

pH/温度双重响应型介孔二氧化硅载药微球的制备及缓释性能研究

葛永驰¹, 刘振宇¹, 崔宝蓉¹, 尚宏周^{2*}, 孙晓然¹, 江悦¹, 王子萌³

(1. 华北理工大学化学工程学院, 河北唐山 063210;
2. 华北理工大学材料科学与工程学院, 河北唐山 063210;
3. 华北理工大学药学院, 河北唐山 063210)

摘要:采用溶胶-凝胶法制备介孔二氧化硅微球(mSiO₂),以羧甲基壳聚糖(CMCS)、N-异丙基丙烯酰胺(NIPAM)和丙烯酰胺(AM)自由基聚合的接枝共聚体对介孔二氧化硅进行功能化改性,制备出具有pH和温度双重响应的介孔二氧化硅纳米药物载体mSiO₂@CMCS/NIPAM/AM。通过SEM、TM、FT-IR等表征手段分析该药物载体的结构性能。结果表明,以盐酸阿霉素(DOX)为模型药物,当pH为7时,DOX的平衡吸附量为94.99 mg/g,载药率为9.05%,包封率为66.59%。对搭载了DOX的药物载体进行释药实验,在pH为5.7、温度43℃时,DOX的累积释放率达到71%。

关键词:药物载体;双重响应;吸附性能;药物释放

中图分类号:TQ460.1

文献标志码:A

文章编号:0253-4320(2022)11-0155-06

DOI:10.16606/j.cnki.issn0253-4320.2022.11.029

Preparation of mesoporous silica drug-loading microspheres with dual response to pH/temperature and study on their slow-release properties

GE Yong-chi¹, LIU Zhen-yu¹, CUI Bao-rong¹, SHANG Hong-zhou^{2*}, SUN Xiao-ran¹,
JIANG Yue¹, WANG Zi-meng³

(1. College of Chemical Engineering, North China University of Science and Technology, Tangshan 063210, China;
2. College of Material Science and Engineering, North China University of Science and Technology, Tangshan 063210, China;
3. School of Pharmacy, North China University of Science and Technology, Tangshan 063210, China)

Abstract: Mesoporous silica microspheres (mSiO₂) are prepared by sol-gel method, and is modified functionally by graft copolymer among carboxymethyl chitosan (CMCS), N-isopropylacrylamide (NIPAM) and acrylamide (AM) to prepare mesoporous silica drug carrier (mSiO₂@CMCS/NIPAM/AM) with dual response to pH and temperature. The structure and properties of the drug carrier are analyzed by SEM, TM and FT-IR. It is verified that the equilibrium adsorption capacity of doxorubicin hydrochloride is 94.99 mg·g⁻¹, the drug loading rate reaches 9.05% and the entrapment efficiency reaches 66.59% when doxorubicin hydrochloride is used as the model drug and pH is 7. The cumulative release rate of doxorubicin hydrochloride reaches 71% at pH=5.7 and 43℃.

Key words: drug carrier; dual response; adsorption property; drug release

癌症已成为全球人类死亡的主要原因之一^[1]。现阶段对于癌症的治疗手段主要是化疗。但化疗药不单单只对癌细胞产生破坏,还会对人体正常组织细胞造成一定损伤。纳米药物载体可利用肿瘤细胞的滞留效应(EPR效应)和高通透性,被动靶向或主动靶向寻找到癌细胞^[2],释放其中包含的化疗药物,从而杀死癌细胞,实现在治疗癌症的同时减缓对患者身体的伤害。由于“Warburg”效应^[3],使癌细胞所处的细胞外环境pH能下降到5.7~7.0^[4],而正常细胞所处的pH环境为7.4;同时,癌细胞的无

限增殖所产生的热量会使细胞周围环境温度升高,这些都为刺激响应型纳米药物载体的制备提供了新的思路。

纳米药物载体是指粒径在10~100 nm之间的粒子。目前,纳米药物载体材料中被广泛应用的有脂质体^[5]、胶束^[6]、水凝胶^[7]、碳纳米材料^[8]、磁性纳米材料^[9]与介孔二氧化硅材料^[10]等。其中介孔二氧化硅(mSiO₂)自首次应用到药物传递系统以来^[11],由于其优异的性质,如可控制的粒径和形貌、高比表面积和孔体积、低毒性、血液相容性以及易于

收稿日期:2021-11-27;修回日期:2022-08-29

基金项目:河北省教育厅项目(JYG2019003);唐山市功能高分子材料基础创新团队(21130201D);华北理工大学创新训练项目(X2019149)

作者简介:葛永驰(1998-),男,本科生,研究方向为功能新材料,yegeigaig@qq.com;尚宏周(1982-),男,博士,教授,主要从事功能高分子研究,通讯联系人,zhouzhou198213@163.com。

表面改性^[12-14]等,已被广泛应用于各种生物医学方面。通过对介孔二氧化硅表面进行修饰改性^[15-16],使介孔二氧化硅获得诸多本身所不具备的全新优良特性,从而研制出更高性能的复合药物载体纳米材料。

笔者以正硅酸乙酯(TEOS)为硅源、表面活性剂十六烷基三甲基溴化铵(CTAB)为模板剂,制备了有序介孔球形二氧化硅材料(mSiO₂)。采用后嫁接法^[16],以羧甲基壳聚糖(CMCS)为 pH 响应单体、*N*-异丙基丙烯酰胺(NIPAM)为温度响应单体与调节最低临界温度(LCST)单体丙烯酰胺(AM)发生自由基聚合反应,制备出一种具有 pH 响应和温度响应的纳米药物载体 mSiO₂@CMCS/NIPAM/AM。以盐酸阿霉素作为药物模型,对其进行了结构表征和吸附、释药性能测试。

1 实验部分

1.1 试剂与仪器

十六烷基三甲基溴化铵(CTAB)、甲醇、无水乙醇、丙烯酰胺,AR,麦克林生化科技有限公司生产;盐酸阿霉素(纯度 98%),上海阿拉丁生化科技股份有限公司生产;正硅酸乙酯(TEOS),分析纯;羧甲基壳聚糖,生物试剂;亚硫酸氢钠、*N,N*-亚甲基双丙烯酰胺,AR,上海麦克林生化科技有限公司生产;浓 HCl,分析纯,天津市永大化学试剂有限公司生产;过硫酸铵、*N*-异丙基丙烯酰胺。

S4800 型场发射扫描电子显微镜,日本日立公司生产;Jem-2100F 型透射电子显微镜,日本电子株式会社生产;AVATAR360 型红外光谱仪,美国尼高力公司生产;UV755B 型紫外-可见分光光度计,北京时代创客科技有限公司生产;D8advance 型 X 射线衍射仪,德国布鲁克公司生产;Auto-sorb-iQA3200-4 型比表面积分析仪,美国康塔仪器公司生产;250xi 型 X 射线光电子能谱仪,美国赛默飞世尔科技公司生产;90Plus PALS 型 Zeta 电位及粒度分析仪,美国布鲁克海文仪器公司生产。

1.2 药物载体的制备

1.2.1 MCM-41 型介孔二氧化硅的制备

将 1.0 g 的 CTAB 与 3.5 mL 2 mol/L NaOH 溶液加入圆底烧瓶中,80℃ 下磁力搅拌 30 min 形成对应模板,然后匀速滴加 5 mL TEOS。水浴温度 80℃ 下剧烈搅拌 2 h。反应结束后,离心洗涤烘干,得到白色沉淀物质。

取研磨后的白色物质 1.0 g 与酸性甲醇溶液

(9 mL 浓盐酸、160 mL 甲醇)混合,组装回流冷凝装置,80℃ 磁力搅拌下回流 8 h。洗涤前超声使其分散均匀,经过高速离心后放入烘箱干燥,得到 mSiO₂。

1.2.2 mSiO₂@CMCS/NIPAM/AM 的制备

将 0.15 g mSiO₂、0.6 g CMCS、0.5 g NIPAM、0.1 g AM 和 40 mL H₂O 混合加入到 50 mL 三口瓶中,水浴温度为 40℃,磁力搅拌溶解后,将 27.5 mg (NH₄)₂S₂O₈ 与 12.5 mg NaHSO₃ 组成的复合引发剂溶解于 5 mL 去离子水,加入到三口瓶中,反应 5 min。最后再加入溶解于 5 mL 去离子水的 30 mg 交联剂 MBA,在氮气保护下缓慢搅拌反应 6 h。反应结束后,洗涤烘干即得药物载体 mSiO₂@CMCS/NIPAM/AM。

1.3 mSiO₂@CMCS/NIPAM/AM 的吸附性能测试

1.3.1 DOX 标准曲线的绘制

首先配制质量浓度为 200 mg/L 的 DOX 标准溶液,再依次稀释为 10、20、30、40、50、100、150 mg/L 系列质量浓度的溶液。通过紫外分光光度法检测各溶液在波长为 480 nm 的吸光度,拟合得到 DOX 标准曲线方程为:

$$A = 0.01898X (R^2 = 0.9999)$$

式中:A 为吸光度;X 为 DOX 质量浓度,mg/L;R² 为相关系数。

1.3.2 吸附性能测试

(1) pH 对 mSiO₂@CMCS/NIPAM/AM 吸附性能的影响

将 4 mg 的纳米药物载体加入到样品瓶中,再加入 4 mL 质量浓度为 150 mg/L 的 DOX 溶液。在不同 pH 条件下(分别为 2、3、4、5、6、7)吸附振荡 2 h。离心取上清液,通过紫外分光光度法检测溶液中 DOX 的剩余质量浓度,进而计算材料的平衡吸附量。

(2) mSiO₂@CMCS/NIPAM/AM 平衡吸附量的测定

称取 4 mg 的 mSiO₂@CMCS/NIPAM/AM 置于样品瓶中,再加入 4 mL 初始质量浓度分别为 10、20、30、40、50、100、150、200 mg/L 和 250 mg/L 的 DOX 溶液,水浴振荡 2 h,离心取上清液,检测溶液中 DOX 含量,并计算 mSiO₂@CMCS/NIPAM/AM 的平衡吸附量、载药率和包封率:

$$Q_e = (C_0 - C_e)V/m \quad (1)$$

$$\text{载药率}(\%) = [(m_0 - m_1)/m_2] \times 100\% \quad (2)$$

$$\text{包封率}(\%) = [(m_0 - m_1)/m_0] \times 100\% \quad (3)$$

式中:Q_e 为平衡吸附量,mg/g;C₀ 为 DOX 的初始质

量浓度, mg/L; C_e 为 DOX 的剩余质量浓度, mg/L; V 为溶液体积, L; m 为 $m\text{SiO}_2 @ \text{CMCS}/\text{NIPAM}/\text{AM}$ 的质量, g; m_0 为加入 DOX 的质量; m_1 为溶液中剩余 DOX 的质量; m_2 为加入的 $m\text{SiO}_2 @ \text{CMCS}/\text{NIPAM}/\text{AM}$ 质量。

(3) 吸附时间对 $m\text{SiO}_2 @ \text{CMCS}/\text{NIPAM}/\text{AM}$ 吸附量的影响

称 16 mg 的 $m\text{SiO}_2 @ \text{CMCS}/\text{NIPAM}/\text{AM}$ 置于样品瓶中, 再加入 16 mL 质量浓度为 150 mg/L、pH 为 7.4 的 DOX 溶液, 恒温振荡, 考察不同吸附时间下 $m\text{SiO}_2 @ \text{CMCS}/\text{NIPAM}/\text{AM}$ 对 DOX 的平衡吸附量。

1.3.3 $m\text{SiO}_2 @ \text{CMCS}/\text{NIPAM}/\text{AM}$ - DOX 的释药性能

称取 160 mg 纳米药物载体, 加入 160 mL 质量浓度为 150 mg/L、pH 为 7.4 的 DOX 溶液, 避光静置吸附。离心取上清液, 并用去离子水洗涤药物载体表面多余 DOX 溶液, 测 DOX 剩余质量浓度, 从而计算载药量, 并将载药后 $m\text{SiO}_2 @ \text{CMCS}/\text{NIPAM}/\text{AM}$ - DOX 进行冷冻干燥。

(1) 不同 pH 下 $m\text{SiO}_2 @ \text{CMCS}/\text{NIPAM}/\text{AM}$ - DOX 的释药性能

称取 3 份 15 mg 的 $m\text{SiO}_2 @ \text{CMCS}/\text{NIPAM}/\text{AM}$ - DOX 分别加入到含有 5 mL 不同 pH (5.5、6.8 和 7.4) 的 PBS 缓冲溶液中, 在 37°C 下进行缓释。在特定时间取上清液 3 mL, 测量溶液吸光度, 又同时加入 3 mL 对应 pH 的新鲜 PBS 缓冲溶液, 维持溶液总体积不变, 最终计算药物累积释放率。

(2) 不同温度下 $m\text{SiO}_2 @ \text{CMCS}/\text{NIPAM}/\text{AM}$ - DOX 释药性能

称取 3 份 15 mg 的 $m\text{SiO}_2 @ \text{CMCS}/\text{NIPAM}/\text{AM}$ - DOX, 分别加入到含有 10 mL、pH 为 5.7 的 PBS 缓冲溶液中, 在不同温度 (25、37°C 和 43°C) 下进行缓释。在特定时间取上清液 3 mL, 测量溶液吸光度, 又同时加入 3 mL 对应 pH 的 PBS 缓冲溶液, 维持溶液总体积不变, 最终计算药物累积释放率:

$$CRP(\%) = [(V_e \sum_{i=1}^{n-1} C_i + V_0 C_n) / m_{\text{DOX}}] \times 100\% \quad (4)$$

式中: CRP 为 DOX 的累积释放率, %; V_e 为 PBS 更换体积, L; V_0 为 PBS 总体积, L; C_i 为第 i 次取出溶液的 DOX 质量浓度, mg/L; m_{DOX} 为载体中所含 DOX 总质量, mg; n 为取出液体的次数。

1.3.4 性能测试与表征

采用 KBr 压片法, 在波长 500~4 500 cm^{-1} 范围内, 对 $m\text{SiO}_2$ 与 $m\text{SiO}_2 @ \text{CMCS}/\text{NIPAM}/\text{AM}$ 进行红

外光谱表征。通过扫描电镜 (SEM) 和透射电镜 (TEM) 对 $m\text{SiO}_2$ 与 $m\text{SiO}_2 @ \text{CMCS}/\text{NIPAM}/\text{AM}$ 的微观形貌进行观察。利用 D8advance 型 X 射线衍射仪在 10~90° 范围内分别对 $m\text{SiO}_2$ 与 $m\text{SiO}_2 @ \text{CMCS}/\text{NIPAM}/\text{AM}$ 进行晶型结构的测定。利用比表面积分析仪检测 $m\text{SiO}_2$ 与 $m\text{SiO}_2 @ \text{CMCS}/\text{NIPAM}/\text{AM}$ 的比表面积、孔径和孔体积。

2 结果与讨论

2.1 扫描电镜 (SEM) 与透射电镜 (TEM) 分析

利用扫描电镜 (SEM) 和透射电镜 (TEM) 对 $m\text{SiO}_2$ 与 $m\text{SiO}_2 @ \text{CMCS}/\text{NIPAM}/\text{AM}$ 进行形貌观察, 结果如图 1 所示。

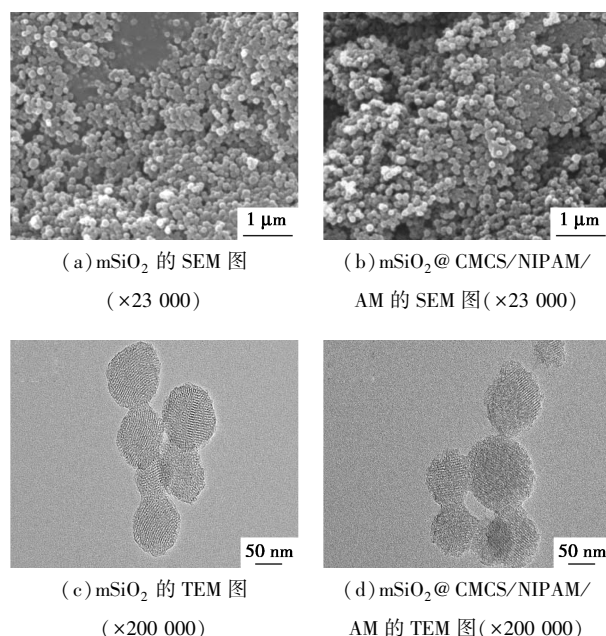


图 1 $m\text{SiO}_2$ 与 $m\text{SiO}_2 @ \text{CMCS}/\text{NIPAM}/\text{AM}$ 的 SEM 图及 TEM 图

从图 1(a) 与图 1(b) 中可以看出, 反应前后材料形貌较为相似, 都是颗粒大小均匀、规则的纳米级球状粒子。从图 1(c) 与图 1(d) 中可以看出, $m\text{SiO}_2$ 与 $m\text{SiO}_2 @ \text{CMCS}/\text{NIPAM}/\text{AM}$ 的孔道结构没有被破坏, 颗粒大小在 100 nm 左右, 能够明显的看到在 $m\text{SiO}_2 @ \text{CMCS}/\text{NIPAM}/\text{AM}$ 纳米颗粒上有聚合物覆盖住了孔道, 证明成功地将聚合物包覆在介孔二氧化硅表面, 完成表面修饰。

2.2 红外光谱分析

在波长 500~4 500 cm^{-1} 范围内, 对 $m\text{SiO}_2$ 与 $m\text{SiO}_2 @ \text{CMCS}/\text{NIPAM}/\text{AM}$ 进行红外光谱测试与表征, 结果如图 2 所示。

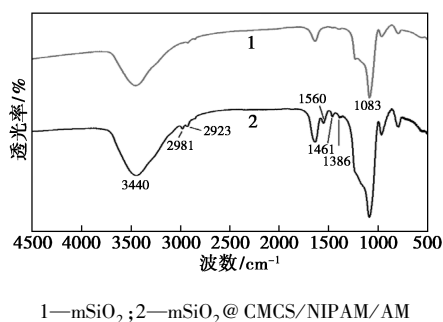


图 2 mSiO₂ 和 mSiO₂@CMCS/NIPAM/AM 的红外光谱图

从图 2 中可以看出, mSiO₂ 与 mSiO₂@CMCS/NIPAM/AM 在 1 083 cm⁻¹和 3 440 cm⁻¹处都有较强的吸收峰,其中 1 083 cm⁻¹处为二氧化硅中 Si—O—Si 键的反对称伸缩振动峰,3 440 cm⁻¹处是缔合的—OH 伸缩振动引起的 1 个较宽的吸收峰,这 2 个都是介孔二氧化硅红外谱图中常见的吸收峰。从图 2 曲线 2 中可以看出,1 386 cm⁻¹处对应着 CMCS 中羧基 C—O 的伸缩振动峰;1 560 cm⁻¹处为酰胺 II 带的—NH 弯曲振动峰,1 461 cm⁻¹处为—C—N 的伸缩振动峰,都是酰胺的特征吸收峰,2 923 cm⁻¹处与 2 981 cm⁻¹处为 NIPAM 中异丙基的—CH₂ 和—CH₃ 的伸缩振动峰,说明聚合物已经成功包覆在介孔硅上。

2.3 X 射线衍射分析

利用 X 射线衍射仪分别对 mSiO₂ 与 mSiO₂@CMCS/NIPAM/AM 进行晶型结构分析,结果如图 3 所示。

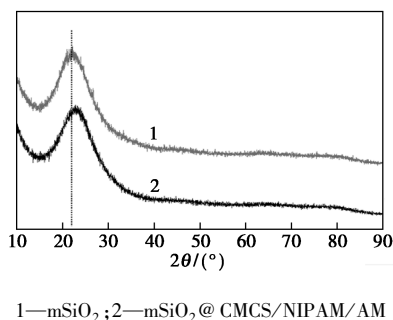


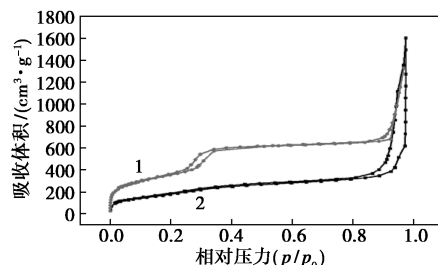
图 3 mSiO₂ 和 mSiO₂@CMCS/NIPAM/AM 的 XRD 图

从图 3 中可以看出, mSiO₂ 在 2θ 约为 22°处存在 1 个明显较宽的衍射峰,而且附近没有出现其他衍射峰,表明该 mSiO₂ 为无定型结构。与 mSiO₂@CMCS/NIPAM/AM 的衍射峰相比较, mSiO₂@CMCS/NIPAM/AM 在 2θ 约为 22°的附近也出现了 1 个明显且宽的衍射峰,而且 2 个衍射峰形状十分相

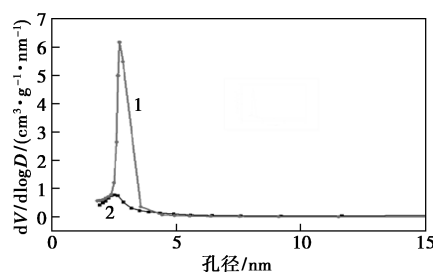
似,说明对介孔二氧化硅包覆后,其结构并未造成明显破坏。

2.4 N₂ 吸附/脱附分析

利用比表面分析仪对 mSiO₂ 与 mSiO₂@CMCS/NIPAM/AM 进行测试,结果如图 4 所示。



(a) 吸附-脱附等温曲线



(b) 孔径分布图

1—mSiO₂; 2—mSiO₂@CMCS/NIPAM/AM

图 4 mSiO₂ 和 mSiO₂@CMCS/NIPAM/AM 的吸附-脱附等温曲线及孔径分布

由图 4(a)中可以看出,N₂ 吸附-脱附等温线属于典型的 Langmuir IV 型吸附曲线,这是因为具有孔道结构的物质会先进行单分子层吸附,结束后会继续发生多分子层吸附,此时出现属于多分子层吸附特有的等温线。说明 2 个样品的介孔良好,而且在相对压力 p/p₀ 为 0.2~0.4 之间出现了回滞环,这是由于介孔二氧化硅里的介孔孔道中的氮气会发生毛细凝聚现象,证明制备出的纳米微粒是尺寸较均匀的球形颗粒,而且是介孔结构,经过 BET 公式计算后,得出该材料聚合前后的比表面积分别为 1 388.40、704.37 m²/g。由图 4(b)中可以看出,在 2~4 nm 之间有 2 个很强烈的峰,说明制备的介孔二氧化硅基材料具有分布均一的孔径,用 BJH 公式计算得到聚合前后的孔径分布为:聚合前为 2.71 nm,聚合后变成了 2.38 nm。聚合后的介孔二氧化硅基药物缓释材料的孔径发生了一点偏移,而且聚合后的孔容从聚合前的 2.82 mL/g 变为 2.48 mL/g,证明成功将聚合物包覆在介孔二氧化硅的表面与孔道中。

2.5 DOX 标准曲线的建立

实验中测得在 pH 为 7.4 下 DOX 浓度与吸光度的对应关系,对这些数据进行拟合得到 DOX 标准曲线,结果如图 5 所示。

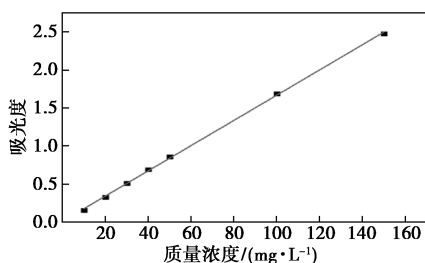


图 5 DOX 的标准曲线

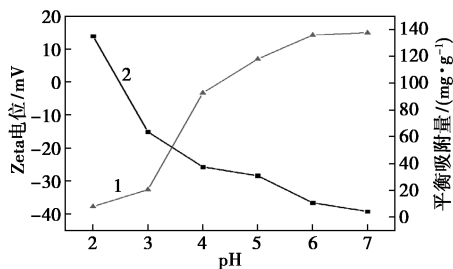
DOX 标准方程为:

$$A = 0.01659C + 0.00909 \quad R^2 = 0.99942 \quad (5)$$

式中: A 为吸光度; C 为 DOX 的质量浓度, mg/L ; R 为相关系数。

2.6 pH 对 $\text{mSiO}_2 @ \text{CMCS/NIPAM/AM}$ 吸附性能的影响

不同 pH 的 DOX 水溶液中,考察 $\text{mSiO}_2 @ \text{CMCS/NIPAM/AM}$ 对 DOX 的吸附性能,结果如图 6 所示。



1—平衡吸附量;2—Zeta 电位

图 6 $\text{mSiO}_2 @ \text{CMCS/NIPAM/AM}$

在不同 pH 下的平衡吸附量和 Zeta 电位

由图 6 可知,当外界环境处于 pH 偏低的环境时,制备的介孔二氧化硅纳米药物载体对 DOX 的吸附能力较低,随着环境 pH 的逐渐上升,纳米药物载体的平衡吸附量也逐渐上升。当 pH 升至 7 时,纳米药物载体的平衡吸附量升至最大;但当 pH 大于 7 时,盐酸阿霉素的溶解性会大大减弱,故不对后续 pH 进行考察。随着外界环境 pH 变化,该纳米药物载体的 Zeta 电位也由 13.96 mV 降到 -39.22 mV。在 pH 为 7 时,药物载体的 Zeta 电位达到了最低值 -39.22 mV,说明该药物载体的平衡吸附量随外界环境 pH 的降低而减少。DOX 的 pK_a 为 8.3,由此可知,当外界环境的 pH 范围在 2~7 之间时,DOX

始终带有一定的正电荷。而 $\text{mSiO}_2 @ \text{CMCS/NIPAM/AM}$ 纳米药物载体表面含有大量的羧基与叔氨基,当外界环境的 pH 较低时,药物载体表面上羧基发生电离较少,且叔氨基与溶液中游离的氢离子发生反应,质子化生成铵根离子,使载体表面带有一定的正电荷,对 DOX 产生了一定的排斥作用,从而对盐酸阿霉素的吸附能力变差。但随着外界环境 pH 的增大,越来越多的羧基发生电离生产羧酸根,且铵根离子发生去质子化恢复成氨基,载体表面带上一定量的负电荷,随着 pH 的升高,负电荷的量也在逐步增多,药物载体对 DOX 产生静电吸附,从而大大加强了药物载体对盐酸阿霉素的吸附性能。

2.7 $\text{mSiO}_2 @ \text{CMCS/NIPAM/AM}$ 的平衡吸附量测定

$\text{mSiO}_2 @ \text{CMCS/NIPAM/AM}$ 在不同初始质量浓度下对 DOX 吸附性能的影响如图 7 所示。

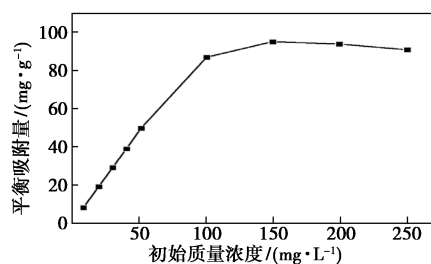


图 7 $\text{mSiO}_2 @ \text{CMCS/NIPAM/AM}$ 的等温吸附曲线

从图 7 中可以看出,在 DOX 标准溶液质量浓度较低时,药物载体的吸附量随 DOX 质量浓度的上升而上升,而在 DOX 标准溶液质量浓度达到 150 mg/L 时,药物载体对 DOX 的平衡吸附量增长趋于平缓。由此可知,该纳米药物载体在 pH 为 7 的 DOX 标准溶液下,达到吸附饱和时的 DOX 标准溶液质量浓度为 150 mg/L 。

2.8 吸附时间对 $\text{mSiO}_2 @ \text{CMCS/NIPAM/AM}$ 吸附量的影响

吸附时间对 $\text{mSiO}_2 @ \text{CMCS/NIPAM/AM}$ 吸附性能影响如图 8 所示。

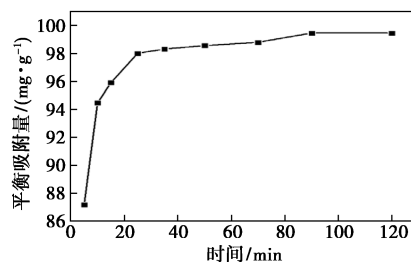


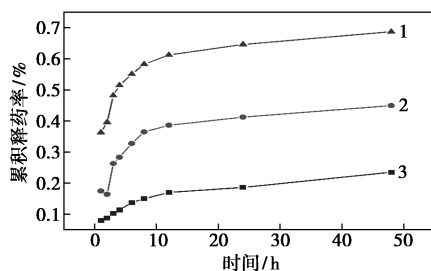
图 8 $\text{mSiO}_2 @ \text{CMCS/NIPAM/AM}$ 对 DOX 的吸附动力学曲线

由图 8 可知,该纳米药物载体对 DOX 的吸附量随着时间的增长而先是逐渐增长,最后趋于平缓。当时间为 90 min 时,该纳米药物载体对 DOX 的吸附量基本不发生变化。由此可以得出, $mSiO_2@CMCS/NIPAM/AM$ 纳米药物载体在 90 min 对 DOX 的吸附达到饱和。由式(2)、式(3)计算得出 $mSiO_2@CMCS/NIPAM/AM$ 纳米药物载体的载药率为 9.05%,包封率为 66.59%。

2.9 $mSiO_2@CMCS/NIPAM/AM-DOX$ 的体外释药研究

2.9.1 不同 pH 下 $mSiO_2@CMCS/NIPAM/AM-DOX$ 的释药性能

为验证多重刺激响应纳米微球的 pH 响应性,在温度为 37℃ 时,考察了不同 pH 时载药微球的累积释药率,结果如图 9 所示。



1—pH=5.7; 2—pH=6.8; 3—pH=7.4

图 9 $mSiO_2@CMCS/NIPAM/AM-DOX$

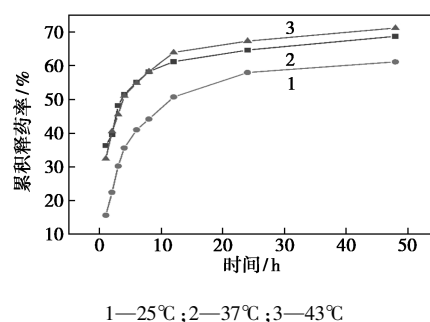
在不同 pH 下的释药曲线

由图 9 中可以看出,在 pH 较低时,释药率最大,并且随着 pH 的增加,药物累积释放率逐渐减小。这是因为 DOX 在酸性环境下始终带有一定的正电荷,而该纳米药物载体上带有大量羧基和氨基,随着 pH 的上升,氨基的质子化反应减少而羧基的电离程度增加,使得纳米药物载体所带负电荷增加,与 DOX 的正电荷静电引力加大,故其释药率逐渐降低,证明 $mSiO_2@CMCS/NIPAM/AM$ 纳米药物载体具有良好的 pH 刺激响应性。

2.9.2 不同温度下 $mSiO_2@CMCS/NIPAM/AM-DOX$ 的释药性能

由于肿瘤组织的代谢速度较快,导致其温度高于健康组织。为了考察药物载体的温度刺激响应性,在 pH 为 5.7 的情况下,探究不同温度下 $mSiO_2@CMCS/NIPAM/AM-DOX$ 的药物累积释放量,结果如图 10 所示。

由图 10 可知, $mSiO_2@CMCS/NIPAM/AM$ 纳米药物载体随着温度的增加,药物累积释放率逐渐增大,在 43℃ 时对 DOX 最终的累积释放率达到了



1—25℃; 2—37℃; 3—43℃

图 10 $mSiO_2@CMCS/NIPAM/AM-DOX$

在不同温度下的释药曲线

71%,主要原因是当环境温度低于该纳米药物载体的 $LCST$ 时,其表面所搭载的功能性聚合物会发生溶胀,此时聚合物体积较大,使介孔二氧化硅表面孔道被聚合物封堵,从而降低了对化疗药物的释放性能;当环境温度高于该纳米药物载体的 $LCST$ 时,其表面聚合物呈现出疏水性,整个基团会发生剧烈收缩,露出孔道,从而增强载体对化疗药物的释放性能。并且随着温度的升高,所搭载的化疗药物的分子热运动也会上升,一定程度上促进了药物载体对化疗药物的释放,由此可以推断该药物载体对温度具有一定的刺激响应性。

3 结论

以 CTAB 作为模板剂、TEOS 为硅源,采用溶胶-凝胶法制备 $mSiO_2$ 纳米粒子,以 CMCS、NIPAM 和 AM 作为功能单体,形成聚合物包覆于 $mSiO_2$ 纳米粒子表面,制得 pH/温度双重响应性纳米药物载药微球 $mSiO_2@CMCS/NIPAM/AM$ 。利用盐酸阿霉素(DOX)作为药物模型研究了这种多重响应性介孔二氧化硅纳米微球作为药物载体的载药和释药行为,结果表明,这种多重响应性介孔二氧化硅纳米微球具有很高的载药率和包封率,并且在模拟肿瘤组织环境下的释药速率明显快于在正常组织环境下的释药速率,在生物医药领域有潜在的应用价值。

参考文献

- [1] 刘宗超,李哲轩,张阳,等.2020 全球癌症统计报告解读[J].肿瘤综合治疗电子杂志,2021,7(2):1-14.
- [2] 马博乐,陈雨晴,祝星宇,等.介孔二氧化硅纳米粒的功能化修饰及其在药物研究中的应用[J].中国药房,2018,29(15):2156-2160.
- [3] Maria V Liberti, Jason W Locasale. Correction to: 'the warburg effect: How does it benefit cancer cells'[J].Trends in Biochemical Sciences Volume,2016,3(41):287-287.

(下转第 169 页)

- catalyst; Influence of La and Ce promoters [J]. *Journal of Environmental Chemical Engineering*, 2021, 9(5): 105949.
- [12] Xu L, Liu W, Zhang X, *et al.* Ni/La₂O₃ catalysts for dry reforming of methane; insights into the factors improving the catalytic performance [J]. *ChemCatChem*, 2019, 11(12): 2887–2899.
- [13] Sutthiumporn K, Kawi S. Promotional effect of alkaline earth over Ni-La₂O₃ catalyst for CO₂ reforming of CH₄; role of surface oxygen species on H₂ production and carbon suppression [J]. *International Journal of Hydrogen Energy*, 2011, 36(22): 14435–14446.
- [14] Li X, Li D, Tian H, *et al.* Dry reforming of methane over Ni/La₂O₃ nanorod catalysts with stabilized Ni nanoparticles [J]. *Applied Catalysis B: Environmental*, 2017, 202: 683–694.
- [15] Ma H, Zeng L, Tian H, *et al.* Efficient hydrogen production from ethanol steam reforming over La-modified ordered mesoporous Ni-based catalysts [J]. *Applied Catalysis B: Environmental*, 2016, 181: 321–331.
- [16] Grabchenko M, Pantaleo G, Puleo F, *et al.* Ni/La₂O₃ catalysts for dry reforming of methane; Effect of La₂O₃ synthesis conditions on the structural properties and catalytic performances [J]. *International Journal of Hydrogen Energy*, 2021, 46(11): 7939–7953.
- [17] Pereniguez R, Gonzalez-dela Cruz V M, Caballero A, *et al.* LaNiO₃ as a precursor of Ni/La₂O₃ for CO₂ reforming of CH₄; effect of the presence of an amorphous NiO phase [J]. *Applied Catalysis B: Environmental*, 2012, 123: 324–332.
- [18] Zhang Z, Verykios X E, MacDonald S M, *et al.* Comparative study of carbon dioxide reforming of methane to synthesis gas over Ni/La₂O₃ and conventional nickel-based catalysts [J]. *The Journal of Physical Chemistry*, 1996, 100(2): 744–754.
- [19] Pinjari S, Kumaravelan M K, Peddy V C, *et al.* Maximizing the production of hydrogen and carbon nanotubes; Effect of Ni and reaction temperature [J]. *International Journal of Hydrogen Energy*, 2018, 43(5): 2781–2793.
- [20] Chen D, Christensen K O, Ochoa-Fernández E, *et al.* Synthesis of carbon nanofibers; Effects of Ni crystal size during methane decomposition [J]. *Journal of Catalysis*, 2005, 229(1): 82–96.
- [21] Shokry S A, El Morsi A K, Sabaa M S, *et al.* Study of the productivity of MWCNT over Fe and Fe-Co catalysts supported on SiO₂, Al₂O₃ and MgO [J]. *Egyptian Journal of Petroleum*, 2014, 23(2): 183–189.
- [22] Hou P X, Liu C, Cheng H M. Purification of carbon nanotubes [J]. *Carbon*, 2008, 46(15): 2003–2025.
- [23] Wang G, Chen J, Tian Y, *et al.* Water assisted synthesis of double-walled carbon nanotubes with a narrow diameter distribution from methane over a Co-Mo/MgO catalyst [J]. *Catalysis Today*, 2012, 183(1): 26–33.
- [24] Michalska-Domańska M, Norek M, Józwick P, *et al.* Catalytic stability and surface analysis of microcrystalline Ni₃Al thin foils in methanol decomposition [J]. *Applied Surface Science*, 2014, 293: 169–176.
- [25] Awadallah A E, Aboul-Enein A A, El-Desouki D S, *et al.* Catalytic thermal decomposition of methane to CO_x-free hydrogen and carbon nanotubes over MgO supported bimetallic group VIII catalysts [J]. *Applied Surface Science*, 2014, 296: 100–107.
- [26] El-Ahwany O M, Awadallah A E, Aboul-Enein A A, *et al.* Dual growth of graphene nanoplatelets and carbon nanotubes hybrid structure via chemical vapor deposition of methane over Fe-MgO catalysts [J]. *Fullerenes, Nanotubes and Carbon Nanostructures*, 2020, 28(6): 435–445.
- [27] Esteves L M, Daas A A, Oliveira H A, *et al.* Influence of space velocity and catalyst pretreatment on CO_x free hydrogen and carbon nanotubes production over CoMo/MgO catalyst [J]. *International Journal of Hydrogen Energy*, 2020, 45(51): 27299–27311. ■
-
- (上接第 160 页)
- [4] Marion S, Paul M J McSheehy, John R Griffiths, *et al.* Causes and consequences of tumour acidity and implications for treatment [J]. *Molecular Medicine Today*, 2000, 6(1): 15–19.
- [5] 王汉杰. 多功能高分子脂质体的制备及在药物载体方面的应用 [D]. 天津: 天津大学, 2012.
- [6] 段伟华. 智能响应的药物运输仓-酯酶响应性多肽纳米胶束 [D]. 青岛: 青岛科技大学, 2020.
- [7] 王培鑫. 聚乙烯醇复合水凝胶的制备及其缓释性能的研究 [D]. 杭州: 浙江工业大学, 2020.
- [8] 史进进. 以碳纳米材料为载体的肿瘤靶向给药系统的研究 [D]. 郑州: 郑州大学, 2014.
- [9] 张婷婷. 功能化磁性纳米材料的合成及其载药性能研究 [D]. 宁波: 宁波大学, 2019.
- [10] 顾颂恩. 靶向循环肿瘤细胞介孔二氧化硅纳米药物载体的构建及其抑制肿瘤转移作用研究 [D]. 福州: 福州大学, 2015.
- [11] Vallet-Regi M, Ramila A, Del Real R P, *et al.* A new property of MCM-41; Drug delivery system [J]. *Chemistry of Materials*, 2001, 2(13): 308–311.
- [12] Tang F, Li L, Chen D. Mesoporous silica nanoparticles; Synthesis, biocompatibility and drug delivery [J]. *Advanced Materials*, 2012, 24(24): 1504–1534.
- [13] Yang Y, Yu C. Advances in silica-based nanoparticles for targeted cancer therapy, nanomedicine nanotechnology [J]. *Biology and Medicine*, 2016, 2(12): 317–332.
- [14] Agotegaray M A, Lassalle V L. Silica-coated magnetic nanoparticles; An insight into targeted drug delivery and toxicology [M]. Berlin: Springer, 2017.
- [15] Macquarrie D J. Direct preparation of organically modified MCM-type materials. Preparation and characterisation of aminopropyl [J]. *Chemical Communications*, 1996, 16(16): 1961–1962.
- [16] Zhang X, Huang N, Wang G, *et al.* Synthesis of highly loaded and well dispersed Cu O/SBA-15 via an ultrasonic post-grafting method and its application as a catalyst for the direct hydroxylation of benzene to phenol [J]. *Microporous & Mesoporous Materials*, 2013, 177(177): 47–53. ■