

温敏水凝胶的新进展

董晓臣, 贺继东, 王存国^{*}, 郭红革
(青岛科技大学高分子科学与工程学院, 青岛 266042)

摘要:从改变亲水/疏水单体比值、与离子单体共聚、改变水凝胶内部结构、调整凝胶溶胀剂四个方面介绍了合成具有不同临界相转变温度、温度响应速度及溶胀比的温敏水凝胶及此类凝胶在药物控释、分离萃取等方面的应用。

关键词:温敏性; 水凝胶; 临界相转变温度

自从20世纪70年代末美国Tanaka发现凝胶的体积相变现象以来,引起了科学家对此现象的极大兴趣,发现了一系列可以使凝胶发生相转变的外界因素,诸如温度、溶液的pH值、离子强度、光、电场等^[1]。1967年Scarpa^[2]首先报道了聚N-异丙基丙烯酰胺(NIPA)在31℃时存在临界相转变温度(LCST),随后温敏凝胶开始受到广泛的关注。但大多数研究主要集中在不同LCST凝胶的合成及改变凝胶的LCST、凝胶对外界环境变化的响应速度及溶胀比,从而满足实际应用的需要。本文从改变亲水/疏水单体比值、与离子单体共聚、改变水凝胶内部结构、调整凝胶溶胀剂四个方面综述了合成具有不同LCST、温度响应速度及溶胀比温敏水凝胶的研究进展,介绍了此类凝胶在药物控释、分离萃取等方面的应用。

1 不同LCST或响应速度温敏凝胶的合成

温敏水凝胶是分子中含有一定比例的亲水基团和疏水基团,温度的变化可以影响这些基团的疏水相互作用以及氢键作用,从而使凝胶的网络结构改变,导致发生体积相转变的一类凝胶,其体积发生相变的温度称为“临界相变温度”。低于LCST,温敏凝胶在水溶液中溶胀,随着温度升高,达到LCST时,凝胶发生体积相变而收缩,溶胀和收缩时的体积比为溶胀比 q_v ,所以凝胶的LCST和 q_v 是决定其应用的关键因素,也是设计温敏凝胶的主要参数^[3]。

1.1 改变亲水/疏水单体比值

通常条件下,温敏凝胶能够产生低温溶胀高温收缩的现象,但不同凝胶的LCST不同,溶胀比也不同。在不同的应用场所,人们一直希望得到有适当LCST和溶胀比的凝胶,改变凝胶分子中亲水/疏水基团的比值是改变LCST的有效途径之一。Shibayama等^[4]用热收缩法分别研究了N-异丙基丙烯酰胺(NIPA)与丙烯酸(AAC)和N,N-二甲基丙烯酰胺(DMAA)共聚温敏凝胶的热敏性,说明随着共聚物中亲水单体AAC含量的增加,凝胶的LCST呈不连续增加,当AAC含量达到一定量时,凝胶的LCST可以达到60℃,远大于PNIPA的31℃;而对于DMAA单体,随着DMAA含量的增加,凝胶的LCST持续增加,DMAA为一定量时,LCST最高为40℃。Brazel等^[5]用自由基共聚的方法合成甲基丙烯酸(MAA)和NIPA水凝胶,研究MAA含量对凝胶LCST和响应性发现:随着MAA含量的增加,凝胶的LCST增加,使温度响应速度也迅速增加;当MAA达到25%以上时,凝胶的LCST下降,

作者简介:董晓臣(1975—),男,硕士研究生,现从事水凝胶药物释放体系的研究;

^{*} 通讯联系人。

凝胶快速相转变现象消失。Inomata 等^[6]采用不同 *N*-取代丙烯酰胺合成了一系列温敏性凝胶, 确认聚丙烯酰胺中 *N*-取代基的疏水性越强, 凝胶在体积相变温度处产生的体积变化越大, 温度响应性越明显, 相变温度就越低。史向阳等^[7,8]合成了一系列 NIPA 和长链丙烯酸酯及丙烯酸胆固醇酯的共聚物, 它们的 LCST 随组分的变化不明显, 但都比均聚的 PNIPA 要低; 且还利用荧光探针法研究了 NIPA 与丙烯酸十八酯共聚凝胶的热敏现象, 结果表明由于共聚物上的疏水单体长链烷基形成胶束, 不能暴露于水中而对 PNIPA 的 LCST 产生疏水化应有的贡献, 导致共聚物的 LCST 不随长链丙烯酸酯碳链及其配比的改变而变化。白渝平^[9]等利用化学交联和循环冷冻相结合的顺序逼近法, 制备了由聚乙烯醇(PVA)和聚丙烯酸(PAA)复合的聚合物互穿网络(IPN)结构的高分子水凝胶, 研究发现该凝胶的 LCST 约在 38℃ 处, 且随着 PAA 含量增加, 凝胶的溶胀比 q_v 增大。

1.2 与离子单体共聚

温敏水凝胶单体与一定离子性单体共聚仍可形成温敏水凝胶, 这样不仅避免由于疏水单体增加引起的凝胶溶解性降低, 并且可改变凝胶的 LCST 和溶胀度。Lee 等^[10]采用不同摩尔比的 *N*-异丙基丙烯酰胺与 2-丙烯酰胺基-2-甲基丙烷磺酸钠(NaAMPS)反应, 合成出一系列温敏性水凝胶, 其 LCST 随着 NaAMPS 含量的增加而提高且凝胶的溶胀比也增大。Melekaslan 等^[11]利用丙烯酰胺与 NaAMPS 自由基共聚合成水凝胶, 研究其溶胀行为表明: 在水中时, 凝胶的溶胀比 q_v 与水中电荷密度 f 的关系为 $q_v \propto f^{0.66}$, 表明随着水中电荷密度的增加, 凝胶的溶胀比增加, LCST 也增加。Hahn^[12]采用不同的阳离子、阴离子及两性离子单体与 NIPA 进行自由基共聚, 制备一系列含不同基团及电荷密度的 PNIPA 共聚物, 运用光散射等方法测试了共聚物凝胶在不同溶液中的热敏性, 实验说明共聚后, 阳离子共聚物水凝胶的 LCST 变化不大, 但阴离子共聚物的 LCST 明显增大, 特别是在 NaCl 溶液中相分离的现象格外明显。

1.3 改变凝胶内部结构

聚合方法不同也可以改变凝胶的 LCST 和响应速度等。Zhuo 等^[13]通过在低温下(-18℃)聚合交联的方法, 合成一种 PNIPA 温敏水凝胶, 该凝胶内部具有孔隙, 且分子链网络均匀, 与普通凝胶相比, 该凝胶在室温下表现出很大的溶胀比及溶胀收缩速度。Zhuo 等^[14]还采用先在低温下冷处理 PNIPA 凝胶溶胀体, 然后室温融化的方法得到一种快速收缩凝胶, 但该凝胶内部大分子排列规整, 使其很难重新吸水溶胀。Kaneko 等^[15]将聚氧化乙烯链(PEO)作为接枝链, 以共聚合引入 PNIPA 凝胶中, 使 PEO 链仍保持自由活动终端, 此接枝凝胶对收缩响应速度很快, 收缩时间由 PNIPA 凝胶的一个月减少到 10min。Kayaman 等^[16]在聚丙烯酰胺与聚亚甲基丁二酸(PICA)基础上通过顺序共聚和同时共聚的方法得到两种互穿网络水凝胶, 同时互穿网络的接枝率和溶胀比均大于顺序互穿网络聚合物, 溶胀比均随 PICA 含量的增加而减小, 说明互穿网络技术能够很好的设计分子内部结构, 改变凝胶 LCST 和 q_v 。刘郁杨等^[17]对 NIPA 与 *N*-乙烯基吡咯烷酮(NVP)共聚物的温度响应性研究表明, 凝胶的交联密度越大, 溶胀比越低, 但对 LCST 影响不大; 而且, 随着 NVP 含量的增加, 凝胶的温度响应速度提高。

1.4 改变凝胶溶胀剂

温敏水凝胶(如 PNIPA)能够在与其能形成氢键的许多溶胀剂, 如醇、丙酮、DMSO 和 THF 等中溶胀, 但在有机溶剂中尚未发现其存在 LCST。Tanaka 等发现 PNIPA 的体积相转变具有混合溶剂组成的依赖性。如在 DMSO/水的混合溶剂中, DMSO 含量升高到 33% 时, 凝胶的体积收缩至原来的 1% 左右, DMSO 量达到 90% 时, 凝胶重新膨胀。有机溶剂的存在也会影响 PNIPA 水凝胶的 LCST 值。如在水/THF 体系中 PNIPA 的 LCST 升至 72℃, 而在水/醇体系中它的 LCST 却低于 32℃^[18]。外

界溶剂也会影响含有特殊响应性基团凝胶的 LCST, Aoki^[19] 采用 3-丙烯酰胺苯基硼酸、N-(3-二甲氨基丙基)丙烯酰胺与 NIPA 共聚, 所得共聚物与 PNIPA 相比, 高分子链上多了苯基基团和氨基基团, 使其具有对葡萄糖的敏感性, 随溶液中葡萄糖浓度的增加, 共聚物的 LCST 降低, 改变外界溶液中葡萄糖的浓度即可改变共聚物的 LCST。

2 温敏水凝胶的应用

温敏水凝胶由于它的温度敏感性而具有良好的应用前景。目前, 主要应用在药物控释、分离萃取等几个方面。

2.1 药物控释系统

利用温敏水凝胶控制药物释放, 可以改变传统给药方式(如片剂、针剂、胶囊等)给药后血药浓度波动大的缺点, 减少患者的痛苦^[20]; 还可以实现对病灶部位的温度、化学环境等异常变动自动感知, 自动释放所需量的药物, 当身体正常时, 药物控释系统恢复原来状态, 重新抑制释放。林奕等^[21]通过聚 N, N-二乙基丙烯酰胺温敏水凝胶对药物释放的研究认为, 温敏凝胶对药物的控释属于“药物扩散”机理, 温度低于 LCST 时, 凝胶膨胀, 药物以慢速自由扩散方式释放, 温度高于 LCST 时, 药物随凝胶的脱水而快速释放。Okano^[22]将疏水性的药物填充于 PNIPA 水凝胶中, 释放方式与上述方式相反; 温度低于 LCST 时, 疏水性药物以慢速自由扩散方式释放, 温度高于 LCST 时, 疏水性药物由于与疏水性的 PNIPA 分子链的亲合性好而终止扩散。

2.2 分离萃取领域

凝胶可以作为一种固体和液体或液体中不同分子量物质的中间介质, 分离复杂的混合物, 特别是温敏性凝胶具有可逆相转变性和温度响应性, 所以可以方便的再生、反复使用, 极具经济价值。由于操作条件温和, 特别适用于大分子的浓缩和提纯^[23]。金蔓蓉等^[24]用 PNIPA 对牛血清蛋白、碱性蛋白以及人体激素溶液进行浓缩萃取实验, 结果表明凝胶萃取对于浓缩和制备贵重生化制品很有效, 尤其有利于保持被处理药物的生物活性。王锦堂等^[25]通过用 PNIPA 凝胶对蛋白质和酶的分

离研究表明, PNIPA 的分离效率在相转变温度附近发生突跃, 显示出很好的分离能力。

此外, 温敏水凝胶还可以直接制备成水凝胶膜, 也可以接枝于高分子膜的表面, 制成刺激响应性膜材料, 由温度的变化来改变膜的通透性。

2.3 其它方面

温敏水凝胶还在酶的固定、免疫分析等方面得到广泛应用, 用来增加酶的稳定性和免疫分析的灵敏性。卓仁禧等^[26, 27]在将糜蛋白酶、蜗牛酶、嗜热菌蛋白酶固定在 PNIPA 上及应用方面作了大量研究, 制备了一种温度敏感的溶解-沉淀固定化酶, 既实现了相分离, 避免酶的失活, 又可均相催化。周平等^[28]将单克隆抗体与 PNIPA 共价键合, 建立了以溶解性可调节高分子为载体的酶免疫分析方法, 对血清样品中的 HBsAg 进行了检测, 发现这种均相反应、异相分离的模式具有均相免疫分析速度快, 异相免疫灵敏度高的优点。

3 结束语

温敏水凝胶是近年来日益受到人们重视的一类智能材料, 它能响应外界环境温度的变化。人们对它的热敏机理、结构与性能的关系虽有了一定的认知, 但在许多细节方面还存在不同的看法; 此外, 对天然刺激响应性凝胶的研究和开发还很少, 仍未发挥其应有的价值。

参考文献:

- [1] 何庆, 盛京. 功能高分子学报, 1997, 10(1): 118~127.
- [2] Scarpa J S, Mueller D D, Klotz I M. J Am Chem Soc, 1967, 89: 6024~6030.
- [3] Bokias G, Dominique Hourdet. Polymer, 2001, 42: 6329~6337.
- [4] Shibayama M, Mizutani S Y, Nomura S. Macromolecules, 1996, 29: 2019~2024.
- [5] Brazel C S, Peppas N A. Macromolecules, 1995, 28: 8016~8020.
- [6] Inomata H, Goto S, Saito S. Macromolecule, 1990, 23: 4887~4888.
- [7] Shi X Y, Li J B, Sun C M, et al. J Appl Polym Sci, 2000, 75: 247~255.
- [8] 史向阳, 吴世康, 孙槽民. 高分子学报, 1999, (2): 210~216.
- [9] 白渝平, 杨荣杰, 李建民. 高分子材料科学与工程, 2002, 18(1): 98~101.
- [10] Lee W F, Yuan W Y. J Appl Polym Sci, 2000, 77: 1760~1768.
- [11] Melekassan D, Okay O. Polymer, 2000, 41: 5737~5747.
- [12] Hahn M, Gornitz E, Dautzenberg H, et al. Macromolecules, 1998, 31: 5616~5623.
- [13] Zhang X Z, Zhuo R X. Macromol Chem Phys, 1999, 200: 2602~2605.
- [14] Zhang X Z, Zhuo R X. Macromol Rapid Commun, 1999, 20: 229~231.
- [15] Kaneko Y, Nakamura S, Sakai K. Macromolecules, 1998, 31: 6099~6105.
- [16] Kayaman N, Hamurcu E E G, Uyanik N, et al. Macromol Chem Phys, 1999, 200: 231~238.
- [17] 刘郁杨, 范晓东, 邵颖慧. 功能高分子学报, 2000, 13(2): 380~384.
- [18] Otake K. Macromolecules, 1990, 23: 283~289.
- [19] Aoki T, Nagao Y, Etsuko T, et al. J Biomater Sci, Polym Ed, 1995, 7(7): 539~550.
- [20] 蒋宏亮, 邱利焱, 朱康杰. 功能高分子学报, 1998, 11(2): 311~319.
- [21] 林奕, 刘建勋, 李宇, 等. 功能高分子学报, 1999, 12(2): 135~139.
- [22] Okano T, Bae Y H, Jacobs H. J Controlled Release, 1990, 11(1-3): 255~265.
- [23] Kratz K, Hellweg T, Eimer W. Polymer, 2001, 42: 6631~6639.
- [24] 金蔓蓉, 吴长发, 张桂英, 等. 高分子学报, 1995, (3): 321~325.
- [25] 王锦堂, 仲慧, 朱红军, 等. 南京化工大学学报, 1998(2): 75~77.
- [26] 黄月文, 罗宣干, 卓仁禧. 功能高分子学报, 1996, (4): 523~531.
- [27] 刘锋, 卓仁禧. 高分子通报, 1995, (1): 205~214.
- [28] 周平, 曾云鄂, 邓延倬. 生物化学与生物物理进展, 1998, 25(1): 79~81.

Newly Advances in Thermosensitive Hydrogel

DONG Xiao-chen, HE Ji-dong, WANG Cun-guo, GUO Hong-ge

(School of Polymer Science and Engineering, Qingdao University of Science and Technology, Qingdao 266042, China)

Abstract: The newly advances in thermosensitive hydrogels, which have different Lower Critical Solution Temperature (LCST) and response rates based on different ratios of hydrophilic and hydrophobic groups, copolymerizing with ion monomers, adjusting molecular structures and swelling agents, were reviewed in accordance with their syntheses. In this paper, the thermosensitive hydrogels applications in drug delivery systems and separation etc. were also discussed.

Key words: Thermosensitivity; Hydrogels; Lower Critical Solution Temperature (LCST)