyt™。Depocyt™主要用于治疗淋巴性脑膜炎。将阿糖胞苷制成 Depocyt™后, 给药次数从每 2 d 1 次减少为每 3 周 1 次, 极大的改善了病人的顺应性。Depomorphine™主要用于缓解手术后疼痛。传统的吗啡制剂由于作用时间短, 需要多次给药。而 Depomorphine™的作用可以持续 48 h, 这段时间正是手术后疼痛的高峰期。

## 14 Transave

Transave 主要研究可用于吸入治疗的脂类复合物和脂质体制剂<sup>[21]</sup>。目前该公司的开发重点是治疗肺病的脂质体抗生素、化疗药物和基因治疗药物。

以上介绍了 14 家致力于开发脂质体药物的外国公司所采用的技术平台和开发的产品。从中可以得到一些很有意义的结论。1) 目前脂质体药物的研发重点重要集中在 3 个方面: **a.** 包裹抗肿瘤的化疗药物, 尤其是阿霉素类、长春新碱类和喜树碱类药物。这是因为脂质体可以有效的降低这些化疗药物的不良反应, 提高药物的治疗指数。**b.** 用做蛋白质-多肽疫苗以及 DNA 疫苗的载体。由于脂质体是一种有效免疫佐剂, 作为疫苗的载体, 它可以增强机体的免疫反应。**c.** 用作核酸类药物的载体。以脂质体为载体进行基因治疗是一个很好的方向, 可以避免病毒类载体的不良反应。2) 在国外, 开发脂质体药物的公司基本上都有属于自己的技术平台, 或是新颖的脂质体制备技术如 Aphios 公司的超临界流体技术和 Polymun 的交叉流注射技术, 或是独特的脂质体类型如 ALZA 公司的 STEALTH®脂质体、Skyepharma 公司的 Depofoam®。正是这些专利技术保证了这些脂质体公司的竞争力和生命力。

### 参考文献:

[1] Abra RM, Bankert RB, Chen F, *et al.* The next generation of liposome delivery systems: recent experience with

- tumor-targeted, sterically-stabilized immunoliposomes and active-loading gradients [J]. *J Liposome Res*, 2002, 12(1-2): 1-3.
- [2] Working PK, Newman MS, Sullivan T, *et al.* Reduction of the cardiotoxicity of doxorubicin in rabbits and dogs by encapsulation in long-circulating, pegylated liposomes [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 1999, 289(2): 1128-1133.
- [3] Perez-Soler R, Khokhar AR. Delivery and activation through liposome incorporation of diaminocyclohexane platinum (II) complexes [P]. US: 5843475, 1998-12-01.
- [4] Mehta K, Perez-Soler R, Lopez-Berestein G, *et al.* Formulation and use of carotenoids in treatment of cancer [P]. US: 6200597, 2001-03-13.
- [5] Castor TP. Methods and apparatus for making liposomes [P]. US: 5554382, 1996-09-10.
- [6] Castor TP, Chu L. Methods and apparatus for making liposomes containing hydrophobic drugs [P]. US: 5776486, 1998-07-07.
- [7] Moser C, Metcalfe IC, Viret JF. Virosomal adjuvanted antigen delivery systems [J]. *Expert Rev Vaccines*, 2003, 2(2): 189-196.
- [8] Jiang ZH, Koganty RR. Synthetic vaccines: the role of adjuvants in immune targeting [J]. *Curr Med Chem*, 2003, 10(15): 1423-1439.
- [9] Batenjany MM, Boni LT, Guo Y, *et al.* The effect of cholesterol in a liposomal Muc1 vaccine. *Biochim Biophys Acta*, 2001, 1514(2): 280-290.
- [10] Needham D. Temperature-sensitive liposomal formulation [P]. US: 6200598, 2001-03-13.
- [11] Swenson CE, Bolcsak LE, Batist G, *et al.* Pharmacokinetics of doxorubicin administered i.v. as Myocet (TLC D-99; liposome-encapsulated doxorubicin citrate) compared with conventional doxorubicin when given in combination with cyclophosphamide in patients with metastatic breast cancer [J]. *Anticancer Drugs*, 2003, 14(3): 239-246.
- [12] Forssen EA, Male-Brune R, Adler-Moore JP, *et al.* Fluorescence imaging studies for the disposition of daunorubicin liposomes (DaunoXome) within tumor tissue [J]. *Cancer Res*, 1996, 56(9): 2066-2075.
- [13] Adler-Moore J. AmBisome targeting to fungal infections [J]. *Bone Marrow Transplant*, 1994, 14(S5): 3-7.
- [14] Cullis PR, Chonn A. Recent advances in liposome technologies and their applications for systemic gene delivery [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 1998, 30(1-3): 73-83.
- [15] Bacon A, Caparros-Wanderley W, Zadi B, *et al.* Induction of a cytotoxic T lymphocyte (CTL) response to plasmid DNA delivered via Lipodine liposomes [J]. *J Liposome Res*, 2002, 12(1-2): 173-183.
- [16] Zhang JA, Xuan T, Parmar M, *et al.* Development and characterization of a novel liposome-based formulation of SN-38 [J]. *Int J Pharm*, 2004, 270(1-2): 93-107.
- [17] Guo W, Ahmad A, Khan S, *et al.* Determination by liquid chromatography with fluorescence detection of total 7-ethyl-10-hydroxy-camptothecin (SN-38) in beagle dog plasma after intravenous administration of liposome-based SN-38 (LE-SN38) [J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2003, 791(1-2): 85-92.
- [18] Wagner A, Vorauer-Uhl K, Katinger H. Liposomes produced in a pilot scale: production, purification and efficiency aspects [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2002, 54(2): 213-219.

- [19] Langston MV, Ramprasad MP, Kararli TT, *et al.* Modulation of the sustained delivery of myelopoietin (Leridistim) encapsulated in multivesicular liposomes (DepoFoam) [J]. *J Control Release*, 2003, 89(1): 87-99.
- [20] Mantripragada S. A lipid based depot (DepoFoam technology) for sustained release drug delivery [J]. *Prog Lipid Res*, 2002, 41(5): 392-406.
- [21] Perez-Soler R, Pilkiewicz F. Method for treating lung cancers [P]. WO: 03015707, 2003-02-27.

## Current status of liposomal drugs developed by partial foreign companies

LI Chun-lei, DENG Ying-jie

*(School of Pharmacy, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China)*

**Abstract:** **Object** To review the development status of liposomal drugs in foreign companies. **Method** Based on information from published literatures and from internet web, the liposome technologies and liposomal drugs developed by 14 biopharmaceutical companies were introduced. **Result and Conclusion** It can be concluded that three kinds of liposomal drugs have been studied intensively, which include chemotherapeutic drugs, vaccines and nucleic acids that can be used for gene therapy. In addition, most of companies specializing in developing liposomal drugs possess their own proprietary technologies.

**Keywords:** pharmaceuticals; research progress; review; liposome