



mPEG 链长及分散性对 mPEG-TPE 胶束行为影响

郝祖杭^{1a,1b},袁于民^{1a,1b,2}

(1. 浙江理工大学, a. 材料科学与工程学院; b. 智能生物材料研究所, 杭州 310018;

2. 浙江博美生物技术有限公司, 浙江嘉兴 314001)

摘要: 为研究聚乙二醇单甲醚(mPEG)链长及分散性对其胶束的理化性质及不同介质下稳定性的影响, 采用具有聚集发光特性的四苯乙烯(Tetraphenylethylene, TPE)为憎水段, 合成了3种不同链长的单分散 mPEG_n-TPE 酯($n=15, 23, 35$), 以及1种多分散 mPEG1000-TPE 酯的双亲分子。探讨了 mPEG 链长及分散性的差异对 mPEG-TPE 胶束的临界胶束浓度(Critical micelle concentration, CMC)、粒径、荧光强度、水解速度及在牛血清白蛋白(BSA)溶液中稳定性的影响。结果表明: 所合成4种 mPEG-TPE 化合物均在水溶液中形成自组装胶束并展现出 AIE 特征, 胶束的尺寸、CMC 值及在磷酸盐缓冲液(PBS)中的水解速度, 随着 PEG 链长的增长而增加, 但荧光强度减弱, 这说明胶束内核 TPE 之间的相互作用减弱; 在 BSA 介质下, 保持胶束稳定的时间随 PEG 链增长而增加, 与 mPEG1000-TPE 胶束对比, 分子量相当的单分散 mPEG₂₃-TPE 胶束在 BSA 溶液中能保持更长时间的稳定, 展示了单分散的优势。因此, 纳米载体系统在临床应用时很有必要采用单分散的 PEG, 以获得更好的药物递送效果。

关键词: 单分散聚乙二醇; 四苯乙烯; 聚集诱导发光; 胶束; 粒径; 抗蛋白吸附

中图分类号: TQ432.2

文献标志码: A

文章编号: 1673-3851(2023)05-0365-09

引文格式: 郝祖杭, 袁于民. mPEG 链长及分散性对 mPEG-TPE 胶束行为影响[J]. 浙江理工大学学报(自然科学), 2023, 49(3): 365-373.

Reference Format: HAO Zuhang, YUAN Yumin. Effects of the chain length and dispersity of mPEG on mPEG-TPE micelle behavior[J]. Journal of Zhejiang Sci-Tech University, 2023, 49(3): 365-373.

Effects of the chain length and dispersity of mPEG on mPEG-TPE micelle behavior

HAO Zuhang^{1a,1b}, YUAN Yumin^{1a,1b,2}

(1a. School of Materials Science & Engineering; 1b. Institute of Smart Biomedical Materials, Zhejiang Sci-Tech University, Hangzhou 310018, China; 2. Biomatrik Inc., Jiaxing 314001, China)

Abstract: To provide a greater insight to the effects of the chain length and dispersity of methoxy polyethylene glycol (mPEG) on its physicochemical properties and stability in different media, we used tetraphenylethylene (TPE) with aggregated luminescence characteristics as the hydrophobic segment, synthesizing three monodisperse mPEG_n-TPE esters with different chain lengths ($n=15, 23, 35$) and one polydisperse counterpart mPEG1000-TPE. We discussed the effects of the differences of mPEG chain length and dispersity on the critical micelle concentration (CMC), particle size, fluorescence intensity, hydrolysis rate and stability in bovine serum albumin (BSA) solution of mPEG-TPE micelles. Results indicate that the four mPEG-TPE compounds synthesized all formed self-assembled micelles in aqueous solution and showed AIE characteristics. The size of micelles, CMC value and hydrolysis rate in phosphate buffer solution (PBS) increased with the increase of PEG chain length, while the fluorescence intensity decreased, which indicated that the interaction between TPE in micelle core weakened. In BSA medium, the time to keep the micelle stable increases

收稿日期: 2022-11-22 网络出版日期: 2023-01-18

作者简介: 郝祖杭(1997-), 男, 河南焦作, 硕士研究生, 主要从事聚乙二醇胶束方面的研究。

通信作者: 袁于民, E-mail: yyuan@biomatrik.com

with the increase of PEG chain. Monodisperse mPEG₂₃-TPE has a much better stability than its polydisperse mPEG1000-TPE counterpart in BSA solution, suggesting that monodispersity of PEG could be a preferred choice when a nano-formulation is to be developed for a drug delivery application.

Key words: monodisperse PEG; tetraphenyl ethylene; AIE; micelles; partical size; resistance protein adsorption

0 引言

自组装纳米结构,如胶束^[1-2]、囊泡^[3-4]、脂质体^[5]以及纳米粒子^[6]等在药物递送、基因递送、成像、疫苗等生物医药领域有着广泛应用^[7-9]。聚乙二醇(Polyethylene glycol, PEG)是两亲性化合物中最常用的水溶性嵌段,与憎水段通过自组装形成的胶束被认为是一类非常有前途的药物载体。PEG 纳米载体克服了疏水药物水溶性差的问题,还能在胶束的外层形成生物惰性的 mPEG 冠,减少胶束与蛋白质的相互作用^[10]。胶束与蛋白质的相互作用可直接决定胶束在体内的循环半衰期,如蛋白质吸附可导致胶束在循环过程中或肝脏、脾脏等组织中被网状内皮系统(Reticuloendothelial system, RES)的巨噬细胞渗透和吞噬,进而影响药物载体的性能^[11-12];吸附了蛋白质的胶束更容易解体,无法承担药物递送的任务。因此,减少胶束表面蛋白质的吸附,有助于延长胶束的血液循环半衰期。

PEG 的分子量与蛋白质吸附有直接的关系,在达到一定分子量的门槛前,分子量越小,载体吸附蛋白的量越大^[13]。目前多数 PEG 为多分散性的,由分子量大小不一的 PEG 链段组成;分子量小的部分决定了蛋白质吸附程度,是多分散性 PEG 的一个关键缺陷^[14]。

聚集诱导发光(Aggregation-induced emission, AIE)化合物是一类具备特殊的分子内旋转受限机理的有机染料,能够在聚集状态下(水中或固态)发射荧光,并且其荧光强度随聚集状态的增强而提高,因此含 AIE 分子的胶束可通过荧光强度来检测胶束的聚集状态^[15]。在所有的 AIE 分子中,四苯乙烯(Tetraphenylethylene, TPE)是最经典也是使用最广泛的聚集诱导发光化合物。Wu 等^[16]将 TPE 与传统有机染料共价连接在同一线性 PEG 的一侧,通过检测不同波长的荧光强度比值,实现了对胶束聚集状态的实时检测;聚集诱导发光化合物作为疏水段被引入至 mPEG 链的一端,以通过 AIE 效应产生的荧光强度评价 mPEG-TPE 胶束中 mPEG 长度及分散度对胶束聚集状态的影响。

本文使用不同链长及分散性的 mPEG 合成了 3

种不同链长的单分散 mPEG_n-TPE (P15、P23、P35),以及 1 种多分散 mPEG1000-TPE(P1k)。测定了 4 种 mPEG-TPE 胶束在 CMC、粒径、荧光强度、水解速度及在牛血清白蛋白(BSA)溶液中稳定性差异,分析了 mPEG 链长及分散性对 mPEG-TPE 胶束的理化性质影响。本文为单分散 mPEG 胶束的在生物医药领域的应用提供了参考。

1 实验部分

1.1 材料与仪器

1.1.1 实验材料

单分散聚乙二醇甲醚乙酸(mPEG_n-CH₂COOH, $n=15, 23, 35$)及多分散聚乙二醇甲醚乙酸(mPEG1000-CH₂COOH)由浙江博美生物技术有限公司提供;1-乙基-(3-二甲氨基丙基)碳化二亚胺盐酸盐(EDCI)购自苏州昊帆生物股份有限公司;4-二甲氨基吡啶(DMAP)购自上海共价化学科技有限公司;二苯甲酮、四氯化钛(TiCl₄)、4-羟基二苯甲酮、锌粉(Zn)购自上海阿拉丁生化科技股份有限公司;石油醚(PE)、乙酸乙酯(EA)、二氯甲烷(DCM)购自杭州双林化工试剂有限公司;磷酸盐缓冲液(PBS)购自北京沃凯生物科技有限公司;牛血清白蛋白(BSA)购自北京索莱宝科技有限公司。所有药品使用前未经纯化。

1.1.2 实验仪器

液相色谱仪(HPLC, UltiMate3000, 赛默飞世尔科技公司);核磁共振氢谱仪(¹H NMR, 600 MHz, 布鲁克公司);基质辅助激光解析飞行时间质谱仪(MALDI-TOF, rapifleX, 布鲁克公司);表面张力仪(OT-60, 宁波新边界科学仪器有限公司);纳米粒度及 Zeta 电位分析仪(Be Nano 180 Zeta Pro, 丹东百特仪器有限公司);稳态/瞬态荧光光谱仪(FLS1000, 英国爱丁堡公司)。

1.2 实验方法

1.2.1 mPEG-TPE 的合成

羟基-四苯乙烯(TPE-OH)按照文献^[17]的方法合成,具体过程如下:称取二苯甲酮(36.4 g, 0.2 mol)、4-羟基二苯甲酮(40.4 g, 0.2 mol)与锌粉

(32.5 g, 0.5 mol), 加至 2 L 反应瓶中, 再将 1 L THF 加入反应瓶中, 置于冰水浴下保持搅拌, 在氩气保护下, 将四氯化钛(45.5 g, 0.24 mol)缓慢滴加至反应液中, 滴加完毕后, 升温至 70 °C, 回流反应 12 h, 得到黑色悬浊液。通过薄层色谱(TLC)监测反应, 反应结束后, 反应液浓缩并通过柱层析纯化后得到淡黄色固体。柱层析纯化采用的洗脱液为 PE 与 EA 组成的混合溶液, 其中 PE 与 EA 的体积比为 20:1。将淡黄色固体加入到混合溶剂(EA 和 PE 的体积比为 2:3)中打浆后得到 8.5 g 白色粉末状 TPE-OH, 产率为 49%, 质谱的实测分子量(348.1 Da)与其计算值相符, 合成方法如图 1(a)所示。

mPEG_n-TPE 的合成方法如图 1(b)所示, 以

mPEG₁₅-TPE (P15) 的合成为例: mPEG₁₅-CH₂COOH(1 g, 1.33 mmol)与 TPE-OH(463 mg, 1.33 mmol)加入 100 mL 含搅拌子的圆底烧瓶中, 然后加入 20 mL DCM, 搅拌, 再依次加入 DMAP (32 mg, 0.266 mmol) 与 EDCI (281 mg, 1.46 mmol), 置于室温下反应 8 h。反应液减压浓缩后加入混合溶剂(EA 和 PE 的体积比为 1:1)中并置于 -20 °C 重结晶, 得到白色粉末状 mPEG₁₅-TPE (P15, 1.2 g, 产率 83%), 常温下为淡黄色油状液体。通过同样的方法合成了 mPEG₂₃-TPE (P23, 0.83 g, 产率 81%)、mPEG₃₅-TPE (P35, 0.83 g, 产率 86%) 及 mPEG1000-TPE (多分散, P1k, 2.3 g, 产率 87%)。

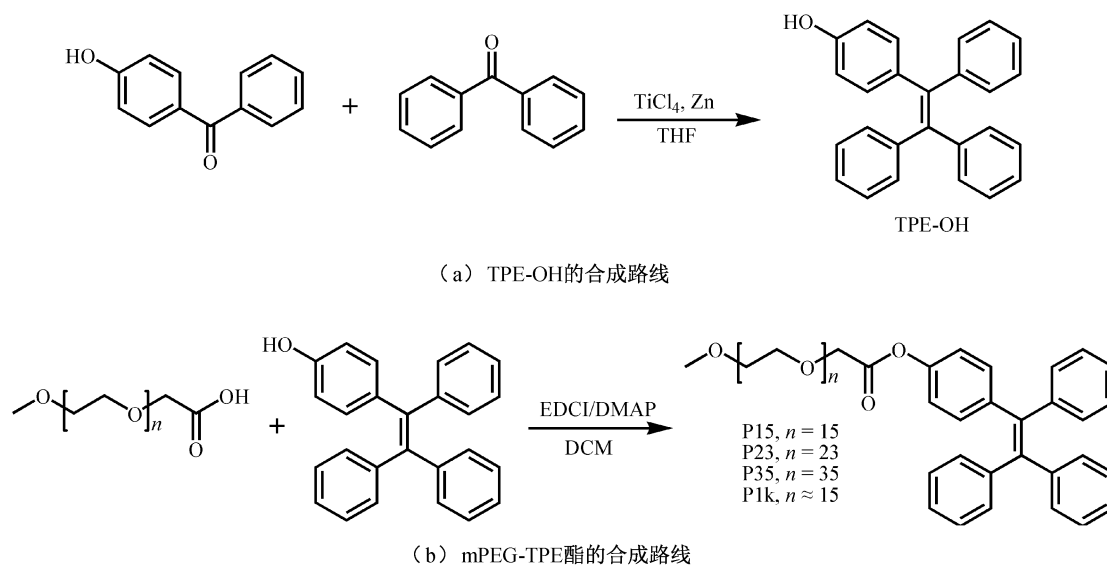


图1 TPE-OH 与 mPEG-TPE 酯的合成路线

1.2.2 高效液相色谱(HPLC)分析

分别称取 mPEG-TPE 10 mg, 加入 1 mL 色谱纯乙腈中, 配制为 10 mg/mL 溶液, 经过 0.45 μm 滤膜过滤后, 进行 HPLC 分析。采用 Inertsil ODS-3 5 μm 色谱柱, 流动相流速为 1 mL/min, 色谱柱柱温 40 °C。

1.2.3 分子量表征

采用 rapifleX 型 MALDI-TOF 对 P15、P23、P35、P1k 的质谱进行表征, 乙腈作为流动相, 基质选择反式-2-[3-(4-叔丁基苯基)-2-甲基-2-亚丙基](DCTB), 质谱扫描范围为 $m/z = 500 \sim 2500$ 。

1.2.4 核磁共振(¹H NMR)表征

以四甲基硅烷(TMS)为内标的氘代二甲基亚砜(d₆-DMSO)为溶剂, 对样品进行¹H NMR 谱分析。

1.2.5 临界胶束浓度测试

采用表面张力法测定胶束的 CMC 值。用超纯

水配制浓度为 1 mmol/L 的 P15、P23、P35、P1k 等 4 种标准液, 分别稀释至 500、250、100、50、25、10 μmol/L 和 5 μmol/L。使用表面张力仪测量 4 种化合物在一系列浓度梯度下的表面张力值, 绘制表面张力与浓度的关系曲线图, 两线交点即为化合物的 CMC 值。

1.2.6 粒径分布测试

分别配制浓度为 1 mmol/L 的 P15、P23、P35、P1k 溶液, 超声震荡 30 min 后, 通过亲水性 0.45 μm 滤膜过滤去除气泡, 测量 4 种胶束溶液的粒径及其分布。

1.2.7 荧光强度测试

分别配制浓度为 1 mmol/L 的 P15、P23、P35、P1k 溶液, 测试其荧光强度。荧光激发波长设置为 370 nm; 荧光发射波长扫描范围为 380~700 nm。

1.2.8 水解稳定性测试

称取 P15、P23、P35、P1k 各 20 mg 分别溶解于

PBS中搅拌,在特定的时间点(0、24、48、72、96、120、144 h和168 h)下取100 μL 溶液,加至900 μL 乙腈中,经0.45 μm 滤膜过滤,进行HPLC分析,计算出剩余化合物百分比,绘制稳定性曲线图。HPLC分析方法为:体积分数为0.1%的TFA乙腈溶液作流动相B、体积分数为0.1%的TFA水溶液作流动相A。0~13 min,流动相B由50%线性下降至40%;13~19 min由40%线性下降至10%,19.01 min,流动相B回至50%,并保持直至23 min结束。

1.2.9 抗蛋白吸附测试

P15、P23、P35、P1k加入PBS中,分别配制成浓度为1 mmol/L的胶束溶液,超声震荡30 min后与等量的1 mg/mL BSA溶液混合。用亲水性0.45 μm 滤膜过滤去除混合溶液中的气泡,分别在0、1、2、3、4、5 h和6 h测量4种胶束与蛋白质混合液的粒度分布。

2 结果与讨论

2.1 纯度及结构表征

2.1.1 高效液相色谱分析

对合成的4种mPEG-TPE产物用HPLC进行纯度分析,结果显示其纯度均在98%以上,因此可对其进行进一步表征与胶束行为研究。图2为4种mPEG-TPE的HPLC谱图合并图。由图2可知,单分散的P15、P23及P35的主峰均为尖锐且很窄的单峰;而多分散的P1k的主峰为宽而钝,其保留时间几乎覆盖了从P15至P35的保留时间,揭示了多分散P1k中混有分子量不等的mPEG-TPE组份。在单分散mPEG $_n$ -TPE的HPLC谱图中,链长或重复单元数 n 影响其在色谱上的保留时间。

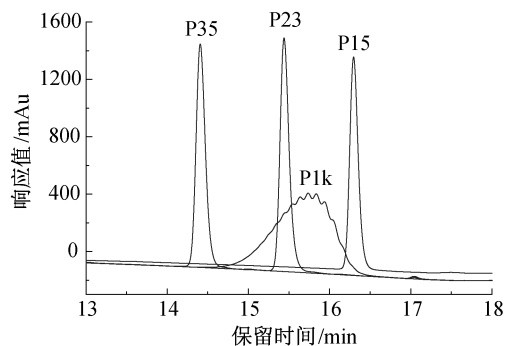


图2 4种mPEG-TPE的HPLC谱图

通过对P15、P23及P35的保留时间与PEG链长作图并进行线性拟合分析,发现 n 越大,保留时间越短,二者存在线性关系为0.995,说明由散点拟

合曲线与散点的相关性很好(见图3),通过测定未知 n 的mPEG $_n$ -TPE的保留时间,根据图3线性关系,可推算 n 值。

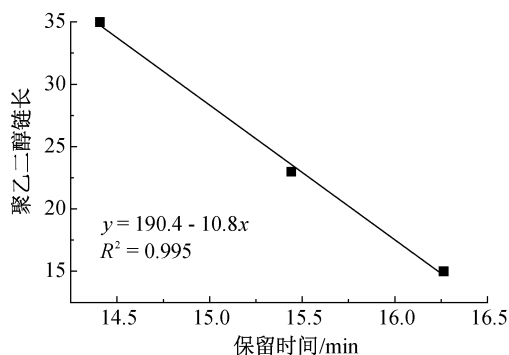


图3 P15、P23、P35中聚乙二醇链长与其在HPLC中保留时间的关系

2.1.2 质谱分析

P15、P23、P35、P1k的实测分子量通过MALDI-TOF质谱获得,结果如图4所示。由图4(a)可知,P15出现了3个分子离子峰,分别对应 $[M+H]^+$ 、 $[M+Na]^+$ 与 $[M+K]^+$;P23、P35中出现两个离子峰,对应 $[M+Na]^+$ 与 $[M+K]^+$;P15中强度最高的质荷比为1119.52,对应 $[M+K]^+$,与理论分子量1119.48相符合。P23、P35中最强质荷比分别为1455.75、1984.08,正好与各自的 $[M+Na]^+$ 对应,证明P15、P23、P35的成功合成。图4(b)表明:P1k由于多分散的原因,其质量呈现以1324.67为中心的多分散态,与P1k中聚合度为20的片段 $[P20+Na]^+$ 的计算分子量1324.58一致。由于其在质谱上主要呈现 $[M+Na]^+$ 与 $[M+K]^+$ 两种状态,相邻两峰间的质荷比差值分别为28与16,对应 $[M-1+K]^+$ 与 $[M+Na]^+$ 的分子量差与 $[M+Na]^+$ 与 $[M+K]^+$ 的分子量差,因此同种离子状态与其前体离子之间质荷比差为44,也即分子量之差为44 Da,为一个PEG单元($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$)的分子量,证实P1k的成功合成。

2.1.3 核磁共振谱分析

TPE-OH的核磁共振氢谱图如图5(a)所示,其中化学位移为 $9.35/10^6$ 的信号峰对应于羟基分子上的 H^a 原子。化学位移为 $(6.64 \sim 6.54)/10^6$ 、 $(6.70 \sim 6.77)/10^6$ 、 $(6.88 \sim 7.07)/10^6$ 和 $(7.02 \sim 7.19)/10^6$ 上的4个信号峰分别对应苯环上的氢原子 H^b 、 H^c 、 H^d 和 H^e ,当以羟基上的氢原子特征峰计为峰面积是1的基准峰时,每种特征峰的峰面积与其分子中的氢原子个数对应。mPEG-TPE的化学结构同样经 ^1H NMR谱图分析图5(b)所示。

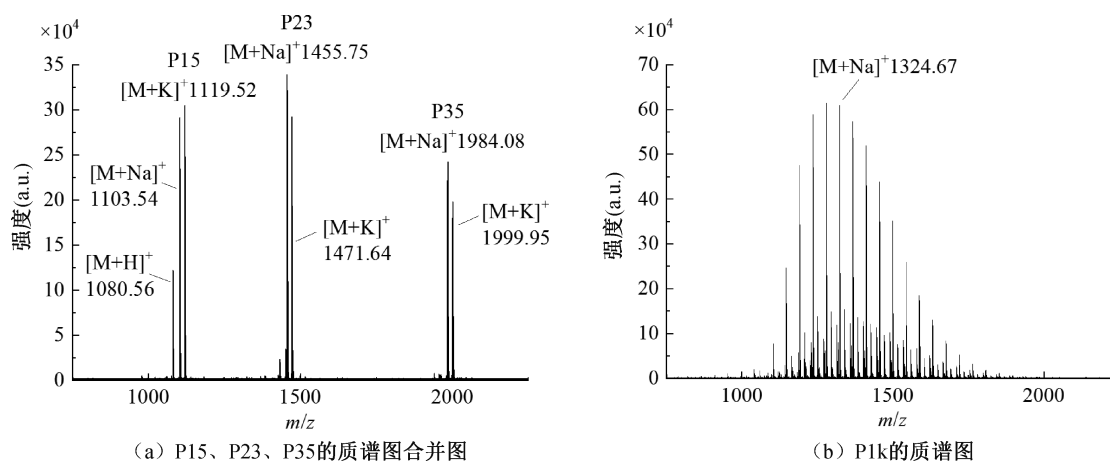


图4 4种mPEG-TPE的质谱图

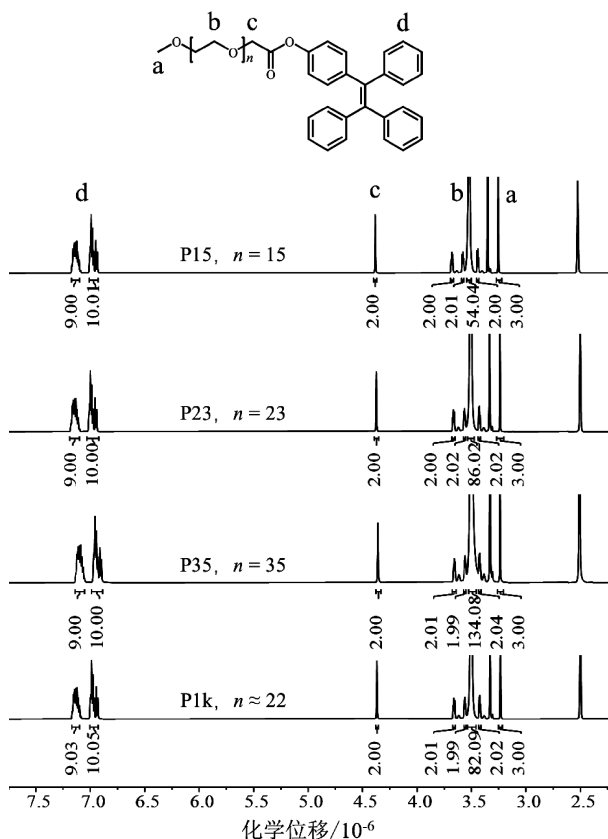
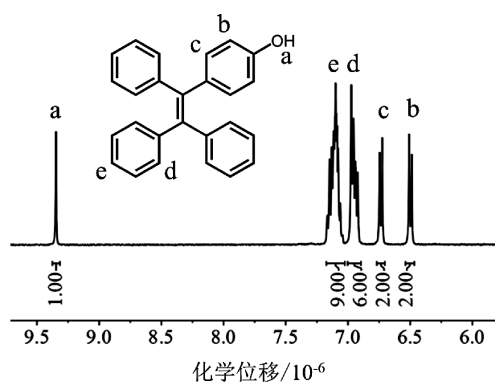


图5 TPE-OH与4种mPEG-TPE的核磁共振氢谱图

图5(b)显示:P15、P23、P35和P1k的核磁共振氢谱图中 $(3.41 \sim 3.67)/10^6$ 的信号峰对应聚乙二醇上的氢原子 H^b ,而化学位移为 $(6.93 \sim 7.17)/10^6$ 的信号峰对应四苯乙烯上的氢原子 H^d ;当以聚乙二醇中一端甲氧基上的氢原子 H^a 特征峰记为面积是3的基准峰时,P15、P23、P35和P1k中四苯基乙烯特征峰的峰面积均为19,与四苯乙烯上的氢原子数对应,而聚乙二醇的特征峰面积则与其各自聚乙二醇链上的氢原子个数对应,证明4种单甲醚聚乙二醇乙酸成功修饰四苯乙烯。

2.2 临界胶束浓度

临界胶束浓度是表征胶束热力学稳定性的重要参数,形成胶束的能力越强,则CMC越小,胶束的热力学稳定性越高^[18]。为分析PEG链长及分散性对胶束CMC的影响,本文通过悬滴法测定了这4种mPEG-TPE在不同浓度下的表面张力值,根据表面张力值拐点获得4种mPEG-TPE的CMC值,结果如图6所示。图6表明:在单分散mPEG-TPE中,P15、P23及P35的CMC分别为11.6、12.2 $\mu\text{mol/L}$ 和15.4 $\mu\text{mol/L}$ 。随着聚乙二醇链长增加,mPEG_n-TPE更倾向于溶解在水中,因此在水溶液中需要更高的浓度达到CMC^[19];而多分散P1k的CMC值为12.0 $\mu\text{mol/L}$,与分子量相同的单分散P23并无太大差别,证明分散性对于mPEG-TPE的临界胶束浓度的影响较小,或者是表面张力法对揭示胶束的聚集状况不够灵敏。

2.3 粒径

图7为不同链长的mPEG-TPE胶束在水溶液中的粒径及粒径分布的测试结果。由图7可知,P15、P23、P35胶束的粒径分别为8.4、9.1 nm和10.2 nm,胶束粒径随PEG链长的增加而增大,与预期的结果相符;在疏水段均为TPE时,亲水段

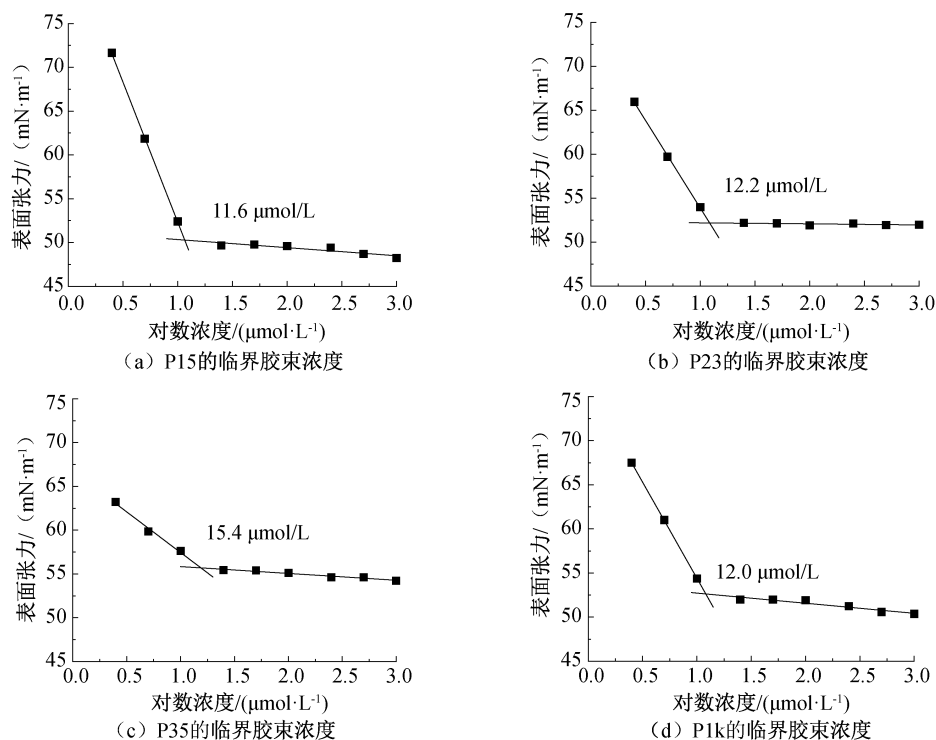


图6 4种 mPEG-TPE 的临界胶束浓度

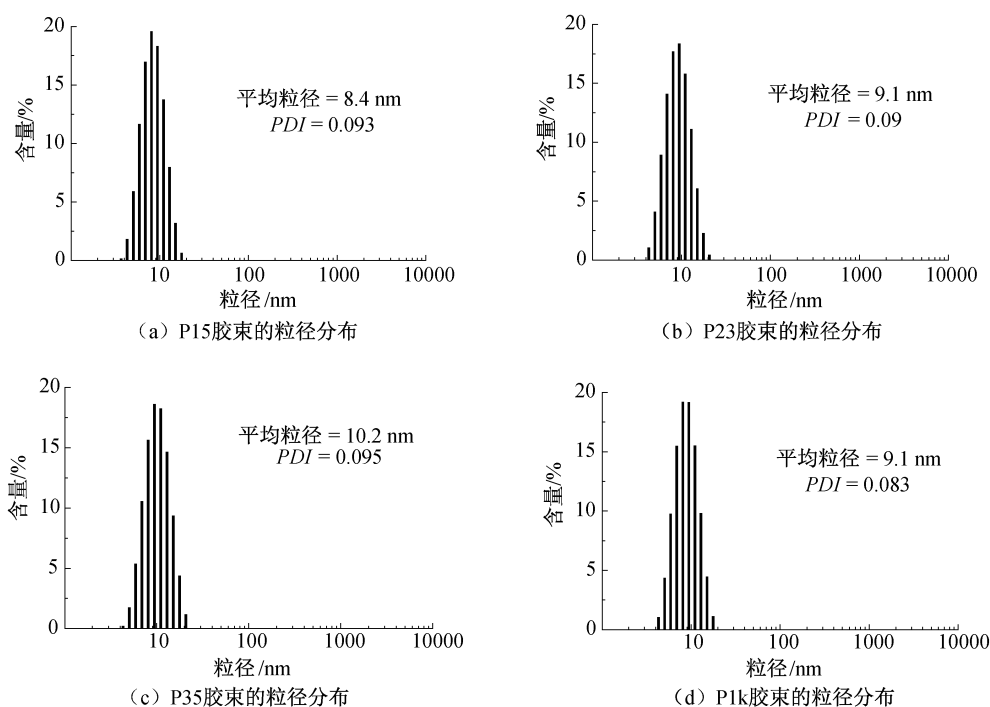


图7 4种 mPEG-TPE 在水中形成胶束的粒径分布

PEG 链长的增加,使得整个分子的亲水憎水平衡值 (HLB)值向亲水方向移动,更倾向于胶束解聚,导致粒径变大,但影响并不显著;多分散 P1k 胶束粒径为 9.1 nm,与同等链长的单分散 P23 胶束粒径与粒径分布(PDI)一致,表明 mPEG 的分散性对链长相等的 mPEG-TPE 胶束粒径及粒径分布影响甚微。这 4 种样品的粒径分布系数均小于 0.1,分布

较为均匀。

2.4 荧光强度

利用 TPE 聚集发光和 mPEG-TPE 在水溶液中自组装形成胶束的特性,在相同的 AIE 组份的摩尔浓度下,通过测定 mPEG 的链长与分散度对 TPE 内核聚集发光强度的影响,以进一步揭示 TPE 聚集行为的变化^[16,20]。图 8 是浓度为 1 mmol/L 下 4 种

mPEG-TPE 胶束在水溶液中的荧光强度对比。图 8 显示:随着 mPEG 链长的增加,由 P15 到 P23 再到 P35 的荧光强度逐渐下降,表明胶束内核 TPE 的聚集程度随之逐渐减弱,与 CMC、粒径结果所呈现的趋势一致,即在 TPE 物质的量固定的前提下,mPEG 链增长,mPEG-TPE 更倾向溶解于水中,粒径变大,同时 TPE 的聚集减弱,CMC 变大,荧光也减弱;而多分散的 P1k 分子量与 P23 相当,但荧光强度小于 P23,介于其与 P15 之间,其原因是 P1k 中存在部分链短的 mPEG(分子量小于 1000)参与形成的胶束内,TPE 的聚集程度比单分散 P23 胶束内 TPE 聚集更加紧密,导致更高的荧光强度。在 CMC 及粒径的测定过程中,多分散与单分散 mPEG-TPE 胶束聚集状态的差异难以区分,但分散度导致的胶束内核 TPE 集聚的微小差别,通过其聚集发光效应产生的荧光信号能轻松区别,较传统 CMC 方法,这种方法能有效区别不同胶束内核聚集状态的差异,具有更高的灵敏度^[21]。

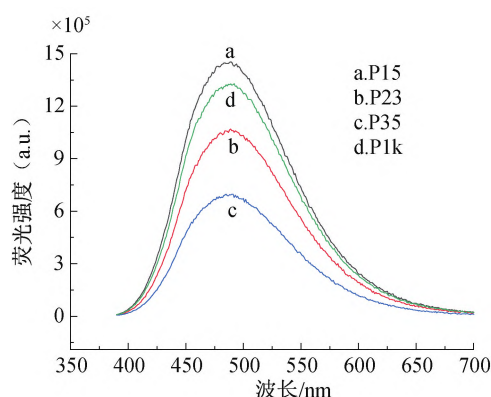


图 8 4 种 mPEG-TPE 在水中的荧光强度

2.5 水解稳定性

mPEG-TPE 的乙酸酯键在水溶液中发生水解从而导致胶束解体^[22]。4 种 mPEG-TPE 胶束在 PBS 溶液中的稳定性如图 9 所示。由图 9 可知,在 37 °C 的 PBS 中搅拌 168 h 后,亲水段最短的 P15 残留量最高,为 66%,代表其稳定性最高;其次是 P23,残留量为 47%;稳定性最差的为亲水段最长的 P35,剩余 43%;多分散 P1k 的稳定性介于 P15 与 P23 之间,剩余 60%。根据水解曲线比较可得其总体抗水解稳定性的大小依次为:P15、P1k、P23、P35,与上述 CMC 与荧光强度的结果保持一致。

2.6 抗蛋白吸附

4 种 mPEG-TPE 胶束与 BSA 水溶液共同孵育,测定链长与分散度对胶束稳定性的影响,结果如图 10 所示。图 10 表明:单分散 P15 胶束的粒径在

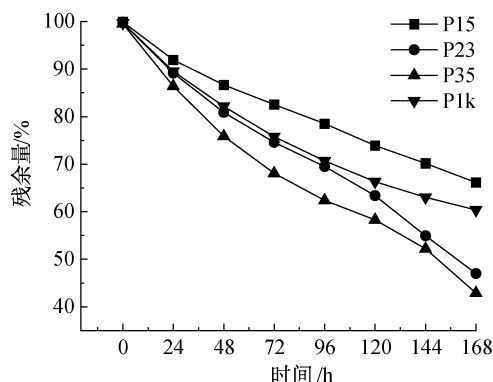


图 9 4 种 mPEG-TPE 胶束的水解曲线

孵育 1 h 内显著增大,而单分散的 P23、P35 胶束的粒径则分别在 2 h 和 3 h 后才发生显著增大,胶束粒径变大跟 BSA 在其表面的吸附有关,随着更多的 BSA 附着,导致自身胶束的粒径变大,通过 BSA 融合,使得粒径进一步变大;链长更长的聚乙二醇胶束具有更强的抵御蛋白吸附能力;多分散 P1k 与单分散 P23 的 PEG 链长相当,但其胶束在 BSA 溶液中的稳定性(介于 1~2 h)低于 P23 胶束(介于 2~3 h),部分链短的 mPEG-TPE 无法在胶束表面起保护作用,难以抵御 BSA 的吸附,因此胶束粒径的稳定性实际上受制于链短部分。因胶束表面具有均匀的链长,单分散 mPEG 克服了多分散 PEG 胶束存在短链部分不足以保护其表面的缺陷。纳米载体表面抵御蛋白吸附的能力与纳米载体在体内半衰期存在着很大的关联^[23-25],因此,使用单分散 PEG 的纳米制剂,有助于延长药物在体内的半衰期,从而达到更好的疗效。

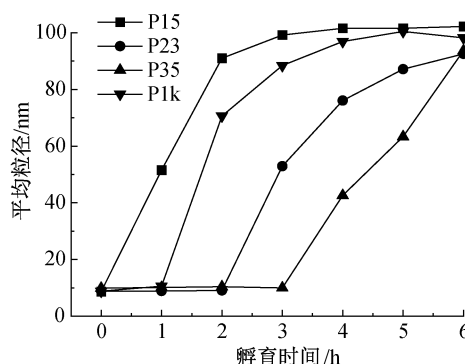


图 10 BSA 溶液中 4 种 mPEG-TPE 胶束粒径随时间的变化曲线

3 结论

本文通过合成 3 种不同链长的单分散 mPEG_n-TPE(P15、P23、P35)与 1 种多分散 mPEG1000-TPE(P1k),分析了聚乙二醇链长及分散性对 mPEG-TPE 胶束的理化性质影响,主要结论如下:

a)在单分散 P15、P23、P35 胶束中,PEG 链增长,胶束内核 TPE 集聚趋于松散、胶束的 CMC 增大,热力学稳定性降低,水解速度加快,胶束在 BSA 水溶液中的粒径稳定性随着链长的增加而明显增强。

b)与链长接近的多分散 P1k 胶束相比,单分散 P23 胶束在理化性质方面与 P1k 差异不明显,在抵御 BSA 吸附方面有明显的优势。

目前纳米医学领域中相关研究与应用均采用多分散 mPEG,然而根据本文研究,单分散 mPEG 抗蛋白质吸附能力更优,因此,在开发高端纳米制剂中有必要使用单分散 mPEG,从而获得更好的临床效果。

参考文献:

- [1] Jhaveri A M, Torchilin V P. Multifunctional polymeric micelles for delivery of drugs and siRNA[J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2014, 5: 77.
- [2] Xi Y H, Wang W H, Ma L, et al. Alendronate modified mPEG-PLGA nano-micelle drug delivery system loaded with astragaloside has anti-osteoporotic effect in rats[J]. *Drug Delivery*, 2022, 29(1): 2386-2402.
- [3] Kauscher U, Holme M N, Björnmalm M, et al. Physical stimuli-responsive vesicles in drug delivery: Beyond liposomes and polymersomes [J]. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2019, 138: 259-275.
- [4] Cao Y, Hu X Y, Li Y, et al. Multistimuli-responsive supramolecular vesicles based on water-soluble pillar[6] arene and SAINT complexation for controllable drug release[J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2014, 136(30): 10762-10769.
- [5] Hong F Q, Geng X R, Min G Z, et al. Deep NIR-II optical imaging combined with minimally invasive interventional photothermal therapy for orthotopic bladder cancer[J]. *Chemical Engineering Journal*, 2022, 449: 137846.
- [6] Song R D, Li T L, Ye J Y, et al. Acidity-activatable dynamic nanoparticles boosting ferroptotic cell death for immunotherapy of cancer [J]. *Advanced Materials*, 2021, 33(31): e2101155.
- [7] Mai Y Y, Eisenberg A. Self-assembly of block copolymers[J]. *Chemical Society Reviews*, 2012, 41(18): 5969-5985.
- [8] Lee J Y, Song Y, Wessels M G, et al. Hierarchical self-assembly of poly(D-glucose carbonate) amphiphilic block copolymers in mixed solvents[J]. *Macromolecules*, 2020, 53(19): 8581-8591.
- [9] Hussain A, Yang H Y, Zhang M J, et al. mRNA vaccines for COVID-19 and diverse diseases[J]. *Journal of Controlled Release*, 2022, 345: 314-333.
- [10] Maisha N, Naik N, Okesola M, et al. Engineering PEGylated polyester nanoparticles to reduce complement-mediated infusion reaction[J]. *Bioconjugate Chemistry*, 2021, 32(10): 2154-2166.
- [11] Chaudhari K R, Ukawala M, Manjappa A S, et al. Opsonization, biodistribution, cellular uptake and apoptosis study of PEGylated PBCA nanoparticle as potential drug delivery carrier [J]. *Pharmaceutical Research*, 2012, 29(1): 53-68.
- [12] Caprificio A E, Foot P J S, Polycarpou E, et al. Overcoming the protein corona in chitosan-based nanoparticles[J]. *Drug Discovery Today*, 2021, 26(8): 1825-1840.
- [13] Teramura Y, Kuroyama K, Takai M. Influence of molecular weight of PEG chain on interaction between streptavidin and biotin-PEG-conjugated phospholipids studied with QCM-D[J]. *Acta Biomaterialia*, 2016, 30: 135-143.
- [14] Zhang P Y, Zhang Z H, Wang D L, et al. Monodispersity of poly(ethylene glycol) matters for low-fouling coatings[J]. *ACS Macro Letters*, 2020, 9(10): 1478-1482.
- [15] Zhang X Y, Wang K, Liu M Y, et al. Polymeric AIE-based nanoprobe for biomedical applications: Recent advances and perspectives [J]. *Nanoscale*, 2015, 7(27): 11486-11508.
- [16] Wu H, Zhang L, Yang J F, et al. Rotatable aggregation-induced-emission/aggregation-caused-quenching ratio strategy for real-time tracking nanoparticle dynamics [J]. *Advanced Functional Materials*, 2020, 30(15): 1910348.
- [17] Wang M L, Wang E H, Cao H, et al. Construction of self-reporting biodegradable CO₂-based polycarbonates for the visualization of thermoresponsive behavior with aggregation-induced emission technology[J]. *Chinese Journal of Chemistry*, 2021, 39(11): 3037-3043.
- [18] Garg S M, Vakili M R, Lavasanifar A. Polymeric micelles based on poly(ethylene oxide) and α -carbon substituted poly(β -caprolactone): an in vitro study on the effect of core forming block on polymeric micellar stability, biocompatibility, and immunogenicity [J]. *Colloids and Surfaces B-Biointerfaces*, 2012, 132: 161-170.
- [19] Ashok B, Arleth L, Hjelm R P, et al. In vitro characterization of PEGylated phospholipid micelles for

- improved drug solubilization: effects of PEG chain length and PC incorporation [J]. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2004, 93(10): 2476-2487.
- [20] Zhu C S, Pang S P, Xu J P, et al. Aggregation-induced emission of tetraphenylethene derivative as a fluorescence method for probing the assembling/disassembling of amphiphilic molecules [J]. *The Analyst*, 2011, 136(16): 3343-3348.
- [21] Wu R, Tian M C, Shu C, et al. Determination of the critical micelle concentration of surfactants using fluorescence strategies[J]. *Soft Matter*, 18(47): 8920-8930.
- [22] Liu X F, Miller A L, Waletzki B E, et al. Hydrolysable core crosslinked particle for receptor-mediated pH-sensitive anticancer drug delivery [J]. *New Journal of Chemistry*, 2015, 39(11): 8840-8847.
- [23] Jackson M A, Werfel T A, Curvino E J, et al. Zwitterionic nanocarrier surface chemistry improves siRNA tumor delivery and silencing activity relative to polyethylene glycol [J]. *ACS Nano*, 2017, 11(6): 5680-5696.
- [24] Ghezzi M, Pescina S, Padula C, et al. Polymeric micelles in drug delivery: an insight of the techniques for their characterization and assessment in biorelevant conditions[J]. *Journal of Controlled Release*, 2021, 332: 312-336.
- [25] Palchetti S, Colapicchioni V, Digiacomio L, et al. The protein corona of circulating PEGylated liposomes [J]. *Biochimica et Biophysica Acta*, 2016, 1858(2): 189-196.

(责任编辑:廖乾生)