

·学科进展·

第八届药物释放体系最新进展国际会议简介

姚康德 成国祥

(天津大学高分子材料研究所, 天津 300072)

【摘要】 本文介绍了药物释放体系在组织工程、基因释放、肽和蛋白质释放、靶向和细胞识别以及新型药物释放体系等研究领域的最新进展。展望了多学科交叉渗透及研究与开发相结合的发展趋势。

【关键词】 药物释放体系, 聚合物, 细胞和分子生物学

“药物释放体系最新进展国际会议”是美国犹它大学控制化学物质释放中心每两年举行一次的专题会议。第8届会议于1997年2月24—27日在盐湖城举行,由Kim S W, Kopecek J和Aderson J M担任主席。参加会议的有美国、日本、英国、德国、法国和中国等16个国家的大学、研究机构、医院及公司的专家共约300余人。这些来自聚合物科学、药物、细胞和分子生物学、临床医学等学科的研究人员和学者们,就药物释放体系的重点研究领域进行了交流和研讨。下面将会议涉及这一领域的最新进展做一简介^[2]。

1. 组织工程

组织工程指的是以工程学科的手段来维持现存的生体组织结构或促使组织生长的工程和技术。从材料工程观点来看,可把组织视为含细胞的多相复合材料,它由3种主要结构单元构成:组成功能单元的细胞、细胞外基质和骨架组织^[1]。药物释放体系在治疗疾患或修复受损组织的组织工程方面起着关键作用。

基因治疗是将基因引入人类的基因组以达到治疗目的。可采用体内或离体方法将基因引入宿主基因组。例如,目前正在研究的热点是通过移植聚合物包囊基因工程细胞以释放生物活性分子来治疗血友病、人类生长激素缺乏症和脑退化疾病等。Aebischer P将含有基因工程小仓鼠肾细胞的聚合物微囊植入患有肌萎缩侧索硬化病人的腰鞘空间,每天约释放1.0 μg睫状神经营养因子,可释放15个月之久,且植入期内无副反应。此离体基因治疗方法为神经疾病的治疗开辟了一条新途径。

生长因子在胚胎发育期对特定组织的形成起着重要作用,若将其给于成年动物,可促进疾患或损伤器官的再生或修复。因而蛋白质生长因子的释放已成为组织工程研究与开发热点之一。Shltzman W M等开发了聚合物微球包囊神经生长因子(NGF)释放体系,可直接植入脑组织中需要治疗的部位。

由于骨缺损修复中自体移植组织的供应有限,同种移体移植则可能导致其病原体转移,

本文于1997年4月17日收到。

而且英国政府已禁止物种间器官移植(预计不久将扩大至世界范围),所以人们更加重视了可降解生物材料用做骨移植取代物的研究。Mikos A G等开发了聚(DL-乳酸-共-乙醇酸)(PLGA)泡沫/成骨细胞结构物来释放骨生长因子,并将其作为成骨细胞移植载体,使其在骨缺损斑区增殖、矿化生成胞外基质。

2. 基因释放

基因疗法的功效主要取决于将外源基因物质有效且安全地引入靶细胞的释放体系。Kim S W等利用合成的硬脂酰-聚L赖氨酸、低密度脂蛋白和基因物质(质粒DNA或反义寡核苷酸),借助疏水性/电荷平衡原理,形成三元配合物,并构成基因释放体系。此类基因物质可经体外释放至平滑肌细胞或人肺成纤维细胞,这表明该基因释放体系能改善基因物质向这些细胞的释放效率。

为了改善非病毒基因释放载体的转染效率,Leong K N等以明胶和DNA的盐诱发配合物凝聚作用为基础,开发了基因释放体系,其包装DNA的尺寸无限制,且凝胶物储存稳定,而靶向组成成分如单克隆抗体很容易附着于凝聚物表面。他们的研究表明,囊性纤维化跨膜传导调节蛋白(CFTR)基因能成功地释放至兔肺气道上皮细胞。这种新型基因释放体系已用于许多其他的基因疾病。含DNA纳球的生产、复验和储存等均类似于一般药物制剂。

3. 肽和蛋白质释放

由于肽和蛋白质药物会受体内微环境影响而水解, Kim S W等利用线型三元聚合物,即聚(N-异丙基丙烯酰胺-共-丙烯酸-共-甲基丙烯酸丁酯),开发了能在缓和条件下制备肽和蛋白质口服释放体系的技术。研究确认,此pH/温度敏感聚合物微珠在低pH值的胃中不释放胰岛素,而通过调控聚合物的分子量,可使药物主要在十二指肠、小肠或结肠中释放。

口服蛋白质和肽并使其有效地释放至全身循环系统,是临床医学的一个相当重要的问题,因而对从胃肠道吸收蛋白质提出了不同的摄粒和被动扩散假说。基于蛋白质构象为被动扩散的一个决定因素,Robinson J K等研究发现一些低分子量酰胺或磺酰胺化合物载体与胰岛素同时给药,可使蛋白质有效释放。此种载体与药物间作用的机理目前仍在研究之中。

鼻腔为肽的有效给药途径,降钙素、促甲状腺素释放激素、促黄体素释放激素拮抗剂、催产素、升压素和促肾上腺皮质激素等的鼻释放体系均已商品化,其他一些肽激素如胰岛素、促生长素抑制素类似物和甲状腺素释放体系也正在开发中。Kissel T等为了研究肽的转运机理,应用人工鼻上皮细胞初步建立了一个细胞培养模型。

4. 靶向和细胞识别

药物释放体系在细胞水平上的生物识别是其定位释放的先决条件。Kopecek J以N-(2-羟丙基)甲基丙烯酰胺(HPMA)共聚物为前驱体,利用寡酰侧链末端的反应性酯结合抗肿瘤药物阿霉素和OV-TL16抗体,制成了靶向抗体-HPMA共聚物-药物缀合物。对卵巢癌(OVCAR-3)细胞生长的抑制实验结果表明,该缀合物经受体-传递细胞摄粒作用内在化,将药物释放至溶酶空间,再由细胞质传输至细胞核并产生细胞毒性。临床I期数据表明其对癌症治疗具有良好前景。

大多数抗体介导靶向体系借助于所键合的毒性化合物的释放而破坏肿瘤,但此类方法必须抑制与此毒性化合物相关的潜在副反应。Kranz D M等以患者本身的细胞毒性T淋巴细胞(CTL)作为“毒性”组成成分,构成靶向肿瘤细胞体系。他们采用双特异抗体(即对肿瘤

抗原的抗体和对 T 细胞受体配合物的抗体) 与叶酸盐制成缀合物, 使其靶向大多数卵巢癌和某些脑肿瘤的高亲和性叶酸盐受体。

5. 新型药物释放体系

依照胞吐过程中细胞分泌产物储存和释放的机理, Hoffman A S 等以聚(甲基丙烯酸-共-丙烯酸硝基苯酯-共-甲撑双丙烯酰胺) 和二乙烯基砜交联海藻酸盐微凝胶分别负载阿霉素盐酸盐。药物荷载与释放特性研究结果确认, 此类具有体积相转变的智能聚合物凝胶, 可藉其相转变的激发而释放高净载量储存药物。

Hovghald L 等利用葡聚糖在人结肠内的特异降解特性, 以浸渍/干燥和化学交联法制备了载有氢化可的松的胶囊, 通过物理-化学因素的调控, 可使药物初始低速释放, 当抵达结肠时藉葡聚糖酶的作用, 使胶囊迅速降解而实现药物向结肠的靶向释放。为抑制外科手术中细菌引起的感染, Kuijpers A J 等用 N, N-(3-二甲氨基丙基)-N-乙基-碳酰二亚胺和 N-羟基丁二酰亚胺交联明胶薄膜, 并使其负载低分子量阳离子抗菌蛋白质溶菌酶, 构成生物降解基材抗菌蛋白质控制释放体系。研究表明, 药物释放为扩散和吸附/解吸过程控制。

从以上的介绍和评述中可以看出, 这次国际会议含盖了众多研究人员的长期工作积累, 充分反映出在药物释放体系的研究中, 临床医学既是归宿也是方向。基因治疗对治疗单基因遗传失调(血友病、高胆固醇血症)、多因子病(糖尿病、冠心病、再狭窄)、癌症和传染病(爱滋病)等方面的诱人前景, 促使人们从分子和细胞生物学, 药物学和聚合物科学等不同学科相互渗透交叉及与临床医学结合中, 研究安全且有效的药物释放体系。而众多制药公司积极地赞助和参与会议, 表明药物释放体系研究成果作为高技术, 可有效地转化为现实生产力。如美国 Hydro Med Sciences 公司, 以甲基丙烯酸羟基酯和(或)甲基丙烯酸经交联合成水凝胶, 并将其成功地开发成皮下储存器型植入装置。该装置可 12 个月恒速释放促黄体素激素类似物(histrelin)以治疗前列腺癌, 现正在进行此水凝胶植入物的 FDA 第二期多中心临床试验。这些均是值得我们借鉴的。

参 考 文 献

- [1] Wintermantel E, Mayer J, Blum J, et al. Tissue engineering scaffolds using superstructures. *Biomaterials*, 1996, 7 (2): 83—91.
- [2] Abstracts for Eighth International Symposium on Recent Advances in Drug Delivery System, Salt Lake City, U S A, 1997.

A BRIEF INTRODUCTION OF EIGHTH INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON RECENT ADVANCES IN DRUG DELIVERY SYSTEMS

Yao Kangde Cheng Guoxiang

(Research Institute of Polymeric Materials, Tianjin University, Tianjin 300072)

Abstract Some recent advances in drug delivery systems covering tissue engineering, gene delivery, peptide and protein delivery, targeting and cellular recognition, and novel drug delivery system are introduced. The notable trend involves interdisciplinary research activities and combination of research and development.

Key words drug delivery systems, polymer, cell and molecular biology