

抗癌藥品的奈米給藥傳輸

汪徽五*

前言

奈米技術是在分子尺度上之工程材料系統科學，將其應用於醫藥稱之為奈米醫藥科技，目前以奈米微粒藥品傳輸的發展迅速。這些奈米藥品載體的尺寸一般都小於 100 奈米，並有能力攜帶和傳輸治療藥品到發病部位，藉由增強滲透和滯留(enhanced permeability and retention, EPR)作用優先聚積在腫瘤部位。傳統化療藥品會分佈到全身各處，同時影響癌細胞和正常細胞，這種體內分佈的差別，使得以奈米微粒為基礎的化療藥品比相對應的小分子成分得以達到更高的腫瘤內藥品濃度和較低的正常組織內濃度。這種差別也可以將奈米微粒療法轉化為更高的療效和較低的毒性，例如聚乙二醇化微脂體多柔黴素(pegylated liposomal doxorubicin)比多柔黴素擁有較低的劑量限制性毒性，nab-紫杉醇(nab-paclitaxel)奈米微粒劑型比紫杉醇對乳腺癌有較高的治療效果。奈米微粒載體的另一個獨特屬性則是能夠包封及傳輸低溶解度的癌症藥品，如紫杉烷類化合物(taxanes)。由於這些有利的特性，引起很多人對研發奈米微粒為基礎的抗癌藥品產生濃厚興趣。現今，已有數個奈米微粒抗癌藥品獲得臨床核准，還有更多試驗藥品正在進行臨床和臨床前研發，這些奈米微粒藥品對腫瘤疾病治療將產生重大的影響。在 Andrew 等人(2012)的回顧研究報告中，將討論各種用於癌症藥品傳輸的奈米微粒平台，回顧目前核准奈米微粒癌症藥品的臨床數據，簡述奈米抗癌藥品研發的臨床和臨床前數據，以及奈米藥品對腫瘤治療的未來發展。

1. 常見的奈米藥品傳輸平台

雖然奈米是個相對較新的科學，但早在三十年以前，許多新的奈米藥品傳輸平台就已經開始研發。這些平台通常區分為以下類別：微脂體(liposomes)、奈米微粒白蛋白結合(nab)技術、高分子聚合奈米微粒(polymeric nanoparticles)、樹枝狀高分子(dendrimers)、金屬奈米微粒(metal nanoparticles)、分子標靶奈米微粒(molecular targeted nanoparticles)。

*財團法人醫藥品查驗中心 新藥組 藥毒理小組長

2. 微脂體(Liposomes)

自 1965 年以來，微脂體是最早應用於醫藥平台的奈米微粒，現今，有超過十個以上的微脂體製劑被核准於臨床使用，還有更多的試驗藥品正在進行臨床和臨床前開發。微脂體是含有親水核心和囊泡外殼的球形囊泡，它們包含一層以上由天然或合成脂質所組成的雙分子層膜結構，根據設計，它們的尺寸大小可以從數十奈米到微米，其生物相容性和生物可降解性的組成，在水性核心包覆親水性物質，以及在其片層結構(lamellae)的厭水物質，使得微脂體成為良好的藥品載體。微脂體也可以用聚乙二醇(polyethylene glycol, PEG)聚合物塗覆外表，提高其安定性和血中循環半衰期。微脂體藥品劑型通常會改善藥品的藥動學和生體分佈，例如聚乙二醇化微脂體多柔黴素，藉由限制在血漿內的分佈，減少多柔黴素的分佈體積，可以將游離藥品形式的生體分佈體積 $\sim 1,000 \text{ liters/m}^2$ 減少到微脂體的 2.8 liters/m^2 。此外，它可以達到更高的腫瘤組織內藥品濃度，同時減少在正常組織中(例如心臟)的藥品濃度。

3. 奈米微粒白蛋白結合(nab)技術

奈米微粒白蛋白結合(nab)平台利用白蛋白(albumin)作為疏水性化療藥品的載體，白蛋白是一種疏水性分子的天然載體，藉由可逆性的非共價結合攜帶藥品。此外，白蛋白能結合糖蛋白(glycoprotein, gp60)受體，並調控白蛋白結合分子的胞吞作用(transcytosis)。這些有利特性導致 nab 技術發展，也就是由白蛋白和結合疏水性藥品所組成的奈米微粒，以 nab 平台為基礎的第一個上市藥品就是具有 130 奈米的紫杉醇白蛋白微粒(商品名 Abraxane)，已被核准用於治療乳癌，其他幾個白蛋白微粒為基礎的化療藥品，目前正在進行臨床試驗。

4. 高分子聚合奈米微粒(Polymeric Nanoparticles)

許多在進行臨床和臨床前試驗的奈米微粒療法都是高分子聚合奈米微粒，已被廣泛地研究作為藥品載體。高分子聚合奈米微粒從生物相容的聚合物和可以生物降解的聚合物設計製造而得，這些奈米微粒大多數經由自組過程(self-assembly process)配製，使用由兩個以上的具有不同親水性聚合物鏈來組成嵌段共聚物(block-copolymers)，這些共聚物在含水環境中，會自發性地組裝成芯-殼結構(core-shell structure)，疏水性嵌段形成核心，以盡量減少接觸到含水環境，而親水性嵌段則形成外殼，來穩定核心，這將導出非常適合用於藥品傳輸的結構，疏水性核心具有高承載能力能夠攜帶藥品，而親水外殼則提供奈米微粒立體的保護。高分子聚合奈米微粒已有相關製劑研發，以包封親水性或疏水性藥品分子，以及大分子(例如：蛋白質和核酸)，值得注意的是，自組裝並不是研發高分子聚合奈米微粒劑型的唯一方法，例如，在非潤濕模板(nonwetting templates, PRINT)的微

粒複製也是一種技術，在這技術下，可運用帶微小模具的薄膜(films of tiny molds)來配製具有精確的尺寸、形狀以及組合物的微粒。

5. 樹枝狀聚合物(Dendrimers)

樹枝狀聚合物已有明確定義，通常是有分枝的大分子(Baker, 2009)，它們通常來自人造或天然的元素(例如：氨基酸、糖和核苷酸)合成，這些奈米微粒可以很容易地修飾，並鍵結藥品。另外，樹枝狀聚合物可以藉由疏水性交互作用、氫鍵或化學聯繫，使用其核心的空間承載藥品。樹枝狀聚合物的臨床前研發已聚焦在如何形成樹枝狀聚合物與藥品偶聯(dendrimer-drug conjugates)。

6. 金屬奈米微粒(Metal Nanoparticles)

其他奈米微粒藥品傳輸載體也被廣泛的研究，包括金屬奈米微粒。金屬奈米殼，通常由惰性金屬所組成，如金或鈦，已被用於化療藥品的控釋劑型(Minelli et al., 2010)。這些載體平台都具有其獨特的性能，雖然這些金屬微粒是惰性和生物相容的，但有蠻大部分的微粒在給藥後會蓄積在體內，重複給藥後蓄積體內的金屬微粒會導致毒性。因此，大部分金屬奈米微粒藥品傳輸仍處於臨床前研究階段。

7. 分子標靶奈米微粒(Molecular Targeted Nanoparticles)

在過去的二十年裡，癌症治療重大突破之一就是開發出癌症標靶療法，他們可達到常規治療無法得到的良好臨床結果，例如：imatinib 治療慢性骨髓性白血病(CML)，以及 trastuzumab 用於治療人表皮生長因子受體 2 型(HER-2)表現陽性的乳癌。分子標靶藥品的成功已經引起了越來越多的關注在分子標靶和奈米微粒傳輸的複方應用，分子標靶奈米微粒以標靶配體(targeting ligands)來功能化奈米微粒的表面，這些標靶配體可以結合到腫瘤特定的表面標誌物，並調控奈米微粒的攝入，這也就產生較高的腫瘤內藥品濃度和較低的全身毒性。主動標靶的奈米微粒有幾個重要的優點：標靶組織內可分布更多奈米微粒、增加標靶細胞的攝入、較高的治療效果和較低的毒性。這些標靶配體，包括單株抗體(例如賀癌平 trastuzumab)、適體(aptamers)、胜肽、抗體片段和小分子(例如葉酸)，都可以共軛鍵結到奈米微粒上，這些標靶性奈米微粒的臨床前數據，迄今仍支持標靶性奈米微粒的優點。

癌症奈米藥品傳輸中的重要概念

在奈米藥品傳輸，有幾個常見概念是非常重要的，這些包括增強的滲透和滯留效果、由單核吞噬細胞系統進行奈米微粒清除，以及癌症應用的理想奈米微粒特性。

1. 增強的滲透和滯留效果(Enhanced Permeability and Retention Effect, EPR)

腫瘤血管構造(vasculatures)異於正常，具有不正常分枝和破漏的血管壁(Jain and Stylianopoulos, 2010)，此樣的洩漏(leakiness)是由於內皮細胞快速增生，週圍細胞(pericytes)數量減少所致，這些特性造成腫瘤血管構造孔隙粗大，直徑範圍從 100 奈米至數百奈米，相對地，正常血管交接處則是 5-10 奈米而已。這些粗大的孔隙讓腫瘤的血管通透性和水傳導係數(hydraulic conductivity)較高，使得如奈米微粒等較大分子可傳輸到腫瘤中(Jain and Stylianopoulos, 2010)。在正常組織中，大分子由淋巴系統清除；然而，固態腫瘤經常有受損的淋巴管。增生的腫瘤細胞會壓縮淋巴管，並套疊大多數血管，特別是在腫瘤中心，受損的淋巴系統，再加上腫瘤血管的通透性增加，結果就形成 EPR 效應。奈米微粒像其他大分子一樣，在腫瘤的滯留時間長，可導致藥品在腫瘤中有較高的濃度。因此，奈米微粒可藉由 EPR 效應來達到被動地標靶到腫瘤。

2. 由單核吞噬細胞系統進行奈米微粒清除(Nanoparticle Clearance by the Mononuclear Phagocyte System)

為了充分利用 EPR 效果，奈米微粒必須在血液循環中保持夠長的時間，以達到腫瘤蓄積。但是，奈米微粒容易出現被單核吞噬細胞系統(Mononuclear Phagocyte System, MPS)清除的狀況，MPS 以前被稱為網狀內皮系統(reticulo-endothelial system, RES)。MPS 是免疫系統的一部分，主要負責清除血液循環中的大分子。MPS 包括骨髓造血母細胞(bone marrow progenitors)、血液單核細胞和組織間巨噬細胞，MPS 還包括肝臟的 Kupffer 細胞和脾臟的巨噬細胞，負責清除血液循環中的大分子物質，奈米微粒可與 MPS 細胞互動，並導致他們的調理作用(opsonization)。由於奈米微粒過早從循環系統排除，將阻止奈米微粒蓄聚在腫瘤中，很多人正致力於創造出“隱形”的奈米微粒，最常用的策略就是，把 PEG 或其他大分子(例如多醣體 polysaccharides)嫁接到奈米微粒的表面，PEG 或其他分子的存在可使三度空間穩定，阻止蛋白質吸附、微粒間交互作用以及與免疫細胞互動。

3. 癌症治療的最佳奈米微粒特性(Optimal Nanoparticle Characteristics for Cancer Treatment)

很多人一直有濃厚的興趣於確認最適合用於腫瘤學應用的奈米微粒特性，許多研究顯示奈米微粒的大小是影響奈米微粒分佈到腫瘤的主要因素(Wang and Thanou, 2010)。在通常情況下，小於 100 奈米的奈米微粒被認為具有良好的腫瘤標靶性。Perrault 等人(2009)在小鼠癌症模型中，研究奈米微粒大小在腫瘤蓄積的影響。他們的數據顯示，小於 20 奈米的微粒可迅速滲透到腫瘤，但有較差的滯留/蓄積性；大於 100 奈米的微粒，滲透進入腫瘤的能力較低。在這項研究中，最佳的奈米微粒尺寸約為 60 奈米至 80 奈米；奈米微粒的大小也會影響細胞內的傳輸，影響腫瘤內蓄積。除了尺寸大小之外，奈米微粒的表面電荷也是影響腫瘤攝入的重要因素，雖然帶正電荷的奈米微粒可迅速被腫瘤細胞攝入，卻也產生明顯的免疫反應。因此，中性和帶負電荷的奈米微粒是臨床應用的優先選擇。形狀也開始成為影響巨噬細胞清除、細胞攝入和生體分佈的關鍵變數。雖然目前對奈米微粒的最佳特性還沒有明確的共識，但越來越多的研究開始系統性的探討這些議題。

癌症應用的理想奈米微粒特性

奈米醫學的進展，已迅速轉譯為臨床實驗。迄今，已有數個以奈米微粒為基礎的癌症療法被核准。其中包括蔥環類微脂體劑型、阿糖胞苷微脂體、紫杉醇 nab 劑型和紫杉醇的聚合物奈米微粒劑型(Genexol-PM)。

1. 微脂體蔥環類藥品(Liposomal Anthracyclines)

蔥環類 Anthracyclines 藥品是一類來自鏈黴菌的抗生素抗癌化療藥，蔥環類對多種癌症是高度有效的，包括白血病和淋巴瘤，以及乳癌、卵巢癌和肺癌。這類化學物質包括多柔黴素(doxorubicin)、柔紅黴素(daunorubicin)、表柔黴素(epirubicin)和伊達黴素(idarubicin)，多柔黴素是最常用的蔥環類藥品(Gaitanis and Staal, 2010)，是許多癌症標準治療的一部分，包括急性骨髓性白血病、霍金氏淋巴瘤、乳癌以及軟組織肉瘤。多柔黴素的主要副作用，也是劑量限制毒性，就是心臟毒性，當劑量超過 550 mg/m^2 時，心臟毒性的風險就會增加，且毒性似乎是不可逆的。

微脂體蔥環類藥品是最先被核准用於臨床使用的奈米微粒藥品。迄今，已有三種蔥環類藥品微脂體劑型被核准上市：聚乙二醇化多柔黴素微脂體(pegylated liposomal doxorubicin, PLD; DOXIL 在美國，Caelyx 在其他國家)，無聚乙二醇化的

多柔黴素微脂體(nonpegylated liposomal doxorubicin, NPLD; Myocet)，和多柔黴素微脂體(liposomal daunorubicin, DaunoXome)。這些微脂體劑型間的差異在於微粒大小、脂質組成、藥品釋放速度和生體分佈情形，因此，其臨床結果不能在不同藥品間進行外推。

聚乙二醇化多柔黴素微脂體是直徑大約為 105 奈米的微泡，帶有 PEG 表面塗層修飾。正如上文所述，PEG 可阻止血漿中蛋白的調理作用，並降低由 MPS 系統的攝入，這將導致 PLD 的血液循環半衰期大幅增加到 2-3 天(Gaitanis and Staal, 2010)。PLD 的主要臨床適應症是治療乳癌、卵巢癌和卡波西氏肉瘤，兩項第三期臨床試驗有證實 PLD 在治療晚期乳癌的作用。Keller 等人(2004)隨機分配對紫杉烷有抗藥性的乳癌患者，分別給予 PLD 50 mg/m² 以及長春瑞濱(vinorelbine)每週給藥，或長春鹼(vinblastine)併用絲裂黴素 C (mitomycin C)複方，雖然無惡化存活(PFS)率和整體生存率在兩組之間無差異，但次群體分析顯示，蔥環類初治患者以 PLD 給藥方案較佳(在 PFS, 5.8 比 2.1 個月)。在第二個第三期臨床試驗中，O'Brien 等人(2004)隨機分配 509 例轉移性乳腺癌患者，以 PLD 50 mg/m² 每 4 週給藥一次，或多柔黴素 60 mg/m² 每 3 週給藥一次，當做一線療法。雖然無惡化存活期和整體生存期再次在兩組之間無差異，但多柔黴素的心臟毒性風險顯著高於 PLD (風險比值=3.1, P<0.001)。另外，PLD 有較少相關聯的骨髓抑制、掉髮、噁心/嘔吐等副作用。但另一方面，PLD 比多柔黴素較常出現掌蹠皮膚反應和黏膜炎。值得注意的是，在這兩個試驗中，PLD 給藥組的多柔黴素總劑量較多柔黴素組低，因此，很難明確斷定 PLD 比多柔黴素具有較低的毒性。隨機分配的第三期臨床試驗還進行在卵巢癌和卡波西氏肉瘤，其結果確認 PLD 可在這兩種疾病的治療使用。

NPLD 微泡直徑約為 150 奈米。他們的血中循環半衰期為 2-3 小時，NPLD 的主要適應症是治療乳癌。在歐洲，NPLD 被核准作為與環磷酰胺(cyclophosphamide)併用的第一線療法，在 NPLD 和多柔黴素的比較性隨機臨床試驗證實，有類似的存活率和反應率，但在 NPLD 組中，第 4 級心臟毒性和中性粒細胞減少。

柔紅黴素微脂體囊泡約為 45 奈米大小，已被核准用於治療愛滋病相關的卡波西氏肉瘤。在一項隨機的第三期臨床試驗中，比較柔紅黴素微脂體和多柔黴素、博萊黴素(bleomycin)、長春新鹼的療程，這兩種療法在療效上很相似。

2. 奈米微粒白蛋白結合 -紫杉醇(Nab-Paclitaxel)

紫杉醇是屬於有絲分裂抑製劑的化療藥品，首次從太平洋紅豆杉提取而得。類似於多柔黴素，紫杉醇可有效地抑制各種癌症，包括乳癌、肺癌、卵巢癌、頭頸癌和卡波西氏肉瘤。紫杉醇難溶於水，需要有機溶劑輔助來達到臨床應用，紫

杉醇上市藥品 Taxol 利用聚氧乙炔蓖麻油(cremophor)作為溶劑，聚氧乙炔蓖麻油有毒性，可能會引起危及生命的過敏反應。雖然術前用藥和減緩輸注速率已可改善過敏率，但它仍然是一個顯著的毒性反應。很多人一直有濃厚的興趣在尋找其他毒性較低的紫杉醇劑型。

3. 紫杉烷的高分子聚合奈米微粒劑型(Polymeric Nanoparticle Formulation of Taxane)

由於 nab-紫杉醇的發展，其他紫杉醇的奈米微粒劑型也在研發使用可生物降解的聚合物。紫杉醇的聚合微胞劑型(Genexol-PM)是由聚乙二醇和聚(D,L-乳酸)的嵌段共聚物所組成，這些奈米微粒具有 20-50 奈米的直徑，可完全溶解在水樣環境中。在第一期臨床試驗中，紫杉醇聚合微胞被發現有 390 mg/m^2 的最大耐受劑量，其劑量限制性毒性為神經病變、肌肉痛和中性粒細胞減少。在隨後的臨床試驗中，紫杉醇聚合微胞發現有良好的反應率。目前，Genexol-PM 已在韓國被核准用於治療乳癌和肺癌。

4. 奈米微粒嘧啶拮抗劑(Nanoparticle Pyrimidine Antagonists)

嘧啶拮抗劑(Pyrimidine antagonists)也是親水性藥品，和大部分的奈米微粒製劑一樣，都聚焦在微脂體劑型的研發。微脂體阿糖胞苷已經研發用於治療彌散性淋巴瘤性腦膜炎，利用微脂體來減緩阿糖胞苷從腦脊髓液清除率。微脂體阿糖胞苷的上市藥品 DepoCyte 直徑為 3 至 30 微米，這些是較大的微粒，本質上不是奈米微粒劑型。在隨機臨床試驗中，微脂體阿糖胞苷至少和甲氨蝶呤(methotrexate)或傳統的阿糖胞苷一樣，對腫瘤性腦膜炎有療效。它已獲得被美國和歐洲核准用於此適應症。

正在臨床和臨床前研究的奈米微粒療法

除了上述提到的臨床核准奈米微粒藥品，還有許多其他奈米微粒療法也正在進行臨床前和臨床研究，2006 年由歐洲科學和技術觀測站(ESTO)所進行的全球調查結果顯示，目前有 150 家公司正在開發奈米級藥品，大部分正在進行臨床研究的奈米微粒藥品羅列於表 1。若將討論所有臨床前和臨床研發中的試驗藥品勢必困難重重，因此，我們將針對各種類型癌症療法的發展趨勢做簡單討論。

表 1：國際間正在進行臨床研究的奈米微粒試驗藥品

成分	劑型	研發公司	適應症	藥品研發階段
非標靶性奈米微粒試驗藥品 (Nontargeted nanoparticle therapeutics)				
S-CKD602	Pegylated liposomal CKD602 (topoisomerase inhibitor)	Alza Corporation	各類癌症	臨床第 I/II 期
CRLX101	Polymeric nanoparticle (cyclodextrin) formulation of camptothecin	Cerulean Pharma	各類癌症	臨床第 II 期
CPX-1	Liposomal irinotecan	Celator Pharmaceuticals	大腸直腸癌	臨床第 II 期
LE-SN38	Liposomal SN38	NeoPharm	大腸直腸癌	臨床第 II 期
NC-6004	Polymeric nanoparticle (PEG-poly amino acid) formulation of cisplatin	NanoCarrier Co.	各類癌症	臨床第 I 期
NK105	Polymeric nanoparticle (PEG-poly aspartate) formulation of paclitaxel	Nippon Kayaku Co., Ltd.	各類癌症	臨床第 II 期
NK911	Polymeric nanoparticle (PEG-poly aspartate) formulation of doxorubicin	Nippon Kayaku Co., Ltd.	各類癌症	臨床第 I 期
SP1049C	Glycoprotein micelle of doxorubicin	Supratek Pharma Inc.	各類癌症	臨床第 II 期
SPI-077	Pegylated liposomal cisplatin	Alza Corporation	頭頸癌、肺癌	臨床第 II 期
NK012	Polymeric micelle SN-38	Nippon Kayaku Co., Ltd.	各類癌症	臨床第 II 期
ALN-VSP	Lipid nanoparticle formulation of siRNA against vascular endothelial growth factor and kinesin spindle protein	Alnylam Pharmaceuticals	肝癌	臨床第 I 期
CPX-351	Liposomal cytarabine and daunorubicin (5:1)	Celator Pharmaceuticals	急性骨髓性白血病	臨床第 I 期
OSI-7904L	Liposomal thymidylate synthase inhibitor	OSI Pharmaceuticals	各類癌症	臨床第 II 期
OSI-211	Liposomal lurtotecan	OSI Pharmaceuticals	各類癌症	臨床第 II 期
分子標靶性奈米微粒試驗藥品 (Molecular targeted nanoparticle therapeutics)				
BIND-014	Polymeric nanoparticle (PEG-PLGA)a formulation of docetaxel	BIND Bioscience	各類癌症	臨床第 I 期
MCC-465	Human antibody fragment (GAH) targeted liposomal doxorubicin	National Cancer Center, Japan	胃癌	臨床第 I 期 (中止)
MBP-426	Transferrin targeted liposomal oxaliplatin	Mebiopharm Co., Ltd.	各類癌症	臨床第 II 期
CALAA-01	Transferrin targeted polymeric nanoparticle (cyclodextrin) formulation of siRNA	Calando Pharmaceuticals	實體腫瘤	臨床第 I 期
SGT53-01	Transferrin targeted liposome with p53 gene	SynerGene Therapeutics	實體腫瘤	臨床第 I 期

1. 奈米微粒鉑療法(Nanoparticle Platinum Therapeutics)

大多數從烷化劑類研發奈米微粒藥品的興趣，一直聚焦在鉑類(platinum)藥品。鉑類包括順鉑(cisplatin)、卡鉑(carboplatin)和奧沙利鉑(oxaliplatin)，在癌症中有多樣的應用範圍，由於鉑類藥品是水溶性的，最常見的策略便是發展奈米劑型，已經應用於微脂體。Lipoplatin、LiPlaCis、SPI-077 都是順鉑的聚乙二醇化微脂體劑型，這些藥品在進入臨床試驗之前，也表現出不錯的臨床前數據。雖然Lipoplatin 比順鉑具有較低的腎毒性，但在第二期臨床試驗的治療效果好壞各半(Ravaioli et al. 2009, Mylonakis et al. 2010)。SPI-077 在臨床試驗中也顯示出較低的毒性，但在大多數試驗中未能證明其療效，主要限制之一是順鉑從微脂體中的釋放率不佳。LiPlaCis 是一個較新的微脂體劑型，帶有內置的藥品釋放開關(built-in drug release trigger)。不幸的是，LiPlaCis 在最近的第一期臨床試驗中，引起顯著的腎毒性和輸注反應(de Jonge et al. 2010)，因此被建議停止進一步的臨床試驗。除了順鉑之外，奧沙利鉑的奈米劑型也被研發，MBP-426 是奧沙利鉑的微脂體劑型，目前正進行早期臨床試驗。

鉑類藥品的高分子聚合奈米劑型也已在開發中，NC-6004 是順鉑的高分子聚合微胞劑型(Plummer et al., 2011)，第一期臨床試驗數據顯示其具有低但顯著的腎毒性和過敏性反應。其他結合鉑類藥品到高分聚合奈米微粒的策略是，修改鉑類藥品成疏水性分子，Dhar 等人在一項臨床前試驗證明其理論根據，將疏水性的順鉑前體藥品包封到可生物降解的聚合物中，並使他們標靶到前列腺癌細胞(Dhar et al., 2011)。

2. 奈米微粒生物鹼(Nanoparticle Alkaloids)

植物生物鹼類化療藥品包含許多常用的化療藥品，其中包括長春新鹼(vincristine)、喜樹鹼(camptothecin)衍生物，與紫杉烷類(taxanes)，這些化療藥品都被研發設計成奈米劑型。

長春新鹼微脂體(OncotCS, Marqibo)是 120 奈米的微泡，它被開發以增延長春新鹼在血中的半衰期。在第二期的單藥劑臨床試驗中，對非霍奇金淋巴瘤患者的化學療法，證實有明顯的活性，整體反應率約為 41%。在另一個單獨的臨床試驗中，使用長春新鹼微脂體作為侵襲性 B 細胞淋巴瘤的複方化療，於 23 例病患中有 17 例對治療有完全的反應。目前還沒有這種療法的隨機第三期臨床試驗報告，尚未被核准用於臨床治療。

喜樹鹼是一種細胞毒性的生物鹼，抑制 DNA 酵素拓撲異構酶 I (DNA topoisomerase I)，雖然在臨床前的評估中表現出極佳的潛力，但因其溶解性差及

高毒性，阻止其進一步於臨床的轉譯研究。喜樹鹼的水溶性類似物，伊立替康(irinotecan)和托泊替康(topotecan)，已被核准用於臨床療法。隨著奈米微粒藥品載體的發展，有新的研發興趣在喜樹鹼類藥品，CRLX101 是高分子聚合奈米微粒，由環糊精-PEG 共聚物(cyclodextrin-PEG copolymer)共軛連結喜樹鹼所組成(Svenson et al., 2011)，它增加喜樹鹼的溶解度超過 1000 倍，臨床前研究也顯示可提高療效。第一 b 期/第二 a 臨床試驗的結果仍在進行中。

多種伊立替康的微脂體劑型已在臨床前試驗進行研究。CPX-1，最先進的伊立替康微脂體劑型，最近進入臨床試驗，第一期臨床試驗的數據顯示可以接受的毒性和良好的反應率，值得注意的是，反應率不是試驗的主要觀察終點(Batist et al., 2009)。

SN-38 是伊立替康的活性代謝物，儘管 SN-38 活性強於伊立替康 200 倍，但其水溶性差，阻礙了其臨床應用。幾個 SN-38 的奈米製劑已經開發出來，LE-SN38 是 SN-38 的微脂體劑型，目前在第二期的臨床試驗；另一個 SN-38 藥品，NK-012，是 SN-38 的高分子聚合微胞劑型(Hamaguchi et al., 2010)，第一期試驗數據最近發表，顯示出可接受的毒性概況，正在進行第二期臨床試驗評估其療效。

除了 Abraxane 和 Genexol-PM 之外，許多其他的紫杉烷類奈米微粒劑型仍在臨床前和臨床研發階段，紫杉烷類化合物難溶於水，通常需要溶劑助溶，有兩種溶劑已被用於上市藥品中，聚氧乙烯蓖麻油(Taxol)和聚山梨酯 80 (polysorbate 80)，Taxotere 本身有顯著的毒性。因此，科學家致力於發展毒性較低的紫杉烷類奈米劑型。NK105 是紫杉醇的聚乙二醇-聚天門冬氨酸(PEG-poly aspartate)劑型(Matsumura and Kataoka, 2009)。第一期臨床數據表現出良好的毒性，以及遠遠高於聚氧乙烯蓖麻油紫杉醇的血漿中曲線下濃度。BIND-014 是多西紫杉醇的分子標靶聚合奈米微粒劑型，它最近已進入第一期臨床研究，還有許多紫杉醇和多烯紫杉醇的奈米劑型正在各個研發階段，許多這類劑型無疑地將進入臨床試驗，並挑戰已知的劑型，例如 Abraxane 和 Genexol-PM。

3. 奈米微粒抗生素(Nanoparticle Antibiotics)

除了萘環類微脂體藥品外，最近的研究著重於開發多柔黴素高分子聚合奈米微粒劑型。NK911 是多柔黴素的高分子聚合劑型，由聚乙二醇-聚天冬氨酸所組成，雖然 NK911 在第一階段的研究中的耐受性良好，最大耐受劑量明顯優於多柔黴素微脂體。SP1049C 是多柔黴素的糖蛋白微胞(glycoprotein micelle)劑型(Valle et al., 2011)，在最近的一項第二期臨床試驗中，研究 SP1049C 對中晚期食管癌患者的療效，試驗藥品證實有 47%的整體反應率以及可耐受的副作用，結果顯示需要進一步的臨床試驗。除了這些臨床試驗，大部分的新穎奈米微粒平台都利用

多柔黴素為藥品模型，與多柔黴素微脂體相比，這些臨床前試驗已表現出卓越的藥品承載量以及臨床前藥效，因此，很可能在不久的將來，多種奈米劑型多柔黴素將可進入臨床試驗。

4. 奈米微粒 siRNA (Nanoparticle siRNA)

小干擾 RNA (small interfering RNA, siRNA) 在許多人類疾病的治療具有很大潛力，包括癌症。但是，它在人體內呈現高度不穩定性，並迅速地從腎臟清除；此外，其作用機制需要將 siRNA 直接傳輸進標靶細胞的細胞質中。臨床轉譯所面臨的最大挑戰在於 siRNA 的傳輸。奈米微粒對這挑戰提出了獨特的解決方案。奈米微粒可以包封 siRNA 藥品，進而阻止其降解和快速清除。siRNA 的奈米微粒劑型也可以利用 EPR 效果用於治療癌症 (Ozpolat et al., 2010)。實際上，從最近的發現，siRNA 的第一個臨床轉譯已嘗試治療惡性腫瘤，ALN-VSP 和 CALAA-01 是 siRNA 藥品，目前正在進行臨床試驗 (Davis et al., 2010)。很多研究者在等待這些試驗的報告，以獲得進一步了解 siRNA 藥品所遇到的挑戰和潛力。

未來的研發方向

奈米藥品載體的獨特性能使它們非常適合於腫瘤學的應用。雖然奈米醫藥是一個相對較新的科學分支，但其轉譯成臨床療法卻相當迅速。奈米微粒化療藥品即將影響到大多數的癌症治療。但是，有限的臨床數據和少數奈米療法可獲得核准用於臨床治療，需要更多的臨床數據來充分了解奈米微粒療法的優缺點，額外的臨床數據也可確定奈米化療藥品的最佳應用。因此，關鍵點是要研發和執行精心設計的臨床試驗，以使這些藥品能進一步發展。臨床醫師應充分了解他們正在研究和設計試驗的特定奈米微粒，以充分利用奈米微粒的性質。

奈米醫藥領域正快速前進著，新穎和改良的奈米微粒平台正在開發；這些平台將迅速進入臨床前和臨床研究。新一代的奈米微粒平台擁有更多的期望，預期可提高癌症的療效。例如，分子標靶奈米微粒離首次研發不到十年，便已進入臨床研究，這些奈米載體結合生物標靶和奈米醫藥，有可能進一步改善奈米療法的治療比值。更複雜的標靶系統也正在開發中，當暴露於外部刺激時，如光和溫度，可以釋放藥品在目標靶位。另一個改進的潛力是，開發更多能夠提供結合化療的奈米微粒，這類奈米療法藥品可以充分利用複方療法的協同作用，這反過來又可以顯著提高療效。最後，臨床前和臨床研究也應該探索更多的奈米療法應用於癌症治療，這些適應症包括利用奈米療法作為化療增敏劑和輻射增敏劑。

參考文獻

1. Andrew Z, Wang RL, Omid CF, 2012: Nanoparticle Delivery of Cancer Drugs. *Annu. Rev. Med.* 63:185–98
2. Baker JR Jr, 2009: Dendrimer-based nanoparticles for cancer therapy. *Hematol. Educ. Program Am. Soc. Hematol. Am. Soc. Hematol.* pp. 708–19
3. Batist G, Gelmon KA, Chi KN, et al., 2009: Safety, pharmacokinetics, and efficacy of CPX-1 liposome injection in patients with advanced solid tumors. *Clin. Cancer Res.* 15:692–700
4. Benesch M, Urban C, 2008: Liposomal cytarabine for leukemic and lymphomatous meningitis: recent developments. *Expert Opin. Pharmacother.* 9:301–9
5. Davis ME, Zuckerman JE, Choi CH, et al., 2010: Evidence of RNAi in humans from systemically administered siRNA via targeted nanoparticles. *Nature* 464:1067–70
6. de Jonge MJ, Slingerland M, Loos WJ, et al., 2010: Early cessation of the clinical development of LiPlaCis, a liposomal cisplatin formulation. *Eur. J. Cancer* 46:3016–21
7. Dhar S, Kolishetti N, Lippard SJ, et al., 2011: Targeted delivery of a cisplatin prodrug for safer and more effective prostate cancer therapy in vivo. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 108:1850–55
8. Feldman EJ, Lancet JE, Kolitz JE, et al., 2011: First-in-man study of CPX-351: a liposomal carrier containing cytarabine and daunorubicin in a fixed 5:1 molar ratio for the treatment of relapsed and refractory acute myeloid leukemia. *J. Clin. Oncol.* 29:979–85
9. Gaitanis A, Staal S, 2010: Liposomal doxorubicin and nab-paclitaxel: nanoparticle cancer chemotherapy in current clinical use. *Methods Mol. Biol.* 624:385–92
10. Hamaguchi T, Doi T, Eguchi-Nakajima T, et al., 2010: Phase I study of NK012, a novel SN-38-incorporating micellar nanoparticle, in adult patients with solid tumors. *Clin. Cancer Res.* 16:5058–66
11. Jain RK, Stylianopoulos T, 2010: Delivering nanomedicine to solid tumors. *Nat. Rev.* 7:653–64
12. Keller AM, Mennel RG, Georgoulas VA, et al., 2004. Randomized phase III trial of pegylated liposomal doxorubicin versus vinorelbine or mitomycin C plus vinblastine in women with taxane-refractory advanced breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 22:3893–901
13. Matsumura Y, and Kataoka K, 2009: Preclinical and clinical studies of anticancer agent-incorporating polymer micelles. *Cancer Sci.* 100:572–79
14. Miele E, Spinelli GP, Miele E, et al., 2009: Albumin-bound formulation of paclitaxel (Abraxane ABI-007) in the treatment of breast cancer. *Int. J. Nanomed.* 4:99–105
15. Minelli C, Lowe SB, Stevens MM, 2010: Engineering nanocomposite materials for cancer therapy. *Small* (Weinheim an der Bergstrasse, Ger.) 6:2336–57
16. Mylonakis N, Athanasiou A, Ziras N, et al., 2010: Phase II study of liposomal cisplatin (Lipoplatin) plus gemcitabine versus cisplatin plus gemcitabine as first

- line treatment in inoperable (stage IIIB/IV) non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 68:240–47
17. O'Brien ME, Wigler N, Inbar M, et al., 2004: Reduced cardiotoxicity and comparable efficacy in a phase III trial of pegylated liposomal doxorubicin HCl (CAELYX/DOXIL) versus conventional doxorubicin for first-line treatment of metastatic breast cancer. *Ann. Oncol.* 15:440–49
 18. Ozpolat B, Sood AK, Lopez-Berestein G, 2010: Nanomedicine based approaches for the delivery of siRNA in cancer. *J. Intern. Med.* 267:44–53
 19. Perrault SD, Walkey C, Jennings T, et al., 2009: Mediating tumor targeting efficiency of nanoparticles through design. *Nano Lett.* 9:1909–15
 20. Plummer R, Wilson RH, Calvert H, et al., 2011: A phase I clinical study of cisplatin-incorporated polymeric micelles (NC-6004) in patients with solid tumours. *Br. J. Cancer* 104:593–98
 21. Ravaioli A, Papi M, Pasquini E, et al., 2009: Lipoplatin monotherapy: a phase II trial of second-line treatment of metastatic non-small-cell lung cancer. *J. Chemother.* 21:86–90
 22. Safavy A, 2008: Recent developments in taxane drug delivery. *Curr. Drug Deliv.* 5:42–54
 23. Service RF, 2010: Nanotechnology. Nanoparticle Trojan horses gallop from the lab into the clinic. *Science* 330:314–15
 24. Svenson S, Wolfgang M, Hwang J, et al., 2011: Preclinical to clinical development of the novel camptothecin nanopharmaceutical CRLX101. *J. Control. Release* 153(1):49–55
 25. Valle JW, Armstrong A, Newman C, et al., 2011: A phase 2 study of SP1049C, doxorubicin in P-glycoprotein-targeting pluronic, in patients with advanced adenocarcinoma of the esophagus and gastroesophageal junction. *Invest. New Drugs* 29:1029–37
 26. Wang M, Thanou M. 2010: Targeting nanoparticles to cancer. *Pharmacol. Res.* 62:90–99