

药物释放系统的水凝胶

S.W.Kim (美国, 犹他大学药学院药剂学教授)

水凝胶为一种亲水性的聚合物, 能膨胀于水中, 在结构中保留大量的水, 但却不溶于水。已知的许多种天然水凝胶由动物和植物原料组成。本文仅讨论合成水凝胶, 特别为生物医学应用所设计的。虽然纤维素原料(具有水凝胶性质)长期用作血液透析, 然而Wichterle和Lim首先采用了供生物医学应用的一种合成水凝胶聚羟乙基异丁烯酸—(P—HEWA)。自从这种水凝胶采用后, 发表了大量水凝胶的文献。1976年发表的一份综合性的评论包括以前的研究、合成、特点的各种医药学的应用。近来, Ratner 发表了一篇水凝胶综述, 包括合成结构和医药学应用的最新发展。

水凝胶已研究用于控制药物释放系统。主要优点是: (1) 在体内应用前比较容易地抽出聚合的引发剂、分解药物和溶剂的聚合; (2) 软性橡胶样的水凝胶减轻体内植入的机械性刺激; (3) 较低的水凝胶/水界面张力使蛋白吸附和细胞粘连减到最小量。

(用水凝胶和水凝胶移植表面的试验表明血小板粘附很低); 包括带电荷的溶质的疏水性和亲水性药物的渗透性都取决于水凝胶共聚物的化合作用。几项基础研究已证明, 药物通过水凝胶扩散取决于所用水凝胶的性质, 特别是交联剂的百分比和该水凝胶的水份含量。用于控制释放药物有效成份的水凝胶的各种装置均可设计。一种是药物分散单片, 在聚合前药物就机械地包埋其中, (用单体入交联剂和引发剂与药物混合), 或者用聚合过程期间使药物分散。第二个方法是设计一种溶解的单片, 在这过程中, 当水凝

胶在药物溶液里膨胀时即装载了药物。第三, 储存释放系统可装配到管子和小袋子, 最后, 通过药物偶联到水凝胶即可作为药物载体。

单片的水凝胶装置证明药物的释放是作为水凝胶组成的一种功能。并已装满药物。制做单片的水凝胶装置比较简单, 可是达不到恒定的药物释放速度。保持恒定的药物释放速度可有三种方法 (1) 用水凝胶储存装置, 含有悬浮的介质保持恒定的药物活性和控制速率的水凝胶膜而提供恒定的药物释放; (2) 联合的方法是以单片的系统作为一个盘心, 带有一种长期恒速释放药物的速率控制水凝胶膜这种系统药物通过外层的渗透度低于通过盘心的渗透度); (3) 使单片的装置在交联溶液里浸透, 接着用表面交联剂通过紫外线照射制成一个外层屏障。从这种装置释放药物相当稳定, 并且取决于紫外线照射时间、交联溶液浓度和浸透时间。

在较早些时期, 水凝胶用作控制释放抗生素、麻醉药拮抗剂和琥珀酸氢化可的松。在制作软的接触镜片中, P—HEMA 与多粘菌素B、苯肾上腺素或毛果芸香碱结合用于视力矫正和眼科治疗。

为了减少月经出血, 研究避孕装置应用 P—HEMA 的抑肽酶释放系统, 为了研究子宫颈的机械性膨胀和药物作用, 曾将子宫颈的水凝胶膨胀物与前列腺素类结合共同用于此双重目的。

一种用于牙齿的水凝胶便于连续局部应用氟化物也进行了研究。三层薄片装置由分散于HEMA和MMA(甲基丙烯酸甲酯)共聚物水凝胶中的无机氟化盐为核心而组成,

盘形中心由50/50HEMA—MMA共聚物和氟化钠组成的，包有30/70的HEMA—MMA共聚物的外衣。这种装置显示接近恒定的氟化物释放速率大约一天0.8mg经一个月。

肝素释放水凝胶也研究出来。肝素（离子型粘附到带正电荷的凝胶上）包在疏水性聚合物中并用于非血栓形成的静脉导液管。在体内肝素从这种装置释放到病人的血液中（含水量29~32%）的释放率，开始时约为 10^{-2} 单位每分钟每平方厘米，植入后20天逐渐减少。结果表明这种装置可明显地抗血栓形成。

同时控制释放肝素和前列腺素的非血栓形成聚合物也已设计出来。这种基质聚合物必须能同时控制释放低分子量的溶质（前列腺素）和大分子肝素。由于证实了P-HEMA能释放广泛的溶质，故选择的释放系统是P-HEMA水凝胶。通过体外研究评价，从这种装置中释放的两种药物都显示出生物活性。这项研究提出了水凝胶中两种不同分子扩散机理的概念。

胰岛素 研究胰岛素通过水凝胶膜的扩散作用，结果证明特别合成的P-HEMA的渗透性极高。生产一种由P-HEMA室和胰腺组织组成的装置，并植入活体内，通过自身免疫系统正常活动而不发生排斥。由于P-HEMA凝胶具有较高的生物适应性，此室可长期释放胰岛素而植入装置的不良反

应很小。

上述的水凝胶是非降解的凝胶。合成的生物降解水凝胶可运载注射药物，可是由于药物释放是通过扩散和聚合物降解的混合过程，这些载体很难使药物的释放特殊化。

大多数水凝胶药物释放系统均设计为单片，在水凝胶聚合时即将药物埋置，因此埋置药物的水凝胶可包衣在医疗装置上用为预防或药物治疗，如抗生素、皮质甾类药物、抗血栓药及抗肿瘤药物。体内插入水凝胶装置将药物扩散到器官中也是一种有前途的应用。

其它用途如水凝胶的口服剂型也是有意义的。P-HEMA及其共聚物于70%乙醇水溶液里膨胀极大。细胞保护剂前列腺素 F_{2a} 可最大装载于70%乙醇溶液的水凝胶里。经研究证明药物的释放取决于药物装载浓度和水凝胶的膨胀。水凝胶膨胀不受介质pH的影响。

一系列羟丙基异丁烯酰胺共聚物已经合成作为新的药物释放系统的载体。可望经过降解支链从载体水凝胶中释放的药物渗透入细胞，细胞摄粒作用是其进入方式，并且可能是一种高度的细胞和基质特有的机理，这时癌症化学疗法是一个重要的探索领域。

（参考文献23篇略）

[Pharmacy International《国际药学》，4（4）：90~91，1983（英文）]

余国祥译 张紫洞校

药物的结晶状态及其在药学上的应用（三）

南京军区卫生学校

贺金山

（五）控制药物晶型转变的方法

为了保证药品的质量及临床疗效，有必要了解药物的多晶型中哪一种是稳定而有效？会不会发生晶型转变？怎样防止转变？

影响多晶型的产生和转变因素很多，如结晶的条件、分子热运动、自由能差异、剂型与制剂的影响、给药途径、生物体内的吸收代谢等，都能促使药物晶型转变而影响药