

## 脂质体制剂的 I 期临床药代动力学研究进展

谢秋芬<sup>1,2</sup> 赵侠<sup>1</sup> 周颖<sup>1</sup> 崔一民<sup>1,2\*</sup>

1 北京大学第一医院药剂科 (北京 100034)

2 北京大学药学院药事管理与临床药学系 (北京 100191)

**【摘要】目的：**回顾新型递药系统脂质体制剂的 I 期临床药代动力学研究现状和研究方法。**方法：**在国际临床试验注册网站和 PubMed 数据库中检索有关脂质体制剂 I 期临床药代动力学研究的试验或文献，总结目前研究现状；根据 FDA 和 EMA 发布的指导原则，并结合发表最多且较成熟的阿霉素脂质体研究实例，概述主要研究方法和特点。**结果和结论：**目前多数脂质体制剂仍处于临床前和各期临床试验中，且逐年递增；由于脂质体会改变包裹后药物在体内的药动学和组织分布特点，因此 I 期临床药动学研究至关重要，除进行脂质体制剂和非脂质体制剂的单剂量比较研究或多剂量药动学研究外，还可开展质量平衡研究、组织分布研究、药动学 / 药效学研究等，分析包裹化或非包裹化的药物及其代谢产物药动学参数，为开展后续临床试验提供药动学信息。

**【关键词】**脂质体；I 期临床研究；药代动力学；阿霉素

**【中图分类号】** R692.3; R979.5

**【文献标志码】** A

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2014.07.004

### Pharmacokinetic Studies of Liposome-based Drugs in Phase I Clinical Trials : A Review of Current status and Methods

XIE Qiu-fen<sup>1,2</sup>, ZHAO Xia<sup>1</sup>, ZHOU Ying<sup>1,2</sup>, CUI Yi-min<sup>1,2\*</sup>. 1 Department of Pharmacy, The First Hospital of Peking University, Beijing 100034, China; 2 Department of Pharmacy Administration and Clinical Pharmacy, School of Pharmaceutical Sciences, Peking University, Beijing 100191, China

**【Abstract】Objective:** To review the status and methods of pharmacokinetic studies in phase I clinical trials for liposomes, a new drug-delivery system. **Methods:** Clinical trials and literatures related to phase I pharmacokinetic studies of liposomes on ClinicalTrials.gov website and PubMed databases were included and reviewed. According to relevant guidelines issued by FDA and EMA, and taking liposomal doxorubicin studies which are published the most and developed well as examples, we summarize the research methods of liposomes pharmacokinetic studies. **Results and Conclusion:** Currently, majority of liposome preparations are still in the stages of pre-clinical and clinical trials, and increasing on a yearly basis. It is very important to investigate liposome pharmacokinetics in phase I clinical trials, because pharmacokinetics and tissue distribution of drugs wrapped in the lipids are changed. In addition to developing a single-dose/ multi-dose comparative study between liposomal formulation and non-liposomal formulation, we can carry out mass balance studies, tissue distribution studies and pharmacokinetic/ pharmacodynamic studies etc., to analyze the pharmacokinetic parameters of wrapped or non-wrapped drugs and its metabolites, so as to provide more information for follow-up clinical trials.

**【Keywords】** liposome; phase I; clinical trial; pharmacokinetic; doxorubicin

大多数传统的化学治疗药物因无法达到靶组织有效浓度或严重损伤正常器官和组织等而

被限制使用<sup>[1]</sup>，脂质体 (liposome) 递药系统作为 20 世纪药物制剂领域最重要的创新成果之一<sup>[2]</sup>，

\* 通讯作者：崔一民 E-mail: cuiymzy@126.com

提高了药物治疗的有效性和安全性。对于研制脂质体制剂来说, 由于包裹后药物的药动力学特征发生改变, 因此完整的临床药代动力学研究至关重要<sup>[3]</sup>。通过回顾脂质体 I 期临床研究现状, 并根据国外临床药代动力学研究指导原则, 结合阿霉素脂质体研究实例, 概述临床药动力学主要研究方法和特点, 为开展更多的脂质体临床研究提供参考。

## 1 脂质体制剂临床药动力学研究的意义

脂质体是由磷脂或胆固醇及其他两亲性物质组成脂质双分子膜<sup>[4]</sup>, 可包封水溶性或脂溶性药物的球状体或类球状体。由于脂质体有靶向性、缓释性、降低药物毒性、提高药物稳定性、细胞亲和性和组织相容性等特点<sup>[5]</sup>, 被包裹的药物半衰期延长、清除率降低、靶组织浓度增加。因此, 美国食品药品监督管理局<sup>[6]</sup> (FDA) 建议当脂质体制剂与非脂质体制剂有相同活性成分、相同给药途径或其中某个制剂已上市时, 应提供两者的吸收、分布、代谢和排泄 (ADME) 比较研究, 以便确立给药方案, 建立研究剂量-浓度-反应的关系。为测定与疗效或毒性相关的主要代谢物, 进行两种制剂比较性的单剂量研究、评估药动力学参数的多剂量研究以及在预期的治疗剂量范围内进行的质量平衡研究, 必要时可采用群体药动力学方法<sup>[6-7]</sup>。

## 2 脂质体制剂 I 期临床研究的现状

自 1995 年 FDA 批准了第一个脂质体药品——阿霉素脂质体 Doxil<sup>®</sup> 上市<sup>[1]</sup>, 如今大约有 12 个脂质体药物已被批准临床使用<sup>[1]</sup>, 多数仍处于临床前和各期临床试验研究中。I 期临床试验是初步的临床药理学及人体安全性评价试验, 主要目的就是观察人体对于新药的耐受程度和药代动力学特点<sup>[8]</sup>。在国际临床试验注册网站 (www.clinicaltrials.gov) 中搜索 1999-2013 年注册的脂质体临床研究共 642 例, 且呈逐渐递增趋势; 在已完成的 98 项 I 期临床试验中, 8 项是药代动力学研究, 3 项是生物等效性研究, 其余研究中有 17 项也涉及药代动力学研

究。在 PubMed 数据库中以 “MeSH Terms: Liposomes, Pharmacokinetics, Humans; Publication Types: Clinical Trial/Clinical Trial, Phase I” 检索到 40 多篇文献, 研究的脂质体主要是抗肿瘤药物 (阿霉素<sup>[9-19]</sup> 研究最多, 其他如长春新碱<sup>[20]</sup>、紫杉醇<sup>[21]</sup>、铂类<sup>[22]</sup> 等), 此外还包括局部麻醉药 (如布比卡因<sup>[23]</sup>、甲哌卡因<sup>[24]</sup>)、抗微生物药 (如两性霉素 B<sup>[25]</sup>)、疫苗<sup>[26]</sup>、基因治疗载体<sup>[27]</sup> 等。由于抗肿瘤药占多数, I 期试验的受试者大多为患者。这些试验多数为开放、随机、单组设计, 少数根据试验目的也采用单盲或双盲、平行或交叉、安慰剂对照、多剂量连续给药等设计方法。

## 3 脂质体制剂的临床药代动力学研究方法

由于脂质体是新型给药系统, 目前我国国家食品药品监督管理局还未制定有关脂质体制剂临床药代动力学研究的指导原则, 仅 FDA<sup>[6]</sup> 和欧洲药品管理局 (EMA)<sup>[3]</sup> 分别颁布了 1 项相关指导原则或文件, 结合阿霉素脂质体 (包括非聚乙二醇化脂质体 Myocet<sup>®</sup> 和聚乙二醇化脂质体 Caelyx<sup>®</sup>/Doxil<sup>®</sup> 等) 研究实例, 总结脂质体制剂在进行临床药代动力学研究时与传统制剂不同的方法与特点如下。

### 3.1 脂质体制剂主要研究设计方法

3.1.1 质量平衡研究<sup>[3,6-7]</sup> FDA<sup>[6]</sup> 建议当脂质体和非脂质体制剂具有相同的活性成分或给药途径、其中某个制剂已上市时, 可通过正交或非正交设计的质量平衡研究, 比较体内代谢过程和药动力学参数的差异。具体是指在药物被包裹成脂质体前, 用放射性元素 (如 C<sup>14</sup>、H<sup>3</sup>) 标记药物, 收集给药后血浆或血清、尿样和粪便, 测定母体和代谢产物的放射性标记强度和敏感性, 如果可行的话也可用非标记药物的基因和成分进行研究。但目前开展相关研究还较少, Gabizon 等<sup>[9]</sup> 回顾阿霉素脂质体药动力学研究一文中提到, 有用 <sup>111</sup>In-DTPA 标记脂质体成分和用 <sup>99m</sup>Tc-DTPA 标记 Doxil<sup>®</sup> 来研究靶向给药的药动力学特征。

3.1.2 组织分布研究 脂质体给药系统的最大优点是可提高靶组织的药物浓度、减少正常组织副作用,因此研究脂质体制剂的组织分布,有助于明确药物组织浓度。限于人体研究的复杂性和伦理,分离某些肿瘤组织样本来测定药物浓度的研究并不多,如仅 1996 年 Donald 等<sup>[10]</sup>研究聚乙二醇(PEG)化阿霉素脂质体时,用手术刀或打孔活检采集损伤皮肤的样本以分析其中的阿霉素及代谢物阿霉素醇的浓度。一般可采用放射性同位素标记的影像学研究,如 Harrington 等<sup>[11]</sup>在静脉滴注 500mL 5% 葡萄糖溶液稀释的 <sup>111</sup>In-DTPA 放射性标记聚乙二醇脂质体后 0.5、4、24、48、72、96、240h,用全身性  $\gamma$  照相影像技术来扫描成像,研究脂质体的组织分布情况。

3.1.3 药动学(PK)/药效学(PD)研究 相对于传统制剂,脂质体制剂由于特殊的分布特点,类似的血浆浓度与等值的治疗效果可能不相关<sup>[3]</sup>。因此在充分考虑药动学参数和药效学终点指标下,建立群体 PK/PD 模型,探索两者之间的相关性。PD 指标通常可包括人口统计学参数(如性别、年龄、体表面积)、实验室检查指标(如血细胞计数、肝肾功能指标)和毒性反应(如血液学毒性、心脏毒性)等。在阿霉素脂质体研究中,有多项<sup>[12-16]</sup>进行了 PK/PD 研究,其中 Swenson 等<sup>[14]</sup>发现天冬氨酸氨基转移酶(AST)与达峰时间( $t_{max}$ )、药时曲线下面积(AUC)可能相关,肝转移与 AUC、清除率(CL)可能相关;Xu 等<sup>[15]</sup>等发现 CL、AUC 与中性粒细胞减少程度和恶心程度明显相关;Hubert 等<sup>[16]</sup>发现峰浓度( $C_{max}$ )与口腔炎程度显著相关。

3.1.4 其他药动学研究<sup>[6-7]</sup> 除上述主要研究外,根据不同脂质体制剂特点,还可进行食物效应影响的研究,因为食物会影响血浆中的类脂成分,从而影响脂质体制剂的体内处置情况。此外,与传统制剂类似,脂质体制剂的药动学研究也应进行药物相互作用及特殊人群用药的研究、体内量效关系的研究等。目前开展的类似研究较少,有学者<sup>[17]</sup>在实体瘤儿童患者中进行 PEG 化阿霉素脂质体的剂量递增和药代动力学研究。

### 3.2 研究涉及的药动学参数<sup>[3]</sup>

传统药动学参数如 AUC 和  $C_{max}$  并不能充分说明活性成分在目标部位从脂质体中释放出来的速率,因此,脂质体研究涉及的药动学参数还应包括分布和消除的多种参数<sup>[10,12-19]</sup>(如  $V_c$ 、 $V_{ss}$ 、 $K_e$ 、 $t_{1/2\alpha}$ 、 $t_{1/2\beta}$ 、CL、 $AUC_{0-\infty}$ ),尤其是对于释放时间较长的脂质体<sup>[3]</sup>,研究的药动学参数应能全面反映整个 ADME 过程,这样才能完整描述药动学特性和被外周组织或内皮网状系统摄取的情况。当存在相关性时还应研究活性物质在尿中的排泄速率和程度<sup>[3]</sup>。Mros 等<sup>[12]</sup>在实体瘤患者中研究 Myocet<sup>®</sup> 的药代动力学时,收集了给药前 24h、给药后 0~24h、24~48h 的尿液样本,记录每个时间段内的总体积,测定相应药物浓度。除此之外,还可考虑测定如房室间的清除率、外周和中央房室的分布等更深一步的参数,有人<sup>[17]</sup>研究 PEG 化阿霉素脂质体时涉及药动学参数  $K_{10}$ 、 $K_{12}$ 、 $K_{21}$  等。

### 3.3 生物样本分析和测定<sup>[3,6-7]</sup>

对于脂质体制剂,FDA<sup>[6]</sup>和 EMA<sup>[3]</sup>都指出应使用有效的生物分析方法来评价生物利用度和药动学特点,且该方法适用于测定非包裹化和包裹化的药物浓度。此外,不管其药理学活性,至少测定一种代谢产物以便于评估和比较释放速度,如果有好几种代谢产物,那么可根据其药动学特点来决定选择哪种代谢产物<sup>[7]</sup>。Swenson 等<sup>[14]</sup>在研究 Myocet<sup>®</sup> 时就指出,PK 分析中得到的  $t_{1/2}$  其实是脂质体被组织摄取的半衰期,而不是真正药物的半衰期,因为活性成分只有从脂质体中释放后才会被代谢,因此多项阿霉素脂质体药动学研究<sup>[12,14,18]</sup>中都分别测定了血浆(或尿样)中总阿霉素、包裹的阿霉素和(或)活性代谢物阿霉素醇的浓度。

### 3.4 脂质体成分的影响

脂质体的成分有多种结构,不同脂质体的结构可能也会产生不同的药动学特征和毒性反应,如由 PEG 形成的隐形脂质体和由卵磷脂、胆固醇组成的普通脂质体的药动学特征就不同<sup>[5]</sup>,因此在研究设计时不能忽略此特点。Klaus 等<sup>[12]</sup>

发现 Caelyx<sup>®</sup> (PEG 化) 半衰期是 Myocet<sup>®</sup> (非 PEG 化) 的 2 倍左右, Yasuhito 等<sup>[18]</sup> 发现 PEG 化的阿霉素脂质体比非 PEG 化脂质体更易产生手足综合症等毒性反应。

#### 4 小结

由于脂质体给药系统可能会引起药物在体内药动学和组织分布的变化, 进而改变药效学和毒副作用, 因此研究脂质体制剂的 I 期临床药代动力学时, 应严密设计试验方案, 尽量排除不同脂质体成分或受试者个体差异<sup>[15]</sup> 的影响, 重点关注脂质体包裹后药物的药动学特征, 适当延长采集血样或尿样的时间, 同时进行组织分布研究, 了解药物到达靶组织的浓度, 并进一步建立 PK/PD 模型, 观察药效学指标的改善, 从而全面地了解脂质体制剂的药动学特点, 为后续临床研究的开展提供可靠信息。

#### 【参考文献】

- [1] Chang Hl, Yeh MK. Clinical development of liposome-based drugs: formulation, characterization, and therapeutic efficacy[J]. Int J Nanomedicine, 2012, 7:49-60.
- [2] 陶涛. 脂质体递药系统的临床研究进展 [J]. 药学服务与研究, 2008, 8(2): 84-88.
- [3] EMA: Reflection paper on the data requirements for intravenous liposomal products developed with reference to an innovator liposomal product [EB/OL]. www.ema.europa.eu/docs/en\_GB/document\_library/Scientific\_guideline/2013/03/WC500140351.pdf. 21 February 2013.
- [4] 王汝兴, 张宇丽. 脂质体的研究进展及其制备方法 [J]. 承德医学院学报, 2008, 25(2): 183-185.
- [5] Immordino ML, Dosio F, Cattel L. Stealth liposomes: review of the basic science, rationale, and clinical applications, existing and potential[J]. Int J Nanomedicine, 2006, 1(3):297-315.
- [6] FDA: Guidance for Industry Liposome Drug Products: Chemistry, Manufacturing, and Controls; Human Pharmacokinetics and Bioavailability; and Labeling Documentation[EB/OL]. www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm070570.pdf. August 2002.
- [7] 魏树礼, 张强. 生物药剂学与药代动力学 (第二版) [M]. 北京: 北京大学医学出版社, 2004: 489-499.
- [8] 陈汇. 药代动力学研究在新药评价中的应用 [J]. 2008 第十一次全国临床药理学学术大会论文集, 2008.
- [9] Gabizon A, Shmeeda H, Barenholz Y. Pharmacokinetics of pegylated liposomal doxorubicin: Review of Animal and Human Studies [J]. Clin pharmacokinet, 2003, 42(5): 419-436.
- [10] Northfelt D W, Martin F J, Working P, et al. Doxorubicin Encapsulated in Liposomes Containing Surface-Bound Polyethylene Glycol: Pharmacokinetics, Tumor Localization, and Safety in Patients with AIDS-Related Kaposi's Sarcoma[J]. J Clin Pharmacol, 1996, 36(1): 55-63.
- [11] Harrington K J, Mohammadtaghi S, Uster P S, et al. Effective targeting of solid tumors in patients with locally advanced cancers by radiolabeled pegylated liposomes[J]. Clin Cancer Res, 2001, 7(2): 243-254.
- [12] Mross K, Niemann B, Massing U, et al. Pharmacokinetics of liposomal doxorubicin (TLC-D99; Myocet) in patients with solid tumors: an open-label, single-dose study[J]. Cancer chemotherapy pharmacol, 2004, 54(6): 514-524.
- [13] Hamilton A, Biganzoli L, Coleman R, et al. EORTC 10968: a phase I clinical and pharmacokinetic study of polyethylene glycol liposomal doxorubicin (Caelyx<sup>®</sup>, Doxil<sup>®</sup>) at a 6-week interval in patients with metastatic breast cancer[J]. Annals oncol, 2002, 13(6): 910-918.
- [14] Swenson C E, Bolcsak L E, Batist G, et al. Pharmacokinetics of doxorubicin administered iv as Myocet (TLC D-99; liposome-encapsulated doxorubicin citrate) compared with conventional doxorubicin when given in combination with cyclophosphamide in patients with metastatic breast cancer[J]. Anti-cancer drugs, 2003, 14(3): 239-246.
- [15] Xu L, Wang W, Sheng Y C, et al. Pharmacokinetics and its relation to toxicity of pegylated-liposomal doxorubicin in chinese patients with breast tumours[J]. J clin pharm therapeut, 2010, 35(5): 593-601.
- [16] Hubert A, Lyass O, Pode D, et al. Doxil (Caelyx): an exploratory study with pharmacokinetics in patients with hormone-refractory prostate cancer[J]. Anti-cancer drugs, 2000, 11(2): 123-127.
- [17] Marina N M, Cochrane D, Harney E, et al. Dose Escalation and Pharmacokinetics of Pegylated Liposomal Doxorubicin (Doxil) in Children with Solid Tumors A Pediatric Oncology Group Study[J]. Clin Cancer Res, 2002, 8(2): 413-418.
- [18] Fujisaka Y, Horiike A, Shimizu T, et al. Phase 1 clinical study of pegylated liposomal doxorubicin (JNS002) in Japanese patients with solid tumors[J]. Jap J clin oncol, 2006, 36(12): 768-774.
- [19] 方罗, 范云, 罗吕宏, 等. 聚乙二醇修饰的多柔比星脂质体在我国肿瘤患者体内的药动学研究 [J]. 中国药学杂志, 2012, 47(003): 223-228.
- [20] Yan, Z., et al., Pharmacokinetic characteristics of vincristine sulfate liposomes in patients with advanced solid tumors. [J] Acta Pharmacol Sin, 2012, 33(6): 852-858.
- [21] Fasol U, Frost A, Büchert M, et al. Vascular and pharmacokinetic

- effects of EndoTAG-1 in patients with advanced cancer and liver metastasis[J]. *Annals oncol*, 2012, 23(4): 1030-1036.
- [22] Verschraegen C F, Kumagai S, Davidson R, et al. Phase I clinical and pharmacological study of intraperitoneal cis-bis-neodecanoato (trans-R, R-1, 2-diaminocyclohexane)-platinum II entrapped in multilamellar liposome vesicles[J]. *J cancer research clin oncol*, 2003, 129(10): 549-555.
- [23] Viscusi E R, Candiotti K A, Onel E, et al. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of liposome bupivacaine administered via a single epidural injection to healthy volunteers[J]. *Regional anesthesia pain med*, 2012, 37(6): 616-622.
- [24] Tofoli G R, Cereda C, Araujo D R, et al. Pharmacokinetic study of liposome-encapsulated and plain mepivacaine formulations injected intra-orally in volunteers[J]. *J Pharm Pharmacol*, 2012, 64(3): 397-403.
- [25] Ihor Bekersky, Robert M, Dawna E, et al. Plasma Protein Binding of Amphotericin B and Pharmacokinetics of Bound versus Unbound Amphotericin B after Administration of Intravenous Liposomal Amphotericin B (AmBisome) and Amphotericin B Deoxycholate[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2002, 46(3):834-840.
- [26] Ohyanagi F, Horai T, Sekine I, et al. Safety of BLP25 liposome vaccine (L-BLP25) in Japanese patients with unresectable stage III NSCLC after primary chemoradiotherapy: preliminary results from a Phase I/II study[J]. *Jap J clinoncol*, 2011, 41(5): 718-722.
- [27] Wakabayashi T, Natsume A, Hashizume Y, et al. A phase I clinical trial of interferon-beta gene therapy for high-grade glioma: novel findings from gene expression profiling and autopsy[J]. *J gene med*, 2008, 10(4): 329-339.

## 欢迎投稿

《临床药物治疗杂志》是北京市食品药品监督管理局主管、北京药学会主办的公开对国内外发行的专业学术类双月刊，为中国科技论文统计源期刊和中国科技核心期刊，进入中国知网（CNKI）光盘版、网络版，多次获得北京市科协优秀期刊资助。

本刊自 2003 年创刊以来一直秉承“只关注、深入关注、持续关注药物治疗与治疗药物”的办刊宗旨，结合一线医师药师在临床药物治疗实践中常见问题，持续报道临床医师药师的用药案例及心得、循证医学的最新进展以及国内外最新临床用药信息、药物发展最新动态。

本刊实行严格的专家审稿制度，依据来稿的学术质量，公平客观取舍稿件。本刊设有综述、论著、案例分析等栏目，欢迎广大临床医师、药师及医药卫生工作者踊跃投稿。

作者可通过中国知网(www.cnki.net)、E-mail (zazhi@vip.sina.com) 和网站(www.lcywzlzz.com(预计 2014.8 月投入使用)) 投稿，并提供①作者及通讯联系人的工作单位、地址、电话、E-mail、传真号、邮政编码；②稿件的电子版，包含中英文摘要及关键词。

### 投稿注意事项：

1. 来稿应具备科学性、先进性、逻辑性和实用性。要求资料真实、论点明确、数据可靠、重点突出、层次清楚、文字精炼，内容一般不超过 4500 字。

2. 来稿请勿一稿多投，作者应对文稿的真实性负责。如稿件自发出后 2 个月内未收到任何稿件处理通知，则表示未被采用，将不会另行通知。

3. 来稿凡属基金项目、国家攻关项目，请在首页脚注处注明基金项目名称和编号。

4. 来稿文责自负。根据《著作权法》，本刊有权对决定刊用的稿件进行编辑修改，并提请作者确认，若超过一个月未见返回，则视为自动撤稿。

5. 投稿收取稿件审理费 60 元。稿件一经录用，根据占用版面将收取版面费。如有彩图，将加收彩图印制成本费。

6. 来稿一经录用，由作者亲笔签署论文专有使用权授权书，该论文的专有使用权即归临床药物治疗杂志所有。杂志社有权以电子期刊、光盘版等其他方式出版已刊登的论文。