

壳聚糖在药物载体中的应用进展

董岩, 张群正, 李小玲, 管伟伟

(西安石油大学化学化工学院, 陕西 西安 710065)

摘要: 壳聚糖作为一种资源丰富的新型天然高分子化合物, 一种理化性质优良的多糖化合物, 具有组织相容性好、生物学活性多样、低毒性、易于吸收等特点, 是一种良好的药物释放载体。文章综述了壳聚糖在作为药物缓释载体时的生物学特点、类型及其在临床上的应用, 其中作为基因运载工具的应用是近年来国内外研究的热点。同时还展望了壳聚糖作为药物载体的发展前景。

关键词: 壳聚糖; 载体; 基因运载

中图分类号: R94; 文献标识码: A; 文章篇号:1673-9078(2007)07-0098-03

Application Progress of chitosan in the pharmaceutical carrier

DONG Yan, ZHANG Qun-zheng, LI Xiao-ling, GUAN Wei-wei

(College of Chemistry and Chemical Engineering, Xi'an Shiyou University, Xi'an 710065, China)

Abstract: As a resourceful, new and natural macromolecular compound and a kind of polyose compounds, chitosan was considered as a good pharmaceutical releasing carrier for lots of properties, such as sound tissue compatibility, various biologic activity, low toxicity, easy absorption, etc. Here, the biological properties, types and clinical application of chitosan as drug controlled release carrier, particularly its application as gene carrier, were introduced. Besides, the directions for future development of chitosan as drug carrier were forecasted.

Key words: chitosan; carrier; gene carrier

壳聚糖是一种天然多糖类纤维素, 广泛存在于昆虫、甲壳类动物外壳及真菌细胞壁中, 又称为可溶性甲壳素, 具有无毒、生物相容性好、可降解等优点, 制备简单、来源丰富、有较强的亲水性; 可被体内溶菌酶、胃蛋白酶等多种酶生物降解^[1], 降解产物无毒, 且能被生物体完全吸收; 而且具有抗酸, 抗凝血, 抗溃疡等的能力, 可阻止或减弱药物在胃中造成的刺痛反应。另外, 在酸性环境中壳聚糖基质能形成漂浮并逐渐膨胀^[2]。这些特点使壳聚糖成为一种理想的药物缓释材料。

1 壳聚糖作为药物载体的剂型

1.1 壳聚糖纳米粒

纳米级聚合物粒子作为药物传递和控释的载体, 由于其超微小的体积, 合理的体内分布和高效的药物利用率, 能够通过组织上皮, 从而更有效地对药物进行靶向输送和控制释放, 因而成为包埋多肽、蛋白质、核酸、疫苗等生物活性大分子药物的理想载体^[3,4]。采用戊二醛在双(乙基己基)磺酸基琥珀酸盐表面活性剂/正己烷的反相胶束体系中制备的壳聚糖纳米粒, 外观为理想的球形, 注射入动物体内后可以逃避网状内皮系统的吞噬细胞, 从而可在血液中保留一定的时间,

收稿日期: 2007-04-15

进而分布在心、肝、肾、膀胱、脊柱中, 并且可以分布进入骨髓中, 作为骨影像材料或靶向给药^[5]。壳聚糖-多柔比星(DOX)纳米粒可包含相当含量的 DOX, 该粒子暴释较少, 保持了 DOX 的细胞毒性。共聚焦成像表明该粒子是通过胞吞途径进入细胞内, 并在细胞内释放 DOX^[6]。进一步的研究表明: 用微乳法制得的壳聚糖-DOX/葡聚糖纳米粒, 粒径为 100 ± 10 nm, 可以较好地透过实体瘤并保留其内, 同时明显降低副作用, 提高疗效^[7]。

1.2 壳聚糖膜

壳聚糖具有较好的成膜性, 成膜后具有良好的生物通透性和相容性, 在缓释药物和定向运送药物方面具有重要的开发和研究价值, 常被用作药物缓释的载体。许多药物使用时通过口、鼻、粘膜给药, 药物会在一个较长时间内缓慢释放出来, 以达到持续给药的目的。

Mao^[8]等制备的烧伤宁壳聚糖膜, 在第一天大量释放, 并以有效药物浓度持续释放, 体外抗绿脓杆菌和金葡萄活性长达一周, 能够有效地促进伤口愈合。

1.3 壳聚糖片剂

壳聚糖在酸性条件下解离形成带有铵离子的聚电解质溶液, 在适当条件下, 可与带有负电荷的阴离子化合物形成聚电解质复合物。壳聚糖由于具有良好的

粘合性和润滑性,是一类十分适于直接压片的赋型剂。用壳聚糖做骨架材料可制备水溶性或难溶性药物的亲水凝胶骨架片,药物释放基本可达到零级。Gungor^[9]等用壳聚糖-海藻酸钠做骨架,湿法制粒得到甲芬那酸缓释片,体外溶出度实验表明:8 h 释药 40%释药动力学曲线符合零级动力学模型。

1.4 壳聚糖微胶囊

壳聚糖具有独特的聚阳离子特性,可以与褐藻酸钠(聚阴离子)通过静电相互作用,在褐藻酸钠微囊表面附和一层聚电解质半透膜,从而提高微囊的稳定性和载药量,并可调节药物释放速度。微囊中壳聚糖含量越多,其对褐藻酸钠的缓释作用越强,而且在 pH 4~5 的缓冲液中缓释作用明显大于 pH 1-2 的缓冲液。此研究结果可用于对胃刺激性大的药物的剂型设计。

1.5 壳聚糖微球

壳聚糖属亲水性聚合物,可制得不同大小的微球,微球与药物结合过程中可以避免有机溶剂的使用,阻止抗原蛋白质的变性;壳聚糖微球具有多孔结构,这使得抗原蛋白质不仅可吸附在微球体的表面,而且能够嵌入其内部;壳聚糖微球还可以控制蛋白质类药物的释放,提高抗原蛋白质的吸收。制备壳聚糖疫苗微球的方法有乳化交联法、沉淀/凝聚法、乳化-溶剂蒸发法、壳聚糖溶液包衣法、壳聚糖微球乙酰化法、喷雾干燥法。其中以沉淀/凝聚法和交联法最为常用。考虑到蛋白质稳定性问题,多数研究者先制备壳聚糖空白微球,然后被动吸附抗原至微球体。

2 壳聚糖作为药物载体的应用

2.1 壳聚糖作为结肠靶向载体

利用壳聚糖及其衍生物在不同酸性环境中具有不同的药物释放速率的特性,制成具有吸收部位特异性的消化道制剂,可起到靶向作用。如在众多的结肠靶向药物传递系统中,以壳聚糖及其衍生物作为辅料的生物高分子药物传递系统可被结肠部位的微生物所降解,是一种优良的结肠靶向传递系统,因而具有广泛的应用前景。有人用壳聚糖为胶囊囊材,经肠溶衣包衣后的胰岛素胶囊,经体内试验证明,胶囊可在鼠结肠崩解^[10]。

2.2 壳聚糖作为治疗慢性病的药物缓释载体

胰岛素是糖尿病常用的治疗药物,但胰岛素极易被胃肠降解,注射胰岛素又有不便。Pan 等^[11]制备了壳聚糖胰岛素微球,胰岛素浓度可提高 80%。口服壳聚糖胰岛素微粒比胰岛素体内注射控制血糖时间延长了 15 h,生物利用率提高了 14.9%。壳聚糖微球能促

进小肠吸收胰岛素,并靶向性分布于小肠、肝、脾,在体内缓慢释出胰岛素。壳聚糖本身具有中和胃酸保护胃黏膜、抗炎抑制幽门螺杆菌的作用,作为治疗消化道溃疡药物的载体非常理想。Tozaki 等^[12]用 5-ASA 壳聚糖胶囊灌服溃疡性结肠炎小鼠,小鼠结肠处的 5-ASA 浓度高于羧甲基纤维素 5-ASA 悬液,其疗效也明显优于后者。Tapia 等^[13]发现壳聚糖地尔硫卓缓释片在 pH 1.17-2.21 溶剂中,释药时间约 3 h,在 pH 5.52~8.72 中缓慢释药达 8 h,其控释与壳聚糖的量及 pH 值相关。此外尼莫地平、硝本地平壳聚糖缓释剂能改善药物吸收,提高生物利用率。

2.3 壳聚糖作为抗肿瘤药物载体

Lorenzo^[14]以双氯噻吩钠与壳聚糖制成微核,包裹于丙烯酸内,然后用 Eudragit 包裹制成微球。这种微球在酸性胃液中能抑制药物的释放,而在 pH 7 左右的结肠中却可使药物持续缓慢释放达 8-12 h。Song Youhua 等^[15]将丝裂霉素和丁二酰壳聚糖偶联,通过动物实验发现丝裂霉素在体内的持续时间大大延长,毒副作用显著降低,抗肿瘤活性明显增强。

将紫杉醇吸附于壳聚糖微球中可将该药物有效地运载到实体瘤中,并可明显抑制肿瘤的生长^[16]。用鼠盲肠和结肠内容物中存在的细菌、微生物酶作用于壳聚糖,可使其特性黏度随时间的延长而大大下降^[17]。所以壳聚糖可被大肠中广泛大量存在的微生物所分解,从而释放出其中所包裹的药物。

2.4 基因运载工具

将包埋小牛胸腺 DNA 的壳聚糖-海藻酸钠微囊通过管饲法注入小鼠体内后,发现微囊通过小鼠消化系统仍能回收,说明壳聚糖-海藻酸钠微囊可作为 DNA 的保护屏障。利用壳聚糖可浓缩 DNA,且形成小的分散颗粒(最大粒径为 100 nm),将壳聚糖-DNA 复合物用于基因运载,经验证壳聚糖-DNA 复合物能有效转染 HeLa 细胞(宫颈癌传代细胞)^[18]。

Sato 等^[19]对壳聚糖特征及其吸收率研究表明,除了较低的摄取效率,壳聚糖-DNA 转导 A549 细胞时远远优于聚半乳糖胺/DNA 复合物。因为在溶液中壳聚糖分子带大量正电荷,能与质粒 DNA 形成 50~200 nm 粒径复合物,使 DNA 分子免受破坏。与聚乙二醇(PEG)等非生物降解的材料相比,此复合物是非常有效的体外或体内基因转运系统。

Roy 等^[20]用壳聚糖-质粒 DNA 纳米球对小鼠进行口服接种,结果表明转导基因在小鼠小肠上皮中表达,诱导产生分泌性 IgA 和血清 IgG 抗体。接种 DNA 疫苗纳米球的小鼠和不接种或接种裸 DNA 的小鼠相比,

与过敏反应相关的 IgE 水平、血浆组胺水平和血管渗透性显著降低。

壳聚糖是无毒、生物相容性好的多聚阳离子，并且有较低的免疫源性。它是基因传递系统好的选择，因为它带有阳离子可以和带有阴离子的 DNA 有效的结合，并且保护它免受核酸酶的降解。装载 DNA 的壳聚糖微粒在储存时较为稳定，所以用壳聚糖作为基因药物的载体具有重大意义。

3 展望

壳聚糖作为药物载体的应用价值越来越受到广泛关注。虽然目前还有许多问题尚待解决，如溶解性差、缓释膜机械强度小、药物释放速度慢及它的工业化生产和制备工艺有待改进等，但壳聚糖在药物制剂方面所展示的优点越来越受到人们的关注，虽然大多数成果仍处于研究阶段，但完全有理由相信其应用前景将是非常广阔的。

参考文献

- [1] Pantaleone D, Yapani M. Unusual susceptibility of chitosan to enzyme hydrolysis[J]. Carbohydrate Research, 1992, 237:325
- [2] Felt O, Furrer P, Mayer J M, et al. Topical use of chitosan in ophthalmology: tolerance assessment and evaluation of precorneal retention[J]. Int J Pharm, 1999, 180(2): 185
- [3] Panyam J, Labhasetwar V. Biodegradable nanoparticles for drug and gene delivery to cells and tissue[J]. Adv Drug Rev, 2003, 55: 329
- [4] Kawashima Y. Nanoparticulate systems for improved drug delivery[J]. Adv Drug Dev, 2001, 47:1
- [5] Tanina B, Susmita M, A jay KS, et al. Preparation characterization and biodistribution of ultrafine chitosan nanoparticles[J]. Int J Pharm, 2002, 242: 93
- [6] Kevin AJ, Marie PF, Ana M, et al. Chitosan nanoparticles as delivery systems for doxorubicin[J]. J Control Release, 2001, 73: 255
- [7] Mitra S, Gaur U, Ghosh PC, et al. Tumour targeted delivery of encapsulated dextran-doxorubicin conjugate using chitosan nanoparticles as carrier[J]. J Control Release, 2001, 74: 317
- [8] Mao FL, Wu YB, Shyu SS, et al. Control of wound infections using a bilayer chitosan wound dressing with sustainable antibiotic delivery[J]. J Biomed Mater Res, 2002, 59(3): 438
- [9] Gungor S, Yildi A, Ozsoy Y, et al. Investigation on mefenamic acid sustained release tablets with water-insoluble gel[J]. Il Farmaco, 2003, 58: 397
- [10] Lorenzo-Lamosa M L, Remunan-Lopez C, Vila-Jato J L, et al. Design of microencapsulated chitosan microsphere for colonic drug release[J]. J Controlled Release, 1998, 52(1,2): 109
- [11] Tozaki H, Komoike J, Tada C, et al. Chitosan capsules for colon-specific drug delivery: improvement of insulin absorption from the rat colon[J]. J Pharm Sci, 1997, 86: 1016
- [12] Pan Y, Li YJ, Zhao HY, et al. Bioadhesive polysaccharide in protein delivery system: chitosan nanoparticles improve the intestinal absorption of insulin in vivo[J]. Int J Pharm, 2002, 249(1-2): 139- 147
- [13] Tozaki H, Odoriba T, Okada N, et al. Chitosan capsules for colon-specific drug delivery: enhanced localization of 5-aminosalicylic acid in the large intestine accelerates healing of TNBS-induced colitis in rats[J]. J Control Release, 2002, 82(1): 51-61
- [14] Tapia C, Costa E, Moris M, et al. Study of the influence of the pH media dissolution, degree of polymerization, and degree of swelling of the polymers on the mechanism of release of diltiazem from matrices based on mixtures of chitosan /alginate [J]. Drug Dev Ind Pharm, 2002, 28 (2): 217-224
- [15] Sato M, Onishi H, Kitano M, et al. Preparation and drug release characteristic of the conjugates of mitomycin C with glycol-chitosan and N-succinyl-chitosan[J]. Biol Pharm Bull, 1996, 19(2): 241
- [16] Sarah N, Mansoor A. Localized delivery of paclitaxel in solid tumors from biodegradable chitin microparticle formulations [J]. Biomaterials, 2002, 23: 2723
- [17] Zhang H, Steven H N. In vitro degradation of chitosan by bacterial enzymes from rat cecal and colonic contents[J]. Biomaterials, 2002, 23: 2761
- [18] Erbacher P, Zou S, Bettinger T, et al. Chitosan-based vector /DNA complexed for gene delivery: biophysical characteristics and transfection ability[J]. Pharm Res, 1998, 15(9): 1332
- [19] Sato T, Shirakawa N, Nishi H, et al. Formation of a DNA/polygalactosamine complex cocaine complex and its interaction with cells. Chem Lett, 1996, 9: 725-726
- [20] Roy K, Mao H Q, Huang S K, et al. Oral gene delivery with chitosan DNA nanoparticles generates immunologic protection in a murine model of peanut allergy[J]. Nature Med, 1999, 5(4): 387-391