

文章编号：(2003)03-0124-13

聚合物纳米颗粒的制备及其应用 (I)

通过聚合反应制备纳米颗粒

徐 晖，郑俊民，潘 研，周 蕾，魏兰兰

(沈阳药科大学药学院，辽宁 沈阳 110016)

摘要：目的 概述通过聚合反应制备纳米颗粒的研究进展。方法 对通过单体聚合反应制备纳米颗粒的方法、反应机理和应用进行介绍。结果和结论 聚合物纳米颗粒可以通过自组装表面活性剂的聚合反应，或者胶体体系中单体的聚合反应制备。这种纳米颗粒可用作药物传递的胶体载体。

关键词：药剂学；综述；纳米颗粒；自组织表面活性剂；胶团；囊泡；微乳

中图分类号：R94 **文献标识码：**A

纳米科学与技术在经过 20 世纪 80 年代大约 10 年的沉寂之后，伴随着一些新技术和新方法的出现，近年来，重新成为最引人瞩目的研究领域之一，其研究和应用渗透到航空、电子、医药、环保等多个学科^[1]。纳米颗粒一般指粒子尺寸在几纳米到 1 μm 范围内、由合成聚合物或天然高分子构成的亚微米级的胶体体系，或点阵、微点阵体系。纳米颗粒可以是纳米球或纳米囊的结构，纳米球是由致密的聚合物网络构成的骨架系统，活性分子可分散在整个颗粒中，而纳米囊则是具有核-壳结构的囊状系统。聚合物纳米颗粒可以包裹活性物质，使其与周围介质相隔离以避免过快降解，并能在需要时释放活性物质。另外，聚合物纳米颗粒具有良好的贮藏稳定性和生物相容性。因此，纳米颗粒在包括化学、药学、化妆品、表面涂装、农业、以及生物化学等多个领域中得到应用。

在医药领域，对纳米颗粒的研究主要集中在药物的控制释放和靶向，纳米颗粒载体能增强药效、降低药物毒性、改变药物的体内过程^[2~10]。纳米颗粒作为药物传递的载体通常需要小的单分散颗粒，尤其是对于非胃肠道给药，其生物可接受性在很大程度上取决于粒子的大小。纳米颗粒药物传递系统可以口服、局部给药、或以非胃肠道途径等多种方式给药，尤其适合作为抗肿瘤药的载体用于癌症的化疗、传递抗生素治疗细胞内感染、传递肽类和蛋白类药物、以及作为疫苗传递的佐剂。可生物降解聚合物纳米颗粒的可降解性和生物相容性使其在医药领域中日益受到重视。

虽然，纳米颗粒作为药物的载体目前仍无产品商品上市，但也应当看到，有关纳米颗粒的制备、及表面修饰等方面已取得长足进展，大量的技术困难已得到解决。今后数年，对纳米颗粒的研究将集中于以下几个方面^[11]。

a.特殊的表面修饰纳米颗粒具有较长的循环时间和被动靶向作用，在纳米颗粒上连接靶向组分如抗体、抗体片段、外源凝集素等以获得真正意义的主动靶向作用；

b.开发适合于多肽、蛋白质及寡核苷酸等活性化合物传递的纳米颗粒载体；

c.提高药物口服给药的稳定性。

采用适当的材料和制备方法，可以获得性能不同的聚合物纳米颗粒。本文将分别讨论基于单体聚合反应、利用市售聚合物（合成或天然的高分子）和利用生物大分子（尤其是蛋白质）制备聚合

收稿日期：2003-09-08

作者简介：徐晖（1972-），男（汉族），辽宁法库人，讲师，博士，主要从事缓释制剂和药用功能聚合物的研究，Tel: (024)23843711-3661，E-mail: xuhuil@mail@21cn.com。

物纳米颗粒的方法，并对纳米颗粒的修饰及其在医药领域中应用等方面的研究进展进行综述。

1 通过单体聚合反应制备纳米颗粒

表面活性剂易吸附于水/油或水/空气界面，形成胶团、囊泡、单分子层等纳米尺度的自组织结构聚集体，这些聚集体系可以作为控制纳米粒子形成的结构化中间体，利用带有可聚合基团的自组织表面活性剂 (self-organized surfactant) 的聚合反应即可获得不同性能的纳米颗粒。胶体体系 (如乳剂、微乳等) 中单体的聚合反应则是一类经典的制备聚合物纳米颗粒的方法。

1.1 自组织表面活性剂的聚合反应

1.1.1 两亲性分子的分子组装

表面活性剂是一种由亲水性基团和亲油性基团，即极性头部端基 (阴离子、阳离子、两性离子或非离子型) 和非极性基团 (1 个或 2 个长的烃链) 组成的两亲性化合物，如果烃链由可聚合的单体构成，则形成可聚合的表面活性剂。

水 / 表面活性剂体系 水性介质中，表面活性剂分子可以按其不同的浓度以多种方式自组织形成单分子层、胶团或囊泡 (图 1) [12, 13]。

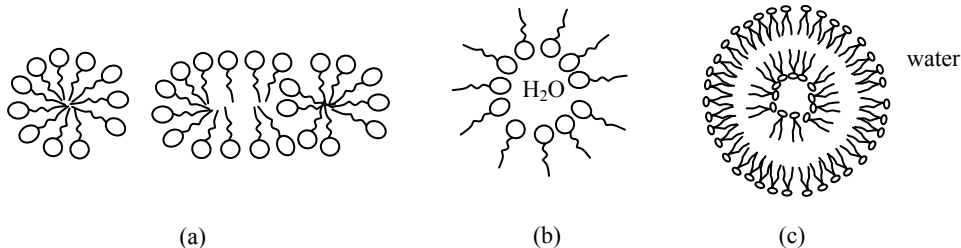


Fig. 1 Scheme of organized structures formed from surfactants in binary water/surfactant systems

(a) – Spherical or cylindrical micelles ; (b) – Reversed micelles ; (c) – Vesicle

胶团 浓度较低时，表面活性剂分子够吸附在空气 / 水界面形成单分子层，随着浓度增加并达到临界胶团浓度 (CMC)，其疏水的尾部聚集形成胶团 (图 1a)。水性溶液中，由简单的表面活性剂体系形成的典型的胶团是由类似液体的烷烃内核，及其外面包裹的亲水端基的外壳组成的。胶团处于不断生成和破坏的动态过程，与游离的表面活性剂分子之间形成特定的平衡。浓度在 CMC 附近时，胶团为球形；高于 CMC 时，可以观察到柱形或圆盘状的胶团，其大小在 2~10 nm 范围内。反相胶团：胶团能存在于非极性溶剂中，这种胶团称为反相胶团 (图 1b)，胶团中表面活性剂分子的疏水尾部直接与非极性溶剂接触。

囊泡 (vesicles) 有些两亲性材料，因为有庞大的疏水基团而不能堆砌形成闭合结构，但能够形成延展的双分子层。在一定条件时，双分子层趋于闭合并形成囊泡 (图 1c)，囊泡一般为球形。如果囊泡由许多闭合的片层状双分子层聚集则可能形成多室结构，天然或合成磷脂构成的囊泡称为脂质体。囊泡 (和脂质体) 的直径一般在 0.02~2 μm 内。形成囊泡的合成表面活性剂分子一般含有两条烃链尾和一个极性头。有些含有 1 条或 3 条脂肪链的表面活性剂，如果它们的极性头部不太大，能形成小的囊泡 [14]。目前，研究最多的是季铵盐类表面活性剂，或者磺酸基琥珀酸酯、磷酸酯、琥珀酸酯、磺酸酯、羧酸酯类表面活性剂的囊泡。囊泡中表面活性剂分子功能化后 (乙烯基、卡宾 (carbene)、氮宾 (nitrene)、丙烯酸酯、异丁烯酸、联乙炔) 则称为单体囊泡 (monomer vesicles)。表面活性剂的聚集形态与表面活性剂分子的几何形状有关，水/表面活性剂体系中，可以通过堆砌参数 (packing parameter, 或称 Israelachvili 参数), p , 预测聚集结构的类型 [12, 13] :

$$p = v/\alpha_0 l_c \quad (1)$$

式中 v 是烃链尾部的体积, α_0 是极性头部的面积, 而 l_c 是烃链尾部的长度。 $p < 1/3$ 时, 易形成球形或椭球形胶团; $1/3 < p < 1/2$ 时, 易形成柱状胶团; $1/2 < p < 1$ 时, 易形成囊泡; 而 $p > 1$ 的表面活性剂易生成反向胶团 (图 2)。

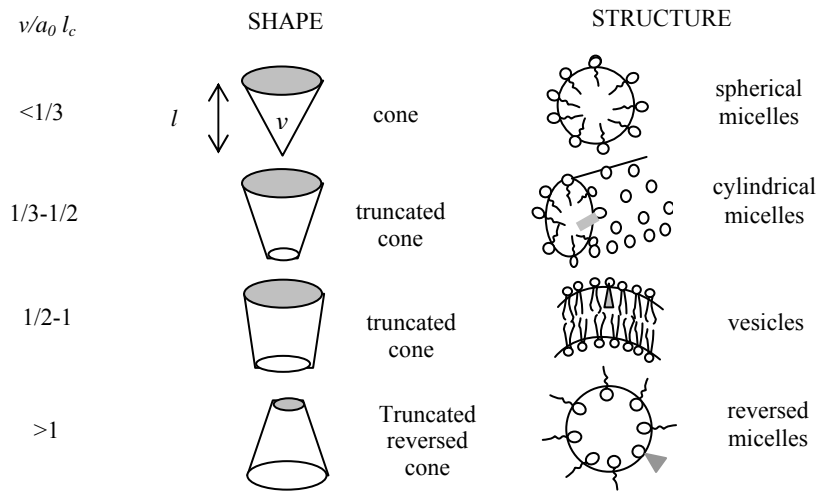


Fig. 2 Prediction of the surfactant structure according to the value of the Israelachvili parameter

虽然, 许多情况并不符合上述的规则, 但可定性地解释和推出一些规律, 例如, 对于具有单链疏水基和较大头基的分子或离子, 易形成球形胶团。

油/表面活性剂/水体系 在油/水/表面活性剂三元系统中, 两亲性分子在油-水界面自组织以保持体系的稳定, 形成乳液或微乳。

乳液 乳液是由两种不相混溶的液体构成, 其中一种液体以几微米直径的小滴均匀分散在另一种液体中形成的热力学不稳定的悬浮胶乳体系。乳化是非自发过程, 由于乳液的形成将导致界面面积急剧增加, 必须通过剧烈搅拌提供能量。乳液是否稳定, 本质上是动力学的, 即由两颗粒之间范德华力与双电层斥力的竞争作用产生的势垒所决定。

当连续相是水而分散相是油, 乳液为正向乳液或 O/W 型乳液, 或亲油-亲水乳液 (L/H)。反之, 为反向乳液, 或油包水型乳液 (W/O 或 H/L)。

微乳 (microemulsion) [13] 微乳是热力学稳定的、透明的油-水体系, 它通过表面活性剂的界面层而保持稳定, 微乳的形成是一种自发的过程。微乳的粒径一般 < 100 nm, 因此微乳体系为光学透明性。微乳能同时增溶大量的油和水, 并且具有极低的界面张力 ($\gamma \cong 0.001$ mN/m⁻¹)。

最普通的微乳的结构是水或油滴分散在连续的油相或水相中 (单体本身即可作为油)。此外, 微乳能够以双连续相 (或称微乳中相) 结构存在。微乳的特点之一是能与多相平衡共存, 微乳体系可能有三种相组成情况, 即所谓的 Winsor 相平衡。Winsor 型体系由 O/W 型微乳 (下相) 和不含表面活性剂聚集体的油相组成; Winsor 型体系由 W/O 型微乳 (上相) 和不含表面活性剂聚集体的水相组成; Winsor 型体系是双连续相微乳与不含表面活性剂聚集体的油相和水相构成的三相平衡体系 (图 3)。

虽然采用单一表面活性剂即可获得微乳, 但通常还是用采用典型的两亲性物质与弱的两亲性物质 (辅助表面活性剂, 如短链醇) 的混合体系, 以达到足够低的表面张力。微乳的分散类型取决于表面活性剂层的曲率 C_0 。一般地, 具有自动弯曲向油相的界面体系可形成 O/W 微乳体系, C_0 是正值; 反之, 则形成 W/O 体系, C_0 为负值。双连续结构微乳体系的特点是曲率接近零, 其增溶能力最

大。调节表面活性剂/辅助表面活性剂的比例，可得到不同结构的微乳。

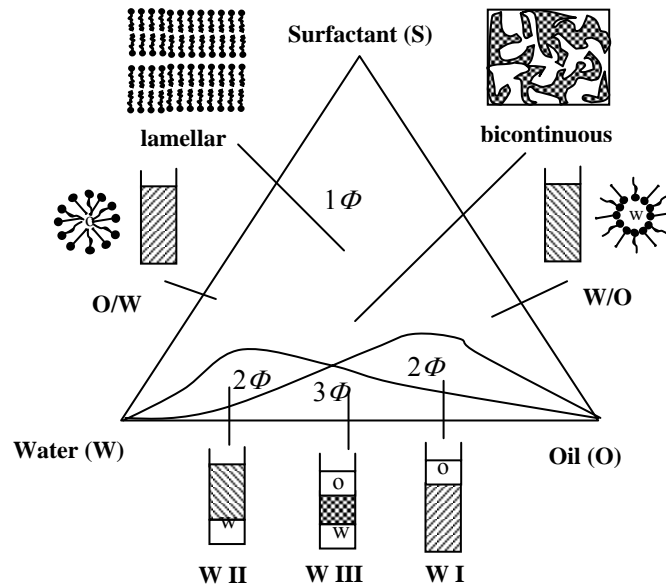


Fig. 3 Schematic representation of the phase equilibria coexisting in multicomponent systems^[12]

1.1.2 主要的聚合反应过程

由于自组装表面活性剂能够形成的胶团、囊泡、微乳等分散结构，因此，可以通过可聚合表面活性剂的聚合反应得到不同性质的纳米颗粒。

水性胶团中表面活性剂的聚合反应 表面活性剂自组装结构（如胶团、囊泡和微乳）在化妆品处方、药物传递等方面应用广泛，其应用中存在的一个最重要问题是稳定性差。针对这一问题，研究人员提出用聚合的方法来削弱动力学特征的影响，例如，可以通过可聚合的表面活性剂来实现这一目的。

关于囊泡、单分子层或多分子层的聚合反应，人们已经做了大量研究工作，相对而言，只有少量关于单体以胶团状态聚合的报道。这可能是由于囊泡的寿命更长（数星期或数月，而胶团只有 $10^{-3}\sim 1$ s），囊泡的寿命实际上比聚合反应的特征时间更长，这保证了聚合反应的拓扑化学特征（即维持囊泡最初的结构）。而胶团的寿命与聚合反应时间相比则相当短，因此，最终产物的结构与初始时有很大差别。自组装表面活性剂结构的寿命主要由烷基链的长度、温度和离子强度等参数控制，而聚合反应速率主要由可聚合基团本身的性质所决定。另外，胶团内可聚合基团的浓度、介质效应和拓扑化学效应（topochemical effect），这 3 个与胶团的形成紧密相关因素可能会对聚合反应动力学和最终聚合物的结构产生重要影响^[15]。

目前，已经合成了许多可聚合的表面活性剂，包括离子，非离子，两性离子型分子与传统的可聚合基团（丙烯酸、甲基丙烯酸、丙烯酰胺、乙烯基、烯丙基、双烯丙基等）的所有可能的组合。可聚合基团可以定位在表面活性分子的不同部位，通常靠近极性头部或疏水尾部的末端（图 4）^[12]。自由基聚合反应可由热、光化学（UV）或 射线引发。最终产物的结构和性质在很大程度上取决于可聚合表面活性剂的结构特点。

聚合反应前，一般还要借助电导、荧光强度、时间解析荧光淬灭等技术手段，确定胶团的 CMC 和聚集数（aggregation number, N_A ）。这些定量的数据对于选择适当的聚合反应条件（大于 CMC）是非常必要的，此外，从胶团的聚集数和最终产物的聚合度，能够获得有关聚合反应机理的信息。可聚合表面活性剂的 CMC 值一般与其非可聚合类似物接近^[16, 17]。末端双键的引入使 CMC 值提高到大

约 2 倍（与降低 1 个碳数等价）。对于可聚合表面活性剂的同系物，其 CMC 值随烷基链的碳数 n 不同而变化，符合以下的方程，其中 A 和 B 是 2 个常数。

$$\ln \text{CMC} = A - Bn \quad (2)。$$

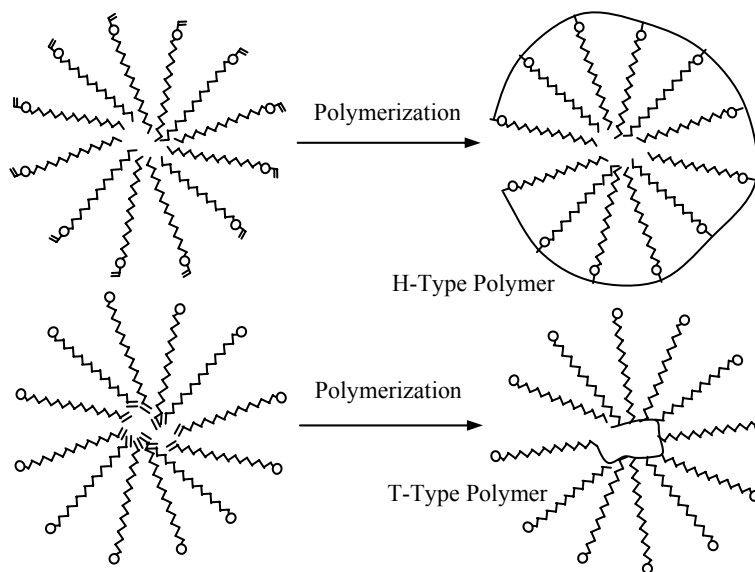


Fig. 4 Scheme of head and tail monomeric and polymeric micelles

低分子量产物的聚合度与反应前的胶团聚集数接近。而带有活性可聚合基团（丙烯酸、乙烯基、丙烯酰胺等）的表面活性剂，能在高于或低于 CMC 的浓度（胶团状态），或在非极性溶剂中（分子分散状态）聚合，聚合后得到高分子量产物。在 CMC 以上时，聚合反应速率远大于以分子状态分散的时候。

水性胶团中表面活性剂聚合反应的机理可以根据 CMC 值（烷基链长度）分为以下 2 种类型^[17]。

a. CMC 低的表面活性剂（长烷基链）通常的浓度范围内（ $0.02 \sim 0.1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ）， $C \gg \text{CMC}$ ，单体处于胶团状态，聚合反应从胶团内引发。链增长的方式依赖于链引发胶团的寿命 T_M （ T_M 是烃链长度的函数）。

通常， T_M 值较高（对于 C16 表面活性剂 $5 \times 10^{-2} \text{ s}$ ）。由于一个反应性单体加成到增长自由基所需的时间为 10^{-3} s ，在经过约 T_M 时间后，形成一个包含 20~200 个单元（构成胶团的全部单体）的低聚自由基。这一自由基使胶团稳定化，并由未成核胶团中的单体表面活性剂不断补充，持续增长形成高聚合度的产物。这一机理与乳液或微乳聚合反应机理十分类似。

如果单体的反应活性较低，则经过 T_M 后胶团内形成的低聚物自由基链很短，不能有效避免胶团分解，自由基进入水相中，导致生成低分子量聚合物。

b. CMC 高的表面活性剂（短烷基链）浓度接近 CMC（ $0.1 \sim 0.2 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ），游离的和形成胶团的表面活性剂的比例相当，因此，胶团成核与均相成核作用能有效竞争。由于 CMC 高的表面活性剂胶团的寿命非常短（C₈ 表面活性剂的 $T_M < 10^{-3} \text{ s}$ ），链增长阶段比较复杂。在胶团解离前，至多有一个单体 M 与引发剂自由基 I^0 结合形成一个自由基 IM^0 。 IM^0 在水相中继续链增长或作为形成胶团的母核。只有当 IM^0 的反应活性非常高的条件下才能形成高聚合度的产物，否则，只能得到低聚合度的产物。

聚合产物的结构也直接与表面活性剂的碳链长度有关^[16, 17]。长烷基链的离子型表面活性剂（C16）聚合后的结构与聚皂相似，即：由~50 个重复单元共价结合形成疏水微区，并通过短的聚合物链段连接组成柔性的圆柱体。短烷基链的离子型表面活性剂（C8-C12）的聚合产物的性能则与聚

电解质相似。

由共价键结合的憎水微区组成的聚皂结构对于医药学的许多应用来说极具吸引力，这方面的研究包括药物载体和控制释放、用于酶和抗体的固定化或稳定化的免疫佐剂、以及降低与聚皂结合的药物的毒性^[18]。

囊泡中表面活性剂的聚合反应^[1, 12, 19]。单体聚合形成聚合物囊泡能使相对不稳定的单体囊泡稳定化。聚合物囊泡在能量转化系统、药物的载体以及仿生反应的介质等方面具有潜在的应用前景。聚合囊泡的形成不仅要满足一定的拓扑化学条件（即，单体自组装形成单体囊泡），还需对聚合物表面活性剂超声处理、然后使适宜的成囊泡单体均聚合、或利用可聚合反离子的聚合反应形成包被保护性聚合物的囊泡。

可以采用加成聚合反应、氧化还原反应、利用两亲性氨基酸、利用紫精（Ionene）化合物、或者利用预先形成的聚合物制备聚合囊泡。

通过加成聚合反应制备囊泡 形成囊泡的单体（带有乙烯基、丙烯酸酯、甲基丙烯酸酯等官能团）加成聚合后形成聚合囊泡。单体囊泡的聚合反应可以用传统的自由基引发剂、紫外光、 γ -射线等引发。制备方法和条件不同，可以形成单层的或多层的囊泡。可聚合基团位置不同，聚合囊泡可能在分子的极性头部、中部或亲脂链的尾部相连接（见图 5）。聚合方法也对聚合产物的结构有影响。UV 辐射引发聚合使乙烯基完全失质子；而采用引发剂 AIBN，聚合反应产物中乙烯基不完全失质子，即聚合只发生在囊泡的外表面。

利用两亲性氨基酸制备囊泡 通过具有长烷基链的氨基酸的功能化反应可以获得成囊泡的分子。如果在氨基酸之间发生缩聚即可形成聚肽囊泡，囊泡相对稳定，其可生物降解性使之适用于药物传递的载体。

利用预先形成的聚合物制备囊泡 通常条件下，由单体在均相条件下制备的聚合物可形成聚合的囊泡。这种聚合物的特点是在可聚合基团和两亲性片段之间引入亲水间隔链。亲水间隔链的存在，保留了聚合囊泡的流动性，因此，膜结构具有生物膜的拟似性。

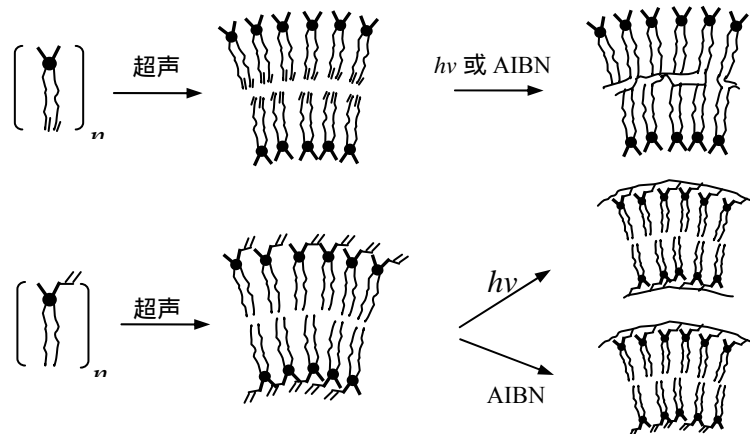


Fig. 5 Different structures of polymerized vesicles

聚合囊泡一方面保持了双分子层中两亲分子的单体性质，同时稳定性得以提高。聚合囊泡可分为 5 种类型，即：聚合主链分别位于双分子层的中心（图 6A），单分子层内或外部的脂肪链（图 6B），每个单分子层中极性头部基团（图 6C），或单分子层的脂质膜（图 6D）；第五种结构则是通过离子作用将一个脂质双分子层笼闭在两个同心聚合物单分子层之间，其尺寸为 300~600 Å（图 6E）。

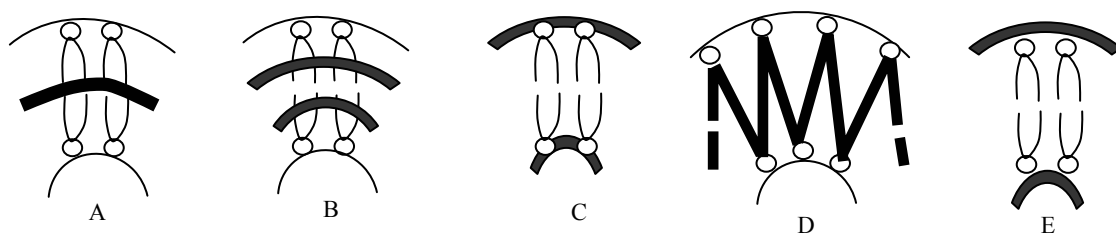


Fig. 6 Different types of polymerized vesicles according to the polymeric backbone location

聚合囊泡不仅保持其相应单体的结构，同时在乙醇中的稳定性也得到改善。无论何种表面活性剂，聚合囊泡在乙醇中都较其非聚合状态的囊泡更稳定（贮存期延长、颗粒大小稳定）。流动性则依赖于表面活性剂的自身特征，如聚丁二炔囊泡为刚性、无热致相变，而丙烯基和苯乙烯囊泡具有温度依赖的相变。

此外，用多肽或多糖（如聚赖氨酸、壳聚糖）对囊泡表面包衣，以非共价键连接的方式在囊泡周围包裹一层聚合物网络，有望进一步提高囊泡的稳定性。对于脂质体，可行的包衣方法包括。

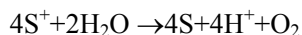
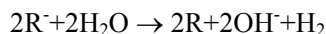
- a. 通过亲水力或离子间力使聚合物分子吸附在脂质体表面；
- b. 通过憎水锚合基团固定聚合物分子，将其嵌入磷脂骨架中；
- c. 通过成盐反应将可聚合的水溶性分子固定在脂质体表面，随后在位（*in situ*）聚合；
- d. 用带有可聚合基团的两亲性分子（可聚合基团通过一个可断裂间隔基团与两亲性分子的极性头基连接）制备脂质体，聚合反应后将可断裂的间隔基切断。

聚合囊泡的应用^[1, 12] 主要有膜的模型、药物载体和分子识别、人工光合作用、以及反应活性控制。

聚合囊泡可构成膜的模型，用于研究有关生物膜中脂质-脂质和脂质-蛋白质之间的相互作用。

聚合囊泡与非聚合囊泡相比具有高度的稳定性，是一种潜在的药物载体。实验表明，与其非聚合的对应物相比，聚合囊泡能延长分子的滞留时间。研究人员设想在聚合物囊泡中引入具有膜破坏作用的成分达到细胞特异性识别和破坏肿瘤细胞的目的。

人工光合作用的目的是以经济可行的方式实现催化光敏水解。自然的光合作用过程中，可见光被两种色素系统 PS_I 和 PS_{II} 吸收，并转变为化学能，随后用于还原二氧化碳。人工光合作用中，PS_I 和 PS_{II} 分别被简单的光敏剂 S 和电子传递体 R 所代替。一般认为，R⁻ 和 S⁺ 依据下列方式产生氢和氧：



理想条件下，S 和 R 具有从水中产生氢和氧的热力学能力。S 和 R 应能传递适宜的动能，并能阻止电子在还原产物 R 和氧化的光敏剂之间逆向转移。

囊泡可以为一些化学反应及生物化学反应提供适宜的微环境。在聚合物囊泡内，疏水性分子可分布在囊泡的碳氢化物双分子层中，或通过其长链嵌合在极性头部；亲水性、尤其是那些被囊泡内表面静电排斥的分子，可在囊泡的内水相中相对自由地运动，结合或键合到囊泡的内表面或外表面，或通过一个长的碳氢链嵌合在囊泡表面。将反应底物局限在囊泡的不同部位，可以对反应过程（催化、产物分离等）进行控制。例如，有机酯类分子可以进入囊泡并在聚合物囊泡的骨架中发生水解反应，而最终的产物则进入到本体溶液中。

1.2 胶体体系中单体的聚合反应

大多数基于胶体中单体聚合反应制备纳米粒子的方法都与高分子化学中胶乳的制备方法有一定联系，常用的聚合方法包括乳液聚合、微乳聚合、囊泡中单体的聚合反应和界面聚合反应。其中，乳液聚合是最普遍的聚合方法之一，乳液聚合能得到纳米球或胶乳。

1.2.1 乳液聚合

水包油型乳液聚合 典型的自由基乳液聚合反应，初始时反应体系由水、单体、乳化剂和引发剂组成，大多数单体存在于大的液滴中，剩余的单体，部分溶解于胶团内、部分溶解在水中。一般认为，聚合反应在水中引发，因此，单体在水中的溶解度越大，引发效率越高。

早在1947年，Harkins即对乳液聚合进行过系统的描述，Harkins模型用于水溶性极低的单体和高表面活性剂浓度($>CMC$)的条件。随后出现的更加量化的模型，使胶团成核理论逐渐完善。均相成核机理主要应用于水溶性较高的单体(如丙烯腈、甲基丙烯酸甲酯)和低表面活性剂浓度($>CMC$)的条件。均相成核过程首先是水相中形成可溶性的低聚物自由基，低聚物自由基一旦达到临界体积，即变为水不溶性的并发生凝聚。凝聚的粒子通过吸附表面活性剂而稳定并形成初级粒子，这些颗粒通过单体增殖而长大。初级粒子也可能通过聚集，或者通过捕获低聚物而胀大，这一过程则限制了最终的粒子数。颗粒的数目及其粒径分布取决于一些对胶体稳定性有影响的参数，表面活性剂的性质和浓度、以及表面电荷密度是非常关键的参数。

凝固成核理论是均相成核理论的扩展。首先，假设通过沉淀形成前体颗粒($d=6\text{ nm}$)，这是一种不稳定的胶体。由于前体颗粒中增溶的单体少，前体颗粒以逐渐降低的速度聚合、长大。第二步是前体粒子凝聚而形成“成熟”颗粒，这一过程持续到胶体稳定。前体颗粒以凝聚途径长大的速率要快于通过链增长的途径。

采用水包油乳液聚合反应可以合成多种用于药物控制释放纳米颗粒，如聚烷基腈基丙烯酸酯纳米颗粒、聚甲基丙烯酸甲酯纳米球等^[20]。

腈基丙烯酸酯优于其它丙烯酸衍生物的特点在于其聚合反应过程及其生物降解性。烷基腈基丙烯酸酯的聚合反应为阴离子聚合，反应过程不需能量输入。纳米颗粒的内部结构由致密的聚合物网络构成，通过表面溶蚀降解，非常适合于作为药物的载体。提高反应介质中表面活性剂的浓度，可将纳米颗粒的粒径降低到 $\sim 30\text{ nm}$ ，这种纳米球多用于癌症和细胞内感染的治疗。

其它以水包油型乳液聚合合法合成的纳米球包括：以自由基乳液聚合反应制备的聚甲基丙烯酸甲酯纳米球(作为疫苗的佐剂)；化学或 γ -辐射引发聚合得到的丙烯酸共聚物纳米球(甲基丙烯酸甲酯、丙烯酰胺等)；以及聚苯乙烯、聚乙烯基吡咯烷酮纳米颗粒等。

油包水型乳液聚合 油包水型(或反向)乳液聚合反应与水包油型乳液聚合反应的不同点似乎只是在于在反应中以油代替水，憎水单体被亲水单体的水溶液代替。事实上，油包水型乳液聚合反应并不是水包油型乳液聚合反应的简单复制。由于后者的连续相仅限于水，颗粒可通过静电作用或空间效应而稳定化；而前者的稳定性主要依赖空间效应。油包水型乳液聚合在最近得到重视的原因之一是，这种方法能够以较高的反应速率获得高分子量的聚合物。然而，尽管有大量有关油包水型乳液聚合制备的水溶性聚合物的专利，但有关的基础研究很少，目前还没有对这一体系的反应动力学机理的完整和系统的理论。

油包水型乳液聚合反应过程为：亲水性单体(通常为水溶液)借助于油包水型乳化剂乳化分散在连续的油性介质中；用油性或水溶性的引发剂引发聚合。聚合反应的产物为聚合物水溶液的细分散体，与固体粉末聚合物相比(加入水中后形成凝胶或聚集物)，聚合物颗粒能迅速溶解^[12, 13]。这类高粘度的聚合溶剂可应用于水处理、胶体悬浮液的絮凝、三次采油等。

聚烷基腈基丙烯酸酯纳米球也可由反向乳液聚合方法制备。需要注意的是，与正相乳化聚合反

应相比,由于反应中大量使用的表面活性剂和有机溶剂,限制了在药学和生物学领域中的应用。

1.2.2 微乳聚合

乳液聚合反应在过去 50 年间已进行了广泛的研究,与之相比,微乳聚合反应的概念是在八十年代出现的,但从此以后,这个领域得以迅速发展。微乳具有一些独特的性质,如:a. 总界面面积大 ($\sim 100 \text{ m}^2 \cdot \text{mL}^{-1}$); b. 溶液澄清及热力学稳定; c. 粒径小 ($\sim 10^{-2} \mu\text{m}$); d. 结构多样性,所形成的独特的微环境能够用来获得具有特殊性能的材料。

水包油型微乳中的聚合反应^[1, 12] 多数关于 o/w 微乳聚合的研究都是苯乙烯、甲基丙烯酸甲酯及其衍生物的自由基聚合,该反应可由热、光化学或 γ -射线辐射引发。

反应体系中,单体量多数情况时限制在总量的 5~10 wt%,表面活性剂的量与之相当或更高。然而,有些发表的研究中,其处方不符合上述限制条件。例如,表面活性剂的浓度 2 wt%,这种情况下,单体量通常也非常低 (< 2 wt%),该体系应当被认为是胶团溶液而非真正的微乳。通过细致的处方研究,可以获得固含量~10 wt%的微胶乳,而且只以较低浓度表面活性剂稳定,过量的表面活性剂通过透析除去。

油包水型微乳中的聚合反应^[12, 21, 22] 油包水型微乳的处方与水包油微乳有明显区别,后者所得到的胶乳颗粒由本体状态的聚合物构成。而油包水型微乳中,水溶性单体必须首先溶解在水中(通常质量比为 1:1),因此,反向微胶乳是由分散在连续有机相中的水溶胀的聚合物颗粒构成的。

研究最多的是丙烯酰胺在 Aerosol OT (1-4-双-(2-乙基己基)磺基琥珀酸钠反向胶团中的聚合,一般以甲苯,苯,癸烷或庚烷为油相。与水包油微乳的聚合反应相比,AOT 反向微乳聚合的特点是表面活性剂与单体的比例高 (~ 2.5)。单体丙烯酰胺同时具有辅助表面活性剂作用,因此,在很宽的浓度范围内均能形成微乳。

双连续结构中的聚合反应^[12, 13] 双连续相结构微乳同样可以进行聚合反应。向非离子表面活性剂稳定的微乳中加入离子型单体(如丙烯酰胺)或电解质可以诱发球型结构向双连续结构过渡,单体具有两方面的作用:作为辅助表面活性剂,提高界面的柔性和流动性,有利于双连续相微乳的形成;作为电解质,降低非离子表面活性剂中乙氧基化部分在水中的溶解度(盐析作用),使其不断通过双连续相向油相转移。而相应的不含单体的体系不具有双连续相的特征。

双连续相结构的可聚合微乳体系中,单体含量可高达 25 wt%,单体溶解于等量的水和 5-7 wt% 的表面活性剂。但是,聚合反应后并不能保留最初的双连续结构,最终的体系为透明度极好的液状、稳定微胶乳。准弹性光散射(QELS)和 TEM 实验观察到,微胶乳是由水溶胀的球形聚合物颗粒组成,粒径分布很窄。而反相乳液聚合形成的是粒径分布宽和不稳定的胶乳。

聚合反应后结构的改变可能与下列因素有关:

- 微乳的界面柔软、易波动,因此易变形;
- 界面层单体消耗(辅助表面活性剂效应),使膜的弯曲能改变。

球状微乳聚合反应机理^[12] 球状微乳聚合反应体系中,单体分数低(百分之几),而表面活性剂的用量比乳液中大得多(微乳的单体/表面活性剂质量比为 0.3~1 左右,乳液中为 30~60)。微乳聚合体系的初始结构与乳液聚合也不同,球状微乳中单体溶解在一系列的相同大小的溶胀胶团中($d=5\sim 10 \text{ nm}$)。上述特点以及微乳的动力学特征是造成乳液与微乳聚合反应机理不同的根源。对于 W/O 或 O/W 微乳聚合,目前普遍接受的是聚合过程中连续颗粒成核机理,其依据是:a. 最终胶乳颗粒($d=20\sim 40 \text{ nm}$)比初始的单体溶胀胶团大;b. 每一颗粒中聚合链数目 n_p 低,(极限条件下为 1)。聚合过程中,成核颗粒逐渐增长,单体由未成核的单体贮库液滴中通过连续相扩散或液滴间的“粘性”碰撞提供(图 7)。由于体系中表面活性剂的含量高,反应混合物中始终存在小的胶团,

这些胶团与成核聚合物颗粒相比有高的界面面积，更容易捕获有机相中产生的初级自由基。因此，平均下来每个颗粒内只能进入一次自由基。然而，在任意时刻并不是所有颗粒都具有反应活性并能够发生反应。

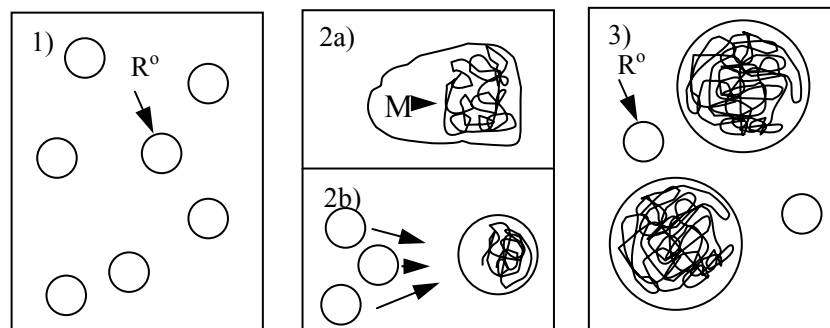


Fig. 7 Mechanism of microemulsion polymerization

1) – Before polymerization: monomer swollen micelles ($d=5\sim 10$ nm); 2) – Polymer particle growth (a – by collisions between particles; b – by monomer diffusion through the continuous phase); 3) – End of polymerization

产物的特征及其应用^[1, 12] 微乳聚合所形成的颗粒状胶乳或聚合物的特征与处方组成密切相关。实践中，反应体系组成的选择取决于最终的目的是为了获得特殊聚合物还是小的胶乳颗粒。一般情况下，o/w 体系的应用主要是利用胶乳的颗粒性质，w/o 体系主要用来制备高分子量的水溶性聚合物。

微乳聚合得到的聚合物分子量较高，通常分子量在 $10^6\sim 10^7$ 范围内。虽然，微乳聚合反应得到的胶乳颗粒的直径明显大于初始的微乳液滴，但其粒径仍远低于乳液聚合的颗粒。球形微乳 (W/O 型或 O/W 型) 聚合得到的胶乳颗粒直径大约为 20~60 nm。而双连续结构微乳，由于单体含量更高 (~25%)，粒径更大 (50~150 nm 左右)，粒径的多分散指数 d_w/d_n 1.05~1.15。由于表面活性剂/单体的比例越高，颗粒越小，因此，高固体含量和粒径小的颗粒无法同时获得。

微乳巨大的内表面很容易通过简单的共聚反应进行修饰或功能化，例如苯乙烯与带有 -OH、-SO₃H、-COOH 等功能基团的可聚合表面活性剂的共聚反应。

微胶乳以及基于微乳的技术在生物医学和药学中的应用非常引人注目。微乳状液可以使水溶性或亲水性物质，如药物和酶，增溶在有机溶剂中，所得到的产品具有均匀性和热力学稳定性。传统的乳液聚合得到的胶乳已经用于免疫分析、蛋白吸附、酶和抗体的包埋、以及药物传递系统中的控制释放。具有稳定尺寸 (20~30 nm) 的微胶乳的性能要优于普通的胶乳。聚烷基氰基丙烯酸酯外科治疗中作为生物可降解组织粘合剂，或以颗粒的形式包埋药物和使药物分子稳定化。这种类型的聚合反应可望在水相中包囊亲水性药物。以聚丙烯酰胺微胶乳用于大鼠垂体细胞的微囊化。这种新的微囊化法无毒性，由于能阻滞体外抗体的穿透，这种微囊活细胞的包裹方面具有一定的价值。

对于在医药学中的应用，还必须考虑到最终产品中残留的表面活性剂可能带来毒性。可以考虑采用卵磷脂和胆酸钠的表面活性剂混合物来制备球状微乳。纯的卵磷脂能形成双分子层结构或脂质体；胆酸钠的主要作用是增加界面层的曲率及柔性，使容易形成小的液滴。表面活性剂混合物的组成和浓度不同，最终的微胶乳颗粒的大小约为 22~40 nm。

1.2.3 囊泡中单体的聚合反应

亲水性单体 亲水性单体或亲脂单体均能在囊泡中发生聚合反应，研究最深入的亲水性单体是丙烯酰胺。由于它能溶于水，聚合反应可发生在连续水相中或囊泡相中。未被囊泡包裹的单体溶液通过凝胶渗透色谱法分离，然后可采用 UV 辐射引发囊泡内单体的聚合。聚合物颗粒的大小由含

有单体溶液的囊泡决定(大约为~650 nm),聚合反应基本不影响颗粒的大小和外观^[23]。

有利于在生物医学领域的应用,包括新型的药物控制释放体系的开发。含有交联聚合物骨架的囊泡也可以作为真核细胞的细胞基质模型。

憎水性单体 由于其亲脂性质,憎水单体更易嵌入囊泡的双分子层中,因此不需要分离步骤。囊泡中憎水单体的聚合反应主要是异癸烷基丙烯酸酯^[24, 25]。

在表面活性剂双-2-乙基己基磷酸钠囊泡中可以使对异癸烷基丙烯酸酯聚合,获得具有特殊包囊特性的柔性粒子。这种单体具有以下的特点:a. 疏水性,易于分布在囊泡的双分子层中;b. 其分支的短链与表面活性剂类似,能够与囊泡结构相互作用;c. 玻璃转化温度(T_g)低于室温,具有柔性结构。可以想象,这种纳米颗粒容易获得较高的包封率和良好的控制释放性能。

囊泡中异癸烷基丙烯酸酯的聚合可以用 AIBN 或过硫酸钾(KPS)热引发,AIBN 引发的聚合反应速度快于 KPS。与未发生聚合反应的囊泡相比,粒子大小保持不变。聚合反应动力学研究表明,水溶性或油溶性的引发剂均可以获得较高的聚合反应速率和转化率,反应动力学对单体浓度为一级,对引发剂浓度为 0.5 级。由于聚合过程是发生在双分子层内,最终形成中空的结构。通过电子显微镜观察可验证形成了含有聚合物的囊泡。

令人遗憾的是,由于单体选择的困难、以及表面活性剂无法完全除去,目前这类结构的纳米颗粒无法作为药物制剂和化妆品中活性成分的良好载体,而只是作为涂料中染料和蜡的贮库应用。

1.2.4 界面聚合反应

纳米囊的结构适于包裹亲脂性物质,其应用涉及药物、化妆品等领域中的胶体载体。文献报道了采用界面聚合反应获得聚烷基氰基丙烯酸酯或聚乳酸纳米囊的方法^[26, 27],常用的油性材料有苯甲酸苄酯、油酸乙酯、和碘化油等。与乳液聚合反应制备的聚烷基氰基丙烯酸酯纳米球相比,界面聚合反应生成的纳米囊具有以下特征:聚合度高、纳米囊内存在充满油的空间、粒子较大(200~300 nm)。纳米囊的制备过程如下:将有机相(包括单体的乙醇溶液、油性内核材料、亲脂性药物以及表面活性剂——一般为大豆磷脂,也可不含表面活性剂)与水相(水相的体积是有机相的二倍,其中可加入非离子型表面活性剂以防止聚集)混合;搅拌两相直至形成乳白色的混合物,除去有机溶剂后将最终得到的溶液重新悬浮在生理缓冲液中。

理论上,只要单体在分散于水相中的油滴表面发生界面聚合反应即可形成纳米囊。然而,一个简单的含有烷基氰基丙烯酸酯单体的乳液体系并不足以形成纳米囊,而是由于单体与油相的亲合性,导致在油滴中可能产生本体聚合,形成油均匀分布在聚合物网络中的纳米球。因此,在纳米囊的形成过程中需要一个动力学过程使单体转运至少油/水界面,这一转运过程可通过共溶剂(一般为乙醇)从有机相向水相的扩散作用实现。共溶剂应当为单体和油的溶剂,而且能与水混溶。例如,将含有异丁基氰基丙烯酸酯、乙醇的有机相缓慢注入含有表面活性剂的水相中,乙醇扩散到水中形成 O/W 乳液,异丁基氰基丙烯酸酯与水接触并在界面聚合形成纳米囊的壳。对于纳米囊的形成,乙醇的扩散至关重要,甚至对聚合物的分子量也有一定的影响。

参考文献:

- [1] Fendler JH. Membrane-mimetic approach to advanced materials (尖端材料的膜模拟)[M]. Jiang L(江龙), Ye XL(叶锡麟), Ji SX(季素雪), *et al* [译]. 北京: 科学出版社, 1999. 54-68.
- [2] Kataoka K, Harada A, Nagasaki K. Block copolymer micelles for drug delivery: design, characterization and biological significance [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2001, 47: 113-131.

- [3] Torchilin VP. Structure and design of polymeric surfactant-based drug delivery systems [J]. *J Control Release*, 2001, 73 (2-3): 137-172.
- [4] Lemieux P, Vinogradov SV, Gebhart CL, *et al.* Block and graft copolymers and NanogelTM copolymer networks for DNA delivery into cell [J]. *J Drug Targeting*, 2000, 8 (2): 91-105.
- [5] Jung PDT, Breitenbach A, Kissel T. Sulfobutylated poly(vinylalcohol)-graft-poly(lactide-co-glycolide) facilitate the preparation of small negatively charged biodegradable nanospheres for protein delivery [J]. *J Control Release*, 2000, 67 (2-3): 157-169.
- [6] Pan Y(潘研), Zheng JM(郑俊民), Tang X(唐星), *et al.* (可生物降解聚合物纳米粒的研究进展) [J]. *Chin Pharm J (中国药学杂志)*, 2002, 37 (12): 890-893.
- [7] Allemann E, Gurny R, Doelker E. Preparation of aqueous polymeric nanodispersions by a reversible salting-out process: influence of process parameters on particle size [J]. *Int J Pharm*, 1992, 87 (1-3): 274-281.
- [8] Ibrahim H, Bindschaedler C, Doelker E, *et al.* Aqueous nanodispersions prepared by a salting-out process [J]. *Int J Pharm*, 1992, 87 (1-3): 239-246.
- [9] Schroeder U, Sommerfeld P, Ulrich MS, *et al.* Nanoparticle technology for delivery of drugs across the blood brain barrier [J]. *J Pharm Sci*, 1998, 87 (11): 1305-1307.
- [10] Roy K, Mao HR, Huang SK, *et al.* Oral gene delivery with chitosan DNA nanoparticles generates immunologic protection in a murine model of peanut allergy [J]. *Nat Med*, 1999, 5 (4): 387-391.
- [11] Allémann E. Polymeric nanoparticles-Past, Present and Future. International Symposium on advanced drug delivery. Paris, 2000.
- [12] Naiwa HS. Handbook of Nanostructured Material and Nanotechnology: Vol 5 [M]. Australia: Academic Press, 2000. 577-604.
- [13] 朱步瑶, 赵振国. 界面化学基础 [M]. 北京: 化学工业出版社, 1996. 84-166.
- [14] Wakita MA, Edwards KA, Regen SL. Use of a polymeric counterion to induce bilayer formation from a single-chain surfactant [J]. *J Am Chem Soc*, 1988, 110 (15): 5221-5222.
- [15] Paleos CM, Malliaris A. Polymerization of micelle-forming surfactants [J]. *J Macromol Sci Rev Macromol Chem Phys*, 1988, C28 (3-4): 403-419.
- [16] Cochin D, Zana R, Candau F. Photopolymerization of micelle-forming monomers. 1. Characterization of the systems before and after polymerization [J]. *Macromolecules*, 1993, 26 (21): 5755-5764.
- [17] Cochin D, Zana R, Candau F. Photopolymerization of micelle-forming monomers. 2. Kinetics study and mechanism [J]. *Macromolecules*, 1993, 26(21): 5765-5771.
- [18] Laschewsky A. Molecular concepts, self-organization and properties of polysoaps [J]. *Adv Polym Sci*, 1995, 124: 1-86.
- [19] Fendler JH. Polymerized surfactant vesicles: Novel membrane mimetic system [J]. *Science*, 1983, 223: 888-894.
- [20] Seijo B, Fattal E, Roblot-Trenpel, L, *et al.* Design of nanoparticles of less than 50 nm diameters: preparation, characterization and drug loading [J]. *Int J Pharm*, 1990, 62 (1): 1-7.
- [21] Barton J, Tino J, Hlouskova Z, *et al.* Effect of percolation on free radical polymerization of acrylamide in inverse microemulsion [J]. *Polym Int*, 1994, 34 (1): 89-96.
- [22] Candau F, Leong YS, Pouyet G, *et al.* Enzyme immobilization in nanoarticles produced by inverse microemulsion polymerization [J]. *J Colloid Interface Sci*, 1994, 168 (1): 222-228.
- [23] Torchilin VP, Klibanov AI, Ivanov NN. Polymerization of liposome-encapsulated hydrophilic monomers [J]. *Makromol Chem Rapid Commun*, 1987, 8 (9): 457-460.
- [24] Poulain N, Nakache E, Pina A, *et al.* Nanoparticles from vesicle polymerization characterization and kinetic study [J]. *J Polym Sci, Part A: Polym Chem*, 1996, 34 (5): 729-737.
- [25] Poulain N, Nakache E. Nanoparticles from vesicle polymerization. II. Evaluation of encapsulation capacity [J]. *J Polym Sci, Part A: Polym Chem*, 1998, 36 (20): 3035-3042.
- [26] Al Khouri Fallouh N, Roblot-Treupel I, Fessi H. Polyalkyl cyanoacrylate nanocapsules [J]. *Int J Pharm*, 1986, 28 (2-3): 216-218.
- [27] Guise V, Drouuin J-Y, Benoit J, *et al.* Effect on cerebral blood flow of orally administered indomethacin loaded poly(isobutylcyanoacrylate) and poly(DL-lactide) nanocapsules [J]. *J Pharm Pharmacol*, 1990, 42 (8): 558-561.

Preparation and application of polymer nanoparticles (I) Nanoparticles obtained through a polymerization reaction

XU Hui, ZHENG Jun-min, PAN Yan, ZHOU Lei, WEI Lan-lan

(School of Pharmacy, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China)

Abstract: Objective To summarize the recent advances on polymeric nanoparticles. **Methods** The methods and mechanisms of obtaining nanoparticles through a polymerization reaction were discussed in detail. **Results and Conclusions** Polymeric nanoparticles can be prepared by polymerization of self-organized surfactant assemblies, or by polymerization of the monomer in colloids. Such nanoparticles may be used as colloidal carriers for drug delivery.

Key words: pharmaceuticals; application; review; nanoparticle; self-organized surfactant; micelle; vesicle; microemulsion