文章编号:1674－2869(2018)05－0534－04

海藻酸钠海绵的制备及其药物控释性能

伍甜甜,赵 睿,陈宇欣,蔡 卓,喻湘华,李 亮*
武汉工程大学材料科学与工程学院,湖北 武汉 430205

摘 要:通过对海藻酸钠溶液进行冷冻干燥,以氯化钙为交联剂,制备出海藻酸钠海绵,再以此海绵为载体,负载环丙沙星,制得载药海藻酸钠海绵。研究了海藻酸钠溶液质量分数对海绵力学性能与吸水性能的影响,探究其对载药海绵的药物释放的影响。并进一步探索了载药海绵在不同外加电压下的药物释放行为。结果表明,随着海藻酸钠溶液质量分数的提高,所制得的海藻酸钠海绵的吸水率和吸水速度呈现先增加后减小的趋势,当海藻酸钠溶液质量分数为2.5%时,所得的海藻酸钠海绵的吸水率和吸水速度达到最大,药物释放率最高。海绵的药物释放速度和药物释放量随着电压的增大而加快,表明外加电压可以改变载药海绵的药物释放速率和释放量,从而为载药海藻酸钠海绵提供新的药物控释方法。

关键词:海藻酸钠;载药海绵;环丙沙星;药物释放
中图分类号:O633 **文献标识码**:A **doi**:10.3969/j.issn.1674-2869.2018.05.011

Preparation and Controlled Release Performance of Sodium Alginate Sponges as Drug Carrier

WU Tiantian, *ZHAO Rui*, *CHEN Yuxin*, *CAI Zhuo*, *YU Xianghua*, *LI Liang**
School of Materials Science and Engineering, Wuhan Institute of Technology, Wuhan 430205, China

Abstract: Sodium alginate sponges were prepared by freeze-drying sodium alginate and subsequent crosslinking with calcium chloride. The as-prepared sodium alginate sponges were used to load ciprofloxacin. The effects of the mass fraction of sodium alginate on the mechanical properties and water absorption capacities of sponges as well as the controlled release performance of ciprofloxacin-loaded sponges were investigated. The results indicated that the amount and rate of water absorption firstly increased and then decreased with the increase of the mass fraction of sodium alginate, being highest when the mass fraction of sodium alginate was 2.5%. The amount of drug-release was also highest at 2.5% of sodium alginate. Additionally, the controlled release performance of the drug-loaded sponges was also explored with the additional different voltages. The rate and amount of drug-release also increased with the increase of voltage, indicating the promotional role of the external voltage. It provides a new drug controlled release method for ciprofloxacin-loaded sodium alginate sponge.

Keywords: sodium alginate; drug-loaded sponge; ciprofloxacin; drug controlled release

随着现代科技医疗的迅速发展,人们对药物载体材料的要求越来越高,不但要求无毒,还需要具有良好的生物相容性、降解性和可控性[1-4]。海藻酸钠属于天然多糖高分子材料,它具有优异的生物相容性、降解性和pH敏感性等多种优良特性,被广泛应用于吸附材料、生物材料和组织工程[5-11]。但是海藻酸钠凝胶在吸水溶胀后易破裂,而且载药后易出现药物突释现象,较难满足实际使用要求[12]。为了扩大其作为药物载体材料的应用,急需提高其性能。海绵具有独特的多孔状结

收稿日期:2018-06-04
基金项目:国家自然科学基金(51403167);武汉工程大学第九届研究生教育创新基金(CX2017018)
作者简介:伍甜甜,硕士研究生。E-mail:352859509@qq.com
*通讯作者:李 亮,博士,教授。E-mail: msell08@163.com
引文格式:伍甜甜,赵睿,陈宇欣,等.海藻酸钠海绵的制备及其药物控释性能[J].武汉工程大学学报,2018,40(5):534-537.

构，广泛应用于生物医学及其吸水保水等领域。由于海绵具有优异的力学性能和保水率，若将海藻酸钠通过一定的条件制备成海绵，将可以改变其易碎和强度低等问题。

本研究以氯化钙为交联剂，通过冷冻干燥制备海藻酸钠海绵，并将环丙沙星负载在海绵内得到载药海绵，对其药物释放行为进行研究。然后对载药海绵通以不同的电压，测试其药物释放速率和药物释放率。实验结果表明，通过控制外加电压，可以控制载药海藻酸钠海绵的释放行为，达到控释和缓释的效果。

1　实验部分

1.1　海藻酸钠海绵的制备

配置一定质量分数的海藻酸钠水溶液，在-20 ℃冷冻后，置于冻干机中冻干。所得冻干的样品在氯化钙水溶液中浸泡6 h，取出用去离子水多次清洗，再次进行冷冻干燥处理，得到海藻酸钠海绵。

1.2　表征与测试

采用扫描电子显微镜（scanning electron microscope，SEM）和万能拉力机分别表征微观形貌和力学性能。

将干重 m_0 和体积 V_0 的海藻酸钠海绵放在装水的烧杯中，浸泡不同时间 t 后取出，擦掉表面多余的水分，称重 m_1。再将其充分浸泡至吸收饱和后取出，擦掉表面多余的水分，称重 m_2，计算海绵吸水速率 R 和海绵吸水率 A，具体计算公式如下：

$$R=\frac{m_1-m_0}{V_0 t}$$

$$A=\frac{m_2-m_0}{m_0}\times 100\%$$

配置质量分数为0.9%的生理盐水，同样用上述方法测量海藻酸钠海绵吸收生理盐水的性能。

1.3　载药海藻酸钠海绵的制备及控释测定

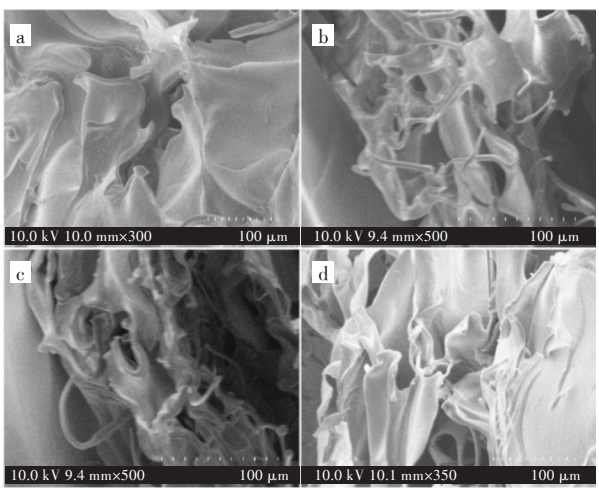
将海藻酸钠海绵浸泡在环丙沙星水溶液中12 h，取出擦掉表面多余水分，50 ℃烘干得载药海藻酸钠海绵。将载药海藻酸钠海绵浸泡在蒸馏水中，每隔1 h取溶液5 mL，同时补加5 mL蒸馏水，利用紫外可见吸收光谱仪（ultraviolet-visible spectrometer，UV-vis）测量溶液的吸光度，得到药物释放情况。

将载药海藻酸钠海绵接在两电极体系上，对阳极施加一定的电压，并每隔一段时间测定其吸光度，计算在外加电压下的药物释放情况。

2　结果与讨论

2.1　微观形貌与力学性能

图1(a)~图1(d)是海藻酸钠溶液质量分数分别为1%、2%、2.5%和3%时，制备得到的海藻酸钠海绵的SEM图。由图1可知，海藻酸钠海绵内部呈多孔状结构，有利于海绵吸收水分。海藻酸钠质量分数对海藻酸钠海绵的微观结构有一定的影响：在质量分数为1%与3%时，海绵的层与层之间堆叠，折皱增多；当质量分数为2%与2.5%时，制备的海绵多孔通道较多，这些通道使水分子能够在其中流动，将表现出良好的吸水率。但是海藻酸钠溶液质量分数对所得的海绵力学强度影响不大，这些海藻酸钠海绵的拉伸强度在0.16 MPa~0.19 MPa之间，如图1(e)所示，这可以归结为海绵通过氯化钙溶液的交联处理，Ca^{2+}与海藻酸钠的Na^+发生交换，并且与2条海藻酸钠分子链的羧基相连，从而形成交联[13]。



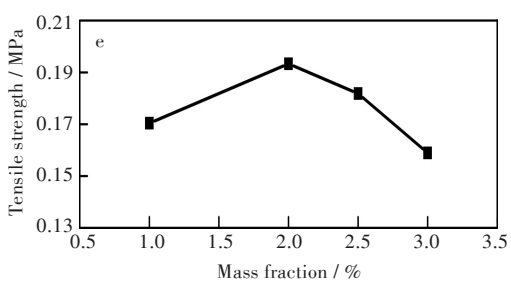


图1　不同质量分数制备的海藻酸钠海绵的SEM图：(a)1%，(b)2%，(c)2.5%，(d)3%，(e)对应的拉伸强度

Fig. 1　SEM images of sodium alginate sponges prepared with mass fraction of (a)1%, (b)2%, (c)2.5%, (d)3%, (e)tensile strength of corresponding sponeges

2.2　海绵吸水性能

图2为不同质量分数制备的海藻酸钠海绵的吸水率和吸水速率图。分别研究了海藻酸钠海绵

对纯水与生理盐水的吸收情况。从图2可以看出，随着海藻酸钠溶液质量分数的增加，海藻酸钠海绵对纯水与生理盐水的吸收率与吸收速率均增加：当海藻酸钠溶液质量分数为2.5%时，其吸收率和吸收速率均达到最大；随着海藻酸钠溶液质量分数继续增加到3%时，海绵对纯水与生理盐水的吸收率与吸收速率均大幅降低。这与SEM表征结果一致，在质量分数为1%与3%时，制得的海藻酸钠海绵微结构中所含的通道较少，不利于较多较快地吸收水分。当海藻酸钠溶液质量分数为2.5%时，所得海绵的宏观样貌最为光滑平整，微观孔洞较多且分布相对均匀，有利于水分较多较快地吸收。

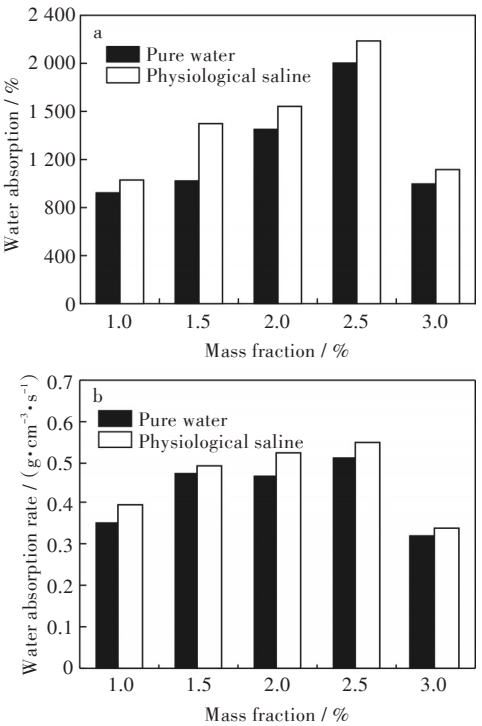


图2 不同质量分数制备的海藻酸钠海绵的(a)吸水率，(b)吸水速率

Fig. 2 (a) Water absorption, (b) water absorption rate of sodium alginate sponges prepared with different mass fractions

2.3 载药海绵的药物释放性能

图3(a)为不同海藻酸钠质量分数制备的海藻酸钠海绵负载环丙沙星的释放曲线。由图3(a)可以看出，不同海藻酸钠质量分数制得的海绵负载环丙沙星的释放曲线的趋势基本相同，均是先快后慢直至平衡。这主要是由于初期药物的解吸现象导致最开始一个阶段的释放速度较快，解吸完全后药物通过介质扩散，释放速度逐渐变慢直到保持平衡为止[14]。不同海藻酸钠质量分数制备的海绵，药物释放率也是随着海藻酸钠质量分数的增加而上升，在海藻酸钠质量分数为2.5%时环丙沙星的释放率最高，但是在海藻酸钠质量分数为2.5%时达到药释平衡却最慢，这主要是由于吸水率越高，载药率也就越高，从而导致了达到药物释放平衡所用的时间变长。随着海藻酸钠质量分数的增加，所得海绵内孔与孔互相连通，连通的孔结构导致海绵具有较高的吸水率与载药率。从而在进行药物释放时，能较快地与外界体系进行交换，有利于药物的快速释放。随着海藻酸钠的质量分数进一步增加，减弱了海绵利于吸水的孔隙结构，使海绵吸水率明显降低，导致载药率也下降[15]。

进一步研究了海藻酸钠质量分数为2.5%时制得的海藻酸钠海绵在0 V、1.5 V与2.5 V电压下的药物释放曲线，如图3(b)所示。由图3(b)可以看出，不论是否外加电压，载药海绵的药物释放率初期均很快，然后速率慢慢降低，直到平衡。但是在通电条件下，药物释放率随着电压的提高而增大。而且其达到释放平衡的时间也缩短。在0 V电压时约32 h药物释放才会达到平衡，且释放率只有63%；在2.5 V电压时，释放速度加快，10 h以内就能达到释放平衡状态，而且释放率也比在不通电情况下大得多，可达约95%。这主要是由于在通电情况下，海绵接触的是阳极，而阳极失电子，导致其附近的电解液pH降低[16]，海藻酸钠上

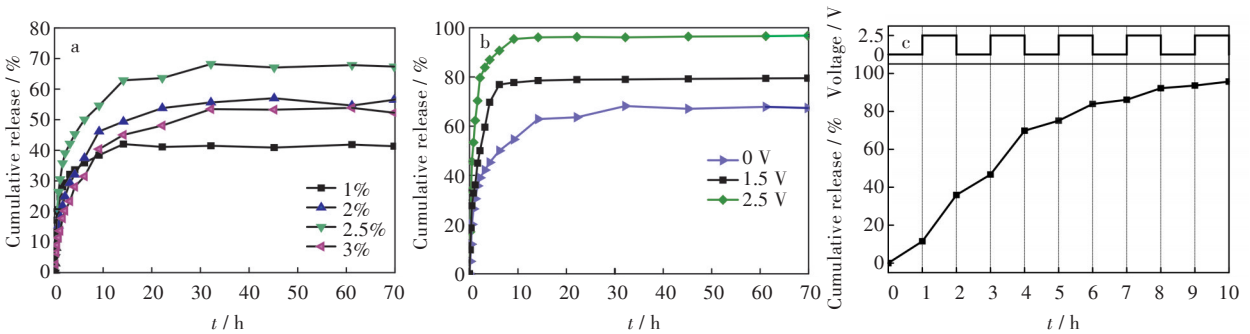


图3 载药海绵的释放曲线：(a)不同质量分数的海藻酸钠，(b)不同电压下，(c)交替外加电压下

Fig. 3 Drug release curves of drug-loading sodium alginate sponges: (a)sodium alginate sponges with different mass fractions, (b)at different voltages, (c)at alternating external voltages

的 $-COO^-$ 转变 $-COOH$，电离度降低，海藻酸钠亲水性下降，使其网络结构收缩，加快海绵内部的药物释放，增大药物释放量。因此通过改变外加电压来改变缓释介质的pH值实现药物控制释放。

进一步研究了在交替外加2.5 V电压时，载药海绵的药物释放情况，如图3(c)所示。在交替电压下的药物释放曲线和普通情况下的释放曲线总体趋势相类似。药物释放速率前期较快，后期逐渐达到平稳。从电压“开-关”的一次循环来看，通电时释药速率较快，断电时释药速率较慢。海绵对于药物释放的可逆程度随着时间延长而下降，随着电压的“开-关”循环次数的增加而下降。这是由于通电后，pH值的下降导致海绵收缩，药物释放加快；而当断电时海绵发生溶胀，导致药物回吸，故释放速率明显降低。

3　结　语

本文通过冷冻干燥法制备海藻酸钠海绵前驱体，进而用氯化钙溶液对其交联后得到多孔的海藻酸钠海绵，研究了海藻酸钠海绵的吸水性能，及其载药后的药物控制释放性能，对比了在不通电和通电条件下载药海绵的药物释放行为的区别，探究外加电压对于药物控释的影响，为研究药物控释体系提供了一种新的思路和方法。

参考文献：

[1] CAO W, GU Y W, MEINECK M, et al. Tellurium-containing polymer micelles: competitive-ligand-regulated coordination responsive systems[J]. Journal of the American Chemical Society, 2014, 136 (13): 5132-5137.

[2] CAO Y, HU X Y, LI Y, et al. Multistimuli-responsive supramolecular vesicles based on water-soluble pillar[6]arene and SAINT complexation for controllable drug release [J]. Journal of the American Chemical Society, 2014, 136(30): 10762-10769.

[3] LIAO L, LIU J, DREADEN E C, et al. A convergent synthetic platform for single-nanoparticle combination cancer therapy: ratiometric loading and controlled release of cisplatin, doxorubicin, and camptothecin [J]. Journal of the American Chemical Society, 2014, 136 (16): 5896-5899.

[4] CHUNG M F, CHIA W T, WAN W L, et al. Controlled release of an anti-inflammatory drug using an ultrasensitive ros-responsive gas-generating carrier for localized inflammation inhibition [J]. Journal of the American Chemical Society, 2015, 137 (39): 12462-12465.

[5] REN H X, GAO Z M, WU D J, et al. Efficient Pb (II) removal using sodium alginate-carboxymethyl cellulose gel beads: preparation, characterization, and adsorption mechanism [J]. Carbohydrate Polymers, 2016, 137: 402-409.

[6] HUANG D L, XUE W J, ZENG G M, et al. Immobilization of Cd in river sediments by sodium alginate modified nanoscale zero-valent iron: impact on enzyme activities and microbial community diversity [J]. Water Research, 2016, 106: 15-25.

[7] CAO K T, JIANG Z Y, ZHAO J, et al. Enhanced water permeation through sodium alginate membranes by incorporating graphene oxides [J]. Journal of Membrane Science, 2014, 469: 272-283.

[8] LIU X, ZHANG Y K, XIONG K, et al. Fabrication of a novel beta tricalcium phosphate/sodium alginate/poly (d, l-lactic acid) composite microsphere and its drug releasing property [J]. Journal of Nanoscience and Nanotechnology, 2018, 18(6): 3844-3849.

[9] LI S S, LI L, GUO C R, et al. A promising wound dressing material with excellent cytocompatibility and proangiogenesis action for wound healing: strontium loaded Silk fibroin/Sodium alginate(SF/SA) blend films [J]. International Journal of Biological Macromolecules, 2017, 104: 969-978.

[10] WU J, WANG X B, ZENG R J. Reactivity enhancement of iron sulfide nanoparticles stabilized by sodium alginate: taking Cr (VI) removal as an example [J]. Journal of Hazardous Materials, 2017, 333: 275-284.

[11] 武泽林，熊惠之，喻湘华，等. 聚苯胺-多糖复合凝胶的制备及其染料吸附性能[J]. 武汉工程大学学报，2017, 39(4): 348-352.

[12] 张桥，鄢国平，程巳雪. 点击化学反应原位制备海藻酸钠水凝胶[J]. 武汉工程大学学报，2011, 33(7): 14-16.

[13] 张传杰，徐琪，熊春华，等. 海藻酸钙海绵的结构与性能[J]. 高分子材料科学与工程，2012, 9(1): 24-27.

[14] SERGEEVA A S, GORIN D A, VOLODKIN D V. In-situ assembly of Ca-alginate gels with controlled pore loading/release capability [J]. Langmuir: the ACS Journal of Sukfaces and Colloids, 2015, 31(39): 10813-10821.

[15] 樊李红，周月，潘晓然，等. 聚乙烯醇/海藻酸钠海绵的制备及性能研究[J]. 武汉理工大学学报，2011, 33(3): 40-45.

[16] WEAVER C L, LAROSA J M, LUO X L, et al. Electrically controlled drug delivery from graphene oxide nanocomposite films[J]. ACS Nano, 2014, 8(2): 1834-1843.

本文编辑：苗　变