

接枝微球 CPVA-g-PSSS 的制备及其对 5-氟尿嘧啶载药及 体外结肠定位释药特性研究*

门吉英 高保娇** 陈志萍

(中北大学化学工程系 太原 030051)

摘 要 在具有生物相容性的交联聚乙烯醇(CPVA)微球表面,采用铈盐-羟基氧化还原引发体系,实施了
对苯乙烯磺酸钠(SSS)的表面引发接枝聚合,制得了接枝有聚阴离子的接枝微球 CPVA-g-PSSS,采用红外光
谱(FTIR)、扫描电子显微镜(SEM)及 zeta 电位测定等法,对接枝微球的化学结构及物理化学特性进行了表
征.在此基础上重点考察分析了接枝微球 CPVA-g-PSSS 对 5-氟尿嘧啶(5-FU)的吸附(载药)性能与吸附机
理,考察探索了载药微球在不同 pH 介质中的释放行为.实验结果表明,羟基-铈盐氧化还原引发体系可有效
地引发 SSS 在 CPVA 微球的表面接枝聚合,在适宜的反应条件下,可制得 PSSS 接枝度为 16.1 g/100g 的接枝
微球 CPVA-g-PSSS.在酸性介质中,受强静电相互作用的驱动,接枝微球 CPVA-g-PSSS 对 5-FU 分子表现出
很强的吸附能力,吸附容量达 105 mg/g,可实现有效载药.载药微球的释药行为具有强烈的 pH 依赖性,在
pH = 1 的介质中,基本不释药;而在 pH = 7.4 的介质中,则发生突释,表现出良好的结肠定位释药行为.

关键词 对苯乙烯磺酸钠,交联聚乙烯醇微球,接枝聚合,5-氟尿嘧啶,pH 依赖性,结肠定位释放

近年来,在药物控释研究领域,以聚合物为载体材料的药物控释体系的研究得到了大力发展^[1-5],极大地促进了各种缓、控释新制剂(包括口服剂^[6,7]、注射剂^[8,9]、植入剂^[10,11]及透皮制剂^[12,13]等剂型)的研发.在各类聚合物药物控释体系中,活性药物与聚合物基质之间的结合可基本分为 2 种结合方式:第一种方式是通过可水解或生物降解的联接结构将活性药物化学键合到聚合物载体上(聚合物前药)^[14,15],随着联接结构的断裂使药物得以控释;第二种方式是使活性药物以包封、吸附及共混等形式物理结合在聚合物载体中,通过聚合物的崩解与药物的扩散使药物得以释放^[16,17].在智能水凝胶控释体系中,药物与聚合物之间的结合多属于后一种方式^[18,19],该类体系具有制备过程较为简单、释放动力学易于控制等特点.聚乙烯醇(PVA)是一种具有良好生物相容性的聚合物材料,广泛应用于药学、临床医学与组织工程学等研究领域^[20-22],无论是线型聚乙烯醇(PVA)还是交联聚乙烯醇(CPVA),也大量用于药物的缓释与控释体系^[23-25].本研究以交

联聚乙烯醇微球为基质,在 CPVA 微球表面接枝聚合对苯乙烯磺酸钠(SSS),得到接枝微球 CPVA-g-PSSS.将 5-氟尿嘧啶(5-FU)物理吸附与结合在微球表面,形成 pH 依赖型肠溶 5-FU 载药微球,并探索研究其体外释药特性与机理.

5-FU 是目前临床常用的抗肿瘤药物,具有抗癌谱广、效率高等优点,但同时具有体内代谢快、半衰期短(10~20 min)、生物利用度低,对正常细胞的毒性大、对肿瘤细胞选择性差等缺点,口服制剂还会引起严重得胃肠道反应及骨髓中毒等副作用.结肠癌和直肠癌是常见的肠道恶性肿瘤,5-FU 是目前大肠癌化疗首选药物.为了克服 5-FU 的上述缺点,提高大肠癌化疗效率,人们研制口服结肠定位释药系统(oral colon-specific drug delivery system,OCDDS),采用该释药系统可避免口服药物在胃与小肠前端释放,而是将药物定位于结、直肠释放,以提高病变部位药物的局部浓度,减少药剂用量,降低全身副作用,从而提高化疗的有效性和安全性.因此,近些年来 OCDDS 备受医药学研究者的关注与认同^[26,27].目前

* 2012-01-04 收稿,2012-02-21 修稿;山西省青年科学基金(基金号 20110210215)资助项目.

** 通讯联系人,E-mail:gaobaojiao@126.com

OCDDS 释药系统主要有 pH 敏感型、时间控制型和酶控型 3 种类型^[28, 29]。本研究通过分子设计的构思,研究制备 pH 依赖型 5-氟尿嘧啶肠道定位释药微球;采用铈盐-羟基氧化还原引发体系,在生物相容性微球 CPVA 表面引发接枝聚合苯乙烯磺酸钠,将阴离子聚电解质 PSSS 接枝于 CPVA 微球表面,利用接枝微球 CPVA-*g*-PSSS 对 5-FU 的强静电相互作用载药,又利用载药体系对 pH 的敏感性在结肠部位释药。研究结果表明,本研究工作所设计制备的载药微球,在模拟胃液中无药物释放,而在模拟肠液中则会发生突释,表现出良好的 pH 依赖型肠道定位释药特性,类似的研究尚鲜见文献报道。

1 实验部分

1.1 试剂与仪器

聚乙烯醇(PVA,聚合度为 2200,山西三维化工有限公司),试剂级;戊二醛(50%水溶液,天津市百世化工有限公司),分析纯;5-氟尿嘧啶(5-FU,上海邦成化工有限公司);硫酸铈铵(天津市博迪化工有限公司),分析纯;对苯乙烯磺酸钠(SSS,上海康拓化工试剂厂),分析纯,使用前经减压蒸馏提纯;所使用的其他化学品均为市售分析纯试剂。

1700 型傅立叶红外光谱仪(FTIR,美国 Perkin-Elmer 公司);SU-1500 型扫描电子显微镜(SEM,日本 Hitachi 公司);UV-2602 型紫外分光光度计(美国尤尼柯公司);THZ-92C 气浴恒温振荡器(上海博迅实业有限公司);Zetasizer Nano-Z 型 zeta 电位分析仪(英国 Malvern Instrument 公司)。

1.2 接枝微球 CPVA-*g*-PSSS 的制备与表征

1.2.1 交联微球 CPVA 的制备与表征

依据文献^[30]所述方法,在反相悬浮体系中制备交联微球 CPVA,典型步骤为:以溶有 Span 60 的液体石蜡为连续相油相,以溶有 PVA 和戊二醛水溶液为分散相水相,在搅拌下形成反相悬浮体系;以盐酸为催化剂,于 65℃ 的恒温条件下进行交联成球反应(缩醛成醚交联反应),反应 7 h 制得平均粒径为 90 μm 的 CPVA 微球;KBr 压片法测定红外光谱,使用扫描电子显微镜(SEM)观察微球的形貌与粒径,电泳仪测定微球在不同 pH 值条件下的 zeta 电位。

1.2.2 SSS 的表面引发接枝聚合及接枝微球 CPVA-*g*-PSSS 的表征

以文献[30]为参考,在 CPVA 微球表面接枝聚合 SSS,制备接枝微球 CPVA-*g*-PSSS,主要步骤如下:在装有搅拌器、冷凝管及温度计的四口烧瓶中,将聚乙烯醇微球、CPVA(0.2 g)在蒸馏水(10 mL)中浸泡溶胀 10 h,再加入 2.8 g 苯乙烯磺酸钠,通 N_2 30 min 以排除空气;再加入溶解于 15 mL 蒸馏水的 0.1 g 硫酸铈铵溶液和 0.25 mL 浓硫酸,升温至 45℃,在搅拌并在 N_2 保护条件下进行接枝聚合反应;6 h 后结束反应,过滤,得到接枝微球 CPVA-*g*-PSSS。将接枝微球在索氏提取器中用蒸馏水提取 10 h,以除去物理附着的少量聚苯乙烯磺酸钠,然后真空干燥至恒重。系统地改变铈盐浓度及硫酸浓度等,进行接枝聚合反应,考察主要因素对 SSS 接枝聚合的影响规律,并确定适宜的接枝聚合条件。

采用多种手段对接枝微球 CPVA-*g*-PSSS 进行表征:(1)采用 KBr 压片法测定接枝微球 CPVA-*g*-PSSS 的红外光谱,确认其化学结构;(2)使用扫描电子显微镜观察接枝微球 CPVA-*g*-PSSS 的形貌;(3)使用电泳仪测定接枝微球在不同 pH 值条件下的 zeta 电位,绘制 zeta 电位曲线;(4)采用电导滴定法^[31]测定接枝微球 CPVA-*g*-PSSS 表面 PSSS 的接枝度(GD, g/100g)。

1.3 接枝微球 CPVA-*g*-PSSS 对 5-氟尿嘧啶的吸附性能(即载药性能)的测定

1.3.1 等温吸附线的测定

通过吸附动力学的测定,确定了接枝微球 CPVA-*g*-PSSS 对 5-FU 吸附达平衡时间为 5 h。在 0.2 ~ 1.8 mg/mL 的浓度范围内,配制浓度系列变化的 5-FU 水溶液,将 0.05 g 接枝微球 CPVA-*g*-PSSS 分别加入到 15 mL 初浓度不同的 5-FU 溶液中,30℃ 恒温振荡 5 h,静置分离,吸取上层清液,稀释后紫外分光光度法($\lambda = 265 \text{ nm}$)测定平衡浓度,计算平衡吸附量,绘制吸附等温线。

1.3.2 主要因素对吸附容量影响的考察及载药条件的优化

为探究接枝微球 CPVA-*g*-PSSS 对 5-FU 的吸附机理并优化载药条件,考察 2 种主要因素对微球吸附容量的影响:(1)除在 5-FU 水溶液中进行等温吸附实验外,也考察了接枝微球在乙醇中对 5-FU 的吸附性能;(2)用稀盐酸与氢氧化钠调节水介质的 pH 值,进行等温吸附实验,考察了

pH 值对接枝微球吸附容量的影响.

1.4 体外释放度测定实验

1.4.1 不同 pH 值介质中释放度的测定

将 50 mg 饱和吸附了 5-FU 的 CPVA-g-PSSS 微球,分别置于 450 mL pH 值不同的溶液中(其中 3 种为用盐酸调节 pH 为 1.0、3.0、5.0 的水溶液,另外 2 种为 pH 分别为 6.8 及 7.4 的磷酸盐缓冲溶液(PBS)),恒温于 37℃ 并在磁力搅拌(100 r/min)下使载药微球释药. 每隔一定时间,取样 4 mL,再补加 4 mL 相同 pH 值的溶液,以维持介质体积的恒定. 通过紫外分光光度法测定释放介质中 5-FU 的含量,按(1)式计算累积释放率,绘制不同 pH 值介质中药物累积释放率和时间之间的关系曲线.

$$Q\% = \frac{c_n \times V_0 + V_i \sum_{i=1}^{n-1} c_i}{m} \tag{1}$$

式中 $Q\%$ 是累积释放率; c_n (mg/mL) 为第 n 次取样后释放介质中药物的质量浓度; V_0 (mL) 为释放介质的体积; V_i (mL) 为每次取样的体积; c_i (mg/mL) 为第 i 次取样置换时释放液中药物的浓度; m (mg) 为总的载药量.

体外释放度测定实验重复进行了 3 次,标准误差为 5% .

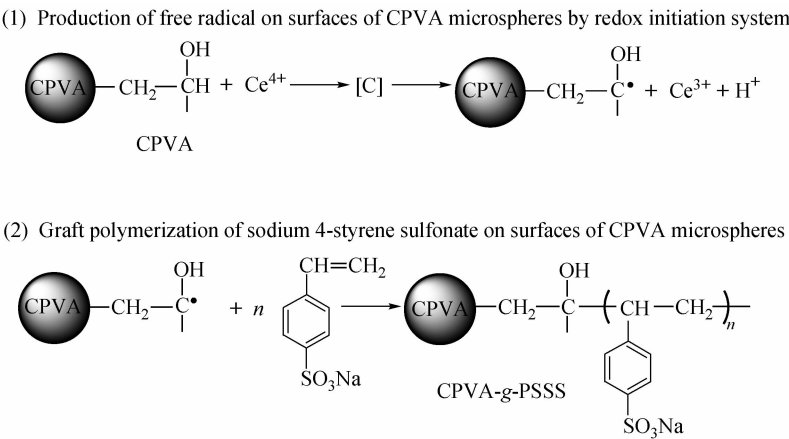
1.4.2 在模拟胃肠液中释放行为的考察

为考察微球在胃肠道中的释放,以 0.1 mol/L HCl, pH = 6.8 和 pH = 7.4 的 PBS 分别作为模拟胃液、模拟小肠液及模拟结肠液,参考药物在人体内的转运时间,将载药微球在诸介质中分别转移放置(并搅拌)0 ~ 2 h, 2 ~ 4 h 和 4 h ~ 15 h,测定累积释放率,考察载药微球在模拟胃肠液中的释放行为.

2 结果与讨论

2.1 在 CPVA 微球表面铈盐引发 SSS 接枝聚合的反应过程

聚乙烯醇交联微球表面含有大量的羟基,根据铈盐氧化还原引发机理^[32,33], Ce^{4+} 会首先与 CPVA 微球表面的羟基发生络合作用,然后发生单电子转移的氧化过程,络合物($[C]$)歧化分解,产生自由基,从而引发对苯乙烯磺酸钠在聚乙烯醇交联微球表面发生接枝聚合,最终制得接枝微球 CPVA-g-PSSS,接枝聚合的反应过程如示意图 1 所示.



Scheme 1 Reaction process of graft polymerization of SSS on CPVA microsphere

2.2 两种微球的表征

2.2.1 红外光谱

图 1 给出了交联微球、CPVA 与接枝微球 CPVA-g-PSSS 的光谱图.

在交联微球 CPVA 的红外光谱中,可以看到交联聚乙烯醇的诸特征吸收峰:3444 cm^{-1} 处的峰为醇羟基(氢键缔合状态)的伸缩振动吸收;2950 cm^{-1} 与 2910 cm^{-1} 处的峰为主链亚甲基 CH_2 的对

称与不对称伸缩振动吸收;1411 cm^{-1} 处的峰为主链次 CH 的弯曲振动吸收;947 cm^{-1} 处的峰则为聚乙烯醇骨架振动吸收. 同时还可以发现缩醛成醚反应后的诸特征吸收:1150 cm^{-1} 处的峰为醚键 C—O—C 的特征吸收;1719 cm^{-1} 处的峰为残留醛基的 C=O 键特征吸收. 在接枝微球 CPVA-g-PSSS 的红外光谱中,出现了若干新峰:于 1655 和 1450 cm^{-1} (几乎与 1411 cm^{-1} 处的峰重叠)处出现了苯环的骨架特征吸收峰,686 cm^{-1} 处的峰为

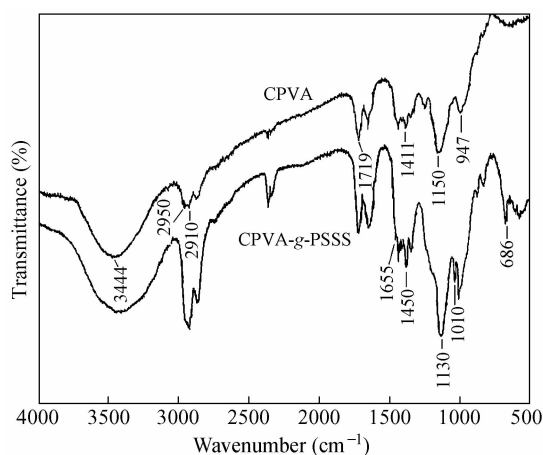


Fig. 1 FTIR spectra of CPVA and CPVA-g-PSSS microspheres

苯环的单取代特征吸收;在 1130 cm^{-1} (几乎与 1150 cm^{-1} 处的峰重叠) 和 1010 cm^{-1} 处出现了磺酸基 $-\text{SO}_3^-$ 的特征吸收峰. 上述谱峰的变化充分表明在交联微球 CPVA 表面上发生了 PSSS 的接枝聚合反应, 形成了接枝微球 CPVA-g-PSSS.

2. 2. 2 扫描电镜照片

图 2 给出了交联微球 CPVA 与接枝微球 CPVA-g-PSSS 的 SEM 照片. 可以看出, 交联微球 CPVA (a) 球形度良好, 粒径比较均匀, 属于凝胶型聚合物微球; 接枝聚合后, 接枝微球 CPVA-g-PSSS (b) 的球形度依然保持良好, 只是微球表面显得较为粗糙, 这是由于交联微球 CPVA 表面接枝了 PSSS 大分子链所导致的.

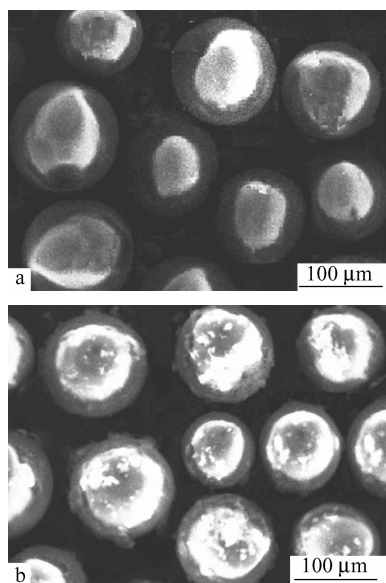


Fig. 2 SEM photographs of crosslinked microspheres CPVA (a) and grafted microspheres CPVA-g-PSSS (b)

2. 2. 3 Zeta 电位曲线

为了探索研究接枝微球 CPVA-g-PSSS 对 5-氟尿嘧啶分子的吸附机理 (即载药机理), 本研究使用电泳仪分别测定了交联微球 CPVA 和接枝微球 CPVA-g-PSSS 在不同 pH 条件下的 zeta 电位, 测定结果示于图 3.

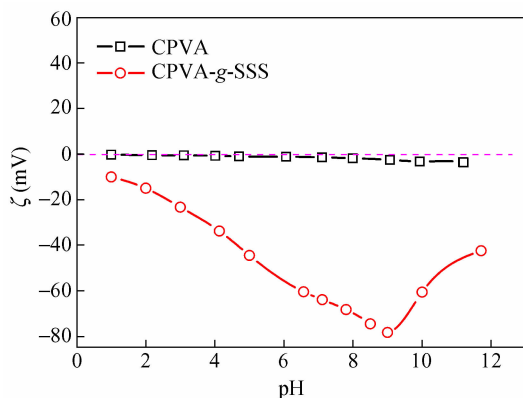


Fig. 3 Zeta potential curves of crosslinked microspheres CPVA and grafted microspheres CPVA-g-PSSS

从图 3 清楚地看到: (1) 交联微球 CPVA 的 zeta 电位为绝对值很小的负值, 或者说微球 CPVA 基本不带有电荷; (2) 在 CPVA 微球表面接枝聚合 PSSS 从而形成接枝微球 CPVA-g-PSSS 后, zeta 电位发生了实质性的变化, 在很大的 pH 值范围内, 接枝微球 CPVA-g-PSSS 的 zeta 电位为绝对值较大的负值, 意味着接枝微球表面带有高密度的负电荷. 这是由于接枝大分子 PSSS 为一种阴离子聚电解质, 在水介质中侧链上的磺酸钠基团全部电离, 使微球表面带上高密度的负电荷.

2. 3 主要因素对 PSSS 表面接枝聚合的影响

对于羟基-铈盐引发聚合体系, 铈盐浓度与浓硫酸浓度是两个最重要的影响因素, 本研究的考察结果如下.

2. 3. 1 铈盐浓度的影响

固定其它反应条件, 改变硫酸铈铵的浓度进行了接枝聚合反应, 图 4 给出了接枝微球 CPVA-g-PSSS 表面 PSSS 的接枝度与引发剂硫酸铈铵浓度的关系曲线.

从图 4 中可以发现, 随着硫酸铈铵浓度的增加, PSSS 的接枝度呈现先增大后减小的变化规律, 当硫酸铈铵的浓度为 $5.98 \times 10^{-3}\text{ mol/L}$ 时, 接枝度曲线上达到 16.1 g/100g 的最大值. 当铈盐浓度较小时, 随着引发剂浓度的增大, 微球表面产生的初级自由基数目增多, 促进接枝聚合, 故

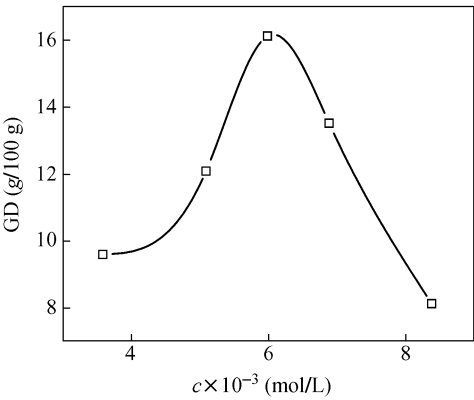
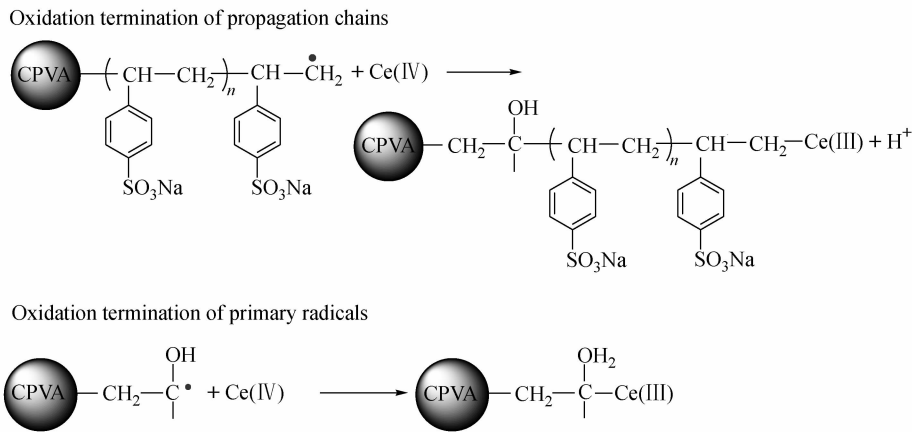


Fig. 4 Grafting degree of PSSS on CPVA-g-PSSS microspheres as a function of cerium salt concentration
Reaction time: 6 h; Reaction temperature: 45℃; SSS conc. : 0.55 mol/L; Sulfuric acid conc. : 0.18 mol/L



Scheme 2 Graphical illustration of “oxidation termination” mechanism

PSSS 表面 PSSS 的接枝度与硫酸浓度 (表示为 H^+ 离子浓度) 的关系曲线。

从图 5 中可以看出,随着 H^+ 浓度的增加,接枝度呈现先增大后减小的变化规律,当 H^+ 浓度为 0.36 mol/L 时,接枝度出现最大值。在一定的 H^+ 离子浓度范围内,酸的浓度越大,对 Ce^{4+} 离子水解的抑制性越强,氧化性物种 Ce^{4+} 的浓度就越高,接枝聚合反应将不断被促进,故接枝度随酸浓度增大而提高;但是,在 Ce^{4+} 与 CPVA 微球表面的羟基相互作用从而产生初级自由基的引发步骤中,会产生 H^+ 离子 (示意图 3),过大的 H^+ 浓度将会抑制此步骤,从而抑制引发步骤的进行,使初级自由基数目减少,故过大的硫酸浓度对接枝聚合反应是不利的^[30,33]。对于本研究体系,适宜的 H^+ 浓度为 0.36 mol/L,接枝微球的最大接枝度为 16.1 g/100g,即适宜的硫酸的浓度为 0.18 mol/L。

PSSS 的接枝度增大。但是,在铈盐引发的接枝聚合的体系中,其链终止方式为“氧化终止”,且体系中的初级自由基也会发生“氧化终止”而失活^[30,33],如示意图 2 所示。当铈盐浓度过大时,接枝聚合链氧化终止被加速,初级自由基的氧化终止也被加剧,两种因素均会阻碍接枝聚合的进行,故出现了 PSSS 的接枝度随铈盐浓度增大而降低的现象。对于本研究体系,适宜的铈盐浓度为 $5.98 \times 10^{-3} \text{ mol/L}$ 。

2.3.2 硫酸浓度的影响

Ce^{4+} 离子具有强水解性,为抑制其水解,由铈盐引发的聚合反应须在酸性介质中进行。固定其它反应条件,系列地改变硫酸的浓度,进行了 SSS 的接枝聚合反应,图 5 给出了接枝微球 CPVA-g-

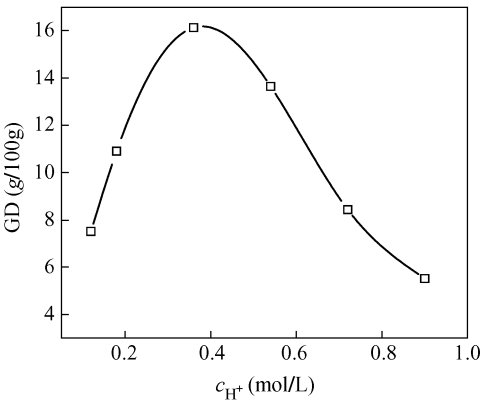
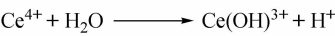
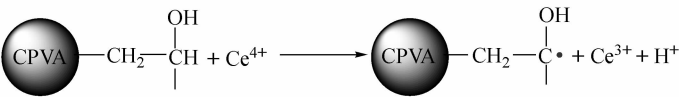


Fig. 5 Grafting degree of PSSS on CPVA-g-PSSS microspheres as a function of H^+ concentration
Reaction temperature: 45℃; Reaction time: 6 h; SSS conc. : 0.55 mol/L; Cerium salt conc. : $5.98 \times 10^{-3} \text{ mol/L}$

Restraining effect of H^+ ion on Ce^{4+} ion hydrolysis



Suppression effect of H^+ ion on formation of primary free radical in initiating step



Scheme 3 Illustration of H^+ ion effect on inhibiting hydrolysis of Ce^{4+} ion and initiation step

2.4 接枝微球 CPVA-*g*-PSSS 对 5-FU 的吸附 (负载) 行为

2.4.1 等温吸附线与吸附机理分析

在 30℃ 的温度下, 分别使用交联微球 CPVA 与接枝微球 CPVA-*g*-PSSS 对水溶液中的 5-氟尿嘧啶进行了等温吸附, 图 6 给出了等温吸附线. 也以乙醇为溶剂配制了 5-FU 溶液, 考察了接枝微球 CPVA-*g*-PSSS 的吸附性能, 等温吸附线也示于图 6.

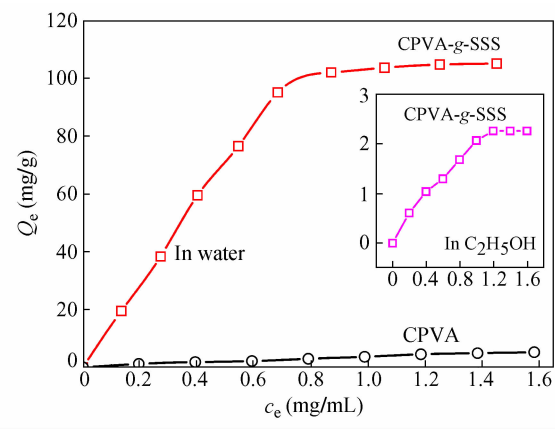
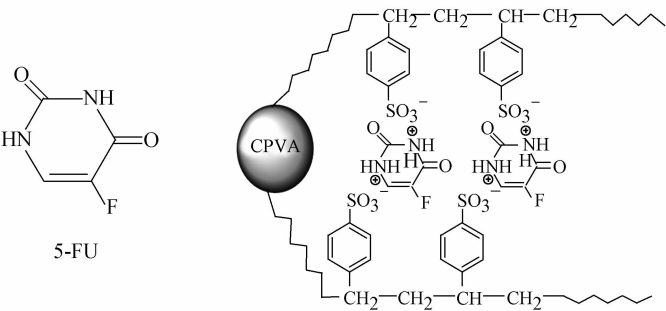


Fig. 6 Adsorption isotherms of two kinds of microspheres for 5-fluorouracil
Temperature: 30℃ ; pH = 1

图 6 显示(1)交联微球 CPVA 对水溶液中的 5-FU 分子吸附能力很弱, 表明主-客体之间的相

互作用力很弱; (2) 在乙醇溶剂中接枝微球 CPVA-*g*-PSSS 对 5-FU 吸附能力也很弱, 饱和吸附量仅为 2.2 mg/g, 表明主-客体之间的相互作用力也很弱; (3) 在水介质中, 接枝微球 CPVA-*g*-PSSS 对 5-FU 表现出很强的吸附作用, 在酸性条件下, 饱和吸附量可达 105 mg/g, 表明主-客体之间具有强的作用力. 为了对上述实验结果给出合理解释, 需要分析主-客体之间的相互作用机理.

5-FU 分子中含有 2 个仲胺基团 (其分子结构示如示意图 4), 在酸性及中性水溶液中会发生质子化作用, 使其分子携带正电荷; 而接枝微球 CPVA-*g*-PSSS 表面携带高密度的负电荷 (见图 3). 显然, 在酸性以及中性水溶液中, 主-客体之间会产生强烈的静电相互作用, 导致了很强的吸附作用. 因此, 接枝微球 CPVA-*g*-PSSS 可以高效地负载 5-氟尿嘧啶. 接枝微球 CPVA-*g*-PSSS 与 5-FU 分子之间的相互作用可能有多种模式, 示意图 4 表示出了典型的一种结合模式. 而在乙醇溶剂中, 5-FU 分子中的仲胺基团不会发生质子化作用, 接枝微球 CPVA-*g*-PSSS 表面的聚电解质 PSSS 也不会发生电离作用, 接枝微球 CPVA-*g*-PSSS 仅凭借范德华力 (主要是偶极相互作用) 对 5-FU 分子发生很弱的吸附作用. 至于交联微球 CPVA 在水介质中对 5-FU 的作用力情况, 与上述情况类似.



Scheme 4 Schematic expresses of 5-fluorouracil structure and adsorption mechanism of CPVA-*g*-PSSS microspheres towards 5-fluorouracil

2.4.2 pH 对吸附容量(载药量)的影响

调节 5-FU 水溶液的 pH 值,使接枝微球 CPVA-g-PSSS 在不同 pH 条件下对 5-FU 进行等温吸附,图 7 给出不同 pH 条件下的等温吸附线.

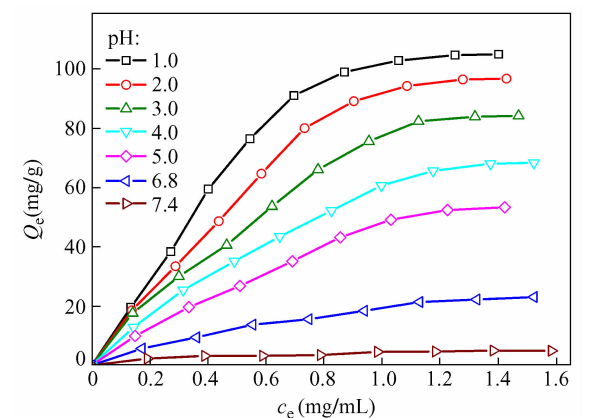


Fig. 7 Adsorption isotherm of CPVA-g-PSSS microspheres for 5-FU at different pH values
Temperature: 30℃

从图 7 可以看到,在 pH 较高时($\text{pH} = 7.4$)时,接枝微球 CPVA-g-PMAA 对 5-FU 的吸附容量很低;随 pH 的降低,吸附容量迅速增大;当 pH 降至 1.0,吸附容量可达 105 mg/g. 因此,作为药物 5-FU 的载体,接枝微球 CPVA-g-PSSS 需在酸性介质($\text{pH} = 1.0$)中进行载药.

接枝微球 CPVA-g-PSSS 对 5-FU 的吸附容量之所以随 pH 减小有上述变化规律,其原因在于在碱性甚至中性溶液中,5-FU 分子中胺基的质子化程度很低,接枝微球 CPVA-g-PSSS 对 5-FU 静电作用力很弱,故吸附容量很低;随 pH 的降低,即在酸性介质中,5-FU 分子中的胺基将高度质子化,使接枝微球 CPVA-g-PSSS 对其产生强的静电作用力,导致高的吸附容量.

2.5 载药微球的体外释药行为

2.5.1 在不同 pH 介质中的释放度

将载药微球分别置于 450 mL pH 值不同的溶液中,恒温下测定不同时间介质中 5-FU 的浓度,从而绘制出药物累积释放率和时间之间的关系曲线,示于图 8.

图 8 显示,载药微球在 $\text{pH} = 1$ 的介质中基本不释药;随着介质 pH 的增大,相同时间内的累积释放度增大;在 $\text{pH} = 7.4$ 的介质中,0.1 h(6 min)中累积释放度达 25%,显示出突释行为. 上述实验事实充分表明载有 5-FU 的微球 CPVA-g-PSSS 具有 pH 敏感性. 其 pH 依赖性与载药时的情况正

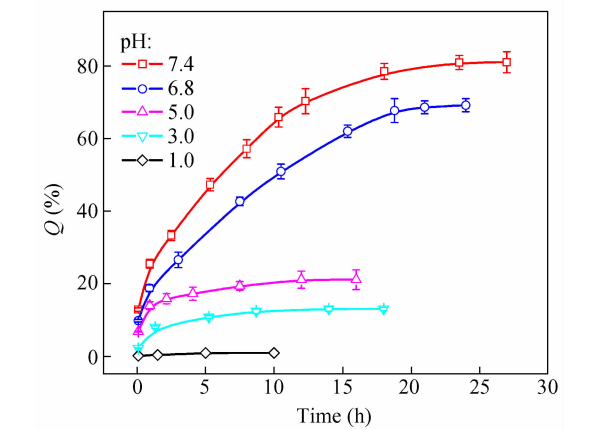


Fig. 8 Cumulated release of 5-FU carried microspheres versus time in medium with different pH
Temperature: 37℃

好相反. 在低 pH 时,由于 5-FU 分子中的胺基高度质子化,受微球 CPVA-g-PSSS 强烈的静电作用力的束缚,使得 5-FU 不能得以释放;随着介质 pH 的增大,5-FU 分子中胺基的质子化程度不断减弱,微球 CPVA-g-PSSS 对 5-FU 分子的静电作用力减弱,使释放度增大;在 $\text{pH} = 7.4$ 的介质中,5-FU 分子中胺基的质子化程度大为减弱,在短时间内大量 5-FU 分子被释放出来. 从图 8 还可看出,在 $\text{pH} = 7.4$ 的介质中,再延长释放时间,释放度也不能达到 100%. 这是因为在近中性的溶液中,5-FU 分子的胺基仍有一定的质子化程度,载药微球中 CPVA-g-PSSS 对 5-FU 仍有较小的束缚作用,故释药不能完全.

2.5.2 在模拟胃肠道中的释放行为

以 0.1 mol/L HCl, $\text{pH} = 6.8$ 和 $\text{pH} = 7.4$ 的 PBS 分别作为胃液、小肠液及结肠液的模拟体液,参照药物在胃肠液中实际运转时间,使载药微球在各模拟液中搅拌条件下释药,测定累积释放率,图 9 为载药微球在模拟液中的释放行为.

由图 9 看出,在模拟胃液 2 h 的浸泡搅拌过程中,载药微球几乎不释药;在模拟小肠液 2 h 时的浸泡并搅拌过程中,部分的释药;而一旦转移于模拟结肠液中,会发生药物突释,6 h 5-FU 的累积释放度几乎达到 50%,显示出一定的“结肠定位释放”特征,其机理就在于微球 CPVA-g-PSSS 对 5-FU 分子的静电作用力对介质的 pH 值是高度敏感的. 如果采用一定的阻滞材料,将时间控制型与 pH 控制型机理相结合,延长药物释放的时滞时间(约 4 h),以使载药微球正好在小肠末端及结肠前端发生药物突释,将会达到更好的结肠定

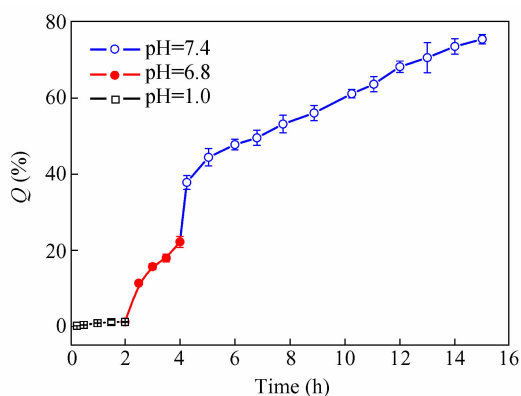


Fig. 9 Vitro release profile of drug carried microspheres in simulated gastrointestinal fluid

Temperature: 37 °C

位释放目的,进一步的研究正在进行之中。

3 结论

采用铈盐-羟基引发体系,在生物相容性微球 CPVA 表面引发接枝聚合对苯乙烯磺酸钠,制备了接枝有阴离子聚电解质的接枝微球 CPVA-g-PSSS,SSS 接枝聚合适宜的铈盐浓度为 5.98×10^{-3} mol/L,适宜的酸浓度为 0.18 mol/L。在酸性介质中,凭借接枝大分子 PSSS 与 5-氟尿嘧啶分子中质子化胺基之间的强静电相互作用,接枝微球 CPVA-g-PSSS 对 5-FU 会产生强吸附作用,从而实现有效的载药过程。载药微球的释药过程具有强烈的 pH 敏感性,在 pH = 1 的介质中不释药,随着介质 pH 的增大,释药程度增大,在 pH = 7.4 的介质中,会发生突释现象。在模拟胃液液中,载药微球表现出良好的结肠定位释放作用。

REFERENCES

- Rothstein S N, Federspiel W J, Little S R. *Biomaterials*, 2009, 30: 1657 ~ 1664
- Choi J, Konno T, Takai M, Ishihara K. *Biomaterials*, 2009, 30: 5201 ~ 15208
- Wu W, Liu J, Cao S Q, Tan H, Li J S, Xu F J, Zhang X. *Int J Pharm*, 2011, 416: 104 ~ 109
- Angadi S C, Manjeshwar L S, Aminabhavi T M. *Int J Biol Macromol*, 2010, 47: 171 ~ 179
- Sackett C K, Narasimhan B. *Int J Pharm*, 2011, 418: 104 ~ 114
- Chansanroj K, Betz G. *Acta Biomaterialia*, 2010, 6: 3101 ~ 3109
- Kim S R, Kim J K, Park J S, Kim D C K. *Int J Pharm*, 2011, 404: 301 ~ 307
- Huynh C T, Nguyen M K, Lee D S. *Acta Biomaterialia*, 2011, 7: 3123 ~ 3130
- Tang Y, Singh J. *Int J Pharm*, 2009, 365: 34 ~ 43
- Mercanzini A, Reddy S T, Velluto D, Colin P, Maillard A, Bensadoun JvC, Hubbell J A, Renaud P. *J Controlled Release*, 2010, 145: 196 ~ 202
- Xu L J, Wu F, Yuan W E, Jin T. *Int J Pharm*, 2008, 355: 249 ~ 258
- Kulkarni R V, Sreedhar V, Mutalik S, Setty C M, Sa B. *Int J Biol Macromol*, 2010, 47: 520 ~ 527
- Zhan X P, Chen S J, Tang C, Mao Z M. *Eur J Pharm Biopharm*, 2007, 66: 429 ~ 434
- Treeudom T, Wanichwecharungruang S P, Seemork J, Arayachukeat S. *Carbohydr Polym*, 2011, 86: 1602 ~ 1609
- Talelli M, Iman M, Varkouhi A K, Rijcken C J F, Schiffelers R M, Etrych T, Ulbrich K, Nostrum C F, Lammers T, Storm G, Hennink W. *Biomaterials*, 2010, 31: 7797 ~ 7804
- Sansukcharearnpon A, Wanichwecharungruang S, Leepipatpaiboon N, Kerdcharoen T, Arayachukeat S. *Int J Pharm*, 2010, 391: 267 ~ 273
- Loh X J, Peh P, Liao S, Sng C, Li J. *J Controlled Release*, 2010, 143: 175 ~ 182
- Nochos A, Douroumis D, Bouropoulos N. *Carbohydr Polym*, 2008, 74: 451 ~ 457
- Stulzer H K, Lacerda L, Tagliari M P, Silva M A S, Fávère V T, Laranjeira M C M. *Carbohydr Polym*, 2008, 73: 490 ~ 497
- Jain D, Carvalho E, Banerjee R. *Acta Biomaterialia*, 2010, 6: 1370 ~ 1379
- Yu S C H, Lok I, Ho S S Y, Tong M M B, Hui J W Y. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*, 2011, 22: 1229 ~ 1235
- Meneghello G, Parker D J, Ainsworth B J, Perera S P, Chaudhuri J B, Ellis M J, Banka P A D. *J Membrane Sci*, 2009, 344: 55 ~ 61
- Traynor M J, Zhao Y J, Brown M B, Jones S A. *Int J Pharma*, 2011, 410: 9 ~ 16
- Salama R, Hoe S, Chan H-K, Traini D, Young P M. *Eur J Pharm Biopharm*, 2008, 69: 486 ~ 495
- Cristescu R, Popescu C, Popescu A C, Grigorescu S, Duta L, Mihailescu I N, Caraene G, Albulescu R, Albulescu L, Andronie A, Stamatin I, Ionescu A, Mihaiescu D, Buruiana T, Chrisey D B. *Appl Surf Sci*, 2009, 255: 5600 ~ 5604
- Udo K, Hokonohara K, Motoyama K, Arima H, Hirayama F, Uekama K. *Int J Pharm*, 2010, 388: 95 ~ 100
- Dev R Kumar, Bali V, Pathak K. *Int J Pharm*, 2011, 411: 142 ~ 151
- Muzzalupo R, Tavano L, Cassano R, Trombino S, Cilea A, Picci N. *Eur Polym J*, 2010, 46: 209 ~ 216
- Das S, Ng K Y. *Int J Pharm*, 2010, 385: 20 ~ 28

30 Liu Suyu(刘苏宇),Gao Baojiao(高保娇),Fu Hongyan(付红艳). Acta Polymerica Sinica(高分子学报),2010,(6):727 ~ 733

31 Gao Baojiao(高保娇),Wu Nian(吴念),Li Yanbin(李延斌),Xu Li(徐立). Acta Polymerica Sinica(高分子学报),2004,(4):605 ~ 608

32 Arslan H,Hazer B. Eur Polym J,1999,35:1451 ~ 1455

33 Yagci C,Yildiz U. Eur Polym J,2005,41:177 ~ 184

PREPARATION OF GRAFTED MICROSPHERES CPVA-g-PSSS
AND STUDIES ON THEIR CHARACTER OF DRUG CARRYING
AND COLON-SPECIFIC DRUG DELIVERY FOR 5-FLUOROURACIL

Ji-ying Men, Bao-jiao Gao, Zhi-ping Chen
(Department of Chemical Engineering, North University of China, Taiyuan 030051)

Abstract The graft-polymerization of sodium 4-styrene sulfonate (SSS) was performed on the surfaces of crosslinked polyvinyl alcohol (CPVA) microspheres using cerium salt-hydroxyl group redox initiation system, and the grafted microspheres CPVA-g-PSSS, on which the strong anionic polyelectrolyte PSSS was grafted, was obtained. The chemical structure and physicochemistry characters of CPVA-g-PSSS microspheres were adequately characterized by infrared spectrum (FTIR), scanning electron microscope (SEM) and determination of zeta potential. On this basis, the adsorption property of CPVA-g-PSSS microspheres for 5-fluorouracil (5-FU), namely the drug carrying ability, was mainly investigated and the adsorption mechanism was discussed. The *in vitro* release behavior of the drug-carried microspheres was also examined. The experimental results show that cerium salt-hydroxyl group redox initiation system can effectively initiate the graft polymerization of SSS on CPVA microspheres, and under the suitable conditions, the grafting degree of PSSS can reach 16.1 g/100g. In the acidic medium, the grafted microspheres CPVA-g-PSSS exhibit very strong adsorption ability for 5-FU by driving of electrostatic interaction. The adsorption capacity can get up to 105 mg/g, displaying the high efficiency of drug-loading. The *in vitro* release behavior of the drug-carrying microspheres is highly pH-dependent. In the medium of pH = 1, the drug is not released, while in the medium of pH = 7.4, the burst release phenomenon will be produced, displaying an excellent colon-specific drug delivery behavior.

Keywords Sodium 4-styrene sulfonate, Crosslinked polyvinyl alcohol microspheres, Graft polymerization, 5-Fluorouracil, pH-dependence, Colon-specific drug delivery