

空心纳米水凝胶的葡萄糖和温度双重刺激响应性*

王从玲¹ 邢志敏¹ 阎捷² 李兰² 赵辉鹏² 查刘生^{1,2}

1. 东华大学纤维材料改性国家重点实验室 上海 201620

2. 东华大学分析测试中心 上海 201620

摘要 采用两步胶体模板聚合法再引入苯硼酸基团和刻蚀模板,制备了一种具有温度和葡萄糖双重刺激响应性的新型智能空心纳米水凝胶,用傅立叶变换红外光谱、核磁共振、透射电镜和动态激光光散射等手段对其进行了表征。结果表明,空心纳米水凝胶由聚(N-异丙基丙烯酰胺)和聚(N-苯硼酸基丙烯酰胺)组成,具有互穿聚合物网络结构和内部为空腔的形态结构,并具有葡萄糖和温度双重刺激响应性。

关键词 有机高分子材料,智能空心纳米水凝胶,互穿聚合物网络结构,葡萄糖刺激响应性,温度刺激响应性

分类号 TB324

文章编号 1005-3093(2012)01-0044-05

Glucose and Temperature Dual Stimuli Responsiveness of Intelligent Hollow Nanogels

WANG Congling¹ XING Zhimin¹ YAN Jie² LI Lan² ZHAO Huipeng² ZHA Liusheng^{1,2**}

1.State Key Laboratory for Modification of Chemical Fibers and Polymer Materials,
Donghua University, Shanghai 201620

2.Research Center for Analysis and Measurement, Donghua University, Shanghai 201620

* Supported by National Natural Science Foundation of China No.51073033.

Manuscript received October 25, 2011; in revised form December 6, 2011.

**To whom correspondence should be addressed, Tel: (021)67792822, E-mail:lszha@dhu.edu.cn

ABSTRACT A novel type of intelligent hollow nanogels was prepared by two-step colloidal template polymerization, followed by introduction of phenylboronic acid groups and etching of the template, and was characterized by the Fourier transformation infrared spectroscopy, nuclear magnetic resonance, transmission electron microscopy and dynamic light scattering. The results show that the hollow nanogels are composed of poly(N-isopropylacrylamide) and poly(N-phenylboronic acid acrylamide), have interpenetrating polymer network structure and the morphological structure of inner cavity, and have both temperature and glucose stimuli responsive properties.

KEY WORDS organic polymer materials, intelligent hollow nanogel polymerization, interpenetrating polymer network structure, glucose stimulus responsiveness, temperature stimulus responsiveness

受到外界刺激(如温度、pH值、光、磁场等)时发生物理化学性能变化、粒径为1-1000 nm的智能空心纳米水凝胶,在药物输送与可控释放和智能微反应器等领域有潜在的应用前景^[1]。与普通的聚合物空心微囊相比,智能空心纳米水凝胶可通过响应外界刺激改变囊壁的通透性,从而实现对客体分子的可控装载与可控释放^[2]。与实心的智能纳米水凝胶比较,智能空心纳米水凝胶对客体组分有更大的装载容量。

与自组装形成的智能聚合物空心囊泡比较,智能空心纳米水凝胶具有更高的稳定性^[3]。能响应两种不同外界刺激的智能空心纳米水凝胶有更高的智能性,对客体组分进行装载或实现可控释放的途径更多^[4],具有广阔的发展前景。

Gu等以N-异丙基丙烯酰胺和丙烯酸共聚物为囊壁材料,制备了pH/温度双重刺激响应性智能空心纳米水凝胶^[5]。本文作者所在的课题组合成了由聚(N-异丙基丙烯酰胺)(PNIPAM)和聚丙烯酸(PAA)形成的具有互穿聚合物网络(IPN)结构的pH/温度双重刺激响应性智能空心纳米水凝胶^[6]。体外药物释放试验结果表明,pH/温度双重刺激响应性空心

* 国家自然科学基金 51073033 资助项目。

2011年10月25日收到初稿;2011年12月6日收到修改稿。

本文联系人:查刘生,教授

纳米水凝胶释放 INH 的速度受 pH 值的影响比受温度的影响更大,在模拟胃液的酸性环境中比在正常生理液环境中释放 INH 的速率更快^[4]。在前期研究工作的基础上,本文制备一种新型智能空心纳米水凝胶,并对空心纳米水凝胶的化学组成、形态结构和刺激响应性能进行表征。

1 实验方法

1.1 空心纳米水凝胶的合成

实验用药品和试剂: N-异丙基丙烯酰胺 (NIPAM)(纯度 95%),用甲苯/环己烷(60/40,体积分数)混合溶剂重结晶纯化; N, N'-亚甲基双丙烯酰胺 (MBA)(纯度 98%),用甲醇重结晶纯化; 丙烯酸 (AA)(纯度 99%),用酸性氧化铝吸附除去其中阻聚剂; N,N,N',N'-四甲基乙二胺 (TEMED)(纯度 98%), 3-氨基苯硼酸半硫酸盐 (APBA)(纯度 98%), 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐 (EDCI)(纯度 98%), 过硫酸铵 (APS)(化学纯), 直接使用; 葡萄糖(分析纯), 三(羟甲基)氨基甲烷 (Tris)(优级纯), 去离子水由 Direct Q 型超纯水装置制备。

采用溶胶-凝胶法合成 SiO₂ 胶体粒子, 然后用 3-(三甲氧基硅烷)丙基丙烯酸酯 (MPS) 对其表面进行改性。以固含量(质量分数)为 0.5% 的 MPS 改性 SiO₂ 胶体粒子水分散液为种子乳液, 加入一定量单体 NIPAM 和交联剂 MBA, 在 70 °C 用 APS 引发聚合反应, 得到核为 SiO₂、壳层为交联的 PNIPAM 聚合物的 SiO₂/PNIPAM 核壳复合粒子。具体合成方法和反应条件见文献^[6]。

取 5 mL 制得的 SiO₂/PNIPAM 核壳复合粒子乳液, 用去离子水稀释至 50 mL 后倒入 100 mL 四口烧瓶中, 然后加入 0.32 g AA 和 0.064 g MBA, 在通 N₂ 气的情况下搅拌 1 h。将反应温度控制在 23 °C, 加入溶于 5 mL 水中的 0.04 g APS 和 0.04 g TEMED 使其恒温反应 30 min。采用离心分离的方法纯化已经生成的 SiO₂/(PNIPAM/PAA IPN) 核壳复合粒子水分散液。

用 0.1 mol/L 的 HCl 溶液将纯化后的 SiO₂/(PNIPAM/PAA IPN) 核壳复合粒子水分散液的 pH 值调至 4.8, 然后降温到 4 °C。再将 0.546 g APBA 和 0.446 g EDCI 溶于 10 mL 去离子水中, 用浓度为 0.1 mol/L 的 NaOH 水溶液将其 pH 值调至 4.8 后降温至 4 °C, 然后加入到复合粒子水分散液中。先在 4 °C 温度下反应 2 h, 然后将反应温度升到室温继续反应 12 h。采用离心分离的方法纯化已经生成的 SiO₂/(PNIPAM/PAPBA IPN) 核壳复合粒子。

将制备出的 SiO₂/(PNIPAM/PAPBA IPN) 核壳复合粒子分散在质量分数为 20% 的氢氟酸水溶液中,

在室温下反应 5 h。采用离心分离的方法纯化已经生成的 PNIPAM/PAPBA IPN 空心纳米水凝胶, 然后将其分散在去离子水中。

1.2 结构和性能的测试和表征

将适量的核壳复合粒子水分散液或空心纳米水凝胶水分散液烘干后与 KBr 粉末研磨混合并压成薄片, 用傅立叶变换红外光谱仪 (Nicolet, NEXUS-670) 测试其傅立叶变换红外光谱 (FTIR)。扫描波数范围 4000-500 cm⁻¹, 扫描次数为 64 次, 分辨率 4 cm⁻¹。用核磁共振波谱仪 (NMR)(Bruker, AV400) 测定 PNIPAM/PAPBA IPN 空心纳米水凝胶的核磁共振谱 (¹¹B NMR)^[7], 延迟时间为 2 s。取少量核壳复合粒子水分散液或空心纳米水凝胶的水分散液, 加入 2 mL 浓度为 0.75 mmol/L 的醋酸双氧铀水溶液, 超声分散均匀后静置 5 h。取少量混合溶液滴于铜网上, 室温下自然干燥。用透射电镜 (TEM)(Hitachi, H800) 分析核壳复合粒子和空心纳米水凝胶的形态结构。用动态激光光散射仪 (DLS)(Brookhaven, BI-200SM) (激光光源功率为 100 mW, 激光波长为 532 nm) 测试不同温度或不同葡萄糖浓度下空心纳米水凝胶的水动力学直径 (D_h), 以此来表征它的温度刺激响应性和葡萄糖刺激响应性。将适量空心纳米水凝胶水分散液滴在葡萄糖浓度为 50 mmol/L 的 Tris 缓冲溶液中, 加入样品池后用外置的恒温水浴控制样品池的温度(控温精度为 ±0.01 °C)。在 10-45 °C 测试不同温度下空心纳米水凝胶的 D_h , 每一温度下测试前至少平衡 15 min, 以保证空心纳米水凝胶在水介质中达到溶胀平衡。将适量空心纳米水凝胶水分散液分别滴在葡萄糖浓度为 0、15、25、50、100 mmol/L 的 Tris 缓冲溶液中, 在 20 °C 温度下测试空心纳米水凝胶的 D_h , 取 3 次测试结果的平均值。

2 结果与讨论

2.1 PNIPAM/PAPBA IPN 空心纳米水凝胶的化学组成

图 1 中 1102 cm⁻¹ 处的较强吸收峰归属于 SiO₂/PNIPAM 核壳复合粒子中的二氧化硅内核, 而 1650 cm⁻¹ 和 1544 cm⁻¹ 处吸收峰分别是其壳层 PNIPAM 聚合物的酰胺 I 谱带和酰胺 II 谱带(图 1a)。1720 cm⁻¹ 处的吸收峰(图 1b)是 PAA 聚合物分子链上羧酸基团的特征吸收峰, 表明 AA 单体在 SiO₂/PNIPAM 核壳复合粒子壳层中原位聚合形成了 SiO₂/(PNIPAM/PAA IPN) 核壳复合粒子。PNIPAM 的酰胺基团和 PAA 的羧酸基团之间存在氢键作用导致图 1b 中酰胺 I 谱带发生红移, 而酰胺 II 谱带发生了蓝移^[8]。图 1c 中 1720 cm⁻¹ 峰消失了, 而在 704 cm⁻¹, 1433 cm⁻¹ 和

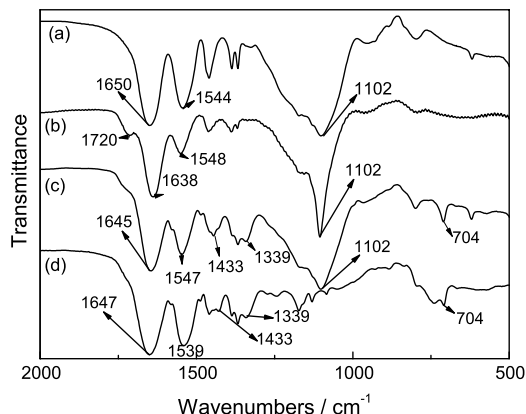


图1 Silica/PNIPAM 复合粒子、silica/(PNIPAM/PAA IPN) 复合粒子、silica/(PNIPAM/PAPBA IPN) 核/壳复合粒子以及 PNIPAM/PAPBA IPN 空心纳米水凝胶的 FTIR 谱图

Fig.1 FTIR spectra of silica/PNIPAM composite particles (a), silica/(PNIPAM/PAA IPN) composite particles (b), silica/(PNIPAM/PAPBA IPN) core/shell composite particles (c) and PNIPAM/PAPBA IPN hollow nanogels (d)

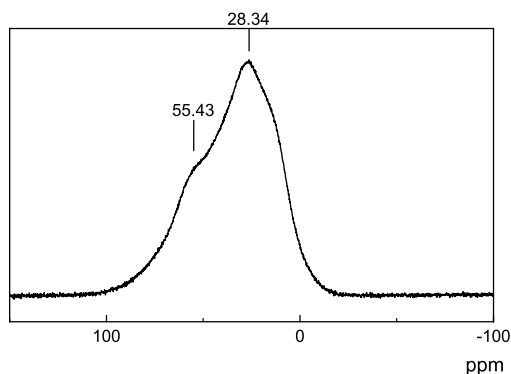


图2 PNIPAM/PAPBA IPN 空心纳米水凝胶的 ^{11}B NMR 谱图

Fig.2 ^{11}B NMR spectrum of PNIPAM/PAPBA IPN hollow nanogels

1339 cm^{-1} 处出现了苯硼酸 (PBA) 基团的特征吸收峰, 表明 $\text{SiO}_2/(\text{PNIPAM}/\text{PAA IPN})$ 核壳复合粒子壳层中 PAA 分子链上的羧基已经与 APBA 中的氨基发生了缩合反应, 形成了 $\text{SiO}_2/(\text{PNIPAM}/\text{PAPBA IPN})$ 核壳复合粒子。此外, PBA 基团和酰胺基团之间的氢键作用可能弱于羧酸基团和酰胺基团之间的氢键作用, 致使图 1c 中酰胺 I 谱带发生了蓝移, 而酰胺 II 谱带发生了红移 (与图 1b 相比)。图 1d 中 1102 cm^{-1} 峰消失了, 说明经过 HF 酸刻蚀后 $\text{SiO}_2/(\text{PNIPAM}/\text{PAPBA IPN})$ 核壳复合粒子中的 SiO_2 内核已被除去, 最终得到了 PNIPAM/PAPBA

IPN 空心纳米水凝胶。图 2 中 28.34 和 55.43 ppm 峰, 分别来自其中 PAPBA 聚合物分子链上处于未电离状态和电离状态的 PBA 基团的 B 原子。 ^{11}B NMR 表征结果也说明, 在 PNIPAM/PAPBA IPN 空心纳米水凝胶中存在 PBA 基团。

2.2 PNIPAM/PAPBA IPN 空心纳米水凝胶的形态结构

采用醋酸双氧铀分别对 $\text{SiO}_2/\text{PNIPAM}$ 核壳复合粒子、 $\text{SiO}_2/(\text{PNIPAM}/\text{PAA IPN})$ 核壳复合粒子、 $\text{SiO}_2/(\text{PNIPAM}/\text{PAPBA IPN})$ 核壳复合粒子和 PNIPAM/PAPBA IPN 空心纳米水凝胶进行染色处理, 然后用 TEM 观察并拍照, 结果如图 3 所示。图 3a 中 $\text{SiO}_2/\text{PNIPAM}$ 复合粒子呈现出明显的核壳结构, 浅色的 PNIPAM 聚合物壳层均匀地包覆在深色的 SiO_2 内核外面。其原因是, 醋酸双氧铀难以对 PNIPAM 聚合物染色, 只能聚集在复合粒子的周围形成负染色的效果。在 $\text{SiO}_2/\text{PNIPAM}$ 核壳复合粒子的壳层中引入 PAA 组分, 形成的 $\text{SiO}_2/(\text{PNIPAM}/\text{PAA IPN})$ 复合粒子经过醋酸双氧铀染色后, 观察到的 TEM 图像中未见明显的核壳结构 (图 3b)。醋酸双氧铀的 U^{2+} 和 PAA 分子链上的 $-\text{COO}^-$ 基团会产生络合作用^[9], 因此对 PAA 组分有染色效果。比较图 3a 和 3b, 可见 PAA 聚合物均匀分布在 $\text{SiO}_2/(\text{PNIPAM}/\text{PAA IPN})$ 核壳复合粒子的壳层中, 形成了互穿聚合物网络 (IPN) 结构。使 PAA 分子链上的 $-\text{COO}^-$ 基团通过与 APBA 的氨基发生缩合反应转化为 PBA 基团, 产生的 $\text{SiO}_2/(\text{PNIPAM}/\text{PAPBA IPN})$ 复合粒子的 TEM 照片又能观察到核壳结构 (图 3c)。PBA 基团不会和 U^{2+} 产生络合作用, 因此复合粒子壳层中形成的 PAPBA 组分与 PNIPAM 组分相同, 都难以被醋酸双氧铀染色, 因此观察到的壳层为浅色。使 HF 酸与 $\text{SiO}_2/(\text{PNIPAM}/\text{PAPBA IPN})$ 核壳复合粒子反应, 形成的 PNIPAM/PAPBA IPN 空心纳米水凝胶的 TEM 如图 3d 所示。可以看出, 纳米水凝胶粒子具有明显的内部空腔结构。以上结果表明, 得到的 PNIPAM/PAPBA IPN 空心纳米水凝胶具有空心的形态结构和 IPN 结构。

2.3 PNIPAM/PAPBA IPN 空心纳米水凝胶的葡萄糖刺激响应性

图 4 给出了 PNIPAM/PAPBA IPN 空心纳米水凝胶和文献 [6] 合成的 PNIPAM/PAA IPN 空心纳米水凝胶在 $20\text{ }^\circ\text{C}$ 温度下、pH 值为 8.6 的 Tris 缓冲溶液中的 D_h 随葡萄糖浓度变化的关系曲线。从图 4 可以看出, 随着葡萄糖浓度的提高, PNIPAM/PAPBA IPN 空心纳米水凝胶的粒径明显增大, 而 PNIPAM/PAA IPN 空心纳米水凝胶的粒径反而

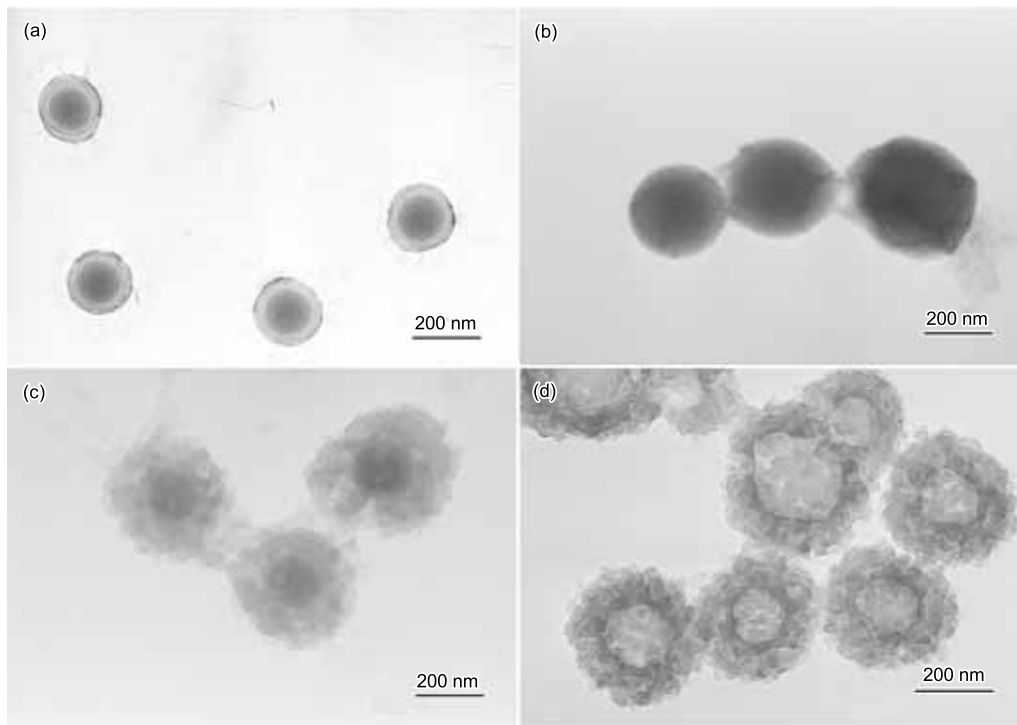


图 3 Silica/PNIPAM 核/壳复合粒子、silica/(PNIPAM/PAA IPN) 核/壳复合粒子、silica/(PNIPAM/PAPBA IPN) 核/壳复合粒子以及 PNIPAM/PAPBA IPN 空心纳米水凝胶的 TEM 照片

Fig.3 TEM images of silica/PNIPAM core/shell composite particles (a), silica/(PNIPAM/PAA IPN) core/shell composite particles (b), silica/(PNIPAM/PAPBA IPN) core/shell composite particles (c) and PNIPAM/PAPBA IPN hollow nanogels (d)

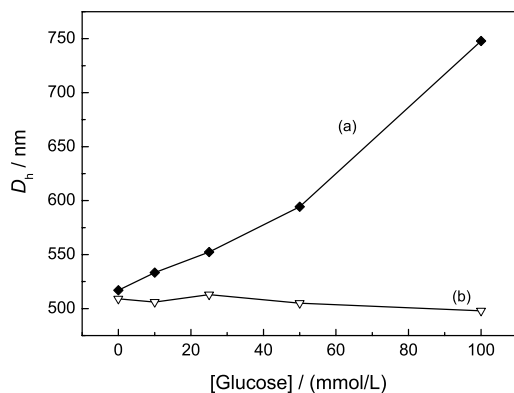


图 4 在不同葡萄糖浓度的 Tris 缓冲溶液 (pH=8.6) 中 PNIPAM/PAPBA IPN 空心纳米水凝胶 (a) 和 PNIPAM/PAA IPN 空心纳米水凝胶 (b) 的水动力学直径 ($T=20\text{ }^{\circ}\text{C}$)

Fig.4 Hydrodynamic diameters (D_h) of PNIPAM/PAPBA IPN hollow nanogels (a) and PNIPAM/PAA IPN hollow nanogels (b) in the Tris buffer solutions (pH=8.6) of different glucose concentrations at $20\text{ }^{\circ}\text{C}$

呈稍微下降的趋势。这表明, PNIPAM/PAA IPN 空心纳米水凝胶壳层中的 PAA 聚合物转化为 PAPBA 聚合物后, 形成的 PNIPAM/PAPBA IPN 空心纳米

水凝胶具有葡萄糖刺激响应性。其原因是, PAPBA 聚合物分子链上 PBA 基团的电离常数 $pK_a=8.2$, 在 pH 值为 8.6 的缓冲溶液中处于可逆平衡的带电荷的亲水态和不带电荷的疏水态, 如图 5 所示^[10]。当溶液中存在葡萄糖分子时, 只有带电荷的 PBA 基团与葡萄糖分子发生络合作用形成稳定的带电荷的络合物基团, 从而使平衡向形成更多带电荷的 PBA 基团的方向移动, 结果导致 PAPBA 聚合物网络的亲水性增加, PNIPAM/PAPBA IPN 空心纳米水凝胶壳层中渗透压增大, 从而产生体积溶胀。体系中葡萄糖的浓度越高, PAPBA 聚合物网络的亲水性越强, 因此 PNIPAM/PAPBA IPN 空心纳米水凝胶的粒径也就越大。

2.4 PNIPAM/PAPBA IPN 空心纳米水凝胶的温度刺激响应性

图 6 表明, 当温度从 $10\text{ }^{\circ}\text{C}$ 升至 $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ 时, 粒径 D_h 都减小, 说明合成的 PNIPAM/PAPBA IPN 空心纳米水凝胶具有温度刺激响应性。但是, 在葡萄糖浓度为 50 mmol/L 和 pH 值为 8.6 的 Tris 缓冲溶液中 PNIPAM/PAPBA IPN 空心纳米水凝胶粒径变化最快的温度即所谓的体积相转变温度 ($VPTT$), 明显低于它在去离子水中的 $VPTT$ 。水介质中存在电解质或亲水性有机化合物都可能使 PNIPAM 纳米水凝

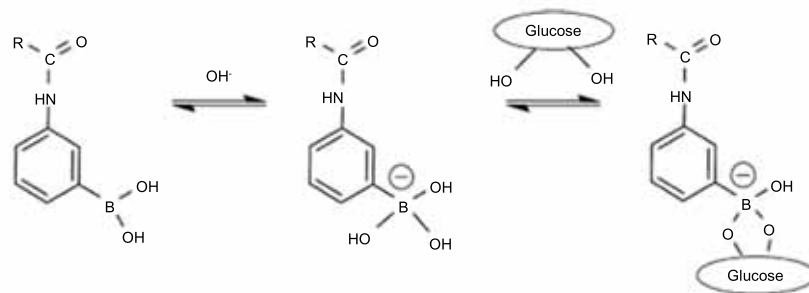


图5 苯硼酸基团和葡萄糖分子之间的络合平衡

Fig.5 Complexation equilibrium between phenylboronic acid group and glucose molecule

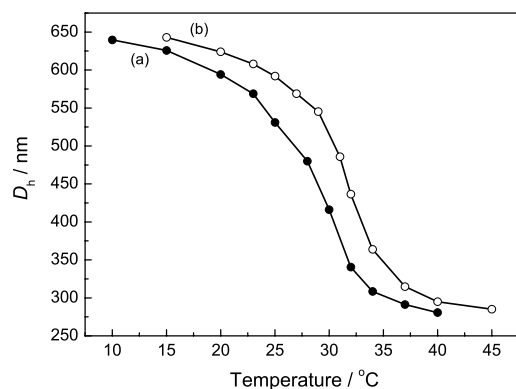


图6 PNIPAM/PAPBA IPN 空心纳米水凝胶在葡萄糖浓度为 50 mmol/L 的 Tris 缓冲溶液 (pH=8.6) 中和在去离子水中的水动力学直径与温度的关系

Fig.6 Temperature dependent hydrodynamic diameters of PNIPAM/PAPBA IPN hollow nanogels in the Tris buffer solution (pH=8.6) with 50 mmol/L glucose concentration (a) and in deionized water (b)

胶或微凝胶的 $VPTT$ 出现下降^[11], 因为电解质或亲水性有机化合物与水分子之间有较强的氢键作用, 使 PNIPAM 分子链上酰胺基团与水分子之间的氢键作用减弱, 导致它在相对较低的温度下发生相转变。葡萄糖是亲水性很强的有机化合物, Tris 缓冲溶液中的三羟甲基氨基甲烷也是亲水性很强的有机化合物, 由其质子化形成的铵盐是一种电解质。因此, 可能是相同的原因导致 PNIPAM/PAPBA IPN 空心纳米水凝胶的 $VPTT$ 在含葡萄糖的 Tris 缓冲溶液中下降。

3 结 论

采用连续的两步胶体模板聚合反应合成出 SiO_2 /(PNIPAM/PAA IPN) 核壳复合纳米粒子, 再通过 APBA 和 PAA 之间的缩合反应在复合粒子壳层中引入 PBA 基团, 最后用 HF 酸除去复合粒子中的二氧化硅内核模板, 可制备出 PNIPAM/PAPBA

IPN 空心纳米水凝胶。空心纳米水凝胶由 PNIPAM 和 PAPBA 两种聚合物组成, 具有内部空腔结构和壳层的 IPN 结构。PNIPAM/PAPBA IPN 空心纳米水凝胶具有葡萄糖和温度双重刺激响应性。

参 考 文 献

- 1 M.Motornov, Y.Roiter, I.Tokarev, S.Minko, Stimuli-responsive nanoparticles, nanogels and capsules for integrated multifunctional intelligent systems, *Progress in Polymer Science (Oxford)*, **35**(1-2), 174(2010)
- 2 C.S.Peyratout, L.Dähne, Tailor-made polyelectrolyte microcapsules: From multilayers to smart containers, *Angewandte Chemie-International Edition*, **43**(29), 3762(2004)
- 3 M.H.Li, P.Keller, Stimuli-responsive polymer vesicles, *Soft Matter*, **5**(5), 927(2009)
- 4 Z.M.Xing, C.L.Wang, J.Yan, L.Zhang, L.Li, L.S.Zha, Dual stimuli responsive hollow nanogels with IPN structure for temperature controlling drug loading and pH triggering drug release, *Soft Matter*, **7**(18), 7992(2011)
- 5 J.Gu, F.Xia, Y.Wu, X.Qu, Z.Yang, L.Jiang, Programmable delivery of hydrophilic drug using dually responsive hydrogel cages, *Journal of Controlled Release*, **117**(3), 396(2007)
- 6 Z.M.Xing, C.L.Wang, J.Yan, L.Zhang, L.Li, L.S.Zha, pH/temperature dual stimuli-responsive microcapsules with interpenetrating polymer network structure, *Colloid and Polymer Science*, **288**, 1723(2010)
- 7 L.S.Zha, Y.Zhang, W.L.Yang, S.K.Fu., Monodisperse temperature-sensitive microcontainers, *Advanced Materials*, **14**(15), 1090(2002)
- 8 Y.Maeda, H.Yamamoto, I.Ikeda, Effects of ionization on the phase behavior of poly(N-isopropylacrylamide-co-acrylic acid) and poly(N,N-diethylacrylamide-co-acrylic acid) in water, *Colloid and Polymer Science*, **282**(11), 1268(2004)
- 9 C.D.Jones, L.A.Lyon, Synthesis and characterization of multiresponsive core-shell microgels, *Macromolecules*, **33**(22), 8301(2000)
- 10 A.Matsumoto, R.Yoshida, K.Kataoka, Glucose-responsive polymer gel bearing phenylborate derivative as a glucose-sensing moiety operating at the physiological pH, *Biomacromolecules*, **5**(3), 1038(2004)
- 11 R.Pelton, Temperature-sensitive aqueous microgels, *Advances in Colloid and Interface Science*, **85**, 1(2000)