

聚合物胶束作为药物载体的研究进展

张 琰^{1,2}, 汪长春¹, 杨武利¹, 沈锡中³, 府寿宽^{1*}

(1 复旦大学高分子科学系, 聚合物分子工程教育部重点实验室, 上海 200433

2 安徽大学现代实验技术中心, 合肥 230039;

3 复旦大学附属中山医院消化科, 上海 200032)

摘要: 聚合物胶束作为药物载体具有其独特的优势。本文综述了形成聚合物胶束的两亲性共聚物的组成、聚合物胶束的形成、形态以及近些年来作为药物载体的研究进展。

关键词: 两亲性; 共聚物; 药物载体

前言

两亲性聚合物在选择性溶剂中各个链段的溶解性的不同能够发生缔合形成聚合物胶束。由于聚合物胶束具有较高的热力学稳定性以及能够形成纳米粒子等特点因此在分离技术^[1]、纳米反应器^[2]以及药物载体^[3,4]等领域得到了广泛应用。很多用于治疗的药物通常具有毒性, 溶解性能较差, 因此, 应用受到了很大的限制。减少药物的毒性, 提高药物的生物利用度是医药学面临的一个具有挑战性的问题。聚合物胶束作为药物载体具有其独特的优势。聚合物胶束具有较低的临界胶束浓度、较大的增容空间, 结构稳定并且依据聚合物疏水链段的不同性质可以通过化学、物理以及静电作用等方法包裹药物。因此聚合物胶束在药物载体领域具有广泛的应用前景。

1 两亲性共聚物的组成和性质

两亲性共聚物的亲水和疏水链段可以通过无规、嵌段和接枝三种方式排列, 在临界胶束浓度(CMC)之上形成聚合物胶束。从药理学角度出发, 两嵌段和三嵌段共聚物形成的聚合物胶束作为药物载体得到了更广泛的应用^[5,6]。

聚乙二醇(PEG)是具有生物相容性、得到了FDA认证的非离子水溶性聚合物, 对人体具有较低的毒性, 是目前最广泛用来作为聚合物胶束亲水链段的聚合物。PEG功能化的聚合物胶束可以避免粒子被内皮网状系统(RES)吞噬, 延长药物在体内的循环时间^[7]。聚(2-乙基-2-噻唑啉)在酸性水溶液中能够与羧酸(如: 丙烯酸)氢原子之间形成氢键, 因此在聚合物中引入聚(2-乙基-2-噻唑啉)形成聚合物胶束后, 可以对其亲水壳层进行进一步的结构改性^[8]。N-异丙基丙烯酰胺^[9]也经常被用来作为聚合物胶束的亲水链段, 从而使聚合物胶束具有温敏性达到靶向释药的目的。

在药物载体领域里, 通常选择聚酯(己内酯、丙交酯)、聚氨基酸(γ -苄基-L-谷氨酸、聚L-赖氨酸)、聚氧化丙烯等来作为聚合物胶束的疏水链段。聚合物胶束的粒径、载药空间等性质可以通过调节亲水和疏水链段的分子量大小来实现。

2 聚合物胶束的形成和形态

基金项目: 上海市科学基金委的资助(0352nm102);

作者简介: 张琰, 2002年由安徽大学考入复旦大学高分子科学系, 师从府寿宽教授在职攻读博士学位, 主要从事功能高分子的研究, 在聚合物纳米粒子作为药物载体方面的研究取得了一定的成果。

* 通讯联系人

2.1 聚合物胶束的形成

2.1.1 两亲性共聚物形成聚合物胶束 两亲性共聚物由于亲水链段和疏水链段在水中的溶解度存在差异,因此在水中会自组装形成聚合物胶束。常用的制备方法主要有:(1)将两亲共聚物溶于共同溶剂(疏水、亲水部分均能溶于其中)中,再在搅拌下滴入选择性溶剂以形成胶束;(2)将选择性溶剂滴入共聚物良溶液中,诱发胶束形成,最后经透析除去良溶剂,也可直接将共聚物良溶液在选择性溶剂中透析;(3)一些具有特殊性质的共聚物还可通过改变外界条件,如温度、离子强度和pH值等方法诱导胶束形成。

(1)核交联的聚合物胶束 Kataoka等^[19]使末端带有异丁烯酰基团的聚氧乙烯-聚乳酸两亲性嵌段共聚物(PEO-PLA)在水中形成PLA为核的核-壳结构的胶束,然后通过自由基聚合的方法使胶束的核发生交联。调节苯乙烯-*b*-异戊二烯嵌段共聚物的苯乙烯和异戊二烯的长度,在*N,N*-二甲基乙酰胺中能够形成苯乙烯为壳,异戊二烯为核的柱状胶束。以 S_2Cl_2 为交联剂使柱状胶束的核进行交联,就形成了核交联的柱状胶束^[11]。通过交联可使胶束结构稳定,有利于进一步的物理及化学改性。

(2)壳交联的聚合物胶束 1996年,Wooley等^[12]首次提出对两亲性嵌段共聚物胶束进行交联,随后研究壳交联胶束的课题组越来越多^[13-15]。壳层带有双键的分子间进行自由基聚合反应或在带有反应性基团(如羧基)的分子中加入交联剂交联可以形成交联的壳。如聚(苯乙烯-*b*-4-乙烯吡啶)在水中形成聚苯乙烯为核、聚4-乙烯吡啶盐为壳的胶束,其壳上的侧链苯乙基可在光照和引发剂下进行自由基共聚而交联^[12];聚异戊二烯-*b*-丙烯酸嵌段共聚物在水中形成聚合物胶束之后,在1-(3'-二甲氨基丙基)-3-乙基碳化二亚胺的作用之下,丙烯酸和2,2'-(乙二氧)双乙基胺之间缩合形成了壳交联的聚合物胶束^[16]。通过对胶束的壳进行了交联,胶束的稳定性得到了提高,而胶束的核仍旧保持一定的流动性。亲油性核可以装载大量脂溶性药物,而交联的壳可以保护药物不被外界环境所破坏,药物可以缓慢从胶束内部释放出来,避免了高浓度药物对人体的直接刺激,因此很适合作为药物载体。在交联壳上引入具有识别功能的指示分子,药物可以被定向地传送到病变部位,达到主动靶向的作用。

2.1.2 聚复合离子胶束(PIC) 带电的嵌段或接枝共聚物可以与带有相反电荷的嵌段(或接枝共聚物)、均聚物、DNA、聚电解质以及酶通过静电作用形成聚复合离子胶束。Kataoka^[17]和Kabanov^[18]课题组分别独立地提出了聚复合离子胶束的概念。与一般的荷电相反的聚电解质形成的复合物不同,形成聚离子复合胶束的嵌段(接枝)共聚物都应该是水溶性的^[19],且非常有趣的是,带有相反电荷的两种嵌段聚合物混合后,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能复合成胶束内核,不能匹配的嵌段聚合物仍游离在水中^[20]。聚复合离子胶束作为功能材料的一个显著优点就是胶束的核能够作为带电化合物(如:DNA和酶)的微储存器,并且能够调节他们的性质,如:溶解性、反应性以及稳定性等。

2.2 聚合物胶束的形态

两亲性聚合物形成的聚集态一直是一个研究热点。根据嵌段聚合物的组成,聚合物聚集态可以分为核-壳结构的“星型胶束”和“平头胶束”(Crew-cut)两种。星型胶束的亲水链段通常比疏水链段长,相比星型胶束来说,形成平头胶束核的疏水链段尺寸比形成壳的亲水链段尺寸大,Halperin^[21]是最早用“Crew-cut”这个术语来描述这种类型的聚集态结构的。

在水溶液中,平头胶束可以采取球型、棒状、层状、囊状等形态存在。影响聚集态结构的因素主要有:疏水链段的构象、亲水链段之间的相互作用以及疏水链段与溶剂之间的界面能,调节影响这三种作用力的系统参数(如:共聚物结构、聚合物溶液的浓度、离子强度等)就可以获得不同形态的胶束结构。Yuan等^[22]制备了聚苯乙烯-*co*-聚氧乙烯-聚苯乙烯的三嵌段共聚物,在水溶液中改变不同的实验参数(如:不同的溶剂、滴加时间、聚合物溶液的浓度)获得了囊状、大复合胶束(LCMs)等形态。Eisenberg课题组^[23-27]在这个方面做了很多工作。

不同形态的胶束在药物载体方面具有不同的应用。如:棒状的胶束具有与球型胶束不同的载药空间与释放动力学,棒状胶束由于它的薄的管壁结构在制备用于肺部给药的载体系统时,比球型胶束更具有优势^[29]。

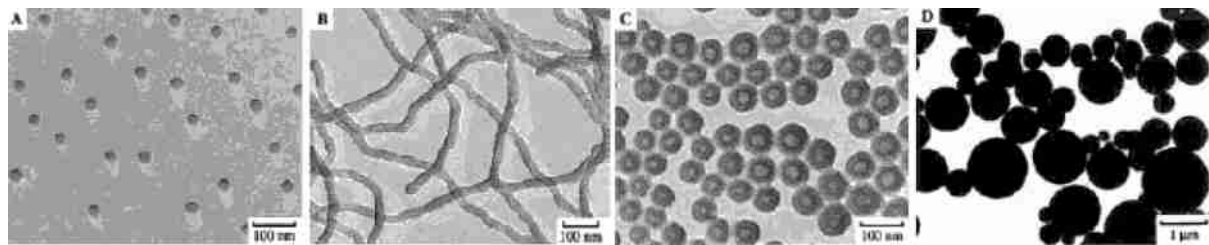


图 1^[28] 平头胶束的形态

(A) PS(500)-*b*-PAA(58) 形成的小球状胶束; (B) PS(190)-*b*-PAA(20) 形成的棒状胶束;
(C) PS(410)-*b*-PAA(20) 形成的囊泡; (D) PS(200)-*b*-PAA(4) 形成的大的复合胶束.

Figure 1^[28] The typical morphologies of crew-cut aggregates

(A) small spheres from PS(500)-*b*-PAA(58); (B) rod-like micelles from PS(190)-*b*-PAA(20);
(C) vesicles from PS(410)-*b*-PAA(20) and (D) large compound micelles PS(200)-*b*-PAA(4)

3 聚合物胶束作为药物载体

药物可以通过简单的物理包埋、静电作用或共价键键合方法载入聚合物胶束。如果药物是与形成胶束共聚物的疏水部分通过化学键或静电作用的, 它的载药过程与胶束形成过程同时发生, 如果药物通过物理包埋的方法, 载药过程依赖于胶束的制备过程。

3.1 物理包埋法

药物与胶束核之间的相容性是影响胶束对药物增溶的主要因素, 相容性越好, 载药量越高^[30]。调节药物与壳之间的相互作用以及药物与溶剂之间的界面作用也能够调节药物的增溶过程。PEG-PCL 嵌段共聚物形成的胶束已经成功地被用来作为二氢睾酮的载体^[31]。二氢睾酮在 25 °C 水中的溶解度仅 42 mg · L⁻¹, 而聚合物胶束可以使它的溶解度增加至 12.8 g · L⁻¹, 并且药物的活性没有发生变化。Yang 等^[32]通过物理包埋法制成载有尼莫地平的聚丙交酯-PEG-聚己内酯的胶束, 在 pH=7.4 的磷酸盐缓冲液中进行药物释放研究, 并且研究了影响药物释放的不同影响因素。

环境敏感性胶束(如: 温敏性和 pH 敏感胶束)作为药物载体, 能够根据人体的生理环境的变化同时实现主动和被动靶向给药, 因此受到广泛关注。Kim 等^[33]制备了异丙基丙烯酰胺与丙交酯的嵌段共聚物, 在水中形成的胶束作为吡哆美辛(IN)的载体, 实验结果表明: 异丙基丙烯酰胺-丙交酯胶束能够使吡哆美辛的载药量达到 25.6%, 吡哆美辛药物的释放与胶束的温敏性有着密切的关系。当温度在异丙基丙烯酰胺的临界胶束浓度之上时, 胶束的壳层逐渐变为收缩状态, 核的运动就会受到限制, 所以可以控制药物的缓慢释放以及定向给药。

3.2 静电作用法

在基因治疗过程中, 核酸类药物具有控制药物蛋白的基因表达和抑制致病基因的表达作用。但在临床应用过程中, 由于药物在体内的不稳定, 药物分子量较大不易被细胞摄取以及核苷酸带负电荷等原因限制了这类新药的应用。在对 DNA 的载体系统不断研究的过程中, 认为聚合物胶束系统作为 DNA 载体具有诸多优点。

Oupicky 等^[34]使聚异丙基丙烯酰胺与聚赖氨酸通过酰胺键形成两亲性的接枝共聚物, 赖氨酸末端的正电荷与 DNA 的负电荷通过离子静电作用复合形成聚离子胶束, 有效地作为 DNA 的载体。载有 DNA 的胶束具有高度的胶体稳定性, 较低的毒性, 在血液中具有较长的循环时间并且具有温敏性, 因此在临床应用中具有重要的意义。

鸡蛋清中的溶解酵素蛋白等电点为 11, 在很宽的范围内都带有正电荷。Kataoka 等^[35]合成了聚乙二醇-聚天冬氨酸的嵌段共聚物, 在水溶液中使它们复合, 形成了单分散性良好的聚复合离子胶束, 既可以作为药物载体也可以作为纳米反应器。

3.3 化学键合法

药物通过化学键与聚合物胶束的疏水末端链接,在制备胶束的过程中药物就直接包埋在胶束的内部。在外界环境的变化下,键合药物与聚合物的化学键容易发生断裂从而释放药物。Kataoka 等^[39] 首先合成了聚乙二醇-聚(β-苄基-L-天冬氨酸)的嵌段共聚物,然后使苄基去保护,酰肼基团通过酸酐反应连接在天冬氨酸链的末端,然后阿霉素通过第十三个碳原子和酰肼基团之间的腙键链接在聚合物上,通过透析法制备胶束。反应示意图见图 2,由于肿瘤部位的 pH 值比正常组织的 pH 值低,当胶束到达肿瘤部位时,腙键断裂,阿霉素就能够释放出来。

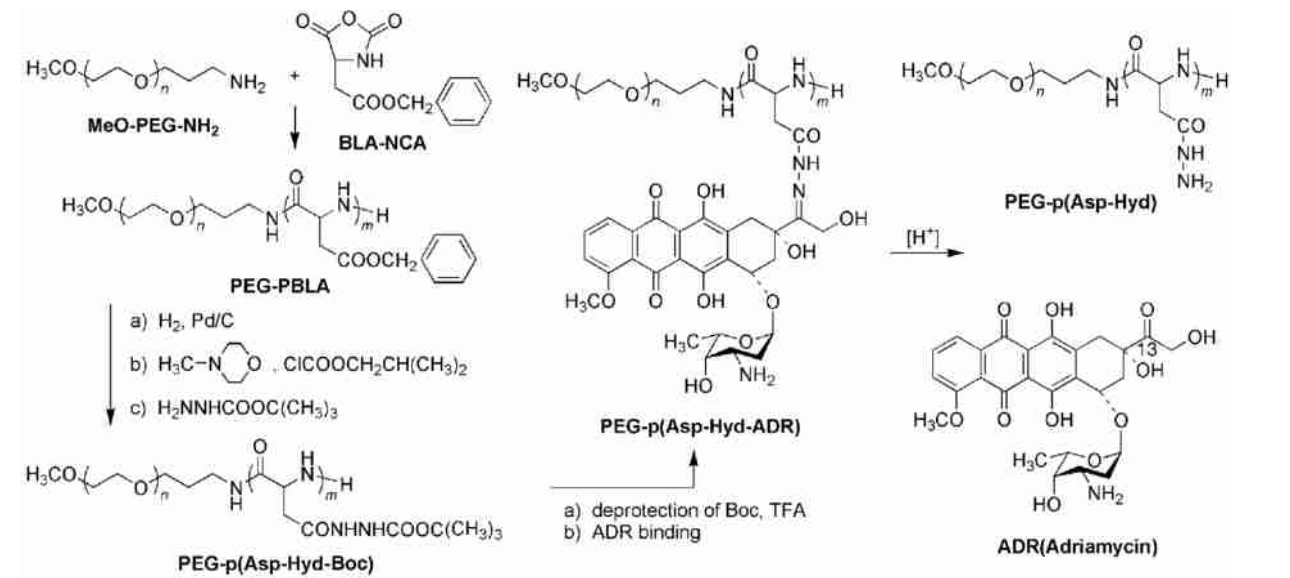


图 2 PEG-*p*(Asp-Hyd-ADR) 嵌段共聚物的合成

Figure 2 Synthesis of PEG-*p*(Asp-Hyd-ADR) block copolymers.

在医疗诊断过程中通常需要借助核磁共振成像(MR)、(扫描、断层扫描术(CT)等辅助手段。在这些辅助手段的使用过程中,一些放射性元素通常被用来检测病变部位。用聚合物胶束作为这些放射性元素的载体在目前是一个非常新兴的领域^[37,38]。合成末端带有螯合基团的聚合物,放射性元素通过螯合基团连接到聚合物上,在胶束制备过程中放射性原子就被包埋在胶束内部。Torchilin 等^[39] 合成了单甲氧基聚乙二醇(MPEG)-丙酸-聚(ε,N-2,3,5-三碘苯甲酰)-L-赖氨酸聚合物,2,3,5-三碘苯甲酸丁二酰亚胺酯在三乙胺的作用下连接到末端 NH₂ 上,然后在水溶液中得到了胶束。实验结果表明胶束的粒径大约在 50 ~ 70nm 之间,含碘量大约在 30 ~ 35%。体内实验表明放射性元素在体内的时间延长,聚合物最终可以通过经皮系统或以尿的形式通过肾脏排出。

4 结束语

聚合物胶束作为药物载体的应用前景广阔。聚合物胶束能够增加疏水药物在体液中的溶解性,延长药物的作用时间提高了药物的生物利用度;靶向聚合物胶束能够增加药物到达病变部位的比例,降低了药物对正常组织的毒副作用;通过对聚合胶束的交联,可增加胶束的稳定性可以对胶束进行进一步的改性;聚复合离子胶束通过静电作用能够实现对带电药物的包埋;不同形态的胶束作为药物载体具有不同的药物包裹与释放原理,因此将成为人们的新的研究热点。

参考文献:

[1] Jenekhe S A, Chen X L. Science, 1999, 283: 372
[2] Zhao D, Yang P, Melosh N, et al. Adv Mater, 1998, 10: 1308
[3] Hurter P N, Hatton T A. Langmuir, 1992, 8: 1291
[4] Kataoka K, Kwon G S, Yokoyama M, et al. J Control Rel, 1993, 24: 119.
[5] Kwon G S, Kataoka K. Adv Drug Deliv Rev, 1995, 16: 295

- [6] Bader H H, Ringsdorf H, Schmidt B. *Angew Chem*, 1984, 123/124: 457.
- [7] Rosler A, Vandermeulen GWM, Klok H. *Adv Drug Deliv*, 2001, 53: 95
- [8] Kim C, Lee S C, Shin J H, et al. *Macromolecules*, 2000, 33: 7448.
- [9] Liu X M, Yang Y Y, Leong K W. *J Colloid Inter Sci*, 2003, 266: 295
- [10] Iijima M, Nagasaki Y, Kataoka K, et al. *Macromolecules*, 1999, 32: 1140.
- [11] Liu G, Zhao L, Yan X. *Polymer*, 2003, 44: 7721
- [12] Thumond K B, Kowalewski T, Wooley K L. *J Am Chem Soc*, 1996, 118: 7239
- [13] Sanji T, Nakatsuka Y, Ohnishi S, et al. *Macromolecules*, 2000, 33: 8524.
- [14] Ding J, Liu G. *Macromolecules*, 1998: 6554
- [15] Butun V, Billingham N C, Ames S P. *J Am Chem Soc*, 1998, 120: 12315
- [16] Huang H Y, Kowalewski T, Wooley K L. *J Polym Sci Polym Chem*, 2003, 41: 1659.
- [17] Harada A, Kataoka K. *Macromolecules*, 1995, 28: 5294.
- [18] Kabanov A V, Bronich T K, Kabanov V A, et al. *Macromolecules*, 1996, 29: 6797.
- [19] Otsuka H, Nagasaki Y, Kataoka K. *Adv Drug Deliv*, 2003, 55: 403.
- [20] Harada A, Kataoka K. *Science*, 1999, 283: 65
- [21] Halperin A, Tirrel M, Lodge T P. *Adv Polym Sci* 1992, 100: 31.
- [22] Yuan J, Li Y, Cheng S, et al. *Eur Polym J*, 2003, 39: 767.
- [23] Zhang L, Eisenberg A. *Science*, 1995, 268: 1728.
- [24] Zhang L, Yu A, Eisenberg A. *Science*, 1996, 272: 1777.
- [25] Yu Y, Zhang L, Eisenberg A. *Langmuir*, 1997, 13: 2578.
- [26] Yu K, Bartels C, Eisenberg A. *Macromolecules*, 1998, 31: 3509
- [27] Yu Y, Eisenberg A. *J Am Chem Soc*, 1997, 119: 8383
- [28] Zhang L, Eisenberg A. *Polym Adv Technol*, 1998, 9: 677
- [29] Johnson D L, Polikandritou-Lambros M, Martonen T B. *J Drug Deliv Targ Thera Agents*, 1996, 3: 9
- [30] Allen C, Maysinger D, Eisenberg A. *Colloid and Surf B: Biointerface*, 1999, 16: 3
- [31] Allen C, Han J, Yu Y, et al. *J Control Rel*, 2000, 63: 275.
- [32] Hu Y, Jiang X Q, Yang C Z. *Biomaterials*, 2003, 24: 2395
- [33] Kim In S, Jeong Y, Cho C S, et al. *Int J Pharm*, 2000, 211: 1
- [34] David O, Tomas R, Cestmir K, et al. *Macromolecules*, 2003, 36: 6863.
- [35] Harada A, Kataoka K. *Macromolecules*, 1998, 31: 288.
- [36] Bae Y, Fukushima S, Harada A, et al. *Angew Chem Int Ed*, 2003, 42: 4640
- [37] Dubertret B, Skourides P, Norris DJ, et al. *Science*, 2002, 298: 1762
- [38] Roy BC, Chandra B, Hromas D, et al. *Org Lett*, 2003, 5: 11
- [39] Torchilin V P, Frank-Kamenetsky M D, Wolf G L, et al. *Acad Radiol*, 1999, 6: 1

The Advance of Polymeric Micelles Used as Drug Delivery

ZHANG Yan^{1,2}, WANG Chang-chun¹, YANG Wu-li¹, SHEN Xi-zhong³, FU Shou-kuan^{1*}

(1 *Department of macromolecular Science of Fudan University and the Key Laboratory of Molecular Engineering of Polymers, Ministry of Education, Shanghai 200433, China;*

2 Modern Experiment Technology Center of Anhui University, Anhui 230039, China

3 Department of Gas Roenterology, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China)

Abstract: Polymeric micelle has its own unique advantages with respect to drug delivery. This paper has reviewed the structure and properties of the amphiphilic copolymer, the formation and morphologies of the polymeric micelles, and the advance of which as drug delivery in recent years.

Key words: Amphiphilic; Copolymer; Drug delivery