

高分子化学键载药物体系的制备与应用研究进展

景 乐¹, 罗时荷^{1,2*}, 全丽娇¹, 郭丹曼¹, 吴 浩¹, 吴静柔¹, 王群芳¹, 汪朝阳^{1,2*}

(1. 华南师范大学化学与环境学院, 广州 510006;

2. 广东省功能分子工程重点实验室(华南理工大学), 广州 510640)

摘要: 高分子化学键载药物体系具有良好的稳定性、优异的药物缓释性和特定药物的靶向性, 近年来备受关注。通常, 其制备方法既可以是单体先聚合再负载药物, 也可以是单体先负载药物再聚合成高分子。本文按照制备方式进行分类, 综述了近年来高分子化学键载药物体系的研究现状。由于生物可降解高分子作为载体在 高分子化学键载药物体系的应用中具有体内可降解、避免二次手术等优势, 先键载后聚合的制备法具有流程简单、方法便捷、载药量高等优势, 它们是目前高分子化学键载药物体系的重要发展方向。其中, 集载体制备和 药物键载于一体的一步法制备生物降解材料基化学键载药物, 特别值得关注。

关键词: 高分子化学键载药物; 载体制备; 化学键合基团; 生物可降解高分子

引言

高分子键载药物是指以共价键的形式将药物分子与天然或非天然的聚合物分子相结合的聚合物药物体系。典型的高分子键载药物包括三个组分: 一是载体分子, 如脂质、多肽、蛋白质等, 以及合成高分子; 二是药物分子, 包括大分子药物和小分子药物; 三是化学键合基团^[1]。近年来, 随着人们对药物缓释体系和靶向体系研究的深入, 高分子键载药物体系的研究以其优异的缓释性能和靶向输送功能逐渐成为人们研究的热点课题^[2], 特别是针对不同的高分子载体制备以及化学键合基团的研究, 已成为调控药物缓释性能、键载靶向因子的重要环节^[3]。

制备高分子化学键载药物的常见方法, 是单体先制备聚合得到高分子载体, 然后负载药物^[4~6]。近年来, 也有顺序颠倒的方法出现, 即将单体先负载药物后, 再聚合得到高分子^[7~8]。甚至为了进一步简化制备流程、提高产率和药物键载量, 可以通过构建药物型的大分子单体或大分子引发剂^[9], 进而实现药物负载、载体制备同时进行的目標。因此, 本文以载体制备和药物键载的先后顺序进行分类, 详细综述了近年来高分子化学键载药物制备的发展现状, 特别是制备方法方面的新动态。

1 先聚合后键载型的高分子化学键载药物

先聚合、后键载是制备高分子化学键载药物的常见方法。通常在化学键载药物之前, 可先聚合得到高分子的载体。这些载体有些是市售的高分子聚合物, 如 mPEG、PLA、PCL 等, 有些则是在上述高分子聚合物的基础上进一步的共聚改性后得到的改性高分子, 如 mPEG-PLA 等。为了达到较好的效果, 人们在聚合方法方面进行了大量的探索^[6], 除传统的开环聚合方法, 近年来也将一些新型的聚合方法用于制备高分子化学键载药物, 如开环异位聚合^[10~13]、原子转移自由基聚合(ATRP)^[14~16]、可逆加成-断裂链转

10.14028/j.cnki.1003-3726.2018.07.013

收稿: 2017-09-15; 修回: 2018-02-02;

基金项目: 华南师范大学青年基金(16KJ12), 华南师范大学大创计划项目(20161460), 广东省大学生创新创业训练计划项目(201710574132), 广州市科技计划科学研究专项(201607010251), 广东省自然科学基金(2014A030313429), 广东省科技计划项目(2017A010103016), 广东省功能分子工程重点实验室资助课题(2017kf01);

作者简介: 景乐(1997-), 男, 本科生, 从事生物基高分子材料的制备及其应用的研究;

* **通讯联系人:** 罗时荷(1986-), 女, 博士后, 主要研究领域为生物基高分子制备与应用。E-mail: pinky_r@163.com; 汪朝阳(1970-), 男, 博士, 教授, 主要研究领域为功能材料制备与应用。E-mail: wangzy@scnu.edu.cn.

移聚合(RAFT)^[17~20]等。

在制备高分子化学键载药物体系的过程中,键载方式也是一个重要环节,它对于药物后续的缓释性能、药理活性等具有十分重要的意义。因此,人们也对键载方式进行了较多的尝试。其中,用于键合的常见化学键种类包括酯键^[15]、硫醚键^[14]、二硫醚键^[11, 12]、酰胺键^[10, 17]、酰肼键、三唑环^[16]等。鉴于此,我们重点从键载方式出发,阐述了先聚合后键载型的高分子化学键载药物的研究进展。

1.1 形成酯键的化学键载

酯键易于形成、易于断裂,且制备简单、方法便捷。因此,酯键形式键合在分子化学键载药物中十分常见。例如,吉林大学滕乐生等^[21]利用 7-乙基-10-羟基喜树碱(SN38)中的酚羟基,与 mPEG-PLA-SA 的末端羧基酯化,制备了高分子键载药物(见图 1)。以分散法可制得粒径 20nm 的 mPEG-PLA-SN38 微球,其粒径均匀,载药量 15.85%,表现出优异的药物缓释性能和肿瘤抑制作用。这都是由于聚乳酸(PLA)链段的引入,提高了缓释药物的脂溶性,使得其在细胞内的溶解性更好。

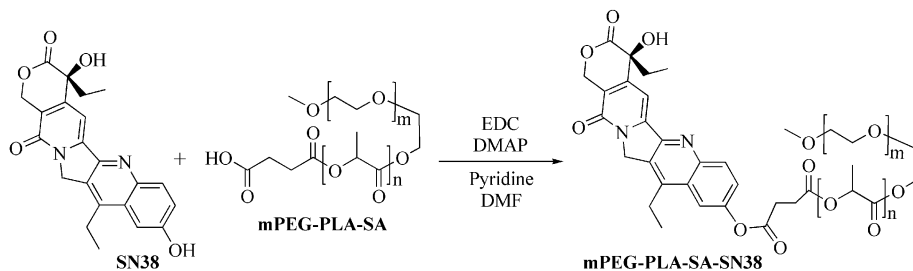


图 1 mPEG-PLA-SN38 的制备路线^[21]

Figure 1 The preparation of mPEG-PLA-SN38^[21]

可抑制细胞中期有丝分裂的抗肿瘤药物鬼臼毒素(PPT)几乎不溶于水,且选择性低,实际应用有限。但 PPT 末端也有一个羟基,可通过制备 PPT 高分子键载药物改善其溶解性质,提高药效。例如,将 PPT、甲基封端聚乙二醇(mPEG)同时键合到乙酰化羧甲基纤维素(CMC-Ac)上,可制备具有不同 PPT 和 mPEG 含量的高分子键载药物(见图 2),进而自组装为纳米颗粒(NPs)。粒径分析表明,PPT 含量的增加使 NPs 的粒径增加,但载药量低、粒径小的 NPs 药物缓释速率更高,对肿瘤的渗透力更强、抗肿瘤效率增加^[2]。

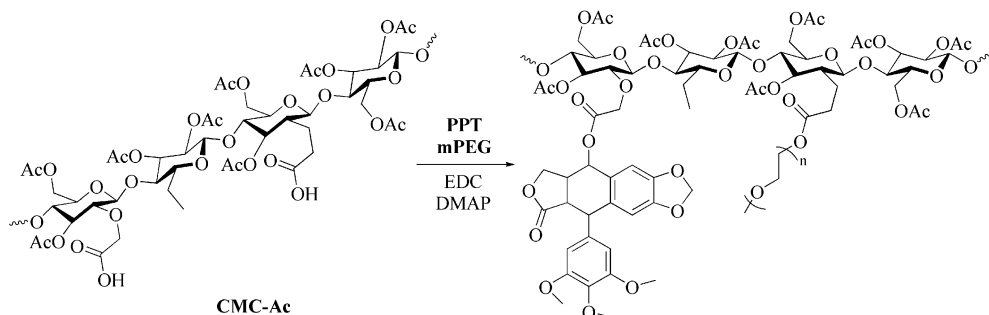
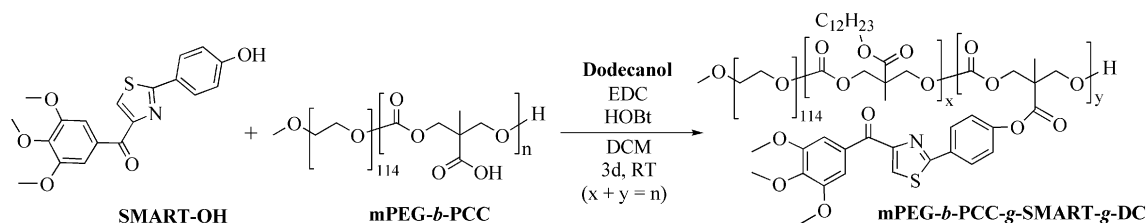


图 2 CMC-Ac 键载 PPT 的制备路线^[2]

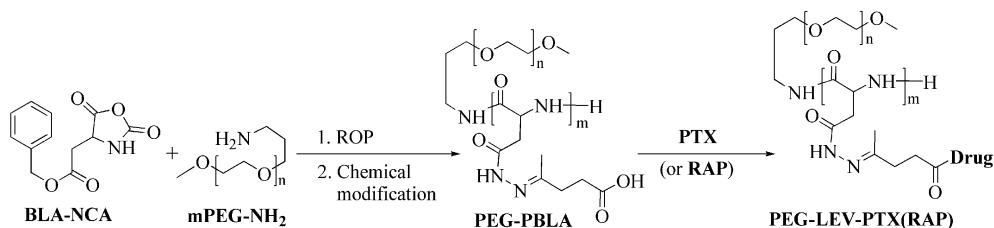
Figure 2 The preparation of CMC-Ac conjugated PPT^[2]

类似地,其它具有末端羟基的药物,如用于抑制黑色素瘤向肺部转移的苯基噻唑类微管失稳剂 SMART-OH^[22],也可通过化学键载避免物理负载后仍存在的载药量低的问题^[23]。当以 mPEG-*b*-PCC 为主链,与月桂醇和 SMART-OH 经酯化反应后,可制备高分子化学键载药物(见图 3),其药物键载量被提高至 14.3%,具有较高的抗癌活性,能有效抑制肿瘤生长,延长小鼠生存期^[24]。

多羟基的天然抗癌药物紫杉醇(PTX)和抗生素雷帕霉素(RAP)同时给药,对抑制细胞增殖、抗血管形成效应等具有良好的协同效应^[25]。因此,Rao 等^[26]以 β -苯基-L-天冬氨酸-N-羧酸内酸酐(BLA-NCA)

图 3 mPEG-*b*-PCC-*g*-SMART-*g*-DC 的制备路线^[24]Figure 3 The preparation of mPEG-*b*-PCC-*g*-SMART-*g*-DC^[24]

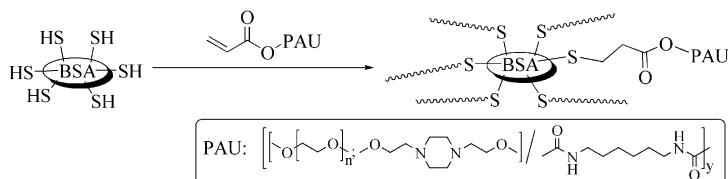
与 mPEG-NH₂ 为原料,通过开环法制备了 PEG-PBLA,然后在 PEG-PBLA 末端引入对 pH 敏感的脲键单元,最后与 PTX(或 RAP)发生酯化反应制备高分子化学键载药物(见图 4)。由于脲键在酸性条件下易从聚合物骨架上断裂,使得目标药物在 pH 为 5.5 时,表现出优异的药物缓释性能,可随肿瘤微环境和循环给药系统的 pH 变化实现药物传输和肿瘤靶向给药的目的。

图 4 PEG-LEV-PTX(RAP)的制备路线^[26]Figure 4 The preparation of PEG-LEV-PTX(RAP)^[26]

1.2 形成硫醚、二硫醚键的化学键载

蛋白质具有高催化活性、出色的受体-配体特异性、可控序列的多样性,使其被广泛应用于生物技术和生物医学领域。然而,蛋白质极易被诱导结构变异而失活^[27]。因此,为了改善蛋白质的结构稳定性和生物活性,近年来蛋白质-聚合物键合物近年来备受关注^[28]。特别是,利用蛋白质中末端的巯基,与高分子键合形成硫醚、二硫醚等键,可制备得到高分子键载药物。

例如,韩国学者 Lee 等对牛血清蛋白(BSA)中的二硫醚键进行还原后,利用生成的末端巯基发生硫醇-烯烃 Click 反应,合成了高分子 BSA-PAU(见图 5),其水溶液具有明显的 pH/温度响应性溶胶-凝胶的相变化^[29]。进一步以溶菌酶为模型药物,能使药物在体外的缓慢释放长达 4 周,其有望作为药物和蛋白质传递的替代材料,应用于生物医学领域,可避免二次手术的风险^[30]。

图 5 BSA-PAU 的制备路线^[29, 30]Figure 5 The preparation of BSA-PAU^[29, 30]

另外,利用巯基进行的二硫交换反应,也是十分常见的高分子化学键载药物构建方法。例如,以吡啶二巯基化合物改性的 β -环糊精(β -CD)与 BSA 上的巯基反应,可制备高分子键载药物(见图 6)^[31],其进一步与金刚烷封端的聚(*N*-异丙基丙烯酰胺)(PNIPAAm)水溶液发生自组装,能形成温敏性的超分子蛋白质-高分子键合物。研究表明,过量 β -CD 的加入,有利于 PNIPAAm 裂解,使 BSA 形成微胶囊而用于药物的键载和传递^[32]。

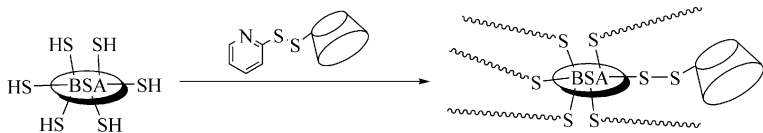


图 6 β -CD 键载 BSA 的制备路线^[31, 32]

Figure 6 The preparation of β -CD conjugated BSA^[31, 32]

类似地,土耳其科学家 Gok 等^[33]利用二硫交换反应将谷胱甘肽等多肽分子键合在星型超支化高分子上实现药物键载的目的(见图 7)。研究表明,由于支化 PEG 的存在,高分子键载药物的亲水性明显增强。应用时,通过二硫键断裂即可实现药物缓释的目的,促进疏水性药物的传输和释放。

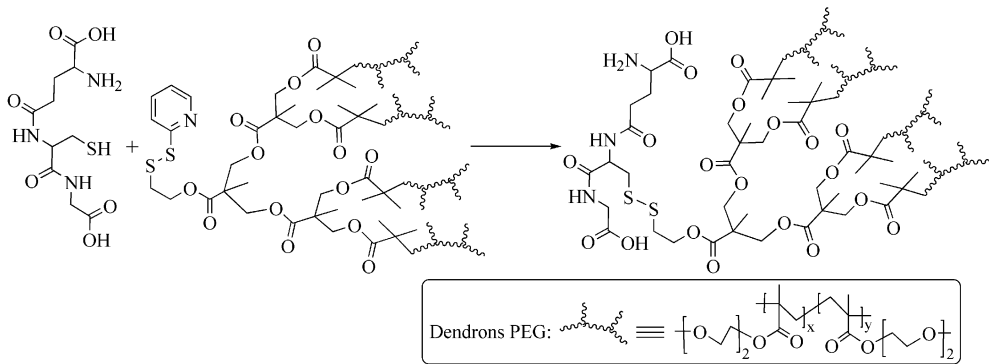


图 7 支化 PEG 键载谷胱甘肽^[33]

Figure 7 The preparation of dendrons PEG conjugated glutathione^[33]

利用二硫交换反应,也可将抗癌药物硼卡钠(BSH)键合在聚合物上,使硼团簇有效穿透肿瘤组织并均匀进入癌细胞中,有效改善硼中子捕获疗法的肿瘤选择性差、硼药在体内传输差等不足。例如,Mi 等^[34]将 BSH 与改性后的甲基封端聚乙二醇-*b*-聚谷氨酸键合,制备了高分子键载药 mPEG-P(Glu-BSH)(见图 8),其可提高 BSH 在体内的细胞吸收和在肿瘤中的蓄积,在中子辐照治疗后能有效消除肿瘤细胞,实现抗癌的目的。

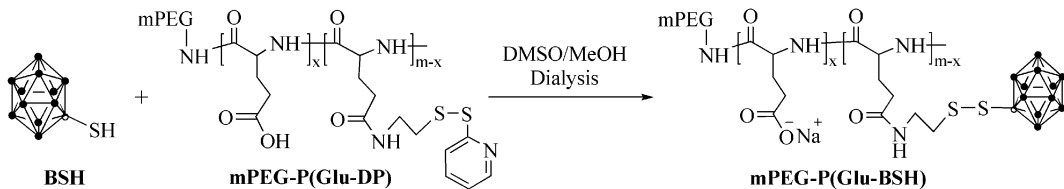


图 8 mPEG-P(Glu-BSH)的制备路线^[34]

Figure 8 The preparation of mPEG-P(Glu-BSH)^[34]

1.3 形成酰胺键的化学键载

在药物与聚合物的键合基团中,也可构建酰胺键^[35]、酰胺键^[36, 37]。其中,以酰胺键尤为常见。例如,Oledzka 等^[38]利用破骨细胞性骨吸收抑制剂——帕米膦酸钠(PAM)末端的氨基,制备了一种多功能型聚合物-磷灰石复合材料。他们首先以丙交酯(LA)和己内酯(CL)在大分子引发剂 Bis-MPA 作用下开环聚合得到药物载体 Bis-MPA-PLLA-PCL,再通过末端羟基依次与琥珀酸酐、PAM 反应,由此制备了高分子键载药 Bis-MPA-PLLA-PCL-PAM(见图 9)。进一步将其涂覆在掺杂 SeO_3^{2-} 的羟基磷灰石多孔颗粒表面,即可得到多功能复合材料。实验表明,Bis-MPA-PLLA-PCL-PAM 中 PLLA 含量的增加,有利于 PAM 的药物释放,有望用于治疗骨肿瘤或骨转移瘤等疾病。

阿霉素(DOX)是一种广谱抗癌药物,但严重的心脏毒性限制了其在抗癌治疗中的应用。为此,

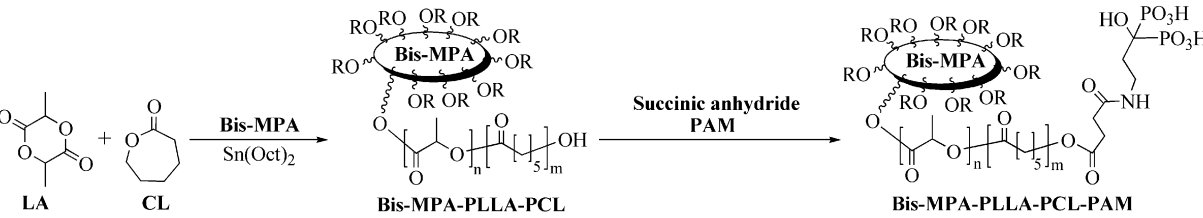


图 9 Bis-MPA-PLLA-PCL-PAM 的制备路线^[38]

Figure 9 The preparation of Bis-MPA-PLLA-PCL-PAM^[38]

Pawar 等^[39]在 PEG 链段上引入 *N*-乙酰基葡萄糖胺(NAG)后,与琥珀酸改性 DOX 后的末端羧基反应,制备了新型的阿霉素高分子键合药物 PEG-NAG-DOX(见图 10)。研究表明,其对正常组织细胞的毒性低、对肿瘤细胞的药效强。NAG 作为细胞渗透增强剂,有利于改善 DOX 药物在体内的传输。

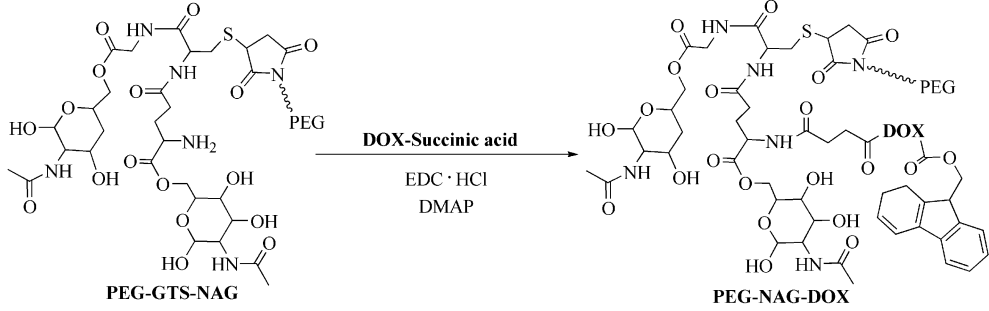


图 10 PEG-NAG-DOX 的制备路线^[39]

Figure 10 The preparation of PEG-NAG-DOX^[39]

类似地,Davaa 也选用 DOX,但以金属蛋白酶 MT1-MMP 响应多肽 NH₂-GPLPLRSWGLK-COOH 作为桥连,制备了高分子键载药物 PLGA/pSMA-peptide-DOX(见图 11)^[40]。其中,MT1-MMP 是一个肿瘤转移相关基因,其表达增高反映了癌症侵袭转移能力增强,是目前抗癌治疗中的十分重要的分子靶点之一。研究表明,当 pH=5.4 时,DOX 药物缓释率为 25%,高于 pH=7.4 时的 8%,可实现药物缓释的可控调节。在肿瘤细胞实验中发现,PLGA/pSMA-peptide-DOX 微球可高效识别 MT1-MMP,实现 DOX 药物的靶向释放,有望作为一种高效的肝内药物传输体系用于治疗肝细胞癌。

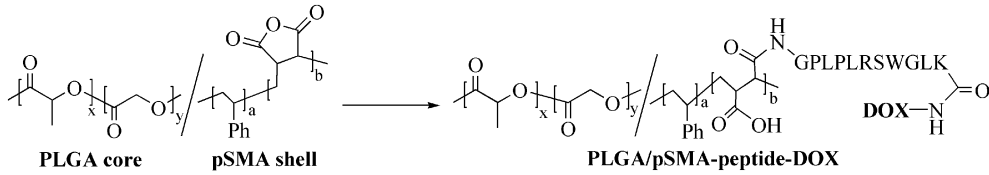


图 11 PLAG/Psma-peptide-DOX 的制备路线图^[40]

Figure 11 The preparation of PLAG/Psma-peptide-DOX^[40]

除了含有氨基的小分子药物外,多肽、蛋白等大分子药物中因含有氨基酸残基,也可通过酰胺键而键合。例如,Pearson 等^[41]将抗原多肽 OVA₃₂₉₋₃₃₉键合在 PLGA 上(见图 12),并进一步制备了纳米微球,可避免抗原的突释现象。类似地,Lamm 等^[42]通过多肽末端的伯氨基,将凝血因子纤维蛋白 Fibrin 键合到聚(甲基丙烯酸-2-羟乙酯)(PHEMA)上制备了聚合物止血剂,通过控制键接在 PHEMA 链上的多肽个数,可调控形成血栓的硬度和分解率。

抗体是目前生物医药领域必不可少的治疗工具之一,但受到成本高、稳定性差、化学改性难等因素影响,其应用十分有限。因此,Sacha 等^[43]在聚合物 PHEMA 骨架末端引入酰胺键,基于其中的氨基同时键入不同的功能团(含药物分子),制备了具有生物探针、结合位点及靶向抗原等多重功能的高分子化学

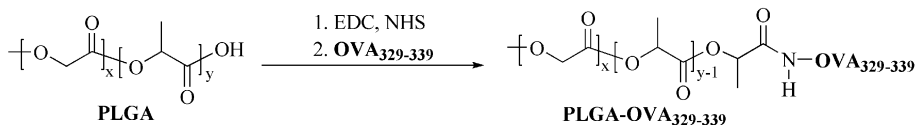


图 12 PLGA-OVA₃₂₉₋₃₃₉ 的制备路线^[41]

Figure 12 The preparation of PLGA-OVA₃₂₉₋₃₃₉^[41]

键载药物 iBodies。由于具有分子量高、性能稳定等特点,通过调控 iBodies 靶向抗原位点上不同的药物分子,如谷氨酸羧肽酶 II 抑制剂、HIV-I 蛋白酶抑制剂或天冬氨酸类蛋白酶抑制剂等,可得到廉价、稳定的抗体替代物,能广泛用于药物靶向输送等生物医药领域。

1.4 形成三唑环的化学键载

利用点击化学构建三唑环以制备高分子键合药物,也是人们研究的热点^[44, 45]。在制备过程中,需对药物、高分子载体进行化学改性,以满足构建三唑环的条件。例如, Sumer 等^[46]将小分子的抗肿瘤血管生成药康普瑞汀-A4(CA4)作为目标药物,经叠氮化改性后,与末端含有炔基的树枝状 PEG (Dendron-PEG)发生 Click 反应,制备了系列高分子键合药物(见图 13)。研究表明,树枝状高分子的代数直接影响药物键载量和形成胶束的大小;同时,PEG 链段使得键合药物的亲水性增强,树枝状结构中的聚酯单元具有一定的疏水性,这种亲水-疏水-亲水的高分子键合药物在溶液中形成花状胶束结构,且不同代数可调控高分子键合药物的临界胶束浓度。

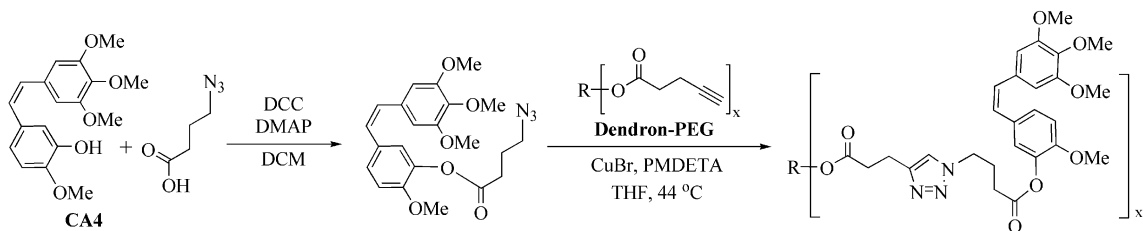


图 13 端炔超支化 PEG 化学键载 CA4 叠氮化衍生物的制备路线^[46]

Figure 13 The preparation of Dendron PEG conjugated CA4 azidation derivate^[46]

类似地, Moreadith 等^[47]以小分子药物罗替戈汀为模型药物,经叠氮化改性后,与末端含炔基的聚(2-噁唑啉)(POZ)发生 Click 反应,制备了 SER-214(见图 14)。由于 POZ 的存在, SER-214 对罗替戈汀具有良好的药物缓释性能。不仅如此, POZ 作为高分子载体具有一定的通用性,可用于其它抗癌药物的键载,靶向输送到癌细胞。

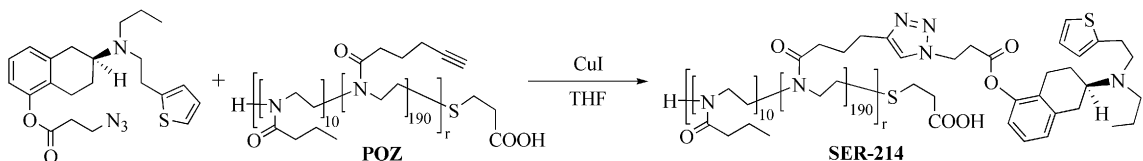


图 14 SER-214 的制备路线^[47]

Figure 14 The preparation of SER-214^[47]

与小分子药物的化学改性类似,多肽中的氨基酸残基也可在改性后用于构建三唑环^[48]。例如, Lauster 等^[49]合成了一种多肽 PeB,其可通过蛋白凝血素抑制流感病毒与宿主细胞的糖蛋白结合。该课题组进一步选用具有高生物相容性的树枝状聚甘油醇(PG)为高分子载体,在 PG 上引入叠氮基,分别与炔基多肽发生 Click 反应,制备了一种高分子键合药物(见图 15)。体外实验表明,通过调节 PG 的大小,可调控高分子药物中多肽的密度,减少病毒感染情况,提高抗病毒作用的效果^[50]。

近年来,氮杂环辛炔基参与的 Click 反应,由于具有无金属催化、反应安全、高效、定量等优点,因而倍

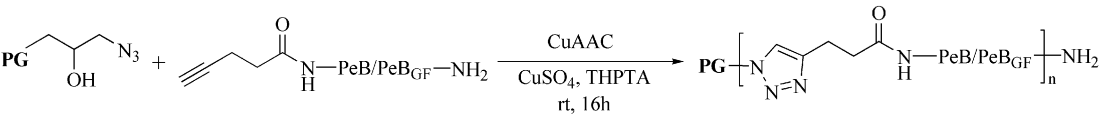


图 15 树枝状甘油醇键载炔基多肽的制备路线^[50]

Figure 15 The preparation of dendritic PG conjugated alkynyl peptide^[50]

受关注^[9, 51]。例如,Chilkoti 等首先在蛋白末端上引入叠氮基,然后在不同的 PEG 改性聚合物载体上引入氮杂环辛炔类反应单元,进而发生 Click 反应,实现了蛋白类药物的高分子原位键载(见图 16)^[52]。研究表明,这些水溶性好的高分子键合药物提高了该蛋白药物在血液中的循环半衰期,改善了其在体内的生物分布。

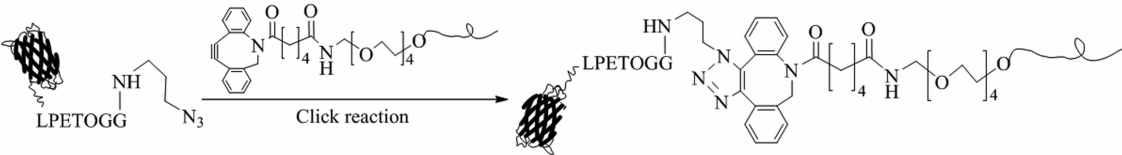


图 16 PEG 改性高分子键载炔基蛋白的制备路线^[52]

Figure 16 The preparation of modified PEG conjugated alkynyl peptide^[52]

类似地,Huang 等^[53]将 siRNA 键合在 2-硝基苯磺胺改性后的 PEG 上,制备 PEG-sul-siRNA(见图 17)。穿透细胞膜时,链段中的 2-硝基苯磺胺对氧化还原电位差具有响应性,使得该高分子键合药在细胞内对 siRNA 释放具有高选择性,而在细胞外进行转录表达时却抑制了对 siRNA 的释放,故 PEG-sul-siRNA 具有较高的细胞外稳定性。不仅如此,抗体蛋白人免疫球蛋白(IgG)也可以此类反应制备高分子键载药物,以提高 IgG 的键载量和定向传输能力,改善其传输性能^[54]。

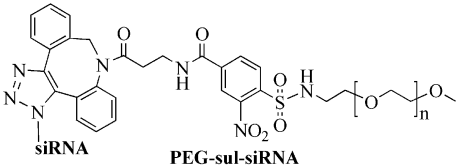


图 17 PEG-sul-siRNA 的结构^[53, 54]

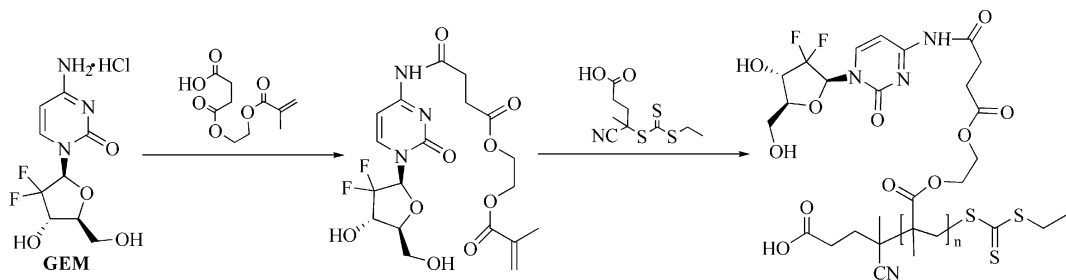
Figure 17 The chemical structure of PEG-sul-siRNA^[53, 54]

2 先键载后聚合型的高分子键载药物

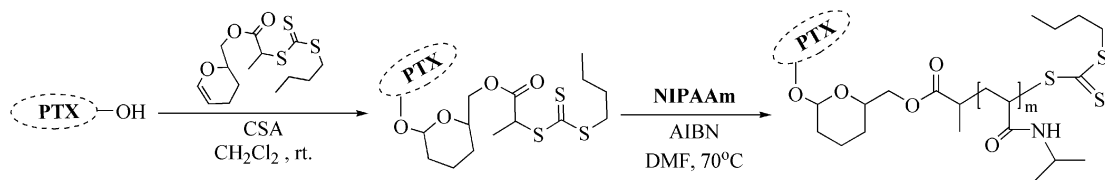
上述研究表明,药物直接键载在高分子链段上,能有效改善药物的传输能力和药物缓释性能等问题,但对于载药量的提高有限。因此,通过在单体、引发剂上键载小分子、多肽、蛋白质等不同类型的药物,制备药物型单体或引发剂,实现药物键载后,进一步聚合得到高分子键载药物,这一新方法近年来成为人们研究的热点。

吉西他滨(GEM)是一种脱氧半胱氨酸的核苷类似物,由于酶解存在半衰期缩短等问题,使其临床应用受限。为此,Joubert 等^[55]先制备了含有 GEM 的双烯单体,以三硫代碳酸酯衍生物引发,聚合制备了高分子化学键载药物(见图 18),单体转化率可达 90%,分散度小于 1.4,并可进一步形成纳米微球。结果表明,该纳米微球降解过程为酸性、酶促水解两步。

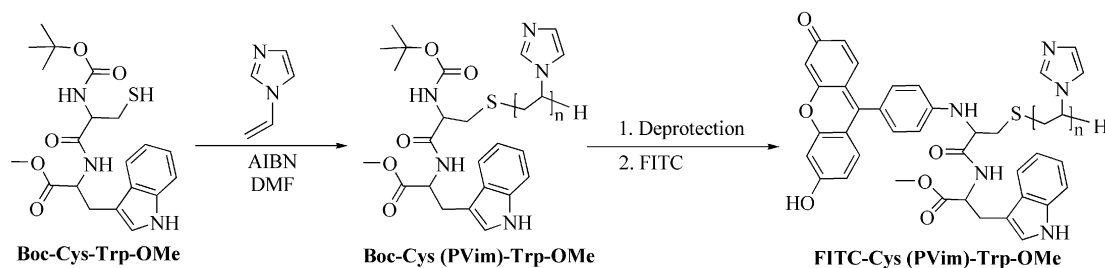
也可将三硫代碳酸酯类引发剂与所需键载的药物组合在一个分子中,制备含有药物单元的引发剂,进而制备高分子键载药物(见图 19)^[56]。除上述的 PTX 通过醚键构建引发剂方式外,常见的酯键^[57]、酰胺键^[58]也可以作为链接基团。研究表明,这些高分子键载 PTX 药物具有良好的生物活性,但药物缓释

图 18 含 GEM 双烯单体的制备及其聚合路线^[55]Figure 18 The synthesis and polymerization of diene macromonomer contained GMA^[55]

机理却明显不同。特别是以醚键制备的高分子键载药物, PTX 缓释性能优异, 细胞毒性小, 在避免突释效应等方面具有明显优势^[56~58]。

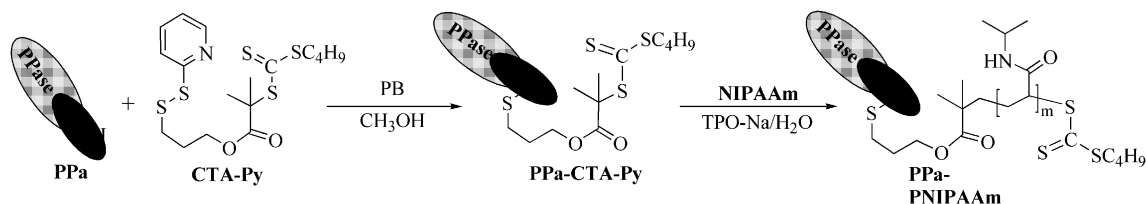
图 19 含 PTX 的大分子引发剂的制备及其引发 NIPAAm 的聚合路线^[56]Figure 19 The synthesis of macroinitiator contained PTX and its initiation of NIPAAm^[56]

除了制备三硫代碳酸酯类的药物型引发剂以外, 一些药物中的巯基也可直接作为引发剂引发活性自由基聚合。例如, Dule 等^[59]利用多肽中的巯基, 直接引发 1-乙烯基咪唑(Vim)聚合, 得到了多肽-高分子键合物 Boc-Cys(PVim)-Trp-OMe。进一步去保护后, 在多肽上引入荧光素异硫氰酸酯(FITC), 可得具有荧光示踪效应的 FITC-Cys(PVim)-Trp-OMe(见图 20), 此类药物可用于细胞成像等生物医学领域。类似功能的荧光示踪药物, 也可键合在双烯类单体上制备药物型单体, 与其它双烯单体共聚合后制备高分子键载药物^[60]。

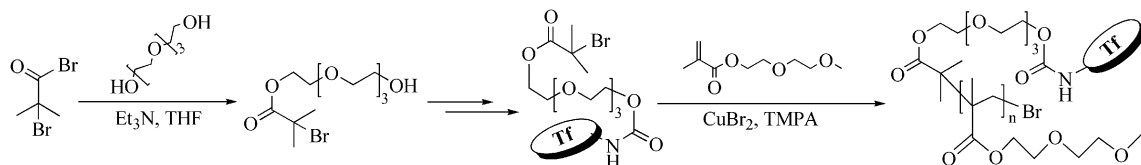
图 20 FITC-Cys(PVim)-Trp-OMe 的制备路线^[59]Figure 20 The preparation of FITC-Cys(PVim)-Trp-OMe^[59]

同样地, 对于蛋白类大分子药物, 也可通过先制备药物型单体^[61~63]或引发剂^[64, 65]的途径进行高分子键合。例如, 苏州大学陈红等^[27]将蛋白 PPa 与三硫代碳酸酯的衍生物 CTA-Py 键合, 制备了大分子引发剂 PPa-CTA-Py, 其进一步与 NIPAAm 发生聚合, 可得 PPa-PNIPAAm(见图 21)。由于温敏性的 NIPAAm 存在, 即使是高温条件下 PPa-PNIPAAm 也表现出优异的温敏性和较高的蛋白酶活性, 有望应用于各种工业、化学、生物和制药领域。

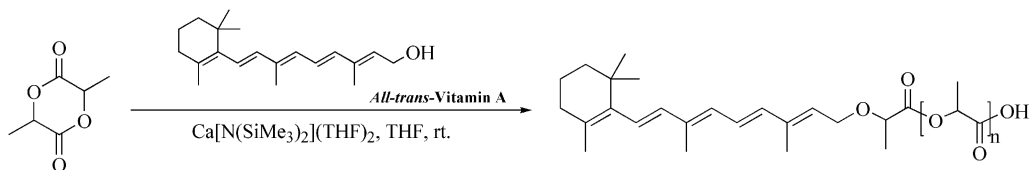
除含硫的大分子引发剂, 键合有异丁酰溴结构单元的蛋白类药物衍生物同样也可引发活性聚合。转铁蛋白(Tf)是一种稳定的血清蛋白。Makwana 等^[66]以四甘醇与 2-溴异丁酰溴制备含溴引发剂, 功能化后再引入 Tf, 得到药物型的大分子引发剂, 最后制备得到高分子化学键载药物(见图 22), 其既可作为癌

图 21 PPa-PNIPAAm 的制备路线^[27]Figure 21 The preparation of PPa-PNIPAAm^[27]

细胞的靶向试剂,也可用于细胞毒素类药物的载体。

图 22 含 Tf 的大分子引发剂的制备及其引发丙烯基酯聚合路线^[66]Figure 22 The synthesis of macroinitiator contained Tf and its initiation of isopropenyl ester^[66]

生物降解高分子,特别是聚乳酸类材料,具有生物相容性好、可体内降解、无需二次手术等优点,在生物医药等领域应用广泛^[67],特别是作为高分子键载药物的载体^[21, 38, 40, 41, 68]。但是,在先键载后聚合型的高分子键载药物中较为少见。最近,该方面有了新突破。Yildirim 等利用药物中的基团,使其直接参与丙交酯开环聚合的同时实现键载药物的目的(见图 23)^[69]。不足的是,前期丙交酯繁杂的提纯过程^[69, 70]限制了丙交酯开环法制备聚乳酸键载药物的发展。事实上,采用乳酸直接聚合,不仅方法简单、步骤少,而且所得聚乳酸类材料的分子量大小也能满足药物缓释载体的要求^[71~74]。因此,本课题组最近利用直接法中同步进行载体制备和药物键载的研究,效果良好^[75]。

图 23 维 A 引发丙交酯开环制备高分子化学键载药物^[69]Figure 23 Ring-opening preparation of polymer conjugate with lactide initiated by vitamin A^[69]

3 结束语

总之,随着高分子制备技术的不断发展,高分子化学键载药物的制备也越来越多样化。人们在追求更高的载药量、更好的药物缓释性能和生物活性等的同时,也开始专注制备方法的便捷性,但是针对小分子药物基于生物降解材料载体的简洁键载合成研究报道仍比较少。可以预见,先键载后聚合,甚至是集药物键载与载体制备于一体的一步法制备,以其便捷的制备流程和药物键载量等优势,将成为新的高分子化学键载药物制备的发展方向。

参考文献:

- [1] Li F, Mahato R I. Mol Pharmaceut, 2017, 14(5): 1321~1324.
- [2] Yang Y, Roy A, Zhao Y, Undzys E, Li S D. Bioconjugate Chem, 2017, 28(5): 1505~1518.
- [3] Qiao Z Y, Lin Y X, Lai W J, Hou C Y, Wang Y, Qiao S L, Zhang D, Fang Q J, Wang H. Adv Mater, 2016, 28(9): 1859~1867.

- [4] Khan A R, Magnusson J P, Watson S, Grabowska A M, Wilkinson R W, Alexander C, Pritchard D. *Polym Chem*, 2014, 5(18): 5320~5329.
- [5] Shamay Y, Shpirt L, Ashkenasy G, David A. *Pharm Res*, 2014, 31(3): 768~779.
- [6] Pelegri-ODay E M, Maynard H D. *Acc Chem Res*, 2016, 49(9): 1777~1785.
- [7] Denis I, El Bahhaj F, Collette F, Delatouche R, Gueugnon F, Pouliquen D, Pichavant L, Heroguez V, Gregoire M, Bertrand P, Blanquart C. *Eur J Med Chem*, 2015, 95: 369~376.
- [8] Zou J, Yu Y, Li Y, Ji W, Chen C K, Law W C, Prasad P N, Cheng C. *Biomater Sci*, 2015, 3(7): 1078~1084.
- [9] Bhattacharjee S, Liu W, Wang W H, Weitzhandler I, Li X, Qi Y, Liu J, Pang Y, Hunt D F, Chilkoti A. *ChemBioChem*, 2015, 16(17): 2451~2455.
- [10] Deng C, Wu J T, Cheng R, Meng F H, Klok H A, Zhong Z Y. *Prog Polym Sci*, 2014, 39(2): 330~364.
- [11] Isarov S A, Lee P W, Pokorski J K. *Biomacromolecules*, 2016, 17(2): 641~648.
- [12] Tsai F T, Wang Y, Darensbourg D J. *J Am Chem Soc*, 2016, 138(13): 4626~4633.
- [13] Karthik S, Jana A, Selvakumar M, Venkatesh Y, Paul A, Shah S S, Singh N D P. *J Mater Chem B*, 2017, 5(9): 1734~1741.
- [14] Hu J, Zhao W, Gao Y, Sun M, Wei Y, Deng H, Gao W. *Biomaterials*, 2015, 47: 13~19.
- [15] Zhang X, Yao S, Liu C, Jiang Y. *Biomaterials*, 2015, 39: 269~281.
- [16] Averick A, Dolai S, Punia A, Punia K, Guariglia S R, L'Amoreaux W, Hong K L, Raja K. *React Funct Polym*, 2016, 102: 47~52.
- [17] Lucius M, Falatach R, McGlone C, Makaroff K, Danielson A, Williams C, Nix J C, Konkolewicz D, Page R C, Berberich J A. *Biomacromolecules*, 2016, 17(3): 1123~1134.
- [18] Nguyen D, Oliver S, Adnan N N M, Herbert C, Boyer C. *RSC Adv*, 2016, 6(95): 92975~92980.
- [19] Sicilia G, Davis A L, Spain S G, Magnusson J P, Boase N R B, Thurecht K J, Alexander C. *Polym Chem*, 2016, 7(12): 2180~2191.
- [20] Zheng J, Jung S, Schmidt P W, Lodge T P, Reineke T M. *ACS Macro Lett*, 2017, 6(2): 145~149.
- [21] Xie J, Zhang X, Teng M, Yu B, Yang S, Lee R J, Teng L. *Int J Nanomed*, 2016, 11: 1677~1686.
- [22] Lu Y, Li C M, Wang Z, Ross C R, Chen J, Dalton J T, Li W, Miller D D. *J Med Chem*, 2009, 52(6): 1701~1711.
- [23] Li F, Lu Y, Li W, Miller D D, Mahato R I. *J Control Release*, 2010, 143(1): 151~158.
- [24] Yang R, Mondal G, Ness R A, Arnst K, Mundra V, Miller D D, Li W, Mahato R I. *J Control Release*, 2017, 249: 32~41.
- [25] Mishra G P, Nguyen D, Alani A W G. *Mol Pharmaceut*, 2013, 10(5): 2071~2078.
- [26] Rao D A, Mishra G, Doddapaneni B S, Kyryachenko S, Wierzbicki I H, Ngyuen D X, Shah V, Al Fatease A M, Alany R G, Alani A W G. *Chem Mater*, 2016, 28(17): 6068~6079.
- [27] Yang W, Zhu L, Cui Y, Wang H, Wang Y, Yuan L, Chen H. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2016, 8(25): 15967~15974.
- [28] Wang L H, Wu T, Wu D C, You Y Z. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2016, 8(30): 19238~19244.
- [29] Manokruang K, Lee D S. *Macromol Biosci*, 2013, 13(9): 1195~1203.
- [30] Rapeekan J, Songtipya P, Lee D S, Manokruang K. *Colloid Surf B Biointerfaces*, 2016, 146: 558~566.
- [31] Chen D, Hou W, Wu D, Wu Y, Cheng G, Zhao H. *ACS Macro Lett*, 2016, 5(11): 1222~1226.
- [32] Han G, Wang J T, Ji X, Liu L, Zhao H. *Bioconjugate Chem*, 2017, 28(2): 636~641.
- [33] Gok O, Erturk P, Sumer Bolu B, Gevrek T N, Sanyal R, Sanyal A. *Biomacromolecules*, 2017, 18(8): 2463~2477.
- [34] Mi P, Yanagie H, Dewi N, Yen H C, Liu X, Suzuki M, Sakurai Y, Ono K, Takahashi H, Cabral H, Kataoka K, Nishiyama N. *J Control Release*, 2017, 254: 1~9.
- [35] Tu L, Wang M, Zhao W Y, Zhang Z Z, Tang D F, Zhang Y Q, Cao H, Zhang Z G. *Mater Sci Eng C*, 2017, 72: 177~184.
- [36] Ulrich S, Hemmer J R, Page Z A, Dolinski N D, Rifaie-Graham O, Bruns N, Hawker C J, Boesel L F, Read de Alaniz J. *ACS Macro Lett*, 2017, 6: 738~742.
- [37] Zhang Y, Guo Q, An S, Lu Y, Li J, He X, Liu L, Zhang Y, Sun T, Jiang C. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2017, 9(14): 12227~12240.
- [38] Oledzka E, Pachowska D, Orlowska K, Sobczak M, Kolmas J, Drobniwska A, Figat R. *Molecules*, 2017, 22(7): E1063.
- [39] Pawar S, Mahajan K, Vavia P. *AAPS PharmSciTech*, 2017, 18: 3021~3033.
- [40] Davaa E, Lee J, Jenjob R, Yang S-G. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2017, 9(1): 71~79.
- [41] Pearson R M, Hughes K R, Wang L Z, North M G, Casey L M, Getts D R, Miller S D, Shea L D. *Mol Ther*, 2017, 25(7): 1655~1664.
- [42] Lamm R J, Lim E B, Weigandt K M, Pozzo L D, White N J, Pun S H. *Biomaterials*, 2017, 132: 96~104.

- [43] Sacha P, Knedlik T, Schimer J, Tykvart J, Parolek J, Navratil V, Dvorakova P, Sedlak F, Ulbrich K, Strohalm J, Majer P, Subr V, Konvalinka J. *Angew Chem Int Ed*, 2016, 55(7): 2356~2360.
- [44] Sumer Bolu B, Manavoglu Gecici E, Sanyal R. *Mol Pharmaceut*, 2016, 13(5): 1482~1490.
- [45] Alalwiat A, Tang W, Gerislioglu S, Becker M L, Wesdemiotis C. *Anal Chem*, 2017, 89(2): 1170~1177.
- [46] Moreadith R W, Viegas T X, Bentley M D, Harris J M, Fang Z, Yoon K, Dizman B, Weimer R, Rae B P, Li X, Rader C, Standaert D, Olanow W. *Eur Polym J*, 2017, 88: 524~552.
- [47] Borchmann D E, Tarallo R, Avendano S, Falanga A, Carberry T P, Gadiro S, Weck M. *Macromolecules*, 2015, 48(4): 942~949.
- [48] Deike S, Binder W H. *Macromolecules*, 2017, 50(7): 2637~2644.
- [49] Lauster D, Pawolski D, Storm J, Ludwig K, Volkmer R, Memczak H, Herrmann A, Bhatia S. *Beilstein J Org Chem*, 2015, 11: 589~595.
- [50] Lauster D, Glanz M, Bardua M, Ludwig K, Hellmund M, Hoffmann U, Hamann A, Boettcher C, Haag R, Hackenberger C P R, Herrmann A. *Angew Chem Int Ed*, 2017, 56(21): 5931~5936.
- [51] Ozer I, Chilkoti A. *Bioconjugate Chem*, 2017, 28(3): 713~723.
- [52] Pang Y, Liu J, Qi Y, Li X, Chilkoti A. *Angew Chem Int Ed*, 2016, 55(35): 10296~10300.
- [53] Huang C H, Takemoto H, Nomoto T, Tomoda K, Matsui M, Nishiyama N. *ChemMedChem*, 2017, 12(1): 19~22.
- [54] Dong X H, Obermeyer A C, Olsen B D. *Angew Chem Int Ed*, 2017, 56(5): 1273~1277.
- [55] Joubert F, Martin L, Perrier S, Pasparakis G. *ACS Macro Lett*, 2017, 6(5): 535~540.
- [56] Louage B, van Steenbergen M J, Nuhn L, Risseuw M D P, Karalic I, Winne J, Van Calenbergh S, Hennink W E, De Geest B G. *ACS Macro Lett*, 2017, 6(3): 272~276.
- [57] Vanparijs N, De Coen R, Laplace D, Louage B, Maji S, Lybaert L, Hoogenboom R, De Geest B G. *Chem Commun*, 2015, 51(73): 13972~13975.
- [58] Louage B, Nuhn L, Risseuw M D, Vanparijs N, De Coen R, Karalic I, Van Calenbergh S, De Geest B G. *Angew Chem Int Ed*, 2016, 55(39): 11791~11796.
- [59] Dule M, Biswas M, Biswas Y, Mandal K, Jana N R, Mandal T K. *Polymer*, 2017, 112: 125~135.
- [60] Pola R, Heinrich A K, Mueller T, Kostka L, Maeder K, Pechar M, Etrych T. *Macromol Biosci*, 2016, 16(11): 1577~1582.
- [61] Wakabayashi R, Yahiro K, Hayashi K, Goto M, Kamiya N. *Biomacromolecules*, 2017, 18(2): 422~430.
- [62] Charan H, Kinzel J, Anand D, Zhu L, Bocola M, Glebe U, Garakani T M, Schwaneberg U, Boker A. *Biomaterials*, 2016, 107: 115~123.
- [63] Charan H, Glebe U, Anand D, Kinzel J, Zhu L, Bocola M, Garakani T M, Schwaneberg U, Boeker A. *Soft Matter*, 2017, 13(15): 2866~2875.
- [64] Cummings C S, Campbell A S, Baker S L, Carmali S, Murata H, Russell A J. *Biomacromolecules*, 2017, 18(2): 576~586.
- [65] Cummings C S, Fein K, Murata H, Ball R L, Russell A J, Whitehead K A. *J Control Release*, 2017, 255: 270~278.
- [66] Makwana H, Mastrotto F, Magnusson J P, Sleep D, Hay J, Nicholls K J, Allen S, Alexander C. *Biomacromolecules*, 2017, 18(5): 1532~1543.
- [67] Qian W H, Song T, Ye, Xu P, Lu G-L, Huang X Y. *Polym Chem*, 2017, 8: 4098~4107.
- [68] Tyler B, Gullotti D, Mangraviti A, Utsuki T, Brem H. *Adv Drug Deliver Rev*, 2016, 107: 163~175.
- [68] Yildirim I, Yildirim T, Kalden D, Festag G, Fritz N, Weber C, Schubert S, Westerhausen M, Schubert U S. *Polym Chem*, 2017, 8: 4378~4387.
- [69] Rasal R M, Janorkar A V, Hirt D E. *Prog Polym Sci*, 2010, 35(3): 338~356.
- [70] Castro-Aguirre E, Iniguez-Franco F, Samsudin H, Fang X, Auras R. *Adv Drug Deliver Rev*, 2016, 107: 333~366.
- [71] Luo S H, Wang Z Y, Mao C X, Huo J P. *J Polym Res*, 2011, 18(6): 2093~2102.
- [72] Mao C X, Luo S H, Wang Q F, Xiong J F, Wang Z Y. *Des Monom Polym*, 2012, 15(6): 575~586.
- [73] Luo S H, Wang Q F, Xiong J F, Wang Z Y. *J Polym Res*, 2012, 19(9): 9962~9971.
- [74] Mo G Z, Wu Y C, Hao Z F, Luo Q F, Liang X Y, Guan L T, Wang Z Y. *Des Monom Polym*, 2015, 18, 536~544.
- [75] Luo S H, Wu Y C, Cao L, Wang Q F, Chen S X, Hao Z F, Jing L, Wang Z Y. *Polym Chem*, 2017, 8, 7009~7016.

The Progress on the Preparation and Application of Polymer Conjugated Drugs

JING Le¹, LUO Shi-he^{1,2*}, QUAN Li-jiao¹, GUO Dan-man¹, WU Hao¹, WU Jing-rou¹,
WANG Qun-fang¹, WANG Zhao-yang^{1,2*}

(1. School of Chemistry and Environment, South China Normal University, Guangzhou 510006, China;

2. Key Lab of Functional Molecular Engineering of Guangdong Province (South China University of Technology), Guangzhou 510640, China)

Abstract: In recent years, polymer conjugated drugs have attracted much attention due to their good stability, excellent sustained release and specific drug targeting. Generally, they can be prepared by two methods: first monomer polymerization then drug conjugating, and first making drug conjugated into monomers then polymerization. Based on this classification, the recent research progress of polymer conjugated drugs is reviewed. The biodegradable polymers as the carrier of polymer conjugated drugs have good biodegradability *in vivo* and can avoid a second major surgical procedure. The post-polymerization method of drug conjugated monomers is convenient for its simple procedure with high drug-loading. These advantages make them be two important developing directions in the research area of polymer conjugated drugs. Especially, assembling carrier preparation and drug loading into one-step process to prepare biodegradable polymer conjugated drugs is very noteworthy.

Key words: Polymer conjugated drugs; Carrier preparation; Chemical bonding groups; Biodegradable polymers