

含自由氨基酸侧链的温敏性微凝胶的制备及性能*

陈 鹏 岳瑞丽 梁 兵**

(高分子材料工程国家重点实验室 四川大学高分子研究所 成都 610065)

摘 要 采用无皂乳液聚合法使 *N*-异丙基丙烯酰胺 (NIPAM)、 ϵ -丙烯酰基-L-赖氨酸 (ϵ ACRLLY) 和 *N*, *N*-亚甲基双丙烯酰胺 (BA) 交联共聚, 制备了含有自由氨基酸侧链的温敏性微凝胶. 利用透射电子显微技术 (TEM)、动态光散射技术 (DLS) 及浊度法对所制备的微凝胶的形态及相转变进行了表征. TEM 结果表明, 所得的微凝胶具有规则的球型形态, 微凝胶的粒径随 ϵ ACRLLY 含量的增加而减小. DLS 及浊度结果表明, 微凝胶粒径呈单分散的窄分布, 随着温度的升高, 微凝胶粒径减小, 有着明显的体积相转变温度 (VPTT); 亲水单体 ϵ ACRLLY 的引入能够有效地调节共聚物微凝胶的 VPTT, 并且 VPTT 随 ϵ ACRLLY 含量的增加几乎呈线性上升. 微凝胶在对盐酸阿霉素的药物释放研究表明, 所制备的微凝胶在 20 °C, 12 h 内释放了 56%, 37 °C 下释放了 73%; 37 °C, pH = 7.4 下 13 h 内释放 73%, pH = 4.5 下基本释放完毕, 该微凝胶表现出良好的药物缓释性能.

关键词 *N*-异丙基丙烯酰胺, 微凝胶, 自由氨基酸, 温敏性, 药物释放

微凝胶是指溶胀尺寸在 100 nm^[1, 2] ~ 5 μ m^[3] 具有三维网络结构的胶体粒子, 与大尺寸凝胶相比, 由于微凝胶的尺寸小, 受到外界刺激的响应速度快, 在许多方面 (如催化作用^[4]、药物释放^[5]、医疗诊断^[6]、生物传感^[7]、吸附与释放^[8] 等) 得到广泛的研究与应用.

自 1986 年 Pelton^[9] 采用无皂乳液聚合成功制备并表征了温敏性的聚 (*N*-异丙基丙烯酰胺) (PNIPAM) 微凝胶, 该类微凝胶特有的温敏性得到了深入的研究. 微凝胶的温敏性是指微凝胶能够随外界温度的变化而发生体积的溶胀或收缩, 且在某一温度附近发生突变, 这一温度被称为体积相转变温度 (VPTT). PNIPAM 微凝胶在水中的 VPTT 出现在约 32 °C^[10], 当 $T < 32$ °C, 微凝胶发生溶胀 (尺寸增大); 而 $T > 32$ °C, 微凝胶发生收缩 (尺寸减小). PNIPAM 微凝胶出现体积相转变的原因一般认为同线性 PNIPAM 及 PNIPAM 大尺寸凝胶一样, 是由于体系中亲水基团之间、亲水基团与水之间氢键的形成与破坏, 以及疏水基团间的疏水缔合作用共同作用的结果^[11]. 室温下微凝胶分散在水中时, 由于微凝胶中的亲水基团与水分子之间形成氢键作用, 提高了微凝胶的水合能力, 微凝胶具有溶胀构型, 水大量占据了微凝胶的

内部; 当温度达到 VPTT 以上时, 因氢键的破坏导致高分子-水之间的相互作用下降, 同时高分子链中的疏水基团间的疏水缔合作用增强, 微凝胶粒子发生收缩, 水从微凝胶内部排出, 微凝胶形成硬球型结构, 微凝胶的溶胀与收缩产生了体积相转变^[12]. PNIPAM 微凝胶的 VPTT 低于人体的正常生理体温, 可以通过引入不同亲水性共聚单体来调节凝胶网络的亲水/疏水平衡, 使微凝胶的 VPTT 向高温方向移动, 从而扩大微凝胶的应用领域.

作为生物材料要具备识别性和专一性, 分子中需要引入适当的功能性基团, 通过这些功能基团的非共价键复合作用来选择性识别或结合特定的生物或药物分子, 用于生物传感、分离和药物的吸附与释放等目的. 如 Molla^[13] 等分别用丙烯酸和氨基甲基丙烯酰胺盐酸盐与 NIPAM 共聚制得 pH/温敏性阴离子和阳离子微凝胶, 并将微凝胶制成两侧镀金的具有“三明治”结构的光学装置, 研究了在不同 pH 值下不同电解质中反射光谱的不同特性, 由于微凝胶带有电荷, 能够与聚电解质相互作用, 改变镀金的空隙, 从而改变聚电解质的渗透能力, 可用于生物传感和探测不同分子量的聚电解质. Hoare^[14] 分别用丙烯酸、甲基丙烯酸、

* 2013-11-29 收稿, 2014-01-08 修稿.

** 通讯联系人, E-mail: bill85@sohu.com

乙烯基乙酸和反丁烯二酸与 NIPAM 共聚制成微凝胶,研究了它们与阳离子、阴离子和中性药物的吸附与释放性能,发现因为药物的疏水性药物吸附的主要区域虽然为微凝胶的疏水微区,但微凝胶上的离子及其分布对药物的吸附与释放仍然有着较大的影响. Wang^[15]通过沉淀聚合法制备出含有 *N*-乙烯基己内酰胺、甲基丙烯酸的微凝胶,该微凝胶不仅具有温度和 pH 响应性,同时能够被降解;该微凝胶能够对阿霉素进行有效的吸收和缓释释放,载药微凝胶对正常细胞无毒性,而对宫颈癌细胞显示出有效的抗癌活性. Trongsatitkul^[16]使用了具有生物相容性的材料聚乙二醇改性 NIPAM 微凝胶,并研究了聚乙二醇分子量及加量对微凝胶各项性能的影响. 作为生物医用材料,微凝胶除了具有良好的药物缓释性能以外,其生物相容性和细胞毒性正受到越来越广泛的关注.

本文通过丙烯酰氯法,制得 ϵ -丙烯酰基-L-赖氨酸(ϵ ACRLLY)单体,采用无皂乳液聚合法合成了含 NIPAM、BA 与 ϵ ACRLLY 的温敏性微凝胶,并对所得到的微凝胶的形态、相转变、药物释放进行了初步研究. 选用 ϵ ACRLLY 的原因主要有两个方面:一方面 ϵ ACRLLY 含有氨基与羧基,微凝胶的亲水性增强,能够使微凝胶的 VPTT 向人体正常生理温度方向移动;另一方面 ϵ ACRLLY 保留有完整的自由氨基酸结构,与酶、氨基酸、蛋白质等具有很好的生物相容性. 因此该类微凝胶有望作为良好的生物医用材料用于药物载体、缓释释放等.

1 实验部分

1.1 试剂与仪器

ϵ -丙烯酰基-L-赖氨酸(ϵ ACRLLY),参照文献[17]自制;*N*-异丙基丙烯酰胺,东京化成工业株式会社,纯度 98%,直接使用;盐酸阿霉素(DOX),北京华春联博科技有限公司,纯度 99%,直接使用;*N,N*-亚甲基双丙烯酰胺(BA),过硫酸钾(KPS)均为分析纯,成都市科龙化工试剂厂,直接使用;用于合成、透析及动态光散射的水均为超纯水.

雷磁 ZDJ-5 自动电位滴定仪,上海精密科学仪器有限公司;BI-200SM 型动态光散射仪,美国 Brookhaven Instruments 公司;722 光栅分光光度计,上海精科实业有限公司;Tecnai G2 F20 S-

TWIN 型透射电镜,美国 FEI 公司.

1.2 微凝胶的制备

采用无皂乳液聚合法制备微凝胶. 将 NIPAM、BA、 ϵ ACRLLY(各组分用量见表 1)的 100 mL 水溶液加入到装有冷凝装置、电磁搅拌、温度计及 N_2 导管的 250 mL 三口瓶中,加热至 75 $^{\circ}\text{C}$,通 N_2 除氧 30 min 后,用滴管加入 1 mL KPS 水溶液,75 $^{\circ}\text{C}$ 下反应 8 h,产物用超纯水充分透析(透析袋,截留分子量为 8000 ~ 14400)后,供进一步分析使用.

1.3 微凝胶的表征

1.3.1 透射电镜(TEM)

在微凝胶分散液中加入 2% 磷钨酸水溶液,放置 3 min 进行染色. 用毛细管取 1 ~ 2 滴染色后的微凝胶分散液滴在铜网上,25 $^{\circ}\text{C}$ 下恒温干燥 48 h. 用 Tecnai G2 F20 S-TWIN 型透射电子显微镜观察乳胶粒子的形态.

1.3.2 动态光散射法(DLS)

取几滴透析后的微凝胶乳液,先用超纯水适当稀释,然后用 0.45 μm 的纳滤膜过滤乳液除去灰尘对测试的影响,用 BI-200SM 型动态光散射仪测定微凝胶在不同温度下的流体力学直径(D_h). 用动态光散射软件采集数据并进行数据处理,为了保证数据的准确性,记录数据前,样品在每个温度下恒温 20 min,以保证微凝胶达到溶胀/去溶胀平衡. 取 5 次测量的平均值(软件每次采集数据的时间为 2 min),作 D_h - T 曲线,得到微凝胶的去溶胀曲线.

1.3.3 浊度法

用 722 光栅分光光度计($\lambda = 547 \text{ nm}$)测定微凝胶在不同温度下的吸光度(浊度),为了保证数据的可靠性,样品在每一温度下保持 20 min,确保微凝胶达到溶胀/去溶胀平衡.

1.4 微凝胶的药物释放

取 N- ϵ A6(参见表 1)组分的冻干微凝胶和阿霉素各 15 mg,用 5 mL 去离子水溶解,将溶液倒入已处理好的截留分子量为 3500 的透析袋中,在 300 mL 去离子水中透析 24 h,取透析后的水溶液进行紫外吸光度($\lambda = 470 \text{ nm}$)测定. 测得药物的负载量为 14.42%.

载药透析过后将透析袋取出,用去离子水冲洗透析袋表面,然后立即将透析袋放入 200 mL 去离子水中进行透析. 透析过程中,每隔一定时间取 3 mL 溶液进行测试,同时补充 3 mL 去离子水,阿

霉素从微凝胶中的释放量通过紫外-可见光谱结合阿霉素标准曲线进行测定.

2 结果与讨论

2.1 P(εACRLLY-co-NIPAM)微凝胶的制备

P(εACRLLY-co-NIPAM)微凝胶的分子结构如图 1 所示. 本文采用无皂乳液聚合,以 KPS 为引发剂、BA 为交联剂制备了一系列稳定的、具有不同 NIPAM/εACRLLY 摩尔比的微凝胶,具体的配方和编号见表 1.

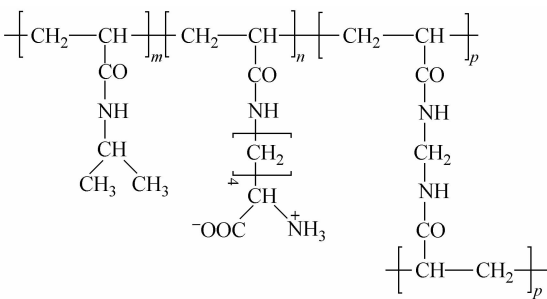


Fig. 1 Schematic structure of poly (ε-acrylic-lysine-co-N-isopropylacrylamide) cross-linked with N, N-methylenebisacrylamide

Table 1 The detailed feed composition of P(εACRLLY-co-NIPAM) microgels

Code	IPAM (g)	εACRLLY (g)	IPAM/εACRLLY (mol)	KPS (mg)	BA (mg)
N-εA0	1	0	100/0	23.9	68.1
N-εA2	0.9658	0.0342	100/2	23.5	67.1
N-εA4	0.9339	0.0661	100/4	23.2	66.2
N-εA6	0.9040	0.0960	100/6	22.9	65.3
N-εA8	0.8760	0.1240	100/8	22.6	64.5
N-εA10	0.8496	0.1504	100/10	22.3	63.7

2.2 pH 值对微凝胶制备的影响

pH 值对 P(εACRLLY-co-NIPAM)微凝胶制备具有较大的影响,只有在 pH = 2.0、11.0、12.0、13.0 下才能获得稳定的微凝胶,在其他 pH 值下制备的微凝胶均出现沉淀破乳现象. 本文采用无皂乳液聚合,微凝胶的稳定性来自于范德华力、氢键及静电作用. εACRLLY 是一种两性单体,在不同的 pH 值下,P(εACRLLY-co-NIPAM)分子链处于不同的电离状态,如图 2 所示. I (阳离子,质子化的氨基 NH₃⁺), II (两性结构,离解的 COO⁻和质子化的氨基 NH₃⁺), III (阴离子,离解的 COO⁻),其中 pK_{a1} = 2.36, pK_{a2} = 9.60^[18].

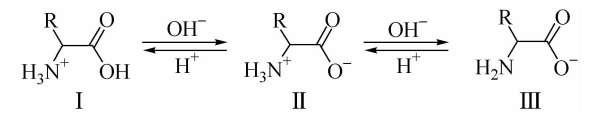


Fig. 2 The charges of P(εACRLLY-co-NIPAM) molecular chains at different pH

从 pK_{a1} 和 pK_{a2} 可知在 pH = 3.0 ~ 10.0, P(εACRLLY-co-NIPAM)分子链处于两性结构,静电引力使微凝胶间相互吸引,导致沉淀. 在 pH = 2.0、11.0、12.0、13.0 下,微凝胶分子链或带正电荷或带负电荷,静电斥力使微凝胶间相互排斥,使其稳定. 在 pH = 1.0、14.0 下,反离子的静电屏蔽作用,又使微凝胶间的静电斥力下降,导致沉淀发生. 表 1 中所制得的稳定的微凝胶乳液均在

pH = 11.4 下获得.

2.3 微凝胶的形态

典型的 P(εACRLLY-co-NIPAM)微凝胶的 TEM 照片如图 3 所示. 从图 3 可以看出,εACRLLY 与 NIPAM 共聚可以得到形状比较规整的球型微凝胶,并且微凝胶的粒径分布较窄. P(εACRLLY-co-NIPAM)微凝胶的粒径随亲水性共聚单体 εACRLLY 含量的增加而减小.

2.4 微凝胶的相转变

2.4.1 DLS 分析

用动态光散射技术定量考察了微凝胶的溶胀/去溶胀性能. 图 4 为典型的微凝胶的粒径(D_h)分布图,从图中可以看出所制备的微凝胶具有很窄的粒径分布.

图 5 所示为 P(εACRLLY-co-NIPAM)微凝胶的粒径(D_h)随温度升高的变化情况. 从图中可以看出含 εACRLLY 与不含 εACRLLY 的微凝胶的 D_h均随着温度的升高而降低(即发生去溶胀),显示出温度响应性. N-εA0, N-εA2, N-εA4, N-εA6, N-εA8, N-εA10 微凝胶的相转变温度范围大致为 32 ~ 36 °C, 32 ~ 37 °C, 33 ~ 38 °C, 33 ~ 39 °C, 34 ~ 40 °C, 34 ~ 42 °C, 即随着 εACRLLY 含量的增加微凝胶的 VPTT 向高温方向位移,亲水性单体 εACRLLY 的引入对 P(εACRLLY-co-NIPAM)微凝胶的 VPTT 可以起到有效的调节作用. 这是由于加入亲水性的 εACRLLY 后,极性的侧基与水

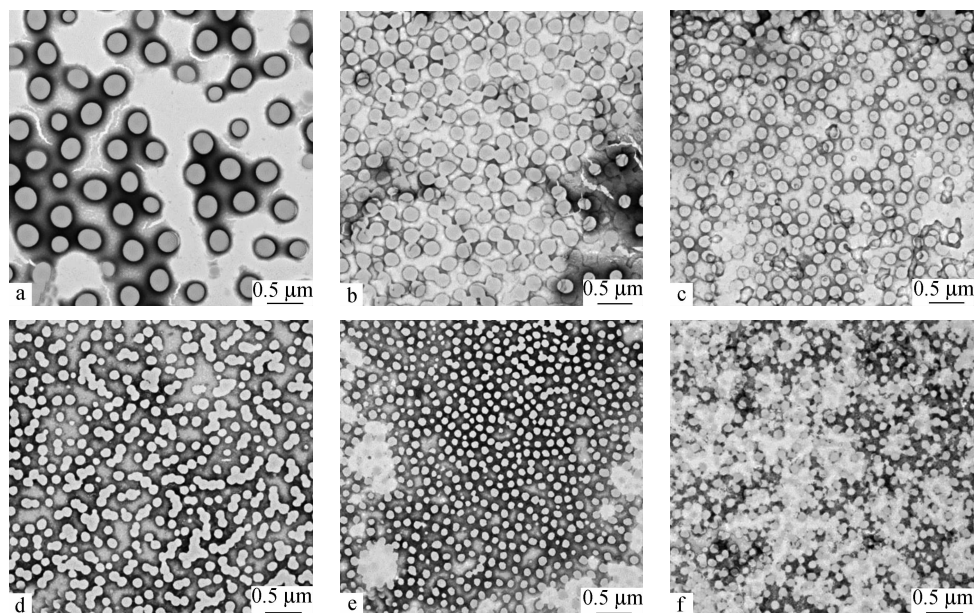


Fig. 3 TEM micrographs of P(ϵ ACRLLY-co-NIPAM) microgels: (a) N- ϵ A0, (b) N- ϵ A2, (c) N- ϵ A4, (d) N- ϵ A6, (e) N- ϵ A8 and (f) N- ϵ A10

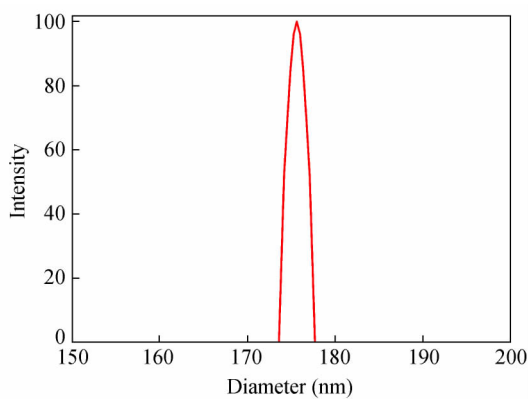


Fig. 4 D_h distribution plot of microgels (N- ϵ A6, at 28 $^{\circ}$ C)

以及酰胺基间形成氢键缔合,这种氢键缔合一方面增加了微凝胶与水的亲和力,提高了微凝胶的水合程度同时抑制了异丙基的疏水缔合,使微凝胶的热力学稳定性提高;另一方面破坏氢键缔合需要更多的能量.这两方面的共同作用使微凝胶的相转变温度向高温方向移动.

另外从图 5 可看出,溶胀态与去溶胀态的微凝胶的粒径均随着 ϵ ACRLLY 含量的增加而减小.本文采用无皂乳液聚合利用了 PNIPAM 聚合物具有低临界溶液温度(约 32 $^{\circ}$ C)这一特点.反应在 75 $^{\circ}$ C 下进行,随着引发剂的加入,水溶性单体发生聚合形成低聚物,当低聚物达到某一临界链长后不溶于水同时交联形成三维网络而沉淀出来,形成先驱粒子,由于它们的比表面积较大,稳

定性较差,会进一步相互聚集、生长直到生成稳定的微凝胶.本实验中由于引入了侧基含有 COO^- 的 ϵ ACRLLY 单体, COO^- 基团间的静电排斥作用抑制了先驱粒子的聚集,且随 COO^- 含量的升高,生成的粒子尺寸减小.

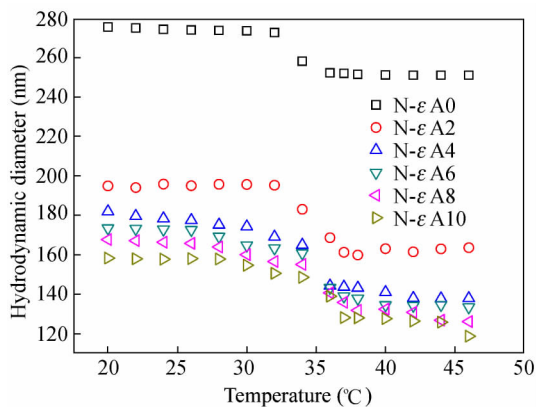


Fig. 5 Temperature dependence of the D_h of the microgels prepared

2. 4. 2 浊度分析

浊度法是定性考察 PNIPAM 微凝胶及其共聚物微凝胶温敏性的有效方法.微凝胶的浊度主要由微凝胶内部空隙所含的水量来决定,原因在于它揭示了微凝胶-水复合体系与体相水之间折射指数的差值.当温度在 VPTT 以下时,微凝胶的亲水性较强,微凝胶处于溶胀状态,微凝胶-水复合体系与体相水之间的折射指数相差较小,微凝胶的浊度小.随着温度的升高,微凝胶与水之间的氢

键被破坏,异丙基之间疏水缔合作用增强,微凝胶由伸展的网络变为卷曲的硬球,水被排除微凝胶网络,微凝胶-水复合体系与体相水之间的折射指数差增加,微凝胶的浊度也随之增加^[19].

图 6 为 P(ϵ ACRLLY-*co*-NIPAM) 微凝胶随温度升高时浊度的变化情况. 从图中可以看出,在一定的温度范围内,含 ϵ ACRLLY 与不含 ϵ ACRLLY 的微凝胶分散液的浊度均随着温度的升高而明显增加. 另外,亲水性单体 ϵ ACRLLY 的引入使得微凝胶的 VPTT 向高温方向移动(图 6、图 7). 图 7 为微凝胶浊度的一阶导数与温度的关系图,一般把图中的拐点(浊度变化最大处)对应的温度定义为体系的相转变温度,从图 7 可以看出 ϵ ACRLLY 的含量越高, VPTT 升得越高. 结果与 DLS 分析结果一致. 从图中也可以看出,加入 ϵ ACRLLY 后,因其亲水性较强,导致微凝胶的温度敏感性的变化幅度有所减小. ϵ ACRLLY 含有的氨基和羧基,除了自身的氢键作用外,易与 NIPAM 的酰亚胺键发生相互作用,从而削弱了 NIPAM 随温度变化的能力;加入 ϵ ACRLLY 的结果,一方面微凝胶的 VPTT 升高,另一方面微凝胶的温度敏感性有所降低.

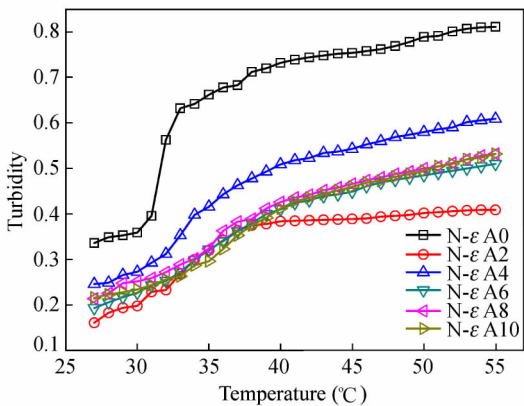


Fig. 6 Turbidity dependence of P(ϵ ACRLLY-*co*-NIPAM) microgels on temperature

2.5 ϵ ACRLLY 的含量对微凝胶 VPTT 的影响

图 8 所示为 P(ϵ ACRLLY-*co*-NIPAM) 微凝胶的体积相转变温度(VPTT)与亲水单体含量的关系曲线. 从图中可知, P(ϵ ACRLLY-*co*-NIPAM) 微凝胶的 VPTT 随着 ϵ ACRLLY 含量的增加而升高,即亲水单体的含量越高,微凝胶的 VPTT 升高越多; VPTT 与亲水单体的含量呈近似线性关系. 微凝胶的 VPTT 与亲水单体含量之间可用下列关系表示: $T_{\text{DLS}} = 34.13 + 0.51\chi$; $T_{\text{UV}} = 32.13 + 0.50\chi$.

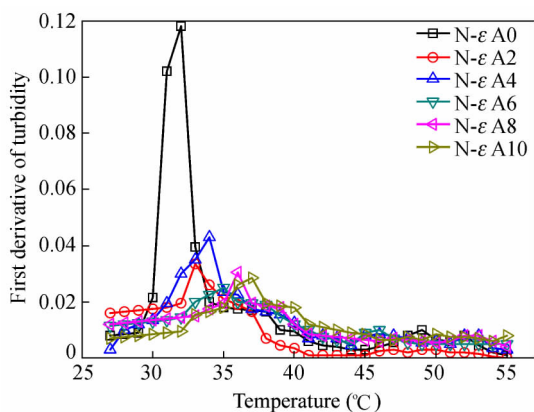


Fig. 7 Plot of first derivative of turbidity versus temperature

其中 T_{DLS} 和 T_{UV} 分别表示用 DLS 方法和用 UV 方法测定的 VPTT, χ 为亲水单体 ϵ ACRLLY 的含量. 两种方法测得的数据存在一定的差异,这种差异主要来自于测试方法本身,此外溶胀动力学方面的因素也会引起一定的误差;但是亲水单体对 VPTT 的影响趋势是一致的.

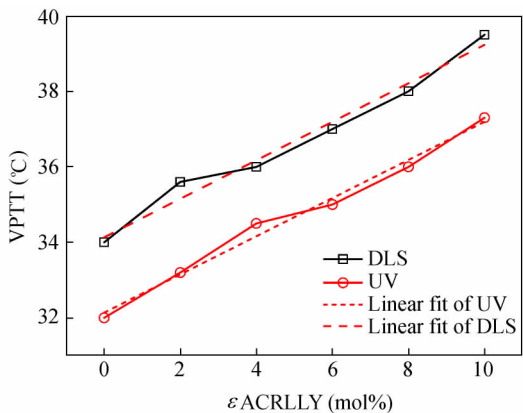


Fig. 8 Dependence of the VPTTs on the feed ratio of ϵ ACRLLY in polymer microgels

2.6 温度对微凝胶药物释放的影响

微凝胶在不同温度下的阿霉素药物释放曲线如图 9 所示. 当溶液温度低于 P(ϵ ACRLLY-*co*-NIPAM) 微凝胶的 LCST 时(20 °C), 在 12 h 内阿霉素仅释放了负载量的 56%; 当溶液温度高于 P(ϵ ACRLLY-*co*-NIPAM) 微凝胶的 LCST 时(37 °C), 阿霉素释放量达到了 73%. 温度由 20 °C 升高到 37 °C 时, 阿霉素的释放量增加, 这是由于作为载体的微凝胶发生了由亲水到疏水的转变, 微凝胶处于去溶胀过程, 使得水分子携带着药物粒子一同被挤压出亲水层. 阿霉素的释放量并未达到 100%, 这可能与微凝胶中的 COO^- 与药物的氨基间存在相互作用有关, 有部分药物被俘获在

微凝胶之中,无法完全释放.

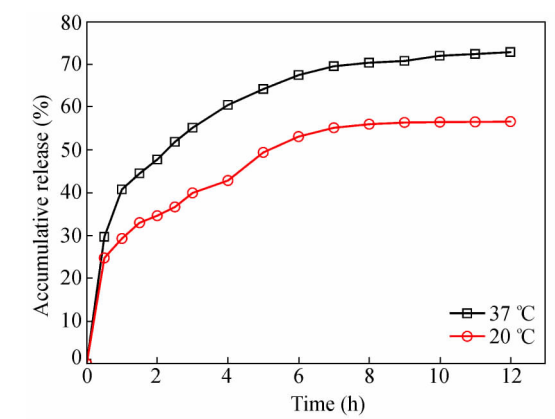


Fig. 9 DOX release from P(ϵ ACRLLY-*co*-NIPAM) microgels at different temperatures in pH 7.4

2.7 pH 对微凝胶药物释放的影响

微凝胶在不同 pH 下的阿霉素药物释放曲线如图 10 所示. 随着体系 pH 值的降低,微凝胶的药物释放速度和累积释放量明显增加,在 pH 7.4 下,13 h 后药物的释放仅为 73%,而在 pH 4.5 下,药物的释放趋近完全. 这是由于酸性条件下,微凝胶质子化,使得相互作用的 DOX 脱落,同时微凝胶内部静电相互作用减弱,进一步导致了微凝胶的收缩,使药物的释放速度和累积释放量增加. 肿瘤细胞外环境的 pH 值偏酸性^[20],引入 ϵ ACRLLY 单体可以在肿瘤细胞处获得相对更多的给药量,将有利于肿瘤的治疗.

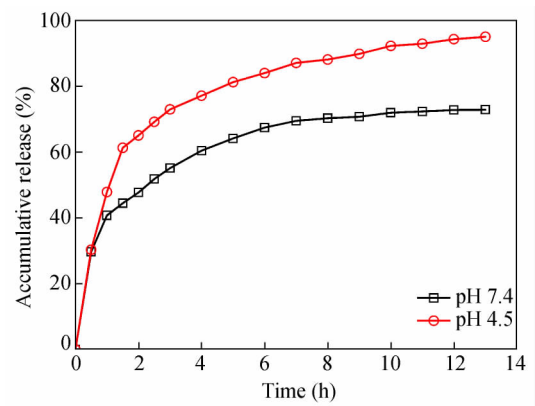


Fig. 10 DOX release from P(ϵ ACRLLY-*co*-NIPAM) microgels at different pH at 37 °C

3 结论

通过无皂乳液聚合使 ϵ ACRLLY、NIPAM 和 BA 在 KPS 存在下交联共聚制备了一系列新颖的含功能性自由氨基酸侧链的温敏性 P(ϵ ACRLLY-*co*-NIPAM)微凝胶. 该类型微凝胶具有良好的温度响应性,引入的 ϵ ACRLLY 不仅使微凝胶的 VPTT 向高温方向位移,其中 N- ϵ A6 在人体温度 37 °C 左右发生相转变,而且在用于药物的缓释释放时具有良好的温度和 pH 响应性,有望作为生物医用材料;同时微凝胶的 VPTT 与 ϵ ACRLLY 的含量呈近似线性关系,该规律对于合成特定 VPTT 的微凝胶具有指导意义.

REFERENCES

1 Pelton R. Adv Colloid Interface Sci,2000,85:1 ~ 33

2 Hellweg T,Dewhurst C D,Eimer W,Kratz K. Langmuir,2004,20(11):4330 ~ 4335

3 Meng Z,Smith M H,Lyon L A. Colloid Polym Sci,2009,287:277 ~ 285

4 Pich A Z,Adler H J P. Polym Int,2007,56(3):291 ~ 307

5 Daryl S,Danielle M,Todd H. Biomacromolecules,2011,12(11):4112 ~ 4120

6 Vinogradov S V. Curr Pharm Des,2006,12(36):4703 ~ 4712

7 Su S X,Ali M M,Filipe C D M,Li Y F,Pelton R. Biomacromolecules,2008,9(3):935 ~ 941

8 Haobo C,Lenore L D. Langmuir,2013,29:11227 ~ 11235

9 Pelton R H,Chibante P. Colloids Surf,1986,20:247 ~ 256

10 Gong J P. Soft Matter,2010,6:2583 ~ 2590

11 Cho E C,Lee J Y,Cho K. Macromolecules,2003,36(26):9929 ~ 9934

12 Jones C D,Lyon L A. Macromolecules,2003,36(6):1988 ~ 1993

13 R I Molla,J S Michael. Macromolecules,2013,46(4):1599 ~ 1606

14 Hoare T,Pelton R. Langmuir,2008,24(3):1005 ~ 1012

15 Wang Y,Nie J S,Chang B S,Sun Y F,Yang W L. Biomacromolecules,2013,14(9):3034 ~ 3046

16 Trongtitkul T,Budhlall B M. Colloids Surf B:Biointerfaces,2013,103:244 ~ 252

17 Nagaoka S,Shundo A,Satoh T,Nagira K,Kishi R,Ueno K,Iio K,Ihara H. Synth Commun,2005,35:2529 ~ 2534

18 Lide D R. Handbook of Chemistry and Physics. 78th ed. New York: CRC Press,1997

- 19 Ma Xiaomei(马晓梅), Zhu Lu(朱路), Xi Jingyu(席靖宇), Zhao Xi'an(赵喜安), Tang Xiaozhen(唐小真). *Acta Polymerica Sinica*(高分子学报), 2005, (2): 197 ~ 202
- 20 Jong O K, Alexander V K, Tatiana K B. *J Controlled Release*, 2009, 138: 197 ~ 204

Preparation and Properties of Temperature-sensitive Microgels Containing Free Amino Acid in Side Chains

Peng Chen, Rui-li Yue, Bing Liang *

(State Key Laboratory of Polymer Material Engineering, Polymer Institute of Sichuan University, Chengdu 610065)

Abstract *N*-isopropylacrylamide (NIPAM) was copolymerized with ε -acryloyl-L-Lysine (ε ACRLLY) using *N,N*-methylenebisacrylamide (BA) as crosslinker through surfactant-free emulsion polymerization to prepare temperature-sensitive microgels containing free amino acid in side chains. Transmission electron microscopy (TEM), dynamic light scattering (DLS) technique and turbidimetric method were employed to characterize the morphology and the volume-phase transition temperatures (VPTT) of microgels prepared. TEM results shows that the microgels have regular spherical morphology and the size of microgels decreases with the increase of the content of ε ACRLLY. DLS and turbidimetric analysis indicate that the size of microgels has monodisperse narrow distribution and the size of the microgels decreases with the increase of temperature indicating that the microgels have apparent VPTT. the VPTT of the P(ε ACRLLY-*co*-NIPAM) microgels can be successfully tuned by changing the content of the hydrophilic comonomer ε ACRLLY, and the VPTT of the microgels increases almost linearly with the feed ratio of ε ACRLLY. The Doxorubicin (DOX) delivery of microgels indicates that the microgels release 56% DOX uptaked at 20 °C and 73% at 37 °C in 12 h. However the microgels release 73% DOX uptaked at 37 °C in 13 h under the pH 7.4 and almost completely release under the pH 4.5. The above-mentioned results shows that the microgels prepared have excellent drug delivery property in different temperature and pH conditions.

Keywords *N*-isopropylacrylamide, Microgels, Free amino acid, Temperature-sensitive, Drug delivery

* Corresponding author: Bing Liang, E-mail: bill85@sohu.com