



壳聚糖-g-聚甲基丙烯酸凝胶粒的制备及其药物释放行为

陈世兰^{a,b,*} 柳明珠^b 吕少瑜^b 金淑萍^b 陈勇^b

(^a重庆科技学院化学化工学院 重庆 401331; ^b兰州大学化学化工学院 兰州 730000)

摘 要 以壳聚糖和甲基丙烯酸为原料,硝酸铈铵为引发剂,合成了不同接枝率的壳聚糖-g-聚甲基丙烯酸(CS-g-PMMA),用 FTIR、¹H NMR 和元素分析表征了产物的结构,以柠檬酸三钠和戊二醛为交联剂制备了具有核壳结构的 CS-g-PMMA 载药体系。用 UV/Vis 检测了 CS-g-PMMA 粒子对模型药物的释放行为。结果表明,CS-g-PMMA 接枝率为 12.21% 时药物释放速率最慢,其在 pH = 1.8 介质中药物累积释放量(11 h)为 44.18%,而壳聚糖粒子的累积释放量高达 65.24%,即接枝改性壳聚糖粒子对药物的缓慢控制释放性能较好;CS-g-PMMA 粒子的释药行为还依赖于介质的 pH 值和盐浓度,在低 pH 值和低盐浓度下,药物释放速率较快;酶环境下由于载体材料的降解使药物释放速率加快。分析了不同条件下 CS-g-PMMA 载药粒子中药物的释放机理。

关键词 壳聚糖,甲基丙烯酸,接枝共聚,药物释放,核壳结构

中图分类号:O636.1

文献标识码:A

文章编号:1000-0518(2013)03-0252-08

DOI:10.3724/SP.J.1095.2013.20188

壳聚糖(CS)具有无毒、生物相容性和生物降解等优点,使其在生物医学和药学领域引起了广泛关注。壳聚糖还具有胃内飘浮、抗酸和抗溃疡等性能,将其用作口服药物载体能抑制或降低载体及药物对胃粘膜的刺激^[1-2],在控制释放领域具有很大的应用潜力,Nascimento 等^[3]用壳聚糖接枝聚丙烯酸共聚物微球作为药物传送体系;Kumbar 等^[4]制备了戊二醛交联的壳聚糖接枝聚丙烯酰胺微球,研究了包埋在其中的模型药物(硝苯地平)的释放行为。

壳聚糖为阳离子型聚合物,可与带负电荷的化合物(如柠檬酸三钠等)反应,在壳聚糖链间形成以离子键为交联键的网络结构,但这种凝胶在强酸性或强碱性条件下不稳定。常见的壳聚糖共价交联剂为二醛类物质(如戊二醛和乙二醛等),将之制备药物缓控释载体将产生一些毒副作用^[5]。为了减小化学交联剂的用量,提高壳聚糖凝胶的稳定性,本文采用离子交联和化学交联相结合的方法制备了壳聚糖凝胶。聚甲基丙烯酸(PMAA)是一种具有生物相容性的阴离子型聚电解质^[6],在一定 pH 值范围内可与壳聚糖形成复合物^[7-8],姚评佳等^[9]通过辐射聚合法制备了 CS-g-PMMA 共聚物,仅研究了一种接枝率的共聚物与模型药物压片对药物的控制释放性能。其它有关 CS-g-PMMA 的研究主要针对金属离子或病毒的吸附性能^[10-13]。本文合成了不同接枝率的 CS-g-PMMA 共聚物,采用离子交联和化学交联相结合的方法制备了具有核-壳结构的 CS-g-PMMA 载药体系,检测了 CS-g-PMMA 载药粒子在不同介质中的药物释放行为,分析了载体材料对药物缓慢控制释放的机理。类似的研究尚不多见。

1 实验部分

1.1 试剂和仪器

壳聚糖(CS,浙江玉环生物化学有限公司)脱乙酰度为 90.8%,动力学粘度为 142 mPa·s;甲基丙烯酸(MAA,天津市化学试剂二厂),使用前减压蒸馏;硝酸铈铵(CAN,天津光复精细化工研究所),经

20 mL去离子水和 2 mL 硝酸混合溶剂重结晶后使用;核黄素(上海化学试剂采购供应站分装)用作模型药物;脂肪酶(美国 Sigma-Aldrich 公司),戊二醛(北京中联化工试剂厂)为生物化学级(质量分数为 50%),柠檬酸三钠和其它试剂均为分析纯。

Lamda 35 型 UV/Vis(美国 Perkin-Elmer 公司);pHS-3B 型酸度计(上海雷磁公司);Nexus 670 型傅里叶变换红外光谱仪(FTIR,美国 Nicolet 公司),KBr 压片;JSM-5600LV 型扫描电子显微镜(SEM,日本 JEOL 公司),样品经冷冻干燥,加速电压 20 kV;2.5L 型冷冻干燥仪(英国 Labconco 公司);ER200D-SRC 型核磁共振氢谱仪(¹H NMR,德国 Bruker 公司),以体积比 1:1 的 D₂O/CH₃COOD 为混合溶剂;Vario EI 型元素分析仪(德国 Elementar 公司);MPW-250e 型离心分离机(杰能达电子设备有限公司)。

1.2 接枝共聚物的制备

将 0.3 g 壳聚糖用质量分数为 1% 的醋酸水溶液溶解于三颈瓶内,通入高纯 N₂ 气以除去体系中的 O₂ 气,然后加入一定量的 MAA(表 1),继续通 N₂ 气 30 min 后,用滴液漏斗缓慢滴加 6 mL CAN 水溶液,以引发接枝聚合反应。50 ℃ 恒温反应 3 h 后,冷却至室温,将反应混合物缓慢倒入 NaOH 水溶液中沉淀,抽滤,沉淀物用水冲洗。待沉淀物略干后,用体积比为 1:1 的乙醇/水混合溶液于索氏提取器中抽提 72 h,以除去均聚物及未反应的单体。产物在 30 ℃ 下真空干燥至恒重,以重量法计算共聚物的接枝率(*G_g*):

$$G_g = \frac{m_2 - m_1}{m_1} \times 100\%$$

式中,*m*₁ 为加入反应体系中壳聚糖的质量(g),*m*₂ 为经抽提干燥后产物的质量(g)。制备不同接枝率 CS-*g*-PMAA 共聚物的配料列于表 1。

表 1 合成 CS-*g*-PMAA 接枝共聚物的原料用量、接枝率和元素分析数据
Table 1 Synthesis of CS-*g*-PMAA, grafting percentage and results of elemental analysis

Samples	<i>m</i> (CS)/g	<i>V</i> (HAc)/mL	<i>V</i> (MAA)/mL	<i>m</i> (CAN)/g	<i>m</i> (C)/ <i>m</i> (N)	<i>G_g</i> /%	<i>G_e</i> /%
CS	—	—	—	—	6.02	0	0
CS- <i>g</i> -PMAA	0.3	20	2	0.010 8	6.43	4.45	6.81
	0.3	20	2	0.043 3	6.59	8.02	9.47
	0.3	20	3	0.086 8	6.96	12.21	15.61
	0.3	20	3	0.086 8	7.45	20.26	23.76

1.3 载药粒子的制备

CS-*g*-PMAA 载药粒子的制备过程如下:经抽提纯化后的 CS-*g*-PMAA(0.15 g)和核黄素(0.015 g)溶解在质量分数为 2% 的 HAc 水溶液中,用直径为 0.9 mm 的注射器以 1 mL/min 的流速将之滴入 1.0 mol/L 的柠檬酸三钠水溶液中,将其 pH 值调至 7.0。由于壳聚糖的 NH₃⁺ 与柠檬酸盐的 COO⁻ 之间的静电吸引作用使液滴即刻成球,15 min 后,于其中滴加 0.075 mL 戊二醛溶液,继续反应 30 min,制得 CS-*g*-PMAA 载药粒子。取出粒子,用蒸馏水冲洗以除去未反应的戊二醛和粒子表面的药物。粒子在室温下放置至其水分几乎完全挥发后,再在 30 ℃ 真空干燥至恒重。用于对比实验的 CS 载药粒子用相同的方法制得。用数码相机分别记录 CS-*g*-PMAA 粒子湿态和干态的形貌。

1.4 体外药物释放行为

将载药粒子分别浸泡在 pH 值为 1.8 和 6.8 的缓冲介质中(37 ℃),每隔一定时间取出一定量的释药介质,用 UV/Vis 在波长为 445 nm 处检测其吸光度,药物释放率(*D_t*)由下式计算:

$$D_t = \frac{A_t}{A_\infty} \times 100\%$$

式中,*A_t*和 *A_∞* 分别为 *t* 时刻释药介质的吸光度和药物完全释放时释药介质的吸光度。此外,还检测在以上介质中加入 NaCl 使体系中 NaCl 质量分数为 0.9% 时壳聚糖基载药粒子释药行为,及在含脂肪酶, pH = 6.8 的缓冲介质中的释药行为。

2 结果与讨论

2.1 CS-g-PMAA 共聚物的表征

CS 和 CS-g-PMAA 的红外光谱图见图1。CS 在 1653 和 1598 cm^{-1} 处的吸收峰分别为 CS 的酰胺 I 带和酰胺 II 带特征峰,在 1157 cm^{-1} 处(葡萄糖环间 C—O—C 不对称伸缩振动)、 1086 、 1031 和 896 cm^{-1} 处(C—O 骨架振动峰)的吸收峰为 CS 的糖环结构特征峰^[6]。CS-g-PMAA 红外光谱上在 1560 和 1206 cm^{-1} 处的 2 个新吸收峰分别为 $[\text{O}=\text{C}=\text{O}]^-$ 的不对称伸缩振动峰和 PMAA 链上 C—C 骨架振动峰。

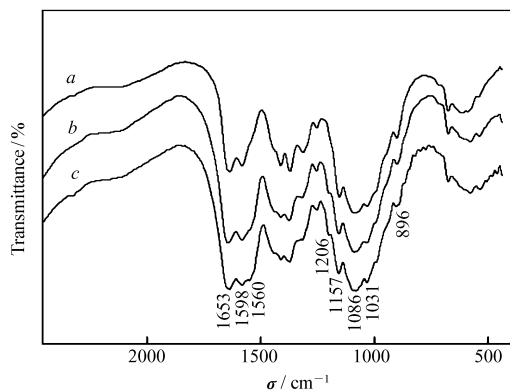


图1 CS 及 CS-g-PMAA 的红外光谱图

Fig. 1 FTIR spectra of CS and CS-g-PMAA with different grafting degree

$G_g/\%$: a. 0; b. 12.21; c. 20.26

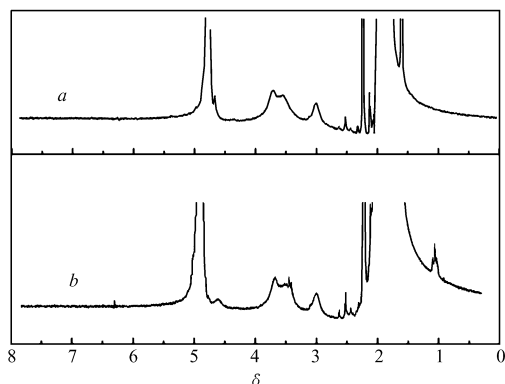


图2 CS(a)和 CS-g-PMAA(b)的¹H NMR 谱图

Fig. 2 ¹H NMR spectra of CS (a) and CS-g-PMAA (b) in $\text{D}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{COOD}$

图2 为经 PMAA 接枝改性前后壳聚糖的核磁共振 H 谱。从图2 可以看到,谱线 a 和 b 在 δ 为 $2.8 \sim 4.0$ 间的宽峰带来源于壳聚糖骨架上的 H^[14]。CS-g-PMAA 的¹H NMR 谱中(图2 谱线 b),在 δ 约为 1.1 处出现的峰似为三重峰,可能对应于 3 种不同结构(即等规、间规和无规)^[15]的 PMAA 链上的甲基 H。

CS-g-PMAA 及 CS 的元素分析结果见表1。从表1 可以看出,接枝物中碳氮质量比随着接枝率的增加而增加,表明了 PMAA 已接枝到了壳聚糖链上。CS-g-PMAA 共聚物中各元素含量间存在如下关系:

$$\frac{C_{\text{CS}} + C_{\text{PMAA}}}{N_{\text{CS}}} = \frac{C_g}{N_g} \quad (1)$$

式中, C_{CS} 和 C_{PMAA} 分别为 CS 和 PMAA 中碳元素含量(g), N_{CS} 为 CS 中氮元素含量(g), C_g 和 N_g 分别为 CS-g-PMAA 共聚物中碳元素含量和氮元素含量(g)。因此,可通过元素分析定量计算 CS-g-PMAA 共聚物的接枝率(G_e):

$$G_e = \frac{C_{\text{PMAA}}}{C_{\text{CS}}} = \frac{C_g}{N_g} \times \frac{N_{\text{CS}}}{C_{\text{CS}}} - 1 \quad (2)$$

计算结果列于表1,可见这样得到的 G_e 与称重法计算得到的 G_g 基本一致。

2.2 粒子形貌

图3 为 CS-g-PMAA 粒子干燥前后的数码照片。湿的 CS-g-PMAA 粒子为表面光滑的球形(图3A),而干燥后的粒子呈扁球形,表面光滑度降低(图3B),其原因可能是,粒子内核是离子交联,交联程度较小,而外壳除离子交联外还有化学交联,交联程度较大,因此,凝胶粒干燥时,内外收缩程度不同,导致干燥后凝胶粒不再是圆球形。

凝胶粒的表面和截面形貌见图4。从图4 可以看出,未经表面交联的壳聚糖粒子的表面孔径较大(图4A),且壳聚糖粒子内部具有明显的层状结构(图4B)。表面交联的 CS-g-PMAA 粒子的表面结构非常致密(图4C),其截面形貌(图4D)显示该粒子具有核-壳结构,即外层致密内核疏松的结构,且核与壳之间存在交联过渡层,可能是由于交联剂(戊二醛)由外向里逐渐渗入已离子交联的粒子,并逐渐交联

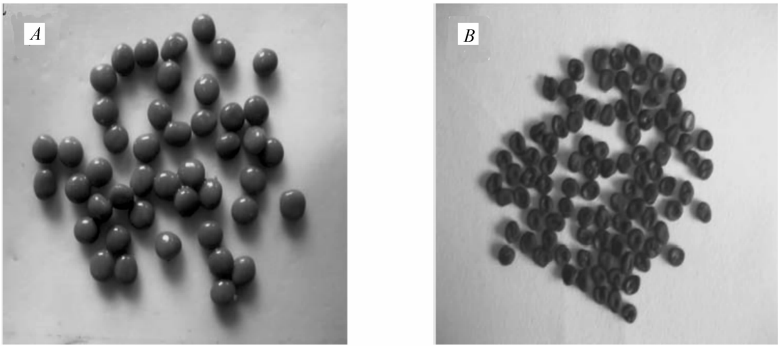


图 3 干燥前(A)和干燥后(B)CS-*g*-PMAA 凝胶粒的数码照片

Fig. 3 Macroscopic photos of CS-*g*-PMAA beads before(A) and after(B) drying

壳聚糖基质所致。通过控制交联时间使离子交联的凝胶粒不能完全被戊二醛交联,从而形成核-壳结构。CS-*g*-PMAA 粒子内部没有像 CS 那样明显的层状结构,这可能是接枝反应形成的枝链结构的影响。

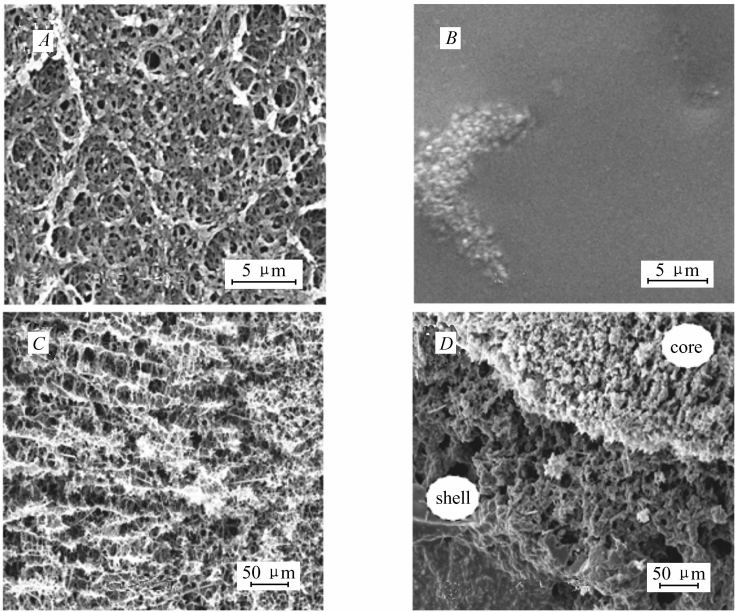


图 4 未经表面交联的 CS 粒子的表面(A)和截面(B)以及经表面交联的 CS-*g*-PMAA($G_g = 12.21\%$)粒子的表面(C)和截面(D)的 SEM 照片

Fig. 4 SEM images of the surface(A) and cross-section(B) of CS bead without surface crosslink; the surface(C) and cross-section(D) of CS-*g*-PMAA($G_g = 12.21\%$) bead with surface crosslink

比较图 4B 和图 4D 可见,壳聚糖粒子内部结构疏松,网络孔径约为 $10\ \mu\text{m}$ 。而 CS-*g*-PMAA 粒子内部结构较致密,网络孔径约为 $5\ \mu\text{m}$,其原因可能是接枝的 PMAA 链与 CS 之间的静电相互作用和链与链之间的缠结。

2.3 pH 值对药物释放行为的影响

用电位滴定法测得柠檬酸三钠与壳聚糖之间存在静电吸引作用的 pH 值范围是 $4.3 \sim 7.6$ ^[16]。图 5 为 CS 和 CS-*g*-PMAA($G_g = 12.21\%$) 载药粒子在 pH 值分别为 1.8 和 6.8 时的药物释药行为。可见 CS-*g*-PMAA 载药粒子在 2 种介质中的药物释放速率均较壳聚糖载药粒子慢。pH = 1.8 时,离子键桥因羧酸根离子严重质子化而断裂,且质子化的氨基(NH_3^+)使壳聚糖凝胶网络静电斥力增加,导致粒子内部结构疏松,故药物释放速率较快;而 CS-*g*-PMAA 粒子中,侧链 PMAA 的羧基处于非离子化状态,较强的疏水作用使 PMAA 链以较为蜷曲的构象存在^[17],这有可能堵塞壳聚糖基质的网孔,同时 PMAA 链与其它分子链的缠结使 CS-*g*-PMAA 粒子具有较高的网络密度,阻碍药物分子向外扩散^[18]。pH = 6.8 时,

由柠檬酸盐与壳聚糖形成的离子键不容易被破坏,因此,柠檬酸盐与壳聚糖之间的静电吸引作用较其在 $\text{pH} = 1.8$ 介质中的强。此外,在 $\text{pH} = 6.8$ 的缓冲介质中,壳聚糖的质子化程度较低,壳聚糖链内和链间静电斥力较弱,网络更致密,故壳聚糖载药粒子在 $\text{pH} = 6.8$ 时的释药速率比其在 $\text{pH} = 1.8$ 介质中时更慢。

PMAA 的 pK_a 约为 $4.8^{[19]}$, CS-g-PMAA ($G_g = 12.21\%$) 粒子在 $\text{pH} = 6.8$ 的介质中,侧链 PMAA 处于离子化状态,由于 COO^- 之间的静电斥力作用而使 PMAA 链处于伸展状态,有可能遮挡壳聚糖基质的网孔;CS 与 PMAA 之间还可能存在静电相互作用 ($\text{NH}_3^+ \cdots ^- \text{OOC}$),使网络结构更致密,从而导致药物分子扩散速率减缓。以上结果表明,壳聚糖基载药粒子中药物的释放依赖于介质酸碱度,且接枝链的引入影响药物的释放行为。

2.4 介质 NaCl 浓度对药物释放行为的影响

用聚电解质合成的凝胶,其溶胀行为依赖于溶胀介质中无机盐的量^[20]。图 5 中给出了 CS-g-PMAA 载药粒子在 NaCl 质量分数为 0.9% 的缓冲介质中的药物释放行为,以便与低离子强度下药物释放行为进行比较。可以看出,在 $w(\text{NaCl})$ 为 0.9% 的缓冲介质中,CS-g-PMAA 载药粒子的药物释放速率更慢。这是因为高浓度的 NaCl 使凝胶粒内外渗透压差减小,导致凝胶的溶胀能力降低,凝胶网络的松弛程度降低^[21],溶胀介质扩散受阻,药物分子扩散速率减小。

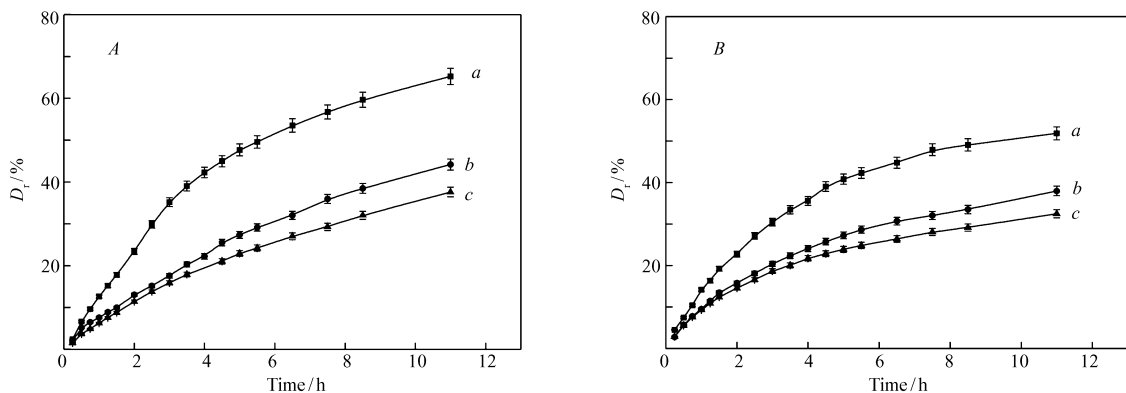


图 5 载药凝胶粒在 $\text{pH} = 1.8$ (A) 和 6.8 (B) 介质中的药物释放行为

Fig. 5 Release profiles of riboflavin from CS-based beads at $\text{pH} 1.8$ (A) and 6.8 (B)

a. CS beads; b. CS-g-PMAA beads ($G_g = 12.21\%$); c. CS-g-PMAA beads in medium with $w(\text{NaCl})$ being 0.9%

2.5 接枝率对药物释放行为的影响

不同接枝率 CS-g-PMAA 载药粒子,在 $\text{pH} = 1.8$ 介质中的药物释放行为如图 6 所示。从图 6 可以看出,当 $G_g \leq 12.21\%$ 时,随着 G_g 的增加,接枝共聚物的支链数或支链长度增加,有可能堵塞聚合物网络的网孔,使药物释放减缓。 $G_g = 20.26\%$ 的 CS-g-PMAA 共聚物中较多或较长的聚合物侧链将妨碍壳聚糖基质的交联,所制得的载药凝胶强度低,易塌陷,药物释放速率较快。因此,药物释放行为可通过改变接枝率进行调节。

2.6 脂肪酶对药物释放行为的影响

将相同质量的 CS 和 CS-g-PMAA 载药粒子分别浸入含 1.028 g/L 脂肪酶的 $\text{pH} = 6.8$ 的缓冲介质中 (37°C) 的药物释放行为见图 7。与图 5B 相比较,CS 载药粒子在酶作用下 11 h 时,药物释放率较非酶作用下高 8%。而 CS-g-PMAA 粒子在酶作用下 11 h 的药物释放率只较非酶作用下的高 4%,即 CS-g-PMAA 粒子的酶降解由于侧链的引入而受到了限制,且 CS-g-PMAA 载药粒子在含脂肪酶介质中仍然具有缓慢的药物释放行为。

2.7 药物释放机理

CS 和 CS-g-PMAA 载药粒子的药物释放行为可用 Peppas's 势能方程^[22] 进行分析:

$$M_t/M = kt^n$$

式中, M_t/M 表示 t 时刻时所释放药物的百分数, k 为表观释放速率常数, n 为扩散指数。Peppas's 释放模

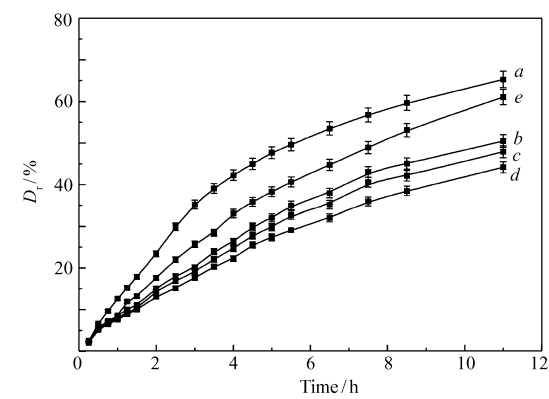


图 6 接枝率对 CS-*g*-PMAA 载药粒子药物释放行为的影响 (pH = 1.8)
Fig. 6 Effect of grafting percent of CS-*g*-PMAA on the drug release behavior at pH = 1.8
 $G_g/\%$: a. 0; b. 4.45; c. 8.02; d. 12.21; e. 20.26

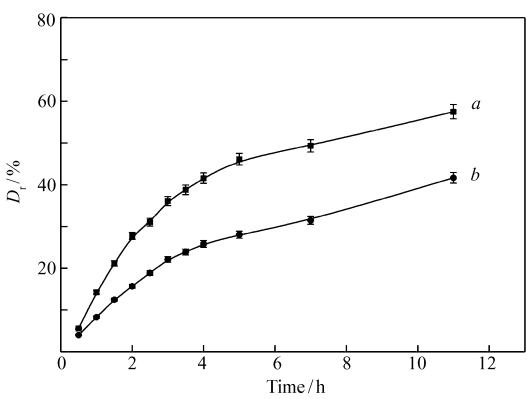


图 7 含脂肪酶的缓冲介质中 (pH = 6.8) CS (a) 及 CS-*g*-PMAA ($G_g = 12.21\%$) (b) 载药粒子的药物释放行为
Fig. 7 Effect of lipase on the drug release behavior of CS beads (a) and CS-*g*-PMAA ($G_g = 12.21\%$) beads (b) in buffer solution with pH = 6.8

型中指出,当 $n = 0.5$ 时,药物释放为 Fickian 扩散;当 $0.5 < n < 1$ 时,药物释放为 non-Fickian 扩散(药物扩散和聚合物松弛相结合的释药机理);当 $n = 1$ 时,药物释放为 case-Ⅱ 扩散(聚合物松弛机理)^[22-23]。对 CS 和 CS-*g*-PMAA 载药粒子释药行为分析所得 n 值列于表 2 中。从数据拟合曲线相关系数的平方(r^2)可知,Peppas's 方程适用于对以上载药粒子的释药行为的分析。

所有粒子在 pH = 1.8 时的 n 值约为 0.8,即各种粒子在 pH = 1.8 时的释药机理为药物分子的扩散和聚合物网络的松弛;粒子在 pH = 6.8 时由于对应的 n 值较低(约为 0.6),粒子的释药机理主要是药物分子的扩散。在含脂肪酶介质中,壳聚糖基载药基质在一定程度上受到酶降解作用,故 CS 和 CS-*g*-PMAA 粒子在脂肪酶作用下 (pH = 6.8) 的 n 值约为 0.85,其药物释放主要受到聚合物松弛的影响。

表 2 载药粒子在不同介质中释药数据分析结果 (37 ℃)
Table 2 Analysis of drug released from various drug-loaded beads at different media (37 ℃)

Sample	$G_g/\%$	pH = 1.8		pH = 6.8		lipase (pH = 6.8)	
		n	r^2	n	r^2	n	r^2
CS gel	0	0.845 0	0.967 6	0.637 9	0.978 7	0.893 3	0.962 6
CS- <i>g</i> -PMAA gel	4.45	0.819 9	0.994 0	0.647 7	0.987 9		
	8.02	0.819 9	0.994 5	0.610 4	0.997 4		
	12.21	0.794 2	0.991 3	0.635 3	0.979 2	0.859 2	0.984 0
	20.26	0.802 3	0.994 0	0.602 3	0.994 6		

由此可见,当 pH = 1.8 时,药物分子的扩散和网络松弛均为控制药物释放的主导因素;当 pH = 6.8、无酶作用时,控制药物释放的主要因素为药物分子的扩散;当 pH = 6.8、酶作用时,控制药物释放的主要因素为网络结构的松弛。

3 结 论

由壳聚糖和甲基丙烯酸制备了接枝共聚物,FTIR、¹H NMR 和元素分析结果证实了 PMAA 接枝到了壳聚糖链上;SEM 观察显示,两步交联法制得的凝胶粒具有核-壳结构;低 pH 值、低 NaCl 浓度和脂肪酶介质中,CS-*g*-PMAA 凝胶粒中药物释放速率较快,但较 CS 凝胶粒的释药速率慢,当接枝率为 12.21% 时,药物释放速率最慢。药物释放机理为药物分子的扩散和载药基质松弛共同作用的结果,在不同介质中这 2 种作用的程度不同。

参 考 文 献

[1] Gupta K C, Ravi Kumar M N V. Preparation, Characterization and Release Profiles of pH-Sensitive Chitosan Beads[J].

- Polym Int*,2000,**49**:141-146.
- [2] HE Wen, DU Yumin, LUO Shunde, *et al.* pH-Sensitive Chitman-polyvinyl Pyrrolidone Hydrogels as Controlled Release System for Metronidazole Delivery[J]. *Chinese Pharm J*,2004,**39**:199-202 (in Chinese).
何文,杜予民,罗顺德,等. pH-敏感甲硝唑壳聚糖-聚乙烯吡咯烷酮水凝胶的研究[J]. *中国药学杂志*,2004,**39**:199-202.
- [3] Nascimento A, Laranjeira M C M, Favere V T, *et al.* Impregnation and Release of Aspirin from Chitosan/poly(acrylic acid) Graft Copolymer Microspheres[J]. *J Microencapsul*,2001,**18**:679-684.
- [4] Kumbar S G, Aminabnavi T M. Synthesis and Characterization of Modified Chitosan Microspheres: Effect of the Grafting Ratio on the Controlled Release of Nifedipine through Microspheres[J]. *J Appl Polym Sci*,2003,**89**:2940-2949.
- [5] Barreiro-Zglesias R, Coronilla R, Concheiro A, *et al.* Preparation of Chitosan Beads by Simultaneous Cross-linking/Insolubilisation in Basic pH: Rheological Optimisation and Drug Loading/release Behaviour[J]. *Eur J Pharm Sci*,2005,**24**:77-84.
- [6] de Vasconcelos C L, Bezerril P M, dos Santos D E S, *et al.* Effect of Molecular Weight and Ionic Strength on the Formation of Polyelectrolyte Complexes Based on Poly(methacrylic acid) and Chitosan[J]. *Biomacromolecules*,2006,**7**:1245-1252.
- [7] Chen S L, Liu M Z, Jin S P, *et al.* Synthesis and Swelling Properties of pH-Sensitive Hydrogels Based on Chitosan and Poly(methacrylic acid) Semi-interpenetrating Polymer Network[J]. *J Appl Polym Sci*,2005,**98**:1720-1726.
- [8] Chen S L, Liu M Z, Jin S P, *et al.* Structure and Properties of the Polyelectrolyte Complex of Chitosan with Poly(methacrylic acid)[J]. *Polym Int*,2007,**56**:1305-1312.
- [9] YAO Pingjia, WANG Huayu, JIANG Linbin, *et al.* Preparation of Chitosan-MAA Radiation Graft Copolymers and Its Application[J]. *Technol Dev Chem Ind*,2005,**34**(1):9-11 (in Chinese).
姚评佳,王华瑜,蒋林斌,等. 壳聚糖辐射接枝 MAA 共聚物的制备及应用[J]. *化工技术与开发*,2005,**34**(1):9-11.
- [10] El-Tahlawy K F, El-Rafie S M, Aly A S. Preparation and Application of Chitosan/poly(methacrylic acid) Graft Copolymer[J]. *Carbohydr Polym*,2006,**66**(2):176-183.
- [11] Anirudhan T S, Rijith S, Tharun A R. Adsorptive Removal of Thorium (IV) from Aqueous Solutions Using Poly(methacrylic acid)-grafted Chitosan/bentonite Composite Matrix: Process Design and Equilibrium Studies[J]. *Colloids Surf A*,2010,**368**:13-22.
- [12] Anirudhan T S, Rijith S. Synthesis and Characterization of Carboxyl Terminated Poly(methacrylic acid) Grafted Chitosan/bentonite Composite and Its Application for the Recovery of Uranium(VI) from Aqueous Media[J]. *J Environ Radioact*,2012,**106**:8-19.
- [13] Gülay Bayramoğlu, Gülsüm Ekici, Necati Beşirli, *et al.* Preparation of Ion-exchange Beads Based on Poly(methacrylic acid) Brush Grafted Chitosan Beads: Isolation of Lysozyme from Egg White in Batch System[J]. *Colloids Surf A*,2007,**310**:68-77.
- [14] Huang M, Shen W, Fang Y. Synthesis of a Novel Chitosan Derivative Having Poly(ethylene oxide) Side Chains in Aqueous Reaction Media[J]. *React Funct Polym*,2005,**65**:301-308.
- [15] JIAO Jian, LEI Weiyuan. Polymer Structure Properties and Testing[M] Beijing: Chemical Industry Press,2003:710 (in Chinese).
焦剑,雷渭媛. 聚合物结构性能与测试[M]. 北京:化学工业出版社,2003:710.
- [16] Shu X Z, Zhu K J, Song W H. Novel pH-Sensitive Citrate Crosslinked Chitosan Film for Drug Controlled Release[J]. *Int J Pharm*,2001,**212**:19-28.
- [17] Shantha K L, Bala U, Rao K P. Tailor-made Chitosans for Drug Delivery[J]. *Eur Polym J*,1995,**31**:377-382.
- [18] Yazdani-Pedram M, Tapia C, Retuert J, *et al.* Synthesis and Unusual Swelling Behavior of Combined Cationic/non-ionic Hydrogels Based on Chitosan[J]. *Macromol Biosci*,2003,**3**:577-581.
- [19] Holappa S, Andersson T, Kantonen L, *et al.* Soluble Polyelectrolyte Complexes Composed of Poly(ethylene oxide)-block-poly(sodium methacrylate) and Poly(methacryloyloxyethyl Trimethylammonium Chloride)[J]. *Polymer*,2003,**44**:7907-7916.
- [20] Chen S L, Liu M Z, Jin S P, *et al.* Preparation of Ionic-crosslinked Chitosan-based Gel Beads and Effect of Reaction Conditions on Drug Release Behaviors[J]. *Int J Pharm*,2008,**349**:180-187.
- [21] HUANG Qiongyu, ZHANG Mingxia, LIU Fang, *et al.* Preparation and Performance of Chitosan-polyvinyl Alcohol-sodium Tripolyphosphate Complex Microparticles[J]. *Chinese J Appl Chem*,2010,**27**(1):21-26 (in Chinese).
黄琼瑜,张明霞,刘芳,等. 壳聚糖/聚乙烯醇/三聚磷酸钠三元复合微球的制备及其表征[J]. *应用化学*,2010,**27**(1):21-26.
- [22] Matsumoto H, Yako H, Minagawa M, *et al.* Characterization of Chitosan Nanofiber Fabric by Electrospray Deposition: Electrokinetic and Adsorption Behavior[J]. *J Colloid Int Sci*,2007,**310**:678-681.
- [23] Huang J J, Wigent R J, Bentzley C M, *et al.* Nifedipine Solid Dispersion in Microparticles of Ammonio Methacrylate Copolymer and Ethylcellulose Binary Blend for Controlled Drug Delivery: Effect of Drug Loading on Release Kinetics[J].

Int J Pharm, 2006, **319**:44-54.

Preparation and Drug Release Behavior of Chitosan Grafted Poly(methacrylic acid) Gel Bead

CHEN Shilan^{a,b,*}, LIU Mingzhu^b, LU Shaoyu^b, JIN Shuping^b, CHEN Yong^b

(^a*College of Chemistry and Chemical Engineering, Chongqing University of Science & Technology, Chongqing 401331, China;*

^b*College of Chemistry and Chemical Engineering, Lanzhou University, Lanzhou 730000, China*)

Abstract Chitosan grafted poly(methacrylic acid) (CS-*g*-PMAA) was synthesized using methacrylic acid and chitosan as precursors and cerium ammonium nitrate as initiator. Products with different grafting degree were characterized by means of FTIR, ¹H NMR and elemental analysis. Drug-loaded beads made from the as-prepared copolymers were fabricated by combining ionic-crosslink with chemical-crosslink using trisodium citrate and glutaraldehyde as crosslinking agent, respectively. The beads have a core-shell structure as revealed from scanning electron microscopy. The release behaviors of model drug incorporated in the beads were monitored using UV/Vis spectrophotometer and found to be dependent on pH and NaCl content. The results show that the drug release rate is slowest for CS-*g*-PMAA beads with grafting fraction(G_g) of 12.21%. The total drug release fraction for the CS-*g*-PMAA beads is 44.18% at pH = 1.8 and is less than that of CS beads, which is 65.24%. Therefore, the grafting of CS could improve the drug release behavior. In addition, CS-*g*-PMAA beads have higher enzymatic stability than that of CS beads.

Keywords chitosan, methacrylic acid, graft copolymerization, drug release, core-shell structure