

萘普生 in 新型缓释系统中的释药

夏林 胡艾希* 谭英 陈慧
(湖南大学化学化工学院 长沙 410082)

摘要 用二醋酸纤维素对含萘普生的聚 N-异丙基丙烯酰胺-甲基丙烯酸 (NIPA-co-MAA) 亲水凝胶包膜,并在模拟人体环境中对萘普生进行缓释实验。建立一种新型的缓释系统,以研究抗炎药萘普生在该系统中的释放规律。实验发现,系统中的萘普生在体温 37 °C 缓释平缓均匀,胃液酸性环境中释放率为 2%~5%,在肠液中性环境下的释放率高于胃液;且释药率随着致孔剂 (PEG) 含量的增高而增大,在致孔剂含量为 50% 时的释放率可达 40%。新型缓释系统可以较好的减少萘普生在胃液中的副作用,具有靶向释药的性能。

关键词 亲水凝胶, 萘普生, 二醋酸纤维素, 致孔剂, 新型缓释系统

中图分类号: O633

文献标识码: A

文章编号: 1000-0518(2008)02-0237-04

药物控制释放是目前药剂领域的一个重要研究课题,药物载体是药物释放体系的重要组成部分,也是影响药效的主要因素^[1]。各种新型高分子材料越来越多地应用于缓释、控释制剂上^[2]。环境敏感性材料凝胶呈现凝胶体积相变现象,在药物释放、生化分离、固定化酶等领域有着广泛应用前景^[3~5]。Gutowski 等^[6]用聚 N-异丙基丙烯酰胺 (PNIPA) 共聚水凝胶对肝素进行控制释放以防血栓。王烈群等^[7]研究了萘普生在不同温度、不同浓度 β 环糊精水溶液中的溶解度及其热力学参数,用连续递变法测定了紫外吸收光谱变化值,包合物组成摩尔比。萘普生的传统给药方式,可能造成血药浓度产生较大的波动,而频繁的小剂量给药虽可抑制血药浓度的波动^[8],但患者难以接受。为此研究者选用亲水性丙烯酸酰胺和 NIPA 共聚物凝胶为消炎药载体,制备了一种新型缓释模型^[9]。通过在含萘普生亲水凝胶上包覆一层由 PEG 致孔的二醋酸纤维素膜,制成可持续、稳定释药的萘普生缓控释剂。

1 实验部分

1.1 仪器和试剂

DJII 型集热式磁力搅拌器 (中国江苏省金坛市富华仪器有限公司); ES120-4 型精密天平 (中国沈阳龙腾电子有限公司); 德国 MEF3 A 型金相显微镜; Q520 图像定量分析仪; UV21100 型紫外-可见分光光度计 (美国莱伯泰科有限公司); THZ-82 型恒温振荡器 (中国国华集团); BELTA320 型精密 pH 计 (美国 METTLER 公司)。二醋酸纤维素 (江苏南通醋酸纤维材料厂); 萘普生 (浙江车头制药厂, 批号: N060607); 聚乙二醇 (PEG 中国医药集团上海化学试剂公司); 乙醇、丙酮均为分析纯试剂。

1.2 均聚凝胶和亲水性凝胶及萘普生标准曲线的制备

均聚凝胶 (PNIPA) 和亲水性凝胶 (NIPA-co-MAA) 按文献 [10] 方法制备。

精密称取萘普生对照品适量于 100 mL 容量瓶中,加乙醇水溶液 ($V(\text{乙醇})/V(\text{水})=4$) 定容,精密吸取上述溶液适量置 25 mL 容量瓶中,加乙醇水溶液 ($V(\text{乙醇})/V(\text{水})=4$) 定容,摇匀,配制成一系列浓度的对照品溶液,采用紫外分光光度计^[10],在萘普生最大吸收波长 (332.2 nm) 处测定吸收值,以吸收值 (A) 对浓度 (C) 进行线性回归,萘普生在 30~80 mg/L 质量浓度范围内线性关系良好,能满足萘普生缓释凝胶的释放度含量测定要求。

1.3 含药凝胶的制备和包膜

亲水干状胶放入 200 mL 质量浓度为 4 g/L 萘普生水溶液中,5 °C 下浸泡数天至溶胀平衡,萘普生以物理形式包埋于凝胶中^[9],备用。

2007-02-20 收稿, 2007-07-20 修回

通讯联系人: 胡艾希, 男, 教授, 博士生导师; E-mail: axhu@hnu.cn; 研究方向: 药物化学

1 8 二醋酸纤维素, 10 8 丙酮和一定量的 PEG(0.05、0.1、0.3、0.5 8)搅拌均匀, 制成透明糊状物, 对含萘普生的亲水凝胶包膜, 包膜后的凝胶用于下步实验。

1.4 含药凝胶在不同 PH 值溶液中的释药实验

采用动态渗析法^[11]测定凝胶体外释药特性, 将含有萘普生的凝胶放入 37 °C 的 200 mL 磷酸盐缓冲模拟肠液 (PH=7.35) 和 300 mL 氯化钾缓冲模拟胃液 (PH=1.65) 中, 并以 100 r/m 回旋振荡, 每隔一段时间取出部分缓冲液 (60 h 共取样 24 次, 随即补充等量的空白缓冲溶液), 在 332.2 nm 处测定吸光度。根据回归方程计算缓冲溶液中萘普生浓度 ρ (单位 1×10^{-6} g/mL), 再通过以下公式计算萘普生释放率 RR 以考察凝胶释药特性。

$$RR = \frac{\rho \times V_i \times 10^{-6}}{W_i - \rho \times V_i \times 10^{-6}} \times 100\%$$

式中, W 为萘普生原质量 (g); V 为萘普生释放体积 (mL); V_i 为浸泡凝胶的萘普生溶液体积 (mL); ρ 为凝胶浸泡后萘普生的质量浓度 (mg/L)。

1.5 凝胶在不同温度中释药和凝胶包膜的电镜

含萘普生的包膜凝胶于模拟肠液中依次置于 35 °C 环境 2 h 40 °C 环境 2 h 如此交替 12 次, 取样 12 次, 分析方法同上, 以考察脉冲式释药的可行性。

在金相显微镜及图像定量分析仪上放大 60 倍, 观测 PEG 与二醋酸纤维素质量比为 0.5 时的包膜亲水凝胶在低温溶胀状态下的表面图、剖面图和包膜凝胶在受热收缩下的与膜表面分离的剖面图。

2 结果与讨论

2.1 亲水凝胶 (NIPA-coMAA) 溶胀度-相转变温度 (LCST) 曲线

按文献 [10] 方法制备的不同 MAA 含量的 NIPA-coMAA 的溶胀度-LCST 曲线见图 1。

均聚 NIPA 水凝胶和不同配比 NIPA-coMAA 共聚水凝胶的临界相转变温度见表 1。表中结果表明, 鉴于人体温度范围, 选择相转变温度为 35 ~ 40 °C、MAA 质量分数为 10% 的亲水凝胶包埋萘普生。

表 1 NIPA-coMAA 共聚水凝胶的
临界相转变温度 (LCST)

Table 1 LCST of the aqueous gels (NIPA-coMAA)

ω (MAA) /%	0	10	20	30	40	50
LCST/°C	30~35	35~40	40~45	45~50	65~70	>80

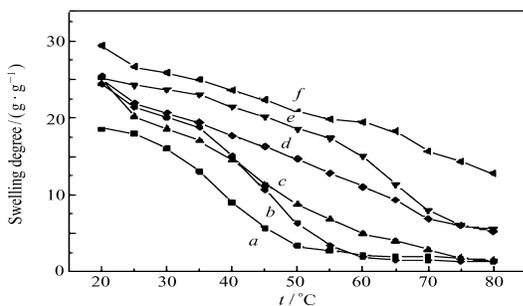


图 1 不同 MAA 含量的 NIPA-coMAA 溶胀度-LCST 曲线

Fig. 1 Swelling degree-LCST curves of the aqueous gels (NIPA-coMAA) with different amount of MAA
 ω (MAA) /%: a 0 b 10 c 20 d 30 e 40 f 50

2.2 凝胶包膜的电子显微镜分析

PEG 与二醋酸纤维素质量比为 0.5 时, 包膜亲水凝胶在低温溶胀状态下的表面如图 2 所示, 剖面如图 3 所示, 包膜凝胶在受热收缩下的与膜表面分离的剖面如图 4 所示。由图 2 测量计算出孔粗略直径在 0.05 ~ 0.08 μm 范围内。

2.3 PH 值对凝胶释药率的影响

模拟肠液 (PH=7.35) 和模拟胃液 (PH=1.65) 薄膜萘普生凝胶释药结果如图 5 图 6 所示。包膜萘普生凝胶突出的释放特点是在中性肠液介质中释放率高于酸性胃液介质, 4 种不同致孔剂含量的凝胶在酸性介质中释放率为 2% ~ 4%, 而在中性介质中最低释放率达 7%, 最高为 27%。因为 PH 值增大凝胶中以阴离子形式存在羧基含量增多, 电荷间的静电排斥作用使凝胶溶胀, 萘普生扩散性提高, 而易释放出来^[9]。但在酸性条件下, 由于凝胶分子中酰胺键的存在, 使分子内氢键增多, 引起凝胶的收缩, 使萘普生不易释放。利用该模型在酸性环境释药较慢的特点, 有效地避免了萘普生在胃部释放对人体造成的伤害, 以保证在肠液有效稳定的释放。

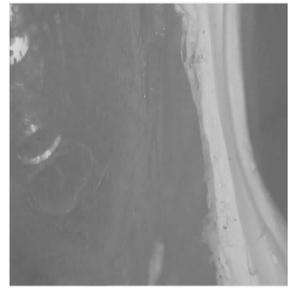


图 2 低温溶胀时包膜凝胶正面图
Fig 2 Elevation of envelope gel during swelling at a low temperature

图 3 低温溶胀时包膜凝胶剖面图
Fig 3 Section of envelope gel during low temperature swelling

图 4 受热收缩与膜表面分离剖面图
Fig 4 Section of envelope gel separated at a high temperature

2.4 致孔剂 PEG 含量对凝胶释药率的影响

图 5 所示该模型中的结果表明, 萘普生在中性环境中释放率与 PEG 含量成正比。致孔剂 PEG 含量

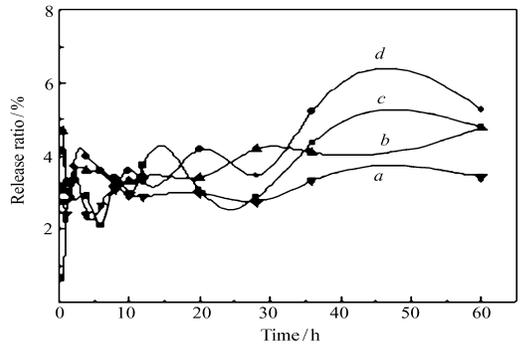
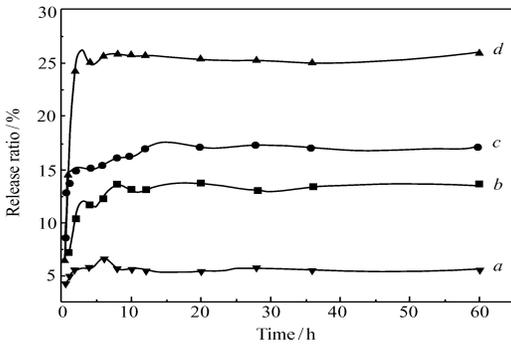


图 5 萘普生在肠液中的释药率-时间曲线

Fig 5 Time-dependent release ratio of Naproxen in intestines juice (PH=7.35)
ω (PEG Percentage) %: a 5 b 10 c 30 d 50

图 6 萘普生在胃液中的释药率-时间曲线

Fig 6 Time-dependent release ratio of Naproxen in gastric juice (PH=1.65)
ω (PEG Percentage) %: a 5 b 10 c 30 d 50

是影响该模型在中性环境中释放率的重要因素, PEG 含质量分数为 50% 时的萘普生释放率最高, 含质量分数为 5% 时的释放率最低。膜表面的孔含量随 PEG 含量的增加而增多, 使萘普生小分子释放数量增多, 故可根据实际需要选择合适的 PEG 含量; 图 6 显示在酸性条件下, 萘普生的释放率很低, PEG 含量对释放率的影响小。

2.5 温度对凝胶释药率的影响

将含质量分数为 5% PEG 的整体型释放器, 以萘普生在 35 和 40 °C 之间的释放率的变化来考察该释放模型的开关控制性能。各凝胶的释药率-时间曲线关系如图 7 所示。图 7 显示, 35 °C 中释放率约为 5%, 处于溶胀状态, 释放率低; 40 °C 时的释放率约为 60%, 远高于 35 °C 时释放率, 处于释放状态, 在一定程度上起到了开-关控制的目的, 可以用药物释放机理^[9]来说明。

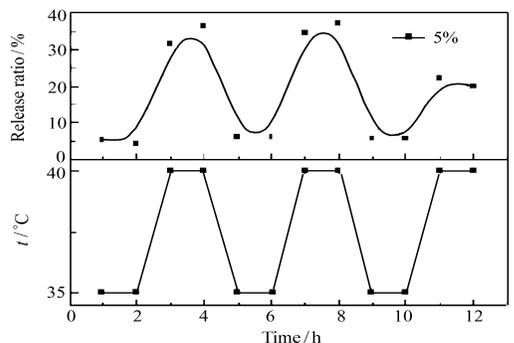


图 7 控制响应 35 和 40 °C 温度变化的 CDA-NIPA-co-MAA 包埋萘普生在肠液中的释药率-时间曲线

Fig 7 Time-dependent release ratio of Naproxen encapsulated in CDA-NIPA-co-MAA in intestines juice at different temperatures (35 °C, 40 °C)

二醋酸纤维素包载 NIPA-co-MAA 凝胶释放器。该释放器用非透过性的胶囊包裹, 利用 PEG 作致孔

剂形成胶囊药物释放孔。35 °C时凝胶结构由于水的进入,凝胶溶胀、骨架膨胀,分散于凝胶中的萘普生溶液向外扩散,萘普生从溶胀的凝胶中通过释放孔缓慢释放出来,萘普生释放率低;在 37 °C时,萘普生释放率大大增加,因为凝胶在临界相转变温度以上,发生了相变现象,从溶胀状态转向脱溶剂化的收缩状态,凝胶收缩萘普生被挤出,凝胶内部萘普生浓度增加,使萘普生向凝胶表面扩散,然后再通过表皮层释放孔向外连续释放萘普生,释放率相对较高^[9]。结果显示,通过在凝胶表面包裹醋纤膜,使得凝胶转换成温度响应型的萘普生释放器。可以考虑退热剂的实际应用。

2.6 该模型释药优势

图 5与图 6表明,新的释药模型释药 60 h依然能保持稳定的释放率,这使萘普生能在给药部位持续而稳定的释放,能保持靶向药位一定的血药浓度同时又能避免频繁给药的麻烦,且血药的浓度可以通过控制致孔剂 PEG含量来实现。图 7说明该模型具有开关效应,温度升高释药率增大。

参 考 文 献

- 1 HOU Wei(侯薇), YANG Xiaoying(杨晓英), ZHANG Qingwei(张庆伟), LI Peiyi(刘培毅). Chinese Pharm J (中国药学杂志) [J], 2003 38(11): 857
- 2 ZHONG Shihua(钟世华). Hunan City Univ(湖南城市学院学报) [J], 2003 24(3): 100
- 3 WANG Yongcheng(王永成), LI Yuanzong(李元宗), CHANG Wenbao(常文保). Anal Sci(分析科学学报) [J], 1999 15(6): 510
- 4 Dinarvand R, Ebrahimi A D. J Controlled Release [J], 1995 36: 221
- 5 QN Aixiang(秦爱香), LÜ Mangeng(吕满庚), ZHANG Ping(张平). Chinese J Appl Chem(应用化学) [J], 2006 23(6): 581
- 6 Gutowska A, You H B, Jan F J, Kim S. Controlled Release [J], 1992 22: 95
- 7 WANG Liequn(王烈群), JING Shu(景舒), ZHANG Hongyu(张宏宇). Chinese Pharm J(中国药学杂志) [J], 1995 30(1): 25
- 8 YANG Shaohua(杨少华), YI Guobin(易国斌), QI Xiaolong(漆小龙). New Chem Mater(化工新型材料) [J], 2003 31(9): 5
- 9 GU Xuerong(顾雪蓉), ZHU Yuping(朱育平). Gels Chem(凝胶化学) [J], 2005: 140
- 10 TANG Qin(唐青), HU Aixi(胡艾希), TAN Ying(谭英), YOU Tianbiao(游天彪), HUANG Renyi(黄仁义). Prog Pharm Sci(药学进展) [J], 2006: 171
- 11 WEI Shuli(魏树礼), GAO Zhihui(高智慧), HE Shipeng(贺师鹏). Acta Pharm Sin(药科学报) [J], 1990 25(4): 284

Release of Naproxen from Intelligent Drug Delivery System

XIA Lin, HU Aixi*, TAN Ying, CHEN Hui

(College of Chemistry and Chemical Engineering, Hunan University, Changsha 410082)

Abstract Aqueous gels (NIPA-coMAA) containing naproxen were encapsulated with cellulose acetate membrane and then drug release was performed under a simulated body environment. A newly intelligent drug delivery system was established to research the releasing of naproxen in the systems. It was identified that the drug in the hydrogel material could be delivered at fairly high release ratio at 37 °C. Furthermore, the drug was released at a slower ratio (2% ~ 5%) in the simulated gastric juice, but at a higher releasing ratio in intestines juice. The more PEG, the higher the releasing ratio. When the membrane contained 50% PEG, the releasing ratio was 40%. It is a good way to avoid the side effect caused by the drug absorption in stomach.

Keywords aqueous gel; naproxen; cellulose acetate; drug delivery system