

中药软胶囊的应用及其稳定性研究

张恒^{1,2*}, 屈云莲², 王乙鸿^{1,2}, 普俊学^{2#} (1. 云南中医学院中药学院, 昆明 650000; 2. 昆明制药集团股份有限公司, 昆明 650100)

中图分类号 R969.3; R917 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)10-1403-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.10.33

摘要 目的: 综述中药软胶囊在中药制剂方面的应用及稳定性, 为中药软胶囊的进一步研发提供参考。方法: 以“中药软胶囊”“应用”“稳定性”“发展”或“Soft capsule”等组合作为关键词, 检索2010—2014年中国知网、万方数据库、维普数据库以及PubMed中的相关文献, 对中药软胶囊的应用及稳定性方面的内容进行综述。结果: 共检索到相关文献311篇, 其中有效文献30篇。中药软胶囊制剂应用广泛, 既适用于含有挥发性、易氧化或油性成分的中药, 也适用于黏性大及生物利用度低的中药, 且优点突出。但其崩解迟缓、粘连、漏液及囊壳老化等常见问题制约了其进一步发展。结论: 中药软胶囊有着较好的发展潜力和基础, 若能解决崩解迟缓、粘连、漏液及囊壳老化等稳定性问题, 将进一步促进其应用及发展。

关键词 中药软胶囊; 应用; 稳定性; 发展

中药传统制剂(丸、散、膏、丹等)存在的问题可大致概括为“粗、大、黑”^[1]。“粗”指中药传统制剂的外观一般比较粗糙、颗粒比较大, 且中药传统制剂组方复杂、有效成分纯度较低; “大”指中药传统制剂的给药剂量一般较大; “黑”指中药传统制剂颜色大都为黑色、褐色、棕黑色。随着人类社会的发展, 人们对药品或保健品的外观、剂量、使用方式及携带等方面提出了新的需求, 这对中药传统制剂来说既是一个新的挑战, 同时也是一个良好的机遇。这要求我们在研究和开发中药传统制剂的过程中, 既要继承和发扬中医药优秀文化, 也要使中药传统制剂与时俱进, 走向现代化, 这样才能造福于世界上更多的人。而现代中药制剂研究开发的一个重要方向就是解决中药传统制剂的“粗、大、黑”问题, 中药软胶囊剂的诞生就在一定程度上改善了中药传统制剂的一些不足。笔者以“中药软胶囊”“应用”“稳定性”“发展”或“Soft capsule”等组合作为关键词, 检索2010—2014年中国知网、万方数据库、维普数据库以及PubMed中的相关文献, 得到相关文献311篇, 其中有效文献30篇。对中药软胶囊的应用及稳定性方面的内容进行综述, 可为中药软胶囊的进一步研发提供参考。

1 中药软胶囊制剂概述

中药软胶囊指将中药提取物、液体药物或适宜辅料混匀后用滴制法或压制法密封于软质囊材中的胶囊剂^[2]。中药软胶囊的制法主要包括压制法和滴制法两种, 由于前者更易于实现工业化大生产, 且现代药企主要使用此法, 故本研究中主要讨论的对象也是以此法制得的软胶囊剂。与其他中药口服制剂相比, 中药软胶囊具有较好的生物利用度^[3]和密封性。

作为一种新剂型, 软胶囊制剂在国内外的的发展甚是旺盛, 而开发中药软胶囊制剂品种的热潮也是一直持续不减。自第一个中药软胶囊——藿香正气软胶囊^[4-5]诞生以来, 中药软胶囊得到了迅速发展, 比较典型的如血塞通软胶囊^[6-8]、麻仁软胶囊^[9], 其他如复方鱼腥草软胶囊、五味子软胶囊^[10]、复方丹参软胶囊、胃炎平软胶囊^[11]和香砂养胃软胶囊等。它们的出现, 为

中医药走向全世界开辟了一条新途径。

中药软胶囊制剂具有以下优点^[12-13]: (1) 内容物为中药提取物或溶液, 吸收快; (2) 装量均匀准确; (3) 密封性好, 能遮盖某些内容物异臭、异味, 适用于具有挥发性及特异气味的药物; (4) 适用于难以压片的药物; (5) 生物利用度高, 杂质含量低; (6) 软胶囊壳较厚, 可在一定程度上隔绝空气, 提高遇空气易变质药物的稳定性; (7) 造型简单, 更加便于携带; (8) 工艺流程短, 容易制备, 更易符合卫生学指标; (9) 可根据作用部位和时间的需要, 做成肠溶性软胶囊及缓释制剂等。

2 中药软胶囊在中药制剂中的应用

中药软胶囊制剂在中药制剂方面的应用比较广泛, 适用范围囊括了挥发性成分、油性药物、易氧化成分、黏性大及生物利用度低的中药等, 具体阐述如下。

2.1 含挥发性成分及特异气味的药物

一般中药的挥发性成分既是其主要成分之一, 也是容易影响其稳定性及质量的关键因素之一, 因此在选择剂型时就必须考虑好中药挥发性成分的储存及其稳定性问题。王春艳等^[14]通过考察复方参芪软胶囊及复方参芪颗粒的稳定性, 并对处方中的挥发油类成分在两种制剂中的稳定性进行对比研究, 结果发现挥发油类成分在颗粒剂中不稳定, 而在软胶囊剂中相对比较稳定, 说明软胶囊剂更加有利于挥发油类成分的储存和作用的发挥。

部分中药挥发性成分具有比较特异的气味, 且气味不太好闻, 如“大蒜油”。它是一种广谱抗菌药, 有活化细胞、增加抗菌及抗病毒能力和加快新陈代谢、缓解疲劳等多种药理功能, 但有强烈的大蒜气味。其气味不被大部分民众所喜欢, 且易挥发, 常规的口服制剂不能掩盖其强烈的气味, 而将其制成软胶囊剂则可较好地改善以上问题, 提高患者服药的依从性^[15]。

2.2 油性药物与低熔点药物

中药提取物中部分油类物质是有效成分, 对于此类药物, 因其特殊性质, 既不适于制成固体制剂, 也不适于制成水溶性的液体制剂, 因此可以考虑将其制成油性基质的软胶囊剂, 如“沙棘紫苏油软胶囊”就是一个典型的例子。

沙棘籽油和紫苏籽油均具有较好的药用、食用价值, 沙棘紫苏油软胶囊是以沙棘籽油(30%~50%)和紫苏籽油

* 硕士研究生。研究方向: 中药制剂工艺与生产。E-mail: 784023324@qq.com

高级工程师。研究方向: 中药制剂工艺与生产。电话: 0871-68183902。E-mail: pujunxue@sina.cn

(70%~50%)按比例配制而成的保健食品。于萍等^[6]在生化成分分析等研究基础上,根据沙棘籽油和紫苏籽油的各自特点,综合各自的理化性质,将沙棘籽油和紫苏籽油进行复配,制成软胶囊制剂,既有效隔绝了沙棘、紫苏籽油中不饱和脂肪酸与空气中氧气的接触而得以增强其稳定性、延长保质期,又保证了有效成分的储存,便于携带,服用方便。经试验证明,沙棘紫苏油软胶囊配溶性好、互助性强,可发挥互补协调增效作用。

2.3 含不稳定及易氧化成分的药物

除油脂中的不饱和脂肪酸类易氧化变质外,也有一些不稳定、易潮解或易氧化的中药有效成分不适于与空气接触,如茶黄素。其吸湿性强,放置在空气中极易氧化,常规的片剂不能很好地阻止茶黄素与空气接触,而软胶囊制剂则可较好地解决这一难题。谭蓉等^[7]采用软胶囊将茶黄素包封于囊壳中,通过隔绝空气、减少吸湿与氧化现象的发生,有助于增强其稳定性;并且以甘油为基质,又可促进茶黄素在胃肠道的吸收,提高其生物利用度,更好地发挥其功效。

2.4 黏稠性强的中药浸膏药物

中药有效成分是由多种物质相辅相成、混合而同时发挥其功效的,常见的有中药提取物和浸膏。尤其是中药浸膏,因其黏稠性较强,一般剂型尚不具备良好的包容性,所以适于制成软胶囊制剂。

由五味子、白芍、柴胡等5味中药中提取的五味舒肝中药浸膏,具有散郁调经、滋补肝肾及舒肝理气等作用,但黏稠度较大,一般剂型尚不具备良好的包容性;若将其直接包入软胶囊中,则能较好地保存其药效及浸膏形态。丛竹凤等^[8]通过实验研究,将稀释剂和浸膏的比例确定为4:1,制成的软胶囊制剂具有可靠、稳定、工艺简单等优点。

2.5 生物利用度差的药物

由于中药软胶囊制剂的内容物为液体,在人体内崩解后更易被吸收和利用,相比其他中药剂型,大大提高了其生物利用度。张东方等^[9]通过对比一清软胶囊与一清(硬)胶囊的溶出度,进而评价一清软胶囊的生物利用度,结果发现前者的溶出度明显高于后者,而且前者的体外溶出速度较快,可使一清制剂的口服生物利用度得到提高。同时,软胶囊制剂可在一定程度上克服硬胶囊易吸潮而不稳定的缺点。

3 中药软胶囊制剂的稳定性研究

虽然中药软胶囊有着种种优于其他中药制剂的特点,但不可否认的是,中药软胶囊依然存在以下几个稳定性方面的问题,影响着中药软胶囊的美观及整体质量,尤其是偶尔出现的稳定性问题及囊壳老化等。中药软胶囊的囊壳基本都是以明胶(Gelatin)为主要成分的,本文主要分析以明胶为囊壳的中药软胶囊。

3.1 崩解迟缓

中药软胶囊较高的生物利用度和药效都是通过人体在崩解后发生作用来实现的,因此可以说中药软胶囊的崩解时限直接影响到其药效的发挥。软胶囊崩解迟缓既会降低药效,又会减少其生物利用度。

中药软胶囊的囊壳成分大都以明胶为主,明胶是由胶原蛋白水解而来的多肽片段,其分子中的氨基酸(主要是赖氨酸和精氨酸)所含有的侧链基团,在发生氧化或自氧化反应时形成醛基,促发交联反应,引起明胶结构中的胶原胶束发生变

性,使软胶囊难于溶解,进而延长软胶囊在体内的崩解时间^[20]。

马国静等^[21]研究也发现,软胶囊的崩解时间延长是其壳内胶皮的自氧化交联程度增加而导致的,通过加入合适的赋形剂可缩短软胶囊的崩解时间,如大豆油与大豆磷脂等可破坏软胶囊壳内胶皮的交联度进而加快崩解。

中药软胶囊的内容物成分一般比较复杂,在不影响软胶囊质量的前提下,应尽量除去内容物中的醛类物质。邝薛洪等^[22]以聚乙二醇(PEG)400、甘油为内容物,考察辅料因素对中药软胶囊稳定性的影响。由实验结果可知,辅料中甲醛的含量直接影响着软胶囊的崩解时间。甲醛致使明胶发生交联反应,交联反应的结果就是软胶囊的囊壳变硬,进而使得软胶囊崩解时间延长,而这直接影响了药效的发挥和产品的质量,因此必须严格控制辅料的选取。

另外,王凤忠等^[23]研究了影响蜂胶王浆软胶囊崩解时限的因素。经试验论证表明,胶囊配比、囊壳制作工艺、软胶囊生产工艺和增塑剂以及洗涤剂等,均是影响中药软胶囊崩解时限的因素。

温度和湿度也是影响软胶囊崩解时间的重要因素。马兰等^[24]通过对保存于人工气候箱或室温中的软胶囊剂型保健食品的崩解时限试验进行变化轨迹研究,结果发现在(38±1)℃、相对湿度为75%的加速试验条件下,崩解时间显著延长。软胶囊内容物的成分及软胶囊的性状是影响崩解时限的主要因素之一。

3.2 粘连

中药软胶囊的粘连是指在质检合格出厂后同一包装容器内的软胶囊粘在一起的现象,这是比较常见的稳定性问题。

大部分软胶囊囊壳的主要成分都是由明胶、甘油和水等构成,其中明胶是主要成分。之所以被广泛运用,不仅因为明胶是一种天然的水溶性的生物可降解高分子材料,而且其显著优点就是降解产物易被吸收而不产生炎症反应^[25]。明胶的熔点是在24~28℃之间,而甘油也有黏性,在太阳光照或环境温度较高的情况下明胶会软化甚至熔化,进而发生软胶囊粘连的现象。

另外,明胶的溶解度与凝固温度相差很小,也易受水分、湿度的影响而变质,从而发生粘连等问题。明胶具有较强的亲水性,药液处方中的水分所占比重不得过高,以防止软胶囊吸水而导致胶囊粘连、变形及漏液等情况的发生。李亚冰等^[26]的研究发现,软胶囊制剂对包装容器有吸附现象,即粘连,就是因为囊壳中的甘油含量较多,在软胶囊的流通过程中存放时间过长或温度过高时易发生吸附现象,故软胶囊应储存在阴凉干燥处。

3.3 漏液

中药软胶囊在储存期内不同程度地出现漏液现象,会直接影响产品的质量。因软胶囊的内容物中甘油及其他油类物质含量较多,中药软胶囊的漏液现象也被称为渗油。

漏液现象主要与软胶囊中药液的粒度、含水量和pH有关。在中药软胶囊的制备过程中也要注意药液中中药提取物(浸膏、浸膏粉)颗粒的粒度,因其颗粒的粒度粗细也是导致中药软胶囊漏液的一个重要因素之一。杨旭等^[27]通过在100倍显微镜下观察漏液软胶囊与不漏液软胶囊的接缝处,发现前者囊壳的接缝处有较大的颗粒(颗粒的直径小于接缝的宽度),软胶囊在干燥收缩后以及在贮存过程中,有较大颗粒的

接缝处形成的小空隙使药液中油状物缓慢渗出,而后者囊接缝处则无此类较大颗粒,说明药液中颗粒的粒度是导致漏液的原因之一。白冰等^[28]也发现,浸膏粉粒度在100目以上所制得的胶囊易漏油。因此在生产中中药软胶囊的过程中,应严格控制浸膏粉的粒度在100目以下。

中药软胶囊的制备方法主要包括浸膏制备和膏粉制备两种。李亚冰等^[26]的研究结果显示,因明胶具有亲水性,故囊内物含水量一般应控制在3%以下,以防囊壳因吸收药液中的水分而导致胶囊变形及漏液。所以,在制备过程中浸膏水分含量不能过高,否则易造成软胶囊漏液。

同时,也要注意控制中药软胶囊中药液的pH,因酸性液会使明胶水解,进而造成漏液,而碱性液会影响胶囊壳的溶解度,故pH须调节在合适的范围内。

3.4 囊壳老化

囊壳老化是影响中药软胶囊稳定性的一个重要因素,可直接或间接地导致中药软胶囊崩解迟缓、漏液及粘连等现象的发生。囊壳中各种辅料的比例及空气中的氧含量均可在一定程度上导致囊壳的老化。

有关研究表明,致使明胶产生老化现象的主要原因是明胶分子内或者分子间发生交联反应^[29]。明胶交联老化基本可分为两种类型:自发交联老化和应激诱导交联老化。前者是指明胶自身发生氧化交联反应或者与某些醛类等发生交联反应而引起的老化。李启照^[30]的研究揭示了中药软胶囊囊壳的含水量与明胶的氧化反应有关,会使囊壁老化。因为软胶囊膜的氧穿透能力直接与囊膜含水量成正比,水分增多可加速明胶的氧化。后者是指在某些应激条件,如高温、高湿或辐射存在等情况下,明胶分子内部的一些氨基、羧基等基团之间或者与其他外来基团之间发生交联反应而导致的明胶老化。比较常见的是高温、光照这两个因素。惠秋沙等^[12]的研究表明,软胶囊的老化速度与储存温度和光线强度有关,高温及强烈的紫外光或可见光照射均会加快明胶的老化,进而使得体外溶出速率降低;且当软胶囊含有某些颜料时,该影响更加明显。

自发交联老化反应和应激交联老化反应与中药软胶囊崩解迟缓的机制相同,这也反映出中药软胶囊囊壳老化与其他稳定性问题有一定的关联。

4 结语

中药软胶囊制剂具有着传统剂型不可替代的优势,是一种适用于大多数中药的优质新剂型,对中药发展的现代化有促进作用,尤其是在解决中药制剂的“粗、大、黑”问题上,有助于使中药制剂更加美观、易于携带及使用,从而走向世界。但在其发展过程中出现的一些难题,限制着软胶囊的使用范围,制约着中药软胶囊剂的进一步发展,最主要就是中药软胶囊的囊壳老化问题。笔者认为可以通过以下办法解决:一是进一步研究减缓或避免明胶软胶囊囊壳老化的切实有效方法;二是研制并寻找能够更好地替代明胶的新型中药软胶囊囊壳材料。中药软胶囊有着较好的发展潜力和基础,若能解决崩解迟缓、粘连、漏液及囊壳老化等稳定性问题,将进一步促进中药的应用及发展。

参考文献

[1] 谢兴亮,杨明,岳鹏飞.对中药制剂“粗大黑”问题的辩证解析[J].医药导报,2010,29(8):1 054.

[2] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:一部[S].2010年版.北京:中国医药科技出版社,2010:附录10.

[3] 李艳玲,王锦玉,杨德斌,等.中药制剂生物利用度研究概况[J].中国实验方剂学杂志,2013,19(6):372.

[4] 良辰.藿香正气软胶囊新剂型凸显优势[N].健康报,2013-07-09(007).

[5] 只德广,岳南,陈芙蓉,等.藿香正气软胶囊治疗功能性消化不良的机制研究[J].现代药物与临床,2010,25(4):282.

[6] 郭沛鑫,刘承明.血塞通软胶囊对家兔眼球微循环障碍及血瘀大鼠血液流变性的影响[J].中药药理与临床,2014,30(1):58.

[7] 林艳珍.血塞通软胶囊治疗高血压性视网膜病的疗效观察[J].中医临床研究,2013,5(19):90.

[8] Yang X, Xiong X, Wang H, *et al.* Xuesaitong soft capsule (Chinese patent medicine) for the treatment of unstable angina pectoris: a meta-analysis and systematic review[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2013, doi: 10.1155/2013/948319.

[9] 吴怡,宋凤武,张志奇,等.麻仁软胶囊药理和临床研究进展[J].中草药,2010,41(9):1 575.

[10] 张睿,于秀华,赵阿娜.五味子软胶囊制剂成型工艺研究[J].中国药房,2010,21(47):4 451.

[11] 刘彩云.宫炎平软胶囊制备工艺研究[J].中国药房,2013,24(11):999.

[12] 惠秋沙.中药软胶囊研究状况[J].齐鲁药事,2011,30(7):407.

[13] 石显宁.浅析中药软胶囊的生产工艺[J].中国保健营养,2013,23(3):1 461.

[14] 王春艳,杨建春,曹冬梅,等.复方参芪软胶囊与颗粒剂的稳定性对比研究[J].中国药师,2011,14(2):285.

[15] 张向兵,张伟,苏永恒,等.大蒜油软胶囊中大蒜新素的高效液相色谱测定法[J].中国卫生检验杂志,2013,23(9):2 062.

[16] 于萍,赵煜,于长青,等.沙棘紫苏油软胶囊降血脂功能保健食品的研制[J].中国食物与营养,2013,19(8):50.

[17] 谭蓉,杨秀芳,孔俊豪,等.茶黄素软胶囊的制备及其功效评价[J].慢性病学杂志,2013,14(2):145.

[18] 丛竹凤,马涛,赵希义,等.五味舒肝软胶囊制备工艺研究[J].江西中医药,2013,44(7):56.

[19] 张东方,韩宏伟,李晶,等.一清软胶囊和一清胶囊溶出度对比试验[J].中国医院药学杂志,2009,29(16):1 422.

[20] 郑雅楠.中药软胶囊及抗囊壳老化研究进展[J].药物评价研究,2011,34(4):289.

[21] 马国静,白亚灵,柴振平,等.探讨软胶囊崩解迟缓的方法[J].临床合理用药杂志,2011,4(19):42.

[22] 邝薛洪,谭伯森,陈敏坚.中药软胶囊稳定性的初步研究[J].中国民族民间医药,2013,22(6):53.

[23] 王凤忠,姜秋玲,刁青云.蜂胶王浆软胶囊崩解时间影响因素研究[J].中国食物与营养,2012,18(4):29.

[24] 马兰,赵馨,周爽,等.保健食品中崩解时限稳定性研究[J].卫生研究,2012,41(6):930.

抗体-药物偶联物在实体瘤治疗中的临床研究进展

邹方文*,马进安#,周冬爱(中南大学湘雅二医院肿瘤科,长沙 410011)

中图分类号 R969;R73 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)10-1406-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.10.34

摘要 目的:为进一步研究抗体-药物偶联物(ADCs)在实体瘤中的应用提供参考。方法:以“抗体-药物偶联物”“实体瘤”“Antibody-drug conjugates”“Solid tumor”等为关键词,组合查询PubMed、EMbase、中国期刊全文数据库、中国生物医学文献数据库和万方数据库中1999—2014年ADCs在实体瘤中的应用相关文献,对其研究现状及在实体瘤中的应用情况进行总结归纳。结果与结论:共获得文献1 059条,其中有效文献30条。ADCs是一类高效且特异性强的肿瘤靶向药物,由特异性抗体、细胞毒性药物通过链分子连接而成,既可提高肿瘤治疗的选择性、降低药品不良反应,又可应对单抗和化疗的耐药性问题。已有3种ADCs药物上市,其中Mylotarg和Adcetris应用于急性髓性白血病、淋巴瘤等血液系统肿瘤,2013年上市的Kadcyla是第一个治疗实体瘤的ADCs;目前有AMG595、SGN-75、IMGN901、PSMA-ADC、MEDI-547等多种ADCs处于I~II期临床试验阶段,应用于乳腺癌、肺癌、前列腺癌、黑色素瘤等实体瘤,并取得了显著的临床效果,成为未来实体瘤治疗的新趋势。

关键词 靶向治疗;抗体-药物偶联物;实体瘤;Kadcyla

在肿瘤治疗中,小分子化疗药物虽然具备对肿瘤细胞的高度杀伤力,却因靶向性较差,往往引起严重的副作用。单克隆抗体虽具有良好的靶向性,但抗肿瘤活性较弱,使用剂量较大。抗体-药物偶联物(Antibody-drug conjugates, ADCs)是一类新型、高效的兼具上述两种药物特性的靶向治疗药物。其以抗体为载体,通过偶联剂与细胞毒性药物连接,利用抗体特异性将其送至靶细胞,从而达到抗肿瘤作用^[1]。但由于抗体分子质量较大而穿透性较差,难以穿过结缔组织达到实体瘤部位,因此在研的ADCs更多地集中于血液系统肿瘤治疗。目前,美国FDA已批准3种ADCs上市:2003年上市的Mylotarg(已退市)和2011年上市的Adcetris用于治疗急性髓性白血病、淋巴瘤等血液系统肿瘤;2013年上市的Kadcyla(通用名为Ado-trastuzumab emtansine, T-DM1)用于治疗人类表皮生长因子(Human epidermal growth factor, EGF)受体2(Her-2)阳性同时对曲妥珠单抗(Trastuzumab)和紫杉醇有抗药性的晚期或转移性乳腺癌患者,是第一个治疗实体瘤的ADCs^[2]。目前,也有多种应用于实体瘤的ADCs处于I~II期临床试验阶段,是未来实体瘤靶向治疗的新趋势。ADCs抗体靶点选择为肿瘤细胞特异性表达或过度表达的抗原,是ADCs成功的关键。笔者以“抗体-药物偶联物”“实体瘤”“Antibody-drug conjugates”“Solid tumor”等为关键词,组合查询PubMed、EMbase、中国期刊全文数据库、中国生物医学文献数据库和万方数据库

1999—2014年ADCs在实体瘤中应用的相关文献,共获得文献1 059条,其中有效文献30条。本文以抗体靶点为切入点阐述ADCs的最新临床研究进展。

1 以表皮生长因子受体家族为靶抗原

表皮生长因子受体(EGFR)主要位于细胞质膜上,属于酪氨酸激酶家族受体的一员,EGF等配体激活EGFR后通过二聚化引发胞内域形成酪氨酸激酶活性,并进一步激活下游的细胞信号传导通路,完成跨膜信号转导过程。EGFR是表皮肿瘤治疗的重要靶点。

1.1 以Her-2为靶抗原

Her-2是具有酪氨酸激酶活性的跨膜蛋白质,Her-2基因扩增或过度表达是乳腺癌的不良预后因素,也预示对化疗药物和内分泌治疗药物出现耐药。因此,Her-2成为乳腺癌靶向治疗的理想靶点。同时,Her-2在卵巢癌、胃癌、肺癌、前列腺癌中均存在不同程度的过度表达。

T-DM1由人源化抗Her-2免疫球蛋白(Ig)G1单克隆抗体曲妥珠单抗与美登素衍生物DM1(美登素的一个亚型)通过N-顺丁烯二酰亚甲胺环己烷-1-羧酸(MCC)偶联而成。2013年2月22日T-DM1由美国FDA批准上市,用于治疗Her-2阳性同时对曲妥珠单抗和紫杉醇有抗药性的晚期或转移性乳腺癌患者^[3]。T-DM1作为第一个治疗实体瘤的ADCs,改变了ADCs只能治疗血液系统疾病的观点。

- [25] 厉从雷.明胶在生物医用材料中的应用[J].明胶科学与技术,2013,33(2):85.
[26] 李亚冰,周本杰.中药软胶囊制剂处方筛选与稳定性研究进展[J].中国药师,2010,13(5):731.
[27] 杨旭,孙颖,郭军.浅谈中药软胶囊制剂的研究[J].黑龙江

- 医药,2010,23(4):590.
[28] 白冰.中药软胶囊研究概述[J].黑龙江医药,2010,23(2):262.
[29] 王晨,杜茂波,李爱玲,等.软胶囊明胶囊壳老化机理浅析[J].明胶科学与技术,2012,32(01):1.
[30] 李启照.浅谈中药软胶囊制剂研究概况[J].现代企业教育,2010(6):73.

* 硕士研究生。研究方向:肿瘤靶向治疗。电话:0731-85295230。E-mail:zndxbsmail@163.com

通信作者:副教授,硕士。研究方向:肿瘤靶向治疗。电话:0731-85295230。E-mail:majinancs@hotmail.com

(收稿日期:2014-08-04 修回日期:2014-12-08)

(编辑:杨小军)