

·研究简报·

二氧化碳/环氧丙烷/ γ -丁内酯三元共聚物微球降解性的研究*

卢凌彬 刘素琴 黄可龙** 肖旭贤

(中南大学化学化工学院 长沙 410083)

关键词 脂肪族聚碳酸酯, 微球, 降解性, 药物释放

动物体内的体液和肠胃等器官的环境各不相同^[1],这就要求各种不同用途的载药体的降解性能必须满足特定环境的要求.同时,可降解材料在不同的降解介质中通常有着不同的降解表现,这也决定着可降解材料的运用环境^[2].因此,有必要对降解性材料在不同降解介质中的降解性进行专门的研究.由CO₂和环氧化物合成的脂肪族聚碳酸酯具有良好的生物降解性能.但CO₂与环氧丙烷的共聚物聚碳酸亚丙酯(PPC)的玻璃化转变温度较低^[3],影响其加工性能,且降解速度较慢.在之前的研究中,我们通过引入第三单体来改善PPC的降解性并提高其玻璃化转变温度,获得一种由CO₂/环氧丙烷/ γ -丁内酯共聚的可降解三元脂肪族聚碳酸酯(PPCG)^[4].本文在此基础上,通过复相乳液法制得PPCG载药微球,并对PPCG微球的降解性进行研究;考察了PPCG在不同降解液中的降解特性以及PPCG载葡萄糖微球在各种环境中的释药行为.

1 主要试剂

二氧化碳气体(CO₂),纯度>99.5%;环氧丙烷(PO),分析纯,经0.4 nm分子筛干燥后使用; γ -丁内酯(GBL),纯度>99.7%;司盘-80,浙江省龙游县聚兴粮油医药化工有限公司;明胶,佛山市化工实验厂,生化试剂;聚合物负载双金属PBM型催化剂,中科院广州化学所提供.其它试剂均为分析纯.

2 实验及测试方法

2.1 PPCG的聚合 PPCG聚合物的合成方法参照文献[4],其中n(PO):n(GBL)为1:1.用乌氏粘度计测定聚合物在苯溶液中的粘度,测定温度为35℃,通过一点法计算聚合物的特性粘度,并

根据公式 $[\eta] = 1.11 \times 10^{-4} M_v^{0.8}$ (dL/g)换算出共聚物的粘均分子量 M_v ^[5].

2.2 W/O/W型复相乳液法制备PPCG载葡萄糖微球 取2 mL含5 wt% PPCG的二氯甲烷溶液作为壁材,加入20 mL二氯甲烷,取1 mL 25 wt%葡萄糖水溶液作为囊心,以司盘-80作为乳化剂.在室温下恒速搅拌30 min,获得稳定的W/O初乳液.在搅拌下将该乳液滴加到200 mL含0.2%明胶的水溶液中,得到稳定的(W/O)/W复相乳液.恒速搅拌,直至二氯甲烷完全挥发,使葡萄糖微球固化.真空冷冻干燥,收集微球干样.采用KYKY-2800型扫描电子显微镜观察样品形貌.X衍射Rigaku D/Max 2500型X射线衍射测试仪对样品进行X衍射测试.

2.3 PPCG载葡萄糖微球释药性能研究 准确称取一定量的载药微球,将其分别置于200 mL pH 1.0的KCl-HCl、pH 7.4的Na₂HPO₄-KH₂PO₄和pH 8.0的Na₂HPO₄-KH₂PO₄缓冲溶液中,放置于37℃恒温振荡箱中,每隔一周取出10 mL溶液,用GB12099-89方法测定溶液中的葡萄糖浓度,同时补充相同体积的缓冲溶液.以缓冲液中葡萄糖释放百分比与时间为坐标轴作药物释放曲线.

2.4 PPCG载葡萄糖微球载药量及包封率的测定 取部分PPCG载葡萄糖微球干样,精密称量后溶于二氯甲烷中,用pH 7.4的Na₂HPO₄-KH₂PO₄缓冲溶液进行萃取,将得到的葡萄糖磷酸缓冲溶液按GB12099-89方法测定其中的葡萄糖含量,从而推算出微球中葡萄糖含量.微球的载药量 φ 和药物包封率 θ 计算公式如下:

$$\varphi(\%) = \frac{\text{微囊中药物质量}}{\text{称取的微囊质量}} \times 100\%$$

* 2004-10-25 收稿, 2004-12-01 修稿; 国家高技术“863”项目(项目号 2001AA218011), 国家自然科学基金(基金号 20376085)资助项目;

** 通讯联系人, E-mail: huangkelong@yahoo.com.cn

$$\theta(\%) = \frac{\text{微囊中药物质量}}{\text{加入的药物质量}} \times 100\%$$

3 聚合物 PPCG 的合成

关于 PPCG 聚合物结构和性质表征的研究已做了详细报道^[4],在此不再详述.由乌氏粘度计测得 PPCG 的特性粘数值为 1.310 dL/g,粘均分子量 M_v 为 1.23×10^5 .

4 PPCG 在葡萄糖微球的制备

PPCG 不溶于水而溶于有机溶剂(二氯甲烷和苯等),而实验中包裹对象为水溶性小分子药物模型,因此采用了(W/O)/W 型复相乳液法进行葡萄糖的包覆.使用亲水性保护胶体明胶作为水相稳定剂,有利于在二次乳化过程中保护壁材溶液包覆囊心水溶液所形成的微小液滴,使之稳定地悬浮分散在介质水相中,从而保持(W/O)/W 复相乳液体系的稳定^[6],避免微球在固化过程中发生聚集凝絮.另外明胶亦具有较好的可生物降解,生物相容性好,对人体无害.通过图 1 的 SEM 照片观察,发现通过复相乳液法制备的微球具有良好的成球性和分散性,且微球表面平整,粒径约为 2 μm .在明胶基质上出现了气蚀孔,这是冷冻干燥过程中造成的.微球的载药量和包封率分别为 36.7% 和 78.6%.

5 PPCG 微球在不同 pH 值的介质中的降解行为

分别对在 pH1.0 的 KCl-HCl 缓冲溶液(图

2a1、a2)、pH 7.4 的 $\text{Na}_2\text{HPO}_4\text{-KH}_2\text{PO}_4$ 缓冲溶液(图 2b1、b2)和 pH 8.0 的 $\text{Na}_2\text{HPO}_4\text{-KH}_2\text{PO}_4$ 缓冲溶液(图 2c1、c2)的不同降解环境下经过 15 天降解后的通过冷冻干燥得到的产物进行扫描电镜观察.从图 2(a1)和 2(a2)上可以看到微球在酸性环境下没有发生破裂或是降解,仍然可以观察到微球的存在,而且出现了大量的片状晶体;而在中性(图 2b1、b2)和碱性(图 2c1、c2)环境下不能观察到微球的存在,发现了大量有光泽的针状和颗粒状晶体.

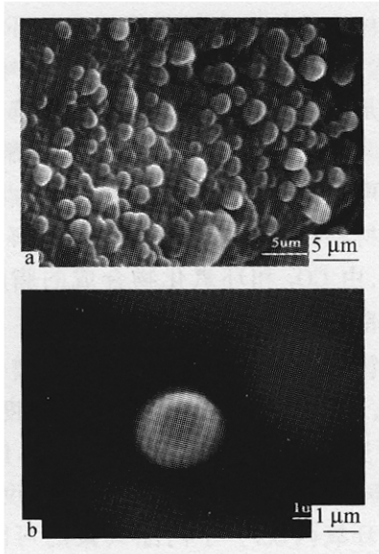


Fig. 1 SEM photos of PPCG-Glucose microspheres

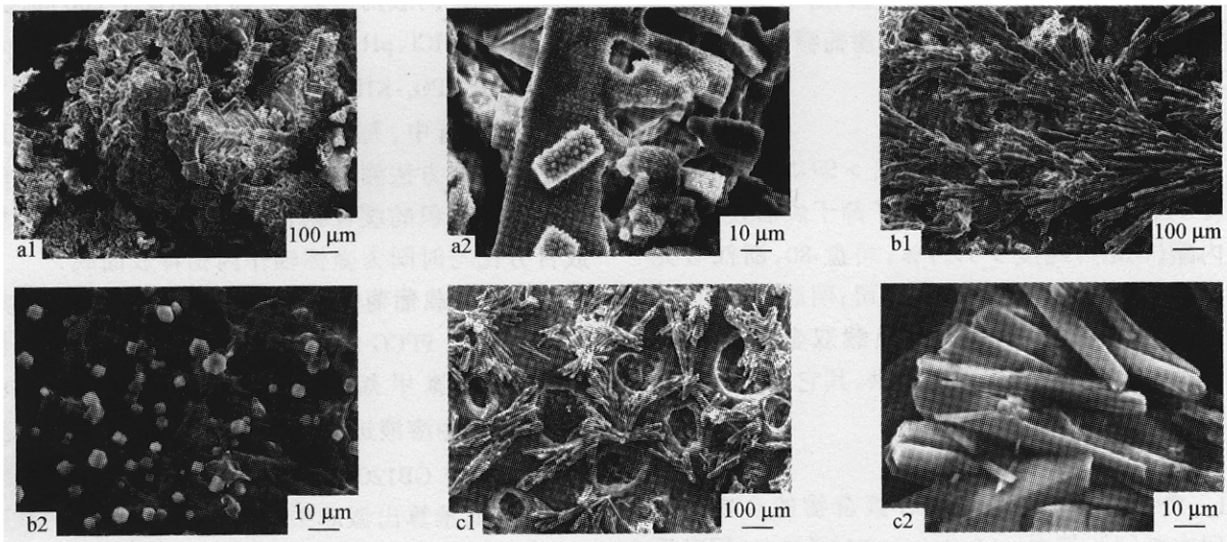


Fig. 2 SEM photos of PPCG-Glucose microspheres after 15 days degradation in different medium
a) pH 1.0 KCl-HCl; b) pH 7.4 $\text{Na}_2\text{HPO}_4\text{-KH}_2\text{PO}_4$; c) pH 8.0 $\text{Na}_2\text{HPO}_4\text{-KH}_2\text{PO}_4$

从图 3(a)中可以知道降解前的微球干样的 X 衍射测试结果表明测试样品为无定型态,而且没

有观察到葡萄糖晶体相应的衍射峰,因此可以肯定葡萄糖被充分包裹在无定型聚合物 PPCG 中.

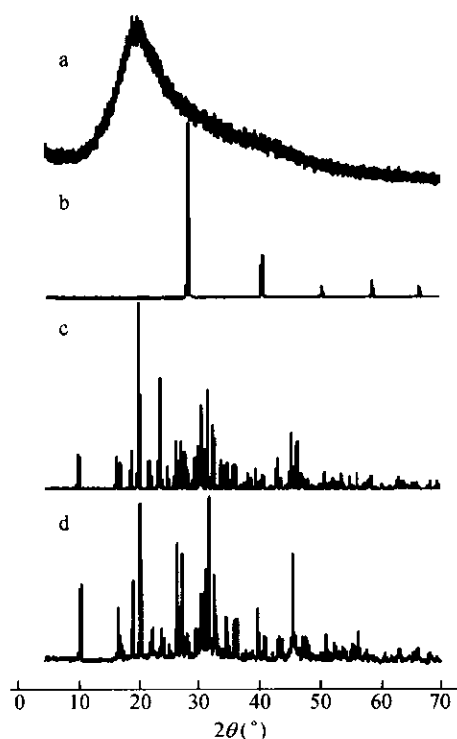


Fig. 3 XRD of PPCG-Glucose microspheres before degradation and after 15 days degradation in different medium

a) Before degradation; b) pH 1.0 KCl-HCl; c) pH 7.4 $\text{Na}_2\text{HPO}_4\text{-KH}_2\text{PO}_4$; d) pH 8.0 $\text{Na}_2\text{HPO}_4\text{-KH}_2\text{PO}_4$

在 pH 1.0 的 KCl-HCl 缓冲液中降解 15 天后样品的 X 衍射图图 3(b) 上同样没有出现葡萄糖的衍射峰, 只出现了 KCl 的衍射峰, 所以微球在 pH 1.0 的 KCl-HCl 缓冲液中并未发生降解. 所以在图 2 (a) 中观察到的片状晶体为 KCl 晶体, 没有观察到葡萄糖晶体. 而分别在 pH 7.4 和 pH 8.0 的 $\text{Na}_2\text{HPO}_4\text{-KH}_2\text{PO}_4$ 缓冲溶液降解 15 天后的样品的 X 衍射图图 3 (c) 和图 3 (d) 上不仅出现了 $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ 和 KH_2PO_4 的晶体衍射峰, 而且也出现了较强的糖类晶体的衍射峰. 由于葡萄糖在弱碱性环境变为葡萄糖、果糖与甘露糖的混合物^[7], 所以未能得到单一的葡萄糖晶体, 而是多种糖类的混合物. 因此可以认定, 在图 2 (b) 和图 2 (c)

中观察到的颗粒状晶体为 $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ 晶体, 针状或柱状晶体为 KH_2PO_4 和糖类结晶体. 所以, PPCG 载葡萄糖微球在弱碱性环境中可以顺利降解, 使药物得以释放, 而在酸性环境下几乎不发生降解.

6 不同介质中微球药物释放

PPCG 载葡萄糖微球在不同 pH 值环境中进行药物释放, 得到如图 4 所示的药物释放曲线. 从图中可看到在酸性介质中微球基本上不发生药物释放, 但是在弱碱性介质中药物释放明显, 而且随着碱性的提高, 微球的突释速度增快. 降解介质 pH 8.0 中微球的突释速度约为介质 pH 7.4 中微球的 1.5 倍. 在释放 5 天后 pH 7.4 和 pH 8.0 降解介质中的药物释放速度基本无区别. 碱性介质中的微球在第 15 天时超过 90% 的药物被释放. 通过对降解后的聚合物分子量变化的观察发现, 在任何介质中的 PPCG 分子量多没有大的变化, 可以推测, PPCG 降解主要是以表面降解为主, 降解产物为可溶于介质的小分子物质.

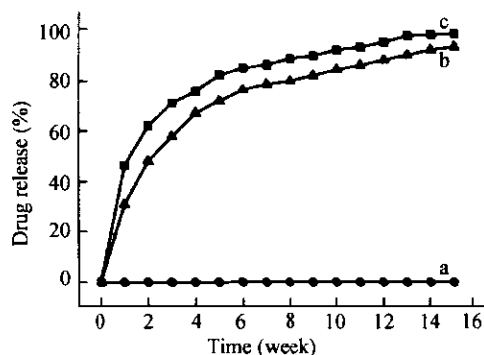


Fig. 4 Drug release curves of PPCG-Glucose microspheres in different medium

a) pH 1.0 KCl-HCl; b) pH 7.4 $\text{Na}_2\text{HPO}_4\text{-KH}_2\text{PO}_4$; c) pH 8.0 $\text{Na}_2\text{HPO}_4\text{-KH}_2\text{PO}_4$

通过上面的研究可以认为, 将 PPCG 作为载药体可以有效避开如胃部等酸性环境部位, 而在体液、肠部等碱性环境部位进行释放.

REFERENCES

- 1 Yang Huashu(杨华书). Pharmacology(药理学). Beijing(北京): People Sanitation Press(人民卫生出版社), 1986. 158
- 2 Ge Jinjie(戈进杰). Biodegradable Polymeric Materials and Application(生物降解高分子材料及其应用). Beijing(北京): Chemical Industry Press(化学工业出版社), 2002. 8 ~ 12
- 3 Wang Dongxian(王东贤), Kang Maoqing(亢茂青), Wang Xinkui(王心葵). Progress in Chemistry(化学进展), 2002, 14(6): 462 ~ 468
- 4 Lu Lingbin(卢凌彬), Huang Kelong(黄可龙). Acta Polymerica Sinica(高分子学报), 2004, (3): 384 ~ 388
- 5 Quan Z L, Min J D, Zhou Q H, Xie D, Liu J J, Wang X H, Zhao X J, Wang F S. Macromol Symp, 2003, 195: 281 ~ 286

- 6 Pi Hongqiong(皮洪琼), Wu Junli(吴俊丽), Yuan Zhi(袁直), He Binglin(何炳林). *Chin J Appl Chem(应用化学)*, 2001, 18(5): 365 ~ 369
- 7 Liu Yongcheng(刘用成). *Food Chemistry(食品化学)*. Beijing(北京): Chinese Light Industry Press(中国轻工业出版社), 1996. 185

STUDY ON DEGRADABILITY OF MICROSPHERES MADE OF CARBON DIOXIDE/PROPYLENE OXIDE/ γ -BUTYROLACTONE COPOLYMER

LU Lingbin, LIU Suqin, HUANG Kelong, XIAO Xuxian

(School of Chemistry and Chemical Industry, Central South University, Changsha 410083)

Abstract Some methods have been developed to use CO_2 as the raw material to produce degradable polymeric materials. The terpolymer of carbonate (PPGC) synthesized with the terpolymerization of CO_2 , propylene oxide and γ -butyrolactone (GBL). GBL offered an ester structural unit making the copolymer easier to hydrolyze. Hence, PPCG should be of good degradability. In order to study its degradability, the polymer PPCG was used as materials for drug loading. The drug-loaded microspheres were obtained by the W/O/W type emulsions method. The microspheres were spherical in shape with smooth surfaces and good dispersion. The drug loading and encapsulation efficiency were 36.7% and 78.6%, respectively. The degradative behave was studied by SEM, XRD and drug release curves in different degradation medium were obtained. It was found that these microspheres could be degraded at faster speed in the basic media, while could not be degraded in the acidic media. The higher pH value of the medium was, the faster the initial degradative speed was.

Key words Aliphatic polycarbonate, Microspheres, Degradability, Drug release