

医药与日化原料

低 CMC 纳米载体 PEGMA-*b*-PLLA-*b*-PCL 的制备及其药物缓释性能

尹付琳, 刘超, 陈雨鑫, 尹城武, 杜海军, 周国永*

(贵州民族大学 化学工程学院, 贵州 贵阳 550025)

摘要: 以 ϵ -己内酯 (ϵ -CL) 为疏水原料、聚乙二醇甲醚甲基丙烯酸酯 (PEGMA) 为亲水原料、以 L-丙交酯 (LLA) 为亲疏水性过渡原料、4-氰基-4-[(十二烷基磺胺基硫代羰基)磺胺基]戊醇 (CDPA) 为引发剂, 利用可逆加成-断裂链转移法制备了超低临界胶束浓度 (CMC) 的聚乙二醇甲醚甲基丙烯酸酯-聚丙交酯-聚己内酯 (PEGMA-*b*-PLLA-*b*-PCL)。通过 FTIR、¹HNMR、GPC、DLS 和 SEM 对聚合物的结构、相对分子质量及粒径进行了测定, 用界面张力法测得了 PEGMA-*b*-PLLA-*b*-PCL 胶束溶液的 CMC, 用溶剂挥发法负载姜黄素 (CUR) 制备了载药胶束溶液, 并计算了其载药量和包封率, 进一步考察了载药胶束溶液在不同环境下的释药能力。结果表明, 聚合物相对分子质量为 1220~8782, 粒径为 28~180 nm, 且最低 CMC 为 0.62 μ g/mL (pH=7.4)。当 $n(\text{CDPA}) : n(\text{LLA})=1 : 200$ 、 $n(\text{PEGMA}) : n(\text{PCL})=1 : 4$ 时制得的 PEGMA₁-*b*-PLLA-*b*-PCL₄ 载药胶束的载药量和包封率最高, 可达 17.3% 和 79.4% (pH=7.4), 且药物释放可在 15 d 内完成, 在 pH=5.0 环境下累积释药量最高, 可达 45.53%。

关键词: 可逆加成-断裂链转移; 低 CMC; 纳米载体; 姜黄素; 缓释; 医药原料

中图分类号: TQ460.4 **文献标识码:** A **文章编号:** 1003-5214 (2023) 11-2503-13

Preparation and drug sustained release performance of low CMC nanocarrier PEGMA-*b*-PLLA-*b*-PCL

YIN Fulin, LIU Chao, CHEN Yuxin, YIN Chengwu, DU Haijun, ZHOU Guoyong*

(School of Chemical Engineering, Guizhou Minzu University, Guiyang 550025, Guizhou, China)

Abstract: Poly(ethylene glycol)methyl ether methacrylate-*b*-poly(L-lactide)-*b*-poly(ϵ -caprolactone) (PEGMA-*b*-PLLA-*b*-PCL) with ultra-low critical micellar concentration (CMC) was prepared by reversible addition-fragmentation chain transfer method using ϵ -caprolactone (ϵ -CL) as hydrophobic material, poly(ethylene glycol) methyl ether methacrylate (PEGMA) as hydrophilic material, L-lactide (LLA) as hydrophilic and hydrophobic transition material, and 4-cyano-4-[(dodecylsulfanylthiocarbonyl)sulfanyl] pentanol (CDPA) as initiator. The structure, relative molecular mass and particle size of the polymer obtained were analyzed by FTIR, ¹HNMR, GPC, DLS and SEM, while the CMC was measured by interstitial-tension method. Curcumin was loaded into the micelle *via* solvent volatilization method, and the drug-loaded micelle prepared was analyzed for its drug-loading capability, encapsulation efficiency and the drug release performance in different environments. The results showed that the polymers obtained exhibited relative molecular mass ranging from 1220 to 8782, particle size from 28 to 180 nm, and the lowest CMC of 0.62 μ g/mL (pH=7.4). The PEGMA₁-*b*-PLLA-*b*-PCL₄ with $n(\text{CDPA}) : n(\text{LLA})=1 : 200$, $n(\text{PEGMA}) : n(\text{PCL})=1 : 4$ displayed the highest drug-loading capability and encapsulation efficiency, 17.3% and 79.4% (pH=7.4) respectively. Moreover, the drug release could be completed within 15 d, with the highest cumulative drug release of 45.53% at pH=5.0.

收稿日期: 2023-01-08; 定用日期: 2023-04-11; DOI: 10.13550/j.jxhg.20230019

基金项目: 国家自然科学基金项目 (82060714); 贵州省省级科技计划项目 (黔科合基础-ZK[2022]一般 216); 贵州省高等学校绿色化学与资源环境创新团队项目 (黔科技[2022]13 号); 贵州民族大学科研项目 (GZMUZK[2021]YB09)

作者简介: 尹付琳 (1997—), 女, 硕士生, E-mail: 907517412@qq.com. 联系人: 周国永 (1978—), 男, 教授, E-mail: 2915372114@qq.com.

Key words: reversible addition-fragmentation chain transfer; low CMC; nanocarriers; CUR; sustained release; drug materials

药物缓释系统是用物理或化学法将小分子药物与高分子载体相结合, 然后进入人体, 通过渗透、扩散等方式将载体上的小分子药物持续释放出来, 从而使小分子药物发挥药效的给药系统^[1]。小分子药物释放需在一定时间内完成, 以此维持人体血液浓度在有效的范围内, 从而达到治疗疾病的目的。药物缓释系统具有给药次数少、血药浓度波动小、给药途径多样化、刺激小且疗效持久、安全稳定等优点, 因此, 在生物医学领域中具有极大的应用价值^[2]。

药物缓释载体是药物缓释系统的重要组成部分。因为大多数抗肿瘤药物在水中溶解性差且稳定性低, 两亲性聚合物因其结构的独特性成为载体的最佳选择。两亲性聚合物可在水中形成以疏水链段为内核, 亲水链段为外壳的球状胶束。水溶性较差的药物被包裹在疏水性的核中, 增加水溶性的同时降低了毒副作用; 亲水性的壳在增强胶束稳定性的同时, 还延长了药物在体内的循环时间^[3]。姜黄素 (CUR) 在抗肿瘤、抗炎、抗菌等方面有独特的药效^[4], 但其存在难以水溶、肝脏首过效应严重、在体内清除速率快等缺点, 所以可通过将其负载于药物载体上来解决上述问题^[5]。此外, 还可通过控制载体材料的结构变化来适应多变的环境及调节药物释放的速度和药效, 因此, 药物缓释载体的设计和制备成为当前研究的热点^[6]。

为解决现有药物缓释载体稳定性较差, 载药量较低、制备工艺复杂等问题, 本文以 4-氰基-4-[(十二烷基磺胺基硫代羰基)磺胺基]戊醇 (CDPA) 作为可逆加成-断裂链转移法 (RAFT) 引发剂, 辛酸亚锡 [Sn(Oct)₂] 为催化剂, 选择 ϵ -己内酯 (ϵ -CL) 为疏水原料, 聚乙二醇甲醚甲基丙烯酸酯 (PEGMA) 为亲水原料的同时, 通过引入 L-丙交酯 (LLA) 为过渡原料进行 RAFT 聚合制备聚乙二醇甲醚甲基丙烯酸酯-聚丙交酯-聚己内酯 (PEGMA-*b*-PLLA-*b*-PCL), 从而增强载体稳定性、提高载药量及简化加工工艺等。通过 FTIR、¹HNMR、GPC 对共聚物的组成、结构和相对分子量 (简称分子量) 进行测定。用共溶剂挥发法制备了嵌段共聚物胶束溶液, 并用 SEM、DLS 来表征胶束溶液的形貌及尺寸, 用界面张力法测定胶束溶液的临界胶束浓度 (CMC)。采用溶剂挥发法, 以 CUR 作为负载药物制备了载药胶束溶液, 利用紫外-可见分光光度法测定载药量、包封率及载药胶束在不同 pH 环境下的释药能力, 以期改善现有药物缓释载体的缺陷及探究两亲性聚

合物亲疏水链段比例的不同对其性能产生的影响。本研究有望为药物缓释载体的研究和应用提供一定参考。

1 实验部分

1.1 试剂与仪器

ϵ -CL (质量分数为 98%), 北京百灵威科技有限公司; PEGMA (GR, $M_w \approx 300$)、CUR (质量分数为 98%)、LLA (质量分数为 98%)、CDPA (质量分数 $\geq 98\%$), 成都麦克林生物科技有限公司; Sn(Oct)₂ (质量分数为 95%), 上海阿拉丁生化科技股份有限公司; 偶氮二异丁腈 (AIBN, 质量分数为 98%, 经重结晶纯化后使用)、石油醚 (AR), 北京化学有限公司; 丙酮 (AR)、乙酸乙酯 (AR), 国药集团化学试剂有限公司。

Nicolet 6700 傅里叶变换红外光谱仪, 赛默飞世尔科技有限公司; ZEISS Gemini SEM 300 场发射扫描电子显微镜, 德国 Carl Zeiss 公司; CA-100C 接触角测量仪, 上海盈诺精密仪器有限公司; ZS90 纳米粒度分析仪, 英国 Malvern 仪器有限公司; UV-9000 紫外-可见分光光度计, 上海元析仪器有限公司; DZF-6020 电热真空干燥箱, 巩义市予华仪器有限公司; Max=120 g 电子天平, 日本 Shimadzu 公司; KQ-250B 超声波清洗机, 郑州豫华仪器制造有限公司; TGL20M-II 离心机, 盐城市凯特实验仪器有限公司; DHG-102 鼓风干燥箱, 郑州豫华仪器制造有限公司; THZ-100 恒温摇床, 上海一恒科学仪器有限公司; FD-25010101 冷冻干燥剂, 杭州富睿捷科技有限公司。

1.2 PEGMA-*b*-PLLA-*b*-PCL 聚合物的合成

以 CDPA 为 RAFT 引发剂, Sn(Oct)₂ 为催化剂, AIBN 为引发剂, 先与 LLA 反应, 再与 ϵ -CL 接枝, 最后与 PEGMA 发生 RAFT 聚合, 得到 PEGMA-*b*-PLLA-*b*-PCL 三嵌段共聚物。表 1 为不同亲水亲油比例聚合物的投料量。以 $n(\text{CDPA}) : n(\text{LLA}) = 1 : 100$ 的 PEGMA₁-*b*-PLLA-*b*-PCL₁ (英文缩写右下角的数字均代表 PEGMA 和 PCL 物质的量比) 聚合物的合成为例, 具体操作如下: 将 0.0403 g (0.0001 mol) CDPA 和 1.4400 g (0.01 mol) LLA 加入到装有 100 mL 无水甲苯的茄形瓶中, 再加入 647.7 μL (0.002 mol) Sn(Oct)₂ 作为催化剂, 并用 N₂ 持续置换瓶中空气 15~20 min, 保持无水无氧条件下, 在恒温油浴锅中升温到 80 $^{\circ}\text{C}$, 反应 24 h, 然后将反应液用 500 mL

冰冷的石油醚沉淀析出, 转移到截留分子量为 3500 Da 的透析袋中, 并在 1000 mL 乙酸乙酯中透析 2 d, 每隔 6 h 换一次新鲜的乙酸乙酯。最后, 将产物在 45 °C 下真空干燥 2 d, 得到白色针状晶体 CDPA-*b*-PLLA。再向装有 100 mL 无水甲苯的茄形瓶中加入 CDPA-*b*-PLLA 白色针状晶体和 1.14 g (0.01 mol) ϵ -CL, 加入 647.7 μ L (0.002 mol) Sn(Oct)₂ 作为催化剂, 继续在 N₂ 下于 80 °C 反应 24 h, 得到 CDPA-*b*-PLLA-*b*-PCL, 后续处理同上, 产物为淡黄色块状固体。接着, 向装有 100 mL 无水甲苯的茄形

瓶中加入 CDPA-*b*-PLLA-*b*-PCL 与 3 g (0.01 mol) PEGMA 和 0.06 g (添加量略大于所有原料总质量的 1%) AIBN 引发剂, 在 N₂ 气氛下于 80 °C 搅拌下反应 24 h, 得到 CDPA-PEGMA-*b*-PLLA-*b*-PCL, 后续处理同上, 产物为淡黄色胶状体。最后, 在 CDPA-PEGMA-*b*-PLLA-*b*-PCL 中加入 0.06 g (添加量略大于所有原料总质量的 1%) AIBN, 于 N₂ 环境中 80 °C 反应 24 h, 得到最终产物 PEGMA-*b*-PLLA-*b*-PCL, 后续处理同上, 产物为黄色胶状体。其反应路线如下所示:

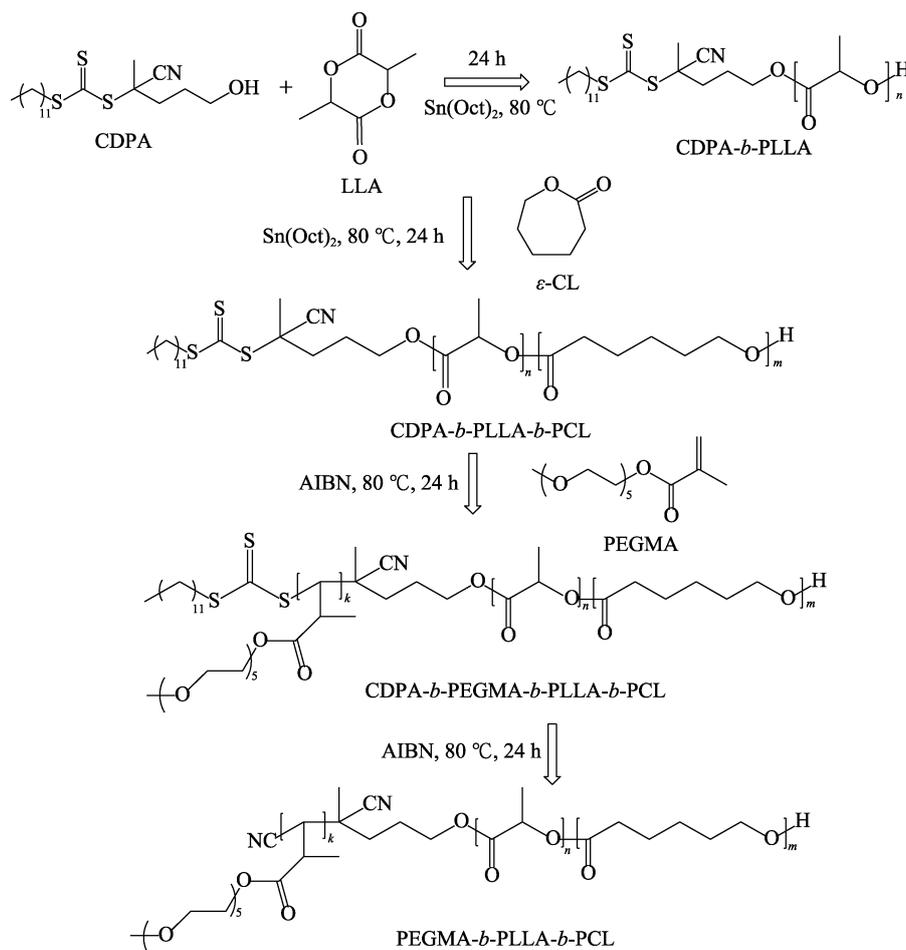


表 1 不同亲水亲油比例聚合物的投料量

Table 1 Feeding amount of polymers with different hydrophilic and lipophilic proportion

$n(\text{CDPA}) : n(\text{LLA})$	聚合物名称	CDPA/g	LLA/g	PEGMA/g	ϵ -CL/g	AIBN/g	无水甲苯/mL
1 : 100	PEGMA ₄ - <i>b</i> -PLLA- <i>b</i> -PCL ₁	0.0403	1.44	12	1.14	0.30	100
1 : 100	PEGMA ₂ - <i>b</i> -PLLA- <i>b</i> -PCL ₁	0.0403	1.44	6	1.14	0.18	100
1 : 100	PEGMA ₁ - <i>b</i> -PLLA- <i>b</i> -PCL ₁	0.0403	1.44	3	1.14	0.12	100
1 : 100	PEGMA ₁ - <i>b</i> -PLLA- <i>b</i> -PCL ₂	0.0403	1.44	3	2.28	0.14	100
1 : 100	PEGMA ₁ - <i>b</i> -PLLA- <i>b</i> -PCL ₄	0.0403	1.44	3	4.56	0.18	100
1 : 200	PEGMA ₄ - <i>b</i> -PLLA- <i>b</i> -PCL ₁	0.0403	2.88	24	2.28	0.58	100
1 : 200	PEGMA ₂ - <i>b</i> -PLLA- <i>b</i> -PCL ₁	0.0403	2.88	12	2.28	0.34	100
1 : 200	PEGMA ₁ - <i>b</i> -PLLA- <i>b</i> -PCL ₁	0.0403	2.88	6	2.28	0.22	100
1 : 200	PEGMA ₁ - <i>b</i> -PLLA- <i>b</i> -PCL ₂	0.0403	2.88	6	4.56	0.26	100
1 : 200	PEGMA ₁ - <i>b</i> -PLLA- <i>b</i> -PCL ₄	0.0403	2.88	6	9.12	0.36	100

1.3 聚合物胶束溶液的制备

1.3.1 PEGMA-*b*-PLLA-*b*-PCL 胶束溶液的制备

以质量浓度为 1.5 μg/mL 胶束溶液的配制为例：将 1 mg PEGMA-*b*-PLLA-*b*-PCL 加入 0.02 g 二甲基亚砜 (DMSO) 中搅拌均匀，待充分溶解后，逐渐滴加 667 mL 超纯水并快速搅拌。按此步骤，依次配制质量浓度分别为 0.067、0.133、0.333、0.667、1.333、1.500、1.750 μg/mL 的胶束溶液。然后，超声分散 10~15 min，过滤掉不溶部分，形成均一、稳定的聚合物胶束溶液^[7]。

1.3.2 胶束溶液的 CMC 测定

采用界面张力法在接触角测量仪上测定聚合物胶束溶液的 CMC。室温 (25 °C) 下，以正庚烷代替油相，利用悬滴法测定胶束在水/正庚烷中的界面张力。首先，测定超纯水在正庚烷中的界面张力，以获得校正因子；然后，用超声清洗仪将亲水链段比例不同的胶束分散在不同 pH 的磷酸盐 (PBS) 缓冲液中超声分散 10~15 min，用进样针吸取 1 mL 胶束溶液放入机器程序控制滴入量。每个样品至少测试 3 次，界面张力值以平均值±标准差表示。

1.3.3 PEGMA-*b*-PLLA-*b*-PCL 载药胶束的制备

取 10 mg PEGMA-*b*-PLLA-*b*-PCL 和 10 mg CUR 共同溶解于 10 mL 丙酮中，待充分溶解后将丙酮混合溶液逐滴滴加到 50 mL 去离子水中，边滴加边剧烈搅拌，滴加完缓慢搅拌 24 h，待丙酮挥发完全后于 10000 r/min 离心处理 10 min，结束后弃掉沉降物 (多为自组装不完全的胶束和未包裹进胶束的 CUR 纳米粒子)，用滤纸过滤掉载药胶束溶液中较大颗粒的团聚物，然后用 0.45 μm 的水系过滤头去除粒径较大的胶束，得到颗粒均匀的载药胶束溶液^[8]。

1.4 CUR 标准曲线的绘制

准确称量 CUR 25 g，用丙酮溶解后，将 CUR 的丙酮溶液移到 250 mL 容量瓶中，再用丙酮定容，得到质量浓度为 100 g/L 的储备液。然后精密移取 1、5、10、15、20 mL 质量浓度为 100 g/L 的储备液，将其分别移到 100 mL 容量瓶中，用丙酮定容，即得质量浓度为 1~20 g/L 的系列标准溶液，用紫外-可见分光光度计测定不同质量浓度 CUR 标准溶液在 425 nm 波长下的吸光度，以 CUR 质量浓度为横坐标，吸光度为纵坐标进行线性拟合^[9]，并绘制标准曲线。

1.5 聚合物载药性能评价

首先，将聚合物载药胶束溶液放入冷冻干燥机中在 -55 °C 下冷冻 24 h 得到固体备用；称取 10 mg 固体用 1 mL 丙酮溶解，并用移液枪反复吹打破碎载药胶束，使得 CUR 从核中释放出来。然后，以 10000 r/min 离心处理 10 min，取上清液用 0.45 μm 有机膜过滤，最后用紫外-可见分光光度计测定上清液在 425 nm

波长下的吸光度，根据 CUR 标准曲线得到 CUR 的质量浓度，计算出聚合物载药胶束中药物质量^[10]。每个样品至少测试 3 次，结果以平均值±标准差表示 (讨论时均使用平均值)。载药量 (LC) 和包封率 (EE) 按式 (1) 和 (2) 计算：

$$LC/\% = \frac{\text{载药胶束中药物质量}}{\text{载药胶束质量}} \times 100 \quad (1)$$

$$EE/\% = \frac{\text{载药胶束中药物质量}}{\text{药物投加量}} \times 100 \quad (2)$$

1.6 聚合物载药胶束的体外释放实验

将 5 mg 负载 CUR 的 PEGMA-*b*-PLLA-*b*-PCL 载药胶束溶液装到透析袋中置于 30 mL 释放介质 [分别为 pH=5.0、6.0、7.4 的非 PBS 溶液 (由柠檬酸和磷酸氢二钠配成)] 中，然后放入 37 °C 恒温摇床中振荡进行药物释放。透析过程中，每天同一时间取出 3 mL 透析液，测其吸光度，并补加 3 mL 相同的新鲜 PBS 缓冲液，持续释药 15 d。

2 结果与讨论

2.1 聚合物的表征

2.1.1 FTIR 表征

油水两端不同比例的 PEGMA-*b*-PLLA-*b*-PCL 聚合物的 FTIR 谱图如图 1 所示。

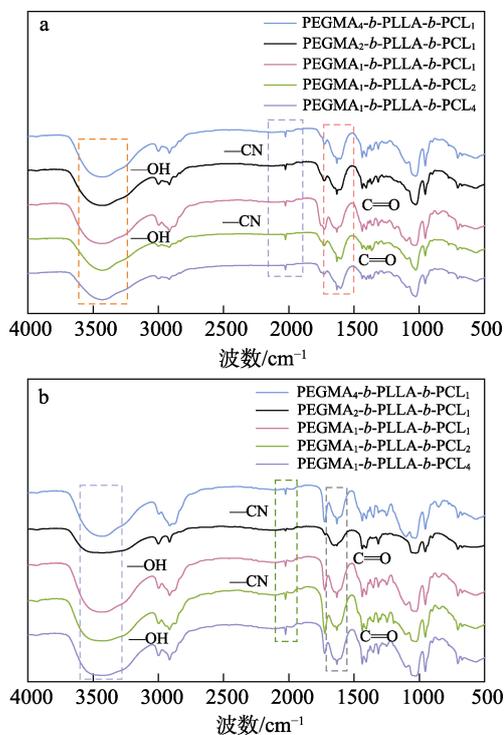


图 1 $n(\text{CDPA}) : n(\text{LLA})=1 : 100$ (a) 和 $n(\text{CDPA}) : n(\text{LLA})=1 : 200$ (b) 聚合物的 FTIR 谱图

Fig. 1 FTIR spectra of polymers with $n(\text{CDPA}) : n(\text{LLA})=1 : 100$ (a) and $n(\text{CDPA}) : n(\text{LLA})=1 : 200$ (b)

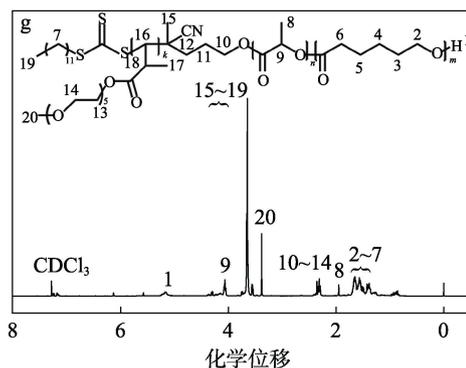
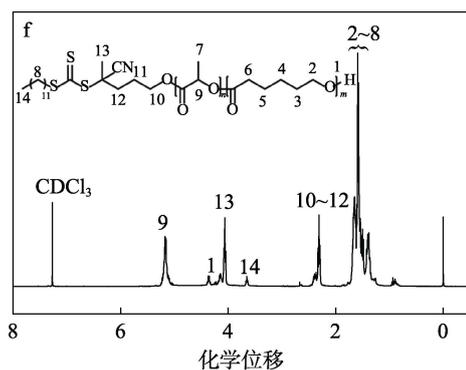
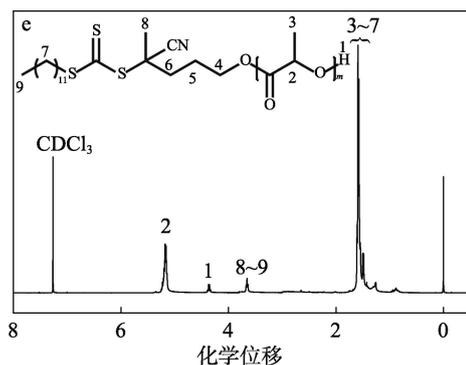
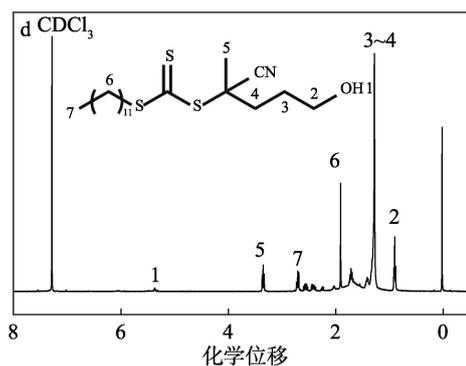
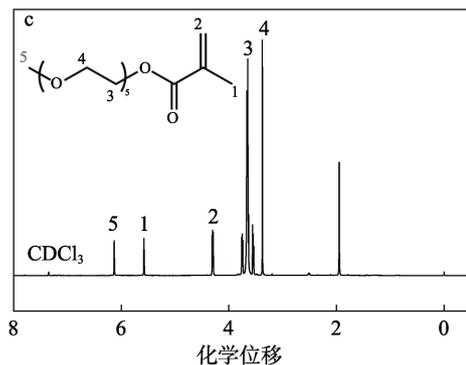
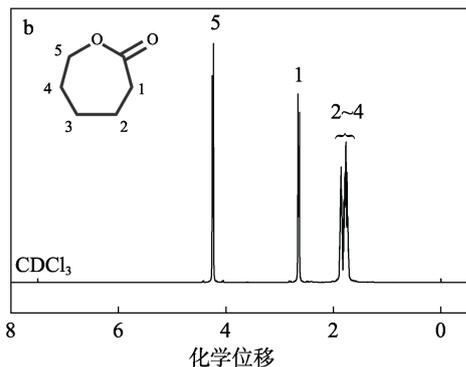
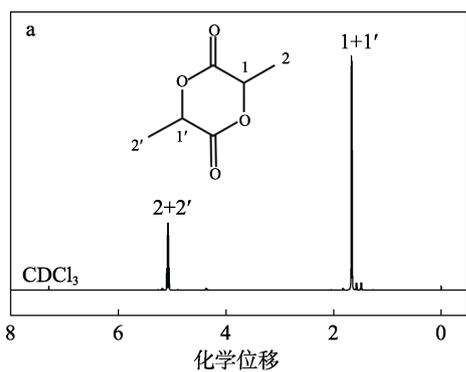
从图 1 可以看到, 3500 cm^{-1} 处为高分子链端位的一OH 伸缩振动峰, 它的显著增强验证了 LLA 中大量羟基的引入。 2300 cm^{-1} 处弱峰为 CDPA 结构中 $\text{—C}\equiv\text{N}$ 键的伸缩振动峰。CDPA 引发 L-丙交酯的开环聚合后在 1750 cm^{-1} 处出现明显的 $\text{C}=\text{O}$ 键伸缩振动峰, 证实了聚丙交酯和聚己内酯的存在。FTIR 谱图的特征吸收峰符合聚合物链的变化, 证明成功合成了两亲性过渡型高分子聚合物。

2.1.2 ^1H NMR 表征

原料及产物的 ^1H NMR 谱图见图 2。对比原料(图 2a~d)及产物(图 2e~h)谱图。由图 2e 可以看出, δ 4.4 处为端—OH 上氢的吸收峰; δ 5.1 处为—COO—CH—O 中氢的信号峰, 由于该处氢质子同时受左侧酯基与右侧氧原子的影响, 所以产生较大位移; δ 3.7 处是端— CH_3 、—S—C— CH_3 —上氢的重叠吸收峰(图 2e 中 8、9 位置), 受—S—C—、—C=S 以及—CN 的影响, 此峰化学位移偏大; δ 1.2~1.8 之间为— CH_3 上氢的吸收峰以及— CH_2 —、— CH_2 —O 和— CH_2 —S—上氢的吸收峰(图 2e 中 3~7 位置)。

由图 2f 可知, δ 4.3 处为端—OH 上氢的吸收峰; δ 5.2 处为—COO—CH—O 中氢的信号峰; δ 3.8 和 4.0 处分别为—S—C— CH_3 —与端— CH_3 上氢的吸收峰; δ 1.2~1.7 处为与端—OH 相连的 5 处亚甲基与剩余 1 处— CH_3 上氢的吸收峰; δ 2.2 处为与端— CH_3 相连的亚甲基上氢的吸收峰。

由图 2g 可知, δ 5.1 处为端—OH 上氢的吸收峰; δ 4.1 处为—COO—CH—O 中氢的信号峰, 同时受左侧酯基与右侧氧原子的影响, 产生较大的位移。



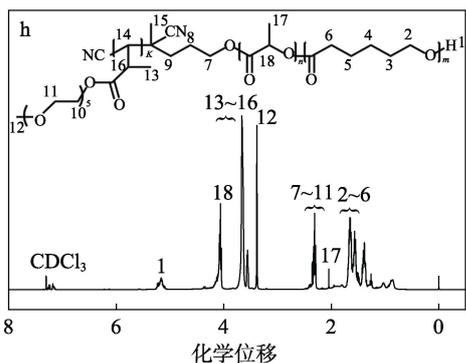


图 2 LLA (a)、 ϵ -CL (b)、PEGMA (c)、CDPA (d)、CDPA-*b*-PLLA (e)、CDPA-*b*-PLLA-*b*-PCL (f)、CDPA-PEGMA-*b*-PLLA-*b*-PCL (g)、PEGMA-*b*-PLLA-*b*-PCL (h) 的 ¹H NMR 谱图

Fig. 2 ¹H NMR spectra of LLA (a), ϵ -CL (b), PEGMA (c), CDPA (d), CDPA-*b*-PLLA (e), CDPA-*b*-PLLA-*b*-PCL (f), CDPA-PEGMA-*b*-PLLA-*b*-PCL (g), PEGMA-*b*-PLLA-*b*-PCL (h)

图中共有三类—CH₃， δ 3.4 处为与氧原子相连的—CH₃上氢的吸收峰； δ 2.0 处为—O—CH—CH₃上氢的吸收峰； δ 3.6~3.8 处为其他—CH₃上氢的吸收峰，此处与—CH 上氢的吸收峰重合。 δ 1.3~1.7 与 δ 2.3 处为亚甲基上氢的吸收峰。

由图 2h 可知， δ 5.2 处为端—OH 上氢的吸收峰； δ 1.2~1.7、 δ 2.2~2.5 归属于—CH₂—中氢的信号峰； δ 2.2~2.5 处氢质子均受到一端酯基的影响位移更大。图中共有三类—CH₃， δ 3.4 处是端—CH₃上氢的吸收峰； δ 2.1 处是介于两个酯基间的—CH₃，受酯基影响化学位移左移； δ 3.5~3.8 归属于除上述两种甲基以外其余的—CH₃。 δ 4.1 处是与位移最大的甲基相连的—CH—上的氢的化学位移。

2.1.3 GPC 表征

用 GPC 测定亲水亲油端不同比例的聚合物分子量，结果见表 2 和表 3。如表 2 和表 3 所示，从 CDPA 与原料 LLA 的投料比来看，当 $n(\text{CDPA}) : n(\text{LLA})=1 : 100$ 时， M_n 变化范围为 1220~6778； $n(\text{CDPA}) : n(\text{LLA})=1 : 200$ 时， M_n 变化范围为 1446~8782；聚合物的分子量均较高， M_n 为 1220~8782。除此之外，亲水疏水比例相同的聚合物， $n(\text{CDPA}) : n(\text{LLA})=1 : 200$ 的聚合物的分子量全部比 1 : 100 的高，说明分子聚合度更高，分子链刚性更强，且 $n(\text{CDPA}) : n(\text{LLA})=1 : 200$ 的聚合物的多分散性指数 (PDI) 普遍比 $n(\text{CDPA}) : n(\text{LLA})=1 : 100$ 时小，意味着分子量分布更窄，粒子大小分布越均匀、集中，性能更优越。从亲疏水链段的含量来看，当亲水链含量不变，疏水链含量增加时，分子量增大但增幅较小；当疏水链含量不变，亲水链含量增加时，分子量增大且增幅较大^[11]。这是因为，

亲水链呈梳状结构，空间位阻变大，分子链柔顺性变差，刚性增强，相比于疏水链较为规整的线型结构来说，分子量更易增大。

表 2 $n(\text{CDPA}) : n(\text{LLA})=1 : 100$ 聚合物的相对分子质量及其分布

Table 2 Relative molecular mass of polymer with $n(\text{CDPA}) : n(\text{LLA})=1 : 100$

编号	分子结构	M_n	M_w	M_z	PDI
1	PEGMA ₄ - <i>b</i> -PLLA- <i>b</i> -PCL ₁	6778	18129	51642	2.67
2	PEGMA ₂ - <i>b</i> -PLLA- <i>b</i> -PCL ₁	3191	4447	8139	1.39
3	PEGMA ₁ - <i>b</i> -PLLA- <i>b</i> -PCL ₁	1220	2260	5313	1.85
4	PEGMA ₁ - <i>b</i> -PLLA- <i>b</i> -PCL ₂	1257	2524	6007	1.33
5	PEGMA ₁ - <i>b</i> -PLLA- <i>b</i> -PCL ₄	2252	2998	5783	2.67

表 3 $n(\text{CDPA}) : n(\text{LLA})=1 : 200$ 聚合物的相对分子质量及其分布

Table 3 Relative molecular mass of polymer with $n(\text{CDPA}) : n(\text{LLA})=1 : 200$

编号	分子结构	M_n	M_w	M_z	PDI
1	PEGMA ₄ - <i>b</i> -PLLA- <i>b</i> -PCL ₁	8782	23184	52657	2.64
2	PEGMA ₂ - <i>b</i> -PLLA- <i>b</i> -PCL ₁	4693	7040	11003	1.50
3	PEGMA ₁ - <i>b</i> -PLLA- <i>b</i> -PCL ₁	1446	2155	4978	1.49
4	PEGMA ₁ - <i>b</i> -PLLA- <i>b</i> -PCL ₂	3938	5198	7119	1.32
5	PEGMA ₁ - <i>b</i> -PLLA- <i>b</i> -PCL ₄	4199	5375	7029	1.28

2.1.4 元素分布及其含量分析

通过元素映射图分析聚合物的元素分布，结果见图 3。从图 3 可以看出，C、N、O 元素均匀地分布在聚合物中，且分布的密集程度与投料比相吻合。通过 EDS 能谱图可以得知不同比例聚合物的元素含量，结果见图 4。从图 4 可以看出，各元素的含量均与投料比相符。元素映射图和 EDS 能谱图共同印证了聚合物的成功合成。

2.2 聚合物胶束溶液的表征

2.2.1 粒径分布和 SEM 分析

PEGMA-*b*-PLLA-*b*-PCL 胶束溶液的动态光散射粒径分布 (DLS) 和 SEM 图，见图 5。由图 5A 可知， $n(\text{CDPA}) : n(\text{LLA})=1 : 100$ 的聚合物 PEGMA₄-*b*-PLLA-*b*-PCL₁、PEGMA₂-*b*-PLLA-*b*-PCL₁、PEGMA₁-*b*-PLLA-*b*-PCL₁、PEGMA₁-*b*-PLLA-*b*-PCL₂ 和 PEGMA₁-*b*-PLLA-*b*-PCL₄ 胶束平均粒径分别为 179.67、126.48、41.86、74.47 和 104.06 nm； $n(\text{CDPA}) : n(\text{LLA})=1 : 200$ 的聚合物胶束平均粒径分别为 107.91、90.75、64.94、72.73、82.24 nm。两种 CDPA 与原料物质的量比的胶束平均粒径呈现出相同的变化规律，除 PEGMA₁-*b*-PLLA-*b*-PCL₁ 外， $n(\text{CDPA}) : n(\text{LLA})=1 : 200$ 的平均胶束粒径均比 1 : 100 相对应

的数值低, 主要原因是超声不完全, 颗粒出现局部团聚现象, 导致粒径增大; SEM 测试选取的是局部区域, 具有一定偶然性, 所测粒径不一定为最优尺寸; 聚合物整体 PDI 偏大, 可能会导致粒径误差较

大。 $n(\text{CDPA}) : n(\text{LLA})=1 : 200$ 的聚合物胶束溶液平均粒径普遍比 $n(\text{CDPA}) : n(\text{LLA})=1 : 100$ 时更小, 分布更加均一, 说明 $n(\text{CDPA}) : n(\text{LLA})=1 : 200$ 时聚合物胶束溶液的性能更好、更稳定。

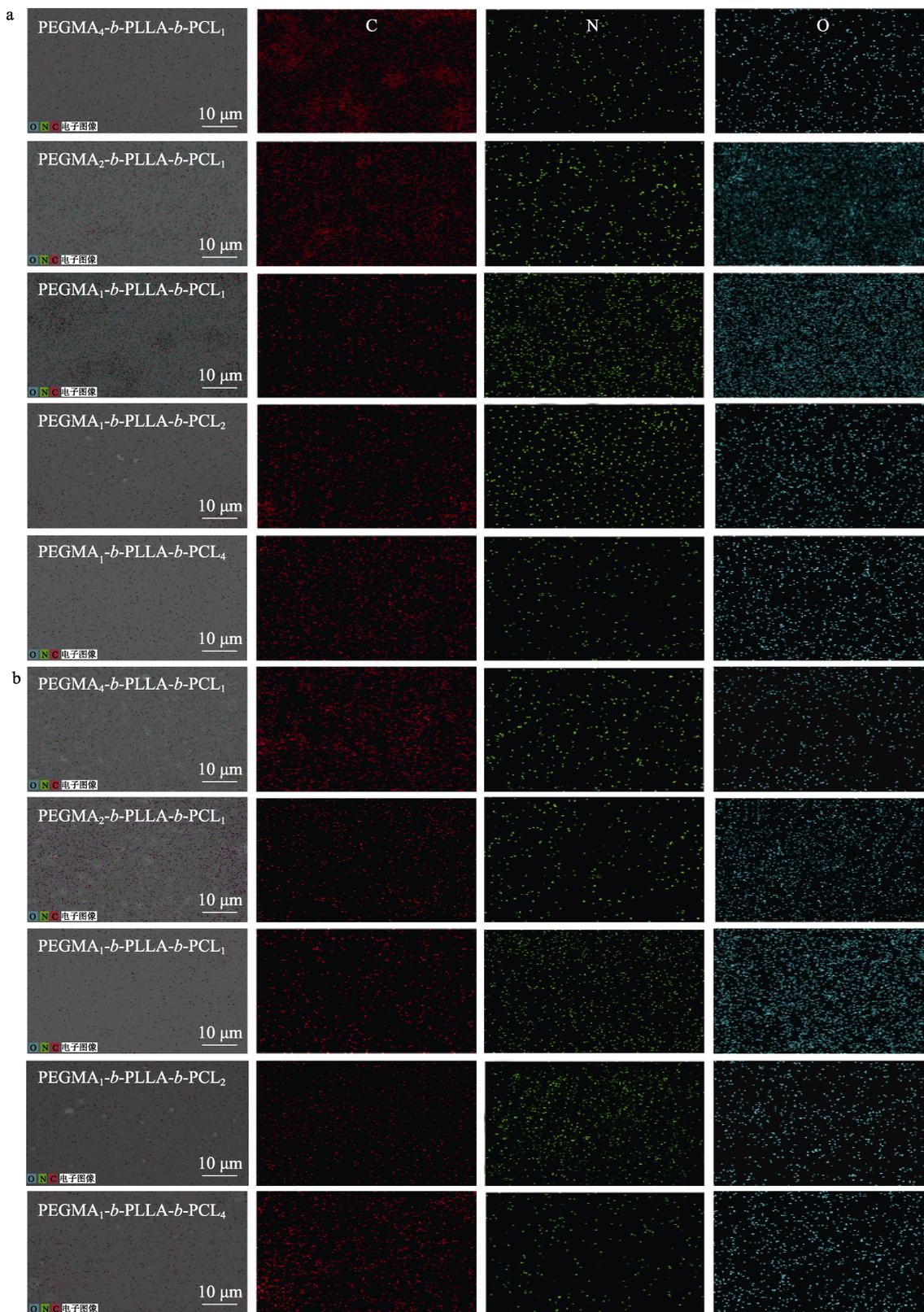
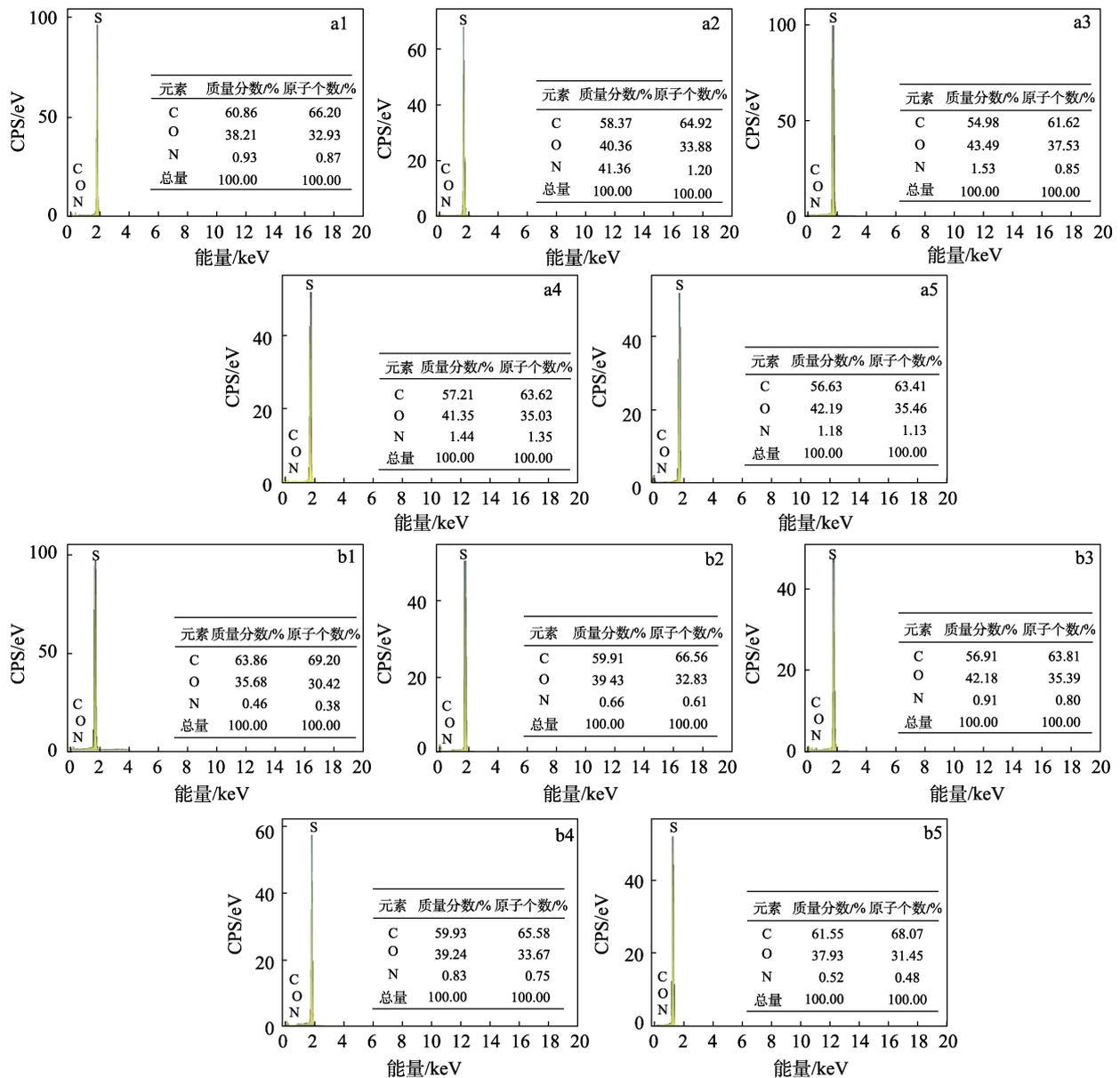


图 3 $n(\text{CDPA}) : n(\text{LLA})=1 : 100$ (a) 和 $n(\text{CDPA}) : n(\text{LLA})=1 : 200$ (b) 聚合物的元素映射图
Fig. 3 Element mapping of polymers with $n(\text{CDPA}) : n(\text{LLA})=1 : 100$ (a) and $n(\text{CDPA}) : n(\text{LLA})=1 : 200$ (b)



a1~a5— $n(\text{CDPA}) : n(\text{LLA}) = 1 : 100$; b1~b5— $n(\text{CDPA}) : n(\text{LLA}) = 1 : 200$; 1—PEGMA₄-*b*-PLLA-*b*-PCL₁; 2—PEGMA₂-*b*-PLLA-*b*-PCL₁; 3—PEGMA₁-*b*-PLLA-*b*-PCL₁; 4—PEGMA₁-*b*-PLLA-*b*-PCL₂; 5—PEGMA₁-*b*-PLLA-*b*-PCL₄

图 4 亲水亲油端不同比例聚合物的 EDS 谱图
Fig. 4 EDS spectra of polymers with different proportion of hydrophilic ends to lipophilic ends

除此之外，当疏水端含量不变，亲水端含量逐渐增大时，胶束溶液的平均粒径逐渐变大，且变化幅度较大；当亲水端含量不变，疏水端含量逐渐增大时，胶束溶液的平均粒径也逐渐增大，但变化幅度相对较小。说明影响粒径大小的主要因素是亲水嵌段的含量。

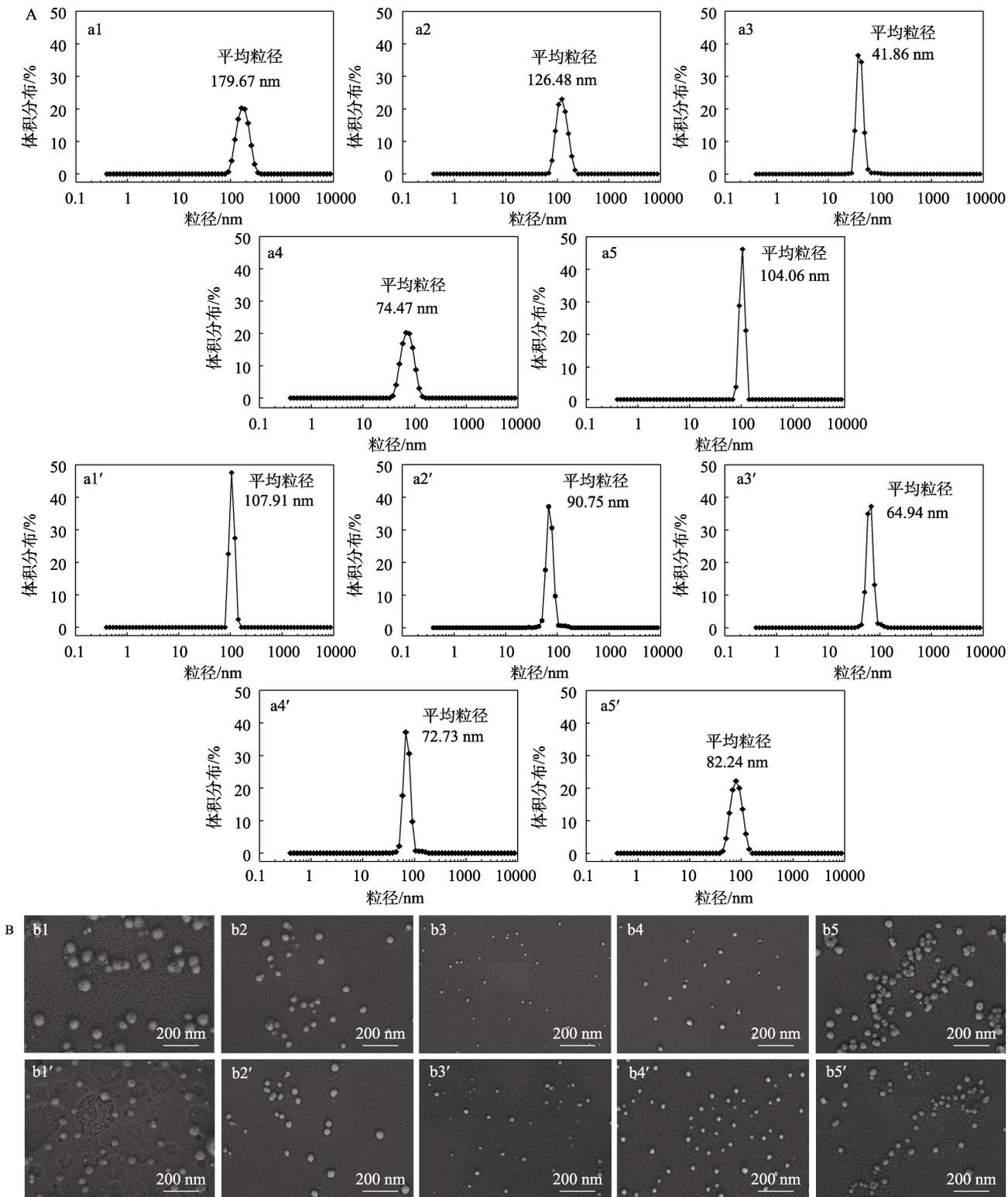
由图 5B 可见，两种不同比例聚合物胶束的平均粒径与 DLS 表征的规律完全一致，但在数值上皆相应减小。由此可见，当亲水链段不变时，随着疏水嵌段含量的减小，胶束的粒径随之减小。同时，共聚物中亲水性 PEGMA 链段含量越高，胶束粒径越大，且亲水嵌段的增长导致胶束粒径变化幅度明

显大于疏水嵌段，这与文献[12]报道结果相同。主要原因是 PEGMA 为梳型嵌段聚合物，空间位阻大，分子链刚性强，比 PCL 中规整的线型直链更容易导致分子量大，胶束粒径大。从图 5B 可以观察到，胶束呈现圆球状形貌，颗粒清晰、大小均一，分布较为均匀，胶束粒径均在 28~180 nm 之间，比表面积大，有利于提高生物利用度。

同样是对粒径的表征，SEM 所测得的胶束直径比 DLS 的小，这是因为在 SEM 测试条件下胶束粒子处于干燥状态，所测得的胶束粒径为真实的粒径，而 DLS 测的是溶液状态下的水合粒径，即流体动力学直径，包括核和在水溶液中膨胀的壳。干燥后的

胶体表面电子密度较低, 纳米颗粒团聚现象较弱, 相比较而言, 溶液状态下的纳米颗粒出现团聚的概率增大^[13], 导致水合粒径大于干燥粒子粒径。除此

之外, 在液体中, 颗粒表面的官能团如羟基, 会使纳米颗粒较易吸附在一起造成团聚现象, 也会使得 DLS 的粒径增大。



a1~a5、b1~b5—*n*(CDPA) : *n*(LLA)=1 : 100; a1'~a5'、b1'~b5'—*n*(CDPA) : *n*(LLA)=1 : 200

1—PEGMA₄-*b*-PLLA-*b*-PCL₁; 2—PEGMA₂-*b*-PLLA-*b*-PCL₁; 3—PEGMA₁-*b*-PLLA-*b*-PCL₁; 4—PEGMA₁-*b*-PLLA-*b*-PCL₂; 5—PEGMA₁-*b*-PLLA-*b*-PCL₄

图 5 不同亲油水比例聚合物的 DLS 图 (A) 与 SEM 图 (B)

Fig. 5 DLS (A) and SEM (B) images of polymers with different lipophilic/hydrophilic proportion

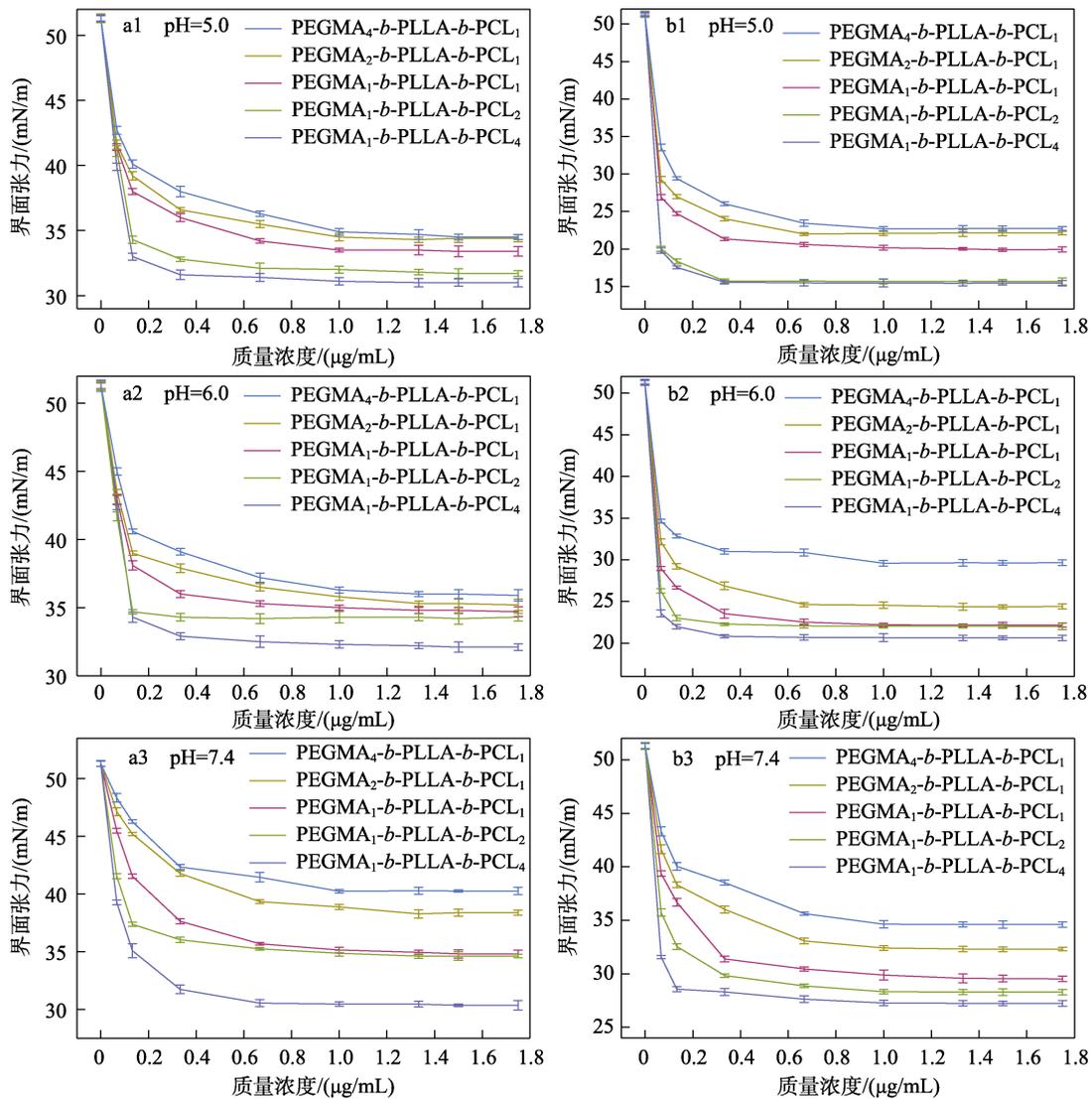
2.2.2 CMC 分析

不同亲油水比例聚合物在不同 pH 下的界面张力见图 6。

由图 6 可见, $n(\text{CDPA}) : n(\text{LLA})=1 : 100$ 的聚合物胶束 PEGMA₄-*b*-PLLA-*b*-PCL₁、PEGMA₂-*b*-PLLA-*b*-PCL₁、PEGMA₁-*b*-PLLA-*b*-PCL₁、PEGMA₁-*b*-PLLA-*b*-PCL₂ 和 PEGMA₁-*b*-PLLA-*b*-PCL₄ 在 pH=5.0、6.0 时的 CMC 为 0.32~1.41、0.52~1.40 μg/mL, pH=

7.4 时的 CMC 分别为 1.54、1.42、0.97、0.81、0.70 μg/mL; $n(\text{CDPA}) : n(\text{LLA})=1 : 200$ 的上述胶束在 pH=5.0、6.0 时的 CMC 为 0.32~1.54、0.39~1.36, pH=7.4 时的 CMC 分别为 1.46、1.23、0.92、0.66、0.62 μg/mL。

当亲水链段 PEGMA 含量不变时, 随着疏水链段 PCL 含量的增加, 胶束溶液的 CMC 呈现先减小后趋于稳定的变化趋势。



a1~a3— $n(\text{CDPA}) : n(\text{LLA})=1 : 100$; b1~b3— $n(\text{CDPA}) : n(\text{LLA})=1 : 200$

图 6 不同亲油水比例聚合物在不同 pH 下的界面张力

Fig. 6 Interfacial tension of polymers with different lipophilic/hydrophilic proportion at different pH

这是因为, 当疏水链段比例增大时, 会产生较大的疏水微区, 使得 PCL 链段间的疏水相互作用力增强, 从而导致两亲性共聚物间产生较强的胶束化驱动力, 但当疏水链段达到一定含量时, 链段间的疏水相互作用力变化甚微。随着疏水链段 PCL 含量的增加, CMC 逐渐变小, 说明聚合物溶液更易于形成胶束, 且对应的胶束溶液稳定性更好。从整体来

看, $n(\text{CDPA}) : n(\text{LLA})=1 : 200$ 的聚合物 CMC 更低, 性能更优越。

值得一提的是, 聚合物在常规 pH 条件 (pH=7.4) 下 CMC 为 0.62~1.46 μg/mL, 且在 pH=5.0 时, 聚合物溶液的 CMC 最低, 可达 0.32 μg/mL, 在类似聚合物中属于超低水平。SUN 等^[14]用单甲氧基聚乙二醇 (mPEG) 为引发剂, Sn(Oct)₂ 为催化剂, 通过开环

聚合制备的一系列聚(己内酯/乙交酯)-聚乙二醇〔P(CL/GA)-PEG〕的 CMC 范围为 2.40~6.80 $\mu\text{g}/\text{mL}$; ZHU 等^[15]用开环聚合法制备的聚乙丙交酯(PLGA)-*b*-(PEG)的 CMC 范围在 5.8~7.7 $\mu\text{g}/\text{mL}$; 潘光耀等^[16]用降解法合成了两亲性嵌段聚合物 PCL-*b*-PEG, CMC 区间为 2.8~3.3 $\mu\text{g}/\text{mL}$; 滕双等^[17]用 mPEG 引发的系列三嵌段共聚物 PLLA-PEG1000-PLLA 的 CMC 最低可达 1.9 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。通过以上数据的对比, 本研究制备的聚合物具有超低 CMC, 即使被静脉注射稀释后, 仍能保持很好的稳定性, 从而不会被分解。

胶束稳定性与引入的过渡嵌段 PLLA 密切相关, 可从以下两方面来说明。从同一种聚合物的角度来说, 它们在不同 pH 下表现出的界面张力的大小顺序一致, 均为 $\text{pH } 7.4 > \text{pH } 6.0 > \text{pH } 5.0$, 这由其自身性质所决定, 说明胶束性能稳定, 在不同环境中对油相的吸附能力相差不大, 界面张力的变化均呈现出比较平稳的状态^[18]。从界面张力角度来说, $n(\text{CDPA}) : n(\text{LLA})=1 : 100$ 聚合物的界面张力都在 30 mN/m 以上, 而 $n(\text{CDPA}) : n(\text{LLA})=1 : 200$ 聚合物的界面张力可降至 15 mN/m 左右, 说明 $n(\text{CDPA}) : n(\text{LLA})=1 : 200$ 聚合物伸展性更好, 结构排列更加紧密, 与油相间的相互作用力更强, 从而稳定性更好^[19]。

表 4 $n(\text{CDPA}) : n(\text{LLA})=1 : 100$ 和 $n(\text{CDPA}) : n(\text{LLA})=1 : 200$ 聚合物的载药量和包封率

Table 4 Drug-loaded capability and encapsulation efficiency of polymers with $n(\text{CDPA}) : n(\text{LLA}) = 1 : 100$ and $n(\text{CDPA}) : n(\text{LLA}) = 1 : 200$

编号	分子结构	LC/%		EE/%	
		1 : 100	1 : 200	1 : 100	1 : 200
1	PEGMA ₄ - <i>b</i> -PLLA- <i>b</i> -PCL ₁	9.8±0.6	10.6±0.4	58.3±3.2	60.2±5.1
2	PEGMA ₂ - <i>b</i> -PLLA- <i>b</i> -PCL ₁	9.5±0.4	9.9±0.5	56.1±4.0	58.7±3.8
3	PEGMA ₁ - <i>b</i> -PLLA- <i>b</i> -PCL ₁	9.2±0.4	9.5±0.2	53.7±3.0	56.4±3.4
4	PEGMA ₁ - <i>b</i> -PLLA- <i>b</i> -PCL ₂	12.6±0.3	14.7±0.3	64.1±3.9	70.5±4.5
5	PEGMA ₁ - <i>b</i> -PLLA- <i>b</i> -PCL ₄	15.2±0.5	17.3±0.6	77.7±4.5	79.4±4.7

由表 4 可知, 载药胶束载药量和包封率最高的是 $n(\text{CDPA}) : n(\text{LLA})=1 : 200$ 时的 PEGMA₁-*b*-PLLA-*b*-PCL₄, 最高可达 17.3% 和 79.4% ($\text{pH}=7.4$)。从 CDPA 与原料 LLA 的比例来看, $n(\text{CDPA}) : n(\text{LLA})=1 : 200$ 时聚合物的包封率和载药量均比 1 : 100 时高, 说明 $n(\text{CDPA}) : n(\text{LLA})=1 : 200$ 为最佳投料比。从亲疏水嵌段的含量对聚合物性能的影响来看, 当亲水链段含量不变时, 随着疏水链段含量的增加, 包封率和载药量均有较为明显的提升; 而当疏水链段含量不变时, 亲水链段含量增加时, 包封率和载药量有一定提升但并不明显。说明影响聚合物包封率和载药量的因素除了 CDPA 和原料 LLA 的比例, 更重要

2.3 载药胶束溶液的表征

2.3.1 CUR 标准曲线的建立

CUR 的质量浓度-吸光度的标准曲线见图 7。得出线性回归方程为 $y=0.04588x+0.00147$ ($R^2=0.99998$), 说明 CUR 质量浓度为 1~20 g/L 范围内线性良好, 可进行定量分析。

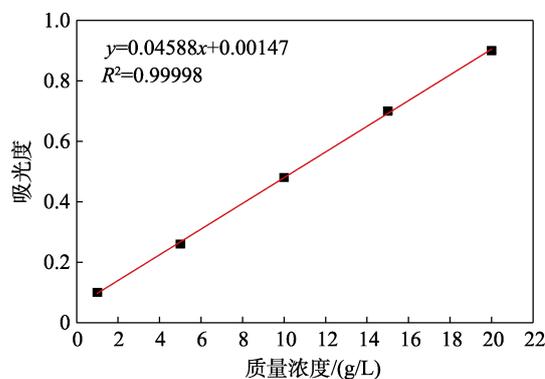


图 7 CUR 的质量浓度-吸光度标准曲线

Fig. 7 Standard curve of CUR mass concentration-absorbance

2.3.2 载药性能评价

$n(\text{CDPA}) : n(\text{LLA})=1 : 100$ 和 $n(\text{CDPA}) : n(\text{LLA})=1 : 200$ 载药胶束的载药量和包封率如表 4 所示。

的是疏水链段的含量。

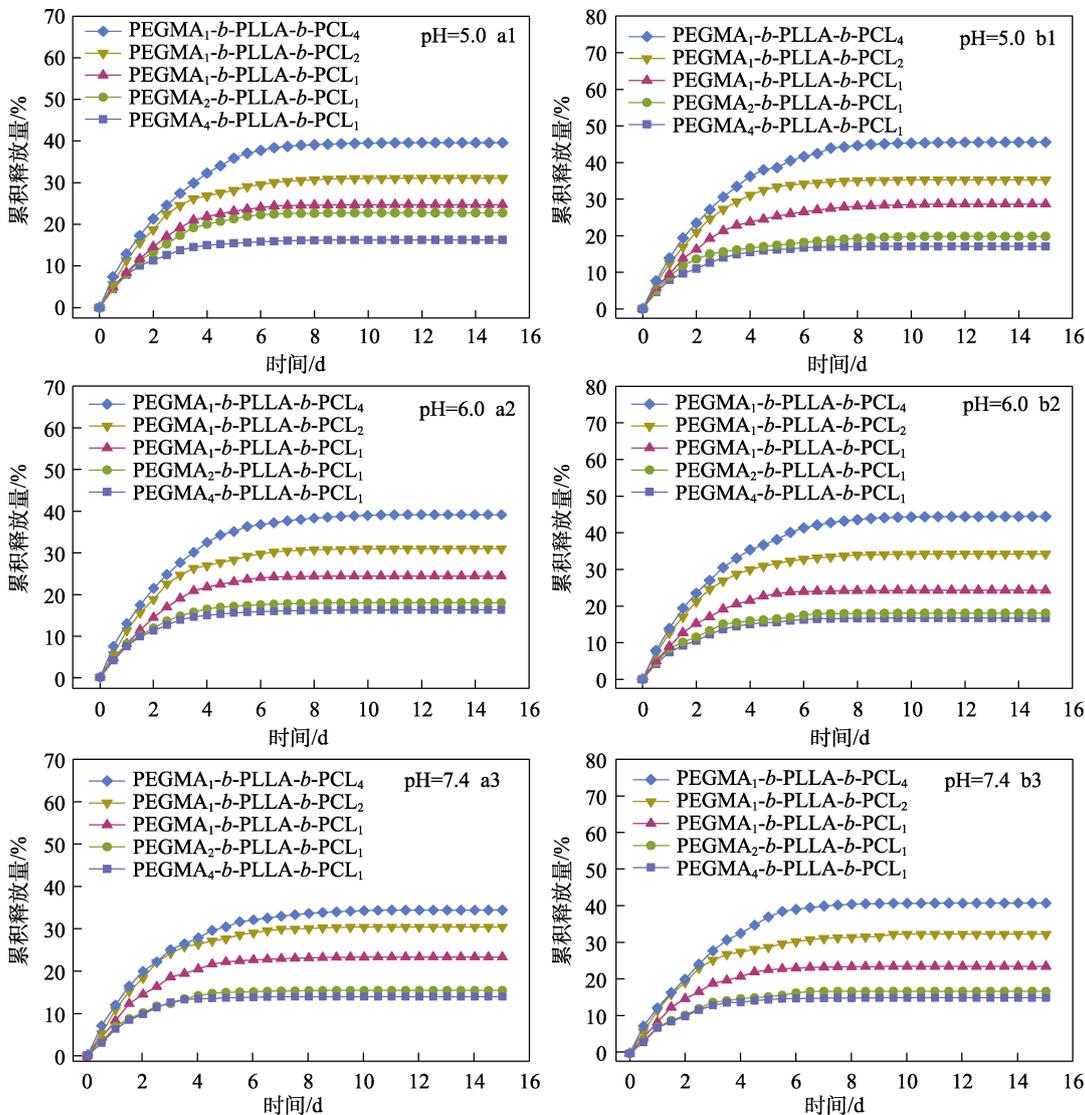
2.3.3 释药性能分析

不同聚合物在不同 pH 下的药物释放曲线如图 8 所示。

由图 8 可见, $n(\text{CDPA}) : n(\text{LLA})=1 : 100$ 时, 不同聚合物 PEGMA₄-*b*-PLLA-*b*-PCL₁、PEGMA₂-*b*-PLLA-*b*-PCL₁、PEGMA₁-*b*-PLLA-*b*-PCL₁、PEGMA₁-*b*-PLLA-*b*-PCL₂、PEGMA₁-*b*-PLLA-*b*-PCL₄ 在 $\text{pH}=5.0$ 时 15 d 的累积释放量分别为 16.25%、22.74%、24.70%、31.05%、39.61%; $\text{pH}=6.0$ 时的累积释放量分别为 16.12%、17.86%、24.19%、30.71%、38.87%; $\text{pH}=7.4$ 时累积释放量分别为 13.81%、15.30%、

23.16%、30.29%、34.30%。 $n(\text{CDPA}) : n(\text{LLA})=1 : 200$ 时, pH=5.0 时 15 d 的累积释放量分别为 17.12%、19.83%、28.64%、35.29%、45.53%; pH=6.0 时的累积释放量分别为 16.75%、18.07%、24.28%、34.22%、

44.44%; 在 pH=7.4 时的累积释放量分别为 14.92%、16.64%、23.31%、31.92%、40.22%。此外, 实验结束后对残余胶束进行药量测定, 发现残余药量与载体释药量相加等于初始投药量。



a1~a3— $n(\text{CDPA}) : n(\text{LLA})=1 : 100$; b1~b3— $n(\text{CDPA}) : n(\text{LLA})=1 : 200$

图 8 不同聚合物在不同 pH 下的药物释放曲线

Fig. 8 Drug release curves of different polymers at different pH

由图 8 还可看出, 两组聚合物在前 7 d 呈现快速增长趋势, 第 7~8 d 达到较稳定的状态, 第 8~15 d 逐渐趋于平缓并在第 15 d 完成释药。前期药物快速释放是由于载药胶束放入 PBS 缓冲液中时附着在胶束的表面或胶束核壳界面处的 CUR 纳米粒子迅速地扩散在 PBS 缓冲液中所致; 后期药物释放速率逐渐减慢可用扩散-控制机理来解释^[20], 疏水性药物 CUR 和疏水链段 PCL 之间的界面作用力大于疏水性药物和溶剂之间的作用力, 为了降低系统的能量, CUR 纳米粒子倾向于停留在 PCL 核内。另外, CUR 结构中的—OH 和 PCL 上的 C=O 键之间会形成分

子间作用力, 这种分子间作用力限制了 CUR 从胶束核内脱离, 并通过壳扩散在外界溶液中。稳定的胶束形态也能对药物起到缓释作用, 由实验结果可知, 胶束在不同 pH 的 PBS 缓冲液中稳定释放, 这说明稳定的胶束形态会为 CUR 纳米粒子提供一个稳定的疏水性环境, 以保证没有更多的 CUR 纳米粒子通过壳扩散到胶束外面的溶液中。

由胶束释药曲线可以看出, 当亲水嵌段 PEGMA 含量不变时, 随着疏水嵌段 PCL 含量的增加, 累积释放量增大, 且增幅较大; 当疏水嵌段 PCL 含量不变, 随着亲水嵌段 PEGMA 含量的增加, 累积释放

量减小且幅度较小。这是由于, 疏水链段的增加使胶束疏水内核的体积增加, 胶束中形成更多的疏水点, 从而增加了与 CUR 的接触面积, 使更多的 CUR 进入到胶束内部。此外, $n(\text{CDPA}) : n(\text{LLA}) = 1 : 200$ 的载药胶束更高效的主要原因是, 随着 $n(\text{CDPA}) : n(\text{LLA})$ 的增大, 疏水嵌段含量增加, 形成的聚合物胶束载药量增大, 药物浓度梯度增大, 扩散驱动力增加, 导致累积释放量增大。

需要注意的是, 聚合物 PEGMA-*b*-PLLA-*b*-PCL 中并无 pH 敏感键, 但从实验结果来看, 酸性条件下的累积释放量明显比中性条件下高, 原因可以从胶束和负载药物两个方面进行分析: 从胶束方面来看, 酸性条件下会发生酯的水解, 从而加速酯基的断裂, 达到促进药物释放的结果; 从负载药物方面来看, CUR 含有酚羟基, 是弱酸性药物, 与中性环境相比, 酸性环境有助于促进电离, 使药物活性增加; 酚羟基也可以与环境体系形成氢键, 使药物稳定地释放。

3 结论

(1) 利用 RAFT 法成功制备了亲疏水链段比例不同的 PEGMA-*b*-PLLA-*b*-PCL, 通过 FTIR、¹HNMR 验证了聚合物的合成, 通过 GPC 测得 $n(\text{CDPA}) : n(\text{LLA}) = 1 : 100, 1 : 200$ 时, M_n 分别为 1220~6778、1446~8782。DLS 和 SEM 对胶束粒径的表征发现直径为 28~180 nm。通过界面张力法测得共聚物具有非常低的 CMC, $n(\text{CDPA}) : n(\text{LLA}) = 1 : 200$ 时在常规条件 (pH=7.4) 下, 聚合物胶束的 CMC 为 0.62~1.46 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 且胶束性能稳定。 $n(\text{CDPA}) : n(\text{LLA}) = 1 : 200$ 时的 PEGMA₁-*b*-PLLA-*b*-PCL₄ 载药胶束载药量和包封率最高, 可达 17.3% 和 79.4% (pH=7.4)。在不同环境下, 药物释放均可在 15 d 内完成, 其中在 pH=5.0 的环境下, $n(\text{CDPA}) : n(\text{LLA}) = 1 : 200$ 时的 PEGMA₁-*b*-PLLA-*b*-PCL₄ 释放量最高, 可达 45.53%。

(2) 本研究主要解决了载药胶束不稳定、载药量较低且制备方法复杂的问题, 制得的胶束具有超低 CMC, 即使被静脉注射稀释后, 仍能保持很好的稳定性而不会被分解, 且制备工艺简单可行。

(3) CDPA 与原料 LLA 的比例、亲疏水链段的含量均会对聚合物性能产生影响。从 CDPA 与原料 LLA 的比例来看, $n(\text{CDPA}) : n(\text{LLA}) = 1 : 200$ 为聚合的最佳选择。亲疏水嵌段的含量对载体性能有很大影响, 具体表现为疏水嵌段含量越高, 分子量越大、胶束粒径越大、CMC 越低, 胶束载药量和包封率更高, 药物释放量更多。这是一种极具潜力的药物缓释载体, 可以根据实际的具体需求来设计所需

的聚合物, 通过改变 CDPA 与原料比例和亲疏水嵌段的含量来实现性能的多样性。此外, 相比于带有 pH 敏感键的药物载体, 本研究所制备载体应用面更广, 在 pH=5.0~7.4 的环境下均可使用, 适用于治疗人体内的慢性疾病。

参考文献:

- [1] WANG D (王栋), SU T (苏婷), WU Q X (吴庆喜). Self-assembly and sustained release properties of PEC-loaded microcapsules[J]. Polymer Materials Science and Engineering (高分子材料科学与工程), 2021, 37(8): 25-32.
- [2] LIU Z W, CHEN X Q, HUANG Z Q, *et al.* One-pot synthesis of amphiphilic biopolymers from oxidized alginate and self-assembly as a carrier for sustained release of hydrophobic drugs[J]. Polymers, 2022, 14(4): 694.
- [3] FENG M X (冯美西), WANG Y F (王艳芳), CHEN X Q (陈秀琼), *et al.* Synthesis and release properties of drug-loaded micro-/nanomicelles based on octyl alginate derivative[J]. Fine Chemicals (精细化工), 2019, 36(9): 1780-1786.
- [4] WU R (吴锐). Preparation of curcumin-loaded composite lipid nanoparticles and its anti-tumor efficacy[D]. Hangzhou: Zhejiang University (浙江大学), 2020.
- [5] GERA M, KUMAR R, JAIN V K, *et al.* Preparation of a novel nanocurcumin loaded drug releasing medicated patch with enhanced bioactivity against microbes[J]. Advanced Science, Engineering and Medicine, 2015, 7(6): 485-491.
- [6] LI T, EVANS A T, CHIRAVURI S, *et al.* Compact, power-efficient architectures using microvalves and microsensors, for intrathecal, insulin, and other drug delivery systems[J]. Advanced Drug Delivery Reviews, 2012, 64(14): 1639-1649.
- [7] ZHANG X X (张晓喜), PAN J (潘君), YAN H (严好), *et al.* Preparation and characteristics of amphiphilic polyethylene glycol grafted polylactic acid micelles[J]. Fine Chemicals (精细化工), 2010, 27(6): 584-588.
- [8] CLAUDIO C, SIMONE G, RAFFAELE F, *et al.* Self-assembling amphiphilic PEG ylated block copolymers obtained through RAFT polymerization for drug-delivery applications[J]. Journal of Applied Polymer Science, 2016, 133(11): 43084.
- [9] SHI M B (史明彪), ZHANG W (张文), LIU H (刘河), *et al.* Optimization of UV-Vis spectrophotometric determination of curcumin and its carrier drug methods[J]. International Journal of Pharmaceutical Research (国际药学研究杂志), 2017, 44(4): 366-368.
- [10] SAHUÂ S, KUMARIÂ K, MUDULIÂ N R, *et al.* Development of UV spectrophotometry absorption correction method for estimation of curcumin and aspirin from bulk[J]. Research Journal of Pharmacy and Technology, 2019, 12(10): 4857-4860.
- [11] WU Y, TAN M, SU Z, *et al.* In situ synthesis of PAA-*b*-PSt nano-assemblies via dispersion RAFT polymerization: Effects of PEG in the medium[J]. New Journal of Chemistry, 2018, 42(24): 19353-19356.
- [12] SUN X, LIU X, LI C, *et al.* Self-assembled micelles prepared from poly(ϵ -caprolactone)-poly(ethylene glycol) and poly(ϵ -caprolactone/glycolide)-poly(ethylene glycol) block copolymers for sustained drug delivery[J]. Journal of Applied Polymer Science, 2018, 135(9): 45732.
- [13] PANG W Q (庞维强), FAN X Z (樊学忠), ZHANG J Q (张教强), *et al.* Research progress on the agglomeration phenomenon of nanoparticles during preparation[J]. Chemical Industry and Engineering Technology (化学工业与工程技术), 2008, (3): 19-23.
- [14] SUN X K, SUN R, LI Y D, *et al.* Drug release and biocompatibility of self-assembled micelles prepared from poly(ϵ -caprolactone/glycolide)-poly(ethylene glycol) block copolymers[J]. Polymers for Advanced Technologies, 2019, 30(1): 40-50.

(下转第 2521 页)