

• 专论 •

难溶性抗肿瘤药物载体——嵌段共聚物胶束

林宏英, 吴建梅*, 赵李宏

(北京师范大学资源学院资源药物与中药资源研究所, 北京 100875)

摘要:根据国外有关文献,综述了 10 年来嵌段共聚物胶束作为难溶性抗肿瘤药物载体的研究进展,包括嵌段共聚物胶束组成、制备方法及其影响因素、理化性质和靶向特性的研究。嵌段共聚物胶束是由两亲性嵌段共聚物在水溶液中自发形成的一种自组装结构,亲水性片段形成外壳,疏水性片段形成内核,构成独特的核-壳结构。具有粒径小和粒度分布窄、载药量高和独特的体内分布等特点,可对难溶性抗肿瘤药物有效增溶、降低不良反应、提高生物利用度,不仅可以实现被动靶向给药,还可以连接具有特异性识别功能的配基对其表面进行修饰,从而实现主动靶向给药,是广阔发展前景的载药系统。

关键词:嵌段共聚物胶束;难溶性抗肿瘤药物;制备方法;靶向特性

中图分类号:R283.3

文献标识码:A

文章编号:0253-2670(2006)04-0481-05

Block copolymer micelles as delivery system for poorly soluble antineoplastic carrier

LIN Hong-ying, WU Jian-mei, ZHAO Li-hong

(Institute of Natural Medicine and Chinese Medicine Resources, College of Resources Science and Technology,
Beijing Normal University, Beijing 100875, China)

Abstract: To review the research of block copolymer micelles as delivery system for poorly soluble antineoplastic carrier over the last 10 years, including the composition, preparation methods and factors which influence the loading efficiency, physicochemical properties, and targeting characteristics of block copolymer micelles. Block copolymer micelles are self-assembled structures formed from amphiphilic block copolymers by dispersing in aqueous media. The hydrophilic blocks of the copolymer form the outer shell of the micelle, while the hydrophobic blocks form the inner core, and the proper core-shell micellar architecture was constituted. Block copolymer micelles have a whole set of unique properties, such as small sizes, narrow particle size distribution, high drug loading capacities, and available disposition characteristics in the body. Block copolymer micelles have been found as promising drug carriers due to making poorly soluble antineoplastic lysis, toxicities and side effects decrease, bioavailability increase, and targeting the drugs to specific sites in a passive way or attaching ligands in an active way, which can be specifically recognized by receptors onto the surface of copolymers.

Key words: block copolymer micelles; poorly soluble antineoplastic; preparation method; targeting characteristics

嵌段共聚胶束是由具有亲水性片段和疏水性片段的亲水性嵌段共聚物在水溶液中自发形成的一种自组装结构,具有粒径小(一般小于 100 nm)、粒度分布窄、载药范围广、结构稳定、体内滞留时间长、载药量高和独特的体内分布等特点^[1]。嵌段共聚物胶束能对难溶性药物有效增溶^[2],可作为抗肿瘤药^[3]、抗菌药^[4]、降压药^[5]、基因治疗药^[6]等药物载体,已

受到了广泛地关注。用其作为抗肿瘤药物载体不仅能提高疗效、降低毒副作用,还能对抗抗肿瘤药物的多药耐药性(MDR)。因此嵌段共聚物胶束作为难溶性抗肿瘤药物载体具有广阔的发展前景。本文对嵌段共聚物胶束作为难溶性抗肿瘤药物载体的组成、制备方法及其影响因素、理化性质和靶向性等特性的研究作一综述。

收稿日期:2005-10-28

作者简介:林宏英(1976—),女,苗族,湖南绥宁人,助理工程师,在读硕士,主要从事中药制剂和新药研发工作。Tel:(010)62205268
E-mail:hylin@ires.cn

*通讯作者 吴建梅 Tel:(010)62205282 Fax:(010)62200669 E-mail:wujm@ires.cn

1 嵌段共聚物胶束的组成

嵌段共聚物是由不同链段单元按照一定的序列连接而组成的聚合物。形成胶束的嵌段共聚物由亲水性片段和疏水性片段两部分组成,亲水性片段形成外壳,疏水性片段形成内核,构成独特的核-壳结构。亲水性片段主要由聚乙二醇(PEG)或聚氧乙烯(PEO)构成,疏水性片段常由聚乳酸(PLA)、聚苯乙烯(PS)和聚氨基酸(如聚天冬氨酸[P(Asp)]、聚- β -苄基-L-天冬氨酸(PBLA))等构成。目前研究中常用的嵌段共聚物有聚乙二醇-聚乳酸(PEG-PLA)、聚乙二醇-聚天冬氨酸[PEG-P(Asp)]、聚氧乙烯-聚天冬氨酸[PEO-P(Asp)]、聚氧乙烯-聚- β -苄基-L-天冬氨酸(PEO-PBLA)等。

2 嵌段共聚物胶束的制备

嵌段共聚物胶束主要有两种制备方法:直接溶解法和透析法^[7]。方法的选取主要取决于嵌段共聚物在水中的溶解性^[8]。水溶性好则采用直接溶解法,否则采用透析法。如聚氧乙烯-聚氧丙烯-聚氧乙烯三嵌段共聚物(PEO-*b*-PPO-*b*-PEO)水溶性好,故一般用直接溶解法制备胶束。

药物可通过物理包埋和化学结合等方法载入胶束的内核。

2.1 物理方法:物理方法主要有透析法和 O/W 乳化法,由于透析法操作简单,因而使用较多。

2.1.1 透析法:是利用半透膜来实现的,半透膜允许小分子通过,而溶质大分子不能通过。先将药物与嵌段共聚物溶于同一有机溶剂中,旋转蒸干形成一层薄膜后加入(或直接加入)水或缓冲盐溶解,在含水的溶液中嵌段共聚物自动形成胶束并将药物包埋于其疏水内核内,然后再置于透析袋中透析,去除有机溶剂和游离药物。

Lee 等^[9]用透析法制备了载有紫杉醇的聚(2-乙基-2-唑啉)-聚(ϵ -己内酯)(PEtOz-PCL)胶束。将嵌段共聚物 PEtOz-PCL 10 mg 溶于 1 mL 四氢呋喃或乙腈,然后加入紫杉醇 1 或 2 mg 溶解,于室温下搅拌 12 h,再用 6 L 的蒸馏水透析 40 h。取透析液离心 30 min 去除游离的紫杉醇,形成胶束。取上清液,用 0.2 μ m 滤膜滤过,冻干,即得。Yokoyama 等^[10]用透析法,利用嵌段共聚物聚乙二醇-聚氨基酸的氨基酸片段与药物之间的疏水作用,将难溶于水的抗肿瘤药 KRN 5500 以物理方式包埋于聚合物乙二醇-聚- β -苄基-L-天冬氨酸(PEG-PBLA)及其两种衍生物中,制得了载有 KRN 5500 的 3 种胶束。

用透析法制备胶束时,有机溶剂的选择非常重

要。使用不同的有机溶剂不仅影响胶束的粒径和粒度分布,还会影响胶束的产量。如:用乙腈作溶剂比用四氢呋喃作溶剂制得的载有紫杉醇的 PEtOz-PCL 胶束的载药量和包封率较高^[9];分别以二甲基甲酰胺和二甲基砒作溶剂制得的载有 KPN 5500 的聚乙二醇-聚氨基酸嵌段共聚物胶束的胶束粒径和载药量也存在显著性差异^[10]。

2.1.2 乳化法:是将药物溶于有机溶剂,再将其逐滴加入到嵌段共聚物的水溶液中形成 O/W 乳剂,去除有机溶剂,再用超滤法除去游离药物而得。

Kwon 等^[11]和 Kataoka 等^[12]分别用乳化法制备了载有多柔比星(DOX)的 PEO-PBLA 和聚 PEG-PBLA 胶束。先将 DOX 盐酸盐用三氯甲烷和三乙胺溶解,制得油相,再将 PEO-PBLA 或 PEG-PBLA 加蒸馏水配成质量浓度为 0.5 mg/mL 的水相,之后将油相加入到不断搅拌的水相中,形成 O/W 乳剂。O/W 乳剂于 25 $^{\circ}$ C 避光的条件下放置过夜,敞口,使三氯甲烷蒸发,游离的 DOX 用超滤法除去。

2.2 化学结合法:是利用药物分子能与嵌段共聚物中的特定基团在一定的条件下发生化学反应而将药物连接到嵌段共聚物上的疏水片段或亲水片段上,然后再用物理方法制备胶束的方法。化学结合法需要有合适的官能团才能进行反应,同时要注意化学反应是否影响药物本身的活性。

Yokoyama 等^[13]利用 P(Asp)侧链上的羧基能与 DOX 的仲胺基产生缩合反应制备了载有 DOX 的 PEG-P(Asp)胶束。Nishiyama 等^[14]利用 P(Asp)的羧基能与顺铂(CDDP)的氯发生配位取代反应,用 PEO-*b*-P(Asp)聚合物制备了载有 CDDP 的嵌段共聚物胶束。

3 嵌段共聚物胶束载药率的影响因素

影响嵌段共聚物胶束载药率的因素主要有药物的性质和浓度、载体的性质和用量。许多研究表明,最关键的因素是药物与形成核的片段间的相容性^[7]。

3.1 药物与形成核的片段之间的相容性:药物与形成核的片段之间的相容性好,载药量高;当形成核的片段与药物相容性最佳时,载入胶束内药物的量可达到最大值,而如果形成壳的亲水性片段与药物相容性良好,一些药物可在外壳中存在,降低载药量^[7]。研究结果表明疏水性较强的药物更易于装载于疏水性较强的核中。用聚(*N*-乙烯吡咯烷酮)-*b*-聚(*D,L*-丙交酯)(PVP-*b*-PDLLA)嵌段共聚物对紫杉醇和替尼泊苷等具有较高的载药率,主要是由于药

物与聚(*D,L*-丙交酯)(PDLLA)疏水核有较好的亲合力^[15]。

此外,将药物分子连接到疏水性片段使核内环境与药物更相容也可提高载药率。Yokoyama等^[13]研究发现用物理方法制备胶束时,将DOX与聚乙二醇-聚犬冬氨酸-多柔比星结合物[PEG-*b*-P(Asp(DOX))]^[13]比单独与PEG-*b*-P(Asp)制得胶束的载药率要高。

3.2 载体性质和用量的影响:亲水性片段长度一定的嵌段共聚物,疏水性片段的相对分子质量或长度增加,可提高药物在胶束与介质之间的分配系数,同时降低临界胶束浓度(CMC),使每个胶束的核内径增大,每个胶束的载药量增加。

亲水性片段长度的显著增加,不仅能提高CMC,同时降低聚集数。CMC增大,使以胶束形式存在的链减少,因而有利于载药量。

用含有不同长度PCL的共聚物PEtOz-PCL制得的载有紫杉醇的PEtOz-PCL胶束,粒径为18.3~23.4 nm,粒度分布窄,载药量为0.5%~7.6%。共聚物的疏水性片段(PCL)量较高时载药量大。同时载药量随紫杉醇与共聚物的质量投料比值的增加(0.1:1~0.2:1)而降低^[9]。

4 嵌段共聚物胶束的特性

嵌段共聚物胶束粒径一般为5~50 nm,与脂质相比,具有更小的粒径(脂质体的粒径一般大于100 nm),能更有效地将药物传递到肿瘤区^[16],且载药范围广,稳定性好,还能对其表面进行修饰实现主动靶向给药,因而聚合物胶束作为药物载体具有更广阔的发展前景,一些药物已进入了临床试验阶段,如载有DOX的胶束NK911^[17]。

4.1 长循环特性:形成嵌段共聚物胶束的亲水区具有良好的生物相容性和水溶性,可形成具有立体稳定效应的胶束,不仅提高疏水性药物的溶解度,还能够阻止血中蛋白的吸附和避免被网状内皮系统(RES)的识别与摄取,使包埋于内核的疏水性药物“隐身”,因而降低了包埋于共聚物胶束核内的药物的泄漏和血浆中调理素与药物载体结合产生的调理作用,从而既提高了用药的安全性,又延长了药物的血循环时间。此外,聚合物的CMC很低,在水溶液中解离速度慢,具有耐稀释的特性,因而也使药物在体内滞留时间延长^[18]。载有DOX的PEG-PBLA胶束和DOX原料药注射1、4和2 h后,在血液中的量,前者分别约为初始剂量的23%、18%和3%,后者分别约为2%、0.5%和0.3%^[12]。

4.2 稳定特性:嵌段共聚物胶束具有高度的热力学稳定性和动力学稳定性^[7]。

共聚物胶束的疏水区依靠各种分子间相互作用力结合形成胶束,包括疏水作用力、静电力、金属络合、氢键键合力等^[1,18]。这些作用力使疏水性片段在水溶液中具有很强的聚集性。嵌段共聚物胶束的CMC很低,一般为 10^{-6} ~ 10^{-7} mol/L,使共聚物胶束系统成为高度热力学稳定性系统。此外,聚合物中的疏水性片段一般具有较高的玻璃态转化温度,使胶束“内核”在常温下具有类似固体的性质,即“刚性结构”,能阻碍内部分子的旋转,又使胶束具有高度的动力学稳定性。这种稳定性随着疏水性片段所占比例的增加而增加,且与化学结合或物理增溶的疏水性药物的量成正比。

高热力学和动力学稳定性使共聚物胶束具有很强的耐稀释能力,在CMC以下不易被破坏。这也预示了血液的稀释作用不会对聚合物胶束的稳定性造成影响,胶束能以完整的结构在血液中循环,达到长循环和靶向的目的。

Barreiro-Iglesias等^[19]研究了载有喜树碱(CPT)的普流罗尼克-聚丙烯酸共聚物(Pluronic-PAA)胶束的稳定性,结果载有CPT的Pluronic-PAA胶束,在血清中比未受保护的CPT要稳定10倍,在血液中存在的时间显著延长。

4.3 靶向特性:嵌段共聚物胶束不仅具有被动靶向特性,还可制成热敏胶束或pH敏感胶束实现物理靶向给药。对嵌段共聚物胶束的表面进行修饰还可实现主动靶向给药^[20]。

4.3.1 被动靶向性:嵌段共聚物胶束的被动靶向是利用其较小的粒径降低RES的识别与摄取和利用肿瘤特有的高通透性和高截留性(即EPR效应)在肿瘤区选择性积累来实现的。Nakanishi等^[17]制得的NK911,平均粒径为41.9 nm,粒度分布窄,冷冻干燥后不改变其粒径和粒度分布。与DOX原料药相比,NK911能抑制RES摄取并通过EPR效应更有效地在肿瘤区积累。NK911对C26结肠腺瘤、M5076网状细胞肉瘤、P388白血病细胞以及Lu-24、乳腺癌MX-1细胞均有较强的抗肿瘤活性。在高剂量时,NK911的毒性也比DOX原料药低。介入NK911的DOX血浆浓度高,肿瘤组织AUC值、血浆 C_{max} 和血浆AUC值分别为DOX原料药的3.4倍、36.4倍和28.9倍。

4.3.2 物理靶向性:物理靶向是应用某种物理因素,如用药局部的pH值、病变部位的温度等的改变

而明显改变嵌段共聚物胶束的通透性,引起嵌段共聚物胶束将药物导向靶部位发挥药效。

Chung 等^[21]根据聚 *N*-异丙基丙烯酰胺(PI-PAAm)具有在温度低于临界溶解温度(LCST, 32 °C)时为亲水性,当温度高于 LCST 时为疏水性(这两种性质转变迅速且可逆)的特点,制备了载有 DOX 的聚 *N*-异丙基丙烯酰胺-聚甲基丙烯酸丁酯(PIPAAm-PBMA)温敏胶束。研究结果表明,只有当温度高于 LCST 时,DOX 才从 PIPAAm-PBMA 胶束内释放。体外实验表明,当温度高于 LCST 时,载有 DOX 的 PIPAAm-PBMA 胶束具有较高的细胞毒性。由于肿瘤和炎症组织处 pH 值比正常组织低,因而可制成 pH 敏感胶束实现物理靶向给药。Lee 等^[22]利用聚组氨酸(PolyHis)的 pH 敏感性制备了聚组氨酸-聚乙二醇(PolyHis-*b*-PEG)胶束。

4.3.3 主动靶向性:主动靶向是在嵌段共聚物胶束的表面连接一种识别分子——配体(如糖基、肽基、叶酸、抗体等),通过配体分子的特异性专一地与靶细胞表面的互补分子相互作用,而将药物定向地运送到靶区发挥药效。由于配体-受体间的相互作用具有特异的特异性,因而主动靶向可实现更精确定位释药。

Yamamoto 等^[23]将 α -乙酰基-聚乙二醇-聚(*D*, *L*-丙交酯)(acetal-PEG-PDLLA)嵌段共聚物的 *N*, *N*-二甲基乙酰胺溶液用水透析制得的嵌段共聚物胶束,经弱酸处理将胶束的乙缩醛分子转变成醛基,然后将肽基配体[苯基丙氨酸(Phe)和酪氨酸(Tyr-Glu)]通过西佛式碱(Schiff base)形式化学结合到胶束中,再继续用氰基硼氢化钠还原胺化,制得了联有肽基的胶束,粒径约 40 nm,粒度分布窄。

Lee 等^[24]制备了表面带有叶酸残基的聚(*L*-组氨酸)-聚乙二醇(PolyHis-PEG)和聚(*L*-乳酸)-聚乙二醇(PLLA-PEG)嵌段共聚物胶束,并用这两种共聚物制备了载有 DOX 的混合胶束,粒径为 50~80 nm。体外实验表明,叶酸的引入使载有 DOX 的混合胶束能更有效地杀伤肿瘤细胞。

4.4 安全特性:溶血实验研究结果表明,与聚山梨酯 80 相比,PEtOz-PCL 胶束更安全。PEtOz-PCL 胶束在质量浓度为 10 mg/mL 时才表现出溶血毒性,而聚山梨酯 80 在质量浓度大于 0.125 mg/mL 时溶血毒性增加,在质量浓度为 10 mg/mL 时溶血达 82.8%^[9]。体外实验结果表明,载有紫杉醇的 PVP-*b*-PDLLA 胶束的细胞毒性与紫杉醇的 PEO 蓖麻油(cremophore EL)制剂相似,但前者能更好

地耐受,最大耐受量比后者高 5 倍多^[15]。体内实验结果表明,载有 DOX 的 PEG-PBLA 胶束比游离的 DOX 具有更明显的抗肿瘤活性,剂量为 23 mg/kg 时未见 C26 小鼠中毒死亡,该剂量约为游离药 DOX 最大耐受剂量的 2 倍^[12]。

5 结语

人类使用抗肿瘤药已有 1 000 多年的历史,由于抗肿瘤药水溶性差、不良反应较大和选择性差,因此在先后筛选的 50~60 万种抗肿瘤药物中,现在临床应用的只有 50 余种,严重地制约着抗肿瘤药在临床上的使用。近年来,脂质体、微球和聚合物胶束等作为抗肿瘤药物载体的研究越来越受到重视。研究结果表明,嵌段共聚物胶束能装载多种难溶性抗肿瘤药物(如它莫西芬、地喹氯铵、紫杉醇等),由于其具有相对较小的粒径,能更有效地使药物在截留尺寸小的肿瘤部位蓄积,因此该载药系统对难溶性抗肿瘤药物显示出不同于脂质体和微球载药系统的优势,已成为目前给药系统研究的热点之一。

用嵌段共聚物胶束作为抗肿瘤药物载体的某些药物已进入了临床试验阶段。依据被动靶向原理而设计的药物载体在一定程度上增加了药物在肿瘤部位的分布,但由于目前临床上使用的抗肿瘤药缺乏选择性,即在杀伤肿瘤细胞的同时也对正常组织细胞产生毒性,故还远远不能满足临床治疗的要求。目前更多的研究集中在对载药系统表面联结单克隆抗体或叶酸受体等以实现主动靶向给药,由于叶酸受体在机体的不同组织细胞和肿瘤发展的不同时期亦存在着表达的差异性,临床试验未能取得满意的疗效。而单克隆抗体自身存在免疫原性和相对分子质量较大的问题,其在体内易被降解失活。目前,关于嵌段共聚物胶束与肽类配基连接用于装载难溶性抗肿瘤药物的研究还较少,笔者尝试利用噬菌体展示技术从随机肽库中筛选对肿瘤细胞受体有特异结合的肽类配基,连接到共聚物载药系统上,以制得高效低毒、释药靶点更准确、能用于临床治疗肿瘤的靶向药物的给药系统。

在人们日益关注自身健康的今天和“回归自然”思潮的兴起,中草药为越来越多的人所接受,在世界上的地位也日显突出,临床用药也呈现逐年上升的趋势。我国已从中草药中先后筛选和研制了一系列的中药抗肿瘤药物,如紫杉醇、喜树碱、长春碱、三尖杉酯碱和香菇多糖、茯苓多糖等多糖类抗肿瘤药。但不少临床上抗肿瘤活性很高的药物如紫杉醇、喜树碱等均为难溶性药物,必须对其进行特殊的加工才

能将其制成适合一定给药途径的制剂。比如目前临床上使用的紫杉醇制剂主要采用 PEO 蓖麻油和乙醇来增溶制得,但由于 PEO 蓖麻油本身存在神经毒性、肾毒性和免疫原性等问题,因此最终影响了紫杉醇在临床中的使用。而嵌段共聚物胶束载体材料丰富,可以根据药物的特性,运用合适的方法和选取适宜的材料以达到较高的载药量,同时通过长循环和靶向性等研究,提高药物对靶部位的选择性并且减少非靶部位的分布,从而提高药物的疗效,降低不良反应。因此用嵌段共聚物作为临床具有抗肿瘤活性的中药有效成分、有效部位、复方制剂以及原药的载体,研制和生产新型中药抗肿瘤药物具有广阔的市场前景。

References:

- [1] Kumar N, Pavikumar M N V, Domb A J. Biodegradable block copolymers [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2001, 53(1): 23-44.
- [2] Zhang X, Jackson J K, Burt H M. Development of amphiphilic diblock copolymers as micellar carriers of taxol [J]. *Int J Pharm*, 1996, 132(1-2): 195-206.
- [3] Nakanishi T, Fukushima S, Okamoto K, et al. Development of the polymer micelle carrier system for doxorubicin [J]. *J Controlled Release*, 2001, 74(1-3): 295-302.
- [4] Yu B G, Okano T, Kataoka K, et al. Polymeric micelle for drug delivery; solubilization and haemolytic activity of amphotericin B [J]. *J Controlled Release*, 1998, 53(1-3): 131-136.
- [5] Hu Y, Jiang X Q, Ding Y, et al. Preparation and drug release behaviors of Nimodipin-loaded poly (caprolactone)-poly (ethylene-oxide)-polylactide amphiphilic copolymer nanoparticles [J]. *Biomaterials*, 2003, 24(13): 2395-2404.
- [6] Kakizawa Y, Kataoka K. Block copolymer micelles for delivery of gene and related compounds [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2002, 54(2): 203-222.
- [7] Allen C, Maysinger D, Eisenberg A. Nano-engineering block copolymer aggregates for drug delivery [J]. *Colloids Surf B: Biointerfaces*, 1999, 16(1-4): 3-27.
- [8] Torchlin V P. Structure and design of polymeric surfactant-based drug delivery systems [J]. *J Controlled Release*, 2001, 73(2-3): 137-172.
- [9] Lee S C, Kim C, Kwon I C, et al. Polymeric micelles of poly (2-ethyl-2-oxazoline)-block-poly (ϵ -caprolactone) copolymer as a carrier for paclitaxel [J]. *J Controlled Release*, 2003, 89(3): 437-446.
- [10] Ylioyama M, Satoh A, Sakurai Y, et al. Incorporation of water-insoluble anticancer drug into polymeric micelles and control of their particle size [J]. *J Controlled Release*, 1998, 55(2-3): 219-229.
- [11] Kwon G, Naito M, Yokoyama M, et al. Block copolymer micelles for drug delivery; loading and release of doxorubicin [J]. *J Controlled Release*, 1997, 48(2-3): 195-201.
- [12] Kataoka K, Matsumoto T, Yokoyama M, et al. Doxorubicin-loaded poly (ethylene glycol)-poly (β -benzyl-L-aspartate) copolymer micelles; their pharmaceutical characteristics and biological significance [J]. *J Controlled Release*, 2000, 64(1-3): 143-153.
- [13] Yliyama M, Fukushima S, Uehara R, et al. Characterization of physical entrapment and chemical conjugation of adriamycin polymeric micelles and their design for *in vivo* delivery to a solid tumor [J]. *J Controlled Release*, 1998, 50(1-3): 79-92.
- [14] Nishiyama N, Kataoka K. Preparation and characterization of size-controlled polymeric micelle containing *cis*-dichlorodiammineplatinum (II) in the core [J]. *J Controlled Release*, 2001, 74(1-3): 83-94.
- [15] Garrec D L, Gori S, Luo L, et al. Poly (*N*-vinylpyrrolidone)-block-poly (*d, l*-lactide) as a new polymeric solubilizer for hydrophobic anticancer drugs: *in vitro* and *in vivo* evaluation [J]. *J Controlled Release*, 2004, 99(1): 83-101.
- [16] Weissig V, Whiteman K R, Torchilin V P. Accumulation of protein-loaded long-circulating micelles and liposomes in subcutaneous Lewis lung carcinoma in mice [J]. *Pharm Res*, 1998, 15(10): 1552-1556.
- [17] Nakanishi T, Fukushima S, Okamoto K, et al. Development of the polymer micelle carrier system for doxorubicin [J]. *J Controlled Release*, 2001, 74(1-3): 295-302.
- [18] Kataoka K, Harada A, Nagasaki Y. Block copolymer micelles for drug delivery; design, characterization and biological significance [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2001, 47(1): 113-131.
- [19] Barreiro-Iglesias R, Bromberg L, Temchenko M, et al. Solubilization and stabilization of camptothecin in micellar solution of pluronic-g-poly (acrylic acid) copolymers [J]. *J Controlled Release*, 2004, 97(3): 537-549.
- [20] Cammas-Marion S, Okano T, Kataoka K. Functional and site-specific macromolecular micelles as high potential drug carriers [J]. *Colloids Surf B: Biointerfaces*, 1999, 16(1-4): 207-215.
- [21] Chung J E, Yokoyama M, Okano T. Inner core segment design for drug delivery control of thermo-responsive polymeric micelles [J]. *J Controlled Release*, 2000, 65(1-2): 93-103.
- [22] Lee E S, Shin H J, Na K, et al. Poly (*L*-histidine)-PEG block copolymer micelle and PH-induced destabilization [J]. *J Controlled Release*, 2003, 90(3): 363-374.
- [23] Yamamoto Y, Nagasaki Y, Kato M, et al. Surface change modulation of poly (ethylene glycol)-poly (*D, L*-lactide) block copolymer micelles; conjugation of charged peptides [J]. *Colloids Surf B: Biointerfaces*, 1999, 16(1-4): 135-146.
- [24] Lee E S, Na K, Bae Y H. Polymeric micelle for tumor pH and folate-mediated targeting [J]. *J Controlled Release*, 2003, 91(1-2): 103-113.