

## 问题探讨

# 紫杉醇及其制剂的研究进展

廖廷秀, 邝翠柳

(海南爱科制药有限公司, 海南 海口 570216)

**摘要:** 紫杉醇属于二萜类化合物, 是第一个来自天然植物用来治疗癌症的化学药物, 现已广泛用于治疗癌症中的卵巢癌、乳腺癌、肺癌等。由于其抗癌作用机理独特有效, 因此作为新型抗癌药越来越受到各国的重视。详细介绍了紫杉醇的理化性质、作用机制和来源。提出针对紫杉醇自身水溶性差、资源匮乏的问题, 应加快研发具有与紫杉醇机理相同的紫杉醇衍生物或其他活性成分的药物, 开发发酵、全合成等制备紫杉醇的新方法。

**关键词:** 紫杉醇; 作用机制; 新剂型

中图分类号: R979.1      文献标识码: A      文章编号: 2095-5979 (2015) 03-0021-05

## Research Progress of Paclitaxel and Its Preparation

LIAO Ting-xiu, KUANG Cui-liu

(Hainan Aike Pharmaceutical Corporation Ltd., Haikou 570216, China)

**Abstract:** Paclitaxel which belongs to diterpenoid compound is the first chemical drug that comes from natural plants and used to treat cancers. Now it has been widely used in the treatment of ovarian cancer, breast cancer and lung cancer etc.. Due to the unique and effective anticancer mechanism of paclitaxel, as a novel anticancer drug, paclitaxel has caused more and more attention from every country. The physical and chemical properties, mechanism of action and the source of paclitaxel were introduced in detail. Aiming at the problems that paclitaxel is poor water solubility and lacking of resources, the solutions are accelerating the speed of developing paclitaxel derivatives that has the same mechanism as paclitaxel or other active ingredient drugs, developing new methods for preparation of paclitaxel such as fermentation, total synthesis etc..

**Key words:** paclitaxel; mechanism; new dosage form

## 0 引言

当今世界及中国人口逐步迈向老龄化, 科技发展导致的环境恶化及城市的快节奏导致的工作压力使得全球的癌症患者人数急剧增加, 对人类的生命及可持续发展造成了严重的影响。癌症是一个非常复杂的疾病, 与人类自身的健康、饮食习惯及环境的改变都有着密切的关联, 目前已成为仅次于心血管疾病的第 2 号杀手。攻克癌症已到了刻不容缓的地步, 这关系到全球是否能够平稳向前发展。

## 1 紫杉醇简介

紫杉醇(Paclitaxel)商品名为 Taxol, 有着独特的

治疗癌症的机理, 现已广泛用于治疗癌症中的卵巢癌、乳腺癌、肺癌等, 同时各国科学家也在研究紫杉醇与其他抗癌药物(顺铂等)共同作用治疗癌症的新方法。1992 年, 紫杉醇经 FDA 批准获得上市, 这是第一个来自天然植物用来治疗癌症的化学药物。紫杉醇属于二萜类化合物, 由 1963 年美国化学家 Monroe E Wall 从豆杉科红豆杉属植物的树皮中发现, 并提取得到的。它是一种新型的微管稳定剂, 具有独特抗癌活性。它的发现及治疗癌症的作用被全世界药物工作者认为是近 20 年来全球肿瘤化疗的重要进展。

## 2 理化性质及作用机制

紫杉醇化学名称为  $5\beta, 20\text{-环氧}-1, 2\alpha,$

收稿日期: 2015-01-28; 责任编辑: 索喜梅

作者简介: 廖廷秀(1983—), 男, 广东阳春人, 助理工程师。E-mail:164261515@qq.com

引用格式: 廖廷秀, 邝翠柳. 紫杉醇及其制剂的研究进展[J]. 煤炭与化工, 2015, 38(3): 21-25.

4, 7 $\beta$ , 10 $\beta$ , 13 $\alpha$ -六羟基紫杉烷-11-烯-9-酮-4, 10-二乙酸酯-2-苯甲酸酯-13[(2' R, 3' S)-N-苯甲酰-3-苯基异丝氨酸酯], 分子量 853.92, 分子式为 C<sub>47</sub>H<sub>51</sub>NO<sub>14</sub>。其为白色晶体粉末, 无臭, 无味, 难溶于水, 易溶于氯仿、丙酮等有机溶剂。

紫杉醇结构式如图 1 所示。

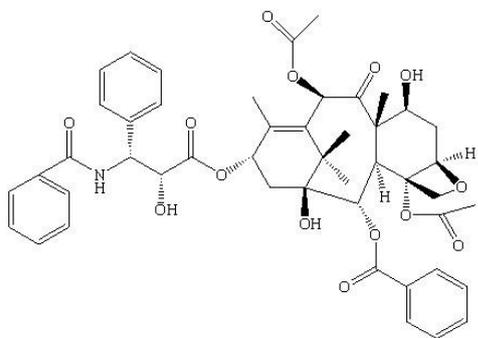


图 1 紫杉醇结构式

1979 年紫杉醇的独特作用机理被 Schiff P B Fant 等发现。紫杉醇之所以拥有较高的抗癌机制, 是因为紫杉醇可以作用于细胞分裂过程中组成纺锤体的微管蛋白(分为  $\alpha$  微管蛋白  $\alpha$ -tubulin 和  $\beta$  微管蛋白  $\beta$ -tublin)。紫杉醇可以结合到癌细胞中微管蛋白的特定部位从而起到防止其解聚的作用, 使细胞中积累大量的微管蛋白; 又由于微管蛋白和微管二聚体之间是可以相互转换的, 一方的增加势必会导致另一方的减少, 其结果是在细胞分裂过程中, 不能由微管蛋白迅速合成纺锤体微管, 使细胞的分裂永远停留在 G<sub>2</sub> 和 M 期, 导致其无法复制, 最终导致癌细胞的死亡, 从而起到杀死癌细胞的作用。

1992 年 FDA 批准紫杉醇用于治疗晚期卵巢癌与非小细胞肺癌, 但现在全球各国科学家又陆续发现了其对其他癌症也有着明显的疗效, 如紫杉醇能提高转移性乳腺癌患者的生存率, 与抗艾滋病药物合用可治疗波济化肉瘤及用于结直肠癌等其他难以治疗的癌症。

紫杉醇相比于其他抗癌药, 有着副作用小的优

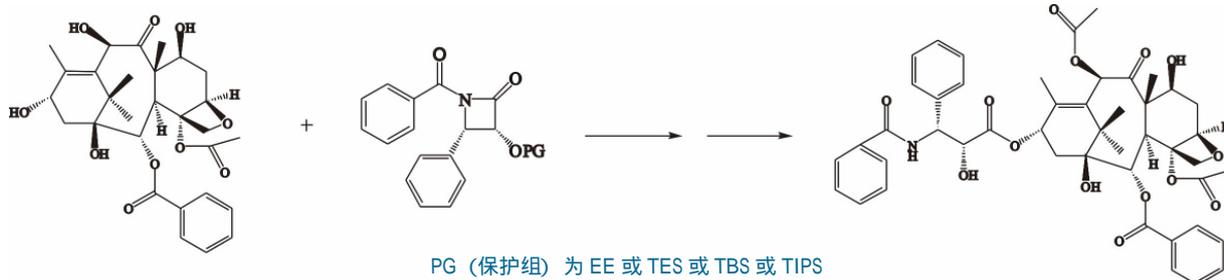


图 2 半合成路线

点, 通过研究发现紫杉醇的适应症还在不断扩大, 因此紫杉醇及其类似物已成为当今天然药物化学研究的热点。

### 3 来源

#### 3.1 植物提取

自从 1992 年 FDA 批准从短叶红豆杉中提取的紫杉醇上市以来, 用于临床治疗癌症的紫杉醇均是通过豆杉科红豆杉属植物提取而得到的。利用紫杉醇可溶于溶剂 EtOH、MeOH、以及 MeOH 和 DCM 混合溶剂的特性, 从植物中提取紫杉醇。

提取紫杉醇的方法主要有超临界流体萃取法、有机溶剂萃取法和固相萃取法。采取从植物中提取紫杉醇的方法有着方法简单、提取率高、成本低等优点: Mattina 等人利用固相萃取盘对紫杉醇的甲醇粗提物进行二次提取, 使得紫杉醇回收率大大提高, 可以达到 115.8%。超临界流体技术是近几年来一种新型的提取分离技术; Jennings 等人发现以超临界 CO<sub>2</sub> 流体也可以从红豆杉树皮中提取出紫杉醇, 并且有着提取速度快, 收率高等优点, 该方法有着代替传统方法提取紫杉醇方法的趋势; 但植物提取法收率低, 原料不易得, 因此世界各国在探寻紫杉醇新的获取渠道。

#### 3.2 半合成

从目前看来, 半合成是最具有实用价值的制备方法。紫杉醇的前体紫杉烷二萜类成分大量存在于豆杉科红豆杉属植物中, 可以提取该成分半合成成为拥有抗癌活性的紫杉醇。

由于 baccatin III 和 10-deacetyl baccatin III 在豆杉科红豆杉属植物中的含量高, 因此可以将 baccatin III 和 10-deacetyl baccatin III 提取出来合成紫杉醇。紫杉醇也可由 10-DAB 为原料半合成紫杉醇。

1988 年 Denis 博士在该方面取得了重大突破, 很快 Holton 和 Potier 分别申请了以 baccatin III 为原料, 通过半合成得到抗癌药物紫杉醇的合成方面的专利, 因此可以认为半合成在今后可能是解决紫杉醇原料严重短缺的方法之一。半合成路线如图 2 所示。

### 3.3 全合成

自从紫杉醇被发现有着独特的抗癌效果，各国合成科学家几乎同时开展了对紫杉醇的全合成研究，但因其具有复杂的手性中心，故对其全合成研究有很大的困难，经过全球 30~40 个顶尖实验室的研究，到目前为止，共有约 7 条紫杉醇的全合成路线。

综合以上，紫杉醇的全合成路线如图 3 所示。

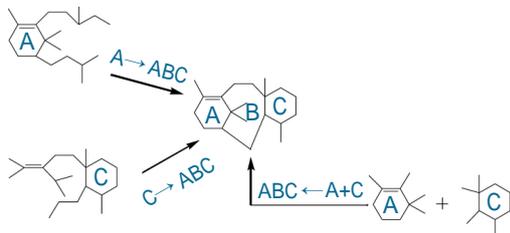


图 3 全合成路线

该全合成路线大致可分为以下 2 种方法：

(1) 会聚——由图中的 A 环和 C 环会聚合成 ABC 环。

(2) 线性——由图中的 A 环到 ABC 环、C 环到 ABC 环。

Wender 最新报道了一条新的合成路线——蒎烯路线，该路线在反应机理及合理性上都是正确的，但还处于探索阶段，相信如果打通该路线，可以使紫杉醇的全合成向前迈进一大步。

虽然紫杉醇的化学全合成方法在实现工业化生产方面有着很多缺点，如其路径长、步骤多、成本高、条件苛刻，导致全合成最终收率低，但紫杉醇全合成的研究成果仍为有机化学合成的向前发展起到重要的作用，并且有机合成工作者仍在探索新的合成路线。不久的将来，全合成的方法有可能使得紫杉醇走上工业化生产道路。

### 3.4 生物发酵法

1993 年, Gary Strobel 等人在研究红豆杉上的真菌（寄生菌）时发现，其能产生抗癌药物紫杉醇，并且其发酵单位可达 24~25 ng/L。

此发现一经报道，引起全球药物研发者们的广泛关注。因为利用生物发酵法来生产紫杉醇有着其他方法无可比拟的优点：在生产上有可重复性，可用发酵罐进行大规模生产，且发酵工艺简单，只需改变发酵条件，发酵单位即可能呈几十倍甚至上百倍的增长，使得紫杉醇的产量呈爆发式增长。因此利用生物发酵法来生产紫杉醇越来越受到各国科学家的重视。

生物发酵制备紫杉醇工艺如图 4 所示。

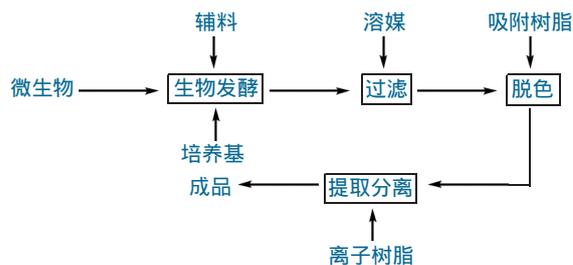


图 4 生物发酵制备紫杉醇工艺

### 3.5 生物合成

紫杉醇的生物合成现在越来越受到关注，经过医药工作者近 20 年的努力，紫杉醇生物合成途径已经基本明确，并且已经成功克隆出其途径中多种必须酶的基因。

紫杉醇的生物合成途径的主要阶段如图 5 所示。



图 5 紫杉醇的生物合成途径的主要阶段

Fleming 等人对苯丙氨酸的反应顺序有了新的发现，苯丙氨酸新反应顺序如图 6 所示。

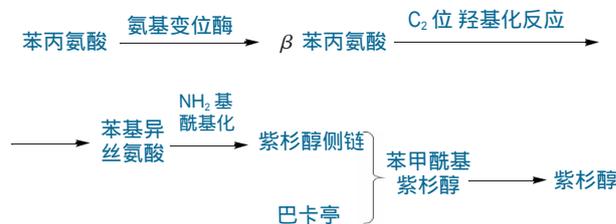


图 6 苯丙氨酸新反应顺序

## 4 制 剂

紫杉醇的理化性质中水溶性低的确增加了其在临床上的应用。

为了改善紫杉醇的水溶性，现在紫杉醇的临床应用为其注射液，即由乳浮 EL (Cremophor EL, 含聚氧乙烯蓖麻油)/ 无水乙醇(50 : 50) 制成的无色黏稠状浓溶液，使用时用 5% 右旋糖酐或生理盐水稀释成 0.13 ~ 112 g·L<sup>-1</sup> 溶液后静脉滴注 3 ~ 24 h, 输注

剂量为  $135 \sim 175 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$ , 最大耐受剂量(MTD)为 3 h 内输注  $225 \sim 240 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$ 。

这种助溶剂有着明显的副反应：过敏反应几率高、会导致肾毒性、神经毒性等后果。其在包装上也有苛刻的要求：为了避免 Cremophor 和 PVC 反应（生成焦碳酸二乙酯等致敏物），不能用 PVC 塑料包材。

为了扩展紫杉醇的使用范围，提高其抗癌活性，医药工作者一直以来在研制和开发紫杉醇新剂型方面做着不懈的努力。

## 5 紫杉醇新剂型的研究进展

经对紫杉醇乳剂、纳米紫杉醇、前体药物胶体和聚合胶束新剂型进行了研究并取得了较好结果。

### 5.1 乳剂

制剂中的乳剂在药理等方面具有着其自身的优良特点：

- (1) 较好的生物相容性。
- (2) 物理特性稳定性。
- (3) 易于制备。

Lundberg 等用紫杉醇前药紫杉醇油酸酯、三油酸甘油酯、蛋黄磷脂酰胆碱、聚山梨酯-80 和 PEG-PE(聚乙二醇-磷脂酰乙醇胺，亲水性)为原料，采用超声分散法将其制备成 O/W 脂质乳剂（粒径为 50 nm），达到了增强其水溶性的目的，并且可以防止紫杉醇迅速被 MPS 摄取，调高了药效。

与传统的注射液相比，该乳剂与血浆蛋白能得到更好的结合，可以使体外抗 HeLa 细胞活性增加，从而增加其抗癌活性，调高其抗癌特性。

### 5.2 纳米紫杉醇

纳米药物是指通过一定的微细加工方式直接操纵原子、分子或原子团、分子团，重新排列组合，形成新的具有纳米尺度的物质或结构，一种具有同生物膜性质类似的磷脂双分子层结构载体的药物。紫杉醇与白蛋白也可结合成纳米微粒 ABI-007，即 1 个白蛋白分子结合 1 个紫杉醇分子。利用该纳米粒药物粒径小的特点，可以通过 Gp60-Caveolin 与血管内皮细胞间隙，从人体血管中进入肿瘤组织，与肿瘤间质中的 SPARC（能与白蛋白结合）结合，间接使紫杉醇到达肿瘤位置，并最终使肿瘤间质中有较高的抗癌药物紫杉醇浓度，细胞膜上的 Gp60-Caveolin-1 再起到一个搬运工的作用，使紫杉醇经膜进入到肿瘤细胞内，从而起到抗癌的作用。

### 5.3 前体药物

前体药物也称前药、药物前体、前驱药物等，是指药物经过化学结构修饰后得到的在体外无活性或活性较小、在体内经酶或非酶的转化释放出活性药物而发挥药效的化合物。

紫杉醇前体药物开发需要解决的问题有水溶性差、细胞毒性大、提高抗肿瘤活性等。各国科学家也对此展开了研究，其中 Sugahara 等用氨基酸将 2' 位游离 -OH 与羧甲基右旋糖酐(CMDex)交联制备成了紫杉醇 -CMDex 前体药物，这种药物可以降低结肠癌细胞的耐受性。

研究还发现了可以将紫杉醇制备成为天氨酰胺紫杉醇和谷氨酰胺紫杉醇，这 2 种前体药物的水溶性是紫杉醇的 200~1 000 倍。或者紫杉醇中的取代基可与 PEG 相结合，其可使紫杉醇的亲水性大大得到增强。

目前研究的紫杉醇前体药物还显示其具有无需抗过敏预处理、静脉滴注时间短、MTD 较高、疗效好和毒性较低等特点，基本解决了紫杉醇前体药物所面临的问题。相信不久的将来，紫杉醇的前体药物很快走上产业化道路。

### 5.4 脂质体和聚合胶束

目前，药物脂质体的发展十分迅速，各国科学家也将其应用于难溶性抗癌药物如紫杉醇等。

紫杉醇脂质体可有效解决其传统制剂注射液用到的聚氧乙烯蓖麻油，给患者所带去的各种副作用，因此脂质体和聚合胶束作为一种紫杉醇的新的制剂类型，越来越受到重视。

紫杉醇脂质体的分类如图 7 所示。



图 7 紫杉醇脂质体的分类

相比于其他制剂，脂质体具有以下优点：

- (1) 细胞亲和性和靶向性。
- (2) 缓释性。
- (3) 降低药物毒性。

(4) 提高药物稳定性。目前，制备紫杉醇脂质体的主要困难是由于紫杉醇的资源稀缺，故严重影响其工业化大生产。

## 6 结 语

紫杉醇作为机理独特的有效抗癌药物越来越受到各国科学家的关注，同时国外仍然在扩展其临床试验的范围，如应用于阿尔茨海默病等。紫杉醇在国际市场上供不应求，限制了对其他癌症的治疗研究。因此，长期稳定地和大量地供应紫杉醇是面临的困难与挑战。

今后可以从以下几方面改善目前的困境：

(1) 应加紧对紫杉醇及其衍生物的开发研究。

(2) 从来源解决其资源不足的问题，加快其全合成、半合成、微生物发酵等新技术的研究速度，努力使这些方法尽早实现产业化。

(3) 利用天然药物化学、药理等手段分离并筛选出高效低毒的与紫杉醇机理相同的类似化合物。相信通过各国科学家的不懈的努力，紫杉醇应用于大规模工业生产会很快实现，尽早战胜癌症，造福人类。

参考文献：

- [1] Lodish H, Baltimore D, Berk A, et al. *Molecular Cell Biology*[ M]. New York:Scientific American Books, 1995.
- [2] 李 杰, 王春梅. 紫杉醇组合生物合成的研究进展[J]. *生物工程学报*, 2014, 30 (4) : 1-13.
- [3] Monre E Wall. Discover of drugs that fight cancer[J]. *The New York Time*, 1963, (62) : 1-2.
- [4] 唐 培, 王锋鹏. 近年来紫杉醇的合成研究进展[J]. *有机化学*, 2013, (3) : 4.
- [5] Schiff P B Fant J, Horait S B Promotion of microtubule assemble in vitorby taxol. *Nature*, 1979, (277) : 665-666.
- [6] 钱志英. 紫杉醇联合顺铂治疗难治性或复发性晚期乳腺癌的临床研究[J]. *肿瘤研究与临床*, 1997, 9 (3) : 49.
- [7] 连 漪. 意用 5- 氟尿嘧啶、表柔比星和环磷酰胺加紫杉醇治疗恶性转移性乳腺癌[J]. *国外医药植物药分册*, 2002, 17, (3) : 136.
- [8] 连 漪. 低剂量紫杉醇对与晚期、耐药艾滋病相关的卡波济肉瘤有效[J]. *国外医药植物药分册*, 2003, 18 (4) : 172.
- [9] Mattina M J I. Extraction, purification by solid-phase extraction and high-performance liquid chromatographic analysis of taxanes from ornamental *Taxus* needles[J]. *Journal of Chromatography A*, 1994, 679 : 269-275.
- [10] Vandana V, Teja A S, Zalkow L H. Supercritical extraction and HPLC analysis of taxol from *Taxus brevifolia* using nitrous oxide and nitrous oxide + ethanol mixtures [ J ]. *Fluid phase equilibria*, 1996, 116 (1) : 162-169 .
- [11] Guenard D, Gueritte-Voegelien F, Potier P. Taxol and taxotere: discovery, chemistry and structure-activity relationships[ J ]. *ACC Chem Res*, 1993, 26 : 160-167.
- [12] Ojima I, Habus I, Zhao M, et al. New and efficient approaches to the semisynthesis of taxol and its C-13 side chain analogs by means of lactam synthon method[ J ]. *Tetrahedron*, 1992, 48 : 6 985-7 012.
- [13] We nder P A , Mucciario T P. *J Am Chem Soc*, 1992, 114, 5 878-5 879.
- [14] Stierle A , Strobel G , Stierle D. Taxol and taxane production by *Taxomyces andreanae*, an endophytic fungus of Pacific yew [ J ]. *Science*, 1993, 260 (9) : 214-216 .
- [15] Fleming P E , Mocek U , Floss H G. Biosynthesis of taxoids. Mode of formation of the taxol side chain[ J ]. *Journal of the American Chemical Society*, 1993, 115 (2) : 805-807 .
- [16] Fleming P E , Knaggs A R , He X G , et al. Biosynthesis of taxoids . Mode of attachment of the taxol side chain[ J ]. *Journal of the American Chemical Society*, 1994, 116 (9) : 236.
- [17] SINGLA A K , GARGA , AGGARWAL L.Paclitaxel and its formulation[ J ]. *Int J Pharm*, 2002, 235 : 179-192.
- [18] LUNDBERGB B , RISOVIC V , RAMASWAMY M , et al. A lipophilic paclitaxel derivative incorporated in a lipid emulsion for parenteral administration [ J ]. *J Controlled Release*, 2003, 86: 93-100.
- [19] DONG Y , FENG S S Poly ( D, L-lactide-co-glycolide ) /montmorillonite nanoparticles for oral delivery of anticancer drugs[J]. *Biomaterials*, 2005, 26 : 6 068-6 076.
- [20] SUGAHARA S , KAJ IKI M , KURIYAMA H , et al. Paclitaxel delivery systems: the use of aminoacid linkers in the conjugation of paclitaxel with carboxymethyl dextran to create prodrugs[ J ]. *Biol Pharm Bull*, 2002, 25 (5) : 632-641.
- [21] 陈卫东, 刘晓东. 紫杉醇脂质体的研究进展[J]. *中国药物与临床*, 2005, 5 (10) : 776-777.
- [22] 温志强, 桂双英, 王 均, 等. 脂质体作为抗癌药载体的应用进展[J]. *中国新药杂志*, 2009, 18 (9) : 788-792.
- [23] 赵晓晓, 蔡 宇. 紫杉醇脂质体的研究进展[J]. *现代医院*, 2010, 10 (9) : 3-5.
- [24] Christen AA , BlandJ , GibsonDM. Cell culture as a means to produce taxol [ J ]. *Proc Am Assoc Cancer Res*, 1989, 30 : A2252 .
- [25] Christen AA , Gibson D M , Bland J. Production of taxol or taxol-like compounds incell culture : US , 5019504[ P ]. 1991 .
- [26] 梅兴国, 黄 伟, 王传贵, 等. 红豆杉细胞两相培养生产紫杉醇的研究[J]. *生物技术*, 2000, 10 : 10-12 .
- [27] 王淑月译. 紫杉醇类似物[J]. *药学进展*, 1995, 19 (3) : 159-163 .
- [28] Mastropaolo D , Camerman A , Luo Y , et al. Crystal and molecular structure of paclitaxel ( taxol ) [ J ]. *Proc Natl A cad Sci*, 1995, 92 : 6 920-6 924.
- [29] Lucatelli C , Viton F , Gimbert Y , et al. Synthesis of C<sub>2-3</sub> methyl taxotere (docetaxel) [J]. *JOrgChem*, 2002, 67 : 9468-9470.
- [30] Holton RA , Somoza C , Kim HB , et al. First total synthesis of taxol 1. Functionalizati on of the B ring [ J ]. *J Am Chem Soc*, 1994, 116 : 1 597-1 598.
- [31] Holton RA , Kim HB , Somoza C , et al. First total synthesis of taxol 2. Completion of the C and D rings [ J ]. *J Am Chem Soc*, 1994, 116 : 1 599-1 600.
- [32] Nicolaou KC , Yang Z , Liu J J , et al. Total synthesis of taxol [ J ]. *Nature*, 1994, 367 : 630-634.
- [33] DHANIKULA A B , PANCHAGNULA R. Localized paclitaxel delivery[ J ]. *Int J Pharm*, 1999, 183 (2) : 85.