

含有4,4'-双(甲基丙烯酰胺基)偶氮苯水凝胶的合成 及其在结肠位药物释放的动物实验*

殷以华 杨亚江 徐辉碧
(华中科技大学化学系 武汉 430074)

摘 要 合成了不同链长的甲基丙烯酸酯、甲基丙烯酰胺及丙烯酸与4,4'-双(甲基丙烯酰胺基)偶氮苯交联共聚的功能凝胶. 三维网络结构通过压缩弹性模量、有效交联密度及聚合物与溶剂间的相互作用参数进行了表征. 主要研究了这类凝胶在 pH2.2 和 pH7.4 的缓冲溶液的平衡溶胀特性及其偶氮交联基团在体内的降解行为, 并讨论了其降解机制. 凝胶在胃部的性能稳定, 既不发生溶胀, 亦不发生降解; 但在盲肠内偶氮交联基团可发生降解. 其降解率与凝胶的平衡溶胀程度有一个很好的关联: 交联程度、疏水基侧链的长度及含量对凝胶溶胀行为的影响结果与这些因素对偶氮交联基团体内降解的影响结果完全一致. 通过调节这些因素不仅可以控制凝胶的溶胀程度, 而且可以控制偶氮交联基团在体内的降解行为.

关键词 凝胶, 三维网络, pH 敏感性, 偶氮交联基团, 体内降解

DNA 重组技术的进展已导致了大量高纯蛋白和酶类药物的合成. 然而, 由于这类药物很容易被存在于胃部的胃酶及存在于小肠内的胰酶分解使得这类药物在治疗上的成功应用大受限制. 解决这个问题一个途径就是开发结肠位点的传递系统, 此处蛋白分解酶的活性显著降低^[1].

凝胶用作药物载体具有如下优点: 良好的生物相容性, 相应生理环境的敏感能力及传递药物分子的孔通道. 对于低交联度的凝胶体系, 网络大孔径的分子通道及较快的降解率为分子量大的蛋白和酶类药物的位点释放提供了便利.

丙烯酸、丙烯酰胺和甲基丙烯酸烷酯均是一些无毒、生物相容性好的聚合物单体. Ames 等^[2]对苯乙烯和甲基丙烯酸羟乙酯的偶氮苯交联共聚物的研究显示其不仅无毒而且亦无生理诱变性. 报道选择带有长边链的单体, 聚烷基氨基丙烯酸酯的急性毒性会被显著降低^[3].

药物传递到结肠的技术大多依赖于肠道内的 pH 或滞留时间的改变^[4]. 然而仅用肠道内的 pH 的改变一般只能将药物传递到小肠; 而用滞留时间的改变总免不了药物在到达结肠前发生释放. 本文基于芳香族偶氮化合物能被主要存在于盲肠内的厌氧菌分解^[4], 提出了如下思想: 利用肠道内的 pH 的改变将传递系统传递到小肠; 到达小肠的传递系统由于 pH 的改变及其在小肠内的滞留

开始发生溶胀(囊材的外部被溶胀), 但不至于使药物释放到小肠(囊材的内部没有或很少溶胀); 一旦外部溶胀的传递系统到达结肠, 由于盲肠菌对凝胶交联基团的降解使药物完全释放出来. 由此我们设计了如下传递系统: 即丙烯酸, 丙烯酰胺, 不同链长的甲基丙烯酸酯和 4,4'-双(甲基丙烯酰胺基)偶氮苯交联共聚的新型凝胶体系.

1 实验方法

1.1 甲基丙烯酸酯和 4,4'-双(甲基丙烯酰胺基)偶氮苯的制备

甲基丙烯酸正丁酯, 甲基丙烯酸正辛酯和甲基丙烯酸十二酯按文献[5]描述的方法制备. 对于 4,4'-双(甲基丙烯酰胺基)偶氮苯, 用事先按文献[6]制得的甲基丙烯酰氯和按文献[7]制备的 4,4'-二氨基偶氮苯为原料根据文献[8]描述的方法合成.

1.2 凝胶的制备

以偶氮二异丁腈(2,2'-azobis(iso-butyronitrile), AIBN)为引发剂、N,N-二甲基甲酰胺(N,N-dimethylformamide, DMF)为溶剂, 制备方法见先期发表的论文^[9]. 单体丙烯酰胺(Acrylamide, AM)丙烯酸(Acrylic acid, AA), 甲基丙烯酸酯(*n*-Alkyl methacrylate esters, *n*-AMA), 溶剂(DMF)和引发剂(AIBN)的用量见表 1.

* 2001-09-13 收稿, 2001-10-23 修稿; 国家自然科学基金资助项目(基金号 29574160)

Table 1 Compositions of gels and conditions of preparation							
Gels	AM (mol %)	AA (mol %)	n-AMA (mol %)	DMAAB (mol %)	AIBN (mg)	DMF (g)	Total (g)
K ₁	49.9	40	10(<i>n</i> = 4)	0.1	30	7	10
K ₂	49.8	40	10(<i>n</i> = 4)	0.2	30	7	10
K ₃	49.7	40	10(<i>n</i> = 4)	0.3	30	7	10
K ₄	49.6	40	10(<i>n</i> = 4)	0.4	30	7	10
K ₅	49.5	40	10(<i>n</i> = 4)	0.5	30	7	10
K ₆	49.4	40	10(<i>n</i> = 4)	0.6	30	7	10
K ₇	49.2	40	10(<i>n</i> = 4)	0.8	30	7	10
K ₈	49.0	40	10(<i>n</i> = 4)	1.0	30	7	10
L	49.5	40	10(<i>n</i> = 8)	0.5	30	7	10
M	49.5	40	10(<i>n</i> = 12)	0.5	30	7	10
N	54.6	40	5(<i>n</i> = 12)	0.4	30	7	10
P	54.7	40	5(<i>n</i> = 12)	0.3	30	7	10
Q	54.6	40	5(<i>n</i> = 4)	0.4	30	7	10

1.3 三维网络结构的表征

压缩弹性模量用文献^[10]描述的一种仪器(Bench comparator)测定.在pH7.4的磷酸氢二钠-柠檬酸缓冲溶液中找到溶胀平衡的凝胶圆块在施加一个给定的力后测定其平衡高度.样品放松回复到原来的高度后再施加一个新的力,第二个平衡高度被测定.最大变形程度控制在最初高度的20%.每个样品测定五个不同力和高度.然后根据下列方程^[11]计算弹性模量的平均值

$f/A = -G(\lambda - \lambda^{-2})$ (1)

这里的*f*/*A*是施加给样品的张力(Pa),*f*是施加给样品的力(Pa),*A*是溶胀样品的受力面积, $\lambda = h/h_0$,*h*是施加力之后样品的高度,*h*₀是施加力之前样品的高度.*f*/*A*与 $-(\lambda - \lambda^{-2})$ 呈线性关系,其斜率为弹性模量*G*.

每立方厘米干凝胶的有效弹性浓度,即有效网络密度*v*_e.根据下列方程(2)^[11]计算

$v_e = G/(RTv_2^{1/3} <\alpha>_0^2)$ (2)

这里的*R*是普适气体常数,*T*是绝对温度, $<\alpha>_0^2 = v_0^{2/3}$ (*v*₀是聚合反应发生之前溶液中单体的总体分)^[12],*v*₂是平衡溶胀态凝胶中聚合物的体积分.*v*₂根据下列方程(3)计算

$v_2 = (w_p/d_p)/(w_p/d_p + w_w/d_w)$ (3)

这里的*w*_p和*d*_p分别是干凝胶的重量和密度,*w*_w和*d*_w分别是平衡溶胀凝胶中水的重量和密度.*d*_w = 1.0 g/cm³.

聚合物与水的相互作用参数(χ)根据下列方程(4)^[13]计算

$$\chi = -[v_e V_1 (v_2^{1/3} <\alpha>_0^2 - v_2/2) + \ln(1 - v_2) + v_2]v_2^{-2}$$
 (4)

这里*V*₁是溶剂的摩尔体积.

1.4 凝胶溶胀行为的研究

自上述凝胶中取下一小块(干重约10 mg),先室温干燥24 h,然后60℃再真空干燥24 h,称重(*W*₀).将此干燥的凝胶浸入一定pH的磷酸氢二钠-柠檬酸缓冲体系中,在不同时间间隔内取出用滤纸轻轻擦去表面多余的水分,称重(*W*).此过程进行到三次连续称量被溶胀凝胶的重量不变为止.根据下列方程^[14]计算溶胀程度:

$$\text{凝胶的吸水量}(H)(\%) = 100(W - W_0)/W_0$$
 (5)

式中的*W*₀是凝胶干态的重量,*W*是凝胶溶胀过程的重量.

1.5 凝胶偶氮交联基团的体内降解研究

取5.0 mg干燥的凝胶浸入pH7.4的磷酸氢二钠-柠檬酸缓冲体系中,待其达到溶胀平衡后,取出放入孔径为0.5 mm的尼龙袋中,用手术丝线将袋口缝好,待用.

将7组(每组5支)200 g的雄性大鼠(Sprague-Dawley)用戊巴比妥钠麻醉,手术打开其胃部或盲肠,置入用尼龙袋封好的凝胶,并用手术丝线将袋固定在肠壁上以避免凝胶被排出体外,然后缝扎好刀口.大鼠苏醒后,给予其饲料和水,在1~7天内每天取出一组大鼠体内样品,用蒸馏水反复冲洗待其表面的粪便完全除净后,置入蒸馏水中浸泡.样品浸泡期间,不断更换蒸馏水以除去凝胶内部的粪便.然后进行偶氮还原分析.偶氮交联基团的降解率为5支大鼠体内样品测定值的平均值.

1.6 凝胶偶氮交联基团的体内降解率测定

将上述处理好的样品加入30%的NaOH溶液并加热使其完全水解,然后注入10 mL容量瓶中,用蒸馏水稀释至刻度,在380 nm的波长处测定其溶液的吸光度.凝胶偶氮交联基团的降解率(*R*)被定义为:

$R(\%) = 100(A_w - A_0)/A_0$ (6)

式中的*A*_w是在不同时间间隔内用偶氮还原凝胶测得的吸光度,*A*₀是用非偶氮还原凝胶测得的吸光度.

2 结果与讨论

2.1 三维网络结构的表征

表 2 显示了 37℃ 时在 pH7.4 的缓冲溶液中达到溶胀平衡的凝胶($K_1 \sim K_8$)其三维网络的结构参数。 v_e 被定义为每立方厘米的干凝胶中交联剂摩尔浓度的两倍.对交联剂含量不同的凝胶,有效交联密度(v_e)与化学交联密度(v_c)之间显示出线性关系(见图 1).在 pH7.4 直线的斜率即交联效率均接近 18%,截距大于零显示出交联网络之间的物理缠结^[15].凝胶低的交联效率归因于如下几个因素:形成悬垂的双键基因,分子内环以及交联剂可能会充当一个链转移剂.后者是因为在实验过程中我们发现引发剂的浓度很低时反应很难形成凝胶.

Table 2 Structure parameters of three-dimensional network of gels($K_1 \sim K_8$) swollen in the pH7.4 of buffer solution at 37℃

Gels	$v_c \times 10^5$ (mol/cm ³)	v_1	$G \times 10^{-3}$ (Pa)	$v_e \times 10^5$ (mol/cm ³)	χ
K_1	3.05	0.010	1.21	0.54	0.420
K_2	6.02	0.014	3.22	1.27	0.398
K_3	9.08	0.017	5.03	1.86	0.394
K_4	12.06	0.020	6.98	2.45	0.386
K_5	15.02	0.022	8.60	2.92	0.395
K_6	17.96	0.026	10.8	3.47	0.409
K_7	23.79	0.038	15.9	4.50	0.447
K_8	29.53	0.051	22.1	5.67	0.468

应用方程(3)计算有效交联密度时,我们假设了非电荷网络的弹性理论对于我们的聚合系统亦是适用的.离子化网络的变形行为可以用下列修正的弹性理论来描述^[16,17]

$$\begin{aligned} f/A &= -G(\lambda - \lambda^{-2}) \\ &= -G_0(1 + \Phi_N + \Phi_E)(\lambda - \lambda^{-2}) \end{aligned}$$

这里 G_0 是根据非离子网络弹性理论计算出来的弹性模量. Φ_N 是非高斯行为(链的有限伸展)对弹性模量的贡献, Φ_E 是静电相互作用对弹性模量的贡献. Ilavsky 等^[18]通过研究高交联、低电荷密度的甲基丙烯酸 2-羟乙酯与甲基丙烯酸的共聚物后发现,理论与实验之间有一个好的相关性.实验中我们发现含有 40%AA 的凝胶在 pH7.4 的缓冲溶液中即使网络带有电荷,它亦遵循非电荷网络的弹性理论.在某种程度上,由于 Φ_N 项能被 Φ_E

项抵消,因而网络弹性理论仍然是有效的.对这种现象有贡献的一个因素是缓冲溶液中的反离子对凝胶网络上的电荷屏蔽.随着聚合物电荷密度的增加,这两项将不会继续抵消,实验结果会与非电荷网络弹性理论发生偏离.

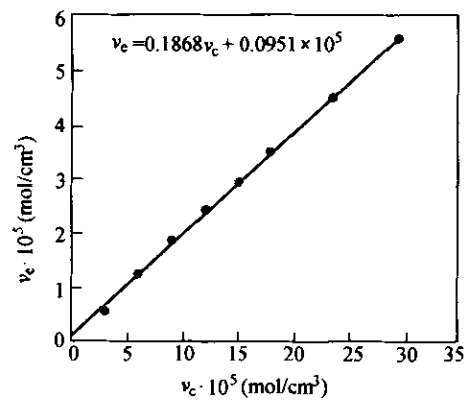


Fig. 1 Dependence of effective network density(v_e) on the theoretical network density(v_c) for gels($K_1 \sim K_8$)
For composition of gels see Table 1

2.2 溶胀特性的研究

5 种凝胶的(K_3, L, M, N, P)的平衡溶胀程度随 pH 的变化曲线见图 2.在 pH2.2~4.0 之间,凝胶的溶胀程度很低,且 pH 的影响不大;但在 pH = 4~5 之间,都有一个不同程度的突变.凝胶(K_3, L, M)的突变程度为 $K_3 \geq L > M$,凝胶(M, N, P)的突变程度为 $M < N < P$.凝胶溶胀程度的突变性是羧基的离子化程度决定的.在较低的 pH 范围内,由于羧基未被离子化,网络主要表现为疏水效应,因而凝胶的溶胀程度很低且 pH 的依赖性不甚明显;而在 pH 自较低到较高的过程中,由于分子链从卷曲态到完全伸展态,因而溶胀程度出现一个较大的增加.突变程度 $K_3 \geq L > M$ 是由于凝胶的疏水效应依次随疏水基侧链增长而增强的结果, $M < N < P$ 则是由于凝胶的交联程度依次降低的结果.当然, $M < N$ 与凝胶 M 的疏水侧链的含量较高亦有关.另外,交联程度的增大或疏水侧链的增长导致溶胀程度的减小.这种效应在 pH2.2 处并不象 pH7.4 处那样明显.这是因为在较低 pH 处聚合物之间存在疏水相互作用和氢键相互作用;而在 pH7.4 处,凝胶的离子化阻止了这种次价力之间的相互作用,溶胀程度变得更加依赖于交联程度或疏水侧链的长度.

人体胃部的 pH 在 1~3.5 之间^[4],上述几种

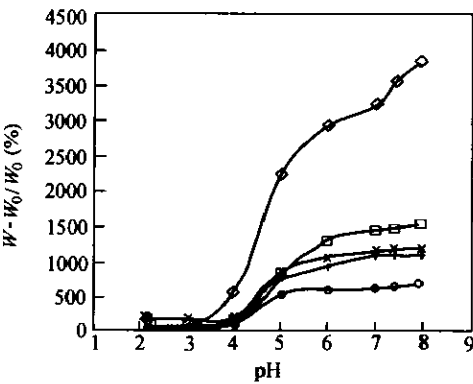


Fig. 2 Variation of the equilibrium swelling degree of gels (K_5 , L, M, N and P) with pH of the buffered solutions at 37°C. $\diamond K_5$; $\square$ L; $\circ$ M; $+$ N; $\times$ P
For composition of gels see Table 1

凝胶在此 pH 值范围内的溶胀程度很低,将它们用作药物载体可避免药物在胃部因载体发生较大溶胀而释放.然而,当药物载体穿过胃部、进入小肠其溶胀程度则会显著增大,因为小肠内的 pH 值在 5~7 之间^[4].那么如何控制药物不在小肠内释放或仅有少量释放.一般认为,药物载体在小肠内的滞留时间为 3 h^[4].因而,研究凝胶在小肠 pH 值范围内的溶胀动力学非常有意义.

在实验中我们研究发现此类凝胶在缓冲溶液中的溶胀过程遵循二级溶胀动力学^[19],即凝胶的初始溶胀速率($1/A$)和平衡溶胀程度($1/B$)决定了凝胶溶胀的全过程.在凝胶的初始溶胀速率和平衡溶胀程度一定的情况下,凝胶的溶胀速率只是时间的函数.因此影响凝胶的初始溶胀速率和

平衡溶胀程度的一切因素(如交联程度,疏水基链长及含量等)均影响凝胶的溶胀速率.因此,通过调节这些影响因素可以控制凝胶在小肠内的溶胀速率,从而达到控制其溶胀程度的目的^[20].

药物在凝胶的保护下穿过小肠后就会到达结肠.通过模仿结肠内 pH^[4]的近似变化,我们研究了凝胶在 pH7.4 和 2.2 之间的溶胀动力学和回复性(见图 3).在 pH2.2 的缓冲溶液中溶胀到平衡凝胶被转入到 pH7.4 的缓冲溶液中进行溶胀.这个过程被重复 3 次.凝胶的溶胀显示出可回复性.

2.3 偶氮交联基团的降解

凝胶 L 置入大鼠胃部 7 天内的取样试验发现均收缩成硬块,洗净干燥称重质量不变,偶氮还原的测定结果显示其还原率在误差范围内均接近为零(见图 4).这一结果说明此类材料在胃部性能比较稳定,不会在胃部介质内发生降解.相比之下,该样品在大鼠结肠内的偶氮还原率明显增大,表明凝胶的交联基团可在结肠内发生分解.

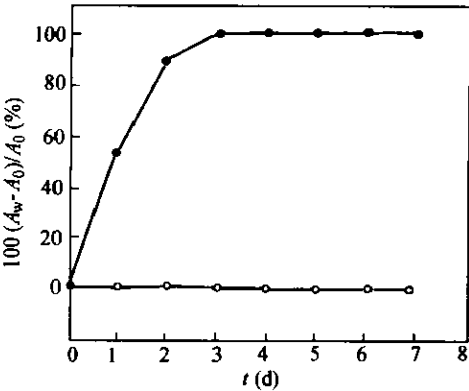


Fig. 4 *In vivo* degradation of azobenzene cross-linking groups for gel L. The rate of degradation as a function of time of implantation in rat cecum or stomach.
 $\bullet$ Cecum; $\circ$ Stomach
For composition of gel see Table 1

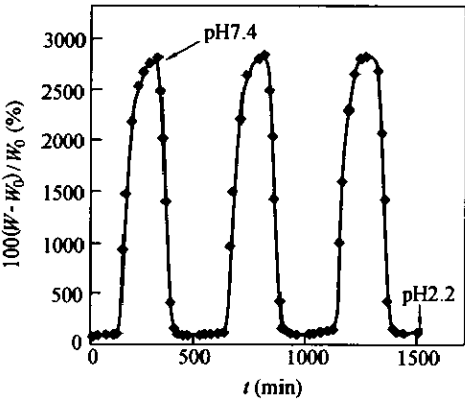


Fig. 3 Swelling degree of hydrogel(Q) as a function of time at 37°C under repeated abrupt changes of pH between 2.2 and 7.4
For composition of gel see Table 1

疏水基长度对偶氮交联基因降解率的影响见图 5.组成相同但疏水基长度不等的上述 3 种凝胶(K_5 , L, M)的偶氮交联基团在大鼠盲肠内均能发生降解,其降解率随疏水基长度的增加而降低.

交联程度对凝胶偶氮交联基因降解率的影响见图 6.其它组成相同而交联程度较高的凝胶 N 的降解率显然低于交链程度较低的凝胶 P.交联程度较大,疏水基含量较高的同一种凝胶 M 其偶氮交联基团的降解率亦明显地低于凝胶 E 或 F.

从上述研究中可发现:影响凝胶平衡溶胀程

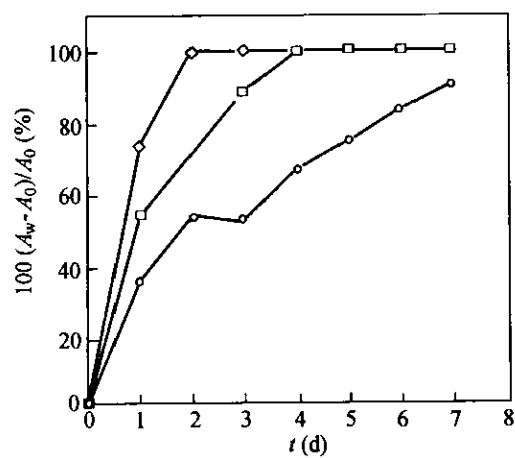


Fig. 5 *In vivo* degradation of azobenzene cross-linking groups for gels (K₅, L and M) with different lengths of hydrophobic side chains. The rates of degradation as a function of time of implantation in rat cecum
◇ K₅; □ L; ○ M
For composition of gel see Table 1

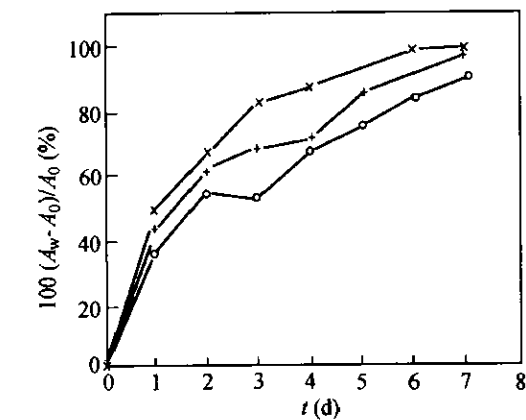


Fig. 6 *In vivo* degradation of azobenzene cross-linking groups for gels (M, N and P) with the different degree of cross-linking. The rates of degradation as a function of time of implantation in rat cecum
○ M; + N; × P
For composition of gel see Table 1

度因素亦影响凝胶偶氮交联基团的体内降解率, 并且其影响的结果亦完全一致, 即凝胶的降解率与其溶胀程度有很好的关联, 溶胀程度越大的凝

胶其偶氮交联基团的降解率亦越大。

凝胶偶氮交联基团的降解率与溶胀程度之间的这种关系可以通过盲肠菌向溶胀凝胶内扩散的孔机制来解释. 凝胶的溶胀程度越大, 凝胶网络的孔密度或孔尺寸就会越大, 盲肠菌及电子载体到达凝胶内部的偶氮还原点就会越容易. 因而凝胶偶氮交联基团的降解率就会越高。

盲肠菌还原芳香族偶氮化合物的系统是一个复合系统. 构成这一复合系统的主要成分有: (1) 芳香族偶氮基团 (底物) ($R-C_6H_4-N=N-C_6H_4-R$), (2) 盲肠菌 (Cecal bacteria), (3) 电子载体 (Electron carrier/shuttle). 对以芳香族偶氮化合物为交联剂而形成的网状大分子而言, 偶氮交联基团的降解实际上分为两个部分: (1) 上述的网络结构对偶氮交联基团降解率的影响, (2) 盲肠菌对偶氮交联基团的还原. 由于网络的限制, 偶氮基不可能穿过细胞膜进入到细胞内部与偶氮还原酶发生作用. 因而, 可以断言, 偶氮还原是在细胞外进行的. 由于偶氮还原率随着细胞开始凋亡而增加^[21], 因而有理由认为, 偶氮还原酶是存于在细胞内. 相反, 若偶氮还原酶是在细胞外与偶氮基团直接发生作用, 那么加入低电势 ($E_0 = -200 \sim -350 \text{ mV}^{[22]}$) 的电子载体到偶氮还原系统中应当对偶氮还原率的影响不大或没有影响. 因此, 电子载体对偶氮还原率的影响结果不仅从反面证实偶氮还原酶是存在于细胞内, 而且亦显示中性红 (电子载体) 的功能是穿梭于细胞内的偶氮还原酶与细胞外的偶氮基团之间起传递电子的作用。

总之, 凝胶偶氮交联基团体内降解的上述结果显示凝胶的偶氮交联基因不仅能够 在结肠内降解, 而且通过改变凝胶网络的结构或组成、疏水基链长度或含量其降解程度或降解率亦能够得到控制. 虽然盲肠菌还原芳香族偶氮化合物的机制尚有待进一步的研究. 但上述研究获得的结果对开发结肠位点的药物传载体有着重要的意义. 有关这一机制的详细研究已有另文报道。

REFERENCES

- 1 Kopeček J, Kopečková P, Brøndsted H, Rahti R, Řehoř B, Yeh P-Y, Ikesue K. *J Controlled Release*, 1992, 19: 121 ~ 130
- 2 Ames B N, McCann J, Yamasaki E. *Mutant Res*, 1975, 31: 347 ~ 353
- 3 Kante B, Couvreur P, Dubois-Crack G, De Meester C, Guiot P, Roland M, Mercier M, Speiser P. *J Pharm Scie*, 1982, 7: 786 ~ 790
- 4 Friend D. *Adv Drug Deliv Rev*, 1991, 7: 149 ~ 201
- 5 Eizo Omori. *Functional Acrylic Resin(功能性丙烯酸树脂)*. Translated by Zhang Yuchuan(张育川), Zhu Chuanqi(朱传策), Yu Shangxian(余尚先), Zhou Mingyi(周明义). Beijing: Chemical Industry Press, 1993. 179 ~ 181
- 6 Rehberg C E, Dixon M B, Fisher C H. *J Am Chem Soc*, 1945, 67: 208 ~ 210
- 7 Witt O N, Charlottenburg E K. *Derivatives of Azobenzene(in German)*, 1912, 45: 1134 ~ 1154
- 8 Prádny M, Kopeček J. *Makromol Chem*, 1990, 191: 1887 ~ 1897
- 9 Yang Y J, Engberts J B F N. *Colloids and Surfaces A: Physicochem and Engin Asp*, 2000, 169: 85 ~ 94
- 10 Cluff E F, Gladding E K, Praiser R. *J Polym Sci*, 1960, 45: 341 ~ 345
- 11 Ulbrich K, Dusek K, Ilavsky M, Kopeček J. *Eur Polym J*, 1978, 14: 45 ~ 49
- 12 Dusek K, Prins W. *Adv Polym Sci*, 1969, 6: 1 ~ 102
- 13 Kopeček J, Bažilová, H. *Eur Polym J*, 1974, 10: 465 ~ 470
- 14 Yoshida M, Yang J-S, Kumakura M, Hagiwara M, Katakai R. *Eur Polym J*, 1991, 27: 997 ~ 1005
- 15 Ulbrich K, Ilavsky M, Dusek K, Kopeček J. *Eur Polym J*, 1977, 13: 579 ~ 585
- 16 Hass J, Ilavsky M, Dusek K. *J Polym Sci Phys Ed*, 1975, 13: 253 ~ 262
- 17 Hass J, Ilavsky M. *J Polym Sci Phys Ed*, 1975, 13: 263 ~ 274
- 18 Ilavsky M, Dusek K, Vacik J, Kopeček J. *J Appl Polym Sci*, 1979, 23: 2073 ~ 2082
- 19 Schott H J. *Macromol Sci-Phys*, 1992, B31: 1 ~ 9
- 20 Yin Yihua(殷以华), Yang Yajiang(杨亚江), Xu Huibi(徐辉碧). *Acta Polymerica Sinica(高分子学报)*, 2001, (5): 635 ~ 640
- 21 Brown J P. *Appl Environ Microbiol*, 1981, 41: 1283 ~ 1286
- 22 Dubin P, Wright K L. *Xenobiotica*, 1975, 5: 563 ~ 571

HYDROGELS CONTAINING 4,4'-DI(METHACRYLOYLMINO)AZOBENZENE: SYNTHESIS AND ANIMAL EXPERIMENT FOR COLONIC-SITE DRUG RELEASE

YIN Yihua, YANG Yajiang, XU Huibi

(Department of Chemistry, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430074)

Abstract Hydrogels based on *n*-alkyl methacrylate esters (*n*-AMA) of various chain lengths, acrylic acid and acrylamide cross-linked with 4,4'-di(methacryloylmino) azobenzene were synthesized. The structure of three-dimensional network was characterized by the modulus of elasticity, by the effective network density and by the interaction between polymer and water. The equilibrium swelling behavior of the hydrogels in buffered solutions at pH 2.2 and pH 7.4 and the biodegradability *in vivo* of their azobenzene cross-linking groups as well as the mechanism of degradation by cecal bacteria were studied. The gels neither swelled nor degraded in the stomach broth; but in the medium of cecum their azobenzene cross-linking groups were degradable by anaerobes present in the cecum. The rates of degradation were found to be related to the equilibrium degree of swelling. The factors influencing the degree of swelling were also shown to influence the rates of gel degradation. By adjusting these factors including the degree of cross-linking, the lengths/content of the *n*-AMA side chains, it is possible to control both the degree of swelling and the degradation *in vivo* of the azobenzene cross-linking groups. Thus these hydrogels have potential for colon-specific delivery of drugs.

Key words Hydrogels, Three-dimensional network, pH-Dependent swelling, Azobenzene cross-links, Degradation *in vivo*