

文章编号:1008-1542(2021)01-0060-07

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



盐酸二甲双胍 pH 敏感性水凝胶微球的制备

谢英花, 刘朝霞, 张梅梅, 张冬梅

(河北科技大学化学与制药工程学院, 河北石家庄 050018)

摘要:为减轻盐酸二甲双胍对胃的刺激, 实现其在肠道内的释放, 以盐酸二甲双胍为主药, 壳聚糖、海藻酸钠为复合载体, 筛选盐酸二甲双胍 pH 敏感性水凝胶微球的最佳处方及制备工艺, 并对其 pH 敏感性及体外释药特性进行了考察。通过单因素试验及正交试验优化处方工艺, 利用扫描电镜进行结构表征, 紫外分光光度法测定载药量及包封率, 转篮法研究释放度。结果表明, 盐酸二甲双胍 pH 敏感性水凝胶微球的优选处方如下: 壳聚糖与海藻酸钠的总浓度为 2% (质量体积比), 海藻酸钠与壳聚糖的质量比为 1:1, 药物与海藻酸钠的质量比为 2:5, 氯化钙的交联浓度为 3.5% (质量体积比); 盐酸二甲双胍 pH 敏感性水凝胶微球在人工胃液中 6 h 累积释放度小于 4%, 在人工肠液中 6 h 累积释放度最大可达 96.4%。所制备的盐酸二甲双胍 pH 敏感性水凝胶微球处方工艺稳定可靠, 水凝胶微球机械强度高, 生物降解性和稳定性好, 是一种新型结构的盐酸二甲双胍给药系统。

关键词:药剂学; 盐酸二甲双胍; 海藻酸钠/壳聚糖; pH 敏感性; 水凝胶; 微球

中图分类号: O175.8; R944

文献标识码: A

doi: 10.7535/hbkd.2021yx01008

Preparation of metformin hydrochloride loaded pH-sensitive hydrogel microspheres

XIE Yinghua, LIU Zhaoxia, ZHANG Meimei, ZHANG Dongmei

(School of Chemical and Pharmaceutical Engineering, Hebei University of Science and Technology, Shijiazhuang, Hebei 050018, China)

Abstract: In order to avoid the irritation of metformin hydrochloride to the stomach and realize its release in the intestine, with metformin hydrochloride as the main drug and chitosan/sodium alginate as the composite support, the optimal formulation and preparation technology of metformin hydrochloride loaded pH-sensitive hydrogel microspheres were selected, and the pH-sensitivity and in vitro drug release characteristics were investigated. The formulation and process were optimized by single factor

收稿日期: 2020-07-18; 修回日期: 2020-10-15; 责任编辑: 张士莹

基金项目: 国家自然科学基金(81872770, 51205204); 河北省高等学校科学技术研究重点项目(ZD2017032); 河北省大学生创新创业训练计划项目(201810082027)

第一作者简介: 谢英花(1977—), 女, 河北衡水人, 副教授, 博士, 主要从事药物新剂型及药理学方面的研究。

E-mail: xieyinghua@163.com

谢英花, 刘朝霞, 张梅梅, 等. 盐酸二甲双胍 pH 敏感性水凝胶微球的制备[J]. 河北科技大学学报, 2021, 42(1): 60-66.

XIE Yinghua, LIU Zhaoxia, ZHANG Meimei, et al. Preparation of metformin hydrochloride loaded pH-sensitive hydrogel microspheres [J]. Journal of Hebei University of Science and Technology, 2021, 42(1): 60-66.

test and orthogonal test. The morphology was characterized by SEM. The entrapment efficiency and drug-loaded amount were determined by UV. The release degree was studied by rotating basket method. The results show that the optimized prescription is as following: chitosan and sodium alginate with a total concentration of 2% (mass-volume ratio), mass ratio of sodium alginate to chitosan = 1 : 1, mass ratio of drug to sodium alginate = 2 : 5, and 3.5% CaCl₂ (mass-volume ratio). The cumulative release rate is less than 4% in artificial gastric juice within 6 h, and up to 96.4% in artificial intestinal juice within 6 h. The formulation and process are stable and reliable, and the hydrogel microspheres have high mechanical strength, good biodegradability and stability. So it is a new metformin hydrochloride delivery system.

Keywords: pharmaceuticals; metformin hydrochloride; sodium alginate/chitosan; pH sensitivity; hydrogel; microspheres

盐酸二甲双胍为双胍类口服降糖药,多年来一直是肥胖及 2 型糖尿病患者的首选用药^[1],但盐酸二甲双胍的生物半衰期较短(2~3 h),一般需要大剂量使用或频繁给药(2~3 次/d),因而易产生一定程度的不良反应,常见为胃肠道不良反应(如恶心、呕吐、食欲减退等)^[2-3]。研究表明,口服盐酸二甲双胍在胃中吸收较少,主要在小肠的中上部吸收(即十二指肠和空肠,结肠段吸收较少)^[4]。为减轻盐酸二甲双胍对胃的刺激,实现其在肠道内释放,本实验以盐酸二甲双胍为主药,壳聚糖、海藻酸钠为复合载体,制备盐酸二甲双胍 pH 敏感性水凝胶微球,并对其 pH 敏感性及体外释药特性等进行考察,以期获得一种新型结构的盐酸二甲双胍给药系统。

1 实验材料

1.1 仪器

DF-1010S 型集热式恒温加热磁力搅拌器,河南巩义市予华仪器有限责任公司提供;101-2A 型电热鼓风干燥箱,天津市泰斯特仪器有限公司提供;ZRS-8G 智能溶出测试仪,天津市鑫洲科技有限公司提供;Genesys 10s UV-VIS 紫外可见分光光度计,赛默飞世尔科技公司提供;AL204 型电子天平,梅特勒-托利多仪器有限公司提供;KQ5200B 型超声波清洗器,江苏昆山市超声仪器有限公司提供;LGJ-10 冷冻干燥机,北京四环科学仪器厂提供;烧杯,玻璃棒,表面皿,滤膜,滤器,注射器等。

1.2 试剂

海藻酸钠,天津市博迪化工有限公司提供;盐酸二甲双胍,山东科源制药有限公司提供;无水氯化钙,天津市永大化学试剂有限公司提供;冰乙酸,天津市永大化学试剂有限公司提供;壳聚糖,国药集团化学试剂有限公司提供,脱乙酰度 $\geq 90.0\%$;磷酸二氢钾,天津市永大化学试剂有限公司提供;氢氧化钠,天津市大陆化学试剂厂提供;盐酸,国药集团化学试剂有限公司提供;实验用水为蒸馏水。

2 方法与结果

2.1 盐酸二甲双胍分析方法的建立

按紫外分光光度法,在 200~400 nm 范围内扫描。发现盐酸二甲双胍在 233 nm 处有最大吸收,所用辅料在此无吸收,故选择 233 nm 作为测定波长。盐酸二甲双胍在 2.0~15.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 范围内,吸光度(Y)与药物浓度(X)线性关系良好,回归方程为 $Y=0.074X+0.0017$, $R^2=0.9999$ ($n=6$),精密度 RSD 值为 0.28% ($n=5$),回收率 RSD 值为 0.56% ($n=6$),稳定性试验 RSD 值为 0.37% ($n=6$)。结果表明,该分析方法快速、准确、灵敏度高、重复性好。

2.2 单因素试验

2.2.1 制备工艺

混合液 I:精密称量适量海藻酸钠,放入烧杯中加入蒸馏水,在恒温磁力搅拌下至全溶,然后加入盐酸二甲双胍,继续搅拌至全溶。

混合液 II:将 1 mL 乙酸溶于 50 mL 容量瓶中,用蒸馏水定容,配制成体积分数为 2% 的乙酸溶液。将适量壳聚糖加入配好的乙酸溶液中,恒温磁力搅拌下至全溶。

根据相关文献,进行了 3 种制备工艺的筛选。

工艺 1 将适量体积的溶液 I 和 II 混合,恒温磁力搅拌 30 min,得到混合液 III。将适量氯化钙溶于 200 mL 蒸馏水中,全溶后,将混合液 III 用注射器滴入氯化钙水溶液中,滴完搅拌 10 min,静置 30 min,过滤,

水洗,干燥。

工艺2 在混合液II中加入适量氯化钙,得到混合液III,在搅拌条件下,将混合液I缓慢滴加到混合液III中,滴加完毕后,搅拌10 min,过滤,水洗,干燥。

工艺3 在搅拌条件下,将混合液I缓慢滴加到混合液II中,混合均匀后,加热30 min,加入适量氯化钙,快速搅匀,密封,静置。

观察所得产品外观发现:工艺1可得到外形较好的凝胶球,外观形态见图1;工艺2和工艺3得到的产品几乎不分层,不易分离得到水凝胶,因此按工艺1进行盐酸二甲双胍pH敏感性水凝胶微球的制备。

2.2.2 干燥方法

盐酸二甲双胍pH敏感性水凝胶微球经室温或烘箱干燥后为微黄色水凝胶颗粒,结构较紧密,硬度较大,形状不规则。而经真空冷冻干燥后,水凝胶球呈白色,结构较疏松,基本保持球形,未发生明显的皱缩。由于冷冻干燥制品的体积基本不变,极易溶于水而恢复原状,可在最大程度上防止干燥物质理化和生物学方面的变性,故选用真空冷冻干燥方法进行盐酸二甲双胍pH敏感性水凝胶微球的制备。

2.2.3 壳聚糖与海藻酸钠的总浓度(质量体积比,下同)

以壳聚糖与海藻酸钠的总浓度为变量,其他因素不变,按照优选工艺1制备盐酸二甲双胍pH敏感性水凝胶微球。结果显示:壳聚糖与海藻酸钠的总浓度为1%时,所得水凝胶较稀,滴加呈无定形态;2%时,可得凝胶微球,外形较圆整;3%时,可得成形性较好的凝胶微球,且弹性增加;4%时,壳聚糖溶解时间延长,所得水凝胶黏稠度增加,凝胶球较好;5%时,所得到的壳聚糖溶液含有未溶解的小块,得到的混合溶液黏稠度太大,无法滴加形成凝胶微球。综上所述,确定海藻酸钠与壳聚糖的总浓度考察范围为2%~4%。

2.2.4 海藻酸钠与壳聚糖的质量比

以海藻酸钠和壳聚糖的质量比为变量,其他因素不变,按照优选工艺1制备盐酸二甲双胍pH敏感性水凝胶微球。结果显示:海藻酸钠和壳聚糖的质量比为1:3时,所得凝胶微球颜色发白,形状不规则,成形性较差;质量比为1:2时,所得凝胶微球成形性仍较差,大小不均一;质量比为1:1时,可得到完整的凝胶微球,外形较圆整;质量比为2:1时,得到的凝胶微球成形性较好,弹性较1:1时增强;质量比为3:1时,得到的混悬液黏稠度降低,凝胶微球的颜色偏淡黄色,基本符合要求;质量比为4:1时,得到的混悬液黏稠度降低,较难得到凝胶微球。综上所述,确定海藻酸钠与壳聚糖的质量比考察范围为1:1~3:1。

2.2.5 氯化钙浓度(质量体积比,下同)

以氯化钙浓度(0.5%,1.0%,1.5%,2.0%,2.5%,3.5%,4.0%,4.5%)为变量,其他因素不变,按照优选工艺1制备盐酸二甲双胍pH敏感性水凝胶微球。结果显示,氯化钙浓度范围为1.5%~3.5%时,所得凝胶微球的成形性及弹性较好。

2.3 正交试验

2.3.1 因素与水平

以壳聚糖与海藻酸钠总浓度(A)、海藻酸钠与壳聚糖质量比(B)、药物与海藻酸钠质量比(C)、氯化钙浓度(D)为考察因素,各因素水平设计见表1,依照 $L_9(3^4)$ 正交表进行试验,以药物包封率、载药量及pH敏感性为评价指标,对方剂进行优选,确定最佳参数。载药量 = $(m_{\text{凝胶中包封药物}}/m_{\text{干燥水凝胶}}) \times 100\%$,包封率 = $(m_{\text{凝胶中包封药物}}/m_{\text{处方药物}}) \times 100\%$,pH敏感性 = $(C_{3\text{h肠液中药物}} - C_{3\text{h胃液中药物}})/C_{8\text{h肠液中药物}} \times 100\%$,综合评分 = 包封率 $\times 0.35$ + 载药量 $\times 0.35$ + pH敏感性 $\times 0.30$ 。

表1 正交因素水平表

Tab.1 Orthogonal test factors and levels table

水平	因素 A/%	因素 B	因素 C	因素 D/%
1	2	1:1	2:5	1.5
2	3	2:1	3:5	2.5
3	4	3:1	4:5	3.5



图1 水凝胶微球外观形态

Fig.1 Appearance of hydrogel microspheres

2.3.2 正交试验结果

正交试验结果见表 2,方差分析结果见表 3。由表 2 可知,各因素的影响顺序为 $B > A > D > C$,最佳处方为 A1B1C1D3,即壳聚糖与海藻酸钠的总浓度为 2%,海藻酸钠与壳聚糖的质量比为 1:1,药物与海藻酸钠的质量比为 2:5,氯化钙的交联浓度为 3.5%。由表 3 可知,4 种因素对载药量、包封率及 pH 敏感性均无显著性影响。按优选的处方制备 3 批样品,进行验证试验,结果如表 4 所示。

表 2 正交试验结果表

Tab.2 Orthogonal test results

试验号	因素 A	因素 B	因素 C	因素 D	载药量/%	包封率/%	pH 敏感性/%	综合评分
1	1	1	1	1	8.61	68.51	77.67	50.29
2	1	2	2	2	9.37	41.52	80.34	41.91
3	1	3	3	3	10.64	34.42	84.25	41.05
4	2	1	2	3	3.56	56.60	82.04	45.67
5	2	2	3	1	9.62	27.23	71.50	34.35
6	2	3	1	2	2.47	29.65	75.38	33.86
7	3	1	3	2	12.89	51.51	78.36	46.05
8	3	2	1	3	9.89	54.37	75.72	45.21
9	3	3	2	1	14.05	43.64	71.78	41.73
X_1	133.25	142.01	129.36	126.37				
X_2	113.87	121.47	129.31	121.82				
X_3	132.98	116.63	121.44	131.92				
K_1	44.42	47.34	43.12	42.12				
K_2	37.96	40.49	43.10	40.61				
K_3	44.33	38.88	40.48	43.97				
R	6.46	8.46	2.64	3.37				

表 3 方差分析结果

Tab.3 Variance analysis results

方差来源	离差平方和	自由度	均方	F	P
因素 A	82.32	2	41.16	5.95	>0.05
因素 B	121.06	2	60.53	8.75	>0.05
因素 C	13.83	2	6.92	1.00	>0.05
因素 D	17.07	2	8.53	1.23	>0.05

注: $F_{0.05}(2,2)=19, F_{0.01}(2,2)=99$ 。

表 4 水凝胶微球制备处方验证结果

Tab.4 Verification results of prescription for preparation of hydrogel microspheres

序号	载药量/%	包封率/%	pH 敏感性/%
1	11.85	57.61	77.31
2	11.26	58.43	76.25
3	11.47	56.24	75.12
均值	11.53	57.43	76.23

2.4 盐酸二甲双胍 pH 敏感性水凝胶微球的性能研究

2.4.1 电镜扫描

将制备的盐酸二甲双胍 pH 敏感性水凝胶微球先预冻 2 h,然后放入真空干燥机中,干燥 24 h,得到疏松白色干燥的水凝胶颗粒,在扫描电镜下观察发现,盐酸二甲双胍 pH 敏感性水凝胶微球形态较好,凝胶球表面不平整,有皱褶,部分有凹陷,电镜照片如图 2 所示。

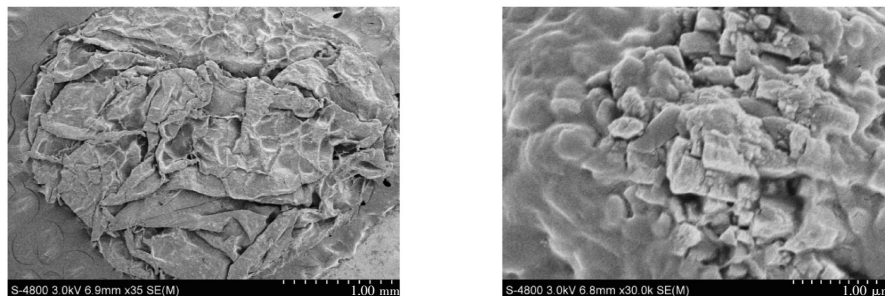


图 2 水凝胶微球电镜照片

Fig.2 SEM images of hydrogel microspheres

2.4.2 溶胀性能观察

称取一定量的盐酸二甲双胍 pH 敏感性水凝胶微球, 分别置于人工胃液 (pH 值为 1.5) 和人工肠液 (pH 值为 6.8) 中, 隔一定时间取出 (用滤纸吸干凝胶微球表面的水分) 称重, 计算其溶胀度 (SR), $SR = (m - m_0) / m_0 \times 100$, 其中 m 为溶胀后水凝胶微球质量 (g), m_0 为溶胀前水凝胶微球质量 (g)。结果如图 3 所示。

由图 3 可知, 所制得的盐酸二甲双胍 pH 敏感性水凝胶微球在人工胃液中的溶胀度在 204%~251% 范围内, 而在人工肠液中, 随着溶胀时间的延长, 溶胀度明显增大, 在 4 h 时可达 3 389%, 说明所制得的盐酸二甲双胍 pH 敏感性水凝胶微球具有良好的 pH 敏感性。

2.4.3 不同 pH 环境下体外药物溶出研究

参照《中华人民共和国药典》2015 年版中溶出度与释放度测定法进行盐酸二甲双胍 pH 敏感性水凝胶微球的体外释放度试验, 分别以 pH 值 1.5, 2.5, 4.5, 6.8, 7.4 和 8.0 的磷酸盐缓冲溶液为溶出介质, 精密称取一定量盐酸二甲双胍 pH 敏感性水凝胶微球, 置于溶出介质中, 每隔一定时间取样, 测定累积释放度, 结果如图 4 所示。

由图 4 可知, 盐酸二甲双胍 pH 敏感性水凝胶微球在不同 pH 磷酸盐缓冲溶液中的累积释放度差异明显, 在酸性条件下 6 h 累积释放度小于 20%, 而在碱性条件下 6 h 累积释放度均大于 80%, 其中在 pH 值为 6.8 的磷酸缓冲溶液中 6 h 累积释放度最大可达 97.3%。这说明所制得的盐酸二甲双胍 pH 敏感性水凝胶微球具有良好的 pH 敏感性。

2.4.4 药物在模拟胃肠环境中的连续释放研究

精密称取一定量的盐酸二甲双胍 pH 敏感性水凝胶微球和盐酸二甲双胍肠溶片, 首先置于模拟人工胃液 (pH 值为 1.5) 中 4 h, 然后转移至模拟人工肠液 (pH 值为 6.8) 中 8 h, 定时取样测定其释放情况。结果如图 5 所示。

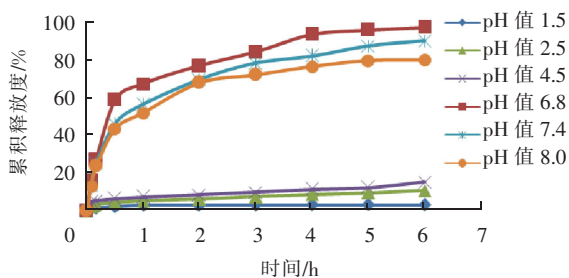


图 4 盐酸二甲双胍 pH 敏感性水凝胶微球在不同磷酸盐缓冲溶液中的累积释放曲线

Fig.4 Drug release profiles of metformin hydrochloride loaded pH-sensitive hydrogel microspheres in different phosphate buffer solutions

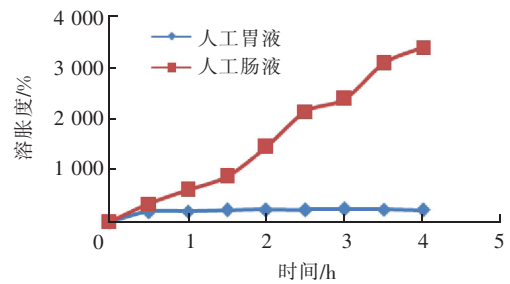


图 3 盐酸二甲双胍 pH 敏感性水凝胶微球在人工胃液和人工肠液中的溶胀度

Fig.3 Swelling characteristics of metformin hydrochloride loaded pH-sensitive hydrogel microspheres in artificial gastric juice and artificial intestinal juice

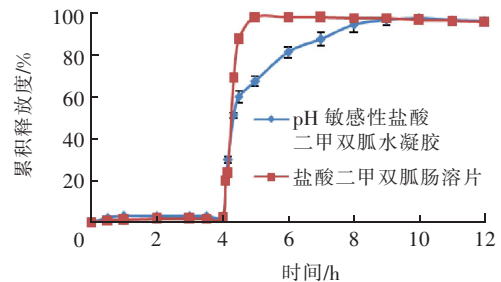


图 5 盐酸二甲双胍 pH 敏感性水凝胶微球和盐酸二甲双胍肠溶片连续累积释放曲线

Fig.5 Sequential release curves of metformin hydrochloride loaded pH-sensitive hydrogel microspheres and metformin hydrochloride enteric-coated tablets

由图 5 可知, 盐酸二甲双胍肠溶片和盐酸二甲双胍 pH 敏感性水凝胶微球在人工胃液中 4 h 的平均累积释放度小于 4%, 转移到人工肠液中, 盐酸二甲双胍肠溶片 1 h 即达到 98% 的最高累积释放值, 盐酸二甲双胍 pH 敏感性水凝胶微球 6 h 达到 96.4% 的最高累积释放值。因此, 本实验制备的盐酸二甲双胍 pH 敏感性水凝胶微球具有明显的 pH 敏感性, 释放曲线平缓, 可以作为 pH 敏感性肠道释药系统, 持续、稳定释放药物。

3 讨论与结论

1) pH 敏感性水凝胶是指可随外界 pH 值变化改变其溶胀或消溶胀作用的凝胶^[5-6], 能根据人体胃肠道 pH 值递增的特点收缩或溶胀, 控制药物在体内的释放^[7-8]。水凝胶微球机械强度高, 生物降解性、稳定性好, 是很有前途的缓控释给药载体。

2) 本实验以壳聚糖、海藻酸钠为载体, 制备了盐酸二甲双胍 pH 敏感性水凝胶微球。海藻酸钠为天然存在的多糖, 具有生物相容性和生物降解性特点^[9], 并对 pH 值等条件敏感, 作为药物载体广泛应用于药学、食品、生物技术等领域^[10-11]。在溶液状态下, 海藻酸钠能与金属离子如 Ca^{2+} 等发生化学反应, 金属离子将 Na^{+} 置换出来, 并将海藻酸钠的长分子链维系在一起形成凝胶。海藻酸钠液滴与氯化钙形成海藻酸钙凝胶微球的过程是溶胶-凝胶相转移过程。但单一的海藻酸钙凝胶机械性能差、易降解, 遇水会大量溶胀, 导致不可控制和药物活性成分的释放。为了增强凝胶强度, 更好地控制药物释放, 可引入壳聚糖对海藻酸钙凝胶进行处理。海藻酸盐的分子链上有大量羧基, 是阴离子聚合物, 与阳离子聚合物结合时会发生复合凝聚, 形成复合凝胶^[12]。而直链聚阳离子多糖壳聚糖无毒, 生物相容性好, 易生物降解, 具有良好的成膜性, 其侧链结构中含有大量的伯氨基^[13-18]。因此, 海藻酸钠可以与壳聚糖通过静电相互作用形成复合凝胶。该凝胶在人工胃液中处于收缩状态, 负载的药物释放速度慢, 释放量较少, 但在人工肠液中吸水溶胀, 药物释放速度较快, 释放较完全, 可实现药物的控制释放^[19-22]。

3) 本实验在单因素试验基础上, 以包封率、载药量及 pH 敏感性的综合评分为指标, 通过正交试验筛选出了盐酸二甲双胍 pH 敏感性水凝胶微球的最佳处方, 按照最佳处方制备的盐酸二甲双胍 pH 敏感性水凝胶微球的载药量、包封率及 pH 敏感性较高, 处方与工艺重复性良好。体外释放度试验显示, 制备的盐酸二甲双胍 pH 敏感性水凝胶微球在人工胃液中 4 h 的平均累积释放度小于 4%, 服用后可有效减少药物在胃部的释放; 转移到人工肠液中, 盐酸二甲双胍 pH 敏感性水凝胶微球 6 h 平均累积释放度达到 96.4%, 表明药物转运至肠道碱性环境后可以实现持续、稳定释放。

4) 本实验根据盐酸二甲双胍的特点制备了 pH 敏感性水凝胶微球, 使盐酸二甲双胍在胃中不释放, 进入小肠后缓慢释放, 减轻了药物对胃的刺激, 提高了药物疗效, 降低了不良反应, 具有重要的临床意义。然而, 本研究尚未对盐酸二甲双胍 pH 敏感性水凝胶微球经口服后在体内的释放规律进行探索, 有待今后加以深入研究。

参考文献/References:

- [1] 母义明, 李春霖, 纪立农, 等. 二甲双胍临床应用专家共识(2018 年版)[J]. 中国糖尿病杂志, 2019, 27(3): 161-173.
MU Yiming, LI Chunlin, JI Linong, et al. Chinese experts consensus statement on metformin in the clinical practice: 2018 updated[J]. Chinese Journal of Diabetes, 2019, 27(3): 161-173.
- [2] 宦立娟, 郑春丽, 樊丽雅, 等. 复方盐酸二甲双胍肠溶缓释微丸的制备[J]. 药学与临床研究, 2015, 23(2): 119-122.
HUAN Lijuan, ZHENG Chunli, FAN Liya, et al. Preparation of compound metformin hydrochloride enteric-coated and sustained-release pellets[J]. Pharmaceutical and Clinical Research, 2015, 23(2): 119-122.
- [3] 谢英花, 胡易, 马燕山, 等. 盐酸二甲双胍缓释骨架微丸的研制[J]. 河北科技大学学报, 2013, 34(3): 224-229.
XIE Yinghua, HU Yi, MA Yanshan, et al. Preparation of metformin hydrochloride sustained-release matrix pellets[J]. Journal of Hebei University of Science and Technology, 2013, 34(3): 224-229.
- [4] HU L D, LIU Y, TANG X, et al. Preparation and in vitro/in vivo evaluation of sustained-release metformin hydrochloride pellets[J]. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 2006, 64(2): 185-192.
- [5] YANG F L, ZHAO X Y, CHANG C, et al. Preparation and in vitro release of pH sensitive floating hydrogels for ligustrazine phosphate[J]. Northwest Pharmaceutical Journal, 2018, 33(6): 778-780.
- [6] 崔玉琴, 赵莺歌, 田瑞琼, 等. 羧甲基壳聚糖接枝聚丙烯酸水凝胶的制备及体内外评价[J]. 河北科技大学学报, 2015, 36(5): 504-510.
CUI Yuqin, ZHAO Yingge, TIAN Ruiqiong, et al. Preparation of carboxymethyl chitosan grafted polyacrylic acid hydrogel and its evaluation in vitro and in vivo[J]. Journal of Hebei University of Science and Technology, 2015, 36(5): 504-510.
- [7] RIZWAN M, YAHYA R, HASSAN A, et al. pH sensitive hydrogels in drug delivery: Brief history, properties, swelling, and release mechanism, material selection and applications[J]. Polymers, 2017, 9(4): 137.
- [8] 游翠玉, 赵暖暖, 李莎, 等. 氯化可的松琥珀酸钠结肠靶向 pH 敏感型水凝胶的制备及其靶向性研究[J]. 中国现代应用药学, 2019, 36(16): 2044-2048.
YOU Cuiyu, ZHAO Nuannuan, LI Sha, et al. Preparation of colon-targeting pH-sensitive hydrogel of hydrocortisone sodium succinate

- and experiment about colon-targeting[J]. Chinese Journal of Modern Applied Pharmacy, 2019, 36(16):2044-2048.
- [9] WANG J C, YING X G, LIU J Q, et al. Controlled mechanical and swelling properties of urethane acrylate grafted calcium alginate hydrogels[J]. International Journal of Biological Macromolecules, 2015, 81:11-16.
- [10] ABDEL-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.
- [11] HUA S B, MA H Z, XUN L, et al. pH-sensitive sodium alginate/poly(vinyl alcohol) hydrogel beads prepared by combined Ca^{2+} crosslinking and freeze-thawing cycles for controlled release of diclofenac sodium[J]. International Journal of Biological Macromolecules, 2010, 46(5):517-523.
- [12] 贺云霞. 双氯芬酸钠壳聚糖-海藻酸钠缓释微球的研究及体内相关性评价[D]. 沈阳: 沈阳药科大学, 2004.
HE Yunxia. Studies on Diclofenac Sodium Chitosan/Alginate Sustained-Release Microspheres and Evaluation of in Vivo-in Vitro Correlation[D]. Shenyang: Shenyang Pharmaceutical University, 2004.
- [13] 毕玉水. 时间控制/pH 依赖型盐酸黄连素结肠给药系统的控释性能[J]. 材料导报 B: 研究篇, 2018, 32(6):1973-1977.
BI Yushui. Controlled release properties of a time-controlled/pH-dependent colonic drug delivery system for berberine hydrochloride[J]. Materials Review B: Research Papers, 2018, 32(6):1973-1977.
- [14] DU H, LIU M, YANG X, et al. The design of pH-sensitive chitosan-based formulations for gastrointestinal delivery[J]. Drug Discovery Today, 2015, 20:1004-1011.
- [15] EL-MAHROUK G M, ABOUL-EINIEN M H, MAKHLOUF A I. Design, optimization, and evaluation of a novel metronidazole-loaded gastro-retentive pH-sensitive hydrogel[J]. AAPS Pharm Sci Tech, 2016, 17(6):1285-1297.
- [16] SHAHZAD S, YAR M, SIDDIQI S A, et al. Chitosan-based electrospun nanofibrous mats, hydrogels and cast films; novel anti-bacterial wound dressing matrices[J]. Journal of Materials Science: Materials in Medicine, 2015, 26(3):136.
- [17] PILLAI C K S, PAUL W, SHARMA C P. Chitin and chitosan polymers: Chemistry, solubility and fiber formation[J]. Progress in Polymer Science, 2009, 34(7):641-678.
- [18] BAKHTIARI S S E, KARBASI S, TABRIZI S A H, et al. Chitosan/MWCNTs composite as bone substitute: Physical, mechanical, bio-activity, and biodegradation evaluation[J]. Polymer Composites, 2019, 40(sup2):E1622-E1632.
- [19] SHU X Z, ZHU K J. The release behavior of brilliant blue from calcium-alginate gel beads coated by chitosan: The preparation method effect[J]. Eur J Pharm Biopharm, 2002, 53(2):193-201.
- [20] 蒋瑶, 王云红, 裴太蓉, 等. 壳聚糖-海藻酸钠靛玉红自微乳缓释微囊制备、评价及体外释放的研究[J]. 天然产物研究与开发, 2017, 29(7): 1171-1176.
JIANG Yao, WANG Yunhong, PEI Tairong, et al. Preparation, evaluation and in vitro release on chitosan alginate sustained release microcapsule of indirubin self microemulsion [J]. Natural Product Research and Development, 2017, 29(7): 1171-1176.
- [21] 王召, 尹明明, 陈福良. 阿维菌素 B2 海藻酸钠-壳聚糖包埋颗粒剂的制备及性能研究[J]. 农药学报, 2017, 19(6): 744-754.
WANG Zhao, YIN Mingming, CHEN Fuliang. Abamectin B2-loaded alginate-chitosan embedding granules: Preparation and characteristics[J]. Chinese Journal of Pesticide Science, 2017, 19(6): 744-754.
- [22] MAESTRELLI F, JUG M, CIRRI M, et al. Characterization and microbiological evaluation of chitosan-alginate microspheres for cefixime vaginal administration[J]. Carbohydrate Polymers, 2018, 192:176-183.