

含笼形 POSS 的 PNIPAM 温敏性水凝胶的溶胀及药物缓释行为

张晓静, 孙家书, 韩喜妞, 王超君, 李亚东, 方少明

(郑州轻工业学院材料与化学工程学院, 河南省表界面科学重点实验室, 河南 郑州 450002)

摘要:以八乙烯基低聚倍半硅氧烷(OVPS)为交联剂,通过溶液共聚制备了聚 N-异丙基丙烯酰胺有机/无机杂化水凝胶(P(OVPS-co-NIPAM)),研究了其溶胀、消溶胀和再溶胀及药物缓释行为。结果表明,所有 P(OVPS-co-NIPAM)杂化水凝胶的平衡溶胀率 SR 均随温度升高而降低。20 ℃,5 P(OVPS-co-NIPAM)杂化水凝胶在去离子水中的 SR 与常规水凝胶 P(MBA-co-NIPAM)相同,但在生理盐水中的 SR,前者明显大于后者。随着 OVPS 含量的增加,杂化水凝胶的 SR、再溶胀和消溶胀速率均逐渐下降。5 P(OVPS-co-NIPAM)杂化水凝胶的载药率和累积释药率均高于常规水凝胶 P(MBA-co-NIPAM)。此外,P(OVPS-co-NIPAM)杂化水凝胶的药物释放速率均高于常规水凝胶,而且 20 ℃ 时随 OVPS 含量增加,释药加快。

关键词:多面体低聚倍半硅氧烷; 聚 N-异丙基丙烯酰胺; 杂化水凝胶; 溶胀; 药物缓释

中图分类号: TQ427.2⁺5

文献标识码: A

文章编号: 1000-7555(2012)08-0076-05

聚 N-异丙基丙烯酰胺(PNIPAM)是一类典型的热缩型温敏性水凝胶,在生物医用材料如药物控制释放、酶的固定化及组织工程等领域是极具潜力的替代材料^[1~3]。然而,单纯 PNIPAM 水凝胶在性能上存在力学强度低和热稳定性差等缺点,故通过引入无机组分,如粘土、无机盐及纳米粒子等制备有机-无机杂化水凝胶以改善其性能的研究屡见报道^[4,5]。

多面体低聚倍半硅氧烷(POSS),分子尺寸在 1 nm~3 nm 之间,由核心的 Si-O-Si 键组成的无机骨架和外围的有机取代基组成有机/无机杂化结构,近年来 POSS 在生物医用材料领域的潜在应用已经引起了研究者的高度重视^[6~9]。

笔者^[10]以八乙烯基笼形低聚倍半硅氧烷(OVPS)为交联剂,合成了一系列 P(OVPS-co-NIPAM)有机-无机杂化水凝胶。本文在此基础上,对以上所制备的有机-无机杂化水凝胶的溶胀和消溶胀行为及药物缓释行为进行了研究。

1 实验部分

1.1 P(OVPS-co-NIPAM)杂化水凝胶的制备

P(OVPS-co-NIPAM)杂化水凝胶的制备如文献

[10]所示,投料比及室温下在去离子水和生理盐水中的溶胀和药物缓释性能数据如 Tab. 1 所示。

1.2 测试与表征

1.2.1 不同温度下 P(OVPS-co-NIPAM)杂化水凝胶的平衡溶胀率(SR)的测定:将干燥的水凝胶样品分别在不同温度(20 ℃~48 ℃)的去离子水和生理盐水中分别浸泡 24 h 后取出,用滤纸拭干表面的水后称量,水凝胶的平衡溶胀率 SR 由以下公式求得:

$$SR = (m_s - m_d) / m_d \quad (1)$$

式中: m_s ——不同温度下充分溶胀的水凝胶的质量; m_d ——干凝胶的质量。

1.2.2 P(OVPS-co-NIPAM)杂化水凝胶的消溶胀动力学测定:将在室温下达到溶胀平衡的样品投入 50 ℃去离子水中,每隔一定时间称量一次,直至样品质量基本不变为止,水凝胶的保水率(WR)由以下公式求得:

$$WR = (m_t - m_d) / m_\infty \quad (2)$$

式中: m_t ——时间 t 时水凝胶的质量; m_∞ ——室温下达到溶胀平衡的水凝胶中水的质量; m_d ——干燥后干凝胶的质量。

收稿日期: 2011-09-28

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(20804041); 河南省教育厅自然科学基金资助项目(2009A430025); 河南省高校科技创新团队支持计划(2008IRTSTHN004)

通讯联系人: 张晓静,主要从事有机硅杂化材料的研究, E-mail: zhangxj@ccas.ac.cn

1.2.3 P(OVPS-co-NIPAM) 杂化水凝胶的再溶胀动力学测定: 将在 50 ℃水中达到消溶胀平衡的水凝胶放入 20 ℃的蒸馏水中, 每隔一定时间称量一次, 直至样品质量基本不变为止, 水凝胶的吸水率(WU) 由以下公式求得:

$$WU = (m_t - m_d) / m_{\infty} \tag{3}$$

式中: m_t ——时间 t 时水凝胶的质量; m_d ——干燥后干凝胶的质量; m_{∞} ——室温下达到溶胀平衡的水凝胶中水的质量。

Tab. 1 Feed Ratio, Swelling and Drug Release Data of P(OVPOSS co NIPAM) Hybrid Hydrogels

No.	Name	w (OVPS) (%)		SR (20 ℃)		WU (%)		Drug loading ratio(%)		Drug release ratio (%)	
		Feed ratio	Product ratio	Water	Saline	Water	Saline	20 ℃	37 ℃	20 ℃	37 ℃
1	P(MBA-co-NIPAM) a	0	0	7.8	1.1	86.5	76.4	26.1	75.4	58.4	
2	5 P(OVPS-co-NIPAM)	5	2.3	8.0	3.5	83.4	58.4	31.0	76.2	93.1	
3	8 P(OVPS-co-NIPAM)	8	4.2	3.7		81.2	40.5	22.3	89.6	93.6	
4	12 P(OVPS-co-NIPAM)	12	9.8	1.9	1.3	64.8	27.7	13.6	55.6	68.8	
5	16 P(OVPS-co-NIPAM)	16	12.0	1.3	0.8	42.1	23.0	11.9			

a: the traditional hydrogel using N, N'-methylenebisacrylamide(MBA) as the crosslinker, and the mass ratio of MBA and NIPAM was 2:100

1.2.4 P(OVPS-co-NIPAM) 杂化水凝胶的药物缓释研究: 将水凝胶放入 10 g/L 的诺氟沙星溶液中浸泡 72 h, 取出, 用紫外-可见光谱仪(EFZ UV-4802H 型)测定水凝胶在诺氟沙星溶液中浸泡前后的吸光度, 再用回归曲线 $Y=7.5323X+0.0590$ 换算出浓度, 根据浓度差来计算载药率, 计算公式:

$$\text{载药率} = \frac{(C_0 - C) \times V}{m_d} \tag{4}$$

式中: C_0 ——浸泡前诺氟沙星溶液浓度; C ——浸泡后诺氟沙星溶液浓度; V ——浸泡前后诺氟沙星溶液体积; m_d ——干凝胶的质量。将从诺氟沙星溶液中取出的水凝胶分别放入 37 ℃和 25 ℃磷酸盐空白溶液中, 匀速搅拌, 定时取出 1 mL 的释放液, 稀释后测定其吸光度, 补充相等体积空白溶液, 然后根据标准曲线方程计算其浓度, 绘制累积释药率-时间曲线。

2 结果与讨论

Fig. 1a 为 8 P(OVPS-co-NIPAM) 杂化水凝胶在 20 ℃去离子水中达到溶胀平衡后的照片, 该水凝胶外观为白色半透明状态, Fig. 1b 为将达到溶胀平衡后的水凝胶放入 40 ℃水中 24h 后的照片, 可以观察到所制备的 P(OVPS-co-NIPAM) 杂化水凝胶具有与传统 PNIPAM 水凝胶相同的热致收缩现象, 当环境温度高于其 LCST 时, 水凝胶发生体积相转变, 且透明度降低, 呈乳白色。

2.1 P(OVPS-co-NIPAM) 杂化水凝胶在不同温度下的平衡溶胀率

NIPAM) 杂化水凝胶在去离子水中的平衡溶胀率(SR), 与常规水凝胶相似, 所有杂化水凝胶的 SR 均表现出了温度依赖性。OVPS 含量较低的 5-P(OVPS-co-NIPAM) 与常规水凝胶 SR 的数值(Tab. 1) 和变化程度较大, 随着 OVPS 含量的增加, 其 SR 和溶胀比变化均减小, 这是由于 OVPS 的引入增加了水凝胶的交联密度和疏水性, 从而使其 SR 和温敏性降低。

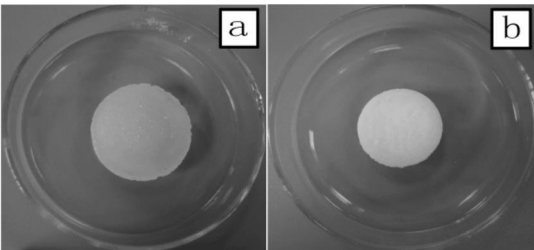


Fig. 1 Photos of 8 P(OVPS co NIPAM) Hybrid Hydrogel in Water at 20 ℃(a) and 40 ℃(b)

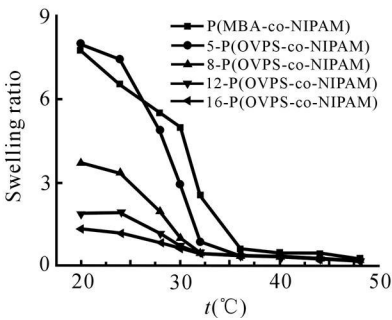


Fig. 2 Temperature Dependence of Equilibrium Swelling Ratio Curves of P(MBA-co-NIPAM) Hydrogels and P(OVPS-co-NIPAM) Hybrid Hydrogels in Deionized Water

Fig. 2 为不同温度下常规水凝胶和 P(OVPS-co-NIPAM) 杂化水凝胶和 P(MBA-co-NIPAM) 杂化水凝胶在不同温度下的平衡溶胀率

NIPAM) 水凝胶在不同温度的生理盐水中的平衡溶胀率如 Fig. 3 所示, 与在去离子水中相比, 所制备的水凝胶在生理盐水中的 SR 均有降低。另外与在去离子水中不同的是, 5-P(OVPS-co-NIPAM) 杂化水凝胶在低温 (20 °C) 下生理盐水中的 SR 要高于常规水凝胶和其他两种高 OVPS 含量的杂化水凝胶 (Tab. 1), 而且 SR 随温度变化的程度也要大于其余三种水凝胶, 说明适量 OVPS 的引入改善了水凝胶在生理盐水中的温敏性。

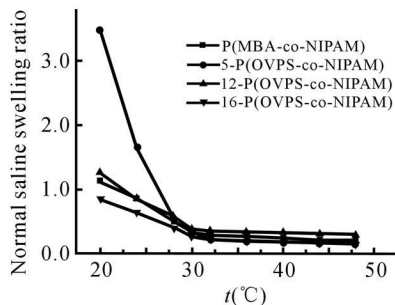


Fig. 3 Temperature Dependence of Equilibrium Swelling Ratio Curves of P(MBA-co-NIPAM) Hydrogels and P(OVPS-co-NIPAM) Hybrid Hydrogels in Physiological Saline

2.2 P(OVPS-co-NIPAM) 杂化水凝胶的消溶胀动力学

Fig. 4 为保水率 WR 随时间的变化曲线。当温度上升至 LCST 以上时, 高分子链与水之间的氢键作用减弱, 而高分子链中疏水相互作用得以加强, 起主导作用。此时, 高分子链通过疏水作用聚集, 发生体积相转变。由图中可以看出, 所有 P(OVPS-co-NIPAM) 杂化水凝胶都在 50 °C 发生了体积收缩, WR 降低, 大约需 50 min 达到平衡, 除 OVPS 含量较高的 16-P(OVPS-co-NIPAM) 外, P(OVPS-co-NIPAM) 杂化水凝胶和常规水凝胶的消溶胀速率基本相同, WR 均在 10 min 内迅速降至 15% 以下。

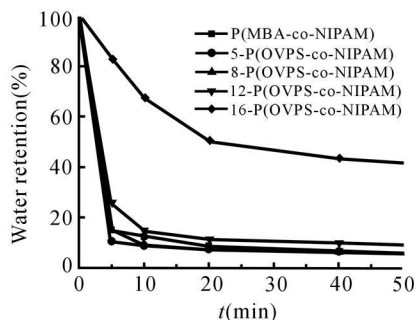


Fig. 4 Deswelling Curves of P(MBA-co-NIPAM) Hydrogels and P(OVPS-co-NIPAM) Hybrid Hydrogels at 50 °C

P(MBA-co-NIPAM) 水凝胶在 50 °C 生理盐水中的消溶胀动力学曲线, 在消溶胀初期, 5-P(OVPS-co-NIPAM) 杂化水凝胶和 12-P(OVPS-co-NIPAM) 杂化水凝胶与 P(MBA-co-NIPAM) 水凝胶的消溶胀速率相近, 随着 OVPS 含量的增加, P(OVPS-co-NIPAM) 杂化水凝胶在生理盐水中的消溶胀速率逐渐减慢, 这是由于过多的 OVPS 在杂化水凝胶中所起的交联点作用, 限制了 PNIPAM 的链活动能力, 使水凝胶的收缩能力变差, 也限制了其对环境变化的响应能力。

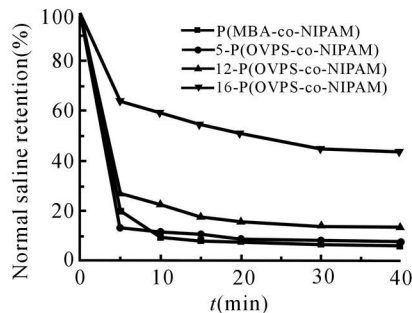


Fig. 5 Deswelling Curves of P(MBA-co-NIPAM) and P(OVPS-co-NIPAM) Hybrid Hydrogels at 50 °C in Saline

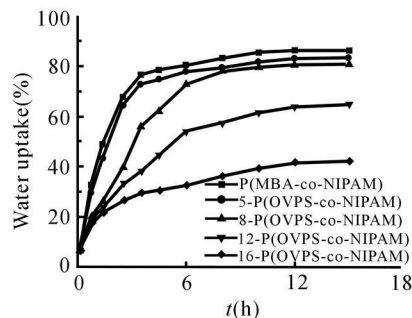


Fig. 6 Reswelling Curves of P(MBA-co-NIPAM) Hydrogels and P(OVPS-co-NIPAM) Hybrid Hydrogels at 20 °C

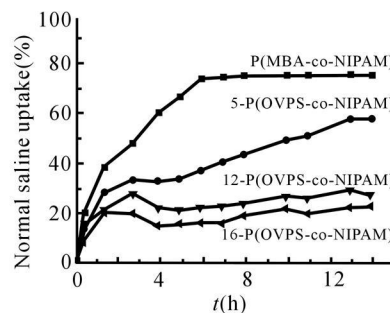


Fig. 7 Reswelling Curves of P(MBA-co-NIPAM) Hydrogels and P(OVPS-co-NIPAM) Hybrid Hydrogels at 20 °C in Normal Saline

2.3 P(OVPS-co-NIPAM) 杂化水凝胶的再溶胀动力学

从 Fig. 6 中可以看出, 所制备的水凝胶达到溶胀

平衡所需的时间均在 12 h 以上,其中 5-P(OVPS-co-NIPAM) 杂化凝胶的溶胀速率与常规水凝胶接近,两者再溶胀的吸水率 WU 均达到 80% 以上(Tab. 1),随着 OVPS 含量的增加,P(OVPS-co-NIPAM) 杂化水凝胶的溶胀速率和 WU 均降低,主要原因有两点,一是 OVPS 的增加致使交联结构更加致密,孔洞体积减小,限制了水分子的扩散与进入;二是 OVPS 作为疏水组分,其含量增加不利于水分子与凝胶网络的相互作用。

Fig. 7 为 P(OVPS-co-NIPAM) 杂化水凝胶在生理盐水中的再溶胀动力学曲线,P(OVPS-co-NIPAM) 杂化水凝胶在生理盐水中的溶胀比在水中缓慢,且 WU 减小,这是因为生理盐水中离子的存在使得离子嵌入凝胶孔洞的空隙中对水分子的进出起到了一定的阻挡作用,降低了溶胀速率。另外,与在去离子水中相似,OVPS 含量的增加降低了在水凝胶在生理盐水中的再溶胀速率。

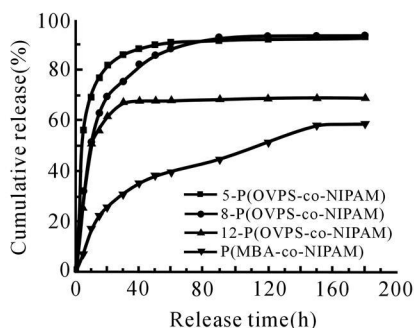


Fig. 8 The Cumulative Amounts of P(MBA-co-NIPAM) and P(OVPS-co-NIPAM) Hybrid Hydrogels Releasing Norfloxacin at 20 °C

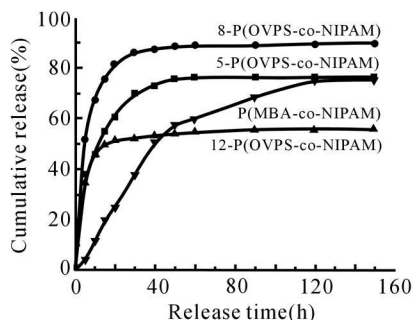


Fig. 9 The Cumulative Amounts of P(MBA-co-NIPAM) and P(OVPS-co-NIPAM) Hybrid Hydrogels Releasing Norfloxacin at 37 °C

2.4 药物缓释分析

由 Tab. 1 可知,5-P(OVPS-co-NIPAM) 载药率最高,高于常规水凝胶,达到 31.0%,而且随着 OVPS 含量的增加,载药率逐渐降低,这是由于所形成的水凝胶的孔洞尺寸随 OVPS 含量增加逐渐减小的缘故。在

20 °C 的 PBS 缓释溶液中,P(OVPS-co-NIPAM) 杂化水凝胶的释药速率明显高于常规水凝胶 (Fig. 8),均有突释现象,其中 OVPS 含量最低的 5-P(OVPS-co-NIPAM) 的释药最快,随 OVPS 含量的增加,释药速率依次降低。在 37 °C 的 PBS 缓释溶液中,其药物释放曲线 (Fig. 9) 与 20 °C 有所不同,尤其值得注意的是 OVPS 含量最低的 5-P(OVPS-co-NIPAM) 的释药速率变缓,低于 8-P(OVPS-co-NIPAM)。

20 °C, 5-P(OVPS-co-NIPAM) 和 8-P(OVPS-co-NIPAM) 的累积释药率可达 93% 以上,远高于常规水凝胶的 58.4%,当升温至 LCST 以上,即 37 °C 时,累积释药率均有降低,这是由于体积收缩导致部分药物分子被包裹在水凝胶内部而不能达到完全释放。

3 结论

研究了 OVPS 含量对 P(OVPS-co-NIPAM) 杂化水凝胶的溶胀行为和药物缓释性能的影响。所有的 P(OVPS-co-NIPAM) 水凝胶的平衡溶胀率 SR 均显示出温度依赖性,OVPS 含量的增加,导致水凝胶 20 °C 时的 SR、再溶胀和消溶胀速率均下降。OVPS 作为疏水组分的引入,提高了杂化水凝胶对诺氟沙星的药物释放速率,而且 5-P(OVPS-co-NIPAM) 的载药率和累积释药率均优于常规水凝胶,该有机/无机杂化水凝胶 P(OVPS-co-NIPAM) 有望在药物缓释和组织工程等生物医用领域得到应用。

参考文献:

- [1] Suzuki A, Tanaka T. Phase transition in polymer gels induced by visible light [J]. *Nature*, 1990, 346(6282): 345-347.
- [2] Todd R H, Daniel S K. Hydrogels in drug delivery: progress and challenges [J]. *Polymer*, 2008, 49(8): 1993-2007.
- [3] Ozturk N, Girotti A, Kose G T, *et al.* Dynamic cell culturing and its application to micropatterned, elastin-like protein modified poly (N-isopropylacrylamide) scaffolds [J]. *Biomaterials*, 2009, 30(29): 5417-5426.
- [4] Haraguchi K, Takehisa T. Nanocomposite hydrogels: a unique organic-inorganic network structure with extraordinary mechanical, optical and swelling/deswelling properties [J]. *Adv. Mater.*, 2002, 14(16): 1120-1124.
- [5] 刘红宇, 杨建国, 吴承佩. N-异丙基丙烯酰胺共聚物/粘土纳米复合水凝胶的合成及性能[J]. *高分子材料科学与工程*, 2005, 21(2): 114-117.
- [6] Liu H Y, Yang J G, Wu C P. Preparation and properties of P(NIPAA-co-NDEA)/DPAM/clay nanocomposites [J]. *Polym. Mater. Sci. & Eng.*, 2005(2), 21: 124-127.
- [6] Baney R H, Itoh M, Sakakibara A, *et al.* Silsesquioxanes [J]. *Chem. Rev.*, 1995, 95(5): 1409-1430.

- [7] Phillips S H, Haddad T S, Tomczak S J. Developments in nanoscience: polyhedral oligomeric silsesquioxane (POSS)-polymers [J]. *Curr. Opin. Solid State Mater. Sci.*, 2004, 8(1): 21-29.
- [8] Qi C Z, Qiu J Y, Gong W S, *et al.* Detection of DNA using cationic polyhedral oligomeric silsesquioxane nanoparticles as the probe by resonance light scattering technique [J]. *Biosensors and Bioelectronics*, 2007, 22(7): 1461-1465.
- [9] Todd L K, Wang X L, Zheng R L. Synthesis, characterization, and gene delivery of poly-L-lysine octa (3-aminopropyl) silsesquioxane dendrimers: nanoglobular drug carriers with precisely defined molecular architectures [J]. *Molecular Pharmaceutics*, 2007, 4(5): 759-768.
- [10] 张晓静, 韩喜妞, 方少明, 等. 八乙烯基多面体低聚倍半硅氧烷 N-异丙基丙烯酸酰胺共聚物有机-无机杂化水凝胶的合成与表征 [J]. *高分子学报*, 2010, (8): 1023-1029.
- Zhang X J, Han X N, Fang S M, *et al.* Synthesis and characterization of the organic-inorganic hybrid hydrogels based on octavinyl polyhedral oligomeric silsesquioxane and poly (N-isopropylacrylamide) [J]. *Acta Polymerica Sinica*, 2010, (8): 1023-1029.

Swelling Behaviors and Drug Release Property of Poly(N-Isopropylacrylamide) Thermosensitive Hydrogels Containing Cage Like Polyhedral Oligomeric Silsesquioxane

Xiaojing Zhang, Jiashu Sun, Xiniu Han, Chaojun Wang, Yadong Li, Shaoming Fang
(College of Material and Chemical Engineering, Zhengzhou University of Light Industry,
Henan Provincial Key Laboratory of Surface & Interface Science, Zhengzhou 450002, China)

ABSTRACT: A series of organic-inorganic hybrid hydrogels (P(OVPS-co-NIPAM)) based on (N-isopropylacrylamide) (NIPAM) using octavinyl polyhedral oligomeric silsesquioxane (OVPS) as the crosslinker were synthesized by solution free radical copolymerization. The influence of OVPS content on the swelling, deswelling and reswelling behaviors in deionized water and normal saline, as well as the drug release behavior with norfloxacin as the model drug were investigated. The results show that the equilibrium swelling ratio (SR) of all P(OVPS-co-NIPAM) hydrogels exhibits temperature dependence. The SR of 5-P(OVPS-co-NIPAM) hybrid hydrogel in water at 20 °C is basically same with that of the traditional hydrogel using N, N'-methylenebisacrylamide (MBA) as the crosslinker (P(MBA-co-NIPAM)), while the SR of the former in normal saline is larger than that of the latter. The SR and the rates of deswelling and reswelling of P(OVPS-co-NIPAM) hydrogels decrease when the OVPS content increasing. The drug release on norfloxacin reveals that 5-P(OVPS-co-NIPAM) hydrogel possesses higher drug loading ratio and cumulative drug release ratio than P(MBA-co-NIPAM). Furthermore, the drug release rates of all the P(OVPS-co-NIPAM) hydrogels are also higher than that of P(MBA-co-NIPAM) and increase with the OVPS contents increasing at 20 °C.

Keywords: polyhedral oligomeric silsesquioxane; poly (N-isopropylacrylamide); hybrid hydrogel; swelling; drug release