

聚乳酸乙醇酸在微球控释制剂中的研究进展

刘布鸣, 韦宝伟*

广西中医药研究院 广西中药质量标准研究重点实验室, 广西 南宁 530022

摘 要: 聚乳酸乙醇酸 (PLGA) 是生物可降解的聚合物, 已取得了美国 FDA 的批准, 用于组织工程支架和药物载体。由于其具有良好的生物相容性和生物可降解性, 近 20 年来成为小分子药物、蛋白质和其他大分子 (DNA、RNA 或多肽类) 化合物的缓释控释制剂研究的热点。对于 PLGA 微球制剂的研究主要集中在疫苗类、激素类、抗生素类、抗肿瘤类、神经营养物质类药物控释制剂。主要介绍近 5 年来这些药物微球的研究情况, 为进一步开发利用 PLGA 作为药物载体提供参考。

关键词: 聚乳酸乙醇酸; 微球控释制剂; 疫苗; 激素; 抗生素; 抗肿瘤药物; 神经营养物质

中图分类号: R943 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2012)02-0155-07

Advances in studies on drug carrier poly lactic-co-glycolic acid in controlled release microspheres

LIU Bu-ming, WEI Bao-wei

Guangxi Key Laboratory of Traditional Chinese Medicine Quality Standards, Guangxi Institute of Traditional Medical & Pharmaceutical Sciences, Nanning 530022, China

Abstract: Poly lactic-co-glycolic acid (PLGA) is a biodegradable polymer used to fabricate devices for drug delivery and tissue engineering scaffolds, and has been approved by the FDA in US. Its application in fabrication of devices for drug delivery, including small molecular drug, protein and other macromolecules (DNA, RNA or peptides) has become a hot spot of study in recent two decades for its good biodegradability, and biocompatibility. Most studies focused on controlled release microspheres of vaccine, hormone, antibiotics, anticancer agent, neurotrophic active substances, etc. This paper describes some studies on these controlled release microspheres in recent five years.

Key words: poly lactic-co-glycolic acid (PLGA); controlled release microsphere; vaccine, hormone, antibiotics; anticancer agent; neurotrophic substance

聚乳酸乙醇酸 (PLGA) 是近 20 年来研究较多的可生物降解聚合物, 是聚乳酸和聚乙醇酸的共聚物。在水中, 其酯键水解生成乳酸和乙醇酸。聚乳酸中甲基的存在使其疏水性增加, 而聚乙醇酸由于没有甲基而更加亲水。因此, 聚乳酸比例较高的 PLGA 亲水性较差、吸水性小、降解较慢。聚乙醇酸与聚乳酸共聚可以降低 PLGA 的结晶度, 提高水化度和水解性。一般来说, 聚乙醇酸比例高的 PLGA 降解快 (50:50 例外)。PLGA 的物理性质还受到自身因素的影响, 包括初始相对分子质量、乳酸/乙醇酸的比例、微球大小、表面形态、温度等。这些因素直接影响到 PLGA 的降解速率, 从而影响药物微球的释药性能。PLGA 体内降解为乳酸和乙醇

酸。乳酸进入三羧酸循环代谢, 以二氧化碳和水的形式排出体外。乙醇酸可以原型经过肾脏排出体外, 也可以进入三羧酸循环代谢, 最终以二氧化碳和水的形式排出体外。因此, PLGA 安全无毒, 具有很好的生物相容性。

良好的药剂原料必须在适当时间内释放其有效载荷的药物, 以适当的浓度分布到适当的部位, 才能产生预期的治疗作用。PLGA 药动学服从非线性剂量相关过程, 其血液清除率和单核细胞吞噬作用与其剂量和 PLGA 相对分子质量有关。整体放射自显影定量分布研究证明某些 PLGA (纳米粒) 迅速聚集到肝脏、骨髓、淋巴结、脾脏和腹腔巨噬细胞内。首相降解迅速 (约 30%), 然后缓慢进行。采

收稿日期: 2011-11-24

作者简介: 刘布鸣 (1956—), 男, 研究员, 硕士研究生导师, 研究方向为有机与天然产物化学成分、新药开发与质量控制。Tel: (0771)5883405

E-mail: liubuming@yahoo.com.cn

*通讯作者 韦宝伟 E-mail: weibaowei@163.com

用表面修饰剂对其分子表面进行修饰,可以显著延长血液中的半衰期。

PLGA 微球制备方法主要有以下 4 种:(1)单一乳化法(比较适合水不溶性药物,如甾体类):将适量聚合物溶解在水不能融合的挥发性有机溶剂中(二氯甲烷),再加入粒度在 20~30 μm 的药物颗粒,借助乳化剂(聚乙烯醇),在适当温度下用大量水搅拌进行乳化;挥发去除有机溶剂或者用提取方法除去有机溶剂,在适当条件下让油滴变硬,洗涤,干燥。(2)双(多)重乳化法(适合水溶性药物,如多肽类、蛋白质类和疫苗类):先将药物溶于水,再将此水溶液加到有机相(PLGA 的二氯甲烷或氯仿溶液),剧烈搅拌,得到油包水乳剂;然后将此乳剂加到聚乙烯醇水溶液中混合进一步乳化,用挥发法或提取法去掉有机溶剂。(3)凝聚法:本法可以通过改变搅拌速度和系统温度控制微粒大小,通过控制淬灭时间调整微粒硬度。(4)喷雾干燥法:比较方便快捷,加工参数少,适合于工业化生产;将油包水颗粒或油包水乳剂喷雾到热气流中干燥而制成药物微球。溶剂的性质、挥发温度和进料快慢会影响微球的形态,但适用于各种药物、蛋白、多肽类微球的制备。近来,同轴毛细流动法成了生产单分散微球和纳米粒的好方法,方法简单,平均粒径控制精确,都有核-壳结构,壳厚可控。此外,通过控制微流装置中的静电力对颗粒形状和粒径进行控制,调整微球药物释放参数。

目前,国内外研究较多的 PLGA 微球制剂主要有疫苗、激素、抗生素、抗肿瘤药物和神经营养物质等。本文主要介绍近 5 年来这些药物微球的研究情况,为进一步开发利用 PLGA 作为药物载体提供参考。

1 疫苗类微球

传统的疫苗免疫方法需要在一定时间内多次加强注射,才能产生高滴度的抗体水平和免疫效果。将疫苗和佐剂包裹在 PLGA 中,一次注射后,疫苗在体内缓慢长期释放数周甚至数月,产生持续的高滴度抗体水平^[1],免去了多次注射的麻烦和给患者带来的痛苦。这类微球制剂主要有结核疫苗^[2]、腺病毒疫苗^[3]、重组乙肝病毒表面抗原疫苗^[4]、重组日本血吸虫谷胱甘肽-S-转移酶疫苗^[5]、疟疾疫苗^[6]、干扰素- α -锌离子复合物微粉疫苗^[7]。

冯利等^[4]研究小鼠皮下注射重组乙型肝炎病毒表面抗原(HBsAg) PLGA 微球的体内抗体应答水

平和免疫学机制。采用复乳法制备疫苗微球后,单剂注射到 BALB/c 小鼠皮下,在一定时间内检测全抗体、IgG 抗体亚型及细胞因子的应答水平,发现 HBsAg-PLGA 微球在小鼠体内主要引发体液免疫应答,其中单剂注射 HBsAg-PLGA50/50-COOH 微球在免疫早期产生较高免疫表达,6 周后降低,全抗体水平显著低于常规铝佐剂疫苗,分别单剂注射 HBsAg-PLGA50/50 微球及 HBsAg-PLGA75/25 微球后产生的免疫应答在 18 周内与铝佐剂疫苗相当。唐小牛等^[7]研究了重组日本血吸虫谷胱甘肽-S-转移酶微球单剂免疫效果,发现各免疫组血清特异性 IgG 水平在 6、9 周时差异均有统计学意义,弗氏完全佐剂(FCA)组、铝佐剂组均在免疫后 9 周达峰值,后逐渐下降,而微球组在 21 周时仍呈上升趋势;微球组、FCA 组及铝佐剂组 IL-2、IFN- γ 水平在 6、9 周时差异均有统计学意义,但微球组在 12~21 周时仍呈上升趋势,FCA 组、铝佐剂组则在 12 周后逐渐下降。微球组分别与 FCA 组和铝佐剂组间比较,微球组血清特异性 IgG 水平在 12 周后、IL-2 在 18 周后及 IFN- γ 在 15 周后差异均有统计学意义。重组日本血吸虫谷胱甘肽-S-转移酶可生物降解微球免疫小鼠,具有明显长效和高效作用。樊莉等^[8]用干扰素- α (IFN- α)-锌离子复合物微粉制备 PLGA 微球,IFN- α -锌离子复合物微粉平均粒径为 0.3 μm ,微球表面光滑、圆整,平均粒径为 41 μm ,载药率为 0.79%,包封率为 79%,突释 28%。复合物和微球的 IFN 生物活性不改变。

2 激素类微球

激素类药物的治疗常常需要长期给药,通过 PLGA 微球的缓慢长期释放可减少给药次数,给患者带来很大的方便。这类微球制剂主要有 17 β -雌二醇纳米粒、胰高血糖素样肽-1、地塞米松微球、黄体生成素释放激素、生长激素释放肽-6^[9-13]。

阮霁诗等^[9]观察了雌激素纳米粒对内皮细胞功能的影响,选用 EA.hy926 内皮细胞株作为研究对象,设 17 β -雌二醇纳米粒、17 β -雌二醇原药和空白对照组,以及 10、0.01、 1×10^{-6} $\mu\text{mol/L}$ 3 个浓度组。作用 24 h 后用 NO 试剂盒检测各组药物对细胞释放 NO 情况。结果 17 β -雌二醇纳米粒可有效地促进细胞释放 NO,并在较高浓度时与原药的作用相似,在生理浓度范围内($0.01 \sim 1 \times 10^{-6}$ $\mu\text{mol/L}$)超过了原药。17 β -雌二醇纳米粒能被内皮细胞摄取,并在细胞内保持或增强 17 β -雌二醇的生物活

性,为缺血性心脏病的血管内靶向治疗提供了理论依据。Yin 等^[10]制备了胰高血糖素样肽-1 (GLP-1) 的 PLGA 微球并研究其体内生物活性和释药情况,发现 GLP-1 微球体内可以控释 28 d,对糖尿病模型小鼠产生显著长期的降血糖作用,可用于 2 型糖尿病治疗。Zolnik 等^[11]研究地塞米松控释 PLGA 微球的体内外释放行为,发现体外释放具有典型的三相特点(开始突释,然后延时相,接着是零级动力学相);体内释放不同点在于没有延时相,药物释放比体外快。

3 抗生素类微球

慢性感染性疾病需要长期少量使用抗生素治疗,因此抗生素 PLGA 缓释微球制剂的研究有了较多的报道。这类微球制剂主要有环孢霉素、庆大霉素、阿霉素、阿莫西林、利福平、夫西地酸钠、RNAIII 抑制肽^[14-24]。

Zhao 等^[14]使用乳化溶剂挥发法制备环孢霉素微球,对微球的外观、粒径和载药率进行评价,通过观察温度、pH 值和表面活性剂等因素筛选体外释放介质。制得的微球外观圆整、粒径统一、平均粒径约 50 μm 、载药率为 13%;环孢素 A 和 PLGA 有结合作用;体外释放实验表明微球的释放受温度、pH 值和表面活性剂的影响,加入 30% 的异丙醇可使微球在 2 周内释放完全。谭红香等^[15]采用复乳溶剂挥发法制备硫酸庆大霉素 PLGA 微球,平均包封率 42%,最高达 56%,该微球 30 d 体外累积释药率达 80% 以上。卢来春等^[16]采用超声乳化法制备缓释阿霉素 PLGA 纳米微球,用高效液相色谱 (HPLC) 法测定阿霉素的量,模拟体内条件研究阿霉素 PLGA 纳米微球的体外缓释情况。结果显示纳米微球表面光滑圆整、球体大小均匀、粒径为 (21 ± 5.4) nm、包封率 $(89.71 \pm 7.31)\%$ 、载药率 $(0.75 \pm 0.54)\%$ 。微球体外释药符合 Higuchi 方程,10 d 后释放度达 95.00%。Xu 等^[17]用固/油/水法制备阿莫西林 PLGA 微球,包封率为 40%,缓释至少 31 d,初始突释很少,具有生物可降解聚合物的三相释放特点。He 等^[18]观察环孢霉素 PLGA 微球药动学,发现其释药时间延长,在病灶部位(如脉络膜-视网膜、虹膜-睫状体)维持至少 65 d,体外环孢霉素释放率与其体内分布速率有关,其眼内缓释能满足临床需要。

Lecaroz 等^[19]研究庆大霉素 PLGA 微球在马耳他布鲁氏菌 *Brucella melitensis* 感染小鼠体内的药动

学和药效学,发现 PLGA75:25H 微球比 PLGA50:50H 微球更有效而稳定。Lecaroz 等^[20]观察了庆大霉素 PLGA 微球对马耳他布鲁氏菌的巨噬细胞内杀菌作用,免疫细胞化学试验证明庆大霉素 PLGA 微球先被感染的人单核细胞吞噬,到达布鲁氏菌特异组分,30 μg 的剂量就可以明显降低细胞内感染。总的来说,PLGA50:50H 和 PLGA75:25H 两种 PLGA 微球都适合作为杀灭细胞内布鲁氏菌的庆大霉素载体,用于马耳他布鲁氏菌感染的治疗。Garcia-Contreras 等^[21]观察了利福平 PLGA 微球对结核病模型豚鼠的治疗效果,发现微球治疗组的脾脏质量和活菌计数明显降低,利福平 PLGA 微球雾化吸入可治疗结核病。Hasegawa 等^[22]观察了肺泡巨噬细胞吞噬利福平 PLGA 微球的活性,发现这种吞噬活性与微球大小有关。Cevher 等^[23]研究了夫西地酸钠 PLGA 微球治疗骨髓炎的效果,用新青霉素耐药的金色葡萄球菌感染大鼠近端胫骨造成骨髓炎模型,连续 3 周治疗后,取骨标本进行微生物学测定,使用夫西地酸钠后微球的菌落形成情况为 1 987 CFU/g 骨样品,而对照组为 55 526 CFU/g 骨样品。

张小斌等^[24]采用 Fmoc 法由 C 端至 N 端先合成粗品 RNAIII 抑制肽 (RIP),再用液相复乳法制备直径 50~70 μm 的可防治葡萄球菌感染的 PLGA 微球 (PLGA/RIP),以急性全身毒性实验观察 PLGA/RIP 的全身毒性反应;以 MTT 细胞毒性实验观察 PLGA/RIP 对细胞增殖的影响;以肌肉内植入实验观察材料有无肌肉刺激反应;以过敏实验观察 PLGA/RIP 的致敏情况;以热原实验观察材料对体温的影响。结果显示,腹腔注射 PLGA/RIP 洗提原液和 50% 的 PLGA/RIP 洗提液后动物无中毒反应、无死亡,体质量无明显变化;MTT 细胞毒性试验发现两种洗提液的平均细胞增殖率均大于 85%,细胞毒等级 1 级,不具有细胞毒性;肌肉内植入试验发现 RIP 和 PLGA/RIP 植入 4 周后,组织未见明显充血、变性或坏死,材料周围未见明显炎症细胞浸润,材料已被纤维囊包裹;过敏性试验发现 3 组动物的平均原发刺激指数分别为 0.38、0.33、0.31,3 组间无显著性差异;热原试验证明该材料无热原性,符合热原实验的评价标准。因此认为 PLGA/RIP 无全身毒性、无细胞毒性、无免疫排斥、无致敏性、无热原性,具有良好的组织相容性和安全性。

4 抗肿瘤类微球

肿瘤化疗过程往往比较长,每天的静脉用药给

患者带来更多的痛苦,同时也给医护人员增加工作量。PLGA 微球制剂通过长期缓慢释放抗癌药物,延长制剂生物半衰期,可以减少单位疗程内的给药次数,也可减少不良反应,势必受到医生和患者的欢迎。这类微球制剂主要有卡氮芥、紫杉醇、氟尿嘧啶、长春新碱^[25-29]。

马晓东等^[25]以溶剂挥发法制备卡氮芥 PLGA 缓释微球 (BCNU-PLGA),以扫描电子显微镜观察微球表面形态、测定微球直径,以 HPLC 法测定微球包封率和体外药物释放。气相色谱法进行二氯甲烷残留量分析,发现 BCNU-PLGA 微球粒径随相对分子质量升高而增大,表面呈球形,包封率达 90%,二氯甲烷残留量 0.685%,体外释放时间达 3 周,并维持较高药物浓度,为颅内缓释化疗提供新的方法。李艳妍等^[26]使用相对分子质量为 20 000 的 PLGA 作为造粒对象,对不同溶剂的 PLGA 溶液进行喷雾化造粒,优化出最佳造粒参数,在此条件下对含紫杉醇的 PLGA 溶液进行喷雾化造粒,制备紫杉醇 PLGA 微球,得到粒径为 300 nm 的单分散载紫杉醇的 PLGA 微粒,当紫杉醇在微球中的量较低时 (2%),药物释放呈零级释放模式,较高的载药浓度 (5%) 会在初期有轻微药物突释,然后呈零级释放模式。谢明等^[27]制备紫杉醇 PLGA 长效缓释微球,用于肿瘤组织内注射。微球体外释放 30 d,累积达 56.19%,满足缓释长效的要求。王锡山等^[28]将氟尿嘧啶制成 PLGA 纳米粒,以 PEG 修饰,纳米粒平均粒径 310 nm、表面光滑、直径分布均匀,氟尿嘧啶载药率 15.4%,缓释 5 d。陈红丽等^[29]用水/油/油溶剂挥发法制备硫酸长春新碱 PLGA 微球,评估添加剂碳酸锌对微球形态及药物释放速率的影响。结果,碳酸锌可明显增加微球中药物的稳定性,36 d 的体外释放测定结果显示,添加碳酸锌的微球累积释药率都达到 70% 以上,而未添加碳酸锌的微球释药率仅为 (54.2±1.1)%,添加碳酸锌对于制备硫酸长春新碱 PLGA 微球能改善药物在 PLGA 微球内部酸性微环境中的稳定性,明显减少其药物降解量。

Azouz 等^[30]发现紫杉醇 PLGA 微球通过诱导细胞凋亡,有效地抑制肺癌细胞生长,肿瘤质量明显减小 (紫杉醇 PLGA 微球组 0.187 g、紫杉醇对照组 2.91 g、模型对照组 3.37 g),且紫杉醇 PLGA 微球组毒性反应不明显。谢明等^[31]采用改良溶剂蒸发法制备紫杉醇 PLGA 缓释微球,对 Hep-2 移植瘤分别采用紫杉醇针剂腹腔内多次注射、紫杉醇针剂瘤内

一次注射和紫杉醇微球瘤内一次注射对照治疗。药物体外释放 30 d 累积释放达到 53.53%,给药 3 周紫杉醇治疗各组的肿瘤体积和质量均明显减小,未发现明显的毒性反应。肿瘤内直接注射可提高紫杉醇抗喉鳞状细胞癌的疗效。

5 麻醉类微球

局部麻醉需要延缓药物吸收,延长麻醉时间。临床上常采用混合使用肾上腺素,收缩局部毛细血管,降低药物吸收速度,达到延长麻醉时间的目的。PLGA 微球制剂具有缓释药物功能,因此适用于局麻药物的微球制剂。

傅强等^[32]采用乳化溶媒蒸发法制备布比卡因 PLGA 微球,以行走运动障碍作为观察指标,研究家兔蛛网膜下腔注射给药对运动阻滞时间、强度的影响,注射布比卡因微球与布比卡因注射液均产生完全运动神经阻滞,但布比卡因微球阻滞时间比布比卡因注射液明显延长。Zhang 等^[33]对布比卡因 PLGA 微球的制备工艺进行优化,发现微球药物释放受到药物装载量的影响,尤其是微球表面附着的药物结晶,低装载量微球的药物释放服从 Higuchi 方程,高装载量微球的药物释放服从一级动力学方程。

6 神经营养物质微球

神经组织的营养供给是一个长期过程。为了减少用药频率,需要将营养物质制备成缓释制剂。这类微球制剂主要有单唾液酸四己糖神经节苷脂、石杉碱甲 A、成纤维细胞生长因子、神经营养因子^[34-39]。

蒋涛等^[34-35]以微球形态、粒径、载药率和包封率为指标,通过单因素法筛选影响微球制备工艺的 10 种因素,优化单唾液酸四己糖神经节苷脂 PLGA 微球的制备工艺,结果在优化条件下制备的微球形态规则,粒径为 (19.3±8.5) μm,载药率 >4.7%,包封率约为 61%,微球体外释药规律符合 Higuchi 方程: $Q=0.153 t^{1/2}+0.037 05$ ($r=0.995$),体外释药呈明显的缓释作用。Gao 等^[36]观察了 PLGA 石杉碱甲 A 微球的体内外特征,发现微球皮下注射给药,缓释达到 6~8 周。Li 等^[37]制备了成纤维细胞生长因子 PLGA 微球,平均粒径 5~18 μm,载药率 80.5%,可以连续释放并保护成纤维细胞生长因子不变质。

蒋涛等^[38]采用 Nystrom 法制备脊髓压迫损伤模型观察了对大鼠脊髓损伤后神经功能的保护作用,大鼠脑脊液中单唾液酸四己糖神经节苷脂的量、BBB 评分、运动诱发电位及 NF200 的表达均优于

损伤对照组,经蛛网膜下腔途径注入单唾液酸四己糖神经节苷脂 PLGA 微球对大鼠脊髓损伤后的神经功能具有良好的保护作用。Jiang 等^[39]观察了玻璃体内注射神经营养因子(GDNF)微球对青光眼大鼠模型的影响,认为该微球能显著增加视网膜神经节细胞和轴突,保持内丛层厚度,降低视网膜和视神经细胞兴奋,认为 GDNF 微球可作为视神经病的治疗手段。Chu 等^[40]观察 PLGA 石杉碱甲 A 微球对小鼠记忆障碍的治疗作用,肌肉注射石杉碱甲 A 微球,缓释 12 d,突释很小,被动回避试验证明微球的治疗效果优于单独灌胃石杉碱甲 A 混悬液(只有微球的一半)。

7 其他微球

徐迪等^[41]以 PLGA 为载体,用固体/油/水法和水/油/水法制备重组人粒细胞巨噬细胞集落刺激因子(rhG-CSF)缓释微球,用 MicroBCA 法考察微球的体外释药情况,用 SEC-HPLC 和 MTT 比色法评价了微球制备工艺过程对 rhG-CSF 稳定性的影响,两种方法制得的微球形态圆整、分散性良好,包封率均超过 80%。固/油/水法制得的微球体外释放在 2 周内可超过 90%,而水/油/水法制得的微球在相同的时间内仅释放 30%。对于固/油/水法制备过程,SEC-HPLC 法测定蛋白无明显聚集体出现,MTT 法测定蛋白活性无明显损失。段宏等^[42]制备碱性成纤维生长因子(bFGF)-PLGA 微球,将 bFGF 和 bFGF-PLGA 微球加入成骨细胞培养液中,用 MTT 法、流式细胞仪观察细胞的增殖情况,并检测成骨细胞上清液中骨钙素(BGP)的量。微球粒径在 1.22~10.24 μm 、包封率为 $(72.37 \pm 1.16)\%$,突释期内微球的体外释放度仅为 19.26%,21 d 后体外累积释放达 85.46%,释出 bFGF 的平均浓度为 (72.47 ± 6.26) ng/mL,微球的体外释药规律符合 Higuchi 方程($r=0.9978$)。培养 1 d 后,3 组吸光度的差异均无显著性意义;4、6、8 d 时,PLGA 微球组明显优于其余两组。培养 2 d 后,bFGF 组的 $G_2/M+S$ 期百分数最高;4、8 d 后,PLGA 微球组 $G_2/M+S$ 百分数最高。成骨细胞上清液中 PLGA 微球组的 BGP 的量最高,其次为 bFGF 组。所制备的 bFGF-PLGA 微球表征良好,载药率和包封率高;微球通过较长时间地持续释放活性 bFGF,可明显促进成骨细胞的增殖和分化。

8 结语

PLGA 的生物相容性和可生物降解性好,安全

无毒,是控释微球骨架的理想材料。不同的 PLGA 组成比例、相对分子质量大小、载药率多少和粒径大小具有不同的缓释效果。因此,可以根据不同目的(药物性质、给药途径和释药时间等)选用不同的 PLGA。对于需要长期频繁用药治疗的药物,如降糖降脂药、抗结核药、降压药、避孕药、抗精神病药等,特别适合研究开发 PLGA 缓释控释制剂,市场需求巨大,此类创新药物的研发具有很好的前景。美国 FDA 已批准 PLGA 作为药物载体的药用辅料使用,目前已有一些 PLGA 微球制剂进入市场或进入临床试验阶段。国内 PLGA 聚合物开发技术已有一定的基础,但从国产新药批准情况看,国产控释微球新药的开发研究还很不理想,需要从制剂的载药率、控释技术以及稳定性技术等方面做进一步研究。此外,国产 PLGA 聚合物药用辅料的质量也有待提高。

参考文献

- [1] Trombone A P, Silva C L, Almeida L P, et al. Tissue distribution of DNA-Hsp65/TDM-loaded PLGA microspheres and uptake by phagocytic cells [J]. *Genet Vaccines Ther*, 2007, 5: 9-17.
- [2] Kirby D J, Rosenkrands I, Agger E M, et al. PLGA microspheres for the delivery of a novel subunit TB vaccine [J]. *J Drug Target*, 2008, 16(4): 282-293.
- [3] Wang D, Molavi O, Lutsiak M E, et al. Poly(D,L-lactic-co-glycolic acid) microsphere delivery of adenovirus for vaccination [J]. *J Pharm Pharm Sci*, 2007, 10(2): 217-230.
- [4] 冯利,周兴军,王世聪,等.单剂 HBsAg-PLGA 控释疫苗微球小鼠体内免疫学研究 [J]. *药学学报*, 2006, 41(2): 132-137.
- [5] 罗飞,沈继龙,王志成.重组 Sj14-3-3, SjGST 及 mIL-12/聚乳酸聚乙醇酸共聚物(PLGA)缓释微球对小鼠免疫保护性的研究 [J]. *中国人兽共患病学报*, 2006, 22(11): 1017-1021.
- [6] Igartua M, Hernández R M, Rosas J E. Gamma-irradiation effects on biopharmaceutical properties of PLGA microspheres loaded with SPf66 synthetic vaccine [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2008, 69(2): 519-526.
- [7] 唐小牛,周萍萍,高锡银.重组日本血吸虫谷胱甘肽-S-转移酶可生物降解微球单剂免疫效果的研究 [J]. *中国血吸虫病防治杂志*, 2007, 19(2): 98-101.
- [8] 樊莉,鲁莹,吴诚.干扰素 α -2b 复合物 PLGA 微球的制备及影响因素 [J]. *中国医药工业杂志*, 2006, 37(10): 674-678.

- [9] 阮霁诗, 陈玉成, 曾 智. 雌激素纳米粒对内皮细胞功能的影响 [J]. 华西药学杂志, 2007, 22(6): 666-667.
- [10] Yin D, Lu Y, Zhang H, *et al.* Preparation of glucagon-like peptide-1 loaded PLGA microspheres: characterizations, release studies and bioactivities *in vitro/in vivo* [J]. *Chem Pharm Bull*, 2008, 56(2): 156-161.
- [11] Zolnik B S, Burgess D J. Evaluation of *in vivo-in vitro* release of dexamethasone from PLGA microspheres [J]. *J Control Release*, 2008, 127(2): 137-145.
- [12] Du L, Cheng J, Chi Q, *et al.* Biodegradable PLGA microspheres as a sustained release system for a new luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) antagonist [J]. *Chem Pharm Bull*, 2006, 54(9): 1259-1265.
- [13] Na D H, Lee J E, Jang S W, *et al.* Formation of acylated growth hormone-releasing peptide-6 by poly (lactide-co-glycolide) and its biological activity [J]. *AAPS Pharm Sci Tech*, 2007, 8(2): 43-48.
- [14] Zhao B, Yang L J, Wang J C, *et al.* Studies on *in vitro* release of cyclosporine A loaded microspheres [J]. *J Chin Pharm Sci*, 2007, 16(4): 252-256.
- [15] 谭红香, 叶建东. PLGA 包埋硫酸庆大霉素缓释微球的制备及体外释放行为 [J]. 中国抗生素杂志, 2007, 32(11): 682-684.
- [16] 卢来春, 张 蓉, 张 纲. ADM-PLGA 缓释纳米微球的制备及体外释药的研究 [J]. 第三军医大学学报, 2007, 29(13): 1280-1281.
- [17] Xu Q, Czernuszka J T. Controlled release of amoxicillin from hydroxyapatite-coated poly (lactic-co-glycolic acid) microspheres [J]. *J Control Release*, 2008, 127(2): 146-153.
- [18] He Y, Liu Y, Liu Y, *et al.* Cyclosporine-loaded microspheres for treatment of uveitis: *in vitro* characterization and *in vivo* pharmacokinetic study [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2006, 47(9): 3983-3988.
- [19] Lecaroz M C, Blanco-Prieto M J, Campanero M A, *et al.* Poly (D, L-lactide-co-glycolide) particles containing gentamicin: pharmacokinetics and pharmacodynamics in *Brucella melitensis*-infected mice [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2007, 51(4): 1185-1190.
- [20] Lecaroz C, Blanco-Prieto M J, Burrell M A, *et al.* Intracellular killing of *Brucella melitensis* in human macrophages with microsphere-encapsulated gentamicin [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2006, 58(3): 549-556.
- [21] Garcia-Contreras L, Sethuraman V, Kazantseva M, *et al.* Evaluation of dosing regimen of respirable rifampicin biodegradable microspheres in the treatment of tuberculosis in the guinea pig [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2006, 58(5): 980-986.
- [22] Hasegawa T, Hirota K, Tomoda K, *et al.* Phagocytic activity of alveolar macrophages toward polystyrene latex microspheres and PLGA microspheres loaded with anti-tuberculosis agent [J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2007, 60(2): 221-228.
- [23] Cevher E, Orhan Z, Sensoy D, *et al.* Sodium fusidate-poly (D,L-lactide-co-glycolide) microspheres: preparation, characterisation and *in vivo* evaluation of their effectiveness in the treatment of chronic osteomyelitis [J]. *J Microencapsul*, 2007, 24(6): 577-595.
- [24] 张小斌, 郝立波, 王继芳. 聚乳酸乙醇酸/RNA III 抑制肽缓释微球组织相容性评价 [J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2008, 12(1): 39-42.
- [25] 马晓东, 章文斌, 周定标. BCNU-PLGA 缓释可降解微球的制备与特征 [J]. 中华神经医学杂志, 2006, 5(7): 692-695.
- [26] 李艳妍, 李立新, 孙智辉. 含紫杉醇 PLGA 缓释微球的研制及理化性质 [J]. 中国生物制品学杂志, 2007, 20(5): 365-368.
- [27] 谢 明, 周 梁, 高召兵. 紫杉醇 PLGA 微球制备及工艺优化 [J]. 中国医院药学杂志, 2006, 26(8): 925-928.
- [28] 王锡山, 汤庆超, 汤 钧. PEG-PLGA 载 5-FU 纳米缓释微球的制备及体外释药研究 [J]. 哈尔滨医科大学学报, 2007, 41(5): 422-424.
- [29] 陈红丽, 陈 汉, 李学敏. 硫酸长春新碱 PLGA 微球的制备及其性质 [J]. 中国医学科学院学报, 2007, 29(3): 342-346.
- [30] Azouz S M, Walpole J, Amirifeli S, *et al.* Prevention of local tumor growth with paclitaxel-loaded microspheres [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2008, 135 (5): 1014-1021.
- [31] 谢 明, 周 梁, 高召兵. 紫杉醇 PLGA 微球制备及荷 Hep-2 喉癌裸鼠体内疗效评估 [J]. 复旦学报: 医学版, 2007, 34(1): 51-56.
- [32] 傅 强, 王新华, 钟延强. 兔蛛网膜下腔注射布比卡因 PLGA 缓释微球量效学研究 [J]. 解放军药理学学报, 2007, 23(2): 97-99.
- [33] Zhang H, Lu Y, Zhang G, *et al.* Bupivacaine-loaded biodegradable poly(lactic-co-glycolic) acid microspheres I. Optimization of the drug incorporation into the polymer matrix and modelling of drug release [J]. *Int J Pharm*, 2008, 351(1/2): 244-249.
- [34] 蒋 涛, 欧阳忠, 郭树章. 单唾液酸四己糖神经节苷脂的 PLGA 微球的制备 [J]. 医药导报, 2006, 25(4): 335-337.
- [35] 蒋 涛, 任先军, 欧阳忠. GM-1 PLGA 微球的制备及其体外释药性质研究 [J]. 医药导报, 2007, 26(8):

- 924-926.
- [36] Gao P, Ding P, Xu H, *et al.* *In vitro* and *in vivo* characterization of huperzine A loaded microspheres made from end-group uncapped poly (*d,l*-lactide acid) and poly (*d,l*-lactide-co-glycolide acid) [J]. *Chem Pharm Bull*, 2006, 54(1): 89-93.
- [37] Li S H, Cai S X, Liu B, *et al.* *In vitro* characteristics of poly (lactic-co-glycolic acid) microspheres incorporating gelatin particles loading basic fibroblast growth factor [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2006, 27(6): 754-759.
- [38] 蒋涛, 任先军, 欧阳忠. GM-1 PLGA 微球对大鼠脊髓损伤后神经功能的保护作用 [J]. *重庆医学*, 2007, 36(17): 1736-1738.
- [39] Jiang C, Moore M J, Zhang X, *et al.* Intravitreal injections of GDNF-loaded biodegradable microspheres are neuro-protective in a rat model of glaucoma [J]. *Mol Vis*, 2007, 13: 1783-1792.
- [40] Chu D, Tian J, Liu W, *et al.* Poly (lactic-co-glycolic acid) microspheres for the controlled release of huperzine A: *in vitro* and *in vivo* studies and the application in the treatment of the impaired memory of mice [J]. *Chem Pharm Bull*, 2007, 55(4): 625-628.
- [41] 徐迪, 金拓, 吴飞. 重组人粒细胞集落刺激因子缓释微球的研究 [J]. *现代生物医学进展*, 2007, 7(7): 973-976.
- [42] 段宏, 樊瑜波, 屠重棋. 缓释 bFGF 微球的制备及微球对成骨细胞的作用 [J]. *华西药理学杂志*, 2007, 22(3): 259-262.

中草药杂志社售过刊信息

天津中草药杂志社是经国家新闻出版总署批准于2009年8月在天津滨海新区注册成立。编辑出版《中草药》、*Chinese Herbal Medicines*、《现代药物与临床》(2009年由《国外医药·植物药分册》改刊)、《药物评价研究》(2009年由《中文科技资料目录·中草药》改刊)。欢迎投稿, 欢迎订阅。

《中草药》杂志合订本: 1974—1975年、1976年、1979年、1988—1993年(80元/年), 1996、1997年(110元/年), 1998年(120元/年), 1999年(135元/年), 2000年(180元/年), 2001—2003年(200元/年), 2004年(220元/年), 2005年(260元/年), 2006—2008年(280元/年), 2009年(400元/年), 2010年(400元/年), 2011年(550元/年)。

《中草药》增刊: 1996年(50元), 1997年(45元), 1998年(55元), 1999年(70元), 2000、2001年(70元), 2002—2007年(65元/年), 2008、2009年(55元/年)。凡订阅《中草药》杂志且提供订阅凭证者, 购买增刊7折优惠, 款到寄刊。

Chinese Herbal Medicines 合订本: 2010年(150元/年), 2011年(150元/年)。

《现代药物与临床》合订本: 2009年(120元/年), 2010年(120元/年), 2011年(120元/年)。

《国外医药·植物药分册》合订本: 1996—2008年(80元/年), 2006—2008年(90元/年)。

《药物评价研究》2009年单行本每册15元, 2010年合订本(120元/年), 2011年(120元/年)。

《中文科技资料目录·中草药》: 1993—2006年合订本(全套2040元), 2007—2008年单行本, 每册定价30元, 全年订价210元(6期+十年索引)。

天津中草药杂志社

地址: 天津市南开区鞍山西道308号

邮编: 300193

电话: 022-27474913 23006823

传真: 022-23006821

网址: www.tiprpress.com

开户银行: 兴业银行天津南开支行

帐号: 441140100100081504

户名: 天津中草药杂志社