

固体植入剂的制备方法研究进展

程江雪^{1,2}, 唐志书¹, 严筱楠², 王晓娟^{2*} (1.陕西中医学院, 陕西 咸阳 712046; 2.第四军医大学口腔医院药剂科, 西安 710032)

摘要: 植入式给药制剂是一类经手术植入或注入皮下或体内的缓控释制剂, 可直接作用于病灶部位, 其制备方法各有不同。本文根据已有文献, 对其进行综合、分析与归纳, 将植入型固体制剂的制备方法进行了分类, 并对各种制备方法的特点做出评述, 为固体植入剂的制备及应用提供参考。

关键词: 固体植入剂; 制备方法; 综述

中图分类号: R943.45

文献标志码: A

文章编号: 1007-7693(2013)04-0440-05

Progress of Preparation Method of Solid Implant

CHENG Jiangxue^{1,2}, TANG Zhishu¹, YAN Xiaonan², WANG Xiaojuan^{2*} (1. Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang 712046, China; 2. Department of Pharmacy, Stomatology Hospital, Four Military Medical University, Xi'an 710032, China)

ABSTRACT: Implantable drug delivery system (IDDS) is a type of sustained and controlled release preparations which act on the lesion sites directly through *in vivo* implantation or subcutaneous injection. The methods and processes of its preparation are various, so the preparation methods of solid implants are classified and the characteristics of them are reviewed according to the existent documents, which provides a reference for the preparation and application of solid implants.

KEY WORDS: solid implant; preparation method; review

植入剂, 即植入式给药制剂, 是一种新型的给药方式, 具有长效缓释作用, 一般供腔道、组织或皮下植入使用。植入剂常为无菌固体控制释放制剂, 是一类可经手术植入或者经针头导入的控制释药系统。传统的给药方式有口服给药、循环系统给药和黏膜用药等, 其各有弊端, 如口服给药的首过消除效应、循环系统给药的溶血效应和黏膜用药的吸收不完全等。植入式给药的这种给药方式, 克服了传统给药方式的缺点, 使药物直接作用于病灶部位, 从而减少不良反应, 大大提高生物利用度^[1]。近几年, 固体植入剂在肿瘤、眼部疾病和心血管疾病等治疗方面得到广泛关注和深入研究^[2]。植入剂制备方法的选择成为药物发挥疗效的关键。制备方法的恰当与否, 直接影响植入剂的载药量、释放速率、释药浓度和药物稳定性等^[3-4]。同时, 药物性质、载药聚合物性质、溶液浓度及比例等也是制备方法选择的决定因素^[5]。

1 固体植入剂的释药机制

植入剂中所包裹的药物是否能达到预期的效

果, 主要由药物的释放方式、病灶部位的药物浓度和维持时间等决定。植入剂中所用载体有非降解型和降解型两种。非降解的载药聚合物, 药物以单纯扩散机制释放; 而降解型载药聚合物可分为表面降解和本体降解等阶段。

降解型载体的固体植入剂中, 药物的释放方式主要由载药聚合物的降解决定, 载药聚合物降解的基本机制是水解作用。其所载药物释放主要分为以下 4 个阶段^[6-7]: ①由沉积在基质表面的药物快速释放引起的起始突释阶段; ②由聚合物的表面降解引起的, 包封在聚合物中的药物扩散到基质表面; ③聚合物缓慢降解, 在植入剂的外表到内部之间形成一种通道, 或在植入剂表面形成多孔结构, 释放包封于聚合物中的药物, 在植入部位发挥效应, 持续较高的血药浓度, 此时为聚合物的本体降解; ④聚合物降解后的最后突释。聚酞类材料制成的固体植入剂的释放, 除了突释外, 还有由大分子链中具有极易水解的酸酐键引起的水解, 使得聚合物表层的药物快速扩散,

基金项目: 国家自然科学基金(30973623); 陕西省资源主导型产业关键技术(链)项目(2011KTCL03-01)

作者简介: 程江雪, 女, 硕士生 Tel: (029)84773998 E-mail: xueling_jiaojiao@126.com *通信作者: 王晓娟, 女, 主任药师 Tel: (029)84776189 E-mail: WXJYH231@fmmu.edu.cn

之后则以稳定的速度释放。制备方法的不同可导致包封率和制剂内部结构等差异,可影响药物的释放。因此,固体植入剂的制备方法对药物能否在病灶部位以缓慢且恒定的速度释放发挥着重要作用。

2 固体植入剂的制备方法

固体植入剂可根据需要,在考虑聚合物和药物性质的前提下,利用不同的制备方法制成片状、棒状和薄膜等形式。常用的固体植入剂的制备方法有熔解分散法、溶剂蒸发法、微球压片法等^[6]。

2.1 熔解分散法

熔解分散法是将聚合物基质加热至熔融,按所需载药量加入固体粉末状药物,搅拌均匀后倾入预热模具中,室温冷却后,使用一定的模型,如注射模型成形机,加工成适宜的大小和形状。这种方法要求所用药物受热不分解,有比较好的稳定性。Liang 等^[8]用熔解分散法制备了吡嗪酮植入剂。体外释放研究表明,对热不很稳定的药物,可通过控制熔融聚合物的温度,即比聚合物熔点稍微高一点的温度,实现对药物稳定性的保护。因此,此种方法不适宜用来制备对热不稳定的药物。

2.2 溶剂挥发法

溶剂挥发法是将基质和药物按比例溶于某一溶剂中,低温下倾入模具,然后转移至玻璃板上低温挥发溶剂,再加工成适宜的大小和形状。溶剂挥发法主要用于脂溶性药物的制膜过程,制成的膜剂一般在手术切除实体瘤之后,放入瘤腔,以达到抑制肿瘤细胞生长或使其凋亡的目的^[9]。此方法一般要求基质材料和药物溶于同种溶剂中。Park 等^[9]将聚酞与紫杉醇共溶于二氯甲烷中,使用溶剂挥发法制备了紫杉醇植入剂。体外释放研究表明,若载药聚合物为易水解的聚合物如聚酞,则由于其水解形成微通道,使得亲水性药物释放过快,不能达到植入剂缓控释目的,而亲脂性药物释放缓慢,达到缓释效果。故此方法的药物缓控释效果取决于药物的性质及聚合物的合理选择。

Kasperczyk 等^[10]将多柔比星溶于 1,1,1,3,3,3-六氟-异丙醇中,聚合物溶于二氯甲烷中,混合二者,挥发溶剂后,将固体于人工脑脊液中震荡 1~2 min 以去除表面药物,真空干燥得到植入剂。体外释放研究显示,5%多柔比星的聚乙己交酯(PGCA)植入剂比多柔比星的聚乙丙交酯(PLGA)植入剂释放稳定且持久。表明药物缓释时间可通

过变化聚合物的微结构和组成单体加以调节,也证明了溶剂挥发法可以将药物与基质溶于不同溶剂中制备植入剂。即将药物溶于某一溶剂中,基质溶于与药物溶剂相容的另一溶剂中,按照一定体积比混合并搅拌均匀,注入一定模型挥发溶剂后,用某种溶剂除去固体表面的药物,干燥,再加工成适宜大小和形状。

2.3 微球压片法和可植入微球的制备方法

可生物降解聚合物制备微球植入体内,在目前植入剂的研究中非常常见,但由于微球的植入部位不易固定,因此,在研究中常将微球压成片。微球压片法要求首先制备粒径分布一致的载药微球,然后使用压片机或其他机器将载药微球压成薄片。这种方法以制备微球为基础,微球粒径的大小分布是影响给药途径和药物释放途径选择的重要因素^[11]。因此,此方法所得薄片的释放受微球的载药量、包封率和粒径分布等因素的影响。微球压片法是目前制备生物降解膜片的一种重要方法。通常使用压片机或液压机将微球直接压制成为一定厚度一定直径的薄片。

2.3.1 喷雾干燥法制备微球压片 喷雾干燥法制备微球,操作相对简单,将混合均匀的药物和辅料溶液进行喷雾干燥即得微球。使用液压机将制备好的干燥微球进行压片,但喷雾干燥法制备微球需针对不同的聚合物材料和药物选择适当的干燥温度,且对微球粒径的控制非常困难,故喷雾干燥法不适合温度敏感的药物。所得微球形态的主要影响因素为喷雾进口温度,其他影响因素还有喷嘴类型^[10]、出口温度和液体流速等^[12]。此方法所得微球载药量可根据需要提高,但突释现象通常较严重。Wang 等^[3]将 PLGA 和依他硝唑共同溶解于二氯甲烷或乙酸乙酯中形成一定浓度的溶液,喷雾干燥后真空干燥 24 h,使用液压机,在 $2 \text{ t} \cdot \text{m}^{-2}$ 的压力下,将一定量的干燥微球压制 3 min,制成直径为 13 mm 或 5 mm,厚度均为 1 mm 的片剂。体外释放研究表明,制成片剂的依他硝唑的释放主要方式不再是简单的扩散,聚合物的降解成为薄片释放依他硝唑的主要方式。薄片的厚度和载药量对首次突释有明显影响,但载药量、薄片厚度、直径和压片压力等参数对于薄片的释放行为没有明显影响。

Seong 等^[13]将卡莫司汀(BCNU)和 PLGA 按照一定的浓度和比例共溶于二氯甲烷中,使用流化

床涂布喷雾干燥。喷雾干燥得到的微球于 35 毫托气压, -50°C 的温度下冷冻干燥 48 h 后, 于室温 $20\text{ kgf}\cdot\text{cm}^{-2}$ 压力条件下使用压力机将适量干燥微球压制 5 s, 得 $10\text{ mm}\times 1\text{ mm}$ 的光滑片。体外释放研究表明, 微球压制所得薄片可长期高浓度局部释放 BCNU, 达到较好的缓释效果, 所得薄片的释放率由聚合物分子量, 聚合物浓度和药物的突释等决定, 为治疗恶性神经胶质瘤的可植入装置的研究发展提供了有力的证据。Dang 等^[14]将 BCNU 溶解于 5% 的对羧基苯氧丙烷-癸二酸共聚物(PCPP-SA)(20:80)的二氯甲烷溶液中, 使用 Buchi 191 Mini 喷雾干燥机喷雾干燥得到 3.85% 的 BCNU 载药微球后, 使用压力成型机压制成为 200 mg 的薄片, 可根据需要切割成不同直径的薄片。体内外释放研究表明, 聚合物降解而质量减少不明显的时期, 薄片侵蚀明显。值得强调的是, 以 BCNU 为有效成分的 Gliadel^[14]是目前唯一上市的治疗脑胶质瘤的脑部植入剂。

Ong 等^[15]将紫杉醇和 PLGA 共溶于二氯甲烷中, 喷雾干燥得微球, 冷冻干燥 72 h 后, 在超临界 CO_2 中 70 bar 的高压下加压 45~60 min, 使其达到玻璃化温度, 瞬间减压, 形成泡沫状固体后, 直接压片或切割成棒状固体植入剂。

2.3.2 溶剂蒸发法制备微球 溶剂蒸发法, 又称液中干燥法, 是从乳状液中除去分散相挥发性溶剂以制备微球的方法, 可以将微球的粒径控制在纳米范围内, 既不需要提高温度也不需要引起相分离的凝聚剂。运用此方法制备微球常需复乳化。周香莲等^[16]使用乳化挥发法, 将牛血清蛋白(BSA)加入到 PLGA 的二氯甲烷溶剂中混合均匀后, 注入聚乙烯醇(PVA)外水相中乳化, 低速搅拌挥发二氯甲烷固化微球, 收集得到干燥的 BSA 微球。扫描电子显微镜观察显示, 外水相添加不同浓度的 NaCl 对微球性质和结构有明显的影响。TAN 等^[17]使用两种方法进行爱普列特载药微球的制备, 即水/油/水乳化溶剂蒸发法和油/水复乳化溶剂蒸发法。前者是将爱普列特的乙醇溶液加入到含有 NaCl 的 PVA 溶液中作为内水相, 加入 PLGA 的二氯甲烷溶液中乳化, 将乳状液加入到 PVA 溶液中进行复乳化, 加热蒸发二氯甲烷后真空干燥得爱普列特微球; 后者是将爱普列特的乙醇溶液与 PLGA 的二氯甲烷溶液混匀作为油相, 加入到含有 NaCl 的 PVA 溶液中进行乳化, 加热蒸发二氯甲烷

后真空干燥得到爱普列特微球。扫描电子显微镜观察显示, 在内水相或外水相添加 NaCl 均可使得微球具有多孔性结构, 但内水相含 NaCl 时所制备的微球粒径大, 孔的密度高, 在 4 周释放时间内释放不稳定且突释率大, 而外水相含 NaCl 时所制备微球粒径较小, 孔相对较少, 且在 4 周释放时间内释放速率比较稳定。

由于微球粒径与微球载药量和包封率之间有很大关系, 粒径越大, 包封率越大, 粒径越小, 包封率越小^[18]; 粒径分布是否均匀对于药物的不良反应大小也有着重要的作用^[19]。因此除单独使用复乳溶剂蒸发法制备微球之外, 赖波等^[20]采用快速膜乳化技术与复乳-溶剂蒸发法制备载溶菌酶微球, 将复乳液倒入膜乳化装置中, 以压力 300 kPa 的氮气把预复乳压入 SPG 膜, 得到复乳液后使用溶剂蒸发法固化微球, 去离子水离心并收集微球, 冷冻干燥即得均匀粒径的微球。Ma 等^[21]将有机相 PLA 的二氯甲烷溶液, 利用氮气压力使其通过平均孔径为 $5.2\text{ }\mu\text{m}$ 的 SPG 膜后进入连续相 PVA 水溶液, 形成微小液滴, 在恒温搅拌中挥发有机溶剂后, 离心, 真空干燥 48 h 得到干燥的均匀粒径的 PLA 微球。

2.3.3 相分离法制备微球 相分离法, 是在药物与载药聚合物的混合溶液中, 加入另一种物质或不良溶剂, 或采用其他适当手段使聚合物溶解度降低, 自溶液中产生一个新相而制备形成的微球。相分离法制备微球需要使用大量有机溶剂作为凝聚剂, 但这些溶剂最终较难从微球产品中移除, 从而带来毒性、环境污染、有机溶剂残留等问题, 且相分离方法不适合制备更小粒径的微球。徐风华等^[22]使用相分离法制备卡铂-PLGA 微球, 目的在于制备成为可注射微球。他们将卡铂-PLGA-乙腈混悬液滴加入含司盘-20 的液体石蜡中, 在 $4\sim 6^{\circ}\text{C}$ 的温度下, 以 $(1\ 300\pm 10)\text{r}\cdot\text{min}^{-1}$ 的速度搅拌, 乳化 30 min 后逐渐升温至 36°C , 搅拌 6 h, 用正己烷固化并洗涤微球, 常温减压干燥。微球形态、载药量和体外释药研究表明, 相分离法制备卡铂-PLGA 微球含药量高, 但体外释药快, 没有缓释作用。根据药物的不同, 相分离法制备微球也可得到理想微球。郁晓等^[23]采用可生物降解的聚乳酸材料, 使用相分离法制备两性霉素 B 缓释毫微球, 即纳米粒, 目的是将其制成可植入微球。实验结果证明此方法所得微球成球性好, 粒径分布

较窄, 颗粒分散性好。

2.4 其他方法

2.4.1 研磨法 研磨法是将聚合物与药物及某些添加剂捣碎后研磨成粒度符合一定要求的细小颗粒, 然后利用一些特殊设备压制成一定形状的一种方法。Guse 等^[24]将 1.5 mL 溶菌酶的水溶液(包含 40 mg 蛋白质)加入到含有 960 mg 甘油三酯的 10 mL 二氯甲烷溶液中乳化, 涡旋混合。冷冻干燥混悬液。所得干燥粉末于研钵中研磨, 过滤得粒径 $<106\ \mu\text{m}$ 的微粒, 称取适量, 通过液压机压制成棒状植入剂。

2.4.2 挤压法 挤压法是将粒度和浓度符合一定要求的药物挤压在一定大小的聚合物上, 经过一定设备加工制成一定形状的植入剂。Rattanakit 等^[25]先通过简单的熔融法制备 PLGA 薄膜, 将 PVA-地塞米松压制在一块 PLGA 薄膜上, 将载药 PLGA 薄膜卷成卷状结构, 使用二氯甲烷将 PLGA 边缘封口后真空干燥, 即为卷状植入剂。或将 PVA-地塞米松层夹在两层 PLGA 薄膜中间, 用二氯甲烷将 PLGA 边缘封口后真空干燥, 即为药膜植入剂。体外释放研究表明, 前者较后者释放时间长, 后者可通过增加 PLGA 的量减小释放速率, 从而延长释放时间。

2.4.3 注射式原位植入剂 注射式原位植入剂是以溶液状态经皮下注射或埋置入体内, 本不属于固体植入剂范畴, 但其在进入体内之后立即在用药物部位发生相转变^[26], 形成半固体药库, 并通过其降解过程长期稳定控制药物释放^[27-28]。其制备过程相对简单, 将赋形剂和药物共溶于(药物也可分散于)有机溶剂中制成。通过注射进入体内, 溶剂扩散进入生理液体, 聚合物失去溶解介质后沉积, 在注射部位包埋药物形成半固态植入物。根据半固体药库的形成机制不同, 可以分为原位交联系统、原位沉淀系统、原位有机凝胶固化系统和温敏型系统^[29-30]等。

3 结语

目前多种注射式植入剂包括注射式原位成型剂, 已进入临床使用阶段, 其制备方法方便简单, 但此类植入剂容易移动而远离病灶部位^[27], 由于其需要注射才可植入, 故可供使用的病灶部位有限, 尤其不适合用于间质治疗。固体植入剂, 在使用可生物降解聚合物的条件下, 可通过手术植入后不再取出。

固体植入剂的制备方法多种多样, 但须根据不同的药物, 不同的辅料而选择。若药物和载药聚合物可溶于同种溶剂, 可选用溶解分散法或溶剂挥发法及喷雾干燥所得微球直接压片得到。但喷雾干燥法制备微球后压片的工艺相对简单成熟, 如目前已在美国上市、临床使用较广的固体植入剂 GLIADEL Wafer, 是 FDA 批准的直接作用于脑部癌症病灶部位的药物^[31]。若选择不同的药物和聚合物, 且二者不能溶于同一种溶剂, 较多选用溶解分散法或溶剂挥发法, 也可使用溶剂蒸发法, 即液中干燥法制备, 但溶剂残留成为影响其结果的主要问题。喷雾干燥法制备水溶性药物, 虽然产量远小于溶剂蒸发法, 却可获得最高包封率的微球^[32]。

由中药提取而来的皂苷类是天然抗肿瘤药物的重要来源, 皂苷类具有重要的药理、生理活性, 但由于溶血性等疑问无法被开发利用, 这已成为皂苷类新药研发的严重限制瓶颈, 因此急需为皂苷类新药研发找到一个突破口^[33]。若清楚皂苷类的理化性质, 则可选择合适的制备方法, 制成植入剂, 绕过血脑屏障^[34], 直接作用于肿瘤部位, 则可大大提高其生物利用率, 减少系统化疗引起的不良反应, 减少患者痛苦。近年来间质治疗成为研究热点, 其治疗用药的剂型成为关键。可生物降解型固体植入剂以其不易移动及术后不必取出的优点, 尤其适合用于间质治疗, 在制备过程中除制备方法的选择外, 须考虑载药聚合物是否具有生物相容性, 是否可生物降解和溶剂残留是否会引起严重脑部炎症反应等因素。

笔者认为, 喷雾干燥法制备微球后直接压片, 是载药率高且缓释效果好的固体植入剂制备方法, 具有很大的适用性, 除对热不稳定的药物以外, 一般脂溶性和水溶性药物的植入剂均可用此方法进行制备。若要有效解决突释问题, 可对片剂进行包衣, 或采取多种聚合物进行制备。

REFERENCES

- [1] LIU H G, LU S Y. Implantable controlled-release system research [J]. J Mod Med Health(现代医药卫生), 2005, 21(2): 157-159.
- [2] YI H, YUAN H Y. The application progress of implants in treatment of cancer [J]. Mod Med J China(中国现代医药杂志), 2005, 7(1): 75-76.
- [3] WANG F J, LEE T, WANG C H. PEG modulated release of etanidazole from implantable PLGA/PDLA discs [J].

- Biomaterials, 2002, 23(17): 3555-3566.
- [4] XIE X R, ZHANG L M, YI J Z. Research progress of biodegradable polymer drug membrane [J]. Polymer Bulletin (高分子通报), 2006, (12): 75-83.
 - [5] KUMAR NARAHARISSETTI P, YUNG SHENG ONG B, WEI XIE J, et al. *In vivo* performance of implantable biodegradable preparations delivering paclitaxel and etanidazole for the treatment of glioma [J]. Biomaterials, 2007, 28(5): 886-894.
 - [6] MA C B, KANG C S, YUAN X B, et al. Research progress of biodegradable drug sustained release membrane [J]. Polymer Bulletin (高分子通报), 2005, (6): 65-69.
 - [7] GAO B, LU G, SU T F. Implanted biodegradable controlled release systems for brain tumors [J]. Prog Pharm Sci (药学进展), 2000, 24(5): 274-277.
 - [8] CHENG L, GUO S R, WU W P. Characterization and *in vitro* release of praziquantel from poly(ϵ -caprolactone) implants [J]. Int J Pharm, 2009, 377(1/2): 112-119.
 - [9] PARK E S, MANIAR M, SHAH J C. Biodegradable polyanhydride devices of cefazolin sodium, bupivacaine, and taxol for local drug delivery: preparation, and kinetics and mechanism of *in vitro* release [J]. J Control Release, 1998, 52(1/2): 179-189.
 - [10] KASPERCZYK J, STOKLOSA K, DOBRZYNSKI P, et al. Designing bioresorbable polyester matrices for controlled doxorubicin release in glioma therapy [J]. Int J Pharm, 2009, 382(1/2): 124-129.
 - [11] TRAN V T, BENOÎT J P, VENIER-JULIENNE M C. Why and how to prepare biodegradable, monodispersed, polymeric microparticles in the field of pharmacy [J]. Int J Pharm, 2011, 407(1/2): 1-11.
 - [12] SHEN L, FENG Y, XU D S, et al. Orthogonal design of spray drying technology in preparing *Ophiopogon japonicus* saponin enteric microsphere [J]. China J Chin Mater Med (中国中药杂志), 2006, 31(23): 1947-1950.
 - [13] SEONG H, AN T K, KHANG G, et al. BCNU-loaded poly(D, L-lactide-co-glycolide) wafer and antitumor activity against XF-498 human CNS tumor cells *in vitro* [J]. Int J Pharm, 2003, 251(1/2): 1-12.
 - [14] DANG W B, TODD DAVIAU, PETER YING, et al. Effects of GLIADEL® wafer initial molecular weight on the erosion of wafer and release of BCNU [J]. J Control Release, 1996, 42(1): 83-92.
 - [15] ONG B Y, RANGANATH S H, LEE L Y, et al. Paclitaxel delivery from PLGA foams for controlled release in post-surgical chemotherapy against glioblastoma multiforme [J]. Biomaterials, 2009, 30(18): 3189-3196.
 - [16] ZHOU X L, HE J T, ZHOU Z T, et al. Effect of NaCl in outer water phase on the characteristics of BSA-loaded PLGA sustained-release microspheres fabricated by a solid-in-oil-in-water emulsion technique [J]. Acta Pharm Sin (药科学报), 2010, 45(8): 1057-1063.
 - [17] TAN Z Y, LIAO Q J, ROBIN Y XIAO, et al. Characteristics of epristeride microspheres with two emulsifying preparation methods [J]. J China Pharm Univ (中国药科大学学报), 2003, 34(4): 309-312.
 - [18] QIU W, MA G H, MENG F T, et al. Effect of membrane material and preparation process on the particle size and hemoglobin microcapsule embedding rate [J]. Chin J Biotechnol (生物工程学报), 2004, 20(2): 245-251.
 - [19] LAN T, HAO H, ZHAO J M, et al. The latest progression in preparation and drug release properties of Polylactic acid microspheres [J]. Ion Exchange Adsorp (离子交换与吸附), 2006, 22(5): 475-480.
 - [20] LAI B, WEI Q, SUN C B, et al. The preparation of uniform grain size of PELA containing lysozyme microspheres by membrane emulsification combined with emulsion method [J]. Chin J Proc Eng (过程工程学报), 2008, 8(2): 327-332.
 - [21] MA G H, NAGAI M, OMI S, et al. Preparation of uniform poly(lactide)microspheres by employing the Shirasu Porous Glass (SPG) emulsification technique [J]. Colloids Surf A Physicochem Eng Asp, 1999, 153(2): 383-394.
 - [22] XU F H, LIU G Y, JIANG X Q, et al. Preparation and characterization of Carboplatin2poly(lactic2co2glycolic acid) microspheres [J]. Pharm J Chin PLA (解放军药科学报), 2006, 22(3): 171-174.
 - [23] YU X, REN J, REN T B, et al. Preparation and *in vitro* release behavior of amphotericin B loaded PLA-PEG microspheres [J]. Chin J Biomed Eng (中国生物医学工程学报), 2007, 26(3): 445-451.
 - [24] GUSE C, KOENNINGS S, KREYE F, et al. Drug release from lipid-based implants: Elucidation of the underlying mass transport mechanisms [J]. Int J Pharm, 2006, 314(2): 137-144.
 - [25] RATTANAKIT P, MOULTON B S E, SANTIAGO K S, et al. Extrusion printed polymer structures: A facile and versatile approach to tailored drug delivery platforms [J]. Int J Pharm, 2012, 422(1/2): 254-263.
 - [26] PACKHAEUSER C B, SCHNIEDERS J, OSTER C G, et al. In situ forming parenteral drug delivery systems: an overview [J]. Eur J Pharm Biopharm, 2004, 58(2): 445-455.
 - [27] LIN Y, ZHU D Q, TAN F P, et al. A review of recent development of implantable drug delivery systems [J]. Fine Chem (精细化工), 2005, 22(1): 32-35.
 - [28] DONG J, JIANG S G, PING Q N. Development of injectable biodegradable in-situ forming gel implants [J]. Prog Pharm Sci (药学进展), 2007, 31(3): 109-112.
 - [29] YANG L, ZHANG Y P. The research of in situ gel system in injectable sustained-release preparation [J]. J Guiyang Coll Tradit Chin Med (贵阳中医学院学报), 2009, 31(2): 84-86.
 - [30] LENG B, LIU H C. Classification and application of implantable drug delivery systems [J]. China Med Equip (中国医学装备), 2007, 4(5): 5-8.
 - [31] LIU H B, WANG R Y, XU J J, et al. Progress on clinical application of interstitial chemotherapy [J]. China Cancer (中国肿瘤), 2005, 14(3): 174-177.
 - [32] CLAUDIA BITZ, ERIC DOELKER. Influence of the preparation method on residual solvents biodegradable microspheres [J]. Int J Pharm, 1996, (131): 171-181.
 - [33] TANG H F, MA N, TIAN Y, et al. Anti glioma-saponin anti-cancer drug development breach? [J]. World Sci Technol Mod Tradit Chin Med Mater Med (世界科学技术: 中医药现代化), 2010, 12(6): 851-863.
 - [34] ROBERT L. GUTMAN, GINA PEACOCK, D. ROBERT LU, et al. Targeted drug delivery for brain cancer treatment [J]. J Control Release, 2000, (65): 31-41.

收稿日期: 2012-08-15