

新的释药系统

朱蔚蔚 王珂译 张钧校

根据上周药物吸收会议发言人的意见, 尽管药物的鼻内、直肠和透皮释药途径仍有一定的局限性, 但在药物释放中均有较大使用的潜力。新方法是采用渗透促进剂和前体药物, 以增加这些部位的吸收, 例如, 把很大的注意力集中于新一代的“肽”和蛋白质药物可能的给药方式上。

目前庞大的研究力量投入到蛋白质的释放系统中, 据会议报道大约有100多家公司和70多家研究机构正在从事于这一领域的工作。问题是蛋白质或肽一般都是大分子物质, 不稳定而且有极性, 这些都是减缓通过粘膜吸收的因素。它们还具有快速血浆清除并可能为免疫原(immunogenic)。必须找到这些释放化合物的途径——在恰当的部位和恰当的时间释放——有些可能需要在非常特殊的部位和时间起效——这些就需采用目前生物技术正在取得的成就。

蛋白质类药物可能是人体本身内源性蛋白质的精确复制品或是综合了不同蛋白质特点的新颖药物。Eric Tomlison 教授指出, 为了注入到靶细胞, 有时必须连续使用蛋白质药物。例如从体外试验得知, r-干扰素可通过提高抗肿瘤坏死因子耐药(TNF-resistant)细胞表面上的TNF受体数量从而增强对TNF细胞毒作用。

他阐述了具体路径, 其中治疗蛋白质的生物学处理可以通过改变它们的结构或调整给药性能来控制。方法包括重组蛋白质表面的碳水化合物的结构以便它们以不同方式被人体细胞所吸收〔如临床上应用的酶置换疗法(enzymereplacement treatments)〕, 直到用保护性亲水聚合物包裹蛋白质以延长

其在血液中的滞留时间及具有较少的免疫原(例如, 白介素或酶, 如抗肿瘤制剂天冬酰胺这类酶)。现在还可能生产出杂交蛋白质, 被认为是特殊部位药物, 可能具有识别由一种蛋白质组成的某种细胞类型的特点, 此种蛋白质具有拮抗带有另一种蛋白质片段的细胞的作用(例如, 适用于移植能对抗宿主排斥的白介素-2-白喉毒素混合体)。

鼻腔给药是适于蛋白质药物使用的少数方法之一(例如去氨加压素), 并且已有报道, 其他许多肽激素鼻腔给药后都是有效的, 这包括胰高血糖素、催产素、胰岛素、降钙素。问题是为了获得良好的吸收(尤其是具有大分子药物), 通常需要渗透促进剂(如胆盐或非离子型表面活性剂), 但至今不知道用此种方法控制人体自然屏障是否安全。根据A. Pontiroli 博士(米兰大学)说, 渗透促进剂如何起作用尚不清楚, 但曾提出, 它们可能在粘膜中制造了“机械性的孔眼”或是阻断了粘膜的肽酶(Peptidase enzymes)。对胰岛素和降钙素这样按常规计算使用的药物来说, 其长期的安全性乃是最重要的。但对象胰高血糖素这样只偶然使用的某些药物来说, 就不很重要了。除了这些不确定的因素外, 蛋白质鼻腔释药已在临床上成为重要的问题, Pontiroli 博士持乐观态度。他还指出, 最近两个研究表明, 鼻炎对鼻吸收并无影响。吸收促进剂正在应用于口服和透皮吸收释药的研究上。前体药物(Prodrugs)

另一种有助于增加较难渗透药物生物利用度的方法是利用具有良好吸收特点并在吸

收后可以转化为活性药物的前体药物。

其中前体药物作为直肠给药的一种途径正在研究,会议听取了 Hans Bundaard 教授(丹麦皇家药学院)的报告:如何调节母体化合物的理化性质(脂溶性和水溶性)以提高吸收度。前者对于少量肠液中的吸收,后者对于溶解都是重要的。动物实验已发现某些药物效果较好,(如曾作过比较,别嘌呤醇的二乙氨基乙酸衍生物的直肠生物利用度为60%,而其别嘌呤醇本身则低于5%。当使用氨基青霉素碳酯时,氨基青霉素的4%的生物利用度差不多可增加到90%)。但仍存在某些问题,其中包括前体药物有可能被直肠液中的酶过早地代谢。

由于极性大分子不能透过角质层,因此透皮给药特别困难。但目前有采用电流驱使药物透过皮肤成功的迹象。美国研究者曾报道了如何采用此种技术(离子电泳渗疗法, iontophoresis),他们认为他们已首先取得了成功,把一种多肽作了透皮给药,所研究的药物 Leuprolide(一种9个氨基酸的促黄体释放激素类似物)。该药敷布于贴膏上,当置于皮肤时能释放出0.2毫安电流,经测定在血清中LH的水平高度(吸收度)可与皮下注射所达到的水平匹敌,并无皮肤损伤。如无电流,则贴膏不出现吸收的迹象。离子电渗疗法用于其他各类药物透皮释药的研究亦有报道,这包括青霉素甾体类药物、抗炎类药物和阿片类药物。药物载体 (Drug Carriers)

几位发言者曾讨论到生物降解微粒载体系统的使用,例如脂质体和微球,它们有可能保护不稳定药物,可能使靶向药物到达特定的细胞或作为持续的释药系统而发挥作用。

这些载体静脉给药先前认为会限制其实际应用,因为其体积太大(以至不能从体循环中排出),事实上它们为异体微粒,可以迅速被肝脏吞噬性枯否细胞所吸收,这表明它们

仅适于肝脏目标(对此项应用一直在积极研究中,例如治疗莱曼氏病)。然而L. Illum 博士(诺丁汉大学)作了说明,通过改变微球的表面特性,有可能防止吞噬作用而生产出较长时间滞留于体循环中的载体,这些载体已在血管感染、血栓形成或白血病的治疗方面有应用潜力,并且它有可能将药物导向位于循环外的某些部位,包括炎症部位和肿瘤部位。尽管微粒不能通过健康血管内皮,但炎性内皮已遭破坏,动物研究现已表明微球可能聚积于这些区域。借采用适当的“导向”装置,可以期望其更好地找到目标。

Illum 博士还描述了微球如何作为鼻内吸收的促进剂的一种选择物(或附加剂)正在进行试验。据推测,鼻内吸收差与渗透不充分无关。而可能与由于鼻腔的快速清除有关,因而它们已经以生物粘着剂淀粉微球给药,它是一种具有低清除率系统。看来似乎载体确实能延长药物在吸收部位的保留。因为动物试验中,庆大霉素和胰岛素两者的生物利用度都有所提高。

与增加全身吸收的一种企图相反,对局部药物释放来说,问题是如何避免其全身作用。正如R.N. Boyes 博士所说的,当使用吸入性 β -兴奋剂治疗气喘时,因药物可能吸收的过快,因此气管扩张时间太短,以至不能维持一个晚间的时间,反而加重了副作用的危险,如发生心跳过速和震颤。

Boyes 博士叙述了微球和脂质体作为肺部缓释给药系统,一直在进行试验。在早先的研究中,载体系统经由喷雾式吸入器给予 β -兴奋剂可以出现较长时间的支气管扩张,减少了全身的副作用。S. Kaplan 博士报道了类似令人鼓舞的结果,调整脂质体中游离的和被俘获的药物数量,因而改变其释放速率,并表明该系统可以用于治疗其他肺科疾病,包括感染。Kaplan 博士还说,通过该途径是可以给予全身性蛋白药物,同时用脂质体来防止酶的降解作用,因为由证据

表明,某些肽类所给剂量的40%可以通过肺部(可能与此处上皮组织比较薄有关)。

在所有关注药物释放选择途径中并没有忘记口服给药。会议是听取了例为 γ -闪烁扫描(γ -Scintigraphy)和无线电遥测技术(radio-telemetry)(应用一种遥控装置使胶囊在内脏特定的部位破裂)并配合药动学数据,正在揭示出药物经由内脏和在不同部位吸收的有关药物转运的新的详细情况。恰恰与以往公认的常识相反,一个重要的发现就是结肠为药物吸收的良好部位,这为控释系统提供了机会。以前认为药物不能由结肠吸收,部分原因是那里缺少绒毛(因而减少了吸收的表面积),但是J.W.Fara博士说,大多数低分子量药物显示出很好的吸收

性,而且对蛋白质的吸收来说也是合适的。在这部分的胃肠道里蛋白酶较少,而且pH值也较有利。据此蛋白质从这个部位吸收必可安全地到达结肠。至于如何实现,研究者提出了几种方案,例如,将药物以某种配方,保护它在到达结肠前维持完整无损(那里可能被肠道细菌破坏)或者联合消化酶抑制剂给药。另一些发言人提出靶向药物释放前途在于开发药物转运的自然途径。最后Trevor Jones教授说,他的公司寻求应用变异的无毒的沙门氏杆菌菌株作为蛋白质口服载体系统。

[The Pharmaceutical Journal《药学期报》(10):471~472,1988(英文)]

鲎试剂检测注射用氨苄青霉素钠中热原的初步探讨

济南军区总医院药剂科 张卫星

注射用氨苄青霉素钠是一种临床应用广泛的广谱半合成抗生素,因其毒性较低,临床使用率高,用量大,但使用中患者药热反应比较多见。我们在进行临床输液反应的监测中,两年中曾发现4个批号不同厂家的注射用氨苄青霉素钠,输入后患者产生寒战,高烧等类似热原反应,改换其它批号的注射用氨苄青霉素钠则不再发生输液反应。这些有输液反应批号的注射用氨苄青霉素钠出厂时都应是符合药典规格的,家免热原检查也合格。国内外文献均报导^(1,2)注射用氨苄青霉素钠在高浓度情况下可干扰家兔法和鲎试剂法检测热原。文献⁽¹⁾采用超滤法测定氨苄青霉素钠中痕量内毒素。文献⁽²⁾采用加25%葡萄糖注射液溶解并加热破坏氨苄青霉素钠从而消除干扰的方法测定其内毒素限量。本文采用鲎试剂法直接检测注射用氨苄青霉素钠中热原,其方法及应用情况报道如

下。

实验仪器与试剂

细菌内毒素测定仪:解放军第一五五医院研制。

鲎试剂:灵敏度1EU/mL,购自厦门鲎试剂厂冻干精制大肠杆菌内毒素O₁₁₁B₄批号;8604,卫生部上海生物制品研究所提供。

实验方法与结果

鲎试验:取鲎试剂若干支,按标示量加入配带的鲎试剂用水溶解,混合于同一安瓿中,取0.1ml与0.1ml待测样品于小试管中混合,缓缓振摇,立即置恒温37℃±0.5℃的内毒素测定仪中,由可视窗观察乳白色凝胶生成情况并记录每支试管凝胶生成时间,保温60分钟后按下述情况进行结果判断:轻取试管,缓慢倒转180°时,管内呈坚实凝胶状者为阳性,其中0~20分钟内形成凝胶者为