·重大新药创制专项巡礼·

胰高血糖素样肽-1 缓释微球技术进展

刘　波[1],阮思达[1],蔡　挺[1,2]
(1 中国药科大学药学院药剂系,南京 210009;2 中国药科大学天然药物活性组分与药效国家重点实验室,南京 210009)

[摘要] 胰高血糖素样肽-1(GLP-1)是一种新型的具有血糖响应性质的降糖多肽,也为2型糖尿病的治疗提供了新的药物选择。然而GLP-1多肽的半衰期较短(约1~2 min),因此也限制了该多肽作为药物的应用。通过微球技术实现GLP-1的缓释治疗近年来受到了广泛关注。本文介绍了聚乳酸-聚羟基乙酸(PLGA)缓释微球用于包载GLP-1的制备方法,并且针对传统PLGA微球载药时面临的突释较大以及药物降解等问题,对新型的缓释微球技术(双层微球、自愈合多孔微球以及其他新型微球制剂)进行总结。这些新型微球技术能够有效提高蛋白药物的稳定性并能够得到长效的治疗效果,为蛋白类药物缓释微球的开发提供了新策略。

[关键词] 胰高血糖素样肽-1;聚乳酸-聚羟基乙酸;微球;缓释
[中图分类号] R944.9　　[文献标志码] A　　[文章编号] 1003-3734(2021)13-1184-08

Advances in the preparation technology of sustained-release microspheres of glucagon-like peptide-1 (GLP-1)

LIU Bo[1], RUAN Si-da[1], CAI Ting[1,2]
(1 *Department of Pharmaceutics, China Pharmaceutical University, Nanjing* 210009, *China*;
2 *State Key Laboratory of Natural Medicines, China Pharmaceutical University, Nanjing* 210009, *China*)

[**Abstract**] Glucagon-like peptide-1(GLP-1), considered as an effective peptide for the treatment of diabetes, can stimulate insulin secretion in response to rising glucose. Moreover, the novel peptide is becoming a new choice to treat type II diabetes. Nevertheless, the half-life of GLP-1 (approximately 1~2 min) is short, limiting its clinical application in diabetes. GLP-1-loaded PLGA microspheres have drawn more attentions in recent years. In this article, we introduces the preparation methods for encapsulation of GLP-1 in preparing PLGA microspheres. In order to solve the shortcomings of large burst release and drug degradation of traditional microspheres, some novel microsphere formulations (double-wall microspheres, self-healing microspheres and other new formulations of microspheres) are summarized. The new formulations effectively enhance protein stability and long-acting efficiency is achieved, providing new strategies for developing protein-loaded microspheres.

[**Key words**] glucagon-like peptide-1; PLGA; microspheres; sustained release

糖尿病是一组由遗传和环境等多种病因引起以慢性高血糖为特征的代谢性疾病群。据统计2007年全球大约有2.46亿糖尿病患者,2025年将达到3.8亿。糖尿病已然成为一种严重威胁人类健康的疾病[1-3]。目前临床治疗中主要通过注射胰岛素以及口服降糖药来控制血糖,然而这些治疗手段或是降糖效果不明显,或是易产生较大的不良反应和患

[基金项目] 国家"重大新药创制"科技重大专项资助项目(2017XZ09301075);国家自然科学基金资助项目(81872813);中国药科大学"双一流"建设项目(CPU2018GY13)
[作者简介] 刘波,女,硕士研究生,主要从事药物新型缓控释制剂研究。E-mail:better_lb@126.com。
[通讯作者] 蔡挺,男,博士生导师,教授,主要从事物理药剂学、药物晶体学、药物制剂工程、创新药物剂型设计和药物体内过程研究。联系电话:(025)83271123,E-mail:tcai@cpu.edu.cn。

者顺应性差等缺点。随着医学的进步,一种新型的内源性激素胰高糖素样肽-1(GLP-1)被发现,让糖尿病的治疗又有了新的选择。

GLP-1 主要是由小肠的 L 细胞产生的肠促胰岛素分泌的激素,位于胃肠黏膜的 L 细胞受到糖、氨基酸等混合饮食的刺激时会释放 GLP-1[4]。GLP-1 作为一种多肽具有以下特性:① 生物活性较高,较小的应用剂量就可以得到较好的控制血糖的效果。② 相比于胰岛素,GLP-1 类似物是一种血糖响应型的激素,不会引起注射后血糖急剧下降的不良反应。③ GLP-1 虽具有良好的体内活性,但是由于其半衰期较短,因此对于血糖的控制作用也十分有限。基于 GLP-1 以上的几点特性,有关如何提高其在体内的滞留时间,从而持续发挥药效等关键科学问题显得至关重要。到目前为止,处于研究阶段的 GLP-1 类似物的新制剂主要是通过白蛋白融合、脂肪链修饰、Fc 融合蛋白、化学修饰和新型释药载体技术等方法,实现体内长效治疗效果,显著减少注射频次,提高患者顺应性[5]。

聚乳酸-羟基乙酸共聚物[poly(lactic-co-glycolic acid),PLGA]作为一种被 FDA 批准的可用于人体的生物可降解材料,已经被广泛应用于蛋白质、多肽、生长因子以及一些小分子化学药物的缓释递药系统当中[6]。PLGA 的化学结构如图 1 所示。目前已经上市的微球产品有很多,例如礼来公司的 Bydureon® 就是一款包载艾塞那肽的 PLGA 微球,该产品的给药频率为每周 1 次,相比于多肽溶液每天 2 次的注射频率,该产品极大提高了患者顺应性[7]。GLP-1 类似物的 PLGA 缓释微球的制备也成为药剂学领域近年来的研究热点[8-10]。

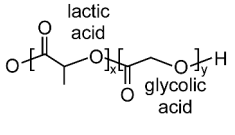


图 1 聚乳酸-羟基乙酸(PLGA)的结构

本文介绍了 PLGA 缓释微球用于包载 GLP-1 的制备方法,针对传统 PLGA 微球载药时面临的突释较大以及药物降解等问题,对新型的缓释微球技术(双层微球、自愈合多孔微球以及其他新型微球制剂)进行总结。这些新型微球技术能够有效提高蛋白药物的稳定性并能得到长效的治疗效果,为蛋白类药物缓释微球的开发提供了新思路。

1 GLP-1 研究进展

1.1 GLP-1 的生物学活性

GLP-1 是一种由胃肠黏膜细胞分泌的激素,能够响应糖、氨基酸等营养物质的刺激而分泌,从而起到调控血糖的作用[11]。GLP-1 在生物体内表现出 2 种活性形式,分别是 GLP-1(7-37)和 GLP-1(7-36)酰胺[12],多肽结构如图 2 所示。因为 GLP-1 受体广泛存在于人体的组织和器官,所以 GLP-1 在体内发挥着多种生物功能,其主要的生理作用为:① 对胰腺的作用:GLP-1 是一种血糖响应型激素,当摄取食物后,血糖升高,GLP-1 能够刺激胰岛细胞分泌胰岛素,同时抑制胰高血糖素的分泌。除此之外,GLP-1 对胰岛 β 细胞还有一定的保护作用,能够有效抑制 β 细胞的凋亡和促进 β 细胞的增殖。② 对胃肠道的作用:能够减缓胃排空,抑制胃酸的分泌,从而减轻饥饿感。③ 对神经系统的作用:GLP-1 能够通过体液调节作用于下丘脑的中枢神经,增加饱腹感。④ 对肝脏的作用:能够有效抑制肝糖原的转化,从而减少血糖的来源。⑤ 对肌肉脂肪组织的作用。主要是增强这些组织对血糖的摄取和储存。

GLP-1(7-37) HAEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVKGRG
7 37

GLP-1(7-36)a HAEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVKGRa
7 36

图 2 体内 GLP-1 的 2 种活性形式:GLP-1(7-37)与 GLP-1(7-36)酰胺序列

虽然 GLP-1 能够广泛作用于生物体内的器官组织,发挥控制血糖的效果,但是 GLP-1 较短的半衰期也限制了其作为生物药物的应用。由于二氨基肽基肽酶 4(DPP-IV)的存在,能够将与 GLP-1 受体有较高亲和力的 GLP-1 的 2 种活性形式切割为 GLP-1(9-37)和 GLP-1(9-36)酰胺,导致 GLP-1(7-37)与 GLP-1(7-36a)这 2 种活性形式在体内半衰期仅有 1 ~ 2 min[13]。基于 GLP-1 良好的生物活性以及较短的半衰期特点,人们一直在寻找有效的方式来增加这种活性多肽的成药性。

1.2 GLP-1 上市制剂

2017 年 12 月 5 日,随着 FDA 批准了诺和诺德公司的长效 GLP-1 受体激动剂索玛鲁肽上市,目前市场上的 GLP-1 受体激动剂种类已经达到 6 种,分别是艾塞那肽(exenatide)、利拉鲁肽(liraglutide)、阿必鲁肽(albiglutide)、度拉糖肽(dulaglutide)、利司

那肽(lixisenatide)以及索玛鲁肽(semaglutide),其结构见图 3。

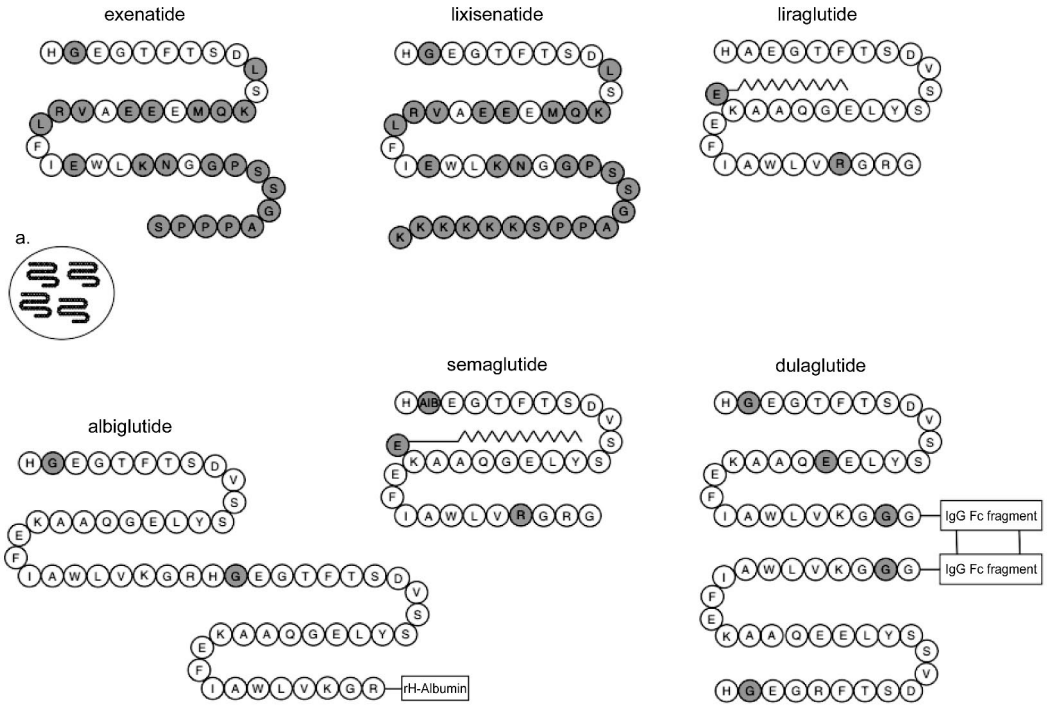


图 3 目前上市的几种 GLP-1 受体激动剂的化学结构[14]

1.3 药物递送系统(DDS)的应用

GLP-1 受体激动剂的长效策略目前有以下几种:多肽序列改造(艾塞那肽、利司那肽)、多肽化学结构修饰(利拉鲁肽、索玛鲁肽)、构建融合蛋白载体(阿必鲁肽、度拉糖肽)以及利用 DDS 进行缓释制剂的开发(Bydureon®)等[15]。其中,DDS 在延长药物半衰期、提高药物生物利用度、靶向治疗等方面发挥着重要的作用[16]。利用制剂手段提高药物在体内的半衰期相比于对药物进行结构修饰具有更明显的优势。随着一些具有良好生物活性多肽药物/蛋白药物的发现,更迫切需要找到一些有效的传递系统,来延长药物半衰期。

以 PLGA 微球为代表的一系列新型缓释制剂的开发,有效解决了该问题。对于半衰期较短的药物,如果能够使其从载体中缓慢释放,持续释药,就能够维持一段时间内药物在体内达到有效的血药浓度,而实现缓释长效的治疗效果。对于多肽药物缓释微球的研发,无论是在基础研究还是工业生产方面都有了较大的突破。PLGA 微球制剂应用于多肽的传递当中,能够显著减少注射频次,给药频率由每天 2 次降低到每周注射 1 次、每月 1 次甚至 3 个月 1 次,起到了长效治疗的效果。

2 缓释微球技术

PLGA 作为药物缓释载体,常见的制备方法是乳化-溶剂蒸发法,溶剂蒸发法制备简单,易于重复,但是制备工艺过程中的有机溶剂残留,易于造成药物的包封率以及载药率低下,因此一些新型的缓释微球制备方法被提出,其中以喷雾干燥法、微流控法以及超临界流体法作为代表。以下分别详细介绍各个用于装载 GLP-1 药物的制备方法。

2.1 缓释微球的制备方法

2.1.1 乳化-溶剂蒸发法 乳化-溶剂蒸发法是目前在基础研究及工业生产中常用的微球制备方法,其制备机理主要是通过载药水相(W)或固体药物(S)与含微球骨架材料的有机溶剂(O)进行乳化,使药物能够分散在乳滴内部,伴随着有机溶剂的蒸发,高分子材料逐步从有机溶剂中析出固化形成微球[17]。对于水溶性多肽药物-PLGA 微球的制备方法主要包括水包油包水($W_1/O/W_2$)、油包油包水($W/O_1/O_2$)以及水包油包固(S/O/W)法。

$W_1/O/W_2$ 复乳法:由于这种方法具有操作相对简单、对仪器设备要求不高等特点,广泛应用于 PLGA 微球的制备。Qi 等[18]利用 W/O/W 法成功制备了艾塞那肽-PLGA 缓释微球,并且考察了初乳的制备

过程对微球释放行为的影响,结果发现利用超声乳化法制备初乳的 PLGA 微球内部相比于由均质乳化法制备初乳的 PLGA 微球具有更致密的内部结构,且超声乳化法制备微球释放的平台期更长。Icart 等[19]也利用复乳法将 GLP-1 类似物以及利拉鲁肽包载进 PLGA 微球中,同时考察了不同的微球制备材料对药物释放的影响,结果发现乙交酯的含量影响微球的表面形貌,较低的乙交酯微球表面孔洞少。这种方式制备微球所面临的一个重要问题是:固化过程中要除去乳液中的有机溶剂,为了彻底除去有机溶剂,就需要用大量的水稀释,在这个过程中就有可能导致药物向外部扩散,造成包封率降低或药物分布不均匀等现象。

膜乳化法作为一种对传统 W/O/W 复乳法改进的方法,由于其所制备的微球粒径更加均一,受到了广泛关注。膜乳化法是将制备好的初乳在一定压力的作用下快速通过微孔膜挤入外水相完成乳化过程,不同于超声、均质乳化方法,膜乳化法所制备的乳滴大小相近,因此固化后形成的微球的粒径分布也较窄。这种方法制备的微球,粒度分布系数可以达到 0.7 ~ 0.8,且批间重复性好,是一种新型的微球制备方法[20]。

$W/O_1/O_2$ 乳化法:在上面介绍 W/O/W 法时提到,若要彻底除去有机溶剂,需要大量水进行固化,这个过程中可能会导致药物的损失。为解决这一个问题,油包油包水种制备方法被提出。这种方法的特点是不再用水作为固化溶剂,而是用硅油或石油醚作为外油相,利用外油相与二氯甲烷的互混作用,将有机溶剂逐渐萃取出来,高分子溶液发生相分离,PLGA 从二氯甲烷溶液中慢慢析出并包裹在含药液滴表面。最后加入大量己烷作为固化液,己烷能够将油相完全萃取出来,使 PLGA 微球固化析出[21]。$W/O_1/O_2$ 的方法避免了内水相的药物向外部扩散的倾向,因此更容易获得较高包封率的微球制剂。Wang 等[22]利用了这种制备方法制备得到了包载艾塞那肽的 PLGA 微球,该法制备的微球包封率可达 80% 以上且突释较低。

S/O/W 乳化法:利用 $W_1/O/W_2$ 法制备微球过程中,多肽会接触到油水界面,油水界面的存在增加了多肽变性失活的风险,因此若直接将药物粉末均匀混悬于油相形成混悬液,就可以避免制备过程对药物活性的影响。正是基于这样的原理,S/O/W 乳化法被应用于微球的制备中。Qi 等[23]利用 $W_1/O/W_2$ 以及 S/O/W 这 2 种方法分别制备微球,发现 2 种方法制备得到的微球具有截然不同的释放行为,不同的制备方法不会影响 PLGA 的降解行为,但是会影响微球内部的结构,从而呈现出不同的释放过程。Yuan 等[24-25]利用 S/O/W 法完成了一系列缓释微球的工作,他们先将蛋白药物与葡聚糖混合形成粒子,之后将该纳米粒混悬到含有 PLGA 的有机溶剂中,通过两步乳化过程制备得到缓释微球。通过对内部蛋白的表征证明该制备方法能够较好地保存蛋白药物的结构与活性,而极少发生聚集、失活降解等现象。

2.1.2 新型微球制备方法 随着制剂工艺的不断发展,一些新型的制备方法不断涌现出来,其中喷雾干燥法、微流控法以及超临界流体法就是典型的代表。

喷雾干燥法:将药物溶液或药物颗粒分散在含有微球骨架材料的有机溶剂中以形成单相或多相的胶体,之后将溶液用雾化器进行喷射,伴随有机溶剂的挥发,聚合物材料析出,实现对药物的包载。这种制备方法大大缩短了除去有机溶剂所需要的时间,参数可控,批间重复性较好,适合工业化的放大生产。如 Qian 等[26]制备了锌离子络合 GLP-1 类似物,并通过喷雾干燥法制备了包载该药物的 PLGA 微球,锌离子络合降低了药物的水溶性,获得突释较小且具有恒定药物释放速率的长效缓释制剂。目前,喷雾干燥法已经成功应用于胰岛素[27]、艾塞那肽[28]以及血清白蛋白[29]缓释微球的制备中。

微流控法:微流控技术的发展为缓释微球的制备提供了一个新方法,微流控技术是使用微管道实现对微小流体的操纵。通过对微流控装置的改造可以实现一步制备复乳液,相比于常规的乳化方法,便捷性大大提升;更重要的是通过改变微流控设备的尺寸和结构以及各相流速可以得到单分散的尺寸结构均一的微球。微球的粒度也可以通过对每一流道中流速的调节来进行控制。总体而言微流控技术是一种比较有应用前景的制备方法。微流控技术制备微球过程中未发生较强的剪切作用,因此不会对多肽、蛋白类药物产生较大的影响。Araújo 等[30]通过微流控技术成功制备出一种能够用于口服治疗的载 GLP-1 的缓释微球,见图 4。其设计思路主要是先将 GLP-1 多肽包载进 PLGA 纳米粒中,并在 PLGA 球体外修饰了壳聚糖以及相应多肽(CPPs),之后通过微流控技术将该 PLGA 纳米粒与 DPP-Ⅵ酶抑制

剂共同包载进以 HPMC-AS 材料为载体的微球中，用于口服传递 GLP-1 多肽药物以治疗 2 型糖尿病。

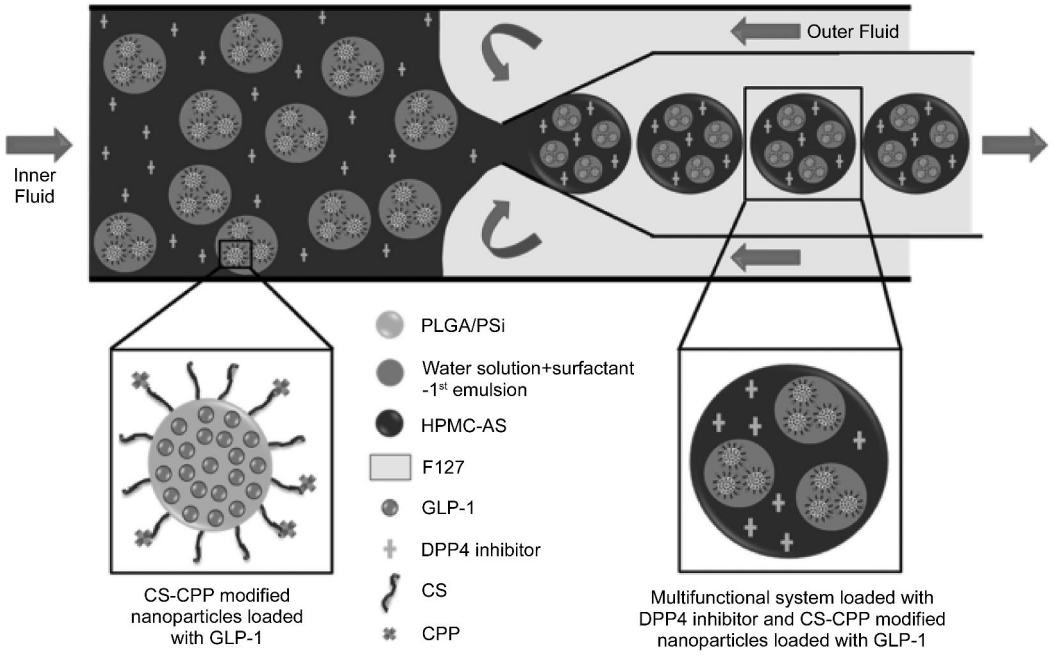


图 4　微流控技术实现 GLP-1 多肽药物微球的口服传递[30]

超临界流体沉淀法：是指将超临界流体注入装有溶液的沉淀釜中，由于超临界流体的存在，乳液中的有机溶剂能够快速被吸收，使聚合物材料在体系中达到过饱和状态析出凝聚成球。这种制备方法具有操作简单、制备过程迅速、条件温和、有机溶剂残留较少等优点。通过调节超临界流体的压力，溶液流速以及药物与高分子的浓度能有效实现对微球粒度与形貌的控制[31]。Kankala 等[32]通过超临界流体沉淀法成功制备出一种肺部给药的吸入系统，其主要思路是通过超临界流体沉淀法将载有 si-RNA 壳聚糖纳米颗粒与 GLP-1 共同载入多孔的聚乳酸（PLLA）微球中，si-RNA 与 GLP-1 的协同给药能有效维持小鼠血糖。

3　新型缓释微球制剂

上述的 PLGA 微球制备用于包载 GLP-1 仍存在着药物突释过大、GLP-1 药物酰胺化降解的风险。目前，一些新型的药物递送系统被开发，用于装载多肽、蛋白药物以及小分子药物，这些新型制剂在具有传统制剂优势的同时，又有更加突出的特点。其中，双层微球、多孔微球以及其他新型微球制剂等受到了广泛关注，这些新型微球技术有望解决传统 PLGA 微球所存在局限。

3.1　双层结构微球（double-wall microsphere）

双层微球顾名思义就是具有双层结构的微球，这种制剂具有球形内核以及包裹在内核表面的外壳。这种双层微球制剂相比于传统的单层微球，主要的优势在于：首先，由于具有双层结构，水分的渗入以及药物的扩散要克服更大的阻力，且载药内核中药物的释放必须再通过外壳，才能释放到介质中，因此可以有效降低微球的突释作用[33]。其次，核与壳可以选择 2 种亲水性不同的材料，这样可以实现一种制剂对 2 种亲水性不同的药物的联合包载[34]。

双层载药微球可以近似看作是在单层微球表面进行一层高分子层的覆盖，通过外层的高分子层对药物的突释起到一定抑制作用。Xu 等[35]对以 PLGA 为内核，PLLA 为外壳的双层微球中药物释放的机理进行了研究，研究发现，在微球释放的初期，PLLA 外壳作为药物扩散的屏障，能够有效抑制药物突释，且随着 PLLA 分子量的增加，微球在前期的释放量越少。随着孵育时间延长，内部 PLGA 降解产生局部酸性环境，PLGA 内核开始降解，表面的 PLLA 层也逐渐变薄出现孔隙，此时内部的药物就能够迅速从制剂中释放出来，释放机制见图 5。

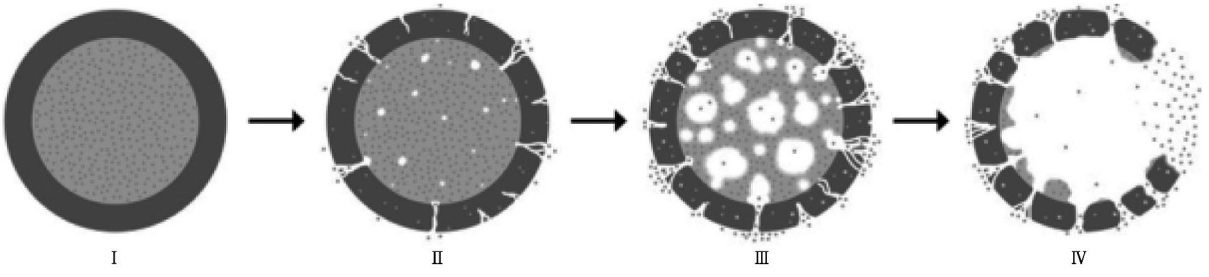


图 5 双层微球的释放机制[35]

双层微球另外的一个优势是能够联合包载亲水性和疏水性药物。Shi 等[36]尝试了将环孢素 A 与血清白蛋白共同载入 PLGA-PLLA 的双层微球中,实现了 2 种药物持续协同的释药效果。Lee 等[37]将 2 种抗癌药盐酸阿霉素与紫杉醇进行联合包载,从药物分布的结果来看,疏水性药物紫杉醇主要聚集在聚乳酸层中,而亲水性的盐酸阿霉素则分布在 PLGA 内核中,且 2 种药物共同缓释呈现出比单一药物更好的治疗效果。

总体而言,双层微球制剂具有减缓突释、延长释放周期的优势,且能够实现水溶性不同的药物的联合缓释,因此具有较好的应用前景。

3.2 自愈合多孔微球(self-healing porous microspheres)

自愈多孔微球是近年来新兴的一种制备蛋白类药物 PLGA 微球的手段。这种制剂的兴起主要源于 PLGA 微球常见的一种现象,有一些本身表面具有孔洞的微球在水性介质中释放几天后,孔洞会发生自愈合,表面变得光滑(如图 6 所示)。

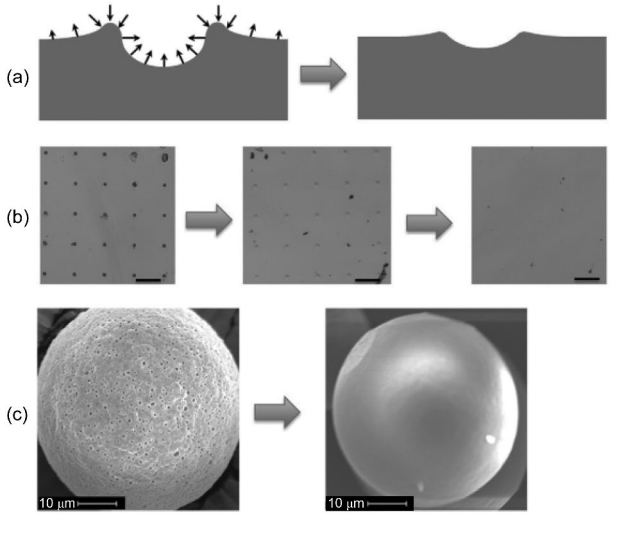


图 6 自愈合多孔微球示意图[38]

造成这种现象的原因有很多,其中最主要影响因素就是温度。由于 PLGA 材料的玻璃化转变温度高于通常释放时的温度(37 ℃),所以常温条件下高分子材料处于玻璃态,然而当微球接触到水分时,水分对 PLGA 颗粒起到塑化作用。随着水分浸入影响,材料的 Tg 逐渐下降,直至低于 37 ℃,材料从玻璃态转变为橡胶态,高分子链的流动性增加,从而使颗粒表面的孔洞发生愈合[38-39]。

前文提到,对于大分子药物,在制备缓释微球中,始终要考虑制备过程是否会造成药物的失活和变性。人们在探索一种新的制备方法,因此有人就利用 PLGA 颗粒具有孔道自愈合的这种现象对蛋白类药物进行包载[41]。这种微球的制备方法可以简述为:先通过传统的复乳法制备多孔微球,将冻干后的微球浸入高浓度的蛋白药物的溶液当中,由于渗透压差的作用,药物会扩散进入到微球中,最后将温度升至 PLGA 材料的玻璃化转变温度以上进行孵育,使多孔微球空隙发生自愈,从而实现药物的包载。这种方式由于在整个载药过程都未接触到有机溶剂和较强的机械力,因此几乎不会对蛋白药物产生影响。

如 Xi 等[42]利用多孔微球自愈的制备方法,成功将软清蛋白(OVA)包载进聚乳酸 PLA 微球中,并且实现了近 3 周的缓释效果,该微球具有较好的抗肿瘤治疗效果,能有效延长小鼠的寿命。Desai 等[43]围绕自愈合微球制备方法进行了一系列的工作,他们将不同的疫苗包载进微球中,起到长效免疫的效果。这种微球的制备方法不仅能有效保护蛋白活性,而且由于药物包载进入微球中主要是通过被动扩散的作用,因此所制备的微球包封率与载药量都较高[44]。

3.3 其他新型微球制剂

与微球类似,温敏水凝胶也是一种常用的缓释载体。水凝胶具有制备工艺简单、载药方便、生物相

容性好的特点,被广泛应用于缓释制剂开发中。Wang 等[45]设计了一种微球-水凝胶系统用于调节微球的释放。首先利用 W/O/W 法将艾塞那肽包载进 PLGA 微球当中,之后将 PLGA 微球超声混悬在 PEG-PLGA-PEG 的胶体溶液中,最后将该混悬液置于相转变温度以上的条件下就形成了微球-水凝胶缓释制剂。微球-水凝胶体系显著降低了突释,并且在 3 周内达到了接近于零级的释放。药物的不完全释放是 PLGA 微球应用中所面临的棘手问题,这是因为 PLGA 自身降解会产生小分子的酸,这些酸性分子有可能和大分子蛋白发生作用,不仅会影响蛋白的活性还会造成药物的释放不完全。Sharad 等[46]通过 O/W 法,在水溶液中加入 Nacl 制备了中空 PLGA 微球用于装载 GLP-1,并与实心 PLGA 微球进行比较,结果表明中空 PLGA 微球酸性低聚物较实心 PLGA 微球少,避免药物在酸性条件下失活,提高药物的生物活性。

4 展望

GLP-1 是一种活性较好的多肽,已经被成功应用在 2 型糖尿病的治疗中,然而半衰期较短使其需要频繁注射,因此亟须一种合适的缓释手段。微球是一种有较好应用前景的缓释手段,用于包载 GLP-1 的微球能够有使其从载体中缓慢释放而实现缓释长效的治疗效果,但是亦存在药物突释较大以及药物载释放过程中降解等问题。新型的缓释微球制剂目前已用于包载多肽以及蛋白类药物,且在一定程度上解决了药物突释较大、药物失活等问题,为载 GLP-1 类药物提供了思路。

另外,如何能够实现制剂具有更长时间的缓释效果,是目前缓释制剂开发的一个热点。缓释制剂开发的目的是为了避免频繁给药而给患者造成的痛苦,因此如果能够实现更长时间的缓释(例如周期为半年甚至更长的缓释制剂)将会大大提高患者的临床顺应性。如果能够实现缓释制剂微球与水凝胶的联合应用,在微球的外表面加上一层“储库层”,这样不仅能够防止药物一开始的突释,也能够延长给药周期,这种制剂可能将会改变频繁皮下注射给患者带来的不便。

[参 考 文 献]

[1] SHAW JE, SICREE RA, ZIMMET PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030[J]. *Diabetes Res Clin Pract*,2010, 87(1): 4 – 14.

[2] 罗丹,白曦晨,陈丹,等. 富硒青钱柳-黄精复方对糖尿病大鼠糖脂代谢和肝肾功能的影响[J]. 今日药学,2021,31(5): 353 – 356.

[3] 张敏杰,方翼. rhGLP-1(7-36)对糖尿病肾病大鼠肾脏的保护机制研究[J]. 中国现代应用药学,2021,38(3):281 – 285.

[4] 宋智慧, 王璐, 纪立伟, 等. GLP-1 类似物在 2 型糖尿病中的临床应用进展[J]. 中国新药杂志, 2013, 22(5): 542 – 546, 555.

[5] 沙向阳, 王纳新, 邓欣. 糖尿病治疗新药-长效化胰高血糖素样肽-1(GLP-1)及其类似物的研究进展[J]. 海峡药学, 2011, 23(10): 1 – 6.

[6] QI F, YANG LQ, WU J, *et al*. Microcosmic mechanism of dication for inhibiting acylation of acidic peptide[J]. *Pharm Res*, 2015, 32(7): 2310 – 2317.

[7] QI F, WU J, FAN QZ, *et al*. Preparation of uniform-sized exenatide-loaded PLGA microspheres as long-effective release system with high encapsulation efficiency and bio-stability[J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2013, 112: 492 – 498.

[8] WU J, WILLIAMS GR, BRANFORD-WHITE C, *et al*. Liraglutide-loaded poly(lactic-co-glycolic acid) microspheres: Preparation and *in vivo* evaluation[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2016, 92: 28 – 38.

[9] WANG PX, WANG Q, REN TY, *et al*. Effects of Pluronic F127-PEG multi-gel-core on the release profile and pharmacodynamics of Exenatide loaded in PLGA microspheres[J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2016, 147: 360 – 367.

[10] 李勋, 韦祎, 马光辉, 等. 缓释微球制剂的研究进展[J]. 北京化工大学学报(自然科学版), 2017,44(6): 1 – 11.

[11] HOLST JJ. The physiology of glucagon-like peptide 1[J]. *Physiol Rev*, 2007, 87(4): 1409 – 1439.

[12] BELL GI, SANTERRE RF, MULLENBACH GT. Hamster preproglucagon contains the sequence of glucagon and two related peptides[J]. *Nature*, 1983, 302(5910): 716 – 718.

[13] MOJSOV S, WEIR GC, HABENER JF. Insulinotropin: glucagon-like peptide I (7-37) co-encoded in the glucagon gene is a potent Stimulator of insulin release in the perfused rat pancreas[J]. *J Clin Invest*, 1987, 79(2): 616 – 619.

[14] LUND A, KNOP FK, VILSBØLL T. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists for the treatment of type 2 diabetes: differences and similarities[J]. *Eur J Intern Med*, 2014, 25(5): 407 – 414.

[15] 贝凯,等. 长效 GLP-1 受体激动剂的研发进展[J]. 微生物学免疫学进展, 2017, 45(1): 74 – 79.

[16] 齐峰. 粒径均-的 PLGA 颗粒制备及在长效缓释体系和 Pickering 乳液中的应用[D]. 中国科学院研究生院(过程工程研究所), 2015.

[17] RAMAZANI F, CHEN W, VAN NOSTRUM CF, *et al*. Strategies for encapsulation of small hydrophilic and amphiphilic drugs in PLGA microspheres: State-of-the-art and challenges[J]. *Int J Pharm*, 2016, 499(1 – 2): 358 – 367.

[18] QI F, WU J, HAO DX, *et al*. Comparative studies on the influences of primary emulsion preparation on properties of uniform-sized exenatide-loaded PLGA microspheres[J]. *Pharm Res*, 2014, 31(6): 1566 – 1574.

[19] ICART LP, SOUZA FG Jr, LIMA LMTR. Sustained release and pharmacologic evaluation of human glucagon-like peptide-1 and liraglutide from polymeric microparticles[J]. *J Microencapsul*, 2019, 36(8): 747 – 758.

[20] WEI Y, WANG YX, WANG W, *et al*. mPEG-PLA microspheres with narrow size distribution increase the controlled release effect of recombinant human growth hormone[J]. *J Mater Chem*, 2011, 21(34): 12691 – 12699.

[21] YE ML, KIM S, PARK K. Issues in long-term protein delivery using biodegradable microparticles[J]. *J Control Release*, 2010, 146(2): 241 – 260.

[22] WANG YT, SUN T, ZHANG Y, *et al*. Exenatide loaded PLGA microspheres for long-acting antidiabetic therapy: preparation, characterization, pharmacokinetics and pharmacodynamics[J].

RSC Adv, 2016, 6(44): 37452 - 37462.

[23] QI F, WU J, YANG TY, *et al*. Mechanistic studies for monodisperse exenatide-loaded PLGA microspheres prepared by different methods based on SPG membrane emulsification[J]. *Acta Biomater*, 2014, 10(10): 4247 - 4256.

[24] YUAN WE, LIU ZG. Controlled-release and preserved bioactivity of proteins from (self-assembled) core-shell double-walled microspheres[J]. *Int J Nanomedicine*, 2012, 7: 257 - 270.

[25] LIU G, HONG XY, JIANG ME, *et al*. Sustained-release G-CSF microspheres using a novel solid-in-oil-in-oil-in-water emulsion method[J]. *Int J Nanomedicine*, 2012, 7: 4559 - 4569.

[26] QIAN F, NI N, BURTON LS, *et al*. Sustained release subcutaneous delivery of BMS-686117, a GLP-1 receptor peptide agonist,via a zinc adduct[J]. *Int J Pharm*, 2009, 374(1 - 2): 46 - 52.

[27] QUAGLIA F, DE ROSA G, GRANATA E, *et al*. Feeding liquid, non-ionic surfactant and cyclodextrin affect the properties of insulin-loaded poly(lactide-co-glycolide) microspheres prepared by spray-drying[J]. *J Control Release*, 2003, 86(2 - 3): 267 - 278.

[28] ZHU C, HUANG Y, ZHANG XY, *et al*. Comparative studies on exenatide-loaded poly (D,L-lactic-co-glycolic acid) microparticles prepared by a novel ultra-fine particle processing system and spray drying[J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2015, 132: 103 - 110.

[29] FREITAS S, MERKLE HP, GANDER B. Ultrasonic atomisation into reduced pressure atmosphere-envisaging aseptic spray-drying for microencapsulation[J]. *J Control Release*, 2004, 95(2): 185 - 195.

[30] ARAÚJO F, SHRESTHA N, SHAHBAZI MA, *et al*. Microfluidic assembly of a multifunctional tailorable composite system designed for site specific combined oral delivery of peptide drugs[J]. *ACS Nano*, 2015, 9(8): 8291 - 8302.

[31] LEE BK, YUN Y, PARK K. PLA micro- and nano-particles[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2016, 107(16):176 - 191.

[32] KANKALA RK, LIN XF, SONG H, *et al*. Supercritical fluid-assisted decoration of nanoparticles on porous microcontainers for codelivery of therapeutics and inhalation therapy of diabetes[J]. *Acs Biomater Sci Eng*, 2018,4(12): 4225 - 4235.

[33] LEE TH, WANG J, WANG CH. Double-walled microspheres for the sustained release of a highly water soluble drug: characterization and irradiation studies[J]. *J Control Release*, 2002, 83(3): 437 - 452.

[34] TAN EC, LIN RY, WANG CH. Fabrication of double-walled microspheres for the sustained release of doxorubicin[J]. *J Colloid Interface Sci*, 2005, 291(1): 135 - 143.

[35] XU QX, CHIN SE, WANG CH, *et al*. Mechanism of drug release from double-walled PDLLA(PLGA) microspheres[J]. *Biomaterials*, 2013, 34(15): 3902 - 3911.

[36] SHI M, YANG YY, CHAW CS, *et al*. Double walled POE/PLGA microspheres: encapsulation of water-soluble and water-insoluble proteins and their release properties[J]. *J Control Release*, 2003, 89(2): 167 - 177.

[37] LEE WL, GUO WM, HO VHB, *et al*. Delivery of doxorubicin and paclitaxel from double-layered microparticles: The effects of layer thickness and dual-drug vs. single-drug loading[J]. *Acta Biomater*, 2015, 27: 53 - 65.

[38] FREDENBERG S, WAHLGREN M, RESLOW M, *et al*. Pore formation and pore closure in poly(D, L-lactide-co-glycolide) films[J]. *J Control Release*, 2011, 150(2): 142 - 149.

[39] MAZZARA JM, BALAGNA MA, THOULESS MD, *et al*. Healing kinetics of microneedle-formed pores in PLGA films[J]. *J Control Release*, 2013, 171(2): 172 - 177.

[40] HUANG J, MAZZARA JM, SCHWENDEMAN SP, *et al*. Self-healing of pores in PLGAs[J]. *J Control Release*, 2015, 206: 20 - 29.

[41] KANG JC, SCHWENDEMAN SP. Pore closing and opening in biodegradable polymers and their effect on the controlled release of proteins[J]. *Mol Pharm*, 2007, 4(1): 104 - 118.

[42] XI X, NA X, SHUANG W, *et al*. Using self-healing microcapsules as antigen arsenal to elicit a prolonged anti-tumor response[J]. *J Control Release*, 2017, 259:e146.

[43] DESAI KG, SCHWENDEMAN SP. Active self-healing encapsulation of vaccine antigens in PLGA microspheres[J]. *J Control Release*, 2013, 165(1): 62 - 74.

[44] SHAH RB, SCHWENDEMAN SP. A biomimetic approach to active self-microencapsulation of proteins in PLGA[J]. *J Control Release*, 2014, 196: 60 - 70.

[45] WANG PX, ZHUO XZ, CHU W, *et al*. Exenatide-loaded microsphere/thermosensitive hydrogel long-acting delivery system with high drug bioactivity[J]. *Int J Pharm*, 2017, 528(1 - 2): 62 - 75.

[46] SHARAD K, ARCHANA G, ANDREAS D, *et al*. Hollow microparticles as a superior delivery system over solid microparticles for the encapsulation of peptides[J]. *Pharm Res*, 2018, 35(10): 185.

编辑:杨青/接受日期:2020 - 11 - 03