

可降解聚合物药物膜的研究进展

谢晓锐, 张黎明, 易菊珍*

(中山大学化学与化学工程学院高分子研究所, 广州 510275)

摘要:综述了可生物降解聚合物药物膜的组成、制备方法及其药物释放行为的影响因素, 为可生物降解聚合物药物膜的研究开发提供参考。

关键词:可生物降解聚合物药物膜; 制备; 控制释放

可生物降解聚合物药物膜是指将药物跟可生物降解聚合物复合在一起制成的膜材料, 它是一类重要的控制释放给药系统(controlled release drug delivery system, CRDDS), 具有广泛的应用前景。它不仅使药物在预定时间、按某一速度释放于作用器官或特定靶组织, 使药物浓度较长时间维持在有效浓度内, 而且在生物体内能被逐渐破坏, 最后完全从生物体内消失^[1]。由于其具有可降解性和良好的生物相容性, 因此被广泛应用于生物医药领域。本文将从可生物降解聚合物药物膜的组成、制备方法和影响药物释放行为的因素三个方面总结可生物降解药物膜的研究进展。

1 生物降解聚合物药物膜的组成

生物降解聚合物药物膜主要由药物和可生物降解的聚合物组成。各种西药、蛋白质等都可用于药物膜, 可生物降解的聚合物包括: 天然及其改性的聚合物, 如: 甲壳素与壳聚糖、瓜尔胶、纤维素及其衍生物等; 合成的聚合物, 如: 聚乳酸及其与羟基乙酸的共聚物、聚酸酐、聚膦腈、氨基酸类聚合物和聚己内酯等。由于单一的聚合物作为载体存在性质单一, 难以很好地调控药物释放速率等缺点, 常常使用两种或两种以上材料进行共混制膜。

1.1 甲壳素与壳聚糖

甲壳素是一种天然多糖, 广泛存在于节足动物的甲壳和细菌细胞壁中, 具有多种生物活性, 其降解机理是酶解。壳聚糖(poly-*b*-(1, 4)-2-amino-2-deoxy-*D*-glucose)是甲壳素脱乙酰化产物, 是目前已知的天然多糖中唯一的碱性多糖, 具有较高的亲水性和吸水性, 其吸水性与其脱乙酰度有关, 并且能对介质的 pH 值做出响应。由于其分子链上的氨基带有正电荷以及分子与基底膜和细胞外基质中的糖氨聚糖分子的结构相似, 因此有助相关细胞的黏附和组织的生长。壳聚糖具有无毒性、无刺激性、可降解性和优良的生物相容性, 是一类优良的医药材料^[2]。壳聚糖可以跟很多聚合物材料混合从而提高其性能^[3]。彭湘红等^[4]用左氧氟沙星作为模型药物, 壳聚糖为载体, 制得了具有一定缓释功能的涂层药物膜。

1.2 瓜尔胶

瓜尔胶(guar gum), 瓜尔豆胶是一种中性的天然线状半乳甘露聚糖胶, 是从瓜尔豆种子的胚乳中提取得到的, 属于非离子型高分子。在结构上, 以 β -1, 4 键相互连接的 *D*-甘露糖单元为主链, 不均匀地在主链的一些 *D*-甘露糖单元的 C6 位上再连接了单个 *D*-半乳糖(β -1, 6 键)为支链, 其半乳糖与甘露糖之比约为 1:1.8。瓜尔胶能分散在热水或冷水中形成半透明粘稠液, 不溶于乙醇等有机溶剂, 为天然胶中粘度最高者。长时间高温处理将导致瓜尔胶产生降解, 使粘度下降。瓜尔胶溶液在 pH=8~9 时可达最快水化速度, 然而大于 10 或小于 4 则水化速度反而慢。可以对瓜尔胶进行改性, 以提高其理化特性^[5]。Rama

基金项目:中山大学百人计划科研启动基金资助项目(31000-3253290)、广东省自然科学基金研究团队项目(039184)、国家自然科学基金资助项目(30470476);

作者简介:谢晓锐(1981—), 男, 硕士研究生;

通讯联系人: E-mail: cesyzj@zsu.edu.cn

等^[6]用瓜尔胶和消炎痛制备了结肠特效药。

1.3 纤维素及其衍生物

纤维素(cellulose)是一种天然高分子化合物,它是由许多 D-吡喃葡萄糖彼此以 β -(1-4) 苷键连接而成的线型巨分子^[7],是自然界中最丰富的可再生资源,具有可生物降解性、安全性、亲水性,高溶胀性,是一种良好的生物医用材料。

纤维素的改性衍生物(如 HPMC)也广泛用于可降解生物医药中。Samani 等^[8]用羧甲基纤维素(HPMC)混合物做基质,双氯芬酸钠做模型药物,制成了药物片。

1.4 聚乳酸及其共聚物

聚乳酸是典型的合成可降解线型聚羟基脂肪酸酯。聚乳酸在生物体内降解后生产乳酸,而乳酸是体内的中间代谢产物,因而聚乳酸具有极高的生物相容性和生物安全性。聚乳酸具有各种不同构型的聚合物,其中,应用较为广泛的是左旋聚乳酸(PLLA)和外消旋聚乳酸(PDLLA)。左旋聚乳酸分子中的不对称碳链为规整构型,聚合物呈半结晶态,降解吸收时间较长;而外消旋聚乳酸分子中的不对称碳链为非规整构型,聚合物呈无定形态,降解吸收时间相对较短。聚乳酸(PLA)可与羟基乙酸(PGA)等共聚,以获得一系列具有良好生物相容性和物理力学性能的材料^[9]。

1.5 聚己内酯

聚己内酯是由 ϵ -己内酯单体聚合而成,无毒并具有良好的生物相容性、生物降解性。为半结晶聚合物,玻璃化温度极低(-62°C),室温下呈橡胶态,热稳定性好,对小分子药物具有极好的通透性。在生理环境下,主要是通过水解降解,某些情况下也可发生酶解降解。低分子量的聚己内酯酯碎片可被吞噬细胞吞噬并在细胞内降解。由于分子中含有较长的亚甲基链段,降解速度较慢。PCL 与 PDLLA 共聚或共混后,其降解速率明显加快^[10]。Shen 等^[11]用 PCL、PDLLA 和 CL 与 LA 单体的无规共聚物两两混合作为基质,用快诺酮作模型药物,研究了药物膜的释药行为。Shimon^[12]等用 PCL 和脂肪族聚酐共混研究了其释药行为。

1.6 其它聚合物材料

邱利焱等^[13]研究了聚[(双-甘氨酸乙酯)膈腈]/聚[丙交酯-co-乙交酯]药物膜的释放行为。黄怡等^[14]研究了聚乙烯醇(PVA)固载 β -环糊精线型高聚物对药物喜树碱和苯丁酸氮芥的控制释放行为。Rujiravanit 等^[3]研究了蚕丝蛋白/壳聚糖混合膜对茶碱等药物的释放行为。

2 制备方法

可生物降解聚合物药物膜的制备方法中,较多使用的是溶剂-蒸发方法,即先将聚合物和药物分别用适当溶剂溶解,然后均匀混合在一起,制成涂膜剂,然后脱泡,再在某种基板上涂膜,最后干燥除去溶剂,即得所要的药物膜。不同文献报到的具体方法在溶解温度、溶解时间、基板材料、干燥温度和时间等上有所差异^[4, 13-16]。此外还有使用浇铸刀具^[17]制膜或压片机^[6]压片的方法。

3 影响药物释放行为的因素

药物从聚合物基质中释放可分为扩散释放和降解释放两个方面,凡是影响这两个方面的因素都会最终影响膜的释药行为。这些影响因素大致包括聚合物和药物的结构和性质、药物膜的制备方法和药物膜的释药环境条件。

3.1 聚合物和药物的结构与性质的影响

(1) 聚合物的亲水性好、溶胀性能高和降解速度快,则有利于药物从聚合物中扩散和释放出来,从而药物的释放速率快;

(2) 药物的亲疏水性和药物的分子尺寸的影响。邱利焱^[13]用考马斯亮蓝、5-氟尿嘧啶和快诺酮从聚膈腈/聚酯共混膜中的释放情况,发现由于 5-氟尿嘧啶比考马斯亮蓝易溶于水,能快速通过扩散作用释放出来,因而其暴释现象较考马斯亮蓝更明显。分子尺寸大的药物,其在聚合物基质中的扩散速度较慢,因

而它的释放速度和释放量都较低^[3];

(3) 聚合物之间和聚合物与药物之间的相互作用的影响:若聚合物之间能很好相溶而成为均匀体系,则不利于水分的进入和药物的扩散,使释药速率降低;若聚合物之间相溶性不好,出现相分离,则膜表面会变得粗糙,造成膜表面积增大,吸水率上升^[15],且相分离区还会给水分子的进入和药物的释放提供额外通道^[11],从而使释药速率加快。若聚合物(特别是多糖类聚合物)之间^[16]或聚合物与药物之间能形成氢键,同样不利于水分的进入和药物的扩散,从而降低药物的释放速率^[4]。交联剂可以保持膜的形状的稳定性,但同时又会限制膜的溶胀率,当交联剂浓度较低时,聚合物交联密度较低,聚合物可以大量地溶胀,聚合物的网孔较大,更多的药物分子能够渗透到外部环境;反之,交联剂浓度较大,聚合物交联密度就大,聚合物的溶胀受到限制,网孔较小,药物的渗透就变得困难了^[3];增塑剂的性质会影响膜的性质,进而影响药物释放动力学。Lecomte 等用二丁基癸二酸酯(DBS)和三甲基柠檬酸酯(TEC)做增塑剂,研究乙基纤维素与甲基丙烯酸-co-乙基丙烯酸酯共混膜的释药行为,发现疏水性增塑剂二丁基癸二酸酯在释药过程中停留在聚合物膜中,保证了膜在释药过程中的力阻,而相反的,亲水性三甲基柠檬酸酯则会从药物膜中流失出来,造成药物膜的膜机械抵抗性的降低,加速膜裂缝的形成,从而加速药物的释放速度^[18]。

3.2 药物膜的制备方法的影响

(1) 聚合物混合比例的影响。通过调节共混组成的比例可以调节共混物的降解速度,进而调节药物的释放速度^[13]。将一种药物在其中扩散速率较快的聚合物跟另一种药物在其中扩散速率较慢的聚合物相混和,通过调节这两种聚合物的混合比例,可以调节药物的释放速率^[19]。聚合物的混合比例不同,还会影响基质的溶胀性能,从而影响药物在其中的扩散释放行为^[3];

(2) 载药量的影响。王凯等^[20]研究了以壳聚糖为基质的丹参药膜的体外释药特性,发现载药量越大者释药速率也越快,这与药物的扩散浓度梯度有关;

(3) 铸膜液浓度的影响。孟平蕊等^[21]研究壳聚糖与生发药物缓释膜的制备和性能,发现制备药物膜时,壳聚糖浓度太高,则溶解时间太长,不易静置脱泡,会发生缓慢降解,所制壳聚糖溶液粘稠涂层过厚且不宜均匀涂膜,膜中生发药物 A 的释放速率太小;而浓度太低,壳聚糖溶液流动性太大,也不易成膜。所以,铸膜液浓度要适当;

(4) 药物膜厚度的影响。制剂厚度的增加加长了内部药物释放所经路径的长度而且外部的水需要更多的时间向内渗透溶解药物,从而阻碍了药物的释放^[13]。朱希强等^[22]报道了羧甲基纤维素钠/超氧化物歧化酶(SOD)口腔膜剂的研制,发现膜越厚,其药物释放速率越慢。

3.3 药物膜释药的环境条件的影响

有些药物在酸性和碱性条件下的溶解度不同,因而体系 pH 值的变化会引起药物释放速率的变化^[14]。酸性条件下, H^+ 会破坏聚合物键中的氢键,使聚合物基质溶胀率增大,药物释放量增大^[3]。陈建勇等^[23]研究了丝素蛋白/5-氟尿嘧啶(5-FU)复合膜的释药性能,发现在不同 pH 值的介质中,药膜中 5-FU 的释放速度依次为 $pH=9 > pH=7 > pH=3 > pH=5$,这是因为丝素是弱两性天然高分子,其等电点 pI 值约为 4.5,在靠近等电点时丝素蛋白吸水相对较少、溶胀程度较小,在等电点两侧,随着酸度的增大或碱度的增强,丝素蛋白相应的吸水、溶胀程度逐渐增大,并且在溶液 pH 值较高时丝素膜的溶解量明显增大,当 pH 值大于 8 时 5-FU 有负离子化倾向,此时丝素蛋白亦荷负电,它对负离子化的 5-FU 有相斥作用。

4 小结

可生物降解药物膜应用前景广阔,其材料来源丰富,基本上凡属可生物降解的医用材料都可用于这种药物膜的制备,通过不同聚合物的共混更是可以得到各种性能各异的膜材料。影响药物膜的释药行为的因素很多,从材料性质、制膜方法到释药环境条件都会影响到膜的最终释药行为。通过聚合物和药物的适当搭配及制膜工艺的调整可以得到所需药物释放性能的药物膜。

(下转第 83 页)

Progress of Flame Retardants and Built System for Polyethylene

LIU Yuan, JIA Run-li, LIU Xue-yi

(Research Institute of Plastics, North University of China, Taiyuan 030051, China)

Abstract: Progress of flame retardants and built system for polyethylene are summarized in this paper, the halogenfree flame retardants are introduced in detail. The developing trends of flame retarded modification of polyethylene are analyzed briefly.

Key words: Polyethylene; Flame retardant; Halogen-free flame retardant

(上接第 77 页)

参考文献:

[1] 李玉宝. 生物医学材料. 北京: 化学工业出版社, 2003, 46, 209.
[2] 李玉宝. 生物医学材料. 北京: 化学工业出版社, 2003, 218~219.
[3] Rujiravanit R, Kruaykitanon S, Jamieson A M, et al. Macromol Biosci, 2003, 3: 604~611.
[4] 彭湘红, 陈春华. 湖北大学学报(自然科学版), 2004, 26(2): 147~150.
[5] 朱昌玲, 薛华茂, 孙达峰, 等. 中国野生植物资源, 2005, 24(4): 9~12.
[6] Rama Y V, Krishnaiah Y S R, Satyanarayana S. J Control Release, 1998, 51: 281~287.
[7] 张黎明. 高分子通报, 1999, 1: 78~84.
[8] Samani S M, Montaseri H, Kazemi A. Eur J Pharm Biopharm, 2003, 55: 351~355.
[9] 李玉宝. 生物医学材料. 北京: 化学工业出版社, 2003. 46, 220~223.
[10] 李玉宝. 生物医学材料. 北京: 化学工业出版社, 2003. 46, 227.
[11] Shen Y, Sun W, Zhu K J, et al. J Biomed Mater Res, 2000, 50: 528~535.
[12] Ben-shabat S, Abuganima E, Raziell A, et al. J Polym Sci A, 2003, 41: 3781~3787.
[13] 邱利焱. 科技通报, 2002, 18(2): 164~168.
[14] 黄怡, 范晓东, 张楠楠. 高分子学报, 2004, 6, 854~858.
[15] Cai Q, Bei J, Wang S. Polym Adv Technol, 2002, 13: 534~540.
[16] Fuller C S, MacRae R J, Polymer, 2001, 42: 9583~9592.
[17] Lecomte F, Siepmann J, Walther M, et al. J Control Release, 2003, 89: 457~471.
[18] Lecomte F, Siepmann J, Walther M, et al. J Control Release, 2004, 99: 1~13.
[19] Lyu S P, Sparer R, Hobot C, et al. J Control Release, 2005, 102: 679~687.
[20] 王凯, 赵浩如, 肇毅. 中国药科大学学报, 2001, 32(1): 21~24.
[21] 孟平蕊, 李良波, 张建群. 化学通报, 2002, 12: 836~839.
[22] 朱希强. 华东理工大学学报(自然科学版), 2005, 4: 442~494.
[23] 陈建勇, 刘冠峰, 沈之荃. 高等学校化学学报, 1999, 20(10): 1646~1650.

The Advance of Biodegradable Polymer Drug Film

XIE Xiao-rui, ZHANG Li-ming, YI Ju-zhen

(Institute of Polymer Science, School of Chemistry and Chemical Engineering, Sun Yat-Sen University, Guangzhou 510275, China)

Abstract: The classification, preparation and the factors that influence the release behavior of the biodegradable polymer drug film are reviewed in this paper, providing references for the research and development of preparation of biodegradable drug film.

Key words: Biodegradable Polymer Drug film; Controlled release