

温度及 pH 敏感的树枝状高分子衍生物合成 及药物控制释放研究*

胡 晖 曹中林 范晓东** 黄 怡

(西北工业大学理学院应用化学系 西安 710072)

摘 要 对合成的系列聚酰胺-胺型(PAMAM)树枝状高分子进行端基的羟基化和氯乙酰化两步修饰,使 PAMAM 最外层接上烷基氯,以修饰产物为引发剂,通过原子转移自由基引发甲基丙烯酸 *N,N*-二甲氨基乙酯(DMAEMA)聚合得到树枝状 PAMAM 高分子衍生物,并对其结构用 FTIR、¹H-NMR 和粒径分析进行了表征。紫外可见分光光度计测定证实此高分子具有温度及 pH 敏感性。通过对小分子药物控制释放研究表明,此树枝状高分子衍生物通过环境 pH 值可有效地控制小分子药物的释放。

关键词 聚酰胺-胺型树枝状高分子, 聚甲基丙烯酸 *N,N*-二甲氨基乙酯, 树状高分子, 温度及 pH 敏感性, 药物控制释放体系

树枝状高分子(dendrimer)最早由美国化学家 Tomalia 博士于 80 年代初开发并合成,具有独特的结构(分子表面极高的官能团密度、分子的特殊外形和内部广阔的空腔)和性能,在材料科学及生物学诸多领域中都受到了广泛的关注^[1-3]。树枝状高分子是一种真正的纳米级分子,其体积和形态可在合成过程中进行灵活控制。比如,设计出有巨大内部疏水空间,而表面却亲水的树枝状聚合物。它至少在两个方面作为潜在的药物输送载体而被应用^[4,5], (1) 药物分子能够被物理俘获在树状支化分子的内部空腔; (2) 药物分子共价结合在树状支化分子表面或其他基团上,形成树状支化分子药物结合物^[6,7]。树状支化分子聚酰胺-胺(PAMAM)经过适当设计其内部可形成“空腔(cavity)”用来包合药物,但是此类高分子对环境的响应性不高,很难实现智能型药物控制释放。如果能利用树状支化分子空腔的包结药物功能,又利用环境敏感聚合物的环境响应性,则可设计出一种新型的药物控制释放载体。这种药物控制释放载体具有体积和形态的化学可调性、环境响应性,并可用于智能型药物控制释放体系。因此,对其研究将具有重要的理论意义和实际应用价值。

聚甲基丙烯酸 *N,N*-二甲氨基乙酯(PDMAEMA)是一种具有温度和 pH 敏感性的高分子^[8-11], 分子结构中同时具有亲水性的叔胺基、碳基和疏水性的烷基基团,当环境改变时会造成氢

键的形成与破坏,从而导致高分子相态的变化。通过原子转移自由基聚合(ATRP)可以有效地将 PDMAEMA 接枝到树枝状高分子表面,有望制备出一种内核具有树枝状结构的环境敏感性新型高分子,并用于药物控制释放。本文分两个方面进行研究, (1) 分别合成不同代数的聚酰胺-胺型树枝状大分子引发剂,用以引发 DMAEMA 进行原子转移自由基聚合,得到具有环境敏感性的树枝状高分子衍生物; (2) 对此树枝状高分子衍生物进行药物控制释放行为研究。

1 实验部分

1.1 试剂和仪器

甲基丙烯酸 *N,N*-二甲氨基乙酯(DMAEMA), 齐鲁石化研究院产品,在阻聚剂存在下减压精馏后使用; 氯乙酰氯(CAC), 化学纯, 上海亭新化学试剂厂; 氯化亚铜, 分析纯, 西安化学试剂厂; *N,N,N',N'',N'''*-五甲基二乙烯三胺(PMDETA), 江苏溧阳雨田化工有限公司, 未经精制, 直接使用; 苯丁酸氮芥(chlorambucil, CLB), Fluka Chemika 产品, 纯度 $\geq 98\%$; 氯乙醇, 河南新乡溶剂厂, 减压精馏后使用。其余试剂都为分析纯, 直接使用。

傅立叶红外光谱仪, 北京第二光学仪器厂 WQF-310 型, 试样为 KBr 压片, 测量范围 400 ~ 4000 cm^{-1} ; 紫外可见分光光度仪, 日本岛津公司

UV-2550 型;核磁共振仪,美国 Varian 公司 INOVA-400 型,溶剂均为 D_2O ;激光粒度分析仪,英国 Malvern Instruments 公司 Zetasizer Nano ZS 型。

1.2 树枝状聚酰胺-胺的合成

按照文献[2,3]的方法合成聚酰胺-胺(PAMAM)树状分子.整代最外层基团为 $-NHCH_2CH_2NH_2$,半代最外层基团为 $-COOCH_3$.3.0 代的 PAMAM 树枝状化合物¹H-NMR 谱图中 5 组谱峰可解析如下, $\delta = 2.36 \sim 2.48$ (m) ($-CH_2CH_2CONH-$); $\delta = 2.56 \sim 2.66$ (m) ($-CH_2CH_2N<$); $\delta = 2.68 \sim 2.74$ (m) ($-NCH_2CH_2CO-$); $\delta = 2.75 \sim 2.85$ (m) ($-CH_2CH_2NH_2$); $\delta = 3.10 \sim 3.40$ (m) ($-CONHCH_2CH_2-$). IR (KBr): $\nu_{NH_2} = 1200\text{ cm}^{-1}$; $\nu_{C=O\text{酰胺}} = 1650\text{ cm}^{-1}$; $\delta_{NH} + \nu_{C-N} = 1558\text{ cm}^{-1}$; $\nu_{C-N} = 1250\text{ cm}^{-1}$; $\nu_{(s)-CH_2-} = 2860\text{ cm}^{-1}$; $\nu_{(as)-CH_2-} = 2940\text{ cm}^{-1}$.元素分析结果,3.0 代 PAMAM(G3)理论值: C 52.40%; N 24.97%; H 8.86%, 实际值: C 52.02%; N 25.08%; H 8.94%.

1.3 树枝状聚酰胺-胺端基官能团的修饰

1.3.1 PAMAM 端基官能团的羟基化 将 10 g 3.0 代 PAMAM 和 80.4 g (1.1 mol) DMF 加入到 150 mL 带有磁力搅拌子和温度计的圆底三口烧瓶中,搅拌使 3.0 代 PAMAM 完全溶解,在室温、磁力搅拌条件下,用滴管逐滴滴加 32.2 g (0.4 mol) 的氯乙醇,控制滴加速度使溶液温度不超过 40℃,30 min 滴加完毕.升温使反应体系温度保持在 60℃,用玻璃管通 N_2 带走反应体系生成的 HCl,搅拌反应 12 h.反应完成后用旋转蒸发器进行减压蒸馏 1 h,条件 75℃、真空度 0.093 MPa,得到 G3-OH,产率为 92.2%.元素分析结果,全取代理论值: C 53.05%; N 17.42%; H 8.93%; 实际值: C 52.72%; N 18.08%; H 8.04%.

1.3.2 PAMAM-OH 端基官能团的酰氯化 将 5 g G3-OH 和 1.5 g 水加入到 50 mL 带有磁力搅拌子单口烧瓶中,搅拌使 G3-OH 完全溶解,在室温、磁力搅拌条件下,用滴管逐滴滴加 10.4 g (0.092 mol) 的氯乙酰氯,控制滴加速度使溶液温度不超过 50℃,30 min 滴加完毕.升温使反应体系温度保持在 80℃,用玻璃管通 N_2 带走反应体系生成的 HCl,搅拌反应 6 h.反应完成后用旋转蒸发器进行减压蒸馏 1 h,条件 75℃、真空度 0.093 MPa.蒸馏剩余物用少量甲醇溶解,逐滴加入到大量丙酮中

沉淀,沉淀物再用少量甲醇溶解,继续用丙酮沉淀两次,取沉淀物在 50℃、真空度 0.098 MPa 的真空干燥器中真空干燥 72 h,得到 G3-Cl,产率为 95.1%.元素分析结果,全取代理论值: C 45.58%; N 11.42%; H 6.30%; 实际值: C 44.33%; N 10.54%; H 6.94%.

1.4 外层以 PDMAEMA 修饰的树枝状高分子衍生物(PAMAM-g-PDMAEMA)的合成

取 0.20 g G3-Cl、0.05 g $CuCl$ 、0.18 g PMDETA,加入到带有磁力搅拌子的反应瓶中,加入蒸馏水 4.3 g,磁力搅拌 10 min,使配位体系完全溶解,加入 4.0 g 单体 DMAEMA,继续搅拌至均匀.反应瓶通高纯氮气 15 min,抽真空 15 min,循环 3 次以除去反应体系中的氧.除氧结束后保持真空状态密封反应装置,在 80℃油浴、磁力搅拌条件下反应 20 h.反应产物放入透析袋中透析,4 h 换一次蒸馏水,至少透析 100 h.透析结束后在冻干机上冷冻干燥,最后在真空干燥器中 60℃下干燥 72 h 至恒重,得到 PAMAM-g-PDMAEMA,产物称重计算产率为 45.6%.

1.5 聚合物粒径分析

将树枝状高分子衍生物 PAMAM-g-PDMAEMA 配成 2.0 mg/mL 的水溶液,25℃下用激光粒度分析仪测试聚合物在水中的粒径分布.

1.6 紫外可见分光光度仪测试合成高分子的温度及 pH 敏感性能

用紫外可见分光光度仪测定波长 550 nm 的透光率.样品池的温度通过样品池外恒温水浴的循环水来控制,样品先放于恒温水浴中控制温度,测量时放入样品池快速测量,恒温水浴升温速率为 1 K/min.样品 pH 值的改变通过在强烈搅拌下微量滴加 2 mol/L 浓度 NaOH 溶液来实现.以透光率开始突变的温度定义为 LCST.

1.7 紫外可见分光光度仪检测药物的控制释放

1.7.1 树枝状高分子衍生物的载药 将经真空干燥的 3.0 代 PAMAM 或树枝状高分子衍生物 PAMAM-g-PDMAEMA 和模型药物苯丁酸氮芥 (CLB)(质量分数 5%)溶解于良溶剂甲醇或四氢呋喃溶剂中,旋转蒸发多余的溶剂并使药物均匀分散于聚合物内,然后将其浇注到圆性模具中,最后在真空干燥箱中干燥得到载药的 3.0 代 PAMAM 和树枝状高分子衍生物 PAMAM-g-PDMAEMA.

1.7.2 紫外可见分光光度仪检测药物的控制释

放 将载好药物的树枝状高分子(均为 0.5 g)装入 4 cm 长的透析袋并密封,首先放入 37℃ 下 40 mL 的 pH10.0 缓冲溶液中进行释放研究.以一定的时间间隔取样 5.0 mL 进行紫外测试以定量确定该时间间隔所释放药物的量,同时向释放体系补充 5.0 mL 新鲜缓冲液,以维持释放体系的溶液为 40 mL.药物的累计释放率按下式 1 计算.

$$\text{Cumulative release (\%)} = 100 \times (40.0 c_{\text{CLB}(n)} + 5.0 \sum c_{\text{CLB}}(n-1)) / W_0 \quad (1)$$

式中 W_0 为待测样品的载药量(mg), $c_{\text{CLB}}(n)$ 为 t 时间里第 n 次测量时释放液中 CLB 的浓度(mg/mL),其值由紫外光谱按工作曲线拟合的公式 2~3 确定; $c_{\text{CLB}}(n-1)$ 为第 $n-1$ 次测量时释放液中 CLB 的浓度(mg/mL); $\sum c_{\text{CLB}}(n-1)$ 为前 $n-1$ 次测量出的 CLB 浓度之和.

4.5 h 后,将透析袋放入 37℃ 下 40 mL 的 pH = 1.4 缓冲溶液中,以一定的时间间隔取样 5.0 mL 进行紫外测试并同时向释放体系补充 5.0 mL 新鲜缓冲液.2 h 后再把透析袋重新放入 pH = 10.0 缓冲溶液中,再经过 2 h 后放入 pH = 1.4 缓冲溶液中,重复上面的实验操作,以观察环境的变化对药物控制释放的影响.每个样品作 3 个平行实验,取其平均值作释放曲线.

pH = 10.0 和 pH = 1.4 条件下 I_{Abs} 与 c_{CLB} (mg/mL) 之间的关系如下:

$$\text{pH} = 10.0, c_{\text{CLB}} = 0.031 I_{242 \text{ nm}} - 0.0019 \quad (2)$$

$$\text{pH} = 1.4, c_{\text{CLB}} = 0.035 I_{211.5 \text{ nm}} - 0.0022 \quad (3)$$

式中 $I_{242 \text{ nm}}$ 和 $I_{211.5 \text{ nm}}$ 分别为待测液在 242.0 nm (pH = 10.0) 和 211.5 nm (pH = 1.4) 处的吸光度.

2 结果与讨论

2.1 树枝状聚酰胺-胺端基官能团的修饰及产物表征

树枝状 PAMAM 结构外层具有大量的可改性官能团,经过修饰后才有可能接上环境敏感性 PDMAEMA 链段.树枝状 PAMAM 端基官能团的修饰经过两步反应得到,第一步,让 PAMAM 树枝状高分子与氯乙醇发生烷基化反应,使树枝状高分子的端基官能团由氨基转化为羟基;第二步,使第一步的反应产物再与氯乙酰氯发生氯乙酰化反应,得到端基为一 Cl 的树枝状高分子.第二步反应中氯乙醇和氯乙酰氯都大大过量,以保证官能团的完全反应.对树枝状 PAMAM 的两步修饰产物

进行了红外和核磁共振的表征.

2.1.1 傅里叶红外光谱的表征 图 1 是 3 代 PAMAM 端基官能团两步修饰产物的红外光谱图,从图 1 中可以明显的看出在 3.0 代 PAMAM 端基官能团改性过程中,其端基官能团的变化.在没改性的 3.0 代 PAMAM 的红外谱图中,波数 3400 cm^{-1} 附近显示了伯胺($-\text{NH}_2$)的宽吸收峰,波数 1200 cm^{-1} 附近显示了伯胺基团($-\text{NH}_2$)弱的伸缩振动吸收峰;而在 G3-OH 的红外谱图中,伯胺基团($-\text{NH}_2$)弱的伸缩振动吸收峰消失,却在 3350 cm^{-1} 附近显示了宽的一 OH 振动吸收峰;在 G3-Cl 的红外谱图中,在波数 1750 cm^{-1} 附近明显出现了酯基中 C=O 的伸缩振动吸收峰,在 780 cm^{-1} 附近明显出现了 C-Cl 的振动吸收峰,3350 cm^{-1} 附近吸收峰消失表明 G3-Cl 中羟基已完全反应,产物也无伯胺存在.两步产物元素分析的结果与全取代的理论值相近,也证实了这一点.由上面的分析可确定 PAMAM 端基官能团的改性结果与设计方案基本一致.

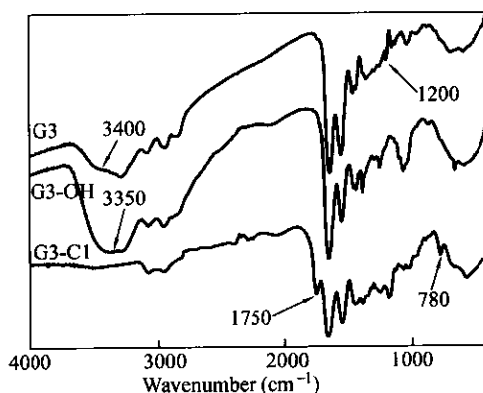


Fig. 1 IR spectra of the modified PAMAM dendrimers

2.1.2 核磁共振氢谱的表征 图 2 是羟乙基修饰后的 G3-OH 化合物 $^1\text{H-NMR}$ 谱图,各谱峰解析如图所示.相比 3.0 代 PAMAM 化合物 $^1\text{H-NMR}$ 谱图, G3-OH 化合物的各谱峰化学位移向低场移动,应与羟乙基的接入导致 G3 化合物结构微环境的改变有关.在化学位移 3.6~3.8 出现了新的谱峰,可解析为 CH_2OH 中的 H 原子,这表明了 G3 化合物被羟基成功修饰了.图 3 是氯乙酰基修饰后的 G3-Cl 化合物 $^1\text{H-NMR}$ 谱图,各谱峰化学位移也向低场移动.相比 G3-OH 的 $^1\text{H-NMR}$ 谱图,在化学位移 3.8 附近的谱峰被大大减弱,而在化学位移 4.4 附近出现了新的谱峰,可解析为 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 经酰化反应后变为 $-\text{CH}_2\text{OCO}$ 所致.在化学位移

3.6 的谱峰强度大大增强,原因在于化合物中新增了大量的 $-\text{COCH}_2\text{Cl}$,其中 H 原子的化学位移就在 3.6 位置,并且 PAMAM 中的 $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CO}-$ 和 $-\text{CONHCH}_2\text{CH}_2-$ 中的 H 原子的化学位移也重合在 3.6 附近.从上面分析可知,通过两步修饰反应,我们得到了分子末端含有一 $-\text{CH}_2\text{Cl}$ 端基的树枝状化合物,从而为下一步原子转移自由基聚合反应奠定了基础.

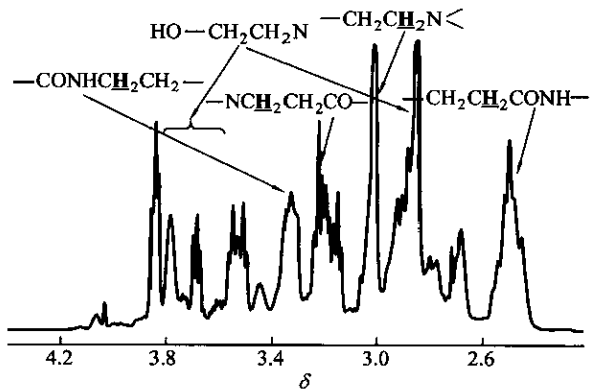


Fig. 2 ^1H -NMR spectrum for G3-OH

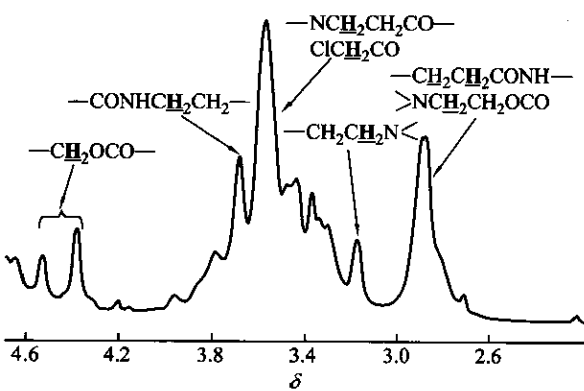


Fig. 3 ^1H -NMR spectrum for G3-Cl

2.2 树枝状高分子衍生物 PAMAM-g-PDMAEMA 的合成与表征

树枝状高分子衍生物 PAMAM-g-PDMAEMA 的合成是用 3.0 代氯乙酰化聚酰胺-胺(G3-Cl)作为引发剂,氯化亚铜为催化剂,PMDTA 为配体,进行原子转移自由基聚合得到.表 1 列出了以 3 代 PAMAM 为基质的树枝状高分子衍生物 PAMAM-g-PDMAEMA 合成配方及产物数据.

Table 1 Parameters of dendritic polymers PAMAM-g-PDMAEMA

Sample	G3-Cl (g)	CuCl (g)	PMDTA (g)	Water (g)	DMAEMA (g)	Product yield (wt%)	Diameter* (nm)	PDI*	LCST ($^{\circ}\text{C}$)
G3-PDMA-2	0.200	0.051	0.175	4.01	2.02	47.5%	3.07	0.14	34.9
G3-PDMA-4	0.200	0.050	0.176	4.30	4.01	45.6%	3.46	0.12	31.4
G3-PDMA-6	0.204	0.051	0.178	4.01	6.00	40.7%	3.99	0.08	30.6

* Measured by means of laser particle size analyzer

通过红外光谱、核磁共振和粒径分析对树枝状高分子衍生物 PAMAM-g-PDMAEMA 结构进行了表征.

2.2.1 傅里叶红外光谱的表征 图 4 中波数 1456 cm^{-1} 显示亚甲基($-\text{CH}_2-$)的对称弯曲振动吸收峰, 2860 cm^{-1} 附近为亚甲基的对称伸缩振动吸收峰; 1361 cm^{-1} 附近为甲基($-\text{CH}_3$)的对称弯曲振动吸收峰,其峰为中等强弱峰, 2947 cm^{-1} 附近为甲基的反对称伸缩振动吸收峰; 1728 cm^{-1} 附近为酯基中 $\text{C}=\text{O}$ 的伸缩振动; 1269 cm^{-1} 为叔胺($\text{C}-\text{N}$)的伸缩振动吸收峰.这些峰均为甲基丙烯酸 N,N -二甲氨基乙酯链段的主要吸收峰.而在 1660 cm^{-1} 附近出现的的酰胺特征峰表明了所得树枝状高分子衍生物中 PAMAM 链节的存在.

2.2.2 核磁共振氢谱的表征 图 5 是以 G3 树枝状高分子为基质的树枝状高分子衍生物 G3-PDMA-2 的 ^1H -NMR 谱图,谱图中各谱峰可与

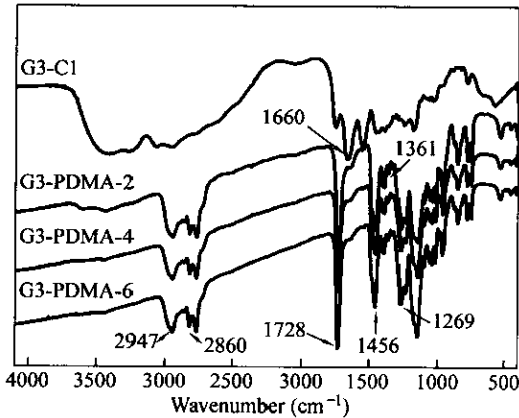


Fig. 4 IR spectra of dendritic polymers PAMAM-g-PDMAEMA based on G3 PAMAM

PDMAEMA 结构式中氢呈对应关系(如图 5 中所示),由于此聚合物中主要的链段结构就是 DMAEMA 结构,由此 ^1H -NMR 谱图也只表明了其主要组成 PDMAEMA 链段.G3 树枝状化合物为核

只占分子结构中的极小部分,并且其主要谱峰与 PDMAEMA 链段中的谱峰重叠,因此其谱峰在此核磁共振谱图中不明显。

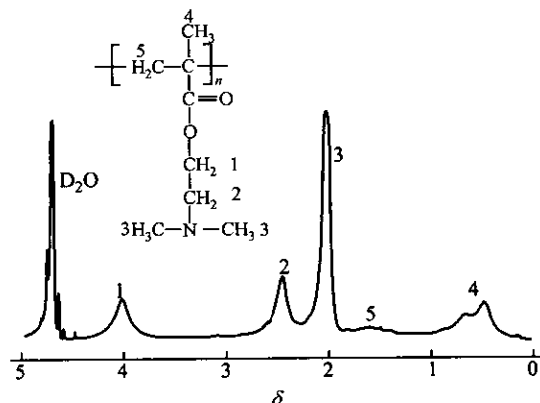


Fig. 5 ^1H NMR spectrum for G3-PDMA-2

2.2.3 聚合物粒径的表征 粒度测量运用的是动态激光光散射原理,可以测出支化大分子在溶液中无规线团的大小和分布图^[12],得到的粒径大小和多分散系数可以间接表征出支化聚合物分子的相对大小和分散程度.图6为3.0代树枝状 PAMAM 和以 3.0 代树枝状 PAMAM 为基质的 PAMAM-*g*-PDMAEMA 在水溶液中无规线团粒径分布谱图.聚合产物的粒径大小和多分散系数见表1.从图中可以看到它们都具有单峰分布的特征,3.0代树枝状 PAMAM 粒径最小,表面接枝上 PDMAEMA 链段的 PAMAM 衍生物粒径明显增大.并且随着 DMAEMA 单体加入量的增大,得到聚合物的粒径分布逐渐向大粒径的方向移动.此结果表明通过改变 DMAEMA 单体与引发剂 G3-Cl 的投料比,可以得到表面接枝不同支链长度的树枝状高分子衍生物 PAMAM-*g*-PDMAEMA.

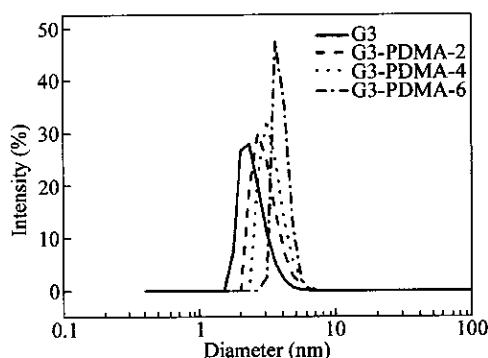


Fig. 6 Size distributions of dendritic polymers PAMAM-*g*-PDMAEMA in aqueous solutions (2.0 mg mL^{-1}) at 25°C

2.3 树枝状高分子衍生物 PAMAM-*g*-PDMAEMA 的温度和 pH 敏感行为

通过紫外可见分光光度计观测 1% 树枝状高分子衍生物 pH = 10.0 缓冲溶液,发现当温度升高到某一值时,溶液的透明度会骤然减小,由均一透明溶液变成乳白色的浑浊液,表现出明显的温度敏感性(见图7),其 LCST 结果见表1.从表中可以明显的看出,随着树枝状高分子衍生物的支链长度增加,聚合物的 LCST 值逐渐减小.这与倪沛红等研究超支化星形共聚物的结论一致^[13].在线型 PDMAEMA 分子结构中同时具有亲水性的叔胺基、羰基和疏水性的烷基基团.当温度改变时会造成极性基团与水氢键的形成与破坏、疏水基团间的缔合形成和解体,而导致高分子相态的变化.树枝状聚酰胺-胺结构单元的键入,使得(*N,N*-二甲氨基)乙基能与树枝状聚酰胺-胺中的酰胺基团相互作用,减弱了(*N,N*-二甲氨基)乙基与水分子间的相互作用,从而形成具有疏水倾向的核.当核周围的 PDMAEMA 分子链增长时,大分子间的缠结也就更易于形成疏水缔合.因此,树枝状高分子衍生物支链长度越长,LCST 越低.

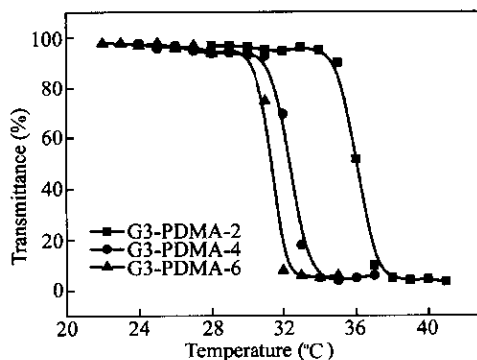


Fig. 7 Effect of temperature on transmittance of PAMAM-*g*-PDMAEMA dissolved in pH = 10.0 buffered solution (1 wt %)

另外,实验还发现随着 pH 值的增加,树枝状 PAMAM-*g*-PDMAEMA 聚合物水溶液的透光率在某一 pH 值时急剧下降,表现出其对 pH 值的敏感性(见图8).这是因为在恒定温度下,pH 值的变化会造成链结构中叔胺基团质子化/去质子化的变化,电荷的相斥作用使得链段的亲水/疏水平衡发生变化,引起疏水缔合的形成和解体,从而导致高分子相态变化结果.此外,树枝状高分子衍生物 PDMAEMA 支链长度越长,pH 敏感点越低,其原因与支链长度对 LCST 的影响一致.

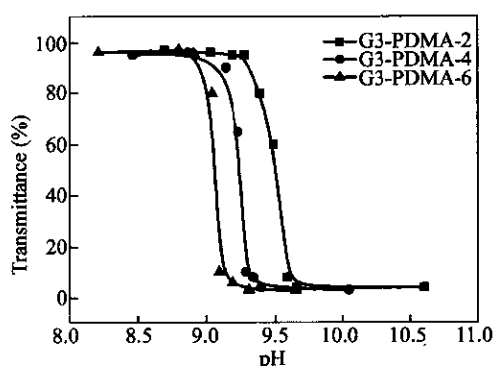


Fig. 8 Effect of pH on transmittance of PAMAM-g-PDMAEMA solution(1 wt %) at 37 °C

2.4 树枝状高分子衍生物 PAMAM-g-PDMAEMA 对药物苯丁酸氮芥的控制释放行为

选取抗癌药物 CLB 作为模型药物^[14],对具有不同支链段长度的树枝状高分子衍生物 PAMAM-PDMAEMA (试样 G3-PDMA-2、G3-PDMA-4、G3-PDMA-6)控释药物的行为进行了研究,实验结果见图 9。从图 9 中可以看到,当用树枝状高分子 G3 为载体释放 CLB 时,其释放过程与环境中 pH 值看不出有明显的关系,且由于 G3 样品是非常粘稠的液体,在水溶液中的溶解性也非常好,其包含的药物随着 G3 在缓冲溶液中溶解而较快的释放出来。但是,当用树枝状高分子衍生物 PAMAM-PDMAEMA 为载体释放 CLB 时,其释放特性与 G3 为载体的释放特性完全不同,在开始的 4.5 h 内 pH = 10.0 缓冲溶液中释放缓慢,随后当换为 pH = 1.4 的缓冲溶液时,出现了一个较快的释放过程,再次将缓冲溶液更换为 pH = 10.0 时,释放又变得特别缓慢,缓冲溶液变为 pH = 1.4 时,释放又加快了。这说明 CLB 经树枝状高分子衍生物 PAMAM-PDMAEMA 包载后,释放行为发生了变化,环境中 pH 值对药物 CLB 的释放具有明显的控制作用。究其原因在于树枝状高分子衍生物

PAMAM-PDMAEMA 的支链在碱性介质中为卷曲结构,在酸性介质中则呈伸展状态,卷曲结构阻碍了药物从树枝状高分子的空腔中扩散出来,而伸展结构却为药物的扩散打开了通道,所以在碱性介质中,药物的释放比较缓慢,在酸性介质中的释放较快。从图 9 中还可以看到树枝状高分子衍生物 PAMAM-PDMAEMA 的支链段长度不同,也会对其控制作用产生影响。随着树枝状高分子衍生物支链段长度的增加,聚合物对药物总的释放量逐渐减少。这表明支链越长,树枝状高分子衍生物的外部壳层越厚,药物从树枝状空腔的扩散就越困难,药物的释放量就越少。

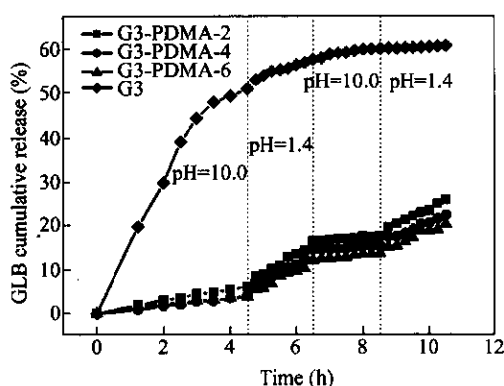


Fig. 9 Release profile of CLB from dendritic polymers PAMAM-g-PDMAEMA under the conditions of pH = 1.4 and pH = 10.0 at 37 °C

综上所述,将树枝状 PAMAM 经两步修饰反应得到端基为—Cl 的树枝状聚酰胺-胺(PAMAM-Cl)。采用红外光谱、核磁共振对其高分子结构进行了表征。通过 ATRP 合成了以树枝状 PAMAM 为基质的 PAMAM-g-PDMAEMA 树枝状高分子衍生物,此高分子具有温度及 pH 敏感性,通过 pH 值的调控可以有效地控制包载药物的释放速率。

REFERENCES

- 1 Tan Huimin(谭惠民), Luo Yunjun(罗运军). Dendritic Polymer(树枝形聚合物). Beijing(北京): Chemistry Industry Press(化学工业出版社), 2002: 198 ~ 230
- 2 Tomalia D A, Naylor A M, Gaddard III W A. Angew Chem Int Ed Engl, 1990, 29: 138 ~ 175
- 3 Tomalia D A, Baker H, Dewald J. Polym J, 1985, 17: 117 ~ 132
- 4 Wiwattanapatapee R, Lomlim L, Saramunee K. Journal of Controlled Release, 2003, 88: 1 ~ 9
- 5 Koche P, Misra E, Kannan R M, Kannan S, Lieh-Lai M. International Journal of Pharmaceutics, 2003, 259: 143 ~ 160
- 6 Bhadra D, Bhadra S, Jain S, Jain N K. International Journal of Pharmaceutics, 2003, 257: 111 ~ 124
- 7 Ong K K, Jenkins A L, Cheng R, Tomalia D A, Durst H D, Jensen J L, Emanuel P A, Swim C R, Yin R. Analytica Chimica Acta, 2001, 444: 143 ~ 148
- 8 Hu Hui(胡晖), Fan Xiaodong(范晓东). Fine chemicals(精细化工), 2003, 2: 65 ~ 68

- 9 Büttin V, Armes S P, Billingham N C. *Macromolecules*, 2001, 34: 1148 ~ 1159
- 10 Hu Hui(胡晖), Fan Xiaodong(范晓东), Huang Yi(黄怡). *Acta Polymerica Sinica(高分子学报)*, 2004, (6): 805 ~ 811
- 11 Huang Yi(黄怡), Fan Xiaodong(范晓东), Hu Hui(胡晖). *Acta Polymerica Sinica(高分子学报)*, 2004, (2): 177 ~ 183
- 12 Niwa M, Higashizaki T, Higashi N. *Tetrahedron*, 2003, 59: 4011 ~ 4015
- 13 Ni Peihong(倪沛红), Cao Xinpei(曹新培), Yan Deyue(颜德岳). *Chinese Science Bulletin(科学通报)*, 2001, 46: 1774 ~ 1778
- 14 Owen W R, Stewart P J. *J Pharm Sci*, 1979, 68: 992 ~ 996

SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION OF THE THERMO- AND pH- SENSITIVE DENTRITIC POLYMERS BASED ON POLYAMIDOAMINE DENDRIMER AND POLY(*N,N*-DIMETHYLAMINOETHYL METHACRYLATE) AND STUDY ON THEIR CONTROLLED DRUG RELEASE BEHAVIOR

HU Hui, CAO Zhonglin, FAN Xiaodong, Huang Yi

(Department of Applied Chemistry, Northwestern Polytechnical University, Xi'an 710072)

Abstract Dendritic polymers which combine the temperature-and pH- sensitivities were synthesized. At first, polyamidoamine (PAMAM) dendrimers with generations 1 to 3 were synthesized by reaction of ethylenediamine with methyl acrylate, then polymers synthesized were acylated by chloroacetyl chloride to obtain PAMAM-Cl, which can act as a macroinitiator for further synthesizing functional polymers having both pH- and thermo- sensitives. For fulfilling this goal, polymers with dendritic PAMAM as the core and different average length of poly(*N,N*-dimethylaminoethyl methacrylate)(PDMAEMA) were synthesized by atom transfer radical polymerization (ATRP). Their macromolecular structures were characterized by FTIR, ¹H-NMR and particle size analyses. Their aqueous solutions were studied by UV spectroscopy for understanding their thermo- and pH- sensitivities. The results showed that these dendritic polymers exhibit clearly thermo- and pH- respondings in accordance with the change of the environment. Using chlorambucil(CLB) as a model drug, the controlled drug release behavior of the polymers having different average length of PDMAEMA was studied. The results indicated that the rate of the drug release can be effectively controlled by pH values.

Key words Polyamidoamine (PAMAM) dendrimers, Poly(*N,N*-dimethylaminoethyl methacrylate), Dendritic polymer, Thermo- and pH sensitivities, Controlled drug delivery system