

含胆汁酸和胆固醇的双亲性聚合物的研究进展

徐庆国, 原续波, 常 津*

(天津大学材料学院生物纳米技术研究所, 天津 300072)

摘要:胆固醇和胆汁酸是广泛存在于自然界中的天然物质, 生物相容性好, 被广泛地用于高分子的疏水性改性, 得到的双亲性聚合物, 在水相中可以自组装或自聚集成纳米粒子。本文综述了含胆固醇或胆汁酸的双亲性聚合物的最新研究进展以及它们在药物载体系统中的应用。

关键词:胆固醇; 胆汁酸; 双亲性聚合物; 聚合物胶束; 药物载体系统

双亲性聚合物在生物技术和药物载体系统中的应用而受到人们的广泛关注^[1,2]。双亲性聚合物是由亲水和疏水两部分组成, 在水相中发生大分子的自组装或自聚集, 从而形成纳米尺寸的胶束或聚集体。由于胆固醇和胆汁酸是存在于人体中的天然物质, 生物相容性好, 具有刚性甾环结构和疏水性特点, 所以它们经常被用于对聚合物进行疏水性改性。胆固醇是动物膜的基本组成部分, 刚性骨架及其疏水性使其具有聚集成三维结构的能力, 可调节磷脂双层膜的结构及动力学特性^[3]。胆汁酸是胆固醇在动物肝脏中合成的, 它可通过乳化作用与脂肪、油脂及维生素等形成胶束以利于通过生物膜, 从而促进消化^[4]。胆固醇和胆酸的化学结构见图 1, 胆固醇 C₃ 有个羟基, 在 C₅—C₆ 位置有个环内双键。而胆汁酸有多种, 主要有胆酸(cholic acid)、脱氧胆酸(deoxycholic acid)、石胆酸(lithocholic acid)。胆汁酸具有面向双亲性, 其中 α 面具有几个羟基, 它们与羧酸端基构成亲水的部分; 而疏水性的 β 面是三个甲基。正是由于胆固醇和胆汁酸的特殊的生物和化学特性, 使得它们被广泛地用于疏水性改性聚合物。在这里作者将介绍胆固醇和胆汁酸的双亲性聚合物的最新研究进展以及在药物载体系统中的应用。

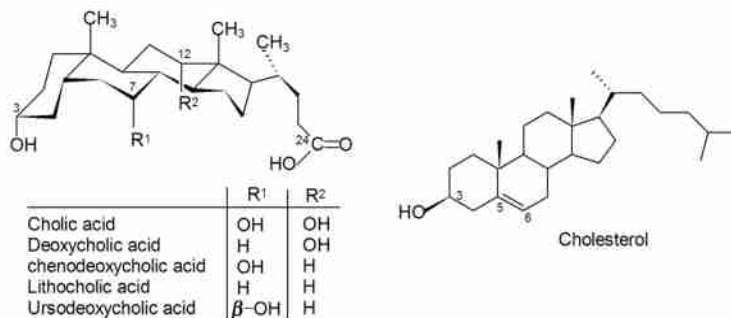


图 1 胆汁酸和胆固醇的化学结构

Figure 1 The chemical structure of bile acids and cholesterol

基金项目:国家重大基础研究(973)项目前期研究专项基金(2001ccc01400);国家自然科学基金(50103008);

作者简介:徐庆国, 23 岁, 男, 硕士研究生, 从事载药纳米胶束的研究。

* 联系人

(C)1994-2022 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. <http://www.cnki.net>

1 双亲性聚合物的自组装机理

双亲性嵌段共聚物^[2]在水相中形成几十纳米的聚合物胶束,具有特殊的核壳结构,疏水段从外水相分离产生的内核被亲水链段形成的壳包围(见图2)。从水相中核隔离是嵌段聚合物形成胶束的直接动力,同时也有分子间作用力的作用,如疏水性作用、静电作用、金属络合作用以及与聚合物链段间的氢键作用。疏水性改性聚多糖^[5~8]这样的接枝型双亲性聚合物,在水相中通过分子内或分子间的结合形成单分散性的自聚集体(self-aggregates),在带胆固醇的支链淀粉体系中,胆固醇基团相互作用产生非共价键交联点,从而形成多核的纳米粒子(见图3)。

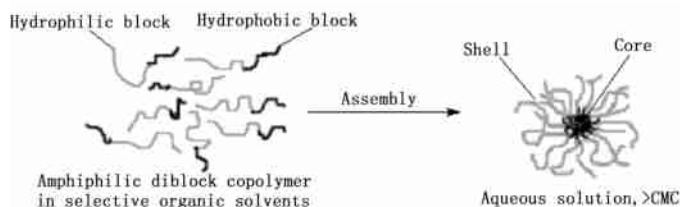


图2 双亲性嵌段共聚物成胶束模型

Figure 2 Micellization model for amphiphilic AB-diblock copolymer

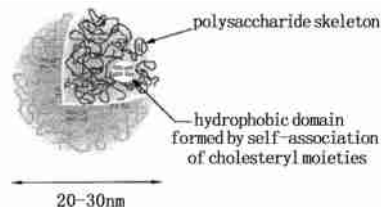


图3 CHP 在水相中形成的

多核自聚集体结构

Figure 3 The structure of multi-core CHP self-aggregates in water

各种不同性质的药物都可以通过设计聚合物的成核片段的结构而载入这些药物。与表面活性剂相比,聚合物胶束或自聚集体更稳定,有更低的临界胶束浓度(CMC)或临界聚集浓度(CAC),更慢的解裂速度,更长的载药保持时间和在靶向部位更高的药物聚集浓度。

2 化学改性方法

胆汁酸改性聚合物主要是利用胆酸的 C₂₄ 的 COOH, 与 OH 结合是以碳二亚胺^[9,10]或碳酰二咪唑^[11]作为连接试剂;而与氨基结合则是在碳二亚胺存在下实现^[12~14]或利用胆酸的活化酯(24-羟基琥珀酰亚胺酯)^[15](反应式见图4)。胆固醇仅有 C₃ 的羟基可进行化学改性,所以一般是将其转变为甲酰氯^[16~20]或 N-(6-异氰酸己酯)氨基甲酰胆固醇酯^[5~8,21]后再与聚合物的氨基或羟基结合(反应式见图5)。

3 含胆固醇及胆酸的双亲性聚合物

3.1 改性聚乙二醇(PEG)

Kim 等^[10]制备 PEG 一端带脱氧胆酸(DC)的 PEG-DC, 它的临界胶束浓度分别为 36~43mg/L, 随着温度升高临界胶束浓度增大。这是因为温度升高 PEO-DC 中的脱氧胆酸的疏水性降低, 而在水相中的溶解度增大。PEO-DC 胶束平均尺寸在 120~180nm, 并且分布很窄, 胶束为球形。胶束内核是由极性不同的微区组成, 胶束的内核的疏水性和极性与 PEG 的分子量有关, 即 PEG 分子量大

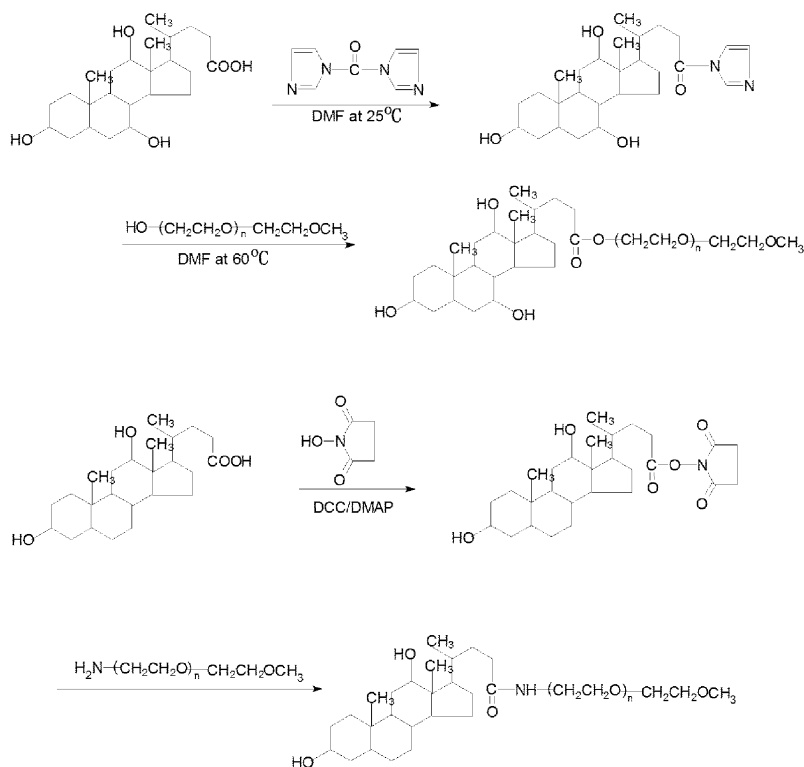


图 4 胆酸在碳二亚胺作用下或以活化酯改性聚乙二醇

Figure 4 Bile acids react with PEG with the help of carbodiimine or as activated ester

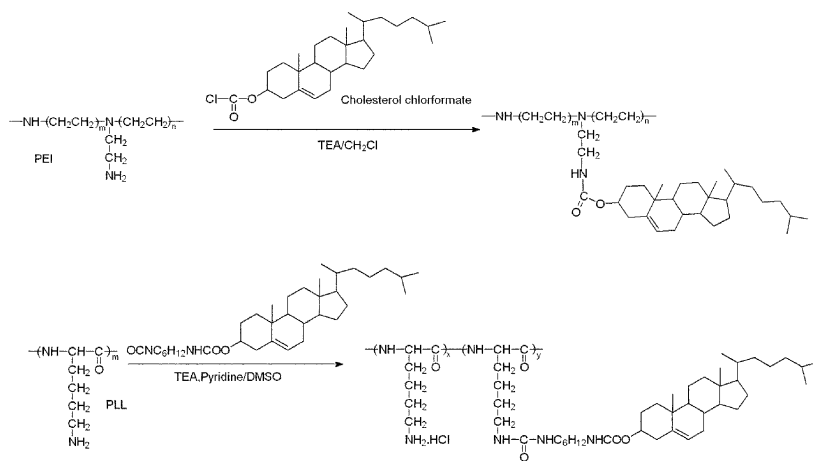


图 5 胆固醇的甲酰氯和二异氰酸酯衍生物改性聚合物

Figure 5 Cholesteryl chlorofomate and isocyanatohexyl carbamate derivatives modifying polymers

胶束^[11],其临界聚集浓度为 63mg/L,胶束为球形,干态尺寸为 10~30nm。在此基础上利用双氨基封端的聚乙二醇采用两步法制得一端带胆酸另一端带半乳糖分子的偶合物^[12]。荧光光谱证实纳

米胶束粒子的形成, 偶合物的临界胶束浓度为 50mg/L , 球形粒子的尺寸在 $10\sim 30\text{nm}$ 。

3.2 疏水性改性聚多糖

聚多糖是亲水性的, 如壳聚糖、葡聚糖、支链淀粉等。疏水性改性的聚多糖在水中自聚集形成单分散的纳米粒子, 并被广泛用于药物释放体系。

3.2.1 胆固醇改性支链淀粉 Akiyoshi 等^[5]研究了胆固醇疏水性改性聚多糖(CHP)在水相中的自组装行为。经超声作用 CHP 可发生分子间的聚集, 形成稳定的单分散的自聚集体, 旋转半径 R_G 为 16.5nm , 流体动力学半径 R_H 为 13nm , 自聚集体的聚集数为 13, 临界聚集浓度为 10mg/L 。CHP 自聚集体可与 α -糜蛋白酶^[6](Chy)和牛血清白蛋白^[7](BSA)复合, 它们具有超分子组装的结构。Chy 处于 CHP 聚集体的内核, 并且与 CHP 发生复合后其热稳定性增加。CHP 自聚集体与 Chy 发生大分子复合形成稳定的纳米粒子($R_G=17\text{nm}$), 这几乎与 CHP 中的胆固醇的取代度无关。BSA 被包埋在 CHP 水凝胶基体中, 先是 BSA 与 CHP 的快速的松散结合, 然后是 BSA 较慢慢地致密结合到 CHP 水凝胶基体中。尽管胆固醇的取代度不同^[8], 但所有的 CHP 均在水中形成了单分散的自聚集体, 其尺寸会随取代度的增加而减小, CHP 的自聚集数是与取代度无关的, 自聚集体中的聚多糖的密度受 CHP 的分子量和取代度共同影响, 导致纳米粒子结构变化的特征温度会随介质中的离子强度和 CHP 的取代度的增大而降低。当半乳糖连接到 CHP 形成含糖聚合物(Gal-CHP)^[22,23], Gal-CHP 在水相中通过自聚集形成单分散的纳米粒子($R_G=17\text{nm}$), Gal-CHP 以及 Gal-CHP 和 CHP 的混合物的自聚集体的尺寸相近在 $30.2\sim 24.2\text{nm}$, 而 Gal-CHP 包覆脂质体和 O/W 乳液的尺寸为 131.9 和 194.2nm 。当半乳糖引入到 CHP 上时, 不同的胆固醇取代度及间隔链的长度可赋予 CHP 具有特殊的细胞靶向性^[23]。

3.2.2 胆酸改性葡聚糖 胆酸及其氨基酸衍生物以酯键的形式接到葡聚糖上^[9], 粘度测试发现该双亲性高分子出现了分子内和分子间的疏水性作用。Nichifor 等^[24]进一步研究了胆酸改性葡聚糖在水相中的聚集行为。在 $0.001\sim 2\text{g}\%$ 的浓度范围内, 聚合物均可形成自聚集体, 粒子的尺寸和形状与聚合物的浓度有关。在临界聚集浓度时聚合物开始聚集形成有很多高分子链构成的大的聚集体, 但当聚合物的浓度增大时, 形成更加致密的疏水性微区, 在进一步提高聚合物浓度, 高分子会从无规线团转变成致密线团, 此时的浓度为 C_i 。这种转变会导致仅有 $2\sim 3$ 个高分子链形成的小而致密的自聚集体, 它具有大量的分子内和分子间的疏水性连接点以及提高的局部粘度。 C_i 会随胆酸侧基的疏水性的增大(从胆酸变为脱氧胆酸)及取代度的增加而向低值变化。

3.2.3 脱氧胆酸改性壳聚糖 脱氧胆酸的疏水性改性的壳聚糖在水相中经超声会发生自聚集, 聚集体尺寸会随取代度的增大而稍有减小, 并且随脱氧胆酸取代度的增加粒子内部的非极性增加, 内部的微结构及疏水性微区中的脱氧胆酸的聚集数均不受取代度的影响。每个粒子是由多个疏水性微区组成^[31]。后来的研究^[25]表明脱氧胆酸改性壳聚糖形成的双亲性聚合物在水中形成的胶束的尺寸可由壳聚糖的分子量控制, 当壳聚糖的分子量大于 40K 后, 其对粒子尺寸的影响变小。而临界聚集浓度也随壳聚糖分子量的增加而有一定的增大。所以 Lee 等^[26]制备了尺寸可控的脱氧胆酸改性壳聚糖的自聚集体, 并用作基因载体, 该双亲性聚合物的聚阳离子特性可以与基因以静电作用形成复合物, 复合物的形成强烈地依赖于脱氧胆酸改性壳聚糖自聚集体的尺寸和结构, 并且显著地影响转染效率。

3.3 含胆酸的温度响应凝胶

Kim 等^[14]报道了用胆酸与带氨基端基的聚异丙基丙烯酸酰胺制成可温度响应的自组装胶束

(CN)并用于药物释放。CN 胶束具有 31.5°C 的较低临界溶液温度(LCST),球形胶束粒径在 $30\sim 50\text{nm}$ 之间,而水化胶束的尺寸为 $337.5\pm 67.8\text{nm}$ 。在 10 和 40°C 这两个温度可观察到 CN 胶束的可逆尺寸变化,临界胶束浓度为 89mg/L 。

Zhu 等以含胆酸的可合成单体与其它聚合单体以自由基聚合制成新的温度和 pH 响应聚合物凝胶^[4,27~31]。聚合物的亲水性取决于胆酸 C_3 的 X 基团($\text{NH}>\text{O}$), C_3 的构象(3^{β} 聚合物的亲水性大于 3^{α} 的相似物)以及羧酸状态(甲酯、自由酸和盐)^[27]。 3^{α} -甲基丙烯酰氧化(寡乙氧基)-胆酸甲酯与 *N*-异丙基丙烯酰胺(NIPAM)的共聚物具有温度响应和 pH 响应特性^[28],与 NIPAM 的均聚物相比,随着含胆酸的单体的含量增加聚合物的 LCST 会降低。这些聚合物在 LCST 以下会形成自聚集体,是胆酸的甾环结构之间的疏水性作用的结果。以胆酸的羧基连接的聚合物也同样表现出温度响应特性,LCST 会随含胆酸的单体的增多而降低^[29]。

3.4 改性阳离子聚合物

带氨基的阳离子聚合物可有效地用作非病毒性基因载体,而胆固醇和胆酸的引入得到阳离子性脂质高分子,而脂质包覆 DNA 上可提高载体透过细胞膜的能力^[16]。

支链聚乙酰亚胺(PEI)与胆固醇结合制成水溶性的脂质聚合物(WSLP)^[16,17],它是双亲性的,随着聚合物在水中的浓度的增加,WSLP 可形成多分子的胶束或胶束的聚集体,临界胶束浓度是 1.43mg/mL 。WSLP 与 DNA 相混可形成小尺寸的球形粒子,原子力显微镜(AFM)观察质粒 DNA(pDNA)与 WSLP 在氮磷比(N/P)为 10 时形成的粒子的平均尺寸为 50nm ,并依赖于 N/P 值。Wang^[18]利用保护伯胺的方法将胆固醇结合到支链化 PEI 的仲胺上,这种新 WSLP 的会因亲水性的 PEI 占的比例大而有较大的临界胶束浓度,当它们与 pDNA 形成复合物时,其粒径为 $110\sim 205\text{nm}$,而 PEI/pDNA 的粒径为 $384\pm 300\text{nm}$ 。Kim 等^[19]又制备了线性 PEI 与胆固醇结合的 WSLP,共有三种结构(线形、T 形、线性和 T 形相结合的),分别计作 LPC-L、LPC-T 和 LPC-ST。动态光散射发现,LPC-T/pDNA 在 N/P 5/1~30/1 时的尺寸保持稳定为 275nm ,LPC-L、LPEI 和 LPC-LT 在 N/P 从 10/1 变到 20/1 时粒子尺寸有急剧的变化,其中 LPC-LT/pDNA 复合物粒子大于 300nm 。对于 LPC-T/pDNA,AFM 发现在放置 30 和 60min 时粒子均为 250nm 左右,但在 90min 时在 250nm 的球形粒子旁边出现几个像卫星一样的小粒子。

胆固醇作为侧基引入到聚赖氨酸(PLL)的伯胺上形成含胆固醇的聚赖氨酸(CHPLL)^[21],高效液相色谱可以证实在水相中经充分超声后可以得到均匀分布的纳米粒子,且粒子尺寸(R_g)和聚集数(N)随 CHPLL 的取代度的增大而增大。CHPLL 在较低 pH 下形成 α 螺旋结构,胆固醇疏水性改性的 PLL 可通过自聚集成凝胶纳米粒子,这引起 PLL 形成 α 螺旋结构,这种 α 螺旋结构可由胆固醇的取代度控制。而 β -环糊精的加入会降低 CHPLL 螺旋的含量,这是由于它与胆固醇的复合而达到一个与未改性的 PLL 相似的值。胆固醇以侧基的形式接枝到带氨基侧基的 PEG 衍生物 PEG-A 上^[20],得到的双亲性高分子 Chol-PEG-A,在水相中形成聚阳离子自组装,也可与 DNA 形成纳米尺寸的聚离子复合物。

4 在药物载体系统中的应用

4.1 载疏水性药物

双亲性聚合物在水相中发生自组装,形成核壳结构的纳米粒子,疏水性物质倾向于分布到疏水性的内核中,这样纳米粒子就成为疏水性药物的仓库。这种载体系统具有高载药率、高药物稳定性

以及控制释放等特性^[2]。

由胆酸封端的聚乙二醇单甲醚(CE)以透析法制成载氯硝安定(CNZ)的纳米粒子,载药率为16.2%(wt),CNZ从CE纳米粒子中释放具有假零级释放的特点,周期为3d^[11]。脱氧胆酸改性的壳聚糖可作为阿霉素(ADR)载体^[32],载药率为16.5%(wt),载ADR的自聚集体的尺寸随载药率增大而增大,ADR可从纳米粒子中缓慢地释放。CN胶束载消炎痛(IN)的载药率是27.7%(wt),当载IN的CN胶束分散到0.1M,pH为7.4的磷酸缓冲溶液中,8h后10℃的IN释放量要比40℃的大,这与CN胶束的温度响应特性有关,当温度增大超过LCST(31.5℃)时,胶束的外壳发生构象变化,即从膨胀的状态变为致密的状态,这种温度响应药物释放特性可通过控制靶向部位的温度达到靶向治疗^[26]。

4.2 作为非病毒基因载体

胆固醇及胆酸的引入可提高阳离子聚合物的细胞膜渗透能力,从而期望有更有效的基因表达。Kim等发展了基于聚乙酰亚胺和胆固醇偶合物的水溶性脂质聚合物基因载体^[16~19],WSLP/pDNA(N/P≤10)复合物及WSLP本身对CT-26克隆腺癌和293T人胚胎肾细胞无毒,在高DNA浓度下WSLP/pCMV-Luc不会引起红细胞聚集,与PEI相比WSLP/pCMV-Luc几乎无毒并有更高的转染效率^[16]。利用分子量大约为2000Da的WSLP在肿瘤内释放p2CMVmIL-12转染效率会随N/P而增大,当达到30时不再增加,肿瘤内注射8h后WSLP/p2CMVmIL-12在抑制肿瘤生长和存活率上有明显的提高^[17]。WSLP/pDNA可转染到A7R5细胞(一类平滑肌细胞株)^[33],并在40/1的N/P时有最高的转染效率。WSLP/pDNA注射到兔子的心肌中,它表现出比聚乙酰亚胺和自由pDNA更高的转染率,并且表达转基因长达2周,因此WSLP是一种对心肌局部基因转染的有效载体。把PEI的伯胺保护起来将胆固醇结合到PEI的仲胺上^[19],它具有更好的基因转染效率和水溶性、有效的结合DNA的能力和高的质子缓冲能力,有利于从内涵体中释放出来。用胆固醇改性线性聚乙酰亚胺(LPC),这种聚合物也可有效地保护DNA,而且LPC-L和LPC-T对B16-F0细胞的细胞表达要比线性PEI的高,比支链PEI的大2倍,并且细胞存活率没有下降^[19]。Kim还用PEI和胆固醇制备了水不溶性脂质粒子(NEACE-T)以实现肺组织的有效基因投递^[34]。

脱氧胆酸改性壳聚糖的自聚集体可作为基因载体^[26],并且自聚集体的尺寸和结构显著地影响对细胞的转染效率(高达10倍)。含氨基侧基的PEG接上胆固醇(Chol-PEG-A)在不含血清的介质中即使是较低的N/P(1.3~1.5)也有很高的转染效率,然而仅PEG-A不带胆固醇侧基要在非常高的N/P值才能转染细胞,这是胆固醇有利于载体通过细胞膜的结果。当介质中加入胎牛血清,转染效率会急剧下降,胆酸与Chol-PEG-A相混可明显抑制复合物与蛋白的相互作用,所以Chol-PEG-A胆酸体系在含胎牛血清的介质中有更高的转染效率^[20]。含胆固醇^[35]和胆酸^[36]的多胺可有效地凝聚DNA,并可用于基因转染。以醚键连接的胆固醇的双亲性化合物^[18]表现出更有效的转染效率,有的化合物要比某些脂质体lipofectin和lipofectamine转染效率更高。

5 展望

以胆固醇和胆汁酸改性得到的双亲性聚合物可以在水相中发生自组装或自聚集,形成纳米粒子,在药物释放领域有广泛的应用。因为该载体系统具有许多优点,如高载药率、高药物稳定性及可避开网状内皮系统和长的血液循环时间等;而含胆固醇和胆酸的阳离子聚合物可以作为有效的非病毒基因载体,可以说这类材料是药物载体系统中的一个重要发展方向。

参考文献:

- [1] Kakizawa Y, Kataoka K·Adv Drug Deliv Rev, 2002, 54; 203~222.
- [2] Adams M L, Lavasanifar A, Kwon G S·J Pharm Sci, 2003, 92(7); 1343~1354.
- [3] Urata K, Takaishi N·Euro J Lipid Technol, 2001, 103; 29~39.
- [4] Zhu X X, Nichifor M·ACC Chem Res, 2002, 35(7); 539~546.
- [5] Akiyoshi K, Deguchi S, Morguchi N, et al·Macromolecules, 1993, 26(12); 3062~3068.
- [6] Nishikawa T, Akiyoshi K, Sunamoto J·Macromolecules, 1994, 27(26); 7654~7659.
- [7] Nishikawa T, Akiyoshi K, Sunamoto J·J Am Chem Soc, 1996, 118(26); 6110~6115.
- [8] Akiyoshi K, Deguchi S, Tajima H, et al·Macromolecules, 1997, 30(4); 857~861.
- [9] Nichifor M, Carpov A·Euro Polym J, 1999, 35; 2125~2129.
- [10] Kim C H, Lee S C, Kang S W, et al·Langmuir, 2000, 16(11); 4792~4797.
- [11] Kim I S, Kim S H·Int J Pharm, 2001, 226; 23~29.
- [12] Kim I S, Kim S H, Cho C S·Macromol Rapid Commun, 2000, 21(17); 1272~1275.
- [13] Lee K Y, Jo W H, Kwon I C, et al·Macromolecules, 1998, 31(2); 378~383.
- [14] Kim I S, Jeong Y I, Cho C S, et al·Int J Pharm, 2000, 205; 165~172.
- [15] Huh K M, Lee K Y, Kwon I C, et al·Langmuir, 2000, 16(26); 10566~10568.
- [16] Han S O, Mahato R I, Kim S W·Bioconjugate Chem, 2001, 12(3); 337~345.
- [17] Mahato R I, Lee M Y, Han S O, et al·Mol Ther, 2001, 4(2); 130~138.
- [18] Wang D A, Narang A S, Kotb M, et al·Biomacromolecules, 2002, 3(6); 1197~1207.
- [19] Furgeson D Y, Chan W S, Yochkoman J W, et al·Bioconjugate Chem, 2003, 14(4); 840~847.
- [20] Koyama Y, Ito T, Kimura T, Murakami A, et al·J Contrl Rel, 2001, 77; 357~364.
- [21] Akiyoshi K, Ueminami A, Kurumada S, et al·Macromolecules, 2000, 33(18); 6752~6756.
- [22] Taniguchi I, Akiyoshi K, Sunamoto J·Macromol Chem Phys, 1999, 200(6); 1386~1392.
- [23] Taniguchi I, Akiyoshi K, Sunamoto J·Macromol Chem Phys, 1999, 200(6); 1554~1560.
- [24] Nichifor M, Lopes A, Carpov A, et al·Macromolecules, 1999, 32(21); 7078~7085.
- [25] Park C R, Kim Y H, Lee K Y, et al·Polym Preprints, 2000, 41(1); 337~338.
- [26] Kim Y H, Gihm S H, Park C R, et al·Bioconjugate Chem, 2001, 12(6); 932~938.
- [27] Liu H Y, Avoce D, Song Z J, et al·Macromol Rapid Commun, 2001, 22(9); 675~680.
- [28] Benrebouh A, Avoce D, Zhu X X·Polymer, 2001, 42; 4031~4038.
- [29] Avoce D, Liu H Y, Zhu X X·Polymer, 2003, 44; 1081~1087.
- [30] Zhang Y H, Zhu X X·Macromol Chem Phys, 1996, 197; 3473~3482.
- [31] Benrebouh A, Zhang Y H, Zhu X X·Macromol Rapid Commun, 2000, 21(10); 685~690.
- [32] Lee K Y, Kim J H, Kwon I C, et al·Colloid Polym Sci, 2000, 278; 1216~1219.
- [33] Lee M, Rentz J, Han S O, et al·Gene Ther, 2003(7), 10; 585~593.
- [34] Furgeson D Y, Cohen R N, Mahato R L, et al·Pharm Res, 2002, 19(4); 382~390.
- [35] Klok H A, Hwang J J, Iyer S N, et al·Macromolecules, 2002, 35(3); 746~759.
- [36] Klok H A, Hwang J J, Hartgerink J D, et al·Macromolecules, 2002, 35(16); 6101~6111.

Advances in Amphiphilic Polymers Containing Cholesterol/Bile Acids

XU Qing-guo, YUAN Xu-bo, CHANG Jin^{*}

(*Institute of Nanobiotechnology, School of Materials Science and Engineering, Tianjin University, Tianjin 300072, China*)

Abstract: Cholesterol and bile acids extensively exist in nature, and they are biocompatible. Polymers are hydrophobized with cholesterol and bile acids to get amphiphilic polymers, which have potentials to self-assemble into polymeric micelles. The objective of this review is to summarize the recent advances in unveiling self-assembly behavior of the amphiphilic polymers containing cholesterol or bile acids and their applications in drug delivery systems.

Key words: Cholesterol; Bile acids; Amphiphilic polymer; Polymeric micelles; Drug delivery systems

(上接 66 页)

[36] Dean D M, Register R A. *J Polym Sci Part B: Polym Phys*, 1998, 36, 2821.

[37] Tribout C, Monasse B, Haudin J M. *Colloid Polym Sci*, 1996, 274, 197.

[38] Coppola S, Grizzuti N, Maffettone P L. *Macromolecules*, 2001, 34, 5030.

[39] Marrucci G, Grizzuti N. *J Rheo*, 1983, 27(5), 433.

[40] Koscher E, Fulchiron R. *Polymer*, 2002, 43, 6931.

Crystallization Behavior of Isotactic Polypropylene Under Shearing

HUO Hong, LI Hong-fei, MENG Yan-feng, JIANG Shi-chun^{*}, AN Li-jia^{*}

(*State Key Laboratory of Polymer Physics and Chemistry, Changchun Institute of Applied Chemistry, Chinese Academy of Sciences, Changchun 130022, China*)

Abstract: Isotactic polypropylene (*i*-PP) is a polymorphic material with several known crystal modifications, such as monoclinic (α), hexagonal (β) and triclinic (γ). Of these polymorphs, the α form is the thermodynamically stable crystalline modification and is predominant under common processing conditions. But *i*-PP may form the β -phase under shear conditions. By tensile and shear loads, polymeric molecules are stretched and oriented into rows in the molten state, the row nucleus transform into cylindrites or fibril crystallites. The effect of shear on crystallization kinetics is characterized in the following aspects: shear accelerates the crystalline growth rate, decreases the induction time and increases the activated nuclei density. The effect of flow on the kinetics can be understood by considering that the increase of the degree of order due to flow results in an effective change of the melt energy. On the basis of this concept, several empirical approaches have been proposed, but these models have some limits.

Key words: *i*-PP; Shear; Crystallization morphology; Crystalline modification; Crystallization kinetics.