

微球的应用现状与发展前景

田少贤 (山东龙信监测科技有限公司, 山东 龙口 265700)

孙俊飞 (山东南山科学技术研究院有限公司, 山东 龙口 265700)

摘要: 微球作为一种新剂型, 越来越广泛的被用在各个领域, 特别是在生物制剂方面, 微球因为其独特的缓释性、靶向性、栓塞性, 被越来越多的人所重视。微球的制备与应用技术还不够完善, 使得推广过程受阻。本文在研究微球的制备及应用研究现状的基础上, 着重对微球的制备方法与应用前景进行综述, 为药用微球的制备与其动物实验提供理论依据。

关键词: 微球; 生物特性; 制备; 应用

1 微球的概述

微球是利用如淀粉、壳聚糖、聚乳酸、明胶等高分子聚合物材料作为载体, 将固体或液体药物包裹固化而形成的微小球状实体的固体骨架物, 属于基质型骨架微粒^[1]。其直径大小不一, 一般在 1-300 μm , 小的可以是几纳米, 大的可达 800 μm , 其中粒径小于 500nm 的, 通常又称为纳米球(nanospheres)或纳米粒(nanoparticles), 属于胶体范畴^[2]。不同粒径范围的微球针对性地作用于不同的靶组织。药物以微球的形式给药后, 可使药物具有靶向和控释作用, 改变了药物在体内的动力学, 从而提高药物的生物利用度, 降低毒副作用^[1]。

2 微球的作用特点

2.1 缓释性

微球中药物的释放可以通过骨架溶蚀[如聚乳酸(poly lactic acid, PLA)和乳酸/羟基乙酸共聚物(poly lactic-co-glycolic acid, PLGA)的降解]、表面溶蚀(如聚邻酯和聚酞类聚合物的降解)、整体崩解、水汽膨胀、解离扩散及解吸附等方法, 使微球中包裹的药物释放速度变慢, 成为长效制剂, 可减少给药次数, 消减药物峰谷现象^[3]。

2.2 靶向性

微球靶向给药系统是依据机体不同的组织部位的生理学特性对不同大小微粒的不同阻留性而建立的, 通过生物体内的物理和生理作用能使这些混悬微粒选择性的聚集于肝、脾、肺、淋巴等部位, 释放药物而发挥疗效^[4]。

2.3 栓塞性

药物微球通过动脉插管注入肿瘤供血动脉后, 对肿瘤毛细血管网的栓塞较为完全, 直径大于 12 μm 的微球被一级毛细血管网所截获, 直径更小的微球能到达毛细血管末梢阻断至毛细血管前动脉水平, 所以与常规栓塞剂相比更不易形成侧枝循环, 癌组织坏死更彻底, 在发挥栓塞作用的同时, 微球中的药物可集中在肿瘤区释药, 故既可产生栓塞效应, 又可作为抗癌药物的携带者, 使肿瘤区的药物长时间的维持在较高浓度水平^[5]。

3 微球的制备方法

根据载体材料的性质、微球释药性能以及临床给药

途径可选择不同的制备方法。微球的通用制备方法有: 乳化-化学交联法、乳化-加热固化法、液中干燥法、喷雾干燥法。

3.1 乳化-化学交联法

亲水性药物常采用复乳法制备, 但易得到多孔性微球, 突释量大。改进微球的制备方法可显著降低突释。郑彩虹等^[6]以 BSA 为模型药物, 采用乳化离子交联法先制备载药海藻酸钙微囊, 移至壳聚糖溶液中孵育形成海藻酸-壳聚糖微囊后再分散至含 PLGA 的乙腈溶液中作为混悬相; 另将司盘-80 溶于花生油中作为油相。混悬相和油相混合, 后再乳化分散制成海藻酸-壳聚糖-PLGA 复合微球。该复合微球中药物包裹在海藻酸壳聚糖微囊内, 不易快速释放。与复乳-溶剂挥发法制得的 PLGA 微球比较, 药物突释率由 52.8% 降至 38.8%。

3.2 乳化-加热固化法

本法是利用蛋白遇热变性的性质制备微球, 将含药白蛋白水溶液缓慢滴入油相中乳化, 再将乳浊液滴入已经预热至 120~180 $^{\circ}\text{C}$ 的油中, 搅拌、固化、分离、洗涤, 即得微球, 如氟尿嘧啶白蛋白微球的制备。

3.3 液中干燥法

液中干燥法又称为乳化-溶剂蒸发法。本法基本原理是将不相混溶的两相通过机械搅拌或超声乳化方式制成乳剂, 内相溶剂挥发除去, 成球材料析出, 固化成微球。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, 如利福平乙基纤维素微球的制备^[7]。

3.4 喷雾干燥法

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^[8]。此法已成功用于白蛋白微球的制备, 方法简便快捷, 药物几乎全部包裹于微球中, 是微球制备工业化最有希望的途径之一。

4 微球的应用

4.1 聚乳酸微球

目前, 聚乳酸及其共聚物微球作为多肽、蛋白类药物的载体已广泛应用于免疫学、基因治疗、肿瘤治疗、

骨缺损修复、眼科等众多领域中^[9]。已商品化的有促黄体激素释放激素 LHRH 类药物戈舍瑞林皮下植入剂、亮丙瑞林肌肉注射混悬剂、促甲状腺激素释放激素 TRH 类药物曲普瑞林、抗生素苯唑西林等。正在研究的药物很多,主要有抗生素及抗癌化疗用药、解热镇痛药、神经系统用药、激素及计划生育用药、多肽药物和疫苗等,都处于实验室研究或动物实验阶段。

4.2 纳米微球

纳米微球常称微球,包括纳米球和微米球,是目前最为重要的纳米技术产品之一,能广泛应用于生物制药、疾病诊断、环境监测、净化处理、液晶显示屏、化妆品、油漆涂料等众多领域^[10]。蛋白质分析与纯化技术、基因芯片技术、哺乳动物细胞大规模微载体培养技术等一系列生物制药过程中的关键技术,都需要用到微球产品材料^[11]。近年来人们对纳米微球在介质填料、生物培养载体、药物载体、非病毒性基因转染载体以及基因芯片的研制等方面仍做了大量的研究工作,并取得了一些较好的应用成果^[12]。

4.3 纳米二氧化硅微球

利用纳米 SiO₂ 生物相容性好,物理和化学稳定性高,比表面积大,载药量可控,可以装载各种药物、蛋白、基因等,作为药物传递载体在国内外受到普遍关注。磁性介孔二氧化硅微球不仅具有介孔氧化硅独特的生物亲和性和低毒性,还兼有磁性材料良好的磁响应性,加之巨大的比表面积,在应用中能有效地增大微球与反应物的接触机会,提高应用效率。已经有很多学者研究了介孔二氧化硅微球 (Mesoporous Silica Microspheres, MSMs) 的制备,磁性介孔二氧化硅微球 (Magnetic Mesoporous Silica Microspheres, M-MSMs) 的制备及其对蛋白的吸附性能和酶的固定化方面的应用。

4.4 明胶微球

明胶微球具有许多优良的物理、化学和生物性能,被广泛应用于医药工程、生物技术、材料科学和电子信息产业等领域。随着明胶微球在不同领域中用途的增多,人们对其形态、结构和性能提出了更高的要求。以明胶作载体材料,无不良反应,无免疫原性,具有生物可降解性,是目前动脉栓塞的主要材料,应用广泛。

4.5 磁性微球

磁性微球作为一种新型功能材料,在磁性材料、生物工程等领域有着广泛的应用前景。磁性微球在细胞分离、蛋白质的提纯、固定化酶、靶向给药及核酸的分离等领域均有应用。磁性微球作为一种新型的生物分离技术和靶向药物的载体,受到人们的广泛关注和研究。

5 微球的发展前景

微球的药物领域趋于多元化,中药领域的剂型改革将成为未来微球研发的热点。多肽蛋白质微球的研究已取得重大进展,多肽蛋白质缓控释微球必将有着广阔的应用前景。磁性微球值得关注,其具有高分子微球的特征,所以可以通过共聚、表面改性,使其表面有多种反

应性功能基团,作为分离材料和载体在细胞分离、固定化酶、免疫诊断及靶向药物治疗等方面有着广泛的应用。

纳米微球技术是本世纪新发展起来的前沿科学技术,无论是微球制备还是实际应用方面都还不十分成熟。特别是纳米微球制造关键技术不成熟,致使产品价格十分昂贵,微球产品在市场中的推广和应用都受到了很大限制,而这一结果也必然制约了微球产品的研究与开发。在生物医药领域的应用过程中,一些纳米微球仍存在毒副作用大、生物相容性差、生物利用度低以及表面改性与活化技术不足等诸多问题。

6 小结与展望

纳米微球发展前景很好,微球以后可能大部分会被纳米微球代替。虽然纳米微球的发展受到一些因素的制约,但是,随着材料技术和设备制造技术不断开发和应用,以及未来药物载体技术和生物芯片技术的进一步发展完善,这些问题将会得到很好的解决。相信不久的将来,纳米微球技术在生物医药领域将会得到更好的应用,并开发出更多新的应用空间和应用领域。

参考文献:

- [1] 张瑶.缓释微球制剂的研究进展[J].医药导报,2004(11):843-844.
- [2] 李近.可生物降解载药微球的制备和释药动力学的研究[D].北京:清华大学,2008.
- [3] 左金平,方明山,王华林.阿司匹林聚乳酸/SiO₂微球的制备及其体外缓释研究[J].化工中间体,2007(04).
- [4] 马瑜,赵惠萍,边云飞,高奋,何军华,肖传实.壳聚糖纳米基因载体的制备及特性的研究[J].山西医科大学学报,2009(01).
- [5] 严文辉,周汉新,李富荣.纳米磁靶向药物载体在肿瘤治疗中的研究进展[J].中国药房,2007(04).
- [6] 郑彩虹,梁文权,虞和永.海藻酸-壳聚糖-聚乳酸-羧乙醇酸复合微球的制备及其对蛋白释放的调节[J].药学学报,2005,40(2):182-186.
- [7] 王新霞,林亚玲,张国庆,周闰臣,鲁莹,钟延强,徐爱民.羧基乙酸乙基纤维素微球的研制[J].二军医大学学报,2012(05).
- [8] Lane.M.E,Brennan. F.S,Corrigan .O.I.Influence of post-emulsification drying processes on the microencapsulation of Human Serum Albumin.Int.JPharm,2006,307(1):16.
- [9] Wang X, Venkatraman SS, Boey FY, et al .Controlled release of sirolimus from a multilayered PLGA stent matrix[J].Biomater, 2006, 27(23):5588-5595.
- [10] Amad S.Materials by design-Prospects and challenges[J]. Indian J Eng Mater Sci,2005,12:299.
- [11] 张阳德.纳米生物技术现状与展望[J].中国校技术市场,2002(1-2):60.
- [12] 梅建国,林初文,刘吉山等.纳米微球在生物医药领域的应用[J].材料导报,2011(25):30-33.