



药用合成高分子缓、控释材料研究进展

李卫红¹, 司 鹏², 雷 文^{1*}

(1. 南京林业大学, 南京 210037; 2. 江苏科技大学, 镇江 212000)

摘要:药物的缓、控释材料可以实现药物的平稳长期的释放,同时使药物治疗达到有的放矢的效果,高分子材料是制作药物缓控释材料的重要材料,包括天然高分子与合成高分子两大类。其中,天然高分子用作药物缓控释材料的研究已有多年的历史,已为人们所熟知。本文主要综述药用合成高分子缓、控释材料研究进展,分析了不同缓、控释材料的制备方法、释药原理和适用药物,为合成新型药用缓、控释材料,扩大药用缓、控释高分子材料的应用范围提供依据。

关键词:合成高分子; 缓释材料; 控释材料; 药剂

引言

传统的给药方式并不能实现药物的零级释放,会使血药浓度忽高忽低。血药浓度过高,则会引发一些毒副反应;血药浓度过低,则无效。而且药物对病灶组织和正常组织无选择性,所以经常不能达到预期的治疗效果。为了实现药物的平稳长期的释放,同时使药物治疗达到有的放矢的效果,人们开始着重研究药物的缓、控释材料。高分子材料是制作药物缓控释材料的重要材料,其中包括天然高分子与合成高分子。天然高分子中主要有多糖类(如壳聚糖及其共混物、环糊精及其衍生物等),蛋白质类(如白蛋白、丝素蛋白等)^[1];合成高分子主要有聚乳酸^[2]、聚酸酐^[3]、聚氨酯^[4]、聚天冬氨酸^[5]以及脂质体^[6]等。其中,天然高分子用作药物缓控释材料的研究已有多年的历史,已为人们所熟知,本文主要综述用作药物缓控释材料的几种主要合成高分子的研究进展。

1 合成高分子缓控释材料

1.1 聚乳酸

聚乳酸(PLA)是一种无毒、无刺激性、可完全生物降解的高分子材料,是世界上近年来开发研究最活跃的可降解高分子材料之一,也是生物降解高分子材料中最有发展前途的品种之一^[7]。其最常用的制备方法是丙交酯在催化剂(通常是辛酸亚锡)的作用下开环聚合而成。PLA 按照旋光性不同可以分为 3 种形态,分别为左旋聚乳酸(PLLA)、右旋聚乳酸(PDLA)、外消旋聚乳酸(*D, L*-PLA)。其中,PLLA 和 PDLA 是部分结晶高分子,力学强度较好,常用作医用缝合线、外科矫形材料及组织支架材料。*D, L*-PLA 是非结晶高分子,常用作药物缓释载体^[8]。聚乳酸用作药物缓释材料的方法通常是制成聚乳酸载药微球,如 Panusa 等^[9]制备的甲基强的松龙微球关节腔注射剂,与单纯的注射剂用甲基强的松龙相比,可使药物在关节腔内的作用时间得到延长,同时维持药物浓度。Selvam 等^[10]制备了姜黄素-PLGA-聚乙二醇-壳聚糖复式微球,一方面聚乙二醇的表面修饰作用可以提高微球表面亲水性,另一方面壳聚糖易吸水溶胀形成凝胶粘附层,这样一来不仅可以通过壳聚糖溶胀层厚度来控制药物的释放,同时可以增加微

10.14028/j.cnki.1003-3726.2015.01.010

收稿:2014-04-08;修回:2014-08-31;

作者简介:李卫红,女,主管药剂师,学士,主要从事药物管理和药学研究;

* 通讯联系人, E-mail: njfuleiwen@163.com.

球的粘附性。聚乳酸载药微球的制备方法基本可以分为三种:溶剂挥发法、喷雾干燥法和相分离法。其中用得最多的是溶剂挥发法中的油/水溶剂挥发法,其基本步骤如下:首先将药物和 PLA 溶于有机溶剂中(如二氯甲烷、三氯甲烷、乙酸乙酯等),再加入到含有乳化剂的水相中乳化形成油/水型乳液,在加热或减压条件下除去有机溶剂,使 PLA 与药物共同析出形成微球^[11]。但是这种方法也有局限性,只能用来制备不溶或难溶于水的药物微球,而水溶性药物在溶剂挥发过程中将向外水相扩散,导致包封率很低,因此一般不用本法制备。聚乳酸微球的释药机理是随着聚乳酸的降解其中的药物被缓释出来,从而实现药物释放的平稳性、长期性,避免血药浓度的忽高忽低。释药行为最主要是受聚合物的降解方式与药物在载体中扩散两个因素的影响^[12]。目前,采用聚乳酸载药微球的药类有甾体类药、麻醉药、抗癌药、抗生素、消炎药、抗疟疾药及止喘药等,正式上市的有促黄体激素释放激素 LHRH 类药物戈舍瑞林皮下植入剂(商品名 Zoladex)、亮丙瑞林肌肉注射混悬剂(商品名 Enamtone 和 Lupron)、皮下注射混悬剂(TAP-144-SR)、促甲状腺激素释放激素 TRH 类药物曲普瑞林(商品名 Decapetyl)、抗生素苯唑西林(商品名 ProstagSR)等。

1.2 聚酸酐

聚酸酐是一类新的可生物降解高分子材料,其具有优良的生物相容性和表面溶蚀性,降解速度可调及易加工性等优异性能,其中的酸酐键具有水不稳定性,遇水时发生水解生成单体二元或多元酸。这是所有聚酸酐所具有的通性,也是聚酸酐能够用于药物控制释放的基础^[13]。其制作方法主要有高真空熔融缩聚法、光气或双光气法、酰氯-羧酸酐化法以及开环聚合法等。到目前为止,已合成的聚酸酐种类较多,如脂肪族聚酸酐、芳香聚酸酐、聚酯酸酐和交联聚酸酐等。但能应用于药物缓控释等领域的仅有 P(CPP-SA)、P(FA-SA)、P(FAD-SA)、P(RAM-SA)、P(CPH-SA)等少数几类聚酸酐^[14]。聚酸酐及其共聚物用作药物缓控释材料主要有两种类型,即表面溶蚀型控释制剂和骨架型控释材料。制备工艺也主要有两种,分别是:

(1)压膜成型:聚酸酐与药物共溶于有机溶剂如二氯甲烷、氯仿后形成溶液,经喷雾干燥,形成粒度极小的固体粉末,用液压机在极高的压力下,在活塞形模具内压成圆片;

(2)熔融成型:将聚酸酐和药物采取溶剂共溶或物理混合研碎形成的固体粉末,在高于聚合物熔点 10℃ 左右熔融,然后注射成型或注入模具后,在极低的压力下压膜成型。

聚酸酐的释药机理与其自身的降解机理有直接关系。首先,聚酸酐在人体内外的降解为酸酐键的随机、非酶性水解,所以不会因为不同人的酶的差异造成降解速率不同;另外,因为聚酸酐具有表面溶蚀特性,即只有表面的聚酸酐有机会跟水接触,从而实现由外到内一层层的降解,而不像聚乳酸那样内外同时、随机降解,所以更容易使药物以恒定的速率释放。聚酸酐作为药物控释材料已经广泛地应用于治疗肿瘤、骨髓炎、糖尿病以及一些基因治疗的药物。

1.3 聚氨酯水凝胶

聚氨酯(PU)是由多元醇、小分子扩链剂和异氰酸酯聚合而成的共聚物,其中多元醇构成整个分子的软段,异氰酸酯是硬段,通过改变分子链中软硬段的组成成分及其比例可以改变 PU 的物理化学性能^[15]。PU 具有良好的生物相容性和优良的物理机械性能,对人体具有良好的生理可接受性,并且可以保持长期人体植入的稳定性。水凝胶是一类具有三维网络结构的聚合物,它在水中能够吸收大量的水分溶胀,并在溶胀之后能够继续保持其原有结构而不被溶解。水凝胶的表面蛋白质粘附及细胞粘附很少,所以在与血液、体液及人体组织相接触时,表现出良好的生物相容性,同时由于含有大量的水,水凝胶柔软而类似生物体组织,作为人体植入物可减少不良反应,因而在生物医学领域具有广泛的应用前景^[16]。将聚氨酯弹性体浸在药物的水溶液中可以制成聚氨酯水凝胶,作为药物控释载体。为了实现聚氨酯水凝胶的智能化,大多数情况下人们会在聚氨酯水凝胶上接枝或者利用互穿网络接上一些特殊的官能团,制成温度敏感型聚氨酯水凝胶或 pH 值敏感型聚氨酯水凝胶。温度敏感型聚氨酯水凝胶具有一定比例的疏水和亲水基团,温度的变化可影响这些基团的疏水作用以及大分子链间的氢键作用,从而使凝胶结构

改变,发生体积变化,取代基的链越长,温度敏感型 PU 水凝胶的敏感温度越低。pH 值敏感型聚氨酯水凝胶中含有大量易水解或质子化的酸、碱基团,如羧基和氨基,这些基团的解离受外界 pH 值的影响,当外界 pH 值变化时,这些基团的解离程度相应改变,造成内外离子浓度改变。另外,这些基团的解离还会破坏凝胶体内相应的氢键,使凝胶网络的交联点减少,造成凝胶网络结构发生变化,引起凝胶溶胀^[17]。这些聚氨酯水凝胶可以根据周围环境中温度或者 pH 值变化来调整自身的溶胀-解溶胀促使药物分子以一定速率从水凝胶基质中扩散作用于目的组织,从而发挥药物释放的靶向功能。当然,也可以通过水凝胶分子链降解的方法释放出药物分子,从而发挥疗效。

1.4 聚天冬氨酸

聚天冬氨酸是 20 种氨基酸之一,它具有氨基酸良好的生物相容性及可生物降解性的共同特点,而且,与其它聚氨基酸相比,聚天冬氨酸不局限于昂贵而复杂的 *N*-羧基环内酰胺(NCA)合成法,因此使聚天冬氨酸在药物控释材料的研究上成了一个热点。目前,制备聚天冬氨酸最优异的方法是酸催化缩合法,该法通常在惰性或负压条件下进行,以 *L*-天冬氨酸为原料,在催化剂的作用下热缩聚制备得到聚琥珀酰亚胺,然后再在碱性条件下水解得到聚天冬氨酸。该法简单易行,成本较低,产品分子量较高,生物降解性能良好,有可能得到工业化生产,因此具有其它聚氨基酸制备方法无法比拟的优点。除了酸催化缩合法之外,聚天冬氨酸还可以用 NCA 开环聚合法以及有马来酸酐缩聚来制备^[18]。单纯的聚天冬氨酸已经难以满足人们的需要,为了拓宽其在药物缓释领域的应用范围,人们开始制备一些聚天冬氨酸的衍生物,这些研究更好地实现了聚合物的降解、释放、亲水性的可调性。聚天冬氨酸及其衍生物用作药物缓释材料可以和药物做成复合体,也可以做成纳米载药微粒,但是做的最多的是聚天冬氨酸水凝胶。聚天冬氨酸水凝胶的制备方法包括化学交联法和辐射交联法,其中化学交联法是最常用的方法,具体做法如下:用交联剂与 PSI 的酰亚胺基团发生反应生成交联的 PSI,然后碱水解剩余的酰亚胺基团得到 PASP 或 PASP 衍生物水凝胶。交联剂主要包括脂肪族多胺、碱性氨基酸及其对应盐或酯^[19]。用聚天冬氨酸水凝胶制备药物控释材料主要有两种方式,一种是吸附方式,与聚氨酯水凝胶类似,即凝胶制备后浸入药物溶液中随凝胶溶胀吸液装载药物;另一种为凝胶包覆方式,即在凝胶交联过程中加入药物。

聚天冬氨酸水凝胶可以对外界的刺激相应地做出体积的变化(具有 pH 值敏感和温度敏感等的特点),从而可以智能地控释水凝胶中的药物,做到有的放矢。这可以从 Cao^[20]和于跃芹等^[21]的实验中得到印证。目前,聚天冬氨酸水凝胶已广泛用于控释蛋白质药物、小分子抗炎药物、抗癌药物以及基因药物。

1.5 脂质体

脂质体或称类脂小球,是一种人工膜,是将药物包封于类脂质双分子层形成的薄膜中间所制成的超微型球状载体制剂。其本身具有两亲性、表面易修饰性、生物相容性等特点,有“生物导弹”、“人工细胞”的美誉^[22]。脂质体作为药物控释系统既可以携带水溶性药物,将药物包封在微水相内,也可以携带油性药物,将药物整合于双层膜中。制备方法多种多样,可以粗分为薄膜水化法、溶剂注入法、逆向蒸发法以及冻干法等^[23],一般情况下在制备脂质体的过程中就已经把目标药物加入到了其中。其释药机理是:载药脂质体在人体内输送,当其与人体细胞的吸引力大于排斥力时,就会被吸附在细胞上,然后经过细胞的吞作用或者融合作用进入细胞内部释药,脂质体外壳最后则与细胞膜融合^[23]。但是传统的脂质体有很多缺点,例如双层膜强度低、稳定性差、易被血液中的调理素识别并清除、容易被巨噬细胞吞噬等,为了改善其性能,人们开发了长循环脂质体以及靶向脂质体。其中长循环脂质体主要是用 PEG 及其衍生物对脂质体进行修饰,而靶向脂质体则用蛋白抗体,肽类、pH 敏感类以及温度敏感类物质进行修饰。目前脂质体在肿瘤治疗、抗寄生虫和真菌以及在多肽和酶类药物控释方面都显示了非常广阔的前景。

2 结语

虽然目前针对缓、控释药物的研制已得到相当的重视并取得了可喜的成果,但就药物缓、控释材料的

改造还没有取得突破性的进展,未能完全达到高效、速控甚至智能化的要求,同时药物控释的靶向性还远不如人们设想得那么精准。而我国在药物的缓、控释方面与发达国家相比还存在着相当的差距,目前仅仅能制作一些具有初步缓释的药物,而大部分控释材料还要依托进口,因此我们的药物缓控释材料的研究道路还有很长。

参考文献:

[1] 梁良,胡小玲,西珊,钱立伟. 化学与粘合,2010,32(6):55.

[2] 谢吉星,宋 英,焦运红,徐建中. 高分子材料科学与工程,2014,30(1):40.

[3] 高钊,涂春玲,王征. 高分子通报. 2006,7:10.

[4] 张宝萍,许戈文,黄毅萍. 高分子学报. 2012,9:965.

[5] 孙莺,吴若峰. 化工科技,2011,19(2):64.

[6] 赵铁男,张树彪,柳红. 大连民族学院学报,2009,11(5):393.

[7] 梁兆丰,温玉琴,孙美丽,吕竹芬. 材料导报,2010,27(10):70.

[8] 张亚臣,荣烨之. 上海医学,2005,28(1):79.

[9] Panusa A, Selmin F, Rossoni G, Carini M, Cilurzo F, Aldini G. J Pharm Sci,2011,100(11):4580.

[10] Selvam P, El-Sherbiny IM, Smyth HD. J Aerosol Med Pulm Drug Deliv,2011,24(1):25.

[11] 石淑先,韩文卿,渠艳,林伟峰,夏宇正,王为民. 北京化工大学学报,2010,37(6):60.

[12] 李文斌,金邻豫,柴云,张普玉. 河南化工,2005,22(7):6.

[13] 董安鑫. 光固化聚醚酸酐的制备及其对紫杉醇的控释性能研究. 南京:南京大学硕士学位论文,2013.

[14] 杨阳. 高永良,梅兴国. 现代生物医学进展,2009,19(16):3185.

[15] 夏维娟, 张智华, 虞新林. 高分子通报,2011,4:164.

[16] 高晓晔,贺超良,庄秀丽, 赵长稳; 肖春生; 陈学思. 高分子学报, 2011, 8: 884.

[17] 刘都宝, 鲍俊杰, 纪学顺, 钟达飞, 谢伟, 许戈文. 中国胶黏剂,2007,16(9):46.

[18] 王晓娟,逯彩彩,伍国琳, 王亦农; 马建标. 高分子通报,2013,1:155.

[19] 曹辉,孙绍华,苏海佳, 王芳; 谭天伟. 化工进展,2009,28(11):1991.

[20] Cao H,Zhu J,Su H,Fang L,Tan T. J Appl Polym Sci,2009,113(1):327.

[21] 于跃芹,许洋,李延顺. 高分子材料科学与工程,2009,25(7):133.

[22] Amir H. F, Peter W. Bioorganic Med Chem,2009,17(8):2950.

[23] 姚新武. 脂质体的制备及应用研究. 北京:北京化工大学硕士学位论文,2012.

Development of Synthetic Polymer Materials Used as Sustained and Controlled Drug-Release Systems

LI Wei-hong¹, SI Peng², LEI Wen^{1*}

(1. Nanjing Forestry University, Nanjing 210037, China;

2. Jiang University of Science and Technology, Zhenjiang 212000, China)

Abstract:When sustained and controlled drug-release materials are applied, the drug can be long-term released stably, and the disease can be treated more effectively by the drug. Polymer materials are one important kind of the sustained and controlled drug-release materials, which can be classified into two categories, i. e, natural ones and synthesized ones, among which, natural ones used as sustained and controlled drug-release materials have been studied for many years and well recognized by people. Thus the research development of synthetic polymer materials used as sustained and controlled drug-release systems are only reviewed in this paper, the preparation method, drug release mechanism and applicative drugs of these polymer materials are introduced, aiming at providing basis for the synthesis and enlarging the application areas of these materials.

Key words:Polymer material; Sustained release system; Controlled-release system; Drug