

ISSN 1006-2858

CN 21-1349/R

沈阳药科大学

学报

SHENYANG YAOKE DAXUE XUEBAO

2021 8

第38卷 第8期

Vol. 38 No. 8

JOURNAL OF SHENYANG
PHARMACEUTICAL
UNIVERSITY



美国《化学文摘》(CA)、美国《乌利希期刊指南(网络版)》(UIPD)收录期刊
《中文核心期刊要目总览》2020年版收录期刊
中国科技核心期刊(中国科技论文统计源期刊)
中国科学评价研究中心RCCSE中国核心学术期刊
《中国科学引文数据库》(CSCD)收录期刊
《中国期刊全文数据库》(CNKI)等数据库收录期刊
2012—2014年度辽宁省一级期刊
荣获2020年度中国高校优秀科技期刊
荣获2016年度辽宁省高校优秀科技期刊

ISSN 1006-2858



中国 沈阳
Shenyang China

沈阳药科大学学报

第 38 卷 第 8 期 (总 307 期) 2021 年 8 月

目 次

药 剂

- PEG 修饰端胺基枝状大分子的合成及其作为药物载体的研究 吁诚铭, 张文智, 王艾奇, 徐冬梅(777)
- 鼻用佐米曲普坦脂质体原位凝胶剂的脑靶向性及药动学的初步评价 毛德香, 郝吉福, 张 峰, 翟光喜(782)

药物化学

- 基于分子对接技术筛选低聚壳聚糖作为抗 COVID-19 潜在性药物 宋媛媛, 王 倩, 刘俊成, 蒋 革(788)

药物分析

- 葡萄糖酸钙口服溶液含量测定质量标准提高的研究 孙 毅, 朱莉娜, 王 琳, 王铁松, 吴 斌, 韩 蓓, 胡 琴, 张 喆, 吴光伟(795)
- 基于 GC-MS 技术的大鼠糖尿病发生发展及银杏叶提取物干预的血浆代谢组学研究 魏雅芹, 仲巧巧, 胡勋秀, 杜 岩, 汤道权(800)
- 基于 ICP-MS 技术的两种基原阴地蕨药材无机元素差异研究 闻 焜, 代欣桃, 杜泽飞, 李文锐, 杨子秋, 段宝忠(809)
- 痛风性关节炎的脂质组学研究 殷婷婷, 赵 铁(815)
- HPLC-ELSD 同时测定北柴胡中柴胡皂苷 A、C、D、B₁、B₂ 及山奈苷含量 马守芳, 孙江伟, 高晓洁, 白明学(821)
- 盐酸伊伐布雷定中卤代烷烃类潜在遗传毒性杂质检测方法的建立 赵小君, 崔 艳(827)

药 理

- 基于 IGF-1R 信号通路探讨去甲斑蝥素诱导宫颈癌细胞凋亡的作用机制 董 秀, 冯晓丹, 毛 雪, 包 红, 王艳杰(832)
- 硫辛酸抗脑缺血机制及其相关信号通路 魏仕梦, 邹吉甜, 张 建, 李 欣, 张予阳(839)
- 基于网络药理学探讨当归苦参丸治疗湿疹的作用机制 陈 兴, 王 梅, 黄丽霞, 李忻红, 吴秋影, 田 静(845)
- 芦丁通过抑制 JNK/p53 信号通路减轻蛛网膜下腔出血后早期脑损伤 韩雨薇, 王晨辰, 李晓明(855)

药事管理

- 晚期不可切除肝细胞癌分子靶向药物治疗成本测算 刘梦娜, 张 方(861)

综 述

- 国内外透皮贴剂申报上市进展及药学研究探讨 刘孟斯, 姜典卓, 岳志华, 周 誉(866)
- 普罗布考制剂研究进展 王雪芙, 王凤霞(870)

责任编辑 邓雪男 英文审校 贾 娟

期刊基本参数: CN 21-1349/R * 1957 * m * A4 * 98 * zh * P * ¥20.00 * * 16 * 2021 - 08

PEG 修饰端胺基枝状大分子的合成及其作为药物载体的研究

吁诚铭^{1*} 张文智¹ 王艾奇¹ 徐冬梅²

(1. 惠州卫生职业技术学院, 广东 惠州 516025; 2. 苏州大学 化学工程与材料学院, 江苏 苏州 215123)

摘要: 目的 研究经聚乙二醇(PEG)进行表面修饰的端胺基枝状分子(G1.5(NH₂)₈)作为羟基喜树碱(HCPT)载体的传递系统,对羟基喜树碱的溶解性、释放性能和光敏性等方面的影响。方法 用经三氟乙基磺酸单甲氧基(Tresylate)活化的相对分子质量为600的单甲氧基聚乙二醇(Tresylated MPEG-600)对端胺基枝状分子(G1.5(NH₂)₈)进行修饰,目标产物PEG-600-G1.5(NH₂)₈枝状大分子用FT-IR、¹H NMR进行结构表征。MTT研究其细胞毒性。结果 PEG-600-G1.5(NH₂)₈枝状大分子较之同代G1.5(NH₂)₈细胞毒指数较低,对HCPT具有更强的增溶作用和更快的释药速度,同时可改善HCPT的光敏性,增加其稳定性。结论 G1.5(NH₂)₈枝状大分子作为HCPT载体是一种很有潜力的新型药物传递系统。

关键词: 树枝状大分子; 药物载体; 羟基喜树碱; 增溶; 光敏性

中图分类号: R 94 **文献标志码:** A

羟基喜树碱(hydroxycamptothecin, HCPT)是从中国特有珙桐科旱莲属植物喜树的根、皮和种子中分离得到的一类色氨酸-喹啉五环生物碱,能选择性抑制DNA拓扑异构酶I,抑制DNA复制、转录和有丝分裂,造成不可逆的DNA链破坏,发挥细胞毒作用,促使细胞凋亡^[1-2]。具有多种抗肿瘤活性(胃癌、肝癌、膀胱癌、肺癌、卵巢癌、结肠癌和脑癌等),是一种常用的广谱抗肿瘤药物^[3-5]。

HCPT活性内酯环不稳定,易受光、湿度、氧化剂等的影 响,不良反应较多,且溶解度极低,有较强的疏水性,在水相中析出较快,难以被载体材料包裹等缺点,影响了临床疗效,在临床应用上受到一定的限制^[6]。因此,提高药物的靶向递送效率、实现肿瘤部位特异性释放、降低毒副作用显得尤为重要。端胺基枝状大分子具有单分散性,高度规则的几何对称性结构,表面有大量可修饰的官能团端氨基,具备包裹药物的能力,可改变药物分子的理化性质,增加难溶药物的溶解度,改善其稳定性及生物利用度。但端胺基树枝状大分子具有一定的溶血毒性和细胞毒性,如对其进行表面修饰,将有利于提高给药系统的生物相容性,聚乙二醇(polyethylene glycol, PEG)具有柔韧的亲水

性长链,可生物降解,为此,特采用PEG-端胺基树枝状大分子[G1.5(NH₂)₈]作为HCPT的载体,探讨该传递系统对HCPT溶解性、释放性及光敏性等的影响^[7-8]。从而使得PEG-端胺基树枝状大分子[G1.5(NH₂)₈]成为一种有潜力的新型药物载体,为HCPT取得更好的临床效果奠定研究基础。

1 仪器与材料

Spectra Max M5 酶标仪(美谷分子仪器(上海)有限公司),Mercury VX400 核磁共振波谱仪(美国 Varian 公司),Agilent 1260 高效液相色谱仪(美国 Agilent 公司),Bruker vector 22 红外光谱仪(瑞士 Bruker 公司),THZ-C 恒温振荡器(江苏太仓实验设备厂),RCY808 溶出试验仪(天津海益达科技有限公司),冻干机(美国 Labconco 公司)。

羟基喜树碱、噻唑蓝(3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyl-tetrazolium bromide, MTT)、2,2,2-三氟乙基磺酸单甲氧基聚乙二醇(600)酯(Tresylated MPEG-600)(美国 Sigma 公司),乙二胺、三羟甲基丙烷三丙烯酸酯(TMP-TA)(分析纯,中国医药(集团)上海化学试剂公

收稿日期: 2020-10-26

基金项目: 辽宁省自然科学基金指导计划(20191344)

作者简介: 吁诚铭(1974-),男(汉族),江西南昌人,副教授,博士,硕士研究生导师,主要从事合成药物化学及天然产物化学的研究, Tel. 13692883825, E-mail chemistrylab@sohu.com。

司),使用前经重蒸纯化处理,P3-细胞(宁波明舟生物科技有限公司)透析袋(截留相对分子质量8 000~14 000,上海绿鸟科技有限公司)。

2 方法与结果

2.1 1.5代端氨基树枝状大分子 G1.5(NH₂)₈的合成^[9]

采用发散法合成1.5代端氨基树枝状大分子G1.5(NH₂)₈。以乙二胺为初始核,依据A3-B4体系,使用三官能团的三羟甲基丙烷三丙烯酸酯(TMPTA)和四官能团的乙二胺(EDA)交替作为支化单体进行Michael加成反应。

G1.0(acrylate)₈的合成:反应瓶中加入1.2 g(0.02 mol)乙二胺,以12.0 g甲醇为溶剂,在氮气保护下,冰浴条件下用恒压漏斗边搅拌边滴加29.6 g(0.10 mol) TMPTA,滴加完毕后,于30℃下搅拌6 h。反应产物用甲醇洗涤3次,30℃真空干燥,得黏稠状无色透明液体。

G1.5(NH₂)₈:反应瓶中加入6.2 g(5.0 mmol) G1.0(acrylate)₈,以6.4 g甲醇为溶剂,在氮气保护、冰浴条件下以恒压漏斗边搅拌边滴加108 g(1.8 mol)乙二胺,滴加完毕后,于30℃搅拌下反应24 h。减压蒸馏除去甲醇,以及大部分乙二胺,再用乙酸乙酯萃洗3次,真空干燥,所得产物为淡黄色透明黏稠状液体。

2.2 1.5代端氨基树枝状大分子 G1.5(NH₂)₈的表征

产物G1.5(NH₂)₈经红外和核磁共振表征 FT-IR主要特征峰(KBr):3 293 cm⁻¹(N-H伸缩振

动);1 385, 1 114 cm⁻¹(C-N伸缩振动);1 642 cm⁻¹(C=O伸缩振动)。¹H NMR(DMSO-d₆, δ):0.74~0.78(CH₃);1.16~1.23(CH₃^{*}CH₂);2.20(CH₂COO, OCOCH₂);2.28~2.31(^{*}CH₂N(CH₂)₂);2.41(CH₂N(^{*}CH₂)₂);2.52~2.56(^{*}CH₂NH₂);2.63~2.68(NH^{*}CH₂CH₂NH₂);3.08(^{*}CH₂NH);3.25(CH₂OCO, COOCH₂)(图1)。¹³C NMR(DMSO-d₆, δ):7.6(CH₃);21.3, 22.7(^{*}CH₂CH₃);33.4(^{*}C(CH₂)₄);36.2(OOC^{*}CH₂);42.1, 43.4(CH₂NH₂);45.5(CH₂N(^{*}CH₂)₂);49.1, 49.9(OCOCH₂^{*}CH₂);51.2(^{*}CH₂N(CH₂)₂);61.7(OCH₂);169.2, 171.6(C=O)。

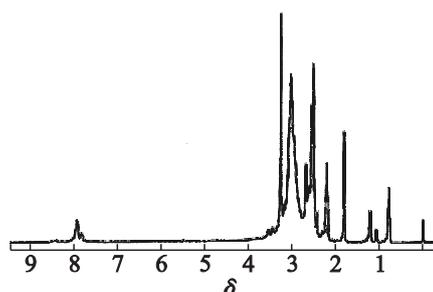


Fig.1 ¹H-NMR spectrum of G1.5(NH₂)₈ containing amide

图1 G1.5(NH₂)₈的¹H-NMR

2.3 G1.5(NH₂)₈-MPEG-600枝状大分子的合成与纯化^[10-11]

18 mg(1.044 × 10⁻² mmol) G1.5(NH₂)₈枝状大分子溶于10 mL 0.2 mol·L⁻¹ PBS缓冲溶液(pH=7.6)加入0.199 4 g(0.261 mmol) Tressylated MPEG-600,避光搅拌过夜后得到目标产物MPEG-600-G1.5(NH₂)₈。反应路线见图2。

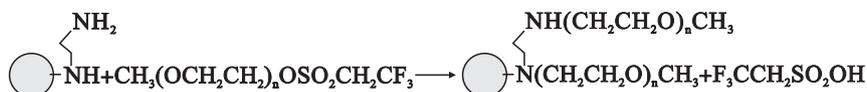


Fig.2 Reaction of tressylated MPEG-600 with G1.5(NH₂)₈

图2 Tressylated MPEG-600与G1.5(NH₂)₈反应路线

将反应后体系混合液移置透析袋中,在双蒸水中透析7 d,去除杂质。冷冻干燥后,得目标物MPEG-600-G1.5(NH₂)₈白色粉末0.101 5 g,产率约为85%。

2.4 MPEG-600-G1.5(NH₂)₈枝状大分子的表征

G1.5(NH₂)₈分子上CH₃-CH₂-C-的特征结构,其H的化学位移分别在0.74~0.78,1.16~1.23。MPEG-600分子上H的化学位移来源于其-CH₂-CH₂-O-的特征结构,化学位移为3.67。

该核磁共振谱线同时具有PEG-600和G1.5(NH₂)₈分子结构上的特征峰,证实MPEG-600和G1.5(NH₂)₈分子在结构上已经链接成功。

由于MPEG-600和G1.5(NH₂)₈分子结构上都有其专属特征峰,通过对核磁共振谱线中相应特征峰的面积积分,比值可以计算得到链接上MPEG-600分子的个数。1 mol的MPEG-600分子中含有55个当量的H,1 mol的G1.5(NH₂)₈分子上CH₃-CH₂-C-的结构含有20个当量的H。根据MPEG-600和G1.5(NH₂)₈分

子上特征结构峰的面积积分,计算 MPEG-600 和 G1.5(NH₂)₈ 分子在目标物结构上的含量比,得出 MPEG-600 的连接个数约为 14 个,链接结构修饰度为 85%。

同时比较图 3 可以看出,经 MPEG-600 修饰后(图 3C),MPEG-600-G1.5(NH₂)₈ 在 1 400 ~ 1 000 cm⁻¹ 内出现了 MPEG-600 分子结构上的特征峰群。同时 G1.5(NH₂)₈ 谱线上 3 295 cm⁻¹ 处,一级胺的双峰特征基本消失,而在 3 411 cm⁻¹ 处出现强峰,说明 Tressylated MPEG-600 与 G1.5(NH₂)₈ 枝状大分子表面一级胺以及部分二级胺发生了反应,生成了 MPEG-600 修饰的 G1.5(NH₂)₈ 枝状大分子。反应所用的 MPEG-600 分子量较小,在链接过程中不会有太大的空间位阻,故反应进行较顺利。

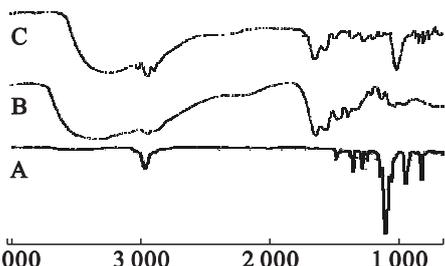


Fig. 3 IR spectra of MPEG-600(A), G1.5(NH₂)₈(B) and MPEG-600-G1.5(NH₂)₈(C)

图 3 MPEG-600(A)、G1.5(NH₂)₈(B) 和 MPEG-600-G1.5(NH₂)₈(C) 的红外光谱

2.5 色谱条件

色谱柱为 Diamonsil C₁₈(250.0 mm × 4.6 mm, 5 μm) 柱;流动相为甲醇-磷酸盐缓冲液(PBS)(pH=5.0) 体积比 60:40;流速为 0.6 mL·min⁻¹;柱温为 30 °C;检测波长为 384 nm;进样量为 20 μL。理论塔板数按 HCPT 峰计算应不小于 2 000^[12-13]。

2.6 标准曲线和线性范围

精密称取羟基喜树碱对照品 10.00 mg,加甲醇溶解并定容至 100 mL,作为储备液。精密量取适量储备液,溶剂为甲醇,配制 5、10、20、30、40、50、100 mg·L⁻¹ 的羟基喜树碱标准溶液,按“2.5”条件测定。以峰面积(A)对质量浓度(ρ, mg·L⁻¹)进行线性回归,得回归方程: $A = 4.735 \times 10^4 \rho + 901.3$ ($r^2 = 0.9996$),结果表明羟基喜树碱在 5 ~ 100 mg·L⁻¹ 内线性关系良好。此条件下, MPEG-600、G1.5(NH₂)₈ 和 MPEG-600-G1.5(NH₂)₈ 对分析无干扰。

2.7 增溶实验

采用平衡溶解度法。分别配制 10.0 g·L⁻¹ 的 MPEG-600-G1.5(NH₂)₈、G1.5(NH₂)₈ 和 MPEG-600 水溶液,各取三种溶液 1、5 mL,在 10 mL 量瓶中定容,得到梯度浓度的大分子溶液。将过量的羟基喜树碱加入,在 30 °C 恒温条件下,避光震荡 24 h,使其达到饱和状态,所得溶液转置离心机中,在 3.5 × 10³ r·min⁻¹ 转速下离心 15 min。取上层清液,按“2.5”条色谱条件,采用外标一点法进行含量测定。同一种样品连续进样 3 次,计算其峰积分面积。同时配制羟基喜树碱饱和水溶液,按“2.5”条色谱条件测定,未能检出羟基喜树碱。

HCPT 在质量分数 1% 的 MPEG-600-G1.5(NH₂)₈ 溶液中平衡溶解度相对最高。随着各增溶剂含量的提高,HCPT 的平衡溶解度也随之升高,其中 MPEG-600 升高趋势不明显, G1.5(NH₂)₈、MPEG-600-G1.5(NH₂)₈ 则具有明显的升高趋势。平衡溶解度从高至低分别为 MPEG-600-G1.5(NH₂)₈、G1.5(NH₂)₈、MPEG-600,见表 1。

Table 1 Equilibrium solubility of HCPT in different solubilizers($\bar{x} \pm s$ n=3)

表 1 HCPT 在不同增溶剂中的平衡溶解度($\bar{x} \pm s$ n=3)

Solubilizer	$\rho_{\text{Equilibrium solubility}} / (\text{mg} \cdot \text{L}^{-1})$		
	0.1%	0.5%	1%
MPEG-600	1.427 ± 0.061	1.491 ± 0.025	1.653 ± 0.049
G1.5(NH ₂) ₈	2.487 ± 0.009	21.305 ± 0.083	49.122 ± 0.034
MPEG-600-G1.5(NH ₂) ₈	3.411 ± 0.053	46.031 ± 0.015	138.517 ± 0.072

2.8 体外释放实验

参照《中华人民共和国药典》(2020 版)溶出度的测定方法,测定羟基喜树碱不同制剂下的体外溶出度。取 5.0 g·L⁻¹ 的 MPEG-600-G1.5

(NH₂)₈ 及 G1.5(NH₂)₈ 与羟基喜树碱平衡时的饱和溶液各 5 mL,分别转置于透析袋中,将透析袋悬于 100 mL 质量分数 0.5% 相应 pH 6.8 的 PBS 溶出介质中。测定条件为 100 r·min⁻¹ 转数

下,维持体系恒温 37 °C,分别于 5、10、15、20、30、45、60、120 和 240 min 取出 1 mL 释放有羟基喜树碱的含药介质,同时补加等温等量空白溶出介质。所取溶药介质过 0.22 μm 滤膜后,按“2.5”条色谱条件测定。同一样品连续进样,测定 3 次,计算其峰积分面积。由图 4 可见,MPEG-600-G1.5(NH₂)₈ 释放羟基喜树碱的速率比同摩尔浓度的 G1.5(NH₂)₈ 快。

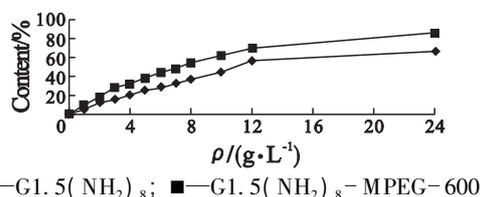


Fig. 4 Release curves of HCPT in G1.5(NH₂)₈ and MPEG-600-G1.5(NH₂)₈ solutions

图4 羟基喜树碱在 G1.5(NH₂)₈ and MPEG-600-G1.5(NH₂)₈ 溶液中的释放曲线

2.9 光敏性实验

分别取 30 mg·L⁻¹ 羟基喜树碱的甲醇溶液、10.0 g·L⁻¹ 的 MPEG-600-G1.5(NH₂)₈、G1.5(NH₂)₈ 及 MPEG-600 与羟基喜树碱形成的饱和溶液置三个安瓿瓶中,密封,置于光照箱中两周,间隔 2 d 取样,按“2.5”项色谱条件测定。同一样品连续进样,测定 3 次,计算峰积分面积,由图 5 可知,在光照条件下,羟基喜树碱在甲醇溶液中降解最快,两周后含量下降了 45%,G1.5(NH₂)₈ 溶液中下降了 30%,而在 MPEG-600-G1.5(NH₂)₈ 溶液中仅下降了 20%。结果表明,MPEG-600 修饰的 G1.5(NH₂)₈ 对于增加羟基喜树碱的光稳定性效果更好。

2.10 细胞毒性试验^[14]

将处于指数生长期的肿瘤细胞(PC-3 细胞),按每孔 5 × 10⁵ 个(1 mL) 细胞接种到 96 孔

培养板中,每孔 100 μL。待细胞贴壁后,弃去培养液。分别加入 MPEG-600-G1.5(NH₂)₈ 和 G1.5(NH₂)₈,每种载体的浓度均设高、中、低 3 个质量浓度,分别为 10、1 和 0.1 g·L⁻¹,设置空白对照组为不加载体的培养液,复孔数为 4。每孔加入 20 μL 新配制的 5 g·L⁻¹ MTT,37 °C 避光温育 4 h,吸弃上层清液,每孔再加入 150 μL DMSO,振荡 10 min,使用酶标仪在 490 nm 波长处检测吸光度值(OD)并记录结果。

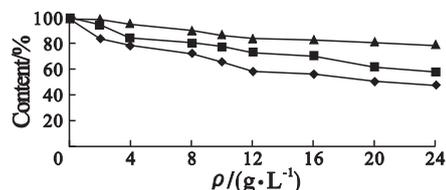


Fig. 5 Photosensitivity experiment of HCPT in different solutions

图5 羟基喜树碱在不同溶液中的光敏性实验

细胞毒性实验从表 2 可以看出,当载体为中、低质量浓度(0.1 ~ 1.0 g·L⁻¹)时,G1.5(NH₂)₈ 与 PEG 修饰后的 G1.5(NH₂)₈ 细胞毒指数都比较低。当浓度较高(10 g·L⁻¹)时,G1.5(NH₂)₈ 枝状分子的细胞毒指数为 55.40%,表现出了较大的细胞毒性,而 PEG 修饰的 G1.5(NH₂)₈ 细胞毒指数仅为 22.79%,没有表现出明显的细胞毒性。PEG 显著降低细胞毒性的主要原因是 PEG 修饰 G1.5(NH₂)₈ 的氨基后,减少了引起毒性的 G1.5(NH₂)₈ 端氨基的数目,而未被修饰的 G1.5(NH₂)₈ 端氨基也可被折叠卷曲的 PEG 链部分覆盖,也有利于降低细胞毒性。因此,PEG 修饰的 G1.5(NH₂)₈ 在高浓度时也表现出较低的细胞毒性。

Table 2 MTT results of MPEG-600-G1.5(NH₂)₈ and G1.5(NH₂)₈

表2 MPEG-600-G1.5(NH₂)₈ and G1.5(NH₂)₈ 细胞毒性 MTT 结果

	$\rho/(0.1 g \cdot L^{-1})$		$\rho/(1.0 g \cdot L^{-1})$		$\rho/(10.0 g \cdot L^{-1})$	
	PEGylated G1.5(NH ₂) ₈	G1.5(NH ₂) ₈	PEGylated G1.5(NH ₂) ₈	G1.5(NH ₂) ₈	PEGylated G1.5(NH ₂) ₈	G1.5(NH ₂) ₈
OD	0.864 ± 0.055	0.761 ± 0.010	0.795 ± 0.071	0.615 ± 0.048	0.708 ± 0.036	0.347 ± 0.021
CI/%	5.78	17.01	13.30	32.93	22.79	62.16

3 结论

本文作者合成 MPEG-600-G1.5(NH₂)₈ 所用的原料易得、反应时间短,反应条件温和,且操

作简单、产率较高。HCPT 结构的变化受 pH 值的影响,一般以两种形式存在,pH < 4.0 时,几乎全部以内酯环(L-HCPT)形式存在;pH > 7.5 时,以开环羧酸盐(C-HCPT)形式存在^[15-16]。G1.5

(NH₂)₈ 分子枝端表面分布有大量的氨基基团, 可与 HCPT 以羧酸盐形式结合, 内部的三级胺可与 HCPT 内酯以氢键作用, 同时, G1.5(NH₂)₈ 内部有许多空腔, 可包裹 HCPT 小分子, 协同增加其溶解度。当 G1.5(NH₂)₈ 外接上 PEG-600 链后, 三级胺的比例进一步增大, 并且大大的拓展了其内部空间, 可容纳更多的 HCPT 分子, 故 HCPT 的溶解度进一步增加。MPEG-600-G1.5(NH₂)₈ 释放 HCPT 分子的速率比 G1.5(NH₂)₈ 要快, 可能是 G1.5(NH₂)₈ 分子枝端表面大量的端氨基基团以静电形式与 HCPT 分子结合形成了羧酸盐, 减缓了药物的溶出速度。经 MPEG-600 修饰后, G1.5(NH₂)₈ 表面端氨基大量失去, 链接上的 MPEG-600 不带电荷, 其对 HCPT 分子的静电吸引逐渐失去, 文中所采用的 MPEG-600 分子链较短, 故 HCPT 的溶出速度加快。G1.5(NH₂)₈ 分子具有超枝化的三维结构, 内部俘获 HCPT 分子后, 形成一个物理性胶囊, 降低了光线对光敏药物的影响。当 G1.5(NH₂)₈ 分子被 MPEG-600 修饰后, 内部空穴更多, 可容纳的空间更大, 外表面的基团也越密集, 因而对 HCPT 的包裹性, 及避光性作用也就越强。MPEG-600 修饰 G1.5(NH₂)₈ 后, 不仅能进一步增加 HCPT 溶解度和溶出速度, 而且能提高其光敏稳定性, 因此, MPEG-600-G1.5(NH₂)₈ 在提高难溶性药物生物利用度方面应用潜力巨大, 有希望成为优良载体。

参考文献:

- [1] HSIANG Y H, HERIZBERG R, HECHTS S, et al. Camptothecin induces protein-linked DNA breaks via mammalian DNA topoisomerase I [J]. *J Biol Chem*, 1985(26): 873-878.
- [2] HSIANG Y H, LIU L F, WALL M E, et al. DNA topoisomerase I-mediated DNA cleavage and cytotoxicity of camptothecin analogues [J]. *Cancer Res*, 1989, 49(16): 4385-4389.
- [3] LIU Y M, CHEN X, DING J M, et al. Improved Solubility and Bioactivity of Camptothecin Family Antitumor Drugs with Supramolecular Encapsulation by Water-Soluble Pillar arene [J]. *ACS Omega*, 2017, 2(8): 5283-5288.
- [4] LI R X, SHU C, WANG W, et al. Encapsulation of 10-hydroxy-camptothecin in supramolecular hydrogel as an injectable drug delivery system [J]. *J Pharm Sci*, 2015, 104(7): 2266-2275.
- [5] ASSALI M, KITTANA N, QASEM S A, et al. Combretastatin A4-camptothecin micelles as combination therapy for effective anticancer activity [J]. *RSC Adv*, 2019, 9: 155-161.
- [6] WOOD L J, FORTUNAK M J, MASTROCOLA R A, et al. An efficient conversion of camptothecin to 10-hydroxycamptothecin [J]. *J Organic Chem*, 1995, 60: 5739.
- [7] CHARLES D C, RICHARD B G, ANNAPURNA P, et al. Camptothecin delivery systems: enhanced efficacy and tumor accumulation of camptothecin following its conjugation to polyethylene glycol via a glycine linker [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 1998, 42: 407-414.
- [8] SUHAERI M, KIM Y M, YUNARTI R T, et al. Thermoresponsive and Suspension Forming Cyclotriphosphazene Conjugate for Delivery Vehicle of Antitumor Drug Camptothecin [J]. *Drug Delivery Science and Technology*, 2020, 26: 102049-102051.
- [9] XU D M. Synthesis, characterization and functionalization of acrylate-terminated and amino terminated dendrimers(端丙烯酸酯基及端氨基树枝状大分子的合成、表征及功能化) [D]. Suzhou: Soochow University, 2004.
- [10] DELGADO C, PATEL J N, FRANCIS G E, et al. Coupling of Poly (Ethylene Glycol) to Albumin under very mild conditions by activation with Tressyl Chloride-characterization of the conjugate by partitioning in aqueous 2-phase systems [J]. *Biotechnol Appl Biochem*, 1990, 12(2): 119-128.
- [11] YU P, LI S T, YE L, et al. synthesis of PEGylated PAMAM Dendrimer as a Drug Carrier [J]. *Chinese journal of biomedical Engineering(中国生物医学工程学报)*, 2007, 26(6): 921-925.
- [12] WU X C, HAO H J, LIU Y X, et al. Bioavailability of hydroxycamptothecin phospholipid complex solid dispersion and oil preparation [J]. *Journal of Chinese Pharmaceutical Sciences(中国药理学)*, 2015, 24(12): 780-788.
- [13] XIAO Y Y. Preparation and *in vitro* anti-tumor activity of liposomes encapsulating hydroxycamptothecin-cyclodextrin inclusion complexes [D]. Changsha: Central South University, 2013.
- [14] ZHAO X Y, HOU J C, HOU Y S, et al. Effects of hydroxycamptocamptoine on energy metabolism of prostate cancer PC-3 cells [J]. *Shanghai Journal of Traditional Chinese Medicine(上海中医药杂志)*, 2019, 53(4): 81-84.
- [15] TSAKALOZOU E, HORN J, LEGGAS M. An HPLC assay for the lipophilic camptothecin analog AR-67 carboxylate and lactone in human whole blood [J]. *Biomed Chromatogr*, 2010, 24(10): 1045-1051.
- [16] ZHANG S S. Study on the distribution of two HCPT configurations *in vivo* and their correlation with anti-tumor efficacy in H liver cancer model mice(HCPT 两种构型在 H 肝癌模型小鼠体内分布及其与抗肿瘤药效相关性的研究) [D]. Nanjing: Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, 2009.

(下转至第 787 页)

Preliminary evaluation of brain-targeting and pharmacokinetics of zolmitriptan liposome *in situ* nasal gel agent

MAO Dexiang¹, HAO Jifu², ZHANG Feng², ZHAI Guangxi^{1*}

(1. School of Pharmaceutical Sciences, Shandong University, Jinan, 250012, China; 2. Institute of Pharmacology, Shandong First Medical University, Taian, 271016, China)

Abstract: Objective To prepare zolmitriptan liposome *in situ* nasal gel agent, and to investigate its Brain Targeting and pharmacokinetic characteristics. **Methods** Zolmitriptan liposomes were prepared by ultrasonic dispersion with thin film, and further prepared into *in-situ* gel preparation using deacetylated gellan. Male SD rats were randomly divided into two groups and given zolmitriptan liposome *in-situ* gel agent via nasal cavity or zolmitriptan solution via tail vein at a dose of $0.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$. High performance liquid chromatography (HPLC) was used to determine zolmitriptan in plasma and brain homogenate samples at different time points after administration. The main pharmacokinetic parameters and BTI (brain targeting index) were calculated by WinNonlin software. **Results** The particle size of zolmitriptan liposome was below 200 nm, the distribution was uniform, and the encapsulation efficiency was more than 80%. Compared with zolmitriptan solution administered intravenously, the elimination half-lives ($t_{1/2}$) of zolmitriptan in plasma and brain of *in-situ* gel agent were extended by 1.60 and 2.32 times, respectively, with BTI reaching 10.53. **Conclusion** Zolmitriptan liposome *in situ* nasal gel agent has the characteristics of long-term effect and can significantly improve brain targeting.

Key words: zolmitriptan; liposomes; nasal *in-situ* gel; brain-targeting; pharmacokinetics

(上接第 781 页)

Synthesis of PEGylated amino terminated dendrimers as a drug carrier

YU Chengming^{1*}, ZHANG Wenzhi¹, WANG Aiqi¹, XU Dongmei²

(1. Huizhou health Vocational College, Huizhou 516025, China 2. College of Chemistry, Chemical Engineering and Materials Science, Soochow University, Suzhou 215123, China)

Abstract: Objective To synthesize PEGylated $G1.5(\text{NH}_2)_8$ and study its influence on the solubility, release, cytotoxicity and photo sensitivity of hydroxycamptothecin (HCPT). **Methods** PEGylated poly(ester-amine) dendrimer was prepared by modifying ($G1.5(\text{NH}_2)_8$) dendrimer with tresylated MPEG-600. The PEGylated poly(ester-amine) dendrimer (MPEG-600- $G1.5(\text{NH}_2)_8$) was characterized by FT-IR and ¹H NMR. The cytotoxicity of the PEGylated poly(ester-amine) dendrimer was tested by MTT. The potential of the PEGylated poly(ester-amine) dendrimer as an anti-tumor drug carrier was evaluated using HCPT as a model drug. **Results** PEGylated $G1.5(\text{NH}_2)_8$ dendrimer exhibits a greater drug host, photostability and release capability as well as a lower cytotoxicity in comparison with non-PEGylated $G1.5(\text{NH}_2)_8$ dendrimer. **Conclusion** These studies indicated that PEG-600- $G1.5(\text{NH}_2)_8$ might be a potential carrier of HCPT as a novel drug delivery system.

Key words: dendrimers; drug carrier; hydroxycamptothecin (HCPT); solubilization; photosensitivity