



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 112175204 B

(45) 授权公告日 2022.09.16

(21) 申请号 201910584553.9

C08B 15/00 (2006.01)

(22) 申请日 2019.07.01

A61K 9/06 (2006.01)

(65) 同一申请的已公布的文献号

A61K 47/38 (2006.01)

申请公布号 CN 112175204 A

C08L 1/08 (2006.01)

(43) 申请公布日 2021.01.05

审查员 蔡蒙蒙

(73) 专利权人 香港理工大学深圳研究院

地址 518057 广东省深圳市南山区高新园

南区粤兴一道18号香港理工大学产学

研大楼205室

(72) 发明人 黎永富 黄永德 黄敏坚

(74) 专利代理机构 深圳中一专利商标事务所

44237

专利代理师 曹小翠

(51) Int. Cl.

C08J 3/075 (2006.01)

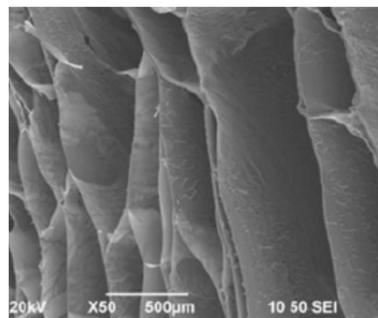
权利要求书1页 说明书12页 附图11页

(54) 发明名称

水凝胶材料和药物递送系统

(57) 摘要

本发明属于药物制剂技术领域,具体涉及一种用于药物递送的水凝胶材料和药物递送系统。本发明所提供的水凝胶材料,包括:甲基丙烯酸基团修饰的羟丙基甲基纤维素。该水凝胶材料为羟丙基甲基纤维素经甲基丙烯酸基团修饰改性的衍生物,在水环境中可驱动物理缠结形成三维网络结构,实现原位凝胶化,且凝胶化过程不受环境温度变化的影响,适用于递送大部分药物,使得药物释放持续时间长。本发明所提供的药物递送系统,包括:用于负载药物的水凝胶,所述水凝胶由前述水凝胶材料或上述制备方法制得的水凝胶材料制得。该药物递送系统的药物包封率高,药物可持续释放时间长,适用于多种药物。



1. 一种药物递送制剂,其特征在于,包括:用于负载药物的水凝胶,所述水凝胶是按照下述方法由水凝胶材料与亲水介质进行原位凝胶化制得:

提供水凝胶材料和分散溶剂,所述分散溶剂为非水介质;将所述水凝胶材料溶解在所述分散溶剂中,制备含水凝胶材料的溶液;

将所述含水凝胶材料的溶液注入亲水介质中,原位进行凝胶化;

其中,所述水凝胶材料为甲基丙烯酸基团修饰的羟丙基甲基纤维素;

所述甲基丙烯酸基团修饰的羟丙基甲基纤维素的分子量为1000-6000000;

所述甲基丙烯酸基团修饰的羟丙基甲基纤维素中,所述羟丙基甲基纤维素为溶解在20℃的水中形成1.5wt%-2.5wt%水溶液时具有粘度6-100 mPa·s的羟丙基甲基纤维素。

2. 根据权利要求1所述的药物递送制剂,其特征在于,所述药物递送制剂中,每100mL所述水凝胶含1-70mg所述水凝胶材料。

3. 根据权利要求1或2所述的药物递送制剂,其特征在于,所述药物递送制剂为可注射制剂。

4. 根据权利要求1、2任一项所述的药物递送制剂,其特征在于,所述甲基丙烯酸基团修饰的羟丙基甲基纤维素选自甲基丙烯酸缩水甘油酯修饰的羟丙基甲基纤维素、甲基丙烯酸修饰的羟丙基甲基纤维素或聚甲基丙烯酸缩水甘油酯修饰的羟丙基甲基纤维素。

5. 根据权利要求1、2任一项所述的药物递送制剂,其特征在于,所述水凝胶材料的制备方法包括:

提供羟丙基甲基纤维素、含甲基丙烯酸基团的化合物和反应溶剂,将所述羟丙基甲基纤维素和所述含甲基丙烯酸基团的化合物在所述反应溶剂中进行反应。

6. 根据权利要求5所述的药物递送制剂,其特征在于,所述含甲基丙烯酸基团的化合物包括甲基丙烯酸缩水甘油酯、甲基丙烯酸、聚甲基丙烯酸缩水甘油酯中的至少一种。

7. 一种权利要求1至6任一项所述的药物递送制剂的制备方法,其特征在于,包括以下步骤:

提供水凝胶材料和分散溶剂,所述分散溶剂为非水介质;将所述水凝胶材料溶解在所述分散溶剂中,制备含水凝胶材料的溶液;

将所述含水凝胶材料的溶液注入亲水介质中,原位进行凝胶化,形成所述药物递送制剂。

## 水凝胶材料和药物递送系统

### 技术领域

[0001] 本发明属于药物制剂技术领域,具体涉及一种水凝胶材料和药物递送系统。

### 背景技术

[0002] 在新药开发过程中,药物在体内的生物利用度是研究者们必须考虑的一个重要因素。药物经从用药部位吸收进入血液循环,并随血液分布到机体各组织中,期间会受到多种因素的影响,例如生理屏障和血液清除等,导致许多药物无法被人体完全吸收利用,为了治疗效果的可持续性,人们需要反复多次给药。为了提高药物的生物利用度,减少用药次数,研究者们常规采用合适的载体负载药物,形成一种药物递送系统,使得药物能够通过该药物递送系统在体内缓慢释放,延长药效持续时间,提高药物的生物利用度。目前,存在多种用于负载药物的载体,常见的有水凝胶,水凝胶是具有三维网络结构的高分子聚合物,以水为分散介质。由于高含水量、低表面张力和良好的生物相容性,以及低成本和大规模生产的可能性,水凝胶已成为药物递送系统发展的有希望的候选者之一。

[0003] 第一代水凝胶主要是化学水凝胶,一些通过亲水性聚合物交联聚合形成的,例如聚(乙烯醇)(PVA)和PEG等,另一些通过水溶性单体在交联剂存在的条件下聚合形成,例如聚(丙烯酰胺)水凝胶,其最初被用于物理包埋细胞和酶,后来用作软组织填充剂。尽管药物输送中存在化学水凝胶的记录,但是,由于药物负载通常通过在水凝胶交联聚合之前简单地将药物与水凝胶成分混合来进行,交联剂和任何药物组分之间的副反应可能危害治疗的完整性和功效,因而,使用化学水凝胶作为药物载体可能不是有利的。

[0004] 与化学水凝胶相比,物理水凝胶具有较低的长期稳定性和机械强度,但是,共价交联剂不是制备物理水凝胶时所必需的,所以可以最小化共价交联剂与药物组分的副反应。目前,已经报道了各种制备物理水凝胶的方法,一种方法是离子凝胶化,基于聚合物链和带相反电荷的离子之间的静电相互作用,例如Ca<sup>2+</sup>交联的Alg水凝胶以及壳聚糖(CS)-三磷酸酯(TPP)水凝胶。制备物理水凝胶的另一种方法是立体络合,早期研究主要采用这种方法,其中两种互补的立体规整聚合物相互作用并显示出与两种聚合物中的任何一种不同的物理性质,例如由对映体乳酸低聚物接枝的葡聚糖(右旋乳酸盐)产生自组装水凝胶。

[0005] 当前,聚合物的溶胶-凝胶特性已被用于生成物理水凝胶以提高药物的性能。在一些研究中,发现了由聚( $\epsilon$ -己内酯-CO-1,4,8-三氧杂[4.6]螺-9-十一酮)-PEG-聚( $\epsilon$ -己内酯-CO-1,4,8-三氧杂[4.6]螺-9-十一烷酮)(PECT)这类两亲三嵌段共聚物得到的温敏可注射水凝胶,该水凝胶促进了由于水溶性差导致低生物利用度的植物活性成分embelin的递送,并实现该植物活性成分在体内的可持续释放。在一次将负载有embelin的水凝胶注射肝癌小鼠时,发现了每次每只肝癌小鼠注射0.5mg的低剂量所发挥的药效相当于一次性注射6mg embelin,这一结果证实了物理水凝胶在提高治疗效果方面的潜在作用。

[0006] 然而,目前现有水凝胶大部分类似上述PECT温敏水凝胶,其凝胶化过程依赖于温度变化,不适用于在目标区域的温度变化不足以满足凝胶化点的情况,这限制了这类水凝胶在药物递送系统中的广泛应用。

## 发明内容

[0007] 本发明的主要目的在于提供一种水凝胶材料,旨在解决现有水凝胶的凝胶化过程依赖温度变化的技术问题。

[0008] 本发明的另一目的在于提供一种上述水凝胶材料的制备方法。

[0009] 本发明的又一目的在于提供一种药物递送系统及其制备方法。

[0010] 为了实现上述发明目的,本发明提供了以下具体技术方案:

[0011] 一种水凝胶材料,包括:甲基丙烯酸基团修饰的羟丙基甲基纤维素。

[0012] 本发明提供的用于药物递送的水凝胶材料,包括:甲基丙烯酸基团修饰的羟丙基甲基纤维素,为羟丙基甲基纤维素经甲基丙烯酸基团修饰改性的衍生物,其在亲水环境中的溶解度低,当将含该水凝胶材料的溶液注入亲水介质中时,由于长分子链间的相互作用驱动物理缠结形成三维网络结构,从而实现原位凝胶化,且凝胶化过程不受环境温度变化的影响,适用于递送大部分药物,使得药物释放持续时间长,利于这类水凝胶在药物递送系统中的广泛应用。

[0013] 相应的,一种上述水凝胶材料的制备方法,包括:

[0014] 提供羟丙基甲基纤维素、含甲基丙烯酸基团的化合物和反应溶剂,将所述羟丙基甲基纤维素和所述含甲基丙烯酸基团的化合物在所述反应溶剂中进行反应。

[0015] 本发明提供的上述水凝胶材料的制备方法,通过将含甲基丙烯酸基团的化合物与羟丙基甲基纤维素反应进行羟丙基甲基纤维素的修饰改性,操作简便,易于量产。

[0016] 相应的,一种药物递送系统,包括:用于负载药物的水凝胶,所述水凝胶由前述水凝胶材料或上述制备方法制得的水凝胶材料制得。

[0017] 本发明提供的药物递送系统,包括由上述水凝胶材料制得的水凝胶,成分组成简单,安全性高,且所述水凝胶材料在亲水介质中可原位凝胶化形成三维网络结构,可将药物包封在其三维网络结构内,其凝胶化过程不受环境温度变化的影响,药物包封率高,药物可持续释放时间长,适用于多种药物。

[0018] 相应的,一种上述药物递送系统的制备方法,包括以下步骤:

[0019] 提供水凝胶材料以及分散溶剂,所述分散溶剂为非水介质;将所述水凝胶材料溶解在所述分散溶剂中,制备含水凝胶材料的溶液;

[0020] 将所述含水凝胶材料的溶液注入亲水介质中,原位进行凝胶化,形成所述药物递送系统。

[0021] 本发明提供的上述药物递送系统的制备方法,方法简单,操作简便,可以现配现用,便于应用于临床。

## 附图说明

[0022] 图1为本发明的一个优选实施例中采用甲基丙烯酸缩水甘油酯对羟丙基甲基纤维素进行修饰改性所涉及的化学反应式;

[0023] 图2为本发明测试例1中HPMC-6、HPMC-15、HPMC-50、MH-6、MH-15和MH-50的红外光谱;

[0024] 图3为本发明测试例1中HPMC-6、HPMC-15、HPMC-50、MH-6、MH-15和MH-50的氢核磁共振光谱;

- [0025] 图4为本发明测试例2中HPMC-6的SEM图；
- [0026] 图5为本发明测试例2中肉眼观察下的MH的外观形态图；
- [0027] 图6为本发明测试例2中MH-6的SEM图；
- [0028] 图7为本发明测试例2中药物递送系统MH-6-5%在亲水介质中的结构推测图；
- [0029] 图8为测试例4中HPMC-6、HPMC-15和HPMC-50的热重分析曲线；
- [0030] 图9为测试例4中MH-6、MH-15和MH-50的热重分析曲线；
- [0031] 图10为测试例5中采用100 $\mu$ L含有冻干水凝胶的细胞培养基替换培养基在37 $^{\circ}$ C培养5小时后3T3小鼠成纤维细胞的细胞活力；
- [0032] 图11为测试例5中采用含有冻干水凝胶的细胞培养基完全替换培养基继续培养至24小时后的3T3小鼠成纤维细胞的细胞活力；
- [0033] 图12为测试例6中MH-6-1%、MH-6-5%、MH-6-10%、MH-15-1%、MH-15-5%、MH-15-10%、MH-50-1%、MH-50-5%和MH-50-10%的药物包封率测试结果；
- [0034] 图13为测试例7中MH-15-1%、MH-15-5%和MH-15-10%的药物释放率；
- [0035] 图14为测试例7中MH-6-5%、MH-15-5%和MH-50-5%的药物释放率；
- [0036] 图15为测试例8中MH-6-1%、MH-6-5%、MH-6-10%、MH-15-1%、MH-15-5%、MH-15-10%、MH-50-1%、MH-50-5%和MH-50-10%的溶胀比测试结果；
- [0037] 图16为测试例8中MH-6-1%、MH-6-5%、MH-6-10%、MH-15-1%、MH-15-5%、MH-15-10%、MH-50-1%、MH-50-5%和MH-50-10%的吸水率测试结果；
- [0038] 图17为测试例8中MH-6-1%、MH-6-5%、MH-6-10%、MH-15-1%、MH-15-5%、MH-15-10%、MH-50-1%、MH-50-5%和MH-50-10%的水含量测试结果；
- [0039] 图18为测试例9中MH-6-1%、MH-6-5%、MH-6-10%、MH-15-1%、MH-15-5%、MH-15-10%、MH-50-1%、MH-50-5%和MH-50-10%的溶解腐蚀率测试结果。

### 具体实施方式

[0040] 为了使本发明的目的、技术方案及优点更加清楚明白，以下结合实施例，对本发明进行进一步详细说明。应当理解，此处所描述的具体实施例仅仅用以解释本发明，并不用于限定本发明。

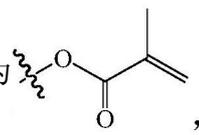
[0041] 本发明实施例说明书中所提到的各组分的质量不仅仅可以指代各组分的具体含量，也可以表示各组分间质量的比例关系，因此，只要是按照本发明实施例说明书组合物各组分的含量按比例放大或缩小均在本发明实施例说明书公开的范围之内。具体地，本发明实施例说明书中所述的质量可以是 $\mu$ g、mg、g、kg等医药领域公知的重量单位。

[0042] 为了解决现有水凝胶的凝胶化过程依赖温度变化的技术问题，本发明实施例提供了下述技术方案：

[0043] 一种水凝胶材料，包括：甲基丙烯酸基团修饰的羟丙基甲基纤维素。

[0044] 本发明实施例提供的用于药物递送的水凝胶材料，包括：甲基丙烯酸基团修饰的羟丙基甲基纤维素，为羟丙基甲基纤维素经甲基丙烯酸基团修饰改性的衍生物，其在亲水介质中的溶解度低，当将含该水凝胶材料的溶液注入亲水介质中时，由于长分子链间的相互作用驱动物理缠结形成三维网络结构，从而实现原位凝胶化，不受环境温度变化的影响，适用于递送大部分药物，使得药物释放持续时间长，利于这类水凝胶在药物递送系统中的

广泛应用。

[0045] 具体的,在本发明实施例中,所述甲基丙烯酸基团的结构为  为疏水

性基团,将其修饰改性羟丙基甲基纤维素获得甲基丙烯酸基团修饰的羟丙基甲基纤维素,该甲基丙烯酸基团修饰的羟丙基甲基纤维素在亲水介质中可实现原位凝胶化,且其凝胶化过程不受环境温度变化的影响。

[0046] 羟丙基甲基纤维素(HMPC)为一类由纤维素醚化而成的高分子化合物,部分羟基被甲氧基和/或羟丙基取代,本发明实施例采用所述甲基丙烯酸基团对其进行修饰改性,制得所述甲基丙烯酸基团修饰的羟丙基甲基纤维素,在亲水介质中,由于长分子链间的相互作用驱动物理缠结形成三维网络结构,从而实现原位凝胶化,且凝胶化过程不受环境温度变化的影响。

[0047] 在本发明实施例中,所述亲水介质指的是对水有较大的亲和能力,可以吸引水分子,或易溶解于水,在一些实施方式中,所述亲水介质为含水介质,例如水或乙醇水溶液。

[0048] 在本发明实施例中,所述甲基丙烯酸基团修饰的羟丙基甲基纤维素中,羟丙基甲基纤维素优选为溶解在20℃的水中形成1.5wt%-2.5wt%水溶液时具有粘度6-100mPa·s的羟丙基甲基纤维素,在一些实施方式中,所选择的羟丙基甲基纤维素优选为溶解在20℃的水中形成1.5wt%-2.5wt%水溶液时具有粘度6、15和50mPa·s的羟丙基甲基纤维素。羟丙基甲基纤维素的粘度大小影响着本发明实施例用于药物递送的水凝胶材料的药物包封率和药物释放的可持续程度,当羟丙基甲基纤维素的粘度小于6mPa·s时,所述甲基丙烯酸基团修饰的羟丙基甲基纤维素无法在水环境中形成水凝胶,不具有运输药物用途;当羟丙基甲基纤维素的粘度大于100mPa·s时,药物释放浓度过低,使得血药浓度过低,不具有运输药物用途。在一些实施例中,羟丙基甲基纤维素在20℃的H<sub>2</sub>O中形成2wt%水溶液时的粘度为6、15、17、20、23、25、28、30、31、34、36、39、41、45、47、50、52、54、55、56、58、60、62、64、66、68、70、72、74、76、78、80、82、84、86、88、90、92、94、96、98、100mPa·s。在另一些实施例中,羟丙基甲基纤维素的羟丙基化程度为1%-99%,优选为7%-12%。在又一些实施例中,羟丙基甲基纤维素的甲基化程度为1%-99%,优选为28%-30%。可以理解,羟丙基甲基纤维素的粘度大小与羟丙基甲基纤维素的分子量大小呈正相关,在一定程度上,羟丙基甲基纤维素的粘度大小代表羟丙基甲基纤维素的分子量大小。

[0049] 在本发明实施例中,所述甲基丙烯酸基团修饰的羟丙基甲基纤维素的分子量选为1000-6000000,优选为15000-300000,如此,可使得本发明实施例水凝胶材料形成的药物递送系统具有较优的药物包封率、药物释放速率、溶胀程度和腐蚀速率。

[0050] 作为实施方式,所述甲基丙烯酸基团修饰的羟丙基甲基纤维素选自甲基丙烯酸缩水甘油酯修饰的羟丙基甲基纤维素、甲基丙烯酸修饰的羟丙基甲基纤维素、聚甲基丙烯酸缩水甘油酯修饰的羟丙基甲基纤维素或其他含甲基丙烯酸基团的化合物修饰的羟丙基甲基纤维素中的至少一种。在一些实施方式中,所述甲基丙烯酸基团修饰的羟丙基甲基纤维素选为甲基丙烯酸缩水甘油酯开环修饰的羟丙基甲基纤维素。甲基丙烯酸缩水甘油酯(GMA)是一种高反应活性、疏水的丙烯酸酯类单体,含有环氧基反应性官能团,通过环氧基开环取代羟丙基甲基纤维素上的氢原子、甲氧基和羟丙基中的至少一种。

[0051] 作为优选的实施方式,所述水凝胶材料用于制备药物递送系统,该水凝胶材料在亲水介质中可原位凝胶化形成水凝胶,不受环境温度变化的影响,可用于负载多种药物并将药物传递到受试者的病患部位。

[0052] 相应的,一种上述水凝胶材料的制备方法,包括:

[0053] 提供羟丙基甲基纤维素、含甲基丙烯酸基团的化合物和反应溶剂,将所述羟丙基甲基纤维素和所述含甲基丙烯酸基团的化合物在所述反应溶剂中进行反应。

[0054] 本发明实施例提供的上述水凝胶材料的制备方法,通过将含甲基丙烯酸基团的化合物与羟丙基甲基纤维素反应进行羟丙基甲基纤维素的修饰改性,操作简便,易于量产。

[0055] 作为优选,所述含甲基丙烯酸基团的化合物包括甲基丙烯酸缩水甘油酯、甲基丙烯酸和聚甲基丙烯酸缩水甘油酯中的至少一种。

[0056] 在本发明实施例中,上述水凝胶材料优选为甲基丙烯酸缩水甘油酯修饰的羟丙基甲基纤维素。

[0057] 作为优选,所述甲基丙烯酸缩水甘油酯修饰的羟丙基甲基纤维素的制备包括以下步骤:

[0058] S01、提供羟丙基甲基纤维素、甲基丙烯酸缩水甘油酯、催化剂和反应溶剂,所述反应溶剂为极性非质子溶剂;

[0059] S02、将所述羟丙基甲基纤维素、所述甲基丙烯酸缩水甘油酯和所述催化剂在所述反应溶剂中进行混合,然后,在惰性气体保护环境下进行反应。

[0060] 具体的,在上述步骤S02中,反应溶剂采用极性非质子溶剂,将甲基丙烯酸缩水甘油酯与羟丙基甲基纤维素在该反应介质中进行反应,使得反应主要以环氧基团开环和亲核取代为主,促进甲基丙烯酸缩水甘油酯的开环基团取代羟丙基甲基纤维素上的氢原子、甲氧基和/或羟丙基,反应选择性高,从而实现甲基丙烯酸缩水甘油酯开环修饰改性羟丙基甲基纤维素。在一些实施例中,所述反应溶剂优选为二甲亚砜(DMSO)、N,N-二甲基甲酰胺(DMF)、丙酮和1,3-二甲基-2-咪唑啉酮(DMI)中的至少一种。在另一些实施例中,所述催化剂包括4-二甲氨基吡啶。在又一些实施例中,甲基丙烯酸缩水甘油酯与羟丙基甲基纤维素在该反应介质中进行加热反应的过程涉及图1所示的化学反应式。

[0061] 作为一种优选的实施方式,在惰性气体保护环境下进行反应的步骤中,反应温度优选为18-28℃,反应时间优选为45-72小时,在该温度以及时间条件下,有助于控制羟丙基甲基纤维素的开环修饰改性程度,利于药物的运载输送。

[0062] 作为另一种优选的实施方式,在步骤S02中,将所述羟丙基甲基纤维素、所述甲基丙烯酸缩水甘油酯和所述催化剂在所述反应溶剂中进行混合的步骤中,按每克所述羟丙基甲基纤维素与0.02-0.05摩尔所述甲基丙烯酸缩水甘油酯的比例,将所述甲基丙烯酸缩水甘油酯与所述羟丙基甲基纤维素进行混合。在一实施例中,每克所述羟丙基甲基纤维素与0.03摩尔的甲基丙烯酸缩水甘油酯进行混合,并在反应溶剂中进行加热反应,如此,使得反应物反应充分且反应速度适中。

[0063] 在惰性气体保护环境下进行加热反应,所述惰性气体保护环境中的惰性气体优选为氮气、氩气和氦气中的至少一种。

[0064] 作为又一种优选的实施例方式,上述步骤S02具体包括:

[0065] S021、将所述羟丙基甲基纤维素溶解在所述反应溶剂中,制备羟丙基甲基纤维素

溶液；

[0066] S022、在惰性气体保护环境下，将所述羟丙基甲基纤维素溶液中、所述甲基丙烯酸缩水甘油酯和所述催化剂进行混合，进行反应。

[0067] 进一步的，将所述羟丙基甲基纤维素溶液中、所述甲基丙烯酸缩水甘油酯和所述催化剂进行混合的步骤中，所述甲基丙烯酸缩水甘油酯可选为含有甲基丙烯酸缩水甘油酯的溶液，例如为甲基丙烯酸缩水甘油酯与反应溶剂的混合液。作为再一种优选的实施方式，在进行反应的步骤之后，将反应物用去离子水透析3天，截留分子量为12KDa，之后通过冷冻干燥获得干燥的产物。

[0068] 基于上述技术方案，本发明实施例还提供了一种药物递送系统，包括：用于负载药物的水凝胶，所述水凝胶由前述水凝胶材料或上述制备方法制得的水凝胶材料制得。

[0069] 本发明实施例提供的药物递送系统，包括由上述水凝胶材料制得的水凝胶，成分组成简单，安全性高，且所述水凝胶材料在亲水介质中可原位凝胶化形成三维网络结构，将药物包封在其三维网络结构内，其凝胶化过程不受环境温度变化的影响，药物包封率高，药物可持续释放时间长，适用于多种药物。

[0070] 具体的，在本发明实施例中，所述药物递送系统至少包括：用于负载药物的水凝胶，在一些实施方式中，所述药物递送系统为由前述水凝胶材料或上述制备方法制得的水凝胶材料制得的水凝胶；在其他的一些实施方式中，所述药物递送系统包括药物以及由前述水凝胶材料或上述制备方法制得的水凝胶材料制得的水凝胶，所述药物包封于所述水凝胶的三维网络结构内。

[0071] 所述药物可为亲水性药物和/或疏水性药物，但凡能与本发明实施例的所述水凝胶材料均匀混合并被所述水凝胶材料负载的均可应用于本发明实施例中，包括但不限于杂环类化合物、四环素类抗生素、青霉素类抗生素、头孢类抗生素、蛋白、酶、核酸、多肽等。在一些实施例中，所述药物选为亚甲基蓝(methylene blue, MB)。在另一些实施例中，所述药物选自米诺环素、金霉素、土霉素、四环素、甲烯土霉素、强力霉素、二甲氨基四环素中的至少一种。在又一些实施例中，所述药物选自牛乳清白蛋白(Albumin from bovine serum)、溶菌酶(Lysozyme)和/或淀粉酶(Amylase)。在再一实施例中，所述药物选自注射用抗乙肝免疫核糖核酸、景天核酸肽和/或Spinraza(Nusinersen)。

[0072] 在本发明实施例中，所述药物递送系统中，每100mL所述水凝胶含1-70mg所述水凝胶材料。作为优选，所述药物递送系统中，每100mL所述水凝胶含1-10mg所述水凝胶材料。进一步优选的，所述药物递送系统中，每100mL所述水凝胶含4-6、3-5、2-8、或5-9mg所述水凝胶材料。水凝胶材料的用量大小影响着药物包封率和药物可持续释放时间，当每100mL所述水凝胶含1-10mg所述水凝胶材料，尤其是每100mL所述水凝胶含4-6mg所述水凝胶材料时，其药物包封率和药物可持续释放时间较优。

[0073] 在本发明实施例中，所述药物递送系统可为局部药物递送或全身递送，可经由口服给药、静脉内注射、静脉内输注、腹膜内注射、肌肉注射和/或皮下注射施用至需要其的受试者。所述药物递送系统可表现为固体制剂、液体制剂或水凝胶制剂，包括但不限于注射剂、伤口敷料、贴剂、膜、绷带、片剂、丸剂或糊剂等。作为一种优选的实施方式，所述药物递送系统为可注射制剂。在使用前将该水凝胶材料和/或药物溶解在指定的溶剂中，例如二甲亚砜，然后通过注射设备注入人体，该药物递送系统在含水介质(体液、血液)中原位进行

凝胶化,形成具有三维网络结构的水凝胶,具有良好的生物相容性,操作方便,便于临床使用。

[0074] 在本发明实施例中,所述基质还包括:药学上可接受的辅料,所述药学上可接受的辅料包括但不限于药学上可接受的载体、溶剂、赋形剂、缓冲剂、稳定剂等。在一些实施例中,所述载体选用糖类、淀粉、纤维素及其衍生物、西黄耆胶粉、麦芽糖、明胶和滑石中的至少一种。在另一些实施例中,所述赋形剂选用可可脂、栓剂蜡、油类、二醇类、酯类、琼脂中的至少一种。在又一些实施例中,所述缓冲剂选用氢氧化镁、氢氧化铝、海藻酸、无致热原水、等渗盐水、林格氏溶液、乙醇和磷酸盐缓冲溶液中的至少一种。

[0075] 相应的,基于上述技术方案,本发明实施例还提供了一种上述药物递送系统的制备方法,包括以下步骤:

[0076] S03、提供水凝胶材料和分散溶剂,所述分散溶剂为非水介质;将所述水凝胶材料溶解在所述分散溶剂中,制备含水凝胶材料的溶液;

[0077] S04、将所述含水凝胶材料的溶液注入亲水介质中,原位进行凝胶化,形成所述药物递送系统。

[0078] 本发明实施例提供的上述药物递送系统的制备方法,方法简单,操作简便,可以现配现用,便于应用于临床。

[0079] 具体的,步骤S03中,所述分散溶剂为非水介质,主要为疏水性有机溶剂,以充分、完全地溶解所述水凝胶材料。在本发明实施例中,所述分散溶剂优选为二甲基亚砜、乙醇水溶液、N,N-二甲基甲酰胺、四氢呋喃中的至少一种。在一实施例中,所述分散溶剂选为二甲基亚砜,二甲基亚砜能有效溶解水凝胶材料,且毒性较小,安全稳定。

[0080] 作为优选的实施方式,将所述水凝胶材料溶解在所述分散溶剂的步骤中,每100mL所述分散溶剂加入1-70mg所述水凝胶材料,搅拌溶解。在一些实施例中,每100mL所述分散溶剂加入4-6、3-5、2-8、5-9或1-10mg所述水凝胶材料。

[0081] 步骤S04中,将所述混合液注入亲水介质中,使得所述混合液可持续地在含水介质中原位凝胶化。其中,所述注入可辅以采用一些特定的注射设备。

[0082] 在本发明的其他一些实施方式中,所述药物递送系统包括药物以及由前述水凝胶材料或上述制备方法制得的水凝胶材料制得的水凝胶,所述药物封装于所述水凝胶的三维网络结构内。作为优选,所述药物递送系统的制备包括以下步骤:

[0083] S05、提供水凝胶材料、分散溶剂和药物,所述分散溶剂为非水介质;将所述水凝胶材料和所述药物溶解在所述分散溶剂中,制备混合液;

[0084] S06、将所述混合液注入亲水介质中,原位进行凝胶化,形成所述药物递送系统。

[0085] 将所述基质和所述药物溶解在所述分散溶剂中,所述基质和所述药物可按预设重量配比进行混合。将所述基质和所述药物溶解在所述分散溶剂的步骤中,可辅以混合搅拌或加热,使得所述基质和所述药物完全、充分地溶解在所述分散溶剂中。

[0086] 在本发明实施例中,水凝胶材料和药物可按规定的用量预先配制为水凝胶样品,并保存于指定的温度和溶剂中备用,也可单独分开保存,临用时再进行配制。在其他的一些实施例中,所述药物递送系统还可以试剂盒形式存在,其中,基质和药物作为单独元件分别被单独保存于容器中,例如小瓶、管等,使用时现配现用。在使用前将该基质和药物溶解在指定的溶剂中,例如二甲基亚砜,然后通过注射设备注入人体。

[0087] 为使本发明上述实施细节和操作能清楚地被本领域技术人员理解,以及本发明实施例用于药物递送的水凝胶材料和药物递送系统的进步性能显著地体现,以下通过实施例对本发明的实施进行举例说明。

[0088] 实施例1

[0089] 本实施例制备了一种用于药物递送的水凝胶材料,将羟丙基甲基纤维素进行修饰改性,选择在20℃的H<sub>2</sub>O中形成2wt%水溶液时的粘度为6mPa·s的HPMC作为主要原料,标记为HPMC-6,具体制备过程如下:

[0090] 1、在100℃下,在不断搅拌下,将2.5g HPMC-6溶于45mL无水DMSO中,制备HPMC-6溶液;

[0091] 2、在HPMC-6溶液中加入0.5g 4-二甲基氨基吡啶,在惰性氮气氛下加入含有0.015mol的甲基丙烯酸缩水甘油酯-DMSO溶液,于常温下反应72小时。

[0092] 3、待反应结束后,将反应液用去离子(DI)水透析3天,截留分子量为12kDa。随后,通过冷冻干燥获得干燥的产物,标记为MH-6,并在4℃下储存以备后用。

[0093] 实施例2

[0094] 本实施例与实施例1的区别在于:选择在20℃的H<sub>2</sub>O中形成2wt%水溶液时的粘度为15mPa·s的HPMC作为主要原料,标记为HPMC-15;获得的产物标记为MH-15;

[0095] 其余地方与实施例1基本相同,此处不再一一赘述。

[0096] 实施例3

[0097] 本实施例与实施例1的区别在于:选择在20℃的H<sub>2</sub>O中形成2wt%水溶液时的粘度为50mPa·s的HPMC作为主要原料,标记为HPMC-50;获得的产物标记为MH-50;

[0098] 其余地方与实施例1基本相同,此处不再一一赘述。

[0099] 实施例4

[0100] 本实施例提供了一种药物递送系统,其制备过程包括:

[0101] 1) 称取适量的实施例1的MH-6作为基质,将MH-6溶解在DMSO中,制备质量百分比浓度为1%的MH-6溶液;

[0102] 2) 称取0.02g的药物MB溶解于4mL的MH-6溶液溶液中,制备混合液;

[0103] 3) 将混合液注入25mL蒸馏水,原位凝胶化,形成药物递送系统,产物标记为MH-6-1%。

[0104] 实施例5

[0105] 本实施例与实施例4的区别在于:MH-6溶液中的MH-6的质量百分比浓度为5%,产物标为MH-6-5%;其余地方与实施例4基本相同,此处不再一一赘述。

[0106] 实施例6

[0107] 本实施例与实施例4的区别在于:MH-6溶液中的MH-6的质量百分比浓度为10%,产物标为MH-6-10%;其余地方与实施例4基本相同,此处不再一一赘述。

[0108] 实施例7

[0109] 本实施例与实施例4的区别在于:采用实施例3的MH-15作为基质,产物标记为MH-15-1%;其余地方与实施例4基本相同,此处不再一一赘述。

[0110] 实施例8

[0111] 本实施例与实施例7的区别在于:MH-15溶液中的MH-15的质量百分比浓度为5%,

产物标为MH-15-5%；其余地方与实施例7基本相同，此处不再一一赘述。

[0112] 实施例9

[0113] 本实施例与实施例7的区别在于：MH-15溶液中的MH-15的质量百分比浓度为10%，产物标为MH-15-10%；其余地方与实施例7基本相同，此处不再一一赘述。

[0114] 实施例10

[0115] 本实施例与实施例4的区别在于：采用实施例4的MH-50作为基质，产物标记为MH-50-1%；其余地方与实施例4基本相同，此处不再一一赘述。

[0116] 实施例11

[0117] 本实施例与实施例10的区别在于：MH-50溶液中的MH-50的质量百分比浓度为5%，产物标为MH-50-5%；其余地方与实施例10基本相同，此处不再一一赘述。

[0118] 实施例12

[0119] 本实施例与实施例10的区别在于：MH-50溶液中的MH-50的质量百分比浓度为10%，产物标为MH-50-10%；其余地方与实施例10基本相同，此处不再一一赘述。

[0120] 对比例1

[0121] 本对比例与实施例1的区别在于：选择在20℃的H<sub>2</sub>O中形成2wt%水溶液时的粘度为3mPa·s的HPMC为主要原料，标记为HPMC-3；获得的产物标记为MH-3。

[0122] 将MH-3溶解在DMSO中，然后注入生理盐水中，发现MH-3无法有效凝胶化，羟丙基甲基纤维素水溶液的粘度与其分子量大小呈正相关，说明羟丙基甲基纤维素的分子量大小影响着水凝胶的凝胶化过程，当羟丙基甲基纤维素的分子量大小过小时无法不具备凝胶化过程，不能有效应用于制备药物递送系统。

[0123] 测试例1

[0124] 1、取HPMC-6、HPMC-15、HPMC-50、MH-6、MH-15和MH-50作为测试样品，使用傅立叶变换红外(FT-IR)光谱法分别研究HPMC-6、HPMC-15、HPMC-50、MH-6、MH-15和MH-50的结构，在环境条件下使用FT-IR光谱仪进行，溴化钾(KBr)盘技术用于分析，以2cm<sup>-1</sup>的分辨率获得光谱，并报告为16次扫描的平均值。

[0125] 图2为HPMC-6、HPMC-15、HPMC-50、MH-6、MH-15和MH-50的红外光谱，MH-6、MH-15和MH-50的红外光谱中均出现了特征峰1730cm<sup>-1</sup>和1657cm<sup>-1</sup>，可归因于引入的甲基丙烯酸缩水甘油酯存在的羰基信号和不饱和碳原子的C-C伸长。与HPMC-6、HPMC-15、HPMC-50的红外光谱进行对比，MH-6、MH-15和MH-50在2850-3000cm<sup>-1</sup>之间的波数范围内显示出更强的信号，该信号的扩增可归因于引入的甲基丙烯酸酯基团的补充CH<sub>3</sub>基团的C-H拉伸振动。

[0126] 2、取HPMC-6、HPMC-15、HPMC-50、MH-6、MH-15和MH-50作为测试样品，将各测试样品溶解于氘代DMSO(DMSO-d<sub>6</sub>)中，并使用NMR光谱仪(400MHz)记录它们的氢核磁共振(<sup>1</sup>H-NMR)光谱。

[0127] 图3为HPMC-6、HPMC-15、HPMC-50、MH-6、MH-15和MH-50的氢核磁共振光谱(<sup>1</sup>H-NMR谱)，在MH-6、MH-15和MH-50的<sup>1</sup>H-NMR谱中，出现了特征信号1.9ppm、5.9ppm和6.2ppm，其中，1.9ppm归属为甲基丙烯酰基的甲基的氢信号，5.9ppm和6.2ppm归属为甲基丙烯酰基的双键的氢信号。

[0128] 测试例2

[0129] 取HPMC-6、MH-6和水凝胶药物递送系统MH-6-1%作为测试样品，肉眼以及采用扫

描电子显微镜 (SEM) 观察样品的表面形态。图4为HPMC-6的SEM图,图5为肉眼观察下的MH-6的外观形态图,图6为MH-6的SEM图,图7为药物递送系统MH-6-5%在含水介质中的结构推测图。

[0130] 如图所示,经过甲基丙烯酸缩水甘油酯修饰改性的羟丙基甲基纤维素MH-6具有三维网络结构,显著区别于HPMC-6。基于MH-6的三维网络结构,可推测,将MH-6与药物的混合物注入含水介质中形成的水凝胶药物递送系统时的结构如图7所示,药物包埋在MH-6的三维网络结构的空隙中,从而使得药物释放缓慢释放,提高药物释放可持续时间。

[0131] 测试例3

[0132] 取MH-6、MH-15和MH-50作为测试样品,采用凝胶渗透色谱法 (GPC) 分析其分子量分布范围。将100mg MH6、MH15、MH50分别溶解在10mL四氢呋喃 (THF) 中,当通过GPC分析溶液时,将其用作流动相。在分析期间,流动相的流速设定为1.0ml/min。在环境条件下通过折射率检测器实现溶出度检测,表1为检测结果。

[0133] 表1

[0134]

	$M_n$	$M_w$	$M_p$	$M_z$	$M_{z+1}$	PDI
MH-6	18391	32637	26802	57159	91959	1.774650
MH-15	27639	47755	45857	79304	117279	1.727803
MH-50	25792	52707	49063	95202	145100	2.043506

[0135] 测试例4

[0136] 取HPMC-6、HPMC-15、HPMC-50、MH-6、MH-15和MH-50作为测试样品,进行热重分析 (TGA)。使用配备有铂盘的Q50TGA,并在氮气的惰性气氛中进行测试,温度设置为40℃至600℃。在所有情况下,在10℃/min下加热速率均匀。

[0137] 图8为HPMC-6、HPMC-15和HPMC-50的热重分析曲线,图9为MH-6、MH-15和MH-50的热重分析曲线,显示HPMC-6、HPMC-15、HPMC-50、MH-6、MH-15和MH-50在260℃以下温度是热稳定的,温度大于260℃之后发生热分解,显示重量百分比显著降低,反映了本发明实施例提供的甲基丙烯酸缩水甘油酯修饰的羟丙基甲基纤维素在短时间 (20min) 内能够耐受120℃高温的刺激,热稳定性较强,满足临床上的高温灭菌需求。

[0138] 测试例5

[0139] 取MH-6、MH-15和MH-50作为测试样品,进行细胞毒性测试。将3T3小鼠成纤维细胞在补充有10%FBS,100UI/mL青霉素,100μg/mL链霉素和2mM L-谷氨酰胺的DMEM中培养。在测定前24小时,将细胞分别接种在96孔板中,初始密度为每孔5,000个细胞,并在5%CO<sub>2</sub>的潮湿气氛下于37℃温育。同时,研磨适量的各测试样品形成的冻干水凝胶,并将其重新悬浮在新鲜细胞培养基中以获得具有所需浓度的悬浮液。在实验期间,用100μL含有冻干水凝胶的新鲜细胞培养基替换每个孔中的生长培养基,在37℃温育5小时后,采用CellTiter 96 Aqueous非放射性细胞增殖测定法测定每个孔中的细胞活力,结果如图10所示。之后,采用新鲜生长培养基替换培养基继续孵育至24小时,采用CellTiter 96 Aqueous非放射性细胞增殖测定法测定每个孔的细胞活力,结果如图11。

[0140] 通过对比图10和图11,在37℃温育5小时的细胞活力与采用含有冻干水凝胶的细胞培养基从温育的第5个小时到第24小时后的细胞活力相当,表明本发明实施例提供的水凝胶材料的细胞毒性可忽略不计。

## [0141] 测试例6

[0142] 取MH-6-1%、MH-6-5%、MH-6-10%、MH-15-1%、MH-15-5%、MH-15-10%、MH-50-1%、MH-50-5%和MH-50-10%作为测试样品,进行包封率的测试。将各测试样品加入25mL蒸馏水中,轻轻搅拌混合物30秒,并在10000×g的相对离心力下离心30分钟。除去上清液,然后通过紫外-可见(UV-Vis)光谱分别在665nm测定未负载的MB的浓度,然后采用下述公式计算各测试样品的包封率(encapsulation efficiency,EE):

$$[0143] \quad EE(\%) = m_1/m_t \times 100\%$$

[0144] 其中, $m_1$ 是测试样品中所包封药物的重量, $m_t$ 药物递送系统制备过程中加入的药物总重量。

[0145] 图12为检测结果,如结果所示,10%-70%的药物可以成功地包封到本发明实施例的药物递送系统中,且通过增加HMPC的分子量和MH浓度可提高本发明实施例的药物递送系统的药物包封率。

## [0146] 测试例7

[0147] 取MH-6-5%、MH-15-1%、MH-15-5%、MH-15-10%和MH-50-5%作为测试样品,进行药物释放率的测试。将各测试样品的冻干粉约1g加入10mL PBS缓冲溶液(pH7.4)中,然后在37℃、5%CO<sub>2</sub>下孵育并保持湿润饱和,按预定的时间间隔取出1mL缓冲溶液用于测试,并用1mL新鲜缓冲溶液替换;随后,通过UV-Vis光谱法在665nm测定从各测试样品中释放的药物量,并通过使用以下公式计算累积药物释放率(cumulative release,%):

$$[0148] \quad \text{Cumulative release}(\%) = \frac{\sum_{t=0}^t m_t}{m_\infty} \times 100\%$$

[0149] 其中, $m_t$ 是时间t从测试样品中释放的药物的重量, $m_\infty$ 是加载到药物递送系统中的药物总重量。

[0150] 图13和图14为检测结果,如结果所示,本发明实施例的药物递送系统中的药物释放持续时间可长达8小时,且通过增加HMPC的分子量和MH浓度可提高本发明实施例的药物递送系统的药物的可持续释放时间。

## [0151] 测试例8

[0152] 取MH-6-1%、MH-6-5%、MH-6-10%、MH-15-1%、MH-15-5%、MH-15-10%、MH-50-1%、MH-50-5%和MH-50-10%作为测试样品,进行水含量和吸水率的测试。将各测试样品的冻干粉约0.05g,浸入100mL PBS(pH7.4)中,在4000×g的相对离心力下离心5分钟回收样品,然后除去上清液,之后使用以下公式计算样品的溶胀比(swelling ratio)、水含量(water content)和吸水率(water absorption ratio,WAR):

$$[0153] \quad \text{swelling ratio} = m_s/m_d;$$

$$[0154] \quad \text{water content} = (m_s - m_d)/m_s \times 100\%;$$

$$[0155] \quad \text{WAR} = (m_s - m_d)/m_d;$$

[0156] 其中, $m_s$ 和 $m_d$ 分别代表溶胀和干燥的水凝胶的质量。

[0157] 图15为各测试样品的溶胀比结果,图16为各测试样品的吸水率,图17为各测试样品的水含量。结果显示,HMPC的分子量和MH浓度对本发明实施例的药物递送系统的溶胀比、水含量和吸水率也存在相应的影响。

## [0158] 测试例9

[0159] 取MH-6-1%、MH-6-5%、MH-6-10%、MH-15-1%、MH-15-5%、MH-15-10%、MH-50-1%、MH-50-5%和MH-50-10%作为测试样品,进行溶解腐蚀性能的测试。将各测试样品的冻干粉,浸入7.4的生理pH下的PBS中,并在37℃下温育,按预定的时间间隔取出样品,并在65℃的烘箱中进行干燥,之后测定最终干质量(m)与初始干质量( $m_0$ )之间的比率,获得各测试样品的溶解腐蚀率。图18为各测试样品的溶解腐蚀率结果,结果显示,HMPC的分子量和MH浓度对本发明实施例的药物递送系统的腐蚀率也存在相应的影响。

[0160] 以上所述仅为本发明的较佳实施例而已,并不用以限制本发明,凡在本发明的精神和原则之内所作的任何修改、等同替换和改进等,均应包含在本发明的保护范围之内。

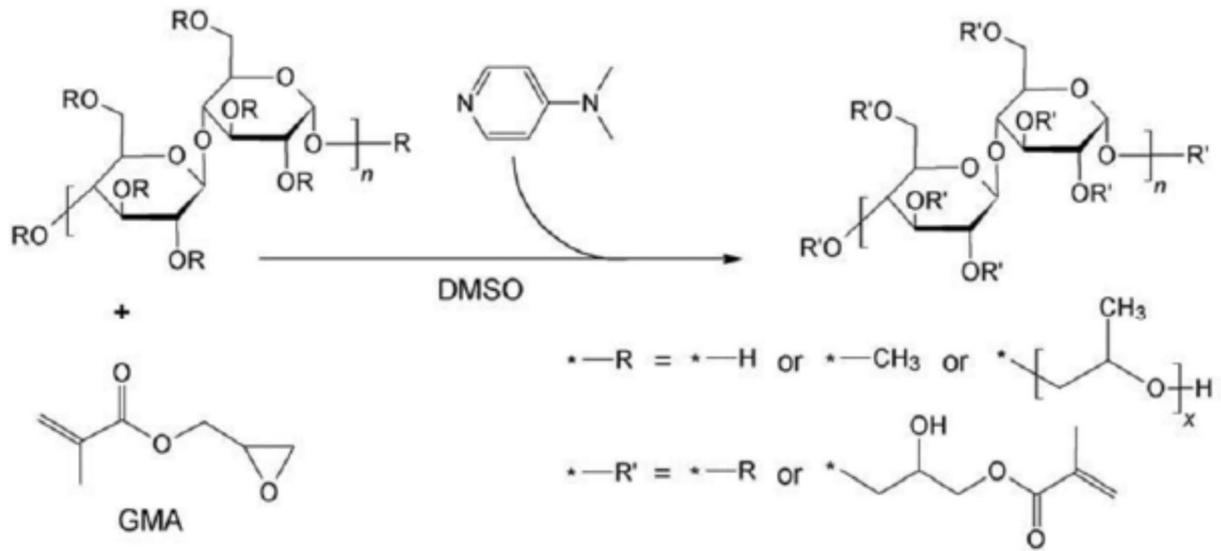


图1

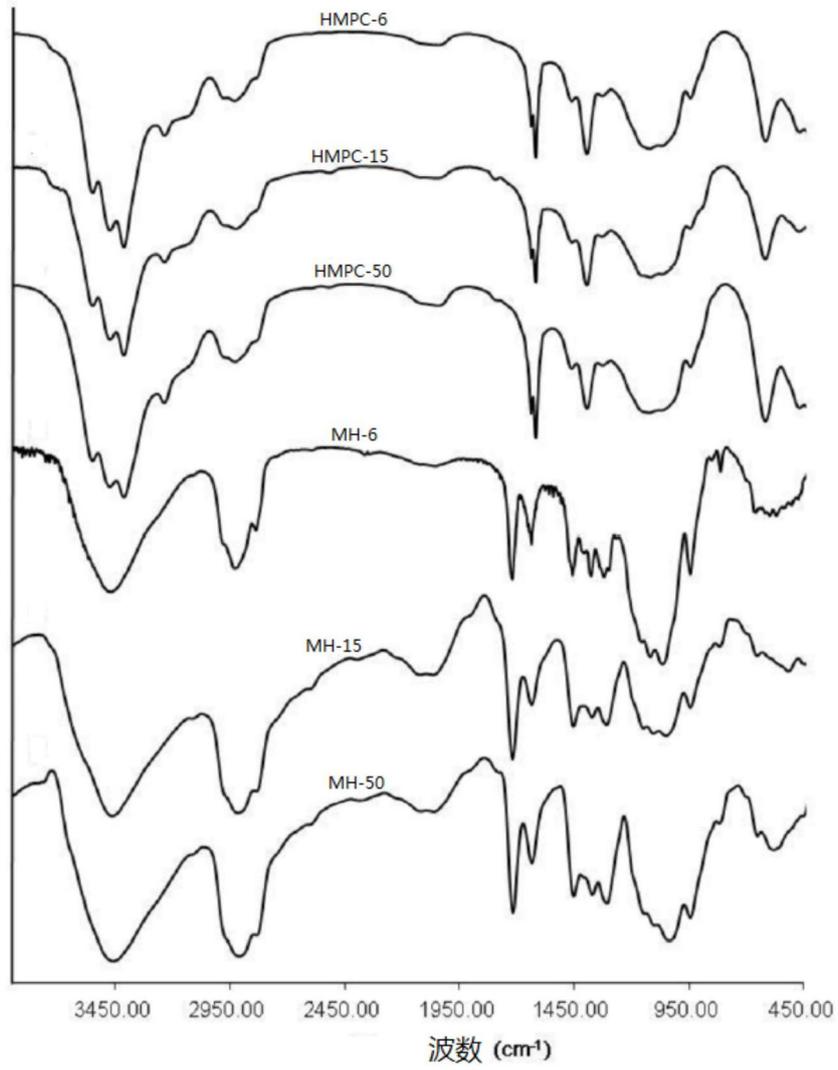


图2

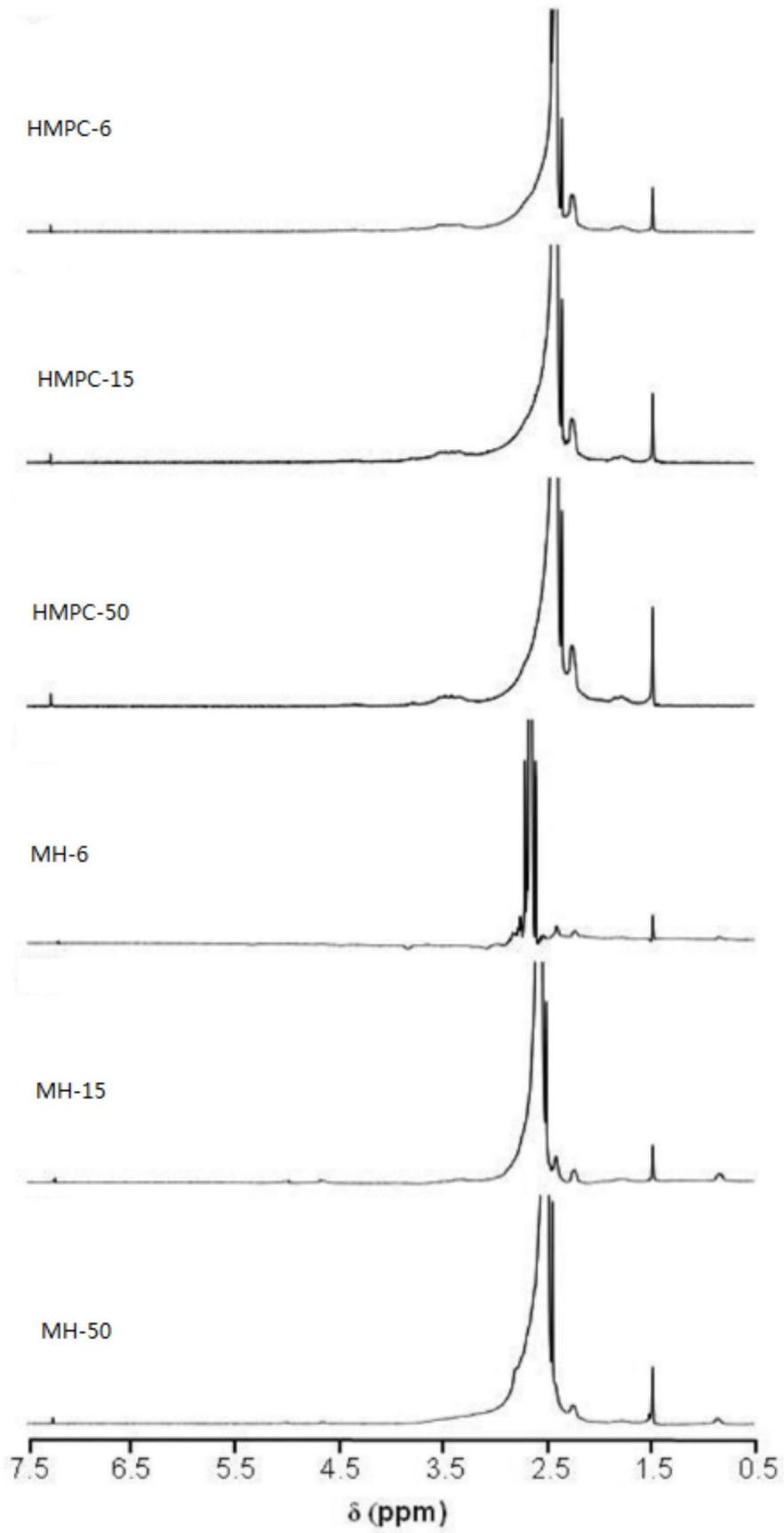


图3

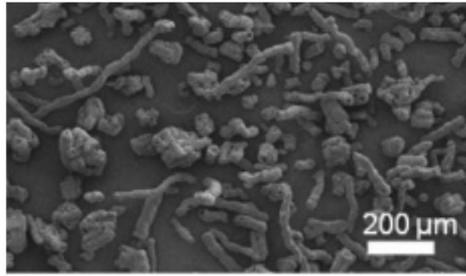


图4

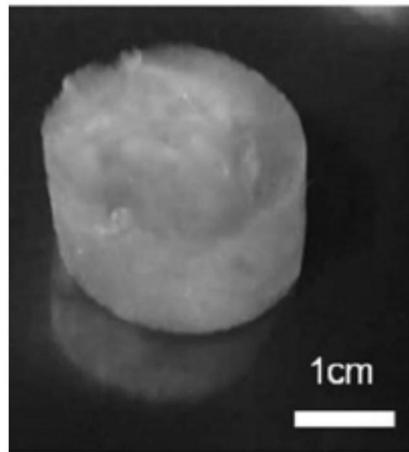


图5

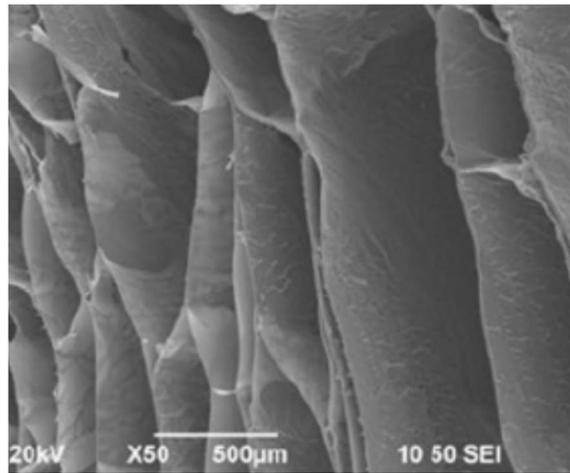


图6

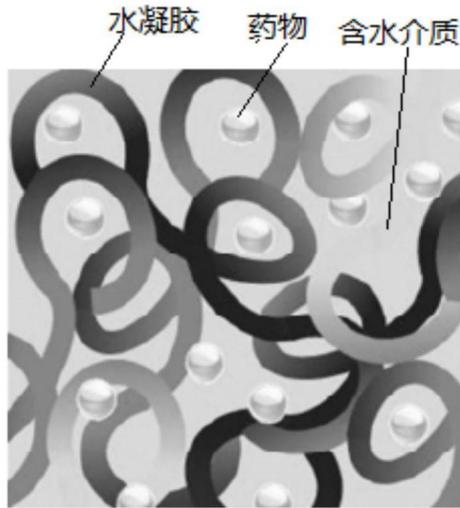


图7

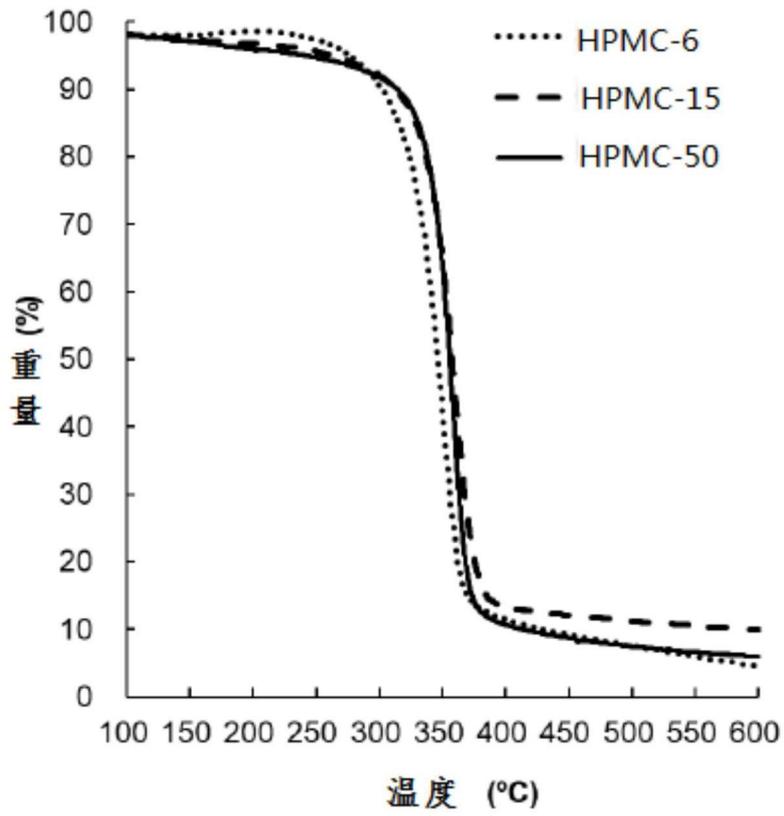


图8

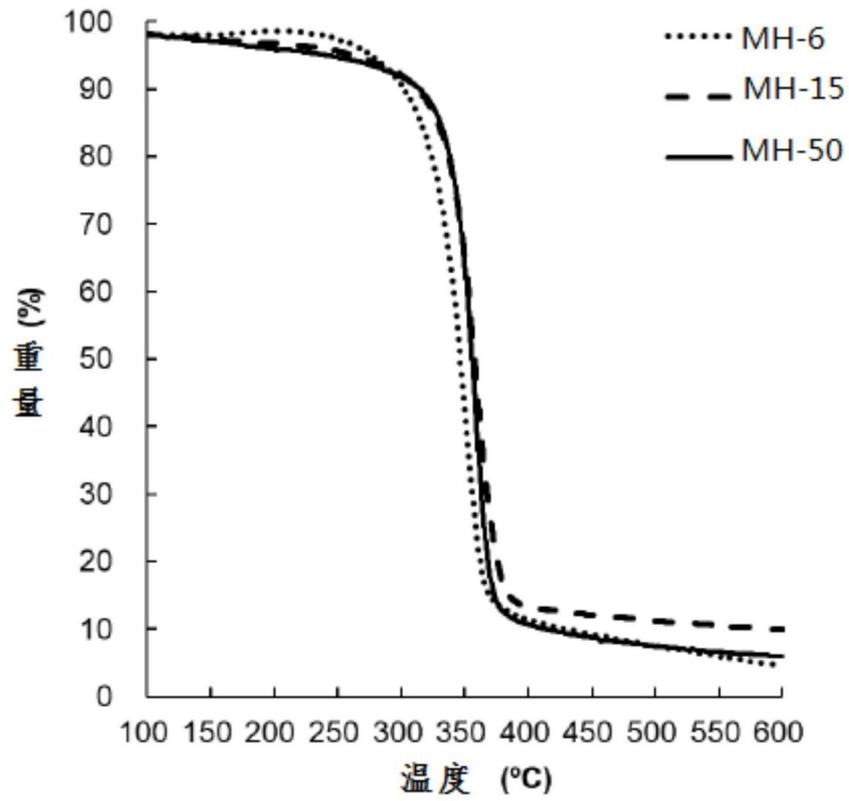


图9

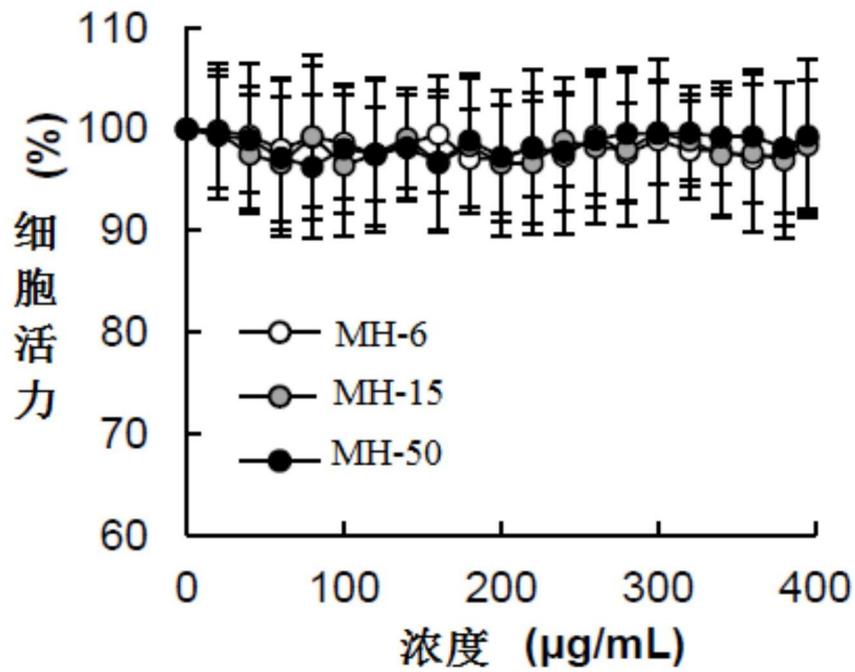


图10

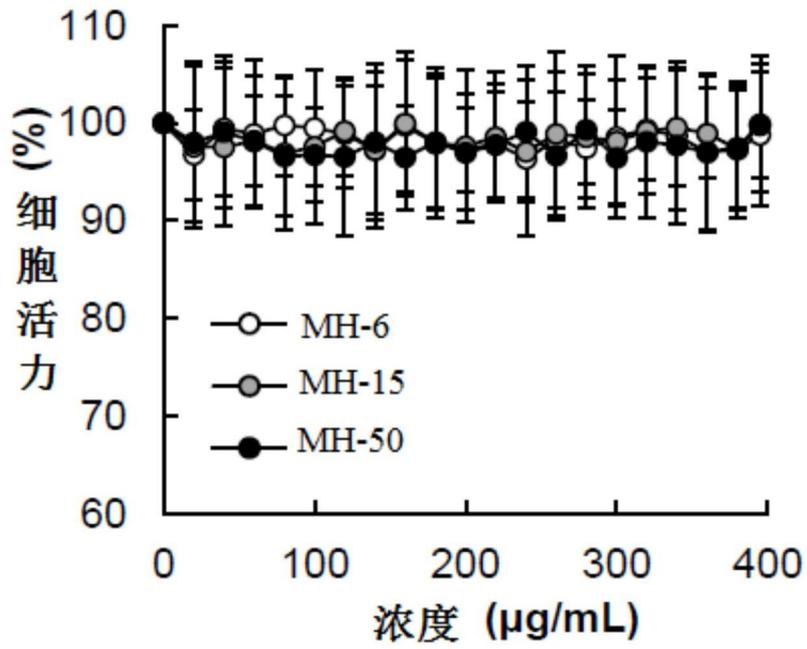


图11

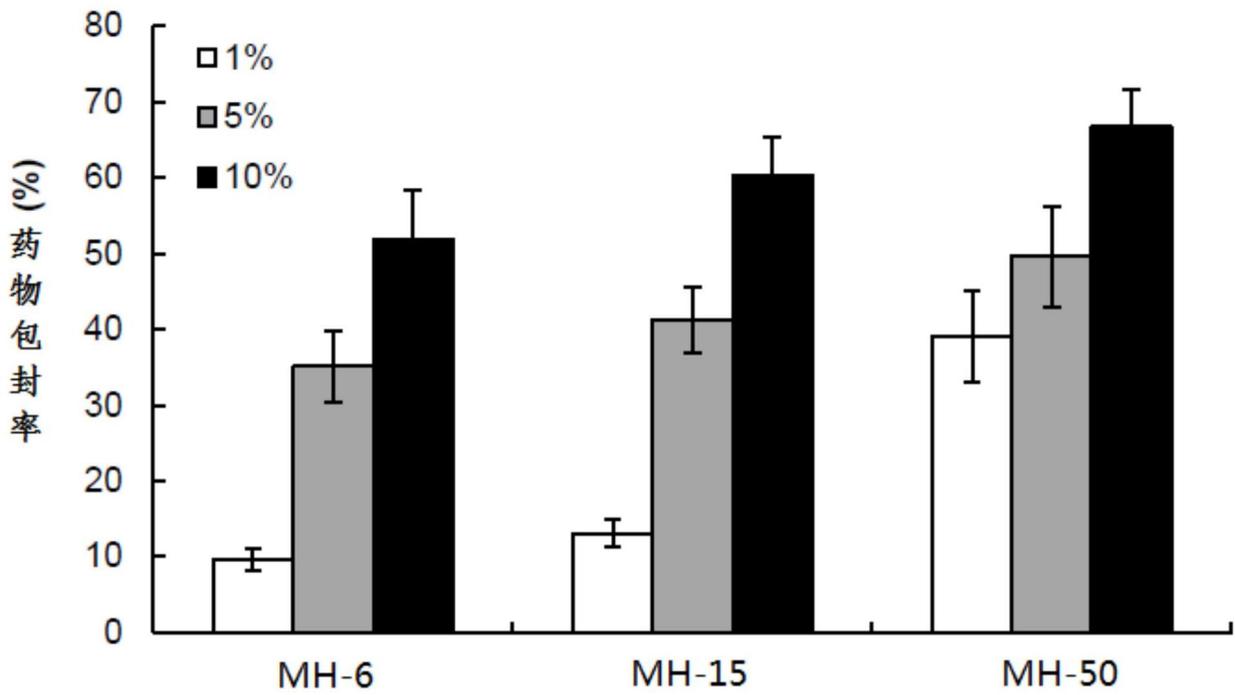


图12

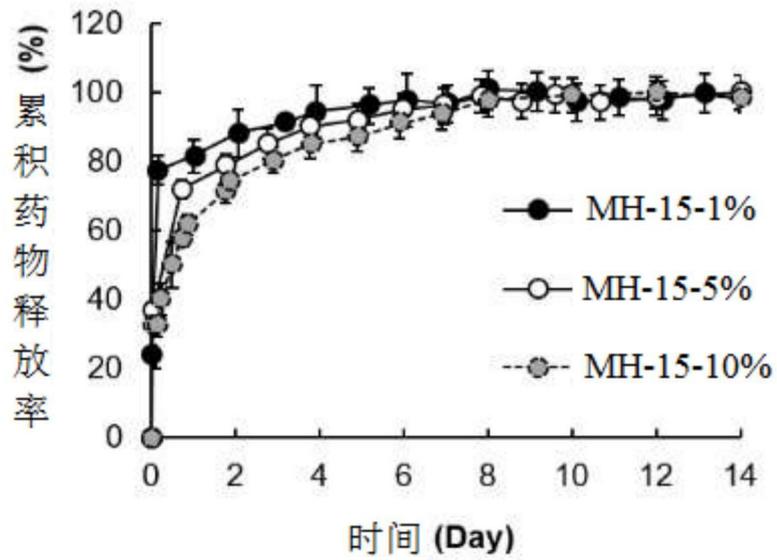


图13

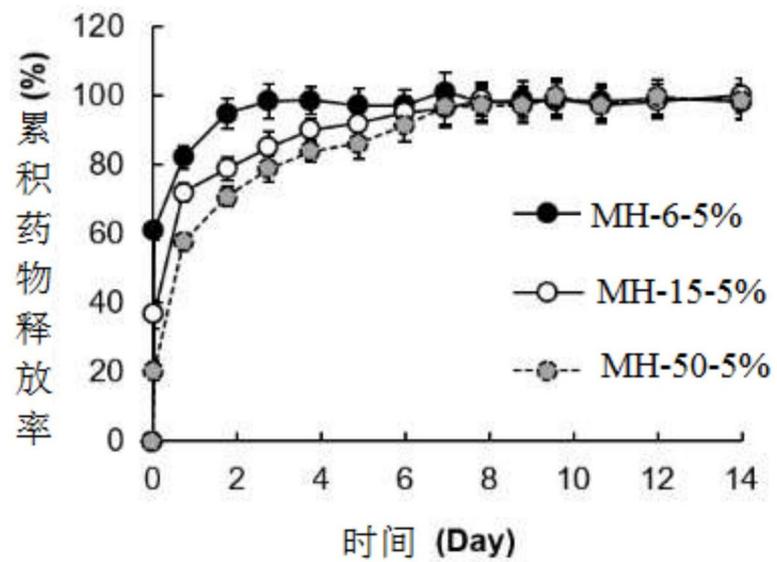


图14

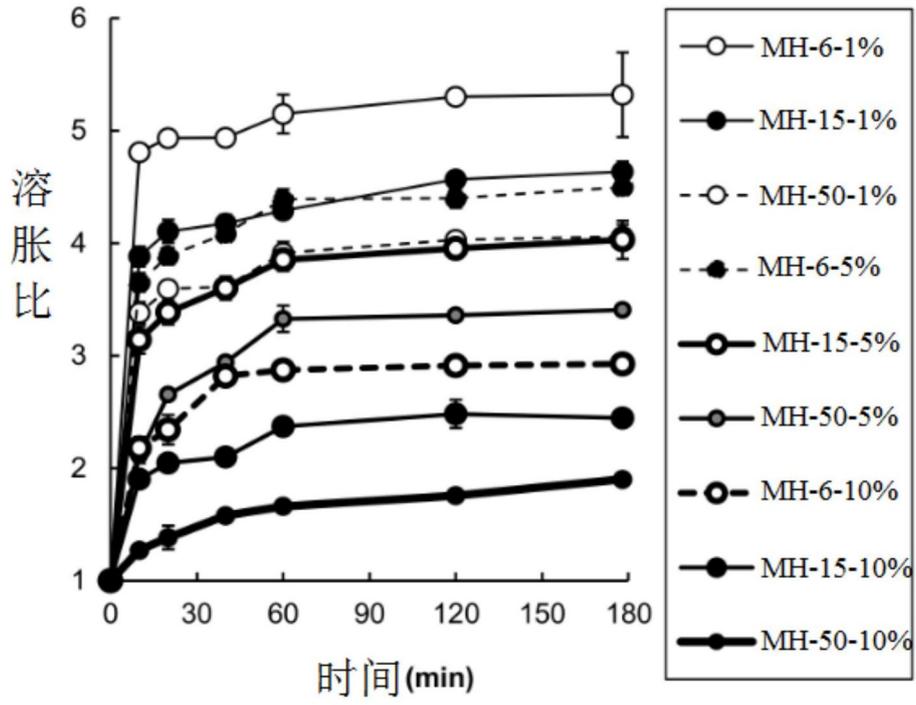


图15

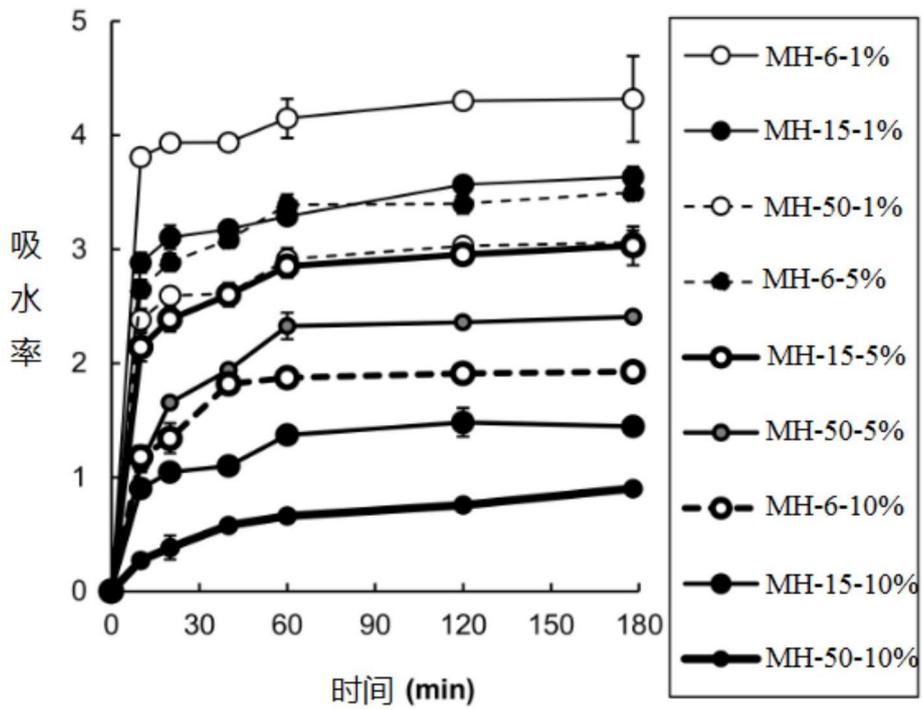


图16

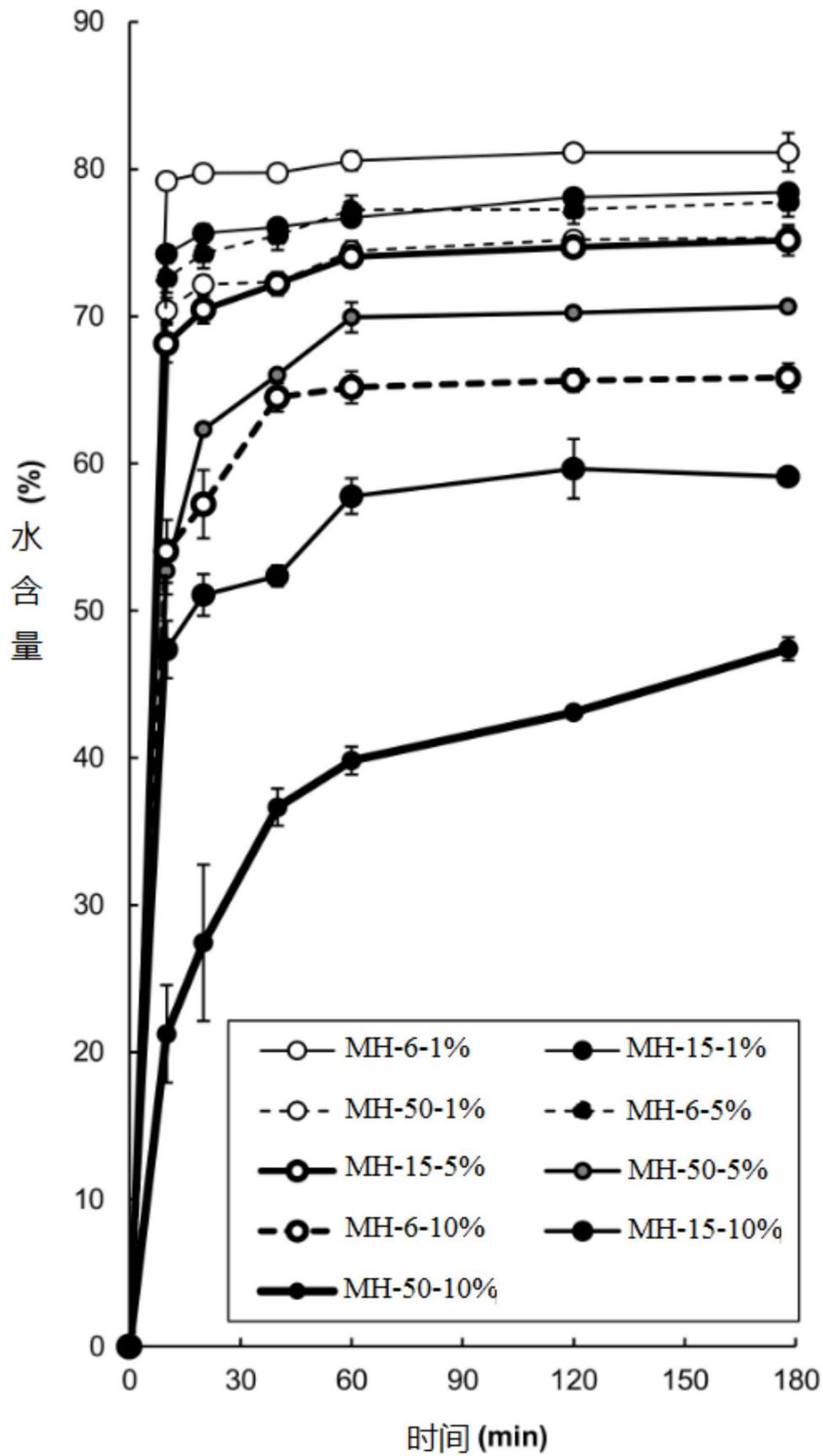


图17

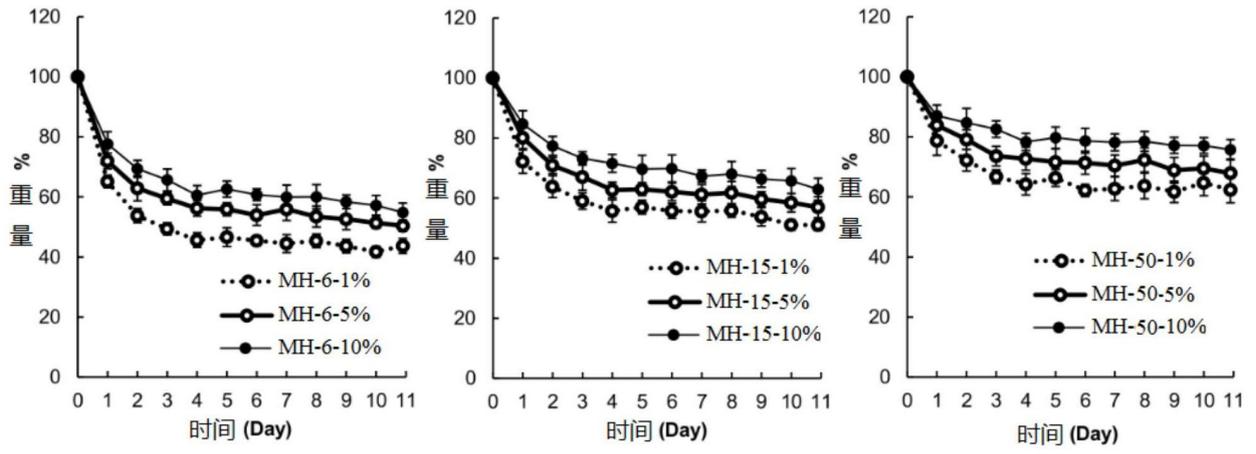


图18