

疏水性聚胺类 pH 敏感凝胶作为长效药物控释载体的研究

严俊*, 曹志农, 王讯华

(华东师范大学化学系, 上海 200062)

摘要: 目的 考察疏水性聚胺类 pH 敏感凝胶作为长效药物控释载体的性能及影响因素。方法 以 9-氨基吡啶(9AA)为模型药物, 用分光光度法测定不同疏水/亲水组成的珠状凝胶在不同 pH 的药物释放速度。结果 甲基丙烯酸乙酯(EMA)与甲基丙烯酸二乙氨基乙酯(DEA)共聚得到的凝胶, 在 DEA 含量仅为 10 mol % 时仍保持高度的 pH 敏感溶胀性质。该凝胶在 pH ≥ 6 时可完全不释放药物, 在 pH 5 的柠檬酸缓冲溶液中的释药时间可持续 320 d 以上。结论 通过选择聚胺类凝胶中适当的疏水性单体及调节凝胶中疏水/亲水成分的配比, 有可能按不同释药周期的需要, 制备用于 pH 敏感长效释药体系的载体。

关键词: 疏水性; pH 敏感凝胶; 长效药物控释载体

中图分类号: R944.9; R913

文献标识码: A

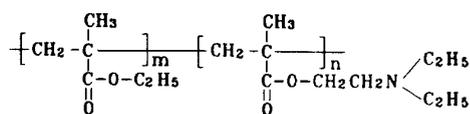
文章编号: 0513 - 4870(2000)06 - 0469 - 04

在长效制剂的某些应用中, 要求药物释放周期长达一年^[1]。在某些情况下, 良好的释药系统应该在需要时才释放药物。pH 敏感凝胶在某种程度上适应了这一要求^[2]。例如, 一种用于牙科诊断的释药体系^[3], 以 pH 敏感的聚乙烯基吡啶凝胶为基材, 能在牙齿蛀蚀发生后形成的弱酸性环境中释放标记药物, 便于检测。临床要求其释药时间在释药开始后持续半年或半年以上。依同样原理, 可用于设计氟化物^[4]及胰岛素和咖啡因等药物的控制释放体系^[4], 即近年来出现的应答式释药系统^[5], 通过调节这种凝胶的疏水/亲水组成及凝胶中可质子化基团的碱性强弱, 可控制凝胶的溶胀或释药的 pH 范围, 及载药凝胶释药时间的长短。本文用甲基丙烯酸二乙氨基乙酯(DEA, 其碱性比乙烯基吡啶稍强)为可质子化单体, 与各种疏水的非质子化单体合成聚胺类 pH 敏感凝胶, 研究了增加凝胶疏水性并提高凝胶载药量的途径, 使获得的聚胺类凝胶能在 pH 触发释药后维持尽可能长的释药时间, 以适应此类凝胶作为长效药物控释载体的需要。

材 料 和 方 法

药品和凝胶合成 甲基丙烯酸二乙氨基乙酯(DEA)、二乙烯苯(divinylbenzene, DVB, 高纯度),

Polysciences 公司产品。DEA 苯乙烯(styrene, St)、各种甲基丙烯酸烷基酯(alkyl methacrylate, AMA) 都经真空蒸馏精制, DVB 用 10% 氢氧化钠洗除阻聚剂后使用。用悬浮聚合方法合成凝胶, 操作与前文^[6]相同, 即以皂土和羟乙基纤维素为分散剂, 以偶氮二异丁腈为引发剂, 在氮气保护下, 先后于 70 °C 和 80 °C 进行聚合反应, 得到珠状的凝胶。凝胶样品以共聚单体的 mol % 组成表示。例如样品 EMA/DEA 79/20 表示该凝胶由 79 mol % 甲基丙烯酸乙酯(EMA)和 20 mol % DEA 以 1 mol % DVB 为交联剂共聚得到。其结构式为:



平衡溶胀实验 溶胀介质为浓度 0.05 mol · L⁻¹, 总离子强度 0.3 mol · L⁻¹ 的柠檬酸盐缓冲溶液, 溶液中含 0.05% 的福尔马林以抑制微生物生长。凝胶的平衡溶胀度用水获量(每克干凝胶吸收水的重量, g · g⁻¹)表示。测定方法为, 取干凝胶样品约 0.5 g, 在 100 mL 缓冲液中于 25 °C 浸渍, 定期更换浸渍液以保持 pH 恒定, 至达溶胀平衡后取部分溶胀的凝胶, 置于离心过滤管中, 离心除去凝胶间水分, 真空烘干至恒重, 根据凝胶烘干前后的重量计算水获量。当水获量大于 0.2 g · g⁻¹ 时, 平行测定的相对误差小于 3%。

载药和释药试验 采用 9-氨基吡啶(9AA)为模型药物。同前文^[6], 载药用浸渍法。即将凝胶置于

收稿日期: 1999-09-29

* Tel: (021) 52811874, Fax: (021) 52811874,

E-mail: 6yanjie6@online.sh.cn

9AA 的饱和甲醇溶液中浸渍,分离出凝胶,烘干,水洗,然后再烘干。除另作说明外,释药试验参考文献^[7]方法。取 9AA 载药凝胶(0.35 ~ 0.51 mm) 36 mg,置于与溶胀介质相同的缓冲液 200 mL 中,于 (25 ± 0.1) °C 连续搅拌释药。定时取溶液样品,以分光光度法(400 nm)测定溶液中药物 9AA 的浓度,计算释药量(每克载药凝胶的释药量, mg · g⁻¹)。当释药量大于 20 mg · g⁻¹ 时,平行测定的相对误差小于 3%。

结 果

1 疏水单体对载药量和释药时间的影响

由于 St 有强的疏水性,先用其作为 DEA 的共聚单体。图 1 所示为不同 St/DEA 配比的共聚凝胶在 pH 5 缓冲液中释药量与释药时间的关系。凝胶 St/DEA 39/60, 49/50, 59/40 和 69/30 的载药量的质量分数分别为 16.9%, 16.1%, 11.5% 和 9.2%。

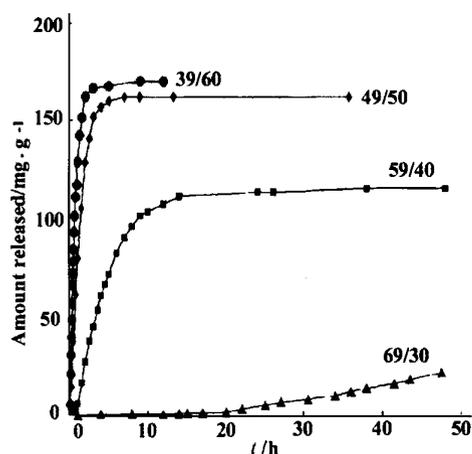


Fig 1 9AA (9-aminoacridine) released from St (styrene)/DEA(diethylaminoethyl methacrylate) gels with different ratios of St to DEA at pH 5. The amount of 9AA released was measured as a function of time. St/DEA: 39/60, 49/50, 59/40 and 69/30

由图 1 可见,随着 St/DEA 凝胶中 St 成分的增加,使凝胶的疏水性随之增加及可离子化基团减少,药物释放速度明显降低。凝胶 St/DEA 39/60, 49/50 和 59/40 在释药达 50% 时所需时间 ($t_{1/2}$) 分别为 0.5, 1.0 和 3.8 h。而当 St 与 DEA 的配比达 69/30 时,释药速度骤降, $t_{1/2}$ 增至 72.8 h。由于 St/DEA 凝胶溶胀强烈的 pH 依赖性,载药凝胶在达相转变 pH 前始终处于玻璃态,因此几乎无药物释放。作者曾对图 1 中 4 种凝胶在达相转变 pH 前的释药行为进行了长时间的实验观察。当缓冲液 pH 7 时,室温下浸泡载药凝胶近一年,凝胶 St/DEA

39/60, 49/50, 59/40 和 69/30 的 9AA 释放量仅分别为 1.6%, 0.4%, 0 和 0%。若将这些凝胶进一步置于 pH 5 的缓冲液中,则 4 种配比的凝胶开始以各自的速度释药。由此可见,采用 St/DEA 凝胶,可使药物释放系统在触发释药前的一个很长时间内基本无药物释放,而一旦环境达到某一 pH 值后即可按所要求的速度释药。

凝胶 St/DEA 69/30 的释药能维持较长的时间,但载药量较低。用甲基丙烯酸甲酯 (methyl methacrylate, MMA) 代替 St,凝胶 MMA/DEA 的载药量的质量分数从 9.2% 增加到 14.4%,但由于所得 MMA/DEA 69/30 凝胶的疏水性减弱 (St 和 MMA 在水中的溶解度分别为 0.37 和 15.02 g · L⁻¹),释药速度骤升,释药达 50% 的时间从 72.8 h 减少到仅 0.6 h。AMA 中酯烷基的链长可提高酯的疏水性,为此,进一步用 MMA, EMA, 甲基丙烯酸丙酯 (propyl methacrylate, PMA) 和甲基丙烯酸丁酯 (butyl methacrylate, BMA) 进行了试验,并将 AMA 与 DEA 的配比提高为 79/20。图 2 所示为这 4 种甲基丙烯酸烷基酯与 DEA 共聚所得凝胶载药后,在 pH 5 缓冲液中的释药行为。各凝胶的载药量及其他有关数据列于表 1。

Tab 1 Drug loading level and other related data for four kinds of AMA/DEA gels
AMA/DEA: 79/20 (mol %) pH 5

Gel	MMA/DEA	EMA/DEA	PMA/DEA	BMA/DEA
Drug loading level (wt %)	12.5	15.2	12.4	11.7
Swelling ratio (in methanol)	1.55	1.81	1.57	1.40
$t_{1/2}$ /h	1.9	4.4	75.3	127.0
<i>n</i>	0.97	0.97	-	0.99

$t_{1/2}$: Time for releasing 50% of drug; *n*: Diffusional exponent (for BMA/DEA gel, the analysis was performed beyond the initial retardation time). MMA: Methyl methacrylate; AMA: Alkyl methacrylate; PMA: Propyl methacrylate; BMA: Butyl Methacrylate

由图 2 和表 1 可见,当 pH 5 时,随 AMA/DEA 凝胶中 AMA 酯烷基的链长增加,释药速度显著变慢,而在酯烷基链长增至 3 个碳原子 (PMA) 后,释药速度的变化更加明显, PMA 和 BMA 两种凝胶释药 50% 所需时间分别达到 75.3 和 127.0 h。当 pH 4 时,释药速度增加, MMA/DEA, EMA/DEA, PMA/DEA 和 BMA/DEA 这 4 种凝胶释药 50% 所需时间分别为 0.98, 1.29, 12.0 和 39.2 h; 当 pH 6 时,则释药速度明显变慢或完全不释放药物。

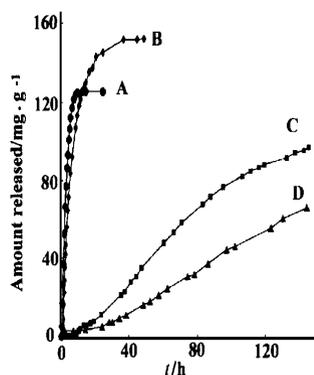


Fig 2 9AA released from four kinds of 79/20 AMA (alkyl methacrylate)/ DEA (diethylaminoethyl methacrylate) gels at pH 5. The amount of 9AA released was measured as a function of time. A. MMA(methyl methacrylate) / DEA; B. EMA(ethyl methacrylate) / DEA; C. PMA (propyl methacrylate) / DEA; D. BMA(butyl methacrylate) / DEA

由于 EMA 的均聚物有一定的醇溶性,因此 EMA/DEA 凝胶在甲醇中的溶胀比最高,使载药量也最高(表 1)。如果增加 EMA/DEA 79/20 凝胶中的 EMA 的含量,EMA/DEA 凝胶在甲醇中也能很好溶胀,说明随 EMA/DEA 的配比进一步提高,即疏水性进一步增强,EMA/DEA 凝胶仍可维持较高的载药量。

2 EMA/DEA 凝胶载药系统的释药行为

由图 3 可以看到,随 EMA 含量增加,凝胶的溶胀度大幅度下降。同时,EMA 含量每增加 5 mol %,相转变 pH 向低 pH 范围迁移约 0.5 pH 单位。即使当 EMA/DEA 89/10 凝胶中可离子化单体成分降至 10 mol %时,凝胶的平衡溶胀还是保持了高度的 pH 敏感性。

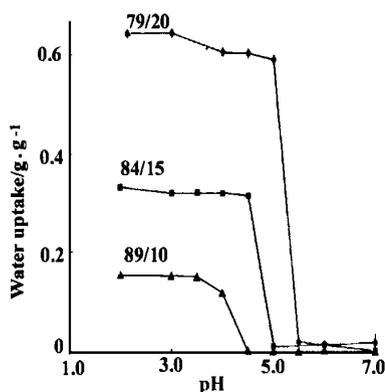


Fig 3 Equilibrium swelling behavior of EMA/DEA gels with high ratio of EMA to DEA at 25 °C. The water uptake was measured as a function of pH. EMA/DEA: 79/20, 84/15 and 89/10

与上述在缓冲溶液中溶胀比随 EMA 含量增加而明显降低不同,EMA/DEA 凝胶在甲醇中的溶胀比随 EMA 含量增加的影响不大。可能是由于凝胶在缓冲液中的溶胀机理与在有机溶剂中不同所致。若 DEA 含量仅为 10 mol %时,凝胶 EMA/DEA 89/10 的载药量的质量分数可达 12.8 % (高于凝胶 MMA/DEA 79/20 的载药量),且载药后在 pH 6 的缓冲溶液中浸渍 126 d,未观察到药物释放;当 pH 降至 5,体系缓慢释药。说明释药系统在 pH 触发释药后能维持长的释药时间,释药的 pH 范围可通过改变 EMA/DEA 配比进行调节。

将凝胶 36 mg 和缓冲液 200 mL 加入聚乙烯瓶中,于 25 °C 间断搅拌,考察 EMA/DEA 89/10 载药凝胶在 3 种不同浓度柠檬酸盐缓冲液(pH 5)中的释药量与释药时间的关系。结果这 3 种情况的释药都以极慢速度进行。当释药时间近一年时,凝胶仍能维持正常的释药速度。在长期的释药过程中,各缓冲溶液的 pH 变化很小,都在 0.05 个 pH 单位之内。

讨 论

无论通过改变疏水单体的用量(图 1),还是改变疏水单体的种类(图 2),都可使凝胶的疏水/亲水性发生变化,导致相应载药凝胶的释药速度改变,从而调节释药的时间。疏水性较强的凝胶 St/DEA 69/30, PMA/DEA 79/20 和 BMA/DEA 79/20 在 pH 5 的缓冲溶液中,释药持续的时间都较长,释药达 50 %所需时间都超过了 3 d。在释药初期,这 3 种凝胶都出现了“阻滞期”。类似的现象已在前文^[6]报道,出现这种现象的原因与 9AA 的质子化有关。

表 1 中扩散指数 n 决定了释药速度的时间依赖关系,同时反映了药物在聚合物凝胶中的传送机理^[4],可取释药过程 $M_t/M_\infty \leq 0.6$ 的数据由下式求得^[4]:

$$M_t/M_\infty = kt^n$$

式中, M_t 为释药时间 t 时的释药量, M_∞ 为释药总量, k 是扩散常数。由表 1 可知,AMA/DEA 在 pH 5 释药时, n 值一般都接近于 1,具有零级动力学释药特性。若释药 pH 降至 4, n 值变小,但仍接近于 0.85 或更高,说明释药过程受聚合物松弛所控制^[4]。

采用 EMA 作为凝胶中的疏水成分,既可使凝胶达到较高的载药量,又可通过增加 EMA 的用量

使释药时间延长,同时保持了溶胀的高度 pH 敏感性。EMA/DEA 89/10 凝胶于 pH 5 并不溶胀(图 3),EMD/DEA(89/10) 释药行为与凝胶载药后引起溶胀渗透压增加、使凝胶相转变发生时更高的 pH 范围有关^[6]。已如前述,以该凝胶为载体的释药系统完全可以按环境 pH 的变化释药。且凝胶释药速度随溶液中柠檬酸盐浓度的降低而明显下降的现象,有文献报道过类似的观察,但这些报道涉及的载药系统的释药时间都短得多,在数十小时之内。Siegel 等^[8]认为当缓冲溶液由弱酸型缓冲剂配制时,溶液中未电离的弱酸分子成为氢离子的载体,使氢离子易于从外部溶液进入阳离子凝胶而使凝胶分子链上的氨基质子化。提高缓冲液浓度使未电离的弱酸分子增加,从而加速了凝胶氨基的质子化,使溶胀速度加快。这种解释也适用于作者研究的载药系统,尽管本系统的释药过程所持续的时间是其数百倍。

EMA/DEA 89/10 凝胶在 3 种柠檬酸盐浓度的缓冲溶液中其释药过程都远未结束,说明该凝胶的释药能维持比 320 d 更长的时间。由于实验条件对释药时间有重要的影响,释药持续的时间长短在不同情况下会有变化。但本文结果说明,通过改变疏水性聚胺类 pH 敏感凝胶中疏水单体的种类及凝胶的疏水/亲水配比,有可能按不同释药周期的需要,制备用于 pH 敏感长效释药体系的载体。文献中尚

未见此类凝胶载药体系持续释药如此长时间的报道。

参考文献:

- [1] 吴礼光,刘茉娥,朱长乐.控制释放技术[J].应用化学,1994,11:1.
- [2] Brondsted H, Kopecek J. pH Sensitive hydrogels, characteristics and potential in drug delivery [A]. Harland RS, Prudhomme PK, ed. *Polyelectrolyte Gels* [M]. ACS Symposium Series 480. Washington, D C: American Chemical Society, 1992. 285.
- [3] Shen CY, Rao PV, Batich CD, et al. Stochastic modeling of controlled release from poly(styrene-co-4-vinylpyridine) microspheres [J]. *J Controlled Release*, 1994, 32: 139.
- [4] Peppas NA, Khare AR. Preparation, structure and diffusional behavior of hydrogels in controlled release [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 1993, 11: 1.
- [5] 柳晨,裴元英. pH 敏感型自调式释药系统[J].中国药学杂志,1998, 33: 135.
- [6] 严俊,徐国刚,徐荣南.载药对 pH 敏感凝胶溶胀和释药行为的影响[J].药理学报,1999, 34: 868.
- [7] Cornejo Bravo JM, Arias-Sanchez V, Alvarez-Anguiano A, et al. Kinetics of drug release from hydrophobic polybasic gels: effect of buffer acidity [J]. *J Controlled Release*, 1995, 33: 223.
- [8] Siegel RA, Johannes I, Hunt CA, et al. Buffer effects on swelling kinetics in polybasic gels [J]. *Pharm Res*, 1992, 9: 76.

HYDROPHOBIC pH SENSITIVE POLYAMINE GELS FOR LONG TERM CONTROLLED RELEASE SYSTEMS

YAN Jun, CAO Zhi-Nong, WANG Xun-Hua

(Department of Chemistry, East China Normal University, Shanghai 200062, China)

ABSTRACT: AIM To investigate the factors which affect the application of hydrophobic pH-sensitive polyamine gels to long-term release systems. **METHODS** 9-Aminoacridine (9AA) was used as a model drug, and the amount of drug released from the 9AA loaded gels in buffers at different pH values was measured spectrophotometrically. **RESULTS** The copolymer gel based on ethyl methacrylate (EMA) and diethylaminoethyl methacrylate (DEA), with just 10 mol % of DEA in the gel, a release period of more than 320 days in a citrate buffer of pH 5 was obtained, but nothing was released at pH ≥ 6 . **CONCLUSION** The hydrophobic pH-sensitive gels are promising materials for developing a long-term controlled release system by adjusting the hydrophobic/hydrophilic composition of the gels.

KEY WORDS: hydrophobicity; pH-sensitive gels; long-term controlled release