

智能药物传输系统的研究进展

兰 静¹, 赵 健², 张馨文³

1. 天津市药品审评中心, 天津 300191
2. 天津大学 药物科学与技术学院, 天津 300072
3. 天津泰普药品科技发展有限公司, 天津 300193

摘 要: 智能药物传输系统是指系统自身具有传感、处理及响应释药、停止释药的“自动”药物传输体系。各种智能药物传输系统实现了药物的定点、定时及定量释放。简要介绍了智能药物传输系统的发展近况, 并从 pH 值敏感型、温度敏感型、葡萄糖敏感型以及其他敏感型给药系统角度阐述了智能药物传输系统的研究现状及未来展望。

关键词: 智能药物传输系统; 智能高分子材料; 开-关控制; 环境响应型; 给药剂型

中图分类号: R943 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674 - 5515(2012)05 - 0488 - 05

Advances in studies on intelligent drug delivery system

LAN Jing¹, ZHAO Jian², ZHANG Xin-wen³

1. Tianjin Center for Drugs Evaluation, Tianjin 300191, China
2. School of Pharmaceutical Science and Technology, Tianjin University, Tianjin 300072, China
3. Tianjin Taipu Pharmaceutical Science & Technology Development Co., Ltd., Tianjin 300193, China

Abstract: Intelligent drug delivery system is a kind of drug delivery system which could transfer the signal, respond, deliver the drug, and stop delivering automatically. All kinds of the intelligent drug delivery achieve a particular aim of delivering the drug by expected quantity at expected time in a proper point. This article briefly introduces the development of intelligent drug delivery system, and illustrates the research status and prospect from different aspects, such as pH sensitive, temperature sensitive, glucose sensitive, and other sensitive drug delivery systems.

Key words: intelligent drug delivery system; intelligent polymer materials; on-off controller; environment sensitive type; dosage form

智能药物传输系统是指系统自身具有传感、处理及响应释药、停止释药的“自动”药物传输体系, 体系对外界环境刺激响应的“自动”功能来自于构成制剂的智能材料。当这些具有自我反馈功能的材料受到来自于环境的化学或物理性质的刺激时, 其自身的结构性能会发生相应的改变, 如高分子链段之间的空隙增大或减小, 材料的表面能和反应速率急剧变化等。人体病灶会发出一定的生物信号, 这些生物信号会被机体转变成温度、pH 值、离子强度、电场和磁场等方式^[1-2], 而在制备智能药物传输体系时, 则会利用模拟病灶信号对智能材料进行刺激, 观察其变化, 寻找适合的材料, 从而实现药物释放

的开-关控制。有些材料可对两种或两种以上的刺激做出响应。因此在设计给药系统时, 可根据病灶释放出的信号类型以及药物释放所处的环境, 选择不同敏感类型的智能材料。pH 值敏感型和温度敏感型药物传输系统是两个最主要、且目前研究最广泛的智能给药形式, 此外由这两种给药剂型还衍生出葡萄糖敏感型智能药物传输系统以及其他新型的刺激响应型智能制剂。

1 pH 值敏感型

组成所有的 pH 敏感型制剂的聚合物的单体侧链中都包含有大量的酸性基团或碱性基团, 这类给药系统能够自觉地感应外界环境中的 pH 值变化,

并利用对外界环境变化的响应和智能材料分子间或分子内作用力相应的变化进行药物的释放开关功能。

1.1 pH 值敏感型制剂的性质

以 pH 值敏感型水凝胶为例,由交联聚电解质组成的水凝胶会因为环境酸碱度的变化而使其自身呈现非常明显的膨胀现象。聚合物单体中的酸碱基团的离子化过程和单分子酸及单分子碱的离子化过程相类似,但当单体聚合后,由于相邻基团的静电效应,导致酸碱基团的电离常数明显不同于单分子。而这些电离基团正是依靠静电排斥效应使聚合物链段之间的距离增大,从而使水凝胶膨胀。从这个角度说,聚电解质的酸碱响应能力要大大高于非电解质单体构成的聚合物。既然聚电解质是靠静电排斥作用达到使链段间隙增大或减小的效果,那么外界环境的酸碱度、离子强度以及环境中的不同种类的抗衡离子即可控制水凝胶膨胀的大小范围^[3-4]。可通过在聚合物结构中加入不同类型的中性单体来调节其膨胀系数和 pH 值响应灵敏度,这些中性单体为聚合物提供不同程度的疏水性,从而使其 pH 值敏感能力改变^[5-7]。

1.2 pH 值敏感型药物传输系统的应用

pH 值敏感型制剂大多应用于口服给药的控制释放。人体胃中 pH 值 < 3,与肠中的中性条件完全不同,而 pH 值敏感型口服制剂正好可以利用这个鲜明的酸碱差别进行控释给药。在中性条件下,阳离子聚合物组成的水凝胶不会发生膨胀,包裹的药物也不会被释放到环境中。利用这个性质,可以防止药物在中性条件下被误释放。如壳聚糖-阳离子聚合物^[8]、多聚 β -氨基酯^[9]都是此类制剂的优秀辅料。一般来讲,肿瘤病灶附近的 pH 值较低,当载药聚合物在中性条件下时,壳聚糖分子链上剂型基团电离出的阴离子和阳离子由于静电的作用会紧密结合在一起,而当载药体到达肿瘤病灶时,低 pH 值的环境立刻刺激聚合物,使阴离子和阳离子分离,阳离子药物和肿瘤阴离子结合,从而达到控释靶向治疗的效果。同样效果的聚合物还有 *N,N*-二甲氨基乙基丙烯酰胺 (DMAEM)。当咖啡因被载入 DMAEM 构成的凝胶中时,在中性条件下不会释放,但当环境的 pH 值在 3~5 时,药物以零级释放曲线释放^[10]。聚阳离子聚合物组成的半穿网络 (semi-IPN) 也被用来制备胃给药,具有 semi-IPN 结构的交联壳聚糖和聚氧化乙烯 (PEO) 水凝胶在

胃里酸性条件下具有很好的释放效果。壳聚糖、聚磷酸钠以及硫酸葡聚糖制备的布洛芬凝胶微球在中性生理环境中放置 3 h 会有微量药物释放,而在酸性生理环境中 6 h 则全部释放完毕^[12]。这种水凝胶也是较理想的阿莫西林、甲硝唑等局部抗生素给药系统,可用于治疗幽门螺杆菌引起的疾病^[11]。

由聚丙烯酸 (PAA) 和聚丙烯酰胺 (PMA) 组成的阴离子聚合物可用于中性条件下的药物释放。由阴离子聚合物交联后的水凝胶在酸性条件下基本没有膨胀释放行为,而当环境的 pH 值增高时,随着高分子链段中的羧基离子化程度加大,凝胶的膨胀程度也随之增大。在肠道给药中有一个有趣的现象:在小肠中,被氮氮双键结构的交联剂交联的凝胶只是单纯的由于离子化程度的增高而膨胀释药,而在结肠中,交联的氮氮双键结构可以被降解,从而使凝胶彻底丧失交联结构^[13-14]。降解的速度可以通过控制交联度来实现,而凝胶的膨胀系数可通过改变高聚物的组成来实现。在高聚物链段上增加某些基团,如酰胺基等,可通过水解改变环境 pH 值实现。

2 温度敏感型

温度敏感型给药剂型可能是目前研究最多的智能给药系统^[15],很多高聚物都具有温度响应型相变性质,如聚 *N*-异丙基丙烯酰胺 (PNIPAAm)、聚 *N,N*-二乙基丙烯酰胺 (PDEAAm) 等。一般来说,温度敏感型聚合物都具有甲基、乙基、丙基等疏水基团。在众多的温度敏感型聚合物中,PNIPAAm 是研究最多的。PDEAAm 的最低临界温度 (LCST) 在 25~32 °C,是此类聚合物中 LCST 较低的聚合物,且更接近人体温度,也被广泛地研究和应用。此外,甲基丙烯酸丁酯经常作为改变 LCST 的单体和 *N*-异丙基丙烯酰胺 (NIPAAm) 制备共聚物。PEO 和聚环氧丙烷 (PPO) 用来制备一些嵌段共聚物,使其具有相反的温度敏感性质,它们的 LCST 接近于人体体温,被广泛地应用于制备溶胶-凝胶相转化体系的控释药物传输系统。这些嵌段共聚物很多已商品化。

2.1 温度敏感型药物传输系统的性质

大部分聚合物的溶解度会随着温度的升高而增大,但是具有 LCST 的聚合物却恰恰相反,随着温度的升高,其溶解度反而大大降低。以温度敏感型凝胶为例,当温度高于 LCST 时,用具有 LCST 的聚合物制备的凝胶急剧收缩。这种温度敏感行为被

称为可逆型温度响应。

组成可逆型温度响应的凝胶的聚合物链段上一般都具有一定的疏水基团, 如果疏水基团过多, 则凝胶不再有水溶性, 所以疏水基团和亲水基团是具有一定的组成比例。在较低温度时, 链段中的亲水基团在氢键的作用下处于主导地位, 这时的高聚物具有一定的水溶性, 水凝胶呈松散状态; 当温度升高时, 包围在亲水基团周围的疏水基团之间的相互作用力渐渐增强, 导致氢键减弱。接下来, 高分子链段由于疏水作用的增强而开始收缩, 这就是这种聚合物释药和载药的基本机制。一般来说, 高聚物结构中的疏水基团越多, 其 LCST 温度越低, 反之则越高^[16]。所以可通过调节聚合物结构中的疏水基团(如 NIPAAm)和亲水基团(如丙烯酸)的比例来实现调整 LCST 的目的^[17-18]。通过在凝胶网络结构中加入一些可电离的基团或改变溶剂的组成则可以将 PNIPAAm 的连续相转移变成间断的相转移。将 NIPAAm 和其他单体共聚可具有多种性质, 如在 LCST 点增加收缩的速度或对另外一种刺激敏感等^[19-20]。如果温度敏感型聚合物凝胶不是共价交联的, 那么温度敏感型水凝胶的膨胀-收缩过程就会变成溶胶-凝胶转化过程。PPO 和 PEO 的嵌段共聚物一般具有这种性质, 疏水的 PPO 链段可以用其他疏水性的单体链段代替, 如 PEO-PLA 嵌段共聚物也同样具有热可逆转变性质, 同时 PLA 嵌段还具有生物可降解性能。另外, 利用温度敏感型的交联剂也可以制备出具有温度敏感性能的载药凝胶^[21-23]。

2.2 温度敏感型药物传输系统的应用

温度敏感型药物传输系统一直以来都被广泛的研究, 这种药物传输系统一般分为阳性热敏型和阴性热敏型, 都是热可逆型的^[24]。

阴性热敏型的单一结构凝胶一般适用于阶梯性改变温度的释药剂型^[25-26], 如 P(NIPAAm-co-BMA) 水凝胶^[27]、聚四亚甲基醚二醇(PTMEG)和 PNIPAm 的互传网络凝胶等。在含有 NIPAAm 的结构中引入疏水的甲基丙烯酸丁酯(BMA), 可增加其机械强度, 可应用于消炎痛的开-关型释放^[28]。温度敏感型的水凝胶也可以装入带有孔径的硬胶囊中, 通过水凝胶的可逆性体积变化达到释药的目的^[29]。因为这种剂型的释药速度由凝胶的体积决定, 所以这种剂型被称为挤压型凝胶装置; 温度敏感型水凝胶也可以放入硬的母体内, 或放在硬的膜表面, 可将 PNIPAAm 的凝胶微球与明胶一起制备成复合膜^[30]。

将扑热息痛载入凝胶微球内, 通过其对温度的敏感性质达到膜释放的目的。类似的应用还有利用乙基纤维素和纳米级的 PNIPAAm 凝胶颗粒制备药核, 制备药库型的微胶囊药物释放系统^[31]。将 PNIPAAm 凝胶接枝在高分子硬膜表面, 可以制备出更稳定的开-关型药物释放系统^[32]。

一些具有互传网络结构的水凝胶呈现一定的阳性热敏性质, 即在高温下膨胀, 在低温下收缩。聚丙烯酸和聚丙烯酰胺以及聚丙烯酰胺-甲基丙烯酸丁酯共聚物都是具有阳性热敏性质的聚合物^[33]。增加甲基丙烯酸丁酯的比例会提高共聚物的 LCST 温度。同样, 这些相转化在阶梯性温度改变的条件下是可逆的, 可应用于布洛芬的控释释放^[34]。

3 葡萄糖敏感型

胰岛素的给药不同于其他化学药物, 要求在适当的环境下释放出适当药量, 所以在药物智能传输的研究领域, 胰岛素的自我调整型给药是一个挑战。

3.1 葡萄糖氧化酶型

葡萄糖氧化酶型是葡萄糖敏感型给药系统中应用和研究最多的剂型, 利用葡萄糖氧化酶(GOD)可以将葡萄糖氧化成葡萄糖酸的原理, 当葡萄糖变成葡萄糖酸时, 环境的 pH 值发生变化, 导致 pH 值敏感型的高聚物发生自我调整型的收缩变化, 从而控制释放药物。严格意义上来讲, 这种药物传输体系属于 pH 值敏感型。如聚阳离子聚合物聚 *N,N*-二乙氨基乙基丙烯酸酯(PDEAEM), 将葡萄糖氧化酶分散在体系中, 当环境的葡萄糖浓度升高时, 在 GOD 的作用下, 葡萄糖转化成葡萄糖酸, 体系 pH 值降低, 高聚物膨胀, 释放出药物; 当环境中的葡萄糖浓度降低时, pH 值升高, 释放减慢^[35]。

3.2 伴刀豆球蛋白型

伴刀豆球蛋白型也是研究比较广泛的一类葡萄糖敏感型给药系统, 这种蛋白来自于黑豆提取物。在此类给药系统中, 先将胰岛素进行一定的修饰, 如糖基化胰岛素, 再将其连接到刀豆球蛋白 A(Con A)上。当体系中的游离葡萄糖浓度增大时, 单分子葡萄糖会和糖基化胰岛素进行竞争反应, 取代糖基化胰岛素, 使其脱落并被释放到环境中, 这些糖基化胰岛素经过试验证明是具有生物活性的。迄今为止, 已经有很多种糖基化胰岛素研制成功, 它们和 Con A 具有不同的结合性能^[36], 可使胰岛素在不同的葡萄糖浓度下剥离并释放, 从而达到智能治疗的目的。

4 其他类型

随着研究的深入,在上述3种主要智能药物传输系统的研究基础上衍生出很多新型的刺激响应型智能制剂,其中包括电刺激响应型(通过电化学方法控制药物的释放速度)^[37]、磁刺激响应型(根据外加磁场的震动释放药物)^[38]、光刺激响应型(光敏感型)^[39]、超声波刺激响应型(通过改变超声波频率等因素智能释放)^[40]和盐刺激响应型^[41]等。

5 结语

智能药物传输系统的研究内容十分丰富,在药理学领域具有广阔的应用前景。各种智能药物传输系统实现了药物的定点、定时及定量释放。然而,迄今为止此类给药系统的研究多数仍停留在实验阶段,将其应用于临床还面临着诸多的问题。要实现智能药物传输系统在临床上的大规模应用,还需科技工作者继续努力。可以预见,随着聚合物合成技术的不断提高和智能材料的不断发展,智能药物传输系统在药学会显现出更大的优势,对于一些临床上难以掌握给药时间和患者依从性较差的药物,如抗高血压药物、降糖药物和降脂药物等可制成智能药物传输系统,使其能充分依据疾病的病理生理特点释放药物,达到与疾病的病理生理特点一致或时间相吻合的智能给药效果,从而提高其生物利用度,降低药物不良反应,这将是智能药物传输系统研究中的重点方向之一。

参考文献

- [1] Kamath K R, Park K. Biodegradable hydrogels in drug delivery [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 1993, 11(1/2):59-84.
- [2] Park H, Park K, Shalaby W S W. *Biodegradable Hydrogels for Drug Delivery* [M]. Boca Raton: CRC Press, 1993: 120-125.
- [3] Firestone B A, Siegel R A. Kinetics and mechanisms of water sorption in hydrophobic, ionizable copolymer gels [J]. *J Appl Polym Sci*, 1991, 43(5): 901-914.
- [4] Falamarzian M, Varshosaz J. The effect of structural changes on swelling kinetics of polybasic /hydrophobic pH sensitive hydrogels [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 1998, 24(7): 667-669.
- [5] Kou J H, Amidon G L, Lee P I. pH-dependent swelling and solute diffusion characteristics of poly(hydroxyethyl methacrylate-co-methacrylic acid) hydrogels [J]. *Pharm Res*, 1988, 5(9): 592-597.
- [6] Brannon-Peppas L, Peppas N A. Dynamic and equilibrium swelling behaviour of pH-sensitive hydrogels containing 2-hydroxyethyl methacrylate [J]. *Biomaterials*, 1990, 11(9): 635-644.
- [7] Khare A R, Peppas N A. Release behavior of bioactive agents from pH-sensitive hydrogels [J]. *J Biomater Sci: Polym Ed*, 1993, 4(3): 275-289.
- [8] 宋金春, 戎佩佩. 羟基喜树碱 pH 敏感阳离子纳米脂质体的制备 [J]. *中国药理学杂志*, 2010, 45(6): 450-453.
- [9] Devalapally H, Shenoy D, Little S, et al. Poly(ethylene oxide)-modified poly(beta-amino ester) nanoparticles as a pH-sensitive system for tumor-targeted delivery of hydrophobic drugs: part 3. Therapeutic efficacy and safety studies in ovarian cancer xenograft model [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2007, 59(4): 477-484.
- [10] Siegel R A, Falamarzian M, Firestone B A, et al. pH-Controlled release from hydrophobic/polyelectrolyte copolymer hydrogels [J]. *J Control Release*, 1988, 8(2): 179-182.
- [11] Patel V R, Amiji M M. Preparation and characterization of freeze-dried chitosan-poly(ethylene oxide) hydrogels for site-specific antibiotic delivery in the stomach [J]. *Pharm Res*, 1996,13(4): 588-593.
- [12] Lin W C, Yu D G, Yang M C. pH-Sensitive polyelectrolyte complex gel microspheres composed of chitosan/sodium tripolyphosphate/dextran sulfate: swelling kinetics and drug delivery properties [J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2005, 44(2/3): 143-151.
- [13] Ghandehari H, Kopecková P, Kopecek J. *In vitro* degradation of pH-sensitive hydrogels containing aromatic azo bonds [J]. *Biomaterials*, 1997, 18(12): 861-872.
- [14] Akala E O, Kopecková P, Kopecek J. Novel pH-sensitive hydrogels with adjustable swelling kinetics [J]. *Biomaterials*, 1998, 19 (11/12): 1037-1047.
- [15] Bromberg L E, Ron E S. Temperature-responsive gels and thermogelling polymer matrices for protein and peptide delivery [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 1998, 31(3): 197-221.
- [16] Schild H G. Poly (*N*-isopropylacrylamide): experiment, theory and application [J]. *Prog Polym Sci*, 1992, 17(2): 163-249.
- [17] Feil H, Bae Y H, Feijen J, et al. Mutual influence of pH temperature on the swelling of ionizable and thermosensitive hydrogels [J]. *Macromolecules*, 1992, 25(20): 5528-5530.
- [18] Hirotsu S. Coexistence of phases and the nature of first-order phase transition in poly-*N*-isopropylacrylamide gels [J]. *Adv Polym Sci*, 1993, 110: 1-26.
- [19] Irie M. Stimuli-responsive poly(*N*-isopropylacrylamide). Photo- and chemical-induced phase transitions [J]. *Adv Polym Sci*, 1993, 110: 49-65.

- [20] Hirotsu S, Hirokawa Y, Tanaka T. Volume-phase transition of ionized *N*-isopropylacrylamide gels [J]. *J Chem Phys*, 1987, 87(2): 1392-1395.
- [21] Yu H, Grainger D W. Thermo-sensitive swelling behavior in crosslinked *N*-isopropylacrylamide networks: cationic, anionic, and ampholytic hydrogels [J]. *J Appl Polym Sci*, 1993, 49(9): 1553-1563.
- [22] Suzuki Y, Tomonaga K, Kumazaki M, *et al*. Change in phase transition behavior of an NIPA gel induced by solvent composition: hydrophobic effect [J]. *Polym Gels Netw*, 1996, 4(2): 129-142.
- [23] Dong L C, Hoffman A S. Synthesis and application of thermally reversible heterogels for drug delivery [J]. *J Control Release*, 1990, 13(1): 21-31.
- [24] Yoshida R, Sakai K, Okano T, *et al*. Pulsatile drug delivery systems using hydrogels [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 1993, 11(1/2): 85-108.
- [25] Bae Y H, Okano T, Kim S W. "On-off" thermocontrol of solute transport: I. Temperature dependence of swelling of *N*-isopropylacrylamide networks modified with hydro-phobic components in water [J]. *Pharm Res*, 1991, 8(5): 531-537.
- [26] Bae Y H, Okano T, Kim S W. "On-off" thermocontrol of solute transport: II. Solute release from thermosensitive hydrogels [J]. *Pharm Res*, 1991, 8(5): 624-628.
- [27] Okano T, Bae Y H, Jacobs H, *et al*. Thermally on-off switching polymers for drug permeation and release [J]. *J Control Release*, 1990, 11(1/3): 255-265.
- [28] Gutowska A, Bae Y H, Feijen J, *et al*. Heparin release from thermosensitive hydrogels [J]. *J Control Release*, 1992, 22(2): 95-105.
- [29] Okuyama Y, Yoshida R, Sakai K, *et al*. Swelling controlled zero order and sigmoidal drug release from thermo-responsive poly(*N*-isopropylacrylamide-co-butyl methacrylate) hydrogel [J]. *J Biomater Sci Polym Ed*, 1993, 4(5): 545-556.
- [30] Yoshida R, Sakai K, Okano T, *et al*. Surface-modulated skin layers of thermal responsive hydrogels as on-off switches: I. Drug release [J]. *J Biomater Sci Polym Ed*, 1991, 3(2): 155-162.
- [31] Yoshida M, Asano M, Kumakura M, *et al*. Thermo-responsive hydrogels based on acryloyl-*L*-proline methyl ester and their use as long-acting testosterone delivery systems [J]. *Drug Des Deliv*, 1991, 7(2): 159-174.
- [32] Dinarvand R, D'Emanuele A. The use of thermoresponsive hydrogels for on-off release of molecules [J]. *J Control Release*, 1995, 36(3): 221-227.
- [33] Gutowska A, Bark J S, Kwon I C, *et al*. Squeezing hydrogels for controlled oral drug delivery [J]. *J Control Release*, 1997, 48 (2/3): 141-148.
- [34] Chun S W, Kim J D. A novel hydrogel-dispersed composite membrane of poly(*N*-isopropylacrylamide) in a gelatin matrix and its thermally actuated permeation of 4-acetamidophen [J]. *J Control Release*, 1996, 38(1): 39-47.
- [35] Albin G, Horbett T A, Ratner B D. Glucose sensitive membranes for controlled delivery of insulin: Insulin transport studies [J]. *J Control Release*, 1985, 2: 153-164.
- [36] Brownlee M, Cerami A. A glucose-controlled insulin-delivery system: semi synthetic insulin bound to lectin [J]. *Science*, 1979, 206(4423): 1190-1191.
- [37] Ali A E H, El-Rehim H A A, Hegazy E A, *et al*. Synthesis and electrical response of acrylic acid/vinyl sulfonic acid hydrogels prepared by γ -irradiation [J]. *Radiat Phys Chem*, 2006, 75(9): 1041-1046.
- [38] 刘惠娟, 李平. 磁性载体在药物传递系统中的应用 [J]. *中国药师*, 2009, 12(5): 663-666.
- [39] He H Y, Li L, Lee L J. Photopolymerization and structure format ion of methacrylic acid based hydrogels: The effect of light intensity [J]. *React Funct Polym*, 2008, 68(1): 103-113.
- [40] Crowder K C, Hughes M S, Mars h J N, *et al*. Sonic activation of molecularly-targeted nanoparticles accelerates transmembrane lipid delivery to cancer cells through contact mediated mechanisms: Implications for enhanced local drug delivery [J]. *Ultr Med Bio*, 2005, 31(12): 1693-1700.
- [41] Ta H T, Han H, Larson I, *et al*. Chitosan dibasic orthophosphate hydrogel: A potential drug delivery system [J]. *Int J Pharm*, 2009, 371(1/2): 134-141.