

聚乙二醇化磷脂胶束的纳米结构与功能*

魏秀莉 梁伟**

(中国科学院生物物理研究所, 蛋白质与多肽药物实验室, 北京 100101)

摘要 梁伟等采用一步自组装法制备粒径在 20 nm 左右、具有核-壳结构的聚乙二醇化磷脂(PEG-PE)胶束, 药物装载后对胶束的粒径无明显影响, 但显著提高了胶束的体内外稳定性, 被装载的药物主要分布在胶束的核-壳界面处。研究表明药物的理化性质决定了其与载体之间的组装机制及体外药物释放的特性。在不影响细胞膜的完整性及通透性的情况下, PEG-PE 胶束通过插膜提高了细胞膜的流动性, 进而促进小分子药物的翻转过膜, 增加药物的入胞量。与游离药物相比, 装载化疗药的胶束可增强药物对肿瘤组织的渗透能力, 显著抑制动物皮下移植瘤的生长, 延长动物的生存时间。PEG-PE 胶束还通过增加药物在淋巴组织中的分布, 降低了动物转移模型中的淋巴转移, 相应地减少了肿瘤的肺部转移。PEG-PE 为美国食品药品监督管理局(FDA)批准的可用于人体的药物载体材料, 具有良好的生物相容性与安全性。因此, PEG-PE 胶束作为药物载体具有广阔的发展前景。

关键词 PEG-PE, 自组装, 插膜, 淋巴转移

学科分类号 R91

DOI: 10.3724/SP.J.1206.2013.00290

聚合物胶束(polymeric micelles, PMs)作为药物输送载体发展于 20 世纪 90 年代, 由于其在水中的临界胶束浓度非常低, 具有较强的耐稀释性。近年来, PMs 在药物输送领域受到越来越多的关注^[1-5]。PMs 在水溶液中自发地形成具有核-壳结构的热力学稳定结构, 其疏水片段形成的内核可装载一些难溶性药物, 提高药物的溶解度, 而亲水性外壳可保护药物不被外界吸附或降解, 避免网状内皮系统的吞噬, 延长药物的体内循环时间, 更好地发挥药物疗效。PMs 的粒径一般在 10~100 nm, 具有载药量高、载药范围广、稳定性好、体内滞留时间较长等特点。它具有独特的体内分布特性并可提高药物的稳定性, 不仅可实现被动靶向给药, 还可以连接具有特异性识别功能的配基实现主动靶向, 进而显著改善药物的生物利用度, 降低其毒副作用^[6-8]。目前国外已有数个胶束制剂进入临床研究阶段, 取得了较好的临床疗效。如包载阿霉素的 PEG-聚天冬氨酸胶束 NK911^[9]、包载紫杉醇的 PEG-聚乳酸胶束 Genexol-PM 已进入 II 期临床研究阶段^[10-12]。随着对 PMs 作为药物递送系统的深入研究, 越来越多的研究者将其作为生物大分子(基因、疫苗等)递送的载体^[13-15]。

在诸多制备胶束的聚合物材料中, 聚乙二醇化磷脂(PEG-PE)为美国食品药品监督管理局(FDA)批准的可用于人体的药物载体材料, 具有良好的生物相容性与安全性。Torchilin 等^[16-19]将 PEG-PE 胶束用于疏水性抗肿瘤药物如紫杉醇等的包载和输送, 显示出良好的抗肿瘤效果。PEG-PE 中的 PEG 片段形成亲水冠, 而 PE 片段形成疏水内核。通常情况下非极性的脂溶性分子可溶解于疏水内核中, 极性分子可被吸附于胶束的表面, 而两亲性分子可能分布于核-壳层的中间层(图 1)。由于 PEG-PE 胶束的粒径非常小(5~50 nm), 可通过高通透性和滞留效应(enhanced permeability and retention effect, EPR)将药物高效输送至肿瘤部位。并且由于其临界胶束浓度非常低, 形成的胶束可耐受血液的稀释。因此, PEG-PE 胶束作为药物载体具有广阔的发展前景。

* 国家新药创制重大专项(2009ZX09501-025), 中-芬国际合作专项(2008DFA01510), 重大科学研究计划项目(2006CB933305)和国家自然科学基金重点项目(9060619)资助。

** 通讯联系人。

Tel: 010-64889861, E-mail: weixx@sun5.ibp.ac.cn

收稿日期: 2013-06-21, 接受日期: 2013-07-04

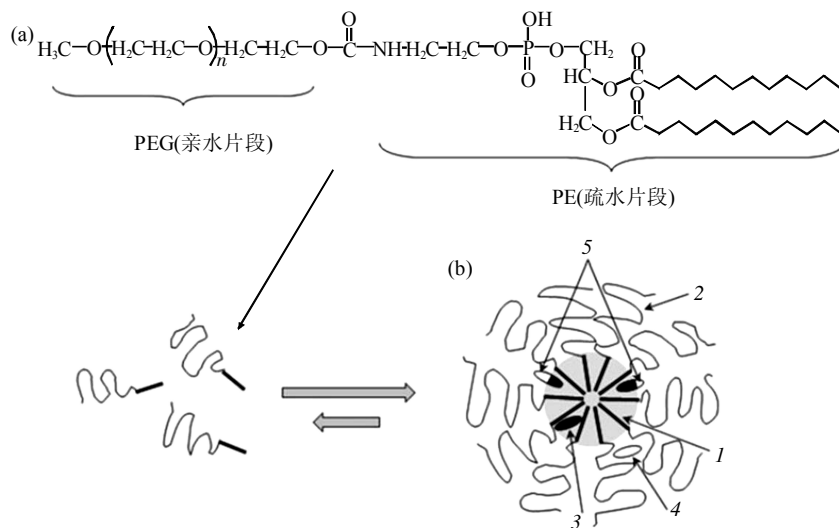


Fig. 1 Structure of polyethylene glycol-phosphatidylethanolamine conjugate (PEG-PE) and PEG-PE micelle with hydrophobic core^[18]

图1 PEG-PE 的结构式及药物在 PEG-PE 胶束中的分布位置^[18]

PEG-PE 的结构式(a)与 PEG-PE 胶束的结构以及药物在胶束中可能的分布位置(b). 1: 疏水内核; 2: 亲水冠壳; 3: 非极性分子可能溶解分布于疏水内核中; 4: 极性分子可能吸附于胶束表面; 5: 两性性分子可能位于核-壳交界处。

梁伟等首次采用 PEG-PE 胶束包载并输送水溶性抗肿瘤药物, 目前, “胶束”制剂已获得了中国药典委员会的认证. 对 PEG-PE 胶束的组装机制及结构进行了解析, 系统地研究了 PEG-PE 胶束在体内输送药物的过程及其引起的药理学效应. 此外, 还深入研究了 PEG-PE 的生物学功能, 为 PEG-PE 胶束从实验室过度到临床应用打下了良好的理论基础.

1 聚乙二醇化磷脂胶束与药物的组装机制

梁伟等^[20-21]发明了一步自组装的方法(图 2)制备载药 PEG-PE 胶束, 以盐酸阿霉素(doxorubicin hydrochloride, DOX)、酒石酸长春瑞滨(vinorelbine tartrate, VNR)、盐酸拓扑替康(topotecan hydrochloride, TPT)及盐酸吉西他滨(gemcitabine

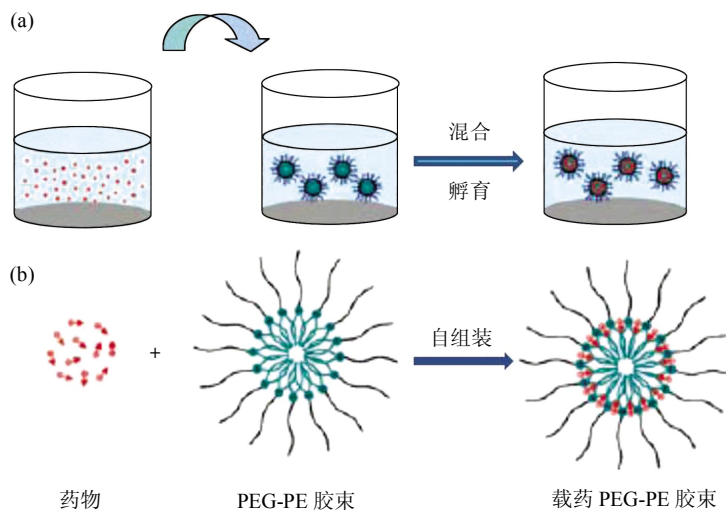


Fig. 2 One-step self-assembly of water-soluble drugs loaded PEG-PE micelles in water

图2 PEG-PE 胶束与药物的一步自组装过程

(a) 一步自组装过程. (b) 载药 PEG-PE 胶束的纳米结构.

hydrochloride, GEM)为模型药物, 采用微量热滴定等生物物理的方法研究了药物分子与 PEG-PE 载体之间相互作用, 包括疏水作用、静电作用和氢键作用力等, 阐明了胶束与药物的组装机制。

DOX、VNR 及 TPT 的滴定曲线均为 S 型且滴定峰小于零, 表明药物分子与载体分子之间的组装过程均为放热过程且两者只有一种类型的结合位点。而 GEM 与载体的滴定峰大于零, 表明组装过程为吸热反应, 增强体系能量可使体系不稳定, 所以 GEM 不能实现有效包载, 从而解释了药物在胶束中具有不同的包封率^[21]。因此, 药物与载体之间适配性的系统研究是药物输送系统能否开发成功的关键。除 GEM 外, 药物与载体的结合数 N 与药物分子所带正电荷的数目相关, DOX 与 TPT 均带一个正电荷, 与带一个负电荷的 PEG-PE 载体分子的结合数约为 1, 即一个药物分子与一个载体分子最大结合, 而 VNR 带两个正电荷, 结合数约为 0.5, 即一个药物分子与两个载体分子最大结合。在组装过程 VNR 的热容与熵变最大, 提示疏水作用力最强。而 DOX 的焓变绝对值最大, 提示静电吸收力最强。在胶束组装过程中加入氯化钠、氯化钙、尿素、中性脂质影响药物与载体之间的静电吸引力、氢键作用及疏水作用, 进一步证实上述的论点^[23]。而 TPT 胶束的疏水及静电作用力均不强且缺乏氢键作用, 因此胶束的稳定性差。梁伟等^[22, 24]采用琼脂糖凝胶电泳及体内荧光共振能量转移实验 (fluorescent resonance energy transfer, FRET) 进一步证实阿霉素胶束(M-DOX)及长春瑞滨胶束(M-VNR)均具有良好的体内外稳定性。

药物与载体之间的主要相互作用力影响药物的体外释放模式。对于 M-VNR 而言, 增加载药量后药物的释放速度加快, 这可能与胶束内平均到单个药物分子的疏水力减弱, 胶束稳定性差有关。而释放介质 pH 的变化不影响 M-VNR 的药物释放, 这是因为 VNR 分子含有 4 个氮原子($pK_a(N1)=8.69$, $pK_a(N2)=7.79$, $pK_a(N3)=3.68$, $pK_a(N4)=-1.66$), 介质 pH 的变化对于 VNR 与 PEG-PE 之间的静电吸引作用影响不大, M-VNR 的体外药物释放与药物/载体用量相关。而 DOX 分子只含有一个氮原子($pK_a(N)=8.94$), 其在酸性条件(pH=5.0)下的解离多于在中性条件(pH=7.4)下的解离, 新增加的正电荷增强了药物之间的静电排斥力, 而 PEG-PE 在 pH=5.0 的酸性条件下也将带正电荷, 载体与药物之间

的静电吸引力大大降低, 因此 M-DOX 在酸性介质中的药物释放迅速增加, 药物释放呈现出 pH 依赖。总之, 药物的理化性质决定了其与载体之间的组装机制及体外药物释放的特性。因此, 只有深入地研究药物与载体之间的适配性, 才能为药物找到最佳的搭档, 保证药物在体内发挥最佳疗效的同时最大程度地降低其毒副作用。

2 载药聚乙二醇化磷脂胶束的结构解析

透射电子显微镜观察显示 M-DOX 与 M-VNR 为球形结构, 粒径在 20 nm 左右, 呈均匀分布。与空胶束相比, 载药胶束的粒径无明显变化, 但粒径的均一性更好^[21], 动态光散射测得的颗粒分布系数 (particle dispersion index, PDI) 也进一步证实载药后可改善胶束粒子的均一性。采用小角 X 射线散射 (small-angle X-ray scattering, SAXS) 技术测得的胶束为直径 18 nm 具有核-壳结构的球形, 其由 PE 组成的疏水内核直径约为 4 nm, 载药后胶束的整体大小无明显变化, 但内核依据载药量和药物分子量的不同略有少许变化^[22], 这与 TEM 的测定结果一致。在 SAXS 实验中, 我们发现, 与空胶束相比, 载药后胶束内部电子密度的变化主要发生在 2~4 nm 处的核-壳分界层, 提示药物分子主要分布于该层。这可能是载体带负电荷的磷原子与带正电荷的药物分子之间产生的静电作用力促使药物装载并分布于核-壳分界处。此外, 核-壳分界处同时具备亲水性与疏水性, 也有利于两亲性药物分子的分布。

梁伟等^[23]还采用 $^1\text{H-NMR}$ 与 $^1\text{H-}^1\text{H NOESY}$ 对 M-DOX 的结构进行了研究, 发现 DOX 的蒽环与 PE 链紧紧靠在一起, 插入到 PE 磷脂中间, 而阿霉素的氨基糖则位于 PEG 链中, 整个 DOX 分子位于胶束核-壳分界处, 这与 SAXS 的测定结果一致。

3 聚乙二醇化磷脂胶束输送药物的过程

与游离药物相比, M-DOX 与 M-VNR 均可显著降低药物对多种肿瘤细胞株的 IC_{50} , 增加肿瘤细胞对药物的摄入量^[20-21, 24]。梁伟等^[25]采用 FRET 实验与荧光标记实验证实: 载药胶束在接触细胞膜之前可保持其结构的完整性, 接触细胞膜后 PEG-PE 插膜, 将装载的药物释放至细胞膜中, 随后药物与载体各自进入细胞内(图 3)。PEG-PE 的插膜过程并不影响细胞膜的完整性及通透性, 但增加了细胞膜

的流动性, 从而促进小分子药物的翻转过膜, 提高药物的入胞量, 增强药物的疗效. 药物释放至细胞

膜后 PEG-PE 不影响药物的入胞途径及在胞内的分布, 也不改变药物的作用机制.

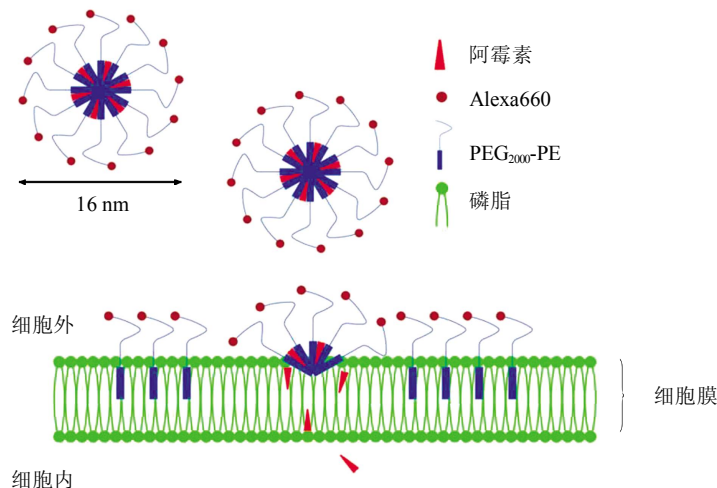


Fig. 3 Schematic illustration of doxorubicin-loaded Alexa660-PEG-PE FRET micelles delivering drugs across the cell membrane

图3 载阿霉素 Alexa660-PEG-PE 的 FRET 胶束输送药物进入细胞的过程

另一方面, 为了更好地发挥载药胶束的疗效及降低药物的毒副作用, 必须保证胶束在到达靶组织和靶细胞之前以完整的形式输送. 我们采用双光子显微技术研究 M-DOX 在动物体内的输送情况, 发现 M-DOX 以完整的形式在血管内运输, 并逐渐穿透血管进入周围组织^[26]. 而体内的 FRET 实验也进一步证实 M-DOX 以完整的形式存在于血液循环中, 药物的装载进一步提高了胶束的体内稳定性^[22]. PEG-PE 载药胶束在体内的完整性有利于通过 EPR 效应将更多的药物输送至肿瘤部位, 同时减轻药物对正常组织器官的毒副作用.

4 载药聚乙二醇化磷脂胶束的体内活性

梁伟等^[25]系统研究了 M-DOX 及 M-VNR 的体内抗肿瘤活性. 与游离药物相比, 载药胶束不仅可以通过插膜作用改变细胞膜的流动性从而提高药物的入胞量, 而且, 对于一些耐药细胞株, 例如 P-糖蛋白高表达的 MCF-7/ADR 细胞株, PEG-PE 可通过下调 MDR-1 基因抑制 P-糖蛋白的表达, 增加细胞对药物的摄取量, 抑制药物的外排^[27], 从而发挥良好的抗肿瘤活性.

在小鼠 Lewis 肺癌细胞(LLC)的移植瘤模型中, M-DOX 可促进更多的药物进入肿瘤细胞, 增强药物对肿瘤组织的渗透能力, 从而显著抑制肿瘤生长且延长小鼠的生存时间. 在小鼠静脉注射 LLC 的主动转移模型中, M-DOX 单次及多次给药均可显著抑制肿瘤的肺部转移, 延长小鼠的生存周期^[20]. 在小鼠 4T1 乳腺癌的移植瘤模型中, M-DOX 通过增加药物在淋巴结中的分布(图 4), 显著抑制肿瘤的肺部转移, 减轻 DOX 的系统毒性及急性毒性^[24].

在小鼠 4T1 及 MDA-MB-435S 两种移植瘤模型中, 相比于游离的长春瑞滨, M-VNR 可显著抑制肿瘤的生长速率, 在 MDA-MB-435S 模型中还出现了肿瘤消退现象. M-VNR 通过增加在淋巴组织中的分布(图 4), 降低了 4T1 模型中动物的淋巴转移^[26], 从而相应地减少了肺部的肿瘤细胞克隆数及肺部转移. 此外, M-VNR 还可显著延长 MDA-MB-435S 模型中动物的生存期. 在 4T1 主动转移动物模型中, M-VNR 可显著减少肿瘤的肺部转移. 在 4T1 原位肿瘤切除模型中, M-VNR 可有效抑制原位肿瘤的复发及肺部转移, 延长术后动物的生存期.

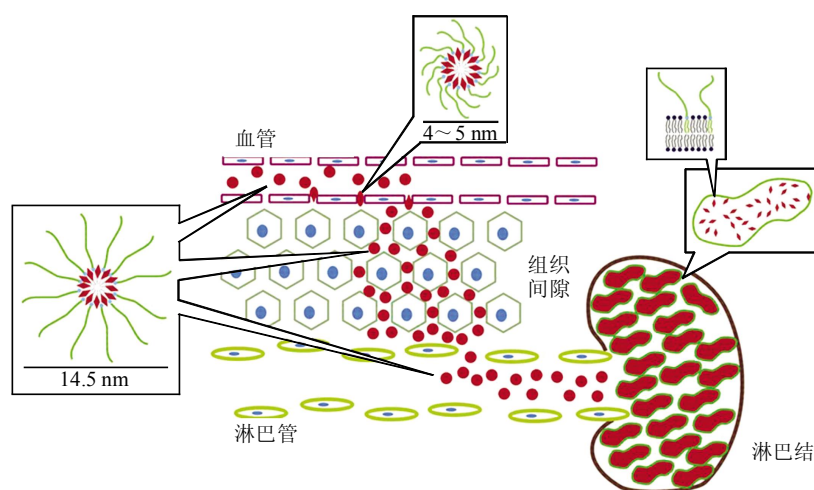


Fig. 4 Lymphotropic mechanism of polymeric micelles

图 4 聚合物胶束的淋巴趋向性机制

聚合物胶束静脉注射后经过变形由血管上皮上的小孔进入组织间隙, 被淋巴管收集聚积于淋巴结中。

5 聚乙二醇化磷脂胶束的生物学功能

纳米材料作为微粒给药系统时, 由于其具有颗粒尺度小、比表面积大、表面能高、表面原子所占比例大等特点, 可表现出特殊的毒性。我们在研究中发现, PEG-PE 入胞后累积在细胞内质网, 造成内质网压力, 而正常细胞(MRC-5, 293T)与肿瘤细胞(A549)对 PEG-PE 产生的内质网压力表现出明显的应答差异。当 PEG-PE 在正常细胞累积产生内质网压力后, 由于激活非折叠蛋白应答(unfolded protein response, UPR)负反馈调节蛋白 GADD34 与抗凋亡 Bcl-2 家族蛋白的高表达, 能够克服 PEG-PE 产生的压力, 从其诱导的内质网压力中恢复稳态, 脂代谢紊乱改变不明显, 进而避免了细胞的凋亡。PEG-PE 在肿瘤细胞中产生内质网压力后, 激活脂代谢, 诱导细胞产生脂滴, 表现为内质网结构膨大、胞浆内钙离子水平提高、UPR 激活、线粒体膜电位下降、caspase 蛋白与促凋亡 Bcl-2 家族蛋白激活等, 最终扰乱脂代谢, 由于 CHOP (C/EBP 同源蛋白)和促凋亡 Bcl-2 家族蛋白的高表达加速了细胞的凋亡^[28]。

PEG-PE 对正常细胞及肿瘤细胞产生差异的原因可能有两个方面, 一是肿瘤细胞由于增殖快, 细胞代谢活跃, 代谢的某些负反馈机制缺失^[29], 导致 PEG-PE 累积在内质网上时, 脂质与蛋白质代谢活跃的肿瘤细胞内质网对该干扰的敏感程度比正常细

胞更高。另一方面, 肿瘤细胞生长环境较差(酸性、缺氧等), 细胞本身已经带有一定的内质网压力, 因此, 面对 PEG-PE 带来的内质网压力, 累加的压力超过了 UPR 保护细胞的能力, 从而激活 CHOP 蛋白, 使得细胞走向凋亡。目前关于材料选择性改变细胞代谢的报道较少。PE 嵌段是 PEG-PE 产生内质网压力的主要原因, 提示其他脂质纳米粒对细胞也可能产生与 PEG-PE 类似的影响, 从而为有机纳米粒毒性的研究提供了有用的信息。

6 结束语

聚乙二醇化磷脂胶束具有制备过程简单、药物包封率高、体内外稳定性较好、易于工业化生产等优势, 是一种具有实际应用价值的药物输送载体。聚乙二醇化磷脂胶束的插膜过程可提高药物的入胞量, 增强药物的疗效及降低其毒副作用, 提高肿瘤患者对化疗的顺应性及治疗效果。随着对聚乙二醇化磷脂胶束结构及生物学功能的阐明, 梁伟等将该体系用于生物大分子药物的输送, 并取得了良好的效果。

致谢 感谢王静、汪贻广、方小翠在 PEG-PE 胶束组装机制、体内药物输送过程及生物学效应方面做出的贡献; 感谢唐宁、陆晓燕、曲卉、张春玲在 PEG-PE 胶束体内外药理学活性方面做出的贡献。

参 考 文 献

- [1] Nakanishi T, Fukushima S, Kataoka K, *et al.* Development of the polymer micelle carrier system for doxorubicin. *J Control Release*, 2001, **74**(1-3): 295-302
- [2] Torchilin V P. Micellar nanocarriers: pharmaceutical perspectives. *Pharm Res*, 2007, **24**(1): 1-16
- [3] Chan J M, Zhang L, Langer R, *et al.* PLGA-lecithin-PEG core-shell nanoparticles for controlled drug delivery. *Biomaterials*, 2009, **30**(8): 1627-1634
- [4] Oerlemans C, Bult W, Hennink W E, *et al.* Polymeric micelles in anticancer therapy: targeting, imaging and triggered release. *Pharm Res*, 2010, **27**(12): 2569-2589
- [5] Miller T, van Colen G, Goepferich A, *et al.* Drug loading of polymeric micelles. *Pharm Res*, 2013, **30**(2): 584-595
- [6] Perche F, Patel N R, Torchilin V P. Accumulation and toxicity of antibody-targeted doxorubicin-loaded PEG-PE micelles in ovarian cancer cell spheroid model. *J Control Release*, 2012, **164**(1): 95-102
- [7] Mathews A S, Ahmed S, Kaur K, *et al.* Peptide modified polymeric micelles specific for breast cancer cells. *Bioconjug Chem*, 2013, **24**(4): 560-570
- [8] Scarano W, Duong H T, Stenzel M H, *et al.* Folate conjugation to polymeric micelles *via* boronic acid ester to deliver platinum drugs to ovarian cancer cell lines. *Biomacromolecules*, 2013, **14**(4): 962-975
- [9] Matsumura Y, Hamaguchi T, Watanabe N, *et al.* Phase I clinical trial and pharmacokinetic evaluation of NK911, a micelle-encapsulated doxorubicin. *Br J Cancer*, 2004, **91**(10): 1775-1781
- [10] Kim D W, Kim S Y, Heo D S, *et al.* Multicenter phase II trial of Genexol-PM, a novel Cremophor-free, polymeric micelle formulation of paclitaxel, with cisplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol*, 2007, **18**(12): 2009-2014
- [11] Lee K S, Chung H C, Ro J, *et al.* Multicenter phase II trial of Genexol-PM, a Cremophor-free, polymeric micelle formulation of paclitaxel, in patients with metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*, 2008, **108**(2): 241-250
- [12] Lee J L, Ahn J H, Ahn H, *et al.* Phase II study of a cremophor-free, polymeric micelle formulation of paclitaxel for patients with advanced urothelial cancer previously treated with gemcitabine and platinum. *Invest New Drugs*, 2012, **30**(5): 1984-1990
- [13] Lundy B B, Convertine A, Stayton P S, *et al.* Neutral polymeric micelles for RNA delivery. *Bioconjug Chem*, 2013, **24**(3): 398-407
- [14] Guo J, O'Mahony A M, O'Driscoll C M, *et al.* Amphiphilic polyallylamine based polymeric micelles for siRNA delivery to the gastrointestinal tract: *in vitro* investigations. *Int J Pharm*, 2013, **447**(1-2): 150-157
- [15] Ko Y T, Kale A, Torchilin V P, *et al.* Self-assembling micelle-like nanoparticles based on phospholipid-polyethyleneimine conjugates for systemic gene delivery. *J Control Release*, 2009, **133**(2): 132-138
- [16] Lukyanov A N, Torchilin V P. Micelles from lipid derivatives of water-soluble polymers as delivery systems for poorly soluble drugs. *Adv Drug Deliv Rev*, 2004, **56**(9): 1273-1289
- [17] Wang J, Mongayt D, Torchilin V P. Polymeric micelles for delivery of poorly soluble drugs: preparation and anticancer activity *in vitro* of paclitaxel incorporated into mixed micelles based on poly(ethylene glycol)-lipid conjugate and positively charged lipids. *J Drug Target*, 2005, **13**(1): 73-80
- [18] Sawant R R, Torchilin V P. Polymeric micelles: polyethylene glycol-phosphatidylethanolamine (PEG-PE)-based micelles as an example. *Methods Mol Biol*, 2010, **624**: 131-149
- [19] Torchilin V P. Targeted polymeric micelles for delivery of poorly soluble drugs. *Cell Mol Life Sci*, 2004, **61**(19-20): 2549-2559
- [20] Tang N, Du G J, Liang W, *et al.* Improving penetration in tumors with nano-assemblies of phospholipids and doxorubicin. *J Natl Cancer Inst*, 2007, **99**(13): 1004-1015
- [21] Lu X, Zhang F, Liang W, *et al.* Polymeric micelles as a drug delivery system enhance cytotoxicity of vinorelbine through more intercellular accumulation. *Drug Deliv*, 2010, **17**(4): 255-262
- [22] Wang J, Xing X, Liang W, *et al.* Cationic amphiphilic drugs self-assemble to core-shell interface to PEGylated phospholipid micelles and stabilize micellar structure. *Philos Trans A Math Phys Eng Sci*, 2013, **371**(2000): 20120309
- [23] Wang Y, Wang R, Liang W, *et al.* Pegylated phospholipids-based self-assembly with water-soluble drugs. *Pharm Res*, 2010, **27**(2): 361-370
- [24] Wei X, Wang Y, Liang W, *et al.* Stability influences the biodistribution, toxicity, and anti-tumor activity of doxorubicin encapsulated in PEG-PE micelles in mice. *Pharm Res*, 2012, **29**(7): 1977-1989
- [25] Wang J, Wang Y, Liang W. Delivery of drugs to cell membranes by encapsulation in PEG-PE micelles. *J Control Release*, 2012, **160**(3): 637-651
- [26] Qin L, Zhang F Y, Liang W, *et al.* Polymeric micelles for enhanced lymphatic drug delivery to treat metastatic tumors. *J Control Release*, 2013, **171**(2): 133-142
- [27] Wang J, Qu H, Liang W, *et al.* Pegylated phosphatidylethanolamine inhibiting P-glycoprotein expression and enhancing retention of doxorubicin in MCF7/ADR cells. *J Pharm Sci*, 2011, **100**(6): 2267-2277
- [28] Wang J, Fang X, Liang W. Pegylated phospholipid micelles induce endoplasmic reticulum-dependent apoptosis of cancer cells but not normal cells. *ACS Nano*, 2012, **6**(6): 5018-5030
- [29] Flavin R, Zadra G, Loda M. Metabolic alterations and targeted therapies in prostate cancer. *J Pathol*, 2011, **223**(2): 283-294

Nanostructure and Function of PEGylated Phospholipid Micelles Encapsulation Drugs*

WEI Xiu-Li, LIANG Wei**

(Protein & Peptide Pharmaceutical Laboratory, Institute of Biophysics, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China)

Abstract We developed one-step self-assembly method to prepare poly(ethylene glycol)-phosphatidylethanolamine (PEG-PE) micelles, which had core-shell structure and particle size at 20 nm. Drug-loaded PEG-PE micelles displayed better stability than empty micelles *in vitro* and *in vivo* because the drug/polymer interactions reinforced the micellar structure. Drugs distributed at the core-shell interface of PEG-PE micelles without changing micellar size. Our studies demonstrated that physico-chemical properties of drugs determined their self-assembly mechanism with polymers and the release profiles of drugs from micelles *in vitro*. Encapsulation of drugs in micelles increased their cellular accumulation due to the increased membrane fluidity caused by PEG-PE insertion, which did not affect cell membrane permeability and integrity. Compared to free drugs, anticancer drugs encapsulated into PEG-PE micelles demonstrated an increased antitumor efficiency *in vivo* and an extended life span of mice by EPR effect of PEG-PE micelles. On the other hand, PEG-PE micelles maintained higher drug concentrations in lymphatic systems, thus resulting in significantly antitumor effects for metastatic tumors with less lung metastasis. PEG-PE is an FDA-approved nonionic diblock copolymer with good biocompatibility and safety. As drug delivery systems, PEG-PE micelles has a wide developmental future.

Key words PEG-PE, self-assembly, insertion of PEG-PE into cell membrane, lymphatic metastasis

DOI: 10.3724/SP.J.1206.2013.00290

* This work was supported by grants from The National Science and Technology Special Project of Major New Drugs Creation (2009ZX09501-025), the China-Finland Inter-Governmental S&T Cooperation Project(2008DFA01510), National Basic Research Program of China (2006CB933305) and the National Natural Science Foundation of China (9060619).

**Corresponding author.

Tel: 86-10-64889861, E-mail: weixx@sun5.ibp.ac.cn

Received: June 21, 2013 Accepted: July 4, 2013