

纳米聚 N-异丙基丙烯酰胺微凝胶 的光引发聚合

李 威 王文峰 钱素萍 姚思德

(中国科学院上海原子核所纳米生物医药研究室 上海 201800)

摘要 选择具有温敏性的高分子单体 N-异丙基丙烯酰胺(N-isopropylacrylamide, NIPAM) 为主单体, N, N'-亚甲基双丙烯酰胺(methylenebisacrylamide, MBA) 为交联剂, 运用光引发无皂乳液聚合的方法合成出粒径小于 100nm 的高分子微凝胶, 并研究了在改变体系组成和条件时微凝胶粒径的变化。结果显示, 在乳化剂临界胶束浓度以下, 随着乳化剂浓度的提高, 微凝胶粒子的粒径不断减小且趋向稳定; 相比于热引发, 产生的微凝胶具有较高的单分散性而且粒径较小。

关键词 无皂乳液聚合, 微凝胶, 纳米高分子, 光引发

中图分类号 Q819, Q81, Q619

高分子微凝胶的合成与应用研究最近报道的很多, 尤其是运用酰胺类衍生物合成具有一定智能特性的微凝胶粒子。聚 N-异丙基丙烯酰胺(PNIPAM) 微凝胶具有温度敏感性, 是近几年来研究最多的物质之一。该聚合物具有最低临界溶解温度特性(lower critical solution temperature, LCST)^[1], 所谓最低临界溶解温度就是微凝胶在此温度以下聚合物充分被水溶胀, 形成均相体系, 而当温度升高超过其 LCST 时则表现为疏水性, 与周围的分散介质之间产生相分离。Atsushi 等^[2]实验室曾发现凝胶的体积变化并给出凝胶状态方程, 并合成具有光响应特性的智能凝胶。聚 N-异丙基丙烯酰胺的最低临界溶解温度一般在 32—38℃ 之间(随分子量和聚合物的组成不同而不同), 在溶液中相转变行为一般遵从“coil-globe”模型^[3]。这种具有温敏性的高分子微凝胶有很多方面的应用^[4], 尤其在生物医用上的应用最为引人注目, 主要用在免疫技术、细胞学研究、蛋白质抗体和药物的固定载体及医学诊断^[5]。一些生物医学工程上应用的毫微载药体系所采用的智能载体也多为这类智能型高分子纳米微凝胶^[6]。聚 N-异丙基丙烯酰胺的某些共聚物高分子微凝胶的 LCST 与人体内温度相近, 利用这一特性可以实现体内药物的智能释放。但目前文献^[7]所报道的有关 NIPAM 微球的粒径一般大于 100nm, 用无皂乳液聚合方法合成 490nm 的 PNIPAM 微凝胶, Kawaguchi 等^[8]用乳液聚合方法合成出 375nm 的 PNIPAM 微凝胶粒子。而生物体内的各种组织和病变部位的细胞所能通过的粒子粒径不同。如静脉给药后, 小于 50nm 的微凝胶粒子一般能够透过肝内皮细胞, 通过淋巴循环到达脾、骨髓及肿瘤组织等患病部位^[9], 而且粒径在纳米范围更便于智能微凝胶在体内实现药物和生物活体的运输和释放。为了能够得到纳米级单分散性聚 N-异丙基丙烯酰胺微凝胶, 以及控制反应在低温下进行, 本工作采用紫外-可见光引发无皂乳液聚合(Surfactant free emulsion polymerization)的方法来合成纳米微凝胶(无皂乳液聚合是指在聚合体系

中国科学院知识创新过程领域前沿项目和上海市科委纳米科技与产业发展促进中心资助项目

第一作者: 李威, 男, 1973 年 10 月出生, 1997 年毕业于合肥工业大学化工学院高分子化学与物理专业, 现为中国科学院上海原子核研究所硕士研究生

通讯联系人: 王文峰

收稿日期: 初稿 2001-11-06, 修回 2001-11-20

中不含或者加入少量乳化剂的聚合方法)。并研究了光引发与常规热引发所得到的微凝胶粒径大小的区别,比较了不同的乳化剂对纳米微凝胶粒径的影响,以及相同的乳化剂在不同的浓度时产生的微凝胶体积变化,即粒径与乳化剂用量关系。

1 材料和方法

1.1 试剂及仪器

N-异丙基丙烯酸酰胺(NIPAM),N,N'-亚甲基双丙烯酸酰胺(MBA)为进口分装试剂;偶氮二异丁腈(AIBN)(购于上海化学试剂研究所),分析纯。使用前用乙醇进行了重结晶;十六烷基三甲基溴化铵(CTAB)(购于上海化学试剂研究所),十二烷基硫酸钠(SDS)(购于上海化学试剂研究所),分析纯。溶剂为去离子水,除 AIBN 外,其它试剂在实验中直接使用。

纳米高分子微凝胶的粒径分析使用英国 MARLVEN 公司静态激光光散射仪(Laser Light Scattering, LLS)。反应使用的照射光源为 300W 氙灯,经过滤光后得到波长在 340—470nm 左右的紫外—可见光来引发体系的聚合反应。

1.2 PNIPAM 微凝胶的合成

在装有搅拌器和冷凝管 100mL 的四口瓶中加入 0.7g NIPAM 单体,0.065g MBA,12mg CTAB,13mg AIBN 和 50mL 去离子水,待体系分散均匀后在搅拌下通纯氮 30min 以脱去氧气,然后在光源照射及恒速搅拌下反应 4h 后停止。将所得粗产物用静态超滤膜分离仪进行分离,每个样品连续分离 3 次。最终样品可放置 4—6 个月不分层。配制同样的体系通入纯氮,搅拌均匀后用水浴升温至 $70 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 引发反应,然后恒温反应 4h 后停止。

为了能够进行比较以合成出理想的纳米粒子,并比较各稳定因素对微凝胶粒径的影响,在无皂乳液合成时,除了对热引发和光引发体系的微凝胶进行比较外;实验还研究在同一种乳化剂的不同浓度条件下的粒径变化过程;通过优化,实验中选用了两种最具代表性的乳化剂,即以 SDS 为阴离子表面活性剂,CTAB 为阳离子表面活性剂。

1.3 样品的表征

取一定量的样品,用去离子水将微凝胶浓度稀释到 $10^{-6} - 10^{-5} \text{g/mL}$,用静态激光光散射仪(LLS)对样品进行表征,测试温度为 25°C ,入射激光波长为 633nm,其偏振方向与散射光检测平面垂直,测量微凝胶的粒径及其分布状况。

2 结果和讨论

2.1 影响微凝胶粒径的因素

2.1.1 光引发与热引发聚合对微凝胶粒径的影响 为了与传统热引发无皂乳液聚合反应相比较,在两个其它条件都相同的实验体系中采用不同的引发方式,所得微凝胶粒子的光散射表征的结果如图 1 所示。其中,样品 010728c 为光引发聚合,样品 010728b 为热引发聚合。从图 1 中可以看出,热引发聚合的体系微凝胶的粒径明显大于光引发聚合体系的微凝胶粒径;而且它的粒径分布也相对较大。这主要是由于在热引发的聚合温度下,粒子间和粒子与水之间的氢键被断开,而且此时范德华力极其微弱可以忽略不计,稳定作用只来自于粒子间的静电作用;同时,高温下粒子的布朗运动加剧碰撞增加了其相互间的凝并。两种因素使得热引发体系中的微凝胶粒子的粒径较大,而且粒径的分布较宽。

2.1.2 不同乳化剂对微凝胶粒径的影响 图 2 中所示的是不同乳化剂对光引发聚合微凝胶粒径的大小及分布的影响。由于 AIBN 经光照射后生成的是中性自由基,引发剂碎片基本不

影响微凝胶的表面 ζ 电位, 但由乳化剂的端基和微凝胶自身的极性所产生的双电层仍然会受到介质离子强度的影响。为了比较不同电性的乳化剂对粒径的贡献, 在体系 010804c 中采用带有不同电性的乳化剂, 即改用 SDS 来稳定体系, 引发方式不变。从图 2 中还可以看出, 中性自由基引发的微凝胶粒径对体系所采用的乳化剂类型不敏感。两体系的粒子粒径差别不大, 粒径分布也相差无几。

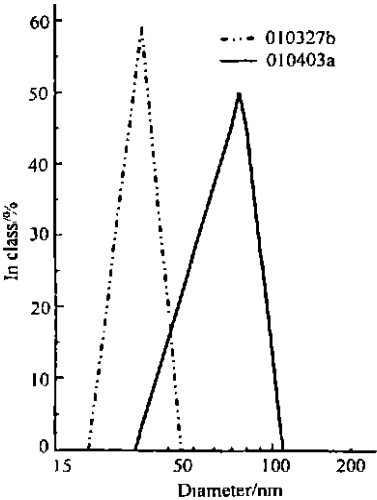


Fig. 1 Diameter compare between the sample 010728c(NIPAm 0.7g, MBA 0.065g,CTAB 12mg, AIBN 13mg,light initiate) and sample 010728b (NIPAm 0.7g, MBA 0.065g, CTAB 12mg, AIBN 13mg, therm initiate)

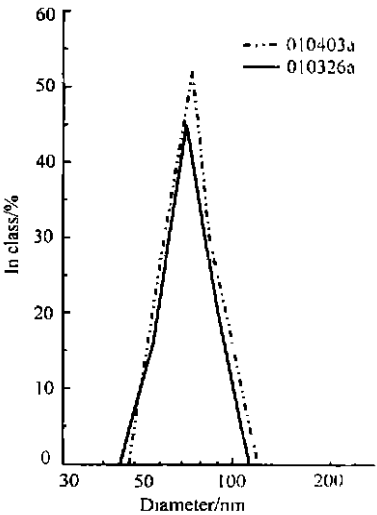


Fig. 2 Diameter compare between the sample 010805a(NIPAm 0.7g, MBA 0.065g,CTAB 18mg, AIBN 13mg,light initiate) and sample 010804c(NIPAm 0.7g, MBA 0.065g, SDS 60mg, AIBN 13mg, light initiate)

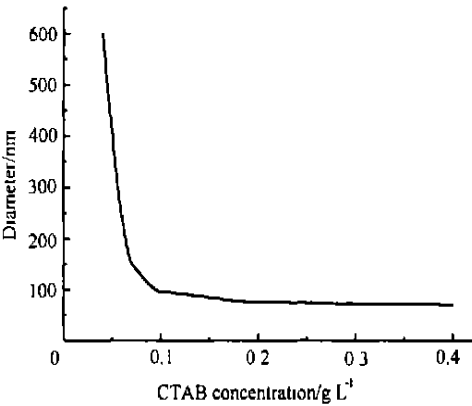


Fig. 3 Average diameter of the microgel as a function of emulsifier concentration

2.1.3 乳化剂浓度对微凝胶粒径的影响 为了进一步了解乳化剂对光引发体系微凝胶粒径的影响, 我们在实验中维持其它所有的条件不变, 只改变乳化剂 CTAB 的浓度, 其浓度逐步从 0.01g/L 增加到 0.5g/L, 合成出一系列稳定的微凝胶粒子。然后以乳化剂的浓度和相应的微凝胶粒子的粒径为变量, 作出粒径对 CTAB 浓度的关系图, 结果如图 3 所示, 从图 3 中的曲线变化可以看出, 随着乳化剂浓度的不断增加, 合成的微凝胶粒子的粒径不断减小; 当乳化剂(CTAB)的浓度增加到一定的浓度(CMC)时, 微凝胶粒子的粒径变化不大; 随后粒子的粒径在很大的浓度范围内几乎保持不变。Wayne 等^[10]用 KPS 为引发剂引发 NIPAM 单体的聚合, 用 SDS 为乳化剂, 研究微凝胶粒子与乳化剂浓度的关系, 得到与本

实验相似的结论。他们发现, 当乳化剂浓度在 0.58g/L 以下时, 微凝胶粒子的粒径随 SDS 的浓度的增加不断减小, 当乳化剂浓度在 0.58g/L—1.15g/L 时, 微凝胶粒子的粒径变化很小。由于乳化剂量的增加, 微凝胶粒子的表面吸附的乳化剂增多, 导致双电层 ζ 电位相应升高, 同

时乳化剂链所形成的空间位阻增大。但当乳化剂浓度达到它的 CMC 后,粒子被充分乳化,增加乳化剂对微凝胶粒径的影响就不会太明显,粒子的稳定机理也有所不同。所以微凝胶的粒径会在不断减小的同时趋向稳定。

2.2 微凝胶粒子的稳定机理

无皂乳液聚合的主要特点是它的粒子的形成机理和粒子的稳定条件不同于传统的乳液聚合。无皂乳液合成的微凝胶体系,由于在合成的体系中没有乳化剂或者加入少量乳化剂,纳米乳胶粒主要是通过结合在聚合物链上的离子基团、亲水基团和分子间所形成的范德华力稳定^[11]。一般体系中微凝胶粒子的 ζ 电位越高,体系粒子的稳定性就越好。同一体系中的微凝胶粒子间的位阻效应是稳定粒子的根本所在,要想在实验中获得较小粒径的微凝胶,就必须提高粒子的 ζ 电位和空间位阻。本实验合成的微凝胶体系具有良好的稳定性,在微凝胶的最低临界温度以下,粒子稳定主要来源于以下 3 个因素:第一是微凝胶表面的亲水性链段(包括具有一部分乳化剂的链段),它主要是通过微凝胶的周围形成空间位阻而稳定微凝胶粒子;第二是由乳化剂所产生的离子片段在微凝胶表面所形成的双电层;第三是微凝胶粒子间的范德华作用力。当温度高于 PNIPAM 微凝胶的 LCST,由于布朗运动及分子内部的热运动使得微凝胶粒子链上的酰胺基团与水分子之间的氢键断开,粒子也因此表现为疏水性,此时稳定微凝胶的因素只有粒子间的静电作用。微凝胶粒子只有通过聚并增大其表面积,实现其表面电荷密度的增加, ζ 电位提高,从而增加粒子间的静电作用力和位阻^[12]。

实验中为了能够获得粒径较小而且分布均匀的纳米粒子,在常温下由紫外-可见光引发体系聚合,同时在聚合反应的过程中加入一定量的离子型乳化剂,有效增加微凝胶的空间位阻和 ζ 电位;低于 LCST 的温度明显减少反应体系中的粒子间的相互碰撞。这样就能够很好地维持体系中单个纳米粒子的自我生长,达到控制纳米粒子粒径的范围和单分散性,粒径的光散射表征结果与以上的理论分析基本相符。

3 结论

(1)不同的引发方式明显影响所合成的微凝胶粒子的大小,光引发方法不但能够减小微凝胶的粒径,而且可以减小粒径的分布范围;(2)在乳化剂 CMC 浓度以下增加乳化剂的浓度,微凝胶粒子的粒径会随乳化剂浓度的增加而减小,随后趋向于定值;(3)在由中性自由基引发的体系中,乳化剂的极性对微凝胶粒径的影响不大。由此可见,光引发聚合合成纳米微凝胶相对于热引发有明显的优势,可能成为纳米微凝胶合成的一个有效方法。

参 考 文 献

- 1 Schild H G. Prog Polym Sci, 1992, **17**:163—249
- 2 Atsushi Suzuki, Tanaka T. Nature, 1990, **346**:345—346
- 3 ZHOU S Q, WU C. Macromolecules, 1996, **29**:4998—5001
- 4 Chen W C, Chen M Q, Serizawa T *et al.* Chem Commun, 1998, 831—832
- 5 Yasui M, Shiroya T, Fujimoto K *et al.* Colloids Surf B: Biointerfaces, 1997, **8**:311—319
- 6 朱振锋, 扬菁. 国外生物医学工程分册, 1998, **21**:327—332
- 7 ZHU Z F, YANG J. Overseas Bio-Medical Engineering, 1998, **21**:327—332
- 7 Snowden M J. J Chem Soc Chem Commun, 1992, 803
- 8 Kawaguchi H, Fujimoyo K, Mizuhara Y. Colloid Polym Sci, 1992, **53**:270
- 9 Courtyeur P, Kante B, Roland M *et al.* J Pharm Bel, 1998, **35**:51

10 Wayne Mcphee, Kam Chiu Tam, Rrobert Pelton· J Colliod and interf Sci, 1993, **156**: 20—30
 11 WU X, Pelton R H, Hamielec H A *et al*· Colloid Polym Sci, 1994, **272**: 467—477
 12 Robert Pelton· Advances in Colloid and Interface Science, 2000, **85**:3—5

NANO POLY(N-ISOPROPYLACRYLAMIDE) MICROGEL POLYMERIZATION INITIATED BY LIGHT

LI Wei WANG Wenfeng QIAN Suping YAO Side

(Nano Bio— medicine Lab of Shanghai Institute of Nuclear Research ,
 the Chinese Academy of Science, Shanghai 201800)

ABSTRACT Stable temperature sensitive polymer nanometer gel was prepared by the soap—less emulsion polymerization, which initiated by light and the diameter was successful controlled less than 100nm· The reactive system were composed by the aqueous main monomer N— isopropylacrylamide and methylenebisacrylamide, MBA· The effects of system compose and conditions on the diameter were studied· The result indicated that under the CMC, the gel diameter will continue declining and be invariable finally with increase the emulsifier concentration· Higher polydispersity and smaller particles can be got in the polymerization initiated by light compared to the therm initiate·

KEYWORDS Soap—less emulsion polymerization, Microgel, Temperature sensitive, Light initiate

CLC Q819, Q81, Q619