

聚合物胶束在给药系统中的应用

杨丹波(杭州 310031 浙江大学药学院)

两亲分子或表面活性剂在低浓度时以单分子状态分散于水中,当浓度增加到一定范围时,急速地聚集形成分子或离子的缔合体称为胶束(Micelle)。胶束属于胶体分散系,其分散系为大于 1nm,小于 0.5 μ m,一般在 5 至 50-100 nm 范围内。分子结构中既有亲油部分也有亲水部分的两亲分子能够自发缔合成胶束,这些胶束由两亲分子的亲油部分缠绕构成内核,亲水部分则环绕在外构成外壳。这样的胶束结构不仅可以很好地分散在水介质中,而且其内核为油溶性的药物提供了疏水环境,因此起到增溶作用。用于描述胶束的参数为形成胶束的临界胶团浓度(CMC)和临界胶束温度(CMT)。由低分子量表面活性剂组成的胶束在水介质中的热力学性质不稳定,在稀释时很容易分解。这些表面活性剂的临界胶束浓度范围通常在毫摩尔范围内。在体内由于不断的受到血液的稀释,胶束在给药后立即分离,之后原来结合的药物析出或转运入血液。因此,在药物载体发展过程中,需要找到一种新的能形成更加稳定的低 CMC 值胶束的两亲分子。在水溶液中形成胶束的两性聚合物,已经被研究作为新的给药系统。

1 胶束

1.1 胶束的增溶作用

胶束在药剂学中的一个特别重要意义的性质是它们能增加难溶物质的溶解性。在水相体系中,非极性分子溶解在胶束的核心,而极性分子则吸附在胶束表面,中性分子将随表面活性分子分布在特定的中性位置。表面活性剂对药物的增溶能力决定于多种因素,如药物和表面活性剂的化学结构,药物的极性,药物在胶束中吸附的位置,温度,pH 等等。因此,增加表面活性剂链区域的长度能促进疏水药物在胶束核心的溶解性。同时,增加胶束核的大小使界面曲率改变从而促进疏水性药物溶解于胶束核。

1.2 胶束化的生物学意义

近来胶束用作药物载体已被广泛的研究。药物胶束化

后,几乎对任何可能的给药途径都有利处,或者增加生物利用度,或者减少副作用。表面活性剂不但能增加难溶药物的水溶性,而且可能加强药物透过生理屏障的渗透性,也有可能改变药物在体内的分布。有些研究表明胶束化对极性药物甚至多肽和蛋白质等高分子也有作用。脂肪酸/合成的表面活性剂混合胶束被认为是难吸收的极性化合物胃肠道吸收和淋巴转运的有效促进剂。

静脉给药时,药物胶束化后能够延长在血浆中的半衰期。形成的胶束,其外表面具有亲水屏障,避免与血液或组织中的一些成分相互作用,允许胶束停留在血液(组织)中较长时间而不被特定蛋白质和/或吞噬细胞识别。这是胶束作为药物载体的一项很重要的特点。血脑屏障也可能是胶束化药物发挥作用的部位,如有报道混合胶束能提高镇静药物苯甲二氮草(安定药)与脑中靶受体的作用。

1.3 胶束作为靶向药物的载体

聚合胶束主要用于水难溶性药物的给药。它们可以通过靶向靶细胞或靶器官提高药物的利用度,因此减低药物在正常组织的积聚并使毒性减到最小。理论上,通过静脉给药,聚合胶束由于它们的体积小,亲水性骨架又减少 MPS 的吸收,它们的高分子量可以减少肾排除。静脉给药几小时后,在血浆中仍可发现未被降解的聚合胶束。Trubetskoy 和 Torchilin 发现在体内脂质体难以到达的部位,聚合胶束却可以到达^[1]。他们发现,在家兔脚掌背部皮下给药后,聚合胶束在淋巴结比脂质体有更多积聚,并可到达体循环。通过连接特定配体于外表面而具有靶向性,从胶束中释放游离药物进入靶器官能提高药物的疗效。而进入靶器官或组织的胶束药物因与非靶器官的相互作用减少使得药物稳定性和毒性减小。

2 聚合物胶束

2.1 聚合物胶束形成

聚合胶束是由疏水和亲水单体构成的共聚物形成。共

聚合物包含二种不同溶解度单体。这两种单体可组成不同形式的嵌段共聚物。两嵌段 AB 型共聚物其亲水链长度超过疏水链长度,可在水溶液中形成球状胶束。如果亲水链长度过长,共聚物将以单体形式存在于水中,而长疏水链结构的共聚物将形成非胶束形态结构,如杆状和薄片状^[2]。聚合胶束与其它微粒药物载体的差异是:比脂质和微粒小,缺少内部水而存在内疏水部分,胶束外部有亲水的保护性屏障;与脂质微粒相反,能与水溶性药物结合而溶于水相中,可作为疏水和难溶药物的载体。

由两性聚合物形成的胶束与由低分子量两性分子形成的胶束其热力学规律是一样。除自身聚合外,胶束形成的主要驱动力是体系的自由能降低,该自由能降低是因为疏水部分从水溶液中移出,亲水嵌段链暴露于水相中而使胶束核稳定^[3]。与低分子量表面活性剂相似,临界胶束浓度或 CMC 是描述胶束形成的关键参数,表示当胶束开始形成或与单体处于平衡状态时的两性聚合物浓度。在 CMC 值时或稍高于它时,胶束仍然很疏松,其核心也有部分水。当介质中两性聚合物浓度继续增加,单体/胶束平衡点向形成胶束方向移动,胶束变得更加紧密也更为稳定,残留的溶剂从核心渗出,其体积也将减小。两性聚合物具有低的 CMC 值,即使在低浓度下胶束也比较稳定。从药理学角度看,这一点极为重要,因为经血液大量稀释后,只有低 CMC 值的胶束仍能稳定存在,而高 CMC 值的胶束可能分离为单体,它们的内容物可能在血液中析出来。另外一个重要的性质是聚合物胶束在溶液中稳定存在而不发生聚集^[4]。

两性聚合物需符合以下要求:(1)能与药物分子或其他必要分子自发形成胶束;(2)形成的胶束能有效的穿透组织,因而其大小不能超过病毒的尺寸;(3)胶束在到达目标前,应该是稳定的和生物惰性的(无毒、不被免疫系统识别、不降解),只有当它们与目标发生作用后才释放药物;(4)胶束与靶作用并释放药物后,胶束的各种成分应易于从机体中排出。理想药物胶束应有适当大小(10-100nm),在体内和体外表现出较高稳定性,在体内存在足够长时间,最终分解为生物惰性和无毒性单体且易于从体内排出,可携带大量药物。为满足这些要求,核部分应有较高负载能力,控制释放结合的药物,胶束外壳应该建立有效的空间保护。这些性质,反过来又影响胶束载体的药代动力学、生物分布、生物调节性、寿命、生物大分子表面吸附、与生物表面连接和靶向性等重要的生物学性质。常用的两性聚合物是含两嵌段或三嵌段的共聚物,常包含聚氧乙烯基(ethylene oxide)或 PEO 链,如泊洛沙姆(Pluronic)是聚氧乙烯-聚氧丙烯-聚氧乙烯(PEO-PPO-PEO)三嵌段共聚物,它的临界胶束浓度较小,一般为 0.01%-0.05%(37℃)。它在水溶液中能自发生成胶束,其内核由疏水的 PPO 嵌段构成,亲水的 PEO 嵌段构成外壳^[5]。

2.2 聚合胶束的稳定性

负载药物的胶束应该长时间稳定存在,以利于释放药物并积蓄在靶区域,同时缓慢分离为形成胶束的单体,然后从

体内排出。胶束在体内和体外的稳定性及体内清除率决定于它们的 CMC 值。影响胶束稳定性的因素有很多,包括胶束核的物理状态、核中溶剂量、疏水嵌段链的大小以及疏水/亲水比例等^[6]。尽管亲水和疏水嵌段链都影响胶束 CMC 值,但疏水嵌段链起更关键的作用。下面的一般规律可以判断不同嵌段链在胶束稳定性中的作用:(a)亲水嵌段链长度不变,而疏水嵌段链长度增加,则 CMC 值明显减小,胶束稳定性增加。(b)亲水嵌段链长度增加,则 CMC 值稍微增大。(c)两性聚合物分子量增加,亲水/疏水比例不变,则同样引起 CMC 值减小。(d)一般情况下,分子量和亲水/疏水比例相同时,则含三嵌段链的共聚物的 CMC 值高于含两嵌段链的共聚物的 CMC 值。

亲水 PEG 嵌段链在体内的特殊作用是它的空间稳定性,可以使胶束免于被 RES 中清除。PEG 链暴露于水相中,周围受微粒之间的范德华力影响。在体外,它阻止了聚合体的形成^[7],而在体内,它阻止了血蛋白(包括调理素)在胶束表面的吸附。因为血蛋白在药物载体的吸附不仅与 RES 介导的清除有密切关系,而且影响生物分布、稳定性、药物释放等重要特征。

2.3 负载药物的胶束的性质

影响胶束负载能力的因素中,形成的核和冠状嵌段链的大小是其中之一^[8]。在前一种情况,疏水嵌段链越大,其核越大,也更易嵌入疏水药物。在后一种情况下,疏水嵌段链长度增加将导致 CMC 值的增加,例如,溶液中两性聚合体的浓度不变,则较小的聚合物形成的胶束结合药物的数量小。药物分子本身疏水/亲水的平衡也将影响负载能力,不同的药物分子将被负载在胶束的不同部位,进而影响药物的释放。另外,负荷药物的聚合胶束过分稳定可能对药物的疗效和生物利用率有负面影响,因为药物将不能从胶束中释放出。因此,选择合适性质的胶束作为药物载体,应找出胶束稳定性与解离能力之间的适当平衡。

结合于胶束中的药物可能从完整的胶束中缓慢释放出来,特别是疏水性不太强的药物(logP 的值不太高)。在有些情况下,由于药物从胶束缓慢释放致使胶束药物活性比一般药物还低^[9,10]。当药物与疏水嵌段链共价结合时,胶束被分解后药物才释放。通过各种参数,如胶束结构、疏水嵌段链的大小、胶束核的形态、外部介质的 PH 值和温度等可控制药物释放速率。

3 胶束在药剂中的应用

3.1 Pluronic 胶束在癌症治疗中的作用

癌症的化学疗法受抗癌药物的毒副作用所限制。理想的方案是隔绝药物与正常细胞的相互作用,同时在合适的时间释放药物到肿瘤部位。由两性共聚物形成的聚合胶束是有效的药物载体,这些胶束是球形,疏水链形成胶束的核心骨架,而亲水 PEO 链形成外骨架。PEO 包衣的微粒可阻止胶束对蛋白质吸附。Kabanov 和 Alakhov 发现 Pluronic P85 或 L61 制备红比霉素(Daunorubicin)和阿霉素(DOX)胶束,对该药物具耐药性细胞的细胞毒性显著提高。作者解释这

种现象是由于在高于 CMC 值时, 药物/Pluronic 胶束的比率降低, 可有效的阻止药物与正常细胞的相互作用, 但却可确保药物在肿瘤部位的作用。表面活性剂在低于或高于 CMC 值时的基本不同是, 在低于 CMC 值时提高细胞内吸收, 并提高药物与 Pluronic 单聚体的细胞毒性, 而在高于 CMC 值时, Pluronic 胶束阻止药物与正常细胞相互作用。

3.2 Pluronic 胶束在免疫学中的应用

Pluronics 可以用于免疫反应的免疫调节辅助剂或新的有效疫苗的佐剂。一般线性结构的 PEG-PPG-PEG 三嵌段共聚物可用于这种用途。这种共聚物的辅助活性受到 PPG 嵌段链长度的影响, 嵌段链的长度增加, 则辅助活性增加。由高分子量 Pluronics (PPG 链的分子量约为 10KDa, 两边有短的 PEG 链) 形成的胶束可结合各种抗原。这种胶束的高辅助活性可由流行性感冒病毒疫苗来证明^[11], 通过控制 PPG 和 PEG 链的大小可以得到最优化的疫苗性质。以卵白蛋白作为模型抗原发现, 用含 11KDa 核 PPG 链的共聚物和含 5%—10% 连接 PEG 链的共聚物, 可以得到最有效的疫苗。

3.3 胶束影响药物的活性

当 pluronic 胶束结合 anti- $\alpha 2$ -GP Ab 和 anti-GFA Ab 为导向物质时, 这些胶束增溶了氟哌丁苯 (haloperidol, 安定药) 朝脑部靶向, 研究表明胶束中的氟哌丁苯在 Pluronic 改变了动力学行为, 使其药效提高两个数量级以上。这些结果表明含有导向物质的 Pluronic 胶束有助于的氟哌丁苯穿透血—脑屏障。

PEG-b-聚己酸内酯 (caprolactone) 共聚物胶束被成功的用作二氢睾酮 (dihydrotestosterone) 的载体。这种胶束负载药物的能力很高, 每 0.1ml 能达 1.3mg 胶束溶液。药物在胶束核和溶液中的分布系数大约为在 1000—2000 范围内, 胶束不影响它的生物活性。

3.4 胶束在基因治疗中的作用

聚合胶束介导的药物亦可用于基因疗法中, DNA 和核酶 (antisense oligonucleotide) 都能聚集进入两性嵌段链共聚物形成的胶束中。如 PEG-b-聚 L-赖氨酸 (PEG-b-PLL) 或 PEG-b-聚精胺 PEG-b-polyspermine, 能通过静电相互作用, 与水溶性的 DNA 或核酶形成胶束, 能避免酶对它们的降解^[12]。

3.5 聚合胶束的靶向性

胶束的靶向性有三个可能的机制。第一是基于病变部位血管壁的间隙增大, 胶束自发的透过血管的间隙, 因此可被认为被动靶^[13]。如抗癌药物阿霉素胶束在肿瘤部位积蓄比非靶组织 (如心肌) 大, 并使药物毒性降至最低。

第二是基于许多组织和器官的病理产生过程常伴随着局部温度的升高和/或 pH 降低现象^[14], 而由温度或 pH 敏感的成分制得胶束, 像异丙基丙烯酸酰胺 (N-isopropylacrylamide) 和它与 D,L-丙交酯的共聚物及其它的嵌段链, 可以在这些部位分解并释放药物^[15,16]。

第三是特定的配体可以与亲水嵌段链暴露于水中的末

端结合, 如抗体与/或某些糖簇。在这种情况下, 为了使胶束具靶向性而又不抗体产生任何空间阻碍, 应选择能与共聚物亲水嵌段链暴露于水中的活性自由末端进行化学连接的抗体或片段。

参考文献

- 1 A. Venne, S. Li, R. Mandeville, A. Kabanov, V. Alakhov. Hypersensitizing effect of pluronic L61 on cytotoxic activity, transport, and subcellular distribution of doxorubicin in multiple drug-resistant cells. *Cancer Res.* 1996, 56(16):3626.
- 2 L. Zhang, A. Eisenberg. Multiple morphologies of 'crew-cut' aggregates of polystyrene-b-poly(acrylic acid) block copolymers. *Science* 1995, 268:1728.
- 3 M. C. Jones, J. C. Leroux. Polymeric micelles — a new generation of colloidal drug carriers. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 1999, 48:101.
- 4 J. E. Chung, M. Yokoyama, T. Aoyagi, Y. Sakurai, T. Okano. Effect of molecular architecture of hydrophobically modified poly(N-isopropylacrylamide) on the formation of thermoresponsive core-shell micellar drug carriers. *J. Contr. Rel.* 1998, 53:119.
- 5 赵剑曦, 邱羽. Pluronic 嵌段共聚物胶束作为靶射药物载体. *精细化工*, 2001, 18(2):72.
- 6 S. Creutz, J. van Stam J, F. C. De Schryver, R. Jerome. Dynamics of poly(dimethylamino) alkyl methacrylate micelles. Influence of hydrophobicity and exchange rate of copolymer molecules. *Macromolecules* 1998, 31:681.
- 7 G. S. Kwon, T. Okano. Polymeric micelles as new drug carriers. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 1996, 21:107.
- 8 C. Allen, D. Maysinger, A. Eisenberg. Nano-engineering block copolymer aggregates for drug delivery. *Coll. Suf. B, Biointerf.* 1999, 16:1.
- 9 M. Yokoyama, S. Fukushima, R. Uehara, K. Okamoto, K. Kataoka, Y. Sakurai, T. Okano. characterization of adriamycin in polymeric micelles and their design for in vivo delivery to a solid tumor. *J. Contr. Rel.* 1998, 50:79.
- 10 M. Yokoyama, A. Satoh, Y. Sakurai, T. Okano, Y. Matsumura, T. Kakizoe, K. Kataoka. Incorporation of water-insoluble anticancer drug into polymeric micelles and control of their particle size. *J. contr. Rel.* 1998, 55:219.
- 11 C. W. Todd, M. Balusubramanian, M. J. Newman. Development of adjuvant-active nonionic block copolymers. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 1998, 32:199.
- 12 S. Katayose, K. Kataoka. Remarkable increase nuclease resistance of plasmid DNA through supramolecular assembly with poly(ethylene glycol)-poly(L-lysine) block copolymer. *J. Pharm. Sci.* 1998, 87:160.
- 13 A. L. Klibanov, K. Maruyama, V. P. Torchilin, L. Huang. Amphiphatic polyethyleneglycols effectively prolong the EPR effect in macromolecular therapeutics. *J. Contr. Rel.* 2000, 65:271.
- 14 G. Helmlinger, F. Yuan, M. Delian, R. K. Jain. Interstitial pH and pO₂ gradients in solid tumors in vivo; high-resolution

- measurements reveal a lack of correlation. *Nature Med.* 1997, 3:177.
- 15 M. C. Jones, J. C. Leroux. Polymeric micelles—a new generation of colloidal drug carriers. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 1999, 48: 101.
- 16 J. E. Chung, M. Yokoyama, T. Aoyagi, Y. Sakurai, T. Okano.

Effect of molecular architecture of hydrophobically modified poly(N-isopropylacrylamide) on the formation of thermoresponsive core-shell micellar drug carriers. *J. Contr. Rel.* 1998, 53: 119.

收稿日期:2002-07-20