

聚乳酸纳米粒的改性研究进展

兰 婷^{1*}, 张俊娜¹, 夏 峰², 何 炜¹

(1. 第四军医大学药理学系化学教研室, 西安 710032;

2. 第四军医大学航空航天医学系航临教研室, 西安 710032)

摘要:聚乳酸纳米粒具有控制药物释放速度以达到长效缓释、增加药物靶向性、降低毒副作用以及提高疗效等优点,在药物传输中有着广阔的研究和应用前景。但由于聚乳酸的疏水性和分子链基团的单一性,它在靶向制剂和长效制剂的应用方面受到很大制约。本文对可生物降解材料聚乳酸作为载药纳米粒的改性研究状况进行了综述,针对目前制约聚乳酸纳米粒临床应用存在的问题,介绍了亲水性修饰、靶向修饰的最新研究进展。

关键词:聚乳酸;纳米粒;改性

聚乳酸(Polylactic acid, PLA)是经 FDA 批准的可作为药物辅料使用的生物相容性优良的高分子材料。它在人体内可降解为乳酸并最终转化为 CO_2 和 H_2O 排出体外,在体内无残留^[1]。纳米粒因其粒径在纳米尺度范围内,易被组织及细胞吸收,不仅能达到组织或器官的靶向给药,还能提高药物的生物利用度,因而受到研究者的广泛关注。以聚乳酸为载体的纳米粒可根据分子量、结晶度等性质的不同对药物的释放速度及体内降解速度进行调节,为多肽、蛋白质等易降解药物提供更广泛的给药途径。

但是,聚乳酸制成的纳米粒由于表面疏水和分子链基团的单一性,在靶向制剂和长效制剂的应用方面受到很大制约(对癌细胞和正常细胞的选择性差,易被网状内皮系统清除等)。近年来研究者们对聚乳酸纳米粒的改性做了大量工作,本文就此这方面的研究作一综述。

1 表面修饰

为避免纳米粒在血液中被巨噬细胞识别而吞噬,延长纳米粒在血液中的停留时间,需设计一个长效循环纳米粒。一般的做法是在疏水性颗粒表面引入亲水性外衣(物理吸附),比如用表面活性剂、壳聚糖(chitosan)、海藻酸钠(sodium alginate)、聚丙烯酸(polyacrylic acid)等对纳米粒进行表面修饰,以改变纳米粒的表面性质,屏蔽血浆蛋白质的吸附。Sheng 等^[2]制备了用壳聚糖(chitosan)表面修饰的 PEG-PLA 纳米粒,其颗粒光滑圆整,粒径均一,在改善 PEG-PLA 纳米粒亲水性的同时,体内、体外实验均表明壳聚糖的表面修饰增加了 PEG-PLA 纳米粒的稳定性。实验发现,壳聚糖表面修饰的 PEG-PLA 纳米粒的半衰期是 63.2h,是 PEG-PLA 纳米粒的 30 倍。在释药的初始 15min 时间内,修饰后的 PEG-PLA 纳米粒,其药物释放仅为 PEG-PLA 纳米粒的三分之一。Sheng 认为,之所以修饰后的纳米粒有较长的半衰期,是因为纳米粒表面吸附的水溶性壳聚糖可以吸收较多的水分子,在纳米粒表面形成一定的水化层,避免巨噬细胞的吞噬。

另外,增加聚乳酸中的亲水性基团也可以达到对聚乳酸进行亲水性修饰的目的。将聚乳酸和一些亲水性聚合物共混以改善聚乳酸的亲水性。Dev^[3]采用聚乳酸/壳聚糖(PLA/CS)共混物,以拉米夫定(Lamivudine,一种人类免疫缺陷病毒抑制剂)为模型药物,制备了 PLA/CS 纳米粒。制得的纳米粒表面光滑,粒径均一,药物包封率达 68% 以上。药物的体外释放研究表明,该纳米粒在酸性环境下的释放速率低于碱性环境。这是因为壳聚糖结构中的氨基发生质子化后,壳聚糖在稀酸溶液中具有聚阳离子性

收稿:2011-4-28; 修回:2011-5-29;

作者简介:兰婷(1982—),女,硕士,讲师,研究方向为药用高分子材料;

* 通讯作者, Tel:13891953654, E-mail: 2091-blue@163.com.

质,这些阳离子基团与 H^+ 间相互排斥延缓了药物的释放。

蒙脱土(MMT)是由硅氧四面体、中间夹一层铝氧八面体组成的层状硅酸盐。在硅氧四面体和铝氧八面体内,部分高价硅离子和铝离子被其它较低价的阳离子置换,使得单位晶胞内电荷出现不平衡,产生过剩的负电荷,导致蒙脱土晶层表面带负电荷,从而使晶层具有吸附阳离子的能力。Nanda 等^[4]就利用 MMT 的这种特性将 chitosan-PLA 共混物引入 MMT 层间,制备了 chitosan-PLA/MMT 复合材料,并以紫杉醇为模型药物,用乳化溶剂挥发法制备 chitosan-PLA/MMT 纳米粒,其药物的体外释放行为良好。而 Feng^[5]制备的 PLA-TPGS/MMT 纳米粒经过肿瘤细胞活体实验显示该粒子具有更强的治疗效果和更长的半衰期。

2 两亲性嵌段聚合物的合成

将聚乳酸与亲水性聚合物共聚是目前研究较多的方法,它可以使材料同时具有亲水链段和亲油链段,然后在水中自发地形成外层为亲水性链段,内部为疏水性链段的核壳结构,从而解决聚乳酸表面疏水的缺陷,有效地避免了蛋白质的吸附和 MPS 的吞噬,延长在循环系统的滞留时间。另外,这种方法也比表面修饰这种物理吸附的方式更稳定。

Essa^[6]将聚乙二醇(PEG)与聚乳酸相结合,制备了 PEG7%-g-PLA 和 PLA-PEG-PLA 两种聚合物。以布洛芬为模型药物,采用乳化溶剂挥发法制备了 PLA-PEG-PLA 纳米粒和 PEG7%-g-PLA 纳米粒。

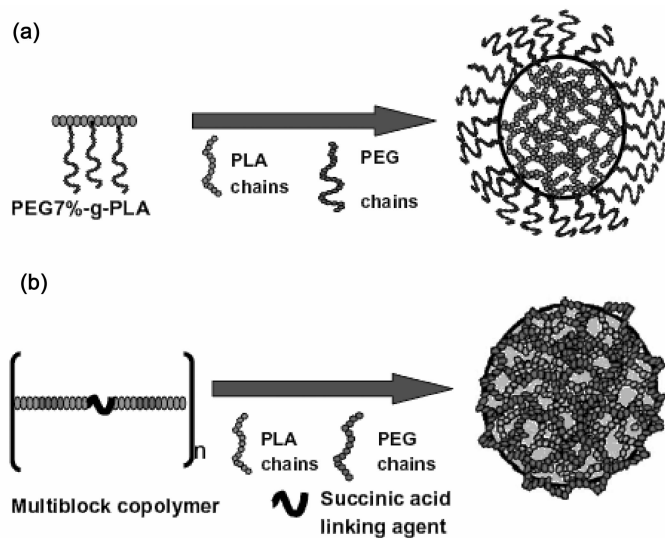


图 1 PEG7%-g-PLA 和 PLA-PEG-PLA 纳米粒示意图

Figure 1 Schematic representation of PEG7%-g-PLA NPs and PLA-PEG-PLA NPs

经研究发现,PLA-PEG-PLA 纳米粒的药物包封率是 25%,PEG7%-g-PLA 纳米粒的包封率则高达 80%。通过原子力显微镜相位图和光电子能谱研究显示,PLA-PEG-PLA 纳米粒表面的 PEG 链段数量明显少于 PEG7%-g-PLA 纳米粒表面的 PEG 链段数量。也就是说后者的亲水性能高于前者,而这也导致 PLA-PEG-PLA 嵌段共聚物具有更低的玻璃化温度 T_g ,更快的降解速度和释药速度。

Essa^[7]将两种亲水性物质 PEG 和棕榈酸(palmitic acid)分别接枝到聚乳酸上,对比二者制得的纳米粒表面的物理化学性质。作者以布洛芬为模型药物,采用 O/W 型乳化溶剂挥发法分别制备了 PEG2.5%-g-PLA 纳米粒和 palmitic acid 2.5%-g-PLA 纳米粒。研究结果表明二者的药物包封率分别为 36%和 39%;PEG2.5%-g-PLA 纳米粒的体外释药速度较快。通过原子力显微镜相位图和光电子能谱研究显示,PEG 链段存在于纳米粒表面,而棕榈酸链段则嵌入纳米粒的 PLA 核心中。这样的结构差异导致 PEG2.5%-g-PLA 纳米粒的 PLA 基体润湿速度快,降解速度快,药物释放速度快。

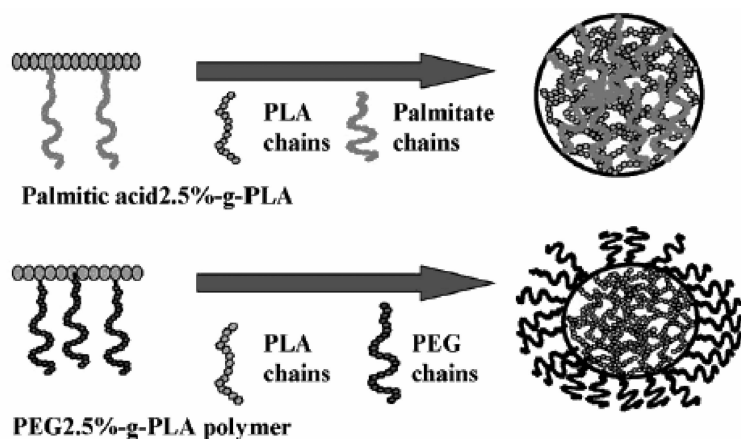


图 2 PEG2.5%-g-PLA 和 palmitic acid2.5%-g-PLA 纳米粒示意图

Figure 2 Schematic representation of PEG2.5%-g-PLA NPs and palmitic acid2.5%-g-PLA NPs

3 靶向修饰

细胞表面具有特异性受体,可以利用特异性配体与纳米粒表面结合,使纳米粒导向细胞,从而改变纳米粒的分布。这类配体应对受体有很强的亲和力,包括细胞表面标记物,如糖、外源凝聚素、半抗原和抗体等。

表面用生物素(Biotin)修饰的高分子纳米粒,可以通过与亲和素(Avidin)之间的非共价键相互作用,形成含有靶向基团的生物靶向型纳米粒。Biotin与Avidin间的相互作用,是目前所知最强的非共价键、生物相互作用。它们之间的作用非常快速,且条件温和。这种温和的桥连作用有利于保持抗体的活性。另外,利用Biotin与Avidin间的桥连作用,可以在纳米粒的表面同时接上两种或多种配体。也就是说,表面用Biotin修饰的纳米粒为生物靶向型药物载体的实现提供了一种通用的模版。Pulkkinen^[8]采用相转移-界面沉淀法制备了PLA-PEG-biotin纳米粒。经研究发现该载药纳米粒粒径均一,包封率达90%以上,有良好的靶向肿瘤组织的效果。

叶酸是人体所必需的一种B族维生素。许多肿瘤细胞如卵巢癌、乳腺癌等,对叶酸有很强的吸收能力。有研究显示,这些肿瘤的细胞膜表面都有一种特殊的蛋白质过度表达,这种蛋白质可特异地识别、结合叶酸,所以被称为叶酸受体(folate receptor,FR)。通过这种特殊作用,可将与叶酸结合的药物分子或药物载体导入这些肿瘤细胞中。Pan^[9]将维生素E琥珀酸聚乙二醇酯(TPGS)和聚乳酸制成共聚物,然后以紫杉醇为模型药物,用乳化溶剂挥发法制备紫杉醇的PLA-TPGS纳米粒,并用叶酸对其进行表面修饰,得到经叶酸修饰的紫杉醇的PLA-TPGS载药纳米粒。经研究发现,制备的颗粒光滑圆整,粒径均一。文中以MCF-7乳癌细胞和C6神经胶质瘤细胞研究模型,发现PLA-TPGS纳米粒对其有良好的靶向作用。

4 结语

PLA纳米粒是一类极具开发潜力的新型药物载体,其突出的优点越来越为医药学领域所重视。随着对纳米粒的稳定性、高效靶向性、长效体内循环等方面研究的不断深入,可以预见,PLA纳米粒将在不久的将来成为人类征服疾病的又一利器。

参考文献:

- [1] 万伟伟,朱宏.中国生化药物杂志,2010,31(4):285~289.
- [2] Sheng Y, Liu C S, Yuan Y, Tao X Y. Biomaterials, 2009, 30(12): 2340~2348.
- [3] Dev A, Binulal N S, Anitha A. Carbohydr Polym, 2010, 80(3): 833~838.

- [4] Nanda R, Sasmal A, Nayak P L. Carbohydr Polym, 2011, 83(2): 988~994.
- [5] Feng S S, Mei L, Anitha P. Biomaterials, 2009, 30(19): 3297~3306.
- [6] Essa S, Michel Rabanel J, Hildgen P. Eur J Pharm Biopharm, 2010, 75(2): 96~106.
- [7] Essa S, Rabanel J M, Hildgen P. Int J Pharm, 2010, 388(1~2): 263~273.
- [8] Pulkkinen M, Pikkarainen J, Wirth T. Eur J Pharm Biopharm, 2008, 70(1): 66~74.
- [9] Pan J, Feng S S. Biomaterials, 2008, 29(17): 2663~2672.

Research Progress on Modification of Poly(L-lactide) Nanoparticles

LAN Ting^{1*}, ZHANG Jun-na¹, XIA Feng², HE Wei¹

(1. School of Pharmacy, Fourth Military Medical University, Xi'an 710032, China;

2. School of Aerospace Medicine, Fourth Military Medical University, Xi'an 710032, China)

Abstract: Polylactic-acid (PLA) nanoparticles has advantages of controlled release of drug molecules, totarget sites, reduce side effect and improve therapeutic effect. It has a widely research and application perspective in drug delivery system. But the application of PLA nanoparticles is restricted because of hydrophobicity and single molecular chain. The researches of modified PLA nanoparticles for the drug delivery system are summarized. It focuses on the recent developments in resolving the existent problem of clinical application, ranging from hydrophilic modified to targeted modified.

Key words: Polylactic acid; Nanoparticles; Modified