

医药与日化原料

低临界胶束浓度 PEGMA-*b*-PCL 的制备 及其药物缓释性能

周国永¹, 尹付琳¹, 尹城武¹, 王钰杰¹, 陈雨鑫¹,
刘超¹, 成琳², 杜海军^{1*}

(1. 贵州民族大学 化学工程学院, 贵州 贵阳 550025, 2. 贵州民族大学 民族医药学院, 贵州 贵阳 550025)

摘要: 以 ϵ -己内酯 (ϵ -CL) 为疏水链段、聚乙二醇甲醚甲基丙烯酸酯 (PEGMA) 为亲水链段、4-氰基-4-[(十二烷基硫烷基硫代羰基)硫烷基]戊醇 (CDPA) 为可逆加成-断裂链转移 (RAFT) 试剂、甲苯为溶剂, 在 N_2 氛围、80 °C、反应 24 h 的条件下, 通过 RAFT 聚合法制备了两嵌段共聚物 (PEGMA-*b*-PCL)。将其自组装为胶束, 作为纳米药物载体用于负载姜黄素 (Cur)。采用 FTIR、¹HNMR、GPC、SEM、DLS 对 PEGMA-*b*-PCL 进行了表征, 测试了胶束载体的载药和释药性能。结果表明, 两嵌段共聚物数均相对分子质量范围为 1478~7318, 其具有较低的临界胶束浓度 (在 pH=5.0~7.4, 范围为 0.920~1.600 mg/L)。胶束载体粒径范围为 68.34~186.93 nm。当 $n(\text{CDPA}) : n(\epsilon\text{-CL})=1 : 200$ 时, 胶束载药率和包封率最高, 可达 12.05%±0.29% 和 75.26%±2.41%。在不同 pH 环境下, 药物缓释性能可达 15 d, 其中 pH=5.0 时的累积释药率最高, 可达 38.20%。

关键词: RAFT 聚合; 两嵌段共聚物; 低临界胶束浓度; 药物缓释; 姜黄素; 医药原料
中图分类号: TQ460.4 **文献标识码:** A **文章编号:** 1003-5214 (2024) 06-1318-10

Preparation and drug sustained-release properties of PEGMA-*b*-PCL with low critical micelle concentration

ZHOU Guoyong¹, YIN Fulin¹, YIN Chengwu¹, WANG Yujie¹, CHEN Yuxin¹,
LIU Chao¹, CHENG Lin², DU Haijun^{1*}

(1. School of Chemical Engineering, Guizhou Minzu University, Guiyang 550025, Guizhou, China; 2. School of Ethnic-Minority Medicine, Guizhou Minzu University, Guiyang 550025, Guizhou, China)

Abstract: Two-block copolymers (PEGMA-*b*-PCL) were prepared by reversible addition and break chain transfer (RAFT) polymerization of hydrophobic ϵ -caprolactone (ϵ -CL) and hydrophilic polyethylene glycol methyl ether methacrylate (PEGMA), with 4-cyano-4-[(dodecylsulfanylthiocarbonyl)sulfanyl]pentanol (CDPA) as RAFT reagent and toluene as solvent under N_2 atmosphere at 80 °C for 24 h. The PEGMA-*b*-PCL micelles were then formed *via* self-assembly and used as nanomedical carriers for curcumin (Cur). The PEGMA-*b*-PCL were characterized by FTIR, ¹HNMR, GPC, SEM and DLS, and the drug loading and release properties of micelle carriers were analyzed. The results showed that the PEGMA-*b*-PCL exhibited a number-average relative molecular mass ranging from 1478~7318, and a low critical micelle concentration of 0.920 to 1.600 mg/L at pH=5.0~7.4. The micelle carriers, with a particle size of 68.34~186.93 nm, displayed the highest drug loading and encapsulation rate of 12.05%±0.29% and 75.26%±2.41%, respectively at $n(\text{CDPA}) : n(\epsilon\text{-CL})=1 : 200$. Under different pH conditions, the drug slow-release performance of the micellar carrier could reach 15 d, while the cumulative release rate could reach 38.20% at pH=5.0.

收稿日期: 2023-05-21; 定用日期: 2023-08-10; DOI: 10.13550/j.jxhg.20230406

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: 周国永 (1978—), 男, 教授, E-mail: gyzhou@gzmu.edu.cn. 联系人: 杜海军 (1970—), 男, 教授, E-mail: 874373338@qq.com.

Key words: RAFT polymerization; two-block polymers; low critical micelle concentration; drug sustained-release; curcumin; drug materials

近些年, 由两亲性嵌段共聚物自组装形成的胶束为纳米药物载体的研究引起了广泛关注^[1]。例如: 两亲性嵌段共聚物聚乙二醇-*b*-聚己内酯 (PEG-*b*-PCL)^[2-5]。PEG 和 PCL 分别为生物相容性能优良的亲水、疏水性链段^[6]。亲水性链段 PEG 可以改性 PCL, 制备不同功能的纳米药物载体。

PIAZZA 等^[7]采用开环聚合法制得了不同嵌段比例的 PEG-*b*-PCL 聚合物, 并自组装为胶束, 测试了纳米载体粒径。目前, 两亲性二嵌段共聚物 (如 PEG-*b*-PCL) 或者三嵌段共聚物 (如 PCL-*b*-PEG-*b*-PCL) 的研究报道较多^[8]。然而, 此类聚合物在自组装为胶束时存在临界胶束浓度 (CMC) 较高 (分别为 5.040、2.252 mg/L)、自组装能力需进一步提升、低浓度时胶束不稳定易解体、所载药物易泄漏等问题。姜黄素 (Cur) 是一类具有抗炎、抗菌、清除自由基、抗肿瘤等功效的天然多酚类中成药^[9-10], 其疏水性限制了生物利用度^[11], 也导致了即使高剂量的姜黄素在血浆中的浓度也较低^[12]。研究表明^[13-20], 用胶束负载姜黄素, 不仅具有较高的载药率和包封率, 还可获得性能优良的药物缓释效果。

本文拟采用简易的可逆加成-断裂链转移 (RAFT) 聚合来合成聚合物 PEGMA-*b*-PCL [亲水链段为聚乙二醇甲醚甲基丙烯酸酯 (PEGMA)、疏水链段为 PCL], 并自组装为纳米胶束载体。与现有胶束载体相比, “梳子”型的 PEGMA 亲水侧链将覆盖于纳米胶束的外表面, 形成较为致密的亲水层, 期望能显著提升自身的血清稳定性、抗溶剂稀释能力和隐蔽性能, 改善低浓度时胶束不稳定性。将制备的纳米胶束用于负载姜黄素, 以期延长姜黄素血液循环, 并精准递送至机体病灶部位、避免过早被清除。

1 实验部分

1.1 试剂和仪器

ϵ -己内酯 (ϵ -CL, 质量分数 98%), 北京百灵威科技有限公司; PEGMA (GR, 重均相对分子质量约为 300)、姜黄素 (质量分数 98%)、4-氰基-4-[(十二烷基硫烷基硫代羰基)硫烷基]戊醇 (CDPA, 质量分数 $\geq 98\%$), 成都麦克林生物科技有限公司; 辛酸亚锡 [Sn(Oct)₂, 质量分数 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 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)、二甲基亚砜 (AR)、四氢呋喃 (色谱纯), 国药集团

化学试剂有限公司。除特殊说明外, 其余试剂均未经处理直接使用。

CA-100C 接触角测量仪, 上海盈诺精密仪器有限公司; DZF-6020 真空干燥箱, 巩义市予华仪器有限责任公司; KQ-250B 超声波清洗机、DHG-102 鼓风干燥箱, 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; THZ-100 恒温摇床, 上海一恒科学仪器有限公司; Nicolet 6700 傅里叶变换红外光谱仪 (FTIR), 美国赛默飞世尔科技公司; Gemini SEM 300 场发射扫描电子显微镜 (SEM), 德国 Carl Zeiss 公司; Zetasizer Nano ZS90 纳米粒度分析仪, 英国马尔文仪器有限公司; UV-9000 紫外-可见分光光度计, 上海元析仪器有限公司; BI-200 SM 动态光散射粒度分析仪 (DLS), 美国布鲁克海文仪器公司; Waters 1515 凝胶渗透色谱仪 (GPC), 美国沃特世公司; Avance III HD 400 MHz 核磁共振波谱仪, 德国 Bruker 公司; ALPHA 1-4 LD plus, 德国 Marin Christ 公司; CA-100C 接触角测量仪, 上海盈诺精密仪器有限公司。

1.2 实验方法

1.2.1 PEGMA-*b*-PCL 的制备

PEGMA-*b*-PCL 的制备技术路线如下所示。以 $n(\text{CDPA}) : n(\epsilon\text{-CL}) = 1 : 100$ (单体为 $\epsilon\text{-CL}$ 、PEGMA) 的 PEGMA₁-*b*-PCL₁ (数字代表单体物质的量比, 下同) 合成为例, 具体实验过程如下: 将 0.0403 g (0.0001 mol) CDPA 和 1.1400 g (0.01 mol) $\epsilon\text{-CL}$ 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, 在无水无氧条件下, 在恒温油浴锅中升温至 80 $^{\circ}\text{C}$ 、反应 24 h, 然后将反应液用 500 mL (-20 $^{\circ}\text{C}$) 的石油醚沉淀, 转移至截留相对分子质量为 3500 的透析袋中, 并在 1000 mL 乙酸乙酯中透析 3 d, 每隔 6 h 换 1 次新鲜的乙酸乙酯。将产物在 45 $^{\circ}\text{C}$ 下真空干燥 2 d, 得到白色针状晶体 4-氰基-4-[(十二烷基硫烷基硫代羰基)硫烷基]戊醇-*b*-聚己内酯 (CDPA-*b*-PCL) 0.7673 g, 收率为 65%; 接着, 在装有 100 mL 无水甲苯的茄形瓶中加入 0.1478 g (0.0001 mol) CDPA-*b*-PCL 与 3.0000 g (0.01 mol) PEGMA 和 0.0400 g (添加量略大于所有原料总质量的 1%) AIBN 引发剂, N₂ 氛围 80 $^{\circ}\text{C}$ 反应 24 h 得到 4-氰基-4-[(十二烷基硫烷基硫代羰基)硫烷基]戊醇-聚乙二醇甲醚甲基丙烯酸酯-*b*-聚己内酯

(CDPA-PEGMA-*b*-PCL) 1.8900 g, 收率 60%, 后续处理同上, 产物为淡黄色胶状固体; 最后, CDPA-PEGMA-*b*-PCL 与 0.0400 g (添加量略大于所有原料总质量的 1%) AIBN 在 N₂ 氛围 80 °C 反应 24 h 制得 PEGMA-*b*-PCL 1.5500 g, 收率 83%, 后续处理同上, 产物为黄色胶状固体。制备其他嵌段聚合物的投料量如表 1 所示, 其具体制备过程也与上述类似。

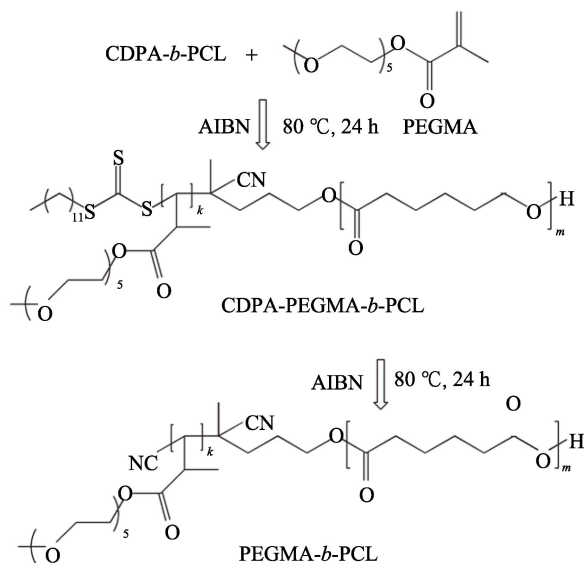
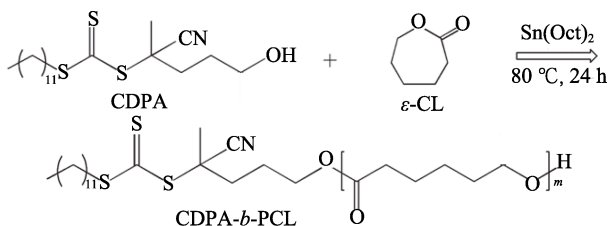


表 1 $n(\text{CDPA}) : n(\varepsilon\text{-CL})=1 : 100$ 与 $1 : 200$ 时, 亲/疏水链段比例的嵌段及聚合物的投料量

Table 1 Feeding of block polymers with different hydrophilic and lipophilic ratios when $n(\text{CDPA}) : n(\varepsilon\text{-CL})=1 : 100$ and $1 : 200$

| $n(\text{CDPA}) : n(\varepsilon\text{-CL})$ | 共聚物名称 | CDPA/g | PEGMA/g | $\varepsilon\text{-CL/g}$ | AIBN/g | 甲苯/mL |
|---|---|--------|---------|---------------------------|--------|-------|
| 1 : 100 | PEGMA ₄ - <i>b</i> -PCL ₁ | 0.0403 | 12.0000 | 1.1400 | 0.1300 | 100 |
| 1 : 100 | PEGMA ₂ - <i>b</i> -PCL ₁ | 0.0403 | 6.0000 | 1.1400 | 0.0700 | 100 |
| 1 : 100 | PEGMA ₁ - <i>b</i> -PCL ₁ | 0.0403 | 3.0000 | 1.1400 | 0.0400 | 100 |
| 1 : 100 | PEGMA ₁ - <i>b</i> -PCL ₂ | 0.0403 | 3.0000 | 2.2800 | 0.0500 | 100 |
| 1 : 100 | PEGMA ₁ - <i>b</i> -PCL ₄ | 0.0403 | 3.0000 | 4.5600 | 0.0800 | 100 |
| 1 : 200 | PEGMA ₄ - <i>b</i> -PCL ₁ | 0.0403 | 24.0000 | 2.2800 | 0.2600 | 100 |
| 1 : 200 | PEGMA ₂ - <i>b</i> -PCL ₁ | 0.0403 | 12.0000 | 2.2800 | 0.1400 | 100 |
| 1 : 200 | PEGMA ₁ - <i>b</i> -PCL ₁ | 0.0403 | 6.0000 | 2.2800 | 0.0800 | 100 |
| 1 : 200 | PEGMA ₁ - <i>b</i> -PCL ₂ | 0.0403 | 6.0000 | 4.5600 | 0.1100 | 100 |
| 1 : 200 | PEGMA ₁ - <i>b</i> -PCL ₄ | 0.0403 | 6.0000 | 9.1200 | 0.1500 | 100 |

1.2.2 PEGMA-*b*-PCL 胶束载体的制备

将一定量 PEGMA-*b*-PCL 溶解在二甲基亚砜中, 搅拌均匀形成溶液, 逐滴滴加到超纯水中并快速搅拌, 然后超声 10~15 min, 滤膜过滤制得胶束溶液^[20]。

在室温 (25 °C) 下, 取 10 mg PEGMA-*b*-PCL 和 10 mg 姜黄素溶解在 10 mL 丙酮中, 过滤后将此溶液逐滴滴加到 50 mL 去离子水中, 边滴加边剧烈搅拌, 滴加完缓慢搅拌 24 h, 待丙酮溶剂挥发完全后于离心机中, 以相对离心力 (RCF)=10780×g 处理 10 min, 弃掉沉降物 (多为自组装不完全的胶束和未包裹进胶束的姜黄素), 滤纸过滤, 再以 0.45 μm 的水系过滤头过滤以去除粒径较大的胶束, 制得粒径均匀的载药胶束溶液^[21]。

1.2.3 PEGMA-*b*-PCL 胶束载药性能评价

建立姜黄素标准曲线, 得出线性回归方程为 $y=0.04588x+0.00147$ ($R^2=0.99998$), 姜黄素质量浓度在 0.1~20 g/L 范围内线性良好, 可进行定量分析, 评价聚合物胶束载药性能。

将 PEGMA-*b*-PCL 载药胶束溶液液氮冷却后放入冷冻干燥机中在 -55 °C 下冷冻 48 h 得到干燥固体, 备用。将 10.0 mg 固体溶解在 1 mL 丙酮中, 使用移液枪吹打此溶液以破碎载药胶束释放姜黄素。然后, 以 RCF=10780×g 处理 10 min 取上清液, 用 0.45 μm 有机膜过滤。最后, 采用紫外-可见分光光度计测定载药胶束在 425 nm 波长下的吸光度。根据姜黄素标准曲线方程, 计算样品姜黄素质量浓度和载药胶束中药物的质量浓度。每个样品测试 3 次, 结果以“平均值±标准差”表示。载药率和包封率分别按式 (1) 和 (2) 进行计算:

$$\text{LC}/\% = \frac{m_1}{m_2} \times 100 \quad (1)$$

$$\text{EE}/\% = \frac{m_1}{m_3} \times 100 \quad (2)$$

式中: LC 为载药率, %; EE 为包封率, %; m_1 为载药胶束中姜黄素质量, g; m_2 为载药胶束质量, g; m_3 为姜黄素的投药总质量, g。

将 5.0 mg 负载姜黄素的 PEGMA-*b*-PCL 载药胶

束溶液装至相对分子质量 3500 透析袋中并置于 30 mL 的释放介质中, 然后在 37 °C 恒温摇床中振荡进行药物释放。在透析过程中, 每天同一时间取出 3 mL 透析液, 测其吸光度, 并加入 3 mL 相同的新鲜缓冲液 (由柠檬酸和磷酸氢二钠配成), 持续 15 d。释放介质分别为 pH=5.0、6.0、7.4 的磷酸盐缓冲溶液。

1.3 表征方法与性能测试

1.3.1 表征方法

FTIR 测试: 采用 KBr 压片法, 在傅里叶变换红外光谱仪上进行测试, 扫描范围为 4000~500 cm^{-1} 。
 ^1H NMR 测试: 以氘代氯仿为溶剂, 扫描 32 次。GPC 测试: 示差检测器 (Waters 410) 监测, 色谱柱为 Ultrahydrogel 250 色谱柱与 Ultrahydrogel 500 色谱柱, 柱温 40 °C, 流动相为四氢呋喃。DLS 测试: 将制备的 PEGMA-*b*-PCL 载体胶束溶液以蒸馏水稀释 100 倍, 通过 DLS 测试胶束粒径, 在 25 °C 下检测, 散射光以 90° 检测, 自动加速器上收集, 每组样品, 取 5 次测量的平均值。SEM 及 EDS 测试: 胶束溶液或 PEGMA-*b*-PCL 载体胶束溶液滴到硅片表面, 在干燥器中自然干燥、喷金处理, 通过扫描电子显微镜观察形貌、粒径。

1.3.2 CMC 测定

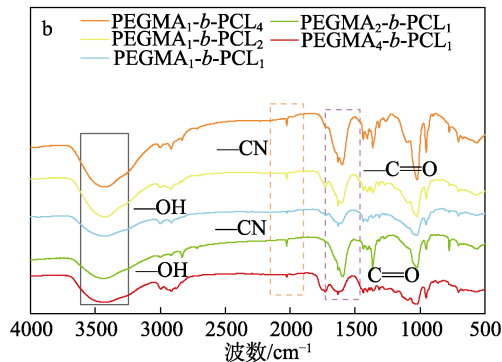
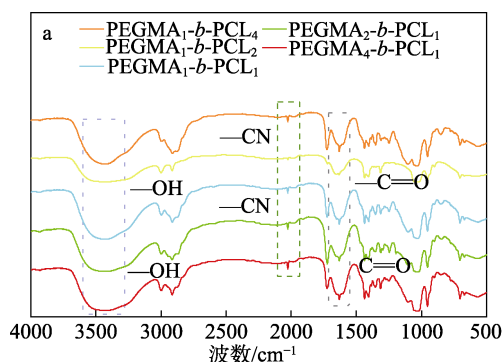
采用界面张力法在接触角测量仪测定 CMC, 将嵌段共聚物分别制成质量浓度为 0.067、0.133、0.333、0.667、1.333、1.500、1.750 mg/L 的胶束溶液。在室温下, 以正庚烷代替油相, 利用悬滴法测定胶束在水/正庚烷的界面张力。首先, 测定超纯水在正庚烷中的界面张力, 以获得校正因子; 然后, 用超声清洗机将不同亲/疏水链段比的胶束分散在不同 pH 的缓冲液中超声 10~15 min, 用进样针吸取分散液并用机器程序控制滴入量。最后, 每个样品至少测试 3 次, 结果以“平均值 \pm 标准差”表示^[22]。

2 结果与讨论

2.1 嵌段共聚物 PEGMA-*b*-PCL 的表征

2.1.1 FTIR 分析

亲/疏水链段比例不同的聚合物 PEGMA-*b*-PCL 的 FTIR 谱图如图 1 所示。



a— $n(\text{CDPA}) : n(\varepsilon\text{-CL})=1 : 100$; b— $n(\text{CDPA}) : n(\varepsilon\text{-CL})=1 : 200$

图 1 PEGMA-*b*-PCL 的 FTIR 谱图

Fig. 1 FTIR spectra of PEGMA-*b*-PCL

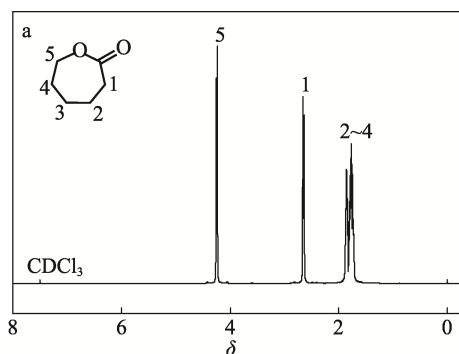
由图 1 可知, 位于 1750 cm^{-1} 的强吸收峰为 RAFT 试剂 CDPA 引发 $\varepsilon\text{-CL}$ 开环聚合后的羰基伸缩振动峰, 初步证实了聚己内酯链段的存在。2300 cm^{-1} 处的吸收峰是 RAFT 试剂氰基 (—CN) 的特征吸收峰。此外, 位于 3500 cm^{-1} 处的羟基 (—OH) 伸缩振动峰也显著增强。结果初步证明, 嵌段共聚物 PEGMA-*b*-PCL 已成功制备。

2.1.2 ^1H NMR 分析

$\varepsilon\text{-CL}$ 、PEGMA、CDPA 及产物 PEGMA₁-*b*-PCL₁ [$n(\text{CDPA}) : n(\varepsilon\text{-CL})=1 : 100$] 的 ^1H NMR 谱图如图 2 所示。

如图 2a 所示, δ 4.2 处为 —CH₂—O— 上氢的化学位移, δ 2.4 处为 —O—CO—CH₂— 上氢的化学位移, 氢谱中有 4 个强峰, 在 δ 1.7 处的化学位移为重叠峰, 与 PCL 的单元结构相符。 δ 7.5 处为溶剂氘代氯仿的化学位移。

如图 2b 所示, 有两处 —CH₃, 其中, δ 1.9 处为 —CH₃ (3 号) 上氢的化学位移; δ 3.3 处为 —O—CH₃ 上氢的化学位移。 δ 3.7 处为 CH₃—O—CH₂—CH₂ 上氢的化学位移。 δ 4.3 处为 CH₃—O—CH₂—CH₂—O 上氢的化学位移。图 2b 中 =CH₂ (δ 5.6 和 δ 6.2) 上 2 个氢的峰面积相同, 但 δ 6.2 处的氢受酯基影响更大, 所以其化学位移更大。



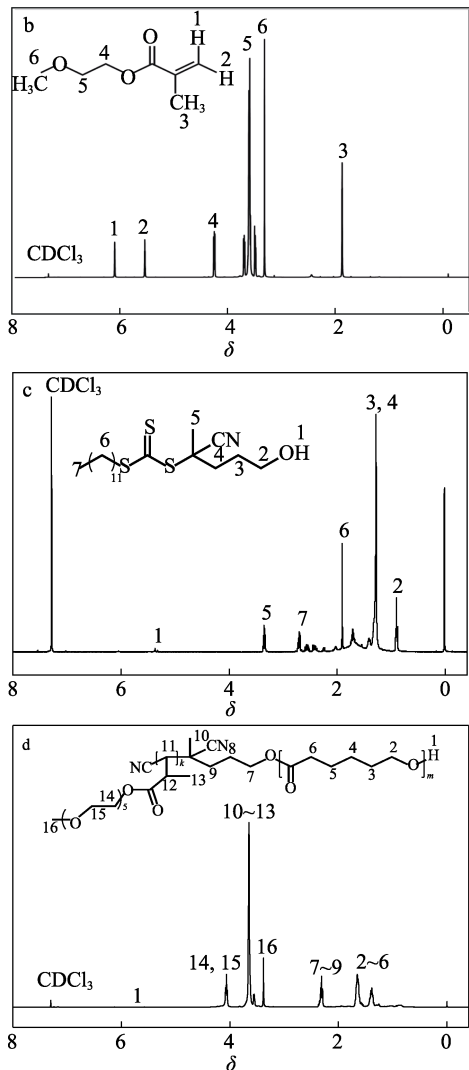


图 2 ϵ -CL (a)、PEGMA (b)、CDPA (c) 和 PEGMA₁-b-PCL₁ (d) 的 ¹H NMR 谱图

Fig. 2 ¹H NMR spectra of ϵ -CL (a), PEGMA (b), CDPA (c) and PEGMA₁-b-PCL₁ (d)

如图 2c 所示，共有 4 处—CH₂—，可分为 3 类： δ 0.9 处为与端—OH 相连的亚甲基上氢的吸收峰，受基团影响较小，位移较小； δ 1.9 处为与端甲基相连的亚甲基上氢的吸收峰，受端甲基和—S—C—的影响较大，所以为 4 处亚甲基中最大的一处， δ 1.4 处为剩余两处亚甲基上氢的吸收峰； δ 2.8 处为端甲基上氢的吸收峰， δ 3.4 处为与—C—S—相连的甲基上氢的吸收峰， δ 5.3 处为端—OH 上氢的吸收峰。

对比原料及产物的谱图，如图 2d 所示，一共有 10 个亚甲基峰，总体上可以分为三大类：第一类为 δ 1.4~1.7 处端—OH 与—COO—之间的 5 个亚甲基上氢的重叠吸收峰，此类亚甲基受两侧基团影响较小，位移最小；第二类为 δ 2.2 处—COO—左侧 3 个连续亚甲基上氢的重叠吸收峰，受右侧酯基与左侧相邻氰基的影响，产生较小位移；第三类为 δ 4.0 处与 CH₃—O—相连的 2 处亚甲基上氢的重叠吸收

峰，受左侧氧原子和右侧酯基的影响，产生较大化学位移。 δ 5.3 处为端—OH 上氢的吸收峰， δ 3.3 处为端—OH 上氢的吸收峰， δ 3.6~3.8 处为图 2d 中两个—CH₃ 和两个—CH—上氢的吸收峰。

2.1.3 GPC 分析

表 2 列出了 $n(\text{CDPA}) : n(\epsilon\text{-CL})$ 分别为 1 : 100、1 : 200 时合成的一系列嵌段共聚物的相对分子质量。多分散指数 (PDI) 均分布较窄，在 1.23~1.81，其中， $n(\text{CDPA}) : n(\epsilon\text{-CL})=1 : 200$ 的 PDI 明显小于 $n(\text{CDPA}) : n(\epsilon\text{-CL})=1 : 100$ 的，说明共聚物相对分子质量分布更加均匀，可控性较好。由表 2 可以看出，共聚物的相对分子质量主要受两个因素的影响，一是 CDPA 与单体比例，二是亲/疏水链段的比例。从 CDPA 与单体比例的角度来看， $n(\text{CDPA}) : n(\epsilon\text{-CL})=1 : 100$ 共聚物的数均相对分子质量 (M_n) 在 1478~5324 之间， $n(\text{CDPA}) : n(\epsilon\text{-CL})=1 : 200$ 共聚物的 M_n 在 1544~7318 之间。 $n(\text{CDPA}) : n(\epsilon\text{-CL})=1 : 200$ 共聚物的 M_n 均比 $n(\text{CDPA}) : n(\epsilon\text{-CL})=1 : 100$ 的大，符合投料比，且前者 PDI 普遍比后者的小，说明相对分子质量分布更窄。从亲/疏水链段的比例来看，当疏水链段长度不变，亲水链段长度增大时，相对分子质量增大幅度较大；当亲水链段长度不变，疏水链段长度增长时，相对分子质量增大幅度较小。这也说明 PEGMA 在参与聚合反应时，其亲水链段的长短影响了聚合反应的过程和聚合产物的相对分子质量。

表 2 $n(\text{CDPA}) : n(\epsilon\text{-CL})=1 : 100$ 和 1 : 200 共聚物的相对分子质量

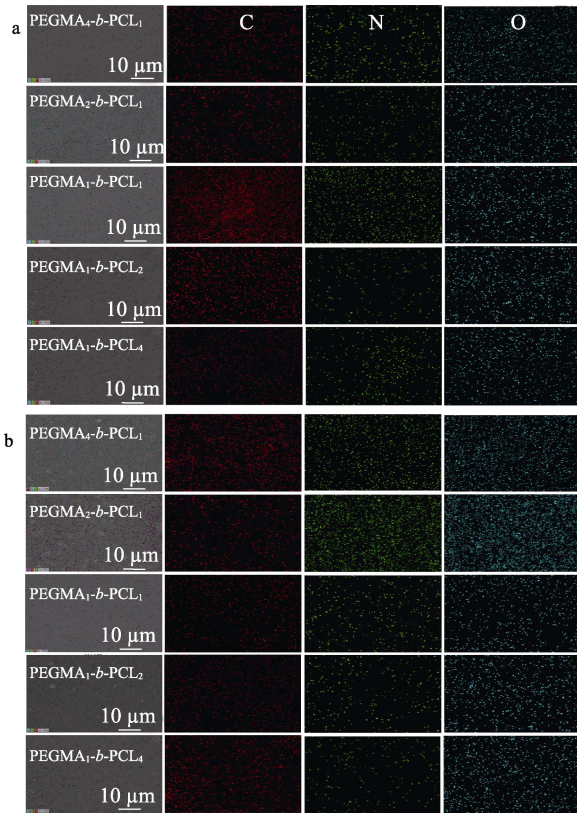
Table 2 Relative molecular mass of copolymers with $n(\text{CDPA}) : n(\epsilon\text{-CL})=1 : 100$ and 1 : 200

| 编号 | 分子结构 | M_n | M_w | M_z | PDI |
|--|--|-------|-------|-------|------|
| $n(\text{CDPA}) : n(\epsilon\text{-CL})=1 : 100$ | PEGMA ₄ -b-PCL ₁ | 5324 | 9636 | 26980 | 1.81 |
| | PEGMA ₂ -b-PCL ₁ | 3275 | 5568 | 10133 | 1.70 |
| | PEGMA ₁ -b-PCL ₁ | 1478 | 1818 | 5313 | 1.23 |
| | PEGMA ₁ -b-PCL ₂ | 2155 | 2866 | 5489 | 1.33 |
| $n(\text{CDPA}) : n(\epsilon\text{-CL})=1 : 200$ | PEGMA ₁ -b-PCL ₄ | 3371 | 5023 | 9125 | 1.49 |
| | PEGMA ₄ -b-PCL ₁ | 7318 | 9879 | 12153 | 1.35 |
| | PEGMA ₂ -b-PCL ₁ | 4124 | 5279 | 10377 | 1.28 |
| | PEGMA ₁ -b-PCL ₁ | 1544 | 2455 | 5132 | 1.59 |
| | PEGMA ₁ -b-PCL ₂ | 3326 | 4523 | 7003 | 1.36 |
| | PEGMA ₁ -b-PCL ₄ | 4270 | 6106 | 7029 | 1.43 |

注： M_w 为重均相对分子质量； M_z 为 Z 均相对分子质量。

2.1.4 SEM 分析

共聚物已由透析袋除杂法去除了未聚合的单体。共聚物的元素分布如图 3 所示。由图 3 可以发现，C、N、O 元素均匀分布在共聚物中，且分布的密集程度与投料比吻合，也印证了 PEGMA-b-PCL 嵌段共聚物的成功合成。



a— $n(\text{CDPA}) : n(\epsilon\text{-CL})=1 : 100$; b— $n(\text{CDPA}) : n(\epsilon\text{-CL})=1 : 200$

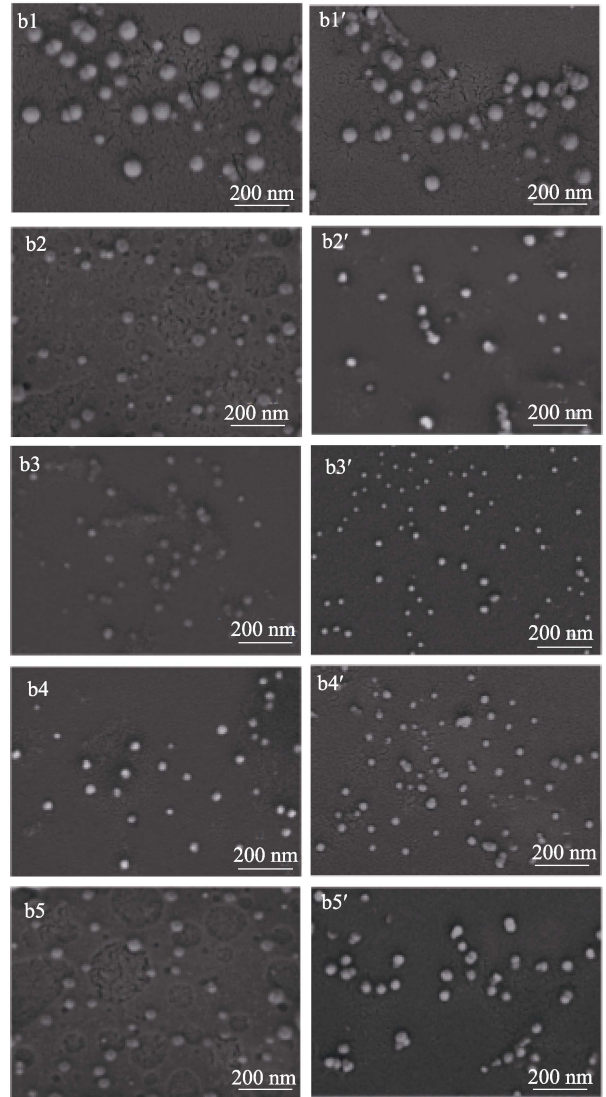
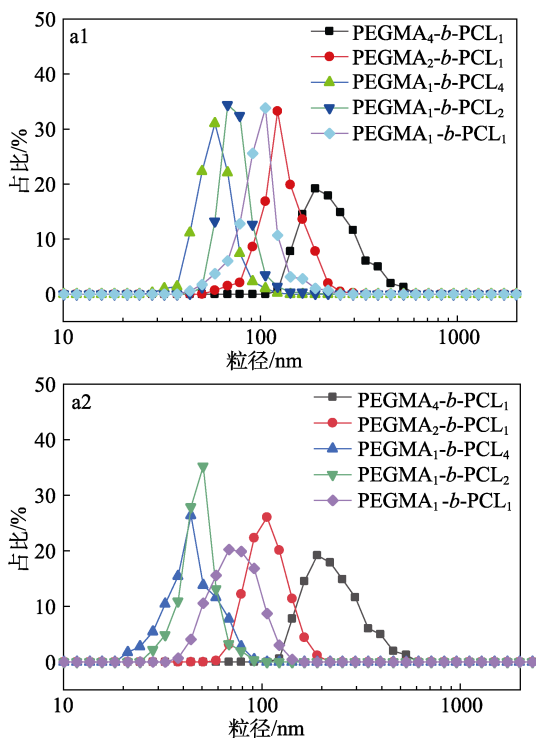
图 3 PEGMA-*b*-PCL 的 EDS 元素分布

Fig. 3 EDS elements mapping of PEGMA-*b*-PCL

2.2 PEGMA-*b*-PCL 胶束载体的表征

2.2.1 DLS 分布和 SEM 分析

图 4a 和图 4b 分别为 PEGMA-*b*-PCL 纳米胶束载体的 DLS 和 SEM 图。



a1、b1~b5— $n(\text{CDPA}) : n(\epsilon\text{-CL})=1 : 100$; a2、b1'~b5'— $n(\text{CDPA}) : n(\epsilon\text{-CL})=1 : 200$; b1、b1'—PEGMA₄-*b*-PCL₁; b2、b2'—PEGMA₂-*b*-PCL₁; b3、b3'—PEGMA₁-*b*-PCL₁; b4、b4'—PEGMA₁-*b*-PCL₂; b5、b5'—PEGMA₁-*b*-PCL₄

图 4 不同亲/疏水链段比例共聚物的粒径分布 (a) 与 SEM 图 (b)

Fig. 4 Particle size distribution (a) and SEM images (b) of copolymers with different proportions of hydrophilic/hydrophobic segments

由图 4a1 和图 4a2 可知, 粒径呈正态分布, 其分布相对较均一, $n(\text{CDPA}) : n(\epsilon\text{-CL})=1 : 100$ 的共聚物 PEGMA₄-*b*-PCL₁、PEGMA₂-*b*-PCL₁、PEGMA₁-*b*-PCL₁、PEGMA₁-*b*-PCL₂、PEGMA₁-*b*-PCL₄ 自组装形成共聚物胶束载体的平均粒径分别为 186.93、102.20、70.71、82.74、95.23 nm; $n(\text{CDPA}) : n(\epsilon\text{-CL})=1 : 200$ 的平均粒径分别为 150.39、96.45、68.34、79.58、87.67 nm。从 CDPA 和原料的比例观察, $n(\text{CDPA}) : n(\epsilon\text{-CL})=1 : 200$ 的胶束粒径均相应地小于 $n(\text{CDPA}) : n(\epsilon\text{-CL})=1 : 100$ 。从亲/疏水性链段的长度探究, 疏水链段不变, 随着亲水链段的生长, 胶束粒径增大; 亲水链段不变,

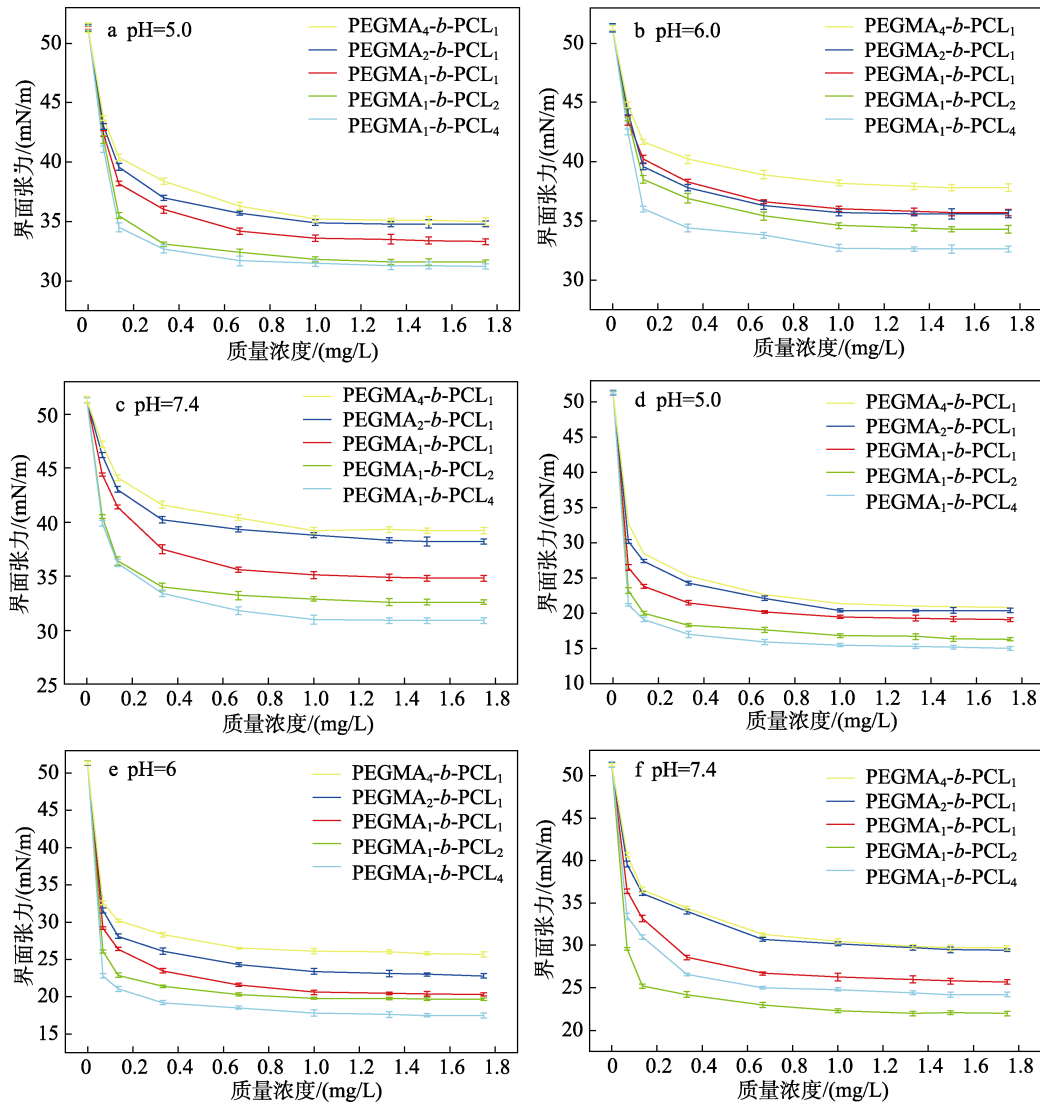
随着疏水链段的的增长,胶束粒径有小幅度的增加。

由图 4b1~b5'可见,此类共聚物胶束载体呈现圆球形,颗粒大小均一。 $n(\text{CDPA}) : n(\epsilon\text{-CL})=1 : 200$ 的胶束载体粒径整体上比 $n(\text{CDPA}) : n(\epsilon\text{-CL})=1 : 100$ 的分布更均匀,粒径也更小。亲/疏水链段影响

胶束粒径的关系与文献报道的规律一致^[22-23]。

2.2.2 胶束载体的 CMC 分析

采用界面张力法检测了 PEGMA-*b*-PCL 胶束载体的 CMC,不同亲/疏水链段比例的共聚物溶液在 pH=5.0、6.0、7.4 下的界面张力如图 5 所示。



a~c— $n(\text{CDPA}) : n(\epsilon\text{-CL})=1 : 100$; d~f— $n(\text{CDPA}) : n(\epsilon\text{-CL})=1 : 200$

图 5 不同亲疏水比例共聚物在不同 pH 下的界面张力

Fig. 5 Interfacial tension of copolymers with different hydrophilic-hydrophobic chain segment ratios at different pH

聚合物溶液的界面张力主要取决于其自身的质量浓度。当形成胶束后,聚合物单体的质量浓度几乎恒定,以界面张力对质量浓度作图会出现明显的拐点,由此拐点即可求出相应的 CMC。聚合物溶液的界面张力在质量浓度很低时随着质量浓度的增加而急剧下降,当质量浓度到达一定时 CMC 变化缓慢或趋于稳定。

如图 5 所示, $n(\text{CDPA}) : n(\epsilon\text{-CL})=1 : 100$ 的共聚物在 pH=5.0、6.0、7.4 条件下的 CMC 分别为 1.010~1.330、1.210~1.480、1.350~1.507 mg/L; n

$n(\text{CDPA}) : n(\epsilon\text{-CL})=1 : 200$ 的共聚物在 pH=5.0、6.0、7.4 条件下的 CMC 分别为 0.920~1.300、1.030~1.430、1.410~1.600 mg/L。此研究中, PEGMA-*b*-PCL 嵌段共聚物 CMC 的范围为 0.920~1.600 mg/L,在已报道结构类似的两嵌段聚合物 CMC 文献中处于较低水平。如张李巧等^[23]制备的姜黄素-PEG-PCL 的 CMC 最低为 2.252 mg/L;陈水钊^[24]制备的 PEG-PCL 胶束 CMC 为 5.040 mg/L。PEGMA-*b*-PCL 和 PEG-PCL 具有相似的亲水性、疏水性组成。在组成胶束聚合物的几何构型方面,二者的主要不同点为亲水链段

的梳子型结构和线型结构。二者亲水链段的几何构型不同, 在 PBS 或者纯水中亲水链段的体积和形貌也不相同, 往往会导致整个大分子链在自组装过程中折叠、旋转行为、亲/疏水链段的相互作用和自组装行为的差异性, 进而造成梳子型结构且亲水链段体积较大的 PEGMA-*b*-PCL 在自组装成胶束时, 所需的聚合物数量较少。聚合物表面活性强, 形成胶束的能力也强。因此, PEGMA-*b*-PCL 自组装为胶束时, PEGMA 亲水性的梳子型结构造成了较低的 CMC, 形成了较稳定的纳米胶束载体, 显现出其良好的应用潜力。

2.3 PEGMA-*b*-PCL 载药胶束的表征

2.3.1 载药性能分析

由 $n(\text{CDPA}) : n(\varepsilon\text{-CL}) = 1 : 100$ 和 $1 : 200$ 制备的载药胶束的载药率和包封率见表 3。

表 3 $n(\text{CDPA}) : n(\varepsilon\text{-CL}) = 1 : 100$ 和 $1 : 200$ 的载药率和包封率

Table 3 Loading rate and encapsulation rate of $n(\text{CDPA}) : n(\varepsilon\text{-CL}) = 1 : 100$ and $1 : 200$

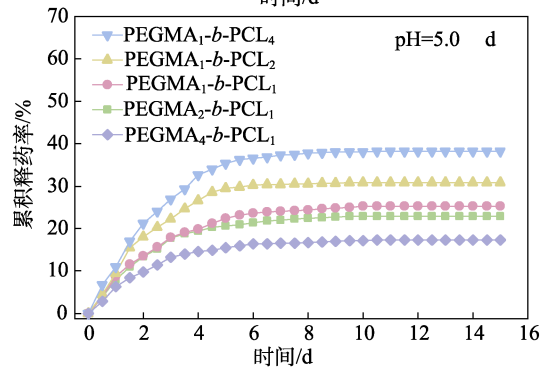
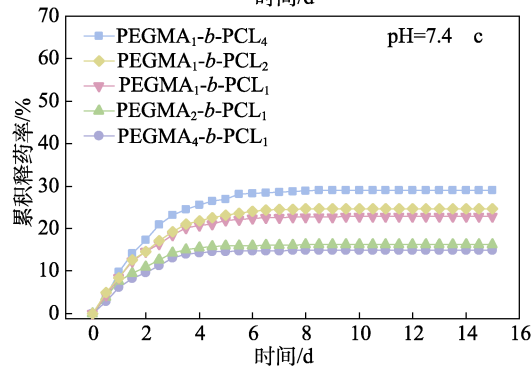
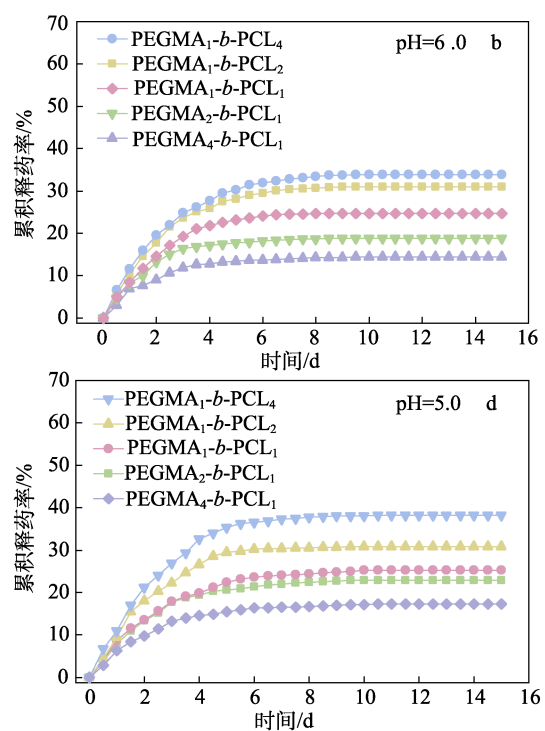
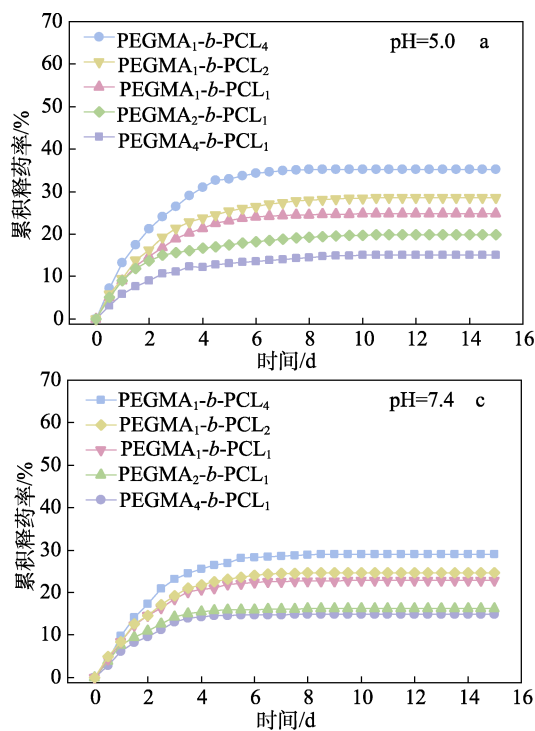
| 共聚物名称 | $n(\text{CDPA}) : n(\varepsilon\text{-CL}) = 1 : 100$ | | $n(\text{CDPA}) : n(\varepsilon\text{-CL}) = 1 : 200$ | |
|---|---|------------|---|------------|
| | LC/% | EE/% | LC/% | EE/% |
| PEGMA ₄ - <i>b</i> -PCL ₁ | 8.84±0.32 | 53.41±2.24 | 9.24±0.24 | 54.74±2.86 |
| PEGMA ₂ - <i>b</i> -PCL ₁ | 8.78±0.15 | 50.54±2.79 | 8.82±0.28 | 53.37±3.64 |
| PEGMA ₁ - <i>b</i> -PCL ₁ | 8.30±0.16 | 47.13±3.22 | 8.61±0.12 | 51.23±2.96 |
| PEGMA ₁ - <i>b</i> -PCL ₂ | 11.26±0.32 | 60.21±3.49 | 11.57±0.32 | 62.61±3.99 |
| PEGMA ₁ - <i>b</i> -PCL ₄ | 11.61±0.27 | 72.13±4.04 | 12.05±0.29 | 75.26±2.41 |

如表 3 所示, $n(\text{CDPA}) : n(\varepsilon\text{-CL}) = 1 : 200$ 时, PEGMA₁-*b*-PCL₄ 载药率和包封率达到峰值, 分别为 $12.05\% \pm 0.29\%$ 和 $75.26\% \pm 2.41\%$, 说明其具有优异的载药性能。

从 CDPA 与原料的比例来看, $n(\text{CDPA}) : n(\varepsilon\text{-CL}) = 1 : 200$ 时共聚物的包封率和载药率比 $n(\text{CDPA}) : n(\varepsilon\text{-CL}) = 1 : 100$ 时提高了约 0.300% 和 0.498% (平均值), 说明 $n(\text{CDPA}) : n(\varepsilon\text{-CL}) = 1 : 200$ 为较好投料比。从亲疏水链段的长短对聚合物性能的影响角度观察, 当亲水链段不变时, 随着疏水链段的生长, 包封率和载药率均明显提升; 而当疏水链段不变, 亲水链段增长时, 包封率和载药率有一定提升但并不显著。说明影响 PEGMA-*b*-PCL 包封率和载药率的因素除了 CDPA 和原料的比例, 还有疏水链段的长短, 这与文献[25]报道的结果一致。

2.3.2 释药性能分析

不同共聚物胶束载体在不同 pH 下的累积释药率如图 6 所示。由图 6 可知, 在前 6 d 内, 姜黄素的峰值平均释放速率约为 6.00%/d, 大约释放了总药量的 36.00%。在 6 d 后释药曲线开始趋于平缓。这主要归因于组成胶束载体的 PEGMA-*b*-PCL 为非刺激敏感型, 致使胶束载体表现为非刺激敏感型。药物负载和释放的主要作用力为分子间的亲疏水相互作用。相比刺激敏感型聚合物胶束载体, PEGMA-*b*-PCL 自组装形成的胶束载体坍塌、解体速率以及药物释放速率较缓慢, 此类胶束载体属于缓释型聚合物胶束载体。



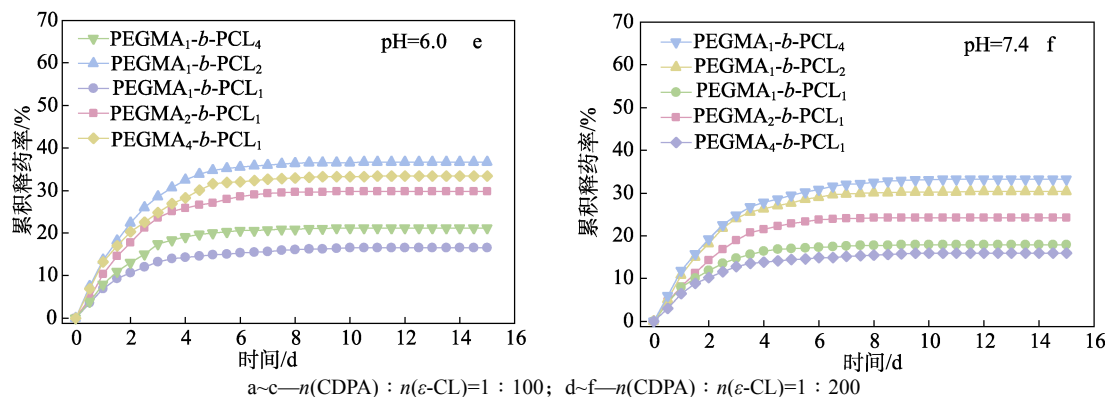


图 6 不同胶束载体在不同 pH 下的药物释放行为

Fig. 6 Drug release behavior of different polymeric micelles at different pH

在 15 d 内, 所有共聚物胶束载体释放趋于平缓并不再释放。 $n(\text{CDPA}) : n(\varepsilon\text{-CL})=1 : 100$ 时, 不同 PEGMA-*b*-PCL 共聚物在 pH=5.0 时的累积释药率为 15.01%~35.23%; pH=6.0 时的累积释药率为 14.39%~34.76%; pH=7.4 时的累积释药率为 14.93%~29.06%。 $n(\text{CDPA}) : n(\varepsilon\text{-CL})=1 : 200$ 时, pH=5.0 时的累积释药率为 17.21%~38.20%, 其中, PEGMA₁-*b*-PCL₄ 可达 38.20%; pH=6.0 时的累积释药率为 16.58%~36.64%; pH=7.4 时的累积释药率为 15.93%~33.22%。

两组为共聚物胶束载体呈现类似的释药规律, 对于所有共聚物胶束载体而言, 载药胶束均为缓释且未见突释。通过对比 CDPA 和原料的比例发现, $n(\text{CDPA}) : n(\varepsilon\text{-CL})=1 : 200$ 时共聚物胶束载体的累积释药率均比 $n(\text{CDPA}) : n(\varepsilon\text{-CL})=1 : 100$ 的高, 进一步确定 $n(\text{CDPA}) : n(\varepsilon\text{-CL})=1 : 200$ 为聚合反应较好比例。通过亲水和疏水链段的长度进行比较, PCL 的含量越高, 姜黄素的累积释药率也越高。这是由于疏水链段的增加使得胶束疏水内核的体积增加, 胶束中形成更大的疏水内核, 从而增加了与姜黄素的接触空间, 更多的姜黄素可以被包裹至胶束内部。此外, $n(\text{CDPA}) : n(\varepsilon\text{-CL})=1 : 200$ 载药胶束的累积释药率均比 $n(\text{CDPA}) : n(\varepsilon\text{-CL})=1 : 100$ 的高。影响载药胶束载体累积释药率的主要原因与疏水链段的长短有关。姜黄素作为疏水性药物, 被包裹至胶束内部, 姜黄素与疏水性的聚合物胶束内核属于物理吸附, 此物理吸附力的强弱和胶束解体性能也影响着药物释放。除此之外, 还跟 CDPA 和原料的比例息息相关。 $n(\text{CDPA}) : n(\varepsilon\text{-CL})=1 : 200$ 的载药胶束性能优良, 其主要原因是此比例下胶束的多分散性指数和胶束粒径均相对较小, 而与释放介质间的渗透压相差较大, 促使了药物的扩散释放。

3 结论

(1) 制备了嵌段共聚物 PEGMA-*b*-PCL, $n(\text{CDPA}) : n(\varepsilon\text{-CL})=1 : 100$ 、 $1 : 200$ 时的 M_n 的范围

分别为 1478~5324、1544~7318。胶束载体的粒径分布范围为 68.34~186.93 nm。在常规条件下 (pH=5.0~7.4) CMC 的范围为 0.920~1.600 mg/L, 且胶束性能稳定。载药胶束载药率和包封率最高的是 $n(\text{CDPA}) : n(\varepsilon\text{-CL})=1 : 200$ 时的 PEGMA₁-*b*-PCL₄, 可达 $12.05\% \pm 0.29\%$ 和 $75.26\% \pm 2.41\%$ 。在不同环境下, 药物缓释性能可达 15 d, 其中在 pH=5.0 的环境下累积释药率最高, 其中, 累积释药率最高的为 $n(\text{CDPA}) : n(\varepsilon\text{-CL})=1 : 200$ 时的 PEGMA₁-*b*-PCL₄, 可达 38.20%。

(2) $n(\text{CDPA}) : n(\varepsilon\text{-CL})$ 、亲疏水链段的长短均会对 PEGMA-*b*-PCL 胶束载体性能产生影响。亲疏水嵌段的长短对载体性能的影响较为显著, 具体表现为疏水嵌段增长时, M_n 越大, 胶束载体粒径增加, CMC 越低, 胶束载药率、包封率以及累积释药率均提升。相比同类胶束载体, PEGMA-*b*-PCL 较强的自组装成胶束能力赋予了载体较低的 CMC, 梳子型几何构型的亲水链段也可有效地阻止胶束载体在运载过程中的过早解体行为, 提升了自身稳定性。

另外, 该研究对聚合物纳米载体负载药物姜黄素用于抗菌、抗炎及抗肿瘤的药学基础研究具有积极的推动作用。

参考文献:

- [1] XIAO Y (肖艳), CHEN Y (陈洋), YAN J L (严金良), *et al.* Preparation of PEG-*b*-PCL micelles with different kernel structures and their drug-loading properties[J]. Acta Polymerica Sinica (高分子学报), 2015, 33(5): 524-534.
- [2] GE J F (葛界芳), XIONG X Y (熊向源). Nanodrug delivery systems to inhibit multidrug resistance in cancer treatment[J]. Fine Chemicals (精细化工), 2023, 40(5): 989-999.
- [3] REN Y R (任亚然), SHI Y (石艳), FU Z F (付志峰). Synthesis of branched PEG-*b*-PCL block copolymers[J]. Chemical Journal of Chinese Universities (高等学校化学学报), 2007, 28(9): 1804-1806.
- [4] HU L J (胡利杰), LIANG S M (梁松苗), YAO Y (姚艳). Effect of polyethylene glycol-polycaprolactone block copolymer on the structure and properties of polyamide membrane[J]. Membrane Science and Technology (膜科学与技术), 2021, 41(3): 68-76.
- [5] WENG J L (翁佳丽), ZHANG W (张维), YU H (于华). Microcapsules for long-lasting release biomass essential oils for textiles[J]. Fine

- Chemicals (精细化工), 2022, 39(12): 2561-2568, 2592.
- [6] YANG X (杨雪), SHAO H Y (邵华英), ZHANG Q Y (张琼月), *et al.* Preparation and hydrophilicity study of polyethylene glycol-*b*-polycaprolactone/polycaprolactone monodisperse electrospray microspheres[J]. Chinese Journal of Biomedical Engineering (中国生物医学工程学报), 2019, 38(1): 77-83.
- [7] PIAZZA R D, BRANDT J V, GOBO G G, *et al.* mPEG-*co*-PCL nanoparticles: The influence of hydrophobic segment on methotrexate drug delivery[J]. Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects, 2018, 555: 142-149.
- [8] WANG X Q (王雪琴), CAO L H (曹丽华), CHEN Z J (陈正坚), *et al.* Construction and performance of three-dimensional tumor cell systems with different structures for antitumor drug evaluation[J]. Acta Polymerica Sinica (高分子学报), 2014, 45(6): 808-814.
- [9] LI M (李曼), WU D S (武丁胜), WEI A F (魏安方), *et al.* Preparation and properties of electrospun polycaprolactone/gelatin containing curcumin bioactive dressings[J]. Materials Reports (材料导报), 2022, 36(11): 233-239.
- [10] KONG W R (孔文茹), LI F F (李菲菲), YOU Y L (尤钰琳), *et al.* HPLC also determined the content of three curcumin contents in turmeric decanting drink[J]. Food and Drug (食品与药品), 2022, 24(6): 523-526.
- [11] WANG R (王锐), WANG X T (王晓桐), BAI H T (白皓天), *et al.* Research progress of polymer material carriers in natural antitumor drugs[J]. Chinese Traditional and Herbal Drugs (中草药), 2021, 52(10): 3133-3141.
- [12] WANG H N (王浩楠), QIU Z H (邱哲瀚), TIAN W N (田文妮), *et al.* Research progress on the absorption and metabolism of curcumin *in vivo* and its interaction with intestinal flora[J]. Journal of Chinese Institute of Food Science and Technology (中国食品学报), 2023, 23(2): 353-364.
- [13] YIN F L (尹付琳), LIU C (刘超), CHEN Y X (陈雨鑫), *et al.* Preparation of PEGMA-*b*-PLLA-*b*-PCL of low CMC nanocarriers and their drug sustained-release performance[J]. Fine Chemicals (精细化工), 2023, 40(11): 2504-2515, 2521.
- [14] GONG J N (龚珈芋), LI F Y (李风云), PEI Z R (裴泽荣), *et al.* Design and application of nano-drug delivery system based on tumor microenvironment to enhance anti-tumor therapeutic effect[J]. Chinese Pharmaceutical Journal (中国药学杂志), 2022, 57(20): 1685-1696.
- [15] MING T, TAO Q, TANG S, *et al.* Curcumin: An epigenetic regulator and its application in cancer[J]. Biomedicine & Pharmacotherapy, 2022, 156: 113956.
- [16] SUN Z Y (孙子扬), LI H A (李华安), HUANG H H (黄华华), *et al.* Application of polymer molecular brush in the field of nanocarriers[J]. Acta Polymerica Sinica (高分子学报), 2020, 51(6): 609-619.
- [17] TANG C H, CHEN X S. Polyglutamic acid grafted polyethylene glycol antitumor drug targeting delivery system[J]. Acta Polymerica Sinica (高分子学报), 2019, 50(6): 543-552.
- [18] JING X D (荆晓东), SUN Y (孙莹), YU B (于冰), *et al.* Design of tumor microenvironment response drug delivery systems[J]. Progress in Chemistry (化学进展), 2021, 33(6): 926-941.
- [19] CHEN J (程娟), LING X J (凌秀君), ZHANG Z G (张振国), *et al.* Synthesis and characterization of amphiphilic dendritic grafted caprolactone copolymers[J]. Acta Polymerica Sinica (高分子学报), 2014, 45(4): 441-446.
- [20] CHEN H (陈华), CUI L Y (崔力允), LI Y F (李圆凤), *et al.* Phenylboronic acid functionalized polymer nanocarriers for intracellular delivery of protein drugs[J]. Acta Polymerica Sinica (高分子学报), 2023, 54(4): 451-466.
- [21] 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): 43084-43091.
- [22] TATIANA I, SPIRIDONOVA, SERGEI I, *et al.* Investigation of the size distribution for diffusion-controlled drug release from drug delivery systems of various geometries[J]. Journal of Pharmaceutical Sciences, 2019, 108(8): 2690-2697.
- [23] ZHANG L Q (张李巧), LUAN L B (栾立标), WU Y (吴炎), *et al.* Preparation and *in vitro* evaluation of curcumin CTPP-PEG-PCL micelles[J]. China Journal of Chinese Materia Medica (中国中药杂志), 2013, 38(13): 2109-2113.
- [24] CHEN S F (陈水飏). Development of norcantharidin- polyethylene glycol-polycaprolactone block copolymer micelles[D]. Shenzhen: Southern University of Science and Technology (南方科技大学), 2009.
- [25] XU D Z (徐德忠), XIAO W C (肖旺钊), LIN W J (林伟杰), *et al.* Preparation and drug-loading performance of heat-responsive perfluoropolyether acrylate copolymer[J]. Fine Chemicals (精细化工), 2022, 39(7): 1434-1442.

(上接第 1283 页)

- [23] HONG R Y, FENG B, REN Z Q, *et al.* Thermodynamic, hydrodynamic, particle dynamic, and experimental analyses of silica nanoparticles synthesis in diffusion flame[J]. Canadian Journal of Chemical Engineering, 2009, 87(1): 143-156.
- [24] ZHANG J, XU B, HU S P, *et al.* Controllable preparation of multi-morphology nanosized silica by hydrolysis of mixed chlorosilanes in mixed solvent of alcohol and water[J]. Advanced Materials Research, 2011, 152: 1267-1271.
- [25] YANG R (杨儒), ZHANG G Y (张广延), LI M (李敏), *et al.* Preparation and properties of nano-SiO₂ powder by super critical drying[J]. Journal of the Chinese Ceramic Society (硅酸盐学报), 2005(3): 281-286.
- [26] XU D, YU Q, CHEN T Y, *et al.* Effects of PEG1000 and sol concentration on the structural and optical properties of sol-gel ZnO porous thin films[J]. Materials, 2018, 11(10): 1840-1850.
- [27] YE L Q (叶龙强), KANG S (康硕), ZHANG W H (张伟豪), *et al.* Sol-gel preparation of anti-fogging SiO₂/2-TiO₂ double-layer antireflective coating[J]. Chemical Journal of Chinese Universities (高等学校化学学报), 2019, 40(11): 2274-2280.
- [28] LIU Y C (刘云才), GU Q B (顾期斌). Research on the modification of silica by water-solubility copolymer and its application[J]. Journal of Wuhan University of Technology (武汉理工大学学报), 2008, 30(7): 32-35, 56.
- [29] XU L X (徐林煦), CUI F (崔放), WANG H (汪浩), *et al.* Synthesis and optic properties of sulfide/silica nanocomposite material[J]. Chemical Journal of Chinese Universities (高等学校化学学报), 2014, 35(12): 2694-2697.
- [30] WAHL L, CICONI M R, WEICHEL T M, *et al.* Residual-stress-induced crack formation in robocasted multi-material ceramics: Stress considerations and crack prevention[J]. J Eur Ceram Soc, 2022, 43(2): 217-223.
- [31] ZHANG C, ZHANG C, SUN J H, *et al.* A double-layer moisture barrier & antireflective film based on bridged polysilsesquioxane and porous silica[J]. RSC Advances, 2015, 5(70): 56998-57005.
- [32] KARUNAKARAN R G, LU C H, ZHANG Z H, *et al.* Highly transparent superhydrophobic surfaces from the coassembly of nanoparticles (≤ 100 nm)[J]. Langmuir, 2011, 27(8): 4594-4602.
- [33] ZHANG C (张策), MANG C (马聪), FU X W (付学文), *et al.* Preparation of organic bridging polysilsesquioxane optical moisture-proof coating[J]. Fine Chemicals (精细化工), 2022, 39(1): 101-107, 126.
- [34] TAN C Y (谭春雨), YE X D (叶向东), XI C Q (郝长青), *et al.* Preparation and properties of TA-CNTs/SiO₂ black transparent super-hydrophilic coating for glass curtain wall[J]. Fine Chemicals (精细化工), 2023, 40(12): 2622-2629