

• 综述 •

# 聚乙烯基吡咯烷酮的可控制备及在紫杉醇 药物递送体系中的应用

骆小莹<sup>1</sup>, 何信<sup>1</sup>, 王宇<sup>2</sup>, 朱广东<sup>2</sup>, 陈占<sup>2</sup>, 李尧<sup>1</sup>, 潘辉<sup>1</sup>, 朱申敏<sup>1\*</sup>

(1. 上海交通大学金属基复合材料国家重点实验室 材料科学与工程学院, 上海 200240;

2. 上海宇昂水性新材料科技股份有限公司, 上海 200135)

**摘要:** 紫杉醇是一种有效的具有抗癌特性的天然化合物,但其自身的疏水性导致了临床应用的限制,为了解决这一问题,人们通常使用两亲性聚合物作为其药物递送的载体,以达到有效的药物包封和高效的药物递送。作为水溶性高分子的聚乙烯吡咯烷酮,因其具有优异的亲水性与生物相容性,常被用于与疏水链段结合形成两亲性共聚物,应用于紫杉醇药物递送系统。本文综述了近年来聚乙烯吡咯烷酮及其嵌段共聚物的可控制备方法,总结了其在紫杉醇药物缓释体系中的应用研究成果,并对综合性能更加优异的紫杉醇药物缓释载体的构建进行了展望。

**关键词:** 聚乙烯吡咯烷酮; 紫杉醇; 药物缓释; 可控自由基聚合

## Controllable Preparation of Polyvinylpyrrolidone and Its Application in Paclitaxel Drug Delivery Systems

LUO Xiao-ying<sup>1</sup>, HE Xin<sup>1</sup>, WANG Yu<sup>2</sup>, ZHU Guang-dong<sup>2</sup>, CHEN Zhan<sup>2</sup>, LI Yao<sup>1</sup>,  
PAN Hui<sup>1</sup>, ZHU Shen-min<sup>1\*</sup>

(1. State Key Laboratory of Metal Matrix Composites, School of Materials Science and Engineering,  
Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200240, China;

2. Shanghai Yukung Water Soluble Material Tech Co., Ltd., Shanghai 200135, China)

**Abstract:** Paclitaxel is an effective natural compound with anticancer properties. However, its hydrophobicity leads to the limitation of clinical application. In order to solve this problem, amphiphilic polymers are generally used as their drug delivery carriers to achieve effective drug encapsulation and efficient drug delivery. For instance, water-soluble polyvinylpyrrolidone, is combined with hydrophobic segments to form amphiphilic copolymers, which is used in paclitaxel drug delivery system, owing to its excellent hydrophilicity and biocompatibility. In this paper, the controllable preparation methods of polyvinylpyrrolidone and its block copolymers are reviewed, and their applications in paclitaxel drug delivery systems are summarized. How to design and fabricate drug delivery carrier based on paclitaxel with comprehensive performance is prospected.

**Keywords:** Polyvinylpyrrolidone; Paclitaxel; Drug release; Controlled radical polymerization

癌症已经成为现今人类健康的重大威胁,由此造成的经济负担也在不断地攀升。传统的癌症治疗方法主要有药物化疗、手术切除以及放射治疗等。其中化疗和放射治疗由于副作用明显,极

大地影响到了患者的生活质量。而且,这些治疗方式还会引起癌细胞产生耐药性,预后效果不佳。针对现有治疗方法的不足,亟需开发更多安全、有效的治疗方法,以便提升肿瘤患者的生活质量。

收稿:2023-02-20;修回:2023-03-23

基金项目:国家自然科学基金(51672173),“交大之星”医工交叉(YG2023ZD18)

\* 通讯联系人:朱申敏(1968-),女,教授、博士生导师,致力于聚合物的合成、有机-无机纳米复合材料的制备及在生物医用和能源环境中的应用研究。E-mail: smzhu@sjtu.edu.cn

doi:10.14028/j.cnki.1003-3726.2023.10.002

近年来,研究者发现许多天然化合物具有抗癌特性,如紫杉醇(paclitaxel, PTX)、番茄红素、姜黄素、叶酸和白藜芦醇等<sup>[1~3]</sup>。其中,属于紫杉烷家族的紫杉醇是目前最有效的化疗药物之一。它是一种白色粉末状晶体,最早从太平洋红豆杉(短叶红豆杉)树皮中分离而得到,具有广泛的抗癌活性,2005 年开始被美国食品和药物管理局(FDA)批准可以用于治疗各种癌症,包括肺癌、乳腺癌、卵巢癌以及获得性免疫缺陷综合征(AIDS)相关的卡波西肉瘤的治疗中<sup>[4,5]</sup>。

紫杉醇的抗肿瘤活性来自于其对微管的高亲和力和,能够促进微管蛋白聚合,防止其解聚,从而有效地抑制细胞的有丝分裂以及细胞内的运输和运动,最终导致细胞凋亡<sup>[6]</sup>。遗憾的是,紫杉醇本身具有疏水性,这限制了它在临床方面的运用。而且,由于紫杉醇结构上缺少可修饰的功能化基团,通过化学改性的方法来增强其溶解性的设计也十分复杂<sup>[7]</sup>。通常,使用两亲性增溶剂有望提升药物的水溶性,例如聚乙氧基蓖麻油(Cremophor EL、CrmEL)常用于静脉注射紫杉醇制剂当中,能够有效实现疏水药物紫杉醇的增溶<sup>[8]</sup>。遗憾的是,这些载体本身存在许多药物代谢动力学的问题。因此,选择合适的紫杉醇载药系统对于提高其临床应用、安全性和效率至关重要。目前开发的紫杉醇药物递送系统包括固体脂质纳米粒子、脂质体、胶束、聚合物纳米粒子等。

其实,两亲性嵌段共聚物已经被广泛地应用于生物医药领域,一般由亲水端(A)和疏水端(B)形成嵌段共聚物。疏水链段可以自组装为纳米粒子的内核,并充当容器,以促进疏水性药物的包封和持续的释放;亲水链段赋予纳米粒子所需的溶解性和稳定性,以延长其在体内的循环。因其特殊的结构,共聚物可以发生自组装,调控药物载体本身的释放行为,从而应用到纳米微粒等药物输送系统上。其中,聚乙烯吡咯烷酮(PVP)是一种应用广泛的生物相容的高分子材料,早期曾在战场上用作血浆替代物,近年来,一些骨科支架<sup>[9]</sup>、眼部植入物<sup>[10]</sup>以及伤口敷料<sup>[11]</sup>等材料会采用PVP改性。据报道,它在抗菌药剂,造影探针甚至药物偶联方面均有应用,目前已被用于口服、局部给药、经皮给药、眼部给药等多种药物递送系统的研究当中<sup>[12~15]</sup>。然而,传统自由基聚合得到的PVP的分子量并不可控,并且很难生成可用于功

能化的端基,采用活性/可控自由基聚合有助于克服这一不足<sup>[16,17]</sup>。PVP 在与疏水性成分结合后亦可作为紫杉醇药物递送的载体材料。本文综述了基于PVP的嵌段共聚物的可控制备及其研究进展,重点关注其在作为紫杉醇药物递送载体的应用研究,归纳总结了其在药物递送方面存在的问题,并对未来的研究开发方向进行了展望。

## 1 聚乙烯基吡咯烷酮的可控制备

1938 年,沃尔特·雷普首次报道以乙炔和甲醛为原料合成了 *N*-乙烯基吡咯烷酮(NVP)。由于具有血液相容性和生理上的非活性特点,20 世纪 40 年代,在第二次世界大战中,这种通过自由基聚合方式合成的聚(*N*-乙烯基吡咯烷酮)(PVP)成为血浆的替代物。自此,PVP 在生物医学方面实现了诸多应用<sup>[18]</sup>。

自由基聚合被广泛应用于乙烯基单体的工业聚合制备,然而自由基过高的活性导致聚合产物分子量分布宽,链端基无法控制的问题。此外,除了线性共聚物外,难以通过自由基聚合合成结构单元可控的复杂聚合物<sup>[19]</sup>。因此,研究者发展了活性/可控自由基聚合技术(living/controlled radical polymerization, LRP)用以增强对自由基聚合过程的控制,达到对其组成、结构和多分散性的调控,为通过自由基聚合合成嵌段、接枝、梳状和星形等具有良好结构特征的复杂大分子提供了可能。其中应用较为广泛的方法,主要有氮氧自由基聚合(nitroxide-mediated polymerization, NMP)、原子转移自由基聚合(atom transfer radical polymerization, ATRP)和可逆加成断裂链转移聚合(reversible addition-fragmentation chain transfer polymerization, RAFT)<sup>[20,21]</sup>。由于在与NVP聚合时,氮氧自由基的氮氧键均裂较慢,NMP并不是大规模实现NVP聚合的理想方式。而 ATRP 用于 NVP 聚合需要找到合适的金属催化剂以及含卤素引发剂,反应物成分和反应步骤也较为复杂。相较之下,RAFT 已被证明是一种可用于控制 PVP 制备以及用于合成基于 PVP 的复杂共聚结构的有效方法。此外,RAFT 可以与其他可控/活性聚合技术相结合,从而为合成具有独特性质和结构的聚合物提供了可能。

### 1.1 可逆加成断裂链转移聚合(RAFT)的原理

RAFT 聚合的简化机理如图 1 所示。自由基

可以通过共价键连接到硫代羰基上,形成中间物自由基。这些中间物进一步在 S—R 键处断裂,形成休眠的聚合链和新的增长自由基。如果中间物自由基能够迅速断裂,可控聚合过程便可成功实现。在这种情况下,所有聚合链的反应速度大致相同。因此,制备得到的聚合物可以实现窄的分子量分布。当聚合结束时,大多数链保留其硫代羰基硫基团的存在,使其可以与相同或其他合适的单体重复链增长步骤,制备得到结构和成分可控的均聚物或共聚物。

RAFT 聚合通过使用链转移剂(CTA)进行,常见的 CTA 如图 2 所示。黄原酸酯、三硫代碳酸酯、二硫代氨基甲酸酯等多种硫代羰基硫代化合物已被用作 CTA。

CTA 的有效性取决于 R 和 Z 取代基的性质,单体的性质和 CTA 的性质也会影响聚合过程。因此,必须仔细选择 CTA 和单体,以便对聚合反应进行适当的控制。*N*-乙烯基吡咯烷酮(NVP)是一种活性较低的单体,研究表明黄原酸酯具有稳定性较弱的 Z 基团,更容易离去的 R 基团,适合用作控制 NVP 聚合的 CTA,以便更好地控制 PVP 的分子量分布及其分子的立体构象<sup>[22]</sup>。

RAFT 聚合的优点包括:(a) 能很好地控制大多数单体,如(甲基)丙烯酸酯、(甲基)丙烯酰胺、丙烯腈、苯乙烯、二烯和乙烯基单体的聚合;(b) 具有较好的单体官能团的耐受性,如—OH、—NR<sub>2</sub>、—CONR<sub>2</sub>、—COOH、—SO<sub>3</sub>H 等;(c) 不仅能够使用有机溶剂,而且可以在水介质中进行

聚合。与 ATRP 相比,RAFT 聚合中不含金属催化剂,不会在聚合物中残留金属离子,是一个明显的优势。同时,与 NMP 引发的活性/可控自由基聚合相比,RAFT 的实验条件具有高度通用性。此外,在聚合物链末端保留的硫代羰基硫基使其能够合成二嵌段和高阶嵌段共聚物。因此,通过适当的分子设计,RAFT 能够实现更复杂的大分子合成,如星形、接枝聚合物等。

## 1.2 RAFT 聚合制备 PVP 均聚物

RAFT 可应用于各种易发生自由基聚合的单体。根据它们与自由基的反应能力,可以分为两类——活性较高的单体(more-activated monomers, MAM)和活性较低的单体(less-activated monomers, LAM)<sup>[23]</sup>。由于电子稳定效应和空间位阻效应的存在,MAM 形成的自由基比 LAM 更稳定,活性更低。MAM 通常表现为与另一个双键、芳环、腈或羰基共轭的双键,而 LAM 的双键通常表现为连接到饱和碳或邻近于氮、氧、卤素等位置,*N*-乙烯基吡咯烷酮(NVP)就属于这类低活性单体。针对不同活性的单体,必须使用不同类别的 RAFT 链转移剂来实现可控聚合。CTA 的 Z 基团和 R 基团的作用对于转移反应的成功进行和聚合产物的分子特性控制至关重要。由图 1 的 RAFT 聚合机理可知,CTA 的 C=S 键应该比单体的双键对自由基加成反应更活跃。已报道的用于 NVP 可控聚合的几种黄原酸盐和二硫代氨基甲酸酯,如图 3 所示。*O*-烷基黄原酸酯或 *N*-烷基-*N*-芳基二硫代氨基甲酸酯形成较不稳定的中

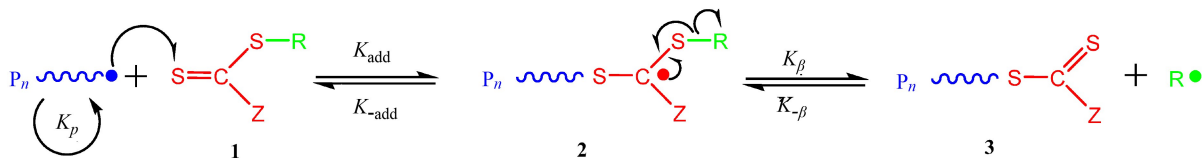


图 1 RAFT 聚合机理简化示意图<sup>[16]</sup>

Figure 1 Simplified illustration of RAFT polymerization mechanism (Reprinted with permission from Ref. [16]; Open Access)

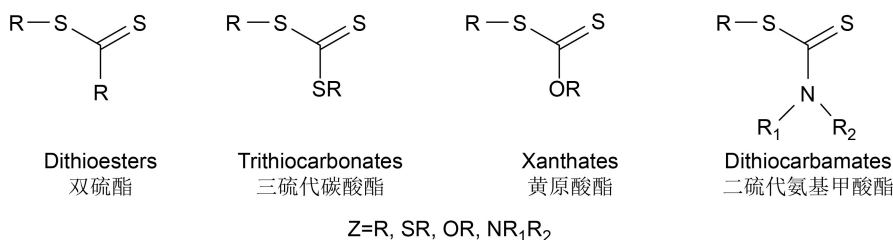


图 2 常见的 RAFT 聚合的链转移剂

Figure 2 Common CTA for RAFT polymerization

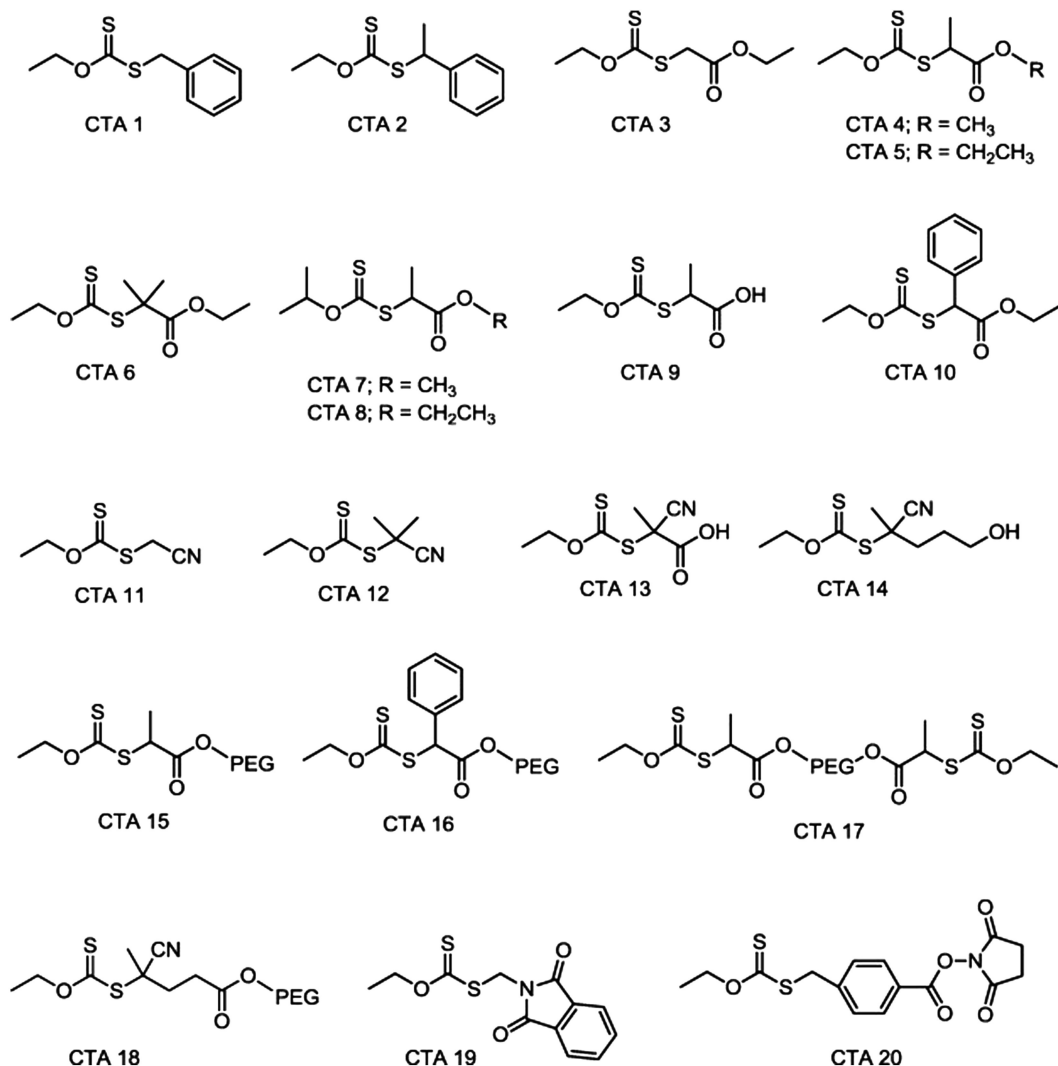


图3 用于 NVP 的 RAFT 聚合的 CTA<sup>[24]</sup> (2013 Elsevier 版权许可)

Figure 3 RAFT CTA for NVP (Reprinted with permission from Ref. [24]; Copyright 2013 Elsevier)

间基团,更适于活性较低单体的 RAFT 聚合。

在 RAFT 方法出现之前,NVP 的聚合主要是通过传统的自由基聚合进行的<sup>[25]</sup>。尽管聚合过程较为简单,但所得聚合物的分子特性远未得到控制。将 RAFT 技术与合适的 CTA 的使用相结合,可以使得 PVP 的聚合物具有相对较窄的分子量分布和可控的分子量。从文献可知,在过去的几年中,NVP 的聚合几乎全部是通过 RAFT 来进行的。

研究发现,NVP 的 RAFT 聚合反应表现出不太理想的动力学行为,如存在诱导期和速率减缓的现象<sup>[26]</sup>。诱导期是一种延缓动力学效应,在此期间,聚合的初始阶段没有聚合活性。速率减缓是指聚合过程与常规自由基聚合相比,聚合速度较慢。此外,RAFT 试剂中的杂质有可能会引起副反应,产生副产物。通过正确选择 RAFT 的链

转移剂以及使用适量的 RAFT 试剂和引发剂,几乎可以消除这些影响<sup>[27]</sup>。

RAFT 聚合得到的分子链含有  $\alpha$  和  $\omega$  端基。这两个端基分别是 RAFT 试剂的 R 基和硫代羰基硫官能团。Z 基团对亲核分子相当不稳定,为此,端基聚合物的原位合成一般是使用 RAFT 试剂的 R 基团进行的<sup>[28]</sup>。

总之,RAFT 方法能够通过简单地选择合适的 CTA,或者通过使用定制的 CTA 来产生多功能末端的 PVP 聚合物。而末端功能化的 PVP 聚合物可以通过改性以提供其他所需的末端官能团。

### 1.3 RAFT 聚合制备 PVP 嵌段共聚物

基于 PVP 最重要的聚合物材料之一是嵌段共聚物,其不同嵌段之间的不相容性会诱导自组

装纳米结构的形成,这些自组装结构很多能够对外部刺激作出响应(如温度、pH、光照和氧化还原环境),即智能性。因此,基于 PVP 的嵌段共聚物出现了许多应用,从热塑性弹性体到信息存储、药物输送和光子材料等<sup>[29]</sup>。

制备得到预先设计好结构的嵌段共聚物的有效策略是利用活性聚合技术,或是可控链增长聚合技术。聚合过程中,所用试剂(单体、溶剂、连接剂、添加剂等)需经过适当的纯化,避免在聚合系统中引入杂质。通过采取这些预防措施,可以使不期望的终止反应和链转移反应达到最小化。

RAFT 聚合理论的最新进展使其能够合成多种嵌段共聚物<sup>[23]</sup>。具有硫代羰基硫端基的聚合物链被认为是活性链,它们可以进一步促进聚合反应。 $\alpha$  端或  $\omega$  端的类型在很大程度上决定了聚合物链是否能够引发另一单体,从而合成嵌段共聚物。如表 1 所示,主要的合成策略包括以下几个方面。

1. 3. 1 按顺序添加单体

嵌段共聚物合成最简单的方法是按顺序添加单体。在 RAFT 聚合的情况下,第一单体在合适的实验条件下聚合,形成大分子链转移剂(macro-

| 表 1 PVP 嵌段共聚物的合成方法和条件                                                        |                         |                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |           |      |
|------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|----------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|------|
| Table 1 Synthesis method and polymerization condition of PVP block copolymer |                         |                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |           |      |
| Synthesis method                                                             |                         | Copolymer                                                            | Polymerization condition                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | PDI       | Ref. |
| Sequential addition of monomers                                              |                         | PVP- <i>b</i> -PVAc                                                  | Using AIBN as initiator and S-2-propionic acid- <i>O</i> -ethyl xanthate as CTA, in 1,4-dioxane at 70 °C. PVP is used as CTA of VAc polymerization.                                                                                                                                                                      | 1.50~2.03 | [31] |
|                                                                              |                         |                                                                      | Using AIBN as initiator and S-(2-cyano-2-propyl) <i>O</i> -ethyl xanthate as CTA. NVP was bulk polymerized at 60 °C. Then, the second stage block polymerization was carried out in methanol at 60 °C.                                                                                                                   | 1.6~1.7   | [32] |
|                                                                              |                         | PVP- <i>b</i> -PNVK                                                  | Using benzyl piperidine dithiocarbamate (BPDC) as CTA and AIBN as initiator, in dimethyl sulfoxide (DMSO) solvent.                                                                                                                                                                                                       | 1.30~1.41 | [33] |
| Combination of different polymerization techniques                           | CTA with dual functions | P( $\epsilon$ -CL)- <i>b</i> -P(VCL- <i>stat</i> -NVP)               | The ROP of $\epsilon$ -CL was first carried out in anisole solution at 30 °C, using diphenyl phosphate (DPP) as catalyst, and then the RAFT copolymerization of VCL and NVP was carried out at 30 °C, using 2-methoxy-2-dimethylpentonitrile (4-methoxy-2-methoxy-4-dimethylpentonitrile) and V-70 as initiator.         | 1.05      | [38] |
|                                                                              |                         | P( $\epsilon$ -CL)- <i>b</i> -PVP                                    | CL, HECP and DPP were dissolved in 2 mL of anisole. The mixture was stirred at 30 °C. A solution of V-70 in VP was injected into the reaction mixture and stirred at 30 °C.                                                                                                                                              | 1.16      | [39] |
|                                                                              |                         | PVP- <i>b</i> -PLLA                                                  | The mixture of NVP, LLA, HDPCP, AIBN and DMAP (4-dimethylaminopyridine as ROP catalyst) was dissolved in anisole using 2-( <i>N</i> -diphenylcarbamyl) propionate (HDPCP) as inifer, combining ROP and RAFT. The mixture was heated at 60 °C.                                                                            | <1.19     | [40] |
|                                                                              | Function-alized CTA     | [PVP- <i>stat</i> -PC <sub>2</sub> NP]- <i>b</i> -P( $\epsilon$ -CL) | NVP and C <sub>2</sub> NVP were subjected to RAFT copolymerization in the presence of MHEX and AIBN in ethanol solution at 70 °C. The terminal hydroxyl group of the first block was used as an initiator to promote the ROP of CL. The reaction was carried out at 60 °C using diphenyl phosphate as an organocatalyst. | 1.59      | [43] |
| Linking of individual blocks                                                 |                         | PVP- <i>b</i> -PS                                                    | Click reaction between the PVP chain at the acetylene-capped end of RAFT polymerization and the PS chain at the azide capped end from ATRP.                                                                                                                                                                              | 1.32~1.58 | [46] |

CTA),它能够引发第二单体的聚合。这一过程成功实现的一个基本条件是,初始 CTA 的 Z 基团应该能够控制两种单体的聚合。如果 RAFT 试剂与这两种单体的反应活性不同,那么对这些组分的控制程度就会不同,从而导致分散度增大、相对分子质量不受控制以及化学非均质性的增加。链转移反应的效率不同,会增加终止反应发生的可能性,导致同时形成均聚物和嵌段共聚物。在这种情况下,需要进行纯化才能获得纯度较高的产品。NVP 属于 LAM 家族,因此与其他低活性单体共聚从原理上看是可行的,能够得到设计巧妙的嵌段共聚物,因为这两种单体的活性相似,都需要相同的 CTA 来进行可控聚合<sup>[30]</sup>。当 NVP 与属于 MAM 的单体结合时,由于每个单体需要不同活性的 RAFT 用链转移试剂。在此情况下,需要采用一些替代方法来促进所需嵌段共聚物的合成。

为合成 PVP 与其他低活性单体的嵌段共聚物,最常见的做法是与聚乙酸乙烯酯(PVAc)合成两亲性嵌段共聚物。PVAc 的后续水解可制备 PVP 和聚乙烯醇(PVA)的双亲水性共聚物。Fandrich 等<sup>[31]</sup>采用 RAFT 共聚法合成了 PVP-*b*-PVAc 嵌段共聚物,以 AIBN 为引发剂,S-2-丙酸-O-乙基黄原酸酯为 CTA,1,4-二氧六环为溶剂,在 70 °C 下首次实现了 NVP 的聚合,聚合在转化率为 80% 时终止,在乙醚中沉淀得到聚合物 PVP。接着,将 PVP 用作下一步 VAc 聚合的大分子 CTA,以 AIBN 为引发剂,引发 VAc 的聚合,最后得到了相对分子质量分布较宽(PDI=1.50~2.03)的嵌段共聚物 PVP-*b*-PVAc,而且随着 PVAc 含量的增加,多分散指数增加。SEC 测试表明,最终产物中同时存在 PVP 和 PVAc 的均聚物,这主要是 RAFT 聚合过程中副反应的发生导致了不同端基共聚物的产生,共聚反应没有得到很好的控制。分析得知,聚合溶剂发生了广泛的链转移反应,溶剂自由基能引发所添加的单体,导致副产物非反应性均聚物的形成。结果发现,在合成过程中还发生了 NVP 的二聚体、NVP 的酯、NVP 的双键水合、黄原酸酯端基的热分解或水解等副反应。研究人员后续通过改进合成策略,使 NVP 首先在 60 °C 下进行本体聚合,以避免与溶剂发生副反应<sup>[32]</sup>。然后,在 60 °C 下以甲醇为溶剂进行第二阶段的嵌段聚合。通过此种方法,可以使分子量分布在 1.6~1.7,随后的实验证实

了这些共聚物在水溶液中的胶束化行为,并将其用作药物输送的载体。

从文献得知,也有采用其他低活性单体与 PVP 形成嵌段共聚物的例子。如有研究人员利用 RAFT 聚合和单体顺序加成的方法合成了 PVP 与聚 *N*-乙烯基吡啶(PVP-*b*-PNVK)的两亲性嵌段共聚物<sup>[33]</sup>。

用 MAMs 与 NVP 合成嵌段共聚物非常具有挑战性,目前可以通过两种合成策略来实现,包括使用能够控制 LAMs 和 MAMs 聚合的通用 CTA,以及使用能够在简单的化学转化后(例如在酸性环境中质子化后)使两种类型的单体有效聚合的 CTA<sup>[34]</sup>。这两种方法都已用于合成 NVP 与 MAMs 的嵌段共聚物。研究证明,黄原酸酯和二硫代氨基甲酸盐,可以很好地控制 LAMs 的聚合,同时相对较好地控制 MAMs 的聚合,可通过顺序添加 LAMs 与 MAMs,有效地合成嵌段共聚物(如丙烯酸酯和丙烯酰胺)<sup>[30]</sup>,典型的链转移剂结构如图 4 所示。

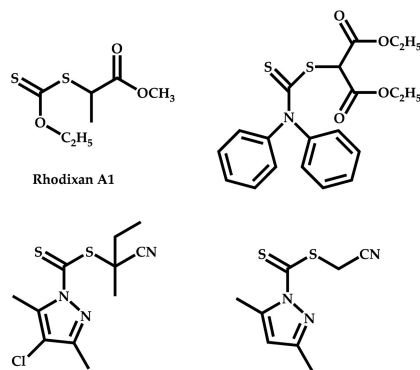


图 4 用于 LAMs 和 MAMs 的 RAFT 嵌段共聚的 CTA<sup>[16]</sup>

Figure 4 RAFT CTA for block MAMs and LAMs. (Reprinted with permission from Ref. [16]; Open Access)

### 1.3.2 不同聚合技术的组合

不同聚合技术的结合为合成嵌段共聚物开辟了新天地,使得不能用相同方法聚合的单体在相同的结构中共存,从而获得具有独特性能的新产品。为了有效地应用这一策略,找到合适的单体并确定共聚反应的单体加入顺序和实验条件十分重要。需要控制所有可能影响嵌段共聚物的分子特性、化学均一性和纯度等因素。

#### (1) 双功能 CTA 的应用

不同聚合技术的结合需要使用能够引发不同

聚合机制的多功能化引发剂,即具有两个或更多官能团的引发剂<sup>[35,36]</sup>。已有研究成功将两个不相容的单体结合在一起制备得到嵌段共聚物的实例。使用单体的顺序加入聚合或一步法的前提是同一实验条件可以适用于不同的反应机理,且两种单体的聚合反应动力学都可以很好地得到控制。通过使用多功能化的 CTA 来实现 RAFT 聚合与其他聚合技术的结合,这些化合物通常被称为 inifers,它们既可以作为引发剂,也可以作为链转移剂<sup>[16]</sup>。按照这个思路,Huang 等<sup>[37]</sup>采用 RAFT 和 ATRP 相结合的方法合成了 PVP-*b*-PS、PVP-*b*-PMMA 和 PVP-*b*-PMA 嵌段共聚物。

Yu 等<sup>[38]</sup>利用带有羟基的 CTA,例如 2-羟乙基 2-(乙氧基碳硫基)丙酸酯(HECP),作为 inifer,以促进  $\epsilon$ -己内酯( $\epsilon$ -CL)的开环聚合(ROP)以及 *N*-乙基己内酰胺(VCL)的 RAFT 共聚,生成 PCL-*b*-PVCL 共聚物(图 5)。 $\epsilon$ -CL 的 ROP 首先在 30 °C 的苯甲醚溶液中进行,使用磷酸二苯酯(DPP)作为催化剂,然后在 30 °C 下进行 VCL 的 RAFT 共聚,使用 2,2'-偶氮双(4-甲氧基-2,4-二甲基戊腈),V-70 作为引发剂,通过 RAFT 共聚将亲水性 NVP 共聚到 PVCL 嵌段上,得到 P( $\epsilon$ -CL)-*b*-P(VCL-*stat*-NVP)三元共聚物。对于合成初始的 P( $\epsilon$ -CL)嵌段和最终的三元共聚物,实现了反应过程的控制和极低的分子量分布,PDI 低至 1.05,在水溶液中制得了温敏响应球形胶束,通过调整三种组分中的特定结构和组成来调节临界胶束温度,从而提供了将这种三元共聚物用于生物医学领域的可能性。

HECP 还用于合成 P( $\epsilon$ -CL)-*b*-PVP 两亲嵌段共聚物,该聚合物的合成是在类似的实验条件下进行的,当加入 NVP 完成共聚时, $\epsilon$ -CL 的转化率达到 50%,在所有情况下均获得窄分子量分布的产物(PDI=1.16)<sup>[39]</sup>。

Shin 等<sup>[40]</sup>使用 2-(*N,N*-二苯基氨基甲酰硫代)丙酸酯(HDPCP)作为 inifer,采用 ROP 和

RAFT 的类似组合合成了 PVP-*b*-PLLA 嵌段共聚物,他们采用一步法将 NVP、LLA、HDPCP、AIBN 和 DMAP(作为 ROP 催化剂的 4-二甲氨基吡啶)的混合物溶解在苯甲醚中,并在 60 °C 下加热得到分子量分布非常窄的产物(PDI<1.19)。

另一种合成嵌段共聚物的方法是将聚合物链的端基转化为能够促进 RAFT 聚合的 CTA。这种方法同样也适用于 PVP 与 PCL、PDLLA 形成嵌段共聚物<sup>[41,42]</sup>。

## (2) 功能化 CTA 的应用

研究表明,使用功能化 CTA 能够制备具有不同性质(可溶于水或有机溶剂、结晶性、无定形性、高玻璃化转变温度或低玻璃化转变温度聚合物等)的嵌段组合。功能化 CTA 携带的官能团可以作为 R 或 Z 的一部分。因此,在 RAFT 聚合之后,该基团保持在聚合物链的末端,并且随后可以直接使用或在适当的化学转化之后可以用作引发剂,通过不同的聚合技术引发另一嵌段的聚合。技术上确保该方法成功的关键是有效地结合 R 或 Z,使其作为第一嵌段的端基。在此过程中,应尽量减少链转移或终止反应,以避免无官能化嵌段的存在。

典型的实例是,该方法可用于合成三嵌段聚合物[聚(*N*-乙基吡咯烷酮)-*stat*-聚(3-乙基-1-乙基基-2-吡咯烷酮)]-*b*-聚(-己内酯)[PVP-*stat*-PC<sub>2</sub>NP]-*b*-P( $\epsilon$ -CL)<sup>[43]</sup>,采用 S-(1-甲基-4-羟基乙酸乙酯)-O-乙基黄原酸酯(MHEX)作为 CTA,如图 6 所示。最初,NVP 和 C<sub>2</sub>NVP 在 70 °C 乙醇溶液中,在 MHEX 和 AIBN 存在下进行 RAFT 共聚。为了确保最高的功能化,聚合在低转化率(低于 50%)下终止。通过共聚单体的竞聚率检测,发现两个值接近于 1,表明合成的共聚物具有几乎理想的单体单元随机分布。然后将第一嵌段的末端羟基用作引发剂以促进  $\epsilon$ -CL 的 ROP。该反应以磷酸二苯酯为有机催化剂,在 60 °C 的温度下进行。分析证实,无规共聚物和最终的三元嵌段共聚物均具有相对窄的分子量分布(PDI=1.59)。

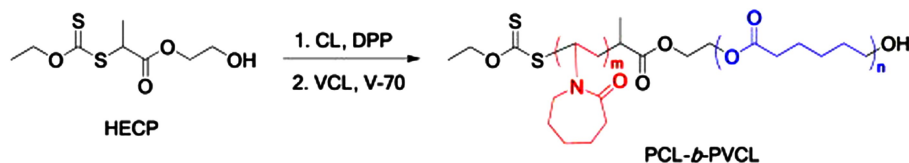


图 5 PCL-*b*-PVCL 合成示意图<sup>[38]</sup>(2013 Elsevier 版权许可)

Figure 5 Schematic diagram of PCL-*b*-PVCL synthesis (Reprinted with permission from Ref. [38]; Copyright 2013 Elsevier)

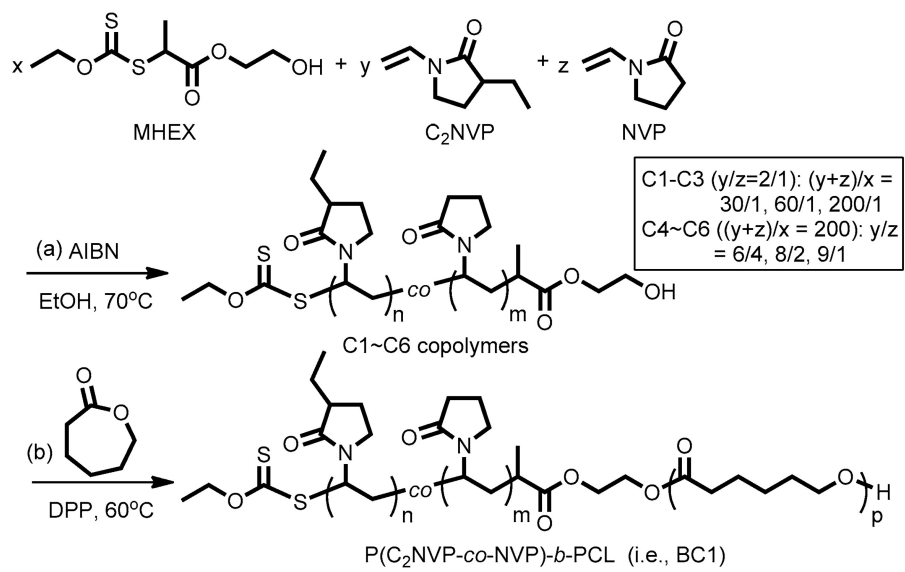


图 6  $[PVP\text{-}stat\text{-}PC_2NP]\text{-}b\text{-}P(\epsilon\text{-}CL)$  合成示意图<sup>[43]</sup>

Figure 6 Schematic diagram of  $[PVP\text{-}stat\text{-}PC_2NP]\text{-}b\text{-}P(\epsilon\text{-}CL)$  synthesis (Reprinted with permission from Ref. [43]; Open Access)

对这种三元共聚物在水溶液中的自组装行为的研究结果表明,共聚物可以有效地应用于药物和基因传递系统,也可以应用于诊断成像和组织工程。

### (3) 单个嵌段的链接

这是一种通过预制聚合物链直接偶联的方法,实现嵌段共聚物的合成,是通过阴离子和阳离子的相互作用或通过聚合物链的特定末端官能团的反应来实现。为了产生结构明确的产物,需要注意选择定量和易于完成的偶联反应。单体的相对分子质量对合成是否成功也起着决定性的作用。链的相对分子质量越高,偶联反应的效率越低,耗时越多。

实现链耦合的最有效方法之一是进行“点击化学”反应,炔烃和叠氮化物之间的 1,3-偶极环加成反应是应用较广的点击反应,通过点击反应作为主要合成工具已经构建了许多复杂的大分子结构<sup>[44,45]</sup>。这一策略也可用于嵌段共聚物的合成,其中每个嵌段的合成机理都不同。例如,有人尝试将 RAFT 和 ATRP 技术相结合,合成 PVP-*b*-PS 两亲嵌段共聚物,该过程涉及来自 RAFT 聚合的炔烃封端的 PVP 链和来自 ATRP 的叠氮化物封端的 PS 链之间的点击反应,这种连接方式定量且易于进行<sup>[46]</sup>。

## 2 聚乙烯基吡咯烷酮共聚物在紫杉醇药物递送体系中的应用

不同 PVP 共聚体系的独特性在很大程度上

源于疏水嵌段的选择。基于不同的 PVP-疏水嵌段组合可以得到许多胶束体系,这些胶束体系具有不同的物理化学性质和不同的特征,对其作为药物载体的适用性具有重要意义。通常,作为紫杉醇药物递送的载体,需要考虑疏水部分与药物的相容性、药物的负载量与封装率、释药速率和载药系统的稳定性等因素。下文将从 PVP 分别与聚(D,L-丙交酯)、聚(ε-己内酯)和其他单体形成的共聚物的应用进行详细总结。

### 2.1 聚(N-乙烯基吡咯烷酮)-*b*-聚(D,L-丙交酯)

由于其可生物降解性和良好的生物相容性,聚(D,L-丙交酯)(PDLLA)被广泛用作成核链段,由聚乙二醇-聚(D,L-丙交酯)(PEG-*b*-PDLLA)自组装获得的聚合物胶束已被广泛研究用于药物递送,PEG-*b*-PDLLA 胶束可以实现高负载量的 PTX,并显著增加药物的最大注射剂量(MTD)。在各自的 MTD 下,负载 PTX 的 PEG-*b*-PDLLA 胶束对人卵巢腺癌异种移植瘤(OVCAR-3)的活性高于 Taxol<sup>[47]</sup>。

Le Garrec 等<sup>[48]</sup>通过自由基聚合制备 N-乙烯基吡咯烷酮,以 2-巯基乙醇作为链转移剂,以 2,2'-偶氮双(2-羟乙基)丙酰胺作为含羟基的偶氮引发剂来制备含有羟基端 PVP,在氢化钾存在下,通过 PVP 的端羟基引发 D,L-丙交酯的开环聚合,制备得到 PVP-*b*-PDLLA 共聚物,用于负载紫杉醇

药物。PVP-*b*-PDLLA 在高浓度下表现出比 CrmEL 更低的细胞毒性且胶束通常不会损害药物的体外疗效。PVP-*b*-PDLLA-PTX 的毒性比 Taxol 低得多,最大注射剂量比商业制剂至少高 5 倍,这表明,与 CrmEL 相比,PVP-*b*-PDLLA 的耐受性更好。该研究在药物的装载过程中将 PVP-*b*-PDLLA 的使用与涉及 TBA 的一步冷冻干燥过程相结合。若是使用 PEG 作亲水壳,由于 PEG 不溶于 TBA,该药物装载系统通常需要更复杂的装载程序(如透析法)。相较之下,冷冻干燥的制法更有利于实际的应用,这是因为最终产品可以以干粉的形式提供,从而延长保质期。然而,这种方法不适用于不溶于水/TBA 混合物的药物。此外,该方法制得的紫杉醇制剂载药量较低,仅有 5 wt%。随后,该研究团队还尝试制备了使用不同载药方法和添加剂的负载多西紫杉醇的 PVP-*b*-PDLLA 胶束<sup>[49]</sup>,通过在装载过程中添加 PDLLA/葡萄糖等添加剂,增加了胶束核心的疏水性和体积,从而增强了多西紫杉醇的保留。

虽然 PVP-*b*-PDLLA 作为 PTX 药物载体具有低毒性和一定的抗肿瘤活性,但是注射后,PTX 从胶束中快速释放,尽管 PVP-*b*-PDLLA 胶束具有很强的增溶能力,但注射后不能将 PTX 保留在其疏水核心中,体内循环时间很短,不利于药物的被动靶向。在所有测试的胶束中,只有在低载药量下制备的胶束才能在注射后 1 h 增加药物的血药浓度,然而,这也并没有转化为肿瘤中更高的药物蓄积<sup>[49]</sup>。基于减缓 PTX 从 PDLLA 核心扩散和聚合物胶束(PM)解离动力学的策略,可能会成功地延长 PTX 的半衰期<sup>[50]</sup>,最近, Lee 等<sup>[51]</sup>提出通过离子交联或者增加成核块的长度以加强核与药物的相容性,最小化表面积,并延长药物的扩散路径。未来的研究需要致力于最大限度地提高药物在 PM 核心内的保留率,以增加循环时间,并改善其在恶性组织中的靶向定位。

## 2.2 聚(*N*-乙基吡咯烷酮)-*b*-聚( $\epsilon$ -己内酯)

聚己内酯(polycaprolactone, PCL)是  $\epsilon$ -己内酯( $\epsilon$ -CL)在催化剂和引发剂存在下通过开环聚合得到的一类聚酯。PCL 是常用的医药高分子材料,具有生物降解性、良好的药物渗透性、生物相容性等优点,被广泛用作药物的载体和缓释控制剂。作为化学合成的生物降解性聚合物,PCL 因

其结构中所含的酯基结构—COO—容易被自然界中的微生物或酶分解,经历水合作用、主链断裂、强度丧失、被细胞吞噬水解 4 个阶段,最终进一步降解成为  $\text{CO}_2$  和  $\text{H}_2\text{O}$ ,降解周期较长,降解产物无毒,对人体无害,常用作药物缓释的载体<sup>[52]</sup>。

Zhu 等<sup>[53]</sup>采用乙醇-水纳米沉淀法成功制备了负载紫杉醇的聚(*N*-乙基吡咯烷酮)-*b*-聚( $\epsilon$ -己内酯)(PVP-*b*-PCL)纳米粒子,实现了较高的载药量(>25%)和包封率(>85%)。药物以无定型的状态分散于载体中。体外细胞培养结果显示,载药粒子有着与 Taxol 相当的细胞毒性。载药粒子体外释放累积曲线表明,样品前 12 h 药物释放迅速,随后进入缓慢释药阶段。近红外影像表明粒径为 100 nm 的载药粒子通过 EPR 效应被动靶向聚集在肿瘤组织处。通过结合肿瘤体积和生存率测量、体内正电子发射断层扫描和计算机断层扫描(PET/CT)成像,发现负载 PTX 的纳米颗粒表现出显著优于市售 Taxol 制剂的体内抗肿瘤作用。

随后,该团队进一步采用黄原酸调控的 RAFT 法合成了不同 PVP 嵌段长度的聚( $\epsilon$ -己内酯)-*b*-聚(*N*-乙基吡咯烷酮)(PCL-*b*-PVP),并对其端基进行了功能化的改性。共聚物末端很容易转化为羟基或醛,用于缀合各种功能部分,例如荧光染料、生物素脒和肿瘤归巢肽 iRGD。通过近红外荧光成像分析了标有近红外荧光分子的 PCL-*b*-PVP 纳米粒子的体内分布,而 PCL-*b*-PVP 纳米粒表面的 iRGD 促进了纳米粒在肿瘤部位的蓄积,增强了其在肿瘤组织中的渗透性。通过将纳米粒子的被动靶向作用和 iRGD 的主动靶向作用相结合,提高了紫杉醇纳米粒抑制肿瘤生长和延长 H22 荷瘤小鼠生命的效果。另外,对亲水链段 PVP 长度的研究表明,PVP 链较长的载药粒子的细胞摄取能力更强,抗调理性更好<sup>[54]</sup>。类似地,Zheng 等<sup>[55]</sup>利用 PVP-*b*-PCL 作为药物载体,构建了 PTX 纳米粒子(PTX-NPs),对 PTX-NPs 在两种不同肺腺癌细胞中的体外细胞毒性进行了研究,随后进行了诱导细胞凋亡的研究,进一步证明了 PTX-NPs 相较于游离 PTX 的优越治疗效果。

传统的通过共价键链接 PVP 与 PCL 共聚物的方式得到的药物载体往往会受到聚合物本身性质的影响,结构较为固定且功能性会被限制。Xie 等<sup>[56]</sup>利用  $\beta$ -环糊精与金刚烷之间的主客体识别相

互作用,合成了基于超分子化学的 PVP-PCL 准嵌段聚合物胶束,用作药物载体,合成过程如图 7 所示。首先合成以环糊精为起始物的 PVP 多臂星形聚合物,由此组成的共聚物胶束可以实现一些普通嵌段共聚物不易实现的复杂形貌,且可以修饰更多的功能基团。

此外,为了解决单一药物递送系统耐药性等局限,Veeren 等<sup>[57]</sup>通过 1 : 1 物理混合两种载药 PVP-*b*-PCL 胶束,得到了更高细胞毒性的多药递送系统,如图 8 所示。两种载药胶束具有相似的尺寸和释放动力学,这可能有助于增强协同或相加的药物效应,从而增强疗效。但载药胶束混合

物的更高疗效还有待体内验证,以确保药物组合以正确的比例控制释放。

### 2.3 其他 PVP 共聚物

除了 PDLA 与 PCL 外,PVP 还可与其他疏水性聚合物结合,用于紫杉醇药物的增溶。聚醋酸乙烯酯(PVAc)是一种疏水聚合物,应用范围从粘合剂、涂料到制药等领域。Bailly 等<sup>[32]</sup>通过可控自由基聚合法合成了具有不同相对分子质量和疏水嵌段长度的聚(*N*-乙烯基吡咯烷酮)-*b*-聚乙酸乙烯酯(PVP-*b*-PVAc)嵌段共聚物(合成机理如图 9 所示),并研究了其对高度疏水药物的增溶作用。在水溶液中,PVP-*b*-PVAc 以较长的 PVAc

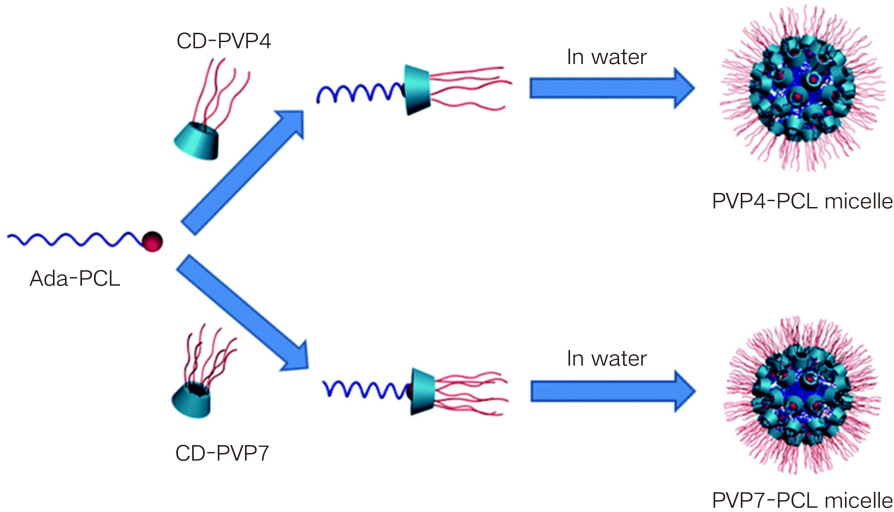


图 7 PVP4-PCL 胶束和 PVP7-PCL 胶束的构建<sup>[56]</sup> (2015 RSC Pub 版权许可)  
**Figure 7** Constructions of PVP4-PCL micelles and PVP7-PCL micelles (Reprinted with permission from Ref. [56]; Copyright 2015 RSC Pub)

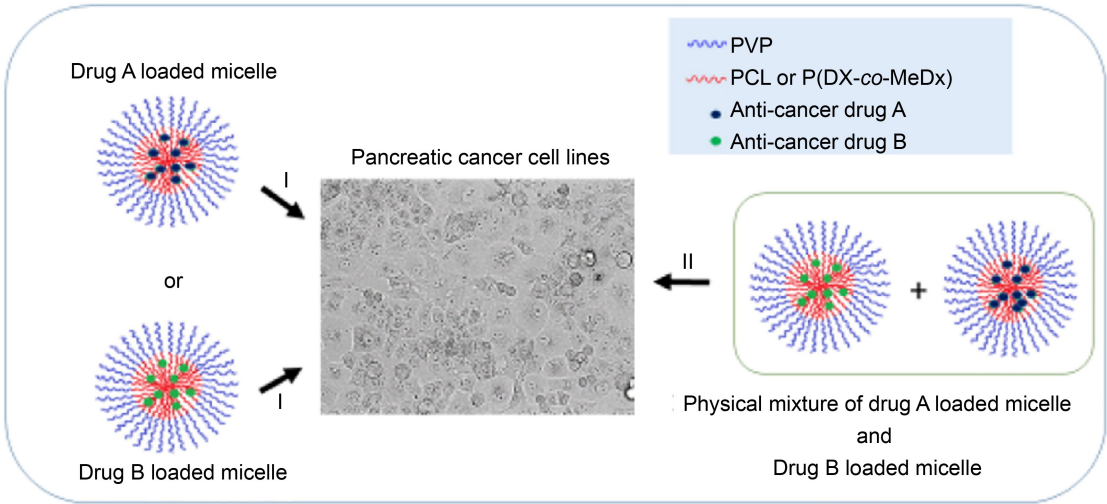


图 8 载药纳米微粒的物理混合示意图<sup>[57]</sup> (2017 Elsevier 版权许可)  
**Figure 8** Physical mixture of individually drug-loaded nanomicelles (Reprinted with permission from Ref. [57]; Copyright 2017 Elsevier)

嵌段为特征,自组装成由疏水的 PVAc 双层膜、亲水的 PVP 壳和亲水的 PVP 核组成的球形囊状结构。随后采用透析法将水不溶性药物装载到这些聚合物囊泡中。体外实验表明,PVP-*b*-PVAc 药物载体无细胞毒性,证实了 PVP-*b*-PVAc 药物载体的生物相容性。此外,实验结果发现,疏水性 PVAc 嵌段越长,药物与疏水性双层膜之间的疏水相互作用也可能越强,从而产生更高的载药能力和更高的包封效率。

壳聚糖作为一种天然聚合物,因其生物相容性、生物降解性和无毒性而成为一个有吸引力的

候选<sup>[58]</sup>,然而,由于其溶解性差和缺乏两亲性,在生理条件下无法通过自组装形成药物载体。Liu 等<sup>[59]</sup>制备了用于紫杉醇(PTX)递送的聚乙烯吡咯烷酮(PVP)和硬脂酰氯(SC)双接枝壳聚糖(PCS)纳米颗粒(NPs)。其中,PVP 末端具有羰基氯官能团,与硬脂酰氯接枝到壳聚糖分子链上,赋予其两亲性,使其可以自组装形成载药纳米粒子,如图 10 所示。PTX 可以有效地装载到 PCS NP 中,封装效率为 92.8%。负载 PTX 的 PCS NP 具有 144 nm 的粒径和 -7.5 mV 的 zeta 电位,表现出缓释行为。在 H-22 荷瘤小鼠中,与 PTX 注射相

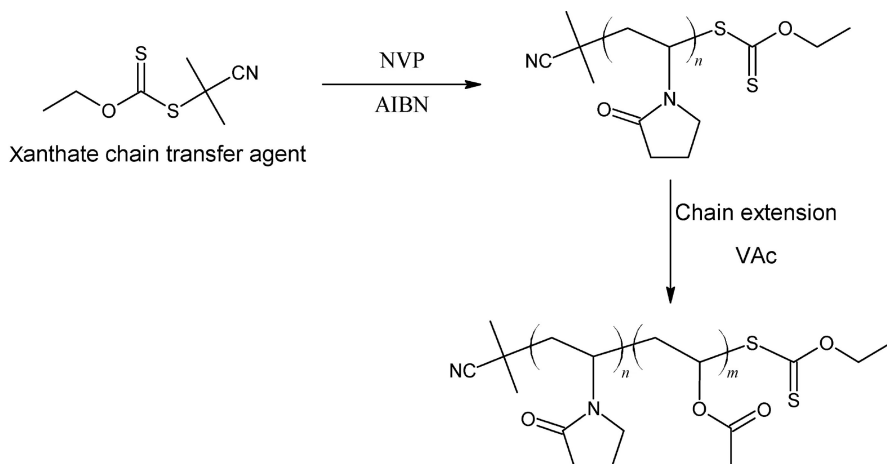


图 9 PVC-*b*-PVAc 嵌段共聚物的两步反应合成过程<sup>[32]</sup> (2012 American Chemical Society 版权许可)

**Figure 9** Two-step reaction procedure for the synthesis of PVP-*b*-PVAc block copolymers (Reprinted with permission from Ref. [32]; Copyright 2012 American Chemical Society)

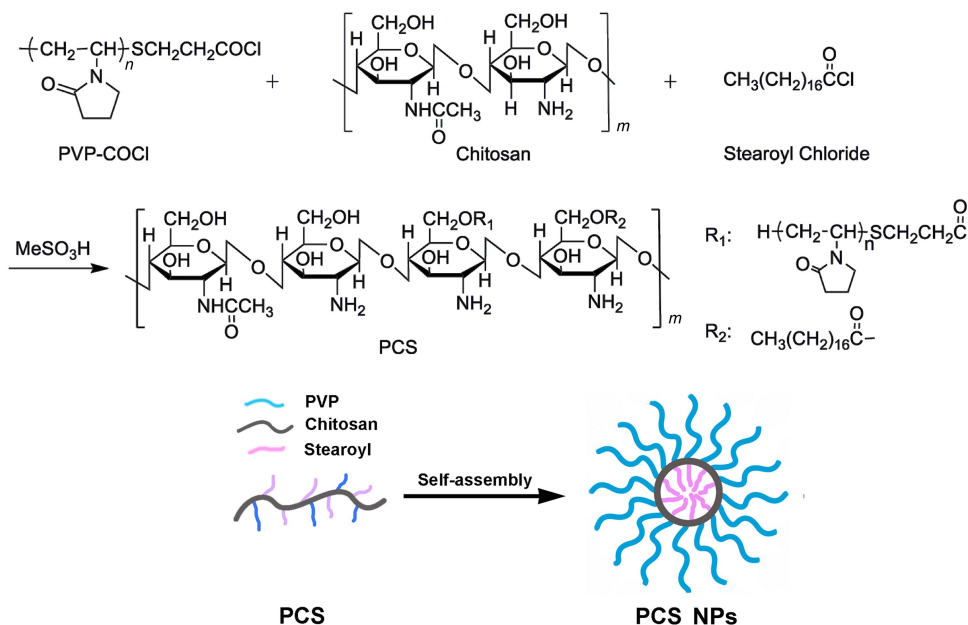


图 10 PCS 的合成路线及 PCS NPs 的形成示意图<sup>[59]</sup> (2016 Elsevier 版权许可)

**Figure 10** Synthetic route of PCS and schematic illustration of the formation of PCS NPs (Reprinted with permission from Ref. [59]; Copyright 2016 Elsevier)

比,PTX/PCS NP 的肿瘤抑制率(TIR)为 76.1%,显著提高了抗肿瘤效果。此外,在健康小鼠中未检测到亚急性毒性迹象,表明 PCS NP 的安全性。因此,PCS 可作为 PTX 递送的有效和安全载体。

聚甲基丙烯酸羟乙酯(PDHEMA)具有良好的生物相容性,其末端羟基具有较高的反应活性,可通过链接缩酮的方式制得缩酮保护的聚甲基丙烯酸羟乙酯(PDHEMA),使得其同时具有疏水性和 pH 响应性<sup>[60]</sup>。为了实现紫杉醇药物的定点可控释放,可以通过设计共聚物组成的方式实现环境响应释药。Zhou<sup>[61]</sup>采用黄原酸酯调控的可逆加成-断裂链转移自由基聚合(MADTX/RAFT)和原子转移自由基聚合的方式,合成了苯丙氨酰-赖氨酸二肽(Phe-Lys)连接的以聚(N-乙烯基吡咯烷酮)(PVP)为亲水性链段,缩酮保护的聚甲基丙烯酸羟乙酯(PDHEMA)为疏水性链段的嵌段共聚物(PVP-Phe-Lys-*b*-PDHEMA)。随后通过自组装形成载药囊泡。由于肿瘤组织处 pH 值低于正常体内生理环境,PVP-Phe-Lys-*b*-PDHEMA 中的缩酮水解为二醇,同时,肿瘤处胰蛋白酶也会分解聚集体的二肽链接,使得载体更快地降解,从而实现 pH 响应和酶响应性释药。

此外,PVP 还可以与亲水性的聚乙烯醇(PVA)混合,用作药物递送载体的缓释层。Li 等<sup>[62]</sup>采用共混静电纺丝法,用 PVA-PVP 封装载药木质素纳米粒子,PVA-PVP 形成的纳米纤维支架的结构类似于细胞基质,且比表面积高,孔隙多,可以更好地实现药物缓释。Sharma 等<sup>[63]</sup>开发了一种新型的 HA-PVA-PVP 可生物降解的聚合物可溶微针阵列系统,用于乳腺癌治疗,PVP-PVA 用于形成纳米微针阵列的缓释支持层。

### 3 总结与展望

本文综述了基于水溶性高分子 PVP 的两亲性共聚物的可控制备及在紫杉醇制剂在抗肿瘤应用中的研究进展。聚焦 PVP 二元嵌段共聚物用作药物递送载体,分析了可控合成方法 RAFT 在 PVP 共聚物制备中的应用,归纳总结了一系列 PVP 与疏水高分子结合形成的两亲性载药粒子。随着对紫杉醇药物递送系统的研究不断深入,未来还可以对以下相关问题加以改进。

(1)优化 RAFT 聚合方法中的 CTA,使得基于 PVP 的复杂大分子(如嵌段共聚物)结构得以合成。由于聚合过程中存在多个终止反应,特别

是采用多步反应时易导致副产物的生成,未来需加强对合成过程的动力学控制,合理选择 CTA、溶剂和单体并确定合适的添加顺序。随着待制备聚合物结构的复杂性增加,对聚合过程和产物纯度的控制也越发困难,利用 RAFT 与点击化学或超分子化学相结合是一个可能的解决策略方向。此外,通过 RAFT 法合成的 PVP 共聚物具有多功能端基,可以充分利用这些端基来进行纳米粒子的表面修饰,以实现紫杉醇更好地靶向缓释。

(2)在载药量方面,现有的 PVP 嵌段共聚物载药量多为 15%~20%,这与疏水嵌段的长度以及药物的相容性有关,增长疏水段的长度有助于提升载药量,但同时也可能带来体内循环时间减少的问题,因而可以增强疏水段与药物的相容性或选择与紫杉醇药物最适配的疏水分子与 PVP 合成嵌段共聚物。

(3)从药物输送的角度来看,PTX 在癌症原发和转移部位的特异性积累尚未实现,因此需要对使用纳米载体的独特优势进行更详细和系统的研究。为了更好地靶向肿瘤,需要进一步了解 EPR 效应作用机理,以便调控载药粒子的粒径以及合理设计亲水层界面,增强药物的被动靶向。此外,还需要寻找靶向肿瘤的新配体,将其修饰在载药粒子表面,以及探寻新的靶向策略,增强主动靶向。

(4)关于纳米药物的稳定性、载体的体内释放特性的研究还不够深入,可以采用零级模型、一级模型、Higuchi 模型和 Korsmeyer-Peppas 模型等药物释放的数学模型对释药体系的机理和动力学进行系统的研究。此外,需要更多的研究来对这些药物载体的物理化学性质进行完整的表征和分析,以最大化地开发它的应用。同时,充分理解这些纳米载体与生物系统的相互作用,从而为未来载体的有效修饰提供平台和方向。

### 参考文献:

- [1] Dombe, S.; Shirote, P. Nanosponges encapsulated phytochemicals for targeting cancer: a review. *Curr. Drug Targets*, **2021**, 22(4), 443-462.
- [2] Asifullah, K.; Zhou, Z. W.; He, W. M.; Gao, K.; Khan, M. W.; Faisal, R.; Muhammad, H.; Sun, M. J. CXCR4-receptor-targeted liposomes for the treatment of peritoneal fibrosis. *Mol. Pharm.*, **2019**, 16(6), 2728-2741.
- [3] Guilford, J. M.; Pezzuto, J. M. Natural products

- as inhibitors of carcinogenesis. *Expert Opin. Investig. Drugs*, **2008**, 17(9), 1341-1352.
- [4] Kempin, W.; Kaule, S.; Reske, T.; Grabow, N.; Petersen, S.; Nagel, S.; Schmitz, K. P.; Weitschies, W.; Seidlitz, A. *In vitro* evaluation of paclitaxel coatings for delivery via drug-coated balloons. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **2015**, 96, 322-328.
- [5] Jordan, M. A.; Wilson, L. Microtubules as a target for anticancer drugs. *Nat. Rev. Cancer*, **2004**, 4(4), 253-265.
- [6] Rowinsky, E. K.; Cazenave, L. A.; Donehower, R. C. Taxol: A novel investigational antimicrotubule agent. *J. Natl. Cancer Inst.*, **1990**, 82(15), 1247-1259.
- [7] Deepa, G.; Ashwanikumar, N.; Pillai, J. J.; Kumar, G. S. V. Polymer nanoparticles: a novel strategy for administration of Paclitaxel in cancer chemotherapy. *Curr. Med. Chem.*, **2012**, 19(36), 6207-6213.
- [8] Gelderblom, H.; Verweij, J.; Nooter, K.; Sparreboom, A. Cremophor EL: The drawbacks and advantages of vehicle selection for drug formulation. *Eur. J. Cancer*, **2001**, 37(13), 1590-1598.
- [9] Wu, S. Y.; Ma, J. Y.; Liu, J.; Liu, C.; Ni, S.; Dai, T.; Wang, Y.; Weng, Y. P.; Zhao, H. B.; Zhou, D.; Zhao, X. B. Immunomodulation of telmisartan-loaded PCL/PVP scaffolds on macrophages promotes endogenous bone regeneration. *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **2022**, 14(14), 15942-15955.
- [10] Zhang, Q. Y.; Su, K.; Chan-Park, M. B.; Wu, H.; Wang, D. A.; Xu, R. Development of high refractive ZnS/PVP/PDMAA hydrogel nanocomposites for artificial cornea implants. *Acta Biomater.*, **2014**, 10(3), 1167-1176.
- [11] Sajjad, A.; Zia, M.; Xiao, X.; Olsson, R. T.; Capezza, A. J.; Rasheed, F. Wheat gluten hydrolysates with embedded Ag-nanoparticles; a structure-function assessment for potential applications as wound sorbents with antimicrobial properties. *Polym. Test.*, **2023**, 118, 107896.
- [12] Ge, R. L.; Ji, Y. X.; Ding, Y. F.; Huang, C.; He, H. A.; Yu, D. G. Electrospun self-emulsifying core-shell nanofibers for effective delivery of paclitaxel. *Front. Bioeng. Biotechnol.*, **2023**, 11, 1112338.
- [13] Thakur, S.; Anjum, M. M.; Jaiswal, S.; Kumar, A.; Deepak, P.; Anand, S.; Singh, S.; Rajinikanth, P. S. Novel synergistic approach: Tazarotene-calcipotriol-loaded-PVA/PVP-nanofibers incorporated in hydrogel film for management and treatment of psoriasis. *Mol. Pharmaceutics*, **2023**, 20(2), 997-1014.
- [14] Zhu, W. Q.; Zhao, Y. P.; Wu, Z. M.; Lv, F. Z.; Zhang, Y. H.; Guo, S. F. Application of UV responsive SiO<sub>2</sub>/PVP composite hydrogels as intelligent controlled drug release patches. *Polymer*, **2023**, 264, 125535.
- [15] Datta, D.; Roy, G.; Garg, P.; Venuganti, V. V. K. Ocular delivery of cyclosporine A using dissolvable microneedle contact lens. *J. Drug Deliv. Sci. Technol.*, **2022**, 70, 103211.
- [16] Roka, N.; Kokkorigianni, O.; Kontoes-Georgoudakis, P.; Choinopoulos, I.; Pitsikalis, M. Recent advances in the synthesis of complex macromolecular architectures based on poly(*N*-vinyl pyrrolidone) and the RAFT polymerization technique. *Polymers*, **2022**, 14(4), 701.
- [17] 周奇, 罗英武. RAFT 聚合合成高分子量嵌段聚合物. *高分子学报*, **2008**, (1), 27-31.
- [18] Teodorescu, M.; Bercea, M. Poly(vinylpyrrolidone)—a versatile polymer for biomedical and beyond medical applications. *Polym. Plast. Technol. Eng.*, **2015**, 54(9), 923-943.
- [19] Moad, G.; Rizzardo, E.; Thang, S. H. Living radical polymerization by the RAFT process. *Aust. J. Chem.*, **2005**, 58(6), 379.
- [20] Corrigan, N.; Jung, K.; Moad, G.; Hawker, C. J.; Matyjaszewski, K.; Boyer, C. Reversible-deactivation radical polymerization (controlled/living radical polymerization): from discovery to materials design and applications. *Prog. Polym. Sci.*, **2020**, 111, 101311.
- [21] Nicolas, J.; Guillaneuf, Y.; Lefay, C.; Bertin, D.; Gimes, D.; Charleux, B. Nitroxide-mediated polymerization. *Prog. Polym. Sci.*, **2013**, 38(1), 63-235.
- [22] Moad, G. RAFT polymerization to form stimuli-responsive polymers. *Polym. Chem.*, **2017**, 8(1), 177-219.
- [23] Perrier, S. 50th Anniversary perspective: RAFT polymerization—a user guide. *Macromolecules*, **2017**, 50(19), 7433-7447.
- [24] Nakabayashi, K.; Mori, H. Recent progress in controlled radical polymerization of *N*-vinyl monomers. *Eur. Polym. J.*, **2013**, 49(10), 2808-2838.
- [25] Radic, D.; Gargallo, L. Synthesis, reactivity ratios, and solution behavior of vinylpyrrolidone-co-

- monoalkyl itaconate and vinylpyrrolidone-co-dialkyl itaconate copolymers. *Macromolecules*, **1997**, 30 (4), 817-825.
- [26] Moad, G.; Rizzardo, E.; Thang, S. H. Living radical polymerization by the RAFT process—a third update. *Aust. J. Chem.*, **2012**, 65(8), 985.
- [27] Vana, P. Kinetic aspects of RAFT polymerization. *Macromol. Symp.*, **2007**, 248(1), 71-81.
- [28] Bergius, W. N. A.; Hutchings, L. R.; Sarih, N. M.; Thompson, R. L.; Jeschke, M.; Fisher, R. Synthesis and characterisation of end-functionalised poly(*N*-vinylpyrrolidone) additives by reversible addition-fragmentation transfer polymerisation. *Polym. Chem.*, **2013**, 4(9), 2815-2827.
- [29] Torchilin, V. P. Structure and design of polymeric surfactant-based drug delivery systems. *J. Control. Release*, **2001**, 73(2-3), 137-172.
- [30] Zard, S. Z. Discovery of the RAFT/MADIX process: mechanistic insights and polymer chemistry implications. *Macromolecules*, **2020**, 53(19), 8144-8159.
- [31] Fandrich, N.; Falkenhagen, J.; Weidner, S. M.; Pfeifer, D.; Staal, B.; Thünemann, A. F.; Laschewsky, A. Characterization of new amphiphilic block copolymers of *N*-vinyl pyrrolidone and vinyl acetate. 1-analysis of copolymer composition, end groups, molar masses and molar mass distributions. *Macromol. Chem. Phys.*, **2010**, 211(8), 869-878.
- [32] Bailly, N.; Thomas, M.; Klumperman, B. Poly(*N*-vinylpyrrolidone)-*block*-poly(vinyl acetate) as a drug delivery vehicle for hydrophobic drugs. *Biomacromolecules*, **2012**, 13(12), 4109-4117.
- [33] Sharma, S.; Kumar, A.; Kumar, R.; Nandy, K.; Srivastava, A.; Tomar, M. S.; Acharya, A. Developing a nontoxic and biocompatible polymeric self-assembly by using RAFT methodology for biomedical application. *Mater. Today Commun.*, **2019**, 18, 14-24.
- [34] Gregory, A.; Stenzel, M. H. Complex polymer architectures *via* RAFT polymerization: from fundamental process to extending the scope using click chemistry and nature's building blocks. *Prog. Polym. Sci.*, **2012**, 37(1), 38-105.
- [35] Bernaerts, K. V.; Du Prez, F. E. Dual/heterofunctional initiators for the combination of mechanistically distinct polymerization techniques. *Prog. Polym. Sci.*, **2006**, 31(8), 671-722.
- [36] Yagci, Y.; Atilla Tasdelen, M. Mechanistic transformations involving living and controlled/living polymerization methods. *Prog. Polym. Sci.*, **2006**, 31(12), 1133-1170.
- [37] Huang, C. F.; Nicolay, R.; Kwak, Y.; Chang, F. C.; Matyjaszewski, K. Homopolymerization and block copolymerization of *N*-vinylpyrrolidone by ATRP and RAFT with haloxanthate iniferters. *Macromolecules*, **2009**, 42(21), 8198-8210.
- [38] Yu, Y. C.; Li, G. X.; Kim, J.; Youk, J. H. One-pot synthesis of poly(*N*-vinylcaprolactam)-based biocompatible block copolymers using a dual initiator for ROP and RAFT polymerization. *Polymer*, **2013**, 54(22), 6119-6124.
- [39] Kang, H. U.; Yu, Y. C.; Shin, S. J.; Kim, J.; Youk, J. H. One-pot synthesis of poly(*N*-vinylpyrrolidone)-*b*-poly( $\epsilon$ -caprolactone) block copolymers using a dual initiator for RAFT polymerization and ROP. *Macromolecules*, **2013**, 46(4), 1291-1295.
- [40] Shin, S. J.; Yu, Y. C.; Seo, J. D.; Cho, S. J.; Youk, J. H. One-step synthesis of poly(*N*-vinylpyrrolidone)-*b*-poly(L-lactide) block copolymers using a dual initiator for RAFT polymerization and ROP. *J. Polym. Sci. A*, **2014**, 52(11), 1607-1613.
- [41] Mishra, A. K.; Patel, V. K.; Vishwakarma, N. K.; Biswas, C. S.; Raula, M.; Misra, A.; Mandal, T. K.; Ray, B. Synthesis of well-defined amphiphilic poly( $\epsilon$ -caprolactone)-*b*-poly(*N*-vinylpyrrolidone) block copolymers *via* the combination of ROP and xanthate-mediated RAFT polymerization. *Macromolecules*, **2011**, 44(8), 2465-2473.
- [42] Ramesh, K.; Mishra, A. K.; Patel, V. K.; Vishwakarma, N. K.; Biswas, C. S.; Paira, T. K.; Mandal, T. K.; Maiti, P.; Misra, N.; Ray, B. Synthesis of well-defined amphiphilic poly(D, L-lactide)-*b*-poly(*N*-vinylpyrrolidone) block copolymers using ROP and xanthate-mediated RAFT polymerization. *Polymer*, **2012**, 53(25), 5743-5753.
- [43] Huang, Y. S.; Chen, J. K.; Chen, T.; Huang, C. F. Synthesis of PNVP-based copolymers with tunable thermosensitivity by sequential reversible addition-fragmentation chain transfer copolymerization and ring-opening polymerization. *Polymers*, **2017**, 9(12), 231.
- [44] Binder, W. H.; Sachsenhofer, R. 'Click' chemistry in polymer and materials science. *Macromol. Rapid Commun.*, **2007**, 28(1), 15-54.
- [45] Xi, W. X.; Scott, T. F.; Kloxin, C. J.; Bowman, C. N. Click chemistry in materials science. *Adv. Funct. Mater.*, **2014**, 24(18), 2572-2590.

- [46] Patel, V. K. ; Vishwakarma, N. K. ; Mishra, A. K. ; Biswas, C. S. ; Maiti, P. ; Ray, B. Synthesis of alkyne-terminated xanthate RAFT agents and their uses for the controlled radical polymerization of *N*-vinylpyrrolidone and the synthesis of its block copolymer using click chemistry. *J. Appl. Polym. Sci.*, **2013**, 127(6), 4305-4317.
- [47] Kim, S. C. ; Kim, D. W. ; Shim, Y. H. ; Bang, J. S. ; Oh, H. S. ; Kim, S. W. ; Seo, M. H. *In vivo* evaluation of polymeric micellar paclitaxel formulation; Toxicity and efficacy. *J. Control. Release*, **2001**, 72(1-3), 191-202.
- [48] Le Garrec, D. ; Gori, S. ; Luo, L. ; Lessard, D. ; Smith, D. C. ; Yessine, M. A. ; Ranger, M. ; Leroux, J. C. Poly(*N*-vinylpyrrolidone)-block-poly-(D, L-lactide) as a new polymeric solubilizer for hydrophobic anticancer drugs; *in vitro* and *in vivo* evaluation. *J. Control. Release*, **2004**, 99(1), 83-101.
- [49] Le Garrec, D. ; Gori, S. ; Karkan, D. ; Luo, L. ; Lessard, D. G. ; Smith, D. ; Ranger, M. ; Yessine, M. A. ; Leroux, J. C. Preparation, characterization, cytotoxicity and biodistribution of docetaxel-loaded polymeric micelle formulations. *J. Drug Deliv. Sci. Technol.*, **2005**, 15(2), 115-120.
- [50] Kim, J. H. ; Emoto, K. ; Iijima, M. ; Nagasaki, Y. ; Aoyagi, T. ; Okano, T. ; Sakurai, Y. ; Kataoka, K. Core-stabilized polymeric micelle as potential drug carrier: increased solubilization of taxol. *Polym. Adv. Technol.*, **1999**, 10(11), 647-654.
- [51] Lee, S. W. ; Chang, D. H. ; Shim, M. S. ; Kim, B. O. ; Kim, S. O. ; Seo, M. H. Ionically fixed polymeric nanoparticles as a novel drug carrier. *Pharm. Res.*, **2007**, 24(8), 1508-1516.
- [52] Kweon H. ; Yoo M. K. ; Park I. K. ; Kim T. H. ; Lee H. C. ; Lee H. S. ; Oh J. S. ; Akaike T. ; Cho C. S. A novel degradable polycaprolactone networks for tissue engineering. *Biomaterials*, **2003**, 24, 801-808.
- [53] Zhu, Z. S. ; Li, Y. A. ; Li, X. L. ; Li, R. T. ; Jia, Z. J. ; Liu, B. R. ; Guo, W. H. ; Wu, W. ; Jiang, X. Q. Paclitaxel-loaded poly(*N*-vinylpyrrolidone)-*b*-poly( $\epsilon$ -caprolactone) nanoparticles: preparation and antitumor activity *in vivo*. *J. Control. Release*, **2010**, 142(3), 438-446.
- [54] Zhu, Z. S. ; Xie, C. ; Liu, Q. ; Zhen, X. ; Zheng, X. C. ; Wu, W. ; Li, R. T. ; Ding, Y. ; Jiang, X. Q. ; Liu, B. R. The effect of hydrophilic chain length and iRGD on drug delivery from poly( $\epsilon$ -caprolactone)-poly(*N*-vinylpyrrolidone) nanoparticles. *Biomaterials*, **2011**, 32(35), 9525-9535.
- [55] Zheng, D. H. ; Ye, H. P. ; Luo, C. ; Xu, H. E. ; Meng, L. The efficient apoptotic induction of paclitaxel-loaded poly(*N*-vinylpyrrolidone)-block-poly( $\epsilon$ -caprolactone) nanoparticles in the *in vitro* study of lung cancer cell lines. *J. Nanomater.*, **2015**, 2015, 1-8.
- [56] Xie, C. ; Zhang, P. ; Zhang, Z. K. ; Yang, C. C. ; Zhang, J. L. ; Wu, W. ; Jiang, X. Q. Drug-loaded pseudo-block copolymer micelles with a multi-armed star polymer as the micellar exterior. *Nanoscale*, **2015**, 7(29), 12572-12580.
- [57] Veeren, A. ; Bhaw-Luximon, A. ; Mukhopadhyay, D. ; Jhurry, D. Mixed poly(vinyl pyrrolidone)-based drug-loaded nanomicelles shows enhanced efficacy against pancreatic cancer cell lines. *Eur. J. Pharm. Sci.*, **2017**, 102, 250-260.
- [58] Park, J. H. ; Saravanakumar, G. ; Kim, K. ; Kwon, I. C. Targeted delivery of low molecular drugs using chitosan and its derivatives. *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **2010**, 62(1), 28-41.
- [59] Liu, Z. ; Zhang, T. ; Tang, C. ; Yin, C. H. Amphiphilic nanoparticles based on poly(vinyl pyrrolidone) and stearyl modified chitosan as drug vehicles for paclitaxel delivery. *Mater. Lett.*, **2016**, 185, 226-229.
- [60] Klaikherd, A. ; Nagamani, C. ; Thayumanavan, S. Multi-stimuli sensitive amphiphilic block copolymer assemblies. *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, 131(13), 4830-4838.
- [61] 周璐. N-乙烷基吡咯烷酮和甲基丙烯酸羟乙酯的嵌段共聚物研究. 昆明: 云南师范大学.
- [62] Li, B. E. ; Xia, X. M. ; Chen, J. T. ; Xia, D. ; Xu, R. D. ; Zou, X. R. ; Wang, H. S. ; Liang, C. Y. Paclitaxel-loaded lignin particle encapsulated into electrospun PVA/PVP composite nanofiber for effective cervical cancer cell inhibition. *Nanotechnology*, **2021**, 32(1), 015101.
- [63] Sharma, M. ; Mittapelly, N. ; Banala, V. T. ; Urandur, S. ; Gautam, S. ; Marwaha, D. ; Rai, N. ; Singh, N. ; Gupta, A. ; Mitra, K. ; Mishra, P. R. Amalgamated microneedle array bearing ribociclib-loaded transfersomes eradicates breast cancer *via* CD44 targeting. *Biomacromolecules*, **2022**, 23(3), 661-675.