

DOI: 10.13801/j.cnki.fhclxb.20170310.002

磺胺嘧啶银/聚乙烯醇水凝胶复合材料的 制备及性能表征

高大千¹, 周新钦², 武振旭³, 王宗良¹, 章培标^{*1}

(1. 中国科学院长春应用化学研究所 生态环境高分子材料重点实验室, 长春 130022; 2. 中国科学院长春应用化学研究所 河南汇博医疗股份有限公司“创伤修复材料与再生医学研发中心”, 南阳 473000; 3. 吉林大学 药学院, 长春 130021)

摘要: 采用 e-Beam 电子辐射和冻融循环相结合的方法制备了磺胺嘧啶银(SD-Ag)/聚乙烯醇(PVA)水凝胶。研究了制备工艺对 PVA 水凝胶的性能的影响。通过拉伸性能测试、吸水率检测、SEM 和 FT-IR 等表征, 考察了 PVA 浓度(占总质量 5%~15%)、冻融与辐射处理等对 PVA 水凝胶拉伸强度、断裂伸长率、吸水性、凝胶含量和微观结构等的影响。结果表明: 随着 PVA 浓度增大, PVA 水凝胶的拉伸强度提高。当 PVA 浓度为 15%、辐射剂量为 25 kGy 时, 单独辐射、辐射后冻融及冻融后辐射三种工艺制备的 PVA 水凝胶拉伸强度分别为 0.023 MPa、0.048 MPa、0.028 MPa, 吸水率分别为 95%、45%、63%, 说明经冻融处理的水凝胶力学强度提高, 吸水率有所下降。然后, 选择适当的制备工艺并在 PVA 水凝胶中加入 SD-Ag, 考察了 SD-Ag/PVA 水凝胶的抑菌性能, 抑菌活性测试结果显示, 随着 SD-Ag 含量的增加, SD-Ag/PVA 水凝胶的抑菌效果增强, 而且其对革兰氏阴性菌(大肠杆菌)的抑菌效果优于其对革兰氏阳性菌(金黄色葡萄球菌)的抑菌效果。

关键词: 聚乙烯醇; 磺胺嘧啶银; 水凝胶; 抗菌敷料; e-Beam 电子辐射; 冻融处理

中图分类号: TB332 **文献标志码:** A **文章编号:** 1000-3851(2017)12-2668-06

Preparation and properties of sulfadiazine Ag/polyvinyl alcohol hydrogel composites

GAO Daqian¹, ZHOU Xinqin², WU Zhenxu³, WANG Zongliang¹, ZHANG Peibiao

(1. Key Laboratory of Polymer Ecomaterials, Changchun Institute of Applied Chemistry, Chinese Academy of Sciences, Changchun 130022, China; 2. Research & Development Center for Wound Repair Materials and Regenerative Medicine, Changchun Institute of Applied Chemistry, Chinese Academy of Sciences Huibo Medical, NanYang 473000, China; 3. School of Pharmaceutical Sciences, Jilin University, Changchun 130021, China)

Abstract: A series of sulfadiazine Ag(SD-Ag)/polyvinyl alcohol(PVA)hydrogel composites were prepared by e-Beam irradiation combining with freeze-thawing. The influence of preparation process of polyvinyl alcohol (PVA) hydrogel on its properties was investigated. The tensile strength, elongation at break, water absorption, gel content, morphologies of the surfaces and their relationships with the mass fraction of PVA and preparation process were characterized using tensile testing machine, SEM and FT-IR. The mechanical tests show that the tensile strength of PVA hydrogel increases with the mass fraction of PVA(5%–15%). When the mass fraction of PVA is 15%, and the irradiation doses is 25 kGy, the tensile strength of PVA hydrogel is 0.023 MPa, 0.048 MPa, 0.028 MPa and the water absorption is 95%, 45%, 63%, by e-Beam irradiation alone, freeze-thawing after irradiation and irradiation after freeze-thawing, respectively, which indicate that e-Beam irradiation combining with freeze-thawing increases the tensile strength and decreases the water absorption of the PVA hydrogel. The antibacterial activity of SD-Ag/PVA hydrogel was investigated after adding SD-Ag into the PVA hydrogel. The zones of inhibition show that the antibacterial activities can be enhanced with the mass fraction of SD-Ag increasing and that the composites have higher

收稿日期: 2017-01-01; 录用日期: 2017-01-22; 网络出版时间: 2017-03-10 15:38

网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.1801.TB.20170310.1538.004.html>

基金项目: 青年科学基金(51403197)

通讯作者: 章培标, 博士, 研究员, 博士生导师, 研究方向为再生医学材料 E-mail: zhangpb@ciac.ac.cn

引用格式: 高大千, 周新钦, 武振旭, 等. 磺胺嘧啶银/聚乙烯醇水凝胶复合材料的制备及性能表征[J]. 复合材料学报, 2017, 34(12): 2668-2673.

GAO Daqian, ZHOU Xinqin, WU Zhenxu, et al. Preparation and properties of sulfadiazine Ag/polyvinyl alcohol hydrogel composites[J]. Acta Materiae Compositae Sinica, 2017, 34(12): 2668-2673 (in Chinese).

antibacterial activity towards Gram-negative bacteria (*E. coli*) than Gram-positive bacteria (*S. aureus*).

Keywords: poly(vinyl alcohol); silver sulfadiazine; hydrogel; antimicrobial dressing; e-Beam irradiation; freeze-thawing treatment

水凝胶是一种三维网络结构的凝胶体^[1], 具有高吸水性、柔软、制备过程平稳和成分选择性大等诸多优点, 广泛应用于生物医用领域, 如组织工程支架、隐形眼镜、药物载体和医用敷料等^[2-3]。

聚乙烯醇(PVA)是聚醋酸乙烯酯水解的半结晶性高聚物, 因为其具有良好的生物可降解性和生物相容性, 且易于交联形成凝胶, 所以在生物医学和制药领域得到了广泛的关注^[4]。制备PVA水凝胶的方法包括^[5-6]: (1)化学交联法, 如聚丙烯酸作为交联剂等; (2)辐射交联法, 如采用 γ 射线、e-Beam电子射线或UV辐照等; (3)冻融交联法。其中辐射交联和冻融交联的方法不需要使用化学试剂^[7], 是绿色无污染的处理手段。

为了使PVA水凝胶敷料具备抗菌性能, 更好地促进伤口愈合, 通常需添加一些其他组分^[8-9]。磺胺嘧啶银(Ag-Sulfadiazine, SD-Ag)同时具备收敛作用和抗菌消炎作用, 对金黄色葡萄球菌、绿脓杆菌以及肺炎球菌等有很好的抗菌效果。在与组织接触时, 可缓慢释放出银和磺胺嘧啶, 即便在组织液浓度较大时, 也可以抑制细菌生长^[10-12]。因此, SD-Ag被广泛应用于烧烫伤创面、控制感染、促进创面结痂和愈合^[13]。

本研究采用辐射交联和冻融交联相结合的方法, 制备了SD-Ag/PVA复合水凝胶材料, 该方法实际可操作性强, 适用于企业大规模生产。研究了制备工艺对水凝胶力学性能、吸水性能和凝胶含量等的影响。采用SEM观察了不同工艺制备的水凝胶表面的微观形貌, 并通过红外表征了制备的SD-Ag/PVA水凝胶, 最后考察了SD-Ag/PVA水凝胶对革兰氏阴性菌和阳性菌的抑菌活性。

1 实验材料及方法

1.1 PVA水凝胶的制备工艺及性能测试

将PVA(迈瑞尔, 分子量145 000)在95℃时溶于去离子水, 浓度分别为5%、8%、10%、12%和15%。分别将20 mL溶液倒入培养皿, 室温静置24 h以去除气泡。制备水凝胶的工艺条件包括: (1)单独进行辐射处理(工艺a); (2)先进行一次冻融处理后再进行辐射处理(冻融后辐射, 工艺b); (3)先进行辐射处理后再进行一次冻融处理(辐射后冻融, 工艺c)。辐射剂量为25 kGy, 辐射速度为5 kGy/h。冻融条件为: -20℃冷

冻12 h, 室温解冻3 h。

依据国家标准GB/T 1040.1—2006^[14], 使用电子万能试验机对水凝胶进行拉伸性能测试, 加载速度为5 mm/min。

吸水性能测试: 称量样品初始质量 M_0 , 将试样浸泡于去离子水中, 于37℃浸泡24 h。去除试样表面的水, 称量质量设为 M_1 , 吸水率 $= (M_1 - M_0) \times 100\% / M_0$ 。

凝胶含量测试: 将水凝胶试样在100℃烘箱中烘干至恒重, 记为 M_1 。浸泡于去离子水中36 h, 然后置于烘箱中烘干至恒重, 记为 M_2 。凝胶含量 $= M_2 / M_1 \times 100\%$ 。

制备扫描电镜试样: 水凝胶在-80℃冷冻1 h后, 于-45℃冷冻干燥12 h。

1.2 SD-Ag/PVA复合水凝胶的制备及性能测试

选择PVA浓度为15%, 采用冻融后辐射的工艺(工艺b)制备复合水凝胶, 辐射剂量为25 kGy, 辐射速度为5 kGy/h。SD-Ag的添加量(与PVA固体质量比)分别为0、0.25%、5.00%、0.75%和1.00%。通过红外测试观察SD-Ag和SD-Ag/PVA水凝胶在辐射处理后基团结构的变化。通过水凝胶的抑菌实验考察了含有不同质量浓度SD-Ag的SD-Ag/PVA复合水凝胶对革兰氏阴性菌(大肠杆菌, *E. coli*)和革兰氏阳性菌(金黄色葡萄球菌, *S. aureus*)的抑菌活性。

2 结果与讨论

2.1 制备工艺对PVA水凝胶力学性能的影响

表1列出了PVA水凝胶的制备工艺。图1为PVA水凝胶的拉伸强度和断裂伸长率。由图1(a)可见, 随着PVA浓度的增加, PVA水凝胶的拉伸强度不断增强。经过冻融处理的水凝胶(工艺b和工艺c)拉伸强度高于单独辐射的水凝胶(工艺a), 当PVA浓度为15%时, 辐射后冻融(工艺c)与单独辐射制备的水凝胶(工艺a)相比拉伸强度增加了111.1%, 冻融后辐射与单独辐射的水凝胶相比, 拉伸强度增加了22.22%。并且辐射后冻融的PVA水凝胶力学性能要强于冻融后辐射(工艺b), 这可能是由于辐射后再冻融的工艺使水凝胶交联更加充分, 而先冻融处理时PVA已经具有了一定的交联度, 使分子链间活动能力相比于溶液时差, 因

表 1 PVA 水凝胶制备工艺

Table 1 Preparation process of PVA hydrogel

Process	Detail
Process a	e-Beam irradiation
Process b	Freeze-thawing then e-Beam irradiation
Process c	e-Beam irradiation then freeze-thawing

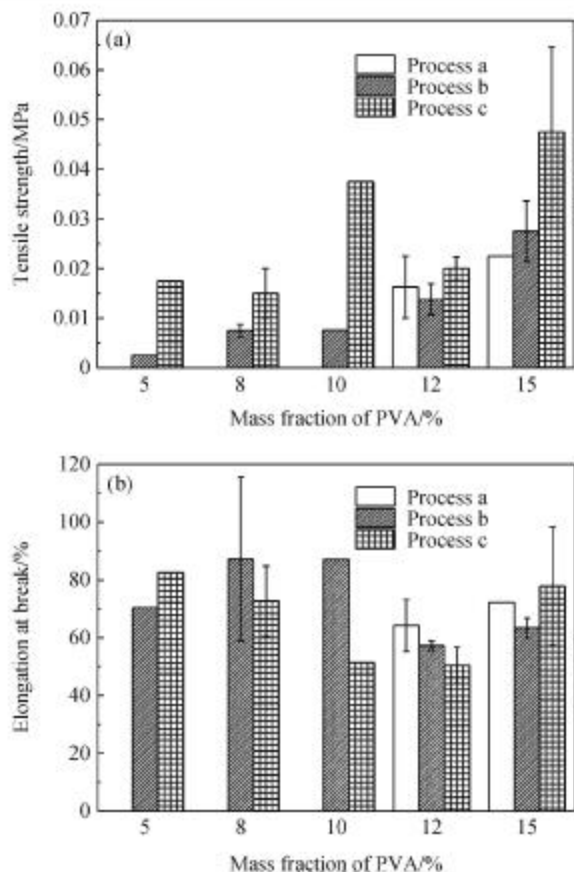


图 1 制备工艺对 PVA 水凝胶拉伸强度(a)和断裂伸长率(b)的影响
Fig.1 Effect of preparation process to tensile strength (a) and elongation at break (b) of PVA hydrogel

此,再辐射时交联不够充分,导致力学性能降低。而浓度过低时,直接辐射的水凝胶力学性能过低,无法采用拉伸试验机进行测试。从图1(b)可以看出,PVA水凝胶断裂伸长率都在40%以上,延展性较好。因此,需根据对水凝胶性能的实际需要来选择适当的制备工艺条件。如要保证水凝胶的力学性能适中,PVA浓度不宜低于10%。

2.2 制备工艺对 PVA 水凝胶吸水性能的影响

图2为制备工艺对PVA水凝胶吸水性能的影响。可见,PVA水凝胶的吸水性能与力学性能结果相符合,当PVA浓度较低时,吸水性能差。随着PVA浓度的增大,PVA水凝胶的吸水性能增加。单独辐射(工艺a)的水凝胶交联度最低,但吸水性最高;冻融后辐射(工艺b)的PVA水凝胶交联度居中,

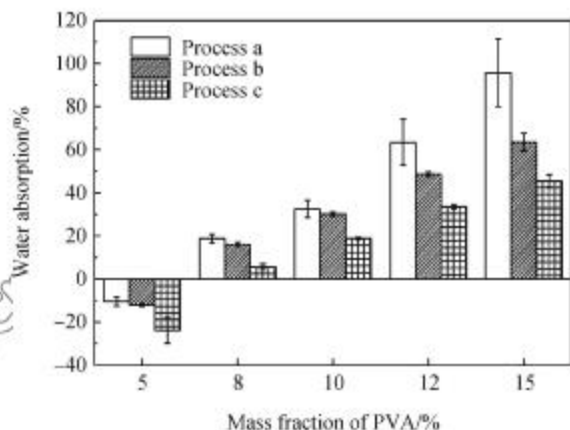


图 2 制备工艺对 PVA 水凝胶吸水性能的影响
Fig.2 Effect of preparation process to water absorption property of PVA hydrogel

辐射后冻融(工艺c)水凝胶的交联度最大,而吸水性能最差。当PVA浓度为15%时,辐射后冻融(工艺c)与单独辐射制备的PVA水凝胶(工艺a)相比,吸水性能降低了52.56%,冻融后辐射(工艺b)与单独辐射的PVA水凝胶(工艺a)相比,吸水性能降低了34.90%。这表明冻融处理对PVA水凝胶的吸水性能有很大的影响,因此,在实际生产过程中应该依据PVA水凝胶的具体用途选择适当的制备工艺。

2.3 制备工艺对 PVA 水凝胶凝胶含量的影响

图3为制备工艺对PVA水凝胶凝胶含量的影响。可知,三种工艺制备的PVA凝胶含量都在85%以上,表明PVA浓度及a、b和c三种制备工艺对其凝胶含量没有明显影响。

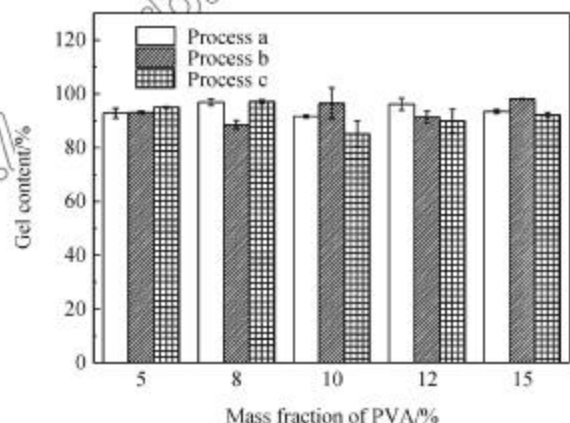


图 3 制备工艺对 PVA 水凝胶中凝胶含量的影响
Fig.3 Effect of preparation process on gel content in PVA hydrogel

2.4 制备工艺对 PVA 水凝胶微观结构的影响

图4和图5分别是冻融处理和25 kGy辐射处

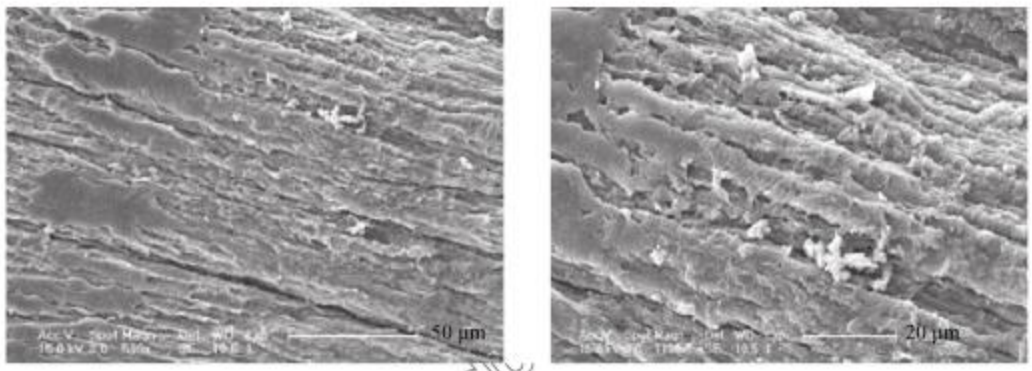
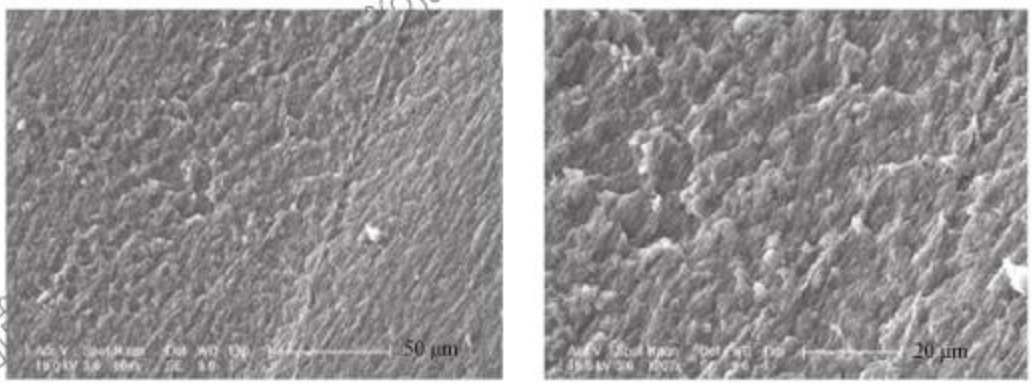
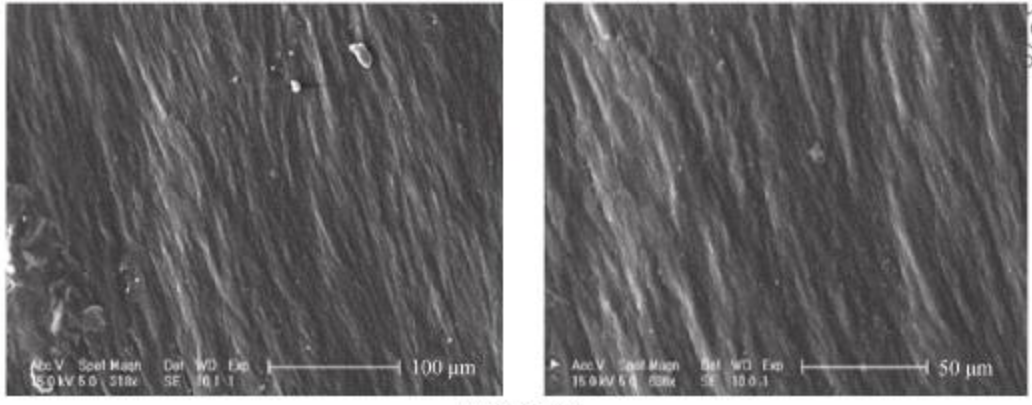


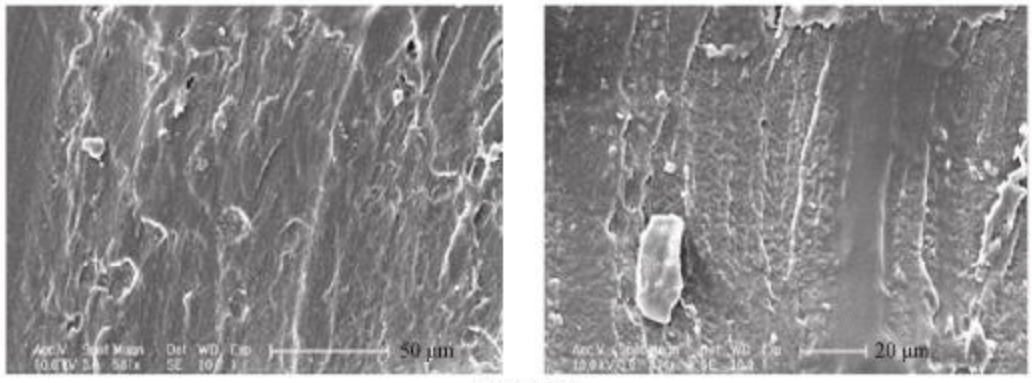
图 4 冻融处理后的 PVA 表面形态的 SEM 图像
Fig. 4 SEM images of microstructure of surface of PVA hydrogel after freeze-thawing



(a) Process a



(b) Process b



(c) Process c

图 5 工艺 a、b 和 c 制备的 PVA 水凝胶表面形态的 SEM 图像
Fig. 5 SEM images of microstructure of surface of PVA hydrogel prepared by process a, b and c

理(工艺 a、b、c)制备的 PVA 水凝胶表面微观形貌。通过对比可知,辐射处理制备的水凝胶表面更致密,而冻融处理制备的水凝胶表面更疏松。采用冻融处理制备的水凝胶透明性较差,可能是因为冻融过程使制备的 PVA 水凝胶结构更加疏松,并且结晶度大,所以导致光线在结晶区与非晶区发生折射而不能透过,使水凝胶呈乳白色^[17]。

2.5 SD-Ag/PVA 水凝胶的微观结构

图 6 为 SD-Ag、PVA 和经冻融后辐射(工艺 b)制备的 SD-Ag/PVA 水凝胶的 FT-IR 谱图,其中 SD-Ag 添加量为 1%。由图 6(a)可见, N—H 的伸缩振动峰是 $3\ 394\ \text{cm}^{-1}$ 、 $3\ 344\ \text{cm}^{-1}$ 和 $3\ 261\ \text{cm}^{-1}$, 苯环和嘧啶环的特征吸收峰是 $1\ 654\ \text{cm}^{-1}$ 、 $1\ 593\ \text{cm}^{-1}$ 和 $1\ 583\ \text{cm}^{-1}$, $1\ 354$ 和 $1\ 137\ \text{cm}^{-1}$ 处是 γ (—S(=O)₂—)的特征吸收峰。由图 6(b)可见,其中 O—H 的伸缩振动峰在 $3\ 260\ \text{cm}^{-1}$ 、 $2\ 940\ \text{cm}^{-1}$ 和 $2\ 908\ \text{cm}^{-1}$ 处是亚甲基基团 C—H 的特征吸收峰,在 $1\ 654\ \text{cm}^{-1}$ C=O 和 $1\ 563\ \text{cm}^{-1}$ C=C 伸缩振动是未水解的醋酸乙烯酯的特征峰。 $1\ 142\ \text{cm}^{-1}$ 是 PVA 交联的 C—O—C 的伸缩振动^[10]。由图 6(c)经冻融后辐射(工艺 b)制备的 SD-Ag/PVA 复合水凝胶的 FT-IR 谱图可见,峰的位置没有明显的位移,但是有叠加峰出现,说明 SD-Ag 均匀的掺杂在 PVA 水凝胶中。含 SD-Ag 水凝胶经辐射后变为淡黄色,可能的原因是 SD-Ag 经辐射后,有少量被还原成单质银或氧化银^[17]。

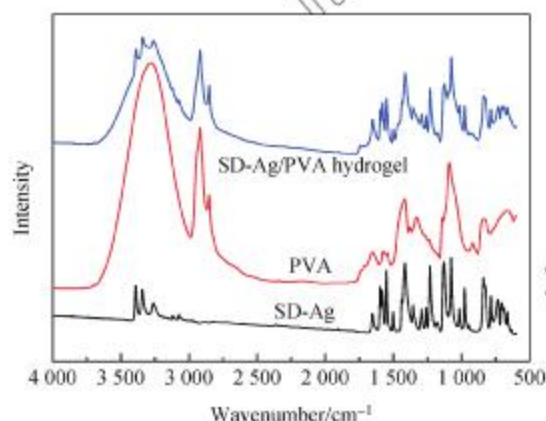


图 6 SD-Ag、PVA 和 SD-Ag/PVA 复合水凝胶的 FT-IR 谱图
Fig. 6 FTIR spectra of SD-Ag, PVA and SD-Ag/PVA hydrogel

2.6 SD-Ag/PVA 水凝胶的抑菌活性

图 7 为不同 SD-Ag 含量的 SD-Ag/PVA 水凝胶对抑菌活性的影响。由图 7(a)可以看到,随着 SD-Ag 添加量的增加,抑菌环增大,表明其抑菌活

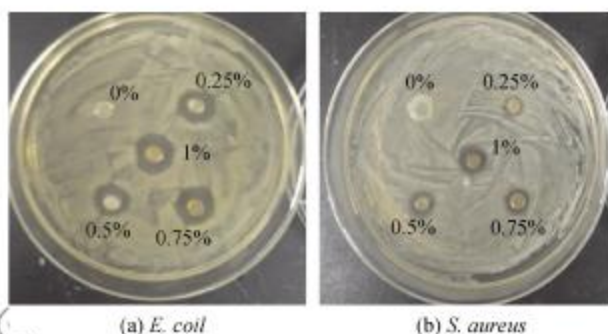


图 7 不同 SD-Ag 质量分数的 SD-Ag/PVA 水凝胶的大肠杆菌(a)和金黄色葡萄球菌(b)的抑菌环
Fig. 7 Zone of inhibition (ZOI) test of SD-Ag/PVA against *E. coli* (a) and *S. aureus* (b)

性增强。由图 7(b)水凝胶对金黄色葡萄球菌的抑菌效果可见,抑菌活性随 SD-Ag 添加量的增加而增强。对比水凝胶对相同浓度的大肠杆菌和金黄色葡萄球菌的抑菌环,发现其对革兰氏阴性菌(大肠杆菌)的抑菌效果明显优于其对革兰氏阳性菌(金黄色葡萄球菌)的抑菌效果^[18-20]。原因可能是,革兰氏阴性菌相的细胞膜比革兰氏阳性菌更薄,使其完整性更容易被破坏,抗菌响应更为强烈。

3 结论

(1) 冻融结合辐射处理制备磺胺嘧啶银/聚乙烯醇(SD-Ag/PVA)水凝胶的方法,工艺过程相对简单,比较适用于企业生产。

(2) 通过对 PVA 水凝胶制备工艺研究表明:冻融处理对 PVA 水凝胶的吸水性和力学性能都有较大影响。辐射后冻融与冻融后辐射较单独辐射所制备的 PVA 水凝胶力学强度有所提高,吸水性能则相应降低。因此,需根据所需水凝胶的性能选择适当的制备工艺条件。当 PVA 浓度大于 10% 时, PVA 水凝胶吸水性能提高更明显。

(3) 加入 SD-Ag 后,通过对 SD-Ag/PVA 水凝胶抑菌活性研究表明:采用 e-Beam 辐射与冻融相结合而制备的 SD-Ag/PVA 复合水凝胶具有良好的抑菌效果,并且其对大肠杆菌的抑菌效果优于对金黄色葡萄球菌的抑菌效果。因此该工艺制备的 SD-Ag/PVA 复合水凝胶在抗菌敷料领域有广阔的应用前景。

参考文献:

- [1] OLIVEIRA R N, ROUZE R, QUILTY B, et al. Mechanical

- properties and in vitro characterization of polyvinyl alcohol-nano-silver hydrogel wound dressings[J]. *Interface Focus*, 2014, 4(1): 20130049.
- [2] EL-MOHDY H L. Radiation synthesis of nanosilver/poly vinyl alcohol/cellulose acetate/gelatin hydrogels for wound dressing[J]. *Journal of Polymer Research*, 2013, 20(6): 177-189.
- [3] KUMAR A, JAISWAL M. Design and in vitro investigation of nanocomposite hydrogel based in situ spray dressing for chronic wounds and synthesis of silver nanoparticles using green chemistry[J]. *Journal of Applied Polymer Science*, 2016, 133(14): 43260-43274.
- [4] AFSHARI M J, SHEIKH N, AFARIDEH H. PVA/CM-chitosan/honey hydrogels prepared by using the combined technique of irradiation followed by freeze thawing[J]. *Radiation Physics and Chemistry*, 2016, 119: 28-35.
- [5] NGUYEN N, LIU J H. Fabrication and characterization of poly(vinyl alcohol)/chitosan hydrogel thin films via UV irradiation[J]. *European Polymer Journal*, 2015, 49(12): 4201-4211.
- [6] EGHBALFARMA N, FROUNCHIA M, DADBIN S. Antibacterial silver nanoparticles in polyvinyl alcohol/sodium alginate blend produced by gamma irradiation[J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2015, 80: 170-176.
- [7] LEAWHIRAN N, PAVASANT N, SOONTORNVONG K, et al. Gamma irradiation synthesis and characterization of AgNP/gelatin/PVA hydrogels for antibacterial wound dressings[J]. *Journal of Applied Polymer Science*, 2015, 131(23): 205-212.
- [8] FAN L, YANG H, YANG J, et al. Preparation and characterization of chitosan/gelatin/PVA hydrogel for wound dressings[J]. *Carbohydrate Polymers*, 2016, 145: 427.
- [9] YANG X, LIU Q, CHEN X, et al. Investigation of PVA/ws-chitosan hydrogels prepared by combined γ -irradiation and freeze-thawing[J]. *Carbohydrate Polymers*, 2007, 73(3): 401-408.
- [10] 何世超, 王宪龙, 张慧珍, 等. 磺胺类药物化学研究新进展[J]. *中国科学*, 2016, 46(9): 823-847.
HE Shichao, WANG Xianlong, ZHANG Huizhen, et al. Recent advance in sulfonamide-based medicinal chemistry[J]. *Science China Press*, 2016, 46(9): 823-847 (in Chinese).
- [11] 侯硕豪, 潘诗卉, 刘辛悦, 等. 紫外辐射加速磺胺嘧啶生物降解的机理[J]. *环境工程学报*, 2015, 9(11): 5376-5380.
HOU Shuohao, PAN Shihui, LIU Xinyue, et al. Mechanism of UV photolysis for accelerating sulfadiazine biodegradation[J]. *Chinese Journal of Environmental Engineering*, 2015, 9(11): 5376-5380 (in Chinese).
- [12] 陈煜. 磺胺嘧啶银的研究进展[J]. *中国现代药物应用*, 2013, 7(23): 224-225.
CHEN Yu. Recent advance of silver sulfadiazine[J]. *China Journal Modern Drug Applied*, 2013, 7(23): 224-225 (in Chinese).
- [13] 闫静静, 郎秋咏, 王强, 等. 新型磺胺嘧啶银微球的制备与释放度研究[J]. *医药导报*, 2011, 30(8): 1072-1075.
YAN Jingjing, LANG Yiyong, WANG Qiang, et al. Preparation and in vitro release of the new-type microspheres of silver sulfadiazine[J]. *Herald of Medicine*, 2011, 30(8): 1072-1075 (in Chinese).
- [14] 王宗良, 张宁, 王宇, 等. 介孔纳米羟基磷灰石/左旋聚乳酸复合材料的制备及性能[J]. *复合材料学报*, 2015, 32(6): 88-94.
WANG Zongliang, ZHANG Ning, WANG Yu, et al. Preparation and properties of mesoporous nano hydroxyapatite/poly(L-lactide) composites[J]. *Acta Materiae Compositae Sinica*, 2015, 32(6): 88-94 (in Chinese).
- [15] KIM T, AN D B, et al. Creating stiffness gradient polyvinyl alcohol hydrogel using a simple gradual freezing-thawing method to investigate stem cell differentiation behaviors[J]. *Biomaterials*, 2015, 40: 51-60.
- [16] 王卫卫. 载磺胺嘧啶银 α -环糊精聚轮烷的制备与性能研究[D]. 广州: 华南理工大学, 2014.
WANG Weiwei. Preparation and properties of α -cyclodextrin polyrotaxanes loading silver sulfadiazine[D]. Guangzhou: South China University of Technology, 2014 (in Chinese).
- [17] GAO L, GAN H, MENG X Y, et al. Evaluation of genipin-crosslinked chitosan hydrogels as a potential carrier for silver sulfadiazine nanocrystals[J]. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 2016, 148: 343-353.
- [18] WANG M, DENG X W, WANG T F, et al. Synthesis and characterization of an injectable and self-curing poly(methyl methacrylate) cement functionalized with a biomimetic chitosan-poly(vinyl alcohol)/nano-sized hydroxyapatite/silver hydrogel[J]. *Royal Society Chemistry Advances*, 2016, 6(65): 60609-60619.
- [19] PUNIA A, MANCUSO A, et al. Nonhemolytic and antibacterial acrylic copolymers with hexamethylenamine and poly(ethylene glycol) side chains[J]. *ACS Macro Letters*, 2015, 4(4): 426-430.
- [20] ENGLER A C, TAN J P, et al. Antimicrobial polycarbonates: Investigating the impact of balancing charge and hydrophobicity using a same-centered polymer approach[J]. *Biomacromolecules*, 2013, 14(12): 4331-4339.