

药物控制释放中的自组装聚合物微粒研究进展

何其戈¹, 李 强¹, 张宝森², 李宏宇³

(1. 安阳师范学院化学系, 河南 安阳 455000; 2. 中国石油天然气股份有限公司大港石化分公司, 天津 300280; 3. 安阳师范学院功能材料研究所, 河南 安阳 455000)

摘要:介绍了两亲型嵌段共聚物、憎水链上接枝亲水链的接枝共聚物及聚电解质自组装的 AB 嵌段共聚物的结构、制备、作用机理及其在药物控制释放方面的应用, 指出具有特殊结构、溶液中可自组装成相应形貌的高分子乳胶微粒在此领域显示出巨大的优越性。

关键词: 聚合物乳胶粒; 自组装; 药物输送系统

中图分类号: R944.9

文献标识码: A

文章编号: 0253-4320(2006)S1-0116-03

Self-assembly polymers in drug delivery system

HE Qi-ge¹, LI Qiang¹, ZHANG Bao-sen², LI Hong-yu³

(1. Department of Chemistry, Anyang Teachers College, Anyang 455000, China; 2. Dagang Petrochemical Company, PetroChina Co. Ltd., Tianjin 300280, China; 3. Institute of Functional Materials, Anyang Teachers College, Anyang 455000, China)

Abstract: The structure, preparation and the action mechanism of amphiphilic block copolymers, graft copolymers and AB-typed block copolymers by polyelectrolyte self-assembly and their application in drug delivery system are introduced in this paper. It is pointed out that the polymers particles with photo or electric performance, which can be self-assembled into definite morphology in solutions display great superiorities in this field.

Key words: polymer colloidal particles; self-assembly; drug delivery system

高分子材料在过去几十年的发展中已渗透到了几乎所有的应用领域, 在生物医药领域的应用也已有近 30 年的历史^[1], 且发展迅速。高分子科学的发展, 使之与药物科学的结合更为紧密, 药物输送系统 (DDS) 就是高分子微粒载体在医药领域中应用的一个范例, 该系统具有很多优点: 可人为设计和开发出具有不同物理化学性能 (如光、电、磁以及酸碱性等)、不同形状、尺寸及表面性能的高分子载体, 使被输送药物在动物体内空间和时间的可控释放, 如: 利用生物可降解聚合物, 可避免载体材料在体内的积聚; 利用设计的生物粘附高分子材料作载体, 使 DDS 系统与上皮细胞之间紧密接触, 而达到延长保留时间的目的; 利用聚合物水凝胶对特殊刺激 (pH、温度等) 的响应, 达到药物的自动释放; 利用高分子材料可进行表面改性等性能引入具有靶向功能的物质, 使 DDS 具有靶向功能^[2]。同时, 高分子材料研究中的一些新技术 (如自组装、层层包覆等) 在 DDS 中的应用, 可以实现靶向输送、缓释给药、穿透生物屏障

达到病灶部位, 实现基因非病毒传染等^[3-5]。

利用不同的功能化手段, 可使得高分子材料在适当的外界环境中自发形成一定的结构形貌, 这种现象称为聚合物的自组装, 如: 当高分子材料分子链中具有性能相反 (如亲水性能) 的 2 个链段, 或高聚物支链与主链性能相反时, 在溶液中会自发形成一定的结构形式, 如胶团或膜; 2 种带有不同电荷的高分子通过静电吸引可自发形成单层膜或多层膜, 称为静电自组装 (ESA), 也即 LBL (layer by layer) 方法。目前自组装手段已在液晶材料、光学材料、高聚物表面修饰等方面获得了很多应用^[6]。

可用于 DDS 的自组装高聚物主要有 3 种类型:

① 两亲型嵌段共聚物; ② 憎水链上接枝亲水链的接枝共聚物; ③ 带有相反电荷的聚离子链段与非离子亲水链段构成的 AB 嵌段共聚物。

1 两亲型嵌段共聚物的自组装

目前研究最多的还是两亲型嵌段共聚物。两亲

收稿日期: 2006-02-28

作者简介: 何其戈 (1971-), 男, 硕士, 讲师, 研究方向为功能高分子材料, 0372-2902805, heqige@eyou.com; 李宏宇 (1963-), 男, 博士, 从事环境友好高分子材料研究, 通讯联系人, 010-58802209, lihy2006@126.com。

型嵌段共聚物的自组装用于 DDS 有以下优点:①憎水的核具有包裹憎水药物的能力;②亲水的壳(一般用聚氧化乙烯 PEO)与周围的水环境形成紧密的壳,可阻止蛋白质的吸收和细胞的粘附,从而有效地预防药物的水解和酶对药物的降解,同时可以阻止网状内皮系统(RES)的识别,避免胶团在血流中的消除。这些优点使血流循环次数增加,药物的作用周期延长,胶束的大小、形貌可很容易通过调整化学组成、分子质量、链段长度等来加以控制^[7-8]。

目前应用于 DDS 的二嵌段自组装聚合物按其功能化手段可分为 3 类:①亲水链上含有可交联的活性取代基,可形成壳交联胶束;②憎水链上含有可交联的活性基团,可形成核交联胶束;③胶束表面功能化引入配体,从而可致药物的靶向释放^[9]。Iijima 等^[10]研究了在憎水链端具有可聚合基团的两亲型嵌段共聚物,如二嵌段的聚乳酸-聚氧化乙烯(PLA-PEO)中 PLA 链端带有一个甲基丙烯酸基团,形成胶束后,在引发剂或光的催化下,甲基丙烯酸基团将被引发聚合,形成交联的核。Thurmond 等^[11]于 1996 年报道了壳化学交联的二嵌段两亲共聚物,随后有关这方面的研究更加深入^[12]。当核降解后则形成聚合物的纳米容器空壳或称纳米笼,它们在药物输送方面具有很大的应用潜力。

类似的研究工作还有许多^[13-14],但值得一提的是 Kakizawa 等^[15-16]于 2000 年利用含硫聚合物合成了核可逆交联的胶束:在二嵌段聚乙二醇-聚赖氨酸(PEG-PLL)的赖氨酸链段上引入重复的巯基(-SH),利用 S-S 与 -SH 的可逆转换,实现了核的可逆交联,在药物输送方面取得了更直接的用途,该体系可作为 DNA 载体用于基因治疗方面。

以上所述的核与壳的交联增加了胶束的稳定性,同时改善了药物释放过程中的时间控制,但空间上的控制(或称药物释放分布控制)要依赖于胶束表面的功能化手段,这是实现药物主动靶向的基础,常用的手段是在亲水链端引入可被靶子识别或束缚的配体,如多糖、多肽、蛋白质等。例如在聚乳酸-聚乙二醇(PLA-PEG)中将 PEG 链端引入醛基,然后经 Schiff 碱和还原氨基化二步交联上多肽或多糖^[17]。经醛基修饰的 PLA-PEG 若在 PLA 上接上双键,则可形成核聚合的胶束。

2 接枝共聚物胶束化自组装成的纳米粒子

如果接枝共聚物是由疏水的骨架主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成

具有核-壳结构的纳米粒子,粒子内核由疏水骨架主链组成,而外壳则是亲水的支链。合成这种结构的接枝共聚物通常采用大单体路线,可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。改变其中的 R_1 和 R_2 的结构,就能得到表面具有不同功能亲水链的聚合物纳米粒子。带羧基(-COOH)、氨基(-NH₂)基团亲水支链的共聚物,所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支链具有温敏性。粒子大小与大单体分子质量及用量有关,不管用何种类型的大单体,随着亲水支链长度的增加,聚合物纳米粒子逐渐减小^[18]。

采用上述接枝共聚物形成的纳米粒子作为给药载体,由于粒子表面存在大量离子基团或亲水基团,因此亲水性药物可通过静电相互作用或氢键作用结合在粒子表面,载有药物的粒子可以吸附在肠道黏膜上,被释放的药物进入上皮细胞,并最终到达毛细血管^[19]。

3 聚电解质复合自组装成的纳米粒子

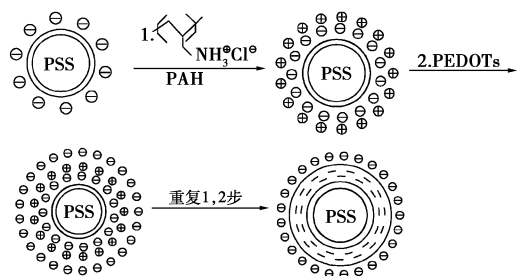
带相反电荷的聚离子链段与非离子亲水链段将构成 AB 型嵌段共聚物,在水溶液中自发组装成具有核-壳结构的纳米粒子,核为聚电解质复合物,壳为非离子亲水链段^[18-20]。

溶菌酶是主要由赖氨酸和精氨酸组成的蛋白质,等电点为 11,在很宽的 pH 范围内都带正电荷。用聚乙二醇-聚天冬氨酸(PEG-PAsp)嵌段共聚物与其复合,形成单分散性良好的纳米粒子,既可作为给药体系,也可用于纳米反应器^[21]。用阳离子聚电解质链段与聚乙二醇(PEG)链段构成的嵌段共聚物与 DNA 复合形成的纳米粒子,是基因药物的理想给药体系^[22-23]。

近几年,利用对聚合物乳胶粒表面和内部的多重修饰手段,可以制备出具有不同组成和结构形貌的空心复合粒子(中空微球),在 DDS 系统展现出潜在的应用前景。静电自组装(ESA)手段是形成空心复合粒子的一个有效方法,其过程是首先形成核-壳结构,然后通过溶解或烧蚀手段去除核形成空心胶囊^[24-26]。

图 1 所示的路线是笔者正在进行的研究工作:利用 ESA 方法,通过在聚合物乳粒表面包覆导电聚合物聚噻吩,先形成磺化聚苯乙烯-聚噻吩(PSS-PT)复合核-壳粒子,再溶去 PSS 核,得到空心聚噻吩胶囊,所得空心胶囊具有导电性能,有望用于电场控

制下的药物输送。



(PAH: 聚丙烯氯化铵; PEDOTs: 聚 3,4-亚乙基二氧噻吩;
PSS: 磺化聚苯乙烯)

图 1 ESA 方法形成噻吩包覆聚苯乙烯乳粒核壳结构示意图

4 结语

自组装聚合物体系在药物缓释系统的应用虽然已取得一定的进展,但尚有很大潜力可挖:一方面从高分子化学的角度来看,可选择材料余地很大,可利用的功能化手段很多,作为高分子化学本身的一种研究方向,仍有许多工作要做;另一方面,从药物的种类和应用角度来看,不同的药物和不同的使用环境对高分子材料的要求也不同,因此利用已成熟的自组装体系来满足药物的不同需求,已成为研究热点。

参考文献

- [1] Cannizzaro S M, Langer R S. Polymeric systems for controlled drug release[J]. *Chem Rev*, 1999, 99: 3181 - 3198.
- [2] Mathoetz E. In *encyclopaedia of controlled drug delivery* [M]. New York: John Wiley and Sons, 1999.
- [3] 廖工铁. 靶向给药试剂[M]. 成都: 四川科技出版社, 1997.
- [4] 陆彬. 药物新剂型与新技术[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1998.
- [5] Kawashima Y. Nanoparticulate systems for improved drug delivery[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2001, 47: 1 - 2.
- [6] 林贤福, 陈志春, 吕德水, 等. 大分子自组装及其应用的研究与进展[J]. *高分子材料科学与工程*, 2002, 16(4): 5 - 7.
- [7] Yang L, Alexandridis P. Physicochemical aspects of drug delivery and release from polymer-based colloids[J]. *Curr Opin Colloid In*, 2000, 5: 132 - 143.
- [8] Allen C, Maysinger D, Eisenberg A. Nano-engineering block copolymer aggregates for drug delivery[J]. *Colloids Surfaces B*, 1999, 16: 3 - 27.
- [9] Vandermeulen A R, Guido W M, Klok H A. Advanced drug delivery devices via self-assembly of amphiphilic block copolymers[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2001, 53: 95 - 108.
- [10] Iijima M, Nagasaki Y, Okada T, *et al*. Core-polymerized reactive micelles from heterotelechelic amphiphilic block copolymers[J]. *Macromolecules*, 1999, 32: 1140 - 1146.
- [11] Thurmond K B, Kowalewski T, Wooley K L. Water-soluble knedel-like

structures: The preparation of shell-cross-linked small particles [J]. *J Am Chem Soc*, 1996, 118: 7239 - 7240.

- [12] Murthy K S, Ma Q, Clark Jr C G. Fundamental design aspects of amphiphilic shell-crosslinked nanoparticles for controlled release applications[J]. *Chem Commun*, 2001, 1(8): 773 - 774.
- [13] Du J Z, Chen Y M. Preparation of organic/inorganic hybrid hollow particles based on gelation of polymer vesicles[J]. *Macromolecules*, 2004, 37: 5710 - 5716.
- [14] Zhang Y W, Jiang M, Zhou J X, *et al*. Hollow spheres from shell cross-linked, noncovalently connected micelles of carboxyl-terminated polybutadiene and poly(vinyl alcohol) in water[J]. *Macromolecules*, 2004, 37: 1537 - 1543.
- [15] Kakizawa Y, Harada A, Kataoka K. Environment-sensitive stabilization of core-shell structured polyion complex micelle by reversible cross-linking of the core through disulfide bond[J]. *J Am Chem Soc*, 1999, 121: 11247 - 11248.
- [16] Kakizawa Y, Harada A, Kataoka K. Glutathione-sensitive stabilization of block copolymer micelles composed of antisense DNA and thiolated poly(ethylene glycol)-block-poly(L-lysine): A potential carrier for systemic delivery of antisense DNA[J]. *Biomacromolecules*, 2001, 2: 491 - 497.
- [17] Yamamoto Y, Nagasaki Y, Kato M, *et al*. Surface charge modulation of poly(ethylene glycol)-poly(D, L-lactide) block copolymer micelles: Conjugation of charged peptides[J]. *Colloids Surfaces B*, 1999, 16: 135 - 136.
- [18] 查刘生, 高海峰, 府寿宽, 等. 聚合物纳米粒子用于给药载体[J]. *高分子通报*, 2002, 3: 24 - 32.
- [19] Sakama S, Sudo R, Suzuki N, *et al*. Mucoadhesion of polystyrene nanoparticles having surface hydrophilic polymeric chains in the gastrointestinal tract[J]. *Int J Pharm*, 1999, 177: 161 - 172.
- [20] Harad A, Kataoka K. Formation of polyion complex micelles in an aqueous milieu from a pair of oppositely-charged block copolymers with poly(ethylene glycol) segments [J]. *Macromolecules*, 1995, 28: 5294 - 5299.
- [21] Harad A, Kataoka K. Microscopic investigations into PEG-cationic polymer-induced DNA condensation[J]. *Langmuir*, 2001, 17: 3185 - 3193.
- [22] Katayose D, Kataoka K. Water soluble polyion complex associates of DNA and poly(ethylene glycol)-poly(L-lysine) block copolymer[J]. *Bioconj Chem*, 1997, 8: 702 - 707.
- [23] Kakizawa Y, Harada A, Kataoka K. Environment sensitive stabilization of core-shell structured polyion complex micelle by reversible cross-linking of the core through disulfide bond[J]. *J Am Chem Soc*, 1999, 121: 11247 - 11248.
- [24] Shi X, Briseno A L, Zhou F, *et al*. Formation of uniform polyaniline thin shells and hollow capsules using polyelectrolyte coated microspheres as templates[J]. *Macromolecules*, 2003, 36: 4093 - 4098.
- [25] Zotti G, Zecchin S, Schiavon G, *et al*. Electrostatically self-assembled multilayers of novel symmetrical rigid-rod polyanionic and polycationic polythiophenes on ITO/glass and gold electrodes [J]. *Chem Mater*, 2004, 16: 2091 - 2100.
- [26] Jang S-Y, Sotzing G A. Poly(thiophene)s prepared via electrochemical solid-state oxidative cross-linking: A comparative study [J]. *Macromolecules*, 2004, 37: 4351 - 4359. ■