

- [3] 王峰,蒋新国.鼻黏膜作为脑内递药途径的研究进展[J].药学报,2001,36(8):636.
- [4] 相小强,陶涛,陈庆华.透血脑屏障制剂的研究进展[J].中国新药杂志,2002,11(7):519.
- [5] Chow HS, Chen Z, Matsuura GT. Direct transport of cocaine from the nasal cavity to the brain following intranasal cocaine administration in rats[J]. *J Pharm Sci*, 1999, 88(8):754.
- [6] Wang Y, Aun R, Tse FL, et al. Brain uptake of dihydroergotamine after intravenous and nasal administration in the rat[J]. *Biopharm Drug Dispos*, 1998, 19(9):571.
- [7] Dahlin M, Bergman U, Jansson B, et al. Transfer of dopamine in the olfactory pathway following nasal administration in mice[J]. *Pharm Res*, 2000, 17(6):737.
- [8] Dahlin M, Jansson B, Bjork E. Levels of dopamine in blood and brain following nasal administration to rats[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2001, 14(1):75.
- [9] Sakane T, Akizuki M, Taki Y, et al. Direct drug transport from the rat nasal cavity to the cerebrospinal fluid: the relation to the molecular weight of drugs[J]. *J Pharm Pharmacol*, 1995, 47(5):379.
- [10] Sakane T, Akizuki M, Yamashita S, et al. The transport of a drug to the cerebrospinal fluid directly from the nasal cavity: the relation to the lipophilicity of the drug [J]. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*, 1991, 39(9):2456.
- [11] Sakane T, Akizuki M, Yamashita S, et al. Direct drug transport from the nasal cavity to the cerebrospinal fluid: the relation to the dissociation of the drug[J]. *J Pharm Pharmacol*, 1994, 46(5):378.
- [12] 李辉,董兰娟,张华明.毒扁豆碱鼻腔给药对小鼠学习记忆功能的影响[J].中国临床药理学杂志,2001,10(3):165.
- [13] Dahlin M, Bjork E. Nasal administration of a physostigmine analogue (NXX-066) for Alzheimer's disease to rats [J]. *Int J Pharm*, 2001, 16:212(2):267.
- [14] 江明性.药理学[M].第4版.北京:人民卫生出版社.1995:56.
- [15] Chou KJ, Donovan MD. The distribution of local anesthetics into the CSF following intranasal administration[J]. *Int J Pharm*, 1998, 168(2):137.
- [16] Sakane T, Akizuki M, Yoshida M, et al. Transport of cephalixin to the cerebrospinal fluid directly from the nasal cavity[J]. *J Pharm Pharmacol*, 1991, 43(6):449.
- [17] Chou KJ, Donovan MD. Distribution of antihistamines into the CSF following intranasal delivery[J]. *Biopharm Drug Dispos*, 1997, 18(4):335.
- [18] Gozes I, Bardea A, Reshef A, et al. Neuroprotective strategy for Alzheimer disease: intranasal administration of a fatty neuropeptide[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1996, 93(1):427.
- [19] 安富荣.甲壳胺作为药用辅料的应用进展[J].上海医院药学,1999,10(2):23.
- [20] 王宝庆,丁伟姣,孟兆凯,等.多肽类药物鼻黏膜吸收的研究进展[J].牡丹江医学院学报,2002,23(3):57.
- [21] 沈志红,程松林,翟志慧.鲑降钙素鼻喷雾剂的研制[J].中国医药工业杂志,2002,33(8):395.
- [22] Toshiyuki Y, Kazuhiko J, Mineo S, et al. Direct transport of 2', 3'-dideoxy-3'-deoxythymidine (D4T) and its ester derivatives to the cerebrospinal fluid via the nasal mucous membrane in rats [J]. *Biol Pharm Bull*, 1998, 21(3):272.
- [23] Draghia R, Caillaud C, Manicom R, et al. Gene delivery into the central nervous system by nasal instillation in rats [J]. *Gene Ther*, 1995, 2(6):418.
- [24] Henriksson J, Tallkvist J, Tjalve H. Transport of manganese via the olfactory pathway in rats: dosage dependency of the uptake and subcellular distribution of the metal in the olfactory epithelium and the brain[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 1999, 156(2):119.
- [25] Illum L. Transport of drugs from the nasal cavity to the central nervous system[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2000, 11(1):1.
- [26] Pietrowsky R, Thiemann A, Kern W. A nose-brain pathway for psychotropic peptides: evidence from a brain evoked potential study with cholecystokinin [J]. *Psychoneuroendocrinology*, 1996, 21(6):559.
- [27] Derad I, Willeke K, Pietrowsky R, et al. Intranasal angiotensin II directly influences central nervous regulation of blood pressure [J]. *Am J Hypertens*, 1998, 11(8 Pt 1):971.
- [28] Gizurarson S, Thorvaldsson T, Sigurdsson P, et al. Selective delivery of insulin into the brain: intrafactory absorption [J]. *Int J Pharm*, 1996, 140(1):77.
- [29] Maria D, Erik B. Nasal absorption of (S)-UH-301 and its transport into the cerebrospinal fluid of rats[J]. *Int J Pharm*, 2000, 15:195(1-2):197.
- [30] Liu XF, Fawcett JR, Robert G, et al. Intranasal administration of insulin-like growth factor-I bypasses the blood-brain barrier and protects against focal cerebral ischemic damage[J]. *J Neurol Sci*, 187, 2001, 91.
- [31] Illum L. Nasal drug delivery-possibilities, problems and solutions [J]. *J Controlled Release*, 2003, 187:87.

(收稿日期:2002-11-18)

## 原位凝胶的形成机制及在药物控制释放领域的应用

魏刚<sup>1</sup>, 徐晖<sup>2</sup>, 郑俊民<sup>2\*</sup> (1. 复旦大学药学院, 上海 200032; 2. 沈阳药科大学药学院, 辽宁 沈阳 110016)

**摘要:**目的 介绍新颖剂型原位凝胶的概念, 阐述其形成机制及在药物控制释放领域的应用。方法 参阅相关文献, 对其进行综合、分析和归纳。结果与结论 原位凝胶可根据形成机制分为温度、离子强度或 pH 敏感等类型。多样化的凝胶机制为设计不同途径的药物传递系统提供了丰富的选择, 特别是可生物降解原位凝胶已经在长效植入系统和蛋白质及多肽类给药系统等方面展示出了令人瞩目的潜力。

**关键词:**原位凝胶; 药物控制释放; 环境敏感聚合物

作者简介: 魏刚, 男, 博士 \* 通讯作者: 郑俊民, 男, 教授, 博士生导师 Tel: (024)23843711-3661; Fax: (024)24517130 E-mail: zhengjm@hotmail.com

原位凝胶(in situ gel)不同于传统的亲水凝胶,是指以溶液状态给药后立即在用药部位发生相转变,形成的非化学交联的半固体制剂。原位凝胶具有凝胶制剂的亲水性三维网络结构及良好的组织相容性,同时,独特的溶液-凝胶转变性质使其兼有制备简单、使用方便、与用药部位特别是黏膜组织亲和力强、滞留时间长等优点,加之广泛的用途和良好的控制释药性能,原位凝胶给药系统已成为药剂学领域的一个研究热点。

原位凝胶的形成机制是利用高分子材料对外界刺激的响应,使聚合物在生理条件下发生分散状态或构象的可逆变化,完成由溶液向凝胶的转化过程。相应地,这种特殊的凝胶可分为温度、离子强度或 pH 敏感等类型。

### 1 温度敏感的原位凝胶

贮藏条件和用药部位的温度差异可以使某些高分子溶液发生相转变,形成凝胶。这些聚合物在结构上均包含一定比例的疏水和亲水嵌段,其温度敏感的胶凝行为多与不同性质的嵌段间和嵌段与溶剂间的相互作用有关。

#### 1.1 聚氧乙烯-聚氧丙烯嵌段共聚物

非离子表面活性剂泊洛沙姆(poloxamer)为聚氧乙烯(PEO)和聚氧丙烯(PPO)组成的 ABA 型嵌段共聚物,是研究最深入的制备温度敏感原位凝胶的高分子辅料。浓度 20%~30% 的泊洛沙姆 407(Pluronic® F127, PEO/PPO 的比例为 2:1)水溶液具有受热反向胶凝的性质<sup>[1]</sup>,即冷藏温度下是自由流动的液体,而室温或体温时形成澄明的凝胶。曾有人提出氢键、疏水相互作用和生成液晶相等理论来解释这一有趣的胶凝现象。泊洛沙姆溶液的相转变过程仅需要极低的能量,因而高度有序结构的假说显然是缺乏根据的。应用傅立叶变换红外光谱(FTIR)测得凝胶态的氢键减弱,说明氢键并非胶凝过程的驱动力<sup>[2]</sup>。静态光散射和嵌二萘荧光光谱<sup>[3]</sup>研究的结果表明,当达到临界胶束温度时,聚合物链上的疏水性 PPO 嵌段脱水,泊洛沙姆分子在水溶液中聚集成以脱水 PPO 链为内核、以水化膨胀的 PEO 链为外壳的球状胶束。随着温度升高,由于胶束间的缠结和堆砌作用加剧而发生胶凝。溶液-凝胶转化温度受 PEO/PPO 比例、聚合物浓度和溶液中电解质的影响。

泊洛沙姆 407 凝胶的特殊结构可以载有不同性质的药物,亲水性药物分布在胶束外的自由溶剂中,而疏水性药物则被包裹在胶束内部。在凝胶不溶蚀的实验体系中<sup>[4-5]</sup>,药物主要经胶束间的水性通道以被动扩散方式释放,其过程可用 Higuchi 公式拟合,扩散速度随药物亲脂性及其流体力学半径的增大而减慢。增加泊洛沙姆 407 的浓度或升高温度均可以增大凝胶的本体黏度,但前者使药物的扩散系数减小,而后者却使药物的扩散系数增大,这说明药物扩散与凝胶内部的微黏度(microviscosity)有关。采用无膜溶出法<sup>[6-7]</sup>,药物释放主要受凝胶溶蚀的控制,符合零级动力学过程,即释放速率仅与凝胶的处方组成有关,并不受药物性

质影响。

为了获得理想的治疗效果,有人曾尝试应用各种辅料来调节泊洛沙姆 407 凝胶的释药速度。例如,聚乙二醇(PEG)或聚乙烯吡咯烷酮(PVP)等亲水性辅料可以加速药物释放,而甲基纤维素(MC)、羟丙甲基纤维素(HPMC)<sup>[8]</sup>或黏膜黏附性材料聚卡泊非(polycarbophil)<sup>[9]</sup>则能够增加凝胶强度并使药物释放速度减慢。相关分析结果表明,此类处方中药物的释放不仅受凝胶溶蚀控制,同时还受所用辅料的分子量及溶解性的影响。热敏凝胶还可作为脂质体的载体<sup>[10]</sup>。在稀溶液中泊洛沙姆 407 分子链具有较大流动性,能够嵌入脂质体的磷脂双层引起药物泄漏,而高浓度凝胶态的泊洛沙姆对脂质体具有稳定作用并延缓包封在脂质体中的寡核苷酸(pdT16)释放,同时,脂质体对药物从凝胶中扩散释放起到阻滞作用。

泊洛沙姆具有良好的生物相容性并且能够增加难溶性药物的溶解度,在药剂学领域得到广泛应用。迄今为止,人们已开发了以泊洛沙姆 407 为基质的液体栓剂<sup>[11]</sup>,眼用<sup>[12]</sup>或皮肤外用制剂<sup>[13]</sup>。由于泊洛沙姆在体内消除的过程可引起血浆中胆固醇和甘油三酯浓度升高,一般不宜采取血管外注射途径给药。

单纯的泊洛沙姆 407 溶液胶凝温度较低,笔者曾合并应用泊洛沙姆 188 制备了具有适宜相变温度的眼用原位凝胶,使其更方便给药,同时避免了低温对敏感组织的刺激<sup>[14]</sup>。 $\gamma$ -闪烁照相结果显示,该制剂显著延缓放射性标记物从角膜表面消除。

泊洛沙姆的不足之处在于需要很高的浓度才能形成凝胶。丙烯酸在泊洛沙姆 407 溶液中聚合可得到互穿聚合物网络(IPN),2% 的 IPN 水混悬液在体温即可发生胶凝。Bromberg 等<sup>[15]</sup>认为这是泊洛沙姆胶束对丙烯酸链通过物理缠结所形成的微粒具有桥接作用的结果。

#### 1.2 聚乙二醇-聚乳酸嵌段共聚物

英国《自然》杂志 1997 年报道了一种新颖的可生物降解的温度敏感高分子材料<sup>[16]</sup>。将聚乳酸(PLA)或乳酸/羟基乙酸共聚物(PLGA)与单甲氧基聚乙二醇进行开环聚合反应得到 PEG-PLA 或 PEG-PLGA 二嵌段共聚物。再以环己烷二异氰酸酯为偶合剂,生成三嵌段共聚物 PEG-PLA(PLGA)-PEG。引入的 PLA 或 PLGA 嵌段,使聚合物能够在体内逐渐降解,最终被排出体外。

PLA(PLGA)嵌段间存在疏水相互作用,为了降低水化自由能,PEG-PLGA(PLA)-PEG 在溶液中形成具有核-壳结构的胶束。当趋于溶液-凝胶转化温度时,分子间吸引力和胶束体积剧增,导致胶束聚集形成凝胶。改变亲水嵌段和可生物降解嵌段的比例,可以调控溶液-凝胶转化温度。

由于能够在体内降解,PEG-PLGA(PLA)-PEG 是制备以注射方式植入的大分子蛋白质类药物传递系统的理想材料,所形成的凝胶在大鼠体内维持完整的形态达 1 个月以上,而含

有白细胞介素的泊洛沙姆凝胶仅能持续释药数天。体外实验表明<sup>[17]</sup>,亲水性药物酮洛芬以扩散方式从凝胶中释放,而疏水性药物螺内酯的S形释放曲线则与凝胶的胶束结构相吻合,提示其先为扩散继而为溶蚀控制的释放机制。

最近,Zentner等<sup>[18]</sup>报道了与上述共聚物具有相似胶凝及降解机制的产品ReGel<sup>®</sup>(PLGA-PEG-PLGA),其载有紫杉醇的商品命名为OncoGel<sup>™</sup>。该给药系统最显著的优点是对难溶性及蛋白类药物具有增溶和稳定作用,通过注射植入到体内后能够获得长达数周的控制释放效果。

### 1.3 聚乙二醇-聚ε-己内酯多嵌段共聚物

聚乙二醇与可生物降解的聚ε-己内酯[poly(ε-caprolactone),PCL]以环己烷二异氰酸酯为偶联剂,通过一步缩聚反应生成多嵌段共聚物,其水溶液的临界胶凝浓度随PCL嵌段含量及链长的增加而降低,同时相变温度因共聚物的疏水性增强而升高<sup>[19]</sup>。该共聚物的胶凝行为可以用相分离诱导的胶凝机制解释,即PCL嵌段在溶液中集结成的疏水区域相互扩散,最终产生物理交联的凝胶网络。

### 1.4 纤维素类衍生物

乙基羟乙基纤维素(ethylhydroxyethylcellulose,EHEC)是一种水溶性非离子型纤维素醚类聚合物,可根据其脱水葡萄糖单元被取代的羟基数和纤维素骨架上齐聚物侧链的烷氧基数分为不同的类型。在离子型表面活性剂或能够形成胶束的两亲性药物存在的条件下,低浓度(≤2%)的EHEC溶液受热可逆地形成凝胶<sup>[20]</sup>,其机制为:温度升高,离子型表面活性剂与聚合物结合,所形成的混合胶束在不同聚合物链的疏水嵌段间具有连接结点的作用,促使构成三维聚合物网络。进一步升高温度,热运动加剧导致网络结构被破坏。

### 1.5 多糖类衍生物

木聚糖(xyloglucan)是从罗望子种子中提取的多糖类化合物,由(1-4)-β-D-葡聚糖骨架和被(1-2)-β-D-半乳糖部分取代的(1-6)-α-D-木糖侧链构成。木聚糖被β-半乳糖苷酶降解的产物受热后因其枝状链的横向堆积(lateral stacking)而展现出可逆的胶凝性质。溶液-凝胶转化温度与半乳糖残基的消除程度有关,如半乳糖消除44%,浓度小于2%的木聚糖溶液的相变温度介于22~27℃之间。

木聚糖凝胶的体外释药特征遵循Higuchi方程,亲水性药物地尔硫卓的释放速率及在凝胶中的扩散系数远大于疏水性药物吲哚美辛。直肠<sup>[21]</sup>和腹膜内注射<sup>[22]</sup>给以含药凝胶后均能够获得平缓、持久的血浆药物浓度度曲线。由于胶凝时间长长达数分钟,冷藏的木聚糖溶液经口服后可在胃内形成凝胶,进而延缓药物的吸收,是一种很有潜力的口服给药载体<sup>[23]</sup>。在眼部应用方面,文献报道<sup>[24]</sup>含有匹鲁卡品的低浓度木聚糖溶液可达到与25%泊洛沙姆407凝胶相同的缩瞳效果。

## 2 离子敏感的原位凝胶

体液含有多种离子和蛋白,某些多糖类衍生物能够与其中的阳离子络合而改变构象,在用药部位形成凝胶。

### 2.1 去乙酰结冷胶

去乙酰结冷胶(deacetylated gellan gum),商业名Gelrite<sup>®</sup>或Kelcogel<sup>®</sup>,是伊乐藻假单胞菌(*Pseudomonas elodea*)分泌的阴离子型脱乙酰化细胞外多糖,由一分子α-L-鼠李糖、一分子β-D-葡萄糖醛酸和二分子β-D-葡萄糖的四糖重复单元聚合而成。Gelrite<sup>®</sup>溶解于90℃的水中,呈无序的线团状,降低温度可逆地转化为半交错并行的逆时针双螺旋联接带。溶液中的一价或二价阳离子与聚合物链上的羧基络合,参与形成稳定双螺旋的链间氢键。每二条双螺旋逆向聚集,构成三维凝胶网络。因而Gelrite<sup>®</sup>具有温度依赖和阳离子诱导胶凝的特性。

在药剂学领域,人们最感兴趣的是Gelrite<sup>®</sup>在眼部药物传递系统方面的应用。Gelrite<sup>®</sup>遇泪液中的阳离子可形成凝胶,抑制药物从角膜前区域消除。Merck公司推出的马来酸噻吗洛尔长效眼用制剂Timoptic XE<sup>®</sup>能够提高眼部生物利用度并减少患者的用药次数。比较给以Timoptic XE<sup>®</sup>和相似黏度的非凝胶化聚合物溶液,发现胶凝机制是提高药效的重要因素。流变学研究表明<sup>[25]</sup>,浓度0.5%~1%的Gelrite<sup>®</sup>水溶液仅需泪液中10%~25%的离子即可转变为凝胶,其中Na<sup>+</sup>对促进胶凝发挥了最重要的作用。降低Gelrite<sup>®</sup>溶液的渗透压,泪液中的离子迅速渗入使胶凝在更短的时间内完成,导致角膜滞留时间延长<sup>[26]</sup>。Miyazaki等<sup>[27]</sup>报道,含有Ca<sup>2+</sup>-枸橼酸钠络合物的Gelrite<sup>®</sup>口服溶液能够在胃的酸性环境中释放出游离钙离子而诱发胶凝,与市售糖浆相比该剂型可以显著提高茶碱的生物利用度达3倍以上。

### 2.2 海藻酸盐

海藻酸盐(alginate)为褐藻的细胞膜组成成分,是由β-D-甘露糖醛酸(M)和α-L-葡萄糖醛酸(G)残基通过1,4-糖苷键联接构成的线型多糖类嵌段共聚物。降低pH值或在海藻酸盐的稀水溶液中加入二价或三价金属离子可形成半透明的亲水凝胶。海藻酸盐的胶凝行为与高价离子和G嵌段上相邻葡萄糖醛酸残基间的二聚作用及链间螯合有关。凝胶的特性取决于G,M嵌段的比例及离子交联剂的价态和浓度。

利用海藻酸盐的胶凝性质可开发口服液体缓释制剂,如含有海藻酸钠的茶碱混悬处方遇酸性的人工胃液形成凝胶,使药物以扩散方式释放。Katayama等<sup>[28]</sup>报道了用于杀灭幽门螺旋杆菌的液体缓释制剂,通过分别口服海藻酸钠和钙盐溶液来实现原位胶凝。最近,采取口服溶液中加入钙离子络合物,使其只在胃的酸性环境中释放,并与海藻酸钠形成凝胶的方法获得成功,简化了用药过程<sup>[29]</sup>。Cohen等<sup>[30]</sup>尝试将海藻酸钠用于眼部药物传递系统,发现G残基含量超过65%的海藻酸钠与模拟泪液混合立即发生胶凝,并显著延长匹鲁卡品的降低眼压效果,为海藻酸钠在控制释放领域的应用开辟了新的途径。

## 3 pH敏感的原位凝胶

体液具有一定的缓冲容量,能够通过改变高分子溶液的pH值而诱发胶凝。此类聚合物分子骨架中均含有大量的可解离基团,其胶凝行为是电荷间的排斥作用导致分子链伸展与相互缠结的结果。

### 3.1 醋酸纤维素酞酸酯

醋酸纤维素酞酸酯(cellulose acetate phthalate, CAP)水分散体(30%)的粒径仅数百纳米, pH 5 时的黏度约为 50 mPa·s, 具有假胶乳的性质。由于 CAP 水分散体的缓冲容量非常低, 滴入到结膜囊内后, 因聚合物链上的酸性基团被中和, 数秒种内即可发生胶凝。所形成的高黏度含药微储库不易被泪液消除, 延长了药物与角膜的接触时间<sup>[31]</sup>。

### 3.2 丙烯酸聚合物

Carbopol® 系列产品是丙烯酸聚合物的代表。由于存在大量的羧酸基团, Carbopol® 分子具有一定的亲水性, 可在水中分散并溶胀, 形成低黏度溶液。加入无机或有机碱类中和剂使羧基离子化, 负电荷间的排斥作用导致分子链膨胀、伸展并相互缠结形成凝胶。

丙烯酸聚合物具有良好的生物黏附及流变学性质, 是制备眼用凝胶的理想辅料。早期就有将粒径小于 50 μm 的聚丙烯酸微粒用于原位凝胶的专利报道, 但 Carbopol® 酸性较强, 不仅刺激眼部组织而且很难被泪液中和, 所以不适于单独用作原位凝胶的基质。减少 Carbopol® 用量、改善原位凝胶能力的有效方法是引入另一种环境敏感聚合物, 使他们同时对环境变化的多种因素发生响应。人们探索的方向集中于融合 pH 和温度调节的相转变聚合物。MC 或 HPMC 与 Carbopol® 配伍使用, 当温度升高、pH 值超过 Carbopol® 的 pKa 时溶液发生胶凝, 大大降低 Carbopol® 浓度的同时保持了其凝胶的流变学性质<sup>[32]</sup>。研究表明, pH 值增大是促成溶液向凝胶转变的主要因素, 仅在极低的剪切速率下才能观察到温度对胶凝的影响。另有文献报道, 水分子作为交联剂可促进 Carbopol® 的羧基与温度敏感的泊洛沙姆 407 的酯基形成氢键, 二者产生协同胶凝作用<sup>[33]</sup>。生理条件下, 荷负电羧基间的静电排斥使 Carbopol® 分子链伸展, 增加了与暴露的 PPO 嵌段生成氢键的可能, 因而具有更适宜的凝胶强度。

### 4 结束语

原位凝胶从概念的提出至今仅 10 余年时间, 由于其具有良好的顺应性和缓控释能力, 一直受到国外药剂学的高度重视, 目前已有成熟的产品问世, 而我国在这一领域的研究尚处于起步阶段。原位凝胶能够以液体状态自由加载各种性质及分子量的药物, 是交联结构水凝胶无法比拟的优点。此外, 多样化的胶凝机制为设计不同途径的药物传递系统提供了丰富的选择, 特别是可生物降解原位凝胶已经在长效植入系统和蛋白质及多肽类给药系统等方面展示出了令人瞩目的潜力, 对其深入、广泛的研究将为药物传递科学注入新的活力。

#### 参考文献

- [1] Edsman K, Carlfors J, Petersson R. Rheological evaluation of poloxamer as an in situ gel for ophthalmic use [J]. *Eur J Pharm Sci*, 1998, 6(1):105.
- [2] Cabana A, Ait-Kadi A, Juhasz J. Study of the gelation process of polyethylene oxide-polypropylene oxide-polyethylene oxide copolymer (poloxamer 407) aqueous solutions [J]. *J Colloid Interface Sci*, 1997, 190(2):307.
- [3] Bohorquez M, Koch C, Trygstad T, et al. A study of the temperature-dependent micellization of Pluronic F127 [J]. *J Colloid In-*

*terface Sci*, 1999, 216(1):34.

- [4] Suh H, Jun HW. Physicochemical and release studies of naproxen in poloxamer gels [J]. *Int J Pharm*, 1996, 129(1):13.
- [5] Pandit N, Wang D. Salt effects on the diffusion and release rate of propranolol from poloxamer 407 gels [J]. *Int J Pharm*, 1998, 167(1-2):183.
- [6] Moore T, Croy S, Mallapragada SK, et al. Experimental investigation and mathematical modeling of Pluronic(r) F127 gel dissolution; drug release in stirred systems [J]. *J Controlled Release*, 2000, 67(2-3):191.
- [7] Anderson BC, Pandit NK, Mallapragada SK. Understanding drug release from poly(ethylene oxide)-*b*-poly(propylene oxide)-*b*-poly(ethylene oxide) gels [J]. *J Controlled Release*, 2001, 70(1-2):157.
- [8] Desai SD, Blanchard J. In vitro evaluation of Pluronic F127-based controlled-release ocular delivery systems for pilocarpine [J]. *J Pharm Sci*, 1998, 87(2):226.
- [9] Choi HG, Oh YK, Kim CK. In situ gelling and mucoadhesive liquid suppository containing acetaminophen: enhanced bioavailability [J]. *Int J Pharm*, 1998, 165(1):23.
- [10] Bochof A, Fattal E, Gulik A, et al. Liposomes dispersed within a thermosensitive gel: A new dosage form for ocular delivery of oligonucleotides [J]. *Pharm Res*, 1998, 15(9):1364.
- [11] Yun MO, Choi HG, Jung JH, et al. Development of a thermo-reversible insulin liquid suppository with bioavailability enhancement [J]. *Int J Pharm*, 1999, 189(2):137.
- [12] Desai SD, Blanchard J. Evaluation of Pluronic F127 sustained-release ocular delivery systems for pilocarpine using the albino rabbit eye model [J]. *J Pharm Sci*, 1998, 87(10):1190.
- [13] Shin SC, Cho CW, Oh IJ. Effect of non-ionic surfactants as permeation enhancers towards piroxicam from the poloxamer gel through rat skins [J]. *Int J Pharm*, 2001, 222(2):199.
- [14] Wei G, Xu H, Ding PT, et al. Thermosetting gels with modulated gelation temperature for ophthalmic use: rheological and gamma scintigraphic studies [J]. *J Controlled Release*, 2002, 83(1):65.
- [15] Bromberg L, Orkisz M, Roos E, et al. Interpenetrating networks of poloxamer copolymers and poly(acrylic acid) as vehicles in controlled drug delivery [J]. *J Controlled Release*, 1997, 48(2):305.
- [16] Jeong B, Bae YH, Lee DS, et al. Biodegradable block copolymer as injectable drug-delivery system [J]. *Nature*, 1997, 388(28):860.
- [17] Jeong B, Bae YH, Kim SW. Drug release from biodegradable injectable thermosensitive hydrogel of PEG-PLGA-PEG triblock copolymers [J]. *J Controlled Release*, 2000, 63(1):155.
- [18] Zentner GM, Rathi R, Shih C, et al. Biodegradable block copolymer for delivery of proteins and water-insoluble drug [J]. *J Controlled Release*, 2001, 72(1):203.
- [19] Lee JW, Hua FJ, Lee DS. Thermoreversible gelation of biodegradable poly-(ε-caprolactone) and poly(ethylene glycol) multiblock copolymers in aqueous solutions [J]. *J Controlled Release*, 2001, 73(2):315.
- [20] Ridell A, Evertsson H, Nilsson S, et al. Amphiphilic association of ibuprofen and two nonionic cellulose derivatives in aqueous solution [J]. *J Pharm Sci*, 1999, 88(11):1175.
- [21] Miyazaki A, Suisha F, Kawasaki N, et al. Thermally reversible xyloglucan gels as vehicles for rectal drug delivery [J]. *J Controlled Release*, 1998, 56(1):75.
- [22] Suisha F, Kawasaki N, Miyazaki A, et al. Xyloglucan gels as sustained release vehicles for the intraperitoneal administration of mitomycin C [J]. *Int J Pharm*, 1998, 172(1):27.
- [23] Kawasaki N, Ohkura R, Miyazaki S, et al. Thermally reversible xyloglucan gels as vehicles for oral drug delivery [J]. *Int J Pharm*, 1999, 181(2):227.
- [24] Miyazaki S, Suzuki S, Kawasaki N, et al. In situ gelling xyloglu-

- can formulation for sustained release ocular delivery of pilocarpine hydrochloride [J]. *Int J Pharm*, 2001, 229(1):29.
- [25] Paulsson M, Hågerstöm H, Edsman K. Rheological studies of the gelation of deacetylated gellan gum (Gelrite(r)) in physiological conditions [J]. *Eur J Pharm Sci*, 1999, 9(1):99.
- [26] Carfors J, Edsman K, Petersson R, *et al.* Rheological evaluation of Gelrite® in situ gels for ophthalmic use [J]. *Eur J Pharm Sci*, 1998, 6(2):113.
- [27] Miyazaki S, Aoyama H, Kawasaki N, *et al.* In situ gelling gellan formulations as vehicles for oral delivery [J]. *J Controlled Release*, 1999, 60(3):287.
- [28] Katayama H, Nishimura T, Ochi S, *et al.* Sustained release liquid preparation using sodium alginate for eradication of *Helicobacter pylori* [J]. *Biol Pharm Bull*, 1999, 22(1):55.
- [29] Miyazaki S, Kubo W, Attwood D. Oral sustained delivery of theophylline using in situ gelation of sodium alginate [J]. *J Controlled Release*, 2000, 67(3):275.
- [30] Cohen S, Lobel E, Trevigoda A, *et al.* A novel in situ-forming ophthalmic drug delivery systems from alginates undergoing gelation in the eye [J]. *J Controlled Release*, 1997, 44(2-3):201.
- [31] Gurny R, Boye T, Ibrahim H. Ocular therapy with nanoparticulate systems for controlled drug delivery [J]. *J Controlled Release*, 1985, 2(3):353.
- [32] Srividya B, Cardoza RM, Amin PD. Sustained ophthalmic delivery of ofloxacin from a pH triggered in situ gelling system [J]. *J Controlled Release*, 2001, 73(2):205.
- [33] Lin HR, Sung KC. Carbopol/pluronic phase change solutions for ophthalmic drug delivery [J]. *J Controlled Release*, 2000, 69(3):379.

(收稿日期:2002-04-18)

## 2002 年我国生化药物的研究进展

张天民, 王凤山\* (山东大学药学院生化与生物技术药物研究所, 山东 济南 250012)

**摘要:**目的 据文献综述 2002 年我国生化药物的研究进展。方法 选择具有较大学术意义或实用价值的内容, 按氨基酸、多肽和蛋白质类、酶类、多糖类、脂质类、核酸类药物等分别介绍。结果与结论 多糖、多肽和蛋白质类药物的研究较多, 特别是在制备工艺、药理作用和临床应用研究方面。

**关键词:**生化药物; 研究进展

**中图分类号:**R97      **文献标识码:**A      **文章编号:**1001-2494(2003)08-0568-04

根据 2002 年发表的文献, 将我国生化药物研究进展分几个方面介绍如下。

### 1 氨基酸、多肽和蛋白质类药物

#### 1.1 氨基酸

实验研究了脑室注射谷氨酸对成年雄性大鼠下丘脑内侧基底部促性腺激素释放激素(GnRH)及其 mRNA 表达的影响。结果表明, 谷氨酸可使 GnRH 含量增加、mRNA 水平升高<sup>[1]</sup>。牛磺酸具有抗缺血再灌注损伤及抑制脂质过氧化作用, 并可提高内源性超氧化物歧化酶(SOD)活性。临床研究表明, 治疗前后静滴精氨酸对治疗性内镜逆行胰胆管造影后急性胰腺炎有明显的预防作用<sup>[2]</sup>。在皮炎湿疹类皮肤病治疗中加用氨基酸螯合钙可明显提高疗效。

#### 1.2 抑肽酶

为了简化生产程序、提高收率, 制备了用壳聚糖作为载体固定化胰蛋白酶的抑肽酶亲和载体。先将壳聚糖(脱乙酰度 54.2%)进行化学改性并修饰作为载体, 再经氯代环氧丙烷活化, 然后与胰蛋白酶偶联制成亲和吸附载体。利用该载体直接亲和色谱纯化牛胰提取液中的抑肽酶, 所得产品比活高, 纯化倍数为 400 左右, 活性回收率在 75% 以上<sup>[3]</sup>。

临床上对抑肽酶在体外循环(CPB)中的应用进行了研究。CPB 可诱发全身炎症反应, 应用抑肽酶可显著抑制促炎因子 TNF- $\alpha$  生成, 促进抗炎因子 IL-10 的释放<sup>[4]</sup>, 还可降低

炎症因子 IL-6 和 IL-8 的水平, 从而表明抑肽酶可减轻 CPB 术后炎症反应。对大剂量抑肽酶在长时间 CPB 中的应用研究表明, 抑肽酶能明显减少输血量, 但对血小板数量无明显影响<sup>[5]</sup>。抑肽酶对 CPB 心脏手术血液系统及呼吸功能均有保护作用。

#### 1.3 胸腺肽与胸腺五肽

给小鼠腹腔注射胸腺肽 25 和 12.5 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>, 连续 10 d, 可显著降低环磷酰胺诱导的微核率, 从而表明胸腺肽有拮抗或修复环磷酰胺引起的遗传损伤作用。临床研究表明, 大剂量胸腺肽(160 mg, qd, 3 个月, 同时用护肝药)治疗慢性乙型肝炎可使 ALT 恢复正常的时间明显缩短, 促进 HBeAg 的转阴, 抑制 HBV 的复制, 提高细胞免疫应答能力, 恢复机体的免疫平衡状态<sup>[6]</sup>。胸腺肽与干扰素  $\alpha_2b$  联合应用治疗慢性乙型肝炎比两者单用有较好的远期疗效。

应用胸腺五肽(TP-5)调节严重烧伤小儿的临床研究显示, TP-5 能明显提高和改善患者 T 淋巴细胞及 NK 细胞功能。

对胸腺肽及其制剂的质量标准进行了研究, 建立了准确、专属性强、能够客观表明、准确有效地控制产品内在质量的含量测定、相对分子量测定和胸腺素  $\alpha_1$  测定的方法<sup>[7]</sup>。

#### 1.4 胰岛素

分别以海藻酸钠和壳聚糖为包裹材料制得了胰岛素海

作者简介:张天民,男,教授      \*通讯作者:王凤山,男,教授,博士生导师      Tel:(0531)8380288