

· 综述 ·

高分子药物学的研究进展与期望*

胡秀丽 谢志刚 黄宇彬 景遐斌**

(中国科学院长春应用化学研究所 高分子物理和化学国家重点实验室 长春 130022)

摘 要 自从20世纪70年代提出高分子前药的概念以来,伴随着纳米技术的发展,“高分子药理学”作为高分子科学和材料学、纳米科学、药理学、临床医学、分析科学的交叉学科,正在悄然形成.本文综述了近年高分子药物在药物化学、制剂学、药效学等方面所取得的进展,概述了高分子药物的药理学和药代动力学与小分子药物的区别与联系,指出了高分子药物药效学、药理学和药代动力学研究中的难题和瓶颈,特别是高分子药物可能存在的“三种状态”及从“纳米颗粒药”到“单个高分子药”再到“小分子药”的转变,分析了高分子药输送过程中存在的多重屏障如毛细血管壁、细胞外基质和细胞壁等,阐述了高分子药物的“生理靶向”和“EPR”效应的竞争,指出了高分子药在靶向输送和逆转耐药方面的优势,强调了发展相关分析方法的必要性,期盼高分子科学家与药物学家进行真诚有效的合作,大力促进我国高分子药理学和高分子药物产业的创新和发展.

关键词 高分子药, 高分子前药, 高分子药理学, 高分子药理学, 高分子药代动力学, 高分子药效学

1 高分子药物

在癌症的治疗中,传统的小分子化疗药物存在以下缺点:(1)体内循环时间短,使用剂量大,毒副作用严重,疗效却有限;(2)药物缺乏专一选择性,全身分布,造成高的系统毒性;(3)存在药抗,长期使用疗效越来越差;(4)不少抗癌药水溶性很差,没有水基溶媒,需要使用特殊溶媒,毒副作用更严重.这些问题使得小分子化疗药物的应用受到极大限制.然而随着人们不断地探索癌症治疗的新原理和新方法,以及多肽、蛋白质、核酸类药物逐步走向临床,以及高分子前药的出现,为小分子抗癌药问题的解决带来了希望.值得注意的是这些药物有的本身就是高分子,有的是已知药物分子与高分子的键合物,有的需要使用高分子载体进行药物的靶向输送和控制释放,实现增溶、增效和减毒.因此,伴随着这些药用高分子化合物的出现和研究的逐步深入,高分子药理学作为一门新兴的交叉学科,正在悄然兴起.

广义的高分子药物,大体上可分为三类:一类是具有药理活性的高分子化合物,这类药物整个高分子链显示出药理活性,是真正意义上的高分

子药物,如干扰素^[1]和其它蛋白类药物、肝素和多糖类药物,以及近年迅速发展起来的基因类药物.由于它们大多数是通过生物技术生产的,因而通常称为“生物药”而不列入高分子药的范畴.第二类是高分子载体药物,或称高分子包裹药,即将低分子药或生物药以物理包埋、离子吸引和化学吸附等途径制成的高分子制剂,如包裹药物的胶束、胶囊、微粒、超细纤维和纳米凝胶等,虽然这些高分子制剂没有改变原药的分子结构,但原药在人体中的吸收、分布和代谢都发生显著的变化,因而疗效显著提高,毒副作用显著降低,安全性更有保障,甚至使某些原本不可能药用的化合物获得了临床使用的可能.这些制剂中的高分子,按传统药物的定义,属于“药用辅料”的范围,但又与传统辅料不同,这些载体高分子往往伴随药物分子进入血液,进入细胞,在体内的路径与传统药物分子相同,而不像绝大多数的传统辅料那样,在进入血液前就被消化、吸收或代谢.第三类是高分子键合药,即药物分子通过化学键连接到高分子链上所形成的高分子化合物.通常情况下,高分子链本身不具备药物活性,但具有特定的功能性,如增溶、保护、靶向输送、增强细胞摄取、控制释放等.

* 庆祝王佛松院士80华诞专稿;2013-01-04收稿,2013-01-30修稿;国家自然科学基金项目(基金号21004062, 51103148)和国家重点基础研究发展计划(973计划,项目号2009CB930102).

** 通讯联系人, E-mail: xbjing@ciac.jl.cn

doi:10.3724/SP.J.1105.2013.13001

高分子键合物到达病灶部位和进入病变细胞后,药物分子从高分子链上解离下来,发挥它的药效和功能.因而按传统药物学的定义,它属于“高分子前药”.本文所讨论的高分子药,主要指高分子键合药,也涉及一些高分子包裹药,因为它们都使用高分子作为载体,有相似的剂型、药理和药代动力学过程.相对于小分子药,它们具有以下共同的优势:(1)显著改善药物的水溶性;(2)容易制成胶束、胶囊、凝胶剂型,可以注射或点滴,对药物有保护和缓释作用,可减少毒副作用;(3)改变进入细胞的途径,降低药抗;(4)由于有一定的颗粒大小,癌变组织对它们有“增强的渗透和滞留效应”,即“EPR 效应”,药物颗粒在病变部位相对富集,有利于提高疗效、降低全身毒性;(5)便于靶向修饰,通过主动靶向进一步提高疗效,降低毒性.从“纳米药物”的观点来看,它们同属于“高分子纳米药”.

关于“高分子键合药”的起源,可以追溯到 20 世纪 70 年代德国的 Ringsdorf 提出的“高分子前药”的概念^[2,3],即小分子药物通过共价键与高分子母体结合形成的药物.在过去的 40 年中,人们设计和合成了数以百计的合成高分子-药物键合物,药物品种不但包括传统的小分子药,而且包括最新发展起来的多肽、蛋白和基因药物.研究表明,相对于高分子包裹药,高分子键合药具有以下优势^[4]:(1)由于药物通过共价键与高分子载体键合,显著提高了药物在血液中的稳定性,不会出现初期暴释现象;(2)载药量得到提高且可控;(3)便于制备环境响应性药物释放体系,减少非特异性释药行为.目前,高分子键合药的研究已成为高分子材料科学、药理学、临床医学中十分活跃的交叉领域.近几年,多种高分子药物已进入临床研究,一些已经商业化,如 PEGASYS, ADAGEN, Oncaspar^[5-7], Oncaspar, GENEXOL-PM 等^[8].虽然小分子化疗药物的高分子键合药迄今尚未商品化,但已经合成出数十种“高分子键合药”^[8,9],动物试验疗效较好,已有几种高分子键合药进入临床研究,有望获得美国或其他国家的药审部门的批准.

在这样的情况下,我们提出“高分子药理学”的概念,一方面是要强调高分子药物有别于传统小分子药物的不同的特点,认真系统地研究解决与高分子药物相关的药物化学、药剂学、药理学、药代动力学、药效学和毒理学的基本科学问题,而

不是停留在简单的材料合成和体外、体内表征和评价的水平上,使高分子-药键合物能够更快更科学地从新化合物走向新药,实现临床应用;另一方面也是为了呼吁医药界的科学家、企业家和管理专家能够更多地关注高分子药物的发展,了解高分子药物与小分子药物不同的特点和困难,在研究技术和方法、产业投资和审批政策方面,给予高分子药物更多的支持和帮助,促进我国高分子药理学和高分子药物产业的创新和发展.

2 高分子药理学及其研究任务

高分子药理学(polymer pharmacy),应当是研究高分子(键合)药物制备、使用、效能和作用机制的一门科学.对于高分子键合药来说,由于小分子原药已经研究得比较清楚,不需要重复研究,因而高分子药理学研究的重点是高分子化以及与高分子剂型相关的新问题.类比传统小分子药理学的学科分类,高分子药理学的内容可分以下几个方面:(1)高分子药物化学(polymer pharmacchemistry),主要包括载体高分子的设计、合成,药物分子或前体的修饰,化学键合反应与工程,组成、含量、杂质分析和控制,理化性质和稳定性等;(2)高分子药剂学(polymer pharmaceutics),主要包括纳米胶束、胶囊、凝胶等剂型的制备和分析检验,冻干粉剂的制备和复溶,剂型稳定性和可重复性等;(3)高分子药效学(polymer pharmacodynamics),主要包括高分子键合和胶束化对药效的影响,靶向技术和靶向效应,药抗和药抗逆转技术等;(4)高分子药理学(polymer pharmacology)和药代动力学(polymer pharmacokinetics),从胶束到药效物种的演变和过程,初始、中间和最终状态的区分和定量,胶束分散的机制、位置和动力学,高分子载体降解的机制、位置和动力学,药物释放的机制、位置和动力学,靶向修饰对动力学的影响;(5)高分子药物毒理学(polymer drug toxicology),主要包括高分子化和胶束化对药物毒性的影响,高分子载体本身及降解产物的毒性;(6)高分子药物分析科学.以上从药物化学、药剂学到药理、药代、毒理研究涉及一系列分析任务,必须有相应的分析研究方法和手段,特别是血液或机体组织、细胞中的高分子和药物及其降解或衍生产物的分析,包括体外、活体、离体的有机、无机物种和状态、价态分析、影像分析,需要极高的灵敏度,足够高的时间和空间分

辨率.从某种意义上说,这些研究分析方法的进步将决定高分子药物学研究的深度.

从药物的安全、高效、可控的基本要求考虑,理想的高分子药物应具有以下特征:(1)载体材料可生物降解、无毒、无免疫原性,降解产物能被机体吸收、利用或代谢,不存在体内累积的危险;(2)在血液循环过程中能有效保护药物,免受或少受机体免疫系统的攻击,有较长的血液循环时间和较高的生物利用度;(3)具有被动靶向或主动靶向功能,相对多地在病灶部位聚集,并被病变细胞有效摄取;(4)进入细胞后尽快释放出药物分子或药效物种,并迅速作用于靶点细胞器,而不被病变细胞排出细胞或作为异物消灭掉.几十年来,特别是 21 世纪以来,人们为达到这些理想目标进行了不懈的努力,取得了长足的进展.正是这些进展构成了高分子药物学现在的雏形.

3 高分子药物学研究进展

3.1 高分子载体

目前,针对小分子化疗药物所合成的高分子载体主要分水溶性高分子和两亲性高分子两类.进入临床研究的水溶性聚合物主要有聚 *N*-(2-羟丙基)甲基丙烯酸酰胺 (PHPMA)、聚氨基酸类、聚乙二醇和天然多糖.水溶性载体多用于化学键合小分子药物,此外还包括用于基因药物担载的成百上千种高分子阳离子电解质,他们的体外试验的效果有的很不錯,但动物试验的效果往往很差.两亲性的药物载体主要是基于聚乙二醇、聚酯和氨基酸类的嵌段聚合物,其对小分子药物的担载既有物理包裹,也有化学键合.所用化疗药物主要集中在 4 种抗癌药(阿霉素、喜树碱、紫杉醇和铂类药物).

3.1.1 水溶性的高分子载体

聚 *N*-(2-羟丙基)甲基丙烯酸酰胺 (PHPMA) 无毒,易溶于水,生物相容性好,它的支链在水溶液中稳定,是一种很好的药物控释载体^[10,11].在以水溶性高分子作为载体的高分子前药中,对 PHPMA 的研究最为广泛和深入,以捷克高分子学家 Ulbrich 等为首的科研小组对 PHPMA 与小分子化疗药物的键合做了一系列研究.如 1980 年 Duncan 通过四肽 GFLG 间隔基将阿霉素结合于 PHPMA 而得到 PHPMA-阿霉素键合物(PK1),随后将乳糖和阿霉素同时键合在 PHPMA 上,得到了靶向 HPMA 共聚物-阿霉素(PK2)^[12,13].目前,

这 2 种键合药都已进入临床 II 期,细胞试验和动物实验都表明键合药具有明显的抗癌活性.

聚氨基酸无毒,具有良好的生物相容性,并能够在相关酶的作用下降解成无毒的氨基酸小分子,在药物载体方面具有很好的应用前景.日本科学家 Kataoka 等以聚氨基酸为载体,在药物载体方面做了大量的工作,目前已有多个品种进入临床研究,最高水平为临床 III 期^[14].如将紫杉醇键合到聚谷氨酸的侧链上形成大分子前药 PGA-TAX (CT2103)^[15],紫杉醇含量高达 37 wt%.CT2103 对非小细胞肺癌和卵巢癌的疗效优于市售紫杉醇.类似的还有羟基喜树碱与聚谷氨酸键合形成大分子前药 PGA-CPT (CT2106)^[14].

聚乙二醇无毒、无免疫原性,具有良好的水溶性和生物相容性.近年来,研究最多的是将聚乙二醇以酯键或酰胺键的形式共价结合于蛋白质药物分子表面的氨基酸残基上,得到聚乙二醇修饰的蛋白质,赋予蛋白质良好的性能:(1)降低免疫原性,降低血液清除率;(2)减少毒副作用;(3)延长循环半衰期,提高生物利用度^[16,17].目前,已有包括干扰素在内的多种蛋白质经聚乙二醇修饰后显示出良好的性能,获得 FDA 批准.借鉴蛋白质的聚乙二醇修饰,人们将化疗药物与聚乙二醇键合,制备了 PEG 化的大分子前药,如 Greenwald 将不同分子量的 PEG 端基羧基化,与紫杉醇在 *N,N'*-二异丙基碳酰亚胺(DIPC)作用下发生化学键合形成紫杉醇的大分子前药.键合药大大提高了紫杉醇的水溶性,并延长了药物在全血中的水解半衰期,提高了动物的耐受剂量.在动物抑瘤实验中聚乙二醇键合紫杉醇对 P388 白血病表现出了优于紫杉醇小分子的疗效^[18,19].

被用作药物载体的天然多糖主要是壳聚糖和葡聚糖.壳聚糖(chitosan)是由自然界广泛存在的几丁质(chitin)脱乙酰基的产物,在特定的条件下,壳聚糖能发生水解、烷基化、酰基化、羧甲基化、还原、缩合和络合等化学反应,生成具有不同性能的壳聚糖衍生物.壳聚糖及其衍生物无毒、可生物降解,被各行各业广泛关注,尤其在医药、食品、化工、化妆品等领域的应用取得重大进展,作为大分子前药的载体也得到深入研究^[20-22].葡聚糖(dextran)易溶于水,是一种具有生物惰性环的大分子化合物,环上有多个活泼羟基,被用来与小分子药物直接或通过连接基连接. Sugahara 等利用间隔基通过 GGFG 四肽的羧基与紫杉醇的羟基

形成酯键,合成了羧甲基葡聚糖键合紫杉醇大分子前药 AZ10992. AZ10992 中紫杉醇含量在 6% 左右,在生理盐水中的溶解度超过了 100 mg/mL. 紫杉醇的释放随溶液的 pH 值增大而加速. 动物抑瘤结果显示, AZ10992 对人源的结肠癌 HT-29、乳腺癌 MX-1 和肺癌 LX-1 都表现出了好于市售紫杉醇注射液的疗效,抑制了肿瘤的生长,甚至部分荷瘤裸鼠的肿瘤彻底治愈,有效延长了小鼠的生存寿命^[23, 24].

3.1.2 双亲性高分子载体

用作药物载体的另外一类高分子是两亲性的嵌段共聚物. 此类载体高分子具有双亲性结构,可以在水溶液中自组装成纳米颗粒(如胶束或胶囊),完成对药物的增溶和担载. 双亲性高分子所形成的胶束具有与自然界中的脂蛋白和病毒类似的结构,粒径小、分布窄,一般在 10 ~ 200 nm 范围. 因为具有亲水性的外壳和疏水性的内核,双亲性高分子胶束适合携带不同性质的药物. 亲水性外壳还具备“隐形”的特点,使胶束不易被网状内皮系统识别和吞噬,可有效阻止蛋白质和细胞的吸附,因而能在血液中长时间循环并保持胶束结构的稳定. 同时,纳米级的粒径也使载药胶束在肿瘤组织部位表现出最佳的渗透能力. 另外对胶束进行结构修饰还可以使胶束表面带上靶向基团从而在体内实现主动靶向作用.

目前所用双亲性高分子载体多为人工合成的材料,亲水段通常为聚乙二醇(PEG),疏水段多为聚酯、聚氨基酸等. 最简单的双亲性高分子载体是两嵌段共聚物(AB),这个概念可以延伸到 ABA, BAB 三嵌段、(AB)_n多嵌段共聚物及引入第三组分得到的 ABC 嵌段共聚物. 对于 AB 以及 BAB 型线性嵌段共聚物,通常先使 A 段聚合物链具有 α 或者 α, ω 活性位,由活性位点通过自由基、阴离子、阳离子或配位聚合方法进一步引发单体 B 聚合,或者先合成带活性端基的聚合物 A 和 B,然后将它们偶联. 最常用的载药双亲高分子如聚乙二醇-聚乳酸(PEG-*b*-PLA)或聚乙二醇-聚己内酯(PEG-*b*-PCL). 文献中报道了大量以上述嵌段共聚物作为载体来包裹水溶性较差的小分子抗癌药的研究工作. 其中,最为成功的是韩国 SAMYANG 公司的 GENEXOL-PM,他们采用 mPEG-PDLLA 为载体包裹紫杉醇,制备成直径小于 50 nm 的胶束,紫杉醇在纳米胶束中的含量为 16.7 wt%^[25-27]. 目前 GENEXOL-PM 在韩国已经上市,在美国已经

做到了 III 期临床实验,这是世界上第一个成功上市的被动靶向制剂,动物实验效果远远优于商品紫杉醇 TAXOL. 此外日本科学家 Kataoka 用聚乙二醇-天冬氨酸为载体包裹紫杉醇,紫杉醇包裹量达 23 wt%,所得到的高分子药的直径为 85 nm,目前进入临床 II 期的研究(NK105)^[28-30].

近年来,为解决包裹药的初期突释问题,以双亲性嵌段共聚物为载体的高分子键合药得到了广泛的研究. 根据小分子抗癌药在载体中的位置,双亲高分子键合药可以分为 3 种结构类型:(1)封端型,即药物分子与高分子的末端连接;(2)主链型,即药物分子参与构成高分子的主链;(3)悬挂型,即药物分子连接在高分子的侧链上. 其结构如图 1 所示.

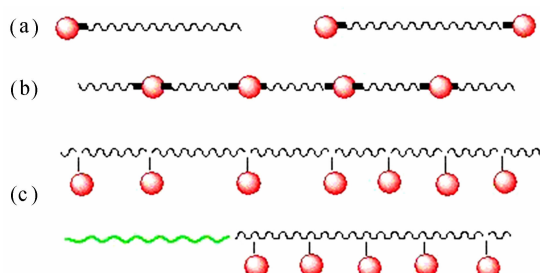


Fig. 1 Three types of polymer-drug conjugates with drug molecules located at chain terminal (a), in back bone (b) and as pendant groups (c), respectively

张雪飞等合成了端羧基化的嵌段共聚物聚乙二醇-聚乳酸(PEG-*b*-PLA-COOH),再与紫杉醇键合,得到紫杉醇键合物,细胞毒性实验表明键合药具有良好的杀死肿瘤细胞的能力^[31]. 随后,为了增加药物的键合量,谢志刚等合成了侧链含有羧基的三嵌段共聚物聚合物聚(乳酸-吗啉二酮)-聚乙二醇-聚(乳酸-吗啉二酮)(P(LA-*co*-LGG)-*b*-PEG-*b*-P(LA-*co*-LGG)),将紫杉醇键合在聚合物的侧链上,提高了药物的担载率,细胞实验证明其良好的肿瘤抑制率^[32]. Lavasanifar 等合成了侧链带有羧基的聚乙二醇-聚己内酯(PEG-*b*-PCCL),利用侧链的羧基键合紫杉醇和阿霉素,分别得到紫杉醇和阿霉素的键合药,通过自组装得到了键合物胶束,其中,紫杉醇载药量达 20%^[33]. Kataoka 制备了聚乙二醇-聚(天冬氨酸-阿霉素)键合物,其中聚乙二醇组成胶束的亲水层,聚(天冬氨酸-阿霉素)共同作为疏水段组成胶束的核,所得胶束粒径为 40 nm. 目前这种键合药胶束正进行临床 II 期的研究(NK911)^[34, 35]. 相

对来说,用抗癌药分子构成键合药的主链的研究不是很多,最近,Shen 以四价顺铂为共聚单体,通过和酸酐、乙二胺的缩合构建了主链中含有四价顺铂的高分子,侧链上接枝聚乙二醇,所合成的键合药能够在水溶液中自组装成纳米胶束.利用四价顺铂的还原敏感特性,药物能够在细胞内特异性的释放^[36],同时,细胞、动物实验表明所合成的前药具有很好的抗肿瘤效果.

3.2 药物与高分子的键合反应

高分子键合药的特征是高分子与药物分子间的键合.由于这种键合在血液条件下稳定,因而高分子键合药一般不会在血液循环过程中释放.也正由于这种键合的稳定性,使得高分子药物在进入细胞之后,有可能小分子药难以掉下来,无法发挥药效.所以,必须首先选择或设计合成适当的载体聚合物,使其具有容易和高效键合药物分子的功能基团;

其次是通过合适的偶联反应,将药物分子接上去,必要时要将药物分子进行适当的修饰,以便实现上述偶联反应;最后,还要保证所形成的高分子-药物连接键在细胞内条件下能够迅速和有效解离,释放出药物分子.简言之,键合反应的基本要求是“接得上、稳得住、掉得下”.

不同结构的小分子抗癌药,对于载体高分子的结构、功能基团、电荷等有不同的要求,下面以紫杉醇、阿霉素、铂类抗癌药为例具体阐述药物与高分子之间的键合反应设计.

3.2.1 紫杉醇

紫杉醇分子上只有 2'位和 7 位上的羟基是可反应的(图 2(a)),其中 2'位羟基更活泼.文献上报道的紫杉醇的键合主要是利用 2'位上的羟基,将其与聚合物末端或侧链上的羧基反应(图 2(b)),形成高分子-紫杉醇键合药,见图 2(c).

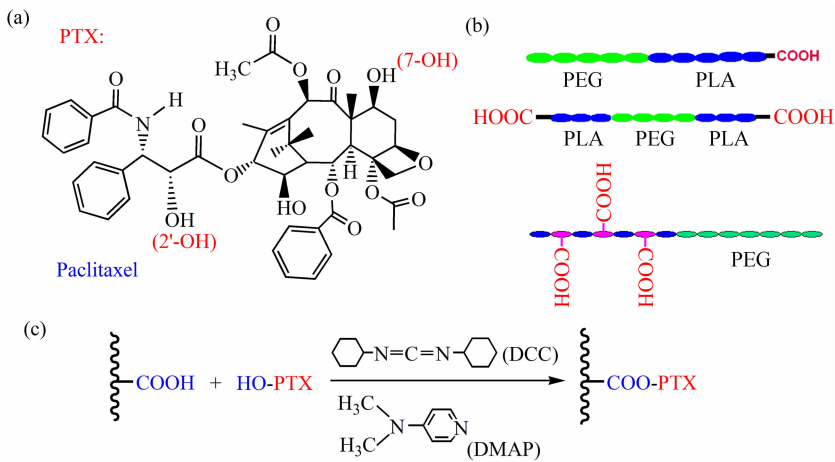


Fig. 2 (a) Molecular structure of paclitaxel, (b) block copolymer carrying terminal or pendant carboxyl groups and (c) coupling reaction between carrier polymer and paclitaxel

Greenwald 将不同分子量的 PEG 端基羧基化,然后在 DIPC 作用下与紫杉醇键合制备紫杉醇的大分子前药^[18].大大提高了紫杉醇药物的水溶性,如分子量为 5000 的 PEG 大分子前药的紫杉醇含量达到了 100 mg/mL,而分子量为 40000 的 PEG 大分子前药的紫杉醇含量也达到了 5 mg/mL. PEG 化的大分子前药在人全血中的水解半衰期达到了 2 h. 动物实验表明紫杉醇大分子前药在提高最大耐受剂量的同时,对 P388 白血病小鼠肿瘤模型表现出了优于紫杉醇小分子的疗效.前面 2.1.2 节中提到张雪飞和谢志刚的研究工作也是利用紫杉醇的 2'位的羟基分别连接到 PEG-PLA 和三嵌段共聚物 P(LA-co-LGG)-b-PEG-b-P(LA-

co-LGG)的末端和侧链上.采用类似的方法,Wang 合成了末端键合有紫杉醇的 mPEG-PLA-PTX,然后采用混合胶束的方法制备了叶酸靶向的紫杉醇键合药胶束,并以此作为载体,包裹小分子紫杉醇^[37].细胞实验表明其抗癌活性优于小分子紫杉醇. Clementi 分别将紫杉醇和 Alendronate (ALN) 键合在树枝化的 PEG 两端得到了 PTX-PEG-ALN 键合物^[38].所得到的键合物胶束具有基于 EPR 效应的被动靶向功能和 ALN 的主动靶向效应;体外细胞实验表明键合药胶束与小分子具有相近程度的抑瘤效果;相对于小分子药物,键合药明显提高了药物在血液中的循环时间.同时,他们以 HPMA 共聚物为载体,在聚合物的侧链上同时键

合紫杉醇和 ALN,得到了另一种不同结构的 ALN 靶向紫杉醇键合药,动物实验表明所合成键合药对小鼠乳腺癌骨转移模型具有较好的抑瘤效果^[39].

上述研究中紫杉醇都是通过酯键与聚合物载体连接,能够有效保证键合药在体液循环中的稳定性,然而,为了制备在病灶部位独特的环境中药物有效释放的键合物,人们在不断地探索新的方法. Ulbrich 用乙酰丙酸(LEV)代替常用的酸酐,制备小分子的紫杉醇酯类衍生物(PTX-LEV),然后,通过酸敏感的脲键将 PTX-LEV 键合到 HPMA 共聚物上,得到酸敏感的紫杉醇键合药^[40]. 体外释放结果表明,键合药在模拟体液(pH = 7.4)环境中较稳定,在细胞内环境(pH = 5.0)中有效释放活性药物. 动物实验表明键合药胶束对乳腺癌和细胞淋巴瘤模型都具有较好的肿瘤抑制效果,并且具有较低的毒副作用. Chen 以二硫键为间隔基将紫杉醇键合在聚合物 PAM-co-PPEGMEA 的侧链上,细胞实验表明在正常细胞中,键合药比较稳定,药物不会释放出来;在肿瘤细胞中能特异的释放出来^[41],这一工作是基于肿瘤细胞内还原性

物质浓度较高的事实,利用二硫键在肿瘤细胞内的选择性还原断裂来实现药物的特异性释放. 目前,进入临床研究的基于紫杉醇的两种高分子药(Genexol-PM 和 NK105)都是采用物理包裹的形式,所用聚合物载体分别为 mPEG-PDLLA 和 PEG-P(Asp). 而进入临床研究的两种紫杉醇键合药 PG-PTX (CT-2103) 和 HPMA-PTX (PNU166945)分别是以水溶性高分子聚谷氨酸和 HPMA 为载体,将紫杉醇键合到聚谷氨酸和 HPMA 的侧链上得到的,CT-2103 目前正进行临床 III 期研究,PNU166945 正进行临床 II 期研究,这两种紫杉醇前药都具有很好的应用前景,但迄今为止,尚没有获得新药证书.

3.2.2 阿霉素

不同于紫杉醇的是,阿霉素分子上有多个不同种类的反应基团,如 14 位上的羟基、13 位上的羰基、糖环上的氨基和羟基等(图 3(a)). 对阿霉素的高分子键合,文献中已有大量的工作. 归纳起来,有图 3(b)中的 4 种连接键:氨基甲酸酯、脲键、酯键和酰胺键.

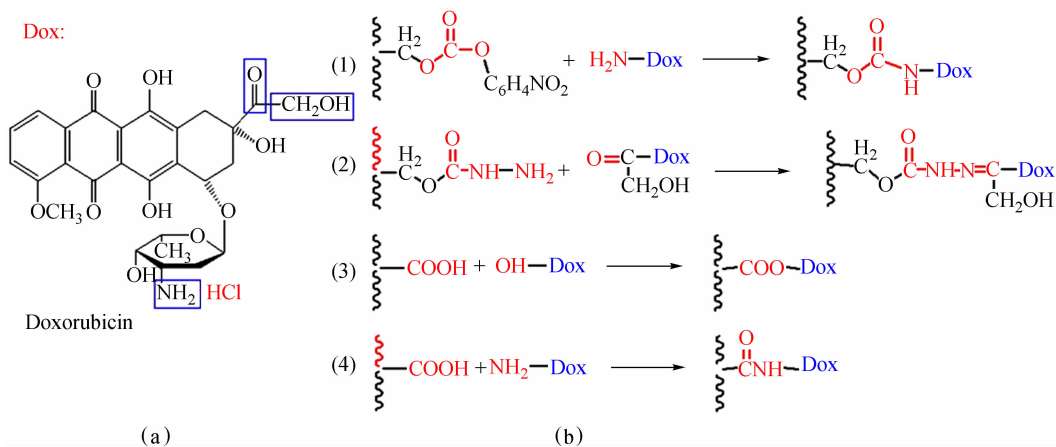


Fig. 3 (a) Molecular structure of doxorubicin, (b) polymer-Dox conjugates with different linkages

例如,本文 3.1.1 节提到的基于 PHPMA 水溶性大分子的 PK1 和 PK2 键合物都是通过一个四肽间隔基 GFLG 将阿霉素的糖氨基键合到聚合物上,目前,这 2 种键合药正进行临床 II 期研究. Kataoka 等通过阿霉素的糖氨基合成了聚乙二醇-天冬氨酸/阿霉素胶束(NK-911),这种键合药正进行临床 II 期研究. 但 Nagy 小组研究指出,在阿霉素的糖氨基上键合会大大降低药物的活性,所以他们致力于通过 14 位羟基的键合,并将 LHRH

(黄体生成素释放激素)通过戊二酸间隔基接在阿霉素和改性阿霉素 AN-201 的 14 位羟基上,获得靶向的键合物 AN-152 和 AN-207^[42-44]. 实验证明它们对卵巢癌、子宫癌、乳腺癌和前列腺癌等有显著的抗癌活性,毒副作用也显著减轻. Tong 成功用阿霉素药物分子的羟基引发丙交酯的开环聚合,进而得到了键合药的纳米微粒^[45]. Ulbrich 随后的研究表明聚合物与阿霉素分子之间虽然都通过糖氨基链接,但间隔基不同,键合药的药效有很

大的区别^[46, 47]. Kataoka 也发现阿霉素的糖氨基和天冬氨酸形成酰胺键之后阿霉素失去了活性, 发挥药效的仅是包裹在键合药中的阿霉素纯药^[48]. 我们课题组分别用图 3(b) 的 4 种连接键偶联阿霉素, 发现尽管生成酰胺键的偶联反应效率最高, 酸敏感的脲键键合的阿霉素前药却在细胞、动物实验中具有最好的药效^[49~51]. 这与肿瘤细胞内部的弱酸性环境和药物分子从聚合物链解离的能力相符合. Zhong 通过酸敏感的脲键将阿霉素键合到聚合物载体上, 制备了 2 种肿瘤细胞响应的高分子键合药胶束^[52, 53]. 文献报道中最为理想的是 Mackay 报道的将阿霉素通过脲键键合

在多肽分子上, 进而组装成纳米颗粒, 动物实验结果显示荷瘤小鼠一次给药就完全抑制了肿瘤的生长^[54]. Skoza 的研究也显示了类似的抑瘤效果. 目前进行临床研究的基于聚乙二醇-聚天冬氨酸为载体的阿霉素键合药(NK911)也是通过脲键将阿霉素 13 位上的羰基与天冬氨酸键合^[55].

3.2.3 铂抗癌药

金属铂类药物占据临床上抗癌药物总用量的 50% 以上. 80% 的临床联合用药方案中都含有铂类药物. 图 4 中是最为重要的 3 种金属铂类抗癌药: 顺铂、卡铂和奥沙利铂.

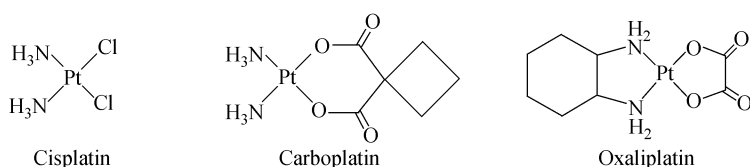


Fig. 4 Chemical structures of cisplatin, carboplatin and oxaliplatin

与紫杉醇类、蒽环类以及其它有机类抗癌药物不同, 金属铂类药物是唯一一类无机抗癌化合物. 目前临床上使用的几种金属铂配合物与其抗癌活性基本上符合 Cleare 总结的构效关系, 即显示活性的铂(II)配合物 2 对配体各为顺式结构, 其中 2 个氨基为稳定基团, 2 个氯或羧基为离去基团, 水解后与 DNA 碱基配位的是携带两个氨基的 Pt(II) 离子^[56]. 由于这些铂的配合物上没有可供反应的化学基团, 也没有合适的油溶性或者水溶性, 导致普通的化学键合和包裹方法对该类药物都显得无能为力. 并且上述几种铂(II)配合物都存在溶解度低, 非特异性, 毒副作用大等缺陷, 严重限制其在临床上的应用. 为此, 人们开发出了另外一种铂抗癌药物, 即四价铂配合物(简称铂(IV)), 相对于铂(II)配合物而言, 铂(IV)在轴向多了 2 个配体, 形成八面体结构, 具有较低的反应活性, 因此铂(IV)的毒副作用较铂(II)有显著降低. 相应地, 大多数铂(IV)本身的抗肿瘤活性也很低, 因而临床疗效不佳^[57]. 但是人们发现某些铂(IV)进入癌细胞后, 在细胞内的酸性环境(pH = 5)和还原环境(抗坏血酸, 谷胱甘肽(GSH), 含硫醇的蛋白质等)作用下, 可以迅速还原为铂(II), 产生抗癌疗效^[58, 59]. 这就为开发低毒高效的铂药开辟了一条新途径, 即以毒性较低

的四价铂类配合物形式给药, 当药物被输送至具有酸性环境和还原环境的肿瘤区域或肿瘤细胞后迅速被还原成为二价铂类配合物, 发挥抑瘤作用. 因而该类铂(IV)称为铂(II)的“前药”. 基于上述发现, 人们从临床上最为重要的 3 种铂类药物出发, 开发了一系列轴向上有各种基团配位的铂(IV), 并且证明轴向羧基配位的铂(IV)具有合适的还原电位, 可以在细胞内的条件下还原成铂(II)^[60]. 与此同时, 人们还开发了另一类具有光活性的铂(IV)配合物, 即在 365 nm 紫外光的照射下, 铂(IV)发生还原反应. 光活性铂(IV)的优点是可以用光照来控制铂(IV)的还原, 容易实现局部治疗^[61~63]. 另外, 人们还进一步开发了多核铂^[64, 65], 这是一类全新的铂类药物, 它基本上摆脱了经典的铂类药物的构效关系. 它能形成顺铂所不能形成的长程交联结构, 成为最具潜力的克服耐药性的铂类药物. 即便如此, 无论是 Pt(II)、化学还原型铂(IV)、光还原型铂(IV)、还是多核铂, 它们仍然都需要得到有效的保护和靶向输送.

为了将铂类药物高分子化, 人们尝试了两种方法: (1) 高分子提供胺配体充当铂药的稳定基团; (2) 高分子提供离去基团如羧基. 但是, 研究发现, 在第(1)中方法中, 由于高分子充当稳定基团, 铂(II)难以从高分子上解离下来, 文献报道

的几种这样的高分子-铂(Ⅱ)络合物的抗癌活性都不高。Kataoka 以高分子链上的侧羧基作为铂类药物离去基团合成了一系列基于聚乙二醇-聚天冬氨酸或者聚乙二醇-聚谷氨酸高分子铂(Ⅱ)络合物^[66,67]。反应在水溶液中进行,并且自发地形成以金属铂原子为交联点的高分子-铂络合物胶束。研究表明,在生理条件下,聚氧乙烯-聚天冬氨酸降解较快,从而导致铂在肝和脾中蓄积较多。聚氧乙烯-聚谷氨酸/顺铂络合物胶束具有更好的稳定性和释放性能,它在血浆中的保留时间比聚氧乙烯-聚天冬氨酸/顺铂络合物显著延长。聚氧乙烯-聚谷氨酸/顺铂络合物胶束在给药后,肿瘤与肾、肝中蓄积的量比分别为 2.0 ± 0.4 和 1.6 ± 0.3 ,说明其能选择性的蓄积在肿瘤组织。同样的,Kataoka 利用聚氧乙烯-聚谷氨酸与 DACH-Pt-(NO₃)₂ 作用合成了聚氧乙烯-聚谷氨酸/环己二胺合铂的络合体系^[68]。它在纯水中稳定而不释放铂化合物,生理条件下,经过一段时间的诱导(15 h)后会持续释放 DACH-Pt-Cl₂。聚氧乙烯-聚谷氨酸/环己二胺合铂的络合物胶束比聚氧乙烯-聚谷氨酸顺铂胶束更稳定。目前这 2 种药都正进行临床研究,批号分别为 NC-6004 和 NC-4016^[69,70]。临床研究的另外两个重要的铂类药物是 AP5280 和 AP5346^[71~75]。它们都是由美国 ACCESS 药物公司开发的水溶性铂类靶向药物。它们是以聚-N-(2-羟丙基)甲基丙烯酰胺(PHPMA)通过肽链分别与顺铂和环己二胺合铂中的 Pt 配位得到的高分子药物。AP5280 利用 EPR 效应在肿瘤部位蓄积后,可通过水解或者酶作用脱去大分子聚合物而离解成具有活性的小分子铂水合物。临床前研究表明,AP5280 虽然体外活性稍低于卡铂,但体

内活性与卡铂相当,且治疗指数高于卡铂。Ⅰ期临床也表明其毒性低于其它小分子铂类抗癌药物。同样,AP5346 也是通过解离为小分子铂化合物发挥活性。它的毒性也较低,Ⅰ期临床中,最高耐受剂量(MTD)为 1280 mgPt/m²,剂量限制性毒性为中性粒细胞减少,没有奥沙利铂的常见神经毒性。临床前研究表明,AP5346 的活性比奥沙利铂和卡铂都要高;与奥沙利铂同等毒性的剂量给药后,肿瘤组织中的铂和形成的 Pt-DNA 加合物分别是奥沙利铂的 16 和 14 倍。目前 AP5346 正在进行Ⅱ期临床研究。我们课题组提供另外一类可生物降解的双亲性高分子载体 mPEG-b-P(LA-co-MCC/Asp)和 mPEG-b-P(LA-co-MAC/MA)(图 5)^[76,77],它们的特点是载体本身具有双亲性,在疏水段侧链上含有羧基。它们同样能与铂类药物络合,形成纳米胶束,从而保护铂药分子免受血液中调理蛋白的清除,延长铂药的循环时间,从而降低毒性,提高药效和生物利用度。

上述高分子-铂(Ⅱ)药物,都是通过铂与高分子络合而形成的,铂的氧化态为 +2 价。对于铂(Ⅳ)药,可以在其轴配体上引入功能基团。较早研究是将铂(Ⅳ)通过轴向配体上的功能基团键合到无机纳米粒子上。Lin 将含轴向双羧基的顺铂(Ⅳ)衍生物与三氯化铋(TbCl₃)形成无机配位纳米颗粒,并对该纳米颗粒表面进行一系列的稳定化修饰和靶向修饰,所制备的铂纳米颗粒的药效好于顺铂^[78]。Lippard 等将含轴向单羧基的顺铂(Ⅳ)衍生物化学键合到单壁碳纳米管上,平均每个碳纳米管担载 65 个 Pt(Ⅳ)。所制备的键合物进入细胞内后迅速还原成顺铂^[79]。细胞实验表明顺铂(Ⅳ)衍生物几乎无毒(IC₅₀ >> 0.5 μmol/L),

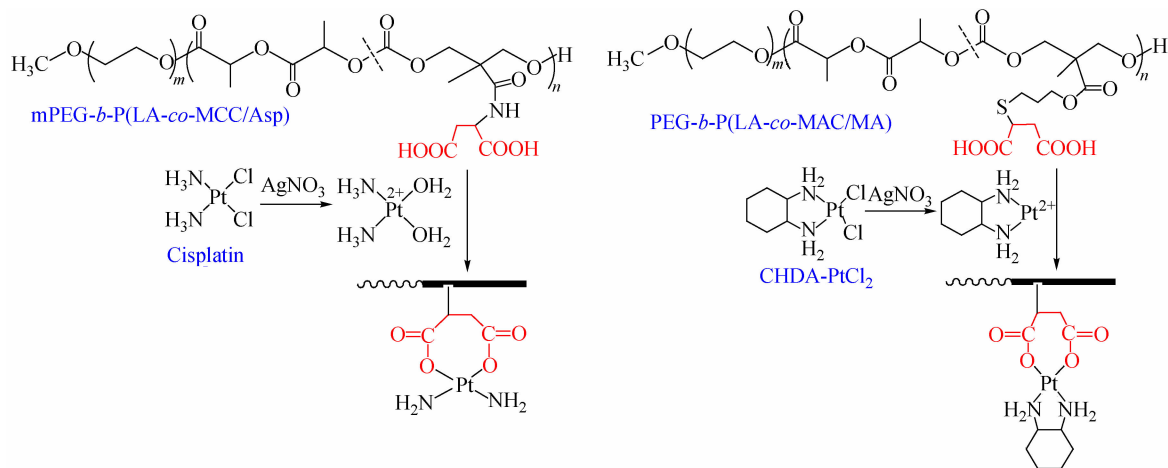


Fig. 5 Typical amphiliphic polymer carriers and their conjugation with platinum(Ⅱ) drugs

而键合物的药效优于小分子顺铂(顺铂的 IC_{50} 为 $0.05\text{ }\mu\text{mol/L}$, 键合物的 IC_{50} 为 $0.02\text{ }\mu\text{mol/L}$). 细胞摄取实验发现键合物在细胞中的浓度分别是小分子顺铂(IV)衍生物和顺铂的 6~8 倍和 2 倍. 另一研究中, Lippard 等将轴向单羧基顺铂(IV)衍生物键合到表面修饰的金纳米粒子上^[80], 细胞毒性测试发现金纳米粒子键合的顺铂(IV)比顺铂有更小的 IC_{50} 值. 随后, Lippard 通过纳米沉积的方法将轴向配体为长链脂肪链的铂衍生物与 PEG-PLA 制备成生物可降解的纳米颗粒(Pt-NP), 并进一步在纳米颗粒表面修饰上适配体得到具有靶向功能的含铂纳米颗粒(Pt-NP-Apt)^[81]. 细胞实验表明, 所制备的两种纳米颗粒药物都具有较好的细胞毒性.

我们课题组通过轴向含琥珀羧基的四价顺铂

或四价奥沙利铂与侧链含胺基的生物可降解高分子聚氧乙烯-聚己内酯-聚赖氨酸(mPEG-PCL-PLL)反应, 在缩合剂碳化二亚胺/*N*-羟基琥珀酰亚胺(EDC/NHS)的存在下, 将药物分子成功地键合到高分子侧链上^[59, 82]. 其结构如图 6 所示, 铂(IV)药物分子通过丁二酸的间隔基与高分子结合起来. 由于高分子药物的双亲性, 其能在水溶液中自组装为纳米粒子, 表面为 PEG 层, 药物分子分布在疏水内核中从而得到有效保护. 一旦高分子药物被肿瘤细胞所摄取, 由于细胞内的高浓度的生物还原剂如 GSH, DTT, 抗坏血酸等使得铂(IV)迅速还原为铂(II), 从而起到抗癌作用. 需要指出的是对于两个羧基的铂药, 在与高分子键合的时候, 容易形成部分交联, 因从而更有利于纳米胶束的稳定^[83].

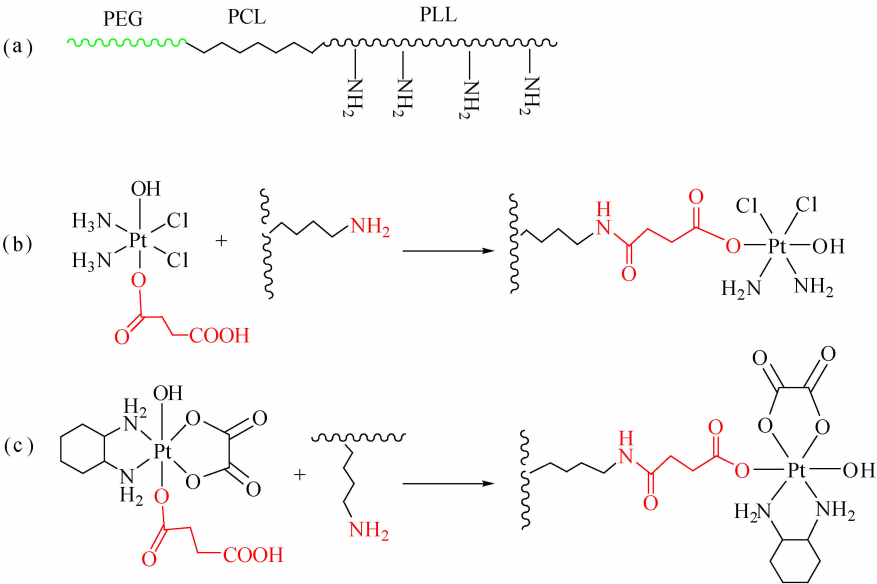


Fig. 6 Molecular chain structure of mPEG-PCL-PLL (a) and its conjugation with cisplatin (IV) (b) and oxaliplatin (IV) (c)

英国华威尔大学的 Sadler 对于小分子光敏铂做了大量研究. 我们课题组在其研究工作的基础上, 运用高分子键合药的思想, 将光敏型的小分子的铂(IV)化合物键合到双亲性的聚合物载体上, 合成了一系列光敏型的铂类高分子前药. 利用这些光敏小分子铂(IV)轴向的琥珀羧基, 我们成功地将它们键合到高分子链上, 在国际上首次得到了光敏的高分子铂键合药, 键合反应如图 7 所示. 我们详细研究了这类高分子-光敏铂在紫外光照射下的开关效应、药物释放、体外细胞毒性、体内抑瘤效果.

另外一种具有潜力的铂药—多核铂, 虽然疗

效很好, 但毒性甚至比顺铂还要大得多. 以文献报道药效最好的多核铂(II) BBR3464 为例, 近期的临床 II 期研究表明其 MTD 只有 0.9 mg/m^2 , 而卡铂和顺铂的 MTD 分别为 900 mg/m^2 和 $60\sim120\text{ mg/m}^2$ ^[84, 85]. 多核铂的毒性已成为其临床应用的障碍. 借鉴纳米药物载体技术, Wheate 等利用葫芦脲的主客体化合物包裹多核二价铂类药物, 降低了其与外界生物分子反应的速度达 3 倍之多, 然而对其抗癌活性、细胞毒性却无影响^[86]. 我们课题组利用可生物降解的两亲性侧链含有功能基团的嵌段共聚物分别与二价或四价铂双核铂螯合或键合, 并组装成纳米粒子. 对这 2 种双核铂

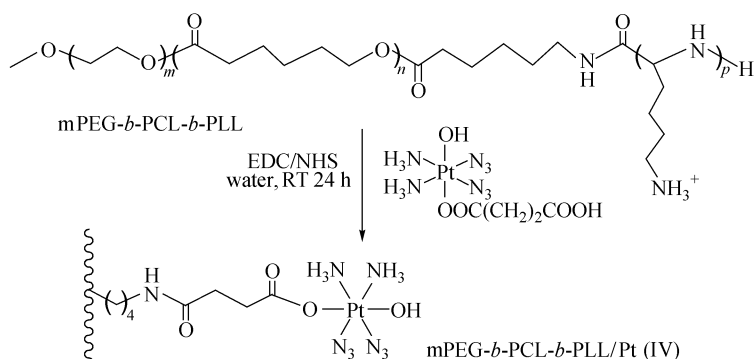


Fig. 7 Conjugation of mPEG-PCL-PLL with photosensitive platinum(IV)

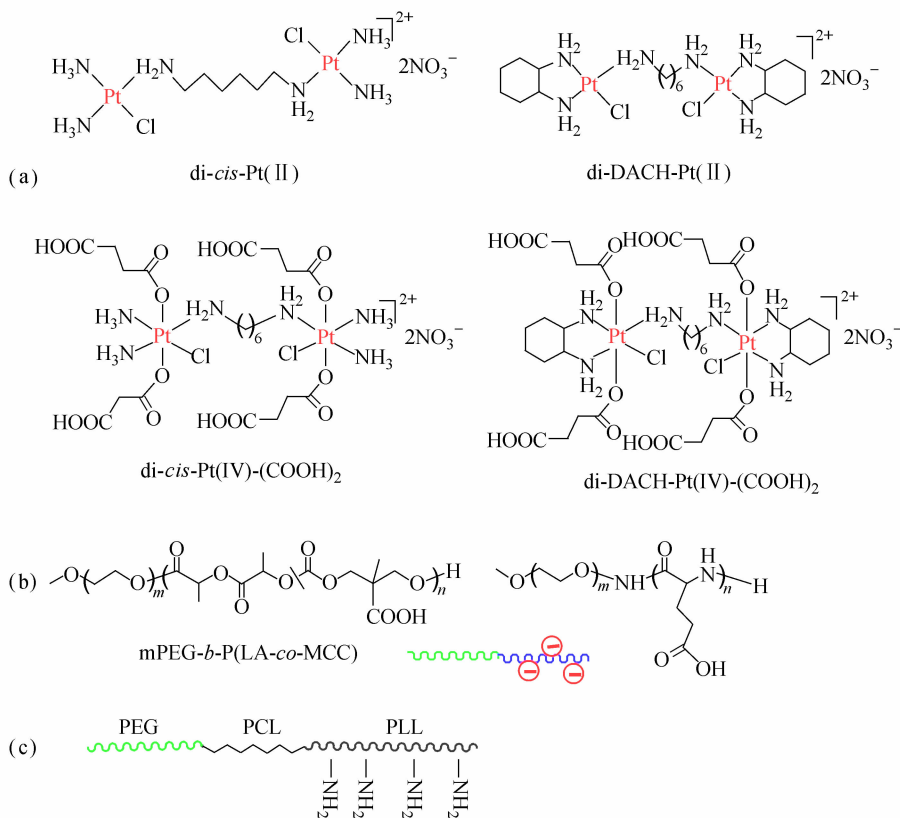


Fig. 8 (a) Chemical structures of dinuclear cisplatin (II) and cisplatin (IV) and dinuclear oxaliplatin (II) and oxaliplatin (IV); polymers used for complexing platinum (II) (b) and conjugating platinum (IV) drugs (c)

前药胶束进行了细胞毒性及抑瘤疗效实验,并研究了胶束药在体内的代谢以及组织分布情况.图8给出了所合成二价和四价双核顺铂和奥沙利铂的结构式(A),用于螯合二价双核铂的聚合物的结构式(B)及用于键合四价双核铂聚合物的结构式(C)^[87,88].

3.3 双亲性嵌段共聚物胶束的制备

以双亲性嵌段共聚物为载体对小分子抗癌药进行物理包裹形成纳米胶束及高分子键合药制备纳米胶束的方法是类似的,都是基于双亲性嵌段

共聚物在水体系中进行自组装的原理,具体的操作方法主要有以下几种.

透析法:将双亲性聚合物和小分子抗癌药(或高分子键合药)(以下统称“待组装机物质”)溶解在与水混溶的有机溶剂中,然后放入透析袋中用水透析.该法为实验室制备聚合物胶束的经典方法,但不适用于大规模生产.

水包油乳液法:将待组装机物质溶解在与水不相溶的有机溶剂(通常为氯仿或二氯甲烷)中,在剧烈搅拌的条件下将有机相加入溶有稳定剂的水

相中, 然后挥发掉有机相。

膜水合法: 将待组装物质溶解在易挥发的有机溶剂中, 在真空或减压条件下除去有机溶剂, 形成聚合物/药物膜, 然后将膜重新分散在水中。这种方法适合于大规模生产, 但要求选用亲水亲油平衡值 (HLB 值) 较高的聚合物。

共溶剂挥发法: 将待组装物质溶解在与水混溶的有机溶剂中, 再将有机溶剂挥发即得载药胶束。

冻干法: 将待组装物质溶于可用于冻干的有机溶剂 (如叔丁醇等) 后, 再与水混合, 冻干后聚合物胶束分散于等渗的水性介质中。此法可以应用于大规模生产, 但仅限于叔丁醇可溶的聚合物和药物。

微流体法: 在微流体通道的交叉口进行有机溶液和非溶剂的混合, 所形成的微乳液经出口通道流出, 再挥发有机溶剂, 获得纳米胶束。此法的混合比例精确控制, 胶体粒径均匀, 适合于对粒径要求严格的精贵药品的制备。

3.4 靶向高分子药

从 Ehrlich 提出“靶向治疗”到现在已经有 130 年历史。随着对肿瘤研究的不断深入, 人们对肿瘤细胞表面的受体和配体的相互作用, 抗原与抗体的相互作用的认识越来越清楚, 从而提出了利用这些特异性的相互作用实现药物靶向输送的方法, 将靶向分子直接接在药物分子上, 使每个药物分子都具有靶向功能。文献报道的靶向分子主要有两类, 一类是靶向性配体, 包括叶酸及其它维

生素、半乳糖、短肽 (如 RGD, LHRH)、运铁蛋白等, 另一类是各种抗体。若干有靶向功能的药物已经上市, 特别是抗体靶向的药物, 特异性确实很强。但实际上靶向分子与药物分子一对一的结合往往是很困难的, 有时候结合之后反而失去药效。使用蛋白类靶向分子, 免疫原性很强, 药物很容易跟着蛋白分子一同被机体清除, 而且一对一的结合也极大地增加了成本。所以, 真正上市的靶向药寥寥无几, 价格奇贵。

借助于前述的高分子载体和高分子键合的思想, 药物的靶向输送将变得比较容易。将靶向分子键合在高分子载体上, 要比直接键合在药物分子上容易得多。从化学合成的角度看, 它和键合一个药物分子没有什么区别, 3.2 节所述各种键合反应都可使用。所不同的是, 靶向分子往往键合在亲水嵌段的端部, 以便组装成纳米胶束后与靶细胞有更多接触的机会。键合靶向分子后一般并不改变整个载体高分子的双亲性, 因而很容易采用 3.3 节所述方法组装成纳米靶向 (载药) 胶束。图 9 给出了几种常用靶向分子的结构式及所形成胶束的示意图。进一步的研究表明, 蛋白或多肽靶向分子处于纳米颗粒外表面有可能引起免疫清除, 将其组装在胶束的亲水壳和疏水核的界面附近 (图 9(b2)) 有可能兼顾靶向输送和避免免疫清除两个方面^[89]。

靶向高分子载体最大的优势在于增加靶细胞对药物颗粒的摄取, 显著提高药物的疗效, 并降低全身性毒副作用。Yoo 等将叶酸 (FA) 与抗肿瘤药

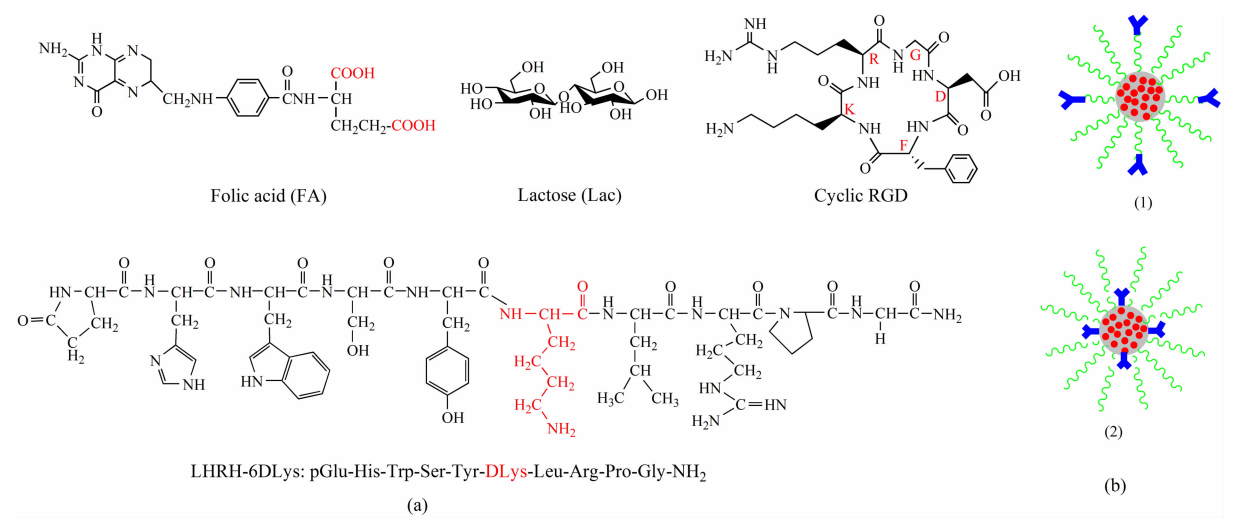


Fig. 9 Typical targeting moieties (a) and the targeting micelles formed with the targeting moieties on the surface (b1) and protected by the PEG segments (b2)

物多柔比星(DOX)分别连接于PEG的两端形成FA-PEG-DOX偶联物^[90],该偶联物在水溶液中与去质子化的DOX通过分子间相互作用形成约200 nm的纳米粒,DOX包埋在纳米粒的核心,叶酸暴露在纳米粒的表面.高表达叶酸受体的KB细胞对该纳米粒的摄取远高于低表达叶酸受体的A549细胞.叶酸修饰的纳米粒对KB细胞的细胞毒性($IC_{50}=5.6\text{ }\mu\text{mol/L}$)比未用叶酸修饰的PEG纳米粒($IC_{50}=9.8\text{ }\mu\text{mol/L}$)高,对A549细胞的细胞毒性则基本相当(IC_{50} 分别为9.0和9.2 $\mu\text{mol/L}$).对荷瘤裸鼠尾静脉注射23天后观察,注射叶酸修饰纳米粒的裸鼠肿瘤体积比注射游离DOX的裸鼠肿瘤体积小40%左右.Bae等在聚乙二醇-聚(天冬氨酸-阿霉素)键合物的基础上,将叶酸键合到PEG段,制备叶酸靶向与pH敏感控释双重功能的嵌段共聚物载药纳米胶束^[91].前文3.1.1节中提到的基于聚N-(2-羟丙基)甲基丙烯酸酰胺的阿霉素键合物的分子链上引入靶向分子乳糖、RDG、OV-TL,分别制备了肝细胞靶向、内皮细胞靶向和卵巢癌细胞靶向的键合药^[92, 93].Zhang等在嵌段共聚物PEG-PLA的PEG段连接RGD,并用来包裹紫杉醇,制备RGD靶向的紫杉醇纳米胶束^[94],小鼠体内抑瘤实验表明,RGD靶向胶束对皮下种植MDA-MB-435肿瘤的裸鼠具有更好的疗效.在一次给药40 mg/kg剂量下,3周后纳米胶束组小鼠肿瘤体积明显减少,RGD靶向胶束组药效更加明显,一组8只小鼠中有5只肿瘤完全消失.

4 高分子药物的特殊药理和药代动力学问题

与高分子药物的药物化学、药剂学、药效学的上述研究进展相比,高分子药物的药理学和药代动力学的研究只能说是刚刚起步.原因是纳米颗粒剂型的高分子包裹药或键合药,明显改变了原药的体内路径和动态学、动力学行为,其中的高分子载体的含量大约在80%(以含药量20%计),跟药物分子一起进入血液,进入细胞,这给药理、药代的研究带来很多难题,使高分子药物药效学、药理学和药代动力学与小分子药物有很大的区别,传统药学的很多概念和方法也不再适用.下面就包裹药和键合药分别予以说明.

对于包裹药来说,药物从载体中释放出来后,一切与原药相同,但也存在着高分子药所特有的

问题:(1)“血药浓度”是一个药代动力学的基本概念和指标,“血药浓度-时间曲线下的面积(AUC)”是衡量药物生物利用度的重要指标.高分子包裹药进入人体后,可能以两种状态存在,即处于纳米胶束中的药物分子(以下简称“胶束药”)和从高分子载体中释放出来的药物分子(以下简称“小分子药”),所以,血药浓度应当包括“胶束药浓度”和“小分子药浓度”.其中“小分子药浓度”才是传统意义上的血药浓度.显然,只要有足够低的临界胶束浓度(cmc)和血液水解稳定性,这个血药浓度值是很低的,不能反映高分子包裹药的实际情况.(2)纳米颗粒进入人体后,药物在什么时间,在什么地方从胶束中释放,目前还说不清楚.控制好药物的cmc,或者采取交联等方法,可以保证纳米胶束在血液中或在进入细胞前不解离,因而胶束的离解、高分子的降解都可能在细胞内发生,这些都是小分子药所没有的问题,必须由高分子科学家来回答.(3)从已有的结果看,高分子是进入细胞之后才降解的.以含药量20%计,它是药物的4倍.在完成药物输送任务后,高分子载体无论对病变细胞和对健康细胞来说,既可能是细胞生长和繁殖所需要的碳源、氮源或能源,也可能造成对细胞的伤害.如何选择在细胞条件下有益无害的载体高分子,尽可能减少载体高分子的用量,无疑是很重要的.要达到这个目标,必须研究在细胞(包括病变细胞和健康细胞)内条件下载体高分子的降解反应,弄清降解产物的生物学效应.这也是小分子药物所没有的特殊问题.(4)在“进入细胞前胶束不解离、药物不释放”的假设或前提下,药物的靶向输送简化为载药纳米颗粒的靶向输送.而纳米颗粒的输送是通过血液循环实现的,不可避免的要流经肺、肝、肾、脾等器官,这些器官对一定大小范围的纳米颗粒具有分选和截留的功能(以下简称“生理靶向”),而肿瘤组织则具有EPR靶向.生理靶向和EPR靶向的竞争,最终决定纳米颗粒的体内分布.这也是高分子药物学所特有的问题.在决定高分子药药效和毒副作用的诸多因素中,它可能是最重要的因素之一,但至今还没有人进行过系统和可信的研究.

与包裹药相比,高分子键合药的情况更复杂:(1)高分子键合药中药物分子所处的状态,除前面提到的“胶束药”和“小分子药”外,还存在一种“大分子药”,即纳米胶束解离成单个高分子-抗

癌药键合物但药物分子尚未从分子链上掉下来。(2) 如果考虑载体高分子链在药物分子掉下来之前先降解,则可能出现带长短不等高分子链碎片的药物分子。(3) 由于这几种药物状态的存在,“血药浓度”和 AUC 必须重新定义,分别测量。(4) 高分子键合药这几种状态之间的变化,也就是键合药胶束解离、药物释放的时间、地点、方式和速度,都必须弄清楚之后才谈得上研究被释放药物分子本身的功能、代谢和排泄问题。

“靶向输送”是目前药物学研究的热点课题之一。如前所述,对高分子包裹药或键合药来说,将靶向基元修饰在高分子载体上,为实现靶向输送和靶向治疗提供了可行的技术途径,有可能将纳米颗粒连同药物分子有效输送到指定(病变)器官、组织、细胞和细胞器。但是,真正实现这些层次的靶向是不容易的,因为在它们行进的路程上充满了陷阱和屏障,主要有(1) 由血液中调理蛋白和血液中巨噬细胞造成的血液清除;(2) 血液和器官、组织之间的毛细血管壁;(3) 越过血管壁后在细胞外基质中的扩散有一段距离,一方面需要时间,一方面会遭到细胞外基质中各种成分的拦截;(4) 进入细胞必须越过细胞壁;(5) 以内吞方式进入细胞的药物必须从内涵体逃逸才能进入细胞质,这又是一个屏障;(6) 细胞质中的细胞器和各类物质,有的是药物的靶点,有的能促进药物释放和移动,有的却对药物起抑制和拮抗作用。以上的每一步都有一个效率的问题,总的效率为各步效率的乘积。要达到最佳的治疗效果,最忌讳某一步的效率很低,成为瓶颈。高分子药物动力学和动力学的任务,就是找出这些瓶颈,提出消除瓶颈的措施。在过去的一段时间内,人们对 EPR 效应和主动靶向寄予很高的希望,把靶向药说成是“魔弹”,是“导弹药”,“只杀死病变细胞,不伤害健康细胞”。实际情况并非如此,因而走向另一个极端,对是否存在靶向效应提出怀疑。在总结文献工作和我们自己工作的基础上,经过认真分析上述高分子药物传输路径和各种屏障,我们认为,过去研究得最多的器官(病灶)靶向和细胞靶向,确实是存在的,它提高了高分子药物越过毛细血管壁和被细胞摄取效率,但由于存在其它瓶颈,整个效率不高是可以理解的。必须将“靶向”融合在整个输送路径中进行研究,必须科学地定义和理解“靶向效应”,体现它的时间性和相对性。在这一方面,有很多理论计算和实验研究工作要做。

因为高分子药物制剂的尺度在纳米范围,高分子药物输送的尺度效应不可避免。例如人们最关心的“EPR 效应”,文献中报道了大量的体外和体内研究的数据。总的来看,尺寸效应是存在的,但尺寸效应的细节和定量化,却是众说纷纭,甚至相互矛盾。原因是各人所采用的纳米药物体系、表面结构和荷电状态、颗粒大小的范围、动物的种类、肿瘤模型种类、肿瘤发展的程度都不同,体内分布的表征方法也不同,很难相互比较。只有克服这些缺点和不足,才能得到明确和科学的结论。另外,同肿瘤组织 EPR 靶向竞争的是机体本身的“生理靶向”,即人体或动物各器官对外来颗粒形状、大小的识别和拦截特性。在我们所接触的文献资料中,尚鲜见到相关的解剖学数据。因而必须将“EPR 靶向”和“生理靶向”一起进行比较研究,增加对有关脏器纳米尺度解剖学结构的了解,这显然增加了研究的难度。

值得一提的是,耐药性是癌症治疗的一大难题,也是目前化疗药普遍存在的问题。产生耐药性的机制有多种,其中有:(1) 细胞固有的对外来异物的外排功能,由外排蛋白 P-gP 执行;(2) 细胞后天获得的耐药性,即肿瘤细胞被抗癌药致死,同伙细胞得到信息后产生的抵抗能力;(3) 细胞内存在与药物分子反应的物种,消耗药物分子或者破坏它的活性。针对这些机制,人们制定出相应的策略来抑制耐药或逆转耐药,如使用 P-gP 的抑制剂,敲除合成 P-gP 的基因,不同药理机制药物的联合使用等。高分子药物对抑制耐药的贡献,可能会体现在下述 4 个方面:(1) 高分子药物进入细胞的机制与小分子药不同,癌细胞对小分子的某些耐药机制如 P-gP 对载药纳米颗粒无能为力;(2) 高分子药物在细胞质内部释放,处于细胞膜附近的抗药执行者可能鞭长莫及;(3) 由于高分子药的靶向效应、细胞的高效摄取、细胞内的快速释放,一下子在细胞内产生很高的药物浓度,任何的耐药机制都阻挡不了细胞的凋亡;(4) 如前所述,高分子载体的使用使多种药物有共同的平台,联合用药更方便、更有效。这些设想有的已经被实验所证实,如使用高分子药可以降低耐药细胞的 IC_{50} , 高分子铂药与高分子化紫杉醇、阿霉素、二氯乙酸、siRNA 等的联用显著降低 IC_{50} , 提高体内抑瘤效率^[95~98]。因此,我们有理由期待高分子载体和高分子药对抑制耐药将是大有作为的。

5 结论与期盼

自从 20 世纪 70 年代提出高分子前药的概念以来,伴随着纳米技术的发展,“高分子药物学”作为高分子科学和材料学、纳米科学、药物学、临床医学、分析科学的交叉学科,正在悄然形成. 其中的药物化学、制剂学、药效学,取得了巨大的成功,数十种高分子包裹药和键合药已经进入临床实验,甚至商品化. 相比之下,高分子药理学和药代动力学的研究相对薄弱,使很多高分子药在短时间内很难获得临床应用. 我们期盼更多的青年

学者加入到高分子药物学关键科学问题的基础研究之中,期盼高分子科学家和材料学家与药理学、药效学、药代动力学的专家进行真诚有效的合作,迅速突破高分子药物体内分布和动态变化研究的瓶颈,提高高分子药物学研究的水平. 我们同时呼吁制药行业的企业家和药审部门的专家更多地关注高分子药物的发展,了解高分子药物与小分子药物不同的特点,在产业投资和审批政策方面,给予高分子药物更多的支持和帮助,大力促进我国高分子药物学和高分子药物产业的创新和发展.

REFERENCES

- 1 Zeuzem S, Feinman S V, Rasenack J, Heathcote E J, Lai M Y, Gane E. *New Engl J Med*, 2000, 343 (23) : 1666 ~ 1672
- 2 Ringsdorf H. *J Polym Sci PartC-Polym Symposium*, 1975, (51) : 135 ~ 153
- 3 Gros L, Ringsdorf H, Schupp H. *Angew Chem Int Edit*, 1981, 20 (4) : 305 ~ 325
- 4 Hu X, Jing X. *Expert Opin Drug Del*, 2009, 6 (10) : 1079 ~ 1090
- 5 Pasut G, Veronese F M. *Adv Drug Del Rev*, 2009, 61 (13) : 1177 ~ 1188
- 6 Reddy K R, Modi M W, Pedder S. *Adv Drug Del Rev*, 2002, 54 (4) : 571 ~ 586
- 7 Veronese F M, Mero A. *Biodrugs*, 2008, 22 (5) : 315 ~ 329
- 8 Li C, Wallace S. *Adv Drug Del Rev*, 2008, 60 (8) : 886 ~ 898
- 9 Greco F, Vicent M J. *FrontBiosci-Landmark*, 2008, 13 : 2744 ~ 2756
- 10 Lammers T, Ulbrich K. *Adv Drug Del Rev*, 2010, 62 (2) : 119 ~ 121
- 11 Ulbrich K, Subr V. *Adv Drug Del Rev*, 2010, 62 (2) : 150 ~ 166
- 12 Satchi R, Connors TA, Duncan R. *Brit J Cancer*, 2001, 85 (7) : 1070 ~ 1076
- 13 Satchi-Fainaro R, Hailu H, Davies J W, Summerford C, Duncan R. *Bioconjugate Chem*, 2003, 14 (4) : 797 ~ 804
- 14 McNamara MV, Doroshow JH, Dupont J, Spriggs D, Eastham E, Pezzulli S. *J Clin Oncol*, 2004, 22 (14) : 145S ~ S
- 15 Li C, Yu D F, Newman R A, Cabral F, Stephens L C, Hunter N, Milas L, Wallace S. *Cancer Res*, 1998, 58 (11) : 2404 ~ 2409
- 16 Greenwald R B. *J Control Release*, 2001, 74 (1-3) : 159 ~ 171
- 17 Greenwald R B, Conover C D, Choe Y H. *Crit Rev Ther Drug*, 2000, 17 (2) : 101 ~ 161
- 18 Greenwald R B, Gilbert C W, Pendri A, Conover C D, Xia J, Martinez A. *J Med Chem*, 1996, 39 (2) : 424 ~ 431
- 19 Pendri A, Conover C D, Greenwald R B. *Anti-Cancer Drug*, 1998, 13 (5) : 387 ~ 395
- 20 Agnihotri S A, Mallikarjuna N N, Aminabhavi T M. *J Control Release* 2004, 100 (1) : 5 ~ 28
- 21 Kumar M. *Reac Funct Polym*, 2000, 46 (1) : 1 ~ 27
- 22 Roy K, Mao H Q, Huang S K, Leong K W. *Nat Med*, 1999, 5 (4) : 387 ~ 391
- 23 Sugahara S-i, Kajiki M, Kuriyama H, Kobayashi T R. *J Control Release*, 2007, 117 (1) : 40 ~ 50
- 24 Sugahara S, Kajiki M, Kuriyama H, Kobayashi T R. *Bio Pharm Bull*, 2002, 25 (5) : 632 ~ 641
- 25 Kim D W, Kim S Y, Kim H K, Kim S W, Shin S W, Kim J S. *Ann Oncol*, 2007, 18 (12) : 2009 ~ 2014
- 26 Lee K S, Chung H C, Im S A, Park Y H, Kim C S, Kim S-B, Rha S Y, Lee M Y, Ro, J. *Breast Cancer Res Tr*, 2008, 108 (2) : 241 ~ 250
- 27 Kim T Y, Kim D W, Chung J Y, Shin S G, Kim S C, Heo D S, Kim N K, Bang Y J. *Clin Cancer Re*, 2004, 10 (1) : 3708 ~ 3716
- 28 Hamaguchi T, Kato K, Yasui H, Morizane C, Ikeda M, Ueno H, Muro K, Yamada Y, Okusaka T, Shirao K, Shimada Y, Nakahama H, Matsumura Y. *Bri J Cancer*, 2007, 97 (2) : 170 ~ 176
- 29 Hamaguchi T, Matsumura Y, Suzuki M, Shimizu K, Goda R, Nakamura I, Nakatomi I, Yokoyama M, Kataoka K, Kakizoe T. *Bri J Cancer*, 2005, 92 (7) : 1240 ~ 1246
- 30 Negishi T, Koizumi F, Uchino H, Kuroda J, Kawaguchi T, Naito S, Matsumura Y. *Bri J Cancer*, 2006, 95 (5) : 601 ~ 606
- 31 Zhang X F, Li Y X, Chen X S, Wang X H, Xu X Y, Liang Q Z, Hu J, Jing X. *Biomaterials*, 2005, 26 (14) : 2121 ~ 2128
- 32 Xie Z, Guan H, Chen X, Lu C, Chen L, Hu X, Shi Q, Jing X. *J Control Release*, 2007, 117 (2) : 210 ~ 216
- 33 Shahin M, Lavasanifar A. *Int J Pharmaceut*, 2010, 389 (1-2) : 213 ~ 222

- 34 Gong J, Chen M, Zheng Y, Wang S, Wang Y. *J Control Release*, 2012, 159(3): 312 ~ 323
- 35 Matsumura Y, Hamaguchi T, Ura T, Muro K, Yamada Y, Shimada Y, Shirao K, Okusak T, Ueno H, Ikeda M, Watanabe N. *Bri J Cancer*, 2004, 91(10): 1775 ~ 1781
- 36 Yang J, Liu W, Sui M, Tang J, Shen Y. *Biomaterials*, 2011, 32(34): 9136 ~ 9143
- 37 Wang J, Liu W, Tu Q, Wang J, Song N, Zhang Y, Nie N, Wang J. *Biomacromolecules*, 2011, 12(1): 228 ~ 234
- 38 Clementi C, Miller K, Mero A. *Mol Pharmaceut*, 2011, 8(4): 1063 ~ 1072
- 39 Miller K, Eldar-Boock A, Polyak D, Segal E, Benayoun L, Shaked Y, Satchi-Fainaro R. *Mol Pharmaceut*, 2011, 8(4): 1052 ~ 1062
- 40 Etrych T, Sirova M, Starovoytova L, Rihova B, Ulbrich K. *Mol Pharmaceut*, 2010, 7(4): 1015 ~ 1026
- 41 Chen W, Shi Y, Feng H, Du M, Zhang J Z, Hu J, Yang D. *J Phys Chem B*, 2012, 116(30): 9231 ~ 9237
- 42 Grundker C, Volker P, Griesinger F, Ramaswamy A, Nagy A, Schally A V, Emons G. *Am J Obstet Gynecol*, 2002, 187(3): 528 ~ 537
- 43 Koppan M, Nagy A, Schally A V, Plonowski A, Halmos G, Arencibia J M, Groot K. *Prostate*, 1999, 38(2): 151 ~ 158
- 44 Nagy A, Schally A V, Armatos P, Szepeshazi K, Halmos G, Kovacs M, Zarandi M, Groot K, Miyazaki M, Jungwirth A, Horvath J. *PNAS*, 1996, 93(14): 7269 ~ 7273
- 45 Tong R, Cheng J. *J Am Chem Soc*, 2009, 131(13): 4744 ~ 4754
- 46 Etrych T, Chytil P, Jelinkova M, Rihova B, Ulbrich K. *Macromol Biosci*, 2002, 2(1): 43 ~ 52
- 47 Hruby M, Konak C, Ulbrich K. *J Control Release*, 2005, 103(1): 137 ~ 148
- 48 Nakanishi T, Fukushima S, Okamoto K, Suzuki M, Matsumura Y, Yokoyama M, Okano T, Sakurai Y, Kataoka K. *J Control Release*, 2001, 74(1-3): 295 ~ 302
- 49 Mo G, Hu X, Liu S, Yue J, Wang R, Huang Y, Jing X. *Eur J Pharm Sci*, 2012, 46(5): 329 ~ 335
- 50 Hu X, Liu S, Huang Y, Chen X, Jing X. *Biomacromolecules*, 2010, 11(8): 2094 ~ 2102
- 51 Hu X, Wang R, Yue J, Liu S, Xie Z, Jing X. *J Mater Chem*, 2012, 22: 13303 ~ 13310
- 52 Zhan F, Chen W, Wang Z, Lu W, Cheng R, Deng C, Meng F, Liu H, Zhong Z. *Biomacromolecules*, 2011, 12: 3612 ~ 3620
- 53 Zhou L, Cheng R, Tao H, Ma S, Guo W, Meng F, Liu H, Liu Z, Zhong Z. *Biomacromolecules*, 2011, 12: 1460 ~ 1467
- 54 MacKay J A, Chen M, McDaniel J R, Liu W, Simnick A J, Chilkoti A. *Nat Mater*, 2009, 8(12): 993 ~ 999
- 55 Lee C C, Gillies E R, Fox ME, Guillaudeu S J, Frechet J M J, Dy E E, Szoka F C. *PNAS*, 2006, 103(45): 16649 ~ 16654
- 56 Cleare M J, Hydes P C, Malerbi B W, Watkins D M. *Biochimie*, 1978, 60(9): 835 ~ 850
- 57 Reithofer M R, Valiahdi S M, Jakupiec M A, Arion V B, Egger A, Galanski M, Keppler B K. *J Med Chem*, 2007, 50(26): 6692 ~ 6699
- 58 Kolishetti N, Dhar S, Valencia P M, Lin L Q, Karnik R, Lippard S J, Langer R, Farokhzad, O C. *PNAS*, 2010, 107(42): 17939 ~ 17944
- 59 Xiao H, Qi R, Liu S, Hu X, Duan T, Zheng Y, Huang Y, Jing X. *Biomaterials*, 2011, 32(30): 7732 ~ 7739
- 60 Dhar S, Daniel W L, Giljohann D A, Mirkin C A, Lippard S J. *J Am Chem Soc*, 2010, 132(48): 17335
- 61 Farrer N J, Woods J A, Munk V P, Mackay F S, Sadler P J. *Chem Res Toxicol*, 2010, 23(2): 413 ~ 421
- 62 Bednarski P J, Mackay F S, Sadler P J. *Anti-Cancer Agent Me*, 2007, 7(1): 75 ~ 93
- 63 Kasparkova J, Mackay F S, Brabec V, Sadler P J. *J Biol Inorg Chem*, 2003, 8(7): 741 ~ 745
- 64 Wheate N J, Collins J G. *Curr Med Chem*, 2005, 5(3): 267 ~ 279
- 65 Wheate N J, Collins J G. *Coordin Chem Rev*, 2003, 241(1-2): 133 ~ 145
- 66 Nishiyama N, Yokoyama M, Aoyagi T, Okano T, Sakurai Y, Kataoka K. *Langmuir*, 1999, 15(2): 377 ~ 383
- 67 Nishiyama N, Kato Y, Sugiyama Y, Kataoka K. *Pharmaceut Res*, 2001, 18(7): 1035 ~ 1041
- 68 Cabral H, Nishiyama N, Kataoka K. *J Control Release*, 2007, 121(3): 146 ~ 155
- 69 Osada K, Christie R J, Kataoka K. *J Roy Soc*, 2009, 6: S325 ~ S39
- 70 Uchino H, Matsumura Y, Negishi T, Koizumi F, Hayashi T, Honda T, Nishiyama N, Kataoka K, Naito S, Kakizoe T. *Bri J Cancer*, 2005, 93(6): 678 ~ 687
- 71 Sood P, Thurmond K B, II, Jacob J E, Waller L K, Silva G O, Stewart D R. *Bioconjugate Chem*, 2006, 17(5): 1270 ~ 1279
- 72 Nowotnik D P, Cvitkovic E. *Adv Drug Del Rev*, 2009, 61(13): 1214 ~ 1219
- 73 Rademaker-Lakhai J M, Terret C, Howell S B, Baud C M, de Boer R F, Pluim D, Beijnen J H, Schellens J H M, Droz J P. *Clin Cancer Res*, 2004, 10(10): 3386 ~ 3395
- 74 Lin X, Zhang Q, Rice J R, Stewart D R, Nowotnik D P, Howell S B. *Eur J Cancer*, 2004, 40(2): 291 ~ 297
- 75 Gianasi E, Buckley R G, Latigo J, Wasil M, Duncan R. *J Drug Target*, 2002, 10(7): 549 ~ 556
- 76 Xiao H, Zhou D, Liu S, Qi R, Zheng Y, Huang Y, Jing X. *Macromol Biosci*, 2012, 12(3): 367 ~ 373
- 77 Xiao H, Zhou D, Liu S, Zheng Y, Huang Y, Jing X. *Acta Biomater*, 2012, 8(5): 1859 ~ 1868
- 78 Rieter W J, Pott K M, Taylor KML, Lin W. *J Am Chem Soc*, 2008, 130(35): 11584
- 79 Feazell R P, Nakayama-Ratchford N, Dai H, Lippard S J. *J Am Chem Soc*, 2007, 129(27): 8438

- 80 Dhar S, Daniel W L, Giljohann D A, Mirkin C A, Lippard S J. *J Am Chem Soc*, 2009, 131(41):14652
- 81 Dhar S, Kolishetti N, Lippard S J, Farokhzad O C. *PNAS*, 2011, 108(5):1850 ~ 1855
- 82 Xiao H, Song H, Yang Q, Cai H, Qi R, Yan L, Liu S, Zheng Y, Huang Y, Liu T, Jing X. *Biomaterials*, 2012, 33(27):6507 ~ 6519
- 83 Song H, Wang R, Xiao H, Cai H, Zhang W, Xie Z, Huang Y, Jing X, Liu T. *Euro J Pharm Biopharm*, 2013, 83:63 ~ 75
- 84 Brabec V, Kasparkova J, Vrana O, Novakova O, Cox J W, Qu Y, Farrell N. *Biochemistry*, 1999, 38(21):6781 ~ 6790
- 85 Kasparkova J, Zehnulova J, Farrell N, Brabec V. *J Biol Chem*, 2002, 277(50):48076 ~ 48086
- 86 Wheate N J, Buck D P, Day A I, Collins J G. *Dalton T*, 2006, (3):451 ~ 458
- 87 Xiao H, Song H, Zhang Y, Qi R, Wang R, Xie Z, Huang Y, Li Y, Wu Y, Jing X. *Biomaterials*, 2012, 33(33):8657 ~ 8669
- 88 Wang R, Hu X, Xiao H, Xie Z, Huang Y, Jing X. *J Mater Chem B*, 2013, 1:744 ~ 748
- 89 Chen F, Dong D, Fu Y, Zheng Y, Liu S, Chang M, Jing X. *Chem Res Chinese Universities*, 2012, 28(4):656 ~ 661
- 90 Yoo H S, Park T G. *J Control Release*, 2004, 100(2):247 ~ 256
- 91 Bae Y, Jang WD, Nishiyama N, Fukushima S, Kataoka K. *Mol Biosyst*, 2005, 1(3):242 ~ 250
- 92 Julyan P J, Seymour L W, Ferry D R, Daryani S, Boivin C M, Doran J, David M, Anderson D, Christodoulou C, Young A M, Hesselwood S, Kerr D J. *J Control Release*, 1999, 57(3):281 ~ 290
- 93 Ferry D R, Seymour L W, Anderson D, Hesselwood S, Julyan P, Boivin C, Poyner R, Guest P, Doran J, Kerr D J. *Cancer*, 1999, 80:21
- 94 Hu Z, Luo F, Pan Y, Hou C, Ren L, Chen J, Wang J, Zhang Y. *J Biomed Mater Res A*, 2008, 85A(3):797 ~ 807
- 95 Xiao H, Li W, Qi R, Yan L, Wang R, Liu S, Zheng Y, Xie Z, Huang Y, Jing X. *J Control Release*, 2012, 163:304 ~ 314
- 96 Song H, Xiao H, Zhang Y, Cai H, Wang R, Zheng Y, Huang Y, Li Y, Xie Z, Liu T, Jing X. *J Mater Chem B*, 2013, 1:762 ~ 772
- 97 Xiao H, Yan L, Zhang Y, Qi R, Li W, Wang R, Liu S, Huang Y, Li Y, Jing X. *Chem Commun*, 2012, 48:10730 ~ 10732
- 98 Wang R, Xiao H, Song H, Zhang Y, Hu X, Xie Z, Huang Y, Jing X, Li Y. *J Mater Chem*, 2012, 22:25453 ~ 25462

THE PROGRESS AND EXPECTATION OF POLYMER PHARMACY

Xiu-li Hu, Zhi-gang Xie, Yu-bin Huang, Xia-bin Jing

(State Key Laboratory of Polymer Physics and Chemistry, Changchun Institute of Applied Chemistry,
Chinese Academy of Sciences, Changchun 130022)

Abstract Since the “polymer prodrug” concept was first proposed in 1970s, “polymer pharmacy”, as the interdisciplinary of polymer science, material science, nano-science, pharmacy, clinical medicine and analysis science, has been quietly born along with the development of nanotechnology. In this paper, an overview of the progress of polymer drugs in pharmacochemistry, pharmaceutics, and pharmacodynamics is provided; the connection and distinction between polymer drugs and small molecule drugs in pharmacology and pharmacokinetics are outlined; the bottleneck tissues in pharmacodynamics and pharmacokinetics of polymer drugs are pointed out, especially the “three states” of polymer drugs and the transformation of the “nano-particle drug” through “macromolecular drug” to “small molecular drug”; the multiple obstacles on the pathway of polymer drugs such as capillary vessel wall, extracellular substance, cellular wall, *etc.*, are analyzed; the competition between the “physiological targeting” of human organs and the “EPR effect” of cancerous tissues is elucidated; the possible contribution and merits of polymer drugs in drug targeting delivery and in reversion of drug resistance are pointed out; the necessity of developing the related analytical methods is emphasized; and an urgent expectation is expressed that scientists and experts working in polymer science and in pharmacology cooperate with each other sincerely and effectively to promote the innovation and development in polymer pharmacy and polymer drug industry in our country.

Keywords Polymer drugs, Polymer prodrug, Polymer pharmacy, Polymer pharmacology, Polymer pharmacokinetics, Polymer pharmacodynamics