

热响应纳米金球作为非共价药物载体合成及性质研究*

孙博薇¹ 王伟² 曹延武¹ 刘瑞红¹ 赵燕军¹ 王征^{1**}

(¹ 天津市现代药物传递及功能高效化重点实验室 天津大学药物科学与技术学院 天津 300072)

(² 河北农业大学生命科学学院 保定 071000)

摘要 以聚 *N*-异丙基丙烯酰胺接枝的聚酰胺作为稳定剂,以纯水作为溶剂,采用原位合成的方法合成了具有可调光热响应行为、智能响应释药行为的有机无机杂化金纳米粒,并以 TEM、紫外-可见分光光度计测定其在不同温度下分别对金核的粒径和表面等离子吸收峰的影响,采用 ¹H-NMR、IR 对上述聚合物做了表征.通过紫外-可见分光光度计测定了不同组样品的低临界溶胀/溶解温度(LCST)值,发现不同组样品 LCST 有一定差别,通过激光照射测定了样品的体外光热响应性能.选用难溶性吲哚美辛作为模型药物,考察了各组样品的载药释药行为.实验研究结果表明,聚 *N*-异丙基丙烯酰胺接枝的聚酰胺修饰的金纳米粒较单独的聚合物 *N*-聚异丙基丙烯酰胺更适宜作为多功能药物载体;具有更接近人体生理温度的 LCST 值,并且具有随温度变化而发生变化的光热响应性质及温度响应的药物释放行为.因此它在难溶性药物的控制释药、光热肿瘤消融领域具有较为广阔的应用前景.

关键词 金纳米粒,热响应聚合物,光热转化,非共价包裹药物载体

纳米给药系统近些年来受到广泛关注,在这些给药系统中,尽管有部分脂质体及 PEG 等纳米粒已经被商业化生产^[1],但是,它们的生产规模,新产品数量仍然太少,远远不能满足需要.因此,开发新的纳米给药系统成为迫切需要.作为新型纳米给药系统的一类,聚合物纳米粒介导的给药系统最近已经进入临床试验阶段^[2,3],其未来还具有一定的发展空间.就目前而言,将聚合物连接于各类无机纳米材料,以实现各种生物功能是此类研究的热点,比如,量子点^[4]、金纳米粒^[5]、顺磁性纳米球^[6]等都可被引入到聚合物体系中,利用这些无机材料独特的光学^[7]、电磁学等性质^[8],使其具有成为多功能材料的潜力,如药物控释载体、诊断试剂、显影剂、光热治疗试剂等.

聚合物无机纳米材料的研究中,金纳米粒子因其独特的性质而被广泛应用于光学元件、电子学元件、医学材料^[9,10]等.其中,金纳米粒高的生物相容性,悠久的药用历史^[11]以及其独特的可调节光电性质^[12]使其在涉及医学应用的报道中仍然较为活跃,同时,由于其具有高的光吸收截面,高的散射截面,可调节的表面等离子共振峰位,高

的光热转化效率等特性,也使金纳米药物成为具有光热治疗^[13]、显影^[14]、释药^[15]等多功能潜力的医学试剂.

目前,相关文献报道了基于表面等离子体的金纳米光热治疗材料^[16],其在多功能材料研究中占有重要地位.而且由于智能响应能够更好地实现其功能,因此,此类材料正向智能响应方向发展.

金纳米粒子间的距离影响其表面等离子共振吸收峰,这为其成为智能响应光学材料提供了可能性,有文献报道了基于聚集态改变^[17]的智能响应金纳米材料,其中, Nam 研究组^[13]成功以环境 pH 值为开关来改变金核聚集态从而使光热治疗得以在特定环境中进行,最终提高了肿瘤杀伤效率.由于药物治疗结合光热治疗肿瘤效果会有显著提高,因此,开发兼具控制释药及光热治疗两种功能的载体尤为重要.

目前,由于大多数智能响应金纳米载药系统的报道均以将药物共价连接到金纳米粒之上为策略,虽然可以达到智能控制释放的目的,但其仍存在制备复杂,药物应用于此种方式强烈依赖于药物自身化学结构而造成药物适用范围窄的缺

* 2013-09-27 收稿,2013-12-01 修稿;天津市自然科学基金基础重点基金(基金号 11JCZDJC20600)和高等学校博士学科点专项科研基金(基金号 20110032120077)资助.

** 通讯联系人,E-mail:wangzheng2006@tju.edu.cn

doi:10.3724/SP.J.1105.2014.13342

陷,因此,开发非共价载药且具智能响应的光热纳米金药物载体具有必要性. Sershen^[18] 研究组开发了以热响应金纳米壳非共价包裹药物并具备光热治疗的新材料,但是金纳米壳制备相对复杂,有机溶剂残留多,这限制了其作为药物载体的应用. 因此本文设计制备了更为简单的,具备非共价载药功能的智能响应聚合物纳米金球,以热响应纳米材料为非共价载药功能基件引入到金纳米球中,以期得到较为理想的热响应非共价纳米金药物载体.

1 实验部分

1.1 试剂与仪器

N-异丙基丙烯酰胺 (ACROS, 美国); 偶氮二异丁腈 (江天化工集团, 中国); 巯基乙酸 (江天化工集团, 中国); 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐 (阿拉丁试剂厂, 中国); 乙二胺、丙烯酸甲酯 (精细化工研究所, 中国); 氯金酸 (国药试剂集团, 中国); 硼氢化钠 (江天化工集团, 中国).

¹H-NMR 谱仪, Varian INOVA NMR 型核磁共振波谱仪 (500 MHz, 美国); 红外光谱仪, TENSOR27 (德国); 透射电镜, JEM100CX2 型透射电子显微镜 (日本); 紫外分光光度计, UV2450, 升温速率 0.5 K/min (日本); 热重分析仪, NETZSCH TG209 (德国) 在惰性气氛中进行, 质谱仪, Agilent 6310 (美国); 凝胶渗透色谱, Waters 410 (美国), 淋洗剂为四氢呋喃, 35 °C, 流速 0.3 mL/min, 聚苯乙烯为标样; 高速离心机, Beckman Sigma 3k15 (美国); 超速离心机, Beckman Optima MAX-XP (美国); 冷冻干燥机, 博康 LGJ10 (中国); 真空旋转蒸发仪, RE 52 (中国); 光纤耦合二极管激光器, JENOPTIK JOLD-30-FC-12 (德国); 热电偶, Rue-rms Digital Multimeters 287 Fluke (美国).

1.2 聚酰胺 (PAMAM) G0.5 代的合成

将乙二胺 (3.005 g, 0.05 mol) 甲醇溶液加入到带有磁力搅拌、温度计的三口烧瓶中, 冰浴, 缓慢滴加丙烯酸甲酯 (25.8 g, 0.3 mol) 的甲醇溶液. 滴毕, 反复抽真空, 氮气保护, 在 35 °C 下反应 24 h. 旋蒸除去未反应的丙烯酸甲酯和溶剂甲醇, 得到浅黄色的黏稠液体^[19]. 产物经 MS、¹H-NMR 表征, 以确定产物的结构. m/z : 404.6; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 2.486 (4H, NCH₂CH₂N), 2.433 (8H, CH₂COOCH₃), 2.763 (8H, NCH₂CH₂CO), 3.737

(12H, CH₂COOCH₃).

1.3 聚酰胺 G1.0 代的合成

将乙二胺 (3.606 g, 0.06 mol) 甲醇溶液加入到带有磁力搅拌、温度计的三口烧瓶中, 冰浴, 缓慢滴加 PAMAM G0.5 (4.04 g, 0.01 mol) 的甲醇溶液. 滴毕, 反复抽真空, 氮气保护, 在 35 °C 下反应 48 h. 反应完毕, 采用真空旋转蒸发仪在 35 °C 下蒸除甲醇, 产物经 Sephadex LH-20 柱纯化除去过量的乙二胺, 采用 MS、¹H-NMR 表征, 以确定产物的结构. m/z : 516.2; ¹H-NMR (D₂O, δ): 2.403 (4H, NCH₂CH₂N), 2.581 (8H, NCH₂CH₂CO), 2.221 (8H, NCH₂CH₂CO), 3.25 (8H, CONHCH₂CH₂), 2.802 (8H, CH₂CH₂NH₂).

1.4 聚酰胺 G1.5 代的合成

将丙烯酸甲酯 (5.16 g, 0.06 mol) 的甲醇溶液加入到带有磁力搅拌、温度计的三口瓶中, 冰浴, 缓慢滴加 PAMAM G1.0 (2.58 g, 0.005 mol) 的甲醇溶液. 滴毕, 反复抽真空, 氮气保护, 在 35 °C 下反应 82 h. 旋蒸除去未反应的丙烯酸甲酯和溶剂甲醇, 得到浅黄色的黏稠液体. 产物经 MS、¹H-NMR 表征, 以确定产物的结构. m/z : 516.2; ¹H-NMR (D₂O, δ): 2.273 (8H, CH₂CO-NH), 2.422 (16H, CH₂COO), 2.459 (12H, NCH₂CH₂N), 2.673 (16H, NCH₂CH₂CO), 3.142 (8H, CH₂NCO), 3.670 (24H, COOCH₃).

1.5 聚酰胺 G2.0 代的合成

将乙二胺 (0.36 g, 0.006 mol) 的甲醇溶液加入到带有磁力搅拌、温度计的三口烧瓶中, 冰浴, 缓慢滴加 PAMAM G1.5 (0.602 g, 0.5 mmol) 的甲醇溶液. 滴毕, 反复抽真空, 氮气保护, 在 35 °C 下反应 90 h. 反应完毕, 采用真空旋转蒸发仪在 35 °C 下蒸除甲醇, 产物经 Sephadex LH-20 柱纯化除去过量的乙二胺, 采用 MS、¹H-NMR 表征, 以确定产物的结构. m/z : 516.2; ¹H-NMR (D₂O, δ): 2.402 (12H, NCH₂CH₂N), 2.583 (24H, NCH₂CH₂CO), 2.224 (24H, NCH₂CH₂CO), 3.25 (24H, CONHCH₂CH₂), 2.804 (16H, CH₂CH₂-NH₂).

1.6 羧基末端的聚 *N*-异丙基丙烯酰胺 (PNIPAM) 的合成

依据文献[20]报道的方法合成 PNIPAM, 流程如下: 以偶氮二异丁腈为引发剂, 以巯基乙酸为链转移剂, 通过自由基聚合得到末端带羧基的 PNIPAM-COOH. 将 *N*-异丙基丙烯酰胺 (NIPAM)

(4 g, 0.035 mol) 和偶氮二异丁腈 (AIBN) (116 mg, 0.706 mmol) 置于装有回流冷凝管和温度计的 100 mL 烧瓶中,用甲醇 (16 mL) 溶解后,加入巯基乙酸 (100 μ L, 1.44 μ mol). 反复抽真空,氮气保护,于 60 $^{\circ}$ C 下恒温搅拌 24 h. 反应结束后,减压除去溶剂甲醇,产物用四氢呋喃溶解后,在大量乙醚中沉淀. 经四氢呋喃/乙醚中沉淀纯化 3 次后,再溶于少量水中,加热,趁热过滤,进一步纯化. 将过滤得到的产物真空干燥,得到白色粉末产物. GPC: $M_n = 2900$, $M_w = 3100$, PDI = 1.07; $^1\text{H-NMR}$ (D_2O , δ): 1.02 (NHCH (CH_3)₂), 1.43 (CHCH₂), 1.88 (CHCH₂), 3.76 (NHCH- (CH_3)₂).

1.7 聚 N-异丙基 丙烯酰胺 修饰的 聚酰胺 (PNIPAM-PAMAM) 的合成

将前述得到的 PNIPAM 均聚物 (0.2 g, 0.067 mmol) 以及 PAMAM G2.0 (0.1 g, 0.07 mmol) 溶于蒸馏水中,搅拌 15 min 后,加入 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐 (0.1 g, 0.522 mmol), 在 27 $^{\circ}$ C 下搅拌反应 24 h, 产物装入透析袋 ($M_w = 7000$), 用大量水透析 3 天, 将产物的水溶液冷冻干燥, 得到白色固体粉末产物 PAMAM-PNIPAM^[21] (GPC: $M_n = 8600$, $M_w = 9400$, PDI = 1.1).

1.8 复合金纳米粒的合成

向带有磁子的圆底烧瓶中加入一定量的氯金酸水溶液 (1%, W/W) 和 PNIPAM-PAMAM 水溶液 (两者比例设定见下方), 室温下搅拌 30 min 以使其充分混匀, 然后向上述混合液中加入冰硼氢化钠水溶液, 室温下, 搅拌反应 6 h, 结束后, 先离心 (6000 r/min) 10 min, 除去未结合上聚合物的金纳米粒, 而后超速离心 (15000 r/min) 20 min, 取沉淀即为产物复合金纳米粒, 复溶于水中备用. 复合金纳米粒分为两组合成: 第一组 (简称 G1), PNIPAM-PAMAM、氯金酸、硼氢化钠的摩尔比为 0.3:1:10; 第二组 (简称 G2), PNIPAM-PAMAM、氯金酸、硼氢化钠的摩尔比为 1:1:10.

1.9 复合金纳米粒光热效应研究

石英样品池装有 4 mg/mL 样品溶液, 放置聚苯乙烯泡沫中, 热电偶插入样品液中并小心的避开激光照射, 对每组样品在 880 nm 处用功率为 2 W 激光照射 30 min, 每隔 5 min 记录一次温度绘图.

1.10 药物的包载

以吲哚美辛为小分子模型药物, 于甲醇中分

别混合 3 组载体 (G1, G2, PNIPAM-PAMAM), 以各组样品所含 PNIPAM-PAMAM 质量与吲哚美辛质量之比为 2:1 来制备饱和载药纳米粒, 然后, 将其复溶于蒸馏水中, 充分搅拌后离心 (6000 r/min) 30 min, 取上清液冻干后即得 3 组冻干粉.

载药量的计算, 由 320 nm 处测定未被包裹的吲哚美辛吸光度, 结合吲哚美辛标准曲线 (图 1, $y = 0.0278x - 0.0503$) 可知未被包裹的吲哚美辛 (甲醇溶液中) 量, 进而计算出药物包载量分别为 20% (G1) 和 11% (G2), 16% (PNIPAM-PAMAM). 包封率, 46% (G1) 和 32% (G2), 54% (PNIPAM-PAMAM).

载药量计算公式及标准曲线如下:

$$\text{Drug loading} = \frac{m_i - m_r}{W} \times 100\%$$

式中 m_i , 投药总质量; m_r , 未载入药量; W , 载体总质量.

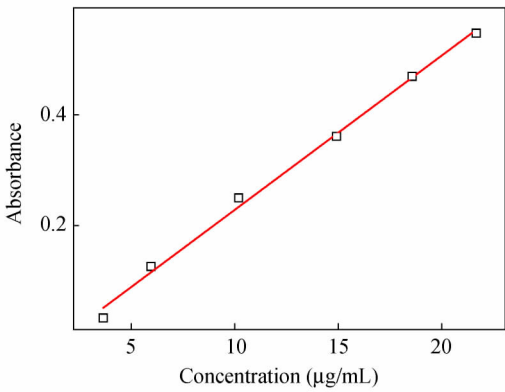


Fig. 1 Standard curve of indomethine

1.11 药物释放行为研究

将载药复合金纳米粒复溶于 PBS (pH = 7.4) 溶液中, 然后以大量 PBS (pH = 7.4) 在剧烈搅拌下对载药复合金纳米粒溶液进行透析 (截留分子量 $M_w = 3500$), 每 1 h 取 4 mL 透析液, 再用 PBS (pH = 7.4) 溶液补足至原量, 记录其在 320 nm 处吸光度, 结合标准曲线计算出溶液中含吲哚美辛浓度, 共监测 12 h, 绘制累积释药曲线. 累积释放计算公式如下:

$$\text{Cummulative release} = \frac{V_s \sum_{i=1}^{n-1} c_i + V_{\text{PBS}} c_n}{W} \times 100\%$$

其中 V_s , 所取样品溶液体积; c_i , 第 i 次取样浓度; c_n , 第 n 次取样浓度; n , 取样次数; V_{PBS} , PBS 体积; W , 载体中药量.

2 结果与讨论

2.1 聚合物修饰纳米金粒子的表征

2.1.1 聚合物修饰纳米金及其聚合物载体核磁和红外表征

采用离心纯化过的复合金纳米粒溶于重水进行核磁测定,如图 2(a,b,c). 可以看到,形成的复合金纳米粒的核磁图谱与 PNIPAM-PAMAM 的核磁图谱一致,由此证明此时聚合物是存在于金表面上的.

对实验样品红外测试(溴化钾压片)结果如图 3(a', b', c'),与单独聚合物谱图相比,酰胺特征峰(1647 cm^{-1} 和 1559 cm^{-1})出现明显的展宽,同时—NH—伸缩振动峰(3285 cm^{-1})出现了展宽和轻微位移,此现象同样提示聚合物与金表面的确发生了交互作用.

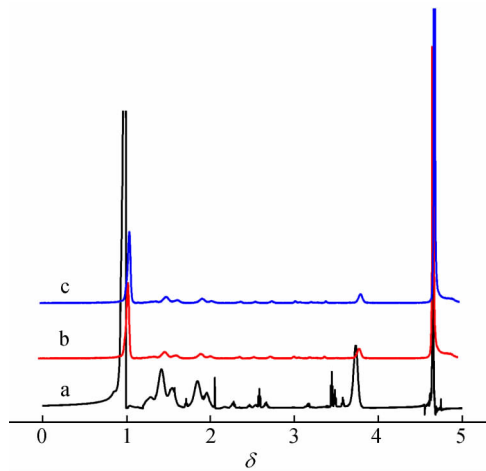


Fig. 2 ^1H -NMR spectra of PNIPAM-PAMAM (a), G1(b) and G2 (c)

2.1.2 聚合物修饰纳米金 TEM 及粒径大小

采用 TEM(图 4,5)对所合成的两组纳米金粒子分别进行金核粒径的表征,通过人工计数约 100 个粒子得到了第一组(G1)平均粒径约为 8.1 nm(图 4),第二组(G2)约为 4.3 nm(图 5). 两组纳米金粒合成时 PNIPAM-PAMAM 用量不同使终产物粒径不同,结果与很多类似报道一致^[21].

2.2 聚合物修饰纳米金等离子吸收峰表征

采用紫外吸收光谱表征了复合金纳米粒,进一步确定了金核的存在(图 6)(0.3 mg 样品 4 mL 装入 1 cm 石英杯测定),与 PNIPAM-PAMAM 对比发现,G1 在 541 nm 处,G2 在 532 nm 处均出现了明显的表面等离子吸收峰,证明金核存在. 由于表面等离子共振峰位强烈依赖于粒径,因此可以

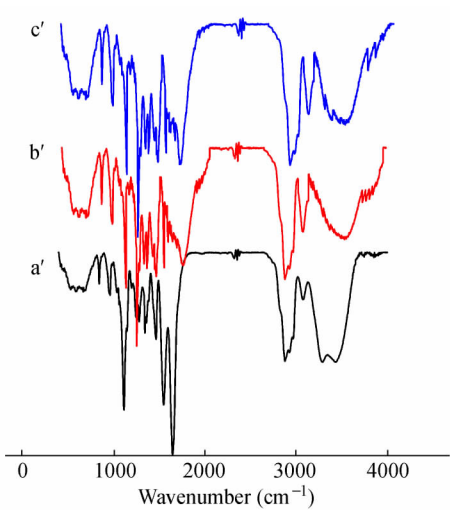


Fig. 3 IR spectra of PNIPAM-PAMAM (a'), G1 (b') and G2 (c')

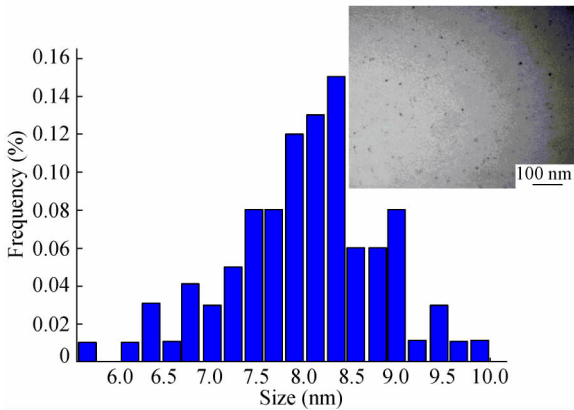


Fig. 4 TEM image of G1 and the size distribution for 100 particles

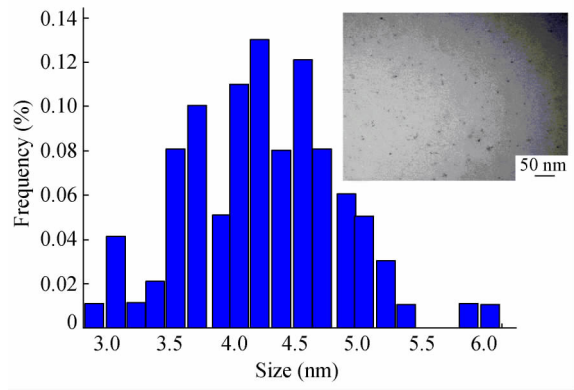


Fig. 5 TEM image of G2 and the size distribution for 100 particles

看到两组金纳米粒中,粒径较大的一组(G1)发生了一定的红移,其红移本质为纳米粒的介电性质强烈依赖于其粒径,进而影响到表面等离子与外

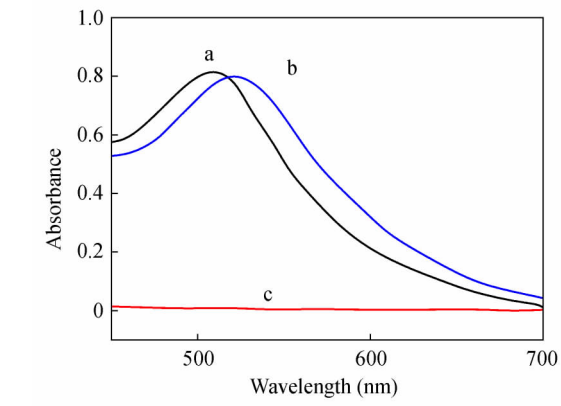


Fig. 6 UV-Vis spectra of G2 (a) , G1 (b) and PNIPAM-PAMAM (c)

场耦合频率,即表面等离子共振峰移动.

2.3 聚合物修饰纳米金表面聚合物分布研究

为进一步得到聚合物在金核表面分布信息,我们分别对 G1、G2 进行了热重分析(TGA)(图 7),分析表明,两组金纳米粒的 TGA 图中 25 ~ 400 ℃ 区间对应于制备过程中包裹于粒子中的小分子,其中 25 ~ 100 ℃ 为水分子. 这是由于 PAMAM 的支化空隙以及其与金核间形成的空腔易于包裹住小分子造成的. 400 ℃ 之后质量损失归属于金核表面的 PNIPAM-PAMAM. 由 TGA 数据,结合金纳米粒 fcc 晶胞密度 59 atoms/nm³ 等参数,我们使用下列公式计算了两组复合金纳米粒表面 PNIPAM-PAMAM 的密度:

$$\rho_p = \frac{M_g \times \rho_g \times \gamma \times R_g}{3M_p}$$

M_g , 金原子摩尔质量; R_g , 纳米粒金核半径; ρ_g , 纳米粒金核密度; γ , PNIPAM-PAMAM 与金核质量比; M_p , PNIPAM-PAMAM 摩尔质量. 计算结果分别为: $\rho_{G1} = 8.9$ (chain/nm²), $\rho_{G2} = 9.8$ (chain/nm²)

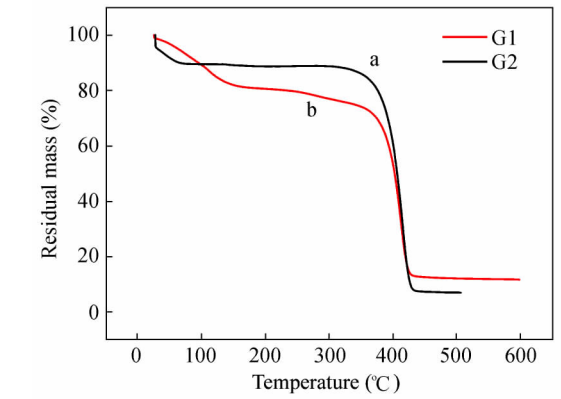


Fig. 7 TGA curves of G1 (a) and G2 (b)

此结果说明 G1 表面较 G2 表面更为裸露,因此其具有更大的表面能,更容易发生聚集. 这点与后面 TEM 实验结果一致.

2.4 聚合物修饰纳米金热敏性质测定

由于热敏性聚合物的相变性质与其所处的化学环境有很大关系,因此,可以预期吸附于金纳米表面后,复合纳米金的 LCST 较聚合物 PNIPAM-PAMAM 有所改变,我们对其进行了紫外透光率的测定.

从图 8 中可以看出,与未连接到金纳米粒上的聚合物 PNIPAM-PAMAM (LCST 为 33.5 ℃) 相比,两组 PNIPAM-PAMAM 修饰的金纳米粒的 LCST 值均有提高 (LCST 分别为: G1, 40.3 ℃; G2, 38.2 ℃),这是因为 PAMAM 多齿锚定于金纳米表面后,致使其构像自由度剧烈下降,因此当 PNIPAM 发生相变时,PAMAM 不能及时改变其构象以适应 PNIPAM 的相变,这样相变所需能量必然上升,即 LCST 提高了.

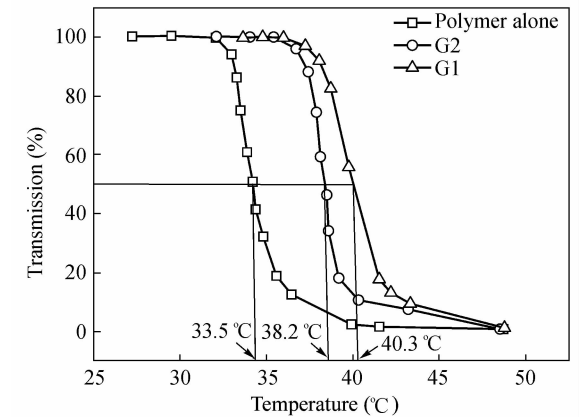


Fig. 8 UV transmission spectra of G2, G1 and PNIPAM-PAMAM

2.5 相变对载药纳米粒聚集态影响

图 9 考察了温度高于相变点后样品金核的变化,从图中明显可以看出两组金核均发生了强烈的聚集现象,提示温度控制纳米粒的表面等离子共振特性能够很好的进行,这对光热治疗极其重要,在目前报道的大多数类似粒子中,热敏聚合物相转变后,金核仍不能发生明显聚集,从而无法将其应用于体内光热治疗,本工作使用氨基为配体,可以看出,其在这方面要优于以往的报道. 对于产生如此剧烈的聚集,我们认为有如下原因:纳米金具有高的表面能,相比于共价键结合的有机分子,

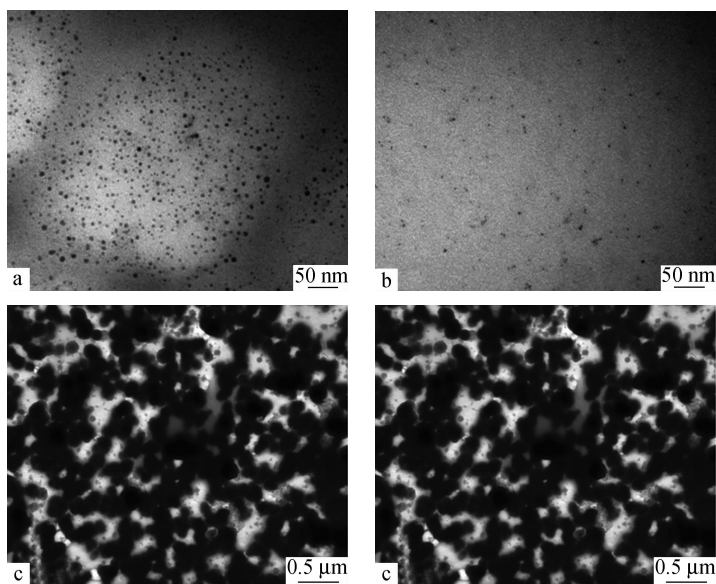


Fig. 9 TEM images of G2 and G1 before (a, b) and after (c, d) LCST

它更倾向于聚集,这样一旦失去亲水表面会导致其剧烈聚集,而热敏聚合物在相变前是亲水的,而相变后由于失去亲水能力使其表面成为疏水性,从而如前所述出现纳米金的聚集.

2.6 载体光热性质研究

贵金属纳米粒在生物学领域广泛应用^[22~25],其中表面等离子光热治疗具有应用方便,副作用低,较其它光热方式具有更高的转化效率(如磁热治疗^[26]),有助于提高顺应性. 本文将进一步对合成的贵金属金粒的光热特性进行研究.

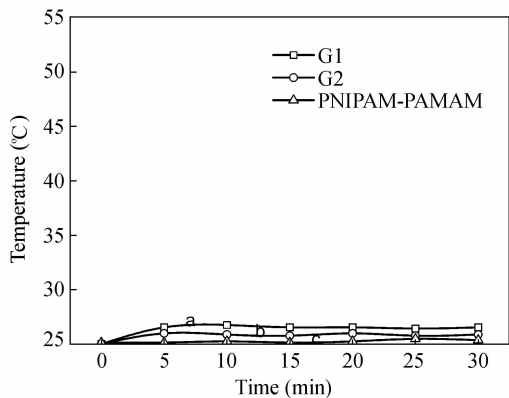


Fig. 10 Laser results before phase transition of the samples for G1 (a), G2 (b) and PNIPAM-PAMAM (c)

本文选用 880 nm 激光,因其处于人体治疗窗范围内(520 ~ 960 nm),因此具有较高的现实意义. 从图 10、11 观察到,与对照组(PNIPAM-PAMAM)相比,在相变前 2 组金纳米粒并无明显升温出现,然而相变之后,2 组金均出现了光致热

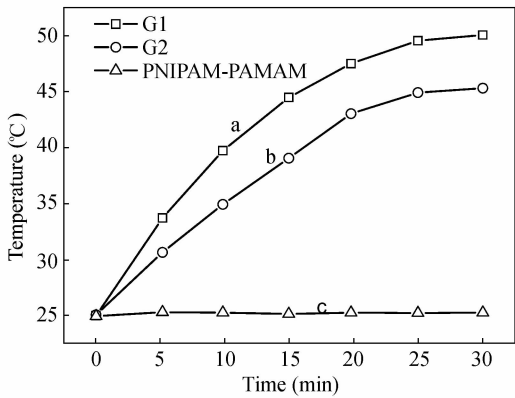


Fig. 11 Laser results after phase transition of the samples for G1 (a), G2 (b) and PNIPAM-PAMAM (c)

现象,但是程度不同. 此现象是由于相变后激光的频率与纳米金表面等离子耦合共振而产生的. 根据电磁场相关理论,金纳米粒相变前后,其粒径的变化会导致电子分布函数发生变化,表面等离子跃迁频率也随之变化,由于表面等离子跃迁频率与外界电磁场耦合相干频率的变化,从而使特定的激光照射下,不同粒径金纳米粒产生不同响应. 这也是本载体优越性所在,与巯基修饰金纳米粒^[22]不同,尽管本文同样以聚合物修饰纳米金粒,但由于 PAMAM 载体表面氨基与金表面结合的特性,本文载体在热响应后可以使金核剧烈聚集,从而使其光学性质可调,可以有效地减小光热治疗副作用,提高病人顺应性. G2 升温较 G1 小,是因为 G1 粒径更大,其表面等离子共振频率更加接近于外场电磁波所致.

2.7 聚合物纳米金作为非共价载体的释药行为

由图 12 可以看出,与未连接到金纳米粒上的 PNIPAM-PAMAM 释药行为相反,2 组复合金纳米粒均在相变后呈现出了明显的释药上升趋势,前面已经分析,聚合物的相变会引发金核的剧烈团聚,其对释药行为的变化是不容忽视的.伴随着这种现象,晶体内部一定会发生剧烈的运动、重排、挤压,因此,有理由认为,挤压应该是释药的直接动力.而对于没有连接于金纳米粒上的聚合物,由于其不存在挤压过程,且相变使 PNIPAM-PAMAM 发生凝聚进而阻止了药物的释放.对于相变前 2 组复合金纳米粒与 PNIPAM-PAMAM 释药行为相反,解释如下:相变前,对照组中未接金纳米粒的热敏聚合物 PNIPAM 部分处于自由松散的线团分

子状,因此,包载于其中的药物分子能够很快地从其中扩散释放出来,而两组聚合物修饰的纳米金由于金核的存在遮挡住了热敏聚合物 PNIPAM-PAMAM 的大部分释放空间,因此,释药无法正常进行.

两组复合纳米金相比,它们的释药速率及释药完全程度并不相同,考虑到 PNIPAM-PAMAM 在两组复合纳米金表面密度上的不同,两者相变后聚集程度不同,密度小的一组,即 G1,其表面裸露程度一定大于密度大的一组,即 G2,由此必然造成两组表面能的不同,这样,在发生相变后表面能大的一组应该聚集更强烈一些,从而导致其释药速率更快,释药更完全一些,与此同时,这样的结果也从另一个侧面说明了金核聚集过程对释药行为的影响.

3 结论

本文合成了以热敏聚合物为载体的复合纳米金作为智能响应药物控释载体,研究表明热敏性聚合物可以有效的调控金核的聚集态,金核的存在使热敏聚合物 LCST 值升高并使热敏聚合物释放药物行为发生改变,即由低于 LCST 时的扩散释药转变为高于 LCST 时的挤压释药,使聚合物修饰的纳米金更适合于作为药物控释载体.体外释放研究也表明此种载体具有实际应用潜力,尽管还有很多机理需要深入研究,但是,以此种思路开发药物载体仍具有一定实践意义.

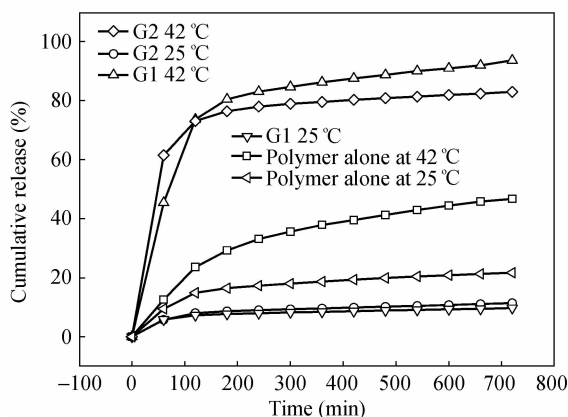


Fig. 12 Cumulate release of the drug at different temperatures

REFERENCES

- 1 Wagner V, Dullaart A, Bock A K. *Nat Biotechnol*, 2006, 24: 1211 ~ 1217
- 2 Chen Z. *Trends Mol Med*, 2010, 16: 594 ~ 602
- 3 Li C, Wallace S. *Adv Drug Deliv Rev*, 2008, 60: 886 ~ 898
- 4 Bagalkot V, Zhang L, Levy Nissenbaum E. *Nano Lett*, 2007, 7: 3065 ~ 3070
- 5 Loo C, Lowery A, Halas N. *Nano Lett*, 2005, 5: 709 ~ 711
- 6 Nasongkla N, Bey E, Ren J. *Nano Lett*, 2006, 6: 2427 ~ 2430
- 7 Orendorff C J, Sau T K, Murphy C J. *Small*, 2006, 2: 636 ~ 639
- 8 Schmid G, Simon U. *Chem Commun (Camb)*, 2005, (6): 697 ~ 710
- 9 Dykman L, Khlebtsov N. *Chem Soc Rev*, 2012, 41: 2256 ~ 2282
- 10 Hong X, Hall E A. *Analyst*, 2012, 137: 4712 ~ 4719
- 11 Thakor A S, Jokerst J, Zavaleta C. *Nano Lett*, 2011, 11: 4029 ~ 4036
- 12 Srivastava S, Frankamp B L, Rotello V M. *Chem Mater*, 2005, 17: 487 ~ 490
- 13 Nam J, Won N, Jin H. *J Am Chem Soc*, 2009, 131: 13639 ~ 13645
- 14 Boyer D, Tamarat P, Maali A. *Science*, 2002, 297: 1160 ~ 1163
- 15 Venkatesan R, Pichaimani A, Hari K. *J Mater*, 2013, 1: 1010 ~ 1018
- 16 Liu H, Chen D, Tang F. *Nanot*, 2008, 19: 455101

- 17 Huang X, Qian W, El Sayed I H. *Laser Surg Med*, 2007, 39: 747 ~ 753
- 18 Sershen S R, Westcott S L, Halas N J. *J Biomed Mater Res*, 2000, 51: 293 ~ 298
- 19 Tomalia D A, Baker H, Dewald J, Hall R, Kallos M, Martin G, Roeck S, Ryder J, Smith J. *Polym J*, 1985, 17: 117 ~ 132
- 20 Su Qu(苏屈), Zhang Jun(张君), Wang Zheng(王征). *Chem J Chin Univ(高等学校化学学报)*, 2009, 30: 1674 ~ 1679
- 21 Maatz G, Maciollek A, Ritter H, Beilstein. *J Org Chem*, 2012, 8: 1929 ~ 1935
- 22 Housni A, Zhao Y. *Langmuir*, 2010, 26: 12366 ~ 12370
- 23 Walker C H, John St, J V. *J Am Chem Soc*, 2001, 123: 3846 ~ 3847
- 24 Ma Yunhui(马云辉), Chen Guo(陈国), Zhao Jun(赵珺). *Acta Polymerica Sinica(高分子学报)*, 2013, (11): 1369 ~ 1375
- 25 Liu Yan(刘艳), Ma Chao(马超), Zeng Fang(曾钊), Wu Shuizhu(吴水珠). *Acta Polymerica Sinica(高分子学报)*, 2012, (6): 666 ~ 672
- 26 Zhu Rong(朱荣), Luo Kui(罗奎), Xu Xianghui(徐翔晖), Wu Yao(吴尧), He Bin(何斌), Gu Zhongwei(顾忠伟). *Acta Polymerica Sinica(高分子学报)*, 2011, (6): 679 ~ 686

Study of Thermo-responsive Gold Nanospheres as Non-covalent Drug Carriers

Bo-wei Sun¹, Wei Wang², Yan-wu Cao¹, Rui-hong Liu¹, Yan-jun Zhao¹, Zheng Wang^{1*}

(¹ *Tianjin Key Laboratory of Modern Drug Delivery & High-Efficiency Pharmaceuticals*

School of Pharmaceutical Science and Technology, Tianjin University, Tianjin 30072)

(² *School of Life Science, Agricultural University of Hebei Province, Hebei 071001*)

Abstract Poly(*N*-isopropylacrylamide) (PNIPAM) grafted polyamidoamine (PAMAM) was used as stabilizer in gold colloid synthesis, and water was used as solvent by using *in situ* synthesis method. The prepared gold colloid showed different responsive behavior under different temperature both in the aspect of its photo-thermal properties and drug controlled release properties. ¹H-NMR and FTIR were used for characterizing the polymers on the gold colloid. Transmission electronic microscopy (TEM) was used for the core size determination and it revealed that the core size varied under different synthesis conditions. UV-Vis spectrum was used for its surface plasmon resonances properties study and the results showed that the maximized adsorption was different for gold colloids with different ligand densities. Further study on lower critical solution temperature (LCST) was carried out with UV-Vis spectrum and the results showed that the LCST of the polymer precursor was enhanced after the introduction of gold cores. The LCST of polymer precursor was about 33.5 °C, and that of the gold colloids were both above 38 °C. The morphology of the gold core after phase transition detected by TEM showed that severe aggregation occurred after phase transition, which endowed the gold colloids the thermal responsive photo-thermal conversion ability, as a result of that, the side effect of photo-thermal treatment could be reduced significantly. Laser was used to investigate the photo-thermal behavior of the gold colloids and the results showed that significant photo-thermal conversion process occurred for all of gold colloids after phase transition (the temperature after laser excitation increased sharply from 25 °C to 43 °C and 48 °C, respectively). The drug release study indicated the controlled release behavior of the gold colloids under thermal stimuli. All these results showed that this kind of thermo-responsive gold nanospheres has great potential to be used in both photo-thermal field and controlled drug release field.

Keywords Gold colloid, Thermo-responsive polymer, Photo-thermal conversion, Non-covalent carrier

* Corresponding author: Zheng Wang, E-mail: wangzheng2006@tju.edu.cn