

# 干扰素口含片及其它非注射用干扰素制剂的研究进展及临床应用

王 雪 陈泽莲<sup>1</sup>(成都军区总医院药学部 成都 610083; <sup>1</sup> 华西医科大学第一附属医院药剂科 成都 610041)

**摘要** 本文对干扰素的生产工艺、口含片及其它非注射用干扰素给药途径的制剂作一扼要介绍,为干扰素的更广泛使用提供参考。

**关键词** 干扰素;口含片;新制剂;临床应用

干扰素(interferon, IFN)是一类体内存在的具有广谱抗病毒、抗增殖和免疫调节机能的活性蛋白质,是最早用于临床治疗的细胞因子之一。干扰素分为 $\alpha$ 、 $\beta$ 和 $\gamma$ 三型,国外1990年以后已有了基因工程的产品。干扰素作为治疗病毒性感染、某些肿瘤以及自身免疫功能紊乱等疾病的有效药物,临床应用日趋广泛。目前临床常规给药方式为肌注或皮下注射。日剂量在100万U~300万U或更高。这种给药方式常会引起一系列副作用,如较常见的发热、头痛、嗜睡、肌肉和关节酸痛等;以及个别较严重的副作用:如胰岛素依赖性糖尿病、急性眼并发症、精神障碍、急性肾功能衰竭、高甘油三酯症、重症肌无力等<sup>[1]</sup>,而且治疗费用也较高。为此新的给药方式、新剂型的开发颇受关注。本文就低剂量口含干扰素及干扰素其它给药途径的制剂情况作一概述。

## 1 干扰素的生产工艺

60年代人们发现人周围白细胞可以在试管内诱导高滴度的干扰素,以后便利用来自新鲜血中的副产品白细胞,治疗一种鼠异种流感病毒仙台病毒,此过程将产生一种 $\alpha$ 型白细胞干扰素,经纯化后产品可用于临床。1975年Bechenhan Wellcome研究所最早实现了大规模商业化生产干扰素,其生产工艺是利用生物细胞(天然或人工培养的)通过诱导或重复诱导产生天然干扰素。而采用生物工程技术制备干扰素则在80年代初得到了突破。生物工程技术制备干扰素,是指用诱生剂诱导细胞后,提取干

扰素的mRNA反转录成cDNA,再与质粒DNA重组,转化受体菌株,通过重组DNA复制,干扰素基因的转录、翻译,从而使干扰素得到表达。目前市场上的重组干扰素多以大肠杆菌为表达受体,且由于生产路线的不同其产品的亚型也不同,这些制剂之间是不能相互替代的。

## 2 低剂量口含干扰素

人体口腔粘膜血管丰富,存在着丰富的干扰素受体,舌下含化干扰素,一方面干扰素易被该部位血管直接吸收,免受消化道蛋白酶的破坏;另一方面干扰素可与该部位受体结合,激发内源性干扰素的产生,从而达到“低剂量、局部用药”治疗病毒性疾病的目的。目前认为口含低剂量干扰素可以结合并激活口咽部淋巴和类淋巴组织发挥效应。这些组织受干扰素激活后产生某种介质,并通过细胞间的直接接触释放介质,从而将信息传递给流经这些组织的淋巴液和血液中的免疫活性细胞,进而将这种信息放大传递到其它淋巴组织以及全身,产生系统性免疫激活效应。

现阶段低剂量口含干扰素人体应用研究表明,口含干扰素可明显增加人免疫缺陷疾病(HIV)患者CD4细胞数量,显著改善患者的症状和体征<sup>[2]</sup>。王法印等<sup>[3]</sup>报道,采用口含干扰素和注射用干扰素治疗丙型肝炎,两者疗效无显著性差异,但口含组无明显副作用,表明口含干扰素疗效肯定,价格便宜,使用方便,值得临床推广。国内学者采用干扰素口含片治疗乙型肝炎<sup>[4]</sup>、丙型肝炎<sup>[5]</sup>,发现口含低剂量干扰素能

增强乙型和丙型肝炎患者 2' - 5' 寡腺苷酸合成酶的合成, 尤其在慢性丙型肝炎合成增强更为明显<sup>[6]</sup>。Hutchinson 等<sup>[7]</sup>报道用口含重组  $\alpha$ -2a 干扰素 200U/d 治疗慢性复发性口腔溃疡, 给药 2wk 后组织损害全部缓解。另外还有人报告本疗法对神经和肌肉疾患也有一定疗效, 如多发性硬化症、多发性肌病等<sup>[8]</sup>。

研制口含片的技术难点之一是解决片剂内干扰素的稳定性。Yanauchi 等<sup>[9]</sup>研究以不同的糖类作为  $\alpha$ - 干扰素固体剂型的赋形剂, 发现将  $\alpha$ - 干扰素粉末分散于脱氢麦芽糖中制成片剂, 于 40℃ 其活性至少能保持 6mo。类似的其它糖类作为赋形剂则作用较差。此种片剂稳定, 给药方便, 已被广泛使用。近期国内吴永林等<sup>[10]</sup>采用空白粒子——喷雾法制备得到了稳定性良好的精制人白细胞干扰素口含片, 经中国药品生物制品检定所检定, 各项指标均符合《精制干扰素制造与检定暂行规程》的要求。此外, 通过向空白颗粒内加入一些稳定剂, 采用铝塑压膜密封包装, 也能较好的解决这一难题。

### 3 其它常用非注射途径给药制剂

#### 3.1 呼吸道气雾给药

气雾给药可以提高干扰素在呼吸道的局部浓度, 使呼吸道粘膜处于抗病毒状态, 对加快呼吸道抗原清除和肺部病变的恢复有一定的作用, 可提高免疫功能, 促进病情好转。孙节等<sup>[11]</sup>比较了雾化吸入干扰素和肌注干扰素对治疗喘憋性肺炎的疗效, 结果表明雾化吸入组优于肌注组。

#### 3.2 鼻腔内给药系统

胡国成<sup>[12]</sup>等采用干扰素鼻腔喷雾预防儿童反复呼吸道感染取得较好的疗效, 也有人将  $\alpha$ - 干扰素制成滴鼻剂, 治疗小儿黄疸肝炎<sup>[13]</sup>, 此外, 国外文献也有报道用  $\alpha$ - 干扰素鼻腔给药治疗病毒性肝炎。目前虽不能确定鼻腔给药的剂量和疗程, 但这一给药途径值得关注。

#### 3.3 皮肤局部外用

这一给药途径主要是针对带状疱疹、单纯疱疹、扁平疣<sup>[14]</sup>等皮肤疾患, 外用点涂于患处, 使病损处干扰素浓度高, 充分发挥其抗病毒、抗

增生的作用, 且一般无副作用。

#### 3.4 眼用制剂

干扰素制成的滴眼剂对单疱角膜炎<sup>[15]</sup>、疱疹性角膜炎均有一定的疗效, 目前国外已有此类商品化的滴眼液面市。

随着干扰素在临床应用的日渐广泛, 制药工业的发展以及高科技对制药业的渗透, 干扰素类药物新剂型的开发与研究将更全面、更能满足社会需求, 这类制剂也将对人类疾病的控制发挥巨大的作用。

#### 参考文献

- 1 邓 华. 应用于干扰素时出现的不良反应. 黑龙江医药, 1998, 11(2): 118
- 2 Koech D K, Obel A O, Minowada J et al. Low dose oral alpha - interferon therapy for patients seropositive for the human immunodeficiency virus type - 1 (HIV - 1). Mol - Biother, 1990, 2: 91
- 3 王法印. 口含干扰素与注射用干扰素治疗丙型肝炎的疗效对比. 首都医药, 1998, 5(7): 54
- 4 倪鉴达. 舌下含服干扰素片治疗慢性乙型肝炎. 解放军医学杂志, 1997, 22(6): 459
- 5 丁秀英. 口含干扰素治疗丙型肝炎 16 例. 中西医结合肝病杂志, 1996, 6(1): 39
- 6 陈言东. 口服干扰素治疗慢性乙型、丙型肝炎 30 例. 新消化病学杂志, 1995, 3(特刊 4号): 171
- 7 Hutchinon V, Cummins J M. Chronic recurrent aphthous stomatitis: oral treatment with low - dose interferon alpha. Mol - Biother, 1990, 2(3): 160
- 8 田康善. 肝灵素在肝炎及其他病毒性感染中的应用现状及展望. 健康报, 第二版, 1995, 3: 29
- 9 Yanauchi H, Tatefuji T, Ikeda M et al. Yakuzai gaka. 1995, 55(1): 75
- 10 吴永林. 精制人白细胞干扰素口含片的研制. 中国生化药物杂志, 1998, 19(1): 46
- 11 孙 节. 干扰素不同途径给药治疗喘憋性肺炎疗效观察. 安徽医科大学学报, 1996, 31(4): 279
- 12 胡国成. 干扰素鼻腔喷雾预防儿童反复呼吸道感染. 苏州医学院学报, 1997, 17(5): 961
- 13 张凤翎.  $\alpha$ - 干扰素鼻腔给药治疗肝炎的新途径. 中国医院药学杂志, 1995, 15(4): 158
- 14 曹志总. 人白细胞干扰素治疗病毒性皮肤病 200 例报告. 中华皮肤科杂志, 1986, 19(1): 34
- 15 金秀英. 基因工程干扰素  $\alpha$ - 1 治疗单疱角膜炎的临床研究. 中华眼科杂志, 1992, 28(3): 134