

文章编号：(2009)02-0072-05

## pH-敏感型纳米制剂概述

王 玉，王东凯，孙 念

(沈阳药科大学 药学院，辽宁 沈阳 110016)

**摘要：**目的 介绍pH-敏感纳米制剂及发展现状。方法 查阅国内外有关方面文献21篇，并进行综合分析。结果 纳米技术在靶向给药方面显现出很大优势，使纳米载体具有pH-敏感性，利用病理组织和正常组织间pH的不同，就会很容易的将药物导向病灶部位，增加药物在病灶部位的浓度，提高生物利用度。结论 pH-敏感型纳米制剂将是一个很有希望的靶向给药系统。

**关键词：**药剂学；纳米制剂；pH值；pH-敏感型纳米制剂

**中图分类号：** R 94 **文献标志码：** A

近年来，随着疾病在分子水平的研究及纳米材料的发展，纳米技术逐渐成为疾病的预防、诊断、治疗的重要手段。很多药物在发挥疗效的同时，也会产生很多不良反应，限制了其在临床上的应用。这就迫切需要将药物只导向病灶部位，从而发挥最大疗效，减小不良反应。例如在肿瘤治疗中所用的细胞毒性物质，在杀死靶细胞的同时也能将正常细胞杀死。为了达到更好的治疗效果，减小毒性及不良反应，应用纳米载体将药物导向靶部位来增加靶部位的药物浓度，提高生物利用度。

生物体内细胞内外的pH受疾病的影响。例如，在实体瘤内，37℃时，细胞外的pH(6.5)明显低于血液中的pH(7.4)<sup>[1]</sup>。而且溶酶体囊泡内的pH明显低于细胞溶质的pH。选择合适的载体材料，就能设计出利用pH的差别将药物选择性的导入细胞外和细胞内的特定位置的纳米制剂。

### 1 病理组织与正常组织pH值

病理组织(例如发炎，感染，肿瘤组织)与正常组织的pH明显不同。感染，原发肿瘤及转移瘤的部位的pH都低于正常组织。文献[2]报道，发生炎症60h后，发炎组织的局部pH从原来正常情况下的7.4降低到6.5。pH-敏感给药系统可以利用生物体的这一性质来达到靶向给药的目的。

肿瘤部位的pH低于正常组织。因为肿瘤增生很快，它的脉管系统供给的营养及氧并不能充分满足它扩张细胞数量的需要。这就导致了各种实体瘤与周围组织代谢环境的区别。在很多肿瘤中研究发现，缺氧导致能量不足，从而产生乳酸及ATP水解产物，则酸性增加。大多数实体瘤的pH值(<6.5)都低于周围正常组织(pH 7.5)。pH被划分为细胞内pH(pH<sub>i</sub>)和细胞外pH(pH<sub>e</sub>)，肿瘤的细胞内pH和正常组织相近，但细胞外pH比正常组织低<sup>[1]</sup>。这就引起肿瘤与正常组织的跨膜pH梯度不同，也可应用于具有适当pK<sub>a</sub>的弱电解质药物向肿瘤的靶向传递。弱酸性药物的非电离形式在肿瘤的较大的跨膜pH梯度下，可以很容易的通过细胞膜使药物在肿瘤细胞内的浓度明显高于正常组织。

在正常或病理条件下，细胞都有跨膜pH梯度，这可以被应用于大分子在细胞内的传递。许多具有生物活性的大分子，例如反义寡核苷酸类靶向作用于信使核糖核酸mRNA、矫正基因靶向作用于核酸，利用这些性质把它们导入细胞质内发挥疗效。细胞中的细胞质，核内体，溶酶体，内质网，高尔基体，线粒体及细胞核都保持各自独特的pH值，pH值的范围从4.5(溶酶体)到8.0(线粒体)。给出这些pH梯度后，pK<sub>a</sub>在5.0~8.0之间的具有药理活性的化合物的理化性质将会发生很大改变。纳米载体可以掺入或者结合上pH敏感性物质以达到将大分子高效的传递到相关细胞内及在细胞内的准确定位。

### 2 pH-敏感型纳米制剂

收稿日期：2008-07-04

作者简介：王玉(1985-)，女(汉族)，辽宁盖州人，硕士，Tel.13842034533，E-mail lantian98375@126.com；王东凯(1962-)，男(汉族)，辽宁沈阳人，副教授，Tel. 024-23986310，E-mail wangdkxy@126.com。

随着纳米材料的发展及研究的深入，pH-敏感型纳米制剂已有很多类型，本文主要介绍pH-敏感聚合物纳米粒，脂质体，胶束及树枝状聚合物，结构见图1。

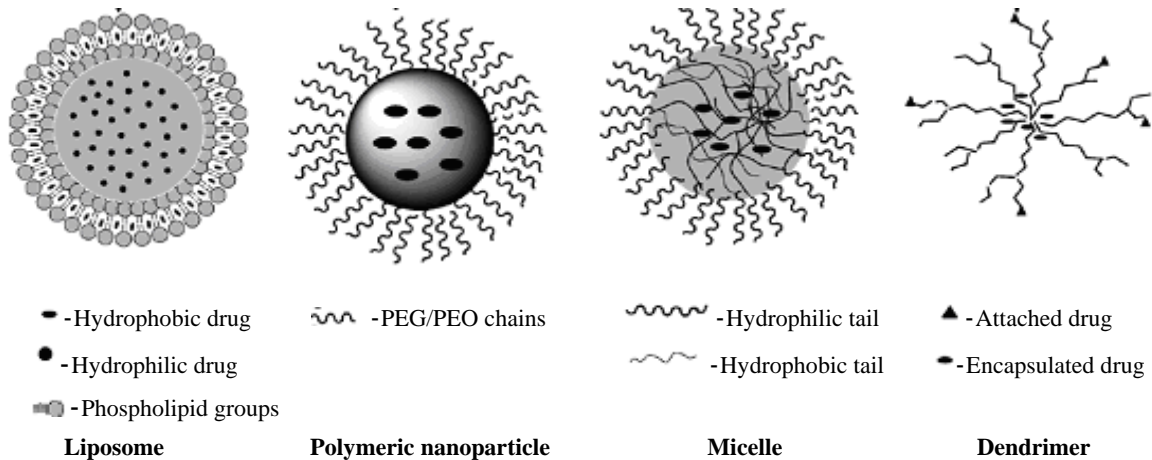


Fig. 1 Different types of pH-sensitive nanocarriers

## 2.1 pH-敏感聚合物纳米粒 (pH-sensitive polymeric nanoparticle)

pH-敏感型的聚合物构成的纳米载体已经应用于抗癌药物的给药系统。pH-敏感型纳米载体的物理性质例如膨胀或退胀、粒子的分散和聚集都对环境条件的变化产生响应。这些物理性质的改变也会使纳米载体与细胞之间的相互作用发生改变，从而导致药物在肿瘤部位不同速度的释放。

pH-敏感型的多聚 $\beta$ -氨基酯[poly( $\beta$ -amino ester), PbAE)构成了向专一部位传递药物和基因的给药系统的生物可降解的阳离子聚合物。一旦在肿瘤的酸性环境下 ( $\text{pH} < 6.5$ )，PbAE就会很快的溶出和释放内容物。制备紫杉醇的PbAE纳米粒，研究发现其在肿瘤部位的药物浓度相对于紫杉醇的聚己内酰胺 (polycaprolactam, PCL, 非pH-敏感型聚合物) 纳米粒明显增高<sup>[3]</sup>。Fan<sup>[4]</sup>等人制备了包裹喜树碱的N-异丙基丙烯酰胺聚合物[poly(N-isopropylacrylamide), NIPAAm]/壳聚糖纳米粒，该纳米粒具有pH敏感性，将药物靶向释放于肿瘤组织。当NIPAAm与壳聚糖投料的质量比为4:1时，载药纳米粒对pH最敏感。

因为核内体的高降解活性，在细胞内将药物或基因传递到巨噬细胞是一挑战。炎症反应和异物反应都是由巨噬细胞介导的。另外，巨噬细胞也是抗原传递细胞，在T和B淋巴细胞的生长中发挥重要作用。因此，巨噬细胞是治疗炎症和免疫应答的很重要的靶部位。利用pH-敏感纳米粒提高基因向巨噬细胞内传递，已越来越受关注，例如，反义寡核苷酸类、抗原蛋白和肽类。

## 2.2 pH-敏感脂质体(pH-sensitive liposome)

19世纪末20世纪初，脂质体被广泛的应用，很多脂质体产品已被批准进行临床实验或已上市。pH-敏感型脂质体在酸性环境中不稳定，而在细胞内吞过程中，在核内体中pH开始降低，所以设计合适的pH-敏感型脂质体，可以使其到达溶酶体前将内容物释放到细胞中，从而保证药物的活性。此外，炎症或感染区域，某些肿瘤组织或局部缺血时会出现异常酸化现象，所以在pH 7.4~6.5内pH-敏感型脂质体对于药物的传递释放具有很大的临床应用价值。

最近的研究主要集中于新的脂质成分的构建，即构建某种pH-敏感聚合物的脂质体或脂质体表面添加修饰物使其具有pH-敏感性<sup>[5]</sup>。Cho<sup>[6]</sup>等人研究了一种pH-敏感型聚合物脂质体，将生物活性药物更有效的载入到细胞内，提高疗效，该脂质体由甲基丙烯酸硬脂酰异丁烯酯共聚物、卵磷脂及胆固醇组成。该脂质体在pH高于6条件下很稳定，当pH为5时脂质体表面有细微的裂缝，pH值一旦低于5，脂质体完全破裂。

掺有阴离子 pH-敏感的磷脂酰乙醇胺 (phosphatidylethanolamine, PE) 的脂质体用来在细胞内传

送反义寡核苷酸。他们在血液中是稳定的,不过,他们遇到核内体的酸性条件,易发生相转变,将内容物释放出来,完成寡核苷酸在细胞质内的传递<sup>[7]</sup>。表面联有靶向介导的配体(叶酸)的pH-敏感脂质已用于胞浆内细胞溶质给药<sup>[8]</sup>。利用共价键或对脂质体表面进行物理包衣连接上聚乙二醇(polyethylene glycol, PEG),可以增加表面亲水性,延长脂质体在血液循环中的滞留时间,从而使其在网状内皮系统(reticuloendothelial system, RES)的消除率达到最小。脂质体长循环的性质增强了脂质体的通透性和保留性,对于肿瘤治疗来说,在药物或基因的被动靶向方面有更大的价值。有研究者已制备出PEG修饰的长循环pH-敏感脂质体,该脂质体是通过将PEG结合到pH-敏感型的末端烷基化的NIPAAm和甲基丙烯酸的共聚物上而制得的<sup>[9]</sup>。

这些脂质体大多数在核内体的酸性条件下不稳定,所以要形成一种稳定的脂质体,还必须加入含可滴定酸性基团的物质,最常用的是含羧基的脂质,如油酸(oleic acid, OA)、半琥珀酸胆固醇(cholesterol hemisuccinate, CHEMS)、棕榈酰同型半胱氨酸(*N*-palmitoyl hemocysteine, PHC)和琥珀酰二油酰磷脂酰乙醇胺(*N*-succinyl-dioleoy-phosphatidyl-ethanolamine, SOPE)<sup>[10]</sup>。

只要选择合适的脂质体内部缓冲液和pH值,通过酸化增加或降低膜通透性,可以实现包封在脂质体中的药物的pH刺激性释放。Lee等人<sup>[11]</sup>已研制出含有pKa依赖于pH的3种化合物的叶酸盐受体定向的脂质体。

5(6)-羧基二乙酸荧光素的阴离子在核内体的pH条件下转化为非离子型,并在核内体中释放。这些化合物在中性pH条件下封装到脂质体中,在核内体的酸性环境中,脂质体内部的pH降低,内容物就被释放出来。另一类化合物在核内体酸性条件下依然保持离子形式,在核内体中存在很长时间,例如在强酸缓冲液中包封入脂质体的阳离子形式的阿霉素,是通过细胞吞噬作用而释放的。

### 2.3 pH-敏感型胶束(pH-sensitive micelle)

胶束是球形超分子纳米组装体,粒径在20~100 nm之间,由于它自身独特的性质例如高溶解性、高载药能力及低毒性,已被认为是具有相当大潜力的药物纳米载体<sup>[12]</sup>。胶束粒径小,可以避免快速的肾脏消除和RES的摄取<sup>[13]</sup>,从而增加在血液循环中的时间,从而被动累积在肿瘤组织。pH-敏感型胶束利用肿瘤组织的酸性卸载药物以达到靶向给药的一些途径已经被描述出来<sup>[14]</sup>。一个途径就是添加可滴定基团例如胺或者羧酸到嵌段共聚物,因此胶束的结构是由这些基团的质子效应决定。研究已经发现在生理相关pH 5.0~7.4内胶束经历相转变并包封药物。

文献<sup>[15]</sup>报道,细胞内pH-敏感聚合物胶束在核内体(pH 5.0~6.0)和溶酶体(pH 4.0~5.0)条件下,释放抗癌药物阿霉素,大大提高了阿霉素向肿瘤组织的传递效率。Bae及他的合作者们又发现由新型pH-敏感功能团(氨苯磺胺的弱酸)修饰的水溶性聚合物自组装纳米粒能增强药物在肿瘤组织的pH下的释放和细胞内摄取<sup>[16]</sup>。在pH-敏感胶束系统中,多聚L-组氨酸已被研究,因为它的两亲性质及组氨酸的杂环系统的成融活性及多聚L-组氨酸与核内体膜的干扰作用<sup>[17]</sup>。由于叶酸盐受体介导的内摄作用,肿瘤上的叶酸盐受体已被应用于抗癌药物、基因及放射性药物的靶向传递<sup>[18]</sup>。叶酸盐受体已在很多肿瘤中发现,如卵巢癌、肺癌、乳腺癌、脑癌、结肠癌及肾癌。又一研究表明,多聚L-组氨酸胶束连接上叶酸或生物素配体基团,由于叶酸盐受体或生物素受体介导的内吞作用,将会增强肿瘤组织的摄取。制备多聚L-组氨酸/PEG和多聚(L-左旋乳酸)/PEG嵌段共聚物混合胶束,再连接上叶酸,活性提高,同时体外研究也发现细胞毒性提高。最近,在水溶液中能展现出各种形式的水溶性嵌段共聚物已成为药物传递的焦点。

### 2.4 pH-敏感型树枝状聚合物(pH-sensitive dendrimer)

掺有抗癌药物的高分子量聚合物能显著提高药物的肿瘤靶向性。但是,具有均匀分散性,生物相容性且无毒的水溶性聚合物是很有限的。树枝状聚合物,因其结构上高的几何对称性,精确的分子

结构、易控的纳米尺寸、壳-核及内部空腔结构、大量的末端官能团等特点,使它成为非常有前途的聚合物载体。

树枝状聚合物是Tomalia等人<sup>[19]</sup>发现的一种合成的球状高分枝的纳米尺寸的大分子。它的高分散性,大表面积及水溶性,使得它在药物传递和生物医学的应用上有很大的吸引力。通过对树枝状聚合物的核、分枝及外周的修饰使其具有各种物理性质而具有很多应用。使树枝状聚合物具有刺激敏感特性,则对于拓宽其在药物传递和生物医学的应用具有深远的意义。

合成的树枝状的单体2,2-二羟甲基丙酸聚酯几乎是万能药物载体<sup>[20]</sup>。已有研究将阿霉素连接到具有pH-敏感性的这种载体上,这就表明了利用这些聚酯树枝状聚合物制备聚合物-药物偶联物(结合物,缀合物)的可行性。树枝状聚合物是通过一些基团与阿霉素连接的。与聚合物相连的酰胺键对于酸催化水解非常稳定,而阿霉素的酮基可以用来形成对酸敏感的胺键。合成的化合物显现出优良的水溶性并成为进一步生物学评估的候选者。

还有一种新途径已被研究出来,即利用聚氧乙烯-树枝状聚合物(PEO-dendrimer)作为骨架来制备对酸敏感的胶束<sup>[21]</sup>。它将疏水基团利用对酸敏感的乙缩醛键连接到核心成分的外围,当键水解时,疏水基团掉下来,核心变为亲水性,胶束的稳定性降低,被包封在胶束中的药物释放出来。PEO-dendrimer骨架的分步合成实现了对多聚体结构的很高程度的控制。也就控制了它的许多性质,例如胶束破裂的比率,临界胶束浓度及胶束的大小。这一方法已经用于阿霉素向肿瘤部位的靶向传递。

### 3 结语

pH-敏感型纳米制剂,利用正常组织与病理组织的生理pH值的不同,靶向给药于病灶部位,该给药系统对疾病尤其是癌症的治疗,有明显的优势。pH-敏感型纳米制剂将是一个很有希望的靶向给药系统。但目前该技术组要处于实验室阶段,关于控释机制、聚合物的选择、毒理学等,以及如何将其产品化仍是这一领域研究人员共同面临的挑战。

#### 参考文献:

- [1] VAUPEL P, KALLIOWSKI F, OKUNIEFF P. Blood flow, oxygen and nutrient supply, and metabolic microenvironment of human tumors: a review [J]. *Cancer Res*, 1989, 49 (23): 6 449 – 6 465.
- [2] HUNT CA, MACGREGOR RD, SIEGAL RA. Engineering targeted *in vivo* drug delivery I. The physiological & physicochemical principles governing opportunities & limitations [J]. *Pharm Res*, 1986, 3(12): 333 – 344.
- [3] DEVALAPALLY H, SHENOY D, LITTLE S, et al. Poly(ethylene oxide)-modified poly(beta-amino ester) nanoparticles as a pH-sensitive system for tumor-targeted delivery of hydrophobic drugs: part 3. Therapeutic efficacy and safety studies in ovarian cancer xenograft model [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2007, 59 (4): 477 – 484.
- [4] FAN li, WU hong, ZHANG hui, et al. Novel super pH-sensitive nanoparticles responsive to tumor extracellular pH [J]. *Carbohydr Polym*, 2008, 73 (3): 390 – 400.
- [5] PAPANICOLAOU I, BRIGGS S, ALPAR HO. Increased resistance of DNA lipoplexes to protein binding *in vitro* by surface-modification with a multivalent hydrophilic polymer [J]. *Drug Target*, 2004, 12(8): 541 – 547.
- [6] CHO EC, LIM HJ, KIM HJ, et al. Role of pH-sensitive polymer – liposome complex in enhancing cellular uptake of biologically active drugs [J]. *Mater Sci Eng*, 2008, 28(7): 1 031-1 036.
- [7] FATTAL E, COUVREUR P, DUBERNET C. “Smart” delivery of antisense oligonucleotides by anionic pH-sensitive liposomes [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2004, 56(7): 931 – 946.
- [8] KAKUDO T, CHAKI S, FUTAKI I, et al. Transferrin-modified liposomes equipped with a pH-sensitive fusogenic peptide: an artificial viral-like delivery system [J]. *Biochemistry*, 2004, 43(19): 5 618 – 5 628.
- [9] ROUX E, PASSIRANI C, SCHEFFOLD S, et al. Serum-stable and long-circulating, PEGylated, pH-sensitive liposomes [J]. *Control Release*, 2004, 94 (2): 447 – 451.
- [10] COUFFIN AC, LEROUX JC. Report on the use of poly(organophosphazenes) for the design of stimuli-responsive

- vesicles[J]. *Biomacromolecules*, 2004, 5(6): 2 082-2 087.
- [11] LEE RJ, WANG S, TURK P, et al. The effects of pH and intraliposomal buffer strength on the rate of liposome content release and intracellular drug delivery [J]. *Biosci Rep*, 1998, 18(2): 69 – 78.
- [12] KATAOKA K, HARADA A, NAGASAKI Y. Block copolymer micelles for drug delivery: design, characterization and biological significance [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2001, 47 (1): 113 – 131.
- [13] KWON GS, OKANO T. Polymeric micelles as new drug carriers [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 1996, 21(2): 107 – 116.
- [14] GILLIES ER, FRECHET JMJ. Development of acid sensitive copolymer micelles for drug delivery [J]. *Pure Appl Chem*, 2004, 76(7): 1 295 – 1 308.
- [15] BAE Y, NISHIYAMA N, FUKUSHIMA S, et al. Preparation and biological characterization of polymeric micelle drug carriers with intracellular pH-triggered drug release property: tumor permeability, controlled subcellular drug distribution, and enhanced *in vivo* antitumor efficacy [J]. *Bioconjug Chem*, 2005, 16(2): 122 – 130.
- [16] NA K, LEE ES, BEA YH. Adriamycin loaded pullulan acetate/sulfonamide conjugate nanoparticles responding to tumor pH: pH dependent cell interaction, internalization and cytotoxicity *in vitro* [J]. *Control Release*, 2003, 87 (1 – 3): 3 – 13.
- [17] LEE ES, SHIN HJ, NA K, et al. Poly(L-histidine)-PEG block copolymer micelles and pH-induced destabilization [J]. *Control Release*, 2003, 90 (3): 363 – 374.
- [18] LOW PS, LEE RJ. Folate-mediated tumor cell targeting of liposome entrapped doxorubicin *in vitro* [J]. *Biochem Biophys Acta*, 1995, 1 233(2): 134 – 144.
- [19] TOMALIA DA, BAKER H, DEWALD JR, et al. A new class of polymers: starburst-dendritic macromolecules [J]. *Polym J*, 1985, 17(1): 117 – 132.
- [20] IHRE HR, PADILLA OL, JESU D, et al. Polyester dendritic systems for drug delivery applications: design, synthesis, and characterization [J]. *Bioconju Chem*, 2002, 13(3): 443 – 452.
- [21] GILIES ER, JONSSON TB, FRECHET JMJ. Stimuli-responsive supramolecular assemblies of linear-dendritic copolymers [J]. *Am Chem Soc*, 2004, 126(38): 1 1936 – 1 1943.

## A review on pH-sensitive nanocarriers for drug delivery

WANG Yu , WANG Dong-kai, SUN Nian

(School of Pharmacy, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China)

**Abstract : Objective** To introduce pH-responsive nanocarriers for drug delivery and their current development. **Methods** Pertinent literatures were analyzed, compared and summarized. **Results** Nanotechnology has shown tremendous promise in target-specific delivery of drugs *in vivo*. Based on the pH difference between normal and pathological tissues, nanocarrier systems with pH-sensitive properties will be able to deliver drugs to the pathological site easily, increasing the concentration of drugs at the disease site and therefore the bioavailability will be enhanced. **Conclusions** pH-responsive nanocarriers are very promising for target-specific drug delivery.

**Key words:** pharmaceuticals; nanotechnology; pH; pH-sensitive nanocarriers

(责任编辑 曹霞)