

N-异丙基丙烯酰胺/丙烯酸胆甾醇酯共聚物研究*

曾宏波 李耀邦 张昊宇 王晓工**

(清华大学材料科学与工程研究院 化工系高分子研究所 北京 100084)

摘 要 合成和表征了 *N*-异丙基丙烯酰胺(NIPAM)与丙烯酸胆甾醇酯(CHA)的共聚物.利用表面张力和荧光探针法研究了共聚物水溶液的表面活性性能,确定了其临界胶束浓度(CMC).利用浊度法和荧光探针法测定了共聚物的最低临界溶液温度(LCST).研究发现,在聚 *N*-异丙基丙烯酰胺(PNIPAM)分子链中引入疏水结构单元 CHA 会使其 LCST 下降;且随着共聚物中 CHA 含量的增加,LCST 下降幅度增加.在 PNIPAM 链段中引入少量的 CHA 就会使其表现出明显的两亲性,共聚物在水中能形成有壳核结构的稳定胶束.通过将疏水化合物胆甾醇作为模拟药物包埋在胶束的疏水核中的研究,证实所得的胶束能包埋疏水药物,且随着包埋胆甾醇含量的增加,胶束平均粒径增大.

关键词 聚合物胶束, 两亲性共聚物, *N*-异丙基丙烯酰胺, 丙烯酸胆甾醇酯

两亲性聚合物在同一分子链中包含亲水和亲脂结构单元,具有独特的水溶液行为,在很多领域得到了广泛应用.两亲性聚合物通过水溶液的选择性溶解效应,一定条件下可以聚集成具有较窄粒径分布的聚合物胶束.胶束的典型特征是其核-壳结构,亲脂单元由于疏水作用在水溶液中自组装成胶束的内核,亲水链段则包围在内核的周围形成一个较为舒展的壳层^[1].由于两亲性聚合物胶束内核有较高的药物包埋能力,胶束在体内选择性分布的特点,近年来其在靶向药物传递和药物缓释领域的应用备受关注^[1].

携带药物的聚合物胶束在体内分布主要是由其胶束尺寸和表面(壳层)性质决定的,而受到包埋在胶束内核的药物性质的影响较少.因此,胶束壳层性质和胶束尺寸设计是聚合物胶束药物传递体系实现有效控制的关键因素.溶液中聚合物胶束内核形成的直接动力是包括疏水聚集作用,金属络合、电荷作用,及氢键作用等相互作用也会有一定的影响^[2].一般而言,疏水性内核应具有生物降解性.一些非生物降解性的聚合物(如聚甲基丙烯酸甲酯^[3]、聚苯乙烯^[4,5])目前也用于此领域的应用研究,但这些聚合物必须无毒,其分子量较低,能够被体内正常代谢排出.聚合物胶束的壳层一般不要求生物降解性,但要具有生物相容性,如聚氧化乙烯等.近年来,具有热敏性或者 pH 敏感性的聚合物如聚(*N*-异丙基丙烯酰胺)

(PNIPAM)^[6-8]和聚丙烯酸^[9]等也被用来制备刺激响应性的壳层结构.

PNIPAM 在其大分子链上同时具有亲水的酰胺基团和疏水的异丙基,使得 PNIPAM 呈现出温度敏感性.在常温下,PNIPAM 溶于水形成均匀的溶液,当温度升高至 32℃左右时,溶液发生相分离.相变点的温度定义为最低临界溶液温度(LCST).PNIPAM 在 LCST 附近的相转变是一种温度敏感的可逆变化,所以可以利用此温度敏感效应来控制包埋在胶束内部的药物释放.胆甾醇是一种具有生物相容性但很疏水的化合物,胆甾醇类化合物在血液中主要是以载脂蛋白(Lipoprotein)的形式存在,血液中的载脂蛋白可以简单地看成由胆甾醇、胆甾醇羧酸酯、甘油三酯以及蛋白质等多种有机分子的“共聚集体”,胆甾醇和胆甾醇羧酸酯在各种载脂蛋白中的迁移、运动等行为和疏水亲脂作用密切相关^[10].因此胆甾醇酯类是一种理想的聚合物胶束药物载体核层材料.

关于丙烯酸胆甾醇酯疏水化修饰聚异丙基丙烯酰胺已有文献提及^[11],但只报道了在一种投料比下合成的 P(NIPAM-co-CHA)共聚物,未对聚合物结构(如共聚物组成比等)、聚合物性能和溶液行为等进行系统表征和深入研究.本文以 *N*-异丙基丙烯酰胺(NIPAM)为温敏结构单元,丙烯酸胆甾醇酯(CHA)为疏水结构单元,合成了一系列不同 PNIPAM/CHA 摩尔组成比的无规两亲性共聚物.利

* 2003-03-28 收稿, 2003-06-02 修稿; ** 通讯联系人

用浊度法、荧光探针法、表面张力法等对上述两亲性共聚物的最低临界溶解温度(LCST)和胶束形成能力等进行了系统的研究,并探索这类温度敏感性聚合物胶束在药物控制释放中应用的可能性。

1 实验部分

1.1 主要原料及仪器表征

胆甾醇,天津市化学试剂公司,生物试剂。*N*-异丙基丙烯酸酯,自制。1,4-二氧六环,北京化工厂,分析纯,减压蒸馏提纯。四氢呋喃,北京化工厂,分析纯。偶氮二异丁腈(AIBN),无水乙醇重结晶提纯。石油醚,北京化工厂,分析纯。

红外光谱分析采用 Nicolet 560-IR 傅立叶红外光谱仪;浊度分析采用 Perkin Elmer LambdaBio-40 紫外可见光谱仪;¹H-NMR 测定采用 Bruker AM 500 核磁共振仪;胶束和分布测定采用激光粒度分析仪 Zetasizer 3000 HS (Malvern Instruments Ltd, UK);溶液表面张力测定采用 OCA 20 视频光学接触角测量仪(Dataphysics Instruments Ltd, Germany)。荧光探针分析采用 F-4500 荧光光谱仪(Hitachi Hgh-Technologies Corporation, Tokyo, Japan);共聚物的分子量的测定是采用 Waters 150 C 型凝胶渗透色谱仪,以窄分布的聚苯乙烯试样为标准,四氢呋喃为淋洗液。

1.2 单体和聚合物的合成

1.2.1 丙烯酸胆甾醇酯 将 12.12 g(0.0314 mol)胆甾醇和 8 mL 丙烯酰氯(过量)溶解在 50 mL 无水苯中,加入少量对苯二酚作阻聚剂,加热回流反应 7 h。将反应液溶于 70 mL 乙醚,依次用饱和 Na₂CO₃ 溶液,10% HCl 溶液,饱和 NaCl 溶液洗涤;分液收集有机相,无水 MgSO₄ 干燥过夜。旋转蒸发大部分溶剂,将浓缩后的溶液再溶于一定量的无水乙醚中,加入大量无水乙醇沉淀,得白色粉末状固体,收率为 78.2%。产物经过红外光谱和核磁共振测定,证实其结构符合丙烯酸胆甾醇酯^[12]。

1.2.2 NIPAM/CHA 共聚物 将 NIPAM (10 mmol),不同量的丙烯酸胆甾醇酯(0.1 mmol, 0.125 mmol, 0.5 mmol, 3.33 mmol, 6.67 mmol)和适量引发剂 AIBN(为反应单体总物质的量的 0.13%),溶于 20 mL 新蒸的 1,4-二氧六环中,氮气保护下搅拌,水浴 60℃ 反应 24 h,冷却,将反应混合物在搅拌条件下滴入大量石油醚中沉淀,有白色粉末状固体出现。将此沉淀干燥后再溶于 20 mL 四氢呋喃中,

再用石油醚沉淀,反复此过程两次,最后得到较纯的白色粉末状聚合物。

1.3 NIPAM/CHA 共聚物的 LCST 测定

NIPAM/CHA 共聚物的 LCST 的确定采用浊度法和荧光探针法。

浊度法为配制 0.25% 共聚物水溶液,聚合物水溶液在每一指定温度下恒温 30 min 后,测定其在 550 nm 处的透光率。将透光率对温度的变化作图,曲线的拐点定义为该聚合物的 LCST^[13]。

荧光探针法选用芘(Py)为的探针分子,在溶液中芘的浓度小于 10⁻⁵ mol/L 时,可观察到具有精细结构单体激发态荧光,依次在 373 nm、379 nm、384 nm、390 nm、397 nm 附近出现五重发射峰。利用第一发射峰与第三发射峰强度比(*I*₁/*I*₃)作为芘“极性标尺”^[14],检测其周围环境极性的变化。在实验中,将一定量芘的四氢呋喃溶液和不同量聚合物的四氢呋喃溶液混合,然后加入大量二次蒸馏水,使芘的最终浓度为 5 × 10⁻⁷ mol/L,超声振荡进一步分散溶液后,暗处静置 24 h 后,测定其荧光光谱后计算 *I*₁/*I*₃ 值。

1.4 表面张力的测定

配置不同浓度的共聚物水溶液,采用滴重法来测量其水溶液的表面张力。溶液滴速为 1 μL/s,当悬挂液滴达到最大时,仪器自动记录液滴的体积,根据公式(1)计算出溶液的表面张力。

$$\gamma = \varphi V \rho g / 2\pi r \quad (1)$$

式中 *V* 为液滴体积,ρ 为聚合物溶液密度,当浓度很小可以近似为相同温度下水的密度,*r* 为滴管的外半径,φ 为校正因子,仪器自带。

1.5 共聚物胶束对胆甾醇的包埋

配制共聚物 P(N-A)(20:1, mol: mol)的四氢呋喃溶液(2 mg/mL)和胆甾醇的四氢呋喃溶液(36.2 mg/mL)。用微量计量器量取 300 μL 聚合物的四氢呋喃溶液分别与 10 μL 和 20 μL 胆甾醇的四氢呋喃溶液混合,用二次蒸馏水稀释到 10 mL(分别记为样品 1、样品 2),然后超声振荡进一步分散胶束溶液。样品 1 和 2 在 25℃ 稳定 24 h 后,利用激光粒度分析仪(Zetasizer 3000 HS)测量两个样品中胶束的平均粒径和分布。

2 结果与讨论

2.1 P(NIPAM-co-CHA)合成和表征

共聚物的合成路线如图 1 所示。在所合成的不同共聚比 NIPAM/CHA 的共聚物的 IR 和

¹H-NMR谱图中,均可以看到这两种结构单元对应的特征吸收峰.图2为NIPAM和CHA以投料比为1.5:1和20:1共聚所得共聚物(分别简称为共聚物P(N-A)1.5-1(a)和P(N-A)20-1(b))的红外谱图(KBr, cm⁻¹).1731 cm⁻¹,1652 cm⁻¹分别为共聚物中CHA结构单元中羧酸酯羰基和NIPAM单元的酰胺羰基的特征吸收峰.可以看到,随着共聚物中NIPAM含量的增加,羧酸酯羰基在1731 cm⁻¹附近的吸收峰逐渐变小.用GPC法测定的聚合物分子量和分布的数据见表1.

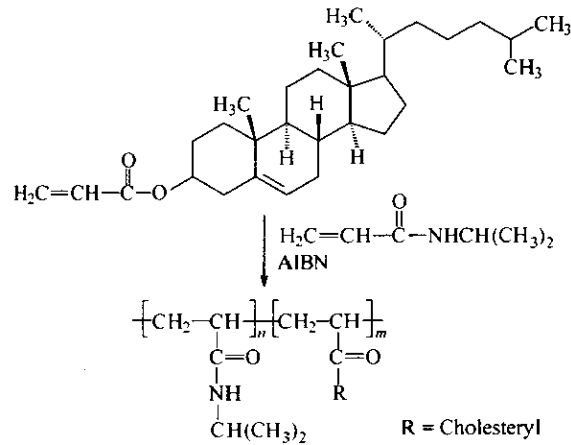


Fig. 1 The synthetic route and chemical structure of P(NIPAM-co-CHA)

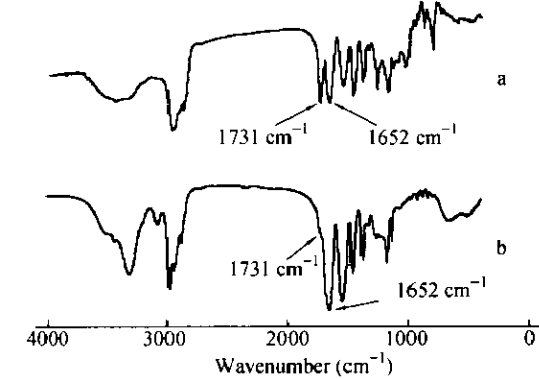


Fig. 2 IR spectra for (a) copolymer P(N-A)1.5-1; (b) copolymer P(N-A)20-1

共聚物的组成比是通过核磁共振分析确定的,即通过测定不同单体具有的特征核磁共振吸收峰面积比而确定的.图3所示为NIPAM和CHA以投料比为100:1共聚所得共聚物(P(N-A)100-1)在CDCl₃溶液中的¹H-NMR谱图.其中化学位移δ=0.7处的峰为丙烯酸胆甾醇酯残基中直接与五元环相连的-CH₃上质子的核磁共振吸收^[15],而化学位移δ=4.0处的峰则为*N*-异丙基丙烯酰胺上异丙基叔碳质子的核磁共振吸收.通过计算这两种氢吸收峰面积之比,就可得到共聚物的组成比.其它各个共聚物的组成比计算与此类似,得到的结果如表1所示.

Table 1 Some physicochemical data of the copolymers studied					
Polymer	Feed ratio	NIPAM:CHA*	M _n	M _w	M _w /M _n
P(N-A)1.5-1	1.5:1	1.47:1	13720	23050	1.68
P(N-A)3-1	3.0:1	5.5:1	18040	24130	1.34
P(N-A)20-1	20:1	23:1	14728	23860	1.62
P(N-A)80-1	80:1	85:1	4560	8025	1.76
P(N-A)100-1	100:1	102:1	3986	6178	1.55

* The composition ratio of the products

2.2 P(NIPAM-co-CHA)的温敏性

PNIPAM分子内同时具有亲水性的酰胺基和疏水性的异丙基,它们与水分子之间存在不同的相互作用.在LCST以下时,PNIPAM大分子链周围的溶剂水分子由于氢键和范德华力作用形成一种由氢键连接的、有序化程度较高的溶剂化壳层.随着温度的升高,PNIPAM与水的相互作用参数发生突变,使其分子内部和大分子间的疏水相互作用加强,形成疏水层,部分氢键被破坏,最终大分子链疏水部分的溶剂化层被破坏,水分子从溶剂化层排出,体系发生相变,即表现出温敏性.

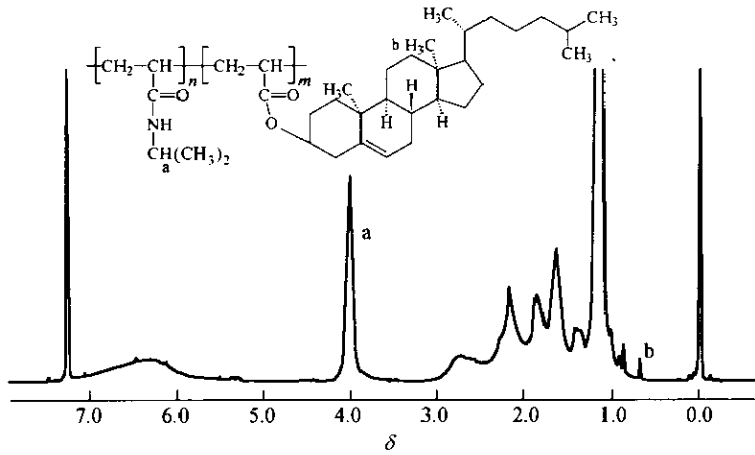


Fig. 3 ¹H-NMR spectrum of P(N-A)100-1 in CDCl₃

一般而言, PNIPAM 中引入亲水或者疏水链段都会改变聚合物的 LCST, 引入亲水链段将使聚合物的 LCST 升高, 而疏水单元则使得 LCST 降低. CHA 是一种强疏水性单体, 与 NIPAM 共聚后使聚合物的疏水作用增强, 从而使 PNIPAM 的相转变温度降低. 利用浊度法测得的 CHA 结构单元摩尔含量和共聚物相转变温度的关系如图 4 所示. 由图可知, 少量的 CHA 单元对 PNIPAM 相转变温度的影响与本研究组曾报道过的偶氮单体 2-[4-(4'-乙氧基苯基偶氮)苯氧基]乙基丙烯酸酯 EAPEA^[16] 相比要小得多. 当共聚物中 CHA 的摩尔含量为 4.76% 时, 整个共聚物的相转变温度由 32℃ 下降至 29℃, 说明 CHA 能够影响共聚物在水溶液中的亲水疏水平衡, 但是变化不是很显著, 这是因为所合成的双亲性共聚物 P(NIPAM-co-CHA) 在水溶液中形成了有核-壳结构的胶束. 由于 CHA 的强疏水性, 基本处于胶束的内核, 共聚物对溶液温度的敏感性主要表现为胶束壳层的响应, 而核层的影响较小. 所以当共聚物中 CHA 含量较低时, 其 LCST 下降不显著. 实验还发现随着共聚物中 CHA 含量的增加, 共聚物在水中的溶解性显著下降.

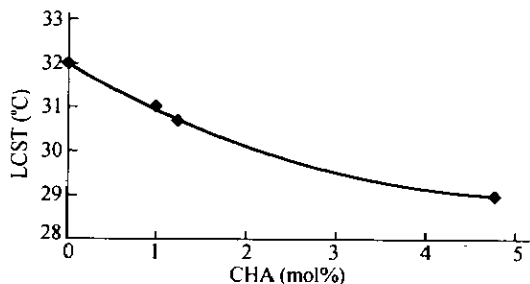


Fig. 4 The relationship between LCST and molar ratio of CHA in P(NIPAM-co-CHA).

研究发现溶液中的离子强度的变化可以明显地改变共聚物 P(NIPAM-co-CHA) 的 LCST (图 5). 随着盐的加入, P(NIPAM-co-CHA) 的 LCST 逐渐降低, 并呈现出线性减小的规律. 在相同浓度下, SO_4^{2-} 对 LCST 的影响较 Cl^- 和 Br^- 明显, 在 0.1 mol/L 的 Na_2SO_4 溶液中, 共聚物 P(NIPAM-co-CHA) 的 LCST 下降了约 7℃, 而在相同浓度的 NaCl 和 NaBr 中, 共聚物 P(NIPAM-co-CHA) 的 LCST 分别下降了 2℃ 和 1℃.

为了进一步验证上述实验结果, 利用荧光探针法测定了所合成共聚物的 LCST. 图 6 给出了探针化合物苾在 0.05 mg/mL 共聚物 P(N-A)20-1

水溶液中荧光光谱的第一发射峰的强度 I_1 随温度变化的曲线. 可以看出当温度在 12~30℃ 之间时, 苾的荧光光谱的第一发射峰的强度 I_1 基本不变, 当温度继续升高时, I_1 开始增大. 这说明在此温度以上, 苾周围环境的极性急剧减弱. 因此, 该温度 (图 6 曲线上的拐点) 就是共聚物的 LCST. 所得的 LCST 值与前面利用浊度法测得的结果是一致的.

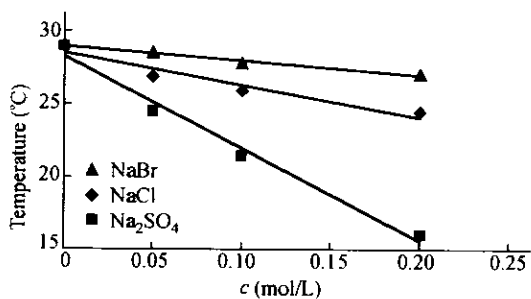


Fig. 5 The relationship between LCST of P(N-A)20-1 and concentration of salts

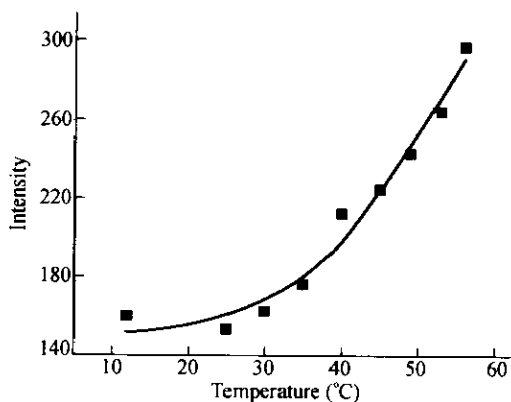


Fig. 6 Plot of I_1 versus temperature (copolymer P(N-A)20-1 aqueous solution 0.05 mg/mL)

2.3 P(NIPAM-co-CHA) 的胶束行为

图 7 为利用滴重法测得的 NIPAM/CHA 共聚物 P(N-A)100-1 和 P(N-A)20-1 水溶液表面张力随浓度变化的等温曲线. 由图中可以看出 P(N-A)100-1 和 P(N-A)20-1 的表面张力随着其浓度的增大而逐渐下降. 当浓度分别为 0.02 mg/mL 和 0.012 mg/mL 时, 其表面张力随浓度不再明显变化. 这说明 P(NIPAM-co-CHA) 具有表面活性, 并在浓度达到一定值时可形成胶束. 上述曲线中的拐点即为临界胶束浓度 (CMC). 由此确定的 P(N-A)100-1, P(N-A)80-1 和 P(N-A)20-1 的 CMC 分别为 0.02 mg/mL, 0.018 mg/mL 和 0.012 mg/mL. 其它投料比 (如 3:1, 1.5:1) 所得的共聚物中 CHA 含量

较高,由于 CHA 的强疏水性,共聚物在水中的溶解度很低,难以测得其 CMC.

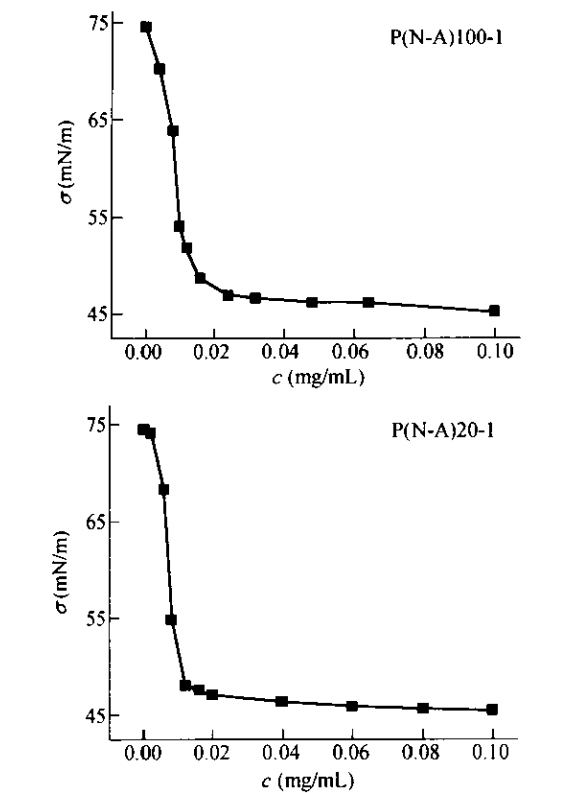


Fig. 7 The isotherms of surface tension of P(N-A)100-1 and P(N-A) 20-1 copolymers in aqueous solution as a function of its concentration

水作为选择性溶剂可使两亲性共聚物形成亲水单元为壳,疏水单元为核的稳定胶束结构.如果在溶液中还存在疏水小分子,由于疏水作用,小分子就会向疏水内核迁移.芘是一种具有特征荧光发射光谱的疏水化合物,常作为探针分子来研究胶束的形成.本文利用芘作为探针研究了 P(NIPAM-*co*-CHA)在水溶液中的胶束形成过程,测定了 CMC.测定的依据是芘的荧光光谱中的第一发射峰与第三发射峰强度比(I_1/I_3)对环境极性敏感的特性.在极性溶剂中,由于激发态的偶极矩比基态的大,因而激发态的振动能级容易松弛,使得激发态能量辐射跃迁后还原到基态的分子总是处在最低的基态振动能级上,因而第一单线态荧光([0,0]跃迁)得到加强,从而导致第一发射峰与第三发射峰强度比(I_1/I_3)增大.这一特性通常称作芘“极性标尺”^[14].

图 8 是芘的 I_1/I_3 随着共聚物 P(N-A)20-1 在水中的浓度变化.由图可见,低浓度时 I_1/I_3 近似于芘在水相中的值(1.7 ~ 1.8),当达到浓度增加

到某一值时, I_1/I_3 开始随之下降,这表明胶束开始形成,芘向低极性微区发生迁移,曲线的拐点处所对应的浓度即为该共聚物水溶液的 CMC,随着浓度的进一步增大, I_1/I_3 的变化趋势逐渐趋缓.利用荧光探针法测得的 P(N-A)20-1 的 CMC 为 0.01 mg/mL,这与利用表面张力法测得的数值很接近.

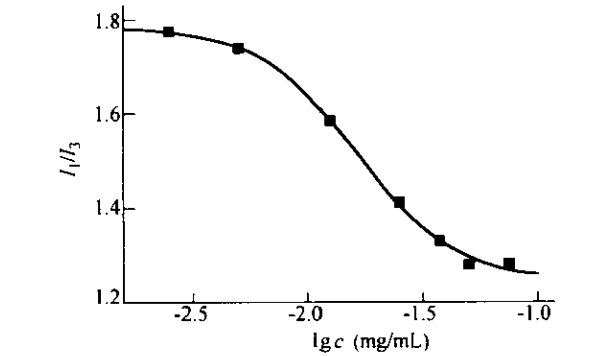


Fig. 8 Plot of I_1/I_3 versus copolymer P(N-A)20-1 concentration in water

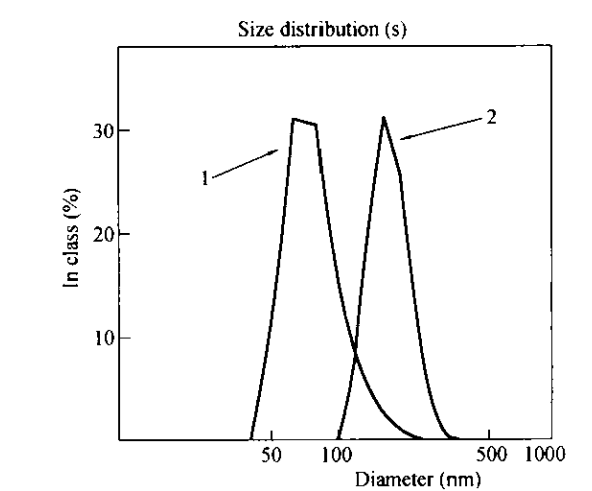


Fig. 9 Size distribution of P(N-A)20-1 polymeric micelles in aqueous solution

2.4 P(NIPAM-*co*-CHA)对疏水化合物的包埋作用

为研究上述聚合物胶束在药物控释方面的应用可能性,本文测定了共聚物 P(NIPAM-*co*-CHA)胶束对胆甾醇(模拟疏水药物)的包埋能力.实验样品 1 和样品 2 溶液聚合物中所含胆甾醇基团与包埋的胆甾醇物质的量比分别为 1:5 和 1:10.这两个样品在 25℃恒温稳定 24 h 后,溶液中无不溶物质存在,且放置一个月后,溶液中胶束仍没有发生沉降,这说明所有的胆甾醇都被包埋在 P(N-A)20-1 胶束的疏水内核中,所得的胶束很稳定.图 9

为样品 1 和样品 2 利用动态激光光散射的方法测得的粒径分布,从图可知随着所埋小分子胆甾醇物质的量的增加,胶束的平均粒径增加.这一结果同样说明胆甾醇已被包埋在 P(N-A)20-1 胶束的疏水内核中.

综上所述,本文合成一系列两亲性共聚物 P(NIPAM-co-CHA).当所得共聚物中 CHA 含量较高时(如 NIPAM/CHA 共聚比为 3:1,1.5:1),由于

CHA 的强疏水性,所得的共聚物在水中的溶解度很低,难以应用于药物包埋方面.但高 CHA 含量的共聚物作为温敏性材料在其它领域可能会有新的用途.而在 PNIPAM 链段中引入少量的 CHA 使共聚物表现出明显的两亲性,同时在水中能形成有壳核结构的稳定胶束.随着共聚物中 CHA 含量的增加,其 LCST 下降.实验证明所得的聚合物胶束能包埋疏水化合物.

REFERENCES

- 1 Jones M C, Leroux J C. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 1999, 48: 101 ~ 111
- 2 Kazunori Kataoka, Atsushi Harada, Yukio Nagasaki. *Adv Drug Rev*, 2001, 47: 113 ~ 131
- 3 Inoue T, Chen G, Nakame K, Hoffman A S. *J Control Rel*, 1998, 51: 221 ~ 229
- 4 Zhao C L, Winnik M A, Riess G, Croucher M D. *Langmuir*, 1990, 6: 514 ~ 516
- 5 Zhang L, Eisenberg A. *Science*, 1995, 268: 1728 ~ 1731
- 6 Cammas S, Suzuki K, Sone C, Sakurai Y, Kataoka K, Okano T. *Control J Rel*, 1997, 48: 157 ~ 164
- 7 Chung J E, Yokoyama M, Suzuki K, Aoyagi T, Sakurai Y, Okano T. *Colloids and Surfaces (B: Biointerfaces)*, 1997, 9: 37 ~ 48
- 8 Chung J E, Yokoyama M, Aoyagi T, Sakurai Y, Okano T. *Control J Rel*, 1998, 53: 119 ~ 130
- 9 Chen W Y, Alexandridis P, Su C K, Patrickios C S, Hertler W R, Hatton T A. *Macromolecules*, 1995, 28: 8604 ~ 8611
- 10 Rensen P C N, de Vruich R L A, Kuiper J, Bijsterbosch M K, Biessen E A L, van Berkel T J C. *Adv Drug Deliv Rev*, 2001, 47: 251 ~ 276
- 11 Shi Xiangyang(史向阳), Wu Shikang(吴世康), Sun Caomin(孙曹民). *Acta Polymerica Sinica(高分子学报)*, 1999, (2): 210 ~ 216
- 12 De Visser A C, De Groot K, Feyen J, Bantjes A J. *Polymer Science A*, 1971, 9: 1893 ~ 1899
- 13 Fujishige S, Kubota K, Ando I. *J Phys Chem*, 1998, 93: 3311 ~ 3313
- 14 Kalyanasundaran K, Thomas J K. *J Am Chem Soc*, 1977, 99: 2039 ~ 2044
- 15 Zipser B, Bradford J J, Hollingsworth R I. *Comp Biochem Phys C*, 1998, 120: 269 ~ 282
- 16 Liu Xiaohua(刘晓华), Wang Xiaogong(王晓工), Liu Deshan(刘德山). *Acta Polymerica Sinica(高分子学报)*, 2001, (6): 756 ~ 761

STUDY ON THERMO-SENSITIVE AMPHIPHILIC COPOLYMERS FROM N-ISOPROPYLACRYLAMIDE AND CHOLESTERYL ACRYLATE

ZENG Hongbo, LI Yaobang, ZHANG Haoyu, WANG Xiaogong

(Department of Chemical Engineering and School of Materials Science and Engineering, Tsinghua University, Beijing 100084)

Abstract The copolymers of *N*-isopropylacrylamide (NIPAM) and cholesteryl acrylate (CHA) in different molar ratios were synthesized and characterized. The surface activity and micellar behavior of the copolymers in aqueous solution were studied by surface tension method and fluorescence probe method. The Lower Critical Solution Temperature (LCST) of the copolymers was determined by fluorescence probe and turbidity measurement method. Results showed that the incorporation of hydrophobic comonomer CHA led to a lower LCST than PNIPAM and the LCST decreased with the increase of the ratio of CHA. The copolymers in aqueous solution had obvious aggregation behavior with the increase of their concentrations. It was evident that the introduction of a small amount of CHA units into the polymer backbone could lead to a very dramatic effect on the amphiphilic properties of the copolymers. The inner core of the micelles formed by self-aggregates of CHA segments of the copolymers was observed to encapsulate hydrophobic compounds, such as cholesterol (a drug model). With the increase of cholesterol amount in the sample solutions with the same polymeric concentrations, the average size of the formed micelles shifted to a larger value, which indicated that more cholesterol molecules were encapsulated in the micelles.

Key words Polymeric micelles, Amphiphilic, copolymer, *N*-isopropylacrylamide, Cholesteryl-acrylate