

SiO₂-HA/PNIPAm 核壳温敏微凝胶的合成及其溶胀性能

李相晔 练成 支东彦 徐首红* 刘洪来

(华东理工大学结构可控先进功能材料及其制备教育部重点实验室和化学系 上海 200237)

摘要 以 SiO₂ 纳米颗粒为核, 以透明质酸(HA)和聚异丙基丙烯酰胺(PNIPAm)的杂化凝胶(HA/PNIPAm)为壳制备了一系列无机-有机杂化核壳结构单分散微凝胶。该微凝胶具有很好的温度敏感性, 其最低临界转变温度(LCST)在 34 °C 附近; 该微凝胶具有负触变性, 且温度高于 LCST 时负触变性更明显。用动态光散射(DLS)测定了微凝胶颗粒的水动力学粒径随温度的变化关系, 实验数据可以用我们早前建立的硬核高分子凝胶分子热力学模型进行关联计算, 结果表明只需较少的模型参数就可较好地描述温度响应的核壳结构高分子凝胶的溶胀行为。

关键词 温度敏感性; 核壳微凝胶; 溶胀性能; 透明质酸; 二氧化硅

Synthesis and Swelling Behavior of SiO₂-HA/PNIPAm Core-shell Structured Thermoresponsive Microgels

Li, Xiangye Lian, Cheng Zhi, Dongyan Xu, Shouhong* Liu, Honglai

(Key Laboratory for Advanced Materials and Department of Chemistry, East China University of Science and Technology, Shanghai 200237, China)

Abstract A series of thermoresponsive core-shell microgels were synthesized using SiO₂ as core and hybrid gel (hyaluronate/poly(*N*-isopropylacrylamide) (HA/PNIPAm)) as shell. SiO₂ particles were modified by KH550 to get -NH₂ groups, which could be protonized in acid condition. So that they could be covered by HA chains through electrostatic force. Then, HA was grafted using glycidyl methacrylate (GMA) to obtain C=C groups for the next synthesis of HA/PNIPAm hybrid gel. The modification degree of C=C was determined through ¹H nuclear magnetic resonance spectroscopy (¹H NMR). Fourier-transform infrared spectra (FT-IR) were used to monitor each synthesis step. Transmission electron microscopy (TEM) images showed that SiO₂-HA/PNIPAm microgels were almost monodispersed and possessed perfect core-shell structures. Thermoresponsive behaviors of microgels were investigated using micro-differential scanning calorimetry (Micro-DSC), which showed that the lower critical solution temperature (LCST) values were almost the same, around 34 ± 0.1 °C, regardless of the synthetic parameters. The thixotropy of SiO₂-HA/PNIPAm microgels was studied using rheometer. It turned out that the microgels possessed negative thixotropy. Moreover, when the temperature was higher than LCST, the thixotropy was better than that of lower temperature. The swelling behaviors of SiO₂-HA/PNIPAm microgels were evaluated by combining experiment methods and theoretical calculation. Dynamic light scattering (DLS) was used to analyze the swelling behavior of microgels with the increase of temperature. The DLS results showed that microgels possessed good thermoresponsive behavior with a LCST at about 34 °C, which was in accordance with that determined by Micro-DSC. The hydrodynamic diameter (*d*) was found to be dependent on the size of core, the *M_w* of HA and the amount of PNIPAm. Theoretical calculation was carried out using a lattice molecular thermodynamic model based on our previous works, it showed that the calculated results were in good agreement with the experimental data. The results indicated that the model could predict the swelling behavior of thermoresponsive core-shell structured microgel using fewer model parameters. This work will provide fundamental reference for further research.

Keywords thermoresponsive; core-shell microgel; swelling behavior; hyaluronic acid; SiO₂

1 引言

智能高分子水凝胶是由高分子交联形成的三维网络结构, 受到 pH^[1-3]、温度^[4-6]、离子强度^[7]、电场^[8]等外界刺激能够产生响应而发生溶胀-消溶胀的转变。相比于宏观凝胶, 微凝胶受刺激的响应性更灵敏^[9], 在可控开关^[10-13]、组织工程^[14,15]等方面表现出更广阔的应用

前景。近年来, 设计合成结构可控、性能可调的微凝胶成为研究的热点。例如, 在最近的工作中, Du 等^[16]合成了温度、pH 双重敏感的核壳微凝胶, 并将其用于抗癌药物阿霉素的负载与可控释放。在众多的智能高分子材料中, 聚异丙基丙烯酰胺(PNIPAm)是研究最广泛的温度敏感聚合物, 它的最低临界相转变温度(LCST)为 32 °C

* E-mail: xushouhong@ecust.edu.cn; Tel.: 021-64251942; Fax: 021-64252921

Received April 13, 2014; published May 22, 2014.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Nos. 21276074, 91334203) and the Fundamental Research Funds for the Central Universities of China.

项目受国家自然科学基金(Nos. 21276074, 91334203)和中央高校基本科研业务费资助。

左右^[17], 与人体温度接近. 低温时, 由于 PNIPAm 链中氮原子上的孤对电子与水分子形成稳定的氢键, 形成以交联网络为骨架的水凝胶, 温度升高到 LCST 以上时, 氢键断裂, PNIPAm 分子内及分子间疏水相互作用加强, 形成疏水层, 排出水分致使凝胶体积收缩. PNIPAm 可以与纳米金颗粒^[18]、TiO₂^[19]和磁性粒子^[20]等无机材料复合得到杂化凝胶. 比如, Cao 等^[21]在 pH 和温度双重敏感的异丙基丙酰胺和 4-乙烯基吡啶的共聚物 [P(NIPAm-*c*-4-VP)] 外包覆了一层 SiO₂ 颗粒, 合成了有机-无机杂化颗粒.

本文制备了一系列以 SiO₂ 纳米颗粒为核、透明质酸/聚异丙基丙酰胺(HA/PNIPAm)杂化凝胶为壳的无机-有机核壳温敏微凝胶. 透明质酸(HA)是一种天然的多糖高分子, 是由(1- β -4)*D*-葡萄糖醛酸和(1- β -3)-*N*-乙酰基-*D*-氨基葡萄糖双糖单元组成的双链状聚阴离子多糖, 分子量在 10⁴~10⁷ g/mol 之间, 是生物体软、硬组织细胞外的重要基质成份, 主要分布在眼睛、皮肤、脐带中^[22~24], 多与蛋白质结合, 共同发挥正常的细胞代谢及组织保护的作用, 具有很好的高保水性、高粘性等特点, 是研究非常广泛的生物高分子材料. 本文制备的新型温敏微凝胶在水中具有很好的溶胀-消溶胀行为, 可用于小分子药物的负载与可控释放. 本文着重考察了 SiO₂-HA/PNIPAm 微凝胶的核壳结构、温度敏感性及其触变性质. 同时, 应用实验和理论计算相结合的方法对微凝胶的溶胀性质进行了研究, 考察了 SiO₂ 颗粒的粒径 (130 nm 和 290 nm)、HA 分子量(1.1 $\times$ 10⁴ g/mol 和 3.0 $\times$ 10⁵ g/mol)以及 PNIPAm 聚合量对 SiO₂-HA/PNIPAm 微凝胶性质的影响.

2 结果与讨论

2.1 微凝胶的制备

图 1 为 SiO₂、mSiO₂、SiO₂-HA 以及 SiO₂-HA/PNIPAm 的 FT-IR 谱图. mSiO₂ 谱图中 1549 和 689 cm⁻¹ 处的 -NH₂ 的特征峰说明 SiO₂ 成功被 KH550 修饰. SiO₂-HA 谱图中, mSiO₂ 的吸收峰还在, -NH₂ 的吸收峰减弱, 同时, 1626, 1409, 1371 和 612 cm⁻¹ 处出现了 HA 的特征吸收峰, 说明 HA 成功吸附在了 SiO₂ 上. SiO₂-HA/PNIPAm 谱图中, 2967 和 1454 cm⁻¹ 处 NIPAm 中 C—H 的伸缩振动峰和 -CH₃ 的弯曲振动峰, 以及 1382 cm⁻¹ 处 -CH(CH₃)₂ 的特征峰, 均说明 NIPAm 在 SiO₂-HA 外发生聚合形成 SiO₂-HA/PNIPAm.

为了使 NIPAm 能够在 SiO₂-HA 上聚合, 首先通过 HA 与 GMA 的酯化反应引入 C=C 基团. 引入 C=C 基团的量可以用 GMA 的接枝率(DM)来表示, 即每个 HA 重复单元所含有的 C=C 基团的数目, 通过分析 SiO₂-HA 和 SiO₂-HAGM 的 ¹H NMR 谱图(如图 2 所示)可计算得到. 与(A)图相比, (B)图中 δ_{H} 5.61、 δ_{H} 5.30 处为 CH₂=CH₂ 上的氢, 说明 GMA 成功接枝在了 HA 链

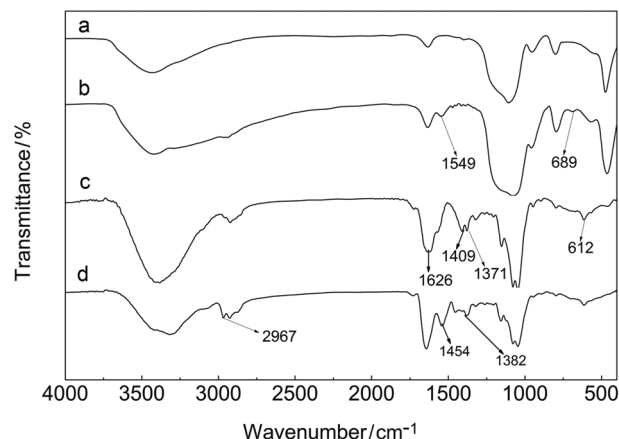


图 1 SiO₂ (a), mSiO₂ (b), SiO₂-HA (c) 和 SiO₂-HA/PNIPAm (d) 的 FT-IR 谱图

Figure 1 FT-IR spectra of SiO₂ (a), mSiO₂ (b), SiO₂-HA (c) and SiO₂-HA/PNIPAm (d)

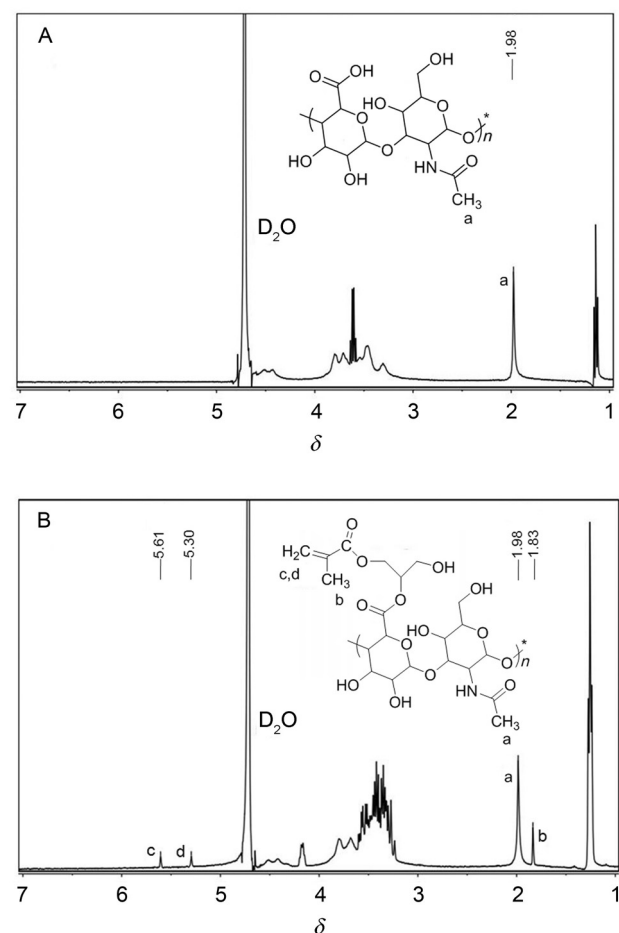


图 2 SiO₂-HA (A) 和 SiO₂-HA/PNIPAm (B) 的 ¹H NMR 谱图

Figure 2 ¹H NMR spectra of SiO₂-HA (A) and SiO₂-HA/PNIPAm (B)

上, δ_{H} 1.98 处为 HA 上 -CH₃ 的氢, δ_{H} 1.83 处为 GMA 上 -CH₃ 的氢, 那么 δ_{H} 1.83 和 δ_{H} 1.98 处两个峰的积分面积之比就是 DM 值. PNIPAm 的聚合量就可以通过 HA 分子链上 GMA 的接枝率(DM)来间接表示. 本文合成了一

系列的 SiO₂-HA/PNIPAm 颗粒, 合成参数列于表 1.

表 1 SiO₂-HA/PNIPAm 微凝胶的实验和理论计算参数

Table 1 The experimental and theoretical parameters of SiO₂-HA/PNIPAm microgels

Entry	Diameter of SiO ₂ /nm	M_w^a of HA/(g·mol ⁻¹)	DM ^b /%	Model parameter I^*
M1	130	1.1×10^4	5.6	7
M2	130	1.1×10^4	25.1	20
M3	290	1.1×10^4	6.7	3
M4	130	3.0×10^5	9.7	10
M5	130	3.0×10^5	25.8	28
M6	290	3.0×10^5	19.8	9

^a HA 的分子量; ^b 每个 HA 重复单元上 GMA 的量. ^a Molecular weight of HA;

^b The amount of methacryloyl groups per HA repeat unit.

2.2 微凝胶的形貌

SiO₂ 颗粒及 SiO₂-HA/PNIPAm 微凝胶颗粒的形貌可以通过透射电子显微镜(TEM)观测. 实验中制备了两种尺寸的 SiO₂ 颗粒, 图 3a 和 3c 为它们的 TEM 图, 从两图可以看出, SiO₂ 微球具有很好的单分散性, 粒径分布均匀, 粒径分别为 130 和 290 nm 左右. 为了能更清楚地看到 SiO₂-HA/PNIPAm 微凝胶颗粒的核壳结构, TEM 观测前将微凝胶颗粒用磷酸钨负染色, 得到如图 3b 和 3d 所示的 TEM 图. (b)和(d)分别为微凝胶 M4 和 M6 的 TEM 图. 图中, 可以很清楚地看到微凝胶颗粒的核壳结构, 粒径分别为 250 和 400 nm 左右, 这比 DLS 测得溶液中微凝胶颗粒的粒径要小, 原因在于制备 TEM 样品时, 微凝胶均被干燥, 颗粒壳层处于收缩状态, 而 DLS 结果是在水溶液中颗粒壳层处于膨润状态下的粒径. 同时, 还可以观测到微凝胶颗粒之间相互粘连, 这是微凝胶颗粒的壳层间的作用.

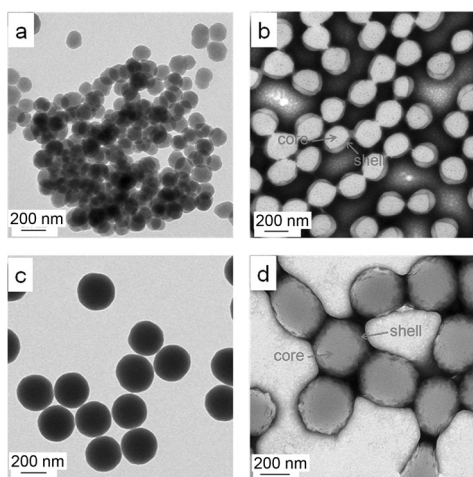


图 3 SiO₂ 和 SiO₂-HA/PNIPAm 微凝胶的 TEM 图. (a) SiO₂ (130 nm); (b) M4; (c) SiO₂ (290 nm); (d) M6

Figure 3 TEM images of SiO₂ nanoparticles and SiO₂-HA/PNIPAm microgels. (a) SiO₂ (130 nm); (b) M4; (c) SiO₂ (290 nm); (d) M6

2.3 微凝胶的温度敏感性

利用差示扫描量热法研究了微凝胶的温度敏感性, 通过测量其热流值随温度的变化情况得到微凝胶的最低临界相转变温度(LCST). 图 4 为微凝胶 M1 和 M2 的热流-温度曲线. 从图中可以看出, 当温度为 34 °C 左右时, 其热流值达到最低值, 说明该微凝胶的 LCST 为 34 °C, 这与之前报道的 PNIPAm 共聚物的临界相转变温度一致^[25-27]. 同时, 通过对微凝胶热流峰的积分可以得到微凝胶 M1 和 M2 的相变焓, 分别为 29.71 和 38.94 J/g, 表明微凝胶的相变焓的大小可以用来反映 PNIPAm 聚合量. 随着 PNIPAm 聚合量的增加, 微凝胶的相变焓增大.

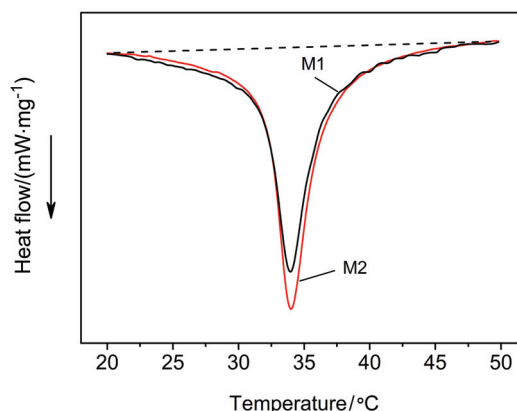


图 4 SiO₂-HA/PNIPAm 微凝胶的 DSC 曲线

Figure 4 DSC curves of SiO₂-HA/PNIPAm microgels

2.4 微凝胶的流变性质

利用流变仪对 SiO₂-HA/PNIPAm 微凝胶溶液的流变性质进行研究, 考察了一定转速下微凝胶溶液的粘度随剪切速率、温度的变化情况及其触变性. 实验结果表明不同微凝胶的流变性质相似, 因此文中将 M5 作为示例进行了详细讨论. 图 5 为不同温度下微凝胶的粘度随剪切率的变化曲线.

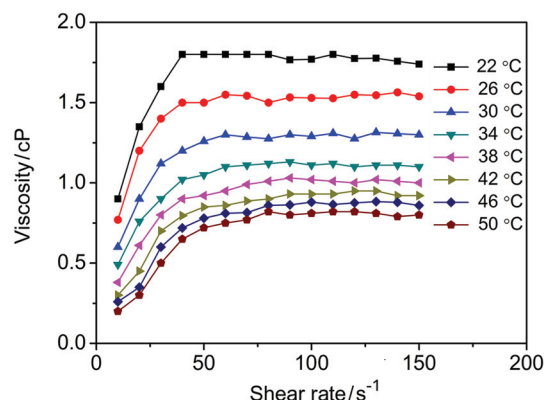


图 5 不同温度下, SiO₂-HA/PNIPAm 微凝胶的粘度随剪切率的变化曲线(M5, 12 mg/mL)

Figure 5 Evolution of viscosity of SiO₂-HA/PNIPAm microgels with the increase of shear rate at different temperatures (M5, 12 mg/mL)

PNIPAm 的引入使得 SiO₂-HA/PNIPAm 微凝胶具有一定的温度敏感性, 随着温度的升高, PNIPAm 链间疏水作用增强, 颗粒溶剂化程度降低, 颗粒之间发生团聚, 导致体系的分相, 表现为剪切力相同的情况下, 升高温度体系的粘度降低。

在剪切率为 10~150 s⁻¹ 的范围内, 微凝胶溶液的粘度随剪切率的变化趋势基本一致, 均是先剪切变稠, 然后保持一个恒定值。这一现象可以通过瞬态晶格理论模型来解释^[28,29]。该理论认为, 含有疏水基团的聚合物, 在静态条件下, 彼此之间发生相互作用是有限的, 随着剪切应力的增加, 高分子链内与链间的相互作用得到加强, 且主要体现后者的作用力^[30]。不同的分子链之间相互缔合, 形成三维网络结构, 导致体系出现剪切增稠行为。本实验中, 随着剪切率的增加, 由于颗粒壳层聚合物分子链的作用, 颗粒之间的相互作用增强, 由颗粒内部相互作用为主向颗粒间相互作用为主转变。剪切力增大到一定值后, 体系粘度保持恒定值不变, 表明在此实验浓度和剪切力下, 颗粒间相互作用达到了最大值。

本实验采用双线法测定混合体系的触变性。图 6 为微凝胶触变曲线。结果表明, 在临界相转变温度前后, 微凝胶表现出了不同程度的负触变性。触变性依赖于颗粒间相互作用的平衡, 是由流体内部溶质或粒子之间的相互吸引作用形成的不同结构所致。同时, 触变曲线可以作为体系溶胶-凝胶转变的指示, 触变环面积越大, 说明形成的凝胶强度越大^[31~33]。本文中, 剪切率增加, 颗粒之间的相互作用增强, 由分散粒子转变成物理凝胶网络结构, 宏观上体现为剪切变稠, 表现出一定的负触变性。值得注意的是, 温度高于 LCST 时, 触变环面积明显大于温度低于 LCST 时的情况。表明在高于 LCST 的温度条件下, PNIPAm 链间的疏水作用更强, 颗粒之间形成的凝胶网络结构更致密。

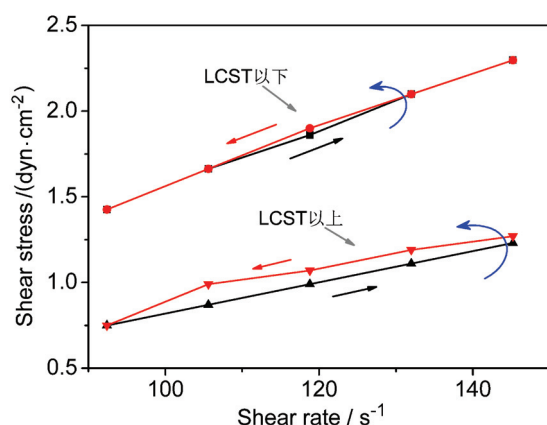


图 6 SiO₂-HA/PNIPAm 微凝胶的触变性曲线(M5, 12 mg/mL)
Figure 6 Thixotropy of SiO₂-HA/PNIPAm microgels (M5, 12 mg/mL)

2.5 微凝胶的溶胀性质

根据 DSC 结果, 微凝胶是具有温度敏感性的, 其

LCST 为 34 °C 左右, 这一温度敏感性可通过水溶液中微凝胶颗粒的粒径随温度的变化来直观地反映。图 7 为 DLS 测试的 SiO₂-HA/PNIPAm 微凝胶颗粒粒径随温度的变化曲线。从图中可以看出, 温度升高, 粒径减小。在 20~30 °C 之间, 粒径缓慢减小, 在 30~36 °C 间, 粒径快速下降, 36 °C 以后, 粒径基本稳定。温度升高, PNIPAm 间的疏水作用增强, 分子链的收缩使得水分子被挤出, 从而微凝胶粒径减小。从图 7 可以发现, 微凝胶颗粒的粒径除了受到 SiO₂ 粒径的影响外, 还受到 PNIPAm 聚合量和 HA 分子量的影响。SiO₂ 粒径、HA 分子量相同的情况下(例如 M1 和 M2, M4 和 M5), 粒径随 PNIPAm 聚合量的增大而增大, 这是由于 PNIPAm 聚合量增大凝胶壳层增厚, 同时微凝胶颗粒的溶胀能力增强, 粒径就更大。SiO₂ 粒径相同、PNIPAm 聚合量相近时(例如 M2 和 M5), HA 分子量越大, 粒径略有增大。这可能与两种 HA 链在 SiO₂ 颗粒表面的吸附形态有关, HA 分子量为 3.0×10⁵ g/mol 时, 其链长远大于分子量为 1.1×10⁴ g/mol 的 HA 分子链, 在 SiO₂ 颗粒表面吸附时其空间位阻较大, 形成的吸附层更疏松。

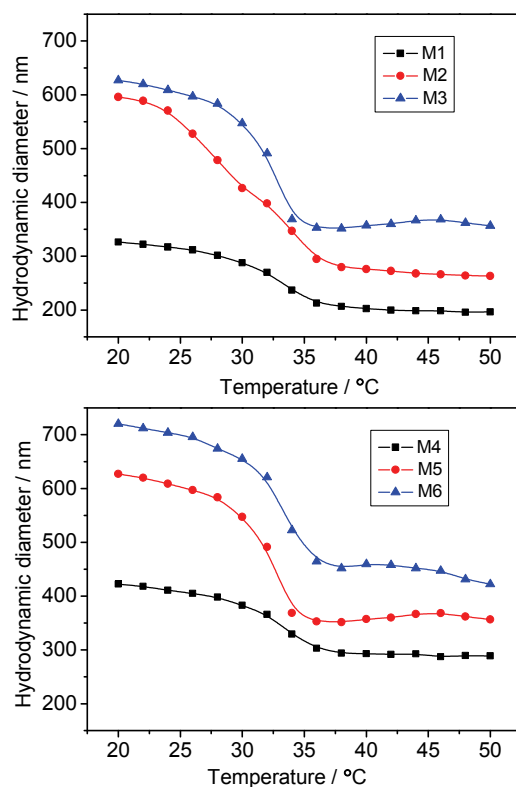


图 7 SiO₂-HA/PNIPAm 微凝胶随温度变化的溶胀曲线(5 mg/mL)
Figure 7 Swelling curves of SiO₂-HA/PNIPAm microgels with increasing temperature (5 mg/mL)

2.6 微凝胶溶胀行为的分子热力学模型

对微凝胶的溶胀行为的讨论, 我们结合硬核@凝胶层的分子热力学模型(详见 4.4 节)来完成^[34], 研究微凝

胶溶胀比 V/V_0 随温度的变化曲线, 其中 V_0 是指高温下收缩达到平衡时微凝胶颗粒的体积, V 是指在某一温度下溶胀达平衡时微凝胶颗粒的体积. 在我们的模型中有两类可调的模型参数: 一类是与凝胶的交联程度有关的 V^* ; 另一类是约化的温度依赖性能量参数.

图 8 是 PNIPAm 凝胶随温度变化的溶胀曲线, 其中点为文献值^[35], 实线为上述模型拟合所得, 从而获得这种高分子体系的能量参数: $\varepsilon_1/k = 81.1 \times 10^2/\text{K}$, $\varepsilon_2/k^2 = -81.5 \times 10^4/\text{K}^2$, $\varepsilon_3/k^3 = -507 \times 10^6/\text{K}^3$. 此外 V^* 取决于不同的实验条件, 这里可以拟合为 58.

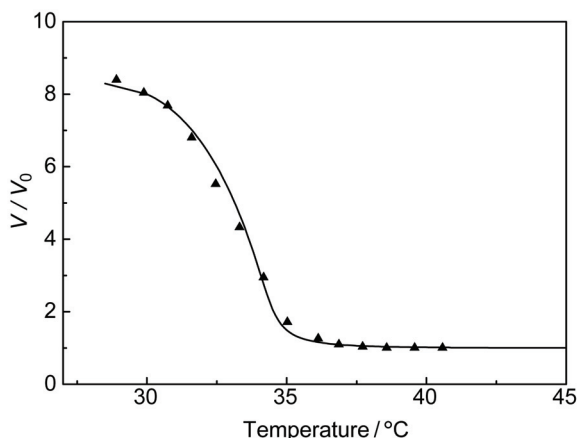


图 8 纯 PNIPAm 微凝胶随温度变化的溶胀曲线(▲: 实验点, 实线: 理论预测值)

Figure 8 Swelling curves of PNIPAm hydrogel, the triangles are experimental data and the solid line is theoretical prediction by our model

图 9 是对不同 SiO_2 -HA/PNIPAm 微凝胶随温度变化的溶胀数据实验值与运用上述模型及能量参数计算的计算值的对比. 其中可调参数 V^* 如表 1. 从图 9 中可以看出, 通过选择合适的交联程度参数 V^* 和能量参数可以较好地描述 SiO_2 -HA/PNIPAm 微凝胶的溶胀度随温度的变化情况. 由结果可知, PNIPAm 聚合量越大, 微凝胶颗粒的溶胀能力就会越强, 即 V/V_0 越大(例如 M1 和 M2, M4 和 M5). 再比较 M2 和 M5 的溶胀性, 发现 SiO_2 粒径和 PNIPAm 聚合量相同时, HA 分子量越小, V/V_0 越大, 原因在于 HA 分子量小, 在 SiO_2 颗粒表面形成的吸附层更致密, 从而每个微凝胶颗粒上获得更多的 HA 重复单元, 即在相同 DM 值情况下, 具有较多 $\text{C}=\text{C}$ 基团, 进而导致形成更密集的 PNIPAm 网络, 较多的 PNIPAm 分子链, 使得微凝胶颗粒具有更强的溶胀/消溶胀能力, 表现为 V/V_0 越大.

最后讨论 SiO_2 尺寸的影响. 对比 M1 和 M3, HA 分子量均为 $1.1 \times 10^4 \text{ g/mol}$, 且 PNIPAm 聚合量接近时, 微凝胶的溶胀能力受 SiO_2 粒径的影响. 当温度较低时(小于 32°C), SiO_2 粒径越大, 微凝胶颗粒的溶胀能力越大, 温度升高到 32°C 以上时, SiO_2 粒径大的微凝胶颗粒溶胀能力反而越小. 这是因为微凝胶颗粒的收缩率受到壳

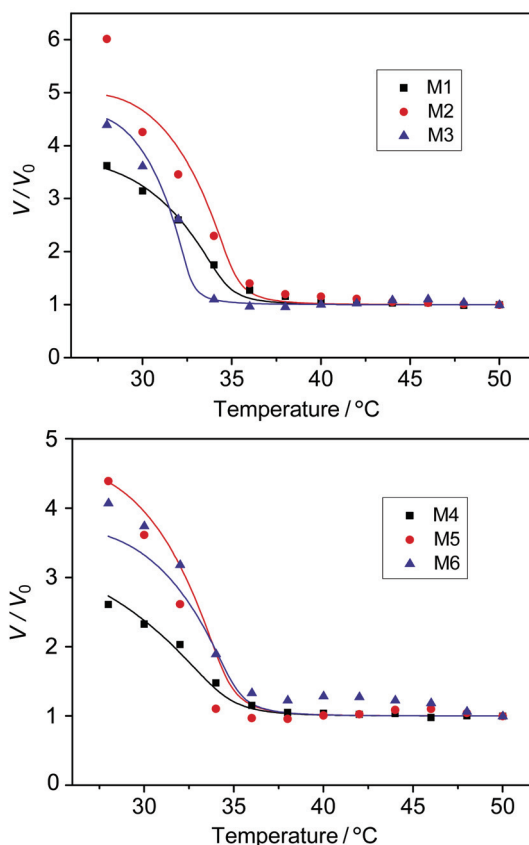


图 9 SiO_2 -HA/PNIPAm 微凝胶随温度变化的溶胀曲线(5 mg/mL) (点: 实验点, 实线: 理论计算值)

Figure 9 Swelling curves of SiO_2 -HA/PNIPAm microgels with increasing temperature (5 mg/mL), the symbols are experimental data and the solid lines are theoretical prediction by our model

层中 HA 的吸附形态和 PNIPAm 聚合量两个因素的影响. 大 SiO_2 颗粒的曲率小, HA 在颗粒表面吸附越多、越致密, 那么壳层中 PNIPAm 的量就会增多, 在低温时, 壳层处于溶胀状态下, 溶胀率主要取决于 PNIPAm 的收缩, HA 链阻碍溶胀的作用较弱, 而随着温度的升高, 壳层不断收缩, 变得更加致密, HA 链的阻碍作用变得显著起来, 此时 SiO_2 粒径大的微凝胶颗粒由于含有较多的 HA 分子链而使得溶胀率减小. 在之前的研究工作^[34]中, 我们曾得出含硬核的微凝胶的溶胀率会受核壳间接接触面积的影响. 硬核大, 接触面积上升, 会限制壳层凝胶的溶胀. 而本实验中, 未出现这样的结果, 可能是硬核与 PNIPAm 之间 HA 分子链的存在, 缓冲了硬核的限制作用.

3 结论

本研究以 SiO_2 、HA 和 PNIPAm 为基础, 合成了温度敏感性的无机-有机杂化核壳微凝胶 SiO_2 -HA/PNIPAm, 考察了微凝胶的温度敏感性、流变性质及溶胀性质. 研究表明, 微凝胶具有很好的温度敏感性, 临界相

转变温度在 34 °C 附近. 微凝胶的流变性质显示该微凝胶具有一定的负触变性. 微凝胶颗粒的溶胀性质受到 SiO₂ 粒径、HA 分子量及 PNIPAm 聚合量的共同影响. SiO₂ 粒径大的微凝胶颗粒, 低温时其溶胀能力强, 高温时其溶胀能力弱; HA 分子量小、PNIPAm 聚合量大时, 微凝胶颗粒的溶胀能力更强. 基于较好的溶胀-消溶胀能力, 该微凝胶可用于小分子药物等的负载和可控释放. 同时, 本研究利用硬核高分子凝胶的分子热力学模型对微凝胶的溶胀性质进行了理论计算, 计算结果能够与实验结果较好地吻合, 表明该分子热力学模型只需较少的模型参数就可较好地描述温度响应的核壳结构高分子凝胶的溶胀行为. 该工作对核壳温度敏感微凝胶的研究具有一定的理论和实践指导意义.

4 实验部分

4.1 实验试剂

无水乙醇、氨水、 γ -氨丙基三乙氧基硅烷(KH550)、四丁基溴化铵(TBAB)和丙酮: 分析纯, 国药集团化学试剂有限公司; 正硅酸乙酯(TEOS)、三乙胺(TEA)、过硫酸铵(APS)、盐酸和氢氧化钠: 分析纯, 上海凌峰化学试剂有限公司; 甲基丙烯酸缩水甘油酯(GMA, 97%)、*N*-异丙基丙烯酰胺(NIPAm, 98%)和 *N,N'*-亚甲基双丙烯酰胺(MBA, 高级纯): 阿拉丁试剂; 透明质酸(HA): $M_w = 1.1 \times 10^4$ g/mol、 3.0×10^5 g/mol.

4.2 实验方法

4.2.1 SiO₂ 纳米颗粒的制备与改性

采用溶胶-凝胶法制备 SiO₂, 并对其进行原位改性. 在 250 mL 三口烧瓶中加入 114 mL 无水乙醇、一定量的氨水、3.8 mL TEOS、1 mL KH550, 40 °C 下搅拌反应 10 h, 分别用无水乙醇和水离心洗涤数次, 样品真空干燥, 研磨后保存, 样品记为 mSiO₂.

4.2.2 SiO₂-HA 的制备

取上述制备的 mSiO₂ 粉末, 分散在水中, 配置 2 mg/mL mSiO₂ 溶胶 5 mL, 调节 pH 到 2, 配置 5 mg/mL 的 HA 溶液 30 mL, 调节 pH 到 5, 将 mSiO₂ 溶胶逐滴加入到 HA 溶液中, 超声 1 h, 搅拌 4 h, 得 SiO₂-HA.

在上述反应液中依次加入一定量的 TEA, GMA 和 TBAB, 室温反应 24 h 后, 60 °C 孵化 1 h, 然后用大量体积的丙酮沉淀后, 抽滤, 再洗涤, 冷冻干燥, 得到样品记为 SiO₂-HAGM.

4.2.3 SiO₂-HA/PNIPAm 微凝胶的制备

称取 0.05 g SiO₂-HAGM 溶解在 10 mL 水中, 依次加入 0.15 g NIPAm, 0.01 g MBA 溶解后, 抽真空, 通氮气保护. 称取 0.012 g APS 溶解在 10 mL 水中, 逐滴加入. 升温到 70 °C 反应 5 h, 反应后溶液透析 7 d, 得到样品记为 SiO₂-HA/PNIPAm.

4.3 测试表征

傅立叶变换红外光谱(FT-IR): Nicolet 6700 傅立叶变换红外光谱仪. 取固体样品 SiO₂、mSiO₂、SiO₂-HA 以及 SiO₂-HA/PNIPAm 用 KBr 压片法制备样品, 在红外灯下干燥后进行测试.

核磁共振氢谱(¹H NMR): Bruker (400 MHz) 的波谱仪. 将固体样品 SiO₂-HA、SiO₂-HAGM 溶于重水做核磁共振, 计算 SiO₂-HAGM 中 GMA 的接枝率. SiO₂-HAGM 的扫描次数为 128 次.

透射电子显微镜(TEM): 日本 JEOL JEM-1400 显微镜, 操作电压为 100 kV. 将 SiO₂ 溶胶及透析后的 SiO₂-HA/PNIPAm 微凝胶滴在铜网上, 红外灯干燥后进行 TEM 观察.

微量差示扫描量热(Micro-DSC): 取 SiO₂-HA/PNIPAm, 配置浓度为 6 mg/mL 的水溶液, 进行 DSC 测试. 测试在 N₂ 保护下进行, 测试温度为 20~50 °C, 升温速率为 1 °C/min, 水为参比.

流变性实验: 美国博力飞公司(Brookfield)的 DV-II 流变仪. 利用流变仪自动调节温度和转子转速, 实验中 SiO₂-HA/PNIPAm 微凝胶浓度为 12 mg/mL.

动态光散射(DLS): 英国 Malvern Instruments Zeta-sizer Nano ZS 型纳米粒度及 Zeta 电位分析仪, 取光角度为 173°. 微凝胶浓度为 5 mg/mL, 测试粒径随温度的变化曲线, 考察其温度敏感性, 测试温度为 20~50 °C, 温度间隔为 2 °C, 每一温度恒温 10 min 后测量.

4.4 硬核-凝胶壳的分子热力学模型

硬核和高分子凝胶壳微粒如图 10 所示, 其中(a)是核壳型干凝胶的示意图, (b)是某一温度时凝胶层达到溶胀平衡时微粒的示意图. 假设微粒内核半径为 R_{core} , 干凝胶时整个微粒半径为 R_{shell} . 由于内核尺寸不随外界条件而变, 达到溶胀平衡时, 整个微粒的半径为 r_{shell} .

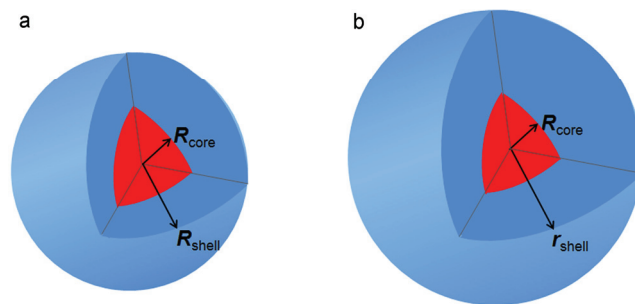


图 10 硬核水凝胶的形变示意图. (a) 参考态, (b) 溶胀平衡态
Figure 10 Schematic illustration of deformation of a hardcore hydrogel: (a) reference state and (b) swelling equilibrium state

我们假设外壳凝胶的溶胀都是各向同性的, 尽管内核和外壳凝胶之间相互关联得很好, 之间有相互作用力, 我们也认为这些作用力各处都是一样的. 这样就可以得到壳层凝胶的溶胀度:

$$\lambda_{\text{shell}}^3 = \frac{V_{\text{shell}}}{V_{\text{shell},0}} = \frac{\varphi_{\text{P},0}}{\varphi_{\text{P}}} = \frac{4\pi r_{\text{shell}}^3 / 3 - 4\pi R_{\text{core}}^3 / 3}{4\pi R_{\text{shell}}^3 / 3 - 4\pi R_{\text{core}}^3 / 3} \quad (1)$$

$$= \frac{r_{\text{shell}}^3 - R_{\text{core}}^3}{R_{\text{shell}}^3 - R_{\text{core}}^3}$$

下标“0”表示参考状态, 整个硬核凝胶的体积变化 V/V_0 可以表示为:

$$\frac{V}{V_0} = \frac{4\pi r_{\text{shell}}^3 / 3}{4\pi R_{\text{shell}}^3 / 3} = \left(\frac{r_{\text{shell}}}{R_{\text{shell}}} \right)^3 = \left(1 - \left(\frac{R_{\text{core}}}{R_{\text{shell}}} \right)^3 \right) \frac{\varphi_{\text{P},0}}{\varphi_{\text{P}}} + \left(\frac{R_{\text{core}}}{R_{\text{shell}}} \right)^3 \quad (2)$$

凝胶可看作聚合物网络与纯溶剂混合而成, 纯聚合物网络与溶剂的混合过程中, 系统 Gibbs 自由能的变化来自两个分子过程的贡献: 聚合物网络的伸展和聚合物与溶剂的混合. 凝胶形成过程的 Gibbs 自由能变可表示为:

$$\Delta G = G - G_0 = \Delta G_{\text{mix}} + \Delta G_{\text{elas}} \quad (3)$$

其中, G 表示凝胶的 Gibbs 自由能; G_0 表示聚合物网络和溶剂在混合前总的 Gibbs 自由能; ΔG_{elas} 和 ΔG_{mix} 分别表示聚合物网络弹性伸展和聚合物-溶剂混合对凝胶形成过程 Gibbs 自由能的贡献.

根据我们之前的工作^[34,36-38], 高分子凝胶网络的自由能变化可以表示为:

$$\frac{\Delta G}{N_{\text{r}} kT} = \frac{\Delta G_{\text{mix}}}{N_{\text{r}} kT} + \frac{\Delta G_{\text{elas}}}{N_{\text{r}} kT} = \varphi_{\text{S}} \ln \varphi_{\text{S}} + \frac{\varphi_{\text{P}}}{r_{\text{p}}} \ln \varphi_{\text{P}} + \frac{z}{2} \left[\varphi_{\text{S}} \ln \frac{\theta_{\text{S}}}{\varphi_{\text{S}}} + \frac{\varphi_{\text{P}} q_{\text{P}}}{r_{\text{p}}} \ln \frac{\theta_{\text{P}}}{\varphi_{\text{P}}} \right] + \frac{z}{2T^*} \varphi_{\text{S}} \varphi_{\text{P}} - \frac{z}{4T^{*2}} \varphi_{\text{S}}^2 \varphi_{\text{P}}^2 - \frac{z}{12T^{*2}} \varphi_{\text{S}}^2 \varphi_{\text{P}}^2 (\varphi_{\text{S}}^2 + \varphi_{\text{P}}^2) - \frac{\varphi_{\text{P}} (r_{\text{p}} - 1 + \zeta_{\text{p}})}{r_{\text{p}}} \ln \left(\frac{1 + \varphi_{\text{S}} (\exp(1/T^*) - 1)}{1 + \varphi_{\text{S}} \varphi_{\text{P}} (\exp(1/T^*) - 1)} \right) + \frac{3N_{\text{c}}}{2N_{\text{r}}} (\lambda_{\text{shell}}^2 - 1 - \ln \lambda_{\text{shell}}) \quad (4)$$

其中 $T^* = kT/\epsilon$, 其中 ϵ 为溶剂和高分子链节的交换能, k 是 Boltzmann 常数, S 表示溶剂, P 表示高分子系统总格位数 $N_{\text{r}} = N_{\text{S}} + r_{\text{p}} N_{\text{P}}$. N_{S} 和 N_{P} 分别是溶剂和高分子的分子数, φ_i 和 θ_i 分别是组分 i 的体积分数和表面分数, 可以表示为:

$$\varphi_i = N_i r_i / \sum_{j=1}^K N_j r_j \quad (5)$$

$$\theta_i = N_i q_i / \sum_{j=1}^K N_j q_j \quad (6)$$

q_{S} 和 q_{P} 分别为溶剂和聚合物的表面面积参数, 定义为:

$$q_i = [r_i(z-2) + 2] / z \quad (7)$$

式(4)中的参数 ζ_{p} 与链长有关:

$$\zeta_{\text{p}} = \frac{(r_{\text{p}} - 1)(r_{\text{p}} - 2)}{r_{\text{p}}^2} (0.1321 r_{\text{p}} + 0.5918) \quad (8)$$

此外, 令 $\frac{1}{V^*} = \frac{v_{\text{S}} N_{\text{c}}}{N_{\text{A}} V_0}$, V^* 是取决于水凝胶交联程度的参数, N_{c} 是凝胶网络中相邻节点之间的高分子链, 交联程度越高, N_{c} 越大, V^* 越小. 同样, 壳层高分子凝胶的化学势变化为:

$$\frac{\Delta \mu^{\text{gel}}}{kT} = \ln \varphi_{\text{S}} + \varphi_{\text{P}} + 3 \left[\ln \frac{3}{2 + \varphi_{\text{S}}} + \frac{2\varphi_{\text{P}}}{3 - \varphi_{\text{P}}} - \varphi_{\text{P}} - \frac{2\varphi_{\text{P}}^2}{6 + 3\varphi_{\text{S}}} \right] + 3\varphi_{\text{P}}^2 \left(\frac{1}{T^*} \right) - 1.5\varphi_{\text{S}} \varphi_{\text{P}}^2 (2\varphi_{\text{P}} - \varphi_{\text{S}}) \left(\frac{1}{T^*} \right)^2 - 0.5\varphi_{\text{S}} \varphi_{\text{P}}^2 (4\varphi_{\text{S}}^2 \varphi_{\text{P}} - \varphi_{\text{S}}^3 + 2\varphi_{\text{P}}^3 - 3\varphi_{\text{S}} \varphi_{\text{P}}^2) \left(\frac{1}{T^*} \right)^3 - 1.1312 \varphi_{\text{P}}^2 C_1 \left(\frac{1}{C_2} - \frac{\varphi_{\text{P}} - \varphi_{\text{S}}}{C_3} \right) - \frac{v_{\text{S}} N_{\text{c}}}{N_{\text{A}} V_0} \left[\frac{\varphi_{\text{P}}}{2\varphi_{\text{P},0}} - \left(\frac{\varphi_{\text{P}}}{\varphi_{\text{P},0}} \right)^{1/3} \right] \quad (9)$$

其中 $C_1 = \exp(1/T^*)$, $C_2 = 1 + \varphi_{\text{S}} C_1$, $C_3 = 1 + \varphi_{\text{S}} \varphi_{\text{P}} C_1$, 由于分子间相互作用的复杂性, T^* 可以展开为温度的三阶多项式^[39-41]:

$$\frac{1}{T^*} = \frac{\epsilon}{kT} = \frac{\epsilon_1}{kT} + \frac{\epsilon_2}{(kT)^2} + \frac{\epsilon_3}{(kT)^3} \quad (10)$$

当凝胶达到溶胀平衡时, 溶剂在凝胶相和溶剂相中的化学势相等:

$$\Delta \mu^{\text{gel}} = \Delta \mu^{\text{solv}} \quad (11)$$

对于与凝胶系统平衡的外部溶剂相, 只有溶剂间的混合作用, 这里是纯溶剂, 其性质没有发生变化, 因此有 $\Delta \mu^{\text{solv}} = 0$. 详细计算过程见我们最近的工作^[34].

References

- [1] Lally, S.; Cellesi, F.; Freemont, T.; Saunders, B. R. *Colloid Polym. Sci.* **2011**, 289, 647.
- [2] Liu, W. J.; Huang, Y. M.; Liu, H. L. *Acta Chim. Sinica* **2007**, 65, 91. (刘维俊, 黄永民, 刘洪来, 化学学报, **2007**, 65, 91.)
- [3] Liu, W. T.; Liu, X. W.; Zhu, S.; Liu, X. Y.; Han, G. Z. *Acta Chim. Sinica* **2012**, 70, 272. (刘炜涛, 刘学文, 朱沈, 刘忻沂, 韩国志, 化学学报, **2012**, 70, 272.)
- [4] Pinaud, F.; Russo, L.; Pinet, S.; Gosse, I.; Ravaine, V.; Sojic, N. J. *Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 5517.
- [5] Lv, M. L.; Li, G. L.; Li, C.; Chen, H. Q.; Zhang, Y. *Acta Chim. Sinica* **2011**, 69, 2385. (吕美丽, 李国梁, 李超, 陈慧强, 张颖, 化学学报, **2011**, 69, 2385.)
- [6] Li, S. J.; Zhang, X. J.; Liang, H. Y.; Wang, X. R. *Acta Chim. Sinica*

- 2012, 70, 1013. (李姝静, 张小军, 梁海燕, 王心蕊, 化学学报, 2012, 70, 1013.)
- [7] Costa, E.; Margaret, M.; Lloyd, C.; Chopko, A. R.; Paula, T. H. *Langmuir* **2012**, 28, 10082.
- [8] Wang, Z.; Guo, D. S.; Zhang, J.; Liu, Y. *Acta Chim. Sinica* **2012**, 70, 1079. (王振, 郭东升, 张捷, 刘育, 化学学报, 2012, 70, 1079.)
- [9] Zhang, J.; Chu, L. Y.; Cheng, C. J.; Mi, D. F.; Zhou, M. Y.; Ju, X. J. *Polymer* **2008**, 49, 2595.
- [10] Ramos, J.; Imaz, A.; Callejas-Fernandez, J.; Barbosa-Barros, L.; Estelrich, J.; Quesada-Perez, M.; Forcada, J. *Soft Matter* **2011**, 7, 5067.
- [11] Echeverria, C.; Mijangos, C. *Macromol. Rapid Commun.* **2010**, 31, 54.
- [12] Hernandez, R.; Sacristan, J.; Asin, L.; Torres, T. E.; Ibarra, M. R.; Goya, G. F.; Mijangos, C. *J. Phys. Chem. B* **2010**, 114, 12002.
- [13] Caldorera-Moore, M.; Peppas, N. A. *Adv. Drug Delivery Rev.* **2009**, 61, 1391.
- [14] Freemont, T. J.; Saunders, B. R. *Soft Matter* **2008**, 4, 919.
- [15] Zhang, Y. L.; Yang, B.; Xu, L. X.; Zhang, X. Y.; Tao, L.; Wei, Y. *Acta Chim. Sinica* **2013**, 71, 485. (张亚玲, 杨斌, 许亮鑫, 张小勇, 陶磊, 危岩, 化学学报, 2013, 71, 485.)
- [16] Du, P. C.; Liu, P. *Langmuir* **2014**, 30, 3060.
- [17] Fujishige, S.; Kubota, K.; Ando, I. *J. Phys. Chem.* **1989**, 93, 3311.
- [18] Fernández-López, C.; Pérez-Balado, C.; Pérez-Juste, J.; Pastoriza-Santos, I.; Lera, Á. R.; Liz-Marzán, L. M. *Soft Matter* **2012**, 8, 4165.
- [19] Henzler, K.; Guttman, P.; Lu, Y.; Polzer, F.; Schneider, G.; Ballauff, M. *Nano Lett.* **2013**, 13, 824.
- [20] Dagallier, C.; Dietsch, H.; Schurtenberger, P.; Scheffold, F. *Soft Matter* **2010**, 6, 2174.
- [21] Cao, Z. H.; Landfester, K.; Ziener, U. *Langmuir* **2012**, 28, 1163.
- [22] Luo, Y.; Ziebell, M. R.; Prestwich, G. D. *Biomacromolecules* **2000**, 1, 208.
- [23] Mengher, L. S.; Pandher, K. S.; Bron, A. J. *Brit. J. Ophthalmol.* **1986**, 70, 442.
- [24] Marcos, G. F.; Meinel, A. J.; Hilbe, M. *Biomaterials* **2009**, 30, 5068.
- [25] Chen, S. B.; Zhong, H.; Gao, B.; Wang, Y. Z.; Li, X. M.; Cheng, Z. P.; Zhang, L. L.; Yao, C. *Mater. Sci. Eng. C* **2012**, 32, 2199.
- [26] Yang, J.; Hu, D. D.; Zhang, H. *React. Funct. Polym.* **2012**, 72, 438.
- [27] Schonhoff, M.; Larsson, A.; Welzel, P. B.; Kuckling, D. *J. Phys. Chem. B* **2002**, 106, 7800.
- [28] Tanaka, F.; Edwards, S. F. *J. Non-Newton. Fluid Mech.* **1992**, 43, 247.
- [29] Tanaka, F.; Edwards, S. F. *J. Phys. F: Metal Phys.* **1980**, 10, 2769.
- [30] Lele, A.; Shedge, A.; Badiger, M.; Wadgaonkar, P.; Chassenieux, C. *Macromolecules* **2010**, 43, 10055.
- [31] Jun, A.; Kohzo, I. *Polymer* **2007**, 48, 7139.
- [32] Abend, S.; Lagaly, G. *Appl. Clay Sci.* **2000**, 16, 201.
- [33] Florian-Algarin, V.; Acevedo, A. *J. Pharm. Innov.* **2010**, 5, 37.
- [34] Lian, C.; Zhi, D.; Xu, S.; Liu, H.; Hu, Y. *J. Colloid Interface Sci.* **2013**, 406, 148.
- [35] Berndt, I.; Richtering, W. *Macromolecules* **2003**, 36, 8780.
- [36] Huang, Y.; Jin, X.; Liu, H.; Hu, Y. *Fluid Phase Equilib.* **2008**, 263, 96.
- [37] Zhi, D.; Huang, Y.; Han, X.; Liu, H.; Hu, Y. *Chem. Eng. Sci.* **2010**, 65, 3223.
- [38] Zhi, D.; Huang, Y.; Xu, S.; Liu, H.; Hu, Y. *Fluid Phase Equilib.* **2011**, 312, 106.
- [39] Hu, Y.; Lambert, S. M.; Soane, D. S.; Prausnitz, J. M. *Macromolecules* **1991**, 24, 4356.
- [40] Yang, J.; Peng, C.; Liu, H.; Hu, Y. *Fluid Phase Equilib.* **2006**, 249, 192.
- [41] Lian, C.; Wang, L.; Chen, X.; Han, X.; Zhao, S.; Liu, H.; Hu, Y. *Langmuir* **2014**, 30, 4040.

(Cheng, B.; Fan, Y.)