

综 述

天然高分子药物微球载体材料的研究进展

王华杰¹, 刘新铭², 王瑾晔^{1,2*}

(1 上海交通大学生命科学技术学院; 2 中国科学院上海有机化学研究所, 上海 200030)

摘要: 综述了国内外在天然高分子药物微球载体材料研究及应用中的进展状况, 主要从天然高分子药物微球载体材料的分类、微球的制备方法、特点、载药微球的给药途径和应用等进行概括, 并对目前所存在的问题进行了描述。

关键词: 天然高分子; 微球; 载体; 缓释

药物的控制释放涉及化学、医学、材料学、药理学、生物学等诸多领域, 已经在医学、生物、农业、环保、船舶涂料和日常生活中得到广泛应用。药物输送系统(drug delivery system, DDS)就是将药物或者其它生物活性物质和载体材料结合在一起使药物通过扩散等方式在一定的时间内, 以某一速率释放到环境中或者是输送到特定靶组织, 对机体健康产生作用; 主要包括药物和载体两部分^[1]。因而除药物本身以外, 药物载体材料也扮演着重要角色。它们可以同药物被加工成不同的控制释放体系, 如微球、微囊和丸剂等。本文仅就天然高分子药物载体材料的研究现状进行综述。

一般来讲, 微球(microspheres)是指药物溶解或者分散在高分子材料基质中形成的微小球状结构, 粒径在 1~250 μm 之间, 属于基质型骨架微粒^[2]。微球用于药物载体的研究开始于 20 世纪 70 年代中期, 由于其对特定器官和组织的靶向性及药物释放的缓释性, 已经成为了缓控释剂型研究的热点。微球可以供注射(静注、肌注)、口服、滴鼻、皮下埋植或是关节腔给药使用。天然高分子药物缓释体系既具有一般药物缓释的特点, 如: 调节和控制药物的释放速度实现长效目的; 减少给药次数和药物刺激, 降低毒副作用, 提高疗效; 增加药物稳定性; 掩盖药物的不良口味; 防止药物在胃内的失活等。又由于天然材料自身的可降解性, 使得材料降解速率成为控制药物释放速率的主要因素; 另外, 材料的降解抵消了位于体系中心的药物释放较慢的特点, 使药物释放速率可以维持恒定, 达到零级释放动力学模式。微球输送体系因表面积比较大, 载药量增加; 而且相比其它的剂型, 微球和粘液具有较高的亲和性, 可以增加药物吸收和靶向性, 利于粘膜如眼睛、鼻腔、泌尿系统和消化系统等部位的给药; 该释放体系的靶向运输还可以通过控制微球的粒径大小来实现。

目前正在研究的天然高分子药物微球载体材料主要包括: 丝素蛋白、几丁质和壳聚糖、淀粉、胶原和明胶、透明质酸、酪蛋白、白蛋白和玉米醇溶蛋白等几类。

1 微球载体材料

1.1 丝素蛋白

丝素蛋白(Fibroin protein)来源于桑蚕, 是生丝的主要成分, 其多肽链在稀水溶液中呈无规则线团, 溶液变浓时构象为 α 螺旋形式; 当吐丝时变成不溶于水的 β 片状构象^[3, 4]。丝素蛋白早已被作为药物缓释

基金项目: 国家“863”基金资助项目(2002AA327100), 国家自然科学基金(30270365), 国家重点基础研究发展计划(973 计划, 2005CB724306);

作者简介: 王华杰(1979-), 男, 博士生, 研究方向为生物医用高分子材料;

通讯联系人: E-mail: jywang@mail.sioc.ac.cn.

载体材料,这主要基于其天然高分子材料具有的良好的生物相容性和生物可降解性,以及不易引起机体免疫反应等特点^[5]。丝素蛋白微球主要是依靠喷雾干燥的方法制备而成^[6],球形大小在 2.0~10 μm 之间,粒径分布不均一。

1.2 白蛋白

白蛋白(albumin)又称清蛋白,是一类分子较小,呈球状,能溶于水的蛋白质,主要存在于哺乳动物、细菌、霉菌和植物中。血清白蛋白是血清中含量最丰富的蛋白质,占血清总蛋白量的 50%以上,不含糖。白蛋白微球制剂是人或动物血清白蛋白与药物一起制成的一种制剂。自 20 世纪 60 年代,Zolle^[7]和 Rhodes 等^[8]最先制成含 γ 射线源的人血清白蛋白微球(直径 5~15 μm)并用于检查肺循环异常现象,其后白蛋白作为药物载体的研究得到了较快的发展^[9]。药物从白蛋白微球中的释放机理比较复杂,一般认为分为两个阶段,一是快速释放阶段,二是延缓临界释放阶段。其中影响药物释放的重要因素包括^[10]:药物浓度、蛋白浓度、微球粒径大小、载体的稳定程度、药物与微球之间的作用方式、微球中的其它成份、微球中药物存在的部位和释放介质的 pH 值和温度、以及药物的分子量。

1.3 淀粉

淀粉(starch)是由葡萄糖构成的天然高分子,包括直链淀粉和支链淀粉,它不溶于水,但与水接触后膨胀^[11]。淀粉微球作为药物的缓释载体很早就有报道,主要用于癌症的治疗上^[12,13]。除了因为取材方便和价格低廉之外,淀粉微球的理化性质使其成为了一类主要的药物载体研究对象。淀粉的非刚性性质使其具有了结构的可变性,这有利于它在人体内的分布和靶区的浓集。淀粉微球作为鼻癌治疗中药物的载体材料应用十分广泛^[14]。但淀粉微球的制备主要是靠小分子交联剂的作用,包括:环氧氯丙烷、偏磷酸盐、乙二酸盐和丙烯酰类化合物等,因此其酶解很大程度上取决于交联剂的用量和交联程度;而淀粉微球的载药主要靠溶胀、吸附和交联三种方法。

1.4 几丁质和壳聚糖

几丁质(chitin)又称壳多糖,是 *N*-乙酰 β -D-葡萄糖胺的同聚物,分子量达数百万。几丁质主要存在于无脊椎动物,如昆虫、蟹虾、螺蚌中,是自然界中存在量仅次于纤维素的多糖。作为药物的载体材料,几丁质多和其它医用材料混合使用,如聚乳酸和聚羟基乙酸的共聚物(PIGA)^[15,16]。

壳聚糖(chitosan)是几丁质的脱乙酰基衍生物。它具有生物相容性好、低毒性、生物可降解性及可被吸收利用等特点,具有抗酸、抗溃疡的能力,可阻止或减弱药物在胃中的刺激作用,因此是一种良好的药物释放载体。壳聚糖微球的制备方法较多,主要有喷雾干燥、盐析和化学交联等方法。1996 年, Berthold 等^[17]利用硫酸铵沉淀的方法制备了中空的泼尼松龙磷酸钠(抗炎药物)壳聚糖微球,微球粒径为 0.9 $\pm$ 0.2 μm ,与制备壳聚糖的分子量无关。载药量最大达到了 30.5%,药物释放随着壳聚糖与药物比例的增加而减慢。2004 年, Hejazi 和 Amiji^[18]结合化学交联的方法制备了四环素壳聚糖微球,他们所使用的交联剂是乙二醛。微球粒径为 3.0~4.0 μm 。为了实现药物的靶向输送,他们利用 pH 调节微球中谷氨酰胺的带电性质从而调控药物的释放。结果表明:在 pH=1.2~2.0 的范围内,四环素的释放没有明显变化,2 h 释放量均为 53%,8 h 后不再释放。而相同时间内,在 pH=3.5 的环境中四环素的释放量增加,达到 91%。当 pH 达到 5 时,药物释放量仅为 79%。药物释放在最初 1 h 内都存在突释现象。这种不完全释放的机制可能是由于化学交联后导致内部的药物无法释放所引起的。目前报道最多的壳聚糖缓释微球制备方法是喷雾干燥法^[19,20],1999 年 He 等^[21]对喷雾干燥法制备壳聚糖微球进行了研究。他们报道的微球在不使用交联剂时,粒径在 4~5 μm 之间,但是微球无法分散在水溶液中,表现不稳定。当采用戊二醛或者甲醛作为交联剂时,微球粒径在 1.75~3.17 μm 之间,交联剂含量减少微球粒径增加,同时药物包封率也增加。当包封药物时,微球粒径相对增大。微球粒径同时还受到喷嘴口径大小和气流速度的影响。另外,壳聚糖分子量和浓度的增加都导致了微球粒径的增加。药物体外释放在几分钟内突释量达到了 60%以上。此外,还有人报道了乳化法制备壳聚糖微球^[21]。

1.5 胶原和明胶

胶原蛋白(collagen)又称胶原,是由 3 条肽链拧成螺旋形的纤维状糖蛋白质,在体内以胶原纤维形式

存在,在水中加热即溶解成胶。在高等动物机体中含量丰富,约占蛋白质总量的 $1/3$ 。存在于人体皮肤、骨骼、牙齿、肌腱等部位。

明胶(gelatin)是胶原经温和水解而产生肽键的不可逆断裂后,所得的主要产物。其优点是廉价易得、无抗原性、摩擦系数低、可生物降解。明胶微球是目前动脉栓塞的主要材料,其栓塞时间从数日到数周不等,是一种中效栓塞剂,可在一般的血管造影导管内快速注射。

1999年 Chowdhury 等^[21]利用乳化溶剂挥发法制备了胶原微球和胶原-明胶微球,采用的乳化剂是聚乙烯醇(polyvinyl alcohol, PVA),它的用量与微球大小相关。相同条件下制备的胶原微球($300\text{ }\mu\text{m}$)粒径大于胶原-明胶微球($200\text{ }\mu\text{m}$);而药物包封率后者($15\%\sim 18\%$)高于前者($10\%\sim 12\%$)。国内近年研制的载药明胶微球有5-Fu明胶微球、丝裂霉素明胶微球、甲氨蝶呤明胶微球、羟基喜树碱明胶微球等,其粒径均匀,理化性质好,体内、体外抗肿瘤试验效果优于传统给药方法。Wein^[24]用直径 $300\sim 500\text{ }\mu\text{m}$ 的明胶微球选择栓塞支气管动脉、椎动脉,效果优于其它栓塞材料,有望成为末梢动脉栓塞的替代材料。另外, Bendszus 等^[25]制备出三丙烯基明胶微球,现已商品化,临床用 $150\sim 300\text{ }\mu\text{m}$ 的三丙烯基微球术前栓塞脑肿瘤的供血动脉,术中止血效果优于同样粒径的PVA微球。

1.6 透明质酸

透明质酸(hyaluronic acid, HA)是存在于人及其它脊椎动物细胞外基质如结缔组织、滑液、玻璃体液和水状液等部位的酸性粘多糖类大分子物质。透明质酸分子中含有大量的羧基和羟基,在水溶液中形成分子内和分子间氢键。在较高浓度时,由于分子间作用可以形成复杂的三维网状结构。利用乙醇进行酯化处理,可以形成诸如纤维、薄膜、凝胶、海绵状、网状和颗粒状。透明质酸微球主要是利用喷雾干燥^[26]和溶剂挥发法^[27]制备的。如Lim等^[28]利用溶剂挥发法制备的硫酸庆大霉素-透明质酸微球,粒径分布为 $19.91\pm 1.57\text{ }\mu\text{m}$,药物包封率约为 46.9% ,在磷酸缓冲液中药物体外释放维持5h,最初1h内大约释放了 75% 。

1.7 酪蛋白

酪蛋白(casein)占牛奶总蛋白质的 82% ,含有全部人体所需的氨基酸和大量免疫球蛋白,呈白色无定形粉末或颗粒,具有吸湿性。溶于稀碱和浓酸,不溶于水和有机溶剂。作为药物载体材料,酪蛋白微球多是采用戊二醛为交联剂制备而成。如Latha等^[29]制备的茶碱-酪蛋白微球,是表面粗糙的球形,粒径为 $710\sim 850\text{ }\mu\text{m}$,药物包封率达到 54% 。在体外模拟胃液的释放介质中,药物释放速率受交联剂含量影响较大,最长释放时间达到24h。而他们^[30]制备的孕酮-酪蛋白微球大小分布在 $100\sim 200\text{ }\mu\text{m}$,药物包封率达到 61% ,在体外磷酸缓冲液中30天,药物释放了约 64% 。

1.8 海藻酸盐

海藻酸钠又称褐藻酸钠,是一类从褐藻、海带、马尾藻、巨藻等可食用的海洋藻类植物的细胞壁中提取出的天然线性多糖,由1,4糖苷键键合的 $\beta\text{-D}$ -甘露糖醛酸(M单元)和 $\alpha\text{-L}$ -古洛糖醛酸(G单元)残基组成^[31]。可溶于不同温度的水中,溶于乙醇、乙醚及其它有机溶剂;不同分子量产品的粘度有差异;稳定、无毒、成膜性或成球性较好。作为微球载体材料已经多有报道,如刘善奎等^[32]利用乳化-交联法制备的DNA疫苗海藻酸钠微球,其粒径在 $12.03\pm 6.9\text{ }\mu\text{m}$,载药量为 5% ,包封率为 56% ,药物释放维持10天。

1.9 玉米醇溶蛋白

玉米醇溶蛋白(zein)是主要的谷物储存蛋白,占谷物蛋白的 $40\%\sim 50\%$ 。由于它能够溶于乙醇而在1897年首次被人们所认识。玉米醇溶蛋白的氨基酸组成决定了它不能溶于水,但可溶于一定浓度的乙醇水溶液、高浓度的尿素、强碱溶液和阴离子去垢剂的溶液中。玉米醇溶蛋白富含谷氨酸($21\%\sim 26\%$)、亮氨酸(20%)、脯氨酸(10%)和丙氨酸(10%),但酸性和碱性氨基酸含量不足。特别是色氨酸和赖氨酸缺乏致使玉米醇溶蛋白的氮素平衡不均,而不能单独作为营养物质。非极性氨基酸残基含量较高,同时酸性和碱性氨基酸含量较低,决定了玉米醇溶蛋白的溶解性。玉米醇溶蛋白分子是一个由二硫键连接的异二聚体,分子量为 44 kDa ,利用SDS-PAGE可以得到 24 kDa 和 22 kDa 的分子单体^[33]。1993年, Matsushima^[34]进一步提出,还原后的 α -玉米醇溶蛋白为不对称的颗粒,长短轴比为 $6:1$ 。

玉米醇溶蛋白作为缓释药物的载体材料早已有报道。先制备成载药蛋白微球,用于口服给药,并对该载药蛋白的体外和体内动物实验进行了研究。蛋白微球粒径在 $1 \sim 20 \mu\text{m}$ 之间分布不均;药物包封率低,药物体外释放在 $10 \sim 20 \text{ h}$ 之间,均存在突释效应,随着包封率的不同,药物突释剂量不等;随后释放进入缓释期,一般维持 $50 \sim 80 \text{ h}$;但是药物释放均表现为不完全释放;在老鼠糖尿病模型中,胰岛素-玉米醇溶蛋白微球给药与单独注射胰岛素两种方法相比,前者使胰岛素有效血药浓度维持较长时间^[39]。目前,玉米醇溶蛋白作为伊维菌素和肝素的载体材料正在研究中^[36~38]。

2 天然可生物降解微球的制备及其特点

微球制备方法较多,主要有乳化-化学交联法、相分离法、喷雾干燥法、溶剂挥发法,以及盐析法和超声法等。应用这些技术制备微球是根据材料的不同理化性质而实现的,如溶解性等,制备的微球大小从几十纳米到几百微米不等。

2.1 乳化-化学交联法

乳化-化学交联法是指药物与载体溶液混合后,将其分散在不相混溶的介质中形成类似油包水或者水包油型乳剂,然后通过交联形成微球。该法涉及到高分子材料中的基团与其它化合物分子中的基团发生反应,并在交联剂(如:戊二醛和甲醛等)参与下交联形成微球,他们大多是利用材料中的氨基和交联剂中的醛基发生缩合而使微球固化的。如 Almond 等^[39]利用 8%的戊二醛作为交联剂制备的米托蒽醌-白蛋白微球,其平均粒径为 $37.7 \mu\text{m}$ 。另外, Luftensteiner 等^[40]报道交联剂浓度并不能改变制备的米托蒽醌-白蛋白微球粒径,但是随着戊二醛浓度的增加微球交联度增加,粒径呈均一化,而且药物释放量达到 75%,所需时间延长($12 \sim 30.4 \text{ h}$);体内实验证明:药物-蛋白微球在腹水和血液中明显呈现出平稳的药物浓度,避免了药物浓度偏高中毒,偏低治疗无效的弊病。王华等^[41]利用甲醛作为交联剂制备的盐酸阿霉素-白蛋白微球,药物包封率为 82.87%,80%以上微球粒径的分布在 $1 \sim 5 \mu\text{m}$,平均粒径为 $2 \mu\text{m}$;同时他们报道了制备过程中加快搅拌速度,延长超声时间和减小水相中药物浓度都可以得到粒径较小的微球。国内明胶微球的制备多采用此方法,其中涉及到的药物有卡铂、褪黑激素、阿霉素、氟比洛芬等^[42,43]。此外,这种方法也应用在淀粉、胶原^[44]和壳聚糖^[45]微球的制备上。如 Mao 等^[46]利用此法制备的褪黑色素-淀粉微球,光散射分析微球粒径分布在 $30 \sim 60 \mu\text{m}$ 之间,其外型为表面带有裂痕的球形结构,药物包封率为 11%;体外药物释放明显得到延长。乳化-化学交联法制备的微球与传统的喷雾干燥技术、溶剂挥发技术相比,微球结构较为致密,为球形,且载药量较为理想;而传统方法所得微球骨架密度较低,难以包载药物,药物只能吸附在微球的表面,难以避免突释效应。乳化交联法制备微球时影响微球粒径的主要因素包括:材料的性质、制备浓度、溶液 pH 值、固化时间以及搅拌速度等^[47],而材料和药物的浓度配比是决定药物包封率的主要因素。

2.2 溶剂蒸发法(solvent evaporation)

1988 年, Ogawa^[48]首先提出使用此方法制备微球,也是目前应用最为广泛的微球制备技术。其过程大致如下^[49]:将药物水溶液(或者缓冲液)加入含有载体材料和水不互溶的溶剂(如二氯甲烷、氯仿或乙酸乙酯等有机溶剂)中,在乳化剂作用下,经过高速搅拌或超声乳化器乳化,形成水包油(w/o)或水包油包水(w/o/w)型乳化液。采用升温、减压抽提或连续搅拌等方法,蒸发去除有机溶剂,再经过洗涤、离心和冷冻干燥制备成药物微球。2001 年 Truter 等^[50]利用此方法制备了用来治疗癌症的 5-氟尿嘧啶-人血清白蛋白微球和 Cisplatin-人血清白蛋白微球。为实现靶向输送,在药物蛋白微球表面粘附上了单克隆抗体,结果表明:5-氟尿嘧啶药物包封率为 0.94%,Cisplatin 药物包封率为 1.23%,基本达到治疗要求,药物体外释放延长到 30 天。2004 年, Fundeanu 等^[51]利用环氧氯丙烷作为交联剂制备了淀粉微球,其中 70%的微球粒径分布在 $50 \sim 160 \mu\text{m}$ 之间,依靠溶胀和扩散作用,药物释放维持了 60 min。

2.3 相分离法(phase separation)

相分离法是应用较为广泛的微球制备方法,其主要原理是将高分子材料溶解在互不相溶的两种液体中,利用材料在两种溶液中溶解性能的不同制备微球,再采用过滤、冷冻干燥等方法得到微球,该法还可

以通过改变温度、pH 值以及非溶剂和能引起相分离的聚合物等来实现。王瑾晔等^[36~38]所制备的玉米醇溶蛋白微球既是利用此法实现的,她们首先将高分子材料分散在初始均相溶液中,加入一种对该材料为非溶剂的液体,引发相分离而成微球。整个过程在常温或者低温下完成。药物包封率分别达到了 20% (肝素)和 68.5% (伊维菌素),并可以通过调整药物和蛋白的浓度来调节包封率。载药微球为球形,微球粒径大小可以调控,从纳米到微米变化,为药物的靶向输送奠定了基础。载药微球中药物体外释放存在突释现象,整个释放过程可维持 20 天。

2.4 盐析法(salting out)

盐析作用^[52]主要是由于大量中性盐的加入使水活度降低,即原来溶液中的大部分甚至全部的自由水转变为盐离子的水化水(water of hydration)。此时那些被迫与材料表面的疏水基团接触而掩盖它们的水分子成为下一步可自由利用的水分子(不是参与蛋白质表面极性基团溶剂化的水分子,它们是通过静电作用被结合,远比那些与疏水基团接触的水分子牢固),因此被移去以溶剂化盐离子,留下暴露出来的疏水基团。随着盐浓度的增加,材料疏水表面进一步暴露,由于疏水作用材料聚集而沉淀。盐析法是利用高分子材料在溶剂中的可逆膨胀原理,在材料膨胀时加入药物,然后调节 pH 值,加入盐析剂使高分子材料和药物沉淀析出,经离心、干燥,即得包载药物的微球。这种制备药物微球的方法相对比较简单,不需要特殊仪器。如 Berthold 等^[17]用此法制备的抗炎症药物壳聚糖微球,首先将壳聚糖溶解在含 2% 乙酸和 1% 吐温 80 的水溶液中,在搅拌和超声的情况下缓慢滴加硫酸盐(盐析剂),并通过检测溶液在 500 nm 的透光率来控制微球的生成,最终经冷冻干燥后得到微球,并利用吸附的方法将抗炎症药物结合到微球表面。此方法制备的药物壳聚糖微球粒径分布在 1.5~2.5 μm 之间,他们发现随着所用壳聚糖分子量的增加,制备微球时由于壳聚糖表面电荷的增加所需硫酸钠的量也相应增加,但是这并不影响微球的粒径大小。这种方法的不足在于,制备微球时的载体材料浓度不能太高,否则盐析时盐析剂无法均匀分布,而容易导致材料聚集形成大团;由于药物是以吸附的方式结合到微球表面的,因而延缓药物释放的程度也是十分有限的。另外,在体内 pH 改变的情况下微球表面电荷平衡容易被打破,从而改变微球的溶解性,进一步加快药物的释放^[18]。

2.5 喷雾干燥法(spray drying)

喷雾干燥法是将药物分散在材料的溶液中,再用喷雾法将此混合物喷入热气流中,使产生的液滴在短暂的热空气冲击下干燥固化得到微球。该法是应用材料/药物悬液流变学和喷嘴设计控制微球大小和形状。和其它方法相比,该法所需时间短、生产过程简单、操作控制方便、产品纯度高、具有良好的分散性;但是需要特殊的设备,微球制备受到的影响因素比较复杂,包括:混合液的粘度、均匀性、药物和材料的浓度、喷雾速率、喷雾方法和热气流温度等。目前喷雾干燥法已经应用于白蛋白^[53,54]、壳聚糖^[55]等天然高分子材料。1999 年 He 等^[56]专门探讨了关于利用喷雾干燥制备壳聚糖微球以及包含药物的壳聚糖微球的方法。在制备过程中他们加入了交联剂(1% 的甲醛或戊二醛),研究表明:微球粒径分布为 2~10 μm ,比较均一,微球大小随着交联剂的减少而增加;而且随着喷嘴口径的增加粒径增加,随着气流速率的增加粒径减小,进液口处的温度对粒径没有太大的影响;壳聚糖的分子量和制备浓度增加粒径也增大。体外释放实验表明,不加交联剂制备的微球因溶胀和溶解而无法分散悬浮在水溶液中^[57]。药物释放同样存在突释期和缓释期,但药物释放量随着交联剂浓度的增加而减少,而壳聚糖分子量对释放影响不大。2002 年 Huang 等^[29]同样用此法制备了倍他米松磷酸二钠壳聚糖微球,并用 A 型明胶和环氧乙烷-环氧丙烷共聚物修饰。药物包封率高达 95%,明胶的存在使药物释放延长到 12 h。

2.6 超声法

此法仅在国内陈志良和侯连兵等^[58,59]制备用于声学造影的空气白蛋白微球时有报道,它是利用超声能量将白蛋白溶液加热到接近变性的温度,使原存在于溶液中的微气和外界带入的空气产生“空化现象”,受声波的作用,液体中的原存气泡膨胀,继而破裂生成大量的微气泡。这些微气泡进一步受声波作用而空化,从而分裂生成更多的微气泡。通过控制超声能量和声振时间,来控制空化过程,最终将微气泡制成均匀度好适合需要的微球。

3 微球制剂的给药途径

3.1 靶向给药

生物导弹技术(靶向给药),是利用药物载体的 pH 敏、热敏、磁敏等特点,在外部环境作用下对病变组织实行定向给药,是当今的研究热门课题。

3.1.1 腔室给药 关节腔内直接注射微球药物,利用控制微球大小的方法,减小药物渗漏关节腔外组织或血液的程度。有报道指出微球越大,腔内注射后微球越容易被腔内滑液中的吞噬细胞所吞噬,这种吞噬作用可以延缓药物的清除时间。如钟延强等^[60]制备的氟比洛芬-明胶微球,粒径为 2.5~12.3 μm ,载药量为 5.0%,体内实验表明药物峰时与对照组比延长了 2 倍,峰浓度减小了 5.5 倍,起到了明显的药物缓释作用。

3.1.2 静脉注射给药 采用静脉注射的微球主要是通过控制微球的粒径来实现药物靶向性的。注入静脉内的微球混悬液随着血流运输,粒径小于 3 μm 以下的微球会很快被网状内皮系统的巨噬细胞清除,因此主要集中于肝、脾等网状内皮系统丰富的组织,最终到达肝脏的枯否氏细胞的溶酶体中;2~12 μm 以下的微球大部分被肝、脾毛细血管网摄取;7~12 μm 的微球会被肺机械性滤过(肺部毛细血管的直径为 3~11 μm);12 μm 以上的微球可暂时或永久地阻滞于毛细血管床^[61];而小于 0.1 μm 的微球可以透过血管细胞的间隙而离开血循环(其中胰、肠和肾的细胞膜间隙为 50~60 nm,肝、脾和骨髓的细胞膜间隙为 100 nm)。微球的此项应用得到了较为广泛的研究,现已证实,大小合适的微球静脉注射后可以产生良好的靶向作用,而且安全,有临床应用前景^[62,63]。

3.1.3 动脉栓塞给药 动脉栓塞疗法^[64]是指将 50~250 μm 大小的微球直接由病灶部位的动脉注射,使其将病灶(癌变)部位的小动脉栓塞,切断肿瘤细胞营养,使肿瘤细胞生长缓慢或者抑制其生长,同时由于微球中药物从阻塞部位不断释放出来,使肿瘤组织中保持长时间的治疗浓度并尽可能减少药物在其它组织中分布,因此可大大提高化疗药物疗效,降低毒副作用。药物微球的良好性能使其成为经导管动脉栓塞(TCAE)手术中的一种理想栓塞剂型。其中白蛋白、明胶和淀粉是常用的天然基质材料^[65]。用淀粉微球作栓塞的技术,是在 1974 年由 Ruthman 首次介绍的,1982 年 Dakhlil^[66]将卡氮芥-淀粉微球对肝癌进行栓塞治疗,发现药物载体化后药效增强,毒性降低;1986 年 Teder^[67]对 5-氟尿嘧啶-淀粉微球进行动脉栓塞研究;1994 年钟延强等^[68]制备了顺铂-白蛋白微球并进行了肝动脉栓塞研究,发现能选择性栓塞肝脏微小动脉,肝脏局部药物浓度明显增高;2001 年苏秀琴等^[69]制备了直径为 40~105 μm 的丝裂霉素-明胶微球,经股动脉插管,行胃左动脉栓塞,发现栓塞后引起的组织损伤是可修复的,因此为贲门癌的治疗提供了理论依据。另外,壳聚糖和褐藻胶也得到了不同程度的研究^[70]。

3.1.4 磁性微球给药 磁性高分子微球是 20 世纪 70 年代末开始兴起的,它是指含有磁性金属或金属氧化物(如 Fe、Co、Ni 及其氧化物)的超细粉末且具有磁响应的高分子微球^[71]。在外部磁场作用下,药物微球向靶区聚集,减少药物的扩散,降低给药剂量。如王小林等^[72]制备的阿霉素-磁性白蛋白微球,动物实验结果显示对兔肝肿瘤生长具有明显的抑制作用,而对正常肝组织损伤小。

3.2 非靶向给药

3.2.1 口服给药 药物微球口服给药可以避免胃酸和酶对活性药物分子的降解作用,提高药物的稳定性和减少给药次数。例如正在广泛被研究的口服疫苗微球^[73]。抗原-藻酸盐微球^[74,75],制备后的抗原稳定性和活性得到了保护,进而使血液中 IgG 水平显著提高^[76]。

3.2.2 粘膜给药 药物微球粘膜给药后,药物可以直接进入循环系统,避免肝脏的首过作用,尤其是对于特殊的部位和药剂,当不能通过常规的给药方式(如:口服和注射)来满足时,粘膜给药显得尤为适用。例如鼻腔粘膜因其表面有大量的微绒毛存在,表面积较大,表皮下层血管丰富,因此,有利于药物吸收。粘性微球能延缓鼻腔对药物的清除作用,提高药物的吸收。如 Mao 和 Chen 等^[49]研制的褪黑色素-淀粉微球鼻腔给药后 2 h 仍有 80% 以上的药物微球被检测到,药物活性高达 84.1%;而相同情况下药物鼻腔内直接给药仅有 30% 的药物滞留在鼻腔内。淀粉微球作为鼻腔给药制剂得到了广泛研究^[13,77],是目前鼻腔

给药系统中应用最多的载体系统,并且在胰岛素^[13]、庆大霉素^[78]、生长激素^[79]、胃复安^[80]和去氨加压素等^[81]药物的鼻腔给药中明显增加了这些药物的吸收。1988年 Illum 等^[78]发现庆大霉素-淀粉微球给药系统经鼻腔给药绵羊后药物的生物利用率增加了 10 倍。对于胰岛素-淀粉微球给药系统同样应用于绵羊,1990 年 Farraj 等也得到了利用率增加 5 倍的有利结果;而对于老鼠,增加了 30 倍^[12,13]。但是淀粉作为鼻腔给药系统(nasal drug delivery system, NDDS)必须首先进行衍生化处理,如曾有人利用丙烯酸缩水甘油酯^[82]或马来酸^[83]对淀粉进行衍生化处理。张黎等^[84]认为其中淀粉微球的大小、溶胀性能和给药装置等是影响吸收的重要因素,但微球粒径一般在 180 μm 以下才适用于粘膜给药。

3.2.3 注射给药 注射是常用的给药方式,包括动脉、静脉、皮下和肌肉注射等方式。药物能直接进入血液循环,输送至全身,药物作用迅速。药物微球通过此方式给药后,可以减少给药次数,降低由于多次注射引起的身体伤害。

总之,微球剂型的应用与其它剂型相比增加了靶器官或作用部位释药,延缓了药物的释放。如:磁性微球的应用;微球栓塞化疗,临床治疗肝、脾、肾和乳腺等部位的肿瘤;利用微球大小通过静脉注射时控制其靶向性。另外,微球可以结合片剂、胶囊剂等剂型,进一步提高非靶向给药时的生物利用度。

4 存在的问题

虽然天然高分子药物缓释系统得到了广泛的研究和应用,但是目前仍然存在诸多问题,如药物包封率及载药量低;制备微球过程中残留溶剂的毒性和如何增加药物稳定性;由于微球形状和体内生物降解等造成的药物非零级释放;如何实现和更有效的使药物释放发生在最合适的时间;增强药物靶向性减少有毒药物对正常细胞的伤害和提高药物的治疗效果;研究缓释系统内药物的不同释放程序和速度以达到对某些疾病的综合预防和治疗;实现智能化;缓释系统可能会引起机体抗药性的研究和如何简化生产工艺和降低生产成本等。另外,通过载体材料的改性实现药物靶向性的同时,生物相容性仍不容忽视;需要增加对药物缓释机制的研究。总之,这些问题也是其它药物缓释载体材料在应用和推广时所必需解决的。

5 展望

药物剂型发展的重要方向之一是提高药物的靶向性。目前在实现药物微球靶向性的研究中不断出现新的可喜成绩,如:纳米微球、磁性微球以及生物粘附微球和利用抗体介导的微球等。凭借纳米系统更容易通过胃粘膜、肠粘膜、鼻腔粘膜甚至皮肤的角质层等特点,正在研制的纳米微球;利用磁性而研制的磁性微球;利用脱乙酰壳多糖、聚羧乙烯等粘附性材料制备的生物粘附微球可提高药物在生物粘膜处的吸收;或者使用溶血磷脂等吸收促进剂或蛋白酶抑制剂等来增加消化道粘膜对药物的吸收;利用抗原-抗体的特殊亲和性制备抗体微球均可提高药物的靶向性。

另外,新型天然高分子材料的开发应用也势在必行。如淀粉,我国是淀粉生产和消费大国。淀粉微球作为一种药物载体,无毒、易降解、原料价廉易得因而市场前景非常广阔。而且,淀粉微球的合成工艺过程没有三废排放,微球的生产只需要通用的化工设备,一般的变性淀粉厂家不必用很大的投资即可转产,淀粉微球工业化生产可以较小的投资获得丰厚的经济效益。

药物剂型研究的目的是最终实现药物的高效化、速效化和长效化。随着医学、生物学,特别是材料科学的发展,相信在不远的将来,天然高分子药物载体材料的研究和应用将出现革命性的变化。

参考文献:

- [1] Vasir J K, Tambekar K, Garg S. Int J Pharm, 2003, 255(1-2): 13~32
- [2] 傅应华. 药学实践杂志, 2001; 19: 284~286
- [3] Asakura T, Yeo J H, Demura M, et al. Macromolecules, 1993, 26(24): 6660~6663.
- [4] Yeo J H, Demura M, Konakazawa T, et al. Kobunshi Ronbunshu, 1994, 51(1): 47~51.

- [5] Santin M, Motta A, Fredli G, et al. J Biomed Mater Res, 1999, 46 (3): 382 ~ 389
- [6] Yeo J H, Lee K G, Lee Y W, et al. Eur Poly J, 2003, 39: 1195 ~ 1199.
- [7] Zolle I, Rhodes B A, Wagner H N. Int J Appl Radiat Isot. 1970, 21: 155 ~ 167.
- [8] Rhodes B A, Zolle I, Buchanan J W, et al. Radiology, 1969 92(7): 1453 ~ 1460.
- [9] 李凤前, 陆彬, 曾仁杰. 中国医药工业杂志, 1999, 30(3): 113 ~ 116.
- [10] 钟延强, 蒋雪涛, 孙其荣. 药学实践杂志, 1995, 13(5): 288 ~ 292.
- [11] Young A H; Fractionation of starch, in *Starch: Chemistry and Technology*, Whistler R L, BeMiller J N, Paschall E F, eds., 2nd Ed., Academic Press, New York, 1984, 249 ~ 283.
- [12] Bjork E, Edman P. Int J Pharm, 1988, 47: 233 ~ 238
- [13] Bjork E, Edman P. Int J Pharm, 1990, 62: 187 ~ 192
- [14] Morath L P. Adv Drug Deliv Rev, 1998, 29: 185 ~ 194
- [15] Mi F L, Shyu S S, Lin Y M, et al. Biomaterials, 200, 24: 5023 ~ 5036.
- [16] Mi F L, Lin Y M, Wu W B, et al. Biomaterials 2002 23: 3257 ~ 3267.
- [17] Berthold A, Cremer K, Kreuter J. J Controlled Release, 1996, 39: 17 ~ 25.
- [18] Hejazi R, Amiji M. Int J Pharm, 2004, 272: 99 ~ 108.
- [19] Gonzalez A G, Igea S A, Espinar F J O, et al. Eur J Pharm Biopharm, 1999, 48: 149 ~ 155
- [20] Huang Y G, Yeh M K, Chiang C H. Int J Pharm, 2002, 242: 239 ~ 242.
- [21] He P, Davis S S, Ilkum L. Int J Pharm, 1999, 187: 53 ~ 65.
- [22] Ackgoz M, Kas H S, Oman M, et al. J Microencapsul, 1996 13: 141 ~ 160.
- [23] Chowdhury D K, Mitra A K. Int J Pharm, 1999, 193: 113 ~ 122
- [24] Wein B B, Gunther R W. Rofo, 1998, 168(2): 171 ~ 174
- [25] Bendszus M, Klein R, Burger R, et al. AJNR Am J Neuroradiol, 2000, 21: 255 ~ 261.
- [26] Kyyronen K, Hume L, Benedetti L M, et al. Int. J. Pharm. 1992 80: 161 ~ 169.
- [27] Benedetti L M, Topp E M, Stella V J. J Controlled Release, 1990; 13: 33 ~ 41.
- [28] Lim S T, Martin G B, Beny D J, et al. J Controlled Release, 2000 66: 281 ~ 292.
- [29] Latha M S, Rathinam K, Mohanan P V, et al. J Controlled Release, 1995 34(1): 1 ~ 7.
- [30] Latha M S, Lai A V, Kumary T V, et al. Contraception, 2000, 61(5): 329 ~ 334
- [31] Shen Y X Ci. J chromatogr A, 1999, 864: 199 ~ 200.
- [32] 刘善奎, 高申, 钟延强, 等. 第二军医大学学报, 2004, 25(1): 58 ~ 60.
- [33] Paulis J W. Cereal Chem, 1981, 58(6): 542 ~ 546.
- [34] Matsushima N, Danno G, Takezawa H, et al. Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Protein Structure and Molecular Enzymology, 1997, 1339: 14 ~ 22
- [35] Bernstein H, Morrel E, Mathlowitz E, et al. US Patent, 5679377, 1997.
- [36] 王华杰, 王林嵩, 王瑾晔. 科学技术与工程, 2003, 3(6): 557 ~ 560
- [37] Liu X M, Sun Q S, Wang H J, et al. Biomaterials, 2005 26: 109 ~ 115.
- [38] Wang H J, Lin Z X, Liu X M, et al. J Controlled Release, 2005, 105: 120 ~ 131.
- [39] Almond B A, Hadba A R, Freeman S T, et al. J Controlled Release, 2003, 91: 147 ~ 155.
- [40] Luftensteiner C P, Schwendenwein I, Paul B, et al. J Controlled Release, 1999, 57: 35 ~ 44
- [41] 王华, 郑黎, 梁爱君, 等. 解放军药科学报, 2002, 18(3): 140 ~ 142.
- [42] 邓嵘, 陈济民, 高声传. 药科学报, 2000, 35(7): 539 ~ 543.
- [43] 丁红, 邢桂琴, 谢茵. 中国医院药学杂志, 2000, 20(7): 387 ~ 389.
- [44] Wu T J, Huang H H, Lan C W, et al. Biomaterials, 2004, 25: 651 ~ 658.
- [45] Mi F L, Shyu S S, Chen C T, et al. Biomaterials, 1999; 20: 1603 ~ 1612
- [46] Mao S R, Chen J M, Wei Z P, et al. Int J Pharm, 2004; 272: 37 ~ 43.
- [47] Luftensteiner C P, Viernstein H. Int J Pharm, 1998, 171: 87 ~ 99
- [48] Ogawa Y, Yamamoto M, Okada H, et al. Chem Pharm Bull, 1988, 36: 1095 ~ 1103.
- [49] Truter E J. Artif Cell Blood Sub, 1995; 23(5): 579 ~ 586.
- [50] Truter E J, Santos A, Els W J. Cell Biol Int, 2001; 25: 51 ~ 59.
- [51] Fundueanu G, Constantin M, Dalpiaz A, et al. Biomaterials, 2004; 25: 159 ~ 170
- [52] 王镜岩, 朱圣庚, 徐长法. 生物化学(第三版). 高等教育出版社, 2002, 305 ~ 306.
- [53] Conte U, Giunchedi P, Maggi L, et al. Eur J Pharm Biopharm, 1994b, 40: 203 ~ 2 ~ 8
- [54] Pavenetto F, Genta I, Giunchedi P, et al. Microencapsul, 1994, 11: 445 ~ 454

- [55] Genta I, Pavenetto F, Conti B, et al. *Pharm Sci*, 1995, 5: 202~207.
- [56] He P, Davis S S, Illum L. *J Pharm*, 1999, 187: 53~65.
- [57] Jameela S R, Jayakrishnan A. *Biomaterials*, 1995, 16: 769~775.
- [58] 陈志良 陈树元 金伟军, 等. 中国生化药物杂志, 1999, 20(1): 1~4
- [59] 侯连兵 陈树元 金伟军, 等. 中国生化药物杂志, 1999, 20(2): 65~67.
- [60] 钟延强 任常顺 王春燕, 等. 药学报, 1999, 34: 543~545
- [61] 胡新, 侯新补. 中国医药工业杂志, 1997, 28(9): 406~407.
- [62] 王永兴 应延风. 中国临床康复, 2002, 6: 2851~2852.
- [63] 陆彬 张景. 药学报, 1999, 34: 786~789.
- [64] 马骥骥 封兴华. 中国临床康复, 2003, 7: 110~111.
- [65] Pohlen U, Berger G, Binnenhei M, et al. *J Surg Res*, 2000, 92: 165~170.
- [66] Dakhil S, Ensminger W, Cho K, et al. *Cancer*, 1982, 50: 631~635.
- [67] Teder H, Aronsen K F, Bjorkman S, et al. *J Pharm Pharmacol*, 1986, 38(12): 939~941.
- [68] 钟延强 蒋雪涛 徐风华. 第二军医大学学报, 1994, 15(4): 323~327.
- [69] 苏秀琴 孟祥文 张进, 等. 介入放射学杂志, 2001, 10(3): 171~173.
- [70] 于开涛 封兴华. 介入放射学杂志, 2002, 11(2): 132~134.
- [71] 马秀玲 黄丽梅 郑思宁, 等. 广州化学, 2003, 28: 58~64.
- [72] 王小林 林根来 龚高全, 等. 复旦学报, 2004, 31: 383~386.
- [73] 张文彬 贾文祥 陈受霓. 微生物学免疫学进展, 1998, 26(2): 76~79.
- [74] Bowersock T L, Hogenesch H, Torregrosa S, et al. *Pharma Sci*, 1998a, 8(1): 53~57.
- [75] Bowersock T L, Hogenesch H, Torregrosa S, et al. *Immunol Lett*, 1998, 60(1): 37~43.
- [76] Cho N H, Seong S Y, Chun K H, et al. *J Controlled Release*, 1998, 53: 215~224.
- [77] Illum L, Fisher A N, Jablhal~Gill I, et al. *Int J Pharm*, 2001, 222: 109~119.
- [78] Illum L, Fanaj N, Critchley H, et al. *Int J Pharm*, 1988, 46: 261~265.
- [79] Illum L, Fanaj N F, Davis S S, et al. *Int J Pharm*, 1990, 63: 207~211.
- [80] Vivien N, Buri P, Balant L, et al. *Eur J Pharm Biopharm*, 1994, 40: 228~231.
- [81] Critchley H S S D, Farraj D, Illum L. *J Pharm Pharmacol*, 1994, 46: 651~656.
- [82] Artursson P, Ekman B, Laakso T, et al. *J Pharm Sci*, 1984, 73(11): 1507~1513.
- [83] 李连涛 侯新补 沈惠明. 北京医科大学学报, 1995, 27(5): 393.
- [84] 张黎 蔡鸿生 罗顺德. 中国医院药学杂志, 2001, 21(12): 748~750.

Natural Macromolecules as the Material for Drug Delivery Microsphere Carriers

WANG Hua jie, LIU Xin ming, WANG Jin ye

(College of Life Science and Biotechnology, Shanghai Jiao Tong University; Shanghai Institute of Organic Chemistry,
Chinese Academy of Science, Shanghai 200030, China)

Abstract: In this paper, the advance of natural macromolecules as the material for drug delivery microsphere carriers is summarized, and the classification of the materials, preparation and characterization of microspheres, the uses and administration of microspheres containing drug, and the existing problems are described in detail.

Key words: Natural macromolecule; Microspheres; Carrier; Control release