

文章编号:1673-1689(2009)01-0048-05

聚丙烯酸钠-纤维素多糖类互穿网络水凝胶的 制备及溶胀特性研究

杨哪¹, 徐学明^{*1,2}, 金征宇^{1,2}, 赵建伟^{1,2}, 黄莎莎¹, 曾银¹

(1. 江南大学食品学院, 江苏无锡 214122; 2. 江南大学教育部食品科学与安全重点实验室, 江苏无锡 214122)

摘要:利用互穿网络(IPN)技术制备了以甘油和 N,N-亚甲基双丙烯酰胺为交联剂的聚丙烯酸钠/纤维素互穿网络水凝胶。研究了该 IPN 凝胶在不同温度、pH 值和不同离子下的溶胀变化行为以及它在模拟胃液和肠液环境中的溶胀动力学性质。结果表明:该 IPN 凝胶的平衡溶胀率随温度的升高而降低,在中性和碱性的环境下,温度于 35~42 ℃时该凝胶具有溶胀突变特性,但在酸性环境下无此特性。于 25 ℃和 37 ℃的条件下,分别考察 pH 对该凝胶溶胀率的影响,表明在 25 ℃和 37 ℃时该凝胶都有良好的 pH 敏感性。在人工胃液和人工肠液环境中,考察了该凝胶的溶胀动力特性,发现该凝胶在人工胃液环境中溶胀率小,溶胀缓慢;而在人工肠液中溶胀率高,且溶胀速率快。通过调整配方,该 IPN 凝胶有望成为一种潜在的靶向肠道功能成分释放载体。

关键词:纤维素;聚丙烯酸钠;互穿网络;溶胀行为

中图分类号:O 636.11

文献标识码:A

Preparation and Performance Characterization of Poly Sodium Acrylate/Cellulose Polysaccharide IPN Hydrogels

YANG Na¹, XU Xue-ming^{*1,2}, JIN Zheng-yu^{1,2}, ZHAO Jian-wei^{1,2},
HUANG Sha-sha¹, ZENG Yin¹

(1. School of Food Science and Technology, Jiangnan University, Wuxi 214122, China; 2. Key Laboratory of Food Science and Safety, Ministry of Education, Jiangnan University, Wuxi 214122, China)

Abstract: Poly sodium acrylate/cellulose (PAANa/Cell-OH) interpenetrating polymer networks hydrogels were prepared by the IPN technique using N,N-methylenebisacrylamide and glycerine as cross-linker. Then the swelling behaviors of the IPN gels at different temperature, ions and pH value of the medium and its swelling kinetics in the simulated gastrointestinal circumstance were carefully investigated. It was found that the equilibrium-swelling ratio of these IPN gels decreased with increased temperature. And the swelling is exhibited decreased sharply from 35 ℃ to 42 ℃ in neutral and alkaline conditions, but no obvious changes at acid condition. Furthermore, these IPN gels had great pH sensitivities at 25 ℃ and 37 ℃, respectively. Moreover, the swelling kinetics of the PAANa/Cell-OH IPN hydrogels in the simulated circumstance of gastric juice and

收稿日期:2008-01-08

基金项目:教育部新世纪优秀人才计划项目(NCET-07-0379)。

* 通讯作者:徐学明(1968-),男,江苏苏州人,工学博士,教授,博士生导师,主要从事食品货架延长技术研究。

Email: xmxu@jiangnan.edu.cn

intestine liquid was studied and it was found that the swelling ratio of the gels in the circumstance of gastric juice was lower than that of intestine liquid. From these above results, it can concluded that these IPN gels was a potential targeting carriers to deliver the functional ingredient by changing their component.

Key words: cellulose, poly sodium acrylate, IPN(PAANa/Cell-OH), swelling behaviors

近年来有很多学者报道了对 pH 值^[1]、温度^[2]、离子强度、电磁场等有溶胀突变特性的水凝胶。这类凝胶也称为互穿聚合物网络 (Interpenetrating polymer networks, 简称 IPN) 水凝胶, 是由两种或两种以上聚合物网络相互穿透或缠结所构成的一类聚合物网络, 其中一种网络是在另一种网络存在下现场聚合或交联形成的^[3]。体系中不同网络之间既有相对独立性, 又有相互依赖性, 如将不同性质的聚合物网络进行互穿, 有可能获得拥有多重特性的凝胶。张高奇等^[4]系统地研究了海藻酸钠/聚(N-异丙基丙烯酰胺)半互穿网络水凝胶的制备及性能, 胡波等^[5]研究了 pH 敏感壳聚糖-海藻酸钠复合水凝胶的溶胀特性及在缓释方面的应用。利用 IPN 凝胶对环境因素的变化具有突变的这一特性, 在很多场合都能得到应用, 例如蛋白质的缓释^[6]、新型食品胶、酶的活性控制等方面。

天然高分子如壳聚糖、明胶、纤维素、丝心蛋白等具有良好的生物相容性及对人体低毒性, 基于这些特点进行 IPN 凝胶的研究正倍受关注^[7-8]。纤维素是自然界中来源最广泛的一类多糖高分子物质, 是由 D-葡萄糖通过 β -(1,4)糖苷键相连接的线性聚合物, 生物相容性好, 因而具有广阔的开发前景。而聚丙烯酸钠 (sodium polyacrylate) 具有极强的持水、增稠功能, 是性质稳定、无臭无毒的功能高分子, 以其单体制备的功能成分吸附载体也有报道^[9], 是美国 FDA、日本厚生省等批准使用的食品添加剂, 2000 年中国卫生部也正式批准其为食品添加剂。作者利用天然纤维素和聚丙烯酸钠制备 IPN 水凝胶, 表征了该 IPN 水凝胶的形态, 并研究了它在不同 pH、温度、不同离子和模拟肠胃液环境下的溶胀特性。

1 实验部分

1.1 主要试剂和仪器

丙烯酸, 甘油, N,N-亚甲基双丙烯酰胺, 过硫酸钾等: 均为分析纯, 国药集团产品; 纤维素: 自制; 胃蛋白酶, 胰蛋白酶: 中国医药集团上海化学总公司产品; 柠檬酸缓冲液: 利用柠檬酸和磷酸氢二钠分别配制; Quanta 200 扫描电子显微镜: 荷兰 Fei 公司产

品。

1.2 人工肠液与人工胃液的配制

按照中国药典 2005 版配制。人工模拟胃液 (pH=2.0), 人工模拟肠液 (pH=7.1), 备用。

1.3 互穿网络凝胶制备原理

IPN 凝胶的制备方法一般来说主要有顺序和同步两种方式^[10]。采用热聚合顺序方式即是首先合成一种交联聚合物网络, 然后将另一种聚合物以及合成所需的交联剂和引发剂等在前一种聚合物网络中溶胀聚合形成自己的大分子链。

1.3.1 聚丙烯酸钠凝胶的制备 将丙烯酸 (AA) 配成质量分数 50% 的水溶液, 添加质量分数 30% 的 NaOH 溶液调节 pH=7~8, 然后加入质量分数 0.08% 的引发剂 $K_2S_2O_8$ 和质量分数 1% 的交联剂 N,N-亚甲基双丙烯酰胺。通氮气排氧 20 min, 同时进行电动搅拌, 在 60 °C 反应 2 h 得到聚丙烯酸钠 (PAANa)。将得到的 PAANa 在室温下浸泡于蒸馏水中过夜, 并经常换水以除去未完全反应的单体, 取出聚合物, 在 50 °C 烘箱中干燥至恒重, 粉碎备用。

1.3.2 聚丙烯酸钠/纤维素互穿网络水凝胶的制备 将纤维素和质量分数 10% 的 NaOH 溶液按质量比 2:5 混合, 待纤维素溶胀, 同时加入质量分数 1% 的引发剂 $K_2S_2O_8$ 和体积分数 1% 的甘油作为交联剂, 加入一定量的 PAANa, 同时通氮气排氧, 静置使 PAANa 充分溶胀, 在 60 °C 恒温水浴中反应 24 h 左右直到生成乳白色的凝胶为止, 即得到聚丙烯酸钠/纤维素 (PAANa/Cell-OH) IPN 互穿网络水凝胶, 反复清洗后, 切成片状, 干燥备用。

1.4 结构与性能表征

1.4.1 IPN (PAANa/Cell-OH) 水凝胶的形态观察 将达到吸水平衡的凝胶样品用滤纸擦去其表面水分, 进行冷冻干燥处理, 然后切取干燥的凝胶表面对其喷金, 用 Quanta 200 型扫描电镜观察其表面微观结构。

1.4.2 IPN (PAANa/Cell-OH) 水凝胶的性能表征 测定了样品在不同 pH 值、温度和不同离子溶液中的溶胀能力, 进行溶胀性能的表征时都要使样品得到充分的溶胀 (一般样品在溶胀 48 h 后溶胀达

到饱和)。

平衡溶胀率 $ESR = [(样品充分溶胀后的质量 - 样品的干重) / 样品的干重] \times 100\%$

溶胀率 $SR = [(样品某一时刻溶胀的质量 - 样品的干重) / 样品的干重] \times 100\%$

2 结果与讨论

2.1 IPN (PAANa/Cell-OH)水凝胶的形态观察

采用液氮淬冷后冷冻干燥的方法,可以使水凝胶的孔洞结构得到较好的保持。图1为IPN (PAANa/Cell-OH)水凝胶冷冻干燥处理后的电镜照片。从图1中可以看出,IPN (PAANa/Cell-OH)水凝胶表面网孔致密,且有许多平滑的皱褶,为小分子进出提供了通道有利于水分子的扩散,而IPN (PAANa/Cell-OH)水凝胶的表面形态为非连续相。作者认为,PAANa共聚凝胶微区较均匀分布在溶胀的纤维素结构相中,两种网络相互缠结,形成了微相分离的互穿网络结构。由于互穿和缠结属于一种拓扑结构,其作用相当于一个交链点,但又不同于一般的化学交联,它有很大的灵活性,活动余地很大,更多属于一种物理交联。两种高分子物质同时互穿、缠结,其物理作用的增强非常明显。由于物理交联占主导地位,在拉伸过程中交链网眼中前后运动,当一个网眼破坏时,两个网眼合二为一,如此连续不断,属于结构较强的弹性体。

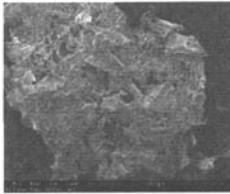


图1 IPN (PAANa/Cell-OH)水凝胶的表面形态

Fig.1 SEM micrograph of the IPN (PAANa/Cell-OH) hydrogels

2.2 IPN (PAANa/Cell-OH)水凝胶对温度的敏感性

图2所示为温度对IPN (PAANa/Cell-OH)水凝胶溶胀行为的影响。在pH值分别为4.1, 6.8, 9.1的缓冲溶液中对样品的溶胀性能进行了测试。

可以看出,当温度从35℃到45℃变化时,IPN (PAANa/Cell-OH)水凝胶的平衡溶胀率(ESR)发生了明显的变化。无论在酸性还是在碱性条件下,样品的ESR均随着介质温度的升高而下降。在35~42℃过程中pH值为6.8、9.1的环境下其ESR的变化达到350左右,表明该IPN水凝胶在中性(pH=6.8)和碱性(pH=9.1)的环境下表现出明显

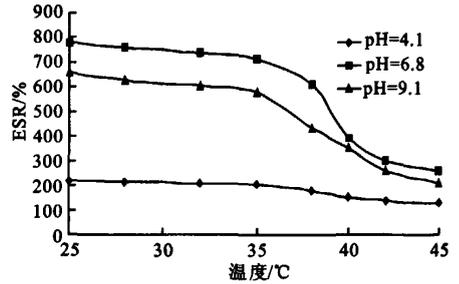


图2 温度对IPN (PAANa/Cell-OH)水凝胶平衡溶胀率的影响

Fig.2 Effect of temperature on the equilibrium swelling rate of IPN (PAANa/Cell-OH) hydrogels

的温度敏感性。在酸性(pH=4.1)环境中温度升高时IPN水凝胶的ESR变化不大,这可能是在酸性(pH=4.1)时,互穿网络中PAANa分子链由于羧基间的氢键作用,使整个网络呈收缩状态,拉近了网络间的距离,故温度升高时样品ESR的变化不如在pH值为6.8、9.1的缓冲溶液时明显,这也是两种分子链间相互作用的结果。这种结果的原因可能是:由于在低温下网络中的羧基、酰胺基之间及纤维素链中剩余的少量羟基的疏水复合作用较弱,而它们与水之间形成的氢键较强,溶胀力大,因此凝胶处于溶胀状态,其ESR较大;而温度升高时,由于其网络内部羧基、酰胺基及纤维素链中少量剩余的羟基与水之间的氢键遭到破坏,网络收缩,内部羧基、酰胺基及纤维素链中的羟基之间的疏水复合作用增强,进一步加强了网络中链段间的收缩力,整体表现出较强的疏水性,促使网络间隙的水分子被排斥,其ESR剧烈下降。

2.3 IPN (PAANa/Cell-OH)水凝胶对PH的敏感性

IPN (PAANa/Cell-OH)水凝胶的平衡溶胀率(ESR)和pH间的关系,由图3所示。随着缓冲溶液的pH值从3.0提高到10.0时,样品的平衡溶胀度也发生明显的突变行为,且酸性环境中的溶胀度明显小于中性和碱性环境中的溶胀度。在pH值大约为5.5左右时样品的溶胀度有一个突变,这一结果与朱建等对聚丙烯酸钠/聚N-异丙基丙烯酰胺对pH的溶胀特性是一致的^[11],因为丙烯酸电离平衡常数(pK_a)值是5.5。分析原因是当溶液的pH值升高时,在碱性环境中互穿网络凝胶表面大量的羧基($-COOH$)先电离形成羧基阴离子($-COO^-$),由于相邻羧基阴离子的电荷的排斥作用,使其表面溶胀,水能轻易地进入凝胶内部;在强酸性环境中,电离的羧基阴离子($-COO^-$)质子化形成羧基($-COOH$),凝胶内部的羧基与酰胺基之间的疏水络合作用增强而增大了网络收缩力,故溶胀率也较

低。pH=9.1 时样品的平衡溶胀度几乎是 pH=4.1 时的 3.5 倍。研究时还将样品在酸性和碱性溶液中交替浸泡,凝胶表现出明显的溶胀-退胀的可逆转换,这一结果显示了该 IPN 凝胶对 pH 具有良好的响应性能,具备潜在的应用价值。

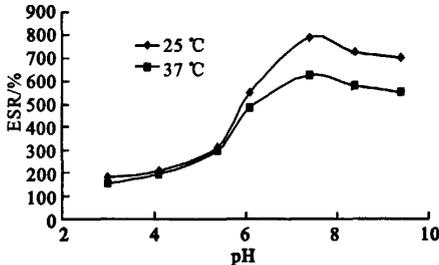


图 3 pH 值对 IPN (PAANa/Cell-OH) 水凝胶平衡溶胀率的影响

Fig. 3 Effect of pH on the equilibrium swelling rate of IPN (PAANa/Cell-OH) hydrogels

2.4 IPN (PAANa/Cell-OH) 水凝胶对不同价电离子的敏感性

人体属于复杂的电解质环境,作为功能成分的载体在临床开发时,需考虑到体液中不同离子对 IPN 水凝胶的溶胀性影响。为此,作者以 Hank's 人工模拟体液为参考,对 IPN (PAANa/Cell-OH) 水凝胶在不同离子的电解质溶液中的溶胀行为也进行了研究,表 1 是该 IPN 凝胶在不同离子中的平衡溶胀率 (ESR)。

表 1 IPN (PAANa/Cell-OH) 水凝胶在不同离子中的平衡溶胀率
Tab. 1 The effect of different ions on the equilibrium swelling rate of IPN (PAANa/Cell-OH) hydrogels

阴离子	平衡溶胀率/%	阴离子	平衡溶胀率/%
NH ₄ ⁺	580	Cl ⁻	520
K ⁺	572	H ₂ PO ₄ ⁻	547
Na ⁺	530	HCO ₃ ⁻	560
Mg ²⁺	525	SO ₄ ²⁻	622
Ca ²⁺	522	HPO ₄ ⁻	633
Zn ²⁺	510	PO ₄ ³⁻	645
Fe ³⁺	478		

* 凝胶放置时间为 24 h, 室温, 电解质溶液浓度均为 100 μmol/L。

IPN 凝胶由于两种分子链的相互作用,当溶液中不同价电的离子出现时,表现出综合它们两种聚合物单独存在时的性能。由表 1 可以看出,IPN (PAANa/Cell-OH) 水凝胶在不同价电的阳离子和阴离子中的溶胀趋势截然不同,这可能是因为 IPN (PAANa/Cell-OH) 水凝胶的溶胀度很大程度上依赖于其羧基的离解程度。溶液中的阳离子对该 IPN 凝胶中羧基解离呈屏蔽作用,其中三价阳离子

对羧基的离解抑制要高于一价和二价阳离子,致使样品的溶胀率随阳离子价电的升高而降低。而阴离子则利于凝胶网络中羧基的离解,造成凝胶网络体系内分子链上的羧基阴离子 (-COO⁻) 增加并相互排斥,使得 IPN 凝胶溶胀,且样品的溶胀率与阴离子价电呈正相关性。

2.5 IPN (PAANa/Cell-OH) 水凝胶在模拟胃和肠道 pH 环境中的溶胀动力学

人体胃液 pH 值变化范围为 1.0~3.5, 肠液的 pH 变化范围为 5.0~7.6, 为了避免口服靶向肠道药物提前在胃内释放, 保证功能成分能顺利达到肠道, 要求载体在胃液中溶胀率较低, 而在肠道液中溶胀率较大^[12]。因此, 考察 IPN (PAANa/Cell-OH) 水凝胶在这两种环境下的溶胀特性对功能成分在肠道的定点释放具有重要的参考意义。

初步研究了样品在人工模拟胃液 (pH=2.0) 和人工模拟肠液 (pH=7.1) 的溶胀动力特性。溶胀动力特性曲线 (图 4) 显示: 经过 20 h 后, 该凝胶基本上达到平衡溶胀状态, 且在人工胃液环境时 ESR 约为 100%, 在人工肠液环境时的 ESR 达 700%。样品在人工胃液环境的起初 5 h 内溶胀率小于 80%, 且溶胀速率缓慢, 初步表明该凝胶在人体胃液中其溶胀被抑制并能较好地处于稳定状态。在人工肠液这样的微碱性环境中, 由于 (-OH)、(-HCO₃) 和 (-H₂PO₄) 等阴离子和由外向内使凝胶中的羧基 (-COOH) 离解形成羧基阴离子 (-COO⁻), 使其凝胶体系中阴离子相互排斥而迅速溶胀, 水分子能轻易进入凝胶内部, 有利于功能成分在肠道环境下释放, 这一特性与文献 [2] 中报道的类似。表明 IPN (PAANa/Cell-OH) 水凝胶的溶胀动力模式基本满足作为肠道给药载体时在胃液中溶胀率小且溶胀缓慢, 在肠道部位的溶胀率高且溶胀迅速的这一要求, 为临床开发提供了一定的理论依据。

由上面的研究可以看出, IPN (PAANa/Cell-OH) 水凝胶网络内外存在着明显的渗透压。该凝胶从与水接触到溶胀平衡首先是凝胶表面 PAANa 链的羧基和纤维素链中的羟基这两种亲水基团和水分子之间的物理化学作用, 使水扩散至凝胶内部, 在此阶段亲水基团电离成两性离子。随着网络中性电离基团增加, 其间的静电排斥力使网络的分子链趋于伸展, 导致体积膨胀, 而凝胶对反离子的半透膜作用使介质在渗透压的驱动下加快进入凝胶内部并使其溶胀, 这一过程持续到溶胀平衡。IPN 凝胶溶胀率的大小主要取决于亲水基团的亲水性、介质的极性, 和网络中各个分子链由于正负

离子之间的相互作用趋于伸展的情况,这些因素都使该 IPN 凝胶具备渗透压。

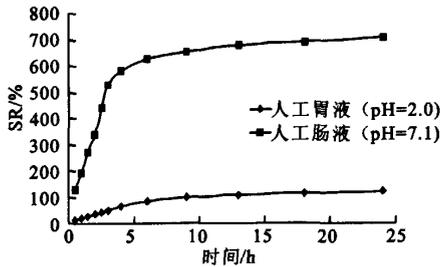


图4 IPN(PAANa/Cell-OH)水凝胶在人工模拟胃液和肠液环境中的溶胀动力学

Fig. 4 Swelling kinetic curves for IPN (PAANa/Cell-OH) hydrogels in different pH buffers

3 结语

制备了对温度和 pH 值具有双重溶胀突变性的 IPN(PAANa/Cell-OH)水凝胶,最大平衡溶胀度(ESR)为 750%左右。该凝胶能在 35~42 °C 和 pH = 5.5 发生溶胀度的突变行为,价电高的阳离子对该凝胶的溶胀有明显的抑制作用,而阴离子相反。该凝胶的溶胀动力模式基本满足作为肠道给药载体时在胃液中溶胀率小且溶胀缓慢,在肠道部位的溶胀率高且溶胀迅速的这一要求。适当调整该 IPN 凝胶的配方,有望获得一种具有良好的控制功能成分释放的载体,在胃部有效地保护功能成分,而在肠道部位有效地将其释放的 IPN 凝胶^[5]。

参考文献(References):

- [1] 俞玫,张超.壳聚糖接枝 PAAm 半互穿网络凝胶的性能[J]. 化学工业与工程,2007,24(3):240-244.
YU Mei,ZHANG Chao. Performance of semi-IPN hydrogels from polyacrylamide grafted chitosan[J]. **Chemical Industry and Engineering**,2007,24(3):240-244. (in Chinese)
- [2] 李秀瑜,吴文辉,王著,等. pH 敏感瓜胶/聚丙烯酸半互穿网络水凝胶研究[J]. 精细化工,2005,22(8):600-603.
LI Xiu-yu,WU Wen-hui,WANG Zhu, et al. Study of pH-sensitive GG/PAA semi-interpenetrating polymer network[J]. **Fine Chemicals**,2005,22(8):600-603. (in Chinese)
- [3] Esen A B, Vera A F, Larisa A B. Swelling behaviour of a non-ionic poly (N-vinyl-2-pyrrolidone) gel in a linear poly(acrylic acid) solution[J]. **Macromol Chem Phys**,1999,200:431-435.
- [4] 张高奇,查刘生.海藻酸钠/聚(N-异丙基丙烯酰胺)半互穿网络水凝胶的制备及性能研究[J]. 功能高分子学报,2004(17):41-45.
ZHANG Gao-qi,ZHA Liu-sheng. Preparation and performance characterization of pH/temperature-sensitive sodium alginate/poly(N-isopropylacrylamide) semi-IPN hydrogels[J]. **Journal of Funtional Polymers**,2004(17):41-45. (in Chinese)
- [5] 胡波,金仙华,谭天伟. pH 敏感壳聚糖-海藻酸钠复合水凝胶的溶胀特性及应用[J]. 中国临床康复,2004,8(11):2162-2163.
HU Bo,JIN Xian-hua,TAN Tian-wei. Swelling characteristic and the application of compound sodium alginate gel-a pH sensitive chitosan[J]. **Chinese Journal of Clinical Rehabilitation**,2004,8(11):2162-2163. (in Chinese)
- [6] Tea C K B. Temperature modulated protein release from pH/temperature-sensitive hydrogels [J]. **Biomaterials**,1999,20:517-521.
- [7] 李胜方,杨亚江,杨祥良,等.干燥方式对含直链淀粉半互穿网络水凝胶溶胀和降解的影响[J]. 高分子学报,2007(7):593-598.
LI Sheng-fang,YANG Ya-jiang,YANG Xiang-liang, et al. Influence of dry methods on the swelling and degradation of semi-IPN hydrogels containing amylase[J]. **Acta Polymerica Sinica**,2007(7):593-598. (in Chinese)
- [8] 吴国杰,崔英德.壳聚糖/聚醚半互穿网络水凝胶的合成与力学性能研究[J]. 功能材料,2005,36(9):1386-1388.
WU Guo-jie,CUI Ying-de. Synthesis and properties of chitosan/polyether semi-IPN hydrogel[J]. **Journal of Funtional Material**,2007,36(9):1386-1388. (in Chinese)
- [9] 吴艳,彭奇均,汤坚,等.强碱弱酸两性树脂的合成结构性能及吸附性能[J]. 食品与生物技术学报,2002,22(1):24-26,32.
WU Yan,PENG Qi-jun,TANG Jian, et al. Synthesis, properties and adsorption of strong base weak acid amphoteric resins [J]. **Journal of Food Science and Biotechnology**,2002,21(1):24-26,32. (in Chinese)
- [10] 曹军,宋栩冰,胡巧玲.聚合物互穿网络(IPN)的研究方法[J]. 胶体与聚合物,2001,19(2):35-38.
CAO Jun,SONG Xu-bin,HU Qiao-ling. Research method of interpenetrating polymer networks[J]. **Journal of Colloid & Polymer**,2001,19(2):35-38. (in Chinese)
- [11] 朱健,朱秀林,路健美,等. pH 敏感性和温敏性聚丙烯酸钠与聚 N-异丙基丙烯酰胺互穿网络材料的合成及其溶胀行为的研究[J]. 高校化学工程学报,2002,16(3):302-305.
ZHU Jian,ZHU Xiu-lin,LU Jian-mei, et al. Preparation and responsive of properties of polysodium acrylate and poly(N-uisoriotkacrkryamide) inter-polymer-net gels[J]. **Journal of Chemical Engineering of Chinese Universities**, 2002,16(3):302-305. (in Chinese)
- [12] Yin Y H, Yang Y J, Xu H B. Hydrophobically modified hydrogels containing azo-aromatic cross-links; swelling properties, degradation in vivo and application in drug delivery[J]. **European Polymer Journal**,2002,38:2305-2311.

(责任编辑:朱明)