

物理混合。因此, SIS 热熔压敏胶可用于高亲脂性药物的透皮贴剂制备。

热熔压敏胶与贴剂中其他辅料, 如促渗剂的相容性则需要进一步考察与研究。

REFERENCES

- [1] ZBIGNIEW C, MARTA W. Development of solvent-free acrylic pressure-sensitive adhesives [J]. *Eur Polym J*, 2007, 43(8): 3604-3612.
- [2] PARK M C, LEE M C. Effects of polymeric emulsifiers on the properties of acrylic emulsion pressure-sensitive adhesives [J]. *J Appl Polym Sci*, 2004, 94(4): 1456-1460.
- [3] YANG Y K, LI H, WANG F. Studies on the water resistance of acrylic emulsion pressure-sensitive adhesives (PSAs) [J]. *J Adhes Sci*

- Technol*, 2003, 17 (13): 1741-1750.
- [4] ZHANG A Q. *Pressure Sensitive Adhesives* (压敏胶粘剂) [M]. Beijing: Chemical Industry Press, 2002: 167.
- [5] ZHANG X H, WANG H, HOU H M. Progress of composition and properties of pressure sensitive adhesive in transdermal drug delivery system[J]. *Chin J Pharm* (中国医药工业杂志), 2008, 39(10): 767-772.
- [6] WANG L M. A hot-melt pressure sensitive adhesive for medical use and it's preparing method: China, CN 1800289A [P]. 2006-7-12.
- [7] WANG H, HOU H M. The preparing methods and application of pressure sensitive adhesive and transdermal patches containing tulobuterol: China, CN 1640388A [P]. 2005-7-20.
- [8] YAMAJI M. External plaster containing flurbiprofen: European, EP1854460-A1 [P]. 2007-11-14.

(收稿日期: 2009-03-09)

多西他赛皮下注射缓释凝胶的制备及其体外释放行为研究

郝堂娜¹, 李镇², 乔明曦³, 范青¹, 张宁¹, 陈大为^{3*} (1.大连医科大学附属二院药剂科, 辽宁 大连 116027; 2.大连医科大学药学院, 辽宁 大连 116027; 3.沈阳药科大学药学院, 沈阳 100016)

摘要: 目的 以 pH/温度双重敏感嵌段共聚物 OSM₁-PCLA-PEG-PCLA-OSM₁ 为载体, 制备多西他赛缓释凝胶, 并研究其体外释药行为。方法 考察空白凝胶体外溶蚀情况; 采用薄膜分散法制备多西他赛缓释凝胶, 观察载药共聚物胶束形态, 并进行体外释放考察。结果 多西他赛缓释凝胶体外释放持续 16 d, 不同共聚物浓度、不同载药量缓释凝胶中多西他赛第 16 天平均累积释放百分量分别为 88.22%, 84.06%, 81.79% 和 78.78%, 81.79%, 87.51%。体外释放模型拟合符合零级释放动力学特征, 满足以溶蚀、扩散相结合的释药模式。结论 以 pH/温度双重敏感嵌段共聚物 OSM₁-PCLA-PEG-PCLA-OSM₁ 为载体制备的多西他赛缓释凝胶具有良好的缓释效果。

关键词: pH 敏感; 温度敏感; 嵌段共聚物; 多西他赛; 水凝胶

中图分类号: R944

文献标识码: A

文章编号: 1001-2494(2009)24-1882-06

Preparation of Docetaxel Hydrogels for Subcutaneous Injection and Their Release Profile *in Vitro*

HAO Tang-na¹, LI Zhen², QIAO Ming-xi³, FAN Qing¹, ZHANG Ning¹, CHEN Da-wei^{3*} (1. Pharmacy Department, Second Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Dalian 116027, China; 2. School of Pharmacy, Dalian Medical University, Dalian 116027, China; 3. School of Pharmacy, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To study the preparation and drug release profile of docetaxel hydrogels for subcutaneous injection, taking pH and temperature sensitive biodegradable block copolymers OSM₁-PCLA-PEG-PCLA-OSM₁ as drug carrier. **METHODS**

The corrosion ratio of blank hydrogel *in vitro* was studied by determining dissolution quantity. Docetaxel sustained hydrogels were prepared using thin film dispersed method, and their drug-loaded micelle morphology was observed by TEM. Moreover, the drug release profile was carried out. **RESULTS** The drug release *in vitro* showed that docetaxel was released from the copolymer hydrogel over 16 d, and cumulative release amount with different concentrations and drug loading were 88.22%, 84.06%, 81.79% and 78.78%, 81.79%, 87.51%, respectively. The drug release profile was fitted with Zero-order kinetic. Corrosion mechanism followed with diffusion drug release profile. **CONCLUSION** Docetaxel hydrogels for subcutaneous injection have good sustained release effect *in vitro* drug release test, with PH and temperature sensitive biodegradable block copolymers OSM₁-PCLA-PEG-PCLA-OSM₁ as drug carrier.

作者简介: 郝堂娜, 女, 硕士, 药师 研究方向: 缓控释给药系统、高分子药物载体及临床药学的研究 *通讯作者: 陈大为, 男, 教授, 博士生导师 研究方向: 药物新剂型及高分子药物载体的研究 Tel: (024) 23986306 E-mail: chendawei@syphu.edu.cn

KEY WORDS: pH sensitive; temperature sensitive; block copolymer; docetaxel; hydrogel

智能水凝胶 (intelligent or smart hydrogels) 是一类对外界刺激敏感并能产生应答的水凝胶, 即三维高分子网络与溶剂组成的体系, 随着环境的变化发生相应的相转变, 这种智能给药系统能敏感地感知外界环境的刺激, 并产生应答进行功能执行, 已开始广泛应用于医药领域^[1-2]。其中 pH/温度双重敏感水凝胶作为智能给药系统的一种优良载体, 较单一刺激响应型共聚物更加适合作为自调式释药系统的载体。其多数以生物可降解性聚酯为原料合成, 通过对环境温度和 pH 变化同时作出响应, 以调节和控制药物扩散和释放速率, 使得设计有针对性的释药系统成为可能, 具有重要意义^[3]。

多西他赛 (docetaxel, DTX) 商品名 Taxotere, 是 Rhone-Poulenc Rorer 公司开发的一种紫杉烷类抗癌药物, 其溶解性较差, 极大影响了临床应用, 市售制剂现只有注射剂一个品种, 其他新制剂仍处在实验研究阶段, 尚未见临床研究报道。DTX 临床主要用于乳腺癌、非小细胞肺癌、胰腺癌、软组织肉瘤、头颈癌、胃癌、卵巢癌和前列腺癌等, 是一种极具应用前景的抗肿瘤药物^[4]。故而寻找性能优良、肿瘤靶向性好的药物传递体系以消除传统增溶方法所带来的过敏反应及种种不便将成为未来 DTX 研究的一大热点。本实验以合成的 pH/温度双重敏感生物可降解嵌段共聚物 OSM₁-PCLA-PEG-PCLA-OSM₁ 为载体材料, DTX 为模型药, 制备 DTX 可注射缓释凝胶。由于生物可降解高分子凝胶中药物的释放行为较为复杂, 其原因是凝胶的溶蚀、降解对药物的释放均产生重要影响, 为此本实验对 DTX 缓释凝胶体外释药行为进行研究, 考察不同因素对药物释放的影响。

1 仪器与材料

1.1 仪器

FA1104 电子天平 (上海民桥精密科学仪器有限公司); LC-10AD 高效液相色谱仪 (日本岛津株式会社); SPD-10A 型紫外检测器 (日本岛津株式会社); HW2000 色谱工作站 (南京千谱软件有限公司); DL-180 型超声波清洗机 (浙江省象山县石浦海天电子仪器厂); RE52CS 型旋转蒸发器 (上海亚荣生化仪器厂); HH-2 数显恒温水浴锅 (国华电器有限公司); ZRD6-B 型药物溶出仪 (上海黄海药检

仪器厂)。

1.2 药品与试剂

DTX (上海金和生物技术有限公司); 磺胺甲噁啉 (sulfamerazine, SM₁, Sigma, USA); 聚乙二醇 (PEG2000, 上海浦东高南化工厂); 丙交酯 (DL-lactide, LA, 北京康安高分子开发中心); 己内酯 (ϵ -caprolactone, ϵ -CL, 上海浩深贸易有限公司); 偶氮二异丁腈 (azodiisobutyronitrile, AIBN, 上海第四试剂厂); *N,N*-二甲基甲酰胺 (*N,N*-dimethylformamide, DMF, 天津市博迪化工有限公司); 3-巯基丙酸 (3-mercapto-propanoic acid, MPA, Alfa Aesar); 4-二甲基氨基吡啶 (4-dimethylamino pyridine, 4-DMAP, 上海市嘉辰化工有限公司); 二环己基碳二亚胺 (*N,N*-dicyclohexylcarbodiimide, DCC, 上海延长生化科技发展有限公司); 乙腈为色谱纯; 其余试剂为市售分析纯。

2 实验方法

2.1 嵌段共聚物 OSM₁-PCLA-PEG-PCLA-OSM₁ 的合成^[5-6]

将 SM₁ 经酰化反应得到磺胺甲噁啉酰化产物 (sulfamerazine monomer, SM₁M), 以 MPA 为链延长剂, AIBN 为链引发剂, 采用自由基聚合法, 合成磺胺甲噁啉低聚物 (OSM₁)。采用开环聚合法合成温度敏感共聚物 PCLA-PEG-PCLA, 按一定摩尔比称取上述 2 种合成产物适量, 以 DMF 为溶剂, 在偶联剂 DMAP 和脱水剂 DCC 的作用下, 经脱水缩合反应, 得到嵌段共聚物 OSM₁-PCLA-PEG-PCLA-OSM₁ 备用。

2.2 DTX 载药水凝胶的制备

由于 DTX 为亲脂性药物, 本实验采用薄膜分散法制备 DTX 水凝胶。称取 DTX 原料药和共聚物 OSM₁-PCLA-PEG-PCLA-OSM₁ 适量置于 50 mL 圆底烧瓶中, 加入 5 mL 丙酮溶解, 40 °C 水浴减压旋转蒸发 1 h, 充分除去溶剂, 使共聚物在器壁上形成薄膜, 加入适量蒸馏水室温 (25 °C) 下搅拌、溶解即得 DTX 载药水凝胶。该共聚物水溶液在 pH<8.0 时, 共聚物中 OSM₁ 链段处于去离子化状态, 使得共聚物 OSM₁-PCLA-PEG-PCLA-OSM₁ 中 PCLA-OSM₁ 之间的疏水作用力增加, 随着 pH 的增大胶凝温度升高; 生理条件下 (pH 7.4, 37 °C) 发

生明显溶液-凝胶相转变,当 $\text{pH}>8.0$ 时, OSM_1 链段处于离子化状态, PCLA 链段的疏水作用力很弱,致使共聚物溶液很难形成凝胶,不发生溶液-凝胶相转变,体现出一定的 pH /温度敏感性。

2.3 负染法透射电子显微镜 (TEM) 观察载药共聚物胶束形态

按“2.2”制备方法,制备 DTX 载药共聚物溶液,取适量滴在喷碳铜网表面,尽量使药物凝胶溶液铺满整个铜网,1 min 后用滤纸从边缘吸走多余液体,再滴一小滴 2% 磷钨酸溶液 ($\text{pH} 6.5$),同法使其尽量展开,1 min 后再吸走多余液体,空气中晾干,于透射电镜下观察其形成载药胶束的形态。

2.4 凝胶体外溶蚀考察

取共聚物 OSM_1 -PCLA-PEG-PCLA- OSM_1 适量配制成质量分数 15% 的溶液,移取 1 mL 置于若干个 5 mL 玻璃试管中。将试管放入溶出仪中,水浴温度为 37°C 。待溶液完全形成凝胶后,分别加入 3 mL 不同 pH 的释放介质 (含有 0.02% NaN_3 的 $\text{pH} 6.6, 7.4, 8.0$ 磷酸盐缓冲液),每个样品平行操作 3 次,转速为 $50 \text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ (溶蚀面积为 0.50 cm^2)。在预定的时间取出全部溶出介质,置于已知质量的西林瓶中,于烘箱中挥干溶剂至恒重。凝胶的溶蚀量按公式 (1) 计算:

$$W = W_d - W_o - W_p \quad (1)$$

式中, W_d 为干燥后容器的质量, W_o 为容器的原始质量, W_p 为磷酸盐的质量。

2.5 DTX 体外释放方法学考察

2.5.1 标准曲线制备 精密称取 DTX 适量,用甲醇溶解配制成质量浓度为 $200 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 的贮备液 25 mL。分别移取相应体积于 10 mL 量瓶中,流动相逐级稀释,配制成质量浓度为 5, 10, 20, 40, 80, 120 $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 的标准品溶液,取 20 μL 注入液相色谱仪进行测定。

2.5.2 回收率实验 精密称取 DTX 适量,加入已知浓度的样品溶液中,流动相稀释,分别配制低、中、高 3 个浓度的样品溶液,每个浓度配制 3 份, HPLC 测定 DTX 含量, 求算加样回收率。

2.5.3 DTX 溶解度考察 量取 $\text{pH} 7.4, 8.0$ 磷酸盐缓冲液 (PBS)、 $\text{pH} 7.4$ (分别含 0.1%, 0.3%, 0.5%, 1.0% tween 80) 磷酸盐缓冲液 25 mL, 加入过量的 DTX, 采用摇床法,于 25°C , $100 \text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ 条件下振摇 24 h 后,取样, $0.45 \mu\text{m}$ 微孔滤膜过滤,取续滤液适量,经适当稀释后,取 20 μL 注入液相色谱仪进行测定。

2.6 药物体外释放考察

分别取共聚物浓度为 15%, 20% 和 25%, 载药量为 0.2%, 0.5%, 1% 的 DTX 共聚物溶液 1 mL 置于 10 mL 具塞玻璃试管中,每个载药共聚物溶液平行取 3 份。将试管放入溶出仪中,水浴温度为 37°C ,待溶液完全形成凝胶后,向 DTX 凝胶试管中加入 8 mL 释放介质 (含有 0.02% NaN_3 , 0.5% tween 80 的 $\text{pH} 7.4$ 磷酸盐缓冲液)。调节溶出仪转速为 $50 \text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ (释放面积为 1.0 cm^2)。在预定取样时间取出全部溶出介质,同时加入同体积新鲜的释放介质以保证漏槽条件。将取出的含药释放介质经 $0.45 \mu\text{m}$ 微孔滤膜过滤,移取续滤液适量,流动相稀释适当倍数后,取 20 μL 注入液相色谱仪进行测定。

3 实验结果

3.1 载药共聚物胶束形态

DTX 载药共聚物溶液透射电镜照片见图 1,从图 1 中可以看出,药物部分被包裹在共聚物胶束中,室温下 (25°C , $\text{pH} 7.4$) 平均粒径为 135 nm,载药共聚物胶束粒度均匀,分散性好。

3.2 凝胶体外溶蚀

不同 pH 条件下嵌段共聚物 OSM_1 -PCLA-PEG-PCLA- OSM_1 在 37°C 时溶蚀曲线见图 2。由图 2 可以看出, pH 对空白凝胶溶蚀存在显著影响:当 pH 为 8.0 时,溶蚀周期仅有 14 d,且溶蚀速率较快,在 1.5 h 时,共聚物凝胶便开始溶蚀,初期 ($<5 \text{ d}$) 溶蚀速率相对缓慢,后期加速;当 pH 为 7.4 时,整个溶蚀过程非常缓慢,1 d 后共聚物凝胶才发生溶蚀,且溶蚀周期可达 25 d;当 $\text{pH} 6.6$ 时,溶蚀初期 ($<12 \text{ h}$) 与 $\text{pH} 7.4$ 时相比较为缓慢,后期溶蚀速率加快,溶蚀周期基本维持在 25 d 左右。

3.3 DTX 体外分析方法的建立

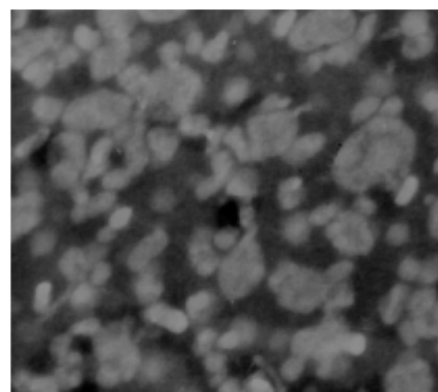


图 1 DTX 载药共聚物胶束电镜照片 ($\times 60\,000$)

Fig.1 TEM Photographs of docetaxel drug-loaded micelle ($\times 60\,000$)

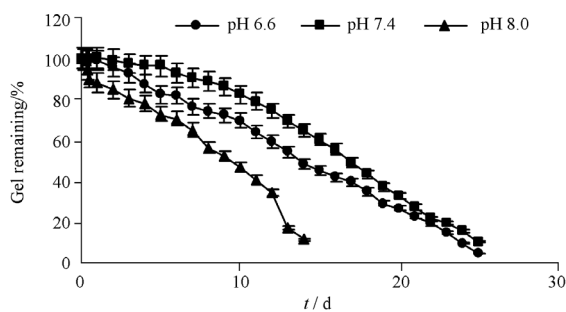


图2 共聚物 OSM₁-PCLA-PEG-PCLA-OSM₁ 水凝胶不同 pH 条件下溶蚀曲线. $n=3$, $\bar{x}\pm s$

Fig.2 Effect of pH on OSM₁-PCLA-PEG-PCLA-OSM₁ hydrogel erosion. $n=3$, $\bar{x}\pm s$

配制 DTX 甲醇溶液, 以甲醇为对照, 在 200~400 nm 波长内进行紫外扫描, 在 229 nm 处有最大吸收, 以 229 nm 作为体外分析方法的检测波长。以峰面积对浓度进行线性回归, 得标准曲线: $Y=6\ 331.9X+7\ 357.8$; $r=0.999\ 8$, DTX 在 5~120 mg·L⁻¹ 内, 线性关系良好。低、中、高样品加样回收率分别为 100.3%, 100.3%, 99.75%, RSD 值均小于 2%, 满足 DTX 体外分析方法要求。

溶解度测定结果显示, DTX 在各介质中的溶解度大小为: pH 7.4 PBS (含 1.0% tween80) > pH 7.4 PBS (含 0.5% tween 80) > pH 7.4 PBS (含 0.3% tween80) > pH 7.4 PBS (含 0.1% tween 80) > pH 8.0 PBS > pH 7.4 PBS。DTX 为弱酸难溶性药物, pH 对其溶解度有一定影响^[7]。由实验结果可以看出, 随着 pH 的升高溶解度增大, 但碱性条件下 DTX 降解产物增多。加入表面活性剂 tween 80 以增加其在水中的溶解度, 故选择 pH 7.4 磷酸盐缓冲液 (含 0.5% tween 80) 作为体外释放介质。

3.4 体外药物释放考察

DTX 在共聚物浓度为 15%, 20% 和 25%, 载药量为 0.2%, 0.5%, 1% 的缓释凝胶中释药曲线见图 3。DTX 在共聚物浓度为 15%, 20%, 25%, 载药量为 0.5% 的缓释凝胶中第 16 天平均累积释放百分量分别为 88.22%, 84.06%, 81.79%; 而在载药量为 0.2%, 0.5%, 1%, 共聚物浓度为 25% 的缓释凝胶中第 16 天的平均累积释放百分量分别为 78.78%, 81.79%, 87.51%。

4 讨论

4.1 pH 对凝胶溶蚀的影响

pH 敏感单体 OSM₁ 为弱酸, 在 pH 8.0 的介质中易发生离子化, 导致亲水性增加。共聚物凝胶溶

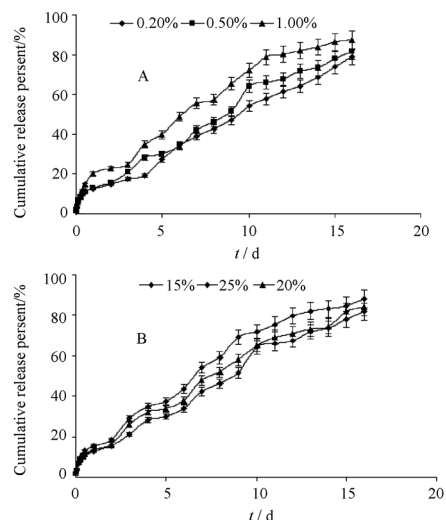


图3 不同共聚物浓度和载药量的缓释凝胶中 DTX 释药曲线. $n=3$, $\bar{x}\pm s$

A-载药量不同; B-共聚物浓度不同

Fig.3 Effect of block copolymers concentrations and drug loading on DTX release at 37 °C. $n=3$, $\bar{x}\pm s$

A-different drug loading; B-different block copolymers concentration

液体外形成凝胶后, 胶面与 pH 8.0 的介质接触初期, 胶面处大部分 OSM₁ 发生离子化, 导致分子的亲水性增加, 而余下部分 PCLA-PEG-PCLA 由于组成中 PEG 的含量及相对分子质量较大, 胶束间 PCLA 的疏水作用力不足以使体系完成溶液-凝胶转变^[8]。随后 pH 8.0 的介质逐渐渗透到凝胶内部, 导致内部结构的 OSM₁ 发生离子化, 因此共聚物在 pH 8.0 的介质中短时间内便发生溶蚀, 并伴随着共聚物的降解。在 pH 6.6, OSM₁ 基本处在去离子化状态, 因此初期 ($t < 12$ h) 溶蚀速率与 pH 7.4 时接近, 后期溶蚀速率较快, 主要是由于共聚物的降解导致的。共聚物 OSM₁-PCLA-PEG-PCLA-OSM₁ 各链段之间主要通过酯键相连, 其降解的主要方式是水解降解, 强酸或强碱条件均能促使酯键的水解断裂加速其降解。而在生理 pH (pH 7.4) 下, OSM₁ 离子化程度不高, OSM₁-PCLA 之间的疏水作用力使得共聚物溶液始终维持胶凝状态, 溶蚀较为缓慢。溶蚀初期, 主要是小部分离子化的 OSM₁ 导致共聚物少量发生溶蚀, 随后便伴随着共聚物的降解, 逐渐溶蚀。推测共聚物 OSM₁-PCLA-PEG-PCLA-OSM₁ 的降解首先发生在 LA 链段, 主要是由于 LA 链段的疏水性较 CL 链段较差, 加之其主要以无定形结构存在, 较易发生水解^[9]。水解降解过程中产生的酸性单体 (乳酸) 使得体系的 pH 降低, 但从实验结果分析并未加速共聚物 OSM₁-PCLA-PEG-PCLA-OSM₁ 的溶蚀。可能是由

于 OSM₁ 链段与水解降解产生的酸性单体之间产生缓冲效应, 为 PCLA-PEG-PCLA 在生理条件下快速水解降解提供了一个天然屏障, 增强了共聚物 PCLA-PEG-PCLA 的稳定性, 因此整个溶蚀过程较为缓慢^[10]。

4.2 DTX 体外释放模型拟合

DTX 释放曲线可以看出药物初期释放较快, 随后释药速率降低, 呈缓慢释放的趋势。将共聚物浓度为 25%, 载药量为 0.2% 的凝胶中 DTX 累计释放百分率对时间分别进行零级动力学方程、一级动力学方程、Higuchi 动力学方程和 Ritger-peppas 动力学方程进行拟合^[11-12], 结果见表 1。由表 1 中数据可以看出, DTX 在整个释放过程中释放速率较为缓慢, 符合零级释放动力学特征, 但同时又较符合 Ritger-peppas 动力学方程拟合的释药模型, 满足以溶蚀、扩散相结合的释药模式。

药物从共聚物体系中释放行为可用 Ritger-peppas 方程来描述^[13], 见公式 (1):

$$M_t/M_\infty = k_1 t^{1/2} + k_2 t^n = kt^n \quad (1)$$

式中: M_t 为 t 时间药物释放量; M_∞ 为药物释放总量; M_t/M_∞ 为药物累计释放百分率; k 为速率常数, 由聚合物及药物性质决定; n 为扩散指数, 取决于药物释放机制, 当 $n=0.5$ 时, 为 Higuchi 方程, 代表典型的以扩散控制型为主的释放模式, 当 $n=0.5\sim 1.0$ 时, 代表以溶蚀为主, 并与扩散相结合的释放模型, 当 $n=1.0$ 时, 代表恒速释放模型, 当 $n>1.0$ 时, 表现为共聚物松弛的结果。

DTX 从共聚物凝胶中释放较符合 Ritger-peppas 动力学方程, 对整个释药过程按 Ritger-Peppas 释放方程进行分段拟合, 结果见表 2。从表 2 中数据分析, DTX 在整个释放过程中 $0.5 < n < 1.0$, 其释药过程属于混合释药机制, 为扩散和溶蚀共同控制药物释放。整个释药过程可分为 3 个阶段, 其 n 值依次增大, 释药初期 ($t < 24$ h) $n=0.622$, 表现为以扩散为主, 并结合溶蚀作用达到药物释放; 释药中期 (48 h $< t < 144$ h) $n=0.7468$, 主要是溶蚀对释放控制比例逐渐大于扩散的控制药物释放机制; 释药后期 (168 h $< t < 384$ h) $n=0.8452$, 共聚物开始降解, 则为溶蚀控制为主, 且以扩散为辅的释药机制。释药初期, 由于吸附在胶面表层的药物首先释放, 故表现为扩散为主的释药方式。DTX 在共聚物中主要存在于疏水核 OSM₁-PCLA 中, 随着共聚物的溶蚀和降解, 药物才得以释放。

表 1 DTX 体外释放模型拟合

Tab.1 DTX Released in various models

Models	Equation	r
Zero-order kinetic	$Y = 0.194 2\rho + 4.888 5$	0.995 6
First-order kinetic	$Y = -0.003 5\rho + 4.613 0$	0.984 0
Higuchi kinetic model	$Y = 0.251 9\rho + 1.768 9$	0.974 2
Ritger-peppas kinetic model	$Y = 0.559 7\rho + 0.366 1$	0.982 2

表 2 DTX Ritger-peppas 动力学方程分阶段拟合

Tab.2 Ritger-peppas kinetic equations of DTX in different phase

t / h	Equation	r	k	n
0~24	$Y = 0.622X + 0.366 4$	0.971 8	2.325 0	0.622 0
48~144	$Y = 0.746 8X - 0.123 0$	0.941 2	0.753 3	0.746 8
168~384	$Y = 0.845 2X - 0.292 1$	0.997 1	0.510 4	0.845 2

4.3 共聚物浓度对 DTX 释放的影响

不同浓度共聚物凝胶中药物释放结果表明, 共聚物浓度对脂溶性药物 DTX 释放速率影响不大。在释放初期, 药物的释放速率与共聚物浓度基本无关; 随后释放速率随共聚物浓度的增加略微降低。药物包载在共聚物凝胶中, 存在于不同的空间位置, 部分分布在共聚物凝胶内部深层区域, 部分吸附在共聚物凝胶表层区域, 释放初期主要表现为吸附在表层的药物释放, 因此释放速率无明显区别。随后主要表现为凝胶内部药物释放, 增加共聚物浓度, 溶液中胶束的数量随之增加, 进而形成的凝胶结构中胶束数量也增加, 胶束间距离缩短, 深层区域药物分子通过胶束间的扩散速率受密集胶束产生的空间位阻影响较大, 扩散速率随之降低, 表现为释药速率的降低。DTX 体外释药无明显突释效应, 主要是由于共聚物溶液在形成凝胶以后进行药物释放, 胶面表面积较小, 表面吸附药量较少, 不足以造成突释效应。

4.4 载药量对 DTX 释放的影响

不同载药量药物释放曲线显示, 释放初期药物的释药速率随着载药量的增加明显加快。原因在于载药量越大, 凝胶表层吸附的药物越多释放越快, 因此载药量对药物初期释放速率影响较大。在释放中期 DTX 释药曲线表明, 载药量由 0.2% 增加至 0.5% 时, 药物释放速率无明显变化, 继续增大载药量至 1% 时, 释药速率明显加快。DTX 在载药量为 0.2% 和 0.5% 时, 主要分布在共聚物胶束疏水内核中, 未达到共聚物胶束的最大载药量, 因此直至释放 2 d, 释药速率没有明显差别; 而在载药量为 1% 时, 载药量超过了共聚物胶束的最大载药量,

少部分 DTX 以固态混悬在共聚物胶束溶液中, 形成凝胶后, 这部分 DTX 仍以固态混悬在凝胶结构中, 药物释放时, 首先表现为凝胶表层药物释放, 其次混悬在凝胶中的 DTX 经扩散释放, 表现为释药速率增加。释药后期载药量对 DTX 释药速率无显著影响。

4.5 凝胶溶蚀对 DTX 释放的影响

当 pH 7.4 时, 从溶蚀曲线看整个溶蚀过程非常缓慢, 在 1 d 后共聚物凝胶才发生溶蚀, 因此在 DTX 释放第 1 天 ($t < 24$ h) 表现为以扩散为主的释药方式。随后, 凝胶开始缓慢溶解并降解, 药物释放过程也由扩散为主的释药模式转变为扩散和溶蚀相结合, 并以共聚物溶蚀释药模式为主, 释药速率逐渐加快。后期, 主要是包载在共聚物胶束内核的药物通过共聚物降解溶蚀释放, 而水解降解过程中产生的酸性单体使得体系的 pH 降低, 与 OSM₁ 链段产生缓冲效应, 增强了共聚物 PCLA-PEG-PCLA 的稳定性, 减慢了溶蚀过程, 药物释放速率从而变缓慢, 这与 Ritger-peppas 动力学方程分段拟合结果一致。

本实验制备的嵌段共聚物 OSM₁-PCLA-PEG-PCLA-OSM₁ 水凝胶在生理条件下 (37 °C, pH 7.4) 降解缓慢, 稳定性好。并以 DTX 为模型药制备其载药水凝胶, 体外释放持续 16 d, 具有良好的缓释效果, 可作为注射缓、控释给药系统载体及长期治疗药物载体, 为其进一步应用于药物释放领域奠定了基础。

REFERENCES

[1] YAN X Y. Application of intelligent polymer hydrogels to

- biotechnology and medicines[J]. *Food Sci Technol* (食品科技), 2002(11):12-14.
- [2] HAN L S, FANG X L. Application of biodegradable block copolymers in pharmaceuticals[J]. *Chin Pharm J* (中国药学杂志), 2004,39(3):167-169.
- [3] HAO T N, QIAO M X, LI Z H, *et al.* Progress in pH and temperature sensitive biodegradable block copolymers[J]. *Acta Pharm Sin* (药理学学报), 2008, 43 (2): 123-127.
- [4] JI X H, REN K. Research progression of docetaxel in clinical application[J]. *J Jilin Med Coll* (吉林医药学院学报), 2006,27 (4) :227-229.
- [5] HAO T N, QIAO M X, GU J C, *et al.* Novel injectable pH and temperature sensitive properties of OSM₁-PCLA-PEG-PCLA-OSM₁ block copolymers[J]. *Chem J Chin Univ* (高等学校化学学报), 2008,29 (10) :2101-2106.
- [6] SHIM W S, YOO J S, BAE Y H, *et al.* Novel injectable pH and temperature sensitive block copolymer hydrogel[J]. *Biomacromolecules*, 2005, 6(6): 2930-2934.
- [7] KUMER D, TOMAR R S, DEOLIA S K, *et al.* Isolation and characterization of degradation impurities in docetaxel drug substance and its formulation[J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2007, 43 (4):1228-1235.
- [8] LEE D S, SHIM M S, KIM S W, *et al.* Novel thermoreversible gelation of biodegradable PLGA-block-PEG-block-PLGA triblock copolymers in aqueous solution[J]. *Macromol Rapid Commun*, 2001,22(8):587-592.
- [9] VERT M, LI S, GARREAU. More about the degradation of LA/GA derived matrices in aqueous media[J]. *J Controlled Release*, 1996, 16(1):15-26.
- [10] HUYNH D P, SHIM W S, KIM J H, *et al.* pH/temperature sensitive poly(ethylene glycol)-based biodegradable polyester block copolymer hydrogels[J]. *Polymer*, 2006, 47(23):7918-7926.
- [11] MA Z H, FAN Z X, NIE H L, *et al.* Preparation of tamoxifen microcapsules and their *in vitro* release profile[J]. *Chin Pharm J* (中国药学杂志), 2008,43(16):1248-1252.
- [12] XU X M, ZHANG J S. Study on the preparation and properties *in vitro* of fluorouracil albumin microspheres[J]. *J China Pharm Univ* (中国药科大学学报), 1999,30(5):353-356.
- [13] RIGTER P L, PEPPAS N A. A simple equation for description of solute release. II. Fickian and anomalous release from swellable devices [J]. *J Controlled Release*, 1987, 5(1):37-42.

(收稿日期: 2009-03-11)

《中国药学杂志》协办单位

施维雅(天津)制药有限公司 [Servier (Tianjin) Pharmaceutical Co., Ltd.]

中美上海施贵宝制药有限公司 (Sino-American Shanghai Squibb Pharmaceuticals Ltd.)

山东达因海洋生物制药股份有限公司 (Shandong Dyne Marine Organism Pharmaceutical Co., Ltd.)

北京双鹤药业股份有限公司 (Beijing Double Crane Pharmaceutical Co., Ltd.)

浙江康恩贝医药销售有限公司 (Zhejiang Conba Medicine Sales Co., Ltd.)