

聚合物纳米粒子用于给药载体

查刘生¹, 高海峰¹, 杨武利¹, 蒋新国², 府寿宽^{1*}

(1 复旦大学高分子科学系, 教育部聚合物分子工程重点实验室,
上海 200433; 2 复旦大学药学院, 上海 200032)

摘要: 聚合物纳米粒子用于给药载体具有广阔的前景。本文按聚合物纳米粒子的主要制备方法(单体聚合法、聚合物后分散法和两亲性聚合物自组装法等)综述了它近十年来在药物靶向输送上的应用研究进展。

关键词: 聚合物纳米粒子; 给药载体; 靶向输送

前言

2000 年 7 月美国国家科学技术委员会向当时的克林顿总统提交的一份纳米科技发展报告中^[1], 预测了纳米技术对未来医药工业的影响, 估计未来 10 年全世界约有 1900 亿美元(整个药物市场的 50%) 的药品将在生产方式和给药方式上运用到纳米技术。纳米化有可能使过去已有的一些难溶有机化合物用作药物, 这将使得目前用于医药的合成化学物质数量至少翻一番。用纳米粒子作为药物载体可实现靶向输送、缓释给药的目的, 这是由于小粒子可以进入很多大粒子难以进入的人体器官组织, 如小于 50nm 的粒子就能穿过肝脏内皮或通过淋巴传送到脾和骨髓, 也可能到达肿瘤组织^[2,3]。另外纳米粒子能越过许多生物屏障到达病灶部位, 如透过血脑屏障(BBB)把药物送到脑部, 通过口服给药可使药物在淋巴结中富集等。具有生物活性的大分子药物(如多肽、蛋白类药物)很难越过生物屏障, 用纳米粒子作为载体可克服这一困难, 并提高其在体内输送过程中的稳定性。用纳米粒子实现基因非病毒转染, 是输送基因药物的有效途径^[4]。

迄今为止, 用于药物输送的纳米粒子材料主要是聚合物, 这是由于聚合物具有以下优点: (1) 聚合物分子量大, 作为载体能使药物在病灶部位停留较长时间; (2) 药物在聚合物纳米粒子内能通过扩散或聚合物自身的降解达到缓释或可控释放的目的; (3) 可以把一些具有靶向作用或控制药物释放的功能性组分通过化学键合的方式结合到聚合物粒子表面; (4) 如果选用可生物降解聚合物材料, 能避免药物释放后载体材料在人体器官组织内积聚, 产生毒副作用。目前文献报道用于药物载体的聚合物纳米粒子大小通常在 1~1000nm 之间, 形态结构主要有微球和微囊两种。药物既可以通过物理包埋也可以通过化学键合的方式结合到聚合物纳米粒子中。载有药物的聚合物纳米粒子通常以胶体分散体的形式通过口服、经皮、皮下及肌肉注射、动脉注射、静脉点滴和体腔黏膜吸附等给药方式进入人体。制备聚合物纳米粒子的方法主要有以下几种: (1) 单体聚合形成聚合物纳米粒子; (2) 聚合物后分散形成纳米粒子; (3) 结构规整的两亲性聚合物在水介质中自组装形成纳米粒子。本文下面按聚合物纳米粒子的制备方法及其用于药物输送的研究情况分别进行介绍。

作者简介: 查刘生(1964—), 安徽太湖人, 1990 年获中国科技大学理学硕士学位, 1990~1999 年在安徽大学高分子材料研究所工作, 发表论文 30 余篇。现在复旦大学高分子科学系攻读博士学位;

* 通讯联系人。

1 单体聚合制备的聚合物纳米粒子

聚合物纳米粒子可以通过单体聚合的方法直接制得。到目前为止,用这种方法合成聚合物纳米粒子的单体主要有丙烯酰胺、丙烯酸酯和氰基丙烯酸烷基酯类^[2],前两种合成的聚合物没有可生物降解性,因此用于药物载体不具有明显优势,而聚氰基丙烯酸烷基酯(PACA)在人体内极易生物降解,且对许多组织具有生物相容性^[9],故PACA作为药物载体材料近10年来一直受到国内外医药界的广泛关注。目前制备聚氰基丙烯酸烷基酯纳米粒子采用的是阴离子引发的乳液聚合方法^[9],通常以 OH^- 为引发剂,反应一般在酸性水介质中进行,常用的乳化剂有葡聚糖、乙二醇与丙二醇的嵌段共聚物和聚山梨酸酯等,具体制备过程见图1。影响PACA分子量和最终粒子大小的主要因素有聚合反应介质的酸碱性、乳化剂种类与用量等^[7]。当反应介质pH值偏高时, OH^- 浓度大,反应速度快,形成的PACA分子量低,以此作为给药载体材料进入人体后,降解速度太快,不利于药物缓释。因此聚合反应介质的pH值通常控制在1.0~3.5范围内。乳化剂的影响与常规乳液聚合相似。

PACA纳米粒子载药的方式有两种:一是药物与单体一起加入,药物在聚合反应过程中被包埋在粒子内;二是聚合反应完成后,药物通过吸附进入粒子内部。很显然前一种方式载药量大。PACA烷基酯链长对亲脂性药物的吸附量有很大影响,烷基酯链越长,PACA粒子憎水性越强,吸附的药物量越多。PACA在人体内的降解速度也与烷基酯链长有关^[3],包括甲、乙、丁、异丁和己酯都曾使用过,以丁酯降解速度最慢,体内耐受性最好。经用 ^{14}C -聚氰基丙烯酸烷基酯试验表明,降解产物为水溶性的聚氰基丙烯酸,它不储存于组织内,而从尿中排泄掉。

自Couvreur等人^[9]70年代末首次报道聚氰基丙烯酸烷基酯纳米粒子的合成以来,有关它用于药物载体的研究一直方兴未艾。最近有人^[8]报道用Tween-80作乳化剂合成聚氰基丙烯酸丁酯纳米粒子,用于脑部靶向给药,可以透过人体血脑屏障,进入大脑中枢神经系统,对治疗老年性痴呆、脑肿瘤等脑部疾病有明显效果^[9,10]。聚合物纳米粒子透过BBB存在以下几种可能的机理:(1)聚合物纳米粒子能使大脑内皮细胞连接处的缝隙张开,以便游离的药物或载有药物的纳米粒子透过,进入大脑内部;(2)聚合物纳米粒子具有表面活性剂效应能增溶脑内皮细胞膜,使药物透过;(3)聚合物纳米粒子被脑内皮细胞吞噬后释放药物。研究结果表明,第一种机理存在的可能性最大^[11]。

2 聚合物后分散形成的纳米粒子

脂肪族聚酯类聚合物,如聚乳酸(PLA)、聚乙交酯(PLG)、聚乙交酯丙交酯共聚物(PLGA)、聚己内酯(PCL)等,还有一些天然高分子,如白蛋白、壳聚糖、海藻酸盐等,它们具有良好的可生物降解

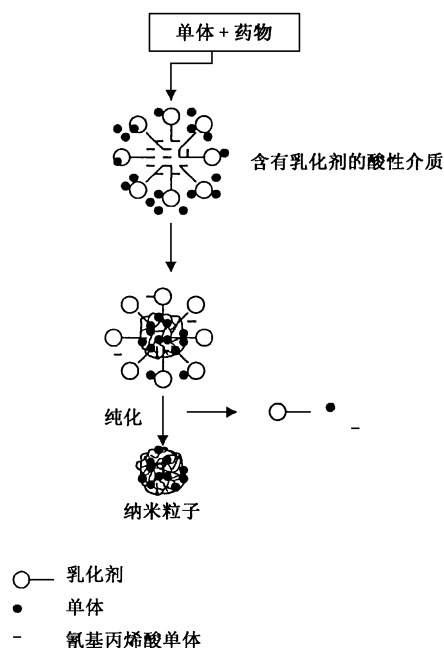


图1 聚氰基丙烯酸烷基酯纳米粒子的制备过程

性, 现已被广泛用于给药载体。要把这些聚合物制成纳米粒子, 通常采用后分散法。目前文献报道的具体方法很多, 归纳起来主要有以下三种。

2.1 溶剂蒸发法(solvent evaporation method)^[12, 13]

聚合物和药物一起溶于二氯甲烷、氯仿或醋酸乙酯等有机溶剂中, 再加入到含有乳化剂的水体系中进行乳化, 形成 O/W 型乳液, 然后通过加温、减压或连续搅拌等方式把有机溶剂蒸发除去, 最后形成聚合物纳米粒子的水分散体系。Crotts 等人^[14] 用该方法制备了 PLGA 空心微球, 其形态结构与溶剂蒸发速度有关, 并最终影响到药物的释放行为。

2.2 自发乳化/溶剂扩散法(spontaneous emulsion/solvent diffusion method)^[15, 16]

用亲水性有机溶剂(如丙酮、甲醇等)和疏水性有机溶剂(如二氯甲烷、氯仿等)形成的混合溶剂溶解聚合物和药物作为油相, 分散在水中, 由于亲水性有机溶剂会自动从油相扩散到水相, 两相之间的界面会产生湍流, 从而形成纳米粒子。随着亲水溶剂用量的增加, 粒子减小。Fishbein 等人^[17] 最近用这种方法制备了载有酪氨酸磷酸化抑制剂的 PLA 纳米粒子, 药物/聚合物之比对纳米粒子大小和释药速度都有影响。具有生物活性的蛋白类药物也可用这种方法包埋在聚合物纳米粒子中, Kamashima 等人^[18] 用 PLGA 作为胰岛素的载体材料, 用自发乳化/溶剂扩散法制成纳米粒子, 通过肺部给药。动物试验证明, 与直接用胰岛素水溶液给药相比, 聚合物纳米粒子给药具有明显的降血糖效果, 且持续时间长。

2.3 超临界流体法(supercritical fluid method)^[19, 20]

前面两种方法均用到对人体有害的有机溶剂, 为了减少或避免使用有机溶剂, 近来发展用超临界流体溶解聚合物和药物, 目前这方面研究非常活跃。然而大多数聚合物在超临界流体中的溶解度很小或根本就不溶解, 使这一方法的应用受到很大限制。后来 Maousson 等人^[21] 发明了超临界反溶剂法(supercritical anti-solvent), 简单的制备过程见图 2。聚合物溶解在有机溶剂中, 用泵加压经过喷嘴雾化, 在沉淀釜中与超临界 CO₂ 混合, 有机溶剂很快扩散到超临界流体中, 聚合物从混合溶剂中沉淀出来形成纳米粒子。

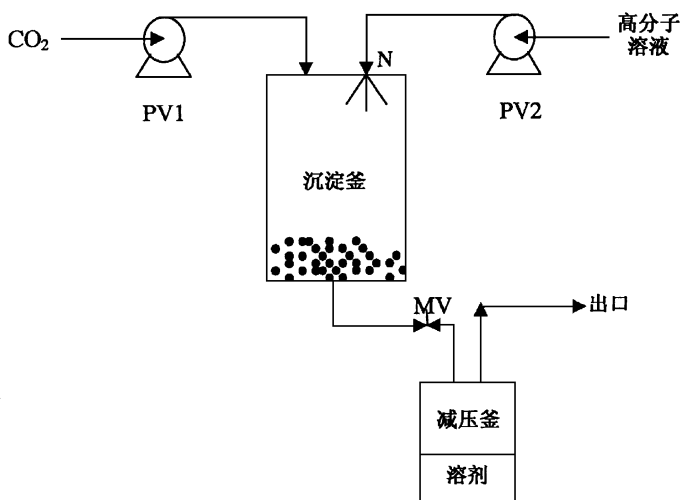


图 2 超临界反溶剂法制备聚合物纳米粒子

3 两亲性嵌段共聚物胶束化形成的纳米粒子

两亲性嵌段共聚物在水溶液中胶束化形成的胶束大小在纳米尺寸范围内, 作者把它视作聚合物纳米粒子^[22, 23]。这些纳米粒子大小分布很窄, 具有核壳结构, 如图 3 所示。憎水链段之间由于憎水相互作用而聚集形成粒子的内核, 外壳则由亲水链段形成刷状结构, 这些亲水链段通常具有生物相容性并对粒子分散在水中起立体稳定作用, 在亲水链段末端还可引入具有靶向功能的组分。当嵌段共聚物胶束化形成的纳米粒子用于给药载体时, 其特点是内核载药量大, 在人体内分布主要由

粒子大小和粒子表面性质决定,与内核包裹的药物无关^[24,25]。与小分子表面活性剂相比,聚合物的临界胶束浓度(CMC)很低,在水溶液中离解速度慢,因此药物可在载体内停留较长时间,保证有足够量的药物到达人体病灶部位^[26]。

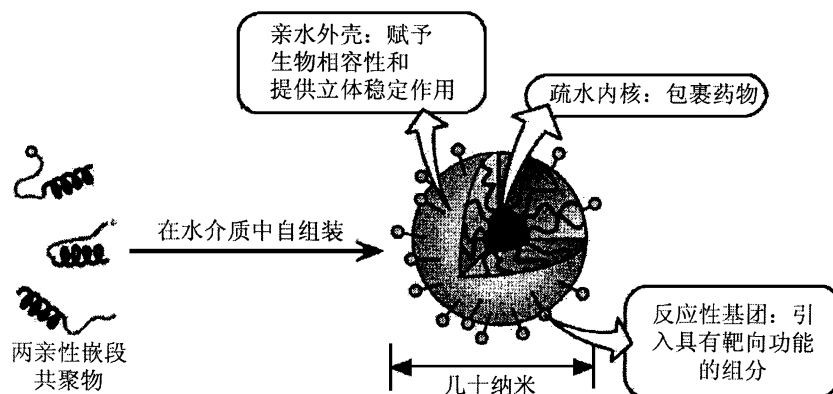


图3 两亲性嵌段共聚物自组装形成纳米粒子

Kataoka 等人^[27,28] 为了把抗癌药物阿霉素用聚合物纳米粒子作为载体输送到肿瘤细胞,他们首先合成出聚乙二醇(PEG)与聚天冬氨酸(PA_{sp})的嵌段共聚物(PEG-PA_{sp}),然后利用 PA_{sp} 链段上的羧基与阿霉素(DOX)分子上的伯氨基发生缩合反应,就可以通过化学结合的方式把 DOX 连接到 PA_{sp} 链段的侧链上(见图4)。PEO 链段具有良好的亲水性,PA_{sp} 链段也有一定的亲水性,因此 PEO-PA_{sp} 嵌段共聚物在水中难以形成稳定的聚合物胶束。但是当其中 PA_{sp} 链段上 50% 的羧基与 DOX 发生反应后,PA_{sp}(DOX) 链段具有足够的疏水性,从而使 PEG-PA_{sp}(DOX) 嵌段共聚物在水中能形成稳定的胶束。DOX 之间的 $\pi\pi$ 相互作用增加了胶束内核的凝聚力,另外还可以把体系中游离的 DOX 通过物理结合的方式包埋在胶束内,减少 DOX 对人体正常器官组织的毒副作用。PEG-PA_{sp}(DOX) 粒子外壳为向水中伸展的 PEG 链段,一方面为粒子分散在水中提供立体稳定性,另一方面可避免粒子被人们网状内皮系统(RES)吞噬,保证载有 DOX 的聚合物纳米粒子能充分到达肿瘤部位,释放 DOX 杀死癌细胞^[29]。目前这一给药体系还处在动物试验阶段,不久将进入一期临床试验阶段^[30]。

为获得具有靶向功能的聚合物纳米粒子,在合成两亲性嵌段共聚物时常在亲水链段端基引入可反应性基团,如缩醛基。典型的例子见图5^[32,33],反应最终形成的 α -缩醛基聚乙二醇-聚乳酸嵌段

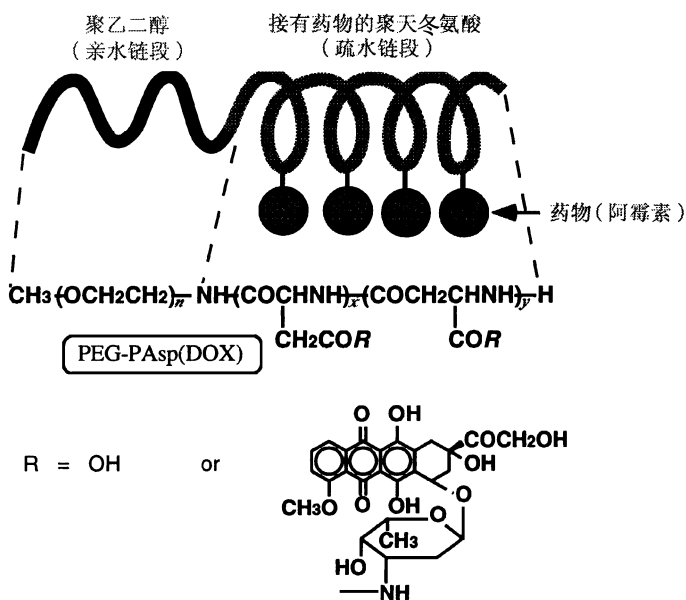


图4 接有阿霉素的聚乙二醇-聚天冬氨酸嵌段共聚物的结构

为获得具有靶向功能的聚合物纳米粒子,在合成两亲性嵌段共聚物时常在亲水链段端基引入可反应性基团,如缩醛基。典型的例子见图5^[32,33],反应最终形成的 α -缩醛基聚乙二醇-聚乳酸嵌段

共聚物(α -acetal-PEG-PLA copolymer)具有两亲性质,在适当条件下于水介质中能形成聚合物胶束粒子,缩醛基处于粒子表面。用HCl调节水分散液pH值为2,缩醛基转化为具有反应性的醛基,转化率能达到90%以上。由于PLA链段处于粒子内核,因此外部酸性条件不会对它造成降解。用酪氨酰谷氨酸作为肽基配体模型物,与聚合物胶束粒子表面的醛基反应,结果最多有53%的PEG链端基连接上了肽基配体^[34]。用类似的方法还可以把糖基固定在聚合物粒子表面,作为具有特异性识别功能的组分^[35]。

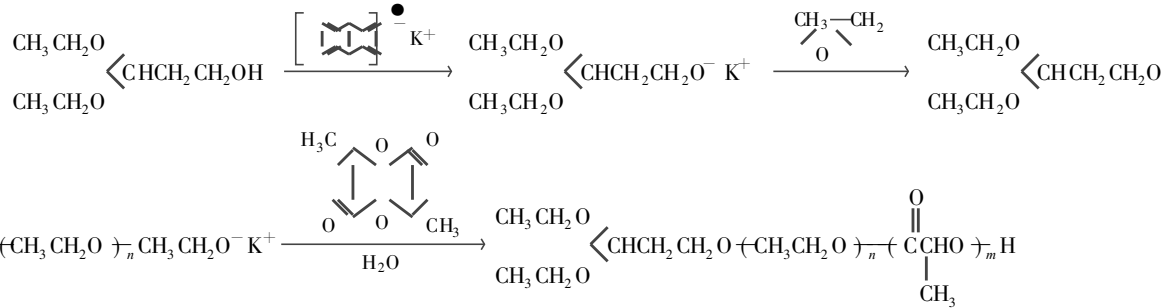


图 5 聚乙二醇-聚乳酸嵌段共聚物端基功能化

4 接枝共聚物胶束化形成的纳米粒子

如果接枝共聚物是由疏水的骨架链和亲水的支链构成,该接枝共聚物分散在水中就会自组装形成具有核壳结构的纳米粒子^[36],如图6所示,粒子内核由疏水骨架链组成,而外壳则是亲水的支链。合成这种结构的接枝共聚物通常采用大单体路线^[37],可对接枝共聚物的构型、支链的长短与数量、接枝点进行有效控制,典型的例子见图7^[38~40]。改变其中的 R_1 和 R_2 的结构,就能得到表面具有不同功能亲水链的聚合物纳米粒子。带 $-\text{COOH}$ ^[41]、 $-\text{NH}_2$ ^[42]基团亲水链形成的粒子表面具有pH敏感性,而以N-异丙基丙烯酰胺为单体聚合形成的亲水链具有温敏性^[43,44]。粒子大小与大单体分子量以及用量有关。不管用何种类型的大单体,随着亲水支链长度的增加,聚合物纳米粒子逐渐减小^[43]。

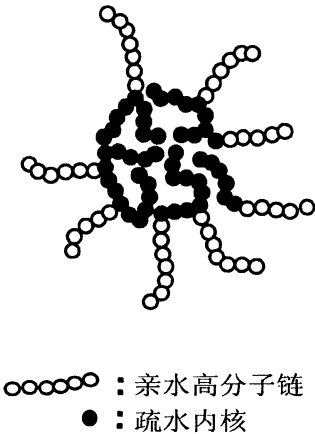


图 6 两亲性接枝共聚物
自组装形成的纳米粒子

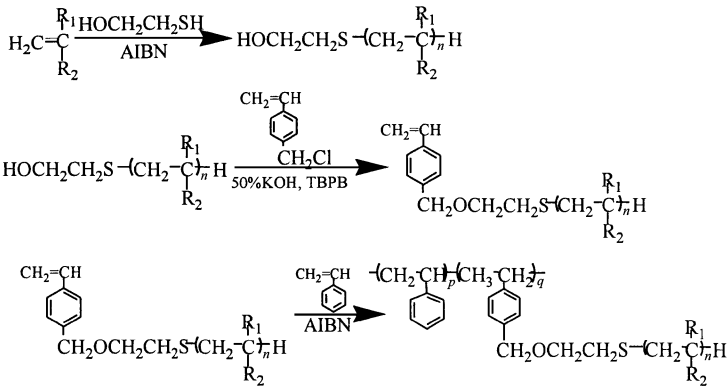


图 7 大单体法合成两亲性接枝共聚物

一般来说,像多肽、蛋白类亲水性较强的生物大分子药物很难通过口服而被胃肠道吸收,一方面是由于生物大分子药物易被胃肠道中的酶分解,稳定性差,另一方面是由于肠道表面粘膜是亲脂性的,水溶性好和极性高的药物很难透过^[45]。如果采用上述接枝共聚物形成的纳米粒子作为给药载体,由于粒子表面存在大量离子基团或亲水基团,亲水性药物通过静电相互作用或氢键作用结合在粒子表面,载有药物的粒子可以吸附在肠道黏膜上,释放药物进入上皮细胞,并最终到达毛细血管,见图8。Sakuma 等人^[46]研究了降钙素(sCT)肽类药物在具有不同亲水表面性质的聚合物纳米粒子上的吸附情况。当粒子表面亲水链段为聚甲基丙烯酸(PMAA)时,吸附效率最高,这是由于sCT上阳离子基团与PMAA中 $-\text{COO}^-$ 有较强的静电相互作用。另外sCT在PolyNIPAM形成的非离子亲水表面,甚至在带正电荷的聚乙烯胺(PVAm)表面也存在一定量的吸附,说明sCT与亲水链之间还存在氢键之类的相互作用。通过动物试验证明,与口服sCT溶液相比,用接枝共聚物形成的纳米粒子输送的sCT被有效吸收,血液中钙的浓度明显降低。

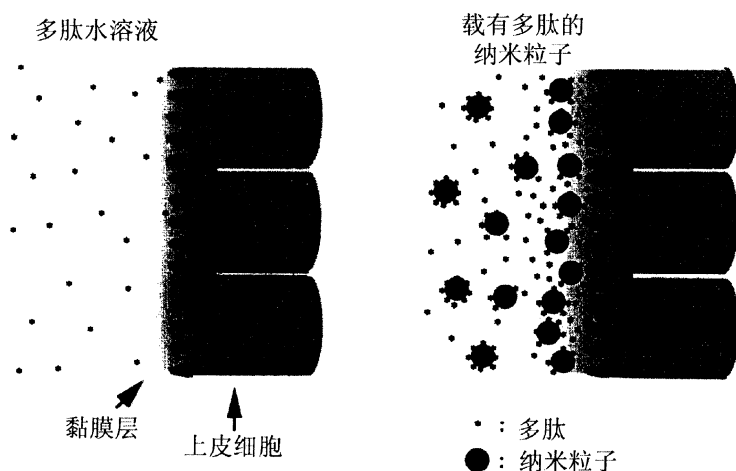


图8 包裹在聚合物纳米粒子内的降血钙素被肠道黏膜吸收的机理

5 聚电解质复合形成的纳米粒子

众所周知,荷电相反的两种聚电解质在水溶液中由于库仑力作用,形成不溶于水的复合物(complex)。如果采用带相反电荷由聚离子链段与非离子亲水链段构成的两种A-B型嵌段共聚物在水溶液中进行复合,就会自组装形成单分散性非常好且具有核壳结构的纳米粒子,粒子内部由聚电解质复合物组成,外壳为非离子亲水链段^[47]。粒子大小由聚离子链段长短决定,这一点可从热力学角度进行解释。如图9所示,为降低界面自由能,开始形成的初级复合粒子之间发生聚并。随着聚集数目增加,粒子内核变大,为避免外壳亲水链段与疏水内核相混合,内核中的复合链段如果不够长就必然要采取伸直链构象。因此随着复合链段聚集数增加,内核构象熵减少最终与粒子界面能减少达到平衡,粒子大小趋于恒定。有趣的是,荷电相反的两种嵌段共聚物混合后,只有严格配对亦即电荷数目完全相同的聚离子链段之间才产生复合物形成粒子内核,不能匹配的嵌段共聚物仍游离在水中^[48]。然而如果把其中一种嵌段共聚物换成带相同电荷的聚电解质,再与另一种嵌段共聚物进行复合,可形成纳米粒子,对聚电解质和嵌段共聚物中聚离子链段的长短没有任何要求^[49,50]。正是利用这一点,最近有许多研究工作设计合成各种含聚离子链段的嵌段共聚物与生物

活性大分子(如蛋白质,核酸等)复合,形成聚合物纳米粒子,作为蛋白药物或基因药物的载体^[51,53]。

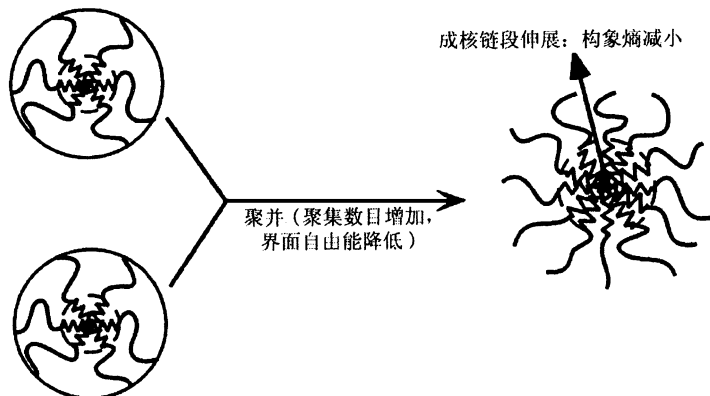


图9 聚电解质嵌段共聚物复合形成纳米粒子

溶菌酶是主要由赖氨酸和精氨酸组成的蛋白质,等电点为 11,在很宽的 pH 范围内都带正电荷。用 PEG-PA_{sp} 嵌段共聚物与其复合,形成单分散性良好的纳米粒子,既可作为给药体系,也可用于纳米反应器^[53]。用阳离子聚电解质链段与聚乙二醇(PEG)链段构成的嵌段共聚物与 DNA 复合形成的纳米粒子是基因药物的理想给药体系,目前这方面研究报道较多。Katayose 等人^[54]用 PEG-PLys(聚赖氨酸)嵌段共聚物与 DNA 在 pH 为 7.4 的缓冲液中复合形成纳米粒子,随着 PEG-PLys 中 Lys 单元与 DNA 中磷酸酯之比 r ($r = [\text{Lys}] / [\text{Phosphate}]$) 的增加,粒子逐渐减小。当 $r > 2$ 时,粒子大小约为 80nm,并开始趋于恒定。电解质复合物存在的最大问题是稳定性比较差,尤其是在小分子电解质存在的情况下,聚电解质之间的静电相互作用受到屏蔽,复合物易发生解离。为提高聚电解质复合物纳米粒子的稳定性,可对粒子的内核或外壳实行交联,然而稳定的交联结构往往又阻碍了粒子到达病变部位后释放药物。为解决这一对矛盾,Kataoka 研究小组^[55]采用可逆的二硫桥键使 PEG-PLys 嵌段共聚物与寡链 DNA 复合形成的粒子内核实现交联,粒子在高盐浓度下仍处于稳定状态。但遇到还原剂时,二硫桥键被还原发生断裂。谷胱甘肽是一种广泛存在于细胞内的还原剂,它在细胞内的浓度比细胞外血液中的浓度高出 300 倍,因此当用二硫桥键交联的载有 DNA 的复合物纳米粒子进入细胞后,交联键发生断裂同时释放 DNA^[28]。

6 树枝状聚合物形成的纳米粒子

树枝状聚合物既可看作是一种星型聚合物,又可看作是一种微凝胶。一个树枝状聚合物分子分散在水中形成 1~10nm 大小的粒子^[56],它的最大特点是结构非常规整,内核有一疏水空腔,表面存在许多亲水的功能基团。树枝状聚合物的毒性通常很低,因此是非常有发展前景的给药载体。药物包裹于树枝状聚合物的内核,致密的外表层控制着药物释放^[57]。表面功能基团可以接上配体,为树枝状聚合物纳米粒子给药提供靶向性^[58]。最近树枝状聚合物纳米粒子有用于抗生剂的系列报道^[59]。但由于树枝状聚合物的制备比较复杂,短期内广泛应用受到限制。用超支化聚合物代替树枝状聚合物也可实现药物靶向输送^[60]。

7 结束语

聚合物纳米粒子用于给药载体前景广阔,今后的发展可能会有以下几种趋势。

(1) 选用的聚合物材料要有生物相容性, 最好是释放药物后能生物降解, 排出人体内。天然高分子材料仍具有明显的优势。

(2) 聚合物纳米粒子的单分散性要好, 设计合成结构规整的聚合物, 再自组装形成纳米粒子, 是一条有效途径。今后要解决的问题是如何提高自组装纳米粒子的稳定性, 如采用核或壳交联的手法。

(3) 延长聚合物纳米粒子在体内的循环时间, 是药物成功输送和靶向到病灶部位的关键, 为避免粒子被巨噬细胞吞噬, 有必要对粒子表面进行修饰, 主要是增加粒子表面亲水性, 减少血浆蛋白在粒子表面的吸附。过去用得比较多的是聚乙二醇类合成高分子, 多肽或多糖类天然高分子开始显示出更有效的作用。

(4) 具有生物活性的大分子药物是今后医药发展的主要方向, 但这类药物存在稳定性差、难以被人体吸收等问题, 通过聚合物载体给药是比较理想的方法。

(5) 在微粒表面结合带电基团、极性或非极性基团或单克隆抗体, 也可以结合磁导向物质形成物理靶向, 有的包封、结合防止生物消除作用(吞噬、血小板黏附等)的保护膜或保护基团形成转移靶向, 从而使聚合物纳米粒子具有靶器官、靶组织和靶细胞所要求的选择性。

参考文献:

- [1] National Nanotechnology Initiative. USA: National Science and Technology Council, July, 2000.
- [2] 廖工铁. 靶向给药制剂. 成都: 四川科学技术出版社, 1997.
- [3] 陆彬. 药物新剂型与新技术. 北京: 人民卫生出版社, 1998.
- [4] Kawashima Y. Adv Drug Deliv Rev, 2001, 47: 1.
- [5] Pani K C, Gladieux G, Brandes G, et al. Surgery, 1968, 63: 481.
- [6] Couvreur P, Kante B, Roland M, et al. J Pharm Pharmacol, 1979, 31: 331.
- [7] Behan N, Birkinshaw C, Clarke N. Proceed Intern Symp Control Rel Bioact Mater, 1999 26: 1134.
- [8] Steinger S, Zenker D, Briesen H V, et al. Proceed Intern Symp Control Rel Bioact Mater, 1999, 26: 790.
- [9] Alyautdin R N, Petrov V E, Langer K, et al. Pharm Res, 1997, 14: 325.
- [10] Gulyaev A E, Gelperina S E, Skidan I N, et al. Pharm Res, 1999, 16: 1564.
- [11] Kreuter J. Adv Drug Deliv Rev, 2001, 47: 65.
- [12] Scholes P D, Coombes A G A, Illum L, et al. J Control Rel, 1993, 25: 145.
- [13] Zambaux M F, Bonneaux F, Gref R, et al. J Control Rel, 1998, 50: 31.
- [14] Crotts G, Park T G. J Control Rel, 1995, 35: 91.
- [15] Nina T, Takeuchi H, Hino T, et al. J Control Rel, 1993, 25: 89.
- [16] Wehrle P, Magenhein B, Benita S. J Pharm Biopharm, 1995, 41: 19.
- [17] Fishbein I, Chorny M, Rabinovich L, et al. J Control Rel, 2000, 65: 221.
- [18] Kawashima Y, Yamamoto H, Takeuchi H, et al. J Control Rel, 1999, 279.
- [19] Tom J W, Debenedetti P G, Jerome R, et al. J Supercrit Fluids, 1994, 7: 9.
- [20] Mishima K, Matsuyama K, Tanabe D, et al. AIChE J, 2000, 46: 857.
- [21] Mauson S, Johnston K P, Combes J R, et al. Macromolecules, 1994, 28: 3182.
- [22] Munk P, Prochazka K, Tuzar Z, et al. CHEMTECH, 1998, 28: 20.
- [23] Talingting M R, Munk P, Webber S E, et al. Macromolecules, 1999, 32: 1593.
- [24] Kwon G S, Kataoka K. Adv. Drug Deliv Rev, 1995, 16: 295.
- [25] Kwon G S, Okano T. Adv. Drug Deliv Rev, 1996, 21: 107.
- [26] Kataoka K, Kwon G S, Yokoyama M, et al. J Control Rel, 1993, 24: 119.
- [27] Yokoyama M, Lnoe S, Kataoka K, et al. Makronol Chem, Rapid Commun, 1987, 8: 431.
- [28] Yokoyama M, Miyauchi M, Yamada N, et al. J Control Rel, 1990, 11: 269.

- [29] Kwon G S, Suwa S, Yokoyama M, et al. J Control Rel, 1994, 29; 17.
- [30] Kataoka K, Harada A, Nagasaki Y. Adv. Drug Deliv Rev, 2001, 47; 113.
- [31] Nishiyama N, Yokoyama M, Aoyagi T, et al. Langmuir, 1999, 15; 377.
- [32] Scholz L, Li jima M, Nagasaki Y, et al. Macromolecules, 1995, 28; 7295.
- [33] Nagasaki Y, Okada T, Scholz C, et al. Macromolecules, 1998, 31; 1473.
- [34] Yamamoto Y, Nagasaki Y, Kato M, et al. Colloids Surf B: Biointerf, 1999, 16; 135.
- [35] Yasugi K, Nakamura T, Nagasaki Y, et al. Macromolecules, 1999, 32; 8024.
- [36] Akashi M, Kirikihara I, Miyauchi N. Angew Macromol Chem, 1985, 132; 81.
- [37] Schulz G O, Milkovich R. J Appl Polym Sci, 1982, 27; 4773.
- [38] Akashi M, Yanagi T, Yashima E, et al, J Polym Sci, Part A: Polym Chem, 1989, 27; 3521.
- [39] Akashi M, Chao D, Yashima E, et al. J Appl Polym Sci, 1990, 39; 2027.
- [40] Samkuma S, Suzuki N, Kikuchi H, et al. J Pharm, 1997, 149; 93.
- [41] Riza M, Tokura S, Iwasaki M, et al. J Polym Sci, Part A: Polym Chem, 1995, 33; 1219.
- [42] Riza M, Tokura S, Kishida A, et al. New Polym Mater, 1994, 4; 189.
- [43] Chen M Q, Kishida A, Akashi M. J Polym Sci, Part A: Polym Chem, 1996, 34; 2213.
- [44] Chen M Q, Serizawa T, Akashi M. Polym Adv Tech, 1999, 10; 120.
- [45] Lee V H L, Yamamoto A. Adv. Drug Deliv Rev, 1990, 4; 171.
- [46] Sakama S, Sudo R, Suzuki N, et al. Int J Pharm, 1999, 177; 161.
- [47] Harada A, Kataoka K. Macromolecules, 1995, 28; 5294.
- [48] Harada A, Kataoka K. Science, 1999, 283; 65.
- [49] Kabanov A V, Bronich T K, Kabanov V A, et al. Macromolecules, 1996, 29; 6797.
- [50] Lysenko E A, Bronich T K, Eisenberg A, et al. Macromolecules, 1998, 31; 4511.
- [51] Rackstraw B J, Martin A L, Solnik S. Langmuir, 2001, 17; 3185.
- [52] Dautzenberg H, Zintchenko A. Langmuir, 2001, 17; 3096.
- [53] Harada A, Kataoka K. Langmuir, 1999, 15; 4208.
- [54] Katayose D, Kataoka K. Bioconjug Chem, 1997, 8; 702.
- [55] Kakizawaw Y, Harada A, Kataoka K. J Am Chem Soc, 1999, 121; 11247.
- [56] Kawaguchi H. Prog Polym Sci, 2000, 25; 271.
- [57] Uhrich K. Trends Polym Sci, 1997, 5; 388.
- [58] Jansen J F G A, Meijer E W. Science, 1994, 266; 1226.
- [59] Chen C Z, Coopers S L. Adv Mater, 2000, 12; 843.
- [60] Liu H, Uhrich K. Proc Am Chem Soc Div Poly Chem, 1997, 38; 1226.

Polymer Nanoparticles for Drug Delivery System

ZHA Liu-sheng¹, GAO Hai-feng¹, YANG Wu-li¹, JIANG Xin-guo², FU Shou-kuan¹

(¹Department of Macromolecular Science, Fudan University, The Key Laboratory of Molecular Engineering of Polymers, Ministry of Education, Shanghai 200433; ²School of Pharmaceutical Sciences, Fudan University, Shanghai 200032)

Abstract: Polymer nanoparticles hold great potential application in drug delivery system. The advance of polymer nanoparticles for drug delivery system is reviewed in this paper, according to their preparing methods: polymerization of monomers, dispersion of the preformed polymers and self-assembly of amphilic copolymer.

Key words: Polymer nanoparticles; Drug delivery system; Targeting delivery