

甲基丙烯酸烷酯、甲基丙烯酰胺及丙烯酸与 4,4'-二(甲基丙烯酰胺基)偶氮苯交联共聚凝胶的消溶胀动力学*

殷以华 杨亚江* 徐辉碧

(华中科技大学化学系 武汉 430074)

摘 要 研究了甲基丙烯酸十二烷或丁酯、甲基丙烯酰胺及丙烯酸与 4,4'-二(甲基丙烯酰胺基)偶氮苯交联共聚凝胶的消溶胀动力学. 这类凝胶在 pH7.4 或 pH8.0 的缓冲溶液中进行溶胀平衡后, 将其分别转入 pH2.2 和 pH4.0 的缓冲溶液中, 凝胶的消溶胀过程表现出两种情况: 一种是凝胶直接发生消溶胀, 另一种是凝胶首先经历一个短时的溶胀然后再发生消溶胀, 呈明显不同的两种消溶胀机制. 前者在单位时间内释水量 $[(H_1 - H_0)/t]$ 的倒数与消溶胀时间有一个良好的线性相关性; 而后者在单位时间内含水量 $[H_1/t]$ 平方根的倒数与消溶胀时间有一个良好的线性相关性.

关键词 凝胶, 消溶胀动力学

凝胶的消溶胀动力学与凝胶的溶胀动力学一样在凝胶的研究中占有重要的地位. 环境敏感的凝胶在外界刺激发生改变的条件既能发生溶胀亦能发生消溶胀. 消溶胀与溶胀是环境敏感凝胶体积相变的两个方面, 是凝胶智能化的重要特征. 这一特征与凝胶网络的亲水与疏水平衡、离子化基团的解离与缔合平衡及反离子的唐南平衡的移动有关. 目前凝胶的消溶胀动力学的理论研究远没有溶胀动力那样深入. 凝胶的溶胀动力学有 Li-Tanaka^[1-3]、Wang^[4] 等理论模型及 Fick 第一和第二定律^[5-7] 以及 Schott 方程^[8] 等, 但消溶胀动力学定律却很少见. Tanaka 等^[2,9,10] 曾为圆柱体凝胶提出过下列方程: $d(t) \approx d(\infty) + [d(0) - d(\infty)]6/\pi^2 \exp(-t/\tau)$, $t > \tau$, d , d_0 分别为圆柱体凝胶的测量与初始直径. Hirose 和 Shibayama 等^[11] 最近指出, 含少量电解质的圆柱体凝胶的消溶胀失水包括三个步骤: 第一, 凝胶直径随时间呈指数关系均匀下降; 第二, 凝胶进一步两头收缩, 而中部的溶胀部分保持不变; 第三, 凝胶中部的溶胀部分随时间线性收缩. 他们证实凝胶在第一步收缩时的 $d(t)$ 与上式吻合, 但第三步的收缩却上述方程有一定的偏差.

凝胶的溶胀与消溶胀的研究对其在药物控释等领域的应用具有极其重要的意义. 如 Gutowska 等^[12] 以乙二醇二甲基丙烯酸酯为交联剂与 *N*-异丙基丙烯酰胺、甲基丙烯酸丁酯、甲基丙烯酸二乙

氨基乙酯或丙烯酸交联共聚合成了温敏、pH 敏及温敏兼 pH 敏的三种凝胶. 该类凝胶能响应外界温度或 pH 的变化通过溶胀与消溶胀动力学控制药物释放(通过消溶胀挤压释放药物). 我们设计合成了既带有 pH 敏感的亲水基, 又带有疏水的长链侧基, 也含有盲肠菌可降解的偶氮交联基团的共聚凝胶体系. 此类凝胶可用作结肠系统的药物传载是因为该凝胶体系在胃部几乎不溶胀; 在小肠内的溶胀程度受二级溶胀动力学控制; 在结肠内其交联剂在盲肠菌的作用下可被分解、导致凝胶崩解而释放药物. 由于凝胶交联剂的分解与其溶胀程度直接相关, 因此研究凝胶随结肠内 pH 的变化发生溶胀或消溶胀对控制药物释放很重要. 不久前我们在本刊报道了此类凝胶的溶胀动力学研究^[13]. 本文在此基础上进一步研究了这类凝胶的消溶胀动力学.

1 实验部分

1.1 单体、交联剂及凝胶的制备

单体、交联剂及凝胶的制备详见先期发表的论文^[13,14]. 所得凝胶为一厚度均匀黄色块状物, 使用时用打孔器切成小圆块($\phi = 9.5 \text{ mm}$). 溶剂 *N,N*-二甲基甲酰胺(DMF), 引发剂(AIBN), 单体甲基丙烯酰胺(AM)、丙烯酸(AA)、甲基丙烯酸烷酯(*n*-AMA)与交联剂 4,4'-二(甲基丙烯酰胺基)偶氮苯(DMAAB)的用量见表 1.

* 2001-06-22 收稿, 2001-08-02 修稿; 国家自然科学基金资助项目(基金号 29574160); ** 通讯联系人

Table 1 Composition and preparative conditions of hydro gels

Gels	AM (mol%)	AA (mol%)	n-AMA (mol%)	DMAAB (mol%)	AIBN (mg)	DMF (g)	Total (g)
C	49.5	40	10(Akyl = 12)	0.5	30	7	10
G	74.8	20	5(Akyl = 12)	0.2	30	7	10
I	54.6	40	5(Akyl = 12)	0.4	30	7	10
J	54.6	40	5(Akyl = 4)	0.4	30	7	10

1.2 凝胶消溶胀动力学研究

凝胶在较高 pH 值的磷酸氢二钠-柠檬酸缓冲溶液达到溶胀平衡后,取出用滤纸轻轻擦去表面多余的水分,称重 (W_0). 然后,将此凝胶转入某一 pH 值较低的缓冲溶液中. 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_t). 此过程进行到三次连续称量被溶胀凝胶的重量不变为止. 最后取出凝胶室温干燥 24 h, 然后于 60℃ 减压干燥 24 h, 称重 (W_d). 消溶胀程度被定义为:

$$\text{凝胶的含水量}(H)(\%) = 100(W_t - W_d)/W_d \quad (1)$$

若凝胶直接发生消溶胀,则凝胶的消溶胀速率可采用下列二级方程描述:

$$dH/dt = K(H_\infty - H_t)^2 \quad (2)$$

这里的 H_∞ 是凝胶达到消溶胀平衡时的含水量, H_t 是时间 t 时的含水量, K 是速率常数. 若 $K = 1/A[H_\infty - H_0]^2$, 用 $1/B$ 取代 $[H_\infty - H_0]$, 在 $[t, 0]$ 和 $[H_t, H_0]$ 之间对上式积分有:

$$t/(H_t - H_0) = A + Bt \quad (3)$$

H_0 是凝胶初始的含水量. 这里的 A 和 B 是两个相关系数, 它们的物理意义被解释如下: 改写方程 (3) 有:

$$1/(H_t - H_0) = A/t + B \quad (4)$$

上式在 $t \rightarrow \infty$, 有 $B = 1/[H_\infty - H_0]$, 即它是凝胶达到消溶胀平衡时释水量的倒数; 微分方程 (3) 有:

$$dH/dt = A/(A + Bt)^2 \quad (5)$$

当 $t = 0$ 时, 有:

$$\lim_{t \rightarrow 0} (dH/dt) = 1/A \quad (6)$$

即截距 A 代表着初始消溶胀速率的倒数.

当凝胶初始经历一个短时的溶胀, 然后再发生消溶胀, 则有:

$$(t/H_t)^{1/2} = P + Qt \quad (7)$$

或:

$$dH/dt = [2P/(P + Qt) - 1]/(P + Qt)^2 \quad (8)$$

对于方程 (8), 当 $t = 0$ 时, 有:

$$\lim_{t \rightarrow 0} (dH/dt) = 1/P^2 \quad (9)$$

即 P 是凝胶初始溶胀速率平方根的倒数.

令方程 (8) $dH/dt = 0$ 有:

$$P/t_0 = Q \quad (10)$$

t_0 是凝胶开始发生消溶胀的时间.

将方程 (10) 代入方程 (8) 有:

$$dH/dt = [2/(1 + t/t_0) - 1]/[P^2(1 + t/t_0)^2] \quad (11)$$

上式表明: 在凝胶的初始溶胀速率 (P) 和发生消溶胀的初始时间 (t_0) 一定的情况下, 凝胶的消溶胀速率只是时间的函数.

从方程 (8) 可看出, dH/dt 可看成溶胀速率 $2P/(P + Qt)^3$ 与消溶胀速率 $1/(P + Qt)^2$ 两项的差. 我们下面讨论两种极端情况:

① 当 $2P/(P + Qt)^3 \gg 1/(P + Qt)^2$, 即 $P \gg Qt$ 或 $t \ll t_0$ 时, 有 $P + Qt \approx P$. 方程 (8) 变为:

$$dH/dt \approx 2P/(P + Qt)^3 \approx 2/P^2 \quad (12)$$

或

$$H_t = 2t/P^2 + H_0 \quad (13)$$

上式不仅表明凝胶初始经历了一个溶胀过程, 而且亦表明高分子链的松弛速率控制着凝胶的吸水速率. 高分子链发生水合而松弛.

② 当 $2P/(P + Qt)^3 \ll 1/(P + Qt)^2$, 即 $P \ll Qt$ 或 $t \gg t_0$ 时, 方程 (8) 变为:

$$dH/dt \approx -1/(P + Qt)^2 \quad (14)$$

或

$$t/(H_t - H_0) = -P/(P + Qt) \quad (15)$$

即当凝胶消溶胀的时间较长时, 凝胶的消溶胀情况与凝胶直接发生消溶胀的情况一致.

2 结果与讨论

凝胶 (J, G, I 和 C) 从 pH7.4 的缓冲溶液中的平衡态转入 pH2.2 的缓冲溶液时的消溶胀动力学曲线见图 1. 四种凝胶均是即刻发生消溶胀. 前 70 min 内的消溶胀程度均有一个显剧的增加, 但增大的程度是: $J \gg G \approx C > I$. 随后, 凝胶随时间逐渐消溶胀到平衡. 四种凝胶初始含水量的大小是: $J > G > C > I$, 但消溶胀平衡时的含水量相差不大. 从观测的现象上看, 凝胶由开始的半透明溶胀态转变为不透明的固态, 并伴随有强烈的体积收缩. 凝胶消溶胀程度的突变性是羧基的离子化程度决定的. 当凝胶从 pH 较高的缓冲溶液转入较低的缓冲溶液中时, 由于羧基从全部离子化变成非

离子化,分子链从完全伸展态变成卷曲态,因而出现消溶胀程度有一个较大的增加.凝胶 J 的疏水基侧链最短,在初始时有一个最大的含水量,因而其突变程度亦显示最高.凝胶 G 初始的含水量较 C 高,但由于其交联程度及疏水基含量均低于 C,使其消溶胀平衡程度低于 C,因而二者的突变程度接近.同理有凝胶 I 的突变程度低于 C.

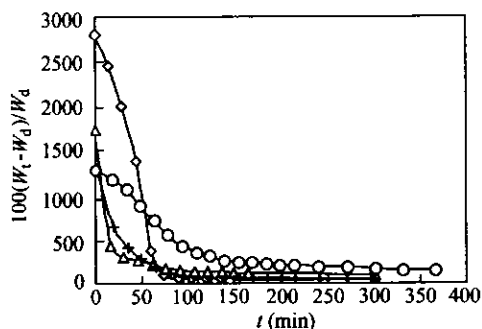


Fig.1 Deswelling kinetics of hydrogels (J, G, I, and C) originally swollen up to equilibrium in the buffered solutions at pH7.4, and then transferred into the pH2.2 buffered solutions at 37 °C

◇ J; △ G; ○ I; + C

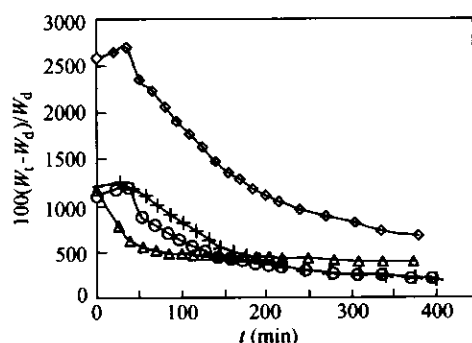


Fig.2 Deswelling kinetics of hydrogels (J, G, I, and C) originally swollen up to equilibrium in the buffered solutions at pH8.0, and then transferred into the pH4.0 buffered solutions at 37 °C

◇ J; △ G; ○ I; + C

凝胶(J,G,I和C)从 pH8.0 的缓冲溶液中的平衡态转入 pH4.0 的缓冲溶液的消溶胀动力学曲线见图 2.除了 J 的初始含水量特别大外,其它三种凝胶的初始含水量相差不大.显示出疏水效应居于支配地位.除了 G 外,其它三种凝胶的线型类似,前约 50 min 内均显示出轻微的溶胀,然后逐渐随时间消溶胀到平衡. Shibayama 等^[10]在研究硼酸盐(硼酸钠)交联(或复合)的聚乙烯醇凝胶在去离子水中的消溶胀动力学时亦观察到类似的现象.四种凝胶消

溶胀平衡的程度是: $J < G < I \approx C$. 理论上讲,凝胶在 pH4.0 的缓冲溶液的消溶胀平衡程度应当是凝胶在该溶液中的最大溶胀程度,因此影响溶胀平衡程度的因素亦影响消溶胀平衡程度.凝胶 J 的疏水侧基最短,在缓冲溶液中平衡溶胀程度最大,因此其消溶胀平衡程度最小. G 的交联程度和疏水基含量均低于凝胶 I,其平衡溶胀程度应当大于 I,故其消溶胀平衡程度小于凝胶 I. I 的交联程度和疏水基含量均低于凝胶 C,但两者的消溶胀平衡程度接近,这可能是因为两者具有相同长度的疏水基和相同摩尔含量的亲水基.

总之,凝胶羧基的离子化决定了凝胶消溶胀程度的突变性.凝胶的组成(如交联剂含量)或疏水基侧链的长度或含量等决定了凝胶消溶胀程度.由于上述 pH8~4 的消溶胀体系接近人体结肠的 pH 范围.因此,通过改变凝胶的组成(如交联剂含量)或疏水基侧链的长度或含量是可以达到调节凝胶在结肠内的消溶胀程度,进而控制凝胶内部的药物释放的.

比较四种凝胶在两种不同的缓冲体系中的消溶胀动力学曲线发现:凝胶的消溶胀有两种情况.一种是凝胶直接发生消溶胀,另一种是凝胶首先经历一个短时的溶胀然后再发生消溶胀,显示出明显不同的两种消溶胀机制. Yoshida 等^[15]将带有羧基的凝胶分别经过冷冻处理和较高 pH 值的缓冲溶液的溶胀处理后,置入同一 pH 较低的缓冲溶液中的消溶胀研究发现:前者呈现出较缓慢而后者则快速的消溶胀.电镜照片显示,前者凝胶形体的消溶胀速率与表面的孔收缩速率明显的不同步,表面的孔收缩明显的快于凝胶内部;而後者的情况则较为一致.我们认为上述凝胶的消溶胀机制与此类似. pH7.4 的缓冲溶液中处理过的凝胶在置入 pH2.2 的缓冲溶液时,由于 H^+ 的快速渗入,凝胶内外溶液的 pH 会快速达到一致,凝胶表面和内部的孔收缩率基本同步.因此凝胶呈现出快速的消溶胀. pH8.0 的缓冲溶液中处理过的凝胶由于凝胶内部的钠离子浓度相对较高,所置入的缓冲溶液的 H^+ 浓度相对较低,凝胶内外的渗透压差较大,因此前约 50 min 内凝胶均显示出轻微的溶胀.但凝胶 G 的情况较为特殊,可能与其羧基的摩尔含量较低,凝胶内部反离子的浓度相应较小、渗透压较高及其交联程度较低,网络孔尺寸较大,凝胶内外离子的交换速度较快有关.

凝胶(J,G,I和C)在 pH2.2 的缓冲体系中随

时间消溶胀的过程,单位时间内释水量 $[(H_t - H_0)/t]$ 的倒数与消溶胀时间有一个良好的线性相关性(见图3和图4).J和I出现一个折点,这显然是由于凝胶网络上羧基的中和、引起网络快速收

缩导致的.这在凝胶的消溶胀速率随时间的变化曲线上表现为一个拐点(见图5).从图5中还可看出,凝胶发生消溶胀的最大速率 $J \gg G \approx C > I$.这与图1得到的结果完全一致.

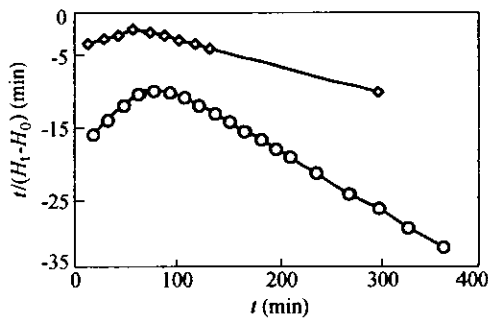


Fig.3 Variation of the reciprocal rate of deswelling defined in equation (3) as a function of the deswelling time for hydrogels(J and I)originally swollen up to equilibrium in the buffered solutions at pH7.4, and then transferred into the pH2.2 buffered solutions at 37 °C
◇ J; ○ I

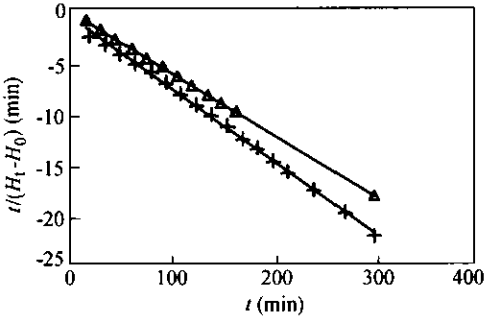


Fig.4 Variation of the reciprocal rate of deswelling defined in equation (3) as a function of the deswelling time for hydrogels (G and C)originally swollen up to equilibrium in the buffered solutions at pH7.4, and then transferred into the pH2.2 buffered solutions at 37 °C
△ G; + C

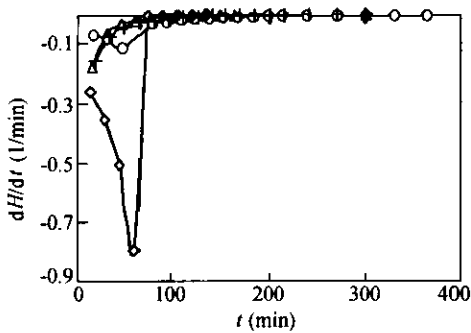


Fig.5 Change of the deswelling rate(dH/dt)as a function of the time of deswelling for hydrogels(J, G, I and C)originally swollen up to equilibrium in the buffered solutions at pH7.4, and then transferred into the pH2.2 buffered solutions at 37 °C
◇ J; △ G; ○ I; + C

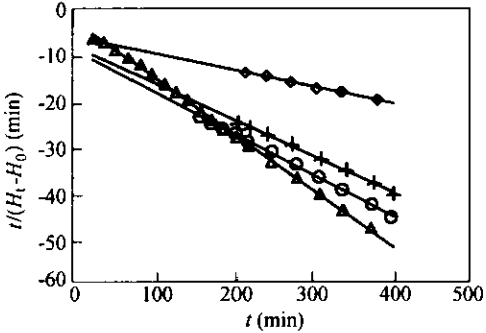


Fig.6 Variation of the reciprocal rate of deswelling defined in equation (3) as a function of the deswelling time for hydrogels (J, G, I and C) originally swollen up to equilibrium in the buffered solutions at pH8.0, and then transferred into the pH 4.0 buffered solutions at 37 °C. Only data in the later period of deswelling are shown for hydrogels(J, I, and C)
◇ J; △ G; ○ I; + C

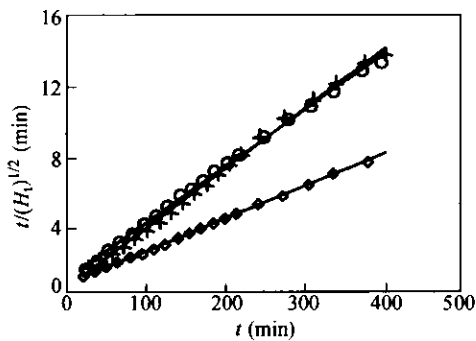


Fig.7 Variation of $(t/H)^{1/2}$ as a function of the deswelling time for hydrogels(J, I and C)originally swollen up to equilibrium in the buffered solutions at pH 8.0 and then transferred into the pH 4.0 buffered solutions at 37 °C
◇ J; ○ I; + C

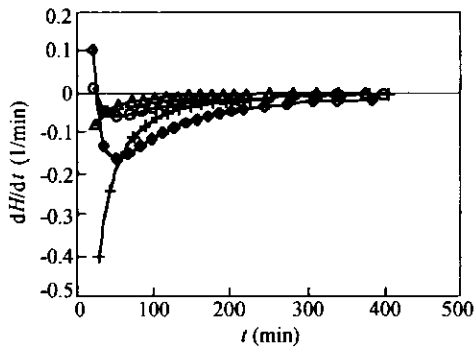


Fig.8 Change of the deswelling rate(dH/dt)as a function of the time of deswelling for hydrogels(J, G, I and C)originally swollen up to equilibrium in the buffered solutions at pH 8.0, and then transferred into the pH 4.0 buffered solutions at 37 °C
◇ J; △ G; ○ I; + C

Table 2 values of dH/dt for hydrogels

Gel J			Gel I			Gel C		
T	dH/dt	dH/dt	T	dH/dt	dH/dt	T	dH/dt	dH/dt
(min)	(Eq 8)	(Eq 14)	(min)	(Eq 8)	(Eq 14)	(min)	(Eq 8)	(Eq 14)
217	-0.0384	-0.0312	174	-0.0182	-0.0149	209	-0.0172	-0.0135
243	-0.0322	-0.0274	189	-0.0161	-0.0134	224	-0.0151	-0.0122
274	-0.0265	-0.0237	204	-0.0144	-0.0121	246	-0.0127	-0.0110
308	-0.0218	-0.0205	219	-0.0129	-0.0110	276	-0.0102	-0.0091
338	-0.0187	-0.0181	249	-0.0105	-0.0092	314	-0.0079	-0.0075
383	-0.0151	-0.0153	280	-0.0087	-0.0078	344	-0.0067	-0.0066
			309	-0.0074	-0.0067	379	-0.0056	-0.0057
			339	-0.0063	-0.0058	404	-0.0049	-0.0051
			374	-0.0053	-0.0050			
			399	-0.0047	-0.0045			

凝胶(G)在 pH4.0 的缓冲体系中随时间消溶胀的情况与在 pH2.2 的缓冲体系中的类似,单位时间内释水量 $[(H_t - H_0)/t]$ 的倒数与消溶胀时间有一个良好的线性相关性(见图 6).凝胶(J,I 和 C)在 pH4.0 的缓冲体系中随时间消溶胀的过程,单位时间内含水量 (H_t/t) 倒数的平方根与消溶胀时间有一个良好的线性相关性(见图 7).只有当 $t \gg t_0$ 时,单位时间内释水量 $[(H_t - H_0)/t]$ 的倒数与消溶胀时间才有一个良好的线性关系(见图 6).

凝胶(J,G, I 和 C)在 pH4.0 的缓冲体系中消溶胀的速率随时间的变化曲线见图 8.自图中可

看出,凝胶 G 经历一个快速的消溶胀之后消溶胀速率很快趋近零.凝胶 J 和 I 曲线上的第一个点的 $dH/dt > 0$,表明凝胶最初经历了一个溶胀过程.凝胶 C 的第一个点 $dH/dt < 0$,显示凝胶在此时刻已发生消溶胀,若外推会出现 $dH/dt > 0$,表明此凝胶经历溶胀过程的时间较短.实际观察的情况正是如此.三种凝胶的曲线上均出现了一个最低峰,表明凝胶在经历短时溶胀后并快速发生消溶胀,随后消溶胀速率随时间逐渐降低并趋近零.当 $t \gg t_0$ 时,方程(8)计算得到的 dH/dt 与方程(14)得到的数值相近(见表 2).表明这三种凝胶后期的消溶胀情况与凝胶 G 的情况类似.

REFERENCES

1 Tanaka T, Hocker L O, Benedek G B. J Chem Phys, 1973, 59: 5151 ~ 5159
2 Li Y, Tanaka T. J Chem Phys, 1990, 92: 1365 ~ 1371
3 Li Y, Tanaka T. Polymer Gels. New York: Plenum Press, 1991. 33 ~ 38
4 Wang C J, Li Y, Hu Z B. Macromolecules, 1997, 30: 4727 ~ 4732
5 Crank J. The Mathematics of Diffusion. London: Oxford University Press, 1975. 44
6 Alfey T, Gurnee E F, Lloyd W G. J Polym Sci Part C, 1966, 12: 249 ~ 261
7 Enscoe D J, Hopfenberg H B, Stannett V T. Polymer, 1977, 18: 793 ~ 800
8 Schott H J. Macromol Sci-Phys, 1992, B31: 1 ~ 9
9 Tanaka T, Fillmore D J. J Chem Phys, 1979, 70: 1214 ~ 1218
10 Shibayama M, Uesaka M, Shiwa Y. J Chem Phys, 1996, 105: 4350 ~ 4357
11 Hirose H, Shibayama M. Macromolecules, 1998, 31: 5336 ~ 5342
12 Gutowska A, Bark J S, Kwon I C, Bae Y H, Cha Y, Kim S W. J Controlled Release, 1977, 48: 141 ~ 148
13 Yin Y H, Yang Y J, Xu H B. Acta Polymerica Sinica, 2001, (5): 635 ~ 640
14 Yang Y J, Engberts J B F N. Colloids and Surfaces, 2000, 169: 85 ~ 94
15 Yoshida M, Yang J-S, Kumakura M, Hiayuki H, Katakai R. Eur Polym J, 1991, 27: 997 ~ 1005

DESWELLING KINETICS OF HYDROGELS BASED ON *n*-ALKYL
METHACRYLATE ESTERS(*n*-AMA), ACRYLIC ACID AND ACRYLAMIDE
CROSS-LINKED WITH 4,4'-DI(METHACRYLOYLMINO)AZOBENZENE

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), acrylic acid and acrylamide cross-linked with 4,4'-di(methacryloylmino) azobenzene were prepared, and their deswelling kinetics was studied. The hydrogels swollen at pH values of 7.4 and 8.0 were transferred into buffered solutions at pH2.2 and pH4.0 respectively. The processes of deswelling appear in both cases: The first is that hydrogels deswelled immediately after the immersion of the swollen hydrogels into the lower pH of buffered solutions; the other is that hydrogels proceeded a short time swelling before deswelling. For the former the reciprocal of the average rate of deswelling $[t/(H_1 - H_0)]$ has an excellent linear correlation with the time of deswelling. For latter the reciprocal of square root of water uptake in unit time $[(t/H_1)^{1/2}]$ has an excellent linear correlation with the time of deswelling.

Key words Hydrogels, Deswelling kinetics