

· 专 论 ·

苯甲酰亚胺动态化学键在构筑 pH 响应药物载体中的应用*

屈小中 杨振忠**

(中国科学院化学研究所 高分子物理与化学国家重点实验室 北京 100190)

摘 要 介绍了作者近期利用苯甲酰亚胺化学结构构筑对生理环境 pH 值响应的药物输送体系的工作进展。亚胺(Schiff 碱)作为动态共价键早已为人们所熟知,但其在 pH 敏感药物输送载体领域的应用并不多。苯甲酰亚胺由于苯环与碳氮双键共轭作用使其在生理 pH 值下的稳定性更好,同时具有在弱酸环境下(如固态肿瘤细胞外环境、内涵体环境等)的水解特性,适合作为 pH 响应性单元构筑药物控制释放载体,如聚合物胶束、纳米颗粒等。此外,利用 Schiff 碱反应随 pH 值改变的可逆性还可制备可注射凝胶等药物输送体系。

关键词 动态共价键, 苯甲酰亚胺, pH 响应, 药物载体

药物控制释放的最终目的是使药物在靶点位置达到理想的治疗浓度,且使分布在正常组织的药物不至引起毒副作用^[1]。理想的药物载体应该具有以下基本特点:体内循环时间长、特异性好和跨膜输运能力强^[2]。基于此,近些年来人们对高分子药物载体的研究兴趣不断增加。高分子材料制备药物输运体系具有一些独特优势:比较小分子输送体系而言,高分子载体通常具有更好热力学稳定性,比如高分子组装体的临界聚集浓度更低^[3],因此能够更好地对抗血液的稀释作用,延长体内的循环时间;高分子链结构的多样性使之可以与不同类型的药物分子(包括化疗、放疗药物、基因和其他生物活性物质等)通过各种相互作用,形成高分子/药物复合体系,提高载药量和输送过程中的稳定性^[4];同样,利用高分子的多反应活性基团特性也有利于在载体中引入功能基团或环境敏感结构以使载体对环境变化或外界刺激具有响应特性,从而提高其靶向性^[5]。

近年来,人们根据靶向释放的要求提出药物载体“智能”化的概念。药物输运体系的“智能”化要求载体材料能够具有环境敏感性,即对外部刺激(如磁场、超声、光、热等)或生理环境变化(如 pH 值、温度、氧化还原环境等)的响应性。其中,药物载体的 pH 响应性一直为人们所重视。这首先是由于占现有剂型一半以上的口服药物在输送过程中需经历显著的 pH 环境的变化;更重要

的是,研究发现某些疾病也可导致病灶区的环境 pH 值微小改变,如固态肿瘤的细胞外 pH 值(pH_e , 约 6.8)较血液和正常组织的细胞外 pH 值低(7.2 ~ 7.4)^[6],因此,通过制备 pH 敏感载体可以促进药物在这些病变区域的释放。另一方面,纳米药物通常通过内吞途径进入细胞,而细胞内涵体与溶酶体的环境为酸性(pH 约 4 ~ 6.5),通过使用在酸性 pH 值下对内涵体膜具有响应性破坏能力的 pH 敏感高分子材料制备纳米药物制剂就可以有效抑制经由内化途径进入细胞的药物载体的溶酶体转运,这对提高药物特别是易降解的生物大分子的生物利用度、抑制细胞的抗药反应具有重要作用^[7,8]。

目前, pH 值响应高分子药物载体的合成主要基于 2 种途径:(1)使用对 pH 值敏感的高分子材料。这类高分子材料多为聚电解质,其 pK_a 在生理环境 pH 值的变化范围内^[9~11];(2)高分子包含在一定 pH 值范围内可断键的化学结构,如腙键^[12,13],缩醛^[14,15]等各种在生理 pH 值下稳定、在弱酸条件下水解的化学键。这些高分子材料已被广泛用于制备跨膜输运体系,当载体到达细胞内涵体等酸性环境时,其结构和性能发生改变,从而实现药物的响应性释放。与上述化学结构相比,亚胺(Schiff 碱)作为一种 pH 值敏感动态化学键虽早已为人们所熟知,但利用其作为靶向或跨膜输运载体的响应性化学结构的报道还很少。其

* 2011-05-27 收稿, 2011-06-27 修稿;国家自然科学基金(基金号 50733004, 50873108)资助项目; ** 通讯联系人, E-mail:

yangzz@iccas.ac.cn

doi:10.3724/SP.J.1105.2011.11181

实,使用亚胺键构筑 pH 响应药物输运体系可以具有明显的优点:(1) Schiff 碱由氨基与醛基反应生成,目前研究的生物医用高分子载体材料(如壳聚糖、PEI、聚赖氨酸(PLL)、聚乙烯基胺(PAAH)以及氧化葡聚糖等氧化多糖)、小分子药物和蛋白质、多肽等生物活性物质中有很多带有氨基或醛基,可直接加以利用,此外,在高分子化合物中通过化学改性引入氨基或醛基也相对比较容易;(2)反应在水溶液中依 pH 值变化可逆。但是,亚胺键在生理条件下($\text{pH} = 7.4, 37^\circ\text{C}$)易水解,这是影响其作为响应性化学结构在药物载体制备中利用的主要原因^[16],目前在采用 Schiff 反应制备高分子药物载体时多使用 NaBH_4 或 NaBCNH_3 将亚胺结构还原成为不易水解的胺基^[17]。据此,Kataoka 等提出使用苯甲醛基与氨基反应以生成在生理 pH 值条件下稳定的 Schiff 碱,即苯甲酰亚胺(Benzoic imine),用以与生物活性物质复合^[18]。本课题组近期制备了基于苯甲酰亚胺的 pH 值敏感药物输送体系,证实了苯甲酰亚胺键在生理 pH 值下具有较好的稳定性,此外还发现其具有在肿瘤 pH_e 和内涵体 pH 值(6.8 ~ 5.0)下的水解特性,能够使所合成的药物载体表现出对生理环境的响应能力。本文将就此进行简单介绍。

1 可逆 pH 响应胶束

在最近的工作中,我们利用多聚赖氨酸(PLL)为主链制备了 pH 响应接枝聚合物(图 1)^[19]。首先,将疏水基团胆酸(CA)通过酰胺键连接在 PLL 主链上形成两亲聚合物 PLL-CA,继而将聚乙二醇(PEG)通过苯甲酰亚胺键连接在 PLL 的剩余氨基上合成了 PEG-PLL-CA。这两种接枝聚合物(PLL-CA、PEG-PLL-CA)可以在水溶液中自组装形成胶束。由于 PLL 的 $\text{pK}_\text{a} > 9$,当溶液 pH 值在 5.0 ~ 7.5 的范围内变化时,仅经胆酸疏水改性后的 PLL(PLL-CA)自组装所形成的胶束表面总是带正电荷的;相反,带有 PEG 的 PEG-PLL-CA 胶束在中性或弱碱性 pH 值条件下,其 zeta 电势明显低于 PLL-CA,同时受 CA 接枝率的影响。在 CA 的接枝率高于 30 mol% 时,胶束的 zeta 电势接近 0。这是由于当 CA 的接枝率较低时,PEG-PLL-CA 形成的聚集体较为松散,表面 PEG 链的密度低,导致部分 PLL 链段的氨基暴露;而在高 CA 接枝率时,由于疏水相互作用增强

使聚集体形成更加紧密的结构,使得处于表面的 PEG 链可以完全遮蔽 PLL 的氨基。同时,PEG-PLL-CA 胶束的表面性能可随 pH 值改变而改变:当溶液 pH 值由中性降低至酸性后,亚胺键的水解导致 PEG-PLL-CA 胶束表面的 PEG 链脱离,此时虽然胶束结构因疏水基团 CA 是以酰胺键连接在 PLL 主链上而得以保持,但胶束表面的亲水基团变为 PLL 链段上的氨基,这时胶束的表面电位变为正值(图 2)。

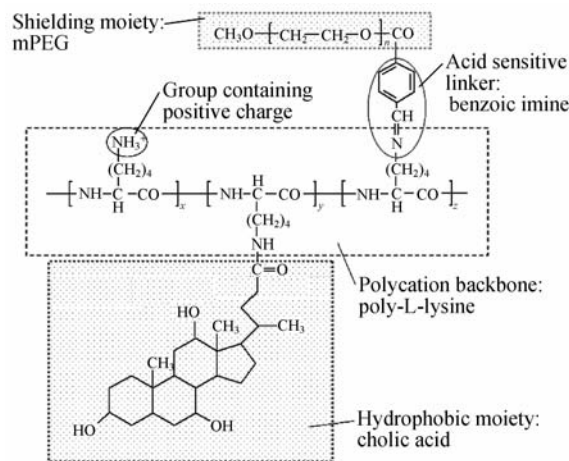


Fig. 1 Chemical structure of a pH sensitive amphiphilic graft copolymer (PEG-PLL-CA)^[19] (Reprinted from Biomacromolecules; Copyright (2008), with permission from ACS)

Poly-L-lysine (PLL) and cholic acid were used as hydrophilic backbone and hydrophobic pendant respectively, while poly-(ethylene glycol) was grafted to PLL *via* the benzoic-imine linker to gain a “stealthy” charge feature of the micelle formed by the polymer.

利用苯甲酰亚胺键生成与水解的可逆性可以动态地控制高分子组装体系的结构与性能^[20~22]。比如,在本工作中,通过改变溶液 pH 值就可以调节 PEG-PLL-CA 胶束的表面电位,且其动力学响应较快,如图 3 所示。随着溶液酸碱性的变化(6.5 ~ 7.5),PEG-PLL-CA 胶束的 zeta 电势可在 3 min 内达到平衡^[19]。但必须说明的是,上述体系中^[19,20,22]虽然高分子的组装行为在封闭环境中对 pH 值的响应是可逆的,但当这些体系作为药物输送载体在体内使用时,因为 Schiff 碱水解后氨基和醛基处于不同分子,所以两种官能团会因体液或血液稀释而很快分离,因此组装体性能随 pH 值变化的可逆性很难被有效利用。尽管如此,以上工作仍表明,苯甲醛基与氨基在水溶液中 Schiff 反应的 pH 响应可被控制在弱酸至弱碱的范围内,这一 pH 值区间对应多种生理微环境的变化,

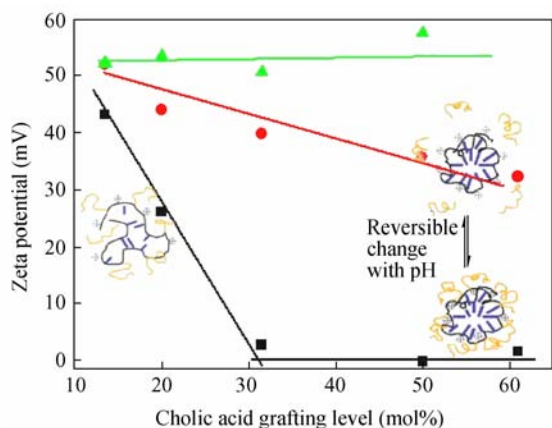


Fig. 2 Zeta potential of PEG-PLL-CA micelles at pH 7.4 (square) and pH 5.4 (circle) as a function of CA grafting level^[19] (Reprinted from Biomacromolecules; Copyright (2008), with permission from ACS)

The PEG grafting level is *ca.* 15 mol% for the PEG-PLL-CA; The zeta potential of cholate grafted PLL (PLL-CA) micelles (triangle) was also plotted for a comparison at pH 7.4.

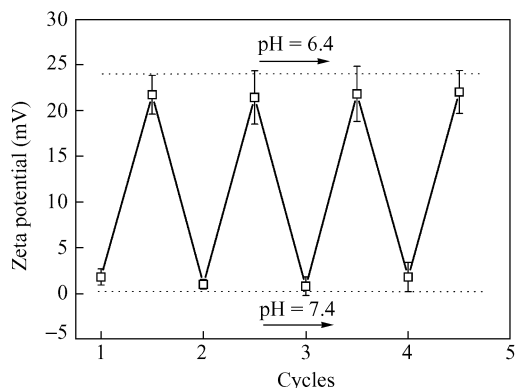


Fig. 3 Zeta potential of PEG-PLL-CA micelle changes reversibly at two representative pHs^[19] (Reprinted from Biomacromolecules; Copyright (2008), with permission from ACS)

如溶酶体、内涵体、固态肿瘤、血液 pH 值等 (4 ~ 7.5), 使得我们不仅可以通过引入苯甲酰亚胺键对高分子在水溶液中的组装行为进行动态调控, 还有利于将这些纳米组装体系用于药物的跨膜输送和控制释放。

2 肿瘤 pH_e 敏感药物输送载体

目前, 对抗肿瘤药物载体研究的主要内容之一是提高其靶向性 (即肿瘤细胞特异性)。在载体上结合肿瘤特异性配体是提高靶向性的最有效途径之一^[5]。但是, 在许多纳米药物传输体系中, 需要在载体表面引入一个高分子保护层, 如 PEG,

以抑制靶向配体在体内循环过程中的非特异性作用以及载体本身的免疫原性^[23]。然而, 一些研究发现载体表面的 PEG 层可能影响靶向基团的识别作用和载体的细胞输运效率^[24]。针对这一矛盾, Tochilin 提出使用对肿瘤 pH_e 敏感的化学键对载体进行表面 PEG 化以使之在传输过程中“隐蔽”靶向基团, 而当载体到肿瘤组织时, 该化学键能够断裂而使表面 PEG 基团脱离从而使载体露出靶向基团, 增加肿瘤细胞对载体的摄取^[25]。但是, 由于肿瘤细胞外 pH_e 与生理 pH 差别较小 (6.8 ~ 7.4), 要求这种化学结构对 pH 变化的响应足够敏感。

基于之前的研究, 本课题组用带有苯甲醛端基的 mPEG 与十八胺反应制备了模型两亲分子 (mPEG-*b*-C18), 考察了其在内涵体至生理 pH 值的范围内的超分子结构演变以及这种结构变化对高分子-细胞相互作用的影响^[26]。首先, 核磁共振 (NMR) 实验证明, 在一定浓度下, mPEG-*b*-C18 分子中的亚胺键在生理 pH 值下可以稳定存在, 而在肿瘤 pH_e 附近 (6.5 ~ 6.8) 发生部分水解, 而在内涵体 pH 值 (4.5 ~ 5.5) 下全部水解。相应地, mPEG-*b*-C18 在生理 pH 值下形成胶束状聚集体; 在肿瘤 pH_e 下, mPEG-*b*-C18 可以保持胶束结构, 但苯甲酰亚胺的部分水解导致胶束表面带有正电荷, 其表面电位由 pH = 7.4 时的接近中性增加至 +20 mV; 随着 pH 值的继续降低, 更多的 mPEG-*b*-C18 发生水解, 在内涵体 pH 值时, 胶束结构破坏 (图 4), 即该聚合物胶束的表面性能和组装结构在很窄的 pH 变化范围内 (5 ~ 7.5) 具有连续的响应性。

我们知道, 在细胞与纳米尺度的高分子载体作用时, 表面带有正电荷的载体可以与带有负电荷的细胞膜形成更强的相互作用而促进细胞摄取 (absorptive endocytosis)。但是, 这种作用是非特异性的。而在上述体系中, 由于 mPEG-*b*-C18 以及 PEG-PLL-CA 胶束仅在弱酸性条件下, 其氨基才会“显露”出来, 使高分子-细胞间的静电相互作用在肿瘤细胞外环境得到增强, 促进细胞对胶束的内吞, 因而这些胶束可以表现出一定的肿瘤环境特异性。体外实验表明, 细胞在肿瘤环境条件下 (pH = 6.4) 对 mPEG-*b*-C18 胶束的摄取量明显高于正常生理 pH 值 (7.4)。在另外一项工作中, Quan 等也利用苯甲酰亚胺结构的 pH_e 响应性实现了对聚合物胶束表面肿瘤细胞靶向基团

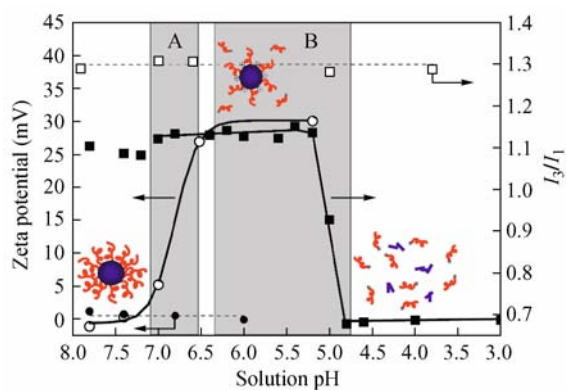


Fig. 4 Zeta potential of PEG-*b*-C18 micelles (open circle) and its NaBH_4 reduced product (PEG-C18) (open circle), and I_3/I_1 of pyrene fluorescence emission of PEG-*b*-C18 (solid square) and PEG-C18 (open square) solutions as a function of solution pH^[26] (Reprinted from Bioconjugate Chemistry; Copyright (2009), with permission from ACS)

The polymer concentration is fixed at 0.5 mg/mL; pH range: A, extracellular pH of solid tumor; B, endosomal pH

(RGD)的“隐蔽”和“显露”,提高了载体的靶向性^[27].

为了进一步明确苯甲酰亚胺结构对实现 mPEG-*b*-C18 胶束功能性的作用,我们用溶血性实验表征了 mPEG-*b*-C18 胶束与细胞膜的相互作用. 实验发现当 pH 在 6.8 ~ 7.4 时, mPEG-*b*-C18 胶束的溶血性随着 pH 值的减小略有上升,证明载体在肿瘤 pH_t 环境下对细胞膜有更强的作用. 当环境 pH 降低到 5.0 时,体系溶血性明显增大,表现出很强的生物膜破坏能力,这一过程也与其聚集态结构随 pH 值的变化相对应. 相反,如将 mPEG-*b*-C18 的亚胺基还原成氨基则化合物的溶血性基本不受环境 pH 值的影响. 上述结果说明,苯甲酰亚胺水解动力学的 pH 响应特性可以诱导 mPEG-*b*-C18 的组装结构在生理环境中发生不同变化,进而影响其与生物膜的作用强度,这使得该体系在未引入功能性配体的情况下表现出多功能性,即肿瘤靶向和跨膜输运能力(图 5). 当 mPEG-*b*-C18 作为药物载体时,在血液中因有 PEG 外层的保护而减少被免疫系统排除的几率. 在载体遇到肿瘤组织后,其与细胞的相互作用变强能够促进载体的内化. 继而在内吞作用发生后, mPEG-*b*-C18 产生对内涵体膜的破坏能力,有助于体系克服细胞内障碍尽快将药物释放到细胞质内,进而通过扩散作用进入细胞核.

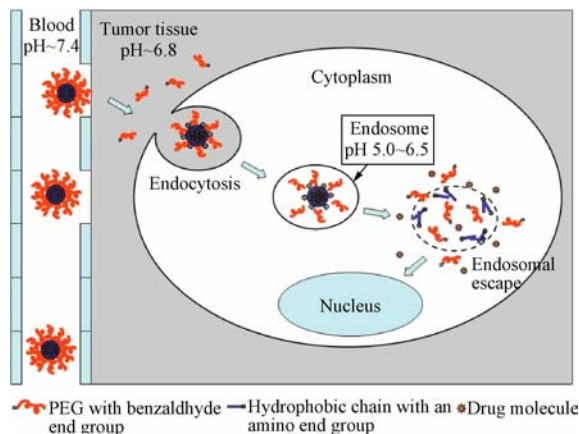


Fig. 5 Schematic representation of the delivery route of PEG-*b*-C18 micelle for tumor-targeting and intracellular delivery originated from the pH-dependent progressive hydrolysis of benzoic-imine linker in the polymer^[26] (Reprinted from Bioconjugate Chemistry; Copyright (2009), with permission from ACS)

The particle has a PEG corona to obtain prolonged circulation in the blood. A suitable particle size would accumulate the carrier in tumor tissue by the “enhanced permeation and retention effect” (EPR). Under the weak acidic condition in a tumor, the particle surface becomes positively charged due to partial hydrolysis of the imine linker, facilitating cellular uptake through adsorptive endocytosis. Subsequently, in the more acidic environment of the endosome, the complete hydrolysis of the imine bond causes the particle to dissociate and destabilize the endosomal membrane to release the therapeutics rapidly into the cytoplasm.

3 可注射水凝胶

高分子可注射水凝胶可作为植入药物缓释载体和组织工程支架材料. 利用原位 Schiff 反应制备可注射水凝胶的工作已经早有报道,比较典型的体系是聚多胺(如壳聚糖、明胶等)与多醛基聚合物(如氧化葡聚糖、氧化海藻酸钠等)之间的交联反应,其优点是在反应过程中不需要加入引发剂,仅通过 pH 值变化(酸到碱)或原位化学反应即可实现凝胶化,因而安全性较好^[28,29]. 不仅如此,研究发现 Schiff 反应原位交联形成水凝胶的反应速度较快,其反应活性基团(如醛基)在形成交联结构的同时还可以复合药物(如 DOX, Amphotericin B 等),实现对药物的释放动力学控制^[30,31].

与聚多胺和聚多醛的凝胶化相比,利用原位苯甲酰亚胺生成反应制备可注射凝胶,可以使用双官能团(苯甲醛端基)大分子作为交联剂,有利

于体系的功能化,即引入功能高分子. 最近,我们合成了两端带有苯甲醛基的温敏 PEO-PPO-PEO 共聚物,并与乙二醇基壳聚糖(GC)反应制备了温度、pH 双敏感可注射凝胶(图 6)^[32]. 其中 OHC-PEO-PPO-PEO-CHO 作为高分子交联剂与 GC 反应形成高分子网络结构,且凝胶转变随 pH 值变化可逆;凝胶过程所需临界 pH 值、凝胶速度与形成凝胶的模量均可以通过高分子浓度和交联剂的比例加以控制. 更重要的是,由于 OHC-PEO-PPO-PEO-CHO 为温度敏感高分子,使凝胶的形成过程还可通过温度控制. 在 GC/OHC-PEO-PPO-PEO-CHO 的溶液中,当体系温度低于 OHC-PEO-PPO-PEO-CHO 的 LCST 时,通过改变 pH 值可以

控制凝胶的生成与水解;但当温度升高到 LCST 以上时,由于 OHC-PEO-PPO-PEO-CHO 发生聚集而使得单纯改变 pH 值不能形成凝胶. 此时,保持体系 pH 值高于临界值,降低温度至 LCST 以下可以使高分子溶液凝胶化,但其过程不可逆,即再次升温不能再凝胶破坏,但可改变凝胶的微结构和模量. 此外,所形成的凝胶同样具有温度和 pH 值的双响应性. 比如,利用 GC/OHC-PEO-PPO-PEO-CHO 对亲水药物和疏水药物进行包覆后,药物的释放速度可通过改变环境温度和 pH 值调节,凝胶制剂在肿瘤 pH_t 和温度高于 LCST 时具有较快的释放速度^[32,33].

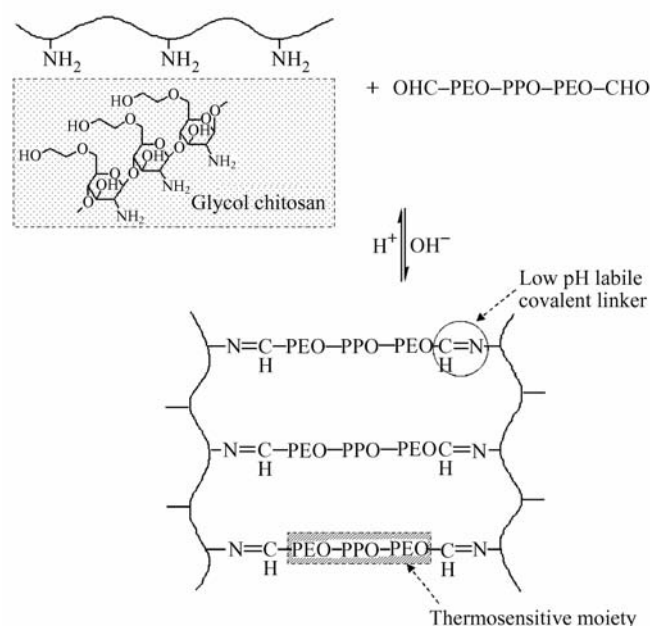


Fig. 6 Synthesis of pH and temperature responsive injectable hydrogel^[32] (Reprinted from Biomacromolecules; Copyright (2010), with permission from ACS)

在接下来的工作中,我们对 GC/OHC-PEO-PPO-PEO-CHO 凝胶的制剂性能进行了评价^[33]. 首先,载体实验证明了这种凝胶的可注射性和可降解性. 其次,发现 OHC-PEO-PPO-PEO-CHO 可以在凝胶体系中形成疏水微区,利用这一性质我们同时在凝胶中装载亲水性和疏水性肿瘤治疗药物盐酸阿霉素和紫杉醇,使之成为联合化疗制剂. 将制剂注射到 C57B/LB 小鼠的皮下肿瘤(B16F10)部位后可以产生明显的肿瘤生长抑制作用. 不仅如此,与单药制剂相比,使用本体系进行联合化疗能够有效延长动物的生存周期. 最后,我们考察了该体系作为局部给药载体时的药代动力学. 与静脉注射的系统性化疗模型相比,

GC/OHC-PEO-PPO-PEO-CHO 水凝胶可以大幅度降低血液中的药物浓度($c_{\max}$),控制药物的作用范围,从而有效降低药物的毒副作用.

4 结论

在药物控制释放载体的研究中,为了利用细胞内外微环境的差异以制备跨膜运输体系,人们对在 pH = 4 ~ 7.5 范围内具有响应性的高分子材料格外重视. 在肿瘤药物制剂的研究方面,为了能够提高药物输送的靶向性,人们也同样关注肿瘤与正常组织的化学环境的微小差异. 比如,除 pH 差异外,人们根据肿瘤细胞内谷胱甘肽(GSH)浓度高于正常细胞的特性制备了带有二硫键的药

物载体. 苯甲酰亚胺作为一种动态共价键在生理条件下具有较好的稳定性,其水解动力学又可通过 pH 值调控,且响应范围包含生理 pH 值、肿瘤 pH 值和细胞内涵体/溶酶体 pH 值,因而近年来在药物载体^[19,26,27,32,33]、诊断制剂^[34]以及药物复

合物^[35,36]等的制备方面受到了一定关注. 今后,随着对 Schiff 碱取代基团与其稳定性的关联性的进一步研究,亚胺基动态化学键在“智能”药物载体领域的应用将会得到进一步的扩展.

REFERENCES

- 1 Torchilin V P. Nanoparticulates as Drug Carriers. London:Imperial College Press,2006. 1 ~ 8
- 2 Park J H, Lee S, Kim J H, Park K, Kim K, Kwon I C. Prog Polym Sci, 2008, 33:113 ~ 137
- 3 Wang W, Qu X, Gray A I, Tetley L, Uchegbu I F. Macromolecules, 2004, 37:9114 ~ 9122
- 4 Vicent M J, Duncan R. Trends in Biotechnology, 2006, 24:39 ~ 47
- 5 Ruoslahti E. Nat Rev Cancer, 2002, 2:83 ~ 90
- 6 Vaupel P, Kallinowski F, Okunieff P. Cancer Res, 1989, 49:6449 ~ 6465
- 7 El-Sayed M, Hoffman A S, Stayton P S. J Control Rel, 2005, 104:417 ~ 427
- 8 Xu P, Van Kirk E A, Zhan Y, Murdoch W J, Radosz M, Shen Y. Angew Chem Int Ed, 2007, 46:4999 ~ 5002
- 9 Lackey C A, Murthy N, Press O W, Tirell D A, Hoffman A S, Stayton P S. Bioconjugate Chem, 1999, 10:401 ~ 405
- 10 Jones R A, Cheung C Y, Black F E, Zia J K, Stayton P S, Hoffman A S, Wilson M R. Biochem J, 2003, 372:65 ~ 75
- 11 Gu J, Xia F, Wu Y, Qu X, Yang Z, Jiang L. J Control Release, 2007, 117:396 ~ 402
- 12 Walker G F, Fella C, Pelisek J, Fahrmeir J, Boeckle S, Ogris M, Wagner E. Mol Ther, 2005, 11:418 ~ 425
- 13 Bae Y, Fukushima S, Harada A, Kataoka K. Angew Chem Int Ed, 2003, 42:4640 ~ 4643
- 14 Murthy N, Campbell J, Fausto N, Hoffman A S, Stayton P S. Bioconjugate Chem, 2003, 14:412 ~ 419
- 15 Murthy N, Campbell J, Fausto N, Hoffman A S, Stayton P S. J Control Release, 2003, 89:365 ~ 374
- 16 Masson C, Garinot M, Mignet N, Wetzler B, Mailhe P, Scherman D, Bessodes M. J Control Release, 2004, 99:423 ~ 434
- 17 Kurita K. Prog Polym Sci, 2001, 26:1921 ~ 1971
- 18 Akiyama Y, Nagasaki Y, Kataoka K. Bioconjugate Chem, 2004, 15:424 ~ 427
- 19 Gu J, Cheng W P, Liu J, Lo S Y, Smith D, Qu X, Yang Z Z. Biomacromolecules, 2008, 9:255 ~ 262
- 20 Wang C, Wang G, Wang Z, Zhang X. Chem Eur J, 2011, 17:3322 ~ 3325
- 21 Minkenberg C, Florusse L, Eelkema R, Koper G, van Esch J. J Am Chem Soc, 2009, 131:11274 ~ 11275
- 22 Xu X, Flores J D, McCormick C L. Macromolecules, 2011, 44:1327 ~ 1334
- 23 Guo J, Fisher K A, Darcy R, Cryan J F, O' Driscoll C. Mol Biosyst, 2010, 6:1143 ~ 1161
- 24 Ogris M, Brunner S, Schuller S, Kircheis R, Wagner E. Gene Ther, 1999, 6:595 ~ 605
- 25 Torchilin V P. Adv Drug Del Rev, 2006, 58:1532 ~ 1555
- 26 Ding C, Gu J, Qu X, Yang Z. Bioconjugate Chem, 2009, 20:1163 ~ 1170
- 27 Quan C, Chen J, Wang H, Li C, Chang C, Zhang X, Zhuo R. ACS Nano, 2010, 4:4211 ~ 4219
- 28 Nishi K K, Jayakrishnan A. Biomacromolecules, 2007, 8:84 ~ 90
- 29 Tan H, Chu C R, Payne K A, Marra K G. Biomaterials, 2009, 30:2499 ~ 2506
- 30 Saito H, Hoffman A S, Ogawa H I. J Bioactive Compatible Polym, 2007, 22:589 ~ 601
- 31 Hudson S P, Langer R, Fink G R. Biomaterials, 2010, 31:1444 ~ 1452
- 32 Ding C, Zhao L, Liu F, Cheng J, Gu J, Shan-Dan, Liu C, Qu X, Yang Z. Biomacromolecules, 2010, 11:1043 ~ 1051
- 33 Zhao L, Zhu L, Liu F, Liu C, Shan-Dan, Wang Q, Zhang C, Li J, Liu J, Qu X, Yang Z. Int J Pharm, 2011, 410:83 ~ 91
- 34 Zhao L, Zhu L, Wang Q, Li J, Zhang C, Liu J, Qu X, He G, Lu Y, Yang Z. Soft Matter, 2011, 7:6144 ~ 6150
- 35 Sedlak M, Pravda M, Kubickova L, Mikulekova P, Ventura K. Bioorganic Medicinal Chem Lett, 2007, 17:2554 ~ 2557
- 36 Matesic L, Locke J M, Vine K L, Ranson M, Bremner J B, Skropeta D. Bioorganic Medicinal Chem, 2011, 19:1771 ~ 1778

SYNTHESIS OF pH RESPONSIBLE DRUG DELIVERY SYSTEMS BY THE INCLUSION OF A DYNAMIC COVALENT BOND, BENZOIC-IMINE

QU Xiaozhong, YANG Zhenzhong

(State Key Laboratory of Polymer Physics and Chemistry, Institute of Chemistry, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100190)

Abstract The article highlights the recent approaches on the design and synthesis of drug delivery systems with a dynamic covalent bond, *i. e.* benzoic-imine, that renders the responsiveness of the vehicles to the pH changes under physiological conditions. Although the characteristics of Schiff base in chemical compounds and polymers have been well documented, recent reports demonstrate the advantages of the derivative benzoic-imine bond on the construction of pH sensitive polymeric micelles, nanoparticles and injectable hydrogels for pharmaceutical applications. In those systems, the benzoic-imine linkage is stable at physiological pH (7.4), and hydrolyzes following a pH drop to mild acidic, which covers the extracellular pH of solid tumor (6.5), endosome and lysosome environments (5 ~ 6.5). Therefore the benzoic-imine containing delivery systems are promising in tumor-targeting and intracellular delivery.

Keywords Dynamic covalent bond, Benzoic-imine, pH responsible, Drug delivery