

微球给药系统载体材料的研究进展

陆新月, 吕慧侠*

(中国药科大学药剂学教研室, 南京 210009)

摘要 微球给药系统具有广阔的开发和应用前景, 一直是药剂学研究的热点。通过检索 2016 年我国学者在国内外期刊上发表的相关论文, 从天然高分子材料、合成高分子材料和无机材料 3 个方面, 分类综述了我国在微球给药系统载体材料领域的研究进展, 并结合国内外微球产品进行总结分析, 为相关研究员提供参考。

关键词 微球; 天然高分子材料; 合成高分子材料; 无机材料; 载体材料

中图分类号 R944 **文献标志码** A **文章编号** 1000-5048(2018)05-0528-09

doi: 10.11665/j.issn.1000-5048.20180503

引用本文 陆新月, 吕慧侠. 微球给药系统载体材料的研究进展[J]. 中国药科大学学报, 2018, 49(5): 528-536.

Cite this article as: LU Xinyue, LYU Huixia. Research advances in materials for microspheres as drug delivery system[J]. *J China Pharm Univ*, 2018, 49(5): 528-536.

Research advances in materials for microspheres as drug delivery system

LU Xinyue, LYU Huixia*

Department of Pharmaceutics, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China

Abstract Microsphere as a drug delivery system with broad prospect for development and application has always been a research focus in pharmaceutics for its. Though literature survey of related papers published in domestic and foreign journals by Chinese authors in 2016, the research advances of materials of microspheres, which can be divided into natural polymer materials, synthetic polymer materials and inorganic materials, were summarized. Microsphere products at home and abroad were also analyzed. This review will provide some reference for correlative researchers.

Key words microspheres; natural polymer materials; synthetic polymer materials; inorganic materials; carrier material

This study was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81673830)

微球(microspheres)是指药物溶解或分散在成球材料中,形成的骨架型微小球形或类球形微粒,其粒径范围一般在 1~250 μm ,可以供口服、注射、滴鼻或皮下埋植使用。与普通剂型相比,微球包裹药物后掩味、提高药物的稳定性、减少药物对胃肠道的刺激、液体药物固体化便于应用与贮存、缓控释和靶向给药等优点。借助特定高分子材料的生物降解性和降解时间的可控性,微球给药可以实现超长时间的缓控释作用,并使药物浓集于靶区,可

以实现提高药物疗效、降低其不良反应和延缓给药周期,提高用药顺应性。对微球给药系统的载体材料、制备方法以及应用范围等的研究已成为目前药剂学的热点。

载体材料的选择对微球的制备方法以及临床应用至关重要。本文精选 2016 年我国学者在微球给药系统领域发表的高质量文章,以 Web of Science、Science Direct 和中国知网等数据库为搜索平台,以“微球给药系统”、“微球载体材料”、“国内学

收稿日期 2018-09-14 *通信作者 Tel:13912965842 E-mail:lvhuixia@163.com

基金项目 国家自然科学基金资助项目(No. 81673830)

者2016年发表的论文”等为搜索条件,对微球给药系统的研究进展进行搜集整理,按制备微球所采用的材料不同,从天然高分子材料、合成高分子材料和无机材料这3个方面进行综述。

1 天然高分子材料

天然高分子材料是指没有经过人工合成的,天然存在于动物、植物和微生物体内的大分子有机化合物。常用天然高分子材料根据其化学结构的不同可以分为5类:(1)多糖,如淀粉、纤维素、甲壳素、海藻酸、透明质酸和果胶;(2)聚酰胺,如酪蛋白、明胶、骨胶原和大豆蛋白等;(3)类聚异戊二烯,如天然橡胶;(4)聚酯,如聚羟基脂肪酸酯(PHA)和聚苹果酸酯(PMLA);(5)聚酚,如木质素。

天然高分子材料具有如下优异特性:(1)来源广泛、种类多样;(2)可再生,符合可持续发展的需要;(3)优异的生物相容性;(4)生物可降解,能在机体生理环境下,通过水解、酶解等多种方式从大分子物质逐渐降解成为机体本身就存在的小分子物质,最后通过新陈代谢被完全吸收或排泄;(5)易于改性,用途广泛。许多天然高分子含有多种功能基团,可通过化学、物理、生物等多种手段对其进行改性,从而获得种类繁多的衍生物及性能各异的新材料。

1.1 壳聚糖及其衍生物

壳聚糖(chitosan)是由自然界广泛存在的几丁质经过脱乙酰作用得到的一种天然阳离子多糖,因其安全性高、生物相容性好,且具有广谱抗菌、促进组织修复、止血以及提高人体免疫力等作用,被广泛应用于生物医学和药物递送领域^[1]。壳聚糖作为药物载体常被制成微球或纳米球,通过控制壳聚糖的分子量和脱乙酰度可以调节药物的释放动力学。壳聚糖微球的制备方法有乳化交联法、离子诱导凝胶法和喷雾干燥法。

采用乳化交联法制备载罗哌卡因壳聚糖微球,载药量为7.3%,包封率为91.2%,平均粒径为 $(2.62 \pm 0.76) \mu\text{m}$ 。所制得的微球其释放行为呈明显的两相模式,在最初的2 h有一个突释的过程,突释量为40%,然后维持长时间的缓慢释放,24 h内累积释放约65%。对Sprague Dawley大鼠皮下注射游离药物溶液和载药微球溶液,药动学试验结果

显示,微球组的血药浓度-时间曲线下面积是普通注射剂组的4.27倍。小鼠热板刺激模型药效学试验结果证明,载药微球不仅可延长罗哌卡因的作用时间,还可以降低给药剂量^[2]。

基于Box-Behnken设计的响应面分析,以壳聚糖浓度、搅拌速度和聚合物/药物比例这3个因素为自变量,以载药量、包封率和粒径为因变量,筛选出乳化交联法制备载去甲异波尔多定微球的最优处方,其包封率和载药量分别为 $(38.89 \pm 1.72)\%$ 和 $(4.25 \pm 0.15)\%$,平均粒径为 $105 \mu\text{m}$ 。体外释放试验显示,载药微球有较严重的突释行为,1 h内累积释放约60%,24 h内累积释放约90%^[3]。

将载丹酚酸B壳聚糖微球吸附在多孔羟基磷灰石支架上,并利用海藻酸盐和壳聚糖之间的静电相互作用增强这种吸附。体外释放试验显示,单纯的载药微球在最初2 d突释约21%,然后缓慢持续释放,30 d内累积释放约60%;同样的,羟基磷灰石支架-壳聚糖微球复合物的释药过程也由突释和缓释两个阶段组成,但其释放量略小于单纯的载药微球,30 d内累积释放约55%。大鼠颅骨成骨细胞(RCOs)增殖试验表明,在细胞培养的第3天和第7天,培养在羟基磷灰石支架/载药壳聚糖微球复合物上的RCOs的增殖明显多于培养在羟基磷灰石支架或羟基磷灰石支架/未载药壳聚糖微球复合物上的RCOs^[4]。

通过乳液交联法合成壳聚糖微球并负载骨形态发生蛋白,再将其复合于脱细胞基质的小牛松质骨支架上,制备了壳聚糖微球/小牛松质骨支架复合缓释体系。释放实验表明,微球在体外持续释放达21 d,骨形态发生蛋白在第21天时浓度仍有 $(239.1 \pm 20.0) \text{mg/L}$ 。体外细胞实验表明,该缓释体系有利于小鼠前成骨细胞MC3T3-E1的生长,促进其向成骨方向分化^[5]。

由于分子内、分子间氢键作用,壳聚糖呈紧密的晶态结构,不溶于水和有机溶剂,只有当脱乙酰度为50%左右时,二级结构受到最大程度的破坏,结晶度降低,才能较好的溶于水,溶解性差成为限制壳聚糖应用的主要因素^[6]。以羧甲基壳聚糖为载体、戊二醛为交联剂,采用乳化交联法制备葛根素羧甲基壳聚糖微球。以载药量、包封率和平均粒径为评价指标,应用单因素试验和星点设计-效应面法优化处方。所得优化工艺为葛根素与羧甲基

壳聚糖质量比为 1:1, 羧甲基壳聚糖浓度为 2.5%, 油水比为 6:1, 戊二醛用量为 1 mL。优化所得的微球近似呈球形, 表面较光滑, 载药量、包封率和平均粒径分别为 $(25.73 \pm 0.15)\%$ 、 $(51.47 \pm 0.31)\%$ 和 $(78.8 \pm 0.7) \mu\text{m}$ 。载药微球在 0.1 mol/L 盐酸和 pH 6.8 磷酸盐缓冲液中均存在较显著的突释效应, 2 h 累积释放约 39%, 24 h 时累积释放约 68%^[7]。

以壳聚糖和 β -环糊精为原料, 首先合成出单-6-对甲苯磺酰- β -环糊精(6-OTs-CD), 再将壳聚糖与 6-OTs-CD 连接, 得到壳聚糖接枝 β -环糊精聚合物, 然后以三聚磷酸钠为交联剂, 通过静电自组装的方法得到了聚合物空心微球, 并以氟尿嘧啶为模型药物, 研究了聚合物空心微球对药物的负载性能。当投药比为 40% 时, 微球的包封率最高, 为 30.25%; 当投药比为 80% 时, 微球的载药量最高, 为 27.60%^[8]。

1.2 海藻酸钠

海藻酸钠(sodium alginate)是从褐藻中提取的天然阴离子多糖, 由 β -D-甘露糖醛酸(M 段)和 α -L-古罗糖醛酸(G 段)通过 1,4-糖苷键连接而成^[9]。海藻酸钠无毒、生物相容性好, 其分子链含有游离的羟基和羧基, 可以与多数二价或多价阳离子发生交联反应生成不溶于水、具有三维网状的水凝胶结构, 其中钙离子因其安全性好而成为最常用的交联剂。海藻酸钠所形成的水凝胶微球对外界 pH 敏感, 若外环境 pH 偏酸性, 三维网状结构中的羧基阴离子与氢离子结合形成羧酸, 分子间作用力减弱, 微球收缩; 若外环境 pH 偏中性或碱性, 羧基以阴离子形式存在, 负电荷相互排斥, 微球溶胀, 可以释放出所包封的活性成分或药物。目前, 常用的制备海藻酸钠水凝胶微球的方法主要有喷雾法、乳化法和凝聚法。

以盐酸氟西汀为模型药物, 采用离子凝胶-烘干法制备海藻酸钠胃漂浮微球, 并以百忧解为参比制剂, 测定微球体外释放情况和胃肠运转行为。试验结果显示, 在 0.5% SDS 溶液中, 百忧解分散片 10 min 累积释放约 100%, 而胃漂浮微球仅释放 30%, 具有缓释的效果。大鼠灌胃给药后, 受试制剂在胃中维持较高浓度长达 8 h, 而参比制剂自 2 h 起胃中浓度开始大幅度下降, 在吸收部位小肠近段浓度较低, 而在非吸收部位小肠远段浓度较高^[10]。

壳聚糖与海藻酸钠水凝胶结合使用是科研人员常用的策略。壳聚糖带正电, 海藻酸钠带负电, 两者通过静电相互作用可以形成聚合电解质, 降低水凝胶的孔隙率, 减少了被包封药物的渗漏, 可以达到更好的缓控释作用。制备出一种结肠定位的载淫羊藿苷壳聚糖-海藻酸盐口服微球, 用于治疗溃疡性结肠炎。在模拟胃液中, 2 h 内仅有 10% 的药物被释放, 而在模拟肠液中有 65.6% 的药物被释放。荧光示踪显示靶向微球在结肠中的滞留时间超过 12 h。结肠炎动物模型试验表明这种微球既能够减少结肠损伤, 又能够减少炎症反应^[11]。以乳化交联法制备出载万古霉素壳聚糖-海藻酸盐微球, 用于治疗骨髓炎。微球中药物 2 h 累积释放约 20%, 24 h 累积释放约 68%, 血药浓度时间曲线下面积和消除半衰期分别为游离药物溶液的 1.7 倍和 3.1 倍^[12]。将海藻酸钠微球分散在壳聚糖热敏凝胶中, 以双氯芬酸钠为模型药物, 制备出一种可关节内注射的原位凝胶给药系统。其中海藻酸钠微球可以弥补壳聚糖热敏凝胶机械强度差、不能长期缓慢释药的缺陷。体外释放试验表明, 微球凝胶复合给药系统可持续释药长达 5 d, 且随着海藻酸钠微球比例的增加, 释药速率逐渐减小。在新西兰兔体内进行的抗炎试验显示, 关节内注射载药微球凝胶复合给药系统 3 周后, 关节炎关节的肿胀速率下降到 $(17.98 \pm 2.22)\%$, 低于游离药物溶液和载药水凝胶 $(23.31 \pm 3.10)\%$ 和 $(21.79 \pm 2.66)\%$ ^[13]。

1.3 明胶

明胶(gelatin)是动物的结缔或表皮组织中的胶原部分变性或降解的产物^[14], 是由 18 种氨基酸与多肽交联形成的直链聚合物, 在结构上明胶分子主要由甘氨酸-脯氨酸-羟基脯氨酸重复序列组成, 该序列构成了凝胶结构的基本模块^[15]。明胶因其良好的生物相容性、生物降解性和生物吸附性, 被广泛应用于医药学领域。明胶微球制备方法主要有喷雾干燥法、冷冻干燥法、单凝聚法、复凝聚法和乳化法。

为了增强海藻酸盐水凝胶支架的生物活性, 将载四环素明胶微球和羟基磷灰石均匀分散在海藻酸钠和碳酸钙的混悬液中, 然后加入新鲜的葡萄糖内脂溶液并进行均质化, 得到海藻酸盐/羟基磷灰石/明胶微球复合水凝胶。研究者考察了羟基磷灰

石和明胶微球对凝胶支架的 pH、胶凝时间、机械性能、溶胀比、降解行为和药物释放的影响。研究表明,羟磷灰石和载药微球的存在减少了凝胶支架的孔隙度。如果单独用海藻酸盐水凝胶或明胶微球包载四环素,7 d 内药物释放超过 60%,且明胶微球在最初的 3 d 就已释放 57.4% 的药物。而通过复合支架则可显著抑制药物的突释行为,21 d 累积释药量仅为 46.4%^[16]。

通过去势法建立兔骨质疏松模型,利用乳化交联法分别制备负载不同浓度降钙素基因相关肽(CGRP)和 P 物质(SP)的明胶缓释微球,将微球植入骨质疏松兔的股骨缺损中,观察其对骨缺损修复的影响。扫描电镜可见明胶微球形态规则,表面光滑,没有明显的裂纹以及微孔、褶皱等,平均粒径为(12 ± 4.93) μm。体外释药试验显示,SP 在第 8 天释放达 50%,在第 27 天被完全释放,CGRP 在第 6 天释放达 50%,在第 20 天被完全释放。负载不同浓度 CGRP 及 SP 的明胶缓释微球均能有效促进成骨。影像学结果显示 SP 在 1 × 10⁻⁶ mol/L 时其骨体积分最高,并能有效提高骨小梁数量,降低骨小梁间距。CGRP 在浓度为 1 × 10⁻⁸ mol/L 时其新生骨组织比例最高^[17]。

1.4 淀粉

淀粉微球一般由淀粉或其改性产物经交联反应形成,淀粉作为一种优良的微球载体材料,其具有无毒、可降解、无免疫原性、良好的生物相容性以及载药能力强、成本低等优点,目前已在鼻腔给药、动脉栓塞、靶向给药、免疫分析等领域得到广泛应用^[18]。

以可溶性淀粉为原料,N,N'-亚甲基双丙烯酰胺为交联剂,双氯芬酸钠为模型药物,通过反相乳化交联法制备双氯芬酸钠淀粉微球。淀粉微球的粒径分布在 9 μm 左右,给药后 0 ~ 8 h 释药较快,36 h 后释药速率基本为零,48 h 内累积释放约 78%^[18]。

采用复乳化交联法制备天麻素淀粉微球,以蟾蜍上颌黏膜为评价模型,黏膜平均滞留时间为指标,评价天麻素淀粉微球的黏膜黏附力。结果表明无黏附性粉末的平均滞留时间为(176.92 ± 23.25) s,折算为人体鼻黏膜滞留时间仅为 20 ~ 30 min,而天麻素淀粉微球的平均滞留时间延长至(944.33 ± 68.29) s,折算为人体鼻黏膜滞留时间

约为 3 h。天麻素淀粉微球 3 h 累积释药达 90% 以上,释药过程符合 Weibull 模型, t_{50} (释放 50% 所需时间)为 40.08 min, t_{90} (释放 90% 所需时间)为 245.73 min^[19]。

多孔淀粉微球相较于普通淀粉微球孔隙发达、质地轻,所以负载能力更强,扩散速率更快。司晓菲等^[20]考察了不同致孔方法对交联玉米淀粉微球的致孔效果,包括冷冻干燥法、加入致孔剂 PEG6000、PVP K15 或 DMPE2000。结果显示,PEG6000 可使微球的表面及内部形成多孔网状结构,随着致孔剂用量的增加,微球形貌由少孔到密集多孔到多孔网状结构变化,但是过量的致孔剂会导致微球骨架塌陷,孔隙率下降。在药物负载方面,以亚甲基蓝为模型药物,当 PEG6000 的添加量为 0.3 g/g 时,多孔微球孔隙率可达 89%,载药量为 158 mg/g。

2 合成高分子材料

2.1 聚乳酸

聚乳酸(poly-lactic acid, PLA)是以速生资源玉米为主要原料,经发酵制得乳酸,再经乳酸缩合得到的直链脂肪族聚酯,是第一批通过美国食品药品监督管理局(FDA)认证,被正式作为药用辅料收录进美国药典的可生物降解材料。PLA 因具有良好的生物相容性、可生物降解性,已成为医用材料领域中最受重视的材料之一,被广泛应用于手术缝合线、骨固定器、药物缓控释系统以及组织工程支架等领域^[21]。自从 1996 年,TAP Holdings 研发的适用于前列腺癌和子宫内膜异位症的亮丙瑞林 PLA 微球被 FDA 批准后,陆续有不少以 PLA 为载体的缓释制剂上市,PLA 及其共聚物 PLGA 也因此成了制剂研发领域的热点。

以 PLA 为载体材料制备微球时最常用的方法是复乳(W/O/W)法。然而,载有亲水药物,尤其是低分子亲水药物的微球仍面临两个主要问题:低载药量和突释行为。导致这两大问题的原因有药物的迁移、微球的多孔结构和药物在聚合物基质中的不均匀分布等。为了解决上述问题,采用油包固体(solid in oil, S/O)喷雾干燥法制备载异烟肼 PLA 微球,首先使微粉化的异烟肼分散在二氯甲烷之中,接着溶解 PLA,最后用纳米喷雾干燥仪 B-90 对混悬液进行喷雾干燥。不同于 W/O/W 乳化法,

S/O 法使用的是微粉化的异烟肼粉末而非药物溶液,避免了药物在乳化和干燥过程中随水相迁移,同时,药物的微粉化也使得药物的分布更加均匀。使用该法制得的微球形态规则、表面光滑,包封率高达 87.3%,能够在小鼠肺部维持相对稳定的药物浓度长达 4 周,有望用于肺结核的临床治疗^[22]。

同样是用于肺部药物递送,采用一步高压静电抗溶剂法制备左旋聚乳酸(PLLA)多孔微球。研究者考察了致孔剂薄荷醇和 PLLA 的比例、PLLA 的浓度、电压和推速 4 个因素对 PLLA 多孔微球的形态以及空气动力学特性的影响,最终制备出几何学平均直径为 $(19.1 \pm 0.4) \mu\text{m}$,无显著毒性,适宜肺部给药的 PLLA 多孔微球^[23]。

PLA 多孔微球因其相互连接的内部孔道和高比表面积,且药物可以通过溶液浸渍法整合到多孔微球上,从而避免了剧烈的制备条件导致药物的失活,因此非常适宜于蛋白多肽类药物的载药。但单独使用 PLA 制备多孔微球时,常需加入致孔剂,如四氢呋喃、油酸钠、普朗尼克等,同时去除致孔剂耗时,也给大生产带来不必要的困难。将 PLA 衍生化。采用两亲性聚合物 mPEG-PLA 代替疏水性的 PLA,用二氯甲烷作为油相,开发出一种无需加入传统致孔剂的制备方法。所得微球形状规则,平均直径为 $9.82 \mu\text{m}$,微球内部孔隙的平均直径为 4.10 nm ^[24]。

2.2 聚乳酸-羟基乙酸共聚物

聚乳酸-羟基乙酸共聚物 [(poly (lactic-co-glycolic acid), PLGA)] 是由一定比例的乳酸和羟基乙酸聚合而成的高分子材料,也已被美国食品药品监督管理局 (FDA) 和欧洲药品管理局 (EMA) 收录为药用辅料。PLGA 具有良好的生物相容性和生物降解性,其材料降解产物与机体代谢产物相同,不会对机体产生不良反应,因此被广泛应用于医学工程材料和药物递送领域^[25]。PLGA 的降解程度随单体 (PLA : PGA) 比例不同而有差异,一般来说,乙交酯比例越大越易降解。在所有已上市的微球产品中,PLGA 是最常用的载体材料, Lurpon Depot[®]、Zoladex[®]、Sandotatin LAR[®]、Risperdal Consta[®] 等均是 PLGA 为载体制备的微球。

利用 PLGA 载药微球局部给药治疗肺结核一直是研究热点,尽管目前还没有相关产品成功上市。结核分支杆菌主要存在于肺部巨噬细胞,只有

粒径适宜 (约 $3 \mu\text{m}$) 的微球才能成功被巨噬细胞摄取。发现传统的机械乳化法会因为转子旋转不均而导致微球粒径不均。因此,他们在传统制备工艺的基础上,引入直径 $4 \sim 6 \text{ mm}$ 的玻璃珠作为辅助剂,省去了高压均质机的使用。把玻璃珠和转子共同投入待乳化溶液之中,玻璃珠在机械搅拌的条件下旋转,不同于转子,由于缺乏固定轴,它们会分散在溶液之中,使得机械分散力分布得更加均匀。新方法制备的载利福平 PLGA 微球,其粒径分布明显变窄。通过设置合适的离心参数,研究者得到大量直径在 $3 \mu\text{m}$ 左右的微球。体外释放试验显示,药物释放速率在第 1 天达到最大,接近 $25 \mu\text{g/d}$,然后随着时间的推移逐渐减小,在第 15 天趋近于 0。考虑到 PLGA 微球表面带负电,不利于细胞摄取,研究者又用阳离子聚合物聚乙烯亚胺对微球表面进行修饰。巨噬细胞摄取试验表明,被聚乙烯亚胺包裹的微球给药效率更高^[26]。

PLGA 微球常用于注射给药,以解决普通注射剂给药频繁、患者顺应性差的问题。通过水包油包水复乳法,将治疗 2 型糖尿病药物利拉鲁肽载入 PLGA 微球。体外释放试验显示药物持续缓慢释放长达 30 d,累积释放多达 90%。2 型糖尿病大鼠体内试验证明在给药后的第 10 到 25 天,载药微球的降糖能力不弱于普通注射剂。另外,对关键器官的病理研究表明,利拉鲁肽微球不会影响心脏、肾脏和肝功能,且能够防止肝脏出现脂肪沉积^[27]。

将 Pluronic[®] F127 (F127) -PEG 结合物用于 PLGA 微球的制备。大分子降糖药艾塞那肽被固定在 F127-PEG 的亲水 PEG 段。F127-PEG 多凝胶核在不同时期发挥不同的功能。在微球制备过程中,其作为保护剂,在 PLGA 有机溶液和药物溶液之间形成保护结构,避免艾塞那肽的生物活性被有机溶剂破坏;在药物释放过程中,F127-PEG 接触到介质溶液后开始溶胀,形成原位凝胶,降低了 PLGA 降解和药物释放的速度。皮下注射这种新型微球后, KKAY 小鼠的血糖浓度得到有效控制长达 2 周,优于已上市 Bydureon[®] 微球^[28]。

3 无机材料

无机材料是由硅酸盐、铝酸盐、硼酸盐、磷酸盐、锆酸盐等原料或氧化物、氯化物、碳化物、硼化物、硫化物、硅化物、卤化物等原料经一定的工艺制

备而成的材料,是除金属材料、高分子材料以外所有材料的总称。无机材料种类繁多,用途各异,目前还没有完善的分类方法,一般将其分为传统和新型无机材料两大类。传统上的无机材料是指以 SiO_2 及其硅酸盐化合物为主要成分制成的材料,因此又称硅酸盐材料,主要有陶瓷、玻璃等。新型无机材料是用氧化物、氯化物、碳化物、硼化物、硫化物、硅化物以及各种无机非金属化合物经特殊的先进工艺制成的材料。主要包括新型陶瓷、特种玻璃、多孔材料等。

3.1 四氧化三铁

四氧化三铁(Fe_3O_4)是常用的磁性纳米材料,它除了具有一般纳米材料特有的表面效应、量子尺寸效应、体积效应以外,还可以呈现出一些独特优异的物理特性,比如超顺磁性、高饱和磁化强度、生物相容性、低毒性等。目前, Fe_3O_4 纳米粒在体内药物靶向传递、DNA的分离转染、免疫检测、基因载体制备以及医学诊断方面都有广泛的应用前景^[29]。

通过层层自组装技术合成核-壳结构的 Fe_3O_4 /氧化石墨烯微球,并以布洛芬为模型药物,考察了微球结构和氧化石墨烯含量对载药特性的影响。结果显示,当氧化石墨烯含量相同时,20层结构微球的载药量和缓释效果均优于10层结构的微球;氧化石墨烯含量越高,微球载药能力越强,但最高不宜超过15%^[30]。

以聚(甲基丙烯酸-co-丙烯酰胺)[P(MAA-co-AAm)]为高分子基材、 Fe_3O_4 为磁性内核,制备出P(MAA-co-AAm)/ Fe_3O_4 磁性复合微球。扫描电镜照片显示,复合微球呈现明显的交联结构特征,分散性较好。将茶碱负载到P(MAA-co-AAm)/ Fe_3O_4 磁性交联复合微球上,在pH 7.4的碱性缓冲溶液及去离子水中,药物释放速率较快,于8 h左右达到释放平衡;而在pH 1.4的酸性缓冲溶液中,药物释放缓慢,证明P(MAA-co-AAm)/ Fe_3O_4 磁性复合微球有很好的pH响应性,能够在酸性胃液和碱性肠液中自动调节药物释放速率,具有靶向药物释放效果^[31]。

3.2 羟基磷灰石

羟基磷灰石(hydroxyapatite, HAP)是人类牙齿和骨骼中最重要的无机成分,其晶体的结构式为 $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$,人工合成的羟基磷灰石在成分

和结构上与自然骨组织的钙盐一致。HAP因其具有良好的生物相容性、生物降解性和生物活性,在药物递送、骨修复和组织工程领域受到广泛关注。近些年,许多研究致力于将HAP应用于药物控释系统,其中多孔中空羟基磷灰石微球(porous hollow hydroxyapatite microspheres, PHHMs)被认为是最有潜力的药物载体。PHHMs具有如下优势:(1)良好的生物相容性、生物降解性和生物活性;(2)比表面积大、孔隙大小均匀、孔隙体积大,易于负载大量药物并且恒速缓慢释放;(3)HAP的羟基能够和含有羟基的药物发生氢键相互作用,增加载药量,改善释药特性。目前为止,PHHMs的制备方法主要有水热法、微波辅助法、模板法、喷雾干燥法、溶剂热法等。

通过水热法在120℃条件下反应1 h制备了平均直径1.3 μm 、平均孔径24.27 nm的PHHMs,其表面是由宽约20 nm、长约300 nm的HAP纳米纤维规则组装而成。载药PHHMs在pH 4.5~7.4的PBS溶液中表现出相似的释放趋势,即缓慢、持续释药超过96 h。但PHHMs在pH 4.5的PBS溶液中累积释药率最高,部分原因是PHHMs在低pH溶液中的溶解度更高。细胞毒性试验和MTT分析表明,载药PHHMs能够有效杀死癌细胞且对正常细胞伤害很小^[32]。

以庆大霉素为模型药物,将O/W乳剂体系引入到喷雾干燥法中,以聚乙烯醇作为乳化剂和黏合剂,制备出粒径约20 μm 、孔径约0.6 μm 的PHHMs。研究发现,载药量和油水两相比比例密切相关,随着油水两相的比例从1:4增加到1:2,载药量从45.6%增加到51.4%^[33]。

HAP能够被阳离子取代,如单价的 Ag^+ ,二价的 Zn^{2+} 、 Sr^{2+} 、 Cu^{2+} ,三价的 Al^{3+} 、 Fe^{3+} 等,这些离子取代HAP可以促进成骨细胞的增殖分化和骨生成。用Sr取代HAP(SrHAP)和海藻酸盐制备出复合微球。与传统海藻酸盐微球相比,复合微球通过释放具有骨诱导性和成骨性的 Sr^{2+} 离子促进了成骨细胞的增殖^[34]。

以球形碳酸钙颗粒为硬模板,辅以水热,制备羟基磷灰石微球。以盐酸阿霉素为药物模型,用合成的碳酸钙颗粒、羟基磷灰石微球对其分别进行有效负载和可控释放研究。结果表明羟基磷灰石微球的负载能力要强于碳酸钙颗粒。且药物释放过

程中, 碳酸钙有突释, 而羟基磷灰石与药物通过氢键或者静电作用结合, 控制药物释放能力较强^[35]。

3.3 碳酸钙

碳酸钙(CaCO_3)是主要的生物矿物之一, 不仅广泛存在于生物体中, 也大量存在于自然界中。因其具有成本低廉和性能优良等特点, 被广泛应用于橡胶、医药、造纸和食品等行业。 CaCO_3 具有方解石、文石和球霏石3种晶型结构, 常温常压下方解石最稳定, 球霏石热力学稳定性较差。 CaCO_3 微球具有体积小、比表面积大、孔隙率大等特点, 被广泛应用于生物技术、医药等高端行业^[36]。

为了减少有机溶剂的污染, 避免氧化石墨烯的聚集, 以乙醇为包封介质, 使 CaCO_3 和氧化石墨烯(GO)自组装形成核-壳结构的微球。然后以布洛芬为模型药物, 比较了传统 CaCO_3 微球和 $\text{CaCO}_3@GO$ 微球。实验结果表明, $\text{CaCO}_3@GO$ 微球的载药量和释药时间分别为52%和6 h, 高于传统 CaCO_3 微球的38%和4.5 h^[37]。

以四乙烯五胺-石墨烯(rGO-TEPA)诱导 CaCO_3 的矿化, 成功构建具有多孔表面结构和中空内部结构的 $\text{CaCO}_3/rGO-TEPA$ 微球。作为潜在药物载体, $\text{CaCO}_3/rGO-TEPA$ 微球对阿霉素的载药量高达94.7%。在pH 7.4的PBS溶液中, 先是有9.1%的药物在4 h内被迅速释放, 而后有13.8%的药物在48 h内被缓慢释放, 表明 $\text{CaCO}_3/rGO-TEPA$ 微球在正常组织环境下能够较为稳定的包载药物; 在pH 5.0的PBS溶液中, 微球4 h释药59.3%, 48 h释药91.7%, 这可能是因为弱酸条件下, $\text{CaCO}_3/rGO-TEPA$ 的结构被破坏, 并且阿霉素的溶解度提高。这种pH敏感的释药特性使 $\text{CaCO}_3/rGO-TEPA$ 微球有望用于肿瘤靶向药物递送^[38]。

以毒死蜱为模型农药, 十二烷基硫酸钠为表面活性剂, 氯化钙和碳酸钠为反应物, 在室温下制备了毒死蜱/碳酸钙复合微球。复合微球为不规则的球形粒子, 粒径1~2 μm , 药物以非晶形式存在于微球中。最优制备条件下的包封率和载药量分别为70.7%和12.4%。复合微球具有良好的缓释性能, 4~10 h时, 累积释放率在90%左右^[39]。

4 结 语

作为长效缓控释制剂中最具开发潜力的微球

制剂, 美国FDA已批准了8种可注射的微球制剂, 目前我国尚无国产的微球制剂产品正式上市。

2016年我国在微球剂型的新药注册申请方面取得较大的进展。微球制剂相关的各类申请共有6个, 其中国产化药申请2个, 1个为化药新药临床申请, 来自陕西麦科奥特科技有限公司的注射用艾塞那肽微球; 1个为化药补充申请, 为北京博恩特药业有限公司的注射用醋酸亮丙瑞林缓释微球。已发批件的申请共有13个, 其中国产化药申请6个, 均为化药新药临床申请, 4个来自山东绿叶制药有限公司, 分别为注射用艾塞那肽微球(化药1.6和化药2)、注射用醋酸曲普瑞林缓释微球和注射用醋酸戈舍瑞林缓释微球, 1个为北京世桥生物制药有限公司的眼玻璃体内注射用环孢素微球, 1个为齐鲁制药有限公司的注射用艾塞那肽微球。

上述产品中, 除了作为超声造影剂的八氟丙烷脂质微球所用材料为脂质类, 其余所有微球的载体材料均是PLGA, 这与2016年国内学者研究的热点相一致。与此同时, 无机材料凭借其独特的优势也被深入开发。多种高分子材料或无机、高分子材料联合使用制备复合微球已经成为一种趋势。从目前的研究结果来看, 微球材料改性后引发的生物相容性、生产过程中的包封率、溶剂处理、生产效率以及临床应用中的突释现象等问题仍亟待解决。相信随着科学技术水平的不断提高, 微球载体材料、制备技术、生产效率以及临床应用方面的研究也将随之得到进一步的加强与完善。

参 考 文 献

- [1] Zhao JJ, Shen LJ, Zhou JP. Research progress in materials for nano-carriers of targeted drug delivery system [J]. *Prog Pharm Sci (药学进展)*, 2015, 39(3): 161-169.
- [2] Ni Q, Chen W, Lei T, et al. Preparation of novel biodegradable ropivacaine microspheres and evaluation of their efficacy in sciatic nerve block in mice [J]. *Drug Des Dev Ther*, 2016, 10: 2499-2506.
- [3] He M, Wang H, Dou W, et al. Preparation and drug release properties of norisoboldine-loaded chitosan microspheres [J]. *Int J Biol Macromol*, 2016, 91: 1101-1109.
- [4] Li J, Wang Q, Zhi W, et al. Immobilization of salvianolic acid B-loaded chitosan microspheres distributed three-dimensionally and homogeneously on the porous surface of hydroxyapatite scaffolds [J]. *Biomed Mater*, 2016, 11(5): 055014.
- [5] Li J, Yu X, Zhou G, et al. Synthesis and *in vitro* characterization

- of chitosan microspheres/ceramic bovine bone composite scaffold [J]. *J Peking Univ (Health Sci)* (北京大学学报 医学版), 2016, **48**(6):1043-1048.
- [6] Wu XL, Zhang C, Ping QN. Progress on modified chitosan applied in drug delivery system[J]. *Chin J Nat Med* (中国天然药物), 2009, **7**(6):458-464.
- [7] Liu SY, Bai XH, Dong LJ, et al. Formulation optimization and *in vitro* release of puerarin carboxymethylchitosan microspheres [J]. *Chin J Pharm* (中国医药工业杂志), 2016, **47**(3):299-304.
- [8] Gao YR, Yu NN, Li GY. Synthesis of chitosan-graft- β -cyclodextrin polymer hollow microsphere and its drug carrier property[J]. *Ion Exchange Adsorpt* (离子交换与吸附), 2016(5):414-422.
- [9] Feng Y, Kopplin G, Sato K, et al. Alginate gels with a combination of calcium and chitosan oligomer mixtures as crosslinkers [J]. *Carbohydr Polym*, 2016, **156**:490-497.
- [10] Shen LH, Deng YP, Wang XY, et al. A study on fluoxetine hydrochloride floating calcium alginate microspheres *in vitro* and *in vivo* [J]. *J Fujian Med Univ* (福建医科大学学报), 2016, **50**(2):82-87.
- [11] Wang QS, Wang GF, Zhou J, et al. Colon targeted oral drug delivery system based on chitosan/alginate microspheres loaded with icariin in the treatment of ulcerative colitis [J]. *Int J Pharm*, 2016, **515**(1/2):176-185.
- [12] Mao YM, Zhao M, Ge Y, et al. Novel alginate-chitosan composite microspheres for implant delivery of vancomycin and *in vivo* evaluation [J]. *Chem Biol Drug Des*, 2016, **88**(3):434-440.
- [13] Qi X, Qin X, Yang R, et al. Intra-articular administration of chitosan thermosensitive *in situ* hydrogels combined with diclofenac sodium-loaded alginate microspheres [J]. *J Pharm Sci*, 2016, **105**(1):122-130.
- [14] Zhang Y, Meng C, Chang J, et al. Preparation and characterization of a self-assembled tea polyphenol-gelatin-chitosan nanoparticles [J]. *J China Pharm Univ* (中国药科大学学报), 2014, **45**(2):178-184.
- [15] Chou SF, Luo LJ, Lai JY, et al. On the importance of bloom number of gelatin to the development of biodegradable *in situ* gelling copolymers for intracameral drug delivery [J]. *Int J Pharm*, 2016, **511**(1):30-43.
- [16] Yan J, Miao Y, Tan H, et al. Injectable alginate/hydroxyapatite gel scaffold combined with gelatin microspheres for drug delivery and bone tissue engineering [J]. *Mater Sci Eng C*, 2016, **63**:274-284.
- [17] Liu W, Chen J, Hu KJ, et al. Sustain-released gelatin microspheres loaded with CGRP/SP for repairing bone defect of osteoporosis rabbits [J]. *J Oral Sci Res* (口腔医学研究), 2016, **32**(3):228-233.
- [18] Sui XY, Zhang L, Liu C, et al. Preparation and quality evaluation of starch microspheres of diclofenac sodium [J]. *Chin Pharm J* (中国药学杂志), 2016, **51**(7):554-560.
- [19] Shi SL, Li XQ, Shi XH, et al. Preparation of gastrodin starch microsphere and its nasal mucoadhesion and *in vitro* release characteristics [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 2016, **47**(4):585-590.
- [20] Si XF, Lv JX, Li Y, et al. Preparation and application of porous starch microspheres [J]. *J Dalian Polytech Univ* (大连工业大学学报), 2016(6):452-456.
- [21] Tang ZM, Ma XB. Chemical modification of poly (lactic acid) and its research progress [J]. *Modern Chem Ind* (现代化工), 2016(5):17-20.
- [22] Zhang L, Li Y, Zhang Y, et al. Sustained release of isoniazid from polylactide microspheres prepared using solid/oil drug loading method for tuberculosis treatment [J]. *Sci China*, 2016, **59**(7):1-8.
- [23] Wang Y, Zhu LH, Chen AZ, et al. One-step method to prepare PLLA porous microspheres in a high-voltage electrostatic anti-solvent process [J]. *Materials*, 2016, **9**(5):368.
- [24] Wei Y, Wang Y, Zhang H, et al. A novel strategy for the preparation of porous microspheres and its application in peptide drug loading [J]. *J Colloid Interface Sci*, 2016, **478**(9):46-53.
- [25] Lu Q, Che ZH, Chen NN, et al. Preparation of total flavonoids of chrysanthemum indicum (TFC)-PLGA sustained release microspheres and its optimization of technology [J]. *J Jilin Univ (Med Ed)* (吉林大学学报 医学版), 2016(3):617-621.
- [26] Liu Z, Xia L, Xiu B, et al. A novel and simple preparative method for uniform-sized PLGA microspheres: preliminary application in antitubercular drug delivery [J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2016, **145**:679-687.
- [27] Wu J, Williams GR, Branford-White C, et al. Liraglutide-loaded poly (lactic-co-glycolic acid) microspheres: preparation and *in vivo* evaluation [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2016, **92**:28-38.
- [28] Wang P, Wang Q, Ren T, et al. Effects of pluronic F127-PEG multi-gel-core on the release profile and pharmacodynamics of Exenatide loaded in PLGA microspheres [J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2016, **147**:360-367.
- [29] Lyu YY. Preparation and property research of drug and gene carriers based on superparamagnetic nanoparticles [D]. Changchun: Jilin University, 2013.
- [30] Li L, Wu YQ, Sun KK, et al. Controllable preparation and drug loading properties of core-shell microspheres Fe₃O₄@MOFs/GO [J]. *Mater Lett*, 2016, **162**:207-210.
- [31] Di HW, Cao JP, Wei JJ. The characterization and drug release behavior research of P (MAA-co-AAm)/Fe₃O₄ as polymer magnetic microsphere [J]. *J Jiangxi Normal Univ (Nat Sci)* (江西师范大学学报 自然科学版), 2016(1):93-97.
- [32] Lai W, Chen C, Ren X, et al. Hydrothermal fabrication of porous hollow hydroxyapatite microspheres for a drug delivery system [J]. *Mater Sci Eng*, 2016, **62**:166-172.
- [33] Xiao Q, Zhou K, Chen C, et al. Hollow and porous hydroxyapa-

- tite microspheres prepared with an O/W emulsion by spray freezing method[J]. *Mater Sci Eng*, 2016, **69**:1068-1074.
- [34] Li H, Jiang F, Ye S, et al. Bioactive apatite incorporated alginate microspheres with sustained drug-delivery for bone regeneration application[J]. *Mater Sci Eng*, 2016, **62**:779-786.
- [35] Zhong QW, Cai YR. Preparation of CaCO₃ and hydroxyapatite microsphere and its potential application in drug-controlled release[J]. *J Zhejiang Sci-Tech Univ (Nat Sci)* (浙江理工大学学报 自然科学版), 2016, **35**(5):685-690.
- [36] Chen JW, Shen J, Hu WY, et al. Synthesis and mechanism research of calcium carbonate microspheres[J]. *China Powder Sci Technol* (中国粉体技术), 2016(6):69-74.
- [37] Zhou Z, Li Y, Yao S, et al. Preparation of calcium carbonate@graphene oxide core-shell microspheres in ethylene glycol for drug delivery[J]. *Ceramics Int*, 2016, **42**(2):2281-2288.
- [38] Li J, Jiang H, Ouyang X, et al. CaCO₃/Tetraethylenepentamine-graphene hollow microspheres as biocompatible bone drug carriers for controlled release[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2016, **8**(44):30027.
- [39] Xu H, Li YA, Zhou HJ, et al. Preparation of chlorpyrifos/calcium carbonate composite microsphere and their sustained release property[J]. *New Chem Mater* (化工新型材料), 2016(12):137-139.

· 本刊讯 ·

《中国药科大学学报》入选最新版北大中文核心期刊

近日,本刊收到北京大学图书馆的邮件通知,《中国药科大学学报》顺利入编《中文核心期刊要目总览》2017年版(即第八版)之药学类的核心期刊。

北大中文核心期刊是由北京大学图书馆根据定量和定性评审筛选出的核心期刊,每3年评选一次。定量评价指标体系采用了16个评价指标,选作评价指标统计源的数据库及文摘刊物达49种,统计到的文献数量共计93亿余篇次,涉及期刊13953种,参加核心期刊评审的学科专家近8千位,经过定量筛选和专家定性评审,从我国正在出版的中文期刊中评选出1981种核心期刊。

被收录杂志皆为各专业各类杂志的佼佼者,是具有权威性和代表性的核心期刊。《中文核心期刊要目总览》一直是各大学、科研院所以及企事业单位进行科研评价、科研鉴定等的重要依据。

自1992年首次评选以来,《中国药科大学学报》已经连续入选8次,充分证明了本刊的办刊质量和办刊水平,也体现了广大读者、作者和业界专家对本刊的认可。在此,编辑部全体人员向一直支持本刊工作的各级领导、编委、专家、作者和读者致以深深的谢意!本刊将继续努力,为医药领域的科研人员提供更优质的服务,为我国医药事业的发展贡献力量。

(本刊编辑部)