

乙基纤维素接枝聚己内酯药物缓释膜的制备及释药行为*

徐 磊 程晓敏**

(安徽省绿色高分子材料重点实验室 安徽大学化学化工学院 合肥 230039)

摘 要 在离子液体体系中通过开环聚合制备了用于药物缓释膜的乙基纤维素含量可控的乙基纤维素接枝聚己内酯共聚物(EC-g-PCL) ,并由¹H-NMR 谱图计算得到共聚物中[ε-CL]/[EC]葡萄糖单元的最大摩尔比为 7:1. AFM 测试结果表明共聚物的表面随着 PCL 含量的增加而变得更加粗糙. EC-g-PCL 共聚物中 PCL 链段可以结晶,且随着 PCL 含量的降低,结晶度逐步减小. 偏光显微镜照片显示共聚物中 PCL 含量低于 20% 时,无法观测到清晰的 PCL 球晶结构,而高于这个含量的共聚物则可生成环带球晶. 所有共聚物薄膜在 PBS 溶液中降解 30 天的失重量均大于纯 PCL,且随着 EC 含量的增加失重量从 2.51% 增加到 8.31%. EC 链的引入促进了 PCL 的降解. 通过对负载药物双氯酚酸的共聚物薄膜的释药行为研究发现,其药物突释量和最大累计释放量均高于纯 PCL 的,释药动力学满足 Ritger-Pappas 方程: $\ln Q = 0.3846 \ln t - 1.8538$, 药物释放机制为 Fickian 扩散型,而 PCL 膜为 non-Fickian 扩散,即扩散与骨架溶蚀机制相结合.

关键词 接枝共聚物,结晶,降解,药物释放

聚己内酯(PCL)是一种疏水性脂肪族聚酯,具有生物可降解性、生物相容性、无毒和良好的力学性能^[1,2]. PCL 作为药物缓释载体和生物纳米复合材料已经被应用于生物医药领域,并得到美国 FDA 的认可^[3,4]. 然而, PCL 本身存在结晶度高和降解速率缓慢的缺点,在一定程度上限制了它的具体应用^[5]. 于是很多研究工作者对 PCL 进行改性,并制成微球、胶束等应用于药物传输系统^[6-12]. 崔嘉扬等^[6]合成和表征了树枝状聚乙二醇和聚己内酯的嵌段共聚物,研究了共聚物紫杉醇载药微球的药物释放,其释药速率高于纯 PCL. Tommy 等^[7]利用 2,2-双(2-恶唑啉)引入了 PCL 链的末端(PCL-O),同样提高了 PCL 微球的药物释放速率. 此外, Xu 等^[9]运用乳化溶剂挥发方法制备了载有辣椒素(CAP)的 MPEG-b-PCL 纳米颗粒,有效控制了 CAP 的释放. 程娟等^[12]合成和表征了聚乙二醇接枝聚己内酯的两亲性树枝状共聚物,并研究其自组装形成胶束的行为和对抗癌药物紫杉醇的载药能力.

纤维素及其衍生物,例如乙基纤维素(EC),是一类生物质材料,具有良好的生物相容性、较高的力学强度、无毒及高稳定性等特性^[13,14],可作

为骨架缓释材料等应用于生物医药领域. Wang 等^[15]用聚(2-(二乙氨基)乙基甲基丙烯酸酯)修饰 EC 得到了一种 pH 响应性共聚物,对共聚物载药胶束在不同 pH 环境中的释药行为的研究发现,较低 pH 溶液中的载药胶束具有更高的释药速率. 袁金颖等^[16]合成了一种侧链末端含有荧光基团苣的 EC-g-PCL 梳形共聚物,该共聚物的荧光强度与苣的接枝量有关. 此外, Dai Lin 等^[17]制备了以聚乳酸为核,纤维素为壳的纳米胶束,研究了其负载药物白桦脂酸后在体内、体外的药物释放及抗肿瘤特性. 在已有的文献中,低结晶度的改性 PCL 载药薄膜的研究鲜见报道. 本文在离子液体介质中通过开环聚合制备和表征了一系列低结晶性乙基纤维素接枝 PCL 共聚物,详细研究了接枝共聚物薄膜的结晶行为、表面形貌、体外降解和药物释放行为,并探讨了药物释放动力学机制.

1 实验部分

1.1 试剂与仪器

乙基纤维素(EC, DS = 2.17, 分析纯, 国药集团化学试剂有限公司), 使用前 70 °C 真空干燥 48 h; 己内酯(ε-CL, 纯度 ≥ 98%, Aladdin 公司), 需

* 2015-03-26 收稿, 2015-05-19 修稿; 安徽省绿色高分子重点实验室和教育部创新团队培育计划资助项目.

** 通讯联系人, E-mail: xmcheng@adu.edu.cn

doi: 10.11777/j.issn1000-3304.2015.15068

在氮气保护下, 氯化钙除水, 在 -0.1 MPa 下减压蒸馏; 辛酸亚锡($\text{Sn}(\text{Oct})_2$, 纯度 $\geq 98\%$, Aladdin 公司); 1-丁基-3-甲基咪唑氯盐([BMIM]Cl, 纯度 $\geq 95\%$, 河南利华制药有限公司); N,N -二甲基甲酰胺(DMF, 分析纯, 国药集团化学试剂有限公司), 使用前减压蒸馏; 其他试剂均为分析纯, 使用前未处理。

傅立叶红外光谱仪(FTIR), 美国尼高利 NEXUS-870 型, 扫描波数范围为 $400 \sim 4000 \text{ cm}^{-1}$; 核磁共振波谱仪(NMR), 瑞士 Bruker 400 MHz, 以四甲基硅烷(TMS) 为内标, 氘代氯仿(CDCl_3) 为溶剂; 示差扫描量热仪(DSC), Q2000 型, 美国 TA 公司, 取试样 $8 \sim 9 \text{ mg}$ 于铝坩埚中, N_2 保护下以 10 K/min 从 $0 \text{ }^\circ\text{C}$ 升至 $200 \text{ }^\circ\text{C}$, 保温 2 min 消除热历史后, 迅速降温至 $-80 \text{ }^\circ\text{C}$, 再以 10 K/min 升至 $200 \text{ }^\circ\text{C}$; X-射线衍射仪(XRD), XD-3 型, 北京普析公司, 扫描速率 $2(^\circ)/\text{min}$, 电压 40 kV , 电流 100 mA , 扫描范围 $2\theta = 5 \sim 50^\circ$; 采用江南永新 XP-213 偏光显微镜(POM) 观察试样结晶

形貌。将通过旋涂法得到的试样置于 $120 \text{ }^\circ\text{C}$ 的热台上加热 $3 \sim 5 \text{ min}$, 然后迅速将其转移至 $35 \text{ }^\circ\text{C}$ 热台上结晶 18 h ; 原子力显微镜(AFM), CSPM500 型, 中国本原纳米公司; 扫描电子显微镜(SEM), S-4800 型, 日本日立公司; 紫外可见分光光度计(UV-Vis), Agilent8453 型, 美国安捷伦公司。

1.2 EC-g-PCL 共聚物的合成

EC-g-PCL 共聚物合成路线见图 1。称取一定量的 EC, 并将其充分溶解于 [BMIM]Cl/DMF 溶剂中。随后, 按一定比例加入单体 ϵ -CL 和催化剂 $\text{Sn}(\text{Oct})_2$, N_2 条件下, 在 $125 \text{ }^\circ\text{C}$ 反应 24 h , 然后冷却至室温, 用乙醇除去离子液体等反应溶剂。再将粗产物溶于氯仿中, 用无水甲醇沉淀, 并用无水甲醇和石油醚洗涤多次, 最后于 $60 \text{ }^\circ\text{C}$ 真空干燥至恒重。根据公式(1) 计算样品接枝率(GR%), 结果列于表 1 中。

$$\text{GR}\% = (W_1 - W_0) \times 100 / W_0 \quad (1)$$

W_0 和 W_1 分别为 EC 和 EC-g-PCL 共聚物的质量(g)。

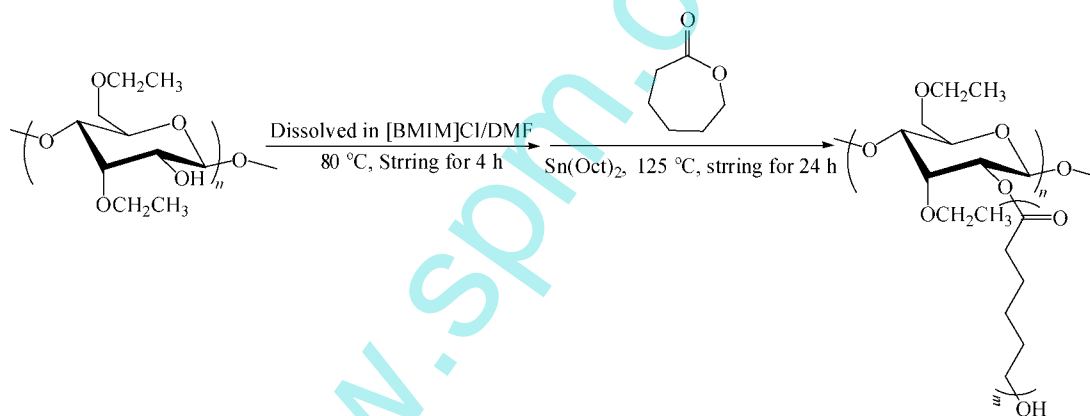


Fig. 1 Schematic illustration for the synthesis of EC-g-PCL copolymers by ROP

Table 1 Effect of the $[\epsilon\text{-CL}]/[\text{EC}]$ molar ratio on the GR (%) of EC-g-PCL copolymers

Samples	ECL1	ECL2	ECL3	ECL4	ECL5
$[\epsilon\text{-CL}]/[\text{EC}]$ (mol/mol)	5:1	8:1	10:1	15:1	20:1
GR (%)	10.7	19.8	34.2	56.5	69.8

1.3 EC-g-PCL 共聚物的体外降解

将($1.0 \text{ cm} \times 1.0 \text{ cm} \times 0.2 \text{ mm}$) 尺寸的 EC-g-PCL 共聚物和纯 PCL 薄膜置于 $37 \text{ }^\circ\text{C}$ 的 PBS 缓冲溶液中($\text{pH} = 7.4$)。每隔 5 天取样, 同时更换 PBS 缓冲液。将取出的试样干燥后称重, 并利用公式(2) 计算其失重率(weight loss%):

$$\text{Weight loss}\% = (W_0 - W_d) \times 100 / W_0 \quad (2)$$

W_0 和 W_d 分别为试样降解前后的质量(g)。

1.4 药物双氯酚酸的体外释放行为

精确配制质量浓度 0.10 mg/mL 的双氯酚酸 PBS 标准溶液, 再分别稀释制成质量浓度为 $0.01 \sim 0.1 \text{ mg/mL}$ 的系列标准液。利用紫外分光光度计(扫描范围为 $200 \sim 400 \text{ nm}$) 在 273 nm 处测定吸光度 A , 以 A 对质量浓度 c (mg/mL) 线性回归得到标准曲线方程 $A = 38.896c - 0.0679$, $R^2 = 0.9991$ 。表明双氯酚酸在质量浓度 $0.01 \sim 0.10 \text{ mg/mL}$ 范围内与吸光度呈现出良好的线性关系, 可用于检测双氯酚酸的含量。

将纯 PCL 和 EC-g-PCL 共聚物与双氯酚酸按 $8 \text{ wt}\%$ (质量分数) 的比例溶解在四氢呋喃中, 挥

发溶剂成膜,并在 60 °C 真空干燥至恒重.将该药物释放膜(1.0 cm × 1.0 cm × 0.2 mm)置于 37 °C 的 PBS 缓冲液中,间隔不同时间取样,同时补加等量等温的新鲜释放介质,将所取样液用紫外分光光度计测定吸光度并推算出药物累计释放量.

2 结果与讨论

2.1 EC-g-PCL 共聚物的表征

EC 和 EC-g-PCL 共聚物的 FTIR 光谱如图 2 所示. EC 的 FTIR 曲线中,3471 cm^{-1} 的吸收峰归因于 EC 主链上残余—OH 的伸缩振动,2943 和 2863 cm^{-1} 处为—C—H 的伸缩振动峰,1065 cm^{-1} 处为 EC 主链上的 C—O—C 基团的伸缩振动吸收峰. PCL 接枝共聚物的 FTIR 曲线中,除了发现以上基团的振动吸收峰外,在 1729 cm^{-1} 处出现了一个非常尖锐的吸收峰,它应归因于 PCL 链上羰基(C=O)键伸缩振动吸收峰.此外,还观察到 2943 cm^{-1} 和 2863 cm^{-1} 处—C—H 吸收峰信号强度都有所增加,表明 PCL 链被接枝到 EC 链上.

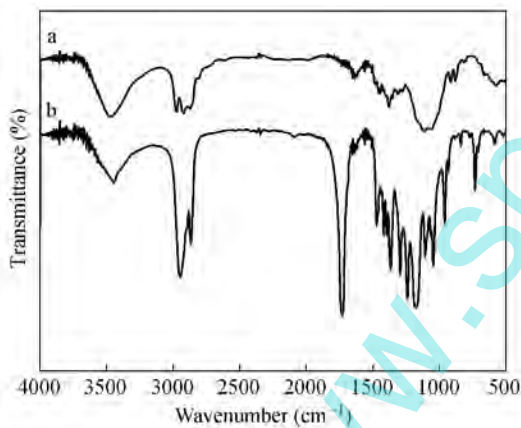


Fig. 2 FTIR spectra of EC (a) and EC-g-PCL copolymer (b)

图 3 是 EC-g-PCL 共聚物的 $^1\text{H-NMR}$ 谱图及解析.其中 $\delta = 2.31, 4.06, 1.65$ 和 1.38 处的信号峰分别属于 PCL 链上的—COCH₂—(a)、—CH₂O—(d)、—CH₂—(b, b') 和—CH₂—(c) 基团中氢质子吸收峰,3.6 ~ 3.68 处的信号峰为 PCL 侧链末端—CH₂OH 基团中—CH₂—(d') 的质子吸收峰. e 处的信号峰为 EC 主链上乙氧基的甲基的共振吸收峰.根据 PCL 在 $\delta = 2.31$ 处的亚甲基氢质子峰与 EC 在 $\delta = 1.25$ 处的甲基氢质子峰的积分面积比,计算得到 ECL5 样品的 $[\varepsilon\text{-CL}]/[\text{EC}]$ 葡萄糖单元摩尔比为 7:1.此外,根据公式 $\text{MS} = 2.17 \times 3$

$\times (I_d + I_{d'}) / 2 \times I_e$ 和 $W_{\text{PCL}} = 114\text{MS} / (259.7 + 114\text{MS})$ (MS 为共聚物的取代度的摩尔数, 2.17 为 EC 分子链上乙氧基的取代度, I_e 为 EC 中甲基的质子峰积分面积, W_{PCL} 为共聚物的接枝率) 计算得到 ECL5 共聚物的接枝率为 71.3%. 这个结果与称重法的结果 69.8% 接近.

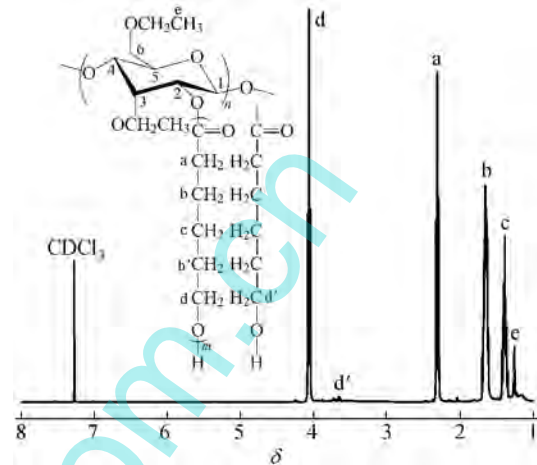


Fig. 3 $^1\text{H-NMR}$ spectrum of EC-g-PCL copolymer (ECL5)

图 4 是 EC-g-PCL 共聚物膜的 AFM 图.对于 PCL 含量较低的 ECL2 共聚物膜(图 4(b)),其整体表面相对比较光滑,线性梳状结构排列紧密,但出现了一些细小的空洞. PCL 含量较高的 ECL5 共聚物(图 4(c))呈现出一种蠕虫状结构,其长度和宽度分别约为 400 nm 与 80 nm. AFM 测试分析得出,共聚物薄膜的表面粗糙度 ($R_{a, \text{ECL2}} = 4.56 \text{ nm}$, $R_{a, \text{ECL5}} = 10.56 \text{ nm}$) 均大于纯 EC 膜 ($R_{a, \text{EC}} = 2.13 \text{ nm}$).此外,共聚物的表面随着 PCL 含量的增加而变得更加粗糙 ($R_{a, \text{ECL5}} > R_{a, \text{ECL2}}$).

2.2 EC-g-PCL 共聚物的结晶行为

图 5 显示了 EC-g-PCL 共聚物和纯 PCL 的二次升温 DSC 曲线.纯 PCL 曲线(a)的熔融峰位在 54.8 °C 附近.对于 EC-g-PCL 共聚物,除了 ECL2 (曲线 e) 外,其它曲线(b, c 和 d) 都有一个熔融峰,大约在 48 ~ 54 °C 范围内.随着 $[\varepsilon\text{-CL}]/[\text{EC}]$ 摩尔比的增加,共聚物熔融峰的峰温和面积均逐步增大.根据公式 $X_c = \Delta H_m \times 100\% / \Delta H_m^*$ (其中 ΔH_m 和 ΔH_m^* 分别为试样和 100% 结晶 PCL 的熔融焓, $\Delta H_m^* = 139 \text{ J/g}^{[18]}$) 计算得到共聚物的结晶度 (X_c) 依次为 22.3%、24.6% 和 35.5%.此外, EC-g-PCL 共聚物的 T_g 比纯 PCL 的 T_g (-62.3 °C) 均有所提高(见左侧局部放大图).这可能是因为 EC 链的存在限制了 PCL 链段的运动.

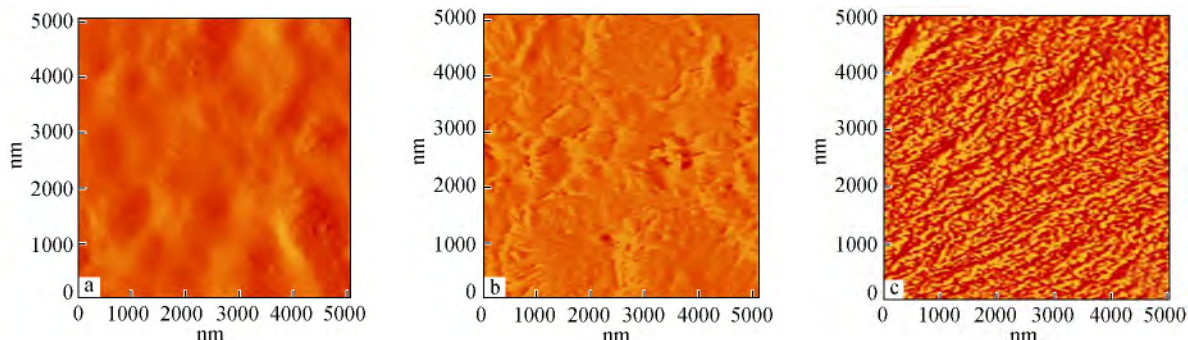


Fig. 4 Two-dimensional AFM images of EC (a) and EC-g-PCL copolymers(b: ECL2; c: ECL5) , cast from a 0.01% chloroform solution

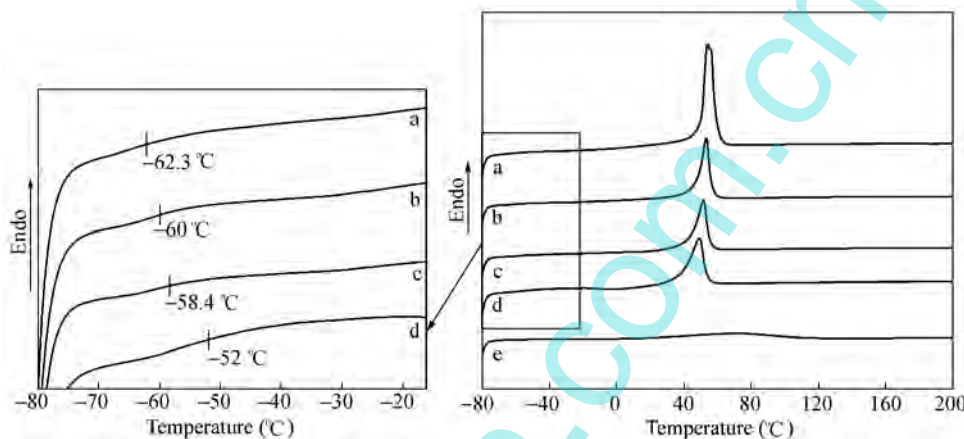


Fig. 5 The second heat DSC curves of pure PCL (a) and EC-g-PCL copolymers (b: ECL5; c: ECL4; d: ECL3; e: ECL2)

EC-g-PCL 共聚物以及相应均聚物的 XRD 谱图如图 6 所示. 纯 PCL(曲线 a) 在 $2\theta = 21.4^\circ$ 、 22.1° 和 23.8° 处出现了 3 个比较强的特征衍射峰, 分别对应 (110)、(111) 和 (200) 晶面^[19]. 纯 EC(曲线 f) 仅有 2 个弥散峰在 $2\theta = 9^\circ$ 和 20° 附近被观察到, 表现出局部的规整性. 除 ECL2 共聚物 (PCL 含量最低) 只在 $2\theta = 21^\circ$ 附近出现了 1 个较宽的弥散峰外, 其余共聚物 (曲线 b、c 和 d) 在 $2\theta = 21.4^\circ$ 、 22.1° 和 23.8° 处均出现了衍射峰, 其强度随着 PCL 含量的增加而增强, 表明共聚物结晶度逐步增大.

图 7 是 EC-g-PCL 共聚物和纯 PCL 的偏光显微镜照片. 纯 PCL 呈现出典型的 Maltese 黑十字图案, 球晶间界限非常清晰, 球晶尺寸较大. 当引入 EC 链后, EC-g-PCL 共聚物的结晶图案变得复杂, 呈现出明显的环带球晶, 球晶尺寸也变小. 随着 EC 含量的增加, 共聚物的球晶尺寸逐步降低, 环带间距也有所增加. 当 EC 含量增大至约 80% 时, 无法观测到清晰的 PCL 球晶结构. 这是因为 EC 微区限制和制约了 PCL 链的运动, 从而影响了其球晶生长以及环带球晶的生成.

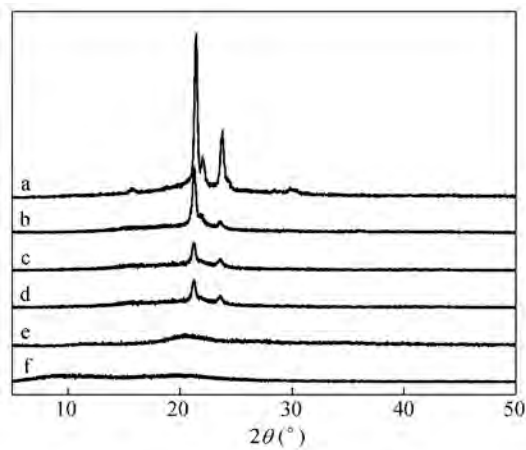


Fig. 6 XRD patterns of samples PCL (a) , EC-g-PCL (b: ECL5; c: ECL4; d: ECL3; e: ECL2) and EC (f)

2.3 EC-g-PCL 共聚物的体外降解

EC-g-PCL 共聚物和纯 PCL 降解过程中质量随时间的变化如图 8 所示. 所有样品的质量损失都随着时间的延长而不断增大. 纯 PCL 降解 30 天的失重量仅为 1.82% , 降解比较缓慢. 而 EC-g-PCL 共聚物降解 30 天的失重量均大于纯 PCL , 降解较快. 随着 EC 含量的增加失重量从 2.52% 增

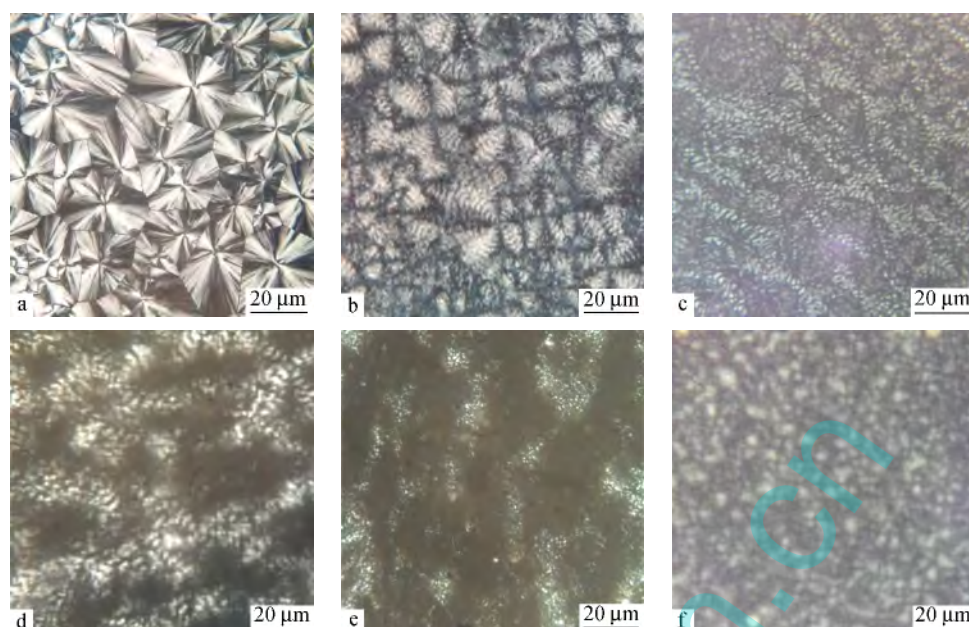


Fig. 7 Polarized optical micrographs of PCL (a) and EC-g-PCL copolymers (b: ECL5; c: ECL4; d: ECL3; e: ECL2; f: ECL1)

大到 8.31%。可见, EC 链的引入促进了 PCL 的降解。据早期的文献 [20] 可知, 聚酯的降解分为两个阶段, 第一阶段是聚酯链段中非晶区域酯键的无规裂解; 第二阶段是结晶区域内聚酯链段的逐步分离。EC 链的引入限制了 PCL 链段的运动和结晶, 导致其非晶区域增大。这样有利于 PBS 降解液渗入到共聚物内部, 促进 PCL 链段的降解。类似的现象在 PCL 与聚丙交酯 (PLLA)、聚二甲基硅氧烷 (PDMS) 及聚乙二醇共聚物降解行为的研究中也被观察到^[21~23]。

图 9 为 EC-g-PCL 共聚物和纯 PCL 薄膜在 PBS 缓冲溶液中降解 30 天后的 SEM 图。纯 PCL 薄膜的表面仅呈现出少量的空洞。引入 EC 后, EC-g-PCL 共聚物的表面呈现出大量的空洞, 空洞的数量和尺寸随着 $[\varepsilon\text{-CL}]/[\text{EC}]$ 摩尔比的降低而逐渐增加。其中 EC 含量较高的 ECL2 共聚物表

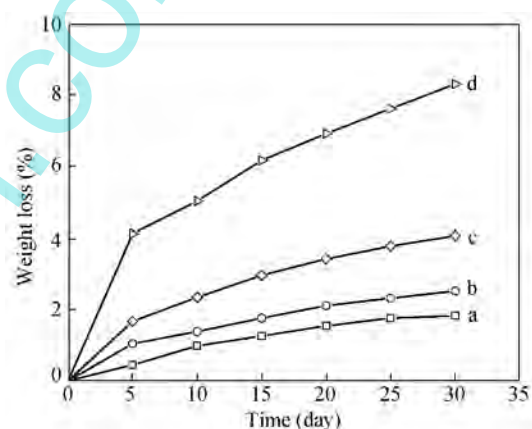


Fig. 8 Degradation behaviors of PCL (a) and EC-g-PCL copolymers (b: ECL5; c: ECL3; d: ECL2) in phosphate buffer solution (PBS, pH = 7.4)

面的空洞最深, 腐蚀程度最大, 且出现了明显的纤维交织结构。

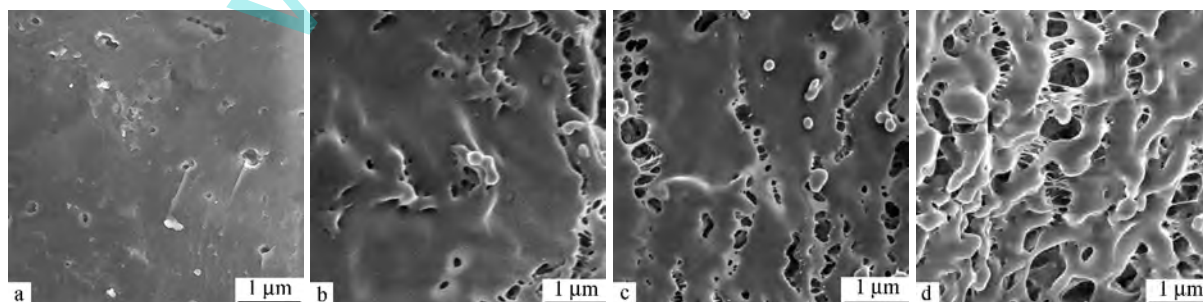


Fig. 9 SEM images of PCL (a) and EC-g-PCL copolymers (b: ECL5; c: ECL3; d: ECL2) after degradation for 30 days

2.4 药物双氯芬酸的体外释放行为

图 10 为共聚物载药薄膜的药物累计释放曲线. 所有样品的药物累计释放量都随着时间的延长而不断增大. 药物释放大致都经历了突释、时滞和平稳释放 3 个阶段, 最终趋于平衡. 纯 PCL 载药薄膜在 0~3 h 内的突释量仅有 9.2%, 72 h 的累计释放量为 40.1%. 共聚物载药薄膜的在 0~3 h 内的突释量随着 EC 含量的增加从 12.1% 增大到 24.6%, 72 h 的累计释放量从 53.6% 增大到 74.5%, 突释量和累计释放量均大于纯 PCL. 由于药物释放的时间较短, 聚合物载药薄膜的降解对其药物释放的影响很小^[24]. 此外, 水溶性药

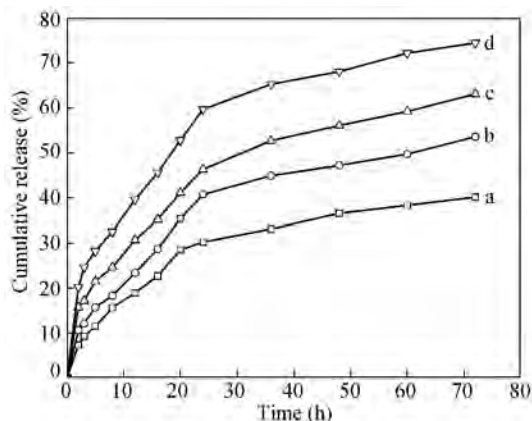


Fig. 10 Drug release curves of pure PCL (a) and EC-g-PCL copolymers (b: ECL5; c: ECL3; d: ECL2) films in PBS(pH = 7.4 , 37 ℃)

物从片剂中释放主要依赖于水的渗透. 因此, 两类薄膜释放行为的不同可能是因为 EC 链的引入降低了 PCL 结晶度, 使得水分子更容易渗透到载药薄膜中, 药物更易被带出, 药物的扩散作用更明显和快速.

用来描述高分子药物释放常用的动力学模型有零级方程、一级动力学、Higuchi 平方根定律、Ritger-Pappas 方程及 Hixson-Crowell 溶蚀方程等. 对图 10 中曲线 a 和 d 的药物累计释放曲线进行拟合, 结果被列于表 2 中.

相关系数 R^2 值表明 Ritger-Pappas 方程对 EC-g-PCL 共聚物和纯 PCL 载药薄膜的药物累计释放曲线都有很好的拟合效果. 从药物释放机制上看, 反映扩散机制的 Higuchi 方程对两者的药物累计释放曲线的拟合性要优于反映溶蚀机制的 Hixson-Crowell 方程, 说明共聚物和纯 PCL 载药薄膜在 PBS 溶液中的药物释放机制都是以扩散型为主. 此外, 对于 Ritger-Pappas 方程, 已有文献^[25]报道 (1) $n \leq 0.45$ 时, 药物释放机制为 Fickian 扩散; (2) $0.45 < n < 0.89$ 时, 为 non-Fickian 扩散, 即扩散与骨架溶蚀机制相结合; (3) $n \geq 0.89$ 时, 为骨架溶蚀. 由表 2 数据可知, ECL 共聚物载药薄膜在 PBS 溶液中的药物释放机制为 Fickian 扩散型, 而纯 PCL 的为 non-Fickian 扩散, 即扩散与骨架溶蚀机制相结合.

Table 2 Fit line of the curve of cumulated drug releasere

Medium	Models	Samples	Kinetic equations	R^2
PBS	Zero order equation	ECL2	$Q = 0.0077t + 0.2904$	0.8547
		PCL	$Q = 0.0046t + 0.1256$	0.8522
	First order kinetic equation	ECL2	$\ln(1 - Q) = -0.0167t - 0.3122$	0.9320
		PCL	$\ln(1 - Q) = -0.00621t - 0.1309$	0.8863
	Higuchi square root law	ECL2	$Q = 0.0809t^{1/2} + 0.1208$	0.9578
		PCL	$Q = 0.0487t^{1/2} + 0.0234$	0.9578
	Hixson-Crowell dissolution equation	ECL2	$(1 - Q) = -0.0077t + 0.7096$	0.8547
		PCL	$(1 - Q) = -0.0046t + 0.8744$	0.8522
	Ritger-Pappas equation	ECL2	$\ln Q = 0.3846 \ln t - 1.8538$	0.9835
		PCL	$\ln Q = 0.4983 \ln t - 2.9069$	0.9792

3 结论

在离子液体环境中通过开环聚合合成了可降解的 EC 含量可控的 EC-g-PCL 共聚物, 表征了其结构. 共聚物薄膜可以生成环带球晶, 体外降解速

率大于 PCL 薄膜. 通过与双氯酚酸复合制备了共聚物的载药薄膜, 其体外药物释放行为表明, 共聚物薄膜的药物释放速率高于纯 PCL. 释药动力学模型满足 Ritger-Pappas 方程, 药物释放机制为 Fickian 扩散型.

REFERENCES

- 1 Kim J H ,Choung P H ,Kim I Y ,Lim K T ,Son H M ,Choung Y H ,Cho C S ,Chung J H. *Mater Sci Eng C* 2009 29(5) : 1725 ~ 1731
- 2 Chen D P ,Wang J. *Macromolecules* 2006 39(2) : 473 ~ 475
- 3 Habibi Y ,Dufresne A. *Biomacromolecules* 2008 9(7) : 1974 ~ 1980
- 4 Chen H L ,Fan X Q ,Xia J ,Zhou X J ,Huang J ,Yu J H ,Gu P. *Int J Nanomed* 2011 6: 453 ~ 461
- 5 Lin G ,Cosimbescu L ,Karin N J ,Gutowska A ,Tarasevich B J. *J Mater Chem B* 2013 1(1) : 1249 ~ 1255
- 6 Cui Jiayang(崔嘉扬) ,Le Huangying(乐黄莺) ,Shen Zhenlu(沈振陆) . *Journal of Shanghai Jiaotong University(上海交通大学学报)* , 2012 30(6) : 6 ~ 13
- 7 Tommy T ,Teija K ,Minna M ,Kristiina P ,Jukka T ,Jukka S ,Kristiina J. *Eur J Pharm Sci* 2002 16(4-5) : 323 ~ 331
- 8 Archana B L ,Laila M M ,Yeshma J ,William H ,Dhanjay J. *Polym Chem* 2011 1(2) : 77 ~ 79
- 9 Peng W ,Jiang X Y ,Zhu Y ,Siaw E O ,Deng W W ,Yu J N ,Xu X M ,Zhang W M. *Acta Pharmacol Sin* 2015 36(1) : 139 ~ 148
- 10 Lv Fanghui(娄芳慧) ,Yuan Jinfang(袁金芳) ,Gao Qingyu(高青雨) . *Journal of Functional Polymers(功能高分子学报)* 2013 26(4) : 410 ~ 416
- 11 Kim M S ,Seo K S ,Hyun H ,Khang G ,Cho S H ,Lee H B. *J Appl Polym Sci* 2006 102(2) : 1561 ~ 1567
- 12 Cheng Juan(程娟) ,Ling Xiujun(凌秀君) ,Zhang Zhenguo(张振国) ,Zhuo Renxi(卓仁禧) ,Zhong Zhenlin(钟振林) . *Acta Polymerica Sinica(高分子学报)* 2014 1(4) : 441 ~ 446
- 13 Cranston E D ,Gray D G. *Biomacromolecules* 2006 7(9) : 2522 ~ 2530
- 14 Zhu J ,Dong X T ,Wang X L ,Wang Y Z. *Carbohydr Polym* 2010 80(2) : 350 ~ 359
- 15 Wang D Q ,Tan J J ,Kang H L ,Ma L ,Jin X ,Liu R G ,Huang Y. *Carbohydr Polym* 2011 84(1) : 195 ~ 202
- 16 Cai Zhinan(蔡志楠) ,Kang Yan(康燕) ,Wang Yaoyao(王焱尧) ,Yuan Jinying(袁金颖) . *Acta Polymerica Sinica(高分子学报)* 2011 , (6) : 628 ~ 632
- 17 Dai L ,Yang T Y ,He J ,Deng L H ,Liu J ,Wang L Y ,Lei J D ,Wang L Y. *J Mater Chem B* 2014 1(2) : 6749 ~ 6757
- 18 Khambatta F B ,Warner F ,Russel T. *J Polym Sci ,Polym Phys-E* 1976 14(8) : 1391 ~ 1424
- 19 Xiong R Y ,Hameed N ,Guo Q P. *Carbohydr Polym* 2012 90(1) : 575 ~ 582
- 20 Dai Weifeng(戴炜枫) ,Du Zhengzhen(杜征臻) ,He Yueying(何月英) ,Lang Meidong(郎美东) . *Chemical Journal of Chinese Universities (高等学校化学学报)* 2009 30(10) : 2076 ~ 2081
- 21 Schindler A. *Contemporary Topics in Polymer Science*. New York: Plenum ,1977. 251 ~ 286
- 22 Azemar F ,Faÿ F ,Réhel K ,Linossier I. *J Appl Polym Sci* 2014 131(24) : 40431 ~ 40438
- 23 Wang Shenguo(王身国) ,Qiu Bo(邱波) ,Gao Jiawu(高家武) ,Duan Yuexin(段跃新) . *Acta Polymerica Sinica(高分子学报)* 1995 1(5) : 560 ~ 565
- 24 Chen D ,Chen H ,Bei J ,Wang S. *Polym Int* 2000 49(3) : 269 ~ 276
- 25 Ritger P L ,Peppas N A. *J Controlled Release* 1987 5(1) : 37 ~ 42

Preparation and Drug Release Behavior of Ethyl Cellulose-g-Polycaprolactone Drug Delivery Films

Lei Xu , Xiao-min Cheng*

(Anhui Province Key Laboratory of Environment-friendly Polymer Materials , College of Chemistry and Chemical Engineering , Anhui University , Hefei 230039)

Abstract Ethyl cellulose-graft-poly(ϵ -caprolactone) (EC-g-PCL) graft copolymers with controllable EC content as drug delivery material were synthesized *via* ring-opening polymerization in ionic liquid. The maximum molar ratio of [CL] and [EC] glucose units calculated by $^1\text{H-NMR}$ spectrum was 7:1. The results of atomic force microscope (AFM) showed that the surface of EC-g-PCL graft copolymer membrane became rougher with increasing PCL content. The PCL segments in EC-g-PCL graft copolymers could crystallize and the crystallinity gradually decreased with decreasing PCL content. The clear spherulites structure of PCL segments could not be observed in the graft copolymers with PCL content lower than 20% from polarized optical micrographs. However, the banded spherulites of PCL were formed in the graft copolymers with higher PCL contents. The weight losses of copolymer films were all greater than that of pure PCL after degradation for 30 days in PBS solution. Moreover, the weight loss increased from 2.52% to 8.31% with increasing EC content. The introduction of EC chain to PCL promotes the degradation of PCL. The drug release results show that copolymer films with diclofenac have higher values of burst release and cumulative release than PCL. The drug release kinetics for copolymer films could be described by Ritger-Pappas equation: $\ln Q = 0.3846 \ln t - 1.8538$. The mechanism of drug release was Fickian diffusion. However, PCL film shows non-Fickian diffusion or the combination of diffusion and erosion mechanism.

Keywords Graft copolymers , Crystallization , Degradation , Drug release

* Corresponding author: Xiao-min Cheng , E-mail: xmcheng@adu.edu.cn