

·研究简报·

小分子药物在半结晶乙烯-醋酸乙烯酯共聚物(EVA)中的扩散机理:自由体积理论*

杨云松 彭红云 戚国荣** 杨士林

(浙江大学高分子科学与材料研究所 杭州 310027)

关键词 乙烯-醋酸乙烯酯共聚物, 扩散, 自由体积理论, 药物

半结晶乙烯-醋酸乙烯酯共聚物(EVA)是扩散控制药物释放体系中使用最多的聚合物,它具有生物相容性好,加工成型方便,机械性能好及理化性质稳定等特点,是经FDA批准的可用于人体的高分子材料之一,已广泛应用于宫内给药体系,眼用给药体系,透皮给药体系及植入给药体系等,并且已有商品化的以EVA为基质的药物控制释放系统^[1-3],然而对于小分子药物在半结晶EVA共聚物中的扩散机理却少见报道.本文将自由体积理论应用于EVA基质型药物扩散控制释药体系,阐明了小分子药物在半结晶EVA聚合物中的扩散系数随共聚物组成的变化规律.

自由体积理论建立在高分子内有许多空隙(未占有体积)的事实基础上,认为溶质在高分子膜内的扩散是通过由一个空隙跃迁到另一个空隙来完成的.Cohen和Turnbull^[4]假定高分子链段间可以互相交换其自由体积而不改变整个体系的能量.Yasuda等^[5-7]推广了Cohen和Turnbull的自由体积理论,首先把该理论用于描述小分子在分子水凝胶膜中的扩散行为,后又扩展到对任意分子量溶质的扩散行为的描述.目前除溶质在水凝胶中的扩散行为外,自由体积理论还成功地解释了溶质在纤维素膜^[8]、PHEMA及其共聚物膜^[9]中的扩散行为.

根据自由体积理论的假设,溶质在分子膜内的扩散系数可以表达成:

$$D = \nu \cdot \varphi(q) \cdot \exp\left(\frac{-B_q}{V_f}\right) \cdot \exp\left(\frac{-E}{KT}\right) \quad (1)$$

ν 为扩散分子的位移活动频率, $\varphi(q)$ 是扩散分子

碰上可以使之通过的孔(尺寸为 q)的几率, B 是比例常数, V_f 是高分子膜内的自由体积, E 、 T 分别为活化能和温度, $\exp\left(\frac{-B_q}{V_f}\right)$ 为高分子膜内形成足以让扩散分子扩散通过的构象的几率.

半结晶EVA共聚物中,其总的自由体积可分为两部分:乙烯链段贡献的自由体积 $V_{f,0}$ 和醋酸乙烯酯链段贡献的自由体积 $V_{f,1}$.若以 H 表示共聚物中醋酸乙烯酯的体积分数,则聚合物中总的自由体积为:

$$V_f = H \cdot V_{f,0} + (1 - H) \cdot V_{f,1} \quad (2)$$

EVA聚合物结构中,聚乙烯链段是非极性的,而醋酸乙烯酯链段结构中具有极性基团羰基,易与小分子药物中的极性基团发生作用,药物在EVA聚合物中的溶解度随聚合物中VA含量的增加而线性增加^[10],甚至形成复合物^[11,12].药物在半结晶性聚合物中的溶解和扩散是在其无定形相中进行的^[13].当VA含量少于50%时,EVA为半结晶性聚合物;而当VA含量大于50%时,结晶度趋于零,成为无定形聚合物,这是因为在聚合物结构中引入了VA单元结构,破坏了原来聚乙烯的有序结构,使结晶能力降低所致^[10].同时和聚乙烯相比,聚合物EVA在分子链中引入的无规醋酸乙烯酯基团也大大地降低了聚合物链段的刚性^[14].如果只讨论溶解在聚合物中的小分子药物的溶解——扩散过程,而认为没有溶解在聚合物中的小分子是不能渗透通过高分子薄膜的,对于半结晶EVA聚合物我们可以认为其有效自由体积主要由VA单元贡献,而忽略乙烯单元的贡献,

* 2001-04-16 收稿,2001-10-29 修稿;国家自然科学基金资助项目(基金号 59673017);** 通讯联系人

即药物在 $VA < 50\%$ 的半结晶 EVA 聚合物中的溶解——扩散都是在 VA 单元中进行的,则可得到如下几个结论:(1) $V_f = HV_{f,0}$; (2) 药物在不同组成的 EVA 中的扩散活化能一致; (3) PVA 的 $\varphi(q) = 1$. 与式(1)类似,溶质在醋酸乙烯酯聚合物中的扩散系数 D_0 为:

$$D_0 = \nu \cdot \exp\left(\frac{-B_q}{V_{f,0}}\right) \cdot \exp\left(\frac{-E}{KT}\right) \tag{3}$$

则:

$$\frac{D}{D_0} = \varphi(q) \cdot \exp\left[-B \cdot \left(\frac{q}{V_{f,0}}\right) \cdot \left(\frac{1}{H} - 1\right)\right] \tag{4}$$

假设共聚物中 VA 含量为 a ,则:

$$H = \frac{\frac{a}{\rho_{VA}}}{\frac{a}{\rho_{VA}} + \frac{1-a}{\rho_E}} \tag{5}$$

式中 ρ_{VA} 和 ρ_E 分别为醋酸乙烯酯聚合物及聚乙烯的密度,式(5)代入式(4),两边取对数化简可得下式:

$$\ln(D) = \ln(D_0) + \ln\varphi(q) + \frac{B_q}{V_{f,0}} \cdot \frac{\rho_{VA}}{\rho_E} \cdot \frac{1}{a} \tag{6}$$

由于 D_0 、 $\varphi(q)$ 、 B 、 q 、 $V_{f,0}$ 、 ρ_{VA} 、 ρ_E 都是常数,因此可令:

$$A1 = \ln(D_0) + \ln\varphi(q) + \frac{B_q}{V_{f,0}} \cdot \frac{\rho_{VA}}{\rho_E}$$
$$A2 = \frac{B_q}{V_{f,0}} \cdot \frac{\rho_{VA}}{\rho_E}$$

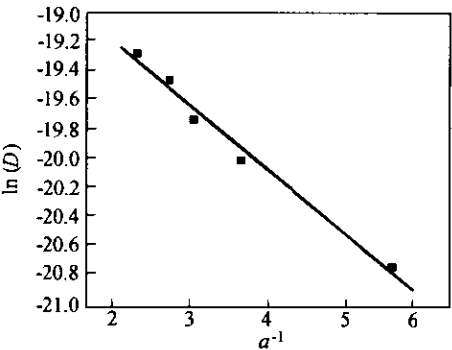


Fig. 1 Plot of $\ln(D)$ versus a^{-1} of niclosamide drug in EVA^[14]

$$\text{即: } \ln(D) = A1 - A2 \cdot \frac{1}{a}$$

式中, $A1$ 、 $A2$ 为常数.

从上式可见,小分子药物在 $VA < 50\%$ 的不同半结晶 EVA 共聚物中的扩散系数 $\ln(D)$ 与共聚物 VA 含量的 a^{-1} 作图,即 $\ln(D) \sim a^{-1}$,可得一斜率为负数的直线.

将一些文献报道的 $D(\text{cm}^2/\text{s})$ 和 a 进行处理后的结果分别如图 1、图 2 和图 3 所示.

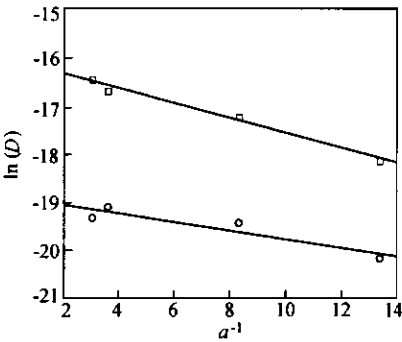


Fig. 2 Plots of $\ln(D)$ versus a^{-1} of some drugs in EVA^[15]
□ 3,4-Dimethylphenol; ○ 4-Hexylresorcinol

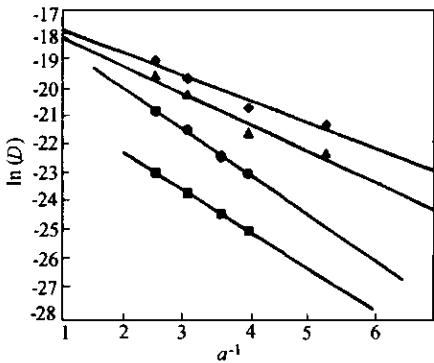


Fig. 3 Plots of $\ln(D)$ versus a^{-1} of some drugs in EVA^[16]
◆ Hydroprednisolone; ▲ Prednisone; ● Tegfur;
■ 5-Fluorine uracil

图 1、图 2 和图 3 表明小分子药物在半结晶 EVA 共聚物中的扩散行为可以用自由体积理论解释,药物在半结晶 EVA 共聚物中扩散时,主要通过共聚物中 VA 单元进行,而可以忽略药物在乙烯单元中的扩散.

REFERENCES

- 1 Giannos Steven A, Dinh Steven M. *Polym News*, 1996, 21(4): 118 ~ 124
- 2 Rubessa Fulvio. *Mater Eng*, 1996, 7(2 ~ 3): 417 ~ 427
- 3 Wang C H, Li J, Teo C S, Lee T. *J Controlled Release*, 1999, 61(1 ~ 2): 21 ~ 41
- 4 Cohen M H, Turnbull D. *J Chem Phys*, 1959, 31: 1164 ~ 1169
- 5 Yasuda H, Peterlin A, Colton C K, Smith K A, Merrill E W. *Makromol Chem*, 1969, 126: 177 ~ 186
- 6 Yasuda H, Lamaze C G, Peterlin A. *J Polym Sci, Part A-2*, 1971, 9: 1117 ~ 1131
- 7 Yasuda H, Lamaze C G. *J Macromol Sci Phys*, 1971, B5(1): 111 ~ 134
- 8 Colton C K, Smitl D A, Merrill E W. *J Biomed Mater Res*, 1971, 5: 459 ~ 488
- 9 Sato S, Kim S W. *Int J Pharm*, 1984, 22: 229 ~ 255
- 10 Lee E K L, Lonsdale H K, Baker R W, Driols E, Bresnahan P A. *J Membr Sci*, 1985, 24: 125 ~ 143
- 11 Maurin M B, Dittert L W, Hussain A A. *J Pharm Sci*, 1992, 81(1): 79 ~ 84
- 12 Dong Wenhui(董文慧). *Journal China Pharmaceutical University* (中国药科大学学报), 1987, 18(2): 87 ~ 90
- 13 Pitt C G. *Biodegradables and delivery systems for contraception*. In: Hafez E S E and Van Os W A A Edited. Boston: Hall Medical Publishers, 1980. 18
- 14 Yang Yunsong(杨云松). *Controlled Release Study of Niclosamide for Schistosomiasis*. Ph D Thesis. Zhejiang University(浙江大学博士学位论文), 1998. 77
- 15 Kagayama A, Mustafa R, Akaho E, Khawam N, Truelove J E, Hussain A A. *Int J Pharm*, 1984, 18: 247 ~ 258
- 16 Lin Wu(林武), Jin Zhaoying(金昭英). *Chinese Journal of Pharmaceuticals*(中国医药工业杂志), 1990, 2(8): 375 ~ 379

DIFFUSION MECHANISM OF DRUG THROUGH SEMI-CRYSTALLINE ETHYLENE-VINYL ACETATE COPOLYMER: FREE VOLUME THEORY

YANG Yunsong, PENG Hongyun, QI Guorong, YANG Shilin

(Department of Polymer Science and Engineering, Zhejiang University, Hangzhou 310027)

Abstract Free volume theory was applied to the diffusion mechanism of drug through semi-crystalline ethylene-vinyl acetate (EVA) copolymer. According to free volume theory, drug diffused through semi-crystalline EVA via vinyl acetate segments of the copolymer, and the dependence of D (D : diffusion coefficient of drug through EVA) on a (a : vinyl acetate content of copolymer; $a < 0.5$) could be described as $\ln(D) = A_1 - A_2/a$ (A_1, A_2 : constant). This was demonstrated by experimental data from several references.

Key words Semi-crystalline ethylene-vinyl acetate copolymer, Diffusion coefficient, Free volume theory, Drug