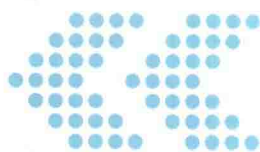


Design, Synthesis and
Properties of Polymer
with Novel Morphology



新颖形态高分子材料的设计、合成与性能

■ 于清波 李宪华 著



國防工業出版社

National Defense Industry Press

新颖形态高分子材料的设计、合成与性能

Design, Synthesis and Properties of
Polymer with Novel Morphology

于清波 李宪华 著

国防工业出版社

· 北京 ·

图书在版编目(CIP)数据

新颖形态高分子材料的设计、合成与性能 / 于清波,
李宪华著. —北京:国防工业出版社, 2016. 1

ISBN 978 - 7 - 118 - 10535 - 3

I. ①新... II. ①于... ②李... III. ④高分子材料
IV. ①TB324

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2015)第 308607 号

※

国防工业出版社出版发行

(北京市海淀区紫竹院南路 23 号 邮政编码 100048)

北京嘉恒彩色印刷有限责任公司

新华书店经售

*

开本 880 × 1230 1/32 印张 4 $\frac{3}{4}$ 字数 111 千字

2016 年 1 月第 1 版第 1 次印刷 印数 1—2000 册 定价 45.00 元

(本书如有印装错误,我社负责调换)

国防书店:(010)88540777

发行邮购:(010)88540776

发行传真:(010)88540755

发行业务:(010)88540717

前言

目前,世界正进入一个新的发展阶段,人类为解决生命科学、生产高度发展以及人类生活高度现代化所带来的资源、能源、粮食和环境等问题,更需发展高技术。合理设计新颖形态功能高分子材料以满足新需求已经成为一种发展趋势。本书出于上述思想,以新颖形态高分子材料的设计、合成及其在环境、医药等领域的应用研究为主线,通过设计合理的材料微观结构,在调控动力学和热力学基础上制备各类新颖形态的高分子材料,研究其形态与性能的内在关系。

2010年9月,作者在安徽大学化学化工学院攻读博士学位,师从沈玉华教授,2013年6月毕业,就职于安徽理工大学。本书主要汇集了作者在攻读博士学位期间与毕业后工作期间所做的研究成果。本书第1章主要系统地总结、评述了特殊形态功能高分子材料的设计、制备及其相关应用进展;第2章研究了空核/孔状聚砷微球的制备与应用,并研究了乳化剂类型、反应温度、乳液类型等实验参数对多孔聚砷微球形态控制的影响,进而对其油水分离性能的影响;第3、4章设计合成了两种光控释药的交联胶束载体(葡聚糖—血红素,聚乙烯醇—血红素),用于化疗药物5-氟尿嘧啶的装载和光控释放,以及与光动力学疗法的协同抗肿瘤作用;第5章利用表面活性剂既可以作为聚合物结晶的成核剂,又可以在聚合反应过程中充当乳化剂的特性,合成了有序结构的晶态聚丙烯酸微凝胶;第6、7章利用简单有效的制备方法合成了特殊结构石墨型氮化碳(孔状、聚苯胺纳米棒植入石墨型氮化碳层间的复合材料)光催化剂。

本书的研究工作是在国家自然科学基金项目(21401001)、中国博士后基金(2015M571913)、绿色高分子材料安徽省重点实验室开

放课题和安徽大学现代生物制造协同创新中心开放课题资助下才得以完成。在此,作者对国家自然科学基金委、中国博士后基金委和安徽大学重点实验室、现代生物制造协同创新中心表示衷心的感谢。

本书第1章~第7章由于清波撰写,李宪华对本书提出了一些意见与建议,并对本书做了相关编辑工作。本书的研究与出版工作得到了许多人的帮助与支持。在此感谢我的导师沈玉华和谢安健教授在学术上给予的指导、帮助和鼓励;感谢安徽大学王翠平、陶玉伦博士在实验方面的无私帮助与支持。

由于本书中涉及的新颖形态高分子材料的设计、合成及其在环境、医药等领域的应用研究还不是很成熟,本书的出版希望能为读者们起到一个抛砖引玉的作用。

限于作者水平,书中难免存在不妥和疏漏之处,敬请读者批评指正。

作者

2015年7月

目录

第1章 绪论	1
1.1 引言	1
1.2 聚合物微纳米粒子的制备	2
1.2.1 聚合物胶束的制备	3
1.2.2 聚合物空心微球的制备	8
1.3 聚合物晶态材料的制备	11
1.4 多孔聚合物材料的制备	15
1.5 新结构材料在环境、医药领域的应用	15
1.5.1 在环境领域的应用	15
1.5.2 在医药领域的应用	16
1.6 聚合物晶态材料的应用	18
1.7 本书主要内容	18
参考文献	20
第2章 孔状聚砒微球的制备及其在油水分离 方面的应用	29
2.1 引言	29
2.2 实验部分	30
2.2.1 试剂	30
2.2.2 孔状聚砒微球的制备	30
2.2.3 聚砒微球在油水分离方面的应用	31
2.2.4 产品表征	31
2.3 结果与讨论	32
2.3.1 聚砒微球的表征	32

2.3.2	聚砒微球的疏水亲油性能	36
2.3.3	聚砒微球在油水分离方面的应用	39
2.4	本章小结	41
	参考文献	41
第3章 葡聚糖-血红蛋白衍生物的光敏感交联胶束药物载体		
	制备及其多重抗癌作用	44
3.1	引言	44
3.2	实验部分	46
3.2.1	实验材料与仪器	46
3.2.2	葡聚糖-血红蛋白衍生物(Dex-H)的合成	47
3.2.3	Dex-H 胶束的制备和表征	48
3.2.4	Dex-H 胶束的交联和解交联	49
3.2.5	交联胶束和未交联胶束的稳定性	49
3.2.6	Dex-H 载药胶束的制备及其体外 药物释放	49
3.2.7	细胞实验	51
3.3	结果与讨论	52
3.3.1	血红蛋白的光敏性	52
3.3.2	Dex-H 的表征	53
3.3.3	交联和未交联的 Dex-H 胶束的表征	54
3.3.4	交联和未交联的葡聚糖衍生物胶束的 稳定性	56
3.3.5	交联的葡聚糖-血红蛋白胶束的降解性能	57
3.3.6	药物释放	58
3.3.7	交联胶束的生物相容性分析	60
3.3.8	载药胶束对 Hela 细胞毒性的影响	61
3.3.9	荧光显微成像对抗肿瘤效果分析	62
3.4	本章小结	63
	参考文献	63

第 4 章	聚乙烯醇衍生物药物载体的设计合成及其 5-氟尿嘧啶的光触发释放	66
4.1	引言	66
4.2	实验部分	67
4.2.1	试剂与仪器	67
4.2.2	聚乙烯醇-血红素衍生物(PVA-H)的合成 ...	68
4.2.3	PVA-H 胶束的制备和表征	69
4.2.4	PVA-H 胶束的交联和解交联	70
4.2.5	交联胶束和未交联胶束的稳定性	70
4.2.6	PVA-H 载药胶束的制备及其体外 药物释放	70
4.2.7	细胞实验	72
4.3	结果与讨论	73
4.3.1	PVA-H 的表征	73
4.3.2	交联和未交联 PVA-H 胶束的表征	74
4.3.3	交联和未交联聚乙烯醇衍生物胶束的 稳定性	76
4.3.4	交联聚乙烯醇衍生物胶束的降解	77
4.3.5	药物释放	78
4.3.6	交联胶束的生物相容性分析	79
4.3.7	载药胶束对 Hela 细胞毒性的影响	81
4.3.8	荧光显微成像对抗肿瘤效果分析	81
4.4	本章小结	82
	参考文献	83
第 5 章	晶态聚丙烯酸微凝胶制备及表征	86
5.1	引言	86
5.2	实验部分	87
5.2.1	试剂	87
5.2.2	晶态聚丙烯酸微凝胶的合成	88

5.2.3	产品的表征	88
5.3	结果与讨论	89
5.3.1	晶态聚丙烯酸微凝胶的合成	89
5.3.2	反应条件对晶态聚丙烯酸微凝胶形成的影响	91
5.3.3	后处理条件对晶态聚丙烯酸微凝胶形成的影响	93
5.3.4	乳化剂类型对晶态聚丙烯酸微凝胶形成的影响	95
5.3.5	结晶性对聚丙烯酸微凝胶性能的影响	96
5.4	本章小结	96
	参考文献	97
第6章	非模板法一步制备具有高催化活性的多孔石墨型氮化碳	99
6.1	引言	99
6.2	实验部分	100
6.2.1	试剂	100
6.2.2	孔状 $g-C_3N_4$ 的制备	100
6.2.3	光催化实验	100
6.2.4	表征	100
6.3	结果与讨论	101
6.3.1	孔状 $g-C_3N_4$ 的制备	101
6.3.2	孔状 $g-C_3N_4$ 的性能	102
6.3.3	孔状 $g-C_3N_4$ 的形成机理	105
6.4	结论	106
	参考文献	106
第7章	界面聚合法制备 PANI/ $g-C_3N_4$ 复合催化剂及其热稳定性、可见光催化性能	109
7.1	引言	109

7.2	实验部分	110
7.2.1	试剂与仪器	110
7.2.2	PANI/g-C ₃ N ₄ 催化剂制备	110
7.2.3	孔状 g-C ₃ N ₄ /PANI 复合催化剂的制备	111
7.2.4	光催化实验	111
7.3	结果与讨论	111
7.3.1	PANI/g-C ₃ N ₄ 复合材料的表征	111
7.3.2	PANI/g-C ₃ N ₄ 复合材料的性能	114
7.3.3	PANI/g-C ₃ N ₄ 复合材料可见光催化活性	117
7.3.4	孔状 g-C ₃ N ₄ /PANI 复合催化剂的表征	119
7.3.5	孔状 g-C ₃ N ₄ /PANI 复合催化剂的性能	122
7.3.6	孔状 g-C ₃ N ₄ /PANI 可见光催化活性	124
7.4	结论	126
	参考文献	126

绪 论

1.1 引 言

当前,世界正进入一个新的发展阶段,人类为解决生命科学、生产高度发展以及人类生活高度现代化所带来的资源、能源、粮食和环境等问题,更需发展高技术。合理设计新颖形态功能高分子材料以满足新需求已经成为一种发展趋势。其设计的主要途径如下^[1-4]:

(1) 通过分子设计以获得新功能,包括高分子结构设计和官能团设计,是使高分子材料获得具有化学结构本征性功能特征的主要方法,因而又称为化学方法。例如,在分子结构中引入感光功能基团,从而合成出感光高分子材料。可供选择的措施有共聚合、接枝聚合、嵌段聚合、界面缩聚、交联反应、官能团引入、模板聚合、管道聚合、交替共聚,以及用高聚物作支持体的聚合等。

(2) 通过特殊加工赋予材料以功能特性,又称为物理方法。例如,高分子材料通过薄膜化制作偏振光膜、滤光片、电磁传感器、薄膜半导体、薄膜电池、保护材料、防蚀材料等,尤其是在超细过滤、反渗透、精密过滤、透析、离子交换等方面取得了广泛的应用。

(3) 通过两种或两种以上的具有不同功能或性能的材料进行复合获得新功能。例如借助纤维复合、层叠复合、细粒复合、骨架复合、互穿网络等方法。

(4) 通过对材料进行各种表面处理以获得新功能。

上述各种方法适当组合,就可以设计得到所需要的各种高分子材料。

1.2 聚合物微纳米粒子的制备

大部分形成聚合物微纳米粒子的分子含有亲水和疏水两种链段。在水溶液中,两亲分子通过弱的非共价键形成大小变化从纳米到微米的组装体^[5-6]。其热力学驱动力是由反溶剂、崩溃和疏水部分的分子协同作用所提供的。极性相互作用,如静电或氢键,也有利于特殊结构的形成(图 1-1)。对于酯类,头基的面积、扩展链的长度和烃链的占有体积也影响最终结构的形成^[5,7]。此外,最终结构的形成还受单体的结构、组装体系外部环境的影响^[3,8]。温度、pH 值、溶液中离子的强度和单体的含量决定各种结构的形成。最普通的

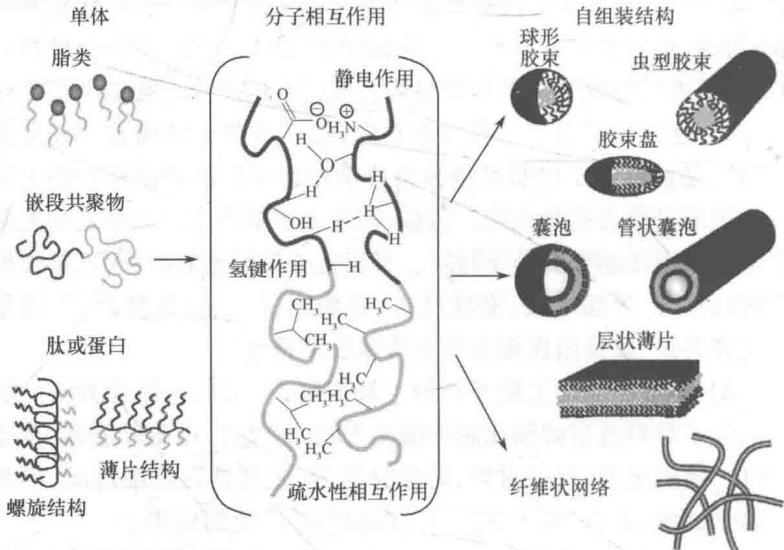


图 1-1 普通自组装单体: 脂类、嵌段共聚物、肽或蛋白
(它们通过非共价键作用形成各种形状自组装体,
其亲水和疏水链分别用不同颜色表示)

三维结构包括胶束、囊泡和管状或纤维状的大分子凝胶(图 1-2)。

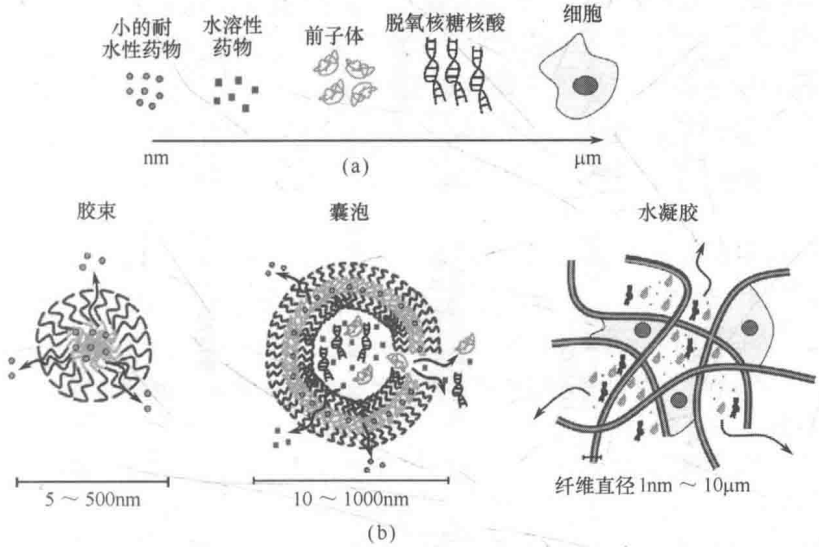


图 1-2 药物和自组装体(深色表示亲水链段,浅色表示疏水链段)
(a)普通的治疗药物;(b)用于载体的自组装结构。

1.2.1 聚合物胶束的制备

嵌段聚合物是最普遍的应用于胶束组装体的材料^[9-13],在这个体系中,疏水链段自组装成胶束的核心,外围由亲水壳组成。图 1-3所示为目前研究的主要自组装载体的嵌段聚合物结构,其亲水链段大部分由聚乙二醇(PEG)组成^[10]。主要原因在于 PEG 具有抗污染性,以及其亲水性所形成的壳能阻止运输过程的吸附,从而增加了在血液中的停留时间,并且减少了被免疫系统识别的影响^[9,12]。应用最广泛的疏水部分为聚己酸内酯(PCL)和聚乳酸(PLA),这些疏水部分不仅能形成胶束的核心而且可以成为疏水药物的厂库^[9,10,12]。例如,PEG-PCL 可以包封小的疏水药物,如雷帕霉素、田葫芦素和紫杉醇^[14-16]。PEG-PLA 可以包封两性霉素 B、吡格列酮、9-硝基喜树碱和甲氨蝶呤^[17-21]。

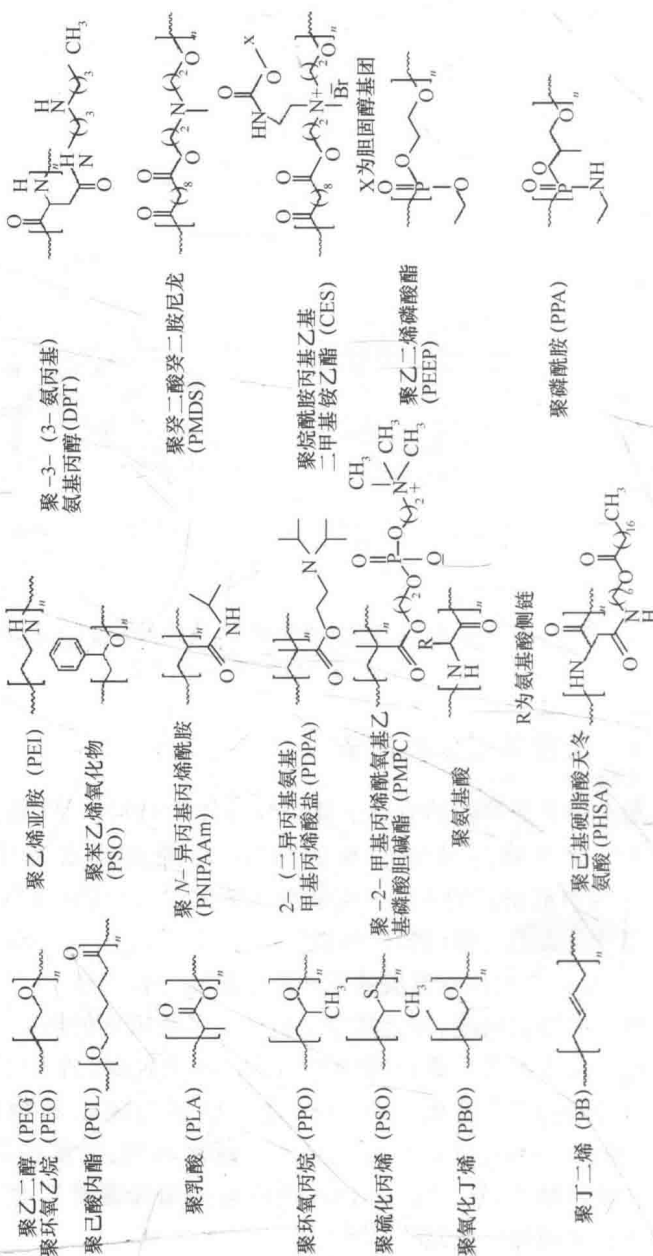


图 1-3 用于自组药物载体的嵌段聚合物

嵌段聚合物自组装过程通常是自发进行的,并且可以在小分子存在下形成,这就为在组装过程中包封小分子药物提供了可能性。例如,PEG-PCL 胶束已经用于包封一种小的抗生素-雷帕霉素,其形成的胶束直径小于 100nm。雷帕霉素的包封率大于 1mg/mL,这个值已经远高于自由药物在水中的溶解度($2.6\mu\text{g/mL}$)^[14]。甲氨蝶呤是一种抗癌和抗关节炎药物,能包封于 PEG-PLA 胶束中(图 1-4)。其胶束的直径为 50~200nm,载药量达到 12%^[21]。

除了 PCL 和 PLA 以外,其他疏水聚合物、脂肪酸和肽链段也可以链接到 PEG 上形成嵌段聚合物胶束来输送疏水药物。例如,PEO-PBO 和 PEO-PSO 共聚物已经用于包封抗癌药物紫杉醇^[22]。PEG 的脂肪酸衍生物自组装成胶束包封两性霉素 B 在其核心内。

几种机理用于解释胶束中的药物释放行为。当传递到定点部位时,如果胶束的浓度高于临界胶束浓度,药物通过被动扩散释放;如果低于临界胶束浓度,药物通过胶束的解组装过程释放出来。另外,某些特殊胶束可以通过降解过程释放药物^[12]。PEG-PLA 胶束释放甲氨蝶呤的过程是一个被动扩散的例子。甲氨蝶呤是一种含有两个氢原子还原酶的小分子抑制剂,其抗癌作用机理在于抑制 DNA 和 RNA 合成。目前,甲氨蝶呤的使用主要通过直接注射给药,而没有运用载体。即使在很高的剂量下,甲氨蝶呤的半衰期也只有 8~15 h。研究表明,细胞对甲氨蝶呤的敏感度随着计量的增加而增加。因此,如果能够设计一种胶束实现低的剂量和慢的传递,将有可能降低副作用的发生以及癌细胞的敏感性^[23]。图 1-4(c)是不同结构的 PEG-PLA 释放药物的行为,同等数量的 PEG 和 PLA 能慢速释放甲氨蝶呤达 1 天。有趣的是,当 PLA 链段达到 95% 时,释放率显著降低。这表明适当地设计胶束,能控制输水药物的释放^[21]。

小尺寸胶束能够进入并累积到肿瘤的血管处,从而达到靶向治疗的目的^[24]。另外,胶束的额外功能,如时间、空间上的药物释放的控制性也可提高其抗肿瘤功能。无机铂络合物 DACHPt 就是通过竞争捆绑作用控制药物释放的例子。这种络合物含有两个氯化物,通过顺式结构捆绑到铂金属上,当这种药物包封于 PEG-聚(L-谷氨

酸)中后,氯配体被谷氨酸链上的羧化物替换,这样药物附加到内核中^[25]。当载药胶束储存在水中时,没有药物释放发生,因为它被隐匿在胶束中。然而,当加入缓冲液时,其中的氯离子进入胶束中,与羧化物发生配体交换反应,再生成 DACHPt 并从胶束中释放出来。更值得注意的是,药物释放的诱导期只有 12 ~ 15h。这意味着含铂的胶束,在水中有延长保存期的功效,然而,在液浆里能变得活跃而释放药物。更为重要的是,长的诱导时间确保胶束在药物释放前有足够时间累积于静脉系统里。此外,通过嵌段聚合物的设计,如 pH 值^[26-28] 和温度^[19, 29] 变化达到药物释放的目的的研究也非常广泛。

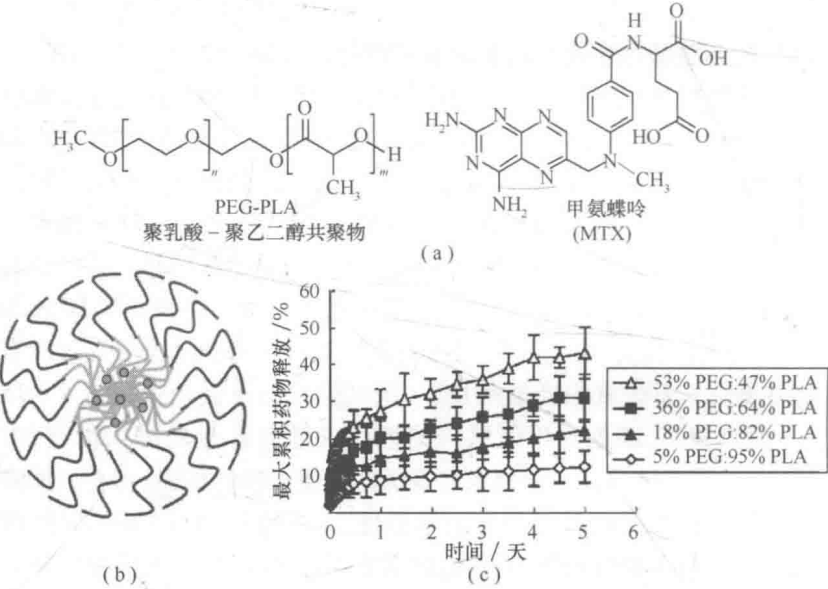


图 1-4 药物载体结构及释放情况

(a) PEG-PLA 和抗癌药物 MTX 的结构; (b) 药物载体的示意图, 深色为亲水链段, 浅色为疏水链段; (c) 不同嵌段聚合物的药物释放情况^[21]。

作为一种新型的刺激因素,光的照射由于是一种非接触的作用模式,同时光的波长和强度容易调节,照射方向和面积容易控制,受到了人们的广泛关注,由此设计了一系列的光响应聚合物。其主要为含螺吡喃基团的聚合物,在 365nm 的紫外线照射下,无色的疏水

的螺吡喃会发生断裂而转变成亲水的两性分子。而在 620nm 的可见光照射下,亲水的 MC 又会转变成疏水的 SP,而且这个过程是可逆的。Lee 课题组^[30]设计合成了含 SP 的二嵌段共聚物 PEO-b-PSP。在可见光照射下,SP 是疏水的结构,PEO-b-PSP 能在水中组装成胶束,一旦用紫外线照射,PSP 嵌段会转变成亲水结构,从而使胶束解组装,但如果再改用可见光照射,胶束又能重新形成。他们运用这种聚合物进行了药物分子的装载、释放和再封装。

聚合物胶束的形成是多种驱动力协同作用的一个热力学和动力学平衡的动态过程,在实际应用中,如果改变外界条件,如改变温度或 pH 值等,可能会导致胶束结构的解体。因此胶束结构的固定对其实际应用具有很重要的意义。对胶束的核或壳部分进行物理或化学交联,得到更加稳定的胶束结构就成为胶束研究的一个重要组成部分。交联后的胶束,在很低的浓度(小于 CMC)或非选择性的有机溶剂中都能稳定存在,因此对于胶束的进一步应用具有重要的意义。交联的方法有很多,如缩合反应^[31-34]、聚电解质络合^[35]、点击化学^[36,37]、光交联^[38]等。根据交联部位的不同,交联胶束又可分为核交联胶束和壳交联胶束。Matsumoto 课题组^[39]合成了 iminothiolane 改性的聚乙二醇-b-聚赖氨酸(PEG-b-(PLL-IM))。这是一个含巯基的带正电荷的聚合物,能和聚阴离子 SiRNA 形成聚离子混合胶束。将巯基氧化成二硫键就可得到核交联的胶束(图 1-5),胶束

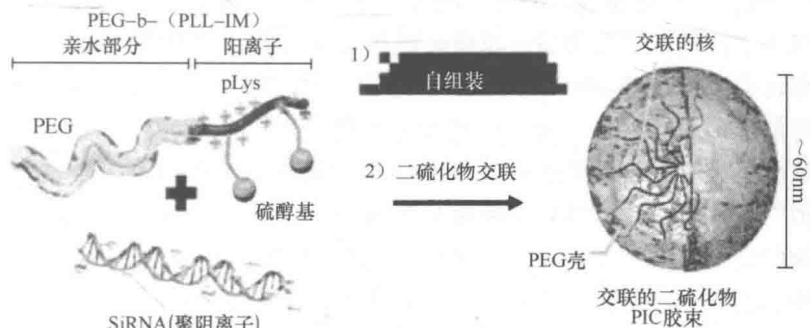


图 1-5 核交联的 PIC 胶束的制备^[39]