

两亲聚合物胶束自组装包药研究进展

王香梅^{1*}, 张晓丽², 陈韩根²

(1. 中北大学化工与环境学院, 太原 030051; 2. 中北大学理学院, 太原 030051)

摘要:两亲聚合物胶束具有突出的理化性能和独特功能,能够在溶液中自组形成具有核壳结构的聚合物胶束,同时实现药物的负载。自组装包药技术能够缓解我国药物辅料缺乏的现状,符合目前药物辅料发展的新趋势。通过自组装形成的聚合物胶束在药物控释、药物靶向载体、药物制剂开发、新型药物辅料等方面具有广阔的应用前景。本文综述了两亲聚合物胶束自组装包药的原理以及方法,重点介绍了三类两亲聚合物在自组装包药方面的最新研究成果和发展趋势。本文还对载药胶束在药物释放方面的应用进行了概述。

关键词:两亲聚合物;胶束;自组装;载药

引言

两亲聚合物也称双亲聚合物,是指同时具有亲水链段和疏水链段的嵌段或通过共价键连接构成的大分子聚合物,该聚合物的亲水和亲油部分不互溶,在表/界面、选择性溶剂和本体结构中具有独特的性质,且能够在选择性溶剂中自组装成胶束^[1~3]。两亲聚合物胶束具有突出的理化性能,作为理想药物载体兼具有靶向作用,通过自组装包药,使药物到达病变部位浓度较高,同时能够避免或减少药物对正常组织和器官的毒副作用^[4]。自组装胶束与常规胶束不同,不需要乳化剂和其它介质,是依靠本身亲水链段和疏水链段通过氢键、范德华力、亲疏水作用等非共价键力通过一系列的构象转变,实现有序材料的设计。一直以来可用于载药的聚合物种类较少,药物负载量小且药物利用率低。将现有聚合物进行改性,制备成两亲性聚合物胶束,这种胶束能够包药难溶性药物,掩盖药物不良气味,降低药物毒副作用,增加药物缓释效果,实现药物的靶向。自组装聚合物胶束的用途还很广泛,本文主要针对两亲聚合物胶束自组装包药方面进行了综述。

1 两亲聚合物胶束自组装原理、制备

1.1 两亲聚合物胶束的原理

1.1.1 聚合物胶束自组装 两亲聚合物在亲水端的良溶剂中,疏水端受到排斥能够自发的聚集形成亲水端向外舒展疏水端向内聚集的聚合物胶束,这种核壳型胶束以疏水链段作芯,亲水链段作壳,其中疏水内芯能够包药难溶性药物^[5],对药物有明显的增溶效果;两亲聚合物胶束的临界聚集浓度(CAC)比小分子表面活性剂的临界胶束浓度(CMC)低,故其形成的胶束比小分子表面活性剂胶束稳定;另外由于聚合物链段运动几率小,胶束在低浓度时不易解离,因而聚合物胶束作为药物载体在人体内稳定性好,能够实现药物的缓释。

Bader 等^[6]报道核壳结构的胶束能够包药难溶性药物这一观点在 1984 年由 Kings 首次提出。以两亲性的嵌段共聚物为例描述聚合物胶束包药过程,如图 1 所示^[7]。其中胶束化的驱动力主要有两大类,一类是使聚合物不溶链段聚集的疏溶剂能力,能够促使大分子聚集成胶束;另一类是聚合物可溶链段之间的相互排斥力,可防止聚合物过度聚集形成沉淀^[8,9]。这两种驱动力相互协调使形成的聚合物胶束稳

收稿:2013-01-15;修回:2013-03-16;

基金项目:山西省人社厅留学基金;

* 通讯联系人, E-mail: wangZ1111@163.com.

定大大增加,比普通表面活性剂形成的胶束稳定好。

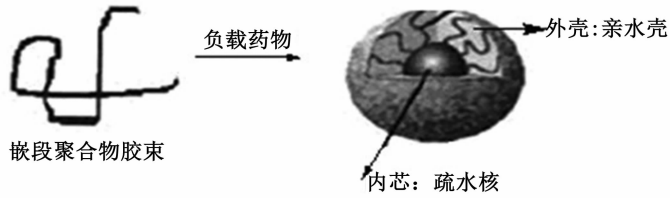


图 1 两亲嵌段共聚物包药模型

Figure 1 Model drug-loaded for amphiphilic block copolymer

贾利霞^[10]采用缩聚法合成了一系列的双亲壳聚糖衍生物胶束。研究表明:该聚合物胶束稳定性好,药物包载率高,同时具备温敏性。

1.1.2 自组装过程中的热力学因素 绝大多数的自组装过程是焓驱动的,而对于涉及疏水作用的体系,有可能是熵驱动的。

研究发现驱动聚合物自组装的热焓变化相对较小,两亲聚合物胶束自组装是一个使聚合物体系的 Gibbs 自由能逐渐减小的过程,是热力学上的自发体系;平衡过程中焓变和焓变相的互制约使 Gibbs 自由能的改变逐渐趋向于零,形成热力学稳定体系,因而自组装过程形成的胶束稳定性较好^[11]。

易成林^[12]研究了光敏性类交替共聚物聚苯乙烯/[7-(4-乙基苄氧基)-4-甲基香豆素]-alt-口肛马来酞)P(St/VM-alt-Man)的热力学行为,认为胶束化的方法对自组装能否达到平衡影响很大,而整个自组装过程就是个吉布斯自由能减小的过程。

1.1.3 自组装过程中的动力学因素 聚合物胶束溶液是一个动力学平衡过程,胶束中的分子与游离的分子不断地交换,胶束尺寸随聚合物浓度增大而增大。

Webber 等^[13]研究了接枝聚合物聚丙烯酰胺-*g*-聚苯乙烯(PAA-*g*-PS)胶束的自组装,发现聚合物浓度增大,胶束的粒径和聚集数也随之增大。

Eisenberg 等^[14]研究了聚合物聚苯乙烯-*b*-聚丙烯酰胺(PS310-*b*-PAA52)的自组装过程,发现浓度对胶束的形状和尺寸均有影响,随着聚合物浓度增大,胶束尺寸随之增大。

1.2 两亲聚合物胶束的制备方法

传统制备聚合物胶束的主要方法有物理包埋法和化学结合法两大类,其中物理包埋法包括透析法、直接溶解法和乳化法三种。在合成中具体选用哪种方法的依据是聚合物在水中的溶解性,此外超声法和挤出法也可用来制备聚合物载药胶束。其三种方法优劣比较如下表 1 所示;其中透析法主要用于接枝聚合物和嵌段聚合物的载药,而化学结合法主要在制备带有电荷的壳聚糖纳米粒子中应用最多,如将壳聚糖改性后包载 DNA、蛋白质、带负电荷的药物,也可以在多糖上接枝带有电荷的基团包载带有相反电荷的药物,实现了药物的负载。

表 1 聚合物胶束的制备方法

Table 1 The preparation methods of polymer micelle

分类	实施方法	方法优劣	
物理包埋法	透析法	将聚合物溶于一种共溶剂中,然后用选择性溶剂代替共溶剂进行透析	优点:胶束聚集时间长,药物包载量大,成球性好,产率高。缺点:无法避免单聚体平衡态的“冻结”。
	直接溶解法	选择共溶剂溶解聚合物,采用加热或超声搅拌加速溶解。	优点:操作简单,适用于胶束各链段之间有强相互作用的聚合物。缺点:共溶剂选择范围窄,接枝率低。
	乳化法	将共聚物乳化于共溶剂中,然后除去共溶剂。	缺点:乳化剂不易去除。
化学结合法	药物和聚合物官能团发生化学反应,或者用偶联剂将二者链接。	优点:方法简单,胶束稳定性好。缺点:偶联剂种类比较少,实验条件苛刻。	

2 两亲聚合物自组装包药研究进展

聚合物自组装必须满足两个条件^[15],一是有非共价键力存在,包括氢键、范德华力、亲疏水作用等;

二是自组装过程中能量要足够低,这样才能形成稳定的聚合物胶束。目前高分子自组装包药研究主要集中在无规聚合物、嵌段聚合物、接枝聚合物等方面。

2.1 嵌段共聚物的自组装包药行为

嵌段共聚物胶束在药物载体方面具有优势,这是因为胶束内芯对药物有很高的负载能力且在体内有独特功能。相对表面活性剂形成的胶束而言,其稳定性更高,CAC浓度更低,分解率慢,药物负载时间长,因而靶向部位积累的药物含量更高。另外聚合物尺寸在30~50nm范围内,与病毒的尺寸相近,在这个尺寸范围内有利于实现增强渗透滞留效应(EPR效应)。

传统方法制备的嵌段聚合物主要集中在两嵌段方面,对此人们做了大量的研究,但这类嵌段共聚物物理稳定性差,容易造成药物泄露,在体内停留时间较短,不能很好地实现药物的缓释,而采用多嵌段聚合物载药是克服上述缺点的途径之一,是目前嵌段聚合物药物载体发展的新趋势。

李善吉等^[16]采用可逆加成-断裂链转移(RAFT)法首次合成了侧链含8-羟基喹啉的甲基丙烯酸甲酯类单体,与苯乙烯进行可控聚合后得到一种新型二嵌段共聚物(PHQM-*b*-PS)。研究其在选择性溶剂中的自组装行为发现:共溶剂与选择性溶剂比例影响胶束形成,共溶剂比例高于选择性溶剂时无法形成胶束,低时有利于胶束形成,同时增大选择性溶剂比例胶束尺寸也随之变大。

Agarwal等^[17]合成了一种双亲性五嵌段共聚物(PDEAEM8-PEO100-PPO65-PEO100-PDEAEM8),在溶液中能够进行自组装运载血清蛋白,这种嵌段共聚物稳定性好,空间位阻小,可用于基因治疗。

孟建强^[18]通过调整原料的投料比和单体转化率,合成一种三嵌段聚合物6-*O*-甲基丙烯酰基-1,2,3,4-双-*O*-亚异丙基- α -*D*-吡喃半乳糖苷(PHQM-*b*-PS),研究其自组装发现亲水性链段处于主链两端时胶束尺寸较大,中间时尺寸较小。因而嵌段共聚物的自组装受共聚物的组成、分子量、两嵌段的长度以及共溶剂的性质、温度等因素的影响。

Lee^[19]合成一种新型三嵌段两亲聚合物[PLys-poly(amino acid)-PEG]并将其用于载药实验。这种ABC型嵌段聚合物稳定性高于普通二嵌段聚合物,能减少药物在运送过程中的泄漏,而且交联的聚赖氨酸(PLys)壳层对癌细胞有敏感性,可以将药物靶向至癌变处,药物利用率高。

新型载药聚合物胶束发展的另一个趋势是设计一种能够安装特殊功能位点的两亲聚合物,实现对目标细胞的特定靶向性。这方面比较成功的是合成某种具有终端基团的两亲性嵌段共聚物,这种嵌段共聚物具有良好的生物活性和生物相容性,同时能够设计具有接枝点的共轭分子作为聚合物链的终端基^[20~22]。

文献报道了一种合成异型聚乙二醇(PEG)的简单方法,该聚乙二醇的 α -和 ω -末端具有不同官能团,其杂PEG的 ω -末端段扩展到二聚体链段。此聚合反应还可用于制备具有端终止基的嵌段共聚物,其突出特点是保证了PEG链上(α -终止端)和其它官能团的活性^[23]。

2.2 无规类聚合物聚合物的自组装包药行为

无规共聚物自组装过程相对简单,材料来源也比较丰富^[24]。双亲性无规与嵌段共聚物相比,具有潜在的应用价值。按经典相分离理论无法准确解释无规共聚物的有序组装,目前对无规聚合物的研究还不够深入,有待进一步研究。

Li等^[25]合成了一种光敏性的无规共聚物聚(偶氮苯对乙氧基丙烯酸酯-*co*-丙烯酸),在溶液中进行自组装形成聚合物胶束。施东健^[26]采用自由基共聚法引入丙烯酸酯实现了 α -己内酯的改性,结合肉桂酸合成具有光敏性的双亲无规-类接枝共聚物,使其在 N,N -二甲酰胺(DMF)溶液中自组装。研究发现, n 值对侧链长度有影响,且胶束呈球形时聚合物表面自由能最小,胶束稳定性最高。

江南大学刘晓亚课题组致力于研究双亲聚合物的自组装行为,合成了一系列的双亲性无规聚合物,并研究了它们在溶液中的自组装负载药物行为,同时尝试通过交联的方法增加胶束的稳定性,开创性地用紫外光代替常规交联剂,克服了外加交联剂而导致胶束间的交联。

2.3 接枝共聚物的自组装包药行为

接枝共聚物是以某一类大分子为主链,通过化学结合的方法在主链上引入支链形成树枝状聚合物。

通过接枝的方法可以将具有不同结构和性能的聚合物通过共价键结合到大分子上,使接枝物具备主链和支链的综合性性质,同时又不损害主链和支链各自的活性。例如可将亲水和疏水、酸性和碱性、塑性和高弹性的链段接枝到同一大分子上,赋予大分子新的功能^[27]。

Lee等^[28]将一种透明质酸接枝到聚乳酸链上,合成了两亲性的聚乳酸-硫酸软骨素接枝共聚物,这种聚合物在水中能进行自组装形成纳米胶束包载牛血清蛋白,研究发现该聚合物胶束具有很好的靶向性和药物控释性。Thompson等^[29]在烯丙胺上接枝疏水性棕榈酰链段形成一种梳形的两亲聚合物,能够包载疏水性药物胰岛素,实验证明该疏水链段的接枝能有效防止蛋白酶降解,是一种有效的口服给药系统。Liu等^[30]研究了一种新型阴离子含氟两亲性自组装聚合物胶束,通过合成聚合法(POP)合成了一种新型的两亲性脱乙酰壳多糖-co-聚(ϵ -己内酯)-[*g*-聚(2-(2-甲氧基乙氧基)乙基甲基丙烯酸酯)]-共同低聚[乙二醇]甲基丙烯酸酯],在溶液中进行自组装形成球形胶束能够负载阿霉素,这一方法克服了壳聚糖以往接枝率低,制备过程复杂的缺点。

郑程^[31]以乙二醇为亲水性的侧链,分别将甘氨酸乙酯、对氨基苯甲酸乙酯和氨基胆固醇三种化合物作为疏水基接枝到主链上,合成了一系列的两亲接枝聚膦腈,并对其自组装胶束进行研究发现:(1)当亲水链含量高时聚合物成胶束状,当含量降低后会形成囊泡;(2)胶束对疏水药物的负载能力受到共聚物的组成、药物的种类以及载药胶束制备方法的影响;(3)当载药量较低时载药胶束依然呈现与空白胶束一致的球形,而当载药量增加到一定程度后载药胶束就转变为空心球状。也有文献报道在聚乙二醇链上同时接枝靶向性基因如叶酸,在实现自组装的同时具有主动靶向作用,能够极大地提高药物利用率。

Zhang^[32]以铜作催化剂,通过一锅合成法在壳聚糖上接枝聚环氧乙烷-溴代聚乳酸(*m*PEO-PLLA-Br)和2,6,6-四甲基哌啶氧化物-聚环氧乙烷(TEMPO-PEO-alkyne),接枝率达到43%,产物反应活性较高。

刘国强等^[33]将智能型链段引入聚合物胶束,成功制备了一种温敏性含氟两亲接枝共聚物聚[P(NIPAAm-co-HFMA)-*g*-PEG],这种含氟两亲共聚物在水溶液中能够自组装形成胶束,能够作为主动靶向药物传输的载体;且细胞毒性小;对温度敏感,能够满足人体内温度循环的要求;且该聚合物的亲水性链段无毒可降解免原性低,是一种理想的药物载体。

文献报道合成接枝共聚物主要有3种方法,收敛法(将提前制好的活性支链接到主链上)、接枝法(主链的活性基引发单体聚合形成支链)、大分子单体的方法^[34],其中大分子单体法是制备接枝共聚物比较常用的方法^[35]。接枝聚合物包载药物的量与主链和支链的长度、结构以及支链的数目有关,可通过调整这些参数来控制药物包载量^[36]。同时聚合物亲水链段和疏水链段的长度、亲疏水取代基的种类、药物分子与疏水链段相容性好都对疏水性药物包封率有影响,文献报道可以将药物键合到胶束中提高药物的负载量。此外,链段的比例、投药量、药物化学结构和制备方法也会对聚合物包药效果造成影响。

近年来我们一直致力于壳聚糖的改性研究,庄金娟^[37,38]采用保护氨基-接枝反应-脱保护的方式,以邻苯二甲酸酐为保护基,实现了壳聚糖羟基上接枝聚乳酸,并通过胶束自组装成功地包载了药物阿司匹林。魏兴^[39]采用静电纺丝技术对聚乳酸的亲水性、降解性和降解周期进行改性,进一步扩大聚乳酸在药物缓释体系中的应用,为下一步聚合物胶束自组装奠定了基础。

3 自组装胶束药物的释放

聚合物胶束的药物释放具备常规药物释放不具备的优势,(1)聚合物胶束能够实现靶向作用,将药物准确释放到病灶区,提高药物利用率;(2)能够实现药物的缓释作用,使药物在体内停留时间长,缓慢释放,减少了给药次数。

吴景梅等^[40]采用原位聚合在壳聚糖上接枝了聚乳酸,然后采用溶剂挥发法包载5-氟尿嘧啶,并研究了其药物释放行为。结果发现:药物释放在初始时速度比较快,且受接枝物聚乳酸(PLA)含量和投料比以及两种原料稳定性的影响;接枝后聚合物的亲水性显著增加其次随着乳酸对CS配比的增加,引入的PLA支链越长,CS的结晶结构遭到的破坏越严重,共聚物整体的热稳定性也会相应下降。

研究发现,聚合物药物的释放主要受药物和聚合物间的相互作用和药物分子体积以及胶束中链段的长度等的影响,在实际工作中应综合考虑多方面的因素,控制药物释放速率,达到最佳效果。

4 结论

将聚合物进行两亲性改性,然后在溶液中自组装形成胶束,这类聚合物胶束稳定性好,受溶液的浓度、pH值、盐浓度等环境因素的影响较小,而且药物负载率高,是解决目前我国药物辅料缺乏的一种有效途径。近十年来有关两亲聚合物自组装和其结构性能的研究取得了令人瞩目的成就,设计具有靶向选择性、药物负载率高、药物控释时间长、细胞毒性低且易降解的两亲聚合物胶束将成为今后研究发展的方向。

参考文献:

- [1] Velichkova R S, Chistova D C. *Prog Polym Sci*, 1995, 20(5):819~887.
- [2] 林圣森,杜志平,王万绪,张威,台秀梅. *日用化工工业*, 2011, 41(5):313~317.
- [3] Otsuka H, Nagasaki Y. *Adv Drug Deliv Rev*, 2012, 9(22):125~129.
- [4] 杜景伟. *中国中医药咨询*, 2011, 3(4):47~48.
- [5] Otsuka H, Nagasaki Y, Kataoka K. *Adv Drug Deliv Rev*, 2012, 55(2003): 403~419.
- [6] Bader H, Ringsdorf H, Schillidt B. *Adv Polym*, 1984, 123(124):457~485.
- [7] Yoshinori K, Kazunori K. *Adv Drug Deliv Rev*, 2002, 54(4):205~208.
- [8] Astafieva I, Zhong X, Eisenberg A. *Macromolecules*, 1993, 26(26):7339~7352.
- [9] C Price. *Pure and Applied Chemistry*, 1983, 55(10):1563~1572.
- [10] 贾利霞. 壳聚糖基聚合物胶束的制备及其体外释药研究. 兰州大学硕士学位论文, 2009.
- [11] 宁方林. 聚合物自组装的新体系和新方法的研究. 复旦大学硕士学位论文, 2001.
- [12] 易成林. 光敏性类交替共聚物自组装及其应用研究. 江南大学硕士学位论文, 2009.
- [13] Webber S E, Cao T Ma Y. *Pure Appl Chem*, 1998, 31(6):1773~1778.
- [14] Eisenberg A, Shen H W. *Pure Appl Chem*, 1999, 103(44):9473~9487.
- [15] 朱洁莲. 双亲性无规共聚物合成及自组装研究. 江南大学硕士学位论文, 2008.
- [16] 李善吉,李红山,郭建维. *化工学报*, 2012, 63(6):1967~1975.
- [17] Agarwal A, Stockdale A, Vilensky R, Talmon Y, Unfer R C, Mallapragada S K. *J Controlled Release*, 2007, 121(2007):28~37.
- [18] 孟建强,董永全,李子臣. *高分子学报*, 2010, 5(5):550~555.
- [19] Lee H J, Koo A N, Kim S E, Chang J H, Park C, Kim C, Chang J H, Park C, Kim C, Park J H, Cheon S C. *Chem Commun*, 2008, 48(14): 6570~6572.
- [20] Otsuka H, Nagasaki Y, Kataoka K. *Am Chem Soc*, 2000, 24(45):311~327.
- [21] Otsuka H, Nagasaki Y, Kataoka K. *Technol Adv*, 2001, 23(2000):21~29.
- [22] Otsuka H, Nagasaki Y, Kataoka K. *Colloid Interface*, 2001, 6(2001):3~10.
- [23] Nagasaki Y, Okada T, Scholz C, Iijima M, Kato M, Kataoka K. *Macromolecules*, 1998, 31(1998):1473~1479.
- [24] Cheuk L B S, Yang K L, Lang D L. *Pure Appl Chem*, 2003, 36(5):5447~550.
- [25] Li Y B, Li Y H, Wang X G. *Macromolecules*, 2006, 39(3):1108~1115.
- [26] 施东健,刘晓亚,陈明清,杨成,顾正彪,相飞. *高分子学报*, 2008, 2004(4):600~604.
- [27] 潘祖仁. *高分子化学*. 版本(增强版). 出版地:化学工业出版社, 2007, 304~323.
- [28] Lee C T, Huang C P, Lee Y D. *Biomol Eng*, 2007, 24(1):131~139.
- [29] Thompson C J, Tetley L, Cheng W P. *Int J Pharmac*, 2010, 383(2010): 216~227.
- [30] Liu G Q, Fan W, Li L. *J Fluorine Chem*, 2012, 141(2012):21~28.
- [31] 郑程. 以聚乙二醇为亲水链的两亲接枝聚膦腈的自组装及其药物传递. 浙江大学博士学位论文, 2009.
- [32] Zhang K, Zhuang P Y, Wang Z K. *Carbohydr Polym*, 2012, 90 (2012):1515~1521.
- [33] 刘国强,李小龙,熊圣东,许祖顺. *高等学校化学学报*, 2012, 3(33):624~629.
- [34] Cameron P L, Quresh G C, Makromol M Y. *Pure Appl Chem*, 1981, 2(12):287~289.
- [35] Kawakami Y. *Macromolecules*, 1987, 3(23):195~199.
- [36] 孙载坚,周普,刘启澄. 接枝共聚物. 出版地:化学工业出版社, 1992, 54~68.
- [37] 庄金娟,王香梅. *天津化工*, 2011, 25(2):29~31.

[38] 庄金娟, 王香梅. 壳聚糖-聚乳酸接枝共聚物的合成及载药微球的研究. 中北大学硕士学位论文, 2011.

[39] 魏兴, 王香梅, 张志军. 山西化工, 2012, 32(2):26~30.

[40] 吴景梅, 邵燕芳, 王传虎. 工程塑料应用, 2011, 39(12):58~61.

Advance of Drug-loaded Micelles Based on Amphiphilic Copolymer Self-assembly

WANG Xiang-mei^{1*}, ZHANG Xiao-li², CHEN Han-gen²

(1. *College of Chemical Engineering and Environment North University of China, Taiyuan 030051, China;*

2. *School of Science North University of China, Taiyuan 030051, China*)

Abstract: Amphiphilic polymer micelles had prominent physical and chemical features and particular function, which could form polymeric micelles with a core-shell structure and achieved drug-loaded by self-assembly in solution. The technology of self-assembly drug-loaded can alleviate the lack of drug materials in China and meet the new trend of drug excipients. Polymeric micelles formed by self-assembly technology has intensive prospect in targeting drug delivery, developing pharmaceutical formulations and new drug materials. The principles and methods of drug-loaded micelles were summarized, especially the latest research achievements and the future development of three types of amphiphilic polymer micelles in self-assembly carry drug. Meanwhile, the applications of drug-loaded micelles in drug release were summarized in this paper.

Key words: Amphiphilic polymer; Micelles; Self-assembly; Drug-loaded