

# 温度敏感型树枝状大分子衍生物的 合成及药物控制释放

王伟<sup>1,2</sup>, 张君<sup>1</sup>, 苏屈<sup>1</sup>, 王征<sup>1</sup>

(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 300071;  
2. 河北农业大学生命科学院, 保定 071000)

**摘要** 通过加入偶联剂活化末端羧基基团进行酰胺化反应, 将得到的带有羧基末端基团的温敏性聚 *N*-异丙基丙烯酰胺接枝到整代的树枝状大分子聚酰胺-胺 (PAMAM) 上, 制备了树枝状大分子衍生物 PAMAM-g-PNIPAm, 通过 FTIR 和 <sup>1</sup>H NMR 表征其结构, 通过 GPC 和 <sup>1</sup>H NMR 测定其分子量, 从而验证了接枝产物的形成; 通过紫外-可见分光光度计测定其在不同 pH 值缓冲液中的低临界溶胀/溶解温度 (LCST) 值, 发现产物的 LCST 值受缓冲液 pH 值的影响很大, 接枝前后的 LCST 值也发生了变化. 选用难溶性药物吲哚美辛作为模型药物, 考察了树枝状大分子及其温度敏感性衍生物 PAMAM-g-PNIPAm 作为载体对药物的包载、增溶和不同温度环境下的释放行为. 结果表明, 树枝状大分子衍生物对吲哚美辛具有增溶和控制释放的性能, 在难溶性药物的控制释放领域具有广阔的应用前景.

**关键词** 树枝状大分子衍生物; 温敏性; 增溶; 控制释放

中图分类号 O631

文献标识码 A

文章编号 0251-0790(2009)08-1674-06

树枝状大分子 (Dendrimer) 是 1985 年由 Tomalia 等<sup>[1]</sup> 和 Newkome 等<sup>[2]</sup> 同时独立开发出来的一类新型的高分子材料. 由于其新奇的结构、独特的性能和潜在的应用前景而备受关注. 通过构建反应可以使其内部形成巨大的疏水空间, 从而包合难溶于水的药物, 而其表层结构是亲水性的基团, 从而起到增溶的作用, 并且药物分子通过静电力等非键合力或键合力与树枝状大分子相结合, 可以对药物起到缓释和控释作用<sup>[3,4]</sup>. 此外, 树枝状大分子可以同时接上药物分子、靶向基团以及其它辅助性分子等, 对其进行有目的修饰, 使得以树枝状大分子为载体的药物能够更加有效地靶向目标细胞, 更好地发挥药效<sup>[5]</sup>. 聚 (*N*-异丙基丙烯酰胺) (PNIPAm) 是一种温度敏感性智能材料<sup>[6]</sup>, 可以由温度的变化引起从无规线团状到致密小球状的构象变化. 在水溶液中, PNIPAm 凝胶能够表现出低温溶胀/溶解, 高温析出/凝聚的性质, 其低临界溶胀/溶解温度 (Lower Critical Swollen/Solution Temperature, LCST) 约为 32 °C. 这是由于在低温时, 分子热力学稳定的构象是 —CONH— 与水分子形成氢键, 呈溶解或溶胀状态; 而当温度升高超过某个临界点时, 氢键被破坏, 比较稳定的构象收缩成致密的球状, 呈沉淀或析出状态<sup>[7]</sup>. 作为温度敏感性智能材料, PNIPAm 已在药物控制释放<sup>[8~11]</sup>、基因治疗<sup>[12]</sup> 及免疫<sup>[13]</sup> 等方面表现出广泛的应用前景. 近年来, 将具备环境响应性高分子化合物与树枝状大分子有机结合, 从而开发新型的药用生物材料是一个十分活跃的研究领域, 通过两者的结合, 旨在得到具有既可以增加难溶性药物的溶解度又具有控制释放作用的一种新型的药物载体. 吲哚美辛 (Indomethacin, IMC) 是一种在水中几乎不溶, 且对胃肠道和中枢神经系统的不良反应较严重的药物, 其普通口服制剂长期服用毒副作用大. 近年来人们利用环糊精包合技术<sup>[14]</sup>、固体分散体技术<sup>[15]</sup> 和多微粒体系<sup>[16]</sup> 等新技术对其进行增溶, 改善其生物利用度, 取得了不同程度的成果. 本文通过将温度敏感性材料 PNIPAm 接枝到具有疏水空腔的低代数聚酰胺-胺类树枝状大分子上, 并以吲哚美辛为模型药物, 研究其对于难溶性药物的增溶及温度控制释放性能, 期望得到智能型的控制释放体系.

收稿日期: 2008-12-24.

基金项目: 国家自然科学基金 (批准号: 20674055) 和国家大学生创新性实验计划第一批资助.

联系人简介: 王 征, 女, 博士, 副教授, 主要从事药物缓控释材料的研究. E-mail: wangzheng2006@tju.edu.cn

## 1 实验部分

### 1.1 试剂

参照文献[1]方法合成树枝状大分子 G0.5 ~ G2.0; 在乙二胺和甲醇中加入  $\text{CaH}_2$  加热回流重蒸; 在丙烯酸甲酯中加入  $\text{MgSO}_4$ , 静置过夜, 过滤后加入少量的阻聚剂重蒸; 单体 *N*-异丙基丙烯酰胺购于 Acros 公司, 使用前在正己烷中重结晶; 偶氮二异丁腈 (AIBN) 使用前在无水甲醇中重结晶; 盐酸 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基-碳二亚胺 (EDC · HCl) 购于上海延长生化科技有限公司; 其它试剂均为分析纯.

### 1.2 羧基为末端基团的聚(*N*-异丙基丙烯酰胺)的合成

参照文献[17]方法, 以偶氮二异丁腈 (AIBN) 为引发剂, 以巯基乙酸 (MAA) 为链转移剂, 通过自由基聚合得到末端带羧基的聚(*N*-异丙基丙烯酰胺) (PNIPAm-COOH). 将 2 g *N*-异丙基丙烯酰胺和 0.06 g 偶氮二异丁腈置于装有回流冷凝管和温度计的 100 mL 烧瓶中, 用 16 mL 甲醇溶解后, 加入 56  $\mu\text{L}$  巯基乙酸, 链转移剂的用量为单体的 4.6% (摩尔分数), 反复抽真空,  $\text{N}_2$  气保护, 于 60  $^\circ\text{C}$  恒温搅拌 12 h. 反应结束后, 减压抽去大部分的甲醇, 用一定量的四氢呋喃溶解, 在大量乙醚中沉淀. 在四氢呋喃/乙醚体系中纯化 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, 从而得到白色粉末状 PNIPAm-COOH, 产率为 52.3%.

### 1.3 聚(*N*-异丙基丙烯酰胺)接枝树枝状大分子聚酰胺-胺的合成

将一定量的 PNIPAm-COOH 均聚物以及整代的树枝状大分子 PAMAM 溶于一定体积的蒸馏水中, 搅拌 10 min 后, 加入一定量的 EDC · HCl, 在室温下搅拌 24 h, 装入透析袋 ( $M_w = 3500$ ) 中, 用大量的水透析, 以除去未反应的反应物与小分子物质, 透析 24 h 后, 将产物的水溶液冷冻干燥, 得到白色固体粉末 PAMAM-g-PNIPAm.

### 1.4 表征

FTIR 谱由 BIO-RAD 3000 型 (美国) 红外光谱仪测定;  $^1\text{H}$  NMR 谱由 Varian INOVA NMR 型核磁共振波谱仪 (500MHz, 美国) 在室温下的  $\text{D}_2\text{O}$  中测定; 分子量采用凝胶渗透色谱法 (GPC, BI-MwA/PEEK) 测定, 流动相四氢呋喃, 35  $^\circ\text{C}$ , 流速 1.000 mL/min; 温度敏感性采用紫外-可见分光光度计测定样品在 500 nm 处的透光率 [ $T(\%)$ ], 升温速率保持在 0.5  $^\circ\text{C}/\text{min}$ , 以透过率为 50% 时所对应的温度为溶液的相转变温度, 即 LCST.

### 1.5 药物的包载及形态表征

称取一定量 PAMAM-g-PNIPAm 和模型药物吡哆美辛分别溶解于一定量甲醇中, 将吡哆美辛溶液逐滴滴入大分子载体溶液中, 同时超声促进分散. 滴毕, 蒸发除去多余的溶剂并使药物均匀分散于聚合物内, 得到载药的 PAMAM-g-PNIPAm.

通过差示扫描量热分析 (DSC) 测定吡哆美辛在 PAMAM-g-PNIPAm 中的物理分散状态. 采用美国 Perkin-Elmer 公司 Pyris Diamond 系列差示扫描量热仪对样品进行测定. 测定条件: 20 ~ 200  $^\circ\text{C}$ , 升温速度: 10  $^\circ\text{C}/\text{min}$ ,  $\text{N}_2$  气保护.

### 1.6 药物增溶实验

将 PAMAM-g-PNIPAm 溶于 pH = 7.4 的磷酸盐缓冲溶液中, 配成浓度为 0.01 mol/L 的溶液, 再分别稀释得到 0.0005, 0.001, 0.002 和 0.005 mol/L 的溶液. 将各组 0.01, 0.005, 0.002, 0.001, 0.0005 mol/L 的系列溶液各取 5 mL 加入干净的试管中, 在每个试管中加入过量的吡哆美辛, 将试管口密封, 分组编号, 然后放入 25  $^\circ\text{C}$  恒温水浴中, 每隔一段时间振摇 1 次, 24 h 后使溶液达到溶解平衡, 制得难溶客体分子的系列饱和溶液. 将所得到的各组吡哆美辛饱和溶液经微孔滤膜过滤并稀释至适当浓度, 在  $(320 \pm 2)$  nm 处测定吸光度值  $A$ , 根据标准曲线计算难溶客体分子的浓度 (即为表观溶解度).

### 1.7 药物释放实验

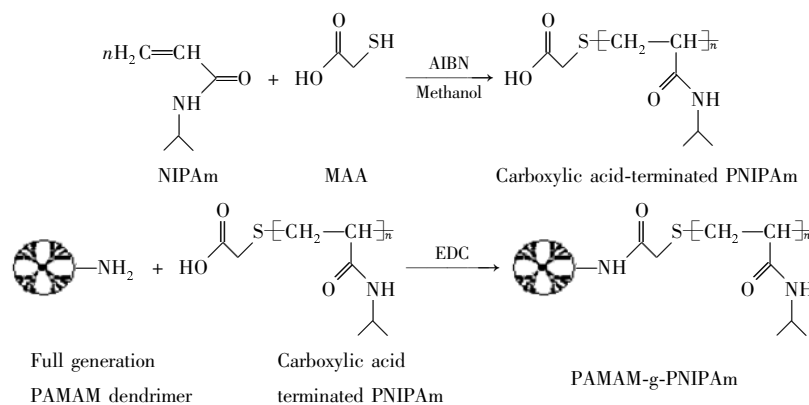
分别称取吡哆美辛含量相同 (约 10 mg) 的原料药、树枝状大分子包载物和温敏性衍生物的包载物, 装入 4 cm 长的透析袋中 (截流分子量 2000) 密封, 以 pH = 7.4 的磷酸盐缓冲溶液 200 mL 为溶出介

质, 在  $(27 \pm 0.5)^\circ\text{C}$  或  $(37 \pm 0.5)^\circ\text{C}$ , 100 r/min 的恒温水浴振荡仪中进行释放. 以一定的时间间隔每次取样 5.0 mL, 溶液经 0.45  $\mu\text{m}$  微孔滤膜过滤, 弃去初滤液, 收集续滤液于  $(320 \pm 2)$  nm 波长处测定吸光度  $A$ , 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的体积为 200 mL.

## 2 结果与讨论

### 2.1 合成与表征

PNIPAm-COOH 与 PAMAM-g-PNIPAm 的合成路线如 Scheme 1 所示. 反应中以 EDC · HCl 为偶联剂, PNIPAm-COOH 上羧基摩尔数与 PAMAM(G1.0 与 G2.0) 氨基摩尔数的比例为 1.5:1.

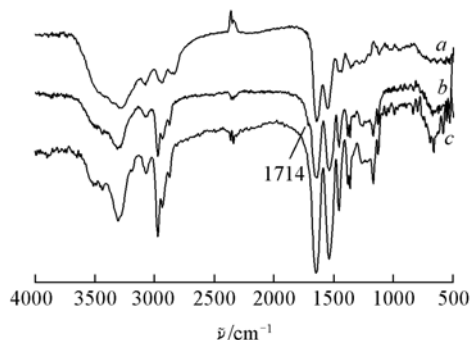


**Scheme 1** Synthesis process of PNIPAm-COOH and PAMAM-g-PNIPAm

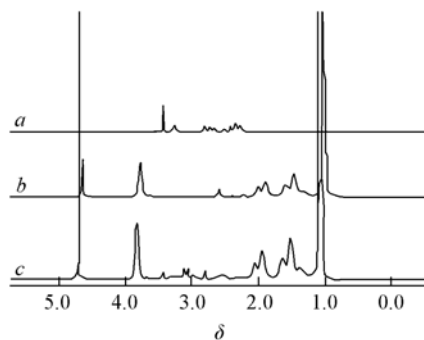
测定聚合物 PNIPAm-COOH 与 PAMAM-g-PNIPAm 的红外光谱, 结果示于图 1. 由图 1 可以看到,  $1714\text{ cm}^{-1}$  处存在一个小峰, 为 PNIPAm-COOH 末端羧基峰. 这是由于羧基位于聚合物主链的末端, 在大分子长链中所占的比例很小, 因而峰的强度较弱.  $1649$  和  $1539\text{ cm}^{-1}$  处的 2 个强峰为 PNIPAm-COOH 主链上酰胺 I 带和 II 带的特征吸收峰.  $2970$ ,  $2938$  和  $2875\text{ cm}^{-1}$  分别为  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_3-$  的伸缩振动峰,  $1388$  和  $1363\text{ cm}^{-1}$  为异丙基上双甲基的对称变形振动耦合分裂形成的双峰,  $3311\text{ cm}^{-1}$  为  $-\text{N}-\text{H}$  伸缩振动峰;  $1458\text{ cm}^{-1}$  为  $-\text{CH}_3-$  的不对称弯曲振动峰.

与 PNIPAm-COOH 的红外光谱图(图 1 谱线 *b*)相比, PAMAM-g-PNIPAm 的红外光谱(图 1 谱线 *c*)中并没有  $1714\text{ cm}^{-1}$  附近的羧基峰, 说明 PNIPAm-COOH 上的羧基基团与树枝状大分子 PAMAM(G2.0)末端的氨基发生了反应, 已经转化成为酰胺基团, 得到了新的化合物 PAMAM-g-PNIPAm.

对于 PNIPAm-COOH 中 5 种氢的化学位移分别进行了归属,  $\delta$  2.580 ( $-\text{OCCH}_2-\text{S}-$ ), 1.463 ~ 1.598 ( $-\text{S}-\text{CH}_2-$ ) (broad); 1.896 ~ 2.005 ( $-\text{CHCO}-$ ) (broad); 3.777 ( $-\text{N}-\text{CH}-$ ); 1.028 ( $-\text{CH}_3$ ).



**Fig. 1** FTIR spectra of PAMAM (G2.0, *a*), PNIPAm-COOH(*b*), PAMAM-g-PNIPAm (PCNG2.0, *c*)



**Fig. 2**  $^1\text{H}$  NMR spectra of PAMAM (G2.0, *a*), PNIPAm-COOH(*b*), PAMAM-g-PNIPAm (PCNG2.0, *c*)

将反应物与接枝产物的  $^1\text{H}$  NMR 谱进行比较(图 2). 可以看出, 谱线 *c* 中既有 PNIPAm-COOH 的特征峰, 又有树枝状大分子 PAMAM 的特征峰. 由于 PAMAM-g-PNIPAm 中 PAMAM 所占比例相对较小,

且又处于中心位置, 有可能被外部的接枝部分 PNIPAm 峰所掩盖, 因此峰面积相对较小.

## 2.2 分子量及接枝率

采用凝胶渗透色谱(GPC)及<sup>1</sup>H NMR 方法分别得到 PNIPAm-COOH 及 PAMAM-g-PNIPAm 的分子量以及 PAMAM-g-PNIPAm 的接枝率. 接枝率的计算公式如下:

$$\text{接枝率} = \frac{M_n(\text{PCNG2.0}) - M_n(\text{PAMAM2.0})}{M_n(\text{PNIPAmCOOH}) \times 8} \times 100\%$$

从表 1 可以看出, 接枝后分子量有了大幅度的增加. 但计算其接枝率后发现接枝率超过 100%, 可能是由于 PNIPAm-COOH 线型分子, 经过接枝后形成了以 PAMAM 为核心的星型结构, 未接枝的 PNIPAm-COOH 分子缠绕于其内核空腔等处, 难以分离, 造成分子量出现了一定程度的偏差. 因此采用<sup>1</sup>H NMR 计算接枝率更为合理.

**Table 1 Molecular weight and graft ratio (%) of PAMAM-g-PNIPAm**

Material	$M_n$	$M_w$	PDI	Graft ratio (%)
PNIPAm-COOH	1711	2857	1.67	—
PCNG2.0	27084	31326	1.16	187

PNIPAm-COOH 的分子量由重复单元特征位置异丙基的次甲基质子峰面积( $\delta$  3.777, 1H)与端基的—CH<sub>2</sub>—S—质子峰面积( $\delta$  2.580, 2H)得到, 通过两者的比值确定 PNIPAm 分子链的平均重复单元为 25, 从而计算出 PNIPAm-COOH 的数均分子量( $M_n$ )为 2920. 通过接枝后 PAMAM-g-PNIPAm 中—CH<sub>2</sub>N—( $\delta$  2.509, 2H)与—N—CH—( $\delta$  3.783, 1H)的核磁峰面积的比例得知其分子量为 11388, 并计算出接枝率为 42.6%.

## 2.3 紫外分光光度法测定 LCST

PNIPAm-COOH(PC)与 PAMAM-g-PNIPAm(PCNG2.0)水溶液在温度升高时均会出现相分离现象, 即溶液从澄清变为浑浊, 而此温度点即为其水溶液的 LCST. 样品的 LCST 采用紫外-可见分光光度计测定, 结果见表 2. 从表 2 可以看出, 聚合物的 LCST 受缓冲液的影响较大, 接枝后的聚合物 PAMAM-g-PNIPAm 与原来未接枝 PNIPAm 相比, LCST 值也发生了不同程度的变化.

**Table 2 LCST (°C) of the products in buffers with different pH values**

Solvent	H <sub>2</sub> O	pH = 2.5	pH = 7.4	pH = 9.2
PC	36.9	19.4	34.8	37.6
PCNG2.0	37.9	19.0	34.3	36.5

由于人体中不同部位的 pH 值不同, 作为一种能够起到控制释放作用的药物载体, 需要了解 PAMAM-PNIPAm 的 LCST 值对 pH 的敏感性是如何变化的. 通过表 2 可知, 接枝前 PNIPAm 的 LCST 值在碱性溶液中的 LCST 值最大, 接枝后的 PAMAM-g-PNIPAm 在水中的 LCST 值最大, 这可能与 PNIPAm-COOH 带有末端活性基团有关. 在 PBS(pH = 7.4)的缓冲溶液中, 聚合物的 LCST 值分别比水中的 LCST 值降低了 2.1~3.6 °C, 2 种缓冲液的 pH 值相近, 可能是因为缓冲液中的离子改变了聚合物的亲水/疏水性, 对聚合物的 LCST 值产生了影响. 通过比较聚合物在 pH 由低到高的缓冲溶液中的 LCST 值可以看出, 在酸性溶液中的 LCST 值最小, 聚合物在室温下即呈现混浊状态, 稍加热可变成凝胶状; 在碱性缓冲溶液中, 聚合物的 LCST 值最大; pH = 7.4 的缓冲溶液中聚合物的 LCST 值居中. 因此, 在酸性环境中可降低聚合物的 LCST 值, 在碱性溶液中可提高聚合物的 LCST 值, 从而可以调节聚合物的温度敏感性特征.

同 PC 相比, PCNG2.0 在水中 LCST 值增加了 1.0 °C, 这可能与未接枝的树枝状大分子表面的亲水性有关. 亲水基团的存在使聚合物与水的氢键作用增强, 提高了接枝聚合物的 LCST 值. 在缓冲溶液中, 情况却恰恰相反, 可能是因为其中存在的盐离子对其氢键的形成和破坏产生影响, 进而影响了 LCST 值的变化, 具体原因还需进一步研究.

## 2.4 包载物中吡哆美的辛存在形态

在吡哆美辛/PAMAM-g-PNIPAm 包载物中, 吡哆美辛的分散状态对药物的溶出速率和溶解度有很大的影响. 本文采用差示扫描量热法(DSC)对吡哆美辛的物理存在状态进行了检测.

差示扫描量热法可用于测量载体中的分散状态, 若药物以晶体存在, 则在 DSC 图上出现药物的吸热峰, 晶体越多, 吸热峰面积越大. 若药物以无定形态或分子状态分布, 则药物的熔融峰完全消失. 从

图3可以看出, 吡啶美辛在160℃左右有一强吸热峰, 为其熔点峰; PAMAM-g-PNIPAm在87℃处有一吸热峰; 而吡啶美辛/PAMAM-g-PNIPAm 包栽物 DSC 图中, 吡啶美辛的熔点峰消失了, 说明包栽物中不存在药物晶体, 吡啶美辛以无定形或分子状态被包栽到 PAMAM-g-PNIPAm 分子中; 与之相对比, 相同比例的吡啶美辛与载体的机械混合物在87和160℃则均有吸热峰, 说明机械混合物中药物与载体都独立存在, 没有形成无定形态的混合物.

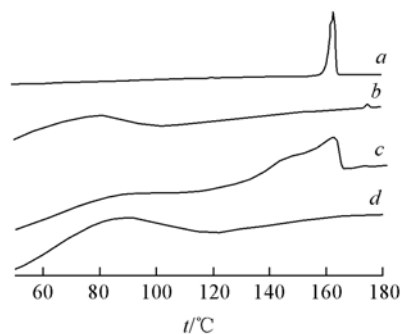


Fig. 3 DSC spectra of IMC(a), PAMAM-g-PNIPAm (b), mixture of IMC and PAMAM-g-PNIPAm(c) and IMC/PAMAM-g-PNIPAm complex(d)

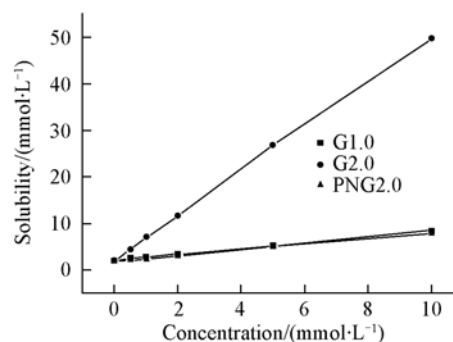


Fig. 4 Relationship of dissolved IMC with concentration of PAMAM-g-PNIPAm

## 2.5 药物增溶性

由图4可见, PAMAM-g-PNIPAm 对模型药物吡啶美辛具有增溶作用, 因为经过接枝修饰后的树枝状大分子衍生物同样具有相同数目的分子内疏水空腔, 依然可以将难溶性药物包栽在空腔内, 增加其溶解度. 但 PAMAM-g-PNIPAm 的增溶效果弱于同代数未经温敏性基团修饰的 PAMAM 树枝状大分子. 这可能是由于 PAMAM 树枝状大分子分子末端基团接枝 PNIPAm 分子后, 空腔口处的基团显著增大, 导致难溶性药物分子难以进入疏水空腔的缘故.

## 2.6 药物体外溶出实验

根据测定的吸收度  $A$  值计算药物释放的百分率, 绘制药物累计释放曲线. 药物的累计释放率按  $\text{Cumulative release} = \{ [200 \times c_{\text{IMC}}(n) + 5.0 \times \sum c_{\text{IMC}}(n-1)] / W_0 \} \times 100\%$  计算. 式中,  $W_0$  为待测样品的载药量 (mg),  $c_{\text{IMC}}(n)$  为  $t$  时间里第  $n$  次测量时释放液中吡啶美辛的浓度 (mg/mL), 其值由紫外光谱按标准曲线拟合的公式确定;  $c_{\text{IMC}}(n-1)$  为第  $n-1$  次测量时释放液中吡啶美辛的浓度 (mg/mL);  $\sum c_{\text{IMC}}(n-1)$  为前  $n-1$  次测量出的吡啶美辛浓度之和.

由图5可见, 在不同的温度条件下, 吡啶美辛/PAMAM 包栽物的药物释放速度差别并不显著: 当环境温度为27℃时, 药物240 min 释放了92.4%, 基本释放完全; 而当环境温度上升到37℃, 药物释放速度有小幅度的增加, 在180 min 时就释放了92.1%, 基本释放完全.

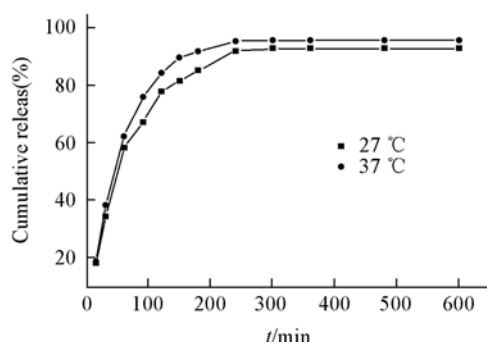


Fig. 5 Dissolution test of the IMC/PAMAM complex at different temperatures

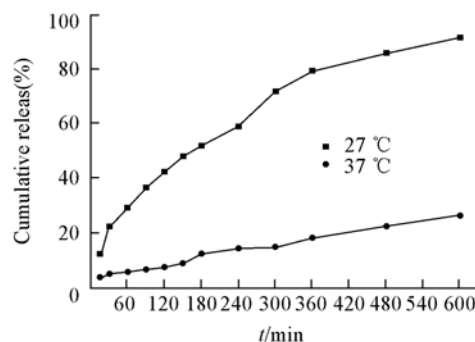


Fig. 6 Dissolution test of the IMC/PNIPAm-g-PAMAM complex at different temperatures

吡啶美辛/PAMAM-g-PNIPAm 包栽物在不同温度下的体外药物释放情况如图6所示. 从图6可见, 当环境温度为27℃时, 药物释放91%, 需要600 min; 而当环境温度上升到37℃时, 药物释放速度显

著变慢, 在 600 min 时仅能释放 26.6%。可见, 吡啶美辛/PAMAM-g-PNIPAm 包载物的释药行为与吡啶美辛/PAMAM 包载物最明显的区别在于: 吡啶美辛/PAMAM-g-PNIPAm 受温度影响显著, 而且温度较高时, 释药速率反而减小。同时, 相比较而言, PAMAM/吡啶美辛包载物的药物释放速度总体较快, 而且很少受温度影响。这是由于当温度低于 LCST(34.3 °C) 时, 包载物溶于水可形成澄清溶液, 高分子链舒展, 药物可以从树枝状大分子空腔中扩散释放出来。而当温度升高到 37 °C 时, PNIPAm 片断构象收缩而堆积于空腔口处, 使通道处于阻断状态, 阻碍了药物从空腔中释放。因此在释放温度高于 LCST 以上时, 吡啶美辛/PAMAM-g-PNIPAm 包载物的释放速率减慢。

综上所述, 树枝状大分子衍生物对吡啶美辛具有增溶和控制释放的性能, 在难溶性药物的控制释放领域具有广阔的应用前景。

### 参 考 文 献

- [ 1 ] Tomalia D. A. , Baker H. , Dewald J. , *et al.* . Polym. J. [J] , 1985 , **17**(1) : 117—132
- [ 2 ] Newkome G. R. , Yao Z. Q. , Baker G. R. . J. Org. Chem.[J] , 1985 , **50** : 2003—2004
- [ 3 ] Chauhan A. S. , Jain N. K. , Diwan P. V. , *et al.* . J. Drug Targe[J] , 2004 , **12**(9/10) : 575—583
- [ 4 ] Majoros I. J. , Thomas T. P. , Mehta C. B. , *et al.* . J. Med. Chem. [J] , 2005 , **48**(19) : 5892—5899
- [ 5 ] Kolhea P. , Khandare J. , Pillai O. , *et al.* . Biomaterials[J] , 2006 , **27** : 660—669
- [ 6 ] CAO Wei-Xiao(曹维孝) , CHEN Si-Wen(陈四文) , WANG Chang-Hua(王昌华) . Chem. J. Chinese Universities(高等学校化学学报) [J] , 1996 , **17**(10) : 1630—1633
- [ 7 ] Graziano G. . Inter. J. Biol. Macromol. [J] , 2000 , **27** : 89—97
- [ 8 ] Zhuo R. X. , Li W. . J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem. [J] , 2003 , **41** : 152—159
- [ 9 ] Hsiue G. H. , Hsu S. H. , Yang C. C. , *et al.* . Biomaterials[J] , 2003 , **23** : 457—462
- [ 10 ] Haiue G. H. , Chang R. W. , Wang C. H. , *et al.* . Biomaterials[J] , 2003 , **24** : 2423—2430
- [ 11 ] Eeckmen F. , Moss A. J. , Amighi K. . J. Control. Release[J] , 2003 , **88** : 105—116
- [ 12 ] Fang F. J. , Kawaguchi H. . Colloid Polym. Sci. [J] , 2002 , **280** : 984—989
- [ 13 ] LIN Peng(林鹏) , ZHENG Hong(郑洪) , ZHANG Chang-Gong(张长弓) , *et al.* . Chinese Journal of Analytical Chemistry(分析化学) [J] , 2003 , **31** : 1—4
- [ 14 ] Jambhekar S. , Casella R. , Maher T. . Int. J. Pharm. [J] , 2004 , **270** : 149—166
- [ 15 ] Okimoto K. , Tokunaga Y. , Ibuki R. , *et al.* . Int. J. Pharm. [J] , 2004 , **286** : 81—88
- [ 16 ] Fini A. , Rodriguez L. , Cavallari C. , *et al.* . Int. J. Pharm. [J] , 2002 , **247** : 11—22
- [ 17 ] Naoya A. . J. Control. Release[J] , 1997 , **48** : 149—155

## Synthesis and Drug Release Behavior of Thermosensitive Dendrimer Derivatives

WANG Wei<sup>1,2</sup> , ZHANG Jun<sup>1</sup> , SU Qu<sup>1</sup> , WANG Zheng<sup>1\*</sup>

(1. *Pharmaceutics, School of Pharmaceutical Science and Technology, Tianjin University, Tianjin 300072, China;*

2. *College of Life Science, Agricultural University of Hebei, Baoding 071001, China*)

**Abstract** The thermosensitive polymer was grafted to the polyamidoamine (PAMAM) dendrimer using EDC · HCl. The structure of the dendrimer derivative was characterized by FTIR and <sup>1</sup>H NMR and the molecular weight was determined by GPC and <sup>1</sup>H NMR, which indicates that the grafted polymer was synthesized successfully. The thermosensitive properties determined by UV-Vis photometer showed that the LCST was changed in different medium. Using indomethacin as a model drug, the behavior of the temperature controlled drug release from this novel polymer derivative have been studied. The results show that the rate of the drug release can be effectively controlled by the surrounding temperature, and the solubility of the drug is also increased. The new drug carrier is desirable to make a great effect in the drug delivery system.

**Keywords** Dendrimer derivative; Thermosensitive; Solubility; Controlled release (Ed. : W, Z)