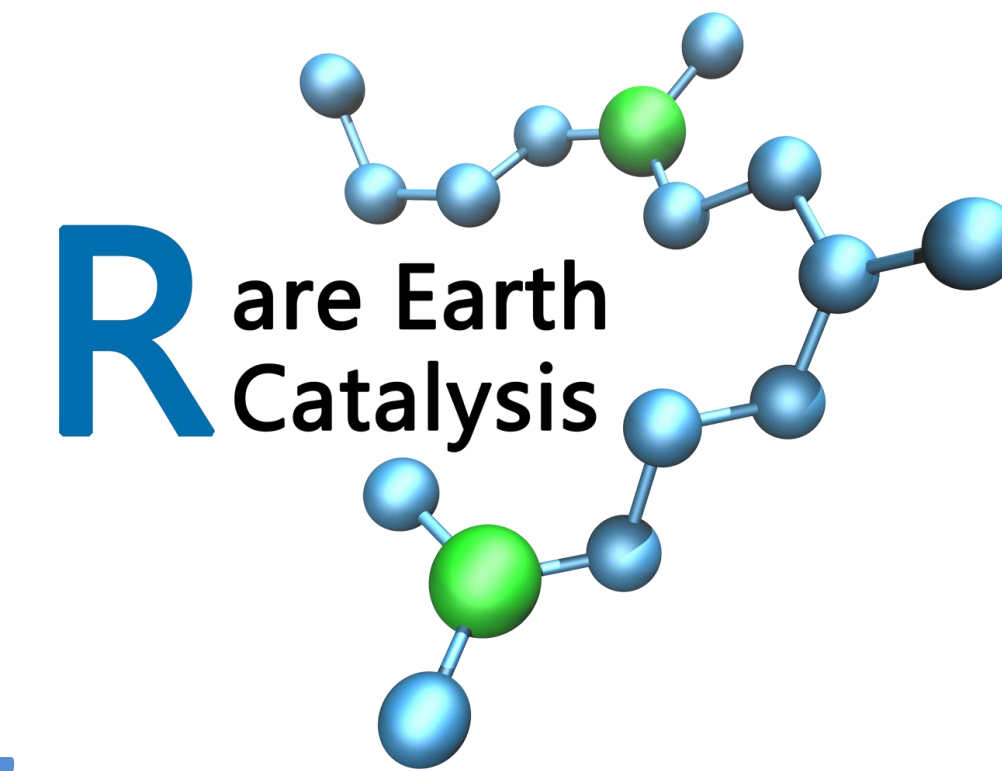




硫-烯“点击”化学制备抗菌水凝胶

杜红, 朱蔚璞, 沈之荃 No. 11329004

浙江大学高分子科学与工程学系, 教育部功能与构造重点实验室 杭州 310027

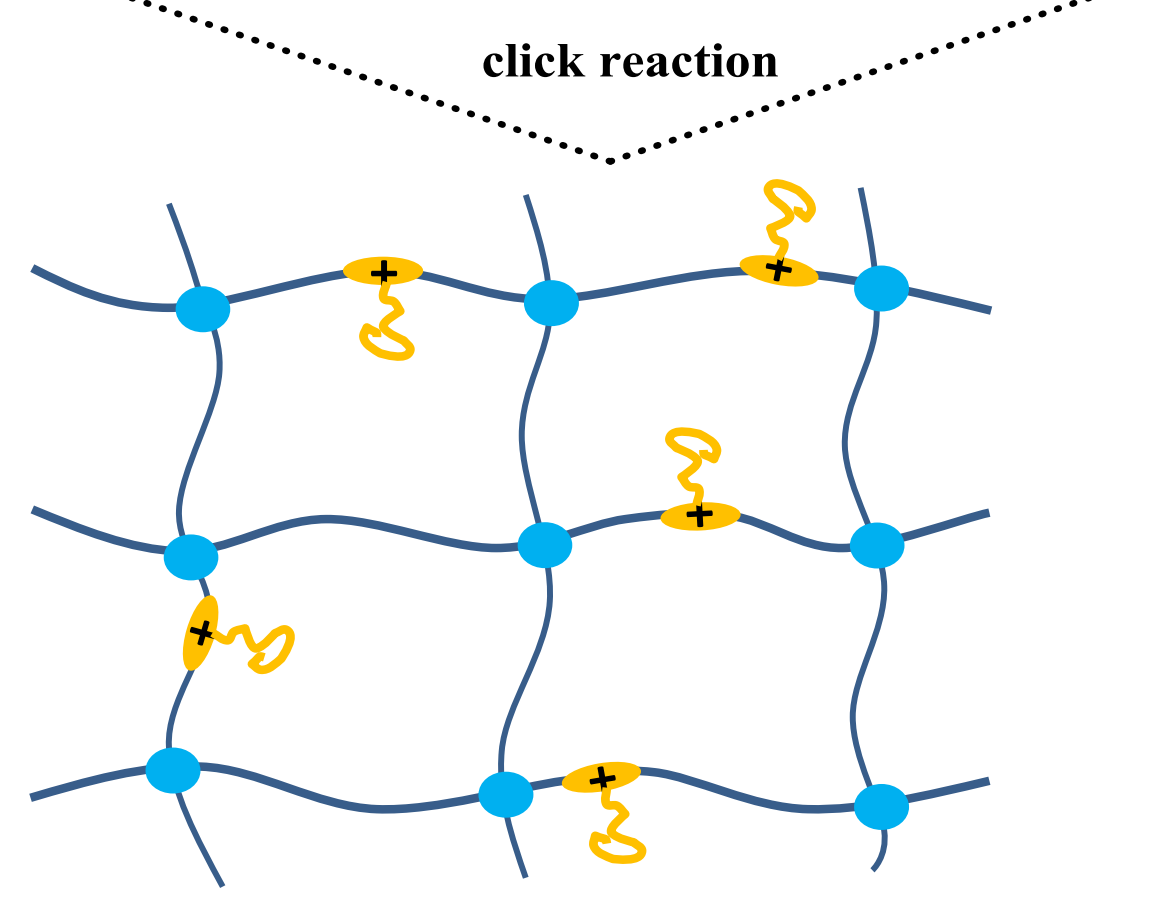
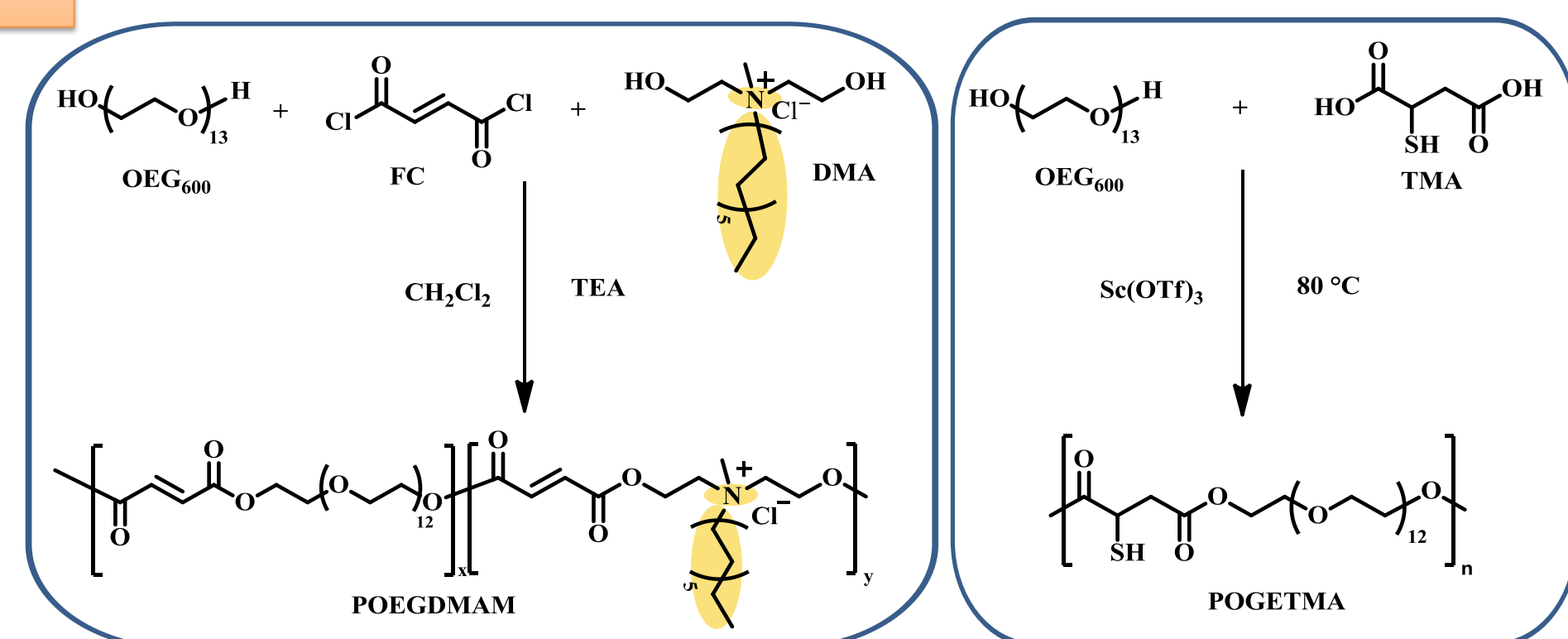


引言

水凝胶是一种能够吸收并保持大量水分的三维网状高分子¹。由于其具有优良的理化性能和生物学特性,如亲水性、生物相容性,因此被广泛应用于生物医学领域,如药物缓释²、组织工程³、医用敷料⁴等。

细菌感染是很多领域面临的一个重要的问题,尤其在生物医学领域,因此抗菌材料的研究得到了广泛的关注⁵。本项工作是通过多双键与多巯基的水溶性聚乙二醇衍生物在人体生理条件下发生硫-烯“点击”化学反应,简易制备了一种新型抗菌水凝胶。

合成



Hydrogel-POEGDMAM
Scheme 1 Preparation of cationic hydrogel

结果与讨论

将低聚乙二醇600 (OEG₆₀₀), 富马酰氯 (FC) 和十二烷基双羟乙基甲基氯化铵(DMA) 进行缩聚反应, 得到含双键和季铵盐的水溶性阳离子聚合物POEGDMAM, 并通过调节 OEG₆₀₀与DMA 的投料比, 合成了一系列季铵盐含量不同的阳离子聚合物; 将OEG₆₀₀与硫代苹果酸 (MSA) 在三氟甲磺酸铊的催化下发生缩聚反应, 得到含多巯基的聚合物POEGMS (Table 1)。

Table 1 Synthesis of “clickable” PEG derivatives with various chemical compositions

Polymer	OEG: DMA (in feed)	OEG: DMA (in polymer)	M _n ^a	PDI ^a
POEGDMAM-0	1:0	1:0	13,300	2.97
POEGDMAM-1	1: 0.125	1: 0.132	12,700	2.64
POEGDMAM-2	1: 0.25	1: 0.239	8,800	2.03
POEGDMAM-3	1: 0.5	1: 0.439	5,600	1.47
POEGMS	-	-	6,500	1.80

^a Measured by GPC using DMF as eluent at 60 °C and calibrated with polymethylmethacrylate standards.

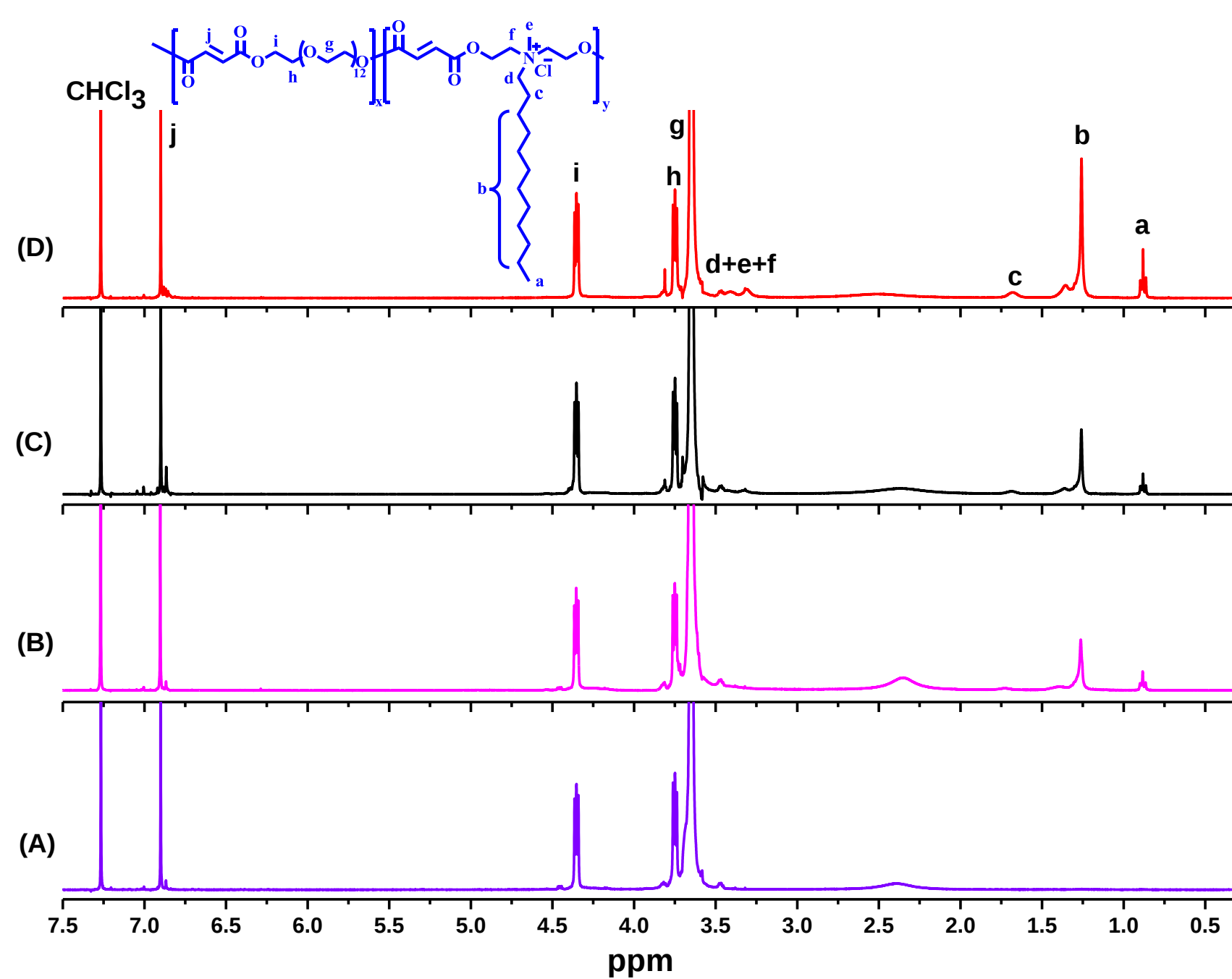


Figure 1 ¹H NMR spectra of A) POEGDMAM-0, B) POEGDMAM-1, C) POEGDMAM-2 and D) POEGDMAM-3.

将POEGDMAM与POEGMS分别溶于磷酸盐缓冲液 (PBS, pH≥7.0)中, 两种溶液按照双键与巯基等摩尔数充分混合, 发生硫-烯“点击”反应, 原位形成了季铵盐型阳离子水凝胶 POEGDMAMG。以凝胶POEGDMAM-2为例, 用红外测试表征此凝胶及其前体 (Figure 2)。

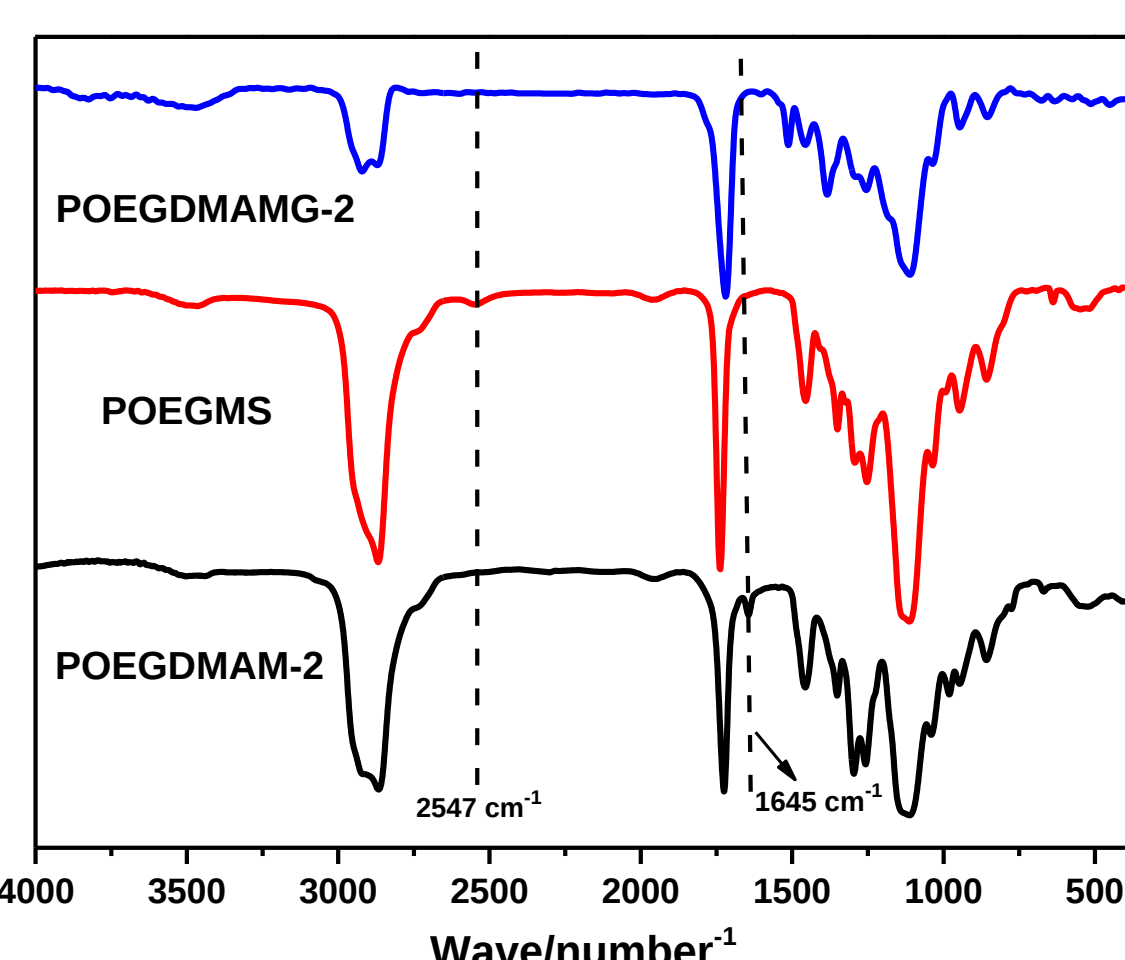


Figure 2 FTIR spectra of POEGDMAMG-2 and its precursors.

Figure 2显示, 在凝胶POEGDMAMG-2的谱图中, 1645 cm⁻¹处双键的吸收峰和 2547 cm⁻¹处巯基的吸收峰均消失了, 说明双键和巯基发生了点击反应, 并基本反应完全。

结果与讨论

通过“试管倒置”法, 详细研究了凝胶形成时间的影响因素, 如OEG/DMA比例、pH值及溶液浓度, 如Figure 3所示。

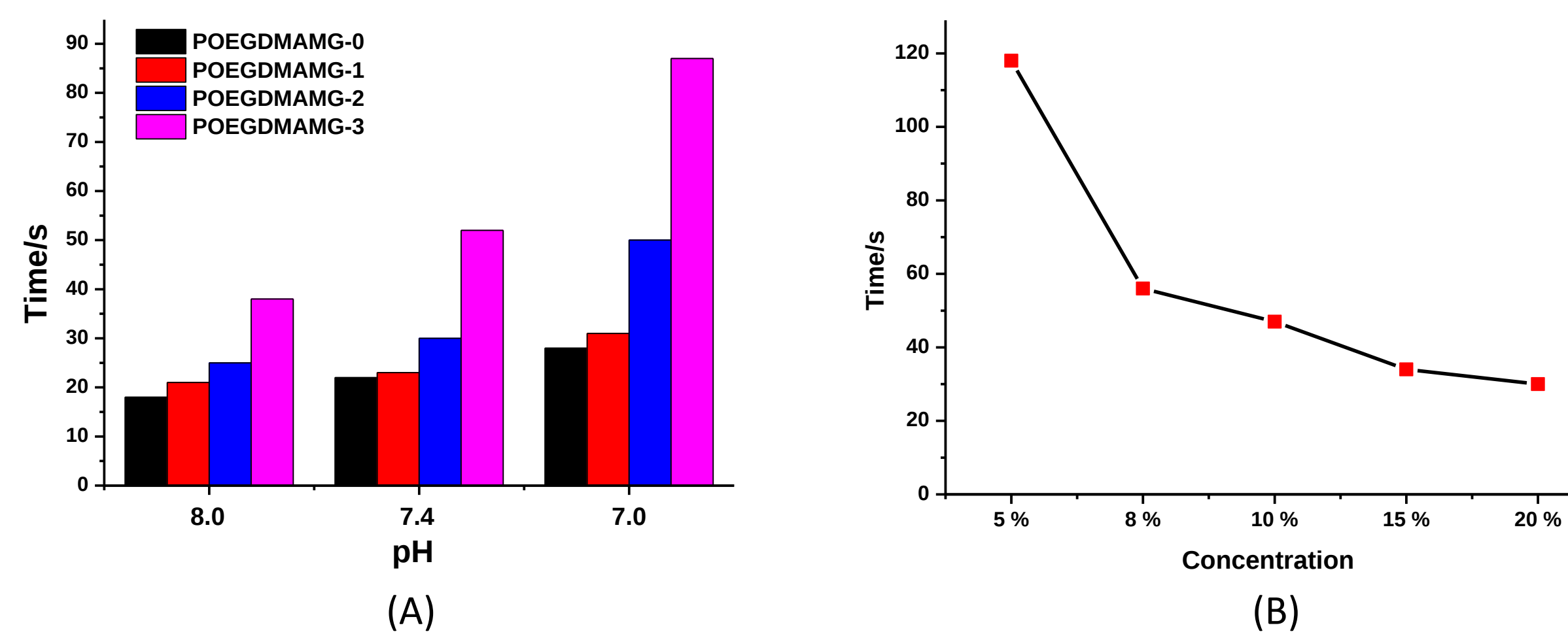


Figure 3 A) Gelation time of POEGDMAMGs with various pH (concentration: 20 %); B) Gelation time of POEGDMAMG-2 with various concentrations (pH=7.4).

溶胀度是水凝胶的一个重要参数, 尤其对于生物材料, 故采用称重法研究了该凝胶的溶胀行为 (Figure 4)。

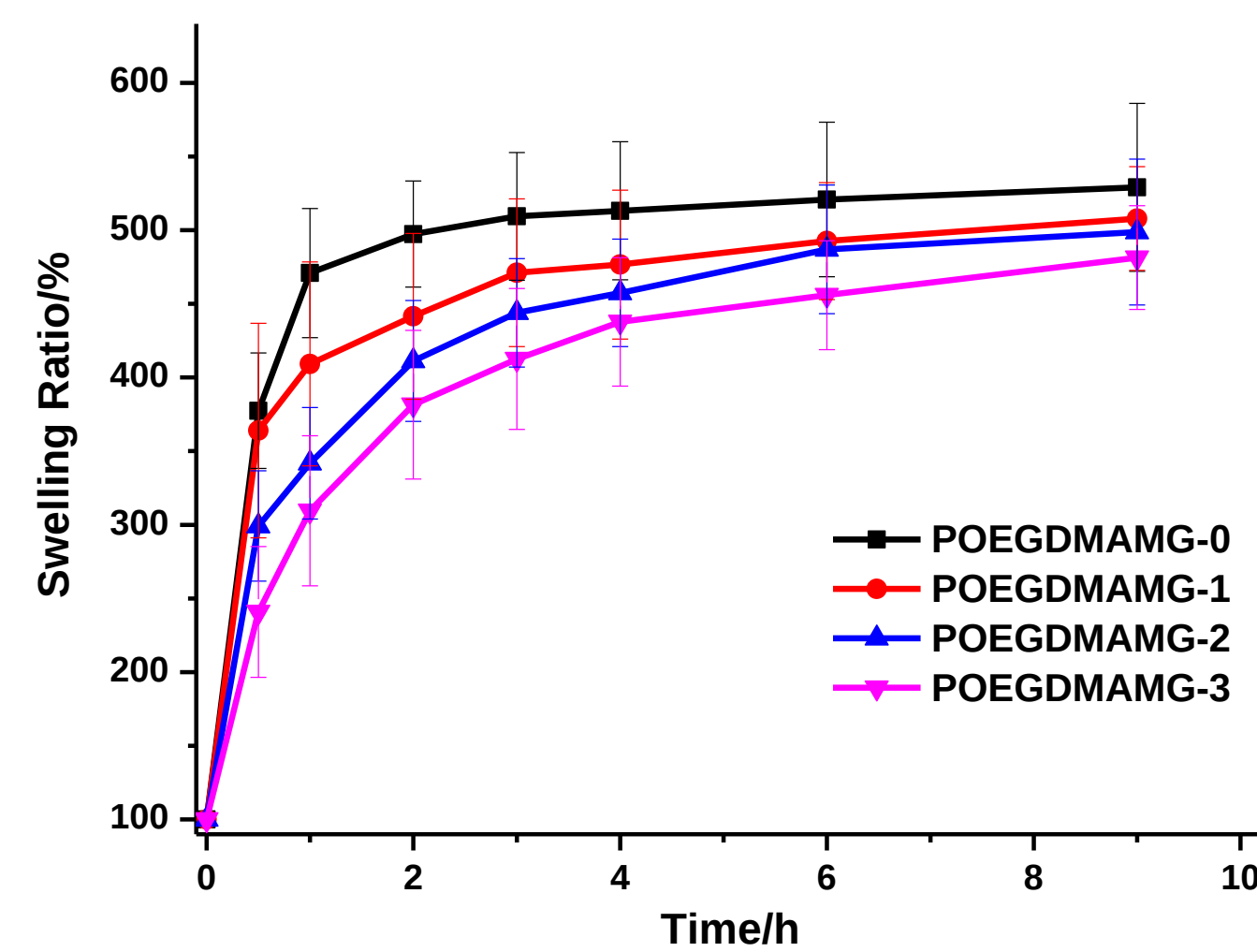


Figure 4 Swelling curves of POEGDMAMGs.

Figure 4是所得水凝胶的溶胀曲线, 所有凝胶基本都在9 h内达到了溶胀平衡。溶胀测试表明该类水凝胶可以保持一定量的水分。

季铵盐类聚合物是一种常见的抗菌剂, 先将阳离子聚合物POEGDMAM的抗菌性能通过光密度法 OD600进行了表征, 如Figure 5所示。

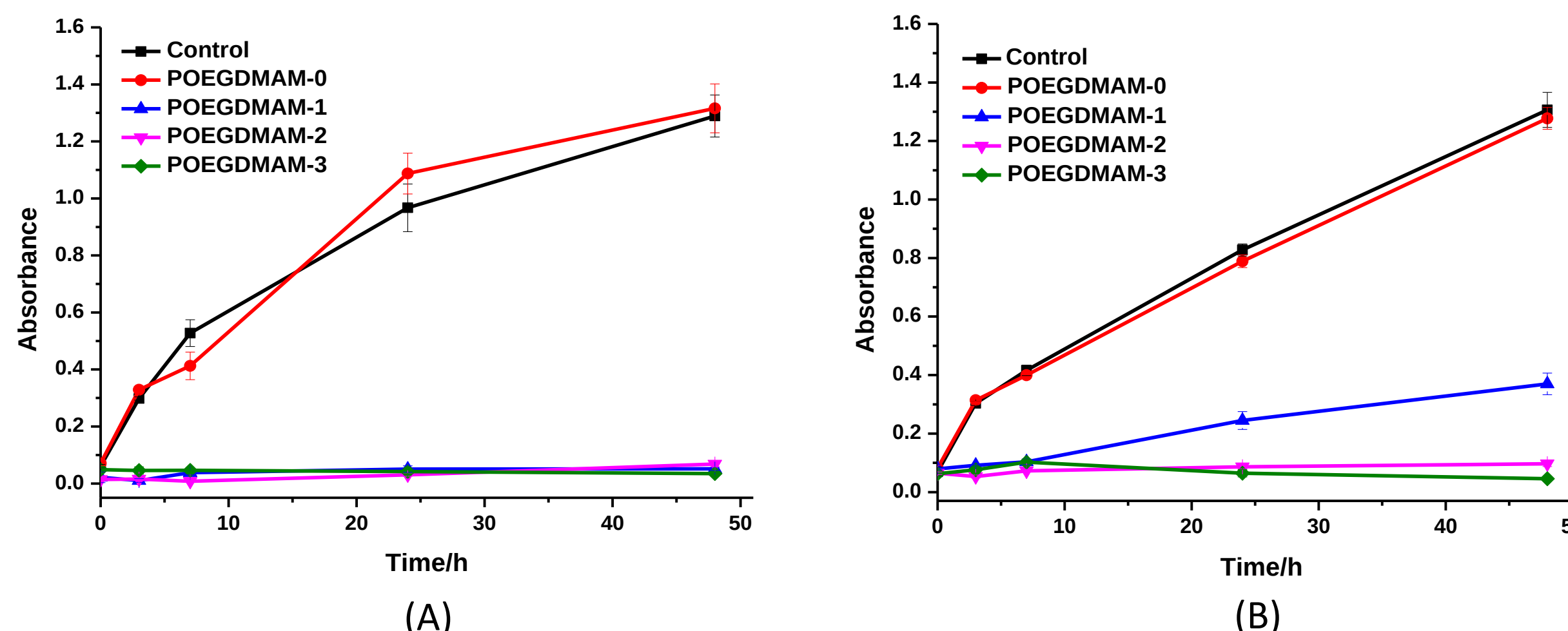


Figure 5 Antibacterial evaluations of POEGDMAMs against A) *S. aureus* and B) *E. coli* by OD600 method.

OD曲线中, 吸光度值越高表明细菌浓度越大, 因此, 从 Figure 5可看出, 与不含季铵盐聚合物和空白组的曲线相比, 含季铵盐的聚合物对金黄色葡萄球菌及大肠杆菌 48 h内均有很好的抗菌作用。

原位形成的阳离子水凝胶, 采用抑菌圈法研究了其抗菌性能, 如Figure 6所示。

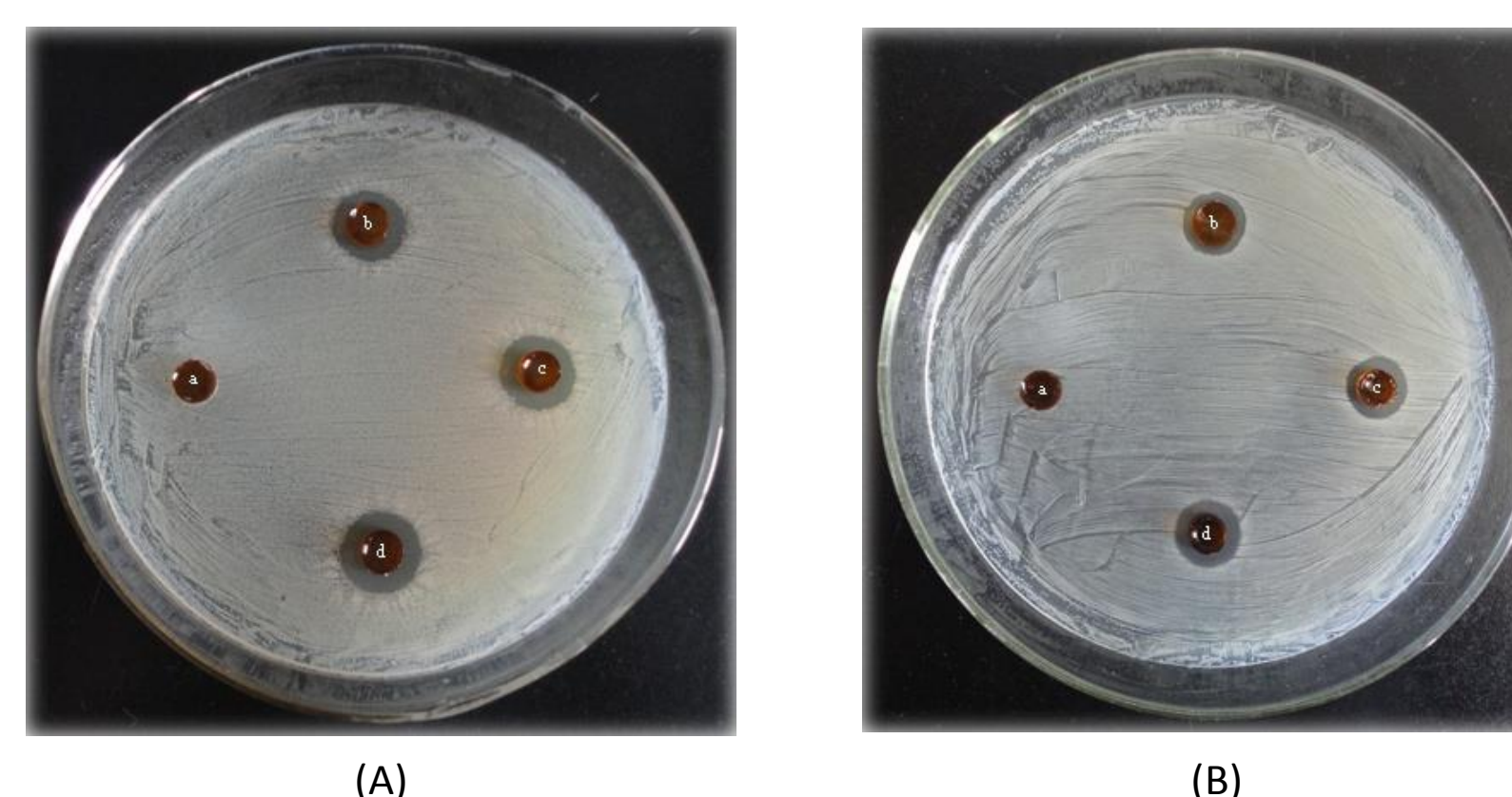


Figure 6 Inhibition zone tests of POEGDMAMGs against (A) *S. aureus* and (B) *E. coli*: (a) POEGDMAMG-0; (b) POEGDMAMG-1; (c) POEGDMAMG-2; (d) POEGDMAMG-3.

从Figure 6可以直观看出, 无论对于金黄色葡萄球菌还是大肠杆菌, 含DMA的水凝胶周围均产生了很明显的抑菌圈, 不含DMA的水凝胶周围未有抑菌圈, 表明此类阳离子水凝胶对金黄色葡萄球菌和大肠杆菌都有很好的抗菌作用。

结论

- 通过硫-烯“点击”反应合成了含季铵盐的阳离子水凝胶;
- 详细研究了该凝胶形成时间的影响因素及其溶胀行为, 发现可通过调节某些参数控制水凝胶的形成时间, 并且该凝胶能够保持一定量的水分;
- 采用OD600法和抑菌圈法研究了水凝胶及其前体的抗菌性能, 研究结果表明此阳离子水凝胶具有良好的抗菌效果, 有望用于生物医学领域。

参考文献

- Y. Li, J. Rodrigues, H. Tomas, *Chem. Soc. Rev.*, 2012, 41, 2193-2221;
- K. Chaturvedi, K. Ganguly, M. N. Nadagouda, T. M. Aminabhavi, *J. Control. Release*, 2013, 165, 129-138;
- X. Shi, J. Zhou, Y. Zhao, L. Li, H. Wu, *Adv. Healthcare Mater.*, 2013, 2, 846-853;
- C. Gong, Q. Wu, Y. Wang, D. Zhang, F. Luo, X. Zhao, Y. Wei, Z. Qian, *Biomaterials*, 2013, 34, 6377-6387;
- Z. Y. Ong, S. J. Gao, Y. Yang, *Adv. Funct. Mater.*, 2013, 23, 3682-3692.

感谢国家自然科学基金(21274121)和国家重点基础研究发展计划(2011CB606001)对本项工作的支持和帮助。