

高分子材料在药物传递系统研究中的应用

黄凯, 王孟, 曾环想*, 曹明兰(深圳致君制药有限公司, 广东 深圳 518110)

摘要: 新型高分子材料的不断出现, 极大地促进了药物制剂技术的发展。笔者综述了高分子材料在新型药物传递系统中的应用, 并应用高分子化学原理阐述了常用高分子材料的性能及其应用。

关键词: 高分子材料; 高分子化学; 药物传递系统; 应用

中图分类号: R9-39

文献标志码: A

文章编号: 1007-7693(2010)13-1187-06

Application of Polymer Materials on Drug Delivery System

HUANG Kai, WANG Meng, ZENG Huanxiang*, CAO Minglan(*Shenzhen Zhijun Pharmaceutical Co. Ltd, Shenzhen 518110, China*)

ABSTRACT: Pharmaceutical technology has been greatly promoted with the development of novel polymer materials. In this paper, the polymer materials used in drug delivery systems are introduced, and the principles between polymer properties and their micro-structure are elaborated based on polymer chemistry theory.

KEY WORDS: polymer materials; polymer chemistry; drug delivery system; application

随着人们对健康理念关注的不断深入, 与健康息息相关的医药产品也受到人们更多的关注。

人们对安全有效、质量可控的新型药物传递系统的需求也越来越迫切。为满足现代药物制剂技术发展

作者简介: 黄凯, 男, 主管药师 Tel: (0755)82433448
Tel: (0755)82433448 E-mail: zenghgxg@tom.com

E-mail: Huangkai@szzhijun.com

*通信作者: 曾环想, 男, 博士, 研究员

的需求,各种新型高分子材料也广泛应用于药物制剂的研究和生产中,并在药物传递系统方面产生了许多创新制剂,譬如缓释制剂、靶向制剂和透皮制剂等^[1-4]。

药物制剂产品的发展离不开高分子材料的有力支持,无论是药用辅料,还是药品内包材,大多都属于高分子材料。高分子材料在药物传递系统中的有效应用涉及到高分子化学的原理与规律。药物制剂中应用的高分子材料多种多样,同类材料不同规格产品的性能差异很大,满足同样性能要求的高分子材料也有很多种。这给制剂研发人员带来多样性的选择,但同时也带来不少的材料选择难度,究竟选择哪一种材料更适合具体的药物制剂。譬如崩解剂,微晶纤维素、淀粉、羧甲淀粉钠、交联羧甲基纤维素钠、交联聚维酮等都可以做崩解剂,究竟选哪种材料作为制剂处方中的崩解剂,往往需要结合试验研究进行筛选优化。又譬如,羟丙甲纤维素,既可以作为粘合剂、助悬剂,又可以作为制剂的缓释材料,这与其分子量或聚合度有关^[5]。

众所周知,物质的结构决定其性质,高分子材料的性质也取决于其结构形态,若熟悉各种高分子材料的结构和性能,掌握其高分子化学原理,我们就能在药物制剂研究和生产中做到得心应手。笔者将阐述高分子材料在新型药物传递系统中的应用,并应用高分子化学原理阐述了常用高分子材料的性能及其应用,探讨其结构和功能的关系。

1 崩解剂

崩解剂是指能使片剂或胶囊剂在胃肠液中迅速裂碎成细小颗粒,从而使活性药物迅速溶解吸收,发挥作用的物质。这类物质大都具有良好的吸水性和膨胀性。常用的高分子材料崩解剂主要有羧甲基淀粉类、交联聚乙烯吡咯烷酮类、交联羧甲基纤维素钠、低取代羟丙基纤维素类。常用的羧甲淀粉钠(CMS-Na)的化学结构见图1。

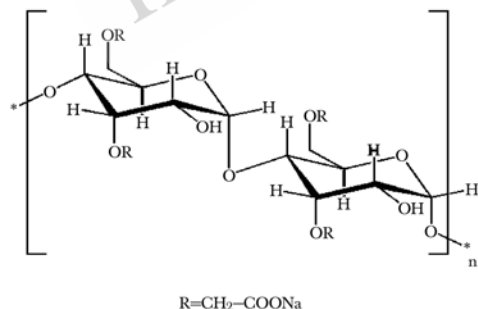


图1 羧甲淀粉钠的化学结构图

Fig 1 Chemical structure of CMS-Na

羧甲淀粉钠的崩解原理来源于其结构中的羧甲基功能基团: CMS-Na 遇水, 钠离子水化后, 带相同电荷的羧基相互排斥, 带动整个分子体积迅速膨胀, 从而推动其他物质的崩解。由于 CMS-Na 的水溶性, 容易受到各种因素影响, 譬如在 pH 值较低的情况下, 羧基与 H^+ 酸化, 失去膨胀动力来源, 进而失去崩解作用。

交联羧甲基纤维素钠(cCMC-Na)是利用羧甲基纤维素中 $-COOH$ 与自身 $-OH$ 交联而成的具有网状结构的不溶性崩解剂, 其工作原理与 CMS-Na 类似, 崩解动力同样来源于分子链中的一 COO^- 水化, 遇水时, 可溶性分子链水化膨胀, 带动整个不溶性网状链膨胀, 再进一步推动其他物质崩解^[6]。

低取代羟丙基纤维素(L-HPC)来源于天然高分子材料纤维素的羟丙基醚化改性, 不溶于水、乙醇等环境, 其崩解动力来自于分子结构中醚化的羟丙基, 低取代的羟丙基水化相互排斥, 带动疏水性纤维素链膨胀, 再进一步推动其他物质崩解, 其化学结构见图2。

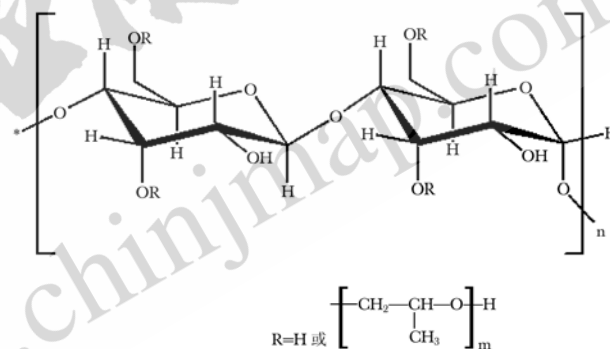


图2 羟丙纤维素的化学结构图

Fig 2 Chemical structure of L-HPC

交联聚乙烯吡咯烷酮(PVPP)是一类很特殊的高分子聚合物, 其通过米花状聚合(自由基端基聚合)的反应同时进行 *N*-乙烯基-2-吡咯烷酮的聚合和交联的。其崩解动力来源与分子连中的吡咯烷酮, 亲水性吡咯烷酮基遇水相互排斥膨胀, 带动疏水性乙烯链膨胀, 推动其他物质崩解^[7]。

2 助悬剂

助悬剂是指能使分散媒黏度增加, 降低混悬液中微粒的沉降速度, 且能被吸附在微粒周围, 形成保护性薄膜, 防止微粒间互相吸引和絮凝, 从而使混悬微粒维持均匀分散的物质。常用的高分子型助悬剂可分为单枝链型和立体网状型。

黄原胶(Xanthan)是黄单孢菌属菌用糖发酵后

提制的高分子多糖，主链以 *D*-葡萄糖 β -1,4-苷链相连，每隔一个葡萄糖的 C3 上链接一个由甘露糖-葡萄糖醛酸-甘露糖组成的侧链，侧链中相连的甘露糖 C6 上带一个乙酰基，末端有一个与 C4 和 C6 以丙酮酸缩酮链接的甘露糖，其化学结构见图 3。其助悬原理在于其结构中相同电荷的支链在水溶液中相互排除，使其主链在溶液中充分延伸，形成类似于含有很多枝条的树枝状支撑物，托付助悬物起到助悬的效果，由于仅是单链托付，对一些大颗粒悬浮物，效果不好，常与其他助悬剂合用^[8]。

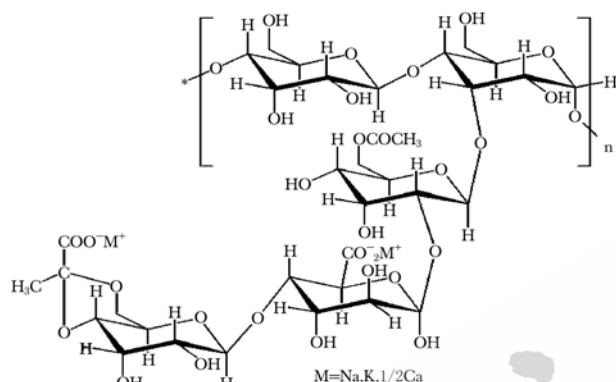


图 3 黄原胶的化学结构图

Fig 3 Chemical structure of Xanthan

微晶纤维素(MCC)与羧甲基纤维素钠(CMC-Na)的组合是近年来广泛应用于药物制剂研究中的助悬剂(譬如，美国 FMC 公司 Avicel® CL-611)：其主要是由胶态 MCC 和 CMC-Na 喷雾干燥形成的分子筛似的粉末颗粒，每个颗粒由 MCC 的微晶和与其捆绑在一起的可溶解的 CMC 链组成^[9]。当 Avicel® CL-611 粉末遇水， Na^+ 的解离使 CMC 的分子链在亲水性羧甲基功能基团负电荷的相互排斥下被拉伸开，带动捆绑的 MCC 微晶的延伸，形成具有渔网结构的 MCC 分散体，进而托扶悬浮颗粒，其溶胀示意图见图 4。

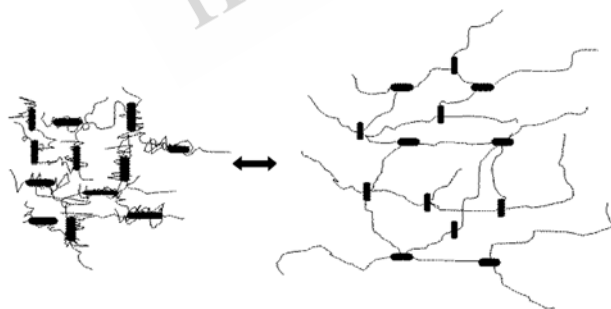


图 4 Avicel® CL-611 溶胀示意图

Fig 4 Swelling sketch of Avicel® CL-611

由于 CMC-Na 在 pH 较低的情况下容易酸化，失去网络化动力，因此在 pH 值较低的溶液中，常加入黄原胶、西黄鳍胶等作为保护剂。

卡波普(Carbopol®)主要是聚烷基蔗糖或聚烷基季戊四醇与丙烯酸树脂交联聚合物的共聚物^[10]。卡波普类助悬剂是靠自身交联而形成的网状结构是一种化学交联，当交联结构中羧基离子化后膨胀，进而将整个交联丙烯酸树脂链拉伸，形成立体网状结构对混悬物进行托扶，其溶胀示意图见图 5。



图 5 卡波普的溶胀示意图

Fig 5 Swelling sketch of Carbopol®

高分子类助悬剂形成的溶液都保留有高分子溶液的特性，溶液大都是非牛顿流体，都有剪切变稀的特性。即在低剪切力时(比如静态)，溶液保持较高的黏度，有利于颗粒的悬浮；高剪切力(比如振摇)时，溶液具有较低的黏度有利于液体流动和灌装。高分子溶液的典型流变曲线见图 6，其剪切曲线都是不过原点的线，而流变曲线则更直观的剪切变稀，见图 7。正因其特殊的流变性，高分子材料在液体制剂领域应用越来越多。

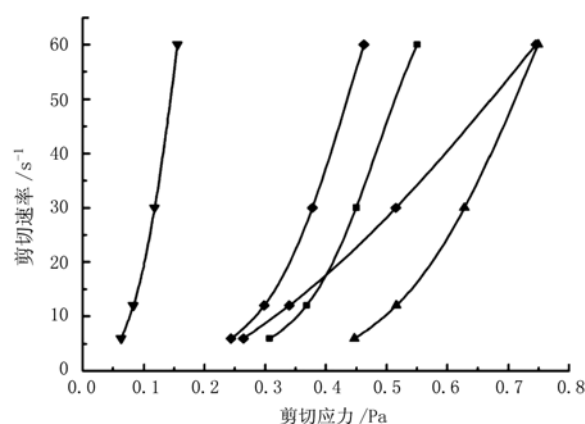


图 6 不同浓度黄原胶流变曲线

Fig 6 Rheological curves of Carbopol®

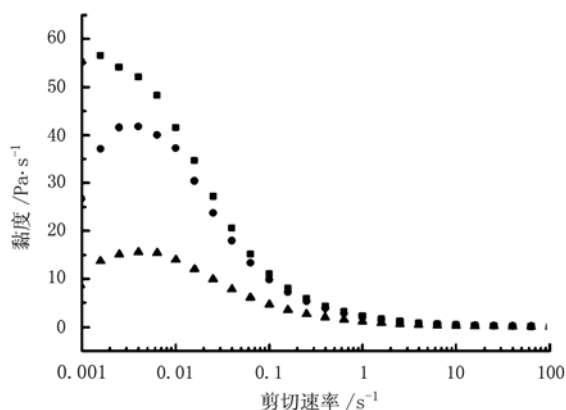


图7 不同浓度 Avicel®CL-611 剪切曲线

Fig 7 Viscosity profiles of Avicel® CL-611

3 缓释材料

缓释制剂是伴随着高分子材料发展而逐渐兴起的制剂形态。由于缓释制剂方便患者服用,具有降低血药浓度的峰谷现象、延长药物作用时间、提高药物利用率等优势,故同样药物的缓释剂型具有更强的市场竞争力和更高的利润率,进而使缓释制剂技术不断提高,从最初的缓释片、缓释胶囊到液体缓释混悬液;缓释技术的不断进步,又反过来促进了高分子材料的发展。

羟丙基甲基纤维素(HPMC)是最常见的溶蚀型缓释材料,也是目前药物制剂中应用较多的缓释材料,但是要有一定分子量要求,一般大于 4000 个聚合度。其缓释原理在于活性药物与 HPMC 及其他辅料赋型,服用后,HPMC 遇水凝胶化,阻滞水份进入,伴随着凝胶化的 HPMC 慢慢溶蚀,活性药物被缓慢释出,当然如果活性药物的扩散速度超过 HPMC 的溶蚀速度,HPMC 也可以理解为骨架型缓释材料^[11]。

卡波普也是典型的骨架型缓释材料^[12-13],其缓释原理如下:以卡波普为基质的骨架片,在干燥状态,药物被包裹在中心,当片剂的外层被水合后,会形成一个凝胶层,但是这个凝胶层与传统的 HPMC 在结构上有根本的不同,这个凝胶层不是有长链聚合物缠绕形成的,而是有许多小的聚合物颗粒组成的微凝胶团,药物在这之间扩散,这交联的网状结构能使药物在此滞留时间加长。因为这些凝胶并不溶于水,不同于线性聚合物溶蚀释药,当此水凝胶完全水合后,渗透压可以使其结构被突破,移去一些微凝胶,从而释放药物^[14],其释药示意图见图 8。

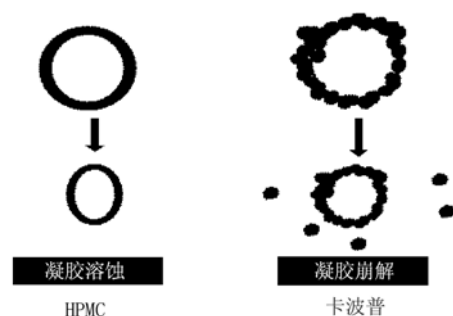


图8 溶蚀性材料和溶胀性缓释材料释药示意图

Fig 8 Dissolved and eroded sketches of HPMC and Carbopol®

乙基纤维素(EC)是典型的缓控释材料,工业化应用中常见的是其水分散体形式,如卡乐康公司的苏丽丝(Surelease®)和 FMC 公司的 Aquacoat®。该类材料的缓释机制是利用疏水性 EC 膜上孔道扩散机制。当 EC 水分散体被喷到囊芯表面后,随着溶剂的挥发,水分散体中的 EC 小颗粒聚集,形成 EC 膜,由于致密的 EC 膜疏水,药物只能通过 EC 膜形成的孔道扩散,进而起到药物缓释的效果^[15-16]。其成膜示意图见图 9。

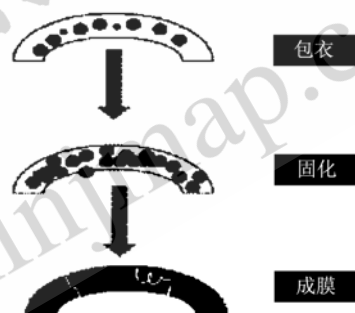


图9 EC 水分散体成膜图

Fig 9 Filming sketch of Surelease®

聚丙烯酸树脂(Eudragit®)是丙烯酸乙酯和甲基丙烯酸甲酯的共聚物,其做缓释材料的原理与 EC 相似,都是形成典型的膜控材料阻滞药物的释放^[17-19]。聚丙烯酸树脂与 EC 尽管都是常用的膜控缓释材料,但二者的性质却相差很大。EC 是天然高分子纤维素的乙基醚化改性产物,其保留了纤维素的物理性质,具有很强的刚性,因此塑性较差,形成的 EC 膜比较容易破裂,尤其是对比表面积大的小粒径包衣需要较多的用量,但是由于刚性的存在,EC 膜一旦固化成膜后受外界条件比如温度影响较小,产品的性能比较稳定;聚丙烯酸树脂来源于丙烯酸衍生物的共聚,形成的高分子链比较柔,韧性很强但刚性较差,形成的衣膜韧性很强,能随

囊芯物的膨胀而拉伸,衣膜不容易破裂,但是包衣过程容易发生颗粒粘连;较小颗粒包衣丙烯酸树脂比 EC 更有优势,但是由于其主链的柔性,致使包衣后产品存在较大的不稳定性,包衣后样品需要长时间老化,才能形成稳定衣膜。在实际工业化生产中,要根据不同情况进行优化选择。

4 包衣材料

由于人体消化系统具有不同的 pH 特性,根据这一特性,研发人员可以应用高分子材料设计出 pH 敏感型药物制剂,比如肠溶制剂、胃溶制剂、pH 靶向制剂等。现就常用的、比较典型的包衣材料的高分子化学原理进行阐述。

羟丙甲基纤维素邻苯二甲酸酯(HPMCP)是典型的肠溶性材料,其化学结构见图 10。HPMCP 主要用于对胃酸不稳定药物的包衣,包衣后制剂由于 HPMCP 的包合,避免药物在胃液中分解,在肠液中制剂再释放被人体吸收。HPMCP 来源于天然高分子材料纤维素的羟丙基、甲基和邻苯二甲酸的酯混合改性,该材料的 pH 敏感性来源于改性后分子链中的邻苯二甲酸功能基团。当外界的 pH 值低于 5.5(人体胃液 pH 1.2),链中邻苯二甲酸基团酸化,整个材料呈现疏水性,不溶于外界溶液,进而对囊芯物起保护作用,避免药物被破坏;但是当外界的 pH 值高于 5.5,链中邻苯二甲酸基团离子化,离子化后的羧基相互排斥,使整个分子链被拉伸扩展,整个材料呈现亲水性,包衣膜溶解,囊芯物被释放^[15]。

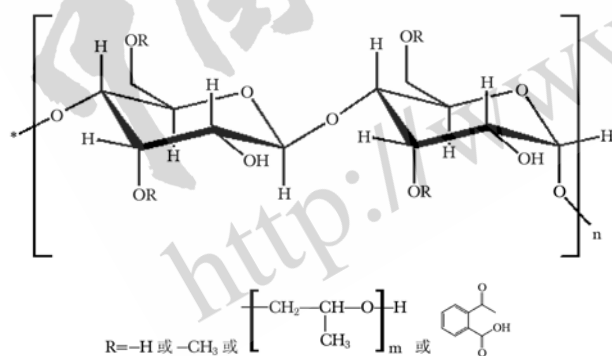


图 10 HPMCP 的化学结构图

Fig 10 Chemical structure of HPMCP

5 离子交换树脂

离子交换树脂是应用于药物制剂中非常特殊的一类高分子材料,它既可以像常规的药用高分子材料一样,用自身的物理性能实现制剂的需要,又可以在不改变药物活性的基础上与药物发生离子

交换反应形成药物树脂复合物,再进一步作制剂加工。目前在药物的吸潮性能、掩盖苦味及缓控释领域应用较为广泛^[20-24]。其工作原理主要依赖于自身高分子结构中的具有离子交换功能的官能基团,当离子交换树脂投入到药物溶液中时,离子交换树脂上的活性基团便与溶液中的药物离子进行离子交换,进而使药物固化在离子交换树脂上,形成药物树脂复合物,从而改善活性药物的理化性能,并保留其药物活性,更为特殊的是形成的药物树脂只有在有外界离子的情况下,药物才能重新被释放。

离子交换树脂大多都采用高分子化学合成方法制备。常用的原料为苯乙烯或丙烯酸(酯),它们分别与交联剂二乙烯苯产生聚合反应,形成具有三维空间立体网络结构的骨架,再在骨架上导入不同类型的化学活性基团而制成。离子交换树脂组成的单元是高分子聚合物骨架,以及连接在骨架上的功能基和功能基中可交换的离子。常用的离子交换树脂有美国 Rohm & Haas 公司生产的 Amberlite® IRP-64、Amberlite® IRP-69 和 Amberlite® IRP-88,其化学结构式见图 11。

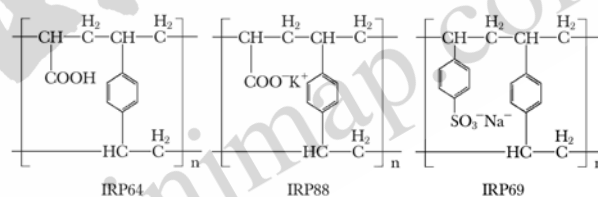


图 11 不同类型离子交换树脂的化学结构图

Fig 11 Chemical structure of Amberlite resins

综上所述,物质的结构决定了其性质,进一步决定了该物质的应用。无论对于高分子材料开发人员,还是药物制剂研发人员,设计或应用高分子材料必先了解高分子化学原理,掌握高分子材料的结构性能,才能对各种材料的应用得心应手。新型药物传递系统的研究是一项系统工程,离不开高分子材料的应用。对于药物制剂研究人员,不但要掌握药学知识,还需要学习高分子化学知识,了解掌握药用高分子聚合物的功能特性,才能不断提高药物制剂的研究技术水平。

参考文献

- [1] LINDENMAYER J P, KHAN A, EERDEKENS M, et al. Long-term safety and tolerability of long-acting injectable risperidone in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder [J]. Eur Neuropsychopharmacol, 2007, 17(2): 138-144.
- [2] LYER A K, GREISH K, FANG J, et al. High-loading

- nanosized micelles of copoly (styrene-maleic acid)-zinc protoporphyrin for targeted delivery of a potent heme oxygenase inhibitor [J]. *Biomaterials*, 2007, 28(10): 1871-1881.
- [3] RAMAKRISHNAN A, PANDIT N, BADGUJAR M, et al. Encapsulation of endoglucanase using a biopolymer Gum Arabic for its controlled release [J]. *Bioresour Technol*, 2007, 98(2): 368-372.
 - [4] SHIROYAMA Y, YOSHIMITSU Y, OHASHI J. Pharmacokinetic and pharmacodynamic studies following percutaneous absorption of erythropoietin micropiles to rats [J]. *J Control Release*, 2007, 121(3): 176-180.
 - [5] 马晓微, 袁京群, 梁文权. 羟丙基甲基纤维素骨架片中难溶性药物释放模型的研究[J]. *浙江大学学报: 医学版*, 2004, 33(3): 44-47.
 - [6] HUYGHBAERT N, SNOECK V, VERMEIRE A, et al. Development of an enteric-coated pellet formulation of F4 fimbriae for oral vaccination of suckling piglets against enterotoxigenic *Escherichia coli* infections [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2005, 59(2): 273-281.
 - [7] ISP 公司: 共聚聚酯 [J/OL]. [2009-2-2]. <http://online1.ispcorp.com/Brochures/Pharma/poly-cros.pdf>.
 - [8] IJIMA M, SHINOZAKI M, HATAKEYMA T, et al. AFM studies on gelation mechanism of xanthan gum hydrogels [J]. *Carbohydr Polym*, 2007, 68(7): 701-707.
 - [9] FMC 公司: 生物材料 [J/OL]. [2009-2-2]. <http://www.fmcbiopolymer.com/Pharmaceutical>.
 - [10] ANA G C, CONSUELO S, RAMÓN M P, et al. Microstructural and drug release properties of oven-dried and of slowly or fast frozen freeze-dried MCC-Carbopol® pellets [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2007, 67(1): 236-245.
 - [11] RIBEIRO L, FERREIRA D C, FRANCISCO V J, et al. *In vitro* controlled release of vinpocetine-cyclodextrin-tartaric acid multicomponent complexes from HPMC swellable tablets [J]. *J Control Release*, 2005, 103(2): 325-339.
 - [12] MANUEL E, IOULIA P, MARILENA V, et al. Dimensional changes, gel layer evolution and drug release studies in hydrophilic matrices loaded with drugs of different solubility [J]. *Int J Pharm*, 2007, 339(1/2): 66-75.
 - [13] CARMEN R T, LAURA D B, ANGEL C, et al. Cyclodextrin/carbopol micro-scale interpenetrating networks (ms-IPNs) for drug delivery [J]. *J Control Release*, 2007, 123(1): 56-66.
 - [14] BARREIRO-IGLESIAS R, ALVAREZ-LORENZO C, CONCHEIRO A. Controlled release of estradiol solubilized in carbopol/surfactant aggregates [J]. *J Control Release*, 2003, 93(2): 319-330.
 - [15] KIM M, KIM J, YOU Y, et al. Development and optimization of a novel oral controlled delivery system for tamsulosin hydrochloride using response surface methodology [J]. *Int J Pharm*, 2007, 341(1/2): 97-104.
 - [16] MOHAMAD A, DASHEVSKY A. pH-independent pulsatile drug delivery system based on hard gelatin capsules and coated with aqueous dispersion Aquacoat® ECD [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2006, 64(2): 173-179.
 - [17] PIGNATELLO R, BUCOLO C, FERRARA P, et al. Eudragit® RS100 nanosuspensions for the ophthalmic controlled delivery of ibuprofen [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2002, 16(1): 53-61.
 - [18] GAO Y, CUI F, GUAN Y, et al. Preparation of roxithromycin-polymeric microspheres by the emulsion solvent diffusion method for taste masking [J]. *Int J Pharm*, 2006, 318(1/2): 62-69.
 - [19] MOUSTAFINE R I, KABANOVA T V, KEMENOVA V A. Characteristics of interpolyelectrolyte complexes of Eudragit® E100 with Eudragit® L100 [J]. *J Controlled Release*, 2005, 103(2): 191-198.
 - [20] 曾环想, 程刚, 潘卫三. 离子交换树脂在药物传递系统中的应用[J]. *中国现代应用药学*, 2006, 23(S2): 38-40.
 - [21] ANAND V, KANDARAPU R, GARG S. Ion-exchange resins: carrying drug delivery forward [J]. *Res Focus*, 2001, 6(7): 905-914.
 - [22] ICHIKAWA H, FUJIOKA K, CHRISTIANAH M, et al. Use of ion-exchange resins to prepare 100µm-sized microcapsules with prolonged drug-release by the Wurster process [J]. *Int J Pharm*, 2001, 216(1/2): 67-76.
 - [23] DIRK M, BLOCK W, HAMANN H J. Pharmaceutical preparations comprising ion exchange resins charged with active ingredients [P]. US Pat: 2004247560, 2004-12-09.
 - [24] GAO R, SHAO Z, FAN A, et al. Taste masking of oral quinolone liquid preparations using ion exchange resins [P]. AU Pat: 777993, 2004-11-11.