

含药聚氧化乙烯共聚水凝胶膜的制备及其性能研究

杨占山 朱南康 杨淑琴

(苏州医学院 苏州 215007)

摘要 应用冻融循环和辐射交联技术,制备了含有醋酸氨苄磺胺的增强的聚氧化乙烯共聚水凝胶膜,并对其理化性能和药物释放进行了研究。实验结果显示,与未经冻融循环处理的聚氧化乙烯共聚水凝胶膜比较,增强的聚氧化乙烯共聚水凝胶膜的抗张强度明显增加($p < 0.01$),凝胶分数和断裂伸长率亦稍有增加,表明冻融循环处理可明显地改善该膜的机械性能,使该膜作为伤口敷料具有理想的柔韧性、交联度和伸缩性。溶胀度研究显示,该水凝胶膜的平衡水含量明显降低($p < 0.01$),表明该膜在冷冻时发生了有意义的结构重组,结构的密度增加导致机械强度的增加。应用40kGy的电子束照射形成的聚氧化乙烯共聚水凝胶膜的抗张强度最高。在冻融前掺入醋酸氨苄磺胺的聚氧化乙烯共聚水凝胶膜用于释放研究,其药物释放持续7d,释放曲线符合药物的扩散性模型。

关键词 聚氧化乙烯,水凝胶,冻融处理,辐射交联,醋酸氨苄磺胺,药物释放

对于烧伤、创伤、烫伤和褥疮等各种皮肤损伤,为了保护创面,减少感染,加速伤口愈合,一般应用无菌纱布或浸有抗菌溶液的纱布处理伤口。然而,纱布易于皮肤伤口粘连,形成结痂,换药时常常破坏新生的上皮和肉芽组织,病人疼痛难忍。此外,对于较大面积的皮肤伤口,尚需应用自体、同种或异种皮肤移植。自体 and 同种皮肤移植来源有限,异体皮肤如猪皮等移植可引起受体强烈的排斥反应。要去除异体皮肤中的致敏物质,只留下胶原纤维,或应用自体上皮细胞体外培养膜,需要十分复杂的工艺技术,代价昂贵。研究证实,交联的亲水性聚合物——水凝胶通常具有良好的生物相容性,特别适用于生物医学和药学领域,已被广泛地用作人工皮肤、伤口敷料、药物释放系统、人工心脏瓣膜、感受器、人工晶体以及隐型眼镜等^[1~3]。应用聚氧化乙烯、聚乙烯醇和聚乙烯吡咯烷酮等聚合物制备的水凝胶伤口敷料和药物释放系统具有许多良好的性能,如良好的生物相容性,可吸收伤口渗液而不与伤口粘连,对水和氧气有良好的通透性而不允许细菌通过以及可控药物释放的性能^[4~6]。此外,辐射合成与灭菌同时完成。然而,水凝胶伤口敷料的机械强度较弱,给临床应用带来一定的困难。同时,由于材料和工艺技术等方面的原因,水凝胶伤口敷料的价格较贵,在国内外尚未普及。因此,本工作在以往有关水凝胶研究的基础上^[7,8],应用冻融循环和辐射共聚交联技术,制备了一种增强的含药聚氧化乙烯共聚水凝胶膜,并对其理化性能和药物释放进行了研究。

1 材 料 和 方 法

1.1 实验材料

聚氧化乙烯 (poly(ethylene oxide), PEO), 日本 Ichimaru Pharmcos 公司产品, 分子量为

中国核工业科学基金资助项目

收稿日期: 初稿 1999-03-01, 修回 1999-04-30

$(3\sim5)\times10^5$ 。聚乙烯醇 (poly(vinyl alcohol), PVA), 日本 Kuraray 公司产品, 聚合度为 1700, 皂化度为 98%~99%。醋酸苄磺胺 (mafenide acetate) 为符合国家药典标准的淡黄色粉末药品。本实验应用的试剂均为分析纯试剂, 水为三级蒸馏水。

1.2 含药聚氧化乙烯共聚水凝胶膜的制备

将质量比为 7:3 的聚氧化乙烯和聚乙烯醇溶于蒸馏水中, 配制 20% 的混合物溶液。加入醋酸苄磺胺, 最终质量分数为 8%。加热搅拌均匀, 将溶液倒入平底玻璃培养皿中, 厚度为 2mm。置 -5℃ 冷冻 14h, 然后置 25℃ 室温融解 10h, 如此冻融循环两次。应用上海原子核研究所制造的高频高压 KFG-1 型电子加速器进行电子束辐射共聚交联, 照射条件: 电压 1.7MV, 电流 10mA, 样品平行移动速率 6.5m/min, 每次通过剂量为 20kGy。照射剂量为 20、40、60、80、100kGy。同时制备未经冻融循环处理的聚氧化乙烯共聚水凝胶膜作为对照。辐照后的水凝胶样品置 4℃ 冰箱保存备用。

1.3 聚氧化乙烯共聚水凝胶膜的性能测试

聚氧化乙烯共聚水凝胶膜的性能测试方法和计算公式参见文献 [9], 抗张强度和断裂伸长率应用长春第二试验机厂制造的 XLD-A 型电子式拉力仪测定。实验数据应用 *t* 检验进行统计学显著性分析。

1.4 药物释放率测试

将含有醋酸苄磺胺的聚氧化乙烯共聚水凝胶膜浸于 200mL 磷酸缓冲液 (pH7.2) 中, 磷酸缓冲液的温度保持在 37℃, 每张膜含药量为 780mg。分别于 1、3、6、12、24、48、96、168h 测定溶液中醋酸苄磺胺的含量, 测定方法参见 1995 年版中国药典, 测定结果以释放量与膜含药量的百分比表示。

2 实 验 结 果

2.1 聚氧化乙烯共聚水凝胶膜的理化性能

未经冻融循环处理和经过冻融循环处理的聚氧化乙烯共聚水凝胶膜的理化性能测试结果分别列于表 1 和表 2。

由表 1 和表 2 可见, 与未经冻融循环处理的聚氧化乙烯共聚水凝胶膜比较, 冻融循环处理的聚氧化乙烯共聚水凝胶膜的凝胶分数和断裂伸长率稍有增加, 抗张强度明显增强 ($p < 0.01$), 而溶胀度则明显减低 ($p < 0.01$)。凝胶分数随辐射剂量增加而增加, 溶胀度、抗张强度和断裂伸长率则随辐射剂量增加而减低。40kGy 照射时, 该膜的抗张强度最高, 可达 3.8MPa。

Tab.1 Properties of poly(ethylene oxide) blend hydrogel films without freezing-thawing processes⁽¹⁾ ($\bar{x} \pm s$)

Dose/kGy	<i>n</i>	GF/%	DS/%	TS/MPa	EB/%
20	5	31.7±5.3	1946.8±37.1	0.46±0.02	590.0±7.1
40	5	62.1±0.9	1309.2±12.4	0.45±0.04	525.0±35.4
60	5	74.3±3.7	1060.8±3.7	0.34±0.01	475.0±35.4
80	5	78.5±2.1	1039.3±16.9	0.19±0.01	245.0±7.1
100	5	78.5±5.6	880.6±24.5	0.25±0.01	195.0±7.1

⁽¹⁾ GF: Gel fraction; DS: Degree of swelling; TS: Tesile strength; EB: Elongation at break

Tab.2 Properties of poly(ethylene oxide) blend hydrogel films using freezing-thawing processes⁽¹⁾ ($\bar{x} \pm s$)

Dose/kGy	n	GF/%	DS/%	TS/MPa	EB/%
20	5	35.7±3.2	1723.3±30.7 ⁽³⁾	3.49±0.03 ⁽³⁾	613.3±15.3 ⁽²⁾
40	5	67.3±3.7 ⁽²⁾	1121.4±27.3 ⁽³⁾	3.80±0.06 ⁽³⁾	567.7±15.3 ⁽²⁾
60	5	77.4±1.9	853.9±28.3 ⁽³⁾	2.71±0.06 ⁽³⁾	486.7±5.8
80	5	80.2±1.2	786.5±14.4 ⁽³⁾	1.45±0.04 ⁽³⁾	260.0±10.0 ⁽²⁾
100	5	81.2±1.2	686.2±8.2 ⁽³⁾	1.20±0.03 ⁽³⁾	206.7±15.3

(1) GF: Gel fraction; DS: Degree of swelling; TS: Tesile strength; EB: Elongation at break,
(2) $p < 0.05$, (3) $p < 0.01$

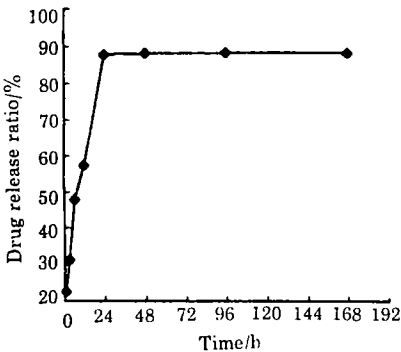


Fig.1 Release of mafenid acetate for reinforced PEO blend hydrogels loading concentration of 65.66 mg·cm⁻³

2.2 聚氧化乙烯共聚水凝胶膜的药物释放

由于在 40kGy 电子束照射时，经冻融循环处理的聚氧化乙烯共聚水凝胶膜的机械强度最高，故应用在此条件下形成的含药水凝胶膜进行药物的释放研究。在磷酸缓冲液中该膜内含有的醋酸氨苄磺胺的释放曲线示于图 1。

图 1 显示，醋酸氨苄磺胺在 24h 内快速释放达高峰，然后缓慢释放以维持药物的恒定浓度，持续到观察的第 7 天。

3 讨 论

我们以前的研究表明，应用辐射交联技术形成的聚氧化乙烯共聚水凝胶膜具有适度的交联度、溶胀度和断裂伸长率，尤其在对聚氧化乙烯与聚乙烯醇质量比为 7:3 的 20% 的混合物溶液进行 40kGy 照射时，所形成的水凝胶膜具有良好的机械强度。这是由于共聚交联的聚乙烯醇可明显地降低聚氧化乙烯水凝胶的溶胀度所致^[7]。在此研究基础上，将聚氧化乙烯与聚乙烯醇的混合物溶液预先进行两次冻融循环处理，然后进行辐射共聚交联，所形成的聚氧化乙烯共聚水凝胶膜的抗张强度明显增强 ($p < 0.01$)，凝胶分数和断裂伸长率亦略有增加。表明冻融过程可明显地改善该膜的机械性能，使该膜具有良好的交联密度、伸缩性和理想的柔韧性；该膜内无气泡，并具有一定的粘滞性，是一种十分理想的水凝胶伤口敷料。而该膜的溶胀度明显降低 ($p < 0.01$)，则表明经过两次冻融循环过程，该膜的结构发生了有意义的变化，膜结构的密度增加。Peppas 等^[10]的有关研究表明，聚乙烯醇是唯一能够经过冻融技术形成高弹性胶体的聚合物。在冻融过程中，聚乙烯醇水溶液形成了物理交联的聚合键，聚合键内含有未交联的的聚合物和水。由于超分子和微结晶的形成导致凝胶结构密度的增加，尤其在早期的冻融循环过程中，多数结构发生了重组。辐射技术则使聚合物链间形成碳 - 碳相连的辐射化学

交联^[2],超分子结构进一步形成。因此,以凝胶分数表达的交联密度增加,以溶胀度表达的平衡含水量降低,形成了具有理想机械性能的聚氧化乙烯共聚水凝胶膜。

文献[10,11]的研究表明,聚氧化乙烯和聚乙烯醇形成的水凝胶不仅可作为伤口敷料用于烧伤等皮肤损伤,而且可成为良好的药物释放系统,对血清白蛋白和生长因子等大分子物质具有缓释和控释的功能。对于较大面积的烧伤、创伤等皮肤损伤,感染和休克是危及生命的两大主要并发症。因此,本工作进一步研究了含有抗感染作用的醋酸氨苄磺胺的聚氧化乙烯共聚水凝胶膜的藥物释放功能。醋酸氨苄磺胺在准备混合物溶液时加入,经冻融循环和辐射交联技术形成的含水凝胶膜浸于磷酸缓冲液中,定时测定药物的释放量。为了探明电子束辐射对醋酸氨苄磺胺结构的影响,将8%醋酸氨苄磺胺溶液照射40kGy,与未照射的同一质量分数的样品对照比较,药检结果相同,表明40kGy电子束辐射对醋酸氨苄磺胺的分子结构没有影响。药物扩散控制体系包括两种类型,即整体型和储藏型。含药聚氧化乙烯共聚水凝胶膜中被溶解的药物均匀地分散于整个聚合物基质内,故该膜属于整体型药物扩散控释体系。同时,该膜的藥物释放结果亦表明,醋酸氨苄磺胺于24h内迅速释放达高峰,然后缓慢释放以维持恒定的药物浓度,药物释放率曲线与peppas等报道的含有牛血清白蛋白的聚乙烯醇水凝胶的释放率结果类似^[10]。因此,聚氧化乙烯共聚水凝胶膜对醋酸氨苄磺胺的释放是由单纯扩散机制控制的。

4 结 论

本文提供了一种可缓释醋酸氨苄磺胺药物的增强的聚氧化乙烯共聚水凝胶膜的制备技术,作为伤口敷料该膜具有理想的机械性能和药物释放功能。经冻融循环过程形成了聚合物间的物理交联,即超分子和微结晶结构的形成导致该膜结构的密度增加;经辐射技术形成了聚合物链间的辐射化学交联,即碳键连接形成了更大的超分子结构。应用醋酸氨苄磺胺的释放研究证实该膜的藥物释放机制符合扩散性控释模型。

参 考 文 献

- 1 Yoshii F, Makuuchi K, Darwis D *et al.* Radiat Phys Chem, 1995, 46(2):169~174
- 2 Rosiak J M, Olejniczak J. Radiat Phys Chem, 1995, 42(4~6):903~906
- 3 Tamura K, Ike O, Hrrromi S *et al.* Trans Am Soc Artif Intem Organs, 1986, 32:605~608
- 4 Yates D W, Hadfield J M. Injury, 1984, 16:230~232
- 5 Sederel L E, van der Does L, Euverman B J *et al.* Biomaterials, 1983, 4:3~8
- 6 Baccaro S, Pajewski LA, Scoccia G *et al.* Nucl Instr Meth Phys Res B, 1995, 105:100~102
- 7 YANG Zhanshan, Yoshii F, Makuuchi K. J Radiat Res Radiat Proces, 1999, 17(1):9~14
- 8 YANG Zhanshan, ZHU Nankang, YANG Shuqin *et al.* Nucl Sci Tech, 1999, 10(1):24~27
- 9 YANG Zhanshan, Yoshii F, Makuuchi K. J Radiat Res Radiat Proces, 1998, 16(4):198~203
- 10 Peppas N A, Scott J E. J Controlled Release, 1992, 18:95~100
- 11 Kofinas P, Athanassiou V, Merrill E W. Biomaterials, 1996, 17:1547~1550

PREPARATION OF REINFORCED POLY(ETHYLENE OXIDE) BLEND HYDROGEL FILMS CONTAINING A DRUG AND ASSESSMENT OF THEIR PROPERTIES

YANG Zhanshan ZHU Nankang YANG Shuqin

(*Suzhou Medical College, Suzhou 215007*)

ABSTRACT Reinforced poly(ethylene oxide) blend hydrogel films containing mafenide acetate were prepared by using two freezing-thawing cycles and the irradiation crosslinking technique, and their properties and the drug release were assessed. The results showed that the tensile strength of the reinforced PEO blend hydrogel films increased significantly ($p < 0.01$), the gel fraction and the elongation at break of the films increased slightly as compared with those formed by the irradiation without the freezing-thawing treatment, indicating that the mechanical properties of the PEO blend hydrogel films can be improved by the freezing-thawing cycles. The reinforced films possessed an ideal flexibility, crosslinking density and elasticity as wound dressings. Swelling studies showed that the equilibrium water content of the hydrogel films expressed in the degree of swelling decreased significantly ($p < 0.01$), suggesting that a significant structural rearrangement of the films occurred during the freezing process. The structural densification resulted in the increase of the mechanical strength of the hydrogel films. The hydrogels formed by the irradiation at doses of 40 kGy were comparatively stronger. Release studies were run on the reinforced hydrogels with mafenide acetate which was incorporated before the freezing-thawing treatment. Release was followed over seven days. The drug transport was controlled by a regular diffusion model.

KEYWORDS Poly(ethylene oxide), Hydrogel, Freezing-thawing treatment, Irradiation crosslinking, Mafenide acetate, Drug release