

## 胶束纳米载体在药物投送系统中的应用前景

黄 健, 高春生, 梅兴国\*

(军事医学科学院毒物药物研究所, 北京 100850)

**摘要:** 胶束, 一种自组装纳米化胶体粒子, 具有疏水性内核与亲水性外壳, 作为一种药物载体, 目前正在成功地被应用于水不溶性药物的投送中, 并展示出良好的应用前景。在能够形成胶束的材料中, 两性聚合物, 比如由疏水性和亲水性部分组成的聚合物胶束, 正不断获得越来越多的关注。这类聚合物胶束在体内外展现出较高的稳定性, 良好生物相容性, 并能广泛对多种类型的水难溶性药物进行增溶, 目前有很多这类载药胶束正处于不同的临床前和临床研究阶段。本文将对聚合物胶束这种药物载体的发展现状和应用前景进行介绍和讨论。

**关键词:** 抗肿瘤药; 药物载体; 聚合物胶束

**中图分类号:** R944 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-0440(2007)06-0453-03

### 1 引言

为尽量减少药物在达到作用部位前的提前降解; 降低具有细胞毒性的药物对正常细胞、器官或组织的损害; 同时提高药物的生物利用度, 增加药物在病变区域的聚集, 各种新型的药物递送和药物靶向系统不断涌现, 比如合成性聚合物、微囊、细胞壳、脂蛋白、脂质体、胶束、类脂囊泡, 以及脂质微粒和很多其他药物投送系统。目前其中的一部分已投入应用, 有的还处于研发阶段。为进一步提高它们对药物的投送能力, 可将这些药物载体制备成缓慢生物降解、对特定外界条件刺激敏感(例如 pH 敏感或温度敏感), 或具有靶向性(例如通过与特异亲和性配体相结合, 从而将药物靶向到具有某种特质的病变区域分子上)。同时, 理想的药物载体应能够在血液中停留足够长的时间, 因为长循环能力可使药物浓度在体内长时间均衡地保持在有效的治疗水平以上, 以实现药物投送系统在较长时间内的有效缓释能力。另外, 长循环性大分子药物或微粒载药系统, 还能缓慢地在感染和渗漏性的血管病变部位逐渐聚集(比如肿瘤、炎症和梗死区域), 其机制主要是通过增强渗透和滞留(EPR)效应来实现。同时, 这种长循环特性, 还能使特异性配体修饰的药物具有更好的靶向效果, 因为它提高了药物/载体系统通过靶

向区域的总量, 增加了药物与靶点相互结合的概率, 这对将药物成功地投送到血流量减少的病变部位或靶点较少的区域尤为重要。

对于水溶性差的药物的递送, 要想开发出生物相容性好, 并能生物降解的药物载体, 使其具有较小的粒径、较高的载药能力、长循环性, 并能在体内需要治疗的病变部位聚集, 目前还存在很多没有解决的问题。获得这类载体, 对于脂溶性较强、水溶性很弱的药物的递送非常重要, 因为这些药物自身存在一些严重问题。第一, 水溶性差会导致吸收差, 生物利用度低下, 尤其是对于口服给药。其二, 水溶性差的药物静脉途径给药, 可能引起肺栓塞, 甚至呼吸衰竭等严重不良反应, 亦可能在局部发生沉积, 使药物局部浓度过大而产生毒副作用, 而系统生物利用度却出现下降。结果, 近半数经过高通量筛选出的、具有良好治疗潜力的候选化合物, 因为水溶性不良, 而被终止了进一步的各项研发, 包括制剂和剂型研发等。另一方面, 疏水性和低水溶性却是很多活性治疗物质所固有的特质(如抗癌活性化合物中, 很多为多环化合物, 例如喜树碱、紫杉醇或他莫昔芬等), 因为它们的亲脂性有助于药物透过细胞膜, 到达细胞内部的重要靶点。大量研究发现, 对于药物, 或者从更加广义的范围上来讲, 所有具有生物活性的分子, 可能都需要一个亲脂性基团, 以便使其对特定的靶点受体具有足够强的亲和力。

为了克服一些药物水溶性不良的缺点, 常用的主要办法是在处方中引入一些可被临床所接受的有机溶剂, 比如聚氧乙烯蓖麻油, 再联合使用或单用某

收稿日期: 2007-05-25

作者简介: 黄 健, 男, 在读博士研究生, 研究方向: 缓控释制剂新工艺与技术

\* 通讯作者: 梅兴国, 男, 教授, 博士生导师, 研究方向: 药物新剂型 and 新技术, Tel: 010-66932644, E-mail: xg\_mei@163.com

些表面活性剂。在某些情况下,当水溶性不良的药物中含有可电离的基团时,可通过成盐或调节 pH 值的途径来提高药物的溶解度。还有一些更新颖的解决途径,主要包括制成脂质体、微乳,或采用环糊精包合等,以提高难溶性药物的生物利用度。然而在处方中使用有机溶剂或表面活性剂,容易产生毒性或带来不良反应。使用潜溶剂或表面活性剂的另一个缺点是,当药物接触到水性溶液时(比如在非肠道给药方式中接触到生理溶液),处方中溶剂的比例被稀释,容易使被溶解的药物析出沉淀,因为在低于临界胶束浓度(CMC)时,表面活性剂,尤其是普通的低分子量表面活性剂,不能在水中保持原有的增溶能力。而采用脂质体或环糊精包合,对难溶性药物的增溶效果虽然比较恒定和可靠,但却受到载药量较低的限制。另外,这些载体对不同的药物的增溶能力往往出现很大差异。因此,为提高难溶性药物的溶解度,比较稳妥的替代方法是在处方中加入一些具有成胶束能力的两亲性化合物。

## 2 胶束和其对难溶性药物增溶的优点

胶束是一种胶体分散体(粒径通常为 5 ~ 100 nm),是由众多微粒(被分散相)分散在连续相中(分散介质)所组成的。胶束属于一类缔合体或两性胶体的总称,它们可由两亲性物质或表面活性剂在一定的浓度和温度下所转化形成,这些构成胶束的分子由两部分性质显著不同的区域所组成,一端亲油,另一端亲水。

胶束作为药物载体具有很多明显的优点。例如,运用能够形成胶束的表面活性剂对难溶性药物进行增溶后,可提高药物的生物利用度,降低药物毒性和其他不良反应,加强药物对生理屏障的透过性,同时显著改善药物在体内的分布。采用一些特殊的两亲性分子,还能延长胶束在血液中的半衰期。由于粒径小而均匀,胶束具有良好的组织透过性,尤其可在具有渗漏性血管的组织(如肿瘤或梗塞区域)聚集,即所谓的增强 EPR 效应,这使得胶束具有天然的被动靶向作用。

## 3 聚合物胶束

采用聚合物胶束对难溶性药物进行增溶,是近年来药剂学领域关注和研究的热点。聚合物胶束由亲水和亲油的聚合物单元所构成的嵌段共聚物。其作为载体的优点是在体内具有较长的循环时

间、理想的体内分布,以及药物的减毒等。

### 3.1 聚合物胶束的组成

构成两性嵌段共聚物亲水区的材料主要是聚乙二醇(PEG),这种聚合物价格适中,毒性低,是一种可对大分子药物的体内转运起到有效立体保护的微粒载体。除了 PEG,聚乙烯吡咯烷酮(PVP)也是一种常用的亲水区材料,是 PEG 的一种主要替代品。构成亲水区材料还包括其他的一些亲水性聚合物,比如聚乙烯醇,聚乙烯醇-聚乙烯油酸酯共聚物等。同时,构成疏水区的单体材料主要有氧化丙烯、L-赖氨酸,以及天冬氨酸等。其中一部分单体能形成疏水的聚合物区域,并直接构成胶束的疏水核芯,而其他一些能够形成亲水聚合链的单体,需要首先通过静电作用与疏水物质结合,然后才能形成胶束疏水核芯。

### 3.2 脂质核芯胶束

采用脂质作为疏水核芯,结合亲水性高分子(比如 PEG)所构成的胶束,与常规的两亲性高分子所形成的胶束相比,前者是一种性能更加稳定的微粒给药载体,其主要原因是脂质成分具有两条脂肪酸长链,它们相互作用极大提高了胶束疏水核芯的稳定性。脂质核芯胶束能够对不同类型的难溶性药物进行包封(比如他莫昔芬、紫杉醇等),并且显示出良好的稳定性,长循环性和在损伤性血管部位聚集的能力(主要通过 EPR 效应所产生的被动靶向作用,使微粒药物载体在渗漏性血管的肿瘤或梗塞区域聚集)。

### 3.3 胶束的载药

采用两亲性嵌段共聚物所形成的胶束载体对难溶性药物进行增溶的过程,目前已进行了大量研究。其增溶过程经过数学模拟,可表述为:首先药物替换出胶束核芯的溶剂(比如水),然后随着这一过程的深入,被增溶的药物逐渐在胶束的核芯增加和聚集,并将胶束内部的疏水基团向外“排挤”,使胶束体积增加。影响胶束载药量的因素主要是亲水基团和疏水基团的大小。首先,疏水区基团越大,所形成胶束的疏水核芯越大,包封的疏水性药物的量相应越多。第二,如果亲水区基团的长度增加,将使胶束的 CMC 值增大,同时胶束对药物的包封率减少。

## 4 靶向和刺激敏感性胶束

将胶束靶向到病变的器官或组织可进一步提高所包封药物的治疗效果,主要途径有以下几种。

#### 4.1 被动靶向

包括胶束在内的各种药用纳米载体,可以通过 EPR 效应在病变区域有较理想的聚集,其主要机制是具有长循环能力的大分子微粒药物载体,可自发透过渗漏性血管组织,进入间质区域,而这些渗漏性血管结构通常是实体瘤、梗塞部位、感染和炎症组织所特有的。长循环的载药胶束可增强 EPR 介导的靶向聚集,胶束载体的长循环作用时间与其到达靶点的能力是直接相关的,这在大量研究和实验中已得到证实。

#### 4.2 刺激敏感性胶束

另一种靶向递送途径是基于病变组织和器官的伴随性生理特征变化,比如局部温度升高(2~5℃),同时伴随 pH 的降低(1~2.5),将胶束制成在升高的温度或降低的 pH 条件下,能够在病变区域局部释药的刺激敏感性微粒药物载体,同时借助 EPR 效应,可增强胶束药物载体对病变区域的靶向能力。

#### 4.3 配体介导性胶束

聚合物药物胶束载体的靶向能力,还可以通过在胶束表面连接靶向性配体而进一步提高,例如在亲水基团末端连接上靶向性配体。在这些配体中,常用的主要有抗体、糖基、转铁蛋白和叶酸残基等。最后两种残基在肿瘤细胞的靶向治疗中非常有用,因为很多肿瘤细胞表面对转铁蛋白受体和叶酸受体都存在过表达。

对通过共价键将抗体连接到胶束表面(制备成免疫应答性胶束),已有文献报道。比如,经过脂肪酸共轭 Fab 片段抗体修饰的聚合物胶束,颈动脉注射后,能够将神经镇定药三氟拉嗪靶向到脑神经胶

质细胞的抗原上,并逐渐在大鼠脑组织聚集。

#### 4.4 胶束的细胞内递送和转运

胶束向细胞内的递送主要通过细胞内吞的方式来完成,增强胶束载体与细胞膜之间的静电吸引,可以增加胶束对细胞膜的透过能力,进而增加进入细胞内药物的总量,从而部分抵偿细胞内溶酶体对药物的过度降解作用。实现上述目标的一种途径是控制胶束的荷电。目前已经知道在各种纳米微粒载体表面如果荷净正电,可以增强细胞对其的摄取。

一些 PEG 型胶束,比如 PEG-磷脂酰乙醇胺(PE)聚合物胶束荷净负电,这会阻碍细胞对其的摄入。因此,可以通过将荷负电的 PEG-PE 与荷正电的物质相结合,例如阳离子脂质等大分子,提高聚合物胶束表面的正电性,从而增加肿瘤细胞对这类胶束的摄取。

#### 5 结语

聚合物胶束对难溶性药物具有良好的增溶能力,并能提高它们的生物利用度。这种能力在大量抗癌药物的胶束载体处方中已得到成功的证实。同时,由于胶束粒径很小,依靠其所特有的 EPR 效应,能够自发地在具有渗漏性血管的特征性区域聚集。也可以对载药胶束进行结构修饰,制备成刺激-敏感性聚合物,或者在胶束表面接上具有靶向性的配体分子,制备成免疫-应答性胶束载体。改变胶束的组成或调整亲水和疏水聚合物的长度,能够较容易地控制胶束的各种特性,比如大小、载药能力和血液中的循环时间等。另外,胶束作为诊断用药载体也具有光明的前景。

(上接第 446 页)

上诉,Iversen 说,这不同于那些抗癌药物“FDA 委员会决定什么应该是最终监测指标”,Crooke 认为,genasense 的失败不是一个药物的失败,而是一个监管策略的失败,有很多证据证明这个药物对慢性淋巴细胞白血病亚型患者是有作用的。

FDA 未批准 genasense,这对于 Genta 公司和整个反义药物领域都是一个打击。为使 genasense 再

次通过审评,公司需要出示更多临床试验结果,证明该药对靶基因 mRNA 和蛋白的抑制效果。Gewirtz 是美国费城宾夕法尼亚大学医学院的反义药物研究者,同时他也是 Genta 公司的科学顾问委员会的成员。他说反义使他想到一个被打倒但是继续回来应战的老拳手。他还说,现在人们对反义药物的了解还很片面,“但是我希望到最后我们将会被证明是富有远见的。”