

# 樹枝狀高分子於生醫材料之應用

## Dendritic Polymers in Biomedical Applications

林立信

工研院材化所(MCL/ITRI) 研究員

樹枝狀聚合物又稱為dendrimers或dendrons的聚合物，在生醫材料上有廣大的應用潛力。這些化合物擁有高度規則分枝、球形結構，且與一般線性高分子具不同之物化性質，一般可藉由合成之變化來改變其內部及外部結構，使其具有不同之官能基或性能，目前較常見之應用以生醫材料為主，像是應用於藥物輸送或釋放、MRI顯影劑等方面。

Dendrimer is a novel type of polymer that may impart nano-scale characteristics. It contains functional moieties at its outer layer structure and has both bulk and interfacial properties. Because of their high value, so far the applications of dendrimers are focused on the biomedical applications, such as gene delivery vassal, small molecule drug carrier and MRI contrast agent. This review briefly discusses the above mentioned applications.

### 關鍵字/Key Words

樹枝狀聚合物(dendrimer)，藥物傳輸(drug carrier)，磁振造影顯影劑(MRI contrast medium)

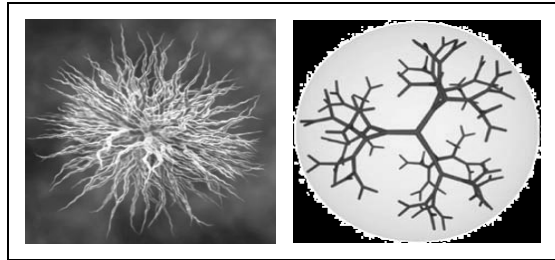
## 一、前言

樹枝狀高分子dendrimer是由兩個希臘字所組成，分別是 dendron(tree) 以及 meros (part)，是一具有高度分枝型態之三維立體結構分子(圖一)，早在1949年Paul J. Flory開始以理論研究枝狀高分子之scaling properties。後

於1952年「Principles of Polymer Chemistry」著作中，提出以擁有多量官能基之單體，進行縮合聚合反應，將得到高度樹枝狀構形之高分子，然於此時尚未定名為樹枝狀高分子。直至1980年代中期才由Tomalia與Newkome等人，合成出具有高度枝狀的高分子，並正式定義為樹狀高分子-dendrimers。

合成上樹枝狀高分子可藉由小分子的不斷相互交替反應，而形成各種不同之化合物並具有精確的三維結構，基本結構包括核心和重覆單位及最外層官能基，而類似球形巨分子形態，可使其具有優良特性，如單一分子量分佈、高溶解度、低黏度、高反應性及能與其它物質混合等特點。此外，合成過程中可根據應用目的來控制聚合物的體積、型態以及末端基團的種類(圖二)。

無可避免的將以過量的單體進行反應才可得到結構完整(structure well-defined)之樹狀高分



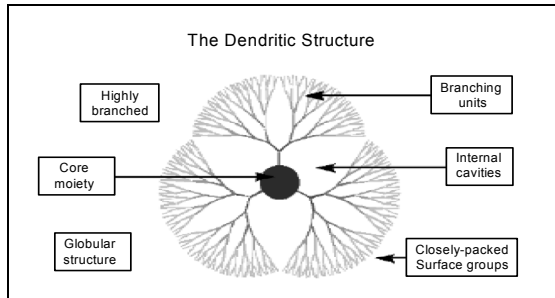
▲圖一 樹枝狀高分子之具有高度分枝型態之三維立體結構分子(彩圖請見目錄)

## 二、樹枝狀高分子的合成

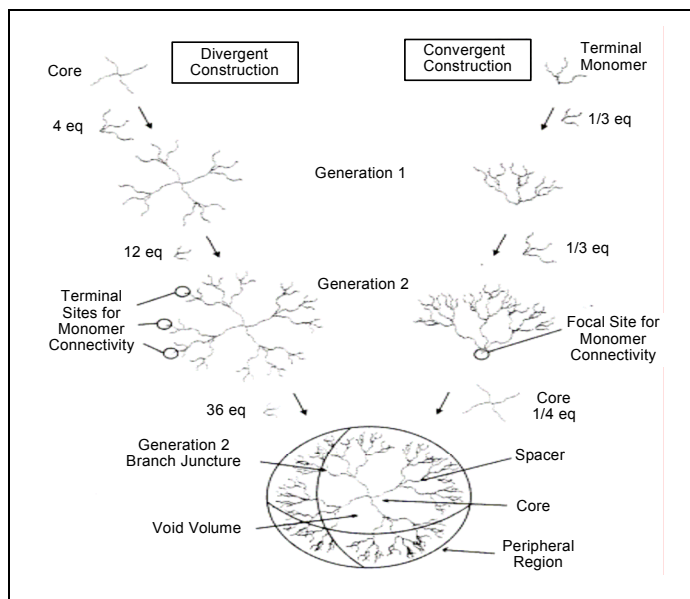
樹枝狀高分子合成的方法主要分為兩種：發散式成長法(divergent-growth method)及收斂式成長法(convergent growth method)(圖三)，以下分別對兩種方法做介紹。

### (一)發散式(divergent method)合成路徑

發散式合成是由Tomalia與Newkome和Vogtle所發表，此種合成路徑是由左上至左下的偶和反應步驟接上第一層枝狀結構後，再經由左下至右上的第一層枝狀官能基的活化反應步驟。之後，再以具有6個活化端之樹枝狀分子與另外6個單體進行偶和反應，合成出兩層架構之樹枝狀高分子(圖四)。若欲再使其具有更多層的架構，僅需重複上述步驟即可達成。就發散式合成而言，其高分子長成架構是由核心長至枝狀外層，一種由內而外的逐步增層路徑，而其增加外層枝狀結構，是以級數式的增生方式，故此種方式適合於大分子量的樹枝狀高分子合成製作。其缺點在於此種發散式合成在合成過程中，



▲圖二 樹枝狀高分子結構特性示意圖



▲圖三 發散式合成路徑與收斂式合成路徑於樹枝狀高分子合成上之示意圖

子。反之，若反應不完全，易造成此高分子結構上的缺陷。

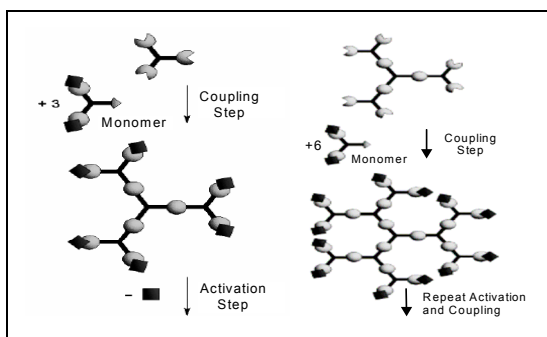
## (二)收斂式(convergent method)合成路徑

收斂式合成直至1989~1990年間，才由Hawker和Frechet所發表。此收斂式合成路徑是由左上至左下的偶和反應步驟接上外層枝狀結構後，再經由左中至左下的最外層枝狀單體之官能基的活化反應步驟。之後，再以具有其單一活化端之枝狀單體，與另一個作為枝狀基團分叉點之單體進行偶和反應，合成出兩層架構之樹枝狀單體分子(圖五)，若欲再使其具有更多層的架構，僅需重複上述步驟即可達成。就收斂式合成而言，其高分子長成架構是由外層結構長至核心，一種由外而內的逐步增層路徑。而此合成方法為一種易於純化，且合成不易有側反應(side reaction)產生；即其能以準確

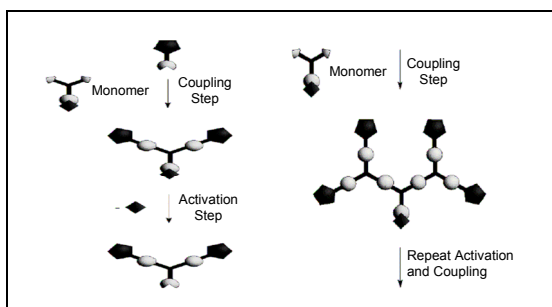
的合成接合出所欲得到之樹狀基團，故不易造成樹狀高分子的結構缺陷生成。再者，就反應途徑中也不需使用大量枝狀單體進行反應，較不會有反應物或前驅物的損失。在欲得較高分子量之高分子合成上，亦能以較省時的合成得到產物。但是此反應的缺點在於枝狀基團上的活化端，可能遭受自身材料結構的立體遮蔽效應，既而造成反應端的自身去活化。故欲利用此收斂式合成路徑時，需衡量枝狀基團之材料物種選擇，和結構上的適切性。

## 三、樹枝狀高分子的應用

近年來，樹枝狀高分子在生物醫學領域之應用逐漸受到各界注目，主要原因有：(1)奈米科技的迅速發展與進步，使人們對於奈米醫學或奈米醫藥充滿無限期望，而樹狀高分子的多元性及特性，使其成為進入奈米醫學之最佳利器；(2)傳統的高分子為直鏈狀，分子量與分子形態較不容易控制，對於藥物的釋放控制與傳輸無法精確掌握；相對的，一般認為樹枝狀高分子具有較優異且精準的結構及形態，應該可以提供藥物傳輸上更好的掌控。因此，從簡單的藥物運送載體、藥物釋放，到複雜的基因轉殖、影像診斷、腫瘤偵測等許多方面，都可見到運用樹枝狀高分子的例子。



▲圖四 發散式之樹枝狀分子



▲圖五 收斂式之樹枝狀分子

### (一)藥物傳輸與釋放

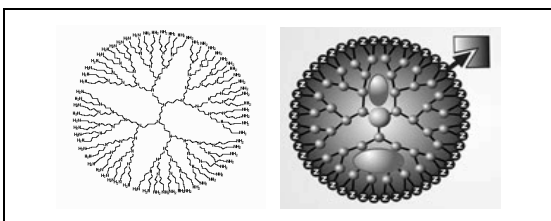
藥物特定目標化，是將藥物有效率的運送到發炎的部位或是癌細胞等目標處，使藥效得以發揮，這就必須倚靠有效的運輸工具或方法，由於樹枝狀高分子結構當中藏有許多內在空間，具備了攜帶與釋放藥物分子的能力，相當被看好作為輸送藥物的工具。其中應用最廣泛的當屬由Tomalia等人所開發之PAMAM(poly

(amidoamine))系列之dendrimer化合物(圖六)。它是一種由乙二胺所合成樹枝狀高分子之聚合物，其形態為3D立體之團狀物質，粒徑約在1~20nm，最大的特色在於能夠同時利用表面的NH<sub>2</sub>基與內部之孔隙來接合或包覆種類不同之物質，依PAMAM dendrimer合成聚合物大小分可為generation 0~10 (G0~G10)，合成次數愈多，其粒徑與表面NH<sub>2</sub>數量增加。目前有一種人工合成的樹枝狀高分子PAMAM已經上市 (Dendrimax, DSM Fine Chemicals and Perstorp Group, Dendri-tech)。

雖然這些高分子不是生物可分解的材料，但尺寸大小(第四代PAMAM約為4.5nm，第七代為8.1nm)可以透過腎臟系統排出體外，因此在體內累積的機會不高。目前PAMAM已經被認為是口服用藥新的載體，利用合成dendrimer-ibuprofen conjugates開發口服ibuprofen用藥。VivaGel™則為第一個利用樹狀體作為載體通過FDA許可進入臨床試驗之藥物，劑型為陰道殺菌膠，活性成分為SPL7013。目前已通過兩項試驗中新藥(investigational new drug; IND)申請，分別為HIV及Genital Herpes。

## (二)應用於基因轉殖的優勢

樹枝狀高分子屬於非生物性材料，因此沒有免疫原性，不會引起生物體的免疫反應。與病毒載體相比，樹枝狀高分子沒有遺傳毒性與



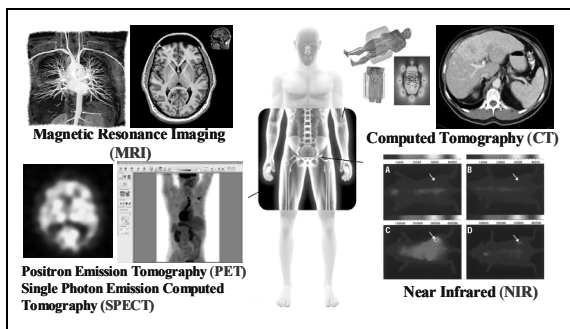
▲圖六 PAMAM系列之dendrimer化合物(彩圖請見目錄)

細胞毒性，不會導致細胞的轉化與死亡。特殊的表面星狀構成或樹枝狀結構以及表面電荷分佈，使其具有很高的基因轉殖效率。樹枝狀高分子可以保護轉殖基因，不受生物體中補體及酶的破壞，進而讓目的基因在進入靶細胞後能穩定發揮其作用。樹枝狀高分子本身亦具有抵抗或殺死某種病毒的能力，如HIV病毒的殺滅作用，因此除做為藥物載體外，亦可作為藥物被應用。

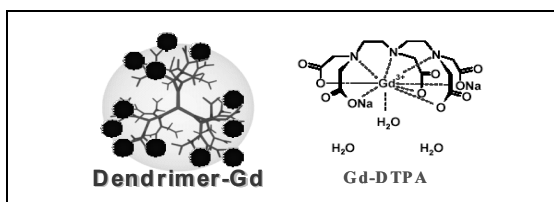
## (三)MRI顯影劑

醫學造影是透過磁性、光性(螢光、近紅外光、X光)與放射線等物理訊號，利用不同的造影儀器，如：CT(X-光電腦斷層)、MRI(磁共振造影)、SPECT(單光子放射電腦斷層掃)、PET(正子斷層造影)、optical imaging等(圖七)，產生功能性與解剖性的CT影像及MRI影像，解析度相當高。可察覺細微的解剖細節之變化，而偵測到微小的病灶，臨床上有許多病況往往解剖組織外觀尚未發生變化，但該部位的血流、細胞活性及新陳代謝已經有變化，此時若以具有高靈敏度的核子醫學分子造影方法，便可更早偵測到病灶的存在。

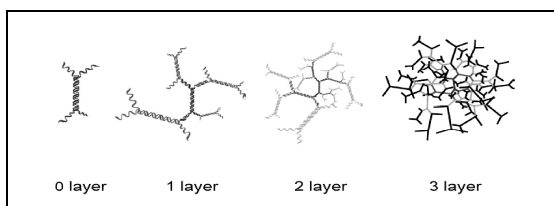
目前市面上所運用之MRI核子醫學分子顯影劑均屬於小分子量，其對血管內皮細胞的穿透能力太強，在循環過程中容易流失散佈，而無法到達標的位置。另外這些小分子量的顯影劑在進入體內後，很容易被人體所代謝，而無法達到顯影的目的。而且即使這些小分子量的顯影劑到達預顯影位置，也必須累積一定數目的顯影劑，才能達到顯影的效果。針對此問題，工研院奈米生醫團隊將樹枝狀高分子的觀念導入MRI顯影劑的開發上，利用樹枝狀高分子，可以避免穿透血管內皮細胞，增加在血液循環的停滯時間，以利於到達標的位置的特性



▲圖七 透過磁性、光性(螢光、近紅外光、X光)與放射線等物理訊號產生功能性與解剖性的影像



▲圖八 利用樹枝狀高分子螯合金屬離子Gd<sup>3+</sup>



▲圖九 不同代數樹枝狀高分子結構示意圖

(藥物傳輸)，目前已完成以聚乙二醇 (polyethylene glycol; PEG) 為核心終端，包含 diethylene triamine pentaacetic acid (DTPA) 的樹枝狀高分子，在經過數代接枝延伸後，其終端官能基的數量能有等比級數式增多的效果；並且利用終端官能基 DTPA 來螯合固定三價釷 (gadolinium; Gd) 離子 (圖八)，作為核磁共振造影 (magnetic resonance imaging; MRI) 所用之造影分子的「放大器」。

這些末端帶有 Gd-DTPA 的樹枝狀高分子，實際加強 MRI 影像對比的能力，大幅提高每單位分子顯影劑的訊號強度，以 20MHz

NMR 搭配一標準 inversion pulse sequence 所測得其鬆弛時間 ( $T_1$  與  $T_2$ ) 的表現來評估，相較於市售的 Magnevist<sup>®</sup>，MCL's Dendritic Contrast Agents 的  $r_1$ ,  $r_2$  可提升 2 倍以上的效果，顯示這些樹枝狀高分子在磁場中的鬆弛性優於現有的市售品，尤其是第二、三代的產物 (圖九)。

在生物相容性部分，PEG 是 FDA 認證為生物相容之高分子材料，如此更進一步確保此種高分子顯影劑在人體使用的安全性。另一方面，工研院奈米生醫團隊也持續開發以 cyclopolysiloxane 為核心的同類型樹枝狀高分子，其優勢為讓樹枝狀高分子具備更多的延伸點，希望能進一步提高顯影劑的訊號強度。

#### 四、結論

奈米科技的迅速發展與進步，使人們對於奈米醫學或奈米醫藥充滿無限期望，而樹枝狀高分子恰好是一種新穎且具有奈米分子特性的材料。由於樹枝狀高分子可擁有內部架構與表層官能基團的不同化學結構，因此可同時展現總體與奈米界面的性質，而這種多元的特性恰使其成為進入奈米醫學之最佳利器。不論在藥物傳輸、藥物釋放、基因轉殖和醫療影像診斷等方面，皆有許多不錯的發展，期待科學家們能發揮創意，開發出更多的應用，造福人類社會。

#### 參考文獻

1. 林宗賢，新型有機發光高分子之合成、能量轉移機制研究，國立中央大學化學研究所碩士論文 (2003)。
2. D. A. Tomalia, H. Baker, J. Dewald, M. Hall, G. Kallos, J. R. Martin, J. Ryder, P. Smith, J. Polym. 1985, 17, 117.
3. D. A. Tomalia, D. M. Hedstrand, M. S. Ferritto, Macromolecules. 1991, 24, 1435.
4. J. M. J. Fre'chet, Y. Jiang, C. J. Hawker, A. E. Philippides, Proc. IUPAC Int. Symp., Macromol. (Seoul) 1989, 19.
5. C. J. Hawker, J. M. J. Fre'chet, J. Am. Chem. Soc. 1990, 112, 7638.
6. 林進益, Dhakshanam, 王先知，核磁共振造影用之樹枝狀高分子顯影劑，海內外中華青年材料科學技術研討，2007。
7. 彭立祥，樹枝分子模板表面改質對形成氫氧基磷灰石奈米載體反應機構之研究，行政院國家科學委員會專題研究計畫，2006。