维普资讯 http://www.cqvip.com

·综述·

新型的药物传递系统-原位凝胶的研究进展

张翠霞[1],张文涛[2],王东凯[1],仲静洁[1],徐飒[3] (1.沈阳药科大学药物制剂教研室,辽宁 沈阳 110016;2.本溪国家中成药中心,辽宁 沈阳 110016;3.沈阳沃森药物研究所,辽宁 沈阳 110016)

[摘要] **目的**:介绍原位凝胶这种新型的药物传递系统。**方法**:参阅国内外文献,进行分析,归纳和总结。**结果**:原位凝胶按其形成机制可分为温度敏感型,离子敏感型,pH 敏感型以及光敏感型等,其在眼部给药,鼻腔给药,注射给药,阴道及直肠给药,口服给药方面有着广泛的应用。**结论**:作为一种新型的给药系统,原位凝胶虽还有一些问题有待解决,但却是一个很有发展潜力的药物传递系统。

[关键词] 原位凝胶;形成机制;药物传递系统

[中图分类号] R94 [文献标识码] A [文章编号] 1001-5213(2006)04-0459-03

原位凝胶(in situ gel),又称在位凝胶,是指高分子材料以溶液或半固体状态给药后,在用药部位对外界刺激发生响应,发生分散状态或构象的可逆转化,形成的半固体或液体制剂。近年来,随着一些"智能型"高分子,特别是一些环境敏感型高分子材料的迅速发展,促进了原位凝胶这种新型给药系统的出现和进一步开发。本综述就原位凝胶的分类及其在药剂中的应用的研究进展作一简要介绍。

1 原位凝胶的优点

与传统的给药系统相比,原位凝胶制剂有着显著的优点:(1)对接触环境的改变作出物理的或化学的响应,根据响应值的大小调整制剂的理化性状(如相转变程度等)以及药物在体内的状态(如释放、滞留等),以适应病情的及时有效治疗;(2)将药物溶解或均匀分散于环境敏感性高分子材料中即可制成凝胶剂,它能较长时间与作用部位发生紧密接触,有较好的生物黏附性,并可提高药物从接触部位的吸收,避开首过效应,提高药物的生物利用度;(3)具有高度亲水性的三维网状结构,将其中的药物或药物-辅料初级制剂(如乳剂、脂质体、纳米粒等)束缚于其中或其间隙中,可以控制药物的释放,并可以稳定其中的药物或药物-辅料初级制剂;(4)具有特殊的理化性能,如溶胶-凝胶转变过程,在体外条件下,具有一定的流动性,易灌装,便于工业化生产;(5)适用于原位凝胶剂的药物范围很广,原位凝胶可用于局部作用药物、全身作用药物、亲水性药物、疏水性药物、酸性药物、阳离子药物、大分子药物、细胞组织等;(6)具有良好的组织相容性,且使用方便,易被患者接受,可以从多种给药途径给药。

2 原位凝胶的分类

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,完成溶液与凝胶间的互变过程。根据其作用机制可分为温度敏感型,离子敏感型,pH 敏感型和光敏感型等。

2.1 温度敏感型凝胶 温敏型凝胶是目前研究最为广泛的一种敏感型凝胶,包括天然聚合物,修饰的天然聚合物,N-异丙烯酰胺共聚物,聚乙二醇/聚乳酸羟基乙酸(PEG/PLGA)嵌段共聚物,聚乙二醇/聚氧丙烯(PEG/PPO)嵌段共聚物及其衍生物等[1]。温度敏感形凝胶的形成机制有多种,一般是由于温度改变后氢键或疏水作用的改变而导致聚合物的物理状态发生改变。如一些纤维素的衍生物呈现反向胶凝性质,即随温度升高而由溶液变成凝胶:纤维素本身为不溶于水的,当引入一些亲水的基团时就有一定的水溶性。当其亲水基团与疏水基团比例合适时便可以在水溶液中发生凝胶转变,随着温度的升高,水对聚合物的溶解能力降低,聚合物之间的相互作用成为主导作用,从而形成凝胶[1]。

2.2 离子敏感型凝胶 藻酸盐是离子敏感型凝胶的一个典型代表,它是一种天然的聚合物,当与二价阳离子如钙离子接触时立即形成凝胶。人眼中的氯化钙浓度为0.008%(w/v),足以使藻酸盐胶凝。Cohen 等人[2]的一项研究表明,海藻酸钠的水溶液可以在眼中形成凝胶而不用另外添加钙离子或其它离子,聚合物胶凝的程度及药物的释放程度取决于聚合物骨架中古洛糖醛酸(G)残基所占的百分比,当 G 残基的百分含量超过 65%时,一旦滴入泪液中聚合物立即形成凝胶。但由于在其它组织部位没有足够的钙离子,故需要经过设计另外添加钙离子,如 Shozo Miyazaki 等[3]用海藻酸钠为基质制备的胆茶碱的液体口服制剂。

2.3 pH 敏感型凝胶 卡波姆(carbopol)是一种 pH 依赖的聚合物,由于大量羧基基团的存在,可在水中溶解形成低黏度的溶液。在碱性溶液中羧基离子化,负电荷间的排斥作用使分子链膨胀,伸展并相互缠结形成凝胶。形成原位凝胶若单独使用 carbopol 则需要较高的 carbopol 浓度,易对机体产生刺激。制备氧氟沙星的 pH 敏感眼用原位凝胶系统,其中加入羟丙基甲基纤维素(HPMC)(Methocel E50LV)可以降低 carbopol 的发生胶凝转变的浓度,并可以提高凝胶强度。所得制剂 pH 值为6.0,而在 pH 7.4时(泪液 pH 值)变成凝胶。体外释放实验表明药物可达 8 h 缓释[4]。

2.4 光敏感型凝胶 在光敏感型原位凝胶中,前聚物通过注射进入所需部位,并由光纤维的作用在原位发生胶凝,这种胶凝方式可以使聚合物在体温下更快地发生胶凝[5]。Hubbell 等[6]描述了一种可生物降解的光致交联水凝胶作为药物的控释载体,这种系统可以作为水溶性药物和酶的载体并控制药物的释放速率,以氩激光作为光源可以加深聚合反应的程度,缩短聚合反应的时间,并可以改进聚合物的物理

[作者简介] 张翠霞,女,硕士研究生,电话:13842054661,E-mail:zhangcuixia1983@126.com [通讯作者] 王东凯,男,副教授,电话:024-23986310

维普资讯 http://www.cqvip.com

性质。

还有一种原位凝胶的形成是由于溶剂的扩散[7]。这种给药系统是由水不溶性的可生物降解的聚合物构成的。聚合物溶解于可与水混溶且生理相容的溶剂中，一旦注入体内的液体环境中，溶剂扩散到周围的水中，而水扩散到聚合物基质中，因聚合物是水不溶的，故沉降为固体植入剂。但由于这些非水溶剂如二甲基亚砜，丙酮等的毒性，目前这种机制的原位凝胶应用不多。

3 原位凝胶在药剂学中的应用

3.1 眼部给药　传统的眼用液体制剂的生物利用度较低，这是由于眼部用药流失量大，容量小且药物在眼部停留时间短。此外，进入鼻腔被吸收的药物还可能会有不良反应。眼用原位凝胶以液体方式滴入眼中，在眼部特殊的生理环境下形成半固体状的凝胶，从而减少药物流失，延长制剂在眼部的停留时间。

很多聚合物可以在眼部的微环境下形成凝胶，如泊洛沙姆 407，Gelrite™ 等，但均需要较高的聚合物浓度，对眼部有较大的刺激。将海藻酸盐与古洛糖醛酸聚合后可以很好地改进凝胶的性质，并降低聚合物的用量，同时将毛果云香碱的释放由 3 h 延长至 10 h[2]。

Hong-Ru Lin 等[8]研究了 carbopol/pluronic(普朗尼克)系统作为眼部药物传递系统的性质。carbopol 形成原位凝胶的最佳浓度为0.3%（w/w），pluronic 为 14%（w/w），结果表明0.3%（w/w）的 carbopol 和 14%（w/w）的 pluronic 的混合溶液在生理环境下的凝胶强度明显提高，这种凝胶混合物在 pH 4.0、温度 25 ℃时为自由流动的液体，药物盐酸毛果芸香碱的加入不会影响凝胶体系的流体学性质。体内和体外试验均表明两者的混合溶液比其中任何一个单独溶液有更好的药物缓释能力，可以很好地提高盐酸毛果芸香碱的生物利用度。

3.2 鼻腔给药　鼻腔给药对某些药物有较好的吸收，其血药水平有时甚至可以与静脉注射相比[9]，但由于药物在鼻腔的停留时间过短导致患者间的生物利用度相差很大。如何延长制剂在鼻腔内的滞留时间成为鼻腔给药的一个重要问题。制备成原位凝胶制剂，使制剂以液体形式滴入鼻腔后胶凝成半固体黏附在鼻黏膜上则可以解决这一问题。

以大鼠为模型，研究甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、羟丙甲基纤维素、谷氨酸壳聚糖、卡波姆 1934P(carbopol 1934P)、聚氧化乙烯以及普朗尼克 F127(pluronic F127)减慢鼻黏膜纤毛清除率的作用。通过追踪加在系统中的荧光标记的微球来确定聚合物从鼻腔中的清除速率。结果表明由于延长了药物在鼻腔的滞留时间，这些聚合物系统的消除速率常数是微球混悬液的 7%～57%。其中 3%的甲基纤维素表现出最慢的清除速率，而 carbopol 1934P 的清除速率最快[10]。

3.3 注射给药　注射给药的一大优点便是吸收快，生物利用度高，但患者顺应性差，尤其是对需要频繁给药的药物，因此制成注射长效制剂成为一个很有潜力的新型药物剂型。乳剂、脂质体、微球等均有缓释作用，但由于稳定性及定位性不够，不够长效，制备工艺复杂等问题[11~13]限制了其广泛应用。而原位凝胶组织定位性强，降低了非靶向组织的药量从而降低了不良反应，长效，患者顺应性好。注射给药的原位凝胶一般由可生物降解的聚合物制成，通过注射器注入体内，并在所注射部位胶凝成为半固体状的药物储库，从而达到长效释药。

以牛血清蛋白(BSA)为模型药物制备 PEG-g-壳聚糖原位凝胶以及其与京尼平交联聚合物原位凝胶，前者注入体内后在前 5 h 有较快的释放速率，之后释放速率减慢，可以持续 70 h，而与京尼平聚合后 BSA 的释放速率可以长达 4 d，其机制可能是 PEG-g-壳聚糖中的氨基没有全部与 PEG 反应，剩余的氨基与京尼平发生反应生成了难溶性的网状结构[14]。

紫杉醇和环孢菌素 A 为水不溶性药物(4 mg·L^{-1})，Zenter GM 等[15]制备了其注射原位凝胶，表明 5 ℃时 23%的 Regel(PLGA-PEG-PLGA 共聚物)可以提高紫杉醇的溶解度至>10 g·L^{-1}，环孢菌素 A 的溶解度可增至 2 g·L^{-1}。同时，Regel 还可以提高这两种药物的稳定性。Regel/紫杉醇系统可以达到 50 d 缓释。

3.4 阴道及直肠给药　理想的栓剂应有较好的患者顺应性且能停留在给药部位以避免首过效应。传统的栓剂以固体形式给药，在直肠中融化或软化，患者顺应性较差，且可能进入结肠末端，引起药物的首过效应。液体栓剂在体外为液体状态存在，而进入体内后在体温下形成凝胶。由于有较好的黏附性，液体栓剂可以很好地停留在直肠中从而提高药物的生物利用度。

Han-Gon Choi 等[16]研究了扑热息痛液体栓剂。以泊洛沙姆 P407 和 P188 为凝胶基质，由于扑热息痛升高了胶凝温度且降低了凝胶强度和生物黏附性，故而研究了羟丙基甲基纤维素(HPMC)、聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、羟丙基纤维素(HPC)、carbopol，聚卡泊菲对凝胶性质的影响。结果表明 HPMC，PVP，HPC 对胶凝温度影响不大，而 carbopol、聚卡泊菲可降低胶凝温度，且可以显著提高凝胶的强度和生物黏附性。含有 carbopol、聚卡泊菲的液体栓剂可以很容易地对大鼠给药，且可在大鼠直肠中滞留至少 6 h。

3.5 口服给药　口服给药后形成原位凝胶可以延长药物在胃肠道的滞留时间，从而提高药物的生物利用度。Shozo Miyazaki 等[3]用海藻酸钠为基质制备了胆茶碱的液体口服制剂。该系统中含有络合的钙离子，遇到酸性的胃液，钙离子释放，从而使海藻酸钠发生胶凝。结果表明，含有2.0%～1.0%海藻酸钠(w/v)的制剂比含有相同药物浓度的普通口服缓释制剂的生物利用度提高了1.3～2 倍。新型的壳聚糖-甘油单油酸(chitosan-glyceryl monooleate)原位凝胶系统由 3%(w/v)的壳聚糖和 3%(w/v)的甘油单油酸(GMO)在 0.33 mol·L^{-1}的枸橼酸溶液中构成，在生理 pH 值下形成凝胶。药物从凝胶中的释放符合骨架型扩散控释机制，GMO 的加入使壳聚糖的生物黏附性提高了 3～7 倍。此外加入交联剂戊二醛可以延缓药物释放的速率和程度[17]。

口服原位凝胶在药学中的另一应用是结肠定位给药。偶氮交联聚合物可以选择性地在结肠降解。Elias P Kakoulides 等[18]将 4,4'-二乙烯偶氮苯交联在丙烯酸骨架上，研究了其在肠道内的行为过程。体外降解试验和生物黏附试验表明该种材料可以在结肠与生物膜发生黏附作用，氢载体和电介质扩散进入膨胀的聚合物结构中并逐渐降解偶氮交联结构。随着聚合物交联密度的降低，聚合物缓冲介质的热力学亲和性明显提高，导致聚合物更有效地膨胀。当偶氮基的

维普资讯 http://www.cqvip.com

浓度低于某一个临界值时,产生的支链很少或直链的聚合物链在结肠的 pH 环境下溶解。因此该系统可用于结肠定位控释给药。

4 问题与展望

原位凝胶作为一种新型的给药系统,还存在一些问题有待解决。如制剂在进入体内到形成凝胶这段时间内可能有药物的突释效应,这种突释是由于聚合物胶凝的滞后时间。在发生胶凝反应的过程中,聚合物仍以液体形式存在,药物很快地从溶液中扩散出去从而导致药物的突释[19]。此外,原位凝胶一般需要较高的聚合物浓度以及一些非水溶剂,这些都可能对机体产生伤害。生物可降解问题也是原位凝胶面临的一个问题。因此改善聚合物的胶凝性质,降低聚合物的浓度,寻找可生物降解的聚合物是今后原位凝胶研究的一个重要方向。

原位凝胶在国外一直是药剂工作者的研究重点,而在国内由于辅料以及经济效益等原因的限制,研究的还不够深入。随着国内生物技术和药学的发展,原位凝胶在一些难以用传统给药方式给药的不稳定药物以及长效控释制剂、靶向定位制剂方面有着令人瞩目的潜力。原位凝胶不仅可以直接作为药物的载体,还可以作为中药传递系统的载体,如微球[19],脂质体[20]等,所得的药物传递系统可以很好地结合两种给药系统的优点,亦是一个很有发展潜力的研究方向。

参考文献:

[1] Jeong B, Kim SW, Bae YH. Thermosensitive sol-gel reversible hydrogels[J]. Advanced Drug Delilvery Reviews, 2002,54(1):37-51.

[2] Cohen S, lobel E, Trevgoda A, *et al*. A novel in-situ forming drug delivery system from alginates undergoing gelation in the eye[J]. J Controlled Release, 1997,44(2-3):201-208.

[3] Miyazaki S, Kubo W, Attwood D. Oral sustained delivery of theophylline using in-situ gelation of sodium alginate[J]. J Controlled Release, 2000,67(2-3):275-280.

[4] Srividya B, Rita M, Cardoza PD, *et al*. Sustained ophthalmic delivery of ofloxacin from a pH triggered in situ gelling system [J]. J Controlled Release, 2001,73(2-3):205-211.

[5] Hatefi A, Amsden B. Biodegradable injectable in situ forming drug delivery systems[J]. J Controlled Release, 2002,80(1-3):9-28.

[6] Hubbell JA, Pathak CP, Sawhney AS, *et al*. Photopolymerizable biodegradable hydrogels as tissue contacting materials and controlled release carriers[P]. US Pat, 5410016, 25 April 1995.

[7] Dunn RL, Engish JP, Coesar DR, *et al*. Biodegradable in-situ forming implants and methods of producing the same[P]. US Pat, 4938763,3 July 1990.

[8] Hong-Ru Lin, Sung KC. Carbopol/pluronic phase change solutions for ophthalmic drug delivery [J]. J Controlled Release, 2000,69(3):379-388.

[9] Hussain A, Kimura R, Huang, *et al*. Nasal absorption of ergotamine tartrate in rats[J]. Int J Pharm, 1984,21(3):289-294.

[10] Mengping Zhou, Maureen D, Donovan. Intranasal mucociliary clearance of putative bioadhesive polymer gels[J]. Int J Pharm, 1996,135(1-2): 115-125.

[11] yim Z, Zupon MA, Chaudry IA. Stable oleaginous gel, US Pat, 4851220,25 July 1989.

[12] Moghimi SM. Opsono-recognition of liposomes by tissue macrophages[J]. Int J Pharm, 1998,162(1-2):11-18.

[13] Allen C, Eisenberg A, Maysinger D. Nano-engineering block copolymer aggregates for drug delivery[J]. Colloids Surfaces B: Biointerfaces, 1999,16(1-4):3.

[14] Bhattarai N, Ramay HR, Gunn J, *et al*. PEG-grafted chitosan as an injectable thermosensitive hydrogel for sustained protein release[J]. J Controlled Release, 2005,103(3):609-624.

[15] Zenter GM, Rathi R, Shin CH, *et al*. Biodegradable block copolymers for delivery of proteins and water-insoluble drugs[J]. J Controlled Release, 2001,72(2-3): 203-215.

[16] Han-Gon Choi, Jae-Hee Jung, Sung-June Yoon, *et al*. Development of in situ-gelling and mucoadhesive acetaminophen liquid suppository[J]. Int J Pharm, 1998,165(1):33-44.

[17] Ganguly S, Dash AK. A novel in situ gel for sustained drug delivery and targeting[J]. Int J Pharm, 2004,276(1-2):83-92.

[18] Kakoulides EP, Smart JD, Tsibouklis J. Azocrosslinked poly (acrylic acid) for colonic delivery and adhesion specificity: in vitro degradation and preliminary ex vivo bioadhesion studies [J]. J Controlled Release, 1998,54(1): 95-109.

[19] Moore LA, Norton RL, Whtman SL, *et al*. An injectable biodegradable drug delivery system based on acrylic terminated poly ε-caprolactone, The 21st Annual Meeting of the Society of Biomaterials, CA, 1995.

[20] Cui H, Messermith PB. Tailored Polymeric Materials For Controlled Delivery Systems [M]. Washington, DC: American Chemical Society, 1998. 203-211.

[收稿日期]2005-07-13

天然药物诱导肿瘤细胞凋亡的研究进展

唐尧,宋毅,徐斑,刘春雨 (四川大学华西医院,四川 成都 610041)

[摘要] 目的:揭示细胞凋亡与肿瘤细胞发生、发展和治疗的有机联系。**方法:**通过参阅相关文献,并进行综合、分析和归纳。**结果:**天然药物对细胞增殖周期阻滞以及凋亡相关基因表达具诱导作用;在凋亡中的主要作用为灭活细胞凋亡发生的抑制剂;对直接破坏细胞结构并对酶蛋白的裂解和效应功能起调节作用。对肿瘤细胞黏附和侵袭及对端粒酶活性均具影响。**结论:**寻找天然药物抗肿瘤新治疗靶点的研究具有重大意义。

[作者简介] 唐尧,男,学士,主任药师,电话:028-85422664 [通讯作者] 宋毅,女,副主任药师,电话:028-85422665,E-mail:songyi8686@yahoo.com.cn