

PEO/PDMAEMA 组成的半互穿网凝胶的辐射合成与 电场响应性研究*

刘主根 伊 敏 翟茂林** 哈鸿飞

(北京大学化学与分子工程学院 北京 100871)

摘 要 利用 γ 辐射引发溶液聚合合成了 3 种不同聚环氧乙烷(PEO)含量的聚环氧乙烷/聚甲基丙烯酸 *N*-二甲氨基乙酯(PEO/PDMAEMA)的半互穿网凝胶(Semi-IPNs), 通过实验找到了合成这种半互穿网凝胶的最佳条件. 实验中发现 PEO 含量对凝胶的平衡溶胀度(EDS)有明显的影响, 当加入少量的 PEO(~ 3 wt%)时 EDS 明显增大, 后随着 PEO 含量的逐渐增加, EDS 又逐渐减小并趋于稳定. 这种 Semi-IPNs 的凝胶有明显的电场响应性, 其中 PEO 含量的不同, 电场响应的效果也有明显的差别, 以 PEO 与 DMAEMA 初始料液比为 5:95 的凝胶电场响应性最好. 利用这种凝胶对中药三七进行吸附与电场循环控释得到了很好的效果.

关键词 甲基丙烯酸二甲氨基乙酯(DMAEMA), 聚环氧乙烷(PEO), 半互穿网凝胶, 电场响应性, 药物释放体系

环境敏感型凝胶作为智能材料已经引起了越来越多的关注, 由于其具有独特的结构和功能, 在外界的刺激下能够发生体积相变^[1]. 在这些不同的外界刺激中, 电场刺激有其独有的特色. 凝胶在电场刺激下发生的体积相变使得电信号能转换成机械运动, 从而使得这些变化能够在程序控制下进行. 因此这类凝胶已被研究应用于生物医药和工业领域如药物的控制释放、人造肌肉、生物传感器和分离装置等^[2].

在有关电场敏感型凝胶的报道中, Tanaka 等首先报道了聚丙烯酰胺在电场作用下发生体积相变的现象^[3]. Kaetsu 等进行了异丙基丙烯酰胺(IPAAm)和丙烯酸、甲基丙烯酸在不同交联剂下形成凝胶的电场响应型研究^[4]. Kim 等利用聚乙烯醇(PVA)和聚丙烯酸(PAA)合成的 IPNs 也表现了电场响应性^[5]. Sudaxshina 等利用 4-磺基软骨素(chondroitin 4-sulphate)凝胶在电场刺激下对多肽和蛋白质进行了释放实验^[5]. 在前人的研究中大多数电场响应型凝胶均是阴离子型聚合物组成的, 而阳离子型聚合物凝胶的报道相对较少. 同时利用这种电场响应型凝胶系统来进行缓释的药物也不多, 利用中药来进行缓释的报道则很少见, 而这种研究对开发中药应用方面是十分重要的.

本文利用 DMAEMA 与 PEO 辐射合成了 Semi-

IPNs, 实验证明这种 Semi-IPNs 有明显的电场响应性. 对辐射合成 PDMAEMA 的凝胶及其性能的研究已有报道^[6,7]. 由于 DMAEMA 是具有 α 三级胺基的单体, 以 DMAEMA 作为单体合成的凝胶, 在酸性条件下, 其三级胺基能够和 H^+ 离子结合成带正电的阳离子; 同时 PEO 又是具有很好的生物相容性和在水中很好的溶胀性能, 因此由单体 DMAEMA 和线性聚合物 PEO 合成的 Semi-IPNs 凝胶是一种阳离子型的凝胶. 利用这种阳离子型的凝胶在电场作用下对中药进行释放有着特别的意义.

1 实验部分

1.1 原料

DMAEMA(Acros 公司)通过减压蒸馏纯化后使用, PEO 是通过阴离子聚合法合成的, 其中用 DMSO 作为溶剂, 四级丁基醇钾用作引发剂. PEO 的分子量是由 GPC 测量而得到的, 其值为 $M_n = 1.64 \times 10^4$, $M_w = 2.60 \times 10^4$, $M_n/M_w = 1.58$. 其他试剂没有经过纯化.

1.2 实验方法

1.2.1 Semi-IPNs 凝胶的制备 先将适量 DMAEMA 单体和 PEO 线性聚合物分别加入蒸馏水中, 并搅拌 15 h 使其混合均匀, 其中 DMAEMA

* 2003-07-08 收稿, 2003-10-08 修稿; ** 通讯联系人

和 PEO 在溶液中的总浓度控制在 30 wt%. 用 Methylene-bisacrylamide (Bis) 作为交联剂, 其浓度为溶液中 DMAEMA 和 PEO 总量的 1 wt%. 3 种不同 DMAEMA 和 PEO 初始料液比为 80:20, 90:10, 95:5 的凝胶样品分别指定为 A, B, C.

准备好的溶液通氮气 15 min 后封管, 样品在室温下由 ^{60}Co 源(北京大学化学与分子工程学院) γ 射线辐照, 辐照后得到的凝胶用蒸馏水抽提 15 h, 真空干燥箱中 40℃ 恒温直到恒重.

1.2.2 凝胶分数测定 Semi-IPNs 的凝胶分数 ($G.F.$) 由重量法来测定, $G.F. = W_i/W_0$, W_i 为抽提后凝胶重量(g), W_0 为未经抽提的起始聚合

物恒重量(g).

1.2.3 平衡溶胀度的测定 将干的圆柱型凝胶称重后, 浸没在蒸馏水中, 让样品在室温下溶胀达到平衡. $EDS = W_i/W_0$, W_i 表示为溶胀平衡后的凝胶重量(g), W_0 为干凝胶重量(g).

1.2.4 电响应测量 将达到溶胀平衡凝胶切成长条型, 放在铂电极之间, 后浸没在蒸馏水或缓冲溶液中, 通一定电压. 凝胶重量发生变化, 称重通电前后重量变化, 就得到了相对重量的百分比(ΔW), $\Delta W = (W_e/W_0) \times 100$, ΔW 为相对重量, W_e 为通电后重量(g), W_0 为通电前重量(g), 其装置见图 1.

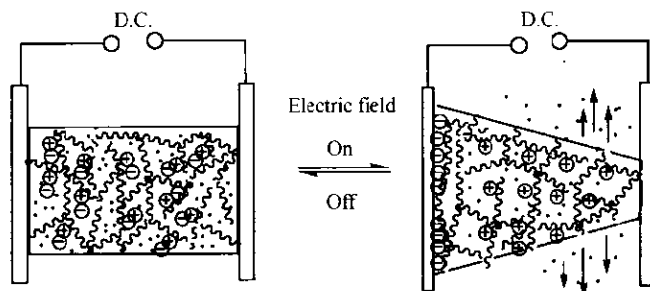


Fig. 1 Apparatus for electric-responsiveness of the Semi-IPNs

1.2.5 凝胶对药物的吸附 将称重后的干凝胶放入不同浓度的中药三七总皂甙溶液中, 室温下经 24 h 后, 测定溶液中三七总皂甙浓度变化, 从而计算出被凝胶吸附包埋的三七总皂甙含量. 根据不同浓度下凝胶对三七总皂甙的吸附包埋量的变化可以得到凝胶吸附三七总皂甙的曲线. 三七总皂甙浓度的测定方法为: 先配置三七总皂甙的标准溶液, 分别取 10 μL , 20 μL , 30 μL , 40 μL , 80 μL , 100 μL , 加入 0.5 mL 的 8% 香兰素-乙醇溶液, 5 mL 77% 的硫酸溶液. 先在 60℃ 水中恒温 10 min, 取出后, 再在冷水浴中放置 15 min. 用紫外-可见分光光度计在 $\lambda = 550 \text{ nm}$ 波长下测量吸光度, 从而得到标准曲线. 根据标准曲线可求得三七总皂甙的浓度^[8].

1.2.6 电场脉动情况下凝胶对药物的释放 将饱和和吸附了中药三七总皂甙的凝胶切成长条型, 置于铂电极之间, 后浸没在一定离子强度的缓冲溶液中, 改变电极间的电压, 测量溶液中三七总皂甙浓度的变化就得到了电场脉动下凝胶对中药三七总皂甙的释放曲线.

2 结果与讨论

2.1 3 种组分 PEO/PDMAEMA Semi-IPNs 凝胶的辐射合成

2.1.1 合成条件 有关剂量对合成产物凝胶分数的影响可以从图 2 中看出, 3 种凝胶都在 10 kGy 时凝胶分数达到 70% ~ 80% 并在其后维持平衡. 实验中发现剂量率对凝胶分数基本没有影响, 而交联剂浓度是在 1 wt% 时为最佳. 综合上述情况及合成凝胶的强度和弹性, 确定总剂量为 25 kGy, 剂量率为 100 Gy/min, 交联剂浓度(相对于单体的重量百分数)为 1 wt%, 单体浓度为 30 wt% 是合成这种 PEO/PDMAEMA Semi-IPNs 的最佳条件. 合成的 Semi-IPNs 凝胶是透明的和有弹性的.

2.1.2 Semi-IPNs 的组成与结构 所合成的共混凝胶为半互穿网络结构, 因为单体 DMAEMA 在 15 kGy 以上的吸收剂量已完成辐射聚合与交联反应, 基本形成交联网状结构, 而水溶液中 PEO 转化为交联结构的初始凝胶剂量在 ~ 50 kGy, 因此在本文所用剂量范围(0 ~ 30 kGy) PEO 仍为线性分子, 它们分散于 PDMAEMA 交联网络结构之中

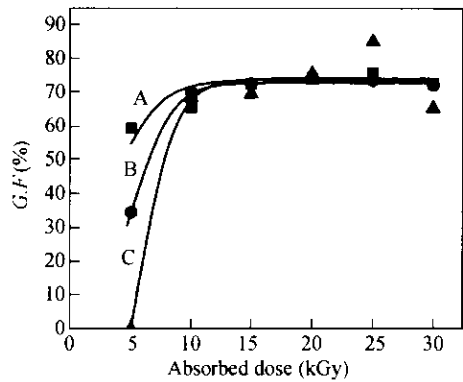


Fig. 2 Gel fraction of three semi-IPNs as a function of dose
Dose rate: 100 Gy/min; Cross-linker content: 1 wt%

形成典型的互穿网络凝胶,当然也会有少量DMAEMA单体辐射接枝于PEO线性分子上形成一部分支链结构,这也是所合成的3种Semi-IPNs的凝胶分数达不到100%的部分因素.

为了进一步验证Semi-IPNs中的组成与初始进料中DMAEMA与PEO的比例的一致性,分别进行了热分析和红外谱测定(见表1及图3).

Table 1 T_m and ΔH_f of semi-IPNs

Sample	T_m (°C)	ΔH_f (J/g)
A	56.17	10.05
B	55.37	3.84
C	54.0	2.52
纯 PEO	65.0	189.9

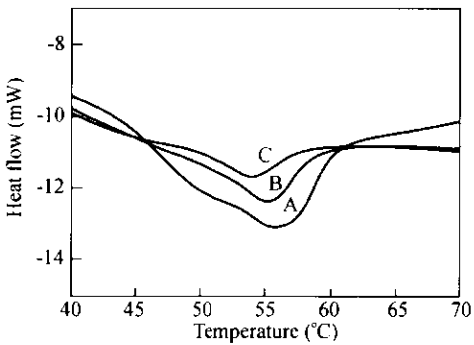


Fig. 3 DSC melting endotherms of semi-IPNs

从表1及图3中可以看出3种Semi-IPNs和纯PEO一样在60°C附近存在明显的熔融吸热峰,这表明Semi-IPNs样品中PEO分子链仍为线性分子结构,而 T_m 和 ΔH_f 值随PDMAEMA含量的增加而降低,这是由于PEO分子在Semi-IPNs中受PDMAEMA交联结构的限制而使PEO分子的结晶性逐渐降低的结果.当然在Semi-IPNs中PEO分

子链的结晶性下降的部分原因可能是由于它与DMAEMA分子接枝链结构引起的.

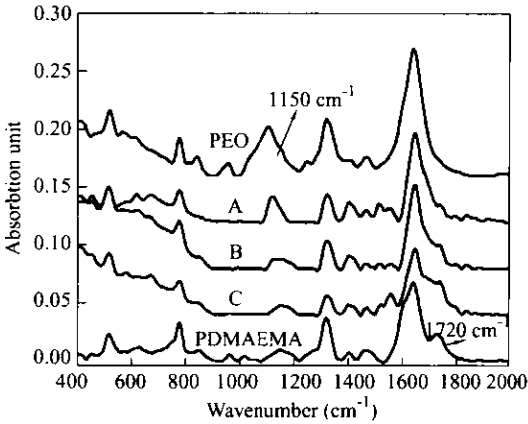


Fig. 4 FT-IR spectra of sample A, B, C, PEO and PDMAEMA

从图4的红外图谱中也可以看出,纯DMAEMA在1720 cm⁻¹左右有一明显酯键非对称收缩振动的肩峰,而纯的PEO中则没有这一峰;纯的PEO中则在1150 cm⁻¹左右有明显的C—O—C非对称伸缩振动峰,而相对于A, B, C 3种Semi-IPNs其红外图谱中随着PEO比例的增加在1720 cm⁻¹处的肩峰明显减弱,而1150 cm⁻¹处的峰则明显增强,这与A, B, C 3种Semi-IPNs的原料中的DMAEMA/PEO的比例是一致的.

2.2 凝胶的溶胀性能与PEO含量的影响

通过不同PEO含量与Semi-IPNs的平衡溶胀性能图(图5)可以看出,随着PEO含量增加,Semi-IPNs的溶胀性是先增大,后又逐渐减小并趋于稳定.

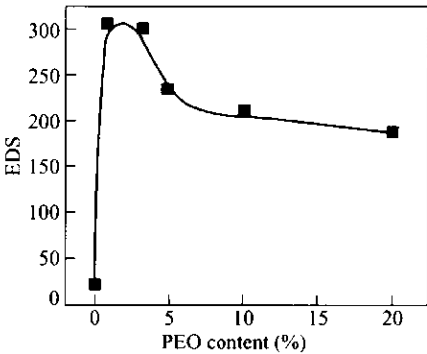


Fig. 5 EDS as a function of PEO contents in the Semi-IPNs

已知PEO线性分子链有很强的吸水性,PDMAEMA网状结构中含少量PEO时就会使对水的溶胀性明显的提高,随着Semi-IPNs中PEO含量的增加,网状结构空隙逐渐被PEO分子链填

满,限制了水分子的进入,于是 Semi-IPNs 的饱和溶胀度逐渐变小并趋于稳定.

2.3 凝胶的电场响应性

2.3.1 凝胶的电场响应性机制 如图 1 所示,凝胶在溶液中形成离子对,凝胶中分子链上的三级胺基在酸性溶液中与 H^+ 离子结合形成正离子,与溶液中的负离子成对存在.当在凝胶的两端加上电压时,自由的负离子向正极移动,而凝胶上的带正电的离子也与电极相互作用,从而使凝胶发生形变,体积收缩.这样凝胶中的水和药物会被挤出.当电场撤除时,凝胶中带电离子与电极的作用就会消失,同时凝胶分子结构的内应力使得其

体积趋于恢复.

2.3.2 PEO 含量对凝胶电响应性的影响 在电场响应性实验中,不同 PEO/DMAEMA 料液比的 Semi-IPNs 表现出不同的电响应特性,如图 6 所示, A, B, C 3 种 Semi-IPNs 中,随 PEO 含量的减少,电场响应性更为明显.其中 A 的 PEO 含量是 20%,相对于 B 和 C 其电场响应要小,而 B 与 C 相比较也是稍微小一些,主要是因为 Semi-IPNs 中的 PEO 不是聚电解质,其含量高时电场响应相对就会小得多.另外从图 6 中也可以看出当电压达到 3 V 以上时,其电场响应效果基本达到平衡.这样在后面的实验中我们选定电压为 4.5 V.

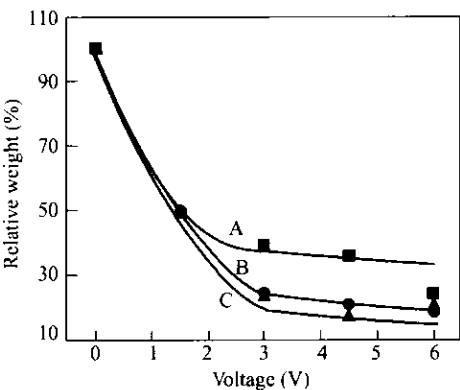


Fig. 6 Effect of voltage on the electric-responsiveness of sample A, B, C
Equilibrium responsive time: 5 h

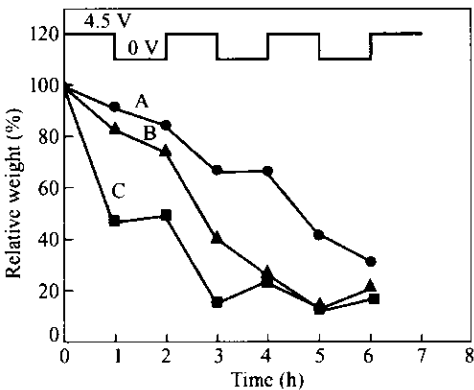


Fig. 7 Pulsatile electric-responsiveness of Semi-IPNs sample A, B and C in changing voltage between 0 and 4.5 V

从图 7 的电场脉动情况来看, A 和 B 虽然体积也发生收缩,但其在电场撤出时凝胶的体积恢复太慢.而 C 在加上电场时体积收缩比例比较大,在电场撤除时凝胶的体积恢复也相对比较理想.原因除了 C 中 PEO 含量相对较低,电响应性较好外,C 相对于 A 和 B 有较大的溶胀度也起着一定的作用.

2.4 对中药三七总皂甙的吸附包埋与电响应控制

2.4.1 凝胶对药物的吸附包埋 凝胶对中药的吸附包埋主要是在凝胶溶胀过程中扩散进入到凝胶内部的,这样凝胶对药物的吸附包埋主要受药物的浓度的影响.

从图 8 中可以看出,在初始药物浓度较小时,随着药物浓度的增加,凝胶样品 C 吸附包埋药物的量也是增加的,但当药物的浓度达到 6 mg/mL 左右时,凝胶吸附药物的量不再增加.这

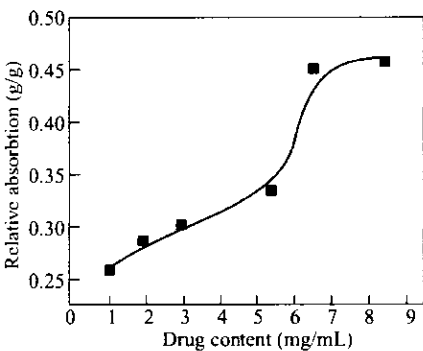


Fig. 8 Drug loading curve of sample C

可能与凝胶受离子强度的增大,其溶胀比逐渐减小有关.

因此在释放实验中先将凝胶在 6 mg/mL 的三七总皂甙溶液饱和吸附达到平衡后,进行释放实验.

2.4.2 药物的释放 在电场中药物释放的机理主要是随着电场作用在凝胶上,凝胶样品 C 发

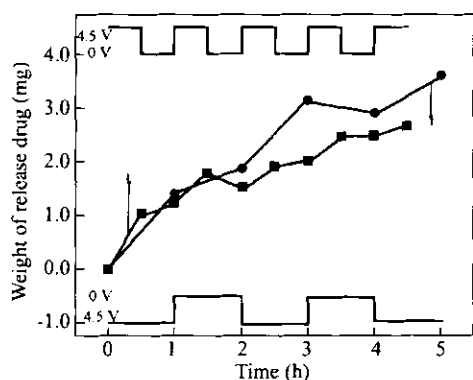


Fig. 9 Pulsatile release pattern of saponins from the Semi-IPNs (sample C) in response to step-wise voltage change between 0 and 4.5 V in phosphate buffer solution (pH = 5.6) at 25 °C

生明显的体积变化,包埋在凝胶中的药物就随着体积的变化而与水分子一起而被挤出来。图 9 表明无论是利用每 1 h 变动电压,还是 0.5 h 变动电压,都可以让药物按设定的时间周期地释放出来。

综上所述,本文利用 PEO 作为线性聚合物与交联聚 DMAEMA 组成 Semi-IPNs 是一种阳离子型的水凝胶,在电场作用下能发生电响应效应,利用这种凝胶对中药三七总皂甙进行智能控释具有很好的效果。

REFERENCES

- 1 Mori Y, Tokura H, Yoshikawa M. *J Mater Sci*, 1997, 32: 491 ~ 496
- 2 Kim S J, Park S J, Shin M-S, Kim S I. *J Appl Polym Sci*, 2002, 86: 2285 ~ 2289
- 3 Tanaka T, Nishio I, Sun S T, Nishio S U. *Science*, 1982, 218: 467 ~ 469
- 4 Morita Y, Kaetsu I. *Radiat Phys Chem*, 1992, 39: 473 ~ 476
- 5 Malene J, Pernille B H, Sudaxshina M, Sven F, Alexander T F. *Europ J Pharm Sci*, 2002, 15: 139 ~ 148
- 6 Liu N, Yi M, Zhai M L, Li J Q, Ha H F. *Radiat Phys Chem*, 2001, 61: 69 ~ 73
- 7 Gao Qingyu (高青雨), Yang Gengxu (杨更须), Cui Yuanchen (崔元臣), Zhang Fuhuan (张福莲), Zhang Juxian (张举贤), Li Fumian (李福绵). *Acta Polymerica Sinica* (高分子学报). 1997, (6): 749 ~ 752
- 8 Zhang G H (张桂红), Zhou X F (周秀芳), Zhao L (赵莉). *Acta Chinese Medicine and Pharmacology* (中医药学报), 1996, 5: 41

RADIATION SYNTHESIS AND ELECTRON RESPONSIVE CHARACTERISTICS OF SEMI-IPNS COMPOSED OF POLYETHYLENE OXIDE AND POLY(2-DIMETHYLAMINOETHYL METHACRYLATE)

LIU Zhugen, YI Min, ZHAI Maolin, HA Hongfei

(College of Chemistry and Molecular Engineering, Peking University, 100871)

Abstract Three Semi-interpenetrating polymer networks (Semi-IPNs) composed of poly(2-dimethylaminoethyl methacrylate) (PDMAEMA), and poly(ethylene oxide), PEO, were synthesized by γ -radiation technology. The optimum synthesizing conditions have been found in the work. The equilibrium swelling ratio, EDS, of the Semi-IPNs was effected by the weight ratio between PEO and DMAEMA. When there was a little PEO (~3 wt%) in the Semi-IPNs, the EDS of Semi-IPNs was much larger than that of PDMAEMA, as the weight ratio of PEO in Semi-IPNs increased the EDS of Semi-IPNs decreased gradually and tended to be stable. The Semi-IPNs showed obvious electric-responsiveness, and the effect was dependent on the weight ratio of PEO in the Semi-IPNs. The electric-responsiveness was the most remarkable when the weight ratio of PEO was 5% in Semi-IPNs. The Semi-IPNs were used successfully in entrapping and electric field controlled release of a Chinese traditional medicine, saponins.

Key words 2-Dimethylaminoethyl methacrylate DMAEMA, Poly(ethylene oxide) PEO, Semi-Interpenetrating polymer networks (Semi-IPNs), Electric-responsiveness, Drug delivery systems (DDS)