

壳聚糖在黏膜给药系统中的应用

王建华, 杨永, 陈慧云, 吕正检, 徐世荣 (重庆大学生物工程学院和生物力学与组织工程教育部重点实验室, 重庆 400044)

摘要:目的 壳聚糖应用于黏膜给药上的新进展。方法 根据国内外近几年来文献资料, 进行整理归纳。结果 壳聚糖以其独特的物理化学性质和生物学特征, 吸引着人们的注意力, 成为一种应用日渐广泛的药用辅料。结论 壳聚糖可以在黏膜的控、缓释给药方面发挥重要的作用。

关键词: 壳聚糖; 黏膜给药; 促吸收

中图分类号: R943.4 文献标识码: A 文章编号: 1007-7693(2005)07-0594-03

Application of the chitosan in mucosal drug delivery system

WANG Jian-hua, YANG Yong, CHEN Hui-yun, LU Zheng-jan, XU Shi - rong (Bioengineering College of Chongqing University, Key Laboratory for Biomechanics and Tissue Engineering under Ministry of Education, Chongqing 400044, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To introduce the new advances and prospects of chitosan in mucosal drug delivery system. **METHOD** To settle and get conclusion according to the relevant domestic and international literature. **RESULTS** Owing to unique chem. -physics and biology character, much more attention is attracted and it is being looked as a promising pharmaceutical excipient. **CONCLUSION** Chitosan will play an important role in mucosal controlled/sustained drug delivery system.

KEY WORDS: chitosan; mucosal drug delivery; absorption enhancement

1 引言

黏膜给药系统是指药物与生物黏膜表面紧密接触, 通过该处上皮细胞进入循环系统的给药方式。黏膜给药既可产生局部作用, 又可产生全身作用, 给药部位可以是口腔、鼻腔、眼、阴道等。黏膜给药除了具有可避免首过效应、血药浓度平稳、作用时间长、应用方便等特点外, 由于黏膜不存在皮肤那样的角质化, 且黏膜下毛细血管丰富使黏膜给药还具有剂量小、生物利用度高以及作用时间快等特点, 是近年来研究较多的新剂型之一^[1]。此方法最具代表性的是鼻腔给药和口腔给药。

到现在为止, 大多数的多肽类、多糖类蛋白质药物, 例如胰岛素等, 相对分子量大, 而且亲水性强, 对环境敏感, 易变性, 在胃肠道中不稳定, 一般口服无效, 所以只能通过注射给药, 给患者带来不便和痛苦。很明显黏膜给药在这方面有很大的优势, 但是, 上皮细胞屏障和黏膜中所含的蛋白酶及其水解酶可能会影响这类药物的吸收和运输。现在, 国内外研究已有了相关的解决办法。Junginger 等^[2]发现通过渗透增强剂可以使上皮细胞屏障出现瞬间的进入通道, 从而药物可以由此进入血液循环。实验证明, 直径小于 100nm 的微囊可以被 Ca²⁺ 细胞所携带, 进入身体的循环。这说明, 如果在有效的促吸收剂存在的条件下, 多肽类、多糖类和疫苗等药

物完全可以通过黏膜进入全身血液及淋巴循环, 发生药效作用。在淋巴上皮细胞之间的 M 细胞是进入 Peyer's patches 的运输工具, 可以有效地携带直径小于 10 μ m 的微囊。疫苗-微囊复合体可以被上皮组织细胞中 B 型淋巴细胞携带, 进入机体。

壳聚糖是甲壳素的脱乙酰产物, 是一种阳离子的聚合物, 能与黏液层形成氢键, 而且其高分子具有高度柔顺性, 能有效渗透至黏液层, 与黏膜形成电荷效应, 吸水后形成的水凝胶对黏膜产生强黏附性, 使得其完全可以成为优良的黏膜给药的辅料。同时, 也是一种很好的微胶囊材料, 国外已有利用的壳聚糖作为辅料制备纳米微囊的报道^[3]。

在本综述中主要介绍壳聚糖及其衍生物在黏膜给药系统中的不同的使用形式, 同时讨论了壳聚糖及其衍生物在运输蛋白质类和多糖类方面的应用潜力。

2 壳聚糖性质

壳聚糖又称几丁聚糖, 其单体学名为 (1,4)-2-氨基-2-脱氧- β -D-葡萄糖胺, 是甲壳质纤维素脱去 N-乙酰基的产物。壳聚糖是少见的带正电荷的高分子物质, 又是自然界唯一存在的碱性多糖。壳聚糖无毒性, 可生物降解, 对细胞具有亲和性。壳聚糖作为一种天然高分子多糖, 随着分子量的大小不同, 其物理机械性能也不一样, 用途也就不同。自 1811 年

法国科学家 Bracomot 发现壳聚糖以来,它已被广泛应用于纺织、印染、食品和环境保护等诸多领域中。近年来,随着分子科学和生物医学工程的发展,壳聚糖及其衍生物在医药学方面的基础研究和开发应用也日益增多。国内外许多实验都已证明壳聚糖及其衍生物具有多种药用价值,已被应用于临床,并收到良好疗效。

为了解壳聚糖口服安全性的相关问题,石玲等^[4]进行小鼠最大耐受量测定及大鼠的长期毒性^[5]实验。方法为以小鼠 24h 最大灌胃药量及一次性最大腹腔注射药量表示最大耐受量;按临床给大鼠用药剂量的 20 倍、10 倍、5 倍分组灌胃 3 个月,作长期毒性实验。结果表明:最大耐受量灌胃为 4980mg/kg. b. w., 是临床用量的 124.5 倍,一次性最大腹腔注射量为 1660mg/kg. b. w, 两组小鼠全部存活。3 组大鼠喂药 3 个月,全部存活,体重和血常规、肝、肾功能、血糖、血脂等各项生化指标均正常。大体解剖,病理检查与正常对照组无差异性。这说明壳聚糖长期口服,无明显毒副作用,使用安全。另外,Ames 试验、染色体畸变试验、胚胎毒性和致畸胎试验^[6]以及骨髓细胞微核试验^[5]都正常。这些试验说明壳聚糖是一种十分安全的药用辅料。

总的来说,壳聚糖及其衍生物作为药物载体,在运送药物上能发挥以下的特殊作用:(1)稳定或保护药物中的成分;(2)促进药物的吸收;(3)延缓或控制药物的释放;(4)帮助药物送达目的器官。

3 药物的促吸收剂

3.1 壳聚糖及其衍生物

近年来,壳聚糖及其衍生物已经表现出了较强的促进黏膜吸收的作用,这种作用主要是壳聚糖及其衍生物对黏膜有较强的吸附作用,结构中氨基能与黏膜中蛋白质分子形成氢键而紧密结合,从而延长了药物在粘膜上的停留时间;它还能增加药物在黏膜一侧的热力学活度,紊乱脂质双分子层的有序结构,增加表皮层的渗透性能,促进药物的吸收;另外,壳聚糖结构中的氨基可以与细胞膜中的阴离子成分结合,能引起细胞骨架中的 F-肌动蛋白和细胞内紧密连接的蛋白重新分布,在黏膜细胞的连接处形成一条细胞旁路通道,因而有利于大分子药物的吸收^[7]。Illum^[8]在鼻用胰岛素中加入 0.5% 的壳聚糖后,以羊为动物模型,经鼻腔给药后,90min 内可使血浆中葡萄糖的水平下降到原来的 43%,明显优于未加入壳聚糖的制剂。若将壳聚糖制成微球后,再经鼻腔给药,可以显著降低黏液纤毛清除作用,更加延长药物的吸收时间。

Senel 等^[9]研究表明,2% 壳聚糖凝胶剂能显著增加转化生长因子(TGF- β)在猪颊黏膜各部位的药物浓度:在有壳聚糖存在的条件下,转化生长因子在黏膜上的渗透能力能增大 6 倍。已有文献报道,壳聚糖在可以促进 6-葡萄糖苷酸吗啡在羊的鼻黏膜的吸收、[D-Arg2]-Kyotorphin 在小鼠肠道上的吸收。

3.2 壳聚糖微粒系统

微粒制剂是最近二三十年来发展起来的新型的给药体系,由于这种技术的靶向性、缓释和控释性等特点,受到人们

的青睐。壳聚糖是甲壳素的脱乙酰产物,无毒、无刺激性、良好的生物相容性,再加上由于本身具有的黏膜给药方面的优点,使得其微囊制剂在可以在这方面更充分的发挥优势。Gibaly 等^[10]以壳聚糖为原料制备微囊包裹褪黑激素。

用壳聚糖制备的微囊,药物释放主要受壳聚糖的分子量、用量、交联过程等因素的影响。国内有关的文献^[11]以牛血清蛋白为例,说明增加壳聚糖的脱乙酰度和分子量可以减缓药物的释放作用。Genta^[12]则认为制备微球要达到好的缓释效果和药物包封率,应由不同分子量的壳聚糖搭配使用。Heljazi 等^[13]制备了四环霉素交联的壳聚糖微囊,小鼠体内试验均表现出了较长的胃内停留时间,提高了药物在作用靶点的浓度,实验表明壳聚糖的黏附和对四环霉素的缓释提高了药物的利用率,使得在服药 6h 后,仍可在胃内、结肠和尿液中检测到药物。

4 黏膜接种疫苗

免疫接种的疫苗是指以细菌、病毒、立克次氏体、螺旋体等制成的生物制剂,包括活疫苗、死疫苗、多联多价疫苗,故一般来说口服无效。现阶段,临床上使用的疫苗均以注射为主要途径。疫苗注入机体后,产生全身性的体液免疫,这对一些重大传染性疾病(如天花等)的预防和治疗有一定的积极意义。但是,现代医学研究表表明:随着人们生活水平的提高,大多数病原体是通过黏膜表面侵入机体的。尤其是传染性疾病,机体约有 80% 的感染首先发生在黏膜,因此鼻腔黏膜给药能刺激黏膜免疫,这对于经黏膜感染疾病的防护足至关重要的^[14]。临床上 Nasal flu[®] 疫苗就是通过鼻腔黏膜给药用于预防和治疗流行性感冒。常规的注射疫苗只能产生全身性的体液免疫应答,而无法对病原体入侵部位则无法产生相应的局部免疫应答和长久的免疫记忆力。而且,黏膜接种与注射接种相比,最大的优点就是不需要培训过的专业人员、较低的耐受性和相比而言较低的费用。

现在已有关于壳聚糖包裹的 DNA 疫苗的报道^[15],制备方法主要采用乳化-离子交联法,利用壳聚糖带正电荷,可与硫酸钠、枸橼酸钠、三聚磷酸钠等阴离子试剂发生离子交联的原理,不过也可先制备空白微球后,吸附载药。壳聚糖价廉易得,国内对其研究开发基础较好,已有多种医药用规格的产品面市,加之微球制备工艺简便,因而壳聚糖 DNA 疫苗微球的研究有较大的推广应用潜力。

5 作为黏膜药物运输的载体

这里所指的药物运输的载体,就是指药物分子被键合在高分子材料的分子链上,在体内,药物不断的从高分子链上水解下来,或者高分子链完全降解,其单体与键合的药物分子是一种低分子药物。

壳聚糖是一种很有前景的药物运载材料,它不但具有很好的生物相容性,在体内能降解并代谢,而且本身就具有一定的药理作用。有文献报道^[16]壳聚糖与紫杉醇形成的复合物颗粒小于 100nm,实验发现它更能有效地送达肿瘤部位,而且与壳聚糖结合的紫杉醇对肿瘤细胞的能力比游离态紫杉醇的功效更好。蒋挺大等^[17]合成了抗肿瘤的原料药-壳聚

糖亚硝基脲。

6 特别的辅助作用

除了可以作为吸收促进剂、微胶囊材料和药物载体外,壳聚糖本身就具有一定的药理药效作用,也可以提高免疫能力,促进 IgM 的产生但不会刺激 IgG 和 IgA 的生成,脱乙酰度为 70% 的壳聚糖可以促进循环抗体的产生、增强辅助细胞 T 的活性、诱导细胞毒性巨噬细胞的产生和促进宿主对大肠杆菌的抗性。

相对于其它的吸收促进剂,壳聚糖还有助溶作用的特点。当今药物研究的一个重点就是调整药物的溶解能力,提高生物有效性,这就意味着可以减少药物的剂量,同时也就降低了该药物的副作用。某些难溶性的药物,例如灰黄霉素、苯巴比妥、氟灭酸、消炎痛和替米沙坦等可以与壳聚糖共同研磨,可提高其溶解性和生物有效性。有关研究发现壳聚糖对灰黄霉素有助溶作用,壳聚糖可以与灰黄霉素发生了分子间的缔合作用促进了该药物的被吸收,同时,壳聚糖分子量的大小对助溶作用无显著影响,随着壳聚糖的脱乙酰度增大和用量增加,助溶作用增大。当壳聚糖的量大于灰黄霉素的 4 倍后,助溶作用变缓。试验中还发现,在和壳聚糖混合后,灰黄霉素的溶点和溶化热降低了。

7 展望

壳聚糖作为天然高分子聚合物,具有低毒性,可生物降解,对细胞具有亲和性、组织相容性好、具有胺基易制备衍生物等特点。独特的单体结构,使得壳聚糖可以作为药物载体,其单体接枝药物,由此来运输、保护或定位药物。优良的生物黏附性,使其可以在黏膜表面上停留较长的时间,增强亲水化合物的穿透能力,药物有相对较长的停留时间,药物的生物利用度相应得也就提高了。许多研究表明壳聚糖也是一种优良的微囊和纳米囊的制备材料。它以不同分子量和脱乙酰度的衍生物来控制或延迟药物的释放。优良的生物及成囊特性,使壳聚糖可以作为大分子生化药物的保护剂,用于多肽类、蛋白质和疫苗等药物运输,由此开辟了一条新的此类药物的给药途径。所以,壳聚糖在黏膜给药和蛋白质及疫苗类药物方面有着广泛的应用前景,在制剂工业中它将有更广泛的应用,推动制剂工业的发展。

参考文献

[1] 何林,蒋学华,李纯. 黏膜给药系统质量评价[J]. 中国药学杂志,1998,33(2):68.

[2] Junginger H. E., Verhoef J, C. Macromolecules as safe penetration enhancers for hydrophilic drugs – a fiction? [J] Pharm Sei Tech Today, 1998, (1):370.

[3] Lim S T, Berry G P, Brown M B. Preparation and evaluation of the in vitro drug release properties and mucoadhesion of novel micro-

spheres of hyaluronic acid and chitosan [J]. Journal of Controlled Release, 2000, 66:281.

- [4] 石玲,胡利平,浦锦宝,等. 壳聚糖的安全性研究[J]. 中国海洋药物,2000,(1):25.
- [5] 吴晴斋,邵茹辛,徐学银,等. 甲壳素的一般药理学研究——I. 对小鼠神经系统的作用[J]. 中国生化药物杂志,1995,16(3):114.
- [6] 吴晴斋,邵茹辛,屈步华,等. 甲壳素的毒理学研究——V. 对小鼠致畸胎作用研究[J]. 中国生化药物杂志,1995,16(3):122.
- [7] Tengamnuay P, Sahamethapat A, Sailasuta A, et al. Chitosans as nasal absorption enhancers of peptides: comparison between free amine chitosans and soluble salts [J]. International Journal of Pharmaceutics, 2000, 197:53.
- [8] He P, Davis S S, Ilium L. In vitro evaluation of the mucoadhesive properties of chitosan microsphere [J]. Int J Pharm, 1998, 166:75.
- [9] Senel S, Kremer M J, Kas S H, et al. Enhancing effect of chitosan on peptide drug delivery across buccal mucosa [J]. Biomaterials, 2000, 21:2067.
- [10] Gibaly I E, Meki A M A, Abdel-Ghaff S K. Novel B melatonin-loaded chitosan microcapsules: in vitro characterization and anti-apoptosis efficacy for aflatoxin B1-induced apoptosis in rat liver [J]. Int J Pharm, 2000, 206:5.
- [11] Xu Y M, Du Y M. Effect of molecular structure of chitosan on protein delivery properties of chitosan nanoparticles [J]. Int J Pharm, 2003, 250:215.
- [12] Genta I, Perugini P. Difference molecular weight chitosan microsphere: Influence on drug loading and drug release [J]. Drug Dev Ind Pharm, 1998, 24(8):779.
- [13] Radi H, Mansoor A. Stomach-specific anti-H. pylori therapy Part I: Effect of chitosan microspheres crosslinking on the gastric residence and local tetracycline concentrations in fasted gerbil [J]. Int J Pharm, 2004, 272:99.
- [14] Singh M, Briones M, Ott G, et al. Cationic microparticles: a potent delivery system for DNA vaccines [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2000, 97(2):811.
- [15] Hu X Z, Zhu K J. Chitosan/gelatin microsphere prepared by modified emulsification and ionotropic gelation [J]. J Microencapsulation, 2001, 18(2):237.
- [16] Sarah N, Mansoor Amiji. Localized delivery of paclitaxel in solid tumors from biodegradable chitin microparticle formulations [J]. Biomaterial, 2002, (23):2723.
- [17] 蒋挺大. 甲壳素[M]. 见:蒋挺大编著. 第1版. 北京:化学工业出版社,2003:556.

收稿日期:2004-07-15