

先辐射后冻融法制备聚乙烯醇/水溶性壳聚糖/甘油 水凝胶的云南白药药物释放性能研究^{*}

杨小敏 陈西良 马明旺 杨 康 刘 丹 朱智勇^{**}

(中国科学院上海应用物理研究所 上海 201800)

摘 要 采用先辐射后冻融的方法制备了一系列聚乙烯醇(PVA)/水溶性壳聚糖/甘油水凝胶,通过浸泡法在水凝胶中载入云南白药,并且研究了溶液 pH 值、离子强度、冻融次数和 PVA 浓度对水凝胶溶胀性能和云南白药释放性能的影响.研究发现水凝胶的溶胀度随溶液离子强度的增大而下降,且酸性溶液大于中性溶液.水溶性壳聚糖的加入有利于云南白药载入凝胶,同时使云南白药的释放具有 pH 和离子强度敏感性.云南白药的释放量在模拟体液中最大,在中性溶液中次之,在水和酸性溶液中最小,与溶胀度变化关系相反.而水凝胶的溶胀度和云南白药释放量均随冻融次数和 PVA 浓度的增大而下降.分析表明,云南白药在不同介质中的释放量主要取决于药物和溶液中离子的交换能力.在相同介质中,不同凝胶的药物释放量受溶胀度影响明显.凝胶溶胀速率远大于药物释放速率说明后者主要由扩散过程控制.药物释放的 pH 敏感性表明该水凝胶具备用作云南白药的口服载体的潜力.

关键词 先辐射后冻融法,水溶性壳聚糖,云南白药,药物释放

水凝胶是一种能够吸收大量水分、在水中不溶解、溶胀后仍能保持其形状的亲水性聚合物网络.目前水凝胶作为一种医用材料在组织工程^[1]、伤口敷料^[2]、接触透镜^[3]和药物释放系统载体^[4,5]等领域得到广泛研究.环境响应型水凝胶具有温度、pH 值、盐浓度和光强度等响应特性,当作为药物载体时可以实现药物的智能化控制释放.用具有 pH 敏感性的凝胶材料作为药物的吸附载体,可以达到控制药物释放的目的,特别适合于口服给药方式.云南白药由三七、麝香、重楼和草乌等组成,是我国著名的伤科成药,它具有祛瘀止血、消炎消肿和排毒愈伤等功效.云南白药在使用时,很多是通过口服方式给药,药物在进入体内后会经过胃和肠,并且主要在肠中吸收,而胃液和肠液分别是酸性和中性.因此,将其引入 pH 响应型水凝胶,研究其在酸性和中性溶液中的释放性能,将对制备云南白药口服释放载体具有重要意义,而目前关于这方面的研究则非常少.

聚乙烯醇(PVA)具有制备简单、生物相容性好、物理化学性能优异、可完全降解并且价格低廉等优点,是制备水凝胶的重要原料.壳聚糖——自

然界第二大生物资源甲壳素的衍生物——具有独特的生物相容性、生物降解性和抗菌性能^[6,7],并且可以促进伤口愈合,已引起众多研究者的极大兴趣^[8].同时壳聚糖是一种阳离子型聚多糖,可用于 pH 响应型水凝胶的制备^[9].甘油主要可以增加水凝胶的柔韧性和含水量.利用辐射和冻融的方法制备水凝胶简单、方便,并且不需要添加化学交联剂和引发剂等有毒物质.辐射法还可以使交联和消毒一步完成,简化了制备工艺,不足之处是该方法制备的水凝胶强度较低.而冻融法可以弥补辐射法在该方面的不足,研究表明先辐射后冻融的方法制备的水凝胶具有优异的物理化学性能和较高的韧性和强度^[10,11].

本文通过先辐射后冻融法制备了一系列 PVA/水溶性壳聚糖/甘油水凝胶,并采用物理浸泡法将云南白药载入水凝胶.研究了溶液环境、冻融次数和 PVA 浓度对水凝胶溶胀性能和云南白药释放性能的影响,从而为制备云南白药的口服释放载体提供依据.同时初步探讨了水凝胶的溶胀动力学和云南白药的释放机理.

^{*} 2008-11-10 收稿,2009-02-17 修稿.中国科学院上海应用物理研究所“所导向性”项目(项目号 90120432)资助;^{**} 通讯联系人,E-mail: zhuzhiyong@sinap.ac.cn

1 实验部分

1.1 实验原料与试剂

聚乙烯醇(PVA 1750,数均分子量约为 80500,脱乙酰度为 98%)和甘油,国药集团化学试剂有限公司;水溶性壳聚糖(ws-chitosan),桓台县金湖甲壳制品有限公司,由壳聚糖在盐酸/乙醇混合溶液中酸化方法制备,母体壳聚糖的脱乙酰度为 91.7%,数均分子量约为 2×10^5 ;云南白药,云南白药集团股份有限公司;所用其他试剂均为分析纯。

1.2 水凝胶的制备

水凝胶的制备方法如文献所述^[12],将 PVA 浸泡于三次蒸馏水中,于 95℃ 恒温回流 3 h 至聚合物完全溶解。将冷却后的 PVA 溶液与水溶性壳聚糖溶液和甘油按一定配比混合,机械搅拌 30 min,之后在超声波清洗器中超声 15 min 去泡,将所得溶液倒入塑料培养皿中静置(厚度约为 3 mm),溶液中水溶性壳聚糖和甘油的含量分别为 2 wt% 和 1 wt%,PVA 的含量可为 7 wt%、9 wt% 和 11 wt%。采用先辐射后冻融法(Irra. + FT)制备水凝胶伤口敷料。辐照在氮气气氛下进行,剂量分别为 40 和 60 kGy,剂量率为 0.76 kGy/h。将辐照得到的水凝胶再进行循环冷冻融化处理 1~2 次,冷冻温度为 20℃,冷冻时间为 1.5 h,室温下融化,融化时间为 1 h。将凝胶裁成约 2 cm × 2 cm × 0.3 cm 的小块,放于冰箱中备用。

1.3 水凝胶的溶胀性能

将水凝胶样品浸泡于 42℃ 蒸馏水中抽提 72 h,每 8 h 更换新鲜蒸馏水,之后放入不同溶液介质中,达到溶胀平衡后用滤纸吸去凝胶表面水分,称重为 W_s ,之后放入 60℃ 烘箱中干燥 48 h 至恒重 W_d ,水凝胶的溶胀度(DS)由下式计算得出:

$$DS = W_s / W_d$$

分别测定 37℃ 下水凝胶在蒸馏水、pH 值为 3.7 的醋酸-醋酸钠缓冲溶液、pH 为 7.0 的磷酸盐缓冲溶液(缓冲溶液的浓度均为 0.01 mol/L)和模拟体液(PECF)中的溶胀度。PECF 的组成为 250 mL 水中加 1.70 g NaCl、0.55 g KCl、6.25 g NaHCO₃ 和 0.875 g NaH₂PO₄,溶液的离子强度为 0.48 mol/L,pH 为 7.4 ± 0.2^[13]。每个样品均有 3 个平行样,取其平均值。

1.4 水凝胶中云南白药的释放性能

1.4.1 云南白药紫外吸收曲线及标准曲线的绘

制 云南白药按照 0.5 wt% 的浓度溶于蒸馏水中,将该溶液在离心机中以 4000 r/min 离心 10 min,再用微孔膜(孔径为 0.45 μm)过滤,得澄清溶液。将该药物溶液稀释,配制成 0.005 wt%、0.010 wt%、0.040 wt%、0.070 wt%、0.100 wt%、0.130 wt%、0.160 wt% 及 0.200 wt% 的溶液。利用紫外可见光谱在 190~700 nm 范围内对溶液进行波长扫描,然后在溶液吸收峰(280 nm)处测定各溶液的吸光度,得到标准曲线为 $A = 0.0008 + 5.12c$,线性相关系数 $R = 0.9999$,其中 A 为吸光度, c 为云南白药浓度(wt%)。

1.4.2 水凝胶中云南白药的包埋及释放 将溶胀平衡的水凝胶放入 37℃、0.5 wt% 的云南白药溶液中浸泡 72 h 直至达到药物扩散平衡,用蒸馏水洗去凝胶表面的药物溶液,再用纤维滤纸小心地将凝胶表面水分吸干,其中一部分直接作药物释放实验,另一部分经冷冻干燥后再进行药物释放实验。药物释放实验方法是含有云南白药的水凝胶放入蒸馏水或其他释放介质中(pH 分别为 3.7 和 7.0 且溶液浓度均为 0.01 mol/L 的缓冲溶液和 PECF,释放介质体积:湿凝胶重量 = 1:1 (mL/g),在 37℃ 的恒温水浴中测定其释放性能。每隔一定时间取 2 mL 溶液测定其在 280 nm 处的吸光度,测完后将溶液倒回原溶液中以保持总的释放溶液体积不变。根据标准曲线得出溶液中药物的浓度,从而换算出单位质量湿凝胶的药物释放量,绘制云南白药释放量随时间的变化关系图。每样品均有 3 个平行样,取其平均值。

1.5 冷冻干燥的含云南白药水凝胶的溶胀动力学

按照 1.4.2 节所述方法制备冷冻干燥的含云南白药水凝胶(W_0),之后将其分别浸入 37℃ 的蒸馏水或其他溶胀介质(pH 分别为 3.7 和 7.0 且溶液浓度均为 0.01 mol/L 的缓冲溶液和 PECF)中,每隔一定时间取出凝胶,用滤纸吸去凝胶表面溶液后,称重为 W_t 。 t 时刻水凝胶的溶胀度 $DS = W_t / W_0$,以 DS 对 t 作图,即得水凝胶的溶胀动力学曲线。每样品均有 3 个平行样,取其平均值。

2 结果与讨论

2.1 水凝胶的溶胀性能

图 1 是水凝胶溶胀度随溶胀介质和 PVA 浓度的变化关系图。由图 1(a)可知,纯 PVA 水凝胶在各溶胀介质中的溶胀度相似,无 pH 和离子强

度敏感性. PVA/水溶性壳聚糖/甘油混合水凝胶的溶胀度具有明显的 pH 和离子强度敏感性:酸性缓冲溶液 > 中性缓冲溶液 > PECF. 混合水凝胶溶胀度的 pH 敏感性源自凝胶中的水溶性壳聚糖, 其机理可见相关文献^[10,12]. 水凝胶在水中的溶胀度也非常大, 这主要是因为此处使用的水溶性壳聚糖是一种质子化壳聚糖, 即使在水中, 凝胶网络间也存在较大的静电排斥作用, 网络较为松弛. 同时由于溶液中无离子存在, 相对于酸性溶液, 凝胶内外具有较大的 Donnan 渗透压, 所以水凝胶在水中有非常大的溶胀度. 抽提水凝胶溶胀度的 pH 和离子强度敏感性说明水溶性壳聚糖已经以化学交联或者物理交联的方式存在于凝胶网络中^[10].

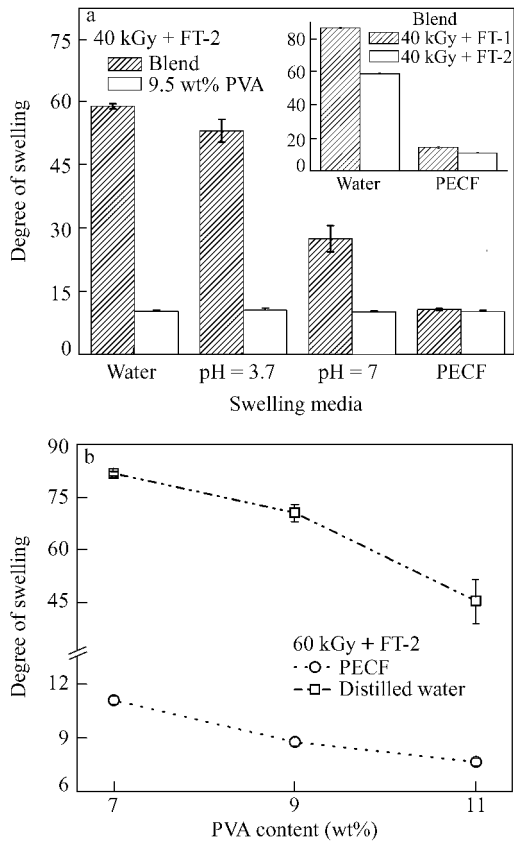


图 1 (a) Degree of swelling as a function of swelling media for hydrogels made by irradiation to 40 kGy followed by one or two cycles of freeze-thawing (40 kGy + FT-1, 40 kGy + FT-2); Blend hydrogel was made from solution containing 9 wt% PVA, 2 wt% ws-chitosan, and 1 wt% glycerol. (b) Degree of swelling as a function of PVA content for hydrogels made by irradiation to 60 kGy followed by two cycles of freeze-thawing (60 kGy + FT-2); The contents of ws-chitosan and glycerol were 2 wt% and 1 wt%, respectively.

数和 PVA 浓度的增大而下降, 这主要是因为水凝胶的交联度随冻融次数和 PVA 浓度的增大而增大^[12].

2.2 溶胀状态下水凝胶的云南白药释放性能

图 2 是混合水凝胶在不同释放介质中的药物释放曲线. 由图可知, 水凝胶的药物释放可以分为两个过程. 在开始的几个小时内, 吸附在凝胶表层的药物大量释放出来, 而之后几十个小时, 药物的释放逐渐趋于平缓. 水凝胶在离子强度较大的模拟体液中的药物释放量最大, 其次为中性缓冲溶液, 在蒸馏水和酸性缓冲溶液中的药物释放量最小, 即云南白药的释放表现出明显的 pH 和离子强度敏感性. 将在原释放介质中达到释放平衡的水凝胶放入新的释放介质时, 药物可以进一步释放. 如图 2(a) 所示, 将在水中达到药物释放平衡的水凝胶放入 PECF 后, 有大量的药物释放出来,

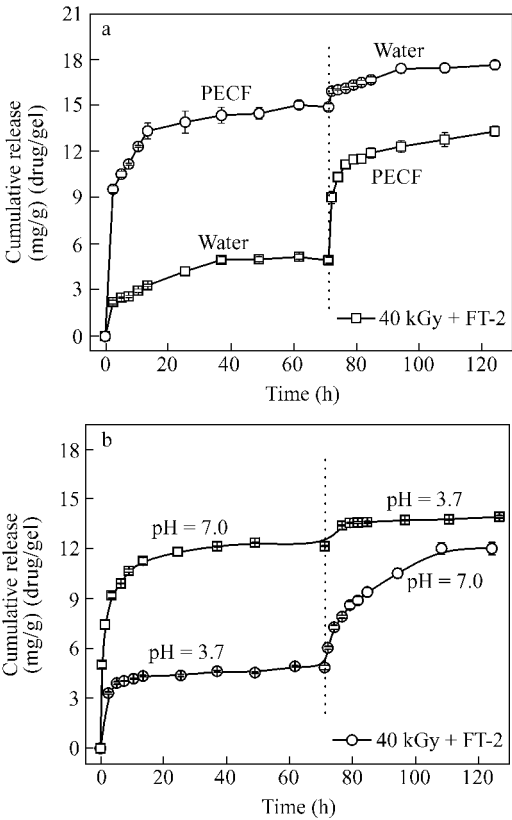


图 2 Yunnan Baiyao release behavior in various release media for 72 h and then in the changed release media for another 52 h from hydrogel made by irradiation to 40 kGy followed by two cycles of freeze-thawing from solution containing 9 wt% PVA, 2 wt% ws-chitosan, and 1 wt% glycerol (a) The release media were pseudo-extracellular fluid solution (PECF) and water respectively; (b) The release media were pH = 3.7 and 7.0 buffer solutions

由图 1 还可看出, 水凝胶的溶胀度随冻融次

而将在 PECF 中达到药物释放平衡的水凝胶放入水中后,仅有少量的药物释放出来,但是后者总的药物释放量更大.由图 2(b)可知,将在 pH = 3.7 的缓冲溶液中达到释放平衡的水凝胶放入 pH = 7.0 的缓冲溶液后,有大量的药物释放出来,而反过来却只有少量的药物释放,并且首先浸入 pH = 7.0 缓冲溶液的最终药物释放量更大.结合图 2(a)和(b)可知,PECF 最有利于云南白药的释放,pH 为 7.0 的缓冲溶液次之,水和 pH 为 3.7 的缓冲溶液最差.

图 3 是纯 PVA 水凝胶的云南白药释放曲线.由图 3 可知,纯 PVA 水凝胶在不同释放介质中云南白药的释放曲线相似,最终释放量均为每克凝胶释放 3 mg 左右药物,说明 PVA 水凝胶中云南白药释放无 pH 和离子强度敏感性.与图 2 比较可知,纯 PVA 水凝胶的云南白药释放量远小于 PVA/水溶性壳聚糖/甘油混合水凝胶,说明前者凝胶内云南白药的含量远小于后者.这一方面可能是因为水溶性壳聚糖和甘油的存在使混合水凝胶的溶胀度增大^[10,14],网络较为松弛,有利于云南白药进入凝胶;另一方面也可能是因为混合水凝胶中带正电荷的水溶性壳聚糖与云南白药发生相互作用,从而有利于云南白药的吸附^[15].

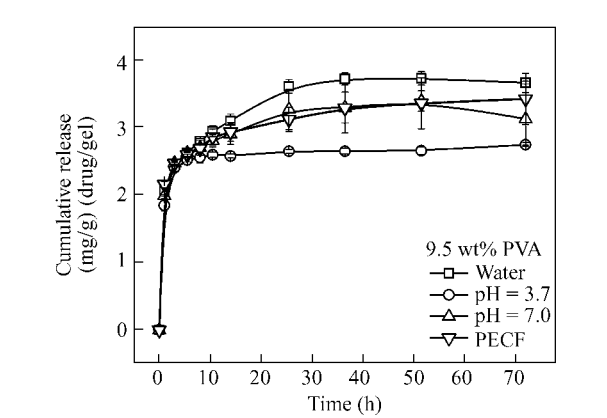


图 3 云南白药释放曲线在 various release media for hydrogel made by irradiation to 40 kGy followed by two cycles of freeze-thawing from 9.5 wt% PVA solution

2.3 冷冻干燥含云南白药水凝胶的溶胀动力学

图 4 是冷冻干燥含云南白药水凝胶的溶胀动力学曲线.由图 4 可知,水凝胶在不同溶胀介质中均具有非常大的溶胀速度,在 1.5 h 左右几乎均已达到溶胀平衡.水凝胶最终溶胀度随溶液离子强度的增大而下降,同时酸性介质大于碱性介质.水凝胶在水中的溶胀度小于酸性介质,可能是因

为凝胶内云南白药的影响所致.

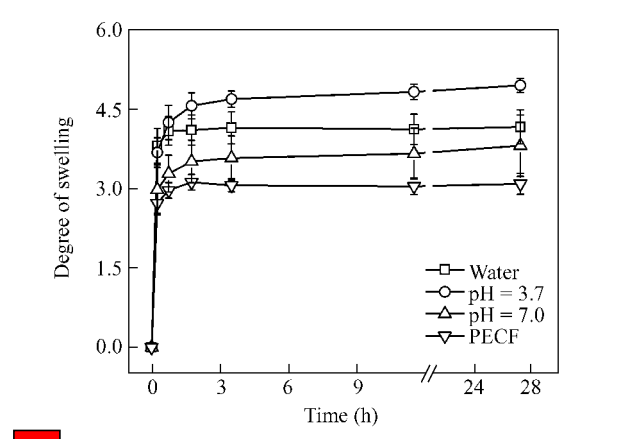


图 4 Degree of swelling in various swelling media as a function of time for the freeze-dried Yunnan Baiyao containing hydrogel
The hydrogel was made by irradiation to 40 kGy followed by two cycles of freeze-thawing from solution containing 9 wt% PVA, 2 wt% w-s-chitosan, and 1 wt% glycerol.

2.4 冷冻干燥水凝胶的云南白药释放性能

图 5 是冷冻干燥水凝胶的云南白药释放曲线.由图可知,药物在水中和 pH 为 3.7 的缓冲溶液中的释放量较小,且数值相似,每克凝胶约释放 4.5 mg 云南白药,而在 PECF 和 pH 为 7.0 的缓冲溶液中的释放量很大,且前者大于后者.在原释放介质中达到释放平衡后,更换释放介质,药物可以进一步释放,最终云南白药释放规律与图 2 相似,即含药凝胶首先在 PECF 和 pH 为 7.0 的缓冲溶液中进行药物释放有利于增大总的药物释放量.结合图 4 可以得知,冷冻干燥水凝胶达到溶胀平衡的时间(1.5 h)远小于云南白药达到释放平衡的时间(10 h 左右),这说明云南白药的释放过程受水凝胶的溶胀过程影响较小.通常认为药物释放机理有 3 种——扩散控制型、溶胀控制型和化学控制型^[16].扩散控制是水凝胶药物释放最常见的方式;当药物的扩散过程快于凝胶的溶胀过程时,药物释放由溶胀过程控制;化学控制主要是指通过药物和聚合物之间的化学键断裂或者聚合物的降解等引起药物的释放.本文中云南白药的释放不存在药物和聚合物之间的化学键断裂或者聚合物的降解,而溶胀过程对药物释放影响较小,因此此处云南白药的释放速率主要由扩散过程控制.

比较 PVA/水溶性壳聚糖/甘油水凝胶的溶胀性能和云南白药释放性能可知,同一凝胶在溶胀度小的介质中云南白药的释放量大,反之亦然.这

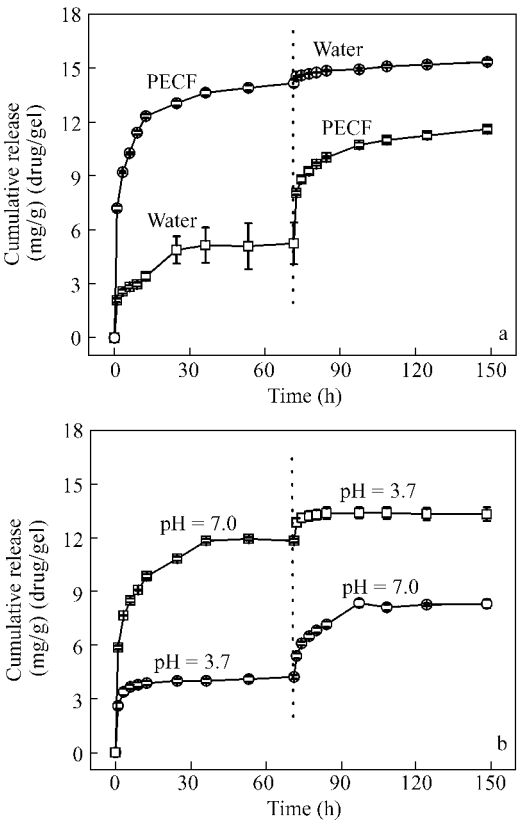


图 5 云南白药释放行为在 various release media for 72 h and then in the changed release media for another 76 h for the freeze-dried hydrogel made by irradiation to 40 kGy followed by two cycles of freeze-thawing from solution containing 9 wt% PVA, 2 wt% ws-chitosan, and 1 wt% glycerol

与报道的很多 pH 敏感水凝胶的药物释放规律相反^[17-19],可能是因为其他研究者所使用的聚合物体系和药物不同所致,同时也说明本文中溶液介质引起的溶胀度变化不是影响药物释放量的决定因素.我们认为凝胶在不同介质中云南白药的释放可能主要受到离子交换机制的影响,水凝胶中带正电荷的水溶性壳聚糖可能与云南白药发生静电作用,当含药凝胶处于中性缓冲溶液和 PECF 中时,溶液中的某些离子与云南白药发生交换,使药物大量释放出来,且释放量随离子强度的增大而增大.而在蒸馏水和酸性缓冲溶液中时,离子交换不能发生或者很难发生,从而使药物释放量较小.很多研究者也发现离子交换树脂等离子型药物载体在溶液中释放时,由于离子交换的发生,使药物释放量随溶液离子强度的增大而增大^[20-22].纯 PVA 水凝胶中无离子型基团,所以不会出现云南白药释放的 pH 和离子强度敏感性.因此,该水凝胶可能具备作为离子型药物载体的潜力.云南

白药在酸性溶液中的释放量较少有利于增强药物在胃酸溶液中的稳定性,因此该水凝胶有利于云南白药的口服释放.

2.5 PVA 含量和冻融次数对云南白药释放性能的影响

图 6 给出了水凝胶中云南白药释放曲线随 PVA 含量的变化关系,由图 6 可知,云南白药在水中的释放量随 PVA 含量的增大而下降.由图 7 可知,无论在水中还是在 PECF 中,增大冻融次数均降低云南白药的释放量.而增大 PVA 浓度和冻融次数均降低水凝胶的溶胀度(图 1).在相同释放介质中,云南白药的释放量主要与凝胶的性质和凝胶的载药量等因素有关,而凝胶的溶胀度在一定程度上反映凝胶的性质,同时影响凝胶的载入

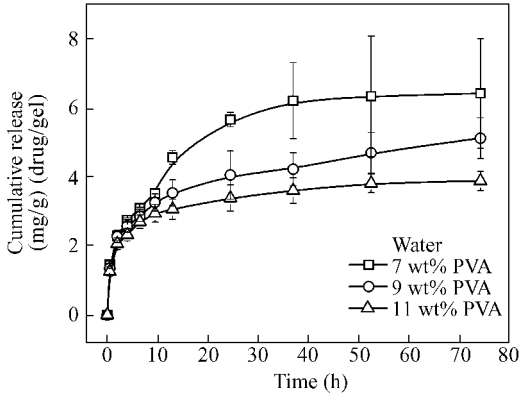


图 6 云南白药释放曲线 for hydrogels containing various contents of PVA and made by irradiation to 60 kGy followed by two cycles of freeze-thawing
The contents of ws-chitosan and glycerol were 2 wt% and 1 wt%, respectively.

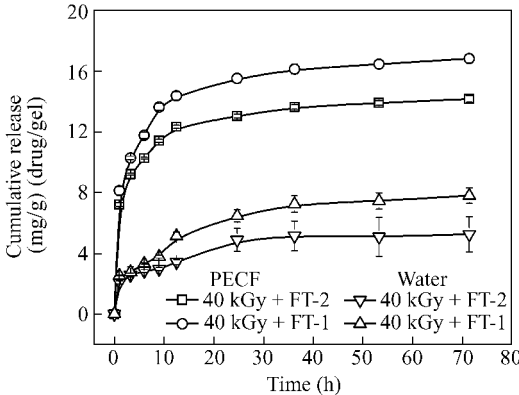


图 7 云南白药释放曲线 for freeze-dried hydrogels made by irradiation to 40 kGy followed by one or two cycles of freeze-thawing from solution containing 9 wt% PVA, 2 wt% ws-chitosan, and 1 wt% glycerol

量.结合图 1、6 和 7 可知,在相同释放介质中,不同凝胶的药物释放量随凝胶溶胀度的增大而增大.

3 结论

通过先辐射后冻融法制备了一系列 PVA/水溶性壳聚糖/甘油水凝胶,研究了水凝胶的溶胀性能和云南白药释放性能.结果显示,水凝胶虽然在酸性溶液和水中的溶胀度大于 PECF 和中性缓冲溶液,但是其云南白药的药物释放量呈相反变化

趋势,显示出离子交换是影响药物释放量的主要因素.而增大冻融次数和 PVA 浓度均会降低水凝胶的溶胀度和云南白药的释放量,显示在相同释放介质中,药物释放量随溶胀度增大而增大.分别处于溶胀状态和冷冻干燥状态的水凝胶具有相似的云南白药释放曲线,同时水凝胶的溶胀速率远大于药物的释放速率,说明药物释放速率由扩散控制.云南白药的释放特性表明 PVA/水溶性壳聚糖/甘油水凝胶适合用作云南白药的口服载体,并且可能具备作为离子型药物载体的潜力.

REFERENCES

- 1 Lee K Y,Mooney D J.Chem Rev,2001,101(7) 1869 ~ 1879
- 2 Jones A,Vaughan D.J Orthop Nurs,2005,9(Suppl 1) S1 ~ S11
- 3 Opdahl A,Kim S H,Koffas T S,Marmo C,Somorjai G A.J Biomed Mater Res A,2003,67A(1) 350 ~ 356
- 4 Qiu Y,Park K. Adv Drug Deliver Rev,2001,53(3) 321 ~ 339
- 5 Gupta P,Vermani K,Garg S. Drug Discov Today,2002,7(10) 569 ~ 579
- 6 No H K,Park N Y, Lee S H, Meyers S P. Int J Food Microbiol,2002,74(1-2) 65 ~ 72
- 7 Tsai G J,Su W H. J Food Prot,1999,62(3) 239 ~ 243
- 8 Di Martino A,Sittinger M,Risbud M V. Biomaterials,2005,26(30) 5983 ~ 5990
- 9 George M,Abraham T E. J Control Release,2006,114(1) 1 ~ 14
- 10 Yang X,Liu Q,Chen X,Yu F,Zhu Z. Carbohydr Polym,2008,73 401 ~ 408
- 11 Yang X,Liu Q,Chen X,Zhu Z. J Appl Polym Sci,2008,108 1365 ~ 1372
- 12 Yang X,Zhu Z,Liu Q,Chen X, Ma M. Radiat Phys Chem,2008,77(8) 954 ~ 960
- 13 Homsy C A. J Biomed Mater Res,1970,4(3) 341 ~ 356
- 14 Yang Xiaomin(杨小敏),Liu Qi(刘崎),Fu Haiying(付海英),Yao Side(姚思德),Zhu Zhiyong(朱智勇). Nuclear Techniques(核技术),2007,30(4) 356 ~ 360
- 15 Åkerman S,Åkerman K,Karppi J,Koivu P,Sundell A,Paronen P,Järvinen K. Eur J Pharm Sci,1999,9(2) 137 ~ 143
- 16 Lin C C,Mettters A T. Adv Drug Deliver Rev,2006,58(12-13) 1379 ~ 1408
- 17 Chen S C,Wu Y C,Mi F L,Lin Y H,Yu L C,Sung H W. J Control Release,2004,96(2) 285 ~ 300
- 18 Guo J T,Li L,Li X Y,Zhu J L. J Appl Polym Sci,2006,100(5) 3602 ~ 3608
- 19 García D M,Escobar J L,Bada N,Casquero J,Hernández E,Katime I. Eur Polym J,2004,40(8) 1637 ~ 1643
- 20 Conaghey O M,Corish J,Corrigan O I. Int J Pharm,1998,170(2) 215 ~ 224
- 21 Jenquin M R,Liebowitz S M,Sarabia R E,McGinity J W. J Pharm Sci,1990,79(9) 811 ~ 816
- 22 Anand V,Kandarapu R,Garg S. Drug Discov Today,2001,6(17) 905 ~ 914

INVESTIGATION OF YUNNAN BAIYAO RELEASE BEHAVIOR FROM
PVA/WATER-SOLUBLE CHITOSAN/GLYCEROL HYDROGELS PREPARED BY
IRRADIATION FOLLOWED BY FREEZE-THAWING

YANG Xiaomin, CHEN Xiliang, MA Mingwang, YANG Kang, LIU Dan, ZHU Zhiyong
(*Shanghai Institute of Applied Physics, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 201800*)

Abstract A series of poly(vinyl alcohol)/water-soluble chitosan/glycerol hydrogels were prepared by irradiation followed by freeze-thawing. Yunnan Baiyao was loaded into the hydrogels by solvent sorption technique. The influences of pH, ionic strength, freeze-thawing cycles and PVA concentration on the swelling capacity and Yunnan Baiyao release behavior were investigated. The swelling capacity decreased with increasing ionic strength, and it was larger in acidic media than in neutral media. Much more amount of Yunnan Baiyao could be loaded into PVA/ws-chitosan/glycerol hydrogels than into PVA hydrogels. Yunnan Baiyao release behavior of the former hydrogel showed pH and ionic strength sensitivity due to the existence of ws-chitosan. Larger amount of Yunnan Baiyao was released in pseudo-extracellular fluid solution than in neutral media and only small amount of the drug was released in acidic media and in distilled water, which was opposite to the swelling behavior. However, it was found that the swelling capacity and Yunnan Baiyao release amount both decreased with increasing freeze-thawing cycles and PVA concentration. These results indicated that Yunnan Baiyao release amount in various release media was mainly determined by the ionic exchange capacity between the drug and the ions in the solution. However, the release amount was mainly determined by swelling capacity when the hydrogels were in the same release media for different hydrogels. The swelling rate was much larger than the drug release rate indicating that the drug release rate was mainly diffusion-controlled. The pH sensitive drug release behavior indicated that the hydrogel had potential to be used for the oral delivery of Yunnan Baiyao.

Keywords Irradiation followed by freeze-thawing, Water soluble chitosan, Yunnan Baiyao, Drug release