

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.16.046

海藻酸钠壳聚糖微球作为药物载体的研究进展*

汪程 汪令伟 史晓宇 由茂端 许剑扬 王林[△]

(大连大学附属中山医院胸心外科 辽宁 大连 116001)

摘要:海藻酸钠壳聚糖微球是具有生物粘附性且能结合和传递大分子药物的天然高分子材料,且在生物医学领域具有广阔应用前景的药物载体。它具有生物黏附性、生物相容性、生物可降解性、对人体无毒性且能够结合和传递大分子药物的天然高分子材料。海藻酸钠壳聚糖微球作为载药微球具有提高药物的生物利用度、延长药物的作用时间等优点。国内外近些年已将其应用于药剂学领域,以及将其作为药物载体经微球化与药物结合形成给药系统的研究也在逐步开展并取得了较多成果。本文主要阐述海藻酸钠壳聚糖微球的主要生物特性、作用特点及其在医学领域中应用的研究进展,并对其应用前景进行探讨。

关键词:海藻酸钠;壳聚糖;微球;药物载体

中图分类号:R914;918;R284 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2014)16-3174-03

Advances in Applications of Chitosan—Sodium Alginate Microsphere to Drug Carriers for Microparticulated Systems*

WANG Cheng, WANG Ling-wei, SHI Xiao-yu, YOU Mao-duan, XU Jian-yang, WANG-Lin[△]

(Department of Cardiothoracic Surgery, Affiliated Zhongshan Hospital of Dalian University, Dalian, Liaoning, 116001, China)

ABSTRACT: Chitosan-sodium alginate microsphere with bioadhesive can combine and delivery of macromolecular drugs natural polymers. They have broad application prospects in the field of biomedical drug carriers. Chitosan-sodium alginate microsphere are biocompatible, biodegradable, and produce no systemic toxicity on administration. Drug-loaded microspheres have the advantage of improving the bioavailability and extending the drugs action time. Out of our country, chitosan-sodium alginate has been applied on Pharmacy and the study of chitosan-sodium alginate to drug carriers for microparticulated systems is developing fleetly. This article focuses on the biological properties, the main biological characteristics of and its applications of research advance in the medical field of chitosan-sodium alginate, microspheres.

Key words: Sodium alginate; Chitosan; Microsphere; Drug Carriers

Chinese Library Classification(CLC): R914; 918; R284 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2014)16-3174-03

壳聚糖(CS)是一种天然的、含有氨基的亲水性多糖,具有生物降解性、无毒、生物相容性,是一种聚阳离子电解质^[1];海藻酸钠(ALG)是具有生物活性的、可生物降解的聚阴离子电解质^[2]。利用正负电荷聚电解质之间的静电作用制备的海藻酸钠壳聚糖微球具有无毒性,是生物相容性好、生物可降解的天然高分子材料,其作为药物载体在生物医学领域的研究取得了较大进展。我们就海藻酸钠壳聚糖微球的生物特性、作用特点及其作为给药载体的相关应用进行了综述,旨在能够较全面认识这种粘附性材料,为其在临床方面更广泛的应用提供新的思路和方法。

1 壳聚海藻酸钠糖微球的生物特性

1.1 具有无毒、生物相容性及生物可降解性

海藻酸钠是通过糖苷键由β-D-甘露糖醛酸(M)和α-L-古罗糖醛酸(G)聚合的线性阴离子天然多糖,多存在于褐藻类海洋生物体内^[3]。是美国药品食品管理局(FDA)定义为“通常认

为安全”的一种化合物,是目前最为常用的微球制备材料^[4],广泛用于医药方面。研究表明分子量小于48kDa的海藻酸钠可被缓慢的从生物体内代谢排出,并不宜在任何组织中蓄积^[5]。

壳聚糖是自然界中少见的直链阳离子聚合物,化学名为聚(1,4)-2-氨基-2-脱氧-β-D-葡聚糖^[6]。由甲壳素经脱乙酰化反应脱去50%以上乙酰基制备而成,甲壳素广泛存在于节足动物的翅膀或外壳中,也存在于真菌和细胞壁中^[7]。壳聚糖是具有生物相容性、生物降解性及对人体低毒性的粘附性聚合物。并具有通过渗透作用促进渗入上皮细胞的作用,主要被人体内的溶菌酶降解^[8,9]。

1.2 药物缓释性

海藻酸钠壳聚糖复合材料早已用作生物医学中的控释材料,作为缓释给药系统时,由于其原料易得,价格便宜,制备条件温和,工艺简单易于工业化生产而从众多缓释给药系统中脱颖而出^[10]。李芝等^[11]在温度为40℃,海藻酸钠浓度为3%,氯化钙浓度为5%,乳化剂量为50 mL,啉虫脒与羧甲基壳聚糖质量

* 基金项目:辽宁省自然科学基金项目(2011225013)

作者简介:汪程, (1987-), 男, 硕士研究生, 主要研究方向:肺部疾病的诊断和治疗, E-mail: wcd626@163.com

△ 通讯作者: 王林, 男, 教授, 主任医师, 主要研究方向:肺部疾病的诊断和治疗, E-mail: wanglinbox@sina.com

(收稿日期: 2013-10-20 接受日期: 2013-11-12)

比为 1:3 条件下所制得啉虫脒缓释微球的包封率为 43.62%, 啉虫脒从凝胶球中释放的速度缓慢, 时间延长到 100h 以上。

1.3 生物粘附性

天然高分子材料海藻酸钠和壳聚糖因为其生物粘附性被制备成药物载体作用于生物粘膜已取得一些进展。为提高药物的生物利用度及疗效可应用海藻酸钠壳聚糖的生物粘附特性, 以此使药物在特定部位的作用时间延长。有研究将具有低密度和缓释性能的乙基纤维素、生物粘附特性的壳聚糖包埋克拉霉素, 成功制备出乙基纤维素/海藻酸钠/壳聚糖胃内漂浮微球。经体外研究发现微球能够粘附于胃黏膜表面, 且口服 4 小时后其在胃中的滞留率高达 60%。通过延长克拉霉素在胃内的停留时间能够增加药物穿过胃粘膜作用于幽门螺杆菌感染病灶的几率^[12]。

2 海藻酸钠壳聚糖微球的作用特点

2.1 药物在特定部位的滞留时间延长可使其生物利用度提高^[13]

由于药物在病灶部位的停留时间短暂, 导致其生物利用度较低, 因而通过延长药物在病变部位的作用时间来提高药物的生物利用度。吴洁等^[14]制备的载有大蒜素的海藻酸钠壳聚糖微球在胃液中很少释放, 而进入肠液后则迅速释药, 这是由于海藻酸钠壳聚糖微球表面的壳聚糖膜在酸溶液中缓慢溶胀, 形成凝胶, 阻止了药物的释放, 从而延长了药物在肠道的滞留时间, 提高药物的生物利用度。

2.2 药物突释效应的降低^[15]

药物突释是研究微球制剂的关键问题, 其可在短时间内迅速升高血药水平, 产生不良反应。药物突释主要见于强水溶性药物, 当其在微球的聚合物骨架中较快溶出时造成药物突释。在制备药物微球时可加入疏水性载体材料以增加微球骨架密度, 便可控制药物释放的速度。马树强等^[16]制备的成骨生长肽壳聚糖海藻酸钠微球在体外释药实验中释药过程较为平稳, 其释药曲线较为光滑, 无明显的锯齿状改变, 突释期内微球释放度为 19.12%, 前三天累计释放度 33.32%, 整个释放过程可达 49 天以上。减小药物的突释效应不仅可以减轻由于药物大量释放的毒副作用, 而且可以维持药物在体内的浓度水平, 是海藻酸钠壳聚糖微球作为药物载体的一个重要特点。

2.3 通过改变多肽、蛋白质类药物的给药途径来提高疗效^[17-20]

近年来生物大分子类药物如多肽、蛋白等广泛开发, 注射用的溶液剂型或冻干粉剂为其在临床上的常用剂型。而由于此类药物极易在体内降解, 为维持血药浓度的水平需给药频繁, 带给患者诸多痛苦和不便, 如何改进其给药系统成为研究的热点。赛佳明等^[21]采用脉冲电场法制备的生长激素-海藻酸钠-壳聚糖微球, 微球的平均包封率为 94%, 体内外实验均证实生长激素微球能达到延缓药物释放的目的, 为蛋白质多肽类药物长效口服微球制剂的研究与开发奠定基础。

3 海藻酸钠壳聚糖微球的应用

海藻酸钠壳聚糖微球因其生物相容性、可降解性、无毒性、生物粘附性等特性使其成为近年来给药载体研究的热点。此外, 海藻酸钠壳聚糖微球还可作为细胞的载体应用于生物体内发挥细胞的生物功能。

3.1 胃肠道给药

粘附性微球通过粘附在胃肠道粘膜表面来增加在病变部位的停留时间, 延长药物的作用时间以提高生物利用度。还可以定位于胃肠道特异部位, 如肽聚、蛋白质等通过定位于结肠释药可避免被过早破坏。Zhang Y 等^[22]制备出海藻酸钠壳聚糖微球作为胰岛素给药载体, 以糖尿病大鼠为研究对象, 口服给药作用于胃肠道粘膜, 研究表明微球载体不仅能保护胰岛素被胃蛋白酶和酸性胃液破坏, 而且能够缓慢释药, 延长药物的作用时间, 使血糖水平有效地降低并稳定的保持较长的时间。

3.2 眼部给药

由于受到泪液的稀释作用和泪道的引流等因素的影响, 许多局部眼用制剂的生物利用度较低, 在治疗应用时受到了限制。海藻酸钠壳聚糖微球载体与一般眼用溶液剂相比, 可减少药物的流失, 提高生物利用度。Nagarwal RC 等^[23]以海藻酸钠/壳聚糖为载体材料制备的载有 5-FU 的海藻酸钠壳聚糖微球用于兔的眼部用药, 研究显示与单纯 5-FU 溶液暴释作用相比, 载药微球有很好的缓释性能。

3.3 微球化细胞移植

由天然多糖材料制备的细胞微球具有生物相容性和可生物降解的优点, 将其通过手术植入、注射、口服的方式给予生物体内, 借助膜的选择渗透作用, 在克服机体免疫排斥反应的同时发挥细胞生物功能。为治疗神经内分泌系统疾病提供了一种新的有效方法^[24]。Lim 和他的同伴们开创性地将微胶囊技术与胰岛细胞移植相结合用于治疗糖尿病, 推动了此领域的临床前研究^[25-28]。Date 等^[29]将微球包埋 PC12 细胞(源自大鼠嗜铬细胞瘤的细胞系)移植治疗帕金森氏猴模型的长期实验研究。在移植 1 年后回收微球, PC12 细胞仍然存活并合成释放 L-多巴和多巴胺。接受移植的帕金森氏猴具有良好的身体状况且明显的改善了手的功能, 对血液和脑脊髓液的分析表明并未移植而引起感染或免疫反应。

4 展望

海藻酸钠壳聚糖微球因其特殊的作用特点近年来受到广泛的关注。并在眼部、胃肠道等腔道粘膜给药方面取得了不少的研究成果, 但是作为给药载体用于肺部的实验研究较少。肺部因其特殊的生理功能而特别适用于作为某些特殊疾病和药物治疗的靶向器官。肺部给药系统对哮喘、COPD、肺气肿等肺部疾病的治疗以及蛋白质和多肽药物的全身给药有重要意义, 是极具前景的发展领域。但是肺部给药影响因素较多, 要使海藻酸钠壳聚糖微球应用于临床还有很多问题需要解决, 例如微球与肺部支气管粘膜的粘附性、微球作为药物载体在肺部的缓释性、长期用药的安全性、更易使用的给药装置、微球的靶向沉积以及建立合适的体外评价方法等。相信随着对海藻酸钠壳聚糖微球的不断研究和改进, 其在肺部用药将会有很好的发展前景。

参考文献(References)

- [1] 程东, 韩晓英, 冯宁, 等. 壳聚糖的毒性研究[J]. 现代预防医学, 2006, 33(2): 162-164
Cheng Dong, Han Xiao-ying, Feng Ning, et al. Study on toxicity of chitosan[J]. Modern Preventive Medicine, 2006, 33(2): 162-165
- [2] 仲静洁, 王东凯, 张翠霞, 等. 海藻酸钠在药物制剂中的研究进展[J]. 中国新药杂志, 2007, 16(08): 591-594

- Zhong Jing-jie, Wang Dong-kai, Zhang Cui-xia, et al. Pharmaceutical significance of sodium alginate [J]. Chinese Journal of New Drugs, 2007,16(08):591-594
- [3] Sevgi Takka, Aybige Gü rel. Evaluation of Chitosan/Alginate Beads Using Experimental Design: Formulation and In Vitro Characterization[J]. AAPS PharmSciTech, 2010,11(1):460-466
- [4] George M, Abraham T E. Polyionic hydrocolloids for the intestinal delivery of protein drugs: alginate and chitosan--a review [J]. J. Control. Release, 2006, 114 (1): 1-14
- [5] Alsberg E, Kong HJ, Mooney DJ, et al. Regulating bone formation via controlled scaffold degradation[J]. J.Dent.Res., 2003,82(11):903-908
- [6] Sanjay B. Patil, Krutika K. Sawant.Chitosan microspheres as a delivery system for nasal insufflation [J]. Colloids and Surfaces B: Biointerfaces, 2011,84(2):384-389
- [7] 蒋挺大.甲壳素[M].第一版.北京:化学工业出版社,2003:54-57
Jiang Ting-da. Chitin[M]. Chemical Industry Press, 2003:54-57
- [8] A. Grenha, C.I. Grainger, L.A. Dailey, et al. Chitosan nanoparticles are compatible with respiratory epithelial cells in vitro [J]. Eur. J. Pharm. Sci, 2007,31:73-84
- [9] Douglas KL, Tabriziani M. Effect of experimental parameters on the formation of alginate-chitosan nanoparticles and evaluation of their potential application as DNA carrier [J]. J Biomater Sci Polym ed. 2005,16:43-56
- [10] 张琳琳,涂姜磊,徐静,等.壳聚糖海藻酸钠载药微球的缓释性能研究[J].材料导报:研究篇,2010,24(12):48-52
Zhang Lin-lin, Tu Jiang-lei, Xu Jing, et al. Drug-releasing performance of chitosan-sodium alginate carrying tetracycline microsphere[J]. Materials Review. 2010,24(12):48-52
- [11] 李芝,武伟红,刘敏,等.啉虫咪 / 羧甲基壳聚糖海藻酸钠凝胶球的制备与控制释放性能研究 [J]. 河北农业大学学报,2010,33(3): 107-110
Li Zhi, Wu Wei-hong, Liu Min, et al. Preparation and controlled release of crosslinked acetamiprid-loaded carboxymethyl chitosan and sodium alginate gel beads[J]. Journal of Agricultural University of Hebei, 2010,33(3):107-110
- [12] 郑建华,刘朝武,马小军,等.克拉霉素漂浮生物粘附微囊的制备及性能研究[J].高等学校化学学报,2006,27(6):1182 -1185
Zheng Jian-hua, Liu Chao-wu, Ma Xiao-jun, et al. Preparation and Characteristics of Floating-bioadhesive Microcapsules Containing Clarithromycin[J]. Chemical Journal of Chinese Universities, 2006,27 (6): 1182-1185
- [13] G. P. Andrews, T. P. Laverty, D. S. Jones.Mucoadhesive polymeric platforms for controlled drug delivery [J]. Eur. J. Pharm. Biopharm, 2009, 71(3):505-518
- [14] 吴洁,杨静静.大蒜素 / 有机凹凸棒黏土 / 海藻酸钠 / 壳聚糖复合微球的制备及其性能[J].中国生化药物杂志,2011,32(6):433-436
Wu Jie, Yang Jing-jing. Preparation and the drug loading properties of allicin/attapulgit/sodium alginate and chitosan composite microspheres [J]. Chinese Journal of Biochemical Pharmaceutics, 2011,32(6):433-436
- [15] 李华,史国齐,万昌秀.壳聚糖 / 海藻酸钠自组装微球的制备及释药性能[J].华西药学杂志,2008, 23(3): 249-252
Li Hua, Shi Guo-qi, Wan Chang-xiu. Preparation of Chitosan/alginate microspheres by layer-by-layer self-assembly method and in vitro drug release [J]. West China Journal of Pharmaceutical Sciences, 2008, 23(3): 249-252
- [16] 马树强,彭建强,李中檀,等.成骨生长肽壳聚糖-海藻酸钠微球的制备及体外检测[J].中国组织工程研究,2012,16(25):4663-4666
Ma Shu-qiang, Peng Jian-qiang, Li Zhong-tan, et al. Preparation and in vitro detection of osteogenic growth peptide chitosan-alginate microspheres [J]. Journal of Clinical Rehabilitative Tissue Engineering Research, 2012,16(25):4663-4666
- [17] Torres-Lugo M, Garcia M, Record R, et al. pH-Sensitive hydrogels as gastrointestinal tractabsorption enhancers: Transport mechanisms of salmon calcitonin and other model molecules using the caco-2 cell model[J]. Biotechnol Prog, 2002,18:612-616
- [18] Kavimandan NJ, Peppas NA, Morishita M, et al. Experimental Investigation of the Effect of Complexation Hydrogels on Insulin Transport across Model Intestinal Cell Monolayers [J]. Drug Deliv Syst, 2003,18:283
- [19] Blanchette JO, Kavimandan NJ, Peppas NA. Principles of Transmucosal Delivery of Therapeutic Agents[J]. Biomed & Pharmacother, 2004,58 (3):142-151
- [20] López JE, Peppas NA. Cellular Evaluation of Insulin Transmucosal Delivery[J]. J Biomater Sci Polym Edn, 2004,15(4):385-396
- [21] 赛佳明,张亦军,黄勇,等.生长激素-海藻酸钠-壳聚糖微胶囊的制备及药物释放性能研究[J].医学研究杂志,2010,39(3):88-93
Sai Jia-ming, Zhang Yi-jun, Huang Yong, et al. Preparation of Growth Hormone-Chitosan-Alginate Microcapsules and the Release Profile [J]. Journal of Medical Research, 2010,39(3):88-93
- [22] Zhang Y, Wei W, Lv P, et al. Preparation and evaluation of alginate-chitosan microspheres for oral delivery of insulin [J]. Eur J Pharm Biopharm, 2011,77(1):9-11
- [23] Nagaywal RC, kumar R, pandit JK. Chitosan coated sodium alginate -chitosan nanoparticles loaded with 5-FU for ocular delivery: In vitro characterization and in vivo study in rabbit eye [J]. Eur J Pharm Sci, 2012,47(4):678-685
- [24] 刘袖洞,于炜婷,王为,等.海藻酸钠和壳聚糖聚电解质微胶囊及其生物医学应用[J].化学进展,2008,20(1):126-139
Liu Xiu-dong, Yu Wei-ting, Wang Wei, et al. Polyelectrolyte Microcapsules Prepared by Alginate and Chitosan for Biomedical Application [J]. Progress in Chemistry, 2008,20(1):126-139
- [25] Hamid M, McCluskey J T, Flatt P R, et al. Functional examination of microencapsulated bioengineered insulin-secreting beta-cells [J]. Cell Biol Int, 2001, 25(6): 553-556
- [26] De Vos P, van Hoogmoed C G, van Zanten J, et al. Long-term biocompatibility, chemistry, and function of microencapsulated pancreatic islets[J]. Biomaterials, 2003, 24(2): 305-312
- [27] Calafiore R, Basta G, Luca G, et al. Grafts of microencapsulated pancreatic islet cells for the therapy of diabetes mellitus in non-immunosuppressed animals [J]. Biotechnol Appl Biochem, 2004, 39 (Pt2): 159-164
- [28] Schneider S, Feilen P J, Brunnenmeier F, et al. Long-term graft function of adult rat and human islets encapsulated in novel alginate-based microcapsules after transplantation in immunocompetent diabetic mice[J]. Diabetes, 2005,54(3): 687-693
- [29] Date I, Shingo T, Yoshida H, et al. Grafting of encapsulated dopamine-secreting cells in Parkinson's disease: long-term primate study[J]. Cell Transplant, 2000,9(5):705-709