

pH/盐双敏性聚醚基咪唑类离子液体凝胶的制备、性质及药物控释机制研究

赵亚梅¹, 刘星悦², 霍梦丹¹, 李泽城¹, 杨靖³

(1.西安工程大学 环境与化学工程学院, 陕西 西安 710600;
2.陕西延长石油(集团)有限责任公司研究院, 陕西 西安 710061;
3.西安工程大学 城市规划与工程学院, 陕西 西安 710600)

摘 要:以 N-乙基咪唑为反应物,在咪唑环上引入不同醚基侧链,设计合成了 3 种 pH/盐双敏性聚醚基咪唑类离子液体凝胶($P[C_nOC_2vim]Cl, n=1,2,3$)。用红外光谱、扫描电镜表征了其结构特征,测试了不同条件下凝胶的溶胀性能,并研究了凝胶对药物环丙沙星(CIP)、黄连素(Ber)的缓释效果。结果表明, $P[C_nOC_2vim]Cl(n=1,2,3)$ 凝胶具有明显的 pH 和盐敏感性,pH 升高,溶胀率先增大后减小,在 pH 为 7.4 时达到最大;NaCl 浓度越高,溶胀率越小。短醚基链 $P[COC_2vim]Cl$ 凝胶在 pH=7.4 模拟肠液环境中 CIP、Ber 释放率最高,释放行为均符合一级动力学方程。随着醚基侧链的微增长, $P[C_nOC_2vim]Cl(n=2,3)$ 凝胶对 CIP、Ber 累积释放率降低,释放行为均符合 Higuchi 动力学方程。该类凝胶在作为肠道抗菌类药物的 pH/盐双敏性控释载体方面有一定潜力。

关 键 词:聚离子液体;刺激响应性凝胶;药物可控释放;生物相容性
中图分类号: O632.2 **文献标志码:** A **文章编号:** 1000-2758(2022)01-0222-07

载体在药物释放过程中具有重要作用。药物输送受人体不同组织器官的 pH、温度、离子强度等微环境的影响较大^[1],将药物包覆在特定功能载体后再释放,有助于控制药物的释放速度、调节药物在体内的分布以及实现靶向定位给药等,减少输送过程中由于提前或滞后释放对药物疗效的影响。肠道疾病是影响人体健康的因素之一。治疗药物需经过口腔、食道、胃等多个不同的组织器官,才能到达肠道疾病部位,由于部分吸收导致血药浓度降低,影响治疗效果。通过载体包覆药物有助于维持较高的血药浓度,然而人体肠道微环境呈弱碱性,肠液中含有大量离子^[2-3],在肠道微环境下进行可控释放,pH、盐双敏性功能载体的选择是关键。

刺激响应性凝胶是一类受到 pH、光、温度、盐等外界环境刺激后发生溶胀-收缩转变的智能材料^[4-5],可以作为控释药物载体。其中,pH/盐敏感

性凝胶能依据体内各个器官环境存在酸碱性、离子强度的差异,使药物在特定时间和部位进行释放,从而实现靶向定位精准给药^[6-7],但对制备可控性、生物相容性、刺激响应敏感度等有较高要求。课题组前期研究发现烷基咪唑类聚离子液体凝胶载体 $PC_nvimBr(n=2,4,6)$,具有 pH/盐双敏感性,在 pH=7.4 弱碱性和一定盐浓度的条件下释放药物具有一定选择性,对肠道抗菌类药物在肠道环境中释放药物具有应用价值。但是存在控释速率、药物累积释放量相对较低等问题^[8]。与其他功能基团相比,分子结构中引入醚基有助于增强刺激响应性,影响凝胶与药物分子间的相互作用及药物选择性迁移^[9-11],同时,还可以提高生物降解能力并降低毒性^[12],在作为药物载体方面具有潜力。

鉴于以上分析,本文在咪唑阳离子中引入醚基功能基团,通过乙基咪唑类离子液体型单体的自

聚反应,设计合成 pH/盐双敏性的聚醚基咪唑类离子液体凝胶 $P[C_nOC_2vim]Cl(n=1,2,3)$,探讨离子液体型单体的侧链微增长对凝胶溶胀性能、生物相容性、pH 和盐刺激响应等行为的影响,在此基础上,研究 pH/盐双敏性 $P[C_nOC_2vim]Cl(n=1,2,3)$ 凝胶对肠道抗菌类中西药物的控释行为及释药机制。

1 实验材料与方法

1.1 实验材料与仪器

N-乙烯基咪唑:98%,阿拉丁生化科技股份有限公司;2-氯乙基甲基醚:98%,阿拉丁生化科技股份有限公司;2-氯乙基乙醚:>98.0%,阿拉丁生化科技股份有限公司;2-氯乙基丙醚:>97.0%,阿拉丁生化科技股份有限公司;偶氮二异丁腈(AIBN):97%,阿拉丁生化科技股份有限公司;N,N'-亚甲基双丙烯酰胺(MBA):CP,阿拉丁生化科技股份有限公司;环丙沙星(CIP):>98.0%,阿拉丁生化科技股份有限公司;黄连素(Ber):98.0%,阿拉丁生化科技股份有限公司;MTT 溶液:AR,Sigma 公司;L929 细胞:西京医院皮肤科。

ARX-400 核磁共振仪(瑞士 Brucker 公司);R-205 旋转蒸发仪(上海申顺生物科技有限公司);SH2-88A 恒温振荡器(江苏正基仪器有限公司);UV2450 紫外-可见分光光度计(日本岛津);Nicolet 5700 型傅立叶变换红外光谱仪(美国 Thermmo Electron 公司);FlexSEM1000 扫描电镜(日本日立公司);XRD-MiniFlex600X-射线衍射仪(日本理学公司);Powerdry LL3000 型真空冷冻干燥机(基因有限公司);Multiskan FC 酶标仪(赛默飞世尔上海仪器有限公司)。

1.2 实验方法

1.2.1 $P[C_nOC_2vim]Cl(n=1,2,3)$ 凝胶的制备

首先,称取 15 g N-乙烯基咪唑于三口烧瓶中,氮气保护条件下,加入不同醚基链长的氯化物(分别加入 15 g 2-氯乙基甲基醚、17.19 g 2-氯乙基乙醚、19.33 g 2-氯乙基丙醚)和 0.1 g 对苯二酚阻聚剂,70℃ 回流搅拌 24 h,用 20 mL 乙酸和 50 mL 乙酸乙酯溶解沉淀,然后 60℃ 下真空干燥 12 h 得 3 种 $[C_nOC_2vim]Cl(n=1,2,3)$ 单体。其次,称取一定量 $[C_nOC_2vim]Cl(n=1,2,3)$ 单体,分别加入 N,N'-亚甲基双丙烯酰胺、2.5 mL 甲醇、2.5 mL 乙醇和偶氮二异丁腈,通氮气 20 min 后密封体系,70℃ 下恒温

油浴反应 4 h,形成凝胶后切成小块,在 30 mL 超纯水中浸泡 3 d,每 4 h 更换超纯水以去除未反应的小分子,然后冷冻干燥 3~5 d 至恒重后储存在真空干燥箱中待用。 $[C_1OC_2vim]Cl$ 的 1H NMR 归属 $\delta(CDCl_3)$:10.59(s,1H),8.62(q,1H),8.18(d,1H),7.82(s,1H),7.60(s,1H),6.43(d,1H),3.80(q,1H),3.50(q,1H),3.41(s,3H)。 $[C_2OC_2vim]Cl$ 的 1H NMR 归属 $\delta(CDCl_3)$:10.62(s,1H),8.65(q,1H),8.14(d,1H),7.85(s,1H),7.57(s,1H),6.55(d,1H),3.77(q,1H),3.61(q,1H),1.22(t,3H)。 $[C_3OC_2vim]Cl$ 的 1H NMR 归属 $\delta(CDCl_3)$:10.71(s,1H),8.59(q,1H),8.17(d,1H),7.80(s,1H),7.51(s,1H),6.40(d,1H),3.59(q,1H),3.52(q,1H),3.21(t,3H),1.32(m,2H),0.98(t,3H)。其合成方法如图 1 所示。

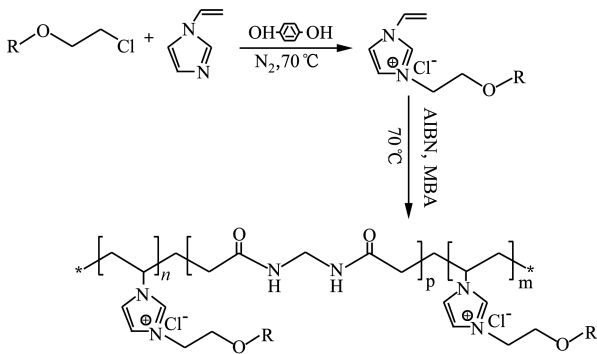


图 1 $P[C_nOC_2vim]Cl(n=1,2,3)$ 凝胶的合成方法

1.2.2 $P[C_nOC_2vim]Cl(n=1,2,3)$ 凝胶性能测试方法

1) 溶胀性能:25℃ 下,将干凝胶分别浸泡在超纯水、不同 pH 值的缓冲溶液及不同浓度的 NaCl 模拟溶液中,一定时间后取出,用滤纸除去吸附在水凝胶表面的水分,称重,计算溶胀率 R_s 。溶胀率的计算公式为: $R_s = (m_t - m_d)/m_d \times 100\%$,式中 m_t 表示 t 时刻时溶胀的凝胶质量, m_d 表示干凝胶质量。

2) 生物相容性:在接种好的对数生长期 L929 细胞培养板中,按 200 μL /孔加入 50%浓度的凝胶的浸提液(实验前凝胶用无菌 PBS 清洗 3 遍),浸泡时间分别为 1,3,6,24 h。接下来,在 37℃、5%的 CO_2 下培养细胞,测试组吸光度记为 OD_t ,阳性对照组吸光度为 OD_n ,阴性对照组吸光度为 OD_p ,并计算细胞存活率和溶血率,评价凝胶的细胞毒性。

1.2.3 凝胶体外药物释放实验

将 $P[C_nOC_2vim]Cl$ ($n=1,2,3$) 凝胶分别置于 15 mL 的 0.003 mg/mL 肠道抗菌类药物 CIP、Ber 溶液中, 25℃ 下浸泡 24 h 后, 冷冻干燥得载药凝胶。称取一定量载药凝胶分别于不同 pH 和盐模拟溶液中, 置于恒温摇床 (37℃, 100 r/min), 定时取样 3 mL, 并补充 3 mL 新鲜缓冲溶液。用紫外-可见分光光度计测定取得样品的吸光度, 计算出药物浓度, 以药物累积释放量对时间作图^[13]。

2 结果与讨论

2.1 $P[C_nOC_2vim]Cl$ ($n=1,2,3$) 凝胶的制备

制备条件对凝胶的结构与性能具有一定的调控作用, 其中, 交联剂和引发剂用量是重要的影响因素。在离子液体型单体用量、溶剂种类、反应温度一定的条件下, 分别改变交联剂 MBA、引发剂 AIBN 用量, $P[C_nOC_2vim]Cl$ ($n=1,2,3$) 凝胶性能会发生改变, MBA、AIBN 用量对 $P[C_nOC_2vim]Cl$ ($n=1,2,3$) 凝胶溶胀性影响如图 2 所示。

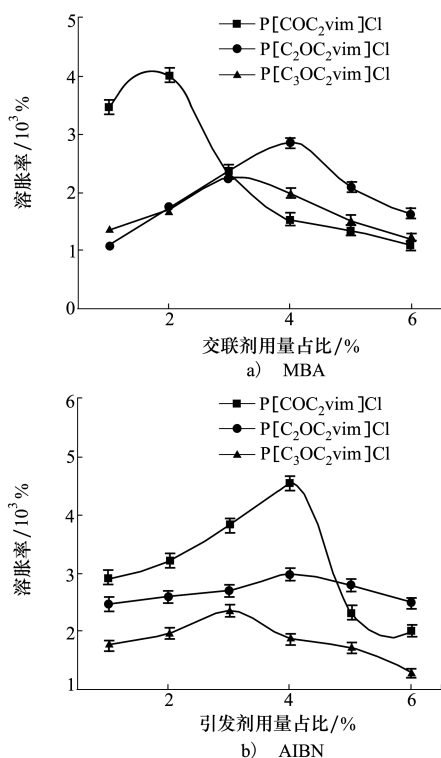


图2 MBA和AIBN用量对 $P[C_nOC_2vim]Cl$ ($n=1,2,3$) 凝胶溶胀性影响

$P[C_3OC_2vim]Cl$ 凝胶制备的最佳交联剂 MBA 用量分别为离子液体单体质量的 2%, 4% 和 3%, 最佳引发剂 AIBN 用量分别为离子液体单体质量的 4%, 4% 和 3%。当 MBA 用量较少时, 随着 MBA 用量增加, 逐渐形成多孔网状结构, 溶胀率升高。当 MBA 用量过多时, 形成凝胶的交联密度增加, 多孔网状结构过于紧密, 溶胀率降低。当 AIBN 用量过少时, 引发产生的活性位点太少, 醚基咪唑类离子液体型单体很难凝胶化, 形成的多孔网状结构不完整, 导致溶胀率很低。随着 AIBN 用量的增加, 引发产生的活性位点增多, 形成完整的多孔网状结构, 溶胀能力提高。然而, 随着 AIBN 用量的持续升高, 离子液体型单体发生聚合反应的程度加大, 溶胀率下降。

2.2 $P[C_nOC_2vim]Cl$ ($n=1,2,3$) 凝胶的红外光谱分析

对 3 种 $[C_nOC_2vim]Cl$ ($n=1,2,3$) 单体及其 $P[C_nOC_2vim]Cl$ ($n=1,2,3$) 凝胶进行了 FTIR 光谱表征。从图 3a) 看出, 1232 cm^{-1} 处为醚键碳氧单键 C-O 的伸缩振动峰, 1650 cm^{-1} 处为碳碳双键 C=C 弯曲振吸收峰, 3083 cm^{-1} 处出现咪唑环上 =C-H 的伸缩振动峰, 1558 cm^{-1} 处为咪唑环上碳氮双键 C=N 的伸缩振动, 920 cm^{-1} 处为乙烯基的碳氢单键 C-H 变形振动峰。在图 3b) 中, 1715 cm^{-1} 处出现

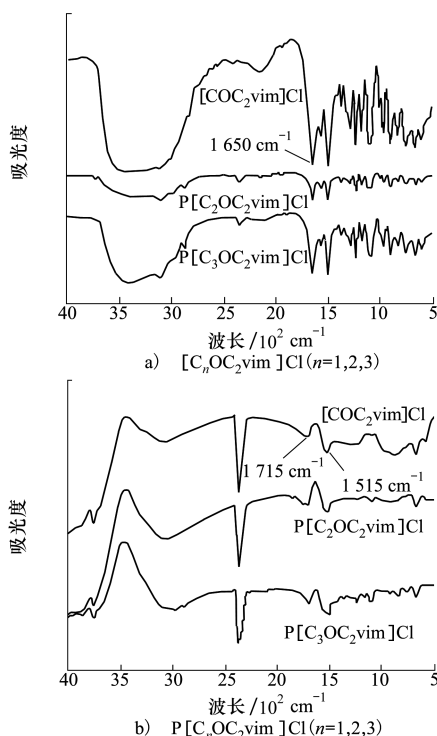


图3 单体及聚离子液体的红外光谱图

研究表明, $P[COC_2vim]Cl$ 、 $P[C_2OC_2vim]Cl$ 和

N,N'-亚甲基双丙烯酰胺上的 C=O 特征吸收峰, 1 515 cm⁻¹处是咪唑环 C=N 伸缩振动,1 095 cm⁻¹处是醚基侧链 C-O 伸缩振动。与离子液体型单体的 FTIR 图 3a) 相比,图 3b) 中 1 650 cm⁻¹处未出现碳碳双键 C=C 弯曲振动吸收峰,说明[C_nOC₂vim] Cl (n = 1, 2, 3) 单体发生了聚合,形成了 P[C_nOC₂vim] Cl (n = 1, 2, 3) 凝胶。

2.3 P[C_nOC₂vim] Cl (n = 1, 2, 3) 凝胶的溶胀性能
溶胀时间、PH 和盐等因素对 P[C_nOC₂vim] Cl (n = 1, 2, 3) 凝胶溶胀性能影响见图 4。图 4a) 为 P[C_nOC₂vim] Cl (n = 1, 2, 3) 凝胶在 25℃ 下在超纯水中溶胀率随时间的变化曲线。凝胶溶胀率随时间延长逐渐升高,在前 1 h 内凝胶溶胀率迅速增长,而 1 h 后溶胀变得缓慢,溶胀一定时间后均达到平衡状态。这是因为,溶胀初期,凝胶内部多孔网络结构中容纳水的空间大,随着溶胀时间的延长,溶胀逐渐接近平衡,容纳水的空间变小,溶胀率增长

变得缓慢。P[COC₂vim] Cl 凝胶的最大溶胀率为 4 514.29%,分别为 P[C₂OC₂vim] Cl 凝胶的 1.52 倍、P[C₃OC₂vim] Cl 凝胶的 1.93 倍。由图 4b) 可知, P[C_nOC₂vim] Cl (n = 1, 2, 3) 凝胶具有良好的 pH 刺激响应性,其溶胀率随 pH 值升高呈现先增大后减小的趋势。在酸性条件下,醚键容易被质子化而发生断裂,凝胶的内部结构收缩,溶胀能力低,但随着 pH 值升高,烷氧侧链柔性舒张,凝胶内部结构扩张,使其在酸性范围内的溶胀能力增强。值得注意的是,当 pH 值为 7.4 时,3 种凝胶的平衡溶胀率均达到最大值,在该条件下表现出强的 pH 刺激响应性。图 4c) 为 P[C_nOC₂vim] Cl (n = 1, 2, 3) 凝胶在不同盐浓度模拟液下的刺激响应曲线。随着 NaCl 模拟盐溶液浓度的升高,醚键断链脱水,而且凝胶内部结构与盐模拟液介质间的渗透压差增大,导致凝胶内部结构收缩,凝胶的平衡溶胀率均呈现出降低的趋势,具有一定的盐刺激响应性。

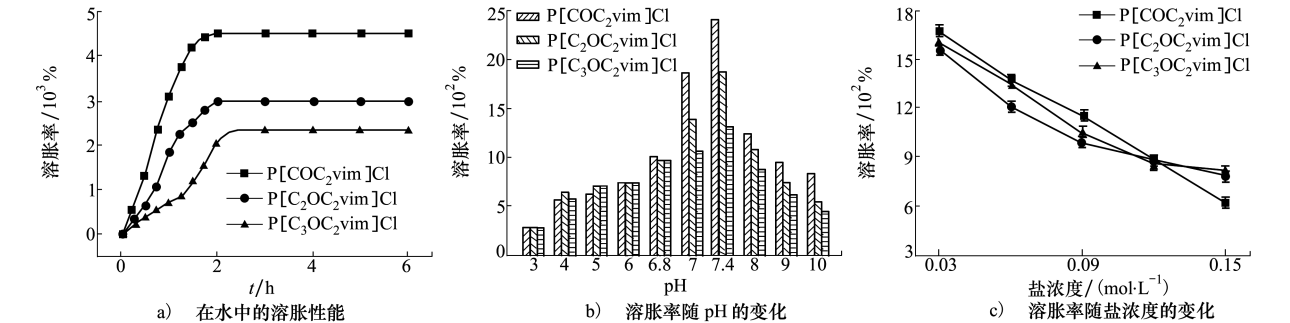


图 4 P[C_nOC₂vim] Cl (n = 1, 2, 3) 凝胶溶胀性能

2.4 P[C_nOC₂vim] Cl (n = 1, 2, 3) 凝胶的生物相容性

通过溶血实验和细胞毒实验,评价 P[C_nOC₂vim] Cl (n = 1, 2, 3) 凝胶的生物相容性。P[COC₂vim] Cl (凝胶)、P[C₂OC₂vim] Cl (凝胶)和 P[C₃OC₂vim] Cl (凝胶)对红细胞的溶血率分别为 2.2%,2.8%和 3.1%,溶血率均小于 5%,表明凝胶无溶血作用。用凝胶浸提液培养对数生长期 L929 细胞 24 h 后,细胞存活率仍保持在 90%以上。结果表明,P[C_nOC₂vim] Cl (n = 1, 2, 3) 凝胶具有良好的生物相容性。

2.5 P[C_nOC₂vim] Cl (n = 1, 2, 3) 凝胶的体外药物控释

人体内各个器官微环境的酸碱性、离子强度等存在较大差异,对药物定位输送、药物疗效具有重要

影响。基于 P[C_nOC₂vim] Cl (n = 1, 2, 3) 凝胶载体在 pH 为 7.4 (与肠道微环境接近)时的强 pH 刺激响应性,选择西药环丙沙星 (CIP)、中药黄连素 (Ber) 2 种肠道抗菌类药物作为模型,分别研究凝胶的体外释放性能。图 5 为不同 pH、盐模拟液中凝胶释药曲线。由图 5a) ~ 5b) 可知,凝胶药物累积释放率在 12 h 内迅速增大,且 10 h 释药率均低于 60%,30 h 后趋于稳定。凝胶在 pH = 7.4 模拟肠液中 30 h 内累积释放率最大,均大于 45%,在 pH = 6.8 模拟液中的累积释放率均在 20% 内,而在 pH = 1.2 的模拟胃液中的累积释放率最低,均小于 4%。由图 5c) 和 5d) 可知,在一定浓度的盐模拟液中,随着释放时间的延长,凝胶的药物累积释放率逐渐增大并趋于稳定,凝胶在 1 h 的释药均小于 15%,30 h 时释放接近平衡。与 0.03 mol/L NaCl 溶液相比,当盐浓度升高

至0.15 mol/L时,药物累积释放率均有所降低,表明 $P[C_nOC_2vim]Cl(n=1,2,3)$ 凝胶释药过程的缓释效果较好,对介质的盐浓度具有一定选择性。

值得注意的是, $P[C_nOC_2vim]Cl(n=1,2,3)$ 凝胶对中药 Ber 的累积释放率略高于西药 CIP,这可

能是由于 CIP 与凝胶之间的电荷相互作用弱,导致累积释放率低。其中,短醚基侧链 $P[COC_2vim]Cl$ 凝胶作为弱碱性的肠道抗菌药物载体,其药物累积释放率更高,这与其溶胀行为及刺激响应性研究结果一致。

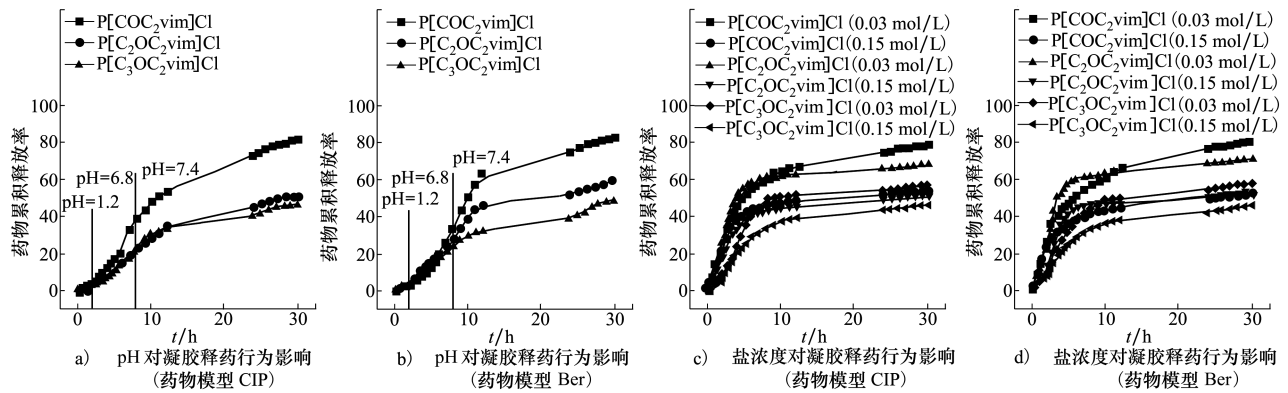


图 5 $P[C_nOC_2vim]Cl(n=1,2,3)$ 凝胶的释药曲线

2.6 $P[C_nOC_2vim]Cl(n=1,2,3)$ 凝胶的释药机制

药物释放是一个非常复杂的过程^[14],凝胶的释药机制研究具有重要意义。通过对药物累积释放率与释药时间进行数据拟合,其中,零级动力学方程 $Q=a_0+k_0t$ 、一级动力学方程 $\ln(1-Q)=a_1+k_1t$ 和 Higuchi 方程 $Q=a_2+k_2t^{1/2}$,式中, Q 为药物在某一时刻的累积释放率, t 为释放时间, k_0,k_1 和 k_2 分别为 3 个方程的药物释放速率常数,拟合结果分别见表 1

表 1 $P[C_nOC_2vim]Cl(n=1,2,3)$ 凝胶释放 CIP 的动力学拟合结果

凝胶	零级动力学反应	一级动力学反应	Higuchi 方程
$P[COC_2vim]Cl$	$Q=2.805t-5.587$	$\ln(1-Q)=-0.060t+4.666$	$Q=19.146t^{1/2}-21.443$
	0.935 6	0.991 8	0.972 5
$P[C_2OC_2vim]Cl$	$Q=1.720t-3.990$	$\ln(1-Q)=-0.025t+4.587$	$Q=11.949t^{1/2}-12.642$
	0.938 0	0.969 2	0.977 9
$P[C_3OC_2vim]Cl$	$Q=1.595t-3.433$	$\ln(1-Q)=-0.022t+4.586$	$Q=11.159t^{1/2}-12.241$
	0.894 4	0.929 9	0.947 3

表 2 $P[C_nOC_2vim]Cl(n=1,2,3)$ 凝胶释放 Ber 的动力学拟合结果

凝胶	零级动力学反应	一级动力学反应	Higuchi 方程
$P[COC_2vim]Cl$	$Q=2.968t+3.750$	$\ln(1-Q)=-0.065t+4.682$	$Q=19.331t^{1/2}-19.986$
	0.914 7	0.976 2	0.930 4
$P[C_2OC_2vim]Cl$	$Q=1.926t+7.005$	$\ln(1-Q)=-0.030t+4.561$	$Q=12.815t^{1/2}-9.207$
	0.883 0	0.928 4	0.939 8
$P[C_3OC_2vim]Cl$	$Q=1.528t+5.643$	$\ln(1-Q)=-0.021t+4.561$	$Q=10.120t^{1/2}-7.075$
	(0.913 0)	(0.947 9)	(0.961 7)

3 结 论

1) 从分子设计角度出发,在 N-乙基咪唑类阳离子中引入醚基官能团,设计合成了 3 种 pH/盐双敏性、多孔网状结构的聚醚基咪唑类离子液体凝胶 $P[C_nOC_2vim]Cl$ ($n=1,2,3$),凝胶无溶血作用且细胞毒性低。

2) 与课题组前期制备的 PC_2vimBr 烷基咪唑类

聚离子液体凝胶的最优溶胀率为 1 422.3% 相比^[8],短醚基链 $P[COC_2vim]Cl$ 凝胶的溶胀率提高了约 2 倍,pH、盐刺激响应性相对更敏感。

3) $P[C_nOC_2vim]Cl$ ($n=1,2,3$) 凝胶对肠道杀菌类药物环丙沙星和黄连素均具有缓控释作用,在 pH 为 7.4 的模拟肠液中累积释放率高,靶向给药能力较为明显。 $P[COC_2vim]Cl$ 凝胶在模拟胃肠液中释药规律符合一级动力学方程,而 $P[C_nOC_2vim]Cl$ ($n=2,3$) 凝胶释药规律符合 Higuchi 动力学方程。

参考文献:

- [1] YAROSLAVOV A A, SYBACHIN A V. Multifunctional carriers for controlled drug delivery[J]. Pure and Applied Chemistry, 2020, 92(6): 919-939
- [2] BAZBAN-SHOTORBANI S, HASANI-SADRABADI M M, KARKHANEH A, et al. Revisiting structure-property relationship of pH-responsive polymers for drug delivery applications[J]. Journal of Controlled Release, 2017, 253: 46-63
- [3] CINAY G E, ERKOC P, ALIPOUR M, et al. Nanogel-integrated pH responsive composite hydrogels for controlled drug delivery [J]. ACS Biomaterials Science & Engineering, 2017, 3(3): 370-380
- [4] ZHANG K H, FENG X L, YE C N, et al. Hydrogels with a memory: dual-responsive, organometallic poly(ionic liquid)s with hysteretic volume-phase transition[J]. Journal of the American Chemical Society, 2017, 139: 10029-10035
- [5] LE X X, LU W, XIAO H, et al. Fe^{3+} -, pH-, thermoresponsive supramolecular hydrogel with multishape memory effect[J]. ACS Applied Materials & Interfaces, 2017, 9(10): 9038-9044
- [6] RUWIZHI N, ADERIGBE B A. The Efficacy of cholesterol-based carriers in drug delivery[J]. Molecules, 2020, 25(18): E4330
- [7] DAS D, GHOSH P, GHOSH A, et al. Stimulus-responsive, biodegradable, biocompatible, covalently cross-linked hydrogel based on dextrin and poly(N-isopropylacrylamide) for in vitro/in vivo controlled drug release[J]. ACS Applied Materials & Interfaces, 2015, 7(26): 14338-14351
- [8] 赵亚梅, 刘星悦, 李泽城, 等. pH/盐双敏感型聚离子液体凝胶的制备及对环丙沙星的控制释放[J]. 功能材料, 2021, 52(5): 5006-5011
ZHAO Yamei, LIU Xingyue, LI Zecheng, et al. Preparation of pH/salt dual-sensitive polyionic liquid gels and controlled release of ciprofloxacin[J]. Functional Materials, 2021, 52(5): 5006-5011 (in Chinese)
- [9] 周春林. 功能基团对高分子链内及链间相互作用的影响[J]. 复旦学报, 1994, 33(2): 165-172
ZHOU Chunlin. The effect of functional groups on the intra-chain and inter-chain interactions of polymers[J]. Journal of Fudan University, 1994, 33(2): 165-172 (in Chinese)
- [10] CHEN H, XU X Z, GONG S D, et al. A comparison of ether- and alkyl-imidazolium-based ionic liquids diluted with CH_3CN : a combined FTIR and DFT study[J]. Journal of Molecular Liquids, 2020, 313(9): 113542
- [11] 郇阳. 醚基阳离子功能化离子液体热力学性质及分子间相互作用的研究[D]. 锦州: 渤海大学, 2020
DI Yang. Study on the thermodynamic properties and intermolecular interactions of ether-based cation-functionalized ionic liquids [D]. Jinzhou: Bohai University, 2020 (in Chinese)
- [12] RAJ J J, MAGARET S, PRANESH M, et al. Dual functionalized imidazolium ionic liquids as a green solvent for extractive desulfurization of fuel oil: toxicology and mechanistic studies[J]. Journal of Cleaner Production, 2019, 213: 989-998
- [13] 毕玉水. 时间控制/pH 依赖型盐酸黄连素结肠给药系统的控释性能[J]. 材料导报, 2018, 32(12): 1973-1977
BI Yushui. Controlled release performance of time-controlled/pH-dependent berberine hydrochloride colonic delivery system[J]. Materials Review, 2018, 32(12): 1973-1977 (in Chinese)
- [14] 李润萍. 喘平缓释制剂体外释药机制的研究[D]. 广州: 广东药学院, 2012
LI Runping. Study on the in vitro release mechanism of chuanping sustained-release preparations[D]. Guangzhou: Guangdong

College of Pharmacy, 2012 (in Chinese)

Preparation, properties and drug controlled release mechanism of pH/salt dual-sensitive poly(ether-based imidazoles ionic liquid) gel

ZHAO Yamei¹, LIU Xingyue², HUO Mengdan¹, LI Zecheng¹, YANG Jing³

(1.School of Environment and Chemical Engineering, Xi'an Polytechnic University, Xi'an 710600, China;
2.Research Institute of Shaanxi Yanchang Petroleum (Group) Co., Ltd., Xi'an 710061, China;
3.School of Urban Planning and Engineering, Xi'an Polytechnic University, Xi'an 710600, China)

Abstract: Using N-vinylimidazole as the reactant and introducing different ether-based side chains pH/salt dual-sensitive poly(imidazole ionic liquid) gel ($P[C_nOC_2vim]Cl, n=1,2,3$) was designed and synthesized. The structure characteristic of the gel was determined by IR spectra and SEM. The swelling ratio of gel under different conditions was investigated, including releasing property for ciprofloxacin (CIP) and berberine (Ber). The results showed that $P[C_nOC_2vim]Cl (n=1,2,3)$ gel exhibits typical pH-sensitivity and salt-sensitivity. Its swelling ratio increased first and then decreased, and reached the maximum when the value of pH was 7.4; the swelling rate is smaller under the higher concentration of the NaCl. Furthermore, $P[COC_2vim]Cl$ gel with the short ether chain has the highest release rate of CIP and Ber at pH=7.4, the release behavior is in accord with the first-order kinetic equation. With the increase of the side chain of ether group, the cumulative release rate of $P[C_nOC_2vim]Cl (n=2,3)$ gel to CIP and Ber decreased obviously, and the behavior comforts to Higuchi kinetic equation. The results suggest that $P[C_nOC_2vim]Cl (n=1,2,3)$ gel is the pH/salt dual-sensitive potential carrier for controlled drug release.

Keywords: poly(ionic liquid); stimuli-responsive gel; controlled drug release; biocompatibility

引用格式: 赵亚梅, 刘星悦, 霍梦丹, 等. pH/盐双敏性聚醚基咪唑类离子液体凝胶的制备、性质及药物控释机制研究[J]. 西北工业大学学报, 2022, 40(1): 222-228

ZHAO Yamei, LIU Xingyue, HUO Mengdan, et al. Preparation, properties and drug controlled release mechanism of pH/salt dual-sensitive poly(ether-based imidazoles ionic liquid) gel[J]. Journal of Northwestern Polytechnical University, 2022, 40(1): 222-228 (in Chinese)