

多糖基高分子

药物轭合物^的

设计、合成、表征和评价

Duotangji
Gaofenzi

● 曾戎 编著

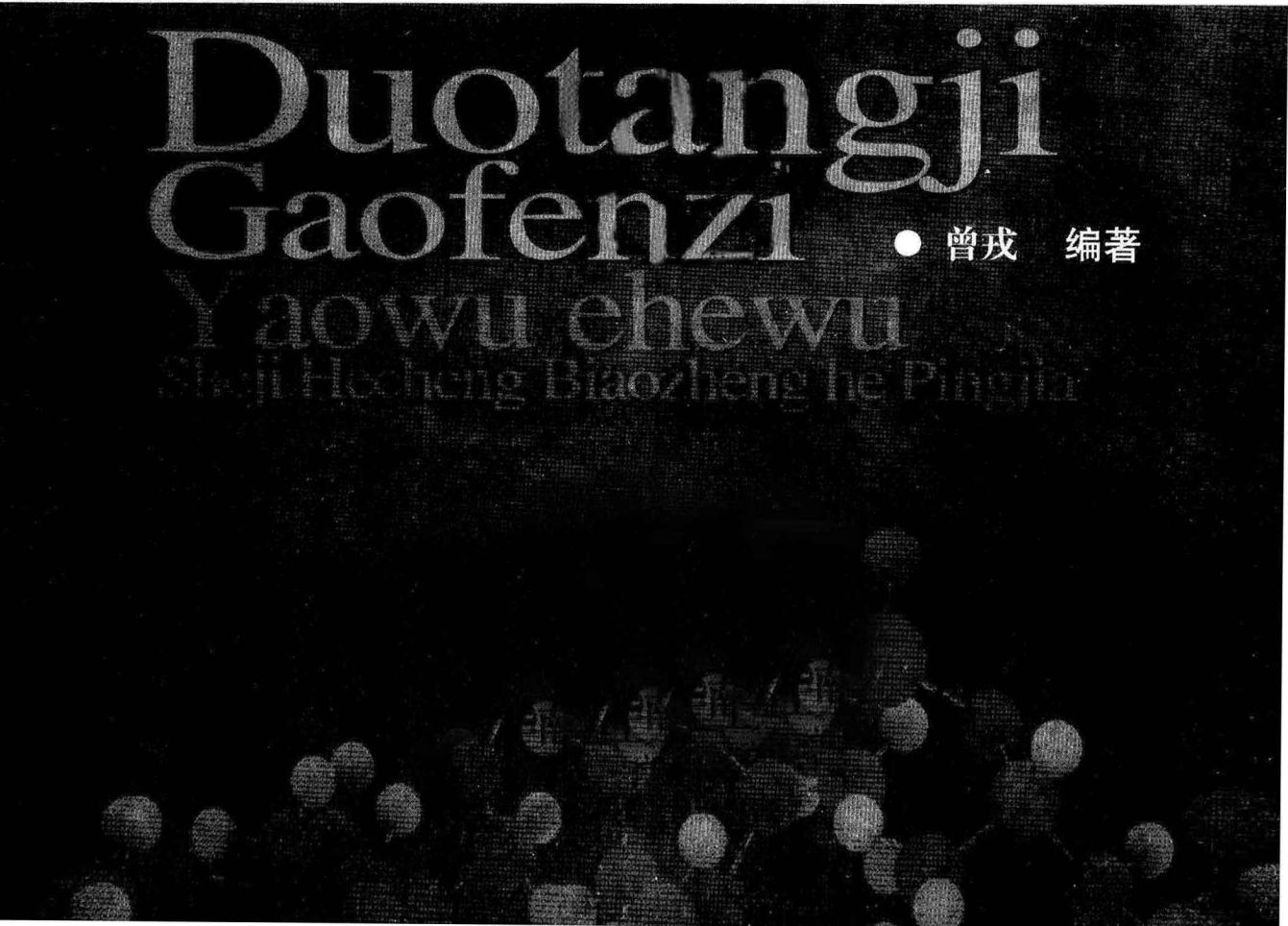
华南理工大学出版社

多糖基高分子- 药物轭合物^① 设计、合成、表征和评价

Duotangji
Gaofenzi

● 曾戎 编著

Yaowu chewu
Sheji Hecheng Biaozheng he Pingjia



内 容 简 介

本书围绕多糖基高分子-药物轭合物这一前体药物和药剂学研究领域的前沿,重点介绍了多糖基高分子-药物轭合物的基本概念和特性,设计、合成和结构表征技术,体外性能测定和动物模型的评价,以及相关学科的理论基础;涵盖了多糖基高分子-药物轭合物的理论研究和开发应用的主要领域和前沿,从多方面展示了该领域国内外的最新研究成果。本书可作为高等院校生物材料和药剂学专业的研究生教材,也可供高年级本科生及相关专业科研技术人员参考使用。

图书在版编目(CIP)数据

多糖基高分子-药物轭合物的设计、合成、表征和评价/曾戎编著. —广州:华南理工大学出版社, 2011. 5

ISBN 978 - 7 - 5623 - 3441 - 5

I. ①多… II. ①曾… III. ①多糖-药理学-研究 IV. ①R977.6

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2011)第 087914 号

总发行:华南理工大学出版社(广州五山华南理工大学 17 号楼,邮编 510640)

营销部电话:020-87113487 87110964 87111048(传真)

E-mail: scutc13@scut.edu.cn http://www.scutpress.com.cn

责任编辑:吴兆强

印刷者:广州市穗彩印厂

开本:787mm×1092mm 1/16 印张:9.25 字数:237 千

版次:2011 年 5 月第 1 版 2011 年 5 月第 1 次印刷

印数:1~2000 册

定价:20.00 元

版权所有 盗版必究

前 言

提高药物的利用率和药效以及降低药物的毒副作用，一直是医药领域一项重要的研究课题，直接关系到人民群众的身体健康和生活质量，其内容涵盖了前体药物的设计和合成，以及各种以药用高分子材料为载体的高分子药物输送系统的构建和制备。自 20 世纪 70 年代高分子-药物轭合物的概念提出以来，由于其具有可延长药物作用时间，控制药物释放、靶向目标组织和器官等优点，能有效减少药物的毒副作用，增强药物的疗效，受到众多研究人员的关注。近年来，以多糖为载体的高分子-药物轭合物的研究尤为活跃，在临床上，尤其是抗肿瘤、抗病毒及结肠定位治疗等方面显示出极大的优越性，已成为生物材料和药剂学研究领域的一个重要前沿。

本书取材于近年来国内外多糖基高分子-药物轭合物的相关研究资料，结合本课题组的科研成果编著而成，介绍了多糖基高分子-药物轭合物的设计、合成、表征和评价技术。全书分为五章。第一章简述了高分子-药物轭合物的概念、特性和发展现状，多糖的结构、特性和生物学应用，以及多糖基高分子-药物轭合物的研究现状和应用前景。第二章从多糖基高分子-药物轭合物的构成出发，系统论述了多糖基高分子-药物轭合物的设计原则。第三章从合成角度论述了多糖基高分子-药物轭合物的各种制备技术。第四章较全面地介绍了多糖及其药物轭合物的多种结构分析手段。第五章则简单介绍了与多糖基高分子-药物轭合物释药行为和靶向行为密切相关的体内外临床前评价技术及分析方法。

本书在内容上兼顾基础与前沿、理论和实践，结合实例系统论述了多糖基高分子-药物轭合物的设计思想、实际应用和研究进展，是生物学、高分子化学、医学及药剂学等多学科的交叉融汇，可作为高等院校生物材料和药剂学专业的研究生教材，或为高年级本科生及相关专业科研技术人员参考使用，同时可为我国高分子-药物轭合物的研究、开发和应用提供有益的帮助。

本书得到国家自然科学基金项目(20504018, 20604010, 31040027)、广

东省产学研示范基地项目(2009B0902000004), 广东省科技人员服务企业行动项目(2009GJE000008), 中央高校基本科研业务费专项基金和暨南大学科研培育与创新基金项目(2160950)的资助; 叶菁芸、麦伟忠、王泽虎等帮助收集和整理资料; 在成稿过程中, 华南理工大学出版社吴兆强副编审提出了很多宝贵的意见。在此, 谨向他们致以诚挚的谢意。

由于多糖基高分子-药物轭合物的研究发展十分迅速, 且内容涉及多个学科领域, 限于作者水平, 在资料的归纳总结上还不能完全反映出该领域的所有成果, 在编写过程中也难免存在疏漏、不妥及不当之处, 衷心地希望读者给予批评指正。

编著者

2011年2月于暨南园

目 录

第一章 绪论	(1)
1.1 高分子-药物轭合物	(1)
1.1.1 高分子-药物轭合物的概念	(1)
1.1.2 高分子-药物轭合物的特性	(3)
1.1.3 高分子-药物轭合物的发展现状	(7)
1.2 多糖及多糖基医用材料	(9)
1.2.1 多糖的概念、分类与结构	(9)
1.2.2 多糖的改性	(11)
1.2.3 多糖及其衍生物的生物医学应用	(13)
1.3 多糖基高分子-药物轭合物的研究现状和应用前景	(15)
1.3.1 多糖基抗肿瘤高分子轭合物	(16)
1.3.2 多糖基抗病毒高分子轭合物	(17)
1.3.3 多糖基结肠靶向高分子轭合物	(18)
1.3.4 问题与展望	(19)
参考文献	(20)
第二章 多糖基高分子-药物轭合物的设计	(24)
2.1 药物	(24)
2.2 常用的多糖载体	(27)
2.2.1 右旋糖酐	(28)
2.2.2 壳聚糖及其衍生物	(29)
2.2.3 透明质酸	(32)
2.2.4 肝素	(33)
2.2.5 果胶	(35)
2.2.6 其他	(36)
2.3 靶向单元	(37)
2.3.1 肿瘤靶向单元	(37)
2.3.2 脏器靶向单元	(43)
2.3.3 自靶向	(45)
2.4 偶联键及间隔臂	(45)
2.4.1 靶向单元偶联	(46)
2.4.2 药物偶联	(48)

参考文献	(55)
第三章 多糖基高分子-药物复合物的偶联技术	(60)
3.1 偶联策略	(60)
3.2 基团的活化	(63)
3.2.1 羟基的活化	(64)
3.2.2 羧基的活化	(69)
3.3 多肽或蛋白的偶联	(75)
3.4 通过间隔臂偶联	(82)
3.4.1 寡肽间隔臂的偶联	(83)
3.4.2 聚乙二醇间隔臂的偶联	(85)
参考文献	(90)
第四章 多糖及其药物复合物的结构分析	(93)
4.1 多糖及其药物复合物的化学分析法	(93)
4.1.1 多糖结构分析	(93)
4.1.2 多糖-药物复合物的化学分析	(95)
4.2 多糖及其药物复合物的光谱分析	(96)
4.2.1 紫外吸收光谱	(96)
4.2.2 红外光谱	(97)
4.2.3 荧光光谱	(104)
4.2.4 拉曼光谱	(105)
4.3 多糖及其药物复合物的核磁共振分析	(106)
4.3.1 多糖及其药物复合物的 ¹ H 核磁共振波谱	(106)
4.3.2 多糖及其药物复合物的 ¹³ C 核磁共振波谱	(109)
4.3.3 多糖及其药物复合物的二维核磁共振谱图	(112)
4.4 多糖及其药物复合物的色谱和质谱分析	(115)
4.4.1 色谱分析	(115)
4.4.2 质谱分析	(117)
参考文献	(118)
第五章 多糖基高分子-药物复合物的性能评价技术	(121)
5.1 体外评价技术	(121)
5.1.1 体外药物释放行为评价	(121)
5.1.2 口服药物的体外模拟评价	(123)
5.1.3 口服结肠定位多糖-药物复合物的体外模拟评价	(125)
5.1.4 细胞试验评价	(128)
5.2 动物体内评价技术	(131)
5.2.1 抗肿瘤药物的动物模型建立和疗效评价	(131)

5.2.2 药动学评价	(132)
5.2.3 活体示踪技术	(133)
参考文献	(135)

第一章 绪 论

1.1 高分子-药物轭合物

1.1.1 高分子-药物轭合物的概念

提高药物的利用率和疗效以及降低药物的毒副作用一直是医药领域重要的研究课题，其内容涵盖了前体药物的设计和合成及各种以药用高分子材料为载体的高分子药物输送系统（polymeric drug delivery systems, PDDS）的构建和制备。其中，高分子药物输送系统是一种运用生物相容性良好的药用高分子材料作为载体，通过包裹、复合、吸附或键合的方式结合药物的新型药物输送系统，可提高药物的生物利用度、稳定性、安全性，更好地发挥药物的治疗效果。常见的形式包括高分子-药物轭合物（polymer-drug conjugates）、高分子-蛋白轭合物（polymer-protein conjugates）、包裹或吸附药物的高分子纳米微粒及高分子/基因输送系统等。也有文献将其称为高分子疗法（polymer therapeutics）^[1,2]。

作为高分子药物输送系统的一种重要形式，同时也是一类特殊的前体药物，高分子-药物轭合物是由药物或生物活性成分，包括小分子药物、蛋白质和多肽等生物技术大分子药物，通过共价键与高分子载体直接或间接间隔臂（spacer）连接形成的特殊药物制剂^[3,4]，也称为高分子前药（polymeric prodrugs）^[5]或大分子前药（macromolecular prodrugs）^[6]，或高分子偶联药物^[7]。

早在1975年，Ringsdorf^[8]首次提出了一个较合理的高分子-药物轭合物的一般模型（图1-1^[2]），利用高分子作为载体与活性药物连接构建载体前药（carrier-prodrug），改善药物的药理学特性。

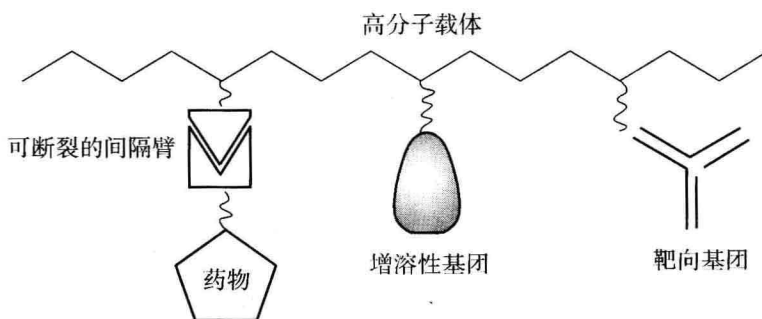


图1-1 高分子-药物轭合物的一般模型

该模型可由五个部分构成：高分子载体（polymer backbone）、一个或多个活性药物（drug）、可断裂的间隔臂（cleavable spacer）、靶向基团（targeting moiety）和增溶性基团

(solubilizing group)。即便在今天也具有很强的适用性和指导意义。

由于高分子载体的相对分子质量和空间体积较大,其性质往往主导整个高分子-药物载体的理化性质及其在体内的 ADME 过程,即其在机体内的吸收 (adsorption)、分布 (distribution)、代谢 (metabolism) 和排泄 (excretion) 过程。通常对载体高分子的选择有如下要求^[5]:

- (1) 具有合适的可用于与药物共价键合的官能团;
- (2) 生物相容性好: 无毒, 无免疫原性;
- (3) 可生物降解或其相对分子质量低于肾脏排泄的限制, 不在体内积蓄;
- (4) 易于加工, 应用方便。

目前研究和应用较多的载体高分子材料有: 聚乙二醇 (PEG)、聚 N-(2-羟丙基) 甲基丙烯酰胺 (PHPMA)、聚乙二醇-聚天门冬氨酸嵌段共聚物 (PEG-*b*-PAsp)、右旋糖酐 (dextran) 及其衍生物、壳聚糖 (chitosan) 及其衍生物、聚赖氨酸 (PL)、聚谷氨酸 (PG)、树枝状大分子 (dendrimers) 和合成多肽等。国内外也有一些文献综述了它们在高分子-药物载体中的应用^[9-12]。

连接的药物必须性质稳定且药理活性高, 具有可用于与高分子共价偶联的官能团。通常具有如下性质的药物可考虑与高分子偶联形成高分子-药物载体, 以提高其治疗效果。①水不溶或难溶; ②生理条件下不稳定; ③毒副作用较大; ④入胞困难。目前已用于构建高分子-药物载体的药物有抗癌、抗病毒药物及生物技术大分子药物等, 如多柔比星 (doxorubicin, DOX)、布洛芬 (ibuprofen)、氟尿嘧啶 (fluorouracil)、紫杉醇 (paclitaxel, TXL)、喜树碱 (camptothecin, CPT)、茶碱 (theophylline)、甲氨蝶呤 (methotrexate, MTX)、丝裂霉素 (mitomycin)、顺铂 (cisplatin)、阿昔洛韦 (acyclovir)、齐多夫定 (zidovudine, AZT) 和干扰素 (interferon) 等。

药物可以直接以共价键或者通过一个可断裂的间隔臂连接到高分子载体上, 其构建模式有多种, 如图 1-2^[2] 所示。药物和高分子两者间形成相对稳定但暂时的结合, 在体液或酶的作用下可通过水解或酶促反应使活性药物释放; 还可以使高分子-药物载体在到达目标组织或细胞前保持稳定, 而在目标部位的特异性生理环境下发生药物释放。通过偶

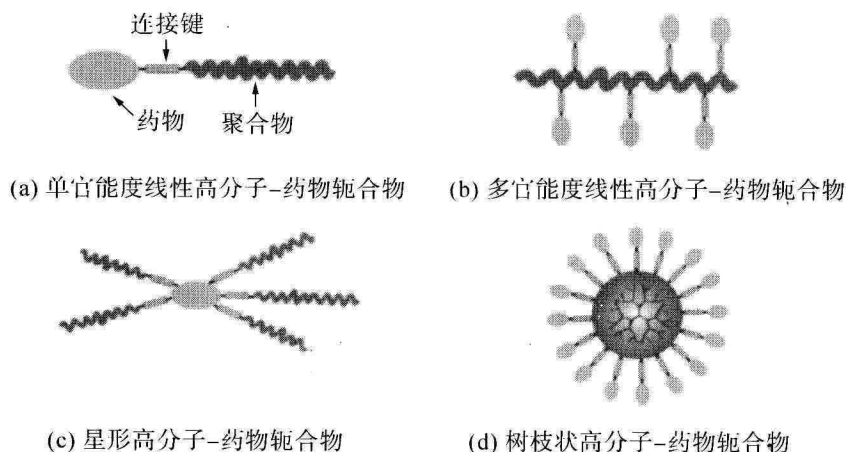


图 1-2 不同的高分子-药物载体模式

联键和间隔臂的选择, 可以实现对药物的释放部位和速率的控制。常用的偶联键有酯键 (ester)、酰胺键 (amide) 和二硫键 (disulphide) 等, 间隔臂有短肽、PEG、琥珀酸酐等^[13,14]。

另外, 靶向基团在分子-药物复合物中的引入可以增强分子前药对特定组织和细胞的选择性, 使药物到达机体中特定的组织和细胞发挥作用, 降低药物对正常组织和细胞的影响。如半乳糖基团靶向肝、叶酸或抗体靶向肿瘤等^[15,16]。而增溶性基团的引入也可以调节分子-药物复合物的理化性质, 改变其亲水-亲脂平衡, 从而影响药物在体内的分布。

研究表明: 药物与分子形成复合物后, 与原药相比, 分子-药物复合物的理化性质和药理学性能等都发生了很大的变化。分子载体骨架的化学结构和相对分子质量大小、官能团的性质、药物的偶联方式 (偶联键或间隔臂) 和偶联度, 以及靶向基团的引入等都影响着整个分子-药物复合物的理化性质和生物学功能。通过分子-药物复合物结构的精密设计和构建, 可以克服许多原药的缺陷, 实现药物血浆半衰期的延长, 增强其通过血脑屏障等各种生物屏障的能力以及在体内的部位专一性分布。

大量的临床前研究和临床试验的数据表明: 与相应的原药对比, 分子-药物复合物具有如下优点:

- (1) 改善水难溶性或不溶性药物的溶解性;
- (2) 增强药物的稳定性, 避免药物失活;
- (3) 改善药物的吸收和分布, 提高生物利用度 (bioavailability);
- (4) 提供药物的靶向性;
- (5) 实现药物的减慢和延时释放或控制释放;
- (6) 减小药物的毒性;
- (7) 增强患者的用药可接受性。

1.1.2 分子-药物复合物的特性

如前所述, 分子-药物复合物作为一种前药, 其理化性质和药理学性质与相应的母药相比已有显著的改变, 如溶解性、稳定性和生物利用度等; 而且, 分子-药物复合物的体内转运与转化过程也表现出一些与通常的小分子前药不同的特性, 如延长药物作用时间、控制药物释放、被动和主动靶向目标组织和器官等, 从而有效地减少了药物的毒副作用, 增强了药物的疗效。

1.1.2.1 延长药物作用时间

药效的产生和持续与药物的体内过程密不可分, 通常药物的体内过程决定了药物的血液浓度和目标部位浓度的变化, 进而影响着药物效应产生的快慢、持续时间的长短以及效应的强弱。其中, 药物的代谢和排泄过程 (合称为消除 (elimination)) 与药物作用的持续时间, 乃至药效和毒副作用等密切相关。如果药物的代谢速度快, 在体内很快被清除, 则其疗效就不能持久或来不及发挥其应有的药效; 如果药物的排泄速度太大, 则其血液中药量减少速度快, 也会降低药效。对于生物半衰期较小、消除较快的药物, 由于其作用时间较短, 为了维持足够的药物浓度, 必须频繁多次给药, 但其血药浓度-时间曲线的峰和谷很陡, 也导致疗效不佳。当然, 若药物消除速率过慢, 则其导致毒副作用的风险将

提高。

一般的小分子药物具有膜通透性，大多数以被动扩散的方式通过毛细血管壁，其通透性与药物的理化性质如相对分子质量、化学结构和油/水分配系数等相关。水溶性物质随相对分子质量的增大而跨膜转运困难，大分子药物往往只能通过被动和主动胞饮作用进入细胞。同样，分子的大小是决定血液循环系统中水溶性物质的肾小球滤过速率的重要因素。药物排泄的主要途径是肾排泄，当高分子-药物轭合物的流体力学半径（hydrodynamic radius）接近肾小球滤过阈值（renal threshold）4.5 nm 时，其血浆消除速率减慢。不同高分子达到肾阈值的相对分子质量不同，HPMA 为 45 000，PEG 为 30 000，右旋糖酐为 40 000^[14]。因此，将药物与天然或合成高分子结合得到的高分子-药物轭合物可以防止药物迅速从肾脏排泄，且使药物只能通过胞饮作用进入细胞，从而显著延长药物的血浆循环时间。这也是设计和制备高分子-药物轭合物的最初考虑。

蛋白质、多肽等生物技术大分子药物与水溶性高分子形成的轭合物，在血液往往是以蛋白质为核，周围是亲水性高分子外壳的胶体形式存在，可以避免蛋白质与其他大分子血浆成分的相互作用，从而避免其失活，延长其血浆循环时间。

另外，对口服给药途径，胃肠道生理环境下高分子-药物轭合物经偶联键或间隔臂的水解或酶促裂解导致的药物持续释放，也可实现药物的缓释（sustained-release）。

1.1.2.2 入胞途径

低相对分子质量的药物分子在体内主要通过扩散作用被动转运进入细胞，而高分子-药物轭合物的入胞途径（见图 1-3^[2,17]）则不一样，一般只能通过细胞直接或受体介导的胞吞作用（endocytosis）被细胞摄取，且可避免 P 糖蛋白（P-glycoprotein, Pgp）等的外排作用。在胞吞过程中，高分子-药物轭合物以胞饮小泡（pinocytic vesicle）的形式进入细胞，迅速与胞内体（endosome）结合，其介质 pH 值在 5~6.5 之间，然后再与溶酶体（lysosome）融合，溶酶体中 pH 值约为 4，且含有多种酶，包括肽酶（peptidase）；在胞内体和溶酶体中，高分子-药物轭合物通过水解或酶解释放活性药物，再扩散进入细胞质发

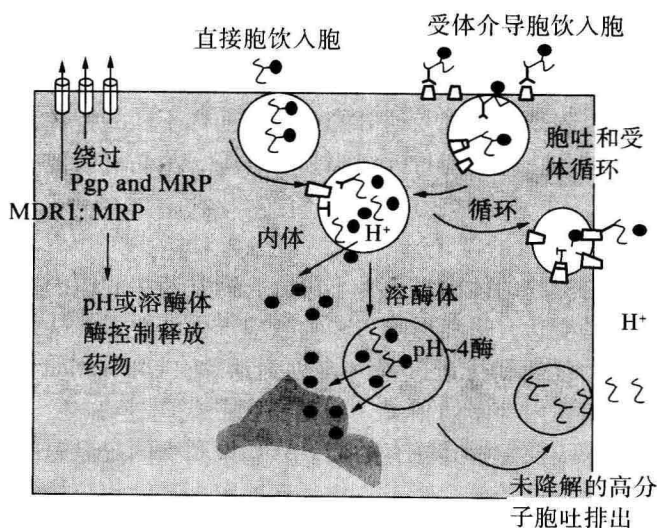


图 1-3 高分子-药物轭合物的入胞途径

挥作用。而未降解的高分子载体则通过胞吐作用 (exocytosis) 排出细胞。

1.1.2.3 靶向传输

药物从给药部位吸收进入血液循环系统后, 主要由血液运送到全身各器官。药物在体内的分布与其理化性质及生理因素有关, 往往是不均匀分布, 且不同的药物有不同的分布特性。若药物能选择性地分布在目标器官或组织, 在必要时间内维持一定浓度, 并尽量少向其他部位分布, 就能充分发挥药物疗效, 减少副作用。这就对药物提出了靶向性的要求。原则上有两种实现靶向给药的方式: 部位指向性药物传输 (site-directed drug delivery) 和部位特异性药物释放 (site-specific drug release) ^[18], 前者是指药物能增加或选择性到达作用部位, 也是本小节介绍的内容; 后者是指药物虽然全身分布, 但只有到达靶器官才产生作用, 主要是依赖于靶器官中存在的高浓度特异性酶, 利用酶的选择性裂解释放药物产生药效。

大多数药物的选择性较低, 活性成分在全身分布, 只有部分能到达目标细胞起作用, 其与正常细胞间的相互作用可能导致严重的副作用。而利用高分子-药物复合物自身特有的被动靶向性 (passive targeting) 及偶联靶向基团带来的主动靶向性 (active targeting), 可以实现药物对肿瘤及特定组织或细胞的选择性分布。

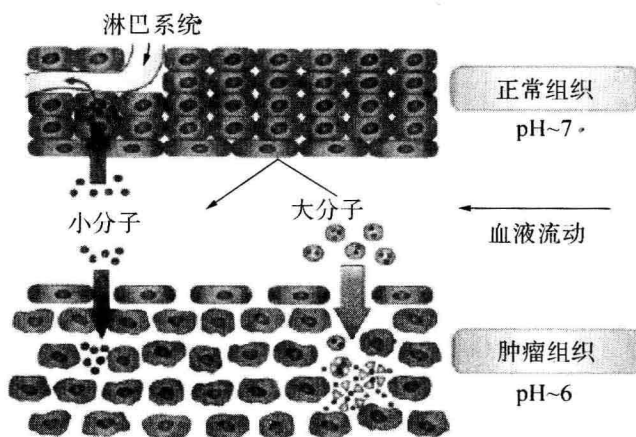


图 1-4 正常组织和肿瘤组织的结构差异及高分子-药物复合物的 EPR 效应示意图

高分子-药物复合物针对肿瘤组织的被动靶向性来源于实体肿瘤组织的所谓 EPR 效应 (图 1-4), 即通透性和滞留增强效应 (enhanced permeability and retention effect, EPR), 如图 1-4^[2]所示。正常组织中的微血管内皮间隙致密、结构完整, 小分子药物可扩散进入, 大分子和脂质颗粒则不易透过血管壁; 而实体肿瘤组织中的血管丰富、血管壁间隙较宽、结构完整性差, 且淋巴回流缺失, 造成肿瘤血管系统中高分子-药物复合物等大分子类物质的高通透性渗出和血管外滞留。通常相对分子质量大于 20 000 的大分子物质可观察到 EPR 效应。

高分子-药物复合物的主动靶向性是利用抗体-抗原及细胞膜表面受体-配体间的专一性作用, 将相应的抗体或抗体片段, 以及配体 (如蛋白质、肽、糖类等) 作为靶向基团结合在高分子-药物复合物上, 通过其与目标细胞表面的特异性识别和结合, 实现靶向输

运。目前研究较多的主要有针对肿瘤的免疫(抗体)靶向和受体-配体介导靶向输运,以及针对肝、脑等特定器官和组织的靶向输运。

1.1.2.4 控制释放

利用体内不同部位的特异性生理环境(主要包括 pH 值和酶两方面),通过对高分子-药物复合物结构的精密设计,尤其是对药物与高分子间连接方式的调控设计,可以控制药物的释放行为(controlled drug release),特别是在体内实现部位特异性药物释放。当前,研究较活跃的主要有口服结肠定位给药系统(oral colon-specific drug delivery systems, OC-DDS)以及肿瘤特异性药物释放系统。前者又称为口服结肠迟释(delayed-release)制剂。

结肠中消化酶少,但其中存在丰富的微生物,能产生可专一性降解某些物质的酶,如可降解偶氮连接的偶氮还原酶(azoreductase)和可降解多糖的糖苷酶等,据此构建的酶解型高分子-药物复合物在胃肠道无明显降解,仅在结肠降解释放药物,可用于提高药物的生物利用度,减轻不良反应;还可改善结肠局部疾病的治疗。

理想的高分子-药物复合物在血液循环系统中应保持稳定,可控制药物和高分子连接在进入目标组织或细胞中才发生断裂,释放活性成分发挥药效。例如,高分子-药物复合物经胞吞作用进入细胞后,其所处微环境的 pH 值一般将由 7.2~7.4 下降至内体的 5.0~6.5,乃至溶酶体的 4.0~5.0,因此利用酸敏(acid-sensitive)连接可控制药物在此过程中释放。另外,溶酶体中含有水解酶,如硫醇蛋白酶(含 cathepsin B, D),金属蛋白酶(含胶原蛋白酶)等,如果将间隔臂设计成为其合适的底物,主要是寡肽,则可实现溶酶体指向性药物输送(lysosomotropic drug delivery)。而且,这些酶在肿瘤细胞的溶酶体中往往比在正常细胞中表达更多,因此也就实现了肿瘤指向性药物输送(tumorotropic drug delivery)。近年来的研究还证明,肿瘤组织的 pH 值一般比正常组织低 0.5~1.0,酸敏连接也可用于控制药物在肿瘤组织释放。

1.1.2.5 其他

用于抗肿瘤治疗,高分子-药物复合物与小分子药物相比还具有克服多重耐药性和保护免疫系统的特性。肿瘤细胞的多重耐药性主要是来源于其细胞膜中能量依赖性外泵蛋白:P 糖蛋白(P-glycoprotein, Pgp)的过量表达。当抗肿瘤小分子药物以游离形式吸收后,通过扩散穿过细胞膜进入细胞,会被 P 糖蛋白识别而外排;而高分子-药物复合物则通过胞饮作用进入细胞,在溶酶体中释放药物,然后进入细胞质及细胞核,在尚未被外泵蛋白清除前,就能与细胞内的作用位点发生反应。另外,抗肿瘤治疗的小分子药物可促进诱导癌细胞上的 FasL(Fas ligand)的表达,其与免疫系统中表达 Fas 的细胞的 Fas-FasL 相互作用,将杀死这些免疫细胞,从而导致患者的免疫系统被破坏。而高分子-药物复合物则不会增加 FasL 在癌细胞上的表达,可避免这一弊端。Říhová 等人^[19]发现转移性 SW620 人结直肠癌细胞系接触阿霉素或丝裂霉素时,细胞产生大量的 FasL;而 SW620 细胞接触相应的高分子-药物复合物时,即使在较高的药物浓度下, FasL 也没有增多。

蛋白质类大分子药物的高分子偶联物则不仅可以在血液循环中保护蛋白质不变性,而且还可以降低蛋白质成分的免疫原性。这对以血浆中低相对分子质量物质为底物的酶非常有效,如 PEG-L-天冬酰胺酶的免疫原性可降低 99%,血浆半衰期增加。但这也造成高分子衍生化的蛋白质通常难以接近大分子底物和细胞表面。

1.1.3 高分子-药物轭合物的发展现状

由于高分子-药物轭合物可以解决游离药物在临床应用中存在的一些问题,如疏水性药物的溶解性、生物技术大分子药物的稳定性及患者的可接受性等,并可通过结构设计调控药物的药代动力学(pharmacokinetics)和体内分布,优化药物的生物利用度,降低毒副作用,提高其治疗指数(therapeutic index),因此在临床上显示出极大的优越性,近年来已成为化学家和药剂学家研究的热点之一,尤其在抗肿瘤、抗病毒等药物研发领域的发展十分迅速。

当前用于构建高分子-药物轭合物的高分子有很多,按化学结构可分为乙烯或丙烯酸类高分子、多糖、聚氨基酸等,按降解性可分为生物可降解型和非生物降解型,按来源可分为天然高分子和合成高分子。而形成的高分子-药物轭合物的形式,主要是水溶性大分子。近年来也有以高分子水凝胶及聚合物胶束形式存在的高分子-药物轭合物的报道。

从药物角度来看,高分子-药物轭合物可简单分为两大类,分别是小分子药物和生物技术大分子药物的高分子轭合物。对于前者,目前已有十余种高分子-药物轭合物进入临床试验阶段(见表1-1)^[2,20],其中部分高分子-药物轭合物的化学结构如图1-5所示。而大分子药物的高分子轭合物研究较多和发展较好的主要是PEG化改性的蛋白质类药物,其中一些在国外已进入临床试验或获准上市(见表1-2^[2,12])。

表1-1 进入临床试验阶段的高分子-药物轭合物

高分子-药物轭合物	偶联键/间隔臂	适应症	临床试验阶段
PHPMA-阿霉素(PK1, FCE8068)	Gly-Phe-Leu-Gly	肺癌、乳癌	II
PHPMA-阿霉素-半乳糖(PK2, FCE8069)	Gly-Phe-Leu-Gly	肝细胞癌	I / II
PHPMA-喜树碱	酯键	实体肿瘤	I
PHPMA-紫杉醇	Gly-Phe-Leu-Gly	实体肿瘤	I
PHPMA-铂酸盐(II)	Gly-Phe-Leu-Gly	—	I
PEG-喜树碱	酯键	实体肿瘤	I
PEG-b-PAsp 胶束-阿霉素(NK911)	胺键	胰腺癌	II
环糊精基高分子-喜树碱(I T-101)	甘氨酸	实体肿瘤	I
羧甲基右旋糖酐-依沙替康(DE-310)	Gly-Gly-Phe-Gly	实体肿瘤	I
PG-紫杉醇(CT-2103)	酯键	肺癌、卵巢癌、结直肠癌、乳癌和食道癌	III
PG-喜树碱(CT-2106)	酯键	结直肠癌、肺癌和卵巢癌	I

高分子-药物轭合物具有诸多优点,通过选择合适的载体高分子、药物及两者间的连接方式,有望实现药物高度选择性地输送至目标部位,并以适当的速率释放,发挥作用。当前对其体外药物释放、细胞和组织培养试验的评价方法和理论已发展得相对成熟完善,但由于高分子-药物轭合物的体内过程受多因素影响,不仅高分子的相对分子质量、电性、亲脂亲水性、降解性质和生物学性能,药物的结构性质以及偶联键或间隔臂的结构与性质

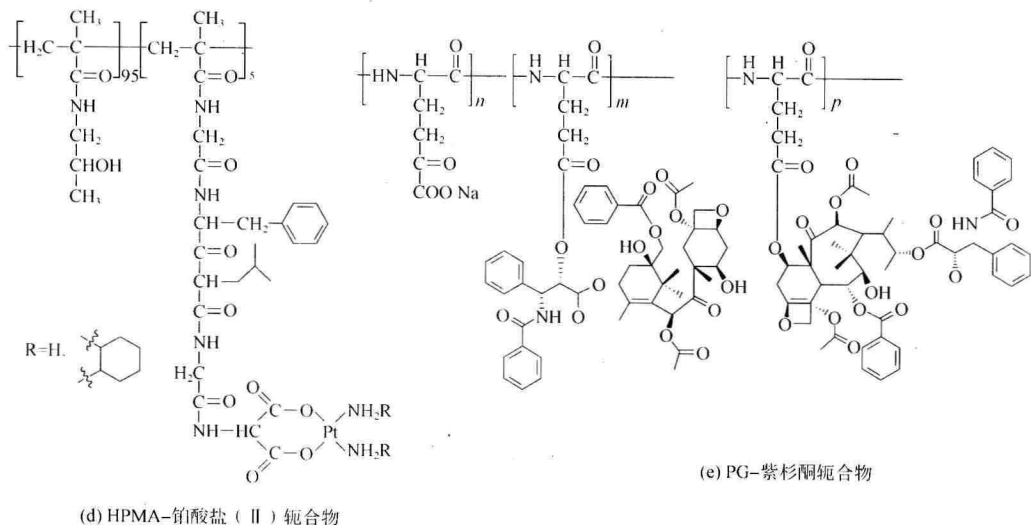
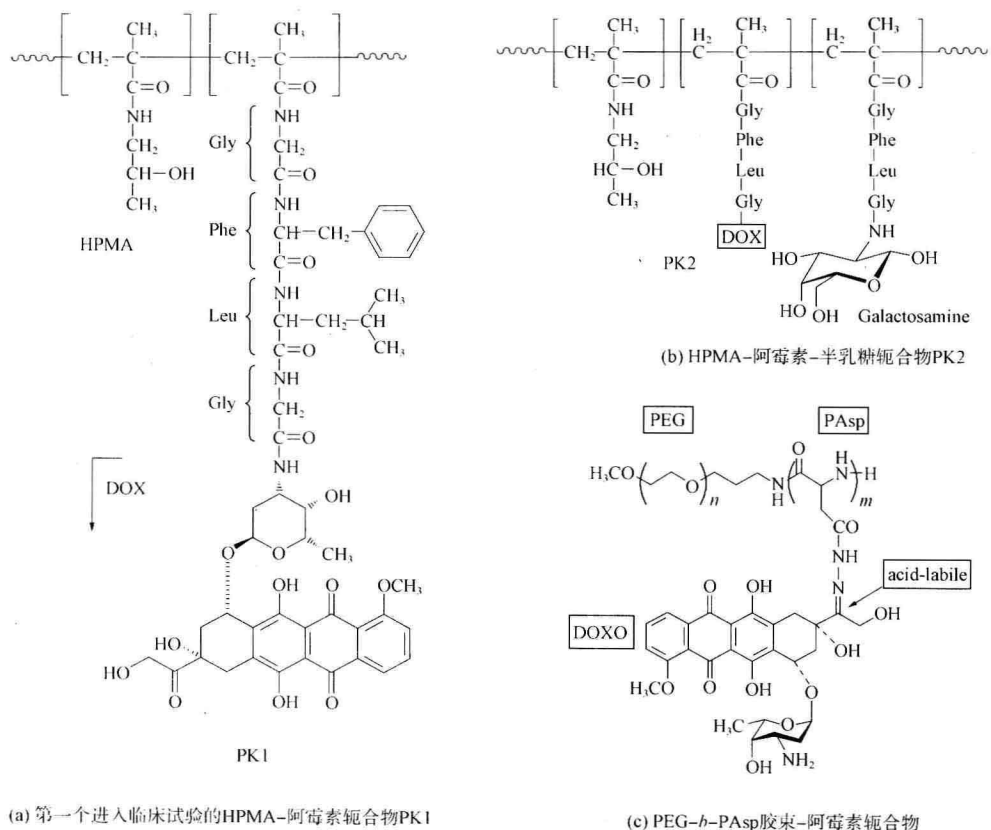


图 1-5 部分进入临床试验阶段的高分子-药物轂合物的化学结构

等，而且机体的生理环境因素等，都将影响高分子-药物轂合物的吸收、分布、代谢和排泄过程，从而影响其药效和毒副作用，这也导致了高分子-药物轂合物体内过程评价的复

杂性和困难性。因此, 高分子-药物轭合物的设计、制备和评价必须在整合多学科研究成果的基础上进行, 才能在最大程度上克服限制高分子-药物轭合物临床应用的瓶颈, 开发出具有最佳疗效的高分子-药物轭合物。

表 1-2 一些进入临床试验及获准上市的 PEG-蛋白质药物轭合物

名称	PEG 相对分子质量	蛋白质	适应症	阶段
adagen	5 000	腺苷脱氨酶	严重联合免疫缺陷病	上市
oncaspar	5 000	天冬酰胺酶	急性淋巴性白血病	上市
pegvisomant	5 000	GH 拮抗剂	过快增长(肢端肥大症)	上市
PEG-intron	12 000	干扰素 $\alpha 2b$	丙型肝炎	上市
pegasys	40 000	干扰素 $\alpha 2a$	丙型肝炎	上市
neulasta	20 000	粒细胞集落刺激因子	中性粒细胞减少	上市
PEG-CDP791	40 000	抗 VEGFR-2	非小细胞肺癌	II 期临床试验
PEG-精氨酸脱亚胺酶	20 000	精氨酸脱亚胺酶	肝癌	II 期临床试验
PEG-精氨酸酶	5 000	精氨酸酶	肝癌	I / II 期临床试验
PEG-MGDF	20 000	巨核细胞生长和发展因子 (MGDF)	辅助治疗	I / II 期临床试验

1.2 多糖及多糖基医用材料

1.2.1 多糖的概念、分类与结构

多糖 (polysaccharide) 是指由多个单糖或其衍生物分子通过糖苷键 (glycosidic bond) 连接而成的大分子物质。通常认为多糖与寡糖 (oligosaccharide, 也称低聚糖) 的区别在于前者的聚合度 (degree of polymerization, DP) 大于 10, 往往成百上千, 甚至过万。与多糖近似的概念还有聚糖 (glycan), 但聚糖的含义更广, 还包含糖脂、糖蛋白等糖复合物, 以及短链寡糖^[21]。

天然多糖约占天然碳水化合物 (carbohydrates) 的 90% 以上, 是自然界中含量最多的有机物, 在动物、植物和微生物中普遍存在。相应可根据来源, 将多糖分为动物多糖、植物多糖和微生物多糖三大类。动物多糖主要存在于动物结缔组织基质和细胞间质, 如糖原 (glycogen)、糖蛋白 (glycoprotein)、糖胺聚糖 (glycosaminoglycan, GAG)、甲壳素 (chitin) 及壳聚糖 (chitosan) 等。植物多糖来源于高等植物的根、茎、叶、皮、种子和花, 以及各种海藻, 如淀粉 (starch)、纤维素 (cellulose)、果胶 (pectin)、半纤维素 (hemicellulose)、树胶 (gum), 以及琼脂 (agar, 又称琼胶)、角叉胶 (carrageenan, 又称卡拉胶) 和藻酸 (alginic acid) 等。微生物多糖是由细菌、真菌等微生物产生的多糖, 如黄原胶 (xanthan gum)、右旋糖酐 (dextran) 和普鲁兰 (pullulan) 等。常见的一些多糖的来源和结构见表 1-3^[21-23]。而根据多糖的化学结构, 又可将其分为同型多糖 (homopolysac-