

高分子控制的药物传送

梁锦荣* 李乃宏

(美国约翰霍普金斯大学生物医学工程系)

对于使用药物的方式,人们早已认识到一般的口服及注射并不是最理想的方法。这些传统的途径通常需要频繁的服药,导致血液中药浓度起伏变化(见图1)。但每一种药物均有其治疗指数,若超过它则产生不良副作用,而低于它则失去效力。最理想的是能在治疗期间将药物浓度保持在治疗指数内。静脉输液是能达到这种效果的直接方法。但限于治疗条件而不能普遍使用。利用高分子材料作为药物载体(drug-carrier 或 drug-reservoir)以植入的方式则有可能仿效输液法。最近几年来,由于高分子科学家、药学家、工程师和医学工作者的共同努力,在改进施药方式、设计更有效控制药物传送体系方面已经有了很明显的进展^[1-3]。基于新药的不断发现及传送方法对医疗的重要性,这一工作引起了人们很大的研究兴趣。

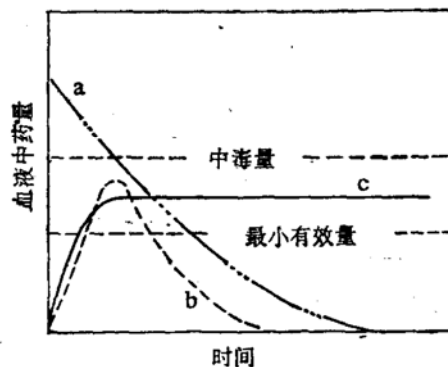


图 1

a. 静脉注射; b. 口服; c. 控制释放

控制药物释放技术主要可分为以下几类,即脂质天然凝胶体的、电机驱动的和高分子控制的。脂质凝胶体具有“射靶”的能力,可把药物特征性地传送到某种细胞上,如巨噬细胞,这在癌症治疗中尤其重要。有些工作在体外试验中已获得成功。但体内的试验仍存在很多问题。这种脂质凝胶制剂有两个主要的缺陷要加以克服。一是材料本身不能保持长期稳定,以及易被网状内皮组织包埋,而不能达到病源细胞。应用驱动泵来控制药物释放量的装置从原理上说是最直接和成熟的。全植入式输液泵很有希望替代一般的药物治疗,但费用高及实际操作复杂是它的两个主要障碍。但无论如何,这两类方法目前都是很令人感兴趣和有前途的,已有多篇综述文章评论过。本文则集中讨论高分子载体控制释放的体系。

应用于控制释放技术的高分子可以是生物降解型的、非生物降解型及可溶型。作为药物的载体,它们将被制成微球、孔性载体和膜等形式;并可通过口服或非肠道、体内植入或肌肉附着以及透递等途径来使用。有一些品种已经成功地被商品化了,有一些正在临床试验,还有更多的、有前途的品种处于试制阶段中。

控制释放技术无论从科学的、临床的或经济的观点来看都认定是一项成功的方法。从科学上,控制传送系统的设计已开拓了许多新颖的研究方法,包括精细合成和复杂的组合技术。机理方面的研究和数学模型已阐明了不同的释放机理。从临床来看,无可置疑地,由于许多药物能被定位和控制传送,因此可以提高疗效。从经济角度看,控制释放的概念也将给制药工业带来较大的利益,其研制新药花费少。这类产品通常会改进药物性能、提高药物的稳定性,并

本文 1989 年 12 月 4 日收到。1990 年 5 月 12 日收到修改稿。

* Dr. Kam W. Leong (梁锦荣)通讯地址: Department of Biomedical Engineering, The Johns Hopkins University, Baltimore, Maryland 21218, USA. 联系人为南开大学何炳林教授。

使患者使用方便。此外,这种新制剂也是延长现有药物专利保护法的一种有效方法。

一、高分子控制释放的基本原理

药物控制释放机理可分为物理的和化学的两类。扩散作用一般也包括在内。对于非生物

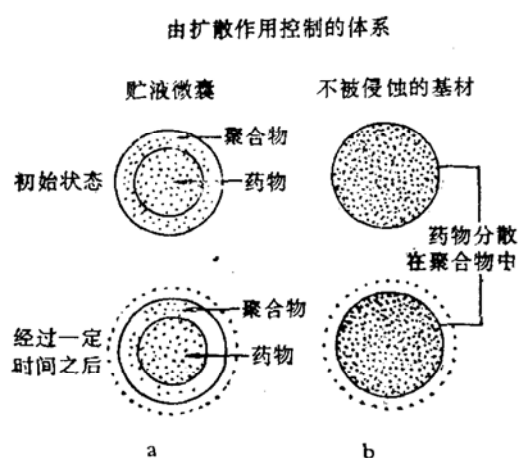


图 2

降解的孔型载体和膜装置,药物的释放是由于扩散作用和借助于浓度梯度,渗透压或载体的溶胀作用来进行的。对于可生物降解的或含有药物的结合体的载体来说,释放作用是被有关的化学键的水解断裂或酶解断裂作用所控制,虽然反应物和放出的药物分子的扩散作用可能也是限制的因素。在此仅仅对通用的传送体系进行定性的讨论,借以了解释放的方式。

1. 物理的控制释放机理 物理控制释放作用是由药物的扩散因素或溶剂的渗透作用所控制的。由扩散控制的体系可划分为微囊和载体包埋的两种装置(见图2)。药芯或为固态或为液态,膜的结构或呈微孔状或为非孔的。如果药芯保持在饱和态,那么药物分子被驱动的作用力将是不变的,因此它被保持恒定地穿过膜输送出来。这种恒定的或称零级释放作用是要求药芯保持在固态或悬浮态。但如果药物是高度水溶性的,就很难维持这种饱和状态。即使恒定释放的条件都满足了,一般地,在释放初期和终期也不是恒定的。当该装置被放入释放介质中,它都要花费一定时间使体系达到稳定态。一般来说各种装置都会有一个淹没时间或突发效应出现。如果膜内没有药物分子,那么在释放开始后就需要有一段吸入时间,使膜饱和。而另一方面,如果药物分子已被事先嵌入在膜内,那么起始释放速度就将高于稳态值。当接近释放作用的末期,在核芯中的药物浓度下降,而低于饱和值时,则释放速度将减低。如果药物积聚在组织内,这种情况在体内常会发生,穿透膜传送质量的阻力便会增加,这时也将降低释放的速度。

最简单和最广泛应用的装置是包埋系统(见图2b),在这种情况下,药物是被溶解或分散在聚合物中。它的特点是,由于药物溶质从核芯到表面的扩散距离随时间而增加,因此释放的速度将随时间而减小。药物释放量通常是与花费的时间的平方根成正比。除了穿透高分子相,药物分子还可能经由药物相的溶解而留下来的空穴孔道扩散出来。大分子由于渗透性低,一般多是从这种穴道中释放出来。由于所选用的药物决定了它所遗留下来的孔穴度、孔度及孔穴尺寸和孔径,所以药物溶质被包容的量及颗粒大小对释放动力学都会有明显的影响。如果低于临界包容值,某些离析的药物颗粒就有可能被包埋在载体网格内。

由扩散控制的体系,其释放行为很大程度上取决于药物的物理性质。除了溶质被包容量及它的粒度外,药物在聚合物中的溶解性能及在聚合物相内的扩散性能也是两个重要的参数。装置的形状决定了有效表面积和扩散路径长短,因此也值得注意。

在溶剂控制体系中,药物的释放是由水对高分子的渗透作用来调节的。渗透泵由带孔的半透膜包裹一个药芯构成的。当放置在水中,它传送的药物溶液或悬浮液的体积相等于注入的水体积。释放速度由膜的性质和药芯的渗透活性所决定。如果保持饱和药芯,使穿过膜的渗透压维持恒定,那么就可以获得稳定的释放速度(见图3)。

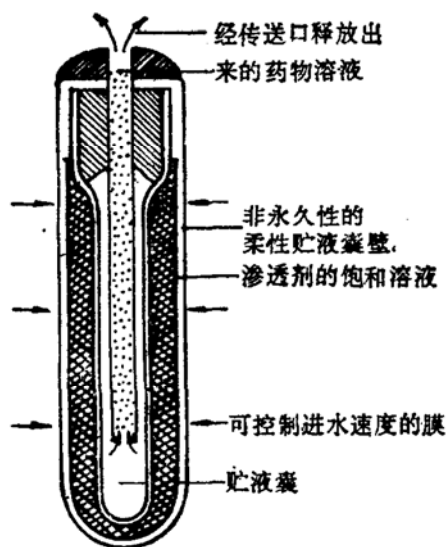


图 3

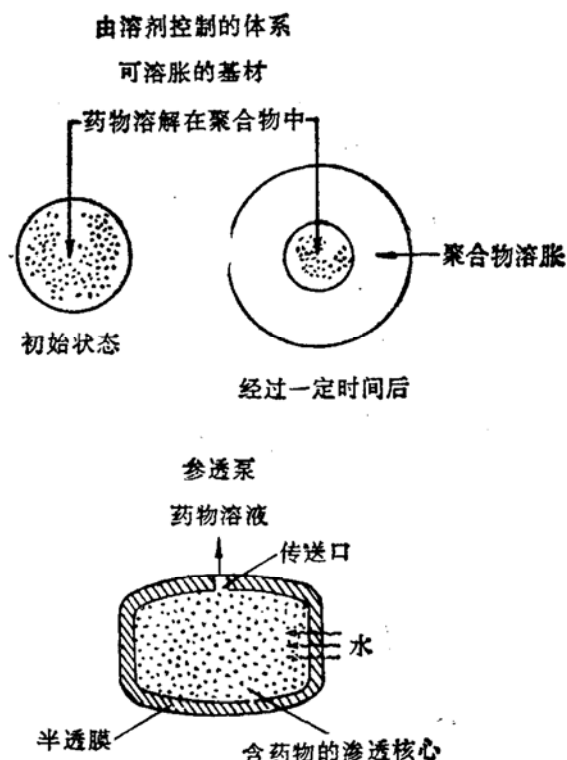


图 4

其它的溶剂活化体系取决于吸收了水以后高分子的弛豫作用(见图4)。药物被包容到一种亲水凝胶中,这种凝胶在干燥时为玻璃态。有水存在时,水凝胶变成弹性态,药物溶质的扩散作用变得容易。因此释放速度主要与溶胀现象有关,其中主要的参数是亲水凝胶的亲水性能和交联密度。

2. 化学控制释放机理 普通的化学控制体系有两种:(1)可生物降解的网格载体,药物分子分散在其间;(2)高分子-药物结合体,药物分子是被联结在高分子的侧链上(见图5)。载体的溶解作用是受高分子主链的水解或酶解断裂影响的。这种断裂也可能发生在交联键上,因此最初的交联高分子也能溶解了。再者,溶解作用也可能由高分子侧链的水解、离子化或质子化所引起。对于这种体系的药物释放,如果只是由于载体的生物降解作用的控制,必将得到恒定的释放速度,而装置的表面积应保持恒定。但这仅是一种理想状态,实际上,药物分子也能扩散到载体外部。通常这类释放作用是介于零级和一级动力学之间。这种体系与非生物降解型的体系从释放动力学方面比较,具有较少依赖于药物性质的优点。

高分子-药物结合物的释放速度决定于高分子键的断裂。如果药物是通过“手臂”(spacer)与高分子相连,高分子“手臂”的水解以及“手臂”与药物之间化合键的水解作用就都与释放速度有关。因此“手臂”效应提供了一个控制释放速度的有效方法。虽然水渗透到载体内以及

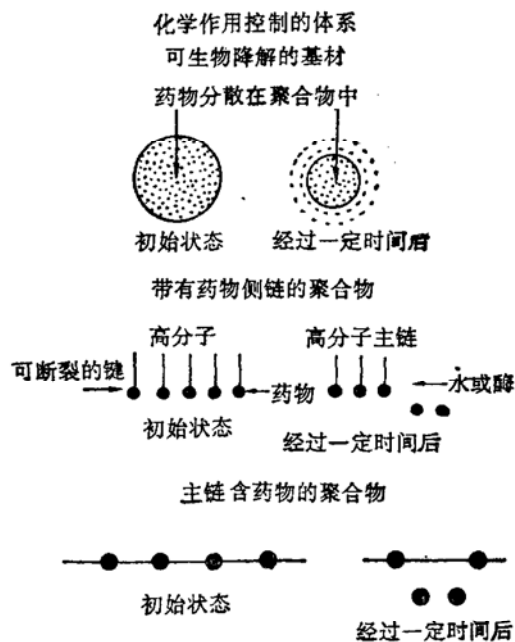


图 5

断裂的药物扩散出来都是决定速度的因素,但高分子-药物之间键的断裂则是控制速度的关键因素。一般来说,释放速度随着时间的延续,由于药物浓度的逐渐减少而降低。

以上讨论的各种体系,都有它们各自的优点,似乎不可能只应用一种体系于所有的药物。如果我们考虑药物的药理-动力学性质和体内的环境,通过综合的动力学理论分析,我们就可以设计更多的传送体系。下面我们将简要介绍控制释放技术在医学领域中的某些应用。

二、临床应用实例

应用高分子控制释放技术的一个实例是避孕药的传送。有如阴道环、子宫环(IUD)和皮下埋药物。阴道环的避孕效果可达数月,而子宫环及皮下植药,则可延长避孕效果达几年。

在1980—1985年的5年临床跟踪试验,甾类左旋去孕酮被聚二甲基硅氧烷包埋后皮下植入体内,已收到500妇女年的避孕应用效果。在这个期间释放速度实际上保持恒定(图6)。这种装置是控制人口出生率最有效的方法。特别是在发展中国家,药物处理不容易被接受的地区更为有效。估计药物传送量至少比口服避孕药每天少十倍用量。同时,副反应如头痛、增肥以及由于使用甾类避孕药产生的情绪波动现象都被减轻或消除了。应用的安全性及适应性都令人满意,而且可随时消除。这种长效避孕措施对于面临的迫切的人口膨胀问题是一个可以采取的非常有效的解决办法。

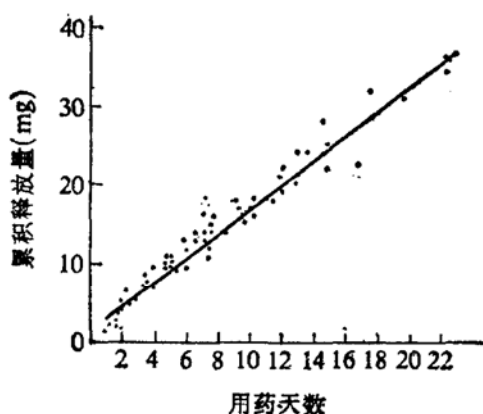


图 6

92—2200 天 $n: 68$, $y: 1.5$, 斜率: 0.0158, $r: 0.987$

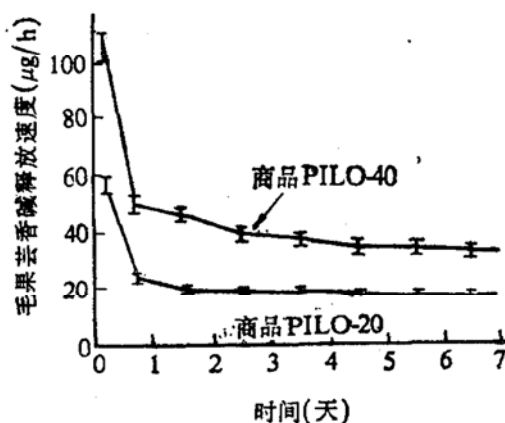


图 7

高分子控制传送在治疗眼科疾患也是十分重要的^[5,6]。通用的眼药,如溶液或悬浮液,因为很容易从眼睛中被洗掉,所以必须间隙不断地施药。例如在治疗青光眼时,每天要滴注毛果芸香碱药水四次。这种瞬时高剂量用药会引起视觉重影、瞳孔缩小和使眼睛玻璃晶体不透明等副作用。为了减轻这种弊病,美国 Alza 公司已研制了一种控制释放装置,它是用聚乙烯-乙酸乙烯酯制成包裹的毛果芸香碱微球。把这种微囊(商品名为 Ocusert)放置在眼睛的穹窿处^[7,8]。它释放毛果芸香碱的速度为 $20 \mu\text{g/h}$ 或 $40 \mu\text{g/h}$,可持续7天。第一天释放量较高,但以后即可保持恒定(图7)^[7]。这种治疗方法的优点是减少了用药剂量,因而减弱了副作用。

最近,通过透递途径传送药物的模型也受到更多的重视。这种方法已成功地应用在运动疾病、心绞痛和高血压症治疗中。这种透递体系类似于膏药,它是一种柔软的可粘附于皮肤上的片状物,药物从片状物扩散到皮肤内(见图8)^[9]。释放速度可以借膜的性质来控制。最近的临床试验比较了治疗高血压病用新的控制释放氯压定方法及口服药两种方法的效果。药物在

血液中浓度,在膏药式的控制释放治疗中是更为稳定的(见图9)^[9]。而且每周换药一次,十分方便,也减轻了如倦睡和口干等副作用。在癌症治疗方面,由于许多抗癌药物在体内的半衰期短和范围狭小的治疗指数,所以自然会考虑采用控制释放技术。目前已有多种高分子传送体系问世,以改进某些药物的治疗指数。属于载体包埋的体系,如早期应用硅酮微囊材料改进抗癌药物疗效。但在有些情况,实际的优点并不明显。争论焦点是,常常仅在使用大剂量药物时才显现出来效果,在服用最适剂量条件下,这种长效释放就不是很必要的了。高分子传送体系也还没有能力来确定导致中毒的剂量。但是,人们必须相信,一定会有一种比口服更好的方法,因为我们在口服用药时,仅仅有一小部分有活性的药物才能到达欲施药的部位。由于癌症治疗的复杂性,因此在评审各类设计时很难找到一个十分成功的用药方法。似乎最好的方法是把某种装置埋植在肿瘤损害区的附近。在个别情况下,可以采用动脉内插管术,注入微球,达到特殊部位施药^[10]。还有一些研究工作是连接抗体到载体上,以引导载体内包裹的抗肿瘤药物到达某一特定靶位,增加药物的定位性^[11]。由高分子材料制成的载体在这方面是完全胜任的。

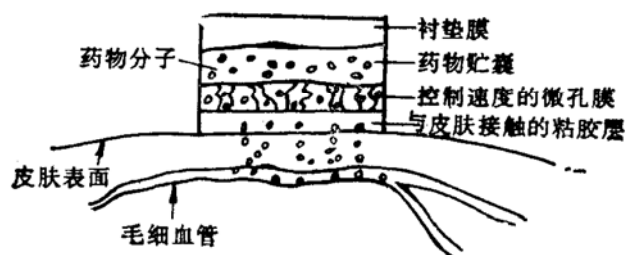


图 8

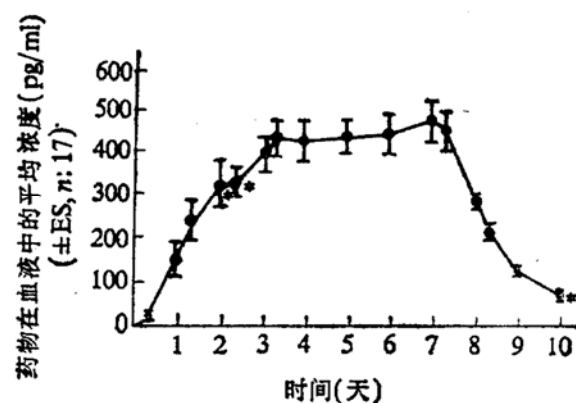


图 9

四、结 束 语

高分子控制的药物传送研究,对今后药物发展将起很大影响。它改变了用药的方式、方法。许多其它医学应用也有可能从控制释放技术的研究中得到启示和效益。如癌症化疗、激素和酶的传送、牙髓治疗、酒精中毒和药瘾的治疗等。这些都期待着高分子科学家们来研究和发 展。毫无疑问,他们定能对药物治疗作出有益贡献。

参 考 文 献

- [1] Leong, K. and Langer, R., *Adv. Drug Delivery Rev.*, 1987,1:199.
- [2] Langer, R. and Wise, D. (eds.), *Medical Applications of Controlled Release*, Vol. 1 & 2, CRC Press, Boca Raton, FL, 1984.
- [3] Leong, K., *ASTM Standardization News on Advanced Materials*, 14(1986),50.
- [4] Robertson, D. et al., *Contraception*, 31(1985),351.
- [5] Lee, D., Flores, R., Anderson, J. et al., *Ophthalmol.*, 94(1987),1523.
- [6] Lee, D., Leong, K., Panek, W. et al., *Invest. Ophth. Vis. Sci.*, 29(1988),1692.
- [7] Shell, J., *Ophthal. Surg.*, 1974,7:73.
- [8] Steward, R., Novak, S., *Ann. Ophthal.*, 1978,10:325.
- [9] Shaw, J., *Amer. Heart J.*, 108(1984),217.
- [10] Kato, T., Nemoto, R., Mori, H. et al., *Appl. Biochem. Biotech.*, 1984,10:199.
- [11] Duncan, R., Kopecek, J., *Adv. Polym. Sci.*, 57(1984),51.