

## 微型海绵给药系统研究进展

李沙沙<sup>1</sup>, 李国锋<sup>1</sup>, 张斌<sup>2</sup>, 江晓<sup>2</sup>, 翁立冬<sup>2</sup>, 刘莉<sup>2</sup>, 刘强<sup>2\*</sup>

(1. 南方医科大学南方医院, 广州 510515; 2. 南方医科大学中医药学院, 广州 510515)

**[摘要]** 介绍微海绵的特点及其制备, 综述微海绵在各类给药系统中的应用。对近几年的相关论文进行整理、分析和归纳。由交联聚合物和药物形成的微海绵制剂, 能够控制药物在特定部位缓慢的释放, 具有提高药物的稳定性、降低药物毒性和提高药物的生物利用度等优点, 已被广泛的应用于医药和化妆品等领域。尽管微海绵给药系统的研究应用尚处于起步阶段, 但微海绵技术以其独特的优势正受到人们越来越多的关注, 利用微海绵技术研制新型的给药系统用于治疗局部疾病具有巨大的市场潜力。

**[关键词]** 微海绵; 性状; 制备方法; 应用

**[中图分类号]** R283 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2012)02-0244-04

**[DOI]** CNKI:11-3495/R.20111116.1423.002 **[网络出版时间]** 2011-11-16 14:23

**[网络出版地址]** <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20111116.1423.002.html>

## Progress on Microsponge for Drug Delivery System

LI Sha-sha<sup>1</sup>, LI Guo-feng<sup>1</sup>, ZHANG Bin<sup>2</sup>, JIANG Xiao<sup>2</sup>, WENG Li-dong<sup>2</sup>, LIU Li<sup>2</sup>, LIU Qiang<sup>2\*</sup>

(1. Nanfang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China;

2. School of Traditional Chinese Medicine, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China)

**[收稿日期]** 20110810(002)

**[基金项目]** 国家自然科学基金项目(30973951); 广东省高校中药化妆品工程中心建设项目(GCZX-A1007); 广东省科技计划重点项目(2011A030100006); 广州市白云区科技计划项目(2010-KZ-28, 2011-KQ-23)

**[第一作者]** 李沙沙, 在读博士, E-mail: s19861020@126.com

**[通讯作者]** \* 刘强, 教授, 博士, 从事中药新制剂与新剂型研究, E-mail: gzlq2002@163.com

(44.27%)、香附(43.08%)、砂仁(41.50%)、佛手(40.32%)等。其中大部分药物均为舒缓平和之品, 无峻猛毒烈之剂。如枳实善破气消积、化痰除痞, 是临床治疗胃肠积滞的常用药, 但是颜教授却多选用作用和缓的枳壳以代之; 又如, 茯苓、香附、佛手、神曲等均为平和之品, 无论寒热咸可用之。再如治疗便秘一病, 颜老多选用决明子、全瓜蒌等润下缓泻之品, 较少用大黄等性猛之药。

再者, 本研究处方中的药物以入脾经者最多, 其次以入胃、肝、肺经的药较多。颜教授认为, 脾与胃相为表里, 胃与脾以膜相连, 胃主受纳, 脾主运化, 脾升胃降, 二者作用和谐, 才能完成食物的受纳、腐熟、运化、转输。同时, 肝主疏泄与脾胃之功能亦关系密切。生理上肝气调达则气机升降出入有序, 水津输布排泄无阻; 肝的疏泄不仅关系到气血津液代谢, 而且对维持其他脏腑正常的生理功能也至关重要。如肝气调则脾升胃降, 清阳上升, 浊阴下降, 腑气下行。可见肝气调达是消化功能正常的重要条件之一。病理上, 肝气与气血津液及其他脏腑之间更是相互联系、相互影响。一方面肝失疏泄、气机郁滞可致气失调达、升降逆乱、脾气不升、胃气不

降, 消化功能失常, 而见胃痛、暖气腹胀, 胸痞、纳呆等一系列肝胃不和的症候, 这便是“肝气乘脾”<sup>[2]</sup>。另, 肺主一身之气, 肺气宣通清肃, 则脏腑与经络之气就能随着肺有节律的一呼一吸而运动不息, 保持调畅。因此, 颜教授在消化系统病证治疗中, 在调养脾胃的同时, 亦注重肝肺的调达与宣泄。

综上, 本文通过建立颜正华教授消化系统病证处方数据库, 进而采用数据挖掘方法对颜正华教授消化系统病证用药规律进行统计分析, 初步揭示了颜正华教授消化系统病证用药特点, 为总结整理颜教授学术思想和临床经验提供了参考。

### [参考文献]

- [1] 张冰, 吴嘉瑞. 国医大师颜正华临床经验与用药思想探赜[J]. 中华中医药杂志, 2009, 24(6): 742.
- [2] 吴嘉瑞, 张冰. 国医大师颜正华临床经验实录[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2011: 149.

[责任编辑 邹晓翠]

**[ Abstract ]** To introduce the properties and preparation of the microsp sponge and review the applications in various drug delivery systems. The related papers were organized, analyzed and reviewed in recent years. The microsp sponge, which is formed by cross-linked polymers and drugs, could make the drug release slowly in a specific area. Besides, microsp sponge could improve the drug stability and reduce drug toxicity and increase the drug bioavailability. So it has been widely used in pharmaceutical and cosmetic fields. Although the study and use of the microsp sponge delivery system is still in its infancy, it is being concerned by more and more people for its unique advantage. Development of new types of release drug delivery systems for the treatment of local disease will have a potential market.

**[ Key words ]** microsp sponge; characters; preparation; applications

随着药学技术的日新月异,药物研究已进入制剂创新时代,新型的给药系统,如缓释和控释制剂等越来越备受人们的青睐,其巨大的市场潜力,广阔的发展前景,推动着我国医药产业的迅猛发展。在人体特定部位控制药物的释放速度仍然是一大挑战,是近年来国内外研究者致力研究的领域。微型海绵(microsp sponge delivery system, MDS)是近几年提出的一个用于控释给药的新型给药系统,在控制药物释放速度以及部位、提高药物的稳定性、降低毒性、提高生物利用度等方面均显示出较大的优势,已成功应用于医药和化妆品领域。

### 1 微型海绵的性状

微型海绵是含有很多孔的交联聚合物给药系统,内部含有很多的空隙,表面有很多孔。粒径在 5 ~ 300  $\mu\text{m}$ ,可以根据微粒的性质和用途制备成不同大小的微粒。典型的微型海绵制剂粒径为 25  $\mu\text{m}$ ,多达 250 000 个孔,每个孔的体积大约为 1  $\text{mL}\cdot\text{g}^{-1}$ 。生成的聚合物球体表面积为 20 ~ 500  $\text{m}^2\cdot\text{g}^{-1}$ ,孔隙容积为 0.1 ~ 0.3  $\text{mL}\cdot\text{g}^{-1}$ 。

扫描电镜显示微型海绵给药系统表面布满了孔道的开口,在球体内部有类似大理石花纹的囊泡状结构,因此具有较高的孔隙率,如图 1。很多活性成分如润滑油、芳香剂、矿物油、遮光剂和药物,可以包裹在微型海绵中,根据需要制备成霜剂、洗剂、片剂等不同剂型,可用于皮肤或口服给药<sup>[1-2]</sup>。

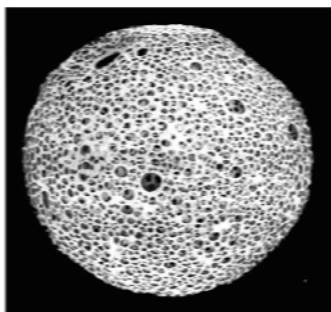


图 1 微海绵结构图

### 2 微型海绵的制备

微型海绵是由交联聚合物构成,可以通过类乳剂溶媒扩散法和自由基悬浮聚合法 2 种方法将药物包裹在聚合物中,形成微海绵。

#### 2.1 类乳剂溶媒扩散法

利用类乳剂溶媒扩散法制备的微

型海绵制剂都是由内相和外相组成。外相是水相,通常由蒸馏水和乳化剂(如 PVA)组成,内相是有机相,溶有药物和聚合物,通常由乙醇、枸橼酸三乙酯/三氯甲烷、乙基纤维素/二氯甲烷等组成。聚合物的浓度通常为 20%,用于增加药物的可塑性。制备过程可以分为 3 步:首先在 60  $^{\circ}\text{C}$  制备内相,加入到室温的外相中,搅拌形成乳剂;再继续搅拌 2 h 使有机溶剂挥发;最后过滤分离微型海绵,用蒸馏水洗涤,40  $^{\circ}\text{C}$  真空干燥 24 h,即得。制备过程见文献[3]。

大多数的微海绵给药系统都是利用这种方法制备的,用于皮肤给药常用的有机相中聚合物为乙基纤维素,有机溶剂为二氯甲烷<sup>[3-5]</sup>。制备成结肠给药通常用肠溶性聚合物丙烯酸树脂 RS-100<sup>[6]</sup>或丙烯酸树脂 S-100/枸橼酸三乙酯<sup>[7-8]</sup>,其中枸橼酸三乙酯作为增塑剂。有机溶剂为乙醇或二氯甲烷。

**2.2 自由基悬浮聚合法** 自由基悬浮聚合法又叫做液-液悬浮聚合法。制备微型海绵的悬浮聚合反应体系中有两相发生乳化反应,即水相和油相。通常包括:连续相、含有聚合单体的分散相、助悬剂、交联剂、引发剂和致孔剂等。分散相中的组分应不溶于连续相。分散相中的有机溶剂在制备过程中作为致孔剂,还起到稀释药物的作用,在搅拌的过程中有机溶剂逐渐挥发,使聚合物的表面形成了开放的、孔状的微海绵结构,用这种方法制备微型海绵,常用的混悬剂为苯乙烯、交联剂为二乙烯基苯、致孔剂用甲苯<sup>[9]</sup>。

制备过程可以概括为:将单体与药物首先溶于适宜的单体溶媒溶液中,再分散于含有表面活性剂和混悬剂等的水相,添加催化剂或升温或辐射启动聚合,形成的聚合物微粒分离、洗涤即得微海绵<sup>[10-11]</sup>。反应过程见文献[10]。

### 3 微海绵的释药机制及影响因素

微海绵释药系统将药物吸附于内部孔隙中,作为一种药物贮库在相对较长的一段时间内缓慢地释放出药物。释药机制以扩散为主,同时还受外界因素的影响。影响药物释药的因素主要有药物/聚合物的比例,孔隙容积,表面积和孔隙率等。M. Jelvehgari 等<sup>[3-4]</sup>研究发现,药物/聚合物的比例增大,释药量减少,可能存在除了基质厚度以外的其他因素会影响微海绵的释药;药物的孔隙率减少、表面积减少、孔隙容积减少均引起微海绵释药减少。

Netal Amrutiya 等<sup>[5]</sup>研究了莫匹罗星微海绵制剂的释药机理,研究发现药物的释放符合 Higuchi's 模型,即药物的累

计释放量与时间的平方根呈线性关系。

#### 4 微型海绵给药系统的应用

微海绵给药系统可以控制药物在靶部位局部释放,在提高药物的安全性和有效性方面显示出很大的优势,在药物、化妆品领域有广泛的应用。目前应用微海绵技术的药物主要有酮洛芬、过氧苯甲酰、维生素 A、布洛芬、维甲酸、5-氟尿嘧啶等<sup>[1]</sup>。美国 FDA 已批准了维甲酸 A (0.1% 或 0.04% 维甲酸)微型海绵制剂用于治疗痤疮。美国 Paula's Choice 利用微海绵技术成功开发了 Paula's Choice Shine Stopper Instant Matte Finish,目前已在上市。

**4.1 微型海绵给药系统在局部给药方面的应用** 微型海绵是近年来提出的一个用于控释给药的的新型给药系统,它是一种多孔球状的聚合物微粒,表面有很多孔状结构,内部有很多的空隙组成,粒径大小在 5~300  $\mu\text{m}$ 。用于皮肤给药有以下优点。

**4.1.1 高效** 实现药物在靶部位的富集,减少了药物渗透进入体循环的量,提高局部生物利用度。Netal Amrutiya 等<sup>[5]</sup>进行了离体皮肤对药物的处置试验,比较了莫匹罗星微型海绵制剂和普通制剂的药物处置性能,研究发现微海绵制剂渗透系数为  $(2.49 \pm 0.06) \times (10^{-3} \text{ cm} \cdot \text{h}^{-1})$ ,低于莫匹罗星普通软膏  $(7.57 \pm 0.20) \times (10^{-3} \text{ cm} \cdot \text{h}^{-1})$  和莫匹罗星普通凝胶  $(4.24 \pm 0.08) (10^{-3} \text{ cm} \cdot \text{h}^{-1})$ ,证明微海绵制剂提高了药物在皮肤的残留量,提高了局部的生物利用度。

**4.1.2 安全** 能够控释给药,减少药物浓度,从而减少活性成分的刺激性,降低药物毒性。Netal Amrutiya 等<sup>[5]</sup>用新西兰白兔进行了皮肤的刺激性的性试验,发现在完整的和刮擦的皮肤上没有红斑或水肿出现,用等级评分法评定,计算得分为 0,说明微海绵制剂没有刺激性。

**4.1.3 延长药物作用时间** 持续作用时间长达 24 h。Netal Amrutiya 等<sup>[6]</sup>还进行了药物的体外释放度研究,发现微海绵凝胶的作用时间长达 24 h,而莫匹罗星软膏和普通凝胶仅为 4,10 h。

**4.1.4 改进材料的制备工艺** 使液体转化成粉末,提高药物对热、物理和化学的稳定性。Netal Amrutiya 等<sup>[6]</sup>考察了不同温度、湿度对微海绵制剂的影响,研究发现 3 个月内药物的表观、pH 和流变性能均没有变化。

**4.2 微型海绵给药系统在口服给药方面的应用** 许多药物在肠胃运输过程中易被酶降解,而且对肠上皮细胞的渗透性较低,通过小肠时生物利用度较低,从而不能很好的发挥药效。微型海绵给药系统具有很多的小孔,能够把水不溶性药物储存在小孔中,增加药物的溶解度,增加小肠的吸收,提高生物利用度。在治疗溃疡性结肠炎和慢性便秘方面具有独特的优势。制备成微型海绵制剂可以使药物到达结肠时,恒速释药,避免局部药物浓度过高,降低毒性反应。

Mine Orlu 等<sup>[6]</sup>制备了结肠用药氟比洛芬微型海绵片,并在模拟胃液 (pH 1.0) 和模拟肠液 (pH 6.8) 中测定了氟比洛芬的释放曲线,结果显示, pH 1.0 时微海绵片在 2 h 内的释药量仅为 4%,当 pH 变为 6.8 时 15 min 内药物的释放量

达到 46.5%,且药物在前 8 h 内没有释放,药物在第 9 h 开始释药,持续到第 16 h 释放量达到 98.9%。说明采用制备成微海绵片后延长了药物的半衰期,从而减少用药次数,提高药效。

对乙酰氨基酚的血浆半衰期只有 1~4 h, Vikas Jain 等<sup>[12]</sup>把对乙酰氨基酚做成微型海绵制剂,口服给药后采用体外释放度试验研究药物的释放。结果显示,药物在结肠已将近恒速释药,药物的持续释药时间延长至 12 h,避免了局部药物浓度过高,延长了药物作用时间,降低药物毒副作用。

Vikas Jain<sup>[13]</sup>还研究了双环胺微海绵片的释药性能,药物在前 6 h 内没有释放,正好与药物到达结肠的时间相一致,在第 7 h 时由于结肠部位的酶的影响,药物迅速降解并运送至结肠前端,在结肠部位发挥抗菌作用,治疗过敏性肠综合征,药物作用时间长达 14 h。结果显示,制备成微海绵制剂可以实现药物靶部位的富集,延长药物作用时间,降低毒副作用,提高药效。

**4.3 微型海绵在其他方面的应用** 研究发现微海绵在抗炎、抗感染等方面也有应用。用胶原蛋白<sup>[14,1]</sup>作为骨架材料制成微型海绵还可以用于生物工程和组织工程<sup>[1]</sup>。Wenda Dai 等<sup>[15]</sup>利用 PLGA 和胶原做成微型海绵支架,用于治疗关节软骨缺损。

#### 5 前景与展望

研究表明,微海绵给药系统具有提高药物的稳定性、降低药物毒性、提高药物生物利用度等优点,而且在控制药物释放以及定位给药等方面具有较大的优势,尤其是应用于经皮吸收方面具有广阔的应用前景。随着人们对化妆品和皮肤制剂安全性和有效性要求的提高,微海绵技术因其独特的优势必将受到人们更多的关注,具有较大的市场潜力,但微海绵在医药和化妆品领域的应用还处于起步阶段,基础研究较少,对本品进行深入的研究必将推动其在医药和化妆品领域的广泛应用。

#### [参考文献]

- [1] Vikrant C, Jessy S. Microsponge delivery system [J]. Current Drug Deliv, 2007, 4:123.
- [2] K EMBILt, S NACHTS. The Microsponge@ Delivery System (MDS): a topical delivery system with reduced irritancy incorporating multiple triggering mechanisms for the release of actives [J]. J. Microencapsul, 1996, 13 (5):575.
- [3] Jelvehgari M, Shahi - Shadbad M R, Azarmi S, et al. The microsponge delivery system of benzoyl peroxide: Preparation, characterization and release studies [J]. Int J Pharmaceut, 2006, 308:124.
- [4] Ali Nokhodchi, Mitra Jelvehgari, M. Reza Siah, et al. Factors affecting the morphology of benzoyl peroxide microsponges [J]. Micron, 2007, 38:834.
- [5] Netal Amrutiya, Amrita Bajaj, Madhu Madan, et al.

- Development of microsponges for topical delivery of mupirocin [ J ]. AAPS Pharm Sci Tech, 2009, 10 (2):402.
- [ 6 ] Mine O 1, Erdal C, Ahmet A, et al. Design and evaluation of colon specific drug delivery system containing flurbiprofen microsponges [ J ]. Int J Pharmaceut, 2006, 318:103.
- [ 7 ] Vikas J, Ranjit S. Design and characterization of colon-specific drug delivery system containing paracetamol microsponges [ J ]. Arch Pharm Res, 2011, 34 (5):733.
- [ 8 ] Vikas J, Deepika J, Ranjit S. Factors effecting the morphology of eudragit S-100 based microsponges bearing dicyclomine for colonic delivery [ J ]. J Pharmacol Sci, 2011, 100 (4):1545.
- [ 9 ] Friedrich H. Ion Exchange [ M ]. Mc Graw Hill Book Inc, 1962:60.
- [ 10 ] Won R. Method for delivering an active ingredient by controlled time release utilizing a novel delivery vehicle which can be prepared by a process utilizing the active ingredient as a porogen, US:4690825 [ P ]. 1987-09-01.
- [ 11 ] Won R. Two step method for preparation of controlled release formulations, US: 7426776 [ P ]. 1992-09-08.
- [ 12 ] Vikas J, Ranjit S. Design and characterization of colon-specific drug delivery system containing paracetamol microsponges [ J ]. Arch Pharm Res, 2011, 34 (5):733.
- [ 13 ] Vikas J, Deepika J, Ranjit S. Factors effecting the morphology of eudragit S-100 based microsponges bearing dicyclomine for colonic delivery [ J ]. J Pharmacol Sci, 2011, 100 (4):1545.
- [ 14 ] Dean Jr. Weighted collagen microsp sponge for immobilizing bioactive material, U S:4997753 [ P ]. 1991-03-05.
- [ 15 ] Wenda Dai ab, Naoki Kawazoe a, LIN Xiaoting, et al. The influence of structural design of PLGA/collagen hybrid scaffolds in cartilage tissue engineering [ J ]. Biomaterials, 2010, 31:2141.

[ 责任编辑 邹晓翠 ]

## 《中国实验方剂学杂志》优先数字出版声明

优先数字出版就是以数字出版方式提前出版印刷版期刊内容。按照《中国实验方剂学杂志》与中国知网签订的优先数字出版协议,已经完成审稿及编排的、符合相关规定的稿件可以在印刷版出版前在中国知网优先数字出版平台上发布。发布内容也属于正式出版范畴。这一方式对于加快文献的出版传播,提升学术影响力具有积极作用。作者如希望稿件采用优先数字出版方式出版,请在投稿时说明,经过编辑部审查符合条件者可实现优先出版。