

doi:10.3969/j.issn.2095-4344.2013.08.024 [http://www.crter.org]
王丹, 姜航航. 聚乳酸共聚物复合缓释药物的材料特征与实验应用[J]. 中国组织工程研究, 2013, 17(8):1473-1480.

聚乳酸共聚物复合缓释药物的材料特征与实验应用

王丹¹, 姜航航²

1 辽宁省沈阳市第七人民医院, 辽宁省沈阳市 110003
2 中国医科大学, 辽宁省沈阳市 110000

文章亮点:

- 1 聚乳酸可以与多种药物进行结合形成聚乳酸共聚物复合药物缓释材料系统, 其中包括抗肿瘤类药物、抗菌、抗病毒类药物、抗结核类药物、心脑血管防治类药物以及代谢类药物。
- 2 聚乳酸共聚物复合药物缓释材料系统可以有效控制药物释放速度, 稳定有效的血药浓度, 延长药物作用时间, 并且达到靶向性治疗的目的, 明显改善药物治疗效果。

关键词:

生物材料; 生物材料学术探讨; 药物; 缓释; 聚乳酸; 肿瘤; 胶质瘤; 结核; 抗菌; 抗病毒; 5-氟尿嘧啶; 阿霉素; 表阿霉素; 紫杉醇; 盐酸氧氟沙星; 阿奇霉素; 替硝唑; 异烟肼; 利福平

摘要

背景: 聚乳酸共聚物复合药物缓释材料能够降低药物的毒副作用, 延长药物作用时间, 提高药物治疗效果, 是目前药物研究的热点之一。

目的: 明确各种聚乳酸共聚物复合药物缓释材料的特征以及实验应用效果。

方法: 将不同种类的药物与聚乳酸进行共聚结合形成聚乳酸共聚物复合药物缓释材料, 分析多种聚乳酸共聚物复合药物缓释材料的释药特征, 并分析动物实验研究中聚乳酸共聚物复合缓释药物材料的治疗效果。

结果与结论: 研究发现多种治疗药物均可以与聚乳酸结合形成聚乳酸共聚物复合药物缓释材料系统, 其中包括抗肿瘤类药物、抗菌、抗病毒类药物、抗结核类药物、心脑血管疾病防治类药物以及代谢类药物。这些药物与聚乳酸结合形成共聚物缓释系统后, 可以延长药物作用时间, 有效稳定血药浓度, 达到靶向性治疗的作用, 明显提高药物治疗作用效果。

王丹, 女, 1963年生, 辽宁省沈阳市人, 汉族, 2001年毕业于吉林大学, 副主任药师, 主要从事药学研究。
qywd123@yahoo.cn

通讯作者: 姜航航, 中国医科大学在读硕士, 中国医科大学, 辽宁省沈阳市 110000
Jwb20082000@yahoo.cn

中图分类号: R318
文献标识码: B
文章编号: 2095-4344
(2013)08-01473-08

收稿日期: 2012-10-18
修回日期: 2012-12-27
(20120622004/SJ·C)

Characteristics and experimental application of polylactic acid copolymer composite sustained-release drug materials

Wang Dan¹, Jiang Hang-hang²

1 Seventh People's Hospital of Shenyang, Shenyang 110003, Liaoning Province, China
2 China Medical University, Shenyang 110000, Liaoning Province, China

Abstract

BACKGROUND: Polylactic acid copolymer composite sustained-release drug materials can reduce the toxic side effects of drugs, extend the action time and improve the effect of the drugs, and it is the hot spot of the drug research recently.

OBJECTIVE: To identify the characteristics and experimental application of various polylactic acid copolymer composite sustained-release drug materials.

METHODS: Different types of drugs were copolymerized with the polylactic acid to form the polylactic acid copolymer composite sustained-release drug materials, and the drug release characteristics and

Wan Dan, Associate chief pharmacist, Seventh People's Hospital of Shenyang, Shenyang 110003, Liaoning Province, China
qywd123@yahoo.cn

Corresponding author: Jiang Hang-hang, Studying for master's degree, China Medical University, Shenyang 110000, Liaoning Province, China
Jwb20082000@yahoo.cn

Received: 2012-10-18
Accepted: 2012-12-27

the treatment effect of various polylactic acid copolymer composite sustained-release drug materials in the animal experimental studies were analyzed.

RESULTS AND CONCLUSION: Studies have found that many types of drug can be copolymerized with the polylactic acid and form the polylactic acid copolymer composite sustained-release drug material system, including the anti-tumor drugs, anti-bacterial drugs, anti-viral drugs, anti-tuberculosis drugs, drugs for the prevention and treatment of cardiovascular and cerebrovascular diseases and the metabolic drugs. The drugs above can prolong the action time, effectively stabilize the plasma concentration, obtain the role of targeted therapy and significantly improve the treatment effect after copolymerized with the polylactic acid and form the polylactic acid copolymer composite sustained-release drug material system.

Key Words: biomaterials; academic discussion of the biomaterials; drugs; sustained-release; polylactic acid; tumor; glioma; tuberculosis; anti-bacterial; anti-viral; 5-fluorouracil; doxorubicin; epirubicin; paclitaxel; ofloxacin hydrochloride; azithromycin; tinidazole; isoniazid; rifampicin

Wang D, Jiang HH. Characteristics and experimental application of polylactic acid copolymer composite sustained-release drug materials. *Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu*. 2013;17(8): 1473-1480.

0 引言

药物缓释就是将小分子药物与高分子载体以某种特定的方法结合,在体内通过扩散、渗透等控制方式,将小分子药物以适当浓度持续释放出来,从而达到稳定的药物浓度,持久的药物作用时间,充分发挥药物功效的目的。特点是通过对药物剂量的有效控制,降低药物的毒副作用,减少抗药性,提高药物的稳定性和有效利用率,进一步实现药物靶向输送,减少给药次数,减轻患者的痛苦,并能够降低治疗成本。

缓释制剂将传统药物包埋于某种基质或载体中,利用基质的吸附、增黏、支架连接或膜屏障等作用提高药物稳定性,延缓药物释放速度,使药物吸收缓慢,作用时间延长,毒性降低。这种新型制剂克服了传统药物半衰期短、难于长时间维持有效药物浓度以及缺乏靶向性、全身毒副作用大、患者耐受性差等缺点,是目前药物研究的发展趋势之一^[1-3]。

聚乳酸及其共聚物是目前研究最多、应用最广的可生物降解的药物缓释系统,具有良好的生物相容性和生物可降解性,无毒性,并且可以控制药物在体内的释放速度,使药物在体内能够保持有效浓度,延长药物作用时间,减小或消除副作用^[4-5]。

聚乳酸是脂肪族聚酯中的重要代表,在自然界中并不存在,一般通过人工合成获得,它的生产原料乳酸来源十分丰富,可经玉米、小麦等可再生农作物中提取的淀粉发酵而获得^[6]。1845年, Pelouze^[7]首先通过蒸馏乳酸除水的方法得到低分子量的聚乳酸和丙交酯。此后到1932年, Carothers等^[8]提出通过丙交酯开环聚合的方法可以合成聚乳酸,但他得到聚合物的分子量仍较低,并且机械性能差,实际用途不大。之后Lowe等^[9]将这种方法进一步发展,制备出较高分子量的聚乳酸。

20世纪60年代,人们开始研究聚乳酸及其共聚物在生物医学方面的应用,70年代后期,聚乳酸及其共聚物开始在制药学上得到应用。1976年, Yolles等^[10]报道了聚乳酸可广泛用作各种药物控制体系的载体。聚乳酸作为一种生物可降解的高分子材料,能被人体组织缓慢吸收,在体内最终代谢成水和二氧化碳,从尿液中排出体外,而中间产物乳酸是体内糖代谢的产物,不会在体内重要器官内聚集而增加组织器官的代谢负担。

聚乳酸作为聚酯类化合物, 疏水性强, 因此与多肽类药物相容性差, 仅在聚酯链的两端分别含有一个羧基和羟基, 活性基团较少, 很难与生物活性分子结合, 在药物缓释过程中存在“突释”现象^[11-12]。因此在应用前通过物理或化学方法对聚乳酸缓释材料进行改性处理, 以便弥补其不足, 最终达到高效药物缓释材料的要求。

聚乳酸用作缓释药物载体可分成2种, 一种是使用聚乳酸制作药物胶囊, 可有效抑制吞噬细菌的作用, 让药物定量持续释放以保持血药浓度相对平稳。另一种是作为释放基材用于药物酶制剂、生物制品微珠及微球的微型包覆膜、缓释片剂等, 可以更有效控制药物剂量的平稳释放^[13]。

文章通过对聚乳酸共聚物复合药物缓释材料包括聚乳酸抗肿瘤药物缓释材料、聚乳酸抗菌、抗病毒药物缓释材料、聚乳酸抗结核药物缓释材料以及聚乳酸心脑血管药物缓释材料等的特征以及药物释放的特点进行研究, 并对聚乳酸共聚物复合药物缓释材料治疗结核以及脑胶质瘤的动物实验进行研究分析, 明确聚乳酸共聚物复合药物缓释材料的治疗效果。

1 材料和方法

1.1 资料来源 以检索数据库的方法获取^[14], 检索时间范围2008至2012年, 检索词为“药物; 缓释; 聚乳酸”, 选取实验分析文献17篇^[15-31]。

1.2 纳入标准 ①聚乳酸抗肿瘤药物缓释材料的研究文献。②聚乳酸抗菌、抗病毒药物缓释材料的研究文献。③聚乳酸抗结核药物缓释材料的研究文献。④聚乳酸心脑血管药物缓释材料的研究文献。⑤聚乳酸降胆固醇药物缓释材料的研究文献。⑥聚乳酸共聚物复合药物缓释材料的实验应用研究。

1.3 排除标准 ①非原著类文献, 如荟萃分析及综述等。②重复研究的文献。③与研究目的无关的文献。

1.4 分析指标

1.4.1 不同种类聚乳酸共聚物复合药物缓释材料的特征 ①聚乳酸抗肿瘤药物缓释材料的特征。②聚乳酸抗菌、抗病毒药物缓释材料的特征。③聚乳酸抗结核药物缓释材料的特征。④聚乳酸心脑血管药物缓释材料的特征。⑤聚乳酸降胆固醇药物缓释材料的特征。⑥聚乳酸抗结核药物缓释材料的缓释作用。

1.4.2 各种聚乳酸共聚物复合药物缓释材料的动物实验应用 ①聚乳酸抗结核药物缓释材料治疗结核的应用实验。②聚乳酸药物缓释材料治疗脑胶质瘤的应用实验。

2 结果

2.1 聚乳酸共聚物复合药物缓释材料的特征

2.1.1 聚乳酸抗肿瘤药物缓释材料的特征 见表1。

表1 聚乳酸抗肿瘤药物缓释材料特征的研究

第一作者	材料成分	微球粒径(nm)	载药量(%)	包封率(%)	快速释放时间	快速释放药量(%)	稳定释放时间	稳定释放药量(%)	总作用时间	累积释放药量(%)
冯芳 ^[15]	5-氟尿嘧啶-聚乳酸-羧甲基壳聚糖	100.0-200.0	9.8	32.5	12 h	62.1	8.5 d	30.0	10 d	92.9
毕秀增 ^[16]	5-氟尿嘧啶-聚乳酸-乙醇酸	4 447.4±359.8	8.6±0.5	86.6±1.4	2 h	50.0	7 d	39.9	7 d	89.9
周志敏 ^[17]	聚乳酸表阿霉素	2 000.0-5 000.0	4.4	37.2	6 h	21.9	66 h	13.0	72 h	34.9
蔡敏娟 ^[18]	多烯紫杉醇聚乳酸-羟基乙酸	23.1	4.8	96.3	1 d	3.7	27 d	77.9	28 d	81.6
叶社房 ^[19]	聚乳酸表阿霉素	5 810.0	4.4	37.2	6 h	21.9	66 h	13.0	72 h	34.9
刘杰 ^[20]	阿霉素-聚乳酸-羟基乙酸	237.0±12.7	6.4±1.6	53.8±8.3	-	-	-	-	5 d	85.0

肿瘤是一种常见病与多发病, 严重威胁着人类的健康, 其死亡率仅次于心脑血管疾病的死亡率, 并且正在逐年增加。恶性肿瘤的治疗主要以化疗为主, 各种化疗药物如 5-氟尿嘧啶、阿霉素、表阿霉素、环磷酰胺、长春新碱、喜树碱和紫杉醇等在恶性肿瘤的治疗中发挥重要的作用, 但是绝大部分药物具有较强的毒性以及非靶向性, 而微粒系统在肿瘤细胞表面的吸附能力较强, 能够增强肿瘤细胞的摄粒活性, 从而提高药物的靶向性, 明显降低药物的毒副作用, 增强治疗效果。诸多研究对 5-氟尿嘧啶、阿霉素、表阿霉素以及紫杉醇的聚乳酸共聚物的缓释药物特征进

行了分析。

2.1.2 聚乳酸抗菌、抗病毒药物缓释材料的特征 应用抗菌、抗病毒聚乳酸聚合物缓释材料可以降低药物的毒性, 提高治疗效果, 原因是细菌和病毒感染的主要部位肝、脾等器官也是药物缓释微粒的靶向器官, 此外, 微粒可以进入细胞内释放药物, 并且可以持续较长时间的药物作用, 从而消除细菌和病毒的耐药性。文章对盐酸左氧氟沙星、替硝唑以及阿奇霉素聚乳酸共聚物的缓释药物特征进行了研究分析, 见表 2。

表 2 聚乳酸抗菌、抗病毒药物缓释材料特征的研究

第一作者	材料成分	载药量 (%)	包封率 (%)	快速释放时间	快速释放药量 (%)	稳定释放时间	稳定释放药量 (%)	总作用时间	累积释放药量 (%)
胡庆军 ^[21]	聚乳酸-盐酸左氧氟沙星	5.0	-	7 d	28.6	23 d	24.6	30 d	53.2
		10.0	-	7 d	35.3	23 d	23.4	30 d	58.7
		20.0	-	7 d	46.1	23 d	25.3	30 d	71.4
刘娟 ^[22]	聚乳酸-替硝唑	5.0	-	-	-	14 d	78.4	14 d	78.4
王哲 ^[23]	聚乳酸-阿奇霉素	10.0	90.0	5 h	20.0	75 h	40.0	80 h	60.0

2.1.3 聚乳酸抗结核药物缓释材料的特征 利福平和异烟肼均是常用的抗结核药物, 对结核杆菌具有高度选择性, 抗菌作用强, 对细胞内外的结核杆菌均具

有杀灭作用。文章对利福平聚乳酸共聚物缓释材料和异烟肼聚乳酸共聚物缓释材料的特性进行了研究分析, 见表 3。

表 3 聚乳酸抗结核药物缓释材料特征的研究

第一作者	材料成分	微球粒径 (μm)	载药量 (%)	包封率 (%)	快速释放时间 (d)	快速释放药量 (%)	稳定释放时间 (d)	稳定释放药量 (%)	总作用时间 (d)	累积释放药量 (%)
刘江涛 ^[24]	异烟肼聚乳酸	59.4 \pm 2.9	32.8 \pm 0.6	67.5 \pm 0.5	14	30.0	42	50.0	56	80.0
叶向阳 ^[25]	利福平-聚乳酸-羟基乙酸	80.0 \pm 9.4	33.1 \pm 1.3	54.7 \pm 1.1	3	18.1 \pm 0.4	39	74.1 \pm 0.7	42	92.1 \pm 1.2
胡春晖 ^[26]	利福平-聚乳酸-羟基乙酸	1.0	2.4 \pm 0.1	4.5 \pm 0.1	-	-	-	-	11	100.0
		140.0	26.2 \pm 0.8	69.6 \pm 3.6	-	-	-	-	30	35.0

2.1.4 聚乳酸心脑血管药物缓释材料的特征 尼莫地平 and 长春西汀均是血管扩张药物, 能够选择性扩张脑血管, 增加脑血流量, 可以预防及改善脑血管疾病

以及脑血管疾病后遗症。文章对尼莫地平和长春西汀聚乳酸共聚物的药物缓释作用特征进行了研究分析, 见表 4。

表 4 聚乳酸心脑血管药物缓释材料特征的研究

第一作者	材料成分	微球粒径(μm)	载药量(%)	包封率(%)	快速释放时间(d)	快速释放药量(%)	稳定释放时间(d)	稳定释放药量(%)	总作用时间(d)	累积释放药量(%)
肖莉 ^[27]	尼莫地平聚乳酸	61.7 \pm 0.4	53.2 \pm 0.8	86.2 \pm 0.6	1	15.0	19 d	63.2	20	78.2
刘国磊 ^[28]	长春西汀聚乳酸	10.0 \pm 0.2	18.4 \pm 0.2	91.3 \pm 0.9	1	18.0	-	-	-	-

2.1.5 聚乳酸降胆固醇药物缓释材料的特征 洛伐他汀是降低胆固醇药物, 半衰期较短, 口服药物后血药浓度变化较大, 加入聚乳酸载体后能够长时间维持药物的血药浓度, 延长药物作用时间。张敏^[29]对洛伐他汀聚乳酸微球的药物缓释性能进行了研究分析, 实验结果发现洛伐他汀聚乳酸微球的形态圆整, 粒径分布均匀, 最佳微球粒径 65.8 μm , 载药量 32.2%, 包封率 81.8%, 可持续释放药物达 10 d, 累积释放药量 34.8%。同时研究还发现载体材料的

亲水性越高, 微球的包封率和载药量越大, 药物释放速率也越快。

2.2 聚乳酸共聚物复合药物缓释材料的动物实验应用

2.2.1 聚乳酸抗结核药物缓释材料治疗结核的应用实验 刘江涛等^[24]和胡春晖^[26]分别对异烟肼聚乳酸共聚物和利福平聚乳酸共聚物进行了药物缓释作用的动物实验研究, 同样显示出聚乳酸抗结核药物良好的药物缓释特征, 具体实验方法及结果见表 5。

表 5 聚乳酸抗结核药物缓释材料的缓释作用研究

第一作者	材料成分	实验动物	干预措施	检测方法	药物浓度峰值及作用时间	稳定释放时间及药物浓度
刘江涛 ^[24]	异烟肼聚乳酸	大白兔	左侧股骨粗隆间置入 15 mg	高效液相色谱法	第 7 天时药物浓度(146.3 \pm 0.9) $\mu\text{g/g}$	7-56 d 药物释放浓度持续在 20 $\mu\text{g/g}$ 以上
胡春晖 ^[26]	利福平-聚乳酸-羟基乙酸	大鼠	肺泡灌洗技术提取肺部游离药物	高效液相色谱法	第 3 天时药物浓度达峰值 (48.6 \pm 15.6) g/L	第 121 天时药物浓度 (0.8 \pm 0.2) g/L

2.2.2 聚乳酸共聚物复合药物缓释材料治疗脑胶质瘤的应用实验 胡婧^[30]和索新等^[31]分别对聚乳酸共聚物复合药物缓释材料羟基喜树碱聚乳酸以及卡氮芥聚乳酸、阿霉素聚乳酸治疗脑胶质瘤进行了动物实验研究, 以明确聚乳酸共聚物复合药物缓释材料的缓释作用以及治疗脑胶质瘤临床应用效果, 实验对象均

为 C6 脑胶质瘤细胞, 结果上述 3 种药物在体内均有良好的药物缓释作用, 卡氮芥聚乳酸和阿霉素聚乳酸缓释系统药物释放平稳, 无突释现象发生, 3 种药物对肿瘤细胞均有较强的抑制作用, 羟基喜树碱聚乳酸以及阿霉素聚乳酸对脑胶质瘤细胞的抑制作用更明显, 具体实验方法及结果见表 6。

表 6 聚乳酸药物缓释材料治疗脑胶质瘤的研究

第一作者	材料成分	实验对象	载药量(%)	药物缓释作用	药物杀瘤效果
胡婧 ^[30]	羟基喜树碱聚乳酸	大鼠 C6 脑胶质瘤细胞	20	第 1 天药物释放 12%, 浓度 (183.16 \pm 31.40) g/L; 第 28 天共累积释放 72.41%	延长存活期 63.56%
索新 ^[31]	卡氮芥聚乳酸	C6 脑胶质瘤细胞	10	药物缓释平稳, 无突释现象	瘤细胞抑制率 12.3%
	阿霉素聚乳酸	C6 脑胶质瘤细胞	15	药物缓释平稳, 无突释现象	瘤细胞抑制率 67.6%

2.3 PubMed 数据库 2008 至 2012 年收录聚乳酸共聚物复合药物缓释材料特征与实验应用的相关研究文献分析

国外学者对聚乳酸共聚物复合药物缓释材料的研究较多, 举例 10 篇文献, 见表 7。

表 7 PubMed 数据库 2008 至 2012 年收录聚乳酸共聚物复合药物缓释材料相关研究 10 篇文献举例

文题	作者	来源期刊	发表时间
In vivo biocompatibility, sustained-release and stability of triptorelin formulations based on a liquid, degradable polymer ^[32]	Asmus LR, Tille JC, Kaufmann B, et al.	<i>Journal of Controlled Release</i>	2012
Scale up, optimization and stability analysis of Curcumin C3 complex-loaded nanoparticles for cancer therapy ^[33]	Ranjan AP, Mukerjee A, Helson L, et al.	<i>Journal of Nanobiotechnology</i>	2012
Single processing step toward injectable sustained-release formulations of Triptorelin based on a novel degradable semi-solid polymer ^[34]	Asmus LR, Kaufmann B, Melander L, et al.	<i>European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics</i>	2012
Polyelectrolyte coated polymeric nanoparticles for controlled release of docetaxel ^[35]	Agrawal R, Shanavas A, Yadav S, et al.	<i>Journal of Biomedical Nanotechnology</i>	2012
Control of cilostazol release kinetics and direction from a stent using a reservoir-based design ^[36]	Parker T, Davé V, Falotico R, et al.	<i>Journal of Biomedical Materials Research Part B-Applied Biomaterials</i>	2012
Solutions as solutions--synthesis and use of a liquid polyester excipient to dissolve lipophilic drugs and formulates sustained-release parenterals ^[37]	Asmus LR, Gurny R, Möller M.	<i>European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics</i>	2011
Preparation of sustained release microspheres containing extracts from <i>Caulis sinomenii</i> with polylactic acid and their release property in vitro ^[38]	Zhan W, Zhang X.	<i>Zhongguo Zhong Yao Za Zhi</i>	2010
Preparation and drug release property of paclitaxel nanoparticles ^[39]	Wang TW, Wu Y, Li MJ, et al.	<i>Zhong Yao Cai</i>	2009
Growth inhibition against intracranial C6 glioma cells by stereotactic delivery of BCNU by controlled release from poly(D,L-lactic acid) nanoparticles ^[40]	Kang C, Yuan X, Zhong Y, et al.	<i>Technology in Cancer Research and Treatment</i>	2009
Fabrication, characterization and drug release characteristics of drug loaded poly (L-lactic acid) fiber ^[41]	Gao H, Ping Q, Gu Y.	<i>Sheng Wu Yi Xue Gong Cheng Xue Za Zhi</i>	2008

3 讨论

聚乳酸共聚物复合药物缓释材料药物释放分为3个阶段^[42]: ①药物突释阶段。药物释放过程中经常出现初期的大剂量释放,称为“突释”现象。发生原因主要是吸附在载体表面或者通过比较弱的聚合键能结合,在短时间内脱落引起。②稳定释放阶段。可降解聚合物外面的液体扩散到基体内部并携带药物从基体内部向水相扩散,同时基体高分子材料逐步降解,促进基体外液体向内部的扩散以及药物向外部的扩散,加速药物释放。③加速释放阶段。在缓释体系药物释放后期,可降解聚合物的达到一定程度时,基体可能会发生崩解,导致包载的药物从基体中全面加速释放。

很多因素都影响聚乳酸共聚物复合药物缓释材料释放药物的作用,聚乳酸共聚物分子量的大小、载药量、包封率、微粒直径大小、共聚物交联度及制备

的方法以及聚乳酸共聚物降解的过程都会影响药物的释放作用。聚乳酸共聚物微粒的大小对药物的缓释作用起到决定性作用,在聚乳酸共聚物复合药物缓释材料的分子量、组成、载药量等因素相同的情况下,微粒直径越大,药物释放速度越慢。而载药量增加后,药物释放速度加快。除此之外,释放介质的性质如离子强度、酸碱强度以及温度等因素也会影响药物的释放作用。聚乳酸共聚物复合药物缓释材料进入机体后,机体环境的变化也会影响药物的释放作用。

聚乳酸共聚物复合药物缓释系统的优点^[43-46]: ①将释放到环境中的药物控制在有效浓度范围内,使药物在体内维持恒定的有效浓度,提高药物的生物利用率。②能够长时间有效地利用药物,减少用药量。由于药物缓释系统能够较长时间控制药物浓度恒定在有效范围内,药物利用率可达80%–90%。③对药物本身具有增加稳定性的作用。聚乳酸共聚物复合药物缓释系统对于半衰期短的多肽和蛋白质类大分子药

物,可以有效保持药物的生物活性,并且降低药物的免疫原性。④聚乳酸共聚物复合药物缓释系统有利于实现靶向给药,提高局部药物浓度,降低机体内药物浓度的总体水平,减少药物对正常细胞和组织的毒副作用。⑤减少用药次数,极大方便了患者。

文章研究显示,聚乳酸复合药物缓释材料可以与抗肿瘤类药物、抗结核类药物以及抗菌、抗病毒等多种类药物进行结合。除此之外,聚乳酸复合药物缓释材料还可以负载镇痛类药物、激素类药物等形成聚乳酸共聚物复合药物缓释系统,并且结合后形成的聚乳酸共聚物复合药物缓释材料系统均能够控制稳定的药物浓度,发挥持久的药物作用时间,降低药物的毒副作用,减少药物的抗药性,提高药物的稳定性和有效利用率,并且能够发挥靶向性治疗的作用,明显改善药物治疗的效果。

作者贡献: 王丹和姜航航共同构思并设计本综述,王丹解析相关数据,王丹对本文负责。姜航航审核。

利益冲突: 课题未涉及任何厂家及相关雇主或其他经济组织直接或间接的经济或利益的赞助。

伦理要求: 无涉及伦理冲突的内容。

作者声明: 文章为原创作品,数据准确,内容不涉及泄密,无一稿两投,无抄袭,无内容剽窃,无作者署名争议,无与他人课题以及专利技术的争执,内容真实,文责自负。

4 参考文献

- Allen TM, Cullis PR. Drug delivery systems: entering the mainstream. *Science*. 2004;303(5665):1818-1822.
- Deitzel JM, Kleinmeyer JD, Hirvonen JK, et al. Controlled deposition of electrospun poly(ethylene oxide) fibers. *Polymer*. 2000;42:8163-8170.
- Zussman E, Burman M, Yarin AL, et al. Tensile deformation of electrospun nylon-6,6 nanofibers. *Journal of Polymer Science B: Polymer Physics*. 2006;44:1482-1489.
- Auras R, Harte B, Selke S. An overview of polylactides as packaging materials. *Macromol Biosci*. 2004;4(9):835-864.
- 石淑先,夏宇正,郭祖鹏,等.聚D, L-乳酸的合成及表征[J].弹性体,2002,12(6):10-13.
- Drumright RE, Gruber PR, Henton DE. Poly(lactic acid) technology. *Advanced Materials*. 2000;12:1841-1846.
- Pelouze J. Memoire sure l'acide lactique. *Annual Chimie*. 1845;3(13):257-268.
- Carothers WH, Dorough GL, Van Natta FJ. Studies of polymerization and ring formation. X. The reversible polymerization of six-membered cyclic ester. *Journal of the American Chemical Society*. 1932;54:761-772.
- Lowe CE. Preparation of high molecular weight polyhydroxyacetic ester. US Patent, 2668162, 1954.
- Yolles S, Leaffe T, Ward L, et al. Controlled release of biologically active drugs. *Bull Parenter Drug Assoc*. 1976;30(6):306-312.
- Uchida T, Yoshida K, Ninomiya A, et al. Optimization of preparative conditions for polylactide (PLA) microspheres containing ovalbumin. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*. 1995;43(9):1569-1573.
- Cao X, Schoichet MS. Delivering neuroactive molecules from biodegradable microspheres for application in central nervous system disorders. *Biomaterials*. 1999;20(4):329-339.
- 郭圣荣.医药用生物降解性高分子材料[M].北京:化学工业出版社,2003.42-43.
- 中国知网.中国学术期刊总库[DB/OL].2012-11-28. <https://www.cnki.net>
- 冯芳.5-FU载药纳米微粒的制备、表征及体外实验[D].甘肃:兰州大学,2009:1-46.
- 毕秀增,潘伟华,南开辉,等.5-氟尿嘧啶缓释剂制备及体外释药性能比较[J].中国组织工程研究,2012,16(8):1430-1434.
- 周志敏.抗肿瘤药物表阿霉素缓释制剂及聚乳酸自组装行为的研究[D].福建:厦门大学,2006:1-82.
- 蔡敏娟,陈志奎,林礼务,等.载多烯紫杉醇聚乳酸-羟基乙酸微球的制备、表征及其药物稳定性[J].中国组织工程研究与临床康复,2010,14(21):3856-3860.
- 叶社房,侯振清,周志敏,等.植入型表阿霉素缓释药膜的制备及体内抑瘤活性[J].中国生物医学工程学报,2008,27(4):586-590.
- 刘杰,徐伟华,金成,等.载阿霉素PLGA纳米微球的制备及性质研究[J].现代生物医学进展,2010,10(24):4661-4663.
- 胡庆军.聚DL-乳酸在HA复合材料与药物缓释中的应用[D].湖北:华中科技大学,2006:1-59.
- 刘娟,肖丽英,李伟,等.可吸收聚乳酸-替硝唑抗菌缓释剂体外释药释放效果的测定[J].华西口腔医学杂志,2005,23(3):237-239.
- 王哲,张秀梅,倪宏哲,等.聚乳酸载阿奇霉素微球包裹和体外释药行为[J].中国生物医学工程学报,2009,28(2):314-316.
- 刘江涛,王永清,夏侃,等.异烟肼聚乳酸缓释体的制备及体内释药特性[J].中国脊柱脊髓杂志,2008,18(4):290-293.
- 叶向阳,孙湘,贾会文,等.利福平/聚乳酸-聚羟基乙酸缓释微球的制备及特性[J].中国组织工程研究与临床康复,2011,15(51):9608-9612.
- 胡春晖.利福平微球-原位凝胶复合缓释载体的研究[D].北京:北京协和医学院,2011:1-109.
- 肖莉,张韵慧,崔颖,等.尼莫地平聚乳酸缓释微球的制备及其药剂学性质[J].中国医院药学杂志,2008,28(3):194-198.
- 刘国磊,王帅,王静,等.长春西汀聚乳酸-聚乙醇酸缓释微球的研制[J].中国药房,2012,23(13):1203-1206.
- 张敏.洛伐他汀聚乳酸微球的制备及释药特性[D].北京:北京化工大学,2011:1-89.
- 胡婧.羟基喜树碱缓释片脑内植入治疗脑胶质瘤的研究[D].重庆:第三军医大学,2008:1-68.
- 索新,刘伟,郭永川,等.可生物降解高分子超细纤维PLA药物缓释体作用于脑胶质瘤的体外研究[J].中国微侵袭神经外科杂志,2006,11(12):558-561.
- Asmus LR, Tille JC, Kaufmann B, et al. In vivo biocompatibility, sustained-release and stability of triptorelin formulations based on a liquid, degradable polymer. *J Control Release*. 2012;165(3):199-206.
- Ranjan AP, Mukerjee A, Helson L, et al. Scale up, optimization and stability analysis of Curcumin C3 complex-loaded nanoparticles for cancer therapy. *J Nanobiotechnology*. 2012;10:38.

- [34] Asmus LR, Kaufmann B, Melander L, et al. Single processing step toward injectable sustained-release formulations of Triptorelin based on a novel degradable semi-solid polymer. *Eur J Pharm Biopharm.* 2012;81(3):591-599.
- [35] Agrawal R, Shanavas A, Yadav S, et al. Polyelectrolyte coated polymeric nanoparticles for controlled release of docetaxel. *J Biomed Nanotechnol.* 2012;8(1):19-28.
- [36] Parker T, Davé V, Falotico R, et al. Control of cilostazol release kinetics and direction from a stent using a reservoir-based design. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* 2012;100(3):603-610.
- [37] Asmus LR, Gurny R, Möller M. Solutions as solutions--synthesis and use of a liquid polyester excipient to dissolve lipophilic drugs and formulate sustained-release parenterals. *Eur J Pharm Biopharm.* 2011;79(3):584-591.
- [38] Zhan W, Zhang X. Preparation of sustained release microspheres containing extracts from *Caulis sinomenii* with polylactic acid and their release property in vitro. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi.* 2010;35(16):2142-2145.
- [39] Wang TW, Wu Y, Li MJ, et al. Preparation and drug release property of paclitaxel nanoparticles. *Zhong Yao Cai.* 2009; 32(9): 1447-1449.
- [40] Kang C, Yuan X, Zhong Y, et al. Growth inhibition against intracranial C6 glioma cells by stereotactic delivery of BCNU by controlled release from poly(D,L-lactic acid) nanoparticles. *Technol Cancer Res Treat.* 2009;8(1):61-70.
- [41] Gao H, Ping Q, Gu Y. Fabrication, characterization and drug release characteristics of drug loaded poly (L-lactic acid) fiber. *Sheng Wu Yi Xue Gong Cheng Xue Za Zhi.* 2008;25(4): 870-873.
- [42] Rothen-Weinhold A, Besseghir K, Vuaridel E, et al. Injection-molding versus extrusion as manufacturing technique for the preparation of biodegradable implants. *Eur J Pharm Biopharm.* 1999;48(2):113-121.
- [43] Pardridge WM. Drug targeting to the brain. *Pharm Res.* 2007; 24(9):1733-1744.
- [44] Mariette B, Coudane J, Vert M. Interactions of GRF(1-29)NH₂ with plasma proteins and their effects on the release of the peptide from a PLAGA matrix. *J Control Release.* 2005;106(3): 253-262.
- [45] Yamagata T, Morishita M, Kavimandan NJ, et al. Characterization of insulin protection properties of complexation hydrogels in gastric and intestinal enzyme fluids. *J Control Release.* 2006;112(3):343-349.
- [46] Edelman ER, Langer R. Optimization of release from magnetically controlled polymeric drug release devices. *Biomaterials.* 1993;14(8):621-626.