

多糖微粒制剂的研究进展

李旒^a, 何彩霞^a, 朱诚^b, 高建青^{a*} (浙江大学, a.药物制剂研究所; b.生命科学学院, 杭州 310058)

摘要: 目的 介绍多糖微粒制剂的研究进展。方法 综述了近年来国内外相关报道, 介绍和评价多糖微粒制剂的制备方法、性能和药效等, 指出多糖纳米制剂的研究前景。结果 多糖微粒制剂有助于改善多糖药物稳定性差、生物利用度不高以及对某些细胞穿透能力不强等缺点, 并使多糖药物获得抗肿瘤增效、靶向等作用。结论 多糖新型微粒制剂为癌症治疗提供了新的研究途径, 具有很大的发展前景。

关键词: 多糖; 药物转运系统; 脂质体; 纳米粒; 微球

中图分类号: R943.4 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2009)08-0620-04

Update of Novel Micro-preparations of Polysaccharides

LI Ni^a, HE Caixia^a, ZHU Cheng^b, GAO Jianqing^{a*} (Zhejiang University, a.Institute of Pharmaceutics; b.College of Life Sciences, Hangzhou 310058, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To review the update of the study on polysaccharide micro-preparations. **METHODS** The review discussed the research of novel micro-preparations of polysaccharides in recent years at home and abroad, and the method of preparation, performance, effective function were also summarized. **RESULTS** The novel micro-preparation of polysaccharide can not only improve stability, bioavailability, and difficulty in penetration to some cells of polysaccharide, but also enhance the pharmacodynamic action and induce the targeting of polysaccharide drugs. **CONCLUSION** The novel micro-preparations of polysaccharides are promising, which can be used for effective cancer therapy.

KEY WORDS: polysaccharide; drug delivery system; microsphere; liposome; nanoparticle

多糖是由多个单糖分子缩合、失水而成, 其种类繁多, 结构复杂, 广泛分布于动植物中。目前对多糖的理化性质以及生物学功能的研究较多, 近年来亦有研究人员对不同来源多糖的潜在功能进行了进一步研究与开发, 使得多糖在医药领域的应用广受关注。

目前多糖的一个重要的应用领域在于抗肿瘤, 通过研究发现多糖抗肿瘤多表现为: 通过调节免疫系统发挥抗肿瘤作用, 如调节免疫器官, 影响巨噬细胞, T、B 淋巴细胞及 NK 细胞, 激活补体系统等, 另一方面集中在通过直接作用抑制肿瘤细胞, 其机制为引起细胞凋亡, 抑制致肿瘤物激活酶, 激活解毒酶, 影响膜蛋白及肿瘤细胞附着, 影响信号转导等方面^[1]。

多糖药物往往存在诸如稳定性差、生物利用度不高以及对某些细胞穿透能力不强等缺点, 近年来研究人员开始将微粒制剂应用于多糖类药物的制

剂研究与开发, 以克服多糖普通制剂的缺点。目前, 携带多糖的微粒制剂如脂质体、纳米粒、微囊、微球等制备方法和质量评价的研究, 已成为多糖新型给药系统研究的一个重要方向^[2]。本文对采用新型微粒制剂携带多糖的研究进行了综述。

1 多糖脂质体

脂质体作为一种新型的给药载体, 具有包裹脂溶性药物或水溶性药物的特性, 相比普通剂型, 脂质体在靶向性、缓释性、降低细胞毒性和提高药物稳定性方面都表现出优势。近年来关于多糖类药物脂质体剂型的研究报告较多, 内容也较全面。综合文献报道, 认为制备多糖脂质体的优势主要表现在以下两个方面: ①一些多糖普通制剂的口服生物利用度较低, 稳定性和疗效方面不理想, 如海带多糖等不能被小肠黏膜细胞吸收进入血液, 而且在体内易被酸、碱或酶破坏, 导致海带多糖生物活性失活在体内不能起到预期的治疗效果, 而脂质体作为有

基金项目: 浙江省科技攻关重点项目(2006C23015)

作者简介: 李旒, 女, 硕士生 *通信作者: 高建青, 男, 副教授, 硕士生导师

Tel: (0571)88208437 E-mail: gaojianqing@zju.edu.cn

效的药物传输系统,不但能够把治疗药物输送到靶部位,而且对多糖类治疗药物的生物活性产生保护作用^[3]。②在针对多糖作用机制的研究中,发现天然多糖类化合物能激活巨噬细胞,如有研究报道在糙皮侧耳的菌丝体中得到的一种蛋白聚糖,能够明显激活植有 S180 肉瘤小鼠的巨噬细胞产生 NO,以及激活 NK 细胞产生细胞毒素,具有良好的提高免疫机能的应用前景^[4]。而有研究已表明脂质体对巨噬细胞有被动靶向性,巨噬细胞能主动摄取脂质体的,将巨噬细胞激活剂包裹在脂质体中就把其定点释放至巨噬细胞的胞浆中,通过提高巨噬细胞内药物浓度而增加巨噬细胞活化效果^[5]。这为脂质体作为良好的巨噬细胞激活剂的载体提供有力的理论依据。因此制备多糖类药物脂质体对于提高多糖药物抗肿瘤治疗效果和临床研究有较大的意义。

目前已有一些关于携带多糖的脂质体的制备文献报道,其制备方法也不尽相同,如徐勇华等^[3]采用逆相蒸发法制备海带多糖脂质体,并对其制剂的形态学、载药量、体外释药、包封率和粒径分布等方面进行了综合的研究考察,实验制备的海带多糖脂质体为粒径均匀的球状或近球状小囊泡,体外释放结果表明,海带多糖脂质体较海带多糖溶液有明显的缓释效果,达到了长效缓释的作用。有研究者以 PEG2000 作为修饰脂质体膜材料,采用逆相蒸发法制备猪苓多糖长循环脂质体,用以提高脂质体的亲水性,逃避网状内皮系统对脂质体的识别,提高药物的抗肿瘤活性^[6]。该类型脂质体具有高效、低毒、靶向性等优点,所制备的多糖长循环脂质体具有较高的包封率和良好的稳定性,为其在临床上肿瘤的治疗开辟了新的思路。另外,盛剑秋等^[7]运用逆相蒸发法,以二棕榈酰磷脂酰胆碱(DPPC)和胆固醇(CH)为材料,制备了口服香菇多糖脂质体。BALB/c 小鼠腹腔接种 H₂₂ 肝癌细胞的治疗实验结果表明,香菇多糖脂质体可显著提高荷瘤小鼠肠系膜淋巴结和脾脏 NK 细胞活性,与普通香菇多糖溶液组相比, NK 细胞活性增强了 2 倍,同时产生了较强的体内抑瘤效果,且口服给药途径简便易行,适合长期应用,预计口服生物反应调节剂脂质体在肿瘤治疗中会有较好的临床前景^[8]。

另外,有一些文献报道运用分别采用逆相蒸发法和薄膜法,熔融法制备黄芪多糖脂质体^[9],运用超声乳化法制备虫草多糖脂质体^[10]等。随着脂质体的应用领域被不断拓宽, pH 敏感脂质体、免疫脂质

体、磁性脂质体等新型的脂质体类型正在不断发展,相信以上的脂质体类型在多糖类药物中的应用会越来越广泛,表现出来的优势也会愈发明显。

2 多糖微球及微囊

微型包裹作为制剂新工艺已被应用近 40 年,而近年利用药物微囊化技术包裹多糖的研究更是突飞猛进,其突出特点主要表现在以下几个方面:

制成多糖微囊和微球主要用于药物控释或缓释,使得药物能通过最直接的途径输送到期望的位置上。在多糖制剂的应用中,首先通过载体的帮助可使得包埋的药物得到保护,从而提高制剂的稳定性^[11],另一方面有效地控制多糖药物的释放,使其释放速度更加规律,以适应治疗的要求。此外,制备多糖微球或微囊能使药物的给药具有一定的靶向性,多糖类药物微球在依赖于特定的高分子材料进行修饰后还能达到更强专一性给药的目的。

有文献报道通过伤寒疫苗的免疫接种,可以控制伤寒的流行。目前使用的伤寒疫苗有伤寒菌体疫苗,口服伤寒 Ty21a 活疫苗及 Vi 多糖疫苗等。由于 1 000 KDa 的伤寒沙门菌荚膜多糖疫苗(Vi 多糖疫苗)具有较好的免疫效果^[12],杨春等^[13]利用 PELA 为材料包裹伤寒沙门菌荚膜多糖,采用溶剂蒸发法制成缓释微球疫苗,研究结果表明该口服微球疫苗安全,相比较于常规疫苗能诱导较强的黏膜免疫应答,通过免疫应答效应评价,得出该缓释微球 Vi 疫苗具有更大的优越性。据报道通过聚合物包被可保护多糖疫苗在体内运输过程中的稳定性,可控制所包被抗原的缓慢释放,提高局部抗原浓度,延长抗原刺激时间,使抗体滴度维持在较高水平^[14]。

有研究证明黄芪多糖作为中药黄芪的主要成分之一,能增强机体免疫力^[15]。李亚杰等^[16]制备了由益生菌和黄芪多糖合用组成的微囊,发现该制剂能更好地发挥益生菌和黄芪多糖的功效,从而提高免疫器官指数,促进免疫器官的生长发育。进一步的研究表明微囊对以肝细胞为主的组织细胞具有一定程度的保护作用,从而为微生态制剂的开发提供了一定依据。除此之外,制成微囊还有利于益生菌与外界的不利环境隔绝,保护原有药物的生物活性和基本的理化性质。

随着多糖的应用和研究不断深入,多糖类药物微囊化制剂的研究开发也越来越深入,近年来微囊制剂加工技术又有了新突破,多糖类药物的选择也更加广泛。同时,不同载体材料的微球的制备方法

也有了深入研究,并且应用的领域越来越广泛,这对于多糖微球的制备提供了更多有利的条件。

3 多糖纳米粒

作为药物传递与控释的载体,纳米粒具有缓释性、靶向性、稳定性等优点,而且可减少药物使用剂量,减轻或避免其不良反应。同样针对某些多糖类药物普通制剂的靶向性、缓释性等的缺陷,对多糖药物纳米制剂进行研究与开发意义重大。但可能由于多糖自身的一些不利于包封的性质,目前有关包载多糖药物的纳米粒研究报道甚少。

Jesús M. de la Fuente 等^[17]报道了糖原纳米粒在糖科学、生物医学、材料科学中的应用,认为采用乳糖金纳米粒能够阻止肿瘤细胞黏连,而通常肿瘤细胞经过黏连到血管内皮细胞产生新的病灶,从而加快癌细胞的转移。

笔者也对多糖类药物的纳米制剂进行了一些初步研究。以香菇多糖为模型药物,分别以壳聚糖和 PLGA 为载体材料制备了两种香菇多糖纳米制剂。具体采用的方法如下:①参考近年来报道的常用方法——离子凝胶化法^[18],利用三聚磷酸钠(TPP)对壳聚糖进行离子诱导凝胶化制备纳米粒,电镜观察表明纳米粒粒径分布均匀,外观圆整,粒径集中在约 100 nm。发现以壳聚糖纳米粒为载体的药物传输系统,制备工艺简单、粒径较小,具有靶向性等优点。制备过程中影响纳米粒制备和粒径大小的因素包括 pH 的选择、壳聚糖的种类、壳聚糖的浓度,TPP 的浓度及两者投料比^[19]。②采用复乳-溶剂挥发法^[20]制备香菇多糖 PLGA 纳米粒,粒径多集中在 200 nm 左右。以 PLGA 纳米粒为载体的药物传输系统,制备过程中的影响因素则包括增稠剂的浓度、超声强度、PLGA 的浓度等。

多糖纳米制剂在一些研究中已显示了提高生物利用度和治疗效果的优势,但目前依然存在诸如制备工艺不够完善、容易渗漏、包封率低下和含量不易控制等问题。

4 展望

随着国内外对多糖的作用及其机制的深入了解,多糖在许多疾病的治疗中显示出更加广阔的应用前景。而现代给药系统的不断发展,使得携带多糖的新型微粒制剂的制备和应用成为一种趋势,这类制剂往往能有效地克服传统制剂的缺陷,提高生物利用度,保护药物活性,促进药物的吸收,提高靶向性等。但目前多糖新型制剂在制备方法、质量

标准、给药途径以及如何提高包封率、稳定性等方面均存在一定的问题,如何突破这些瓶颈,制备更多更好的多糖类药物的新型微粒制剂是今后研究者面临的一个挑战。

REFERENCES

- [1] LI S, WU Q H, CHEN C, et al. Recent research progress on anti-tumor activity of polysaccharides[J]. Chin J Biochem Pharm(中国生化药物杂志), 2007, 28(3): 213-215.
- [2] DONG Q, FANG J N. Applications of polysaccharides in medicine[J]. Chin Pharm J(中国药理学杂志), 2001, 36(10): 649-652.
- [3] XU Y H, YANG Y L, PENG H L, et al. Preparation of a Laminaran liposomes and its quality evaluation[J]. Her Med(医药导报), 2007, 26(1): 60-62.
- [4] SARANGI I, GHOSH D, BHUTIA S K, et al. Anti-tumor and immunomodulating effects of Pleurotus ostreatus mycelia-derived proteoglycans [J]. Int Immunopharmacol, 2006, 6(8): 1287-1297.
- [5] GAO J C, CHAI J K, YIN H N, et al. The study of selective depletion of monocytes macrophages by liposome encapsulated Clodronate [J]. Med J Chin PLA(解放军医学杂志), 2003, 28(10): 890-893.
- [6] WANG J H, YANG R, WANG K P, et al. Preparation of Polyporus umbellatus polysaccharides long circulating liposomes and quality control [J]. Chin J Hosp Pharm(中国医院药学杂志), 2007, 27(1): 98-100.
- [7] SHENG J Q, DUAN F L, ZHANG H G. Effect of oral lentinan-liposome in NK cells of gilyphatic tissue and its anti-tumor activity [J]. Chin New Drugs J(中国新药杂志), 1999, 8(6): 379-381.
- [8] SHENG J Q, DUAN F L, YANG S Y. Effect of oral administration with Letinan entrapped liposome on NK Cell activity *in vivo*[J]. Chin J Exp Clin Immunol(中国实验临床免疫学杂志), 1999, 11(2): 42-45.
- [9] LI S M, YANG F, LI R. Preparation of APS(Astragalus Polysaccharide) liposomes [J]. Chin J Spec Lab(光谱实验室), 2008, 25(2): 164-166.
- [10] FENG Z Z, GUAN D X, ZHANG X T. Study on the preparation process of the cordyceps sinensis sacc polysaccharide liposomal oral liquid by orthogonal design [J]. China Pharm(中国药业), 2005, 14(8): 50-51.
- [11] SRIAMORNASK P, NUNTHANID J. Calcium pectinate gel beads for controlled release drug delivery: Preparation and *in vitro* release studies [J]. Int J Pharm, 1998, 160(2): 207-212.
- [12] KLUGMAN K P, KODRNHOF H J, ROBBINS J B H, et al. Immunogenicity, efficacy and serological correlate of protection of Salmonella typhi Vi vaccine three years after immunization [J]. Vaccine, 1996, 14(5): 435-438.
- [13] YANG C, YAN R H, ZENG W, et al. Experimental study of controlled release microencapsulated samonella typhi capsular polysaccharide vaccines immunized mice [J]. J Biomed Eng(生物医学工程学杂志), 2003, 24(4): 626-629.
- [14] ALLAOUI-ATTAEKI K, FATTAL E. Mucosal immunogenicity elicited in mice by oral vaccination with phosphotylcholine encapsulated in PLG microspheres [J]. Vaccine, 1998, 16(7): 685-691.
- [15] CHEN H L, Li D F, CHANG BY, et al. Effects of Chinese

herbal polysaccharides on the immunity and growth of young broilers [J]. Poultry Science(家禽科学), 2003, 82(3): 364-370.

- [16] LI Y J, ZHAO X J. Effects of microcapsule of profitable microbe and astragalus polysaccharide on growth performance, immune organ index and blood biochemical index of chicks [J]. J Anhui Agricultural Sci(安徽农业科学), 2007, 35(1): 100-103.
- [17] JESUS M, DE LA FUENTE, SOLEDAD PENADE. Glyconanoparticles: Types, synthesis and applications in glycoscience, biomedicine and material science [J]. Biochim Biophys Acta, 2006, 1760(4): 636-651.
- [18] WANG Y, CHEN D W, WANG W. Preparation of chitosan

nanoparticles based on an ionic gelation process [J]. J Shenyang Pharm Univ(沈阳药科大学学报), 2007, 24(10): 607-610.

- [19] QUAN G, TAO W. Chitosan nanoparticle as protein delivery carrier-Systematic examination of fabrication conditions for efficient loading and release [J]. Colloids Surf B Biointerfaces. 2007, 59(1): 24-34.
- [20] LV G X, PENG H S, LIU X J, et al. Preparation, morpha and *in vitro* release of poly (D, L-Lactic-co-glycolic Acid) nanoparticles containing voriconazole [J]. Chin J Biologicals (中国生物制品学杂志), 2008, 21(1): 42-44.

收稿日期: 2008-12-24