

PEG 作为成孔剂对聚(*N*-异丙基丙烯酰胺-*co*-丙烯酸) 水凝胶性能的影响*

张建涛 黄世文 薛亚楠 卓仁禧**

(武汉大学化学与分子科学学院 生物医用高分子材料教育部重点实验室 武汉 430072)

摘 要 以 PEG400, 1000, 6000 为成孔剂, 合成了一系列聚(*N*-异丙基丙烯酰胺-*co*-丙烯酸)水凝胶, 研究了成孔剂分子量和数量对凝胶性能的影响. 结果表明, 聚乙二醇(PEG)分子充当成孔剂, 不参与反应. PEG 分子量越大, 投料越多, 所得凝胶孔的孔径越大, 孔数目越多, 在室温时可以容纳更多的水分子, 因而溶胀率也越大. 凝胶的大孔结构有利于水分子的进出, 所以响应速率比普通共聚凝胶快. 随着 PEG 分子量增大, 孔数目增多, 响应速率相应变快.

关键词 温度敏感, 聚(*N*-异丙基丙烯酰胺), 聚丙烯酸, 水凝胶, 大孔, 聚乙二醇

聚(*N*-异丙基丙烯酰胺)(PNIPA)对温度变化具有敏感性, 室温下溶于水中, 高分子链充分伸展, 当温度升高到约 33℃ 以上时, 高分子链卷曲聚集, 从水溶液中沉淀出来, 该温度称为相变温度(T_c)或较低临界溶解温度(lower critical solution temperature, LCST)^[1-5]. 交联 PNIPA 水凝胶在低温下吸水溶胀, 温度高于 LCST 时体积收缩, 失去大量水分, 发生剧烈相变. 这种独特的溶胀性能广泛应用于生物医用和生物技术领域, 如药物控制释放^[6,7]、固定化酶^[8]、分析分离^[9]等.

将室温下溶胀的 PNIPA 凝胶转移到温度高于 LCST 的水中, 凝胶表面首先发生相分离, 形成致密表层, 阻碍水分子释放, 导致凝胶响应速率非常慢. 人们采取一系列方法制备快速响应 PNIPA 水凝胶, 如相分离法^[1,10,11]、引入动态接枝链^[12,13]、冷冻处理^[14]、形成互穿结构^[15,16]等. 以碳酸钙、硅胶为致孔剂^[17,18]也用于制备大孔 PNIPA 凝胶. 用这些方法制备的 PNIPA 凝胶相变温度和普通 PNIPA 凝胶一样, 在 33℃ 左右, 不能满足人体 37℃ 的要求. 通过和亲水单体共聚可以提高 PNIPA 凝胶的 LCST, 但是降低凝胶的温度敏感性. 因此需要制备既有合适相变温度又有快速响应性能的温度敏感水凝胶.

前文中^[19], 我们以 PEG6000 为成孔剂, 制备了具有快速响应性能的大孔温敏水凝胶. 本文以

不同分子量 PEG 为成孔剂, 合成了系列 NIPA 和丙烯酸的共聚凝胶, 研究了成孔剂分子量及成孔剂浓度对凝胶结构, 溶胀性能和响应速率的影响.

1 实验部分

1.1 试剂

N-异丙基丙烯酰胺(NIPA)购自美国 Aldrich 公司, 使用前以正己烷/甲苯重结晶; 丙烯酸(AA, 分析纯), 购自上海医药公司, 使用前重蒸; 聚乙二醇 400, 1000, 6000 (PEG400, 1000, 6000), *N*, *N'*-亚甲基双丙烯酰胺(BIS), 过硫酸铵(APS)和 *N*, *N'*, *N'*-四甲基乙二胺(TEMED)等均为分析纯试剂.

1.2 聚(*N*-异丙基丙烯酰胺-*co*-丙烯酸) [P(NIPA-*co*-AA)]水凝胶的合成

合成条件和我们前文报道的类似^[19], 将一定量的单体(NIPA, AA)、交联剂(BIS)和成孔剂(PEG)溶于 2 mL 水中, 以 APS 和 TEMED 氧化还原引发体系于 20℃ 引发聚合反应 24 h. 反应完成后, 取出凝胶, 用蒸馏水浸泡 3 天, 其间每隔几小时更换蒸馏水除去成孔剂和未反应的单体. 凝胶合成条件及样品编号见表 1.

1.3 水凝胶的结构表征

将室温下溶胀的水凝胶真空干燥, 和 KBr 研磨压片, 测定其在 400 ~ 4000 cm^{-1} 范围内的红外

* 2004-12-13 收稿, 2005-04-05 修稿; 国家重点基础研究发展规划项目(项目号 G1999064703)和国家自然科学基金(基金号 20204009)资助项目; ** 通讯联系人, E-mail: pibmp@public.wh.hb.cn

光谱.凝胶的红外光谱使用 PerkinElmer-2 红外光谱仪测定.将室温下溶胀的凝胶冻干,表面喷金处理后,使用 Hitachi650 扫描电子显微镜观察凝胶的微观结构.

Table 1 Feed compositions and samples ID of P (NIPA-*co*-AA) hydrogels^a

Sample ID	Composition			
	AA(μL)	PEG400(mg)	PEG1000(mg)	PEG6000(mg)
PNIPA(PNH0)	0	0	0	0
PNA ₀	1	0	0	0
PNA ₄₀₀ 150	1	150	0	0
PNA ₁₀₀₀ 150	1	0	150	0
PNA ₆₀₀₀ 20	1	0	0	20
PNA ₆₀₀₀ 80	1	0	0	80
PNA ₆₀₀₀ 150	1	0	0	150
PNA ₆₀₀₀ 300	1	0	0	300
PNH ₆₀₀₀ 20	0	0	0	20
PNH ₆₀₀₀ 80	0	0	0	80
PNH ₆₀₀₀ 150	0	0	0	150

^a The amounts of NIPA and BIS are 100 mg and 3 mg, respectively.

1.4 水凝胶的溶胀性质

水凝胶的平衡溶胀率(*SR*)定义为 $SR = (W_s - W_d)/W_d$.在 25℃ 至 46℃ 范围内,将水凝胶置于不同温度的蒸馏水中充分溶胀,取出凝胶,用湿润的滤纸擦去表面水分,测定凝胶的湿重 W_s .将凝胶真空干燥,称量干重 W_d ,计算 *SR*.将室温下充分溶胀的凝胶快速转移到 60℃ 的热水中,记录不同时刻的凝胶重量,测定水凝胶的退溶胀动力学,水保留率(*WR*)定义为 $WR = 100 \times (W_t - W_d)/(W_s - W_d)$, W_t 是某一时刻凝胶的重量, W_s , W_d 同上.

2 结果与讨论

2.1 水凝胶的合成

APS 广泛用于水相自由基聚合,TEMED 作为促进剂用于加快聚合反应的进行.加入引发剂后,凝胶很快形成,聚合 24 h 使单体充分聚合.加入的 PEG 分子仅充当凝胶网络孔洞的模板,并不参与聚合反应,反应完成后易于用水洗出,孔洞保留在凝胶网络内.前文报道了应用 PEG6000 为成孔剂,合成 P(NIPA-*co*-AA)凝胶,研究了凝胶的响应性能^[19].为了研究不同分子量 PEG 和不同成孔剂用量对凝胶性能的影响,本文选择 PEG400, PEG1000 和 PEG6000 作为成孔剂合成一系列 P (NIPA-*co*-AA)凝胶如表 1 所示.所得凝胶均呈透

明状,说明反应溶剂是所得高分子链的良溶剂,没有发生相分离.

2.2 水凝胶的红外光谱

水凝胶的红外光谱见图 1. P(NIPA-*co*-AA)凝胶的红外吸收和普通 PNIPA 凝胶非常类似,3200 ~ 3600 cm^{-1} 为 OH 和 NH 的伸缩振动,2800 ~ 3000 cm^{-1} 为聚合物主链饱和碳氢的振动吸收,1649 cm^{-1} 为酰胺 I 带,属于 C=O 双键伸缩振动,1546 cm^{-1} 为酰胺 II 带,属于 N—H 的摇摆振动,1387 和 1459 cm^{-1} 为—CH(CH₃)₂ 的吸收峰. AA 的羰基吸收和 NIPA 的羰基吸收重合.在 1050 ~ 1150 cm^{-1} 没有观察到典型的 C—O—C 吸收,说明 PEG 分子仅在聚合交联过程中充当成孔剂,没有参与反应,反应后被除去.

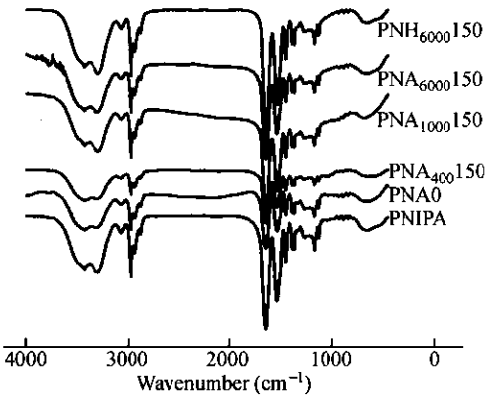


Fig. 1 IR spectra of porous P(NIPA-*co*-AA) hydrogels

2.3 水凝胶的表面形貌分析

图 2 是水凝胶的扫描电镜照片,从照片可看出 PNA0 凝胶的表面比较致密,没有明显的大孔结构.成孔剂 PEG 分子量对凝胶的结构有明显的影 响,分子量越大,孔状结构越明显,孔径越大^[20].PEG400 和 1000 的分子量较小, PNA₄₀₀150 和 PNA₁₀₀₀150 的表面有一些非连续的孔,但并不明显.加入 PEG6000 制得的凝胶具有明显的大孔结构,加入的 PEG 量越多,孔径越大.合成 PNA₆₀₀₀20 加入的 PEG 的量较少,所得凝胶的孔径较小;合成 PNA₆₀₀₀150, PNA₆₀₀₀300 时,加入的 PEG 较多,孔状结构非常明显.

2.4 水凝胶的溶胀率

PNIPA 链上有亲水的酰胺基团(—CONH—)和疏水的异丙基(—CH(CH₃)₂),在 PNIPA 凝胶网络内存在一个亲水/疏水平衡,水分子与高分子链上亲水基团间的氢键以及高分子链之间的氢键协

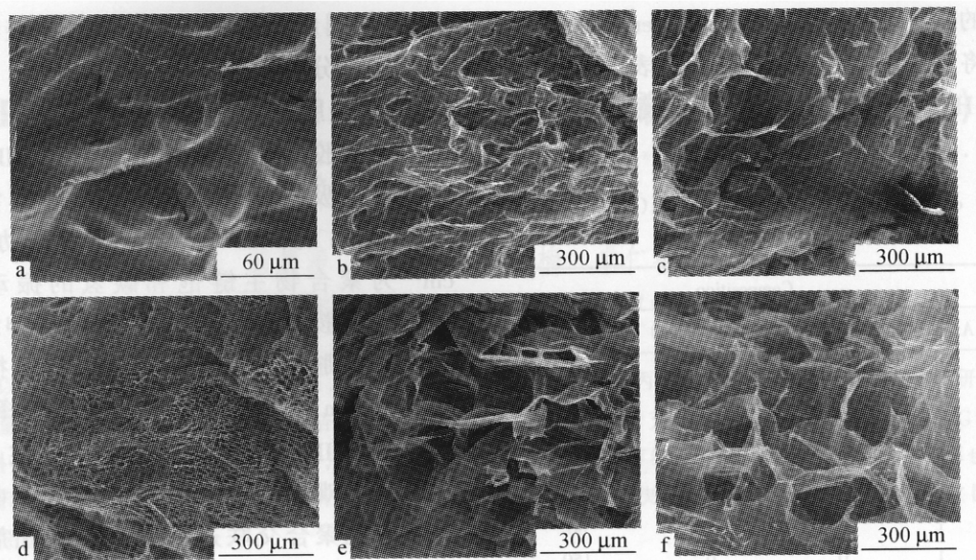


Fig. 2 SEM micrographs of the conventional and porous P(NIPA-co-AA) hydrogels

a) PNA0; b) PNA₄₀₀150; c) PNA₁₀₀₀150; d) PNA₆₀₀₀20; e) PNA₆₀₀₀150; f) PNA₆₀₀₀300

同作用使 PNIPA 链在室温下可以很好地溶于水^[21,22]. AA 是一种亲水性单体, 将 AA 引入 PNIPA 凝胶网络大大提高了亲水/疏水比, 高分子链上的羧基和水分子之间强的氢键作用使凝胶网络的亲水性显著增加, 所以室温时 PNA0 的 SR 值比 PNIPA 大得多. 加入成孔剂对凝胶 SR 有显著的影响. 图 3 是含 AA 的普通和大孔 PNA 水凝胶的 SR 对温度的关系图, 从图 3 可见, PEG 分子量越大, SR 越大, 这是因为分子量大的 PEG 导致凝胶的孔径大, 可以容纳更多的水分子. 我们研究了成孔剂的用量对凝胶室温下的溶胀率的影响, 图 4 为加入不同量 PEG6000 合成的不含 AA 的凝胶 (PNH) 和含 AA 的凝胶 (PNA) 的平衡溶胀率比较图, 可以观察到, 随着 PEG6000 量的增多, 两类凝胶的 SR 均变大, 且 PNA 的 SR 都比相应的 PNH 大. 成孔剂量的增加会使孔的数目增多, 孔径变大, 可以保存更多的水分子, 因而 SR 随 PEG6000 量的增加而增加. PNA 中含亲水的 AA 组分, 导致 PNA 凝胶的亲水性比 PNH 凝胶强, 所以其 SR 值大.

吸水溶胀是水凝胶的特性, SR 和温度的关系曲线可以说明水凝胶的温度敏感性. 从图 3 可以看出, 室温下凝胶的 SR 比较高, 随着温度的升高, SR 逐渐降低. 当温度升高到 33℃ 时, PNIPA 凝胶的 SR 急剧降低, 该温度为 PNIPA 凝胶的 LCST. 对于 PNA 凝胶, 在 37℃ 左右时, 凝胶收缩失水, SR 急剧下降, 该温度为 PNA 凝胶的相变温度 (LCST). 当温度上升到 LCST 以上时, 凝胶的 SR

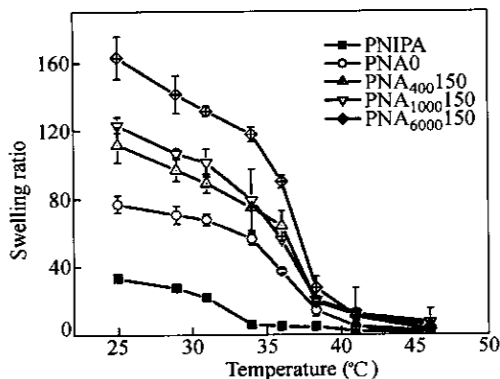


Fig. 3 Temperature dependence of the swelling ratio of the conventional and porous P(NIPA-co-AA) hydrogels in the temperature range from 25 to 46℃

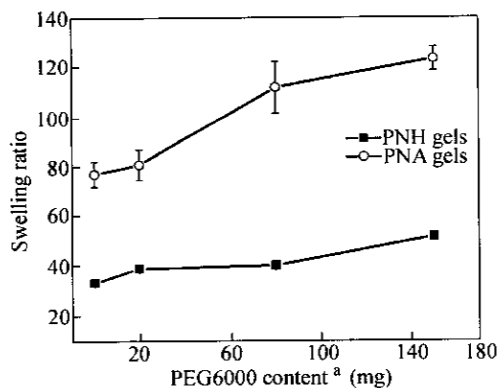


Fig. 4 Swelling ratio of the porous PNIPA and P(NIPA-co-AA) hydrogels at room temperature (25℃)

* based on the feed composition

均比较小, 各样品差别不大. 图 5 显示了成孔剂的

用量对凝胶温度敏感性的影响. 尽管室温时凝胶的 SR 有所不同, 但它们的相变温度相同, 在 37℃ 左右.

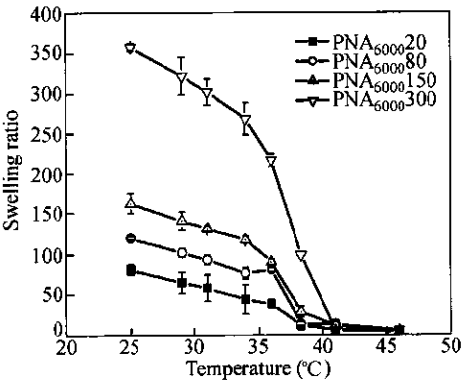


Fig. 5 Temperature dependence of the porous P(NIPA-*co*-AA) hydrogels in the temperature range from 25 to 46℃, using different amount PEG6000 as pore-forming agent

PNIPA 高分子由于氢键协同作用可以在室温下很好地溶于水中, 外界温度升高到 LCST 时, 氢键作用被破坏, 疏水作用占主导地位, 凝胶开始收缩失水, 发生相转变. 前文报道过^[19], 质量比为 4% 的 AA 引入 PNIPA 凝胶可使其 LCST 上升到 50℃, 使凝胶 LCST 升高到 37℃ 仅需质量比为 1% 的 AA, 本文选择 1% AA 研究其它因素对凝胶性能的影响. 引入亲水单体 AA, 大大提高了凝胶的亲水/疏水比, 使疏水基团周围的水合水分子的数目减少, 导致相变的疏水驱动力降低, 在 PNA 凝胶网络中, 需要更高的能量才能打破亲水/疏水平衡, 因此它们的 LCST 比 PNIPA 凝胶高. 凝胶的 LCST 由化学组成决定, PEG 分子仅充当成孔分子, 凝胶形成后, PEG 被洗出, 这些凝胶的化学组成相同, 因此它们的 LCST 也相同. 当温度升高到 LCST 以上时, 水凝胶充分收缩, 凝胶网络处于紧缩状态, 吸水率均比较低, 它们的 SR 差别不大.

2.5 水凝胶的退溶胀动力学

不同分子量的 PEG 对凝胶退溶胀动力学的影响见图 6. 从图中可以看出, PNIPA 凝胶的收缩速率最慢, 40 min 时仅收缩失水 46%, PNA0, PNA₄₀₀ 150, PNA₁₀₀₀ 150, PNA₆₀₀₀ 150 分别收缩失水 54%, 69%, 79%, 98%, 加入成孔剂可以提高水凝胶的响应速率, 成孔剂分子量越大, 凝胶的响应速率越快.

当室温下溶胀的 PNIPA 凝胶转移到热水中时, 凝胶表面首先接触高温, 发生相分离、收缩, 并在表层形成一致密层, 由于受累积扩散控制, 凝胶

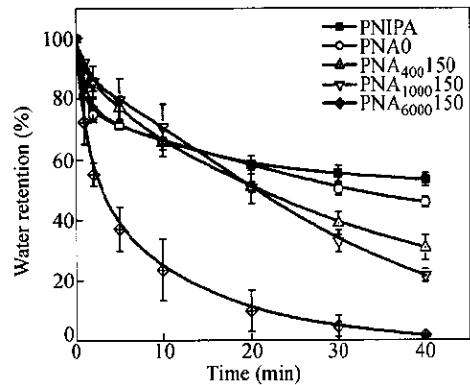


Fig. 6 Shrinking kinetics of the conventional and porous P(NIPA-*co*-AA) hydrogels at 60℃

内部的水分子不能扩散透过该致密层, 凝胶的收缩失水速率会下降乃至至于暂停收缩. 该温度下的水溶剂为不良溶剂, 高分子链周围的大量束缚水分子被释放出来, 却无法及时通过表面的致密层扩散出来. 凝胶内部自由水分子越积越多, 导致凝胶内部产生渗透压. 当渗透压积聚到一定程度时, 就会“吹”起凝胶的表面部分, 向外膨胀平衡内部压力, 导致凝胶表面产生气泡^[23,24]. 在凝胶收缩过程中, 我们观察到 PNIPA 表面出现大量的气泡, 和文献报道相符. 而 PNA0, PNA₄₀₀ 150, PNA₁₀₀₀ 150, PNA₆₀₀₀ 150 凝胶的表面没有出现气泡或很少气泡, 原因是将亲水性单体 AA 引入到 PNIPA 网络可以减弱疏水收缩力, 破坏致密层, 降低水分子通过的阻碍力, PNA 凝胶的收缩速率比较快. 加入 PEG, 凝胶网络中产生孔洞, 孔洞的尺寸随 PEG 分子量的增加而增大, 有利于释出水分子, PNA₄₀₀ 150, PNA₁₀₀₀ 150, PNA₆₀₀₀ 150 凝胶的响应动力学比 PNA 快, 并且响应速率依次增加.

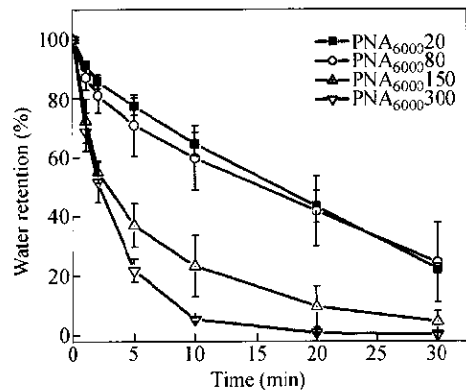


Fig. 7 Shrinking kinetics of the porous P(NIPA-*co*-AA) hydrogels at 60℃, using different amount PEG6000 as pore-forming agent

加入成孔剂的量不同,凝胶的响应性能也不同,图 7 为加入不同量的 PEG6000 所得凝胶的收缩动力学. $\text{PNA}_{6000} 300$ 的收缩速率非常快,在 20 min 内达到收缩平衡,失水 95% 以上, $\text{PNA}_{6000} 20$ 和 $\text{PNA}_{6000} 80$ 则收缩的比较慢.这是因为合成 $\text{PNA}_{6000} 300$ 时,成孔剂较多,所得凝胶的孔数目多,孔径大,收缩时水分子可以很自由地挤出,导致响应速率快.对于 $\text{PNA}_{6000} 20$ 凝胶,加入的 PEG6000 较少,

成孔的数目较少,孔径不够大,所以收缩失水速率慢.

综上所述,以不同分子量的 PEG 为成孔剂合成了系列 $\text{P}(\text{NIPA-co-AA})$ 水凝胶,所得凝胶具有大孔结构,随着 PEG 分子量和投料量的增加,凝胶中的孔的尺寸和数目增加,室温时凝胶的平衡溶胀率也增加,响应速率变快.

REFERENCES

- 1 Zhang J T, Cheng S X, Huang S W, Zhuo R X. *Macromol Rapid Commun*, 2003, 24: 447 ~ 451
- 2 Kost J, Langer R. *Adv Drug Deliv Rev*, 2001, 46: 125 ~ 145
- 3 Peppas N A, Bures P, Leobandung W, Ichikawa H. *Eur J Pharm Biopharm*, 2000, 50: 27 ~ 46
- 4 Schild H G. *Prog Polym Sci*, 1992, 17: 163 ~ 249
- 5 Zhang J T, Cheng S X, Zhuo R X. *J Polym Sci Part A Polym Chem*, 2003, 41: 2390 ~ 2392
- 6 Zhang X Z, Zhuo R X, Cui J Z, Zhuo R X. *Int J Pharm*, 2002, 235: 43 ~ 50
- 7 Gutowska A, Bark J S, Kwon I C, Bae Y H, Kim S W. *J Control Release*, 1997, 48: 141 ~ 148
- 8 Liu F, Tao G L, Zhuo R X. *Polym J*, 1993, 25: 561 ~ 567
- 9 Kikuchi A, Okano T. *Prog Polym Sci*, 2002, 27: 1165 ~ 1193
- 10 Wu X S, Hoffman A S, Yager P. *J Polym Sci Part A Polym Chem*, 1992, 30: 2121 ~ 2129
- 11 Cheng S X, Zhang J T, Zhuo R X. *J Biomed Mater Res*, 2003, 67A: 96 ~ 103
- 12 Yoshida R, Uchida K, Kaneko Y, Sakai K, Kikuchi A, Sakurai Y, Okano T. *Nature*, 1995, 374: 240 ~ 242
- 13 Kaneko Y, Nakamura S, Sakai K, Aoyagi T, Kikuchi A, Sakurai Y, Okano T. *Macromolecules*, 1998, 31: 6099 ~ 6105
- 14 Zhang X Z, Zhuo R X. *Macromol Rapid Commun*, 1999, 20: 229 ~ 231
- 15 Zhang J T, Huang S W, Cheng S X, Zhuo R X. *J Polym Sci Part A Polym Chem*, 2002, 42: 1249 ~ 1254
- 16 Zhang J T, Cheng S X, Zhuo R X. *Colloid Polym Sci*, 2003, 281: 580 ~ 583
- 17 Liu Xiaohua(刘晓华), Wang Xiaogong(王晓工), Liu Deshan(刘德山). *Acta Polym Sin(高分子学报)*, 2002, (3): 354 ~ 357
- 18 Serizawa T, Wakita K, Akashi M. *Macromolecules*, 2002, 35: 10 ~ 12
- 19 Zhang Jiantao(张建涛), Huang Shiwen(黄世文), Wang Luling(汪潞玲), Zhuo Renxi(卓仁禧). *Chem J Chinese Universities(高等学校化学学报)*, 2004, 25: 2370 ~ 2374
- 20 Zhang X Z, Yang Y Y, Chung T S, Ma K X. *Langmuir*, 2001, 17: 6094 ~ 6099
- 21 Feil H, Bae Y H, Feijen J, Kim S W. *Macromolecules*, 1993, 26: 2496 ~ 2500
- 22 Zhang J T, Huang S W, Zhuo R X. *Macromol Chem Phys*, 2004, 205: 107 ~ 113
- 23 Matsuo E S, Tanaka T. *J Chem Phys*, 1988, 89: 1695 ~ 1703
- 24 Shibayama M, Nagai K. *Macromolecules*, 1999, 32: 7461 ~ 7468

EFFECT OF PEG AS PORE-FORMING AGENTS ON THE PROPERTIES OF POROUS POLY(*N*-ISOPROPYLACRYLAMIDE-*co*-ACRYLIC ACID) HYDROGELS

ZHANG Jiantao, HUANG Shiwen, XUE Yanan, ZHUO Renxi

(Key Laboratory of Biomedical Polymers, Ministry of Education, Department of Chemistry, Wuhan University, Wuhan 430072)

Abstract A series of porous poly(*N*-isopropylacrylamide-*co*-acrylic acid) [P(NIPA-*co*-AA)] hydrogels were prepared by radical polymerization using PEG400, 1000, 6000 as pore-forming agents during the reaction process. SEM macrographs revealed that the pore size of the hydrogels could be modulated by adjusting the molecular weight or the amount of PEG. The swelling ratio of the porous gels at room temperature was higher than that of the conventional P(NIPA-*co*-AA) hydrogels due to the porous microstructure. When the hydrogels were transferred to an aqueous medium of 60 °C, they shrank rapidly to an equilibrium state and exhibited faster response properties. What's more, the swelling ratio and responsive rate increased with elevating the molecular weight or the amount of PEG. The prepared macroporous hydrogels have potential applications in controlled release of macromolecular active agents.

Key words Temperature-sensitive, Poly(*N*-isopropylacrylamide), Poly(acrylic acid), Hydrogel, Macroporous, Poly(ethylene glycol)