

文章编号:1674-2869(2011)07-0036-05

P(LA-PEG-LA)/NIPA 共聚水凝胶 的合成及其性能

李振华,喻湘华^{*}

(武汉工程大学材料科学与工程学院,湖北 武汉 430074)

摘 要:以丙交酯(LA)和聚乙二醇(PEG)为单体,通过微波辅助合成 P(LA-PEG-LA)寡聚酯,然后与丙烯酸酐反应制备能够自聚形成水凝胶的大分子单体.所制备的寡聚酯及大分子单体均经 FT-IR 及 ¹H NMR 表征.制备的大分子单体与 N-异丙基丙烯酰胺(NIPA)共聚制备一系列水凝胶.在大分子单体投料量较低时,水凝胶表现出 PNIPA 的低临界溶解温度(LCST)特性,并具有很高的吸水溶胀率.在大分子单体投料量高于 NIPA 时,在 NIPA 的 LCST 以上,这一系列水凝胶不收缩,反而呈现出更大的溶胀率.

关键词:聚 N-异丙基丙烯酰胺;温度敏感水凝胶;微波辅助聚合;聚丙交酯

中图分类号:O633.1;O633.2 **文献标识码:**A **doi:**10.3969/j.issn.1674-2869.2011.07.011

0 引 言

20 世纪 80 年代,Tanaka 等报道了聚 N-异丙基丙烯酰胺(PNIPA)水凝胶在纯水中的溶胀率随着外界温度的上升而下降,并在 33 ℃左右发生体积相变,这一温度被称为低临界溶解温度(LCST)^[1].PNIPA 属于一种对温度环境敏感的水凝胶.除此之外,人们还发现了多种对环境敏感的水凝胶,包括 pH 敏感水凝胶、电场敏感水凝胶、离子强度敏感水凝胶、光敏感水凝胶等.由于环境敏感水凝胶具有优良的响应性能,在医学领域有潜在应用,包括药物控制释放、靶向药物以及组织工程等.近 20 年来环境敏感水凝胶得到了广泛的研究,有关环境敏感水凝胶的合成与改性的报道层出不穷.

PNIPA 由于其良好的温度敏感性,且响应温度接近人体正常体温,因此人们对它在生物医学领域的应用也做了不少的研究^[2-11].

本文中,我们在微波辅助下,以聚乙二醇引发丙交酯开环聚合,得到寡聚酯 P(LA-PEG-LA),其端羟基与丙烯酸酐反应引入双键生成大分子单体,大分子单体与 NIPA 共聚形成水凝胶,该水凝胶可能具有 PNIPA 的温度敏感性,又具有

可降解的组成部分,有可能应用于组织工程领域.

本实验中,水凝胶的合成实验样品量均控制在 0.3 g 及以下,属于微型实验的范畴.

1 实验部分

1.1 试剂与仪器

PEG2000(CP),国药化学试剂有限公司,80~100 ℃减压干燥 3 h 备用;N-异丙基丙烯酰胺(AR)购自 Acros;D,L-丙交酯(LA)自制,重结晶三次后干燥至恒重备用,m.p. 125~127 ℃;丙烯酸酐自制,于冰箱低温保存;三乙胺,四氢呋喃,使用之前均做无水处理;辛酸亚锡使用前配成 0.125 mol/L 的甲苯溶液;过硫酸铵(APS)使用前配成质量分数为 11%的水溶液.其余溶剂和药品均为 AR 或者 CP,直接使用或按相关文献报道方法提纯处理.

FT-IR 用 Perkin-Elmer 红外光谱仪测定,KBr 压片或涂膜法制样.

¹H NMR 用 Varian Mercury VX-300 型核磁共振波谱仪,CDCl₃ 为溶剂,TMS 为内标.

微波聚合使用 WBFY-205 型微电脑微波化学反应器.

收稿日期:2010-05-08

基金项目:武汉市科学技术局青年晨光计划项目(200750731257);湖北省教育厅青年人才项目(Q20091511);武汉工程大学校级教学研究项目(项目号:2007037);湖北省教育厅高等学校教学研究项目(项目号:2009233);武汉工程大学校级教学研究项目(项目号:X201025)

作者简介:李振华(1985-),男,湖北荆州人,硕士研究生,研究方向:功能高分子.

指导老师:喻湘华,女,副教授,博士.研究方向:功能高分子材料.*通信联系人.

1.2 实验步骤

1.2.1 P(LA-PEG-LA)寡聚聚酯的合成

分别取 PEG2000、LA(摩尔比为 1:4)以及新配辛酸亚锡甲苯溶液(0.125 mol/L)30 μ L,加入聚合管,油泵抽真空约 0.5 h,封管.酒精灯加热将管内固体熔融,搅拌后微波功率 240 W 反应 20 min.冷却至室温,敲碎封管,用少量氯仿溶解所的产物,用大量无水乙醚沉淀,分离乙醚,重复溶解、沉淀、分离操作,得到的产物即为寡聚聚酯.室温下真空干燥至恒重备用.

1.2.2 P(LA-PEG-LA)接双键制备大分子单体

将 P(LA-PEG-LA)寡聚聚酯用适量经氢氧化钠干燥的四氢呋喃溶解,冰浴下加入与丙烯酰氯等摩尔的三乙胺,搅拌均匀,然后由进样器逐滴加入丙烯酰氯(丙烯酰氯:P(LA-PEG-LA)摩尔比为 5:1),滴加完毕,混合溶液在冰水浴中搅拌过夜,随后过滤除去生成的铵盐,将滤液浓缩,用大量无水乙醚沉淀,分离乙醚,重复沉淀、分离操作后,室温下真空干燥后得一浅黄色发粘固体,即大分子单体,低温保存备用.大分子单体可溶于水,可在氧化还原引发体系下发生自由基聚合生成凝胶.

1.2.3 P(LA-PEG-LA)大分子单体/NIPA 共聚水凝胶合成

将 0.1 g NIPA、0~0.20 g 大分子单体(大分子单体投料量依次增加 0.01 g)、2 mg BIS 溶于蒸馏水中,依次加入 30 μ L APS(质量分数为 11%)和 30 μ L TEMED 引发聚合反应.聚合反应在室温下进行 16 h.反应完成后,将凝胶转移到蒸馏水中浸泡,不断换水,除去未反应的单体和其它杂质.按照大分子单体的投料量将 21 组凝胶依次编号为 0~20 号.

1.2.4 水凝胶溶胀率测试

将上述实验中形成的水凝胶冷冻干燥 1 天至恒重,称重为 W_g (将 W_g 定义为干凝胶质量);将干燥试样在不同温度下用蒸馏水浸泡 24 h,待其达到溶胀平衡,取出用滤纸擦干凝胶表面的水分,称重为 W_s (将 W_s 定义为达到溶胀平衡的凝胶质量),吸水溶胀率定义为:

$$SR=\frac{W_s-W_g}{W_g}\times 100\%$$
 (1)

2 实验结果和讨论

2.1 水凝胶的表面形态

水凝胶在几分钟内生成,呈无色透明,可以倒置于桌面(图 1).冷冻干燥后,改性后的水凝胶能够明显的看到表面网状的孔洞结构(图 2).

从电镜照片上看,PNIPA 表现为致密的连续相结构(图 3),而 P(LA-PEG-LA)大分子单体与

NIPA 共聚水凝胶中则存在较多的大孔结构(图 4).



图 1 合成的水凝胶倒置于桌面

Fig. 1 Head stand photo of the synthetical hydrogels

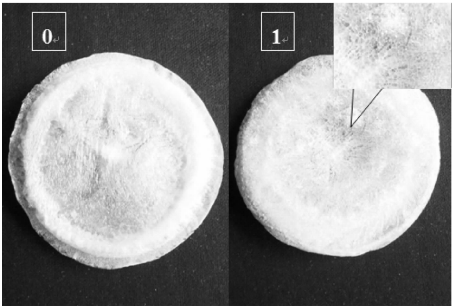


图 2 水凝胶(0 和 1 号样品)冻干之后照片

Fig. 2 Photo of freeze-dried hydrogels sample 0 and sample 1

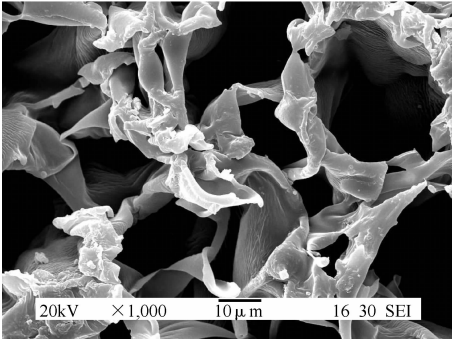


图 3 P(LA-PEG-LA)大分子单体与 PNIPA 共聚水凝胶表面形态(1 号样品)

Fig. 3 SEM image of copolymer hydrogel derived from P(LA-PEG-LA)macromolecule monomer and NIPA(sample 1)

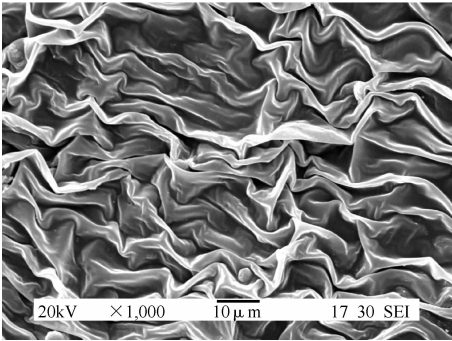


图 4 PNIPA 水凝胶表面形态(0 号样品)

Fig. 4 SEM image of NIPA hydrogel (sample 0)

2.2 核磁与红外表征

丙交酯单体的核磁图谱如图 5, $\delta=2.05$ 为丙交酯中甲基-CH₃ 的质子峰, $\delta=4.2$ 为次甲基-CH-的质子峰.

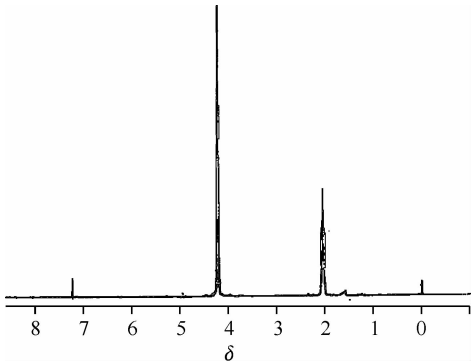


图 5 LA 的¹H NMR 谱图(CDCl₃)

Fig. 5 ¹H NMR spectrum of LA (CDCl₃)

丙交酯与 PEG 共聚后核磁图谱比较复杂, 为了便于归属, 采用 Chemdraw 软件进行模拟(图 6、图 7), 然后将模拟的结果和实际的 P(LA-PEG-LA)寡聚物核磁结果进行比对, 得到了 P(LA-PEG-LA)上各质子的归属. 结果如图 8. $\delta=1.22$, 1.51, -CH₃, $\delta=3.65-3.76$, -CH₂-CH₂O-, $\delta=4.30$, -CH-, -OH, $\delta=5.19$, -CH.

P(LA-PEG-LA)经端基改性后的大分子单体¹H NMR 谱图如图 9, $\delta=5.8-6.5$, CH₂=CH, 是双键上的质子峰. 如果羟基完全反应, $\delta=4.30$ 处-OH 的质子峰应该消失, 同时该处的-CH 质子峰应相应的往低场位移, 与 $\delta=5.19$ 相叠, 但是从图中看 $\delta=4.30$ 处仍然有峰出现, 表明羟基可能转化并不完全.

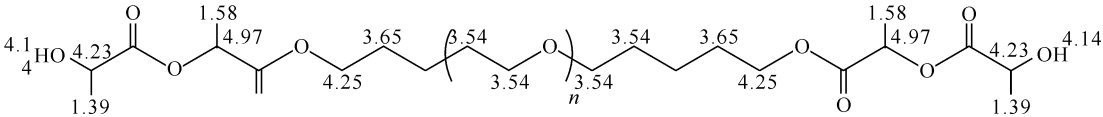


图 6 P(LA-PEG-LA)的 Chemdraw 软件模拟核磁位移

Fig. 6 Simulated P(LA-PEG-LA)chemical shifts of nuclear magnetic resonance by Chemdraw software

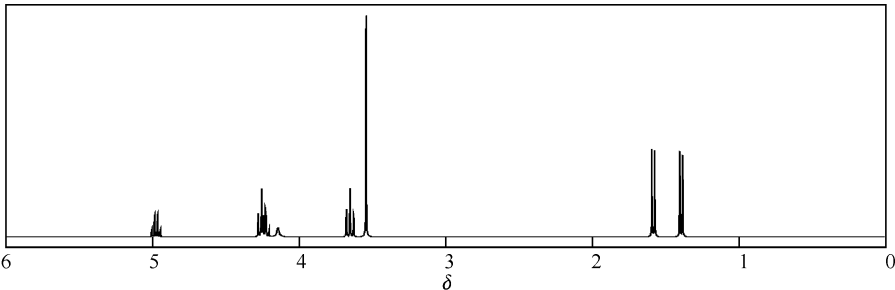


图 7 P(LA-PEG-LA)的 Chemdraw 软件模拟¹H NMR 谱图

Fig. 7 Simulate ¹H NMR spectrum of (LA-PEG-LA)by Chemdraw software

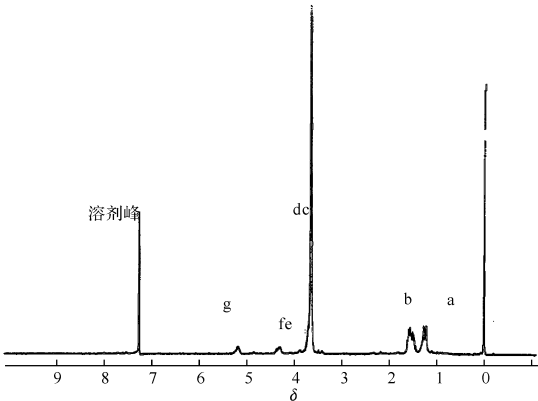
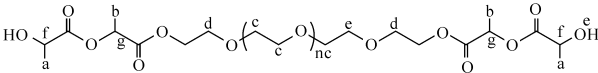


图 8 P(LA-PEG-LA)的¹H NMR 谱图(CDCl₃)
Fig. 8 ¹H NMP Spectrum of p(LA-PEG-LA)
(CDCl₃)

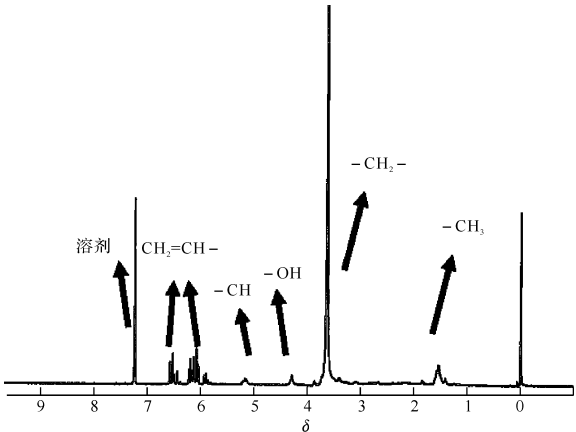


图 9 P(LA-PEG-LA)大分子单体的¹H NMR 谱图(CDCl₃)
Fig. 9 ¹H NMR Spectrum of p(LA-PEG-LA)
macromolecule monomer (CDCl₃)

图 10 为 P(LA-PEG-LA) 与大分子单体的红外对照图谱, P(LA-PEG-LA) 的图谱中, $3\,496\text{ cm}^{-1}$ 处出现了未缔合羟基强吸收峰, 证明所合成共聚物中含有端羟基. $2\,878\text{ cm}^{-1}$ 处的 $-\text{CH}_2-$ 的强吸收峰, $1\,759\text{ cm}^{-1}$ 处出现了 $\text{C}=\text{O}$ 基团的强伸缩振动吸收峰, 表明丙交酯与 PEG 发生了反应生成了聚酯.

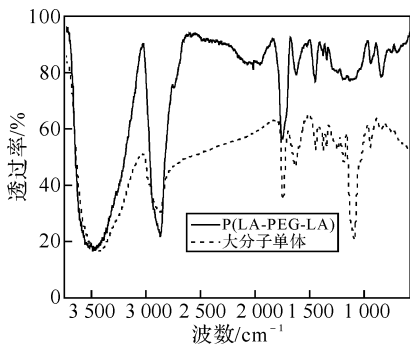


图 10 P(LA-PEG-LA) 与大分子单体的红外图谱

Fig. 10 FT-IR spectra of P(LA-PEG-LA) and P(LA-PEG-LA) macromolecule monomer

大分子单体的红外图谱中, $1\,630\text{ cm}^{-1}$ 处出现中等强度的不饱和 $\text{C}=\text{C}$ 的伸缩振动, 这是由于接上丙烯酸酯造成的, 另外, 在图中可以明显观察到改性后的聚合物在 810 cm^{-1} 出现新的吸收峰, 这是双键 $-\text{C}-\text{H}$ 的弯曲振动造成的. $3\,420\text{ cm}^{-1}$ 仍然有较强的吸收峰, 表明端羟基可能转化不完全.

2.3 水凝胶的平衡溶胀率

1-4 号样品(大分子单体与 NIPA 的配比分别为 0:1、0.1:1、0.2:1、0.3:1)在不同温度($24\sim 48\text{ }^{\circ}\text{C}$)的溶胀率测试结果如图 11.

从图 11 可以发现, 在大分子单体与 NIPA 比例较小时(0.1~0.3:1), 改性后的水凝胶仍然具有临界溶解温度(LCST)或凝胶相转变温度 T_{tr} ($35\sim 40\text{ }^{\circ}\text{C}$), 但是要高于改性前的 $33\text{ }^{\circ}\text{C}$, 并且配比越高, LCST 越高.

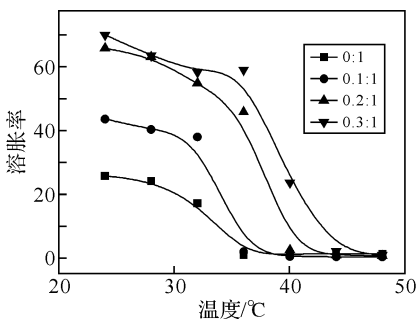


图 11 低单体配比时的水凝胶溶胀率

Fig. 11 Temperature dependence swelling ratios of hydrogels with low feed ratios of the macromolecule monomer to NIPA

水凝胶在 $35\sim 40\text{ }^{\circ}\text{C}$ 时溶胀率大大降低, 凝胶变白发生相分离, 释放其中绝大部分水分, 这种独特的性能可以应用于药物控制缓释. 相比没有加入大分子单体改性的水凝胶, 其溶胀率要高得多, 最溶胀率达到 70 左右, 接近改性前三倍.

为了进一步探讨单体配比对溶胀率的影响, 在同一个温度($24\text{ }^{\circ}\text{C}$)下测试了多种不同的配比(大分子单体:NIPA 从 0.1:1 到 2:1)的共聚物溶胀率. 由图 12 可以看出单体配比对溶胀率的影响总趋势是先增大后减小, 其中也有一些小的波动, 在单体配比(大分子单体:NIPA)为 0.6:1 的时候达到峰值 120 左右, 随后开始下降. 但总的来说, 共聚后的水凝胶平衡溶胀率均高于未改性的 PNIPA 水凝胶.

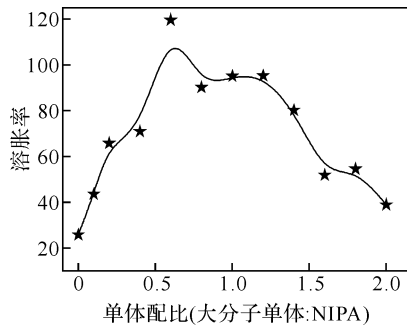


图 12 $24\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下不同单体配比的水凝胶溶胀率

Fig. 12 Swelling ratios of hydrogels with different monomer feed ratios at $24\text{ }^{\circ}\text{C}$

当大分子单体与 NIPA 的配比大于 1 的时候, 我们发现一个与低比例相反的规律(图 13). 在大分子单体与 NIPA 的配比分别为 1.2:1、1.4:1、1.6:1、1.8:1 时, 水凝胶能够在 $36\sim 40\text{ }^{\circ}\text{C}$ 大量吸水而达到另一个更高的溶胀率平台, 并且体系始终维持均一透明的状态, 而在图 11 研究的低配比情况下, 在 LCST 之上, 凝胶不再透明而是变成白浊的状态.

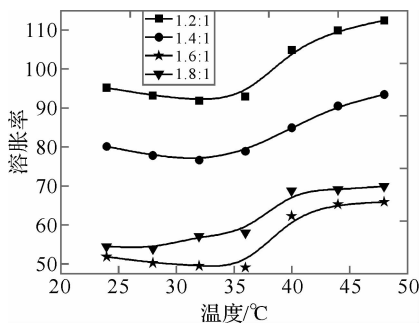


图 13 高单体配比时的水凝胶溶胀率

Fig. 13 Temperature dependence of swelling ratios of hydrogels with high feed of the macromolecule monomer to NIPA

3 结 语

成功制备了 LA-PEG-LA 寡聚聚酯并在其端基接上双键制备大分子单体,大分子单体可自聚生成凝胶,将大分子单体和 NIPA 共聚制备一系列水凝胶.共聚水凝胶在一定单体投料范围内具有良好的温度敏感性能,共聚物的引入大大提高了水凝胶的溶胀率,LCST 也略微增大,在一定范围内,随着大分子单体投料量的增加,共聚水凝胶溶胀率也增加.但是在大分子单体投料量大于 NIPA 投料量之后,水凝胶不出现 NIPA 的 LCST,而是在更高的温度下(36~40 ℃)大量吸水达到另一个更高的溶胀率平台.

参考文献:

[1] Hirokawa Y, Tanaka T. Volume phase transition in a nonionic gel[J]. J Chem Phys,1984, 81: 6379-6380.

[2] Li Z Q, Guo X L, Matsushita S, et al. Differentiation of cardiosphere-derived cells into a mature cardiac lineage using biodegradable poly(N-isopropylacrylamide) hydrogels [J]. Biomaterials 2011, 32:3220-3232.

[3] Censi R, Fieten PJ, di Martino P, Hennink WE, et al. In Situ Forming Hydrogels by Tandem Thermal Gelling and Michael Addition Reaction between Thermosensitive Triblock Copolymers and Thiolated Hyaluronan[J]. Macromolecules,2010, 43: 5771-5778.

[4] Wang F, Li Z Q, Khan M, et al. Injectable, rapid

gelling and highly flexible hydrogel composites as growth factor and cell carriers[J]. Acta Biomater 2010, 6, 1978-1991.

[5] Li Z Q, Wang F, Roy S, et al. Injectable, Highly Flexible, and Thermosensitive Hydrogels Capable of Delivering Superoxide Dismutase [J]. Biomacromolecules 2009, 10, 3306-3316.

[6] Wu D Q, Qiu F, Wang T, et al. Toward the Development of Partially Biodegradable and Injectable Thermoresponsive Hydrogels for Potential Biomedical Applications[J]. ACS Appl Mater Inter 2009, 1, 319-327.

[7] Mano J F. Stimuli-responsive polymeric systems for biomedical applications[J]. Adv Eng Mater 2008, 10, 515-52.

[8] Guan J J, Hong Y, Ma Z W, et al. Protein-reactive, thermoresponsive copolymers with high flexibility and biodegradability [J]. Biomacromolecules 2008, 9, 1283-1292.

[9] Bae J W, Go D H, Park K D. Thermosensitive chitosan as an injectable carrier for local drug delivery[J]. Macromol Res 2006, 14, 461-465.

[10] Kang G D, Cheon S H, Khang G, et al. Thermosensitive poly (organophosphazene) hydrogels for a controlled drug delivery[J]. Eur J Pharm Biopharm 2006, 63, 340-346.

[11] Yoshida T, Aoyagi T, Kokufuta E, et al. Newly designed hydrogel with both sensitive thermoresponse and biodegradability[J]. J Polym Sci Part A: Polym Chem. 2003, 41, 779-787.

Synthesis and properties of P(LA-PEG-LA)/NIPA copolymer hydrogels

LI Zhen-hua , YU Xiang-hua

(School of Material Science and Engineering, Wuhan Institute of Technology, Wuhan 430074, China)

Abstract: Microwave-assisted preparation of polyester oligomer by ring-opening polymerization of lactide(LA) using poly ethylene glycol(PEG) as a co-monomer was studied. The polyester oligomer could further react with acryloyl chloride to produce macromolecule monomer which could undergo self-polymerization. Copolymerization of the macromolecule monomer and N-isopropylacrylamide (NIPA) to prepare hydrogels was then studied. It was found that the hydrogels with low feed ratios of the macromolecule monomer to NIPA would show LCST of PNIPA and excellent swelling properties. The copolymer hydrogels would not shrink above LCST but show higher swelling ratios when the dose of the macromolecule monomer was higher than that of NIPA.

Key words: Poly (N-isopropylacrylamide); temperature-sensitive hydrogels; microwave-assisted polymerization; polylactide