

## 聚合物胶束用于口服给药的研究进展

陈 东, 丁平田\*, 邓意辉, 王思玲

(沈阳药科大学药学院, 辽宁 沈阳 110016)

**摘要:** 聚合物胶束是由两亲性聚合物自发形成的热力学稳定体系, 它对难溶性药物具有良好的增溶效果。许多具有良好活性的药物由于溶解性差, 其口服给药受到限制。将聚合物胶束作为口服给药的载体可以显著改善药物的溶解性, 增加透过生物膜的药量, 进而提高药效。此外, 聚合物组成和性质具有多样性, 利用聚合物的这一特性可以制备出对 pH 值、温度敏感或者具有黏膜黏附性的胶束。在提高药物溶解度的同时, 通过改变药物在胃肠道中的释放过程, 进一步提高其生物利用度。本文主要介绍聚合物胶束在口服给药方面的研究进展, 分析并总结其作为口服给药载体应用的特点和前景。

**关键词:** 聚合物胶束; 口服给药; 药物传递系统; 增溶

中图分类号: R943

文献标识码: A

文章编号: 0513-4870 (2010) 05-0560-05

## Advances in the study of polymeric micelles used in oral administration

CHEN Dong, DING Ping-tian\*, DENG Yi-hui, WANG Si-ling

(School of Pharmacy, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China)

**Abstract:** Polymeric micelles which are self-assembled from amphiphilic copolymers are thermodynamically stable, and they can solubilize hydrophobic drugs by the hydrophilic core. Many excellent active compounds are confined because of general low oral bioavailability due to poor solubility. Take into account from the two points above, polymeric micelles may be used as proper oral carrier to improve the dissolubility of hydrophobic drugs, and enhance the permeation through gastrointestinal tract, therefore, the pharmacodynamics is elevated. Meanwhile, the segments in copolymers are multivariate, so many kinds of micelles can be obtained, such as, pH- or thermo- sensitive as well as mucoadhesive ones. The modified micelles can alter drug release profiles while solubilizing them, that is why the oral bioavailability increase further. In this review, recent progress of polymeric micelles used in oral administration is summarized, and the prospect of polymeric micelles' application in this field is also evaluated.

**Key words:** polymeric micelle; oral administration; drug delivery system; solubilizing

口服给药是最普遍的一种给药方式, 是众多给药途径中最容易被患者接受的一种, 特别是对于那些需要长期或者频繁用药的患者来说, 药物口服这一给药方式在顺应性方面大大优于其他给药途径。

能够口服给药的药物, 其活性成分应该首先溶解在人体胃肠道的液体中; 药物只有溶解在其中, 活

性物质被释放, 才有可能被人体吸收。“高通量筛选”带来更多新的活性成分。为了增强药物对受体特殊的亲和力, 候选药物通常都携带一个亲脂性基团, 很多药物的水溶性并不是非常理想。因此, 药物的溶解度往往成为其在胃肠道吸收的限制因素<sup>[1, 2]</sup>。微粉化、复合物、固体分散体、脂质系统、表面活性剂和聚合物胶束 (polymeric micelles) 等技术均用来研究提高难溶性药物的生物利用度<sup>[3, 4]</sup>, 其中聚合物胶束作为口服给药载体是这一领域中新的研究热点。

聚合物胶束以其性质稳定、生物相容性好、增溶

收稿日期: 2009-11-06.

基金项目: 国家重点基础研究发展计划 (973 计划) 资助项目 (2009CB903302).

\*通讯作者 Tel / Fax: 86-24-23986305,

E-mail: dingpingtian@yahoo.com.cn

能力强等优点,受到越来越多的关注。目前,胶束制剂的研究大多集中于注射给药<sup>[5]</sup>,药物胶束在进入体循环后,具有长循环的特性,由于渗透滞留作用(enhanced permeability and retention, EPR)而聚集在肿瘤组织中,达到被动靶向的目的<sup>[6-7]</sup>。胶束制剂粒径小(<100 nm)、性质稳定、制备方法简单,并对其包载的药物具有保护作用等优点,人们开始研究它作为口服给药的载体。将聚合物胶束开发为口服给药系统有助于减少药物对胃肠道的刺激性,增加吸收部位的药物浓度,提高药物在胃肠道中的稳定性,进而提高药物生物利用度。本文将针对聚合物胶束作为口服给药载体的研究进行综述。

### 1 聚合物胶束概况

聚合物胶束由两亲性聚合物组成,是当两亲性聚合物的浓度超过临界胶束浓度(critical micelle concentration, CMC)后自发形成的热力学稳定体系。根据聚合物结构和浓度的不同可以有不同形态<sup>[8]</sup>,一般来说,作为药物载体的聚合物胶束为典型的核-壳结构,大小在几十到几百纳米范围内<sup>[9]</sup>。在应用于药物传递系统时,胶束可以对所载药物实现控制和靶向释放,影响药物的体内分布,将更多的活性成分运送至靶部位,在提高药效的同时降低其毒副作用。结构上,胶束的壳和核在载药中分别扮演着不同的角色,其中疏水性的核可以作为难溶性药物的储库;构成壳的亲水性片段的物理化学性质则决定着胶束与外部环境的相互作用方式和强度,从而影响胶束在体内的行为<sup>[10]</sup>。

### 2 常见的用于制备胶束的两亲性聚合物

两亲性聚合物至少是由亲水和亲脂两部分组成的高分子聚合物,目前这类聚合物的亲水性片段大都选用聚乙二醇(polyethylene glycol, PEG),市场上供应一系列分子质量的PEG可以满足制备不同分子质量和理化性质聚合物的要求。PEG水溶性良好,具有高度水合特性,为各种微粒(胶束、脂质体、纳米粒和纳米囊等)提供足够的空间位阻<sup>[11]</sup>。此外,它的生物相容性良好,并已通过FDA认证,因此广泛作为药用辅料使用。根据药物性质或载体性质的要求,选择某一固定分子质量的PEG与脂溶性片段的单体反应,PEG作为两亲性聚合物的水溶性片段<sup>[12]</sup>。除PEG外,其他非离子的亲水性聚合物也可以作为亲水性片段使用,例如聚乙烯吡咯烷酮(polyvinylpyrrolidone, PVP)。与PEG一样,PVP也具有良好的生物相容性和水溶性<sup>[13-15]</sup>,然而由于合成条件的限制,PVP的分子质量并不像PEG那样稳定可控。由于PVP的沸点

较高,容易与溶剂形成氢键,很容易造成溶剂残留。因此PVP作为水溶性片段制备两亲性共聚物的研究没有PEG广泛。此外,聚甲基丙烯酸*N,N*-二甲氨基乙酯[poly(2-(*N,N*-dimethylamino) ethyl methacrylate), PDMAEMA]作为一种pH敏感性的生物相容性亲水材料,也可以用作两亲性聚合物水溶性片段<sup>[10]</sup>。

两亲性聚合物的脂溶性片段一般由聚醚或聚氨基酸组成。聚丙交酯(poly lactide, PLA)<sup>[5]</sup>、聚己内酯(polycaprolactone, PCL)<sup>[16, 17]</sup>和聚乙醇酸(polyglycolic acid, PGA)都是经过FDA批准的具有生物相容性和生物可降解性的聚醚。常用于药物载体的聚氨基酸有:聚天冬氨酸、聚谷氨酸、聚赖氨酸和聚组氨酸等。一般来说,含有聚氨基酸的两亲性共聚物的聚氨基酸部分必须是电中性,或结合在其他电中性的疏水性片段上。由聚氨基酸组成的两亲性聚合物有很多优点,如生物可降解性、生物相容性以及结构多变性等,还可以利用其酶解性和免疫原性将聚合物设计成具有特殊功能的材料<sup>[13]</sup>。除上述两类脂溶性片段外,还有一类烯类聚合物(vinyl polymers),但是它们不能生物降解。在设计静脉注射制剂时,就必须将其分子质量控制在一定范围内,以确保载体能被肾小球滤过<sup>[13]</sup>。

### 3 聚合物胶束作为药物口服载体的特点

聚合物胶束是两亲性聚合物在水溶液中自发形成的热力学稳定体系。这个过程是由疏水性片段从水溶液中撤出并聚合引起的自由能降低推动的<sup>[18]</sup>。与低分子表面活性剂相比,两亲性聚合物的CMC低,这使聚合物胶束在一定程度上更能抵御溶液的稀释,同时,组成胶束核疏水片段结合更紧密,在生理环境中被大量体液稀释后,不容易解离,稳定性更好。此外,由于两亲性聚合物与低分子表面活性剂相比,官能团种类更多、结构更加复杂,因此可以对现有的官能团进行结构修饰或者连接上其他官能团,以增加其稳定性<sup>[19-21]</sup>。胶束作为药物载体具有独特的优势:位于胶束核位置的疏水性片段作为脂溶性药物的储库,可以通过化学的、物理的或者静电力的作用与药物相结合,进而起到改善脂溶性药物在体液中的溶解性、避免其在生物环境中的失活、改变其在体内的吸收行为,提高生物利用度的作用。

对于口服途径给药来说,胃肠道中复杂的pH环境、大量酶和微生物容易对药物产生破坏作用。由于药物进入体循环前需要通过胃肠道黏膜,口服给药途径对药物本身的溶解度和透膜性质也要求较高。胶束可以提高难溶性药物的溶解度,胶束的水溶性片段可以保护不稳定的药物免受胃酸和消化道中大量

酶的破坏。胶束的尺寸对口服吸收亦有影响,一般来说口服后是否能被吸收的界限为 100 nm,小粒子(50 nm)的吸收好于大粒子(3  $\mu\text{m}$ )<sup>[22]</sup>。胃肠道拥有巨大的吸收面积,溶解后的疏水性药物很容易被吸收,从而增加其生物利用度。另一方面,由于两亲性聚合物的结构多变性,可以在聚合物链上或者端基上进行结构修饰,使其更适合载药或者有针对性地改变药物的释放行为。

#### 4 口服聚合物胶束的分类

目前文献报道了许多胶束作为口服给药载体的研究。根据胶束的性质,大体可以分为三类:一般口服胶束、pH 敏感型口服胶束、黏膜黏附性胶束。

**4.1 一般口服胶束** Pr  at 研究小组以利哌立酮(risperidone)为模型药物对聚乙二醇-聚[己内酯-co-三甲基碳酸酯, monomethylether poly(ethylene-glycol)<sub>750</sub>-poly(caprolactone-co-rimethylene carbonate), mmePEG<sub>750</sub>P, CL-co-TMC] 胶束的吸收作用机制进行了深入的研究<sup>[1, 22-25]</sup>。利哌立酮的胶束制剂与酒石酸增溶制剂比较,在体外 Caco-2 细胞透过实验中,前者的利哌立酮的表观透过系数( $P_{\text{app}}$ )低于后者。酒石酸增溶制剂的双侧透过系数相等,说明药物以单纯扩散机制透过细胞膜;而胶束制剂顶层透过的 $P_{\text{app}}$ 明显高于底层透过的 $P_{\text{app}}$ ,且 4  $^{\circ}\text{C}$  时的 $P_{\text{app}}$ 明显低于 37  $^{\circ}\text{C}$  时的 $P_{\text{app}}$ ,说明药物不再是以被动扩散的方式透过细胞膜,而是载体和药物以能量依赖型的主动的胞吞方式运送至细胞膜另一侧。大鼠体内的药动学数据说明,虽然同等剂量的胶束制剂的 $C_{\text{max}}$ 比酒石酸增溶制剂低,但是活性成分(利哌立酮和 9-羟基利哌立酮)的 $\text{AUC}_{0-24\text{ h}}$ 无显著差异(分别为 52 218.4 和 46 911.7  $\text{ng}\cdot\text{min}\cdot\text{mL}^{-1}$ ),说明胶束制剂在保证生物利用度的同时还具有缓释效果。Mathot 等<sup>[1]</sup>进一步对 PEG-p (CL-co-TMC) 胶束的肠道吸收进行研究。不同浓度的聚合物溶液的透过结果说明,透过量随给药量的增大而提高,当聚合物浓度超过 CMC 时, $P_{\text{app}}$ 明显降低,提示形成胶束后的转运方式不再是浓度依赖性的简单扩散吸收,而以胞吞作用吸收。用同位素示踪的方法研究聚合物胶束进入大鼠体内后的分布和排泄,口服后 3 h 达到 $C_{\text{max}}$ ,然后血浆药物浓度缓慢降低,72 h 后血浆中仍能检测到聚合物的存在;同时,聚合物通过肾脏排泄,24 h 后占口服剂量 40% 的聚合物通过尿液排出。利哌立酮胶束制剂中活性成分(利哌立酮和 9-羟基利哌立酮)的生物利用度( $\text{AUC}_{0-\infty\text{ oral}}/\text{AUC}_{0-\infty\text{ IV}}$ )达到 52%,是 0.05  $\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$  酒石酸增溶制剂的 2 倍,这充分表明 PEG-p (CL-co-TMC)

聚合物胶束在难溶性药物口服给药中的优势。

吴益平等<sup>[26]</sup>以水飞蓟素为模型药物研究了两亲性壳聚糖胶束的大鼠在体肠吸收。实验证明,水飞蓟素胶束和混悬液在整个肠段都有吸收,但胶束制剂在各个肠段的 $K_{\text{a}}$ 和 $P_{\text{eff}}$ 都大于混悬液,两者之间有显著性差异( $P < 0.05$ ),说明将水飞蓟素制备成胶束可以明显提高肠道对水飞蓟素的吸收。Burt 小组重点研究了 methoxypolyethylene glycol-b-polycaprolactone (MePEG-b-PCL) 胶束的吸收机制,特别是对肠道上的 P-糖蛋白的抑制作用进行深入考察<sup>[27-29]</sup>, MePEG-b-PCL 胶束可以提高 P-糖蛋白的底物——罗丹明-123 在 Caco-2 细胞中的聚集,同时减少其从细胞底外侧到细胞表面的透过,从而提高脂溶性药物的生物利用度。

**4.2 pH 敏感型口服胶束** 对于那些对酸敏感的药物,为了减少其在胃中的释放及失活,设计 pH 敏感型的制剂,将释放部位控制在小肠中,同时小肠中巨大的吸收面积又进一步增加了药物吸收,从而提高生物利用度。在胃中比较低的 pH 环境下,胶束保持聚集状态以阻止药物快速释放,当环境的 pH 值大于 5 时,胶束“解聚”(dissociate),药物开始快速释放。Leroux 研究小组<sup>[4, 30, 31]</sup>将 pH 敏感的聚乙二醇-聚[丙烯酸酯-co-甲基丙烯酸, poly(ethylene glycol)-block-poly(alkyl acrylate-co-methacrylic acid)] 制备成胶束,作为难溶性药物非诺贝特和妊娠素的载体。研究中发现疏水性片段的种类和长度明显影响药物的释放。对比不同组成的胶束结果说明,聚乙二醇-聚(丙烯酸丁酯<sub>17</sub>-co-甲基丙烯酸<sub>17</sub>) [PEG-b-P (nBA<sub>17</sub>-co-MAA<sub>17</sub>)] 的 pH 敏感性良好,在酸中 2 h 仅释放大约 27% 的药物,继而将释放介质的 pH 升高至 7.2,释放度在 6 h 时达到 90% 以上。大鼠体内的药动学数据说明,这种 pH 敏感性胶束作为非诺贝特的载体时, $T_{\text{max}}$ 明显低于市售的非诺贝特的微粉化制剂和自制的混悬剂, $\text{AUC}_{0-24\text{ h}}$ 比微粉化制剂高 15%,比混悬剂高 156%,说明这种 pH 敏感性的胶束制剂显著地提高了难溶性药物的生物利用度。它的药动学数据与以非 pH 敏感性的 PEG-p (CL-co-TMC) 为载体制备的利哌立酮的胶束制剂不同,后者与非胶束制剂相比 $T_{\text{max}}$ 有所延长,但 $\text{AUC}_{0-24\text{ h}}$ 没有明显提高。其原因可能是虽然胶束可以显著提高难溶性药物的溶解度,有助于提高生物利用度,但在胃肠道中聚合物的浓度一直在 CMC 值之上,药物在胃肠道中并没有完全释放,限制了生物利用度地进一步提高。总之, pH 敏感的胶束制剂对难溶性药物,特别是对那些在胃中容易被破坏

的药物的口服给药提供了一个很好的途径。

Jones 等<sup>[22]</sup>用 PEG 作为水溶性片段, 异丁烯酸乙酯和甲基丙烯酸叔丁酯作为脂溶性片段, 制备了一种单分子的 pH 敏感性胶束 (pH-sensitive unimolecular polymeric micelles) 用于孕酮口服给药的研究。这种单分子胶束类似于树状大分子和星形聚合物, 其优点在于它完全避免了稀释造成解离的缺点。研究载药后胶束体外释放的结果表明, 胶束具有明显的 pH 敏感性, 2 h 内在 pH 值为 1.2 的释放介质中释放大约 30% 的药物, 当 pH 升高至 7.2 和 11, 2 h 后释放均达到 70% 左右。鉴于上述优点, 这种被称为单分子胶束的新型材料正吸引着越来越多研究者的关注。

Kim 等<sup>[32]</sup>为了加速胃肠道中紫杉醇从胶束中释放, 以便更好地适用于胃肠道给药, 将丙烯酸引入聚合物中, 制备 pH 敏感性胶束, 12 h 内药物完全从胶束释放, 从而提高紫杉醇的生物利用度。

**4.3 黏膜黏附性胶束** 通常用于制备胶束的聚合物材料都是可生物降解的, 而有一类不可降解的高分子材料制备的胶束口服给药后, 并不进入体循环, 而直接以粪便形式排出。将这类材料制备成具有黏附性的胶束作为抗癌药物的载体, 可以通过延长制剂在胃肠道中的滞留时间来提高生物利用度<sup>[10]</sup>。一般来说, 生物黏附性是由聚合物分子中大量的羧基带来的, 常用的有聚丙烯酸和聚甲基丙烯酸<sup>[20, 33]</sup>。

黏膜黏附性胶束在本质上也属于 pH 敏感型系统, 其中以聚氧乙烯-聚氧丙烯-聚氧乙烯-聚丙烯酸共聚物 (Pluronic-PAA) 为代表, 它具有相当高的分子质量 ( $>10^5$  Da), 其物理及药理学性质非常适于化疗药物的口服给药。在这种聚合物中, PAA 分子通过 C-C 键与 Pluronic 分子相连。这种修饰方式使聚合物的水溶液同时对温度和 pH 敏感<sup>[18]</sup>, 它可以在确定的浓度和温度下形成胶束。Pluronic-PAA 聚合物的黏膜黏附性来自羧基与黏膜之间的相互作用, 聚醚片段可以渗入并在黏膜中固定<sup>[20]</sup>, 其黏附性甚至超过卡波姆 (轻度交联的 PAA)。

Bromberg 研究小组用丙烯酸对 Pluronic 进行修饰制备出生物黏附性的胶束, 作为胃肠道给药载体<sup>[18, 34, 35]</sup>。胶束溶液在一定条件下可形成凝胶, 黏附在胃肠道表面。他们还研究了 Pluronic-PAA 聚合物凝胶的组成和流变学性质与其黏膜附着性之间的关系。研究发现凝胶与小鼠小肠之间的断裂强度和附着力与凝胶的黏弹性有关。凝胶的断裂强度与其黏弹性线性相关, 其中黏弹性来自于链缠结、共价交联以及疏水片段 PPO [poly (propylene oxide)] 的物理交联。

这种 Pluronic-PAA 对 pH 值和温度都敏感, 集增溶疏水性药物 (如类固醇、抗癌药以及蛋白类) 和黏膜黏附性两大优点, 为胶束作为难溶性药物口服载体的研究提供了新的思路。

## 5 结语

聚合物胶束这一新型的给药系统, 以其特有的结构和性质在新型药物传递系统的研究中受到越来越多的关注。聚合物胶束结构和性质具有多样性, 可以提高难溶性药物的溶解度, 改善生物利用度, 是理想的口服给药载体。在现有聚合物胶束研究的基础上, 新型聚合物有目的设计和合成必将弥补现有聚合物材料性质的不足, 进一步推动聚合物胶束在口服给药领域中的应用。

## References

- [1] Mathot F, Beijsterveldt LV, Preat V, et al. Intestinal uptake and biodistribution of novel polymeric micelles after oral administration [J]. *J Control Release*, 2006, 111: 47-55.
- [2] van Hasselt PM, Janssens GEPI, Slot TK, et al. The influence of bile acids on the oral bioavailability of vitamin K encapsulated in polymeric micelles [J]. *J Control Release*, 2009, 133: 161-168.
- [3] Strickley RG. Solubilizing excipients in oral and injectable formulations [J]. *Pharm Res*, 2004, 21: 201-230.
- [4] Sant VP, Smith D, Leroux JC. Novel pH-sensitive supramolecular assemblies for oral delivery of poorly water soluble drugs preparation and characterization [J]. *J Control Release*, 2004, 97: 301-312.
- [5] Blanchette J, Peppas NA. Oral chemotherapeutic delivery design and cellular response [J]. *Annals Biomed Eng*, 2005, 33: 142-149.
- [6] Dufresne MH, Garrec DL, Sant V, et al. Preparation and characterization of water-soluble pH-sensitive nanocarriers for drug delivery [J]. *Int J Pharm*, 2004, 277: 81-90.
- [7] Yamamoto Y, Xnagasaki Y, Kato Y, et al. Long-circulating poly (ethylene glycol)-poly (L, D-lactide) block copolymer micelles with modulated surface charge [J]. *J Control Release*, 2001, 77: 27-38.
- [8] Zhang LF, Eisenberg A. Multiple morphologies of "crew-cut" aggregates of polystyrene-b-poly (acrylic acid) block copolymers [J]. *Science*, 1995, 268: 1728-1731.
- [9] Yoo HS, Park TG. Biodegradable polymeric micelles composed of doxorubicin conjugated PLGA-PEG block copolymer [J]. *J Control Release*, 2001, 70: 63-70.
- [10] Miguel VS, Limer AJ, Haddleton DM, et al. Biodegradable and thermoresponsive micelles of triblock copolymers based

- on 2-(*N*, *N*-dimethylamino)ethyl methacrylate and epsilon-caprolactone for controlled drug delivery [J]. *Eur Polym J*, 2008, 44: 3853–3863.
- [11] Torchilin VP. Structure and design of polymeric surfactant-based drug delivery systems [J]. *J Control Release*, 2001, 73: 137–172.
- [12] Shalaby WS, Karen JLB. Absorbable and Biodegradable Polymers [M]. Boca Raton: CRC press, 2005: 40–54.
- [13] Gaucher G, Dufresne MH, Sant VP, et al. Block copolymer micelles: preparation, characterization and application in drug delivery [J]. *J Control Release*, 2005, 109: 169–188.
- [14] Benahmed A, Ranger M, Leroux JC. Novel polymeric micelles based on the amphiphilic diblock copolymer poly(*N*-vinyl-2-pyrrolidone)-blockpoly(*D*, *L*-lactide) [J]. *Pharm Res*, 2001, 18: 323–328.
- [15] Luo LB, Ranger M, Lessard DG, et al. Novel amphiphilic diblock copolymer of low molecular weight poly(*N*-vinylpyrrolidone)-block-poly(*d*, *L*-lactide): synthesis, characterization, and micellization [J]. *Macromolecules*, 2004, 37: 4008–4013.
- [16] Allen C, Han J, Yu Y, et al. Polycaprolactone-b-poly(ethylene oxide) copolymer micelles as a delivery vehicle for dihydrotestosterone [J]. *J Control Release*, 2000, 63: 275–286.
- [17] Sinha VR, Bansal K, Kaushik R, et al. Poly-ε-caprolactone microspheres and nanospheres: an overview [J]. *Int J Pharm*, 2004, 278: 1–23.
- [18] Bromberg L. Polymeric micelles in oral chemotherapy [J]. *J Control Release*, 2008, 128: 99–112.
- [19] Liu SY, Weaver JVM, Tang YQ, et al. Synthesis of shell cross-linked micelles with pH-responsive cores using ABC triblock copolymers [J]. *Macromolecules*, 2002, 35: 6121–6131.
- [20] Bromberg L, Temchenko M, Alakhov V, et al. Bioadhesive properties and rheology of polyether-modified poly(acrylic acid) hydrogels [J]. *Int J Pharm*, 2004, 282: 45–60.
- [21] Shuai XT, Merdan T, Schaper AK, et al. Core-cross-linked polymeric micelles as paclitaxel carriers [J]. *Bioconjugate Chem*, 2004, 15: 441–448.
- [22] Jones MC, Ranger M, Leroux JC. pH-sensitive unimolecular polymeric micelles: synthesis of a novel drug carrier [J]. *Bioconjug Chem*, 2003, 14: 774–781.
- [23] Mathot F, des Rieux A, Ariën A, et al. Transport mechanisms of mmePEG750P (CL-co-TMC) polymeric micelles across the intestinal barrier [J]. *J Control Release*, 2007, 124: 134–143.
- [24] Mathot F, Schanck A, Van Bambeke F, et al. Passive diffusion of polymeric surfactants across lipid bilayers [J]. *J Control Release*, 2007, 120: 79–87.
- [25] Louisa OO, Marc N, Xavier L, et al. Self-assembling PEG-p (CL-co-TMC) copolymers for oral delivery of poorly water-soluble drugs a case study with risperidone [J]. *J Control Release*, 2005, 102: 657–668.
- [26] Wu YP, Huo MR, Zhou JP. Preparation of silymarin-loaded amphiphilic chitosan micelle and its *in situ* absorption in rat intestine [J]. *Acta Pharm Sin (药学报)*, 2009, 44: 651–657.
- [27] Zastre J, Jackson J, Wong W, et al. Methoxypolyethylene glycol-block-polycaprolactone diblock copolymers reduce P-glycoprotein efflux in the absence of a membrane fluidization effect while stimulating P-glycoprotein ATPase activity [J]. *J Pharm Sci*, 2007, 96: 864–875.
- [28] Zastre J, Jackson J, Burt H. Evidence for modulation of P-glycoprotein-mediated efflux by methoxypolyethylene glycol-block-polycaprolactone amphiphilic diblock copolymers [J]. *Pharm Res*, 2004, 21: 1489–1497.
- [29] Zastre J, Jackson J, Bajwa M, et al. Enhanced cellular accumulation of a P-glycoprotein substrate, rhodamine-123, by Caco-2 cells using low molecular weight methoxypolyethylene glycol-block-polycaprolactone diblock copolymers [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2002, 54: 299–309.
- [30] Sant VP, Smith D, Leroux JC. Enhancement of oral bioavailability of poorly water-soluble drugs by poly(ethylene glycol)-block-poly(alkyl acrylate-co-methacrylic acid) self-assemblies [J]. *J Control Release*, 2005, 104: 289–300.
- [31] Satturwar P, Eddine MN, Ravenelle F, et al. pH-responsive polymeric micelles of poly(ethylene glycol)-b-poly(alkyl (meth) acrylate-co-methacrylic acid): influence of the copolymer composition on self-assembling properties and release of candesartan cilexetil [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2007, 65: 379–387.
- [32] Kim S, Kim JY, Huh KM, et al. Hydrotropic polymer micelles containing acrylic acid moieties for oral delivery of paclitaxel [J]. *J Control Release*, 2008, 132: 222–229.
- [33] Blanchette J, Peppas NA. Oral chemotherapeutic delivery: design and cellular response [J]. *Ann Biomed Eng*, 2005, 33: 142–149.
- [34] Tian Y, Ravi P, Bromberg L, et al. Synthesis and aggregation behavior of pluronic F87/poly(acrylic acid) block copolymer in the presence of doxorubicin [J]. *Langmuir*, 2007, 23: 2638–2646.
- [35] Barreiro-Iglesias R, Bromberg L, Temchenko M, et al. Solubilization and stabilization of camptothecin in micellar solutions of pluronic-g-poly(acrylic acid) copolymers [J]. *J Control Release*, 2004, 97: 537–549.