

聚乙二醇在新型药物制剂中的应用

李爱贵, 邓联东, 董岸杰^{*}
(天津大学化工学院, 天津 300072)

摘要: 聚乙二醇具有良好的生物相容性和两亲性, 在生物医药领域中有着广泛的应用, 本文就聚乙二醇在新型药物制剂中的应用进行综述, 主要包括纳米给药系统、蛋白质药物修饰和疏水性药物的前药等。

关键词: 聚乙二醇; 纳米给药系统; 修饰; 蛋白质药物; 前药

聚乙二醇(polyethylene glycol, PEG), 是由环氧乙烷与水或乙二醇逐步加成聚合而得到的一类分子量较低的水溶性聚醚, 结构式为:



作为一种两亲性聚合物, PEG 既可溶于水, 又可溶于绝大多数的有机溶剂, 且具有生物相容性好、无毒、免疫原性低等特点, 可通过肾排出体外, 在体内不会有积累。此外, PEG 具有一定的化学惰性, 但在端羟基进行活化后又易于和蛋白质等物质进行键合, 键合后, PEG 可将其许多优异性能赋予被修饰的物质。作为表面修饰材料, 聚乙二醇在体循环中的优点还有能防止与血液接触时血小板在材料表面的沉积, 有效延长被修饰物在体内的半衰期, 提高药物传递效果^[1,2]。

PEG 获得了 FDA 的认可, 被中、美、英等许多国家药典收录作为药用辅料。长期以来, PEG 在软(乳)膏剂、栓剂、滴丸剂、硬胶囊、滴眼剂、注射剂、片剂等各种药剂中有着广泛应用。从上个世纪 90 年代开始, PEG 在新型药物制剂中的研究越来越多。本文主要综述 PEG 在纳米给药系统、蛋白质药物及疏水性药物的前药等几种新型药物制剂中的应用。

1 PEG 修饰的纳米给药系统

纳米给药系统, 也称纳米控释系统, 包括纳米微球(Nanospheres)和纳米胶囊(Nanocapsules), 它们是直径在 10~500nm 之间的固状胶态粒子, 活性组分(药物和生物活性材料等)通过溶解、包裹作用置于纳米粒的内部, 或者通过吸附、附着作用置于纳米粒表面^[3]。纳米给药系统具有降低药物毒副作用、防止药物失活、控制药物释放速率和靶向给药的效果, 从而既可提高病灶部位的药物浓度, 又可减少对机体其它部位的损害, 提高药物的有效利用度, 因而成为较理想的药物传输体系。

目前, 纳米给药系统的载体材料一般为可生物降解聚合物, 如以聚乳酸(PLA)、聚己内酯(PCL)、聚癸二酸酐(PSA)为代表的聚酯、聚酸酐、聚氰基丙烯酸酯、聚氨基酸、聚原酸酯等具有良好生物相容性和可生物降解性的聚合物。可生物降解聚合物作为药物缓释、控释的优良载体极大地促进了药物制剂的发展, 尤其是这类聚合物的微粒或纳米粒制备技术的开发应用, 为具有更好药物

基金项目: 国家自然科学基金资助课题(30170227);

作者简介: 董岸杰(1964—), 女, 天津大学化工学院高分子科学与工程系教授, 博士, 现主要从事大分子自组装物理化学与药用载体材料的研究; Tel: 022-27890706, E-mail: ajdong@tju.edu.cn

^{*} 通讯联系人

控释性能及靶向新制剂的开发奠定了基础。但这些可生物降解聚合物大多是疏水性的,形成的纳米粒易被蛋白质吸附和被网状内皮系统捕捉,因而进行表面修饰延长聚合物纳米粒在体内的循环时间很有必要。PEG 具有亲水等许多优点且得到 FDA 认可,近年来将 PEG 作为亲水组分引入聚合物载体的研究很多,通过嵌段或接枝的方法,使亲水的 PEG 链段链接在纳米粒的表面,可以改善其亲水性。由于 PEG 链段处于粒子表面,伸向水中,并能够在水中摇摆,一方面使粒子间产生足够大的斥力以克服范德华引力作用,使粒子具有很好的稳定性而不聚集;另一方面能够阻止蛋白质的吸附和躲避网状内皮系统的捕捉,延长纳米粒在体内的循环时间,提高药物的生物利用度。

人们把 PEG 的亲水性、防止蛋白质吸附性质与可生物降解聚合物相结合,制备了多种 PEG 嵌段或接枝共聚物,如 PEG-PLA、PEG-PCL-PEG 嵌段共聚物、PEG 接枝的聚氰基丙烯酸酯等两性共聚物,并由此开发了药物的纳米制剂。Peracchia 等^[2]用不同分子量的 PEG 分别和 PLA、PCL、PSA 共聚,制备出一系列两性嵌段共聚物及它们的载药纳米粒,证明疏水部分的化学组成、PEG 链段的分子量、纳米粒表面 PEG 链段的密度是影响 PEG 纳米粒药物控释性能的关键因素。Shin 等^[4]以透析法制备了消炎痛 IMC 的 PEG-PCL 共聚物纳米粒,其体外释放符合持续释放模型。Gref 等^[5]以乳化/溶剂蒸发法制备了环孢霉素(CyA)的 PLA-PEG 共聚物纳米粒,其体外释放符合双相动力学模型。Yoo 等^[6]通过化学结合的方法把阿霉素(DOX)结合在 PLGA-PEG 上,制备了 DOX-PLGA-PEG 共聚物纳米粒。

表 1 PEG 衍生物及其与聚合物(RNH₂)反应产物的结构

Table 1 Structure of PEG derivations and the reaction products of PEG derivations with polymers(RNH₂)

PEG 衍生物	与 RNH ₂ 反应产物(R 代表壳聚糖或聚氨基酸等聚合物)	PEG 衍生物	与 RNH ₂ 或 SH-R 反应产物
PEG-O-SO ₂ -CH ₂ CF ₃	PEG-NH-R		

最近研究较多的还有 PEG 与离子型聚合物如壳聚糖、聚氨基酸的共聚物^[7,8]。PEG 与壳聚糖、聚氨基酸的共聚物的制备方法通常是先通过 PEG 或聚乙二醇单甲醚上的羟基的反应活性,接上能够容易与 $-NH_2$ 反应的活性端基,然后再与壳聚糖或聚氨基酸上的 $-NH_2$ 反应制得 PEG 改性的壳聚糖或聚氨基酸。表 1 给出了几种 PEG 衍生物及与含 $-NH_2$ 的聚合物的反应产物的结构^[1]。

利用不同嵌段(或接枝)溶解或带电性能的差异,通过适当方法,可获得共聚物的纳米粒或胶束,这种纳米粒具有较稳定的核壳结构,疏水部分位于内部,形成内核,而亲水的 PEG 链段处于表面,形成壳层。药物被包裹于内核或吸附于表面,以扩散释放或融蚀释放的形式释放并发挥药效。PEG 修饰的共聚物纳米粒的制备方法除了前面提到的透析法和乳化/溶剂蒸发法外,还有沉淀/溶剂蒸发法、复乳法、离聚物复合法(PIC 法)等。为使 PEG 修饰的共聚物纳米粒成为较理想的药物传输体系,首先要保持纳米粒的稳定性,其次要求纳米粒具有一定的载药能力,第三要调整聚合物的组成和比例,使其具有良好的控释性能,此外还要尽量降低载药纳米粒的毒性。

PEG 修饰的共聚物纳米粒与游离药物或传统剂型相比,表现出高效低毒的优点。Kim 等^[9]体外细胞毒性试验表明,人纤维细胞在携带消炎痛(IMC)的 PEO-PPO-PEO-PCL 共聚物纳米粒中,3d 存活率为 80%,而在游离 IMC 中小于 5%。并且随药物 IMC 浓度上升,这种趋势增大。作者所在课题组采用熔融缩聚法合成了聚乙二醇单甲醚/聚乳酸两亲性二嵌段共聚物,并以紫杉醇为模型药物制备了载药纳米粒(PMT),以生理盐水注射为空白实验,Taxol[®] 注射为对照实验,考察 PMT 对昆明鼠肝癌 H22 的疗效。结果表明,Taxol[®] 和 PMT 对肿瘤均有抑制作用,且随着剂量的增大,抑制效果越明显。但在相同剂量条件下,PMT 抑制肿瘤生长的效果明显优于 Taxol[®],当 PMT 的剂量为 10mg/kg 时,肿瘤重量几为空白实验的一半,抑制率高达 39.1%,说明 PMT 对昆明鼠肝癌 H22 的生长具有很好的抑制作用^[10]。

2 蛋白质药物的 PEG 修饰

随着基因工程及化学合成技术的发展,越来越多的蛋白质药物被研制出来并在临床应用中表现出许多独特的疗效。与传统的小分子药物相比,这类药物具有在体内半衰期短、易降解、易失活、在胃肠道内不易被吸收及需要大量服用以维持药效等缺点,使其应用受到限制。1977 年,Abuchowski 等发现用 PEG 修饰过的蛋白质比未修饰的蛋白质更加有效。药用蛋白质经 PEG 修饰后提高了水溶性,降低或消除了免疫原性,有效地延长了半衰期,很大程度上保留生物活性,大大提高药用蛋白质的生物利用度。这主要是由于覆盖在蛋白质表面的 PEG 链阻止了免疫细胞与蛋白质之间的作用并防止蛋白质水解失活。在过去的近 30 年中,蛋白质的 PEG 修饰技术得到了快速发展,自 1991 年 PEG 修饰的腺苷脱氢酶(PEG-ADA)首次获 FDA 认可以来,迄今已有 40 多个 PEG 修饰的蛋白质药物被用于临床治疗各种疾病。

PEG 末端的羟基是其化学反应的功能基团,但必须在较激烈的条件下才能与其它基团发生反应。为使蛋白质能在温和条件下,以较高的速率与 PEG 偶联,须先对 PEG 进行活化,将其端羟基转变为其它活性基团。活化方法很多,如醛化(PEG-CHO)、胺化(PEG-NH₂)、叠氮化(PEG-N₃)、异氰酸酯化(PEG-NCO)、羧基化(PEG-COOH)、端烯基化和易离去基团活化法(如 PEG-Cl)等。活化的 PEG 与蛋白质分子侧链上的活性基团进行反应,这些活性基团主要包括氨基、巯基和羧基^[11]。在修饰蛋白质时,PEG 可有选择的与活性基团进行反应,从而使得被修饰的蛋白质具有更良好的性能^[12]。目前,为了避免在修饰过程中发生交联和团聚,聚乙二醇修饰普遍采用的是单甲氧基聚乙二醇(mPEG),其性能和 PEG 相似。

PEG 与蛋白质偶合时有三种方式^[13],分别是单个大分子量 PEG 修饰蛋白质的单一位点,星形

PEG(两个或更多的中等分子量 PEG 通过交联连接在一起)修饰蛋白质的单一位点,及几个小分子量 PEG 修饰蛋白质的多个位点。理论上,由于在受体结合域内受体与 PEG 结合的机会减少,因此多位点的 PEG 修饰往往会导致蛋白质部分甚至全部失去生物活性,而单一位点被 PEG 修饰的蛋白质应该具有较高的活性。被修饰的蛋白质的半衰期皆有明显提高,Nucci 等^[14]报道每个酶分子接有多个 PEG-5000 链段的酶,在老鼠体内的半衰期为未经修饰酶的 6.4 倍。

影响 PEG 修饰过程的主要因素^[15]有:蛋白质浓度、蛋白质与 PEG 修饰剂的摩尔比、修饰反应的 pH 值和离子强度、修饰反应温度、修饰反应持续时间等。一般说来,修饰率越高,蛋白质抗原性降低越明显,活性损失也越大。通过正交实验设计,选择适宜的修饰反应条件,同时对一个或多个影响因素进行控制,可得到所需的经 PEG 修饰的蛋白质药物。

不同分子量的 PEG 的修饰结果不同,早期的蛋白质修饰研究常用分子量为 5000 的 PEG。随后研究人员发现,采用更高分子量的 PEG 进行键合,被修饰过的蛋白质具有更多的特殊性能和更长的半衰期^[16]。Zeuzem 等报道了一种新的 PEG 修饰的 α -干扰素(α -IFN),PEG 与氨基进行键合,其中所用 PEG 分子量高达 40000,目前正在临床试验阶段^[17]。最近一种 PEG 修饰的粒性白细胞刺激素获得了美国 FDA 市场准入,商品名为 NEULASTATM,其中的 PEG 分子量为 20000^[18]。

近来国内这方面的研究报道也不少,但大都停留在基础研究阶段。史凌洋等^[19]使用活化的单甲氧基聚乙二醇(*m*PEG)对 *L*-天酰胺酶进行修饰,修饰过程中加入底物 *L*-天冬酰胺保护酶的活性中心。得到的修饰酶抗体结合能力消失,保留酶比活力为 32.8%,酶的常温稳定性和热稳定性均有显著提高。荧光胺法分析残余氨基数目得出酶分子的 92 个自由氨基中有 51 个与修饰剂结合。田^[20]等^[20]以几种不同方法活化的 PEG-5000 对干扰素进行修饰,并对修饰条件、修饰后干扰素生物活性进行了初步比较。相同反应条件下,单甲氧基聚乙二醇甲酸琥珀酰亚胺酯(SC-*m*PEG)的选择活性较单甲氧基聚乙二醇琥珀酸琥珀酰亚胺酯(SS-*m*PEG)高,聚乙二醇甲酸琥珀酰亚胺酯(BSC-*m*PEG)由于有两个活性基团,选择性与 SS-*m*PEG 相近。PEG 修饰剂会使干扰素分子间形成交联,修饰后生物活性损失较大,而 *m*PEG 修饰剂当修饰率保持在 30%以内时,干扰素生物活性较好。

3 疏水性药物的 PEG 前药

许多优良的疏水性药物,如紫杉醇,由于极难溶于水和毒性大而限制了其在临床上的应用。通过前药化,可以解决上述问题,因此,疏水性药物的水溶性前药的研究开发越来越受到人们的重视。前药是指活性原药的化学衍生物,一般是无活性的,它在体内经酶促或非酶促反应释放出原药而发挥疗效,其目的在于提高药物生物利用度,增加药物稳定性,减小毒副作用,促使药物长效化,掩饰不适异味等^[21]。

PEG 与药物的键合方式有永久键合和非永久键合两种。蛋白质药物的修饰中 PEG 与药物的键合属永久键合,药物发挥药效无需也不能使键合断裂。而前药中 PEG 与药物的键合属非永久键合,在前药中,PEG 与药物的键合在一定条件下(如酶解或水解)可以断裂,释放出原药,发挥药效。与大量蛋白质的 PEG 修饰研究工作相比,其它药物与 PEG 永久键合的报道则很少,原因在于,从其它药物与 PEG 键合后的性能来看,非永久键合(前药)要优于永久键合,尤其是在抗癌药物(如紫杉醇衍生物)的研制方面,这一点更加明显^[22]。

疏水性药物的 PEG 前药可以提高原药的水溶性,延长其在体内的半衰期,对于毒性较大的药物还可以减小其毒副作用,因此,PEG 在前药中的应用得到了广泛的研究。科学家们把其中 PEG 的分子量低于 20000 的前药称为低分子量 PEG 前药,而把 PEG 的分子量高于 20000 的称为高分子量 PEG 前药。

低分子量 PEG 前药研究方面, Greenwald 等^[23] 在 1994 年将酸化的 PEG 与紫杉醇在二异丙基碳化二亚胺(DIPC)和二甲胺基吡啶存在下偶联, 得到产率为 90%~95% 的 2-PEG5000 紫杉醇酯(见图 1), 并且证明可以用作前药。在 pH 为 7.4 的 PBS 缓冲液中, 其半衰期为 5.5h, 而在小鼠血浆中则可观察到一个快速的突释过程, 其半衰期只有大约 1h。活体实验表明该前药与紫杉醇相当或略好。Zacchigna 等^[24] 用 PEG(mw=1500)分别与两种抗癌药物 Acyclovir(一种合成嘌呤核苷类似物)和 Valacyclovir(Acyclovir 的一种衍生物)键合, 制得了他们的前药。体外释放试验表明, 在 pH 值为 7.4 或 5.5 的缓冲液中, 两种前药都是稳定的, 但当 pH 值为 1.2 时, 只有 Valacyclovir 的前药稳定。用高效液相色谱(HPLC)对两种前药在各种 pH 值缓冲液中原药的释放量进行观察, 发现 Valacyclovir 的前药要优于 Acyclovir, 24h 可达到 40%。

在前药应用中, 高分子量(mw>20000)PEG 要优于低分子量(mw<20000)PEG。高分子量 PEG 可更加有效地延长药物在体内的半衰期, Yamaoka 等^[25] 曾报道, 随着 PEG 分子量的增大, 前药被肾过滤清除的速度降慢, 半衰期随之增长。例如, 当 PEG 分子量从 6000 增加到 50000 时, 其在体内的半衰期从约 18min 延长至 16.5h。半衰期延长, 提供了控制药物按照治疗需要的速度进行释放的可能。

高分子量 PEG 在前药中的应用始于用聚乙二醇二酸合成紫杉醇的 PEG40000 酯类衍生物。

Greenwald 等对此进行了广泛的研究, 制备出一系列高分子量 PEG 紫杉醇前药, 在治疗 HT-29(结肠)、A549(肺)等癌细胞时, 显示出明显的抗癌效果^[26~28]。其治疗效果可能源于以下两个方面: 第一, 源于聚合物的高分子量以及酯键相对较慢的分解速度, 使得前药具有较原药更长的半衰期, 利于药物的持续释放; 第二, 高分子量 PEG 的键合可能会有选择性地聚集在癌细胞周围, 利于实现主动靶向。

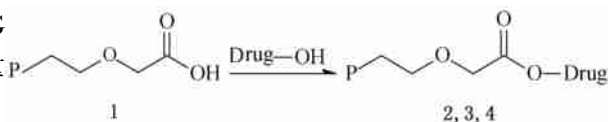
高分子量 PEG 紫杉醇前药已经拓展到含有连接臂的前药路线(PEG—连接臂—原药)。作为连接臂的物质必须具有多个功能基团, 经过众多试验, 发现氨基酸对绝大多数抗癌药物而言是最有效的, 它不仅可以降低毒性, 还可以提高前药的各种性能^[29]。李金亮等^[30] 通过不同的氨基酸, 把紫杉醇连接在分子量不等的 PEG 分子上, 制备出一系列水溶性紫杉醇衍生物, 这些衍生物体外抗癌活性比紫杉醇好。冯霞等^[31] 将紫杉醇连接到经氨基酸修饰的 PEG 分子上, 制得了新型紫杉醇前药, 研究表明, 此类紫杉醇前药水溶性良好(达紫杉醇的 200~400 倍), 对乳腺癌 MCF-7 细胞和非小细胞肺癌 PG 细胞有很强的抑制作用, 效果与紫杉醇相当, 表明上述方法是解决紫杉醇水溶性及给药方式问题的可能方法之一。

4 结 束 语

由于聚乙二醇具有亲水性强和生物相容性好等许多优点, 与其它物质键合后又能将其优点带入, 因此, 采取聚乙二醇路线来设计新的药物传输系统是很有前途的。随着化学、材料学、医学、药理学和生物学等学科的发展及交叉应用, 聚乙二醇在新型药物制剂中的应用将会越来越广泛。

参 考 文 献:

[1] 姚月生, 葛岸杰, 刘永琼. 药用高分子材料. 北京: 化学工业出版社, 2003, 186~193.



1: PEG Acid

2: P=Mpeg(mw=5000), Drug=2'-paclitaxel

3: P=PEG, Drug=2'-paclitaxel

4: P=PEG, Drug=20-camptothecin

图 1 聚乙二醇前药

Figure 1 PEG prodrugs

- [2] Peracchia M T, Gref R, Minamitake Y, et al · J Controlled Release, 1997, 46(3) : 223~231.
- [3] 朱振峰, 杨菁 · 国外医学生物医学工程分册, 1998, 21(6) : 327~332.
- [4] Shin I G, Kim S Y, Lee Y M, et al · J Controlled Release, 1998, 51(1) : 1~11.
- [5] Gref R, Quellec P, Sanchez A, et al · Euro J Pharm Biopharm, 2000, 51(2) : 111~118.
- [6] Yoo H S, Park T G · J Controlled Release, 2001, 70(1) : 63~70.
- [7] Park I K, Kim T H, Park Y H, et al · J Controlled Release, 2001, 76(3) : 349~362.
- [8] Yuan M L, Deng X M · Euro Polym J, 2001, 37 : 1907~1912.
- [9] Kim S Y, Ha J C, Lee Y M · J Controlled Release, 2000, 65(3) : 345~358.
- [10] 董岸杰, 邓联东 · 中国专利, 02124114.7, 2002.
- [11] Veronese F M · Biomaterials, 2001, 22(5) : 405~417.
- [12] Kinstler O, Molineux G, Treuheit M, et al · Adv Drug Deli Rev, 2002, 54(4) : 477~485.
- [13] Monfardini C S · Bioconjug Chem, 1995, 6 : 62.
- [14] Nucci M L, Shorr R, Abuchowshi A · Adv Drug Deli Rev, 1991, 6 : 133~151.
- [15] 姜忠义, 高蓉, 许松侍, 等 · 中国药学杂志, 2002, 37(6) : 409~412.
- [16] Somack R, Saifer M G, Williams L D · Free Radic Res Commun, 1991, 12 : 553~562.
- [17] Zeuzem S, Heathcote J E, Martin N, et al · Expert Opin Investig Drugs, 2001, 10 : 2201~2213.
- [18] Morstyn G, Footc M, Walker T · Acta Haematol, 2001, 105 : 151~155.
- [19] 史凌洋, 魏东芝 · 华东理工大学学报, 2001, 27(6) : 601~604.
- [20] 田巍, 姚文冰, 吴梧桐, 等 · 中国药科大学学报, 2000, 31(1) : 74~77.
- [21] 陈莉, 张奕华 · 中国药师, 2003, 6(1) : 50~52.
- [22] Pendri A, Gilben C W, et al · J Bioact Compat Polym, 1996, 11 : 122~134.
- [23] Greenwald R B, Pendri A, Bolikal D, et al · Bioorg Med Chem Lett, 1994, 4 : 2465~2470.
- [24] Zacchigna M, Di Luca G, Maurich V, et al · IL Farnarco, 2002, 57(3) : 207~214.
- [25] Yamaoka T, Tabata Y · J Pharm Sci, 1994, 83 : 601~606.
- [26] Greenwald R B · J Controlled Release, 2001, 74 : 159~171.
- [27] Choe Y H, Conover C D, Wu D C, et al · J Controlled Release, 2002, 79 : 41~53.
- [28] Choe Y H, Conover C D, Wu D C, et al · J Controlled Release, 2002, 79 : 55~70.
- [29] Pendri A, Conover C D, Greenwald R B · Anti-Cancer Drug Design, 1998, 13 : 387~395.
- [30] 李金亮, 冯霞, 元英进, 等 · 有机化学, 2001, 21(6) : 428~435.
- [31] 冯霞, 梁世乐, 李晓锋, 等 · 化工学报, 2003, 54(2) : 209~214.

Application of Poly(ethylene glycol) in New Drug Preparations

LI Ai-gui, DENG Lian-dong, DONG An-jie *

(School of Chemical Engineering and Technology, Tianjin University, Tianjin 300072, China)

Abstract: Polyethylene glycol (PEG) has good biocompatibility and amphiphilic properties, which plays an important role in biomedicine. This review introduces the applications of PEG in new drug preparations, including the nanoparticle drug delivery system, the modification of protein drugs and the PEG prodrugs of hydrophobic drugs.

Key words: Polyethylene glycol; The nanoparticle drug delivery system; Modification; Protein drugs; Prodrugs