

亲水性聚氨基酸膜对药物释放的影响^①

潘仕荣^② 黄宁芳

(中山医科大学附属第一医院人工心脏研究室; 广州, 510080)

摘要 测定氟尿嘧啶、氢化可的松琥珀酸钠、博来霉素和丝裂霉素 4种药物对亮氨酸-谷氨酸甲酯-谷氨酸共聚物膜的渗透系数,研究聚氨基酸包膜药片的体外释药规律,结果表明:聚氨基酸膜谷氨酸含量越大,药物对其的渗透系数也越大;药物相对分子质量增大,对聚氨基酸膜的渗透系数值则趋小;聚氨基酸的包膜药物的释药速率可实现与时间无关的恒定释药速率,药物的渗透系数大,稳态时释药速率也越大。

主题词 氟尿嘧啶 药代动力学; 氢化可的松 类似物和衍生物; 氢化可的松 药代动力学; 博来霉素 药代动力学; 丝裂霉素 药代动力学; 迟效制剂 药代动力学; 膜剂 药代动力学

中图分类号 R 944.9

缓释药物系统具有长效释放、副作用小、节省药物、安全可靠等优点,它已成为人们越来越感兴趣的研究课题。聚氨基酸是一类新型的生物降解材料,它可作为缓释药物载体,在药物释放殆尽后会自行分解,不用做手术除去,使用尤其方便。亮氨酸-谷氨酸甲酯-谷氨酸三元共聚物是作者近年来研制的一种亲水性聚氨基酸,其生物降解性和缓释药剂的研究已作过报道^[1,2]。本文主要报告聚氨基酸膜的亲水性和药物的相对分子质量对药物渗透性的影响。

表 1 α -氨基酸共聚物的化学组成

聚氨基酸编号	化学组成 (摩尔分数)			特性粘度 [η]/mL $^{\circ}$ g $^{-1}$
	亮氨酸	谷氨酸甲酯	谷氨酸	
PLM GG-15	0.30	0.55	0.15	121.1
PLM GG-25	0.30	0.45	0.25	144.0
PLM GG-38	0.30	0.32	0.38	158.1
PLM GG-50	0.30	0.20	0.50	95.7

1 材料与方 法

1.1 材 料

1.1.1 药物来源 5-氟尿嘧啶 (5-fluorouracil),南通第二制药厂; 氢化可的松琥珀酸钠 (hydrocortisone sodium succinate),天津市生物化学制药厂; 博来霉素 (bleomycin),石家庄华北制药厂; 丝裂霉素 (mitomycin),日本协和发工业株式会社。

1.1.2 聚氨基酸的合成 亮氨酸-谷氨酸甲酯-谷氨酸三元共聚物 (简称 PLM GG),本实验室制备,由氨基酸的酯保护、羧酸酐化、聚合、脱苄等步合成^[3-5]。谷氨酸链节含量,即侧羧基含量由电位滴定测定^[4]。聚合物特性粘度 [η]由乌氏粘度计测定,溶剂为二氯乙酸,测定温度 (25 \pm 0.1) $^{\circ}$ C。各个样品组成和粘度见表 1。

1.1.3 聚氨基酸膜的制备 将上述聚合物的 5%吡啶溶液倒在玻璃模具上成形,室温下挥发溶剂,脱模后在真空抽干至恒重。

1.2 方 法

1.2.1 吸水量测定 参照文献^[6]进行。将厚度 (0.08 \pm 0.01) mm 的 PLM GG 薄膜切成质量为 (70 \pm 1) mg 的样品,用无离子水清洗表面,真空烘箱 60 $^{\circ}$ C 干燥至恒重 m_0 ,完全浸没在无离子水中,在 (37 \pm 1) $^{\circ}$ C 恒温箱中静置 6 d,用滤纸吸干表面水分后迅速称重 m_t ,吸水率为 $(m_t - m_0) / m_0$ 。

1.2.2 药物的渗透性测定 药物渗透系数测定参考文献^[7]作相应修改,装置见图 1。

药物池与试样池之间由一片聚氨基酸膜相隔,试样池底部与磁搅拌器相连。往药物池内加入 1.5 mL 0.01 mol/L 的药物溶液,在样品池内加入 70 mL 的生理盐水,装置放入 37 $^{\circ}$ C 的恒温箱中,在搅拌状态下,药物由药物池不断向试样池扩散,在预定时间后,在试样池中取出 7 mL 溶液 (同时补充相同体积的新鲜生理盐水),用 752-C 型紫外-可见分光光度计测定并计算药物的渗透量,测定波长为:氟尿嘧啶 265 nm,氢化可的松琥珀酸钠 247 nm,博来

① 卫生部科研基金资助课题; ② 第一作者, 1944 出生,男,硕士,研究员

霉素 361 nm 和丝裂霉素 289 nm

渗透系数 P 根据下式计算:

$$P = \frac{2.303d \cdot V_2}{[1 + (V_2/V_1)] \cdot A \cdot t \lg \frac{C_0}{C_1 - [1 + (V_2/V_1)] \cdot C_1}}$$

式中, C_0 : 药物池溶液起始浓度 (0.01 mol/L),

C_1 : 试样池溶液的浓度, V_1 : 药物池溶液体积

(1.5 mL), V_2 : 试样池液体积 (70 mL), A : 膜面积

(3.14 cm²), d : 膜的厚度 (约 0.004 cm), t : 渗透时

间 (h)

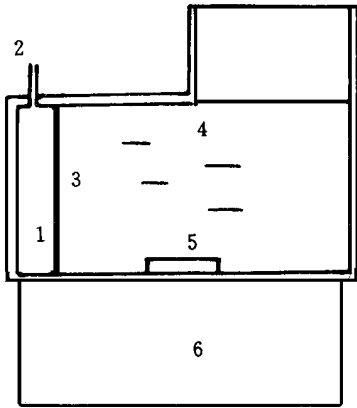


图 1 药物渗透系数测定装置示意

1. 药物池 (1.5 mL); 2. 排气口; 3. PLMGG 薄膜; 4. 试样池 (70 mL); 5. 磁搅拌子; 6. 磁搅拌机

1.2.3 包膜药片的释药试验 将氟尿嘧啶和氢化可的松琥珀酸钠分别与聚合物 (PLMGG-15) 溶于吡啶中, 在圆形模具压成型, 抽干至恒重, 制得直径 (7.0 ± 0.5) mm, 重量 (13.0 ± 2.0) mg 的药芯, 药含量为 50%。药芯上下放入厚 0.04 mm 的同种聚氨基酸膜, 边缘用吡啶粘紧压牢, 压边宽度约 3 mm (见图 2)。

释药过程在 (37 ± 1) °C 恒温下进行。将每片药片放入含 50 mL 生理盐水玻璃瓶中, 放在振荡器上摇荡, 频率 100 min⁻¹, 振幅 4 cm。每组样品做 3 个试验, 定时采集样品液, 并更换新鲜的生理盐水, 使用

紫外分光光度计分析所采集的样品液的药物浓度, 计算药物释出量, 取 3 个试验的平均值。

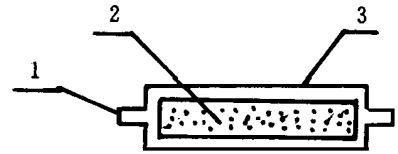


图 2 包膜药片结构示意图

1. 压边; 2 药芯; 3. 聚氨基酸膜

2 结 果

2.1 聚氨基酸膜的吸水率

不同侧羧基含量的 PLMGG 的吸水率变化规律总结在表 2

表 2 聚氨基酸膜的吸水率

聚氨基酸号	谷氨酸含量 (摩尔分数)	吸水率 (%)
PLMGG-15	0.15	5.8
PLMGG-25	0.25	13.0
PLMGG-38	0.38	31.0
PLMGG-50	0.50	237.3

2.2 药物的渗透系数

表 3 列出了渗透系数的测定结果。

2.3 包膜药片的体外释药试验

氟尿嘧啶和氢化可的松琥珀酸钠 (PLMGG-15) 药片的体外释药曲线描绘在图 3, 在释药初期的释药速率略有偏高, 随后基本上保持恒速释放, 氟尿嘧啶药片的平均释药速率在 3.5 × 10⁻⁷ mol/d 左右, 而氢化可的松琥珀酸钠药片的平均释药速率在 4.0 × 10⁻⁸ mol/d 左右。

表 3 4 种药物¹⁾对不同 PLMGG 薄膜的渗透系数²⁾ (cm²/h)

聚合物号	侧羧基含量 (摩尔分数)	渗透系数			
		5-氟尿嘧啶 ^a	丝裂霉素 ^b	氢化可的松琥珀酸钠 ^c	博来霉素 ^d
PLGG-15	0.15	3.49 × 10 ⁻⁵		2.26 × 10 ⁻⁵	
PLMGG-25	0.25	1.37 × 10 ⁻⁴	7.98 × 10 ⁻⁵	4.90 × 10 ⁻⁵	1.63 × 10 ⁻⁵
PLMGG-38	0.38	6.04 × 10 ⁻⁴	2.02 × 10 ⁻⁴	1.34 × 10 ⁻⁴	5.73 × 10 ⁻⁵
PLMGG-50	0.50	1.29 × 10 ⁻³	2.60 × 10 ⁻⁴	1.99 × 10 ⁻⁴	1.33 × 10 ⁻⁴

1) 相对分子质量 (M_r): a. 130, b. 334, c. 483, d. 1473; 2) 空白表示没有测定

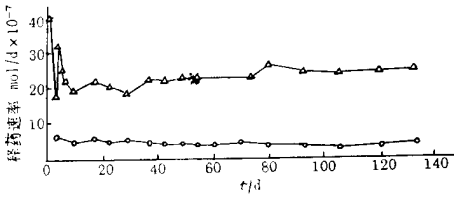


图 3 包膜药片的释药曲线

△ 氟尿嘧啶; -○- 氯化可的松琥珀酸钠

3 讨论

3.1 聚氨基酸膜亲水性与其化学组成的关系

本文研究的聚氨基酸在侧链上都带有不同数目的游离羧基, 由于它们离解后产生的羧酸根离子有强烈亲水性, 因此这些材料都获得不同程度的亲水性, 其亲水性是由其吸水率来量度的, 吸水率越高, 即亲水性越大。当谷氨酸含量在 0.5 以下时, 该氨基酸共聚物是不溶于水的材料。表 2 的数据表明, 谷氨酸含量的增加, 即侧链羧基含量的增加, 确能导致材料吸水率即亲水性的增加。值得注意的是当羧基含量大于 0.25 后, 吸水率和亲水性随侧链羧基含量的增加会变得快得多。

3.2 聚氨基酸膜亲水性对药物渗透系数的影响

药物对不同亲水 PLMGG 膜的渗透性有很大的不同。从表 3 可以看到, 随着聚氨基酸膜侧羧基含量增加, 亲水性增大, 药物对其的渗透性增大, 亲水性最小的 PLMGG-15 对各种药物的渗透系数都是最小, 而亲水性最大的 PLMGG-50 对各种药物的渗透系数都是最大。亲水性大小是影响聚氨基酸膜对药物渗透系数的关键因素。我们认为, 聚氨基酸膜吸收了水分, 首先发生溶胀, 慢慢达到溶胀平衡。水分子进入膜内, 均匀分散在膜大分子间隙之中, 形成一条条通道。溶解了的药物分子就是依靠这一条条通道从膜的一边渗透到另一边。亲水性越大, 吸水量也越大, 膜的溶胀度也越高, 膜分子之间距离增加, 供药物分子通过的分子通道也增多, 容许更多的药物分子更易于扩散通过, 这就是药物渗透性增加的原因。

3.3 药物相对分子质量 (M_r) 对聚氨基酸膜渗透性的影响

药物的性质, 特别是分子量对聚氨基酸膜的影响也是至关重要的。本研究所用的药物相对分子质量由小到大的顺序是: 氟尿嘧啶, 130; 丝裂霉素, 334; 氯化可的松琥珀酸钠, 483; 博来霉素, 1473 在

表中, 对同一种聚氨基酸膜, 随着药物相对分子质量的增加, 渗透系数呈递减趋势, 无论对那种膜, 氟尿嘧啶的渗透系数都是最大的, 而博来霉素则是最小的。我们认为, 随着相对分子质量的增加, 其分子体积和复杂性增加, 通过上述膜通道的空间位阻也随之增加, 其渗透性减少的规律是很容易得到解释的。

3.4 包膜药片的释药规律

本研究的包膜药片属储存型缓释装置, 药物通过膜扩散来实现控速。该 PLMGG 膜属于无孔膜, 膜的通道是由分子链间隙的水通道组成, 药物在这些通道扩散行为的传递模式可以用费克定律来描述, 其释药规律可用下式表示^[8]:

$$dm/dt = \frac{D \cdot k \cdot A \cdot \Delta C}{d}$$

式中, dm/dt : 释药速率, D : 溶质经过膜的扩散系数, k : 溶质在膜和介质中的分配系数, A : 膜的面积, d : 膜的厚度, ΔC : 膜两边溶液的浓度差。

由于渗透系数 $P = D \cdot k$ ^[9], 式子变为:

$$dm/dt = \frac{P \cdot A \cdot \Delta C}{d}$$

由上式可以知道, 在膜两边溶液的浓度差基本不变的条件下, 包膜药片的释药速率与渗透系数和膜面积大小成正比, 而与时间无关, 即呈零级释药速率。我们的实验结果符合这一规律。氟尿嘧啶的渗透系数比氯化可的松琥珀酸钠的渗透系数大, 所以其释药速率也大。在实验初期, 由于药芯表层含较多的药物, 这些药物便“捷足先登”, 较容易透过包膜扩散到膜外, 所以刚开始时释药速度略为大些。以后, 芯片内部的药物要先往芯片表面扩散, 再透过包膜到片外, 路径相对长些, 释药速率会少许下降, 随着药物传递逐渐达到稳态, 释药速率趋向一个恒值, 这个过程称零级释放速率。

参 考 文 献

- 1 潘仕荣, 施 锋, 黄宁芳, 等. α -氨基酸共聚物的生物降解性研究. 中国生物医学工程学报, 1993, 12(3): 161
- 2 施 锋, 潘仕荣. 氨基酸共聚物缓释片和胶囊的制备及体外释药研究. 中国药物杂志, 1993, 28(9): 538
- 3 潘仕荣, 黄宁芳, 林在峰, 等. 聚 L-谷氨酸 γ -苯酯合成的改进. 生物医学工程学杂志, 1990, 7(4): 231

- 4 Blout E R, Asadounian A. Polypeptide III. The synthesis of high molecular weight poly- γ -benzyl-L-glutamates. J Am Chem Soc, 1956, 78: 941
- 5 Sederal W L, Banties A, Feijen J. A route to anionic hydrophilic films of copolymers of L-lysine, L-aspartic acid and L-aspartic acid esters. Polymers, 1975, 16: 736
- 6 Sidman K R, Schwoppe A D, Steber W D, *et al.* Biodegradable implantable sustained release systems based on glutamic acid copolymers. J Membrane Sci, 1980, 7: 277
- 7 Manabu S, Yoshimitsu K. Preparation and drug-releasing behaviour of copoly (α -amino acid) membranes. J Membrane Sci, 1986, 27: 241
- 8 马季涛,董岸杰,吕俊怀,等. 辐照交联聚硅氧烷-18甲基炔诺酮体系缓释行为的研究. 中国生物医学工程学报, 1989, 8(4): 236
- 9 Sidman K R, Steber W D, Schwoppe A D, *et al.* Controlled release of macromolecules and pharmaceuticals from synthetic polypeptides based on glutamic acid. Biopolymers, 1983, 22: 547

(1996-03-10收稿 1997-01-08修回)

THE EFFECT OF HYDROPHILIC POLY AMINO ACID FILMS ON DRUG PERMEABILITY

Pan Shirong Huang Ningfang

(Department of Artificial Heart, The First Affiliated Hospital,
Sun Yat-sen University of Medical Sciences, Guangzhou, 510080)

The authors measured the permeability of leucine-methyl glutamate glutamic acid copolymer films to 5-fluorouracil, hydrocortisone sodium succinate, bleomycin, mitomycin and *in vitro* drug-release test of tablet with coated film. The results showed that the coefficient of permeability of copolymers films would increase with an increase in the content of glutamic acid of copolymer film, but decrease with an increase in relative molecular mass of drug penetrated through the films. Drug-release test *in vitro* indicated that the drug-release from the tablet kept a constant rate which depended on their coefficient of permeability.

Subject headings fluourouracil /pharmacokinetics; hydrocortisone/analogue and derivate; hydrocortisone / pharmacokinetics; bleomycin /pharmacokinetics; mitomycin /pharmacokinetics; delayed-action preparations / pharmacokinetics; menbranae /pharmacokinetics

(上接第 116 页)

with 0.3702 ± 0.2436 in control ($P < 0.05$). However, 6 of 9 cells tested decrease their C-ED following G application. The mean integral value of NCCVF decreased from 0.3014 ± 0.1944 to 0.2073 ± 0.1495 ($P < 0.05$). These studies suggest that C-ED can be modulated by Ach. The suppression and enhancement effects of Ach may be predominantly mediated through muscarinic and nicotinic receptors, respectively. It also suggests that Ach may modulate the pain processing in the cerebral cortex level.

Subject headings somatosensory cortex; nerve fibers; acetylcholine receptor; cholinergic/antagonists and inhibitors; electrophysiology