

国内微球剂的最新研究进展

傅应华(嘉兴学院医学院药理学系药剂教研室, 嘉兴 314001)

摘要:微粒给药系统中的微球现已成为药剂学研究的热点之一。本文从制备工艺、应用等二方面综述了近二年来国内有关微球剂的最新研究进展,对全面了解和深入研究这类制剂具有一定的意义。

关键词:微球;药物载体;制剂

中图分类号:R944.9

文献标识码:A

文章编号:1006-0111(2001)05-0284-03

微球(microsphere)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实体,粒径在1~250 μm 之间,属于基质型骨架微粒^[1]。它可以作为药物的载体而成为一种新的给药系统,也可以包载一种或者多种药物,或者包载阻滞剂、促进剂和磁性粒子。

微球用于药物载体的研究始于20世纪70年代中期,自此以后的研究发展十分迅速。药物制成微球后,因其对特定器官和组织的靶向性及微粒中药物释放的缓释性,已经成为近年来缓控释剂型研究的热点。

本文就国内有关微球剂的最新研究进展作一综述。

1 微球制备工艺及其影响因素

1.1 乳化-化学交联法

该法是利用带有氨基的高分子材料易和其他化合物相应的活性基团发生反应的特点,交联制得微球。这些高分子材料包括明胶、壳聚糖、蛋白类等,交联剂用戊二醛、甲醛等,由于交联剂中的醛基可以和高分子材料的氨基发生缩合作用使微球固化,药物溶解或者分散在材料溶液中。

国内报道较多的是用本法制备的明胶微球,因为其成品圆整度好,粒径范围在7~30 μm ,水中分散性好。如卡铂、莪术油、褪黑激素、阿霉素、氟比洛芬等药物制成的明胶微球属于此类^[2-4]。研究发现,制备过程中的明胶浓度、制备时搅拌速度以及油:水相比例对成品微球内的含药量、包封率均有影响;不同药物需要选取其各自的最佳条件以满足微球内含药量、包封率二方面的要求。对明胶微球的稳定性考察表明,制备工艺对药物结构没有影响。成品分别在4 $^{\circ}\text{C}$ 、室温和37 $^{\circ}\text{C}$ 条件下放置3mo,考察其外形,粒径及其分布、药物含量,未见明显变化^[2-4]。

此外,用本法以壳聚糖,牛血清白蛋白为材料制备微球也有研究报道。

1.2 乳化-溶剂蒸发法

此法又称为液中干燥法。常用于聚乳酸(PLA)、聚乳酸-乙醇酸共聚物(PLGA)等 α -羟基酸类微球的制备。即将材料单体溶于可挥发且在水中可适当溶解的有机溶剂中。药物溶解或者分散在材料溶液中,如连续相及乳化剂溶液制成乳浊液,挥发除去材料溶剂,分离得微球。

不同药物、不同材料必须对有机溶剂种类、乳化剂选择、药物与载体重量比、载体重量与有机相体积比、乳化温度和溶剂挥发的温度等进行多项筛选工作,以制备合乎要求的微球。胡一桥等^[5]利用本法进行了胰岛素聚乳酸微球的处方筛选,研究发现,空白聚乳酸微球以液体石蜡为油相,0.15%山梨醇酯脂肪酸酯-80为乳化剂,在15 $^{\circ}\text{C}$ 条件下进行乳化和溶剂挥发有利于微球的制备;进一步研究表明,聚乳酸的浓度和相对分子质量是决定微球粒径和产率的主要因素。据此结果,他们又以胰岛素的载药量、包封率及产率为指标,对方剂进行优化,发现当分子质量为10kD的聚乳酸浓度为200~300 $\text{mg}\cdot\text{ml}^{-1}$ 时制得的微球包封率、药物含量及产率都较高,其中包封率可达到75%;而当聚乳酸浓度继续增加时,微球的载药量降低,但聚乳酸的分子质量对载药量没有显著影响。用聚3-羟基丁酸酯制成的左炔诺孕酮微球^[6],当药物与材料的比例逐渐减小时,微球外析出药物的量并不减少,投入药物愈多,微球愈不圆整;包封率愈低,载药量愈高;随着材料与氯仿比例的增大,在相同搅拌速率下粒径也增大。

1.3 乳化-加热固化法

本法以人或者牛血清白蛋白为材料,将药物与材料溶于水中,将该水溶液缓缓滴入油相中乳化,再将乳浊液滴入已经预热至120~180 $^{\circ}\text{C}$ 的油中,保温

固化一定时间,冷至室温倾去油相,用乙醚洗涤沉淀多次,挥去乙醚即得微球。

研究发现,水:油相体积比、药物:白蛋白比例、热固化时间等工艺因素可影响微球的载药量,不同药物所需条件各异。如制备盐酸普萘洛尔微球的较佳工艺为水:油相体积比 1:25,药物:白蛋白为 1:3,热固化时间为 60min,如此载药量 4.05%,粒径 1~10 μm ,24h 累积释药 85.5%^[7]。复方阿霉素磁性白蛋白微球的制备,则影响因素较多,而以搅拌速度影响最大,搅拌速度越快,粒径越小^[8]。

1.4 喷雾干燥法(液滴喷雾干燥)

本法以白蛋白为材料,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液滴干燥固化得到微球。

相比于前述几种方法,本法需要特殊设备,其影响因素包括混合液的粘液、均匀性、药物与材料的浓度,喷雾速率、喷雾方法、热气流温度等,目前的研究报道仅仅停留在空白微球阶段。陆彬等^[9]以白蛋白微球在水中的溶解性、在胰蛋白酶磷酸盐缓冲介质中的酶解性为指标,考察不同条件下热变性对其影响。结果表明加热变性程度对白蛋白微球的水溶性及酶解性均有显著影响;通过选择适当的加热条件,可以控制白蛋白微球的体外溶解与生物降解特性,提示以此可调控载药白蛋白微球的释药速率。热致变性温度也是影响牛血清白蛋白微球表面活性氨基含量的主要因素。

2 微球的作用特点

2.1 控制药物的释放速度以达到长效缓释目的

药物包封在微球内后,具有明显的控制释放及延长药物疗效的作用。马利敏等制备的胰岛素微球^[10]按 12u $\cdot\text{kg}^{-1}$ 经皮下对糖尿病大鼠给药后,发现具有明显的降血糖作用,持续时间达 8h 以上。左炔诺孕酮缓释微球、地西洋缓释微球均较原药物作用时间延长,异烟肼微球的小鼠体内 T_{90} 延长 4.5 倍^[11],丙氨瑞林缓释微球注射剂治疗子宫内膜异位症在大鼠体内的作用持续时间可达 6~8wk,而普通粉针剂需要每天注射一针^[12]。

2.2 增加药物的靶向性

静脉注射的微球,粒径小于 1.4 μm 者全部通过肺循环,7~14 μm 的微球主要停留在肺部,而 3 μm 以下的微球大部分在肝脾部停留。异烟肼微球在小鼠体内药物分布的研究结果表明,制成微球后肺内药物浓度的相对分布百分率由 8.12% 提高到 32.52%,提高幅度 4 倍^[11]。肺靶向卡铂明胶微球

对肺肿瘤小鼠抑瘤结果表明,微球对肿瘤有明显的抑制作用,且用药量较常规粉针剂减少一半时,仍有较理想的抑制肺肿瘤效果^[2]。此外,科福平白蛋白微球、复方阿霉素磁性白蛋白微球、中药草乌白蛋白微球等均属于通过控制粒径大小达到被动靶向。进一步的研究发现,连接有配基、抗体、酶的微球可主动地到达受体、抗原、酶底物等所在的靶部位。方华丰等^[13]将 5-氟尿嘧啶先用牛血清白蛋白制成微球再用壳聚糖固化后进行生物素化(与亲和素构成一种新型生物反应放大系统),以此微球进行体外抗癌活性研究,结果表明,生物素-亲和素化受体介导的生物素化壳聚糖微球能与体外培养的肝癌细胞特异结合并有显著的抗肿瘤作用和较低的毒副作用。另据报道,氟尿嘧啶半乳化糖白蛋白微球、联糖米托恩醌白蛋白微球均属于此类。

2.3 减少药物刺激,降低毒副作用,提高疗效

由于微球的粒径在制备中可以加以控制而达到靶向,可使药物随之到达靶区周围很快达到所需的药物浓度,可以降低用药剂量,减少药物对人体正常组织的毒副作用。莜术油明胶微球^[3]的动物肝动脉栓塞研究结果表明,荷瘤大鼠的平均肿瘤生长抑制率为 94.5%,平均生命延长率为 117.9%,与对照组相比,能显著性抑制肿瘤生长($P < 0.001$)和延长大鼠生存时间($P < 0.001$)。地西洋缓释微球^[14]比原药具有明显的长效作用,生物利用度明显提高,用该微球给药后可在小于镇静剂量时即可产生明显抗焦虑效应而不影响日常活动。

2.4 提高药物的稳定性,改变给药途径

随着重组 DNA 技术的发展,基因工程肽和蛋白质药物的大规模生产已成为现实。与传统的化学合成药物相比,肽类药物具有毒副作用小、易吸收的特点,但此类药物在胃肠道中极易被蛋白水解酶水解,仅限于注射给药。再者肽类药物在循环系统中生物半衰期较短,需要多次注射给药,另外多数肽类药物通过生物屏障的能力较差,因此这类药物以合适载体材料制成微球可以显著提高药物的稳定性和生物利用度。褪黑激素明胶微球的鼻腔给药、胰岛素微球属于此类。

对化学药物制备微球后也可以达到改变给药方式。钟延强等用氟比洛芬为模型药物制备了粒径大小适合关节腔注射要求的氟比洛芬微球,张奇志等进行了盐酸普萘洛尔微球的鼻腔给药对鼻纤毛毒性研究,陆彬等研制的醋酸地塞米松聚丙交酯微球拟用于眼球玻璃体内注射给药治疗视网膜脱落。

2.5 在恶性肿瘤的介入化疗中发挥重要作用

在动脉内灌注抗肿瘤药物和栓塞剂已经逐渐成为治疗许多中晚期恶性肿瘤治疗中一种新的手段。丁红等在动物体内的研究表明,微球作栓塞剂其靶向作用强,有利提高栓塞治疗效果;另外可以提高药物对肿瘤细胞的杀死指数,由于明胶微球的缓慢降解而延长了药物与肿瘤细胞的接触时间,提示阿霉素延缓释药增加了靶位的药物浓度,提高了对肿瘤细胞的杀死作用^[4]。

2.6 掩盖药物的不良口味,防止药物在胃内的失活

克拉霉素由于其苦味而影响小儿口服给药,涂永生等将其用聚丙烯酸树脂肠溶Ⅱ号制成微球后以颗粒剂用于儿科口服给药,达到肠溶与去苦味的效果^[15]。

3 结语

综上所述,微球是一类极具开发潜力的新型药物载体,其突出的优点正越来越受到医药学界重视。目前国内有关制备、体内摄取与分布、应用等方面的研究正日益深入,研究成果令人鼓舞。微球作为药物载体用多种给药途径,如注射、鼻腔、口服、局部给药等,有望在不远的将来应用于临床,成为人类征服疾病的又一有力武器。

参考文献:

- [1] 毕殿洲. 药剂学[M]. 第4版. 北京:人民卫生出版社, 1999. 461.
[2] 陆彬,张景劼,杨红. 肺靶向卡铂明胶微球的研究[J].

药学学报,1999,34(10):786.

- [3] 邓嵘,陈济民,高声传,等. 莜术油明胶微球用于肝动脉栓塞[J]. 药学学报,2000,35(7):539.
[4] 丁红,邢桂琴,谢苗. 阿霉素明胶微球的制备与特性研究[J]. 中国医院药学杂志,2000,20(7):387.
[5] 胡一桥,郭建新,郑果元,等. 胰岛素聚乳酸微球处方筛选[J]. 中国药学杂志,1999,34(12):822.
[6] 王正容,陆彬,杨红. 左炔诺孕酮-聚3-羟基丁酸酯缓释微球的研究[J]. 药学学报,1999,34(1):54.
[7] 张奇志,蒋新国,杨程,等. 盐酸普萘洛尔微球剂的制备及其质量评价[J]. 中国药学杂志,1999,34(5):308.
[8] 张玉,王凯平,陈东生,等. 复方阿霉素磁性微球白蛋白微球的制备及含量测定[J]. 中国医院药学杂志,2000,20(1):53.
[9] 陆彬,李凤前. 白蛋白微球的热变性对其水溶性及酶降解性的影响[J]. 药学学报,2000,35(7):535.
[10] 马利敏,张强,李玉珍,等. 胰岛素聚乳酸微球的制备及大鼠体内药理学研究[J]. 药学学报,2000,35(11):850.
[11] 孔晓龙. 异烟肼肺靶向性微球的制备及其小鼠体内分布[J]. 中国医院药学杂志,1999,19(9):515.
[12] 赵瑞钦,周美华,瞿文,等. 丙氟瑞林缓释微球注射剂对大鼠异位子宫内膜的抑制作用[J]. 药学学报,1999,34(8):565.
[13] 方丰华,周宜开,任恕. 生物素化壳聚糖微球的体外抗癌活性[J]. 药学学报,2000,35(5):385.
[14] 陈建海,陈昆,Shagufa M,等. 新型可降解聚酯材料地西洋缓释微球的研制[J]. 药学学报,2000,35(8):613.
[15] 涂永生,王平. 克拉霉素微球的制备及其评价[J]. 中国药师,1999,2(1):5.

收稿日期:2001-02-12

· 药物不良反应 ·

神奇枇杷止咳冲剂致过敏反应 1 例

王新红, 栗志远(解放军第22医院, 青海格尔木 816000)

关键词:神奇枇杷止咳冲剂;过敏反应

中图分类号:R286

文献标识码:D

文章编号:1006-0111(2001)05-0286-01

1 临床资料

患者,刘某,女,44a。2001年2月11日,因感冒咳嗽,自服神奇枇杷止咳冲剂5g(贵州神奇制药有限公司,批号98100612),用药后半小时,出现心慌、恶心、头痛、头晕、全身发冷。遂到门诊治疗,给予马来酸氯苯那敏片8mg, tid; 葡萄糖酸钙片1g, tid。次日,感觉良好,无上述症状。

2 讨论

该患者平素身体健康,无药物过敏史。患者咳

嗽期间,除服用“神奇枇杷止咳冲剂”外,没有服用其他药物,故可确认此反应系统药所引起的。此药系中药复方制剂,其主要成份有枇杷叶、罂粟壳和桔梗等,功效为止咳化痰,用于治疗咳嗽、支气管炎等,很少见过敏反应报道。复方中药制剂所致过敏反应的机制十分复杂,须提醒人们警惕中药的不良反应;在服用“神奇枇杷止咳冲剂”时更须注意过敏反应的发生。

收稿日期:2001-04-19