

布洛芬的化学改性及其高分子负载研究进展

罗时荷,景 乐,王群芳,吴静柔,吴 浩,郭丹曼,全丽娇,汪朝阳*

(华南师范大学化学与环境学院,广州 510006)

摘要:布洛芬是一类非甾体抗炎药物,具有较强的解热、镇痛、抗炎作用,临床应用广泛,但也存在较多的不足,故人们在多方面对其进行了性能改善研究。例如,布洛芬的酯化、酰胺化等改性对改善肝肠损伤有明显的优势,而其高分子缓释体系能有效改善其溶解性差、半衰期短、血药浓度波动大等缺点。本文对近年来布洛芬的化学结构改性、高分子物理负载及化学键载前药等研究进展进行了综述。同时,指出基于生物降解材料的高分子化学键载改性集化学改性与缓释功能于一体,在布洛芬的高分子键合药研究中有良好的发展前景,值得关注。

关键词:布洛芬;化学结构改性;药物缓释体系;高分子化学键载;生物降解材料

引言

布洛芬(ibu)化学名为 2-(4-异丁基苯基)丙酸,是一类具有较强的解热、镇痛、抗炎作用的非甾体抗炎药物,在临床上被广泛用于治疗风湿性关节炎、强直性脊椎炎和神经炎等引起的发热、疼痛等^[1,2]。然而,长期服用容易造成胃肠道粘膜缺血、防御力下降,引起肾血管收缩,加重肾损伤等并发症^[3,4]。多年来,临床药理学家一直期望通过改变药物结构、给药途径,以及药物剂型来减少药物副作用,以达到治疗要求^[5]。除此之外,人们也开始寻求更为高效、安全的药物缓控释的方式对药物进行负载和释放,以改善ibu的水溶性差、半衰期较短(仅 1.5h~2h)、血药浓度高、波动大等缺点^[6,7]。其中,针对ibu结构改性及其高分子负载的研究引人注目^[8~10]。因此,本文对近年来最新进展进行了综述。

1 布洛芬的化学改性研究

ibu的主要作用机理是抑制环氧化酶,影响花生四烯酸的代谢,减少前列腺素(PG)生成,这是其抗炎、解热和镇痛作用的主要机制^[2,11]。另一方面,也由于其抑制了正常生理需要的PG,会产生胃肠道粘膜缺血、防御力下降,引起肾血管收缩,加重肾损伤等并发症^[5,12]。不仅如此,ibu的羧酸基团在药物直接作用过程中也会造成对胃肠的损伤^[13,14]。因此,近年来针对ibu的化学改性也屡有报道^[2,15,16]。其中,最重要的改性方法是ibu的酯化、酰胺化。

1.1 布洛芬的酯化改性

由于口服性的ibu对胃肠的毒副作用及血药浓度高等不足,近年来不断促进人们针对其进行药物改性的研究。例如,Dhakane等^[17]以自制的系列小分子药物载体**2**,在*N,N*-二甲基乙酰胺(DMAc)溶剂中对ibu**1**进行酯化,得到了化合物**3**(见图1)。对不同结构酯化衍生物**3**进行活性测试,发现由**2b**、**2f**、**2i**、**2j**、**2l**、**2n**制备的6种ibu衍生物抗炎效果明显。进一步针对上述6种酯化产物在不同条件下的溃疡指数、口服利用率等进行研究,发现这些药物在前期的1h~2h内,其血药浓度等表现均优于ibu原药,溃疡指数明显降低,抗炎活性也有所提高。由此可见,酯化改性在改善ibu的胃肠毒副作用以及抗炎活

10.14028/j.cnki.1003-3726.2018.02.002

收稿:2017-06-16;修回:2017-09-29;

基金项目:华南师范大学青年基金(16KJ12),广东省大学生创新创业训练计划项目(201710574132),华南师范大学大创计划项目(20161460),广东省自然科学基金(2014A030313429),广州市科技计划科学研究专项(201607010251);

作者简介:罗时荷(1986—),女,博士后,从事生物基高分子材料的制备及其应用研究;

* **通讯联系人:**汪朝阳(1970—),男,博士,教授,主要研究领域为功能材料制备与应用研究。E-mail: wangzy@senu.edu.cn.

性等方面,具有较好的促进作用。

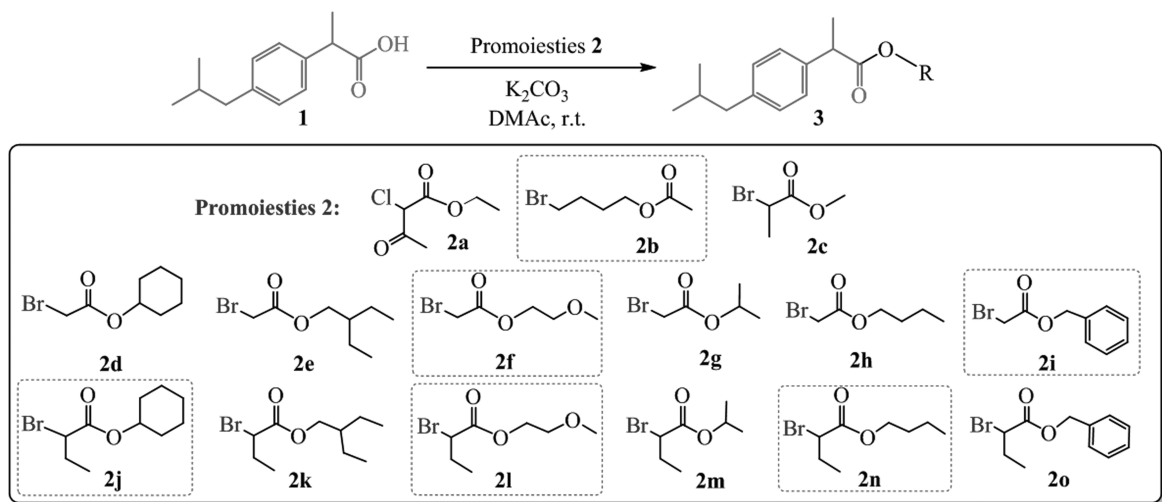


图 1 化合物 3 的合成路线

Figure 1 The synthetic route of compound 3

同样为改善 IBU 药物对胃肠的毒副作用,Redasani 等^[18]则以二环己基碳二亚胺(DCC)为脱水剂,采用薄荷醇、百里酚、丁香酚等对 IBU 进行了酯化改性(见图 2)。这些 IBU 酯化衍生物的亲脂性,明显优于 IBU 原药。在抗炎活性实验中,衍生物的抑制率为 60%~66%,高于 IBU 原药的 47%,这是因为薄荷醇、丁香酚、百里酚等对环氧化酶也具有抑制作用,能与 IBU 形成协同作用。由于酯化后避开了羧酸基团,IBU 衍生物也有效地降低了溃疡指数。

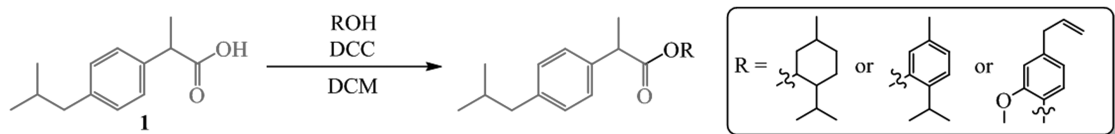


图 2 Redasani 等制备 IBU 衍生物的路线

Figure 2 The synthetic route of IBU derivatives by Redasani

某些希夫碱类的化合物具有一定的抗菌、杀菌的作用。因此,Hegazy 等^[19]以 DCC 为脱水剂,将 IBU 与希夫碱中的酚羟基进行反应,制备了一系列的 IBU 衍生物(见图 3),以改善 IBU 的胃肠毒副作用。小鼠抗炎活性实验表明,酯化后的 IBU 衍生物均具有良好的镇痛和抗炎活性,且未引发胃肠溃疡现象。进一步对环氧化酶 COX-1、COX-2 的结合活性测试表明,柔性末端结构的 IBU 希夫碱衍生物与环氧化酶 COX-2 的结合力更好,其抗炎活性更高。

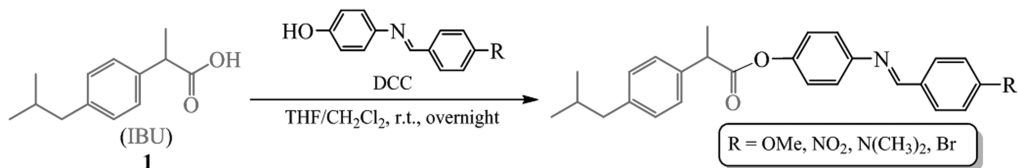


图 3 Hegazy 等制备 IBU 衍生物的路线

Figure 3 The synthetic route of IBU derivatives by Hegazy

众所周知,双药物体系往往比单一药物体系具有更好的治疗效果。因此,四川大学何杨等^[20]将非甾体抗炎药物 IBU 和甾体抗炎药物薯蓣皂苷元在 4-二甲氨基吡啶(DMAP)催化下进行键合,首次制备了

一系列双药物体系药物 **5**(见图 4),并用于糖尿病的治疗。脂多糖诱导一氧化氮(NO)产生的影响实验表明,**5** 可以抑制 NO 的产生,其药物活性明显优于 IBU 或者薯蓣皂苷元单一药物。小鼠实验表明,这些药物可以有效减少小鼠发展为 I 型糖尿病的风险。

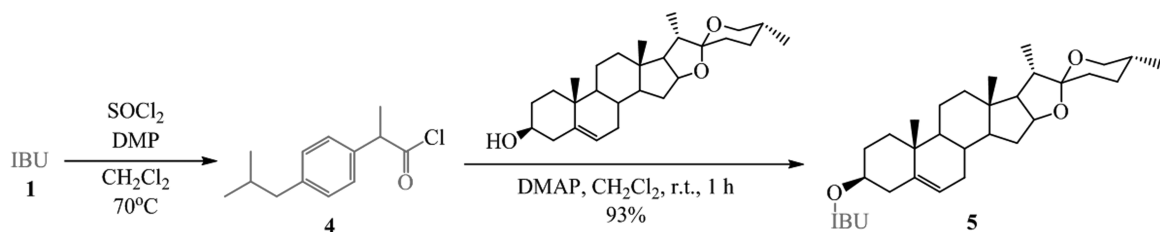


图 4 IBU 衍生物 **5** 的合成

Figure 4 The synthesis of IBU derivatives **5**

类似于薯蓣皂苷元结构,孕甾烷及其衍生物也是一类重要的甾体类的抗炎药物。因此,Singh 等^[21]采用孕甾烷衍生物与 IBU 进行酯化反应,制备了新型的双药物体系 IBU 前药(见图 5)。

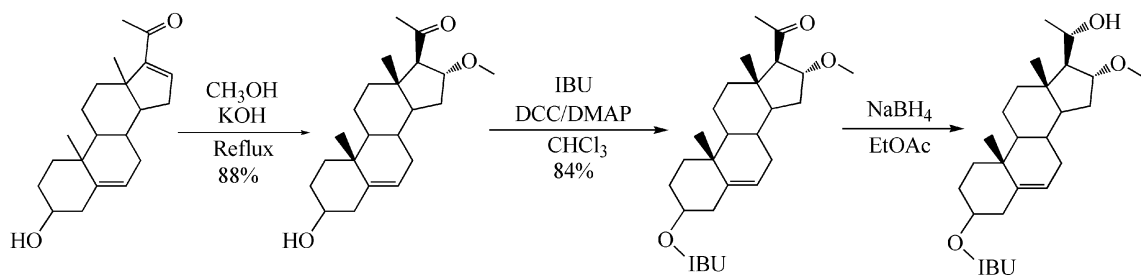


图 5 Singh 等制备 IBU 衍生物的合成路线

Figure 5 The synthetic route of IBU derivative by Singh

姜黄素本身是一类具有一定抗炎作用的药物,可用于治疗关节炎、心血管病等。因此,Srivatava 等^[22]选择姜黄素作为 IBU 改性的另一类药物,通过 DCC/DMAP 酯化法直接使姜黄素与 IBU 发生酯化反应,制备了双药物体系的 IBU 前药(见图 6)。



图 6 Srivatava 等制备 IBU 衍生物的合成路线

Figure 6 The synthetic route of IBU derivative by Srivatava

在国内,四川大学华西药学院海俐课题组以抗坏血酸为起始原料,采用 DCC/DMAP 酯化法制备了一系列基于 IBU 的抗坏血酸衍生物 **6~8**(见图 7),作为药物前体用于脑靶向药物传递系统。通过对小鼠血液及大脑中 IBU 含量的测定发现,这些药物前体在血液中的浓度明显高于 IBU 原药的浓度,且随着时间的推移,IBU 前药中的 IBU 在血液中的浓度缓慢减少,而 IBU 原药在血液中则被快速的代谢掉。因此,这些 IBU 前药在脑靶向药物传递过程中,能保持较高的血药浓度,更有利于其穿过血脑屏障进入大脑而发挥作用。对比研究表明,在 6-O 的位置上取代 IBU 单元的化合物 **7**,其靶向性要优于 5-O 的位置上取代 IBU 单元的化合物 **6**,而连有两个 IBU 单元的化合物 **8**,其脑靶向性优势明显^[23]。

在上述基础上,该课题组进一步把硫胺素二硫化物引入脑靶向传递系统,制备了 IBU 前药 **9**(见图 7)。研究表明,药物 **9** 具有较好的代谢稳定性,半衰期平均为 51.4min~44.2min,通过靶向输送,药物在降解前有足够的时间穿过血脑屏障进入大脑,从而发挥作用。在前药 **6~9** 中,连接两个 IBU 单元的前

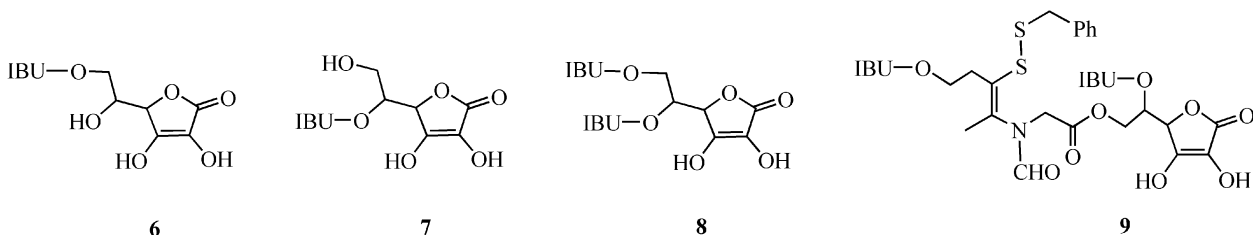
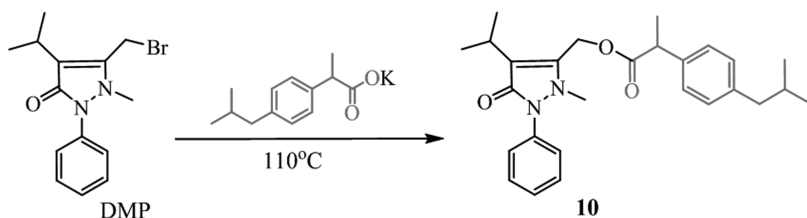


图 7 海例课题组制备的 IBU 衍生物

Figure 7 The IBU derivatives prepared by Hai

药 **8** 和 **9**, 特别是带有硫胺素二硫化物结构的前药 **9**, 比 IBU 原药和连接一个 IBU 单元的前药 **6**、**7** 更有利于脑靶向药物传递, 这为改善脑部疾病的治疗效率提供了一个有效的途径^[24]。

异丙安替比林(DMP)是一类具有良好的镇痛效果的药物, 且胃肠毒性小, 但没有抗炎活性。因此, 为了减少胃肠毒性的研究, Sucheta 等^[25]利用 DMP 对 IBU 的羧酸基团进行了酯化改性(见图 8)。研究表明, 衍生物 **10** 具有良好的水解速率和药物活性, 相比于 IBU 原药的药物响应(54.43%), 其药物响应高达 86.67%, 镇痛效果明显, 且具有良好的抗炎活性, 有效减少了溃疡的发生。

图 8 化合物 **10** 的合成Figure 8 The synthesis of compound **10**

酶催化反应具有催化效率高、专一性好、安全、环保等优点, 被广泛用于不对称合成领域, 也可用于 IBU 外消旋体的酯化拆分。例如, Siodmiak 等^[26]为了提高 IBU 的生物活性, 研究了不同脂肪酶催化的 *R,S*-IBU 与 1-丙醇、2-丙醇的酯化拆分反应(见图 9)。

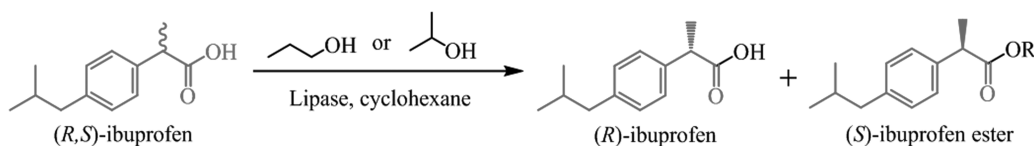


图 9 酶催化酯化反应拆分 IBU 外消旋体

Figure 9 The resolution of racemic IBU catalyzed by enzyme *via* esterification

1.2 布洛芬的酰胺化改性

与酯化产物类似, DMP 同样可以通过酰胺键引入到 IBU 药物中(见图 10)。酰胺化衍生物的水解速率基本与酯化产物类似; 相比于 IBU 原药的药物响应(54.43%), 酰胺化衍生物仅为 56.67%, 明显要低于酯化衍生物(86.67%), 但其仍有良好的抗炎活性和镇痛效果, 有效减少了溃疡的发生^[25]。

Ashraf 等^[27]则利用 5 种不同链长的氨基酸甲酯盐对 IBU 进行酰胺化改性, 制备了化合物 **11**(见图 11)。对比 IBU 原药, 化合物 **11** 在有机溶剂中的溶解性增加, 在水、酸、碱溶液中的溶解性明显下降; 化合物 **11** 的蛋白质结合能力虽比 IBU 原药低, 但更有利于前药在血液中的水解, 并降低前药的用量; 在不同的水解液中(人工胃液、人工肠液以及 80% 人体血浆溶液), 取代基链段的增加或苯环的引入, 使得其水解时间也有所延长, 有利于药物的缓释作用。

类似地, 使用水合肼对 IBU 进行改性, 可以制备系列含有 IBU 结构单元的化合物 **13~20**(见图 12),

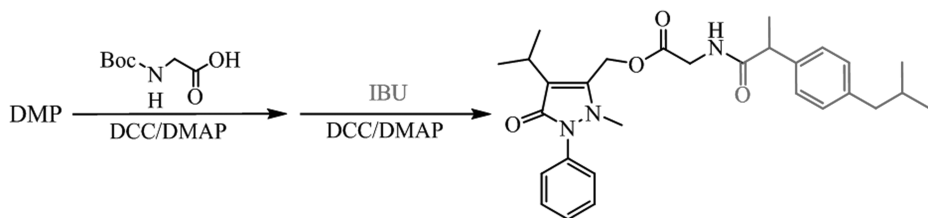


图 10 DMP 与 IBU 的酰胺化反应

Figure 10 The amidation of DMP and IBU

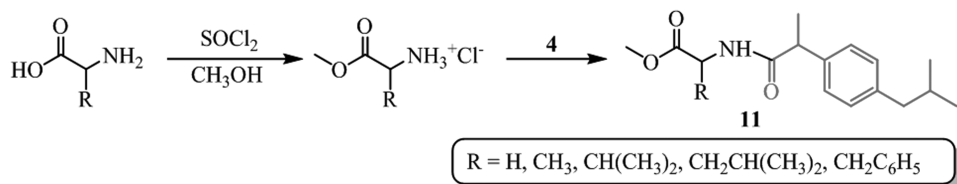


图 11 化合物 11 的合成

Figure 11 The synthesis of compound 11

其产率均在 76% 以上。抗菌实验表明,改性后的 IBU 衍生物 **13**~**20** 均表现出良好的抗菌活性,部分结果甚至高于标准药物^[28]。不仅如此,基于布洛芬酰氯 **4** 和布洛芬酰肼 **12** 还可以进一步制备了其它的含氧、硫杂环的 IBU 衍生物,为 IBU 的化学改性提供了新的途径和方法^[29]。

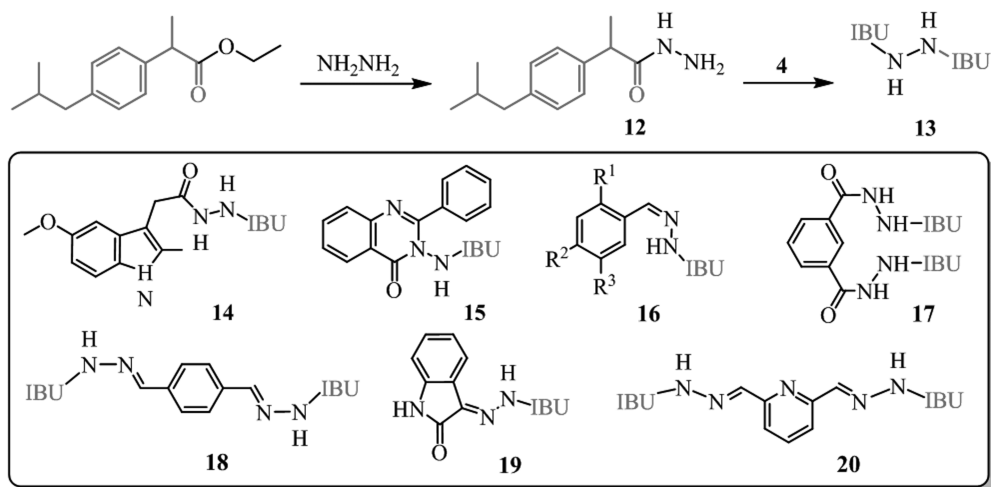


图 12 水合肼及其衍生物改性 IBU 的产物

Figure 12 The products of modification of IBU with hydrazine and its derivatives

IBU 的化学改性衍生物也可以作为核转录因子 NF- κ B 的抑制剂,为防治某些疾病开辟新途径^[30]。例如,Perez 等^[31]利用氯硅烷衍生的胺类改性 IBU,制备了一系列酰胺衍生物 **21**(见图 13),其对 NF- κ B 的抑制效率明显高于 IBU 原药。对半抑制浓度(IC_{50})的研究还表明,化合物 **21** 的 IC_{50} 值为 45.5~92.0 μ M,远低于 IBU 的 241.4 μ M,故抑制剂 **21** 具有更高的抗体灵敏度。这主要是由于硅烷基结构可以提高药物的亲脂性,有利于药物透过细胞膜。

另外,Amir 等^[12]近期制备一系列具有释放 NO 功能的 IBU 酰胺类衍生物 **22**~**24**(见图 14)。抗炎、镇痛、溃疡脂质过氧化、肝毒性等性能评价结果表明,与 IBU 相比,**22a**、**24b**、**24b** 的抗炎活性更高,这些衍生物对胃的毒副作用明显减小。这主要是由于这些 IBU 衍生物作为 NO 供体,其发生作用时释放出

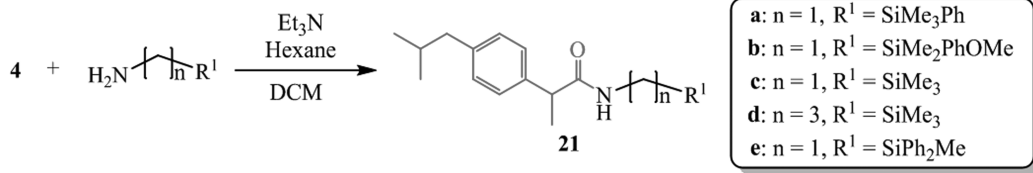


图 13 化合物 21 的合成

Figure 13 The synthesis of compound 21

NO, 提高抗炎活性的同时也对人体组织起到一定的保护作用。22a 和 24b 的 NO 释放量均明显高于其它衍生物, 且 24b 在减少溃疡可能性方面的效果要优于 22a, 对于胃肠的保护也更为有利。

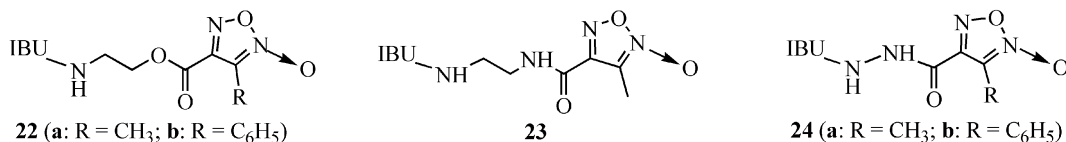


图 14 化合物 22~24 的结构

Figure 14 The structure of the compounds 22~24

2 布洛芬的高分子材料物理负载

为了解决 IBU 的血药浓度大、半衰期短、溶解度差等不足, 针对 IBU 药物的缓控释体系已逐渐成为人们研究的热点课题, 其中利用高分子材料进行物理负载的研究较多。虽然各种高分子材料物理负载技术日新月异^[8, 9, 32~35], 但所用于 IBU 负载的高分子药物载体变化不大^[36, 37]。

例如, Kierys 等^[7]选择了聚丙烯酸酯类的聚合物作为基材制备药物载体, 采用微乳法制备了复合大孔树脂, 进一步将 5% (wt) 的 IBU 钠盐以溶胀法负载在多孔树脂上, 从而制备载体药物。研究表明, 孔径增大, 合成的材料为大孔树脂结构, 更有利于药物的负载; 药物载体的水溶性越强, 药物越容易从树脂中剥离。为了避免聚合物物理负载中存在的药物突释问题, 该课题组进一步引入硅胶作为填充物, 制备了热稳定性更好的聚酯-药物-硅胶复合材料^[38]。

类似地, Rovers 等^[39]同样以聚甲基丙烯酸甲酯为基材, 共混超顺磁性氧化铁纳米颗粒后, 表面涂覆一层含 IBU 的聚(丁基丙烯酸甲酯-*stat*-甲基丙烯酸甲酯)作为温敏层, 制备了一种可通过外加磁场实现实现周期性按需给药的缓释体系。研究表明, IBU 释放速率可通过外加磁场可逆控制, 且随着氧化铁含量的增加而增加, 最高可达不加磁场的 25 倍, 并且外加磁场的按需给药体系有望在体内实现^[39, 40]。

生物材料在聚合物负载中的应用比较多。其中, 甘油酯类脂质材料可有效改善药物溶解性差, 提高药物在体内的生物可利用性, 在药物负载领域应用广泛^[41, 42]。例如, Fetih 等^[43]以市售的 Gelucire® 50/13 脂质材料为载体, 采用热固化技术制备了一系列 IBU 含量不同的微丸, 延长了 IBU 的释放过程, 减少了 IBU 对胃肠的毒副作用; Perge 等^[44]则在脂质药物载体的基础上进一步复合无机纳米微球, 发现亲脂性无机纳米微球的加入更有利于形成均匀的颗粒, 而亲水性无机纳米微球的引入在药物缓释方面更具优势。

聚(3-羟基丁酸酯)(PHB)是一类生物可降解、生物相容性好的聚合物材料, 被广泛用于聚合物药物载体^[45]。但是, 由于较高的结晶度, PHB 负载的药物释放频繁出现超标。为解决上述问题, Bidone 等^[46]通过共混复合明胶(GEL)粒子对 IBU 负载 PHB 的高分子载体药物进行改性, 发现 GEL 改性后的复合微球并不能很好地控制药物的缓释, 但以单甲氧基聚乙二醇-聚乳酸(mPEG-PLA)进行改性可以明显降低结晶度、改善药物突释行为, 进一步调节 mPEG-PLA 与 PHB 的比例能实现对药物缓释行为的可控。

由于广泛的生物官能性和优异的生物相容性、微生物可降解等性能, 生物材料壳聚糖在生物医药

领域的研究得到广泛的关注^[47]。例如,国内刘维均课题组^[48]通过浸渍法、硬模板洗脱将 IBU 负载到壳聚糖上,形成纳米胶囊,载药效率为 75.5%。缓释研究表明,3h 内 IBU 纳米胶囊的突释率为 18%;缓释周期长达 80h,药物释放总量为 85%。可见,此类 IBU 壳聚糖纳米胶囊在减缓药物释放速率方面优势明显。

在国外,Kamari 等^[49]采用传统的共混技术,通过调节药物与改性壳聚糖(MC)载体的共混比例,实现了对 IBU 载药量可控调节。为了进一步改善负载药物 IBU/MC 的缓释行为,可在 IBU/MC 外层包覆一定比例的 TiO_2 ,制备共混型复合药物 IBU/MC/ TiO_2 ,其有利于增强药物的包封作用,减缓药物释放。IBU/MC 和 IBU/MC/ TiO_2 的药物释放时间分别为 24h 和 54h,且 IBU/MC/ TiO_2 对药物的释放受 pH 值的影响。在模拟胃酸溶液(pH=1.2)中,IBU/MC/ TiO_2 的药物释放速率明显低于其在 pH=7.4 溶液中的释放速率。可见,IBU/MC/ TiO_2 避免了药物与胃酸的直接接触,能有效降低药物对胃肠的毒副作用。

超临界溶剂浸渍法(SSI)是一种将小分子药物负载到聚合物上的技术,主要用于印染等领域,近年来由于其较低的溶剂残留、稳定可控的缓释性能,也被用于制备药物缓释薄膜类材料^[50]。例如,浙江大学关怡新课题组^[51]针对口腔粘膜用药物缓释体系,以壳聚糖为药物载体,通过 SSI 法制备了一类 IBU 负载壳聚糖的薄膜。SSI 操作过程中压强不同,使 IBU 在薄膜表面呈现出微粒、薄片、棒状、针状等不同的形态,负载量介于 7.9%~130.4%。IBU 负载壳聚糖薄膜可通过动物口腔粘膜释放,7.5h 内释放量可达 70%。

类似于 SSI,超临界 CO_2 (scCO_2) 流体技术作为一个洁净能源技术近年来也同样备受关注,且 scCO_2 是完全无溶剂残留,特别是在薄膜制备领域,以 scCO_2 为非溶剂的相转化法成为人们研究的热点之一^[52]。例如,Aguiar-Ricardo^[53]课题组采用 scCO_2 相转化法制备非对称的聚乙烯醇/壳聚糖(PVA/MC)载体薄膜,并进一步以 scCO_2 流体为浸渍介质,将 IBU 浸渍到 PVA/MC 薄膜表面,制备了一种药物型伤口敷料。研究表明,此类敷料既能为伤口提供支撑以保护伤口,又能保证一定的湿润度避免伤口脱水;良好的溶胀度降低了溶液和薄膜中的药物浓度差,使得药物得到快速的释放。

环糊精是淀粉酶解后得到的环形低聚糖,由于其内疏水外亲水的特性,被广泛用于一些溶解性较差的药物的负载,既能提高药物分子的溶解性,增加药物的生物利用率,也能使药物的稳定性增加,在生物医药领域应用广泛^[54]。最近,Aguiar-Ricardo 课题组就在上述载体薄膜^[53]基础上进一步加入环糊精(β -CDs)制备了水凝胶敷料 PVA/MC+ β -CDs,同样负载 IBU 并进行了药物缓释研究,发现引入 β -CDs 后,IBU 可以实现稳定、缓慢的释放,12h 后药物释量为 80%,完全释放需要 3 天。因此,PVA/MC+ β -CDs 水凝胶敷料负载 IBU 后,有望促进伤口的快速修复^[55]。

作为性能优异的生物降解材料,聚乳酸(PLA)被广泛用于组织工程材料、骨科材料、手术缝合线等生物医药领域^[56],特别是作为药物缓释载体近年来引人注目^[56~58]。例如,Velasco 等^[59]将 PLA、聚(甲基丙烯酸甲酯)与 IBU 共混,制备了具有药物缓释功能的半降解多孔支架材料;最近,Mohiti-Asli 等^[60]制备了负载不同 IBU 含量的聚乳酸纳米纤维支架用于急慢性伤口的治疗,发现 IBU 的初始浓度和适宜环境温度等条件有利于提高 IBU 的释放速率,且负载 20%(wt) IBU 的聚乳酸纳米纤维支架可促进人体皮肤细胞存活率和增值率,这种材料有望应用于多种表皮组织细胞工程和伤口修复领域。

类似地,为了发展生物可降解的纤维敷料作为组织引导用于原位伤口修复,同时释放 IBU 以减少伤口发炎以减轻病人的痛苦,Canton 等^[61]将 IBU 以 1%(wt)~10%(wt)的比例溶于 75% PLA 和 25% 聚乙二醇的混合溶液中,制备了载药均一的静电纺丝纤维。载药纤维在药物释放初期的 8h 内快速释放 IBU,随后缓慢释放周期可达数天。含 10%(wt)的 IBU 纤维支架可在 6 天内完全降解,它们能有效降低成纤维细胞对主要致炎刺激物的响应。由于这样的支架可完全溶解于伤口,故能避免去除敷料的过程。

随着静电纺丝技术的发展,具有响应性药物释放载体和组织支架功能的电纺丝纳米纤维越来越受到人们的关注。例如,国内崔文国团队^[62]通过混合电纺技术将 NaHCO_3 引入到聚(乳酸-co-乙醇酸)中,制

对比, 此类 IBU 高分子前药的药物缓释效果明显: 48h 后药物释放量仅为 20%, 28 天后 IBU 高分子前药基本降解完全。

Oledzka 等通过研究发现, 树枝状聚酰胺-胺/聚己内酯(PAMAM/PCLs)的熔点、结晶度、玻璃化转变温度、最大热分解温度等均低于线型 PCLs。因此, 该课题组^[68]制备了 PAMAM/PCLs 键载 IBU 的高分子键合药物(见图 16), 其载药量可达 33.1%。药物释放主要是通过药物自身的溶解和聚合物的降解实现。在中性条件(pH=7.4)下, 55 天后仅有 22% 的 IBU 药物释放; 酸性条件(pH=1.2)下, 酯键水解明显, 药物释放更快, 47 天后释放量为 61%。这表明通过共价键引入 IBU 的高分子键合药物的药物释放周期明显延长, 更有利于药物的长效释放。

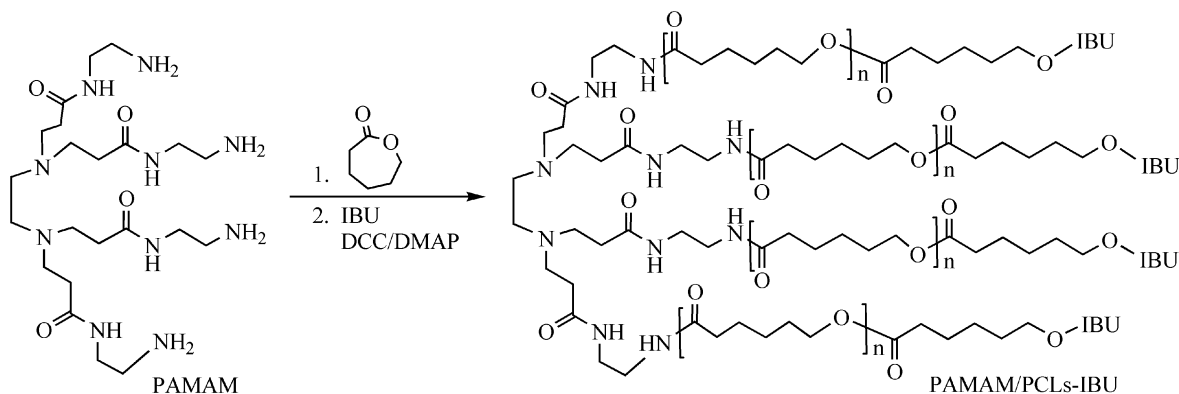


图 16 树枝状聚酰胺-胺/聚己内酯键载 IBU 的制备

Figure 16 The preparation of PAMAM/PCLs conjugated IBU

利用高分子材料末端活性官能团与 IBU 的反应虽然可以实现高分子材料化学键载 IBU 的目的, 但 IBU 载药量的设计与可控性不高。因此, 人们尝试了先制备含有 IBU 单元的单体再进行聚合的高分子材料化学键载药物策略。例如, Babazadeh 等^[69]以 IBU 酯化改性 2-羟基丙烯酸甲酯(HPMA), 合成了单体 ibuPMA, 其进一步与甲基丙烯酸酯发生自由基聚合, 即得 IBU 的高分子键合药(见图 17)。该高分子键合药的水解主要发生在药物链接的酯键上, 聚合物的亲水性和缓冲溶液的 pH 值决定了高分子键合的水解快慢。

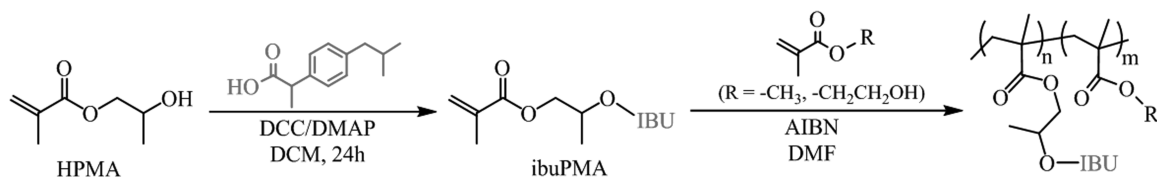


图 17 IBU 高分子键载药物的制备

Figure 17 The preparation of IBU polymer conjugate

类似地, Suarez 等^[1]合成另一种含 IBU 的单体 **25**, 其亦可在偶氮二异丁腈(AIBN)引发下制备具有两亲性的高分子化学键载药物(见图 18)。通过组分的调节, 可以实现对聚合物键载药物的两亲性、微观结构等的可控调节。聚合物在水溶液中可以实现自组装, 制备得到纳米微球, 且仍能保持良好的抗炎活性和药物释放量。纳米微球中 IBU 药物的释放可通过酸碱条件可控调节, 这对于 IBU 的体内可控调节提供了一定的参考。

近年来, 苏州大学的崔文国团队在 IBU 药物的可控释放方面做了不少工作, 包括酸响应控制释放^[62]等。在 高分子材料化学键载方面, 该课题组直接以 IBU 衍生物 **25** 为单体, RAFT 聚合制备了一系列的酶敏感型的 IBU 高分子缓释前药^[70]。这种酶敏感型高分子缓释药物在药物释放初期通过酶触发控制药

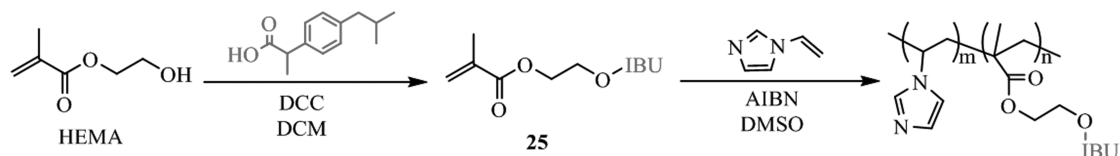
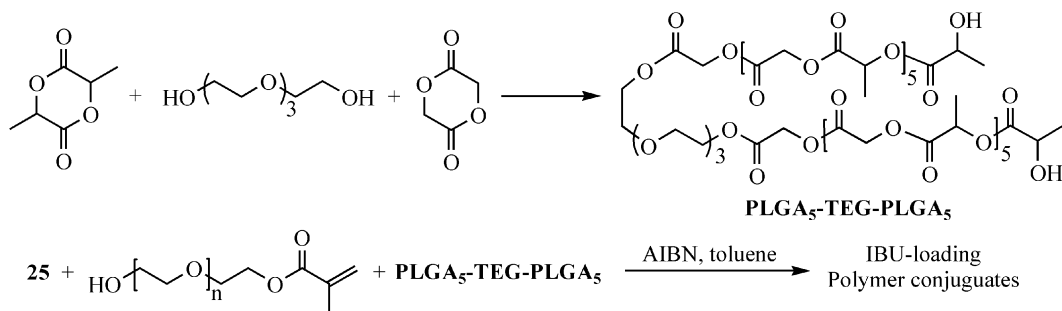


图 18 两亲性 IBU 高分子键载药物的制备

Figure 18 The synthetic route of amphiphilic IBU-based polymer conjugate

物适度释放,随后则由聚合物的降解控制后期的药物缓释过程。这种独特的控制机理为实现了药物的按需释放及有效的抑制炎症发生提供了新的方向。

同样,以化合物 **25** 为载药单体,使其与其它的双键类单体,以及由丙交酯、乙交酯、四甘醇共聚制备的生物可降解材料 PLGA₅-TEG-PLGA₅ 共同作用,也可制备药物载体微球(见图 19)。微球对 IBU 的释放长达 3 个月($\approx 2\%$),这主要是由于 IBU 通过酯键链接,更有利于药物的缓慢释放。进一步的药物缓释实验发现,聚合物载体的降解和药物释放是同时发生的^[6]。

图 19 PLGA₅-TEG-PLGA₅ 的制备及 IBU 键载Figure 19 The synthetic route of PLGA₅-TEG-PLGA₅ and IBU conjugation

上述的以烯类单体聚合制备高分子化学键载药物,虽然在一定程度上实现了化学键载高分子药物在药物缓释、提高生物性能方面的目的,但需要进一步提高高分子材料的生物相容性、生物可降解性^[13]。因此,以含 IBU 单体合成聚酯型高分子键载药逐渐成为人们研究的热点。这为药物进入体内后的生物性能提高、生物相容性的改善提供了方向。

例如,Rosario-melendez 等^[71]以生物相容性好的酒石酸、1,8-辛二醇为原料,IBU 为药物模型,制备了新型的生物可降解聚酯作为 IBU 的高分子缓释前药(见图 20)。体外释放研究表明,高分子缓释前药在药物释放过程中没有明显的药物突释现象,具有良好的可控性,且药物释放后仍保留 IBU 原药结构,这说明高分子缓释前药保留了 IBU 原药的生物活性。小鼠细胞相容性实验表明,当高分子缓释前药浓度小于等于 $0.1\text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ 时,细胞相容性良好。

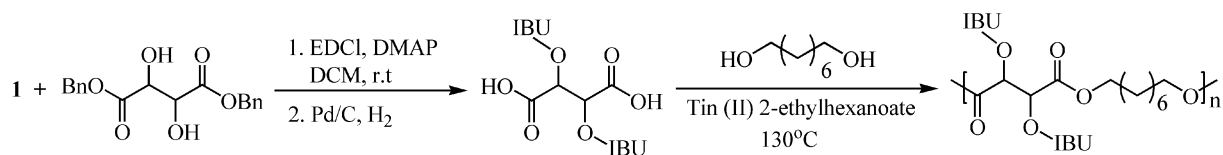


图 20 生物可降解型 IBU 高分子缓释前药的制备

Figure 20 The preparation of biodegradable IBU polymer prodrug

类似地,Stebbins 等^[13]采用生物相容良好的甘露醇等,制备了可用于药物缓释体系的高交联度的聚酯(见图 21)。由于其具有线型全降解的多元醇聚合物骨架,并以 IBU 生物活性单元为支链,聚酯的每个重复单元上均具有 4 个 IBU 生物活性单元,药物负载量高达 70%。药物缓释研究表明,15 天 IBU 的累

积释放量为 7%，若全部释放则长达 6 个月，大大提高了药物缓释作用。

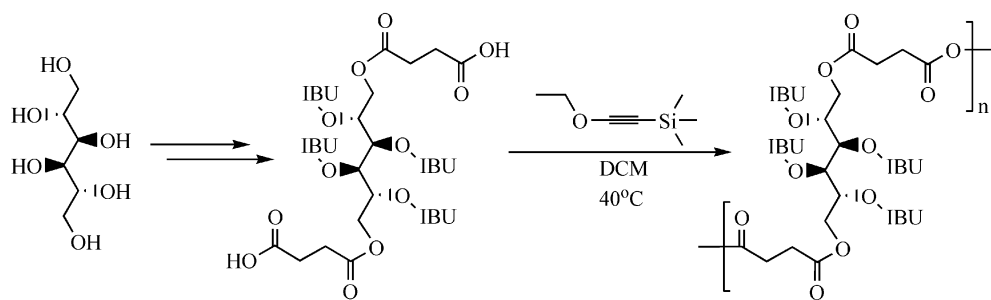


图 21 多元醇聚合物键载 IBU 的制备

Figure 21 The preparation of polyol polymer conjugated IBU

在国内,浙江大学吴起课题组^[72]先将甲基-3-双(2-羟乙基)氨基丙酸酯酯化,得到含 IBU 单元的 HAEP,在酶催化下以其引发己内酯开环,进一步酶催化自缩聚,最终得到了共聚物 HEPP-co-CL(见图 22)。酶对聚合物分子量大小有较大的影响,当选择两种酶(CAL-B、BSP)依次催化聚合时,其聚合物的分子量最大,可达 9200Da,产率为 83%。这为药物载体的酶催化制备提供了一种新的途径。

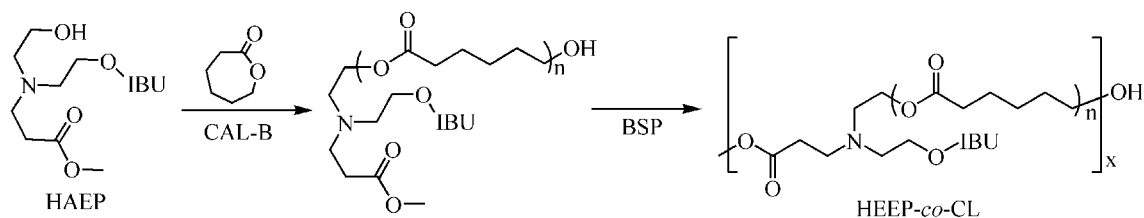


图 22 酶催化聚合制备 HEPP-co-CL 键载 IBU

Figure 22 The enzyme catalyzed polymerization of HEPP-co-CL conjugated IBU

4 结束语

总之,IBU 的化学结构改性及其高分子负载研究近年来取得了显著的进展。其中,高分子材料化学键载在 IBU 改性上的优势明显,其将高分子载体与 IBU 药物进行键合,通过高分子载体药物的降解实现对药物的缓控释行为,避免了药物传递系统上的不可控,血药浓度过高、药物浓度突释等问题。同时,通过化学改性结合时形成的酯键、酰胺键等改善 IBU 药物的抗炎、镇痛、溃疡等生物性能,为 IBU 及其衍生物的深入临床应用提供了发展方向。

然而,就目前的报道来看,高分子材料化学键载仍是通过两步法的方式来实现药物键载,即先载体制备,再和药物键合(或者这两步的顺序颠倒)。因此,虽然针对生物可降解、生物相容性好的高分子载体化学键载 IBU 有所报道,但是类似利用乳酸直接熔融聚合法溶载体制备与化学键载于一体的一步负载 IBU 的研究^[73],仍然需要进一步的深入探讨。

参考文献:

- [1] Suarez P, Rojo L, Gonzalez-Gomez A, San J R. *Macromol Biosci*, 2013, 13(9): 1174~1184.
- [2] Zhang Y, Tortorella M D, Liao J, Qin X, Chen T, Luo J, Guan J, Talley J J, Tu Z. *ACS Med Chem Lett*, 2015, 6(10): 1086~1090.
- [3] Fajardo A M, Piazza G A. *Am J Physiol*, 2015, 309(1): G59~G70.
- [4] Suthar S K, Sharma M. *Med Res Rev*, 2015, 35(2): 341~407.
- [5] Ungprasert P, Cheungpasitporn W, Crowson C S, Matteson E L. *Eur J Intern Med*, 2015, 26(4): 285~291.
- [6] Bedouet L, Moine L, Pascale F, Nguyen V N, Labarre D, Laurent A. *Int J Pharm*, 2013, 459(1/2): 51~61.

- [7] Kierys A, Grochowicz M, Kosik P. *Micropor Mesopor Mat*, 2015, 217: 133~140.
- [8] Krukiewicz K, Zawisza P, Herman A P, Turczyn R, Boncel S, Zak J K. *Bioelectrochemistry*, 2016, 108: 13~20.
- [9] Santos A C, Pattekari P, Jesus S, Veiga F, Lvov Y, Ribeiro A J. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2015, 7(22): 11972~11983.
- [10] Zhang C, Rao Y. *Org Lett*, 2015, 17(18):4456~4459.
- [11] Fajardo A M, Piazza G A. *Am J Physiol*, 2015, 309(2): G59~G70.
- [12] Amir M, Akhter M W, Alam O. *Monatsh Chem*, 2016, 147(3): 493~508.
- [13] Stebbins N D, Yu W, Uhrich K E. *Biomacromolecules*, 2015, 16(11): 3632~3639.
- [14] Radwan M F, Dalby K N, Kaoud T S. *ACS Med Chem Lett*, 2014, 5(9): 983~988.
- [15] Viciosa M T, Santos G, Costa A, Danede F, Branco L C, Jordao N, Correia N T, Dionisio M. *Phys Chem Chem Phy*, 2015, 17(37): 24108~24120.
- [16] Nunez C, Fernández-Lodeiro A, Fernandez-Lodeiro J, Carballo J, Capelo J L, Lodeiro C. *Inorg Chem Commun*, 2014, 45(65): 61~65.
- [17] Dhakane, V D, Chavan, H V, Thakare, V N, Adsul, L K, Shringare, S N, Bandgar, B P. *Med Chem Res*, 2014, 23(1): 503~517.
- [18] Redasani V K, Bari S B. *Eur J Med Chem*, 2012, 56: 134~138.
- [19] Hegazy G H, Ali H I. *Bioorg Med Chem*, 2012, 20(3): 1259~1270.
- [20] Xin G, Wang Y Y, Guo X R, Huang B Z, Du D, He S L, Zhang R, Xing Z H, Zhao H, Chen Q M, Huang W, He Y. *Chem Pharm Bull*, 2013, 61(5): 532~538.
- [21] Singh R P, Sharma S, Kant R, Amandeep, Singh P, Sethi A. *J Mol Struct*, 2016, 1105: 423~433.
- [22] Srivastava S, Gupta P, Sethi A, Singh R P. *J Mol Struct*, 2016, 1117: 173~180.
- [23] Wu X Y, Li X C, Mi J, You J, Hai L. *Chinese Chem Lett*, 2013, 24(2): 117~119.
- [24] Zhao Y, Qu B Y, Wu X Y, Li X Q, Liu Q Q, Jin X X, Guo L, Hai L, Wu Y. *Eur J Med Chem*, 2014, 82: 314~323.
- [25] Sucheta, Nanda S, Pathak D P. *Int J Pharm Sci Res*, 2014, 5(10): 4509~4521.
- [26] Siodmiak T, Ruminski J K, Marszall P M. *Curr Org Chem*, 2012, 16(8): 972~977.
- [27] Ashraf Z, Imran M, Amin S. *Med Chem Res*, 2011, 21(11): 3361~3368.
- [28] Mohamed S K, Albayati M, Omara W A M, Abdelhamid A A, Potgeiter H, Hameed A S, Al-Janabi K M. *J Chem Pharm Res*, 2012, 4(7): 3505~3517.
- [29] Mohamed S K, Albayati M R, Younes S H H, Abed-Alkareem M G. *Chem Sci J*, 2013, 4(1): CSJ-97(1/11).
- [30] Zerbini L F, Tamura R E, Correa R G, Czibere A, Cordeiro J, Bhasin M, Simabuco F M, Wang Y, Gu X, Li L, Sarkar D, Zhou J R, Fisher P B, Libermann T A. *PLoS One*, 2011, 6(9): e24285 (1/11).
- [31] Perez D J, Zakai U I, Guo S, Guzei I A, Gomez-Sandoval Z, Razo-Hernandez R S, West R, Ramos-Organillo A. *Aust J Chem*, 2016, 69(6): 662~671.
- [32] Melendez-Ortiz H I, Diaz-Rodriguez P, Alvarez-Lorenzo C, Concheiro A, Bucio E. *J Pharm Sci*, 2014, 103(4):1269~1277.
- [33] Canadas S, Alvarado H, Calpena A C, Silva A M, Souto E B, Garcia M L, Abrego G. *Int J Pharm*, 2016, 511(2):719~727.
- [34] Lui Y S, Lewis M P, Loo S C. *J Tissue Eng Regen Med*, 2017, 11(4):1011~1021.
- [35] Goimil L, Braga M E M, Dias A M A, Gomez-Amoza J L, Concheiro A, Alvarez-Lorenzo C, de Sousa H C, Garcia-Gonzalez C A. *J CO₂ Util*, 2017, 18: 237~249.
- [36] Jayaraman P, Gandhimathi C, Venugopal J R, Becker D L, Ramakrishna S, Srinivasan D K. *Adv Drug Delivery Rev*, 2015, 94: 77~95.
- [37] Milczewska K, Voelkel A, Zwolinska J, Jedro D. *Drug Dev Ind Pharm*, 2016, 42(7): 1058~1065.
- [38] Grochowicz M, Kierys A. *J Anal App Pyrol*, 2015, 114: 91~99.
- [39] Rovers S A, Hoogenboom R, Kemmere M F, Keurentjes J T F. *Soft Matter*, 2012, 8(5):1623~1627.
- [40] Hauser A K, Wydra R J, Stocke N A, Anderson K W, Hilt J Z. *J Control Release*, 2015, 219: 76~94.
- [41] Kohli A G, Kierstead P H, Venditto V J, Walsh C L, Szoka F C. *J Control Release*, 2014, 190: 274~287.
- [42] Cannon J B. *Am Pharm Rev*, 2011, 14(4): 84~92.
- [43] Fetih G N. *B Pharm Sci*, 2010, 33: 217~224.
- [44] Perge L, Robitzer M, Guillemot C, Devoisselle J M, Quignard F, Legrand P. *Int J Pharmaceut*, 2012, 422(1/2): 59~67.
- [45] Grumezescu V, Holban A M, Sima L E, Chiritoiu M B, Chiritoiu G N, Grumezescu A M, Ivan L, Safciuc F, Antohe F, Florica C, Luculescu C R, Chifiriuc M C, Socol G. *Int J Pharm*, 2017, 521(1/2):184~195.
- [46] Bidone J, Melo A P P, Bazzo G C, Carmignan F, Soldi M S, Pires A T N, Lemos-Senna E. *Mater Sci Eng C*, 2009, 29(2): 588~

- 593.
- [47] Zhong S, Zhang H, Liu Y, Wang G, Shi C, Li Z, Feng Y, Cui X. Carbohydr Polym, 2017, 168: 282~289.
- [48] Liu W, Chen G, He G, He Z, Qian Z. J Mater Sci, 2011, 46(20):6758~6765.
- [49] Kamari Y, Ghiaci M. Microporous Mesoporous Mater, 2016, 234: 361~369.
- [50] Yu J P, Guan Y X, Yao S J, Zhu Z Q. Ind Eng Chem Res, 2011, 50(24):13813~13818.
- [51] Tang C, Guan Y X, Yao S J, Zhu Z Q. Int J Pharmaceut, 2014, 473(1/2): 434~441.
- [52] Salerno A, Domingo C, Saurina J. Mater Sci Eng C-Mater, 2017, 75: 1191~1197.
- [53] Morgado P I, Lisboa P F, Ribeiro M P, Miguel S P, Simoes P C, Correia I J, Aguiar-Ricardo A. J Membrane Sci, 2014, 469: 262~271.
- [54] Ghorpade V S, Yadav A V, Dias R J. Carbohydr Polym, 2017, 164: 339~348.
- [55] Morgado P I, Miguel S P, Correia I J, Aguiar-Ricardo A. Carbohydr Polym, 2017, 159: 136~145.
- [56] Li Z B, Tan B H, Lin T T, He C B. Prog Polym Sci, 2016, 62: 22~72.
- [57] Jouannin C, Tourne-Petleil C, Darcos V, Sharkawi T, Devoisselle J M, Gaveau P, Dieudonne P, Vioux A, Viau L. J Mater Chem B, 2014, (2): 3133~3141.
- [58] Tyler B, Gullotti D, Mangraviti A, Utsuki T, Brem H. Adv Drug Deliver Rev, 2016, 107: 163~175.
- [59] Velasco D, Benito L, Fernandez-Gutierrez M, San Roman J, Elvira C. J Supercrit Fluid, 2010, 54(3): 335~341.
- [60] Canton I, McKean R, Charnley M, Blackwood K A, Fiorica C, Ryan A J, MacNeil S. Biotechnol Bioeng, 2010, 105(2): 396~408.
- [61] Mohiti-Asli M, Saha S, Murphy S V, Gracz H, Pourdeyhi B, Atala A, Lobo E G. J Biomed Mater Res B, 2017, 105(2): 327~339.
- [62] Zhao J, Cui W. Nanosci Nanotechnol Lett, 2014, 6(4): 339~345.
- [63] Shi D, Zhang L, Shen J, Li X, Chen M, Akashi M. RSC Adv, 2015, 5(125): 103414~103420.
- [64] Shi G, Ding Y, Zhang X, Wu L, He F, Ni C. J Biomater Sci Polym Ed, 2015, 26(16): 1152~1162.
- [65] Hu Y, Ma S, Du Z, Huang J, Yi H, Yang Z, Zhou W, Wang C. Colloids Surf B, 2016, 140: 382~391.
- [66] Thompson C J, Hansford D, Higgins S, Rostron C, Hutcheon G A, Munday D L. J Microencapsul, 2009, 26(8): 676~683.
- [67] Pitarresi G, Fiorica C, Palumbo F S, Calascibetta F, Giammona G. J Biomed Mater Res A, 2012, 100(6): 1565~1572.
- [68] Oledzka E, Kaliszewska D, Sobczak M, Raczak A, Nickel P, Kolodziejewski W. J Biomater Sci Polym E, 2012, 23 (16): 2039~2054.
- [69] Babazadeh M, Sheidaei M, Abbaspour S, Edjlali L. Sci Pharmaceut, 2013, 81(1): 281~296.
- [70] Pan G, Liu S, Zhao X, Zhao J, Fan C, Cui W. Biomaterials, 2015, 53, 202~210.
- [71] Rosario-melendez R, Yu W, Uhrich K E. Biomacromolecules, 2013, 14(10): 3542~3528.
- [72] Qian X Q, Wang J F, Li Y Y, Lin X F, Wu Q. Macromol Rapid Commun, 2015, 35(20): 1788~1794.
- [73] 汪朝阳, 罗时荷, 王群芳. 中国发明专利(申请号:201710044454.2),2017-01-19.

The Progress on Chemical Modification and Polymeric Loading of Ibuprofen

LUO Shi-he, JING Le, WANG Qun-fang, WU Jing-rou, WU Hao, GUO Dan-man,
QUAN Li-jiao, WANG Zhao-yang*

(School of Chemistry and Environment, South China Normal University; Key Laboratory of Theoretical
Chemistry of Environment, Ministry of Education, Guangzhou 510006, China)

Abstract: As a kind of nonsteroidal anti-inflammatory drug, ibuprofen is widely applied in clinic due to its good antipyretic, analgesic and anti-inflammatory effects. However, there are still some adverse effects in its practical applications. This promotes scientists to improve the performance of ibuprofen by chemical modification (e. g. esterification, amidation) or polymeric loading. Their research progress is summarized. It is pointed that the bio-based polymer conjugates have good prospect in the future due to the combination of chemical modification and slow release function into one improvement method.

Key words: Ibuprofen; Chemical modification; Drug delivery; Polymer conjugates; Biodegradable materials