

智能海藻酸钙/PNIPAAm 互穿网络 水凝胶微囊制备研究

许立新¹ 王秀芬^{1*} 甘 霓¹ 张立群²

(北京化工大学 1. 可控化学反应科学与技术基础教育部重点实验室;

2. 纳米材料先进制备技术与应用科学教育部重点实验室,北京 100029)

摘要:以海藻酸钙凝胶为聚合模板,过硫酸铵/偏重亚硫酸钠氧化还原引发剂体系、自由基水溶液法聚合制备了温度敏感和 pH 敏感的海藻酸钙/聚 N-异丙基丙烯酰胺(CA/PNIPAAm)互穿网络水凝胶微囊。并研究了引发剂用量、单体量、单体/海藻酸钠配比、缓冲液 pH 值等因素对该互穿智能水凝胶温度敏感和 pH 敏感性的影响。结果表明:该互穿凝胶微囊对 pH/温度具有敏感溶胀性,可望作为口服药物缓释制剂的载体。

关键词:海藻酸钙; PNIPAAm; 互穿网络水凝胶微囊; 温度敏感; pH 敏感性

中图分类号: O636

智能型高分子水凝胶对环境(温度、pH 值、盐浓度、光强度等)变化的响应性为物质的分离纯化、固定化以及药物的可控释放等开辟了新途径。随着各新型功能药物的出现,近年来对具有良好生物相容性的水凝胶,尤其是兼具 pH 和温度双敏感性水凝胶的制备与应用研究愈加迫切。

自美国麻省理工学院的田中^[1]教授发现聚 N-异丙基丙烯酰胺 [Poly (N-isopropylacrylamide), PNIPAAm] 水凝胶具有 LCST(最低临界溶液温度)附近的温度敏感性以来,有关 PNIPAAm 类凝胶的理论及应用研究已有很多报道^[2-5],其中涉及了多种合成及天然物质,如采用多种共聚单体^[6-8]与 PNIPAAm 共聚获得具有温度敏感性的互穿或半互穿聚合物网络。目前研究较多的双敏感性 PNIPAAm 类水凝胶多以丙烯酸^[9]、丙烯酸钠^[10]、甲基丙烯酸^[11]等作为共聚单体或互穿网络组分。而以海藻酸盐改性 PNIPAAm 制备 pH、温度双敏感性水凝胶药物载体的则少见报道。本文以海藻酸钙凝胶为聚合模板,采用过硫酸铵/偏重亚硫酸钠水溶性氧化还原引发体系,以自由基水溶液法制备具有温度、pH 双敏感性的 IPN 水凝胶微囊;考察该智

能水凝胶溶胀的温度及 pH 敏感性。

1 实验部分

1.1 主要试剂

海藻酸钠(SA),上海化学试剂公司;NIPAAm,自制;过硫酸铵(APS),天津市天大化工实验厂;N,N'-亚甲基双丙烯酰胺(BIS),天津市化学试剂研究所;CaCl₂,Na₂S₂O₅等试剂级别为分析纯。

1.2 实验方法

1.2.1 海藻酸钙与 PNIPAAm 互穿凝胶微囊的制备 将定量的 NIPAAm,SA,BIS,Na₂S₂O₅完全溶于去离子水中形成水溶液 A,溶解过程中鼓泡通入 N₂ 以排除氧气。

将 APS,CaCl₂于密闭容器中完全溶于去离子水中形成水溶液 B,鼓泡通入氮气 1 h 后,将溶液 A 逐滴滴入,连续反应 5 h。凝胶化过程完成后,取出凝胶微囊,用去离子水冲洗,真空干燥至恒质量。

1.2.2 海藻酸钙与 PNIPAAm 互穿凝胶微囊的温敏特性测试 将凝胶微囊置于真空干燥箱 40 保持至恒质量,测其质量为 m_0 ,在不同温度下,将其置于 pH 值一定的缓冲溶液中保持 24 h,取出凝胶微囊,用滤纸吸去表面水分,称质量为 m_t 。按(1)式计算溶胀比 R_S 。

$$R_S = (m_t - m_0) / m_0 \quad (1)$$

1.2.3 海藻酸钙与 PNIPAAm 互穿凝胶微囊 pH 值敏感性测定 将定量恒重的互穿凝胶微囊置于不

收稿日期: 2004-07-09

第一作者: 男,1974 年生,硕士生

*通讯联系人

E-mail: wxf0062@yahoo.com.cn

同 pH 缓冲溶液中。每隔 2 h 改变缓冲溶液的 pH 值。在每次 pH 值变化时,测凝胶微囊的质量,按(1)式计算 R_s 。

2 结果与讨论

2.1 海藻酸钙与 PNIPAAm 互穿凝胶微囊温敏性

2.1.1 引发剂中还原剂用量对互穿凝胶微囊溶胀性能的影响 由图 1 可知,[还原剂]/[NIPAAm]为 5.5% 时,互穿凝胶微囊仍保持原均聚 PNIPAAm 凝胶的相变收缩(32~36)温敏性(见图 1a),但体积收缩程度有所减小,且转变温度变高,范围加宽

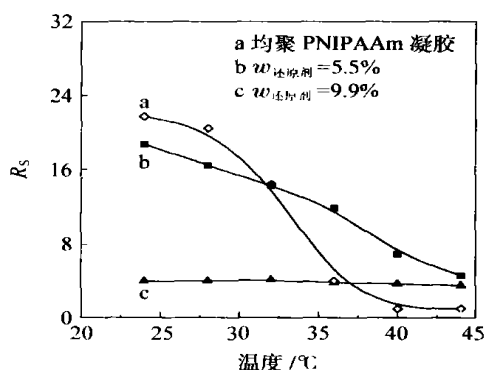


图 1 不同引发剂用量互穿凝胶微囊溶胀比与温度的关系

Fig. 1 Relations between swelling ratio and temperature for IPN beads with different initiator concentrations

(32~40)。[还原剂]/[NIPAAm]为 9.9% 时,互穿凝胶微囊没有表现出温敏特性。显然,单体与引发剂中还原剂的比例会影响凝胶的温敏性:随还原剂组分的增加,一方面减少了初级自由基数,进而 NIPAAm 单体自由基数减少,使 PNIPAAm 凝胶网络在互穿凝胶网络体系中的比例减少,当还原剂组分过大时,凝胶微囊的温度敏感性变得不明显。另一方面海藻酸钠的存在也使得 PNIPAAm 在 LCST 附近的体积收缩受到阻碍,使得互穿凝胶微囊的收缩转变温度向高温方向移动。

2.1.2 缓冲液 pH 值对互穿凝胶微囊溶胀性能的影响 由图 2 可知,在低 pH 缓冲溶液中互穿凝胶微囊的 R_s 较低,体积收缩趋势不明显;随 pH 增加,互穿凝胶微囊的 R_s 明显增大,随温度升高,体积收缩趋势也增加。这可解释为:互穿凝胶在低 pH 值时,海藻酸钙凝胶中存在海藻酸,且两者形成致密的凝胶状态(海藻酸及其钙盐 40 下在水中的溶解度也仅分别为 0.098 g 和 0.052 g,导致其 R_s 较低^[12];

由于其结构中的古罗糖醛酸部分和甘露糖醛酸部分

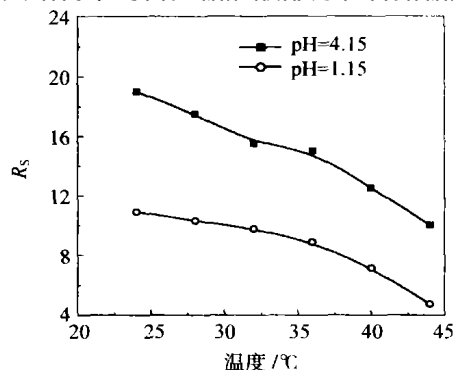


图 2 不同 pH 值缓冲液中互穿凝胶微囊溶胀比与温度的关系

Fig. 2 Relations between swelling ratio and temperature for IPN beads in different pH solutions

的 pK_a 分别为 3.2 和 4,随 pH 的增加,电离程度增加,凝胶微囊中羧酸根量增大,在 pH 值为 4 左右的缓冲液中,海藻酸钙凝胶可很好地保持溶胀平衡,吸水率较高, R_s 较高同时对微囊中 PNIPAAm 的温敏性影响较小^[13]。缓冲液 pH 值继续增大,微囊中海藻酸钙溶解,互穿网络被破坏,满足中性 pH 条件下药物载体的溶解控释要求。

2.1.3 单体浓度对互穿凝胶溶胀性的影响 如图 3 所示,单体浓度较大的互穿凝胶微囊在 LCST 附近的体积收缩明显,互穿凝胶微囊的温敏性增加,在

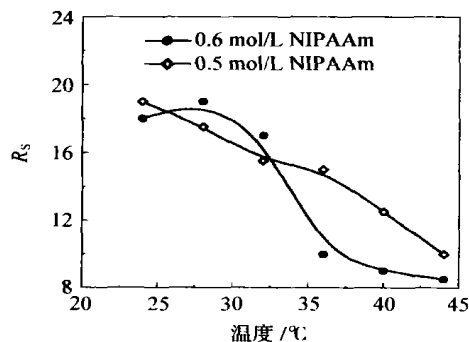


图 3 不同单体浓度互穿凝胶微囊溶胀比与温度的关系

Fig. 3 Relations between swelling ratio and temperature for IPN beads with different monomer concentrations

32~36 之间出现较明显的体积收缩突变。PNIPAAm 的羰基及亚胺基与水分子形成氢键,它与异丙基疏水作用构成亲疏水平衡:低温时氢键起主要作用,表现为凝胶的 R_s 较大,随温度的升高,疏水作用逐渐起主要作用,在 LCST 时,聚合物网络产生收缩, R_s 不连续突降,产生对温度的敏感特性^[2]。PNIPAAm 在互穿凝胶微囊中的比例足够

大,才会表现出对温度的敏感特性。

2.2 海藻酸钙与 PNIPAAm 互穿凝胶微囊酸敏性

2.2.1 还原剂用量对互穿凝胶酸敏感的影响

由图 4 可知,随 pH 值的增加,不同用量的还原剂制备的互穿水凝胶微囊的 R_S 均呈上升趋势,并具有 SA 的酸敏特性;相同 pH 值条件下随还原剂用量增大,

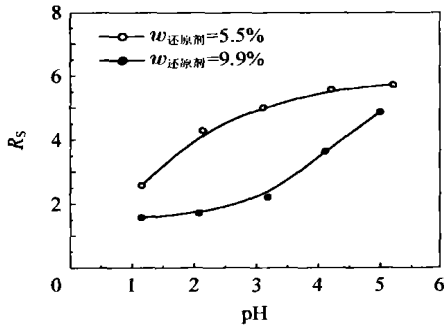


图 4 不同还原剂用量互穿凝胶微囊溶胀比与 pH 值的关系

Fig. 4 Relations between swelling ratio and pH for IPN beads with different reducer concentrations

互穿凝胶 R_S 减小,但酸敏感性增加。这一现象可归结为:凝胶的酸敏特性缘于凝胶其中的 RCOO^- 基,酸性条件下,其 RCOONa 基转向 RCOOH ,电离度大大降低,凝胶网络与水分子的亲和力相应减弱,迫使凝胶中的水分子析出,凝胶体积收缩。pH 值增加时,有利于凝胶中的羧基离子化、 R_S 增加。因而总体表现为凝胶微球 R_S 随 pH 值增长而均匀增长。在互穿凝胶中海藻酸钙的存在使得微囊随 pH 值的增加溶胀程度增加,IPN 微囊仍具有酸敏感特性。

增加还原剂组分,使初级自由基量减少、单体 NIPAAm 自由基量减少,在互穿凝胶网络中 PNIPAAm 凝胶网络组分相对减少,海藻酸钙凝胶组分相对增加。宏观表现为:低 pH 值时随海藻酸钙凝胶组分的增加,微囊的紧密程度增大,故 R_S 较低,凝胶微囊的酸敏感性明显。此外,随 pH 值增加,海藻酸钙溶胀程度增加,故酸敏感程度更明显。

2.2.2 单体/海藻酸钙对比对酸敏感性的影响

图 5 显示:随 NIPAAm 单体/海藻酸钠配比的增加,微囊的 R_S 增大,配比在 5.9% 以下,随 PNIPAAm 凝胶量在互穿网络中的增加,凝胶微囊的 R_S 增大;配比超过 5.9%,凝胶微囊的 R_S 继续增大,但 pH 值敏感性下降。其配比在 5.9% 时微囊的 SR 适中,酸敏感特性最为明显。因为 pH 值改变,基团离解程度不同,会破坏凝胶内外的氢键,造成网络结构的破

坏,引起凝胶 R_S 的变化。微囊中 PNIPAAm 凝胶的含量增大,有利于提高微囊的 R_S ;低 pH 值时,羧

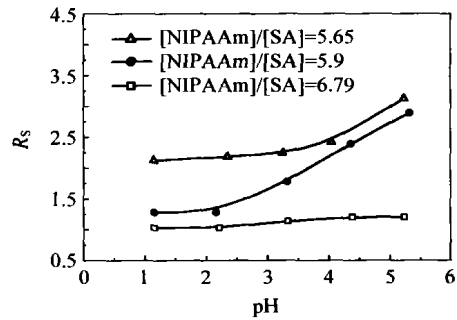


图 5 不同单体/海藻酸钠配比互穿凝胶微囊溶胀比与 pH 值的关系

Fig. 5 Relations between swelling ratio and pH for IPN beads with different NIPAAm/alginate ratios

基质子化为海藻酸凝胶引起凝胶收缩;高 pH 值时,有利于凝胶中的羧基离子化、 R_S 增加。两者相互作用的结果导致单体/海藻酸钠对比对此凝胶微囊 pH 值敏感性的影响存在最佳区间。

3 结论

(1) 还原剂用量、[NIPAAm] 及缓冲液 pH 值均对 CA/PNIPAAm IPN 凝胶微囊的 R_S 及 LCST 有影响,仅当还原剂用量低于 9.9%, [NIPAAm] 大于 0.6 mol/L,缓冲液 pH 值在 4 左右时,IPN 凝胶微囊才表现出较大的 R_S 和明显的体积相变。

(2) 还原剂用量及 [NIPAAm]/[SA] 比均对 CA/PNIPAAm IPN 凝胶微囊的 R_S 及酸敏特性有影响,还原剂用量较大有助于提高 IPN 凝胶微囊的酸敏性, [NIPAAm]/[SA] 在 5.9% 时,IPN 微囊的 R_S 适中,酸敏感特性最为明显。

(3) 交联海藻酸盐与 PNIPAAm 凝胶两组分的比例适当时所得的 IPN 微胶囊,其 R_S 对温度和 pH 值的变化具有敏感的响应性,具备药物控释载体难得的温和和 pH 值双敏感性优势。

参 考 文 献

- [1] Shunsuke Hirotsu, Yoshitsugu Hirokawa, Toyochi Tanaka. Volume-phase transitions of ionized N-isopropylacrylamide gels [J]. J Chem Phys, 1987, 87 (2): 1392 - 1395
- [2] 吴奇,汪晓辉,高均. 激光光散射研究聚(N-异丙基丙烯酰胺)单链及其智能凝胶微囊在水中的相变(下) [J]. 高分子通报, 1998(4): 1 - 9

- [3] Mitsuhiro shibayama, Kazuki Kawakubo, Tomohisa Norisuye. Comparison of the experimental and theoretical structure factors of temperature polyergels [J]. *Macromolecules*, 1998, 31 (5):1608 - 1614
- [4] Marchetti M, Prager S, Cussler E L. Thermodynamic predictions of volume changes in temperature-sensitive gels 2: experiments[J]. *Macromolecules*, 1990, 23(14): 3445 - 3450
- [5] Françoise M Winnik. Fluorescence studies of aqueous solutions of poly(N-isopropylacrylamide) below and above their LCST[J]. *Macromolecules*, 1990, 23(1):233 - 242
- [6] Fujishige S, Kubota K, Ando I. Phase transition of aqueous solutions of poly- (N-isopropylacrylamide) and poly-(N-isopropylmethacrylamide) [J]. *J Phys Chem*, 1989, 93 (8):3311 - 3313
- [7] Liu Wenguang, Zhang Bingqi, William W Lu, *et al.* A rapid temperature-responsive sol-gel reversible poly(N-isopropylacrylamide)-g-methylcellulose copolymer hydrogel[J]. *Biomaterials*, 2004, 25: 3005 - 3012
- [8] Jae Ho Cho, Sur Hyang Kim, Ki Dong Park, *et al.* Chondrogenic differentiation of human mesenchymal stem cells using a thermosensitive poly(N-isopropylacrylamide) and water-soluble chitosan copolymer [J]. *Biomaterials*, 2004, 25:5743 - 5751
- [9] 卓仁禧, 张先正. 温度及 pH 敏感聚(丙烯酸)/聚(N-异丙基丙烯酰胺)互穿聚合物网络水凝胶的合成及性能研究[J]. *高分子学报*, 1998(1): 39 - 42
- [10] Tatsuya Motonage, Mitsuhiro Shibayama. Studies on pH and temperature dependence of the dynamics and heterogeneities in poly(N-isopropylacrylamide-co-sodium acrylate) gels[J]. *Polymer*, 2001, 42(21):8925 - 8934
- [11] Olivier Meyer, Demetrios Papahadjopoulos, Jean-Christophe Leroux. Copolymers of N-isopropylacrylamide can trigger pH sensitivity to stable liposomes[J]. *FEBS Letters*, 1998, 421: 61 - 64
- [12] 记明候. 海藻化学[M]. 北京:科学出版社, 1997, 268
- [13] Hee Kyung Ju, So Yeon Kim, Seon Jeong kim, *et al.* pH/Temperature-responsive semi-IPN hydrogels composed of alginate and poly(N-isopropylacrylamide) [J]. *Journal of Applied Polymer Science*, 2002, 83: 1128 - 1139

Preparation of intelligent calcium alginate/ PNIPAAm interpenetrating network hydrogel beads

XU Li-xin¹ WANG Xiu-fen¹ GAN Ni¹ ZHANG Li-qun²

(1. The Key Laboratory of Science and Technology of Controllable Chemical Reactions, Ministry of Education;

2. Key Laboratory for Nanomaterials, Ministry of Education, Beijing University of Chemical Technology, Beijing 100029, China)

Abstract: A thermo- and pH-sensitive interpenetrating network hydrogels beads were prepared with both calcium alginate and PNIPAAm hydrogels which were synthesized by free-radical aqueous solution polymerization using APS (ammonium persulphate)/Na₂S₂O₅ (Sodium pyrosulfite) as redox initiators in a simultaneous interpenetrating network process. The effects of the initiator concentration, monomer concentration, NIPAAm/alginate ratio, the solution pH values on the gel swelling performance in different temperatures and pH solutions were discussed. Results show that the IPN hydrogel beads exhibit thermo- and pH-sensitive swelling ratio characteristics. Therefore, the IPN hydrogels may be useful in the field of controlled drug delivery.

Key words: calcium alginate; PNIPAAm; interpenetrating network hydrogels beads; thermosensitive; pH-sensitive

(责任编辑 朱晓群)