

超支化/星型双亲性聚合物作为药物载体研究新进展

王嵩廉¹, 郑 涛¹, 周 倩¹, 罗 志¹, 李化毅^{*2}, 张辽云^{*1}

(1. 中国科学院大学化学与化工学院, 北京 100049; 2. 中国科学院化学研究所, 北京分子科学国家实验室, 工程塑料重点实验室, 北京 100190)

摘要:双亲性聚合物是一类既具有良好的亲水性质, 又具有疏水性质的聚合物, 作为药物载体有很好的应用潜力。由于超支化聚合物及星型聚合物具有独特的拓扑结构, 分子内存在空腔, 可以包埋更多的药物, 并且聚合物含有丰富的端基官能团, 可以将较多的亲水基团引入端基, 使其与体液有更好的相容性, 所以超支化/星型聚合物作为药物载体已经成为研究的热点。本文综述了近几年来超支化/星型双亲性聚合物应用在药物传导领域的研究状况, 重点介绍了超支化聚合物和星型聚合物载药体系, 包括超支化聚甘油药物载体和含聚己内酯的星型聚合物药物载体。对聚合物作为药物载体所涉及的负载与释放方式进行了总结。

关键词:超支化双亲性聚合物; 星型双亲性聚合物; 药物载体; 药物缓释

引言

双亲性聚合物是一类含有亲水链段和疏水链段的聚合物。由于双亲性聚合物结构的特点, 使其不仅具有良好的亲水性, 而且它的疏水部分可以通过共价键或非共价键作用负载、包裹疏水性药物。通过修饰一些特定的功能基团, 将这种纳米载体应用到医疗中, 增加药物的溶解性, 靶向传导以及控制其释放, 改善药物的治疗效率并降低药物对生命体的毒性^[1~4], 因此双亲性聚合物作为纳米药物载体已经引起了人们广泛的关注, 并成为药物载体研究的热点之一^[5~9]。

两亲性线性嵌段共聚物^[10, 11]是目前研究较多的一类聚合物药物载体, 由于这种线性嵌段共聚物可以在选择性溶剂中聚集成疏溶剂性核及亲溶剂性壳的胶束, 能够将一些不溶于水的药物通过非共价键结合至它的疏水核心, 这种聚合物药物载体已经应用在临床实验中。但是线性双亲性共聚物因为其结构上的限制, 不能修饰较多的功能基团, 导致其缺少足够的反应位点^[12], 负载效率低。另外, 这种线性双亲性聚合物形成的聚集胶束在多种环境中稳定性较差^[13, 14], 如在消毒中改变温度或压力会使其稳定性明显降低, 当浓度低于其临界胶束浓度时, 其结构会遭到破坏。因此, 为了保持聚集胶束结构的稳定性, 必须增加线性双亲性共聚物的用量, 这也增加了对正常细胞的毒副作用。

树枝状大分子是继线性聚合物、支链型聚合物以及体型聚合物之后出现的又一新型聚合物。由于树枝状大分子结构中有较大的空腔, 表面可以有较多的端基, 因此树枝状大分子一经出现, 人们就意识到这种新型聚合物作为药物载体的巨大应用潜力^[11]。通过研究发现, 这种由疏水基团作为内层、亲水基团作为外壳所形成的核壳型结构树枝形聚合物药物载体可形成单分子胶束结构。这种结构十分稳定, 与两亲性线性嵌段共聚物药物载体相比, 具有更多的载药量, 而且在极低的聚合物浓度中也可应用^[15, 16]。但是, 制备树枝形大分子繁琐的合成与纯化步骤^[17], 增加了制备的工作量及成本, 这极大地限制了它作为药物载体的应用^[18]。

10.14028/j.cnki.1003-3726.2015.12.001

收稿: 2015-04-17; 修回: 2015-07-09;

基金项目: 国家自然科学基金项目(51073170);

作者简介: 王嵩廉(1992—), 女, 中国科学院大学硕士研究生, 主要从事超支化聚合物的应用研究;

* 通讯联系人, E-mail: zhangly@gucas.ac.cn; liweike@iccas.ac.cn.

超支化聚合物是高度支化具有三维球形结构的聚合物。尽管超支化聚合物结构的对称性不像树枝形大分子那样完美,但是超支化聚合物结构内部也有较大的空腔,表面有大量的端基,可以通过一步法就可制得所需的聚合物,合成成本较低,作为药物载体比树枝形大分子具有更好的工业化应用前景^[9]。星型聚合物可以由疏水的核和亲水的多臂构成,它与超支化聚合物相似,有极大的表面积和活性位点,能够通过进一步修饰,在其表面和内部形成多种官能团,增加其应用范围^[5, 14, 19~22]。尤其是以超支化结构为核时,可以为星型聚合物臂的合成提供更多的活性位点,将较多的亲水性的臂引入到星型聚合物的结构中,当超支化星型聚合物作为药物传导的载体时,与体液有更好的相容性。由于该类聚合物的内部有较多的空隙,表面存在大量功能基团,它们具有较大的载药量。另外,超支化聚合物和星型聚合物能够形成单分子胶束,胶束稳定性高,并且它能够结合聚集胶束及单分子胶束的优点,可以采用多种负载和传导方式,可见超支化聚合物和星型聚合物在药物递送领域具有广阔的应用前景。本文介绍了近几年来超支化/星型聚合物在药物递送领域的研究状况,重点概述了超支化/星型聚合物载药体系,并对这些体系药物的负载及释放方式进行了系统总结。

1 双亲性超支化/星型聚合物载药体系

1.1 超支化聚合物作为药物载体

超支化聚合物具有大量的支化结构,使得其内部形成较大的空腔,为载药提供了结构空间。另外,其表面大量的功能基团也为进一步的改性提供了可能性。

聚甘油衍生物由于其良好的亲水性以及生物相容性,常用作双亲性药物载体的亲水链段。超支化的聚甘油由于外层大量的羟基的存在,其亲水性相比常见的线性亲水性聚合物如聚乙二醇^[5, 23~28]、线性聚甘油^[29, 30]、水溶性聚氨酯有很大的提高。如 Liu 等^[31]合成了以疏水性聚己内酯为内层,亲水性超支化聚缩水甘油为外层的聚己内酯-co-超支化聚缩水甘油双亲性聚合物载药体系。将超支化结构引入外层,其大量的亲水性功能基团可以大大提高聚合物的水溶性,在水溶液中自发形成胶束而呈球型分布。研究表明,此聚合物载体负载紫杉醇药物可达 $168\mu\text{g/mL}$,远远大于以聚乙二醇作为亲水链段的聚合物负载效果。

超支化聚甘油的亲水羟基主要集中在外层,内层则形成相对较为疏水的结构,在其内部的链段修饰一些官能团后,可以直接成为药物载体。Hu 等^[19]合成的用酯基连接超支化聚甘油(见图 1),表现了良好的水溶性和生物相容性,在细胞实验中表现出低毒性。该聚合物末端大量的羟基可以与多种药物连接,聚合物在水溶液中自组装形成胶束,可以通过细胞内吞作用进入细胞内。负载氨甲基叶酸药物后,在生理条件下较为稳定,负载率可达 $6.66\%(\text{wt})$ 。而在弱酸性($\text{pH}=5$)条件下,由于酯键断裂,靶向地释放药物,其释放率可达 50% 左右。

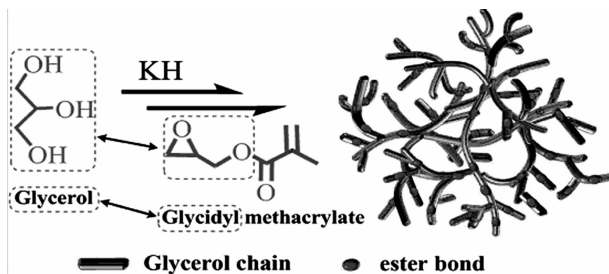


图 1 酯连接的超支化聚甘油

Figure 1 The hyperbranched polyglycerol with ester linkages

Oikawa 等^[32]通过阳离子开环聚合,选取不同的引发剂,合成了不同的线性-超支化嵌段结构的聚甘油聚合物(如图 2 所示),自组装形成的 250nm 左右的共混胶束,其临界胶束浓度为 $18.2\sim 30.9\text{mg/L}$,在

酸性条件下, PEEGE 转变为 PEG, 疏水性链段转化为亲水链段, 使得包覆在其中的药物释放。人类胆管癌细胞毒性试验表明, 此载体具有良好的生物相容性, 可以被细胞内吞。

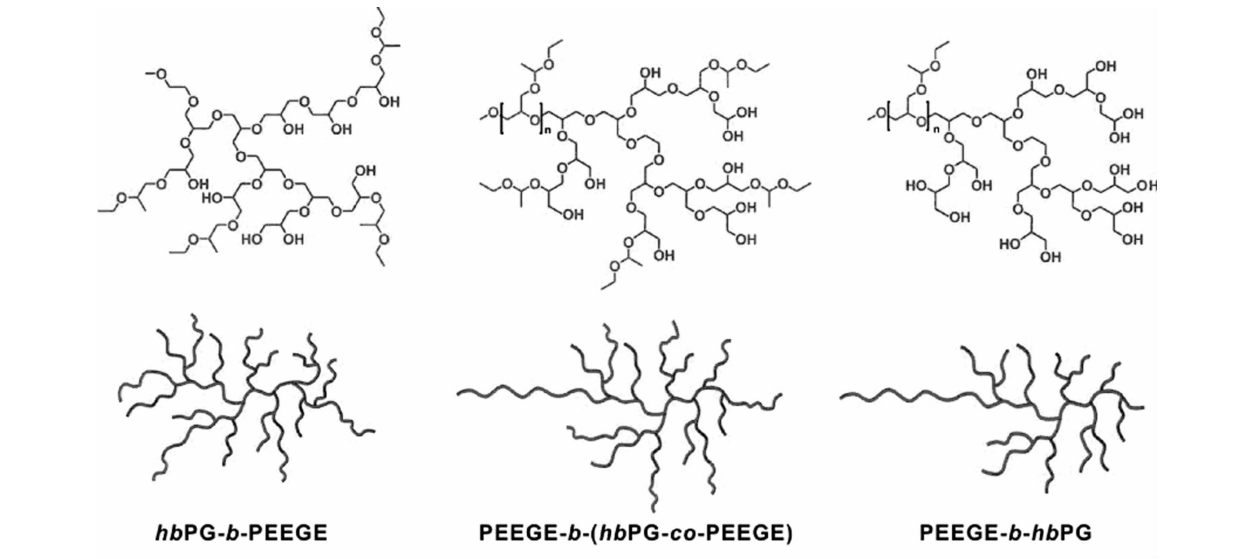


图 2 不同的线性-超支化嵌段的聚甘油衍生物

Figure 2 Different linear-hyperbranched block copolymers based on polyglycerol derivatives

Kurniasih 等^[33]合成了核壳状结构超支化聚甘油衍生物(见图 3), 内部修饰了苯环等疏水性基团。通过负载芘和尼罗红等具有荧光性质疏水物质, 详细研究了此聚合物的两种负载释放方式(单分子胶束及聚集胶束), 由于此聚合物载体对酸性和水解酶的特定响应性释放, 表明此聚合物具有良好的药物传导和靶向释放的应用前景。

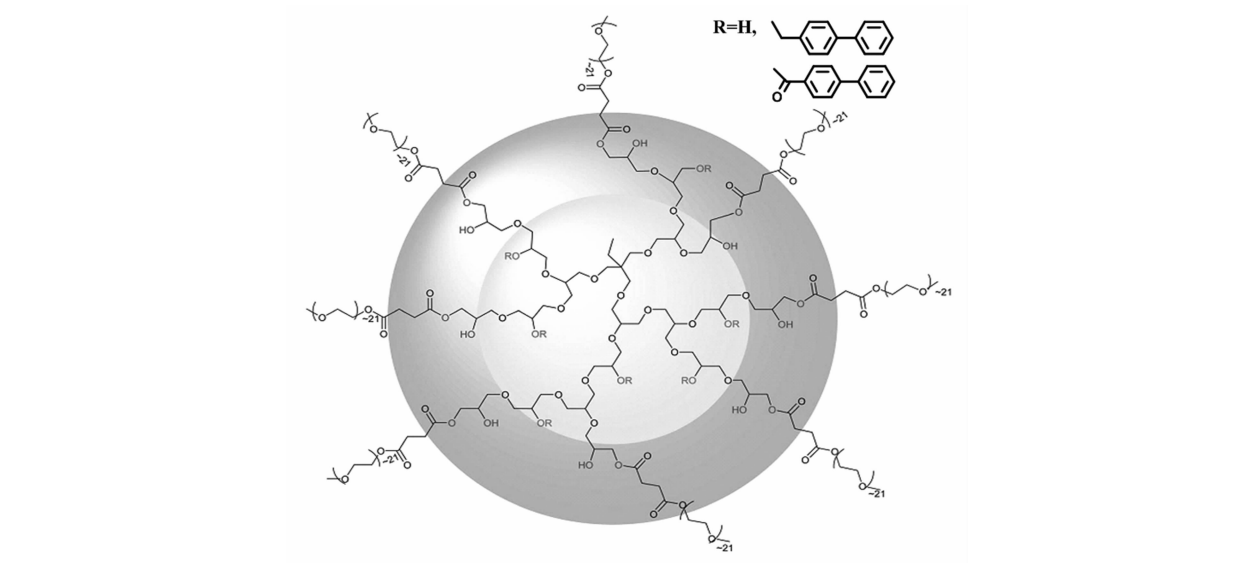


图 3 内部修饰联苯环的超支化聚甘油衍生物

Figure 3 The hyperbranched polyglycerol derivatives with diphenyl structure

Glaffig 等^[34]通过 Click 反应, 将超支化聚甘油与肿瘤相关 MUC1 糖肽和免疫刺激 T 细胞表位的 P2 相连接, 形成超支化球状结构(见图 4)。由于修饰的 MUC1 糖肽及免疫 T 细胞 P2 相, 该结构对小鼠细胞和人体胸腺细胞的抗体会产生特异性响应。

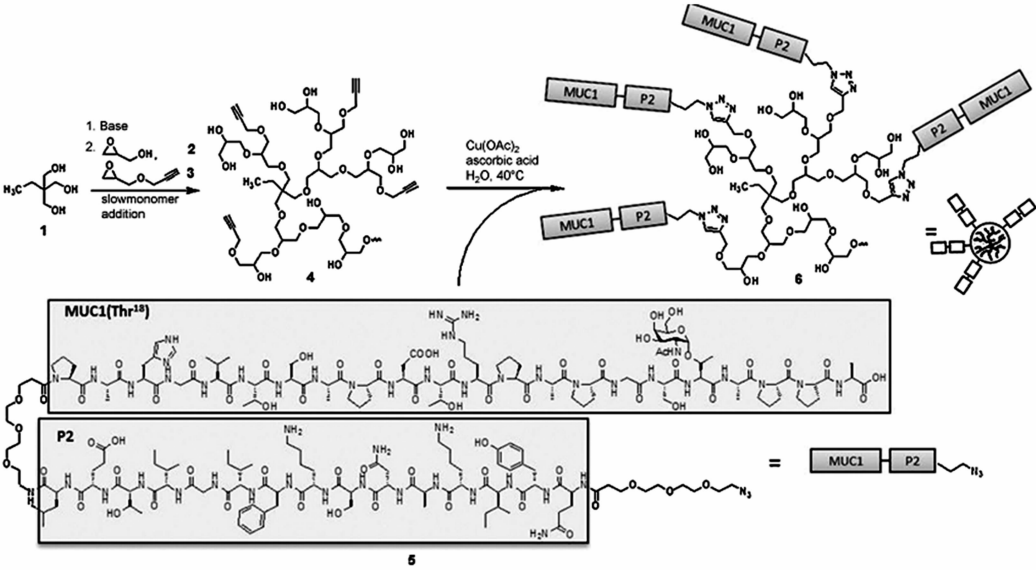


图 4 超支化聚甘油与糖肽形成超支化球状结构

Figure 4 Glycopeptide modified hyperbranched polyglycerol spherical structure

1.2 星型聚合物作为药物载体

星型聚合物由于其独特的拓扑结构被广泛应用在药物递送领域,其多臂的结构及较大的表面积可以极大地增加药物负载量,臂的设计的灵活性也为其应用创造了很多优势,特别是将超支化结构作为核引入星型聚合物中,能够提供较大的空腔,而且制备的星型聚合物的臂数会较多,会进一步提高了载体结构的灵活可变性和负载药物能力,为设计具有更广泛应用前景药物载体提供了思路。

Wang 等^[35]合成的以超支化聚酰胺为核心,线性聚乙二醇为臂的星型双亲聚合物(见图 5)。聚合物内有大量的空腔,可负载羟基红比霉素药物(DOX)。此聚合物中含有 pH 敏感的酰胺键,在水溶液中形成单分子胶束,包裹疏水性药物。在酸性(pH=5.0)条件下,31h 内药物释放率可达 39.2%(相比同样时间内,中性条件下,药物仅释放 10%)。通过对小鼠胚胎成纤维细胞和人类宫颈癌细胞的毒性试验,表明此星型聚合物载体载药后药效高、毒副作用小,具有良好的应用前景。

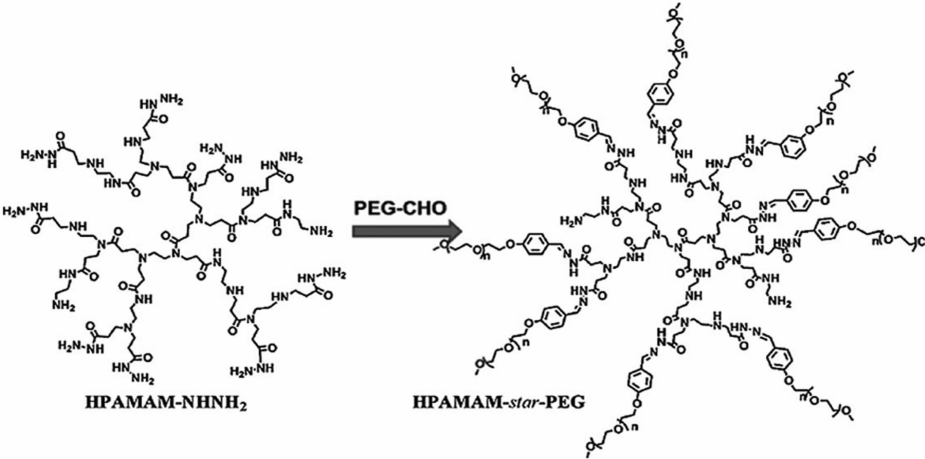


图 5 超支化聚酰胺为核,线性聚乙二醇为臂的星型双亲聚合物

Figure 5 The amphiphilic star polymer with hyperbranched polyamide as core and linear polyethyleneglycol as arms

聚己内酯具有良好的生物相容性和生物可吸收性,常用于医用材料中^[14, 31],但是由于水溶性较差,

限制了它的降解速度。聚己内酯经常作为药物载体的疏水链段,一方面提供载体所需良好的生物无毒性,另一方面也通过亲水链段的引入促进其降解。

聚己内酯通常通过辛酸亚锡催化 ϵ -己内酯开环聚合得到。Pang 等^[36]在超支化聚酯(H40)结构上由己内酯的开环聚合制备了星型结构的聚合物,并通过酯化反应将含有二硫键的聚乙二醇引入聚合物的臂中,形成双亲结构的纳米载体(见图 6),载药效率约为 17.34%。中性条件下,加入 0.5mmol 的二硫苏糖醇后,二硫键断裂(被还原),使得负载在其中的疏水性阿霉素药物的释放率在 12 h 达到 21.5%(不加二硫苏糖醇,相同时间内,释放率仅有 12.2%)。

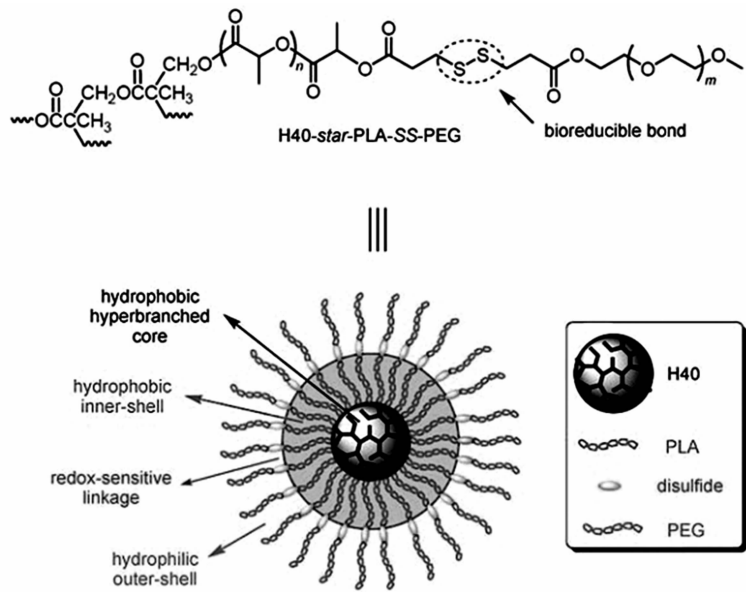


图 6 含有二硫键的超支化星型聚合物
Figure 6 The hyperbranched star polymer with disulfide linkages

活性自由基聚合反应也为设计合成超支化星型聚合物载体提供了有力工具。如图 7 所示, Bian 等^[13]利用可逆加成-断裂-链转移聚合(RAFT)合成了光交联的星型双亲三嵌段聚合物。以星型的聚己内酯作为核,以聚甲基丙烯酸肉桂酸乙酯和聚甲基丙烯酸二甲基氨基酯作为臂,在水环境中形成可载药的胶束。其最低的临界胶束可低至 11.8~17.1mg/L,表明胶束具有较好的稳定性。

氨基酸及含氮、磷类的物质由于有较好的生物相容性也常常被聚合用作药物载体,如超支化聚乙烯亚胺^[17, 27]、聚赖氨酸^[27]、聚谷氨酸^[17]、聚天冬氨酸^[23]等等。

Liu 等^[37]通过环状单磷酸酯的自缩合开环聚合合成了星型聚磷酸衍生物(见图 8),形成超支化亲水性的核以及疏水性的臂,通过控制疏水臂长可调节纳米载体的粒径。载体进入小鼠胚胎成纤维细胞以及人类乳腺癌细胞的体外研究表明,此药物载体具有良好的生物相容性,易于被细胞内吞。载体负载 3 μ g/mL 苯丁酸氮芥后,可抑制 50%体外乳腺癌细胞系的增殖。

在聚合物体系中引入无机粒子,可以改善聚合物载体的运载和释放性能,通过对外界刺激的响应性能,达到靶向给药的效果。

Zhao 等^[38]合成了超支化聚甘油接枝超顺磁氧化铁核壳状球形结构聚合物,如图 9(a)所示。研究表明,核心的尺寸不仅显著影响粒径的整体尺寸及顺磁性,还对外层的聚甘油也有一定的影响。壳层的超支化聚甘油使得这种体系具有良好的水溶性及生物相容性,在水中溶解度可大于 40mg/mL,而氧化铁的加入使其具有超顺磁性。在外层修饰 RGD 肽等官能团[见图 9(b)],可以达到高效的靶向识别作用,有很好的应用价值。

Wan 等^[39]以具有均匀孔隙的介孔炭微球作为核心,聚乙烯亚胺作为壳层,并在表面连接叶酸(异硫

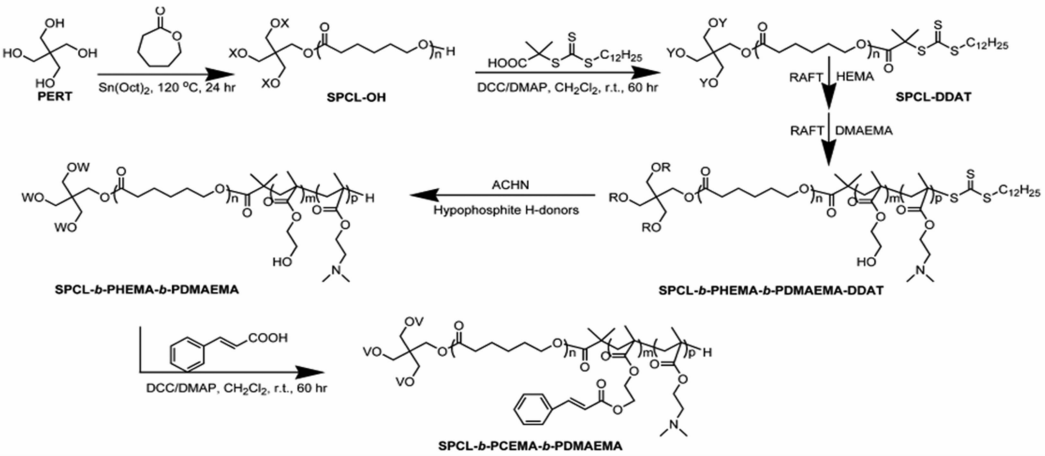


图 7 利用 RAFT 反应合成星型三嵌段聚合物

Figure 7 Synthesis of star triblock polymer by RAFT polymerization

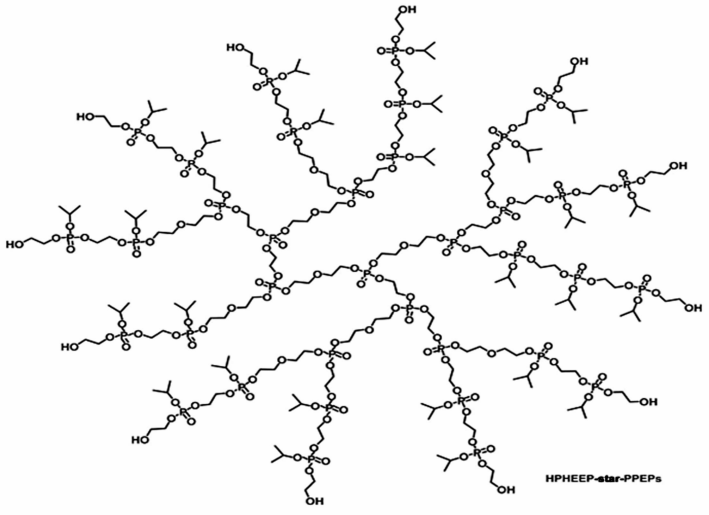


图 8 超支化星型聚磷酸酯衍生物纳米载体

Figure 8 The hyperbranched star polyphosphate derivative nanocarriers

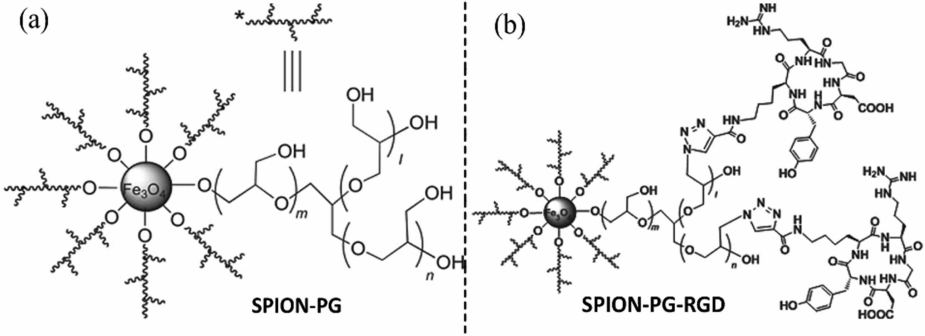


图 9 超支化的聚甘油接枝超顺磁的氧化铁

Figure 9 Hyperbranched polyglycerol-grafted superparamagnetic iron oxide nanoparticles

氰酸荧光素作为荧光分子方便检测)作为靶向作用分子,药物被负载到炭微球的空隙中,通过不同浓度

下,聚乙烯亚胺聚集和膨胀的结构改变达到定向释放药物的效果。小鼠的体外实验表明,表面修饰叶酸后,富含叶酸受体的 KB 癌细胞对聚合物载体的内吞作用远大于缺乏叶酸受体的 A549 细胞。而小鼠的体内实验也表明,修饰叶酸的聚合物载体可以靶向地被含叶酸受体的癌细胞内吞,具有生物无毒性,可以实现细胞内的控制释放(pH 控制释放)。该载体负载多西紫杉醇药物后的小鼠体内实验发现,药物载体负载药物后抗癌(小鼠肝癌细胞)效果远比其它多西紫杉醇类配方的抗癌效果好,其抑制癌细胞生长率可达 86.53%(相比生理盐水对照组)。

Pu 等^[23]将聚(*L*-天冬氨酸)-*b*-聚(乙二醇)共聚物接到多面体低聚倍半硅氧烷上[POSS-*g*-(PBLA-*b*-PEG)],由于天冬氨酸侧链上的 1-(3-氨基丙基)咪唑对 pH 敏感,可形成 pH 敏感胶束。胶束的载药量和包封率随着侧基为羧酸、苯环、咪唑的改变而依次变小,而载入阿霉素药物(DOX)后,胶束的直径明显减小,仅有 50nm~60nm。咪唑为侧基的胶束在酸性条件下 48h 释放 DOX 效率可达 90%。

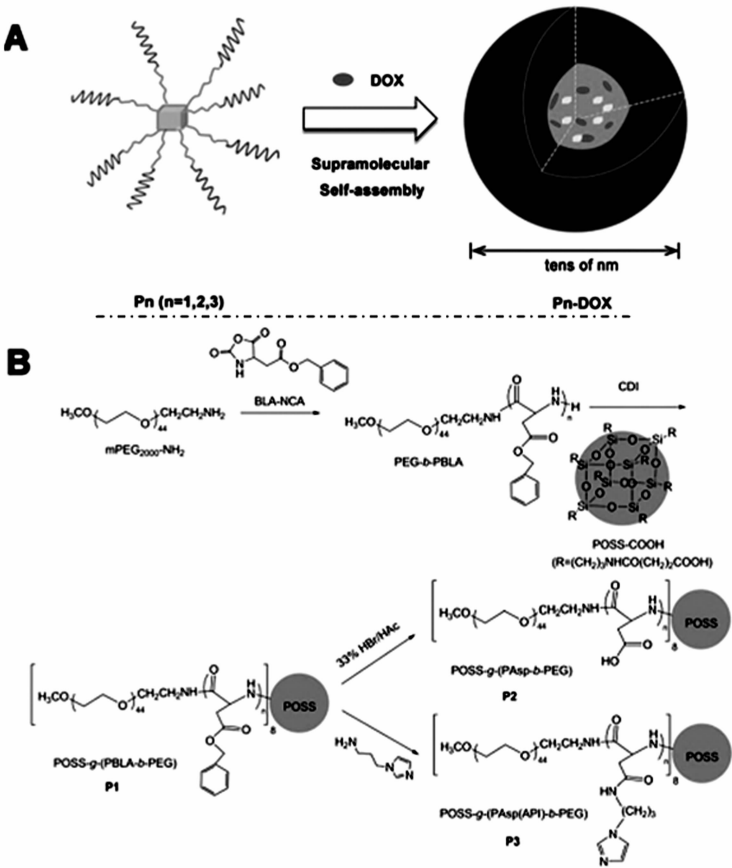


图 10 POSS-*g*-(PBLA-*b*-PEG)结构及负载 DOX 示意图

Figure 10 Scheme of the structure of star shaped copolymers and the DOX loaded micelle formation

2 负载方式

2.1 非共价键的单分子胶束负载方式

类似树枝状的双亲性超支化星型聚合物本身具有独特的拓扑结构,在水溶液中单独一个分子就可形成核壳型胶束结构。外层部分亲水,可以形成稳定的分散;内部有疏水性的空腔,疏水性的药物可通过疏水作用、 π - π 堆积、静电相互作用等作用进行负载。图 11(b)所示为超支化聚甘油衍生物(见图 3)对苾(荧光分子,经常被用作模型药物,可以提供载体微环境和结合位点的信息)的负载释放方式^[33]。

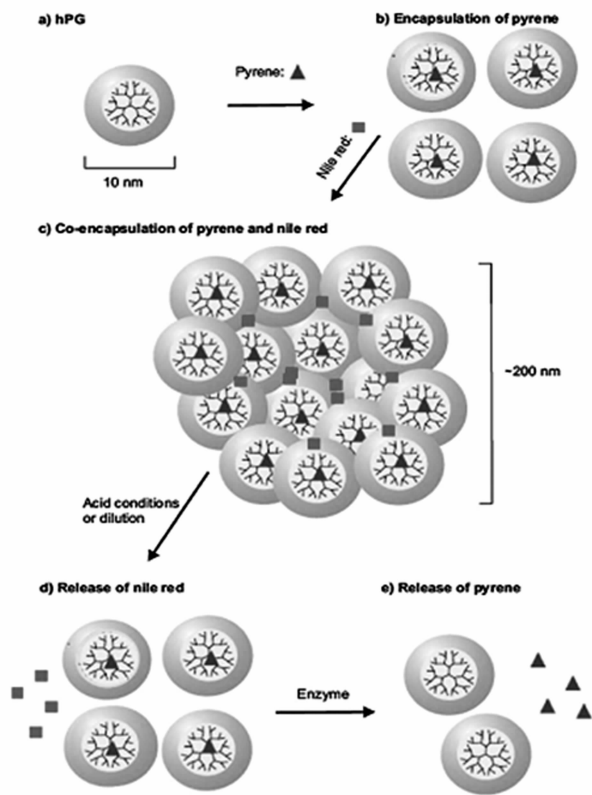


图 11 超支化聚甘油衍生物对芘和尼罗红的负载释放方式
Figure 11 Encapsulation and release mode of hyperbranched polyglycerol derivatives

2.2 非共价键的聚集胶束负载方式

单分子胶束的粒径一般在 5nm~20nm 左右,其负载能力和负载药物的尺度都比较小。单分子通过疏水作用、静电作用等非共价键自组装形成粒径较大的聚集胶束(50nm~200nm),不仅可以提高负载药物的尺寸和效率,而且可以通过表面修饰,连接多种官能团,通过多种作用协同稳定药物的负载和释放,图 11(b)~11(d)为超支化聚甘油衍生物对尼罗红的负载和释放方式^[33]。

事实上,由于单一聚合物的嵌段数目有限,其功能化的官能团受到极大的限制。为了克服这个缺点,由两种以上双亲聚合物形成的聚集胶束引起了人们的关注。通常分别制备两种不同的双亲聚合物,并通过物理共混分散在溶剂中,聚合物通过疏水作用或某些特定的主客体作用,形成混合的聚集胶束。这种混合型胶束具有功能团多样化、良好的水溶性及特定的识别作用等优点。Zhang 等^[40]制备了超支化聚甘油接枝 β -环糊精和超支化聚甘油接枝聚乳酸形成的混合型胶束(见图 12)。此胶束展现出良好负载能力、药物释放能力和 pH 敏感性,可通过细胞的吞噬作用进入细胞内,对肺细胞有特定的识别效果。

通过不同胶束的不同作用,混合胶束可协同来调节对药物的靶向释放。Qiu 等^[41]以 pH 响应的酰胺和稳定的醚分别作为连接基团,合成了两种以超支化共轭聚合物为核,聚乙二醇为臂的超支化星型聚合物(见图 13)。由于其具有双亲的三维结构,聚合物形成的单分子胶束在水中可以自组装,形成混合的多分子胶束,具有良好 pH 响应性及光响应性。

2.3 共价键负载方式

通过超支化/星型聚合物载体表面大量的功能集团,与药物基团发生反应,将药物以共价键的方式连接到聚合物载体表面,并通过聚合物载体结构的改变,释放药物。如 Hu 等^[19]合成的超支化聚甘油,通过载体表面大量的羟基与氨甲基叶酸药物连接,在酸性条件下,酯键断链,释放药物。

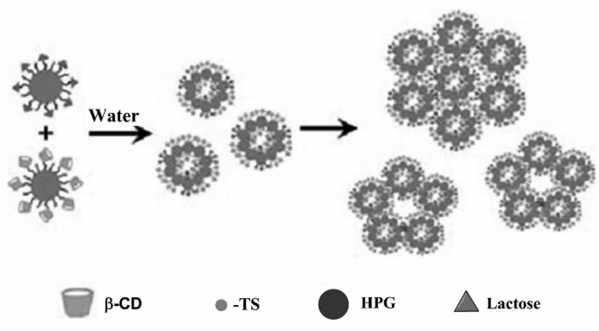


图 12 混合型胶束的自组装

Figure 12 Self-assemble of mixed micelles

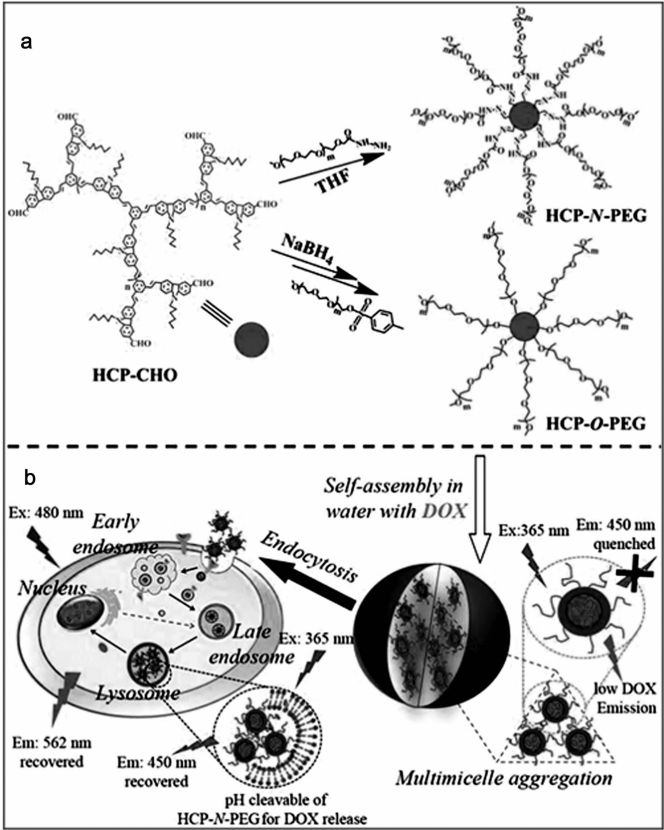


图 13 (a) 超支化共轭结构为核,聚乙二醇为臂的星型超支化聚合物结构;

(b) 负载及释放方式图

Figure 13 (a) The hyperbranched star polymer with hyperbranched conjugated structure as core and polyethleneglycol as arms; (b) The scheme of encapsulation and release mode

3 释放方式

3.1 缓冲溶液中缓慢释放

药物负载到胶束中,在特定缓冲溶液的条件下,经一个初始的爆发性释放后,缓慢释放。这种释放方式主要依靠药物在聚合物载体中的扩散作用来实现。药物的释放受多种因素的影响,如聚合物的降解程度、分子量、结晶性能以及聚合物与药物之间的结合作用等,因此这种释放方式对聚合物的亲水或疏水链

段的比例及分子量有很大的依赖性,比例及分子量不同,释放速率会有明显的差异。Wu 等^[6]合成的超支化聚氨酯-*co*-聚己内酯纳米载体的喜树碱释放率-时间关系如图 14 所示,随着共聚物中亲水链段的比例增加,释放量显著减小。此体系的药物(喜树碱)释放速率主要依靠药物在聚合物纳米载体中的扩散作用。初始的爆发性增长,可能是由于纳米载体中存在的微通道。而较快的释放速率主要有赖于超支化聚合物载体体系较大的表面积。由于体系负载的药物喜树碱为脂溶性药物,因而对聚合物中的疏水亲油链段有很大的依赖性,亲油链段的减少,亲水链段的增加,使得释放量降低。

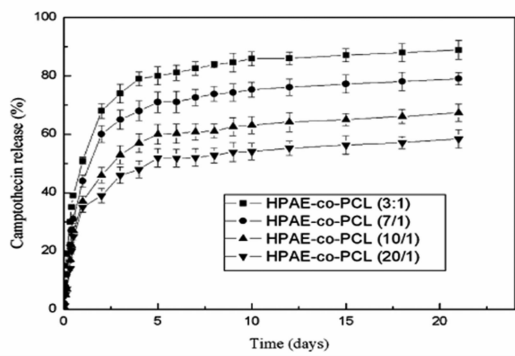


图 14 超支化聚氨酯-*co*-聚己内酯释放喜树碱释放率-时间关系图

Figure 14 Release rate-time profiles of camptothecin from HPAE-*co*-PCL polymeric nanoparticles

Porsch 等^[42]合成了一种含氟的纳米粒子,通过不同的线性和星型嵌段共聚物自组装形成。疏水性的内核可包覆药物,并通过控制核内径的大小来控制载药量。在缓冲溶液中,可以通过扩散作用缓慢地释放阿霉素类药物。

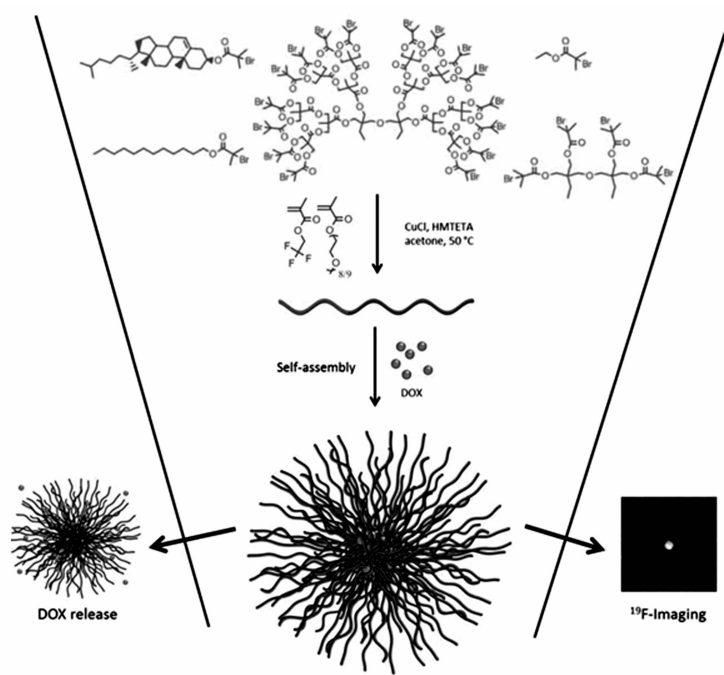


图 15 含氟的超支化-线性嵌段共聚物结构示意图及负载释放示意图

Figure 15 Structure of hyperbranched block copolymer containing fluorine atoms and the scheme of encapsulation and release mode

3.2 pH 控制释放

由于人体中存在多种 pH 不同的环境, pH 响应的释放系统引起了研究者的极大兴趣^[17]。含有一些酸碱敏感基团的聚合物, 在模拟正常生理条件下(即 pH 为 7.5 左右), 胶束保持稳定, 携带药物; 而在病灶部位, 一般呈现弱酸性, 胶束中的敏感基团发生变化(断键或形变), 使得药物从胶束中扩散到发病区域。Xu 等^[25]合成以超支化聚乙烯亚胺为核, 聚乙二醇为壳层的三维球状纳米载体, 研究了其大小、链功能化、环境酸碱度对载体负载及释放极性染料分子(药物模型)的影响。酸性条件(pH=5)时, 亚胺键断裂使得胶束结构发生变化, 药物释放, 释放速率是中性条件下的 5 倍。

很多药物需要依靠形成聚集胶束来携带, 而聚集胶束对于酸碱环境较为敏感, 在中性条件下, 胶束可以稳定存在; 在酸性条件下, 由于亲水基团的质子化(亲水基团大多易于结合质子), 使得分子间的排斥力增加, 聚集胶束破裂, 从而达到释放药物的目的^[11]。

3.3 酶控制释放

人体内含有多种酶, 在聚合物中引入可酶解的连接基团, 如酯基、酰胺键等, 也可以达到控制释放的目的。

如图 3 为 Kurniasih 等^[33]合成的超支化聚甘油衍生物(超支化聚甘油内部的部分羟基被置换为联苯醚和联苯酯结构)。采用单分子胶束的方式在核心处负载芘(药物模型), 通过加入水解酶, 将内部的酯键断裂, 从而达到释放芘(药物)的目的。单分子胶束进一步聚集成为聚集胶束, 可在壳层处负载尼罗红, 并通过改变 pH 进行释放。两种方式同时作用可增大载药量, 实现靶向释放。

3.4 光控制释放

一些具有感光官能团的聚合物, 在光诱导下, 官能团交联^[43]或异构, 从而改变了胶束粒子的密度和尺寸, 使得胶束负载和释放药物时的速率发生变化。

Bian 等^[13]合成的聚己内酯-*b*-聚(2-肉桂酰氧乙基丙烯酸甲酯)-*b*-聚[2-(二甲氨基)乙基丙烯酸甲酯]星型双亲性共聚物可以自组装成核-壳-冕形的胶束, 如图 16(a)所示。由于共聚物中含有肉桂酰基团, 在紫外光照射条件下二聚, 可形成更加稳定的光交联胶束(根据临界胶束浓度判断)。交联的程度可以通过控制紫外光照射时间实现, 且胶束的直径随着光照时间的延长而减小, 而胶束的直径显著影响着胶束对 pH 的响应性。如图 16(b)所示, Shi 等^[44]合成的聚羟基肉桂酸-*g*-聚二硫苏糖醇在光照射下肉桂酰基异构化形成交联, 使得胶束的直径减小, 稳定性增加。

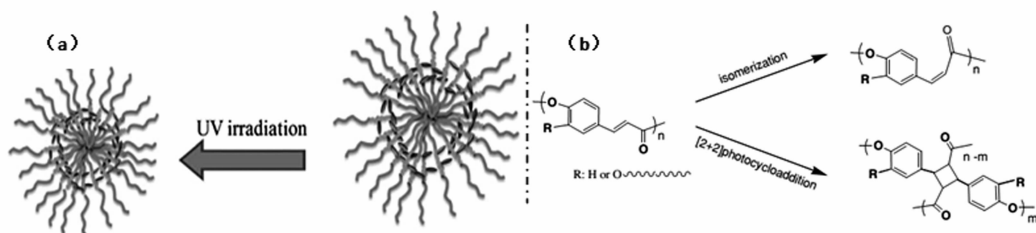


图 16 光诱导交联(a)及异构化(b)

Figure 16 Light-induced crosslinking (a) and isomerization (b)

3.5 温度控制释放

含温度敏感基团的双亲性共聚物载体形成胶束时, 具有一定的温敏性。合成的聚合物载体的临界温度与人体体温相近。在正常人体温度时, 聚合物胶束保持较稳定的状态, 而在病灶区域(一般情况下温度会升高), 胶束破裂使得药物扩散出去。如 Xu 等^[45]在聚丙交酯末端引入卤素原子, 接着通过 ATRP 反应合成窄分布的聚丙交酯-*b*-聚 *N*-异丙基丙烯酰胺(*t*-PLA-*b*-PNIPAAm)双亲性温度敏感的二臂星型聚合物。通过改变载体各部分的比例, 临界胶束浓度从 6.7mg/mL 到 32.9mg/mL 变化。高于其低临界溶液温度(LCST)时, 温度诱导胶束结构发生改变(见图 17), 负载在聚合物载体中的喜树碱药物释放得更

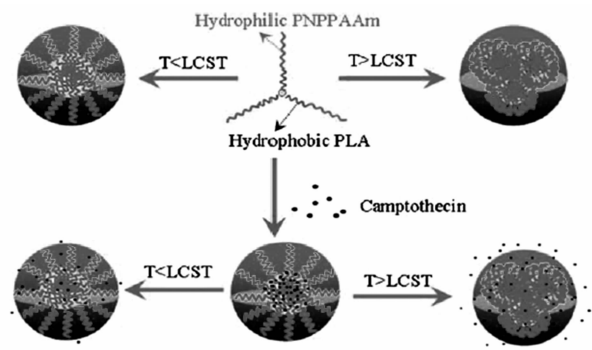


图 17 温度敏感的聚交酯嵌段聚 *N*-异丙基丙烯酰胺双亲共聚物的药物释放方式
Figure 17 The scheme of drug release mode of thermal sensitived *t*-PLA-*b*-PNIPAAm

多更快。

如图 18(a)所示,Chen 等^[46]合成的侧基为苯基丙氨酰的超支化的聚乙烯亚胺聚合物,具有温度和 pH 双响应性,改性后的聚乙烯亚胺的毒性明显下降。在高于 LCST 时,DLS[见图 18(b)]和 TEM 提供的研究结果均显示共聚物会聚集成为小尺寸纳米粒子,这种温度响应性也为该聚合物成为药物载体提供可能。

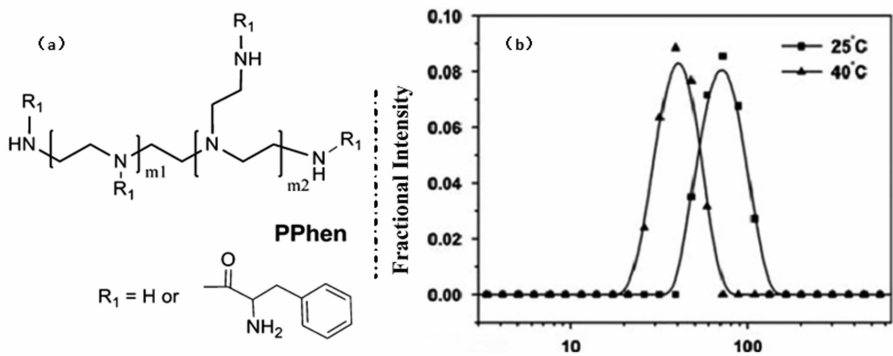


图 18 (a) 侧基为苯基丙氨酰的超支化聚乙烯亚胺聚合物;(b)不同温度下的 DLS 数据图
Figure 18 (a) Hyperbranched polyethylenimine with *L*-phenylalanine as side chain;
(b) The DLS curve of different temperature

4 总结和展望

具有特殊拓扑结构的超支化聚合物和星型聚合物由于具有较大的空腔及大量的功能端基,已经成为药物较理想的载体而备受关注。目前,双亲性超支化/星型聚合物的研究主要集中在具有良好生物相容性和生物可吸收性的聚己内酯和亲水性较好的聚甘油、聚乙二醇形成的超支化/星型聚合物作为药物载体上。另外,将具有 pH 响应、温度响应、光响应等响应性基团引入超支化/星型聚合物结构中,制备具有单一响应或多重响应的功能性超支化/星型聚合物药物载体已经成为研究的重点和热点。然而,超支化/星型聚合物作为药物载体仍然有许多亟待解决的问题,如超支化/星型聚合物载体在人体内的代谢路径和方式有待于进一步研究;负载药物量更大,在人体内能被快速代谢的新型超支化/星型聚合物载药体系的设计开发等。总之,超支化/星型聚合物独特的结构使之作为药物载体拥有明显的优势,随着对超支化/星型聚合物研究的深入以及各种表征手段的不断进步,相信安全有效的超支化/星型聚合物药物载体将被研制出来,造福人类。

参考文献:

- [1] Moghimi S M, Davis S S. *Crit Rev Ther Drug*. 1994, 11(1): 31~59.
- [2] Stolnik S, Illum L, Davis S S. *Adv Drug Deliver Rev*. 1995, 16(2/3): 195~214.
- [3] Janatova J, Asaio J. 2000, 46(6): S53~S62.
- [4] Siegers C, Biesalski M, Haag R. *Chem-eur J*. 2004, 10(11): 2831~2838.
- [5] Zarrabi A, Shokrgozar M A, Vossoughi M, Farokhi M. *J Mater Sci-mater M*. 2014, 25(2): 499~506.
- [6] Wu Y, Wang T W, Li M J, Fan T F, Gao H X, Wu X M. *J Polym Res*. 2011, 18(5): 1147~1158.
- [7] Wang X H, Sun X K, Jiang G H, Wang R J, Hu R B, Xi X G, Zhou Y, Wang S, Wang T. *J Appl Polym Sci*. 2013, 128(5): 3289~3294.
- [8] Naahidi S, Jafari M, Edalat F, Raymond K, Khademhosseini A, Chen P. *J Control Release*. 2013, 166(2): 182~194.
- [9] Jin H, Huang W, Zhu X, Zhou Y, Yan D. *Chem Soc Rev*. 2012, 41(18): 5986~5997.
- [10] Saadat E, Amini M, Dinarvand R, Dorkoosh F A. *J Appl Polym Sci*. 2014, 131(20).
- [11] Wang Y, Grayson S M. *Adv Drug Deliver Rev*. 2012, 64(9): 852~865.
- [12] Yu S R, Dong R J, Chen J X, Chen F, Jiang W F, Zhou Y F, Zhu X Y, Yan D Y. *Biomacromolecules*. 2014, 15(5): 1828~1836.
- [13] Bian Q Q, Xiao Y, Zhou C, Lang M D. *J Colloid Interf Sci*. 2013, 392: 141~150.
- [14] Knop K, Pretzel D, Urbanek A, Rudolph T, Scharf D H, Schallon A, Wagner M, Schubert S, Kiehntopf M, Brakhage A A, Schacher F H, Schubert U S. *Biomacromolecules*. 2013, 14(8): 2536~2548.
- [15] Quadir M A, Haag R. *J Control Release*. 2012, 161(2): 484~495.
- [16] Hed Y, Zhang Y N, Andren O C J, Zeng X H, Nystrom A M, Malkoch M. *J Polym Sci Pol Chem*. 2013, 51(19): 3992~3996.
- [17] Huang H H, Li J Y, Liao L H, Li J H, Wu L X, Dong C K, Lai P P, Liu D J. *Eur Polym J*. 2012, 48(4): 696~704.
- [18] Svenson S. *Chem Soc Rev*. 2015, 44(12): 4131~4144.
- [19] Hu M, Chen M S, Li G L, Pang Y, Wang D L, Wu J L, Qiu F, Zhu X Y, Sun J. *Biomacromolecules*. 2012, 13(11): 3552~3561.
- [20] Gao C, Yan D. *Prog Polym Sci*. 2004, 29(3): 183~275.
- [21] Kainthan R K, Gnanamani M, Ganguli M, Ghosh T, Brooks D E, Maiti S, Kizhakkedathu J N. *Biomaterials*. 2006, 27(31): 5377~5390.
- [22] Kurniasih I N, Keilitz J, Haag R. *Chem Soc Rev*. 2015, 44(12): 4145~4164.
- [23] Pu Y, Zhang L, Zheng H, He B, Gu Z. *Polym Chem*. 2014, 5(2): 463~470.
- [24] Yu J, Deng H, Xie F, Chen W, Zhu B, Xu Q. *Biomaterials*. 2014, 35(9): 3132~3144.
- [25] Xu S, Luo Y, Haag R. *Macromol Biosci*. 2007, 7(8): 968~974.
- [26] Liao H, Liu H, Li Y, Zhang M, Tomas H, Shen M, Shi X. *J Appl Polym Sci*. 2014, 131(11).
- [27] Yan Y, Wei D, Li J, Zheng J, Shi G, Luo W, Pan Y, Wang J, Zhang L, He X, Liu D. *Acta Biomaterialia*. 2012, 8(6): 2113~2120.
- [28] Chen H, Li G, Chi H, Wang D, Tu C, Pan L, Zhu L, Qiu F, Guo F, Zhu X. *Bioconjugate Chem*. 2012, 23(9): 1915~1924.
- [29] ul-Haq M I, Lai B F L, Kizhakkedathu J N. *Macromol Biosci*. 2014, 14(10): 1469~1482.
- [30] Kainthan R K, Janzen J, Levin E, Devine D V, Brooks D E. *Biomacromolecules*. 2006, 7(3): 703~709.
- [31] Liu M, Chen N C, Zhu K, Chen Y W, Luo X L. *Polym Advan Technol*. 2012, 23(4): 748~755.
- [32] Oikawa Y, Lee S, Kim D H, Kang D H, Kim B S, Saito K, Sasaki S, Oishi Y, Shibasaki Y. *Biomacromolecules*. 2013, 14(7): 2171~2178.
- [33] Kurniasih I N, Liang H, Kumar S, Mohr A, Sharma S K, Rabe J P, Haag R. *J Mater Chem B*. 2013, 1(29): 3569~3577.
- [34] Glaffig M, Palitzsch B, Hartmann S, Schull C, Nuhn L, Gerlitzki B, Schmitt E, Frey H, Kunz H. *Chem-eur J*. 2014, 20(15): 4232~4236.
- [35] Wang Q, Zhu L J, Li G L, Tu C L, Pang Y, Jin C Y, Zhu B S, Zhu X Y, Liu Y Q. *Macromol Biosci*. 2011, 11(11): 1553~1562.
- [36] Pang Y, Liu J, Su Y, Zhu B, Huang W, Zhou Y, Zhu X, Yan D. *Sci China Chem*. 2010, 53(12): 2497~2508.
- [37] Liu J, Huang W, Pang Y, Zhu X, Zhou Y, Yan D. *Biomaterials*. 2010, 31(21): 5643~5651.
- [38] Zhao L, Chano T, Morikawa S, Saito Y, Shiino A, Shimizu S, Maeda T, Irie T, Aonuma S, Okabe H, Kimura T, Inubushi T, Komatsu N. *Adv Funct Mater*. 2012, 22(24): 5107~5117.
- [39] Wan L, Zhao Q F, Zhao P, He B, Jiang T Y, Zhang Q, Wang S L. *Carbon*. 2014, 79: 123~134.
- [40] Zhang X, Zhang X, Yu P, Han Y, Li Y, Li C. *J Pharm Sci*. 2013, 102(1): 145~153.

- [41] Qiu F, Wang D L, Zhu Q, Zhu L J, Tong G S, Lu Y F, Yan D Y, Zhu X Y. *Biomacromolecules*. 2014, 15(4): 1355~1364.
- [42] Porsch C, Zhang Y, Ostlund A, Damberg P, Ducani C, Malmstrom E, Nystrom A M. *Part Part Syst Char*. 2013, 30(4): 381~390.
- [43] Kim Y-J, Kim B, Hyun D C, Kim J W, Shim H-E, Kang S-W, Jeong U. *Macromol Chem Phys*. 2015, 216(11): 1161~1170.
- [44] Shi D J, Matsusaki M, Chen M Q, Akashi M. *Macromol Chem Phys*. 2012, 213(20): 2157~2164.
- [45] Xu F, Zheng S Z, Luo Y L. *J Polym Chem*. 2013: 4429~4439.
- [46] Chen J, Xia J, Tian H, Tang Z, He C, Chen X. *Arch Pharm Res*. 2014, 37(1): 142~148.

Progress in Study of Hyperbranched or Star Amphiphilic Polymers as Drug Delivery

WANG Ai-lian¹, ZHENG Tao¹, ZHOU Qian¹, LUO Zhi¹, LI Hua-yi^{2*}, ZHANG Liao-yun^{1*}

(1. *Graduate University of Chinese Academy of Science, Beijing 100049, China;*

2. *Beijing National Laboratory for Molecular Science (BNLMS), Key Laboratory of Engineering Plastics,
Institute of Chemistry, Chinese Academy of Science, Beijing 100190, China)*

Abstract: Amphiphilic polymers with both hydrophilic segments and hydrophobic segments have great potential application as a drug carrier. Because star polymers and hyperbranched polymers possess special topological structures with many active terminal functional groups and large spaces in the core can load more drugs and enhance the solubility and biocompatibility by introducing large amount of hydrophilic groups into the end of polymers, so the star polymers or hyperbranched polymers used as drug carrier have become a research hotspot. This paper summarized some star polymer and hyperbranched polymer drug delivery systems, such as hyperbranched polyglycerol drug carrier system and the star polymer drug carrier based on polycaprolactone. The ways of drug loading and releasing for these polymer drug carrier systems were described.

Key words: Hyperbranched amphiphilic polymer; Star amphiphilic polymer; Drug carrier; Drug release