

· 快报 ·

葡萄糖敏感微凝胶的溶胀动力学研究*

邢淑莹 关 英 张拥军**

(南开大学化学学院高分子化学研究所 功能高分子材料教育部重点实验室 天津 300071)

摘 要 通过沉淀聚合法合成了 P(NIPAM-co-AA) 微凝胶, 然后在 EDC 催化下用 3-氨基苯硼酸对微凝胶进行改性, 制备了 P(NIPAM-co-AAPBA) 微凝胶. 红外光谱检测证明改性完全. 改性后的微凝胶仍具有很好的温敏性, 但由于引入疏水的苯硼酸基团, 微凝胶的体积相转变温度大大降低. P(NIPAM-co-AAPBA) 微凝胶具有很好的葡萄糖敏感性, 其粒径随葡萄糖浓度提高而增大, 与此同时, 体系的浊度随葡萄糖浓度提高而减小. 因此可利用浊度法研究由葡萄糖引起的 P(NIPAM-co-AAPBA) 的溶胀动力学. 结果表明, P(NIPAM-co-AAPBA) 微凝胶溶胀平衡所需时间在百秒数量级, 且葡萄糖浓度越高, 体系达到溶胀平衡就越快. 这一结果证明, P(NIPAM-co-AAPBA) 微凝胶确比相同化学结构的宏观凝胶具有更快的响应速度.

关键词 微凝胶, 温度敏感, 葡萄糖敏感, 溶胀动力学

水凝胶是在水中溶胀而不溶解的交联高分子网络, 是介于固体和液体之间的一种物质形式. 环境响应型凝胶是指能对微小的环境变化, 如溶剂组成、温度、pH 值、离子强度等作出响应的特殊凝胶. 当环境发生微小变化时, 这些凝胶可发生显著的可逆溶胀或收缩, 故又称之为智能凝胶. 由于其独特的响应性, 智能水凝胶在药物载体、记忆开关、分离、组织工程等诸多方面具有很好的应用前景. 除了能对温度、pH 值等物理刺激进行响应外, 一些智能水凝胶还能对特定的化学物质, 如葡萄糖^[1, 2]作出响应. Kataoka 等^[1]曾设计制备了以苯硼酸为葡萄糖敏感基元的葡萄糖敏感水凝胶聚(*N*-异丙基丙烯酰胺-co-3-丙烯酰胺基苯硼酸) (P(NIPAM-co-AAPBA)). 这类水凝胶的溶胀度能随葡萄糖浓度的改变而改变, 可望应用于胰岛素可控释放和葡萄糖传感器等领域.

但是传统水凝胶的一些缺点, 如响应速度较慢等, 大大限制了它们的应用. 例如 Kataoka 等^[3]发现, 直径 400 μm 的 P(NIPAM-co-AAPBA) 水凝胶在 5 g/L 葡萄糖溶液中完全溶胀竟要花约 540 min. 根据 Tanaka 和 Fillmore^[4]的溶胀动力学理论, 凝胶的特征溶胀时间与凝胶线性尺度的平方成正比, 与凝胶网络结构的扩散系数成反比. 因此

缩小凝胶的尺寸是提高凝胶响应速度的有效办法. 微凝胶是粒径在几十纳米到几微米之间的水凝胶粒子, 尺寸比宏观凝胶小很多, 根据 Tanaka-Fillmore 理论, 其响应速度应比宏观凝胶快得多. 一些实验数据也支持这一结论. 例如 Lyon 等^[5]用 T-jump 技术研究发现, 加热导致的 PNIPAM 微凝胶的特征收缩时间在纳秒到微妙数量级 (微凝胶粒径约 200 nm). Asher 等^[6]用类似的技术研究了包埋在水凝胶中的 PNIPAM 微凝胶的热致收缩, 得出了类似的结论. 但是由于实验技术的限制, 有关微凝胶溶胀动力学的研究报道不多, 而且研究的都是温度^[5, 6]、pH^[7]等物理刺激导致的溶胀过程. 化学刺激导致的微凝胶溶胀动力学的研究尚鲜见报道.

为了提高葡萄糖敏感水凝胶的响应速度, 我们合成了同样以苯硼酸为葡萄糖敏感基元的 P(NIPAM-co-AAPBA) 微凝胶^[8-10]. 和同样组成的宏观凝胶一样, P(NIPAM-co-AAPBA) 微凝胶也可望用于胰岛素可控释放^[11]和葡萄糖传感器^[12]. 然而 P(NIPAM-co-AAPBA) 微凝胶是否象预期的那样具有快的响应性还没有得到实验的验证. 本文采用浊度法对此进行了初步的研究.

* 2011-02-28 收稿, 2011-03-30 修稿; 科技部国际科技合作项目 (基金号 2007DFA50760) 和国家自然科学基金 (基金号 20974050) 资助项目; ** 通讯联系人, E-mail: yongjunzhang@nankai.edu.cn
doi: 10.3724/SP.J.1105.2011.11055

1 主要原料和试剂

N-异丙基丙烯酰胺 (NIPAM) 购自 Tokyo Chemical Industry Co., Ltd., *N,N*-亚甲基双丙烯酰胺 (BIS) 和 3-氨基苯硼酸半硫酸盐 (APBA) 购自 Alfa Aesar, 丙烯酸 (AA) 购自 Acros, 十二烷基硫酸钠 (SDS) 购自 Sigma-Aldrich, 1-乙基-3-(3-二甲氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐 (EDC) 购自上海精纯化学试剂公司, 过硫酸钾 (KPS) 和 D-(+) 葡萄糖购自天津化学试剂批发公司. NIPAM 在正己烷/丙酮中重结晶. AA 经减压蒸馏.

2 微凝胶的合成

聚(*N*-异丙基丙烯酰胺-*co*-丙烯酸) (P(NIPAM-*co*-AA)) 共聚微凝胶的合成: 1.436 g NIPAM、0.103 g AA、0.043 g BIS 及 0.058 g SDS 溶于 95 mL 去离子水中, 通氮除氧并加热到 70°C, 1 h 后加入 5 mL 0.06 mol/L KPS 引发聚合. 反应在 70°C 下进行 5 h, 反应产物透析 2 周.

P(NIPAM-*co*-AAPBA) 微凝胶的合成: 冰水浴中, 将 0.233 g APBA 和 0.239 g EDC 溶于 45 mL 去离子水, 搅拌下滴加 5 mL P(NIPAM-*co*-AA) 微凝胶. 在冰水浴中继续反应 4 h. 反应产物透析 3

天.

3 微凝胶表征

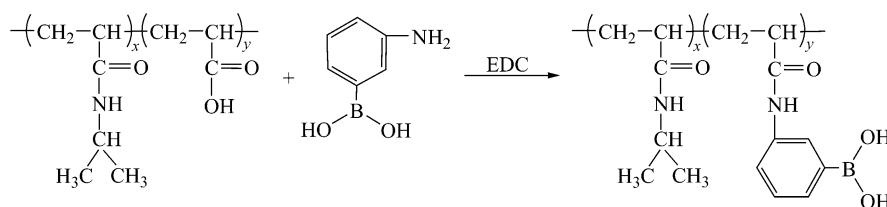
微凝胶的红外光谱用 Bio-Rad FTS-6000 红外光谱仪测定. 在 Brookhaven 90Plus 激光粒度仪上用动态光散射法测定微凝胶的流体力学半径 R_h . 散射角为 90°.

4 溶胀动力学测定

预先配置 1 mol/L 的 D-(+) -葡萄糖溶液, 放置 24 h 以上, 以确保溶液中葡萄糖分子的构象变化达到平衡. 移取 2.5 mL P(NIPAM-*co*-AAPBA) 微凝胶加入到比色皿中, 用微量注射器取预定体积葡萄糖, 快速加入并搅拌, 监测样品浊度 (以 600 nm 处吸光度表示) 随时间的变化. 样品温度通过恒温水浴控制在 25°C.

5 结果

本文用两步法合成含有苯硼酸基团的 P(NIPAM-*co*-AAPBA) 微凝胶, 即先通过沉淀聚合合成 P(NIPAM-*co*-AA) 微凝胶, 然后在 EDC 的催化下将苯硼酸基团引入微凝胶. P(NIPAM-*co*-AAPBA) 微凝胶合成路线如下:



根据文献报道^[13], P(NIPAM-*co*-AA) 微凝胶中 NIPAM 与 AA 单元的摩尔比与投料比相同. 本文单体 NIPAM 与 AA 的摩尔比为 9:1, 因此生成的 P(NIPAM-*co*-AA) 微凝胶中 AA 单元的含量为 10 mol%. 图 1 所示的是改性前后微凝胶的红外光谱图. 改性前的微凝胶在 1711 cm^{-1} 处的吸收峰可归属为羧酸中羰基的振动吸收峰^[14], 改性后此峰完全消失, 表明微凝胶中的羧基几乎全部参与了反应. 据此可以推断, P(NIPAM-*co*-AAPBA) 微凝胶中苯硼酸基团的含量约为 10 mol%.

PNIPAM 类微凝胶具有温敏性, 在较低温度下高度溶胀, 当温度升高到一定温度则发生明显的塌缩. 改性前后两种微凝胶的温敏行为如图 2 所示. 改性前的 P(NIPAM-*co*-AA) 微凝胶体积相转变温度约为 30°C, 改性后体积相转变温度降低至约 19°C. 这是由于较为亲水的丙烯酸单元被较

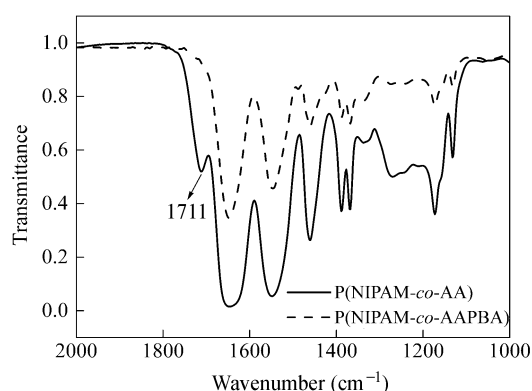


Fig. 1 FTIR spectra of the dried P(NIPAM-*co*-AA) microgel and the corresponding P(NIPAM-*co*-AAPBA) microgel

为疏水的 3-丙烯酰胺基苯硼酸单元取代的结果. 从图 2 还可以看到, 当两种微凝胶都处于完全溶胀状态时, 其粒径接近. 都处于完全收缩状态时其

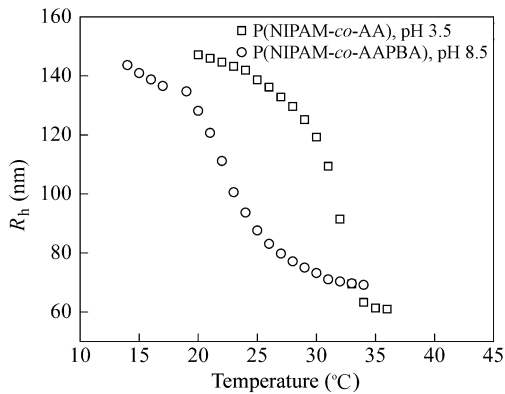


Fig. 2 Hydrodynamic radii (R_h) of the parent P(NIPAM-co-AA) microgels and the corresponding P(NIPAM-co-AAPBA) microgels measured at various temperature

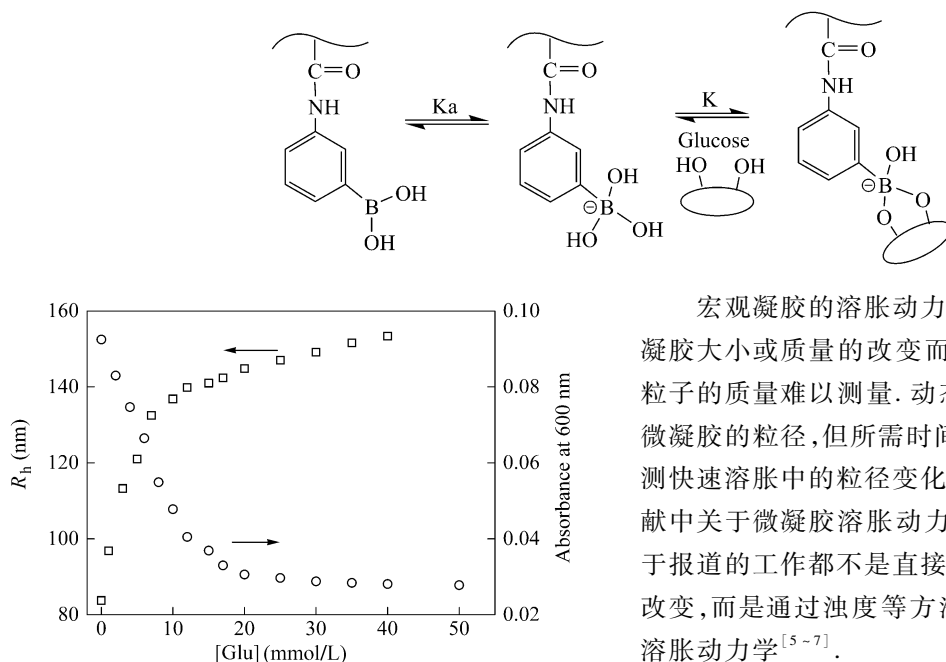


Fig. 3 The hydrodynamic radii (R_h) (\square) and turbidity (\circ) of 0.015 wt% P(NIPAM-co-AAPBA) microgel dispersion in 0.020 mol/L pH 8.5 phosphate buffer containing various concentrations of glucose
 $T = 25^\circ\text{C}$

在葡萄糖存在条件下,更多的苯硼酸基团从疏水的非离子态转化为亲水的、带负电荷的苯硼酸酯,因此微凝胶溶胀度增大.图3还显示P(NIPAM-co-AAPBA)微凝胶葡萄糖敏感性的另一个表现,即随着葡萄糖浓度的升高,体系的浊度随之降低.这是由于随着微凝胶的溶胀,微凝胶中水的含量升高,导致微凝胶粒子的折光指数减小,对光的散射能力下降.

粒径也比较接近.在常温(25°C)下,P(NIPAM-co-AA)微凝胶处于比较溶胀的状态,其流体力学半径为约139 nm,而P(NIPAM-co-AAPBA)微凝胶则处于比较塌缩的状态,其流体力学半径为约88 nm.

由于苯硼酸基团的引入,P(NIPAM-co-AAPBA)微凝胶显示出明显的葡萄糖响应性.图3所示为 25°C 下pH 8.5磷酸缓冲液中P(NIPAM-co-AAPBA)微凝胶的粒径随着葡萄糖浓度变化的情况.可以看到,随着葡萄糖浓度增加,P(NIPAM-co-AAPBA)微凝胶的粒径增大,亦即P(NIPAM-co-AAPBA)微凝胶的溶胀度随着葡萄糖浓度增加而增大.P(NIPAM-co-AAPBA)微凝胶的葡萄糖敏感性是由于苯硼酸基团与葡萄糖分子结合的结果:

宏观凝胶的溶胀动力学可以方便地通过测量凝胶大小或质量的改变而进行研究.然而微凝胶粒子的质量难以测量.动态光散射虽可用于测量微凝胶的粒径,但所需时间较长,因此难以用于监测快速溶胀中的粒径变化.由于实验上的困难,文献中关于微凝胶溶胀动力学的研究并不多见.见于报道的工作都不是直接监测凝胶大小或质量的改变,而是通过浊度等方法间接地研究微凝胶的溶胀动力学^[5-7].

上述浊度实验为我们利用浊度法研究P(NIPAM-co-AAPBA)微凝胶的溶胀动力学提供了基础.图4所示为在不同葡萄糖浓度下P(NIPAM-co-AAPBA)微凝胶溶液相对浊度随时间的变化.可以看到,随着葡萄糖浓度的增加,体系浊度下降更多.这与图3中的结果是一致的.另一方面,随着葡萄糖浓度增加,体系达到溶胀平衡所需时间减少.总体上来说体系达到溶胀平衡所需时间在 10^2 秒数量级.

水凝胶溶胀动力学常用单指数公式 $A = A_0 + B \exp(-t/\tau_{sw})$ 进行拟合,其中 τ_{sw} 为凝胶的特征溶胀时间.如图4所示,P(NIPAM-co-AAPBA)微凝胶的溶胀动力学曲线也能很好地用此公式拟

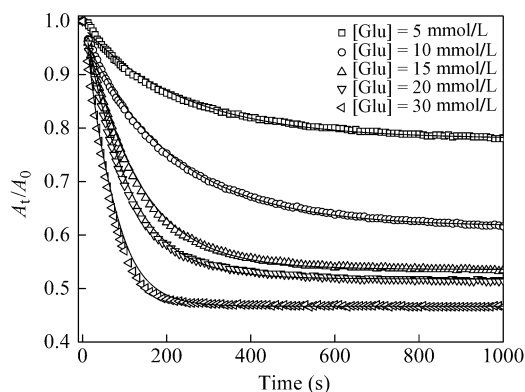


Fig. 4 Relative turbidity of 0.015 wt% P(NIPAM-co-AAPBA) microgel dispersion changes with time upon addition of glucose

The media were 0.020 mol/L pH 8.5 phosphate buffer; $T = 25^\circ\text{C}$; The solid lines are the best single exponential fits to the data

合. 据此我们可得到葡萄糖浓度为 5、10、15、20 和 30 mmol/L 时, 微凝胶的特征溶胀时间分别为 $(223.9 \pm 9.5)\text{ s}$ 、 $(169.0 \pm 1.7)\text{ s}$ 、 $(122.0 \pm 2.3)\text{ s}$ 、 $(100.1 \pm 2.9)\text{ s}$ 、 $(59.2 \pm 2.0)\text{ s}$.

如前所述, 直径 $400\ \mu\text{m}$ 的 P(NIPAM-co-AAPBA) 水凝胶在葡萄糖溶液中完全溶胀需约 $540\ \text{min}^{[3]}$. 和这一结果相比, P(NIPAM-co-

AAPBA) 微凝胶的响应速度确如预期的那样要快得多. 显然这应归因于 P(NIPAM-co-AAPBA) 微凝胶较小的粒径. 但另一方面, 和用 T-jump 技术测得的 PNIPAM 微凝胶的热致收缩相比, 葡萄糖导致的 P(NIPAM-co-AAPBA) 微凝胶的溶胀则要慢得多^[5, 6]. 其中的原因尚待进一步的研究.

6 结论

通过两步法合成了 P(NIPAM-co-AAPBA) 微凝胶, 即先用沉淀聚合法合成 P(NIPAM-co-AA) 微凝胶, 然后在 EDC 催化下用 3-氨基苯硼酸对微凝胶进行改性, 得到 P(NIPAM-co-AAPBA) 微凝胶. 改性前的微凝胶体积相转变温度约为 30°C , 改性后降低至约 19°C . P(NIPAM-co-AAPBA) 微凝胶的葡萄糖敏感性体现在两个方面. 一方面, 微凝胶粒径随葡萄糖浓度增加而增大, 另一方面, 微凝胶溶液的浊度随葡萄糖浓度提高而减小. 据此我们用浊度法研究了由葡萄糖引起的 P(NIPAM-co-AAPBA) 的溶胀动力学. 结果表明, P(NIPAM-co-AAPBA) 微凝胶溶胀平衡所需时间在 10^2 秒数量级, 且葡萄糖浓度越高, 微凝胶的溶胀速度就越快. 这一结果证明, P(NIPAM-co-AAPBA) 微凝胶确比相同化学结构的宏观凝胶具有更快的响应速度.

REFERENCES

- 1 Kataoka K, Miyazaki H, Bunya M, Okano T, Sakurai Y. *J Am Chem Soc*, 1998, 120:12694 ~ 12695
- 2 Liu Zhiling(刘志玲), Zhang Li(张力), Hong Ting(洪挺), Cai Qing(蔡晴), Jin Riguang(金日光). *Acta Polymerica Sinica(高分子学报)*, 2010, (3):340 ~ 346
- 3 Matsumoto A, Kurata T, Shiino D, Kataoka K. *Macromolecules*, 2004, 37:1502 ~ 1510
- 4 Tanaka T, Fillmore D J. *J Chem Phys*, 1979, 70:1214 ~ 1218
- 5 Wang J P, Gan DJ, Lyon L A, El-Sayed M A. *J Am Chem Soc*, 2001, 123:11284 ~ 11289
- 6 Reese C E, Mikhonin A V, Kamenjicki M, Tikhonov A, Asher S A. *J Am Chem Soc*, 2004, 126:1493 ~ 1496
- 7 Yin J, Dupin D, Li J F, Armes S P, Liu S Y. *Langmuir*, 2008, 24:9334 ~ 9340
- 8 Zhang Y J, Guan Y, Zhou S Q. *Biomacromolecules*, 2006, 7:3196 ~ 3201
- 9 Zhang Y J, Guan Y, Zhou S Q. *Biomacromolecules*, 2007, 8:3842 ~ 3847
- 10 Guan Ying(关英), Luo Qiaofang(罗巧芳), Zhang Yongjun(张拥军). *Acta Polymerica Sinica(高分子学报)*, 2010, (3):280 ~ 284
- 11 Liu P X, Luo Q F, Guan Y, Zhang Y J. *Polymer*, 2010, 51:2668 ~ 2675
- 12 Liu Y, Zhang Y J, Guan Y. *Chem Commun*, 2009, 1867 ~ 1869
- 13 Christensen M L, Keiding K. *Colloid Surface A*, 2005, 252:61 ~ 69
- 14 Silverstein R M, Webster F X, Kiemle D J. *Spectrometric Identification of Organic Compounds*. 7th ed. New York: John Wiley & Sons, Inc, 2005. 95 ~ 96

SWELLING KINETICS OF P(NIPAM-*co*-AAPBA) MICROGEL IN GLUCOSE SOLUTION

XING Shuying, GUAN Ying, ZHANG Yongjun

(Key Laboratory of Functional Polymer Materials, Ministry of Education, Institute of Polymer Chemistry,
College of Chemistry, Nankai University, Tianjin 300071)

Abstract Poly(*N*-isopropylacrylamide-*co*-acrylic acid) (P(NIPAM-*co*-AA)) microgel was synthesized by precipitation polymerization. Poly(*N*-isopropylacrylamide-*co*-3-acrylamidophenylboronic acid) (P(NIPAM-*co*-AAPBA)) microgel was obtained by the modification of P(NIPAM-*co*-AA) microgel with 3-aminophenylboronic acid under 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl) carbodiimide (EDC) catalysis. Almost complete conversion of the carboxylic groups in P(NIPAM-*co*-AA) microgel was confirmed by the disappearance of the peak at 1711 cm^{-1} in FTIR spectra. Both microgels are thermosensitive, however, the volume phase transition temperature of P(NIPAM-*co*-AAPBA) microgel is much lower than that of P(NIPAM-*co*-AA) microgel, as a result of the introduction of hydrophobic phenylboronic acid groups. The P(NIPAM-*co*-AAPBA) microgel exhibits good glucose-sensitivity, as its size increases with increasing glucose concentration. The increasing glucose concentration also results in a decrease in the turbidity of the microgel dispersion, which makes it possible to trace the kinetics of the glucose-induced swelling by turbidity. The kinetic curves were fitted with single-exponential function and the corresponding characteristic swelling times were obtained. The time required for the system to reach swelling equilibrium is on the magnitude of 10^2 s. The swelling rate increases with increasing glucose concentration. Compared with the macroscopic hydrogel with same composition, the glucose-induced swelling of P(NIPAM-*co*-AAPBA) microgel is much faster. However, compared with the swelling of PNIPAM microgels induced by temperature, the glucose-induced swelling is much slower.

Keywords Microgel, Thermosensitive, Glucose-sensitive, Swelling kinetics