

DOI:10.3724/SP.J.1008.2010.00782

三种自身触发的脉冲给药系统

周闰臣, 邹 豪, 钟延强*

第二军医大学药学院药剂学教研室, 上海 200433

[摘要] 脉冲制剂致力于在疾病治疗需要的给药点定时定量的释放药物,而且可以避免患者在夜间服药或频繁服药,增加了患者的用药顺应性。本文主要介绍了3种可以自身触发的脉冲给药系统,它们不依赖外界化学触发因素,按照其触发机制分类,可分为以下几种,体系降解形成的脉冲释药,膨胀压形成的脉冲释药,体系降解和膨胀压共同形成的脉冲释药系统。本文就该种脉冲制剂的制备工艺、释放机制及影响因素做了分析和总结。自身触发的脉冲给药系统,其定时效果可以根据治疗目的进行调整,尤其是体系降解和膨胀压双重作用的脉冲制剂,有着广阔的发展前景。

[关键词] 药物脉冲疗法;脉冲释放;体系降解;膨胀压

[中图分类号] R 943.4 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2010)07-0782-05

Three programmed systems for pulsed drug delivery

ZHOU Gui-chen, ZOU Hao, ZHONG Yan-qiang*

Department of Pharmaceutics, School of Pharmacy, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

[Abstract] Pulsed drug delivery (PDD), which can be released at well-defined time points as the therapy needs, can decrease the frequency and avoid taking drug at night, thus improving patient compliance. Here we introduce three kinds of programmed PDD systems independent of external chemical triggering; they are divided according to the triggering mechanisms: degradation-triggered PDD, osmotic pressure-triggered PDD, and both degradation and osmotic pressure-triggered PDD. This paper reviews preparing technique, release mechanisms and influencing factors of the three PDD systems. The release profiles of pulsatile PDD can be regulated for different therapeutic needs, requiring no external triggers; especially that the PDD system triggered by both degradation and osmotic pressure has a bright future.

[Key words] drug pulse therapy; pulsed drug release; degradation; osmotic pressure

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2010, 31(7):782-786]

随着生物药剂学的发展和某些疾病治疗的特殊需要不断增多,脉冲制剂的优点越来越突出地显现出来,临床应用也越来越广泛。支气管哮喘、心肌梗死、心绞痛、风湿性疾病、胃溃疡、糖尿病、注意力缺陷综合征、血胆固醇过多、高血压等疾病迫切需要脉冲制剂的治疗。脉冲制剂致力于在疾病治疗需要的给药点定时、定量地释放药物,而且可以避免患者在夜间服药或频繁服药,增加了患者的用药顺应性。

脉冲制剂有多种传统分类方法,按制备工艺分,有干包衣片、三层片、薄膜包衣片、渗透泵片、脉冲胶囊等;按照药物释放的触发机制分类,可以分为外界化学因素触发和制剂自身触发两种释药系统,前者又可以分为两类,一类是利用生物化学机制触发,例如血糖水平控制胰岛素的释放、炎症部位高浓度的羟基和透明质酸酶使得抗炎药物释放等等;另一类是利用物理化学机制触发,包括磁场、电场、辐照、超声、温度等等。本文综述不需要外界化学触发因素的药物传递系统,这些系统中药物的释放只取决于制剂内部结构和材料的性能,根据目标释放模式有目的地选择材料,合理设计给药

载体结构,使药物释放按照预定的步骤自动、有序地进行,只需调整制剂本身就可以改变释放行为,释放条件温和简单。此类药物传递系统不仅用途广泛,而且释放行为可按照治疗要求进行调整,从而达到预期治疗目的。按照制剂自身触发机制分类,可分为以下3种,体系降解形成的脉冲释药、膨胀压形成的脉冲释药、体系降解和膨胀压共同形成的脉冲释药系统^[1],本文就这3种脉冲制剂的种类、机制、释放行为等方面进行分析和总结。

1 体系降解形成的脉冲释药系统

体系降解是指通过自发的水解作用或酶降解作用,随着药物载体中高分子聚合物的降解,包埋或吸附在其中的药物释放出来。如果药物载体中混有2种以上不同聚合物,它们的降解速率不同,就有可能形成多次脉冲释放。

1.1 载体高分子材料水解作用形成的脉冲释药系统

1.1.1 骨架溶蚀形成的脉冲释药系统(bulk-eroding pulsed release systems) 骨架溶蚀系统中的脉冲释放是指水迅速

[收稿日期] 2009-12-01 **[接受日期]** 2010-02-08

[作者简介] 周闰臣,硕士生. E-mail: catzgc@163.com

* 通讯作者(Corresponding author). Tel: 021-81871285, E-mail: yqzhong@smmu.edu.cn

渗透整个药物载体, 药物释放的速度与水扩散系数、聚合物的网络结构以及官能团的降解速率有关^[2]。药物分两相释放, 初释部分来自药物载体表面以及接近表面的药物, 经过一个时滞后, 二次释放来自载体基质的降解。骨架溶蚀形成的脉冲释放多见于疫苗的给药。这是一种适应患者生理条件而开发的输送系统, 可以很好地模拟目前常用的多次接种^[3], 即接种后能立即释放部分抗原, 而后释放量几乎降至零, 一段时间以后又进行第二次或第三次的脉冲释放。Cleland 等^[4]以油/水/油乳化溶剂蒸发法制备包封 HIV21 抗原 (gp120) 的聚乳酸聚羟基乙酸 (PLGA) 微球, gp120 微球在生理条件下呈两相释放, 第一天初释后, 经过几周或是几个月开始第二次释放 (图 1)。第二次释放时间可通过改变 PLGA 相对分子质量或乳酸与羟基乙酸的比例来调节。另外, 优化 PLGA 微球的制备方法, 可以获得最强的体液免疫反应。但是这个给药载体有明显的不足, 抗原在 PLGA 的酸性环境中不稳定, 而且 PLGA 的降解产物有可能和抗原发生作用。

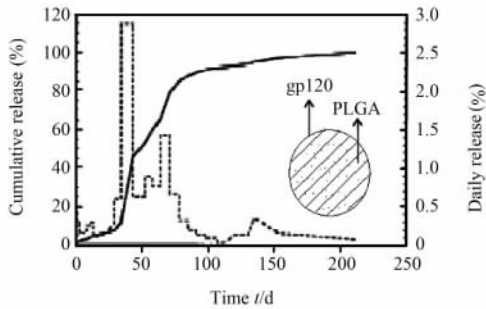


图 1 HIV21 抗原 (gp120) PLGA 微球及其体外释放曲线及 PLGA 载 gp120 微球的结构图^[4]

Fig 1 Release profile of gp120 PLGA microspheres and structure of gp120 PLGA microspheres

Lactic acid/glycolic acid 65 : 35, inherent viscosity of 0.6 L/g.
: Daily release ; —: Cumulative release

鉴于以上不足, Sanchez 等^[5]将抗原混悬于油性介质中以保护其活性, 然后再用 PLGA 进行包裹, 形成类似软胶囊形状的微囊, 不同规格的 PLGA 包裹的微囊其表面吸附的抗原初次释放时间基本相同, 由于不同粘度规格的 PLGA 囊壳降解速度不同, 第二次突释时间也不同, 初次和二次释放之间几乎无抗原释放。用 PLGA 制备的微囊可产生 2 次脉冲释放, 2 种不同规格的 PLGA 制成的微囊混合使用则可形成 3 次脉冲释放。以破伤风毒素 (TT) 为模型抗原, 用酶联免疫吸附法 (ELISA) 测定体内外释放含量, 结果表明 TT 的释放分为明显的两相, 时间分别在第 3 周和第 7 周, 63 d 内可释放出药物 92% 以上; 改变共聚物组成和相对分子质量, 可改变抗原的释放行为 (图 2)。

有时, 为了达到单次疫苗接种的效果, 也可以通过改变包衣层来消除初次释放。Khoo 等^[1]将抗原类药物和保护剂磷酸氢钙混合后, 先用丙烯酸树脂 (Eudragit S 100) 包衣, 再用 PLGA 与乙基纤维素的混合材料包衣。当水进入给药载体时, 外包衣层中的 PLGA 降解致孔, Eudragit 层溶解后, 水分才进入药物核心, 将抗原释放出来。因为 Eudragit 层的使

用, 药物由原来的 1 d 后释放, 推迟至 75 d。

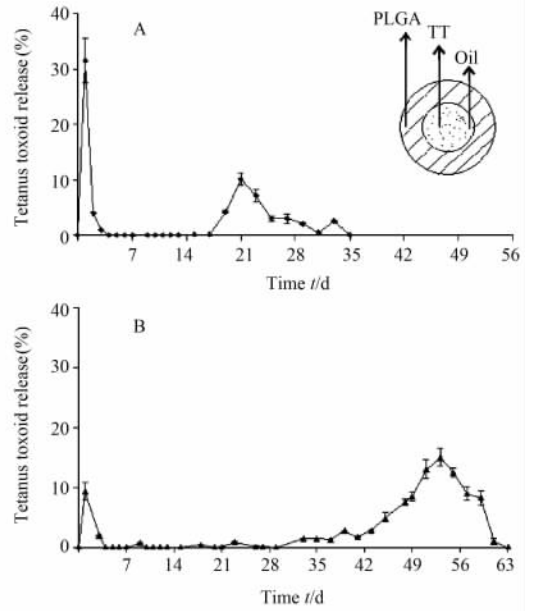


图 2 破伤风毒素 (TT) PLGA 微球的体外释放曲线^[5]

Fig 2 Release of tetanus toxoid antigens from "oil-filled PLGA microcapsules"

The lactic acid/glycolic acid ratio was 50 : 50 (A) and 75 : 25 (B), respectively

1.1.2 表面溶蚀形成的脉冲释药系统 (surface-eroding pulsed release systems) 在表面溶蚀系统中高分子聚合物的降解速度大于水的渗透速度, 所以高分子表面溶蚀速度大于内部, 这种特性使它更适用于多次脉冲释放, 可应用于多层给药装置, 隔离层与药物层交替制备。时滞的长短和释药时间可以通过调整隔离层与药物层的成分和厚度来实现。Jiang 等^[6]设计了一个层状结构的载药装置, 它是由聚碳酸酯包衣、一端开口的圆柱型储器, 模型药物牛血清白蛋白 (BSA) 与 pH 敏感型聚合物 (PMAA/PEOx) 结合构成载药层, 多聚酸酐 [P(TMA-gly-co-SA)-b-PEG] 作为隔离层, 载药层和隔离层交替相间, 逐层降解释放, 形成多次脉冲。PMAA/PEOx 对 BSA 起保护作用, 防止在释放过程中多聚酸酐降解产生的酸性环境破坏 BSA 的结构。实验将载药装置置于 37°C、pH 7.4 的释放介质中, 测定了药物载体的溶蚀率、溶液 pH 值的变化及 BSA 的释放速率。结果发现, 溶液的 pH 值、BSA 的释放速率与隔离层多聚酸酐的溶蚀率有着密切的协同作用。在多聚酸酐降解前, pH 值保持小于 5, 此时也是药物释放的时滞期, 直到多聚酸酐层全部溶蚀降解, 体系 pH 值达到 7 左右时, BSA 大量释放。整个释放过程是 30 h 的休眠期和 40 h 的持续释放期交替出现。调整多聚酸酐隔离层的厚度及改变多聚酸酐中亲水性和疏水性成分的比例, 都能影响时滞的长短和时滞后的持续释放时间。

角叉藻聚糖 (k-carrageenan) 自身降解也可以达到表面溶蚀的脉冲释放效果, 不需要依赖释药装置的设计。Kimiko 等^[7]采用角叉藻聚糖作为材料制备了表面溶蚀系统。当药物载体与水接触时, 载体表面形成水化层, 被水浸润的高分

子材料开始溶胀。随着水化层的溶胀,内部含水量达到一定值时,表面的高分子材料发生溶蚀,药物和水分子一起释放出来,形成第一次脉冲。随着水分子的释放,含水量减少,此次溶蚀过程结束。第二次溶蚀过程开始,循环反复,直到所有的高分子材料全部溶蚀,药物完全释放出来。角叉藻聚糖在低温和高浓度盐溶液的条件下呈平行的双螺旋结构,2种吡喃型半乳糖交叉排列,硫酸根基团在双链的外侧,可起到稳定结构的作用。盐酸辛可卡因带正电荷,可以与硫酸根牢固的结合,因此,以盐酸辛可卡因为模型药物,通过改变角叉藻聚糖水溶液的温度,制备了厚度1 mm、直径30 mm的薄片。该薄片接触释放液30 min后,药物开始第一次脉冲释放,此后,每间隔50 min药物释放1次,直至8 h后,药物释放完全。与此同时,药物载体的质量也随之规律性地变化,凝胶接触释放液后质量增加,到30 min时,凝胶质量下降,与第一次释放时间符合,随后,凝胶质量再次增加与减少,4 h后已经有38%的角叉藻聚糖溶解到释放介质中,药物的脉冲释放过程发生在薄片接触释放液后的30~480 min内。在30 min前,有少量的药物不规则地释放出来,这些是吸附在水凝胶表面的药物,在接触释放液时游离出来。

1.2 酶降解作用形成的脉冲释药系统(enzymatic degrading pulsed release systems) 酶降解形成的脉冲释药系统是指包裹药物的聚合物被酶降解后,药物释放出来。Wheatley等^[8]研制了一种可被酶降解的微胶囊,内部是由活性物质、酶和聚合物组成的核心,外部是离子包衣层。当包衣层失去完整性、聚合物被酶降解时,活性物质得到释放,调节包衣层的通透性和强度可影响时滞的长短。这种制剂适用广泛,可作为蛋白质(如酶、激素和球蛋白)、聚氨基酸、核酸、维生素、小病毒颗粒及其他小分子的给药载体。药物的选择需考虑与酶及聚合物的兼容性,又不能发生成分间相互作用和影响。为了保持酶的活性,使其不被免疫系统识别破坏,可用聚乙二醇等修饰,也可以通过交联琼脂糖凝胶大分子增加酶及生物活性物质的相对分子质量,使它们在聚合物未完全降解时稳定地存在于药物核心中,减少时滞前的微量释放。

通过酶降解作用的脂质体也可以达到脉冲释放效果。Kibat等^[9]将磷脂酶A₂包裹的载药脂质体分散于藻酸盐微凝胶中,再用多聚赖氨酸包裹成微胶囊。磷脂酶将脂质体中的磷脂降解成溶血磷脂胆碱,当溶血磷脂胆碱达到一定浓度时,脂质体的磷脂双分子层被破坏,药物通过扩散作用释放出来,所以药物开始释放的时间主要取决于磷脂酶A₂的含量。通过对牛血清白蛋白释放行为的考察,结果显示,经过20 d的时滞药物开始大量释放,60 d后释放完全。如果将磷脂酶的含量由10 IU减少至1 IU,时滞可延长10 d,说明减少磷脂酶的用量可明显延长时滞。低相对分子质量的多聚赖氨酸更易穿过藻酸盐微凝胶,阻碍药物的释放,所以,减小多聚赖氨酸的相对分子质量,也可以延长时滞。

2 膨胀压形成的脉冲释药系统

膨胀压脉冲释药系统是指药物载体被水渗透性的半透膜包裹,水进入后,内部物质产生渗透压或膨胀压,利用压差释放药物。这种制剂的释药速度主要取决于包衣膜的渗透

性,可以通过改变衣层厚度和衣层成分来调节。

2.1 渗透泵形成的脉冲释药系统(osmotic pump pulsed release systems) 渗透泵释药系统是指,水分进入半透膜一定时间后,制剂内部形成很高的渗透压,从而使药物的饱和水溶液从半透膜表面的小孔释出,该系统在延迟释放的同时还具有恒速释药的效果。由于所用半透膜(多为醋酸纤维素)无延展性,膜内容积始终保持恒定,所以只要制剂内固体药物尚未完全溶解,饱和溶液就会持续不断地释放出来^[10]。增加包衣薄膜的厚度能够延长时滞,增加包衣材料的亲脂性也会影响释放过程。这种制剂的应用已经比较成熟,众多研究成果已有报道,并且已有商品上市,如美国上市的ALZA公司的盐酸维拉帕米脉冲控释片(商品名covera-HS)等。

2.2 半透膜胀破形成的脉冲释药系统(osmotic burst pulsed release systems) 膨胀材料胀破半透膜形成的脉冲制剂是由药物保护层、膨胀层和可胀破的高分子半透膜组成,制剂表面不需要释药小孔。当水进入半透膜时,吸水性药物或可膨胀性材料使膜内的压力剧增,胀破半透膜,药物释放出来。半透膜的渗透性和机械强度是影响时滞的主要因素。渗透泵形成的脉冲释药系统需要使用激光打孔等仪器使制剂表面致孔,以提供一个药物释放的途径,相比之下膨胀材料胀破半透膜形成的脉冲制剂的制备工艺要简单的多,同时也降低了工艺成本,尤其适合于延迟释放后不需要恒速释药的药物。

Ueda等^[11-14]研制了一种定时释放系统(time-controlled explosion systems, TES),它是由药物核心、膨胀层(如羟丙甲纤维素)和水不溶性的聚合物(如乙基纤维素)组成。TES可应用于单脉冲和多脉冲系统,并且不同剂型会有不同的释放规律。在片剂中,半透膜胀破后大量药物分子瞬间快速释放;在微粒或微胶囊中,由于每个粒子的粒径不同,半透膜胀破的时间不同,所以经过时滞后呈零级释放。该制剂的内部压力来自可溶性药物的溶解或溶胀因子(如可溶性盐类)的作用,也可来自遇水产生气体的化合物(如碳酸氢钠和枸橼酸)。以美托洛尔为模型药物,经过3 h的时滞,6 h后药物完全释放,改变乙基纤维素包衣层的厚度可以延长时滞。随后Ueda等用FK409做模型药物,对清醒的犬进行体内实验,3 h后血液中出现微量的药物,5 h后血药浓度达到最高值^[15]。

郭涛等^[16-17]将双氯芬酸钠用具有溶胀性能的低取代羟丙纤维素(L-HPC)或羟丙甲纤维素(HPMC)包衣,再用乙基纤维素水分散体(Surelease)包衣,制成单脉冲口服控释微丸,治疗多在凌晨发作的关节炎。并且考察了不同溶胀包衣层对时滞长短的影响以及包衣层用量对整个释放过程的影响。结果表明,保持Surelease包衣层不变,用L-HPC和HPMC包衣的双氯芬酸钠控释微丸,释放时滞分别是4 h和5 h,产生时滞差别的原因是L-HPC崩胀性较强,且吸水后形成的胶体易于分散,更容易形成脉冲快速释放,相反HPMC包衣的微丸更易形成脉冲缓释释放。只有当溶胀层达到一定厚度时,才能获得脉冲释放效果,当L-HPC增重仅为片剂的7%时,释药曲线类似缓释且控释层衣膜始终没有破裂。当然,增加控释包衣层的厚度也可以延长脉冲释放的时滞。

Lin等^[18]采用几种不同的羟丙甲纤维素(HPMC,型号:50 cps,4 000 cps,E10M,K100M)分别制成3种药物核心(A-

core: HPMC 50 + 4 000 cps, B-core: E10M, C-core: K100M), 并且用不同厚度和不同比例(乙基纤维素、羟丙甲纤维素 606、水的含量比)的包衣层包裹, 分别在去离子水、pH 1.2、pH 6.8、氯化钠水溶液、磷酸盐缓冲液中进行浆法释放。经过 2 h 的时滞后药物开始释放, 24 h 药物释放达到 100%。同时分析了影响时滞和释放的因素, 得出以下结论: 药物释放的时滞与释放介质、搅拌速度无关; 包衣层厚度增加、包衣层中亲脂性成分增加, 药物时滞延长; 在高离子浓度溶液(氯化钠水溶液)中, 药物的时滞也延长。由于离子强度影响药物核心中 HPMC 的胶凝程度, 时滞后释放的快慢与释放介质中的离子强度有关。

3 体系降解和膨胀压双重作用形成的脉冲释药系统

3.1 特点及优势 体系降解形成的脉冲释药的原理是利用高分子材料的骨架溶蚀或表面溶蚀, 通过改变高分子材料的组成和性质调节脉冲释药的“时滞”长短。其缺点在于脉冲释放后释放时间过长, 传统水凝胶溶胀速度较慢, 吸收水的时间需要几小时甚至几天。虽然慢的溶胀对于许多应用是有利的, 但在脉冲释药体系中需要高分子网络在设定程序的

时滞后能很快地溶胀。膨胀压形成的脉冲释药体系中包衣型和溶蚀型脉冲制剂的体内时滞主要受到与消化液接触时间的影响, 膨胀压达到所需值的速度取决于水扩散进入药物载体的速度, 使该剂型对时滞的控制需要依赖外部水环境和水扩散系数。

体系降解和膨胀压共同形成的脉冲释药可以通过自身高分子材料的降解来控制时滞。这种脉冲制剂能够结合体系降解和膨胀压形成的脉冲释药两种脉冲体系的优势, 既能够通过高分子自发降解可控性好的特点来改善脉冲“时滞”的精确控制, 又能够通过膨胀压体系释放响应快的特点来解决脉冲释放时间的问题。

3.2 释放机制 典型释放模式是由可降解的高分子材料制成的微凝胶作为“核”, 脂质或高分子作为“包衣”。这种给药装置的释放机制如图 3 所示^[19], 药物高分子交联形成三维网络结构, 包衣成药物载体(图 3A); 随着水解作用, 高分子逐渐降解成小片段, 降解产物被截留在包衣层内部, 内部压力逐渐增高(图 3B、3C); 当内部压力达到临界值时, 包衣层胀破, 药物释放(图 3D)。

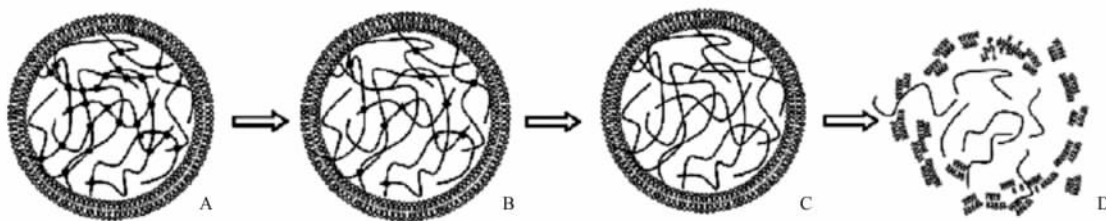


图 3 体系降解和膨胀压双重作用的脉冲释放系统释放机制示意图^[19]

Fig 3 Schematic representation of a “self-rupturing” microcapsule based on a degradable microgel surrounded by a semipermeable membrane
A: Before degradation the polymer chains are connected into a three-dimensional network by chemical crosslinks; B: The gels degrade by hydrolysis of the crosslinks connecting the polymer chains. As degradation proceeds, the crosslink density decreases and free polymer chains are produced; C: At the end of the degradation process the hydrogel becomes a polymer solution; D: When the swelling pressure is sufficiently high the membrane will rupture

高分子降解形成的膨胀压 (swelling pressure) 决定了该制剂是否可以成功形成脉冲释药。它要求高分子在降解初期少量的降解产物不会造成太大的膨胀压变化, 否则会因为改变包衣层的机械强度和通透性而使少量药物泄漏; 在降解后期完全形成溶液时, 膨胀压才会突然增大, 达到临界值, 胀破包衣层。Stubbe 等^[20-21]通过流变学方法, 以异丁烯酸接枝的葡聚糖 (dex-HEMA) 作为研究对象, 具体细致地讨论了影响膨胀压的因素。结果显示, 高分子聚合物的浓度、相对分子质量, 接枝率都能显著影响膨胀压的大小, 故可以通过上述因素来调节外包衣层胀破的时间。

在该脉冲释药机制形成过程中包衣层起着重要的作用, 它必须具备 3 个特点: 对水有通透性, 对高分子降解产物没有通透性, 当压力到达临界值时可以被胀破。目前常用的包衣材料有聚电解质和脂质。聚电解质主要有 4-苯乙烯磺酸钠 (PSS)/聚丙烯酰胺盐酸盐 (PAH)、PSS/聚二烯丙基二甲基氯化铵 (PDADMAC)、聚丙烯酸 (PAA)/PAH、硫酸葡聚糖 (dextran sulfate, DEXS)/壳聚糖 (chitosan, CHI)、DEXS/聚-L-精氨酸 (poly-L-arginine) 等。脂质主要有 SOPC、DOPE、

DOPA、DOTAP 等等。

3.3 研究进展 De Gees 等^[22]用 dex-HEMA 作为药物载体材料, 以自由基聚合反应形成网络状微凝胶为核心, PAH/PSS 两种电解质交替吸附在核心表面形成半透膜。在生理条件下, 水通过半透膜使 dex-HEMA 微凝胶的碳酸酯键水解, 网络结构松解, dex-HEMA 单体游离出来, 同时微凝胶膨胀, 膨胀压逐渐增高, 当膨胀压增高到一定值之后, 胀破半透膜, 药物释放出来。

由于大分子不能透过半透膜, 只有少数小分子和离子能透过半透膜, 所以阻碍了药物的释放, 有效地降低突释。为了证明这一点, De Geest 等^[22]比较了包衣和不包衣微凝胶的释放情况, 没有包衣层的微凝胶有明显的突释, 5 h 时累积释放量已经超过 40%, 20 h 时药物已经完全释放。包衣的微凝胶没有突释现象, 在 15 h 才开始释放出大量药物分子, 形成单脉冲释放, 在 25 h 时药物全部释放。

这种新型药物载体的优点是可控范围大, 选用的高分子材料是甲基丙烯酸羟乙酯取代的葡聚糖, 因为取代度不同, 自由基聚合反应程度不同, 可得到不同网络致密程度的微凝

胶,所以微凝胶降解膨胀后半透膜被胀破所需的时间不同,进而导致药物延迟释放时间不同。另外,聚电解质包衣过程简单,可以逐层自主吸附,可根据不同的释药时间需求选择包衣层数。而且自由基聚合反应属于物理交联,对药物的破坏性小,能够保持生物大分子药物的活性。该制剂的缺点是由于微凝胶表面带有电荷,可能对某些有特殊等电点的蛋白类药物有排斥作用,影响包封率^[23]。同时,De Geest等^[24]用硬脂酰磷酸软磷脂(SOPC)、二油酰丙三醇磷酸乙醇胺(DOPE)、二油酰磷酸甘油酯(DOPA)、三甲基氨基铵丙烷(DOTAP)等一系列脂类按照一定比例混合作为脂质包衣材料。但这种包衣工艺比起聚电解质包衣要复杂得多,在包衣过程中包衣厚度和均匀性无法控制,而且包衣厚度不能精确测量,脂类与微凝胶核心的亲和性不如聚电解质。

在这种脉冲制剂的制备过程中,载体粒子的粒径均匀性对释放行为也有一定的影响,粒子粒径越小,表面张力越大,较小粒子内部的膨胀压力由于要克服较大的表面张力而延长了胀破时间,这种胀破时间的微小差异,形成了先脉冲后缓释的释放模式,如果粒子的粒径比较均匀,就会形成短时间内药物全部释放的脉冲快速释放模式。

本文综述的3类自身触发的脉冲给药系统,各有其优势和不足,多数脉冲制剂在生物体内的“时滞”可控性仍不可靠,有必要在新控时机制基础上建立新型的脉冲释药系统。体系降解和膨胀压双重作用形成的脉冲释药作为一种新的药物传递系统备受药学界关注,它不需要外界化学因素触发,可供选择的核材料丰富,多种包衣材料各有特点,制剂本身可控性强,可以满足各种治疗需要。目前它的发展仍然在初级阶段,尤其是体内研究成果较少,所以迫切需要深入研究 and 开发更加先进的技术。

[参考文献]

[1] Stubbe B G, De Smedt S C, Demeester J. “Programmed polymeric devices” for pulsed drug delivery[J]. *Pharm Res*, 2004, 21:1732-1740.

[2] Rothstein S N, Federspiel W J, Little S R. A unified mathematical model for the prediction of controlled release from surface and bulk eroding polymer matrices[J]. *Biomaterials*, 2009, 30:1657-1664.

[3] 晏四平, 全东琴. 疫苗输送系统的研究进展[J]. *国外医学:药学分册*, 2001, 28:174-178.

[4] Cleland J L, Lim A, Barrón L, Duenas E T, Powell M F. Development of a single-shot subunit vaccine for HIV-1: Part 4. Optimizing microencapsulation and pulsatile release of MN rgp120 from biodegradable microspheres[J]. *J Contr Rel*, 1997, 47:135-150.

[5] Sanchez A, Gupta R K, Alonso M J, Siber G R, Langer R. Pulsed controlled-release system for potential use in vaccine delivery[J]. *J Pharm Res*, 1996, 85:547-552.

[6] Jiang H L, Zhu K J. Pulsatile protein release from a laminated device comprising of polyanhydrides and pH-sensitive complexes[J]. *Int J Pharm*, 2000, 194:51-60.

[7] Makino K, Idenuma R, Murakami T, Ohshima H. Design of a rate- and time-programming drug release device using a hydrogel: pulsatile drug release from κ -carrageenan hydrogel device by surface erosion of the hydrogel[J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2001, 20:355-359.

[8] Wheatley M A, Langer R S, Eisen H N. System for controlled

release of biologically active compounds: US Patent, 4933185 [P]. 1990-06-12.

- [9] Kibat P G, Igari Y, Wheatley M A, Eisen H N, Langer R. Enzymatically activated microencapsulated liposomes can provide pulsatile drug release[J]. *FASEB J*, 1990, 4:2533-2539.
- [10] 潘卫三, 甘勇. 双室型渗透泵控释制剂的研究进展[J]. *沈阳药科大学学报*, 2000, 17:147-151.
- [11] Ueda S, Hata T, Asakura S, Yamaguchi H, Kotani M, Ueda Y, et al. Development of a novel drug release system, time controlled explosion system (TES). I. Concept and design[J]. *J Drug Target*, 1994, 2:35-44.
- [12] Ueda S, Yamaguchi H, Kotani M, Kimura S, Tokunaga Y, Kagayama A, et al. Development of a novel drug release system, time-controlled explosion system (TES). II. Design of multiparticulate TES and *in vitro* drug release properties[J]. *Chem Pharm Bull*, 1994, 42:359-363.
- [13] Ueda S, Ibuki R, Kimura S, Murata S, Takahashi T, Tokunaga Y, et al. Development of a novel drug release system, time-controlled explosion system (TES). III. Relation between lag time and membrane thickness[J]. *Chem Pharm Bull*, 1994, 42:364-367.
- [14] Hata T, Shimazaki Y, Kagayama A, Tamura S, Ueda S. Development of a novel drug delivery system (TES). V. Animal pharmacodynamic study and human bioavailability study[J]. *Int J Pharm*, 1994, 110:1-7.
- [15] Roy P, Shahiwala A. Multiparticulate formulation approach to pulsatile drug delivery: current perspectives[J]. *J Contr Rel*, 2009, 134:74-80.
- [16] 郭涛, 郑春丽, 宋洪涛, 隋因, 党大胜, 孙学惠. 双氯芬酸钠脉冲控释微丸的研究[J]. *药科学报*, 2003, 38:707-710.
- [17] 郑春丽, 郭涛, 宋洪涛, 隋因. 双氯芬酸钠脉冲控释微丸的制备与体外释放影响因素的研究[J]. *中国药学杂志*, 2003, 38:111-114.
- [18] Lin H L, Lin S Y, Lin Y K, Ho H O, Lo Y W, Sheu M T. Release characteristics and *in vitro-in vivo* correlation of pulsatile pattern for a pulsatile drug delivery system activated by membrane rupture *via* osmotic pressure and swelling European[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2008, 70:289-301.
- [19] Van Thienen T G, Horkay F, Braeckmans K, Stubbe B G, Demeester J, De Smedt S C. Influence of free chains on the swelling pressure of PEG-HEMA and dex-HEMA hydrogels[J]. *Int J Pharm*, 2007, 337:31-39.
- [20] Stubbe B G, Braeckmans K, Horkay F, Hennink W E, De Smedt S C, Demeester J. Swelling pressure observations on degrading dex-HEMA hydrogels[J]. *Macromolecules*, 2002, 35:2501-2505.
- [21] Stubbe B G, Horkay F, Amsden B, Hennink W E, De Smedt S C, Demeester J. Tailoring the Swelling pressure of degrading dextran hydroxyethyl methacrylate hydrogels[J]. *Biomacromolecules*, 2003, 4:691-695.
- [22] De Geest B G, Djugnat C, Verhoeven E, Sukhorukov G B, Jonas A M, Plain J, et al. Layer-by-layer coating of degradable microgels for pulsed drug delivery[J]. *J Contr Rel*, 2006, 116:159-169.
- [23] Van Tomme S R, De Geest B G, Braeckmans K, De Smedt S C, Siepmann F, Siepmann J, et al. Mobility of model proteins in hydrogels composed of oppositely charged dextran microspheres studied by protein release and fluorescence recovery after photobleaching[J]. *J Contr Rel*, 2005, 110:67-78.
- [24] De Geest B G, Stubbe B G, Jonas A M, Van Thienen T, Hinrichs W L J, Demeester J, et al. Self-exploding lipid-coated microgels[J]. *Biomacromolecules*, 2006, 7:373-379.