

·专论·

获得环境响应聚合物胶束和空心球的途径*

张幼维^{1,2} 江 明^{1**}

(¹复旦大学高分子科学系和教育部聚合物分子工程重点实验室 上海 200433)

(²东华大学材料科学和工程学院 上海 200051)

摘 要 概述了本课题组近年来发展的几种制备环境敏感的聚合物纳米胶束和空心球的新方法,包括通过聚合物间的氢键相互作用构建“非共价键合胶束”的自组装方法,将聚合物自组装与单体的原位聚合相结合的方法以及利用接枝共聚物中的主链和支链间的络合作用诱导胶束化和胶束与空心球的可逆转化等.讨论了这些聚合物纳米微球和空心球对温度、pH及离子强度等的响应特性.

关键词 胶束, 空心球, 氢键, 自组装, 环境响应性

近年来复旦大学大分子组装课题组致力于发展高分子胶束化的新路线.基于我们长期有关高分子络合物(interpolymer complex)的研究成果^[1],我们创建了一系列高分子组装的途径^[2].与传统的基于嵌段共聚物在选择性溶剂中的自组装不同,我们利用了高分子间的氢键络合作用,以均聚物、无规共聚物、接枝共聚物以及低聚物为组装单元,通过分子自组装,获得了新型聚合物胶束.它们的核-壳间无共价键,称为非共价键连接胶束(non-covalently connected micelles, NCCM),并由此进一步通过壳交联和核溶解得到空心球.这又称为高分子胶束化的“非嵌段共聚物路线”.本文小结该项研究的一部分,着重讨论获得具有环境响应特性的NCCM及空心球大分子组装新途径和组装体的结构和性质.

具有纳米或亚微米尺寸的、结构稳定且有核壳结构的聚合物微球或胶束(简称为聚合物微球)和具有内空腔结构的聚合物空心球在生物医学、化学反应、环境保护等领域有诸多应用,如用作限制性反应容器、药物缓释的输运载体、催化剂和酶等生物大分子的保护载体等,故其研究引起了人们广泛的兴趣.其中“智能型”聚合物纳米微球和空心球的研究特别活跃.此类“智能”(也称为“环境响应”)聚合物组装体的结构在外界刺激的作用下能可逆地发生变化,因而能够实现对负载物的可控包藏和释放.聚合物纳米微球和空心球的环

境响应特性在大多数情况下均来自于其组成聚合物的相关特性.但在少数情况下,两种不具有环境响应特性的聚合物也能由于它们之间的特殊相互作用而形成智能型的聚合物组装体.本文中主要讨论聚合物纳米微球和空心球对3类环境刺激,即温度、介质pH值和离子(包括强度和种类)的响应特性,下面逐一进行介绍.

1 温度敏感的聚合物纳米微球和空心球

研究的最普遍的温度敏感聚合物纳米微球和空心球的基材是聚(*N*-异丙基丙烯酰胺)(PNIPAM)或其共聚物,它具有最低临界共溶温度(LCST),即在水中低温下溶解,高温下沉聚.最近我们结合自组装和原位自由基聚合方法,发展了一种可简便地在较高浓度下制备温敏聚合物纳米微球和空心球的新方法^[3].该方法的原理可用图1示意表示.

将适量引发剂偶氮二异丁腈(AIBN)和聚(ϵ -己内酯)(PCL)溶于*N,N*-二甲基甲酰胺(DMF)中,再将该溶液缓慢滴加至水中,PCL会自组装形成无皂纳米粒子.同时,绝大多数的AIBN分子由于其疏水性会富集分布于疏水的PCL纳米粒子中.然后,加入水溶性单体NIPAM和交联剂亚甲基双(丙烯酰胺)(MBA).将溶液升温至76℃,引发聚合反应.显然,温度升高后,反应活性中心自由基

* 2005-06-22 收稿, 2005-07-27 修稿; 国家自然科学基金资助项目(基金号 29992590, 50173006, 5033010); 为纪念中国化学会高分子学科委员会成立 50 周年约稿; ** 通讯联系人, E-mail: mjiang@fudan.edu.cn

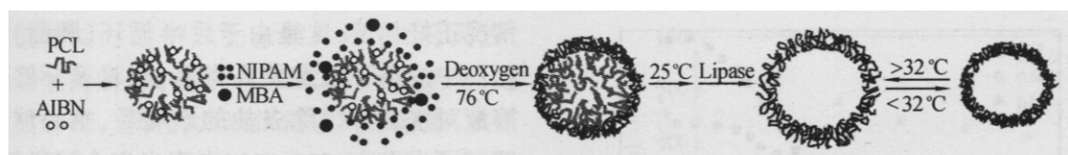


Fig. 1 Schematic illustration of the preparation route to thermo-sensitive core-shell nanospheres and hollow spheres

也主要存在于纳米粒子内,所以,亲水单体和交联剂只能在 PCL 纳米粒子的表面发生聚合.由于 76℃ 的反应温度远高于 PNIPAM 的最低临界共溶温度(约 32℃),交联的 PNIPAM 链一旦生成,就会坍塌,并包覆在 PCL 粒子的表面.进而,在 PCL 粒子表面形成交联的疏水 PNIPAM 薄层后,水中的单体和交联剂便会在其中富集,并继续聚合.这样,交联 PNIPAM 层不断地增厚,从而形成了以 PCL 为核、交联 PNIPAM 为壳的聚合物纳米微球.其流体力学直径随聚合条件(PCL 的初始浓度,单体/PCL 的组份比以及交联剂的用量等)的变化而改变,通常在 150 ~ 400nm 范围内可控.

我们进一步利用 PCL 的生物可降解性,通过酶解聚合物纳米微球的 PCL 核,就得到交联的 PNIPAM 空心球.它又称为“纳米笼”(nanocage).制备得到的聚合物纳米微球和空心球均表现出很好的温敏性.典型的结果示于图 2,其尺寸会随温度升高发生明显的收缩,而且空心球的收缩程度更大.更为重要的是,聚合物空心球的温敏性是完全可以逆的.

由此可见,我们提出的方法与文献中报道的可用于制备温敏聚合物纳米微球和空心球的多种聚合方法(包括乳液聚合、分散聚合、模板聚合、接枝聚合等及层叠层方法(layer-by-layer, LBL)在原理上是完全不同的,现在正进一步对这一新路线的普适性开展研究,探讨将其用于以不同的聚合物为核,和用不同单体或共聚单体时的可能性.

2 pH 敏感的聚合物纳米微球和空心球

研究 pH 敏感的聚合物纳米微球和空心球的文献报道较多.其中 Wooley 等对将嵌段共聚物在

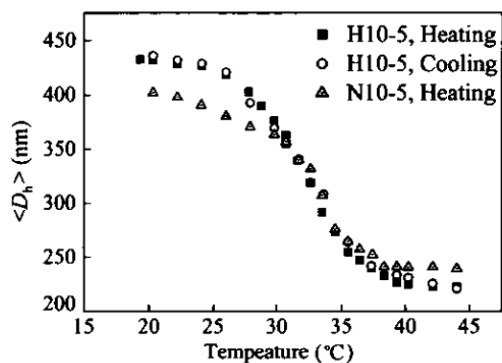


Fig. 2 Average hydrodynamic diameters of the core-shell nanospheres N10-5 and hollow spheres H10-5 as a function of temperature

选择性溶剂中胶束化,再进行壳交联和核降解的方法有系统的研究报道^[4],例如由此可得到 pH 敏感交联聚丙烯酸构成的空心球,或称为纳米笼.然而,该方法首先要制备由可降解嵌段和可交联嵌段构成的嵌段共聚物,这难度较大,可选择的单体种类有限.而依据我研究组发展的“无嵌段共聚物”制备聚合物纳米微球和空心球的路线,可由均聚物对子或均聚物/共聚物对子的自组装制备得到纳米微球和空心球.这里讨论 3 种制备 pH 敏感聚合物纳米微球和空心球的途径.

途径之一可用图 3 表示^[5].将 PCL/DMF 溶液缓慢逐滴滴加至 PAA 水溶液中,PCL 链会相互聚集,但受氢键作用驱动,可溶的 PAA 链会向 PCL 纳米粒子表面聚集并使之稳定,从而自组装形成以 PCL 为核、PAA 为壳的 NCCM.然后用二胺交联 PAA 固定胶束的结构,便得到结构固定的 pH 敏感聚合物纳米微球.最后,采用酶解或用 DMF 溶解的方法使胶束“空化”,这样就得到了 pH 敏感的 PAA 纳米空心球.

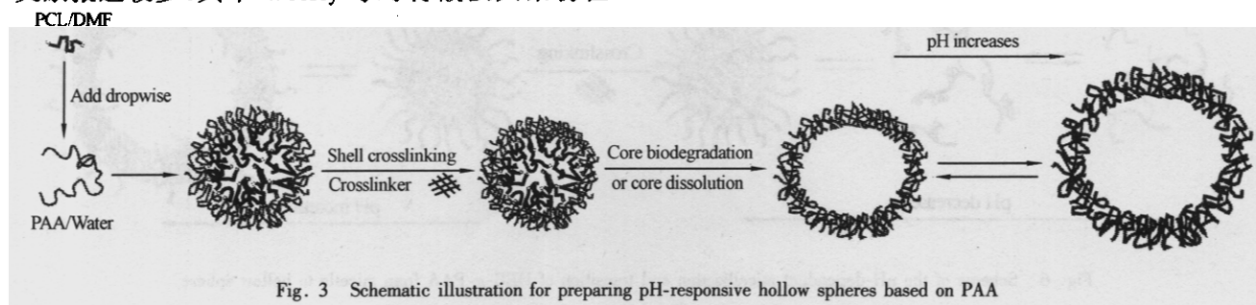


Fig. 3 Schematic illustration for preparing pH-responsive hollow spheres based on PAA

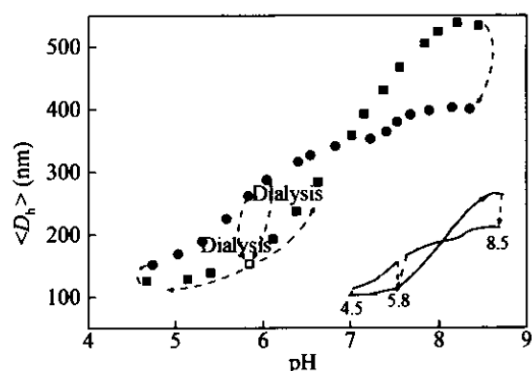


Fig. 4 $\langle D_n \rangle$ of PAA hollow sphere solution as a function of pH, squares and circles refer to the first half and second half cycle, respectively
□ is the starting point.

得到的 PAA 纳米空心球具有很好的 pH 敏感性(图 4),起始溶液的 pH 值为 5.8,流体力学直径为 150 nm.当溶液的 pH 值由 5.8 升至 8 时,PAA 空心球的粒径急剧增大,其体积增加了近 75 倍.当 pH 由 5.8 降至 4.6 时,尺寸有明显减小.在一个完整的 pH 循环中,PAA 空心球的尺寸变化结果表明,同一 pH 值下,在酸性介质中,后半循环中的粒径总比前半循环中的大,而在碱性介质中,

情况正好相反.这是由于后半循环(圆圈)比前半循环中的离子强度要高得多.在将循环终点处的溶液对水透析以除去盐的影响后,空心球的尺寸回到出发点(150 nm),表现出完全可逆的 pH 响应性.

第二种途径是基于带有短接枝链的无规共聚物和均聚物在水溶液中的自组装^[6].我们发现,将 PCL/DMF 溶液滴加到 MAF (由甲基丙烯酸(MAA)、甲基丙烯酸甲酯和 PCL 大分子单体无规共聚得到的主链为亲水链、侧链为 PCL 短链的类接枝共聚物)的水溶液中,PCL 自聚集,由于 MAF 组份中 PCL 支链和 PCL 均聚物结构上的相似,使 MAF 在 PCL 粒子周围聚集并对其产生稳定作用,这样就形成了以 PCL 为核、MAF 为壳的聚合物胶束.该胶束的核和壳是由 PCL 均聚物和 MAF 中 PCL 接枝链间的亲和力作用连接在一起的.然后,用二胺交联壳层的 MAA 单元以固定胶束的结构,最后,酶解 PCL 核得到了聚合物空心球(图 5).由于壳层的主要组成单元是 MAA,所以可以预期,得到的聚合物纳米微球和空心球将具有很好的 pH 响应性.

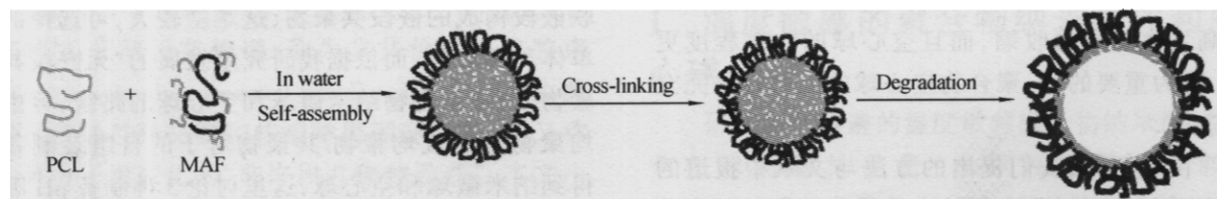


Fig. 5 A schematic illustration of the processes of self-assembly, crosslinking and degradation based on MAF copolymer

此外,我们还由聚丙烯酸接枝改性的羟乙基纤维素(HEC-*g*-PAA)制备得到了 pH 敏感的聚合物纳米微球和空心球,并实现了聚合物微球与空心球之间的可逆转变^[7].图 6 给出此途径的示意图,在 pH 值较高(>3)时,主链和支链都完全溶于水.随着介质 pH 值的下降(pH < 3),PAA 的羧

基完全质子化,它就会和 HEC 主链的醚键等产生络合作用并聚集.同时由于接枝度低,部分 HEC 未充分络合而保持溶解,因此 HEC-*g*-PAA 会自组装形成以 HEC 与 PAA 的络合物为核、自由 HEC 为壳的胶束.用二胺交联 PAA 可有效地固定胶束的结构,得到 pH 敏感的聚合物微球.在将该胶束

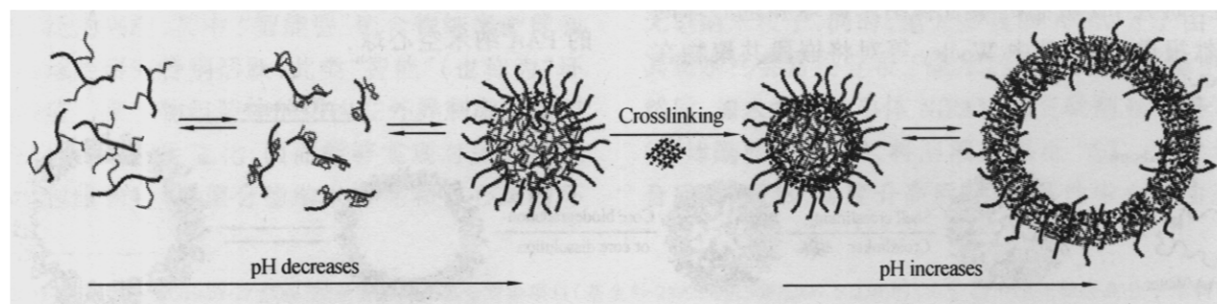


Fig. 6 Scheme of the pH-dependent micellization and transition of HEC-*g*-PAA from micelle to hollow sphere

的酸性溶液对水透析除去杂质并使 pH 升高后, PAA 的羧基离解, 失去了与 HEC 的络合能力. 这时胶束核解离, 交联的共聚物得以充分溶胀, 故聚合物微球发生“空化”, 从而形成聚合物空心球. 于是我们实现了 pH 控制的胶束化以及 pH 控制的胶束和空心球间的可逆转变.

3 离子敏感的聚合物纳米微球和空心球

由于离子对电荷的屏蔽作用, pH 敏感聚合物均会表现出一定的离子响应特性. 因此, 相应的聚合物纳米微球和空心球通常也具有一定的离子响应特性. 我们制备的 PAA 空心球和 HEC-*g*-PAA 空心球的尺寸均对离子强度 (NaCl 盐浓度) 表现出一定的依赖性^[5,7]. 我们还发现, PAA 空心球的尺寸对盐的依赖性随着介质 pH 的不同而有所不同, 在酸性介质中, PAA 空心球的 $\langle D_h \rangle$ 随盐浓度的增加而变大; 而在碱性介质中, 则出现了完全相反的现象, $\langle D_h \rangle$ 随盐浓度的增加而变小. 在中性介质中, 随盐浓度的增加, $\langle D_h \rangle$ 变化很小 (图 7).

综上所述, 采用与文献中报道的高分子胶束化完全不同的新思路, 基于聚合物间的氢键等特

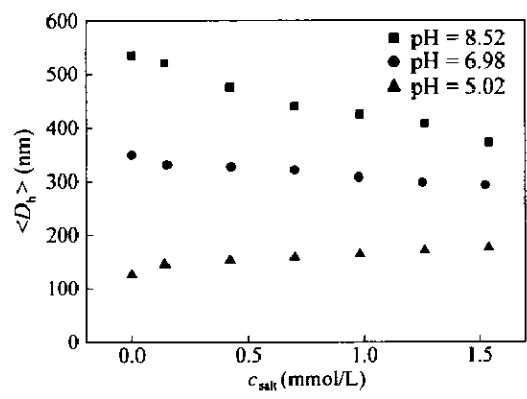


Fig. 7 Salt concentration dependence of $\langle D_h \rangle$ of PAA hollow sphere at different pH

殊相互作用, 实现了一系列构建高分子胶束和空心球的新路线. 这里, 我们采用的“构筑单元” (building blocks) 都是普通的、廉价易得的高分子; 组装和制备的条件也简单易行, 其中部分方法还可在较高的浓度下实施. 同时, 所得的纳米微球或空心球还可进一步功能化. 这些有利因素为上述新路线的进一步开发和应用创造了良好的前提条件. 而将智能聚合物纳米微球和空心球进一步功能化, 将有利于改善和拓展它们在多方面特别是在生物医学领域的应用, 如用于生物分离和生物医学检查及诊断等.

REFERENCES

1 Jiang M, Li M, Xiang M L, Zhou H. Adv Polym Sci, 1999, 146: 121 ~ 196
2 Jiang M, Chen D Y. Acc Chem Res, 2005, 38: 499 ~ 502
3 Zhang Y W, Jiang M, Zhao J X, Ren X W, Chen D Y, Zhang G Z. Advanced Function Materials, 2005, 15(4): 695 ~ 699
4 Zhang Q, Remesen E E, Wooley K L. J Am Chem Soc, 2000, 122: 3642 ~ 3651
5 Zhang Y W, Jiang M, Zhao J X, Wang Z X, Dou H J, Chen D Y. Langmuir, 2005, 21: 1531 ~ 1538
6 Liu X Y, Jiang M, Yang S L, Chen M Q. Angew Chem Int Ed, 2002, 41: 2950 ~ 2953
7 Dou H J, Jiang M, Peng H S, Chen D Y. Angew Chem Int Ed, 2003, 42: 1516 ~ 1519

NEW APPROACHES TO STIMULI-RESPONSIVE POLYMERIC MICELLES AND HOLLOW SPHERES

ZHANG Youwei^{1,2}, JIANG Ming¹

(¹ Department of Macromolecular Science and The Key Laboratory of Molecular Engineering of Polymers,
Ministry of Education of China, Fudan University, Shanghai 200433)

(² College of Materials Science and Engineering, Donghua University, Shanghai 200051)

Abstract This article briefly describes some new approaches to stimuli-sensitive polymeric micelles and hollow spheres, which were developed in the authors' laboratory in recent years. (1) Self-assembly of component polymers via specific interactions to construct non-covalently connected micelles (NCCM). For example, in water, PCL and PAA formed core-shell particles driven by interpolymer hydrogen bonding. After crosslinking the PAA shell and removing the PCL core, "nanocages" made of PAA network were obtained. This hollow structure shows perfect reversible size-pH dependence. (2) Simultaneous *in-situ* polymerization of monomers and self-assembly of the polymers. In this approach, PNIPAM network were formed by radical polymerization covering PCL particles. Hollow spheres of PNIPAM network was then obtained by biodegradation of the PCL core. Both the core-shell spheres and hollow spheres show reversible size dependence on temperature change because of PNIPAM undergoing phase transition around 32°C. (3) Complexation-induced micellization and transition between the micelles and hollow spheres. Graft copolymers of hydroxylethyl cellulose (HEC) and PAA were prepared by free radical polymerization. The copolymers showed pH dependent micellization, *i. e.* micelles formed when pH of the graft copolymer solution decreased to around 3. The micellar structure could be locked by crosslinking PAA grafts. The resultant cross-linked micelles undergo pH-dependent transition between the micelles and hollow sphere, which accompanies a remarkable particle size change. Both the micellization and the structure transition were found to be reversible and associated with H-bonding complexation between the main chain and grafts.

Key words Micelle, Hollow sphere, Hydrogen bonding, Self-assembly, Stimuli-sensitivity