

N-异丙基丙烯酰胺-co-N-羟甲基丙烯酰胺共聚物快速温敏响应行为研究

庄 慧 王秀芬* 周 悦

(北京化工大学 新型高分子材料制备与加工北京市重点实验室, 北京 100029)

摘 要: 采用自由基溶液聚合法, 在不同温度下制备了 N-异丙基丙烯酰胺 (NIPAAm) 与 N-羟甲基丙烯酰胺 (NHMAAm) 的共聚物 P(NIPAAm-co-NHMAAm) 温敏水凝胶, 并对其温敏性、溶胀动力学及其快速响应行为进行了研究。结果表明, 共聚单体 NHMAAm 的添加量以及合成温度对凝胶的温敏响应性均有较大影响, NHMAAm 摩尔分数小于 15% 时, 共聚水凝胶具有明显的温敏性, 其低临界溶液温度 LCST 随着 NHMAAm 含量的增加而提高; 在 60 °C (高于共聚凝胶的 LCST) 制备的凝胶, 快速响应性好, 凝胶在 4 ~ 8 h 内达到溶胀平衡, 5 min 内能达到退溶胀平衡, 失水率达到 80% 左右, 且具有稳定的反复溶胀性。

关键词: N-羟甲基丙烯酰胺; N-异丙基丙烯酰胺; 快速响应; 温敏; 水凝胶

中图分类号: O631.5

引 言

聚 N-异丙基丙烯酰胺 (PNIPAAm) 水凝胶是一种典型的具有温度敏感性的智能材料。在水溶液中, 当温度低于其低临界溶液温度 (LCST) 时, 该凝胶处于高度溶胀状态; 当温度高于 LCST 时, 凝胶收缩, 发生可逆非连续的体积相转变^[1]。PNIPAAm 的 LCST 约 32 °C, 接近人体温度, 在药物控释方面, 将 PNIPAAm 作为新型给药载体, 利用其对温度敏感的特性在生物体内特定部位、特定时间下实现靶向给药, 成为近年来研究的热点^[2-4]。若能将合成的凝胶药物载体的体积相变温度控制在一个合适的温度响应区间, 如 38 ~ 40 °C, 使其 LCST 略高于正常人体温度 (36 ~ 37 °C), 当人体发烧至 38 ~ 40 °C 以上, 超过凝胶转变温度, 凝胶体积发生快速收缩, 释放其中药物, 可达到按需释放药物的目的, 具有明显的研究价值和实用意义。许多文献中, 研究者们利用丙烯酰胺、N,N-二甲基丙烯酰胺 (DMAAm)、丙烯酸、甲基丙烯酸等亲水性单体与 NIPAAm 共聚来提高凝胶的 LCST。褚良银等^[5] 利用等离子体接枝填充聚合将 PNIPAAm 接枝在微囊壁的膜孔中, 并在接枝

聚合中添加丙烯酰胺。结果表明, 利用 PNIPAAm 接枝链的溶胀性能对温度的敏感性, 可将该凝胶作为感温开关控制药物释放, 并且凝胶的 LCST 随丙烯酰胺添加量的增大而单调上升。蔡晴等^[6] 制备了具有端羟基的共聚物 P(NIPAAm-co-DMAAm), 利用端羟基引发己内酯开环聚合, 得到两性亲嵌段共聚物 P(NIPAAm-co-DMAAm)-b-PCL, 调节 DMAAm 的比例, 可将该共聚物的 LCST 提升到 40 °C 左右。

本文采用 N-异丙基丙烯酰胺和强亲水性的 N-羟甲基丙烯酰胺 (NHMAAm) 作为共聚单体, 制备了 P(NIPAAm-co-NHMAAm) 水凝胶, 通过控制共聚组分 NHMAAm 的添加量调节凝胶的 LCST。P(NIPAAm-co-NHMAAm) 不仅具有良好的生物相容性, 在体内无毒性^[7], 而且 NHMAAm 为共聚凝胶中引入功能性官能团羟基, 可通过非共价作用选择性识别或结合特定的生物分子^[8], 进一步扩展了凝胶的功能性。在提高共聚凝胶 P(NIPAAm-co-NHMAAm) LCST 的基础上, 利用非均相反应, 在高于 LCST 的温度 (以 60 °C 为例) 制备了具有快速温敏响应性的凝胶, 并考察了该凝胶的温敏响应行为。

1 实验部分

1.1 实验原料与仪器

N-异丙基丙烯酰胺 (NIPAAm)、N-羟甲基丙烯酰胺 (NHMAAm), 分析纯, 北京百灵威化学技术有限公司购买; N,N'-亚甲基双丙烯酰胺 (BIS), 分析

收稿日期: 2010-03-15

基金项目: 北京市自然科学基金 (2061002)

第一作者: 女, 1984 年生, 硕士生

* 通讯联系人

E-mail: wxfbuct@163.com

纯,天津市化学试剂研究所;过硫酸铵(APS)、偏重亚硫酸钠($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$),分析纯,汕头西陇化工厂。

Nexus-670 型傅里叶红外光谱仪,美国 Nicolet 公司;电子天平,FA1004 型,上海天平仪器厂。

1.2 P(NIPAAm-co-NHMAAm)水凝胶的合成

将准确称量的 NIPAAm、NHMAAm 和占单体总量 3% (摩尔分数) 的交联剂 BIS 置于试管中,加入去离子水充分溶解。通 N_2 除去溶液中氧气后,加入占单体总量 1% (摩尔分数) 的引发剂 APS/ $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$,密封容器,分别于 60 和 25 $^{\circ}\text{C}$ 恒温水浴中反应 24 h。反应完成后,将水凝胶于去离子水中浸泡 1 周,反复更换去离子水,洗涤后除去未反应物,于 60 $^{\circ}\text{C}$ 真空干燥至恒重。将制备得到凝胶编号为 P1.06 ~ P1.20 和 P2.06 ~ P2.20, P1、P2 分别代表 60 和 25 $^{\circ}\text{C}$ 合成的系列水凝胶,后面数字代表共聚单体 NHMAAm 在共聚物中的摩尔分数。例如 P1.06 中,06 代表 NHMAAm 的摩尔分数为 6%。

1.3 P(NIPAAm-co-NHMAAm)水凝胶的表征

1.3.1 温敏性

用平衡溶胀比(R_s)对温度的变化表征温敏性。 R_s 为水凝胶平衡时,水凝胶含水质量与干凝胶质量之比:

$$R_s = (m - m_d) / m_d \quad (1)$$

式中 m 为某一温度下凝胶溶胀平衡后的质量, m_d 为干凝胶的质量。

1.3.2 溶胀动力学

(1) 溶胀 将干凝胶快速置于 25 $^{\circ}\text{C}$ 去离子水中,每隔一定时间测其质量直至溶胀平衡,用保水率(R_w)与持水时间的关系,研究水凝胶溶胀动力学。 R_w 为水凝胶含水量与 25 $^{\circ}\text{C}$ 至溶胀平衡的水凝胶含水量之比:

$$R_w = (m_t - m_d) / (m_e - m_d) \quad (2)$$

式中 m_t 为时间 t 时凝胶的质量, m_e 为 25 $^{\circ}\text{C}$ 去离子水中凝胶至溶胀平衡的质量。

(2) 退溶胀 将 25 $^{\circ}\text{C}$ 去离子水中溶胀平衡的水凝胶快速转移至 60 $^{\circ}\text{C}$ 去离子水中,每隔一定时间测其质量直至再次溶胀平衡,用保水率 R_w 表征水凝胶退溶胀动力学。

(3) 反复溶胀 将 25 $^{\circ}\text{C}$ 去离子水中溶胀平衡的水凝胶快速转移至 60 $^{\circ}\text{C}$ 去离子水中,30 min 后取出,测其质量,再快速转移至 25 $^{\circ}\text{C}$ 去离子水中,同样 30 min 后测其质量。反复数次,以 R_w 表征水凝胶反复溶胀性能。

2 结果与讨论

2.1 红外光谱分析水凝胶的结构

图 1 为 P(NIPAAm-co-NHMAAm) 水凝胶的红外谱图,在图 1 中,由于共聚组分 NHMAAm 的引入,出现了 O—H 伸缩振动峰:3294 和 3441 cm^{-1} 的宽吸收带。3075 cm^{-1} 处为次强酰胺带的倍频收缩振动峰,1385 和 1369 cm^{-1} 为异丙基上双甲基的对称变形振动耦合分裂而形成的双峰,均为 NIPAAm 特征峰。P1、P2 的红外谱图峰形相似,兼具了 NIPAAm 和 NHMAAm 的特征峰,表明两种温度下均成功制备了共聚凝胶。在 1620 cm^{-1} 附近未出现 $\text{C}=\text{C}$ 的强吸收峰,说明共聚物中无烯烃单体残留。

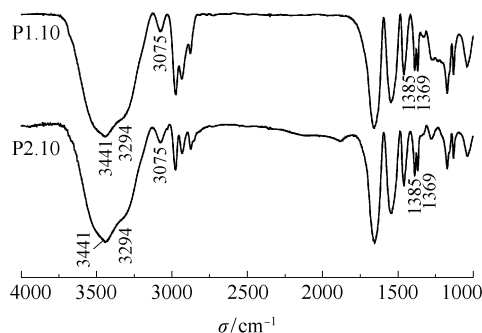


图 1 P(NIPAAm-co-NHMAAm)水凝胶红外谱图

Fig. 1 FT-IR spectra of the P(NIPAAm-co-NHMAAm) hydrogels

2.2 P(NIPAAm-co-NHMAAm)水凝胶的温敏性

在 25 及 60 $^{\circ}\text{C}$ 两种反应温度下制备的 P(NIPAAm-co-NHMAAm) 水凝胶均具有温敏性,其溶胀比- T 曲线如图 2 所示。将图 2(a) 中的溶胀比 R_s 对温度求导,将 R_s 相对于温度变化最大值所对应的温度作为凝胶的 LCST,结果如表 1 所示。

由图 2 和表 1 可以看出,水温高于 25 $^{\circ}\text{C}$ 时,随温度升高,凝胶收缩, R_s 降低,在 LCST 附近 5 ~ 10 $^{\circ}\text{C}$ 突变明显:如 P1.06, R_s 从 10 迅速下降至 2,下降了 80%, P1.08 从 11 下降至 4, P1.10 从 14 下降至 5。共聚单体 NHMAAm 的摩尔分数小于 15% 时,凝胶表现出较好温敏性。凝胶的温敏性来自于凝胶网络中亲、疏水基团的相互作用,低于 LCST 时,主要为亲水基团与水分子的氢键作用,凝胶高度溶胀。随温度升高,氢键被破坏,疏水作用逐渐凸显,至 LCST 以上时,疏水基团占主导,凝胶收缩,发生从大分子无规线团到蜷缩球体的转变。随 NHMAAm 增加,凝胶 R_s 提高,溶胀比- T 曲线整体右移,LCST 值

升高,由 P1.06 的 38.7 °C 升高至 P1.20 的 48.0 °C。这是由于 NHMAAm 具有比 NIPAAm 更强的亲水性,增强了凝胶侧基亲水基团与水的氢键作用,需要更高的温度才能破坏亲水作用所致。NHMAAm 的摩尔分数大于 15% 时,凝胶溶胀性减弱,相转变过程比较连续,温敏性下降。这是因为 NHMAAm 不具有温敏性,当其含量过高时,NHMAAm 作用逐渐体现,聚合物中侧端羟基含量增高,分子内氢键缔合,反而减弱了凝胶和水的作用及异丙基间的疏水作用,导致相转变温度范围变宽。

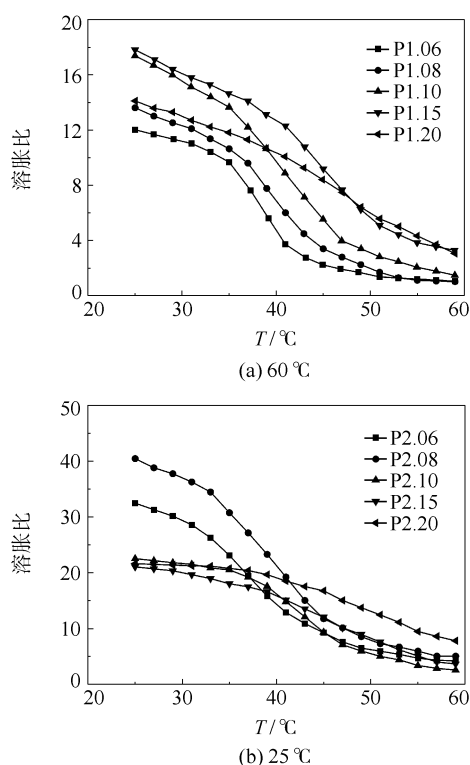


图 2 不同温度制备 P(NIPAAm-co-NHMAAm) 共聚水凝胶溶胀比与温度的关系

Fig. 2 Temperature dependence of equilibrium-swelling ratio for the P(NIPAAm-co-NHMAAm) hydrogels prepared at different temperatures

表 1 60 °C 合成 P(NIPAAm-co-NHMAAm) 水凝胶的 LCST
Table 1 The lower critical solution temperatures (LCST) of the P(NIPAAm-co-NHMAAm) hydrogels

样品	$T_{LCST}/^{\circ}\text{C}$	样品	$T_{LCST}/^{\circ}\text{C}$
P1.06	38.7	P1.15	44.1
P1.08	39.4	P1.20	48.0
P1.10	40.6		

2.3 P(NIPAAm-co-NHMAAm) 水凝胶溶胀动力学

2.3.1 溶胀动力学

图 3 为 P(NIPAAm-co-NHMAAm) 共聚水凝胶

溶胀曲线。由图 3 可知,60 °C 合成 P1 系列水凝胶达到平衡的溶胀时间为 4 ~ 8 h,而 25 °C 合成 P2 系列水凝胶 20 h 以上才趋于平衡。高于凝胶 LCST 温度合成凝胶溶胀时间明显短于 LCST 以下温度合成凝胶,具有快速溶胀性。合成凝胶温度高于 LCST 时,新生成的高分子链蜷缩从溶液中沉积出来。凝胶化过程在两相系统中进行,为非均相反应,在水凝胶内部形成微孔网络,形成了溶液出入通道,加快了溶液的渗透和扩散,有利于干凝胶的溶胀。P1 和 P2 系列水凝胶均表现出 NIPAAm 含量越高,达到溶胀平衡的时间越短。这是因为水凝胶的温敏性主要来自于 NIPAAm,高于 LCST 温度的非均相反应由 NIPAAm 分子链蜷缩造成,因而 NIPAAm 含量高,易形成疏松的网络结构,有利于快速溶胀。

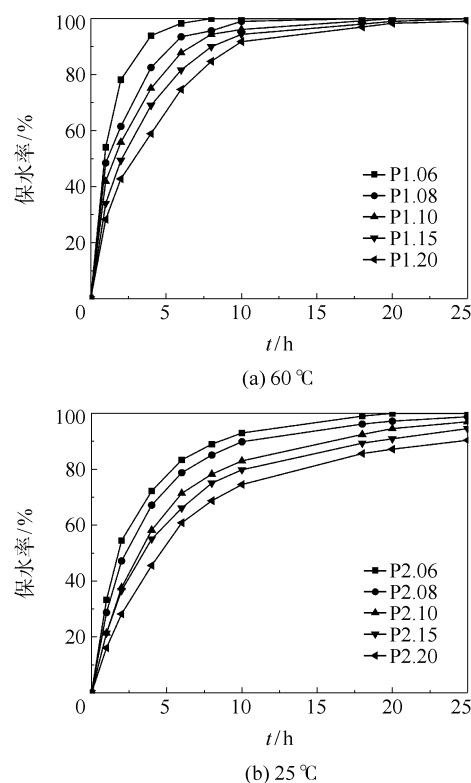


图 3 不同温度制备 P(NIPAAm-co-NHMAAm) 水凝胶溶胀曲线

Fig. 3 Swelling kinetics of the P(NIPAAm-co-NHMAAm) hydrogels with different NIPAAm/NHMAAm molar ratios prepared at different temperatures

2.3.2 退溶胀动力学

图 4 为 P(NIPAAm-co-NHMAAm) 共聚水凝胶退溶胀曲线。当凝胶从 25 °C 去离子水中转移到 50 °C 水中后,快速收缩释放水。高于 LCST 温度(60 °C)和低于 LCST(25 °C)制备的 P1 和 P2 系列水凝

胶均能比较快速地达到平衡状态,但是 P1 系列凝胶的退溶胀速度大于 P2 系列,其中 P1.06 在 5 min 内达到平衡, P1.08 能在 10 min 内达到平衡,且平衡时失水率均能达到 80% 左右,表现良好的快速响应性。这是因为 P1 系列利用相分离技术合成,具有特殊的微孔结构。当升温至 LCST 以上时,凝胶的疏水收缩首先发生在表面,形成了疏水致密层,阻碍了内部水的释放,但由于微孔结构的存在,破坏了致密层的形成,从而提高了凝胶退溶胀的速度。此外, NIPAAm 含量高的水凝胶达到平衡时间要远远快于含量低的,且失水量也远大于含量低的。

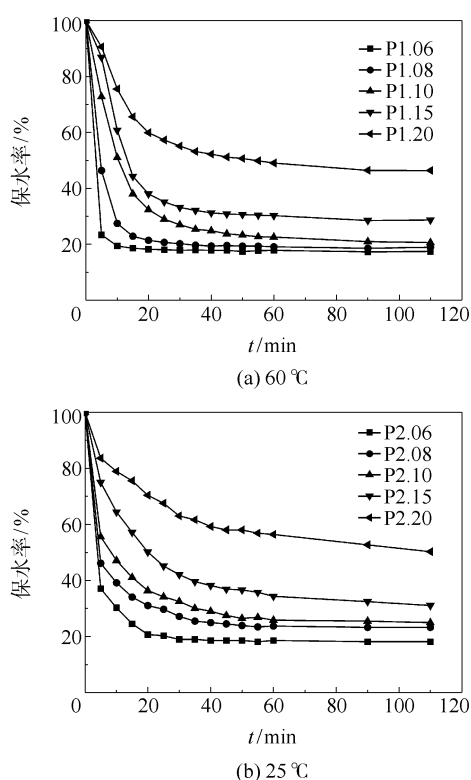


图4 不同温度制备 P(NIPAAm-co-NHMAAm) 水凝胶退溶胀曲线

Fig. 4 Deswelling kinetics of the P(NIPAAm-co-NHMAAm) hydrogels with different NIPAAm/NHMAAm molar ratios prepared at different temperatures

2.3.3 反复溶胀动力学

图5表明25和60℃合成的水凝胶均具有良好的反复溶胀性能,在较短的时间内溶胀和退溶胀可逆,在实际应用中可多次重复使用。以30 min为周期,反复将水凝胶置于25和60℃水中,随着环境温度的切换,凝胶的溶胀性能也随之快速响应,且每次退溶胀和再溶胀后的保水率相差不大。P1系列反复溶胀时的保水率变化要大于P2系列的,具有更好

的快速响应性。水凝胶中 NIPAAm 含量越高,保水率变化量也越大,30 min 内 SR 快速从较高值突降至较低值, P1.06 在 15% ~ 80% 之间变化,而 P1.20 仅为 55% ~ 70%。

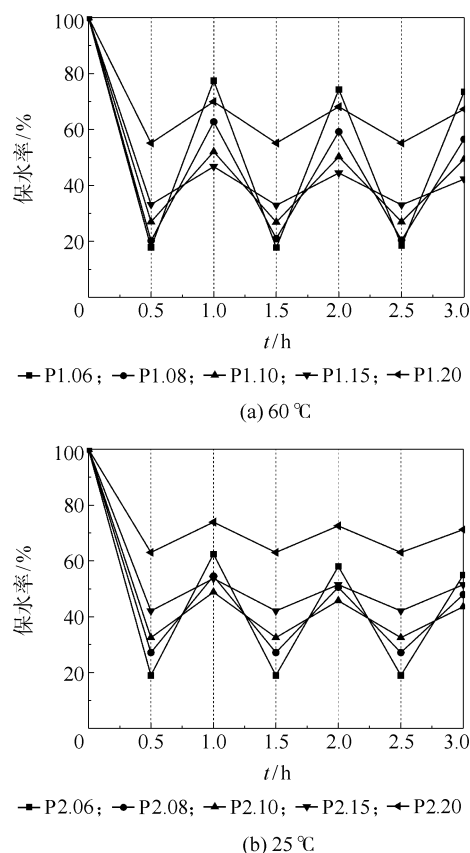


图5 不同温度制备 P(NIPAAm-co-NHMAAm) 水凝胶的反复溶胀曲线

Fig. 5 Swelling and deswelling kinetics of the P(NIPAAm-co-NHMAAm) hydrogels with different NIPAAm/NHMAAm molar ratios prepared at different temperatures

3 结论

(1) 高于 LCST 温度(60℃)和低于 LCST 温度(25℃)合成制备的 P(NIPAAm-co-NHMAAm) 水凝胶均具有良好的温敏性,亲水性共聚单体 NHMAAm 的介入,能有效地控制凝胶的 LCST 和 R_s 。

(2) 与 25℃ 相比,60℃ 合成制备的凝胶具有更良好的快速响应性,可在 4 ~ 8 h 达到溶胀平衡,5 min 内可达到退溶胀平衡,失水率达到 80% 左右,且具有稳定的反复溶胀性。

参考文献:

- [1] Hirokawa Y, Tanaka T. Volume phase-transition in a

- nonionic gel[J]. *J Chem Phys*, 1984, 81(12): 6379–6380.
- [2] Schmaljohann D. Thermo-and pH-responsive polymers in drug delivery [J]. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2006, 58(15): 1655–1670.
- [3] 许立新, 王秀芬, 刘力, 等. 己酮可可碱互穿网络凝胶微球制备及体外释放特性研究[J]. *中国药学杂志*, 2005, 40(4): 282–285.
- Xu L X, Wang X F, Liu L, et al. Study on preparation of pentoxifylline interpenetrating network hydrogel beads and its release properties in vitro [J]. *Chin Pharm J*, 2005, 40(4): 282–285. (in Chinese)
- [4] Liu Y Y, Shao Y H, Lü J. Preparation, properties and controlled release behaviors of pH-induced thermosensitive amphiphilic gels [J]. *Biomaterials*, 2006(27): 4016–4024.
- [5] 巨晓洁, 褚良银, 李艳. 温敏性智能化靶向式药物载体研究(II) [J]. *生物医学工程学杂志*, 2004, 21(6): 999–1002.
- Ju X J, Chu L Y, Li Y. Study on thermo-sensitive intelligent targeting type drug carriers (II) [J]. *J Biomed Eng*, 2004, 21(6): 999–1002. (in Chinese)
- [6] 王国明, 刘文博, 蔡晴, 等. 温敏性嵌段共聚物纳米胶束的制备及其稳定性[J]. *功能高分子学报*, 2008, 21(3): 242–259.
- Wang G M, Liu W B, Cai Q, et al. Preparation and its stability of thermo-sensitive block copolymer nano-micelles [J]. *Journal of Functional Polymers*, 2008, 21(3): 242–259. (in Chinese)
- [7] 何宇, 杨述华, 李涛. 温敏凝胶聚-N-异丙基丙烯酰胺-co-N-羟甲基丙烯酰胺的制备及体内生物相容性评价[J]. *中国组织工程研究与临床康复*, 2008, 12(1): 69–72.
- He Y, Yang S H, Li T. Preparation and in vivo biocompatibility evaluation of thermosensitive hydrogel poly-N-isopropylacrylamide-co-N-hydroxymethylacrylamide [J]. *Journal of Clinical Rehabilitative Tissue Engineering Research*, 2008, 12(1): 69–72. (in Chinese)
- [8] 马晓梅, 唐小真. 侧链含不同功能性羟基的温敏性 N-异丙基丙烯酰胺共聚物微凝胶的制备及性能比较[J]. *高分子学报*, 2006(8): 937–943.
- Ma X M, Tang X Z. Preparation and properties of temperature-sensitive N-isopropylacrylamide copolymer microgels containing functional hydroxyl groups in side chains [J]. *Acta Polymerica Sinica*, 2006(8): 937–943. (in Chinese)

Synthesis of fast responsive thermo-sensitive hydrogels by co-polymerization of N-isopropyl acrylamide and N-hydroxymethyl acrylamide and a study of their properties

ZHUANG Hui WANG XiuFen ZHOU Yue

(The Key Laboratory of Beijing City on Preparation and Processing of Novel Polymer Materials, Beijing University of Chemical Technology, Beijing 100029, China)

Abstract: Free-radical co-polymerization of N-isopropyl acrylamide (NIPAAm) and N-hydroxymethyl acrylamide (NHMAAm) at 60 °C and 25 °C has been employed to prepare thermo-sensitive poly(NIPAAm-co-NHMAAm) hydrogels. The thermo-sensitive behavior and the swelling and deswelling behavior of the hydrogels have been investigated. The results showed that the amount of NHMAAm in the hydrogel and the synthesis temperature both played an important role in the properties of the hydrogel. The lower critical solution temperature (LCST) of the hydrogel increased with increasing molar ratio of NHMAAm. The hydrogels prepared at 60 °C demonstrated faster response rates when the temperature was increased. The hydrogel swelled quickly within 4–8 h, and shrank quickly to balance within 5 min, with the water loss being about 80%. They also showed stable swelling and deswelling behavior when the temperature was switched between 25 °C and 60 °C, which could be repeated over many cycles.

Key words: NHMAAm; NIPAAm; fast responsive; thermo-sensitive; hydrogel