

聚乙二醇-聚磷酸酯嵌段共聚物的合成与性质以及对紫杉醇增溶作用的研究*

熊梦华¹ 唐凌燕² 王 均^{2**}

(中国科学技术大学 ¹ 高分子科学与工程系 ² 生命科学学院 合肥 230027)

摘 要 合成了一系列甲氧基聚乙二醇(MPEG)和聚(2-甲氧基乙基亚乙基磷酸酯)(PMOEEP)的两嵌段聚合物 MPEG-*b*-PMOEEP,并研究了该嵌段聚合物对疏水性化疗药物紫杉醇(PTX)的增溶效果.以MPEG为引发剂、异辛酸亚锡为催化剂,对五元环状磷酸酯单体2-甲氧基乙氧基-1,3,2-二氧磷杂环戊烷(MOEEP)进行开环聚合获得了一系列两嵌段聚合物,用凝胶渗透色谱(GPC)和核磁共振波谱(NMR)对聚合物的结构进行了表征.两嵌段聚合物可在水中自组装形成以MPEG为壳PMOEEP为核的聚合物胶束状结构,并增强紫杉醇在水中的溶解度.研究结果表明紫杉醇的溶解度与聚合物的组成和浓度密切相关,随着PMOEEP链段长度的增加和MPEG链段长度的降低,紫杉醇在水中的溶解度增加;紫杉醇在水中的溶解度也随着聚合物浓度的增加而增加,且与聚合物的胶束化过程相关.该类嵌段聚合物能被磷酸二酯酶催化降解,且对乳腺癌细胞MCF-7没有显著细胞毒性,显示生物可降解性和良好的生物相容性.与此同时,经MPEG-*b*-PMOEEP增溶的紫杉醇显示良好的杀伤癌细胞的功能,证明这些两嵌段聚合物具有增溶紫杉醇并作为药物载体的良好潜力.

关键词 聚磷酸酯,嵌段聚合物,紫杉醇,增溶作用,胶束

紫杉醇是一种常用的高效抗癌药物,在临床上已经广泛用于多种癌症的化疗,包括卵巢癌、乳腺癌、非小细胞肺癌、艾滋病相关的卡波西肉瘤、头颈部恶性肿瘤等^[1~3].然而,由于紫杉醇是一个难溶性药物,临床上使用的紫杉醇制剂采用聚氧乙烯蓖麻油和乙醇(1:1, V/V)进行增溶,而静脉注射该制剂会导致严重的副反应,如超敏反应、神经毒性、肾毒性等^[4].因此,发展用于增溶紫杉醇的新材料十分必要^[5,6].

两亲性嵌段聚合物在水溶液中可自组装形成具有亲水壳层和疏水核结构的聚合物胶束,并通过疏水核与难溶性药物分子间的疏水相互作用包裹药物,用于药物传输^[7~9],并改善药物的药代动力学和体内分布,提高其生物利用率,降低其毒副作用^[8].聚乙二醇-聚丙二醇-聚乙二醇(Pluronic®)是一个典型的例子,其分子结构中的聚丙二醇嵌段相对疏水,会与疏水药物分子相互作用实现增溶药物的功能^[10,11].然而,Pluronic®不可降解,且对机体具有一定的毒性.本文设计合成了甲氧基聚乙二醇(MPEG)和聚(2-甲氧基乙基亚乙基磷酸酯)(PMOEEP)的两嵌段聚合物 MPEG-*b*-PMOEEP,含

有MPEG亲水嵌段和相对疏水的PMOEEP嵌段,用于紫杉醇在水溶液中的增溶.大量的研究表明聚乙二醇是一种具有生物相容性的材料^[12],而聚磷酸酯也是一种具有良好生物相容性和可降解的生物材料,广泛应用于药物和基因的传输、组织工程等研究领域,显示了良好应用潜力^[13,14].

本文在聚磷酸酯的可控聚合的基础上,设计并合成了系列MPEG-*b*-PMOEEP嵌段共聚物,证明了该聚合物可用于紫杉醇的增溶,并研究了聚合物的组成和浓度等对紫杉醇增溶效果的影响,同时,还研究了聚合物的降解性能,细胞水平的生物相容性及嵌段共聚物增溶紫杉醇的抗癌活性.

1 实验部分

1.1 试剂

单体MOEEP按我们之前报道的方法合成^[15].甲氧基聚乙二醇(MPEG, $M_n = 750, 2000, 5000$, Aldrich)用甲苯共沸除水,减压干燥后备用.异辛酸亚锡(国药集团化学试剂有限公司)用对二甲苯共沸2次,并减压蒸馏纯化,收集152℃(20~40 Pa)的馏分用于聚合反应.四氢呋喃

* 庆祝卓仁禧院士80华诞专稿;2011-04-13收稿,2011-05-12修稿;国家重大科学研究计划(项目号2010CB934001)资助项目; ** 通讯联系人, E-mail: jwang699@ustc.edu.cn

doi:10.3724/SP.J.1105.2011.11109

(THF)与氯化钙回流,再用钠钾合金回流干燥,使用前蒸馏纯化.紫杉醇(PTX, Sigma-Aldrich 公司)、磷酸二酯酶(I型, Sigma-Aldrich 公司)、噻唑蓝(MTT, Sigma-Aldrich 公司)、茈(百灵威公司)和其它未说明的试剂直接使用.

1.2 聚合物 MPEG-*b*-PMOEPP 的合成

在手套箱中向圆底烧瓶加入一定比例的 MPEG 和 MOEEP 单体,然后加入 THF 使之溶解.该混合物在 25℃ 下恒温 30 min,按 MPEG 和 Sn(Oct)₂摩尔比 2:1 的比例加入 Sn(Oct)₂,开始聚合反应.一定时间后,将聚合反应用冰醋酸终止,浓缩后于 0℃ 下沉淀于乙醚和甲醇的混合溶剂(2/1, V/V)中,过滤,减压下抽干得到聚合物.

1.3 聚合物的表征

使用 Bruker AV300 NMR 进行核磁共振波谱分析,以氘代氯仿(CDCl₃)作为溶剂,其中含四甲基硅烷内标;³¹P-NMR 分析以 85% 磷酸为外标.聚合物的分子量和分子量分布用凝胶渗透色谱(GPC)分析,GPC 系统由 Waters 1515 泵和 Waters 2414 型的折光示差检测器组成,含串联的 Waters Styragel® 分离柱(HR4、HR2、HR1、HR0.5);检测时柱温和检测器温度设在 40℃,以氯仿(HPLC 级, Baker 公司)为流动相,流速为 1 mL min⁻¹,以单分散聚苯乙烯(Waters 公司)作为标样.聚合物的结构记为 MPEG_{*x*}-*b*-PMOEPP_{*y*},其中 *x*, *y* 分别代表相应嵌段的聚合度(DP).

1.4 临界胶束化浓度(CMC)的测定

将一定量含茈的丙酮溶液加入安培瓶,丙酮自然挥发后,减压抽干,并将特定浓度的聚合物溶液加入安培瓶,配成一系列的浓度梯度(0.1 mg mL⁻¹至 10 mg mL⁻¹),茈的浓度固定为 0.6 μmol L⁻¹.然后,使用荧光分光光度计(RF-5301PC, 岛津公司)检测其在 300~360 nm 的激发光谱,发射波长为 373 nm.

1.5 聚合物胶束粒径的测定

聚合物胶束的粒径及其分布使用 Malvern Zetasizer Nano ZS90(马尔文公司)动态光散射仪测定,测试时使用 He-Ne 激光(633 nm),入射角 90°.所有样品均用 Milli-Q(Millipore 公司)水溶解,并经 0.45 μm 膜过滤;测试浓度为 20 mg mL⁻¹,测量温度为 25℃,数据用 Malvern Dispersion Technology Software 4.20 分析.

1.6 聚合物胶束形貌观察

利用 Hitachi model H-800(日立公司)透射电子显微镜(TEM)观察聚合物胶束的形貌,加速电压为 200 kV.具体操作时吸取 2 mg mL⁻¹的胶束溶液滴在碳包被的 230 目铜网上,测量前将样品晾干.

1.7 紫杉醇浓度的分析

用高效液相色谱(HPLC)分离方法检测溶液中紫杉醇的浓度.HPLC 分析系统含 Waters 1525 泵、Waters 2487 紫外检测器、1500 系列柱温箱和 Waters Symmetry C18 反相柱;以乙腈:水(1/1, V/V)为流动相,流速为 1.0 mL min⁻¹,流动相温度为 30℃.紫外检测器的检测波长设为 227 nm,用 Breeze 软件分析结果.

1.8 紫杉醇的增溶

将聚合物溶于氯仿,并与紫杉醇的乙醇溶液混合,溶剂挥发后在减压下除去残余的溶剂.在 60℃ 下放置 15 min 后加磷酸盐缓冲生理盐水(PBS, 0.01 mol/L, pH 7.4)水化,电磁搅拌 3 h,溶液用 0.45 μm 的膜过滤除去游离的紫杉醇.为检测紫杉醇的浓度,用乙腈:水(1:1, V/V)将上述溶液稀释至 0.1 mg mL⁻¹,将聚合物胶束破坏,然后用 HPLC 分析紫杉醇的浓度.

1.9 聚合物的酶促降解

在 37℃、pH 8.8 下,向聚合物(10 g L⁻¹)的 Tris 缓冲溶液(含 10 mmol/L 的氯化镁)中加入 I 型磷酸二酯酶(1.8 units L⁻¹).在设定的时间取样,用氯仿萃取 3 次,经无水硫酸镁干燥过夜,过滤,上清减压抽干后用 NMR 进行分析.

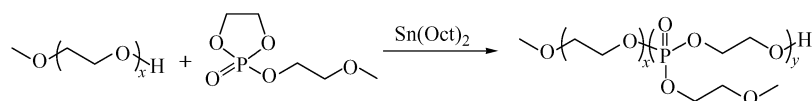
1.10 细胞毒性的研究

用 MTT 法评价聚合物的生物相容性和紫杉醇对乳腺癌细胞 MCF-7 的杀伤作用.在 96 孔板每孔种 10000 个 MCF-7 细胞,加入 100 μL 含 10% 胎牛血清(Invitrogen 公司)的 1640 培养基(Invitrogen 公司),在 37℃,CO₂ 浓度为 5% 的培养箱中培养 24 h,去除培养基,然后加入 100 μL 聚合物溶液或其它测试样品,以十二烷基磺酸钠(SDS)溶液、溶于二甲亚砜的紫杉醇溶液为对照.细胞继续培养 72 h 后在每孔内加入 MTT(25 μL, 5 mg mL⁻¹ PBS 溶液),培养 2 h,然后加入 100 μL 细胞裂解液,培养过夜.用酶标仪(Bio-Rad 680, 伯乐公司)在 570 nm 下测其吸光率,与未经任何处理的细胞生长状况做比较.

2 结果与讨论

2.1 嵌段聚合物的合成和表征

之前的研究表明,以异辛酸亚锡作为催化剂对磷酸酯五元环状单体的开环聚合具有可控聚合的特征,用该聚合方法可以得到分子量可控、分子量分布相对较窄的聚磷酸酯^[16].在上述研究的基础上,我们以具有不同分子量的 MPEG ($M_n =$



Scheme 1 Synthesis pathway of MPEG-*b*-PMOEEP block copolymers

我们利用 GPC 对聚合物的分子量和分子量分布进行分析.图 1 为典型的 GPC 示意图,和引发剂 MPEG ($M_n = 2000$)相比,聚合物的分子量增大且具有较窄的分布.

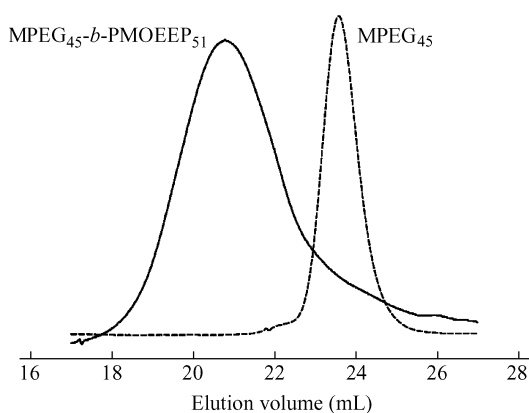


Fig. 1 Comparison of GPC spectra of MPEG₄₅-*b*-PMOEEP₅₁ and MPEG₄₅

图 2 给出了以 MPEG₁₇-*b*-PMOEEP₈₆为代表的嵌段聚合物的 NMR 结果.¹H-NMR(图 2(a))中,化学位移在 4.27 的质子信号峰源于聚磷酸酯主链亚乙基的质子(A);化学位移在 $\delta = 4.20$ 的

750,2000,5000)为引发剂,以异辛酸亚锡为催化剂,引发 MOEEP 的开环聚合,获得了两嵌段聚合物 MPEG-*b*-PMOEEP(示意图 1).聚合反应在 THF 中进行,其中异辛酸亚锡的剂量是引发剂(MPEG 的端羟基)摩尔量的 1/2.通过改变 MPEG 和 MOEEP 的投料比合成了具有不同组成的一系列嵌段聚合物,并利用 GPC 和 NMR 对嵌段聚合物进行了结构表征.

质子信号峰源于聚磷酸酯侧基上的亚甲基的质子信号(B);化学位移在 $\delta = 3.58$ 的质子信号峰源于聚磷酸酯侧基与磷酸酯不相连的亚甲基的质子信号(C);化学位移在 $\delta = 3.63$ 的质子信号峰源于 MPEG 主链的亚甲基的质子信号(D);化学位移在 3.35 的质子信号峰归属于聚磷酸酯侧基上的甲基(E)以及 MPEG 端甲基(F)的叠加;而且 $\delta = 3.76$ 的质子信号峰是聚磷酸酯端羟基亚甲基的质子峰(I).¹H-NMR 谱图的结果证明聚合物结构的正确性,聚磷酸酯的聚合度可通过 D 峰的积分面积和 A、B 峰的积分面积计算.图 2(b)中的¹³C-NMR 结果同样证明了聚合物结构的正确性,具体信号归属如图所示.³¹P-NMR 结果显示 $\delta = -5.30$ 处的强吸收峰也证明嵌段聚合物的化学结构,而 -4.10 的弱吸收峰可能是 PMOEEP 链端基单元的磷原子的信号峰^[16].

表 1 总结了通过¹H-NMR 计算得到的不同组成的嵌段聚合物的分子量,以及 GPC 分析的结构.各聚合物的分散度均在 1.20 ~ 1.30 左右.PMOEEP 的重复单元数和投料比基本一致,这与之前的研究结果一致^[16].

Table 1 Composition of MPEG-*b*-PMOEEP copolymers

Polymer code	M_n of MPEG block	Feed ratio of OH to MOEEP	DP of MOEEP ^b	M_w/M_n^a	M_n^b
MPEG ₁₇ - <i>b</i> -PMOEEP ₂₆	750	1:30	26	1.19	5500
MPEG ₁₇ - <i>b</i> -PMOEEP ₈₆	750	1:90	86	1.16	15700
MPEG ₄₅ - <i>b</i> -PMOEEP ₂₄	2000	1:30	24	1.31	6400
MPEG ₄₅ - <i>b</i> -PMOEEP ₅₁	2000	1:50	51	1.28	11300
MPEG ₄₅ - <i>b</i> -PMOEEP ₆₈	2000	1:90	68	1.29	13500
MPEG ₁₁₃ - <i>b</i> -PMOEEP ₂₃	5000	1:30	23	1.20	9200

^a Determined by GPC; ^b Determined by NMR

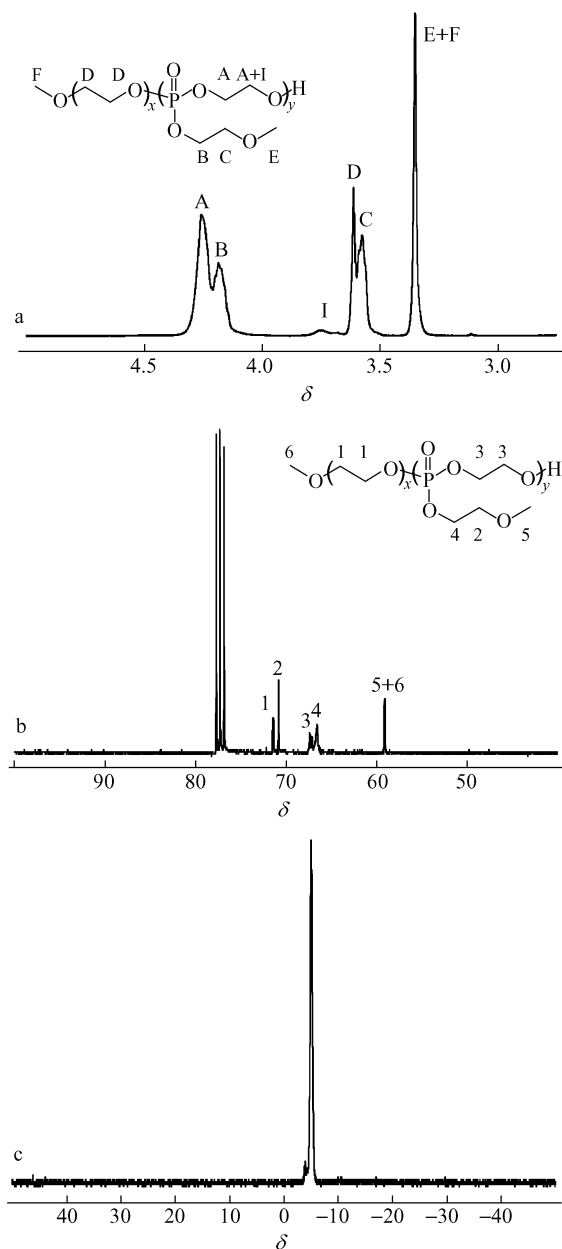


Fig. 2 ^1H -NMR (a), ^{13}C -NMR (b) and ^{31}P -NMR (c) spectra of $\text{MPEG}_{17}\text{-b-PMOEEP}_{86}$ in CDCl_3

2.2 嵌段聚合物的胶束化

尽管之前的研究表明侧基为乙氧基的聚磷酸酯具有一定的水溶性,可作为聚合物胶束的亲水层用于药物的传递^[17-19]. 本文合成的嵌段聚合物 MPEG-b-PMOEEP 具有良好的水溶性,但相对于 MPEG 而言, PMOEEP 更加疏水, MPEG-b-PMOEEP 直接溶于水可能形成胶束化结构. 我们以芘作为探针测定了嵌段聚合物 $\text{MPEG}_{17}\text{-b-PMOEEP}_{86}$ 的 CMC, 如图 3(a) 所示. 随着聚合物的浓度增高, 芘的最大发射波长发生红移, 表明芘从

水环境进入了相对疏水的环境, 从而证明可能形成了胶束状结构, 并由此计算该聚合物的 CMC 值为 0.758 g L^{-1} . 进一步通过 TEM 观察证明该聚合物在水中组装形成球形结构(图 3(b)), 其粒径约为 100 nm . 图 3(c) 为嵌段聚合物 $\text{MPEG}_{17}\text{-b-PMOEEP}_{86}$ 在 D_2O 中的 ^1H -NMR, 通过 C、D 峰的积分面积和 A、B 积分面积计算 PMOEEP 链段的质子信号减弱 60.5% , 表明 PMOEEP 在水中呈现一定的疏水性, 使其链段运动受到限制, 表现为聚磷酸酯链段质子信号强度的减弱.

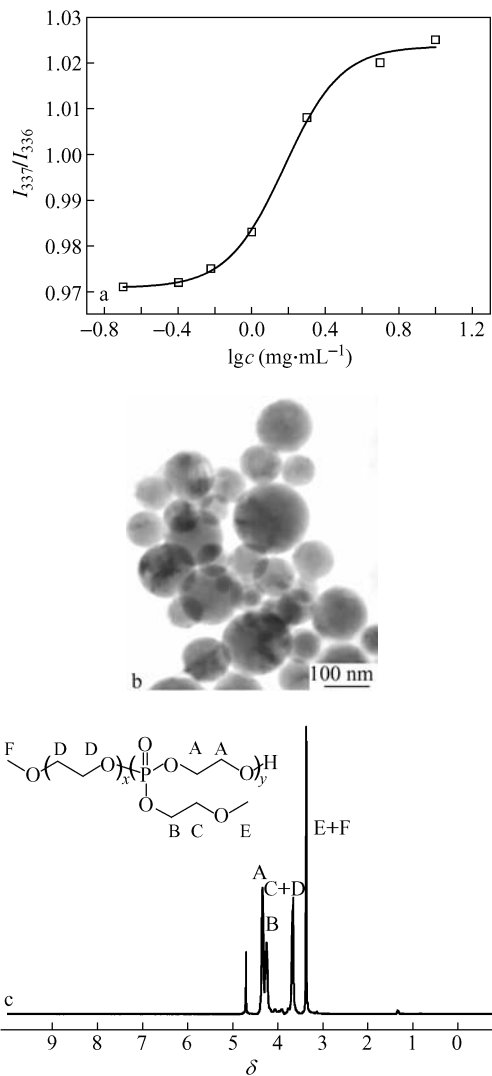


Fig. 3 (a) Intensity ratio plots of I_{337}/I_{336} versus concentration of $\text{MPEG}_{17}\text{-b-PMOEEP}_{86}$; (b) TEM image of $\text{MPEG}_{17}\text{-b-PMOEEP}_{86}$ micelles in water; (c) ^1H -NMR spectrum of $\text{MPEG}_{17}\text{-b-PMOEEP}_{86}$ in D_2O

2.3 紫杉醇的增溶

紫杉醇是一种疏水性的抗癌药物, 其在水中的溶解度极低, (约为 $0.3 \mu\text{g mL}^{-1}$)^[4]. 在证实了

MPEG-*b*-PMOEPP可以形成核壳结构胶束的基础上,我们进一步研究 MPEG-*b*-PMOEPP 对紫杉醇在水中的增溶作用. 在研究聚合物组分对紫杉醇增溶效果影响的实验中,聚合物的浓度均固定为 20 mg mL^{-1} ,而紫杉醇的初始用量为 1 mg mL^{-1} . 如图 4 所示,在聚合物存在的条件下,紫杉醇在水中的溶解度显著提高,最高提高了约 1000 倍. 并且,增溶作用与聚合物中亲疏水嵌段的聚合度有密切关系,随着 PMOEPP 在嵌段聚合物中含量的增加,紫杉醇的增溶效果显著增强(图 4(a)),这可能归因于相对疏水的 PMOEPP 与紫杉醇的疏水相互作用随 PMOEPP 在嵌段聚合物中含量增加而增强. 相反,当聚合物中 MPEG 的含量增加时,对紫杉醇的增溶效果显著降低(图 4(b)).

另一方面,嵌段聚合物的浓度对紫杉醇的增溶效果有显著影响. 实验中将 1 mg mL^{-1} 的紫杉醇加入到浓度范围为 0.1 mg mL^{-1} 到 20 mg mL^{-1} 的 MPEG₁₇-*b*-PMOEPP₈₆ 中,结果表明,随着聚合物浓度的增加,紫杉醇的溶解度也相应增加,按其趋势可分为 3 个阶段,如图 4(c) 所示. 聚合物浓度对紫杉醇增溶程度的影响趋势与聚合物的胶束化过程有明显关系. 当聚合物浓度高于 10 mg mL^{-1} 时,如图 3(b) 所示,该浓度高于 MPEG₁₇-*b*-PMOEPP₈₆ 的 CMC,聚合物胶束颗粒将随着其浓度的增加而进一步增加,此时,紫杉醇的溶解度进一步增大. 当聚合物浓度低于其临界胶束浓度时,疏水性药物仍有一定程度的溶解,这可能与疏水性药物引起了聚合物胶束化有关^[20-22].

为了进一步了解聚合物胶束包载紫杉醇后性质的变化,我们对聚合物增溶紫杉醇前后粒径的变化进行了研究,表 2 列出了 6 种聚合物溶液的粒径、粒径分布及临界胶束化浓度. 嵌段聚合物相对较为亲水,CMC 值较大,都在 1 mg mL^{-1} 左右,且随 MPEG 的比例的增加而增大. 值得注意的是, MPEG₄₅-*b*-PMOEPP₂₄、MPEG₄₅-*b*-PMOEPP₅₁、MPEG₁₁₃-*b*-PMOEPP₂₃ 在强度统计时其粒径分布表现为两组峰,其中一组峰大于 100 nm,另一组峰在 10 nm 左右,这就表明在聚合物溶液中有部分聚合物是以组装的胶束形式存在,也有一部分聚合物是以单分子链的形式存在,而使用数均统计时只能观察到 10 nm 左右的颗粒. 而当 MPEG 分子量均为 2000 时,PMOEPP 的聚合度增加导致其胶束粒径增大. 相反,当 PMOEPP 聚合度固定在 25 左右时,嵌段聚合物胶束的粒径随着 MPEG 分

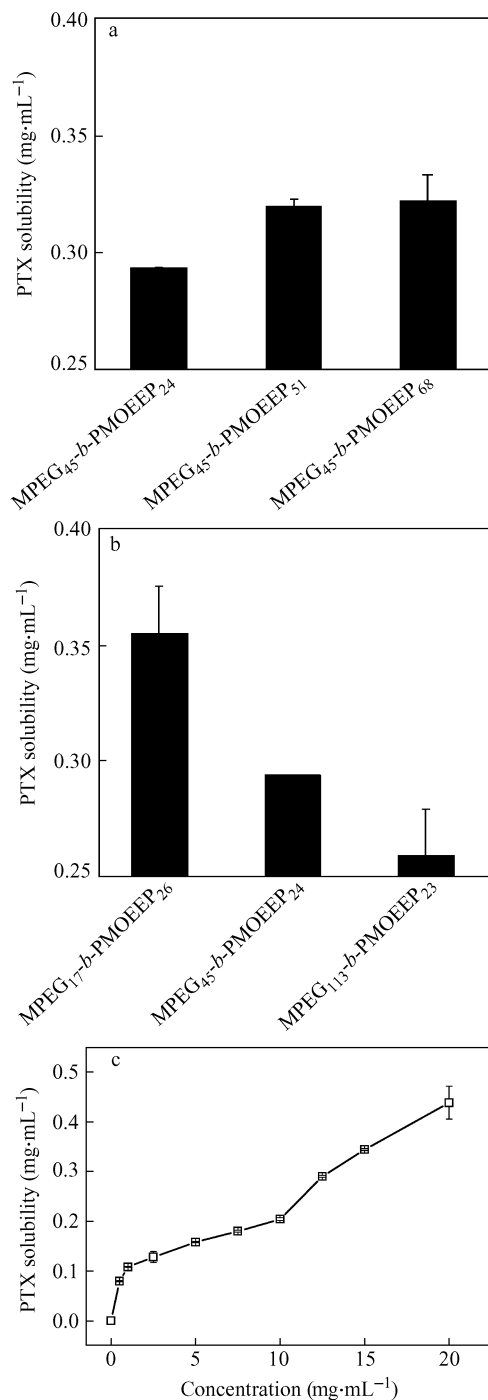


Fig. 4 Effect of polymer composition on the solubility of PTX: (a) the effect of PMOEPP chain length (M_n of MPEG block was 2000 Da); (b) the effect of MPEG chain length (the length of PMOEPP block are roughly the same, which contains 23 to 26 repeated units) and (c) the effect of the concentration of MPEG₁₇-*b*-PMOEPP₈₆

子量的增加而减小, MPEG 分子量的增加可能导致 PMOEPP 聚集数减小,从而使聚合物胶束的粒径减小. 在包裹紫杉醇后聚合物颗粒的粒径除 MPEG₄₅-*b*-PMOEPP₆₈ 外都有所增加.

Table 2 Effect of polymer composition on the size and size distribution (PDI) of nanoparticles

Polymer code	Particle size ^a (without PTX, nm)	Particle size ^b (without PTX, nm)	PDI	Particle size ^a (with PTX, nm)	Particle size ^b (with PTX, nm)	PDI	CMC (without PTX, g/L)
MPEG ₁₇ - <i>b</i> -PMOEEP ₂₆	136.48	68.1	0.25	145.00	78.8	0.17	0.94
MPEG ₁₇ - <i>b</i> -PMOEEP ₈₆	166.00	106	0.15	177.39	122	0.25	0.76
MPEG ₄₅ - <i>b</i> -PMOEEP ₂₄	130.81 *	5.61	0.41	143.00 *	18.2	0.47	1.14
MPEG ₄₅ - <i>b</i> -PMOEEP ₅₁	140.90 *	7.53	0.37	154.96 *	28.2	0.54	1.06
MPEG ₄₅ - <i>b</i> -PMOEEP ₆₈	173.00	122	0.33	155.40	78.8	0.20	0.99
MPEG ₁₁₃ - <i>b</i> -PMOEEP ₂₃	127.32 *	5.61	0.45	144.88 *	9.83	0.85	1.23

^a Intensity statistics; ^b Number statistics; * Double peak

2.4 聚合物的酶促降解

以往的研究表明, I 型磷酸二酯酶能催化聚磷酸酯在水溶液中的降解^[23,24]. I 型磷酸二酯酶是一种核酸外切酶, 可降解多种磷酸酯键和焦磷酸酯键, 其作用的最适 pH 值为 8.8^[23]. 图 5 是 I 型磷酸二酯酶催化聚合物 MPEG₁₇-*b*-PMOEEP₈₆ 降解不同时间产物的 ¹H-NMR 谱图. 随着降解时间的延长, 相对于 MPEG 链段的质子信号 (D), PMOEEP 链段的质子信号 (A、B、C、E) 的强度逐渐降低, 说明聚磷酸酯被 I 型磷酸二酯酶催化降解, 证明了聚磷酸酯的生物可降解性.

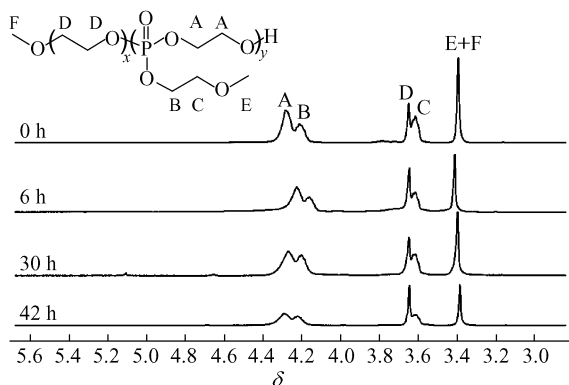


Fig. 5 ¹H-NMR spectra of the degraded products of MPEG₁₇-*b*-PMOEEP₈₆ (CDCl₃)

2.5 细胞毒性的研究

利用 MTT 法评估了 MPEG-*b*-PMOEEP 嵌段聚合物对乳腺癌细胞 MCF-7 的毒性, 结果如图 6 (a) 所示. 即使当聚合物浓度高达 10 mg mL⁻¹ 时, 与嵌段聚合物 MPEG₁₁₃-*b*-PMOEEP₂₃ 和 MPEG₄₅-*b*-PMOEEP₂₄ 共培养的 MCF-7 细胞的存活率仍在 100% 左右, 然而与 SDS 共培养的 MCF-7 细胞活力随 SDS 浓度的增加急剧降低, 说明聚合物本身对 MCF-7 细胞没有细胞毒性.

进一步利用 MTT 法研究经 MPEG-*b*-PMOEEP 增溶的紫杉醇对乳腺癌细胞 MCF-7 的杀伤效果,

结果如图 6 (b) 所示. 与溶解在 DMSO 的 PTX 相比, 在高浓度下经聚合物 MPEG₁₁₃-*b*-PMOEEP₂₃ 和 MPEG₄₅-*b*-PMOEEP₂₄ 增溶的 PTX 在同等剂量下对 MCF-7 的杀伤效果更好, 表明经上述聚合物增溶的紫杉醇仍然具有很高的抗癌活性.

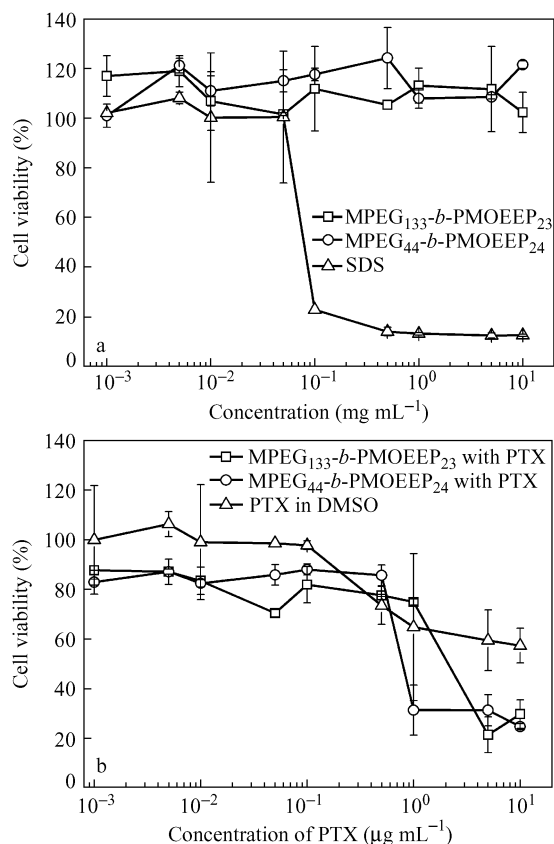


Fig. 6 (a) The relative cytotoxicity of MPEG₁₁₃-*b*-PMOEEP₂₃, MPEG₄₅-*b*-PMOEEP₂₄ and SDS to MCF-7 cells; (b) The cytotoxicity of PTX dissolved in DMSO and solubilized PTX with MPEG₁₁₃-*b*-PMOEEP₂₃ and MPEG₄₅-*b*-PMOEEP₂₄ to MCF-7 cells

3 结论

本文以 MPEG 为引发剂, 异辛酸亚锡为催化

剂对五元环状磷酸酯单体 MOEEP 进行开环聚合得到系列嵌段聚合物 MPEG-*b*-PMOEEP, 并利用凝胶渗透色谱和核磁共振波谱对聚合物的结构进行了表征. 嵌段聚合物 MPEG-*b*-PMOEEP 直接溶于水即发生自组装形成以 PMOEEP 作为疏水内核 MPEG 为亲水壳层的聚合物胶束, 并能显著提高紫杉醇在水溶液中的溶解度, 可使紫杉醇在水

中的溶解度提高 1000 倍左右, 且紫杉醇的增溶效果与聚合物的组成和浓度密切相关. 尤其重要的是, 经聚合物增溶的紫杉醇对 MCF-7 细胞具有很强的杀伤能力, 与游离的紫杉醇没有明显区别. 此外, 该系列嵌段聚合物还具有良好的生物可降解性和生物相容性, 表明 MPEG-*b*-PMOEEP 作为紫杉醇的增溶剂具有很好的应用前景.

REFERENCES

- 1 Jordan M A, Wilson L. Nat Rev Cancer, 2004, 4: 253 ~ 265
- 2 Rowinsky E K, Donehower R C. N Engl J Med, 1995, 332: 1004 ~ 1014
- 3 Sun T M, Du J Z, Yao Y D, Mao C Q, Dou S A, Huang S Y, Zhang P Z, Leong K W, Song E W, Wang J. ACS Nano, 2011, 5: 1483 ~ 1494
- 4 Gelderblom H, Verweij J, Nooter K, Sparreboom A. Eur J Cancer, 2001, 37: 1590 ~ 1598
- 5 Davis M E, Chen Z, Shin D M. Nat Rev Drug Discovery, 2008, 7: 771 ~ 782
- 6 Singh S, Dash A K. Crit Rev Ther Drug Carrier Syst, 2009, 26: 333 ~ 372
- 7 Du Y Z, Weng Q, Yuan H, Hu F Q. ACS Nano, 2010, 4: 6894 ~ 6902
- 8 Kataoka K, Harada A, Nagasaki Y. Adv Drug Delivery Rev, 2001, 47: 113 ~ 131
- 9 Zhang Youwei (张幼维), Jiang Ming (江明). Acta Polymerica Sinica (高分子学报), 2005, (5): 650 ~ 654
- 10 Kabanov A V, Batrakova E V, Alakhov V Y. J Controlled Release, 2002, 82: 189 ~ 212
- 11 Venne A, Li S M, Mandeville R, Kabanov A, Alakhov V. Cancer Res, 1996, 56: 3626 ~ 3629
- 12 Pasut G, Veronese F M. Adv Drug Delivery Rev, 2009, 61: 1177 ~ 1188
- 13 Huang S W, Zhuo R X. Phosphorus, Sulfur Silicon Relat Elem, 2008, 183: 340 ~ 348
- 14 Wang Y C, Yuan Y Y, Du J Z, Yang X Z, Wang J. Macromol Biosci, 2009, 9: 1154 ~ 1164
- 15 Wang Y C, Shen S Y, Wu Q P, Chen D P, Wang J, Steinhoff G, Ma N. Macromolecules, 2006, 39: 8992 ~ 8998
- 16 Xiao C S, Wang Y C, Du J Z, Chen X S, Wang J. Macromolecules, 2006, 39: 6825 ~ 6831
- 17 Wang F, Wang Y C, Yan L F, Wang J. Polymer, 2009, 50: 5048 ~ 5054
- 18 Wang Y C, Liu X Q, Sun T M, Xiong M H, Wang J. J Controlled Release, 2008, 128: 32 ~ 40
- 19 Yang X Z, Sun T M, Dou S, Wu J, Wang Y C, Wang J. Biomacromolecules, 2009, 10: 2213 ~ 2220
- 20 Gadelle F, Koros W J, Schechter R S. Macromolecules, 1995, 28: 4883 ~ 4892
- 21 Hurter P N, Hatton T A. Langmuir, 1992, 8: 1291 ~ 1299
- 22 Paterson I F, Chowdhry B Z, Leharne S A. Langmuir, 1999, 15: 6187 ~ 6194
- 23 Wang Y C, Tang L Y, Sun T M, Li C H, Xiong M H, Wang J. Biomacromolecules, 2008, 9: 388 ~ 395
- 24 Xiong M H, Wu J, Wang Y C, Li L S, Liu X B, Zhang G Z, Yan L F, Wang J. Macromolecules, 2009, 42: 893 ~ 896

SYNTHESIS AND PROPERTIES OF DIBLOCK COPOLYMERS OF POLY(ETHYLENE GLYCOL) AND POLY(2-METHOXYETHYL ETHYLENE PHOSPHATE) FOR ENHANCED PACLITAXEL SOLUBILITY

XIONG Menghua¹, TANG Lingyan², WANG Jun²

(¹ Department of Polymer Science and Engineering,

² School of Life Sciences, University of Science and Technology of China, Hefei 230027)

Abstract A series of block copolymers of methoxy poly(ethylene glycol) and poly(2-methoxyethyl ethylene phosphate) (MPEG-*b*-PMOEEP) were synthesized using methoxy poly(ethylene glycol) (MPEG) as the initiator and tin (II) 2-ethylhexanoate as the catalyst. The polymers were characterized by gel permeation chromatograph (GPC) and nuclear magnetic resonance (NMR). After dissolved in water directly, the block polymers self-assembled into polymeric micelles with PMOEEP as the hydrophobic core and MPEG as the hydrophilic shell. They were used for hydrophobic anticancer drug paclitaxel (PTX) solubilization. It was found that the solubility of PTX in aqueous solutions was greatly enhanced after addition of the polymers, and was significantly affected by polymer composition and concentrations. Increasing weight ratio of PMOEEP block of the polymer resulted in enhanced PTX solubility, and PTX solubility was increased with the increase of polymer concentration that was correlative to the micellization process of the block polymer in aqueous solutions. The polymers were proved to be biodegradable and biocompatible. ¹H-NMR spectra were used to demonstrate the degradability of PMOEEP by phosphodiesterase (I). MTT assay revealed these block copolymers were nontoxic to breast cancer cells MCF-7 up to a concentration of 10 mg mL⁻¹, while the activity of PTX solubilized by MPEG-*b*-PMOEEP polymer against MCF-7 cells was comparable to free PTX dissolved in dimethyl sulfone, indicating these polymers are potential materials for enhanced PTX solubility.

Keywords Polyphosphate, Block polymer, Paclitaxel, Solubilization, Micelle