



聚合物囊泡的稳定性及 H^+ 透膜特性考察

卞康晴, 郭灵怡, 迟文雅, 俞媛

Study on the stability and H^+ permeable membrane properties of polymersomes

BIAN Kangqing, GUO Lingyi, CHI Wenya, YU Yuan

在线阅读 View online: <http://yxsj.smmu.edu.cn/cn/article/doi/10.12206/j.issn.2097-2024.202309010>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

去甲斑蝥素新型制剂研究进展

Research progress in new formulations of norcantharidin

药学实践与服务. 2021, 39(1): 1-3, 8 DOI: 10.12206/j.issn.1006-0111.202004038

核-壳结构的脂质-聚合物杂化纳米粒的研究进展

Advances in the studies of core-shell-type lipid-polymer hybrid nanoparticles

药学实践与服务. 2018, 36(1): 13-17 DOI: 10.3969/j.issn.1006-0111.2018.01.003

利巴韦林脂质体吸入粉雾剂的研制与初步评价

Preparation and preliminary evaluation of ribavirin liposome-powder inhaler

药学实践与服务. 2020, 38(6): 539-542 DOI: 10.12206/j.issn.1006-0111.202004077

雷公藤甲素硬脂酸酯的合成及其制剂成药性研究

Synthesis and druggability study of triptolide stearate

药学实践与服务. 2017, 35(2): 141-145 DOI: 10.3969/j.issn.1006-0111.2017.02.011

紫草素钠脂质体的制备及性能研究

Preparation and properties of alkalized shikonin liposome

药学实践与服务. 2019, 37(1): 69-73 DOI: 10.3969/j.issn.1006-0111.2019.01.016

2-(3,4-二甲氧基苯基)-4-氧代-4H-色烯-3-基乙酸酯的晶体结构及旋光性

Crystal structure and optical activity of 2-(3,4-dimethoxyphenyl)-4-oxo-4H-chromen-3-yl acetate

药学实践与服务. 2018, 36(2): 170-172,179 DOI: 10.3969/j.issn.1006-0111.2018.02.015



关注微信公众号, 获得更多资讯信息

· 论著 ·

聚合物囊泡的稳定性及 H⁺透膜特性考察

卞康晴, 郭灵怡, 迟文雅, 俞媛 (海军军医大学药理学系药剂学教研室, 上海 200433)

[摘要] 目的 以嵌段聚合物制备聚合物囊泡并考察其稳定性, 测定聚合物囊泡膜层的 H⁺跨膜渗透特性, 及 1,4-二氧六环对膜渗透性能的影响, 作为聚合物囊泡载药的基础。方法 以二嵌段共聚物 PEG-PLGA 在溶液中自组装制备聚合物囊泡, 采用 pH 敏感荧光探针 HPTS 对囊泡的 H⁺透膜特性进行考察, 并与 PBD-*b*-PEO、PS-*b*-PEO 制备的囊泡及脂质体进行比较。考察不同浓度的 1,4-二氧六环对聚合物囊泡膜渗透特性的作用。结果 HPTS 的荧光激发光谱有 pH 依赖性, 囊泡外水相中 H⁺浓度与 $t^{1/2}$ 呈线性相关, 不同膜壁厚度的聚合物囊泡的膜渗透能力有显著区别。3 种聚合物囊泡对比脂质体, H⁺透膜系数分别降低了 2.39×10^4 、 3.38×10^4 、 5.48×10^8 倍。1,4-二氧六环对囊泡膜的渗透性具有调节作用, 且存在浓度依赖关系。结论 聚合物囊泡的膜渗透显著低于脂质体, 稳定性更好, 1,4-二氧六环可调节囊泡膜的渗透性, 从而调节药物的装载和释放。

[关键词] 聚合物囊泡; 脂质体; 纳米载体; 1,4-二氧六环; 渗透性

[文章编号] 2097-2024(2024)01-0012-06

[DOI] 10.12206/j.issn.2097-2024.202309010

Study on the stability and H⁺ permeable membrane properties of polymersomes

BIAN Kangqing, GUO Lingyi, CHI Wenya, YU Yuan (Department of Pharmaceutical Science, School of Pharmacy, Naval Medical University, Shanghai 200433, China)

[Abstract] **Objective** To prepare polymersomes (PSs) by block copolymers, evaluate their membrane structural stability, investigate the H⁺ transmembrane permeability of PSs and the impact of 1,4-dioxane and establish a foundation for drug encapsulation within polymersomes. **Methods** PSs were self-assembled by a block copolymer, PEG-PLGA, in a solvent solution. The pH-sensitive fluorescence probe HPTS was employed to examine the H⁺ transmembrane properties of PSs and compare them with PSs prepared using PBD-*b*-PEO, PS-*b*-PEO, and liposomes. The effect of varying concentrations of 1,4-dioxane on PSs' membrane permeability properties was also investigated. **Results** The fluorescence excitation spectra of HPTS exhibited pH dependency, which showed a linear correlation between extravascular H⁺ concentration and $t^{1/2}$. Significant differences were observed in the membrane permeability capabilities of PSs with different membrane wall thicknesses. Compared to liposomes, the H⁺ transmembrane coefficients for the three types of PSs were reduced by 2.39×10^4 , 3.38×10^4 , and 5.48×10^8 times, respectively. 1,4-dioxane was found to modulate the permeability of PSs' membranes, which displayed a concentration-dependent relationship. **Conclusion** PSs exhibited significantly lower membrane permeability compared to liposomes, indicating superior stability. 1,4-dioxane was identified as a modulator of PSs' permeability, which offered potential for drug loading and release within PSs.

[Key words] polymersomes; liposomes; nanocarriers; 1,4-dioxane; permeability

聚合物囊泡 (PSs) 是由两亲嵌段共聚物自组装形成的囊泡状“壳-核”结构微纳米载体, 其结构类似脂质体 (liposomes)^[1], 常用的聚合物材料包括聚乙烯醇 (PVA)、聚乙二醇 (PEG)、聚己内酯 (PCL)、聚乳酸 (PLA)、聚乳酸-羟基乙酸共聚体 (PLGA) 等, 作为生物膜模型、药物控释和基因转

染的载体而被广泛研究。脂质体制备过程中, 其稳定性受磷脂酰胆碱和胆固醇的比例、温度和 pH 等因素的影响, 一定范围内磷脂酰胆碱含量高, 高温和酸性环境都会破坏脂质体的稳定性。聚合物囊泡具有更加稳定和可控的结构特点, 熵值较小, 比脂质和表面活性剂更稳定, 在化学修饰、生物分子偶联和物理结构等方面具有更好的稳定性和灵活性^[2,3], 对 (113.7±18.5) nm 水的渗透性较低, 可抵抗更大的压力^[4]。聚合物囊泡既可以携带水溶性药物 (如氨基酸、多肽、蛋白类药物), 将药物包封在内水相内, 也可以携带脂溶性药物, 将药物增溶在膜层中。根据聚合物的链长和分子量差异得到不同膜

[基金项目] 国家自然科学基金 (82273487); 全军医学科技青年培育计划 (21QNPY051)

[作者简介] 卞康晴, 硕士研究生, 研究方向: 纳米药物的创伤性脑损伤靶向治疗, Email: bkq1045009234@163.com

[通信作者] 俞媛, 博士, 副教授, 硕士生导师, 研究方向: 仿生纳米系统的靶向策略和中枢神经系统疾病治疗, Email: pharmanyuu@163.com

层厚度的聚合物囊泡,可提高疏水性药物在囊泡中的包封率^[5]。聚合物囊泡的特殊结构和性质决定其可用于生物膜模拟、药物释放、催化、提供反应的微环境等,因此,在分子封装和控释领域有很大的潜在应用价值。作为药物载体,具有改变药物在体内的分布、防止药物降解失活、延长作用时间以及降低毒副作用等特点^[6,7]。

聚合物囊泡的膜稳定性好,但用于药物包载时可能影响药物的释放速率,达到药物作用有效浓度时间长,影响治疗效果^[8]。不同嵌段聚合物制备的聚合物囊泡具有不同的膜厚度以及渗透特性。 H^+ 分子小、极性强、对囊泡膜的渗透性弱,Wu等^[6,9]的研究将 H^+ 的透膜性能作为考察囊泡膜壁的指标,通过考察 H^+ 的跨膜特性评估囊泡膜的渗透性,进一步模拟研究囊泡内外可否形成 H^+ 跨膜梯度,为囊泡的主动载药提供依据,同时发现1,4-二氧六环可对膜渗透特性进行调节,有利于药物包载。8-羟基-1,3,6-三磺酸苊钠盐(HPTS)是一种pH响应性的荧光探针,特定波长下的荧光强度随着溶液的pH值发生变化,可用于监测溶液的酸碱性。因此,本文采用 H^+ 跨膜转运考察聚合物囊泡的渗透性,对几种不同聚合物材料制备的囊泡和脂质体进行比较,以pH敏感荧光探针HPTS对载药相关的透膜性能以及1,4-二氧六环对聚合物囊泡膜的透过性影响进行了考察^[9],并与脂质体进行对比。

1 材料和方法

1.1 实验仪器和材料

紫外分光光度计(UV-2401PC, Shimadzu, 日本),粒度/Zeta电位测量仪,(NICOMP™ 380 ZLS, NICOMP, 美国),荧光分光光度计(LS55 Luminescence spectroscopy, Perkin Elmer, 英国),旋转蒸发仪(R-200, Buchi, 德国),Satoris Mettler AE200天平(Satoris, 德国),PHS-3TC pH计(上海天达仪器, 中国),葡聚糖凝胶(Sephacrose CL-4B, Pharmacia, 瑞典),8-羟基-1,3,6-三磺酸苊钠盐(8-hydroxypyrene-1,3,6-trisulfonic acid trisodium salt, HPTS, Acros, 美国),大豆卵磷脂(上海爱康精细化工有限公司, 中国),胆固醇(上海如吉生物科技发展有限公司, 中国),MPEG-PLGA(实验室自合成),PBD-*b*-PEO(聚氧乙烯-聚丁二烯, Polymer Source, 加拿大),PS-*b*-PEO(聚氧乙烯-聚苯乙烯, 复旦大学高分子科学系黄骏廉教授惠赠),1,4-二氧六环(1,4-dioxane, AR, 上海诺泰化工有限公司),其余试剂均为分析纯(中国医药集团上海化学试剂公司, 中国)。

1.2 聚合物囊泡及脂质体的制备

以开环聚合法合成PEG-PLGA,将20 mg PEG-PLGA溶于2 ml丙酮,缓慢注入PBS缓冲液(0.01 mol/L)中自组装制备聚合物囊泡(PSs-PLGA),超滤浓缩备用。薄膜分散法制备脂质体及两种聚合物囊泡(PBD-*b*-PEO、PS-*b*-PEO),将15 mg大豆磷脂与5 mg胆固醇混合溶于10 ml二氯甲烷中,20 mg PBD-*b*-PEO、20 mg PS-*b*-PEO分别溶于10 ml二氯甲烷中,3种载体材料分别采用旋转挥发法成膜,减压干燥24 h后用PBS缓冲液(0.01 mol/L)水化,冰浴探头超声得到脂质体、PSs-PBD和PSs-PS,超滤浓缩备用^[10]。

1.3 聚合物囊泡的稳定性

取适量已制备的脂质体和3种聚合物囊泡,在4℃恒温箱内静置,测量并记录时间 t 为0、2、4、8、15、20、30 d时的粒径,观察溶液分层和沉淀情况。同上,另取一组上述溶液,在40℃恒温箱内静置,重复上述实验。

1.4 聚合物囊泡的膜渗透性

在聚合物囊泡对药物的包载释放中,囊泡膜壁的组成成分和渗透性起着重要作用。研究者将 H^+ 的透膜性能作为考察囊泡膜壁的指标,研究 H^+ 的跨膜转运可用于囊泡膜的渗透性研究。本文采用 H^+ 跨膜渗透考察囊泡的膜渗透性,对几种不同聚合物材料制备的囊泡和脂质体做出对比。

1.4.1 HPTS作为pH敏感荧光探针

HPTS是pH响应性的荧光探针,荧光强度随着溶液pH值变化而发生变化,用于监测溶液的酸碱性。HPTS的激发波长(λ_{ex})分别是403 nm和454 nm,发射波长(λ_{em})是509 nm,激发波长的强度之比(I_{454}/I_{403})与HPTS溶液体系的pH相关,而发射波长与HPTS溶液体系的pH无关。根据这些性质,HPTS作为pH敏感的荧光探针可用于测定聚合物囊泡外水相的pH值变化^[6]。

配制一系列不同pH值梯度的缓冲溶液,分别加入适量HPTS(浓度为2.5 $\mu\text{mol/L}$),检测并记录激发光波长在403 nm和454 nm的荧光强度 I_{403} 和 I_{454} ,分别将 I_{403}/I_{454} 和 I_{454}/I_{403} 与pH值按Boltzmann函数进行曲线拟合,得到 I_{403}/I_{454} 和 I_{454}/I_{403} 与pH值的相关关系。

1.4.2 聚合物囊泡外水相的pH测定

制备聚合物囊泡和脂质体,方法同“1.2”项。用0.2 mol/L的柠檬酸缓冲溶液(pH值4.0)代替pH值7.4的PBS溶液(0.01 mol/L)。将聚合物囊泡或脂质体过Sephacrose CL-4B柱,生理盐水洗

脱。将上述聚合物囊泡或脂质体混悬液中加入适量 HPTS(浓度为 2.5 $\mu\text{mol/L}$), 检测并记录激发光波长在 403 nm 和 454 nm 的荧光强度 I_{403} 和 I_{454} 。根据 I_{454}/I_{403} 与 pH 值的相关性计算囊泡外水相的 pH 值与 H^+ 浓度。

1.4.3 H^+ 跨膜速率的计算

根据 Fick's 第一定律, H^+ 从单个聚合物囊泡扩散到外水相的速率为:

$$\frac{dM}{dt} = \frac{ADK\Delta C}{L} \quad (1)$$

式中, M 为 H^+ 由聚合物囊泡传播至外水相的量, A 为聚合物囊泡的表面积, K 为 H^+ 在聚己内酯(囊泡的膜层)与水中的分配系数, D 为 H^+ 的传播系数, L 为聚合物囊泡的膜厚, ΔC 为囊泡的内水相 H^+ 浓度 (C_{in}) 和外水相 H^+ 浓度 (C_{out}) 之差。因此, 囊泡外水相中 H^+ 浓度为:

$$\frac{dC_{out}}{dt} = \frac{NV_{in}ADK}{V_{out}L} [C_{in} - C_{out}] \quad (2)$$

式中, V_{in} 为囊泡内腔体积, V_{out} 为外水相体积。单个囊泡内腔体积 V_{in} 根据公式 $V_{in} = 4/3\pi(D/2 - L)^3$ 计算, 其中, D 为囊泡的粒径的平均数。由于 K 值未知, 所以可用表观扩散系数 D^* 代替 DK 。而由于 C_{in} 为定值 0.1 mmol/L, 因此方程(2)可转化为:

$$\ln(C_{in} - C_{out}) = \frac{NV_{in}AD^*}{V_{out}L} t \quad (3)$$

参考文献 [9] 进行推导, 同时囊泡外水相中 H^+ 浓度与时间可按方程 $C_{out} + C_{in} = A\sqrt{t} + B$ 拟合, 其中:

$$A = C_{in} \sqrt{\frac{2NV_{in}AD^*}{V_{out}L}}, \quad B = \frac{(2\ln C_{in} + 1)V_{out}L}{2NV_{in}AD^*}$$

由于实验中 $t(\text{s}) \gg B$, 表明聚合物囊泡外水相中 H^+ 浓度(pH 值)与 $t^{1/2}$ 成正比, 因此方程(3)最终可转化为:

$$\frac{dC_{out}}{dt^{1/2}} \approx C_{in} \sqrt{\frac{NV_{in}AD^*}{V_{out}L}} \quad (4)$$

将聚合物囊泡外水相中 H^+ 浓度(pH 值)和时间按方程(4)拟合后, 可求算 H^+ 在聚合物囊泡跨膜转运过程中的表观扩散系数 D^* 。

2 实验结果

2.1 聚合物囊泡及脂质体的制备

嵌段共聚物在溶液中自组装形成聚合物囊泡的行为与共聚物疏水链段与亲水链段的比例有关, 当亲水端比例为 20% ~ 40% 时为囊泡的形成区域。PEG 与 PLGA 以 25 : 75(w/w) 的比例合成 PEG-PLGA, 以溶剂注入法在溶液中自组装制备 PSs-

PLGA, 囊泡呈明显的圆形囊壁状结构, 外壁厚度 d 约为 10 nm, 粒径为 $(113.7 \pm 18.5) \text{ nm}$ [10, 11]。以薄膜挥发法制备了 PSs-PBD 和 PSs-PS 及脂质体, 粒径分别为 (139.2 ± 13.1) 、 (128.0 ± 12.54) 、 $(132.1 \pm 10.5) \text{ nm}$ 。

2.2 聚合物囊泡的稳定性

粒径稳定性试验结果见图 1, 与脂质体相比, 3 种聚合物囊泡在 4 $^{\circ}\text{C}$ 放置的粒径变化均更小, 不易出现沉淀和分层, 而且随着放置时间的延长, 这种趋势仍保持, 说明聚合物囊泡相较脂质体更稳定。随着时间延长, 在 40 $^{\circ}\text{C}$ 条件下, 脂质体出现结构的破坏无法测定粒径, PSs-PLGA 也逐渐显示结构的破坏, 而 PSs-PBD 和 PSs-PS 的粒径相对保持较好, 聚合物囊泡的结构稳定性优于脂质体。

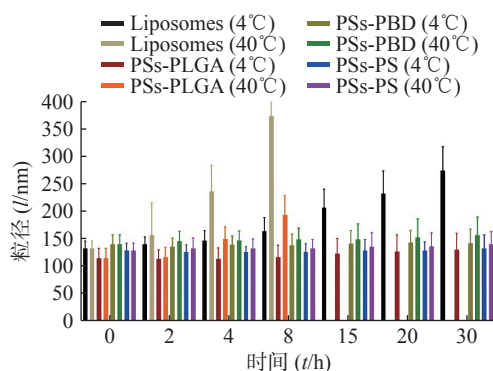


图 1 不同温度聚合物囊泡及脂质体的粒径稳定性

2.3 聚合物囊泡的膜渗透性

2.3.1 HPTS 作为 pH 值敏感的荧光探针

图 2 为 HPTS 在不同 pH 值的缓冲液中的荧光激发光谱图。如图 2 所示, HPTS 的荧光激发光谱有明显的 pH 值依赖性。pH 值 10.0 时, HPTS 在 454 nm 的荧光强度最高, 而在 403 nm 荧光强度最低, 表明 HPTS 的大部分 -OH 离子化。随着 pH 的降低, HPTS 的 -O- 质子化逐渐增多, HPTS 在 454 nm 的荧光强度逐渐降低, 而在 403 nm 的荧光强度逐渐升高。当 pH 值 < 6.0, 454 nm 峰基本消失, 而 403 nm 峰强度随着 pH 值的降低继续逐渐升高。

将 I_{454}/I_{403} 或 I_{403}/I_{454} 对 pH 值作图, 如图 3 所示, I_{454}/I_{403} 随 pH 值升高而增加。将 I_{454}/I_{403} 或 I_{403}/I_{454} 对 pH 值按 Boltzmann 函数回归, 即可得到 I_{454}/I_{403} 或 I_{403}/I_{454} 与 pH 值的相关关系。在特定 pH 范围内, 可通过 I_{403}/I_{454} 与 pH 值的关系来测定聚合物囊泡外水相 pH 值。

$$I_{454}/I_{403} \text{ 与 pH 值: } y = \frac{5.236 + (0.032 - 1.548)}{1 + \exp[(x - 6.565)/0.473]}, \quad R=0.997$$

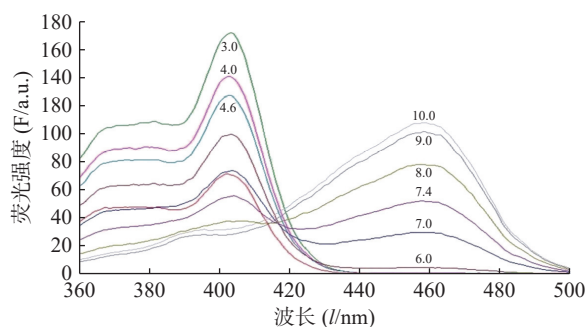


图2 HPTS (2.5 μmol/L) 与缓冲溶液 pH 值的激发光谱 ($\lambda_{em} = 509 \text{ nm}$)

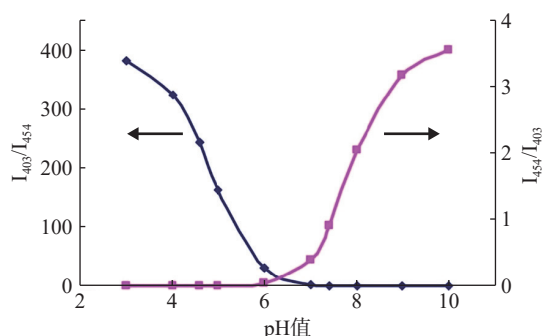


图3 HPTS 校准曲线 (I_{454}/I_{403} 或 I_{403}/I_{454} 与 pH 的关系)

$$I_{403}/I_{454} \text{ 与 pH 值: } y = \frac{0.08107 + (406.852 - 0.147)}{1 + \exp[(x - 4.265)/0.323]}, R = 0.995$$

2.3.2 聚合物囊泡外水相的 pH 测定和 H^+ 跨膜速率的计算

聚合物囊泡或脂质体外水相 pH 值测定结果见表 1。将囊泡外水相中 H^+ 浓度 $[H^+](Y)$ 对 $t^{1/2}(X)$ 作图(图 4), 结果表明囊泡外水相中 H^+ 浓度与 $t^{1/2}$ 呈线性相关。

脂质体: $Y = 0.6464X - 0.4423 (R = 0.989)$; PSs-PLGA: $Y = 0.0288X + 0.0087 (R = 0.984)$; PSs-

PBD: $Y = 0.0311X + 0.001 (R = 0.983)$; PSs-PS: $Y = 0.0002X + 0.03 (R = 0.958)$

从回归方程的斜率可知, 脂质体中 H^+ 的释放速度远远大于囊泡中 H^+ 的释放, 而 3 种聚合物囊泡相比, PSs-PLGA 的释放速率大于 PSs-PS, 与 PSs-PBD 没有显著差异, PSs-PS 在测定时间内几乎没有 H^+ 透膜现象发生, 这与材料的属性密切相关。将上述脂质体和 PSs-PLGA 两直线的斜率代入方程(10):

$$\frac{dC_{out}}{dt^{1/2}} \approx C_{in} \sqrt{\frac{NV_{in}AD^*}{V_{out}L}}$$

求得 H^+ 的表观扩散系数。其中 $C_{in} = 0.1 \text{ mmol/L}$, $V_{out} = 2 \text{ ml}$, 计算结果见表 2。结果表明, H^+ 在脂质体的表观扩散系数 $D^* = 8.39 \times 10^{-4} \text{ cm}^2/\text{s}$, 是 H^+ 在 PSs-PLGA 的表观扩散系数 $D^* = 3.51 \times 10^{-8} \text{ cm}^2/\text{s}$ 的 2.39×10^4 倍。囊泡膜壁对 H^+ 的渗透性远远低于脂质体。这一性质将既有利于囊泡内被包封药物的保存, 又表明囊泡内外可以建立 H^+ 跨膜梯度, 为囊泡的主动载药提供依据。

表 2 脂质体和聚合物囊泡的膜表观扩散系数 (D^*)

名称	粒径 (l/nm)	V_{in} (v/ml)	$A \times 10^{-10}$ (s/cm^2)	N	L (l/nm)	D^* (cm^2/s)
Liposomes	132.1	10.49×10^{-16}	5.39	5.5×10^{15}	3	8.39×10^{-4}
PSs-PLGA	113.7	4.31×10^{-16}	4.06	2.7×10^{15}	10	3.51×10^{-8}
PSs-PBD	139.2	8.01×10^{-16}	6.08	1.6×10^{15}	10	2.48×10^{-8}
PSs-PS	128.0	2.48×10^{-16}	5.14	1.02×10^{15}	25	1.53×10^{-12}

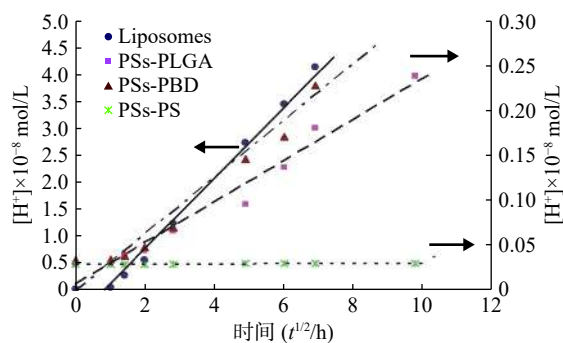
2.3.3 1,4-二氧六环对聚合物囊泡渗透性的调节作用

聚合物囊泡的膜壁较厚, 而且分子间排列结构紧密, 所以对分子的渗透性低。考察 1,4-二氧六环对 PEG-PLGA 以及 PBD-*b*-PEO, PS-*b*-PEO 制备的

表 1 聚合物囊泡和脂质体外水相中的氢离子浓度和 pH 值 ($n=3$)

时间 (t/h)	Liposomes		PSs-PLGA		PSs-PBD		PSs-PS	
	pH值	$[H^+] \times 10^{-8} \text{ mol/L}$	pH值	$[H^+] \times 10^{-8} \text{ mol/L}$	pH值	$[H^+] \times 10^{-8} \text{ mol/L}$	pH值	$[H^+] \times 10^{-8} \text{ mol/L}$
0	9.27±0.08	0.054±0.002	9.52±0.06	0.030±0.001	9.46±0.02	0.035±0.001	9.52±0.03	0.030±0.001
1	9.14±0.08	0.072±0.001	9.52±0.02	0.030±0.003	9.44±0.05	0.036±0.002	9.52±0.07	0.030±0.001
2	8.52±0.11	0.302±0.015	9.39±0.06	0.041±0.002	9.40±0.06	0.040±0.004	9.52±0.03	0.030±0.001
4	8.23±0.07	0.589±0.005	9.34±0.14	0.046±0.003	9.31±0.15	0.049±0.001	9.52±0.05	0.030±0.002
8	7.90±0.07	1.259±0.004	9.17±0.08	0.068±0.002	9.15±0.13	0.071±0.006	9.52±0.04	0.030±0.003
24	7.56±0.04	2.754±0.011	9.01±0.08	0.098±0.003	8.83±0.22	0.148±0.007	9.52±0.05	0.031±0.003
36	7.46±0.09	3.467±0.013	8.86±0.12	0.138±0.003	8.79±0.16	0.162±0.006	9.52±0.05	0.031±0.001
48	7.38±0.14	4.169±0.015	8.74±0.10	0.182±0.002	8.64±0.09	0.229±0.005	9.51±0.04	0.031±0.001
96	—	—	8.62±0.08	0.240±0.001	8.49±0.05	0.324±0.007	9.50±0.07	0.032±0.002

注: “—”表示未检测。

图 4 氢离子浓度与 $t^{1/2}$ 的线性关系

囊泡的膜透过能力的影响。囊泡外水相加入 1,4-二氧六环室温孵育,浓度分别是 5%、15%、20%,按时间点测定 H^+ 浓度,测定结果见图 5。随着囊泡外水相中 1,4-二氧六环含量的增加,由 5% ~ 20%,囊泡膜层对 H^+ 的渗透能力加强。上述实验结果表明 1,4-二氧六环对 PEG-PLGA 囊泡膜的渗透性具

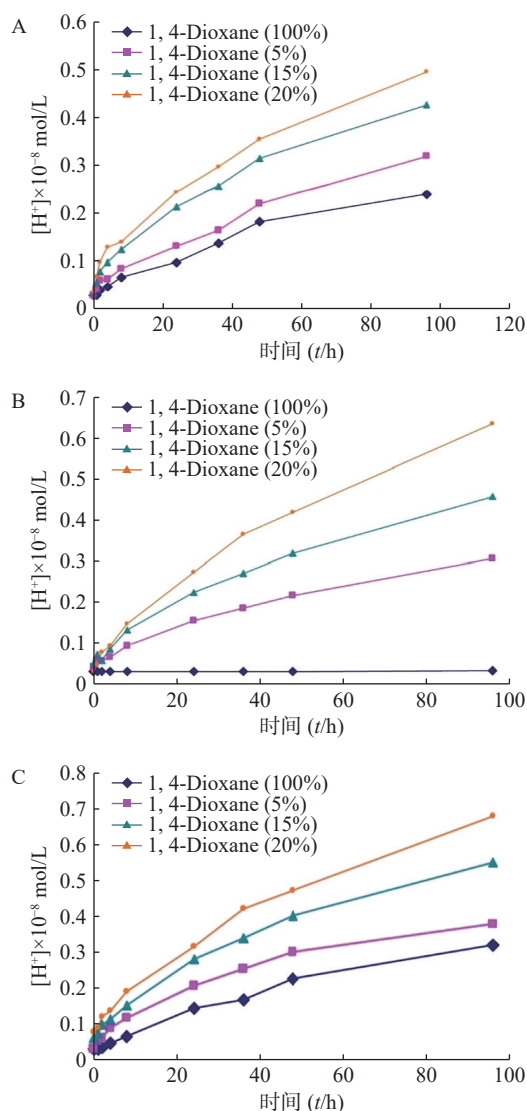


图 5 不同时间氢离子扩散浓度

A. PSs-PLGA; B. PSs- PBD; C. PSs-PS

有很好的调节作用,其作用与囊泡外水相中的 1,4-二氧六环含量成正相关($P < 0.05$)。1,4-二氧六环对聚合物囊泡的渗透能力有显著提高。

3 小结与讨论

本研究采用溶液中自组装法制备 PSs-PLGA,并与不同材料制备的聚合物囊泡以及脂质体进行稳定性及膜渗透特性的考察。HPTS 是 pH 响应性的荧光探针,荧光强度随着溶液的 pH 值变化而发生变化,利用 HPTS 对 pH 的响应性,设计 H^+ 渗透实验评价聚合物囊泡的膜渗透性性能。结果表明,PSs-PLGA 的膜渗透性较脂质体低,而比 PBD-*b*-PEO 和 PS-*b*-PEO 制备的囊泡膜渗透性高,适度的渗透性有利于囊泡中药物释放和装载。同时 1,4-二氧六环可以作为 PSs-PLGA 的膜层增塑剂,调节膜的渗透性能,改善 PSs-PLGA 的载药和释药能力。FDA 批准 PLGA 作为药用高分子材料,因其具有良好的生物降解和与分子量相关的缓释药物作用。作为一种与脂质体结构类似的纳米载体,与聚合物纳米粒不同,聚合物囊泡由于是中空壳核结构,因此其药物释放更快且载体的降解周期更短。兼具稳定性的优点,结合靶向配体的修饰以及聚合物材料合成策略,PLGA 为基础的聚合物囊泡在药物靶向递送中具有广泛的研究价值^[12]。

【参考文献】

- [1] DENG H Z, LIN L S, WANG S, et al. X-ray-controlled bilayer permeability of bionic nanocapsules stabilized by nucleobase pairing interactions for pulsatile drug delivery[J]. *Adv Mater*, 2019, 31(37): 1903443.
- [2] ZHU Y Q, YANG B, CHEN S, et al. Polymer vesicles: mechanism, preparation, application, and responsive behavior[J]. *Prog Polym Sci*, 2017, 64: 1-22.
- [3] ANTONIETTI M, FÖRSTER S. Vesicles and liposomes: a self-assembly principle beyond lipids[J]. *Adv Mater*, 2003, 15(16): 1323-1333.
- [4] DISCHER B M, WON Y Y, EGE D S, et al. Polymersomes: tough vesicles made from diblock copolymers[J]. *Science*, 1999, 284(5417): 1143-1146.
- [5] MEEROVICH I, DASH A K. Polymersomes for drug delivery and other biomedical applications[J]. *Mater Biomed Engineer (Elsevier)*, 2019: 269-309.
- [6] DISCHER D E, EISENBERG A. Polymer vesicles[J]. *Science*, 2002, 297(5583): 967-973.
- [7] SUN H, WANG Y, SONG J H. Polymer vesicles for antimicrobial applications[J]. *Polymers*, 2021, 13(17): 2903.
- [8] KE C J, LIN Y J, HU Y C, et al. Multidrug release based on micro-needle arrays filled with pH-responsive PLGA hollow micro-

- spheres[J]. *Biomaterials*, 2012, 33(20): 5156-5165.
- [9] WU J, EISENBERG A. Proton diffusion across membranes of vesicles of poly(styrene-*b*-acrylic acid) diblock copolymers[J]. *J Am Chem Soc*, 2006, 128(9): 2880-2884.
- [10] YU Y, JIANG X G, GONG S Y, et al. The proton permeability of self-assembled polymersomes and their neuroprotection by enhancing a neuroprotective peptide across the blood-brain barrier after modification with lactoferrin[J]. *Nanoscale*, 2014, 6(6): 3250-3258.
- [11] YU Y, PANG Z Q, LU W, et al. Self-assembled polymersomes conjugated with lactoferrin as novel drug carrier for brain delivery[J]. *Pharm Res*, 2012, 29(1): 83-96.
- [12] ARASTE F, ALIABADI A, ABNOUS K, et al. Self-assembled polymeric vesicles: focus on polymersomes in cancer treatment[J]. *J Control Release*, 2021, 330: 502-528.
- [收稿日期] 2023-09-06 [修回日期] 2023-10-10
[本文编辑] 李睿旻

(上接第5页)

- [47] GRMAŠ J, STARE K, BOŽIČ D, et al. Elucidation of formulation and delivery device-related effects on *in vitro* performance of nasal spray with implication to rational product specification identification[J]. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*, 2017, 30(4): 230-246.
- [48] GRMAŠ J, DREU R, INJAC R. Analytical challenges of spray pattern method development for purposes of *in vitro* bioequivalence testing in the case of a nasal spray product[J]. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*, 2019, 32(4): 200-212.
- [49] CALMET H, OKS D, SANTIAGO A, et al. Validation and Sensitivity analysis for a nasal spray deposition computational model[J]. *Int J Pharm*, 2022, 626: 122118.
- [50] KOLANJYIL A V, WALENGA R, BABISKIN A, et al. Establishing quantitative relationships between changes in nasal spray *in vitro* metrics and drug delivery to the posterior nasal region[J]. *Int J Pharm*, 2023, 635: 122718.
- [51] FOO M Y, SAWANT N, OVERHOLTZER E, et al. A simplified geometric model to predict nasal spray deposition in children and adults[J]. *AAPS PharmSciTech*, 2018, 19(7): 2767-2777.
- [52] FOO M Y, CHENG Y S, SU W C, et al. The influence of spray properties on intranasal deposition[J]. *J Aerosol Med*, 2007, 20(4): 495-508.
- [53] BAXTER S, MYATT B, STEIN S, et al. Spray pattern and plume geometry testing and methodology: an IPAC-RS working group overview[J]. *AAPS PharmSciTech*, 2022, 23(5): 145.
- [54] GUO C N, STINE K J, KAUFFMAN J F, et al. Assessment of the influence factors on *in vitro* testing of nasal sprays using Box-Behnken experimental design[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2008, 35(5): 417-426.
- [55] PENNINGTON J, PANDEY P, TAT H, et al. Spray pattern and droplet size analyses for high-shear viscosity determination of aqueous suspension corticosteroid nasal sprays[J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2008, 34(9): 923-929.
- [56] JENNY KWONG W T, HO S L, COATES A L. Comparison of nebulized particle size distribution with malvern laser diffraction analyzer versus Andersen cascade impactor and low-flow marple personal cascade impactor[J]. *J Aerosol Med*, 2000, 13(4): 303-314.
- [57] SHEKUNOV B Y, CHATTOPADHYAY P, TONG H H Y, et al. Particle size analysis in pharmaceuticals: principles, methods and applications[J]. *Pharm Res*, 2007, 24(2): 203-227.
- [58] INTHAVONG K, FUNG M C, YANG W, et al. Measurements of droplet size distribution and analysis of nasal spray atomization from different actuation pressure[J]. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*, 2015, 28(1): 59-67.
- [收稿日期] 2023-05-03 [修回日期] 2023-11-06
[本文编辑] 李睿旻