

The Application of Hydrogels in Drug Controlled Release

Qinlin Zhu, Ying Li

School of Chemistry and Chemical Engineering, Shandong University, Jinan Shandong
Email: 3269944369@qq.com

Received: Jun. 15th, 2018; accepted: Jul. 25th, 2018; published: Aug. 1st, 2018

Abstract

We can minimize administration frequency and make drug consistence in blood steady by the application of drug sustained release. Hydrogels have excellent properties of biocompatibility and biodegradability, which are suitable vehicles for drug delivery systems. This paper not only described the advantages of hydrogels in drug controlled release, but also summarized the application of hydrogels prepared by different methods in drug controlled release. Beyond that, this paper described an innovative approach for the controlled release of hydrophobic drugs.

Keywords

Hydrogels, Controlled Release, Hyaluronic Acid, Surfactant, Chitosan

水凝胶在药物缓释中的应用

朱钦麟, 李 英

山东大学, 化学与化工学院, 山东 济南
Email: 3269944369@qq.com

收稿日期: 2018年6月15日; 录用日期: 2018年7月25日; 发布日期: 2018年8月1日

摘 要

药物缓释剂可以减少病人的给药次数, 还使病人体内药物浓度稳定, 使患者易于耐受。水凝胶具有良好的生物相容性和生物可降解性, 适于作为药物缓释的药物载体。本文不仅阐述了水凝胶在药物控制释放体系方面的优势, 而且概述了不同制备方法对应水凝胶在药物缓释上的应用。除此之外, 本文还阐述了新型的水凝胶搭载疏水性药物的方法。

关键词

水凝胶, 药物缓释, 透明质酸, 表面活性剂, 壳聚糖

Copyright © 2018 by authors and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 前言

一般的给药方式易导致人体内的药物浓度不稳定, 上下波动较大, 有时超过病人的药物最高耐受剂量, 有时又低于有效剂量。而频繁小剂量给药可以避免血药浓度波动过大, 但往往使患者难以接受。药物释放体系是以某种物质作为药物的载体, 制成一定剂型, 使药物按设计要求, 缓慢释放进入体内, 以达到治疗某种疾病的目的[1]。药物经过合适的载体负载后, 不仅能够达到缓释的目的, 还能够改变药物的给药方式, 以此减少给药次数, 降低药物不良反应, 提高药物的生物利用度。因此, 缓释性长效药品的制备非常重要[2]。水凝胶是具有三维网状空间结构的聚合物, 它含水量高, 生物相容性好, 是最具应用前景的可注射生物材料之一, 近来广泛应用于药物释放和组织工程领域[3] [4]。水凝胶还可以很好地稳定水溶性药物, 尤其是减少多肽类药物的酶解, 常被用于水溶性药物的缓释体系研究[5] [6]。

2. 水凝胶简介

凝胶(Gel)是一种特殊的分散体系, 一般指在溶剂中不能被溶解但可以溶胀成三维网状结构的半固态物质。水凝胶(Hydrogel)则是以水为分散介质的凝胶, 具有网状交联结构的水溶性高分子中引入一部分疏水基团和亲水残基, 亲水残基与水分子结合, 将水分子连接在网状内部, 而疏水残基遇水膨胀的交联聚合物。水凝胶能被水溶胀但不溶于水, 它在水中能够吸收大量水分而溶胀, 并在溶胀之后能够保持其原有结构而不被溶解[7]。

3. 水凝胶在药物缓释方面的优势

由于水凝胶具有生物粘附性、生物相容性和可降解性等众多优点, 而且还有多层次、多尺度的超微结构, 所以是最常用的药物载体之一。由于水凝胶聚合物网络中充斥有大量的水分, 与机体组织十分相似, 柔软、润湿的表面以及与组织的亲和力大大减少了材料对周围组织的刺激, 使得水凝胶具有良好的生物相容性。自 20 世纪 40 年代以来, 有关水凝胶的制备工艺和理化性质的研究十分活跃, 其应用也已经渗入到医药卫生、生物、食品、材料等领域[8]。

2013 年 1 月 9 日出版的《科学·转化医学》上美国约翰·霍普金斯大学医学院发表论文称, 他们开发出一种新型水凝胶生物材料, 在软骨修复手术中将其注入骨骼小洞, 能帮助刺激病人骨髓产生干细胞, 长出新的软骨。在临床试验中, 新生软骨覆盖率达到 86%, 术后疼痛也大大减轻。埃里希还说, 研究小组正在开发下一代移植材料, 水凝胶和黏合剂就是其中之一, 二者将被整合为一种材料。此外, 她们还在研究关节润滑和减少发炎的技术。加拿大最新的研究显示, 水凝胶(Hydrogel)不仅有利于干细胞(Stem cell)移植, 也可加速眼睛与神经损伤的修复。研究团队指出, 像果冻般的水凝胶是干细胞移植的理想介质, 可以帮助干细胞在体内存活, 修复损伤组织。由此可见, 水凝胶在医药卫生方面应用十分广泛, 并且具有十分重要的作用。

水凝胶是亲水性聚合物形成的网络结构, 由均聚物或共聚物组成, 在其结构中由于化学交联或物理交联的存在, 如缠结或晶粒, 导致水凝胶不溶于水, 但是水凝胶与水是热力学相容的, 因而可以在水中溶胀并吸收大量的水, 而保持其完整的结构[9]。一般认为, 水凝胶聚合物具有良好的生物相容性, 原因在于该聚合物大量吸收水分的特性, 大量吸收的水分充斥于聚合物网络中, 较大程度地伸展于被交联的大分子链, 使整个材料具备了一种流体的性质, 这与充盈有大量水性液体的机体组织极其相似, 柔软、润湿的表面以及与组织的亲和性大大减少了刺激性。而且水凝胶作为大分子药物的控释材料更为适宜, 因为水凝胶所含有大量水性环境适合极性蛋白质分子的扩散。与疏水聚合物相比, 同被固定化的酶或组织只有弱得多的相互作用, 在有害的环境(如胃里的酶或者低 pH)里, 水凝胶可以保护蛋白质不受损害, 固定在水凝胶中的生物分子活性能够保持较长的时间。

4. 不同制备方法的水凝胶在药物缓释上的应用

4.1. 透明质酸凝胶在药物缓释上的应用

透明质酸(Hyaluronan, Hyaluronic Acid, HA)是一种链状聚阴离子粘多糖, 由(1- β -4)D-葡萄糖醛酸(1- β -3)N-乙酰基-D-氨基葡萄糖的双糖单位重复连接组成。透明质酸是一种分布在多种组织细胞外基质中的蛋白多糖, 它广泛地存在于生物体内, 并且以其独特的分子结构和理化性质在机体内显示出多种重要的生理功能, 具有十分良好的生物相容性, 并在生物发育和机体损伤修复过程中发挥着重要作用。1934年美国哥伦比亚大学眼科教授 Meyer 等首先从牛眼玻璃体中分离出该物质。基于透明质酸良好的润滑性、黏弹性和非免疫原性, 透明质酸被广泛应用于临床, 包括在骨科和眼科手术中作为保护剂和填充剂, 治疗骨性关节炎(OA)和类风湿性关节炎(RA), 预防外科手术术后黏连, 以及在多种药物制剂中作为药物载体[10] [11]。

HA 凝胶化的制备方法分为化学方法和物理方法。透明质酸通常可通过分子间物理作用力, 如微结晶、疏水作用、氢键、静电作用以及链间缠结等进行暂时性物理交联, 这种过程通常是可逆的。物理方法一般使用冷冻解冻法制备 HA, 这样形成的物理交联的 HA 凝胶具有较好的力学性能、良好的热稳定性和抗酸、抗酶降解性能。此外, 在生理离子强度下, 通过调节透明质酸溶液的 pH 至 2.5 也可形成粘弹性的类凝胶[12]。但是物理凝胶的力学性能在一些实际应用上仍然欠佳, 为了提高凝胶强度, 需使用化学交联法制备透明质酸水凝胶。但是同样的化学方法制备的 HA, 因其在化学交联或衍生化的过程中可能会产生化学残留而使产物具有潜在毒性, 会削弱 HA 本身具有的良好生物相容性。化学交联法制备透明质酸常用的交联剂有戊二醛、碳二亚胺、环氧化合物、多功能酰胺类等。Lu P L 等指出, 碳二亚胺-透明质酸水凝胶比戊二醛-透明质酸水凝胶的表面更加光滑、透明, 降解率快, 且细胞毒性更低[13]。

4.2. 表面活性剂水凝胶在药物缓释上的应用

表面活性剂一般是两亲性有机化合物, 由亲水的极性基团(hydrophilic group)和亲油的非极性基团或疏水集团(hydrophobic group)两部分组成, 其中疏水部分一般为烷基或芳基烃链。表面活性剂分子能够在溶液和界面上自发结合形成分子有序聚集体, 从而在润湿、铺展、起泡、乳化、增溶、分散、洗涤过程中发挥重要的作用, 主要归因于表面活性剂的两个基本特性, 一是表面活性, 二是溶液中自聚集。

早在公元前 2500 年~1850 年人类就已经有了用羊油(三羧酸酯)和草木灰制造肥皂的记载。到 19 世纪中叶, 便出现了化学合成的表面活性剂。表面活性剂小分子在溶液中能够形成多种聚集体结构, 如球状胶束、蠕虫状胶束、平面层状结构、囊泡、液晶、纤维等, 这些聚集结构有可以进一步组装形成多维度、多层次、多功能的超分子结构。因此, 表面活性剂凝胶体系具有较高的粘弹性和屈服应力值。根据表面活性剂分子在凝胶中的运动状态不同, 表面活性剂类凝胶可以分为表面活性剂类凝胶体系(surfactant

gel-like systems), 也称类液体凝胶(liquid-like gel), 和结晶性表面活性剂凝胶(surfactant crystalline gels), 也称类固体凝胶(solid-like gel) [14] [15]。其中表面活性剂分子处在动态的凝胶称为类凝胶, 如蠕虫状胶束凝胶、囊泡凝胶、液晶凝胶等。山东大学的宋沙沙课题组将全氟脂肪酸(PFLA)与非离子表面活性剂($C_{12}EO_4$)在一定比例下混合制得了囊泡凝胶, 这种囊泡凝胶对 pH 敏感, 通过改变 pH 可以实现刚性囊泡向柔软的平面层状结构的转变, 可应用于药物的运输和可控释放[16]。

4.3. 壳聚糖水凝胶在药物缓释上的应用

壳聚糖(CS)是从甲壳素提取的天然产物, 是一种纯天然阳离子多糖, 是自然界中含量最丰富的天然碱性多糖, 学名(1,4)-2-氨基-2-脱氧- β -D-葡聚糖。自 1859 年, 法国人 Rouget 首先得到壳聚糖后, 这种天然高分子的生物官能性和相容性、血液相容性、安全性、微生物降解性等优良性能被各行各业广泛关注, 在医药、食品、化工、化妆品、水处理、金属提取及回收、生化和生物医学工程等诸多领域的应用研究取得了重大进展。针对患者, 壳聚糖降血脂、降血糖的作用已有研究报告, 同时, 壳聚糖对肿瘤细胞也有着良好的抑制效果[17]。

壳聚糖作为水凝胶材料具有良好的三维结构, 通过其敏感性的特点在环境中改变结构, 壳聚糖在酸性条件下($pH < 5$)可溶胀成凝胶, 使药物延缓释放[18], 但是在碱性介质中稳定, 因此在体内的应用受到限制, 将壳聚糖控制脱乙酰度降解成小分子量或经引入亲水基团制成的水溶性壳聚糖衍生物, 其溶解度明显改善且刺激性减弱; 壳聚糖与海藻酸钠 1:2 混合还可制成 pH 不依赖性载体; 另外壳聚糖与甘油磷酸酯制成的温敏性凝胶在体温时呈凝固体, 能控制药物释放; 带正电性和良好的生物黏附性使其在黏膜表面负电荷条件下黏附性增加, 药物滞留时间延长[19]; 此外, 壳聚糖分子内具有活性基团- NH_2 , 可与含双官能团的醛或酸酐药物化学偶联, 使药物大量分布于偶联结构内, 缓慢释放。因其良好的缓释能力以及降解能力, 壳聚糖缓释材料在药物方面应用十分广泛。同时, 由于壳聚糖能被生物体内的溶菌酶降解生成天然的代谢物, 具有无毒、能被生物体完全吸收的特点, 因此用它作药物缓释剂具有较大的优越性。

5. 水凝胶搭载疏水性药物的方法

由上我们得知, 水凝胶是一种以水为分散介质的凝胶, 内部是亲水性基团, 所以常常搭载的药物都是亲水性的药物, 但是事实上有许多的药物都是疏水性的, 而这样疏水性的药物水凝胶是无法直接搭载的。Elinor Josef 等人便提出了一种新型的控制疏水性药物释放的方法——便是采用微乳液进行增溶[20]。

1943 年 Schulman 等在乳状液中滴加醇, 首次制得了透明或半透明、均匀并长期稳定的微乳液。微乳液通常是由油、水、表面活性剂、助表面活性剂和电解质等组成的透明或半透明的液状稳定体系。与油、水在一定范围内可混溶。分散相为油、分散介质为水的体系称为 O/W 型微乳状液, 反之则称为 W/O 型微乳状液。要增溶疏水性药物, 则需要采用 O/W 型的微乳液。

6. 结语

从上述分析中可以看出, 水凝胶在药物缓释上有着广泛的应用, 而不同方法制备的不同水凝胶材料也对应着相应的主要应用场所。

但水凝胶十分脆弱, 很容易破损, 这在一定程度上限制了它们的应用, 因此需要提高水凝胶在溶胀状态时的机械强度。此外, 单一聚合物又总是不能满足人们所有的性能要求, 需要通过不同单体共聚, 高分子的接枝共聚, 不同类型的高分子材料的共混、复合等方法可改善单一聚合物的不足, 扩展其应用[21]。由于高分子材料大多具有环境响应性, 会根据外界的不同刺激做出不同的响应, 譬如温度响应、pH 响应、光响应、压力响应、生物分子响应、电场响应等等, 具有智能性, 所以近年来智能性水凝胶的研究和开发异常活跃, 已成为当今研究的热点[22]。

参考文献

- [1] Vallet-Regi, M., Balas, F. and Arcos, D. (2007) Mesoporous Materials for Drug Delivery. *Angewandte Chemie International Edition in English*, **46**, 7548-7558. <https://doi.org/10.1002/anie.200604488>
- [2] Li, T., Evans, A.T., Chiravuri, S., *et al.* (2012) Compact, Power-Efficient Architectures Using Microvalves and Microsensors, for Intrathecal, Insulin, and Other Drug Delivery Systems. *Advanced Drug Delivery Reviews*, **64**, 1639-1649. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2012.05.002>
- [3] Yu, L. and Ding, J.D. (2008) Injectable Hydrogels as Unique Biomedical Materials. *Chemical Society Reviews*, **37**, 1473-1481. <https://doi.org/10.1039/b713009k>
- [4] Tang, Y.Q., Heaysman, C.L., Willis, S. and Lewis, A.L. (2011) Physical Hydrogels with Self-Assembled Nanostructures as Drug Delivery Systems. *Expert Opinion on Drug Delivery*, **8**, 1141-1159. <https://doi.org/10.1517/17425247.2011.588205>
- [5] Lee, K.Y. and Yuk, S.S. (2007) Polymeric Protein Delivery Systems. *Progress in Polymer Science*, **32**, 669-697. <https://doi.org/10.1016/j.progpolymsci.2007.04.001>
- [6] Branco, M.C. and Schneider, J.P. (2009) Self-Assembling Materials for Therapeutic Delivery. *Acta Biomaterialia*, **5**, 817-831. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2008.09.018>
- [7] 王萃萃, 杨伟平, 许戈文. 水凝胶的应用与研究进展[J]. 精细石油化工进展, 2010(98): 60-63.
- [8] Zhao, X. and Harris, J.M. (1998) Novel Degradable Poly (Ethylene Glycol) Hydrogels for Controlled Release of Protein. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, **97**, 1450-1485. <https://doi.org/10.1021/js980065o>
- [9] Stauffer, S.R. and Peppas, N.A. (1992) Poly (Vinyl Alcohol) Hydrogels Prepared by Freezing-Thawing Cyclic Processing. *Polymer*, **33**, 3932-3936. [https://doi.org/10.1016/0032-3861\(92\)90385-A](https://doi.org/10.1016/0032-3861(92)90385-A)
- [10] Ling, P.X. and He, Y.L. (1998) The Developing Progress of Sodium Hyaluronate in Clinical Application. *Chinese Journal of Biochemical Pharmaceutics*, **19**, 200-204.
- [11] Adam, M.E. (1998) Viscosupplementation as Articular Therapy. In: Laurent, T.C., Ed., *The Chemistry, Biology and Medical Application of Hyaluronan and Its Derivatives*, Portland Press, London, 243-254, 325-326.
- [12] Balazs, E.A. (1966) Sediment Volume and Viscoelastic Behavior of Hyaluronic Acid Solutions. *Federation Proceedings*, **25**, 1817-1822.
- [13] Lu, L.P., Lai, J.Y., Ma, D.H.K., *et al.* (2015) Carbodiimide Cross-Linked Hyaluronic Acid Hydrogels as Cell Sheet Delivery Vehicles: Characterization and Interaction with Corneal Endothelial Cells. *Polymer (Korea)*, **39**, 976-980.
- [14] Jean, B., Oss-Ronen, L., Terech, P. and Talmon, T. (2005) Monodisperse Bile-Salt Nanotubes in Water: Kinetics of Formation. *Advanced Materials*, **17**, 728-731. <https://doi.org/10.1002/adma.200401125>
- [15] Terech, P., Jean, B. and Ne, F. (2006) Hexagonally Ordered Ammonium Lithocholate Self-Assembled Nanotubes with Highly Monodisperse Sections. *Advanced Materials*, **18**, 1571-1574. <https://doi.org/10.1002/adma.200502358>
- [16] 宋沙沙. 表面活性剂水凝胶形成机理, 刺激响应性质与应用研究[D]: [博士学位论文]. 山东: 山东大学胶体与界面化学, 2015: 32-36.
- [17] 那海秋, 刘宝忠, 张德智. 壳聚糖的性质、制备及应用[J]. 辽宁化工, 1997, 26(4): 194.
- [18] Felt, O., Buri, P. and Gurny, R. (1998) Chitosan: A Unique Polysaccharide for Drug Delivery. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, **24**, 979-993. <https://doi.org/10.3109/03639049809089942>
- [19] Felt, O., Furrer, P., Mayer, J.M., *et al.* (1999) Topical Use of Chitosan in Ophthalmology: Tolerance Assessment and Evaluation of Precorneal Retention. *International Journal of Pharmaceutics*, **180**, 185-193. [https://doi.org/10.1016/S0378-5173\(99\)00003-4](https://doi.org/10.1016/S0378-5173(99)00003-4)
- [20] Elinor, J., Meital, Z. and Havazelet, B. (2010) Composite Alginate Hydrogels: An Innovative Approach for the Controlled Release of Hydrophobic Drugs. *Acta Biomaterialia*, **6**, 4642-4649. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2010.06.032>
- [21] 戴震, 王萃萃, 刘浏, 许戈文. 聚氨酯水凝胶概述[J]. PU Technology, 2009, 90: 70-73.
- [22] 王立君, 张丽华. 智能水凝胶的发展现状[J]. 合成技术及应用, 2007, 22(9): 43-45.

知网检索的两种方式：

1. 打开知网页面 <http://kns.cnki.net/kns/brief/result.aspx?dbPrefix=WWJD>
下拉列表框选择：[ISSN]，输入期刊 ISSN：2574-4127，即可查询
2. 打开知网首页 <http://cnki.net/>
左侧“国际文献总库”进入，输入文章标题，即可查询

投稿请点击：<http://www.hanspub.org/Submission.aspx>

期刊邮箱：cc@hanspub.org