

# 壳聚糖-聚丙烯酸复合水凝胶的药物控制释放行为

杨晓慈 任杰\* 姚萌奇 张晓燕 杨武

(西北师范大学化学化工学院 兰州 730070)

**摘要** 以壳聚糖(Cs)和丙烯酸(AA)为原料,利用自由基聚合法制备了具有孔洞结构的复合水凝胶Cs-PAA,并研究了AA的量、交联剂的量、聚合温度和AA的中和度对水凝胶溶胀度的影响以及复合水凝胶对烟酸的控制释放。结果表明,Cs-PAA复合水凝胶具有良好的pH值、离子强度敏感性,且溶胀度最高达1228 g/g,其在pH=6.86的缓冲溶液中的烟酸累积释放率明显大于其在pH=1.80的缓冲溶液,因此Cs-PAA水凝胶可作为肠口服药物的载体。

**关键词** 复合水凝胶 溶胀度 药物释放 烟酸

中图分类号: O646.9

文献标识码: A

文章编号: 1000-0518(2014)10-1143-06

DOI: 10.3724/SP.J.1095.2014.30659

水凝胶是介于液体和固体之间的由共价键交联而形成三维网络或互穿网络,是一种能显著地溶胀于水但不能溶于水的亲水性聚合物<sup>[1]</sup>,由于水凝胶具有良好的亲水性和生物相容性,已广泛的应用于生物医药领域<sup>[2]</sup>。壳聚糖(Cs)是一种具有良好的生物相容性和可生物降解性<sup>[3-4]</sup>的天然高分子,其水凝胶常被设计用作生物医用材料,尤其是在药物控制释放领域有很大的应用前景。Li等<sup>[5]</sup>利用自由基聚合制备了以壳聚糖为基础的半互穿网络水凝胶,进而增加了载药量和药物释放时间。陈世兰等<sup>[6]</sup>用壳聚糖和聚甲基丙烯酸制备了凝胶粒,研究了其药物释放行为。何强芳等<sup>[7]</sup>制备了壳聚糖微球,负载5-氟尿嘧啶来检测其释药性能。但通常制备壳聚糖水凝胶使用戊二醛做交联剂,而且得到的水凝胶溶胀度较低,从而影响其药物负载量。本文采用*N,N*-亚甲基双丙烯酰胺为交联剂,在壳聚糖中加入丙烯酸(AA)形成复合水凝胶,丙烯酸的加入大大提高了水凝胶的溶胀。

## 1 实验部分

### 1.1 仪器和试剂

8453型紫外-可见分光光度计(美国Agilent公司);DZF6020型真空干燥箱(上海一恒科技仪器有限公司);DF-401S集热式恒温加热磁力搅拌器(郑州长城科工贸有限公司);FTS23000型傅里叶变换红外光谱仪(美国DigiLAB MERLIN公司);TG/DTA6300型热重-差热分析仪(日本SEIKO公司);GSM-6701F型扫描电子显微镜(日本JEOL公司)。

壳聚糖(Cs),丙烯酸(AA),冰醋酸,*N,N*-亚甲基双丙烯酰胺(MBA),过硫酸铵(APS),无水乙醇,氯化钠,磷酸氢二钠,磷酸二氢钠,磷酸。实验所用试剂均为分析纯,实验中均使用二次蒸馏水。

### 1.2 水凝胶的制备及表征

称取0.3 g壳聚糖于250 mL的三颈瓶中,加入10 mL质量分数为1%的醋酸溶液,搅拌直至完全溶解,再加入一定量中和过的丙烯酸,搅拌并通N<sub>2</sub>气10 min,用注射器加入一定量引发剂(APS)和交联剂(MBA),于55 °C恒温4 h,即得到半透明水凝胶。将得到的水凝胶切块浸泡于二次蒸馏水中,24 h换水1次,一周后取达到溶胀平衡的水凝胶,制成长1 cm的圆柱体,再用无水乙醇脱水,置于真空烘箱干燥备用。

红外光谱的测定:将干燥好的水凝胶研成粉末,与KBr混合压片,利用傅里叶变换红外光谱仪扫

2013-12-24 收稿 2014-02-18 修回 2014-03-28 接受

甘肃省高校基本科研业务费基金资助项目(5001-109)

通讯联系人:任杰,副教授;Tel:0931-7971533;E-mail: jieren@nwnu.edu.cn;研究方向:非线性化学及其应用

描,波长范围为  $500 \sim 4000 \text{ cm}^{-1}$ ,分辨率为  $2 \text{ cm}^{-1}$ 。

热分析测定:在温度范围为  $20 \sim 800 \text{ }^\circ\text{C}$ ,升温速度为  $10 \text{ }^\circ\text{C}/\text{min}$ , $\text{N}_2$ 气流速为  $50 \text{ mL}/\text{min}$  条件下用热分析系统测试样品的热学性质。

扫描电子显微镜测定:将冷冻干燥好的水凝胶表面喷金,用扫描电子显微镜在  $20 \text{ kV}$  加速电压下观察其表面形态。

### 1.3 水凝胶溶胀度测定

准确称取  $1 \text{ g}$  左右干凝胶,浸泡于二次蒸馏水中达到溶胀平衡,取出,用滤纸吸去表面水分,称重。用下面公式计算样品溶胀度<sup>[5]</sup>:

$$\text{SR} = (m_t - m_d) / m_d$$

式中,SR 为溶胀度,  $m_t$  为溶胀平衡时凝胶的质量,  $m_d$  为干凝胶的质量。

### 1.4 水凝胶对烟酸的包覆与释放

采用溶液吸附法将烟酸药物分子负载到水凝胶中。准确称取一定质量的干凝胶( $m_d, \text{g}$ ),置于二次蒸馏水中达到溶胀平衡,再将其浸泡于  $25 \text{ g}/\text{L}(\rho_0)$  一定体积( $V, \text{mL}$ )的烟酸溶液中  $48 \text{ h}$  使其达到吸附平衡,用紫外-可见分光光度计测烟酸溶液的吸光度,根据标准曲线法计算溶液的浓度( $\rho, \text{g}/\text{L}$ )。从而得到水凝胶的载药量  $m(\text{mg}/\text{g})$ 。

$$m = (\rho_0 - \rho) V / m_d \quad (1)$$

将已经达到吸附平衡的水凝胶从烟酸溶液中小心取出,用滤纸吸干表面残留液,分别放置到  $\text{pH} = 1.80$  和  $\text{pH} = 6.86$  的缓冲溶液中进行药物释放。每隔一定时间用紫外-可见分光光度法测定释放液中烟酸的质量,即累积释放量( $m_R, \text{mg}/\text{g}$ ),根据下式计算其累积释放率  $R$ :

$$R(\%) = (m_R / m) \times 100 \quad (2)$$

## 2 结果与讨论

### 2.1 水凝胶的形貌

图1为水凝胶的SEM图。可以看出水凝胶表面粗糙,比表面积很大,而且有深入内部的孔洞,孔径大小约为  $5 \mu\text{m}$ ,所以水凝胶的溶胀度比较大。这些特点有利于药物分子在凝胶表面进行吸附且扩散到内部的孔洞中,从而达到较高的药物负载量。

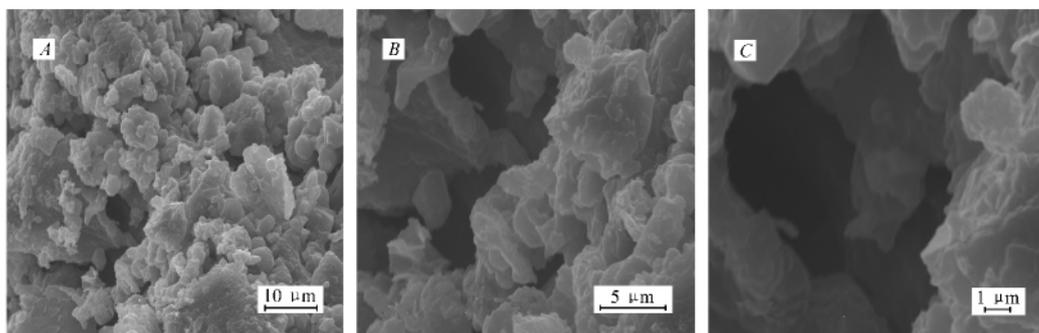


图1 Cs-PAA水凝胶的SEM图

Fig.1 SEM images of the Cs-PAA hydrogel

### 2.2 水凝胶的热稳定性

图2为水凝胶的热重曲线。从图2可以看出,在  $79 \text{ }^\circ\text{C}$  时水凝胶发生了第一次质量损失,损失质量为  $12.7\%$ ,这主要由于水凝胶样品吸收空气中的水分气化或挥发所致<sup>[8]</sup>。水凝胶的质量损失主要发生在  $423 \text{ }^\circ\text{C}$ ,质量损失为  $35.7\%$ ,这是因为水凝胶链在此时开始发生断裂或分解。但  $800 \text{ }^\circ\text{C}$  时,残留物的质量仍为  $41.2\%$ 。可见水凝胶有较好的热稳定性。

### 2.3 红外光谱分析

图3谱线  $a$  中  $3077 \text{ cm}^{-1}$  为丙烯酸中  $-\text{COOH}$  中  $-\text{OH}$  的伸缩振动,由于分子间氢键的作用,该吸

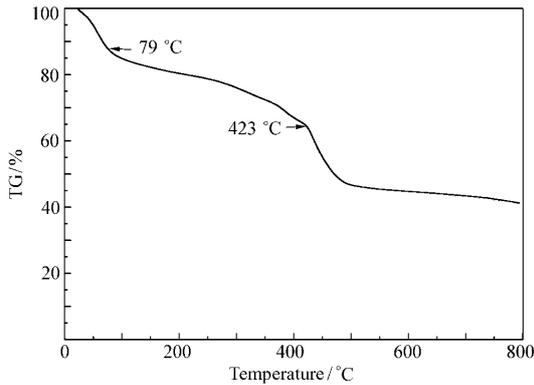


图 2 Cs-PAA 水凝胶的热重分析

Fig. 2 Thermo gravimetry curve of the Cs-PAA hydrogels

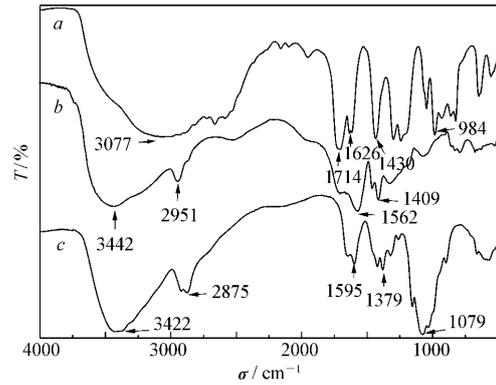


图 3 丙烯酸 (a)、Cs-PAA 水凝胶 (b) 和壳聚糖 (c) 红外光谱图

Fig. 3 FT-IR spectra of acrylic acid (a), Cs-PAA hydrogel (b) and chitosan (c)

收峰变宽;  $1714\text{cm}^{-1}$  处为  $-\text{COOH}$  中  $\text{O}-\text{C}$  的伸缩振动,  $1626\text{cm}^{-1}$  处为  $\text{C}=\text{C}$  的特征吸收峰,  $1430\text{cm}^{-1}$  处为  $-\text{COOH}$  中  $-\text{C}-\text{O}$  的伸缩振动,  $984\text{cm}^{-1}$  处为  $\text{C}-\text{H}$  面外弯曲振动。图 3 谱线 *c* 中  $3422\text{cm}^{-1}$  处为壳聚糖中  $-\text{OH}$  的吸收峰, 由于分子缔合作用, 此峰变宽;  $2875\text{cm}^{-1}$  处为  $\text{C}-\text{H}$  的伸缩振动峰,  $1595\text{cm}^{-1}$  处为  $-\text{NH}_2$  中  $\text{N}-\text{H}$  的变形振动峰,  $1379\text{cm}^{-1}$  处为  $-\text{NH}_2$  中  $\text{C}-\text{N}$  的伸缩振动峰,  $1079\text{cm}^{-1}$  处为  $\text{C}-\text{O}-\text{C}$  的伸缩振动峰。图 3 谱线 *b* 中  $3442\text{cm}^{-1}$  处为酰胺中  $\text{N}-\text{H}$  的伸缩振动峰,  $2951\text{cm}^{-1}$  处为  $\text{C}-\text{H}$  的伸缩振动峰,  $1562\text{cm}^{-1}$  处为酰胺中  $\text{N}-\text{H}$  的弯曲振动,  $1409\text{cm}^{-1}$  处为酰胺中  $\text{C}-\text{N}$  的伸缩振动;  $1626\text{cm}^{-1}$  处  $\text{C}=\text{C}$  的特征吸收峰消失。以上结果表明, 水凝胶中壳聚糖和丙烯酸发生了聚合反应。

#### 2.4 制备水凝胶的单因素分析

水凝胶的载药性能与其溶胀性能密切相关, 因此本文考察了水凝胶的溶胀度与制备过程中各影响因素之间的关系。

2.4.1 交联剂用量 水凝胶的溶胀性能与交联剂的用量关系如图 4 所示。当交联剂用量为  $0.01\text{g}$  时, 溶胀度达到最大。当交联剂用量较小时, 不能形成有效的交联网络, 所以其溶胀度较小; 而且宏观上也不是弹性凝胶, 而是无强度粘性胶体<sup>[9]</sup>。当交联剂用量较大时, 水凝胶交联网络结构中交联点增多, 交联密度过大, 形成过于致密的三维网格, 而使其溶胀度降低。因此, 本文选择  $0.01\text{g}$  为交联剂的最佳用量。

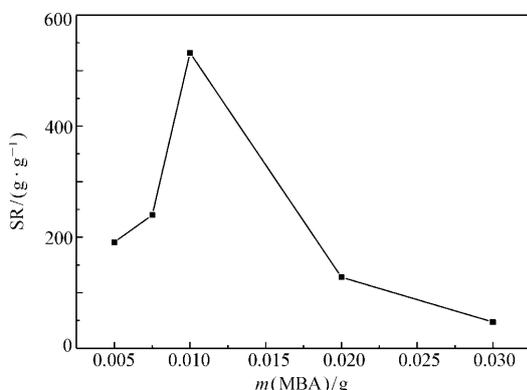


图 4 MBA 用量对水凝胶溶胀度的影响

Fig. 4 The effect of cross-linking agent on the swelling degree of the hydrogel

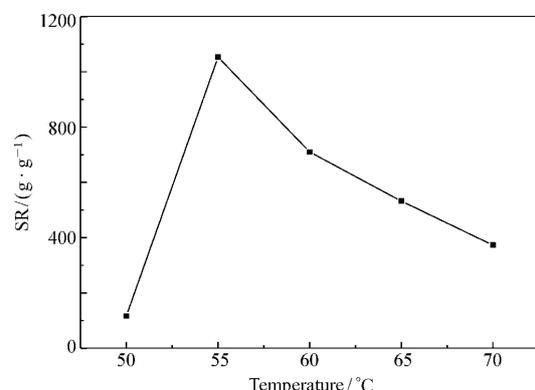


图 5 聚合温度与水凝胶溶胀度的关系

Fig. 5 The effect of polymerization temperature on the swelling degree of the hydrogel

2.4.2 聚合温度 图 5 给出了聚合温度和溶胀度的关系。从图 5 可以看出, 低于  $55\text{°C}$  时凝胶的溶胀度较小, 这是因为温度过低时, 引发速率、交联速率均较慢, 导致聚合反应不完全, 很难形成较好的网络

结构。聚合温度为 55 °C 时凝胶的溶胀度达到最大。当温度继续升高时,聚合反应速率过快,均聚反应、链转移、链终止的速度也加快,而且易产生爆聚现象,使水凝胶的网络结构不均匀,所以导致溶胀度降低。

2.4.3 丙烯酸中和度 图 6 为丙烯酸中和度对水凝胶溶胀度的影响。从图 6 可以看出,当丙烯酸中和度为 80% 时凝胶的溶胀度达到最大。由于羧酸根离子比羧酸亲水性好,中和度较低时,COO<sup>-</sup> 容易被质子化,凝胶网络结构上离子浓度减小,导致渗透压降低,从而使溶胀度降低。然而当丙烯酸中和度过大时,过多的 Na<sup>+</sup> 会屏蔽 COO<sup>-</sup>,减弱了 COO<sup>-</sup> 之间的静电排斥力,导致水凝胶网络结构过密,则溶胀度也下降。

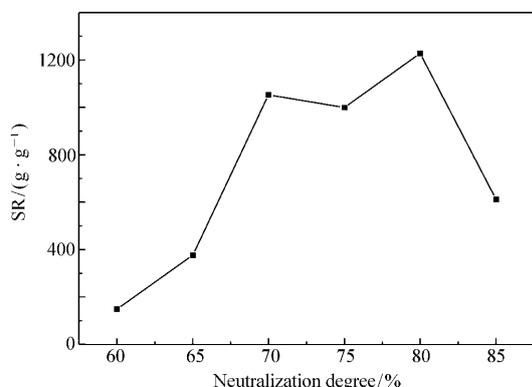


图 6 丙烯酸中和度对水凝胶溶胀度的影响

Fig. 6 The effect of neutralization degree of acrylic acid on the swelling degree of the hydrogel

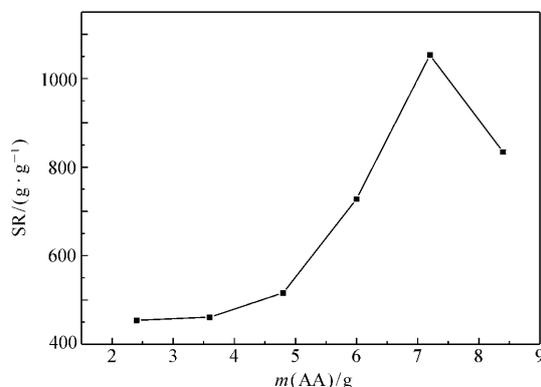


图 7 丙烯酸的对水凝胶溶胀度的影响

Fig. 7 The effect of acrylic acid on the swelling degree of the hydrogel

2.4.4 丙烯酸的数量 从图 7 可以看出,随着丙烯酸的增加,水凝胶的溶胀度先增加后减小。这是因为随着 AA 量的增加,AA 单体与壳聚糖自由基接触的机会增多,有利于聚合反应的进行,促使溶胀度增加;当 AA 的量增加到一定值时,由于 AA 的浓度过大,影响壳聚糖自由基的形成,而且容易产生均聚反应,形成的聚合物有效交联密度过大,导致溶胀度反而降低。综合考虑,AA 的量为 7.2 g 时为宜。

## 2.5 水凝胶的溶胀行为

2.5.1 在不同浓度 NaCl 溶液中的溶胀度 图 8 为水凝胶在 0.02 ~ 0.1 mol/L 的 NaCl 溶液中的溶胀曲线图。随着盐溶液浓度的增加,水凝胶的溶胀度减小。这是因为随着离子强度的增加,水凝胶间的渗透压降低<sup>[10]</sup>,而且过多的 Na<sup>+</sup> 会屏蔽 COO<sup>-</sup>,导致负离子间的静电斥力减小,凝胶的网络结构不能有效扩张,水凝胶的溶胀度减小。

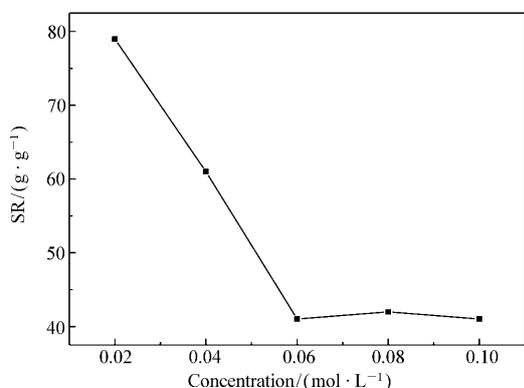


图 8 NaCl 浓度对水凝胶溶胀度的影响

Fig. 8 The effect of NaCl concentration on the swelling degree of the hydrogel

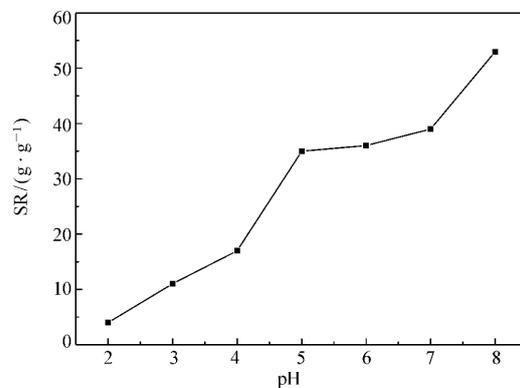


图 9 pH 值对水凝胶溶胀度的影响

Fig. 9 The effect of pH on the swelling degree of the hydrogel

2.5.2 在不同 pH 值溶液中的溶胀度 图 9 为凝胶在不同 pH 值缓冲溶液(离子强度等于 0.1 mol/L)

中的溶胀行为。随着 pH 值的增加,溶胀度随之增加。这是因为 pH 值较小时,AA 主要以羧酸的形式存在,此时它们之间以的氢键缔合,使网络间的距离较小,导致水分子难以进入到凝胶内部,从而使凝胶的溶胀度较低。随着 pH 值的增大,AA 主要以羧根离子的形式存在,负电荷之间的静电斥力使凝胶的网络结构充分扩张,大量的水分子进入到凝胶内部,所以溶胀度也随之增大。

## 2.6 烟酸的体外释放行为

pH 敏感型水凝胶分子中含有酸性或碱性基团,当环境的 pH 值发生变化时,水凝胶的溶胀或收缩可实现靶向释药<sup>[11]</sup>。由于本文所制备的水凝胶具有孔洞结构,有利于药物分子进入水凝胶内部,实现药物的负载。本文选择烟酸作为模板药物分子,研究了负载该药物分子的水凝胶在不同 pH 缓冲溶液中的释放行为,如图 10 所示。当溶液的 pH = 1.80 时,由于此时水凝胶的溶胀度较小,从而使药物的扩散速度较慢,药物的释放速度也比较慢,由图 10 可以看出,24 h 后药物的释放率也不到 10%。而在 pH = 6.86 的缓冲溶液中,由于水凝胶的溶胀度大,随着凝胶的很快溶胀,药物分子很快地扩散释放,大约 200 min 时,药物的释放率已经达到 45%左右,在 200 ~ 600 min 之间药物的释放率基本保持不变,但经过一夜之后,累计释放率有所下降。这是因为在 pH = 6.86 的介质中,开始药物分子主要以自身渗透释放为主,随着时间延长达到平衡状态,所以累计释放基本保持不变;但随着时间继续延长,凝胶达到溶胀平衡,凝胶网络中的亲水基(—OH、—NH<sub>2</sub>)大量暴露出来,从而吸附药物分子中的—COOH<sup>[12]</sup>,这种离子间的作用使水凝胶网络减小,阻止药物的扩散<sup>[13]</sup>,导致累计释放率下降。该凝胶在酸性介质(接近胃酸 pH 值)中释放量和释放速率均很小,而在中性介质(接近肠道 pH)中能很快释放,而且累计释放率较高。因此,该凝胶有望应用于治疗肠道疾病药物的靶向释放。

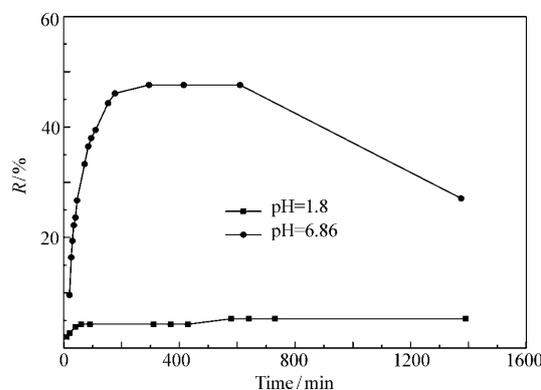


图 10 载药水凝胶在 pH = 6.86 和 pH = 1.80 缓冲溶液中的释放曲线

Fig. 10 The releasing curves of loading hydrogels in buffer solutions of pH = 6.86 and pH = 1.80

## 3 结 论

制备了 Cs-PAA 复合水凝胶,考察了制备过程中各因素对其溶胀行为的影响,并以烟酸作为模板药物,研究了其在不同 pH 缓冲溶液中的控制释放。结果表明,凝胶的最佳合成条件为:AA 的用量为 7.2 g,交联剂的量为 0.01 g,聚合温度为 55 °C,中和度为 80%,反应 4 h。所得的 Cs-PAA 复合水凝胶具有较高的热稳定性和较大的比表面积,良好的 pH 值、离子强度敏感性,在水中的溶胀度高达 1228 g/g。且在 pH = 6.86 的缓冲溶液中的药物累积释放率和释放速率均明显大于其在 pH = 1.80 的介质。因此,该 Cs-PAA 水凝胶可作为肠口服药物的载体,实现药物在肠道靶向释放。

## 参 考 文 献

- [1] Zhao Y, Kang J, Tan T W. Salt-, pH- and Temperature-responsive Semi-interpenetrating Polymer Network Hydrogel Based on Poly( aspartic acid) and Poly( acrylic acid) [J]. *Polymer* 2006 **47**( 22) : 7702-7710.
- [2] JIANG Lei, LIN Baofeng, LIANG Xingquan, *et al.* Progress in the Research of Hydrogels of Chitosan and Its Derivatives [J]. *Chemistry* 2007 ( 1) : 47-51( in Chinese ).  
江磊, 林宝凤, 梁兴泉, 等. 壳聚糖及其衍生物水凝胶的研究进展 [J]. *化学通报* 2007 ( 1) : 47-51.
- [3] Ramesh N, Chandru K, Sekaran S, *et al.* A Novel Injectable Temperature-sensitive Zinc Doped Chitosan/ $\beta$ -glycerophosphate Hydrogel for Bone Tissue Engineering [J]. *Int J Biol Macromol* 2013 **54**: 24-29.
- [4] Ding P, Huang K L, Li G Y *et al.* Preparation and Properties of Modified Chitosan as Potential Matrix Materials for Drug Sustained-release Beads [J]. *Int J Biol Macromol* 2007 **41**: 125-131.
- [5] Li G Y, Guo L, Chang X J *et al.* Thermo-sensitive Chitosan Based Semi-IPN Hydrogels for High Loading and Sustained Release of Anionic Drugs [J]. *Int J Biol Macromol* 2012 **50**: 899-904.

- [6] CHEN Shilan ,LIU Mingzhu ,LV Shaoyu *et al.* Preparation and Drug Release Behavior of Chitosan Grafted Poly( methacrylic acid) Gel Bead[J]. *Chinese J Appl Chem* 2013 **30**( 3) :252-259( in Chinese) .  
陈世兰 柳明珠 吕少瑜,等. 壳聚糖-g-聚甲基丙烯酸凝胶粒的制备及其药物释放行为[J]. 应用化学 2013 **30**( 3) :252-259.
- [7] HE Qiangfang ,LI Guoming ,WU Haizhen *et al.* Preparation and Drug Releasing Property of 5-Fluorouracil Loaded Chitosan Microsphere[J]. *Chinese J Appl Chem* 2004 **21**( 2) :192-195( in Chinese) .  
何强芳 李国明 巫海珍,等. 5-氟尿嘧啶壳聚糖微球的制备及其释药性能[J]. 应用化学 2004 **21**( 2) :192-195.
- [8] WEI Qingbo ,BAI Zhiyang ,JIANG Yuan. Preparation and Characterization of P( AAm-co-AA) /Ag Composite Materials [J]. *Appl Chem Ind* 2013 **42**( 1) :62-65( in Chinese) .  
魏清渤 白志洋 江源. P( AAm-co-AA) /Ag 复合材料制备及表征[J]. 应用化工 2013 **42**( 1) :62-65.
- [9] DONG Zhengfeng ,HE Peixin ,ZHANG Yuhong *et al.* Study on Synthesis and Swelling Behavior of Poly( AA-AMPS) Hydrogel[J]. *Adhesion* 2012 **10**:50-53 ( in Chinese) .  
董正凤 何培新 张玉红,等. P( AM-AMPS) 水凝胶的制备与性能研究[J]. 粘接 2012 **10**:50-53.
- [10] Flory P. Principles of Polymer Chemistry [M]. Ithaca ,NY: Cornell University Press ,1953.
- [11] Rodríguez R ,Alvarez-Lorenzo C ,Concheiro A. Cationic Cellulose Hydrogels: Kinetics of the Cross-linking Process and Characterization as pH-/Ion-sensitive Drug Delivery Systems [J]. *J Control Release* 2003 **86**( 2/3) :253-265.
- [12] TAN Guoxin ,RUAN Xiongjie ,NING Chengyun *et al.* Study on Controlled Drug Release Properties of PEGDA/NIPAM Copolymer Hydrogels [J]. *Ion Exch Adsorpt* 2010 **26**( 6) :497-502( in Chinese) .  
谭帼馨 阮雄杰 宁成云,等. PEGDA/NIPAM 共聚物水凝胶的药物释放性能研究[J]. 离子交换与吸附 2010 **26**( 6) :497-502.
- [13] Yu C Y ,Zhang X C ,Zhou F Z *et al.* Sustained Release of Antineoplastic Drugs from Chitosan-reinforced Alginate Microparticle Drug Delivery Systems [J]. *Int J Pharm* 2008 **357**:15-21.

## Controlled Drug Release Behaviors of Chitosan-Poly(acrylic acid) Composite Hydrogels

YANG Xiaoci ,REN Jie\* ,YAO Mengqi ,ZHANG Xiaoyan ,YANG Wu

( College of Chemistry and Chemical Engineering ,Northwest Normal University ,Lanzhou 730070 ,China)

**Abstract** The chitosan( Cs) and acrylic acid( AA) were used to prepare the composite hydrogel( Cs-PAA) by radical polymerization method. The influences of reaction temperature , neutralization degree of acrylic acid , amounts of cross-linking agent and acrylic acid on the swelling degree of the composite hydrogels were investigated. In addition ,the controlled release behaviors of prepared hydrogels for niacin were evaluated. The swelling degree of prepared hydrogels is up to 1228 g/g. It exhibits excellent pH and ionic strength sensitivity. The cumulative release rate in a pH = 6. 86 buffer solution is significantly higher than that in a pH = 1. 8 buffer solution. Therefore ,the hydrogels can be used as carriers of intestinal oral drugs.

**Keywords** composite hydrogel ,swelling degree ,drug release ,niacin

Received 2013-12-24; Revised 2014-02-18; Accepted 2014-03-28

Supported by the Basic Project of Science and Research of Colleges and Universities of Gansu Province( No. 5001-109)

Corresponding author: REN Jie , associate professor; Tel: 0931-7971533; E-mail: jieren@nwnu.edu.cn; Research interests: nonlinear chemistry and its applications