

药物缓释载体材料类型及其临床应用

劳丽春

Type and clinical application of drug delivery carriers

Lao Li-chun

Abstract

OBJECTIVE: To describe the clinical application of several important carrier materials.

METHODS: Using "drug carrier, sustained-release materials, biodegradable" in Chinese as the key words, China Academic Journal Full-text database (CNKI: 1989/2010) was retrieved online for all relevant literatures. Meta analysis and repeated studies were excluded, and ultimately 20 articles were involved in the final analysis.

RESULTS: The biodegradable synthetic polymer materials are safe and reliable, they have good biocompatibility and become a preferred material of drug delivery carriers; as a drug delivery carrier, chitosan plays an important role on reducing delivery times, reducing drug toxicity, and improving drug effect; nanofiber carriers could remarkably enhance the sustained-release of the drug; fiber protein exhibits good biocompatibility and considered as a good carrier for drug delivery.

CONCLUSION: The drug controlled-release system shows many advantages *in vivo*, such as passive targeting and sustained-release, it is an important component of drug delivery system and the main factors influencing the efficacy.

Lao LC.Type and clinical application of drug delivery carriers. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu yu Linchuang Kangfu. 2010;14(47):8865-8868. [http://www.crter.cn http://en.zgckf.com]

Sports Injury
Specialty Hospital of
Guangxi, Nanning
530031, Guangxi
Zhuang Autonomous
Region, China

Lao Li-chun, Sports
Injury Specialty
Hospital of Guangxi,
Nanning 530031,
Guangxi Zhuang
Autonomous Region,
China
laolichun@163.com

Received: 2010-09-16
Accepted: 2010-10-22

摘要

目的: 文章对目前国内外几种重要载体材料的临床应用情况进行了阐述。

方法: 作者以“药物载体, 缓释材料, 生物降解”为检索词, 在中国期刊全文数据库(CNKI: 1989/2010), 采用电子检索的方式对所有相关文献进行了详细检索。排除 Meta 分析及重复性研究, 最终入选 20 篇文献进入结果分析。

结果: 生物降解性合成高分子材料安全、可靠, 有良好的生物相容性, 成为药物缓释载体的首选材料; 壳聚糖作为药物缓释载体在减少给药次数, 降低药物毒副作用, 提高药物疗效等方面具有重要作用; 纳米纤维载体可明显增强药物缓释效果; 纤维蛋白生物相容性好, 是良好的药物缓释载体。

结论: 药物控制释放体系在机体内可以显示出被动靶向以及缓释等多种优点, 它是药物缓释体系的重要组成部分, 也是影响药效的主要因素。

关键词: 药物载体; 缓释材料; 生物降解; 壳聚糖; 纳米纤维; 纤维蛋白

doi:10.3969/j.issn.1673-8225.2010.47.031

劳丽春. 药物缓释载体材料类型及其临床应用[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2010, 14(47):8865-8868.

[http://www.crter.org http://cn.zgckf.com]

0 引言

随着科学技术的日益发展, 药剂学的发展已进入一个全新的时代, 各类新型药物剂型正在朝着稳定储藏、纳米微粒、控释缓释方向发展, 以便更好地控制药量、提高利用率和降低毒副作用, 既有效治疗疾病又减轻患者痛苦、降低毒副作用。因此, 药物缓释纳米微球制剂成为药品新剂型研究的重点课题^[1]。如聚酯类与其他物质的共聚物(如乳酸-羟基乙酸共聚物)、聚原酸酯、聚磷脂以及聚乳酸等。在药物缓释纳米微球制剂的研究中, 选择适宜的药物载体材料是最关键的基础工作之一, 不仅关系到研制工作能否顺利进行, 而且关系剂型的使用效果。文章总结了近年来国内相关文献, 介绍了药物载体材料及其分

类, 探讨了药物载体材料的临床应用进展, 并对以上问题进行归纳和总结。

1 资料和方法

1.1 入选标准

纳入标准: 主题内容与药物载体材料密切相关的文章。

排除标准: 重复研究。

1.2 资料提取策略 作者以“药物载体, 缓释材料, 生物降解, 壳聚糖, 纳米纤维, 纤维蛋白”为检索词, 在中国期刊全文数据库(CNKI: 2002/2008)中, 采用电子检索的方式进行文献检索。

1.3 检索结果及评价 共检索到20篇文献, 中文文献7篇, 英文文献13篇。

广西体育运动创伤
专科医院, 广西壮
族自治区南宁市
530031

劳丽春, 女, 1974
年生, 中国药科大
学毕业, 主要从事
软组织损伤的药物
治疗研究。
laolichun@
163.com

中图分类号: R318
文献标识码: B
文章编号: 1673-8225
(2010)47-08865-04

收稿日期: 2010-09-16
修回日期: 2010-10-22
(20101022007/M·Y)

2 结果

2.1 药物载体材料的研究进展 当前,药剂学的发展已进入一个新的时代,新型药物剂型正在朝着稳定储藏、纳米微粒、控释缓释方向发展,以便更好地控制药量、提高利用率和降低毒副作用,既有效治疗疾病又减轻患者痛苦。因此,药物缓释纳米微球制剂成为药品新剂型研究的重点课题^[2-3]。在药物缓释纳米微球制剂的研究中,选择适宜的载体材料是最关键的基础工作之一,关系到研制工作能否顺利进行,而且关系剂型的使用效果。20世纪90年代缓控释制剂在工艺技术上正发展成各具特点又相互结合的3种类型,即定速释放、定位释放和定时释放技术^[4]。可生物降解的合成高分子材料受到普遍的重视并得到广泛的应用;壳聚糖以其良好的性能备受青睐,成为药物缓释的一种重要载体;纳米纤维的比表面积很大,利用其作为载药材料,可以使得一些原先难于被人体吸收的药物缓慢地分解释放,起到治疗效果;纤维蛋白胶由于其生物相容性高,能有效延缓药物释放,在临床多个领域被广泛应用,备受推崇。

2.2 药物载体材料类型及临床应用

生物降解性合成高分子材料: 羟基乙酸与乳酸共聚,制成乳酸-羟基乙酸共聚物 [poly(lactic-co-glycolic acid), PLGA], PLGA是一种生物可降解高分子材料,可在体内缓慢降解,最终产物是二氧化碳和水,降解速度为1个月左右。由于其具有易于合成、无毒、质量稳定、生物相容性、可控的生物降解、降解产物毒性低、机械强度、降解速度可调节性和良好的可塑性而制成微球等优点,可以达到满意的体内释放效果^[5],被大量用作微球控释系统的载体材料,应用前景十分广阔。

虽然PLGA因其性质优良而在近年的微球研究中备受关注,但是,影响此类微球质量的因素较多,除受药物、载体本身理化性质的影响外,制备方法对微球的外观、粒径、载药量、包封率和体外释药等方面也有重要影响。近年来,随着高分子科学和现代医学、药学、生物学以及工程学的迅速发展,缓控释给药系统的理论与技术不断完善和发展,其药物缓释功效已大为提升。采用复乳-溶剂挥发法制备,以稳定剂的水溶液作为内水相,聚乳酸-乙醇酸溶解于有机溶剂中形成有机相,将内水相注射进有机相中,高速搅拌使之形成初乳,然后再将初乳加到相当浓度的外水相(聚乙烯醇水溶液)中形成复乳,之后加入盐溶液并低速搅拌,使之挥发、离心、洗涤、干燥即可。此法制成的微球形态圆整,表面光滑,流动性好,粒度分布均匀,载药量可高达80.6%,包封率可达36.97%。另外,以相分离法制作出的微球也显著提高了蛋白质类药物的稳定性。它将药物溶解或分散成混悬液或乳状液,再加入到高分子材料溶液中,通过降低温度、调节pH值或加入脱水

剂、非溶剂等,使高分子材料溶解度降低而从溶液中析出,最后固化成球^[6],显著提高了蛋白质类药物在聚乳酸-羟基乙酸微球中的稳定性。

目前,PLGA已广泛用于多种形式的控释制剂中,可作为注射、口服、生物黏附系统、植入剂和膜剂的主要释药组分。如用于抗生素及抗癌用药、多肽药物及疫苗、激素及计生用药、解热镇痛药、神经系统用药等。而且,科学家还正在积极研究利用超高速无针注射系统经皮导入微球的方法,将其透过角质层释放到表皮和真皮内,可以达到不引起疼痛,患者十分愿意接受的临床好效果^[7]。

聚乳酸是目前研究最多的聚酯类生物降解材料之一,早在1977年便得到美国FDA的权威认可,其用于控制聚酯类缓释药物的基质可在体内降解为乳酸,易从体内排出而不积蓄,自临床应用伊始便成为医用手术缝合线以及注射用微囊、微球等的基础材料或辅料。西安工业大学马爱洁等采用复相乳液法制备胰岛素缓释微胶囊取得了良好的临床效果。实验将壁材聚乳酸溶液和胰岛素水溶液形成的初乳化体系以微滴状态分散到水介质中,然后通过加热和溶剂萃取使壁材中的溶剂逐渐去除,溶质聚乳酸析出并将形成壁囊。此方法制备的乳液稳定性好,基本都在94.8%以上,制备的药物缓释微胶囊包覆率较高,具有了更高的载药量和包封率,保护了药物免受环境影响^[8-9],有利于长期保存。且聚乳酸可降解为能被人体吸收和代谢的乳酸,无毒害作用。

中国药科大学高昊等利用聚乳酸制备生物可降解的氟尿嘧啶左旋聚乳酸纤维支架对于恶性实体瘤的术后化疗取得了积极进展,具有十分突出的优点,如良好的生物相容性与降解性,有助于受损组织的正常再生^[10];载药量大,释放时间长;局部释药,系统毒副作用低;结合手术过程的固体埋植,方便并无需取出且组织张力小;易定位于不同的组织器官,尤其是纤维状组织。

壳聚糖: 壳聚糖又称甲壳胺,化学名称为(1,4)-2-基-2-脱氧-β-D-葡萄糖,是自然界中存在的碱性多糖,它由蟹、虾壳中的甲壳素经脱乙酰化反应而得。作为一种天然高分子多糖,壳聚糖由于其来源广泛,具有良好的生物降解性、生物相容性和无毒性等特性,而被广泛应用在医学、食品、化工、生物过程和环境监测等方面。而且壳聚糖可与体内各组织相互作用,自2000年以来,科学家已利用壳聚糖在药物缓释领域取得了积极进展,分别将其制成微球状、膜状、纤维状,使其成为药物缓释的一种重要载体,使之在酶学、细胞学、分子生物学、免疫学等方面有重大作用。

在免疫学方面,大家都知道喜树碱是一种良好的抗癌药物,能很好地抵抗乳腺癌、子宫癌、肺癌等,但由于喜树碱是一种不溶于水的药物,医学家们曾并不看好它作为抗癌药物的发展前景。但科学家们将喜树碱制作成一种微滴却发挥了很好的抗癌作用。如加拿大的Berrada等^[11]将

超纯的壳聚糖粉末加入到0.1 mol/L的盐酸溶液中,然后将喜树碱粉末逐滴地滴入壳聚糖溶液中,辅之以其他方法,得到以壳聚糖为载体的喜树碱水凝胶,然后放入pH 7.4的磷酸缓冲溶液中,通过Hewlett Packard色析仪器分析得出结论,不到5%的喜树碱在第1天被释放出来,13%在前3 d被释放,而在30 d后80%的药物被释放到缓冲溶液中。他们同时将该凝胶注射到小鼠的肿瘤中,也证明它能有效地抑制肿瘤的增长。

在抗氧化试剂中,儿茶酚虽是一种优良的药物,但当儿茶酚被暴露在人体小肠的碱性环境中时,它会迅速减少。为了保护儿茶酚不在肠道的碱性环境中减少并提高其在人体血清中的浓度,Zhang等^[12]利用壳聚糖作机体,与其他化学物质作用制成胶囊,儿茶酚在模拟的无酶作用的胃环境和肠环境中释放比例分别达到了15.19%、25.51%、40.24%和37.97%。在真实的大肠环境中,儿茶酚的释放率还将提高更多,有效实现了儿茶酚的缓释。

临床早已证明,阿昔洛维是一种良好的抗病毒药物,但由于阿昔洛维的半衰期很短,只有2.0~3.0 h,故患者在服用该药物时,必须每天摄入5次。如此频繁的药物摄入会给病患带来很多麻烦,还会对人体带来一定的毒副作用。为此,Rokhade等^[13]以与丙烯酰胺接枝共聚的右旋糖苷和壳聚糖为反应物,以戊二醛作为交联剂,利用乳化交联的方法制备出半贯穿的高聚物微滴,作为阿昔洛维的缓释载体。实验结果表明:随着交联剂用量的增加、微滴中壳聚糖比重的降低、以及微滴上所承载的阿昔洛维的量的增加,微滴对阿昔洛维的累积释放量增加。药物的持续释放时间可达到12 h,从而可以在一天内两次服用阿昔洛维,显著实现了药物缓释。

纳米纤维载体:电纺丝纳米纤维是目前药物纳米纤维的主要载体之一。最早提到采用电纺纤维进行载药是2001年由美国人Ignatious和Baldoni用电纺丝纳米纤维设计出分别具有快速、即时、延时、缓慢、持续及阶段性等不同释药特性的复合药剂。二人并据此获得了专利^[14]。在该专利中,他们认为药物在纳米纤维中有载药材料形成纳米纤维,药物和载药材料都为纳米纤维;药物和载药材料混合在一起结合成一种纤维;承载材料被电纺丝成管状,将药物颗粒封装4种模式中。当前另一种纳米纤维载体是由新加坡国立大学的Jingwei Xie和Chi-Hwa Wang两人以PLGA制成的纳米纤维,其直径可以在几十纳米到几十微米的范围内调节,使纤维对药物的封装效果超过了90%。

中国科学院的研究者以 CaCl_2 和 Na_2CO_3 为反应物,十二烷基硫酸钠为表面活性剂,在室温水溶液中制备了纳米结构碳酸钙空心球,选用药物布洛芬(ibu)进行药物缓释试验。研究结果表明,ibu、 CaCO_3 多孔空心微球药物传输体系具有较高的药物装载量和良好的药物缓释性能。他们用简单的方法制备出 CaCO_3 纳米结构多孔空心微球(微

球尺寸为2~4 μm ,其多孔球壳的孔径主要分布在10~50 nm之间)。将该 CaCO_3 微球及其去除表面活性剂以后的产物分别作为药物载体,以ibu为典型药物进行了药物装载和释放的研究,研究表明, CaCO_3 纳米结构多孔空心微球作为药物载体能获得较高的ibu装载量和明显的药物缓释效果,吸附ibu溶液质量浓度为100 g/L时,ibu在 CaCO_3 纳米结构多孔空心微球中的装载量可以达到195 mg/g,且药物连续释放时间可以持续到53 h以上;除去表面活性剂十二烷基硫酸钠后,载体中的ibu装载量可达到130 mg/g,药物释放率为100%时的持续释药时间达到40 h。这一科学研究证明,纳米结构碳酸钙多孔空心球作为药物载体材料在药物缓释体系中具有潜在的广泛的应用前景。

武汉大学的科研工作者利用简单的溶液插层法制备出的羧甲基壳聚糖/有机累托石纳米复合材料,以牛血清蛋白为药物模型,研究了纳米复合材料与海藻酸钠形成的微球的药物缓释性能。结果显示,该微球对药物的包封率及缓释性能与纯羧甲基壳聚糖微球相比都有较大改善,包封率从56%提高到86%,药物缓释时间从24 h上升到72 h,可用于小肠或结肠定位缓释系统。据此,羧甲基壳聚糖/有机累托石纳米复合材料很有潜力作为药物载体。

纤维蛋白胶:早在1909年,Bergel^[15]就提出了纤维蛋白粉具有止血功能这一主张,并试用于大脑手术等外科临床中,但由于当时生化技术落后,效果并不理想。20世纪70年代,Matras采用冷沉淀技术提取了高浓度纤维蛋白原和凝血因子,制成高强度的粘合剂,标志着纤维蛋白胶用于临床的成功。究其特点,纤维蛋白胶在体内具有相对稳定性,能模拟人体自身凝血反应最后阶段形成具有稳定三维结构的纤维蛋白多聚体,在1周内逐渐被机体降解吸收^[16],因此,在当前的外科临床上,被广泛用于外科手术中止血、封闭组织创面、填充空腔等。

对开放性损伤致深部创口感染(包括骨感染)的防治,传统的临床方法是除清创术外,配以敏感的抗生素。但是,由于全身用药难以维持有效的局部血药浓度,致临床疗效不佳。科研工作者通过选择纤维蛋白胶作为药物缓释载体与庆大霉素进行配制,研究表明,抗生素药物的局部缓释应用能在病灶组织中达到有效浓度,不需血液将药物携带至这一区域,因此局部的缺血不影响功效,同时也避免了许多全身用药的缺点。同时,纤维蛋白胶模拟人体自身凝血反应最后阶段所形成的具有稳定的三维结构,提供了较大的比表面积,能够承载较多的药物,其网眼间隙使药物按一定速率恒定释放,其吸收时间在2周左右,提供了足够长的抗生素局部支持时间,并且能自行吸收,生物相容性好,是良好的药物缓释载体,为医学界寻找到了—条防治深部创口感染的新途径。

纤维蛋白胶-抗肿瘤药物缓释化疗的可喜研究成果,在医学临床界也已倍受瞩目。研究表明,缓释化疗具有独

有的治疗优势,如肿瘤局部药物浓度高;化疗毒性低;保证药物持续作用于瘤细胞,对于某些作用于细胞周期特定时期的抗肿瘤药物,可以“等待”肿瘤细胞进入此时期而将其杀灭;缓释系统可以将血浆半衰期短的药物直接输送至肿瘤内,且可维持其有效浓度等。温斌等^[17]研究者曾将53例腹腔恶性肿瘤患者随机分为两组进行研究,实验组腹腔恶性肿瘤切除后,用纤维蛋白胶-丝裂霉素喷洒在腹腔及瘤床周围,对照组不使用纤维蛋白胶-丝裂霉素喷洒,术式及其他处理均相同,术后3周所有患者给予氟铁龙或静脉应用5-Fu加亚叶酸钙化疗。结果术后1年,对照组13例患者死亡,生存率为50%,实验组中6例死亡,生存率为77.8%。这一实验结果充分表明,抗肿瘤药物对肿瘤具有很强的杀伤作用,它对正常组织存在较大毒副作用,且其在体内的代谢迅速,纤维蛋白胶的临床应用,为解决如何延长抗肿瘤药物在肿瘤区域的滞留时间,降低其在外周血液及健康组织中的浓度,提高化疗效果,减轻毒副作用找到了一种十分有效的方法。

纤维蛋白胶-抗生素缓释系统利用纤维蛋白胶能促进骨传导的特性和生理功能在骨科中已广泛应用^[18]。有学者曾将Gustilo's II、III型开放性骨折患者随机分为纤维蛋白胶组和对照组,前者在急诊手术时给予庆大霉素-纤维蛋白胶,后者单纯给予庆大霉素。结果显示:纤维蛋白胶组32例患者中,24例患者3 d内体温降至正常,余8例在其后4 d内降至正常;21例患者白细胞在3 d内降至正常,余11例患者在其后4 d内降至正常。从而得出结论:将纤维蛋白胶-庆大霉素复合体用于防治开放性骨折感染,具有局部高浓度、维持时间长、生物相容性高、自行吸收等优点,是防治开放性骨折感染的有效手段。

此外,有研究表明,纤维蛋白胶-镇痛药缓释系统在麻醉、镇痛中的应用中对延长局麻药作用持续时间也有帮助。

3 讨论

3.1 生物降解性合成高分子材料 近几年来,生物降解性合成高分子材料在药物释放系统中的应用已经得到了十分广泛的重视,究其主要优点,一方面是能够减少给药次数,减轻患者痛苦;另一方面是可以增加药物治疗稳定性,延长药物作用时间。尽管由于当前科研水平与能力的限制,对药物缓释改造仍未能取得令人满意的进展,但是,总有一天科研工作者会研发出新型的适合各类不同药物的聚合物基材料,并达到理想的控制释放效果。

3.2 壳聚糖 壳聚糖作为天然高分子缓释载体在医药领域的应用越来越受到关注,它无毒、生物相容性好、可生物降解等优点,应用于药物制剂已成为研究的热点^[19-20],它的良好性能决定了它在药物缓释控释领域中具有广

阔的应用前景。

3.3 纳米纤维载体 纳米纤维载体可以延缓、控制释放药物,提高疗效;掩蔽药物的毒性、刺激性和苦味等不良性质,减小对人体的刺激;使药物与空气隔离,防止药物在存放过程中的氧化、吸潮等不良反应,增加贮存稳定性。随着科学的发展,纳米纤维载体完全可以满足医用功能性、生物相容性的要求,将使生物医用高分子材料发展前景越来越广阔。

3.4 纤维蛋白胶 目前,国内外对纤维蛋白胶的研究方兴未艾,现今纤维蛋白胶的用途已不再局限于临床上的止血、促进愈合、封闭缺损、防止粘连四大功能。作为某些药物的缓释载体这一用途已日渐为人们所重视、应用、推广。尽管这方面的某些研究目前仍处于实验阶段,但已展示了良好的前景,相信其具体的缓释特性及作用将会得到更多的临床考证。

4 参考文献

- [1] 刘月清,顾婷颖,高华东.聚乳酸载药微球的制备和给药方法[J].药学进展,2007,36(10):448-452.
- [2] Ravi Kumar MNV. A review of chitin and chitosan applications. *Reactive and Functional Polymers*. 2000;46(1): 1-27.
- [3] Kreuter J. Transport of Drugs Across the Blood-Brain Barrier by Nanoparticles. *Curr Med Chem CNS Agents*. 2007;2:241-249.
- [4] 张宁.口服缓释制剂技术发展的新动向[J].国外医学:药学分册,2000,27(4):239.
- [5] 艾国,程远国.蛋白质多肽长效微球注射剂的体内药理学及分析方法研究进展[J].中国新药杂志,2007,16(7):501-505.
- [6] 郭辉,黄坚.多肽蛋白质类药物微球制备方法研究进展[J].医药导报,2007,26(10):1202-1203.
- [7] 张桂峰,马喜峰,张桂平.聚乳酸及其共聚物在药物缓释体系中的研究及应用[J].医疗保健器具,2007,9:21-23.
- [8] Jalil R, Nixon JR. Biodegradable poly(lactic acid) and poly(lactide-co-glycolide) microcapsules: problems associated with preparative techniques and release properties. *J Microencapsul*. 1990;7(3):297-325.
- [9] Sah H, Chien YW. Effects of H⁺ liberated from hydrolytic cleavage of polyester microcapsules on their permeability and degradability. *J Pharm Sci*. 1995;84(11):1353-1359.
- [10] Crow BB, Nelson KD. Release of bovine serum albumin from a hydrogel-cored biodegradable polymer fiber. *Biopolymers*. 2006;81(6):419-427.
- [11] Berrada M, Serreqi A, Dabbarh F, et al. A novel non-toxic camptothecin formulation for cancer chemotherapy. *Biomaterials*. 2005;26(14):2115-2120.
- [12] Zhang LY, Kosaraju SL. Biopolymeric delivery system for controlled release of polyphenolic antioxidants. *European Polymer Journal*. 2007;43(7):2956-2966.
- [13] Rokhade AP, Patil SA, Aminabhavi TM. Synthesis and characterization of semi-interpenetrating polymer network microspheres of acrylamide grafted dextran and chitosan for controlled release of acyclovir. *Carbohydrate Polymers*. 2007;67(4):605-613.
- [14] Kim SH, Nam YS, Lee TS, et al. Silk fibroin nanofiber. *Electrospinning, properties, and structure*. *Polymer Journal*. 2003;35(2):185-190.
- [15] Bergel S. Über Wirkungen des Fibrins. *Dtschr Med Wochenschr*. 1909; 35:633-665.
- [16] 殷香保.纤维蛋白胶的临床应用进展[J].岭南现代临床外科,2003,3(1):67-68.
- [17] 温斌,孙晶波,倪世宇,等.以生物蛋白胶为载体配合丝裂霉素缓释化疗腹腔恶性肿瘤的临床研究[J].临床外科杂志,2004,12(6):356-357.
- [18] Altankov G, Groth T. Fibronectin matrix formation by human fibroblasts on surfaces varying in wettability. *J Biomater Sci Polym Ed*. 1996;8(4):299-310.
- [19] Ludwig A. The use of mucoadhesive polymers in ocular drug delivery. *Adv Drug Deliv Rev*. 2005;57(11):1595-1639.
- [20] Coviello T, Matricardi P, Marianecci C, et al. Polysaccharide hydrogels for modified release formulations. *J Control Release*. 2007;119(1):5-24.