

行政院國家科學委員會專題研究計畫 成果報告

新穎磁性奈米粒子及溫感性共聚高分子載體的合成方法研 發(第2年) 研究成果報告(完整版)

計畫類別：個別型
計畫編號：NSC 97-2113-M-040-001-MY2
執行期間：98年08月01日至99年07月31日
執行單位：中山醫學大學應用化學系(所)

計畫主持人：趙啟民
共同主持人：劉冠妙
計畫參與人員：碩士級-專任助理人員：蔡倫軒
大專生-兼任助理人員：林又昕

處理方式：本計畫涉及專利或其他智慧財產權，2年後可公開查詢

中華民國 99年10月30日

行政院國家科學委員會補助專題研究計畫 成果報告
 期中進度報告

新穎磁性奈米粒子及溫感性共聚高分子載體的合成方
法研發

計畫類別： 個別型計畫 整合型計畫

計畫編號：NSC 97-2113-M-040-001-MY2

期間： 98年8月1日至99年7月31日

計畫主持人：趙啟民

共同主持人：劉冠妙

計畫參與人員：蔡侑軒，林佑昕

成果報告類型(依經費核定清單規定繳交)： 精簡報告 完整報告

本成果報告包括以下應繳交之附件：

赴國外出差或研習心得報告一份

赴大陸地區出差或研習心得報告一份

出席國際學術會議心得報告及發表之論文各一份

國際合作研究計畫國外研究報告書一份

處理方式：除產學合作研究計畫、提升產業技術及人才培育研究計畫、
列管計畫及下列情形者外，得立即公開查詢

涉及專利或其他智慧財產權， 一年 二年後可公開查詢

執行單位：中山醫學大學應用化學系

中 華 民 國 99 年 10 月 30 日

目錄

中英文摘要	I
前言	1
研究目的	2
文獻探討	3
參考文獻	9
研究方法	10
結果與討論	16
自評表	20

中文摘要

在癌症的治療上，溫熱療法是一個新興且頗具潛力的治療方法，以往在此方面的研究都是使用如熱水，電熱法及導熱法的方式，直到最近，原本被應用在磁流體的磁性奈米粒子被使用在此生物醫學研究上，尤其是被當作藥物釋放載體及溫熱療法的局部加熱源。本計畫的最終目標為結合藥物及熱治療於癌症的治療上，將設計製作可以攜帶藥物及磁性奈米粒子的溫度敏感性高分子載體，此載體的尺寸將小於 200nm，藉由 EPR 效應進到癌變組織區域，之後施予癌症部位磁場，在磁場作用下磁性奈米粒子升溫造成溫感性載體收縮而將藥物及磁性奈米粒子釋出，達到雙重治療效果。

本計劃將致力於(一)開發可以合成粒徑均勻且變通性大之奈米級磁性粒子的方法(二)溫度敏感性單體及共聚高分子的設計與合成及(三)載體之製作及藥物與磁性奈米粒子之包埋與釋放研究。第一年將以不同於傳統使用的反應模式來合成易於表面改質的磁性奈米粒子，而第二年的工作重點將是設計及合成 LCST 介於 37°C 及 45°C 間的具溫度敏感性及生物相容性之共聚高分子並製作成載體，進行磁性奈米粒子及抗腫瘤藥物之包覆及釋放實驗研究。

關鍵字：溫熱療法，溫度敏感性高分子載體，磁性奈米粒子

Abstract

Hyperthermia is a new and promising approach in cancer therapy. Various methods are employed in hyperthermia such as the use of hot water, capacitive heating, and induction heating among others. Until recently, magnetic nanoparticles which were typically used as ferrofluids have been directed to their biomedical applications, especially as targeting drug delivery devices and localized heating mediator agents for hyperthermia. The final target of this proposal is combining both the chemo- and thermo-therapy toward cancer therapy. A thermoresponsive polymeric carrier capable of carrying drugs and magnetic nanoparticles will be designed and synthesized. The carrier is smaller than 200 nm in size and will penetrate into the cancer tissue according to the EPR effect. After exposure to the external magnetic field, the carrier will shrink and the encapsulated drugs and magnetic nanoparticles will be released out. We hope this therapy will get better result.

This proposal will focus on (1) synthesis of uniformly and flexibly nanosized magnetic particles and (2) design and synthesis of thermoresponsive monomers and copolymers, as well as (3) preparation of carrier and study of encapsulation and release effect. In the first year, an alternative method will be used to prepare the magnetic nanoparticles whose surface is easy to be modified. The second year will focus on the design and synthesis of biocompatible and thermoresponsive copolymers which has LCST of about 37°C to 45°C and carrier preparation from the prepared copolymers to investigate the encapsulation and release efficiency of drugs and magnetic particles.

Key words: hyperthermia, thermoresponsive polymeric carrier, magnetic nanoparticles

前言：

在臨床癌症的治療中，多年來除了直接切除、放射性治療及化學治療外，最近，有一新興的癌症治療想法-hyperthermia(溫熱療法)被提出，此方式的訴求為直接由外在提供熱源，或經由一材料當媒介產生熱源，利用物理方式進行腫瘤的處理，可避免傳統的放射性治療所帶來的全面性傷害，並可降低或免除化學治療所使用藥物產生之副作用，降低病患在治療過程的痛苦。

利用熱來治療腫瘤的基本觀念來自於：正常的人體組織中，當局部或全身的溫度提高時，會引起身體的一些正常生理反應，包括微血管擴張、呼吸加快、心跳加快、腎臟製造尿液增加等，這樣的作用是為了要散熱。正常細胞因溫度的提高造成生理的改變，都可藉由上述的身體正常反應來解決，因此正常的人體組織中，因為體溫升高而受到的傷害就不明顯了。但是癌症組織在局部或全身的溫度提高時，造成的影響就明顯不同，腫瘤細胞都很密集的緊靠在一起，重要的是，癌症組織的血管分佈並不像正常人體組織中的微血管分佈，是比較多且密的，因此當溫度提高時，造成它內部血液循環的改變並不明顯，它的微血管散熱效率也很差，所以當受熱時，正常人體組織因為有效率的散熱作用，溫度並不會提高很多，但是癌組織的散熱效率不佳，因此癌組織內部的溫度會持續提升，造成癌細胞相繼死亡。

故倘若能找到一種方式，在不傷害正常組織，不花費太長時間等前提下，能夠局部的給予癌變組織熱量，造成腫瘤細胞因溫度升高而死亡，即是一種有效的腫瘤治療方式，若能再提供其他附加價值，如同步監控或搭配其他治療方式(combined therapy)，使腫瘤的治療可以受到監測及更有效、快速，那對於患者是一大福音；而如何使熱量集中於癌變組織是一大技術問題，雖說雷射可以達到此目的，但相對的它造成的是全面性的傷害，因此提出本研究計畫，希望利用具溫度敏感特性之高分子載體，帶著藥物及加熱源，即磁性奈米粒子，到達欲治療之組織，利用外部磁場加熱磁性粒子，並使藥物釋放出來，經由藥物及熱療的雙重治療，希望更有效殲滅癌細胞。

研究目的：

本計畫最終目的為開發粒徑均勻且變通性大之奈米級磁性粒子的合成方法，以及可以攜帶藥物及磁性奈米粒子的溫度敏感性高分子載體，用於癌症部位之治療上。欲達到最終可使用於臨床治療的目標當然需要其他專業與設備的合作及支援，並需要一段時間來測試與修正，本計劃站在化學合成的立場，將研發一新穎性之磁性奈米粒子的合成方法，並設計不同的單體，經由聚合化來合成合適之具溫度感應性之奈米載體；為了提高磁性奈米粒子的濃度並保護其能順利到達欲作用之位置，故將磁性奈米粒子包埋於載體中，並經由被動的 EPR 效應（Enhanced Permeability and Retention effect）或將載體表面修飾可以辨認腫瘤組織區域的血管內皮細胞生長因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)，賦予載體主動標的的功能，而到達欲作用之目標，此時我們可以根據 MRI（magnetic resonance imaging）之結果，知道癌變組織之位置，達到偵測的目的；之後並可以施以局部磁場，磁性粒子在受磁場作用下會產生熱，對癌症部位進行熱療。我們搜尋文獻並無發現之前有這種結合磁性奈米粒子及溫度敏感性高分子載體用於癌症組織治療的相關報導，我們希望對這方面進行基礎並越來越深入的研究，希望未來能利用此種模式，達到有效清除腫瘤細胞的目的。

在某次的演講中，有利用溫熱療法來治療種植於老鼠身上之腫瘤的報導，利用皮下注射的方式將磁性粒子打到腫瘤部位，之後在外加磁場下進行 hyperthermia，不過目前研究只限於很小的腫瘤，原因是當腫瘤外型較大或不平坦時，由於施打進去的磁性粒子無法均勻分布及涵蓋整個癌症區域，導致受熱不均，故在治療過程中無法有效的一次破壞腫瘤，反而造成腫瘤持續的增長；有鑑於此，本研究計劃將提出一個新穎的治療模式，預計開發一個簡單且變通性大的奈米級磁性粒子的合成方法，並設計合成具溫度敏感性之有機高分子單體，經聚合後形成高分子，製作成載體後將磁性粒子及特定藥物包埋於內，經由主動或被動標的方式到達欲作用區域，希望在熱療及藥物治療互相搭配下達到更好的效果，並期待因為載體受熱收縮將奈米級磁性粒子釋放出來，使得粒子的分布更均勻且能涵蓋整個癌症組織的範圍，而能克服上述無法治療較大面積腫瘤之問題。本計畫為三年計畫，每一階段各有重要工作執行並希望產出重要關鍵技術；第一年的執行重點將是開發一新方法，合成粒徑均勻且變通性大之奈米級磁性粒子，所謂的變通性大的意思將於稍後的分年計畫內容中敘述；第二年將致力於溫度敏感性單體及高分子的設計與合成；第三年將進行載體之製作及藥物與磁性奈米粒子之包埋與釋放研究。

文獻探討：

國內外有關本計劃之研究情況(針對總計畫):

在磁性奈米載體之專一性設計技術上，美國 Harvard Univ. & Mass. General Hospital 開發具有專一性且結合多種量測特性之奈米材料，在 CLIO 上接上帶有 FITC (螢光染劑) 且對 mucin (腫瘤抗原) 具專一性標示之 peptide 及 Cy5.5 (NIR 染劑)，可於小鼠上偵測腫瘤 (MR Imaging 及 NIR Imaging)。但目前國外之奈米微粒生物相容性及專一性修飾，皆著重於個別的藥物輸送載體或腫瘤偵測上。

目前國內外並無如上所述之將磁性奈米粒子包埋於溫度敏感性之載體內，而用於診斷或治療上的相關文獻發表；而將磁性粒子進行表面改質，鍵結天然或人工高分子，或是鍵結生物分子的研究發表倒是不少，如 dextran coated iron oxide，cellulose coated iron oxide 等等，最近(2007 年，Colloids and Surfaces B: Biointerfaces. **2007**, 55, 51-58)更有利用溫感性高分子 (PNIPAM) 改質 Fe_3O_4 表面的報導，PNIPAM 經由雙層的界面活性劑鍵結於 Fe_3O_4 磁性奈米粒子上，不過文章重點為製備及鑑定此等材料，並將其應用於 bioseparation 的初步研究探討上。

針對第一年計畫：

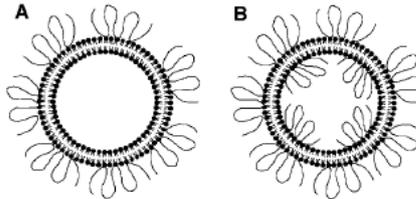
傳統上磁性奈米粒子的合成方式，常見的合成方式有三類，將各舉一個例子說明:

- I. 共沉澱方式(coprecipitation)：二價鐵離子與三價鐵離子在鹼性水溶液下會發生反應，產生 Fe_3O_4 或 $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ 。Stroev¹ 在 1996 年報導了 1mol 的 FeCl_2 和 2 mol 的 FeCl_3 在 pH 值為 11-12 的水溶液中，不用任何 surfactant 即可合成出尺寸小於 10 nm 的 Fe_3O_4 ，再繼續氧化後即會轉變成 $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ 。
- II. 電化學方式(electrochemical method)：Favier² 於 1999 年使用了電化學的方式合成出了尺寸小於 10 nm 的 $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ ，作者利用鐵當陽極，鉑當陰極，在電流密度幾個到幾十個 mA/cm_2 下，在反應溶劑 DMF 中添加 tetraoctylammonium bromide 當作 stabilizer 來穩定合成出的奈米粒子
- III. 鐵錯合物的氧化分解(oxidative decomposition of iron complex)：在此舉一個由 $\text{Fe}(\text{CO})_5$ 進行 oxidative decomposition 得到 $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ 的例子，2001 年，Hyeon³ 教授將 $\text{Fe}(\text{CO})_5$ 加到含有 lauric acid，octyl ether 及 $(\text{CH}_3)_3\text{NO}$ 的混合溶液中，在 120°C 下進行氧化分解反應，可以得到尺寸小(12 nm)的 $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ 粒子。

針對第二年計畫：

在此介紹近年來關於熱感性高分子的合成與應用的一些前瞻研究：

(1) 在1999年，Takagishi⁴教授發表利用Poly(*N*-isopropylacrylamide-co-acrylamide) 及 Poly(*N*-isopropylacrylamide-co-acrylamide-co-*N,N*-didodecylacrylamide)修飾來自於 Calcein-loaded dioleoylphosphatidylethanolamine及egg yolk Phosphatidylcholine所製成的 liposomes外層表面或內外層表面，如下圖所示。



圖一 Takagishi製備的liposome

左圖說明在liposome形成後進行polymer的披覆，polymer會披覆於外層表面，而右圖為在liposome製備期間將polymer加入反應，發現liposome的內外層皆有polymer鍵結，作者發現溫度在LCST下，liposome很難釋放出內容物，而當溫度高於LCST時，釋放速度增快很多，而且以後者的釋放能力較強，我們推測可能因為當溫度超過LCST時，溫感性 polymer 收縮將內容物給擠出來之故。

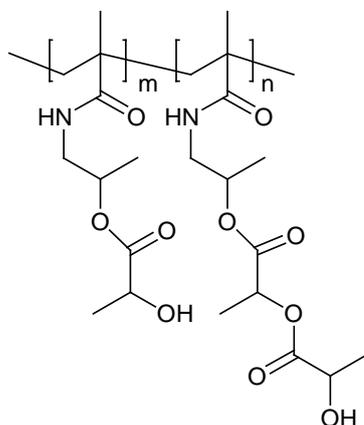
(2) Hennink⁵於2004發表了另一種熱感性的聚合物，他利用poly(*N*-(2-hydroxypropyl) methacrylamide)的mono-或di-lactate進行聚合反應，得到poly(HPMAm-monolactate)及poly(HPMAm-dilactate)，並量測其LCST值，分別為65及13°C，作者並發現可藉由調整poly(*N*-(2-hydroxypropyl) methacrylamide及monolactate或dilactate的比例來調整LCST值。作者在文章中說明他正在往藥物釋放的方向進行研究。

結構如下所示：

當 $n=0$ ，為poly(HPMAm-monolactate)

$m=0$ ，為poly(HPMAm-dilactate)

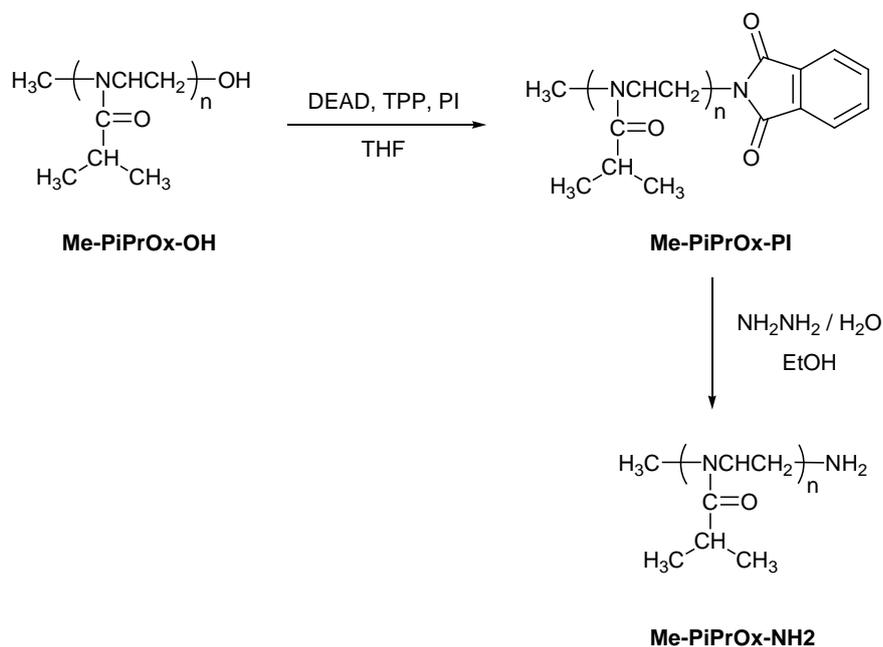
$m \neq 0$ ， $n \neq 0$ ，為poly(HPMAm-monolactate-co-HPMAm-dilactate)



圖二 Hennink合成的溫感性高分子

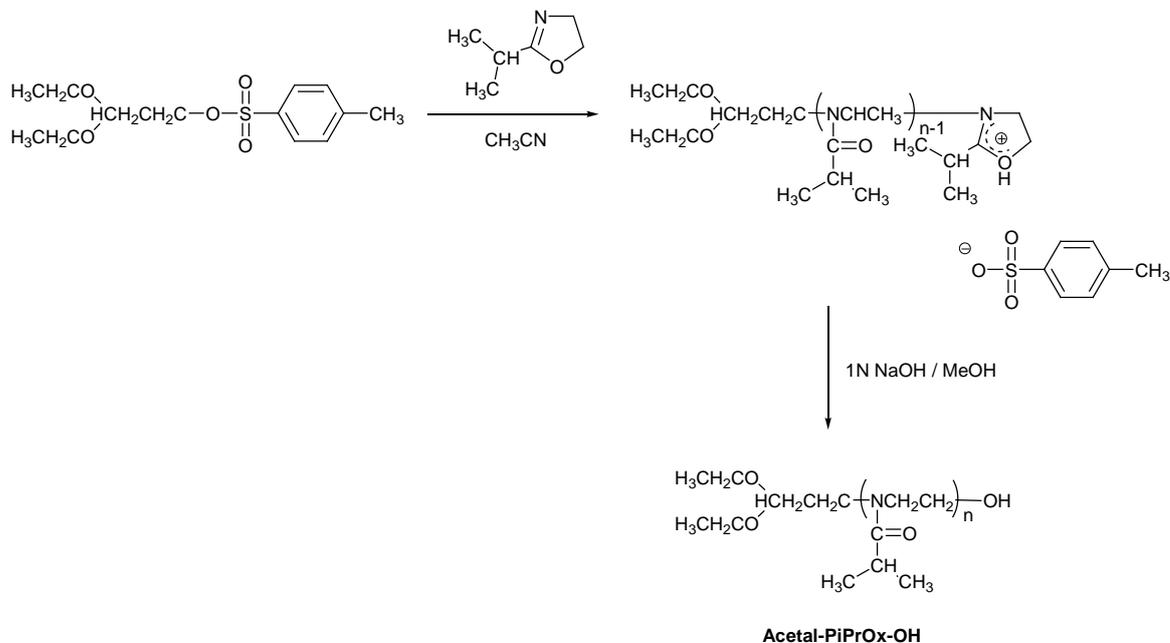
(3) 同年，Kataoka⁶教授在Macromolecules期刊中發表了他對於溫度敏感性高分子的研究成果，作者合成了終端分別具有amino與hydroxyl官能基的poly(2-isopropyl-2-oxazolines) (PiPrOx)聚合物，Me-PiPrOx-NH₂、Me-PiPrOx-OH與Acetal-PiPrOx-OH，其合成方法如下所示：

(i) Me-PiPrOx-NH₂的合成方法:直接以Me-PiPrOx-OH為起始物，利用Mitsunobu方法引入phthalimide，再利用hydrazine進行還原反應可以得到產物。



Scheme 1 Kataoka 的Me-PiPrOx-NH₂合成

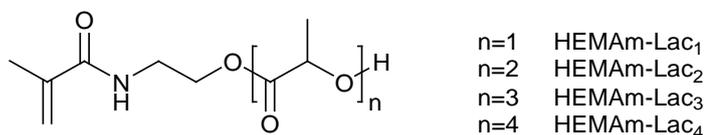
(ii) Acetal-PiPrOx-OH的合成方法: 利用2-Isopropyl-2-oxazoline和3,3-diethoxy-1-propyl tosylate進行陽離子開環聚合反應，再用鹼將tosylate洗掉，即可得到產物。



Scheme 1 (續) Kataoka 的 Acetal-PiPrOx-OH 合成

作者發現此類化合物在水溶液中的LCST約為37°C，並且是concentration dependence，這點性質並不適合於本計畫中的共聚高分子，因為我們希望其他環境變因對LCST的效應不能顯著，唯有如此才能將LCST當作是高分子的一個特性，此高分子不管在何處，處於何種環境，當溫度超過它的LCST就會產生相變化，放諸四海皆準。

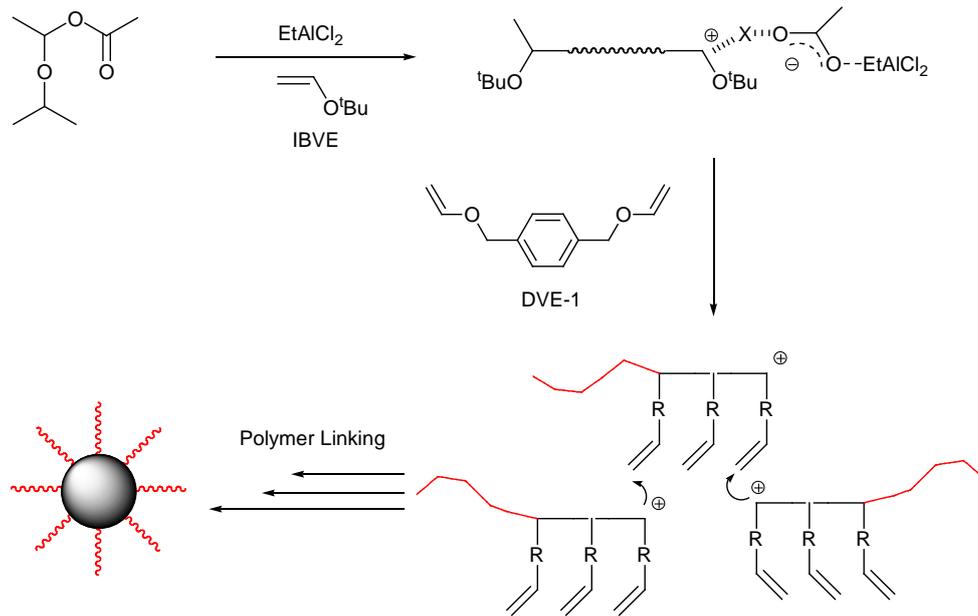
(4) 2005年，Hennink⁷延續他的計劃，設計了可降解(degradable)的熱感性聚合微胞，其聚合單元為 HEMAm-Lac_n，利用不同比例的HEMAm-Lac_n，比如說HEMAm-Lac₂與HEMAm-Lac₄共聚合，可以得到LCST比HEMAm-Lac₂更低之微胞，此篇主要介紹HEMAm-Lac_n 的合成方法。



圖三 Hennink的溫感性分子結構

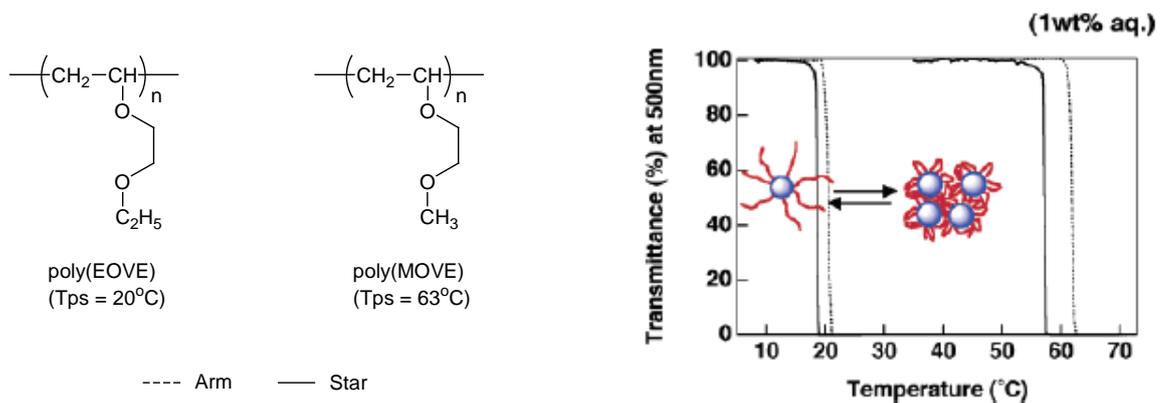
作者發現PEG-*b*-((80%HEMAm-Lac₂)-(20%HEMAm-Lac₄))在生理條件下(pH 7.4；37°C)，其lactate moiety在8個小時內會完全水解掉，這點特性將被作者利用於藥物釋放上。

(5) 2006年，在Aoshima⁸教授發表的文章中，他利用陽離子聚合反應合成星狀且分子量分布集中的Poly(vinyl ether)聚合高分子，其反應模式如下圖所示：



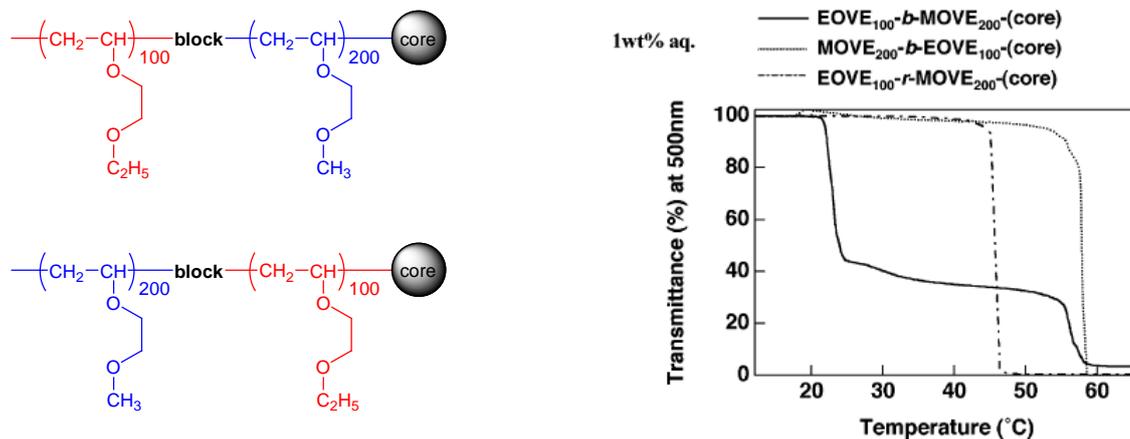
Scheme 2 Aoshima的溫感性高分子合成

文章中作者有提到此類高分子具有溫度感應性，如下圖例子所示，poly(EOVE)即poly(2-ethoxyethyl vinyl ether)，其相轉換溫度約 20°C ，poly(MOVE)即poly(methoxyethyl vinyl ether)，其相轉移溫度約 63°C 。不過此篇文章重點在於可以合成分子量分布窄且為星狀的聚合高分子。



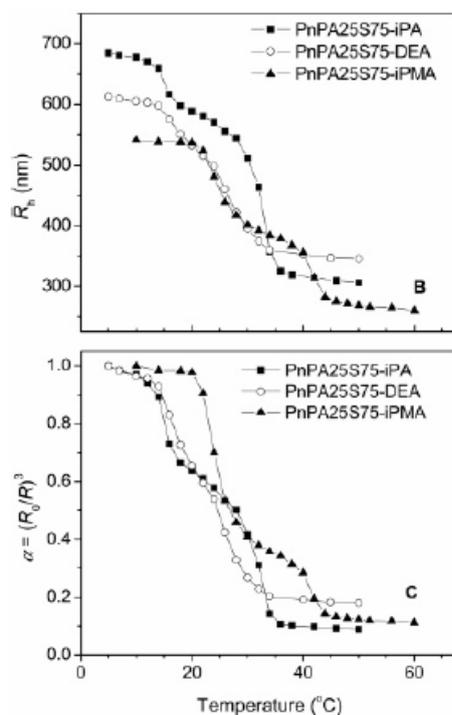
圖四 Aoshima的溫感性高分子結構圖與LCST的量測

作者發現，將MOVE與EOVE共聚合在一起會有兩階段的phase transition，而且相同的比例但是不同的segment arrangement會有不同的結果，如下所示。



圖五 Aoshima的溫感性共聚高分子結構圖與LCST的量測

(6) 2006年，Zhu⁹教授發表了具Double Thermosensitivity的core-shell microsphere的合成及鑑定，他利用交聯的(*N*-n-propyl acrylamide-co-styrene)當作核心，以直鏈型 poly(*N,N*-diethylacrylamide) (PDEA)，poly(*N*-isopropyl acrylamide) (PiPA)或poly(*N*-isopropyl methacrylamide) (PiPMA)當作殼層，結果會表現出兩階段的相轉換溫度，如下圖所示，可以看出有兩個溫度區間會造成共聚高分子的hydrodynamic diameters及swelling ratios的改變。作者有提出，如此高分子將可應用在階段性藥物制放以及化學分離上。



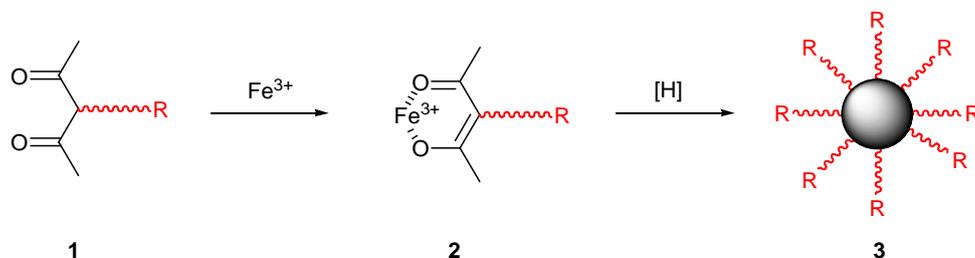
圖六 Zhu的核殼溫感性高分子之LCST的量測

参考文献:

- (1) Kang, Y. S.; Risbud, S.; Rabolt, J. F.; Stroeve, P. *Chem. Mater.* **1996**, *8*, 2209-2211.
- (2) Pascal, C.; Pascal, J. L.; Favier, F.; Elidrissi-Moubtassim, M. L.; Payen, C. *Chem. Mater.* **1999**, *11*, 141.
- (3) Hyeon, T.; Lee, S. S.; Park, J.; Chung, Y.; Na, H. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 12798.
- (4) Hayashi, H.; Kono, K.; Takagishi, T. *Bioconjugate Chem.* **1999**, *10*, 412-418.
- (5) Soga, O.; Nostrum, C. F.; Hennink, W. E. *Biomacromolecules.* **2004**, *5*, 818-821.
- (6) Park, J. S.; Akiyama, Y.; Winnik, F. O. M.; Kataoka, K. *Macromolecules.* **2004**, *37*, 6786-6792.
- (7) Rijcken, C. J. F.; Veldhuis, T. F. J.; Ramzi, A.; Meeldijk, J. D.; Nostrum, C. F.; Hennink, W. E. *Biomacromolecules.* **2005**, *6*, 2343-2351.
- (8) Shibata, T.; Kanaoka, S.; Aoshima, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 7497-7504.
- (9) Chen, Y.; Gautrot, J. E.; Zhu, X. X. *Langmuir*, **2006**, 449.

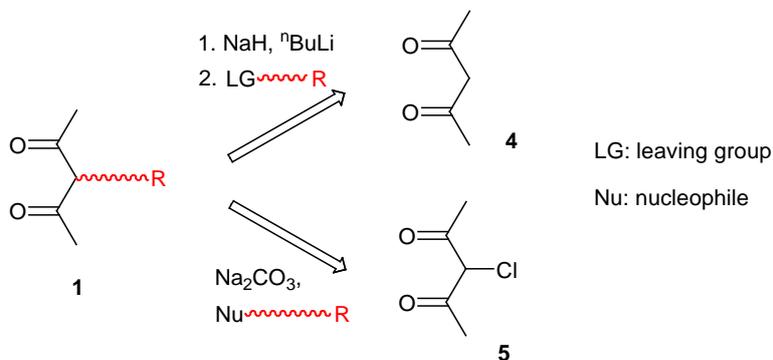
研究方法：

本”新穎磁性奈米粒子及溫感性共聚高分子載體的合成方法研發”計畫的第一年預計發展一個不同於之前文獻的方法來合成奈米級磁性粒子。計畫中所提出的合成方式大致如下所示，先合成出所需的 acetoacetate derivatized ligand **1**，在與 Fe^{3+} 形成錯合物 **2** 後，利用還原劑將其還原為氧化鐵粒子，因為 ligand 的關係，粒子的表面具有 R 官能基。



Scheme 3 多樣性取代基表面修飾之磁性奈米粒子合成示意圖

其中R是一個可以變通的ligand，亦即使用這種方式，只要在一開始的化合物acetoacetate derivatized ligand **1**上接上不同的R，就可以合成表面具有不同官能基的磁性奈米粒子；至於化合物**1**的合成有兩種方式可以考慮使用，如Scheme 4所示。



Scheme 4 acetoacetate derivatized ligand **1**的合成策略

第一種方式為，將acetylacetone **4**在NaH及 $^n\text{BuLi}$ 兩種鹼的作用下進行去質子化，將一邊已作成離去基的ligand加入，進行取代反應，可以得到中間位置alkylation的產物**1**。

另一種方式為，將具有親核性的ligand在鹼性條件下與3-chloro-2,4-pentanedione **5**進行親核性取代反應，亦可得到化合物**1**。

以上這兩種方式都是很合理的合成方法，下一步即是與三價鐵離子 Fe^{3+} 形成錯合物，可

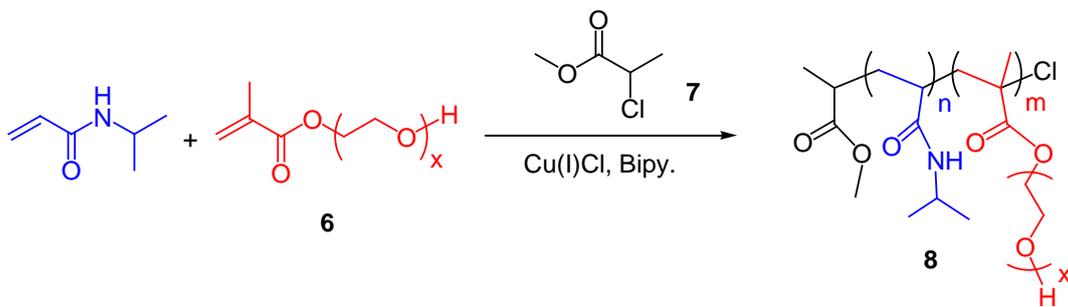
以使用FeCl₃來跟化合物1反應，在水及甲醇的混合溶液中，形成錯合物 2。最後步驟為利用一還原劑將鐵離子還原，hydrazine (NH₂NH₂)是一個不錯的選擇，經由上述的反應流程應該可以得到所需要的磁性粒子。而particle的大小問題是本計畫中一個重要的課題，我們將改變反應溶液中三價鐵離子Fe³⁺的濃度，以及還原劑的量，還有反應時間及反應溫度，來找尋出可以合成粒徑分布均勻(monodisperse)且尺寸小於20nm的氧化鐵粒子。

第二年的任務為找到適合於構成溫感性高分子載體之高分子材料，我們將針對單體及高分子的設計及單體共聚合成高分子的反應條件進行詳細的研究與探討。規劃為三個策略方向來進行。

(一) 策略方向一

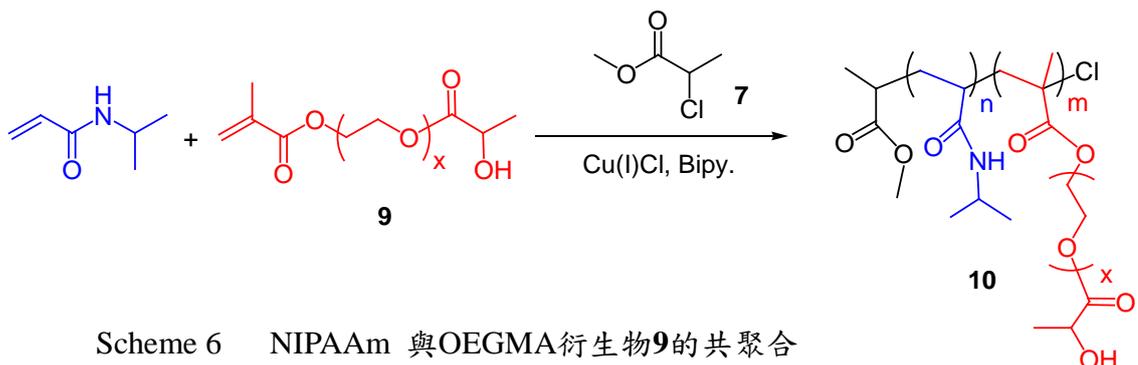
(1) 兩單體共聚：利用兩個不同的單體進行共聚反應

(a) 直接將*N*-isopropyl acrylamide 單體及OEGMA衍生物6 (為一種PEG衍生物)進行聚合反應，此計畫中將使用原子轉移自由基聚合反應(atom transfer radical polymerization, ATRP)當作聚合方式，我們可以使用不同鏈長的OEGMA衍生物(x值不同)來跟NIPAAm進行聚合反應，除此之外我們將深入探討單體之間的相對比例對LCST的影響，以及反應單體與initiator之間的比例對LCST的效應。



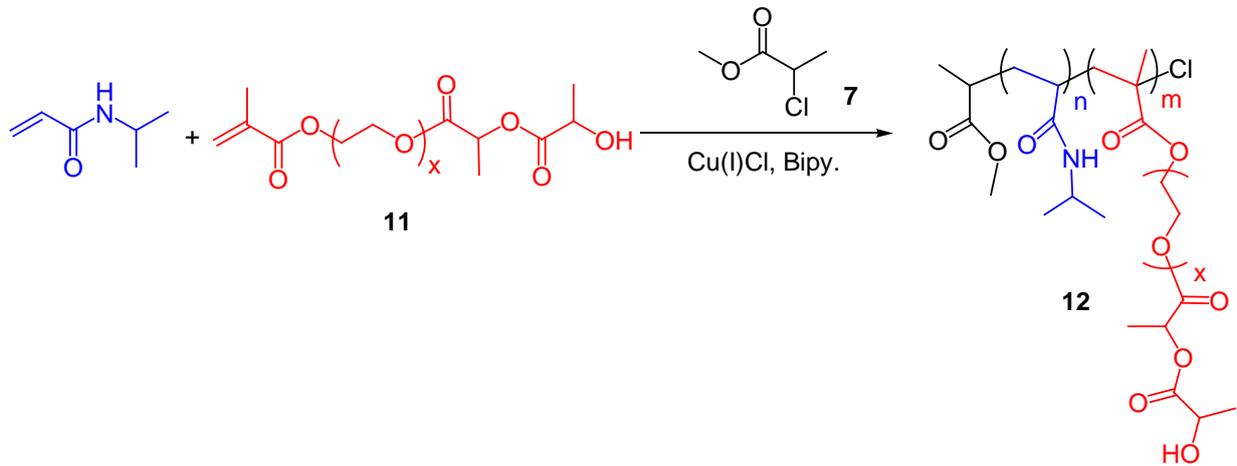
Scheme 5 NIPAAm 與OEGMA衍生物2的共聚合

(b) 使用OEGMA與單乳酸(lactic acid)所形成的化合物9與NIPAAm進行共聚反應，lactic acid為生物相容性物質，在此希望它能更增強整體共聚物之生物相容性。



Scheme 6 NIPAAm 與OEGMA衍生物9的共聚合

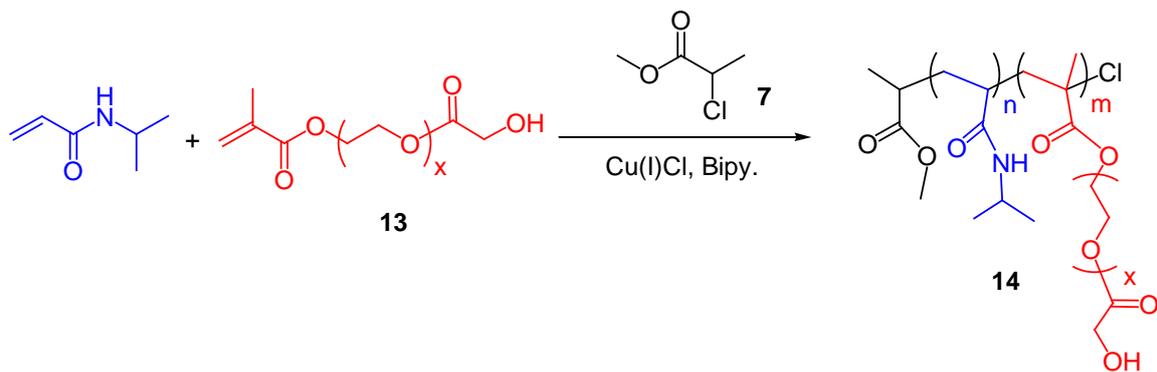
(c) 使用OEGMA與雙乳酸(dilactate)所形成的化合物**11**與NIPAAm進行共聚合反應，在此亦是希望利用雙乳酸的生物相容性來提升整體共聚合物之生物相容性，並進行如(a)所述的單體間的比例及單體與initiator之間的比例對LCST值的影響的研究。



Scheme 7 NIPAAm 與OEGMA衍生物**11**的共聚合

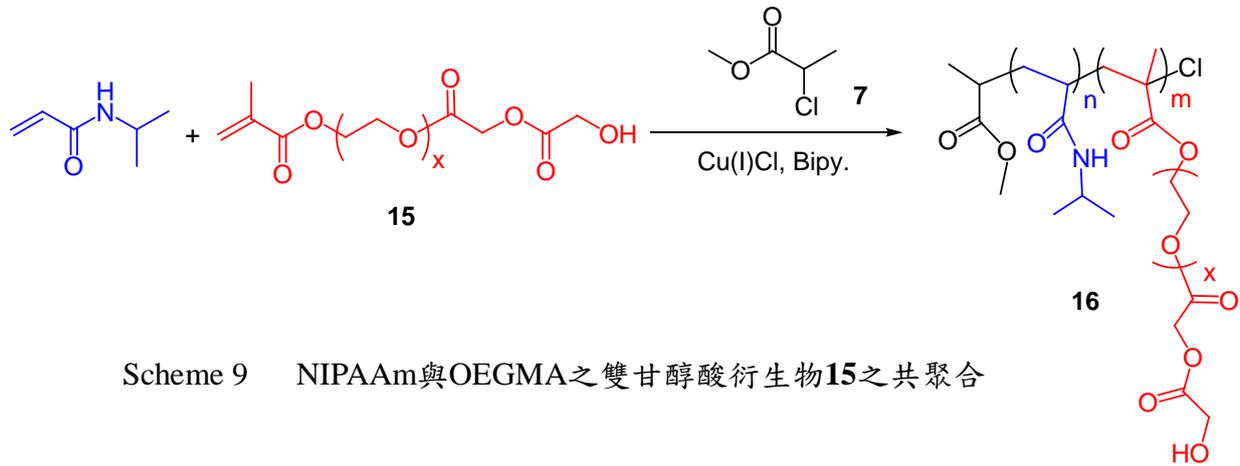
(d) 同樣的，甘醇酸(glicilic acid)亦是生物相容性之分子，我們亦將其引入到所欲合成之聚合物中，希望它能保有原本性質，增強合成出之載體的生物相容性。同樣，我們將改變構成單體之比例，來檢視所合成之聚合物及之後形成之載體的性質。共聚物的合成方式如下所示：

(i) NIPAAm與OEGMA之單甘醇酸衍生物**13**之共聚合



Scheme 8 NIPAAm與OEGMA之單甘醇酸衍生物**13**之共聚合

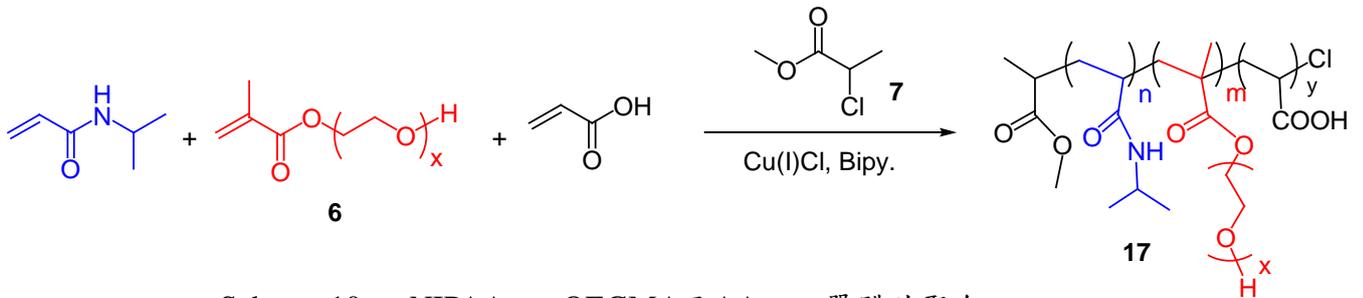
(ii) NIPAAm與OEGMA之雙甘醇酸衍生物**15**之共聚合



Scheme 9 NIPAAm與OEGMA之雙甘醇酸衍生物**15**之共聚合

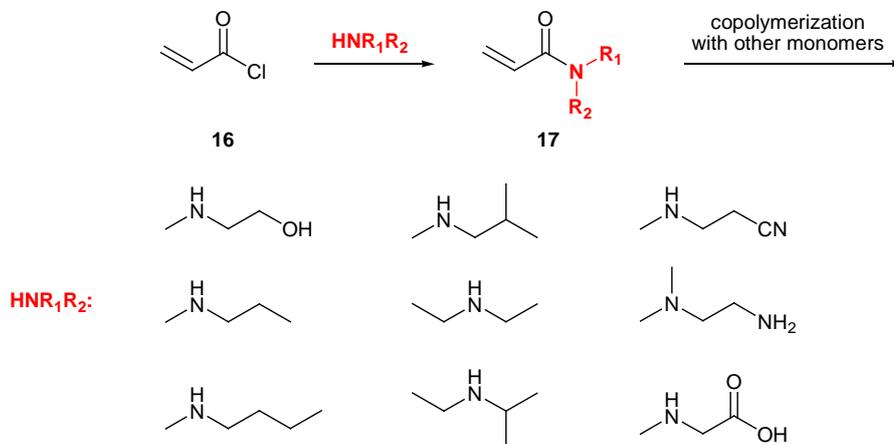
(2) 三單體共聚合：利用三個不同的單體進行共聚合，底下將分別敘述

(a) 使用NIPAAm，OEGMA((oligo(ethylene glycol)methacrylate)，為一種PEG的衍生物)及AA(acrylic acid)三種單體來合成聚合物，經由控制三種單體的相對量及反應單體與initiator之間的比例，希望合成出多種如結構**17**的共聚合物。



Scheme 10 NIPAAm、OEGMA及AA之三單體共聚合

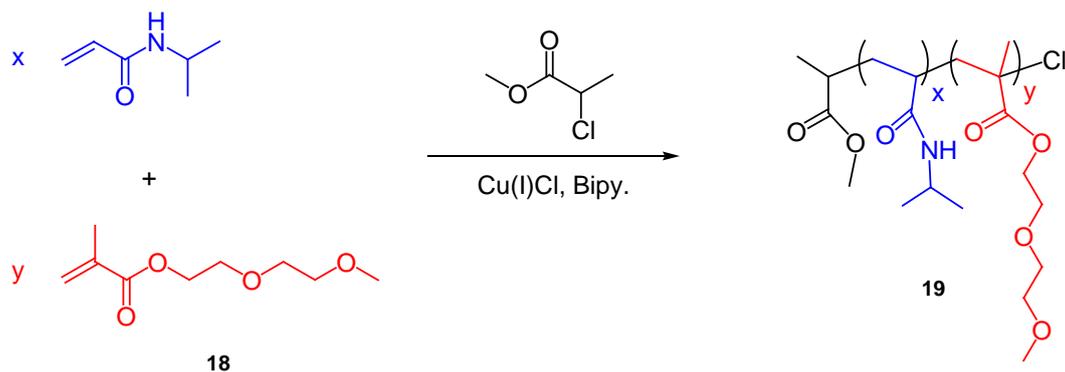
(3) NIPAAm衍生物的共聚合：上述都是以NIPAAm為主體，除此之外我們亦可自行合成NIPAAm的衍生物，來取代NIPAAm或與NIPAAm一起進行聚合反應。我們可以使用acryloyl chloride與各種不同的amine進行acyl substitution得到所需的單體，如下所示：



Scheme 11 NIPAAm衍生物的合成

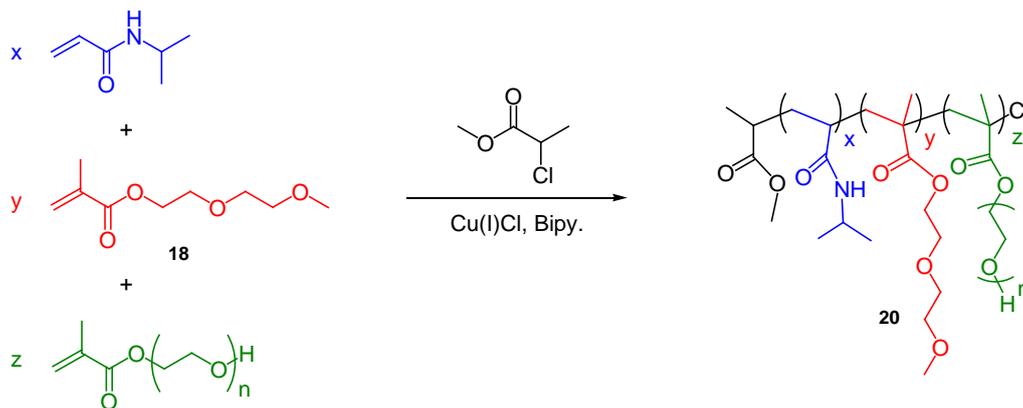
(二) 策略方向二：

(1) 最單純的即是將NIPAAm與MEO₂MA單體進行共聚合，如下式所述



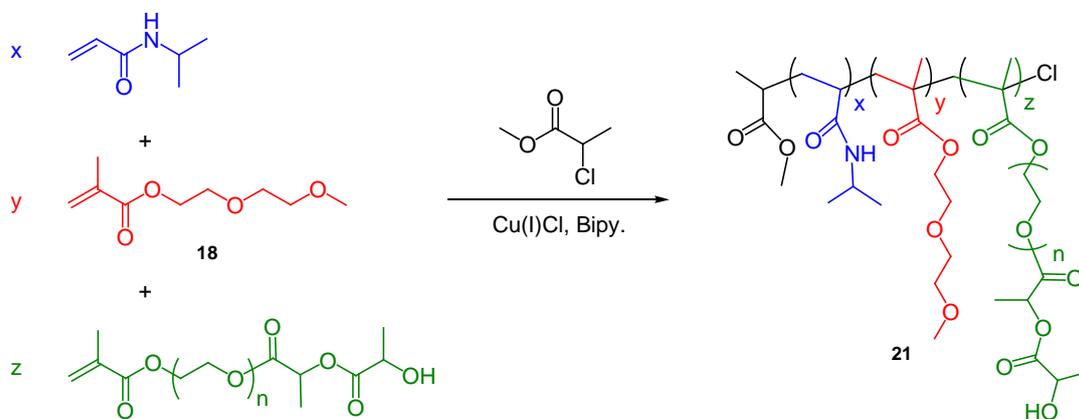
Scheme 12 NIPAAm與MEO₂MA單體進行共聚合

(2) 在上述實驗中(NIPAAm與MEO₂MA單體共聚合)多添加OEGMA，意即三單體的共聚合，調控單體間的比例，找尋組成與LCST之間的關係。



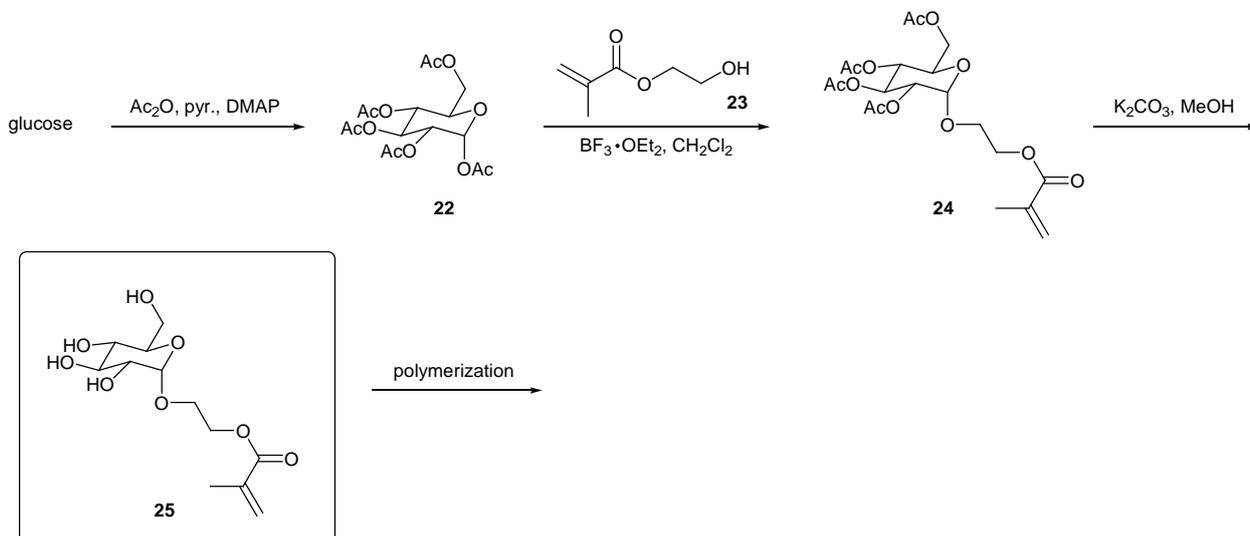
Scheme 13 NIPAAm、MEO₂MA及OEGMA三單體共聚合

(3) 將OEGMA與雙乳酸鍵結，之後跟NIPAAm與MEO₂Me進行聚合；亦可利用OEGMA與甘純酸、雙甘醇酸或乳酸的反應產物來跟NIPAAm與MEO₂Me進行聚合



Scheme 14 NIPAAm、MEO₂MA及OEGMA之衍生物的三單體共聚合

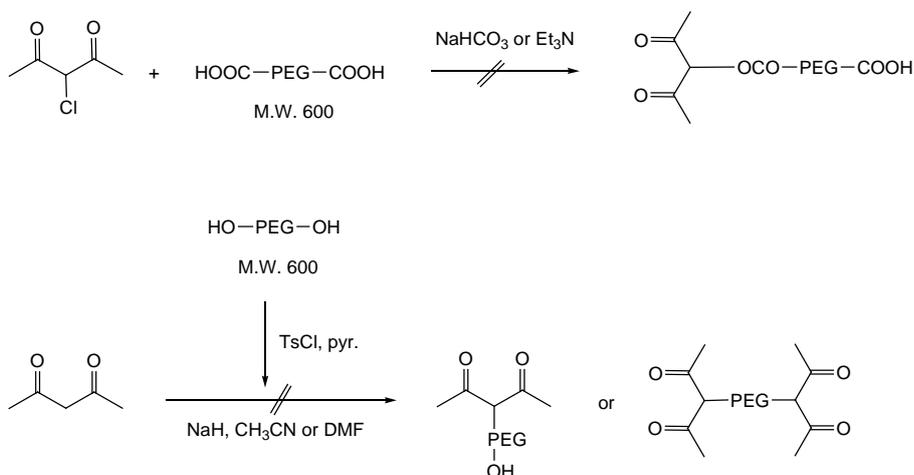
(三) 策略方向三：此外，我們對於使用醣類分子作為共聚高分子的其中一個單體亦感到很有興趣，醣類分子在結構上具有多個hydroxyl官能基，除了水溶性相當好之外，並具有高度的生物相容性，我們預計將其衍生為acrylate結構，然後跟NIPAAm或MEO₂MA等單體進行共聚，探討生成的高分子性質，將醣類分子引入於溫感性高分子的結構中是一個尚未被研究探討的領域。



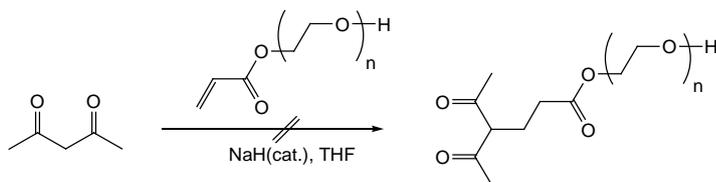
Scheme 15 含醣分子單體的合成

結果與討論：

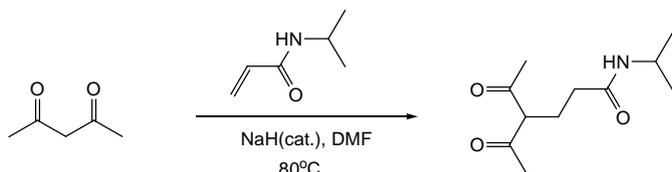
(1) 在合成結構1的過程中並不如我們預期來的簡單，我們使用了底下數個方法及反應條件都無法或乾淨的只獲得我們要的產物。



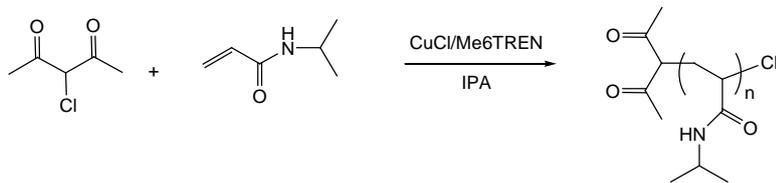
改變做法，我們嘗試利用 Michael addition 對 acrylic compounds 進行加成，我們執行了底下的實驗，但未能成功。



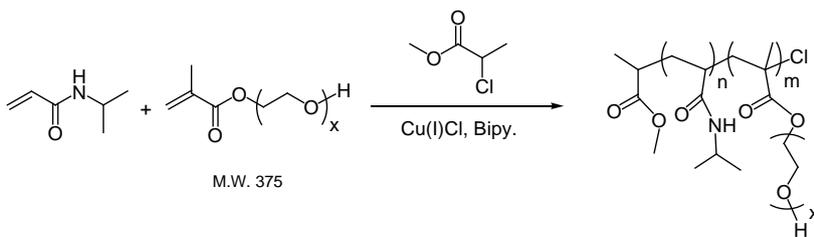
不過，當我們對 *N*-Isopropylacrylamide 進行反應時，我們得到了想要的產物，這是一個很重要的開始，我們可以利用此具溫感性的化合物當作 ligand 進行下一步的 MIONP(magnetic iron oxide nanoparticle)的合成，成功的話即是一個 one-pot 合成 thermoresponsive magnetic NP 的新方法。



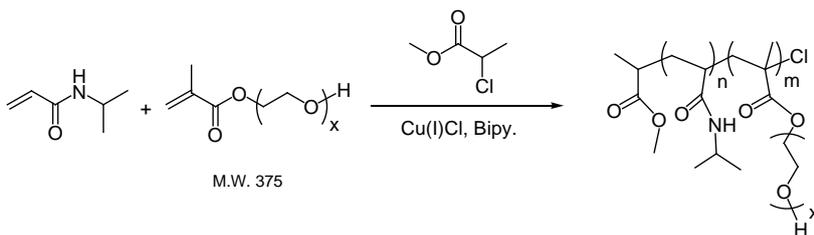
但考慮到 chain 太短會影響到溫感性性質不明顯，於是我們合成較長的帶有 *N*-isopropyl amide moiety 的 compound，其中一個方法即是利用聚合的方式來合成，目前已找到較佳的反應條件。



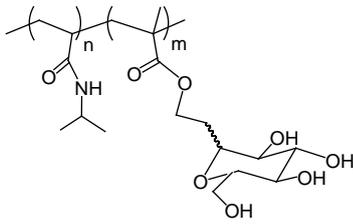
除此之外，我們以 *N*-Isopropylacrylamide 為溫感性單元，將其與 poly(ethylene glycol) acrylate(M.W. 375)進行共聚合，聚合條件如下所示，我們改變了單體間的比例，及單體與 initiator 的比例，合成一系列 copolymer，其 PDI 值分布介於 1.25~2.2，分子量為 10K~50K，也量測每個 copolymer 的 LCST。



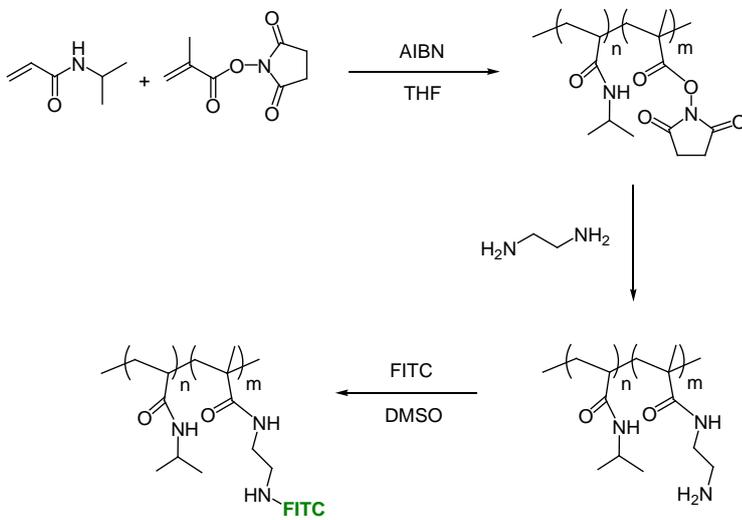
我們也以 Poly(ethylene glycol) methyl ether methacrylate (M.W. 475)、Glycidyl methacrylate 當作是其中單體來與 *N*-Isopropylacrylamide 共聚合。



另外，考慮到生物相容性的問題，我們也合成了底下所示的高分子，目前還在進行不同單體比例的一系列合成及 LCST 之量測。

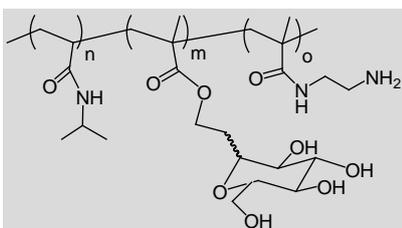


而更考慮到未來跟生物分子的鍵結，因此我們執行了底下的研究。

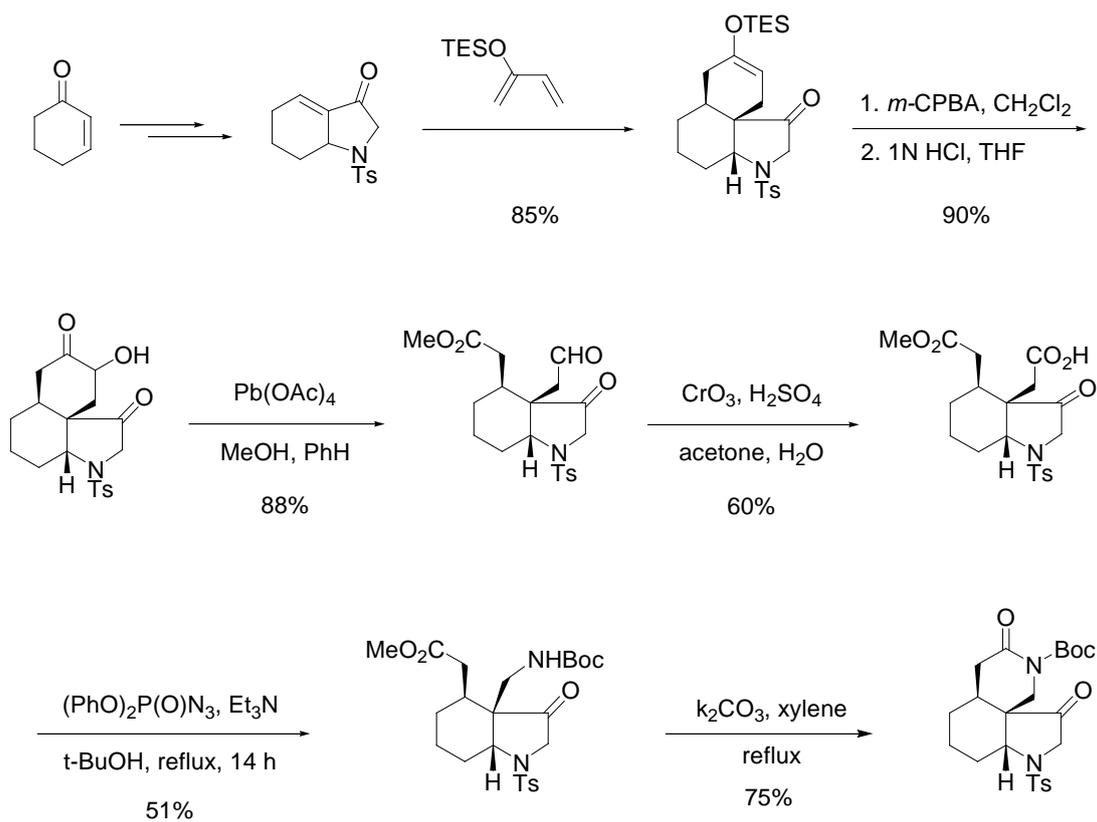


我們已經確定有 primary amine 的存在，將其接上 FITC 後證實有 519nm 的特徵螢光，此測試將有利於後續之生物分子鍵結實驗。

底下所示的共聚高分子兼具溫感性，生物相容性及預留可和生物分子反應的氨基，是我們最新想要合成的，目前還在努力中。



(2) 另外，在執行此實驗期間我們實驗室亦做了底下的研究。



目前，上述的合成正在撰寫論文投稿中。

國科會補助專題研究計畫成果報告自評表

請就研究內容與原計畫相符程度、達成預期目標情況、研究成果之學術或應用價值（簡要敘述成果所代表之意義、價值、影響或進一步發展之可能性）、是否適合在學術期刊發表或申請專利、主要發現或其他有關價值等，作一綜合評估。

1. 請就研究內容與原計畫相符程度、達成預期目標情況作一綜合評估

達成目標

未達成目標（請說明，以 100 字為限）

實驗失敗

因故實驗中斷

其他原因

說明：

本計劃初期遇到 2-取代-1,3-雙酮化合物合成上的困難，經過多種嘗試與策略的轉變，最終合成出具 diisopropyl amine 鏈的 1,3-雙酮化合物，其與鐵離子螯合後將合成具溫感性的磁性複合材料，目前繼續合成中。

2. 研究成果在學術期刊發表或申請專利等情形：

論文： 已發表 未發表之文稿 撰寫中 無

專利： 已獲得 申請中 無

技轉： 已技轉 洽談中 無

其他：（以 100 字為限）

3. 請依學術成就、技術創新、社會影響等方面，評估研究成果之學術或應用價值（簡要敘述成果所代表之意義、價值、影響或進一步發展之可能性）（以 500 字為限）

One-pot 合成 functional magnetic NP 的文獻非常少，本計畫可以經由賦予不同有機分子 1,3-雙酮官能基，再經由相同的流程來合成磁性複合材料，雖尚未有令人驚艷之結果，不過相信此合成策略及所得到的產物深具應用潛力，故仍將持續進行。

而本計畫經費亦用於另一研究上，目前已經整理好資料，正在撰寫論文投稿中。

無衍生研發成果推廣資料

97 年度專題研究計畫研究成果彙整表

計畫主持人：趙啟民		計畫編號：97-2113-M-040-001-MY2				計畫名稱：新穎磁性奈米粒子及溫感性共聚高分子載體的合成方法研發	
成果項目		量化			單位	備註（質化說明：如數個計畫共同成果、成果列為該期刊之封面故事...等）	
		實際已達成數（被接受或已發表）	預期總達成數（含實際已達成數）	本計畫實際貢獻百分比			
國內	論文著作	期刊論文	0	0	100%	篇	
		研究報告/技術報告	0	0	100%		
		研討會論文	0	0	100%		
		專書	0	0	100%		
	專利	申請中件數	0	0	100%	件	
		已獲得件數	0	0	100%		
	技術移轉	件數	0	0	100%	件	
		權利金	0	0	100%	千元	
	參與計畫人力（本國籍）	碩士生	1	1	100%	人次	一名碩士生及一名大專生參與本計畫研究工作
		博士生	0	0	100%		
博士後研究員		0	0	100%			
專任助理		0	0	100%			
國外	論文著作	期刊論文	0	0	100%	篇	
		研究報告/技術報告	0	0	100%		
		研討會論文	0	0	100%		
		專書	0	0	100%		章/本
	專利	申請中件數	0	0	100%	件	
		已獲得件數	0	0	100%		
	技術移轉	件數	0	0	100%	件	
		權利金	0	0	100%	千元	
	參與計畫人力（外國籍）	碩士生	0	0	100%	人次	
		博士生	0	0	100%		
博士後研究員		0	0	100%			
專任助理		0	0	100%			

<p style="text-align: center;">其他成果</p> <p>(無法以量化表達之成果如辦理學術活動、獲得獎項、重要國際合作、研究成果國際影響力及其他協助產業技術發展之具體效益事項等，請以文字敘述填列。)</p>	<p style="text-align: center;">無</p>
---	--------------------------------------

	成果項目	量化	名稱或內容性質簡述
科 教 處 計 畫 加 填 項 目	測驗工具(含質性與量性)	0	
	課程/模組	0	
	電腦及網路系統或工具	0	
	教材	0	
	舉辦之活動/競賽	0	
	研討會/工作坊	0	
	電子報、網站	0	
	計畫成果推廣之參與(閱聽)人數	0	

國科會補助專題研究計畫成果報告自評表

請就研究內容與原計畫相符程度、達成預期目標情況、研究成果之學術或應用價值（簡要敘述成果所代表之意義、價值、影響或進一步發展之可能性）、是否適合在學術期刊發表或申請專利、主要發現或其他有關價值等，作一綜合評估。

1. 請就研究內容與原計畫相符程度、達成預期目標情況作一綜合評估

達成目標

未達成目標（請說明，以 100 字為限）

實驗失敗

因故實驗中斷

其他原因

說明：

本計劃初期遇到 2-取代-1,3-雙酮化合物合成上的困難，經過多種嘗試與策略的轉變，最終合成出具 diisopropyl amine 鏈的 1,3-雙酮化合物，其與鐵離子螯合後將合成具溫感性的磁性複合材料，目前尚未有很好的結果。

2. 研究成果在學術期刊發表或申請專利等情形：

論文： 已發表 未發表之文稿 撰寫中 無

專利： 已獲得 申請中 無

技轉： 已技轉 洽談中 無

其他：（以 100 字為限）

3. 請依學術成就、技術創新、社會影響等方面，評估研究成果之學術或應用價值（簡要敘述成果所代表之意義、價值、影響或進一步發展之可能性）（以 500 字為限）

one-pot 合成 functional magnetic NP 的文獻非常少，本計畫可以經由賦予不同有機分子 1,3-雙酮官能基，再經由相同的流程來合成磁性複合材料，雖尚未有令人驚艷之結果，不過相信此合成策略及所得到的產物深具應用潛力，故仍將持續進行。而本計畫經費亦用於另一研究上，目前已經整理好資料，正在撰寫論文投稿中。