

超分子凝胶药物递送系统研究进展

马鑫宇¹, 王苗¹, 王春柳^{3*}, 苏雅琼⁴, 苏瑞¹, 宗时宇^{2,3,5}, 刘洋^{2,3}, 龙凯花², 张红^{1,2}, 李晔^{1,2,3*} (1. 陕西中医药大学药学院, 陕西 咸阳 712046; 2. 陕西省中医药研究院, 西安 710003; 3. 陕西省中医药研究院中药新型给药系统重点实验室, 西安 710003; 4. 西北大学, 西安 710069; 5. 陕西省中医体质与疾病防治重点实验室, 陕西 咸阳 712046)

摘要:超分子凝胶是通过非共价相互作用以自组装方式形成的三维网络体系, 由于具有良好的生物相容性、刺激响应性、凝-溶胶互变性及自愈合性, 近年来在医药领域的药物递送及生物材料方面有大量研究报道。本文基于超分子凝胶形成原理归纳了超分子凝胶在药物递送领域中的研究现状, 为以超分子凝胶为载体的新型给药系统相关研究提供参考。

关键词:超分子凝胶; 形成机制; 非共价键; 药物递送

doi: 10.11669/cpj.2024.18.004 中图分类号: R944; R969 文献标志码: A 文章编号: 1001-2494(2024)18-1686-09

Research Progress on Supramolecular Gel in Drug Delivery Systems

MA Xinyu¹, WANG Miao¹, WANG Chunliu^{3*}, SU Yaqiong⁴, SU Rui¹, ZONG Shiyu^{2,3,5}, LIU Yang^{2,3}, LONG Kaihua², ZHANG Hong^{1,2}, LI Ye^{1,2,3*} (1. School of Pharmacy, Shaanxi University of Traditional Medicine, Xianyang 712046, China; 2. Shaanxi Academy of Traditional Chinese Medicine, Xi'an 710003, China; 3. Key Laboratory of TCM Drug Delivery, Shaanxi Academy of Traditional Chinese Medicine, Xi'an 710003, China; 4. Northwest University, Xi'an 710069, China; 5. Shaanxi Key Laboratory of Research on TCM Physical Constitution and Diseases Prevention and Treatment, Xianyang 712046, China)

ABSTRACT: Supramolecular gel is a three-dimensional network system formed by self-assembly through non-covalent interactions. Due to its good biocompatibility, stimulus responsiveness, coagulation-sol mutual denaturation and self-healing properties, there have been a lot of reports in the field of drug delivery and biomaterials in recent years. Based on the formation principle of supramolecular gel, this paper summarizes the research status of supramolecular gel in the field of drug delivery to provide reference for the future research of new drug delivery system with supramolecular gel as carrier.

KEY WORDS: supramolecular gel; formation mechanism; noncovalent bond; drug delivery

传统口服剂型存在首过效应强、生物利用度不尽理想、靶向性低等问题, 新型药物递送系统研究成为近几十年来人们关注的热点之一^[1]。其中, 凝胶剂以其良好的生物相容性、较强的附着性、较长的滞留时间等特点在不同给药途径中得到广泛的研究应用^[2]。

水凝胶是一类亲水的三维网络结构凝胶, 能够在水中迅速溶胀, 由于具有高吸水高保水的特征, 被广泛应用于生物医药等多领域^[3]。传统意义上的水凝胶是通过牢固的化学键交联形成的三维网状高分子水凝胶, 内部结构简单, 具有固定的网络拓扑结构, 无可逆性, 易发生永久性断裂而导致药物外泄, 所产生交联的持久性也限制了材料的可注射性并且通常会妨碍到凝胶材料的响应性^[4]。近年来, 通过非共价

相互作用以自组装形式形成空间网格结构的超分子凝胶, 具有的生物相容性好、剪切稀化、自愈合性以及刺激响应等特点, 引起了国内外药剂学领域研究学者的广泛关注^[5], 各类非共价相互作用的超分子凝胶构筑的不同药物载体均有报道。

本文在超分子凝胶成型机制的基础上, 结合物理化学性质对其在药物递送领域的研究现状进行系统综述, 希望为超分子凝胶在药物递送领域更加广泛地应用研究提供参考。

超分子凝胶是由低相对分子质量化合物通过非共价作用自组装形成的网络体系。不同的非共价作用使得超分子凝胶材料在受到外界刺激时发生响应, 使得这些非共价作用

基金项目:陕西省中药创新药物研究中心(2022YWZX-PG-02); 西安市科技计划项目资助(22YXYJ0098); 陕西省第二批中医药科技骨干人才项目资助(2023-ZQNY-007); 陕西省中医体质与疾病防治省级重点实验室开放课题资助(KF2100); 陕西省重点研发计划一般项目(2024SF-YBXM-530)

作者简介:马鑫宇, 女, 硕士研究生 研究方向: 中药新型给药系统 * 通讯作者: 王春柳, 女, 博士, 副研究员 研究方向: 中药新剂型给药系统 Tel: (029)87289907; 李晔, 女, 硕士, 研究员 研究方向: 中药新型给药系统 Tel: (029)87251837

之间的组合竞争也发生改变,从而使凝胶体系发生变化。超分子凝胶体系中非共价作用主要包括氢键^[6]、金属配位键^[7]、主-客体作用^[8]、疏水作用^[9]、静电作用^[10]、 π - π 堆积^[11]及范德华力^[12]等。

1 氢键型超分子凝胶

氢键具有较强的方向性^[13]和饱和性^[14]。由于其具有高度的取向性和丰富的形式,在超分子化学中具有广泛应用。氢键结合常数较低,但是多个氢键之间的叠加和协同却可以得到具有较强结合能的作用^[15],因此,影响氢键强度的因素除了组成氢键的原子种类之外,还与氢键重数密切相关。

超分子聚合物中常含有氨基和羧基等基团可当作可逆氢键的受体或供体,使其具有自愈合性。然而,由于氢键键能小,水分子经常与反应中的氢键形成竞争^[16],单纯依靠单个氢键来进行自组装的分子更容易溶剂化。由氢键介导的超分子凝胶需要结合基序拥有足够的价态,键强度或疏水结构域^[17],多重氢键之间的叠加使得超分子凝胶具有较强结合能,在具有自愈合能力的同时具有良好的力学性能及机械强度。Feng等^[18]通过多重氢键作用合成了多功能双网络水凝胶(图1),将琼脂、N-丙烯酰胺甘氨酸(NAGA)和N-苄基丙烯酰胺(NBAA)单体的所有反应物、紫外光(UV)引发剂采用加热-冷却光聚合工艺合成了水凝胶。通过紫外光聚合,NAGA与NBAA之间形成一个强的氢键网络,合成了一个侧基含有三酰胺的聚N-丙烯酰胺-CO-N-苄基丙烯酰胺[P(NAGA-CO-NBAA)]。同时,P(NAGA-CO-NBAA)与琼脂之间形成了分子内氢键网络。该凝胶具有较高的自愈合效率、良好的形状记忆能力和较高的机械强度,其潜在的自愈机制是氢键的动态解离和重组,氢键在加热过程中被解离,释放出一些供体和受体,这些供受体可以在已经相互分离的界面上重新构建氢键。没有额外的潜在毒性化学交联剂而是通过物理交联的凝胶具有良好的生物相容性,在生物医用材料中有着广泛的应用。

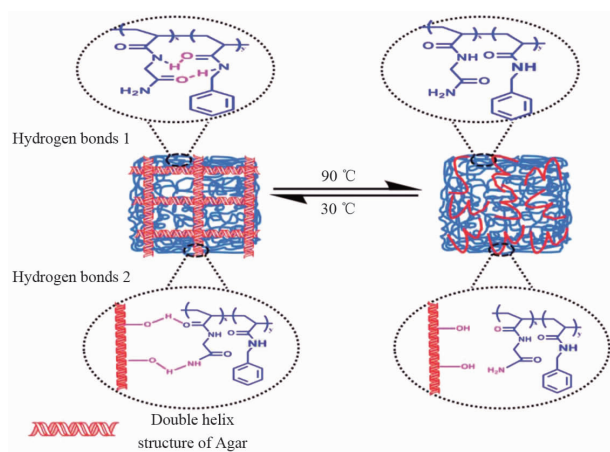


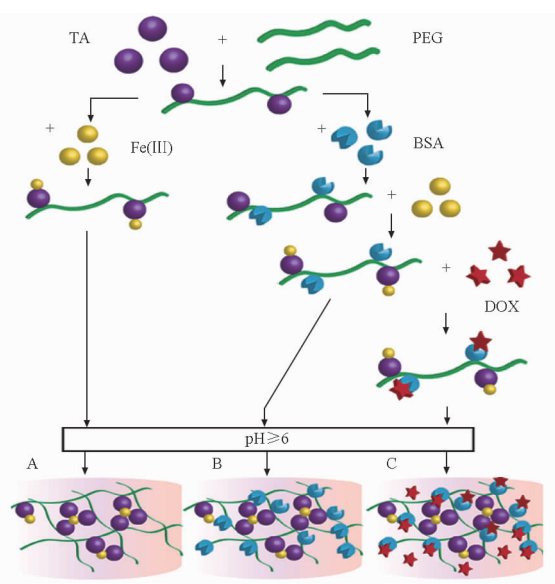
图1 三酰胺聚N-丙烯酰胺-CO-N-苄基丙烯酰胺[P(NAGA-CO-NBAA)]琼脂双网络水凝胶的多重氢键网络^[18]

多重氢键驱动形成的超分子凝胶由于相互作用强度的增加会具有高弹性模量和超高韧性,在一定程度上,不太适合作为药物递送载体,更适合应用于生物材料等方面^[19]。如若在递药载体中应用,需要通过调整聚合物交联方式或交联密度来准确调整凝胶模量,从而达到递药载体所具备的要求。

2 金属配位型超分子凝胶

金属络合物通过配体与金属之间的配位键相互连接^[20]。金属配位键能够自发成键,并且由于金属离子的存在使得键能可调。金属配位相互作用强度取决于金属中心和配体的一致性,由分子的极化率决定发生在金属和配体之间的相互作用。当与合适的配体配对时,这些配合物共享电子形成类似于共价键的键,尽管通常较弱,但更具有动态性^[21]。

金属中心的特性和电荷决定了配合物结构,通过仔细选择配体和金属离子的组合可以调节键的强度有利于自修复性能,并且热力学稳定性及动力学可调性的特点也有利于自愈性超分子凝胶的构建^[22]。然而,聚阴离子和聚阳离子溶液的混合通常会形成强聚离子复合物,导致不均匀沉淀,从而阻止了下一步反应^[23]。为了解决这种问题,需要在预先形成的阳离子聚合物的存在下进行阴离子单体的原位聚合^[24]以及单宁酸功能化水溶性聚合物的生成,这些聚合物在 Fe^{3+} 的加入下实现溶-凝胶转变^[25]。Bubpamala等^[26]以单宁酸(TA)、铁(III)、聚乙二醇(PEG)和牛血清白蛋白(BSA)为载体,通过超分子交联网络制备了pH响应型可注射水凝胶(图2),用于药物多柔比星的控释。其中TA、铁(III)和PEG为基本前体混合物,用双注射器同时注入并与NaOH混合形成可注射水凝胶,并且加入BSA用以提高水凝胶的完整性,延长其降解时间。其中TA和铁(III)通过金属配位产生了超分子体系,可用于交联聚合物链。该凝胶的可调谐特性、可控释放特性和生物相容性使其在可控肿瘤药物释放的载体材料具有很大潜力。



A - BSA, 无 DOX; B - BSA, 无 DOX; C - BSA 和 DOX。

图2 水凝胶形成过程中 pH 响应的超分子相互作用示意图^[26]

但是,由于重金属离子在其浓度窗口之外可能具有毒性^[27],从而一定程度上在药物递送载体方面的应用会受到限制。因此,在递药载体应用中需要考虑金属离子含量可能造成的毒性问题。

3 主-客体作用型超分子凝胶

超分子化学最初发展源自于主-客体体系^[28]。具有大环结构的主体分子包括冠醚、环糊精、杯芳烃、柱芳烃及葫芦脲等(图3)^[29],这些大环结构具有空腔能与某些客体结合。其中冠醚和柱芳烃的超分子聚合物主要在有机溶剂中形成,如氯仿和乙腈;对于杯芳烃,有机溶剂和水均可作为超分子聚合的适宜介质;而环糊精和葫芦脲超分子聚合物通常在水溶液中形成^[30]。

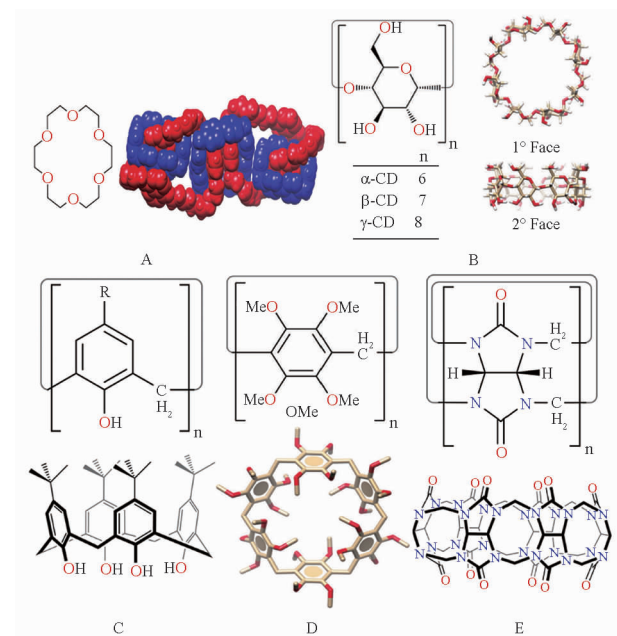


图3 大环主体结构示意图^[29]

主-客体驱动形成的超分子凝胶客体分子多样性、相对容易形成性、模块化以及特异性^[31],使得凝胶具有十分优良的自愈性、可注射性、柔韧性、刺激响应性和生物相容性等特点,在药物递送领域的应用十分广泛^[32]。有研究表明,由于主-客体相互作用具有高度亲和力使超分子凝胶加速愈合^[33]。冠醚、环糊精、杯柱芳烃以及葫芦脲等大环主体是主-客体相互作用的超分子凝胶制备中常用的组成部分。

冠醚最大的特点就是能与阳离子络合^[34],Qi等^[35]合成了凝胶剂对映体,将其转化为手性脲衍生物,再将其去保护并在此基础上引入第二个尿素部分,冠醚以特定的形式附着在游离氨基上。以双尿素为基序合成了一种新型多功能冠醚手性超凝胶剂(图4),通过主-客体相互作用可逆地触发溶

胶-凝胶相变,易受不同的化学刺激诱导,其中包括 K^+ 离子结合,二烷基铵离子和冠醚之间的伪紫烷形成,以及与氯离子相互作用干扰尿素-尿素氢键形成。可用于捕获酶并通过化学刺激按需释放酶,有助于解决酶在非极性有机介质中催化有机反应时经常存在的相问题。因此,该凝胶可以作为固定生物催化剂的基质通过凝-溶胶转变按需释放凝胶内的负载。

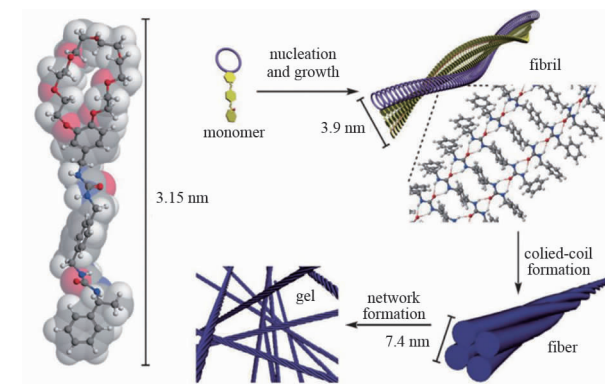


图4 冠醚手性超分子凝胶单体的结构和凝胶分层自组装的示意图^[35]

环糊精的结构类似于截锥体,其羟基裸露于外侧,使得其外缘亲水、内腔疏水,能够使脂溶性药物分子与其形成主-客体聚合物^[36]。另外,环糊精以其稳定性、良好的水溶性及低毒性等优势使得实际应用广泛。Khan等^[37]以 β -环糊精和低相对分子质量乙二醇为基础,采用冷法在水介质中通过主-客体包络络合,与双官能客体分子聚环氧乙烷-聚环氧丙烷-聚环氧乙烷三嵌段共聚物(Pluronic® 127)形成一种新型热可逆致密自组装主体高分子(图5)。该凝胶具有易于配制、负载量高、几乎无毒性等优点,能够作为控制给药的贮库用于包裹抗肿瘤疏水性药物姜黄素,给药后可控输运至体循环,使药物发挥作用。该研究表明超分子凝胶作为药物递送载体具有强大潜力。

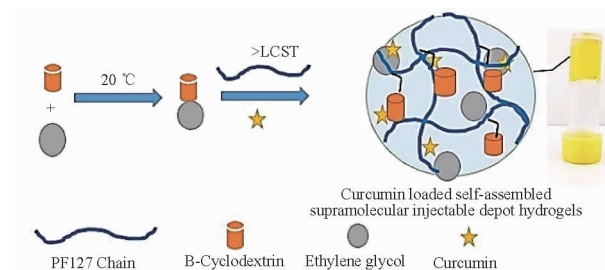


图5 自组装超分子储库型 β -环糊精/聚乙二醇-Pluronic® F127(β -CD / EG-PF 127)可注射水凝胶合成示意图^[37]

杯芳烃柔性可调、易于合成、可以进行化学修饰、具有环状疏水空腔并且对中性分子具有选择性配位能力^[38],相较于其他大环主体,未经过修饰的杯芳烃的包合性能较差。因此,杯芳烃的功能衍生化就显得尤为重要。Granata等^[39]通过生

物胶束自组装的胆碱-杯[4]芳烃衍生物构建姜黄素超分子水凝胶(图6)。不使用添加剂和有机溶剂,将胆碱-杯[4]芳烃衍生物溶解于 pH = 7.4 的磷酸缓冲盐中并加入姜黄素,通过超声处理及搅拌,直至姜黄素完全溶解,形成自愈性和可注射

性的超分子凝胶。其中杯芳烃是一种低分子量的构建块,利用大环腔的主体特性的自组装和包含复合物驱动水凝胶的形成。该凝胶结合了水凝胶的机械性能和纳米胶束在药物传递方面的优点,在新型药物递送载体中具有应用前景。

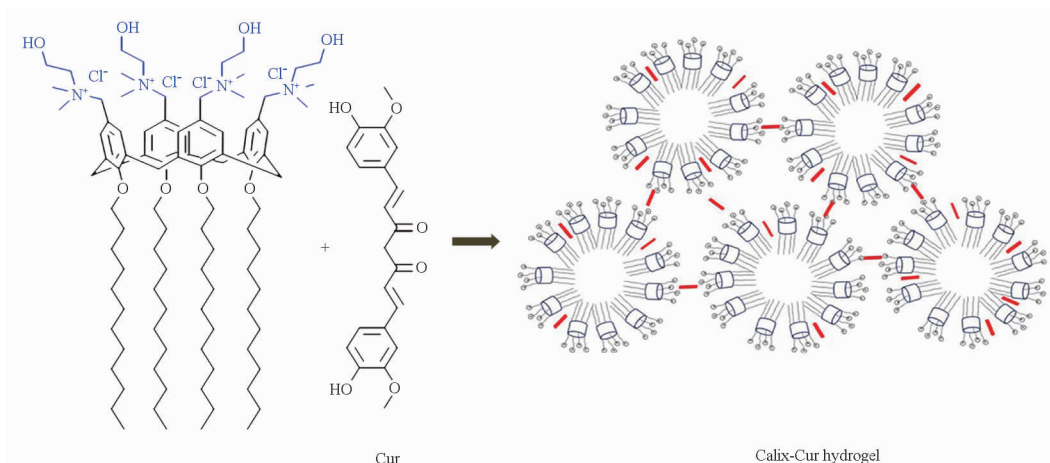


图6 杯芳烃和姜黄素的分子表征以及杯芳烃-姜黄素水凝胶示意图^[39]

与杯状对称的杯芳烃相比,柱芳烃高度对称的刚性结构使其具有高效识别某些特殊客体的能力^[40]。但单纯的柱芳烃水溶性较差使得应用受限,因此,要对柱芳烃进行修饰制备水溶性载体。Zhang 等^[41]以柱[5]芳烃衍生物和双醛官能化聚乙二醇为原料,通过动态醛胺交联,包封葡萄糖氧化酶(GOx)和过氧化氢酶(CAT),制备了一种自愈水凝胶(图7)。聚乙二醇末端的两个羟基被苯甲醛官能化,苯甲醛可以通过动态醛交联与含氨基的柱[5]芳烃衍生物相互作用,形成可逆的动态水凝胶。其中柱[5]芳烃是一类具有主-客体特性的大环化合物,通过主-客体识别功能化从而形成可逆水凝胶。

4-二氨基苯甲醛的乙醇溶液。在 50 °C 下搅拌 5 h 后,将 NaBH₄ 水溶液滴加到混合物中,反应液在室温下继续搅拌 5 h,加入大量丙酮产生沉淀,洗涤干燥后得到 N-(4-二氨基苯基)壳聚糖(EBCS)粉末。而后将葫芦[8]脲(Q[8])加入到 EBCS 的盐酸溶液中,与此同时加入药物,将混合物搅拌,制备新型的载药超分子凝胶(图8)。Q[8]与 EBCS 之间的主-客体相互作用是形成超分子凝胶的主要驱动力,其中 Q[8] 分子以其独特的中心疏水腔结构和由甘脲单元的羰基排列的两个相同的孔道可选择性地与客体分子相互作用形成包合物,在药物递送系统中具有发展潜力,但相较于环糊精等大环主体,葫芦脲难以官能化使得其具有一定的局限性。

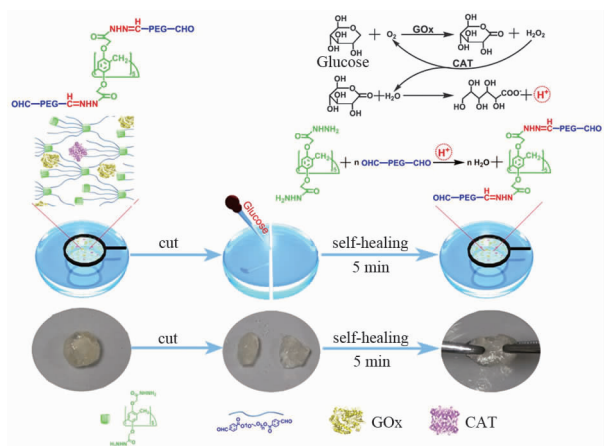


图7 酶介导的柱[5]芳烃基水凝胶自修复示意图^[41]

葫芦脲主-客体复合物在水中具有高结合常数^[42],作为新型功能材料,葫芦脲具有高度对称的结构、良好的热稳定性等优异的生物特性。Lin 等^[43]在壳聚糖的乙酸溶液中加入

在这些大环结构的超分子凝胶中,环糊精在国内外递药载体的研究十分广泛,除了所具有的空腔结构有一定的载药能力之外,它价格低廉、易于修饰、稳定性良好并且能与许多种类客体分子兼容,是设计超分子凝胶递药载体中常用的主体分子。

4 疏水作用型超分子凝胶

疏水缔合作用强度取决于体系的温度、相互作用块的相对分子质量和聚合物浓度^[44]。在超分子体系中,疏水相互作用是囊泡、胶束等自组装体系形成的驱动力^[45],温度升高能够加强疏水作用,使得熵分量变高,从而诱导聚合物聚集形成自组装体系。

在构筑超分子凝胶体系的过程中,疏水作用介导的超分子凝胶力学性能较弱,但其良好的自愈性、易于组装和相对简单的设计等特点被应用于药物递送载体的材料中。Cheng 等^[46]合成了一种能够通过纳米纤维间的非共价桥接实现凝胶稳定的遥爪聚乙二醇-1,4-二氢邻苯三酚-4-酮-3-羧酸

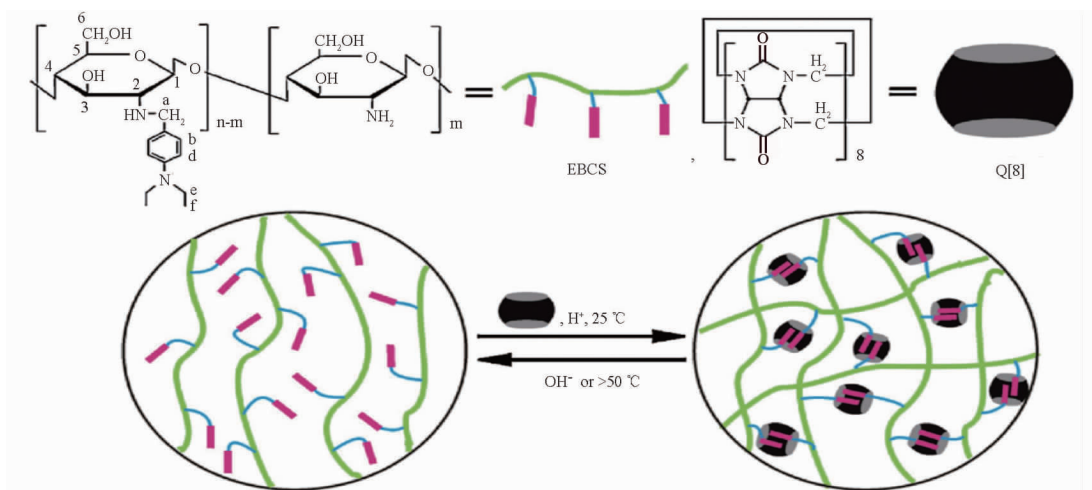
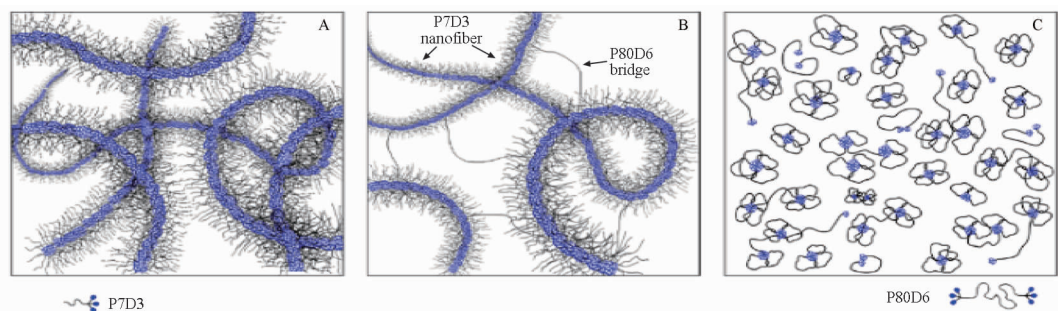


图8 葫芦[8]脲/N-(4-二乙氨基苄基)壳聚糖(Q[8]/EBCS)超分子凝胶的形成示意图^[43]

(PEG-DPCA) (图9), 采用加热至 50 °C, 冷却至室温的方法制备了组成范围较宽的将 6 个 DPCA 分子偶联到 800 单甲氧基-PEG (P80D6) 和通过三价接头将三个 DPCA 分子偶联到 750 单甲氧基-PEG (P7D3) 水溶液混合物。P7D3 和 P80D6 的自组装是由 DPCA 端基之间的疏水相互作用驱动的, 形成富含 DPCA 核 (蓝色) 和 PEG 电晕 (黑色) 的纳米结构, 该凝胶由疏水性的 DPCA 端基偶联到亲水性的线性聚乙二醇聚

合物上, 利用 DPCA 作为结构导向剂和治疗剂, 在耳朵有临界大小缺损的小鼠背部进行皮下注射, DPCA 结构域之间可逆的弱疏水相互作用使得水凝胶在剪切应力作用下流动, 并且在剪切应力消除后立即完全恢复到凝胶状态, 通过酯水解释放 DPCA, 从而促进 HIF-1 α 稳定化, 并且使未愈合小鼠的组织再生。该凝胶具有剪切稀释特性, 在药物诱导组织再生中具有应用前景。



A - P7D3 形成的纳米纤维; B - 包含 P7D3 和 P80D6 混合物的凝胶结构; C - P80D6 形成的胶束。

图9 PEG-DPCA 的超分子组装示意图^[46]

由疏水作用驱动的水凝胶网络是基于聚合物链结构之间的非特异性结合而形成的, 为了改善疏水作用水凝胶的力学性能, 便需要增加聚合物浓度或改变其结构, 这些修饰可能会影响到凝胶网络的封装能力。因此, 凝胶材料可调性可能会受到限制, 针对这一问题的解决策略, 便是疏水作用与其他非共价作用协同驱动形成超分子凝胶^[47]。

5 静电作用型超分子凝胶

相较于疏水作用与主-客体作用的自愈合而言, 静电相互作用构建的高分子体系自愈合更加迅速^[48]。通过正负离子之间的静电相互作用, 可以使得内部网络结构变得稳固, 从而达到增黏的效果^[49]。

通过静电相互作用可以更加简便快捷, 反应条件温和地完成自组装, 形成有序且黏性更强的超分子聚集体, 由于其

特有的正负电荷的亲合性, 在药物递送领域具有独特的应用前景。Abraham 等^[50]合成了一种新型阳离子苄基氧羰基修饰苯丙氨酸 (Fmoc-Phe) 水凝胶, 用于局部和持续体内释放一种抗炎剂修复功能性疼痛。通过对 Fmoc-Phe 衍生的阳离子和阴离子水凝胶中释放的阳离子、阴离子和中性货物分子的研究证明静电相互作用对带电超分子水凝胶释放带电货物的重要影响, 货物分子被高度保留在一个相反电荷的网络中, 但很容易从一个具有相同电荷的网络中释放出来。这项研究表明, 考虑药物和水凝胶的物理化学性质在设计超分子水凝胶的药物递送应用中十分重要。

因此, 在设计用于药物传递的超分子水凝胶时, 可以考虑目标药物与水凝胶网络所带电荷, 通过利用静电特性来开发药物递送材料。例如天然阳离子聚合物壳聚糖在构筑静电作用介导的载体材料中有着广泛的应用前景^[51]。

6 π - π 堆积作用型超分子凝胶

π - π 堆积在超分子体系中使得药物分子无结构变化,安全性更高,疗效更稳定,而 π - π 堆积是一种 pH 敏感力,作用力较弱,因此组装系统能够在酸性微环境中被拆除,从而决定体系的自组装路径^[52]。Samanta 等^[53] 提出了胍基羰基吡咯四阳离子与萘二酰亚胺羧酸 (NDIDC) 相互作用后,在中性 pH 值的水性二甲基亚砜中进行双组分自组装(图 10)。NDIDC 的羧酸基团以一定化学计量比与胍基羰基吡咯阳离子结合。通过 π - π 堆积进一步诱导聚集形成三维网络,研究表明芳香 NDI 核之间的 π - π 相互作用在三维网络形成中起着重要的作用。

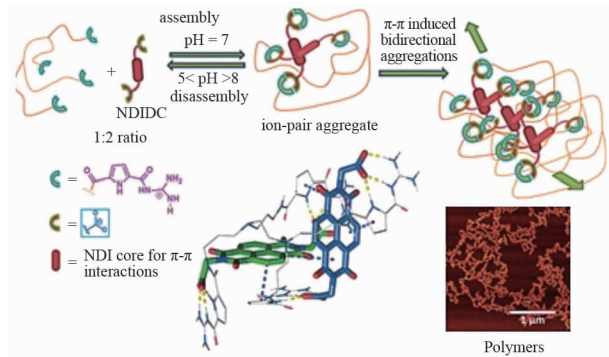


图 10 pH 可调的协同双组分超分子自组装的示意图^[53]

但由于 π - π 堆积作用力较弱,在构筑超分子凝胶过程中, π - π 堆积常与其他非共价作用协同驱动,以加强聚合物的自愈能力。

7 范德华力型超分子凝胶

范德华力作用能较小^[54],其中色散力可能是最重要的分子相互作用。其在分子间起到了类似“黏合剂”的作用,将非共价键之间以弱键形式结合起来,但当随着分子内原子数的增大,此时范德华力超过某一临界值后,会使得非共价键间以强键形式结合起来逐渐形成体系。

范德华力中的色散力参与并支配非极性分子(碳氢化合物等)之间的相互作用,当碳氢化合物作为疏水区时,色散力在其中起主导作用。通常,将非极性基团(如脂肪族碳氢化合物等)接枝到亲水性聚合物来形成聚合物^[55]。Meyer 等^[56] 以 N-苯基硬脂酰胺为基础设计新的凝胶剂并提出了极性溶剂中凝胶过程的机理(图 11)。在一维纤维中,NH...O 的相互作用可能是分子缔合的原因,而三维纤维是由范德华力相互作用形成的。随着温度的降低,自由凝胶分子通过酰胺基团之间的 NH...O 相互作用形成一维链,一维链通过烷基链间的范德华力相互作用在一维纤维中聚集。一维纤维通过相互作用形成交叉点,产生了包裹溶剂的三维网络即超分子凝胶。

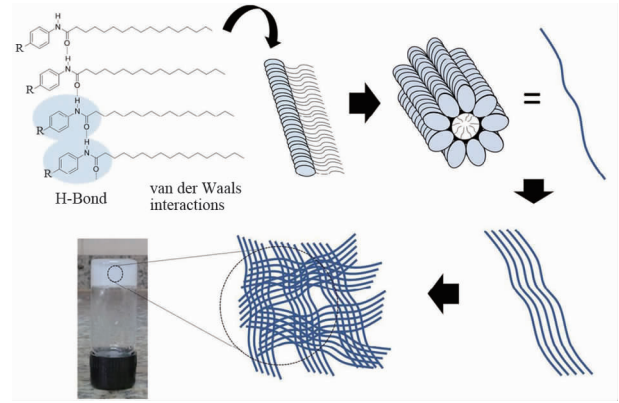


图 11 基于 N-苯基硬脂酰胺在极性溶剂中凝胶形成过程示意图^[56]

范德华力作用强度弱,易被受到干扰。因此,由范德华力介导形成超分子凝胶研究较少,主要通过氢键及其它分子间作用力与其协同配合驱动形成。

8 各非共价作用协同驱动型超分子凝胶

构筑超分子凝胶非共价作用种类较多(图 12),有些分子间弱作用力在一定程度上不足以单个驱动超分子凝胶的形成。因此,在超分子凝胶的形成过程,各分子间作用力协同驱动会使得超分子凝胶机械性能增强,结构稳定,具备多种刺激响应性^[57]。

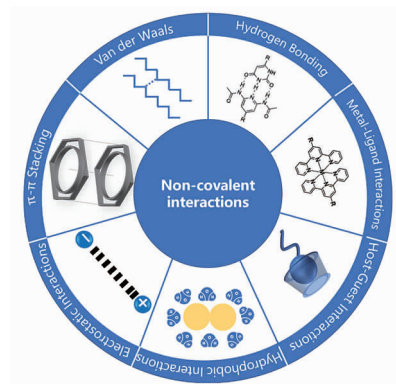


图 12 超分子凝胶体系中各非共价作用示意图

Wang 等^[47] 通过阳离子双子表面活性剂 1,3-双(N,N-二甲基-N-十六烷基铵)-2-丙基丙烯酸二溴酯 (AGC16) 和阴离子芳香凝胶剂 1,3,6-萘磺酸三钠 (NTS) 的分子自组装构建新型超分子水凝胶,主要驱动力是 π - π 堆积及疏水相互作用。首先制备 AGC16 水溶液并在 60 °C 下保持良好的流动性,在 AGC16 溶液中加入一定量的 NTS 水溶液,最后将混合物冷却至室温,得到水凝胶。AGC16/NTS 超分子凝胶(图 13)的外观明显地发生了温度响应性变化(从混浊到透明)。与透明凝胶相比,混浊凝胶具有更强的分子间疏水缔合能力,具有更高的力学强度和更紧密的网络结构,在药物包封和缓释方面有潜在应用前景。

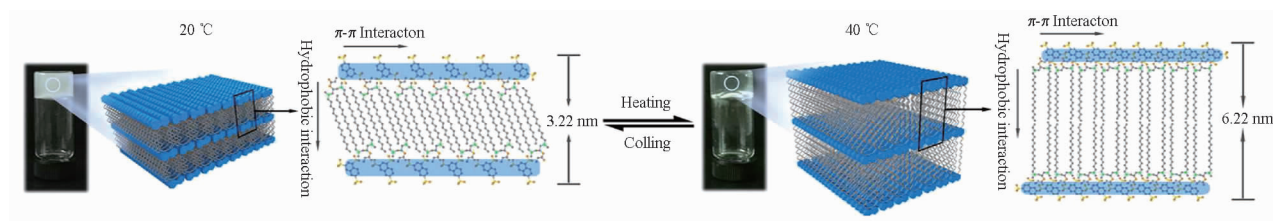


图 13 1,3-双(N,N-二甲基-N-十六烷基铵)-2-丙基丙烯酸二溴酯/1,3,6-萘磺酸三钠 (AGC16/NTS) 在 20 和 40 °C 下的成胶机理示意图^[47]

Cheng 等^[58]提出了一种以鸟苷-5'-磷酸二钠盐 (GMP) 和妥布霉素 (TOB) 为原料的全小分子超分子水凝胶 (图 14), 将 GMP 溶液与 TOB 溶液在 pH5.0 下混合, 在 90 °C 加热 3 min, 然后在室温下冷却得到超分子凝胶。用于治疗细菌性角膜炎。鸟苷-5'-磷酸二钠盐通过氢

键、 π - π 堆积组装成鸟苷-四方纳米纤维, 而带有五个伯胺基团的妥布霉素通过离子作用将含有多个磷酸基团的纳米纤维交联成凝胶网络。该凝胶具有良好的生物相容性, 对铜绿假单胞菌引起的细菌性角膜炎有治疗效果。

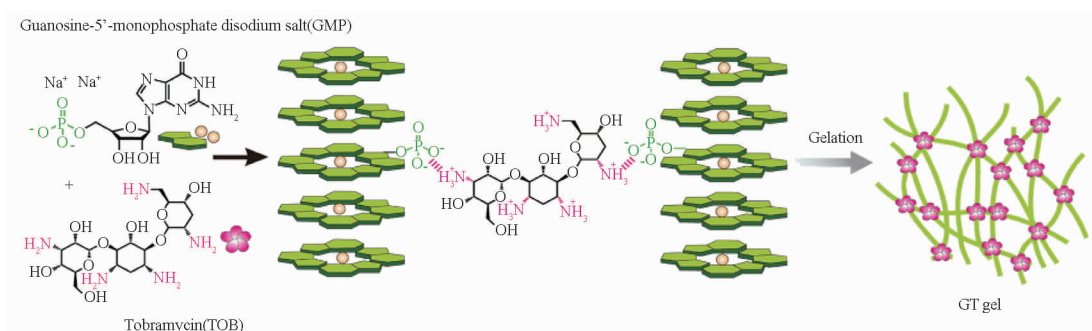


图 14 基于鸟苷-5'-磷酸二钠盐 (GMP) 的 G-四链体与妥布霉素通过静电作用形成凝胶的示意图^[58]

9 展望

国内外针对超分子凝胶的各非共价作用优良特点进行的研究已取得明显的进展。多重氢键介导的超分子凝胶具有的高弹性模量及高韧性使它在生物材料方面具有应用前景; 金属配位驱动的超分子水凝胶具有热力学稳定及动力学可调的特点, 有利于在药物递送领域自愈性载体的构建; 主-客体作用驱动形成的超分子凝胶其特有的空腔结构使载药量增加, 其高度的亲和力使超分子凝胶加速愈合使得应用十分广泛; 由疏水作用驱动形成的超分子凝胶自愈性良好但大多与其他非共价作用协同驱动超分子凝胶形成; 静电力作用驱动形成的超分子凝胶自愈合作用更迅速, 且特有的正负电荷亲和性使得其在药物递送领域具有独特的发展潜力; π - π 堆积与范德华力作用力较弱, 常常与其他非共价作用协同驱动超分子凝胶的形成。

在不同给药途径中超分子凝胶生物利用度更高, 药物释放效率更快, 能够有效避免首过效应。与传统经皮制剂相比, 超分子凝胶的流变性能较好, 透皮效率更高。在超分子凝胶局部注射给药方式中, 生物利用度高, 能够将药物准确地递送到病灶, 从而提升疾病治疗效率。对于鼻腔给药方式, 主-客体相互作用中主体的空腔结构在增加载药量方面具备潜力, 其中环糊精的稳定性、低毒性及良好的水溶性使

得其成为常用的药物载体; 而静电相互作用中的正负电荷亲和力的特性以及增黏的特点能够应用在药物释放的过程中, 如天然聚阳离子高分子材料壳聚糖能够负载具有相同电荷的药物离子并促进其释放, 也能够负载具有相反电荷的药物离子来达到保留的效果。因此, 为了实现高生物利用度, 在具有负电性环境、给药面积较小的鼻黏膜给药中, 环糊精与壳聚糖两种高分子材料构筑的超分子凝胶在鼻腔递药中有着巨大的潜力。

目前针对超分子凝胶的研究还处于初步阶段, 很少投入临床。因此, 在投入临床使用之前, 仍有许多问题亟待解决。例如载药量不太理想仍是它作为载体材料需要解决的首要问题。另外, 超分子凝胶具有的刺激响应性可能会使得药物释放速率较难控制。但是, 超分子凝胶作为一种新型高分子材料在药物递送领域的应用仍然具有光明前景。

REFERENCES

- [1] LAFFLEUR F, KECKEIS V. Advances in drug delivery systems: Work in progress still needed? [J]. *Int J Pharm*, 2020, 590: 119912. DOI:10.1016/j.ijpharm.2020.119912.
- [2] OLIVA N, CONDE J, WANG K, et al. Designing hydrogels for on-demand therapy[J]. *Acc Chem Res*, 2017, 50(4): 669-679.
- [3] REHMAN W U, ASIM M, HUSSAIN S, et al. Hydrogel: a promising material in pharmaceuticals[J]. *Curr Pharm Des*, 2020,

- 26(45): 5892-5908.
- [4] BERNHARD S, TIBBITT M W. Supramolecular engineering of hydrogels for drug delivery[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2021, 171: 240-256.
- [5] EELKEMA R, PICH A. Pros and cons; supramolecular or macro-molecular; what is best for functional hydrogels with advanced properties? [J]. *Adv Mater*, 2020, 32(20): 1906012. DOI: 10.1002/adma.201906012.
- [6] YANG S K, ZIMMERMAN S C. Hydrogen bonding modules for use in supramolecular polymers [J]. *Israel J Chem*, 2013, 53(8): 511-520.
- [7] SHI L, DING P, WANG Y, *et al.* Self-healing polymeric hydrogel formed by metal-ligand coordination assembly: design, fabrication, and biomedical applications[J]. *Macromol Rapid Comm*, 2019, 40(7): 1800837. DOI:10.1002/marc.201800837.
- [8] WANG S, ONG P J, LIU S, *et al.* Recent Advances in Host-Guest Supramolecular Hydrogels for Biomedical Applications[J]. *Chemistry-An Asian J*, 2022, 17(18): e202200608. DOI:10.1002/asia.202200608.
- [9] CHEETHAM A G, CHAKROUN R W, MA W, *et al.* Self-assembling prodrugs[J]. *Chem Soc Rev*, 2017, 46(21): 6638-6663.
- [10] CRIADO-GONZALEZ M, WAGNER D, RODON FORES J, *et al.* Supramolecular hydrogel induced by electrostatic interactions between polycation and phosphorylated-Fmoc-tripeptide [J]. *Chem Mater*, 2020, 32(5): 1946-1956.
- [11] YANG D, GAO S, FANG Y, *et al.* The π - π stacking-guided supramolecular self-assembly of nanomedicine for effective delivery of antineoplastic therapies [J]. *Nanomedicine*, 2018, 13(24): 3159-3177.
- [12] SATO M, SANO M. van der Waals layer-by-layer construction of a carbon nanotube 2D network [J]. *Langmuir*, 2005, 21(24): 11490-11494.
- [13] PACHISIA S, GUPTA R. Supramolecular catalysis: the role of H-bonding interactions in substrate orientation and activation[J]. *Dalton Trans*, 2021, 50(42): 14951-14966.
- [14] LI L, WU R, GUANG S, *et al.* The investigation of the hydrogen bond saturation effect during the dipole-dipole induced azobenzene supramolecular self-assembly[J]. *Phys Chem Chem Phys*, 2013, 15(47): 20753-20763.
- [15] WANG Y J, TANG L M. Supramolecular polymers based on hydrogen bonding[J]. *Chem Prog(化学进展)*, 2006(21): 308-316.
- [16] HIRSCHBERG J H K K, BRUNSVELD L, RAMZI A, *et al.* Helical self-assembled polymers from cooperative stacking of hydrogen-bonded pairs[J]. *Nature*, 2000, 407(6801): 167-170.
- [17] WANG Y J, ZHANG X N, SONG Y, *et al.* Ultrastiff and tough supramolecular hydrogels with a dense and robust hydrogen bond network[J]. *Chem Mater*, 2019, 31(4): 1430-1440.
- [18] FENG Z, ZUO H, GAO W, *et al.* A Robust, Self-Healable, and Shape Memory Supramolecular Hydrogel by Multiple Hydrogen Bonding Interactions [J]. *Macromol Rapid Commun*, 2018, 39(20): 1800138.
- [19] LIU T, JIAO C, PENG X, *et al.* Super-strong and tough poly(vinyl alcohol)/poly(acrylic acid) hydrogels reinforced by hydrogen bonding [J]. *J Mater Chem B*, 2018, 6(48): 8105-8114.
- [20] KHUSNUTDINOVA J R, MILSTEIN D. Metal-ligand cooperation [J]. *Angew Chem Int Ed*, 2015, 54(42): 12236-12273.
- [21] THOMPSON C B, KORLEY L S T J. 100th anniversary of macro-molecular science viewpoint: engineering supramolecular materials for responsive applications—design and functionality [J]. *ACS Macro Letts*, 2020, 9(9): 1198-1216.
- [22] LI C H, ZUO J L. Self-healing polymers based on coordination bonds[J]. *Adv Mater*, 2020, 32(27): 1903762.
- [23] COSTA E, COELHO M, ILHARCO L M, *et al.* Tannic acid mediated suppression of PNIPAAm microgels thermoresponsive behavior[J]. *Macromolecules*, 2011, 44(3): 612-621.
- [24] LUO F, SUN T L, NAKAJIMA T, *et al.* Oppositely charged polyelectrolytes form tough, self-healing, and rebuildable hydrogels[J]. *Adv Mater*, 2015, 27(17): 2722-2727.
- [25] FAN H, WANG L, FENG X, *et al.* Supramolecular hydrogel formation based on tannic acid[J]. *Macromolecules*, 2017, 50(2): 666-676.
- [26] BUBPAMALA T, VIRAVAIIDYA-PASUWAT K, PHOLPABU P. Injectable poly(ethylene glycol) hydrogels cross-linked by metal-phenolic complex and albumin for controlled drug release [J]. *ACS Omega*, 2020, 5(31): 19437-19445.
- [27] SPRECKELMEYER S, ORVIC C, CASINI A. Cellular transport mechanisms of cytotoxic metallodrugs: an overview beyond cisplatin[J]. *Molecules*, 2014, 19(10): 15584-15610.
- [28] LEHN J M. Supramolecular chemistry—scope and perspectives molecules, supermolecules, and molecular devices (Nobel Lecture) [J]. *Angew Chem Int*, 1988, 27(1): 89-112.
- [29] LIU Z, NALLURI S K M, STODDART J F. Surveying macrocyclic chemistry: from flexible crown ethers to rigid cyclophanes [J]. *Chem Soc Rev*, 2017, 46(9): 2459-2478.
- [30] DONG S, ZHENG B, WANG F, *et al.* Supramolecular polymers constructed from macrocycle-based host-guest molecular recognition motifs[J]. *Acc Chem Res*, 2014, 47(7): 1982-1994.
- [31] RODELL C B, MEALY J E, BURDICK J A. Supramolecular guest-host interactions for the preparation of biomedical materials [J]. *Bioconjug Chem*, 2015, 26(12): 2279-2289.
- [32] MA X, ZHAO Y. Biomedical applications of supramolecular systems based on host-guest interactions[J]. *Chem Rev*, 2015, 115(15): 7794-7839.
- [33] LOEBEL C, RODELL C B, CHEN M H, *et al.* Shear-thinning and self-healing hydrogels as injectable therapeutics and for 3D-printing[J]. *Nat Protocols*, 2017, 12(8): 1521-1541.
- [34] DUAN Z, XU F, HUANG X, *et al.* Crown ether-based supramolecular polymers: from synthesis to self-assembly[J]. *Macromol Rapid Commun*, 2022, 43(14): 2100775.
- [35] QI Z, WU C, MALO DE MOLINA P, *et al.* Fibrous networks with incorporated macrocycles: a chiral stimuli-responsive supramolecular supergelator and its application to biocatalysis in organic media[J]. *Chemistry-A Eur J*, 2013, 19(31): 10150-10159.
- [36] GIDWANI B, VYAS A. A comprehensive review on cyclodextrin-based carriers for delivery of chemotherapeutic cytotoxic anticancer drugs[J]. *Bio Med Res int*, 2015, 2015.
- [37] KHAN S, MINHAS M U, AHMAD M, *et al.* Self-assembled supramolecular thermoreversible β -cyclodextrin/ethylene glycol injectable hydrogels with difunctional Pluronic® 127 as controlled delivery depot of curcumin. Development, characterization and *in vitro* evaluation[J]. *J Biomater Sci(Poly Ed)*, 2018, 29(1): 1-34.
- [38] GIULLIANI M, MORBIOLI I, SANSONE F, *et al.* Moulding calixare-

- nes for biomacromolecule targeting [J]. *Chem Commun*, 2015, 51 (75): 14140-14159.
- [39] GRANATA G, PETRALIA S, FORTE G, *et al.* Injectable supramolecular nanohydrogel from a micellar self-assembling calix [4] arene derivative and curcumin for a sustained drug release [J]. *Mater Sci Eng C*, 2020, 111: 110842.
- [40] OGOSHI T, YAMAGISHI T, NAKAMOTO Y. Pillar-shaped macrocyclic hosts pillar [n] arenes: new key players for supramolecular chemistry [J]. *Chem Rev*, 2016, 116(14): 7937-8002.
- [41] ZHANG X, XU J, LANG C, *et al.* Enzyme-regulated fast self-healing of a pillararene-based hydrogel [J]. *Biomacromolecules*, 2017, 18(6): 1885-1892.
- [42] PEMBERTON B C, RAGHUNATHAN R, VOLLA S, *et al.* From containers to catalysts: supramolecular catalysis within cucurbiturils [J]. *Chemistry-A Eur J*, 2012, 18 (39): 12178-12190.
- [43] LIN Y, LI L, LI G. A new supramolecular gel via host-guest complexation with cucurbit [8] uril and *N*-(4-diethylamino-benzyl) chitosan [J]. *Carbohydr polym*, 2013, 92 (1): 429-434.
- [44] SUN Q. The Hydrophobic Effects: Our Current Understanding [J]. *Molecules*, 2022, 27(20): 7009.
- [45] ZHOU Y, HUANG W, LIU J, *et al.* Self-assembly of hyper-branched polymers and its biomedical applications [J]. *Adv Mater*, 2010, 22(41): 4567-4590.
- [46] CHENG J, AMIN D, LATONA J, *et al.* Supramolecular polymer hydrogels for drug-induced tissue regeneration [J]. *ACS Nano*, 2019, 13(5): 5493-5501.
- [47] WANG L, SHI X, WANG J. A temperature-responsive supramolecular hydrogel: preparation, gel-gel transition and molecular aggregation [J]. *Soft Matter*, 2018, 14(16): 3090-3095.
- [48] PU W, JIANG F, CHEN P, *et al.* A POSS based hydrogel with mechanical robustness, cohesiveness and a rapid self-healing ability by electrostatic interaction [J]. *Soft Matter*, 2017, 13(34): 5645-5648.
- [49] HUANG G, TANG Z, PENG S, *et al.* Modification of hydrophobic hydrogels into a strongly adhesive and tough hydrogel by electrostatic interaction [J]. *Macromolecules*, 2021, 55 (1): 156-165.
- [50] ABRAHAM B L, TORIKI E S, N'DEA J T, *et al.* Electrostatic interactions regulate the release of small molecules from supramolecular hydrogels [J]. *J Mater Chem B*, 2020, 8 (30): 6366-6377.
- [51] SACCO P, FURLANI F, DE MARZO G, *et al.* Concepts for developing physical gels of chitosan and of chitosan derivatives [J]. *Gels*, 2018, 4(3): 67.
- [52] ZHUANG W R, WANG Y, CUI P F, *et al.* Applications of π - π stacking interactions in the design of drug-delivery systems [J]. *J Controlled Release*, 2019, 294: 311-326.
- [53] SAMANTA K, EHLERS M, SCHMUCK C. Two-component self-assembly: hierarchical formation of pH-switchable supramolecular networks by π - π induced aggregation of ion pairs [J]. *Chemistry-A Eur J*, 2016, 22(43): 15242-15247.
- [54] ZHOU P P. Theoretical study of weak intermolecular interaction systems: hydrogen bonds, van der Waals interactions and halogen bonds [D]. Lanzhou: Lanzhou University, 2010.
- [55] LI Y, YANG L. Driving forces for drug loading in drug carriers [J]. *J Microencapsul*, 2015, 32(3): 255-272.
- [56] MEYER A R, BENDER C R, DOS SANTOS D M, *et al.* Effect of slight structural changes on the gelation properties of *N*-phenyl-stearamide supramolecular gels [J]. *Soft Matter*, 2018, 14(32): 6716-6727.
- [57] DONG R, PANG Y, SU Y, *et al.* Supramolecular hydrogels: synthesis, properties and their biomedical applications [J]. *Biomater Sci*, 2015, 3(7): 937-954.
- [58] CHENG X, CHEN H, YANG F, *et al.* All-small-molecule supramolecular hydrogels assembled from guanosine 5'-monophosphate disodium salt and tobramycin for the treatment of bacterial keratitis [J]. *Bioactive Mater*, 2022, 16: 293-300.

(收稿日期:2023-05-17)