

DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.02.011

聚乙烯醇复合水凝胶外用膜剂的制备与性能*

冯 艳 吴造展 陈丽竹 徐建雄 郭秋圆 黄袭雯 袁伟恩[△]

(上海交通大学药学院 上海 200240)

摘要 目的:考察 PVA/葡聚糖/羧甲基纤维素钠复合水凝胶外用膜剂的制备方法,并与纯 PVA 水凝胶贴膜进行对比,考察本膜剂在物理性能和药物体系的体外释放行为上所具备的优越性。**方法:**利用冷冻-解冻物理交联方法制备水凝胶装载胰岛素模型药物的外用膜剂,通过万能拉力机和差示扫描量热法考察膜剂的物理性能,利用高效液相色谱法考察该膜剂的体外释放行为。**结果:**PVA 复合水凝胶外用贴膜相较于纯 PVA 水凝胶贴膜的韧性减小、刚性增加,体外释放变好。**结论:**通过将具有材料友好性的 PVA 和多糖葡聚糖、羧甲基纤维素钠合并使用制备胰岛素复合水凝胶贴膜,既能保证贴膜具有良好的物理性能,又具有较好地释放行为,优于目前文献报道的纯 PVA 水凝胶贴膜性能,有望继续研究优化性能。

关键词:聚乙烯醇水凝胶;胰岛素;葡聚糖;羧甲基纤维素;物理性能;体外释放

中图分类号:R914 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2014)02-244-03

The Preparation and Properties of Poly(vinyl Alcohol)-Dex-CMC Hydrogel Patch*

FENG Yan, WU Zao-zhan, CHEN Li-zu, XU Jian-xiong, GUO Qiu-yuan, HUANG Xi-wen, YUAN Wei-en[△]

(Pharmacy college of Shanghai Jiao Tong University, Shanghai, 200240, China)

ABSTRACT Objective: Investigation the preparation of PVA/glucan/sodium carboxymethyl cellulose composite hydrogel for external use, and comparing with pure PVA hydrogel in physical properties and drug system in vitro release. **Methods:** Make use of freeze - thaw physical crosslinking methods preparation hydrogel loading insulin model drug requests for external use, through the universal tensile machine and differential scanning calorimetry study the requests of physical properties, the use of HPLC on the requests of the in vitro release behavior. **Result:** PVA composite hydrogel for external use paster compared with pure PVA hydrogel paster toughness decrease, rigid increase, the in vitro release better. **Conclusion:** Through the amalgamation of material friendly PVA and polysaccharide glucan, sodium carboxymethyl, the insulin composite hydrogel paster has not only good physical properties, but also good release behavior and is better than the performance of the current pure PVA hydrogel paster which current literature reports, and is expected to continue to study optimization performance.

Key words: Poly(vinyl alcohol) hydrogel; Insulin; Dextran; Carboxymethylcellulose sodium; Physical property; Vitro release

Chinese Library Classification(CLC): R914 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2014)02-244-03

前言

皮肤创伤为临床常见疾病,一般治疗方法采用敷料覆盖保护伤口,以利于伤口愈合^[1]。常用的剂型有软膏剂、涂膜剂、搽剂、膜剂等。但软膏剂等剂型使用时多为涂布在创面上,再以敷料覆盖。若遇水、遇重力擦碰,敷料易脱落,创伤口也暴露在外,在生活中有诸多不便。PVA 水凝胶具有稳定的化学性能、易于成型、高弹性、耐磨及良好的生物相容性^[2,3]。采用膜剂作为控释载体,将药物包裹在膜剂中,使用时,将膜剂贴于伤口表面,药物透过皮肤慢慢释放药物以发挥作用。可随时洗脱,十分便捷。研究证实,胰岛素外用是可以促进糖尿病大鼠深 II 度烧伤创面的愈合,并且创面局部应用胰岛素能促进成纤维细胞增长,并促进肉芽组织生长^[4]。目前文献报道比较多的是 PVA 水

凝胶贴膜,但存在形态不整,三维网络密集导致释放行为不好的问题。借此,本文研究了以 PVA/Dex/CMC 为骨架,胰岛素为模型药物的相转化水凝胶外用膜剂,全面优化此类膜剂物理性能和装载药物的体外释放行为,由此,来考察与纯 PVA 相转化水凝胶贴膜对比的优越性。

1 材料与方法

1.1 仪器与试剂

Sartorius-BS110S 电子天平(北京赛多利斯仪器系统有限公司);XW-80A 涡旋混合器(上海其特分析仪器有限公司);冰箱(西门子);真空泵(上海市大颜实验设备有限公司);水浴摇床((太仓科教器材厂);加热磁力搅拌器(上海司乐仪器有限公司);高效液相色谱(安捷伦科技有限公司);万能电子拉力机

* 基金项目:国家重大专项—“重大新药创制”科技重大专项—创新药物研究开发技术平台(2009ZX09310-007);

国家自然科学基金项目(81173001);上海科委纳米专项(11nm0503300; 1052nm03900)

作者简介:冯艳(1986-),女,硕士,研究方向:缓释制剂

[△] 通讯作者:袁伟恩, E-mail: yuanweien@126.com

(收稿日期:2013-05-21 接受日期:2013-06-18)

(Instron 4465 (Instron Corp.,USA ,T=23, ϕ =55 % ,V=100 mm/min);厚度计(高铁检测仪器有限公司);差热扫描量热仪(型号 Pyris 1,Perkin Elmer, Inc., USA);聚乙烯醇(AH-26, 110kDa,98% 国药集团化学试剂有限公司);胰岛素(效价 28IU/mg,徐州万邦金桥制药有限公司);葡聚糖(Dextran)、羧甲基纤维素钠(CMC):Sigma-Aldrich;氯化钠、十二水合磷酸氢二钠、磷酸二氢钠、磷酸、乙醇胺等均为分析纯,购自国药集团化学试剂有限公司。

1.2 实验方法

1.2.1 PVA 相转化水凝胶贴膜的制备 精密称取一定量的PVA、Dextran、CMC,按照 1:0:0,0:1:0,0:0:1,7:2:1 的比例混匀,以蒸馏水为溶剂,加入磁子涡旋配制 PVA 复合水溶液。将配制好的 PVA 复合水溶液加热搅拌至沸腾,待 PVA 复合水溶液完全溶解后,移至室温下搅拌 30 min,以除去溶液中的气泡。

取一定量已配好水凝胶溶液载于玻璃板上,用另一块玻璃板压制成膜。将膜置于 -20℃ 冰箱冷冻 2 小时后,取出于 4℃ 冷藏室解冻 1 小时,反复两次,于干燥器中干燥制得样品。由此可制得不同处方的 PVA 复合水凝胶贴膜。

1.2.2 担载胰岛素的 PVA 相转化水凝胶贴膜的制备 精密称取一定量的 PVA、Dextran、CMC,分别按照 7:2:1 的比例混匀,按照 1.2.1 的方法制备 PVA 复合水凝胶,待冷却后,将一定量的胰岛素加入至 PVA 水溶液中,充分搅拌均匀。按照 1.2.1 的物理交联方法和干燥方法制得担载胰岛素的 PVA 相转化水凝胶贴膜。

1.2.3 体外释放行为考察 将干燥后的膜取出,并敲取一直径 1.2 cm 的圆片膜备用。配制 PBS 缓冲液(氯化钠 8.5 g,十二水合磷酸氢二钠 5.8 g,磷酸二氢钠 0.46 g,配制成 1 L 水溶液,调 pH 至 7.4)作为缓冲介质,取 6 孔试板为释放容器,在 37℃ 的水浴摇床中释放,同时为保证膜片单面接触 PBS 缓冲液,以铁丝网隔离圆片膜和缓冲液。将圆片膜置于铁丝网上,每个孔中加入 5 mL PBS 释放液,间隔 0.5 h,1 h,2 h,3 h,4 h,6 h 将溶液到处,再加入新鲜的 5 mL PBS 缓冲液,倒出的溶液备用。

经过 12 h 释放之后,加入 5 mL 1 mol/l 的磷酸溶液过夜释放,使得圆片膜中的胰岛素全部释放。

1.2.4 拉伸性能考察 采用万能电子拉力机测试 PVA 复合水凝胶贴膜的力学性能。每个处方拉伸样品膜裁制成 5 条 100×6 mm 的样品条备用测试。每个处方硬度样品膜裁制成 3 个 20×20 mm 的样品块备用测试。测试材料的应变速率为 100 mm/min^[9]。

1.2.5 玻璃化转变温度考察 采用差示扫描量热仪测试 PVA、DEX、CMC 和 7:2:1 三种样品的玻璃化转变温度。

2 结果

2.1 拉伸性能

表 1 显示了 PVA 是一种柔韧性很好的高分子材料,制成水凝胶干燥后比较软,不易成型和无菌保存。因此,选择两种多糖添加剂,由表可以看出,当添加葡聚糖和羧甲基纤维素后,其柔韧性减小,刚性有所增加^[9]。

表 1 凝胶贴膜的机械性能

Table 1 Mechanical property of Gel

PVA	DEX	CMC	Tensile yield stress(MPa)	Tensile strain(criterion)(%)
100%	-----	-----	27.87	125.83127
70%	20%	10%	29.32	22.34953

2.2 玻璃化转变温度

表 2 显示了 PVA/DEX/CMC 三种样品分别对应的玻璃化转变温度和复合水凝胶干燥后的玻璃化转变温度^[7],由表可以看出复合水凝胶的玻璃化转变温度高于纯 PVA 水凝胶的玻璃化转变温度,这说明葡聚糖和羧甲基纤维素的加入做了很大的贡献。注:可测范围内,即室温到 450℃ 内,CMC 均未出现玻璃化转变温度点,说明 CMC 的玻璃化转变温度要高于 450℃。

表 2 高分子材料的玻璃化转变温度

Table 2 Glass-transition temperature of Polymers

PVA	DEX	CMC	Glass-transition temperature(℃)
100%	-----	-----	76.46
-----	100%	-----	85.47
-----	-----	100%	-----
70%	20%	10%	128

2.3 体外释放研究

图 4 显示了采用 PVA/DEX/CMC 复合制备的水凝胶和纯 PVA 水凝胶体外累积释放的对照曲线。由图可以看出,复合水

凝胶的体外累积释放好于纯 PVA 水凝胶的体外累积释放。

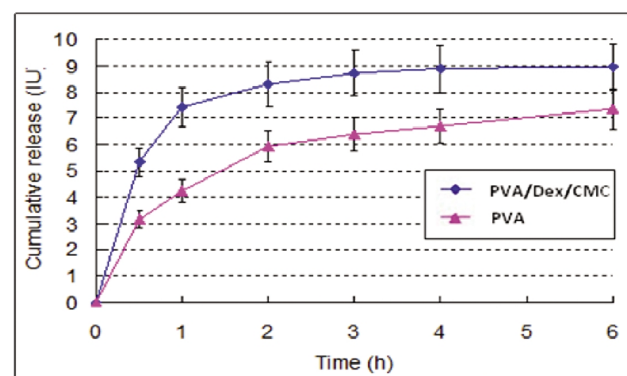


图 1 胰岛素水凝胶贴膜的体外累积释放曲线

Fig. 1 Cumulative Insulin release from Gel microspheres for 14 hours

3 讨论

本文采用物理交联中反复冷冻-解冻法,PVA 水溶液在反复冻融过程中,内部会形成微小的结晶区,形成物理交联点,形成不溶于水的三维网络凝胶^[8-12]。物理交联避免使用任何化学

交联剂, 减低了交联剂毒性及药物同交联剂可能发生的作用, 从而使药物活性得到很好保护^[13-16]。在制备过程中加入两种添加剂葡聚糖和羧甲基纤维素。葡聚糖属于多糖, 水溶性的, 可以稀释 PVA 水凝胶的网状结晶点^[17, 18]。羧甲基纤维素钠(CMC-Na)是一种具有粘合、助悬、增稠、乳化、缓释作用的纤维素衍生物, 是常用的外用凝胶剂基质根据相转化水凝胶微针的释药机理^[19, 20]。葡聚糖(Dextran)和羧甲基纤维素钠(CMC)的加入不仅增加了纯 PVA 凝胶的拉伸屈服应力、拉伸应变, 整个复合膜片的玻璃化转变温度也有所提高, 使膜片在干燥下具有一定的形态, 同时, 释放结果显示, 复合水凝胶贴膜的体外累积释放显著高于纯 PVA 水凝胶贴片。

4 结论

本文开发了一种制备 PVA 复合水凝胶贴膜的方法, 同时考察了复合贴膜的物理性能和体外释放行为。综合结果表明, 葡聚糖(Dextran)和羧甲基纤维素钠(CMC)的加入对 PVA 水凝胶贴膜的形态和释放贡献较大, 既能形成良好的形态, 又有较好的释放行为。有望继续优化性能, 并可以考虑在微针制剂上的应用。

参考文献(References)

- [1] 屈纪富, 程天民, 郝利. 参与皮肤伤口愈合的细胞及其作用的研究进展[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2010, 5(24): 74-75
Qu Ji-fu, Chen Tian-min, Hao Li. Research progress in cell and its role in wound healing of the skin [J]. Modern Rehabilitation, 2010, 5 (24): 74-75
- [2] Tsukada, M., G. Freddi, J.S. Crighton, Structure and compatibility of poly (vinyl alcohol) silk fibroin (PVA/SA) blend films[J]. Journal of Polymer Science Part B: Polymer Physics, 2003, 32(2): 243-248
- [3] Klee, D., H. Höcker. Polymers for biomedical applications: improvement of the interface compatibility [J]. Biomedical Applications Polymer Blends, 1999, 149: 1-57
- [4] 曾勇. 胰岛素外用对糖尿病大鼠深 II 度烧伤创面 HIF-1 α 及 VEGF 表达的影响[J]. 重庆医科大学学报, 2010, 35(06): 860-864
Zeng Yong. Effects of dressing change with insulin on the expression of HIF-1 α and VEGF in deep II burn wound healing in diabetic rats [J]. Journal of Chongqing Medical University, 2010, 35(6): 860-864
- [5] 宋玉泉. 应变速率敏感性指数 m 的力学解析和实验测量的规格化理论[J]. 吉林大学学报(工学版), 1985, 2
Song Yu-quan. The normalized theory of stress analysis and experimental measurement of the strain rate sensitivity index m [J]. Journal of Jilin University (Engineering and Technology Edition), 1985, 2
- [6] Li, V.C., S. Wang, C. Wu. Tensile strain-hardening behavior of polyvinyl alcohol engineered cementitious composite (PVA-ECC)[J]. ACI Materials Journal-American Concrete Institute, 2001, 98 (6): 483-492
- [7] Keddie, J., R. Jones, R. Cory. Size-dependent depression of the glass transition temperature in polymer films[J]. EPL (Europhysics Letters), 2007, 27(1): 59
- [8] DeMerlis, C., D. Schoneker. Review of the oral toxicity of polyvinyl alcohol (PVA)[J]. Food and chemical toxicology, 2003, 41(3): 319-326
- [9] Peppas, N.A., E.W. Merrill. Differential scanning calorimetry of crystallized PVA hydrogels [J]. Journal of Applied Polymer Science, 1976, 20(6): 1457-1465
- [10] 刘白玲, 曾祥成, 聚乙烯醇生物降解的影响因素[J]. 材料研究学报, 2000, 14(B01): 108-112
Liu Bai-ling, Zeng Xiang-cheng, Effect factors on the biodegradation of Poly (vinyl alcohol) [J]. Chinese Journal of Materials Research, 2000, 14(B01): 108-112
- [11] Soerens, D.A. Creping adhesives containing polyvinyl alcohol and cationic polyamide resins[P]. Unite States: 4, 501, 640: 1985
- [12] Krimm, S., C. Liang, G. Sutherland. Infrared spectra of high polymers. V. Polyvinyl alcohol [J]. Journal of Polymer Science, 2003, 22(101): 227-247
- [13] 徐晖, 赵倩. 一种 pH 敏感水凝胶的性质及用于胰岛素口服给药的研究[J]. 沈阳药科大学学报, 2002, 19(2): 83-86
Xu Hui, Zhao Qian. Studies on the properties and application to the oral insulin delivery of a pH-sensitive hydrogel [J]. Journal of Shenyang Pharmaceutical University, 2002, 19(2): 83-86
- [14] Finch, C. Polyvinyl alcohol: developments[J]. Wiley, 1992, 48: 57
- [15] Bunn, C. Crystal structure of polyvinyl alcohol[J]. Nature, 1948, 161 (4102): 929-930
- [16] Finch, C.A. Polyvinyl alcohol: properties and applications [J]. Wiley New York, 1973: 15-16
- [17] Jeong, B. Biodegradable block copolymers as injectable drug-delivery systems[J]. Nature, 1997, 388(6645): 860-862
- [18] 张峰. 青稞 β - 葡聚糖研究进展[J]. 粮食与油脂, 2004, (12): 3-5
Zhang Feng. Advance on Beta-Glucan from Hull-less Barley [J]. Cereals & Oils, 2004, (12): 3-5
- [19] Liu, P. Radiation crosslinking of CMC-Na at low dose and its application as substitute for hydrogel [J]. Radiation Physics and Chemistry, 2005, 72(5): 635-638
- [20] 张宁. 外用凝胶剂研究进展[J]. 黑龙江医药, 2010, 23(1): 92-93
Zhang Ning. Progress on the study of topical gels [J]. Heilongjiang Medical Journal, 2010, 23(1): 92-93