

可注射乙酰化乙二醇壳聚糖/ 泊洛沙姆复合水凝胶的制备 及药物缓释研究

Preparation of injectable N-acetyl glycol
chitosan/poloxamer composite hydrogel
for drug release

李 进¹, 候冰娜¹, 韩超越¹, 倪 凯¹,
赵梓年¹, 李征征^{1,2,3,4}

(1 天津科技大学 化工与材料学院, 天津 300457; 2 天津科技大学
天津市制浆造纸重点实验室, 天津 300457; 3 复旦大学 聚合物
分子工程国家重点实验室, 上海 200433; 4 天津科技大学
天津市海洋资源与化学重点实验室, 天津 300457)

LI Jin¹, HOU Bing-na¹, HAN Chao-yue¹, NI Kai¹,
ZHAO Zi-nian¹, LI Zheng-zheng^{1,2,3,4}

(1 College of Chemical Engineering and Materials, Tianjin University of
Science & Technology, Tianjin 300457, China; 2 Tianjin Key Laboratory
of Pulp and Paper, Tianjin University of Science & Technology,
Tianjin 300457, China; 3 State Key Laboratory of Molecular
Engineering of Polymers, Fudan University, Shanghai 200433,
China; 4 Tianjin Key Laboratory of Marine Resources and
Chemistry, Tianjin University of Science & Technology,
Tianjin 300457, China)

摘要: 泊洛沙姆(poloxamer)是一种温敏性聚合物,在浓度为 15.0%(质量分数,下同)~30.0%时可形成凝胶。为改善泊洛沙姆在体温下的成胶浓度和药物缓释性能,以泊洛沙姆 407 为基底,与新型温敏性乙酰化乙二醇壳聚糖复合,制得了温敏性乙酰化乙二醇壳聚糖/泊洛沙姆复合水凝胶。通过傅里叶变换红外光谱(FT-IR)、试管倒置法、旋转流变仪、扫描电子显微镜(SEM)和紫外-可见分光光度计(UV-vis)对乙酰化乙二醇壳聚糖/泊洛沙姆的结构、温敏性、力学性能、微观形貌和体外药物释放性能进行表征。结果表明,乙酰化乙二醇壳聚糖/泊洛沙姆溶液具有热可逆温敏性溶胶-凝胶转变行为。通过控制乙酰化乙二醇壳聚糖/泊洛沙姆的质量比,能够使溶胶-凝胶转变温度处于室温与体温(25~37℃)之间,缩短凝胶化时间(382 s),降低泊洛沙姆 407 在体温下的成胶浓度(6%)。乙酰化乙二醇壳聚糖/泊洛沙姆复合水凝胶具有高度孔隙化的三维结构,其孔径大小处于 10~60 μm 范围内,且表现出较高的力学性能。乙酰化乙二醇壳聚糖/泊洛沙姆复合水凝胶对抗癌药物吉西他滨具有缓释作用,载药凝胶的释药时间可达 72 h。乙酰化乙二醇壳聚糖/泊洛沙姆复合水凝胶在可注射药物缓释载体方面具有重要的应用前景。

关键词: 泊洛沙姆;乙酰化乙二醇壳聚糖;溶胶-凝胶转变;药物缓释载体

doi: 10.11868/j.issn.1001-4381.2019.001004

中图分类号: O648.17 文献标识码: A 文章编号: 1001-4381(2020)05-0083-08

Abstract: Poloxamer is a thermo-sensitive polymer that can form gel at a concentration of 15.0% (mass fraction, the same as below)-30.0%. In order to decrease the gelatinization concentration and improve drug release properties of poloxamer at body temperature, thermo-sensitive N-acetyl glycol chitosan/poloxamer composite hydrogel was prepared by complexing N-acetyl glycol chitosan with poloxamer 407 (GC/P₄₀₇). The structure, thermo-sensitivity, mechanical properties, morphology and *in vitro*

drug release properties of GC/P₄₀₇ were characterized by FT-IR, tube inverting method, rheometer, SEM and UV-vis spectroscopy. The GC/P₄₀₇ solution shows reversible thermo-sensitive sol-gel transition behavior, and the sol-gel transition temperature is well controlled in the range of 25-37 °C by regulating the ratio of GC/P₄₀₇, which shortens the gelation time and the gelatinization concentration(6%) of poloxamer 407 at body temperature. GC/P₄₀₇ composite hydrogel, which has a highly porous three-dimensional structure with pore size of 10-60 μm as demonstrated by SEM, exhibits high mechanical properties. In addition, the GC/P₄₀₇ composite hydrogel shows sustained release behavior of the anticancer drug gemcitabine, and the release time of the drug-loaded gel can reach 72 h. GC/P₄₀₇ composite hydrogel shows the potential for biomedical application as injectable drug delivery carrier.

Key words: poloxamer; N-acetyl glycol chitosan; sol-gel transition; drug release carrier

水凝胶是由亲水聚合物组成的三维网状结构,具有良好的生物相容性,因而在生物医用领域得到了广泛应用^[1-4]。温敏性水凝胶由于其能够响应温度变化而发生体积相变或溶胶-凝胶转变,在室温下为具有良好流动性的液体,而当温度升高至接近体温时则转变为水凝胶^[2]。近年来,对温敏性水凝胶作为原位形成可注射凝胶体系的研究受到广泛关注^[5-7]。温敏性可注射水凝胶由于独特的温敏性溶胶-凝胶转变行为,使其在注射前实现对药物或细胞的封装,而在注射位点迅速形成凝胶,达到局部给药的效果^[8-10],因而在药物缓释载体及组织工程支架等领域得到广泛应用^[11-12]。

泊洛沙姆(poloxamer)是一种聚氧乙烯-聚氧丙烯-聚氧乙烯(PEO-PPO-PEO)三嵌段共聚物,其化学式为 $\text{HO}[\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}]_x[\text{CH}_2\text{CH}_2]_y\text{CH}_2\text{O}]_y[\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}]_x\text{OH}$, $y > 14$ 。当泊洛沙姆达到临界凝胶温度时,在水溶液中,泊洛沙姆链上疏水性 PPO 嵌段脱水,PEG 遇水膨胀,从而形成了以 PPO 为疏水内核,PEG 为亲水外核的球状胶束,当温度升高,加剧了胶束的缠结和堆砌,从而发生溶胶-凝胶转变行为^[13-14]。泊洛沙姆这种独特的疏水内核-亲水外核的结构特点,可应用于药物载体,亲水性药物分布在胶束外的自由溶剂中,而疏水性药物则被包裹在胶束内部^[14]。PPO-PEO-PPO 三嵌段结构具有可逆的溶胶-凝胶转变特性,在注射给药方面有很大的应用前景^[15-16]。然而,在实际应用中,泊洛沙姆也存在着一些问题,如泊洛沙姆的温敏性是有局限性的,其对浓度有很大的依赖性,当浓度为 15.0%(质量分数,下同)~30.0%时才能够形成凝胶。泊洛沙姆水凝胶药物释放时间较短(1~2天),难以达到药物缓释效果,使得泊洛沙姆 407 在药物载体中的应用受到一定限制^[17-19]。

乙酰化乙二醇壳聚糖(GC)是由乙二醇壳聚糖通过 N-乙酰化反应制得的一种温敏性高分子。乙酰化乙二醇壳聚糖溶液具有热可逆温敏性溶胶-凝胶转变

行为,通过控制乙酰化乙二醇壳聚糖的乙酰度和溶液浓度,能够使溶胶-凝胶转变温度处于室温至体温(25~37 °C)之间。前期研究表明乙酰化乙二醇壳聚糖的溶胶-凝胶转变浓度较低(4%~7%),具有高度孔隙化且孔隙之间相互连通的三维结构,并对抗癌药物吉西他滨具有缓释作用,载药凝胶的释药时间可达3~5天^[20]。

本研究为降低泊洛沙姆温敏水凝胶的溶胶-凝胶转变浓度,以乙酰化乙二醇壳聚糖(GC,乙酰度为 89.90%)与泊洛沙姆 407(P₄₀₇)制备复合温敏水凝胶,考察了不同质量比对 GC/P₄₀₇ 复合水凝胶性能的影响。采用傅里叶红外光谱(FT-IR)、试管倒置法、扫描电子显微镜(SEM)和旋转流变仪对 GC/P₄₀₇ 复合水凝胶结构特征、温敏性、微观形貌和动态黏弹性进行表征,并考察了 GC/P₄₀₇ 的质量比对其溶胶-凝胶转变温度及溶胀性质的影响。以吉西他滨为模型药物,采用紫外-可见分光(UV-vis)光度计,对 GC/P₄₀₇ 水凝胶在 37 °C 下的体外药物释放性能进行了测试。

1 实验材料与方法

1.1 试剂与仪器

乙二醇壳聚糖购于和光制药工业株式会社,纯度为 60%,聚合度 > 400;乙酸酐(Ac₂O)购于西亚试剂公司,纯度为 99.5%;无水甲醇购于天津博迪化工股份有限公司,纯度 > 99.5%;吉西他滨,纯度 > 99%,购于上海阿拉丁生物科技有限公司。泊洛沙姆 407 购于德国巴斯夫有限公司,分析纯。

1.2 实验过程

称取 0.3 g 乙二醇壳聚糖粉末于烧杯中,加入 45 mL 去离子水,磁力搅拌至粉末完全溶解。加入 45 mL 无水甲醇,磁力搅拌 15~20 min 后,按照乙酸酐与乙二醇壳聚糖上氨基摩尔比移取一定量的乙酸

酐,并在磁力搅拌下,缓慢滴加到烧杯中,反应 24 h 后,将溶液倒入渗析袋中,用大量去离子水渗析 2 天,经冷冻干燥后,得到白色絮状的乙酰化乙二醇壳聚糖产物^[20]。

GC/P₄₀₇复合水凝胶制备的具体步骤为:称取一定质量比(0.3:1,0.5:1,0.7:1,1.0:1)的 GC 和泊洛沙姆 407 于血清瓶中,加入 1 mL 去离子水,用漩涡振荡器振荡 5~10 min,在 4 ℃ 下溶解 1 天,制得 GC/P₄₀₇复合水凝胶样品。

1.3 测试与性能表征

采用 MAGNA560 型傅里叶红外光谱仪对 GC/P₄₀₇复合水凝胶样品进行红外光谱测定,样品用 KBr 压片,波数范围为 400~4000 cm⁻¹,扫描 32 次,分辨率为 4 cm⁻¹。采用 JSM-7000F 型场致发射扫描电子显微镜观察 GC/P₄₀₇复合水凝胶的微观形貌。GC/P₄₀₇复合水凝胶进行液氮淬冷,制成切片,冷冻干燥 24 h 后进行喷金处理。

通过 RS6000 旋转流变仪测试 GC/P₄₀₇复合水凝胶的动态黏弹性。将水凝胶样品放置于行板之间,调节板间距为 1.0 mm。设定温度为 37 ℃,测定储能模量(*G'*)和损耗模量(*G''*)随时间(0~1000 s)和频率(0~10 Hz)的变化关系;测定 *G'* 和 *G''* 随温度(5~45 ℃)变化关系,测试条件为频率 1 Hz,应变 0.1%,*G'* 与 *G''* 曲线的交点则为溶胶-凝胶温度转变点。

通过 Mini-1024 型紫外-可见分光光度计(UV-vis)测试 GC/P₄₀₇复合水凝胶对抗癌药物吉西他滨的体外药物释放性能。在 4 ℃ 下,将 GC/P₄₀₇ 和吉西他滨溶于 PBS 溶液中。在 5 mL 的试管中配制 1 mL 的 GC/P₄₀₇溶液,吉西他滨的最终浓度为 10 mg/mL,在 37 ℃ 保持 30 min,制得 GC/P₄₀₇载药凝胶。将每个试管中的载药凝胶顶部缓慢滴加 3 mL PBS 后,置于 37 ℃ 的恒温水浴摇床中进行培养,振荡速度为 20 r/min,经过一定时间后,将 3 mL PBS 移除,并加入等体积的新鲜 PBS 来补偿释放介质。释放介质中药物浓度和累积释放量可通过吉西他滨标准曲线计算,其中标准曲线通过 Mini-1024 型紫外-可见分光光度计绘制。

2 结果与分析

2.1 GC/P₄₀₇复合水凝胶的制备与表征

以泊洛沙姆 407 为基底,固定 P₄₀₇ 浓度为 6%,分别加入不同量的 GC 制备 GC/P₄₀₇复合水凝胶,并测试溶胶-凝胶转变温度,配方如表 1 所示。图 1 为泊洛沙姆 407 和不同质量比(0.3:1,0.5:1,0.7:1,1.0:1)的 GC/P₄₀₇复合水凝胶样品的红外光谱图。结果表

明,与泊洛沙姆 407 谱图相比,GC/P₄₀₇样品在 1654, 1559 cm⁻¹处分别出现酰胺基上羰基和 N—H 的弯曲振动峰,说明成功制得 GC/P₄₀₇复合水凝胶。

表 1 GC/泊洛沙姆复合水凝胶的配方
Table 1 Formula of GC/poloxamer complex hydrogel

Sample	Mass ratio	T/℃
GC/P ₄₀₇ -1	0.3:1	39.1
GC/P ₄₀₇ -2	0.5:1	37.6
GC/P ₄₀₇ -3	0.7:1	34.3
GC/P ₄₀₇ -4	1.0:1	28.5

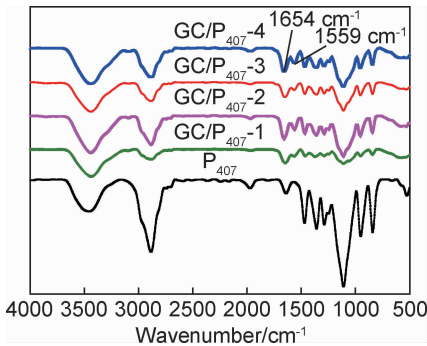


图 1 不同质量比 GC/P₄₀₇的复合水凝胶样品的红外光谱图
Fig. 1 FT-IR spectra of GC/P₄₀₇ composite hydrogel with different mass ratio

通过试管倒置法测定了不同配比的 GC/P₄₀₇复合水凝胶的溶胶-凝胶转变温度。图 2 为 GC/P₄₀₇复合水凝胶的溶胶-凝胶化转变温度随 GC/P₄₀₇的质量比变化关系。浓度为 6% 纯泊洛沙姆 407 样品未出现溶胶-凝胶转变,GC/P₄₀₇复合水凝胶的溶胶-凝胶转变温度为 28.5~39.1 ℃ 之间,样品 GC/P₄₀₇(0.3:1,0.5:1,0.7:1,1.0:1)凝胶化温度分别为 39.1,37.6,34.3,28.5 ℃。结果表明,随着 GC 与 P₄₀₇的质量比增加,溶胶-凝胶转变温度降低。通过控制 GC 的加入量使 GC/P₄₀₇复合水凝胶的溶胶-凝胶化转变温度控制在

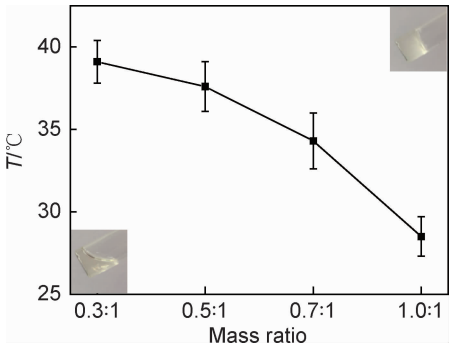


图 2 管反转法测定的 GC/P₄₀₇的溶胶-凝胶转变相图
Fig. 2 Sol-gel transition phase diagram of GC/P₄₀₇ measured by tube inverting method

25~37 ℃ 之间,有利于其应用在药物缓释载体。此外,当温度由体温降至室温时,凝胶状的 GC/P₄₀₇ 复合水凝胶会重新转变为溶胶状态,这一现象说明 GC/P₄₀₇ 的溶胶-凝胶转变行为具有热可逆性。

2.2 GC/P₄₀₇ 复合水凝胶的微观形貌

图 3 为不同质量比的 GC/P₄₀₇ 复合水凝胶的微观形貌。GC/P₄₀₇ 复合水凝胶具有高度孔隙化且孔隙之间相互连通的结构特点,且孔径在 10~60 μm 范围内。其中样品 GC/P₄₀₇ (0.3 : 1, 0.5 : 1, 0.7 : 1,

1.0 : 1) 的孔径范围分别为 42~60 μm, 40~58 μm, 33~52 μm, 10~34 μm, 随着 GC/P₄₀₇ 质量比的增加,孔径逐渐缩小。随着 GC 的加入,GC 的疏水基团乙酰基增多,在温度升高时,GC/P₄₀₇ 复合水凝胶的疏水作用增强,进而使交联密度增加,导致了孔径逐渐缩小。结果说明,通过控制 GC/P₄₀₇ 的质量比能够实现对孔径的调节。GC/P₄₀₇ 复合水凝胶具有多孔隙网状结构,在药物缓释载体及组织工程支架方面具有潜在的应用价值。

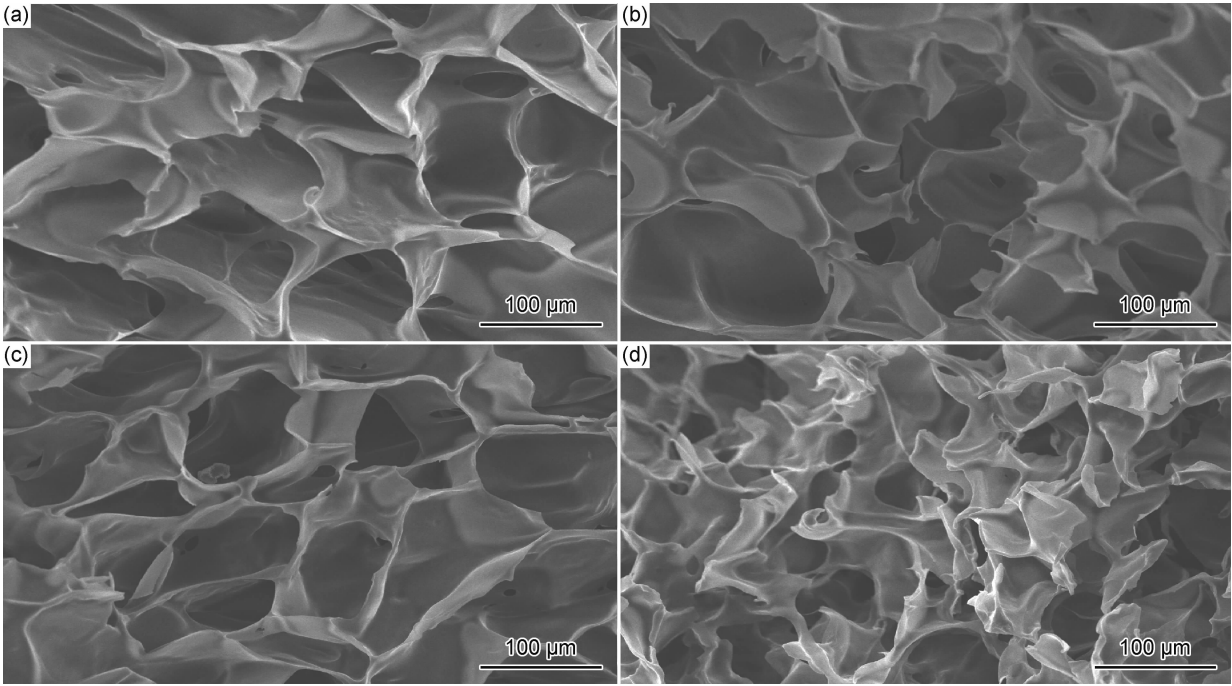


图 3 比例为 0.3 : 1(a), 0.5 : 1(b), 0.7 : 1(c) 和 1.0 : 1(d) 的 GC/P₄₀₇ 复合水凝胶的 FE-SEM 图

Fig. 3 FE-SEM images of GC/P₄₀₇ composite hydrogel with different ratio 0.3 : 1(a), 0.5 : 1(b), 0.7 : 1(c) and 1.0 : 1(d)

2.3 GC/P₄₀₇ 复合水凝胶的温敏性溶胶-凝胶转变

通过流变学研究确定 GC/P₄₀₇ 复合水凝胶的黏弹性与温度的关系。图 4 为 GC/P₄₀₇ 复合水凝胶的储能模量(G')和损耗模量(G'')随温度的变化曲线。不同质量比(0.3 : 1, 0.5 : 1, 0.7 : 1, 1.0 : 1)的 GC/P₄₀₇ 复合水凝胶的 T_{gel} 值分别为 39.1, 37.6, 34.3, 28.5 ℃。在初始温度范围(低于 T_{gel}), G' 低于 G'' , 表明 GC/P₄₀₇ 没有发生溶胶-凝胶转变。随着温度升高超过 T_{gel} , GC/P₄₀₇ 的 G' 迅速增加, 导致在特定温度 T_{gel} 下与 G'' 交叉, 表明 GC/P₄₀₇ 发生溶胶-凝胶相变。由于 GC 的添加, 增强了 GC/P₄₀₇ 的疏水相互作用, GC/P₄₀₇ 复合水凝胶比泊洛沙姆 407 水凝胶在更低的浓度下表现出温敏性溶胶-凝胶转变。随着 GC 量的增加, 溶胶-凝胶转变温度逐渐降低。通过控制 GC 添加量能够控制 GC/P₄₀₇ 水凝胶的溶胶-凝胶转变温度, 降低泊洛沙姆 407 在体温下的溶胶-凝胶转变浓度。与其他温敏水

凝胶体系相比, 乙酰化乙二醇壳聚糖和泊洛沙姆本身具有温度敏感性, 不需要引入其他化学添加剂(如交联剂, 盐等), 更适合在生物医学领域的应用。

图 5 为不同质量比(0.3 : 1, 0.5 : 1, 0.7 : 1, 1.0 : 1)的 GC/P₄₀₇ 水溶液在 37 ℃ 下的时间依赖性流变行为, 其凝胶时间分别在 941, 826, 493, 382 s。随着 GC 量的增加, GC/P₄₀₇ 水溶液在 37 ℃ 下表现出更快的溶胶-凝胶转变。由于随着 GC 的加入, GC 的疏水基团乙酰基增多, GC/P₄₀₇ 复合水凝胶的疏水作用增强, 导致溶胶-凝胶转变加快。

2.4 GC/P₄₀₇ 复合水凝胶的力学性能

采用流变仪研究了 GC/P₄₀₇ 复合水凝胶的力学性能。图 6 为 GC/P₄₀₇ 复合水凝胶的 G' 和 G'' 随频率的变化曲线。不同质量比(0.3 : 1, 0.5 : 1, 0.7 : 1, 1.0 : 1)的 GC/P₄₀₇ 复合水凝胶的最高 G' 值分别为 914.254, 1001.037, 1153.395, 1456.414 Pa。GC/P₄₀₇

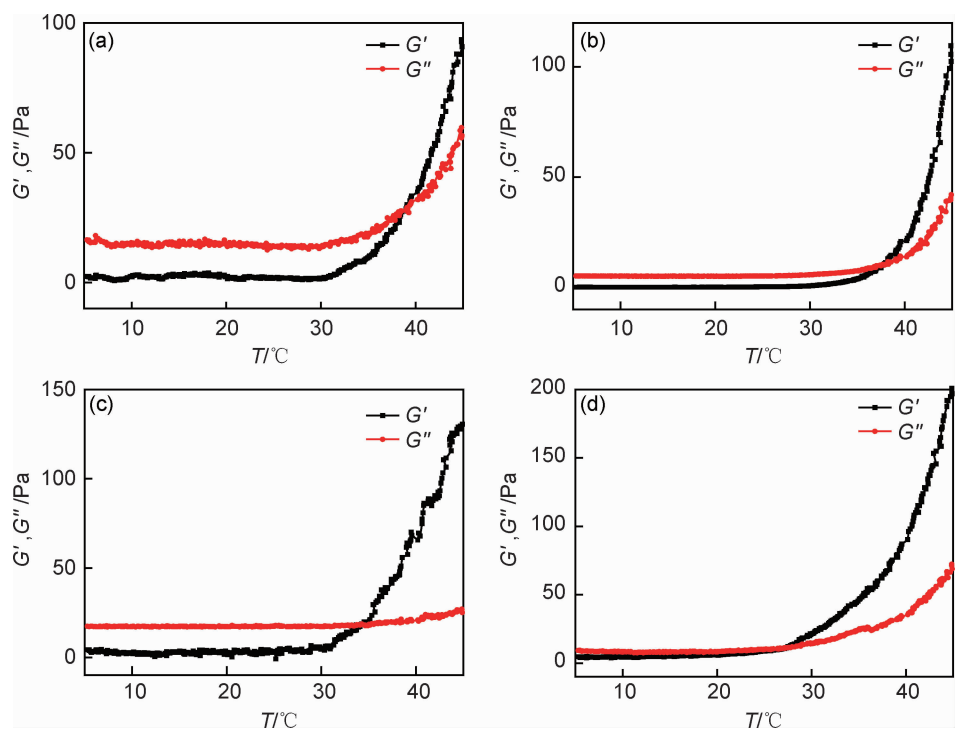


图 4 比例为 0.3 : 1(a), 0.5 : 1(b), 0.7 : 1(c) 和 1.0 : 1(d) 的 GC/P₄₀₇ 复合水凝胶的温度依赖性流变行为

Fig. 4 Temperature dependent rheological behavior of GC/P₄₀₇ composite hydrogel with different ratio 0.3 : 1(a), 0.5 : 1(b), 0.7 : 1(c) and 1.0 : 1(d)

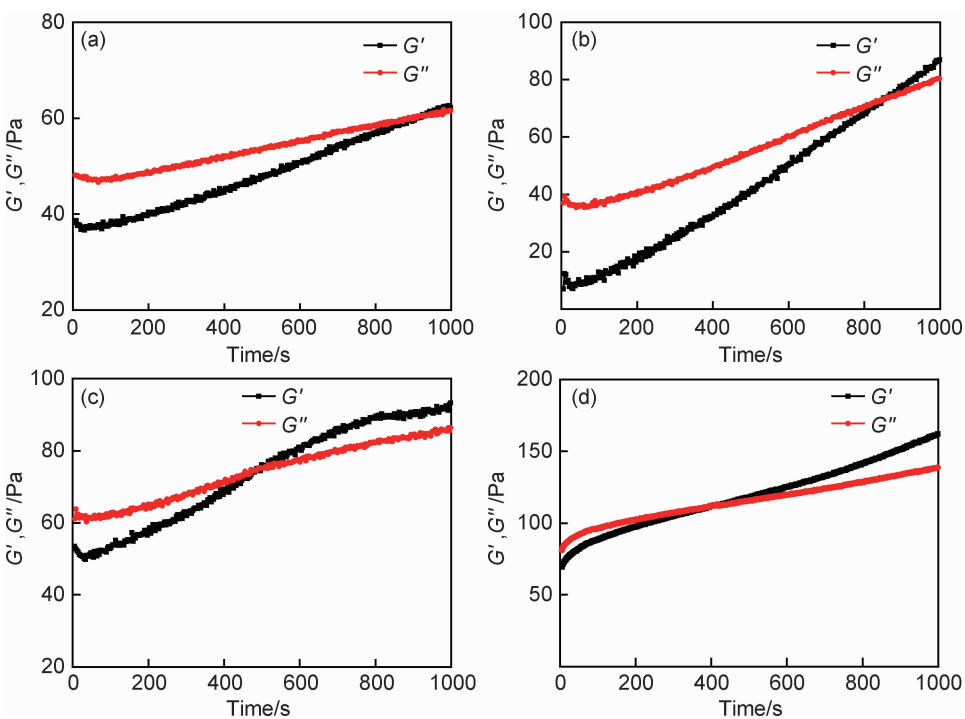


图 5 比例为 0.3 : 1(a), 0.5 : 1(b), 0.7 : 1(c) 和 1.0 : 1(d) 的 GC/P₄₀₇ 复合水凝胶的时间依赖性流变行为

Fig. 5 Time dependent rheological behavior of GC/P₄₀₇ composite hydrogel with different ratio 0.3 : 1(a), 0.5 : 1(b), 0.7 : 1(c) and 1.0 : 1(d)

水凝胶(1.0 : 1)的 G' 值高于其他组分水凝胶的 G' 值, 随着 GC 含量增加, 在温度升高时 GC/P₄₀₇ 的疏水相互

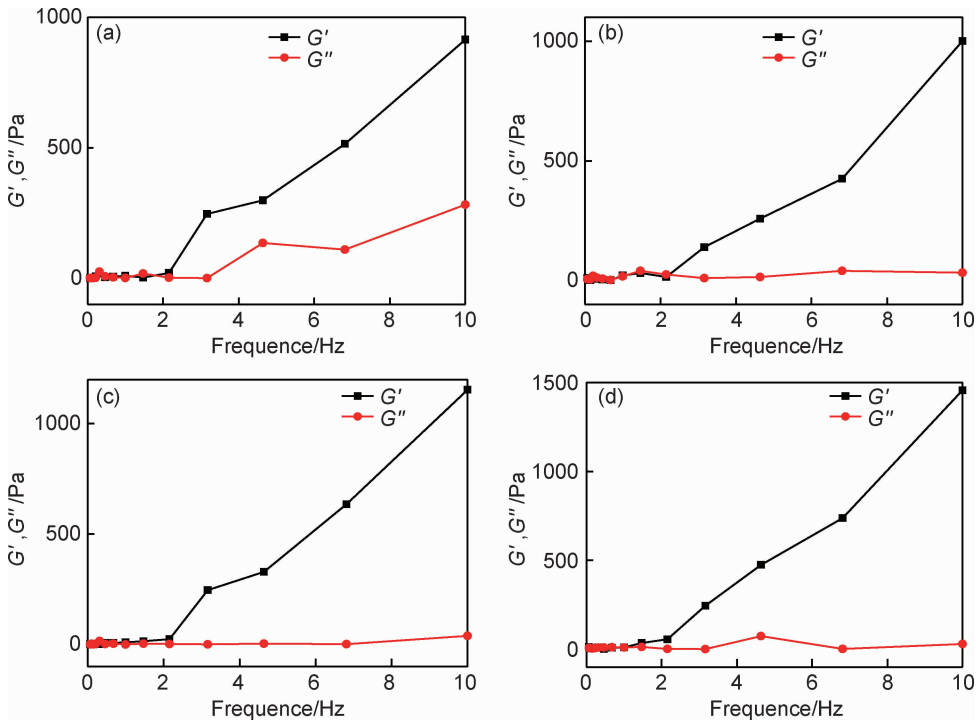


图 6 比例为 0.3 : 1(a), 0.5 : 1(b), 0.7 : 1(c) 和 1.0 : 1(d) 的 GC/P₄₀₇ 复合水凝胶的频率依赖性流变行为

Fig. 6 Frequency dependent rheological behavior GC/P₄₀₇ composite hydrogel with different ratio 0.3 : 1(a), 0.5 : 1(b), 0.7 : 1(c) and 1.0 : 1(d)

作用增强,具有较高的交联密度。因此,GC 的加入可以提高泊洛沙姆水凝胶的机械强度,并扩展其在生物医学领域的应用^[21]。

2.5 GC/P₄₀₇ 复合水凝胶的溶胀性能

图 7 为 GC/P₄₀₇ 复合水凝胶在 37 ℃ 下溶胀行为随时间的变化曲线。不同质量比 (0.3 : 1, 0.5 : 1, 0.7 : 1, 1.0 : 1) 的 GC/P₄₀₇ 复合水凝胶的最高溶胀率分别为 1.34, 1.26, 1.19, 1.15, 即 GC/P₄₀₇ 复合水凝胶的溶胀率取决于 GC 添加量。GC/P₄₀₇ 水凝胶 (1.0 : 1) 的溶胀率低于其他组分水凝胶,这是由于 GC 含量较高,疏水基团乙酰基增多使得聚合物疏水相互作用增强,交联密度增加。GC/P₄₀₇ 复合水凝胶的溶胀平衡

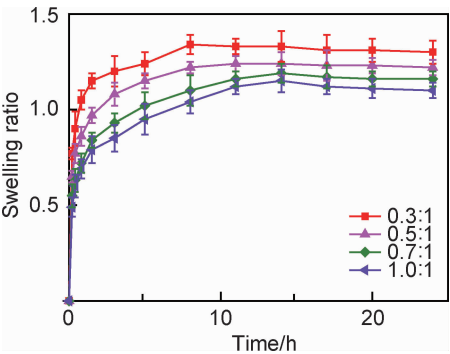


图 7 GC/P₄₀₇ 复合水凝胶的溶胀性能

Fig. 7 Swelling properties of GC/P₄₀₇ composite hydrogel

时间分别为 8, 11, 14 h 和 14 h。结果表明,GC 的质量比越高,当温度升高时,GC/P₄₀₇ 复合水凝胶的疏水相互作用越强,交联密度越高,吸水速度越慢,溶胀率越低^[22]。

2.6 GC/P₄₀₇ 复合水凝胶的体外药物释放性能

将吉西他滨作为模型药物载入 GC/P₄₀₇ 复合水凝胶中进行体外累积药物释放率研究。图 8 为 GC/P₄₀₇ 复合水凝胶在 37 ℃ 下的吉西他滨体外释放随时间的变化曲线。累积药物释放率 A_r 可通过式 (1)^[23] 计算:

$$A_r = \frac{V_0 \times c_t + V \times \sum_{n=1}^{t-1} c}{m} \times 100\% \quad (1)$$

式中: V_0 为释放介质的总体积; c_t 为某测量点的 PBS 中吉西他滨的浓度; V 为每次所取 PBS 的体积; t 为测试药物释放次数; c 为每次取 PBS 的浓度; n 为表征释放机制的释放指数; m 为 GC/P₄₀₇ 复合水凝胶的载药量。

如图 8 所示,在初始阶段,GC/P₄₀₇ 复合水凝胶发生一定程度的突释,且累积药物释放率小于 20%,有助于初期抑制肿瘤的生长。随着释放时间的延长,药物释放速率逐渐减慢,曲线斜率接近零,表明 GC/P₄₀₇ 复合水凝胶的药物释放达到平衡。在释放初期,药物在载药凝胶表面和释放介质之间的浓度梯度较大,进而导致突释现象的出现。随着时间的延长,GC/P₄₀₇ 复

合水凝胶内部的药物向外扩散,载药凝胶和释放介质中药物的浓度梯度逐渐降低,使得药物释放速率减缓。GC/P₄₀₇复合水凝胶的药物释放可达 72 h,表明 GC/P₄₀₇复合水凝胶在药物释放中具有缓释作用,可作为一种新型抗癌药物释放载体。

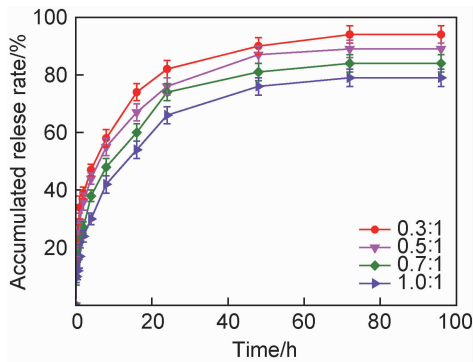


图 8 GC/P₄₀₇复合水凝胶的体外药物释放性能
Fig. 8 *In vitro* release profiles of GC/P₄₀₇ composite hydrogel

2.7 药物释放动力学

通过绘制累积吉西他滨释放量与时间的关系图并将实验释放数据拟合到下面的幂律方程中确定指数来分析药物释放动力学^[24]。

$$\frac{M_t}{M_\infty} = Kt^n$$

(2)

式中: M_t 和 M_∞ 分别是在时间 t 和平衡时释放药物的累积量; K 是与水凝胶基质和药物性质有关的速率常数; n 是表征释放机制的释放指数。

根据 n 的数值,分为 4 种释放模式:(1) $n=0.5$ 的值表明 Fickian 或 Case I 释放行为;(2) $n=1$ 的值是指 non-Fickian 或 Case II 释放方式,形态突然变化,其药物载体具有突释行为;(3)如果 $0.5 < n < 1$,则释放行为异常,其载体结构松弛;(4) $n < 0.5$ 的值表示 pseudo-Fickian 释放行为,其中释放曲线类似于 Fickian 曲线,但最终平衡非常缓慢^[24]。

如表 2 所示,所有水凝胶释放中的 n 值在 0.29 至 0.46 的范围内,显示出 Pseudo-Fickian 机制,这表明吉西他滨通过扩散方式释放。

表 2 GC/泊洛沙姆复合水凝胶的释放吉西他滨性能
Table 2 Release characteristics of encapsulated gemcitabine from GC/poloxamer complex hydrogel

Hydrogel composition	k	n	R^2	Transport mechanism
GC/P ₄₀₇ -1	0.31	0.46	0.993	Pseudo-Fickian
GC/P ₄₀₇ -2	0.27	0.37	0.991	Pseudo-Fickian
GC/P ₄₀₇ -3	0.25	0.30	0.991	Pseudo-Fickian
GC/P ₄₀₇ -4	0.24	0.29	0.992	Pseudo-Fickian

3 结论

(1)将 GC 与泊洛沙姆 407 复合制备 GC/P₄₀₇复合水凝胶,GC/P₄₀₇复合水凝胶能够降低泊洛沙姆 407 在体温下的成胶浓度,使溶胶-凝胶转变温度处于室温与体温(25~37 ℃)之间。

(2)随着 GC 质量比的增大,GC/P₄₀₇复合水凝胶的凝胶化时间缩短为 382 s。GC/P₄₀₇复合水凝胶具有高度孔隙化的三维结构,其孔径大小处于 10~60 μm 范围内,且表现出较高的力学性能(1.46 kPa)。

(3)GC/P₄₀₇复合水凝胶对抗癌药物吉西他滨具有缓释作用,载药凝胶的释药时间可达 72 h。因此,GC/P₄₀₇复合水凝胶在可注射药物缓释载体方面具有很好的应用前景。

参考文献

[1] SADIA A,SHAISTA K,ATIF I,et al. Controlled release of Montelukast sodium from pH-sensitive injectable hydrogels[J]. *Int J Biol Macromol*,2015,80:240-245.

[2] SIVASHANMUGAM A,RAJENDRAN A K,PRIYA M V,et al. An overview of injectable polymeric hydrogels for tissue engineering[J]. *Eur Polym J*,2015,72:543-565.

[3] CONG T H,NGUYEN M K,LEE D S. Biodegradable pH/temperature-sensitive oligo (β-amino ester urethane) hydrogels for controlled release of doxorubicin[J]. *Acta Biomater*,2011,7:3123-3130.

[4] NGUYEN Q V,DAI P H,PARK J H,et al. Injectable polymeric hydrogels for the delivery of therapeutic agents;a review[J]. *Eur Polym J*,2015,72:602-619.

[5] SYTZE J B,KRISTEL W M B,PIETER J D,et al. Hydrogels in a historical perspective: from simple networks to smart materials [J]. *J Control Release*,2014,190:254-273.

[6] NIELS M B S,EMILIA B,MATHEW P,et al. Injectable microgel-hydrogel composites for prolonged small-molecule drug delivery[J]. *Acta Biomater*,2014,10:4143-4155.

[7] PAUL Z E,GARY W L,HUA W,et al. A functionalized, injectable hydrogel for localized drug delivery with tunable thermosensitivity:synthesis and characterization of physical and toxicological properties[J]. *J Control Release*,2015,208:76-84.

[8] LIN C,ZHAO P,LI F,et al. Thermosensitive *in situ*-forming dextran-pluronic hydrogels through Michael addition[J]. *Mater Sci Eng:C*,2010,30:1236-1244.

[9] PAN Z,SUN H,XIE B,et al. Therapeutic effects of gefitinib-encapsulated thermosensitive injectable hydrogel in intervertebral disc degeneration[J]. *Biomaterials*,2018,160:56-68.

[10] MONIER M,AYAD D M,WEI Y,et al. Preparation of cross-linked chitosan/glyoxal molecularly imprinted resin for efficient chiral resolution of aspartic acid isomers[J]. *Biochem Eng J*,2010,51: 140-146.

[11] GAO G,JIANG Y W,JIA H R,et al. Copper oxide nanoparticles

- induce enhanced radiosensitizing effect *via* destructive autophagy [J]. *Biomaterials*, 2019, 188: 83-95.
- [12] LIU X, YANG Y, NIU X, et al. An *in situ* photocrosslinkable platelet rich plasma-complexed hydrogel glue with growth factor controlled release ability to promote cartilage defect repair[J]. *Acta Biomater*, 2017, 62: 179-187.
- [13] LEE CK, CHOI JS, KIM IS, et al. Decanoic acid-modified glycol chitosan hydrogels containing tightly adsorbed palmityl-acylated exendin-4 as a long-acting sustained-release anti-diabetic system [J]. *Acta Biomater*, 2014, 10: 812-820.
- [14] LI M, LIU X, TAN L, et al. Noninvasive rapid bacteria-killing and acceleration of wound healing through photothermal/photodynamic/copper ion synergistic action of a hybrid hydrogel[J]. *Biomater Sci*, 2018, 6(8): 2110-2121.
- [15] JIANG X, LIU H, ZHOU G, et al. Two-dimensional black phosphorus: synthesis, modification, properties, and applications[J]. *J Controlled Release*, 2017, 259: 161-162.
- [16] CHYTIL P, SIROVA M, KUDLACOVA J, et al. Bloodstream stability predetermines the antitumor efficacy of micellar polymer-doxorubicin drug conjugates with pH-triggered drug release [J]. *Mol Pharm*, 2018, 15(9): 3654-3663.
- [17] ELIE Z, SHREYAR, ROBERTRG, et al. Chitosan-based scaffolds for the support of smooth muscle constructs in intestinal tissue engineering[J]. *Biomaterials*, 2012, 33: 4810-4817.
- [18] CHO I S, CHO M. O, LI Z, et al. Synthesis and characterization of a new photo-crosslinkable glycol chitosan thermogel for biomedical applications[J]. *Carbohydr Polym*, 2016, 144: 59-67.
- [19] LUO C, XU G, WANG X, et al. Self-reinforcement and protein sustained delivery of hyaluronan hydrogel by tailoring a dually cross-linked network[J]. *Mater Sci Eng: C*, 2015, 46: 316-324.
- [20] 李征征, 徐子扬, 高留意, 等. 温敏性乙二醇壳聚糖水凝胶的制备及药物缓释性能高等学校化学学报[J]. 2016, 37(12): 2299-2305.
- LI Z Z, XU Z Y, GAO L Y, et al. Preparation and characterization of thermo-sensitive N-acetyl glycol chitosan hydrogel for sustained drug release[J]. *Chem J Chinese Universities*, 2016, 37(12): 2299-2305.
- [21] CHEN C, DONG A, YANG J, et al. Preparation and properties of an injectable thermo-sensitive double crosslinking hydrogel based on thiolated chitosan/beta-glycerophosphate [J]. *J Mater Sci*, 2015, 47(5): 2509-2517.
- [22] XU G K, FENG X Q, LI B, et al. Controlled release and assembly of drug nanoparticles *via* pH-responsive polymeric micelles: a theoretical study [J]. *J Phys Chem: B*, 2012, 116(20): 6003-6009.
- [23] HAIDER H, YANG CH, ZHENG WJ, et al. Exceptionally tough and notch-insensitive magnetic hydrogels[J]. *Soft Matter*, 2015, 11: 8253-8261.
- [24] FRANSON N M, PEPPAS N A. Influence of copolymer composition on non-fickian water transport through glassy copolymers [J]. *J Appl Polym Sci*, 1983, 28(4): 1299-131.

基金项目: 2018年度天津市教委科研计划项目(2018KJ110); 天津市海洋资源与化学重点实验室(201706); 天津市制浆造纸重点实验室开放基金资助项目(201809)

收稿日期: 2019-11-05; **修订日期:** 2019-12-04

通讯作者: 李征征(1984—), 女, 副研究员, 博士, 主要从事智能高分子水凝胶及其生物医用的研究, 联系地址: 天津市滨海新区经济技术开发区第十三大街29号天津科技大学泰达校区化工与材料学院(300457), E-mail: li. z. z@tust. edu. cn

(本文责编: 解 宏)