

## 知识介绍

# 聚合物胶束作为药物载体的应用

蒋刚彪<sup>1</sup>, 耿博文<sup>2</sup>, 方羽生<sup>1</sup>, 高永峰<sup>1</sup>

(1. 华南农业大学资源环境学院制药工程系, 广东 广州 510642;

2. 暨南大学水生生物研究所, 广东 广州 510632)

**摘要:** 作为药物载体聚合物胶束具有其他纳米载体所不具有的优势, 如良好的稳定性和靶向性等。本文综述了聚合物胶束的种类、自组装原理、制备方法、载药方法和释药机理。

**关键词:** 纳米级药物载体; 聚合物胶束; 自组装; 药物靶向传递

中图分类号: TQ460.4

文献标识码: A

文章编号: 0253-4320(2007)10-0069-03

## Polymeric micelles as new drug carriers

JIANG Gang-biao<sup>1</sup>, GENG Bo-wen<sup>2</sup>, FANG Yu-sheng<sup>1</sup>, GAO Yong-feng<sup>1</sup>

(1. Department of pharmaceutical engineering, resources and environment college of South China University of Agriculture, Guangzhou 510642, China; 2. Institute of hydrobiology, Jinan University, Guangzhou 510632, China)

**Abstract:** Compared with other nanoscopic drug carriers, polymeric micelles have many advantages such as good stability and targeting and specific site delivery effect. The self-assembling principle and structure of polymeric micelles are reviewed as well as their preparation, drug loading methods and drug releasing mechanism.

**Key words:** nanoscopic drug carriers; polymeric micelles; self-assemble; targeted drug delivery

聚合物胶束在形成原理上与低分子表面活性剂形成的表面活性剂胶束相似, 是以疏水基团为内核、亲水基团为外壳的通过自组装形成的分子有序聚集体。近年来作为纳米载药体系的聚合物胶束深受青睐, 缘于聚合物胶束的稳定性远远超过脂质体和纳米混悬剂, 而且聚合物胶束由于具有疏水的核, 更适合于高容量地负载疏水药物, 此外一些围绕在疏水核周围的亲水链可以接枝某些抗体、寡糖等分子识别导向基团, 便于实现载药系统的主动靶向功能<sup>[1]</sup>。

## 1 聚合物胶束作为药物载体的特点

载药聚合物胶束是近几年发展起来的一种新型药物释放系统, 它具有较窄的粒径分布及独特的核-壳结构, 在水性环境中其疏水基团凝聚形成内核并被亲水性链段构成的栅栏所包围, 组成内核的链段逃逸亲水环境相互聚集是胶束形成的直接动力。聚合物胶束用于载药时, 疏水药物能被诱陷到胶束的疏水核中, 以远大于药物在水中的饱和浓度的方式运载, 而亲水链段(通常由聚乙二醇组成)围绕在疏水核周围形成紧密的冠, 能保护核中药物以避免其水解和酶解, 并且亲水链段形成的壳能躲过人体的网状内皮系统(reticuloendothelial system)的

识别和捕获, 起到“隐形”作用, 延长了载药系统在血液中的循环时间<sup>[2]</sup>, 提高了药物的生物利用度。作为医药载体的聚合物胶束主要应用于: 增溶疏水性药物<sup>[3]</sup>; 利用其具有极小的粒径能增强药物对肿瘤组织血管壁的渗透, 实现对肿瘤的被动靶向性释药; 一些带有电荷的聚合物胶束可以保护基因、疫苗和蛋白质药物的活性, 可作为生物大分子药物的口服给药系统<sup>[4-7]</sup>; 一些聚合物胶束可作为运输药物透过血脑屏障的载体, 还可以用于疾病诊断(如医学造影和显影)等领域。聚合物胶束以及嵌段聚合物的超分子组装一开始就呈现出广阔前景。为了提高药物的运送效率和减少药物的毒副作用, 不断出现了有关于具备主动靶向性和环境敏感性的智能型胶束的新报道<sup>[8]</sup>。

## 2 聚合物胶束的种类

根据自聚集形成胶束的原理不同, 作为药物载体的聚合物胶束大致可分为嵌段聚合物胶束、接枝共聚物胶束和聚电解质胶束等。

### 2.1 嵌段聚合物胶束

当两亲性嵌段共聚物(即同时具有亲水链和疏水链)置于一个对亲水链和疏水链具有不同溶解能

力的溶剂中时,嵌段共聚物会自发聚集成聚合物胶束。对含有亲水链(如 PEG)的嵌段聚合物来说,其疏水链段聚乳酸(PLA)、聚己内酯(PLC)或聚赖氨酸(PLys)等形成胶束的疏水核,而亲水性嵌段 PEG 形成胶束的外壳,可以避免载药系统在网状内皮系统(RES)中被非特异性吸收,克服了直接用 PLA、PLC、PLys 等为原料制备的具有疏水性表面的纳米载体极易被肝、脾等组成的 RES 系统识别和吞噬的缺陷,实现容易将药物运输到肝、脾以外其他器官的目的<sup>[9]</sup>。为了进一步提高药物对特定组织或器官的靶向效率,还可以在亲水链段例如 PEG 的末端捆绑一个导向性分子如抗体或者寡糖基的方法,而使药物输送具有主动靶向能力。

## 2.2 接枝共聚物胶束

如果接枝共聚物是由疏水的骨架链和亲水的支链构成,该接枝共聚物分散在水中就会自组装形成具有核壳结构的纳米粒子,粒子内核由疏水骨架链组成,而外壳则是亲水的支链。或反过来在亲水的主链上接枝疏水链同样可得到胶束,如 Wang 等<sup>[10]</sup>在线形聚乙烯亚胺(LPEI)上接枝疏水烷基链获得了亲水主链朝外,疏水烷基链自组装形成的核壳结构聚合物胶束。合成这种结构的接枝共聚物通常采用大单体路线<sup>[11]</sup>或对天然高分子接枝改性,可实现对接枝共聚物的构型、支链的长短与数量、接枝点进行有效控制。改变其中亲水链的结构,就能得到表面具有不同功能亲水基团的聚合物纳米粒子<sup>[12-13]</sup>。例如带 $-\text{COOH}$ <sup>[14]</sup>、 $-\text{NH}_2$ <sup>[15]</sup>等亲水基团链形成的粒子表面具有 pH 敏感性,而以 *N*-异丙基丙烯酰胺为单体聚合形成的亲水链具有温敏性<sup>[16]</sup>。

## 2.3 聚电解质胶束

一些水溶性嵌段共聚物在水溶液中可通过静电作用、氢键作用或金属配位作用力等聚集形成胶束。柔性亲水性聚合物嵌段(通常是 PEG)组装形成束缚链(tethered chain)状的致密栅栏,包裹在内核外,维持胶束的空间稳定性。内核由共聚物的部分嵌段聚集形成,凝聚成核的过程是分子间力(包括疏水作用、静电作用、金属络合作用及嵌段共聚物间氢键作用)作用的结果。聚电解质胶束中最具吸引力的要数离子型聚合物胶束(PIC micelles)给药体系,与由亲疏水链组成的两亲性聚合物胶束给药体系不同,离子型胶束给药体系所采用的载体材料是完全水溶性的,它的一端是 PEG 链段,另一端则为带阴离子或阳离子的离子型链段(如聚氨基酸、聚甲基丙烯酸等)。当这种离子型聚合物的水溶液与溶于水的蛋

白质、多肽药物混合时,会通过静电吸附、氢键等弱作用力与药物结合形成疏水的内核,从而在水溶液中形成纳米尺寸的胶束<sup>[17]</sup>。通过这种方法形成的给药体系没有使用有机溶剂、强力搅拌和表面活性剂,因此能最大限度地保持蛋白质、多肽的活性,胶束的粒径也小于 200 nm 且均匀<sup>[18-19]</sup>。

## 3 聚合物胶束的制备方法和载药方法

常用的聚合物胶束制备方法主要有:①将两亲性共聚物溶于共同溶剂(疏水、亲水部分均能溶于其中)中,再在搅拌下滴入选择性溶剂以形成胶束;②将选择性溶剂滴入共聚物的良溶液中,诱发胶束形成,最后经透析除去良溶剂,也可直接将聚合物良溶液在选择性溶剂中透析;③离子型聚合物胶束可通过在聚合物的水溶液中添加反离子水溶性聚合物或直接加水溶性的带相反电荷的药物或蛋白质等,带相反电荷链段或基团通过静电作用聚集成不溶性的核,被亲水链段缠绕形成的壳包围形成稳定胶束;④一些具有特殊性质的共聚物还可通过改变外界条件,如温度、离子强度和 pH 等方法诱导胶束形成。

一般来说,应该根据聚合物胶束形成的相应条件来制定药物的负载方法。常采用的药物负载方法有药物和聚合物一并直接溶解法<sup>[20]</sup>、透析法<sup>[21-22]</sup>、O/W 乳化法<sup>[23-24]</sup>、通过化学键使药物与载体连接法<sup>[25]</sup>、药物与载体形成复配物法<sup>[26]</sup>、溶剂挥发法<sup>[27]</sup>。

对嵌段聚合物而言,使用最多的是直接溶解法(适用于水溶性聚合物)和透析法(适用于难溶于水的聚合物)。根据药物负载方法的不同,药物的负载既可以发生在胶束自组装(self-assemble)的过程中,也可发生在胶束形成以后。此外在不同的胶束控释体系中,药物的负载方法还要根据药物最终的使用目的来确定。胶束对药物的负载机理可大致分为简单物理包覆、化学键连接和化学配合物(通过配位键、氢键或离子键等作用力)。

## 4 载药聚合物胶束的释药机理

不同形态的胶束作为药物载体具有不同的释放原理与释放方式,因此也将成为新的研究热点。通常胶束的释药机理有:药物通过扩散从胶束中渗透出来;胶束解离药物随之渗出;通过化学键连接在胶束聚合物上的药物因为化学键断裂(因酶解或水解)而释放<sup>[28]</sup>。在前两种情况中,药物的释放速度在很大程度上由胶束的稳定性或离解速度决定,有时为

了延缓药物的释放速度,可以进一步对胶束进行交联,包括对胶束的核交联和对胶束的亲水外壳交联<sup>[29]</sup>。

## 5 结语

随着对聚合物胶束研究的不断深入,它们可能的应用范围也不断拓宽,很多药物都能被聚合物胶束负载。目前用作纳米载药体系研究的模型药物有很多,Torchilin等<sup>[30]</sup>综述了以PCL制备的纳米胶束体系中装载的药物的种类,包括紫杉醇等在内共计有15种,显示了此这类纳米聚合物胶束在药物传递系统中的较高的研究价值。从Lavasanifar等<sup>[28]</sup>综述以PEO-*b*-PLA聚合物形成胶束负载的模拟药物可看出,其范围从疏水药物阿霉素到蛋白质/多肽及DNA,种类非常广泛,几乎能囊括临床所有的药物。但聚合物胶束在抗肿瘤药物和基因药物的控制释放中仍然还存在以下一些问题:①载药量低,通常大部分聚合物胶束的载药量只能达到5%左右,要高于10%很困难;②聚合物的合成和药物负载步骤烦琐,大规模生产受到限制;③一些人工合成材料有细胞毒性,目前已经发现不少人工合成的阳离子聚合物(如PEI)作为基因载体时对细胞有很大的损伤作用。由于天然材料来源丰富,价格便宜,合成改性步骤简便,并有更佳生物相容性和生物可降解性。因此近年来以天然高分子(以多糖为主)为原料制备的聚合物胶束引起了人们的广泛兴趣,譬如Liu等<sup>[31]</sup>用4、8、12、16个碳原子的*N*-烷基壳聚糖作载体负载DNA,发现*N*-烷基壳聚糖能溶于稀酸中自组装成聚合物胶束,起到保护DNA的作用,从而提高转染效率。Lee等<sup>[32]</sup>用脱氧胆汁酸修饰壳聚糖,由于脱氧胆汁酸具有两亲性,其本身能在水中形成胶束,接枝壳聚糖的衍生物也能在水中形成粒径在130~300 nm的聚合物胶束,能作为DNA的载体。随着对以合成高分子材料和天然高分子材料为原料的聚合物胶束的研究不断深入,聚合物胶束作为药物传递载体的性能必将日益完善,为实现它们在临床上的广泛应用铺平道路。

## 参考文献

- [1] Kwon G S, Okano T. Polymeric micelles as new drug carriers[J]. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 1996, 21: 107 - 116.
- [2] Rösler A, Vandermeulen G W M, Klok H. Advanced drug delivery devices via self-assembly of amphiphilic block copolymers[J]. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2001, 53: 95 - 108.
- [3] Shuai X, Ai H, Nasongkla N, *et al.* Micellar carriers based on block copolymers of poly( $\epsilon$ -caprolactone) and poly(ethylene glycol) for doxorubicin delivery[J]. *Journal of Controlled Release*, 2004, 98: 415 - 426.
- [4] Tu R S, Tirrell M. Bottom-up design of biomimetic assemblies[J]. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2004, 56: 1537 - 1563.
- [5] Yamamoto Y, Yasugi K, Harada A, *et al.* Temperature-related change in the properties relevant to drug delivery of poly(ethylene glycol)-poly(*D, L*-lactide) block copolymer micelles in aqueous milieu[J]. *Journal of Controlled Release*, 2002, 82: 359 - 371.
- [6] Aliabadi H M, Brocks D R, Lavasanifar A. Polymeric micelles for the solubilization and delivery of cyclosporine A: Pharmacokinetics and biodistribution[J]. *Biomaterials*, 2005, 26: 7251 - 7259.
- [7] Mahmud A, Lavasanifar A. The effect of block copolymer structure on the internalization of polymeric micelles by human breast cancer cells[J]. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 2005, 45: 82 - 89.
- [8] Nishiyama N, Bae Y, Miyata K, *et al.* Smart polymeric micelles for gene and drug delivery[J]. *Drug Discovery Today: Technologies*, 2005, 2: 21 - 26.
- [9] Adams N L. Amphiphilic block copolymers for drug delivery[J]. *J Pharm Sci*, 2003, 92(7): 1343 - 1354.
- [10] Wang W, Qu X, Gray A I, *et al.* Self-assembly of linear polyethylenimine to give micelles, vesicles, and dense nanoparticles[J]. *Macromolecules*, 2004, 37: 9114 - 9122.
- [11] Jeong J H, Park T G. Poly(*L*-lysine)-*g*-poly(*D, L*-lactic-co-glycolic acid) micelles for low cytotoxic biodegradable gene delivery carriers[J]. *Journal of Controlled Release*, 2002, 82: 159 - 166.
- [12] Francis M F, Lavoie L, Winnik F M, *et al.* Solubilization of cyclosporin A in dextran-*g*-polyethyleneglycolalkyl ether polymeric micelles[J]. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 2003, 56: 337 - 346.
- [13] Wang L, Tu K, Li Y, Zhang J, *et al.* Synthesis and characterization of temperature responsive graft copolymers of dextran with poly(*N*-isopropylacrylamide) [J]. *Reactive and Functional Polymers*, 2002, 53: 19 - 27.
- [14] Lee E S, Na K, Bae Y H. Polymeric micelle for tumor pH and folate-mediated targeting[J]. *Journal of Controlled Release*, 2003, 91: 103 - 113.
- [15] Leroux J, Roux E, Garrec D L, *et al.* *N*-isopropylacrylamide copolymers for the preparation of pH-sensitive liposomes and polymeric micelles[J]. *Journal of Controlled Release*, 2001, 72: 71 - 84.
- [16] Zhang J X, Qiu L Y, Jin Y, *et al.* Physicochemical characterization of polymeric micelles constructed from novel amphiphilic polyphosphazene with poly(*N*-isopropylacrylamide) and ethyl 4-aminobenzoate as side groups[J]. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 2005, 43: 123 - 130.
- [17] Zhang G, Harada A, Nishiyama N, *et al.* Polyion complex micelles entrapping cationic dendrimer porphyrin: Effective photosensitizer for photodynamic therapy of cancer[J]. *Journal of Controlled Release*, 2003, 93: 141 - 150.
- [18] Chirila T V, Rakoczy P E, Garrett K L, *et al.* The use of synthetic polymers for delivery of therapeutic antisense oligodeoxynucleotides[J]. *Biomaterials*, 2002, 23: 321 - 342.
- [19] Tu R S, Tirrell M. Bottom-up design of biomimetic assemblies[J]. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2004, 56: 1537 - 1563.

牧区,并且不会选在雨林附近。

Chemistry and Industry, 2007(14):11

### 以废旧袜子为原料的新型塑料

废旧袜子和衣物材料可以被分解成基本的嵌段聚合物,同时用一种可重复利用聚酰胺的新型处理技术再生制造新的高质量塑料。

日本山口大学(Yamaguchi University)的研究人员把聚酰胺(如尼龙-6)加入到一种离子液体中(只包含离子的液体)并将其降解,随后将该混合物在氮气气氛和 300℃ 条件下加热 1 h,然后在减压条件下蒸馏收集己内酰胺(形成尼龙的单体)。这种技术制备己内酰胺的产率可达 85%。这一技术的另一位发明者 Akio Kamimura 称,之所以选择离子液体是因为它具有低挥发性并且高温下的易燃性相对较低。目前,回收利用塑料的大多数方法是将废弃塑料切碎并熔融,然后重新模压成型。但是,用这一技术制备的塑料通常质量不高,在许多领域都无法使用,比如食品容器。人们在塑料降解方面进行了很多尝试,但是这些方法通常在 0.7 MPa 下进行,需要使用特殊装置。

据 Kamimura 称,这种方法的最大优点是离子液体可以重复使用,最高可重复使用 5 次,并且对己内酰胺的产量没有影响;但是并不确定这种方法是否可

以用于工业生产,因为离子液体的价格相对较高。

墨西哥国立自治大学(Universidad Nacional Autonoma of Mexico)的高分子研究者 Victor Castaño 说,这项技术的重要之处在于它可以在常压或是低压下进行。他还补充说,这项技术足够简单,可以将其应用于大规模工业生产,并且生产成本是其他方法无法比拟的。目前 Kamimura 计划研究这一技术是否可以用降解其他聚合物。

Chemistry and Industry, 2007(13):6

### 精确控制聚合物胶束长度的新方法

对复杂的聚合物纳米结构进行控制并不是一件容易的事。当聚合物分子发生自组装时,它们往往会形成不同形状和尺寸的杂乱无章颗粒。最近的 2 项新进展使科学家可以控制这些性质,从而为其在许多领域(例如药物传输和纳米光刻等)的应用提供了纳米结构设计思路。

2 种思路都运用了包含不同成分和溶解性链段的嵌段共聚物。在溶液中,这些两性分子形成胶束,不溶性链段聚集在一起形成核,环绕在外部的是由溶解性更好的链段形成的冠状结构。由英国布里斯托尔大学(University of Bristol)的 Ian Manners 和多伦多大学(University

of Toronto)的 Mitchell A. Winnik 领导的研究小组证实了可以用一种新的聚合物增长机理控制圆柱胶束的长度。

研究人员首先在特殊的溶剂中制备较短的含聚茂铁二甲基硅链段的圆柱形嵌段共聚物,然后把同样的聚合物加到 2 种聚合物链段都可溶的另一种不同溶剂中。研究人员用这种方法可以控制胶束的长度:加入的聚合物越多,胶束就会越长。

在另一项工作中,美国华盛顿大学(Washington University)的 Karen L. Wooley 和特拉华大学(University of Delaware)的 Darrin J. Pochan 等领导的研究小组用静电相互作用将带电荷的两亲型嵌段共聚物聚集成超胶束集合体。研究者使用的是一种含有羧酸基团的三嵌段共聚物,改变溶剂或酸基团的反离子种类可以促进嵌段共聚物形成特殊的纳米结构。

Pochan 解释道:“通过控制自组装动力学,可以用相同的分子获得多种纳米结构,而不用通过设计新分子来获得不同的纳米结构。”

明尼苏达大学(University of Minnesota)的 Marc A. Hillmyer 在针对该技术的科学评论中提到,所有报道都证实了两亲型自组装共聚物可以被精确地控制,有机、无机和聚合物化学的结合可以产生独特的新型纳米尺寸组装结构。

C&EN, 2007, 85(32):9

(上接第 70 页)

- [20] Garrec D L, Gori S, Luo L, *et al.* Poly(*N*-vinylpyrrolidone)-block-poly(*D, L*-lactide) as a new polymeric solubilizer for hydrophobic anti-cancer drugs: In vitro and in vivo evaluation[J]. Journal of Controlled Release, 2004, 99:83 - 101.
- [21] Dufresne M H, Garrec D L, Sant V, *et al.* Preparation and characterization of water-soluble pH-sensitive nanocarriers for drug delivery[J]. International Journal of Pharmaceutics, 2004, 277:81 - 90.
- [22] Chung J E, Yokoyama M, Yamato M, *et al.* Thermo-responsive drug delivery from polymeric micelles constructed using block copolymers of poly(*N*-isopropylacrylamide) and poly(butylmethacrylate)[J]. Journal of Controlled Release, 1999, 62:115 - 127.
- [23] Sant V P, Smith D, Leroux J. Enhancement of oral bioavailability of poorly water-soluble drugs by poly(ethylene glycol)-block-poly(alkyl acrylate-co-methacrylic acid) self-assemblies[J]. Journal of Controlled Release, 2005, 104:289 - 300.
- [24] Lavasanifar A, Samuel J, Kwon G S. The effect of alkyl core structure on micellar properties of poly(ethylene oxide)-block-poly(*L*-aspartamide) derivatives[J]. Colloids and Surfaces B: Biointerfaces, 2001, 22:115 - 126.
- [25] Yoo H S, Lee E A, Park T G. Doxorubicin-conjugated biodegradable polymeric micelles having acid-cleavable linkages[J]. Journal of Controlled Release, 2002, 82:17 - 27.
- [26] Choucair A, Eisenberg A. Interfacial solubilization of model amphiphilic molecules in block copolymer micelles[J]. J Am Chem Soc, 2003, 125(9):11993 - 12000.
- [27] Torchilin V P. Structure and design of polymeric surfactant based drug delivery systems[J]. Journal of Controlled Release, 2001, 73:137 - 172.
- [28] Lavasanifar A, Samuel J, Kwon G S. Poly(ethylene oxide)-block-poly(*L*-amino acid) micelles for drug delivery[J]. Advanced Drug Delivery Reviews, 2002, 54:169 - 190.
- [29] Bharali D J, Sahoo S K, Mozumdar S, *et al.* Cross-linked polyvinylpyrrolidone nanoparticles: A potential carrier for hydrophilic drugs[J]. Journal of Colloid and Interface Science, 2003, 258:415 - 423.
- [30] Torchilin V P. Structure and design of polymeric surfactant-based drug delivery systems[J]. Journal of Controlled Release, 2001, 73:137 - 172.
- [31] Liu W G, Yao K D. Chitosan and its derivatives: A promising non-viral vector for gene transfection[J]. Journal of Controlled Release, 2002, 83:1 - 11.
- [32] Lee K Y, Kwon I C, Jo W H, *et al.* Complex formation between plasmid DNA and self-aggregates of deoxycholic acid-modified chitosan[J]. Polymer, 2005, 46:8107 - 8112. ■