

聚乳酸及其共聚物载药微球的研究进展

白雁斌^{*}, 赵爱平, 高发奎

(甘肃省环境科学设计研究院, 兰州 730000)

摘要: 聚乳酸及其共聚物由于其无毒、生物相容性好和可降解性而在医药领域有广泛的应用。本文对聚乳酸及其共聚物在药物控释及靶向方面的研究进行综述和展望。

关键词: 聚乳酸及其共聚物; 载药微球; 控释; 靶向

传统的给药无控制释放及组织特异性使得在给药过程中药物浓度在某个时间突然升高而使药物具有潜在的毒性。由于药物的治疗水平维持的时间很短, 所以只有依靠下一次给药才能使药物的浓度达到治疗水平。寻找新的给药方法具有十分重要的意义, 已成为世界范围的研究热点。控释药及靶向药是目前最具潜力的给药系统, 它们不需要频繁给药, 能在较长时间维持体内有效的药物浓度, 从而可以大大提高药效和降低毒副作用。在众多的载药材料中, 高分子材料最具吸引力, 尤其是聚乳酸及其共聚物。因为它们的最终降解产物是 H_2O 和 CO_2 , 中间产物乳酸也是体内正常糖代谢产物, 所以不会在重要器官聚集, 是理想的载药材料。本文简要综述了聚乳酸及其共聚物在给药系统中的研究进展。

1 在小分子药物方面的应用

自 PLA 和 PLGA 分别在 1995 年和 1999 年被 FDA 认证为药物输送的高分子载体以来, 在小分子药物微球方面做了大量的研究。Maysinger 等^[1]用 PLGA 包裹的溴脱氧尿苷在活细胞标记实验中, 该载药微球特异性聚集在脑皮质, 具靶向作用; Yeh 等^[2]用 PLGA 包裹的 5-氟尿嘧啶体外释放达 21 天, 起到了很好的缓释效果。Roullin 等^[3]在该微球动物神经胶质瘤的治疗实验中发现: 动物的存活与该药的释放率成正比。顺铂(cisplatin)具有较强的广谱抗癌作用, 是目前临床常用的抗癌药物之一。但普通静注或动脉灌注给药后药物在体内停留时间短。把它制成微球, 进行肝动脉栓塞治疗, 可阻断肿瘤区血流供应, 保证微球中药物局部缓慢释放, 同时减少它在外周和其它组织的分布, 以提高药物疗效, 降低全身毒副反应, 达到肝脏靶向作用的目的。霍东杰等^[4]选择聚乳酸(PLA)为载体材料, 用溶剂挥发法制备了顺铂聚乳酸微球(CDDP-PLA-MS), 并对微球的粒径分布、药物包封率、体外释药特性等进行了研究。结果发现释放时间为原药的 2 倍。Deng 等^[5]用溶剂挥发法制备了顺铂 PLGA 微球(CDDP-PLGA-MS), 载药率为 53.2%, 在家兔实验中, 静脉注射该微球 15min 后, 肺中药物的浓度为 $212\mu g/g$, 而对照组的肺中药物浓度为 $1.37\mu g/g$ 。说明该载药微球具有肺靶向作用。环丙沙星(ciprofloxacin)系第三代喹诺酮类抗菌药物, 抗菌谱广, 但半衰期短($10\sim 16h$), 首过效应大, 生物利用度较低, 适宜制成缓释给药系统对本品进行保护。另外, 许多病原体可直接进入细胞内, 而细胞的溶酶体却使大部分抗菌药物难于直接进入细胞内杀灭病菌, 因此, 细胞内药物浓度较低。感染后的细胞又为致病微生物提供了贮库, 细菌可在其中不断繁殖和扩增, 还不时向外释放致病菌, 常常导致已受控制的感染症状不断复发。杨帆等^[6]将环丙沙星制成微球, 达到将药物直接介导至细胞内, 提高药物的疗效和延长药物作用时间的目的。布什菌病是动物源性疾病, 对人类造成极大的威胁, 尤其在农村。由于布什菌是胞内菌, 一般的抗生素不能穿透细胞膜, 所以需要合适的药物输送系统。Gamazo 等^[7]采用喷雾干燥技术制备了庆大霉素 PLA 微球, 其包封率达 45%, 适合于治疗胞内布

作者简介: 白雁斌(1974—), 男, 甘肃静宁人, 博士, 高级工程师, 主要研究方向: 环境友好高分子材料。

*** 通讯联系人:** E-mail: baiyanbin2006@126.com.

什菌的感染。载有放射性核素的微球有望用来治疗肝肿瘤,当把 20~50 μm 的微球注射到肝癌病人的肝动脉内,放射性药物会在肿瘤组织富集并辐射。从而起到杀瘤效果。为此目的,Zielhuis 等^[8] 制备了放射性钛聚乳酸微球(Ho-PLLA-MS),对其用中子和伽马射线照射后的表面特征进行了研究,表明适合于临床应用。雷藤素甲(TP,图 1)是从雷公藤(TWHF)分离出来的环氧化二萜,有抑止免疫抗肿瘤活性、抗白血病活性和抑制生殖等功效。但它对消化道、泌尿和血液循环系统有很大的毒性,从而限制了其在临床上的应用,所以制备有治疗作用的 TP 的适当的剂型非常重要。Yang 等^[9] 用 PLA 制备了 TP 纳米微球,载药率达 65%,具有缓释作用。

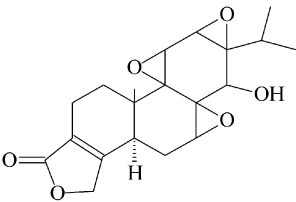


图 1 雷藤素甲
Figure 1 Triptolide

2 蛋白质药物

蛋白质是生物体的主要组成成分,它们在机体的生理、生物过程中发挥着重要的作用,如信号配体,酶的生物转运,免疫系统中的抗体等。早在十多年前,蛋白质的输送已引起人们的研究兴趣,现在已开始进行临床应用方面的研究^[10]。

2.1 普通蛋白质药物

2.1.1 胰岛素 胰岛素是人体内最主要的调节糖元代谢的激素。世界卫生组织报道:全世界有 5000 万以上的人患有糖尿病且每天需要常规胰岛素注射治疗。I 型糖尿病的治疗,胰岛素是首选,每天 3 次皮下注射。给病人带来诸多不便,且增加了病人的痛苦。对这种疾病的长期治疗的一种控制释放系统是按时释放,这就可以避免多次注射带来的痛苦。Yeh 等^[11] 用 PLA 和 PLG 通过乳化技术制备的 W/O/W 胰岛素微球其包封率为 50%左右。在体内控制释放达 28 天,在最初的 4 天胰岛素的释放为 0.94 $\mu\text{g}/\text{mg}\cdot\text{d}$ 。然后以 0.4 $\mu\text{g}/\text{mg}\cdot\text{d}$ 稳定释放达 4 周。具有缓释效果。Rotonda 等^[12] 制备了 β -环糊精共结合胰岛素 PLGA 微球,发现结合 β -环糊精后,可以减慢聚合物基质中蛋白质的扩散从而有效调节蛋白质的释放速率。

2.1.2 β -乳球蛋白(BLG) 新生儿易对乳蛋白过敏而不能口服牛奶等乳制品。为此 Fattal 等^[13] 将引起过敏的主要蛋白 BLG 用复乳技术包裹成 W/O/W 型 PLG 微球。这种口服微球可以减低特异性抗 BLG 的 IgE 反应。从而诱导新生儿对乳制品的口服耐受。

2.2 蛋白质疫苗

2.2.1 破伤风类毒素 破伤风是威胁人类健康的一类严重的疾病,每年约有 100 万的新发病例。所以用疫苗预防该病的发生至关重要。Jung 等^[14] 采用复乳技术,用 PLGA 包裹的破伤风类毒素,在体内诱导产生的抗体水平比传统的要高且持久。Alonso 等^[15] 得出:PLA-PEG 包裹的破伤风类毒素纳米微球可有效地通过鼠的鼻粘膜而输送。

2.2.2 白喉类毒素 白喉是一种由白喉棒状杆菌引起的传染病,它在感染部位繁殖产生假膜,释放白喉毒素产生毒血症。白喉类毒素可以激发机体免疫抵抗白喉。Johansen 等^[16] 采用喷雾干燥技术将 PLA 包裹的白喉类毒素通过单一免疫注射,从而产生强而持久的免疫保护。

2.2.3 霍乱弧菌全细胞疫苗 霍乱是由霍乱弧菌引起的烈性传染病之一,急性的腹泻导致严重脱水甚至死亡。通常使用霍乱疫苗来预防。Yeh 等^[17] 采用复乳技术用 PLA 成功地制备成霍乱疫苗微球,其包封率达 98%。用小鼠做该疫苗口服实验发现,在小鼠体内产生相应的抗体。

2.2.4 乙肝疫苗 HBsAg 作为疫苗需要添加免疫佐剂才能诱导机体产生有效的抗体应答。目前,铝盐为广泛使用于人类的主要佐剂,铝盐佐剂可显著增强 HBsAg 的体液免疫效果,但部分减弱其细胞免疫原

性。以往对疫苗只注重于体液免疫效果,随着对免疫反应分子基础的深入了解,人们逐渐开始关注疫苗的细胞免疫效果。近几十年来,各国学者以多种来源,采用各种途径、剂型及配方研制并报道了一系列新型疫苗佐剂,其中包括油佐剂、无机物佐剂、微生物来源佐剂、植物来源佐剂、细胞因子佐剂、人工合成佐剂等。可生物降解的高分子聚合物是人工合成佐剂中的一种,用于疫苗的传递系统倍受瞩目,其生物相容性好,降解产物可被消化吸收,可同时或选择性诱导机体产生体液与细胞免疫,无毒副作用,注射部位炎症反应轻。中国科学院成都有机化学研究所将聚乙二醇(PEG)引入聚乳酸(PLA)中,制成聚 DL 乳酸/聚乙二醇共聚物(PELA),该材料是一种可生物降解的高分子聚合物,与以往的高分子聚合物相比,提高了与抗原的亲合性,增加了抗原在微球储存和降解过程中的稳定性。国内许多学者应用 PELA 研究微球疫苗,已取得了一定进展。廖雪雁等^[18]用 PELA 包裹汉逊酵母表达 HBsAg 制成了乙型肝炎 PELA 微球疫苗,以 BALB/c 小鼠为动物模型,研究了其免疫效果。以 PELA 为佐剂的 HBsAg 所诱导的体液免疫和细胞免疫均显著高于铝佐剂的 HBsAg。PELA 对抗原的免疫效果起到一定的缓释作用。

2.2.5 粉尘螨(浸液)抗原 皮下特异性脱敏治疗是目前临床上治疗过敏性疾病采用最广泛的方法之一。它是通过长期小剂量注射特异性抗原,使患者逐渐改变体质,增强对过敏源的耐受力,从而达到治疗的目的。但其中仍存在问题:(1)疗程长。大多治疗方案一个疗程至少需要 15 周时间(每周 1 次),有些病人需治疗长达 2 年,相当比例的患者缺乏耐心,难以坚持完成全疗程;(2)脱敏所用抗原量难以控制,每次注射量大,易激发哮喘、诱发皮疹等副作用,剂量小会延长疗程,影响疗效;(3)脱敏治疗采用皮下注射用药,具有一定的医疗风险,需在大医院进行。这些因素限制了皮下脱敏治疗的使用及其疗效,各国学者都为研究一种安全、高效、便捷的新型脱敏疗法进行研究。颜辉等^[19]采用聚乳酸/乙醇酸(PLGA)包埋粉尘螨(浸液)抗原制备微球,并对其性质进行了研究,发现在小鼠体内具缓释作用。

3 基因

基因治疗是治疗人类疾病的新方法。要使基因进入缺损部位并持续作用,最重要的一点是要有基因载体,它能进入缺损细胞并与原有基因整合或持续释放表达的产物来发挥其治疗作用。病毒载体由于具有选择复制缺陷性,使复制产生的病毒蛋白导致机体免疫反应,造成靶细胞损伤,转基因细胞数量减少,继而使目的基因表达的持续时间相应缩短。病毒载体的上述致命缺陷,使人们开始将目光转向非病毒基因载体系统的研究。有人用脂质体作为基因载体,但存在的主要问题是脂质体的制备重复性和储存稳定性较差,而且溶酶体可以使进入细胞的脂质体降解,这就限制了脂质体作为基因载体的应用。聚乳酸作为新的非病毒基因载体有如下优点:(1)聚乳酸具有良好生物相容性,对人体无毒无害;(2)可生物降解,可通过纳米生物技术达到基因的控制释放,从而使基因治疗达到最佳效果。聚乳酸作为基因载体也有一定的缺陷,如转染率整合率低等。但可以通过与水溶性高分子如 *O*-羧甲基壳聚糖共聚等手段改进。常津等^[20]以聚乳酸和 *O*-羧甲基壳聚糖为基质材料,采用超声波法制备了聚乳酸-*O*-羧甲基壳聚糖纳米微球,将聚乳酸-*O*-羧甲基壳聚糖纳米微球携带寡核苷酸转染 TJ905 人脑胶质瘤细胞,并通过 RT-PCR 方法对细胞的转染情况作了一系列的体外检测。结果表明:携带寡核苷酸的聚乳酸-*O*-羧甲基壳聚糖纳米微球能有效地转染 TJ905 人脑胶质瘤细胞,同时也能有效地抑制胶质瘤细胞中端粒酶 RNA、端粒酶催化亚基 RNA 的表达和端粒酶的活性,从而抑制人脑胶质瘤细胞生长,达到基因治疗的目的。Panyam 等^[21]研究发现:用 PLGA 包裹的质粒 DNA 可以快速逃逸溶酶体的破坏而在细胞质中滞留持续释放 DNA。这就提示:PLGA 可以作为基因的输送系统。Hedley 等^[22]的实验也证明了这一点,且有基因表达。Labhasetwar 等^[23]用 PLGA 包裹的碱性磷酸酯酶标准基因覆在缝合线上,用该线缝合大鼠骨骼肌,手术后两周切口组织有基因表达。Huang 等^[24]用聚乳酸/4-羟-L-脯氨酸(PLHP),采用复乳技术,制备了 W/O/W 型质粒 DNA 微球,在 37℃ 条件下缓慢持续释放达 18 天。是理想的具有良好生物降解性和生物相容性的基因载体材料。

4 寡核苷酸

寡核苷酸是指含有 15-25 碱基对的单个的核酸片段,通过 Watson 和 Crick 碱基对杂交,可以与细胞内

的 DNA 或 RNA 的一定的序列特异性的结合。目标 mRNA 的翻译被中止,蛋白质的合成被抑制,从而导致细胞周期的破坏,病毒复制被抑制。所以反义核酸是抗肿瘤和抗病毒治疗的一个很好的方法。但由于反义核酸生物利用度低,其发展受到限制。因为寡核苷酸在生物环境中不稳定,易于被胞外和胞内的酶所水解而很难到达靶位。所以需要有一个可依赖的输送系统来提高其整体的利用度。而聚乳酸及其共聚物是最为理想的给药系统。Delie 等^[25]采用复乳技术用 PLA 包裹的硫代磷酸酯寡核苷酸微球,包封率达 45%,在 60h 内仅释放 7%,生存实验发现:可以提高 U-937 细胞的存活率。其临床应用前景广阔。

5 载药微球的制备及影响药物释放的因素

任杰等^[26]对载药微球的制备已做了系统的综述。在给药系统中,控释是人们所期望的也是可以达到的。药物的释放与药物和载药材料的结构和性质有关。传统的口服药的释放没有一定的速率,而处于缓慢降解基质中的药物具有缓慢释放的效果。但是聚合物的降解并非药物释放的唯一机制。药物的释放也受药物经过成球时形成的孔隙影响。在某些情况下,药物包含有亲核基团,会导致聚合物链的断裂增加,从而使得药物的释放增加。聚合物的分子量,药物的分布,聚合物共聚的类型等也是影响药物释放的因素。最为理想的控释是随时间以稳定的速率释放。但是,在许多情况下释放特征很复杂,常包括两个主要的释放过程:初始阶段,即从微球表面的突然释放;第二阶段,释放速率取决于扩散和和微球的降解,是药物的较为稳定的释放阶段^[27~29]。Yang 等^[30]的研究结果与此相同。以下就影响药物释放的因素作一介绍。

5.1 聚合物的分子量

聚合物微球的降解与聚合物的分子量紧密相关。沈正荣等^[31]在 DL-聚乳酸微球大鼠体内的降解实验中发现:在开始阶段,分子量减低幅度较大,尤其是分子量较大的 PLA 更为明显,随后降解趋于平缓。Makino 等^[32]研究表明:高分子量 PLGA 载药微球的释放开始高,接着下降,然后再升高;而低分子量的微球药物的释放相对稳定。

5.2 聚合物的组成

Wu 等^[33]合成了一系列相同相对分子质量但不同组成的 PLGA,体外释放实验证明,相同相对分子质量不同组成的 PLGA ($M_r=14\ 000$, LA:GA=100:0, 85:15, 75:25, 65:35, 50:50)随着分子中丙交酯比例的减小聚合物的降解速率加快,PLGA(50:50)的降解速率最快。由于丙交酯分子中甲基的存在阻碍了酯键的水解,降低了聚合物的亲水性,其降解速率变慢。由于乙交酯的亲水性高,PLGA 中乙交酯比率较大时聚合物的降解速度快,但当乙交酯的含量大于 50%则聚合物的油性变差,不溶于大多数有机溶剂,无法用于制备微球。

5.3 共聚物的结构

为了改变聚合物的释放特性,使药物释放过程易于控制,常在聚合物结构中引入亲水性官能团,如羟基、羧基或 PEG。这些亲水性基团的引入可以明显地改变聚合物的生物降解性质,增强聚合物的水合作用,加速水解过程。Lam 等^[34]制备了 rhIGF-Ⅰ PLGA 微球,结果发现,采用不同结构的 PLGA 制备的微球中 rhIGF-Ⅰ 的释放有显著性差异。实验中使用了两种 PLGA (50:50), Resomer * RG502 和 Resomer * RG502H,相对分子质量均为 12 000。以 RG502 制备的微球 rhIGF-Ⅰ 24 h 内的突释达 48.8%,以后每天的释放率小于 1%;而以 RG502H 制备的微球 rhIGF-Ⅰ 24h 内的突释只有 25.8%,每天的释放率可达 3.5%。RG502 的分子是烷基末端,而 RG502H 则是羧基末端,RG502H 显示出了更好的释放特性。聚合物亲水性的差异造成了微球释放特性的不同。由于烷基末端的存在,RG502 在有机溶剂中溶解性能好,在微球制备过程中蛋白颗粒易迁移到微球表面,造成了很高的突释效应,然而由于 RG502 的亲水性差,在释放过程中水分摄取率低,微球骨架降解缓慢,造成 rhIGF-Ⅰ 释放缓慢。对于 RG502H,其亲水性高,生物降解速度快, rhIGF-Ⅰ 可以持续释放并在 30d 内释放完全。Tracy 等^[35]制备了 rhGH 的 PLGA 微球,同相对分子质量羧基末端的 PLGA 微球体外降解比烷基末端的快 2~3 倍,体内降解速度快 3~4 倍。Mallarde 等^[36]制备了一系列 PEG 与 PLGA(50:50)的共聚物(PEG-PLGA),分别以 PLGA 和 PEG-PLGA 为微球基质研究了促性

腺激素释放激素拮抗剂 Teverelix 微球的释放特性。体外释放实验表明,载药量为 8% 的 PLGA 微球在 15d 内几乎不释放,而 PEG-PLGA 微球的释药量可达 15%;载药量为 25% 的 PICA 微球在 15d 内可释放 30%,而 PEG-PICA 微球的释药量可达 60%。

5.3 结晶性

为了探讨聚合物结晶性的影响,Edlund 等^[37]研究表明:微球的降解首先发生在非晶区,接着晶区缓慢降解。这就提示:聚合物链的结晶性影响降解速率。此外,在微球降解的开始,结晶度有所增加。这是由于非晶区的优先降解。Izumikawa 等^[38]研究表明:无定形的微球释药比结晶性的快。所以要想释药慢,就需减低结晶性,而聚合物的结晶性可以通过化学方法控制。

5.4 所载药物的影响

在某些情况下,药物可以通过亲核降解诱导聚合物链的断裂,尤其见于含有亲核 N 原子的胺类药物。Cha 等^[39]报道:聚合物链上的胺增加了聚合物的降解性。Tuncay 等^[40]报道含有其它杂原子基团也可以诱导聚合物链的断裂。

5.5 微球的孔隙

微球的孔隙是在微球制备过程中有机溶剂蒸发而硬化时形成的。Jeyanthi 等^[41]认为:微球的孔隙可通过制备技术控制,不同孔隙对微球释药动力学的影响不同。Yang 等^[42]研究表明:孔隙多的基质释药率比孔隙少的要高,Chung 等^[43]的研究同样证明了这一点。所以,欲增加微球的释药速率,在制备微球时,需要增加微球孔隙的数量。

5.6 微球的大小分布

药物的释放也与微球的大小有关,Bezemer 等^[44]发现:随微球粒径的增加释药率降低。所以要使释放速率较为稳定,微球的粒径应基本一致。

5.7 核壳微球

核壳微球指用通常的成球技术成核后,然后通过浸渍、混合、乳化等过程形成外壳。其目的是增强控制释放和尽可能减少首过效应。Huang 等^[45]用 PLA/PEG 微球浸渍到明胶溶液中制成的核壳微球能增强控制释放。Pekarek 等^[46]制备了核为亲水性的聚酐,外壳层为 PLA 的微球。后来他们^[46]又发现:内核亲水性的酐 2 个月后才降解为单体,而壳 4 个月以内无显著降解。体内和体外降解实验结果一致。这对于内核基体中药物的控释很有用,因为可通过壳层的扩散而控制释放率。

5.8 pH 值

给药系统还可以结合 pH 触发释放而增强控释的能力。所以,通过结合对 pH 敏感的基团,药物可靶向结合于特定的生物环境和特定的器官^[47~49]。

当然,微球中药物的释放是一个复杂的过程,通常是以上因素共同作用的结果。Pack 等^[50]用 PLG 载药微球做模拟释放实验,得出的扩散释放方程(1)就证明了这一点。

$$\frac{\partial C}{\partial t} = \frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left[r^2 D(M_w) \frac{\partial C}{\partial r} \right] \quad (1)$$

式中 C 为药物浓度, r 为微球的半径, t 为时间, $D(M_w)$ 为决定药物扩散的聚合物的分子量。

6 展望

聚乳酸及其共聚物是理想的药物载体,在药物控释方面已取得了很大的进展。但这远远不能满足临床需要,因为目前的药物大多数选择性不强,从而造成对正常组织器官的损害。所以将来的研究重点应放在选择性好的靶向药方面。比如在载药微球表面结合上某些识别基团,而这些识别基团可以特异地与某个组织器官上的受体结合。药物可以选择性地释放到病变部位而减低对其它组织器官的毒副作用。另外,人类基因组计划已将人类的基因序列探明。所以可以用聚乳酸为基因载体,诱导修复损害的基因,从而根除疾病。为减低病人的痛苦,还可以从剂型方面努力,如制成口服的胰岛素或口服疫苗,减轻多次注射给病人带来的痛苦。总之,聚乳酸载药微球的研究前景广阔。

参考文献:

- [1] Maysinger D, Filipovic-Grcic J, Alebic-Kolbah T. *Life Sci*, 1994, 54; 27~34
- [2] Yeh M K, Tung S M, Lu D W, et al. *Microencapsulation*, 2001, 18; 507~519
- [3] Roullin V G, Lemaire L, Venier-Julienne M C, et al. *Anticancer Res*, 2003, 23; 21~25
- [4] 霍东杰, 邓树海. *中国医药工业杂志*, 2003, 34(2); 81~83
- [5] Huo D J, Deng S H, Li L B, et al. *In J Pharm*, 2005, 289; 63~67
- [6] 扬帆, 韩芸, 赵耀明, 等. *中国药科大学学报*, 2004, 35(3); 207~210
- [7] Prior S, Gamazo C, Irache J M, et al. *In J Pharm*, 2000, 196; 115~125
- [8] Zielhuis S W, Nijssen J F W, Fihueiredo R, et al. *Biomaterials*, 2005, 26; 925~932
- [9] Liu M X, Dong J, Yang Y, et al. *Eur Polym J*, 2005, 41; 375~382
- [10] Cohen S, Yoshioka T, Lucarelli M, et al. *Pharm Res*, 1991, 8; 713~720
- [11] Yeh MK. *Microencapsul*, 2000, 7; 743~756.
- [12] Rosa G D, Rotonda M I L, et al. *J Contr Rel*, 2005, 102; 71~83
- [13] Fattal E, Couvreur P, Pecquet S. *Ann Pharm Fr*, 2002, 60; 44~49.
- [14] Jung T, Koneberg R, Hungerer K D, et al. *Int J Pharm*, 2002, 234; 75~90
- [15] Vila A, Sanchez A, Evora C, et al. *In J Pharm*, 2005, 292; 43~52
- [16] Johansen P, Moon L, Tamber H, et al. *Vaccine*, 1999, 18; 209~215
- [17] Yeh M K, Liu Y T, Chen J L, et al. *J Contr Rel*, 2002, 82; 237~247.
- [18] 廖雪雁, 梁争论, 周绍兵, 等. *中华微生物学和免疫学杂志*, 2002, 22(6); 629~634
- [19] 颜辉, 陈玲, 陈文魁, 等. *皖南医学院学报*, 2003, 22(2); 92~94
- [20] 常津, 刘海峰, 许晓秋, 等. *中国生物医学工程学报*, 2002, 21(6); 515~529
- [21] Panyam J, Zhou W Z, Prabha S, Sahoo S K, et al. *FASEB J*, 2002, 16; 1217~1226
- [22] Hedley M L, Curley J, Urban R. *Nat Med*, 1998, 4; 365~368.
- [23] Labhasetwar V, Bonadio J, Goldstein S, et al. *J Pharm Sci*, 1998, 87; 1347~1350
- [24] Li Z H, Huang L. *J Contr Rel*, 2004, 98; 437~446
- [25] Delie F, Berton M, Alle mann E, et al. *In J Pharm*, 2001, 214; 25~30
- [26] 任杰, 宋金星. *同济大学学报*, 2003, 31(9); 1054~1058
- [27] LeCorre P, LeGuevello P, Gajan V. *Int J Pharm*, 1994, 107; 41~49
- [28] Ghaderi R, Struesson C, Carlfors J. *Int J Pharm*, 1996, 141; 205~216
- [29] Mogi T, Ohtake N, Yoshida M, et al. *Colloid Surface B*, 2000, 17; 153~165
- [30] Yang Y Y, Chung T S, Bai X L, et al. *Chem Eng Sci*, 2000, 55; 2223~2236
- [31] 沈正荣, 朱家蕙, 吴兰亭, 等. *生物医学工程学杂志*, 1994, 11(2); 98~101
- [32] Makino K, Mogi T, Ohtake N, et al. *Colloid Surf B; Biointerfaces*, 2000, 19; 173~179
- [33] Wu X S, Wang N. *J Biomater Polym Ed*, 2001, 12(1); 21~34
- [34] Lam XM, Duenas E T, Daugherty A L, et al. *J Contr Rel*, 2000, 67(2-3); 281~292
- [35] Tracy M A, Ward K L, Firozabadian L, et al. *Biomaterials*, 1999, 20(11); 1057~1062
- [36] Mallarde D, Boutignon F, Moine F, et al. *Int J Pharm*, 2003, 261(1-2); 69~80
- [37] Edlund U, Albertsson A C. *Adv Polym Sci*, 2002, 157; 67~112
- [38] Izumikawa S, Yoshioka S, Aso Y, et al. *J Contr Rel*, 1991, 15; 133~140
- [39] Cha Y, Pitt C G. *J Contr Rel*, 1989, 8; 259~265
- [40] Tuncay M, Calis S, Kas H S, et al. *Int J Pharm*, 2000, 195; 179~188
- [41] Jeyanthi R, Thanoo B C, Metha R C, et al. *J Contr Rel*, 1996, 38; 235~244
- [42] Chung T W, Huang Y Y, Liu Y Z. *Int J Pharm*, 2001, 212; 161~169
- [43] Bezemer J M, Radersma R, Grijpma D W, et al. *J Contr Rel*, 2000, 67; 249~260
- [44] Huang Y Y, Chung T W, Tzeng T W. *Int J Pharm*, 1999, 182; 93~100
- [45] Pekarek K J, Jacob J S, Mathiowitz E. *Nature*, 1994, 367; 258~260
- [46] Pekarek K J, Mathiowitz E. *Biomaterials*, 1998, 19; 1973~1980
- [47] Gupta K C, Kumar M N V R. *J Mater Sci Mater Med*, 2001, 12; 753~759
- [48] Jeong Y I, Prasad Y R, Ohno T, et al. *J Pharm Pharmacol*, 2001, 53; 1079~1085
- [49] Lynn D, Amiji M, Langer R. *Angew Chem Int Ed*, 2001, 40; 1707~1710

[50] Raman C, Berkland C, Kim K, et al. J Contr Rel, 2005, 103, 149~158

The Advances in Recent Research on Drug-Loading Microsphere of Poly (lactic acid) and its Copolymers

BAI Yan-bin, ZHAO Ai-ping, GAO Fa-kui

(Gansu Research and design Academy of Environmental Sciences, Lanzhou, 730000, China)

Abstract: Poly (lactic acid) and its copolymers, due to their non-toxic merit, favorable bio-compatibility and biodegradation, are suitable for many biomedical applications. This paper made a review on the application of poly (lactic acid) and its copolymers in controlled release and organ-targeted release.

Key words: Poly (lactic acid) and its copolymers; Drug-loading microsphere; Controlled release; Target