

温敏性 Pluronic-*b*-poly((ϵ -caprolactone)-*co*-(6-(benzyl-oxycarbonylmethyl)- ϵ -caprolactone))的合成和性能研究

杜征臻^a 张静^b 张琰^{*,a} 郎美东^{*,a}

(^a 华东理工大学材料科学与工程学院 超细材料制备与应用教育部重点实验室 上海市先进聚合物材料重点实验室 上海 200237)

(^b 上海市纳米科技与产业发展促进中心 上海 200237)

摘要 以聚乙二醇₉₉-*b*-聚丙二醇₆₉-*b*-聚乙二醇₉₉ (PEO₉₉-*b*-PPO₆₉-*b*-PEO₉₉ Pluronic F127)为大分子引发剂,引发己内酯(CL)和 6-乙酸苄酯-己内酯(BCL)开环聚合得到一系列不同 BCL 含量的两亲性嵌段共聚物 Pluronic-*b*-poly((ϵ -caprolactone)-*co*-(6-(benzyl-oxycarbonylmethyl)- ϵ -caprolactone)) (Pluronic-*b*-P(CL-*co*-BCL)). 通过核磁共振,红外光谱和凝胶渗透色谱确定共聚物的结构、组成和分子量及其分布. 热重分析、X 射线衍射和差示扫描量热法的结果表明,聚合物的热稳定性及结晶性均可通过调控共聚物中 BCL 的含量进行调控. 通过乳化溶媒挥发法制备聚合物胶束,并用荧光光谱,扫描电镜和粒径分析仪研究聚合物胶束的形成、形态和大小,结果表明胶束呈现规整球形且分布较为均匀,均具有较小的临界胶束浓度且受聚合物中 BCL 比例的影响;由光散射的结果看出,随着 BCL 的引入,Pluronic-*b*-P(CL-*co*-BCL)胶束粒径呈现出可逆的温度敏感性变化.

关键词 官能化己内酯; 温度敏感; 两亲性; Pluronic; 乳化溶媒挥发法

Synthesis and Properties of Thermo-sensitive Amphiphilic Pluronic-*b*-poly((ϵ -caprolactone)-*co*-(6-(benzyl-oxycarbonylmethyl)- ϵ -caprolactone))

Du, Zhengzhen^a Zhang, Jing^b Zhang, Yan^{*,a} Lang, Meidong^{*,a}

(^a Shanghai Key Laboratory of Advanced Polymeric Materials, Key Laboratory for Ultrafine Materials of Ministry of Education, School of Materials Science and Engineering, East China University of Science and Technology, Shanghai 200237)

(^b Shanghai Nanotechnology Promotion Center, Shanghai 200237)

Abstract In this paper, a series of amphiphilic block copolymers Pluronic-*b*-poly(ϵ -caprolactone-*co*-benzyl-oxycarbonylmethyl- ϵ -caprolactone) (Pluronic-*b*-P(CL-*co*-BCL)) were synthesized successfully via ring-opening polymerization (ROP) of ϵ -caprolactone (CL) and 6-(benzyl-oxycarbonylmethyl)- ϵ -caprolactone (BCL) using stannous octoate as the catalyst (weight ratio: 0.5%) and PEO₉₉-*b*-PPO₆₉-*b*-PEO₉₉ (Pluronic F127) as macroinitiator. ¹H NMR, GPC and FT-IR were employed to determine the structure, composition, molecular weight and molecular weight distribution. The result of ¹H NMR showed the content of BCL in the copolymers was less than the theoretical value, which may be attributed to the low reactivity of BCL due to the steric hindrance of Bn substituent on the δ position of CL. The number-average molecular weight by GPC was different from the value calculated by ¹H NMR, it may be attributed to the hydrodynamic volume of the copolymers being different from that of the poly(styrene) as the GPC calibration in THF. The thermal properties of the copolymers were evaluated by TGA, DSC and XRD. The results indicated that the stability and the crystallinity of the copolymers could be adjusted by the content of the BCL. Due to the BCL units in the copolymers reduced the regularity of the PCL chain and intensively disrupted its crystallinity and the steric hindrance effect of BCL trammied the movement of the PCL chain, the melting point (*T_m*) of CL segment in copolymer shifted down and the glass transition temperature (*T_g*) of copolymer increased with the increase of the content of BCL respectively. Emulsion/solvent evaporation technique was employed to prepare the polymeric micelle solution. The formation, size and morphologies of the micelles in aqueous solution were studied by fluorescence spectroscopy, TEM and DLS, the results demonstrated that the micelles were spherical spheres with narrow distribution, the copolymer had low critical micelles concentration (CMC) and depended on the content of BCL in the copolymer. Moreover,

* E-mail: zhang_yan@ecust.edu.cn; mdlang@ecust.edu.cn

Received March 21, 2014; published April 17, 2014.

Supporting information for this article is available free of charge via the Internet at <http://sioc-journal.cn>.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 21274039), the Shanghai Municipal Natural Science Foundation (No. 12ZR1427300) and the Leading Academic Discipline Project of Shanghai Education Committee, China (No. J50102).

项目受国家自然科学基金(No. 21274039)、上海市自然科学基金(No. 12ZR1427300)和上海市教委重点学科建设(No. J50102)资助。

DLS results showed that the Pluronic-*b*-P(CL-*co*-BCL) had a reversible thermosensitivity due to the introduction of BCL.

Keywords functionalized caprolactone; thermo-sensitive; amphiphilic; Pluronic; emulsion/solvent evaporation technique

1 引言

Pluronic F127 是由 poly(ethylene oxide) (PEO), poly(propylene oxide) (PPO)链段组成的 ABA 型三嵌段聚合物(PEO₉₉-*b*-PPO₆₉-*b*-PEO₉₉), 具有良好的生物相容性, 并且能够在水中自组装形成具有温度敏感性的胶束, 因此在生物医用材料领域有着广泛的应用性^[1-4]. 但是, 由于 PPO 链段的疏水性很小, 导致 Pluronic F127 水溶性的临界胶束浓度很高, 很容易稀释后发生胶束解离, 因此 Pluronic 在生物材料领域的应用受到了限制^[5].

聚己内酯(PCL)是一种被美国食品与药品管理局(FDA)认证的可降解聚酯, 具有良好的生物相容性和机械性能, 在药物控释、基因治疗和组织工程等领域已展现出巨大的潜力^[6-8]. Pluronic-*b*-PCL 有着比 Pluronic 更低的临界胶束浓度(CMC)^[9], 这使得 Pluronic-*b*-PCL 胶束有着更好的稳定性和抗稀释能力^[10]. Lee 等^[10,11]早于 1999 年就制备了一系列 Pluronic-*b*-PCL 并研究了胶束的温度响应性和载药性能. 但是, PCL 较强的疏水性和结晶性导致其在体内降解速率较慢, 且主链上缺乏可进一步反应的官能团, 这些都限制了它的进一步应用^[12]. 通过对己内酯进行官能化改性, 改善其结晶性和疏水性, 赋予聚己内酯进一步参与反应的能力, 是拓展己内酯应用的一种行之有效的方法. Jérôme 等^[13]先后采用 4-溴-己内酯开环聚合得到溴修饰的聚己内酯, 采用 2-氯-己内酯开环聚合得到悬挂有氯原子的聚己内酯, 再进一步利用叠氮化钠亲核取代得到 2-叠氮基-聚己内酯^[14]. 这些卤素或者类卤素修饰的聚己内酯的 DSC 结果表明, 随着聚合物中取代基的比例增大, 聚合物的熔点(T_m)下降, 玻璃化转变温度(T_g)升高. Lavasanifar 等^[15-17]利用强碱二异丙基氨基锂(LDA)活化己内酯使其羰基邻位氢的亲核进攻能力, 通过亲核取代反应制备了主链上悬挂 4 种不同基团(羧基、十六烷酰、苄酯甲酰、胆甾醇基)的改性 PCL, 实现了合成官能化己内酯单体的一种普适方法. 另外, 在我们课题组^[18]的前期研究中, 合成了主链带有羧基的 PEG-PCL 聚合物, 并探索了羧基官能团对于聚合物胶束形成机理和 pH 敏感性的影响. 我们课题组^[19,20]也合成了疏水主链 PCL 上带有氨基甲酸苄酯(CAB)官能团的聚合物 mPEG-*b*-P(CABCL-*co*-CL), 同样发现此保护基的引入能够降低聚己内酯的结晶性和疏水性, 而且经过一步脱保护反应后得到了氨基修饰的聚己内酯能够进一步进行化学修饰.

本文采用 6-乙酸苄酯己内酯(BCL)作为官能化己内酯单体^[21], 以 Pluronic F127 为大分子引发剂, 合成 Pluronic-*b*-P(CL-*co*-BCL), 希望通过官能团乙酸苄酯基的引入调整 Pluronic-*b*-PCL 的结构, 改善其结晶性等性

能, 降低其临界胶束浓度, 为进一步探索其在药物载体领域中的应用提供依据.

2 结果与讨论

2.1 聚合物的结构和组成

如图 1 所示, 以 Pluronic F127 作为大分子引发剂, 引发 CL 和 BCL 进行开环聚合得到具有侧乙酸苄酯基的功能化 Pluronic-*b*-P(CL-*co*-BCL)两亲性嵌段共聚物.

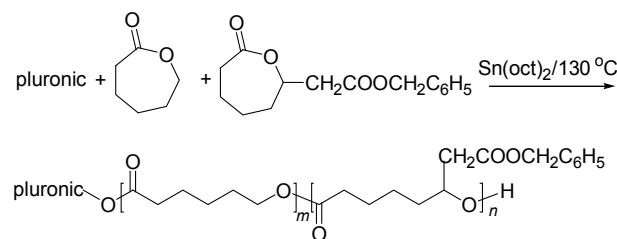


图 1 Pluronic-*b*-P(CL-*co*-BCL)的合成路线

Figure 1 Synthesis route of Pluronic-*b*-P(CL-*co*-BCL)

图 2 是 Pluronic-*b*-P(CL-*co*-BCL) (A)和 Pluronic-*b*-PCL (B)的 ¹H NMR 的谱图. 所有质子峰的归属均标于图上. 从图 2(A)中可以发现苄基的特征峰 h ($\delta=7.35$)和 g ($\delta=5.12$)的特征峰, 以及 BCL 的特征峰 e' ($\delta=5.23$), 证明了共聚物中 BCL 单元的存在. 峰 a, b, c, d, e 分别是 CL 在不同化学环境中的亚甲基吸收峰, 且前四组峰和 BCL 的亚甲基峰重叠在一起. $\delta=3.65$ 的信号是 Pluronic 中的 PEO 链段上亚甲基氢产生的. PEG-*b*-P(CL-*co*-BCL) 的核磁图(见支持信息图 1), 相比于支持信息图 1, 图 1(A)和图 1 (B)还多出 3 个峰依次位于 $\delta=3.54$, 3.42 和 1.15, 其分别对应 Pluronic 中的 PPO 链段上的亚甲基氢, 次甲基氢, 甲基氢. 通过比较峰 h 和峰 a 按照公式 1(见支持信息)可以计算得到共聚物中 BCL 的比例. 通过比较峰 h, 峰 a 和 Pluronic 以及 PEG 的特征峰, 按照公式 2 和 3(见支持信息)可以计算得到聚合物 Pluronic-*b*-P(CL-*co*-BCL)和 PEG-*b*-P(CL-*co*-BCL)的数均分子量.

表 1 汇总了聚合物的结构和性能的数据. 从表 1 中可以发现, 通过核磁计算得到的共聚物中 BCL 比例要略低于 BCL 的投料比, 这是由于异辛酸亚锡催化下的己内酯开环聚合是配位插入过程, 相对于 CL, BCL 单体在 ϵ 位存在着一个空间位阻很大的乙酸苄酯基, 影响到 BCL 单体的配位能力, 从而导致在共聚反应中 BCL 的单体反应活性要低于 CL^[19]. 另外, 通过 GPC 测得的分子量要低于 ¹H NMR 计算得到的分子量, 这是由于 GPC 是以单分散性聚苯乙烯作为基准测定分子量, 而聚合物 Pluronic-*b*-P(CL-*co*-BCL)作为一种聚酯, 其流体力学体积和聚苯乙烯是有明显差别的^[22].

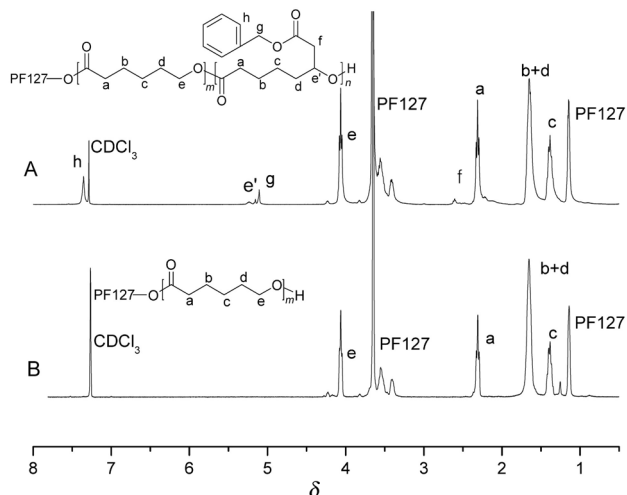


图2 聚合物的¹H NMR谱图. A: Pluronic-*b*-P(CL-*co*-BCL) (Entry 2); B: Pluronic-*b*-PCL (Entry 0)

Figure 2 The ¹H NMR spectrum of copolymer A: Pluronic-*b*-P(CL-*co*-BCL) (Entry 2); B: Pluronic-*b*-PCL (Entry 0)

图3为聚合物 Pluronic-*b*-PCL (Entry 0) 和 Pluronic-*b*-P(CL-*co*-BCL) (Entries 2, 3) 的红外谱图. 从图中可知, 随着共聚物中 BCL 含量的增多, 位于 3062.8 cm⁻¹ 的苯环的 C—H 伸缩振动峰和位于 700.4 cm⁻¹ 的苯环上 C—H 面外弯曲振动峰逐渐显现出来. 证明了 BCL 的存在. PCL 酯羰基的吸收峰和其链段排列情况有关. 一般结晶型的 PCL, 其酯羰基的吸收峰在 1725 cm⁻¹ 附近, 而无定型 PCL 的酯羰基的吸收峰在 1735 cm⁻¹ 附近^[23]. 如图3所示, 与 PFPC_{9k}1 (Entry 0) 相比, 随着 BCL 含量的增加, PCL 酯羰基吸收峰逐渐从结晶区的 1727.0 cm⁻¹ 移动到无定型区的 1735.2 cm⁻¹, 表明 PCL 链段的结晶情况有了很大的改变, 说明随着 BCL 的引入, 嵌段聚合物中的 PCL 链段有着无定形化的趋势.

2.2 聚合物的热力学性能

图4是聚合物(Entries 0, 2, 3)的 DSC 曲线图, 共聚物的 *T_g* 和 *T_m* 标注于图上. 其中, Pluronic-*b*-PCL (PFPC_{9k}1, Entry 0) 表现出两个熔点: *T_m* = 45.92 °C 和 *T_m* = 55.02 °C, 其中 *T_m* = 55.02 °C 是 PCL 链段的熔点^[19].

表1 Pluronic-*b*-P(CL-*co*-BCL) 和 PEG-*b*-P(CL-*co*-BCL) 的结构和性能

Table 1 The structure and property of Pluronic-*b*-P(CL-*co*-BCL) 和 PEG-*b*-P(CL-*co*-BCL)

Entry ^a	Polymer ^b	BCL content/wt%		<i>M_n</i> ^c (×10 ⁴)	<i>M_w</i> ^d (×10 ⁴)	PDI ^d	Relative crystallinity ^e /%	<i>T_d</i> ^f /°C	CMC ^g /[mg·mL ⁻¹ (×10 ⁻³)]
		in feed	in polymer ^c						
0	PFPC _{9k} 1	0	0	2.0	1.3	1.19	100	300.7	3.69
1	PFPB _{9k} 2	10	7.28	1.8	1.2	1.21	55.7	295.2	3.97
2	PFPB _{9k} 3	20	17.82	1.6	1.1	1.42	15.1	282.5	4.28
3	PFPB _{9k} 4	40	32.91	1.6	1.2	1.39	0	276.5	6.57
4	PEPB _{9k} 3	20	16.85	1.4	1.0	1.27	—	294.7	7.62

^a Entries 0~3 corresponded to Pluronic-*b*-P(CL-*co*-BCL), Entry 4 corresponded to PEG-*b*-P(CL-*co*-BCL); ^b the subscript 9 k means the designed molecular weight of hydrophobic segments are 9000; ^c calculated based on ¹H NMR data; ^d Measured by GPC; ^e calculated based on XRD data and set the relative crystallinity of Pluronic-*b*-PCL without BCL units as 100%; ^f *T_d* was defined as the temperature of the mass loss in 10% and measured by TGA; ^g Measured from the onset of a rise in the ratio of the intensity at 337 nm to intensity at 337 nm in the fluorescence excitation spectra of pyrene against logarithm of polymer concentration.

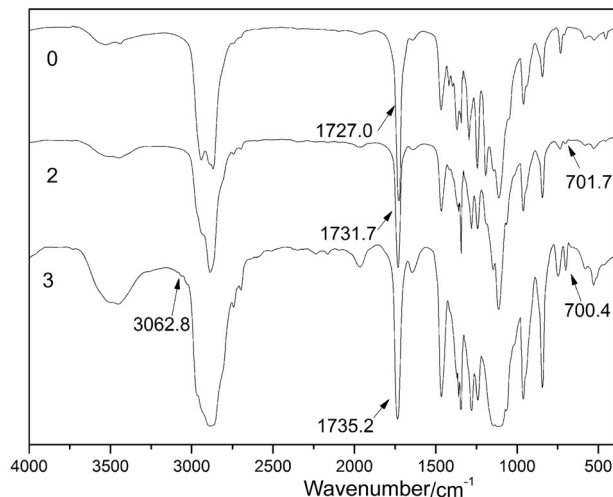


图3 聚合物的 FT-IR 谱图(Entries 0, 2, 3)

Figure 3 The FT-IR spectrum of copolymer (Entries 0, 2, 3)

表明嵌段聚合物存在微相分离并且各自形成结晶区. 随着 BCL 的投入, PCL 链段的熔点从 55.02 °C 逐渐降低. 当聚合物中的 BCL 比例为 32.91% (PFPB_{9k}4, Entry 3) 时, 聚合物只表现出一个熔点 *T_m* = 46.46 °C, 且远远低于 PCL 的熔点. 这是由于在 PCL 引入侧乙酸苄酯基后, 较大的侧基改变了 PCL 链段的规整性从而降低了 PCL 的结晶性, 导致共聚物熔点降低^[14]. 此外, 可以发现随着 BCL 的加入, 共聚物的玻璃化转变温度也从 -64.80 °C (PFPC_{9k}1, Entry 0) 升高到 -55.26 °C (PFPB_{9k}4, Entry 3), 这同样是由引入的侧乙酸苄酯基造成的^[24]. 由于大侧基的空间位阻效应, 导致单键内旋转阻碍增大, 使得 PCL 链段柔性降低, *T_g* 升高.

图5是聚合物的 XRD 图(Entries 0, 2, 3). Pluronic 是一种半结晶型聚合物, 其特征衍射峰在 $2\theta = 19.1^\circ$, $2\theta = 23.4^\circ$ 处^[10]. 另外, PCL 同样也是个半结晶型聚合物, 其特征衍射峰在 $2\theta = 21.4^\circ$, $2\theta = 23.8^\circ$ 处^[25]. 由图4可以看出, 在 Pluronic-*b*-PCL (PFPC_{9k}1, Entry 0) 中均保留了这些特征衍射峰, 证明了在嵌段聚合物 Pluronic-*b*-PCL 中存在微相分离, PCL 和 Pluronic 各自形成两种晶区. 随

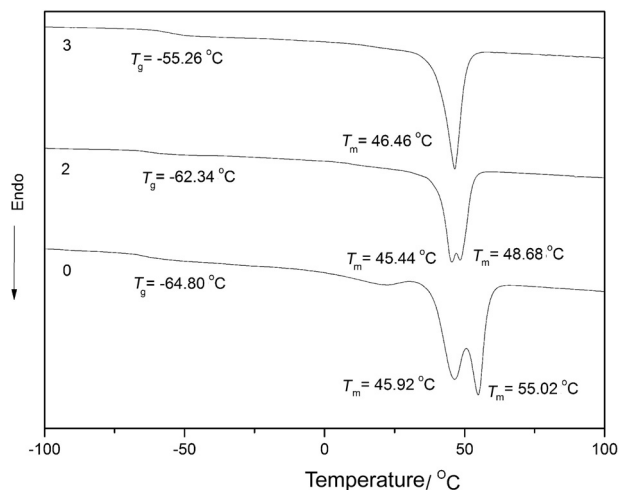


图4 聚合物的DSC曲线(Entries 0, 2, 3)

Figure 4 The DSC curves of copolymer (Entries 0, 2, 3)

着BCL的投入,PCL的特征衍射峰急剧下降.当聚合物中BCL比例达到17.82%时(PFPB_{9k}3, Entry 2),在 $2\theta=21.4^\circ$ 的PCL特征衍射峰已经变得不甚明显,而当聚合物中BCL的含量为32.91%时(PFPB_{9k}4, Entry 3),PCL的特征衍射峰完全消失,而且Pluronic的特征衍射峰也有了一定下降,说明PCL链段已经变成无定型了.以上结果表明BCL的引入能够抑制共聚物中PCL链段的结晶性,并且影响到Pluronic的结晶性.

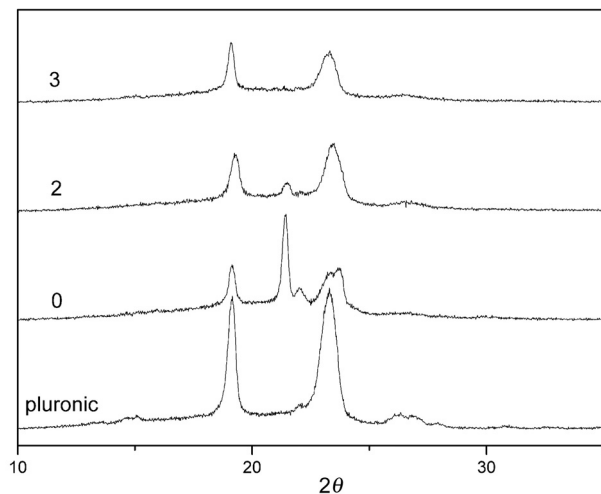


图5 聚合物的XRD曲线(Entries 0, 2, 3)

Figure 5 The XRD curves of copolymer (Entries 0, 2, 3)

综上所述,Pluronic-*b*-PCL的结晶性可以通过引入功能性BCL单体来进行调节,通过控制不同含量的BCL引入,可以得到不同结晶程度的共聚物,包括无定型的嵌段共聚物.

此外,从表1中还可以发现,随着聚合物中BCL的引入,其第一分解温度(T_{d1} ,样品失重10 wt%时的温度值)逐渐降低,不含有BCL的聚合物Pluronic-*b*-PCL

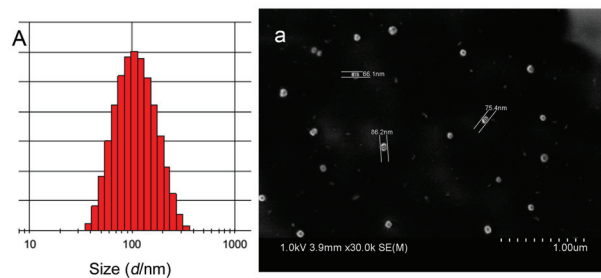
(PFPB_{9k}1, Entry 0)的 T_{d1} 为300.7 °C.而当聚合物中BCL比例为32.91%时(PFPB_{9k}4, Entry 3),其 T_{d1} 降低到276.5 °C.可见对于聚合物Pluronic-*b*-P(CL-*co*-BCL)而言,BCL的引入使材料的热稳定性降低.这同样归因于BCL的引入降低了PCL的结晶性使得PCL链段的分子间作用力有所下降.

2.3 聚合物胶束的温度敏感性

两亲性嵌段共聚物随着浓度不同能够在水中自发的形成单分子水溶液和胶束水溶液,开始形成胶束时的聚合物浓度被定义为临界胶束浓度(CMC)^[26,27],用来评价胶束水溶液的热力学稳定性.

表1汇总了所有聚合物胶束的CMC值,可以发现BCL的引入对胶束CMC有比较大的影响.当疏水链段长度为9000时,随着BCL在聚合物中的比例逐渐增大,CMC值从 $3.69 \times 10^{-3} \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 上升到 $6.57 \times 10^{-3} \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$.这是由于BCL的引入破坏了疏水内核的结晶性,同时增加PCL链段的亲水性^[21],降低疏水链段之间的相互作用力.此外,所有的聚合物胶束的CMC值都要远低于Pluronic的CMC值($1.729 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$)^[9],这意味着此聚合物胶束有着更好的稳定性.

两亲性嵌段共聚物能够在选择性溶剂中自发形成各种形态的微观结构,包括球形胶束,纳米线,囊泡等,这往往取决于聚合物的组成和结构,溶剂的选择以及制备方法等因素^[7,28,29].图6是一个典型的聚合物PFPB_{9k}3(Entry 2)通过乳化溶媒挥发法制备得到的胶束的形貌和粒径分布图.(a)是共聚物PFPB_{9k}3胶束的SEM图.从图6(a)以及支持信息图2中可以观察到胶束呈现规则的球形且大小较为均匀,粒径在60~80 nm左右.从图6(A),PFPB_{9k}3胶束溶液的粒径为97.05 nm,有着较好的粒径分布.

图6 聚合物胶束(PFPB_{9k}3, Entry 2, $1 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$)的形貌和粒径分布 A: 胶束的粒径分布(25 °C下); a: 胶束的形貌Figure 6 The morphology and size distribution of a typical micelle ($1 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$) based on copolymer PFPB_{9k}3 (Entry 2). A: size distribution at 25 °C; a: morphology under SEM

由于Pluronic F127本身具有一定的温度敏感性,在水凝胶和温度响应胶束中有着诸多广泛的应用^[30,31].本文研究了在通过F127引发CL和BCL共聚,成功在两亲性嵌段聚合物的疏水链段中引入BOM基团,考察不同含量的BCL对此嵌段聚合物胶束温敏性的影响.图

7(A) 是当聚合物胶束浓度为 $1 \text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ 时, 分别在 25 和 50 $^{\circ}\text{C}$ 下的粒径. 通过比较可以发现, 当聚合物疏水链段长度为 9000 时, 由不含有 BCL 的聚合物(PFPC_{9k}1, Entry 0)制备得到的胶束粒径从 25 $^{\circ}\text{C}$ 的 108.1 nm 降低到 50 $^{\circ}\text{C}$ 的 73.85 nm, 这是由于随着温度升高, Pluronic 中的 PPO 链段的分子内和分子间作用力增强, 使得其水溶性发生变化^[10]. 但当聚合物疏水链段中的 BCL 比例为 7.28 wt% 时(PFPB_{9k}2, Entry 1), 聚合物胶束不再表现出粒径随着温度的升高而降低的趋势, 在两个温度的粒径几乎相同. 而当聚合物疏水链段中的 BCL 比例为 17.82 wt% 时(PFPB_{9k}3, Entry 2), 胶束粒径反而表现出随温度升高而增大的趋势, 并且当 BCL 比例继续增加时(PFPB_{9k}4, Entry 3), 上述变化趋势有了进一步增大. 作为对比, 我们合成了一组疏水链段长度同样为 9000, BCL 投料比例为 20 wt% 的由 PEG 引发的聚合物 PEG-*b*-P(CL-*co*-BCL) (PEPB_{9k}3, Entry 4), PEG 分子量为 8000 Da, 与 F127 中 PEO 链段长度接近. 发现胶束粒径

随温度升高而增大这一现象同样也发生在由此聚合物制备的胶束上.

图 7(B)为聚合物 PFPB_{9k}4 (Entry 3)胶束在浓度为 $1 \text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ 时的粒径随温度变化的曲线, 可以发现胶束粒径随温度可逆变化, 并且还可以发现在相同的温度下处于降温过程中的胶束粒径要比升温过程中的胶束粒径更大, 这可能是由于胶束在升温过程中疏水核心之间的疏水相互作用使胶束发生了聚集^[32], 导致粒径增大, 并且随着温度的降低, 胶束又会自发的恢复到非聚集体的状态.

3 结论

本文合成了一系列不同 BCL 比例的两亲性嵌段共聚物 pluronic-*b*-P(CL-*co*-BCL). 由于存在空间位阻效应, 导致 BCL 的聚合活性低于 CL, 使得聚合物中 BCL 比例要略低于投料比, 且会在一定程度上增大聚合物分子量分布. 侧乙酸苄酯官能团的引入, 改善了 PCL 链段的结晶性, 并且由于较大的空间位阻效应增大了 PCL 链段的单键内旋转阻碍, 因此聚合物熔点降低, 玻璃化转变温度升高. 通过调节 BCL 的含量能够调节 Pluronic-*b*-P(CL-*co*-BCL)的最低临界胶束浓度, 并且胶束呈现可逆的温度敏感性. 因此, 两亲性嵌段共聚物 pluronic-*b*-P(CL-*co*-BCL)在药物载体应用上有着巨大的潜力.

4 实验部分

4.1 pluronic-*b*-P(CL-*co*-BCL)的合成

将 Pluronic F127 (1.26 g, 0.1 mmol), CL (0.72 g, 6.3 mmol)和 BCL (0.18 g, 0.69 mmol)加入经 3 次真空-氩气冲洗过的 Schlenk 瓶中, 随后将反应瓶置于 50 $^{\circ}\text{C}$ 油浴中, 抽真空搅拌直至反应体系变得透明均匀, 之后在反应体系中加入 0.05 wt% 的 $\text{Sn}(\text{Oct})_2$ 甲苯溶液为催化剂, 继续在 50 $^{\circ}\text{C}$ 油浴下减压抽 2 h 除去甲苯, 然后封闭反应瓶将油浴升温至 130 $^{\circ}\text{C}$ 聚合 48 h 后冷却终止. 反应结束后, 产物用 10 mL 二氯甲烷溶解后用过量的无水乙醚沉降, 过滤后真空干燥沉淀至恒重, 得到 Pluronic-*b*-P(CL-*co*-BCL). PEG-*b*-P(CL-*co*-BCL)依照同样方法得到.

4.2 pluronic-*b*-P(CL-*co*-BCL)胶束的制备

聚合物胶束采用乳化溶媒蒸发法制备^[33]. 将 10 mg 聚合物溶于 1 mL 二氯甲烷中, 加入 2 mL 1 wt% 的胆酸钠溶液, 采用 JY92-II 型超声波细胞粉碎机探头在功率 240 W 下以超声 2 s 间隔 1 s 的方式超声乳化 2.4 min, 立即加入 0.5%胆酸钠溶液搅拌 5 min 后, 旋转蒸发除掉二氯甲烷, 采用低温高速离心(TGL-16C 台式离心机 14500 r/min, 4 $^{\circ}\text{C}$, 60 min)得到 Pluronic-*b*-P(CL-*co*-BCL)胶束沉淀, 加入一定量双蒸水重旋(XW-80A 漩涡混合器)得到胶束溶液.

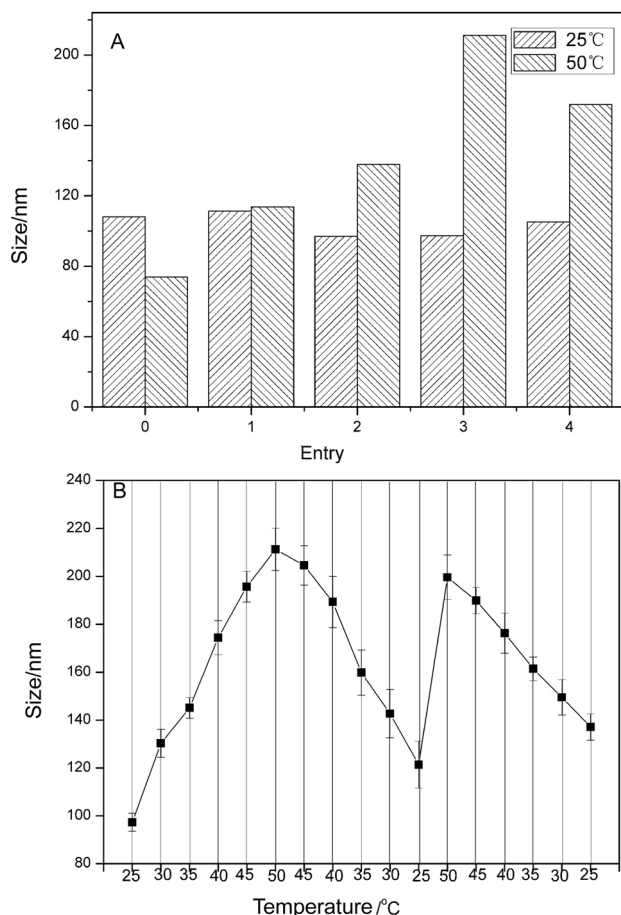


图 7 温度对聚合物胶束粒径($1 \text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$)的影响. (A)聚合物胶束分别在 25 和 50 $^{\circ}\text{C}$ 下的粒径; (B)聚合物胶束(PFPB_{9k}4, Entry 3, $1 \text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$)粒径随温度变化的曲线

Figure 7 The effect of temperature on particle size of copolymer micelles ($1 \text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$). A: The particle size of copolymer micelles at 25 and 50 $^{\circ}\text{C}$; B: the temperature-size curve of micelle based on PFPB_{9k}4 (Entry 3, $1 \text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$)

References

- [1] Basak, R.; Bandyopadhyay, R. *Langmuir* **2013**, *29*, 4350.
- [2] Vandenhaute, M.; Schelfhout, J.; Van Vlierberghe, S.; Mendes, E.; Dubruel, P. *Eur. Polym. J.* **2014**, *53*, 126.
- [3] Nita, L. E.; Chiriac, A.; Bercea, M.; Wolf, B. A. *Colloids Surf., B* **2013**, *103*, 544.
- [4] Shao, F.-K.; Wu, W.; Zha, L.-S.; Zhang, Y. *Acta Chim. Sinica* **2008**, *66*, 138. (邵芳可, 吴唯, 查刘生, 张琰, 化学学报, **2008**, *66*, 138.)
- [5] Xiong, X. Y.; Tam, K. C.; Gan, L. H. *Macromolecules* **2003**, *36*, 9979.
- [6] Sokolsky-Papkov, M.; Agashi, K.; Olaye, A.; Shakesheff, K.; Domb, A. J. *Adv. Drug Delivery Rev.* **2007**, *59*, 187.
- [7] Woodruff, M. A.; Huttmacher, D. W. *Prog. Polym. Sci.* **2010**, *35*, 1217.
- [8] Gao, X.; Wang, B.; Wei, X.; Rao, W.; Ai, F.; Zhao, F.; Men, K.; Yang, B.; Liu, X.; Huang, M.; Gou, M.; Qian, Z.; Huang, N.; Wei, Y. *Int. J. Nanomed.* **2013**, *8*, 971.
- [9] Li, Y.-Y.; Li, L.; Dong, H.-Q.; Cai, X.-J.; Ren, T.-B. *Mater. Sci. Eng., C* **2013**, *33*, 2698.
- [10] Ha, J. C.; Kim, S. Y.; Lee, Y. M. *J. Controlled Release* **1999**, *62*, 381.
- [11] Kim, S. Y.; Ha, J. C.; Lee, Y. M. *J. Controlled Release* **2000**, *65*, 345.
- [12] Cohn, D.; Hotovely Salomon, A. *Biomaterials* **2005**, *26*, 2297.
- [13] Detrembleur, C.; Mazza, M.; Halleux, O.; Lecomte, P.; Mecerreyes, D.; Hedrick, J. L.; Jérôme, R. *Macromolecules* **2000**, *33*, 14.
- [14] Riva, R.; Schmeits, S.; Jérôme, C.; Jérôme, R.; Lecomte, P. *Macromolecules* **2007**, *40*, 796.
- [15] Mahmud, A.; Xiong, X.-B.; Lavasanifar, A. *Macromolecules* **2006**, *39*, 9419.
- [16] Falamarzian, A.; Lavasanifar, A. *Colloids Surf., B* **2010**, *81*, 313.
- [17] Falamarzian, A.; Lavasanifar, A. *Macromol. Biosci.* **2010**, *10*, 648.
- [18] Zhang, Y.; Li, J.; Du, Z.; Lang, M. *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **2014**, *52*, 188.
- [19] Yan, J.; Zhang, Y.; Xiao, Y.; Zhang, Y.; Lang, M. *React. Funct. Polym.* **2010**, *70*, 400.
- [20] Yan, J.; Ye, Z.; Luo, H.; Chen, M.; Zhou, Y.; Tan, W.; Xiao, Y.; Zhang, Y.; Lang, M. *Polym. Chem.* **2011**, *2*, 1331.
- [21] Sun, Y.; Dai, W.-F.; Zhang, Q.-C.; Zhang, Y.; Lang, M.-D. *Acta Chim. Sinica* **2009**, *67*, 1259. (孙琰, 戴炜枫, 张清醇, 张琰, 郎美东, 化学学报, **2009**, *67*, 1259.)
- [22] Habnoui, S. E.; Darcos, V.; Coudane, J. *Macromol. Rapid Commun.* **2009**, *30*, 165.
- [23] Shuai, X.; Porbeni, F. E.; Wei, M.; Bullions, T.; Tonelli, A. E. *Macromolecules* **2002**, *35*, 2401.
- [24] Liu, J.; Zhang, Y.; Yan, J.; Lang, M. *J. Mater. Chem.* **2011**, *21*, 6677.
- [25] Yan, J.; Ye, Z.; Chen, M.; Liu, Z.; Xiao, Y.; Zhang, Y.; Zhou, Y.; Tan, W.; Lang, M. *Biomacromolecules* **2011**, *12*, 2562.
- [26] Lei, Z.-L.; Liu, Y.-L. *Acta Chim. Sinica* **2006**, *64*, 2403. (雷忠利, 刘亚兰, 化学学报, **2006**, *64*, 2403.)
- [27] Ru, M.; Dai, W.-F.; Du, Z.-Z.; Lang, M.-D. *Acta Chim. Sinica* **2008**, *66*, 1884. (茹敏良, 戴炜枫, 杜征臻, 郎美东, 化学学报, **2008**, *66*, 1884.)
- [28] Riess, G. *Prog. Polym. Sci.* **2003**, *28*, 1107.
- [29] Blanz, A.; Armes, S. P.; Ryan, A. J. *Macromol. Rapid Commun.* **2009**, *30*, 267.
- [30] Alexandridis, P.; Holzwarth, J. F.; Hatton, T. A. *Macromolecules* **1994**, *27*, 2414.
- [31] Zhang, M.; Djabourov, M.; Bourgaux, C.; Bouchemal, K. *Int. J. Pharm.* **2013**, *454*, 599.
- [32] Safaei Nikouei, N.; Lavasanifar, A. *Acta Biomater.* **2011**, *7*, 3708.
- [33] Gu, G.; Xia, H.; Hu, Q.; Liu, Z.; Jiang, M.; Kang, T.; Miao, D.; Tu, Y.; Pang, Z.; Song, Q.; Yao, L.; Chen, H.; Gao, X.; Chen, J. *Biomaterials* **2013**, *34*, 196.

(Qin, X.)