

# 可降解光交联聚(醚-酐)凝胶用于 难溶性药物增溶的研究

王 征, 杨 季, 高 钊

(天津大学药物科学与技术学院药剂系, 天津 300072)

**摘要** 将水难溶性药物吲哚美辛包埋于可降解聚(醚-酐)三维光交联网络凝胶中, 使该凝胶具有较好的溶胀性能. X射线衍射测定结果表明, 药物能以分子或无定形态分布, 贮存2个月后药物仍无形态改变, 溶出实验结果表明, 包载在凝胶中的药物比原料药物具有更快的溶出速率和累积溶出量. 采用该法能提高制剂中药物的物理稳定性, 阻延药物析晶, 有效地用于药物增溶.

**关键词** 光交联; 可降解聚(醚-酐); 凝胶; 吲哚美辛; 药物增溶

**中图分类号** O631

**文献标识码** A

**文章编号** 0251-0790(2007)05-0987-05

光交联反应指含有双键的单体通过光引发剂的引发, 在紫外或可见光的照射下发生的自由基聚合反应. 与其它交联反应相比, 光交联反应具有很多优点<sup>[1]</sup>: 在室温或生理温度下快速聚合, 聚合反应在空间和时间上可控, 无需进行外科手术即可将凝胶埋植于体内病灶部位, 在机体内易于与周围组织紧密结合, 最低限度地产热等, 因此光交联反应在医药领域中已得到广泛研究和应用, 其中包括光交联聚酯、聚酸酐<sup>[2]</sup>等. 近年来, 国内外研究者将水溶性载体聚乙二醇(PEG)引入其中形成聚醚酯<sup>[3]</sup>、聚醚酐<sup>[4]</sup>, 以改善其降解性能, 拓宽其应用领域, 其中以作为蛋白质等水溶性药物的载体报道较多<sup>[5,6]</sup>, 而对难溶性药物增溶的应用还研究未见报道.

水凝胶作为药物载体已被广泛研究<sup>[7,8]</sup>. 本文将PEG丁二酸酯以甲基丙烯酸酐封端, 通过生物相容性引发剂引发, 在紫外光照射下发生自由基聚合反应, 形成可降解聚(醚-酐)三维光交联网络凝胶, 并将水难溶性药物吲哚美辛以分子或无定形态分布于网络中, 以达到药物增溶和提高制剂中药物物理形态稳定的目的.

## 1 实验部分

### 1.1 试 剂

聚乙二醇(PEG)2000, 4000, 6000(天津市江天化工技术有限公司); 丁二酸酐(天津市科锐思精细化工有限公司); 2,2-二甲氧基-2-苯基苯乙酮 DMPA(Sigma-Aldrich); 甲基丙烯酸酐(Sigma-Aldrich); 吲哚美辛(石家庄制药集团华盛制药有限公司赠送).

### 1.2 实验过程

**1.2.1 聚(醚-酐)光交联网络的合成与表征** 按文献[9]方法合成聚乙二醇丁二酸酯(PEGSUC)后, 与甲基丙烯酸酐以10%(质量体积分数)的溶液配比在90℃, N<sub>2</sub>气保护下反应8h, 经二氯甲烷和石油醚溶解沉淀, 于室温真空干燥3h即得可光交联大分子单体(PEGSUCDMA). 将一定量的大分子单体及光引发剂DMPA(质量分数为1%的DMPA/大分子单体)溶于二氯甲烷中, 超声混匀, 用紫外灯(3.5 mW/cm<sup>2</sup>)照射, 反应完毕, 依次用二氯甲烷、丙酮、乙醇、蒸馏水进行梯度洗脱, 最后冷冻干燥得固体交联网络凝胶. 产物通过熔点、FTIR、<sup>1</sup>H NMR进行表征.

**1.2.2 溶胀和降解性能** 用称重法测定空白凝胶的溶胀率. 准确称取0.1g凝胶, 在几种常用的溶剂

收稿日期: 2006-08-10.

基金项目: 天津市自然科学基金(批准号: 05YFJMJC11200)资助.

联系人简介: 王 征(1966年出生), 女, 博士, 副教授, 主要从事药物缓控释材料的研究. E-mail: wangz1966@yahoo.ca

中溶胀,每隔一段时间滤去溶剂,用滤纸吸干表面,称重,直至湿凝胶恒重即达到溶胀平衡,并用下式计算凝胶的溶胀率(SR):

$$SR = \frac{w_s - w_d}{w_d} \times 100\% \quad (1)$$

式中,  $w_s$  为溶胀后凝胶的质量(g);  $w_d$  为干凝胶的质量(g).

降解采用失重法. 将装有 50 mg 空白凝胶的透析袋(截流分子量 14000)置于 250 mL 磷酸盐缓冲溶液中(pH=7.4),在  $(37 \pm 0.5)^\circ\text{C}$ ,在恒温水浴振荡器中以 100 r/min 的速度振荡,降解,定期取出,用蒸馏水充分洗涤除去吸附的盐,冷冻干燥至恒重,称重,直至降解完全.

1.2.3 药物的包载 采用原位法,加入一定量吡啶美辛(IMC),所用方法与制备空白凝胶的方法相同,反应完毕,用冷蒸馏水洗涤后,进行冷冻干燥.

采用后包合法<sup>[10]</sup>,将吡啶美辛溶于 5 mL 二氯甲烷中,将 50 mg 空白凝胶置于上述溶液中,放置 5 h 后过滤,用蒸馏水浸泡片刻,洗去吸附在表面的药物,冷冻干燥后即得.

1.2.4 吡啶美辛含量测定 用三种不同的体系(体积分数为 5% 的乙醇/缓冲液、50% 的乙醇/缓冲液和甲醇)对载药凝胶进行提取,通过比较得出最佳提取液. 精确称取含药载体适量,加入一定量的提取液,经超声粉碎 1 h,加速药物溶出,过滤得提取液,过微孔滤膜后稀释至适当浓度,在  $(320 \pm 2)$  nm 处扫描,测定吸光度  $A$ ,分别计算载药量和包封率:

$$\text{载药量} = (\text{载体中吡啶美辛的质量} / \text{含药载体总量}) \times 100\% \quad (2)$$

$$\text{包封率} = (\text{载体中吡啶美辛的质量} / \text{总投药量}) \times 100\% \quad (3)$$

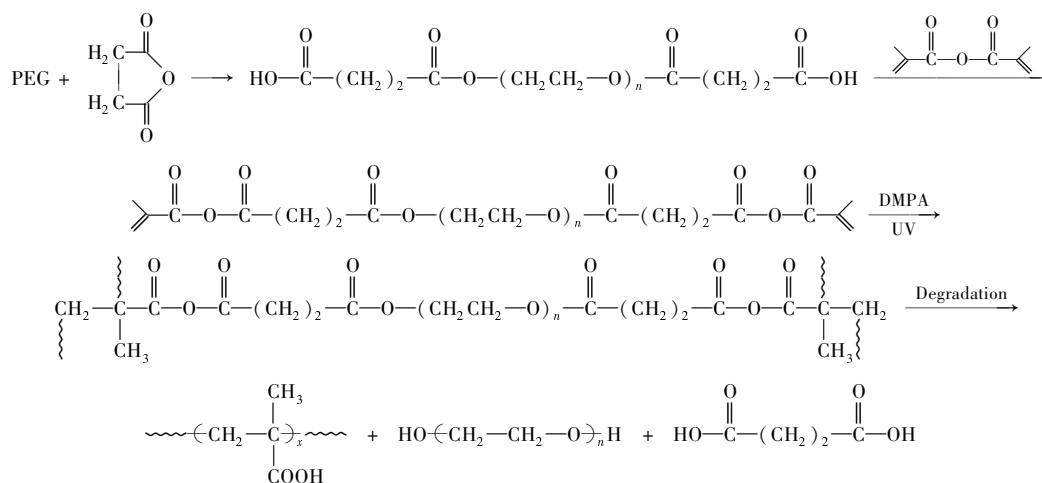
1.2.5 药物存在形态及物理形态稳定性的考察 通过 X 射线衍射测定吡啶美辛在三维光交联网络凝胶中的物理形态,并考察其物理稳定性,将含药凝胶置于  $25^\circ\text{C}$ ,在避光潮湿的条件下贮存 2 个月,观察药物的形态变化.

1.2.6 药物溶出试验 分别称取吡啶美辛含量相同(约 10 mg)的原料药、原位包合物和后包合物适量,装入透析袋中,以 500 mL pH=7.4 的磷酸盐缓冲液为介质,在  $(37 \pm 0.5)^\circ\text{C}$ ,在恒温振荡仪中以 100 r/min 的速度振荡,每隔一定时间取样 5 mL,同时补加同温同体积的介质,将溶液过微孔滤膜,收集续滤液,测定吸光度,计算累计药物溶出量.

## 2 结果与讨论

### 2.1 合成与表征

聚(醚-酐)光交联凝胶的合成路线如 Scheme 1 所示.



Scheme 1 Synthesis routes of poly(ether-anhydride) gel

考虑到 PEG 分子量对光交联凝胶的制备会有影响,因此我们选用 PEG2000, PEG4000 和 PEG6000 分别进行了研究. 由于 PEG2000 和 6000 在制备凝胶的过程中产率较低( $<20\%$ ),成形性差,

而 PEG4000 具有较高的产率(72%)和机械强度. 因此选用性能较好的 PEG4000 进行下一步研究. 从各步反应产物的红外光谱(图 1)可以看出, 于  $1735\text{ cm}^{-1}$  处出现了 PEGSUC 中酯羰基的伸缩振动吸收峰,  $3300\sim 2500\text{ cm}^{-1}$  处宽峰是羧基的特征峰. 大分子单体中  $3300\text{ cm}^{-1}$  处的宽峰已消失, 在  $1817$  和  $1734\text{ cm}^{-1}$  处出现两个羰基吸收峰, 这是甲基丙烯酸酐引入的酐键,  $1637\text{ cm}^{-1}$  处出现了双键吸收峰, 以上结果均证明了产物的结构. 而交联网络中  $1637\text{ cm}^{-1}$  处的双键峰消失, 说明大分子单体中的双键确实发生了交联反应.

核磁共振谱(图 2)中各吸收峰所代表基团如下: a 峰为丁二酸酐中的  $-\text{CH}_2$  ( $\delta 2.63\sim 2.65$ ); b 峰为 PEG 主链中的  $-\text{CH}_2$  ( $\delta 3.60\sim 3.68$ ); c 峰为与新生酯键连接的 PEG 末端亚甲基质子 ( $\delta 4.25\sim 4.27$ ), 这是 PEGSUC 的特征峰. PEGSUCDMA 的核磁共振谱中新出现了末端的双键峰和甲基峰, 化学位移分别为  $5.57$ ,  $6.12\sim 6.13$  和  $1.95\sim 2.01$ . 证明各步反应很成功. PEGSUC 的熔点为  $58\sim 59.1\text{ }^\circ\text{C}$ , PEGSUCDMA 的熔点为  $51.1\sim 52.5\text{ }^\circ\text{C}$ .

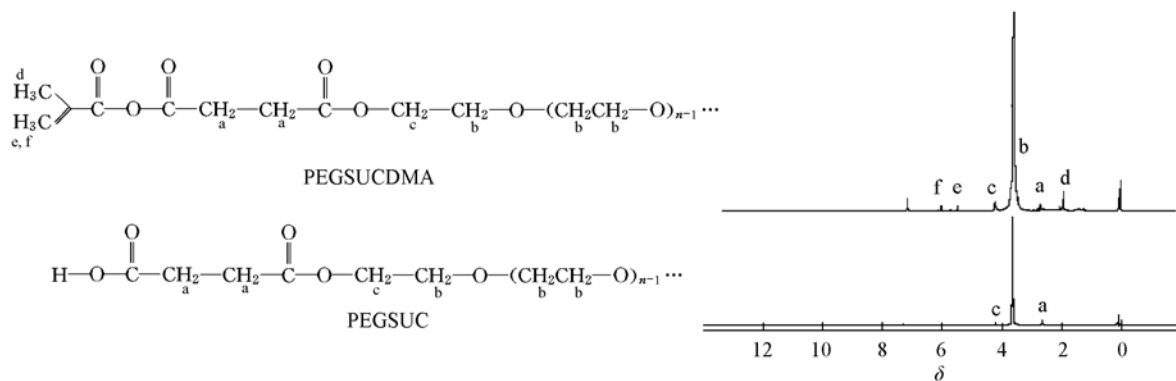


Fig. 2  $^1\text{H}$  NMR spectra of PEGSUC and PEGSUCDMA

## 2.2 溶胀和降解性能

溶胀性是高分子凝胶的一个重要特性, 它能吸附大量的溶剂而不溶于溶剂. 空白凝胶在二氯甲烷中的溶胀率最大, 溶胀性最好, 溶胀后呈现透明质软的薄膜, 在其它溶剂中溶胀较慢, 因此在进行药物后包合时选择二氯甲烷作为溶剂, 良好的溶胀性使三维网孔完全打开, 能最大限度地药物分子包埋于其中. 图 3 显示了凝胶在二氯甲烷和水中达到溶胀平衡的过程, 在开始的 5 min 内, 凝胶迅速吸收溶剂溶胀, 随后变化较小, 在水中达到溶胀平衡的时间(45 min)比在二氯甲烷(30 min)中的略长. 溶胀平衡的时间为后包合提供了依据.

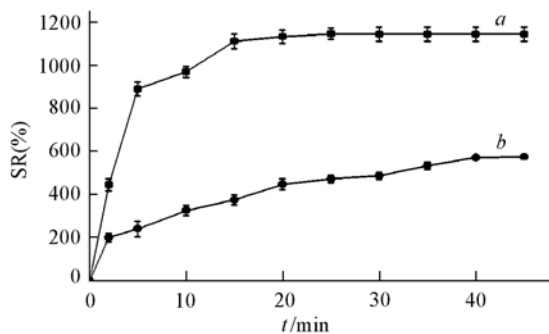


Fig. 3 Swelling ratio of the gel in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (a) and  $\text{H}_2\text{O}$  (b)

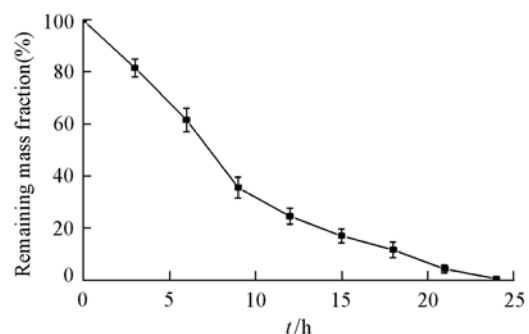


Fig. 4 Degradation behavior of the gel

聚(醚-酐)的降解产物<sup>[11]</sup>聚乙二醇和聚甲基丙烯酸低聚体均能溶于水而被排出体外,丁二酸是参与人体三羧酸循环的一部分,对人体均无任何毒副作用.在降解介质中,酐键先发生水解,酯键的水解慢于酸酐键,且由于凝胶的三维网络结构,降解碎片不容易从整个体系中脱落下来,造成降解时间略长,但从图4降解时间曲线可以看出,降解时间在24 h左右,能在较短时间内排出体外,不会造成体内蓄积,因此用于人体内是安全的.

### 2.3 载药量和包封率的测定

从表1可以看出,在后包合法中,甲醇较另外两种溶剂提取出来的药物更多,且随着投药量的增加,载体的载药量亦增加,当投药量达到140 mg/50 mg载体时,载药量可达到45%.但是,由于交联网孔的尺寸固定,因此包载的药物量一定,投药量越大,载药量的变化会随之减小,直至基本不再变化为止.药物的包封率随着投药量的增加而呈降低的趋势,这是因为当投药量逐渐加大,而载药量的变化不显著时,包封率逐渐下降.

Table 1 Drug loading in different solvents and loading efficiency in CH<sub>3</sub>OH

Drug/mg	Drug loading(%) (5% EtOH/PBS)	Drug loading(%) (50% EtOH/PBS)	Drug loading(%) (CH <sub>3</sub> OH)	Loading efficiency(%) (CH <sub>3</sub> OH)
20	11.4 ± 0.009	8.2 ± 0.003	11.3 ± 0.007	32.3 ± 0.029
40	15.3 ± 0.009	15.2 ± 0.007	16.9 ± 0.024	24.7 ± 0.047
60	20.1 ± 0.011	17.7 ± 0.014	26.3 ± 0.008	20.6 ± 0.022
80	21.1 ± 0.013	21.8 ± 0.010	31.6 ± 0.004	18.0 ± 0.045
100	23.2 ± 0.005	23.2 ± 0.017	34.3 ± 0.008	17.2 ± 0.045
120	25.4 ± 0.009	26.4 ± 0.018	42.2 ± 0.006	16.5 ± 0.017
140	25.8 ± 0.003	32.0 ± 0.010	44.7 ± 0.007	12.9 ± 0.004

### 2.4 药物形态研究

用X射线衍射(XRD)进行药物结晶性能的鉴别,可以定性分析凝胶中药物的分布情况.从图5可以看出,吡哌美辛原料药(谱线a)有明显的结晶峰出现,而凝胶中,无论是原位法还是后包合法,结晶的X射线衍射完全受到抑制,没有出现任何药物晶体的X射线衍射峰,说明药物是以无定形或分子状态分布在三维网络中.在潮湿的环境中贮存了60 d以后,XRD谱上没有药物结晶峰出现,这充分表明三维光交联网络能有效地限制药物分子间的相互运动,抑制晶核的产生,阻延药物析晶,使药物形态稳定性增加.

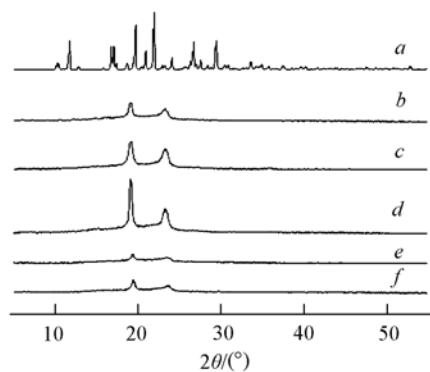


Fig. 5 X-ray diffraction profiles

a. IMC; b. *in situ*; c. post-fabrication; d. blank gel;  
e. *in situ* after 60 d; f. post-fabrication after 60 d.

### 2.5 体外溶出实验

在三维交联网络中,药物的释放过程为扩散和降解相结合机制,在溶出介质中,凝胶首先发生溶胀,这时孔道打开,其中一部分药物分子溶解后会沿着孔道扩散出来进入溶出介质中,同时,网络中的酸酐键遇水发生降解,断裂成小的片段从主链中脱落下来,药物也随着链段的一层一层剥落而释放出来,但是,由于PEG的分子量较高,亲水性强,使得凝胶的溶胀性较好,达到溶胀平衡的时间远远低于载体降解完全的时间,因此在药物溶出过程的初期,扩散起主导作用.从图6可以看出,吡哌美

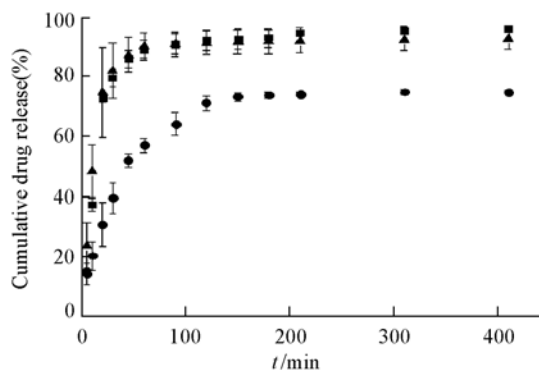


Fig. 6 Dissolution test of the drug

■ Post-fabrication;  
▲ *in situ*; ● IMC.

辛原料药只溶解出加入量的 70% 以后, 其浓度就基本不变, 而无论是原位包药法还是后包合法, 在开始的 60 min 内, 药物的浓度迅速增加, 此后浓度变化不很显著, 在以后的 5 h 内基本维持浓度不变, 其累积溶出量如下: 原位法为 92.69%, 后包合法为 96.08%, 两者溶出速率和累积溶出量均优于结晶吲哚美辛, 因为凝胶中包载的吲哚美辛是无定形态分布, 无晶格束缚, 自由能大, 药物溶解时所需要的能量降低, 且以 PEG 为主链的亲水性载体可增加药物的可润湿性, 因此溶出速率和累计溶出量均较结晶药物的大。

### 参 考 文 献

- [ 1 ] Kim B. S., Hrkach J. S., Langer R. J. *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* [J], 2000, **38**: 1277—1282
- [ 2 ] Quick D. J., Macdonald K. K., Anseth K. S. *J. Control. Rel.* [J], 2004, **97**: 333—343
- [ 3 ] Kim B. S., Hrkach J. S., Langer R. *Biomaterials*[J], 2000, **21**: 259—265
- [ 4 ] Jiang H. L., Zhu K. J. *Polym. Int.* [J], 1999, **48**: 47—52
- [ 5 ] Mellott M. B., Searcy K., Pishko M. V. *Biomaterials*[J], 2001, **22**: 929—941
- [ 6 ] Lu S., Anseth K. S. *Macromolecules*[J], 2000, **33**: 2509—2515
- [ 7 ] ZHU Kai-Qiang(朱凯强), WEI Hong-Liang(魏宏亮), HE Ji-Yu(何吉宇), *et al.* *Chem. J. Chinese Universities(高等学校化学学报)*[J], 2005, **26**(11): 2160—2164
- [ 8 ] LIN Hao(林浩), TIAN Hua-Yu(田华雨), SUN Jing-Ru(孙敬茹), *et al.* *Chem. J. Chinese Universities(高等学校化学学报)*[J], 2006, **27**(7): 1385—1388
- [ 9 ] LONG Yong-Fu(龙永福), XIE Kai(谢凯), XU Jing(许静), *et al.* *Mater. Rev. (材料导报)*[J], 2005, **19**(5): 105—108
- [ 10 ] Zhang Y., Zhu W., Wang B. B. *J. Control. Rel.* [J], 2005, **105**: 260—268
- [ 11 ] Sawhney A. S., Pathak C. P., Hubbell J. A. *Macromolecules*[J], 1993, **26**: 581—587

## Studies on Degradable Poly(ether-anhydride) Photocrosslinked Gels to Increase the Solubility of Poorly Water-soluble Drugs

WANG Zheng\*, YANG Ji, GAO Zhao

(Department of Pharmaceutics, School of Pharmaceutical Science and Technology, Tianjin University, Tianjin 300072, China)

**Abstract** PEG-based macromers containing anhydride bonds were synthesized and photopolymerized to form degradable gels and characterized *via* FTIR and <sup>1</sup>H NMR. Indomethacin as a model of poorly water-soluble drug was embedded in the degradable poly(ether-anhydride) photocrosslinked network, which had good swelling properties. The drug was proved to be distributed in an amorphous or molecular state in the crosslinked network and the physical morphology of the drug remained stable after two months storage demonstrated by employing X-ray diffraction. Dissolution tests showed that the drug in the network displayed a better dissolution rate and more cumulative drug release than the crystal raw indomethacin. This method could increase the dissolution rate and inhibit recrystallization of indomethacin in the degradable photocrosslinked gels.

**Keywords** Photocrosslink; Degradable poly(ether-anhydride); Gel; Indomethacin; Increase dissolution rate

(Ed.: D, Z)