

多肽、蛋白类药物脂质体研究进展*

张宏波¹ 项琪² 赵文³ 黄亚东^{1,2*} 李校²

(1暨南大学医药生物技术研究开发中心 2基因工程药物国家工程研究中心 3暨南大学药学院 广州 510632)

摘要 脂质体做为多肽、蛋白类药物一种新型给药载体有控制药物释放、降低药物的毒性、提高药物的靶向性等突出优点,具有广阔的应用前景。通过查阅近 10 年来多肽和蛋白类药物脂质体研究的相关资料,总结论述了脂质体作为多肽、蛋白类药物载体在新的制备方法、新型脂质体、产业化进展三个方面的最新研究动向,指出了多肽、蛋白类药物脂质体在研究应用中存在的不足,并展望了多肽、蛋白类药物脂质体未来发展方向。

关键词 多肽 蛋白质 药物 脂质体

中图分类号 Q816

多肽、蛋白类药物与传统药物相比,不仅具有用药剂量小、疗效好、毒副作用低等突出优点,而且还具有不同于传统药物的一些特性(1)蛋白质分子的化学结构决定其活性,影响活性的结构因素主要为氨基酸及其排序、末端基团、肽链和二硫键位置等。此外,药物的空间结构即二维、三维结构也同样影响生物活性。(2)蛋白质药物体内、外不稳定性。蛋白质药物在体内、外环境可能经受多种复杂的化学降解和物理变化而失活,如凝聚、沉淀、消旋化、水解、脱酰氨基等。(3)蛋白质药物半衰期短、清除率高、分子量大、易受体内酶和细菌以及体液的破坏、非注射给药生物利用度低,一般都仅为百分之几^[1]。因此,如何设计出安全、有效和稳定的转运多肽、蛋白类药物的新型给药系统是当今制剂工作者和制药业面临的一个重大难题。

多肽、蛋白类药物脂质体的研究是当前一个十分活跃的领域。脂质体用做多肽、蛋白类药物载体具有众多优点和用途:(1)根据脂质体类似生物膜的结构,脂质体可以用来测定多肽、蛋白类药物通过膜的渗透性能及药物在膜和水相之间的分配性能等;(2)根据脂质体具有细胞亲和性,适合体内降解、无毒性和无免疫原性的特点,脂质体被广泛制药和化妆品中的多肽、蛋白类药物载体;(3)脂质体做为药物载体可控制药物的

释放和具有器官靶向性,可用于药物的可控释放和体内的靶向给药;(4)利用脂质体可与细胞融合的特性,脂质体还可用作将目的基因^[2]和其它多肽、蛋白类物质向细胞内传递的工具,介导转染作用;(5)利用特异性修饰脂质体表面物质的特殊性质如免疫原性等,脂质体可用于免疫检测和亲和层析,高效检测和筛选目的蛋白^[3],菌落及噬菌体群等。本文将着重论述新型脂质体、脂质体作为多肽、蛋白类药物载体的新型制备方法、产业化三个方面的最新研究动向,并根据文献探讨多肽、蛋白类药物脂质体在研究中存在的不足及未来可能的发展方向。

1 新型脂质体

1.1 PEG 修饰长循环脂质体

PEG 修饰长循环脂质体是近年来研究较多的一种多肽、蛋白类药物载体,其具有许多优点,PEG 修饰长循环脂质体可以通过所谓/被动靶向或代偿滤过机制有效地达到病变部位(如肿瘤、感染、心肌梗塞等区域),提高对靶向组织的选择性,另外 PEG 修饰长循环脂质体的组成中含有亲水性聚合物如聚乙二醇(PEG)的二硬脂酸磷酸酯酰胺(DSPE)的衍生物(PEG-DSPE)等,可阻止血浆蛋白吸附于脂质体表面能够逃避网状内皮系统的捕获,特别是在体内能阻止吞噬细胞对脂质体的识别和摄取,而极大延长脂质体在血液中循环时间,从而提高治疗指数和疗效,减轻了不良反应,具

收稿日期: 2007-01-08 修回日期: 2007-04-01

* 广东省科技攻关计划(2004A10902006)(2004B10410109)资助项目

** 通讯作者, 电子信箱: ydhuang2004@126.com

有极好的产业化前景。Am it Kumar等^[4]以胰岛素为模型药物研究了不同类型脂质体的药物释放行为, 结果发现: 未经任何处理的胰岛素直接给小鼠口服给药, 小鼠其因低血糖而死亡, 相反, 口服给药由脂质体包裹的胰岛素的小鼠血糖浓度得到了有效控制, 又不致引起大的副作用, 尤其是表面经 PEG 改性后的脂质体胰岛素体系, 其突释现象较小且药效时间较长。这显然是由于 PEG 的引入使得消化系统酶类对药物的破坏作用和 RES 系统对药物的吞噬作用减弱, 体系在血液中循环时间延长导致的。Tatsuhiko Kshida等^[5]通过进一步研究证实, PEG 修饰脂质体可增加脂质体膜表面稳定性, 当大鼠注射给药一次后, 脂质体被单核巨噬细胞识别的机会明显减少, 可延长脂质体在循环系统中停留的时间, 起到缓释的效果。但重复注射给药时可能出现 PEG 修饰的长循环脂质体迅速从血液中消除的/加速血液清除率 0 的现象。机理性研究表明该现象是由于 PEG 修饰脂质体诱导产生 PEG 特异性 IgM 所致。PEG 修饰长循环脂质体以其突出优点, 有望成为未来多肽、蛋白类药物的理想载体。

1.2 免疫脂质体

免疫脂质体是机体修饰脂质体的简称, 其作用机理是: 将单克隆抗体(也称为单抗或配基)与特定脂质体藕联可构建免疫脂质体, 该脂质体经单抗与靶细胞抗原-抗体特异性结合, 可将脂质体靶向到特定细胞和器官。

免疫脂质体结合热敏和 pH 敏感可制得免疫热敏脂质体和 pH 敏感脂质体。如将 RDM4 细胞的单抗连接到尿嘧啶核苷热敏脂质体上制备免疫热敏脂质体, 将其与细胞共育 1 min 后, 热敏脂质体和游离药物在细胞内基本无分布, 而应用免疫热敏脂质体后, 在细胞中已经有一定浓度的药物存在。5 min 后, 细胞对免疫热敏脂质体中尿嘧啶的摄取量是热敏脂质体的 4 倍, 是游离药物的近 7 倍。Briscoe 等人将 surfactant protein A (SP-A) 插入 pH 敏感脂质体表面, 可获得表达 SP-A 高亲和性受体的肺上皮细胞的特异靶向性。由此携带 SOD 与肺上皮细胞孵育, 可使细胞的 SOD 活性增加。

为了延长免疫脂质体在血液中的循环时间, 在免疫脂质体表面引入 PEG 脂质体复合物可得到兼有主动靶向性和长循环的空间稳定免疫脂质体。Kentaro Furumoto 等^[6]用小鼠白蛋白藕联的 PEG 脂质体进行药效学和组织分布试验, 试验结果显示: 小鼠白蛋白藕联的 PEG 脂质体具有良好的组织靶向性, 且循环系统清

除率和肝脏首过消除率明显低于 PEG-脂质体, 进一步实验确证: 小鼠白蛋白藕联的 PEG 脂质体能显著降低与调理作用相关的水浆蛋白的黏附, 从而延长在循环系统中的停留时间, 发挥/长循环 0 作用。

近来, 有人利用免疫脂质体的纳米级的微结构特点和抗原抗体反应原理, 尝试开发新的免疫测定方法, 用于筛选目的蛋白、菌落和噬菌体群^[7]等, 获得较好的效果。如 Yoichi Kumada 等^[8]用免疫脂质体包裹辣根过氧化酶, 免疫检测菌落转移。实验结果显示: 该方法灵敏度比传统方法高 3 倍, 而本底空白值与传统方法相当。

1.3 柔性脂质体

类脂聚集加入表面活性剂, 如磷脂与胆酸钠制备的脂质体, 具有较大的柔性, 在一定压力作用下, 发生自身形变, 主要用于透皮给药, 在透皮水合力作用下, 可穿过比其粒径小几倍的皮肤孔道; 这种脂质体亦称传递体 (transfersome), 柔性脂质体用于多肽、蛋白类药物的主要有两种: 纳米柔性脂质体和含醇脂质体。

1.3.1 纳米柔性脂质体 近来, 纳米柔性脂质体用于多肽、蛋白类物非注射给药系统具有安全可靠的优点, 引起了研究者的普遍关注。Sim es 等^[9]通过构建大鼠关节炎模型, 经静脉注射给药 SOD 纳米柔性脂质体, 给药剂量 1mg SOD/kg 和 0.66mg SOD/kg 放射影像实验结果显示: 给药超氧化物歧化酶 (SOD) 纳米柔性脂质体组的关节损伤度明显小于控制组和安慰剂组; 给药剂量 1mg SOD/kg 组的损伤度明显小于 0.66mg SOD/kg 组。Pran N Gupta 等^[10]以破伤风毒素 (TT) 为模型蛋白疫苗, 经大鼠皮肤给药 (给药剂量 6.25Lg/cm²) 后, 系统的比较了纳米柔性脂质体、纳米脂质体和普通脂质体应用于非注射疫苗给药系统的作用效果。结果表明: 纳米柔性脂质体、纳米脂质体和普通脂质体被抗原识别捕获激发产生抗破伤风毒素 IgG 的比例分别为: 72.7%±3.4%、42.5%±2.4%、41.3%±2.2%。进一步体内实验证实, 纳米柔性脂质体再次免疫动物后能迅速产生抗破伤风毒素 IgG, 免疫应答反应强烈持久。由此反应出纳米柔性脂质体用于非注射性疫苗给药系统的巨大潜力。

1.3.2 含醇脂质体 含醇脂质体是指含醇量高的一类柔性脂质体。Touitou 等^[11]的一系列研究表明, 卵磷脂在高浓度的醇溶液中能形成脂质囊泡, 电子显微镜观察证实, 其为多室囊泡。该脂质体制备方法简便, 只需将水与含卵磷脂的醇溶液逐步混合即可得到。进一

步的透皮实验表明,含醇脂质体具有良好的促进药物透皮扩散作用,为多肽、蛋白类药物新型脂质体的开发打开了思路。如 Godin 等^[12]将枯草杆菌肽制成含醇脂质体,观察枯草杆菌肽的透皮吸收及细胞内扩散原理。实验采用异硫氰酸荧光素(FITC)标记目的蛋白,结果表明,含醇脂质体能促进枯草杆菌肽和磷脂与培养的成纤维细胞融合,实验结果证实含醇脂质体是通过与细胞膜融合后释放药物进入细胞的释药原理。另外,透皮吸收实验表明,含醇脂质体携带的枯草杆菌肽能穿透位于角质层的冠突间的脂膜达到真皮层。该研究为含醇脂质体载药系统用于抗皮肤感染类药物的细胞内或真皮层给药的研究提供了新的思路。

2 多肽、蛋白类药物脂质体的新型制备方法

基于多肽、蛋白类药物本身的特点,在脂质体的制备中需尽量避免高温、有机溶剂、表面活性剂、剧烈超声等条件的使用。传统的脂质体制备方法包括薄膜法、反相蒸发法、钙融合法、表面活性剂处理法及挤出器法等,其共同之处都是先用有机溶剂或表面活性剂溶解磷脂,得到粗制的磷脂双层膜,然后将膜进行水化处理,再通过适当方法得到大小不同的脂质体。主要存在的问题是:(1)脂质体包封率低。(2)工艺自身的缺陷、残留的有机溶剂或表面活性剂都会导致蛋白质药物的生物活性降低。(3)很难实现产业化。为了克服多肽、蛋白类药物脂质体的众多缺点,新的脂质体制备方法近来已成为脂质体研究的热点。

2.1 主动载药法(pH梯度法)

一般脂溶性药物能分布在脂质双分子层中。脂质体对这些药物的包封率和载药量一般都较高。而水溶性药物和双层膜作用较小,按一般方法只能少量包裹在脂质体的内水相中,这类药物制成脂质体,包封率往往达不到要求,运用主动载药的方法能较好地解决亲水性药物的载药问题。

主动载药是利用一些两亲性的弱酸、弱碱能够以电中性的形式跨越脂质双层,但其电离形式却不能跨越脂质双层的原理来实现的。主动载药法已被广泛用于包封多肽、蛋白类药物, H wang Sung Hee 等^[13]制备出具有内外 pH 梯度的脂质体,内相 pH 为 4.0 外相 pH 为 7.5。采用 pH 梯度法使被荧光素异硫氰酸盐标记的胰岛素(FITC-insulin)的包封率最高达到 50%,而用传统反相蒸发法制备的胰岛素脂质体的最高包封率仅为 20%。由此反映主动载药法在制备多肽、蛋白类

药物脂质体上的巨大优势。

2.2 冰冻熔融法

可避免使用加热、超声等剧烈条件是冰冻熔融法的突出特点。实验操作首先制备未包封药物的小单室脂质体,在冻干前将待包封的药物加入,在快速冷冻过程中,由于冰晶的形成,使形成的脂质体膜破裂,形成冰晶的片层与破碎的膜同时存在。此状态不稳定,在缓慢融化过程中,暴露出的脂膜互相融合重新形成脂质体。毛孙忠等^[14]分别采用薄膜法、逆相蒸发法、复乳法和冰冻熔融法制备 L-精氨酸脂质体对四种方法制备的脂质体进行包封率测定,试验结果表明:采用冰冻熔融法制备 L-精氨酸脂质体的包封率为 24.4%~20.9%,分别比薄膜法、逆相蒸发法、复乳法分别高出 78.1%、52.9%、42.0%;胥传来等^[15]采用该法制备生长激素脂质体包封率达 29%,且稳定性良好。应用该方法制备多肽、蛋白类药物脂质体,操作简便、反应条件较温和,有较大规模工业化生产的前景。缺点是反复冻融会造成多肽、蛋白类药物不同程度的结构改变和活性丧失,影响药效。

2.3 CO₂超临界法

传统脂质体制备方法,制备过程均会不同程度的引入有机溶剂,并且伴有加热,超声等剧烈过程,这些过程都可能对多肽、蛋白类药物的稳定性及活性造成影响,临界二氧化碳是一种无毒、惰性、不燃、价廉易得而又对环境友好的反应介质,二氧化碳可循环使用,因此可减少污染,节约资源,绿色环保。采用 CO₂超临界法制备脂质体,以超临界状态下的 CO₂代替有机溶剂,可以克服传统方法制备脂质体方法中接触有机溶剂的缺点,并能保证制备过程在低温下进行,是多肽、蛋白类药物脂质体较理想的制备方法,预计将成为未来多肽、蛋白类药物脂质体制备方法研究新的热点。Tamohiro Imua 等^[16]改进了传统的超临界 CO₂制备脂质体的方法,将一定量的卵磷脂溶解于乙醇中配得卵磷脂乙醇溶液。移取一定量的小分子肝素溶液加入高压釜中,然后移取定量的卵磷脂乙醇溶液到高压釜中,密闭高压釜。将高压釜放入恒温水浴中,通入 CO₂使压力达到 20MPa(CO₂超临界态),在 32K 孵化 30min 制备脂质体和包封药物,然后释放 CO₂,在高压釜内获得脂质体溶液,获得较好的包封效果。

2.4 前体脂质体法

分为载药前体脂质体法和空白前体脂质体法,该法先制得加药或空白脂质体悬液加入适当的冻干支持剂,然后冷冻干燥,即制得相应前体脂质体,前体脂质体为干燥、具有良好流动性能的颗粒状产品,加水水合后,即可分散或溶解成等张的多层脂质体混悬液。该方法反应条件温和且可用于脂质体的长期保存,适用于制备多肽、蛋白类药物脂质体。Nagami等^[17]用前体脂质体法制备 SOD 脂质体获得 39%~63% 的良好收率。

2.5 其它方法

其它新型的脂质体制备方法主要有: glass-filter 法^[18]、可控自组装法^[19]、粉末床研磨法等,都能不同程度地改善有机溶剂对药物活性的影响。浙江大学叶志伟等^[20]采用粉末床研磨法制备干扰素-A脂质体,该方法以前体脂质体为固态贮存形式,解决了溶液状态脂质体不稳定的问题;另外用该方法制备前体脂质体工艺简单、质量容易控制、无需冷冻干燥,较适合于工业生产。实验证明,对同一种药物来说,不同的制备方法可得到不同的包封率,但在适当的条件下采用两种不同制备方法相结合的手段,可能获得更好的效果。石丽萍等^[21]用机械分散法、钙融合法、反相蒸发法、反相蒸发结合钙融合法包裹 IL-2、IL-8 得到的包封率分别为 10.3%、20.3%、28.6%、50%。Li Yang等^[22]采用一种新型方法制备高包封率的干扰素-A-2b脂质体用于肌内注射的长效释药,取得较好的效果:干扰素-A-2b脂质体包封率超过 80%,大鼠肌内注射干扰素-A-2b脂质体和干扰素-A-2b后比较药物消除速度:单独注射干

扰素-A-2b 给药 0-33h 后,药物残留量仅为原来的 4.1%,而注射干扰素-A-2b脂质体后,注射部位能较长时间使药物浓度维持在较高水平,给药 24h 后,药物残留量仍有原来的 27.8%。

3 多肽、蛋白类药物脂质体产业化进程

随着脂质体研究的不断深入,国外许多知名企业纷纷以不同方式介入脂质体药物的市场开发。并涌现了一批专门从事脂质体研究开发的公司如: NEX 公司、Bionira公司等,它们均拥有自己的脂质体专利技术和产品(表 1)^[23,24]。与此同时,各类脂质体新药纷纷上市,并迅速扩大国际医药市场。近年来,伴随生物技术的蓬勃发展,多肽、蛋白类药物脂质体产品的开发也取得了巨大的进步,如 BemaBiotech 公司采用 Virosome 技术,在脂质体的磷脂双分子层上嵌入病毒膜蛋白,制备脂质体疫苗^[25]。已经成功开发 Inflexal V 流感疫苗和 Epaxal 甲肝疫苗两个产品。Polymun 是奥地利的一家公司^[26]。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。

在我国,多肽蛋白类药物脂质体的开发也取得了可喜的成就,到 2006 年为止,我国已经先后批准口服尿激酶脂质体冻干品、人降钙素基因相关肽脂质体注射液、重组干扰素 A2b 脂质体乳膏和注射用尿激酶脂质体冻干品等四个多肽、蛋白类药物脂质体产品进入临床研究阶段(表 2)。另外,中药和天然药物脂质体制品成为我国脂质体开发的突出特色。

表 1 国外多肽、蛋白类药物脂质体产业化研究状况

Table 1 Industry research progress of liposomes in the world

药物名称	药物活性成份	生产厂家(研究单位)	脂质体包埋技术	在研状况
Inflexal V	流感疫苗	BemaBiotech公司	Virosomes 技术	批准上市
Epaxal	甲肝疫苗	BemaBiotech公司	Virosomes 技术	批准上市
BLP25	肿瘤相关抗原 mucinMUC1 疫苗	Bionira公司	人工抗原技术	临床试验
TRP-2脂质体	黑色素瘤相关抗原	NEX 公司	Oligovax 技术	前期基础研究
Cu-Zn 超氧化物歧化酶脂质体	Cu-Zn 超氧化物歧化酶	Polymun公司	交叉流注射技术	临床研究

表 2 我国多肽、蛋白类药物脂质体产业化研究状况

Table 2 Industry research progress of liposomes in China

药物名称	药物活性成份	生产厂家(研究单位)	脂质体包埋技术	在研状况
口服尿激酶脂质体冻干品	尿激酶	北京沃华生物大分子应用开发有限公司	脂质体嵌入技术	临床试验
注射用尿激酶脂质体冻干品	尿激酶	北京沃华生物大分子应用开发有限公司	脂质体嵌入技术	临床试验
人降钙素基因相关肽脂质体注射液	人降钙素基因相关肽	北京沃华生物大分子应用开发有限公司	脂质体嵌入技术	临床试验
重组干扰素 A2b 脂质体乳膏	重组干扰素 A2b	深圳市海王英特龙生物技术股份有限公司		临床试验

但是,由于脂质体的表面特性如大小、双层膜流动性、表面电荷等与体内行为有着密切的关系,给制备技术特别是工业化生产带来了一定的难度。而且脂质体靶向性不明显、对多肽、蛋白类药物包封率较低,且易渗漏、稳定性差等都是脂质体商品化过程亟待解决的问题。

4 讨论与展望

当今生物技术飞速发展的同时,脂质体做为药物载体,无论在制备方法,制备工艺、给药途径等方面正逐步走向完善,脂质体稳定性差,包封率低的问题正逐步被克服,其应用日趋广泛。但仍存在一定的局限性,如对器官的靶向性不明显,但这也是以微颗粒 (particle)为基础的 药物释放系统的普遍问题。因此,今后研究的方向仍然是对脂质体表面进行各种修饰,制备能应用于各种器官的靶向性脂质体。就多肽、蛋白类药物脂质体而言,能广泛适用于制备多肽、蛋白类药物脂质体的方法仍相对较少,各种新型的、条件温和的制备方法的开发预计仍然是未来的一个方向;随着新型脂质体的不断出现,各种新型脂质体如何广泛用作多肽、蛋白类药物的载体,仍然是当今脂质体研究中普遍面临的重大难题,预计该领域可能成为今后研究的方向;此外,多肽蛋白类药物脂质体的局部给药途径的开发仍有较大前景;多肽、蛋白类药物还存在生物活性及稳定性的问题,对脂质体理化性质及生物学相关的基础性研究仍很重要,以便脂质体作为多肽、蛋白类药物的载体,能早日应用于实践。

参考文献

- [1] 陆彬. 药物新剂型与新技术. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 2
Lu B. New Tablets and Techniques in Medicine. People's Medical Publishing House, 2005: 2
- [2] Li W, Saka FC Jr. Lipid-based nanoparticles for nucleic acid delivery. *Pharmaceutical Research*. (in press)
- [3] Takeshi Sunami, Kanetomo Sato, Tomoaki Matsuura et al. Femtoliter compartment in liposomes for in vitro selection of proteins. *Analytical Biochemistry*, 2006, 357: 128~136
- [4] Amit Kumar, Sitanshu S. Lahiri et al. Development of PEGDMA-MAA based hydrogel microparticles for oral insulin delivery. *International Journal of Pharmaceutics*, 2006, 323 (1/2): 117~124
- [5] Tatsuhiro Ishida, Masako Ichihara, Xin Yu Wang et al. Injection of PEGylated liposomes in rats elicits PEG-specific IgM, which is responsible for rapid elimination of a second dose of PEGylated liposomes. *Journal of Controlled Release*, 2006, 12: 15~25
- [6] Kentaro Furumoto, Jun-ichi Yokoe, Ken-ichi Ogawara et al. Effect of coupling of albumin onto surface of PEG liposome on its in vivo disposition. *International Journal of Pharmaceutics* (in press)
- [7] Yoichi Kumada, Masao Nogami, Naoki Minami et al. Application of protein-coupled liposomes to effective affinity screening from phage library. *Journal of Chromatography A*, 2005, 1080: 22~28
- [8] Yoichi Kumada, Masumi Maehara, Naoki Minami et al. Colony lift immunoassay utilizing antibody coupled liposomes encapsulating HRP. *Biochemical Engineering Journal*, 2006, 29: 98~102
- [9] Sim es S I, Delgado T C, Lopes R M, et al. Developments in the rat adjuvant arthritis model and its use in therapeutic evaluation of novel non-invasive treatment by SOD in anfersomes. *Journal of Controlled Release*, 2005, (103): 419~434
- [10] Pran N Gupta, Vivek Mishra, Amit Rawat et al. Non-invasive vaccine delivery in anfersomes, niosomes and liposomes: a comparative study. *International Journal of Pharmaceutics*, 2005, (293): 73~82
- [11] Touitou E, Dayan N, Bergelson L, et al. Ethosomes: novel vesicular carriers for enhanced delivery: characterization and skin penetration properties. *J Controlled Release*, 2000, 65: 403
- [12] Godin B, Touitou E. Mechanism of bacitracin permeation enhancement through the skin and cellular membranes from an ethosomal carrier. *Journal of controlled Release*, 2004, 92 (2/3): 365~379
- [13] H wang Sung Hee, Maitani Yo Shie, Qi Xiang-Rong et al. Remote loading of diclofenac, insulin and fluorescein isothiocyanate labeled insulin into liposomes by pH and acetate gradient methods. *Int J Pharm*, 1999, 179(1): 85~95
- [14] 毛孙忠, 龚永生, 严哲, 等. L-精氨酸脂质体的制备. *温州医学院学报*, 2003, 33(05): 346~348
Mao S ZH, Gong Y SH, Yan ZH, et al. *Journal of Wenzhou Medical College*, 2003, 33(05): 346~348
- [15] 胥传来, 乐国伟, 姚惠源, 等. 生长激素脂质体的研制. *精细化工*, 2001, 18(12): 718~719
Xu CH L, Le G W, Yao H Y, et al. *Fine Chemicals*, 2001, 18 (12): 718~719
- [16] Tomohiro Imura, Katsuto Otake, Saburo Hashimoto et al. Preparation and physicochemical properties of various soybean lecithin liposomes using supercritical reverse phase evaporation

- method Colloids and Surfaces B: Biointerfaces, 2002, 27: 133~140
- [17] Nagami H, Umakoshi H, Shimanouchi T, et al. Variable SOD-like activity of liposome modified with Mn(II)-porphyrin derivative complex. *Biochemical Engineering* 2004, 21: 221~227
- [18] Katayama K, Kabayashi Y, Onishi H, et al. Preparation of novel double liposomes using the glass-filter method. *Int J Pharm* 2002, 248 (1/2): 93~99
- [19] Lingang Zhang, Jichun Hu, Zuhong Lu. Preparation of liposomes with a controlled assembly procedure. *J Colloid and Interface Sci* 1997, 190(1): 76~80
- [20] 叶志伟, 胡巧红, 梁文权. 粉末床研磨法制备干扰素-A脂质体. *浙江大学学报(医学版)*, 2002, 31(6): 433~436
Ye ZH W, Hu Q H, Liang W Q. *Journal of Zhejiang University (Medical science)*, 2002, 31(6): 433~436
- [21] 石丽萍, 王录焕, 李英丽, 等. 不同方法制备脂质体¹²⁵I-IL-8包封率的比较. *标记免疫分析与临床*, 2001, 8(3): 158~160
- Shi L P, Wang L H, Li Y L, et al. *Labeled Immunoassays and Clinical Medicine* 2001, 8(3): 158~160
- [22] Li Yang, Wenzhan Yang, Dianzhou Bi, et al. A novel method to prepare highly encapsulated interferon- α -2b containing liposomes for intramuscular sustained release. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 2006, 64: 9~15
- [23] Cullis PR, Chonn A. Recent advances in liposome technologies and their applications for systemic gene delivery. *Adv Drug Deliv Rev* 1998, 30(1/3): 73~83
- [24] Jiang ZH, Koganty RR. Synthetic vaccines: the role of adjuvants in immune targeting. *Curr Med Chem* 2003, 10(15): 1423~1439
- [25] Moser C, Metcalfe IC, Viret JF. Viral adjuvanted antigen delivery systems. *Expert Rev Vaccines* 2003, 2(2): 189~196
- [26] Wagner A, Vorauer-Uhl K, Kattinger H. Liposomes produced in a pilot scale production: purification and efficiency aspects. *Eur J Pharm Biopharm* 2002, 54(2): 213~219

The Development of Liposomes of Polypeptide and Protein Drugs

ZHANG Hong-bo¹ XIANG Qi² ZHAO Wen³ HUANG Ya-dong^{1,2} LIXiao-kun²

(1 Biopharmaceutical R&D Center of Ji nan University, Guangzhou 510632, China)

(2 National Bioengineering Medicine Research Center, Guangzhou 510632, China)

(3 College of pharmacy of Ji nan University, Guangzhou 510632, China)

Abstract Liposomes are artificial membrane vesicles which can be used as either passive or active targeted drug carrier systems. In polypeptide and protein drug-delivery systems, liposomes have some unique therapeutic advantages, such as the ability to deliver drugs to specific sites, to protect polypeptide and protein from degradation in the digestion track, and to increase the systemic circulation time of the drug when PEGylated liposomes are used. In this article, the latest developments including the novel methods of liposomal preparation, new forms of liposomes and the progress in industrialized production of liposomes are summarized. In addition, some problems existing in this drug-delivery system are put forward and some possible developments of polypeptide and protein liposomes in the future is prospected. Although liposomes have been made much progress in biological area, there still exist many tough problems having not been settled.

Key words Polypeptide Protein Drug Liposome