

基于聚合物-药物缀合物给药系统的概述

孟晴晴¹, 罗 静^{1,2}, 王 浩^{1*}

(1. 中国医药工业研究总院药物制剂国家工程研究中心, 上海 201203; 2. 上海交通大学药学院, 上海 200240)

摘要: 聚合物在药物传递系统中的应用一直以来都受到广泛关注, 聚合物的多样化可满足给药系统的不同要求, 如提高药物稳定性或水溶性、降低或消除免疫原性、延长药物在体内的停留时间等。目前已有基于聚合物与药物缀合物的产品上市, 本文主要概述了其中几种常用聚合物载体, 如线型聚合物、树枝状大分子、超支化聚合物, 及其与蛋白质类药物或小分子药物缀合的给药系统, 以期为聚合物-药物缀合物的研究应用提供一定的参考。

关键词: 聚合物; 给药系统; 聚合物-药物偶联物

中图分类号: R944.9 文献标志码: A 文章编号: 1001-8255(2020)12-1509-08

DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2020.12.004

An Overview of Drug Delivery Systems Based on Polymer-drug Conjugates

MENG Qingqing¹, LUO Jing^{1,2}, WANG Hao^{1*}

(1. National Pharmaceutical Engineering and Research Center, China State Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai 201203;

2. School of Pharmacy, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200240)

ABSTRACT: The application of polymers in drug delivery systems has received widespread attention. The diversity of polymers can meet various requirements of drug delivery systems, such as improving drug stability or water solubility, reducing or eliminating immunogenicity, and prolonging retention time in the body. At present, some products based on polymer-drug conjugates have been approved for sale. This paper mainly summarizes several polymers commonly used in drug delivery systems, such as linear polymers, dendrimers and hyperbranched polymers, and the delivery systems based on polymer conjugates of therapeutic proteins or small molecular drugs, hoping to provide some references for the research and application of polymer-drug conjugates.

Key Words: polymer; drug delivery system; polymer-drug conjugate

可生物降解聚合物作为一种生物材料, 在生物医学领域受到了广泛关注, 在药物载体、组织工程、基因治疗、植入装置等方面都具有良好的应用前景^[1-3]。1970年, 美国FDA批准了第一个基于聚乙交酯 (polyglycolide) 的可生物降解缝合线 Dexon[®] 上市。近几十年来对于聚合物的研究越来越多, 主

要研究的是可生物降解聚合物; 根据来源, 可将其分为天然和合成聚合物。天然聚合物包括壳聚糖、海藻酸、淀粉、明胶、环糊精、瓜尔胶等, 来源广泛, 具有生物相容性好、毒性低和易被细胞引发降解等特点, 但缺点是纯化方法复杂、批次间差异大, 且由于固有的生物活性而具有一定的免疫原性^[4]。合成聚合物则可通过合理的设计和修饰, 满足对聚合物机械强度、降解时间、表面性质、交联程度等性质的多样化需求, 并且性能可预测、生产时质量易控制、没有免疫原性^[5]。目前常用的合成聚合物有聚磷酸酯 (polyphosphoesters)、聚原酸酯 (polyorthoesters)、聚酯酰胺 (polyester-amides)、聚酰胺 (polyamides)、聚氨基酸 (polyamino acids) 等,

收稿日期: 2020-04-14

作者简介: 孟晴晴(1996—), 女, 硕士研究生, 专业方向: 注射给药系统。

Tel: 19921311909

E-mail: qqingmeng@163.com

通信联系人: 王 浩(1967—), 男, 研究员, 博士生导师, 从事经皮给药新技术的开发和工程化研究。

Tel: 021-20572184

E-mail: wanghao99@hotmail.com

如酪氨酸衍生聚碳酸酯可用于制备骨科植入剂^[6]、聚二噁烷酮可用来合成临床使用的缝合线^[1]。

大多数抗肿瘤药毒性较大,在杀死肿瘤细胞的同时也损伤了正常的组织细胞。20世纪70年代RINGDORF首次提出将化疗药与水溶性聚合物共价结合,建立了聚合物与药物缀合的模型,将增溶剂、修饰剂、特定药物或成像探针连接到同一聚合物分子链上,以此提高药物的水溶性或靶向性^[7]。此后,聚合物与药物缀合的研究受到了越来越多的关注。2003年DUNCAN提出了“聚合物疗法”(polymer therapeutics)的概念,用来描述聚合物药物、聚合物与药物的缀合物、聚合物与蛋白质的缀合物、与药物共价结合的聚合物胶束和作为非病毒载体的多组分聚合物。其中,聚合物药物是指具有药理作用的高分子,如2015年美国FDA批准用于治疗高钾血症的patiomer是一种聚氟丙烯酸,它口服后不被人体吸收,可在肠道内与钾结合,进而增加钾的排泄,降低血清钾水平。将聚合物应用到药物传递系统则可使该系统具有缓控释特性或靶向性,从而在一定程度上提高药物的稳定性或水溶性、降低或消除免疫原性、延长体内停留时间、增加靶向性、提高生物利用度、降低毒性等^[8]。本文主要概述几种给药系统中常用的聚合物载体,以期成为聚合物-药物缀合物的研究应用提供一定的参考。

1 聚合物的分类

根据结构的不同,可将聚合物分为线型聚合物、树枝状大分子(dendrimer)和超支化聚合物(hyperbranched polymers, HBPs)。以下主要概述这几类聚合物的结构特点,并介绍一些常见聚合物在给药系统中的应用。

1.1 线型聚合物

聚乙二醇(PEG)、水解聚马来酸酐(HPMA)、聚乳酸(PLA)、聚谷氨酸(polyglutamic acid, PGA)和壳聚糖(chitosan)是目前使用较广泛的聚合物。其中PEG又称聚环氧乙烷,是一种聚醚类聚合物。PEG的摩尔质量范围很广,且安全无毒、无免疫原性,可溶于水及多种有机溶剂,已被美国FDA批准用于人体,是目前给药系统中应用最广泛

的聚合物之一。线型PEG最常用作药物载体或纳米颗粒的表面涂层,以提高生物相容性或溶解度,延长体内循环时间。目前已有线型PEG修饰的药物进入临床试验阶段,如相对分子质量为20 000的PEG与精氨酸脱亚胺酶缀合而成的ADI-PEG 20,以及与重组人透明质酸酶缀合而成的PEGPH20。HPMA与PEG性质相似,具有良好的亲水性和生物相容性,无免疫原性,有望成为PEG的替代聚合物^[9]。PK1是HPMA通过甘氨酸-苯丙氨酸-亮氨酸-甘氨酸(Gly-Phe-Leu-Gly)四肽连接剂与多柔比星(DOX)缀合所得的药物,四肽连接剂可被溶酶体水解而释放药物;PK2则是在PK1的基础上增加了半乳糖胺,可促进对肝细胞糖蛋白受体的多价靶向效果。此外,其他线型聚合物也可作为药物载体。表1列举了已进入临床试验阶段的聚合物药物。

1.2 树枝状大分子

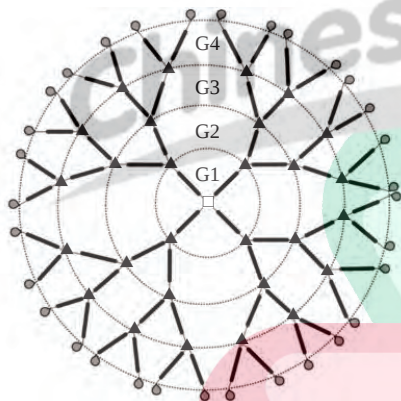
树枝状大分子是一类具有三维结构的人工合成高分子材料,具有高度分支性、多价性和明确的结构。树枝状大分子主要包含3个基本单位(图1):核心、核心外的重复单元[又称为代(generation, G)]和表面官能团^[10]。NEWKOME和TOMALIA于1985年首次合成了聚酰胺-胺(polyamidoamine, PAMAM)树枝状大分子。近年来对于具有可生物降解性的树枝状聚合物的研究有所增加,其在药物传递系统的应用也受到了更多的关注。

树枝状大分子在药物传递系统中的应用具有很多优势,如:与线型聚合物结构相比,树枝状结构的多价性可使药物分子以明确的方式附着在外周;与相对分子质量相差较大的线型聚合物相比,多分散度低,药代动力学特性可重复;载药量较高、大小可控、表面可修饰^[11]。

常用树枝状大分子有聚L-赖氨酸树枝状大分子、聚丙烯亚胺(polypropyleneimines)树枝状大分子、PAMAM树枝状大分子等,其中PAMAM是第一个被合成、表征和商业化的树枝状大分子,应用也较广泛。PAMAM单分散性良好、可生物降解、无免疫原性,中心核通常是乙二胺(ethylenediamine, EDA),中心核外可重复添加丙烯酸甲酯和乙二

表 1 进入临床试验阶段的线型聚合物-药物缀合物
Tab.1 Linear Polymer-drug Conjugates in Clinical Trails

产品名称	药物	载体	适应证	阶段	公司
ADI-PEG 20	精氨酸脱亚胺酶	PEG 20000	晚期恶性实体瘤	I 期	Polaris Group
			急性髓细胞性白血病、非霍奇金淋巴瘤、胃癌	II 期	
			肝癌	III 期	
PEGPH20	重组人透明质酸酶	PEG 20000	转移性胰腺癌	II 期	Halozyme Therapeutics
PK1	DOX	HPMA	肺癌、乳腺癌	II 期	Pfizer
PK2	DOX	HPMA- 半乳糖胺	肝癌	I / II 期	Pfizer
Xyotax	紫杉醇 (PTX)	PGA	肺癌、卵巢癌、结直肠癌、乳腺癌	III 期	Cell Therapeutics
CRLX101	喜树碱	环糊精	实体瘤	I / II 期	Lumos Pharma



□-核心; —可生物降解化学键; ▲-分支单元; ●-表面官能团

图 1 树枝状聚合物示意图

Fig.1 A Schematic Illustration of Dendrimers

胺。PAMAM 含有内部空腔和外周官能团, 药物可被包载在空腔内, 也可与外周官能团共价结合, 因此作为药物载体时具有较高的载药能力, 并可提高难溶性药物的溶解度。此外, 树枝状大分子表面的不同官能团 ($-\text{CH}_3$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CHO}$ 或 $-\text{COONa}$ 等) 与配体结合后还能获得主动靶向性^[12]。ROMPICHARLA 等制备了生物素偶联 PEG 修饰的 4 代 (G4) PAMAM 树枝状大分子, 并将紫杉醇 (PTX) 结合到树枝状大分子的表面^[13]。细胞毒性和细胞摄取研究表明, 该生物素标记的树枝状大分子缀合物具有杀死人肺癌细胞 (A549) 的活性; 3D 肿瘤细胞球体研究结果显示, 经游离药物、非靶向树枝状大分子缀合物、生物素标记的树枝状大分子缀合物作用后, 肿瘤直径分别为 791.6、647 和 531.3 nm, 可见 3 组结果具有显著差异。以上结果表明该生物素标记的树枝状大分子缀合物具有更好的穿透性、更强的细胞毒性和更强的肿

瘤生长抑制作用。VivaGel® [含有 0.5% astodimer sodium (SPL7013), Starpharma 公司] 是首个上市的树枝状大分子药物, 它是一种基于凝胶的聚赖氨酸树枝状大分子细菌抑制剂, 其中的树枝状大分子本身就是活性成分。该制剂的抗病毒活性来源于树枝状大分子上的聚阴离子。艾滋病病毒 (HIV) 的包膜蛋白 gp120 含有精氨酸与赖氨酸残基, 显正电性; 聚阴离子与之结合后可屏蔽 gp120 蛋白, 抑制 HIV 与靶膜的融合。Starpharma 公司报道称, 在候选的树枝状大分子中, 抑制 HIV 活性的程度与树枝状大分子的大小有关, 综合考虑树枝状大分子的生物活性、产品的稳定性、制备的难易程度等因素, 筛选出基于 L- 赖氨酸的 SPL7013。目前该制剂已获得澳大利亚和欧盟的上市许可, 用于细菌性阴道病的治疗^[14]。

1.3 超支化聚合物 (HBPs)

HBPs 是高度支化和随机支化的大分子, 具有类似于树枝状大分子的三维球状结构。与树枝状大分子相比, HBPs 的结构不规则、相对分子量分布更宽泛。造成该结果的原因主要是二者制备方法不同, 树枝状大分子的制备需要多次反应和纯化, 过程繁琐且成本高, 而 HBPs 可通过一锅法合成, 制备过程简单, 生产成本更低^[15]。1952 年, FLORY 提出“随机 AB_m 缩聚物”理论, 即 AB_m 单体发生缩聚反应可生成 HBPs, AB_m 是指含有 1 个 A 基团和 m 个能与 A 基团反应的 B 基团的单体 ($m \geq 2$), 系统中唯一可发生的是 A 基团与 B 基团之间的反应。 AB_2 单体是目前应用较广泛的单体之一, 图 2 是由 AB_2 单体缩聚形成的 HBPs 示意图^[16]。



○—A 基团; ●—B 基团; —连接化学键; - -分支单元

图 2 AB_2 单体型超支化聚合物的示意图

Fig.2 A Schematic Illustration of Hyperbranched Polymers Composed of AB_2 -type Monomers

HBP 内部的空腔可装载药物, 表面的官能团能修饰多肽、寡核苷酸、叶酸等配体, 增强主动靶向功能。如 MU 等通过一锅法制备了超支化聚甘油 (HPG) 改性的氧化石墨烯 (GO), 改善了 GO 的生物相容性, 合成得到的 HPG-GO 在水中具有良好的稳定性, 且几乎不影响溶血和凝血功能^[17]。以人乳腺癌细胞 (MCF-7) 为模型的细胞毒性研究表明, 该 HPG-GO 聚合物作为药物载体对 MCF-7 细胞的存活率几乎无影响 (孵育 24 h 的细胞存活率约为 90%), 而在负载 DOX 盐酸盐 (HPG-GO/DOX) 时与游离 DOX 具有相似的细胞毒性 (DOX 质量浓度为 100 $\mu\text{g/ml}$ 时, 孵育 24 h 的细胞存活率均约为 40%)。该结果表明 HPG-GO 具有较低的毒性, 且载药后能有效抑制 MCF-7 细胞的增殖。

2 聚合物在给药系统中的应用研究

聚合物给药系统具有提高难溶性药物的溶解度、延长药物在体内的循环时间、增强给药系统的靶向性、提高药物生物利用度等优点, 因此日益受到关注。本文拟对聚合物胶束、聚合物与蛋白质类药物或小分子药物的缀合物的应用进展进行分类综述。

2.1 聚合物胶束

聚合物胶束的形成类似于低分子表面活性剂的胶束化过程。聚合物在低浓度条件下呈单链, 当增加到一定的浓度 [即临界胶束浓度 (critical micelle concentration, CMC)] 时, 其在水溶液中的物理化学

性质会发生剧烈变化, 形成一种松散的团聚体, 水性环境中疏水性片段的去除和氢键网络的建立降低了系统的自由能, 开始形成胶束。与脂质体不同的是, 聚合物胶束的粒径较小, 缺少脂质体的内部水腔, 不能包裹水溶性药物, 胶束只能在疏水核心包裹难溶性药物。药物分子可溶解在聚合物胶束中, 无需与聚合物进行共价结合, 不受药物分子结构上可反应基团的限制, 也不需要特定的酶降解以及酸催化降解的过程, 因而应用范围较广泛^[18-19]。

根据结构的不同, 聚合物胶束可分为嵌段共聚物胶束和接枝共聚物胶束。接枝共聚物胶束中使用主链为疏水性、侧链为亲水性的聚合物, 其结构中存在的少量疏水链会与水接触, 易引起聚集, 不适合作为药物载体, 因此药物制剂中应用较多的是嵌段共聚物胶束^[18]。嵌段共聚物胶束是两亲性嵌段共聚物在水溶液中自发形成的纳米级粒子, 亲水性和疏水性嵌段在水中溶解度的不同是导致胶束形成的原因。其中疏水性嵌段形成胶束核, 可包裹难溶性药物, 亲水性嵌段形成胶束壳, 将药物与外部介质隔离, 提高水溶性。另外, 亲水性外壳也可进一步修饰, 如连接叶酸、抗体、葡萄糖、甘露糖等配体, 进而实现聚合物胶束的主动靶向、pH 响应、温度响应等功能。

聚合物胶束作为药物载体可提高难溶性药物的水溶性, 避免药物过早被肾脏清除, 达到延长药物的体内循环时间、提高生物利用度的目的; 通过提高主动靶向性还可减少给药剂量、减轻不良反应^[20]。聚合物胶束的粒径为 10 ~ 100 nm, 整体大小主要取决于疏水性和亲水性嵌段的长度和比例及聚合物的相对分子质量^[21]; 常用的聚合物有聚 L-氨基酸类似物、聚酯类、PEG 类等; 制备方法简单、易进行表面修饰; 包封药物的常用方法有直接溶解法、溶剂蒸发法、共溶剂蒸发法和透析法等。

KUMAR 等通过酰胺化反应将两亲性油酸 (OA) 接枝到羧甲基壳聚糖 (CMCS) 上, 合成得到的新聚合物 OA-CMCS 在水中易形成胶束状结构, 之后通过溶剂蒸发法制备了载有多西他赛 (DTX) 的 OA-CMCS 胶束。体外 Caco-2 细胞模型研究表

明,与游离 DTX 混悬液相比,载有 DTX 的 OA-CMCS 胶束的表观渗透系数提高了 6.57 倍。SD 大鼠口服给药的药动学研究表明,与游离 DTX 混悬液相比,载有 DTX 的 OA-CMCS 胶束的 $c_{\max}$ 增加了 1.97 倍, AUC 增加了 2.62 倍。这些研究结果说明,载有 DTX 的 OA-CMCS 胶束比游离 DTX 混悬液具有更好的肠道吸收性能,能增强 DTX 的口服生物利用度^[22]。

目前中国暂无上市的聚合物胶束药物,但国外已有上市产品,如 Genexol[®] 是由韩国三养社 (Samyang) 集团研制的 PTX 聚合物胶束,于 2007 年在韩国上市,用于治疗乳腺癌和非小细胞肺癌。Genexol[®] 以甲氧基聚乙二醇-聚乳酸 (mPEG-PLA) 为载体,具有良好的生物相容性和高载药量。另外还有一些聚合物胶束产品处在临床试验阶段 (表 2)。

2.2 聚合物-蛋白质类药物缀合物

蛋白质类药物活性高、特异性强,目前已被广泛应用于恶性肿瘤、免疫类、代谢类等疾病的治疗,但缺点是在体内易被蛋白酶水解而失活,且生物半衰期短、需要频繁给药,生物利用度低,在贮存运输过程中活性也易降低^[23]。若将聚合物结合在蛋白质药物周围,可起到保护蛋白质的作用,同时增大了蛋白质药物的相对分子质量和体积,因此可延长蛋白质的体内停留时间,也可避免蛋白质聚集、提高稳定性、降低免疫原性。虽然由于聚合物链的空间位阻效应,蛋白质的活性可能会有所减弱,但聚合物的加入延长了蛋白质类药物的生物半衰期,可弥补释放不足的劣势,总体上仍改善了蛋白质类药物的药动学参数^[24]。

1979 年, MAEDA 等将苯乙烯-马来酸酐共聚

物 (styrene-co-maleic anhydride, SMA) 结合到新制癌菌素 (neocarzinostatin, NCS) 上,得到了缀合物 SMANCS^[25]。NCS 是一种具有抗肿瘤活性的抗菌药,由载体蛋白和可切断 DNA 的非蛋白生色团组成,相对分子质量为 12 000,具有较高的抗肿瘤活性,但在体内易被蛋白酶降解失活。与 NCS 相比, SMANCS 具有更好的稳定性,疏水性也有所增强,可溶于油性造影剂碘化油 (碘化油可选择性地聚集在肿瘤内) 中。通过肝动脉插管对肝癌患者进行局部给药,可将 SMANCS 精确定位到肿瘤部位;通过动脉灌注溶于碘化油的 SMANCS,药物在体内可停留 3 个月以上,并在肿瘤部位缓慢释放,因此患者每年只需注射 3~4 次。1993 年, SMANCS 和碘化油在日本被批准用于治疗肝癌。

PEG 无毒、无免疫原性,且具有良好的水溶性和生物相容性,将其与蛋白质结合可产生“隐形效应”^[26],即可减少蛋白质表面抗原表位的暴露、抑制蛋白质与血液中调理素的相互作用、减少网状内皮系统对蛋白质的捕获、延长蛋白质的体内停留时间。另外, PEG 也可提高药物的水溶性和生物利用度,目前已被广泛应用于修饰蛋白质类药物^[27]。Adagen[®] 是 Enzon 公司研发的一种 PEG 化腺苷脱氨酶,于 1990 年获得美国 FDA 批准上市,用于治疗腺苷脱氨酶遗传缺陷引起的重度联合免疫缺陷病 (ADA-SCID),是全球首个上市的聚合物-蛋白质缀合物^[28]。随着 Adagen[®] 的获批,大量的聚合物-蛋白质类药物缀合物相继进入市场,见表 3。

2.3 聚合物-小分子药物缀合物

JATZKEWITZ 于 1955 年设想将致幻剂麦司卡林与 N-乙烯基吡咯烷酮 (N-vinylpyrrolidone) 和丙

表 2 进入临床试验阶段的聚合物胶束药物

Tab.2 Polymeric Micelles for Drug Delivery in Clinical Trails

产品名称	药物	聚合物载体	适应证	阶段	公司
NK012	喜树碱衍生物 SN-38	PEG-b- 聚谷氨酸胶束	乳腺癌和肺癌	II 期	Nippon Kayaku
NC-6004	顺铂	PEG-b- 聚谷氨酸胶束	胰腺癌	III 期	NanoCarrier
NC-6300	表柔比星	PEG-b- 聚门冬氨酸胶束	晚期实体瘤和软组织肉瘤	I / II 期	NanoCarrier
NC-4016	奥沙利铂	PEG-b- 聚谷氨酸胶束	晚期实体瘤和淋巴瘤	I 期	NanoCarrier
RadProtect	氨磷汀	PEG-b- 聚谷氨酸聚合物复合胶束	急性放射综合征	I 期	Original 生物医药
注射用 DTX 聚合物胶束	DTX	甲氧基聚乙二醇-聚乳酸嵌段共聚物 (mPEG-PDLLA)	晚期实体瘤	I 期	广州众生药业

烯酸 (acrylic acid) 的共聚物结合, 以此来控制药物的释放。该试验采用不同形式的药物对小鼠进行腹腔或皮下注射, 结果显示与盐酸麦司卡林、甘氨酸-亮氨酸-麦司卡林盐酸盐、甘氨酸-亮氨酸-麦司卡林盐酸盐与共聚物的混合物、通过羧基直接将共聚物与药物连接的缀合物相比, 通过二肽键将共聚物与甘氨酸-亮氨酸-麦司卡林盐酸盐连接的缀合物延长了药物的排泄时间。这一工作证明了大分子载体可延长小分子药物的体内停留时间。对于一些难溶性小分子药物, 与聚合物结合后可提高溶解度, 改善药动学、药效学和药理特性^[29]。如 PTX 是一种天然的紫杉烷类化合物, 具有独特的作用机制: 可与细胞内的微管蛋白结合, 导致有丝分裂纺锤体功能紊乱, 进而导致细胞死亡^[30]。PTX 目前已被用于治疗转移性乳腺癌、非小细胞肺癌、卵巢癌、头颈癌等, 但游离 PTX 几乎不溶于水、缺少对肿瘤细胞的靶向性、治疗窗窄、生物利用度低。PTX 结构上的 2'-OH 或 7'-OH 可与聚合物结合, 由于空间位阻的作用, 2'-OH 与聚合物的结合更易发生^[31]。为提高 PTX 的疗效、减轻不良反应, 目前已有不少关于 PTX 与聚合物结合的研究, 采用的聚合物有透明质酸 (HA)、PEG、壳聚糖、PGA、聚乳酸-羟基乙酸共聚物 (PLGA) 等, 其中 PGA 与 PTX 的缀合物 Xyotax[®] (CT-2103) 已进入 III 期临床试验阶段^[32]。

国内外目前已有基于聚合物-小分子药物缀合物的产品上市。2014 年 9 月, 美国 FDA 批准 μ -阿

片受体拮抗药 naloxegol (商品名为 Movantik) 上市, 用于治疗阿片类药物引起的便秘^[33]。Movantik 是由 AstraZeneca 公司和 Nektar 公司联合开发的纳洛酮 (naloxone) 与 PEG 的缀合物, 与原型药相比, Movantik 对中枢神经系统的通透性和穿透力较低, 在治疗便秘的同时降低了纳洛酮对阿片类药物镇痛效力的干扰^[34]。2019 年 5 月, 国家药品监督管理局批准江苏豪森药业集团的聚乙二醇洛塞那肽注射液 (商品名为孚来美) 上市, 用于治疗成人 2 型糖尿病。它是长效胰高血糖素样肽-1 (GLP-1) 受体激动药, 只需每周注射 1 次, 相较于其他需要每日给药的剂型, 给药次数大大减少, 提高了患者的顺应性^[35]。

3 总结与展望

根据目前已有的研究, 将聚合物应用到药物传递系统具有诸多优点, 如延长药物的体内停留时间、提高稳定性、降低免疫原性等。聚合物与药物的缀合物具有良好的发展前景, 目前已有部分产品获批上市。但是聚合物载体仍存在一些缺点, 如药物在目标部位的浓度低、缺少明确的靶向性、体内安全性较差等。随着新型聚合物的不断发展, 以及对聚合物-药物缀合物研究的不断深入, 将药物与一些具有刺激响应性 (如 pH 值、温度、酶和光响应性) 的聚合物结合, 可使给药系统根据环境的不同而以不同的速率或在不同的位置释放药物, 由此提高药物的主动靶向性、减轻不良反应、改善药动学参数, 进而有利于一些疾病的治疗。

表 3 已上市的聚合物-蛋白质缀合物
Tab.3 Marketed Polymer-protein Conjugates

商品名	公司	活性成分	适应证	首次上市的国家或地区	上市时间
Adagen	Enzon	PEG 化腺苷脱氨酶	ADA-SCID	美国	1990
Zinostatin Stimalmer	Kumamoto University	SMANCS	肝癌	日本	1993
Oncaspar	Enzon	PEG 化 L- 门冬酰胺酶	急性淋巴细胞白血病	美国	1994
PEG-Intron	Schering	PEG 化干扰素 α -2b	慢性丙型肝炎	美国	2001
Pegasys	Roche	PEG 化干扰素 α -2a	丙型肝炎	瑞士	2002
Neulasta	Amgen	PEG 化重组甲硫酰人粒细胞集落刺激因子	肿瘤患者化疗期间感染	美国	2002
Somavert	Pfizer	培维索孟 (pegvisomant)	肢端肥大症	德国	2003
Mircera	Roche	mPEG 化 β - 红细胞生成素	慢性肾病引起的贫血	欧盟	2007
Cimzia	UCB	PEG 化抗肿瘤坏死因子 α (TNF- α)	活动性类风湿性关节炎	美国	2008
Krystexxa	Savient	PEG 化重组尿酸酶	痛风	美国	2010
Plegridy	Biogen	PEG 化干扰素 β -1a	复发型多发性硬化	丹麦、德国	2014

参考文献:

- [1] ARGARATE N, OLALDE B, ATORRASAGASTI G, *et al.* Biodegradable bi-layered coating on polymeric orthopaedic implants for controlled release of drugs [J]. *Mater Lett*, 2014, **132**: 193-195.
- [2] HONG S J, AHN M H, SANGSHETTI J, *et al.* Sugar alcohol-based polymeric gene carriers: synthesis, properties and gene therapy applications [J]. *Acta Biomater*, 2019, **97**: 105-115.
- [3] JAZAYERI H E, LEE S M, KUHN L, *et al.* Polymeric scaffolds for dental pulp tissue engineering: a review [J]. *Dent Mater*, 2020, **36**(2): e47-e58.
- [4] GEORGE A, SHAH P A, SHRIVASTAV P S. Natural biodegradable polymers based nano-formulations for drug delivery: a review [J]. *Int J Pharm*, 2019, **561**: 244-264.
- [5] LIU X, HOLZWARTH J M, MA P X. Functionalized synthetic biodegradable polymer scaffolds for tissue engineering [J]. *Macromol Biosci*, 2012, **12**(7): 911-919.
- [6] HATTON P. Biodegradable medical materials, S. W. Shalaby (ed.), in: *Biomedical polymers: designed-to-degrade systems*, Hanser (1994), p. 263, ISBN: 1 56990 159 7 [J]. *Trends Biotechnol*, 1995, **13**(6): 236.
- [7] RINGS DORF H. Structure and properties of pharmacologically active polymers [J]. *J Polym Sci Polym Symp*, 1975, **51**(1): 135-153.
- [8] DUNCAN R. The dawning era of polymer therapeutics [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2003, **2**(5): 347-360.
- [9] RANI S, GUPTA U. HPMa-based polymeric conjugates in anticancer therapeutics [J]. *Drug Discov Today*, 2020, **25**(6): 997-1012.
- [10] KANNAN R M, NANCE E, KANNAN S, *et al.* Emerging concepts in dendrimer-based nanomedicine: from design principles to clinical applications [J]. *J Intern Med*, 2014, **276**(6): 579-617.
- [11] DIAS A P, DA SILVA SANTOS S, DA SILVA J V, *et al.* Dendrimers in the context of nanomedicine [J]. *Int J Pharm*, 2020, **573**: 118814.
- [12] ABEDI-GABALLU F, DEGHAN G, GHAFARI M, *et al.* PAMAM dendrimers as efficient drug and gene delivery nanosystems for cancer therapy [J]. *Appl Mater Today*, 2018, **12**: 177-190.
- [13] ROMPICHARLA S V K, KUMARI P, BHATT H, *et al.* Biotin functionalized PEGylated poly(amidoamine) dendrimer conjugate for active targeting of paclitaxel in cancer [J]. *Int J Pharm*, 2019, **557**: 329-341.
- [14] MCCARTHY T D, KARELLAS P, HENDERSON S A, *et al.* Dendrimers as drugs: discovery and preclinical and clinical development of dendrimer-based microbicides for HIV and STI prevention [J]. *Mol Pharm*, 2005, **2**(4): 312-318.
- [15] KAVAND A, ANTON N, VANDAMME T, *et al.* Synthesis and functionalization of hyperbranched polymers for targeted drug delivery [J]. *J Control Release*, 2020, **321**: 285-311.
- [16] WURM F, FREY H. Hyperbranched polymers [M]// MATYJASZEWSKI K, MÖLLER H. *Polymer science: a comprehensive reference*. Amsterdam: Elsevier Science, 2012: 177-198.
- [17] MU S, LI G, LIANG Y, *et al.* Hyperbranched polyglycerol-modified graphene oxide as an efficient drug carrier with good biocompatibility [J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2017, **78**: 639-646.
- [18] JONES M, LEROUX J. Polymeric micelles - a new generation of colloidal drug carriers [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 1999, **48**(2): 101-111.
- [19] CAGEL M, TESAN F C, BERNABEU E, *et al.* Polymeric mixed micelles as nanomedicines: achievements and perspectives [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2017, **113**: 211-228.
- [20] KWON G S, KATAOKA K. Block copolymer micelles as long-circulating drug vehicles [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2012, **64**: 237-245.
- [21] SOUERY W N, ARUN KUMAR S, PRASCA-CHAMORRO D, *et al.* Controlling and quantifying the stability of amino acid-based cargo within polymeric delivery systems [J]. *J Control Release*, 2019, **300**: 102-113.
- [22] KUMAR R, SIRVI A, KAUR S, *et al.* Polymeric micelles based on amphiphilic oleic acid modified carboxymethyl chitosan for oral drug delivery of bcs class iv compound: Intestinal permeability and pharmacokinetic evaluation [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2020, **153**: 105466.
- [23] BAJRACHARYA R, SONG J G, BACK S Y, *et al.* Recent advancements in non-invasive formulations for protein drug delivery [J]. *Comput Struct Biotechnol J*, 2019, **17**: 1290-1308.
- [24] GRIGOLETTO A, MASO K, MERO A, *et al.* Drug and protein delivery by polymer conjugation [J]. *J Drug Deliv Sci Tec*, 2016, **32**(Pt B): 132-141.
- [25] MAEDA H, ISLAM W. Overcoming barriers for tumor-targeted drug delivery: the power of macromolecular anticancer drugs with the EPR effect and the modulation of vascular physiology [M]// PASUT G, ZALIPSKY S. *Polymer-protein conjugates*. Amsterdam: Elsevier, 2019: 41-58.
- [26] ENGLERT C, BRENDEN J C, MAJDANSKI T C, *et al.*

- Pharmapolymer in the 21st century: synthetic polymers in drug delivery applications [J]. *Prog Polym Sci*, 2018, **87**: 107-164.
- [27] CIEŚLAK A, WAUTHOZ N, NIETO ORELLANA A, *et al.* Stealth nanocarriers based sterosomes using PEG post-insertion process [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2017, **115**: 31-38.
- [28] LEVY Y, HERSHFELD M S, FERNANDEZ-MEJIA C, *et al.* Adenosine deaminase deficiency with late onset of recurrent infections: response to treatment with polyethylene glycol-modified adenosine deaminase [J]. *J Pediatr*, 1988, **113**(2): 312-317.
- [29] EKLADIOUS I, COLSON Y L, GRINSTAFF M W. Polymer-drug conjugate therapeutics: advances, insights and prospects [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2019, **18**(4): 273-294.
- [30] BERNABEU E, CAGEL M, LAGOMARSINO E, *et al.* Paclitaxel: what has been done and the challenges remain ahead [J]. *Int J Pharm*, 2017, **526**(1/2): 474-495.
- [31] WANG F H, PORTER M, KONSTANTOPOULOS A, *et al.* Preclinical development of drug delivery systems for paclitaxel-based cancer chemotherapy [J]. *J Control Release*, 2017, **267**: 100-118.
- [32] LIU Y X, KHAN A R, DU X Y, *et al.* Progress in the polymer-paclitaxel conjugate [J]. *J Drug Deliv Sci Tec*, 2019, **54**: 101237.
- [33] HAIDARI M, MANSANI S, PONDS D, *et al.* Consumption of Movantik™ (Naloxegol) results in detection of naloxone in the patient's urine evaluated by confirmatory urine drug testing [J]. *Clin Biochem*, 2019, **67**: 48-53.
- [34] FLOETTMANN E, BUI K, SOSTEK M, *et al.* Pharmacologic profile of naloxegol, a peripherally acting μ -opioid receptor antagonist, for the treatment of opioid-induced constipation [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2017, **361**(2): 280-291.
- [35] 姚璐, 武云涛, 田国祥, 等. 聚乙二醇洛塞那肽注射液联合二甲双胍对 2 型糖尿病患者的疗效[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2017, **9**(5): 577-579.

《中国医药工业杂志》向审稿专家致谢

在广大作者、读者,特别是各位审稿专家的大力支持下,本刊 2020 年的出版工作顺利完成,并取得了较好成绩。承蒙下列专家、学者认真负责地审阅稿件,在此公布 2020 年本刊审稿人名单,并向审稿专家致以诚挚的敬意和衷心的感谢!

本统计结果为审稿完成时间 2019 年 12 月 1 日—2020 年 11 月 30 日;本排名按审稿数量多少为序,审稿数量相同者则按姓名拼音排序。

周伟澄	乐健	卢懿	马建芳	陈桂良	戚建平	张启明	张馨欣	陶建生
殷明	李悦	吕扬	吴彤	张庆文	陈少欣	干荣富	甘勇	葛庆华
刘东飞	秦峰	孔德云	马璟	张吉泉	张庆伟	梁超峰	王宏博	王健
奚泉	张志文	钟为慧	朱雪焱	常艳	陈寅波	冯军	刘相奎	沈琦
肖晓东	陈芳	冯艳春	郭琳琳	胡海峰	苗庆芳	裘鹏程	王全瑞	王彦
魏刚	吴泰志	郑高伟	竺伟	何军	李建其	陆伟跃	路慧丽	王成
王浩(上海惠永药物研究有限公司)				王玉成	魏晶	谢跃庆	杨永健	张福利
张丽	张毅兰	周建平	蔡正艳	陈代杰	陈钢	陈桂良	陈永波	丁锦希
段更利	季申	林快乐	林梅	刘德龙	刘浩	刘敏	陆仕华	马建芳
马君义	马仕洪	钱峰	邵蓉	石浩强	唐民皓	涂家生	汪泓	王似锦
王浩(锦州医科大学)			王永祥	吴霖萍	徐晓军	徐智儒	阎超	杨超
杨美成	袁春平	袁运生	张景辰	张鹏	赵建宏	钟大放	钟静芬	