

可注射海藻酸钠/泊洛沙姆 复合水凝胶的制备及 药物缓释研究

Preparation of injectable sodium alginate/
poloxamer composite hydrogel for
sustained drug release

候冰娜¹, 郑泽邻², 赵梓年¹, 李 进¹, 倪 凯¹, 赵琳琳³, 李征征^{1,4,5}

(1 天津科技大学 化工与材料学院, 天津 300457;

2 南京霖厚环保科技有限公司, 南京 210001;

3 天津理工大学 材料科学与工程学院, 天津 300457;

4 天津科技大学 天津市制浆造纸重点实验室, 天津 300457;

5 复旦大学 聚合物分子工程国家重点实验室, 上海 200433;)

HOU Bing-na¹, ZHENG Ze-lin², ZHAO Zi-nian¹, LI Jin¹,

NI Kai¹, ZHAO Lin-lin³, LI Zheng-zheng^{1,4,5}

(1 College of Chemical Engineering and Materials, Tianjin University
of Science and Technology, Tianjin 300457, China; 2 Nanjing Linhou
Environmental Protection Technology Co., Ltd., Nanjing 210001, China;

3 School of Materials Science and Engineering, Tianjin University of
Technology, Tianjin 300457, China; 4 Tianjin Key Laboratory of
Pulp and Paper, Tianjin University of Science and Technology,
Tianjin 300457, China; 5 State Key Laboratory of Molecular

Engineering of Polymers, Fudan University,
Shanghai 200433, China)

摘要: 泊洛沙姆是一种温敏性合成聚合物,随着温度改变能够实现溶胶-凝胶转变,但其相对分子质量低,水凝胶结构很难长期保持。本研究以泊洛沙姆为基体,通过与海藻酸钠溶液混合制备了温敏性海藻酸钠/泊洛沙姆复合水凝胶(SA/P₄₀₇)。通过傅里叶变换红外光谱(FT-IR)、试管倒置法、扫描电子显微镜(SEM)、旋转流变仪和紫外-可见分光光度计(UV-Vis)对海藻酸钠/泊洛沙姆复合水凝胶的结构、温敏性、微观形态、动态黏弹性和体外药物释放性能进行了表征,此外还研究了海藻酸钠/泊洛沙姆复合水凝胶的溶胀性能。结果表明:海藻酸钠/泊洛沙姆复合水凝胶具有温敏性,通过加入海藻酸钠能够降低泊洛沙姆在体温下的成胶浓度(质量分数为6%);通过控制海藻酸钠与泊洛沙姆的质量比,能够使溶胶-凝胶转变温度处于室温与体温(25~37℃)之间,并且缩短凝胶化时间为84 s;海藻酸钠/泊洛沙姆复合水凝胶具有高度孔隙化且孔隙之间相互连通的结构特点,其孔径大小处于20~80 μm范围内;随着海藻酸钠添加量的增加,海藻酸钠/泊洛沙姆复合水凝胶的溶胀率逐渐降低;海藻酸钠/泊洛沙姆复合水凝胶对抗癌药物吉西他滨具有缓释作用,药物释放时间可达72 h。海藻酸钠/泊洛沙姆复合水凝胶在可注射药物缓释载体方面具有重要的应用前景。

关键词: 海藻酸钠;泊洛沙姆;溶胶-凝胶转变;药物缓释

doi: 10.11868/j.issn.1001-4381.2020.000283

中图分类号: O63 **文献标识码:** A **文章编号:** 1001-4381(2020)12-0060-08

Abstract: Poloxamer is a thermo-sensitive synthetic polymer that can achieve sol-gel transition with temperature change, but its relative molecular mass is low, and the hydrogel structure is difficult to maintain for a long time. The thermo-sensitive sodium alginate/poloxamer composite hydrogel (SA/P₄₀₇) was synthesized by mixing poloxamer with sodium alginate. The chemical structures,

temperature sensitivity, microscopic morphology, dynamic viscoelasticity and *in vitro* drug release behaviors of sodium alginate/poloxamer composite hydrogels were investigated by FT-IR, test tube inversion, SEM, rheometer and UV-Vis spectroscopy. In addition, the swelling properties of sodium alginate/poloxamer composite hydrogels were also studied. These results show that the sodium alginate/poloxamer composite hydrogel is thermo-sensitive, and the gelation concentration (mass fraction is 6%) of poloxamer at body temperature can be reduced by adding sodium alginate. By controlling the mass ratio of sodium alginate and poloxamer, the sol-gel transition temperature can be kept between room temperature and body temperature (25-37 °C), and the gelation time can be shortened to 84 s. The sodium alginate/poloxamer composite hydrogel has a structural feature of high porosity and interconnected pores, and its pore size ranges from 20 μm to 80 μm . With the increase of sodium alginate, the swelling rate of the sodium alginate/poloxamer composite hydrogel is gradually decreased. The sodium alginate/poloxamer composite hydrogel shows sustained release of the anticancer drug gemcitabine, and the drug release time can reach 72 hours. Sodium alginate/poloxamer composite hydrogel has an important application prospect in the field of injectable carriers for sustained drug release.

Key words: sodium alginate; poloxamer; sol-gel transition; sustained drug release

水凝胶是一种以共价键或非共价键交联而形成的具有三维网络结构的高分子材料,能够吸收并保存大量水分,在生物医药等领域有广泛的应用前景^[1-3]。温敏性水凝胶是一类具有温度依赖性的水凝胶,在近年来其作为一种性能优良的可注射型生物材料而备受关注^[4-6]。温敏性水凝胶在低温时呈溶液状态,当温度接近相转变温度时,溶液转变为凝胶状态,因此可以作为药物载体实现局部给药,广泛应用于药物载体及生物组织工程等领域^[7-9]。

泊洛沙姆是由聚(环氧乙烷)和聚(环氧丙烷)组成的三嵌段共聚物,是一种温敏性合成聚合物,通常用来制备可注射水凝胶^[10-11]。泊洛沙姆通过聚合物内环氧乙烷和环氧丙烷间的亲疏水相互作用,能够在高于其临界溶液温度时形成水凝胶^[12]。因此,随着温度改变,泊洛沙姆溶液表现出溶胶-凝胶可逆转变^[13]。基于泊洛沙姆的溶胶-凝胶转变性质,泊洛沙姆能够作为药物载体,用于治疗烧伤和经皮给药等领域^[14-16]。泊洛沙姆由于相对分子质量低,制备的水凝胶机械强度低,凝胶响应温度宽,限制了其在生物医药领域的应用^[17]。

海藻酸钠(SA)是一种从褐藻中提取的天然高分子材料,是由 β -D-甘露糖醛酸和 α -L-古洛糖醛酸按照(1 \rightarrow 4)糖苷键连接而成的线型聚合物^[18]。海藻酸钠具有良好的生物相容性、亲水性和生物降解性,已被用于伤口敷料、关节软骨修复和药物缓释等方面^[19-21]。海藻酸钠能够在极其温和的条件下快速形成凝胶^[22],本研究为降低泊洛沙姆温敏水凝胶的溶胶-凝胶转变浓度,以泊洛沙姆(P₄₀₇)为基体,通过加入海藻酸钠制

备海藻酸钠/泊洛沙姆温敏性复合水凝胶(SA/P₄₀₇),研究不同质量比(0.5 : 1, 0.6 : 1, 0.8 : 1, 1.0 : 1)对 SA/P₄₀₇复合水凝胶性能的影响。通过傅里叶红外光谱(FT-IR)、试管倒置法、扫描电子显微镜(SEM)和旋转流变仪分别对 SA/P₄₀₇复合水凝胶的结构、温敏性、微观形貌和动态黏弹性进行表征,考察了 SA/P₄₀₇复合水凝胶的质量比对其溶胶-凝胶转变温度和溶胀性能的影响。采用紫外-可见分光光度计(UV-Vis),研究了 SA/P₄₀₇复合水凝胶对药物吉西他滨的体外药物释放性能的影响。

1 实验材料与方法

1.1 试剂

海藻酸钠,广州化学试剂厂,分析纯;泊洛沙姆 407,德国巴斯夫有限公司,分析纯;吉西他滨,纯度 > 99%,购于上海阿拉丁生物科技有限公司。

1.2 实验过程

称取一定质量比(0.5 : 1, 0.6 : 1, 0.8 : 1, 1.0 : 1)的海藻酸钠和泊洛沙姆于血清瓶中,加入 1 mL 去离子水,用漩涡振荡器振荡 5~10 min,在 4 °C 下溶解 24 h,制得 SA/P₄₀₇温敏性复合水凝胶样品。

1.3 测试与性能表征

通过 MAGNA560 型傅里叶红外光谱仪对 SA/P₄₀₇复合水凝胶样品进行红外光谱测定,将 SA/P₄₀₇复合水凝胶冷冻干燥,然后用 KBr 压片,波数范围为 500~4000 cm^{-1} ,扫描 32 次,分辨率为 4 cm^{-1} 。通过 JSM-7000F 型场致扫描电子显微镜观察 SA/P₄₀₇复合

水凝胶样品的微观结构,SA/P₄₀₇复合水凝胶冷冻干燥后在液氮中淬冷 30 s,制成切片,进行喷金处理,喷金时间为 5 min。

采用试管倒置法,测定 SA/P₄₀₇ 复合水凝胶的溶胶-凝胶转变温度。在 4 ℃下,将海藻酸钠和泊洛沙姆溶于磷酸盐缓冲溶液中,在 5 mL 的试管中配制成不同质量比(0.5 : 1,0.6 : 1,0.8 : 1,1.0 : 1)的溶液。试管放入升温装置内(升温速率为 0.2 ℃/min),每过一段时间,将试管倒置,观察试管中溶液的流动情况。若试管倒置 30 s,管内物质不发生流动,则确定此温度为溶胶-凝胶转变温度。

通过 RS6000 旋转流变仪测试 SA/P₄₀₇ 复合水凝胶的动态黏弹性。将厚度为 1.0 mm 的水凝胶样品置于行板之间,调节板间距为 1.0 mm。测定储能模量(G')和损耗模量(G'')随时间(0~1000 s)的变化关系,测试温度为 37 ℃;测定 G' 和 G'' 随温度(5~50 ℃)的变化关系,测试条件为频率 1 Hz,应变 0.1%, G' 与 G'' 曲线的交点所对应的温度即为 SA/P₄₀₇ 复合水凝胶的溶胶-凝胶转变温度。

称取一定量的 SA/P₄₀₇ 复合干凝胶,在 37 ℃下浸入磷酸盐缓冲溶液中,一段时间后取出水凝胶,用滤纸吸去表明多余的磷酸盐缓冲溶液后称重。所有实验进行三次取其平均值。溶胀比(S_w)由水凝胶质量(m_{wet})与干凝胶质量(m_{dry})确定,可通过式(1)计算:

$$S_w = m_{wet}/m_{dry} \tag{1}$$

通过 Mini-1024 型紫外-可见分光光度计(UV-Vis)测试 SA/P₄₀₇ 复合水凝胶对抗癌药物吉西他滨的体外药物释放性能。在 4 ℃下,将 SA/P₄₀₇ 和吉西他滨溶于 PBS 溶液中。在 5 mL 的试管中配制 1 mL 的 SA/P₄₀₇ 溶液,吉西他滨的最终浓度为 10 mg/mL,在 37 ℃下放置 30 min,制得 SA/P₄₀₇ 载药凝胶。向每个试管中的载药凝胶顶部缓慢滴加 3 mL PBS,置于 37 ℃的恒温水浴摇床中(振荡速度为 20 r/min),一定时间后,将 3 mL PBS 移除,同时加入等体积的新鲜 PBS 来补偿释放介质。通过 Mini-1024 型紫外-可见分光光度计测定释放介质在波长 268 nm 的吸光度来确定药物浓度,绘制药物流放曲线。累积药物释放率 A_r 可通过式(2)^[23] 计算:

$$A_r = \frac{V_0 \times c_t + V \times \sum_{b=1}^{t-1} c}{m} \times 100\% \tag{2}$$

式中: V_0 是释放介质的总体积; c_t 是在某个时间点测量的 PBS 中吉西他滨的浓度; V 是每次所取 PBS 的体积; t 为测试药物释放次数; c 为每次取 PBS 的浓度; b 为表征释放机制的释放指数; m 是 SA/P₄₀₇ 复合水凝胶的载药量。

2 结果与分析

2.1 SA/P₄₀₇ 复合水凝胶的制备与表征

以泊洛沙姆为基体,固定 P₄₀₇ 浓度为 6%(质量分数,下同),分别加入不同质量的海藻酸钠制备 SA/P₄₀₇ 复合水凝胶,配方如表 1。随着海藻酸钠加入量的增加,SA/P₄₀₇ 复合水凝胶的溶胶-凝胶转变温度逐渐降低。图 1 为泊洛沙姆和不同质量比(0.5 : 1,0.6 : 1,0.8 : 1,1.0 : 1)的 SA/P₄₀₇ 复合水凝胶样品的红外光谱图。结果表明,与泊洛沙姆谱图相比,SA/P₄₀₇ 复合水凝胶样品在 1459 cm⁻¹ 和 1413 cm⁻¹ 处分别出现 C=O 伸缩振动吸收峰和 O—H 变形振动吸收峰,说明成功制备了 SA/P₄₀₇ 复合水凝胶。

表 1 海藻酸钠/泊洛沙姆复合水凝胶的配方

Table 1 Formula of sodium alginate/poloxamer complex hydrogel

Sample	Mass ratio ^a	Temperature/℃
SA/P ₄₀₇ -1	0.5 : 1	43.2
SA/P ₄₀₇ -2	0.6 : 1	36.4
SA/P ₄₀₇ -3	0.8 : 1	26.6
SA/P ₄₀₇ -4	1.0 : 1	25.7

^a Mass fraction of P₄₀₇ is 6%.

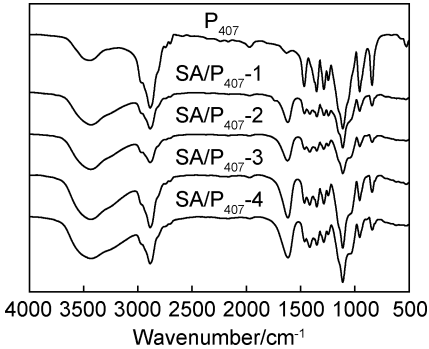


图 1 不同配比 SA/P₄₀₇ 复合水凝胶样品的红外光谱图

Fig. 1 FT-IR spectra of SA/P₄₀₇ composite hydrogel with different ratios

通过试管倒置法测定了不同配比的 SA/P₄₀₇ 复合水凝胶的溶胶-凝胶转变温度。图 2 为 SA/P₄₀₇ 复合水凝胶的溶胶-凝胶转变温度随海藻酸钠/泊洛沙姆质量比的变化关系。浓度为 6% 的泊洛沙姆样品未出现溶胶-凝胶转变,在浓度为 6% 的泊洛沙姆溶液中加入一定质量比的海藻酸钠,SA/P₄₀₇ 复合水凝胶出现溶胶-凝胶转变,溶胶-凝胶转变温度在 25.7~43.2 ℃ 之间。SA/P₄₀₇ 复合水凝胶(0.5 : 1,0.6 : 1,0.8 : 1,1.0 : 1) 的凝胶化温度分别为 43.2,36.4,26.6,25.7 ℃。结果表明,随着海藻酸钠与泊洛沙姆的质量比增加,SA/P₄₀₇ 复合水凝胶的溶胶-凝胶转变温度降低。海藻酸钠

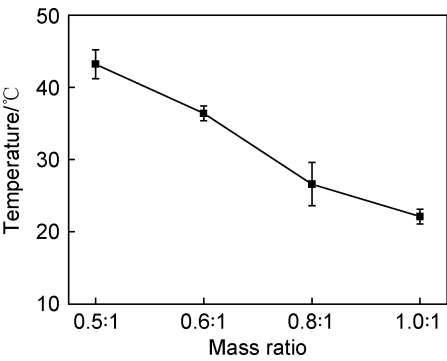


图 2 SA/P₄₀₇ 复合水凝胶的溶胶-凝胶转变相图
Fig. 2 Sol-gel transition phase diagram of SA/P₄₀₇ composite hydrogel measured

加入量的增多,使海藻酸钠与泊洛沙姆之间的氢键相互作用增强,因此 SA/P₄₀₇ 复合水凝胶在较低温度下更容易成胶。通过控制海藻酸钠的加入量能够使 SA/P₄₀₇ 复合水凝胶的溶胶-凝胶转变温度控制在 25~37℃ 之间,有利于其应用在药物缓释领域。此外,当温度由体温降至室温时,凝胶状的 SA/P₄₀₇ 复合水凝

胶会转变为溶胶状态,说明 SA/P₄₀₇ 复合水凝胶的溶胶-凝胶转变行为具有热可逆性。泊洛沙姆 P₄₀₇ 在浓度为 15%~30% 时出现溶胶-凝胶转变,然而加入海藻酸钠的泊洛沙姆 P₄₀₇ 在浓度为 6% 时能够形成凝胶,表明海藻酸钠的加入降低了泊洛沙姆的成胶浓度。

2.2 SA/P₄₀₇ 复合水凝胶的微观形貌

图 3 为不同质量配比的 SA/P₄₀₇ 复合水凝胶的微观形态。SA/P₄₀₇ 复合水凝胶具有高度孔隙化且孔隙之间相互连通的结构特点,孔径在 20~80 μm 范围内。SA/P₄₀₇ 复合水凝胶的孔径大小随着海藻酸钠/泊洛沙姆质量比的增加逐渐缩小。随着海藻酸钠加入量的增多,SA/P₄₀₇ 复合水凝胶的羧基和羟基增多,海藻酸钠与泊洛沙姆之间的氢键相互作用增强,从而使 SA/P₄₀₇ 复合水凝胶的交联密度增加,导致了孔径逐渐缩小。结果表明,通过控制海藻酸钠/泊洛沙姆的质量比能够实现对孔径的调节。SA/P₄₀₇ 复合水凝胶的多孔结构使其在药物缓释载体及组织工程支架等方面具有潜在的应用价值。

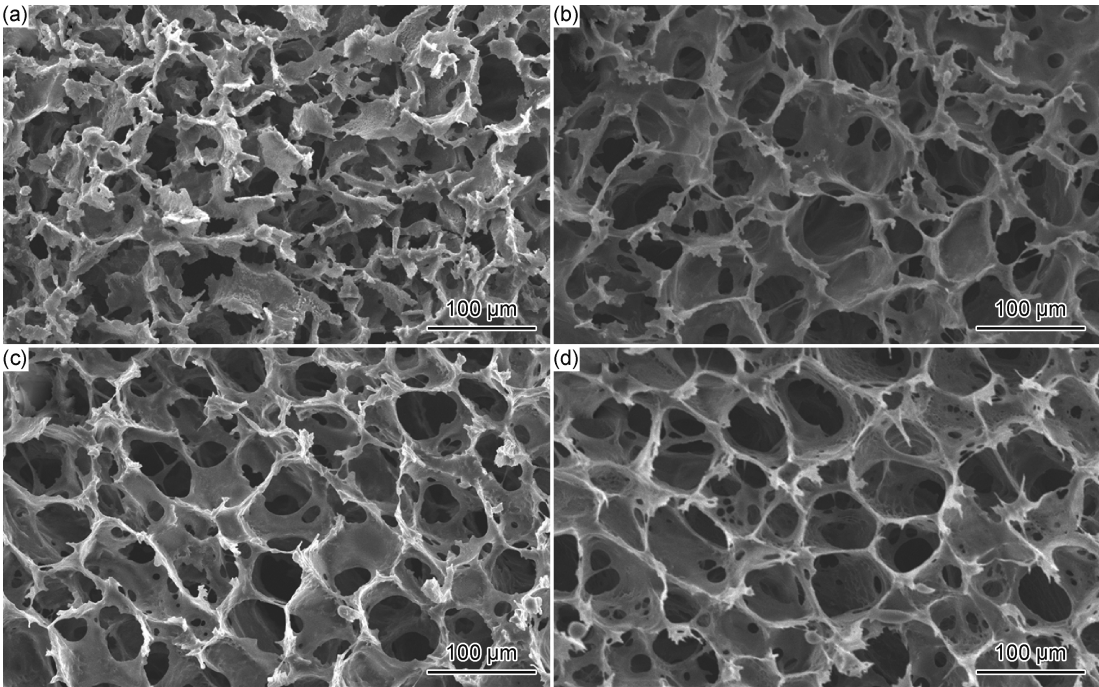


图 3 配比为 0.5:1(a),0.6:1(b),0.8:1(c)和 1.0:1(d)的 SA/P₄₀₇ 复合水凝胶的 SEM 图像
Fig. 3 SEM images of SA/P₄₀₇ composite hydrogels with ratios of 0.5:1(a),0.6:1(b),0.8:1(c) and 1.0:1(d)

2.3 SA/P₄₀₇ 复合水凝胶的温敏性溶胶-凝胶转变

通过流变学研究确定 SA/P₄₀₇ 复合水凝胶的黏弹性与温度的关系。图 4 显示了 SA/P₄₀₇ 复合水凝胶的 G' 和 G'' 随温度的变化曲线。如图 4 所示,不同质量比 (0.5:1,0.6:1,0.8:1,1.0:1) 的 SA/P₄₀₇ 复合水凝胶的溶胶-凝胶转变温度分别为 43.2,36.4,26.6,

25.7℃。在温度低于溶胶-凝胶转变温度时, G' 低于 G'' ,表明 SA/P₄₀₇ 复合水凝胶仍处于溶胶状态,没有发生溶胶-凝胶转变。随着温度升高,SA/P₄₀₇ 复合水凝胶的 G' 迅速增加并高于 G'' ,表明 SA/P₄₀₇ 复合水凝胶发生了溶胶-凝胶相变, G' 与 G'' 的交点即为溶胶-凝胶转变温度。海藻酸钠的加入增强了分子间相互作用

力,因此,SA/P₄₀₇复合水凝胶相比于泊洛沙姆水凝胶,能够在更低的浓度下表现出温敏性。随着海藻酸钠加入量的增加,SA/P₄₀₇复合水凝胶的溶胶-凝胶转变温度逐渐降低。通过控制海藻酸钠的添加量能够控制

SA/P₄₀₇复合水凝胶的溶胶-凝胶转变温度,降低泊洛沙姆在体温下的溶胶-凝胶转变浓度。与其他温敏水凝胶体系相比,海藻酸钠和泊洛沙姆水凝胶体系不需要加入其他化学添加剂(如交联剂、盐等),更加温

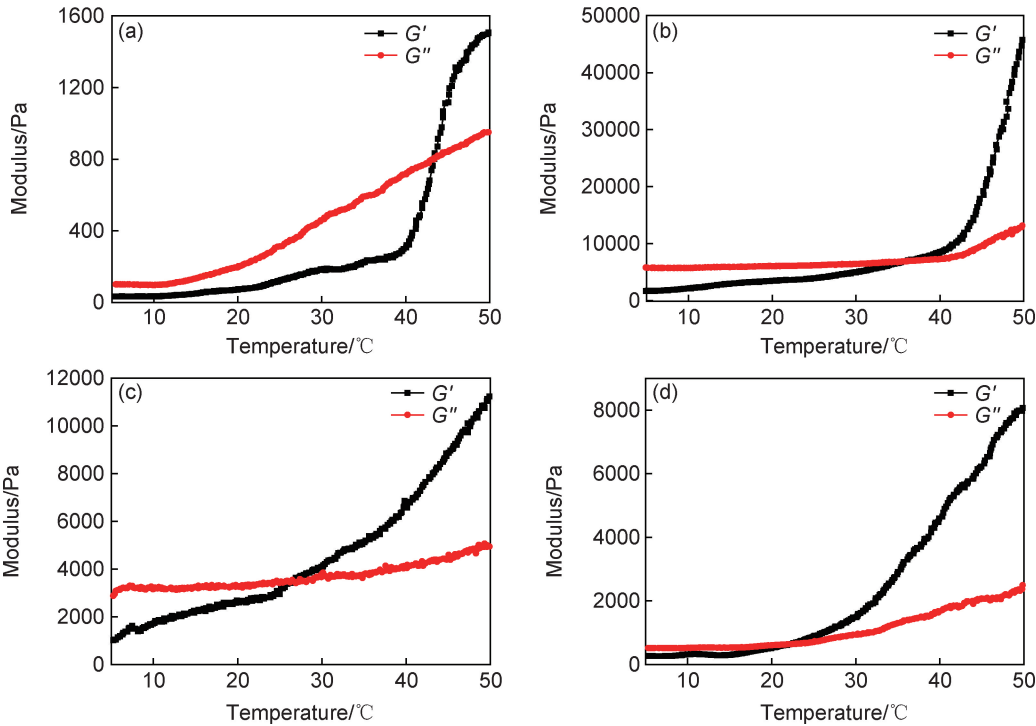


图 4 SA/P₄₀₇复合水凝胶的温度依赖性流变行为

(a)SA/P₄₀₇-1;(b)SA/P₄₀₇-2;(c)SA/P₄₀₇-3;(d)SA/P₄₀₇-4

Fig. 4 Temperature dependent rheological behavior of SA/P₄₀₇ composite hydrogel

(a)SA/P₄₀₇-1;(b)SA/P₄₀₇-2;(c)SA/P₄₀₇-3;(d)SA/P₄₀₇-4

和安全,更适合应用在生物医学领域。

图 5 为不同质量比(0.5 : 1,0.6 : 1,0.8 : 1,1.0 : 1)的 SA/P₄₀₇复合水凝胶在 37 °C 下的时间依赖性流变行为,其凝胶化时间分别为 476,426,218 s 和 84 s。随着海藻酸钠添加量的增加,SA/P₄₀₇溶液在 37 °C 下表现出更快的溶胶-凝胶转变。随着海藻酸钠的加入,SA/P₄₀₇复合水凝胶的羧基和羟基增多,SA/P₄₀₇复合水凝胶的分子间作用力增强,导致其溶胶-凝胶转变速度加快。

2.4 SA/P₄₀₇复合水凝胶的溶胀性能

图 6 显示了 SA/P₄₀₇复合水凝胶在 37 °C 下溶胀行为随时间的变化曲线。不同质量比(0.5 : 1,0.6 : 1,0.8 : 1,1.0 : 1)的 SA/P₄₀₇复合水凝胶的最高溶胀率分别为 4.8,4.3,4.1,4.0。SA/P₄₀₇复合水凝胶的溶胀率随海藻酸钠添加量的增加而降低。由于海藻酸钠的添加量增多,导致极性基团羧基和羟基增多,从而使分子间氢键等相互作用增强,水凝胶交联密度增高。结果表明,SA/P₄₀₇复合水凝胶的交联密度越高,溶胀

率越低。

2.5 SA/P₄₀₇复合水凝胶的体外药物释放

SA/P₄₀₇复合载药凝胶的累积药物释放率随时间的变化情况如图 7 所示。由药物释放曲线可知,在释放初期,SA/P₄₀₇复合载药凝胶出现吉西他滨快速释放的现象,在 10 min 内 SA/P₄₀₇-1,SA/P₄₀₇-2,SA/P₄₀₇-3 和 SA/P₄₀₇-4 水凝胶分别释放了 20%,15%,10%和 10%的吉西他滨。随着时间的延长,SA/P₄₀₇复合载药凝胶内部的吉西他滨向外扩散释放,吉西他滨的浓度梯度逐渐降低,释放速率逐渐减缓,在 24 h 内 SA/P₄₀₇-1,SA/P₄₀₇-2,SA/P₄₀₇-3 和 SA/P₄₀₇-4 水凝胶分别累积释放了 82%,76%,70%和 66%的吉西他滨。在 24 h 后,吉西他滨的释放速率变得非常缓慢甚至趋近于零,在 24~72 h 内仅释放了 12%,13%,10%和 8%的吉西他滨。在 72 h 后吉西他滨的释放速率趋近于零,表明 SA/P₄₀₇复合水凝胶的吉西他滨释放达到了平衡,此时 SA/P₄₀₇水凝胶的药物释放率分别为 94%,89%,80%及 74%。SA/P₄₀₇载药凝胶的药物释放是

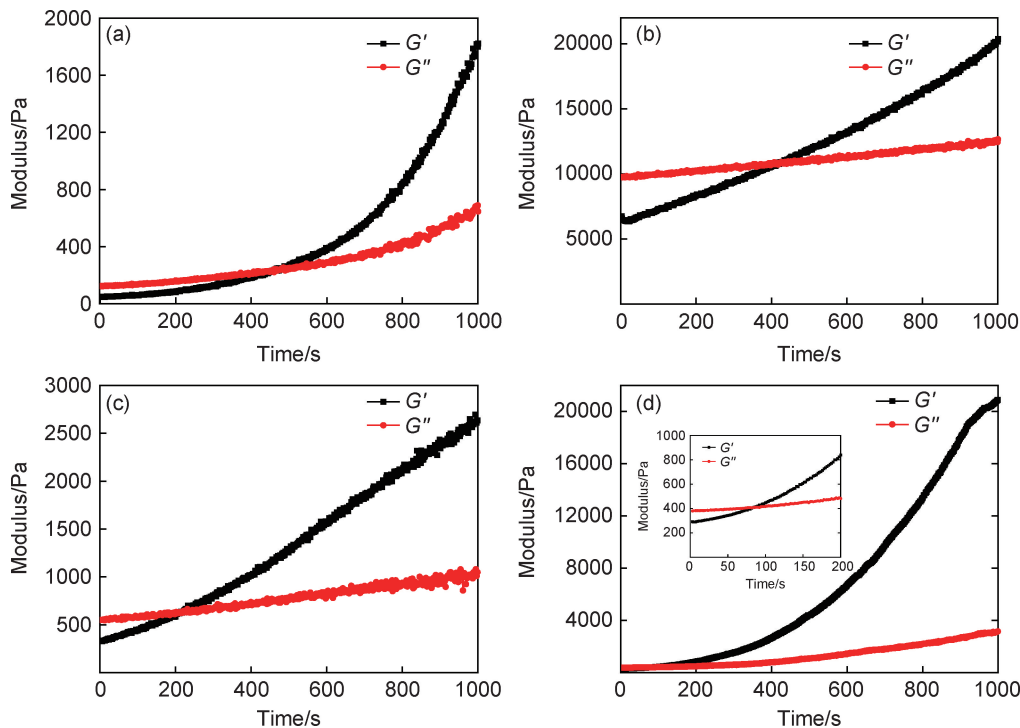


图 5 SA/P₄₀₇复合水凝胶的时间依赖性流变行为
(a)SA/P₄₀₇-1;(b)SA/P₄₀₇-2;(c)SA/P₄₀₇-3;(d)SA/P₄₀₇-4
Fig. 5 Time dependent rheological behavior of SA/P₄₀₇ composite hydrogel
(a)SA/P₄₀₇-1;(b)SA/P₄₀₇-2;(c)SA/P₄₀₇-3;(d)SA/P₄₀₇-4

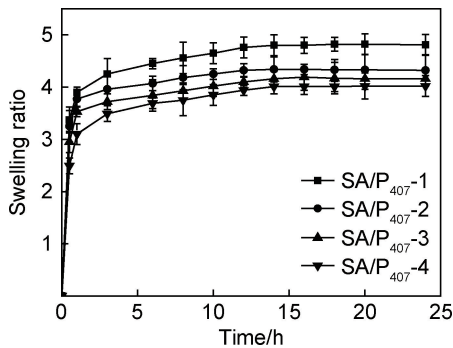


图 6 SA/P₄₀₇复合水凝胶的溶胀性能
Fig. 6 Swelling properties of SA/P₄₀₇ composite hydrogel

由吉西他滨在水凝胶内外的浓度差和渗透压差引起的,浓度差和渗透压差驱使吉西他滨通过水凝胶孔洞中的水向外扩散^[24-25]。此外,SA/P₄₀₇复合水凝胶的交联度也会影响吉西他滨的释放,交联度升高会使 SA/P₄₀₇复合水凝胶网络变得紧密,阻碍 SA/P₄₀₇复合水凝胶内分子链段的运动与松弛,从而使 SA/P₄₀₇复合水凝胶内部溶解吉西他滨的水分子较难向外扩散,限制吉西他滨的释放^[26-27],因此 SA/P₄₀₇载药凝胶的吉西他滨释放率随交联度的增大而降低。SA/P₄₀₇复合水凝胶的吉西他滨释放时间可达 72 h,表明 SA/P₄₀₇复合水凝胶对吉西他滨具有缓释作用,有望成为一种新

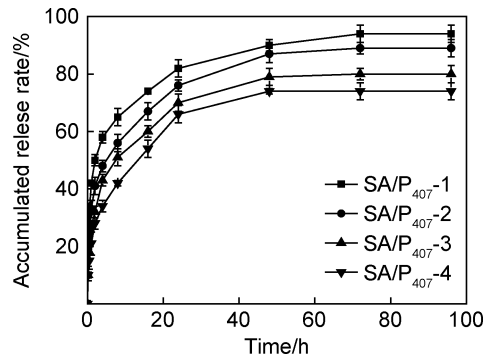


图 7 SA/P₄₀₇复合水凝胶的体外药物释放性能
Fig. 7 *In vitro* release profiles of SA/P₄₀₇ composite hydrogel

型抗癌药物载体。

3 结论

(1)以泊洛沙姆为基体,通过与海藻酸钠混合制备了温敏性 SA/P₄₀₇复合水凝胶,SA/P₄₀₇复合水凝胶具有高度孔隙化且孔隙之间相互连通的结构特点,其孔径大小在 20~80 μm 范围内。

(2)SA/P₄₀₇复合水凝胶的溶胶-凝胶转变温度能够控制在室温与体温(25~37 ℃)之间。通过加入海藻酸钠,降低了泊洛沙姆在体温下的成胶浓度(6%),

缩短了 SA/P₄₀₇ 复合水凝胶的凝胶化时间(84 s)。

(3)SA/P₄₀₇ 复合水凝胶的溶胀率随海藻酸钠添加量的增加而逐渐降低。

(4)SA/P₄₀₇ 复合水凝胶对抗癌药物吉西他滨具有缓释作用,药物释放时间可达 72 h。基于以上结论,SA/P₄₀₇ 复合水凝胶在可注射药物缓释载体方面具有良好的应用前景。

参考文献

- [1] 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):20-24.
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 and Engineering, 2018, 34(7):20-24.
- [2] ASHRAF S, PARK H K, PARK H, et al. Snapshot of phase transition in thermoresponsive hydrogel PNIPAM: role in drug delivery and tissue engineering [J]. Macromolecular Research, 2016, 24(4):297-304.
- [3] KIM K, BAE B, KANG Y J, et al. Natural polypeptide-based supramolecular nanogels for stable noncovalent encapsulation [J]. Biomacromolecules, 2013, 14(10):3515-3522.
- [4] VERMONDEN T, CENSI R, HENNINK W E. Hydrogels for protein delivery [J]. Chemical Reviews, 2012, 112(5):2853-2888.
- [5] KOPECEK J. Hydrogels: from soft contact lenses and implants to self-assembled nanomaterials [J]. Journal of Polymer Science: Part A, 2009, 47(22):5929-5946.
- [6] DENG A, KANG X, ZHANG J. Enhanced gelation of chitosan/ β -sodium glycerophosphate thermosensitive hydrogel with sodium bicarbonate and biocompatibility evaluated [J]. Materials Science and Engineering:C, 2017, 78:1147-1154.
- [7] LEE P Y, LI Z, HUANG L. Thermosensitive hydrogel as a Tgf- β 1 gene delivery vehicle enhances diabetic wound healing [J]. Pharmaceutical Research, 2004, 20(12):1995-2000.
- [8] QU Y, WANG B Y, CHU B, et al. Injectable and thermosensitive hydrogel and PDLLA electrospun nanofiber membrane composites for guided spinal fusion [J]. ACS Applied Materials and Interfaces, 2018, 10(5):4462-4470.
- [9] PATEL P, MANDAL A, GOTE V, et al. Thermosensitive hydrogel-based drug delivery system for sustained drug release [J]. Journal of Polymer Research, 2019, 26(6):131-142.
- [10] JUNG Y S, PARK W, PARK H, et al. Thermo-sensitive injectable hydrogel based on the physical mixing of hyaluronic acid and Pluronic F-127 for sustained NSAID delivery [J]. Carbohydrate Polymers, 2016, 156:403-408.
- [11] XIONG X Y, TAM K C, GAN L H. Polymeric nanostructures for drug delivery applications based on pluronic copolymer systems [J]. Journal of Nanoscience and Nanotechnology, 2006, 6(9):2638-2650.
- [12] PARK K M, LEE S Y, JOUNG Y K, et al. Thermosensitive chitosan-pluronic hydrogel as an injectable cell delivery carrier for cartilage regeneration [J]. Acta Biomaterialia, 2009, 5(6):1956-1965.
- [13] JEONG B, KIM S W, BAE Y H. Thermosensitive sol-gel reversible hydrogels [J]. Advanced Drug Delivery Reviews, 2002, 54(1):37-51.
- [14] MAYOL L, QUAGLIA F, BORZACCHIELLO A, et al. A novel poloxamers/hyaluronic acid *in situ* forming hydrogel for drug delivery: rheological, mucoadhesive and *in vitro* release properties [J]. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 2008, 70(1):199-206.
- [15] XU H L, XU J, SHEN B X, et al. Dual regulations of thermosensitive heparin-poloxamer hydrogel using ϵ -polylysine: bioadhesivity and controlled KGF release for enhancing wound healing of endometrial injury [J]. ACS Applied Materials and Interfaces, 2017, 9(35):2950-29594.
- [16] YU Y, FENG R, YU S. Nanostructured lipid carrier-based pH and temperature dual-responsive hydrogel composed of carboxymethyl chitosan and poloxamer for drug delivery [J]. International Journal of Biological Macromolecules, 2018, 114:462-469.
- [17] 高存帅,刘萌萌,毕可东,等. 注射用泊洛沙姆 407 温敏型原位凝胶的研究进展[J]. 中国动物检疫,2012,29(5):84-87.
GAO C S, LIU M M, BI K D, et al. Recent advancement on poloxamer 407 thermosensitive *in situ* gel for injection [J]. China Journal of Animal Quarantine, 2012, 29(5):84-87.
- [18] MONTASER A S, REHAN M, EL-NAGAR M E. pH-thermosensitive hydrogel based on polyvinyl alcohol/sodium alginate/N-isopropyl acrylamide composite for treating re-infected wounds [J]. International Journal of Biological Macromolecules, 2018, 11:252-275.
- [19] LUO X B, MA M F, ZHOU X J. Hydroxyapatite-poly (vinyl alcohol)-sodium alginate porous hydrogels with poly (vinyl alcohol) surface layer used for articular cartilage repair [J]. Materials Science Forum, 2016, 852:1155-1161.
- [20] ABD EL-GHAFFAR M A, HASHEM M S, EL-AWADY M K, et al. pH-sensitive sodium alginate hydrogels for riboflavin controlled release [J]. Carbohydrate Polymers, 2012, 89(2):667-675.
- [21] SAARAI A, SEDLACEK T, KASPARKOVA V, et al. On the characterization of sodium alginate/gelatine-based hydrogels for wound dressing [J]. Journal of Applied Polymer Science, 2012, 126(Suppl 1):79-88.
- [22] 高春梅,柳明珠,吕少瑜,等. 海藻酸钠水凝胶的制备及其在药物释放中的应用[J]. 化学进展,2013,25(6):1012-1022.
GAO C M, LIU M Z, LU S Y, et al. Preparation of sodium alginate hydrogel and its application in drug release [J]. Progress in Chemistry, 2013, 25(6):1012-1022.
- [23] 李征征,徐子扬,高留意,等. 温敏性乙二醇壳聚糖水凝胶的制备及药物缓释性能[J]. 高等学校化学学报,2016,12(37):2299-2305.
LI Z Z, XU Z Y, GAO L Y et al. Preparation and characterization of thermo-sensitive N-acetyl glycol chitosan hydrogel for sustained drug release[J]. Chemical Journal of Chinese Universities, 2016, 12(37):2299-2305.
- [24] DAS D, DAS R, GHOSH P, et al. Dextrin cross linked with

poly (HEMA): a novel hydrogel for colon specific delivery of ornidazole [J]. RSC Advances, 2013, 3(47):25340-25350.

[25] BACAITA S E, CIOBANU B C, POPA M, et al. Phases in temporal multiscale evolution of drug release mechanism from IPN-type chitosan based hydrogels [J]. Physical Chemistry Chemical Physics, 2014, 16(47):25896-25905.

[26] WANG Y, WANG J, YUAN Z, et al. Chitosan cross-linked poly (acrylic acid) hydrogels: drug release control and mechanism [J]. Colloids and Surfaces: B, 2017, 152:252-259.

[27] SINGH B, BALA R, CHAUHAN N. *In vitro* release dynamics of model drugs from psyllium and acrylic acid based hydrogels for the use in colon specific drug delivery [J]. Journal of Materials Science:Materials in Medicine, 2008, 19(8):2771-2780.

基金项目:2018 年度天津市教委科研计划项目(2018KJ110);天津市海洋资源与化学重点实验室(201706);天津市制浆造纸重点实验室开放基金资助项目(201809);国家自然科学基金资助项目(51703163)

收稿日期:2020-03-30;修订日期:2020-07-01

通讯作者:李征征(1984—),女,副研究员,博士,主要从事智能高分子水凝胶的制备及其生物医用的研究,联系地址:天津市滨海新区经济技术开发区第十三大街 29 号天津科技大学化工与材料学院(300457),E-mail: li. z. z@tust. edu. cn

(本文责编:解 宏)