

智能性药物释放体系

姚康德 孙 珊 彭 涛

(天津大学材料科学与工程系, 天津, 300072)

摘要 本文综述了智能性药物释放体系的进展, 结合智能高聚物对化学及物理响应性聚合物为基础的关系, 结合我们的工作对其自反馈释放及通-断特性进行了探讨。

关键词 智能聚合物、刺激响应、药物释放体系

1 引言

智能 (Intelligent) 按词意为理性、感知、聪明的意思。从这个意义上讲, 智能材料则为对环境材料可感知并响应, 而且具有发现能力的功能^[1]。以智能高分子材料为基础, 可使药物释放体系 (DDS) 智能化, 即需用药时释放, 无必要时, 药停止释放 (见图1)。此体系的特点为药需要与否可由药剂本身判断, 而集传感器、处理及执行功能于一体, 实为新一

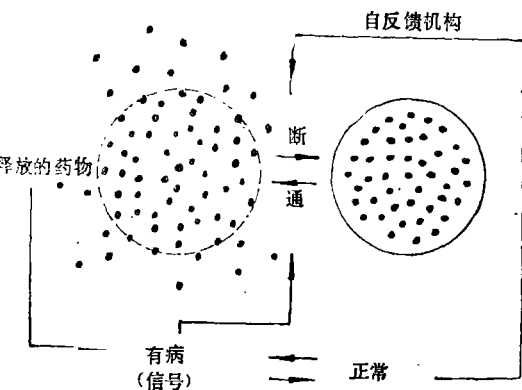


图1 具有自反馈机构的智能型药物释放体系

代的药剂, 它可感知疾病所引起的化学物质及物理量变化的信号, 药剂则可依据对此类信号的响应自反馈而释放药物或终止其释放^[2]。

2 化学刺激响应体系

生物体的血糖值由肝脏控制, 糖尿病患者

血中葡萄糖浓度甚高, 此时就会失控, 胰脏分泌胰岛素促进组织吸收血中葡萄糖, 使血中葡萄糖浓度降低。另一方面血中葡萄糖浓度降低过多, 则会危及生命, 故以胰岛素治疗时应注意其可能引起低血糖。

S. W. Kim等^[3]利用刀豆球蛋白A (Con A) 与葡萄糖和糖基化胰岛素的竞争性和互补结合行为, 系统地研究了葡萄糖响应胰岛素释放体系。其设想是将生物调谐与控制释放相结合。Con A为一外源凝集素, 它对特异糖类结合亲和性甚高。因此, 利用对硝基苯基糖衍生物接合使胰岛素糖基化, 使Con A与其结合亲和性高于Con A与葡萄糖的亲和性, 以防止低血糖条件下胰岛素的释放。自调节胰岛素释放体系如图2所示。糖基化胰岛素与Con A结合, 而Con A载于琼脂糖珠上, 以免Con A经膜扩散。这里, 糖基化胰岛素和葡萄糖均可渗透在聚合物膜中。葡萄糖经膜扩散进入的速率与浓度成正比, 一旦进入此装置内, 葡萄糖与糖基化胰岛素竞争Con A上糖结合部位, 从而



姚康德 教授。1936年生, 江苏省常州市人, 1957年毕业于天津大学化学工程系。现任天津大学材料科学与工程系副主任。1979~1981年曾在美国麻省州立大学进修, 从事功能高分子方面的研究。长期以来进

行高分子合成及功能高分子的研究工作。

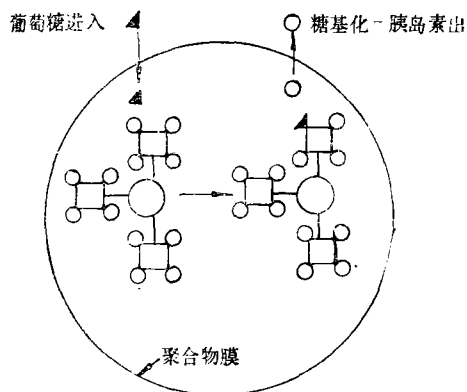
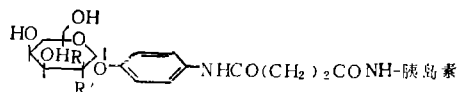


图2 自调节胰岛素释放体系

○琼脂糖4B珠；○糖基化胰岛素；
□刀豆球蛋白A；▲葡萄糖

由Con A释放糖基化胰岛素，且它由此装置自由扩散，因而可得葡萄糖浓度响应胰岛素释放体系。

所用糖基化胰岛素为琥珀酰氨基苯基- α -D-吡喃葡萄糖苷胰岛素 (SAPG-胰岛素) 和琥珀酰氨基苯基- α -D-甘露糖苷胰岛素 (SAPM-胰岛素)。结构如下：



SAPG-胰岛素 R—H, R'—OH

SAPM-胰岛素 R—OH, R'—H

表1列出了这些糖基化胰岛素和葡萄糖与固定于琼脂糖4B珠上Con A的结合亲和性，胰岛素衍生物结合常数相当高的原因，是由于糖基化胰岛素上酰氨基苯基的存在增大了与Con A配合物的稳定性。

表1 与Con A的结合常数

配位体	K(M-L)
葡萄糖	1.0×10^3
SAPG-胰岛素	3.4×10^3
SAPM-胰岛素	8.3×10^3

注：M—中心形成体；L—配位体。

糖基化葡萄糖响应于葡萄糖浓度的释放除了与结合常数有关，更与膜对葡萄糖及糖基化胰岛素渗透有关，研究表明经 $0.1\mu\text{m}$ 的聚碳酸

酯微孔膜，葡萄糖的渗透系数 P 为 $3.43 \times 10^{-7} \text{cm}^2/\text{s}$ ，延迟时间小于5分钟，对SAPG-胰岛素 P 为 $2.45 \times 10^{-8} \text{cm}^2/\text{s}$ ，延迟时间小于30分钟，这样的扩散特性较为适宜。

填充Con A-琼脂糖珠柱释放实验表明糖基化胰岛素释放体系可较快、更大程度地响应。

将此体系植入犬的腹膜内可得到一定结果，糖尿病模型的犬植入此自调节胰岛素释放体系，容许保持葡萄糖水平在 $50 \sim 80 \text{mg/dl}$ 。

理想的胰岛素自调节释放体系，是在窝中葡萄糖浓度高于高血糖水平时，糖基化胰岛素应迅速交换，所置换的G-胰岛素可迅速地经窝膜扩散；而当葡萄糖水平回复至低的正常值时，G-胰岛素以很短的时间延迟停止释放，依据这种体系设计的装置采用多孔性聚甲基丙烯酸羟乙酯、再生纤维素、聚碳酸酯或聚偏二氯乙烯(PVDF)膜。因为可能的免疫原性，此膜应起分子筛作用，以防Con A从所制造的装置透漏。具有Con A溶液或固定化珠的装置的缺点是交换扩散开始缓慢，而且Con A可能渗漏。虽然交联Con A装置没有这些问题，但其终止释放延迟时间较长。

最近，K. Makino, S. W. Kin等以两端为氨基的聚氧化乙烯(PEO)、含SAPG-胰岛素的Con A水溶液、三乙胺和1,6-己二胺的油包水乳液与癸二酰氯的环己烷-氯仿溶液进行界面缩聚，得到平均直径为 $70\mu\text{m}$ 的微囊化Con A^[4]。将此载有Con A-SAPG-胰岛素的微胶囊封闭于热封的PVDF窝(表面积为 16.95cm^2)，SAPG-胰岛素从这些微胶囊中迅速释放，当葡萄糖浓度由50改变至 500mg/dl 时，时间延迟小于10分钟；而当糖浓度由500降至 50mg/dl 时，释放速率立即减小且无时间延迟。SAPG-胰岛素释放的决定条件为被释放SAPG-胰岛素经微囊化膜的渗透，由于微胶囊表面积大，可使葡萄糖及G-胰岛素迅速释放，其时间延迟短，且可存留Con A而不渗漏。这种亲水性尼龙微胶囊化Con A和SAPG-胰岛素作为自调节胰岛素释放装置正在进行体内研究^[5]。

另外的一些研究工作则集中于聚合物改性,以优化胰岛素的释放,如利用葡萄糖氧化酶(GOD)使聚合物膜发生化学变化,而促进胰岛素释放。Ishihara等^[6]开发了固定化葡萄糖氧化酶的甲基丙烯酸二乙氨乙酯-甲基丙烯酸羟丙酯共聚物膜。葡萄糖可与此固定化酶反应生成葡萄糖酸及过氧化氢。过氧化氢与聚合物上的蔗糖胺部分产生氧化还原反应,使此聚合物的极性增大,促进胰岛素的渗透,但尚缺与此氧化相反的机理,使膜回复至还原葡萄糖敏感状态。

伊藤等将再生纤维素以等离子引发丙烯酸接枝后,利用碳化二亚胺在聚丙烯酸中引入葡萄糖氧化酶(GOD)^[2],不存在葡萄糖时,聚丙烯酸解离,大分子链伸展;有葡萄糖的场合, GOD使其氧化成葡萄糖酸, pH 降低,聚丙烯酸大分子链收缩,使胰岛素渗透性上升。

3 物理刺激响应体系

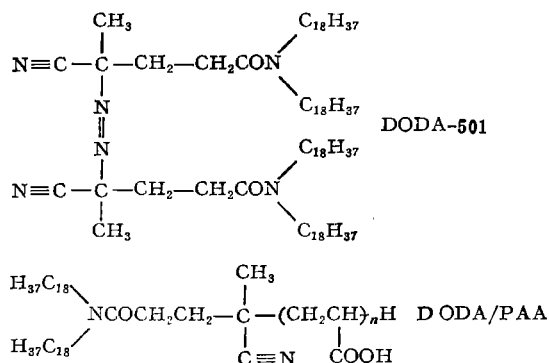
鉴于聚合物体系对外界刺激如光、电场、pH、热等极为敏感,故可将其对物理信号变化的响应性用于药物释放体系。

降低抗肿瘤药物的副作用,选择对肿瘤细胞靶向药物极其重要。然而,利用特异归巢装置,如单克隆抗体仍难于实现,故寻求非特异性靶向技术激励着许多研究者,他们从恶性肿瘤细胞与正常细胞物理和化学性质差异出发,研究药物靶向问题^[7]。

由于肿瘤细胞表面富集神经氨酸,肿瘤细胞的微环境比正常细胞更显酸性。且肿瘤细胞代谢作用旺盛,剧烈地生成酸性化合物。例如,葡萄糖加入介质中,肿瘤细胞生成大量乳酸,使得肿瘤细胞周围的pH值较正常细胞周围低。基于以上考虑,可将 pH 响应药物释放体系用于肿瘤化疗。

H. Kitano 等用亲脂的引发剂 DODA-501,使亲水性单体丙烯酸聚合成齐聚物(DODA/PAA),再将所制得的此中级两性化合物与磷脂, *L*- α -二棕榈酰磷脂酰胆碱

(DPPC)分散于水中,得稳定的脂质体(DODA/PAA-DPPC)。结构如下所示:



载有聚丙烯酸齐聚物的脂质体有显著的 pH 敏感性,在酸性条件下, PAA 的羧基可与 DPPC 分子上的季胺盐静电相互作用而缔合,而在弱碱性条件 (pH 8.0) 下,聚丙烯酸阴离子完全不与 DPPC 脂质体缔合。因此此 pH 响应性脂质体可用于释放荧光基团曙红。

物理信号变化响应而产生药物释放的体系可用于局部部位诱导装置,即可由外界的物理信号控制药物释放的通-断特性。如根岸等从生物体外以微波控制抗癌药物(氨甲嘌呤)的释放,他们以降解性聚-N⁵(3-羟丙基)-*L*-谷氨酰胺 (PHPG) 与药物键合,再将此药物注入癌变部位,用 350 MHz 微波照射使药物释放。

因交流磁场的磁感应可以加速药物释放, Langer 等开发了包埋有磁环的牛球状乙烯酯酸乙烯酯共聚物的胰岛素释放体系,施加振动磁场,则胰岛素呈脉冲型释放。

对于温度变化响应体系可利用脂质体的磷脂二重膜在相转变温度 (T_c) 以下显示液晶态而于温度高于 T_c 时为凝胶态的特点,考察物质横穿磷脂二重膜时渗透性能的温度响应性。

溶胀聚合物凝胶大分子链的线团→球 (coil-globule) 的转变,使凝胶由溶胀状态急剧地转换为退溶胀状态。1978 年 T. Tanaka 观察到聚丙烯酰胺凝胶部分碱性水解物于水-丙酮溶液中的此种相转移现象。这时,水溶性高分子由亲水部分及疏水部分构成,它在水中

可溶, 丙酮中不溶, 将聚丙烯酰胺交联成凝胶, 其溶胀行为随水/丙酮混合比例而变化, 即随丙酮浓度增大, 连续收缩 (图3A)。若此聚丙烯酰胺凝胶部分水解, 凝胶网络中引入电解质离子成部分离子化凝胶, 则如图3B所示, 在某一溶剂组成时产生不连续的体积变化。

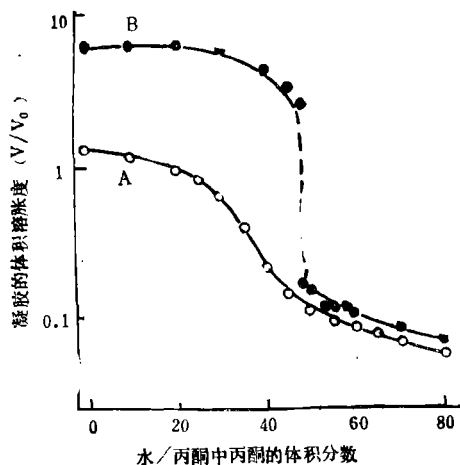


图3 聚丙烯酰胺凝胶在水/丙酮混合溶剂中体积溶胀度的变化
A—非离子凝胶；B—部分离子化凝胶

这类凝胶的温度响应性, 根据高分子与溶剂的相图可分为, 升温时凝胶收缩的称为低温溶解型, 升温时凝胶溶胀的则为高温溶解型。具有两种相图性质的凝胶, 即升温溶胀, 再继续升温收缩的, 叫做再回归型。例如 N -单烷基取代聚丙烯酰胺:

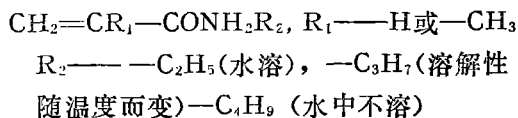


图4所示为聚 N -异丙基丙烯酰胺凝胶伸缩的溶剂组成及对温度的响应性。

可见, 混合溶剂中甲醇含量增大时, 凝胶体积发生不连续的变化, 转移温度移向低温, 凝胶在高温下收缩。这是因为低温时侧基与水的相互作用 (水合) 为主; 温度升高时, 由于分子链的热运动, 熵效应显著, 分子链水合, 而使凝胶退溶胀^[8]。

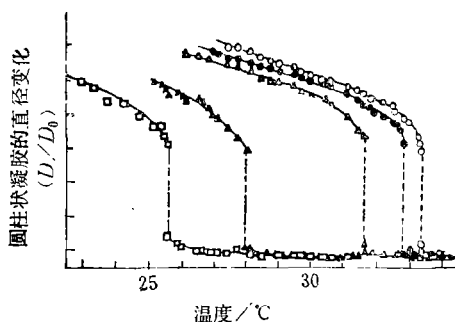


图4 聚 N -异丙基丙烯酰胺凝胶于水/甲醇混合溶剂中其圆柱直径对温度的依赖性

甲醇含量: ○—2%; ●—4%;
△—7%; ▲—12%; □—16%

S. W. Kim等以此温度响应性聚合物作为分子阀, 在多孔性尼龙胶囊表面接枝 N -异丙基丙烯酰胺, 研究胶囊内部萘二磺酸钠的释放。聚 N -异丙基丙烯酰胺 (PIPAAm) 熔点 (C_p) 为 35°C 左右。当 $T > C_p$ 时, 大分子链形态紧密, 胶囊表面为接枝链包覆, 离子释放受抑制; 当 $T < C_p$ 时, 大分子链伸展, 则离子的渗透性显著增大。

虽然 N -烷基取代聚丙烯酰胺可制备温度响应性凝胶, 但因其机械强度低且脆而影响其应用, 交联PIPAAm的这些缺点可藉与玻璃化转变温度低的共聚单体如甲基丙烯酸丁酯 (BMA) 共聚而克服, 所得P(IPAAm-Co-BMA) 共聚物凝胶, 具有一定的机械强度, 低温时溶胀, 温度上升时, 凝胶中放出水而收缩。20 $^\circ\text{C}$ 到30 $^\circ\text{C}$ 间温度呈阶梯变化时, 凝胶膜中葡萄糖、胰岛素或吲哚美辛 (消炎痛) 的渗透性研究表明, 20 $^\circ\text{C}$ 时溶质渗透明显, 但30 $^\circ\text{C}$ 渗透终止。吲哚美辛可在聚合物基材中分散均匀, 其在磷酸缓冲液-生理盐水中于20 $^\circ\text{C}$ 到30 $^\circ\text{C}$ 间阶梯温度时, 释放行为和渗透特性相同, 几乎无时间延迟, 可进行药物的通-断控制。其机理见图5, 即由溶胀状态变成收缩状态时, 在凝胶表面形成收缩的致密层, 它对物质的渗透和释放起通-断作用。

凝胶的温度响应性的起因为水与高分子基材的相互作用的变化。两种水溶性高分子混合

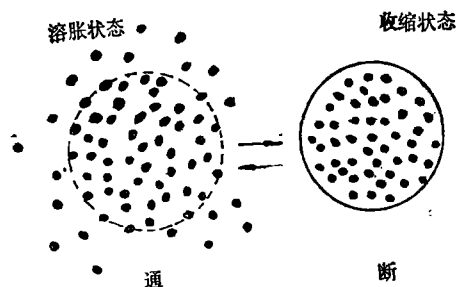


图5 P(IPAAm-Co-BMA)共聚物凝胶的药物释放通-断与表面收缩的关系

时,于某一浓度相分离,则可以互穿网络(IPN)形成凝胶。例如,丙烯酰吡咯烷(APy)与聚乙二醇(PEO)的IPN,单体单元1:1 mol时溶胀最大。从图6可见与PAPy及PEO均聚物相比,IPN凝胶溶胀随温度的变化率高。

岡野等以丙烯酰胺和甲基丙烯酸烷酯共聚物与聚丙烯酸合成IPN凝胶,大分子链间存在氢键。低温时因氢键呈收缩状态;温度上升,氢键破坏,而处于溶胀状态。在特定的转移温度时由收缩急剧变成溶胀状态。这样的IPN凝胶释放镇痛消炎药苯酮苯丙酸,低温时抑制释放;高温时释放药物。

由于互穿网络中各聚合物网络有相对的独

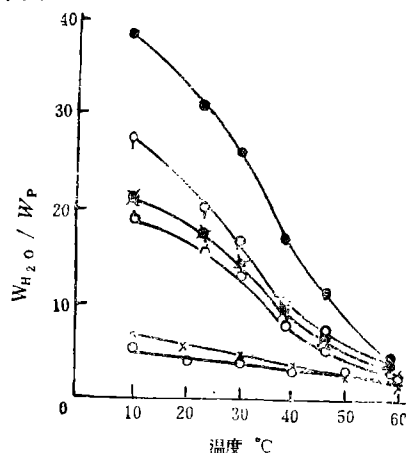
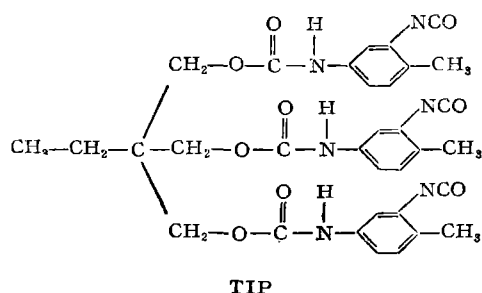


图6 PAAc-PEO IPN凝胶溶胀与温度的关系

PEO含量 (mol %): $\blacksquare$ 0; $\triangle$ 36.3; ∇ 49.2;
 $\bullet$ 58.7; $\star$ 100
 W_p —凝胶干重; W_{H_2O} —凝胶吸水量

立性,这样可以聚N-异丙基丙烯酰胺,热响应性凝胶为基础,利用IPN技术,保持其溶胀转变温度(31~33℃)及热敏特性,而以另一网络来改善凝胶的力学性能。据此, S. W. Kim等^[9]以IPAAm与二甲基丙烯酸乙二醇酯(EGDMA)的自由基聚合形成一个聚合物网络;用二端羟基聚(氧化乙烯-二甲硅氧烷-氧化乙烯)(PEO-PDMS-PEO) ABA三嵌段共聚物与1,1,1-三[N-(4'-甲基-3'-异氰酸苯基)氨基甲酰-羟甲基]-丙烷(TIP)的-OH和-NCO间加成聚合形成另一网络,两个聚合



物网络构成IPN。他们以吡啶美辛及苯酮苯丙酸作为模型药物考察了此热敏性水凝胶对它们释放的通-断特性,表明它们经PIPAAm/PEO-PDMS-PEO(80/20) IPN的释放与PIPAAm相应的松弛过程有关。药物的脉冲释放行为与热敏凝胶的溶胀-退溶胀性能、药物溶解度对温度依赖性及所采用的温度有关。这两种药物由80/20 IPN释放特性与交联PIPAAm类似。

本文作者研究了聚丙烯酰胺(PAM)-聚醚(PEG-PPG)与聚丙烯酸(PAA)以IPN形成的凝胶的特性^[10]。结果表明聚电解质凝胶的溶胀特性与pH及离子强度有关,如图7、图8所示。

从图7可见聚合物在碱中溶胀率明显高于酸中的溶胀率。这主要是由于网络中醚链上的氧与PAA羧基上的氢形成的氢键,在碱性溶液中受到破坏^[11],故凝胶内作用力减少,体积增大。溶胀率增大的另一原因与PAA在酸、碱溶液中的电离情况有关。

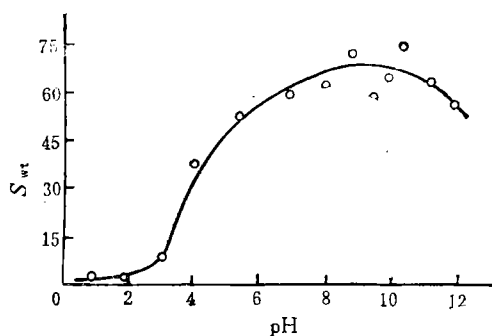


图7 (PEG-PPG-PAM)-PAA凝胶
重量溶胀率 S_{wt} 与pH的关系
离子强度 $I=0.1$; 温度 $T=24^{\circ}\text{C}$

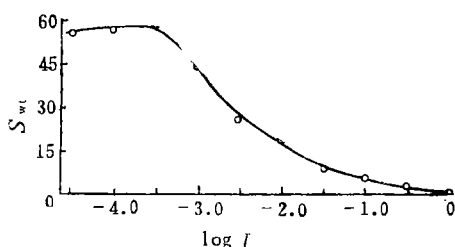


图8 (PEG-PPG-PAM)-PAA凝胶
重量溶胀率(S_{wt})与离子强度
(I)对数关系
 $\text{pH}=7.0$

图8中溶胀率与离子强度的关系, 显示出离子对网络中氢键的缔合和解缔合的影响。

除此之外, 我们还研究了(PAM-PEG-PPG)-PAA凝胶在电场下的行为。结果发现试样在直流电场作用下向阴极方向弯曲, 而且在阳极方向溶胀, 其对电场“刺激”所作的“响应”(以中心处曲率表示)如图9所示。

虽然对其机理尚有许多问题正在研究之中, 但一些结果表明可能与pH及离子在电场作用下的分布对试样的溶胀影响有关^[12]。

(PAM-PEG-PPG)-PAA在pH、离子强度、电场等刺激下, 溶胀和屈曲的可逆特性, 使其在智能性药物释放体系的研究和应用中成为很有希望的材料。

S. W. Kim等以EGDM交联2-丙烯酰胺基

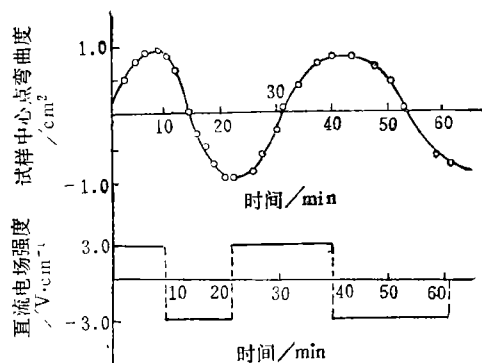
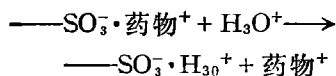


图9 (PEG-PPG-PAM)-PAA凝胶
在直流电场作用下的弯曲率与时间关系
($0.016\text{mol Na}_2\text{CO}_3$ 溶液中)

-2-甲基丙磺酸与甲基丙烯酸丁酯的共聚物P(AMPS-Co-BMA)得到在中性pH值下带负电荷的聚电解质凝胶。用非荷电性药物(氢化可的松)及荷电性药物(氯化乙基(3-羟苯基)二甲铵)为模型化合物, 研究电场对溶质由聚合物凝胶基材释放的影响。结果表明电流可促进氢化可的松由原始干燥凝胶释放至 0.002mol NaCl 溶液中, 且除了电流施加时有小的脉冲外, 整个释放符合一级释放动力学。此脉冲与药物溶液在此聚合物基材中本体挤压有关。荷电药物从凝胶基材中向蒸馏去离子水中的释放可为电流促进, 并完全呈现出“通-断”脉冲。这是因为荷正电的药物和在阴极上所生成的质子间离子交换。



故施加电场可以通-断方式控制阳离子在聚合物基材中的交换速率。

4 结束语

随着科学的发展, 技术的进步, 人们对疾病的治疗效果和治疗手段的要求也日益提高。就药物控制释放系统而言, 提高药效、简化用药方式、降低副作用一直是人们的努力方向。长期以来, 能做到同时满足上述要求的理想控

制释放系统并非容易。而智能性高分子聚合物,以其特有的结构而决定的特定的“刺激应答”性能,能很好地满足定位释放、对疾病刺激产生响应性释放以及人为进行某种目的释放,这无疑会对药物控制释放系统的研究和应用起到不可忽视的推动作用,从而将成为下世纪控释系统的研究方向^[14]。

5 参考文献

- 1 高木俊宜.未踏科学技术.1990, 157:2
- 2 岡野光夫, 櫻井靖久.高分子, 1990, 39(9):662
- 3 Leah A Seminoff, Sung Wan Kim, ed. by J. Kost, Pulsed and self Regulated Drug Delivery. CRC Press, 1990
- 4 Kimiko Makino, Eric J Mack, Tetsuo Okano, Sung Wan Kim, J. Controlled Release, 1990, 12:235
- 5 Sung Wan Kim, Chaul Min Pai, Kimiko Makino Leah A Seminoff, David L Holmberg, Jeremy M Gleeson, Dana e wilson, Eric J Mack, J. Controlled Release, 1990, 11:193
- 6 Lshihara K, Kobayashi M, Shinohare I. Makromol chem Rapid Commun, 1983, 4:327
- 7 Hisomi Kitano, Yasumasa Akatauka, Norio Ise. Macromolecules, 1991, 24:174
- 8 奥居德冒.别册化学工业, 1990, 34(4):478
- 9 Katsuya Mukae, You Han Bae, Tetsuo okano, Sung Wan Kim. Polym. Journal, 1990, 22(3): 206
- 10 姚康德, 孙珊, 王淑红. Stimuli-Responsive polymer in Biomedical Research (待发表)
- 11 Shiro Nishi, Tado KOTAKA. Polymer Journal, 1989, 21(5):393
- 12 De Rossi D E, Chiarelli P, Buzzigoli G, Domenici C, Lazzeri L. Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs, 1986, 32:157
- 13 Kwon I C, Bae Y H, Okano T, Berner anet B, Kim S W. Macromol. symp, 1990, 33:265
- 14 岡野光夫.化学技术志.MOL, 1988, 12:30

Intelligent Drug Delivery System

Yao Kangde, Sun Shan and Peng Tao

(Department of Material Science and Engineering, Tianjin University, Tianjin, 300072)

Summary The paper deals with progress in intelligent drug delivery system based on stimuli responsive polymers. The autofed back mechanism of systems and on-off characteristics of drug release are discussed as well.

Key words Intelligent polymer. Stimulus response, Drug delivery system

《橡塑并用技术及原理》

该书阐述了橡塑并用的基本原理,橡塑并用体系的热力学、流变性能和形态结构,橡塑并用体系相容性的影响因素及其改善与表征方法。同时还讲述了橡塑并用技术及应用,介绍了大量橡塑并用制品的配方与性能及其生产工艺,如橡塑鞋泡沫底、仿革底、透明底和注塑底;橡塑并用的难燃输送带、难燃抗静电导风筒、阻燃电线电缆和阻燃地板;橡塑并用的运输带、三角带、胶管与树脂管、胶辊、力车胎、耐油胶板、密封制品与纺织制品等。该书理论与实践相结合,内容丰富、实用性强,可供大专院校师生、研究生、科技人员、技术干部和技术工人参考。

该书总结了作者多年从事橡塑并用研究与应用的工作,部分内容在橡塑并用学习班上讲授过,此次出书时又承4位专家审阅。该书已由四川大学出版社出版,书号:ISBN 7-5614-0421-2/TQ. 2, 每册邮购价:5.20元,购者请邮局汇款交作者何道纲收,地址与单位:成都武侯祠大街30号,四川省化工研究所,邮政编码:610041。