

# 简述 MPEG-PLA 载体应用

侯雪 阚玉萍 刘爽 王维维 阎雪莹\*

黑龙江中医药大学药学院 黑龙江 哈尔滨 150040

**【摘要】**：mPEG-PLA 是一种两亲嵌段共聚物，可以通过自组装形成胶束状微球，将药物包裹于其中，从而达到药物控释的目的。可以通过不同的方法修饰该载体，来达到不同的治疗效果。本文通过对 mPEG-PLA 的叙述以及相关应用的介绍，为今后该载体的应用提供基础。

**【关键词】**：mPEG-PLA；载体；应用

DOI:10.12417/2705-098X.23.11.005

## Briefly describe the application of MPEG-PLA carrier

Xue Hou, Yuping Kan, Shuang Liu, Weiwei Wang, Xueying Yan\*

School of Pharmacy Heilongjiang University of Chinese Medicine Heilongjiang Harbin 150040

**Abstract:** Objective: mPEG-PLA is a amphiphilic block copolymer, which can be self-assembled to form micellar microspheres in which drugs can be wrapped to achieve controlled drug release. The vector can be modified in different ways to achieve different therapeutic effects. In this paper, the description of mPEG-PLA and related applications are introduced to provide the foundation for the future application of the carrier.

**Keywords:** mPEG-PLA; carrier; apply

### 1 甲氧基聚乙二醇 (mPEG) 的介绍

甲氧基聚乙二醇 (mPEG) 状态为白色固体或者粘稠液体，使用的分子量大小各不相同。常规分子量：2K、3.4K、5K、6K、8K、10K、20K，分子量可选择性强。甲氧基聚乙二醇 (mPEG) 是改性药物递送中使用最广泛的“隐形”聚合物，被 FDA 归类为普遍认为安全。PEG 在大多数有机溶剂和水溶液中都具有良好的溶解性，对蛋白质分子没有副作用，经 PEG 修饰后药物水溶性一般都增加，有效的提高了药物作用部位的血药浓度。现在，有超过九种 FDA 批准的聚乙二醇化疗法用于疾病治疗，因为它们具有延长循环的特性和“加速血液清除 (ABC)”的现象。聚乙二醇化是保护胶束免受蛋白质吸附和延长循环的黄金策略。目前临床批准用于患者癌症治疗的聚合物胶束，包括 Genexol PM 和 Nanoxel M 均采用 PEG 脱壳。传统意义上，聚乙二醇化的蛋白质排斥特性被认为与 PEG 链的分子结构有关，PEG 链具有通过氢键结合水并通过空间排斥机制抑制蛋白质吸附的能力。近年来，深入了解 PEG 屏蔽的机理依赖于 PEG 的密度和构象。随着 PEG 覆盖密度的增加，链倾向于形成“刷状”构象，从而减少与蛋白质接触的表面积。同时降低了链的柔韧性和空间排斥力，有利于排斥蛋白质的吸附。相反，随着表面 PEG 密度的降低，迁移率增加的链往往靠近内核并形成“蘑菇”构象。因此，在两种构象之间可能存在平衡，以实现最佳的蛋白质吸附阻力。作为两性亲和物的亲水端时，表现出良好的生物相容性可作为保护层，这种保护可以减少生物体的排异性，也能对修饰药物的清除率有所降低。

### 2 聚乳酸 (PLA) 的介绍

聚乳酸 (PLA) 又称聚丙交酯，是以乳酸为主要原料聚合得到的聚酯类聚合物，是一种新型的生物降解材料。聚乳酸 (PLA) 属于脂肪族聚酯，由于其生物相容性和生物降解性，与该组中的其他聚合物一样，已在许多研究中用作药物载体。但其应用受到限制，因为它具有高疏水性，随后通过调理过程被巨噬细胞截留，长期降解时间，亲水药物的低负荷以及由于聚合物降解导致乳酸的产生而导致酸性微环境的形成。另一方面，它们的药物释放伴随着初始爆发释放，这可能导致在短时间内大量活性药物的损失，从而增加浓度依赖性毒性并缩短制剂有效时间。在这方面，已经进行了许多研究来解决这个问题。与其他聚合物共聚，特别是亲水性聚合物，如聚乙二醇 (PEG)，或与含 PEG 的共聚物混合有助于解决 PLA 均聚体系的问题<sup>[1]</sup>。通过 PLA 与 PEG 的共聚，将生产出 mPEG-PLA 的二嵌段共聚物和 PLA-PEG-PLA 和 mPEG-PLA-mPEG 的三嵌段共聚物，它们在水环境中具有核壳结构。这种核壳结构会使其包裹药物的水溶性大大增加。

### 3 mPEG-PLA 的介绍

聚合物胶束甲氧基聚乙二醇-聚乳酸 (mPEG-PLA) 是两性亲嵌段共聚物，其亲水段为 PEG，由于其具有良好的生物相容性、低分子量、含有大量羟基基团、无毒性等优点，在聚合物胶束给药系统中是被应用最为广泛的外壳材料<sup>[2]</sup>；其疏水段为 PLA，在体内的最终代谢产物是二氧化碳和水，已被美国 FDA 批准作为药物控释剂型载体的疏水嵌段<sup>[3]</sup>。聚乙二醇单甲醚-聚乳酸嵌段共聚物 (甲氧基聚乙二醇嵌段聚 (D, L-丙交酯，

mPEG-PLA) 是也是最常用的两亲性共聚物之一<sup>[4]</sup>。其亲水段的 PEG, 由于其高度水合, 高效的空间位阻保护剂和良好的生物相容性, 并且毒性低, 因此是聚合物胶束输送系统中使用最广泛的壳材料。mPEG-PLA 核心形成分子是 PLA, 体内最终代谢物是二氧化碳和水, 已被美国 FDA 批准为药物控释剂量的载体。PLA 或 PLGA 的降解是通过酯键的自催化裂解通过自发水解成低聚物和 D, L-乳酸和乙醇酸单体而发生的。在水性环境中, 亲水端 (mPEG) 和疏水端 (PLA) 都大量暴露出来并在胶束外形成水性保护层。疏水部分 PLA 与疏水药物结合并包封在胶束的核心中并增加其溶解度。也可合成了具有三种不同 PLA/PEG 比例的 mPEG-PLA 共聚纳米颗粒, 可用于重组人生长激素 (rhGH) 的包封。研究还表明, 随着 PLA/PEG 比例的增加, 纳米颗粒尺寸有所增加。在这些基于两亲性共聚物的载体中, 一方面, 增加的系统对水的渗透性提高了疏水性聚合物的降解率, 并且在这种降解产物的扩散时, 使形成的酸性环境最小化, 从而保持蛋白质药物的稳定性。另一方面, 共聚物结构中 PEG 嵌段的存在有助于形成更稳定的有机/水界面层, 同时最大限度地减少蛋白质药物与该层和 PLA 疏水基质之间的接触, 从而提高蛋白质药物的稳定性。事实上, 这种稳定的界面层防止了在微球的合成过程中内部液滴和外部水相的聚结。此外, 不同的研究表明, mPEG-PLA 二嵌段和 PLA-PEG-PLA 三嵌段微球具有更高的生物相容性、药物包封效率和总释放量。尽管聚合物胶束作为有前途的药物递送系统具有许多吸引人的优势, 但一个缺点是它们的物理不稳定性。由于胶束在纳米尺寸范围内并且比聚合物纳米颗粒更具动态性, 因此由于动力学运动, 它们表现出更大的聚集趋势。在储存和运输过程中, 由于温度波动期间药物向胶束向外扩散, 可能会发生药物泄漏。克服这些问题的一种方法是通过冻干成干粉形式完全消除水分。

#### 4 mPEG-PLA 在缓控释制剂的应用

缓释制剂的研发一直是药物研究的重点, 并逐渐开始解决半衰期短的问题。因为 PEG 壳能减弱载药的 PLA 核与血浆蛋白、巨噬细胞间的相互作用, 延长药物的血液循环时间, 而且 PLA 的生物可降解性在药物缓控释上具有明显的优势。近年来, 聚合物纳米颗粒已被证明是包封药物的有效药物载体<sup>[6]</sup>。目前, 药物纳米复合材料的设计和选择主要集中在两亲性嵌段共聚物上。聚乙二醇 (PEG) 通常用于共聚物的亲水段, 而许多均聚物、共聚物和可降解聚合物的衍生物, 如聚乳酸 (PLA)、聚乙醇酸 (PGA) 和聚己内酯 (PCL) 用于疏水段<sup>[7-10]</sup>。甲氧基聚乙二醇-聚丙交酯共聚物 (mPEG-PLA) 是通过将 mPEG 接枝到 PLA 上而形成的两亲聚合物。mPEG-PLA 具有优异的生物相容性、低分子量和许多羟基, 无毒, 可用作给药系统中的包衣材料<sup>[11-12]</sup>。PEG 嵌段可以提高聚合物的亲水性和柔韧性, 防止蛋白质吸附, 避免网状内皮系统 (RES) 的识别和吞

噬作用。PEG 将药物包封形成“核心”, 而“壳”由外部疏水段形成, 构成典型的“核壳”结构, 对药物释放具有很大优势<sup>[13-15]</sup>。在聚乙二醇 (PEG) 及其衍生物的帮助下, 胶束表面的亲水性得到改善<sup>[16]</sup>, 从而增强其血液循环。聚乙二醇单甲醚聚乳酸 (mPEG-PLA) 包裹紫杉醇可以很好地解决紫杉醇难以溶解的问题。紫杉醇可以与 PLA 疏水段物理结合, 在水中自组装成外部亲水内部疏水的壳-核结构的聚合物胶束, 使其水溶性大大增加。我们使用可降解的 mPEG-PLA 物理包裹药物, 并通过双乳液法制备了缓释微球。通过对不同分子量 mPEG-PLA 微球的形态、平均粒径、包埋率和载药量的测试, 筛选出了负载的 mPEG-PLA 微球, 该微球在 37°C 下可稳定连续释放 15 天。细胞毒性和血液相容性结果表明, 载药微球具有良好的生物相容性。动物实验表明, 载药微球具有良好的抗炎作用。如负载姜黄素的甲氧基聚乙二醇-聚(乳酸-共乙醇酸) 纳米颗粒 (Cur-mPEG-PLGA-NPs), 并研究姜黄素对逆转香烟烟雾提取物 (CSE) 诱导的大鼠气管上皮 (RTE) 细胞皮质类固醇耐药的影响。Cur-mPEG-PLGA-NPs 呈球形, 形状规则, 表面光滑, 分布良好, Cur-mPEG-PLGA-NP 悬浮液具有良好的水溶性和延长释放时间。mPEG-PLA 可用于加载化疗药物, 维拉帕米 (一种多重耐药蛋白抑制剂) 的预处理可以有效地逆转卵巢癌的耐药性。为了进一步改善药代动力学特征并避免药物引起的全身毒性, 我们用聚合物纳米颗粒 mPEG-PLA 包封维拉帕米和多柔比星 (DOX)。纳米载体共递送维拉帕米和 DOX 显示, 与免费给药相比, 耐药性降低, 抗癌效果增强。更重要的是, 纳米颗粒包封观察到药物积累、药物循环延长和全身减少。mPEG-PLA 联合递送维拉帕米和化疗药物有效地逆转了耐药性, 从而增强了抗癌作用, 降低了全身毒性, 为耐药性卵巢癌治疗提供了潜在的临床应用。这些结果都表明 mPEG-PLA 是一种适用的控释载体材料。

#### 5 共聚物聚合物胶束 (PM) 的优势

聚合物胶束 (PM) 由两亲性共聚物形成, 其包括被亲水外壳包围的疏水内核<sup>[17-18]</sup>。经 PEG 修饰的 PLGA 纳米载体复合物结构可控, 在生理 pH 值条件下, 通过 PLA 疏水性核心包载多种多肽、蛋白质类, 并且依靠该复合物表面的 PEG 与带有负电荷的细胞膜结合并相互作用, 保证了多肽、蛋白质类在无明显降解的情况下, 通过包吞作用进入细胞内。可以以相对较高的稳定性将各种药物封装到其内核中, 并且亲水电晕可以通过共价缀合稳定在核心表面<sup>[19]</sup>。聚乙二醇 (PEG) 和聚丙交酯 (PLA) 因其生物相容性和生物降解性而被广泛用于制造可生物降解的纳米颗粒<sup>[20]</sup>。研究人员还专注于在胶束中添加 PEG, 以提高胶束在生理环境以及角膜前液中的稳定性。据报道, 用作疏水化合物载体的甲氧基 PEG (mPEG)-PLA 聚合物胶束可以增加药物的溶解度和渗透性。例如黄芪甲苷 (AS) 具有抗骨质疏松作用, 但其水溶性差和生物利用度低限制了其应

用。可采用阿仑膦酸盐 (AL) 修饰 mPEG-PLGA 制备新型骨靶向纳米载体 (AS-AL-mPEG-PLGA), 以提高口服生物利用度、骨靶向和抗骨质疏松作用。两亲聚合物胶束由于它们的核壳几何形状以及低毒、良好的生物相容性和高生物降解性等优良特性。甲氧基聚乙二醇-聚丙交酯 (mPEG-PLA) 聚合物胶束的 mPEG 可以作为亲水壳, 减少网状内皮系统 (RES) 的非特异性摄取, 从而延长血液中的循环时间。由于它们不同的水溶性, mPEG-PLA/PLGA 共聚物的疏水性 PLA/PLGA 和亲水性 PEG 嵌段在水存在下倾向于相分离。因此, 在有机溶剂蒸发或扩散过程中, PEG 部分向水相迁移, 而疏水性 PLA/PLGA 部分聚集为纳米颗粒核心。可生物降解嵌段共聚物由于其高效的载药速率, 良好的生物相容性和高生物利用度而在纳米载体中占据重要地位。其中, mPEG-PLGA 目前应用广泛。基于此, 我们使用外泌体作为载体, 封装负载 sora 的聚合物纳米颗粒, 并利用外泌体的低免疫原性, “归巢”特性和良好的生物相容性, 将药物靶向肝癌细胞内部, 更有效地杀死肿瘤细胞而不会

### 参考文献:

- [1] Ghasemi R, Abdollahi M, Emamgholi Zadeh E, Khodabakhshi K, Badeli A, Bagheri H, Hosseinkhani S. mPEG-PLA and PLA-PEG-PLA nanoparticles as new carriers for delivery of recombinant human Growth Hormone (rhGH). *Sci Rep.* 2018 Jun 29;8(1):9854.
- [2] GOTHWAL A, KHAN I, GUPTA U. Polymeric micelles: recent advancements in the delivery of anticancer drugs[J]. *Pharm Res*, 2016, 33(1): 18–39.
- [3] OERLEMANS C, BULT W, BOS M, et al. Polymeric micelles in anticancer therapy: targeting, imaging and triggered release[J]. *Pharm Res*, 2010, 27(12): 2569 – 2589.
- [4] Yu YL, Li YN, Zhang Y, et al. (2018). Optimization and characterization of deoxydophyllotoxin loaded mPEG-PDLLA micelles by central composite design with response surface methodology. *Chinese J Nat Med* 16:471 – 80.
- [5] Oerlemans C, Bult W, Bos M, et al. (2010). Polymeric micelles in anticancer therapy: targeting, imaging and triggered release. *Pharm Res* 27:2569 – 89.
- [6] Ho, D.; Leong, J.W.; Crew, R.C.; Norret, M.; House, M.J.; Mark, P.J.; Waddell, B.J.; Iyer, K.S.; Keelan, J.A. Maternal-placental-fetal biodistribution of multimodal polymeric nanoparticles in a pregnant rat model in mid and late gestation. *Sci. Rep.* 2017, 7, 2866.
- [7] Anderson, J.M.; Shive, M.S. Biodegradation and biocompatibility of PLA and PLGA microspheres. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2012, 64, 72 – 82.
- [8] Dong, C.M.; Guo, Y.Z.; Qiu, K.Y.; Gu, Z.W.; Feng, X.D. In vitro degradation and controlled release behavior of d, l-PLGA50 and PCL-b-d, l-PLGA50 copolymer microspheres. *J. Control. Release* 2005, 107, 53 – 64.
- [9] Carreras, N.; Acuña, V.; Martí, M.; Lis, M.J. Drug release system of ibuprofen in PCL-microspheres. *Colloid Polym. Sci.* 2013, 291, 157 – 165.
- [10] Yu, H.; Ping, L.; Chen, S.; Liu, Y.; Fu, D. The influence of hydrophilic mPEG segment on formation, morphology, and properties of PCL-mPEG microspheres. *Adv. Polym. Technol.* 2017, 37, 2281 – 2287.
- [11] Zheng, W.; Li, M.; Lin, Y.; Zhan, X. Encapsulation of verapamil and doxorubicin by MPEG-PLA to reverse drug resistance in ovarian cancer. *Biomed. Pharmacother.* 2018, 108, 565 – 573.
- [12] Li, X.; Huang, Z. Advance of Preparation and Application of Polylactide and Its Copolymers. *Chin. Polym. Bull.* 1999, 1, 24 – 32.
- [13] Qing, X.; Yingying, Z.; Xu, C.; Haimei, L.; Evans, D.G.; Wensheng, Y. Nanosheet-based titania microspheres with hollow core-shell

引起全身反应。另外, 我们应用 mPEG-PLA 聚合物胶束中的 PEG 壳可以通过“EPR 效应”实现长循环和靶向肿瘤, 促进肿瘤部位的被动积累, 掺入 mPEG-PLA 纳米颗粒 (DTX NP) 来提高多西紫杉醇治疗肉瘤的疗效。例如在雷帕霉素负载 mPEG-PLGA 纳米颗粒改善非酒精性脂肪肝的肝脂肪变性和肝损伤的文章中我们成功设计和开发了一种使用可生物降解的 mPEG-PLGA 聚合物的新型药物递送, 用于增强雷帕霉素在体外和体内治疗 NAFLD 的治疗效果, 可证实 mPEG-PLGA 可作为提高雷帕霉素治疗 NAFLD 疗效的潜在治疗策略和新型药物递送的功能。

### 6 总结与展望

本文通过对于 mPEG、PLA 以及 mPEG-PLA 共聚物的描述, 可知甲氧基聚乙二醇-聚乳酸(mPEG-PLA)是一种两性嵌段共聚物,其合成容易,载药量高,应用广泛, 并且可达到一定药物控释的目的, 具有在体内条件下进行进一步研究的潜力, 其具有广阔的应用前景。

structure encapsulating horseradish peroxidase for a mediator-free biosensor. *Biomaterials* 2011, 32, 6588 - 6594.

[14] Hou, X.; Hao, Y. *Fabrication of Polystyrene/Detonation Nanographite Composite Microspheres with the Core/Shell Structure via Pickering Emulsion Polymerization*; Hindawi Publishing Corp.: London, UK, 2013.

[15] Hiraoka, S. *Microspheres Having Core/Shell Structure*. U.S. Patent 20100203151A1, 12 August 2010.

[16] Liang H.M., Zou F.M., Liu Q.W., Wang B.L., Fu L.Y., Liang X.F., Liu J., Liu Q.S. *Nanocrystal-loaded liposome for targeted delivery of poorly water-soluble antitumor drugs with high drug loading and stability towards efficient cancer therapy*. *Int. J. Pharm.* 2021;599:120418. doi: 10.1016/j.ijpharm.2021.120418.

[17] Nishiyama N, Kataoka K. *Nanostructured devices based on block copolymer assemblies for drug delivery: designing structures for enhanced drug function*. In: Satchi-Fainaro R, Duncan R, editors. *Polymer Therapeutics II Advances in Polymer Science*. Berlin, Heidelberg: Springer; 2006.

[18] Lavasanifar A, Samuel J, Kwon GS. *Poly(ethylene oxide)-block-poly(L-amino acid) micelles for drug delivery*. *Adv Drug Deliv Rev.* 2002;54(2):169 - 190.

[19] Lin W-J, Juang LW, Wang CL, Chen YC, Lin CC, Chang KL. *Pegylated Polyester Polymeric Micelles as a Nanocarrier: Synthesis, Characterization, Degradation, and Biodistribution*. *J Exp Clin Med.* 2010;2(1):4 - 10.

[20] Adami R, Liparoti S, Izzo L, Pappalardo D, Reverchon E. *PLA - PEG copolymers micronization by supercritical assisted atomization*. *J Supercrit Fluids.* 2012;72(72):15 - 21.