

肿瘤声动力疗法中的声敏剂研究现状及应用前景

王安元¹, 凌家俊^{1*}, 谢波², 徐月圆¹(1.广州中医药大学中药学院, 广州 510006; 2.广州军区广州总医院, 广州 510010)

摘要: 声动力治疗是崭新的肿瘤治疗方法, 利用超声激活声敏剂产生抗肿瘤效应。由于其优越性明显, 备受学者的关注。本研究主要对声敏剂的药理学研究、临床应用、相关剂型研究现状及前景进行了综述。

关键词: 声动力疗法; 声敏剂; 制剂学研究

中图分类号: R943.4

文献标志码: A

文章编号: 1007-7693(2013)01-0219-05

Current Status and Prospect of Sonosensitizer in Anti-tumor Sonodynamic Therapy

WANG Anyuan¹, LING Jiajun^{1*}, XIE Bo², XU Yueyuan¹(1.School of Chinese Herbal Medicine, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510006, China; 2.Guangzhou General Hospital of Guangzhou Military Command, Guangzhou 510010, China)

ABSTRACT: Sonodynamic therapy is a new method of tumor treatment, which makes its anti-tumor effect through activating sonosensitizers. Many researchers have done a lot in biomechanism, pharmacological research, clinical practice, as well as pharmaceutics to study sonosensitizer, this article mainly summarized these research results in recent years.

KEY WORDS: sonodynamic therapy; sonosensitizer; pharmaceutics

近年来, 光动力疗法(photodynamic therapy, PDT)和声动力疗法(sonodynamic therapy, SDT)发展成为继手术、放疗、化疗之后肿瘤治疗新技术。PDT 利用特定波长的光激活光敏剂, 产生具有细胞毒性的活性氧物质, 从而选择性地杀伤快速增殖的细胞, 但是光的穿透力不足, 光毒副作用严重, 使该方法在临床上的应用受到很大的限制。

SDT 是在光动力疗法基础上建立和发展起来的一种崭新的肿瘤治疗方法。SDT 是指临床给予患者一定剂量声敏剂(sonosensitizer), 用一定频率和强度的超声波辐照肿瘤部位, 激发聚集在肿瘤组织中的声敏剂, 促使肿瘤细胞发生不可逆性损伤, 从而达到肿瘤治疗的目的。声敏剂可选择性聚集于肿瘤组织, 未经激活时无细胞毒性, 一旦被超声波激活即可导致肿瘤细胞的损伤, 但是目前使用的声敏剂大都具有声敏性及光敏性, 具有一定的光毒副作用。

1 SDT 的机制研究

超声激活光敏剂不但能够达到抗肿瘤的效果, 同时也大大降低光敏剂的光毒副作用, 学术界对 SDT 的抗癌机制提出了多种假设, 主要有超声空化效应、自由基造成细胞损伤、诱导细胞凋亡。

赵向宏等^[1]用超声结合原卟啉 IX (PPIX) 作用于 S180 肿瘤细胞, 发现活性氧累积, 细胞膜通透性增加, 质膜去极化, 胞内 Ca^{2+} 浓度调节失衡, 从而影响了肿瘤细胞膜的稳定性。这是因为 SDT 中超声的空化作用可以激活空化泡内或临近的声敏剂, 经过一系列化学反应产生活性氧自由基, 活性氧自由基对生物膜中的不饱和脂肪酸有很高的亲合力, 因此生物膜易受自由基攻击。Li 等^[2]研究将血卟啉单甲醚(HMME)-SDT 对鼠 C6 胶质瘤细胞的杀伤作用, 发现 HMME-SDT 主要作用于细胞内质网, 产生大量活性氧, 降低钙离子 ATP 酶 SERCA(2) 活性, 使细胞内钙离子显著增多, 引起肿瘤细胞的凋亡和坏死。吡罗昔康结合超声作用后细胞微绒毛消失, 胞浆内大小不一空泡增多, 线粒体和内质网肿胀更明显, 部分线粒体嵴断裂、消失, 部分细胞膜、核膜及细胞器膜溶解破裂、崩解, 胞浆内的细胞器自溶, 细胞核周隙增大, 核碎裂、溶解, 表现为典型的细胞坏死^[3]。张静等^[4]超声结合血卟啉(HP)对 S180 肿瘤细胞凋亡的作用, 研究表明 S180 肿瘤细胞凋亡率显著提高, 线粒体内膜通透性增强, 细胞色素 C 释放, Bax、Caspase-3 蛋白的表达明显升高, 而 Bcl-2 表达降

基金项目: 广东省科技计划项目(2009B030801035)

作者简介: 王安元, 女, 硕士生 Tel: 13760848679
(020)39358043 E-mail: piglion88@gmail.com

E-mail: nowaycool@163.com

*通信作者: 凌家俊, 男, 博士, 教授, 硕士 Tel:

低, 从而认为线粒体凋亡通路在诱导细胞凋亡中起重要的作用。具体是哪种机制, 还需进一步实验验证。

2 声敏剂的研究进展

2.1 声敏剂的实验研究

1990 年日本学者 Yumita 等^[5]首次报道了超声联合 HP 对小鼠移植肿瘤生长抑制的协同效应, 从而提出 SDT, 表现为单用 HP 无抑制作用, 单用超声仅有轻微抑制作用, 而二者合用则有明显抑制作用。自从发现超声激活声敏剂的作用以后, 人们一直在努力寻找合适的声敏剂, HP 为第 1 代光敏剂, 超声激活 HP 可以产生明显的抗肿瘤活性; 随着研究的深入, 发现越来越多的光敏剂可以被超声激活, 达到抗肿瘤效果。

2.1.1 第 1 代光敏剂 目前研究常用的声敏剂主要为卟啉类衍生物、HP 等第 1 代光敏剂。

在临床治疗过程中, 发现此类光敏剂组成比例不稳定, 排泄缓慢, 易发生光毒副反应; 用药前需行皮试, 用药后应避光 1 个月, 且这类敏感物质并非特异性很强的物质, 严重影响了 SDT 的实际效果及临床应用^[6]。超声 HP 治疗肝癌中应用光敏剂 HP 静脉给药, 光照后皮肤会出现严重光敏反应, 严重时可发生剥脱性皮炎, 因此超声 HP 治疗时应严格避光^[7]。近期周晓莉等^[8]实验证明, 超声、顺铂、HP 合用时, 可致细胞凋亡率明显升高, SDT 联合顺铂能有效地增强对耐药卵巢癌细胞的杀伤能力, 减少癌细胞的生成; 其机制可能是恢复了耐药细胞株的凋亡途径, 从而恢复了顺铂治疗肿瘤的作用。

2.1.2 第 2 代光敏剂 临床常用于研究的还有组分单一和性能良好的第 2 代光敏剂, 活性和选择性都得到了提高, 光敏周期短, 光毒副作用降低。包括 5-氨基乙酰丙酸(5-ALA)、HMME、二氢卟吩(dihydroporphin)、金属酞菁等物质。

秦晓飞等^[9]研究小鼠尾静脉给药二氢卟吩 e6(Ce6)后, 肿瘤组织中的 Ce6 含量在注射后不断上升, 2 h 时达到最高, 随后开始下降, 2~10 h 代谢比较缓慢, 24 h 时浓度降至最低; 得出结论, Ce6 在艾氏移植瘤中具有肿瘤组织选择性好、滞留时间长并可迅速从体内排出等优点。Yumita 等^[10]把 Ce6 单天冬氨酸酰胺衍生物(mono-L-aspartyl chlorin e6, NPe6)作为声敏剂通过体内外实验作用于 S180 和结肠肿瘤细胞, 发现超声结合 NPe6 能

显著抑制组氨酸, 产生大量 ROS, 杀伤肿瘤细胞, 显示出很好的声动力抗肿瘤效果。Harada 等^[11]首次证明了超声结合纳米二氧化钛(TiO₂)可以杀伤肿瘤细胞, 通过体内外实验作用于黑色素瘤 C32 模型(1 MHz, 0.5 and 1.0 W·cm⁻²), 发现声动力组可以显著抑制肿瘤的生长。何勇^[12]发现 5-ALA 结合超声作用于人白血病细胞株 K562 细胞后出现核凝聚、凋亡小体, 细胞凋亡率达 10.71%; 声动力作用 12 h 后细胞内线粒体膜电位明显降低, 14 h 后细胞出现凋亡, 线粒体高度肿胀, 线粒体嵴破坏。说明低强度超声活化 5-ALA 介导的声动力作用不仅能够有效地灭活人白血病细胞株 K562 细胞, 而且线粒体凋亡途径可能是其诱发 K562 细胞凋亡的机制。Ohmura 等^[13]用 10 W·cm⁻², 1.04 MHz, 5 min 聚焦超声结合 5-ALA 作用于深层颅内胶质瘤, 结果发现 SDT 能显著缩小肿瘤。

2.1.3 声敏剂靶向性 随着对声敏剂的深入研究, 发现了声敏剂和基因物质连接, 形成具有靶向性的物质。

许川山等^[14]认为利用卟啉衍生物对肿瘤组织细胞的高亲和性及其对核酸的嵌合裂解作用, 将其与寡核苷酸偶联在一起构建成一类新型的基因靶向性声学敏感剂, 可定向到达肿瘤组织; 作为核酸的配基, 该种声敏药物具有寡核苷酸的特异性序列靶向作用, 又能在互补结合处附近发挥其特异性断裂作用, 既特异性抑制癌基因的表达, 又能利用超声激活卟啉衍生物产生的声化学效应破坏肿瘤组织, 可达到基因治疗和 SDT 联合杀伤恶性肿瘤的目的。

2.1.4 其他具声敏剂药物 此外还发现一些抗癌药物(阿霉素、5-氟尿嘧啶等)、抗炎药(大黄、喹诺酮类化合物等)及其他药物(多柔比星、赤藓红 B)等结合超声都可显示声敏剂效应。

王晓怀等^[15]用超声联合 Ce6 声动力对乳腺癌 MDA-MB-231 细胞呈浓度依赖性抑制作用, 且阿霉素能够增强 Ce6 的 SDT 作用。Uchida 等^[16]研究抗肿瘤药卟吩姆钠联合超声对白血病细胞的杀灭作用远比单纯超声组细胞存活率低, 且对正常细胞无明显细胞毒反应。结果表明 SDT 能选择性作用于白血病细胞且无明显毒性反应。彭晓琼等^[3]研究非甾体抗炎药吡罗昔康结合超声对乳腺癌细胞株 MDA-MB-231 的作用, 发现超声联合药物作用时, MDA-MB-231 细胞增殖代谢活性下降更明

显,但单纯该浓度吡罗昔康对MDA-MB-231细胞增殖活性无明显影响。提示吡罗昔康介导的声动力作用降低了人MDA-MB-231的增殖代谢活性。

2.1.5 采用光敏剂作为声敏剂 目前多采用光敏剂作为声敏剂,存在肿瘤特异性聚集低、正常组织清除慢及光毒副作用高等缺点,限制了SDT的临床应用,故需要寻找更好的声敏剂。理想的声敏剂要求除了化学的纯性、有效的声敏化作用外,还要对肿瘤组织有较好的选择性,毒性小,可以迅速从体内排出。

Sazgarnia等^[17]将Protoporphyrin IX与金纳米粒相连作为新型复合物作用于结肠癌肿瘤小鼠,实验设6组,其中与超声结合组显著缩小肿瘤,提高生存率,可以视其为新型声敏剂。Hachimine等^[18]开发了一种卟啉新衍生物DCPH-P-Na(I),在体外实验研究中发现,DCPH-P-Na(I)对肿瘤细胞的声毒性很强,而且自身几乎没有光毒性。徐志勇等^[19]研究Sonneluxe对小鼠S180肉瘤的抑瘤率最高可达97%,对肿瘤组织有高度特异的选择性,并对超声波高度敏感(声化效应强),且未见光照性皮炎等不良反应的产生;实验初步说明,Sonneluxe是一种高效、低毒的声敏剂,可能具有很好的临床应用前景。

2.2 声敏剂的临床应用研究

近年来,聚焦超声在肝癌治疗方面的独有优势,越来越受重视,其应用范围日渐广泛,作为局部减瘤或姑息治疗的一种手段,具有安全、有效、不良反应小等优势^[20],临床上以聚焦超声作为动力源激活声敏剂,用于声动力治疗,取得了较好的成果。

伊兰茹等^[21]利用超声激活HP治疗了2例男性肝癌患者。其中,对原发性肝癌患者治疗1个月后情况良好;十二指肠平滑肌肉瘤肝转移患者,经2个月治疗,肝穿电镜检查显示肿瘤细胞有凋亡,细胞明显畸形。黄雪琴等^[22]利用声敏剂Ce6联合超声聚焦刀治疗肝胆管细胞癌1例。先行e6口服 $20\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$,共2d;再行高强度聚焦超声刀治疗 $1\text{次}\cdot\text{d}^{-1}$,共3d;间隔2d行第2疗程。治疗仪功率驱动器频率1.0 MHz,声强 $300\text{ W}\cdot\text{cm}^{-2}$,焦域大小 $3\text{ mm}\times 3\text{ mm}\times 8\text{ mm}$ 。治疗参数:发射时间 $0.12\sim 0.13\text{ s}$,间隔时间 $0.24\sim 0.26\text{ s}$,单点治疗次数8次,声强100%,共治疗27次。

复查全身PET/CT显示:①肝内弥漫恶性肿瘤综合治疗后,原病灶范围较前稍缩小,代谢较前明显减低,考虑肿瘤活性部分受抑;②肝门及腹膜后未见淋巴结转移征象;③全身其他部位未见明显高代谢恶性病变征象。该病例证明超声聚焦刀联合新一代声敏剂取得较好的临床局部杀伤肿瘤的疗效,并且无明显肝肾、血液系统毒副作用,治疗后肿瘤明显缩小,代谢活性减低。

2.3 声敏剂的制剂学研究

2.3.1 常用声敏剂 现在研究常用的声敏剂主要还是兼具声敏活性的光敏剂,临床上用的是药物的溶液型注射剂,但是此类物质有一定的光敏毒副作用,而且现在用于SDT的声敏剂大部分不是水溶性的,大大限制了其临床应用。因此可将声敏剂制成脂质体、纳米粒等合适的制剂,提高水溶性及生物相容性,以更好地用于影像学诊断,达到深层的药物传递,提高声动力治疗效果^[23]。

Ninomiya等^[24]制备了一种用靶向蛋白修饰 TiO_2 纳米粒,在细胞完全摄取纳米粒后,外加超声辐射,产生羟基自由基,96h发现细胞没有明显损伤,但是恶化程度可控制在46%;以异种移植小鼠为模型,肿瘤内注射 TiO_2 纳米粒,1 MHz, $1.0\text{ W}\cdot\text{cm}^{-2}$ 超声辐射60s,13d内重复5次,与对照组相比,肿瘤的生长明显受抑制。

有学者将声敏剂包封于微泡,制成超声微泡造影剂。

超声微泡造影剂除了可以常规增强超声影像诊断信号之外,还可以靶向传递药物进入超声辐照组织,具有安全、低毒、高效、靶向性好、可控性强等优点,而且微泡破裂所致的空化效应能够增强声动力效果,是一种极具前景的肿瘤诊治工具。

张亚萍等^[25]制备载HP聚乳酸羟基乙酸共聚体(PLGA)微泡造影剂,其平均粒径为602.3 nm,分布均匀,包封率63.50%,载药量2.15%。将其应用于声动力治疗小鼠肝癌皮下移植瘤过程中发现,超声联合载药PLGA微泡组小鼠H22肿瘤生长速度最慢,肿瘤抑瘤率和凋亡指数最高,而增殖指数最低,说明两者联用能有效抑制肿瘤生长,促进其凋亡。张勇等^[26]采用机械振荡法制备的载HP脂质微泡,包封率为 $(30.25\pm 4.45)\%$;平均粒径为 $(2.8\pm 0.4)\mu\text{m}$; Zeta电位为 $(-15.4\pm 2.4)\text{mV}$ 。静脉注射此载药微泡后,兔肝血管和实质显像明

显增强, 造影时间长, 可持续 30 min 以上, 为定点破坏微泡、靶向释放药物提供了基础。

2.3.2 兼具声敏活性的光敏剂 目前兼具声敏活性的光敏剂的制剂学研究已有一定的基础, 可以为声敏剂的剂型研究提供参考。

胡富强等^[27]制备 Ce6 壳聚糖-硬脂酸嫁接物胶束细胞内给药制剂, 并且申请了专利。与 Ce6 溶液剂相比, 此制剂可显著提高 Ce6 在肿瘤细胞内的药物浓度, 降低其毒副作用, 并降低了给药剂量, 达到很好的治疗效果。崔国辉等^[28]采用逆相蒸发法制备大单层血卟啉衍生物(HPD)脂质体, 包封率约为 52.6%, 粒径在 100~200 nm, 渗漏率在 72 h 内 <7.6%。经过腹腔、瘤内 2 种给药方式, 发现 HPD 脂质体瘤内给药能显著增加肿瘤组织内 HPD 浓度, 同时降低皮肤中 HPD 含量, 从而大大降低光毒副作用。宋坤^[29]制备血卟啉单甲醚-聚氰基丙烯酸正丁酯纳米粒(HMME- PBCA-NP)载体系统, 平均粒径为 167 nm, 包封率为 91.2%, 载药量为 23%; 其腹腔给药后家兔腹腔淋巴结中药浓度显著高于对照组 HMME 注射液($P<0.05$), 具有一定程度的淋巴靶向性。

由此可见, 将这些光敏剂制成制剂之后, 提高了治疗效果, 降低了光毒副作用, 某些剂型还可以提高组织靶向性; 随着声敏剂研究的深入, 临床应用的日益广泛, 相信声敏剂的剂型研究会越来越多^[30]。

3 前景

超声有着强穿透性, 对深部肿瘤的治疗无需借助内镜, 不良反应小, 并且具有治疗装置简单、造价低等优点, 使 SDT 有着广阔的应用前景。

超声激活光敏剂不但能够达到抗肿瘤的效果, 同时也大大降低光敏剂的光毒副作用, 学者们已经将光、声敏剂(HP 等)制成纳米颗粒、脂质体等剂型, 从而提高治疗效果, 降低光毒副作用。SDT 的实验研究仍存在一定的困难: 国内学者对 SDT 关注较少, 处于初步研究阶段; 不良反应小的声敏剂价格较昂贵, 实验成本高; 实验室较难达到 SDT 的声波条件; 缺乏小型便携的超声装置等。

但是 SDT 治疗范围广泛, 不良反应小, 应用前景广阔, 有着极大的研究价值, 相信通过国内外研究人员的不懈努力, 在不久的将来, 临床将诞生一系列以 SDT 为中心的治疗肿瘤的新方法。

REFERENCES

- [1] ZHAO X H, WANG X B, ZHAO P, et al. Cell membrane function damage by ultrasound in combination with protoporphyrin IX on S180 tumor cells [J]. Chin J Biomed Eng(中国生物医学工程学报), 2010, 29(6): 894-899.
- [2] LI J H, YUE W, HUANG Z, et al. Calcium overload induces C6 rat glioma cell apoptosis in sonodynamic therapy [J]. Int J Radiat Biol, 2011, 87(10): 1061-1066.
- [3] PENG X Q, WANG Z G, XU C S, et al. Effect of sonodynamic therapy with piroxicam on proliferation and apoptosis of human mammary cancer cells [J]. Ultrasound Clin Med, 2007, 9(2): 65-67.
- [4] ZHANG J, TANG W, WANG P, et al. Effect of mitochondrial apoptotic pathway in induced apoptosis of tumor cells by sonodynamic therapy [J]. Ultrasound Med, 2010, 26(2): 113-115.
- [5] YUMITA N, NISHIGAKI R, UMEMURA K, et al. Synergistic effect of ultrasound and hematoporphyrin on sarcoma 180 [J]. Jpn J Cancer Res, 1990, 81(3): 304-308.
- [6] LI L Z, LI J. Research progress of sonodynamic therapy on tumour [J]. Chin Med Equip J(医疗卫生设备), 2008, 2(2): 37-38.
- [7] HANG Y P, RAN H T, WANG Z G, et al. Effect of sonodynamic therapy on H22 tumor-bearing mice using hematoporphyrin-loaded PLGA ultrasound contrast agents [J]. Chin J Med Imaging Technol(中国医学影像技术), 2010, 26(4): 593-596.
- [8] ZHOU X L, TANG L D, WANG Y, et al. A discussion on effect and mechanism of haematoporphyrin to chemotherapy sensitivity of cisplatin on COC1/DDP [J]. J Chengdu Med Coll(成都高等医学学报), 2009, 4(2): 100-104.
- [9] QIN X F, SHI H T, CUI X Y, et al. Chlorin e6 distribution in the Ehrlich ascites tumor-bearing mice [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2011, 19(2): 91-94.
- [10] YUMITA N, IWASE Y, NISHI K, et al. Sonodynamically-induced antitumor effect of mono-l-aspartyl chlorin e6 (NPe6) [J]. Anticancer Res, 2011, 31(2): 501-506.
- [11] HARADA Y, OGAWA K, IRIE Y, et al. Ultrasound activation of TiO₂ in melanoma tumors [J]. J Control Release, 2011, 149(2): 190-195.
- [12] HE Y. 5-Aminolaevulinic acid-mediated sonodynamic action in human malignant myeloid cell lines K562 cells [D]. Chongqing: Chongqing Medical University, 2009.
- [13] OHMURA T, FUKUSHIMA T, SHIBAGUCHI H, et al. Sonodynamic therapy with 5-aminolevulinic acid and focused ultrasound for deep-seated intracranial glioma in rat [J]. Anticancer Res, 2011, 31(7): 2527-2533.
- [14] XU C S, WANG Z G, RAN H T, et al. The national ultrasound medical engineering academic conference proceedings [C]. Beijing: Chinese Association of Ultrasound in Medicine and Engineering, 2005: 58-59.
- [15] GAO H J, ZHANG W M, WANG X H, et al. Adriamycin enhances the sonodynamic effect of chlorin e6 against the proliferation of human breast cancer MDA-MB-231 cells *in vitro* [J]. J SouthMed Univ(南方医科大学学报), 2010, 30(10): 2291-2294.
- [16] UCHIDA T, TACHIBANA K, HISANO S, et al. Elimination of adult T cell leukemia cells by ultrasound in the presence of porfimer sodium [J]. Anticancer Drugs, 1997, 8(4): 329-335.
- [17] SAZGARNIA A, SHANEI A, MEIBODI N T, et al. A novel nanosensitizer for sonodynamic therapy: *in vivo* study on a colon tumor model [J]. J Ultrasound Med, 2011, 30(10):

- 1321-1329.
- [18] HACHIMINE K, SHIBAGUCHI H, KUROKI M, et al. Sonodynamic therapy of cancer using a novel porphyrin derivative, DCPH-P-Na(I), which is devoid of photosensitivity [J]. *Cancer Sci*, 2007, 98(6): 916-920.
- [19] XU Z Y, ZHANG W M, WANG X H. The sonneluxe sonodynamic therapy for S180 sarcoma in mice [J]. *Tumor*, 2008, 28(4): 297-300.
- [20] XIONG L L. The principle and clinical application of high intensity focused ultrasound [J]. *China Med Dev Inf(中国医疗器械信息)*, 2009, 15(3): 17-21.
- [21] YI L R, ZHANG C L. Care during ultrasound combining with hemoporhgrin therapy for liver cancer [J]. *Acta Acad Med CPAPF(武警医学院学报)*, 2002, 11(2): 116.
- [22] HUANG X Q, XIE B, WANG X H, et al. One example of sonosensitize joint ultrasound focus knife therapy treating tube cell carcinoma [J]. *Chin Clin Oncol(临床肿瘤学杂志)*, 2011, 16(8): 767-768.
- [23] MENG Y, ZOU C, MADIYALAKAN R, et al. Water-soluble and biocompatible sono/photosensitizer nanoparticles for enhanced cancer therapy [J]. *Nanomedicine(Lond)*, 2010, 5(10): 1559-1569.
- [24] NINOMIYA K, OGINO C, OSHIMA S, et al. Targeted sonodynamic therapy using protein-modified TiO₂ nanoparticles [J]. *Ultrason Sonochem*, 2012, 19(3): 607-614.
- [25] ZHANG Y P, RAN H T, WANG Z T, et al. Effect of sonodynamic therapy on H22 tumor-bearing mice using hematoporphyrin-loaded PLGA ultrasound contrast agents [J]. *Chin J Ultrasound Med(中国超声医学杂志)*, 2010, 26(4): 593-596.
- [26] ZHANG Y, WANG Z G, REN J L, et al. Preparation and characteristics of lipid ultrasound microbubbles loaded hematoporphyrin: experimental study [J]. *Chin J Ultrasound Med(中国超声医学杂志)*, 2008, 24(7): 576-579.
- [27] HU F Q, DU Y Z, YUAN H. A kind of Chlorin e6 chitosan-stearic acid graft micelle: China, CN101524326 [P]. 2009-09-09.
- [28] CUI G H, SHEN L, ZHANG L, et al. Distribution of HPD in tissues and tumor in mice by intratumor injection of liposome-HPD [J]. *J Peking Univ (Health Sci)(北京大学学报医学版)*, 2001, 33(3): 255-257.
- [29] SONG K. Photodynamic therapy to ovaterian cancer using nanoparticle carrying photosensitizers [D]. Shandong: Shandong University, 2006.
- [30] LIU B, KONG Y M, WANG X, et al. Advances in the research sonodynamic therapy and sonosensitizer [J]. *Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学)*, 2010, 27(4): 304-306.

收稿日期: 2012-03-08

药物与辅料相容性研究进展

曹筱琛¹, 贾飞², 陶巧凤^{1,2*} (1.浙江工业大学药学院, 杭州 310014; 2.浙江省食品药品检验研究院, 杭州 310004)

摘要: 目的 对药物与辅料的相容性及相互作用机制和研究方法进展作概述和分析。方法 结合近年来国内外相关文献进行评述和展望。结果 药物与辅料的相互作用可改变药物活性分子的理化性质, 影响药物的稳定性和有效性。结论 药物与辅料的相容性研究对制剂处方设计、提高制剂质量和安全性至关重要, 药物与辅料相容性及作用机制研究的方法有热分析法、光谱法、色谱法等, 可根据试验目的和要求选择适宜的分析方法。

关键词: 药物-辅料相互作用; 相容性; 热分析法; 光谱法; 色谱法

中图分类号: TQ460.4 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2013)01-0223-06

Progress in the Study of Drug-Excipient Compatibility in Dosage Forms

CAO Xiaochen¹, JIA Fei², TAO Qiaofeng^{1,2*} (1.College of Pharmaceutical Science, Zhejiang University of Technology, Hangzhou 310014, China; 2.Zhejiang Institute for Food and Drug Control, Hangzhou 310004, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To summarize and analyze the interaction between drug and excipient, as well as various techniques used in the research of drug-excipient compatibility. **METHODS** Related literatures in recent years were reviewed. **RESULTS** The characterization of the drug would be changed by the interactions between pharmaceutical ingredients and excipients, which would influence the stability and efficacy of the drug product. **CONCLUSION** Drug-excipient compatibility research would be very crucial in the design of dosage forms, improving the quality and safety of the drug in the formulation. Thermal analysis, spectroscopy and chromatography have been frequently applied in evaluating the compatibility of drug and excipient. It is recommended that selecting the most suitable approach according to the purpose and requirement of experiment.

KEY WORDS: drug-excipient interaction; compatibility; thermal analysis; spectroscopy; chromatography

作者简介: 曹筱琛, 女, 硕士生 Tel: 15088660360 E-mail: caoxiaochen1118@163.com *通信作者: 陶巧凤, 女, 博士, 主任药师 Tel: (0571)86459402 E-mail: tqf@zjyj.org.cn