

蛋白多肽类药物制剂的研究进展

李 盈 姜月芬

(上海第一人民医院分院药剂科 上海 200082)

摘要 相对于其他的给药途径,蛋白质多肽类药物的口服、经鼻、肺部给药途径更具可行性和商业价值。利用制剂学方法可提高蛋白质多肽类药物生物利用度。通过蛋白多肽类给药系统的评价,对近年来国内外此类药物在剂型、体内稳定性及生物利用度等方面的研究进展予以综述。

关键词 蛋白多肽;口服吸收;经鼻给药;肺部给药;经皮吸收

中图分类号:R94 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2012)19-3762-04

Progress in Protein Polypeptides Preparations

LI Ying, LOU Yue-fen

(Department of Pharmacy, Branch Court of Shanghai First People's Hospital, Shanghai, 200082, China)

ABSTRACT: Compared with other routes of administration, the route of administration of protein peptide drugs including oral, nasal, pulmonary is more feasible and commercial value. The pharmaceuticals methods can improve their bioavailability. This paper evaluated the protein peptide drug delivery systems and reviewed the drugs in vivo stability and bioavailability research progress at home and abroad in recent years.

Key words: Protein Peptide; Oral absorption; Nasal Administration; Pulmonary Delivery; Transdermal Absorption

Chinese Library Classification(CLC): R94 **Document code:** A

Article ID:1673-6273(2012)19-3762-04

随着基因组学和蛋白质组学的进展,蛋白多肽类药物可以通过DNA重组技术开发可用于临床的多肽、蛋白质、激素、疫苗及单克隆抗体等,发挥预防和治疗的作用。目前蛋白多肽类药物的主要剂型是溶液型注射剂和冻干粉针。该类物质在体内生物半衰期一般很短,并需长期反复注射用药,给患者带来痛苦和不便。为了克服注射给药的缺点,已先后开发了非注射途径给药系统,本文介绍如下。

1 口服给药

正常情况下,大多数蛋白质多肽类药物很少或不能经胃肠道吸收。其原因主要有:(1)分子量大,脂溶性差,难以通过生物膜屏障;(2)胃肠道中存在着大量肽水解酶和蛋白水解酶可降解多肽和蛋白质;(3)吸收后易被肝脏消除;(4)存在化学和构象不稳定问题。目前人们研究的重点放在克服前两个障碍上^[1],即如何提高多肽的生物膜透过性和抵抗蛋白酶降解两个方面,可通过以下几种方法进行。

1.1 化学修饰

用修饰剂对蛋白多肽类药物进行化学修饰,可以改变它们的生物分配行为和溶解行为。目前蛋白修饰剂以PEG类最为常用。从牛红细胞中获取的无基质血红蛋白(Hb)是制备载氧型血液代用品的理想材料,通过PEG与Hb分子进行偶联可以增大Hb的分子量,有效延长在血管内停留时间,显著降低肾脏排泄的速率^[2]。研究表明,采用不同的方法对其进行PEG修饰后,Hb在人体内的半衰期可由(3.0±0.1)h增加至(15.0±

2.3)h(17.4±1.6)h,甚至(43.2±1.7)h。除此以外,利用PEG修饰的方法还能降低牛Hb用于人体可能产生的免疫反应,提高使用安全性。Katre等^[3]报道了PEG活性酯分子修饰的重组人IL-2(PEG2rhIL-2),其溶解度增加,血浆半衰期延长,在Meth A肉瘤鼠体内的抗肿瘤活性也得到增强。

前体药物的应用在很大程度上拓宽了蛋白多肽药物的应用范围,但修饰剂呈现多种聚合,选择性不够高,修饰后的药物Mr分布宽、活性低、稳定性有时不够理想成为突出问题。加之其结构复杂性和缺乏有效合成工艺均成为瓶颈。所以其发展方向将可能为种类更好、选择性更佳、活性更高的修饰剂的制备或寻找适宜修饰条件的探索等^[4]。

1.2 加入吸收促进剂

吸收促进剂是一类能可逆、特异或非特异增强药物胃肠道透过性的小分子化合物。作用机制为:①增加肽类和蛋白质类药物的溶解度;②抑制蛋白水解酶的降解作用;③吸收促进剂的阳离子与膜表面的阴离子结合,促进吸收,提高生物利用度;④通过扰乱膜上的磷脂层来降低膜的阻碍作用。理想的促进剂应可逆、特异地提高药物的通透性,无毒,可以再生,作用机制明确,具有合适的理化性质,价廉易得^[5]。

一种颇有前途的促进剂是由特殊细菌蛋白毒素-小带闭合毒素(ZOT)^[6]。ZOT特异地作用于带状疱疹的肌动蛋白而不影响全肠道功能的完整性,而且仅对小肠和十二指肠的受体有效而不作用于直肠和结肠。因此其细胞内通道作用安全、可逆、具有时间和剂量的依赖性,限定于某些部位。Hosny EA^[7]等用饱和植物脂肪酸甘油三酯、Witepsol、W35和水杨酸钠作为吸收促进剂,制备口服胰岛素,以糖尿病比格犬为实验动物,Tmax为4h,相对血糖降低量为12.5%。

作者简介:李盈(1985-)女,硕士,药师,主要研究方向:临床药学,
Tel:021-56663031-2101 E-mail:lorrainely@163.com.

(收稿日期:2012-02-14 接受日期:2012-03-10)

1.3 应用微粒和纳米给药系统

微粒与纳米粒体系均能通过促进蛋白多肽类药物在小肠 Peyer's 区的吸收,以及载体材料对多肽药物的保护,提高生物利用度。

1.3.1 纳米粒的应用 直径在 10~100 nm 的米粒作为一种超微小药物载体,可通过吞噬的途径,被组织和细胞吸收,使蛋白多肽类药物免遭胃酸破坏。载药纳米粒,粒径越小,越易吸收,且具有靶向性。Fuentes 等^[8]用亲水性大分子材料制成胰岛素脂质纳米粒后,其体内 4 h 降解率由 80% 下降至 40%,即稳定性大大提高。纳米粒的主要优点是药物由细胞旁路或小肠下淋巴组织集结 Peyer's 结转运到血液系统的。因此,胰岛素纳米粒在回肠吸收最多,有明显降糖作用。依降钙素的聚乳酸与羟基乙酸共聚物(PLGA)纳米粒用壳聚糖修饰后,制成黏膜黏附纳米粒,给大鼠灌胃后能显著降低血钙水平,并维持 48 h^[9]。

1.3.2 微粒剂的应用 近年来的研究主要集中在对微球的表面进行修饰,生物可降解高分子材料的应用以及制备工艺的改进上。如 Castellanos 等^[10]采用 S/O/W 法,即先将冷冻干燥的 BSA 粉末混入含有聚丙交酯-2-乙交酯(PLG)的二氯甲烷中,再于含有 1%聚乙烯醇溶液中进行乳化,制备了 BSA-PLG 微球。研究发现,通过严格的控制混合强度、BSA 和 PLG 的比率、乳化剂的浓度以及有机相和水相的比率,可使药物的包封率达到 90% 以上,并且至少有 90% 被包裹的 BSA 可缓慢释放达 19 d 左右,相比于传统复乳液中干燥法(W/O/W) S/O/W 法更具优越性,更适合于蛋白质多肽类药物。

Woo 等^[11]将模型药物 BSA 以及辣根过氧化物酶包入聚(丙烯酸羟乙基淀粉)水凝胶中后,再将该水凝胶粒子用复乳溶媒萃取法/蒸发法分散入聚乳酸羟乙醇酸(PLGA)中,制成载蛋白 PLGA-2 聚(丙烯酸羟乙基淀粉)复合微球。并采用分子排阻色谱法和 SDS 聚丙烯酰胺凝胶电泳法对蛋白质的稳定性进行检测,同时测定酶活性。结果表明该复合微球外观圆整,大小在 39~93 μm 之间,载药率在 51%~101% 的范围内,相对于先缓慢释放,然后突释(约为 60%)的一般 PLGA 微球,只有不到 20% 的 PLGA 复合微球会发生突释现象,复合微球中的蛋白质具有良好的生物活性,未发现有蛋白质降解产物,结构也未发生变化,且辣根过氧化物酶仍保留有超过 81% 的酶活性。

1.3.3 微乳及复乳的应用 微乳作为口服蛋白多肽类药物的载体具有渗透力强并可根据分散相的量及环境温度的改变而转相以致药物自微乳中释放的特点。

在多肽、蛋白质类药物的口服给药方面,微乳具有许多优点 ①保护多肽、蛋白质类药物免于胃肠道中酸和酶的降解;②微乳口服后可经淋巴吸收,从而克服肝首过效应;③促进药物的吸收,提高药物的生物利用度;④微乳室温下易于制备,微乳化过程不会显著改变多肽、蛋白质类药物的生物活性^[12]。N-2-乙酰半乳糖胺-2-N-2-乙酰胞壁酸二肽(GMDP)制成 W/O 型微乳制剂给大鼠灌胃,其生物利用度较 GMDP 普通剂型提高 (80.1 $\pm$ 30.4)%^[13]。Sharma 等以溴代双二十八烷基铵(DMABA)为表面活性剂,1,2-丙二醇(PG)为助表面活性剂,三乙酸甘油酯(TA)为油相制备了胰岛素微乳,荧光光谱和圆二色性法验证了包裹于微乳中胰岛素的稳定性,健康大鼠体内药动学显示,

胰岛素包裹于微乳后,其口服生物利用度显著提高,可达同剂量胰岛素溶液的 10 倍。糖尿病大鼠体内的药效学显示,此微乳在 20 IU·kg 剂量下 6 h 内能使血糖降低 37.5%^[14]。

1.4 口服结肠定位给药系统

蛋白多肽类药物口服的最佳吸收部位可能是大肠,药物在大肠内可停留 20~30 h,消化酶的活性也低。如果能够采用适当的技术设计成结肠定位给药制剂,可避免胃肠道对蛋白多肽类药物的破坏,并解决消化道黏膜对该类药物透过性差的问题,提高药物吸收。由于升结肠中水含量相对较多,利于药物溶出和吸收,所以人们普遍把升结肠作为结肠定位给药的靶向^[15]。

结肠定位给药的机制有:利用药物在胃肠道转运的时间、结肠高 pH 生理环境溶解适宜聚合物包衣材料或利用结肠特殊酶及正常菌落分解特异性聚合物如 α_2 淀粉、果胶钙、壳聚糖、海藻酸等。研究发现偶氮聚合物、果胶等包裹药物在胃和小肠中稳定,但可被结肠中特有的微生物酶如偶氮还原酶、多糖酶等降解,结肠定位专属性强^[16]。

Onal 等^[17]制备了用壳聚糖包衣的胰岛素海藻酸钙微囊,并在人工胃液(pH 1.2)和肠液(pH 7.5)的环境中对其进行研究,结果发现,该微囊在肠中的吸收更好,胰岛素的缓释作用可达 6 h 之久。

结肠定位给药系统通过药物传递技术,使药物口服后,在上消化道不释放,到达人体回盲肠部后,开始崩解或溶出。利用结肠给药系统可直接将药物送到病变部位,提高局部药物浓度,增加疗效,减小药物剂量,避免首过效应,结肠定位给药使药物释放时间与患者发病时间相符,减少了患者服药的麻烦和痛苦^[18]。

2 经呼吸道给药剂型

2.1 鼻腔给药

鼻黏膜上众多的细微绒毛可大大增加药物吸收的有效表面积,丰富的毛细血管保证药物的迅速吸收。药物吸收后,直接进入体循环,无肝脏首过效应。给药简便,患者可自行完成。另外,鼻腔给药可能是向脑输送药物的一种新途径^[19]。

多肽类药物在鼻腔的分布也取决于给药的方式,滴鼻给药的药液主要沉积在鼻咽部,消除较快;喷雾给药主要沉积在鼻腔前部,药液还要转变为更小的小液滴,这些小液滴随纤毛的运动到达鼻咽部,清除较慢。血药浓度研究表明,喷雾给药的生物利用度为滴鼻给药的 2~3 倍。同时,剂型的黏度也会影响清除速度。新型冠状病毒是严重急性呼吸道综合征(SARS)的病原体,目前缺乏有效预防和治疗药物, ω -干扰素(IFN)等细胞因子类蛋白药物喷雾剂已分别用于一线高危人群的预防用药和进行临床研究,且 IFN α_2a 鼻喷雾剂用于预防或治疗季节性或暴露后的流感有一定疗效,但其疗效和安全性和是否批准上市还有待进一步验证^[20]。另外小鼠动物实验结果表明,聚乙烯亚胺-2-人生长激素(PEI2hGH)DNA 复合物的喷雾给药与其他阳离子脂质体介导的质粒方法相比,对肺部转染更具有特异性^[21]。目前,市场上蛋白质、多肽类药物的鼻腔给药制剂有鲑鱼降钙素、那法瑞林、布舍瑞林等^[22]。

2.2 肺部给药

人体肺部的吸附表面积有 140 m², 血流量达 5000 mL/min, 蛋白酶活性相对于胃肠道较低, 不存在肝脏首过效应, 且肺泡壁比毛细血管壁还要薄, 通透性更好。肺部给药是蛋白质和多肽类药物良好的非注射给药途径^[23]。目前有 3 种肺部给药方法: (1) 定量吸入气雾剂; (2) 喷雾法; (3) 干粉吸入法^[24]。

选择合适的给药装置将药物送至肺泡组织是肺部给药的关键, 主要有要求病人吸气与手掀阀门动作同步进行的压力定量气雾装置和以病人吸气气流为唯一动力的干粉吸入装置。目前, 已有数种胰岛素肺部给药装置进入了临床研究阶段, 如供干粉吸入剂使用的 Inhale 装置^[25]。Inhale 治疗系统使用的干粉采用单剂量泡罩包装, 处方中主要含有 1 或 3 mg 胰岛素以及用作稳定剂的甘露醇。用于肺部给药时, 将泡罩放入 Inhale 装置, 使干粉在贮藏室中分散成气溶胶, 然后, 患者通过缓慢的深呼吸将其吸入到肺内。该制剂的相对生物利用度约为 5%~6%, 比皮下注射胰岛素起效迅速, 而且作用时间延长至 5~10 h, 能够很好的控制糖尿病患者的餐后血糖。2006 年初, 美国 FDA 首次批准了 Nektar/辉瑞/赛诺菲-安万特公司联合开发的胰岛素粉雾吸入剂 Exubera 上市, 是糖尿病治疗史的里程碑, 然而肺吸入给药还存在许多严峻的挑战^[26]。

3 经皮肤或黏膜给药剂型

蛋白多肽类药物经皮肤或黏膜给药具有诸多优点。但是皮肤角质层对大多数药物分子, 尤其是对大分子的蛋白多肽类药物分子具有天然的屏障作用。目前应用较多的一种技术为离子导入技术, 即借助电流控制离子化药物释放速度和释放时间, 并促进药物进入皮肤。药物离子电导入受许多因素的影响, 皮肤角质层的阻抗会形成极化电流, 排斥药物离子相反向电极移动, 近年来用脉冲直流电流和超声导入代替连续直流电流, 较好地解决了这个问题^[27]。

Kim E Y 等^[28]用摩尔比分别为 1:4、1:10、1:20 的 rhEGF 和 HP2 β 2CD 高速搅拌混合, 0.22 μ mol 滤膜过滤, 滤出液 -70℃ 冻干 24 h, 成包合物粉末, 再加入一定比例 Poloxamer407 和 Poloxamer188 制成凝胶, 用于眼部给药, 发现把 rhEGF 制成 HP2 β 2CD 包合物不仅增加了 rhEGF 的稳定性, 而且通过动物试验验证起到了缓释作用, 以摩尔比 1:20 的释放最慢。醋酸亮丙瑞林(LE)是强效促性腺激素释放激素激动剂, 临床上用于激素依赖性肿瘤的治疗。用乳酸和羟乙酸聚合物制备贮库型 LE 微球制剂, 在体外可恒速释药 1~3 个月, 其植入皮下或黏膜, 体内可维持有效且恒定的血药浓度达 4~13 周^[29]。

一种新型的药物载体——柔性脂质体以其良好的渗透性能在皮肤或黏膜局部用药中崭露头角。将表面活性剂如胆酸钠、82 聚氧乙烯基月桂醇脂 (PEG282L) 等加入到制备脂质体的类脂材料中, 可制成具有高度自身形变, 可高效地穿过比其自身小 60%~80% 皮肤孔道的柔性脂质体, 柔性脂质体可以使蛋白多肽类大分子药物成功进入皮肤甚至体循环。与普通脂质体不同, 在作为透皮给药的载体时, 柔性脂质体受角质层水合所产生的渗透压的影响, 能发生变形而被挤入角质层, 因而显著增加药物的经皮渗透^[30]。

Trotta M 等^[31]把皮质类激素 dipotassium glycyrrhizinate (KG) 和丙基纤维素(PC) 或羟丙基纤维素(HPC) 以质量比 4:1 混

合, 用薄膜蒸发和高压乳均法制成柔性脂质体, 用于治疗各种皮肤急慢性炎症。离体皮肤实验证明此柔性脂质体对皮肤的黏着力比 KG 的水溶液高 4.5 倍。离子导入技术与柔性脂质体相结合, 可使药物更好地透皮吸收。Eass E A 等^[32]研究雌二醇脂质体的透皮能力, 发现雌二醇的透皮吸收量和电流量成正比, 而与电渗量成反比。采用 0.8 mA/cm² 的电流量能很好地使雌二醇脂质体体外透皮释药, 而柔性脂质体的应用可以减少细胞间脂质层对电流的影响, 减少电渗量, 更有利于雌二醇的透皮吸收。

4 小结

目前, 由于制药技术的不断发展、更新以及人们对大分子物质认识的不断加深, 相对于其他的给药途径, 蛋白质多肽类药物的口服、经鼻、肺部给药途径更具可行性和商业价值。口服给药途径的研究主要集中在对药物进行物理化学的修饰以及采用具有特殊功能的辅料制备靶向药物传递系统, 以有效的克服肠黏膜的屏障作用, 而口服给药制剂面临的挑战包括: 不少吸收促进剂具有内毒性, 辅料制备成本高以及患者存在个体差异; 鼻黏毛的快速清除作用是影响药物鼻腔给药的主要因素, 微囊、脂质体以及乳剂具有良好生物黏附作用, 能有效地控制鼻腔对药物的清除, 是蛋白质多肽类药物经鼻给药的制剂研究方向。给药剂量的不准确和缺乏相应有效的药物吸入装置是限制蛋白质多肽类药物肺部吸入给药的主要障碍。开发给药剂量的准确、可靠性强以及药物损失少的吸入装置是吸入制剂的发展方向。

参考文献(References)

- [1] 方宏清. 多肽类药物制剂研究现状[J]. 药学进展, 1998, 22(1): 16-20
Fang Hong-qing. Research of peptide drugs preparation [J]. Progress in Pharmaceutical Sciences, 1998, 22 (1): 16-20
- [2] 付晓春. 蛋白的聚乙二醇修饰及其在生物医学领域的应用[J]. 国外医药学分册, 2001, 28(2): 78-81
Fu Xiao-chun. Application of protein polypeptides in the biomedical field[J]. The branch of medicine abroad, 2001, 28(2): 78-81
- [3] Katre NV, Knauf M J, Laird W J. Chemical modification of recombinant interleukin 2 by polyethylene glycol increases its potency in murine Meth A sarcoma model [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1987, 84: 1487
- [4] 印春华, 张敏. 蛋白质和多肽类药物的聚乙二醇结合物——一种新型给药系统[J]. 中国药学杂志, 2001, 36(5): 292-296
Yin Chun-hua, Zhang Min. A new drug delivery systems: protein polypeptides drugs polyethylene glycol conjugates[J]. Chinese Journal of Pharmaceutical Sciences, 2001, 36(5): 292-296
- [5] 郑宁, 高永良. 蛋白多肽类药物制剂学研究进展 [J]. 科学技术与工程, 2004, 4(4): 317-320
Zheng Ning, Gao Yong-liang. The studies progress of protein polypeptides preparation[J]. Science Technology and Engineering, 2004, 4(4): 317-320
- [6] 杨超, 伊宗宁. 提高酶和多肽类药物口服吸收方法及机制的研究进展[J]. 中国新药杂志, 2006, 15(12): 945-947
Yang Chao, Yi Zong-ning. Improve the oral absorption of enzymes and peptide drugs and mechanism [J]. Chinese Journal of New Drugs,

- 2006,15(12):945-947
- [7] Hosny E A, AL2Shora H I, Elmazar M A. Oral delivery of insulin from enteric-coated capsules containing sodium salicylate: effect on relative hypoglycemia of diabetic beagle dog [J]. Int J Pharm,2002,237(1-2):71-76
- [8] Fuentes M G, Torres D, Alonso M J. Design of lipid nanoparticles for the oral delivery of hydrophilic macromolecules [J]. Colloids and Surfaces B:Biointerfaces,2003,27(223):159
- [9] Kawashima Y, Yamamoto H, Takeuchi H, et al. Mucoadhesive DL-lactide/glycolide copolymer nanospheres coated with chitosan to improve oral delivery of elcatonin[J]. Pharm Dev Technol,2000,5(1):77
- [10] Castellanos I J, Carrasquillo K G, Lopez J D, et al. Encapsulation of bovine serum albumin in poly(lactide co -glycolide) microspheres by the solid in oil in water technique [J]. J Pharm Pharmacol,2001,53(2):167-178
- [11] Woo B H, Jiang G, Jo YW, et al. Preparation and characterization of a composite PLGA and poly (acryloyl hydroxyethyl starch) microsphere system for protein delivery [J]. Pharm Res,2001,18(11):1600-1606
- [12] 胡雄彬,陆秀玲,唐甜甜等. 微乳在多肽、蛋白质类药物口服给药中的应用[J]. 中南药学,2011,9(3):206-209
Hu Xiong-bin, Lu Ling-xiu, Tang Tian-tian. Microemulsion in the oral delivery of protein polypeptides drugs [J]. Central South Pharmacy, 2011, 9(3):206-209
- [13] 刘敏,黄绳武. 蛋白多肽类药物非注射制剂研究现状[J]. 中国生化药物杂志,2007,28(2):142-144
Liu Min, Huang Sheng-wu. Protein polypeptides non-injectable preparations research[J]. Chinese Journal of Biochemical Pharmaceutics,2007,28(2):142-144
- [14] Sharma G, Wilson K, van der Walle CF, et al. Microemulsions for oral delivery of insulin: design, development and evaluation in streptozotocin induced diabetic rats [J]. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics,2010,76(2):159-169
- [15] 杨立波. 结肠菌群激活性结肠定位给药系统设计的生物药剂学思考[J]. 食品与药品,2009,11(5):4-10
Yang Li-bo. Colonic microflora activated the biopharmaceutics thinking of the colon specific drug delivery system[J]. Food and Drug, 2009, 11(5):4-10
- [16] Mackay M, Phillips J, Hastewell J. Peptide drug delivery: Colonic and rectal absorption[J]. Adv Drug Del Rev,1997,28(2):253
- [17] Onal S, Zihnioglu F. Encapsulation of insulin in chitosan-coated alginate beads: oral therapeutic peptide delivery [J]. Artif Cells Blood Substit Immobil Biotechnol,2002,30(3):229-237
- [18] 郎美琦,黄佳盛. 口服结肠定位给药系统的研究进展[J]. 中国药物与临床,2010,10(4):441-442
Lang Qi-mei, Huang Jia-sheng. Oral colon specific drug delivery system[J]. Chinese medicine and clinical,2010,10(4):441-442
- [19] 杜燕京,田国涛. 多肽和蛋白质药物经鼻腔给药系统的研究进展[J]. 中国药理学杂志,2005,40(5):321-324
Du Yan-jing, Tian Guo-tao. The research progress of protein polypeptides drugs through nasal drug delivery system [J]. Chinese Journal of Pharmaceutical Sciences,2005,40(5):321-324
- [20] Heikkinen A J. The common cold[J]. Lancet,2003,361:511
- [21] 郑广才. 多肽、蛋白质药物鼻腔给药系统的研究进展[J]. 中国药事,2007,21(7):521-524
Zheng Guang-cai. Study progress of peptide and protein drugs nasal delivery system [J]. China Pharmaceutical Affairs, 2007,21(7):521-524
- [22] 张景环,朱坚. 蛋白质、多肽类药物新型释药系统的研究[J]. 临床药物治疗杂志,2010,8(5):38-41
Zhang Jing-huan, Zhu Jian. New drug delivery systems of Protein and peptide drugs[J]. Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics, 2010, 8(5):38-41
- [23] 陈新梅. 肺部给药研究新进展 [J]. 中国现代药物应用, 2010, 4(1):224-226
Chen Xin-mei. Pulmonary drug delivery [J]. Application of modern medicine,2010,4(1):224-226
- [24] 温辉,戴亚妮,周红. 多肽、蛋白质类药物新型给药系统的研究进展[J]. 重庆医学,2010,39(3):365-369
Wen Hui, Dai Ya-ni, Zhou Hong. The research progress of new drug delivery system in peptide and protein drugs [J]. Chongqing Medical, 2010,39(3):365-369
- [25] 魏刚,金樑. 多肽及蛋白质类药物肺部给药的现状与展望[J]. 世界临床药物,2006,27(2):119-122
Wei Gang, Jin Liang. Status and Prospects of the pulmonary delivery of peptide and protein drugs[J]. Clinical drug in the world,2006,27(2):119-122
- [26] 刘春喜,张娜. 固体脂质纳米粒的研究及应用 [J]. 食品与药品,2009,11(7):57-60
Liu Chun-xi, Zhang Na. Research and application of solid lipid nanoparticles[J]. Food and Drug, 2009,11(7):57-60
- [27] 许景峰. 药物经皮离子导入技术与皮肤电化学的研究概述 [J]. 中国药业,2002,11(8):23-25
Xu Jing-feng. Drug percutaneous ion import technology and skin Electrochemical Research[J]. Chinese medicine,2002,11(8):23-25
- [28] Kim E Y, Gao Z G, Jeong, Park J S, et al. rhEGF/HP2CD complex in poloxamer gel for ophthalmic delivery [J]. Int J Pharm, 2002, 233(1-2):159-167
- [29] Okado H. One and three month release injectable microspheres of the LH-RH superagonist leuporelin acetate[J]. Adv Drug Del Rev, 1997, 28(1):43-70
- [30] Van Den, Bergh B A, Wertz P W, et al. Elasticity of vesicles assessed by electron spin resonance, electron microscopy and extrusion measurements[J]. Int J Pharm,2001,217(1-2):13-24
- [31] Trotta M, Peira E, Debernardi F, et al. Elastic liposomes for skin delivery of dipotassium glycyrrhizinate [J]. Int J Pharm, 2002,241(2):319-327
- [32] Eass E A, Bonner MC, Barry B W. Iontophoretic estradiol skin delivery and tritium exchange in ultra deformable liposomes [J]. Int J Pharm, 2002, 240(1-2):55-66