

药物控制释放方法

罗 毅

(北京大学化学系, 北京, 100871)

提要 药物控制释放方法是当前药物学发展的一个重要领域。本文从贮库型和基质型两方面较为详细地综述了高分子药物控制释放的方法。

关键词 控制释放方法, 贮库型装置, 基质型装置, 微球和微胶囊, 微粒和毫微粒, 膜, 片剂, 水凝胶

随着高分子科学和现代医学的高度发展, 药物控制释放体系在医学上的研究和应用日益受到人们的重视。高分子的药物控制释放体系, 就是利用天然或合成的高分子化合物作为药物的载体或介质, 制成一定的剂型, 控制药物在人体内的释放度, 使药物按设计的剂量、在要求的时间范围内以一定的速度在体内缓慢释放, 以达到治疗某种疾病的目的。高分子的药物控制释放体系具有某些传统给药方式所不可比拟的独特优点, 即长效、高效和低毒。药物控制释放体系所采用的高分子材料一般可分为两大类, 即生物降解型及非生物降解型。典型的非生物降解型体系采用的高分子材料主要是硅橡胶、乙烯与醋酸乙烯酯共聚物、聚氨酯弹性体等。对于药物控制释放体系来说, 生物降解型高分子材料较非生物降解型材料具有更大的优点, 即可以避免在药物释放完后用外科手术取出材料。因此生物降解型药物控制释放体系的研究和应用更为广泛地受到人们的重视。

根据药物与高分子载体之间的作用方式, 高分子药物控制释放体系可以分为两类, 即药物以物理方式被高分子载体包埋的药物缓释体系和药物与高分子载体以化学键相连接的高分子药物(polymeric drugs)。高分子药物的涵义是小分子药物或衍生物在高分子主链或侧链上以化学键方式连接, 通过水解或酶解而释放小分子药物, 实际上也是缓释达到一定程度的长效低毒效果。根据高分子材料对药物包埋的方

式, 高分子控制释放体系可以分为两大类, 即贮库型(reservoir devices)和基质型(matrix devices)。

1 贮库型药物控制释放系统

在 reservoir 体系中, 药物被聚合物膜包埋, 药物通过在聚合物中的扩散释放到环境中, 其扩散符合 Fickian 第一定理^[1]。大多数 reservoir 体系是平面、圆筒或球形 3 种, 释放速度随时间变化, 为恒速释放即零级释放。近年来, reservoir 体系在医学界已经得到了广泛的应用, 包括胶囊、微胶囊、中空纤维以及膜等, 用于眼疾、癌的治疗和生育控制等。

首先用于缓释体系的高分子是硅橡胶, 60 年代中 Folkman^[2]等将用来调节心脏功能的局部麻醉药利多卡因(lidocaine)装在硅橡胶微囊中, 动物实验结果表明, 药物在较长时间缓慢释放, 达到了有效的治疗水平, 延长了作用时间。Ocuser[®]是一种以乙烯与醋酸乙烯酯共聚物



罗 毅 1970 年 4 月生。1989 年毕业于南京大学少年部。1994 年毕业于武汉大学化学系高分子化学专业, 获理学博士学位。同年入北京大学化学系在冯新德教授指导下进行博士后研究工作。主要从事卟啉分子 LB 膜结构与性能研

究、高分子抗肿瘤药物、核磁共振造影剂、阴离子活性聚合、药物控制释放等方面的研究工作。

(EVA)为载体的治疗青光眼的治疗体系,将药物毛果芳香碱夹在两层透明的 EVA 微孔膜中,当药膜放在眼球下部时,泪液透过微孔溶解包裹的毛果芳香碱,使之以 $20\mu\text{g/d}$ 或 $40\mu\text{g/d}$ 的速度释放,有效期为 1 周^[3]。Progestasert[®] 节育器为孕激素黄体酮缓释体系,将黄体酮晶体悬浮液在液体硅橡胶中,置于 T 型 EVA 膜中,以 EVA 膜调节释放速度,使用时放入子宫腔内,可持续释放 1 年($65\mu\text{g/d}$),由于剂量小,不会引起副反应,而且激素只在子宫部位起作用,不会遍及全身^[4]。还有 OROS[®] 口服治疗体系,利用渗透现象来释放药物,其原理是将药物装在用高分子半透膜的胶囊中,溶解药物,并将药物挤出来,达到缓慢释放的目的。

对于生物降解材料的 reservion 体系,药物恒速释放的条件是膜的降解比药物释放要长得多。如果在药物释放中膜的降解较明显,其厚度变化可以从药物释放速度中得到反映,所以在这种体系中,可以通过选择膜的生物降解性质来控制药物释放速度,如 Feijen 等^[5]还制备了一种聚(L-丙交酯)(PLLA)的空心纤维,将激素类药物充填于其中,用于药物的控制释放研究。

2 基质型药物控制释放系统

基质型(matrix devices)药物控制释放系统是研究得最多的药物控制释放系统,在 matrix 体系中,生物活性物质是以溶解或分散的形式和聚合物结合在一起,对于非生物降解的载体材料而言,溶质在聚合物中的溶解性成为这些体系中释放的控制因子。如 Kim 等用甲基丙烯酸-2-羟基乙酯(HEMA)的均聚物和共聚物制成棒状的 matrix 以释放妊娠激素,释放为一级速率^[6]。利用 HEMA 的不同交联度, Kim 等制备了含妊娠激素的多层体系,中心是含有妊娠激素低交联度的 HEMA 的 matrix,周围包上一层高交联的 HEMA,可获得 60 天的近似零级释放^[7]。聚乙烯醇(PVA)以及与 N-乙基-2-吡咯酮(NVP)的共聚物也经常用于药物释

放,如茶碱、白蛋白等的释放^[8,9]。对于生物降解材料而言, matrix 体系的药物释放既可被扩散控制也可被降解控制。若 matrix 的降解大大低于药物的扩散,则以扩散为释放控制因子;相反,若药物在聚合物中难以移动,则扩散相对于降解来说微乎其微,此时降解控制释放。根据药物在高分子材料中的载药方式不同,可以分为以下几类。

2.1 微球(microspheres)和微胶囊(microcapsules)

生物降解高分子材料以其具有不存在体内积累滞留的优点,已经逐渐成为药物控制释放材料研究的主流,其中研究得较多的有聚酯、聚氨基酸、聚原酸酯、聚碳酸酯、聚磷腈等。如 Sato 等报道了含有亚甲蓝(methylene blue)或氢化泼尼松乙酸乙酯(prednisolone)的载药微球进行控制释放研究^[10], Cowsar 等报道了含有诺塞啉酮(norethisterone, NET)的聚乳酸-乙醇酸共聚物(PLGA)微球^[11], Juni 等报道了含有阿克拉霉素(aclarubicin)的聚羟基丁酸酯(PHB)微球^[12], Dubenrnet 报道了含有呋喃托英(nitrofurantoin)的聚 ϵ -己内酯(PCL)微球^[13], Kojima 等报道了含有相对高的药物含量(27%)的聚碳酸酯微球对二丁卡因(dibucaine)、苯唑卡因(benzocaine)、利多卡因盐酸盐(lidocaine)等麻醉药进行控制释放研究^[14,15]。药物从典型的 PLGA 生物降解微球中的释放存在三相的释放过程^[16],在最初的一段时间内微球表层的药物通过扩散很快释放出来;随后出现一个仅有少量药物释放的潜伏期(第二相),在此期间聚合物的分子量较低,但是其质量保持相对恒定;经过这段潜伏期后,聚合物开始发生溶蚀(第三相),导致聚合物的质量损失,是药物释放的主要步骤。

Arshady 综述了聚乳酸(PLA)、聚乙醇酸(PGA)、PLGA、PHB、PCL、聚乙烯碳酸酯(PEC)、聚丙烯碳酸酯(PPC)、乙烯碳酸酯-丙烯碳酸酯共聚物(PEPC)等聚酯载药微球的制备方法^[17,18]:(1)将聚合物溶解于低沸点有机

溶剂,药物溶解或分散于其中;(2)含有药物的聚合物溶液在搅拌下加入到另一种适宜的悬浮介质中形成微乳状悬浮液。悬浮介质(水或矿物油)中一般含有少量的悬浮剂以保持微乳的分散性;(3)微乳悬浮液经过溶剂提取或溶剂蒸发的方法使微乳固化从而转化成微球;(4)再经过倾析、过滤或离心沉淀等必要的后处理手段得到微球。

Wang 等^[19]报道了含有牛血清白蛋白(BSA)的 PLGA 载药微球的 3 种不同的制备方法。

(1) 油/油(O/O)乳化方法 将 PLGA 溶解于 CH_2Cl_2 , 加入 BSA 超声分散, 悬浮液在搅拌下滴加到硅油、 CH_2Cl_2 、Span-85 的混合液中乳化, 然后加入石油醚搅拌一段时间后, 过滤、用石油醚洗涤, 得到 O/O 型的载药微球。

(2) 水/油(W/O)乳化方法 将 PLGA 和 BSA 在 CH_2Cl_2 中经超声分散所得的悬浮液, 加入到油酸钠的水溶液中乳化, CH_2Cl_2 经减压蒸发除去, 过滤得到 W/O 型的载药微球。

(3) 水/油/水(W/O/W)乳化方法 首先将 BSA 的水溶液加入到 PLGA 的 CH_2Cl_2 溶液中经超声乳化, 这种 W/O 乳液再加入到含有 0.1% 的 PVA 水溶液中进一步乳化, CH_2Cl_2 经旋转蒸发除去, 过滤得到 W/O/W 型的载药微球。

其中 W/O 型微球是微球药物控释研究中使用得最多的一种方式。Arshady 总结了常用的 W/O 乳化方法中使用的稳定剂(悬浮剂), 包括 PVA、聚乙烯基吡咯烷酮(PVP)、藻酸盐、甲基纤维素和明胶, 还有如脂肪酸山梨醇酯的聚氧乙烯衍生物(Tween)以及脂肪酸的聚氧乙烯衍生物(Brij)s 等两亲性物质也是有效的稳定剂。

Gupta 等采用两种方法以 PLA 为载体制备了含有 Clarithromycin 抗生素(红毒素的 C_6 位 OCH_3 化)的微球^[20]:(1)将均匀分散有药物的 PLA 的 CH_2Cl_2 溶液在甘油中乳化, 加入到异丙醇水溶液中搅拌、过滤、真空干燥得微球;

(2)将均匀分散有药物的 PLA 的 CH_2Cl_2 溶液在含有 0.1%PVA 的水溶液中乳化, 再经溶剂蒸发或喷雾法得到微球。Izumikawa 等以 PLLA 为载体制备了含有孕甾酮的微球^[21], 制备过程为:将均匀分散有药物的聚合物 CH_2Cl_2 溶液在含有明胶的水溶液中乳化后, 加入 3mol/L 的 NaCl 水溶液以增加微球的产率, CH_2Cl_2 经减压蒸发或室温挥发的方法除去。体外药物释放实验结果表明, 以减压溶剂蒸发法制备的载药微球能较长时间的持续释放药物。Kishida 也制备了以苏丹 III (Sudan III) 为模型药物, PLLA 为载体的微球^[22], 在制备过程中分别以 PVA 或明胶为乳化稳定剂, 其中在载药量 20%, 1%明胶较为稳定剂, 3mol/L NaCl 水溶液以增加微球产率, 减压溶剂蒸发等条件下制备的微球药物释放效果较好。Sanders 等分别以 PLA、PLGA 为载体制备了含有 Nafarelin ($D\text{-Nal}(2)^6\text{LHRH}$) 的 W/O 型载药微球^[23~26], Hutchinson 等分别以 PLA、PLGA 为载体制备了含有 Zoladex ($D\text{-Ser}(\text{Bu})^6, \text{AzGly}^{10}\text{-LHRH}$) 的 W/O 型载药微球^[27], Ogawa 等制备了含有 Leuprolide acetate (一种 LHRH 类似物) 的 PLA 的 W/O 型和 W/O/W 型微球^[28], Deluca 等也制备了以 PLGA 为载体、含有异丙基肾上腺素(isoproterenol)的 W/O 型微球^[29]。Cohen 等制备了包埋有荧光异硫氰酸盐(FITC)标记的 BSA(FITC-BSA)和 FITC 标记的辣根过氧化物酶(FITC-HRP), 稳定性研究表明包埋于微球中的酶能避免其活性损失, 通过控制微球制备过程中的某些条件(如混合速度、内层水相和有机相的体积等)能够控制释放药速度, 使近于恒速或者两阶段释放^[30]。冯新德等合成了一系列乙交酯、丙交酯、 ϵ -己内酯的 AB、ABA、ABC 的嵌段型聚酯材料, 以此为载体制备了含有十八甲基快诺酮的载药微球, 体外释放得到了零级释药效果。研究结果表明, 嵌段型聚酯材料微球具有比均聚物或无规共聚物更好的药物释放效果^[31~33]。Johnson 等采用非水溶剂凝聚方法制备了以 PLGA 为载

体、含有鼠心房肽(APⅢ是一种心房钠因子(artial natriuretic factor)的24个氨基酸的短肽片段)的微球^[34]:首先将多肽药物分散在聚合物的CH₂Cl₂溶液中,搅拌下加入33%聚丁二烯的CH₂Cl₂溶液,聚合物会自动发生相分离,同时包埋药物。所得到的微球转移到低温正己烷中以加强微球的外壁固化程度,分离干燥得微球。

除了上面普遍采用的方法以外,Gombotz等使用了一种低温溶剂挥发技术,制备了以PLA、PLGA等为载体含有蛋白、聚多糖、酯醇、甾族化合物等的载药微球^[35]:(1)把分散有药物的聚合物的CH₂Cl₂溶液加入到比CH₂Cl₂熔点更低的乙醇液氮混合物中,使微滴雾化;(2)在-80℃冷凝器中将乙醇熔化;(3)再将体系置于-95.1℃容器中,CH₂Cl₂被从微球中提取出来进入乙醇层,从而得到载药微球。这种方法的优点在于微球制备过程中不需要使用表面活性剂来作为微球的稳定剂,同时由于采用了低温技术,有利于避免生物活性物质的活性在包埋过程中的损失。

以一般方法制备的微球表面含药量较多,对于非溶蚀性微球在释药时增加了扩散层,对于溶蚀性微球则改变了其表面积,从而导致释药初期的“爆破效应”^[36]。为了解决这个问题,提出了一种一步法制备双层微球技术^[37]。选用全适溶剂将两种聚合物分别溶解,药物均匀分散其中,然后混合,再分散到第三种不相溶的分散媒中形成乳剂。此两种聚合物溶液间可达到铺展平衡。接着将乳液升温,使乳剂的每个液滴内部发生相分离,这种相分离能被设计成使一种聚合物高度均匀地包在另一种聚合物外形双层微球,文献中报道了聚酸酐-聚乳酸和聚苯乙烯-聚乳酸微球的制备。这种方法还能够用来制备多层微球。这种微球制备的新技术很有希望应用于药物或蛋白质的传递领域中。

微胶囊和毫微胶囊的制备方法与微球的制备方法基本相同^[38],只是在制备过程中通过改变一些条件(如乳化时的稳定剂、搅拌速度、聚

合物载体的分子量以及载体和药物的比例等)使产生更小的微滴,从而制得微胶囊和毫微胶囊。聚(D-丙交酯)(PDLA)^[39]、PCL^[40]、聚氨基酸^[41]、聚原酸酯^[42]、聚酸酐^[43]等作为载体材料已经制备了各种载药的微胶囊,如Redding等制备了含有D-Trp⁶LHRH的PLGA W/O型微胶囊^[44],Piero等制备了含有多肽药物的PLGA O/O型微胶囊^[45]。

多孔载体的研究也为药物的控制释放开辟了新的途径,多孔载体可以直接以粉末的方式或制备成多孔微球进行药物的控制释放研究^[46,47]。Thomson等分别以聚酰胺、聚乙烯、聚丙烯、聚乳酸为载体制备了含有头孢力新(Cephalexin)的微孔体系^[48]。Wolfgang等以PLA为载体制备了含有药物、农药和香料的微孔体系^[49];将PLA溶解于二甲苯,蒸发溶剂形成微孔粉末,以十六烷基醇为模型药物,将制得的微孔粉末浸入药物溶液中,吸附一段时间后,真空干燥即得微孔载药体系。Schindler也使用PCL为载体,将PCL先溶解于甲苯,加热蒸发溶剂后得到的多孔聚合物,浸渍于一种合成的十二肽水溶液中,待吸附饱和后,再真空干燥得微孔载药体系^[50]。Supersaxo等以葡聚糖(分子量10 200)为大分子模型药物,提出了一种制备多孔微球载药系统的方法^[51]:取PLLA多孔微球,以乙醇润湿微球,然后以水交换微球中吸附的乙醇,最后再浸入药物水溶液中,吸附饱和后干燥(冷冻干燥或真空干燥)即得多孔的载药微球。

2.2 微粒(particles)和毫微粒(microparticles)

Sekiguchi等^[52]最早提出了固体分散物的概念。近年来,固体分散技术的研究与应用取得了新的进展,该项技术已开始应用于缓释制剂的研究。乙基纤维素(EC)、聚丙烯酸树脂、聚乙二醇(PEG)和一些脂质及肠溶材料已被用作载体制备固体分散物。随着生物降解高分子材料研究的进展,聚酯、聚氨基酸、明胶和聚多糖等载药固体分散物也逐步开始用于控制释放研究。

乙基纤维素固体分散物常采用溶剂蒸发制备,将药物与EC溶解或分散于乙醇等有机溶剂中,再将溶剂蒸发除去,剩余物干燥即得。Najib等用此法制备了磺胺嘧啶的EC固体分散物^[53],体外溶出实验表明,这种固体分散物中药物按零级动力学释放。

聚丙烯酸树脂固体分散物有两种制备方法。(1)溶剂蒸发法:将药物与聚合物溶于有机溶剂中,然后将有机溶剂蒸发除去即得;(2)共沉淀法:首先将药物与聚合物溶于一种有机溶剂中,再将此溶液倒入药物与聚合物的一种非溶剂中,得到药物与聚合物的共沉淀物。Kislalioglu等用共沉淀法制备的布洛芬聚丙烯酸树脂固体分散物^[54],5h释药50%,8h释药近于完全。在固体分散物中加入聚乙二醇(PEG)或PVP等水溶性物质作孔道剂以增加穿透性可以调节释药速度,获得理想缓释效果。

PEG固体分散物可用熔融法制备^[55]:首先将PEG加热熔化,再将药物溶解于其中,搅拌均匀,熔融物迅速冷却即得。药物从PEG分散物中的溶出速度主要受PEG分子量的影响,随着PEG分子量的增大,药物溶出速度降低。

Hasegawa等以邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素(HPMCP)等肠溶材料为载体制备了硝苯啶固体分散物^[56]:将药物与载体溶于有机溶剂中,然后将此溶液喷雾于惰性材料表面形成固体分散物。

脂溶性载体(如胆固醇、 β -谷甾醇、棕榈酸甘油酯、胆固醇硬脂酸酯及蓖麻油等)都可作为载体制备缓释固体分散物^[57,58]。这类固体分散物常采用熔融法制备。加入去氧胆酸钠、胆酸钠、单硬脂酸甘油酯等表面活性剂及乳糖和PVP等水溶性物质改善载体润湿性,增加载体中药物释放通道,可以提高药物的释放速度。

Artursson等^[59]以丙烯酸酯化淀粉为载体以溶剂蒸发法制备了含有人血清白蛋白(HSA)、IgG、溶菌酶、碳酸酐酶、淀粉酶、葡萄糖苷酶和葡萄糖氨酶的毫微粒用于控制释放。Labhasetwar等^[60]以明胶作为载体制备了含有伯

氨喹(primaquine)和甲硝达唑(metronidazole)的毫微粒,体外释药效果较好。Granqier等在异丁基氰基丙烯酸酯(IBCA)或异己基氰基丙烯酸酯(IHCA)的聚合过程中,加入生长激素释放因子(growth hormone releasing factor, GRF),控制聚合条件制得含有GRF的毫微粒,释放效果较好^[61]。

以聚酯型高分子作为载体材料,Wichert等提出了制备载药微粒的两种方法^[62],即溶剂蒸发法和熔融法。他们以PLA为载体分别采用两种方法制备了含有Vinpocetine〔一种象牙烯宁(edurnamenine)衍生物〕的固体分散物。(1)溶剂蒸发法:将聚合物和药物溶解于 CH_2Cl_2 ,倒入低温明胶B,搅拌成乳液,再倒入0.5%异丙醇水溶液中,离心分离;(2)熔融法:将聚合物熔化,药物分散于其中,冷却,加入到热的Tween-80中,然后经过喷雾或立即倒入冰水中,离心分离。Mauduit等以溶剂蒸发法制备了PDLA和PLLA为载体含有庆大霉素硫酸盐(Gentamycin sulfate)的固体分散物^[63]:首先将聚合物和药物溶解于丙酮,溶剂挥发后得到的固体混合物经干燥粉碎就可用于药物的缓慢释放。Piero等采用熔融法制备了含D-Trp⁶-LHRH的PLGA固体分散物用于药物的控制释放^[64]。

Florence等用聚DL-天门冬氨酸及聚甲基丙烯酸甲酯(PMMA)两种聚合物为载体,利用溶剂-非溶剂法制备了三氟拉嗪的固体分散物^[65]。首先将药物与聚合物溶解于N,N-二甲基甲酰胺中,再将此溶液到入水中,沉淀物干燥即得。溶出实验结果表明,这种固体分散物具有较好的缓释作用。

固体分散技术在缓释制剂中的应用,是药剂学研究中的一项重要进展。选用适宜的载体材料,确定适宜的药物与载体、孔道剂的配比,可以获得理想释药速度的缓释固体分散物。缓释固体分散物制备工艺简单,在工业生产中有广阔的应用前景。随着新的药用载体材料的不断出现,这一领域将有更大发展。

2.3 膜载药系统

膜(film)载药系统的制备方法有两种:(1)溶剂蒸发法成膜;(2)直接将药物与聚合物混合模压成膜。而使用较多的方法是溶剂蒸发法。

Altan 等研究了采用溶剂蒸发法制备的以水杨酸为模型药物,PLGA 或 PLLA-PCL 为载体的载药膜的释药性能^[66]。Shah 等以 PLGA 为载体,用两种方法制备了含有睾酮(testosterone)和 BSA 的载药膜^[67]:(1)溶剂蒸发法,将药物和聚合物溶解于 CH_2Cl_2 和六氟异丙醇的混合溶剂中,混合均匀后铺展于 Teflon 模具上让溶剂自动挥发成膜;(2)将药物与聚合物的混合物模压成型。Agarwal 等也用溶剂蒸发法制备了以 PLGA 为载体的牙周炎抗菌素(Periodontitis)的载药膜^[68];将 PLGA 溶解于 CH_2Cl_2 ,药物均匀分散在其中,将混合液铺展于玻璃表面,于 -10°C 干燥 24h 后再室温放置 48h 成膜,以载药量 10%~15% 的载药膜释药效果较好。Eppstein 等以 PLGA 为载体,采用两种方法制备了含有 β -IFN 的载药膜^[69]:(1)丙酮法,将聚合物的丙酮溶液与药物的水溶液均匀混合,沉淀物用丙酮溶解后喷雾成膜。(2) CH_2Cl_2 法,将聚合物的 CH_2Cl_2 溶液与药物的水溶液混合,搅拌乳化后喷雾成膜。

2.4 片剂型药物释放系统

片剂型(pellet or tablet)药物控制释放系统可以作为口服或植入的方式加以应用。其制备方法主要有两种:(1)将药物与聚合物混合均匀后压片;(2)药物片剂上覆盖聚合物层的方式。

Sanders 等将 PLGA 熔化后加入 Nafarelin (一种 LHRH 类似物)混合均匀,冷却后模压成片剂,用于植入型片剂(implant)方式进行药物释放研究^[70]。Bodmeier 等以 PLLA 为载体制备了含有茶碱和奎吖啶磺酸盐(quinindone sulfate)的片剂^[71];将药物和聚合物粉碎,均匀混合,干燥后压成片剂。Marcotte 等以 PLLA 为载体用两种方法制备了以 BSA (分子量 66 000)为模型药物的片剂,以此对于疫苗的控

制释放进行可行性研究^[72]。将药物直接压片得片剂 1;药物与 PLLA 在 CH_2Cl_2 /丙酮=4:1 混合溶剂中制得混合物使溶剂快速蒸发,混合物粉碎压片得片剂 2。将上述两种片剂采用两种不同的方法覆盖聚合物层:(1)片剂浸入 PLLA/二氧六环溶液后,取出立即投入水中;(2)将片剂浸入 PLLA/dioxane 溶液,取出真空干燥。反复多次可得到覆盖了聚合物层的载药片剂。

Yamakawa 等通过两次压片制备了由含胰岛素的 DL-聚乳酸聚合物骨架层和聚合物单面包衣层构成的胰岛素缓释双层植入片剂,对药物的释放提供了一个多控装置,与含有药物的单纯骨架植入片相比,药物的体外释放和体内释放速率更容易控制^[73]。Fujioka 等以硅酮为载体制备了含有 atelocollagen growth hormone releasing factor 的脉冲式释药片剂^[74];将含有药物的聚合物层和含极少量药物的聚合物层或单独的聚合物层交替压片制得。Teng 等利用载体的性质,以混合压片方式制备了以大豆蛋白分离物为载体的盐酸阿的平(quinacrine dihydrochloride)的片剂^[75],通过微波使蛋白热变性来控制药物的释放速度。Shah 等还报道了可以通过改变压片时所使用的模具的形状制成药芯处于片剂中各种不同区域以及双层分立片剂等各种不同形式的载药片剂^[76]。

除了上面所列出的 4 种主要方式,Shad 等以 PLGA 为载体、肌红蛋白(myoglobin)、细胞色素 C(cytochrome C)、茶碱、双氢氯噻嗪(hydrochlorothiazide)为模型制备了一种载药的凝胶^[77];将 PLGA 加热到 70°C 搅拌使溶解于甘油三乙酸酯或柠檬酸乙酯,冷却得到 PLGA 的溶液药物溶解于两二醇或 PVA 等可与上述溶液混溶的溶剂中后加入到 PLGA 溶液中,,均匀混合,将混合物滴入水中即可自动形成凝胶型的释放体系,这种体系有希望作为一种植入剂型加以应用。

3 以亲水凝胶为载体的药物释放系统

亲水凝胶(hydrogel)为电中性或离子性高分子材料,具有优良的理化性质和生物学性质。由于凝胶中亲水基—OH、—CONH、—COOH、—SO₃H的存在,在生理条件下凝胶可吸水膨胀10%~98%,并在骨架中保留相当一部分水分。目前亲水凝胶在药物控制释放领域已经得到广泛的应用,如注射、透皮、口服、鼻腔等途径给药^[78~81],但是亲水凝胶药物释放系统的缺点在于药物的释放速度一般都较快。亲水凝胶包埋药物的方式主要有3种:(1)将药物与凝胶直接混合;(2)在凝胶的制备过程中预先将药物与单体混合,然后通过交联剂交联;(3)凝胶制备好后浸入药物溶液中,待吸附饱和后真空干燥。

PEG4000以1,2,6-己三醇和4,4'-二异氰酸酯交联制备的水凝胶,在吗啡磺酸盐溶液中浸润吸附了药物后真空干燥,能够在体内恒速释放12h^[82]。载有吲哚美辛(indomethacin)的交联PVA经直肠注射后能够在小鼠体内持续释放24h^[83]。抗肿瘤试剂博来霉素(bleomycin)混入用羟丙基纤维素(HPC)、交联聚丙烯酸和粉状PEO制成的片剂,在人体内持续释放23h以上^[84]。孕甾酮(Progesterone)与甲基丙烯酸酯单体(羟乙基甲基丙烯酸酯、甲氧基乙基甲基丙烯酸酯或甲氧基乙氧基乙基甲基丙烯酸酯)在棒形容器中聚合制得的释放装置,药物的释放速率决定于初始载药量和聚合物中的平衡水含量^[85]。用交联的聚丙烯酸(PAA)颗粒与氯噻嗪白蛋白颗粒混合后装胶囊,口服给药,胃内PAA颗粒水合产生很强的粘附力;将白蛋白颗粒粘附在胃粘膜的表面,局部缓慢释药^[84]。合成生物聚合胶(xanthan gum)是一种生物合成的高分子多糖,不被胃蛋白酶溶解,将茶碱、氢化泼尼松或呋喃苯胺酸与合成生物聚合胶混合后压片,用于小肠给药,胶体恒速缓慢水合,零级释药^[86,87]。Ishida等应用羟丙基纤维

素(HPC)交联聚丙烯酸Carbopol(CP)制备的载药片剂释放利多卡因(lidocaine)来治疗牙痛^[88]。Friedman等制备了一种由内部药物贮库和外层膜组成的释药系统,内层是由NaF与羟乙基甲基丙烯酸酯、聚甲基丙烯酸酯组成,外层膜是由两种聚合物以不同比例混合,能够恒速释放140天以上^[89]。Saito等也报道了双层膜结构释放模型药物消炎灵(benzylamine hydrochloride),载药生物粘附层是由HPC、羟丙基甲基纤维素、PEG400、TiO₂和药物的混合物,另一层非生物粘附性的保护层是乙基纤维素、HPC、羧甲基纤维素Ca和PEG4000组成。制备方法是生物粘附层溶解于水/乙醇混合溶剂中,铸造成型,干燥后再将保护层聚合物的乙醇溶液于生物粘附层上铸造成型^[90]。最近Collin等报道了通过直接压片制备的2层或3层释放十六烷基吡啶铵氯化物的装置,包含有载药层,含有硬脂酸镁(3层)抗生物粘附层和生物粘附层,生物粘附层材料是HPC或HPC-CP混合物^[91]。

在过去的10年里,研究人员开发出了新的凝胶,随着外部pH、温度、离子强度、电场、光、化学物质的变化,一些聚合物亲水凝胶自身结构及物理性质也会发生改变,引起相转化和显著的膨胀收缩,具有这些特性的聚合物凝胶已被广泛应用于智能型给药系统的研制(intelligent drug delivery systems, IDDS)。在聚(N-2-甲基丙烯酸羟乙酯)与岩藻糖胺中加入偶氮芳香交联剂,制备含有5-氨基水杨酸的pH敏感凝胶,避免了药物在胃及小肠中受到破坏,当共聚物被结肠细菌降解后5-氨基水杨酸才被释放出来^[92]。用取代的丙烯酰胺与偶氮化合物制成的pH敏感凝胶,避免了蛋白类药物被胃和小肠的蛋白水解酶降解,而凝胶被结肠部位的偶氮还原酶降解后使胰岛素在结肠定位释放^[93]。Peppas等研究了以羟乙基甲基丙烯酸甲酯和甲基丙烯酸或马来酸酐合成的pH敏感的水凝胶用于茶碱(theophylline)、苯丙醇胺和心得平盐酸盐(oxprenolol hydrochloride)的控制

释放^[94~96], Hoffman 等也用丙烯酸、异丙基丙烯酸酯、乙烯基端基的聚二甲基硅氧烷制备了含淀粉酶或吡啶美辛的热敏、pH 敏感的亲水凝胶^[97,98]。Siegal 等研究了从亲水性的阳离子聚胺共聚物凝胶中释放咖啡因(caffeine), 当 pH 值降低时, 聚合物中的氨基离子化, 导致凝胶膨胀释放咖啡因^[99]。Shah 等研究了从聚羧乙基甲基丙烯酸酯-羧基苯乙烯共聚物凝胶中释放茶碱和抗惊厥药氨基甲酸苯草(carbamazepine), 随着羧基基团离子化程度的增加药物的释放速度加快, 当 pH 值为 11 时, 零级释药^[100]。

Sawahata 等通过电场交替性地开关刺激 PMMA 凝胶释放葡萄糖和胰岛素, 药物的释放速度和释放量能够被电场的强度所控制^[101]。Kwon 合成了 2-丙烯酸胺-2-甲基丙磺酸与甲基丙烯酸正丁酯共聚物凝胶, 包载带正电荷的依酚氯铵, 当外加电场后, 带正电荷的溶质与阳极水解产生的水合离子交换释药, 实现完全的开-关控制作用^[102,103]。用聚乙烯吡啶与聚甲基丙烯酸制成胰岛素的骨架型给药系统, 在生理盐水中通电后, 近阴极处溶液 pH 值增加, 骨架向阴极处溶解释放胰岛素, 其释放速度近于恒定^[81]。生物降解型材料也被制成亲水凝胶用于药物的控制释放, Heller 等利用乙烯基吡咯烷酮使富马酸、PVA 交联制得的亲水凝胶^[104], 吸附了牛血清白蛋白(BSA)水溶液后真空干燥, 对 BSA 具有长期的释放效果。Churchill 等以 D,L-丙交酯、乙交酯和 PVA 共混材料吸附牛生长激素(BGH), 当植入体内后自身形成凝胶用于控制释放^[105]。

4 结语

随着生物技术和遗传工程的发展, 具有药理活性的多肽与蛋白质的种类日益增多, 用途越来越广, 逐渐成为未来药物发展领域的重要组成部分。这类大分子药物多为内源性物质, 药理作用强、副作用少, 很少引起过敏反应; 但易被胃肠道的消化酶降解, 生物半衰期短, 而且由

于这类药物具有较好的水溶性, 很难通透生物体内的许多脂质结构的屏障。同时其分子量大, 难于吸收, 无法用普通剂型给药。使用高分子材料对水溶性药物进行控制释放是解决药物口服及注射局限的有效途径。近年来控制释放的对象已不仅仅限于治疗用药物, 对于农药、肥料、饲料和香料的控制释放也十分有效, 利用控制释放体系对于预防疾病的疫苗抗原的控制释放的研究也已经开始。总之, 高分子控制释放系统的研究正在给药物制剂产业带来一场革命, 成为新兴的高科技产业的重要组成部分。

5 参考文献

- 1 李又欣, 冯新德. 高分子通报, 1991, 1: 19
- 2 Folkman J, Long D M. J Surg Res, 1964, 4: 139
- 3 Stewart R H, Novak S. Am Ophthal, 1975, 93: 587
- 4 Zaffaroni A. Acta Endocrinol Suppl, 1974, 185: 423
- 5 Eenink M J D, Feijen J, Olijslager J, Albers J H M, Rieke J C, Greidanus P J. J Contr Rel, 1987, 6: 225
- 6 Zenter G M, Kim S W. J Pharm Sci, 1978, 67: 352
- 7 Lee E S, Kim S W. J Membr Sci, 1980, 7: 293
- 8 Korsemeyer R W, Peppas N A. J Membr Sci, 1981, 9: 211
- 9 Reinhart C T, Korsemeyer R W, Peppas N A. Int Pharm Tech, 1981, 2: 9
- 10 Sato T, Kanke M, Schroeder H G, Deluca P. Pharm Res, 1988, 5: 21
- 11 Cowsar D R, Tice T R, Gilley R M, English J P. Methods Enzymol, 1985, 112: 101
- 12 Juni K, Nakano M, Kubato M. J Contr Rel, 1986, 4: 25
- 13 Dubernet C, Benoit J P, Couaraze G, Duchere D. Int J Pharm, 1987, 35: 145
- 14 Kojima T, Nakano M, Juni K, Inoue S, Yoshida Y. Chem Pharm Bull, 1984, 32: 2795
- 15 Kojima T, Nakano M, Juni K, Inoue S, Yoshida Y. Chem Pharm Bull, 1984, 33: 5119
- 16 Sanders L M, Kent J S, MaRae G I. J Pharm Sci, 1984, 73: 1294
- 17 Arshady R. J Contr Rel, 1991, 17: 1
- 18 Arshady R. Polym Eng Sci, 1990, 30: 915
- 19 Wang H T, Schmitt E, Flanagan D R, Linhardt R J. J Contr Rel, 1991, 17: 23
- 20 Gupta P K, Johnson H, Allexon C. J Contr Rel, 1993, 26: 229
- 21 Izumikawa S, Yoshioka S, Aso Y, Takeda Y. J Contr Rel, 1991, 15: 133

- 22 Kishida A, Dressman J B, Yoshioka S, Aso Y, Takeda Y. J Contr Rel, 1990, 13: 83
- 23 Sanders L M, McRae G I, Vitale K M, Kell B A. J Contr Rel, 1985, 2: 187
- 24 Sanders L M, Kell B A, McRae G I, Whitehead G W. J Pharm Sci, 1986, 75: 356
- 25 Sanders L M, Vitale K M, McRae G I, Mishky P B, Davis S S, Illum L, Tomlins on E (Ed.). Delivery Systems for Peptide Drugs. New York, NY: Plenum Press, 1986: 125
- 26 Burns R A Jr, Vitale K, Sanders L M. J Microencapsulation, 1990, 7: 397
- 27 Hutchinson F G, Furr B J A. Biochemistry Society Transactions, 609 Meeting Leeds, 1985, 13: 520
- 28 Ogawa Y, Yamamoto M, Takada S, Okada H, Shimamoto T. Chem Pharm Bull, 1988, 36: 1502
- 29 Deluca P P, Mehta R C, Hausberger A G, Thanoo B C, Elnokaly M A, Piatt D M, Charpentier B A (Ed.). Polymeric Delivery Systems - Properties and Applications. ACS Symposium Ser. 520, ACS 1993: 53
- 30 Cohen S, Yoshioka T, Lucarelli M, Hwang L H, Langer R. Pharm Res, 1991, 8(6): 713
- 31 Song C X, Sun H F, Feng X D. Polym J, 1987, 19(5): 485
- 32 Li Y X, Feng X D. Makromol Chem Makromol Symp, 1990, 33: 253
- 33 Gu Z W, Ye W P, Yang J Y, Li Y X, Chen X L, Zhong G W, Feng X D. J Contr Rel, 1992, 22(1): 3
- 34 Johnson R E, Lanaski L A, Gupta V, Griffin M J, Grand H T, Needham T E, Zia H. J Contr Rel, 1991, 17: 61
- 35 Gombotz W R, Healy M S, Brown L R. PCT Int Appl WO 90 13,780, 1990
- 36 Langer R. Chem Eng Common, 1980, 6: 1
- 37 Pekarek K J, Jacob J S, Mathiowitz E. Nature, 1994, 367: 258
- 38 Maulding H V. J Contr Rel, 1987, 6: 167
- 39 Nihant N, Schugens C, Grandifils C, Jerome R, Teyssie P. Pharm Res, 1994, 11(10): 1479
- 40 Schindler A, Jeffcoat R, Kimmel G L, Pitt G C, Wall M E, Zweidinger R. Contemp Top Sci, 1977, 2: 251
- 41 Sidman K R, Steber W D, Schwoppe A D, Schnaper G R. Biopolymers, 1983, 22: 547
- 42 Heller J, Himmelstein R K, Borchardt T T, Repta A J, Stella V J (Ed.). Directed Drug Delivery, A Multidisciplinary Approach. Clifton, New Jersey: The Human Press, 1985: 171
- 43 Leong K W, D'Amore P, Marletta M, Langer R, J Biomed Mater Res, 1986, 20(1): 51
- 44 Redding T W, Schally A V, Tice T R, Meyers W E. Proc Natl Acad Sci USA, 1984, 81: 5845
- 45 Piero O, Yves M R. Patentschrift (Switz) CH 665,558, 1988
- 46 Castro A J. US, 4 247 498. 1978
- 47 Peppas N, Colombo P. J Contr Rel, 1989, 10: 245
- 48 Thomson C M. DE, 3 444 832 A1. 1985
- 49 Wolfgang L. DE, 3 218 150 A1(3 218 151 A1). 1983
- 50 Schindler A. E P, A2 0 223 708. 1986
- 51 Supersaxo A, Kou J H, Teitelbaum P, Maskiewicz R. J Contr Rel, 1993, 23: 157
- 52 Sekiguchi K, Obi N. Chem Pharm Bull, 1961, 9(11): 866
- 53 Najib N, Suleiman M S. Drug Dev Ind Pharm, 1985, 11(12): 2169
- 54 Kislalioglu M S, Khan M A, Blount C. J Pharm Sci, 1991, 80(8): 799
- 55 Serajuddin A T M, Sheen P, Mufson D. J Pharm Sci, 1988, 77(5): 414
- 56 Hasegawa A, Nakagawa H, Sugimoto I. Chem Pharm Bull, 1985, 33(4): 1615
- 57 Babar A, Jarowski C I. J Pharm Sci, 1983, 72(6): 708
- 58 Hans G S, Adnan D, Patrick P De. J Pharm Sci, 1978, 67(3): 350
- 59 Aetursson P, Edman P, Laukso T, Sjöholm I. J Pharm Sci, 1984, 73(11): 1507
- 60 Labhasetwar V D, Dorle A K. J Contr Rel, 1990, 12: 113
- 61 Grangier J L, Puygrenier M, Grautier J C, Couvreur P. J Contr Rel, 1991, 5: 3
- 62 Wichert B, Rohdewald P. J Contr Rel, 1990, 14: 269
- 63 Mauduit J, Bukh N, Vert M. J Contr Rel, 1993, 23: 221
- 64 Piero O. DE, 4 023 134. 1991
- 65 Florence A T, Haq M E, Loveless A H. J Pharm Pharmacol, 1976, 28: 601
- 66 Altan D, Thomas K, Ulrich S, Heinz S. Eur J Pharm Biopharm, 1991, 37(1): 42
- 67 Shah S S, Cha Y, Pitt C G. J Contr Rel, 1992, 18: 261
- 68 Agarwal R K, Robinson D H, Maze G I, Reinhardt R A. J Contr Rel, 1993, 23: 137
- 69 Eppstein D A, Schryver B B. E P, A1 0 251 476. 1988
- 70 Sanders L M, Kell B A, McRae G I, Whitehead G W. J Pharm Sci, 1986, 75(4): 356
- 71 Bodmeier R, Chen H. J Pharm Sci, 1989, 78(10): 819
- 72 Marcotte N, Goosen M F A. J Contr Rel, 1989, 9: 75
- 73 Yamakawa I, Kawahara M, Watanabe S, Miyake Y. J Pharm Sci, 1990, 79(6): 505
- 74 Fujioaka K, Sato S, Yoshihiro T, Yoshio S, Nobuhiko T. EP, 230 654. 1987
- 75 Teng C D, Groves M J. J Contr Rel, 1990, 13: 43
- 76 Shah A C, Britten N J. J Contr Rel, 1990, 14: 179
- 77 Shah N H, Railkar A S, Chen F C, Tarantino R, Kumar S,

- Murjani M, Palmer D, Infeld M H, Malick A W. J Contr Rel, 1993, 27; 139
- 78 Peppas N A, Khare A R, Adv Drug Deliv Rev, 1993, 11 (1/2): 137
- 79 Knuth K, Amiji M, Robinson J R. Adv Drug Deliv Rev, 1993, 11 (1/2): 137
- 80 Nagai T, Machida Y. Adv Drug Deliv Rev, 1993, 11 (1/2): 179
- 81 Yoshida R, Sakai K, Sakurai Y. Adv Drug Deliv Rev, 1993, 11 (1/2): 85
- 82 Cole L, Hanning C D, Robertson S, Quinn K. Br J Clin Pharmacol, 1990, 30; 781
- 83 Morimoto K, Nagayasu A, Fukunoki S, Morisaka K, Hyon S H, Ikada Y. Pharm Res, 1989, 6; 338
- 84 Machida Y, Masuda H, Fujiyama N, Ito S, Iwata M, Nagai T. Chem Pharm Bull, 1979, 27; 93
- 85 Song S Z, Cardinal J R, Kim S H, Kim S W. J Pharm Sci, 1981, 70; 216
- 86 Kondo K. Frangrance, 1986, 78; 75
- 87 Watanabe K, Yakou S, Takayama K, Machida Y, Nagai T. J Pharm Sci Techn Jpn, 1991, 51; 29
- 88 Ishida M, Nambu N, Nagai T. Chem Pharm Bull, 1982, 30; 980
- 89 Friedman M, Steinberg D. Pharm Res, 1990, 7; 313
- 90 Saito S, Sadamoto K, Ishikawa Y, Machida Y, Nagai T. J Pharm Sci Techn Jpn, 1990, 50; 347
- 91 Collins A E, Deasy P B. J Pharm Sci, 1990, 79; 116
- 92 Kopecek J, Kopecekova P, Bronsted H, Rathin R, Rihova B, Yeh P Y, Ikesue K. J Contr Rel, 1992, 19; 121
- 93 Bronsted H, Kopecek J, Biomaterials, 1991, 12; 584
- 94 Brannon - Peppas L, Peppas N A. Chem Eng Sci, 1991, 46; 715
- 95 Kou J H, Amidon G L, Lee P I. Pharm Res, 1988, 5; 592
- 96 Kim C J, Lee P J. Pharm Res, 1992, 9; 195
- 97 Dong L C, Hoffman A S. J Contr Rel, 1991, 15; 141
- 98 Dong L C, Yan Q, Hoffman A S. J Contr Rel, 1992, 19; 171
- 99 Siegel R A, Falamaraiian M, Firestone B A, Moxley B C. J Contr Rel, 1988, 8; 179
- 100 Shah S S, Kulkarni M G, Mashelka R A. J Contr Rel, 1991, 15; 121
- 101 Sawahata K, Hara M, Yasunaga H, Osada Y. J Contr Rel, 1990, 14; 253
- 102 Kwon I C, Bae Y H, Okano T, Kim S W. J Contr Rel, 1991, 17; 149
- 103 Kwon I C, Bae Y H, Okano T, Kim S W, Nature, 1991, 354; 291
- 104 Heller J, Helwing R F, Baker R W, Tuttle M E. Biomaterials, 1983, 4; 262
- 105 Churchill J R, Hutchinson F G. US, 4 526 938. 1983

Controlled Release Methods

Luo Yi

(Department of Chemistry, Peking University, Beijing, 100871)

Summary In this paper, a general review with 105 refs. on the progress of controlled release methods is presented. Several controlled release methods, including microspheres and microcapsules, particles and microparticles, film, pellet or tablet, hydrogel etc. are described in detail.

Key words Controlled release method, Reservoir devices, Matrix devices, Microspheres and microcapsules, Particles and microparticles, Film, Pellet or tablet, Hydrogel