

温度及pH敏感N-异丙基丙烯酰胺/ β -环糊精 水凝胶的辐射制备及其性能研究

单 廷 陈 捷 杨黎明 钱 锵 揭少卫 林 汉 范金辰 曹芳琦

(上海大学环境与化学工程学院 上海 201800)

摘要 采用顺丁烯二酸酐(MAH)对 β -环糊精(β -CD)进行改性,合成了丁烯二酸单酯化 β -环糊精(MAH- β -CD)。以电子束为辐射源对 MAH- β -CD 和 N-异丙基丙烯酰胺(NIPAAm)混合物水溶液进行辐照,制备了 Poly(NIPAAm-co-MAH- β -CD) 水凝胶。研究了辐照剂量对水凝胶溶胀性能的影响;同时研究了温度、pH 值和离子强度等因素对水凝胶溶胀率的影响。结果表明, poly(NIPAAm-co-MAH- β -CD)水凝胶具有温度敏感性、pH 敏感性和离子强度敏感性。

关键词 β -环糊精, N-异丙基丙烯酰胺, 辐射聚合, 水凝胶, 温度敏感性, pH 敏感性

中图分类号 O631, O632, O636

环糊精(Cyclodextrin, CD)以其特有的分子结构,即腔内疏水、腔外亲水的两亲性特点,不仅具有与多种客体化合物形成超分子包合物的能力,而且还有良好的生物相容性和低毒性,在人和动物体内不会引起免疫反应^[1],同时 β -环糊精的疏水空腔内可以载带脂溶性药物,因而环糊精在生物医学领域具有较大的应用开发前景^[2-4]。聚(N-异丙基丙烯酰胺)(PNIPAAm)是一种典型的温度敏感性水凝胶,在 33℃ 以下吸水溶胀,当外界温度高于 33℃ 时凝胶收缩失水,发生相变,这一温度称之为较低临界溶解温度(Lower critical solution temperature, LCST)^[5,6]。温度敏感性 PNIPAAm 水凝胶在药物控制释放^[7]、固定化酶^[8]和基因传递^[9]等领域有广泛的应用前景。将环糊精与环境敏感性水凝胶结合,可赋予温度敏感性水凝胶一种新功能,拓宽其应用范围^[10]。

辐射聚合法制备高分子水凝胶具有操作简便、易于控制、所得产物纯净等优点。本文采用电子束为辐射源,对顺丁烯二酸酐改性合成的丁烯二酸单酯化 β -环糊精(MAH- β -CD)和 N-异丙基丙烯酰胺(NIPAAm)混合物水溶液进行辐照制得了 Poly(NIPAAm-co-MAH- β -CD)水凝胶。研究了辐照吸收剂量对水凝胶溶胀性能的影响;重点研究了温度、pH 值、和离子强度等因素对水凝胶溶胀与消溶

胀性能的影响。

1 实验材料和方法

1.1 实验仪器与试剂

电子静电加速器(2 MeV, 10 mA, 上海先锋电机厂), AB104-N 型电子分析天平(梅特勒-托利多仪器有限公司), DK-S12 型电热恒温水浴锅(上海华连医疗器械有限公司), DHG-9053A 型电热恒温鼓风干燥箱(上海医用恒温设备厂), Toledo320 型 pH 计(梅特勒-托利多仪器有限公司), AVATAR370 型傅立叶红外光谱仪(美国 Nicolet 公司)。

β -环糊精(β -CD)(分析纯,中国医药集团上海化学试剂公司,经两次重结晶提纯并在 110℃ 真空干燥至恒重后使用), N-异丙基丙烯酰胺(分析纯,和光纯药工业株式会社,经正己烷/甲苯混合溶剂重结晶后使用), N, N'-亚甲基双丙烯酰胺(BIS)(化学纯,经重结晶后使用),其他试剂均为分析纯,使用前未经任何纯化处理。

1.2 MAH- β -CD的合成^[11]

将 5.68 g β -CD (0.005 mol)和 4.90 g MAH (0.05mol)溶于 30 mL 干燥的 DMF 中,置于 80℃ 下

上海市第二重点学科(T0105)资助

第一作者:单 廷,男,1981 年 10 月出生,2005 年 7 月毕业于上海大学,现为上海大学应用化学专业硕士研究生,研究方向为生物医用材料

通讯联系人:陈 捷

收稿日期:初稿 2008-01-08,修回 2008-01-25

恒温反应 10 h, 结束反应。待反应物冷却至室温后, 用 30 mL 三氯甲烷沉淀出产物, 用丙酮进行充分洗涤, 抽干, 真空 80℃ 干燥后得顺丁烯二酸酐改性 β -CD 物(MAH- β -CD), 置于干燥器内备用。合成的 MAH- β -CD 含有丁烯二酸单酯和 β -CD, 由于前者具有 pH 相应特性和双键, 后者具有载脂溶药物特性, 所以与具有温度相应特性的 NIPAAm, 在交联剂作用下合成的共聚水凝胶有望具有多项功能。

1.3 Poly(NIPAAm-co-MAH- β -CD) 水凝胶的制备

称取总质量为 4 g 的单体 MAH- β -CD 和 NIPAAm, 其质量比值 $W_{\text{MAH-}\beta\text{-CD}}:W_{\text{NIPAAm}}$ 分别为 1: 9 (CDN19)、2: 8 (CDN28)、3: 7 (CDN37) 和 4: 6 (CDN46)。将其溶解在 30 mL 去离子水里, 在配置好的溶液中分别加入 0.04 g (单体总重量的 1%) 的交联剂 BIS, 将配置好的溶液用电子束 (2 MeV, 2mA) 分别以不同的剂量进行辐照, 制得 Poly(NIPAAm-co-MAH- β -CD) 水凝胶。反应原理如图

1 所示。将辐照后的样品浸泡于去离子水中, 定时换水以去除未反应的单体和均聚物, 24 h 后, 将洗净后的样品切成 10 mm×5 mm×2 mm 大小, 烘干备用。

1.4 Poly(NIPAAm-co-MAH- β -CD) 水凝胶溶胀性能测试

采用重量分析法测试样品的溶胀率, 其中缓冲溶液的离子强度均控制在 0.4 mol/L (由 NaCl 调节溶液的离子强度)。将干燥的样品称重后分别浸入不同 pH (1~10) 的缓冲溶液直至溶胀平衡, 取出样品, 用滤纸吸去表面的水珠后迅速称重。水凝胶的溶胀率通过如下公式计算:

$$\text{Swelling ratio (times)} = \frac{W_s - W_d}{W_d}$$

式中, W_s 和 W_d 分别是样品的湿重和干重。

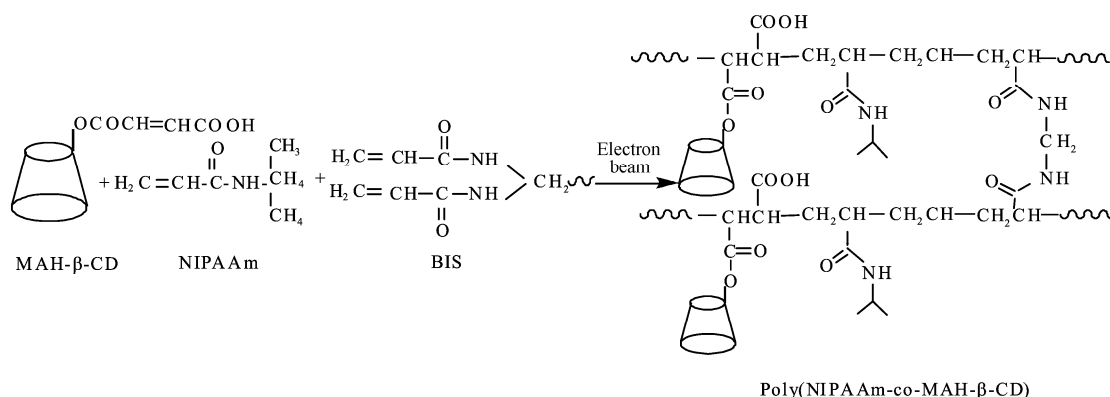


Fig.1 The molecular structure and the reaction schematic illustration of MAH- β -CD with NIPAAm

1.5 FT-IR分析

用傅立叶红外光谱仪(FT-IR)(AVATAR370, 美国 Nicolet)测试样品的结构变化(溴化钾压片法)。

2 实验结果与讨论

2.1 温度对 Poly(NIPAAm-co-MAH- β -CD) 水凝胶溶胀率的影响

在 PNIPAAm 凝胶体系中 PNIPAAm 侧链上含有亲水的酰胺基和疏水的异丙基, 存在一个亲水/疏水平衡, 其在水中的 LCST 在 33℃ 附近^[12,13]。当温度低于 LCST 时, 酰胺基的亲水性起决定性作用, 致使 PNIPAAm 链段溶于水; 当温度高于 LCST 时

异丙基疏水作用起支配作用, 这种强的疏水作用使 PNIPAAm 与水发生相分离。图 2 为样品在 pH=1.2 和 pH=7.4 时溶胀率与温度的关系。由图 2 可见, 在 pH 为 1.2 的缓冲溶液中, 样品均表现出明显的体积相转变(CDN19: 23℃, CDN28: 25℃, CDN37: 28℃, CDN46: 31℃), 并且相转变温度随着 MAH- β -CD 含量的增加而升高, 这是因为 MAH- β -CD 含量增加导致 -COOH 含量的增加, 使得分子链上亲水部分变大, 链亲水性增强, 亲水/疏水比变大, 导致高分子链和水分子的相互作用增强, 破坏凝胶内的水合作用, 使疏水基团聚集需要更多的能量, 从而导致 LCST 的升高。当 pH=7.4 时, 样品的 LCST 相对升高(CDN19: 25℃, CDN28: 28℃, CDN37: 30℃,

CDN46: 35℃), LCST 范围变宽; 随 MAH- β -CD 含量增加, 凝胶的溶胀率随温度而下降的趋势相应减缓, 这是因为 -COOH 电离成 -COO⁻, -COO⁻ 有强亲水性并且同性离子间的静电斥力使得凝胶的网络扩张, 阻碍了体积的收缩, 因而 LCST 范围拉宽。以上现象与 Poly(NIPAAm-co-AAc) 水凝胶的温度敏感性受环境 pH 值的影响趋势相类似^[14-16]。

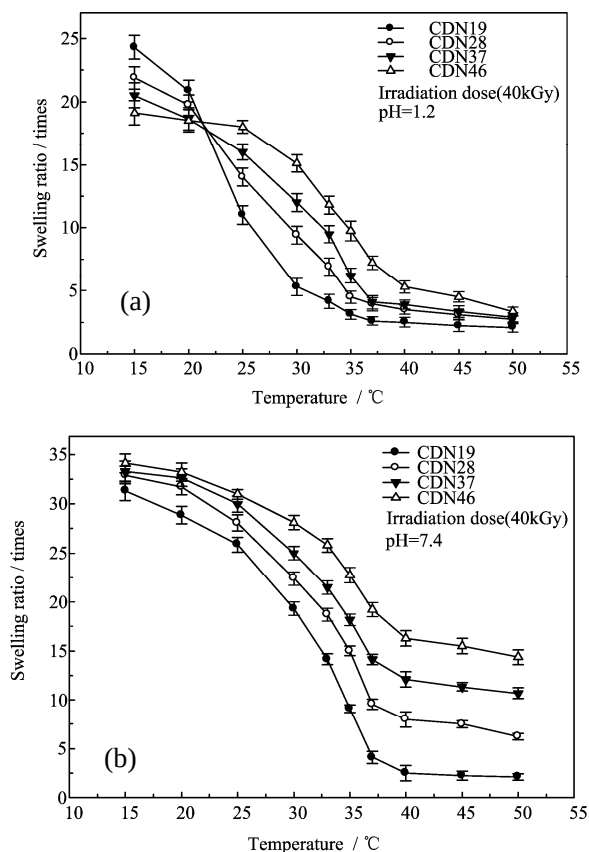


Fig. 2 The effects of temperature on the swelling ratio of the hydrogel at pH 1.2(a) and pH 7.4 (b). (40 kGy)

2.2 pH 对 Poly(NIPAAm-co-MAH- β -CD) 水凝胶溶胀率的影响

将样品分别浸入不同 pH (1~10)、离子强度为 0.4 mol/L 的缓冲溶液中, 恒温 25℃ 下测定 pH 对水凝胶的溶胀率的影响。结果如图 3 所示, 当 pH < 4 时, 水凝胶的溶胀率随着 MAH- β -CD 含量的增加而降低, 这可能是 MAH- β -CD 中 -COOH 在低 pH 条件下难以离解而呈电中性, 并且容易与 -CONH- 基团形成氢键, 增强了凝胶内分子链间的作用。当 pH > 4 时, 水凝胶的溶胀率随着 MAH- β -CD 含量的增加而升高, 这可能因为随着 pH 值的逐渐升高, -COOH 开始离子化为 -COO⁻, -COO⁻ 具有强亲水性, 同时这些离子间还存在静电斥力, 这些作用使得水凝胶的网络舒展并扩张, 从而导致溶胀率增大。

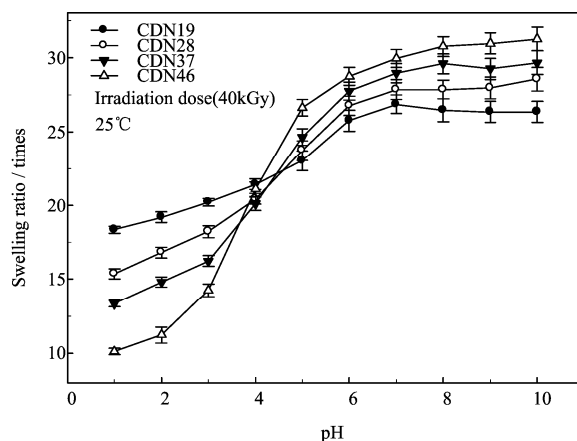


Fig. 3 The effects of pH on the swelling ratio of the hydrogel. (25°C, 40 kGy)

2.3 辐照剂量对水凝胶溶胀率的影响

辐照剂量对 Poly(NIPAAm-co-MAH- β -CD) 水凝胶溶胀性能的影响如图 4 所示, 不同辐照剂量下, CDN28 水凝胶的 LCST 基本不变, 大约为 32℃。当温度低于 LCST 时, 随着辐照剂量的增加, 水凝胶网络的交联密度相对增大, 溶胀率随之而降低。当温度高于 LCST 时, 由于样品本身的溶胀率比较低, 因而辐照剂量对溶胀率的影响较小。

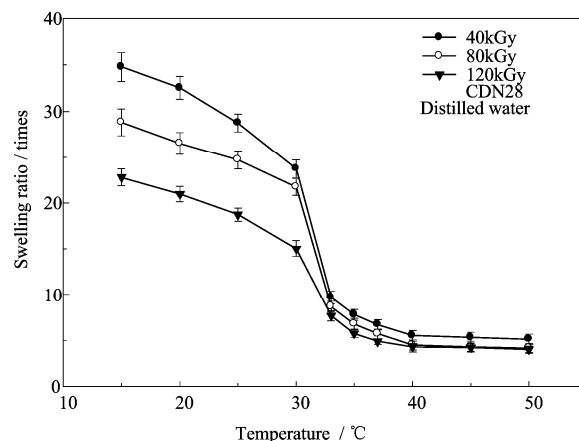


Fig. 4 The effects of irradiation dose on swelling ratio of the hydrogel. (CDN28)

2.4 离子强度对水凝胶溶胀率的影响

在本实验中, 通过变化氯化钠的浓度来调节溶液的离子强度, 研究了不同离子强度的 NaCl 水溶液 (相同 pH 值) 对水凝胶溶胀率的影响, 结果如图 5 所示。图中可以看出, poly(NIPAAm-co-MAH- β -CD) 水凝胶具有一定的离子强度敏感性, 水凝胶在较低

离子强度下($10^{-3} \sim 10^{-1}$ mol/L), 具有较高的溶胀率, 说明此时凝胶网络具有较好的可扩展性。随着离子强度的增加, 凝胶的溶胀率降低。图中还能看出, 随环糊精含量的增加, 水凝胶的溶胀率也相应增大, 这在离子强度较低时较为明显。

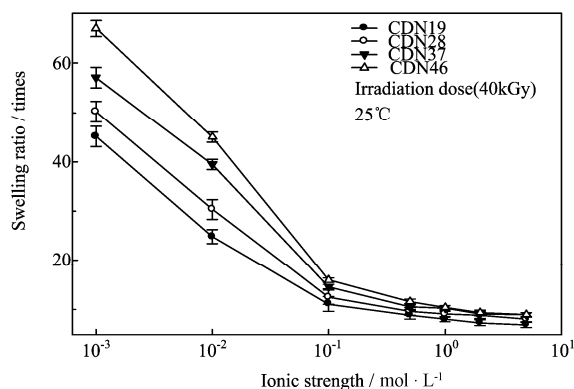


Fig.5 The effect of ionic strength on swelling ratio of the hydrogel.(25°C, 40 kGy)

2.5 红外分析 (FT-IR)

图6是对 β -CD、MAH- β -CD、PNIPAAm和 Poly(NIPAAm-co-MAH- β -CD)的红外光谱的分析比较图, 从 β -CD 的红外光谱图中能够看出环糊精的特征吸收峰 C—O 伸缩振动处于 1033 cm^{-1} 。MAH- β -CD的红外光谱图中 1720 cm^{-1} 和 1643 cm^{-1} 对应的是 C=O 和 C=C 的伸缩振动峰, 而 1033 cm^{-1} 处对应的则是环糊精的 C—O 振动吸收峰。PNIPAAm 的红外光谱图中 1650 cm^{-1} 处为酰胺的羰基峰, 1547 cm^{-1} 处为酰胺氨基上氢的特征峰, 1457 cm^{-1} 和 1384 cm^{-1} 为异丙基的吸收峰。而 Poly (NIPAAm-

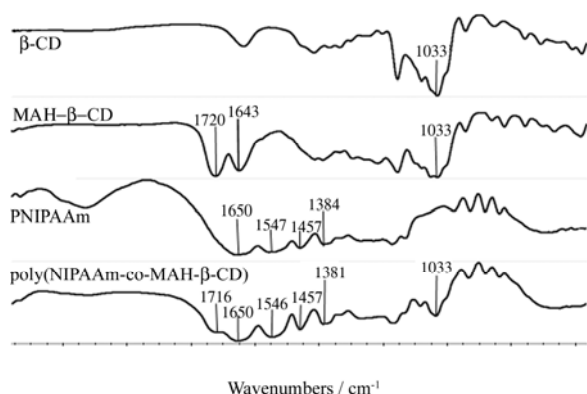


Fig.6 FT-IR spectra of β -CD, MAH- β -CD, PNIPAAm and poly(AAm-co-MAH- β -CD).(CDN28)

co-MAH- β -CD)的红外光谱图中 1033 cm^{-1} 对应的是环糊精结构单元中 C—O—C 伸缩振动峰, 1716 cm^{-1} 附近为 C=O 的伸缩振动, 这说明 MAH- β -CD 结构单元的存在。 1650 cm^{-1} 和 1546 cm^{-1} 附近为酰胺的羰基峰和酰胺氨基上氢的特征峰, 1457 cm^{-1} 和 1381 cm^{-1} 附近为异丙基的吸收峰, 这说明 NIPAAm 结构单元的存在。因此可以认为该水凝胶是 NIPAAm 和 MAH- β -CD 的共聚物。

3 结 论

采用电子束辐照 MAH- β -CD 和 NIPAAm 混合物水溶液得到了 Poly(NIPAAm-co-MAH- β -CD)水凝胶。Poly(NIPAAm-co-MAH- β -CD)水凝胶具有一定的温度敏感性、pH 敏感性和离子强度敏感性。

参考文献

- 1 Davis M E, Brewster M E. Nature Reviews, 2004, **3**(12): 1023-1035
- 2 Newkome G R, Kim H J, Choi K H, *et al.* Macromolecules, 2004, **37**(17): 6268-6274
- 3 Kihara F, Arima H, Tsutsumi T, *et al.* Bioconjugate Chem, 2003, **14**(2): 342-350
- 4 Mura P, Faucci M T, Maestrelli F, *et al.* J Pharm Biomed Anal, 2002, **29**(6): 1015-1024
- 5 Hirokawa Y, Tanaka T. J Chem Phys, 1984, **81**(12): 6379-6380
- 6 Shantha K L, Harding D R K. Int J Pharm, 2000, **207**(1-2): 65-70
- 7 Zhang X Z, Zhuo R X, Cui J Z, *et al.* Int J Pharm, 2002, **235**(1-2): 43-50
- 8 Liu F, Tao G L, Zhuo R X. Polym J, 1993, **25**(6): 561-567
- 9 Kurisawa M, Yokoyama, Okano T J. Control Re1, 2000, **69**(1): 127-137
- 10 Liu Y Y, Fan X D, Hu H, *et al.* Macromol Biosci, 2004, **4**(8): 729-736
- 11 Liu Y Y, Fan X D. Polymer, 2002, **43**(18): 4997-5003
- 12 Feil H, Bae Y H, Feijen J. *et al.* Macromolecules, 1993, **26**(10): 2496-2500
- 13 Zhang J T, Cheng S X, Zhuo R X. J Polym Sci, Part A: Polym Chem, 2003, **41**(15): 2390-2392
- 14 Chen G H, Hoffman A S. Nature, 1995, **373**(5): 49-52
- 15 Kokufuta E, Wang B, Yoshida R, *et al.* Macromolecules, 1998, **31**(20): 6878-6884
- 16 Lee W F, Shieh C H. J Appl Polym Sci, 1999, **73**(10): 1955-1967

Radiation preparation and characterization of temperature- and pH-sensitive hydrogel of N-isopropylacrylamide/ β -cyclodextrin copolymer

SHAN Ting CHEN Jie YANG Liming QIAN Qiang JIE Shaowei
LIN Han FAN Jinchun CAO Fangqi

(School of Environmental and Chemical Engineering, Shanghai University, Shanghai 201800, China)

ABSTRACT A hydrogel copolymer of N-isopropylacrylamide/ β -cyclodextrin was prepared by radiation copolymerization method. β -cyclodextrin (β -CD) based monomer (MAH- β -CD) containing vinyl and carboxyl functional groups was synthesized by modification of β -CD with maleic anhydride (MAH). And then the mixture aqueous solution of NIPAAm and MAH- β -CD was irradiated by electron beams with BIS as cross-linking agent for sample of poly (NIPAAm-co-MAH- β -CD) hydrogel. The effects of temperature, pH and ionic strength on swelling ratio of the hydrogel were determined meanwhile the effect of irradiation absorbed doses on its swelling and deswelling properties was also described. Experimental results show that the copolymer hydrogel possesses temperature, pH and ionic strength sensitive functions.

KEYWORDS β -Cyclodextrin, N-isopropylacrylamide, Radiation polymerization, Hydrogel, Temperature-sensitivity, pH-sensitivity

CLC O631, O632, O636