

· 综述 ·

微球载体材料研究概况及其在中药领域中的展望

许凉凉¹, 伊辛¹, 戎堃¹, 刘彬丽¹, 蔡程科^{2*}

(1. 北京中医药大学中药学院, 北京 100102; 2. 北京中医药大学研究生院, 北京 100029)

[摘要] 回顾近 10 年微球制剂的研究, 对常见的载体材料, 新型载体材料进行了介绍, 其中常见的载体材料包括蛋白质类、多糖类、聚酯类、聚多元醇类等; 新型载体材料包括聚氰基丙烯酸二乙酯聚合物、药物缓释星型聚合物、修饰的壳聚糖等, 并总结目前微球制备存在的问题。微球制剂具有缓释、靶向作用, 在化药研究领域已经取得了一些成果, 在临床上得到了应用, 而对于中药目前还处于基础研究阶段。该技术在中药制剂领域取得较大发展, 利用载体材料的特性, 将现代技术与中医药理论结合, 研究制备中药微球制剂, 可改善传统剂型的不足, 扩大中药临床应用, 有利于中药现代化。

[关键词] 微球; 常见载体材料; 新型载体材料

[中图分类号] R283 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2014)10-0239-04

[doi] 10.13422/j.cnki.syfx.2014100239

Advance of Carrier Material of Microsphere and Application Field of Traditional Chinese Medicine

XU Liang-liang¹, YI Xin¹, RONG Kun¹, LIU Bin-li¹, CAI Cheng-ke^{2*}

(1. School of Chinese Pharmacy, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100102, China;

2. Graduate School of Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China)

[Abstract] The common carrier material and new carrier material were summarized in past decades. Common materials include protide, polysaccharide, polyester, polyethylene glycol and so on. The new carrier materials include PACA-co-PEG, star polymer for drug delivery application and modified chitosan. Some problems of making microsphere were summarized in recent years. Microsphere has the function of controlled-release and targeting. The technology of microsphere in the field of medicine has been widely studied and developed, but the technology of microsphere in field of traditional Chinese medicine (TCM) lies in basic research stage. The development of this technology in the field of TCM preparation in future was prospected. Microsphere of TCM improves the shortage of traditional dosage form which can enlarge the clinical application of TCM.

[Key words] microsphere; common carrier material; new carrier material

微球技术是始于 20 世纪的新型给药技术, 得到了广泛研究并展现出良好的前景。利用载体材料的特性, 包载药物制成微球制剂, 能起到增加药物的水溶性, 减少对胃肠道刺激, 降低毒性, 减少肝脏首过效应等作用。利用载体材料

的特性不仅能提高药物生物利用度, 增强疗效, 还能起到缓释、靶向的作用, 进而达到减少药物的服用量, 减少服药次数^[1]。微球技术在化药研究领域得到广泛研究和发展, 目前有些西药微球制剂已经在临床上应用, 如益普生法国生物技术公司的达菲林(曲普瑞林微球)、西安杨森的恒德(利培酮微球)及 Nutropin® Depot(生长激素)和瑞士诺华制药的善龙(注射用醋酸奥曲肽微球)^[2]等, 但在中药领域微球技术的研究还处于基础研究阶段。本文主要对常见微球制剂载体材料、新型药物载体材料以及存在主要问题进行综述, 展望了该技术在中药制剂领域的发展。

[收稿日期] 20130517(015)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81173562)

[第一作者] 许凉凉, 硕士, Tel: 18811502803, E-mail: 18811502803@163.com

[通讯作者] * 蔡程科, 博士, 副教授, 从事新剂型与新制剂研究, Tel: 010-64286887, E-mail: cck98@126.com

1 常见微球制剂载体材料

微球技术是指利用适宜的高分子聚合物材料作为载体将固体或液体药物包裹而形成微粒分散系统的技术。这些高分子聚合物材料具有重要的作用,通过载体材料的特性能够包裹药物达到缓释的作用,减少药物的刺激性,降低毒性、增强疗效^[3]。这些载体材料能在体内降解,通过对载体材料降解速度的控制可达到对药物释放速率的控制。微球制剂中常用的载体材料包括蛋白类、多糖类、聚酯类、聚多元醇类等^[4]。

1.1 蛋白类 用于微球制备的常见蛋白类载体材料包括白蛋白、酪蛋白、球蛋白、蛋白丝肽、明胶等,此类载体材料无毒性,性质稳定,具有良好的生物降解性和生物相容性。其中明胶微球、白蛋白微球研究较为广泛,明胶和白蛋白均是一种天然的高分子材料,具有良好的生物降解性和生物相容性,价廉易得,是一种重要的微球载体材料^[5-6]。明胶是多肽分子混合物,是一种两性物质,既有酸性,又有碱性,分子结构上有大量的羟基,另外还有许多羧基和氨基,这使得其具有极强的亲水性。白蛋白为单链多肽,分子中含 17 个二硫键,是不含有糖的组分,它是血浆中主要的载体,许多水溶性差的物质可以通过与白蛋白的结合而被运输。由于明胶和白蛋白的特性,研究制备明胶微球和白蛋白微球,进一步改善其性质已经成为医药研究人员的热点。有些中药有效成分由于稳定性差,如中药挥发油易挥发易受外界影响;又有些口服易被消化酶降解如水蛭素、苦杏仁苷等,限制了其在临床上的应用,因此研究制备新剂型,对扩大中药的临床应用具有重要意义。明胶微球和白蛋白微球在增加中药有效成分稳定性的同时又达到靶向作用,提高生物利用度,增大疗效。国内近年来研制的中药单味制剂明胶微球和白蛋白微球包括水飞蓟宾明胶微球^[7]、艾叶挥发油明胶微球^[8]、苦杏仁苷明胶微球^[9]、去甲斑蝥素白蛋白微球^[10]、三七总皂苷白蛋白微球^[11]等,经研究制备所制得的微球性质稳定,粒径均匀。其中陈永顺等人研究制备了水飞蓟宾明胶微球,经研究表明明胶的用量、油水相比比例对水飞蓟宾明胶微球的粒径和分散性具有较大的影响,同时对水飞蓟宾明胶微球在大鼠体内的药动学和组织分布进行实验研究,结果显示与水飞蓟宾注射液相比,水飞蓟宾明胶微球能提高对肝脏,脾脏的趋向性,达到靶向作用,提高其治疗作用。白蛋白微球中药物的释放一般包括快速释放阶段和延缓临界释放阶段两个阶段,其释放机制较为复杂,受多种因素的影响。

1.2 多糖类 多糖是一种天然的高分子材料,与蛋白类载体材料相同,均无毒性、稳定、生物相容性和生物降解性良好。常用于微球的多糖类载体材料包括淀粉、壳聚糖、海藻酸盐等。壳聚糖为聚葡萄糖胺(1-4)-2-氨基-β-D 葡萄糖,是由自然界广泛存在的几丁质(chitin)经过脱乙酰作用得到的,具有活泼的羟基和氨基基团,对于增强细胞黏附有一定的作用,有抗肿瘤、降低血糖和胆固醇、强化肝功能、抗凝血活性、抗血栓等多种药理活性^[12],这些特性使得壳聚糖成为目前研究较多的微球载体材料,应用前景广阔。王钦等^[13]

研究制备去甲斑蝥素壳聚糖微球,结果显示去甲斑蝥素稳定性提高,缓释作用增强,并且由于壳聚糖也有抗肿瘤作用,有可能增加去甲斑蝥素的抗肝癌作用。刘沛等^[14]也应用壳聚糖制备大黄总蒽醌结肠定位微球,并研究其生物黏附性及泻下作用,结果显示大黄总蒽醌结肠定位微球具有生物黏附性,能够延长药物在消化道的滞留时间,提高药物的吸收,实现了药物的结肠靶向性。但由于壳聚糖其表面有许多微孔,微球中药物在释放初期常出现突释现象,在一定程度上限制了其应用。

1.3 聚酯类 聚乳酸聚乙醇酸共聚物(PLGA)为主要的微球聚酯类载体材料之一。PLGA 由乳酸(LA)和羟基乙酸(GA)聚合而成,是生物可降解的聚合物,可在体内降解为乳酸和乙醇酸,两者最终均以二氧化碳和水的形式排出体外,毒性低,安全性高,稳定性好,可包载药物使其具有缓释作用。PLGA 是少数取得美国 FDA 的批准的载体材料之一,用于组织工程支架和药物载体^[15],已获得 FDA 批准上市的益普生法国生物技术公司的达菲林(曲普瑞林微球)和瑞士诺华制药的善龙(注射用醋酸奥曲肽微球)也均为 PLGA 微球。PLGA 分子中的 LA 与 GA 的比例不同,PLGA 的类型不同,目前常用类型主要为 PLGA 75:25 及 50:50,LA 与 GA 的比例不同导致所聚合的 PLGA 的性质不同,对微球的制备成型工艺和体内外释放特性都有所影响。通过破坏酯键会使得 PLGA 降解,降解程度随单体比不同而有差异,GA 比例越大越易降解。但也存在特例,当 LA-GA 为 50:50 时,降解的速度会更快。近几年国内研究的 PLGA 微球主要为紫杉醇 PLGA 微球^[16]、姜黄素 PLGA 微球^[17]等。紫杉醇在抗肿瘤方面显示出了良好的疗效,但紫杉醇制成注射剂较易产生不良反应,所以研究改进剂型如紫杉醇 PLGA 微球成为了国内研究的重点和热点,谢明等^[16]制备研究紫杉醇 PLGA 微球,对其进行喉癌裸鼠移植瘤药效研究,研究结果显示与紫杉醇针剂相比,其微球制剂具有更强的抗肿瘤血管新生作用,为喉鳞癌的化疗开辟高效、低毒的治疗新途径提供实验依据。

1.4 聚多元醇类 微球聚多元醇类载体材料主要为聚乙二醇类,聚乙二醇(PEG)呈 pH 中性,无毒,具水溶性,PEG 是被 FDA 批准的少数的能用于注射给药的合成聚合物之一^[18]。但聚乙二醇作为微球材料一般不单独使用,经常与 PLA 等其他载体材料联用,以改善 PLA 等其他载体材料的性质^[19]。如任杰等^[20]研究制备了去甲斑蝥素 PLA-PEG 纳米微球,所制备的微球形态圆整,粒径较为均匀,具有缓释作用。目前中药 PEG 微球的研究还很少,具有广阔的研究前景。

2 新型载体材料

壳聚糖,聚乳酸等都是微球常见载体材料,其虽具有良好的生物相容性和缓释特性等优点,但由于其结构特性同时也存在着些不足,造成所制备的微球无法达到预想的效果,如壳聚糖微球由于其微球表面的多孔结构,易出现突释;直链聚乳酸由于其活性基团少,难以与活性药物结合,因此也会出现突释现象。为了改进这些不足,研究学者们致力于对这些载体材料进行改造修饰,研制出更为理想的新型微球载

体材料,进一步促进微球制剂研究领域的发展,使其能够更好地应用于临床。

2.1 合成高分子材料

2.1.1 聚氰基丙烯酸二乙酯聚合物(PACA-co-PEG)

聚氰基丙烯酸烷基酯(PACA)是广泛应用于胸外、生殖器等外科手术中常用的软组织医用黏合剂^[21]。但由于PACA降解生成了醛类化合物,产生毒副作用,因此许多研究学者在PACA上引进了乙二醇取代基,合成了一种新型载体材料聚氰基丙烯酸二乙酯聚合物(PACA-co-PEG)^[22-23],研究表明由于引入了乙二醇基增加了PACA的亲水性,可以阻碍蛋白的靠近,进而减少肝脏吞噬细胞的吞噬,延长所载药物在体内循环时间,增强在细胞膜的黏附,实现对肝、脾、骨髓等其他器官的主动靶向作用。实验证明PACA-co-PEG低毒安全,可生物降解,具有良好的生物相容性、靶向性和缓释性^[22-23]。赵锦花等^[24]制备PACA-co-PEG共聚物和模拟药物扑热息痛(PCTM)的载药微球,制得的微球粒径满足静脉注射的要求($<1\ \mu\text{m}$),与均聚物PACA相比,PACA-co-PEG共聚物载药微球缓释效果明显,可能是由于共聚物所带的PEG侧链吸水溶胀阻碍亲核基团进攻聚合物主链所形成的。武莉等人^[23]用PACA-co-PEG为载体材料制备了紫杉醇纳米胶束,并研制验证了其用于小鼠乳腺癌的可接受性,结果表明药物持续释放达到了两周以上,有明显的抑瘤效果,验证了紫杉醇-聚氰基丙烯酸二乙酯纳米胶束作为乳腺癌治疗的缓释制剂治疗效果显著。PACA-co-PEG体现出了良好的缓释特性,作为微球等缓释制剂的载体材料具有广阔的前景。

2.1.2 药物缓释星型聚合物

星型聚合物是区别于直链线性结构高分子的一类多支化聚合物,拥有许多的尾基团和可调谐性的单分散高分子,大小可控,具有良好的生物相容性,在生物医学领域作为载体材料具有很好的发展前景。星型聚合物由于其含有较多的末端功能基团和较大的包容空间可以和许多的物质作用。Timothy T Nguyen^[25]等首次采用有机催化开环聚合反应(ROP)研究制备聚 δ -戊内酯(PVL)星型化合物、单甲基醚-聚环氧乙烷(PEO)星型化合物、单甲基醚-PEO-b-PVL星型化合物,并对影响受体介导内吞摄取进入动物细胞的星型聚合物纳米颗粒粒径进行了研究,表明在粒径25~30 nm摄取进入动物细胞最优,同时由于星型聚合物具有特殊的外围基团使得其具有更大的表面积更有可能与周围环境发生相互反应,因此更具有靶向性,对细胞有机体具有更大的渗透性。张雯等^[26]应用直链聚乳酸制备了青风藤提取物聚乳酸微球,结果表明微球外观圆整,粒径均一,但是微球中的药物呈现出两相释放模式,在第一阶段呈现出突释现象。直链聚乳酸是一类优良的药物缓释载体材料,但由于其活性基团少,难以与生物活性物质结合,在药物释放过程中会出现突释现象。为了改善其特性付春华等^[27]用乳酸熔融聚合方法制备了具有星型结构的聚乳酸,与直链型相比,亲水性增加,活性基团增加,改善了直链聚乳酸存在的缺陷。在未来的应用纳米技术药物传递系统中,星型聚合物具有很好的发展前景^[28]。

2.2 修饰的壳聚糖纳米载药微球

壳聚糖是在美国FDA获准的载体材料之一,传统方法制备的壳聚糖载药微球存在一些缺陷限制其应用,如分散性差,稳定性差,特别是在靶向性上,其作用效果不明显。为了改进壳聚糖的这些缺陷,使其更好的发挥作用,目前国内外学者正致力于对壳聚糖进行结构修饰,制备新型壳聚糖载体材料,更好地发挥其靶向作用。由于壳聚糖大分子中有活泼的羟基和氨基,具有较强的化学反应能力,因此通过特定的条件,即可完成对壳聚糖结构修饰,生成各种具有不同性能的壳聚糖衍生物,从而扩大了壳聚糖的应用范围。杨子明等^[29]通过分子结构设计,以叶酸靶向受体修饰壳聚糖,以5-氟尿嘧啶为模型药物采用复凝聚法制备新型的靶向壳聚糖纳米载药微球,叶酸修饰使其从被动靶向性转为主动靶向性,结果表明模型药物被成功包埋到叶酸修饰后的壳聚糖微球中,包埋率和载药量最高可达86.5%和32.7%,粒径在100~150 nm,球形度良好;体外释放实验表明叶酸修饰壳聚糖纳米载药微球具有良好缓释作用,24 h后载药纳米微球在模拟胃液(pH 1.2)中释放率为70%。除用叶酸进行修饰外,还有学者用亚油酸/聚苹果酸双接枝壳聚糖,用生物素、PEG等修饰壳聚糖^[30],经修饰的壳聚糖纳米载药微球将是一种很有应用前景的靶向给药载体材料。

3 存在主要问题

虽然微球技术得到了广泛的研究,但是目前还是存在着许多的问题,如微球的载药率和包封率低;突释现象严重,无法达到缓释效果,有机溶剂残留,生产高成本,制备繁琐,体外研究条件与体内研究条件无法达到很好的吻合,载体材料在体内降解的程度以及安全性等问题。

4 展望

微球技术在西药领域已经得到广泛研究与应用,但在中药领域仍然还是处于基础研究阶段。与化药单一成分相比,中药复方成分复杂,作用机制不明确,给中药微球制备、载体材料的选择上带来了一定的挑战。载体材料在中药制剂的应用主要是利用载体材料的稳定性和缓释、靶向作用,解决目前有些中药有效成分如水蛭素,其是注射给药,但注射给病人带来不适影响,口服又易被消化酶分解,稳定性差,经过载体材料的包裹能增加其稳定性,可以制成口服给药制剂,口服后能保证中药有效成分在到达作用部位时不被消化吸收,提高生物利用度。又有些中药成分虽疗效好但由于其半衰期短,每日服用量大,服用次数多,造成病人不便,利用载体材料的缓释特性制成微球,可以使其达到缓释效果,减少服用的次数,提高中药制剂的安全性。

目前微球技术在中药单味制剂的研究中已经取得了一些进展,如研究制备了喜树碱微球、绞股蓝皂苷缓释微球、汉防己甲素微球等。国内研究学者对其都进行了微球制备工艺和体外释放研究,在动物研究上显现出良好的治疗效果,特别在有毒中药方面。有些有毒中药成分如雷公藤甲素、去甲斑蝥素等对于治疗一些疑难病症具有特殊的疗效,但由于毒副作用也限制了其在临床的广泛应用。制成微球制剂可

以减少副作用,并且提高靶向作用,扩大有毒中药在临床上的应用,使中药成分达到缓释、靶向作用。缓释能够减少药物每天的服用次数,并且可以避免机体血药浓度瞬间达峰,增加用药的安全性。在靶向作用方面,中药自古就有归经的理论,研究制备靶向微球,可以与传统的中医药理论进行融合,更好地发挥中药的作用,增强疗效,减少对其他器官损害的副作用。

[参考文献]

[1] 王清,张亚安,韩超群,等.缓释制药技术进展[J].科技信息,2012(13):2.

[2] Rajesh K, Michael J, Palmieri J. Points to consider when establishing drug product specifications for parenteral microspheres[J]. AAPS J,2010,12(1):27.

[3] 王华杰,刘新铭,王瑾晔.天然高分子药物微球载体材料的研究进展[J].高分子通报,2006(8):1.

[4] 易志刚,龚媛.微球化技术在中药制剂中的研究进展[J].山西医药杂志,2008,37(8):735.

[5] 陆扬.明胶微球的研究进展[J].明胶科学与技术,2006,26(2):57.

[6] Jablonski E G, Dittrich H G. Ultrasound contrast agents: The advantage of albumin microsphere technology in review of progress [J]. Quantitative Nondest,1998,17:15.

[7] 陈永顺,吴珍.水飞蓟宾明胶微球在大鼠体内的药动学及组织分布[J].中国实验方剂学杂志,2012,18(2):128.

[8] 詹国平,郝力.艾叶挥发油明胶微球的制备及其性能表征[J].中南大学学报,2011,42(8):2240.

[9] 傅静娟,欧宁,徐群为.苦杏仁苷明胶微球的制备及其工艺优化[J].南京工业大学学报,2010,32(4):91.

[10] 陈永顺,姜华军,李志荣.汉黄芩素白蛋白微球的制备及其体外释放[J].中国实验方剂学杂志,2012,18(6):32.

[11] 吴静澜,陈红汝,陈白霜,等.三七总皂苷白蛋白微球的制备工艺[J].中国实验方剂学杂志,2011,17(19):17.

[12] 陈新梅.壳聚糖微球研究进展[J].中国药师,2009,12(6):734.

[13] 张继芬,原欢欢,林郁,等.阿魏酸载脂质体壳聚糖微球在大鼠体内的药代动力学研究[J].中国中药杂志,2011,36(11):1751.

[13] 王钦,成艳,张玮,等.去甲斑蝥素壳聚糖微球的制备及其体外释放特性[J].中国新药杂志,2008,17(11):947.

[14] 刘沛,佟继铭,刘喜纲,等.大黄总蒽醌结肠定位微球的生物黏附性及泻下作用[J].中国实验方剂学杂志,2012,18(4):165.

[15] Jeffrey L C. Design and production of single-immunization vaccines using polylactide polyglycolide microsphere systems[J]. Vaccine Design,1995,6:439.

[16] 谢明,周梁,殷晓璐,等.瘤内注射紫杉醇 PLGA 微球对人喉癌裸鼠移植瘤的实验研究[J].肿瘤,2009,29(1):5.

[17] 王海鸥,李攀,张良珂,等.载姜黄素的可生物降解微球的制备及其体外释药研究[J].中国中药杂志,2009,34(23):3021.

[18] 张修建,王清明,陈惠鹏,等.药物的聚乙二醇修饰研究进展[J].解放军药理学学报,2003,19(3):213.

[19] Sheetal S P, Robert D T, Todd M P. Poly (ethylene glycol)-modified proteins: implications for poly (lactide-co-glycolide)-based microsphere delivery [J]. AAPS J, 2009,11(1):88.

[20] 任杰,郁晓,任天斌,等.去甲斑蝥素 PLA-PEG 纳米微球的制备研究[J].材料导报,2006,20(6):123.

[21] Graf A, McDowell A, Rades T. Poly (alkylcyanoacrylate) nanoparticles for enhanced delivery of therapeutics—is there real potential? [J]. Expert Opin Drug Deliv,2009,6(4):371.

[22] 段菁华,张阳德,王伟宁,等.聚氰基丙烯酸正丁酯纳米颗粒的表面修饰和转染[J].中国组织工程研究与临床康复,2009,13(34):6717.

[23] 武莉,杨菁,刘天军,等.紫杉醇一聚氰基丙烯酸二乙酯纳米胶束载体材料的可接受效应[J].中国组织工程研究与临床康复,2010,14(8):1392.

[24] 赵锦花,孙多先.新型微球载体材料——PACA-co-PEG 的性能[J].应用化学,2003,20(5):502.

[25] Timothy T N. Synthesis and functionalization of biodegradable star polymers for drug delivery application [D]. United States San José State University,2012.

[26] 张雯,张兴祥.青风藤提取物聚乳酸缓释微球的制备及体外释药性能的研究[J].中国中药杂志,2010,35(16):2142.

[27] 付春华.可用于药物缓释的星型聚合物的制备与表征[D].重庆:重庆大学,2007.

[28] Ferreira L, Karp J M, Nobre L. New opportunities: The use of nanotechnologies to manipulate and track [J]. Stem Cells Cell,2008,3:136.

[29] 杨子明,彭政,周敏,等.叶酸修饰壳聚糖纳米载药微球靶向给药系统载体材料的研究[C].北京:靶向给药系统研究开发及临床应用研讨会,2012.

[30] 赵子明.亚油酸和聚苹果酸双接枝壳聚糖新型纳米载体材料及其增强抗肿瘤药物功效研究[D].上海:复旦大学,2009.

[责任编辑 邹晓翠]