

温敏性聚膦腈及其在药物释放体系中的应用

吴 爽

(辽宁石油化工大学石油化工学院, 抚顺 113001)

摘要:温敏性聚合物能通过感知温度而实现环境响应, 作为药剂可依靠对此类信号的自反馈响应而释放药物或中止释放, 极大地增强了释药的持续性和专一性, 从而提高了药物的药效和安全性。温敏性聚膦腈是一类新型的温敏材料, 它具有良好的生物可降解性质, 优良的生物相容性。因此, 温敏性聚膦腈作为药物载体用于药物释放体系具有很好的应用前景, 近年来备受关注。本文对聚膦腈的温敏性质、生物降解性质进行了评述, 并探讨了 LCST 的影响因素, 以及在药物释放体系的应用进展。

关键词:聚膦腈; 温敏性; 生物降解性; 低临界溶解温度; 药物释放

温度敏感性聚合物及其水凝胶能随环境温度的变化发生相变或体积变化, 这使其在物料分离、酶的固定化及药物控制释放等方面具有广阔的应用前景。作为药物载体, 能够根据人体的生理环境(温度)的变化对药物进行控制释放, 引入具有识别功能的指示分子, 药物还可以被定向地传送到病变部位, 达到靶向的作用, 因此受到广泛关注^[1]。但目前很多温敏性材料都是非生物降解性, 生物相容性差, 不适于实际应用。聚膦腈是一族由交替的氮、磷原子以单键、双键交替构成主链, 有机基团作为侧链, 通过磷原子连接到主链上的无机有机杂化高分子聚合物。它具有良好的生物相容性, 在生物体内能降解为无毒的磷酸盐、氨类物质, 不易导致炎症反应, 是一种优良的生物材料^[2, 3]。自从 1999 年 Song 等^[4]合成以甲氧基聚乙二醇和氨基酸酯作为侧链的温敏性聚膦腈以来, 到目前为止已合成出数十种温敏性聚膦腈并应用于药物的控制释放。本文介绍了聚膦腈温敏性质、生物降解性质, 并探讨了 LCST 的影响因素, 以及在药物释放体系的应用进展。

1 温敏性聚膦腈

1.1 温敏性质

温敏性聚合物能随环境温度的变化发生相变或体积变化, 这种特性主要是通过亲水-疏水平衡效应形成的, 或者说通过克服溶剂熵驱动力而形成的^[5]。温度在 LCST 以下时, 亲水链段与水分子形成氢键, 可溶解于水中, 升高到 LCST 后, 这种氢键作用被破坏, 同时疏水作用加强, 聚合物从溶液中析出形成沉淀; 当含有强的疏水性基团时, 在水溶液中可形成分子间(分子内)强烈的疏水作用, 形成潜在的物理交联点, 易于形成凝胶。从热力学角度看, 聚合物与溶剂分子或聚合物之间的这种相互作用随温度的变化是由于熵变引起的^[6]。以溶液状态存在时, 在低自由能驱动下, 聚合物亲水链与水分子通过氢键作用保持稳定的体系, 随着温度的升高, 溶剂熵的增长必然破坏这一体系, 聚合物去溶剂化, 疏水性增强, 形成沉淀, 以凝胶状态存在时则表现为脱水收缩。

Lee 等^[7]以甲氧基聚乙二醇(MPEG)为亲水链, 小体积的氨基酸酯(甘氨酸乙酯、丙氨酸乙酯、天门冬氨酸乙酯等)为疏水链, 得到了一系列温敏聚膦腈, 该聚合物常温能溶解于水中, 随温度升高析出形成沉淀。Seong 等^[8]用氨基酸的三肽或四肽乙酯为疏水链段, MPEG 为亲水链段合成出了聚膦腈水凝胶, 而且形成凝胶的强度随疏水基团的含量、疏水性质的增大而增强。用 α -氨基- ω -甲氧基聚乙二醇(AMPEG)代

基金项目:辽宁石油化工大学科学基金(X01200506);

作者简介:吴爽(1980-)女, 26岁, 硕士, 现从事功能高分子的研究。

* **通信作者:** E-mail: wushuang05715@163.com.

替 MPEG 作为亲水链引入到聚膦腈可以更好的形成凝胶。与 MPEG 相比, AMPEG 中的 N 原子与水分子作用更强, 溶剂化更为明显, 在溶液中形成更为牢固的网络体系, 温度升高后, 网络体系不会被溶剂熵驱动力迅速破坏, 水分子仍保持在网络中^[9]。表 1 列举了近年来合成的主要温敏性聚膦腈及相关数据。

表 1 温敏性聚膦腈的物化性质

聚合物(按引入温敏基团分类)	$T_{\text{ass}}/^{\circ}\text{C}$	$T_{\text{max}}/^{\circ}\text{C}$	$T_{\text{lst}}/^{\circ}\text{C}$	$V_{\text{max}}/(\text{Pa}\cdot\text{s})$	$M_{\text{w}}(\times 10^4)$
聚乙二醇类					
$[\text{NP}(\text{MPEG}350)_{0.31}(\text{GlyEt})_{1.69}]_n$ ^[4]			35		
$[\text{NP}(\text{MPEG}350)_{0.66}(\text{AspEt}_2)_{1.33}]_n$			38.5		
$[\text{NP}(\text{MPEG}350)_{0.97}(\text{MalEt}_2)_{1.03}]_n$			65.5		2.24
$[\text{NP}(\text{MPEG}350)_{0.59}(\text{GluEt}_2)_{0.40}(\text{GlyEt})_{1.01}]_n$			53.6		3.58
$[\text{NP}(\text{MPEG}350)_{0.8}(\text{GlyLeuPheEt})_{1.2}]_n$ ^[8]	27	32	35	53.3	18
$[\text{NP}(\text{MPEG}350)_{0.84}(\text{GlyLacOEt})_{0.22}(\text{GlyEt})_{0.94}]_n$ ^[10]			66		12.7
$[\text{NP}(\text{MPEG}750)_{0.80}(\text{GlyGluEt}_2)_{1.20}]_n$ ^[11]			90		3.5
$[\text{NP}(\text{MPEG}350)_{1.0}(\text{GlyPheLeuGlyEt})_{1.0}]_n$	35	58	70	3047	15
$[\text{NP}(\text{MPEG}350)_{0.69}(\text{OA})_{1.31}]_n$ ^[12]			28		3.5
$[\text{NP}(\text{AMPEG}350)_{0.87}(\text{IleOEt})_{1.13}]_n$ ^[13]	7	29	37	116.9	3.9
$[\text{NP}(\text{AMPEG}550)_{0.84}(\text{IleOEt})_{1.11}(\text{GlyLacOEt})_{0.05}]_n$ ^[14]	22.9	44		65(37^{\circ}\text{C})	4.4
$[\text{NP}(\text{AMPEG}350)_{1.15}(\beta\text{-AlaEt})_{0.85}]_n$ ^[15]			>100		3.63
$[\text{NP}(\text{AMPEG}350)_{0.75}(\text{AlaEt})_{1.25}]_n$			58.0		3.71
聚 N-异丙基丙烯酸酰胺类					
$[\text{NP}(\text{PNIPAm})_{1.7}(\text{GlyEt})_{0.3}]_n$ ^[16]			25.4		2.3
$[\text{NP}(\text{PNIPAm})_{1.8}(\text{EAB})_{0.2}]_n$ ^[17]			32.6		1.88
其它					
MEEP- <i>b</i> -Ph/MEEP ^[18]			>57		0.33
PEO- <i>b</i> -MEEP ^[19]			>65		3.15
$[\text{NP}(\text{EEE})_{1.8}(\text{C}_{17}\text{C}(\text{O})(\text{EO})_5)_{0.2}]_n$ ^[20]			42.5		3.8
$[\text{NP}(\text{M}^{\text{t}}\text{EG})_{0.9}(\text{GlyGluEt}_2)_{1.1}]_n$ ^[21]			27		9.2

注: GlyEt—甘氨酸乙酯, AspEt₂—L-天门冬氨酸二乙酯, MalEt₂—氨基丙二酸二乙酯, GluEt₂—L-谷氨酸二乙酯, GlyLeuPheEt—甘氨酸-L-亮氨酸-L-苯丙氨酸乙酯, GlyLacOEt—乙基-2-(O-甘氨酸)乳酸乙酯, GlyGluEt₂—甘氨酸-L-谷氨酸二乙酯, GlyPheLeuGlyEt—甘氨酸-L-苯丙氨酸-L-亮氨酸-甘氨酸乙酯, OA—辛酸, IleOEt—L-异亮氨酸乙酯, β-AlaEt—β-丙氨酸乙酯, AlaEt—丙氨酸乙酯, PNIPAm—聚 N-异丙基丙烯酸酰胺, EAB—对氨基苯甲酸乙酯, MEEP—聚(甲氧基二乙二醇)膦腈, Ph/MEEP—聚[(甲氧基二乙二醇)(苯基)膦腈], EEE—三甲氧基二乙二醇, C₁₇C(O)(EO)₅—硬脂酸五乙二醇酯, M^tEG—甲氧基四乙二醇。

1.1.1 温敏凝胶形成机制 目前温敏性凝胶主要有两种形成机制:物理交联和胶束聚集^[13]。以甲氧基聚乙二醇-氨基酸酯聚膦腈($[\text{NP}(\text{MPEG})(\text{AAE})]_n$)凝胶为例, 它的形成属于前者, 由于亲水-疏水平衡效应, 凝胶存在溶胶-凝胶四级转变(如图 1 所示), 当温度超过 T_{ass} 时, 溶液转变成透明的凝胶, 这主要是聚膦腈内疏水基团相互作用, 体系粘度增大; 进一步升温至 T_{max} 时, 凝胶坍塌收缩, 内部的水分被排挤出来, 凝胶变混浊; 温度达到 T_{lst} 时, 聚合物与水分子的氢键作用被破坏, 完全沉析出来形成混浊液。温敏水凝胶的这种依赖于温度变化的膨胀-收缩过程是可逆的。利用这种性质使药物释放出来以达到缓释控释的目的。

1.1.2 温敏胶束形成机制 胶束中的亲水-疏水链段的相互作用形成了核壳结构, 分布在壳层的温敏基团随环境温度的变化而保持不同的构型, 进而引起了整个胶束状态的变化。Zhang 等^[22]合成的聚异丙烯酰胺为侧链的聚膦腈, 随温度的升高存在两种转变(如图 2 所示)。聚合物聚集态的变化导致了第一种转变, 在较低的温度时, 聚合物溶解于水中, 自组装形成胶束; 当温度升高至 T_{ph1} , 疏水链段(基团)间相互作用增强并形成了疏水性的内核, 亲水性聚异丙烯酰胺链段分布在核层上, 但仍然保持伸展的状态, 而且核与核之间通过这些亲水基团彼此发生相互作用, 形成多核的胶束; 温度进一步升高至 T_{ph2} , 聚异丙烯酰胺链段之间和与水分子的作用被破坏, 链段间相互缠绕, 引起聚合物的骨架的收缩, 形成聚集体, 从溶液中

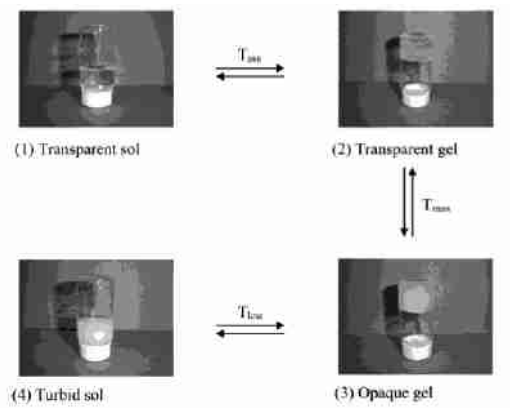


图 1^[25] 温敏聚膦腈溶胶-凝胶转变示意图

Figure 1^[25] Demonstration photograph of the sol-gel transition of polyphosphazene in aqueous solution observed as temperature gradually increased

沉析出来,产生了第二种转变,而且这种聚集体以多核居多,通过粒度分析发现,这种多核聚集体的粒径远小于多核胶束。

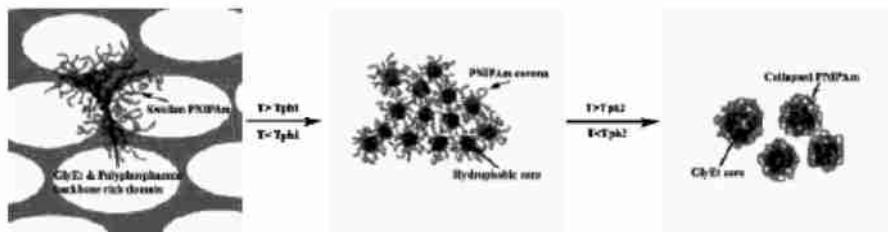


图 2^[22] 温敏聚[(异丙烯酰胺)_{1.7}(甘氨酸乙酯)_{0.3}膦腈]的自组装过程

Figure 2^[22] Schematic illustration of temperature-triggered self-assembly process of $[NP(PNIPAm)_{1.7}(GlyEt)_{0.3}]_n$ in aqueous solution

当壳层上亲水链段较短时,情况并非如此。Chang 等^[18]通过室温阳离子聚合合成的两亲性嵌段型温敏聚[(甲氧基二乙二醇)膦腈]-*b*-聚[(甲氧基二乙二醇)(苯基)膦腈](MEEP-Ph/MEEP),由于外壳亲水链段较短,不能充分覆盖疏水性内核,裸露的核与核之间可通过疏水相互作用,温度升高,这一作用得到加强,形成多核聚集体。TEM 照片证实这些聚集体由多核组成而非单核。另外 MEEP-Ph/MEEP 可通过 γ 射线辐射交联形成凝胶。

1.2 生物降解性

生物可降解材料不仅可以达到治疗效果,而且可在生物体内分解,参与人体的新陈代谢,并最终排出体外^[23]。聚膦腈的生物降解性质受侧基结构、酸碱度和温度的影响。侧基中含有易水解的基团降解速率加快^[10],水凝胶聚[(α -氨基- ω -甲氧基聚乙二醇)(*L*-异亮氨酸乙酯)[乙基-2-(*O*-甘氨酸)乳酸乙酯]膦腈] $[NP(AMPEG)(IleOEt)(GlyLacOEt)]_n$ 质量减少速率要远远快于分子量的降低^[24],认为是由于侧基 GlyLacOEt 更易水解,加速了侧链的分解。酸性或碱性条件下降解速率往往快于中性,温度升高有利于聚膦腈的水解^[25]。Lee 等^[15]发现, $[NP(AMPEG)(AAE)]_n$ 普遍要比 $[NP(MPEG)(AAE)]_n$ 降解的更快,这可能是因为 AMPEG 的存在加速了聚合物的降解,但在 AAE 含量较高的时候并不明显。这种含有氨基酸酯的温敏聚膦腈其降解机制普遍认为是“羧酸催化”降解机制^[26]:侧链酯基首先酸化,攻击主链,与 P 原子配位形成五元环或六元环的中间体,进而使主链降解。通常五元环的形成要比六元环容易得多,因此含有 α -氨基酸酯的聚膦腈要比 β -氨基酸酯的降解速率快,这与实验结果相一致^[27]。

有人用烷基胺代替氨基酸酯作为疏水链,发现聚合物在酸性条件下的降解速率远远大于中性或碱性,这可能是因为烷基胺的引入使主链上的 N 原子在酸性条件下更易质子化,引起主链降解^[12]。

2 温敏性聚膦腈 LCST 的影响因素

近年来,温敏在体给药系统得到广泛的研究^[28]。它以溶液状态给药,因体内温度的变化在给药部位迅速发生相转变,形成固态或凝胶态,既降低了患者的疼痛感,又大大改进和简化了治疗方法。LCST 是温敏在体给药系统的关键因素,只有充分考虑到 LCST 的影响因素,才能通过合适的选择设计出温敏型聚膦腈在体给药系统。

温敏聚合物的性质是通过感知环境温度的变化发生相变或体积变化而表现出来,其本质也是聚合物与溶剂分子或聚合物之间相互作用的结果。因此,聚合物的结构、溶剂种类、环境因素(盐度、糖浓度以及表面活性剂等)都会影响 LCST。

2.1 结构

聚膦腈的 LCST 可通过改变侧基的组成、种类来进行调控。侧基中亲水部分含量增多,LCST 升高;疏水基团疏水性增强,LCST 降低。例如,增长聚乙二醇链,使聚合物亲水性增强,在较高的温度下才能从溶液中析出,LCST 升高;引入弱的疏水性基团也可提高 LCST。除了侧基的组成、种类外,侧基的构型也对 LCST 有影响^[29]。研究表明,LCST 的大小由聚合物总体的疏水性决定,而不是单一的亲水或疏水性影响,这种总体的疏水性可通过温敏参数 P_t 来衡量。 $P_t = x \log K_{\text{Hydrophilic group}} + (2-x) \log K_{\text{Hydrophobic group}}$, 其中 $K_{\text{Hydrophilic group}}$, $K_{\text{Hydrophobic group}}$ 为常数, x 为亲水基团摩尔份数。 P_t 越大,LCST 越高。

但也有例外,Couffin 等^[20]合成的聚[(甲氧基二乙二醇)(硬脂酸五乙二醇酯)膦腈][NP(EEE)(C₁₇CO(EO)₅)]_n,发现随着疏水性烷基链含量的增加,聚合物的 LCST 升高。这主要有两方面因素影响:一方面,这些烷基链都是通过寡聚乙二醇连接到侧链,与烷基链的疏水性相比,寡聚乙二醇的亲水效应更占主导地位;另一方面,在溶液中疏水基团被亲水基团隔开,很难与溶剂分子发生相互作用,因此其对 LCST 的影响不大。

2.2 盐效应和糖效应

与聚乙二醇均聚物一样,盐类物质同样能够改变甲氧基聚乙二醇-氨基酸酯类聚膦腈的 LCST;而且不同的无机盐或有机盐表现出不同的效果,有些盐的加入能够提高 LCST(“盐吸效应”),有些盐则使 LCST 降低(“盐析效应”)。盐的加入改变了溶剂与聚合物的相互作用^[30],在这里可认为改变了亲水链段与水分子的氢键作用。大部分无机盐(碘盐除外)都表现为“盐析效应”,与无机盐不同,有机盐阳离子表现出很强的“盐吸效应”,大体积的阳离子疏水性较强,易与聚合物疏水基团发生相互作用,使聚合物离子化,LCST 升高,而且聚合物疏水性越强,变化越明显(如图 3 所示)。

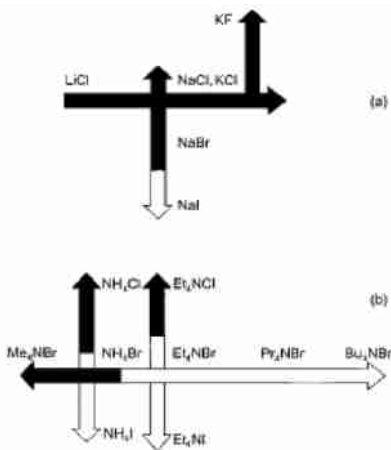


图 3^[7] 无机盐(a)与有机盐(b)的盐吸(空白箭头)和盐析(阴影箭头)效应

Figure 3^[7] The salting-in (unshaded arrows) and salting-out (shaded arrows) effects of the inorganic (a) and organic salts (b).

糖同样能够改变聚膦腈的 LCST^[31]。大多数多糖(酸糖除外)使 LCST 降低,并随糖浓度的增大,降低

更加明显。由于多糖一般含有半乳糖环和 1,6-糖苷键,这种结构易于发生分子内氢键作用,使多糖更加疏水性,与聚合物疏水作用加强,导致 LCST 降低;但糖效应并不像盐效应那样敏感。由于人体每天都要摄入一定量的糖和盐,根据糖和盐浓度的变化导致 LCST 的变化,进而使药物根据响应释放,从而达到药物智能化释药,有望应用于某些相关疾病的治疗。

2.3 表面活性剂

不同类型的表面活性剂对聚合物的 LCST 影响是不同的。离子型表面活性剂使 LCST 普遍升高(阴离子表面活性剂影响更明显),表现出“盐吸效应”,而非离子表面活性剂则影响不大。这是因为离子型表面活性剂与聚合物疏水基通过疏水作用使聚物质子化,而且表面活性剂含有愈多的疏水部分(或强疏水基),这种相互作用愈强,聚合物就易于质子化,LCST 升高愈多。有趣的是,将盐和表面活性剂混合后其对 LCST 的影响并非线性,具有“盐吸效应”的四丙基溴化铵(TPAB),在较低浓度时导致聚合物 LCST 降低,表面活性剂十二烷基磺酸钠(SDS)浓度愈高,这种“盐析效应”愈明显;而在较高浓度时又表现出“盐吸效应”。针对这种情况, Lee 等^[32]给出了两种不同的视图模型(见图 4),认为四丙基溴化铵在不同浓度下,作用形式有所不同。在低浓度时(a),四丙基铵阳离子只与 SDS 阴离子作用,生成 NaBr,使 LCST 降低,而在高浓度时(b),除了上述作用外,还存在分子间的相互作用,使聚物质子化,LCST 升高。

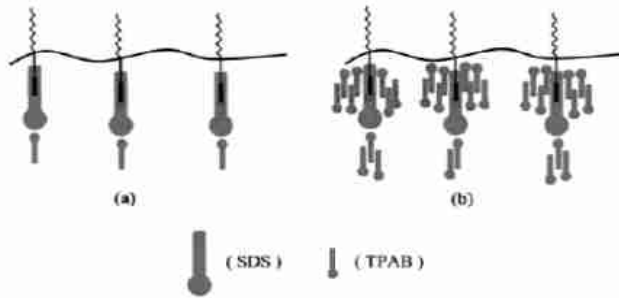


图 4^[32] 低浓度(a)或高浓度(b)四丙基溴化铵与聚合物、十二烷基磺酸钠作用模型
Figure 4^[32] Graphic models for interactions among polymer, SDS, and TPAB when the concentration of TPAB is lower(a) or higher(b) than that of SDS

2.4 溶剂效应

Pandya 等^[33]发现加入不同水溶性溶剂可改变 PEO-*b*-PPO 聚合物的 LCST,因为加入的溶剂分子打破了聚合物与水分子之间的相互平衡作用,在溶剂熵的驱动下建立新的平衡。有些溶剂能够增强聚合物与水分子相互作用,引起 LCST 的升高,而有些溶剂减弱了这种相互作用引起 LCST 的降低。 Lee 等^[34]考察了一元醇、二元醇、烷基胺等溶剂对甲氧基聚乙二醇-氨基酸酯聚磷腈的 LCST 的影响,发现大多数一元醇使 LCST 降低,其中三氟乙醇使 LCST 剧烈下降,认为这可能是由于三氟乙醇的强疏水性减弱了聚合物与水分子的相互作用。乙二醇及其衍生物使 LCST 升高,长链的乙二醇就像含有疏水基的表面活性剂与聚合物通过疏水相互作用,升高更明显;而聚乙二醇似乎并不发生这种作用。短链的烷基胺起到了“盐吸”的效果使 LCST 升高,而长链的烷基胺使 LCST 降低,这与聚合物的疏水相互作用有关。另外利用这种溶剂效应可用于聚合物的分离和分级^[35]。

2.5 其它

除了化学方法外,通过物理的方法也能改变聚合物的 LCST。 Kang 等^[36]将两种具有不同温敏性质的聚磷腈凝胶共混,一种为“硬”聚合物(强度高的凝胶),另一种为“软”聚合物(强度差的凝胶),通过组合得到一系列具有不同温敏性质的凝胶,DSC 和 IR 实验表明,该混合物是均相共混,具有共聚物的特性,这为温敏聚磷腈材料的制备提供了新的研究思路。另外,包载的药物分子也可与聚合物通过亲水-疏水相互作用改变 LCST。分子量也会影响 LCST,分子量大的聚合物溶解度较低,LCST 较低。

3 在药物释放中的应用

将温敏聚合物用于药物释放系统具有诸多优点:(a)药物与聚合物可直接混合,通过对温度的控制形

成聚集体或凝胶,制备条件温和;(b)该系统受温度控制,以收缩挤压的机制释药,具有智能化倾向;(c)释药速度可由聚合物的浓度(交联度)来调节。

Seong 等^[21]将人生长激素(hGH)与聚[(甲氧基四乙二醇)_{0.9}(甘氨酸-L-谷氨酸二乙酯)_{1.1}膦腈]([NP(MTetEG)_{0.9}(GlyGluEt₂)_{1.1}]_n)直接混合置于一定浓度的 PBS 溶液中,升温到 37℃ 便可从溶液中析出得到含有药物聚集体,载药量高达 95% 左右,并与药液浓度无关。但体外释放试验表明,药物释放速度较快,突释现象严重,高达 30.8%,3~4 天内释放完全。值得一提的是,该聚合物具有优良的生物相容性,小鼠实验表明几乎不引起任何炎症反应。

为了解决生物大分子药物释放中普遍存在的“突释”现象,水凝胶是一种可供选择的方法之一。利用温敏水凝胶控制药物释放,可以改变传统给药后血药浓度波动大的缺点;避免药物口服后在胃内很快吸收,从而达到肠道给药、在体内达到良好的可降解性^[37]。Kang 等^[25]合成了在体缩酚酞酯的温敏性水凝胶,配制了不同浓度的凝胶溶液,用于亲水性模型药物 FITC-dextran 和人体血清蛋白(HSA)的体外释放,发现在低浓度时,仍部分存在“突释”现象,但浓度升高到 10% 后,药物分子稳定释放,没有“突释”现象发生,大约 2 周后完全释放,而对照组泊洛沙姆似乎并没有这种效果。而将抗癌药物亚德利亚霉素与聚合物包裹后,即使在药物浓度很高时,药物仍呈一级释放;而且抗癌效果明显,加入亚德利亚霉素药物载体后,癌细胞迅速减少,甚至 24 天后仍有减少的趋势。实验发现,药物的释放速度随凝胶浓度的增大而减小。浓度增大往往增加了凝胶的粘度,凝胶强度提高,阻碍药物分子的扩散,进而有效的抑制了初始阶段药物分子的剧烈释放;另外两亲性药物(亚德利亚霉素)通过与聚合物的亲水-疏水作用可得到高浓度低粘度的药物制剂,药物分子在较高浓度下仍能保持稳定释放^[14]。

聚合物胶束作为药物载体能够增加疏水药物的溶解性,提高药物的生物利用度并具有靶向作用等,也是目前研究的热点。Zhang 等^[38]以[NP(PNIPAm)_{1.7}(GlyEt)_{0.3}]_n为药物载体,采用透析的方法形成聚合物-药物胶束,疏水性药物分子双氟尼酸(一种非类固醇类抗消炎药)被包埋在疏水性内核。体外释放研究表明,4℃(低于 LCST)的释放量要明显大于 37℃(高于 LCST)的释放量,可见温度升高后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。该胶束在一定温度内结构保持长时间稳定,CMC 浓度较低(10^{-2} mg/mL),有望用于非水溶性药物注射释药。

为得到理想的载药系统,有人将具不同敏感机制的高分子材料联合应用。Couffin 等^[20]用[NP(EEE)(C₁₇CO(EO)₅)]_n和蛋磷脂酰胆碱脂质体制备了一种既具温敏性又有 pH 敏感性的药物控释膜。渗透性实验结果显示,温度升高渗透率增大,尤其膜中[NP(EEE)(C₁₇CO(EO)₅)]_n的含量为 0.3% 时,从 37℃ 升温至 44℃,控释膜的渗透率急剧提高;同时还发现,膜中[NP(EEE)(C₁₇CO(EO)₅)]_n含量增大,膜的渗透速率加快,pH 越低,这一效果越明显,最快的 30min 内即可完全渗透。采用他们的方法对聚合物成分进行合适的配比选择,就能制备出适合不同药物输送的膜。

4 展望

虽然温敏性聚膦腈在药物释放体系的研究和应用还处于初始阶段,但优良的生物性质使其备受关注,具有很好的应用前景。目前大多数温敏性材料普遍存在三方面问题:响应时间慢,材料往往经过一次响应后,需要很长时间才能恢复,可逆性差;灵敏度低,在人体温度区间内并无很好的快速响应性材料,不是响应温度过高,就是温度太低,即使在人体温度附近也存在可逆性差,重复响应慢的问题,进而影响灵敏度;生物相容性差,目前广泛研究的聚异丙基丙烯酰胺类并不是生物相容性材料,聚乳酸-*b*-聚乙二醇(PLA-*g*-PEO)类在体内易腐蚀导致材料降解无法控制,酸性的降解产物对细胞有毒害作用,不利于生物大分子的释放,尤其是蛋白质和 DNA^[39]。聚膦腈骨架有着优良的生物相容性,侧基活泼,很便于引入各种活性物质(如药物分子、酶、激素、抗体甚至基因等),而且这种通过侧链引入聚合物的改构相比于主链结构的调整更具选择性,多样性,可控性强,通过选择合适的功能基可制成高敏感的响应材料,聚膦腈碱性的降解产物也可起到中和的作用。同时聚膦腈也有亟需解决的问题,尤其是前驱体的合成条件苛刻,收率低,成本高,难以工业化,大大限制了它的商业开发和应用。为此,许多科学家已经开始着手研究,相

信在不久的将来聚膦腈的研究和应用就会更上一层楼。

参考文献:

- [1] 张琰, 汪长春, 杨武利, 等. 高分子通报, 2005, 14(2): 42.
- [2] Allcock H R. Science, 1976, 193(4259): 1214.
- [3] Allcock H R. Science, 1992, 255(5048): 1106.
- [4] Song S C, Lee S B, Jin J I, et al. Macromolecules, 1999, 32(7): 2188.
- [5] Zareie H M, Bulmus E P, Guning A P, et al. Polymer, 2000, 41: 6723.
- [6] Jeong B, Kim S W, Bae Y H. Adv Drug Deliver Rev, 2002, 54(1): 37.
- [7] Lee S B, Song S C, Jin J I, et al. Macromolecules 1999, 32(23): 7820.
- [8] Seong J Y, Jun Y J, Jeong B, et al. Polymer 2005, 46(15): 5075.
- [9] Song S C, Lee B H. Korea, WO010079A1, 2005.
- [10] Lee B H, Lee Y M, Sohn Y S, et al. Polym Int, 2002, 51: 658.
- [11] Kim J I, Juna Y J, Seong J Y, et al. Polymer, 2004, 45: 7083.
- [12] Lee B H, Lee Y M, Sohn Y S, et al. Bull Korean Chem Soc, 2002, 23(4): 549.
- [13] Lee B H, Lee Y M, Sohn Y S, et al. Macromolecules, 2002, 35(10): 3876.
- [14] Kang G D, Cheon S H, Song S C. Int J Pharm, 2006, 319: 29.
- [15] Lee S B, Song S C. Polym Int, 2005, 54: 1225.
- [16] Zhang J X, Qiu L Y, Jin Y, et al. React Funct Polym, 2006, (In Press).
- [17] Zhang J X, Qiu L Y, Jin Y, et al. Colloids and Surfaces B: Bionterfaces, 2005, 43: 123.
- [18] Chang Y, Lee S C, Kim K T, et al. Macromolecules 2001, 34(2): 269.
- [19] Chang Y, Powell E S, Allcock H R. Macromolecules, 2003, 36(7): 2568.
- [20] Couffin H A C, Leroux J C. Biomacromolecules, 2004, 5(6): 2082.
- [21] Seong J Y, Jun Y J, Kim B M, et al. Int J Pharm, 2006, 314: 90.
- [22] Zhang J X, Qiu L Y, Wu X L, et al. Macromol Chem Phys, 2006, 207: 1289.
- [23] 刘凤兴, 程为庄. 高分子通报, 2004, 13(6): 38.
- [24] Kang G D, Cheon S H, Khang G, et al. Eur J Pharm Biopharm, 2006, 63: 340.
- [25] Lee B H, Song S C. Macromolecules 2004, 37 (12): 4533.
- [26] Allcock H R, Fuller T J, Mack D P, et al. Macromolecules 1977, 10 (4): 824.
- [27] Allcock H R, Pucher S R. Macromolecules 1994, 27 (5): 1071.
- [28] 胡雄林, 周建平. 药学进展, 2005, 29(12): 535.
- [29] Sohn Y S, Kim J K, Song R, et al. Polymer, 2004, 45: 3081.
- [30] Kjellander R, Florin E J. Chem Soc Faraday Trans, 1981, 77: 2053.
- [31] Lee S B, Sohn Y S, Song S C. Bull Korean Chem Soc, 2003, 24(7): 901.
- [32] Lee S B, Song S C, Jin J I, et al. Colloid Polym Sci, 2000, 278: 1097.
- [33] Pandya K, Lad K, Bahadur P. Pure Appl Chem A1, 1993, 30: 1.
- [34] Lee S B, Song S C, Jin J I, et al. Polym Bull, 2000, 45: 389.
- [35] Gutowska A, Bae Y H, Jacobs H, et al. J Biomed Mater Res, 1995, 29: 811.
- [36] Kang G D, Heo J Y, Jung S B, et al. Macromol Rapid Commun, 2005, 26: 1615.
- [37] 董晓臣, 贺继东, 王存国, 等. 高分子通报, 2003, 12(4): 53.
- [38] Zhang J X, Qiu LY, Jin Y, et al. J Biomed Mater Res, 2006, 76A(4): 773.
- [39] Vila A, Sanchez A, Tobio M, et al. J Control Release, 2002, 78: 15.

Thermosensitive Polyphosphazenes and its Applications in Drug-Delivery

WU Shuang

(School of Petrochemical Technology, Liaoning University of Petroleum & Chemical Technology, Fushun 113001, China)

Abstract: Thermosensitive polymers applying in drug preparations have been greatly increasing effectiveness and safety of drugs due to their enhanced continuity and specificity in drug-delivery, since they can release or break off drug component depending on the self-feedback signal that is induced in response to environmental temperature. Thermosensitive polyphosphazenes that are a novel material with good biodegradability and excellent biocompatibility have attracted considerable attention recently because of their promising potential applications in the development of drug delivery systems. In this article thermosensitivity and biodegradability of polyphosphazenes are reviewed. The influence of LCST of polyphosphazenes and their applications in drug delivery systems are also discussed.

Key words: Polyphosphazenes; Thermosensitivity; Biodegradation; Low critical solution temperature; Drug-delivery