

文章编号: 1000-4556(2008)03-0421-14

PEO-PPO-PEO 嵌段共聚物 的 NMR 研究进展

马俊鹤^{1,2}, 郭 晨¹, 唐亚林³, 宋 寒^{1,2}, 刘会洲^{1*}

(1. 中国科学院 过程工程研究所分离科学与工程实验室, 生化工程国家重点实验室, 北京 100080;

2. 中国科学院 研究生院, 北京 100039; 3. 中国科学院 化学研究所, 北京 100080)

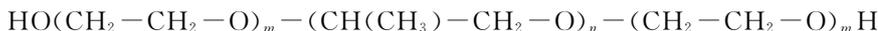
摘 要: PEO-PPO-PEO 嵌段共聚物是重要的非离子型高分子表面活性剂, 在药物载体和基因治疗等领域有着广阔的应用前景. 核磁共振(NMR)作为重要的研究手段, 在研究 PEO-PPO-PEO 嵌段共聚物胶团及液晶结构形成, 揭示嵌段共聚物与各种添加剂或药物分子的相互作用机理, 有着独特的优势. 本文重点介绍了¹H、¹³C 和²H NMR 波谱以及 NMR 弛豫时间和自扩散 NMR 等技术在研究 PEO-PPO-PEO 嵌段共聚物体系中的应用. 简要介绍了 NMR 技术在 PEO-PPO-PEO 嵌段共聚物聚集、调控以及作为药物载体等方面的研究现状.

关键词: NMR; 聚集行为; 综述; PEO-PPO-PEO; 胶团

中图分类号: O647. 2 **文献标识码:** A

引言

聚环氧乙烷-聚环氧丙烷-聚环氧乙烷(PEO-PPO-PEO)嵌段共聚物是一类非离子型高分子表面活性剂, 商品名称是 Pluronic(BASF 公司)或 Poloxamer(ICI 公司), 它们的结构如下:



m 和 n 分别为 EO 和 PO 链段的链节数目.

与小分子表面活性剂的性质不同, PEO-PPO-PEO 嵌段共聚物具有温度诱导的胶团化和液晶化特性, 外界因素对胶团结构有显著影响; 由于 PEO-PPO-PEO 嵌段共聚物的

收稿日期: 2007-10-23; 收修改稿日期: 2008-01-18

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(20221603, 20490200 and 20676137); 863 项目基金资助(20060102Z2049).

作者简介: 马俊鹤(1980-), 男, 博士研究生, 化学工艺. * 通讯联系人: 刘会洲, 男, 研究员, 博士生导师. 电话: 010-62555005, E-mail: hzliu@home.ipe.ac.cn.

相对分子质量较大, 通常能在较低的浓度下形成胶团并得到大体积的含水内核, 可以利用胶团内核进行药物增溶^[1]. 更为有利的是, 大部分 Pluronic 嵌段共聚物本身无毒、无刺激、无免疫原性, 可以大剂量、直接用于人体, 无明显副作用^[2]. 目前, 对 PEO-PPO-PEO 嵌段共聚物作为疏水药物和基因治疗载体的研究越来越深入, 许多研究甚至已经进入临床阶段^[3].

认识 PEO-PPO-PEO 嵌段共聚物在复杂体系的聚集行为和作用机理, 考察各种添加剂与 PEO-PPO-PEO 嵌段共聚物的相互作用, 是极为重要的. 核磁共振(NMR)技术作为研究液态体系的重要波谱学手段, 已经被广泛应用于小分子表面活性剂体系中^[4-6], 在 高分子表面活性剂体系, 如 PEO-PPO-PEO 嵌段共聚物体系的应用也已经开始. 本文结合文献及作者的部分工作, 集中介绍了各种 NMR 技术在研究 PEO-PPO-PEO 嵌段共聚物体系中的应用.

1 PEO-PPO-PEO 嵌段共聚物的聚集行为研究

早期的 NMR 研究, 主要集中在对 PEO-PPO-PEO 嵌段共聚物¹H 和¹³C NMR 信号化学位移的指认上, 确定不同引发剂和反应条件对聚合结果的影响, 指导合成工作^[7,8]. 近年来, NMR 技术逐渐用于研究 PEO-PPO-PEO 嵌段共聚物的聚集行为, 如在水溶液中的胶团化和凝胶化、在有机溶剂中的反胶团形成等, 力图从分子水平上探索 PEO-PPO-PEO 嵌段共聚物在选择性溶剂中的聚集机理.

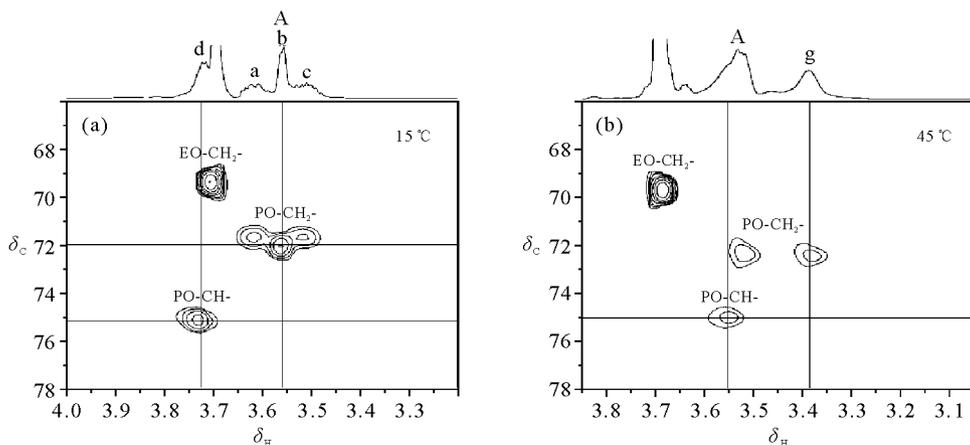


图 1 1% (w/v) Pluronic P104 重水溶液在(a) 15 和 (b) 45 °C 时的 2D ¹H{¹³C} HSQC NMR 谱
Fig. 1 2D ¹H{¹³C} HSQC NMR spectra of 1% (w/v) Pluronic P104 in D₂O solution recorded at (a) 15 °C and (b) 45 °C, respectively

1.1 ¹H NMR

Wanka 等^[9]最早利用¹H NMR 波谱技术研究了 Pluronic F127 在重水中的胶团形成过程. 研究表明, 当嵌段共聚物浓度低于临界胶团浓度(CMC)或温度低于临界胶团温度(CMT)时, PPO 链段的¹H NMR 信号出现一组超精细结构, 聚合物以单分子形态溶解在水中, PPO 链段可以自由运动; 当温度高于 CMT 时, PPO 基团的超精细结构在几个温度跨度内迅速消失, 且信号开始变宽. Wanka 等推测, 信号变宽可能是 PPO 链段

与水发生微相分离, 进入胶团内核、运动受限的结果. 根据 ^1H NMR 信号的峰形变化, 其他研究者也分别考察了 P104、F108 和 P105 在重水溶液中的聚集行为^[10,11], 进一步验证了 PPO 链段在胶团化过程中的主导作用. 但是, 这些研究工作并没有对 PEO-PPO-PEO 嵌段共聚物在胶团区出现的新信号作出归属, 没有对这种变化的本质进行深入的探讨.

作者通过二维(2D) $^1\text{H}\{^{13}\text{C}\}$ HSQC 谱对 PEO-PPO-PEO 嵌段共聚物在单体区和胶团区的 ^1H 信号作了全归属. 图 1 为 Pluronic P104 在 15 °C(单体区)和 45 °C(胶团区)的 HSQC 图. 研究表明, 单体区 ^1H 化学位移在 δ 3.65~3.45 之间的超精细结构(图中 a、b、c)并不是 PO 链段的亚甲基和次甲基氢信号的重叠, 而只归属于 PO 链段的亚甲基氢. PO 链段的次甲基氢(图中 d)实际上位于 $\delta \sim 3.72$, 且部分地与 EO 链段的亚甲基氢重合. 在胶团区时, 出现新峰 g($\delta \sim 3.38$), 为 PO 亚甲基氢中的一个; 另一个 PO 亚甲基氢则与移向高场的 PO 次甲基氢重合为信号 A. 信号 g 的出现可以归因于 PPO 链在胶团化过程中的构象变化^[12].

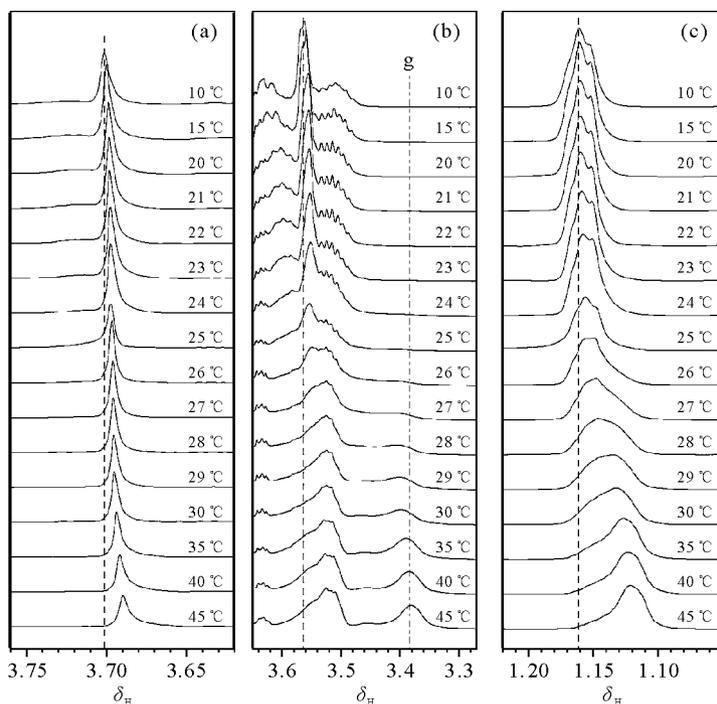


图 2 1% (w/v) Pluronic P104 重水溶液在不同温度下的氢谱

(a), (b)和(c)分别为 $\text{EO}-\text{CH}_2-$, $\text{PO}-\text{CH}_2-/-\text{CH}-$ 和 $\text{PO}-\text{CH}_3$ 信号

Fig. 2 ^1H NMR spectra of 1 wt% Pluronic P104 in D_2O solution at various temperatures, showing:

(a) the $\text{EO}-\text{CH}_2-$ signal, (b) the $\text{PO}-\text{CH}_2-/-\text{CH}-$ signal, and (c) the $\text{PO}-\text{CH}_3$ signal

另外, 以往的研究工作主要集中在定性分析信号峰形的变化上, 很难得出关于胶团形成的 CMC 和 CMT 的定量信息. 作者考察了 Pluronic P104 在不同温度下的 ^1H NMR 谱图, 发现当温度超过某一特征值时, 除了信号峰形发生变化之外, PO 链段信号还有三个特征性变化: 1) PO 甲基和亚甲基信号的化学位移移向高场; 2) PO 甲基信号变宽; 3)

新峰 g 的积分面积随温度的升高而增大(如图 2 所示). 以上述三个参数分别对温度做图, 从曲线的第一个拐点处得到了相同的 CMT 值(如图 3 中所示). 这一工作实现了利用 ^1H NMR 定量研究 PEO-PPO-PEO 嵌段共聚物的聚集过程. 其后的研究证明这是一种精确可靠的定量方法, 不但可以给出各种不同因素, 如温度、聚合物分子组成和浓度等对嵌段共聚物胶团化过程的影响, 而且可以从 EO 亚甲基信号的半峰宽变化得出嵌段共聚物的液晶形成温度^[13]. 利用所得到的 CMC 和 CMT 数据可以进一步对嵌段共聚物的聚集过程进行热力学计算, 结果验证了前人关于嵌段共聚物的胶团化本质上是一种熵驱动过程的结论^[14]. 动态光散射的结果证实了 PEO-PPO-PEO 嵌段共聚物在温度依赖的聚集与解聚过程中胶团粒径的变化不同, 但是 NMR 的结果表明在升温 and 降温过程中嵌段共聚物链段的局部微环境的变化不变^[15].

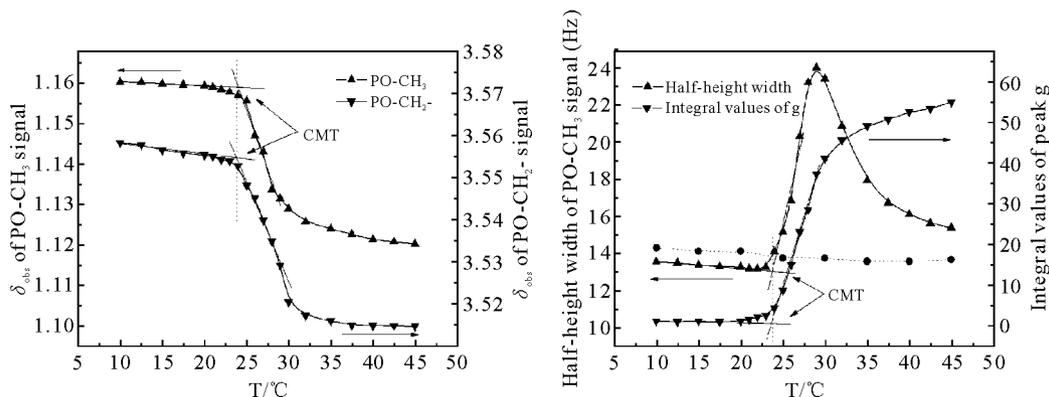


图 3 左图为 PO-CH₃/—CH₂— 信号化学位移随温度变化图;

右图为 PO-CH₃ 信号半峰宽和峰 g 积分值随温度变化图

Fig. 3 Left: Temperature dependence of the chemical shift of the PO-CH₃/—CH₂— signals;

Right: Temperature dependence of the half-height width (in Hz) of the PO-CH₃ signal and the integral values of the emerging peak g with the integral area of the PO-CH₃ signal calibrated to 183.

^1H NMR 波谱技术同样也适于研究 PEO-PPO-PEO 嵌段共聚物在有机溶剂中的反胶团形成过程. Wu 及其合作者^[16]考察了室温下 L64 在二甲苯中水诱导的反胶团形成过程. 研究表明, 当无水存在时 L64 分子在二甲苯中以单分子形式存在, 不形成胶团; 随着水与 PEO 摩尔比值(Z)的增加, 进入 PPO 外壳的水逐渐增多; 当 $Z > 1.3$ 时, PEO 的亚甲基信号剧烈变宽, 表明以 PEO 为内核的嵌段共聚物反胶团开始形成; 随着 Z 值的继续增大, 水信号出现并移向低场; 当 $Z > 2.0$ 时, 水信号的化学位移值趋于稳定. 分析水信号化学位移的变化, Wu 等人推测出水在嵌段共聚物-二甲苯反胶团体系液中有两种存在状态. 一种是自由态水, 水分子只与自身形成氢键; 另一种是结合态水, 水分子与 L64 的 PEO 链段形成氢键. 随着水量的增加, 自由态水分子出现并富集. 由于自由态水容易形成团簇, 自由态水和结合态水分子之间氢键的竞争使与 PEO 结合的水趋于聚集, 为反胶团的形成提供了动力.

1.2 ^{13}C NMR

^{13}C NMR 是分析聚合物主链微结构的重要工具, 对于认识 PPO 的聚合机理有重要作用^[17,18]. Schilling 研究指出^[19], 由于开环聚合催化模式的不同及 PO 单体光学纯度的

差异, 会引起的 PPO 链段中在二级和三级水平上的不同的立构状态, 并详细分析了原因. 近年来, Chisholm 等^[20]在 800 MHz 核磁共振谱仪上成功地将 PPO 链段立构状态差异的分辨率提升到四级水平.

Karlström 认为, PEO 链有两种存在形式, 一种是极性的 *gauche* 构象, 另一种是低极性或非极性的 *trans* 构象^[21], 并且最早提出了 PEO 链构象变化引起相变的概念. 低场的 ¹³C NMR 化学位移往往与 *trans* 构象有关, 而高场化学位移与 *gauche* 构象有关. Karlström 等进一步利用 ¹³C NMR, 从实验角度证明了 PEO 链段构象变化引起相分离的推测^[22]. 作者测量了温度对 PEO-PPO-PEO 嵌段共聚物化学位移的影响, 证明在胶团形成过程中 PPO 链段也发生从 *gauche* 到 *trans* 的构象的显著变化^[12]. 升高温度时, 聚合物主链构象从极性的 *gauche* 构象转变为非极性的 *trans* 构象, 溶质-溶剂相互作用减弱, 最终发生微相分离.

1.3 ²H NMR

当 PEO-PPO-PEO 嵌段共聚物的浓度高于特定值时, 往往会形成如层状、六边形和立方晶等不同晶型的液晶结构^[23]. 目前, 对于不同液晶结构的稳定性以及它们之间的互相转变还缺乏充分的认识. ²H NMR 技术基于核的四极裂分原理, 对聚合物液晶晶型变化非常敏感, 是研究嵌段共聚物不同液晶结构及转变的重要工具.

1.3.1 核四极裂分确定相边界的原理

人们经常测定的核, 如 ¹H、¹³C、¹⁵N、¹⁹F、³¹P 等的自旋量子数 I 为 1/2, 这类核信号的裂分主要以偶极作用为主; 对于 $I > 1/2$ 的核, 由于存在电子四极矩, 四极作用则成为谱峰裂分的主要作用力.

氘核 I 为 1, 大于 1/2, 存在电子四极矩, ²H 受核周围电场梯度与核自身四极矩相互作用的影响, 在各向异性的相中会发生四极裂分. 具体峰形裂分的情况如图 4 所示.

1、在各向同性的胶团溶液和立方液晶相中, 由于快速的分子运动和各向同性, 导致这种相互作用的抵消, 平均值为零, 反映在核磁谱上是一个尖锐的单峰, 如图 4(a)所示.

2、在各向异性的液晶相中, 如层状晶和六方晶, 这种相互作用不能相互抵消, 氘核的峰就裂分为等强度的双峰, 如图 4(b)所示.

3、当有多个相共存时, 通常情况下, 即氘核与各个相间的作用较慢时, 谱图表现为单个不同相谱图的简单叠加. 如果样品中由一个各向同性的相和一个各向异性的相组成, 则反映为一个单峰和一个双峰的叠加, 谱图如图 4(c)所示.

4、当有两个各向异性的相共存时, 谱图则为两个双峰的叠加, 如图 4(d)所示. 由此可见, 利用 ²H 的裂分, 可以很容易地判别溶液中存在的不同液晶结构.

1.3.2 嵌段共聚物/重水体系相图的 NMR 确定

Zhang 等^[24]利用 ²H NMR 技术系统地研究了 PEO-PPO-PEO 嵌段共聚物-水体系随温度和浓度变化的相变过程, 并绘制了详细的相图. 研究表明, 液晶结构的形成必须满足分子量大于 2 200 和浓度高于某个特定值等两个先决条件. 同时, 聚合物的分子量、分子组成、温度和浓度都是影响嵌段共聚不同晶型间转化的重要因素. 表 1 给出了 25 °C 时嵌段共聚物-水体系随浓度变化的晶型转化情况. 以 Pluronic P94 为例, 随浓度的升高, 它依次经历了各向同性的溶液相(L1)-立方晶相(I)-六方晶相(E)-层状晶(D)-各向同性的溶液相(L2), 表现出极为丰富的相行为.

另外, ^2H NMR 技术还可以用来分析嵌段共聚物体系液晶相不同晶型的动力学行为^[25].

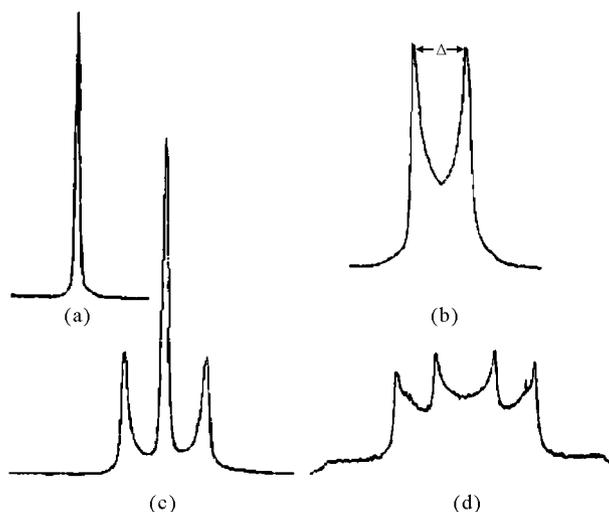


图 4 P94-水体系 25 °C 时不同相结构的 ^2H NMR 谱

(a) 水溶液; (b) 六方液晶相; (c) 六边形和立方形混合液晶相

Fig. 4 Some typical ^2H NMR spectra for various samples of the copolymer P94-water system at 25 °C

(a) aqueous polymer solution; (b) hexagonal liquid crystalline phase; (c) hexagonal liquid crystalline phase + cubic liquid crystalline phase; (d) lamellar liquid crystalline phase + hexagonal liquid crystalline phase

表 1 25 °C 时 PEO-PPO-PEO 嵌段共聚物水体系形态变化

Table 1 Polymorphism of PEO-PPO-PEO triblock copolymers in water at 25 °C^a

Polymer	f	phases with increasing concns	CP/°C
L62	0.33	L_1 only	32
L31	0.12	L_1 only	37
L61	0.13	$L_1 \rightarrow L_2$	24
P85	1.38	$L_1 \rightarrow I \rightarrow E \rightarrow D \rightarrow L_2$	85
P94	0.89	$L_1 \rightarrow I \rightarrow E \rightarrow D \rightarrow L_2$	80
L64	0.87	$L_1 \rightarrow E \rightarrow V \rightarrow D \rightarrow L_2$	58
L92	0.34	$L_1 \rightarrow E \rightarrow D \rightarrow L_2$	24

a: Notes: $f = (\text{degree of polymerization of both EO blocks}) / (\text{degree of polymerization for the PO midblock})$; L_1, L_2 , isotropic solution phases; E, hexagonal; D, lamellar, I and V, cubic liquid crystalline phases. CP refers to the cloud point and is given at 1 wt % polymer solution.

1.4 弛豫时间

Booth 等^[26]利用 ^1H NMR 弛豫时间技术研究了 PEO-PPO-PEO 嵌段共聚物在水中的胶团化和凝胶化过程. 他们采用 300 MHz 和 500 MHz NMR 谱仪, 在温度诱导的单体-胶团-液晶转变过程中, 测量了嵌段共聚物的纵向弛豫时间 (T_1) 和横向弛豫时间 (T_2) 的变化. 结果表明, PO 链段的弛豫时间在 CMT 时变化明显, EO 链段的弛豫时间

值却没有显著变化. 这一结果表明, 只有 PO 链段从自由运动的水化状态进入到胶团内核而运动受限. 但是, 从胶团溶液向凝胶转变的过程中, PO 和 EO 链段的弛豫时间都出现了明显的转变区, 说明 PO 和 EO 链段都参与了凝胶的形成. Cau 和 Lacelle^[27] 进一步利用 Hall-Helfand 相关函数分析了嵌段共聚物的胶团化过程, 分别解释了 PO 和 EO 链段的快速和慢速相关时间. 从 PO 链段的快速弛豫时间变化推断, PO 链在胶团态比在单体态时具有更加伸展的构象; PO 链段的慢速弛豫时间可用来计算胶团的水力学半径. EO 链段的慢速弛豫时间的显著增加, 表明在胶团化过程中存在不同 PEO 链段间的相互作用, 从 EO 的快速弛豫时间可以计算出胶团形成的活化能.

Nivaggioli 等^[10] 用 ^1H 弛豫时间 T_1 指示 PEO-PPO-PEO 嵌段共聚物胶团化过程中局部环境微粘度的变化, PPO 甲基的 T_1 值在 CMT 时出现极大值, 表明 PPO 链段参与形成粘性的胶团内核. 作者进一步研究了 Pluronic P105 胶团化过程中 T_1 的变化, 研究表明, 不但 PPO 甲基的 T_1 值会在 CMT 时出现极大值, 而且 PPO 亚甲基信号的 T_1 值也会出现相同的变化趋势^[14].

1.5 自扩散系数

近年来, 基于脉冲梯度场自旋回波(Pulse Gradient Spin-Echo, PGSE)的 NMR 扩散技术快速发展. 该技术由于能够在毫秒时间维度上追踪分子在微米尺度上的迁移, 在超分子化学和组合化学中表现出强大的应用潜力^[28]. 目前, NMR 扩散技术已经用于研究 PEO-PPO-PEO 嵌段共聚物体系的分子迁移^[29-31].

Fleischer^[32,33] 首先用 PGSE NMR 技术系统研究了 Pluronic P85 自扩散系数的变化情况. 研究表明, 在温度低于 20 °C 时, P85 的扩散系数随温度升高而增大, 说明 P85 主要以单体形式存在; 在 20~40 °C 时, P85 的扩散系数随温度升高而急剧减小, 说明 P85 聚集成多分子胶团, 导致整体运动速率下降; 在温度高于 70 °C 时, 扩散回波衰减曲线显示出 P85 与水发生相分离, 并可能伴有凝胶结构的生成. 根据 Stokes-Einstein 公式, Fleischer 进一步推算出了 P85 单体和胶团的水力学半径. Lindman 等利用扩散 NMR 技术从水分子的扩散角度研究了嵌段共聚物的胶团化和液晶化过程^[30]. 研究表明, 随嵌段共聚物浓度的升高, 水的扩散系数单调递减. 作者研究 P105 的扩散后指出, 在所考察的浓度范围内(1-10%, w/v), 由 PEO-PPO-PEO 嵌段共聚物自扩散系数计算出的水力学半径几乎不随温度和浓度而改变^[14].

2 PEO-PPO-PEO 嵌段共聚物的调控

目前, 利用 NMR 相关技术研究 PEO-PPO-PEO 嵌段共聚物与各种无机分子或有机分子间的相互作用, 从分子水平揭示其作用机理, 是一个热门的研究方向, 很多研究者在这一领域开展了工作.

Steinbeck 等^[34] 结合 2D $^1\text{H}\{^{13}\text{C}\}$ HSQC 和 NMR 扩散技术研究了 Pluronic P123 与带电卟啉间的相互作用, 考察了温度和 pH 值对两者间相互作用的影响. 结果表明, 在碱性条件(pH=11)且温度低于 CMT(<20 °C)时, 卟啉主要与 PPO 作用; 当温度高于 CMT 时, 卟啉与嵌段共聚物的作用位点开始从 PPO 转向 PEO; 当温度升高到 40 °C, 已有约 85% 的卟啉与 PEO 链段形成复合体, 剩余约 15% 的卟啉则增溶在胶团的 PEO 外壳中. Causse 等^[35-37] 利用 ^1H NMR 波谱技术研究了 Pluronic L64 与有机污染物磷酸三

丁酯(TBP)间的相互作用. 结果表明, 随 TBP 浓度的增加, 嵌段共聚物胶团逐渐溶胀形成稳定的微乳液结构; 继续提高 TBP 的浓度, 微乳液会进一步转化为复杂的凝胶状或类似沉降态的结构. Causse 等进一步从 ^1H NMR 化学位移数据得出了 L64 与 TBP 的作用位点信息.

作者研究了不同无机添加剂或有机添加剂与 PEO-PPO-PEO 嵌段共聚物间的相互作用机理, 并取得了一些进展. 研究表明, 无机盐的加入可以极大地增加嵌段共聚物 PPO 链段的去水化, 进而诱导胶团的形成^[38]; 利用无机盐对 PEO-PPO-PEO 嵌段共聚物胶团疏水性进行调控, 以 Pluronic 的 NaF 胶团溶液为模板, 成功地合成了粒径小、尺寸分布均一的金纳米颗粒^[39].

作者的研究工作表明, 疏水性有机分子如正丁醇的加入能明显推动 PEO-PPO-PEO 嵌段共聚物的 CMT 向低温区移动. 由于正丁醇有亲水的羟基端和疏水的烷基端, 正丁醇的烷基端进入胶团内核, 正丁醇的羟基端处于胶团外壳中并形成类似栅栏状的复合结构^[40].

作者的研究工作表明, 离子液体由于兼有无机盐和有机分子的性质, 一方面可以明显降低嵌段共聚物的 CMT, 表现出无机盐的性质, 另一方面离子液体疏水的烷基端又能与嵌段共聚物的 PPO 链段发生疏水相互作用, 形成复合体而表现出有机分子的性质^[41].

作者的研究工作表明, 有机溶剂的加入则能明显降低嵌段共聚物的 CMT, 并能形成稳定的油-嵌段共聚物-水三元微乳液结构. 与直链烃相比较, 芳香烃对嵌段共聚物聚集的调控作用更明显. 在相同浓度下, 各种烃类对嵌段共聚物聚集的调控能力遵循 $m\text{-xylene}$ (C_8H_{10}) > toluene (C_7H_8) > benzene (C_6H_6) > $n\text{-octane}$ (C_8H_{18}) > $n\text{-hexane}$ (C_6H_{14}) \approx cyclohexane (C_6H_{12}) 的顺序^[42]. 无机酸和尿素的加入则往往增加嵌段共聚物的 CMT^[43,44], 这主要是因为极性的无机酸和尿素同极性的 PEO 链段发生强的相互作用的缘故. 若强酸的浓度高于一定值时, 甚至可能使 PEO 链段发生局部水解.

3 PEO-PPO-PEO 与药物分子的相互作用

PGSE NMR 扩散技术不仅可以研究物质的迁移速率, 也具有很好的化学选择性, 利用该技术可以同时研究共存于一个样品中的不同类分子. 最近, Valentini 等^[45]率先将 PGSE NMR 技术应用于研究 Pluronic F127 和 PEO-PPS-PEO 纳米颗粒间的相互作用, 指出 Pluronic 分子不可逆地吸附或纠缠于 PPS 纳米颗粒表面. PGSE NMR 扩散技术适于研究混合体系的表面重组现象, 对于药物载体与药物在体内的作用、生物相容性和降解过程将具有重要意义.

Momot 等^[46]利用 NMR 扩散技术并结合 ^1H 纵向弛豫时间 T_1 研究了 Pluronic F127 和 F68 与难溶性麻醉药物丙泊酚 (Propofol) 间的相互作用, 结果表明, 药物分子在 Pluronic 溶液中的溶解度大大增加. 虽然, 大部分药物分子增溶到胶团的 PPO 内核中, 但仍然有少部分药物分子处于自由态或与 PEO 作用, 因此, 药物分子的表现扩散系数介于药物分子自由态的扩散系数和聚合物胶团扩散系之间. 研究结果还表明, 药物分子在胶团溶液中的 T_1 值明显小于其在水溶液中的数值, 说明药物分子所处的粘性胶团内核微环境, 加快了药物分子的弛豫过程.

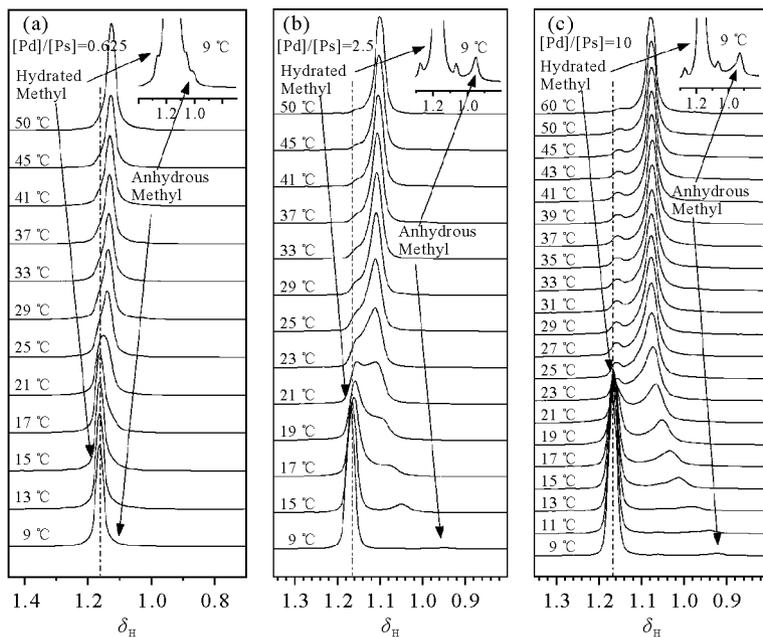


图 5 在单皮酚([Pd])和 P103([Ps])摩尔比分别为(a) 0.625, (b) 2.5, 和(c) 10 时, P103 PO-CH₃ 信号随温度变化的¹H NMR 谱

Fig. 5 ¹H NMR spectra of P103 in the presence of paeonol with molar concentration ratios of paeonol ([Pd]) to P103 ([Ps]) of (a) 0.625, (b) 2.5, and (c) 10, respectively. The spectra were recorded in D₂O solution at various temperatures and local expanded regions of the PO-CH₃ signals were shown

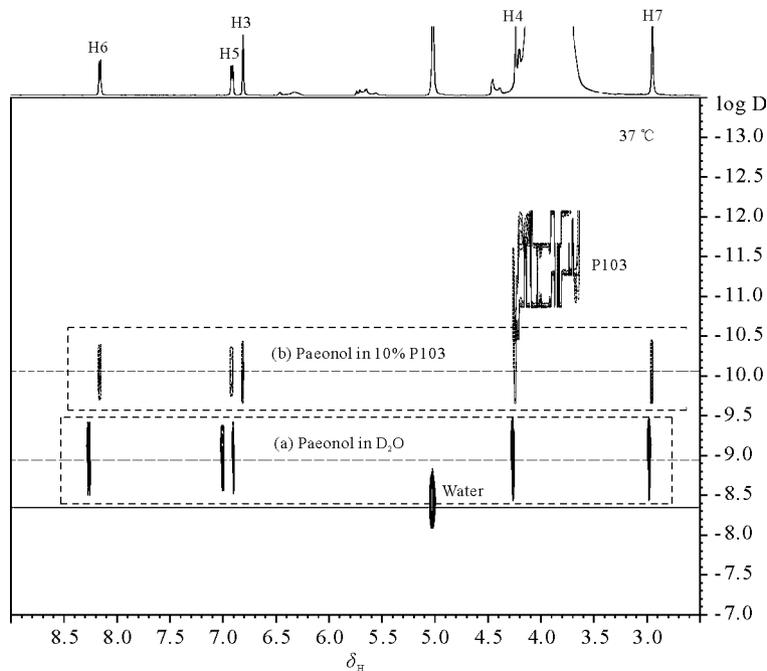


图 6 单皮酚(Paeonol) 37 °C 时在重水溶液(a)和在 10% (w/v) P103 溶液(b)中的扩散二维谱(DOSY)
Fig. 6 2D diffusion ordered ¹H spectra (DOSY) of 10 mmol/L paeonol in D₂O (a) and in 10% (w/v) P103 (b) solutions at 37 °C

最近, 作者利用变温 ^1H NMR、基于扩散的 DOSY 二维谱(Diffusion ordered spectroscopy)和 NMR 弛豫技术研究了抗炎药丹皮酚(Paeonol)与嵌段共聚物的相互作用^[47]. 结果表明, 随丹皮酚与嵌段共聚物摩尔浓度比值的增高, 嵌段共聚物 NMR 谱图在高场出现去水化的甲基信号, 如图 5 所示, 说明丹皮酚取代了 PO 甲基的水化层, 与 PO 甲基基团直接作用. 进一步的二维 ROE 实验结果证明, 药物分子确实与 PO 的去水化甲基直接作用. Paeonol 分子在胶团中的表观扩散系数比在纯水中的扩散系数降低约一个数量级, 但仍然高于胶团的扩散系数, 如图 6 所示, 说明大量的 Paeonol 分子进入到胶团内核中, 而仍有部分药物分子溶解在水中, 并且在 Paeonol 的两种存在状态间快速交换平衡. 借用 Liu 等^[48]提出的关于蛋白质与药物分子作用的模型方程, 作者进一步粗略估算出了 Paeonol 分子和胶团间的结合常数, 结合自由能和每个聚合物分子平均结合的药物分子个数.

4 固体 NMR 在 PEO-PPO-PEO 嵌段共聚物体系中的应用

由于篇幅有限, 本文介绍的是 PEO-PPO-PEO 嵌段共聚物-水相体系, 涉及的主要是液体 NMR 技术. 实际上, 该嵌段共聚物还大量用于固态高分子材料中, 在含 PEO-PPO-PEO 嵌段共聚物的固态高分子的结构和动力学研究中固体 NMR 技术有着广泛的应用. 孙平川等利用固体 NMR 技术对嵌段共聚物与各种聚酯的共混体系的微域结构和动力学等开展了系统研究^[49,50], 发展了一套在分子尺度上表征玻璃态高分子链互穿、分子链间距离的新方法^[51]. 此外, 固体 NMR 技术还广泛用于表征基于 PEO-PPO-PEO 制备的硅介孔材料^[52-54]以及结构分析中^[55].

5 结束语

PEO-PPO-PEO 嵌段共聚物在药物载体和基因治疗等复杂生物体系中的应用越来越广泛, 仅从宏观角度研究 PEO-PPO-PEO 嵌段共聚物的聚集和调控是远远不够的, 必须深入认识其聚集和调控的机理. 目前常用的研究手段, 如表面张力、染料增溶、光散射、中子散射、荧光光谱等, 对于胶团形成过程的细节, 碳氢链和连接基团的堆积方式以及聚合物在复杂体系中与其它组分的相互作用等, 无法提供分子水平上的实验数据. NMR 技术具有多核, 多参数和非破坏性等特点, 可以提供分子构象和相互作用位点等信息, 弥补上述研究手段的不足.

目前, 用 NMR 波谱技术研究 PEO-PPO-PEO 嵌段共聚物体系的工作已经开始. 随着 NMR 理论、技术和仪器设备的不断发展, 尤其是固体 NMR 技术与二维核磁及扩散技术相结合的新技术的出现和推广, NMR 技术可以从更广泛的角度和更深的层次为人们提供高分子表面活性剂溶液动态、结构和相互作用方面的信息, 不断加深人们对聚合物体系中各种分子有序组合体及复杂团簇结构的理解和认识.

参考文献:

- [1] Nakashima K, Bahadur P. Aggregation of water-soluble block copolymers in aqueous solutions; Recent trends [J]. *Adv Colloid Interface Sci*, 2006, 123(16): 75-96.

- [2] Chiappetta D A, Sosnik A. Poly(ethylene oxide)-poly(propylene oxide) block copolymer micelles as drug delivery agents: improved hydrosolubility, stability and bioavailability of drugs[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2007, 66: 303-317.
- [3] Bromberg L, Alakhov V Y, Hatton T A. Self-assembling pluronic γ -modified polycations in gene delivery[J]. *Curr Opin Colloid Interface Sci*, 2006, 11: 217-223.
- [4] Fang Xiao-wen(方晓雯), Zhao Sui(赵澹), Yuan Han-zhen(袁汉珍), *et al.* Micellization of sodium dodecyl sulfate in polyacrylamide aqueous solution studied by ^1H NMR (正十二烷基硫酸钠在聚丙烯酰胺溶液中聚集的 ^1H NMR 研究)[J]. *Chinese J Magn Reson(波谱学杂志)*, 2003, 20 (2): 121-128.
- [5] Du Ding-zhun(杜定准). ^{19}F NMR on perfluoroheptanoic acid and perfluorooctanoic acid(表面活性剂全氟庚和全氟辛酸的 ^{19}F NMR 研究)[J]. *Chinese J Magn Reson(波谱学杂志)*, 2003, 20 (1): 29-36.
- [6] Liu Ai-hong(刘爱红), Mao Shi-zhen(毛诗珍), DU You-ru(杜有如). NMR studies of gemini surfactants: Recent progresses and prospect (双子表面活性剂的 NMR 研究现状与展望) [J]. *Chinese J Magn Reson(波谱学杂志)*, 2005, 22 (2): 223-233.
- [7] Whipple E B, Green P J. Sequence analysis of ethylene oxide-propylene oxide copolymers by carbon-13 nuclear magnetic resonance[J]. *Macromolecules*, 1973, 6: 38-42.
- [8] Ludwig F J. Analysis of ethylene oxide and propylene oxide adducts of alkylphenols or alcohols by nuclear magnetic resonance, gas-liquid chromatography, and thin-layer chromatography procedures[J]. *Anal Chem*, 1968, 40: 1 620-1 627.
- [9] Wanka G, Hoffmann H, Ulbricht W. Phase diagrams and aggregation behavior of poly(oxyethylene)-poly(oxypropylene)-poly(oxyethylene) triblock copolymers in aqueous solutions[J]. *Macromolecules*, 1994, 27: 4 145-4 159.
- [10] Nivaggioli T, Tsao B, Alexandridis P, *et al.* Microviscosity in pluronic and tetronic poly(ethylene oxide)-poly(propylene oxide) block copolymer micelles[J]. *Langmuir*, 1995, 11: 119-126.
- [11] Zeghal M, Auvray L. Structure of hydrophobically and hydrogen-bonded complexes between amphiphilic copolymer and polyacid in water[J]. *Eur Phys J E*, 2004, 14: 259-268.
- [12] Ma J H, Guo C, Tang Y L, *et al.* Microenvironmental and conformational structure of triblock copolymers in aqueous solution by ^1H and ^{13}C NMR spectroscopy[J]. *J Colloid Interface Sci*, 2006, 299: 953-961.
- [13] Ma J H, Guo C, Tang Y L, *et al.* ^1H NMR spectroscopic investigations on the micellization and gelation of PEO-PPO-PEO block copolymers in aqueous solutions[J]. *Langmuir*, 2007, 23: 9 596-9 605.
- [14] Ma J H, Guo C, Tang Y L, *et al.* Micellization in aqueous solution of an ethylene oxide-propylene oxide triblock copolymer, investigated with ^1H NMR spectroscopy, pulsed field gradient NMR and NMR relaxation [J]. *J Colloid Interface Sci*, 2007, 312: 390-396.
- [15] Liang X F, Guo C, Ma J H, *et al.* Aggregation and disaggregation of PEO-PPO-PEO block copolymers by DLS and NMR[J]. *J Phys Chem B*, 2007, 111: 13 217-13 220.
- [16] Wu G W, Zhou Z K, Chu B. Water-induced micelle formation of block copolymer poly(oxyethylene oxypropylene oxyethylene) in O-xylene[J]. *Macromolecules*, 1993, 26: 2 117-2 125.
- [17] Schaefer J. Carbon-13 nuclear magnetic resonance analysis of poly(propylene oxide) [J]. *Macromolecules*, 1969, 2: 533-537.
- [18] Oguni N, Lee K, Tani H. Microstructure analysis of poly(propylene oxide) by ^{13}C nuclear magnetic resonance spectroscopy[J]. *Macromolecules*, 1972, 5: 819-820.
- [19] Schilling F C, Tonelli A E. Carbon-13 NMR determination of poly(propylene oxide) microstructure[J]. *Macromolecules*, 1986, 19: 1 337-1 343.
- [20] Chisholm M H, Navarro-Llobet D. NMR assignments of regioregular poly(propylene oxide) at the triad and tetrad level[J]. *Macromolecules*, 2001, 34: 3 159-3 175.
- [21] Karlström G. A New model for upper and lower critical solution temperatures in poly(ethylene oxide) solutions[J]. *J Phys Chem*, 1985, 89: 4 962-4 964.

- [22] Bjärling M, Karlström G, Linse P. Conformational adaptation of poly(ethylene oxide), A ^{13}C NMR study[J]. *J Phys Chem*, 1991, 95: 6 706–6 709.
- [23] Mortensen K, Brown W, Norden B. Inverse melting transition and evidence of three-dimensional cubatic structure in a block copolymer micellar system[J]. *Phys Rev Lett*, 1992, 68: 2 340–2 343.
- [24] Zhang K W, Khan A. Phase behavior of poly(ethylene oxide)-poly(propylene oxide)-poly(ethylene oxide) triblock copolymers in water[J]. *Macromolecules*, 1995, 28: 3 807–3 812.
- [25] Tan Yu-ying(谭玉英), Sun Ping-chuan(孙平川), Lin Hai(林海), *et al.* Dynamics of liquid crystalline phases in block copolymers studied by ^2H NMR spectroscopy(嵌段共聚物溶液液晶相中水的 ^2H NMR 动力学分析)[J]. *Chinese J Magn Reson(波谱学杂志)*, 2005, 22(3): 253–259.
- [26] Godward J, Booth C. Micellization and gelation of a triblock copolymer of oxyethylene and oxypropylene, E93P44E93, Studied by ^1H nuclear magnetic relaxation[J]. *J Chem Soc Faraday T*, 1995, 91: 1 491–1 496.
- [27] Cau F, Lacelle S. ^1H NMR relaxation studies of the micellization of a poly(ethylene oxide)-poly(propylene oxide)-poly(ethylene oxide) triblock copolymer in aqueous solution[J]. *Macromolecules*, 1996, 29: 170–178.
- [28] Cohen Y, Avram L, Frish L. Diffusion NMR spectroscopy in supramolecular and combinatorial chemistry: An old parameter-new insights[J]. *Angew Chem Int Ed*, 2005, 44: 520–554.
- [29] Penders M H G M, Nilsson S, Piculell L, *et al.* Clouding and diffusion of a poly(ethylene oxide)-poly(propylene oxide)-poly(ethylene oxide) block copolymer in agarose gels and solutions[J]. *J Phys Chem*, 1994, 98: 5 508–5 513.
- [30] Malmsten M, Lindman B. Water self-diffusion in aqueous block copolymer solutions[J]. *Macromolecules*, 1992, 25: 5 446–5 450.
- [31] Almgren M, Bahadur P, Jansson M, *et al.* Static and dynamic properties of a (PEO-PPO-PEO) block copolymer in aqueous solution[J]. *J Colloid Interface Sci*, 1992, 151: 157–165.
- [32] Fleisher G, Bloß P, Hergeth W D. Self-diffusion study of poly(ethylene oxide)-poly(propylene oxide)-poly(ethylene oxide) block copolymers in aqueous solution[J]. *Colloid Polym Sci*, 1993, 271: 217–222.
- [33] Fleischer G. Micellization in aqueous solution of a poly(ethylene oxide)/poly(propylene oxide)/poly(ethylene oxide) triblock copolymer investigated with pulsed field gradient NMR [J]. *J Phys Chem*, 1993, 97: 517–521.
- [34] Steinbeck C A, Hedin N, Chmelka B F. Interactions of charged porphyrins with nonionic triblock copolymer hosts in aqueous solutions[J]. *Langmuir*, 2004, 20: 10 399–10 412.
- [35] Causse J, Lagerge S, de Menorval L C, *et al.* Turbidity and ^1H NMR analysis of the solubilization of tributylphosphate in aqueous solutions of an amphiphilic triblock copolymer (L64 pluronic)[J]. *Colloid Surf A Physicochem Eng Asp*, 2005, 252: 51–59.
- [36] Causse J, Lagerge S, de Menorval L C, *et al.* Micellar solubilization of tributylphosphate in aqueous solutions of pluronic block copolymers-Part I. effect of the copolymer structure and temperature on the phase behavior [J]. *J Colloid Interface Sci*, 2006, 300: 724–734.
- [37] Causse J, Lagerge S, de Menorval L C, *et al.* Micellar solubilization of tributylphosphate in aqueous solutions of pluronic block copolymers-Part II. structural characterization inferred by H-1 NMR[J]. *J Colloid Interface Sci.*, 2006, 300: 713–723.
- [38] Ma J H, Guo C, Tang Y L, *et al.* Salt-induced micellization of a triblock copolymer in aqueous solution: A ^1H nuclear magnetic resonance spectroscopy study[J]. *Langmuir*, 2007, 23: 3 075–3 083.
- [39] Chen S, Guo C, Hu G H, *et al.* Effect of hydrophobicity inside PEO-PPO-PEO block copolymer micelles on the stabilization of gold nanoparticles: Experiments[J]. *Langmuir*, 2006, 22: 9 704–9 711.
- [40] Ma Jun-he(马俊鹤), Tang Ya-lin(唐亚林), Guo Chen(郭晨), *et al.* 1-Butanol affects micellization of PEO-PPO-PEO triblock copolymer in aqueous solution(用 ^1H NMR 研究正丁醇对 PEO-PPO-PEO 嵌段共聚物胶团形成的影响)[J]. *Chinese J Magn Reson(波谱学杂志)*, 2007, 24 (3): 261–266.
- [41] Zheng L, Guo C, Wang J, *et al.* Effect of ionic liquids on the aggregation behavior of PEO-PPO-PEO block co-

- polymers in aqueous solution[J]. *J Phys Chem B*, 2007, 111: 1 327–1 333.
- [42] Ma J H, Guo C, Tang Y L, *et al.* Oil-induced aggregation of block copolymer in aqueous solution[J]. *J Phys Chem B*, 2007, 111: 11 140–11 148.
- [43] Yang B, Guo C, Chen S, *et al.* Effect of acid on the aggregation of poly(ethylene oxide)-poly(propylene oxide)-poly(ethylene oxide) block copolymers[J]. *J Phys Chem B*, 2006, 110: 23 068–23 074.
- [44] Ma J H, Guo C, Tang Y L, *et al.* Interaction of urea with pluronic block copolymers by ^1H NMR spectroscopy [J]. *J Phys Chem B*, 2007, 111: 5 155–5 161.
- [45] Valentini M, Vaccaro A, Rehor A, *et al.* Diffusion NMR spectroscopy for the characterization of the size and interactions of colloidal matter: The case of vesicles and nanoparticles[J]. *J Am Chem Soc*, 2004, 126: 2 142–2 147.
- [46] Momot K I, Kuchel P W, Deo P, *et al.* NMR study of the association of propofol with nonionic surfactants[J]. *Langmuir*, 2003, 19: 2 088–2 095.
- [47] Ma J H, Guo C, Tang Y L, *et al.* Probing paeonol-block copolymer interaction by ^1H NMR spectroscopy[J]. *J Phys Chem B*, 2007, 111: 13 371–13 378.
- [48] Liu M, Nicholson J K, Lindon J C. Analysis of drug-protein binding using nuclear magnetic resonance based molecular diffusion measurements[J]. *Anal Commun*, 1997, 34: 225–228.
- [49] Sun P C, Dang Q Q, Li B H, *et al.* Mobility, miscibility, and microdomain structure in nanostructured thermoset blends of epoxy resin and amphiphilic poly(ethylene oxide)-block-poly(propylene oxide)-block-poly(ethylene oxide) triblock copolymers characterized by solid-state NMR[J]. *Macromolecules*, 2005, 38: 5 654–5 667.
- [50] Li Xin-juan(李新娟), Dang Qin-qin(党琴琴), Lin Hai(林海), *et al.* High-resolution solid-state NMR studies on the miscibility and dynamics in unsaturated polyester/PEO-PPO-PEO triblock copolymer thermoset blend(高分辨固体 NMR 研究不饱和聚酯/聚乙二醇-聚丙二醇-聚乙二醇三嵌段共聚物共混体系的相容性及局域分子运动)[J]. *Acta Polymerica Sinica(高分子学报)*, 2006, 4: 636–639.
- [51] Gu Qiang(顾强), Wang Xiao-liang(王晓亮), Tao Fang-fang(陶芳芳), *et al.* High-resolution solid-state NMR Studies on the miscibility and dynamics in unsaturated polyester/PEO-PPO-PEO triblock copolymer thermoset blend(固体 ^1H -NMR 表征玻璃态高分子链的缠结、互穿及链间邻近度)[J]. *Acta Polymerica Sinica(高分子学报)*, 2007, 10: 945–951.
- [52] Sun Q Y, Kooyman P J, Grossmann J G, *et al.* The formation of well-ordered hollow silica spheres with multi-lamellar shell structure[J]. *Adv Mater*, 2003, 15(13): 1 097–1 097.
- [53] Yang S, Mirau P A, Pai C S, *et al.* Nanoporous ultralow dielectric constant organosilicates templated by triblock copolymers[J]. *Chem Mater*, 2002, 14(1): 369–374.
- [54] Melosh N A, Lipic P, Bates F S, *et al.* Molecular and mesoscopic structures of transparent block copolymer-silica monoliths[J]. *Macromolecules*, 1999, 32(13): 4 332–4 342.
- [55] Boettcher S W, Bartl M H, Hu J G, *et al.* Structural analysis of hybrid titania-based mesostructured composites[J]. *J Am Chem Soc*, 2005, 127: 9 721–9 730.

NMR Studies on PEO-PPO-PEO Block Copolymers: A Review

MA Jun-he^{1,2}, GUO Chen¹, TANG Ya-lin³, SONG Han^{1,2}, LIU Hui-zhou^{1,*}

(1. Laboratory of Separation Science and Engineering, State Key Laboratory of Biochemical Engineering, Institute of Process Engineering, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100080, China;

2. Graduate School, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100039, China;

3. Institute of Chemistry, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100080, China)

Abstract: Recent NMR studies on aggregation and modulation of PEO-PPO-PEO block copolymer in aqueous solution are reviewed. Because of the unique advantages of the NMR techniques, ¹H-, ¹³C- and ²H NMR, as well as NMR-based relaxation and diffusion measurements, have been widely used for studying the aggregation and interaction of PEO-PPO-PEO block copolymer in complex systems. The results of many research groups, including our own, have indicated that modulation of the properties of PEO-PPO-PEO block copolymer in solution plays the most important role in the applications of this compound.

Key words: NMR, aggregation, review, PEO-PPO-PEO, micelle