



DOI:10.13364/j.issn.1672-6510.20180229

数字出版日期: 2019-10-16; 数字出版网址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/12.1355.N.20191016.1507.010.html>

CMC/阳离子 β -CD 静电自组装水凝胶的制备及其缓释性能

刘 瑜, 徐 力, 贾 盼, 贾旺强, 郑进智, 刘泽华

(天津市制浆造纸重点实验室, 天津科技大学轻工科学与工程学院, 天津 300457)

摘 要: 利用静电自组装原理将具有疏水性空腔的阳离子 β -环糊精引入羧甲基纤维素(CMC)网络体系中, 制备一种新型的 pH 敏感性水凝胶用于疏水性药物的控释. 当组装时间为 9 min 以上, 阳离子 β -环糊精取代度为 0.68 且其溶液的质量分数为 30% 时, 凝胶中 β -环糊精含量可达到实验最大值. 因为交联层厚度及 CMC 链之间的静电斥力发生变化, 凝胶溶胀率随着 pH 的增大开始减小, 同时凝胶结构随 pH 增大而变得更加致密. 以疏水性氯霉素为模型药物, 其最大载药量为 215.33 mg/g, 用 Korsmeyer-Peppas 模型对释药过程的动力学数据进行拟合, 在 pH 4 和 pH 6 的缓冲液中满足 Quasi-Fickian 扩散模型, 而在 pH 7 的缓冲液中符合 Non-Fickian 扩散机理.

关键词: 静电自组装; 水凝胶; 羧甲基纤维素; β -环糊精; 控释

中图分类号: O636.1

文献标志码: A

文章编号: 1672-6510(2020)01-0044-07

Preparation and Sustained-release Performance of Electrostatic Self-assembled Hydrogels with CMC/Cationic β -CD

LIU Yu, XU Li, JIA Pan, JIA Wangqiang, ZHENG Jinzhi, LIU Zehua

(Tianjin Key Laboratory of Pulp and Paper, College of Light Industry Science and Engineering, Tianjin University of Science & Technology, Tianjin 300457, China)

Abstract: A novel pH responsive hydrogel was prepared for the controlled release of hydrophobic drugs and cationic β -cyclodextrin by introducing hydrophobic cavity into the carboxymethyl cellulose(CMC) network, based on electrostatic self-assembly theory. When the assembly time was more than 9 min, the degree of substitution of cationic β -cyclodextrin 0.68 and the solution concentration 30%, the content of β -cyclodextrin in the hydrogel can reach the experimental maximum. Due to the changes of thickness of the cross-linked layer and the electrostatic repulsion between the CMC chains, the equilibrium swelling rate decreased with the increase of buffer pH, and the gel structure became denser as the pH increased. The loading of drug that depended on the content of β -cyclodextrin in the hydrogel could reach 215.33 mg/g, when chloramphenicol was chosen as a model hydrophobic drug. The kinetics data of the drug release were analyzed according to Korsmeyer-Peppas model. The hydrogel showed Quasi-Fickian release behavior in the buffers at pH 4 and pH 6, while the Non-Fickian diffusion mechanism was observed at pH 7.

Key words: electrostatic self-assembly; hydrogels; carboxymethylcellulose; β -cyclodextrin; controlled release

羧甲基纤维素(CMC)作为一种天然无毒的聚阴离子纤维素醚,可用作 pH 敏感型水凝胶的构建与设计^[1]. 基于 CMC 等天然高分子材料制备得到的水凝胶具有较好的生物相容性、生物可降解性以及与活体

组织的相似性,从而这类水凝胶更适合作为药物输送的载体^[2]. 因疏水性药物与纤维素基水凝胶亲水性聚合物网络之间固有的不亲和性,故其多用于水溶性药物的输送^[3-6],疏水性药物在此类水凝胶中的释放不

收稿日期: 2018-07-13; 修回日期: 2018-10-10

基金项目: 国家级大学生创新创业训练计划资助项目(201710057090)

作者简介: 刘 瑜(1993—),女,河北人,硕士研究生;通信作者: 刘泽华,副教授, zehual@tust.edu.cn

能长时间控制^[7]. 为克服以上问题, 可将 β -环糊精(β -CD)与纤维素及其衍生物以水凝胶为载体进行有效地结合.

β -CD 作为一种具有纳米尺形疏水空腔结构的低聚糖, 可用于提高疏水性药物溶解度、稳定性及生物利用度等^[8]. 在现有报道中, 多通过交联聚合方法制备得到 β -CD 与纤维素基材料相结合的水凝胶, 但在制备过程中需使用有毒的交联剂^[9-10], 这较大程度地影响了所得水凝胶的生物相容性. Ghorpade 等^[11-12]则选用柠檬酸作为无毒的交联剂分别制备得到了 β -CD/羟丙基甲基纤维素交联水凝胶与 β -CD/CMC 交联水凝胶, 并研究所得水凝胶对疏水性药物酮康唑的载药性能. 严安等^[13]基于 CMC 与阳离子 β -CD 的静电相互作用得到了自组装功能纤维, 并将其抄片成纸应用于苯酚废水的处理. 此法虽与本研究基于同一原理, 但所制备的材料缺乏水凝胶生物材料相关的优异特性.

本研究将利用 CMC 与阳离子 β -CD 之间的静电作用, 无需交联剂, 以一种简便易行的方法制备得到智能型自组装水凝胶用于疏水性药物的载运. 通过 FITR、SEM 等表征方法对所得自组装水凝胶基本性能进行分析, 研究阳离子溶液浓度、组装时间、阳离子 β -CD 取代度等组装条件对水凝胶性质的影响, 测试水凝胶在不同 pH 条件下的溶胀性能, 探讨疏水性药物氯霉素在新型 pH 敏感水凝胶中的控释机理, 并且利用 Korsmeyer-Peppas 动力学模型拟合药物释放曲线.

1 材料与方法

1.1 试剂与仪器

CMC, DS 0.7, 上海古长实业有限公司; 2, 3-环氧丙基三甲基氯化铵, 分析纯, 上海笛柏化学品技术有限公司; 酚酞, 分析纯, 天津市化学试剂一厂; 无水乙醇, 分析纯, 天津市风船化学试剂科技有限公司; 氯霉素, 分析纯, 上海麦克林生化科技有限公司; 无水碳酸钠, 分析纯, 天津市江天化工技术有限公司; β -CD、氢氧化钠、丙三醇, 分析纯, 国药集团化学试剂有限公司.

FTIR-650 型傅里叶变换红外光谱仪, 天津市港东科技发展有限公司; UV-2550 型多功能 UV-vis 分析仪, 日本 SHIMADZU 公司; JSM-IT300 LV 型扫描电子显微镜, 日本 JEOL 公司; ALpHR1-2 LD plus 型冷冻干燥机, 北京市五洲东方科技发展有限公司;

DF-101S 型集热式恒温加热磁力搅拌器, 河南省巩义市予华仪器有限责任公司; VOS-60A 型真空干燥箱, 施都凯仪器设备有限公司; Kjeltec 8400 型全自动凯式定氮仪, 丹麦 FOSS 公司; TGL-20M 型高速台式冷冻离心机, 长沙湘仪离心机仪器有限公司; HNY-100B 型恒温培养振荡器, 天津市欧诺仪器仪表有限公司.

1.2 水凝胶的制备

1.2.1 阳离子 β -CD 的合成

称取 10 g β -CD 于单口烧瓶中, 加入一定量的氢氧化钠溶液, 于 70 °C 恒温搅拌 5~10 min 后, 加入 2, 3-环氧丙基三甲基氯化铵(阳离子醚化剂)于 70 °C 下反应 5 h. 反应后, 用无水乙醇浸泡, 搅拌直至形成白色粉末状物质. 乙醇洗涤, 抽滤, 于 60 °C 真空烘箱中干燥至质量恒定. 氢氧化钠加入质量为 β -CD 质量的 2.2%, 反应体系含水量为 25%.

1.2.2 阳离子 β -CD 取代度的测定

采用全自动凯式定氮仪测定阳离子 β -CD 的含氮量, 通过式(1)计算阳离子 β -CD 的取代度.

$$DS = \frac{162 \times (w_s - w_0)}{14 \times 100 - 151.5 \times (w_s - w_0)} \quad (1)$$

式中: DS 为阳离子 β -CD 的取代度; w_s 为样品中氮的质量分数; w_0 为原 β -CD 中的氮的质量分数; 162 为 β -CD 中葡萄糖单元的相对分子质量; 14 为氮元素的相对原子质量; 151.5 为取代基团季铵基的相对分子质量.

1.2.3 自组装水凝胶的制备

CMC 溶液和阳离子 β -CD 溶液直接混合进行组装所形成的凝胶结构松散、强度低, 故采用 CMC 膜与阳离子 β -CD 进行组装, 形成的组装体状态稳定, 便于性能检测和应用. 以蒸馏水为溶剂, 将 CMC 在 40 °C 下搅拌溶解, 制成质量分数为 5% 的溶液, 加入 10 mL 丙三醇, 搅拌均匀后, 以 2 500 r/min 的转速进行离心脱泡 6 min. 将离心后的溶液转入培养皿, 于 55 °C 烘箱中干燥至质量恒定, 即得 CMC 膜. 取 0.3 g CMC 膜浸泡在 20 mL 一定浓度的阳离子 β -CD 溶液中, 12 min 后取出, 即得 CMC/阳离子 β -CD 自组装水凝胶.

1.3 水凝胶的表征

1.3.1 凝胶中 β -CD 含量的测定

参照文献^[14]绘制标准曲线, 通过最小二乘法拟合得到直线方程为 $A = 0.93533 - 0.00604\rho$, $R^2 = 0.9989$. 式中: A 为吸光度; ρ 为 β -CD 质量浓度, mg/L.

称取冷冻干燥后的干凝胶 50 mg 于 25 mL 比色管中,加入 10 mL 蒸馏水,之后加入 2.00 mL 浓度为 3.7×10^{-4} mol/L 的酚酞溶液,在摇床中以 110 r/min 的转速振荡 2 h,再加入 2.00 mL 浓度 2.8×10^{-2} mol/L 的碳酸钠溶液,定容至 25 mL,摇匀,在 15 min 内测定其在 552 nm 处吸光度,将测得的吸光度代入回归方程得到 β -CD 质量浓度 ρ . 通过式(2)计算凝胶中 β -CD 含量.

$$w = \frac{\rho V}{m} \quad (2)$$

式中: w 为凝胶中 β -CD 含量, mg/g; ρ 为 β -CD 质量浓度, mg/L; V 为溶液体积, L; m 为干凝胶质量, g.

1.3.2 红外光谱分析 (FTIR)

称取 1 mg 绝干样品与 100 mg 光谱级 KBr 粉末混合研磨并压片,使用红外光谱仪进行扫描,波数范围为 $400 \sim 4000 \text{ cm}^{-1}$,分辨率为 1.5 cm^{-1} .

1.3.3 水凝胶的微观形貌分析

将水凝胶样品于超低温保存箱 ($-65 \text{ }^\circ\text{C}$) 淬冷后进行冷冻干燥,然后进行喷金处理,用 JSM-IT300 LV 型扫描电子电镜观察其表面微观形貌.

1.3.4 溶胀性能测试

称取冷冻干燥后的干凝胶 50 mg 分别浸泡在 20 mL 配制的 pH = 4、6、7、8 的磷酸氢二钠-柠檬酸缓冲液及 pH = 10 的甘氨酸-氢氧化钠缓冲液中,到达溶胀平衡后取出,用滤纸吸干凝胶表面的水分,称其质量^[15].

$$\text{SR} = \frac{m_s - m_d}{m_d} \quad (3)$$

式中: SR 为样品溶胀率; m_d 、 m_s 分别为凝胶溶胀前后的质量.

1.4 水凝胶的载药及缓释性能

1.4.1 氯霉素标准曲线的绘制

准确称取氯霉素 100 mg,在不同介质中溶解,置于 100 mL 容量瓶中,并稀释至刻度,摇匀,配制成 1 mg/mL 的溶液,准确移取 0.5、1.0、1.5、2.0、2.5、3.0 mL 分别置于 50 mL 容量瓶中,稀释至刻度,用紫外分光光度计于 278 nm 处测量其吸光度,得到标准曲线回归方程.

介质为水时 $A_1 = 0.0834 + 30.2300\rho_1$, $R^2 = 0.99983$; 介质为 pH = 4 的缓冲液时 $A_2 = 0.0966 + 29.4770\rho_2$, $R^2 = 0.99994$; 介质为 pH = 6 的缓冲液时 $A_3 = 0.0765 + 29.6621\rho_3$, $R^2 = 0.99951$; 介质为 pH = 7 的缓冲液时 $A_4 = 0.0858 + 29.5690\rho_4$, $R^2 = 0.99779$. 式中: A_1 、 A_2 、 A_3 、 A_4 为吸光度; ρ_1 、 ρ_2 、 ρ_3 、 ρ_4

为氯霉素质量浓度, mg/mL.

1.4.2 载药实验

称取 50 mg 冻干后的水凝胶浸泡在 40 mL 质量浓度为 1 mg/mL 的氯霉素水溶液中,24 h 后取出,在 $40 \text{ }^\circ\text{C}$ 烘箱干燥. 将浸泡水凝胶后剩余的氯霉素溶液准确吸取 2 mL 置于 50 mL 容量瓶,稀释至刻度. 依据氯霉素浓度与吸光度之间的关系曲线,计算得出剩余溶液中的氯霉素含量,水凝胶的载药量 s 即为氯霉素总量减去剩余氯霉素溶液中的含量.

1.4.3 体外模拟药物释放实验

称取载药凝胶 50 mg,分别置于 pH 4、6、7 的 50 mL 缓冲液中,放入 $(37.5 \pm 0.5) \text{ }^\circ\text{C}$ 的摇床中以 150 r/min 振荡. 分别在第 20、40、60、120、240、360、480、600、720 min 取样,测定其在 278 nm 处的吸光度. 代入回归方程计算药物释放质量浓度,累积释放率 $Q^{[16]}$ 为

$$Q = \frac{V_1 \sum \rho_{i-1} + V_2 \rho_i}{ms} \quad (4)$$

式中: Q 为第 i 次取样后体系的累积释放率, %; ρ_i 为第 i 次取样时药物的释放质量浓度, mg/mL; m 为干凝胶质量, g; s 为载药量, mg/g; V_1 为每次取样的体积, mL; V_2 为缓冲溶液的体积, mL.

2 结果与讨论

2.1 静电自组装的验证

为验证水凝胶形成的驱动力为静电自组装,而不是因为 CMC 本身在溶液中的溶胀及其高分子结构的简单吸附过程,设计以下对照实验进行验证,结果见表 1.

表 1 静电自组装验证实验

Tab. 1 Verification of electrostatic self-assembly

实验编号	实验体系组成	现象
1 [#]	CMC 膜 + 蒸馏水	溶
2 [#]	阳离子 β -CD + 蒸馏水	溶
3 [#]	CMC 膜 + (阳离子 β -CD + 蒸馏水)	不溶
4 [#]	(CMC 膜 + 醋酸) + (阳离子 β -CD + 蒸馏水)	不溶

实验中发现,CMC 膜在蒸馏水中,5 min 开始溶解,90 min 后溶解完全(1[#]);阳离子 β -CD 在蒸馏水中能迅速溶解成透明溶液(2[#]);而将 CMC 膜浸泡在阳离子 β -CD 水溶液中,却发现 CMC 膜仅仅发生润胀,不再溶解,即呈现凝胶的状态(3[#]). 可见,CMC 和阳离子 β -CD 之间发生了相互作用;在中性或碱性条件下,CMC 膜因其存在的羧基负离子之间的静电

斥力而膨胀^[17],利于链的伸展,而溶液中阳离子 β -CD的季铵型阳离子基团与CMC的羧基阴离子可以通过静电相互作用发生反应,即静电自组装,并起到交联的作用,形成不溶于水的凝胶.在酸性条件下(4[#]),CMC的羧基被质子化,降低了分子链间排斥力,溶胀性显著降低,阳离子 β -CD也难以组装到CMC分子链上.

阳离子 β -CD(2[#])、自组装水凝胶(3[#])以及4[#]所得样品的红外光谱如图1所示.

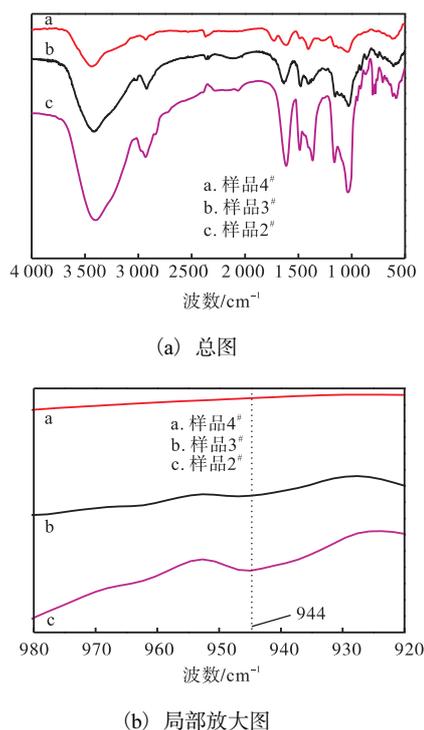


图1 不同样品的红外光谱图

Fig. 1 FTIR spectra of different samples

由图1可知:3410、2926 cm^{-1} 分别是—OH与C—H的伸缩振动吸收,因自组装水凝胶体系中的CMC通过静电作用负载了大量的阳离子 β -CD,故两处的吸收强度显著增强.4[#]的CMC膜因浸泡在酸性溶液中,羧基被大量质子化,产生氢键缔合(二聚体),故在1724 cm^{-1} 处出现二聚体C=O伸缩振动吸收^[18].1410 cm^{-1} 对应于 COO^- 的对称伸缩振动吸收^[17],但发现4[#]样品 COO^- 的反对称伸缩振动吸收在1611 cm^{-1} 左右,而自组装水凝胶 COO^- 的反对称伸缩振动在1635 cm^{-1} 附近,说明CMC与阳离子 β -CD交联后破坏了原来羧酸根基团的多电子 π 键体系^[19],使 COO^- 双键加强,证明水凝胶体系中存在CMC与阳离子 β -CD的静电自组装.944 cm^{-1} 处的吸收带与 β -CD中 α -(1 \rightarrow 4)连接的吡喃糖环的振动

有关^[20],从图中可以看出该吸收只出现在阳离子 β -CD与自组装水凝胶中.在酸性条件下,4[#]样品虽然不溶,但这是CMC质子化后不溶造成的,而非组装水凝胶,这进一步说明了自组装水凝胶的驱动力为CMC与阳离子 β -CD之间的静电相互作用力.

2.2 组装条件对凝胶中 β -CD含量的影响

在质量分数30%的DS 0.68阳离子 β -CD溶液中,考察不同组装时间对凝胶中 β -CD含量的影响,结果如图2所示.由图2可知:在9 min前,凝胶中 β -CD含量随着组装时间迅速增加,在9 min时达到68.60 mg/g,之后随时间延长逐渐达到平衡,说明CMC与阳离子 β -CD的静电自组装是一个快速的过程.

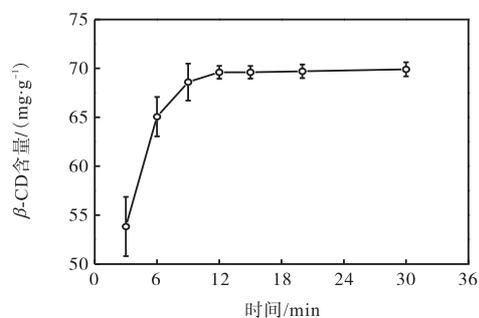


图2 组装时间对凝胶中 β -CD含量的影响

Fig. 2 Effect of assembly duration on β -CD content in the gel

固定组装时间12 min,考察两种不同取代度的阳离子 β -CD的溶液浓度对凝胶中 β -CD含量的影响,结果如图3所示.从图3可以看出:在阳离子 β -CD取代度固定情况下,自组装水凝胶中 β -CD含量表现出随溶液浓度增大而增大的现象.质量分数达30%时,DS 0.68的凝胶中 β -CD含量为69.69 mg/g,且与40%时的70.85 mg/g的含量差别不大.

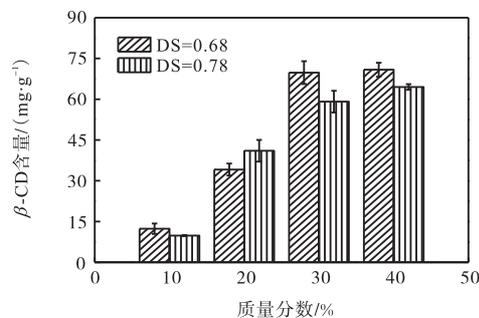


图3 不同浓度不同取代度阳离子 β -CD对 β -CD含量的影响

Fig. 3 Effects of different concentration and degree of substitution of cationic β -CD on β -CD content

2.3 不同 pH 对水凝胶的溶胀性能的影响

将冻干的静电自组装水凝胶(自组装条件为阳离子 β -CD 质量分数 30%、DS 0.68、反应时间 12 min) 分别置于不同 pH 的缓冲液中测定其溶胀率, 结果如图 4 所示. 由图 4 可以看出, 随着 pH 的提高, 自组装水凝胶的溶胀率逐渐降低, 表现出 pH 敏感性. 这是由于 pH 越低, CMC 分子链上的羧基质子化程度越大, 导致其整体上与阳离子 β -CD 间的静电作用开始减弱, 交联层变薄同时交联密度减小, 交联结构对内部水的限制减小, 内部包含的大量溶剂对其溶剂化作用增强及凝胶体系中的 CMC 链段更为舒展, 故凝胶结构越来越疏松, 溶胀率变大. 但同时也需注意到 pH 的降低将会导致未交联的 CMC 之间的静电斥力的减小, 静电斥力的减小有助于分子链相互缠绕导致凝胶结构的紧密, 因此溶胀率的变化是以上两方面影响因素的竞争结果. 从结果上来看, 交联结构的变化对溶胀率的影响更为显著.

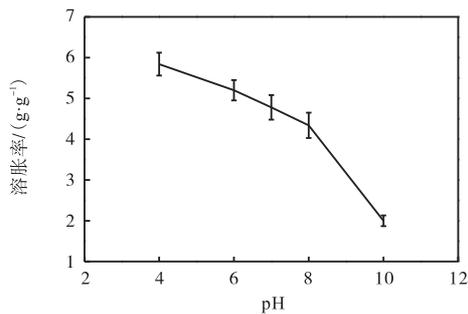


图 4 不同 pH 下静电自组装水凝胶的溶胀率

Fig. 4 Swelling rate of electrostatic self-assembled hydrogel at different pH values

2.4 水凝胶的微观形貌分析

静电自组装水凝胶(自组装条件为阳离子 β -CD 质量分数 30%、DS 0.68、反应时间 12 min) 在不同 pH 缓冲液中溶胀后的微观形貌如图 5 所示. 静电自组装水凝胶在 pH 4 与 pH 6 的缓冲液中溶胀后, 凝胶表现出疏松多孔结构, 整体上具有纤维状三维贯通的网络结构, 分布着较多比较杂乱的大孔洞, 这有利于水凝胶快速、大量地吸水, 同时进一步说明了该水凝胶在 pH 4 与 pH 6 条件下具有较高的溶胀率的原因. 而当 pH 继续增大时, 阴阳离子之间的静电作用显著增强, 凝胶结构的交联密度增大, 高分子网络的弹性有所下降, 可以观察到当 pH 7 与 pH 8 时其网孔变小, 整体上表现为收缩结构, 阻碍了孔道吸收溶剂的速率及数量, 因而溶胀率有所下降. 在 pH 10 时, 凝胶微观形貌呈现致密的蜂窝状, 这可能是 CMC 中绝大部

分羧甲基的去质子化导致体系中产生更多的物理交联及缠结, 故存在着明显的通道结构.

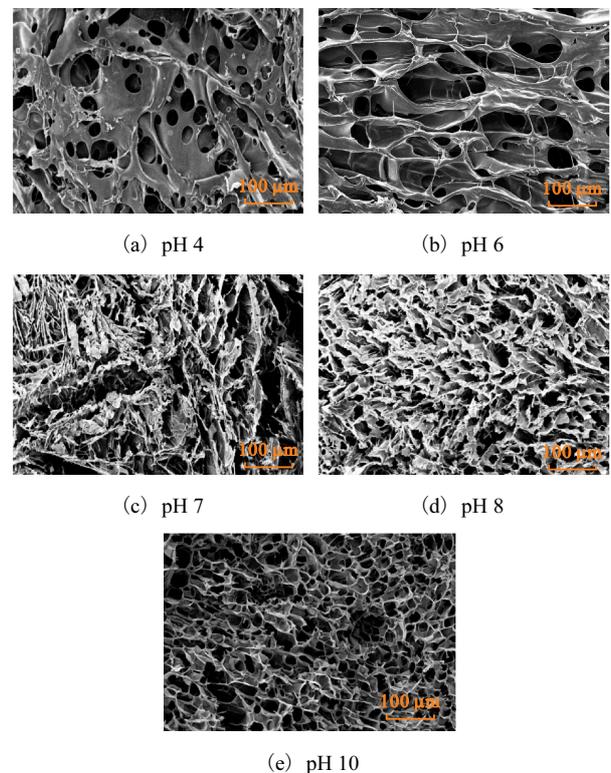


图 5 静电自组装水凝胶在不同 pH 缓冲液中溶胀后的 SEM 图

Fig. 5 SEM images of electrostatic self-assembled hydrogel in different pH buffer after swelling

2.5 药物包含及释放性能

以 CMC 与 DS 0.68 的阳离子 β -CD 组装成的水凝胶为例, 当 β -CD 含量为 12.36、34.14、69.69 mg/g 时, 水凝胶对氯霉素的载药量分别为 11.43、33.33、215.33 mg/g, 其最高载药量可达聚乙烯醇/壳聚糖水凝胶^[21]对氯霉素载药量的 10 倍以上. 此外发现, 载药量随着 β -CD 含量的增大而增大, 这可能是因为药物分子与 β -CD 之间的络合导致疏水相互作用力的增强^[22].

图 6 为载药量 215.33 mg/g 的载药凝胶(该凝胶的自组装条件为阳离子 β -CD 质量分数 30%、DS 0.68、反应时间 12 min) 在不同 pH 条件下的释药曲线. 在所有 pH 下 2 h 内都可观察到水凝胶的药物突释, 当 pH 4、6、7 时, 药物释放 120 min 的累积释放率分别为 47.74%、42.37%、32.05%, 这主要是表面吸附药物的释放^[12]. 在 2 h 后药物释放显著减缓, 药物开始长时间稳定释放, 当 pH 4、6、7 时, 药物释放 720 min 的累积释放率分别为 53.46%、48.86%、39.60%, 具有明显的控制缓释特征.

此外,载药凝胶在不同 pH 下表现出不同释药速率,在相同的释放时间内,pH 越低,累积释放率越高。

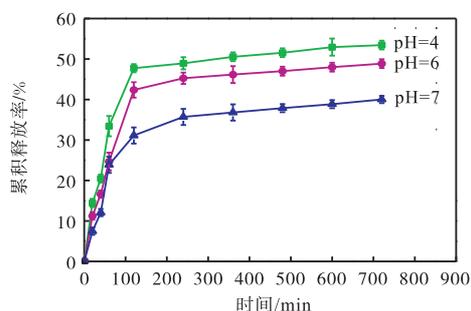


图 6 自组装水凝胶在不同 pH 下药物的释放曲线

Fig. 6 Drug release curves of self-assembled hydrogel at different pH

在药物的释放过程中,同时伴随着凝胶骨架结构的解析和溶蚀,其扩散路径长度不断发生着变化,可以通过 Korsmeyer-Peppas 模型来描述缓释动力学机理^[23-24]。

$$\frac{M_t}{M_\infty} = at^n \quad (5)$$

式中: $\frac{M_t}{M_\infty}$ 为药物在时间 t 的累积释放量; a 为动力学常数; n 为扩散系数。

表 2 为氯霉素释放的 Korsmeyer-Peppas 动力学模型参数。动力学机理取决于 n ^[25],即 pH 4 和 6 时, $n \leq 0.45$,药物释放机理属于 Quasi-Fickian 机理,此时凝胶骨架与药物之间的相互作用力较弱;pH 7 时, $0.45 < n < 0.89$,属于 Non-Fickian 机理,说明凝胶骨架与药物之间的相互作用力显著增强;当 $n \geq 0.89$,属于以骨架溶蚀为主。

表 2 氯霉素释放的动力学模型参数

Tab. 2 Parameters of different kinetics model for chloramphenicol release

pH	a	n	R^2	释放机理
4	6.63	0.341 6	0.816 48	Quasi-Fickian
6	3.89	0.407 5	0.926 84	Quasi-Fickian
7	1.99	0.479 4	0.949 21	Non-Fickian

3 结 论

(1)通过静电自组装水凝胶的验证设计以及红外光谱分析,证明 CMC/阳离子 β -CD 水凝胶形成的驱动力为静电自组装,同时水凝胶中阳离子 β -CD 的存在主要是依靠阴阳离子静电作用的自组装行为,而不

是因为 CMC 本身在溶液中的溶胀行为及其高分子结构的简单吸附过程。

(2)CMC/阳离子 β -CD 水凝胶的溶胀率随 pH 的增大而减小,具有良好的 pH 敏感性,同时其微观形貌在不同 pH 条件下也表现出显著差异,结果与溶胀性能的 pH 敏感行为相符。

(3)体外药物释放实验表明 CMC/阳离子 β -CD 水凝胶对氯霉素具有长效的缓释作用,在中性条件下的释药速率低于酸性条件,采用 Korsmeyer-Peppas 模型对释药过程的动力学数据进行拟合,在 pH 4 和 pH 6 的缓冲液中符合 Quasi-Fickian 机理,而在 pH 7 的缓冲液中符合 Non-Fickian 机理。

参考文献:

- [1] 瞿冰,方亮晶,肖惠宁,等. 分步合成羧甲基纤维素/聚丙烯酸甲酯 pH 敏感互穿网络水凝胶及其表征[J]. 高分子材料科学与工程,2015,31(4):17-20.
- [2] Hoare T R, Kohane D S. Hydrogels in drug delivery: Progress and challenges[J]. Polymer, 2008, 49(8): 1993-2007.
- [3] Chang C, Duan B, Cai J, et al. Superabsorbent hydrogels based on cellulose for smart swelling and controllable delivery[J]. European Polymer Journal, 2010, 46(1): 92-100.
- [4] Pakulska M M, Vulic K, Tam R Y, et al. Hybrid crosslinked methylcellulose hydrogel: A predictable and tunable platform for local drug delivery[J]. Advanced Materials, 2015, 27(34): 5002-5008.
- [5] Marani P L, Bloisi G D, Petri D F S. Hydroxypropyl-methyl cellulose films crosslinked with citric acid for control release of nicotine[J]. Cellulose, 2015, 22(6): 3907-3918.
- [6] Wen X, Bao D, Chen M, et al. Preparation of CMC/HEC crosslinked hydrogels for drug delivery[J]. BioResources, 2015, 10(4): 8339-8351.
- [7] Quaglia F, Varricchio G, Miro A, et al. Modulation of drug release from hydrogels by using cyclodextrins: The case of nifedipine/ β -cyclodextrin system in crosslinked poly(ethylene glycol)[J]. Journal of Controlled Release, 2001, 71(3): 329-337.
- [8] 廖荣强,刘满朔,廖霞俐,等. 基于环糊精的智能刺激响应型药物载体[J]. 化学进展,2015,27(1):79-90.
- [9] 周婷婷,李楠. 羧甲基纤维素/ β -环糊精水凝胶的制备[J]. 山东化工,2015,44(17):6-7.
- [10] 王如军. 羧甲基纤维素/ β -环糊精水凝胶的制备及其工业废水处理应用研究[D]. 广州:华南理工大学,2013.
- [11] Ghorpade V S, Yadav A V, Dias R J. Citric acid

- crosslinked cyclodextrin/hydroxypropylmethylcellulose hydrogel films for hydrophobic drug delivery[J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2016, 93: 75–86.
- [12] Ghorpade V S, Yadav A V, Dias R J. Citric acid crosslinked β -cyclodextrin/carboxymethylcellulose hydrogel films for controlled delivery of poorly soluble drugs[J]. *Carbohydrate Polymers*, 2017, 164: 339–348.
- [13] 严安, 刘泽华, 双金玲. CMC/阳离子 β -环糊精自组装材料的制备研究[J]. *造纸化学品*, 2009, 21(5): 7–12.
- [14] 李明时, 张帆. β -环糊精的分光光度测定[J]. *分析化学*, 1998, 26(7): 912.
- [15] 马霞, 李路遥, 张缅甸, 等. pH 敏感 γ -聚谷氨酸/聚乙烯醇水凝胶的溶胀动力学[J]. *农业工程学报*, 2016, 32(S1): 333–338.
- [16] 叶青, 孙晓峰, 景占鑫, 等. pH 敏感型半纤维素水凝胶的制备及释药性能研究[J]. *现代化工*, 2012(5): 62–66.
- [17] Kono H, Onishi K, Nakamura T. Characterization and bisphenol A adsorption capacity of β -cyclodextrin-carboxymethylcellulose-based hydrogels[J]. *Carbohydrate Polymers*, 2013, 98(1): 784–792.
- [18] 回瑞华, 候冬岩. 近代有机仪器分析[M]. 长春: 吉林大学出版社, 1995.
- [19] 邓丰林. 羧甲基纤维素水凝胶纤维的制备及性能研究[D]. 武汉: 武汉纺织大学, 2016.
- [20] Junthip J, Tabary N, Leclercq L, et al. Cationic β -cyclodextrin polymer applied to a dual cyclodextrin polyelectrolyte multilayer system[J]. *Carbohydrate Polymers*, 2015, 126: 156–167.
- [21] 邵雪, 梁天宇, 丁克毅, 等. pH 敏感型聚乙烯醇/壳聚糖互穿网络水凝胶的溶胀及载药释药性能研究[J]. *西南民族大学学报: 自然科学版*, 2015, 41(5): 582–587.
- [22] Rodriguez-Tenreiro C, Alvarez-Lorenzo C, Rodriguez-Perez A, et al. New cyclodextrin hydrogels cross-linked with diglycidylethers with a high drug loading and controlled release ability[J]. *Pharmaceutical Research*, 2006, 23(1): 121–130.
- [23] Davidson III G W R, Peppas N A. Solute and penetrant diffusion in swellable polymers: V. Relaxation-controlled transport in P(HEMA-co-MMA) copolymers[J]. *Journal of Controlled Release*, 1986, 3(1/2/3/4): 243–258.
- [24] Costa P, Lobo J M S. Modeling and comparison of dissolution profiles[J]. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2001, 13(2): 123–133.
- [25] 张晓彤, 梁俊虎, 任创, 等. 功能化 SBA-15 在药物阿司匹林缓释的动力学模型[J]. *石油化工高等学校学报*, 2012, 25(2): 1–4.

责任编辑: 周建军

(上接第 32 页)

- 药学报, 2010(9): 1078–1088.
- [28] Gidding C E, Kellie S J, Kamps W A, et al. Vincristine revisited[J]. *Critical Reviews in Oncology/hematology*, 1999, 29(3): 267–287.
- [29] Douer D. Efficacy and safety of vincristine sulfate liposome injection in the treatment of adult acute lymphocytic leukemia[J]. *Oncologist*, 2016, 21(7): 840–847.
- [30] Chaklader M, Das P, Pereira J A, et al. Telomerase reverse transcriptase (TERT) expression and role of vincristine sulfate in mouse model of malignancy related peritoneal ascites: An experimental metastatic condition[J]. *Experimental Oncology*, 2011, 33(2): 83–89.
- [31] 李定国, 王秀玲, 葛成华, 等. 抗癌药物与钙拮抗剂合用对体外人胃癌细胞的影响[J]. *胃肠病学和肝病学杂志*, 1998(1): 63–66.
- [32] 施红, 严文伟, 韩俊岭, 等. 长春新碱联合甲基泼尼龙体外净化淋巴细胞白血病细胞的实验研究[J]. *中华血液学杂志*, 1994(10): 526–529.
- [33] Page D B, Postow M A, Callahan M K, et al. Immune modulation in cancer with antibodies[J]. *Annual Review of Medicine*, 2014, 65: 185–202.
- [34] Langer C J, Gadgeel S M, Borghaei H, et al. Carboplatin and pemetrexed with or without pembrolizumab for advanced, non-squamous non-small-cell lung cancer: A randomised, phase 2 cohort of the open-label KEYNOTE-021 study[J]. *Lancet Oncology*, 2016, 17(11): 1497–1508.
- [35] Gluz O, Liedtke C, Gottschalk N, et al. Triple negative breast cancer current status and future directions[J]. *Annals of Oncology*, 2009, 20(12): 1913–1927.
- [36] 尉承泽, 江泽飞. 乳腺癌治疗基本原则和临床选择[J]. *中国实用外科杂志*, 2009, 29(9): 774–776.
- [37] Ayyoub M, Scarlata C M, Ahmed Hamaï, et al. Expression of MAGE-A3/6 in primary breast cancer is associated with hormone receptor negative status, high histologic grade, and poor survival[J]. *Journal of Immunotherapy*, 2014, 37(2): 73–76.

责任编辑: 郎婧