

表面张力法研究温敏性接枝共聚物的微胶束化行为*

李玉萍 王利群** 涂克华

(浙江大学高分子科学研究所 杭州 310027)

摘要 用表面张力法研究了以水溶性可生物降解的葡聚糖为主链,具有温敏相变特性的聚(*N*-异丙基丙烯酰胺)为接枝链的葡聚糖-接枝-聚(*N*-异丙基丙烯酰胺)(Dextran-*g*-PNIPAM)共聚物在水溶液中的胶束化行为. 研究表明 Dextran-*g*-PNIPAM 体系的微胶束化行为与共聚物结构和溶液体系的温度密切相关,接枝共聚物中 PNIPAM 含量越大,水溶液体系的温度越高,形成胶束的临界胶束浓度(CMC)越小. 特别值得指出的是,无论水溶液的温度是否高于 PNIPAM 接枝链段的相变温度(LCST),即 PNIPAM 链段由亲水性转变为疏水性的温度, Dextran-*g*-PNIPAM 均呈现一个临界胶束浓度大,对该现象给予了解释.

关键词 葡聚糖, 聚(*N*-异丙基丙烯酰胺), 温敏性共聚物, 临界胶束浓度, 表面张力

两亲性高分子嵌段和接枝共聚物可以通过疏水部分的分子间和分子内缔合作用形成疏水性内核和亲水性外壳的胶束形式^[1,2]. 药物,尤其是疏水性药物可以被包载于疏水性内核,这种表面亲水的具有纳米尺寸(10~100 nm)的高分子微胶束载药系统能够逃逸网状内皮系统(RES)的非选择性吸收,展示了在药物控释领域的应用前景^[3].

最近,我们制备了以水溶性可生物降解的葡聚糖为主链,具有温敏相变特性的聚(*N*-异丙基丙烯酰胺)为接枝链的葡聚糖-接枝-聚(*N*-异丙基丙烯酰胺)(Dextran-*g*-PNIPAM)共聚物^[4],研究了该类共聚物的温敏相变过程和相变聚集形态. 结果表明,由于 PNIPAM 具有温敏的亲疏水性可逆变化,当水溶液温度高于 32℃时,该接枝共聚体系形成了具有纳米尺寸的微胶束,其尺寸可以通过改变接枝率加以调控^[5,6].

将高分子微胶束(囊)用于药物控释系统,胶束的稳定性是保证药物释放体系安全性至关重要的因素之一^[7],因此必须对用于药物控释载体的共聚物的胶束行为及其临界胶束浓度进行深入研究. 本文利用表面张力法考察了 Dextran-*g*-PNIPAM 接枝共聚物在水溶液中的胶束化行为,测定了接枝率,温度等因素对该共聚物体系临界胶束浓度的影响.

1 实验部分

1.1 主要试剂与仪器

用于表面张力测定的水是将去离子水在高锰酸钾存在下经蒸馏得到,此法处理的纯水的表面张力为 15℃时, $\gamma = 73.93 \text{ mN} \cdot \text{m}^{-1}$. Dextran-*g*-PNIPAM 由本实验室合成^[4],通过控制反应时间得到不同接枝度的共聚物. 接枝共聚物的表征结果见表 1. 表面张力仪(日本岛津), 501 型超级恒温槽(上海,精度 $\pm 0.1^\circ\text{C}$).

Table 1 Characteristics of dextran-*g*-PNIPAM copolymers

Dextran- <i>g</i> -PNIPAM	Reaction time(h)	H(%)	GE(%)	G(%)
H-graft	8	62.9	21.2	33.8
M-graft	6	61.2	15.8	27.9
L-graft	4	56.8	9.11	17.2

$$H(\text{Homopolymer, \%}) = \frac{\text{Weight of homopolymer}}{\text{Weight of monomer reacted}}$$

$$GE(\text{Grafting efficiency, \%}) = \frac{\text{Weight of polymer grafted}}{\text{Weight of monomer reacted}}$$

$$G(\text{Grafting, \%}) = \frac{\text{Weight of polymer grafted}}{\text{Weight of graft copolymer}}$$

1.2 表面张力法

采用拉脱法测定样品的表面张力,溶液浓度变化范围为 0.0001 wt% ~ 0.5 wt%. 共聚物在水溶液表面富集是一个动力学过程,需要一定的时间才能达到平衡值. 为此,通常每个样品均静置

* 2003-11-28 收稿, 2004-01-11 修稿; 国家自然科学基金资助项目(基金号 50175022), 高分子物理与化学国家重点实验室(长春)科学基金资助项目(2003); ** 通讯联系人

30 min 以上再进行测定。

2 结果与讨论

2.1 共聚物水溶液的表面张力对时间和温度的依赖性

图 1 是不同浓度的 Dextran-*g*-PNIPAM 接枝共聚物水溶液的动态表面张力曲线。结果显示,接枝共聚物在空气/水界面的吸附表现出明显的时间依赖性。浓度越大,接枝共聚物达到平衡表面张力所需的时间越短。

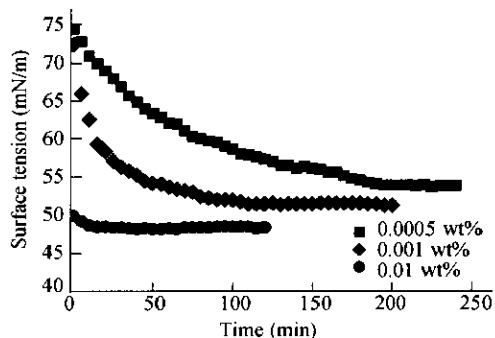


Fig. 1 Dependence of the surface tension of the aqueous solution of *h*-graft dextran-*g*-PNIPAM on time

The solution concentrations are 0.0005 wt%, 0.0001 wt%, 0.01 wt%, respectively, $T = 15^{\circ}\text{C}$

通常认为表面活性物质在空气/水界面的吸附过程主要分为三步^[8]。(1)溶质分子从本体溶液向次表面(Subsurface region)扩散;(2)溶质分子从次表面向空气/水界面吸附;(3)吸附分子的构象重排。根据扩散理论,溶液浓度越高,溶液中溶质分子向界面的扩散速度越快,溶液达到表面张力平衡所需的时间越短。因此,溶液浓度为 0.01 wt% 的 Dextran-*g*-PNIPAM 接枝共聚物水溶液表面张力达到平衡值的速度明显地快于溶液浓度分别为 0.001 wt%、0.0005 wt% 的接枝共聚物水溶液达平衡值的速度。

温度对 Dextran-*g*-PNIPAM 共聚物水溶液表面张力的影响见图 2。共聚物水溶液的表面张力在 37 $^{\circ}\text{C}$ 时达到平衡的速度明显比 15 $^{\circ}\text{C}$ 快。温度对不同接枝率共聚物水溶液表面张力的影响表现出完全相同的趋势(图 4)。虽然随着温度的升高,分子运动加快,能够有效提高分子在界面的吸附重排速度,可导致共聚物水溶液的表面张力在 37 $^{\circ}\text{C}$ 时达到平衡的速度快于 15 $^{\circ}\text{C}$ 时的速度。但是,由测试结果可以看到,共聚物水溶液在 37 $^{\circ}\text{C}$ 时的平衡表面张力值显著地低于 15 $^{\circ}\text{C}$ 时的平衡表面张力

值。我们认为,共聚物中的 PNIPAM 接枝链的温敏相转变,即由 15 $^{\circ}\text{C}$ 时的亲水性转变成 37 $^{\circ}\text{C}$ 时的疏水性,是导致上述结果的主要原因。该结果也表明;利用 Dextran-*g*-PNIPAM 共聚物的这一特性,有可能得到不使用有机溶剂制备高分子微胶囊载药控释体系的新方法。

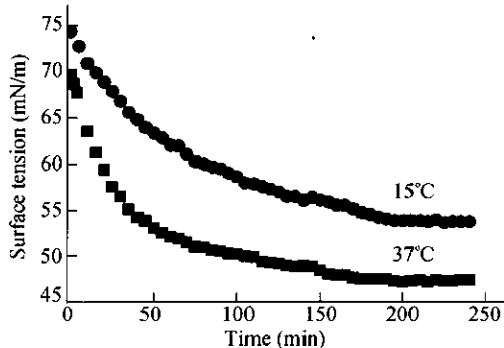


Fig. 2 Dependence of the surface tension of the aqueous solution of the *h*-graft dextran-*g*-PNIPAM on the temperature

The solution concentration is 0.001 wt% .

2.2 共聚物的接枝率与共聚物水溶液临界胶束化行为的关系

对于两亲共聚物,由于非极性基团的存在,共聚物分子有向空气/水界面富集的趋势。当溶液浓度较低时,两亲共聚物分子首先在空气/水界面吸附,疏水性部分伸向空气中,起到降低水的表面张力的作用。随着两亲共聚物浓度的增加,分子在表面的吸附量增大,表面张力逐渐降低。当共聚物的浓度达到临界值,空气/水界面被共聚物分子铺展完全。随着浓度的进一步增加,溶液中的共聚物分子发生缔合,形成胶束,表面张力的变化趋于稳定。此时的胶束浓度称为临界胶束浓度(CMC)^[9]。

从共聚物溶液的浓度与表面张力的关系曲线上可以看到(图 3),溶液浓度较低时,接枝共聚物水溶液表面张力值随浓度的增加而下降。当溶液浓度达到临界胶束浓度(CMC)之后,溶液的表面张力趋于稳定。其中高接枝率($G = 42.9\%$)的共聚物水溶液的 CMC 值最低,为 0.0010 wt%,中等程度接枝率($G = 33.2\%$)的共聚物水溶液的 CMC 值次之,为 0.0013 wt%,低接枝率($G = 19.7\%$)的共聚物水溶液的 CMC 值最低,为 0.0020 wt%。值得指出的是,不同接枝率的 Dextran-*g*-PNIPAM 共聚物的水溶液在达到平衡后的表面张力值几乎完全相同,与共聚物的接枝率及其水溶液的临界胶束浓度无关。用于本文研究的葡聚糖接枝共聚物

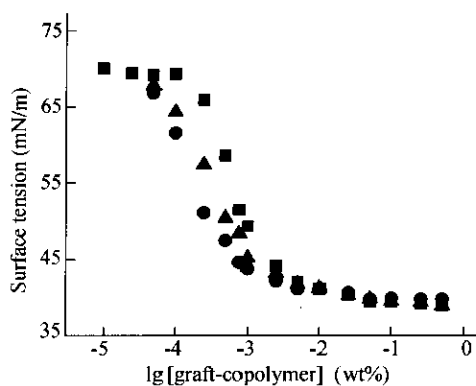


Fig. 3 The isotherm of surface tension in aqueous solutions of Dextran-*g*-PNIPAM copolymers at 37°C
 (■) L-graft copolymers, (▲) M-graft copolymers,
 (●) H-graft copolymers

的接枝率是通过控制自由基接枝聚合反应的时间调控的. 根据自由基聚合反应机理, 该方法得到的不同接枝率的接枝共聚物的接枝链的分子量应相差不大, 接枝率的变化主要反映 PNIPAM 在葡聚糖主链上的接枝密度的不同. 因此上述结果表明, 两亲性接枝共聚物的表面活性不仅仅与共聚物的接枝链的长度有关, 还与接枝率(接枝密度)密切相关.

2.3 温度对接枝共聚物的胶束化行为及其水溶液的 CMC 的影响

PNIPAM 的水溶液在 32°C 左右时表现出一个 LCST 相变温度, 即当水溶液温度超过 32°C 时, PNIPAM 由亲水性转变为疏水性. 而在此温度下葡聚糖仍为水溶性聚合物. 因此当水溶液的温度高于 32°C 时, Dextran-*g*-PNIPAM 共聚物表现为典型的两亲性高分子. 值得指出的是, 本文的研究结果显示, 当水溶液的温度低于 PNIPAM 的相变温度, 即低于 32°C 时, Dextran-*g*-PNIPAM 仍表现出表面活性剂的特征(图 4), 而且其水溶液在 15°C 时的临界胶束浓度值与在 37°C 时的临界胶束浓度值相差不大(表 2)(尽管在 37°C 时共聚物水溶液的平衡表面张力明显低于 15°C 时水溶液的平衡表面张力). 我们推断该现象可能与 PNIPAM 中的异丙基侧基($-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)的疏水

Table 2 The effects of *G*% on the value of CMC

Dextran- <i>g</i> -PNIPAM	CMC (wt%)	
	15°C	37°C
H-graft	0.0012	0.0010
M-graft	0.0014	0.0013
L-graft	0.0031	0.0020

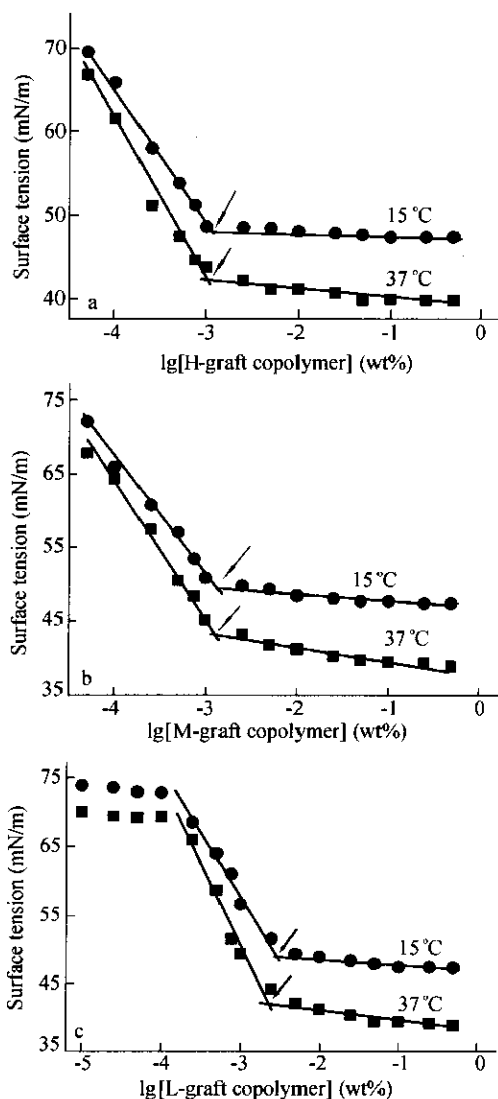


Fig. 4 The isotherm of surface tension in aqueous solutions of dextran-*g*-PNIPAM copolymers at two temperatures (15°C and 37°C)

The arrows mark the CMC obtained for the copolymers, the CMC value is determined by the crossing point of the straight lines that continue the surface tension versus lg concentration curves before and after the break.

性有关.

事实上 Kawaguchi 等的研究也表明^[10], PNIPAM 自身也具有明显的可降低水溶液表面张力的作用. 我们进行的光散射的研究中发现, 在高于 PNIPAM 相变温度时, Dextran-*g*-PNIPAM 在水中聚集成 30 ~ 100 nm 的微胶束^[5], 而在 25°C 时, Dextran-*g*-PNIPAM 在水溶液中则以 10 nm 左右的聚集粒子存在. 因此认为即使在低于 PNIPAM 相变温度时, Dextran-*g*-PNIPAM 共聚物在水溶液中也不以均匀的无规线团的形式存在, 而是以相对

分子数目较少的胶束形式存在.

REFERENCES

- 1 Kataoka K, Harada A, Nagasaki Y. *Adv Drug Delivery Rev*, 2001, 47: 113 ~ 131
- 2 Kwon G S, Yokoyama M, Okano T, Sakurai K, Kataoka K. *Pharm Res*, 1993, 10: 970 ~ 974
- 3 Kakizawa Y, Kataoka K. *Adv Drug Delivery Rev*, 2002, 54: 203 ~ 222
- 4 Wang L Q, Tu K, Li Y, Zhang J, Jiang L. *Reactive & Functional Polym*, 2002, 53: 19 ~ 27
- 5 Wang L Q, Tu K H, Li Y P, Fu J, Yu F S. *J Materials Science Letter*, 2002, 15: 1453 ~ 1455
- 6 Wang L Q, Tu K, Li Y, Zhang J. *Chinese Chemical Letters*, 2003, 4: 407 ~ 410
- 7 Jones M C, Leroux J C. *European J Pharm & Biopharm*, 1999, 48: 101 ~ 111
- 8 Tripp B C, Magda J J, Andrade J D. *J Colloid Interface Sci*, 1995, 173: 16 ~ 27
- 9 Zhao Guoxi (赵国玺). *Physical Chemistry of Surfactant (表面活性剂物理化学)*, Beijing (北京): Peiking University press (北京大学出版社), 1984. 75 ~ 82
- 10 Kawaguchi M, Hirose Y, Kato T. *Langmuir*, 1996, 12: 3523 ~ 3526

MICELLIZATION STUDIES OF THERMO-SENSITIVE GRAFT COPOLYMERS IN AQUEOUS SOLUTIONS BY MEANS OF SURFACE TENSION MEASUREMENTS

LI Yuping, WANG Li-Qun, TU Kehua

(*Institute of Polymer Science, Zhejiang University, Hangzhou 310027*)

Abstract The micellization of thermo-responsive dextran-*g*-PNIPAM copolymers in aqueous solutions was studied by means of surface tension technique. The surface tension of the aqueous solutions of the graft copolymers was determined over the concentration range of 0.0001 wt% to 0.5 wt% at two temperatures (15 and 37°C). It was found that the absorption of the graft polymers at the air/water interface behaved in a dynamic way. The critical micellization concentration (CMC) of the copolymers was determined from curves of the surface tension versus lg concentration. The micellization behavior depended closely on the grafting of the copolymers and the aqueous solution temperature. Micelles could be formed in the lower concentrations when increasing PNIPAM contents of the copolymers or raising the aqueous solution temperature. More importantly, the copolymers showed CMCs in all cases no matter whether the temperature was higher than the phase transition temperature (LCST) of the copolymers or not. An explanation was given for understanding the phenomenon

Key words Dextran, Thermo-responsive copolymer, Critical micellization concentration