

综述

热敏性水凝胶的研究及其应用

吴明红 包伯荣 陈 捷 石 鑫

(上海大学射线应用研究所 上海 201800)

摘要 综述了热敏性聚合物的研究概况。其中包括热敏聚合物相转变机理的研究,热敏聚合物的研制及其在化学、生物技术、医学等许多领域中广泛的应用前景。用化学法本体聚合得到的热敏性水凝胶的机械强度较差,限制了温敏聚合物的应用。将热敏性单体同其他单体共聚或合成 IPN 结构的热敏性水凝胶能使其机械性能得到一定程度的改善,利用辐射接枝的方法能获得机械强度较好且表面具有更加灵敏的热敏性的聚合物。

关键词 热敏性,水凝胶,辐射接枝,相转变,最低临界共溶温度

中图分类号 TW383.1

1 水凝胶热敏性相转变的研究

水凝胶是一种能显著地溶胀于水但在水中并不能溶解的亲水性聚合物凝胶。有一些水凝胶当温度升高到某一值以上时会发生从溶胀的软的透明状态到消溶胀的不透明状态的变化,在这一温度附近的溶胀比变化往往可达几倍到几十倍。如果将溶胀温度降到这一温度以下,凝胶状态能发生可逆变化,这一温度称为该水凝胶最低临界共溶温度(Low critical solution temperature, LCST,量符号为 T_{LCST})。具有这种性质的水凝胶被称为温度敏感性水凝胶即热敏性水凝胶(Thermally sensitive hydrogel)^[1]。

首先观察到水凝胶热敏性的是 Tanaka 等人^[2],用 N,N-次甲基双丙烯酰胺交联的聚丙烯酰胺的水凝胶的溶胀性能在某一临界温度附近,随温度的微小变化,其体积变化可达几十至几百倍。后来人们相继发现不仅温度可以引起这些变化,而且 pH 值、溶剂组成、盐浓度、光场、力场、电场等也可导致这种变化^[3-5]。人们把分别具有这些性质的水凝胶叫做热敏性、pH 敏感性、溶剂组成敏感性、盐敏性、光敏性、电敏性和力敏性水凝胶。除了溶胀体积有这种突跃性变化之外,凝胶的其他性质(如相互作用参数、模量、折射率、介电常数、光学各向异性等)也会同时发生突跃性变化,这些性质的变化往往都具有可逆性。

有关这种相转变的物理机理和本质现在仍不清楚,最初人们认为交联网上离子化电荷的静电相互作用是凝胶发生热敏性相转变的根本原因^[6]。但 1984 年 Hirokawa 等在非离子水凝胶中也发现了这种相转变,Hoffman 和 Freltas 等也证实了非离子性的聚(N,N-二乙基丙烯酰胺)水凝胶和聚(N-异丙基丙烯酰胺)水凝胶的热敏性相转变^[7-9]。故水凝胶的敏感性相转变具有一定的普遍性。热敏性水凝胶的这种相转变过程无法用传统的高分子理论,如 Flory -

Huggins 模型来解释,而只能用相转变过程中水凝胶骨架上亲水基团、憎水基团以及水之间的相互作用来解释。目前较容易被人接受的观点是水凝胶的敏感性相转变是由交联网络的亲水——缩水性平衡受外界条件变化而变化引起的。定性上来看,水凝胶的溶胀过程是水分子向凝胶内部扩散与凝胶侧链上亲水基团形成氢键的过程,当温度升高时,氢键振动能增加,破坏氢键的束缚,使之断裂,水凝胶溶胀比则明显减少。这是一个吸热过程,因为大量的结合水从高分子骨架上脱离出来,使水凝胶——水体系熵增加。

许多研究者通过各种热力学理论对水凝胶的各种敏感性进行了解释^[10,11],其中与实验现象符合较好的是 Ilavsky 等人修改的由 Flory 提出的平均场理论,但这一理论不能预测发生敏感性相转变时的温度、pH 值、盐浓度、介质组成浓度等。Tanaka 等通过测定聚合物链的持续长度 b 和有效半径 a 之比(即代表聚合物链刚性的度量)与敏感性之间的关系,提出了下面的半经验参数 S 作为有无敏感性的判定依据^[6,7] :

$$S = (b/a)^4 \times (2f + 1)^4$$

式中, f 代表单位有效链上可离子化基团的数目。 $S > 290$ 时,水凝胶会发生敏感性相转变。这一理论的半经验公式中虽然涉及了交联网的结构因素,但仍未能很好地解释敏感性机理。目前水凝胶敏感机理仍处在不断的发展和完善中,这一问题的解决无疑将为敏感性水凝胶的研究开拓到分子设计的领域打下基础。

2 热敏性水凝胶的应用

由于热敏性水凝胶随温度的变化能快速吸收和释放水而体现其开关性能,因此在生物化学、机械、医学等许多领域中具有广泛的应用前景。

将热敏性水凝胶应用于生物医用材料是一个很有前途的研究方向^[12]。将具有生物活性的分子或细胞通过物理的或者化学的方法包埋于敏感性水凝胶中,如将干的水凝胶浸泡于药液中而使药液渗入水凝胶(物理方法),或者通过酶与水凝胶骨架上的活性基团之间的反应而将酶固定于水凝胶中(化学方法)。这种水凝胶可用于疾病的诊断和治疗,并可重复使用,在实用中有很多优越性,图 1 为表面具有热敏性的水凝胶用于吸收溶液中蛋白质分子过程的示意图。

具有各种功能的生物制剂、化学药品,如酶、药物、农药、化肥等的传统使用方法有许多的缺点,利用率低且易造成环境污染。可控释放技术就是制成一个特定的系统(通常用固定化的方法)使该系统内包埋的活性制剂可在一定的时间内按原先设定的速度释放,图 2 为热敏性水凝胶用于缓释放的各种途径,通过改变环境的温度、pH 值等条件还可关闭释放,这样形成了一个“关闭—释放”系统^[13,14],这是目前药物释放系统 DDS (Drug delievery systems) 体系研究的主要方向。DDS 体系用于生物医学中主要是用作生物感知触头、缓释开关等。比如包埋有胰岛素的水凝胶可通过体内糖的升降自动地调节胰岛素的释放。

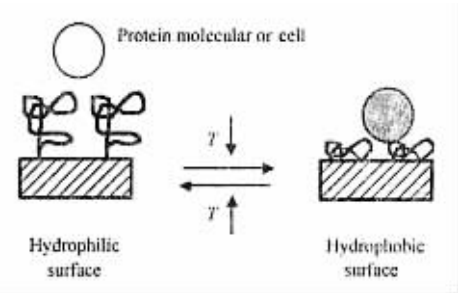


图 1 热敏性水凝胶用于吸附溶液中蛋白质分子或细胞过程的示意图

Fig.1 Stimulus response of protein molecular or cell to thermosensitive hydrogel in solution

图 2 为热敏性水凝胶用于缓释放的各种途径,通过改变环境的温度、pH 值等条件还可关闭释放,这样形成了一个“关闭—释放”系统^[13,14],这是目前药物释放系统 DDS (Drug delievery systems) 体系研究的主要方向。DDS 体系用于生物医学中主要是用作生物感知触头、缓释开关等。比如包埋有胰岛素的水凝胶可通过体内糖的升降自动地调节胰岛素的释放。

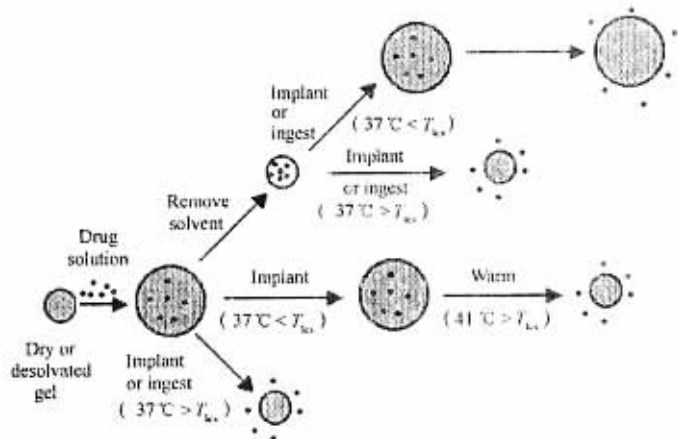


图 2 热敏性水凝胶用于药物缓释放的各种途径

Fig. 2 Various application of thermosensitive hydrogel in drug delivery control

敏感性水凝胶用于化学工业方面主要是用于分离。分离过程是化学工业的一个关键过程,以往这个过程都是通过蒸馏、结晶方法来实现的。尽管膜分离和超滤等技术也广泛应用到这一领域,但存在着设备复杂、成本高等缺点,尤其表现在分离有机物质或生物物质的稀溶液上。图 3 为用热敏性水凝胶分离溶液中不同分子尺寸物质的方法示意图,图 4 为用具有亲合配基(Ab)的热敏性水凝胶分离溶液中分子性质不同的物质,用敏感性水凝胶来分离,则有如下优点^[8,13] 1)容易再生。2)耗能少。不必高温高压,也不会使蛋白质中毒,有利于生物物质的分离以及稀溶液的分离。3)可根据要求浓缩和分离的生物物质的分子尺寸或分子性质来设计凝胶的交联密度和单体单元结构。

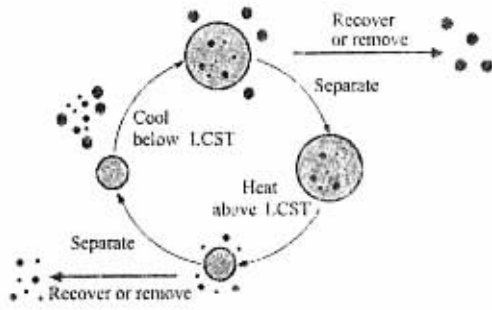


图 3 用热敏性水凝胶分离溶液中不同分子尺寸物质的方法示意图

Fig. 3 Use of thermosensitive hydrogel in ultrafiltration separation process

由此可见,当我们用热敏性水凝胶来分离物质时,只需在水凝胶的最低相转变温度(LCST)附近反复升温或降温,使水凝胶反复选择性吸收和释放就可以达到分离目的。Freltas 等用热敏性水凝胶分离出稀水溶液中的葡萄糖等物质,其效率可达 96% 以上^[15]。Hoffman 等人用包埋有甲基丙烯酸的热敏性水凝胶成功地分离了带有正电荷的甲基兰稀水溶液,他们也成功地通过在热敏性水凝胶网上引入抗体来选择地除去溶液中的抗原配体^[12]。敏感性水凝胶还可以用来控制化学反应速度,其原理是将具有催化活性的热敏性水凝胶放在需要催化的体系中,利用热反馈原理来控制反应速度。此外,热敏性水凝胶在机械方面可用来制作记忆原

件开关、传感器、力化学转换器等^[16,17]。

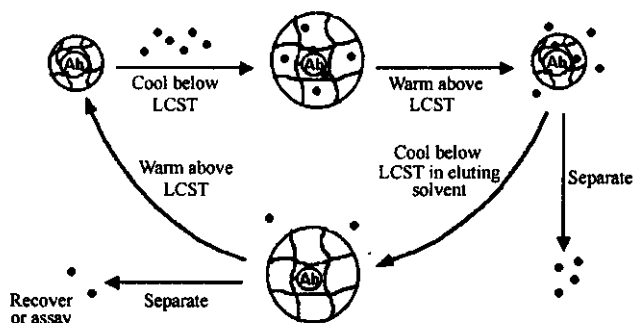


图 4 热敏性水凝胶分离溶液中分子性质不同的物质的方法示意图

Fig. 4 Use of thermosensitive hydrogel in affinity bioseparation process

3 新型热敏性水凝胶的研制

自从 80 年代初以来,敏感性水凝胶的应用基础研究越来越引起人们的重视,其中温度敏感性水凝胶应用最广。热敏性水凝胶无论用于何种用途,其相转变温度、相转变程度以及机械强度是最重要的因素,但通常的热敏性水凝胶是通过化学法本体聚合制得的^[18],这种水凝胶机械性能不好,尤其是处于溶胀状态时,其机械强度相当差。为了改善热敏性水凝胶的性能,人们进行了大量的实验研究。有人在液体石蜡中进行反相悬浮聚合合成珠状水凝胶^[19],化学合成的热敏性水凝胶不均匀(如 PolyNIPAA),上方交联密度大于下方,饱和溶胀度也有相应差异,影响应用效率。有人认为是由于交联剂与单体共聚活性不同所致,且引发剂亦有一定关系。近年来,电离辐射技术在热敏性水凝胶中得到了应用,Rosiak 等用 γ 射线辐射聚合的方法在水溶液、PBS 缓冲溶液($\text{pH} = 7.4$)和有机溶液(THF)中合成聚 N-异丙基丙烯酰胺^[20,21],Yoshida 等人利用辐射技术在水相中合成了丙烯酸羟乙酯(HEA)和丙烯酸羟丙酯(HPA)的共聚物^[17]。日本专利报导了 N-乙丙基丙烯酰胺的辐射固相聚合^[22]。Katono 通过合成 IPN (Interpenetrating polymer networks) 结构的 P(AAm-Co-BAm) 和 PAAc 热敏性水凝胶^[23]。Zhang and Peppas^[24]通过合成甲基丙烯酸甲酯(MMA)和 N-异丙基丙烯酰胺(NIPAAm)的 IPN 交联共聚物的热敏和酸敏感性水凝胶,这些方法或多或少能改善其机械性能,但却导致溶胀—收缩程度及热敏性能的降低。

T. Okana 等通过实验得出热敏性水凝胶在快速收缩体现其开关性能时,主要取决于其表面层的热敏性能而与其本体无关^[25]。利用辐射接枝的方法将热敏性单体 NIPAAm 接枝于机械性能较好的 EVA,PP 基材上^[26,27],以及采用多次接枝法将 AAc,AAm 接枝于高分子基材上,制得热敏性的接枝互穿聚合网络^[28],把基材的机械强度与接枝表层的表面性能集于一身,获得机械强度较好的且表面具有热敏性的新型的热敏性水凝胶,而且因为膜的厚度比单纯的水凝胶要薄得多,所以敏感性比单纯的水凝胶高,即相转变速度快。并且将热敏性单体接枝到 PP 多孔膜,得到机械性能较好的热敏性水凝胶接枝膜,这层膜可作“渗透开关”,通过调节温度、pH 值等因素可改变多孔膜孔径的大小,可用于固定化酶及控制释放过程。

参 考 文 献

- 1 余锡胜, 孙以实. 高分子学报, 1988, **2** 46—49
YU Xisheng, SUN Yishi. J macromolecule, 1988, **2** 46—49
- 2 Tanaka T. Phys Rev Lett, 1978, **40** 820—824
- 3 Eiseaberg S R, Grodzinsky A J. J Membrane Sci, 1984, **19** 173—176
- 4 Morita Y, Kaetsu I. Radiat Phys Chem, 1982, **39**(6) 473—478
- 5 Habsky M, Hrouz J, Ulbrick K. Polym Bull, 1982, **7** 107—111
- 6 Tanka T, Fillmore D J, Nashino S T. Phys Rev Lett, 1980, **45** 1636—1640
- 7 Hirokawa Y, Tanaka T. J Chem Phys, 1984, **81**(12) 6379—6382
- 8 Hoffman A S, Afrassibi A, Dong L C. J Controlled Release, 1986, **4** 213—218
- 9 Freltas R F S, Cussler E L. Chem Eng Sci, 1987, **42** 97—101
- 10 Ricka J, Tanaka T. Macromolecules, 1984, **17** 2916—2919
- 11 Ilavsky M. Polymer, 1981, **22** 1687—1690
- 12 Hoffman A S. J Controlled Release, 1987, **6** 297—302
- 13 Shoemaker S, Hoffman A S, Priest J H. Appl Biochem Biotechnol, 1987, **15** 11—15
- 14 Mukae K, Bae Y H, Okano T, *et al.* J Polym, 1990, **3**(22) 206—210
- 15 Fielts R F S, Cussler E L. Chem Eng Sci, 1987, **42** 97—102
- 16 Irie M, Kung D. Macromol Chem Rapid Commun, 1985, **5** 829—833
- 17 Yoshida M, Omichi H, Katakai R. Eur J Polym, 1992, **28** 1141—1146
- 18 Horita Y, Kaetsa. Radiat Phys Chem, 1992, **39**(6) 473—477
- 19 余锡胜, 孙以实. 高分子学报, 1989, **4** 488—452
YU Xisheng, SUN Yishi. J macromolecule, 1989, **4** 488—452
- 20 Rosiak J M, Ulanski P, Pajewski L A, *et al.* Radiat Phys Chem, 1995, **46** 161—166
- 21 Rosiak J M, Ulanski P. Radiat Phys Chem, 1999, **55** 139—143
- 22 JP 58, 201810 (83, 210810)
- 23 Hiroki Katono, Kohei Sanui. Polymer Journal, 1991, **23** 1179—1182
- 24 Zhang J, Peppas N A. Macromolecules, 2000, **33** 102—106
- 25 Okano T, Bae Y H, Jacobs H, *et al.* J Controlled Release, 1986, **4** 223—227
- 26 Ichijo H, Hirasa O, Kishi R, *et al.* Radiat Phys Chem, 1995, **46** 185—189
- 27 Wu Minghong, Chen Jie, Ma Zue - teh, *et al.* Radiat Phys Chem, 1996, **48** 525—529
- 28 Chen Jie, Yan Liming, Wu Minghong. Radiat Phys Chem, 2000, **59** 313—316

Study of thermosensitive hydrogel and its application

WU Minghong BAO Borong CHEN Jie SHI Xin

(Shanghai Applied Radiation Institute, Shanghai University, Shanghai 201800)

Abstract

A review is given for some aspects of research work in thermosensitive hydrogel, including the study on mechanism of phase change, the preparation of thermosensitive hydrogel and its practical application in many fields such as chemistry, biotechnology and medicine. However, mechanical strength of the hydrogel is weak. To improve its mechanical strength, copolymerization and the interpenetrating polymer network have been tried. A new thermosensitive material, with higher mechanical strength and more sensitive to temperature, has been prepared by preirradiation grafting.

Key words Thermosensitive, Hydrogel, Radiation grafting, Phase change, Low critical solution temperature (LCST)