

文章编号: (2005) 02 - 0067 - 04

药物缓释载体烷基化壳聚糖的性能研究

刘利萍, 鲁越青

(绍兴文理学院 化学系, 浙江 绍兴 312000)

摘要: **目的** 对壳聚糖进行烷基化改性, 制备药物缓释载体材料。**方法** 在碱性介质中, 卤代烷与壳聚糖分子中的氨基反应得到烷基化壳聚糖, 并测定其对模型药物 5-Fu 的渗透性能。**结果** 在反应温度 40~60 °C、反应 2~4 h, 随着卤代烷链长的增长其取代度也提高, 乙基壳聚糖、庚烷基壳聚糖和十六烷基壳聚糖的取代度分别为 7.3%、17.0% 和 68.1%。IR 谱数据表明, 取代反应主要发生在壳聚糖分子的氨基上。在 pH≤7.4 的缓冲溶液中, 烷基化壳聚糖膜对 5-Fu 的渗透系数的影响随着烷基链长的增长而减小。**结论** 烷基化壳聚糖对 5-Fu 的缓释作用优于壳聚糖。

关键词: 药剂学; 药物载体; 烷基化壳聚糖; 取代度; 渗透系数

中图分类号: R94 **文献标识码:** A

壳聚糖以其良好的生物相容性、可降解性和对人体安全无毒等特性, 在生物医学领域特别是在药物载体材料研究方面受到广泛关注^[1]。作为药物载体, 壳聚糖分子的亲水性使其对一些药物的缓释作用比较差, 难以达到缓释目的^[2]。本研究通过用不同长度碳链的卤代烷对壳聚糖分子进行烷基化改性, 来改善壳聚糖对药物的渗透行为, 获得良好的药物缓释载体材料。

1 实验方法

1.1 材料与仪器

壳聚糖 (脱乙酰度 > 87%, \overline{M}_r 27~28 万, 青岛海生生物公司), 异丙醇 (AR, 重庆东风试剂厂), 溴代十六烷、溴代正庚烷和溴代乙烷 (均为 AR, 上海试剂一厂), 5-氟尿嘧啶(5-Fu, 南通制药厂, 批号: 970405)。752 型紫外可见分光光度计 (上海精密科学仪器有限公司), Nicolet MAGNA-IR550 型红外光谱仪 (美国 Nicolet 公司), ZD-85 汽浴恒温振荡器 (江苏金坛中大仪器厂), JJ-1 增力电动搅拌器 (金坛市富华电器有限公司)。

1.2 烷基化壳聚糖的制备

参照文献[3]的方法制备。将壳聚糖 (CS) 加入含氢氧化钾和异丙醇的介质中, 于 40°C 恒温碱化 1 h, 再升温至 60°C 时滴加不同碳链的卤代烷, 保温反应一段时间即得烷基化壳聚糖。将产物用稀盐酸调 pH 至中性, 丙酮沉淀, 过滤得粗品, 动态透析干燥制得 3 种精制烷基化壳聚糖: 乙基壳聚糖 (2-CS)、庚烷基壳聚糖 (7-CS)、十六烷基壳聚糖 (16-CS)。

1.3 烷基化壳聚糖膜的制备

将上述制得的 3 种烷基化壳聚糖分别用 2% (φ) 的醋酸溶液配制成质量浓度为 2 g·L⁻¹ 的烷基化壳聚糖溶液, 脱泡后加入占固性物质量 1% (ω) 的戊二醛作交联剂, 在聚四氟乙烯板上流延, 室温

收稿日期: 2004 - 10 - 16

作者简介: 刘利萍 (1965 -), 女 (汉族), 四川自贡人, 副教授, 博士, 从事药剂学研究, Tel: (0575) 8813617, E-mail: keke_liu@hotmail.com。

自然晾干得厚度为 $(32.9 \pm 2.9) \mu\text{m}$ 的膜备用。

1.4 烷基化壳聚糖的性能表征

采用 KBr 压片法测试透射红外光谱。

1.4.1 取代度测定

准确称取干燥的烷基化壳聚糖样品 m/g ，以甲基橙作指示剂，加入浓度为 $c_1/(\text{mol} \cdot \text{mL}^{-1})$ 的盐酸标准液 V_1/mL ，用 $c_2/(\text{mol} \cdot \text{mL}^{-1})$ 的氢氧化钠标准液滴定至溶液由红色变成橙黄色为终点，消耗的体积记为 V_2/mL 。其中：

$$\text{氨基含量}\% = (c_1V_1 - c_2V_2) / m \times 16 \times 100\%$$

$$\text{取代度 DS}\% = (\text{壳聚糖氨基} - \text{烷基化壳聚糖氨基}) / \text{壳聚糖氨基} \times 100\%$$

1.4.2 溶胀度测定

准确称取干燥至恒重的烷基化壳聚糖膜 m_0/g ，按质量与体积比为 1:300 将膜完全浸泡在不同 pH 的缓冲溶液中，于 37°C 恒温振荡 24 h，用滤纸迅速吸干表面水分后称重 m_t/g 。

$$\text{溶胀度: } S_m\% = (m_t - m_0) / m_0 \times 100\%$$

1.4.3 渗透系数测定

在水平扩散池中测定。将 V/mL 、 $c_0/(\text{mol} \cdot \text{L}^{-1})$ 的 5-Fu 溶液放在给药池中，接受池中加入去离子水，保持两边 pH 值相同。在不断搅拌下每隔一定时间 t/s 测定样品池内药物浓度 $c_t/(\text{mol} \cdot \text{L}^{-1})$ 。膜的有效面积 A/cm^2 、膜的渗透系数 $P/(\text{cm} \cdot \text{s}^{-1})$ 和药物浓度符合 Fick 定律^[4]：

$$\ln\left(1 - \frac{c_t}{c_0}\right) = -\frac{2A}{V}Pt$$

2 结果与讨论

2.1 红外光谱

图 1 给出了 4 种壳聚糖的 IR 图谱，由 IR 图谱可看出，随着烷基链的增长，烷基壳聚糖在 2930、2850、1450 cm^{-1} 附近的 $-\text{CH}_2$ 峰强度增强，说明在 CS 分子中引入了烷基链；在 1310 cm^{-1} 处是 C—N 的振动峰，改性后最明显的变化是 $-\text{CH}_2$ 伸缩峰、C—N 伸缩峰明显增强，说明烷基化反应主要发生在 CS 的氨基上。

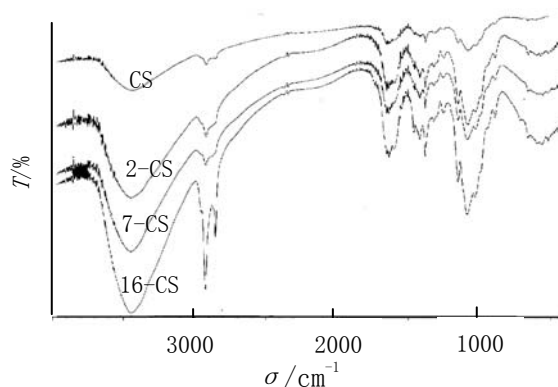


Fig. 1 IR spectra of alkyl-modified chitosan

2.2 制备条件对其取代度的影响

由图 2 可知，随着反应时间的延长，2-CS 的取代度呈上升趋势，但在约 2 h 后减缓。反应时间

太长, 衍生物的黏度会降低, 为了得到黏度适当的衍生物, 反应时间以 2~4 h 为宜。从图 3 可知, 当反应温度高于室温后, 提高反应温度对 7-CS 的取代度没有明显的影响。考虑到反应速率等多种因素, 反应温度以 40~60 °C 为宜。

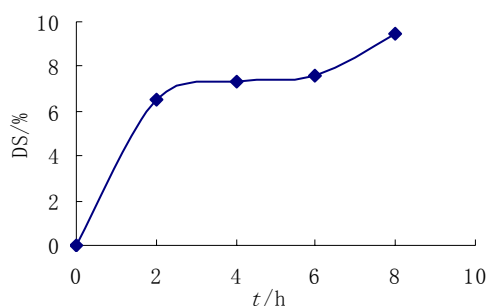


Fig. 2 Effect of time on the substitution degree of 2-CS

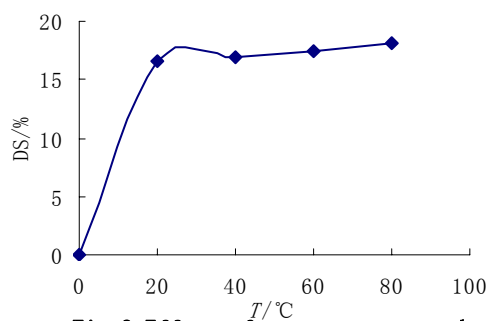


Fig. 3 Effect of temperature on the substitution degree of 7-CS

2.3 烷基链的长度对其取代度的影响

实验结果表明: 在同一实验温度和反应时间的条件下, 3 种烷基化壳聚糖 2-CS、7-CS 和 16-CS 的取代度值分别为 7.3%、17.0% 和 68.1%。说明卤代烷的碳链越长, 其取代度也越大。

2.4 烷基化壳聚糖膜的溶胀性

在相同 pH 条件下, 烷基化壳聚糖膜的平衡溶胀度随着烷基链的增长而降低, 这是因为在 CS 的氨基上引入烷基链, 一方面削弱了 CS 分子间氢键的作用, 降低了高分子网络的致密性; 另一方面引入的烷基链越长, 其疏水性越强。实验结果表明: 烷基链的疏水性对其溶胀性起决定作用。相关数据见表 1。

同一烷基化壳聚糖的溶胀度随 pH 的增大而减小, 这是因为在酸性介质中, 未烷基化的壳聚糖的 $-NH_2$ 的质子化会导致分子间氢键解离, 大分子网络疏松; 而在碱性介质中, $-NH_3^+$ 的去质子化作用使膜的网络收缩, 导致平衡溶胀度降低。

2.5 烷基化壳聚糖膜对 5-Fu 渗透性的影响

在不同 pH 介质中药物 5-Fu 通过烷基化壳聚糖膜的渗透系数见表 2。由表 2 可知: 同一烷基化壳聚糖的渗透系数均随着介质 pH 值的增大而呈现出下降的趋势。在中性或弱酸性介质中, 随着烷基链的增长, 壳聚糖膜对模型药物 5-Fu 的渗透系数减小, 这与上述平衡溶胀度的变化规律一致。但值得注意的是: 在溶液介质 pH 为 9 时, 渗透系数却随着烷基链的增长而增大, 说明在弱碱性介质中, 药物分子更易通过烷基化壳聚糖膜。

Table 1 Swelling degree of alkyl-chitosan in different pH solutions

pH	Compound			
	CS	2-CS	7-CS	16-CS
4.0	109.9	104.4	100.0	96.4
7.4	106.7	102.5	97.9	94.4
9.0	98.3	92.5	85.4	80.6

Table 2 The permeability coefficient of alkyl chitosan to 5-Fu in different pH solutions

pH	$P \times 10^4 / (\text{cm} \cdot \text{s}^{-1})$		
	CS	2-CS	16-CS
4.0	6.50	4.70	3.90
7.4	3.80	3.00	2.97
9.0	0.45	2.07	2.47

3 结论

随着反应时间和温度的提高以及卤代烷中碳链的增长, 烷基化壳聚糖的取代度呈上升趋势, 在 40~60 °C 的条件下, 反应 2~4 h 可制得高取代度及黏度适当的烷基化壳聚糖。由其 IR 图谱可知: 取代反应主要发生在壳聚糖的氨基上。烷基化壳聚糖的平衡溶胀度低于壳聚糖, 且随着烷基链长的增长而降低。在酸性和中性条件下, 烷基化壳聚糖的渗透系数随着碳链的增长而减小, 在弱碱性条件下情况正好相反。这说明烷基化壳聚糖作为药物控释膜时有其独特的性质。

参考文献:

- [1] LEE KY, KIM JH, KWON IC, *et al.* Self-aggregates of deoxycholic acid-modified chitosan as a novel carrier of adriamycin [J]. *Coll Pol Sci*, 2000, 278(12): 1216 - 1219.
- [2] LI Fang, LIU Wen-guang, XUE Tao, *et al.* Preparation of *N*-alkylated chitosan membrane and *in vitro* studies of pH-sensitive drug delivery [J]. *Chem Ind & Eng (化学工业与工程)*, 2002, 19(4): 281 - 285.
- [3] CHUN HK, JANG WC, HEUNG JC, *et al.* Synthesis of chitosan derivatives with quaternary ammonium salt and their antibacterial activity [J]. *Pol Bull*, 1997, 38(4): 387 - 393.
- [4] PEPPAS NA, FRANSON NM. The swelling interface number as a criterion for prediction of diffusional solute release mechanism in swellable polymers[J]. *J Appl Pol Sci*, 1983, 21: 983 - 997.

Study on properties of alkyl-modified chitosan as drug carrier

LIU Li-ping, LU Yue-qing

(*Department of Chemistry, Shaoxing Arts and Sciences College, Shaoxing 312000, China*)

Abstract: Objective To modify chitosan with alkyl halides to be used as sustained-release drug carrier.

Method *N*-alkyl chitosan was prepared by introducing alkyl groups into the amine groups of chitosan via Schiff's base intermediates under alkaline condition. **Result** Under same conditions of preparation, namely reaction temperature 40~60 °C and time 2~4 h, the more carbon chain length of alkyl-groups were, the more substitution degrees of *N*-alkyl chitosan were. They were 7.3%, 17.0% and 68.1% for *N*-ethyl, *N*-heptyl and *N*-cetyl chitosan respectively. The permeability coefficient of *N*-alkyl chitosan films for model drug 5-Fu decreased with increasing the carbon chain length of the alkyl substituent in PBS solution of pH≤7.4, and that of same *N*-alkyl chitosan film decreased with increasing pH of PBS solution.

Conclusion The decrease of permeability coefficient could be ascribed to the increased hydrophobic properties of alkyl-chitosan.

Key words: pharmaceuticals; drug carrier; alkyl-modified chitosan; substitution degree; permeability coefficient

(本篇责任编辑: 秦 昕)