

载姜黄素类化合物 PCL-PEG-PCL 微球的制备及释药性、抗氧化性研究

蔡杰慧¹, 杨英全², 郑燕菲^{1*}

(1. 广西民族师范学院化学与生物工程学院, 广西 崇左 532200;
2. 南方锰业集团有限责任公司崇左分公司, 广西 崇左 532200)

摘要:以两亲性聚己内酯-聚乙二醇-聚己内酯(PCL-PEG-PCL)共聚物为载体、姜黄素类化合物为模型药,采用溶剂挥发法制备了载姜黄素(或双去甲氧基姜黄素或四氢姜黄素)PCL-PEG-PCL微球,并利用FT-IR、GPC、SEM对其进行表征,研究了其释药性和抗氧化性。结果表明,PCL-PEG-PCL微球对姜黄素、双去姜黄素和四氢姜黄素具有缓释作用;原药、载药PCL-PEG-PCL微球对ABTS·⁺、DPPH·、·OH具有较好的清除作用,且清除作用随样品浓度增加而增强。

关键词:聚己内酯-聚乙二醇-聚己内酯;微球;姜黄素类化合物;体外释药;抗氧化性

中图分类号:O631

文献标志码:A

文章编号:0253-4320(2022)07-0201-06

DOI:10.16606/j.cnki.issn0253-4320.2022.07.038

Preparation of curcuminoids-loaded PCL-PEG-PCL microspheres, and study on their drug delivery and antioxidant activity

CAI Jie-hui¹, YANG Ying-quan², ZHENG Yan-fei^{1*}

(1. College of Chemistry and Biological Engineering, Guangxi Normal University for Nationalities, Chongzuo 532200, China; 2. Chongzuo Branch, South Manganese Group Limited, Chongzuo 532200, China)

Abstract: Using amphiphilic polycaprolactone-polyethylene glycol-polycaprolactone (PCL-PEG-PCL) copolymer as carrier and curcumin compounds as model drugs, curcuminoids-loaded PCL-PEG-PCL microspheres are prepared via solvent evaporation method. The microspheres are characterized by FT-IR, GPC and SEM, and their drug release performance and antioxidant activity are studied. It is shown that PCL-PEG-PCL microspheres have a sustained-release effect on curcumin, bisdecucurmin and tetrahydrocurcumin. The original drug and drug-loaded PCL-PEG-PCL microspheres have good scavenging effects on ABTS·⁺, DPPH· and ·OH, and the scavenging effect strengthens with the increase of sample concentration.

Key words: polycaprolactone-polyethylene glycol-polycaprolactone; microspheres; curcuminoids; in vitro drug release; antioxidant activity

姜黄素是药食同源的天然色素,是从姜黄、莪术、郁金、菖蒲等植物根茎中提取的一种天然多酚类物质,具有抗炎症、抗氧化、利胆、抗病菌、抗肿瘤等药理作用^[1-5],但其水溶性差、代谢快、难吸收等问题,降低了其生物利用度和血药浓度,此外在强酸、强碱、光、热等条件下不稳定。为改善姜黄素类化合物的稳定性和水溶性,将姜黄素胶囊化可解决姜黄素类化合物的稳定性问题,并增强其溶解度和吸收特性。本课题组^[6]采用W₁/O/W₂法制备载姜黄素微球。陈德等^[7]采用SPG膜乳化法制备载姜黄素缓释微球,提高了姜黄素的稳定性。与姜黄素一样,双去甲氧基姜黄素和四氢姜黄素具有抗氧化活

性^[8-9],但抗氧化性存在较大差异,尚缺乏系统的研究。基于此,笔者以姜黄素、双去甲氧基姜黄素和四氢姜黄素为模型药物、PCL-PEG-PCL共聚物为载体,采用有机溶剂挥发法制备载姜黄素(或双去甲氧基姜黄素或四氢姜黄素)PCL-PEG-PCL微球,提高姜黄素类化合物稳定,并研究了载药微球释药性和抗氧化。

1 实验部分

1.1 材料

ε-己内酯(99%)、异辛酸亚锡(95%)、姜黄素(AR),上海阿拉丁生化科技股份有限公司生产;聚

收稿日期:2021-07-21;修回日期:2022-05-03

基金项目:广西高校中青年教师基础能力提升项目(2019KY0763,2017KY0846,2022KY0768);广西民族师范学院科研资助项目(2018YB033,2021YB036);广西民族师范学院省部项目培育项目(327003070412);国家级大学生创新创业训练计划项目(202010604024)

作者简介:蔡杰慧(1988-),女,硕士,讲师,研究方向为功能高分子材料,caijiehui2015@163.com;郑燕菲(1987-),女,博士,副教授,研究方向为天然产物化工,通讯联系人,849238816@qq.com。

乙烯醇(89%)、蛋氨酸(99%)、双去甲氧基姜黄素(98%)、四氢姜黄素(98%)、1,1-二苯基-2-苦基肼(96%)、氯化硝基四氮唑蓝(98%)、30%过氧化氢(优级纯)、五氧化二磷(分析纯),上海麦克林生化科技有限公司生产;聚乙二醇(PEG4000)、二氯甲烷,均为 AR,国药集团化学试剂有限公司生产;甲苯、无水碳酸钠、石油醚,均为 AR,成都市科隆化学制品有限公司生产;1-乙基-(3-二甲基氨基丙基)碳酰二亚胺盐酸盐(98%),上海沪试化工有限公司生产。

1.2 PCL-PEG-PEG 共聚物制备

参照文献[10]中所述的方法对 ϵ -CL 和 PEG 除水。按 $n(\text{PEG}) : n(\epsilon\text{-CL}) = 1 : 24$ 取一定量的 PEG、 ϵ -己内酯和 2 mL $\text{Sn}(\text{Oct})_2$ 一起加入圆底烧瓶中,在 N_2 下,升温至 130°C 反应 8 h,冷却至室温,溶于适量二氯甲烷,以冷石油醚沉淀,过滤,挥干溶剂,真空干燥,即得 PCL-PEG-PCL 共聚物。

1.3 载药 PCL-PEG-PCL 微球的制备

精确称取 0.020 0 g 姜黄素(或双去甲氧基姜黄素或四氢姜黄素)溶于 2 mL 95%乙醇中,与溶解有一定量 PCL-PEG-PCL 共聚物的二氯甲烷混合成均匀溶液,匀速滴加到 1.3%(W/V)PVA 水溶液中,机械搅拌速率为 500 r/min,敞口搅拌 5 h,挥干二氯甲烷,离心,洗涤,真空干燥得到载药 PCL-PEG-PCL 微球。

按上述方法,不加入模型药物,采用相同的方法制得空白 PCL-PEG-PCL 微球。

1.4 载药 PCL-PEG-PCL 微球释药性研究

精确称取一定量载姜黄素(或双去甲氧基姜黄素或四氢姜黄素)PCL-PEG-PCL 微球,置于 $\text{pH} = 6.5$ 磷酸缓冲盐溶液(PBS 缓冲液) [$V(\text{PBS}) : V(\text{无水乙醇}) = 1 : 1$] 中,在 37°C 恒速振荡进行体外释药,每隔一定时间精确吸取 3.00 mL 样品溶液,同时补加等体积等温的 PBS 缓冲液和无水乙醇均匀溶液,采用紫外-可见分光光度计测试释放液的吸光度,计算浓度,再根据标准曲线计算累积释药率^[11]:

$$Q(\%) = \left[\left(C_n V + V_i \sum_{i=1}^{n-1} C_i \right) / M_0 \right] \times 100\% \quad (1)$$

其中: Q 为药物累积释放率,%; M_0 为微球中药物质量, μg ; n 为取样次数; C_n 为第 n 次取样样品质量浓度, $\mu\text{g}/\text{mL}$; V 为释放介质体积, mL ; C_i 为第 i 次取样样品质量浓度, $\mu\text{g}/\text{mL}$; V_i 为第 i 次取样样品体积,

mL ; C_0 、 V_0 均为 0。

1.5 载药 PCL-PEG-PCL 微球对 $\text{ABTS}\cdot^+$ 、 $\text{DPPH}\cdot$ 、 $\cdot\text{OH}$ 、 O_2^- 清除实验

1.5.1 $\text{ABTS}\cdot^+$ 清除实验

配制 7 mmol/L ABTS^+ 溶液和 2 mmol/L 过硫酸钾溶液,混合均匀避光 12~16 h,得 $\text{ABTS}\cdot^+$ 。用 95%乙醇溶液稀释 $\text{ABTS}\cdot^+$,在 734 nm 处测得吸光度为 $(0.7 \pm 0.02)^{[12]}$,得 $\text{ABTS}\cdot^+$ 溶液。精确称取一定量原药、载姜黄素(或双去甲氧基姜黄素或四氢姜黄素)PCL-PEG-PCL 微球置于 95%乙醇溶液中,超声原药溶解或使微球的 PCL-PEG-PCL 骨架溶蚀,模型药物溶出,配制一定质量浓度供试品溶液。精确量取 100 μL 供试品溶液,加入 4.00 mL ABTS^+ 自由基溶液,摇匀,室温避光静置 5 min,以蒸馏水为空白调零,在 734 nm 的波长下测定吸光度 A_1 。以等体积 95%乙醇溶液代替供试品溶液,采用同样方法进行实验,在 734 nm 处测定其吸光度 A_0 。试验 3 次取平均值,计算原药或载姜黄素(或双去甲氧基姜黄素或四氢姜黄素)PCL-PEG-PCL 微球对 $\text{ABTS}\cdot^+$ 清除率:

$$\text{ABTS}\cdot^+ \text{清除率} = (1 - A_1/A_0) \times 100\% \quad (2)$$

1.5.2 $\text{DPPH}\cdot$ 清除实验

配制 30 mg/mL $\text{DPPH}\cdot$ 溶液备用,以 95%乙醇溶液稀释,在 517 nm 处测定吸光度为 (0.7 ± 0.02) 。按照上述方法配制一定质量浓度供试品溶液。吸取 2 mL 供试品溶液,加入 2 mL $\text{DPPH}\cdot$ 溶液,混匀后避光静置反应 30 min,以 95%乙醇溶液为空白调零,于 517 nm 处测定吸光度 A_1 。以等体积 95%乙醇溶液代替供试品溶液,采用同样方法进行实验,在 517 nm 处测定其吸光度,记为 A_0 。实验 3 次取平均值,计算原药或载姜黄素(或双去甲氧基姜黄素或四氢姜黄素)PCL-PEG-PCL 微球对 $\text{DPPH}\cdot$ 清除率:

$$\text{DPPH}\cdot \text{清除率} = (1 - A_1/A_0) \times 100\% \quad (3)$$

1.5.3 $\cdot\text{OH}$ 清除实验

参照文献[13]中所述的方法配制一定质量浓度供试品溶液。吸取 200 μL 供试品溶液置于烧杯,依次加入 2 mL 的 6 mmol/L FeSO_4 溶液、2 mL 的 6 mmol/L H_2O_2 溶液,混匀后避光静置反应 10 min,再加入 2 mL 的 6 mmol/L 水杨酸溶液混匀,避光静置反应 30 min,以蒸馏水为空白调零,在 510 nm 处测定吸光度为 A_1 。以等体积蒸馏水代替双氧水溶

液,测定吸光度为 A_2 。以等体积蒸馏水代替供试品溶液,测定吸光度为 A_0 。实验 3 次取平均值,计算载姜黄素(或双去甲氧基姜黄素或四氢姜黄素) PCL-PEG-PCL 微球对 $\cdot\text{OH}$ 清除率:

$$\cdot\text{OH 清除率} = [1 - (A_1 - A_2)/A_0] \times 100\% \quad (4)$$

1.6 主要仪器和表征方法

利用 IR PerkinElmer-65 型红外光谱仪测试 PCL-PEG-PCL 共聚物官能团;利用 Waters1515 型凝胶渗透色谱仪对 PCL-PEG-PCL 共聚物分子量及其分布进行测定,测试条件为室温、氯仿为流动相;利用 EVO-18 型扫描电镜观察 PCL-PEG-PCL 微球的形貌;利用激光粒度分析仪测试 PCL-PEG-PCL 微球的粒径;利用 HQT-4 型全自动微机差热仪对 PCL-PEG-PCL 微球的热性能进行测试, N_2 气氛,升温速率为 $10^\circ\text{C}/\text{min}$ 。

2 结果与讨论

2.1 PCL-PEG-PCL 共聚物表征

PCL-PEG-PCL [$n(\text{EG}) : n(\text{CL}) = 1 : 24$] 共聚物的 FT-IR 谱图如图 1 所示。

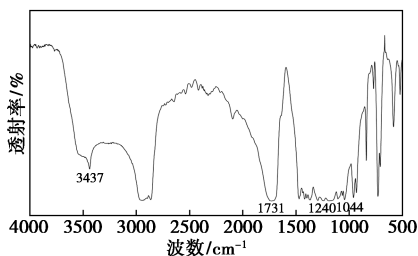


图 1 PCL-PEG-PCL 三嵌段共聚物红外谱图

由图 1 中可以看出,PCL-PEG-PCL 三嵌段共聚物兼具 PEG 和 PCL 的嵌段特征峰。位于 3437 cm^{-1} 和 1044 cm^{-1} 处的特征峰分别为 $-\text{OH}$ 的伸缩振动与 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2$ 中的 $\text{C}-\text{O}$ 伸缩振动,均为 PEG 嵌段;位于 1731 cm^{-1} 处和 1240 cm^{-1} 处的特征峰分别表示 $\text{C}=\text{O}$ 的伸缩振动与 $-\text{COOCH}_2$ 中 $\text{C}-\text{O}-\text{C}$ 的伸缩振动,均为 PCL 嵌段。与已报道共聚物的特征吸收峰相似^[14],证实本实验合成的共聚物为 PCL-PEG-PCL。

PCL-PEG-PCL 共聚物分子量分布如图 2 所示。GPC 测试得到 $M_n = 5318$ 、 $M_w = 10564$ 、 $M_p = 10883$ 、 $M_z = 16828$ 、 $M_w/M_n = 1.99$,由图 2 可知,PCL-PEG-PCL 共聚物的分布较均匀^[15]。

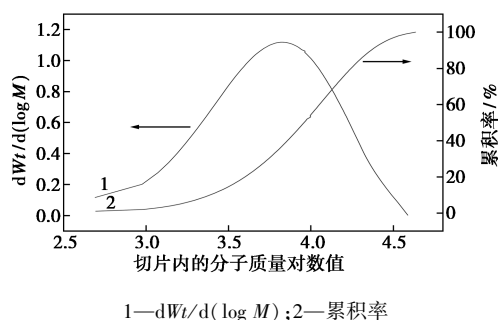


图 2 PCL-PEG-PCL 共聚物分子质量分布

2.2 PCL-PEG-PCL 微球形貌和粒径分析

PCL-PEG-PCL 微球 SEM 图如图 3 所示。由图 3 中可以看出,微球成球性良好,分散比较均匀,但微球表面有较多的微孔,是由于二氯甲烷的挥发使微球有明显孔隙。

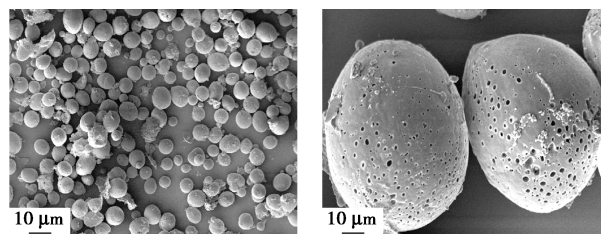


图 3 PCL-PEG-PCL 微球 SEM 图

PCL-PEG-PCL 微球的粒径分布图如图 4 所示。由图 4 可见,PCL-PEG-PCL 微球的分布较均匀, $D_{10} = 67.358\ \mu\text{m}$ 、 $D_{50} = 119.668\ \mu\text{m}$ 、 $D_{90} = 180.122\ \mu\text{m}$,由宽度计算公式 $\text{span} = (D_{90} - D_{10})/D_{50}$ ^[16],计算得 $\text{span} = 0.942$,实验结果表明,PCL-PEG-PCL 微球粒径分散性好、分布均匀。

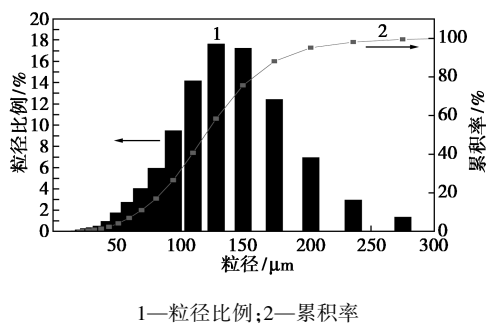


图 4 PCL-PEG-PCL 微球粒径分布

2.3 PCL-PEG-PCL 微球热重分析

空白 PCL-PEG-PCL 微球的 DTA、TG 和 DTG 曲线如图 5 所示。由图 5 中可以看出,在 $25 \sim 80^\circ\text{C}$ 范围内,在 60°C 有向下的吸热峰,TG 和 DTG 曲线没有明显下降,表明在此范围内 PCL-PEG-PCL 微球没有发生降解,并且存在着相变的过程;在 $80 \sim$

230℃ 范围内, PCL-PEG-PCL 微球失重率为 6.6%, 是由 PCL-PEG-PCL 微球中的水分受热挥发所致; 在 230~650℃ 范围内, TG 曲线急剧下降, DTA 和 DTG 曲线均有向下的峰, 说明微球骨架发生降解生成 CO₂ 与 H₂O。

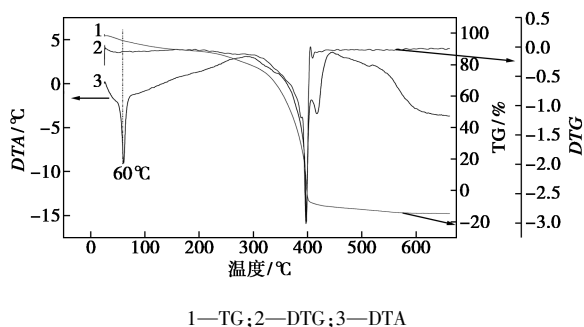


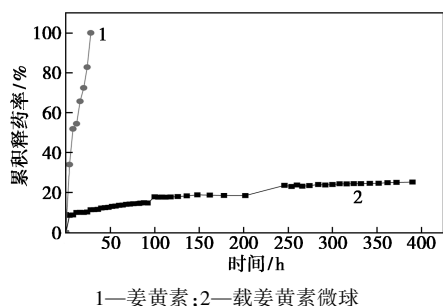
图 5 PCL-PEG-PCL 微球的 TG-DTG-DTA 曲线

2.4 载药 PCL-PEG-PCL 微球释药性研究

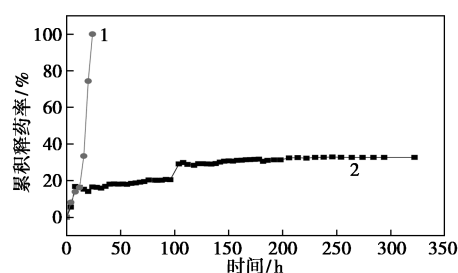
绘制标准曲线, 测定姜黄素标准液于 $\lambda = 431 \text{ nm}$ 处的吸光度 A , 以 A 对浓度 C 线性回归, 得标准曲线方程为 $A = 0.1706C - 0.0744$ ($R^2 = 0.9990$, $\text{pH} = 6.5$); 测定双去甲氧基姜黄素标准液于 $\lambda = 422 \text{ nm}$ 处的吸光度 A , 以 A 对浓度 C 线性回归, 得标准曲线方程为 $A = 0.1844C - 0.0077$ ($R^2 = 0.9990$, $\text{pH} = 6.5$); 测定四氢姜黄素标准液于 $\lambda = 422 \text{ nm}$ 处测定吸光度 A , 以 A 对浓度 C 线性回归, 得标准曲线方程为 $A = 0.0472C + 0.0163$ ($R^2 = 0.9990$, $\text{pH} = 6.5$)。

结果表明, 姜黄素、双去甲氧基姜黄素、四氢姜黄素投药量为 20 mg, 载姜黄素 PCL-PEG-PCL 微球的包封率和载药量分别为 93.33%、1.79%; 载双去甲氧基姜黄素的微球包封率和载药量分别为 93.83%、1.67%; 载四氢姜黄素的微球包封率和载药量分别为 84.60%、0.89%。

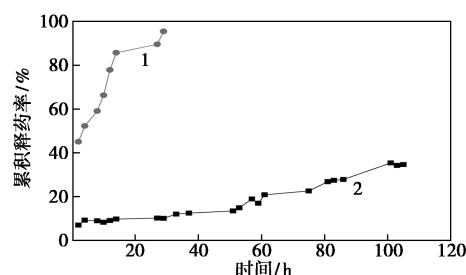
考察了原药姜黄素、双去甲氧基姜黄素及四氢姜黄素、载姜黄素(或双去甲氧基姜黄素或四氢姜黄素)PCL-PEG-PCL 微球在 $\text{pH} = 6.5$ PBS 缓冲液中体外释药性, 结果如图 6 所示。



(a) 姜黄素、载姜黄素 PCL-PEG-PCL 微球



1—双去甲氧基姜黄素; 2—载双去甲氧基姜黄素微球
(b) 双去甲氧基姜黄素、载双去甲氧基姜黄素 PCL-PEG-PCL 微球



1—四氢姜黄素; 2—载四氢姜黄素微球
(c) 四氢姜黄素、载四氢姜黄素 PCL-PEG-PCL 微球

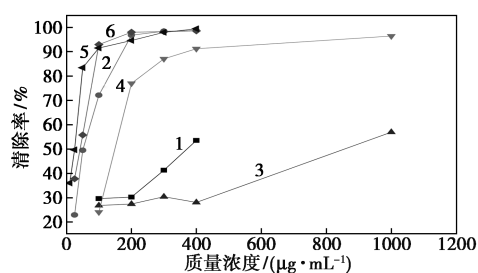
图 6 各 PCL-PEG-PCL 微球的体外释药曲线

由图 6(a) 可知, 姜黄素原药释放速度较快, 28 h 时释放率已达到 100%, 载姜黄素 PCL-PEG-PCL 微球 390 h 后累积释药率为 25.26%; 由图 6(b) 可知, 双去甲氧基姜黄素原药释放速度较快, 24 h 时释放率已达到 100%, 载双去甲氧基姜黄素 PCL-PEG-PCL 微球的 322 h 后累积释药率为 32.68%; 由图 6(c) 可知, 四氢姜黄素原药释放速度较快, 29 h 时累积释放率已达 95.44%, 载四氢姜黄素 PCL-PEG-PCL 微球的 105 h 后累积释药率为 34.68%。由实验数据可知, 载姜黄素(或双去甲氧基姜黄素或四氢姜黄素)PCL-PEG-PCL 微球对药物具有缓释功能。姜黄素、双去甲氧基姜黄素及四氢姜黄素与共聚物分子之间存在范德华力; 此外, 姜黄素、双去甲氧基姜黄素及四氢姜黄素是疏水药物, 主要包载在 PCL 形成的疏水微球内核中, 从而导致载药微球药物释放速率比较缓慢, 表明 PCL-PEG-PCL 微球对姜黄素及其衍生物具有缓释功能。

2.5 载药 PCL-PEG-PCL 微球抗氧化活性清除率分析

2.5.1 原药及载药 PCL-PEG-PCL 微球对 ABTS·⁺ 的清除作用

姜黄素、双去甲氧基姜黄素、四氢姜黄素及载姜黄素(或双去甲氧基姜黄素或四氢姜黄素)PCL-PEG-PCL 微球对 ABTS·⁺ 的清除作用如图 7 所示。



1—载姜黄素微球;2姜黄素;3—载双去甲氧基姜黄素微球;
4—双去甲氧基姜黄素;5—载四氢姜黄素微球;6—四氢姜黄素

图7 原药、载药 PCL-PEG-PCL 微球对
ABTS·⁺的清除作用

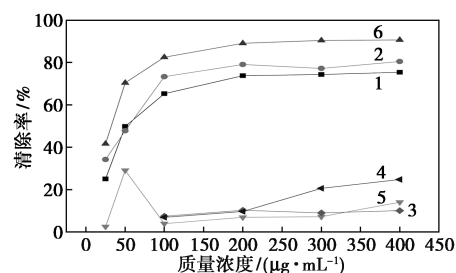
由图7可知,在实验浓度范围内,姜黄素、双去甲氧基姜黄素、四氢姜黄素及载姜黄素(或双去甲氧基姜黄素或四氢姜黄素)PCL-PEG-PCL微球对ABTS·⁺的清除作用随样品质量浓度的增加呈上升趋势,与样品的浓度呈正相关关系。在实验浓度范围内,原药四氢姜黄素与姜黄素对ABTS·⁺的清除能力接近,高于双去甲氧基姜黄素对ABTS·⁺的清除能力。主要由于在极性溶剂(如乙醇)中姜黄素类化合物苯环上的酚羟基(—OH)提供质子与ABTS·⁺结合,同时苯环上存在的—OCH₃电子能力较强,导致苯环电子密度增加,促使—OH提供质子与ABTS·⁺反应,姜黄素与四氢姜黄素的酚羟基(—OH)与苯环上的—OCH₃数目一致,故对ABTS·⁺的清除能力接近;双去甲氧基姜黄素的苯环上没有—OCH₃,给质子与ABTS·⁺结合的能力减弱,故清除ABTS·⁺最弱^[12]。

载姜黄素(或双去甲氧基姜黄素或四氢姜黄素)PCL-PEG-PCL微球对ABTS·⁺的清除效果低于原药姜黄素、双去甲氧基姜黄素、四氢姜黄素,主要由于姜黄素、双去甲氧基姜黄素、四氢姜黄素与PCL-PEG-PCL共聚物之间存在范德华力,使其不能完全与ABTS·⁺发生作用。

2.5.2 原药及载药 PCL-PEG-PCL 微球对 DPPH· 的清除作用

姜黄素、双去甲氧基姜黄素、四氢姜黄素及载姜黄素(或双去甲氧基姜黄素或四氢姜黄素)PCL-PEG-PCL微球对DPPH·的清除作用如图8所示。

由图8可知,在实验质量浓度范围内,姜黄素、双去甲氧基姜黄素、四氢姜黄素及载姜黄素(或双去甲氧基姜黄素或四氢姜黄素)PCL-PEG-PCL微球对DPPH·的清除作用随样品的质量浓度的增加呈上升趋势,与样品的质量浓度呈正相关关系。在实验质量浓度范围内,原药四氢姜黄素与姜黄素对DPPH·的清除能力接近,高于双去甲氧基姜黄素对



1—载姜黄素微球;2姜黄素;3—载双去甲氧基姜黄素微球;
4—双去甲氧基姜黄素;5—载四氢姜黄素微球;6—四氢姜黄素;

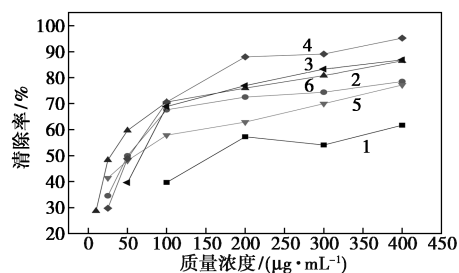
图8 原药、载药 PCL-PEG-PCL 微球对
DPPH·的清除作用

DPPH·的清除能力。主要由于在极性溶剂(如乙醇)中姜黄素类化合物苯环上的酚羟基(—OH)提供质子与DPPH·结合,同时苯环上存在的—OCH₃电子能力较强,导致苯环电子密度增加,促使—OH提供质子与DPPH·反应,姜黄素与四氢姜黄素的酚羟基(—OH)与苯环上的—OCH₃数目一致,故对DPPH·的清除能力接近;双去甲氧基姜黄素的苯环上没有—OCH₃,给质子与DPPH·结合的能力减弱,故清除DPPH·最弱^[12]。此外3种姜黄素类化合物均具有 α,β 不饱和二酮结构,存在烯醇互变异构,容易被氧化,亦使化合物表现出清除自由基能力。

载姜黄素(或双去甲氧基姜黄素或四氢姜黄素)PCL-PEG-PCL微球对DPPH·的清除效果低于原药姜黄素、双去甲氧基姜黄素、四氢姜黄素,主要由于姜黄素、双去甲氧基姜黄素、四氢姜黄素与PCL-PEG-PCL共聚物之间存在范德华力,使其不能完全与DPPH·发生作用。

2.5.3 原药及载药 PCL-PEG-PCL 微球对 ·OH 的清除作用

姜黄素、双去甲氧基姜黄素、四氢姜黄素及载姜黄素(或双去甲氧基姜黄素或四氢姜黄素)PCL-PEG-PCL微球对·OH的清除作用如图9所示。



1—载姜黄素微球;2姜黄素;3—载双去甲氧基姜黄素微球;
4—双去甲氧基姜黄素;5—载四氢姜黄素微球;6—四氢姜黄素

图9 原药、载药 PCL-PEG-PCL 微球对·OH的
清除作用

由图9可知,在实验质量浓度范围内,姜黄素、双去甲氧基姜黄素、四氢姜黄素及载姜黄素(或双去甲氧基姜黄素或四氢姜黄素)PCL-PEG-PCL微球对·OH的清除作用随样品的质量浓度的增加呈上升趋势,与样品的质量浓度呈正相关关系。从姜黄素、双去甲氧基姜黄素、四氢姜黄素结构分析,均具有酚羟基和 α,β 不饱和二酮结构(可互换成酮-烯醇结构)。研究发现,一方面酚羟基(—OH)上的H质子与·OH反应形成水分子;另一方面文献[17]中报道·OH容易进攻具有高电子云密度的结构基团,从而与高电子云密度基团(如—C=O)发生亲电反应;另外,姜黄素、双去甲氧基姜黄素、四氢姜黄素中的 α,β 不饱和二酮结构可互换成酮-烯醇结构,容易和 Fe^{2+} 形成螯合物^[5],阻止Fenton反应生成·OH。

载姜黄素(或双去甲氧基姜黄素或四氢姜黄素)PCL-PEG-PCL微球对·OH的清除效果低于原药姜黄素、双去甲氧基姜黄素、四氢姜黄素,主要由于姜黄素、双去甲氧基姜黄素、四氢姜黄素与PCL-PEG-PCL共聚物之间存在范德华力,使其不能完全与·OH发生作用。

3 结论

以两亲性PCL-PEG-PCL共聚物为载体、姜黄素及其衍生物为模型药,采用溶剂挥发法制备了载姜黄素(或双去甲氧基姜黄素或四氢姜黄素)PCL-PEG-PCL微球,并研究其释药性和抗氧化性。FT-IR分析结果表明,PEG接枝上PCL;GPC结果表明,共聚物的 $M_n = 5\ 318$ 、 $M_w = 10\ 564$ 、 $M_p = 10\ 883$ 、 $M_z = 16\ 828$ 、 $M_w/M_n = 1.99$,分子质量分布均匀;SEM分析结果表明,微球呈球形良好、表面具有一定孔隙结构;粒径结果表明,粒径分布均匀, $D_{50} = 119.668\ \mu\text{m}$, $\text{span} = 0.942$;热重分析结果表明,25~80℃微球存在相变过程;体外释药结果表明,在pH=6.5下,PCL-PEG-PCL微球对姜黄素、双去姜黄素和四氢姜黄素具有缓释作用;原药、载姜黄素(或双去甲氧基姜黄素或四氢姜黄素)PCL-PEG-PCL微球对ABTS·⁺、DPPH·、·OH具有较好的清除作用,且清除作用随样品质量浓度增加而增强。

参考文献

- [1] 陈建平,李琳,苏健裕.姜黄素的抗氧化及抗肿瘤活性研究[J].现代食品科技,2014,30(12):11-15.
- [2] Lee W H,Rohanizadeh R,Loo C Y.In situ functionalizing calcium phosphate biomaterials with curcumin for the prevention of bacterial biofilm infections[J].Colloids and Surfaces B:Biointerfaces,2021,206:111938.
- [3] Zhu Xiongjie, Yu Zhongjian, Feng Longbao, et al. Chitosan-based nanoparticle co-delivery of docetaxel and curcumin ameliorates anti-tumor chemioimmunotherapy in lung cancer[J].Carbohydrate Polymers,2021,268:118237.
- [4] 徐春明,刘亚,陈莹莹,等.姜黄素生理活性、代谢以及生物利用度的研究进展[J].中国食品添加剂,2016(9):203-210.
- [5] Aggarwal B B, Sung B. Pharmacological basis for the role of curcumin in chronic diseases: An age-old spice with modern targets[J].Trends in Pharmacological Sciences,2008,30(2):85-92.
- [6] 蔡杰慧,卢金娟,郑燕菲.PCL-PEG-PCL微球制备及释药性研究[J].化工新型材料,2021,49(9):250-254.
- [7] 陈德.姜黄素缓释微球的释药行为及药物存在形式的研究[D].广州:广东药科大学,2016.
- [8] 张婧菲,沈明明,王恬.姜黄素类化合物的体外抗氧化活性及其对鸡红细胞氧化损伤的保护作用[J].食品科学,2020,41(13):96-105.
- [9] 刘俐,张可星,曾安琪,等.四氢姜黄素体外抗氧化作用[J].中国药理学与毒理学杂志,2019,(9):713.
- [10] 李红良,贾太轩.PCL-PEG-PCL聚合物的合成及性质[J].辽宁化工,2016,45(9):1151-1154.
- [11] 蔡杰慧,杨英全,谢生桃,等.层层自组装芸香叶苷海藻酸钠/壳聚糖盐酸盐微球的制备及释药性研究[J].高分子通报,2018,(5):58-66.
- [12] 宋立敏.姜黄素类化合物体外抗氧化作用及其构效关系研究[D].烟台:烟台大学,2018.
- [13] Zheng Yanfei,Zhang Qiang,Liu Xiongmin, et al.Extraction and antioxidant activities of *Magnolia kwangsiensis* Figlar & Noot. leaf polyphenols[J].Chemistry & Biodiversity,2019,16(2):e1800409.
- [14] 王惠.温敏型聚己内酯-聚乙二醇-聚己内酯水凝胶的合成、表征及其药物释放的研究[D].保定:河北大学,2013.
- [15] 孙祥科.聚己内酯-聚乙二醇及聚-(己内酯/乙交酯)-聚乙二醇嵌段共聚物胶束药物缓释研究[D].青岛:青岛科技大学,2018.
- [16] 杨俊杰.温度/pH敏感淀粉/PVA复合微球的制备及其释药性能研究[D].郑州:河南工业大学,2019.
- [17] Morales N P, Sirijaroonwong S, Yamanont P, et al. Electron paramagnetic resonance study of the free radical scavenging capacity of curcumin and its demethoxy and hydrogenated derivatives[J].Biological Pharmaceutical Bulletin,2015,38:1478-1482. ■