

生物温敏性水凝胶的研究

吉 静 黄明智 梁 皮

(北京化工大学材料科学与工程学院, 北京 100029)

摘 要: 采用明胶和 N-异丙基丙烯酰胺 (NIPAM) 为原料, 制备了配比不同的明胶/聚 N-异丙基丙烯酰胺 (Gel/PNIPAM) 水凝胶系列, 研究了 pH 值、温度对水凝胶的溶胀度和溶胀速度的影响。结果表明, 明胶/PNIPAM 水凝胶对 pH 值、温度有明显的响应性, 且随着组分中 NIPAM 配比的增加, 水凝胶的温敏性明显增加; 对水凝胶的溶胀动力学研究表明, 体系配比对溶胀的影响与最低溶液临界温度 (LCST) 有关, 当温度大于 LCST 时, 溶胀速度及溶胀度随明胶含量的增加而增加, 当温度低于 LCST 且配比为 1/1 (质量比) 时, 水凝胶的溶胀速度最大。

关键词: 明胶; N-异丙基丙烯酰胺; 水凝胶; 溶胀度; 生物温敏性

中图分类号: O 636

明胶是一种蛋白质, 它是胶原的适度降解产物, 是一种性能优良的医用生物材料, 其蛋白质结构决定了它优异的生物功能。通过各种化学反应或其他多种方法, 对明胶进行改性, 可以得到许多既有新的特性, 又保留明胶生物性能的新型材料^[1]。聚 N-异丙基丙烯酰胺 (PNIPAM) 是一种温敏性聚合物, 存在最低临界溶液温度 (简称 LCST)。PNIPAM 凝胶在温度经历 LCST 时, 发生体积相转变, 即凝胶的收缩-膨胀^[2]。以往有关这一领域的研究只涉及 PNIPAM 及 PNIPAM 与其它合成类聚合物制备的水凝胶, 而合成类聚合物用于生物体^[3~6], 通常缺乏良好的生物相容性。

本实验将 PNIPAM 与带有生物功能的天然大分子明胶结合, 制备互穿网络 (IPN) 水凝胶, 利用明胶链段的生物粘附性和可识别性, 有望实现互穿网络载药靶向给药。这种方式不仅保护了药的生理环境, 还提高了药物在治疗部位的可用性及保留性, 增强了疗效。对于创伤裂口, 烫伤疤痕, 冻伤等皮肤病, 明胶本身就带有生物疗效功能。有关这种带有生物功能的智能聚合物的研究, 目前尚未见报道。

1 实验部分

1.1 材 料

N-异丙基丙烯酰胺 (NIPAM), 化学纯, 百灵威试剂公司; 明胶 (Gel), K-911216, 开平明胶厂; 过硫

酸铵, AR 级, 北京化学试剂三厂; N,N,N,N-四甲基乙二胺 (TEMED), CP 级, 北京化学试剂三厂; N,N-亚甲基双丙烯酰胺 (BIS), AR 级, 北京化学试剂公司; 戊二醛溶液 (25%), CP 级, 北京华博源科技开发中心。

1.2 水凝胶的制备

将明胶、N-异丙基丙烯酰胺、四甲基乙二胺、N,N-亚甲基双丙烯酰胺溶解于去离子水中, 待完全溶解后, 加入过硫酸铵, 同时通入氮气; 再加入戊二醛溶液, 并快速搅拌均匀, 室温下静置 2 h。将以上制备的水凝胶置于去离子水中浸泡两昼夜后取出, 再放入 40 的溶液中浸泡, 浸泡过程不断换水, 将此过程反复数次。将已处理好的水凝胶切成大小约 0.7 cm × 0.7 cm × 0.25 cm 的小块, 放入真空干燥箱中, 干燥至恒重, 称重后, 留做溶胀实验。

1.3 溶胀度的测定

将上述制备的试样放入规定 pH 值、规定温度的缓冲溶液中, 达溶胀平衡后取出称量湿胶质量。按下列公式计算溶胀度 (%) :

$$\text{溶胀度} = \frac{m_w - m_d}{m_d} \times 100\%$$

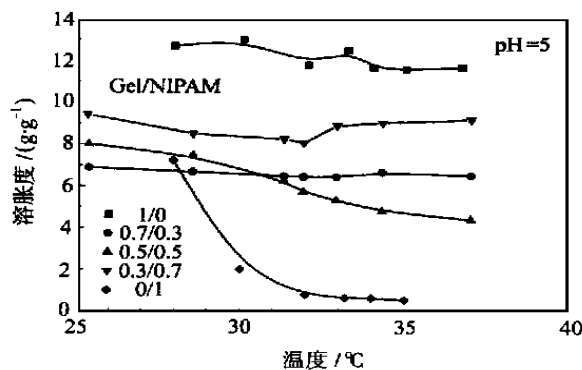
式中: m_w 为达溶胀平衡后的湿胶质量, g; m_d 为干胶质量, g。另外, 文中配比为质量比。

2 结果与讨论

2.1 明胶/PNIPAM 配比对水凝胶温敏性的影响

从图 1 中可以看出, 在相同的 pH 条件下, 随着 NIPAM 配比的增加, 明胶/PNIPAM 凝胶的温敏性

提高,且相变温度范围变窄。这是因为聚 N-异丙基丙烯酰胺水凝胶其自身对温度敏感性的体现,当温度经 LCST 时,纯 PNIPAM 从亲水结构变为疏水结构,水凝胶表现为由溶胀转为收缩,溶胀度下降,纯 PNIPAM 水凝胶的相变温度范围在 29 ~ 33 。



$w(\text{交联剂}) = 6\%$

图 1 温度对水凝胶溶胀度的影响

Fig. 1 Effect of temperature on the water sorption of the hydrogel

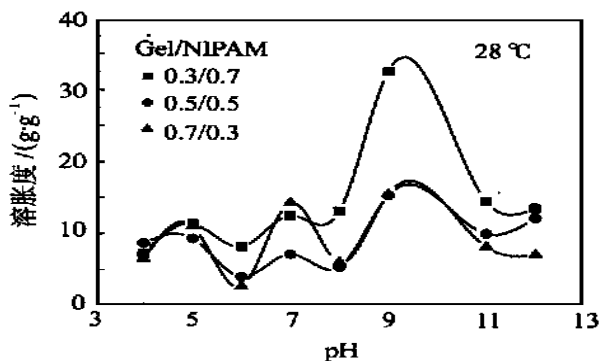
明胶/PNIPAM 互穿网络水凝胶随着明胶含量的增多其温敏特性降低,当明胶/NIPAM 配比为 0.5/0.5 时,其相变温度不变,但其相变区域变宽。这是因为在 PNIPAM 与明胶形成的互穿网络中,与纯 PNIPAM 相比,明胶大分子上所带的 $-\text{COOH}$, $-\text{NH}_2$ 等亲水基团的亲水作用,削弱了 PNIPAM 的温敏相变过程,造成相变区域变宽,水凝胶的溶胀及收缩不十分明显,而且这种亲水作用会随着明胶含量的增多逐渐加强。当明胶/NIPAM 配比超过 0.7/0.3 后,水凝胶的溶胀性能则主要体现了明胶的溶胀性。纯明胶水凝胶的溶胀度较 PNIPAM 水凝胶大,且随温度的升高而上升。但是由于交联度是一定的,所以凝胶不会完全无限制地溶胀。另外,图 1 还说明,明胶的加入并不影响互穿网络水凝胶的 LCST 值,因为水凝胶的相变是 PNIPAM 发生作用,明胶没有相变过程。

在碱性条件下,明胶/NIPAM 对比对互穿网络水凝胶温敏性的影响与酸性条件下大体相似,只是在高温部分稍有区别。高温时,PNIPAM 的酰胺键易水解,脱去氨基及其连着的异丙基,疏水基团的离去使溶胀度增大。

2.2 明胶/NIPAM 对比对水凝胶 pH 值敏感性的影响

从图 2 中可见,无论明胶/NIPAM 的配比如何,其曲线形状即溶胀度随外界 pH 值变化而变化

的规律大体相似。整个曲线随 pH 的变化呈波浪形,主要原因与所用的缓冲溶液有关。配置缓冲溶液所用的化合物种类较多,且溶液的浓度各不相同,造成溶液内离子强度也不同,而这些因素都可明显影响水凝胶的溶胀性,所以造成图中曲线随 pH 变化无明显规律性。当介质的 pH 值介于 9 时,溶胀度出现较大值。这表明在此 pH 条件下,水凝胶内所具有的亲水基团最多,其缓冲溶液中的离子强度为 0.092 mol/L,造成凝胶内外渗透压较大,最有利于水分子的渗入,所以溶胀度最大。



$w(\text{交联剂}) = 6\%$

图 2 pH 值对不同配比水凝胶溶胀度的影响

Fig. 2 Effect of pH value on water sorption of the hydrogel

更重要的是,在这种条件下,明胶与 PNIPAM 结构上的酰胺键发生了适度水解,产生了更多的亲水基团 $-\text{COOH}$, $-\text{NH}_2$, 导致凝胶吸水量大幅度上升,而这种适度水解并不会造成 IPN 整体结构的破坏,只会影响其强度,这一点可以从实验中水凝胶经 pH 值为 9 的缓冲溶液中浸泡达溶胀平衡后,其表面发粘、变软来加以证实。

2.3 明胶/NIPAM 对比对水凝胶溶胀动力学的影响

将不同明胶含量的水凝胶放入温度为 28 、pH = 7 的溶液中,达溶胀平衡后,立即放入 40 、pH = 7 的溶液中,测定其溶胀度随时间的变化规律(见图 3)。由图 3 可见:PNIPAM 的含量越大,水凝胶收缩得越快。这是因为,当温度从 LCST 以下升到 LCST 以上时水凝胶中的 PNIPAM 部分转为疏水性而收缩;而分布在其中的少量明胶仍呈亲水性,产生了微观相分离,明胶的亲水基团均匀分散在 PNIPAM 的疏水基团当中作为输水通道,所以凝胶内部的水可以更快地渗透出去,所以这种配比的水凝胶随温度变化收缩很快。

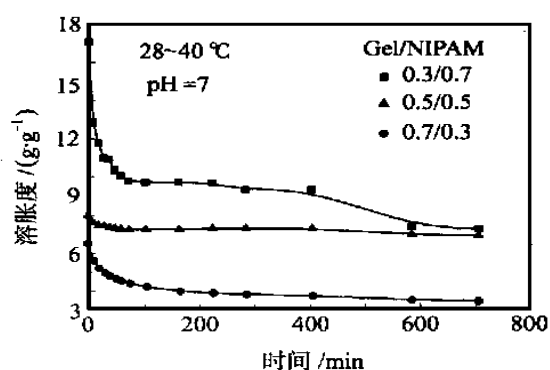


图 3 不同配比水凝胶的溶胀动力学曲线

Fig. 3 Collapse kinetics of the hydrogel in different ratio of Gel/NIPAM

在明胶与 NIPAM 配比为 0.7/0.3 的水凝胶中, PNIPAM 的疏水基团分布在明胶中, 由于明胶不具备温敏性, 随着明胶含量的增加, 水凝胶因温度升高而收缩程度变小, 速度也变慢。

为了进一步了解不同配比水凝胶的溶胀动力学, 将不同配比的水凝胶(始态为干态)放入 pH=7, 温度分别为 15、36 的溶液中, 测其溶胀度随时间的变化曲线(见图 4、5)。

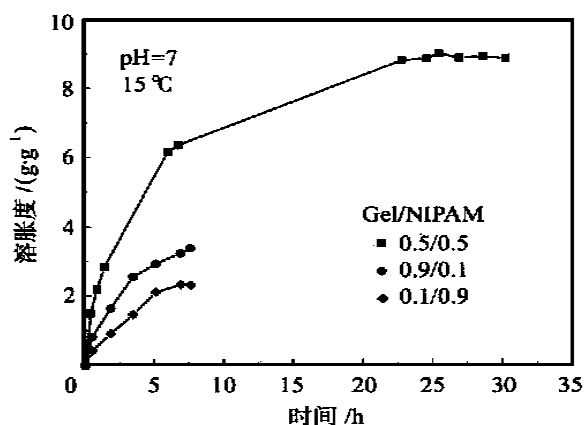


图 4 不同配比水凝胶(始态为干态)的溶胀动力学曲线

Fig. 4 Kinetics of the swelling hydrogel

图 4、5 中可见, 当温度为 15 时, 组成水凝胶的 PNIPAM 以及明胶部分都呈亲水性, 当明胶/NIPAM 配比为 1/1 时, 可能因为两组分形成的互穿网络最均匀, 产生了某种协同作用, 所以其溶胀度最大, 溶胀速度最快。当温度为 36 时, 由于 PNIPAM 已转向疏水性, 温度的上升更有利于明胶的溶胀, 所以明胶的含量越高, 溶胀度就越大, 溶胀速度越大。图 5 中配比为 0.5/0.5 的曲线上又下降的

原因是: 最初阶段, 明胶的吸水导致溶胀度提高, 水进入凝胶, 使 PNIPAM 部分也微溶胀; 当明胶达溶胀平衡后, 明胶不再溶胀, PNIPAM 部分的疏水性渐渐体现出来, 排水、收缩, 所以溶胀度下降。

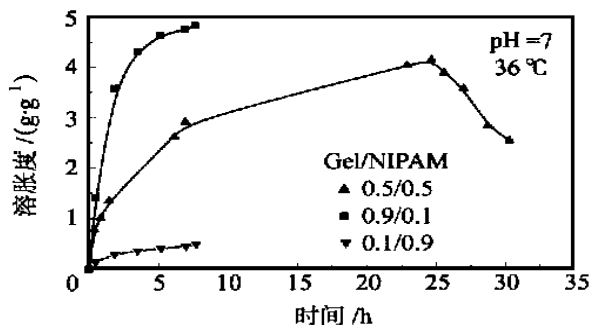


图 5 不同配比水凝胶(始态为干态)的溶胀动力学

Fig. 5 Kinetics of the swelling hydrogel

3 结 论

(1) 不同原料配比的水凝胶中, PNIPAM 含量越高, 其相变过程越明显, 相变区域越窄, 但都比纯 PNIPAM 的相变区域宽。且在 pH 值范围内表现出强烈的 pH 敏感性。

(2) 水凝胶的动力学研究表明, NIPAM 配比越高的水凝胶, 温度经历 LCST 时, 收缩得越快。在温度大于 LCST 时, 明胶含量越高, 溶胀度及溶胀速度越大; 且明胶/NIPAM 水凝胶配比为 1/1, 溶胀度随时间的变化是先溶胀后收缩。当温度小于 LCST 时, 明胶/NIPAM 为 1/1 时, 溶胀度及溶胀速度最大。

参 考 文 献

- [1] 刘俊来, 黄明智. 明胶的接枝改性. 明胶科学与技术, 1996, 18(1): 1~7
- [2] Jorgensen W L. Critical points of the volume phase transition in NIPAM gels. Polym Mater Sci, 1987, 56: 1~2
- [3] Hirokawa Y, Tanaka T. Kinetics of discontinuous volume phase transition of gels. J Chem Phys, 1984, 81: 6379~6380
- [4] Hoffman Allan S. 智能聚合物在生物工程中的应用. 高分子通报, 1995(4): 246
- [5] Tanaka T, Fillmore D. Phase transitions in gels. Phys Rev Lett, 1980, 45: 1636~1639
- [6] Hoffman Allan S. Characterizing pore size and water "structure" in stimuli-responsive hydrogel. Polymer J, 1990, 22(3): 828

(下转第 48 页)

12.6~20.0 m/s 范围内,阳极阻滞减小,流体力学因素与电化学因素间协同效应强化,腐蚀加剧。

(3)碳钢的磨损腐蚀的协同效应中电化学因素起主导作用。

参 考 文 献

[1] 林玉珍. 流动条件下磨损腐蚀研究的进展. 全面腐蚀控制, 1996, 10(4): 1~3

[2] Jordan K G, Rhodes P R. Corrosion of carbon steel by CO₂ solutions: The role of fluid flow. Houston: NACE, 1995

[3] Dean S W. Overview of velocity accelerated testing and prediction. Las Vegas: NACE, 1990

[4] 魏宝明主编. 金属腐蚀理论及应用. 北京: 化工出版社, 1984, 123

[5] 雍兴跃. 流体腐蚀动力学模型的建立与实验验证. [学位论文]. 沈阳: 中科院腐蚀所, 2000

Erosion-corrosion behavior of carbon steel in flowing solution of 3.5 % NaCl

HE Zhi-peng LIN Yu-zhen WU Xian-liang LIU Jing-jun YONG Xing-yue

(College of Materials Science and Engineering, Beijing University of Chemical Technology, Beijing 100029, China)

Abstract: The erosion-corrosion behavior of carbon steel in flowing solution of 3.5 % NaCl was studied with self-designed and made flow loop simulating apparatus by means of weight loss and polarization curve method. Results show that the erosion-corrosion rate increases initially with increasing flow velocity, and when flow velocity is above 5.0 m/s the erosion corrosion rate decreases and anodic process presents passivated phenomena. However, erosion corrosion rate increases again when flow velocity is over 12.6 m/s. The further study show that the electrochemical factor plays a key role in the synergistic effect.

Key words: carbon steel; NaCl solution; flow loop simulating apparatus; synergistic effect

(上接第 45 页)

The study of biological temperature-sensitive hydrogel

J I Jing HUANG Ming-zhi LIANG Po

(College of Materials Science and Engineering, Beijing University of Science and Technology, Beijing 100029, China)

Abstract: Interpenetrating hydrogel network that is sensitive to pH value and temperature has been synthesized from gelatin (Gel) and N-isopropylacrylamide (NIPAM) with their respective cross-linker. The effects of temperature, pH value and the ratio of the component on swelling behavior of these hydrogels have been investigated. Results show that all the hydrogels are sensitive to both pH and temperature in various degree. The hydrogels collapse fast when the ratio of NIPAM increases. The kinetics of the hydrogels has shown that the hydrogel swells fast with the increase of the gelatin when the temperature is above lower critical solution temperature (LCST); below LCST, the swelling is the greatest when the ratio of the Gel/NIPAM is 1/1 (mass ratio).

Key words: gelatin; N-isopropylacrylamide; hydrogel; swelling behavior; biological temperature-sensitive