

长效生物可降解注射微球的研究进展

毛世瑞

沈阳药科大学

2008年1月

沈阳药科大学

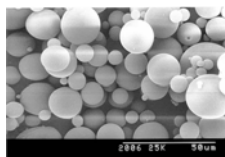
研究趋势：缓控释给药系统

- 口服
- 透皮
- 非肠释药系统 (Parenteral depot system, 简称 PDS)
 - 植入体
 - 微球

沈阳药科大学

微球概述

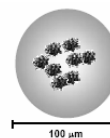
- 微球：是药物溶解或分散于聚合物基体中形成的微小球状实体，粒径 **1 to 250 μm** (ideally < 125 μm in diameter).
- 微球为内相固化的实体微粒，多数产品为冻干固体粉末，其稳定性较脂质体、复乳等微粒体系好。
- 微球作为药物载体用于多种给药途径，如注射、鼻腔、口服给药等。通过混悬后进行**皮下或肌肉注射给药**。



沈阳药科大学

长效注射微球的优点

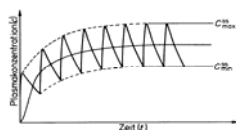
- 可在几周或几个月时间内以一定速率释放药物以维持有效血药浓度，减少给药次数，并且能降低血药浓度的波动，达到**长效、缓释**目的；
- 减少药物刺激，降低毒副作用提高疗效；
- 提高药物稳定性；
- 给药方便，只需单次注射；
- 避免植入剂的缺陷；
- 对特定器官和组织具有良好的靶向性；
- 在恶性肿瘤的介入化疗中发挥重要作用。



沈阳药科大学

药物选择

- 日剂量小的药物
- 微球的释药模式与药物的临床需求应基本吻合
- 微球中药物的包封率高
- 释药时突释作用小，释药模式恒定，释药时间满足要求



沈阳药科大学

国外注射用微球市场

- 美国食品药品监督管理局 (FDA) 已批准了8种微球剂型药品，除利培酮为小分子化学药物外，其余均为多肽类药物。
- 在多肽缓释微球中，黄体激素释放激素 (LHRH) 及类似物是研究最为成功的品种。
- 曲普瑞林是LHRH激动剂类似物，其PLGA微球由法国Ipsen公司开发，1986年上市，可缓释1个月，**是第一个多肽微球产品**。
- 亮丙瑞林也是LHRH激动剂类似物，生物活性为LHRH的15倍。其缓释1个月的微球注射剂由日本武田化学制药公司开发，于1989年进入美国市场。

沈阳药科大学

国外开发的LHRH及其类似物缓释注射剂

药物	生物	半衰期	剂型	商品名	骨架	缓释时	开发公司
LHRH 亮丙瑞林 (leuporelin)	活性	/min			材料	间/月	
	15	16	微球	Prostag SR.	PLGA	1	Abou/武田
				Enantone.	75 : 25		
			微球		PLA	3	武田(1996年 向欧美提出 新药申请)
曲普瑞林 (triptorelin)	100	30	微球	Decapeptyl	PLCG	1	Ipsen/ Ferring
布舍瑞林 (buserelin)	25	80	注射埋		PLCG	1	Hoechst
			植剂		75 : 25		
高舍瑞林 (goserelin)	75		注射埋	Zoladex	PLCG	1	ICI
			植剂		50 : 50		
那法瑞林 (nafarelin)	200	144	微球		PLGA		Syntex/South Res.Inst.(II)
					50 : 50		朗伯(未)

沈阳药科大学

国外的已上市的微球产品

药物	生产厂家
曲普瑞林PLGA微球	法国Ipsen公司，1986年上市， 可缓释1个月，是第一个多 肽微球产品
肌肉注射亮丙瑞林微球（Lupron Depot）	Takeda-Abbott公司，微球注射 剂由日本武田化学制药公司 开发
那法瑞林	Syntex/South Res Inst
戈舍瑞林（Goserelin）	ZENECA
生长激素(somatropin)	美国ALMES
奥曲肽微球（Sandostatin Depot）	Novartis公司
盐酸多西环素(doxycycline hyclate)	美国ATRIX

沈阳药科大学

研究中的多肽、蛋白质药物微球注射剂

药物	适应证	剂型	骨架材料	研究进展
促红细胞生成 素(EPO)	肾功能不全 贫血	微球	PLGA 50 : 50	体外缓释 2周
γ-干扰素 (αIFN-γ)	肉芽肿	微球	PLGA 50 : 50	体外缓释 7 d
白介素(IL-α)	肿瘤免疫 治疗	微球	PLGA 50 : 50 75 : 25	动物体内 缓释7 d
人粒细胞巨噬细 胞集落刺激因子 (GM-CSF)	骨髓移植	微球	PLGA 50 : 50	动物体内 缓释9 d
人生长激素 (dGH)	生长不良 肾功能不全	微球	PLGA 50 : 50	动物体内 缓释30 d
生长抑素 (somatostatin)	生长激素分 泌亢进	注射埋 植剂	PLGA 50 : 50	动物体内 缓释250d

沈阳药科大学

研究中的 一次性注射 疫苗微球

抗原	微球骨架材料	粒径/μm	体内释药模式	动物及用药途径
BSA	乙缩醛-乙 酯(EVAC)	0.3	初始突释，以后 连续释药	小鼠皮下埋植
γ-核糖核 酸酶A	EVAC	0.3	初始突释，以后 连续释药	兔皮下埋植
BSA	EVAC		初始突释，以后 连续释药	兔皮下埋植
BSA	聚TTH-亚氨 基碳酸盐	0.5 空微球(内 含BSA 50mg)	连续释药后期 减慢	小鼠皮下埋植
卵清蛋白	PLGA 50 : 50 34 kDa	5.34		小鼠腹腔注射
SEB	PLGA 50 : 50	1~10 20~50		小鼠腹腔注射
白喉类毒素	PLA 49kDa	30~100	初始突释，以 后连续释药	小鼠气管滴注至 肺、皮下注入
MN-egg120	PLGA	20~100	脉冲释药	豚鼠皮下注入
HSD白喉	PLGA 65 : 35	5~90	连续释药	大鼠、猴肌注
类毒素	PLA			
MN-egg120	PLGA 50 : 50 34kDa	0.37~0.50		小鼠皮下、肌注 及鼻腔用药
各种多肽	PLGA	0.45~0.60 50 : 50		小鼠腹腔、肌内 注射
抗原		6.24~32.1		

沈阳药科大学

疫苗微球注射剂

- 第一个被WHO批准的一次性注射疫苗是破伤风类毒素(tetannstoxoid, TT)微球注射剂。
- 采用PLGA将TT油溶液包在微球内，注射剂中含两类微球，
 - 一类囊材为50 : 50的PLAG，微球直径较小(1~15 μm)，含较高量TT(142 ng.mg-1)，这种粒径的微球易为巨噬细胞吞噬；
 - 后者采用75 : 25的PLGA制成直径10~60 μm的微球，内含较低量TT(3 ng.mg-1)，
- 速释部分发生在微球注射后的突释效应(burst effect)期内，第二释放相发生在注射后3~11周。

沈阳药科大学

国内市场现状

- 我国有关注射用长效缓释微球的研究还限于实验室研究阶段，只有仿制的亮丙瑞林微球已上报至国家SFDA，目前还没有自主开发的微球制剂申请新药注册。

沈阳药科大学

国内研究现状

- 专利申请：纳美芬或其盐的长效注射用微球或组合物及其制备方法：本长效注射微球可以缓慢释放提供长达20~40天的有效血药浓度，用于治疗防止吸食海洛因者戒毒后的复吸药物中的应用。
- 干扰素 α -2b长效注射微球
- 多柔比星长效注射微球
- 紫杉醇长效注射缓释微球

沈阳药科大学

微球制剂的主要应用领域

- 抗癌药
- 精神病药
- 激素类药
- 蛋白、多肽类药
- 疫苗类

抓住机遇，迎接挑战!!!

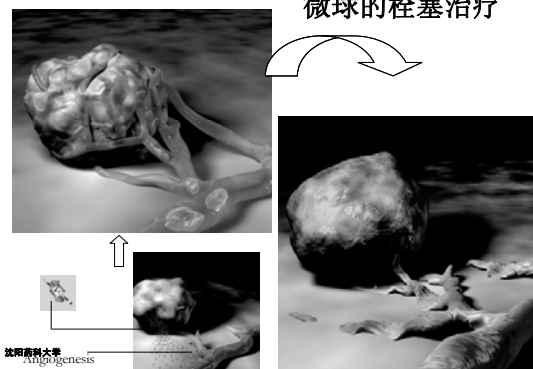
沈阳药科大学

微球制剂抗癌研究进展迅速

- 微球制剂具有对组织的亲和性和对特殊部位的选择性，能使药物直接指向该部位（靶区），使靶区很快达到所需浓度，从而减少药物用量，相对减少了药物对正常机体组织的副作用，特别是降低了对肝、肾、脾等造血和排泄系统损害。
- 抗癌药制成微球制剂，可提高药物对肿瘤细胞的靶向性，使药物主要浓集在癌症部位长时间滞留缓慢释放，延长药效同时减少全身毒副作用；
- 还可利用现代新技术如介入疗法，将药物微球栓塞在肿瘤动脉末梢血管处，一方面切断癌细胞的血液供应，另一方面可使药物缓慢释放，提高局部浓度，从而杀死癌细胞，以达到治疗目的。

沈阳药科大学

微球的栓塞治疗



沈阳药科大学

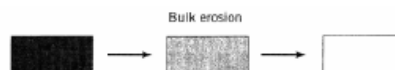
微球的类型

- 非降解
 - 醋酸聚乙烯 (polyethylene co-vinyl acetate)
 - 聚甲基丙烯酸酯/PEG
- 生物可降解 (preferred)
 - 天然
 - 明胶
 - 白蛋白
 - 淀粉
 - 蔗糖
 - 壳聚糖
 - 海藻酸钠
 - 合成或半合成
 - 聚乳酸 (PLA)
 - 聚乳酸-羟基乙酸共聚物 (PLGA)
 - 聚酸酐类
 - polyacrylic resin (聚丙烯酸树脂类)
 - Polyamide (聚酰胺)
 - polyvinyl alcohol (聚乙烯醇)

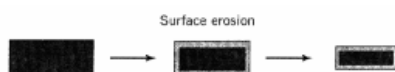
沈阳药科大学

生物可降解聚合物的溶蚀

- 本体溶蚀 (poly-lactic acid - PLA, PLGA)



- 表面溶蚀 (Polyanhydrides)



沈阳药科大学

PLGA

50:50
75:25
25:75

$$\left(\text{CH} - \text{C} \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{CH}_3 \end{array} - \text{O} \right)_x \left(\text{CH}_2 - \text{C} \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array} - \text{O} \right)_y$$

生物可降解

无毒

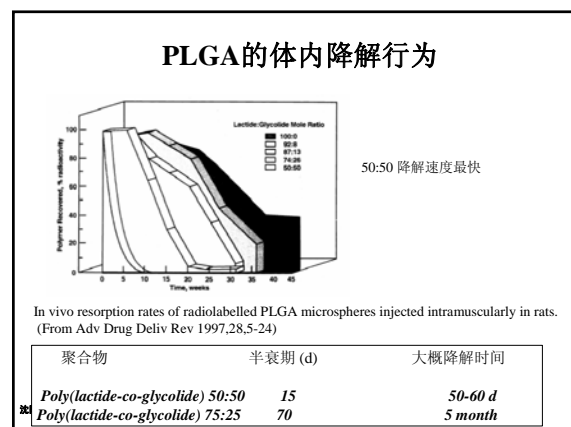
生物相容性

已获得美国FDA 批准作为药物载体

↓

非常有前景的药物载体

沈阳药科大学



影响微球降解的因素

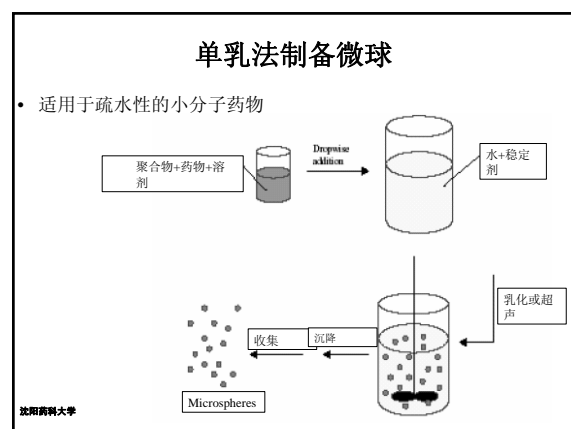
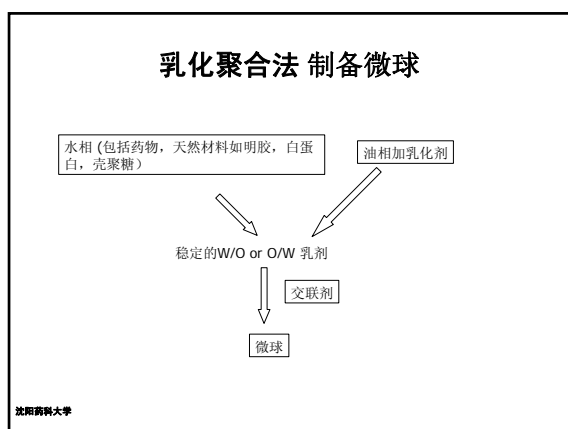
- 在水中的溶解性
- 化学组成
- 水解机理 (无催化, 自催化, 酶解)
- 附加剂 (酸, 碱, 单体, 溶剂, 药物等)
- 形态 (晶形, 无定型)
- 装置尺寸 (大小, 形状, 比表面积)
- 空隙率
- 玻璃化转变温度
- 分子量和分子量分布
- 物化因素 (离子交换, 离子强度, pH)
- 灭菌
- 植入部位
- 药物和聚合物的相互作用
- 药物的载药量

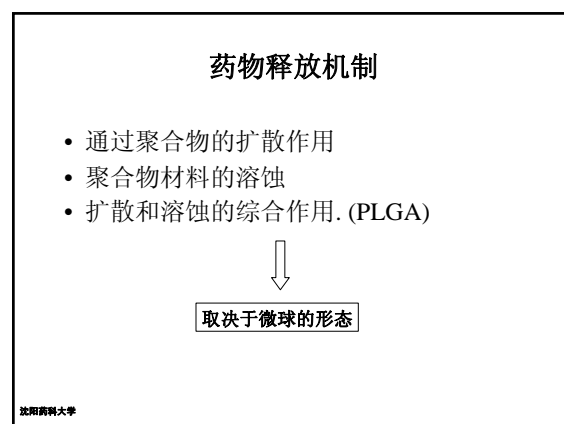
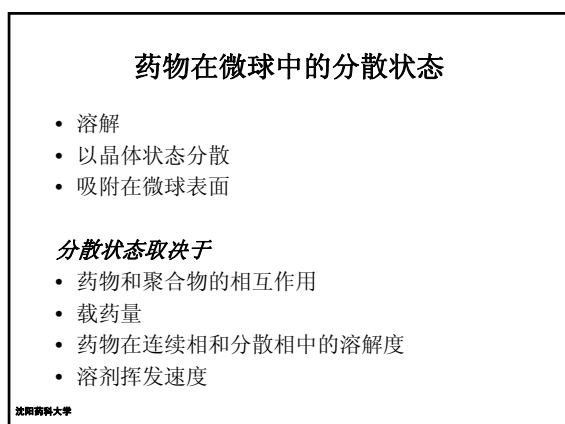
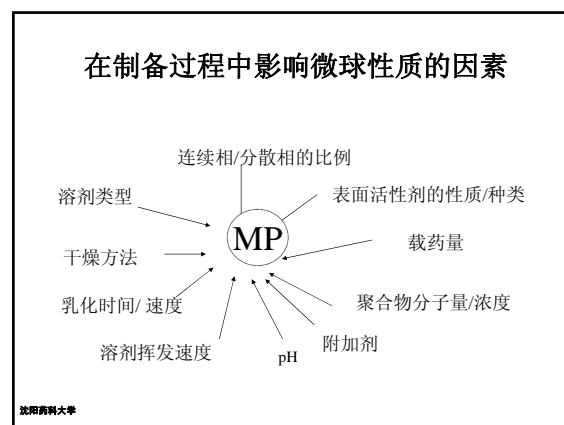
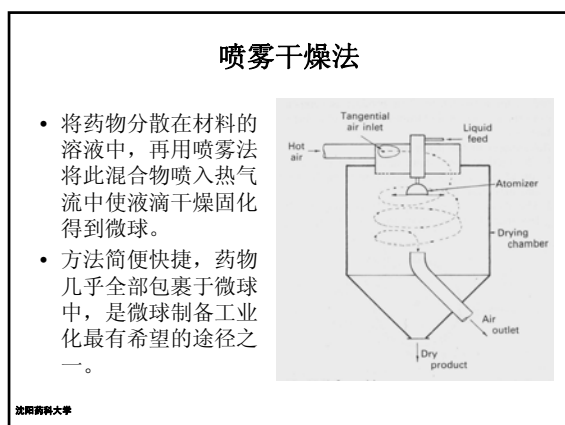
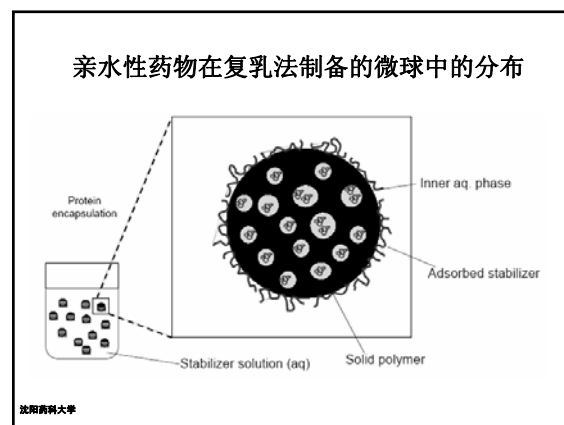
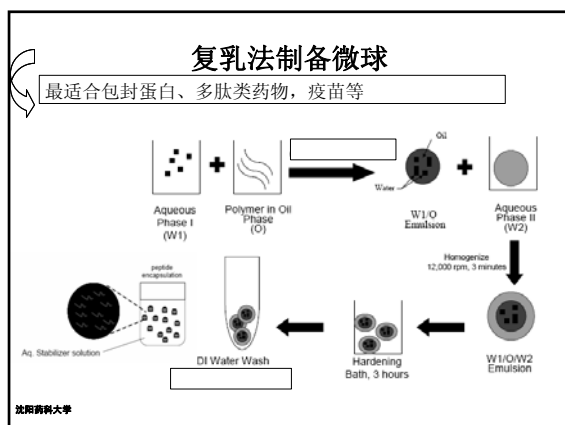
沈阳药科大学 (Part From Adv Drug Deliv Rev 1997;28,5-24)

微球的制备方法

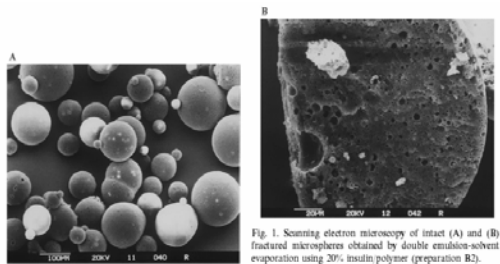
- 乳化聚合法
- 乳化-溶剂蒸发法 (液中干燥法)
 - 单乳法
 - 复乳法
- 相分离凝聚法
- 喷雾干燥法

沈阳药科大学



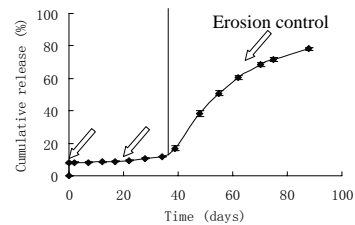


微球的外观和内部形态



沈阳药科大学

PLGA 微球的释药动力学



三相释放曲线 (phase I: 突释; phase II: 膜扩散; phase III: 聚合物降解)

沈阳药科大学

利培酮长效注射制剂

- 启用：2003年10月，美国食品药品监督管理局批准了利培酮长效注射制剂用于精神分裂症。
- 3周后逐渐起效：利培酮包埋在乳酸-羟基乙酸的多聚物微球中，以粉末形式存在，用水稀释成悬浮状态，给病人肌肉注射，首次注射3周内，仅1%的利培酮从注射部位的微球中释出，3周后多聚体破裂，利培酮逐渐释入全身，而聚合物微球则吸收周围组织的水份，酯键断开，降解成乳酸和羟基乙酸，或进一步代谢成二氧化碳和水，或直接被排泄。
- 急性症状病人不宜单用利培酮长效注射制剂，应等急性或严重症状控制后，才开始用利培酮长效注射制剂治疗。

沈阳药科大学

微球的表征

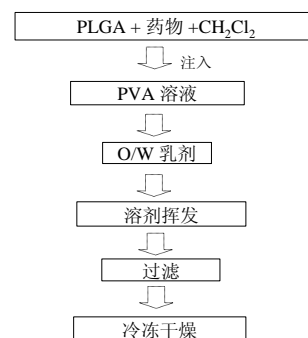
- 载药量
- 突释 (24 h)
- 体外释药曲线
- 微球的粒径和粒径分布
- 微球的形态
- 收率
- 有机溶剂残留量

沈阳药科大学

采用溶剂挥发法制备 PLGA 注射用长效微球的实例

沈阳药科大学

PLGA 微球的制备工艺流程

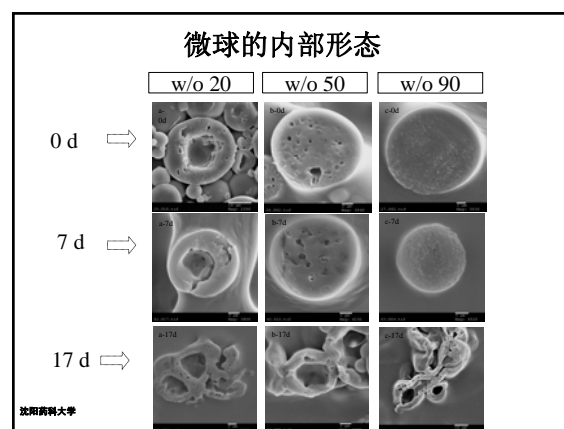
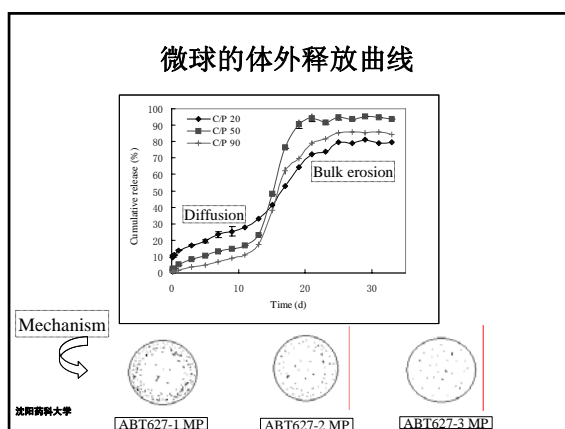
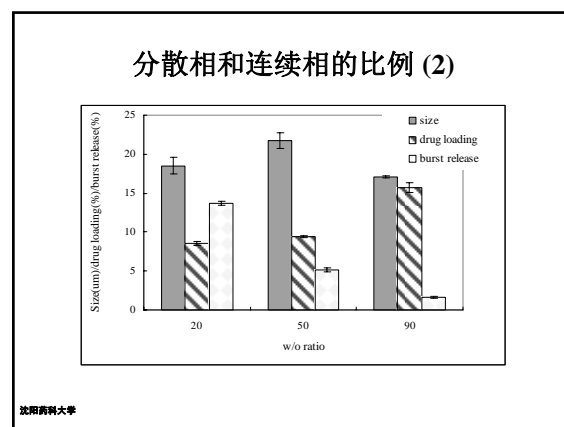
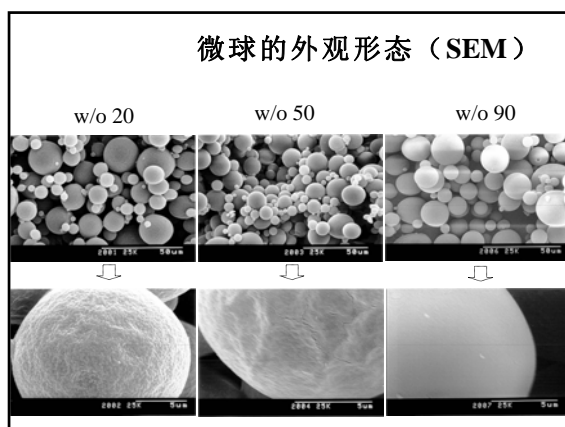
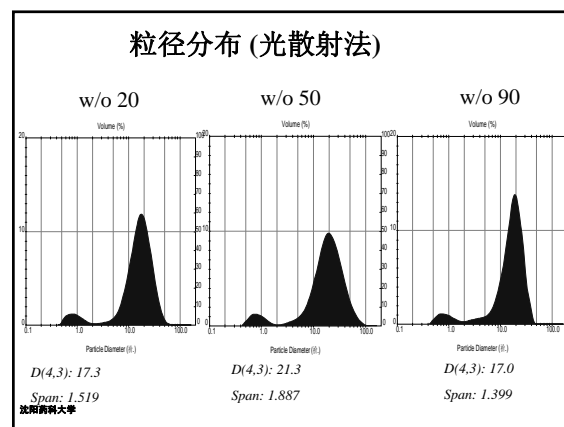


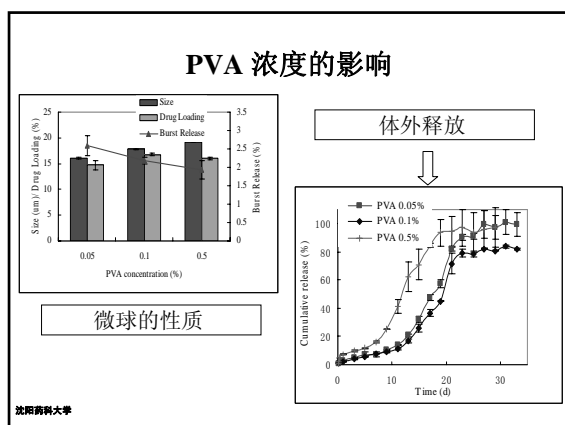
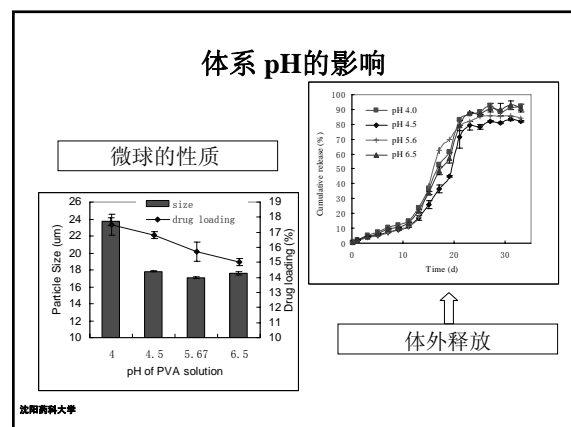
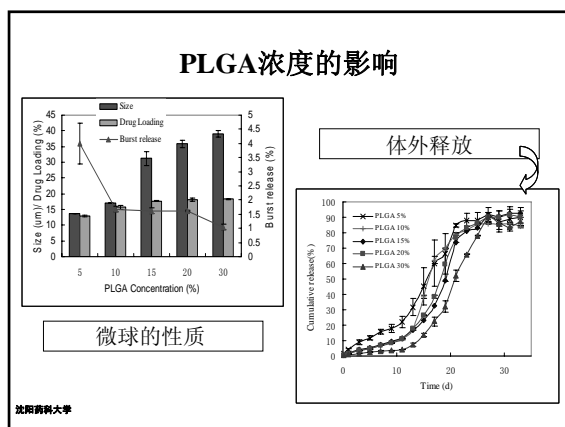
沈阳药科大学

连续相/分散相比例的影响 (1)

Batch	w/o ratio	Size D[4,3]	Actual Drug loading	EP(%)	Yield (%)	Burst release	Morphology
ABT627-1	20	18.5±1.07	8.54±0.26	41.9±1.3	74.5	13.7±0.3	Round, smooth surface without pores
ABT627-2	50	21.7±0.99	9.39±0.15	46.6±0.7	75.7	5.14±0.22	ibid
ABT627-3	90	17.1±0.08	15.73±0.63	78.3±0.3	85.6	1.68±0.11	ibid

沈阳药科大学





微球是一类极具开发潜力的新型药物载体

沈阳药科大学

目前注射微球的研究存在的问题及解决办法

- 药物包封率及载药量低;
- 尚未实现和更有效地使药物释放发生在最合适的时间内;
- 对缓释系统内药物的不同释放程序和速度的研究不足以达到对某些疾病的综合预防和治疗;
- 未实现智能化等;
- 灭菌。

沈阳药科大学

本课题组的研究情况

- 目前从事抗癌药长效注射微球的研究
- 期望:
 - 和企业共同研发抗癌药物、大分子多肽、蛋白类药物的长效注射用微球制剂。

技术储备是提高市场竞争力的关键

沈阳药科大学