

# 温敏凝胶材料成胶机制的研究进展<sup>△</sup>

王超君<sup>1\*</sup>, 卓阳<sup>2</sup>, 卢芳芳<sup>1#</sup>, 陈博<sup>1</sup>(1.南京军区杭州疗养院, 杭州 310007; 2.解放军第118医院, 浙江温州 325000)

中图分类号 R944 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)37-3545-03  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.37.33

**摘要** 目的:综述常见温敏凝胶材料的成胶机制。方法:检索2001—2012年的相关文献,对泊洛沙姆407(P407)类、壳聚糖(CS)类和聚N-异丙基丙烯酰胺(PNIPAAm)类温敏材料的特点、成胶机制进行综述。结果与结论:P407类材料具有良好的生物相容性并且能够增加难溶性药物的溶解度,但胶凝温度较低且需要很高的浓度才能形成凝胶,其成胶机制是胶束堆砌与缠结;CS体系中若引入其他组分或与其他辅料形成物理交联可获得适宜的临床性能,其成胶机制为通过化学交联形成三维网络结构,通过物理交联强化网络结构的机械强度,二者协调控制凝胶形成过程;PNIPAAm类主要优点是胶凝温度接近人体温度,但生物降解性差,其成胶机制为NIPAAm与其他单体共聚后改变了共聚物中亲水和疏水基团的比例,从而改变胶凝温度。温敏凝胶体系的多种成胶机制可为不同给药途径的药物传递系统提供多重选择。

**关键词** 温敏凝胶;泊洛沙姆407;壳聚糖;聚N-异丙基丙烯酰胺;胶凝;研究进展

温敏凝胶(Thermosensitive gel)是一类对温度变化敏感的原位凝胶,在溶胶状态时,可自由加载各种不同性质的药物<sup>[1]</sup>,以溶液形式给药后,在外界温度的刺激下可以在用药部位发生溶胶-凝胶的相转变,形成的凝胶可有效延长药物在用药部位的滞留时间,达到药物长效的目的。温敏凝胶具有良好的组织相容性和安全性,使用方便,易于被患者接受,因此,温敏凝胶已成为药剂学技术领域研究的热点。研究温敏材料的成胶机制,可以为设计不同途径的药物传递系统提供合适的选择,为药物传递科学注入新的活力。各种温敏材料的成胶机制有所不同,需进一步的探讨,为此笔者以“水凝胶”、“温敏”、“原位凝胶”、“hydrogel”、“chitosan”等为关键词查阅2001年1月1日—2012年11月1日中国知网、万方数据库及Elsevier Science、Springer Link全文数据库,针对泊洛沙姆407(P407)类、壳聚糖(CS)类和聚N-异丙基丙烯酰胺(PNIPAAm)类等几类主要温敏材料的特点、成胶机制进行归纳和阐述,旨在为将来深入、广泛地研究新型的温敏凝胶提供理论指导。

## 1 P407类

### 1.1 P407

P407是由聚氧乙烯(PEO)、聚氧丙烯(PPO)组成的PEO-PPO-PEO非离子型三嵌段共聚物,其中PEO与PPO的质量比为7:3。一定浓度的P407具有可逆的温敏胶凝性质,在低温时为液体,当体系升高至某一温度时,成为半固体凝胶状;而当温度降低时,又重新转变成可流动的液体状。魏刚<sup>[2]</sup>采用差示扫描量热法(DSC)考察了P407凝胶相转变过程中的热效应,结果表明P407溶液发生胶凝的主要机制是胶束堆砌与缠结。P407在溶液中生成以疏水性PPO嵌段为内核,包裹着亲水性PEO外壳的球状胶束,随着温度升高胶束间相互缠结和堆砌,聚合物浓度越高,胶束数量及相互间接触和缠结的

几率越大,因而胶凝温度呈现浓度依赖性。P407的主要优点是具有良好的生物相容性,且能够增加难溶性药物的溶解度;主要缺点是胶凝温度较低,且需要很高的浓度才能形成凝胶。

### 1.2 P407-泊洛沙姆188(P188)

P188也是PEO-PPO-PEO非离子型三嵌段共聚物,亲水性PEO嵌段与疏水性PPO嵌段的质量比为8:2。P407中加入P188后,胶凝温度发生改变。其原因<sup>[3]</sup>是泊洛沙姆溶液的相变温度受PEO与PPO的质量比影响很大,疏水性PPO嵌段通常致使胶凝温度降低;P407中加入少量P188后,相对增加了PEO的比例而降低了PPO的比例,从而升高了体系的胶凝温度。但P188的用量过大时,本身已胶束化的P188分子亦可参与凝胶构成,又导致体系胶凝温度降低。因此要调节P407的胶凝温度需选择P188合适的用量。

### 1.3 P407-丙烯酸

丙烯酸在P407溶液中聚合可得到互穿聚合物网络,可通过胶束形成凝胶,与单纯的P407溶液相比,该聚合物形成凝胶的浓度远低于单纯的P407溶液,质量分数低至3%时仍有明显的温敏胶凝性质<sup>[4]</sup>。其原因是泊洛沙姆胶束对丙烯酸链通过物理缠结所形成的微粒具有桥接作用<sup>[5]</sup>。

## 2 CS类

### 2.1 CS-甘油磷酸钠(GP)

CS是壳多糖在碱性条件下脱乙酰基后的水解产物。由于碱性氨基的存在,CS能溶于酸性水溶液中,经碱化后可形成凝胶,具有pH依赖性。单纯的CS温敏凝胶机械强度较低,体系中引入其他组分,或与其他辅料形成物理交联,可以获得适宜的临床性能。将CS与GP混合可以得到具有温敏性的CS-GP复合物。该温敏凝胶形成的机制<sup>[6]</sup>为:CS在溶液中因含有游离氨基而带正电荷,加入适量的弱碱GP后,CS的氨基与GP的磷酸根形成静电吸引,pH值升至生理范围而不发生沉淀。在低温时,CS与水的作用较强,阻止了CS链的聚集;随着温度的升高,CS与GP形成的静电吸引被破坏,CS链脱水,水分子的区域被甘油分子取代,随之CS分子链间形成大量氢键而聚集发生凝胶化。

### 2.2 CS-GP-聚乙烯醇(PVA)

<sup>△</sup>基金项目:南京军区医药卫生科研资助项目(No.09MA024);南京军区杭州疗养院院管资助项目(No.2011B03)

\* 主管药师。研究方向:医院药学。电话:025-87348155。E-mail:172131601@qq.com

# 通信作者:主管药师。研究方向:医院药学。电话:025-87348153。E-mail:n.lff@163.com

CS-GP 凝胶体系机械强度较低,在体温下成胶时间较长。陈欢欢等<sup>[7]</sup>采用戊二醛的化学交联和PVA的物理贯穿作用提高了CS-GP体系凝胶机械强度以及成胶速度。该体系通过化学交联形成三维网状结构,通过物理交联强化网状结构的机械强度,二者协调控制凝胶形成过程。戊二醛能提高体系成胶速度的原因是其结构上活泼的醛基与CS分子链上裸露的氨基反应形成Schiff's键,减少了CS上的电荷数目,促进了凝胶网络结构的形成,使得升温后CS分子间的疏水作用力增强,从而导致体系成胶速度加快。

### 2.3 CS-PVA-NaHCO<sub>3</sub>

Tang YF等<sup>[8]</sup>基于CS-PVA-NaHCO<sub>3</sub>体系制备了温敏凝胶。该体系的胶凝机制为:低温时,由于PVA的高度亲水性,在PVA上的羟基与CS上的氨基和羟基间,PVA上的羟基与水分子间均形成了氢键,避免了CS链的交联,维持CS链段的舒展状态,保持体系的流动性;升高温度后,部分氢键遭到破坏,CS链段加速运动,导致CS链段周围的水分子被排出,最终交联形成具有三维网状结构的凝胶。

## 3 PNIPAAm类

### 3.1 PNIPAAm均聚水凝胶

PNIPAAm是研究比较广泛的温敏材料,胶凝温度在32℃左右。其主要优点是胶凝温度接近人体温度,主要缺点是生物降解性差。其温敏性一般认为是由分子链上亲水性基团酰胺基和疏水性基团异丙基之间存在的亲水与疏水平衡受温度影响而引起<sup>[9]</sup>。在低温下,PNIPAAm分子链溶于水时,其亲水性酰胺基团与水分子间形成氢键,在氢键及范德华力的作用下,大分子链周围的水分子形成一种由氢键连接的、高度有序化的溶剂化壳层,并使高分子表现出一种伸展的线团结构,PNIPAAm吸水溶胀;随着温度上升,PNIPAAm分子内及分子间的疏水作用加强,部分氢键被破坏,溶剂化壳层被破坏,水分子从凝胶中排出,PNIPAAm分子链互相聚集,内部结构塌陷,体积急剧收缩,从而表现出温敏特性<sup>[10]</sup>。

### 3.2 PNIPAAm共聚水凝胶

PNIPAAm与其他单体共聚可以改变胶凝温度和机械强度,以扩大共聚物的应用功能。其改变体系胶凝温度的机制是NIPAAm与其他单体共聚后改变了共聚物中亲水和疏水基团的比例。一般地,当PNIPAAm与其他亲水部分较多的单体共聚,则相应的胶凝温度就会升高;当PNIPAAm与其他疏水部分较多的单体共聚,则相应的胶凝温度就会降低。如PNIPAAm与亲水性的丙烯酸酰胺共聚后,提高了整个凝胶网络的亲水与疏水比,其与水分子形成的氢键数目增加,需要较多能量才能破坏这些氢键,使得胶凝温度升高<sup>[11]</sup>。PNIPAAm与疏水性的丙烯酸酯及丙烯酸胆固醇酯共聚形成的一系列共聚物的胶凝温度比均聚PNIPAAm低<sup>[12]</sup>。

### 3.3 PNIPAAm互穿网络(IPN)水凝胶

PNIPAAm可与其他聚合物通过网络互穿缠结而形成一类独特的聚合物共混物,可使凝胶产生特殊协同作用并具有较高的机械强度。李彪等<sup>[13]</sup>制备了物理交联的PNIPAAm和化学交联聚丙烯酰胺(PAAm)为组分的IPN水凝胶,结果发现该IPN水凝胶与均聚PNIPAAm水凝胶相比,具有较好的溶胀率和超快的响应速率。其主要原因是在IPN结构中已形成第二网络的PAAm为亲水性物质,其酰胺基团可以与水结合形成氢键而使溶胀率增大,因此,PNIPAAm网络中引入PAAm形成IPN凝胶后溶胀性能得到提高。Zhang JT等<sup>[14]</sup>制得了PNIPAAm/PNIPAAm的IPN水凝胶。此种凝胶与普通的PNIPAAm凝胶比较具有相同的胶凝温度,但有较强的机械强度,这是因为

PNIPAAm凝胶中引入第二网络结构的PNIPAAm后具有较高的交联密度,从而具有较强的机械强度。

## 4 其他材料

### 4.1 聚乙二醇(PEG)-乳酸-羟基乙酸共聚物(PLGA)

疏水性聚合物PLGA和亲水性聚合物PEG按一定的聚合方式可共聚产生PLGA-PEG-PLGA共聚物(ABA型)和PEG-PLGA-PEG共聚物(BAB型)。现已有以温敏性共聚物PLGA-PEG-PLGA作为基质材料的产品ReGel™上市,用于注射给药,在体温作用下形成凝胶<sup>[15]</sup>。PLGA与PEG的三嵌段共聚物具有温敏性的机制为:该类共聚物为同时具有亲水段和疏水段的两性分子,溶于水后会形成一种具有核壳结构的球状胶束,此胶束随着温度的升高在水中的聚集度会增加,当趋于一定温度时,胶束间吸引力和胶束体积剧增,导致其胶凝形成三维网状凝胶。其胶凝行为与温度和共聚物的浓度相关,而改变疏水段和亲水段的比例,可以调节胶凝温度,共聚物中疏水段的比例越大,胶凝所需的温度和共聚物的浓度越低<sup>[16]</sup>。因此,该类聚合物的胶凝化过程是首先形成胶束,然后通过胶束的聚集形成凝胶。ABA型共聚物与BAB型共聚物的胶束聚集机制不同,ABA型共聚物的疏水嵌段A可分别处于两个胶束的核心,胶束间是通过架桥作用而聚集;而BAB型共聚物是通过可自由摆动的亲水链相互交联缠绕形成网状结构<sup>[17]</sup>。

### 4.2 甲基纤维素(MC)

MC在水中可溶胀形成胶体溶液,具有进行溶胶-凝胶转变的特性。邝清林<sup>[18]</sup>采用DSC法、流变学等方法系统地研究了MC溶液的胶凝机制。研究表明,MC溶液发生相转变主要是MC分子与水分子的氢键作用和MC主链上侧基甲氧基的疏水作用在一定温度下达到动态平衡的结果。在低温下,水分子由于氢键作用在疏水基团周围形成有序结构,使得MC溶于水;当温度升高时,分子运动加剧,这种有序结构逐渐被破坏,甲氧基的疏水作用导致MC分子堆积,形成物理交联的网状结构;如果温度进一步升高,网状结构由于疏水作用过强而浓缩,出现相分离现象。

## 5 结语与展望

温敏凝胶是一种新型的药物传递系统,由于具有溶胶-凝胶转变的特性可以延缓药物释放,有利于局部给药,同时还可以提高患者的依从性。温敏凝胶体系的多种成胶机制可为不同给药途径的药物传递系统提供多重选择。随着药剂学和温敏凝胶成胶机制深入广泛的探索与研究,温敏凝胶在药物传递系统中将有更广阔的应用前景,从而更好地服务于临床。

## 参考文献

- [1] 冉勇,王静,曹德英.温敏型凝胶用聚合物及在药剂学中的应用[J].中国新药杂志,2009,18(4):318.
- [2] 魏刚.体温敏感眼用凝胶的研究[D].沈阳:沈阳药科大学,2002:62-72.
- [3] 孙海燕.利巴韦林体温敏感眼用凝胶的研制[D].沈阳:沈阳药科大学,2005:20-28.
- [4] 徐晖,王绍宁,周力民.丙烯酸-泊洛沙姆407共聚物的合成及其原位胶凝性质[J].沈阳药科大学学报,2006,23(7):421.
- [5] 魏刚,徐晖,郑俊民.原位凝胶的形成机制及在药物控制释放领域的应用[J].中国药学杂志,2003,38(8):564.
- [6] Jin R, Moreira-Teixeira LS, Dijkstra PJ, et al. Injectable chitosan-based hydrogels for cartilage tissue engineering [J]. *Biomaterials*, 2009, 30(13):2 544.

# 门诊药房常见的发药差错原因与防范措施分析

刘萍\*,张卫同,徐子玲,柴栋<sup>#</sup>(解放军总医院海南分院药剂科,海南三亚 572013)

中图分类号 R95 文献标志码 B 文章编号 1001-0408(2013)37-3547-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.37.34

**摘要** 目的:为减少门诊药房发药差错提供参考。方法:对某院门诊药房出现的发药差错进行归因分析,找出容易出错的药品及原因,并制订防范措施。结果与结论:常出现发药差错的药品主要表现在外包装相似、药品名称相同而剂量不同、药品名称相同而剂型不同、药品名称相同而厂家不同、药品名称相同而规格不同、药品名称相同而用途不同、药品名称相似等;另外给药途径、时间、剂量、药品数量等交代错误也是常见的发药差错。造成发药差错的原因主要有处方因素、环境因素、患者因素、收费环节因素、管理因素、药师因素等。可通过加强药师责任心、规范调剂流程、调整药房布局、合理调配人员、坚持“唱名”发药、设立醒目标志等进行防范,以减少医院门诊药房发药差错。

**关键词** 门诊药房;发药差错;原因;防范;分析

**Analysis of Reasons and Prevention Countermeasures for Common Dispensing Error in Outpatient Pharmacy**  
LIU Ping, ZHANG Wei-tong, XU Zi-ling, CHAI Dong (Dept. of Pharmacy, Hainan Branch of General Hospital of PLA, Hainan Sanya 572013, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To provide reference for reducing dispensing error in outpatient pharmacy. METHODS: The reasons for dispensing error in outpatient pharmacy of some hospital were analyzed; the most error-prone drugs and reasons were identified, and various measures to prevent error were performed. RESULTS & CONCLUSIONS: The most error-prone drugs mostly have similar external packing, same general name with different doses, same general name with different dosage forms, same general name from different manufacturers, same general name with different specifications, same general name with different purposes, similar general name, etc. Common dispensing errors are also caused by false explanation about route of administration, time, dose, number of drugs. Main influential factors of dispensing errors are prescription, environment, patient, charging link, management, pharmacists and so on. The dispensing error of outpatient pharmacy can be reduced by strengthening the responsibility of pharmacists, standardizing dispensing process, adjusting the distribution of pharmacy, assigning personnel resource rationally, dispensing drugs by roll call and setting up marked sign, etc.

**KEY WORDS** Outpatient pharmacy; Dispensing error; Reasons; Prevention; Analysis

- [7] 陈欢欢, 咎佳, 林莹, 等. 壳聚糖/聚乙烯醇温敏水凝胶的制备及性质研究[J]. 清华大学学报: 自然科学版, 2006, 46(6):843.
- [8] Tang YF, Du YM, Hu XW, et al. Rheological characterization of a novel thermosensitive chitosan/poly(vinyl alcohol) blend hydrogel[J]. *Carbohydr Polym*, 2007, 67(4):491.
- [9] 李志军, 王振武, 宋宏立. 智能水凝胶的研究进展[J]. 化学工业与工程技术, 2006, 27(1):6.
- [10] 徐文进, 高崇凯, 刘利. 温度敏感型水凝胶[J]. 现代食品与药品杂志, 2007, 17(6):60.
- [11] Salmaso S, Bersani S, Sivanand S, et al. Avidin bioconjugate with a thermoresponsive polymer for biological and pharmaceutical applications[J]. *Int J Pharm*, 2007, 340(1/2):20.
- [12] 李富兰, 周雪松, 颜杰, 等. NIPA系温敏凝胶的制备及应用研究进展[J]. 化学与生物工程, 2011, 28(7):5.
- [13] 李彪, 姜永梅, 朱美芳, 等. 温敏性聚(N-异丙基丙烯酰胺)/聚丙烯酰胺互穿网络水凝胶[J]. 合成技术及应用, 2008, 23(3):5.
- [14] Zhang JT, Huang SW, Cheng SX, et al. Preparation and properties of poly(N-isopropylacrylamide)/poly(N-isopropylacrylamide) interpenetrating polymer networks for drug delivery[J]. *J Polym Sci Part A: Polym Chem*, 2004, 42(5):1 249.
- [15] Zentner GM, Rathi R, Shih C, et al. Biodegradable block copolymers for delivery of proteins and water-insoluble drugs[J]. *J Control Release*, 2001, 72(1/3):203.
- [16] 董吉, 蒋曙光, 平其能. 注射型原位凝胶植入剂的研究进展[J]. 药学进展, 2007, 31(3):109.
- [17] 蔡晓青, 栾玉霞, 邵伟. 温敏性聚乙二醇-聚酯类嵌段共聚物研究进展及在生物医药中的应用[J]. 药物生物技术, 2011, 18(3):260.
- [18] 邝清林. 温敏甲基纤维素基凝胶的转变及性质研究[D]. 天津: 天津大学, 2004:22-23.

(收稿日期:2012-12-06 修回日期:2013-07-27)

\* 主任药师。研究方向: 临床药学。电话: 0898-38830825。E-mail: liuping13601203271@163.com

<sup>#</sup> 通信作者: 副主任药师。研究方向: 临床药学。电话: 0898-38830820。E-mail: chaid@sohu.com