

http://pmse.scu.edu.cn

壳聚糖基 pH 响应性水凝胶的制备及药物缓释性能

谢雅雪¹, 蔡平雄², 潘远凤¹

(1. 广西大学 化学化工学院 广西资源化工应用新技术高校重点实验室, 广西南宁 530004; 2. 北部湾大学 石油化工学院, 广西钦州 535011)

摘要:通过在壳聚糖(CS)主链中引入丙烯酸(AA)基团,并且掺入铁离子(Fe^{3+})使之与羧酸($-\text{COOH}$)形成金属配位键,成功制备了一种具有pH响应性和自愈性能的水凝胶。通过红外光谱和扫描电镜分析,证实AA和 Fe^{3+} 成功地与CS进行了交联。响应性和重复性实验结果表明,水凝胶具有良好的pH和盐溶液响应性,能够在不同pH和盐溶液中反复溶胀和消溶胀,同时保持稳定的形貌。为了验证其实用性,以5-氟尿嘧啶为模型药物,研究了不同pH条件下的药物释放情况。结果表明,凝胶的药物释放量随着外界pH条件的变化而变化。此外,凝胶切开后能在无外界压力的情况下实现自愈。这种具有pH响应性和自愈性能的水凝胶在医药领域具有广阔的应用前景。

关键词:壳聚糖;水凝胶;pH响应性;药物释放

中图分类号:TQ427.2*6

文献标识码:A

文章编号:1000-7555(2025)02-0144-09

药物缓释系统是采用物理或者化学的方法,将药物分子负载到材料上,然后在不同的条件下将药物从载体中释放,从而达到治疗的目的^[1]。药物缓释载体种类繁多,球^[2]、膜^[3]、凝胶^[4]、胶束^[5]、纳米粒子^[6]等。而水凝胶因为具有溶胀性,高孔隙率以及良好的刺激响应性成为研究的热点。同时,由于其高含水量,可以高效封装亲水性药物^[7]。在制备水凝胶的众多基材中,天然高分子有机材料被视为最佳选择,其中又以明胶^[8]、壳聚糖^[9]、纤维素^[10]为主要原料。壳聚糖(CS)是一种阳离子聚合物,是由1-4糖苷键连接的2-氨基-2-脱氧-D-葡萄糖单元组成的线性共聚多糖。由于其无毒性、生物相容性、可生物降解性、黏附性等特性,成为一种有效的药物传递载体^[11]。

壳聚糖类水凝胶是指壳聚糖与其他高分子材料结合,通过物理或者化学方式形成的具有各种性能的水凝胶^[12]。近年来,壳聚糖凭借其出色的溶胀性、生物可降解性及抗菌性,在药物缓释领域展现出巨大的应用潜力。Khan等^[13]以过氧化苯甲酰为催化剂,采用自由基聚合技术制备了由羧甲基壳聚糖、丙

烯酸和乙二醇二甲基丙烯酸酯(EGDMA)混合而成的CMCS/AA水凝胶。他们对干燥的水凝胶片在各种pH值的USP磷酸盐缓冲溶液中的溶胀行为进行了研究,并以5-氟尿嘧啶(5-Fu)作为模型药物进行负载。实验结果表明,这种水凝胶是靶向结肠癌药物5-Fu的理想载体。Sun等^[14]以壳聚糖(CS)、海藻酸钠(SA)和2-甲酰基苯硼酸(2-FPBA)为原材料,制备了具有pH和氧化还原双重响应性的水凝胶,用于负载药物5-Fu,该水凝胶的药物释放曲线呈现可持续,且与各种刺激因素存在显著差异。这一水凝胶在几分钟内即可制备完成,无需使用化学药物或恶劣条件。由于水凝胶中形成了亚胺硼酸盐和硼酸酯键,该水凝胶展现出稳定性、可注射性和高效的自愈特性。

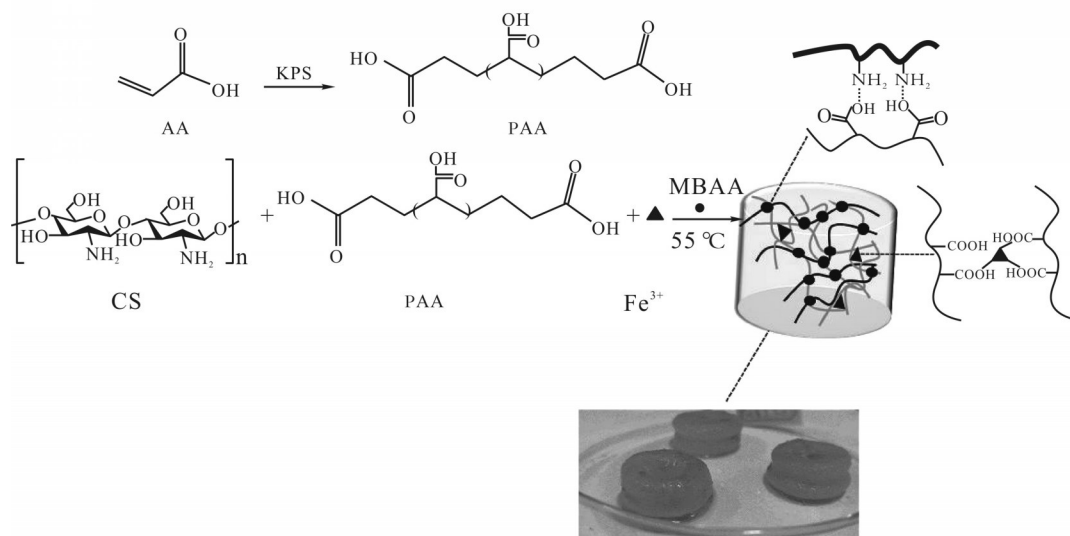
尽管关于CS/AA水凝胶的研究已有很多,但将 Fe^{3+} 加入其中,同时赋予水凝胶自愈性并应用于药物缓释方面的研究还较少。因此,本文将 Fe^{3+} 引入壳聚糖(CS)和丙烯酸(AA)水凝胶网络中,通过化学交联和金属配位作用构建了双重半互穿网络结构,制备

doi: 10.16865/j.cnki.1000-7555.2025.0034

收稿日期:2024-02-18

基金项目:国家自然科学基金资助项目(22068006)

通讯联系人:潘远凤,主要从事功能高分子合成与应用研究,E-mail: panyf@gxu.edu.cn



Scheme 1 Preparation process of CS/AA/Fe³⁺ hydrogel

出具有pH响应性、药物缓释性能和自愈合性能的复合响应性水凝胶。其中,N,N-亚甲基双丙烯酸(MBAA)作为化学交联剂用于形成半互穿网络结构,赋予水凝胶良好的抗压缩性能;Fe³⁺与丙烯酸分子的金属配位作用形成物理交联网络结构,赋予水凝胶自愈合性能。本文研究了水凝胶的pH响应性和重复性,及其自愈合性能。以5-Fu为药物模型,进行了药物缓释及抗菌性能研究,发现载药水凝胶具有良好的pH响应性。这为壳聚糖类水凝胶在药物缓释领域的应用提供了更多的可能性。

1 实验部分

1.1 试剂与仪器

壳聚糖(CS,脱乙酰≥95%,黏度100~200 mPa·s)、N,N-亚甲基双丙烯酰胺(MBAA)、丙烯酸(AA)、六水合三氯化铁(FeCl₃·6H₂O)、氢氧化钠(NaOH)、过硫酸钾(KPS):上海阿拉丁生化科技有限公司;5-Fu:上海麦克林生物试剂公司;金黄色葡萄球菌(*S. aureus*) (CMCC(B)26003)、大肠杆菌(*E. coli*) (ATCC8739):广东环凯微生物科技有限公司。所有化学药品及试剂均为分析级,无需进一步纯化。

VD-650型桌上式洁净工作台:上海苏静实业有限公司;LRH-100F生化培养箱:上海慧泰仪器制造有限公司;万能材料试验机:美国Insrtion 3367L。

1.2 CS/AA/Fe³⁺水凝胶的制备

首先,称取0.3 g CS置于烧杯中,加入10 mL 1%乙酸溶液,配置成3%的壳聚糖溶液,搅拌至完全溶解。然后,加入与壳聚糖质量比为1:4、中和度为65%的AA溶液7.2 mL,通入氮气,搅拌10 min后,加入体积为1 mL (0.2 mol/L)的引发剂KPS(占单体总质量的3%),搅拌30 min。最后,加入质量为0.01 g的交联剂MBAA(占单体总质量的0.6%)和体积为0.5 mL (0.05 mol/L)的Fe³⁺溶液(占单体总质量的0.4%),继续搅拌30 min。将溶液置于55 °C恒温箱中,保持4 h。在交联剂MBAA的作用下,壳聚糖与丙烯酸进行共价交联形成半互穿网络结构;在金属配位键的作用下,丙烯酸与铁离子结合形成物理交联的网络结构。在化学交联剂和金属配位键的共同作用下,水凝胶会形成半互穿网络结构,赋予水凝胶良好的力学性能和自愈合性能。将制备好的水凝胶浸泡在去离子水24 h,以除去未反应的溶剂和溶质。CS/AA/Fe³⁺水凝胶的制备流程如Scheme 1所示。

1.3 测试与表征

1.3.1 傅里叶变换红外光谱分析:采用溴化钾压片法测试。将样品粉碎后按样品与溴化钾质量比为1:100混合,用Nicolet iS10(美国)红外光谱仪(FT-IR)对所有样品进行分析,测量范围400~4000

cm^{-1} 。

1.3.2 扫描电镜显微镜分析:采用真空冷冻干燥机干燥后的水凝胶,将样品进行喷金处理,工作电压为15 kV,用S-3400N扫描电子显微镜(SEM,日本Hitachi公司)观察水凝胶的形貌。

1.3.3 热重分析:采用热重分析仪(STA 449 F5,德国Netzsch)对CS和CS/AA/Fe³⁺水凝胶样品进行了热重分析。在N₂气氛中,温度为25~800 °C,升温速率为10 °C/min。测量前,将水凝胶样品在烘箱中60 °C干燥24 h。

1.3.4 X射线衍射分析:采用德国Bruker D8 X射线衍射仪(XRD)在5°~70°范围内,测试速率为10 (°)/min。样品测量前在烘箱中干燥24 h。

1.3.5 水凝胶溶胀性能测试:采用经典重量法测定水凝胶的溶胀和平衡数据。将水凝胶浸泡在给定溶液中,在设定时间间隔内取出。使用滤纸轻轻擦拭掉凝胶表面水分,放在分析天平上进行称量。持续测量直到水凝胶的质量稳定。通过这种方式测量溶胀率。为确保结果的准确性,进行3次平行实验,并对水凝胶的溶胀特性进行研究。溶胀率(SR)计算方式见式(1)

$$SR = \frac{m_d - m_0}{m_0} \quad (1)$$

式中: m_d ——不同时间条件下水凝胶质量,g; m_0 ——初始水凝胶质量,g。

1.3.6 力学性能测试:使用万能材料试验机对CS/AA/Fe³⁺水凝胶进行压缩实验。样品为20 mm的圆柱水凝胶,速率为5 mm/min。

1.3.7 水凝胶自愈特性试验:CS/AA/Fe³⁺水凝胶由于可逆和动态的金属配位键而展现出独特的自愈性能,本文通过水凝胶断裂和重整实验验证这个特性。首先,将1.0 g水凝胶切割成2块,其中一块用亚甲基蓝染色,以便于后续观察。然后将2块断裂的水凝胶相互接触,在无外力情况下观察自愈性能。

1.3.8 水凝胶药物的负载和释放试验:采用溶胀平衡法测定5-Fu在水凝胶中的负载。首先,将干燥的水凝胶浸泡在温度为20 °C、5-Fu浓度为3.2 mg/mL的水溶液中,溶胀24 h后取出,剩余溶液的药物浓度使用紫外分光光度计测量。通过式(2)和式(3),计算载药量(DLR)和药物包封率(DEE)

$$DLR = \frac{W_{\text{drug-loaded}}}{W_{\text{drug-loaded}} + W_{\text{drug-hydrogel}}} \quad (2)$$

$$DEE = \frac{W_{\text{drug-loaded}}}{W_{\text{drug-added}}} \quad (3)$$

式中: $W_{\text{drug-loaded}}$ ——负载在水凝胶中的药物量,g; $W_{\text{drug-hydrogel}}$ ——冷冻干燥后水凝胶的质量,g; $W_{\text{drug-added}}$ ——初始加入的总药物量,g。

在不同pH的缓冲溶液中进行药物释放实验。将载药的CS/AA/Fe³⁺凝胶置于60 mL缓冲液体系中,在恒温水浴振荡器中进行释放实验,温度设置为37 °C,转速为100 r/min,在设定时间间隔内取出2 mL释放溶液,同时补充相应体积缓冲液,以维持总体积恒定。使用紫外分光光度计对取出的溶液进行测试分析。根据式(4)计算5-Fu的累计释放量(CRR)

$$CRR = \frac{60C_n + \sum C_{n-1} \times 2}{W_{\text{drug-loaded}}} \quad (4)$$

式中: C_n 和 C_{n-1} ——第 n 次和第 $n-1$ 次取样时缓冲液溶液中5-Fu的浓度,mg/mL; $W_{\text{drug-loaded}}$ ——负载在水凝胶中的药物量,g。

1.3.9 水凝胶抗菌实验:水凝胶样品对2种常见细菌(大肠杆菌和金黄色葡萄球菌)的抑菌效果采用经过改进的药瓶方法进行测试^[15]。取10 mL细菌培养物(10⁶ CFU/mL)与0.2 g切碎的水凝胶混合,将混合物置于恒温水浴振荡器中,设定温度为37 °C,转速为150 r/min,摇晃4 h。然后取1 mL与样品混合后的细菌悬浊液加入到9 mL响应PBS溶液中,将培养液分别稀释1000和10000倍,浓度分别变为10³和10² CFU/mL。将这2个稀释浓度的0.1 mL培养物涂布在琼脂平板上,并放入37 °C的培养箱中培养24 h。计数每个平板上的菌落数量,进行3次重复实验以获得平均值。以未加入凝胶的琼脂平板菌落数作为对照组。根据菌落数量计算细胞生长的抑制率(X),表达式见式(5)

$$X = \frac{A - B}{A} \quad (5)$$

式中: A ——从对照中计数的菌落数; B ——从处理的样品中计数的菌落数。

2 结果与讨论

2.1 FT-IR分析

Fig.1 是 CS, AA 和 CS/AA/Fe³⁺ 的 FT-IR 光谱图。从 Fig.1(a) 中可以看出, 1720 cm⁻¹ 出现的特征峰为 AA 中羧酸(-COOH)的 -C=O 伸缩振动, 1632 cm⁻¹ 是 AA 中的碳碳双键不对称伸缩的特征峰。Fig.1(b) 中, 2888 cm⁻¹ 是 CS 中 -C-H 伸缩振动峰, 1370 cm⁻¹ 是 -NH₂ 中 -C-N 的伸缩振动, 都属于 CS 的特征

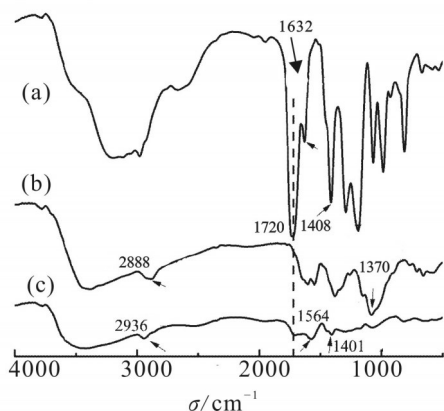


Fig. 1 FT-IR spectra of (a) AA, (b) CS and (c) CS/AA/Fe³⁺ hydrogel 峰。在 Fig.1(c) 中的水凝胶红外图中可以发现, AA 中碳碳双键 C=C 的特征峰 1632 cm⁻¹ 消失, 这是因为加入引发剂 KPS 后, AA 发生聚合生成了 PAA。此外, 还能观察到 1720 cm⁻¹ 处羧酸(-COOH)的 -C=O 伸

缩振动。另外, 1564 cm⁻¹ 为酰胺中 -N-H 的伸缩振动, 这表明在交联剂 MBAA 的作用下, CS 与 AA 成功发生聚合。而且, AA 中 -COO- 的特征峰从 1408 cm⁻¹ 移动到了 1401 cm⁻¹, 这是因为 AA 与 Fe³⁺ 交联形成了金属配位键, 导致羧酸峰的位置发生移动^[16]。这一现象有力地证明 Fe³⁺ 成功地交联到水凝胶网络中。

2.2 SEM 分析

Fig.2 展示了 CS 和 Gel-CS/AA/Fe³⁺ 水凝胶的电镜图像。从图中可以清晰地看到, CS 呈现为块状, 其表面较为粗糙且有凹坑。相比之下, 通过交联作用制备的 Gel-CS/AA/Fe³⁺ 水凝胶呈现三维网络结构, 其孔洞大小分布不均匀, 这表明 AA 和 Fe³⁺ 的引入进一步增加了水凝胶的表面粗糙度, 能为药物分子提供更强的附着力。此外, 放大后的图像显示, 微孔之间的距离约为 200 μm, 存在较大的空隙。这些大空隙有助于提升药物 5-Fu 在水凝胶中的负载量和释放效率。

2.3 热重分析

Fig.3 显示了水凝胶的热稳定性。从 Fig.3(a) 可以看出, 所有材料都经历了 3 个阶段的质量损失过

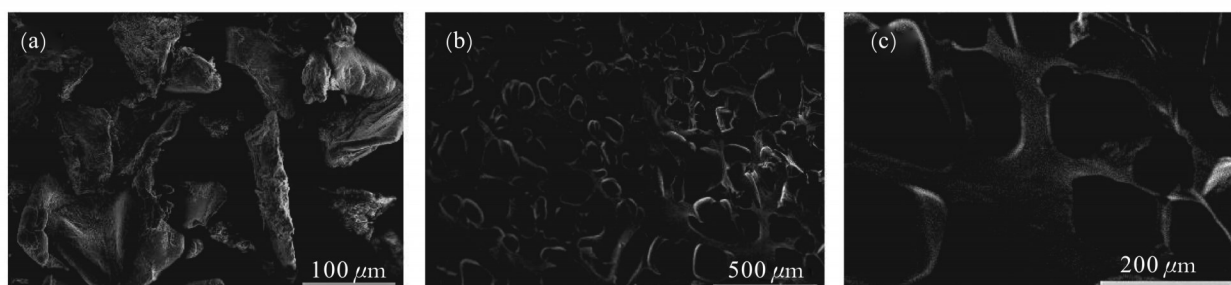


Fig. 2 SEM images of (a) CS and (b, c) Gel-CS/AA/Fe³⁺

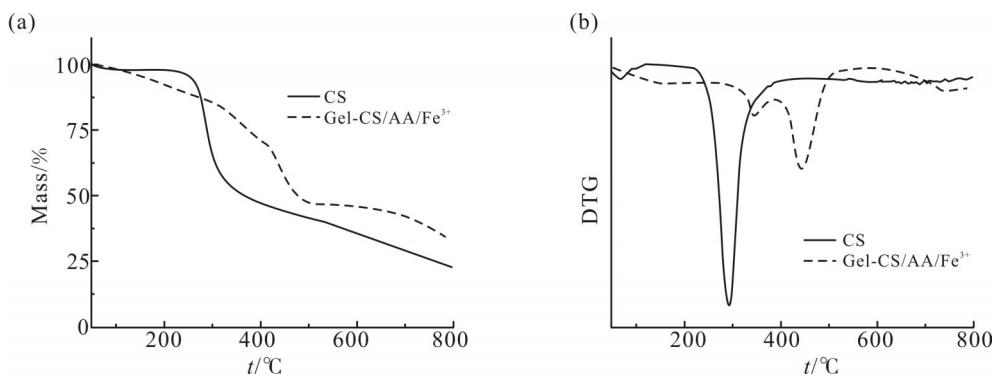


Fig. 3 (a) TGA and (b) DTG curves of CS and Gel-CS/AA/Fe³⁺

程。在第1个阶段,从室温升温至200 °C过程中,样品表面滞留的或物理吸附的溶剂分子开始脱离,导致6%的质量损失。接下来的第2阶段,温度范围在200~450 °C之间,质量损失超过50%。这一阶段的质量损失主要归因于多糖结构的裂解,例如壳聚糖中糖苷链的降解。在第3阶段,化合物的受热分解进一步导致了质量的减少。值得注意的是,与CS相比,Gel-CS/AA/Fe³⁺水凝胶展现出更高的残碳率,达到30%,而CS仅为20%左右。此外,通过DTG图发现,CS的最大样品失重速率温度(T_{max})出现在293 °C,而水凝胶的则推迟至346 °C。这一差异主要归因于交联剂的作用,它增强了CS与AA和Fe³⁺之间的作用力,使得水凝胶结构更加紧密,从而提高了其热稳定性^[17]。

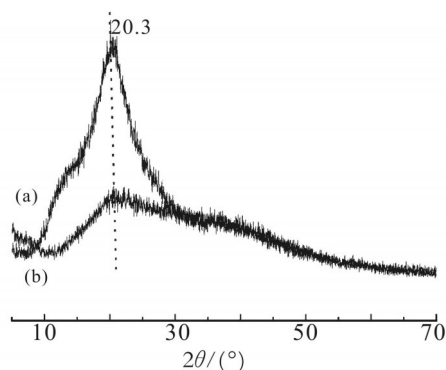


Fig. 4 XRD patterns of (a) CS and (b) Gel-CS/AA/Fe³⁺

2.4 XRD分析

Fig.4为CS,CS/AA/Fe³⁺水凝胶的XRD谱图。从图中可以观察到,所有样品在 $2\theta=21.3^\circ$ 附近都呈现出一个宽峰,这表明它们均为无定形结构。但是,在CS曲线中,该位置的峰更为尖锐,峰强度也更高。

引入Fe³⁺后,此峰强度明显减弱且峰形变宽,说明单体的加入使得水凝胶的无定形结构增强,这也从侧面证实了Fe³⁺已经成功加入到凝胶中^[18]。

2.5 水凝胶响应性和重复性分析

2.5.1 pH 响应性分析:为研究水凝胶的pH响应性,将等质量的凝胶样本浸泡在不同pH的缓冲液中,对其溶胀性能进行测试,结果如图Fig.5(a)所示。从图中可以看到,随着pH的升高,水凝胶的溶胀性能随之增强。水凝胶的溶胀机理主要是分子之间斥力的增加,导致其分子网络结构扩张,进而提高了其溶胀性。在pH较低时,凝胶中的羧酸是以分子形式存在。此时,溶液中丰富的氢离子阻碍了羧酸分子电离为羧酸根离子,导致分子间斥力减弱,从而使凝胶的网络结构更加紧凑,降低了其溶胀性能。然而,随着pH升高,溶液中的H⁺浓度降低,这为-COOH电离成-COO⁻提供了有利条件。特别是在碱性溶液中,溶液中的OH⁻浓度大于H⁺,进一步促进了一COOH向-COO⁻的电离过程。随着溶液中的一COO⁻数量增加,-COO⁻分子间的斥力随之增强,导致凝胶内部网络结构扩张,从而能够吸引更多水分子进入凝胶内部,提高其溶胀性能。综上所述,该凝胶在PBS缓冲液中展现出了显著的pH响应性。

2.5.2 盐溶液响应性:水凝胶在不同浓度的NaCl中的溶胀性能如图Fig.5(b)所示。从图中可知,随着NaCl浓度的递增,水凝胶的溶胀率呈现出持续下降的趋势。这一现象在含有可电离基团的水凝胶中尤为常见,其主要原因是盐溶液的屏蔽效应。在盐溶液浓度最低时,溶液中的阳离子浓度相对较低,此时溶

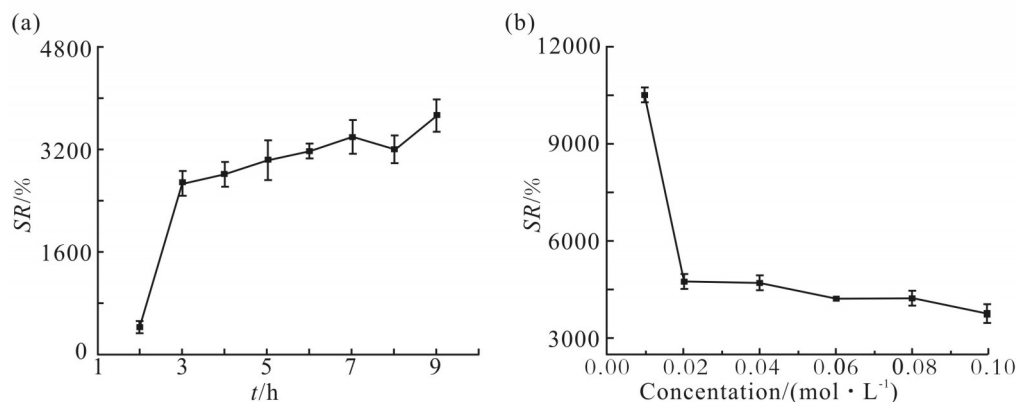


Fig. 5 (a) pH responsiveness and (b) salt solution responsiveness of hydrogel CS/AA/Fe³⁺

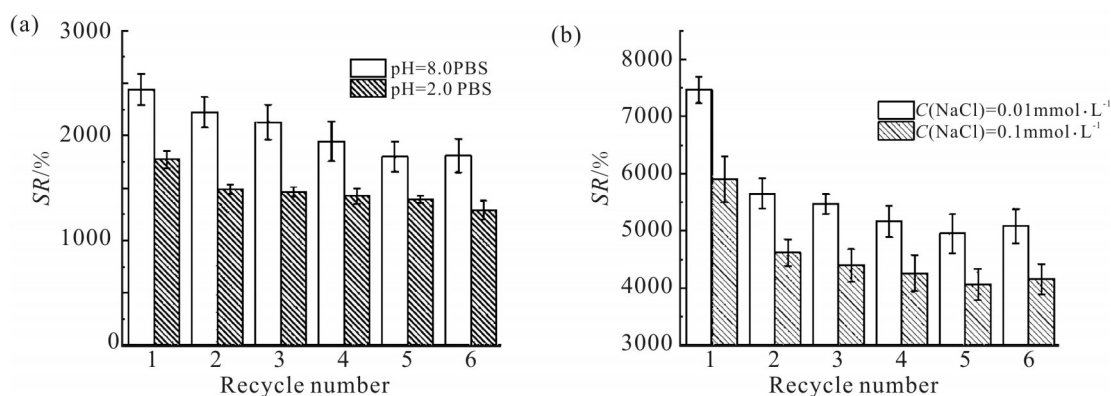


Fig. 6 (a) pH repeatability and (b) salt solution repeatability of hydrogel CS/AA/Fe³⁺

胀性主要由—COO⁻分子间的斥力主导,因此凝胶表现出较强的亲水性,溶胀率达到最高。然而,随着盐溶液浓度逐渐升高,溶胀性能开始下降。这是由于盐溶液中的Na⁺对水凝胶中的负离子产生了屏蔽作用,从而减小了静电斥力。因此,随着盐溶液浓度的增加,溶胀率呈现出下降的趋势。值得注意的是,在相同价态盐溶液中,水凝胶的溶胀顺序为0.01 > 0.02 > 0.04 > 0.06 > 0.08 > 0.1。此外,随着盐溶液浓度的进一步增加,水凝胶的溶胀性能差异逐步缩小。这是由于每个—COO⁻只能与1个阳离子结合形成羧酸盐。当羧酸盐达到饱和状态时,即使再增加盐溶液的浓度,水凝胶的溶胀性变化也不大。

2.5.3 pH重复性分析:如Fig.6(a)所示,水凝胶能在pH=8.0和pH=2.0的PBS溶液中具有显著的反复溶胀特性。实验过程中,首先将一定质量的水凝胶浸泡在pH=8.0的PBS中24 h,直至达到溶胀平衡。随后,将凝胶表面擦干后移至pH=2.0 PBS中浸泡2 h。这一循环过程重复进行6次,结果显示水凝胶仍保持良好的形貌。在pH=8.0 PBS中,水凝胶发生溶胀的主要原因是一COOH去质子化转化为一COO⁻,从而导致凝胶网络扩张和体积膨胀。然而,当水凝胶被转移至pH=2.0 PBS溶液中时,发生了剧烈的收缩现象,这是由于—COO⁻在酸性环境中发生质子化,重新形成—COOH,导致凝胶内部孔道收缩和溶胀率显著下降。虽然再次将水凝胶放回pH=8.0 PBS溶液后,凝胶能够再次发生膨胀,但—COOH的去质子化能力有所减弱,因此无法完全恢复到最初的溶胀率。但是,在随后的实验中,溶胀率下降速度减缓,

并最终稳定在约5000%的水平。这一结果表明,水凝胶在经历多次溶胀-消溶胀循环后,仍保持良好的稳定性和重复性,为药物缓释应用提供了更多的可能性。

2.5.4 盐响应性重复性分析:Fig.6(b)显示,当凝胶浸泡在0.01 mol/L的NaCl溶液中时,会出现显著的溶胀现象,溶胀率高达7800%。而当将凝胶转移至0.1 mol/L的NaCl溶液中,则会发生收缩,此时的溶胀率降低至大约4500%。这种现象的出现是因为在低盐浓度环境下,水中的一COO⁻浓度相对较高,加之凝胶表面的强亲水性,吸引大量水分子从溶液进入到凝胶内部,导致其表现出极高的溶胀性。然而,随着盐溶液浓度的提高,溶液中的阳离子Na⁺浓度增加,促使Na⁺与—COO⁻结合形成更多的羧酸盐,这减少了溶液中的亲水基团浓度,导致凝胶收缩并降低了溶胀率。当再次将凝胶浸泡在0.01 mol/L的NaCl溶液中,水分子浓度增加促进了亲水基团—COO⁻的生成反应,使得凝胶得以再次膨胀。但是,随着这一过程的反复进行,凝胶的溶胀率逐渐下降,并最终稳定在4200%。由此可见,凝胶在不同浓度的盐溶液中展现出良好的重复性。

2.6 水凝胶力学性能和自愈性分析

从Fig.7(a, b)中,可以观察到这款水凝胶所展现出的良好抗压能力。为了更深入地探究其性能,将一个重达200 g的砝码轻轻放置在自重仅为5.0 g的水凝胶上,静置30 min后,水凝胶依然保持良好的外观结构,没有出现任何破裂或变形,说明水凝胶具有良好的韧性,能够在承受巨大压力的同时保持自

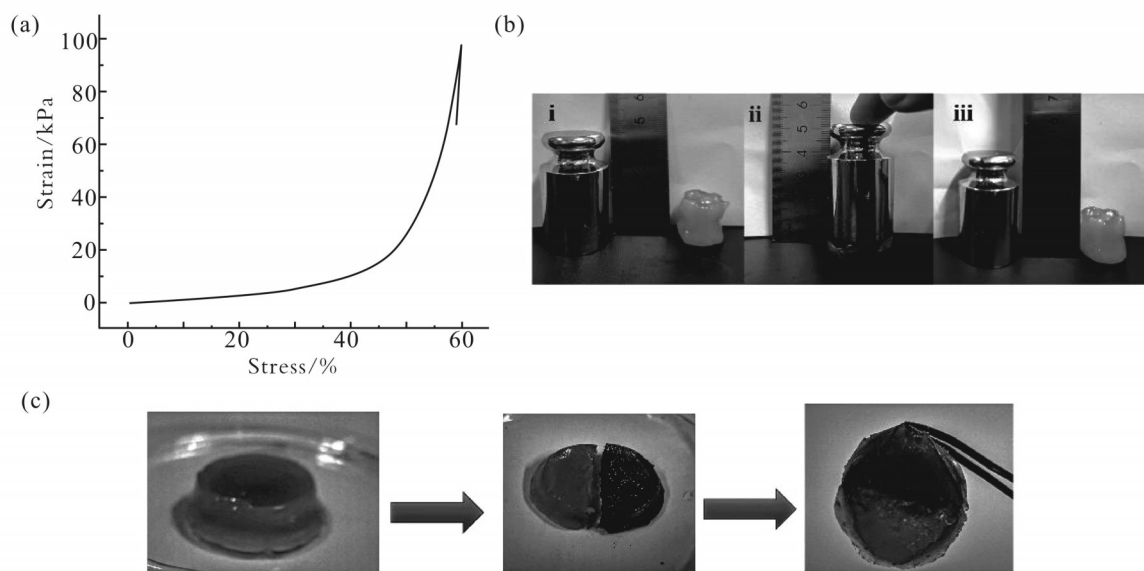


Fig. 7 (a, b) Compression properties and (c) self-healing properties of hydrogel CS/AA/Fe³⁺ demonstration

身的完整性。同时,还对其进行了压缩应力的测试,测试结果显示,水凝胶的压缩应力接近 100 kPa,此时水凝胶依然没有发生破裂,这进一步证明在化学交联和金属配位的双重作用下,水凝胶展现出良好的力学性能。在无外力的作用下,将断裂的水凝胶紧密接触,并静止观察其自愈过程。如图 7(c)所示,经过一段时间的观察,可以看到凝胶的断裂处已成功愈合。自愈现象的实现得益于在凝胶中引入了 Fe³⁺, Fe³⁺ 能够与凝胶中的多个 -COOH 形成金属配位键,从而形成交联结构。一旦凝胶被切割,其内部的金属配位键便会断裂,铁离子与羧酸的结合也被切断。然而,当断裂的凝胶再次接触时,铁离子能重新与羧酸结合形成新的金属配位键,在凝胶内部重新形成交联结构,使其得以愈合,从而实现凝胶宏观上的自修复能力^[19]。

2.7 水凝胶的载药和缓释性能分析

Fig.8 展示的是载药水凝胶 5-Fu-CS/AA/Fe³⁺ 在不同 pH 值条件下的药物释放曲线。在本文中,采用后负载的方式将药物 5-Fu 负载到水凝胶中,并计算出药物的平均包封率为 35.65%±0.63,载药率为 26.86%±0.77。在 pH=5.0 的 PBS 缓冲溶液中,凝胶并未表现出明显的突释现象,而是在 12 h 内基本完成最高药物释放量,约为 56.9%。然而,当 pH 调至 7.4 时,药物的释放量明显增加,达到了 80%,并且在

12 h 时达到了药物释放的峰值。在 pH=7.4 的条件下,水凝胶中的一 COOH 发生显著的电离,破坏了水凝胶的三维结构,从而促使负载药物迅速释放,因此,累计释放量较高。相反,在降低 pH 值后,水凝胶的三维结构保存完好,且孔道缓慢收缩,导致药物释放速度减慢,从而使得在低 pH 条件下的药物累计释放量相对较低。由此可见,该凝胶具有显著的 pH 响应性。

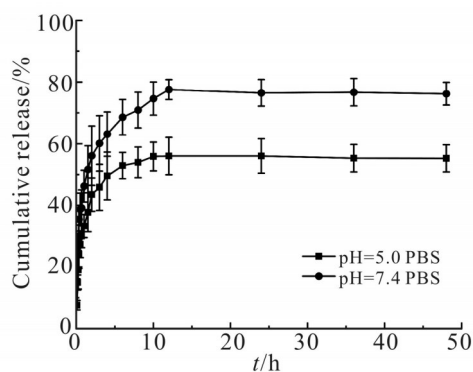


Fig. 8 Cumulative release of hydrogel CS/AA/Fe³⁺ at different pH

2.8 水凝胶抗菌性能分析

药物 5-Fu 通过干扰细胞增值周期来实现其抗菌功能。具体原理是,当 5-Fu 与细菌接触时,在酶的催化下,被转化为 5-氟尿嘧啶核苷(5-FuR)和脱氧核苷(5-FudR)。其中,脱氧核苷能够与细菌中的细胞结合生成 5-氟尿嘧啶脱氧核苷酸,有效地阻断 DNA 的合成过程,从而抑制细菌细胞的繁殖,实现抗菌效

果^[20]。此外,根据 Tab.1 数据可知,5-Fu 对金黄色葡萄球菌的抑制作用弱于大肠杆菌。在 pH=5.0 的条件下,载药水凝胶在 4 h 内对大肠杆菌和金黄色葡萄球菌的抑菌率分别为 $(80.43 \pm 3.97)\%$ 和 $(59.07 \pm 3.26)\%$ 。然而,当 pH 升至 7.4 时,载药水凝胶对这 2 种细菌的抑菌率均有提升。这是因为提高 pH 值会导致水凝胶的溶胀率在碱性条件下优于酸性环境,这有助于促进 5-Fu 的释放,进而增强凝胶的抗菌性能。

Tab. 1 Inhibition rates of 5-Fu/CS/AA/Fe³⁺ hydrogels against *E. coli* and *S. aureus* in different buffer systems

Condition	Growth inhibition rate/% <i>S. aureus</i>	Growth inhibition rate/% <i>E. coli</i>
pH=5.0	59.07±3.26	80.43±3.97
pH=7.4	67.57±5.54	89±2.51

3 结论

本文以壳聚糖为基材,丙烯酸为响应性基团,Fe³⁺与丙烯酸中—COOH 形成的金属配位键为水凝胶提供自愈性,通过交联剂 MBAA 的作用,成功制备了具有自愈性的 pH 响应性水凝胶。同时,探究了水凝胶的药物缓释行为和抗菌性能。实验结果表明,丙烯酸成功交联到凝胶网络上,赋予凝胶 pH 响应性。此外,为验证水凝胶的 pH 响应性,采用药物 5-Fu 为模型,发现当 pH=7.4 时,药物释放速度加快,且药物累计释放量高于 pH=5.0 的释放量,证明凝胶具有 pH 响应性,且在不同 pH 条件下均表现出药物缓释行为。同时研究了水凝胶对大肠杆菌和金黄色葡萄球菌的抑菌效果,结果显示,抑菌效果随着 pH 的变化而呈现响应性。综上所述,本文成功制备了一种具有自愈合性能的 pH 响应性水凝胶,其在药物缓释领域具有广阔的应用前景。

参考文献:

- [1] 丁维莲. 药物缓释载体材料的研究进展[J]. 广东化工, 2022, 49(11): 107-108.
Ding W L. Study on the drug release material[J]. Guangdong Chemical, 2022, 49(11): 107-108.
- [2] Olukman Şahin M, Şanlı O. In vitro 5- fluorouracil release

- properties investigation from pH sensitive sodium alginate coated and uncoated methyl cellulose/chitosan microspheres[J]. International Journal of Biological Macromolecules, 2024, 258: 128895.
- [3] 王茜, 李亚婷, 郭巧静, 等. 聚天冬氨酸/壳聚糖季铵盐层层组装膜负载缓释两种正电荷药物的研究[J]. 化工新型材料, 2018, 46(6): 171-175.
Wang Q, Li Y T, Guo Q J, et al. Study on Preparation of PASP/HTCC layer-by-layer assembled film for two positive charged drugs delivery[J] New Chemical Materials, 2018, 46(6): 171-175.
- [4] 杨坤妮, 潘远凤, 蔡平雄, 等. 氧化还原/pH 双响应性蔗渣纤维素基水凝胶的制备及药物缓释性能[J]. 高分子材料科学与工程, 2021, 37(10): 145-152.
Yang K N, Pan Y F, Cai P X, et al. Preparation and drug release of redox/ph drug-responsive bagasse cellulose-based hydrogels[J]. Polymer Materials Science & Engineering, 2021, 37(10): 145-152.
- [5] 陈柯颖, 莫相全, 于文华, 等. 基于酰胺键的去氢枞酸基聚乙二醇的合成及胶束的药物缓释性能[J]. 高分子材料科学与工程, 2022, 38(6): 145-152.
Chen K Y, Mo X Q, Yu W H, et al. Synthesis of dehydroabiethic acid- poly(ethylene glycol) based on acylhydrazone bond and drug release properties of their micelles[J]. Polymer Materials Science & Engineering, 2022, 38(6): 145-152.
- [6] Zamani M H, Khatibi A, Tavana B, et al. Characterization of drug-loaded alginate- chitosan polyelectrolyte nanoparticles synthesized by microfluidics[J]. Journal of Polymer Research, 2023, 30: 1572-8935.
- [7] 王爽, 张昭炯, 杨欣鹏, 等. 高分子材料水凝胶在化工与医药领域的应用[J]. 化学工程师, 2024, 38(1): 66-69.
Wang S, Zhang Z J, Yang X P, et al. Application of high polymer material hydrogels in chemical industry and medicine field[J]. Chemical Engineer, 2024, 38(1): 66-69.
- [8] Lee M, Kim Y S, Park J, et al. A paintable and adhesive hydrogel cardiac patch with sustained release of ANGPTL4 for infarcted heart repair[J]. Bioactive Materials, 2024, 31: 395-407.
- [9] Li Q, Ma W H, Ma H, et al. Synthesis and characterization of temperature-/pH- responsive hydrogels for drug delivery[J]. ChemistrySelect, 2023, 8: 202204270.
- [10] Chen M, Cai P X, Pan Y F. Dual-responsive bagasse cellulose/PVA hydrogels for sustained release of plant growth regulator[J]. Industrial Crops and Products, 2023, 195: 116432.
- [11] Ranjha N M, Ayub G, Naseem S, et al. Preparation and characterization of hybrid pH-sensitive hydrogels of chitosan-co-acrylic acid for controlled release of verapamil[J]. Journal of Materials Science: Materials in Medicine, 2010, 21: 2805-2816.
- [12] 刘晨爽, 田野, 盛显良, 等. 天然高分子多糖在药物传递领域中的应用[J]. 材料导报, 2024, 38(19): 246-263.

- Liu C S, Tian Y, Sheng X L, *et al.* Application of natural polysaccharides in drug delivery[J]. *Materials Reports*, 2024, 38 (19): 246-263.
- [13] Khan S, Anwar N. Highly porous pH-responsive carboxymethyl chitosan-grafted-poly (acrylic acid) based smart hydrogels for 5-fluorouracil controlled delivery and colon targeting[J]. *International Journal of Polymer Science*, 2019, 2019: 1-15.
- [14] Sun F Y, Yao Q, Wang Y T, *et al.* Self-healing injectable stimuli responsive polysaccharide hydrogel constructed with dynamic covalent bonds[J]. *Journal of Applied Polymer Science*, 2023, 140: e54304.
- [15] Pan Y F, Xie Y J, Cai P X. Cellulose-based films reinforced by in-situ generated ZnO for antimicrobial packaging[J]. *Cellulose*, 2022, 29: 9375-9391.
- [16] Zhao Y, Qiu J, Xu J C, *et al.* Effects of crosslinking modes on the film forming properties of kelp mulching films[J]. *Algal Research*, 2017, 26: 74-83.
- [17] Xie Y, J, Pan Y F, Cai P X. Hydroxyl crosslinking reinforced bagasse cellulose/polyvinyl alcohol composite films as biodegradable packaging[J]. *Industrial Crops and Products*, 2022, 176: 114381.
- [18] 金泽天,程青,毛黎,等.CS-PAA/Zn²⁺复合网络水凝胶的制备与性能[J]. *精细化工*, 2024, 41(10): 2199-2205.
- Jin Z T, Cheng Q, Mao L, *et al.* Preparation and properties of CS-PAA/Zn²⁺ composite network hydrogels[J]. *Fine Chemicals*, 2024, 41(10): 2199-2205.
- [19] 薛诗山,武元鹏,刘兰芳,等.基于金属离子交联的自修复聚丙烯酸水凝胶[J]. *高分子材料科学与工程*, 2018, 34(7): 15-19.
- Xue S S, Wu Y P, Liu L F, *et al.* Self-healing poly(acrylic acid) hydrogels based on crosslinking of metallic ion[J]. *Polymer Materials Science & Engineering*, 2018, 34(7): 15-19.
- [20] 李香. 抗癌药物/环糊精超分子体的非共价作用研究[D]. 济南: 山东大学, 2008.
- Li X. Study on non-covalent interaction of supermolecule system about anticancer drugs and cyclodextrins[D]. Jinan: Shandong University, 2015.

Preparation and Drug Release of pH-Responsive Hydrogels Based on Chitosan

Yaxue Xie¹, Pingxiong Cai², Yuanfeng Pan¹

(1. Guangxi Colleges and Universities Key Laboratory of New Chemical Application Technology in Resource, School of Chemistry and Chemical Engineering, Guangxi University, Nanning 530004, China; 2. College of Petroleum and Chemical Engineering, Beibu Gulf University, Qinzhou 535011, China)

ABSTRACT: A kind of hydrogel with pH-responsive and self-healing properties was successfully prepared by introducing acrylic acid (AA) groups into the main chain of chitosan (CS), and adding Fe³⁺ to form metal-ligand bonds with -COOH. It is confirmed through infrared spectroscopy and scanning electron microscopy analysis that AA and Fe³⁺ are successfully crosslinked with CS. The experimental results of responsiveness and reproducibility prove that the hydrogel has good pH and salt solution responsiveness, and could repeatedly swell and eliminate swelling in different pH and salt solutions, while maintaining a stable morphology. To verify its practicality, 5-fluorouracil was used as model drug to study the drug release under different pH conditions. The experimental results show that the drug release amount of hydrogel would change with the change of external pH conditions. Furthermore, the hydrogel can self-heal without external pressure after incision. This kind of hydrogel with pH response and self-healing properties has a great promise for pharmaceutical applications.

Keywords: chitosan; hydrogel; pH responsiveness; slow drug release