

DOI:10.3969/j.issn.1000-9760.2016.05.003

pH/温度双重敏感水凝胶的制备及质量评价^{*}

张春燕 王慧云 孙珊珊

(济宁医学院药学院,日照 276826)

摘要 目的 制备 pH/温度双重敏感的水凝胶,并对其质量进行评价。方法 以 N-异丙基丙烯酰胺为敏感材料、丙烯酰胺为 pH 敏感材料、丙烯酸铵为交联剂、过硫酸铵为引发剂、四甲基乙二胺为加速剂、十二烷基磺酸钠为乳化剂,通过悬浮聚合法制备载药水凝胶,并对其 pH 和温度敏感性进行考察。结果 载药水凝胶在 pH6.0,温度为 42℃ 时可快速释放药物,8h 累计药物释放达 90% 以上。结论 该实验制备得到的载药水凝胶具有一定的 pH 和温度敏感性,能够根据环境的变化而表现出智能释药行为。

关键词 水凝胶;温度敏感;pH 敏感;

中图分类号:R944.9 文献标识码:A 文章编号:1000-9760(2016)10-314-03

Preparation and quality evaluation of pH/temperature sensitive hydrogel

ZHANG Chunyan, WANG Huiyun, SUN Shanshan

(School of Pharmaceutical Sciences, Jining Medical University, Rizhao 276826, China)

Abstract: Objective To prepare pH/temperature sensitive hydrogel and evaluate the quality. **Methods** N-isopropyl acrylamide were used as temperature sensitive material, acrylamide as pH sensitive material, ammonium acrylate as crosslinking agent, ammonium persulfate as initiator, tetramethylethylenediamine as accelerating agent and sodium dodecyl sulfonate as emulsifier to prepare the pH/temperature - sensitive hydrogel of fluorouracil by suspension polymerization. The pH sensitivity and temperature sensitivity were investigated. **Results** The hydrogel of fluorouracil could release drug rapidly at PH6.0 and 42 ℃, and the drug releasing rates could be up to 90% in 8h. **Conclusion** The hydrogel could exhibit different drug release rate according to the change of the environment.

Keywords: Hydrogel; Temperature sensitive; pH sensitive

水凝胶是一类具有亲水基团,遇水溶胀但不溶于水的具有三维网络结构的聚合物。它能够吸水显著溶胀,并在显著溶胀之后保持其原有结构而不被溶解。能够对外界刺激的微小变化,如温度、pH 值、离子强度、电场、磁场等发生敏感性的响应的凝胶称为环境敏感型智能水凝胶^[1]。目前对智能型水凝胶的研究以 pH/温度敏感水凝胶的研究尤为活跃,因为 pH 和温度是容易得到又便于控制的两种刺激信号,而且 pH 和温度是人体环境中两个很重要的生理参数。我们在既往研究的参考相关文献的基础上^[2-6],制备了 pH/温度双重敏感的水凝胶,以 5-氟尿嘧啶(5-Fu)为模型药物,对载药水凝

胶的 pH 和温度敏感性进行了考察。结果表明,该水凝胶具有一定的 pH 和温度敏感性,能够根据外界环境的变化而表现出智能释药行为。

1 材料

1.1 仪器

Irprestige-21 红外分光光度计(日本岛津公司);TU-1901 双光束紫外可见分光光度计(日本岛津公司);pHS-3C 型 pH 酸度计(上海康仪仪器有限公司);78HW-1 型恒温磁力搅拌器(江苏荣华仪器制造有限公司)。

1.2 药品与试剂

N-异丙基丙烯酰胺(NIPAAm,阿拉丁试剂,批号:106818,纯度:98%);丙烯酰胺(AAm,科密欧

^{*} [基金项目] 济宁医学院 2013 年校级科研项目(JY2013 KJ012)

化学试剂有限公司,批号:20121101,AR);N,N,N',N'-四甲基乙二胺(TEMEDA,苏州亚科化学试剂有限公司,批号:20120689,纯度:99%);5-Fu(北京亚希尔化工科技有限公司,批号:20111063,药用级);磷酸二氢钠(天津市巴斯夫化工有限公司,批号:20120614,AR);溴化钾(阿拉丁试剂,批号:116270,纯度:99%),其他试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 pH/温度双重敏感的水凝胶的制备

称取 4g NIPAAm,0.3g AAm,溶于 20ml 蒸馏水中,加入 4ml 过硫酸铵(0.02g/ml)溶液,适量丙烯酸铵、TEMED 以及十二烷基磺酸钠的水溶液,于 48℃ 下反应 6h,得透明凝胶。将所得透明凝胶在室温下用蒸馏水浸泡 48 h,每隔 4h 换一次蒸馏水以除去未反应的单体和杂质。将制备得到的水凝胶冷冻干燥后,取少量干燥产物与色谱纯的溴化钾共同压片,进行红外扫描,谱图见图 1。在水凝胶的红外谱图中,3437cm⁻¹的宽吸收带为 AAm 的 N-H 伸缩振动峰,3072cm⁻¹处为次强酰胺带的倍频收缩振动峰,1387cm⁻¹和 1369 cm⁻¹为异丙基上双甲基的对称变形振动耦合分裂而形成的双峰,凝胶聚合物的红外谱表明成功制备了 NIPAAm 和 AAm 共聚凝胶。

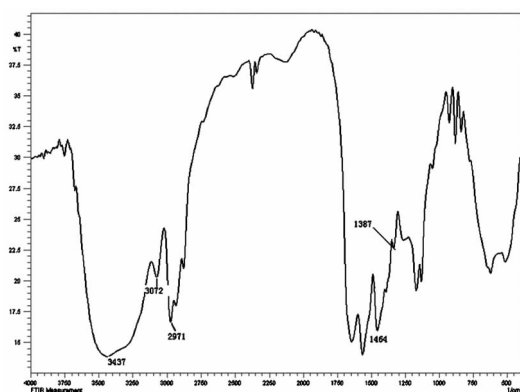


图 1 水凝胶红外谱图

2.2 水凝胶溶胀性质的测定

将冷冻干燥得到的水凝胶测定溶胀性能:称取质量为 M_0 的干燥凝胶置于 37℃ 恒温水浴中,每隔 1h 取出,用润湿的滤纸迅速拭去凝胶表面的水分,立即称重记为 M_t ,聚合物溶胀率记为 R_s ,根据下列公式计算每个时间点的溶胀度,做出溶胀曲线图,见图 2。

其中: $R_s = (M_t - M_0) / M_0 \times 100\%$ 。

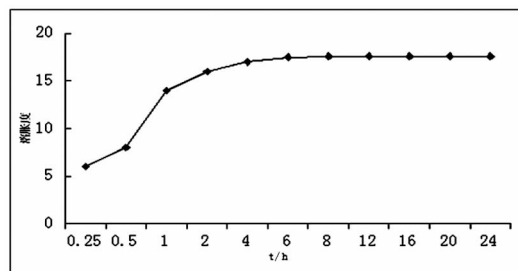


图 2 水凝胶溶胀曲线图

2.3 水凝胶相转变温度(LCST)的测定

本实验采用黏度法测定水凝胶的 LCST,取浓度为 10% 的聚合物溶液,用乌氏粘度计测定黏度,测得时间-温度曲线拐点所对应的温度为 41.6℃,即为水凝胶的 LCST。

2.4 载药水凝胶的制备

对于水凝胶载体,最常用的载药方法为使用一定浓度的药物水溶液浸泡聚合物粉末,充分溶胀除去剩余药液后干燥。载药:称取一定量聚合物于茄形瓶中,加入适量 5-Fu,用四氢呋喃溶解,旋蒸至干燥,加适量蒸馏水溶解旋蒸产物,即得载有 5-Fu 的水凝胶。

2.5 氟尿嘧啶标准曲线的绘制

精密称取 5-Fu 标准品 0.01g,用 pH5.0 的磷酸盐缓冲液溶解并制成质量浓度为 0.01mg/ml 的溶液,用紫外光谱仪在 200 ~ 350nm 范围内进行扫描,确定 5-Fu 的最大吸收波长为 265.8nm,扫描结果见图 3。

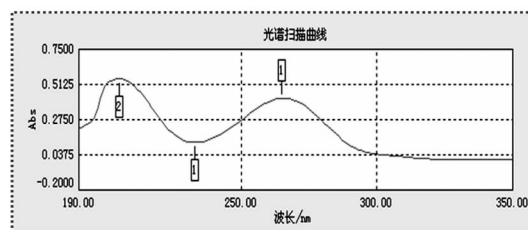


图 3 5-氟尿嘧啶紫外扫描图谱

精密称量 0.05g 5-Fu 标准品,用 pH5.0 磷酸盐缓冲液溶解,并用 100ml 容量瓶定容,用移液管分别量取 0.2、0.5、1.0、2.0、5.0ml 于 100ml 容量瓶中定容,得到一定浓度梯度的药物溶液,用紫外分光光度计测定其吸光度并绘制标准曲线,所得标准曲线为: $A = 0.0534C - 0.0003$ ($R^2 = 0.9998$)。

2.6 载药水凝胶 pH 和温度敏感性的研究

将一定量的载药水凝胶用蒸馏水溶解后,置入透析袋内,将透析袋浸入一定量 pH 分别为 2.0、6.0 和 7.4 的缓冲溶液中,于 37℃ 和 42℃ 下测定药物的累计释放度。见图 4。

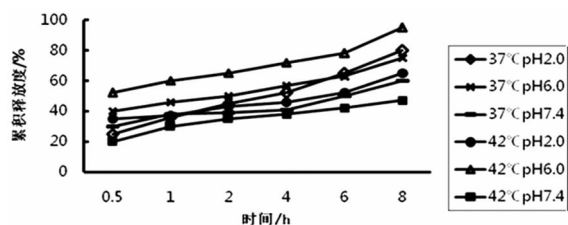


图 4 药物累计释放度曲线图

载药水凝胶在 42℃, pH6.0 条件下释放药物最快,0.5h 快速释放药物 50% 以上,8h 累计药物释放达 90% 以上。

3 讨论

肿瘤是目前世界范围内死亡率最高的疾病之一,目前针对肿瘤的主要治疗手段有外科切除和放化疗法^[7]。化疗药物在杀死癌细胞的同时,对正常细胞也有严重的损伤作用,患者在化疗时极易发生骨髓抑制、消化障碍、炎症反应等严重的毒副作用。因此,选择合适的载药体系传输抗癌药物,使其可以靶向作用于肿瘤细胞,以避免对正常细胞造成损伤,是抗肿瘤药物研发的热点之一。

有研究表明,肿瘤组织部位为微酸环境,pH 为 6.5~7.2,低于正常组织;温度约为 42℃,略高于正常体温;肿瘤细胞对于短时间、高浓度的药物更为敏感^[8]。为此,我们设计并合成了对 pH 和温度两个环境参数双重敏感的水凝胶,选择临床应用较早的抗肿瘤药物 5-Fu 作为模型药物,制备并考查了载药水凝胶的 pH 和温度敏感性。结果表明,这种 pH/温度双重敏感的水凝胶能够有效负载药物,载药率约为 60%;在肿瘤组织低 pH 和较高温度环境条件下,展示出了快速的刺激响应型药物释放行为,0.5h 内可快速释药 50% 以上,使肿瘤部位迅速达到有效治疗浓度;8h 累积释药 90% 以上,表明该凝胶最终可发生蚀解,将搭载的大部分药物释放出来。

靶向给药系统由于能够将药物运送到靶部位,避免抗肿瘤药物的全身性分布,从而降低药物的毒性,提高其治疗指数,在肿瘤治疗领域得到了人们越来越多的关注。伴随着药用新材料和新技术研究的深入发展,安全可控、性能优异的智能水凝胶材料必将得到进一步的研究与开发。

参考文献:

- [1] 乔从德. 聚乙二醇基智能水凝胶的研究进展[J]. 高分子通报, 2010, 1(3): 23-30.
- [2] Cao QR, Piao YN, Choi JS, et al. Design, in vitro release characterization and pharmacokinetics of novel controlled release pellets containing levodropropizine [J]. Pharm Dev Technol, 2014, 19(3): 296-303. DOI: 10. 3109/10837450. 2013. 778871. 296-302.
- [3] Yadollahi M, Gholamali I, Namazi H, et al. Synthesis and characterization of antibacterial carboxymethyl cellulose/ZnO nanocomposite hydrogels [J]. Int J Biol Macromol, 2015, 74: 136-141. DOI: 10. 1016/j. ijbiomac. 2014. 11. 032.
- [4] He H, Li H, Tang X. Preparation of pH-dependent modified-release pellets of urapidil to improve its bioavailability [J]. Pharm Dev Technol, 2011, 16(3): 212-218. DOI: 10. 3109/10837451003592191.
- [5] Li G, Guo L, Wen Q, et al. Thermo- and pH-sensitive ionic-crosslinked hollow spheres from chitosan-based graft copolymer for 5-fluorouracil release [J]. Int J Biol Macromol, 2013, 55: 69-74. DOI: 10. 1016/j. ijbiomac. 2012. 12. 048.
- [6] Chen X, Liu X, Zhao GH, et al. Design and preparation of intelligent polymeric carriers and its research progress on immobilization of enzymes [J]. Materials Review, 2010, 24(12): 130-136.
- [7] 徐闯, 王筱菊, 王晨宏, 等. pH 和还原性双响应性壳聚糖纳米粒子作为药物传输载体[J]. 高分子学报, 2015(1): 65-71. DOI: 10. 11777/j. issn1000-3304. 2015. 14171.
- [8] Yu LL, Yao L, Yang LY, et al. Research progress of the stimuli responsive drug delivery system [J]. Applied Chemical Industry, 2012, 41(2): 329-335.

(收稿日期 2015-04-02)