

图 11

下篇见本刊第 11 期。

聚合物胶束药物传递系统的研究进展

徐 晖, 丁平田, 王绍宁, 邓意辉, 郑俊民

(沈阳药科大学药学院, 辽宁沈阳 110016)

摘要: 综述了聚合物胶束的自组装原理和结构、制备方法、体内过程和应用等。与传统的表面活性剂胶束比较, 聚合物胶束具有良好的生物相容性和稳定性、较长的体循环时间, 尤其在经过表面修饰后, 还可能有靶向和定位传递作用。

关键词: 聚合物胶束; 自组装; 药物传递

中图分类号: R943 **文献标识码:** A **文章编号:** 1001-8255 (2004) 10-0626-05

高分子聚合物的自组装(self-assemble), 如胶束、囊泡、微乳和单分子层等是近年来蓬勃发展的研究领域之一。与低分子表面活性剂类似, 某些聚合物在一定条件下能自组装形成不同形态的胶束, 为获得新型功能纳米颗粒提供了新途径, 有望在药物和基因传递、纳米反应器、疾病诊断等方面得到

应用^[1-4]。本文综述了含药聚合物胶束的自组装原理、制备方法、体内过程及在药物传递中的应用。

1 胶束和聚合物胶束载体的特点

胶束(micelle)指在溶液中由若干溶质分子或离子缔合形成的肉眼不可见、以疏水基团为内核、亲水基团为外壳的分子有序聚集体。在内核与外壳之间的 CH_2 基团构成了栅栏层(palisades)。亲水链相斥和疏水链相吸是表面活性剂胶束形成的主要驱动力。胶束通过两个过程迅速解离和重新形成: 一是一个胶束放出、又结合一个表面活性剂分子的微秒

收稿日期: 2003-04-16

作者简介: 徐 晖(1972), 男, 副教授, 博士, 从事缓释制剂和药用功能聚合物的研究。

Tel: 024-23843711 × 3661

E-mail: xuhuimail@21cn.com

级过程；二是胶束解体和重组的毫秒级过程。

在适当条件下，两亲性嵌段共聚物或某些具有特殊相互作用的水溶性嵌段共聚物，可自组装形成聚合物胶束。与表面活性剂胶束比较，聚合物胶束通常具有更低的临界胶束浓度(CMC)和解离速率，表现为在生理环境中具有良好的稳定性，能使装载的药物保留更长时间，在靶位有更高的药物累积量。此外，聚合物胶束的粒径在亚观(mesosopic)范围，且分布窄。从应用角度出发，以聚合物胶束为基础的处方具有以下的特点：①通过独立的聚合物单元进行分子间络合，在一定条件下可重新解离为独立的聚合物链，目前研究中采用的聚合物大多具有生物相容性和(或)生物降解性，便于从机体内排除。如泊洛沙姆^[4]、寡聚甲基丙烯酸甲酯-聚丙烯酸嵌段共聚物^[5]、聚氧乙烯-聚赖氨酸[PEO-P(Lys)]和聚氧乙烯-聚门冬氨酸[PEO-P(Asp)]^[6,7]、聚氧乙烯-*b*-聚(*N*^ε-麦芽糖酰-L-赖氨酸)^[8]、聚氧乙烯-聚乙基亚胺和聚氧乙烯-聚精氨酸^[9]、聚氧乙烯-聚乳酸嵌段共聚物^[10]、聚氧乙烯-*b*-聚(*N*-硬脂酸苄酯-L-赖氨酸)^[11]、聚(乙醇-*co*-油酸乙酯)^[12]、含糖-聚乙二醇-*b*-聚乳酸(sugar-PEG-*b*-PLA)^[13]、聚氧乙烯-聚己内酯^[14]、疏水改性*N*-异丙基丙烯酰胺共聚物^[15]、磺丁基化聚乙醇-*g*-聚乳酸-羟基乙酸共聚物[poly(2-sulfobutyl-vinyl alcohol)-*g*-poly(lactide-co-glycolide)]^[16]、聚(γ -苄基-L-谷氨酸)/聚氧乙烯星形嵌段共聚物^[17]；②可通过口服、局部或注射等途径给药；③对聚合物胶束的粒径和表面特征的设计可有助于避免网状内皮系统(RES)的识别，延长体循环时间；④可偶联靶向配体，实现药物定位传递。

2 聚合物胶束的自组装原理、结构和应用

2.1 两亲性嵌段共聚物胶束

与小分子表面活性剂的自组装原理相似，两亲性嵌段共聚物的亲水、疏水嵌段的溶解性存在极大差异，在水性环境中能自组装形成亚观范围的聚合物胶束。这种胶束具有相对较窄的粒径分布及独特的核-壳结构(见图1a)，在水性环境中其疏水基团凝聚形成内核并被亲水性链段构成的栅栏所包围。

这类胶束的内核载药量高、体内分布独特，可

透过血脑屏障，适用于口服给药系统及疾病诊断等领域^[2,18,19]。泊洛沙姆是其中应用广泛的高分子药用载体，可增加药物的溶解度、代谢稳定性和循环时间^[4]，还能提高转基因表达的水平 and 持续时间^[20]。

2.2 聚电解质胶束

某些水溶性嵌段共聚物在水溶液中通过静电作用、氢键作用等也会聚集形成胶束。柔性亲水性聚合物嵌段组装形成束缚链(tethered chain)状的致密栅栏，包裹在内核外，维持胶束的空间稳定性。内核由共聚物的部分嵌段凝聚形成，凝聚成核的过程是分子间力(包括疏水作用、静电作用、金属络合作用及嵌段共聚物间氢键作用)作用的结果。

聚电解质胶束是近年来研究的热点。例如，在中性条件下将PEO-P(Asp)和PEO-P(Lys)这两种嵌段共聚物的水溶液混合，荷正电的P(Lys)嵌段与荷负电P(Asp)嵌段通过静电作用聚集成聚离子复合物胶束的内核，外壳由亲水的PEO组成(图1b)。该胶束的形成过程具有链长识别的特点，即只有当P(Lys)和P(Asp)的链节数相等时，才能自组装形成球形胶束^[7]。

熊向源等^[8]在聚氧乙烯-聚氨基酸共聚物中引入多糖链段，得到一种新型水溶性含多糖共聚物——聚氧乙烯-*b*-聚(*N*^ε-麦芽糖酰-L-赖氨酸)。在临界聚集浓度(CAC)以上时，该聚合物在水中自发聚集形成胶束；浓度低于CAC时，加入凝集素A能诱导胶束形成。也有其它聚合物材料构成类似结构的高分子胶束的报道^[10,20,21]。

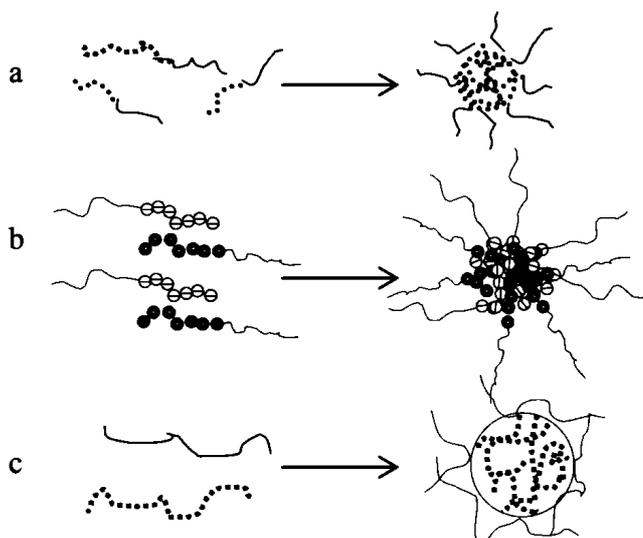
聚电解质复合物胶束对于荷电化合物(如蛋白质、核酸等)的传递有很大的优势^[2,20]。DNA-聚阳离子复合物作为基因的非病毒传递载体引起了广泛关注，但这类复合物的共同缺点是水溶性差，以致较难控制体内的生物分布和转基因表达。Lemieux等^[20]合成了线形、分枝形、星形、嵌段等结构的聚阳离子与非离子水溶性聚合物(泊洛沙姆123)的嵌段或接枝共聚物，均能与短链DNA自发结合形成聚离子复合物胶束。所得胶束在溶液中稳定，能与靶细胞结合，可明显提高小鼠肝脏的转基因表达水平。

2.3 非共价键胶束

朱蕙等^[22]报道了另一种基于大分子间氢键作

用, 促使多组分高分子在选择性溶剂中自组装形成胶束的方法(图 1c)。对于存在特殊相互作用(氢键或离子相互作用)的聚合物 A 和 B, 如 B 溶液的溶剂是 A 的沉淀剂, 则当 A 溶液滴加到 B 溶液中时, A 的分子链将皱缩、聚集。然而, 由于 B 分子链的稳定作用, A 并不沉淀析出而形成稳定分散的、以 A 为内核、B 为外壳的胶束状纳米粒子。如将 B 溶液加至 A 溶液中, 或使 A、B 在共同溶剂中通过氢键作用形成“接枝络合物”, 然后再与选择性溶剂混合, 同样可形成胶束。

由于 A、B 间无化学键连接, 因此其核-壳结构可进一步分离。通过交联和分离核壳, 可望得到空心聚合物纳米球等新型分子自组装形态。本法可直接采用无规共聚物或改性的聚合物进行分子组装, 不需制备嵌段共聚物或接枝共聚物, 可在多种聚合物体系和有机溶剂或水性介质中进行。但目前常采用有机溶剂, 且常用的聚合物不具有生物降解性, 因此未见在药物传递中应用的报道。



a: 两亲性嵌段共聚物胶束, b: 聚电解质复合物胶束,
c: 非共价键胶束

图 1 聚合物胶束的自组装示意

3 聚合物胶束的制备

当水溶液中聚合物浓度高于 CMC 时, 分子聚集, 自发形成胶束, 作为药物载体的关键是选择适宜的聚合物。以不同的嵌段共聚物构成内核的胶束, 可负载不同类型药物, 并可在作用位点以期望的模式释药。疏水性链段用来负载疏水性药物, 如抗肿瘤药物等; 聚电解质链段用于包埋荷电化合

物, 如质粒 DNA、反义寡核苷酸、酶和肽类药物等; 具有金属整合功能的聚合物形成的内核可负载金属类药物, 如顺铂^[10]等。具有玻璃态疏水链段的共聚物, 可通过改变聚合物的组成控制内核的玻璃化温度, 从而调节药物的释放速度。采用该类共聚物时也应考虑药物对聚合物玻璃化温度的影响^[5]。Deming^[23]详细综述了嵌段共聚多肽的合成, 合成长链多肽的最经济、便捷方法是通过 α -氨基酸-N-羧酸酐的聚合反应(NCAs)。

制备含药胶束的最简单方法是将固体药物用与水混溶的有机溶剂溶解, 取少量注入含有胶束的水溶液中。通常, 处方中所需的药物浓度较高, 因此可先将药物和聚合物溶解在适当的有机溶剂中, 然后缓慢加水(相反转), 残留有机溶剂可通过透析或挥发法除去; 也可将药物和聚合物溶于有机溶剂中, 蒸除溶剂后将形成的混合物薄膜重新分散在水性介质中^[4, 11]; 或将药物与聚合物通过共价键偶联^[2, 18]。透析技术是最常用的制备方法^[5, 8, 10, 11]。如, Inoue 等^[5]将多柔比星和甲基丙烯酸甲酯-丙烯酸共聚物的 N,N -二甲基甲酰胺(DMF)溶液置透析袋中, 于水 1000 ml 中透析 24h, 随着 DMF 的渗出和水的渗入, 多柔比星被物理包埋在胶束的疏水性内核。与透析法比较, 溶剂挥发法的优点是更易扩大生产。

常用荧光探针和凝胶渗透色谱(GPC)确证胶束是否形成, 聚合物胶束的粒径、表面性质、药物释放及体内过程等的研究方法普通的胶体体系类似。

4 体内过程

体内过程主要由胶束的粒径和表面性质决定, 较少受药物性质的影响。因此, 胶束粒径的调节和表面功能化处理, 如对胶束的理化特征和生物学特征进行修饰, 对于避免 RES 的非特异性摄取和可调控的药物传递(modulated drug delivery)极为重要。

聚合物胶束的粒径与病毒和脂蛋白等天然的亚观载体相近, 且外壳的亲水性聚合物(如 PEO)结构与普通的长循环纳米粒类似, 不易被吞噬细胞摄取, 因此, 稳定的聚合物胶束的体循环时间一般较长。由于肿瘤组织的渗透和滞留增强(enhanced permeation and retention, EPR)效应, 使聚合物胶束具有被动靶向性。Kataoka 等^[2]用 PEO-P(Asp) 制得

的粒径为几十纳米的胶束,可作为模拟(mimicking)病毒(指该胶束与病毒的化学组成、结构有一定的相似性)负载抗癌药物,静注给药后可增加药物在肿瘤区域的蓄积,同时循环时间延长、毒性降低。

Yamamoto等^[10]在端乙酰基PEG-PLA分子上偶联酪氨酸或酪氨酸-谷氨酸,胶束表面分别为电中性和荷负电,虽然二者均具有较长的体内循环时间,但后者被肝和脾摄取量较低,这表明胶束表面带少量的负电荷对避免非特异性器官的摄取有重要作用。聚合物胶束的表面也可连接糖、外源性凝集素和抗体等特殊导向分子,以促进胶束主动进入表达靶受体的特殊细胞^[2,13]。此外,聚合物胶束的靶向性受生理刺激影响。例如,Kikuchi等^[24]制备了端基功能化的聚异丙基丙烯酰胺(PIPAAm,一种热敏性聚合物)与疏水性聚苯乙烯、聚丁基丙烯酸酯或聚乳酸的共聚物,均可在水溶液中形成胶束,在低临界溶液温度(LCST)以上时,PIPAAm分子链脱水、胶束聚集,导致胶束内核的结构失稳而释药。体外细胞毒性试验表明,当培养温度在LCST以上时,载多柔比星的胶束显示更高的细胞毒性作用。利用热敏性聚合物与诱发高热的方法相结合,有望实现药物定位释放。

5 结语

聚合物胶束作为一种特殊结构的纳米颗粒,对于控制药物传递,尤其是多肽、蛋白类药物及寡核苷酸具有重要意义。然而,研究安全、有效的非病毒载体基因传递系统仍是开发药物传递系统所面临的重大挑战,如DNA-聚合物体系中最常用的两种阳离子聚合物(聚赖氨酸和聚乙烯基胺)对哺乳动物存在毒性,这是聚合物胶束用于基因传递所面临的一个困境^[25]。但聚合物胶束仍是有前景的药物传递系统载体。如2001年,Nakanishi等^[26]报道了一种偶联多柔比星的PEO-P(Asp)胶束(NK911)的临床前研究结果,并计划开展临床研究。有理由相信,聚合物胶束将在基因传递和细胞毒的可调控传递方面发挥巨大的作用。

参考文献:

- [1] Naiwa HS. Handbook of Nanostructured Material and Nanotechnology[M]. Vol 5, Australia: Academic Press, 2000.

- [2] Kataoka K, Harada A, Nagasaki Y. Block copolymer micelles for drug delivery: design, characterization and biological significance[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2001, **47**(1): 113-131.
- [3] Torchilin VP. Structure and design of polymeric surfactant-based drug delivery systems[J]. *J Controlled Release*, 2001, **73**(2-3): 137-172.
- [4] Kabanov AV, Batrakova EV, Alakhov VY. Pluronic® block copolymers as novel polymer therapeutics for drug and gene delivery[J]. *J Controlled Release*, 2002, **82**(2-3): 189-212.
- [5] Inoue T, Chen G, Nakamae K, et al. An AB block copolymer of oligo(methyl methacrylate) and poly(acrylic acid) for micellar delivery of hydrophobic drugs[J]. *J Controlled Release*, 1998, **51**(2-3): 221-229.
- [6] Kataoka K, Togawa H, Harada A, et al. Spontaneous formation of polyion complex micelles with narrow distribution from antisense oligonucleotide and cationic copolymer in physiological saline[J]. *Macromolecules*, 1996, **29**(26): 8556-8557.
- [7] Harada A, Kataoka K. Chain length recognition: core-shell supramolecular assembly from oppositely charged block copolymers[J]. *Science*, 1999, **283**(5398): 65-67.
- [8] 熊向源, 李子臣, 杜福胜, 等. 新型含糖嵌段共聚物 PEO-b-P(Lys-ML)的合成及其在水中的聚集行为[J]. *高分子学报*, 2001, (6): 787-792.
- [9] Lemieux P, Guerin N, Paradis G, et al. A combination of poloxamers increase gene expression of plasmid DNA in skeletal muscle[J]. *Gene Ther*, 2000, **7**(11): 986-991.
- [10] Yamamoto Y, Nagasaki Y, Kato Y, et al. Long-circulating poly(ethylene glycol)-poly(DL-lactide) block copolymer micelles with modulated surface charge[J]. *J Controlled Release*, 2001, **77**(1-2): 27-38.
- [11] Lavasanifar A, Samuel J, Kwon GS. Micelles self-assembled from poly(ethylene oxide)-block-poly(N-hexyl stearate L-aspartamide) by a solvent evaporation method: effect on the solubilization and hemolytic activity of amphotericin B[J]. *J Controlled Release*, 2001, **77**(1-2): 155-160.
- [12] Luppi B, Orienti I, Bigucci F, et al. Poly(vinylalcohol-co-vinyloleate) for the preparation of micelles enhancing retinyl palmitate transcutaneous permeation[J]. *Drug Deliv*, 2002, **9**(3): 147-152.
- [13] Nagasaki Y, Yasugi K, Yamamoto Y, et al. Sugar-installed block copolymer micelles: their preparation and specific interaction with lectin molecules[J]. *Biomacromolecules*, 2001, **2**(4): 1067-1070.
- [14] Park YJ, Lee JY, Chang YS, et al. Radioisotope carrying

- polyethylene oxide-polycaprolactone copolymer micelles for targetable bone mimaging [J]. *Biomaterials*, 2002, **23** (3): 873-879.
- [15] Leroux JC, Roux E, Le Garrec D, *et al.* N-isopropylacrylamide copolymers for the preparation of pH-sensitive liposomes and polymeric micelles [J]. *J Controlled Release*, 2001, **72** (1-3): 71-84.
- [16] Jung T, Breitenbach A, Kissel T. Sulfobutylated poly (vinyl alcohol) -graft-poly (lactide-co-glycolide) s facilitate the preparation of small negatively charged biodegradable nanospheres [J]. *J Controlled Release*, 2000, **67** (2-3): 157-169.
- [17] Jeong YI, Nah JW, Lee HC, *et al.* Adriamycin release from flower-type polymeric micelle based on star-block copolymer composed of poly (gamma-benzyl L-glutamate) as the hydrophobic part and poly (ethylene oxide) as the hydrophilic part [J]. *Int J Pharm*, 1999, **188** (1): 49-58.
- [18] Yoo HS, Lee EA, Park TG. Doxorubicin-conjugated biodegradable polymeric micelles having acid-cleavable linkages [J]. *J Controlled Release*, 2002, **82** (1): 17-27.
- [19] Torchilin VP. PEG-based micelles as carriers of contrast agents for different imaging modalities [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2002, **54** (2): 235-252.
- [20] Lemieux P, Vinogradov SV, Gebhart CL, *et al.* Block and graft copolymers and Nanogel™ copolymer networks for DNA delivery into cell [J]. *J Drug Target*, 2000, **8** (2): 91-105.
- [21] Kabanov AV, Bronich TK, Kabanov VA, *et al.* Spontaneous formation of vesicles from complexes of block ionomers and surfactants [J]. *J Am Chem Soc*, 1998, **120** (38): 9941-9942.
- [22] 朱 蕙, 袁晓凤, 赵汉英, 等. 非共价键胶束-聚合物自组装的新途径 [J]. *应用化学*, 2001, **18** (5): 336-341.
- [23] Deming TJ. Methodologies for preparation of synthetic block copolypeptides: materials with future promise in drug delivery [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2002, **54** (8): 1145-1155.
- [24] Kikuchi A, Okano T. Pulsatile drug release control using hydrogels [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2002, **54** (1): 53-77.
- [25] Langer R. Drug delivery: drugs on target [J]. *Science*, 2001, **293** (5527): 58-59.
- [26] Nakanishi T, Fukushima S, Okamoto K, *et al.* Development of the polymeric micelle carrier system for doxorubicin [J]. *J Controlled Release*, 2001, **74** (1-3): 295-302.

Progress of Polymeric Micellar Drug Delivery System

XU Hui, DING Ping-Tian, WANG Shao-Ning, DENG Yi-Hui, ZHENG Jun-Min

(School of Pharmacy, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016)

ABSTRACT: The self-assemble principle and structure of polymeric micelles are reviewed as well as their preparation, *in vivo* process and applications. Compared with the conventional surfactant micelles, the polymeric micelles possess good biocompatibility, stability and prolonged circulation time. After surface modification, they may have targeting and specific site delivery effect.

Key Words: polymeric micelle; self-assemble; drug delivery

2005年《中国生物工程杂志》征订启事

《中国生物工程杂志》1976年创刊，为中国科学院主管期刊、中国生物工程学会会刊。本刊现为全国生物科学核心期刊(2004版)、中国科技核心期刊、中国科学引文索引核心期刊、美国化学文摘收录期刊等，具有较大的学术影响，是生命科学与生物产业的主流传播媒介。

《中国生物工程杂志》由中国生物工程学会、中国生物技术发展中心、中国科学院文献情报中心联合主办，主要报道我国生物技术研究开发重要成果和国内外最新进展，反映本学科的学术水平与发展动向，传播生物技术新理论与新技术，促进产业化。本刊内容涉及生物工程及相关领域，包括人类健康与生物技术、农业发展与生物技术、生化工程与生物加工、生态环境与生物技术、海洋生物技术、生物技术产业化等。

本刊发行覆盖全国各省、自治区、直辖市以及香港、台湾地区，海外的有关大学、研究机构、图书馆有大量的订户，和国外建立有广泛的刊物交换联系。本刊为月刊，全年定价300元，邮发代号82-673，可在编辑部直接订阅。

地址：北京市中关村北四环西路33号；邮编：100080；电话：010-82624544(传真)，82626611×6631；

E-mail: biotech@mail.las.ac.cn

欢迎订阅 欢迎投稿 欢迎刊登广告