

学校编码：10384

分类号\_\_\_\_\_密级\_\_\_\_\_

学号：31420091150080

UDC\_\_\_\_\_

厦 门 大 学

硕 士 学 位 论 文

基于网状聚吡咯纳米线的药物控制释放体系  
的研究

The Study of Controlled Drug Delivery System Based on  
Polypyrrole Nanowire Network

江淑惠

指导教师姓名：葛东涛 教授

专 业 名 称：生物医学工程

论文提交日期：2012 年 月

论文答辩时间：2012 年 月

学位授予日期：2012 年 月

答辩委员会主席：\_\_\_\_\_

评 阅 人：\_\_\_\_\_

2012 年 月

---

## 厦门大学学位论文原创性声明

本人呈交的学位论文是本人在导师指导下,独立完成的研究成果。本人在论文写作中参考其他个人或集体已经发表的研究成果,均在文中以适当方式明确标明,并符合法律规范和《厦门大学研究生学术活动规范(试行)》。

另外,该学位论文为( )课题(组)的研究成果,获得( )课题(组)经费或实验室的资助,在( )实验室完成。(请在以上括号内填写课题或课题组负责人或实验室名称,未有此项声明内容的,可以不作特别声明。)

声明人(签名):

年 月 日

---

## 厦门大学学位论文著作权使用声明

本人同意厦门大学根据《中华人民共和国学位条例暂行实施办法》等规定保留和使用此学位论文，并向主管部门或其指定机构送交学位论文（包括纸质版和电子版），允许学位论文进入厦门大学图书馆及其数据库被查阅、借阅。本人同意厦门大学将学位论文加入全国博士、硕士学位论文共建单位数据库进行检索，将学位论文的标题和摘要汇编出版，采用影印、缩印或者其它方式合理复制学位论文。

本学位论文属于：

1. 经厦门大学保密委员会审查核定的保密学位论文，于 年 月 日解密，解密后适用上述授权。

2. 不保密，适用上述授权。

（请在以上相应括号内打“√”或填上相应内容。保密学位论文应是已经厦门大学保密委员会审定过的学位论文，未经厦门大学保密委员会审定的学位论文均为公开学位论文。此声明栏不填写的，默认为公开学位论文，均适用上述授权。）

声明人（签名）：

年 月

## 摘要

导电聚合物，又称导电高分子（ICPs），因其对电信号具有良好的响应，在药物控制释放领域被广泛的研究和应用。而 ICps 由于自身掺杂率和掺杂种类有限，限制了载药量的提高和载药种类的扩大，导致其在药物控释领域的发展受到了阻碍。因其纳米结构具有高比表面积和电导率，能有效的提高药物的释放效率，近年来得到人们越来越多的关注。在众多 ICps 中，聚吡咯（polypyrrole, PPy）具有高电导率、制备容易、生物相容性好及无毒无害等优点，使其成为药物控制释放领域应用最多的 ICps 材料。网状结构的 PPy 纳米线是一典型的 ICps 纳米结构材料，以此结构为药物载体的报道鲜少，但其线线间存在的孔隙无疑可以成为药物的储存空间。因此本文首次利用网状 PPy 纳米线中纳米和微米级别孔洞作为药物存储空间，成功制备了一种新型的基于网状 PPy 纳米线的药物控制释放体系并研究了其药物释放性能，探索了电刺激条件、材料形貌和性能对药物释放效率的影响。全文的主要研究内容和结果如下：

(1) 采用一步电化学法，在金电极表面电聚合了网状 PPy 纳米线，在最优电化学合成条件聚合电流密度为  $0.477 \text{ mA/cm}^2$ ，聚合时间为 1600 s 下合成了纳米线均一旦相互交织的多孔网状结构。网状 PPy 纳米线具有高比表面积和电导性，经其修饰的电极电化学活性提高，阻抗下降，有利于药物控制释放。表面浸润性测试显示网状 PPy 纳米线超亲水性能和优良的亲脂性，为药物装载奠定了基础。

(2) 选取 5'-三磷酸腺苷二钠盐（ATP）和地塞米松（Dex）作为释放药物模型，药物溶液滴加于网状 PPy 纳米线修饰的电极表面后，通过多孔网状结构渗透扩散到纳米线孔隙间，完成药物固载。

(3) 采用气相沉积技术在干燥的真空环境中于载药的修饰电极表面合成另一层 PPy 膜（CVD-PPy 膜），以防止药物泄漏。实验探讨了氧化剂的浓度、剂量和气相沉积温度对 CVD-PPy 膜形貌的影响。实验结果表明氧化剂  $\text{FeCl}_3$  无水乙醇溶液浓度为 0.1 M 是最佳浓度，利用 10  $\mu\text{L}$ 、15  $\mu\text{L}$  和 20  $\mu\text{L}$  的氧化剂剂量可得到不同厚度的 CVD-PPy 膜，最佳气相沉积温度为 60  $^\circ\text{C}$ 。

(4) ICps 在氧化还原状态时伴随体积变化，利用这一特性，采用循环伏安技术作为药物电控制释放手段释放药物。研究不同的扫描速度和不同 CVD-PPy

膜厚度对药物释放效率的影响，实验结果显示扫描速度越快，药物释放量越高；CVD-PPy 膜越厚，药物电刺激释放效率越低。

**关键词：**聚吡咯；网状纳米线；化学气相沉积；控制释放；循环伏安。

厦门大学博士论文摘要库

## Abstract

Inherently conducting polymers (ICPs), due to their electrical responses, are widely studied in drug delivery system. However, the improvement of ICPs in drug delivery system has met two big problems. One is the limitation of the drug loading level resulting from the limitation of doping and another is the limitation of the range of drugs due to their charges and sizes. Because of high specific surface area and conductivity, nanostructure ICPs have become attractive candidates to increase drug release efficiency. Polypyrrole (PPy) is the ICPs most widely explored for drug delivery purposes, due to its high conductivity, simple preparation, biocompatibility, non-toxicity and harmlessness. PPy nanowire with network structure is a typical material of ICPs. However, to the best of our knowledge, there is few report on the use of PPy nanowire network for controlled drug release. It's no doubt that pores among PPy nanowires could become the drug containers. In this thesis, micro- and nano-pores formed in PPy nanowire network are used as drug storage containers for the first time. Therefore we successfully construct a novel controlled drug delivery system based on polypyrrole nanowire network and study its drug release efficiency. The main research contents and results are as following:

(1) PPy nanowire network is prepared by one-step electrochemical deposition on Au electrode. Optimum synthesis conditions are determined during preparing network structure by using the  $0.477 \text{ mA/cm}^2$  and 1600s as the polymerization current density and reaction time respectively. The PPy nanowires are uniform in diameter and twist and interwoven to form porous network structure. The high electroactive and low impedance of PPy nanowire network-coated Au electrode resulted from its high specific surface area and conductivity promotes the efficiency of controlled drug release. The surface wettability test suggests that PPy nanowire network has a superhydrophilic and lipophilic surface, providing the foundation for drug loading.

(2) Adenosine 5'-triphosphate disodium salt (ATP) and dexamethasone (Dex) serve as the model drugs. Drugs penetrate and diffuse into spaces among PPy

nanowires through porous network structure.

(3) Another PPy film is synthesized on the surface of modified electrode by chemical vapour deposition (CVD) method in a dry vacuum environment to prevent drug from leaking out. Effects of reaction temperature, the concentration and dose of the oxidant on the morphology of CVD-PPy film are investigated. The results show that 0.1 M FeCl<sub>3</sub> ethanol solution is the best concentration and 10 μL, 15 μL and 20 μL of the oxidant, respectively, could form three different thicknesses of CVD-PPy films at a fixed temperature of 60 °C.

(4) Drug release is based on the electrical switching of the ICs redox states, accompanied by the change in polymer volume. Therefore, cyclic voltammetry (CV) is selected as controlled drug release method. Study the effects of different scan rates and thicknesses of CVD-PPy on the drug delivery efficiency. The results show that the faster the scan rate, the thinner the thickness of CVD-PPy film, the higher the drug release efficiency.

**Keyword:** Polypyrrole; Network; Chemical vapor deposition; Drug release; Cyclic voltammetry.

目 录

摘要.....	I
Abstract.....	III
目录.....	V
Contents .....	VII
<b>第一章 绪论 .....</b>	<b>1</b>
1.1 导电聚合物简介及应用 .....	1
1.2 聚吡咯材料的研究 .....	1
1.3 PPy 在药物控释释放领域中的应用 .....	3
1.3.1 药物控制释放简介.....	3
1.3.2 基于 PPy 的药物控制释放的机制 .....	3
1.3.3 基于 PPy 的药物控制释放体系研究 .....	4
1.4 课题的提出及主要研究内容 .....	11
参考文献 .....	13
<b>第二章 基于网状聚吡咯纳米线的药物控制释放体系的制备及性能研究.....</b>	<b>19</b>
引言 .....	19
2.1 实验方法 .....	20
2.1.1 实验试剂和仪器 .....	20
2.1.2 网状 PPy 纳米线的制备 .....	22
2.1.3 药物的储存.....	24
2.1.4 化学气相沉积 PPy 膜.....	24
2.2 实验结果和讨论 .....	26
2.2.1 网状 PPy 纳米线的制备及其表征 .....	26
2.2.2 CVD-PPy 膜的制备及表征 .....	41
2.3 本章小结 .....	46
参考文献 .....	48
<b>第三章 药物控制释放研究 .....</b>	<b>53</b>
引言 .....	53



3.1 实验方法 .....	53
3.1.1 实验试剂和仪器 .....	53
3.1.2 药物的控制释放研究 .....	54
3.2 实验结果和讨论 .....	57
3.2.1 ATP 控制释放研究 .....	57
3.2.2 Dex 控制释放研究 .....	66
3.3 本章小结 .....	70
参考文献 .....	72
第四章 全文结论 .....	74
硕士研究生期间发表论文 .....	75
致谢.....	76

## Contents

<b>Abstract.....</b>	<b>III</b>
<b>Contents .....</b>	<b>VI</b>
<b>Chapter 1 Introduction.....</b>	<b>1</b>
<b>1.1 Conducting polymers.....</b>	<b>1</b>
<b>1.2 Study of polypyrrole (PPy).....</b>	<b>1</b>
<b>1.3 Controlled drug delivery based on PPy .....</b>	<b>3</b>
<b>1.3.1 Controlled drug delivery system.....</b>	<b>3</b>
<b>1.3.2 Principle of drug delivery based on PPy .....</b>	<b>3</b>
<b>1.3.3 Controlled drug delivery system based on PPy .....</b>	<b>4</b>
<b>1.4 Main subject and contents.....</b>	<b>11</b>
<b>References.....</b>	<b>13</b>
<b>Chapter 2 Preparation and properties of controlled drug delivery system based on PPy nanowire network .....</b>	<b>19</b>
<b>Introduction.....</b>	<b>19</b>
<b>2.1 Experiments.....</b>	<b>20</b>
<b>2.1.1 Materials and apparatus.....</b>	<b>20</b>
<b>2.1.2 Preparation of PPy naowire network .....</b>	<b>22</b>
<b>2.1.3 Storage of drug .....</b>	<b>24</b>
<b>2.1.4 Chemical vapor deposition of PPy film .....</b>	<b>24</b>
<b>2.2 Results and discussion .....</b>	<b>26</b>
<b>2.2.1 Preparation and characterization of PPy nanowire network .....</b>	<b>26</b>
<b>2.2.2 Preparation and characterization of CVD-PPy film.....</b>	<b>41</b>
<b>2.3 Conclusions.....</b>	<b>46</b>
<b>References.....</b>	<b>48</b>
<b>Chapter 3 Controlled drug release .....</b>	<b>53</b>
<b>Introduction.....</b>	<b>53</b>
<b>3.1 Experiments.....</b>	<b>53</b>

<b>3.1.1 Materials and apparatus.....</b>	<b>53</b>
<b>3.1.2 Controlled drug release.....</b>	<b>54</b>
<b>3.2 Results and discussion .....</b>	<b>57</b>
<b>3.2.1 Controlled ATP release .....</b>	<b>57</b>
<b>3.2.2 Controlled Dex release .....</b>	<b>66</b>
<b>3.3 Conclusions.....</b>	<b>70</b>
<b>References .....</b>	<b>72</b>
<b>Chapter 4 Summaries .....</b>	<b>74</b>
<b>Publications .....</b>	<b>75</b>
<b>Acknowledgements .....</b>	<b>76</b>

## 第一章 绪论

### 1.1 导电聚合物简介及应用

1977年, Heeger、MacDiarmid 和白川英树发现, 五氟化砷或碘掺杂的聚乙炔膜具有金属导电性, 电导率达到  $10^3$  S/cm[1], 这一发现打破了聚合物通常为绝缘体的传统观念, 引起了世界范围内导电聚合物的研究热潮。

导电聚合物又称导电高分子 (ICPs), 主要分为以下几类: 聚乙炔 (polyacetylene); 芳香族聚合物, 如: 聚苯胺 (polyaniline), 聚苯撑 (poly(phenylene)); 杂环聚合物, 如: 聚吡咯 (polypyrrole), 聚噻吩 (polythiophene); 不饱和碳氢及芳香族并存的聚合物, 如: 聚苯撑乙 (poly(phenylene vinylene)) 等。

这类聚合物的导电基础是其所具有的共轭结构。共轭结构的能带间隙在 1.0~3.5 eV 之间, 而这区间正是半导体材料的主要特征。在共轭的高分子链上,  $\sigma$  电子是无法在主链上移动的, 而  $\pi$  电子虽比较容易移动, 但是也是局域化。因此必须进行掺杂, 才能使其具有导电性。掺杂是指通过化学或是电化学方法将主链上的部分电子移去或引入数个电子, 高分子链上所形成的空穴或是额外电子在主链上移动, 从而使共轭高分子变成导体。

ICPs 因其独特的物理化学性能, 在金属防腐[2-4]、电致变色显示器[5]、能量转化[6-8]、电解电容器[9]、电磁屏蔽[10-12]、人工肌肉[13-16]、生物传感器[17-21]、组织工程[22, 23]和药物控制释放[24-26]等领域表现出广阔的应用前景。

### 1.2 聚吡咯材料的研究

相比于其它 ICPs, 聚吡咯 (polypyrrole, PPy) 因其合成简单、导电率较高、空气稳定性好以及生物相容性好而日益受到人们的关注。

吡咯 (Py) 是一种五元杂环分子, 分子式为  $C_4H_4NH$ 。PPy 可以通过 Py 单体的化学氧化或电化学氧化得到, 其化学结构是吡咯环的 2, 5 偶联, 是一种半结晶高分子, 两个 Py 环构成一个重复单元, 如图 1-1A 所示。

如前面提到 ICPs 必须进行掺杂才能使其具有导电性，掺杂的本质就是在共轭结构的高分子上发生电荷转移或氧化还原反应。PPy 有两种掺杂形态：p 型掺杂和 n 型掺杂。PPy 的本征态处于半导体或绝缘体态，p 型或 n 型掺杂后转变为导电态。PPy 的 p 型掺杂是指其主链失去电子的同时伴随着对阴离子的嵌入，n 型掺杂时指其主链得到电子的同时伴随对阳离子的嵌入，阳离子的嵌入使 PPy 整体呈现电中性，如图 1-1 B、C 所示。

依据 PPy 独特的掺杂 (Doping) /脱掺杂 (Dedoping) 性能，当 PPy 在氧化态与还原态之间变化时，会伴随着掺杂离子 (Dopant) 进入与离开 PPy，以维持电荷的平衡[27, 28]，并使 PPy 的电导性、颜色、体积发生改变[29-32]。当掺杂离子为药物时，利用这一原理即可实现药物的存储与释放，因此 PPy 可作为药物释放的载体。

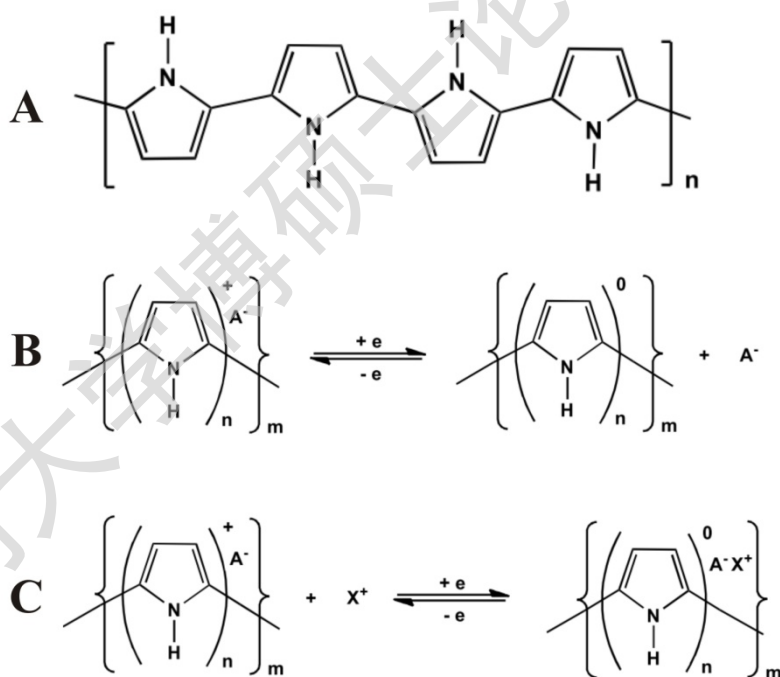


图 1-1 PPy 的分子结构 (A) 和两种掺杂形态 (B: p 型掺杂, C: n 型掺杂), 其中  $A^-$  代表掺杂阴离子,  $X^+$  代表阳离子。

Fig. 1-1 The molecular structure of PPy (A) and two types doping of PPy (B: p-type doping, C: n-type doping), and  $A^-$  represents dopant anion,  $X^+$  represents dopant cation.

## 1.3 PPy 在药物控释释放领域中的应用

### 1.3.1 药物控制释放简介

药物控制释放技术最早应用于农业方面，主要用于化肥和农药的释放。60年代开始向医学领域扩展，70年代中期开始用于设计大分子量药物（如多肽）的释放，80年代开始研究各种机制控制的药物释放体系，90年代人们开始向智能性控制释放进军。随着高分子科学和现代化医学的高度发展，目前，药物控制释放技术具有广泛的应用前景，已成为对人类健康贡献最大的领域之一。药物控制释放体系与通常的剂型药物给药相比，不仅能改善药物的疗效，还能降低药物的毒副作用。ICPs 材料因对电信号有良好的响应，使其在药物控制释放领域被广泛的研究和应用。其中，PPy 已成为该领域应用最多的 ICPs 材料[33]。

### 1.3.2 基于 PPy 的药物控制释放的机制

ICPs 因具有导电性，因此可以响应外部电信号；又因其具有独特的掺杂和脱掺杂性能，使其能够储存和释放药物，同时可以利用外部电信号的调节改善药物的释放性能。同时，ICPs 在电信号响应下会发生可逆的氧化还原反应，伴随着氧化还原状态的变化，聚合物的负载电荷、导电性和体积都发生着响应的变化，通过调节这些电信号下的变量可以达到控制释放药物的目的并改善药物的释放性能。

以 PPy 为例，当 PPy 在氧化和还原态转变时，为了维持骨架的电荷平衡，此过程会伴随着掺杂离子的进入和脱离[27, 28]，利用这原理，药物可作为掺杂离子而实现药物的储存和释放。当掺杂离子为小体积的阴离子药物时，当施加一定的还原电位，PPy 膜由于得到电子中和了骨架中的正电荷从而使 PPy 骨架与阴离子药物之间的静电斥力消失，药物便可扩散到释放介质中；当掺杂离子为体积较大的聚阴离子如十六烷基苯磺酸根  $\text{DBS}^-$ 、聚苯乙烯磺酸根  $\text{PSS}^-$  时，则该药物的释放过程显示出离子交换的特性，即当膜被还原时，由于空间位阻导致大体积的阴离子滞留在 PPy 骨架上，此时外界阳离子药物为中和膜内电荷会进入 PPy 膜内，对此修饰电极施加一定的氧化电位，PPy 骨架因失去电子而带正电，此电性与阳离子药物电性相同产生排斥作用，从而使阳离子药物脱离 PPy 膜内，实现阳离子药物的释放。利用掺杂与脱掺杂来固载和释放药物的方式属于电化学控制

药物释放。

另一方面，当 PPy 在氧化和还原态转变时，由于离子的进出，PPy 结构产生膨胀和收缩变化，利用此原理药物分子可以从膜内被“挤压”到膜表面，进而扩散至释放介质溶液中，实现药物的控制释放，这种释放方式属于电机械驱动药物释放。

### 1.3.3 基于 PPy 的药物控制释放体系研究

#### 1.3.3.1 电化学控制药物释放

##### (1) 电化学控制释放阴离子药物

1984 年，Miller 等[34]利用电化学法在导电玻璃上得到掺杂了谷氨酸钠的 PPy 膜，并利用 -1.0 V (vs SCE) 的阴极脉冲将谷氨酸盐从 PPy 膜中释放出去，首次报道了从 ICPs 材料中控制释放生物活性分子。Miller 等最初想用谷氨酸钠作为掺杂剂直接聚合 PPy，但没有实现，于是将掺杂剂换成高氯酸钠 (NaClO<sub>4</sub>)，得到了 PPy/ClO<sub>4</sub> 膜。接着将膜置于含谷氨酸钠的溶液中，通过施加 0 V 到 -1.0 V (vs SCE) 电位，将谷氨酸阴离子合并入 PPy 膜中。当施加 -1.0 V 时，PPy 处于还原状态，ClO<sub>4</sub> 脱离 PPy 膜；当再施加 0 V 氧化电位时，谷氨酸阴离子就会进入 PPy 膜中，接着利用 -1.0 V 的阴极脉冲将谷氨酸盐从 PPy 膜中释放出去，其电刺激下的释药量是非电刺激释放的 14 倍，可见电化学控制释放的高效性。控制释放过程见图 1-2A，掺杂了可移动阴离子的 ICPs 膜在还原过程中释放阴离子药物，同时伴随着 ICPs 膜的收缩，称之为阴离子驱动。Konturri 等[35]采用类似的方法，在含 Na<sup>+</sup> 离子和特定阴离子的溶液中施加 0.5 V 到 -0.8 V 循环伏安电位，将水杨酸 (salicylate anion)、萘普生 (naproxen anion)、烟酸钠 (nicoside anion) 阴离子与 PPy 膜中的 p-TS<sup>-</sup> 交换，使这些阴离子药物固载在膜上。

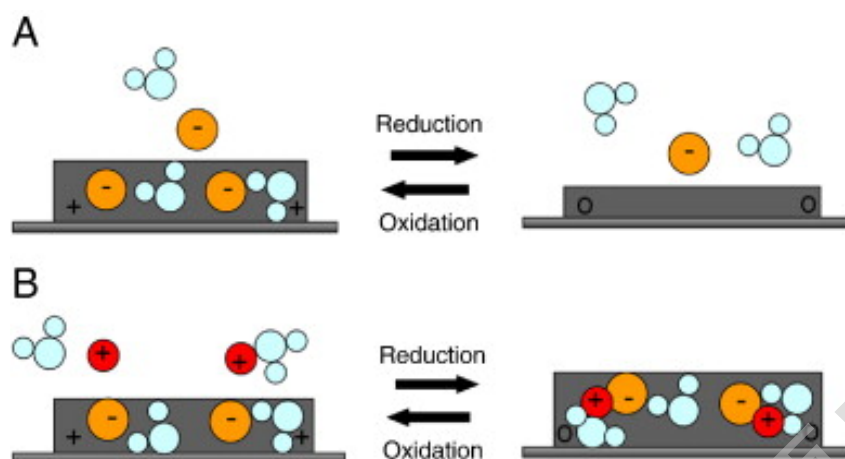


图 1-2 ICPs 的两种不同离子导致的驱动机制[33]。(A) 阴离子驱动，(B) 阳离子驱动。

Fig. 1-2 Anion-driven actuation (A) and Cation-driven actuation (B) mechanism of ICPs.

Massoumi 等[36, 37]构建了 ICPs 双膜体系来控制释放阴离子药物。首先，内层膜是掺杂了磺基水杨酸或地塞米松磷酸钠的 PPy 膜，外层膜是一层聚磺苯胺膜或是掺杂了聚磺苯乙烯的聚 N-甲基吡咯膜。这种双膜体系在还原时释放药物，在氧化时药物又重新进入膜内。相比单膜体系，双膜有三个不同之处，一是可以有效减小药物的自释放量，二是还原释药速率会有所下降，三是由于内外膜有各自的氧化还原电位，因此每层膜都可以独立在氧化与还原态间转变，互不干扰，这样可以先在一个低的还原电位先还原外膜释放外膜中的离子，再施加一个高的还原电位还原内膜释放内膜中的阴离子药物，实现从同一电极体系中控制释放两种离子，同时控制内膜离子的释放速率。Reynolds 等[38]同样也制备一个双膜体系控制释放 ATP 阴离子。在 PPy 制备过程中，阴离子药物以 p 型掺杂（图 1-1B）的方式直接进入 PPy 骨架实现药物的固载。利用此法，作者成功合成了掺杂 ATP 的 PPy 内膜（PP-ATP）和掺杂氯离子的聚 N-甲基吡咯外膜及掺杂肝素的聚 N-甲基吡咯两种外膜。通过电刺激调控内外膜氧化还原状态，调整 ATP 释放速率，如图 1-3 所示。实验结果显示 ATP 最终释放量与内膜厚度成正比，与外膜厚度成反比。这种双膜释药体系对本实验药物释放体系的构建和控释具有参考价值。



Degree papers are in the "[Xiamen University Electronic Theses and Dissertations Database](#)". Full texts are available in the following ways:

1. If your library is a CALIS member libraries, please log on <http://etd.calis.edu.cn/> and submit requests online, or consult the interlibrary loan department in your library.
2. For users of non-CALIS member libraries, please mail to [etd@xmu.edu.cn](mailto:etd@xmu.edu.cn) for delivery details.

厦门大学博硕士论文摘要库