

# 基于 PNIPAM 微凝胶的复合水凝胶制备及其性能研究

孙瑞鸿<sup>1</sup>, 韦雄雄<sup>2</sup>, 胡晓霞<sup>3</sup>, 郝红<sup>1\*</sup>, 王晨<sup>1</sup>, 杜鲜萍<sup>1</sup>

(1. 西北大学化工学院, 陕西 西安 710069; 2. 西安航天动力试验技术研究所, 陕西 西安 710100;  
3. 河南省信阳市光山县人民法院, 河南 信阳 465450)

**摘要:**利用乳液聚合法制备分散性良好的聚(*N*-异丙基丙烯酰胺)(PNIPAM)微凝胶,再以微凝胶为交联点制备 PNIPAM 水凝胶。分析微凝胶粒径、双键质量摩尔浓度对 PNIPAM 水凝胶溶胀度的影响,结果表明,水凝胶在 25~50℃ 的溶胀度最大能达到 4 054.35%。分别采用原位包裹和后包裹法制备了载药水凝胶,体外释放结果表明,水凝胶的结构和载药方式对释药行为有影响,其中含原位包裹微凝胶的载药水凝胶缓释效果最好。

**关键词:**聚(*N*-异丙基丙烯酰胺);微凝胶;复合水凝胶;原位包裹法;后包裹法

中图分类号:TB34

文献标志码:A

文章编号:0253-4320(2019)09-0147-05

DOI:10.16606/j.cnki.issn 0253-4320.2019.09.031

## Synthesis and property of composite hydrogel based on PNIPAM microgels

SUN Rui-hong<sup>1</sup>, WEI Xiong-xiong<sup>2</sup>, HU Xiao-xia<sup>3</sup>, HAO Hong<sup>1\*</sup>, WANG Chen<sup>1</sup>, DU Xian-ping<sup>1</sup>

(1. School of Chemical Engineering, Northwest University, Xi'an 710069, China;

2. Xi'an Aerospace Propulsion Testing Technology Research Institute, Xi'an 710100, China;

3. Guangshan County People's Court, Xinyang 465450, China)

**Abstract:** Poly(*N*-isopropylacrylamide) (PNIPAM) microgel with good dispersity is fabricated via emulsion polymerization method. PNIPAM composite hydrogel is prepared by using PNIPAM microgel as micro-crosslinkers. The effects of double bond contents and particle size of microgels on the swelling degree of PNIPAM hydrogels are investigated. It is found that the thermo-responsive swelling ratio of the hydrogels is as high as 4 054.35% when the environmental temperature increases from 25℃ to 50℃. Meanwhile, PNIPAM microgels containing urapidil hydrochloride are obtained by in-situ encapsulation method and post-encapsulation method, respectively. The release study indicates that drug-release property is related to the structure of PNIPAM hydrogels and drug supporting mode, and the urapidil hydrochloride-PNIPAM hydrogel by in-site encapsulation microgels exhibits better sustained-release capacity.

**Key words:** poly(*N*-isopropylacrylamide); microgels; composite hydrogel; in-situ encapsulation method; post-encapsulation method

智能水凝胶是对外界刺激产生响应的不溶于水的聚合物,包括温度敏感水凝胶<sup>[1]</sup>、pH 敏感水凝胶<sup>[2]</sup>、葡萄糖敏感水凝胶<sup>[3]</sup>、光敏水凝胶<sup>[4]</sup>、离子敏感水凝胶<sup>[5]</sup>以及双敏感<sup>[6-7]</sup>、多重敏感水凝胶<sup>[8]</sup>等。

传统方法制备的智能水凝胶因高分子链段松弛作用和三维网络结构限制,导致响应速度迟缓<sup>[9]</sup>。目前已有多种结构水凝胶相继被提出,有效地加快了响应速率,但仍存在一些问题。

根据 Tanaka-Fillmore 理论<sup>[10]</sup>,水凝胶溶胀收缩的弛豫时间与粒子半径的平方成正比。基于微凝胶的快速响应能力,将微凝胶经物理包埋或化学交联

有望构成快速响应复合水凝胶。小粒径的微凝胶带动周围连接微凝胶的链长较大的链桥构象变化,从而使凝胶快速响应。

笔者利用乳液聚合法制备分散性良好的 PNIPAM 微凝胶,以微凝胶为交联点制备出快速响应复合水凝胶,采用原位包裹和后位包裹法得到载药水凝胶,使盐酸乌拉地尔的包封率达到 48.86%。

## 1 实验部分

### 1.1 原料与仪器

实验原料:*N*-异丙基丙烯酰胺(NIPAM,98%),

收稿日期:2018-12-10;修回日期:2019-07-09

基金项目:陕西省工业攻关项目(2014K10-03)

作者简介:孙瑞鸿(1991-),女,硕士生,研究方向为高分子材料,849874106@qq.com;郝红(1966-),女,博士,教授,研究方向为高分子材料,通讯联系人,haohong@nwu.edu.cn。

Aladdin 公司生产;  $N, N'$ -亚甲基双丙烯酰胺 (MBA), AR, 天津市福晨化学试剂厂生产; 十二烷基硫酸钠 (SDS), AR, 天津市百世化工有限公司生产; 过硫酸钾 (KPS)、碘化钾, AR, 天津市科密欧化学试剂有限公司生产; 硫代硫酸钠, AR, 天津基准化学试剂有限公司生产; 氯化碘、三氯甲烷, AR, 天津进丰化工有限公司生产; 四甲基乙二胺 (TEMED), AR, 天津市光复精细化工研究所生产; 盐酸乌拉地尔, 西安利君制药有限责任公司生产。

主要仪器: 紫外-可见分光光度计 (UV), UV-2000 型, 尤尼柯 (上海) 仪器有限公司生产; 恒温水浴振荡器, 上海精宏实验设备有限公司生产。

## 1.2 凝胶的制备

### 1.2.1 PNIPAM 微凝胶的制备

称取适量的 NIPAM、MBA、SDS 加入到含一定量水的三口烧瓶中, 通氮气搅拌升温至 60℃, 滴加 KPS 溶液, 反应 40 min, 加冰迅速降温结束反应, 即得到 PNIPAM 微凝胶分散液, 透析 (截留分子质量为 8 000) 3 d, 放入冰箱备用。

### 1.2.2 PNIPAM 水凝胶的制备

取微凝胶分散液置于离心管中, 加入适量 NIPAM, 振荡溶解, 通氮气 10 min, 再加入一定量 TEMED, 封闭试管后振荡均匀, 放入冰水浴中 2 h, 然后室温静置反应 48 h, 即得到 PNIPAM 水凝胶。

### 1.2.3 载药水凝胶的制备

后包裹法制备载药微凝胶: 将一定量水倒入三口瓶中, 通氮气搅拌升温至 60℃, 再将 NIPAM、MBA、SDS 依次加入到三口瓶中, 滴入 KPS 溶液后封闭三口烧瓶, 反应 40 min, 加冰迅速降温结束反应。将盐酸乌拉地尔加到微凝胶分散液中, 混合均匀后于 25℃ 下放置 24 h, 得到载药微凝胶。

原位包裹法制备载药微凝胶: 操作方法同上述相似, 将适量盐酸乌拉地尔和单体一起加入到烧瓶中, 得到载药微凝胶。

用 2 种方法得到的微凝胶制备水凝胶。取 5 mL 载药微凝胶分散液于 15 mL 塑料离心管中, 加入一定量 NIPAM, 振荡溶解后, 通氮气 10 min, 加入 TEMED, 封闭试管振荡均匀, 试管放入冰水浴 2 h, 然后室温静置 24 h, 得到载药水凝胶。

## 1.3 分析方法

### 1.3.1 FT-IR 分析

利用德国 Bruker 公司生产的 Vertex 70 FT-IR 对微凝胶进行表征。

### 1.3.2 SEM 分析

利用德国 ZEISS 公司生产的 S-570 型扫描电子显微镜对凝胶进行测定。

### 1.3.3 微凝胶的粒径测试

利用英国 Malver 公司生产的 Zetasizer NANO-ZS90 激光粒度仪测定微凝胶粒径。

### 1.3.4 微凝胶的双键含量测量

利用碘量法测定微凝胶表面的双键含量。测量方法参照 GB/T-601。

### 1.3.5 水凝胶的溶胀度表征

水凝胶在 25℃ 水浴中 12 h 达到溶胀平衡, 然后依次测定样品在 30、35、40、45、50℃ 下的溶胀度, 溶胀度计算式为:

$$S = [(M_{50} - M_{25}) / M_{25}] \times 100\% \quad (1)$$

式中:  $S$  为溶胀度, %;  $M_{50}$  为水凝胶在 50℃ 下平衡时的质量, g;  $M_{25}$  为水凝胶在 25℃ 下平衡时的质量, g。

### 1.3.6 微凝胶包封率的测定<sup>[11]</sup>

#### (1) 检测波长的选择及标准曲线的绘制

以 pH 为 6.8 的 PBS 缓冲溶液为溶剂, 配制质量浓度为 6  $\mu\text{g}/\text{mL}$  的盐酸乌拉地尔溶液, 得到盐酸乌拉地尔的最大吸收波长为 278 nm。

以 pH 为 6.8 的 PBS 缓冲溶液为溶剂, 精确配制 2~35  $\mu\text{g}/\text{mL}$  的盐酸乌拉地尔标准液。在波长 278 nm 下测定吸光度值  $A$ , 得到标准曲线方程  $A = 0.053\ 06C + 0.079\ 8$  ( $R_2 = 0.999\ 42$ )。

#### (2) 包封率测定

取适量载药后的微凝胶用 PBS 缓冲液稀释到一定倍数, 使得稀释后投药量的质量浓度在 35  $\mu\text{g}/\text{mL}$  以内。在 278 nm 下测其吸光度, 计算包封率:

$$\text{包封率} = (\text{微凝胶中含有的药物质量} / \text{投药量}) \times 100\% \quad (2)$$

### 1.3.7 载药凝胶体外释药率的测定

将 10 mL 缓冲溶液和载药水凝胶放入透析袋中, 然后放入烧杯中, 倒入适量 PBS 缓冲液, 放入 37℃ 恒温水浴振荡器中, 震荡速度为 100 r/min。定时取出 5 mL 透析液, 同时补充 5 mL PBS 缓冲溶液。利用紫外分光光度计测量样品的吸光度值  $A$ , 计算药物的累积释药率:

$$R(\%) = \{ [C_n \times V_{\text{总}} + V_{\text{取}}(C_{n-1} + C_{n-2} + \dots + C_1)] / M_{\text{载}} \} \quad (3)$$

式中:  $C_n$  为第  $n$  次取样的释放液中所含的药物浓度;  $V_{\text{总}}$  为释放液的总体积;  $V_{\text{取}}$  为每次所取释放液的体积;  $C_1, C_2, \dots, C_{n-2}, C_{n-1}$  依次为第  $n$  次取样之前每次取样时释放液的药物浓度;  $M_{\text{载}}$  为载入的药

物质量。

## 2 实验结果与讨论

### 2.1 微凝胶的表征

#### 2.1.1 微凝胶的 FT-IR 表征

微凝胶的红外光谱图如图 1 所示。由图 1 可以看出,  $1636\text{ cm}^{-1}$  处为 PNIPAM 中  $\text{C}=\text{O}$  的伸缩振动吸收峰;  $1541\text{ cm}^{-1}$  处为 PNIPAM 的  $\text{C}-\text{N}-\text{H}$  弯曲振动吸收峰;  $3284\text{ cm}^{-1}$  处为酰胺基的  $\text{N}-\text{H}$  伸缩振动吸收峰;  $2971$ 、 $2933$ 、 $2880\text{ cm}^{-1}$  分别为  $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}$  的伸缩振动;  $1458\text{ cm}^{-1}$  处为  $-\text{CH}_3$  的反对称弯曲振动和  $-\text{CH}_2-$  的对称弯曲振动吸收峰; 异丙基的  $\text{C}-\text{H}$  伸缩振动和弯曲振动相互作用, 在  $1387\text{ cm}^{-1}$  和  $1367\text{ cm}^{-1}$  处产生 2 个强度相似的裂分峰, 即证实了异丙基的存在。  $1171\text{ cm}^{-1}$  处为异丙基的  $\text{C}-\text{C}$  骨架伸缩振动吸收峰。

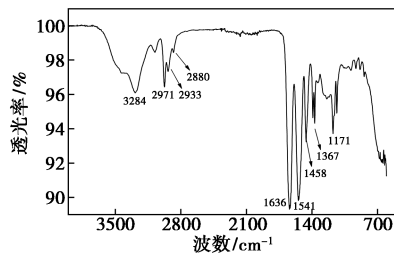


图 1 微凝胶的红外光谱图

#### 2.1.2 微凝胶的 SEM 分析

干微凝胶的 SEM 谱图如图 2 所示。由图 2 可以看出, 干微凝胶的平均粒径约  $30\text{ nm}$ , 粒径较为均匀, 分散性良好。

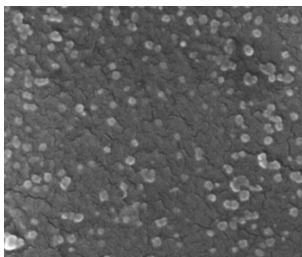


图 2 干微凝胶的 SEM 谱图

### 2.2 微凝胶的粒径分析

$25^\circ\text{C}$  下溶胀平衡后的微凝胶粒径分布如图 3 所示。从图 3 中可以看出, 粒径分布集中, 约为  $122\text{ nm}$ 。

### 2.3 水凝胶的剖面形貌 SEM 表征

微凝胶复合水凝胶和不含微凝胶的水凝胶在  $25^\circ\text{C}$  与  $50^\circ\text{C}$  平衡后的横截面 SEM 图如图 4 所示。由图 4(a)~图 4(c) 可以看出, 复合水凝胶的网孔分布规整,  $50^\circ\text{C}$  下热缩平衡后没有明显的孔洞。由

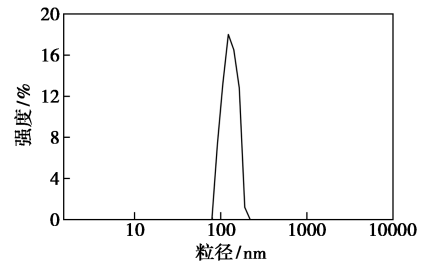
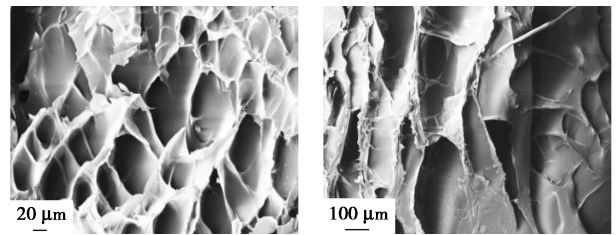
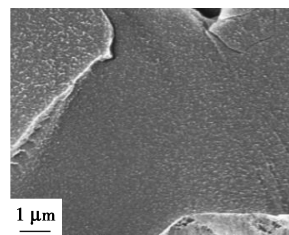


图 3  $25^\circ\text{C}$  下溶胀平衡后的微凝胶粒径分布

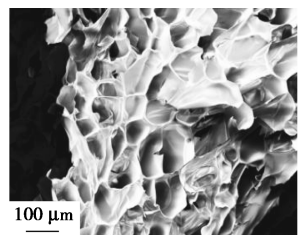


(a) 未放入水中的含微凝胶的网络结构水凝胶

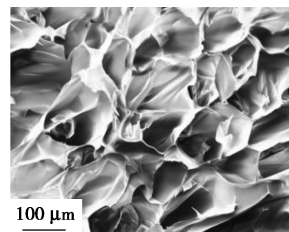
(b)  $25^\circ\text{C}$  溶胀平衡后含微凝胶的网络结构水凝胶



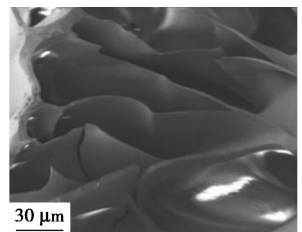
(c)  $50^\circ\text{C}$  溶胀平衡后含微凝胶的网络结构水凝胶



(d) 未放入水中的不含微凝胶的水凝胶



(e)  $25^\circ\text{C}$  溶胀平衡后不含微凝胶的水凝胶



(f)  $50^\circ\text{C}$  溶胀平衡后不含微凝胶的水凝胶

图 4 2 种水凝胶在不同温度下平衡后的截面形貌图

图 4(d)~图 4(f) 可以看出, 不含微凝胶的水凝胶的网孔排列不规整,  $25^\circ\text{C}$  下溶胀平衡后孔径约为  $150\text{ }\mu\text{m}$ ,  $50^\circ\text{C}$  下热缩平衡后孔径约为  $100\text{ }\mu\text{m}$ 。

### 2.4 微凝胶双键质量摩尔浓度对水凝胶溶胀度的影响

微凝胶表面的烯键质量摩尔浓度决定水凝胶的网络结构和响应性。取微凝胶粒径相差不大但双键质量摩尔浓度不同的微凝胶分散液制备水凝胶, 考察微凝胶双键质量摩尔浓度对水凝胶溶胀性能的影响, 结果如表 1 所示。由表 1 可以看出, 微凝胶双键

质量摩尔浓度小,水凝胶溶胀度大。因为微凝胶双键质量摩尔浓度越高,水凝胶的交联度越高,形成的网状结构紧密,不利于水凝胶的溶胀和收缩。

表 1 微凝胶双键质量摩尔浓度对水凝胶溶胀度的影响

微凝胶双键质量摩尔浓度/ (mmol·g <sup>-1</sup> )	微凝胶粒径/ nm	水凝胶 25~50℃ 溶胀度/%
0.0988	138.95	2462.56
0.1479	138.45	1139.38
0.1976	122.36	935.21
0.2451	120.94	758.20
0.3956	119.39	640.22
0.5958	118.66	416.61

## 2.5 微凝胶粒径对水凝胶溶胀度的影响

微凝胶粒径影响着水凝胶的响应性,因为凝胶响应的弛豫时间与粒子半径的平方成正比。选用双键质量摩尔浓度相差不大但粒径不同的微凝胶制备水凝胶,考察微凝胶粒径对水凝胶溶胀性能的影响,结果如表 2 所示,由表 2 可以看出,随着微凝胶粒径的增大,水凝胶溶胀度呈现先稳定后减小的趋势。微凝胶的粒径越小,其响应速率越快,因为收缩时会带动周围链段的构象变化,从而使宏观凝胶产生快速响应。

表 2 微凝胶粒径对水凝胶溶胀度的影响

微凝胶粒径/ nm	微凝胶双键质量摩尔浓度/ (mmol·g <sup>-1</sup> )	水凝胶 25~50℃ 溶胀度/%
104.67	0.1957	903.53
110.83	0.1953	907.74
117.56	0.1967	902.65
128.73	0.1963	818.44
155.67	0.1976	764.70

## 2.6 不同结构的水凝胶溶胀性能

为了比较不同结构水凝胶的响应性能,制备了 PNIPAM 水凝胶(未加微凝胶)、只加入单体和交联剂的物理复合水凝胶及以含烯键微凝胶为交联点的复合水凝胶。考察 3 种水凝胶的温度响应性能,结果如表 3 所示。由表 3 可以看出,微凝胶复合水凝胶的溶胀度较大,约为不加微凝胶的水凝胶溶胀度的 32 倍。因为微凝胶是一种三维网络结构,温度升高,微凝胶快速收缩,带动周围的链段收缩,在水凝胶中形成孔隙,促进了水凝胶中分子链段的响应,有利于水凝胶中的水及时排出。物理复合水凝胶中的

链段响应速率差,导致水凝胶外层形成热缩层后内部水还未及时排出,所以溶胀度小于微凝胶复合水凝胶。

表 3 3 种结构水凝胶的溶胀性能

种类	25~50℃溶胀度/%
PNIPAM 水凝胶	126.66
微凝胶物理复合水凝胶	772.59
微凝胶复合水凝胶	4054.35

## 2.7 微凝胶复合水凝胶重复性

水凝胶在 25℃ 溶胀平衡后放入 50℃ 水浴中保持 6 h 至热缩平衡,然后再放入 25℃ 水浴中溶胀平衡,重复 5 次,结果如表 4 所示。结果表明水凝胶有很好的重复利用性。

表 4 水凝胶的重复利用性

次数	1	2	3	4	5
25℃ 质量/g	3.5114	3.4576	3.4721	3.4635	3.5124
50℃ 质量/g	0.2579	0.2452	0.2637	0.2569	0.2355

## 2.8 盐酸乌拉地尔投药量对微凝胶包封率的影响

盐酸乌拉地尔投药量对微凝胶包封率的影响如表 5 所示。由表 5 可以看出,随着投药量的增加,后包裹和原位包裹得到的载药微凝胶的包封率都呈先增大后减小的趋势。对于后包裹,内外药物浓度差是扩散的推动力,因此包封率随投药量增加而增加。但随着投药量持续增加,包封率减小。因为扩散过程受微凝胶网络孔隙阻力影响,药物很难进入水凝胶网络内部。对于原位包裹,较高质量浓度的盐酸乌拉地尔包载在网络中的药本身就多,微凝胶内部趋于饱和,增加投药量包封率反而降低。

表 5 投药量对微凝胶包封率的影响

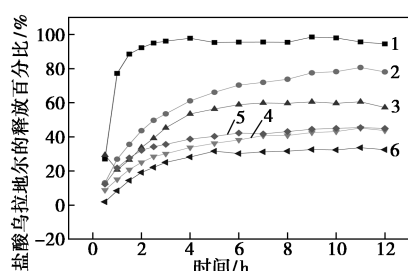
后包裹		原位包裹	
投药浓度/ (mg·mL <sup>-1</sup> )	包封率/ %	投药浓度/ (mg·mL <sup>-1</sup> )	包封率/ %
2	11.64	1	23.91
3	14.21	1.333	27.21
4	10.31	1.667	46.86
5	9.38	2.333	21.01
6	8.19	3	25.88

通过原位包裹得到的载药微凝胶包封率更高。对于原位包裹法,药物是直接包载在微凝胶网络之中;而后包裹主要通过扩散作用进入微凝胶的网络

内部,扩散过程受微凝胶网孔阻力影响,很难进入到网络内部,因此,原位包裹比后包裹的包封率要高很多。

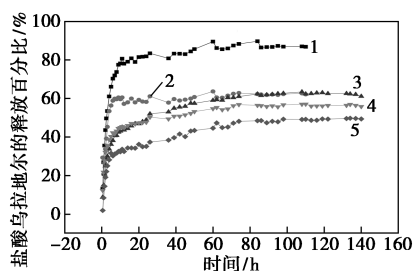
## 2.9 水凝胶对盐酸乌拉地尔体外释药性能研究

包封率为 14.21% 的后包裹和 46.86% 的原位包裹合成的水凝胶以及不含微凝胶的载药水凝胶的释药性能如图 5 所示。由图 5 可以看出,水凝胶的缓释效果总体比微凝胶要好,含原位包裹微凝胶的载药水凝胶缓释效果最好。



1—纯 URA;2—后包裹微凝胶;3—原位包裹微凝胶;  
4—无微凝胶的水凝胶;5—含后包裹微凝胶的水凝胶;  
6—含原位包裹微凝胶的水凝胶

(a) 前 12 h 释药曲线



1—后包裹微凝胶;2—原位包裹微凝胶;3—无微凝胶的水凝胶;  
4—含后包裹微凝胶的水凝胶;5—含原位包裹微凝胶的水凝胶

(b) 完整释药曲线

图 5 微凝胶和水凝胶的体外释药性能

盐酸乌拉地尔累计释药率的大小为:直接释药>后包裹微凝胶>原位包裹微凝胶>无微凝胶的水凝胶>含后包裹微凝胶的水凝胶>含原位包裹微凝胶的水凝胶。后包裹载药微凝胶释药率最高,达到 89.71%。原位包裹微凝胶包载的药物从微凝胶内扩散出来的途径曲折,限制了药物的释放,所以累计释药率低;水凝胶在刺激响应时,快速收缩后形成致密的收缩层,不利于药物向外扩散,所以水凝胶的累计释药率小于微凝胶。

## 3 结论

微凝胶的双键质量摩尔浓度、粒径及微凝胶浓度都对水凝胶的溶胀度有一定的影响,其中复合水

凝胶 25~50℃ 的溶胀度最大能达到 4 054.35%。水凝胶的组成以及载药方式对凝胶载药、释药行为为有一定的影响,后位包裹法得到的载药微凝胶的最大包封率为 14.21%。原位包裹法得到的载药微凝胶的最大包封率为 48.86%。水凝胶的缓释效果总体比微凝胶好,含原位包裹微凝胶的载药水凝胶缓释效果最好。

## 参考文献

- [1] Jung Y S, Park W, Park H, *et al.* Thermo-sensitive injectable hydrogel based on the physical mixing of hyaluronic acid and Pluronic F-127 for sustained NSAID delivery [J]. *Carbohydr Polym*, 2017, 156:403-408.
- [2] Lym J S, Nguyen Q V, Da W A, *et al.* Sulfamethazine-based pH-sensitive hydrogels with potential application for transcatheter arterial chemoembolization therapy [J]. *Acta Biomaterialia*, 2016, 41: 253-263.
- [3] Abureesh M A, Oladipo A A, Gazi M. Facile synthesis of glucose-sensitive chitosan-poly(vinyl alcohol) hydrogel: Drug release optimization and swelling properties [J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2016, 90:75-80.
- [4] Chiang C Y, Chu C C. Synthesis of photoresponsive hybrid alginate hydrogel with photo-controlled release behavior [J]. *Carbohydrate Polymers*, 2015, 119:18-25.
- [5] Liu S, Kang M, Hussain I, *et al.* High mechanical strength and stability of alginate hydrogel induced by neodymium ions coordination [J]. *Polymer Degradation & Stability*, 2016, 133:1-7.
- [6] Jia X, Wang K, Wang J, *et al.* Full-color photonic hydrogels for pH and ionic strength sensing [J]. *European Polymer Journal*, 2016, 83:60-66.
- [7] Hu X, Wang Y, Zhang L, *et al.* Redox/pH dual stimuli-responsive degradable Salectan-g-SS-poly(IA-co-HEMA) hydrogel for release of doxorubicin [J]. *Carbohydrate Polymers*, 2017, 155:242-251.
- [8] Tang X, Sun A, Chu C, *et al.* Highly sensitive multiresponsive photonic hydrogels based on a crosslinked acrylamide-*N*-isopropylacrylamide (AM-NIPAM) co-polymer containing Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@C crystalline colloidal arrays [J]. *Sensors & Actuators B Chemical*, 2016, 236: 399-407.
- [9] Hajizadeh S, Ivanov A E, Jahanshahi M, *et al.* Glucose sensors with increased sensitivity based on composite gels containing immobilized boronic acid [J]. *Reactive & Functional Polymers*, 2008, 68(12):1625-1635.
- [10] Tanaka T, Fillmore D J. Comb-type grafted hydrogels with rapid deswelling response to temperature changes [J]. *J Chem Phys*, 1979, 70:1214-1218.
- [11] 兰婷,郝红,刘荣杰,等.盐酸乌拉地尔 PLLA 微球的制备及性能研究 [J]. *高校化学工程学报*, 2009, 23(5):840-844. ■