

聚醚砜微囊表面接枝聚丙烯酸的制备

肖新才, 吴吉祥, 张瑞连, 马建, 谭宏飞

(中南民族大学 药学院, 武汉 430074)

摘要 为排除囊膜的迷宫结构对释药效果的影响,使药物快速释放效果明显,以 Ce^{4+} 为引发剂, N,N' 亚甲基双丙烯酰胺为交联剂,在直通道的聚醚砜多孔囊表面接枝了聚丙烯酸开关,并探讨了引发剂的量、单体浓度和交联剂的量对聚醚砜微囊的接枝聚丙烯酸量(接枝率)的影响。结果表明:通过红外、溶蚀实验、SEM 及接枝率分析,证实了聚丙烯酸成功地接枝在直通道的聚醚砜囊表面,在合适的条件下,接枝率高达 29.3%,为聚醚砜囊的高接枝率和新型给药系统的构建提供了一定的数据参考。

关键词 聚醚砜;直通结构;聚丙烯酸;接枝

中图分类号 TQ028.8; R944.5 文献标志码 A 文章编号 1672-4321(2020)02-0164-04

doi: 10.12130/znmzdk.20200210

引用格式 肖新才,吴吉祥,张瑞连,等.聚醚砜微囊表面接枝聚丙烯酸的制备[J].中南民族大学学报(自然科学版),2020,39(2):164-167.

XIAO Xincan, WU Jixiang, ZHANG Ruilian, et al. Preparation of poly(acrylic acid) grafted polyethersulfone microcapsules[J]. Journal of South-Central University for Nationalities (Natural Science Edition), 2020, 39(2): 164-167.

Preparation of poly(acrylic acid) grafted polyethersulfone microcapsules

XIAO Xincan, WU Jixiang, ZHANG Ruilian, MA Jian, TAN Hongfei

(School of Pharmaceutical Science, South-Central University for Nationalities, Wuhan 430074, China)

Abstract In order to exclude the effect of the labyrinthine structure of membranes on the delivery of drug and enhance the effect of rapid drug release, poly(acrylic acid) (PAAC) was grafted on the surfaces of porous polyethersulfone (PES) microcapsule membranes with straight-across pores. The grafted microcapsules (PES-g-PAAC) were prepared by using Ce^{4+} as an initiator and N,N' methylenebisacrylamide as crosslinking agent. The effects of the amount of the initiator, the monomer and the crosslinking agent on grafting rate were investigated. The results showed that PAAC was successfully grafted on the surface of the PES microcapsules, as evidenced by FTIR, erosion experiment, SEM and grafting rate analysis. The grafting rate of PES-g-PAAC microcapsules reached 29.3% under appropriate condition, which may serve as a reference for the preparation of high grafting rate PES and construction of new drug delivery system.

Keywords polyethersulfone; straight structure; poly(acrylic acid); grafting

微囊式的给药系统因其载药量大在给药系统中占有一定地位^[1,2],但是其囊壁的迷宫结构阻碍了药物的快速释放作用^[3],寻找一种具有直通型结构的囊材是研究快速给药系统考虑的问题。聚醚砜(PES)是一个潜在的选择,其分子中同时具备苯环的刚性、醚基的柔性、及砜基和整个结构单元形成的大共轭体系,具有耐高温性、耐火、抗辐射、耐酸、不易氧化、耐溶蚀和抗氧化性、生物相容性好等特性,表现出优良的稳定性、机械性和成膜性^[4],在膜分子材料中应用

日益广泛^[5],但其仍有个别特征如亲水性、吸附天然有机质(如蛋白质)、微囊膜指型管腔与表面未连同等,限制了其在药物释放等方面的应用。对于指型管腔问题,WANG G J等^[6]采用相转化法,通过加入致孔剂、聚合物添加剂等制备了成型很好、具有直通孔道结构的PES中空囊,方法简单、快速。

为增强PES在其他方面的性能,许多研究者进行相关的探索,如采用化学接枝法、光辐射接枝法等方法在PES膜表面接枝聚合物,为改善PES膜抗污染

收稿日期 2019-09-03

作者简介 肖新才(1971-),男,教授,博士,研究方向:新型给药系统研制和生物医用材料,E-mail:xcxiao@mail.scuec.edu.cn

基金项目 国家自然科学基金资助项目(21978329);中南民族大学学术团队资助项目(XTZ15013)

能力, LI X 等^[7]采用化学接枝法将超支化的聚甘油接枝到 PES 膜上; MANSOURPANAH Y 等^[8]采用辐射法将壳聚糖接枝到 PES 膜上; 为了改善 PES 膜表面亲水性能, RAHIMPOUR A 等^[9]利用紫外辐射法将丙烯酸(AAC)接枝在了 PES 膜上, DARAEI P 等^[10]则采用化学接枝法将 AAC 接枝在了 PES 膜上. 这些方法都成功地改变了 PES 膜的性质, 但还存在着一些缺点, 如反应条件苛刻, 要求高, 接枝率不高等.

本实验中以常用的 Ce^{4+} 为引发剂, 采用预氧化技术和化学接枝法, 来探索聚丙烯酸接枝到 PES 囊表面的可行性. 研究了引发剂的量、单体浓度和交联剂的量对接枝率的大小的影响.

1 实验部分

1.1 材料和仪器

聚醚砜(PES, MW40000, 长春吉大高新材料有限公司); *N,N*-二甲基乙酰胺(DMAC, 分析纯); 氯化锂(LiCl, 分析纯); 聚乙二醇 400(PEG400, 化学纯); 聚乙烯吡咯烷酮(PVP, 优级纯); 硝酸铈铵 $[(NH_4)_2Ce(NO_3)_6]$, 国药集团化学试剂有限公司; 硫酸(分析纯, 开封东大化工); 实验用水为超纯水, 电阻为 16 M Ω .

显微镜(XD30 型, 宁波舜宇仪器); DF-10VS 型集热式恒温磁力搅拌器、DW-3 型数显电动搅拌器、SHZ-D(III) 型循环水式真空泵(巩义市予华仪器).

1.2 聚醚砜囊的制备

指孔状的聚醚砜囊采用相转化法来制备^[6], 即在常温下, 取 7.38 g PES 于 50 mL 的 DMAC 中, 搅拌溶解, 加入 12 g PVP、11.26 g PEG400、0.55 g LiCl, 搅拌至完全溶解, 于 3 $^{\circ}C$ 下静置一段时间, 直至溶液中气泡消失. 利用注射器将其滴入水中进行固化, 固化温度为 30 $^{\circ}C$, 固化时间为 30 min.

1.3 聚醚砜囊的表面处理

为了更好地接枝上聚丙烯酸, 采用 DMAC 将制备好的聚醚砜囊进行表面溶蚀. 取 3 个烧杯, 分别加入适量 DMAC、适量煤油、适量水, 将聚醚砜球首先浸泡于 DMAC 中 40 s, 取出, 在煤油中清洗几次, 再放入水中重新固化. 于 37 $^{\circ}C$ 水浴中浸泡 4 d 以上, 每天换水 2~3 次, 直到浸泡聚醚砜囊的水溶液变澄清. 放入 40 $^{\circ}C$ 烘箱中烘干, 备用.

1.4 聚醚砜囊表面的聚丙烯酸的接枝(PES-g-PAAC)

参考文献[11], 采用成熟的预氧化技术和化学接枝法来制备 PES-g-PAAC. 即将表面处理过的聚醚

砜微囊烘干至质量不再变化, 称取 0.1000 g 聚醚砜微囊放入 20% 甲酸溶液中浸泡 24 h. 量取 150 mL 蒸馏水于三颈烧瓶中, 再加入硝酸铈铵、4.36 mL 浓硫酸及 *N,N*-亚甲基双丙烯酰胺(BIS). 以硝酸铈铵和浓硫酸构成引发体系, BIS 为交联剂, 搅拌溶解, 置于空气中预氧化 1 h. 当预氧化结束时, 通 5 min 氮气后分别加入丙烯酸及浸泡甲酸后的微囊, 保持通氮环境, 搅拌速度控制在 100 $r \cdot \min^{-1}$, 于 60 $^{\circ}C$ 水浴中反应 24 h, 直至溶液变澄清.

1.5 PES-g-PAAC 接枝率的计算

将接枝好 PES-g-PAAC 置于超纯水中浸泡 48 h, 每天换水 3 次, 洗掉微囊上未反应的残余物和均聚物, 在烘箱 40 $^{\circ}C$ 烘干, 称重至重量不再改变, 计算接枝率(G), 计算公式为: $G = (m_2 - m_1) / m_1 \times 100\%$, 其中 m_1 、 m_2 分别为微囊接枝前、接枝后的质量(g).

1.6 PES-g-PAAC 接枝囊的成分检测

为了表征聚丙烯酸是否成功接在聚醚砜囊上, 分别取一定量的 PES-g-PAAC 接枝囊和未接枝的聚醚砜囊, 以溴化钾为稀释剂(与囊的质量比为 300:1), 研磨压片, 于红外下检测.

1.7 PES-g-PAAC 接枝囊的耐溶蚀实验

进一步验证 PAAC 的接枝实验, 进行了溶蚀实验. 即将接枝好的干燥的囊和未接枝的囊同时浸泡在 DMAC 中, 浸泡不同时间, 进行拍照对比.

1.8 聚醚砜囊的横截面形貌观察

取一定量干燥好的表面未腐蚀处理的 PES 囊、未接枝表面腐蚀的 PES 囊、PES-g-PAAC 接枝囊、及经过溶蚀处理的 PES-g-PAAC 接枝囊于扫描电镜(SEM)下观察其横截面结构.

2 结果与分析

2.1 PES-g-PAAC 接枝囊的红外检测

将样品置于红外下检测, 得到红外吸收图谱结果见图 1.

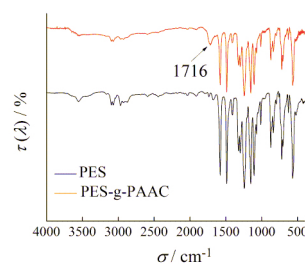
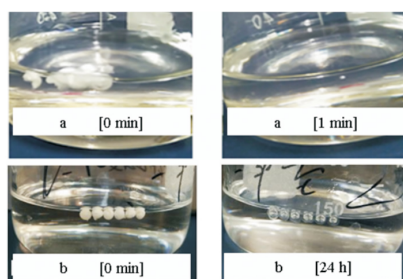


图 1 接枝囊和空白囊的红外吸收图谱
Fig.1 FTIR of grafted microcapsules and blank microcapsules

由图 1 可见:与空白囊相比,接枝囊在 1716 cm^{-1} 处呈现羧基的特征吸收峰,而空白囊在此处无吸收峰,说明聚丙烯酸成功地接枝在了聚醚砜囊上。

2.2 聚醚砜-聚丙烯酸接枝囊的耐溶蚀实验

图 2 为未接枝的干燥腐蚀囊和接枝聚丙烯酸的囊同时浸泡在 DMAC 的对比图。由图 2 可见:未接枝的聚醚砜囊放入 DMAC 中不到 1 min 立即溶解,而接枝了丙烯酸的聚醚砜囊仅由白色变成透明,保持球形 24 h 仍保持透明球形囊。原因是经过 24 h 的腐蚀作用后,接枝囊上的聚醚砜已经被完全溶解掉,只剩下接枝上去的聚丙烯酸骨架,再次证明接枝实验成功。



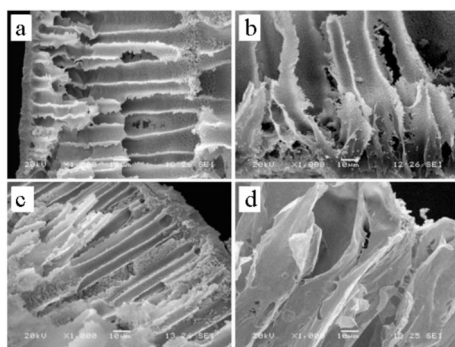
a) 未接枝的干燥腐蚀囊; b) 接枝聚丙烯酸的囊

图 2 浸泡在 DMAC 中不同囊的照片

Fig.2 Photos of different microcapsules immersed in DMAC

2.3 微囊横截面的形貌观察

为更好地观察接枝囊的情况,对各种囊的截面进行了观察,结果见图 3。



a) PES 囊; b) 腐蚀处理后的 PES 囊; c) PES-g-PAAC 接枝囊;

d) 经 DMAC 浸泡后的接枝囊(标尺 $10\text{ }\mu\text{m}$)

图 3 各种 PES 囊的截面扫描电镜图

Fig.3 SEM images of the section of different PES microcapsules

图 3a 是未经过表面腐蚀的聚醚砜囊,囊的表层完整、致密,囊的断面呈直通结构;图 3b 为聚醚砜的囊经过表面腐蚀以后得到的囊的截面,囊的最外层几乎已经消失,囊断面的直通结构保持完整,并未遭到破坏。当囊接枝完成以后(图 3c),囊的最外层不平整,囊的内部也有一些不平整的附着物,这都是接枝上的聚丙烯酸。图 3d 为接枝好的囊在 DMAC 中浸泡 24 h

后的囊截面,其外侧不规则,囊壁中手指状结构比较薄,没有聚醚砜囊壁那么规则,结构较松散,因为去除了聚醚砜以后,剩下的仅有聚丙烯酸骨架。由此可知,采用腐蚀制孔工艺符合接枝实验的要求。

2.4 引发剂的量对 PES-g-PAAC 囊接枝率的影响

引发剂 $[(\text{NH}_4)_2\text{Ce}(\text{NO}_3)_6/\text{H}_2\text{SO}_4]$ 在接枝过程中其提供自由基的作用,保持其他条件不变,改变引发剂的加入量,所制备出来的聚醚砜接枝囊的接枝率结果见图 4。由图 4 可知:随着 Ce^{4+} 的增加,接枝率逐步增加,至 $13.33\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ 时,接枝率达峰值,峰值约为 29.3%;但当 Ce^{4+} 浓度增加至 $16.66\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ 时,接枝率反而降低。故 Ce^{4+} 浓度在一定范围内能促进丙烯酸单体接枝到微囊,但是过多的引发剂,增加了聚合链自身相聚的机会,反而降低了接枝共聚反应。当引发剂浓度为 $13.33\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ 时,接枝率最佳。

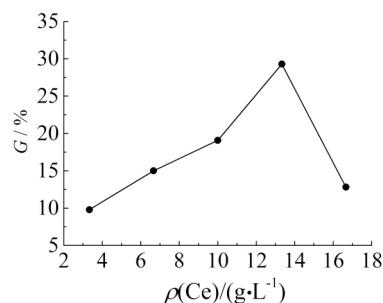


图 4 引发剂的浓度与接枝率之间的关系

Fig.4 Relationship between the concentration of the initiator and the grafting rate

2.5 单体的量对 PES-g-PAAC 囊接枝率的影响

单体浓度对接枝率的影响结果见图 5。

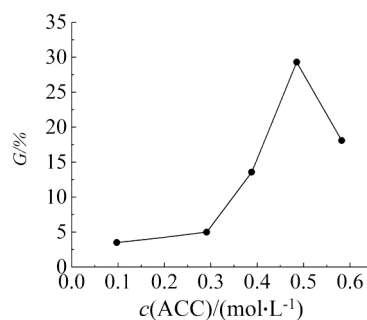


图 5 单体的浓度与接枝率的关系

Fig.5 Relationship between monomer concentration and grafting rate

由图 5 可知:当单体浓度较低时($\leq 0.291\text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$),接枝率也偏低($< 5\%$);当单体浓度高于 $0.291\text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 后,接枝率随单体浓度的增加而增加;当单体浓度增加到 $0.485\text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 时,接枝率达到峰值为 29.3%;之后随着单体浓度的增加,接枝率反而明显降低。由于在反应体系中,同时发生着丙烯

酸与囊膜的接枝共聚反应和丙烯酸自身的均聚反应,当丙烯酸浓度不断增加时,在一定范围内进攻聚醚砜囊膜上活性中心的丙烯酸数量增加,所以在小于 $0.485 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 时可见接枝率升高;但是在接枝发生的同时,溶液中丙烯酸自身均聚物含量也随浓度的增加而增加,当单体浓度增加到一定程度导致体系粘度增加至极限时,空间阻力增加及丙烯酸攻击聚醚砜活性中心概率下降,导致丙烯酸接枝至聚醚砜微囊的发生率下降.最后确定单体浓度为 $0.485 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 时,接枝效率最高.

2.6 交联剂的量对 PES-g-PAAC 囊接枝率的影响

交联剂 BIS 浓度对接枝率的影响见图 6. 由图 6 可知,随着 BIS 交联剂与单体的质量比由 1% 增加 3%, 聚丙烯酸接枝率也逐渐增加;之后交联剂比例自 3% 至 5% 间,接枝率逐渐减小,当交联剂比例在 3% 时,接枝率最高,约为 29.3%. 交联剂在接枝过程中理论上是起促进作用的,因为聚丙烯酸本身的分子结构就如一条长长的线,未交联时呈低强度,任何的实验操作都会导致其从微囊上脱落;但是交联剂如同媒介一般,能将线性的聚丙烯酸彼此间接起来,交错成网结构,提高其接枝成功率;过量的交联剂也因碰撞概率和空间阻力降低接枝成功率.最后确定交联剂的质量比为单体量的 3% 时,接枝率最大.

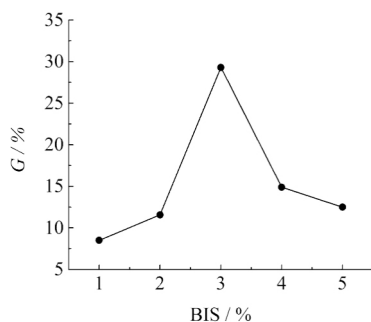


图 6 交联剂的量与接枝率的关系

Fig.6 Relationship between the amount of crosslinking agent and the grafting rate

3 结语

本文采用预氧化技术和化学接枝法,在引发剂 $(\text{NH}_4)_2\text{Ce}(\text{NO}_3)_6/\text{H}_2\text{SO}_4$ 、交联剂(BIS)等的作用下,成功地将丙烯酸接枝于聚醚砜微囊表面.通过分析单因素对接枝率的影响,确定了引发物最佳浓度为 $13.33 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$,丙烯酸单体最佳浓度为 $0.485 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$,交联剂 BIS 的最优质量比为单体的 3%,接枝率可以高达 29.3%. 该法操作简单,接枝成功率高,接枝囊具备优良的耐溶蚀性,为后续的新型给药系

统的构建提供了数据支持.

参 考 文 献

- [1] MU X T, JU X J, ZHANG L, et al. Chitosan microcapsule membranes with nanoscale thickness for controlled release of drugs [J]. *J Membrane Sci*, 2019, 590: 117275.
- [2] CHU L Y, YAMAGUCHI T, NAKAO S. A molecular-recognition microcapsule for environmental stimuli-responsive controlled release [J]. *Adv Mater*, 2002, 14(5): 386-389.
- [3] CHU L Y, PARK S H, YAMAGUCHI T, et al. Preparation of micron-sized monodispersed thermoresponsive core-shell microcapsules [J]. *Langmuir*, 2002, 18(5): 1856-1864.
- [4] XIE Q, ZHANG S, XIAO Z, et al. Preparation and characterization of novel alkali-resistant nanofiltration membranes with enhanced permeation and antifouling properties: the effects of functionalized graphene nanosheets [J]. *RSC Adv*, 2017, 7(30): 18755-18764.
- [5] LUQUE-ALLED J M, ABDEL-KARIM A, ALBERTO M, et al. Polyethersulfone membranes: From ultrafiltration to nanofiltration via the incorporation of APTS functionalized-graphene oxide [J]. *Sep Purif Technol*, 2020, 230(1): 115836.
- [6] WANG G J, CHU L Y, CHEN W M, et al. A porous microcapsule membrane with straight pores for the immobilization of microbial cells [J]. *J Membrane Sci*, 2005, 252(1-2): 279-284.
- [7] LI X, CAI T, CHUNG T S. Anti-fouling behavior of hyperbranched polyglycerol-grafted poly(ether sulfone) hollow fiber membranes for osmotic power generation [J]. *Environ Sci Technol*, 2014, 48(16): 9898-9907.
- [8] MANSOURPANAH Y, AFARANI H S, ALIZADEH K, et al. Enhancing the performance and antifouling properties of nanoporous PES membranes using microwave-assisted grafting of chitosan [J]. *Desalination*, 2013, 322(8): 60-68.
- [9] RAHIMPOUR A. UV photo-grafting of hydrophilic monomers onto the surface of nano-porous PES membranes for improving surface properties [J]. *Desalination*, 2011, 265(1-3): 93-101.
- [10] DARAEI P, MADAENI S S, GHAEMI N, et al. PAA grafting onto new acrylate-alumoxane/PES mixed matrix nano-enhanced membrane: Preparation, characterization and performance in dye removal [J]. *Chem Eng J*, 2013, 221(2): 111-123.
- [11] 肖新才,杜欢欢,王振环,等. 尼龙-6膜与丙烯酸接枝共聚反应的研究[J]. *中南民族大学学报(自然科学版)*, 2012, 31(3): 56-58.

(责任编辑 刘钊)