

一种两亲性嵌段共聚物胶束的制备及其对叶酸的 负载和控制释放^{*}

王 磐 翟翠萍 袁金芳^{**} 高青雨^{**}

(河南大学精细化学与工程研究所 开封 475001)

摘 要 采用可逆加成-断裂链转移(RAFT)聚合合成了以丙烯酸异丁酯(IBA)、甲基丙烯酸 2-二甲氨乙酯(DMAEMA)无规共聚嵌段与聚丙烯酸-2-羟丙酯(PHPA)组成的两亲性两嵌段共聚物(P(IBA-co-DMAEMA)-*b*-PHPA),并用凝胶渗透色谱(GPC)、核磁共振波谱(¹H-NMR)及红外光谱(FTIR)对其进行了结构和组成表征.这种共聚物在水溶液介质下能够自组装形成稳定的聚合物胶束,通过荧光探针技术测得其低临界胶束浓度(CMC)约为 2.1 mg/L.透射电镜(TEM)和动态激光光散射(DLS)测定结果表明,P(IBA-co-DMAEMA)-*b*-PHPA 在水溶液中自组装形成的胶束呈球形核壳结构,其平均动力学直径处于 110 ~ 136 nm 之间,且呈均匀较窄分布.以该聚合物胶束为载体、叶酸(FA)为模型药物,模拟人体生理环境进行药物体外释放研究.结果表明,叶酸负载量及负载效率分别高达 38% 和 76%.在温度 37℃、离子强度 $I = 0.15 \text{ mol/kg}$ 、pH 值分别为 2.0、7.4、9.2 磷酸缓冲溶液(PBS)下,FA 在 40 h 内的释放都相对较快,释放速率随 pH 的增加依次增大.随后释放变缓,最大累积释放率分别为 36%、61% 和 80%.

关键词 两亲性嵌段共聚物,胶束,制备,高负载药物容量,叶酸控制释放

近年来,聚合物胶束用于药物载体所产生的良好效果越来越引起人们的浓厚兴趣^[1,2].目前研究更多地侧重于胶束对疏水性药物的控释行为^[3],但对亲水性相对较强的药物研究较少.而亲水性药物在缓释体系中容易造成迸释,因此抑制亲水性较强药物的迸释使其达到平稳、均匀释放,具有实际意义.

两亲性聚合物在自组装过程中能有效的将药物通过物理包裹方式载入其疏水性内核,由于物理包裹使得药物分子保持其原有的活性,并能够在模拟人体的环境中缓慢地释放,从而有利于提高药物疗效,降低药物对人体的毒副作用,减轻病人多次用药的痛苦.这一特性引起了人们对两亲性聚合物胶束,尤其是环境响应性聚合物胶束在药物和基因运载领域的广泛研究^[4].环境响应性聚合物胶束由于其能够对某些物理或化学刺激如温度、pH、离子强度、光、磁场等做出相应的响应,从而可能实现在某一特定环境中对药物的智能控制释放,最大限度的降低药物对人体正常细胞的毒副作用,因此在生物医用高分子材料领域已引起瞩目^[5].但是大多数聚合物胶束都存在药物负

载量和负载效率偏低等问题,如何提高环境敏感性聚合物胶束的药物负载量和负载效率,充分发挥其优势,是目前药物载体材料领域的重要研究方向之一.

近几年,我们对环境敏感两亲性聚合物及其胶束用于药物释放进行了系列研究,并取得了较好的进展^[6].聚甲基丙烯酸 2-二甲氨乙酯(PDMAEMA)是同时具有 pH 和温度敏感性的聚合物,又具有很好的生物相容性,常作为生物医用材料而用于药物释放系统、人造皮肤等^[7,8].罗亚莉等^[8]曾经报道过具有 pH 响应性的聚离子复合胶束,该聚合物胶束包含一个 pH 敏感性的 PDMAEMA 和聚苯乙烯-马来酸酐(PSMA)复合形成的内核,和一个聚乙烯吡咯烷酮(PVP)外壳.在两亲性嵌段共聚物中,将少量的 DMAEMA 与 IBA 无规共聚物作为疏水嵌段,一是考虑 DMAEMA 结构单元上含有叔胺基团,其聚合物的 pK_a 值约为 8.4^[12],在水溶液中容易与酸性药物如叶酸(FA)由于静电作用而结合,这种作用随 pH 值的变化而变化,导致药物对环境 pH 值的响应性释放^[8];另外疏水的 PIBA 链节具有较大侧基,容易

^{*} 2010-11-15 收稿,2011-01-27 修稿;国家自然科学基金(基金号 50273010)资助项目; ^{**} 通讯联系人, E-mail: jinfangyuan@henu.edu.cn; qingyugao@henu.edu.cn
doi:10.3724/SP.J.1105.2011.10300

在水溶液中自组装成空隙较大及疏水的胶束内核,同时将疏水的药物包裹在核内,这两种作用使聚合物胶束具有较大的药物负载量和负载效率. PHPA 具有较好的水溶性、热收缩性及生物相容性,也常常被用作制备药物载体材料^[9],当其作为聚合物胶束的亲水链段时,能够对疏水内核进行有效的包裹,有助于提高聚合物胶束的稳定性. FA 是由喋啶、对氨基苯甲酸和谷氨酸残基组成的 B 族维生素,可以引发癌细胞凋亡,对癌细胞的基因表达有一定影响,是一种天然抗癌维生素. 由于其难溶于水,易溶于弱酸性 ($\text{pH} > 6$) 或碱性水溶液,这种不同的 pH 值下的溶解性,比较适合作为 pH 响应性模型药物研究药物释放. 因此本文采用可逆加成-断裂链转移 (RAFT) 聚合方法合成了两亲性嵌段共聚物 $\text{P}(\text{IBA-co-DMAEMA})-b\text{-PHPA}$, 并研究其在水溶液自组装形成的聚合物胶束对模型药物 FA 的控制释放.

1 实验部分

1.1 原料与试剂

甲基丙烯酸 2-二甲氨乙酯 (DMAEMA, Acros Organics, USA), 用前经减压蒸馏; 丙烯酸 2-羟基丙酯 (HPA, 天津市化学试剂一厂), 用前经减压蒸馏; 丙烯酸异丁酯 (IBA, 天津市化学试剂一厂), 用前经减压蒸馏; 二硫代苯甲酸苄酯

(BTBA) 参照文献^[10]的方法合成; 2,2'-偶氮二异丁腈 (AIBN, 北京化工厂, 化学纯), 无水乙醇重结晶; 叶酸 (FA, Acros Organic, USA). 其它试剂均为国产分析纯.

1.2 $\text{P}(\text{IBA-co-DMAEMA})-b\text{-PHPA}$ 的合成

以 BTBA 作为链转移剂, 通过 RAFT 聚合合成大分子链转移剂 $\text{P}(\text{IBA-co-DMAEMA})\text{-CTA}$. 即将 1.91 mmol (0.30 g) DMAEMA、15.26 mmol (1.96 g) IBA、0.18 mmol (43.9 mg) BTBA 和 0.04 mmol (6.5 mg) AIBN 溶于含 20 mL 二氧六环的聚合管中, 通高纯氮 30 min, 70℃ 恒温反应 20 h 后, 用冰水冷却. 用二氧六环和乙醚反复溶解、沉降 3 次, 真空干燥, 得到白色粉末状聚合物, 产率约为 85%.

以 $\text{P}(\text{IBA-co-DMAEMA})\text{-CTA}$ 为链转移剂, 按同样的方法合成 $\text{P}(\text{IBA-co-DMAEMA})-b\text{-PHPA}$. 其中所加物料量分别为 0.1 mmol (0.59 g) $\text{P}(\text{IBA-co-DMAEMA})\text{-CTA}$ 、9.22 mmol (1.20 g) HPA 和 0.02 mmol (3.2 mg) AIBN. 最后用甲醇洗涤多次, 除去可能存在的 PHPA 均聚物, 真空干燥, 得到白色粉末样品, 产率约为 79%. 其合成路线如图 1 所示.

1.3 聚合物的表征

聚合物用 KBr 压片, 用 AVATAR-360FT-IR 光谱仪 (美国 PE 公司) 测定其红外光谱; $^1\text{H-NMR}$

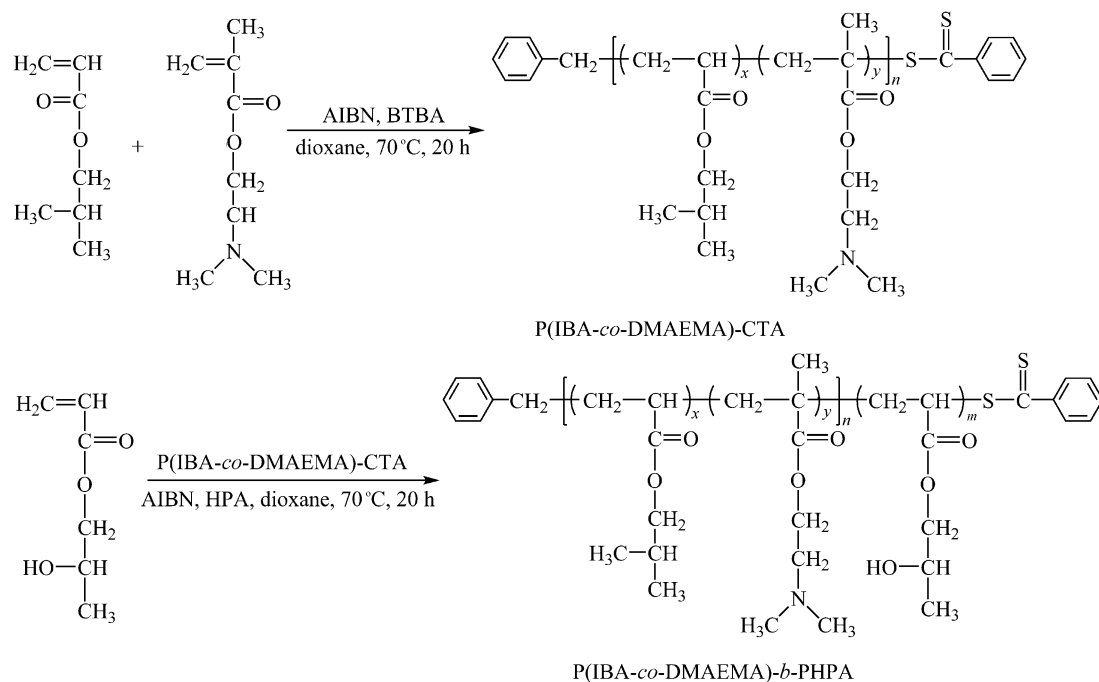


Fig. 1 Synthesis of $\text{P}(\text{IBA-co-DMAEMA})-b\text{-PHPA}$ block copolymer

图谱用 AVANCE-400M 型超导核磁仪(德国 Bruker 公司)测定,以氘代氯仿(CDCl_3)为溶剂, TMS 为内标;聚合物的分子量用凝胶色谱(GPC, Wyatt 公司)法测定,以 THF 为流动相,流速为 1.0 mL/min,测试温度 25℃.

1.4 聚合物胶束的制备

采用溶剂诱导法制备聚合物胶束.将 10 mg P(IBA-co-DMAEMA)-b-PHPA 溶解于 3 mL 丙酮中,搅拌下滴加 20 mL 蒸馏水,超声处理 10 min 后,将聚合物溶液加热到 60℃,蒸出丙酮,超滤膜(0.4 μm)过滤,定容至 25 mL,即得到浓度为 0.4 mg/mL 的聚合物胶束溶液.

1.5 聚合物胶束的表征

聚合物胶束的形貌用 JEM-100CX II 透射电镜(TEM,日本 JEOL 公司)测得.将聚合物胶束溶液滴在 230 目覆有碳膜的铜网上,室温下晾干后将样品台放入透射电镜中,抽成真空后进行观察,加速电压为 80 kV.聚合物胶束的粒径及分布用 Nano-ZS90 型激光纳米粒度分析仪(英国 Malvern 公司)在 25℃ 下测量.聚合物临界胶束浓度(CMC),是采用苾为荧光探针剂的荧光探针技术,用 F-7000 FL 荧光光谱仪(日本 Hiachi 公司)测定.激发波长为 340 nm,发射光谱范围为 350-600 nm,激发和发射带宽为 2.5 nm.

1.6 药物的载入

将 5 mg FA, 10 mg P(IBA-co-DMAEMA)-b-PHPA 分别溶解在 3 mL DMF 中,混合搅拌均匀后,搅拌下滴加 20 mL 蒸馏水,超声处理 10 min,超滤膜(0.4 μm)过滤.然后将混合溶液倾入截留分子量为 8000~14000 的透析袋中,在 100 mL 蒸馏水中透析,每 8 h 换一次水,24 h 后即可除去 DMF.将透析袋中的溶液移入 25 mL 容量瓶中定容,即得到浓度为 0.4 mg/mL 的载药胶束溶液.收集透析液(约含 300 mL 水和 6 mL DMF),以同样比例的混合溶剂为参比液,测其在 286 nm 处的紫外吸收,并利用 FA 在该溶剂下的标准曲线,计算未负载的 FA 含量.并根据以下公式算出药物负载量和负载效率.药物负载量(DLC,%) = 胶束中所含药物的质量/载药胶束的总质量 $\times 100\%$, 药物负载率(EE,%) = (药物总量 - 透析液中的药物含量)/药物总量 $\times 100\%$.

1.7 体外药物释放

分别量取 5 mL 浓度为 0.4 mg/mL 的载药胶束溶液装入 3 个透析袋中,然后将它们分别放入

盛有 100 mL pH 分别为 2.0, 7.4 和 9.2 的磷酸盐缓冲溶液(PBS)的锥形瓶中,在 37℃ 下模拟释放.定期取 5 mL 透析液,再补充 5 mL 相应的缓冲溶液以维持透析液体积恒定.测定透析液在 286 nm 处的吸光度,并利用 FA 在相应 PBS 缓冲溶液下的标准曲线,计算出 FA 在不同 pH、不同时间的释放量,再利用如下公式计算累积释放率(CR)并绘制体外释放曲线.

$$\text{CR}(\%) = (100.0 c_n + 5.0 \sum c_{n-1}) / W_0 \times 100$$

式中, c_n 和 c_{n-1} 为第 n 次和第 $n-1$ 次取样时释放液中药物的浓度(mg/mL); W_0 为载药量(mg); n 为取液次数.

2 结果与讨论

2.1 聚合物的表征

图 2(a)、2(b) 分别为聚合物 P(IBA-co-DMAEMA) 和 P(IBA-co-DMAEMA)-b-PHPA 的红外光谱图.(a) 中 1750 cm^{-1} 为 IBA 和 DMAEMA 中酯基 $\text{C}=\text{O}$ 伸缩振动吸收峰, 1166 cm^{-1} 为 DMAEMA 中 $\text{C}-\text{N}$ 伸缩振动吸收峰.(b) 中 1733 cm^{-1} 为酯基 $\text{C}=\text{O}$ 伸缩振动吸收峰, 由于 PHPA 嵌段的引入, 使得酯基 $\text{C}=\text{O}$ 伸缩振动吸收峰相比较于(a)图中发生了稍微的偏移. 3406 cm^{-1} 为 PHPA 中 $-\text{OH}$ 的伸缩振动吸收峰, $-\text{OH}$ 伸缩振动吸收峰的出现, 进一步说明了聚合物 P(IBA-co-DMAEMA)-b-PHPA 得以成功合成.

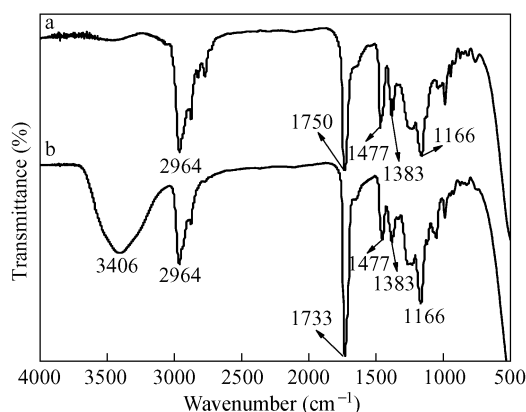


Fig. 2 The FTIR spectra of the P(IBA-co-DMAEMA) (a) and P(IBA-co-DMAEMA)-b-PHPA (b)

P(IBA-co-DMAEMA) 和 P(IBA-co-DMAEMA)-b-PHPA 的 $^1\text{H-NMR}$ 谱图如图 3(a)、3(b) 所示. 通过对比分析, 在 P(IBA-co-DMAEMA)-b-PHPA 中 PIBA 所对应 H 的化学位移为 $\delta(\text{c}) = 0.85$, $\delta(\text{d}) = 1.59$, $\delta(\text{f}) = 4.12$, $\delta(\text{e}) = 2.55$;

PDMAEMA 所对应的 H 的化学位移为 $\delta(a) = 2.25$, $\delta(g) = 3.60$, $\delta(h) = 3.74$, $\delta(d) = 1.59$, $\delta(b) = 1.83$; PHPA 嵌段中所对应的 H 的化学位移为 $\delta(i) = 1.11$, $\delta(k) = 3.94$, $\delta(l) = 4.92$, $\delta(j) = 3.35$, $\delta(d) = 1.59$, $\delta(e) = 2.55$. 以上表征结果表明所合成的共聚物即为目标化合物.

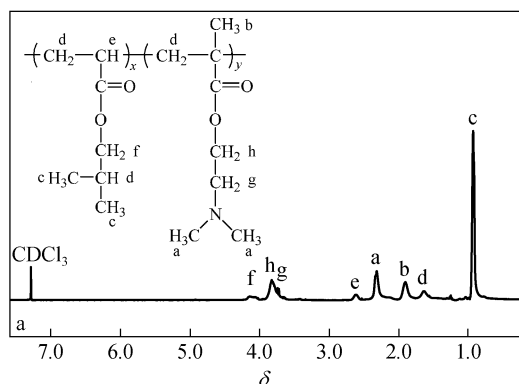


Fig. 3 (a) ^1H -NMR spectrum of P(IBA-co-DMAEMA) in CDCl_3

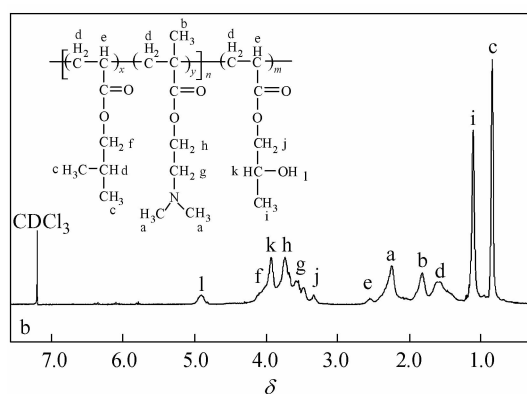


Fig. 3 (b) ^1H -NMR spectrum of P(IBA-co-DMAEMA)-b-PHPA in CDCl_3

聚合物 GPC 曲线图如图 4 所示, P(IBA-co-DMAEMA) 及 P(IBA-co-DMAEMA)-b-PHPA 的数均分子量分别为 7.50×10^3 和 1.63×10^4 , 多分散分布指数分别为 1.28 和 1.30. 根据元素分析测得 P(IBA-co-DMAEMA) 的含氮量, 进而计算出 P(IBA-co-DMAEMA) 中所含 IBA 和 DMAEMA 量的摩尔比约为 8:1.

2.2 聚合物临界胶束浓度的测定

P(IBA-co-DMAEMA)-b-PHPA 的 CMC 值的测定是以芘为荧光探针剂, 采用荧光探针技术完成^[11]. 芘/聚合物水溶液在 391 nm 和 373 nm 处荧光强度的比值 (I_3/I_1) 对聚合物浓度的关系如

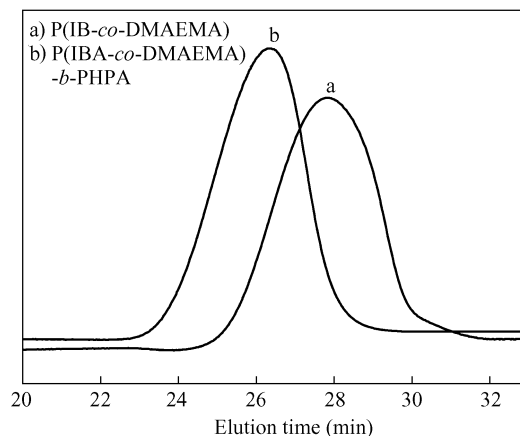


Fig. 4 The GPC curves of P(IBA-co-DMAEMA) and P(IBA-co-DMAEMA)-b-PHPA

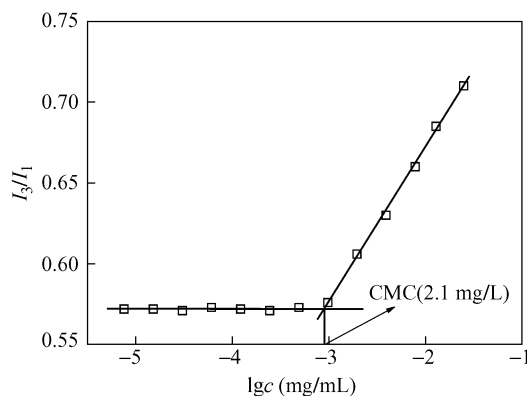


Fig. 5 Plot of I_3/I_1 ratio as a function of logarithm of the copolymer concentrations

图 5 所示, 曲线转折点所对应的浓度值, 即为聚合物的 CMC 值, 约为 2.1 mg/L. 这表明胶束能够在较低的 P(IBA-co-DMAEMA)-b-PHPA 浓度下形成, 适合在稀的水介质(如体液)中用于药物的输送.

2.3 聚合物胶束形貌及粒径的表征

图 6(a) 和 6(b) 分别为 25℃ 下聚合物空白胶束和载药胶束的 TEM 照片. 从图中可以看到, 胶束呈清晰的球形结构, 粒径分别约为 110 nm 和 105 nm 且分散比较均匀. 图 7 为聚合物胶束的动态光散射(DLS)粒径分布, 可以看出聚合物空白胶束(图 7(a))和载药胶束(图 7(b))的水合平均直径分别约为 136 nm 和 123 nm, 粒度分布指数分别为 0.201 和 0.185, 呈现较窄分布. 对比图 6 和图 7 结果, 可以看出胶束 TEM 显示的粒径略小于 DLS 的测定结果, 说明所形成的聚合物颗粒为核壳结构, 因为 TEM 测试结果是来自于干态聚

合物胶束,胶束因外壳塌陷收缩而粒径变小,而 DLS 测试结果来自于水溶液中聚合物胶束,胶束亲水外壳在水溶液中自由伸展,粒径较大.同时从图中还可以看到,所有载药胶束的粒径均小于 200 nm,说明没有发生二次聚集,处于比较稳定的状态,有利于对药物的传输及控制释放.此外,据报道,最理想的抗癌药物载体的尺寸为 100 ~ 200 nm 之间,因此所合成聚合物胶束有希望成为一种新型药物载体.

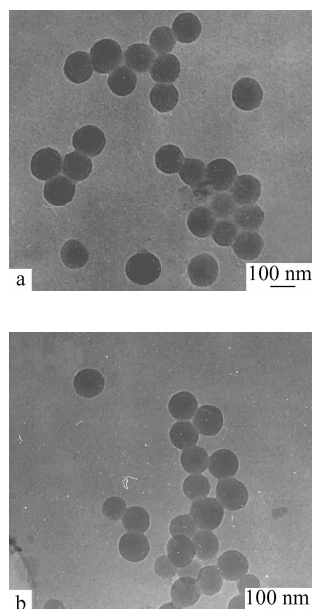


Fig. 6 TEM of the polymeric micelles: (a) blank micelle and (b) drug-loaded micelle

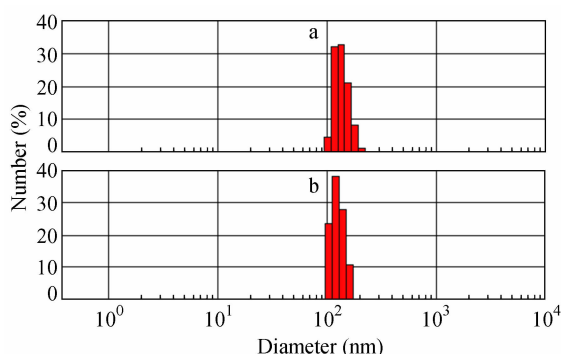


Fig. 7 The size distribution of blank micelle (a) and drug-loaded micelle (b)

为了进一步证明聚合物颗粒的结构,我们测试了 P(IBA-co-DMAEMA)-*b*-PHPA 在 D₂O 中所形成的聚合物胶束的 ¹H-NMR 波谱如图 8 所示,从图中可以看出,δ(i) = 1.06, δ(k) = 3.91, δ(j) = 3.52 分别为 PHPA 嵌段侧基上甲基,次甲基和亚甲基质子的化学位移. δ(c) = 0.89 为 P(IBA-

co-DMAEMA) 嵌段中 PIBA 上甲基质子的化学位移,而该嵌段中其他质子基本不表现信号.这说明在形成的聚合物胶束中,PHPA 位于胶束的最外层,所以其亲水侧基质子表现较强的信号(羟基由于在重水中发生质子交换从而其质子不表现信号).而 P(IBA-co-DMAEMA) 则位于胶束的内核,由于被 PHPA 所包裹,其质子信号被屏蔽,所以基本上不表现信号.该测试结果表明,聚合物胶束形成了核-壳结构.

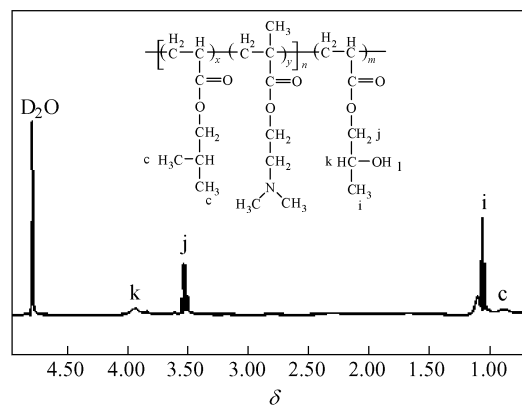


Fig. 8 ¹H-NMR spectrum of polymeric micelles in D₂O

2.4 FA 的体外释放

为了研究聚合物胶束作为药物载体的可行性,我们研究了载药胶束在不同 pH 条件下的体外释放,叶酸作为模型药物被负载到聚合物胶束内核中.由于 DMAEMA 被引入到聚合物胶束疏水内核中,叶酸在负载过程中,内核中 DMAEMA 与部分 FA 以静电作用结合,同时由于叶酸的疏水性,一部分被疏水内核有效包裹.使得药物负载量和负载效率均大大提高,分别高达 38% 和 76%,而一般的聚合物胶束的药物负载量通常在 20% ~ 30% 之间,负载效率通常在 55% ~ 65% 之间^[8].

将聚合物载药胶束在模拟人体生理环境下进行体外释放,其累积释放动力学曲线如图 9 所示.可以看出,在温度 37℃、离子强度 $I = 0.15 \text{ mol/kg}$, pH 值分别为 2.0、7.4、9.2 PBS 中,FA 在 40 h 内的释放速率都相对较快,并随 pH 的增加依次增大,随后缓慢释放,最大累积释放率分别约为 36%、61% 和 80%.这可能是由于聚合物胶束内核与叶酸的相互作用及叶酸溶解性随不同 pH 的释放介质而发生变化所致,从而影响了叶酸的释放.据文献报道 DMAEMA 的 pK_a 为 8.4^[12],在 pH = 9.2 下,聚合物中 DMAEMA 结构

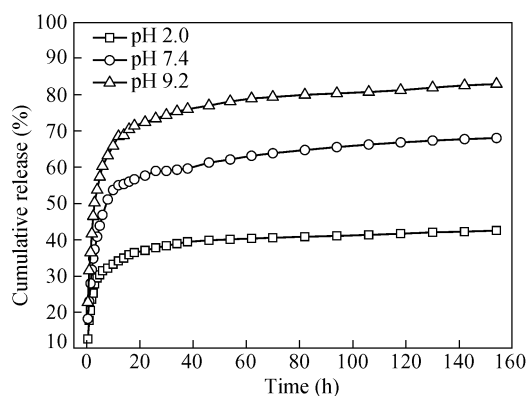


Fig. 9 *In vitro* release profile of drug-loaded micelles at pH 2.0, 7.4 and 9.2 solution at 37 °C

单元的叔胺基处于游离的非离子状态,与叶酸之间静电作用消失,同时叶酸也处于离子化程度较高的状态,水溶性增加,易于扩散而快速释放. 在 pH = 7.4 下, pH 值小于 DMAEMA 的 pK_a 值,尽管此时叶酸溶解性还较大,扩散比较容易,但 DMAEMA 的叔胺基带正电荷,与叶酸分子中的羧基负离子静电作用加强,导致 FA 释放较慢. 而

在 pH = 2.0 条件下,由于叶酸分子中的极性基团(如—OH, —COOH 等)在强酸性环境下处于高度质子化状态,分子内的氢键作用使其溶解度大大降低,同时 FA 与胶束核的疏水作用进一步加强,其扩散自由程度也随之降低,这两种作用抑制了 FA 释放,导致释放速率最慢. 基于以上的结果,该聚合物胶束有望成为一种新型的 pH 敏感的、药物高负载容量的载体材料.

3 结论

采用 RAFT 方法合成了一种新型的两亲性嵌段共聚物 P(IBA-co-DMAEMA)-*b*-PHPA, 该聚合物能够在水溶液中自组装形成具有核-壳结构的聚合物胶束,这种胶束既能通过静电作用又能通过疏水作用负载疏水性药物,且对 FA 具有较高的负载量及效率. 同时,载药胶束的释放速率受释放介质的 pH 值的影响较大,在生理环境下具有较好的缓释作用,有望成为一种新型的 pH 敏感的、药物高负载的载体材料.

REFERENCES

- 1 Cha E J, Kim J E, Ahn C H. *Eur J Pharm Sci*, 2009, 38: 341 ~ 346
- 2 Lin J P, Zhang S N, Chen T. *Int J Pharm*, 2007, 336: 49 ~ 57
- 3 Xiong X Y, Tam K C, Gan L H. *J Controlled Release*, 2005, 103: 73 ~ 82
- 4 Xiong D A, He Z P, An Y L, Li Z, Huan H, Chen X, Shi L Q. *Polymer*, 2008, 49: 2548 ~ 2552
- 5 Schmaljohann D. *Adv Drug Delivery Rev*, 2006, 58: 1655 ~ 1670
- 6 Luo Y L, Wang A R, Yuan J F, Gao Q Y. *Int J Pharm*, 2009, 374: 139 ~ 144
- 7 Chen Y F, Yi M. *Radiat Phys Chem*, 2001, 61: 65 ~ 68
- 8 Luo Y L, Yao X J, Yuan J F, Ding T, Gao Q Y. *Colloids Surf, B*, 2009, 68: 218 ~ 224
- 9 Vo C D, Rosselgong J, Armes P, Tirelli N. *J Polym Sci, Part A: Polym Chem*, 2010, 48: 2032 ~ 2043
- 10 Davies M C, Dawkins J V, Hourston D J. *Polymer*, 2005, 46: 1739 ~ 1753
- 11 Wei H, Zhang X Z, Cheng C, Cheng S X, Zhuo R X. *Biomaterials*, 2007, 28: 99 ~ 107
- 12 Sutani K, Kaetsu I, Uchida K, Matsubara Y. *Radiat Phys Chem*, 2002, 64: 331 ~ 336

PREPARATION OF MICELLES FROM AN AMPHIPHILIC BLOCK COPOLYMER AND THEIR LOADING AND CONTROLLED RELEASE OF FOLIC ACID

WANG Pan, ZHAI Cuiping, YUAN Jinfang, GAO Qingyu

(*Institute of Fine Chemical and Engineering, Henan University, Kaifeng 475001*)

Abstract A novel of amphiphilic diblock copolymer (P(IBA-*co*-DMAEMA)-*b*-PHPA), which composed of poly(isobutyl acrylate-*co*-2-(*N,N*-dimethylamino) ethyl methacrylate) random copolymer block and poly(2-hydroxypropyl acrylate), was synthesized by reversible addition-fragmentation chain transfer (RAFT) polymerization, and its structure and composition were confirmed by gel permeation chromatography (GPC), ^1H nuclear magnetic resonance (^1H -NMR) spectroscopy and FTIR spectroscopy. This copolymer could self-assemble into stable polymeric micelles. The critical micelle concentration values of the self-assembled micelles were about 2.1 mg/L in distilled water relying on fluorescent probe technique. The results measured by dynamic light scattering (DLS) and transmission electron microscopy (TEM) showed that the self-assembled P(IBA-*co*-DMAEMA)-*b*-PHPA micelles exhibited spherical core-shell structure with mean hydrodynamic diameter around 110 ~ 136 nm and uniform and narrow size distribution in aqueous media. The model drug folic acid (FA) was loaded into the micelles as drug carrier material and the *in vitro* drug release behavior was investigated at physiological conditions. We found that the FA-loaded content and the entrapment efficiency reached up to 38% and 76%, respectively. In phosphate buffer solution (PBS) at ionic strength $I = 0.15$ kg/mol, temperatures $T = 37^\circ\text{C}$, and different pH = 2.0, 7.4 and 9.2, *in vitro* release rates of folic acid (FA) from polymeric micelles were all relatively faster within 40 h, and increased with pH value increase. Followed by slow release, the largest accumulation release percentage was 36%, 61% and 80%, respectively. Thus, the polymeric micelles are expected to be a novel type of carrier material with pH-responsive and high drug loading capacity for drug delivery.

Keywords Amphiphilic block copolymer, Micelles, Preparation, High drug-loaded capacity, Control of folic acid release