

聚己内酯药物控释载体结构及制备方法研究进展

高扬*, 陈磊, 杨来侠, 徐超, 李佳璞

(西安科技大学 机械工程学院, 西安 710045)

摘要:聚己内酯作为一种无毒且分子量可控的合成高分子材料, 由于自身具有良好的生物相容性、不同高聚物相容性以及生物降解性等优势被广泛应用于生物医疗、工业及生活日用等领域中, 是一种非常有前景的高分子材料。随着精准医疗理念及现代制造技术的不断融合发展, 聚己内酯被制造成多种结构用于实现药物的控制释放, 以提高药物在疾病治疗中的有效性及降低其副作用。本文综述了国内外关于聚己内酯在多种制备工艺的基础上被制备为微球、纤维、胶束及水凝胶药物载体的研究进展, 分析了不同载体制备工艺的优缺点, 展望了聚己内酯作为药物载体材料未来的发展方向, 旨在为聚己内酯药物控释载体研究提供一定的参考。

关键词:药物控释; 聚己内酯; 制备工艺; 载体结构; 靶向给药

引言

药物控释是指用不同的载体来承载药物, 并控制药物在特定部位以一定的模式定量释放, 从而维持血药浓度稳定的一种释药模式。药物控释模式与传统的给药模式相比, 有提高药物治疗效果、减少给药次数、维持血药浓度及降低药物副作用等优点^[1]。常见的药物控释系统由药物和承载药物的聚合物载体组成。根据药物释放的机理, 载体材料的特性是影响药物释放规律的重要因素之一, 不同材料制备出的载体对药物能达到不同的控释性能^[2]。目前, 用于药物控释系统的材料按其来源分为天然高分子材料(如壳聚糖、海藻盐、明胶等)和合成高分子材料(如聚己内酯、聚乙二醇、聚乳酸等)两大类。由于载体材料在释药过程中影响因素众多, 因此载体材料成为药物控释领域中研究的热点和难点。

聚己内酯(Polycaprolactone, PCL)是通过 ϵ -己内酯在金属阴离子络合催化剂催化下开环聚合形成的一种可降解的合成高分子材料。它不溶于水, 但可溶于多种有机溶剂; 在自然环境下可完全降解为二氧化碳和水, 降解产物能够被机体吸收或排除体外, 良好的生物相容性使其被广泛地用于药物控释中。而且它对人体的一些组织具有细胞兼容性, 因此它也是用于组织工程的理想材料^[3,4]。但是 PCL 本身具有降解周期长、亲水性差等局限性, 为了改善这种局限性和拓宽其应用范围, 研究者常通过将 PCL 与其它材料以物理共混或者化学改性等方式来改变材料的性质(如亲水性、溶解性及降解性等), 同时通过使用多种成型方法得到不同结构特征的药物控释载体来满足不同的载药需求^[5,6]。PCL 被制成的常见药物载体见图 1。本文将对比聚己内酯被制备为微球、纤维、胶束以及水凝胶的不同制备工艺之间的优缺点, 同时也综述了国内外聚己内酯与其它材料共聚改性后被制备为不同结构载体的研究进展。

1 PCL 微球

1.1 微球的制备方法

微球(Microspheres, MS)是指将药物溶解或分散在高分子材料基质中而形成的微小球状聚合物, 粒径一般集中在 1~500 μm 。微球的释药机理主要是扩散或者降解等方式, 在显微镜下观察到微球见图 2。

10.14028/j.cnki.1003-3726.2021.09.002

收稿:2020-06-09;修回:2020-10-17; China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. <http://www.cnki.net>
基金项目:国家自然科学基金(51605379), 陕西省自然科学研究计划(2019JQ-804);

作者简介:陈磊,男,研究生,从事药物控释载体结构优化方向。E-mail:826064574@qq.com;

* 通讯联系人:高扬,女,讲师,主要从事结构设计与快速成型方向。E-mail:gaoyangyang@xust.edu.cn.

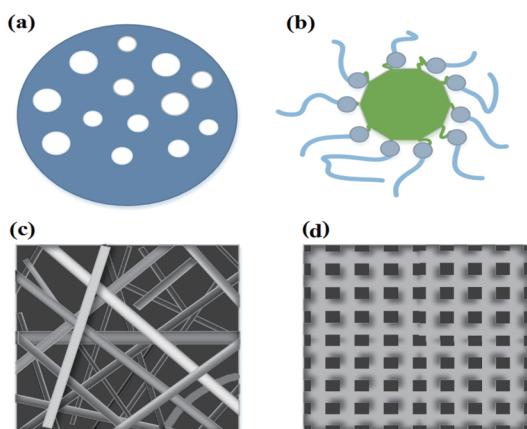


图1 常见的PCL药物载体(a:微球; b:胶束; c:纤维; d:水凝胶)

Figure 1 Drug carriers fabricated by PCL (a: Microballoon; b: Micelle; c: Fiber; d: Hydrogels)

微球大多通过口服使用,可以通过不同的加工方法以及调节工艺参数和聚合物的组分来改变PCL微球的性能,进而实现不同需求的载药功能^[7]。

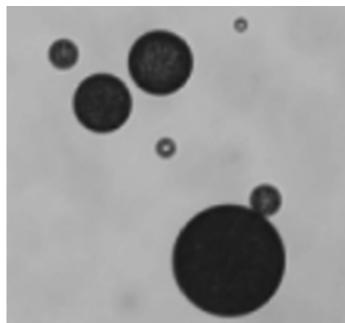


图2 PCL微球在显微镜下的图像^[7]

Figure 2 Microscopic image of PCL microspheres^[7]

微球主要制备方法的示意图见图3。溶剂挥发法包括单乳溶剂挥发法和复乳溶剂挥发法(W/O/W),其中单乳溶剂挥发法有油包水型(O/W)和油包油型(O/O)。O/W型适用于亲脂性药物的包封,而对水溶性的药物封装率很低^[8];O/O型对水溶性药物的包封率很高。W/O/W型对水溶性药物、多肽、蛋白质等有很高的药物封装率^[9]。溶剂挥发法具有适用于多种药物封装、容易控制粒径大小等优点,但是存在着有机溶剂的残留、微粒易粘接等问题。喷雾干燥法虽有很高的包封率,药物活性无明显损失,但是微球容易黏附在干燥器腔壁上,且不适合于热敏感型药物微球的制备。在喷雾干燥法中溶液浓度、进风温度以及进料速率是影响微球成型过程的重要因素^[10]。相分离法相对于其它方法制备过程比较复杂,聚合物的浓度、搅拌方式与速率对微球的载药量和封装率有着显著影响,且制备出的微球易粘连,载药量低,微球中有大量有机溶剂残留,但微球成球性较好^[11]。同轴静电喷涂微球对水溶性药物和蛋白质封装率较高,可有效地保护生物活性,而溶液浓度、接收距离以及推进距离等影响着聚合物微球的成球性^[12]。

1.2 PCL微球的研究近况

国内外研究者通过将PCL与其它高分子材料共聚改性来实现不同预期功能的微球药物载体。Zhou等^[13]采用单针电喷雾(SNESy)方法,基于聚乙烯醇(PVA)水凝胶核和PCL壳可获得独特的核-壳结构。体外释药实验表明与单层PVA水凝胶纳米颗粒相比,涂覆一层PCL聚合物可显著提高药物负载能力并减少药物的初始突释,证明了这些生物相容性双壁微球可作为优异的药物递送载体。Du等^[14]制备了核

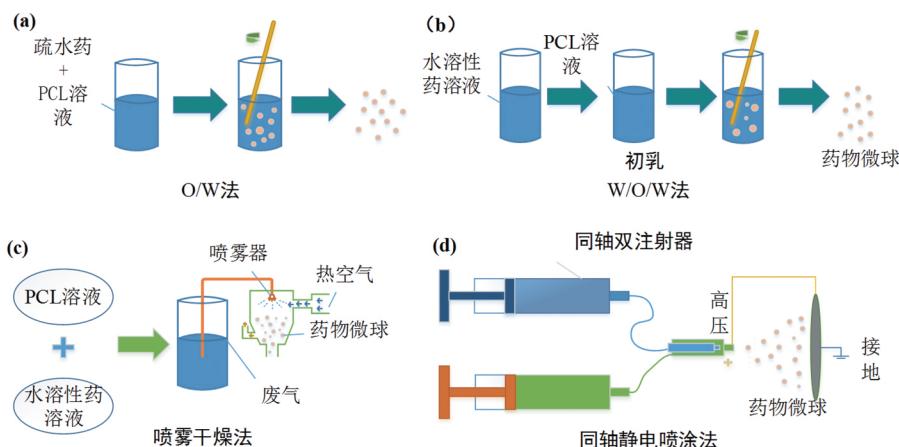


图3 常见PCL微球制备方法示意图(a:O/W法; b:W/O/W法; c:喷雾干燥法; d:同轴静电喷涂法)

Figure 3 Schematic diagram of PCL microspheres preparation(a:O/W; b:W/O/W; c:Spray drying process; d:Coaxial electrostatic spraying)

多壳(CMS)纳米载体,其功能是由以PCL和聚乙二醇(PEG)为外壳的二嵌段共聚物官能化,并将抗炎药地塞米松(Dexamethasone,DEXA)封装于载体中。实验表明,CMS纳米载体表现出良好的稳定性和低细胞毒性,并且可以轻松扩大其生产规模,这使其成为用于局部药物递送的有前途的纳米载体。Ponjavic等^[15]采用O/W法制备了低含量聚氧乙烯(PEO)的布洛芬三嵌段共聚物PCL/PEO/PCL(PCEC)微球。体外释药实验表明由于亲水性PEO链段的存在导致了粒径减小,进一步影响了药物的释放动力学;与纯PCL相比最初释放速度更快,释放量显著增加。Koulouktsia等^[16]制备了PCL/维生素E-*d*-生育酚-聚乙二醇-1000琥珀酸酯(TPGS)共聚物,共聚物中TPGS的含量对其特性粘度和酶解均有显著影响。以该共聚物为载体,通过单次乳化法制备了载阿仑磷酸钠(Aledronate, AL)的微球。体外释药研究表明,PCL含量的增加导致原料药(Active Pharmaceutical Ingredient, API)的释放速率降低,API的释放机制完全受聚合物基质侵蚀的控制,其AL微球体外释药曲线如图4所示。

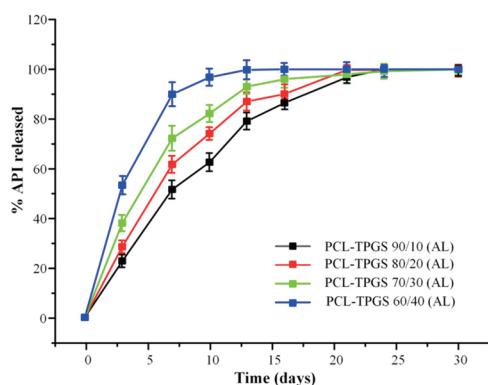


图4 AL载药微球的体外释药曲线^[16]

Figure 4 In vitro release profiles of AL drug-loaded microspheres^[16]

Hakim等^[17]使用O/W乳化法(乳化剂:Span 80)制备出由聚乳酸(Polylactic acid, PLA)和PCL共聚形成的微球。结果表明,在体积为4mL的Span 80中,分散搅拌时间为30min,由于PLA的存在,制备的微球显示出较小的尺寸和更均匀的分布,并且破裂也更少。林爱珠等^[18]采用O/W乳化法和溶剂挥发相结合的方法制备出负载顺铂的PCL微球,其载药率为7.8%、顺铂包封率为75%。药物释放速率与微球粒径大小有关且遵循Fickian扩散定律。He等^[19]采用复合乳液溶剂蒸发法制备出PCL-mPEG复合

微球。体外降解及释药实验发现, PCL-mPEG 微球比 PCL 微球具有更快的降解及释药速率, 且降解及释药速率与 mPEG 链长成正比。

还有研究者将 PCL 与其它特殊材料共聚或共混后制备出新型智能药物控释微球。Wang 等^[20]通过改进的溶剂蒸发法成功制备了负载磁性 Fe_3O_4 纳米颗粒的 PCL 微球和盐酸阿霉素 (Doxorubicin hydrochloride, DOX) 的抗癌药。体外释药实验发现载药量和包封效率分别为 36.7% 和 25.8%。复合微球对 pH 敏感并且可以持续释放, 并且在不同 pH 条件下 (4.0 和 7.4) 的释放曲线都具有良好的双相动力学功能, 实验表明复合微球具有良好的磁性稳定性和较强的靶向性。童欣^[21]通过复乳溶剂挥发法制备出包载 5-氟尿嘧啶 (5-Fu) 的铁酸钴/PCL 磁性微球, 其微球表面光滑。药物体外释放行为研究发现, 磁性载药微球相较于与纯 5-Fu 药物的缓释时间显著增加, 当 5-Fu 的加入量为 300mg 时, 缓释时间由纯 5-Fu 的 60min 延长至 300min 以上, 其药物释放百分率约为 94%, 其释药曲线如图 5 所示。

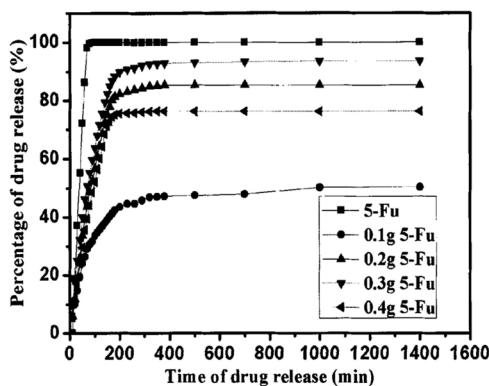


图 5 不同 5-Fu 含量载药微球的释放曲线^[21]

Figure 5 Release curves of microspheres with different 5-Fu loaded contents^[21]

2 PCL 纤维

2.1 纤维的制备方法

纳米纤维具有很高的比表面积和多孔结构, 药物可以直接封装在纤维中。此外, 它的优点在于可提供药物到病灶部位实现定向持续释放, 可有效地抑制突释效应。纳米纤维主要的制备方法包括静电纺丝、湿法纺丝和熔融纺丝^[22], 其制备示意图见图 6。静电纺丝因为其制备过程简单、低成本、生产潜力大, 可控制纳米纤维的组成、直径和取向等优点, 成为目前应用最为广泛的一种制备方法。

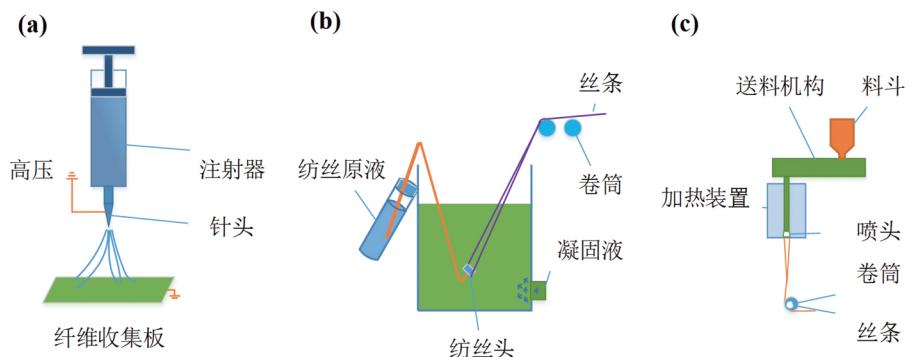


图 6 PCL 纤维制备示意图(a:静电纺丝; b:湿法纺丝; c:熔融纺丝)

Figure 6 Schematic diagram of PCL fiber preparation(a: Electrostatic spinning; b: Wet spinning; c: Melt spinning)

(C)1994-2021 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. <http://www.cnki.net>

静电纺丝法是将聚合物溶液或聚合物熔体通过高压静电力来牵引成纤维的方法,静电纺丝又分为乳液静电纺丝、熔体静电纺丝和同轴静电纺丝。乳液静电纺丝中无需修改喷头形状,便可制备复合纤维,但是乳液的制备是关键;熔体静电纺丝消除了乳液静电纺中挥发性溶剂的需求,但由于聚合物的高粘度导致纤维直径也略大于乳液电纺的纤维;同轴静电纺丝优点在于制造的两相纤维结合了各自优点,并且将不具备单独电纺性能的物质与具有可纺物质的结合,提升了纳米纤维的制造高度^[23]。湿法纺丝是先将聚合物溶于溶剂中,再通过喷丝孔喷出细流至凝固池中形成纤维的方法,它适用于耐热性差的药物。熔融纺丝是将聚合物熔体挤压至喷丝头,匀速喷出至收集器形成纤维丝。适用于能加热熔融或转变为黏流态且不发生降解的聚合物纺丝。它是支架制备的优选方法,能够弥补单纯静电纺丝制备的支架结构致密,细胞难以迁移至整个支架内部的缺点^[24]。

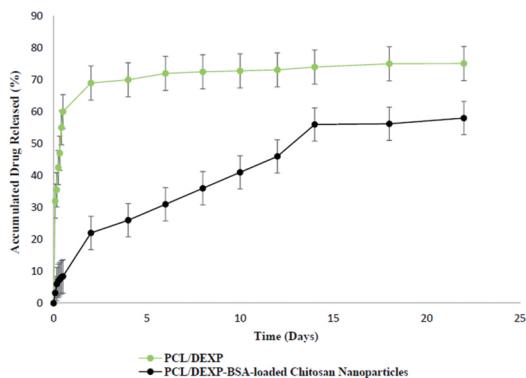
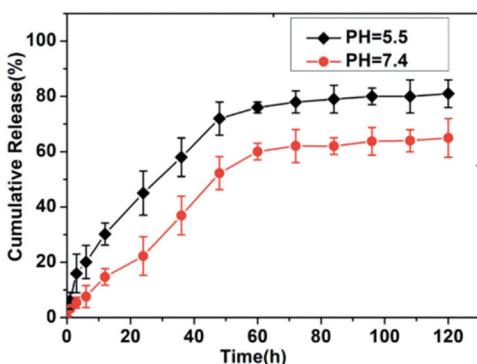
2.2 PCL 纤维的研究近况

为了拓宽纳米纤维在药物控释的应用范围,纳米纤维的表面被化学改性或者物理共混来制备为不同载体实现药物的持续释放。纳米纤维的表面改性包括湿化学法、表面接枝聚合以及表面活性剂和聚合物共聚共混等改性方法。药物被包载于纳米纤维体内或被物理固定在表面来控制药物释放^[25]。

陈乐乐等^[26]利用静电纺丝技术制备了一种具有抗菌性能的氧化锌(ZnO)/PLA/PCL载药微纳纤维膜。结果表明与 PLA/PCL 复合微纳纤维膜相比,ZnO/PLA/PCL 复合微纳纤维膜表现出更好的抗菌效率,而且 ZnO/PLA/PCL 复合微纳纤维膜具有良好的药物缓释性能。Agarwal 等^[27]制备了负载丝素蛋白-姜黄素的 PCL 和 PVA 相结合的纳米纤维。研究表明,基于丝素蛋白的纳米纤维伤口敷料与姜黄素联合使用是一种较理想的制剂,因为它融合了姜黄素的抗氧化及抗炎特性,在糖尿病伤口中具有较好的治愈潜力。Karuppannan 等^[28]用电纺制备的 PCL/明胶纳米纤维,其尺寸在 130nm~160nm,具有亲水性及良好的机械性能,对伤口病原体有效并支持纤维细胞附着和生长,可用于伤口护理。Xiao 等^[29]制备了三维 PCL 纳米纤维支架,通过丝素蛋白涂层对其进行改性。体外实验研究表明,该支架可以指导细胞排列,并且径向排列的支架表现出更强的促进细胞增殖的能力。体内实验结果显示,径向对齐的支架可以指导组织的排列和重塑,并支持明显更快的骨组织再生速率。Hivechi^[30]以纤维素为原料合成了纳米纤维素晶体(CNC),将 CNC 加入 PCL 溶液,并运用响应面分析法(RSM)寻求最佳工艺参数。16% PCL 溶液在 17kV 和 0.9mL/h 的速率下可得到平均直径为 233nm 的纳米纤维。体外释药实验发现 CNC 的加入,不仅提高了 PCL 生物降解性,而且 CNC 纳米纤维的释药速率明显降低。Borojeni^[31]将地塞米松磷酸钠(Dexamethasone Sodium Phosphate, DEXP)负载壳聚糖纳米粒嵌入到 PCL/明胶电纺纳米纤维支架中。采用牛血清白蛋白(BSA)提高 DEXP 在壳聚糖纳米粒中的封装率(30% 提高到 70%),且这种结构还克服了前期药物的突释效应。体外实验发现,含壳聚糖纳米微粒的复合纤维支架对 DEXP 释放缓慢且持续,而且其纤维支架具有更加良好亲水性和生物相容性,DEXP 体外释药曲线见图 7。该研究提供了用于组织工程和再生医学的药物和生长因子的缓释传递系统。

Guo^[32]以 PCL、羟基磷灰石(Hydroxyapatite, HA)及单甲氧基聚乙二醇(MPEG)为原料通过表面接枝聚合制备出 MPEG-PCL-HA 纳米粒子,然后采用静电纺丝制备了负载 DOX 的 MPEG-PCL-HA 的纳米三维多孔纤维。在药物控释研究中发现 DOX/MPEG-PCL-HA 复合纤维在 pH=5.5 时释放比 pH=7.0 时释放要快,预计在实体瘤部位(pH=5.5)迅速释放,释药曲线见图 8。这种复合纤维适用于药物输送,特别在术后局部化疗中有广阔的应用前景。

Awasthi 等^[33]通过电纺丝法合成了含多孔 g-C₃N₄ 纳米片的 PCL 纳米纤维。研究表明,多孔 g-C₃N₄ 纳米片的加入提高了 MC3T3-E1 细胞的机械性能、润湿性、生物降解性,并提高了其对 MC3T3-E1 细胞的生物活性。Sarah^[34]先用共合成法(Cl-SiO₂@Co)和表面接枝法(Cl-SiO₂@Po)合成了介孔二氧化硅纳米粒子,然后在 PCL 溶液中加入了负载二氧化硅的庆大霉素,采用乳液静电纺丝法制备出基于 PCL 电纺纳米复合纤维。在 336h 的药物释放研究发现,与表面接枝法制备的纳米纤维相比,庆大霉素负载于共合成法制备的纳米纤维中释放缓慢,几乎一半(58%)约在两周内释放。本研究为伤口敷料的研究提供

图 7 DEXP 从含有和不含义壳聚糖纳米颗粒的纳米纤维支架中释放曲线^[31]Figure 7 Release profile of DEXP from nanofiber scaffold with and without chitosan nanoparticles^[31]图 8 DOX/MPEG-PCL-HA 纤维在 pH=5.5/7.0 时体外释放曲线^[32]Figure 8 In vitro release curve of DOX/MPEG-PCL-HA fibers at pH=5.5/7.0^[32]

了一种长效给药系统来防止微生物感染。Ballesteros^[35]开发了一种由光敏纳米凝胶组成的智能纳米材料。通过静电纺丝法制备了 PCL 纳米纤维,并在其表面固定了银纳米粒子(AgNps)。当载药系统被 405nm 光照射时,AgNps 从纳米凝胶中释放出来,分散到纳米纤维内部。对不同结构的纳米纤维研究发现,纳米纤维经 AgNps 改性后对革兰氏阳性金黄色葡萄球菌和革兰氏阴性大肠杆菌有显著的抗菌活性。此研究中不但没有高浓度的 AgNps 对机体造成毒性作用,而且还可以在光照射后以可控的方式释放 AgNps 来抑制细菌生长,作为光激活的创面敷料有着广阔的临床应用前景。

3 PCL 水凝胶

3.1 水凝胶的制备方法

水凝胶具有独特的三维聚合物网络结构,因其特殊的结构,可以吸收大量的水或其它物质。由于高含水量的存在提供了极好的生物相容性,其中多孔结构可以负载药物。水凝胶由于其可调的物理化学性质,可以控制物质释放,包括化疗药物、蛋白质或细胞等。然而,皮下植入传统的预成型水凝胶需要昂贵的外科手术费用,且病人的顺应性差。因此,智能水凝胶作为一种智能材料而成为生物医学领域内的研究热点难点。

智能水凝胶中含有聚合物前体治疗剂,通过注射器以最小的侵入性方式注入体内,以体内环境的变化为据在体内触发凝胶化^[36]。根据刺激信号的不同,智能水凝胶可分为受化学信号刺激的 pH 敏感性水凝胶和受物理信号刺激的温度敏感性水凝胶、压力敏感性水凝胶及磁敏感性水凝胶,其中 pH 敏感性水凝胶和温度敏感性水凝胶得到了深入的研究^[37]。智能水凝胶使用较多的制备工艺有模具成型及 3D 打

印成型。模具成型工艺简单且不受材料限制,但是由于其复杂模具的设计限制了水凝胶成型的多样性;3D打印技术可制备出具有个性化的复杂水凝胶,同时也可通过改变微结构来精准调控水凝胶形变效果^[38]。在成型水凝胶时使用较多的3D打印方法有基于墨水直写(DIW)的水凝胶3D打印技术、基于数字光处理(DLP)的水凝胶3D打印技术及基于双光子(2PP)的水凝胶3D打印技术^[39]。图9为双光子技术打印水凝胶支架并进行生物实验的示意图。

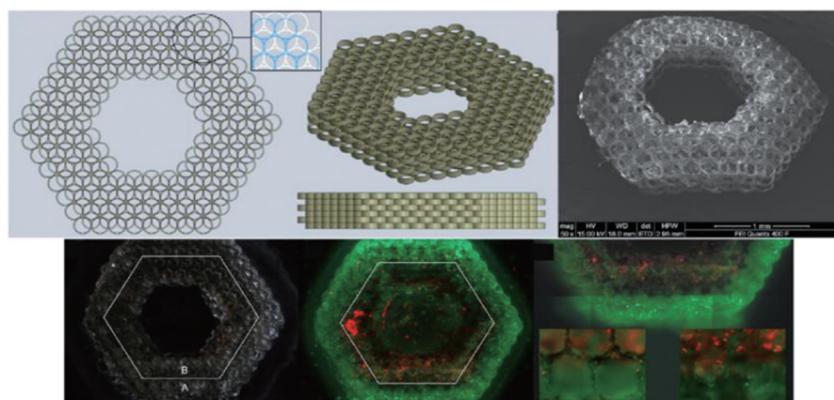


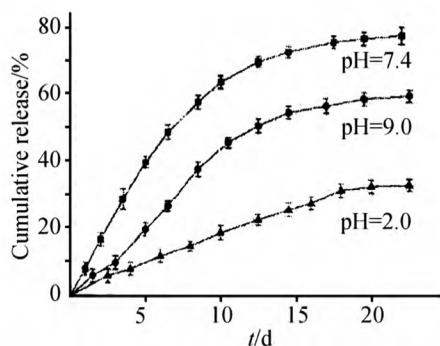
图9 双光子技术打印水凝胶支架并进行生物实验^[39]

Figure 9 Two-photon technology prints hydrogels scaffolds and conducts biological experiments^[39]

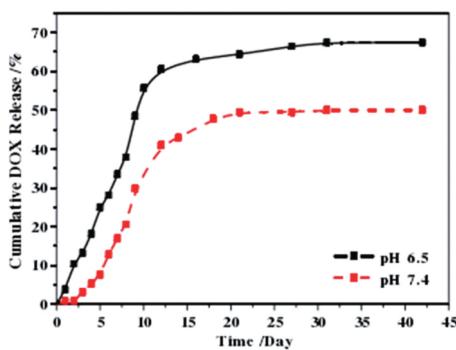
3.2 PCL水凝胶的研究近况

Dong等^[40]将铈纳米粒子(CeNPs)负载于由壳聚糖(CS)/PCL制备的水凝胶载体中,体外释药表明铈的累积药物释放量约为总载药量的38%,此外还发现了对革兰氏阳性和阴性微生物的抗菌功效。这项研究将来可能为心血管手术中伤口愈合护理提供借鉴。Nileshkumar等^[41]将高度多孔的PCL纤维融合到无定形磷酸镁负载的水凝胶中,研究表明由于无定形磷酸镁和PCL纤维的存在可以控制机械性能并改善成骨能力。这种将PCL纤维改性增强与水凝胶中的治疗剂相结合的方式,不仅可以扩大牙周缺损,而且可以扩大其它颌面部的骨再生。Subramanian等^[42]通过固定比例的PEG-DA:PCL-DA聚合物,以四种不同的浓度添加苯乙烯马来酸酐(SMA),以确定SMA水凝胶的最佳浓度。结果表明,改性后的SMA水凝胶由于其优异的生物相容性和杀精子活性而可以发展为子宫内长效可生物降解的非激素女性避孕植入物。杨兵^[43]以大分子单体四臂聚乙二醇(4-arm-PEG)-PCL-丙烯酰氯(AC)与单体甲基丙烯酸(MAA)在紫外光下共聚交联制备了pH敏感水凝胶。体外释药实验发现,随着水凝胶中MAA含量的增加及缓冲介质pH值的升高,水凝胶的pH敏感性增强,溶胀率增大;药物释放速率及释放量随pH值的升高而增加,而且在pH=7.4时,MAA含量越大,水凝胶的药物缓释速率及降解速率越快,其具体水凝胶释药曲线见图10。

Patel^[44]选用两种不同的三嵌段共聚物PCL-PEG-PCL(600-2000-600)和PCL-PEG-PCL(1000-2000-1000),旨在获得最佳的临界凝胶浓度和临界溶液温度,从而在室温下形成稳定的水凝胶网络。研究双氯芬酸钠释药行为,发现此水凝胶对双氯芬酸钠的释放有约100倍的抑制作用。动力学模型显示为一级释放速率,这表明释放主要是通过水凝胶多孔膜的扩散来控制的。Gong^[45]研制出一种基于温敏性PCL-PEG-PCL(PCEC)水凝胶的可生物降解、可注射的原位凝胶控释系统。体外降解实验发现,PCEC共聚物体外降解行为受降解介质pH值等因素的影响。体外释药实验发现,亲水性小分子药物在一周内几乎完全从PCEC水凝胶中释放,释放率高,突释率高;疏水性药物和大分子亲水性蛋白药物的释放时间较长,累积释放率较低。罗文姬^[46]成功合成了pH/温度敏感型四臂星型嵌段聚合物(PCL-PDMAEMA-PPEGMA)₄。聚合物溶液在室温下可自组装形成以PCL为疏水内核、PDMAEMA为pH敏感中间层、PPEGMA为亲水外壳的胶束。当温度升高时,聚合物亲水嵌段PPEGMA的醚氧基团与水分子之间氢

图 10 水凝胶在不同 pH 和 37°C 下累积释药率^[43]Figure 10 Cumulative drug release of Hydrogels at different pH value and 37°C^[43]

键作用被破坏,胶束之间发生疏水作用相互聚集,最终形成水凝胶。该聚合物凝胶可响应肿瘤部位的弱酸性且持续释放 DOX,能有效降低药物的突释。在中性环境($\text{pH}=7.4$)下,水凝胶不发生溶胀,降解缓慢;在弱酸性环境下($\text{pH}=6.5$),水凝胶因溶胀和降解,DOX 释放增加,1 个月累计释放量 65% 以上,如图 11 所示。

图 11 不同 pH 时水凝胶药物累计释放量曲线^[46]Figure 11 Cumulative release curve of hydrogels drug at different pH^[46]

在当前研究中,还有学者研究了超分子水凝胶(SMGels),它是一类通过吸收大量水聚合物段并通过非共价相互作用而形成网络的物理水凝胶。由环糊精和聚合物共聚形成的超分子水凝胶作为一类最有潜力的生物材料,已被广泛地研究用作可控的药物传递系统。这种超分子水凝胶可以在凝胶形成过程中原位物理包裹药物,不仅能提高药物的装载效率,还防止了药物种类的结构变化(如蛋白质、肽和核酸)。

Khodaverdi^[47]采用微波辐射开环聚合合法合成了三嵌段共聚物 PCL-PEG-PCL。将 γ -环糊精(γ -CD)水溶液与 PCL-PEG-PCL 三嵌段共聚物水溶液在室温下共混制备了超分子水凝胶。通过胰岛素的体外释放研究发现用 10.54% (W/V) γ -CD 和 2.5% (W/V) 共聚物共混得到的超分子水凝胶具有优异的生物相容性。胰岛素在 20 d 内释放达 80%,且胰岛素在形成并从凝胶中释放后保持其初始性质,其胰岛素体外释放曲线见图 12。这种超分子水凝胶是一种适合于治疗性蛋白质缓释的体系,具有良好的流动性。Azadeh 等^[48]在壳聚糖-明胶水凝胶中应用了聚乙二醇甲基醚甲基丙烯酸甲酯(PEGMA)表面改性的 PCL 纳米纤维,并将姜黄素负载于 PCL 纤维中。研究表明,表面改性的 PCL 纤维改善了支架的机械强度和模量,同时也表现了良好的生物相容性,显示出巨大的皮肤再生潜力。Tabassi^[49]采用微波辐射开环聚合合法合成了三嵌段共聚物 PCL-PEG-PCL,并于室温下将不同浓度的共聚物与 α -CD 共混制备了超分子水凝胶。体外释药发现盐酸纳曲酮在 350 h 后基本释放完毕,突释率约为 10%,这类小分子和亲水性药物释放的主要机制是扩散。

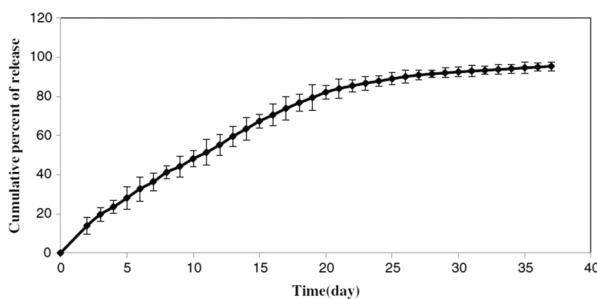


图 12 载胰岛素的 SMGel 的释放曲线^[47]
Figure 12 Release profile of insulin-loaded SMGel^[47]

4 PCL 胶束

4.1 胶束的制备方法

胶束是由两亲性聚合物在水介质中形成具有内部核和外壳的自组装结构,其中外壳控制胶束的溶解度与体内组织和细胞的相互作用,而内部核负责载药量和稳定性。聚合物材料常通过物理包埋法、化学结合法和静电作用法来制备载药胶束^[50]。

物理包埋法其操作简单且载药范围广;静电作用法操作简单,制备的胶束稳定,但是制备条件较难满足,使用不多;化学结合法常因需要合适的官能团才能反应,因而使用受到了限制。由于胶束拥有较低的临界胶束浓度(CMC)和亲水段等优势,使其具有较高的稳定性,因此常用来作为药物载体,特别是释放一些毒性大的难溶性药物。同时利用实体瘤的增强渗入停滞效应(EPR 效应)和肿瘤组织的特异性,制备具有靶向性的智能型聚合物胶束^[51]。胶束的靶向释放由常见的不同机制实现,如温度靶向、pH 靶向及磁导靶向等,其中温度靶向和 pH 靶向的聚合物胶束是研究热点。

4.2 PCL 胶束的研究近况

PCL 作为胶束的载体材料,通过与其它物质的物理共混或化学改性等方式,实现预期的药物控释效果。Li 等^[52]基于聚己内酯-聚乙烯亚胺(PCL-PEI)和聚己内酯-聚乙二醇(PCL-PEG)两种二嵌段共聚物,根据两种聚合物比例设计出可调的混合胶束(PHM)系统。研究表明,复合物中含有 1:1 的质量比的 PCL-PEI 和 PCL-PEG 时,可在体内引起鼻粘膜和血清强烈的免疫反应,而不会引起明显的毒性。Liu 等^[53]基于同轴电纺丝制造出含有 SP600125(Anthrapyrazolone, JNK 抑制剂)的聚合物胶束分布在壳中,而重组骨形态发生蛋白 2(Recombinant Bone Morphogenetic Protein-2, BMP-2)包含在芯中。体外释药表明,在开始时就检测到 SP600125 的释放,而直到第 12d 才释放 BMP-2,且纳米纤维膜显示出延长的降解和释放时间长达 4 周。这种药物按顺序释放可能成为牙周炎的一种方便且高度综合的治疗方法。Zhou 等^[54]制备了木犀草素(Lu)/单甲氧基聚乙二醇-聚己内酯-接枝聚乙烯亚胺(MPEG-PCL-g-PEI, MPP)胶束,改善了 Lu 的水溶性。体外实验表明 Lu/MPP 胶束在 pH=5.8 溶液中缓慢释放,且释放规律遵循 Higuchi 方程,口腔片剂的释放速率可以持续 8h。Lu 等^[55]制备出新型的两亲性三嵌段共聚物——甲氧基聚乙二醇-聚丙基缩水甘油醚-聚己内酯(mPEG-b-PAGE-b-PCL),且三嵌段共聚物可以自组装成胶束以封装 DOX。研究表明,载有 DOX 的胶束可被癌细胞有效地内吞并具有良好的抗肿瘤功效。Diaz^[56]将两性霉素 B(Amphotericin B, AmB)封装在基于聚(甲基丙烯酸 2-二甲氨基乙酯)(PDMAEMA)与 PCL 共聚形成的 PDMAEMA-b-PCL-b-PDMAEMA 三嵌段共聚物自组装得到的胶束中。胶束在 150h 内显示出对 AmB 的可控释放,有效地降低了血液毒性,而且它的抗真菌活性与未包封的 AmB 相当。

PCL 改性后可用于制备靶向的药物胶束,能够将药物有效地传递到病灶部位,提高治疗效果,故国

内外研究者做了大量的研究工作。Xiao 等^[57]用 CS 用作增强剂,制备出内含异丙洛酮(ID)的 PEG-PCL 胶束(IPP)用作药物载体,来实现 ID 的体外释放控制。实验表明 CS 的添加增强了载体的水氧渗透性,且装载 IPP 胶束后,该载体显示出改善的抗真菌能力和对温度敏感的药物释放行为。Rezvani^[58]合成了 CS-PCL 纳米共聚物,并形成了自组装的两亲性胶束。该共聚物还被叶酸(FA)功能化,目的在于将载体靶向传递到癌细胞系。体外释药实验发现 PCL-CS 聚合物在磷酸缓冲盐溶液(Phosphate Buffer Saline, PBS)中具有良好的控释性能。Zhen^[59]制备了 6-姜辣素 D- α -生育酚聚乙二醇 1000 琥珀酸酯(TPGS)和 PEG-PCL 的聚合物胶束给药系统。6-姜辣素 TPGS(6-GTPMS)体外释放研究发现 6-GTPMS 聚合物胶束提高了 6-姜辣素的溶解度。药物分析则表明,6-GTPMS 显著提高了 6-姜辣素在循环中的口服生物利用度(约 3 倍);在组织分布分析中,6-GTPMS 表现出明显的脑靶向性。何文涛^[60]以含苯硼酸酯(PBE)的聚乙二醇单甲醚(mPEG)大分子(mPEG-PBE-PCL)为引发剂,制备了以硼酸酯结构连接的 pH 敏感两亲性聚合物。该聚合物在水中自组装为球形胶束并对 DOX 呈现出良好的负载能力,载药量高达 18.94%,包封率为 58.4%。该胶束具有良好的 pH 响应性,在人体血液环境中结构稳定,累积药物释放量约 20%,可有效降低 DOX 的全身毒性;而在肿瘤内体/溶酶体($\text{pH}=5.0$)微环境中可快速释放,药物累积释放量达 80%以上(见图 13)。它还具有良好的生物相容性,有望成为一种新型的肿瘤细胞内 pH 响应性抗肿瘤药物载体。

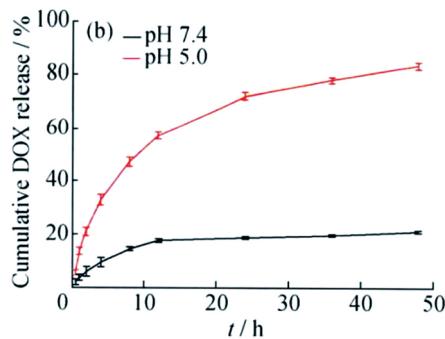


图 13 DOX@mPEG-PBE-PCL 胶束的体外释放曲线^[60]

Figure 13 In vitro release curve of Dox@mPEG-PBE-PCL micelles^[60]

5 展望

药物控释系统的给药模式与传统给药模式相比,具有减少给药次数、稳定持续释药、提高药物治疗效果及降低副作用等优势。而药物控释系统由待释放药物和承载药物的聚合物载体组成,不同的载体材料及结构能达到不同释药效果。聚己内酯是一种极具前景的高分子材料,因其优良的性质被广泛地应用于药物控释载体制备中。对于同种载体结构,存在多种制备工艺,合理的制备工艺是达到预期释药效果的重要保证。

随着精准医疗理念的深入和现代制造技术的革新,国内外学者在传统载药结构研究的基础上,结合多种药物释放机理及制备方法,综合运用结构优化方法,设计出一系列多功能的载体结构,如蜂巢型、胶囊型及多隔室型等。这种载体结构可以实现多种药物的顺序释放或同时释放,以此来达到预期的药物释放效果。随着对载体结构及制备工艺研究的深入,PCL 药物控释系统的研究及应用前景将更为广阔。

参考文献:

- [1] 徐双杰, 郭明, 邵燕, 吴荣晖, 曾楚楚. 高分子通报, 2019, 6; 51~59.
- [2] 詹世平, 陈宏雨, 任景昌, 陈卫京, 陈鸣明. 功能材料, 2019, 30(10): 905~909. Publishing House. All rights reserved. <http://www.cnki.net>
- [3] 毛宏理, 顾忠伟. 中国材料进展, 2018, 37(12): 949~969, 993.

- [4] 葛祥军, 田源, 熊向源, 龚妍春, 李资玲, 李玉萍. 高分子通报, 2017, 3: 11~18.
- [5] Shaltooki M, Dini G, Mehdikhani M. Mater Sci Eng C, 2019, 105: 110~138.
- [6] Canbolat M F, Celebioglu A, Uyar T. Colloids Surfaces B: Biointerfaces, 2014, 115: 15~21.
- [7] 王玉静, 孙秀芝, 徐丽, 洪燕龙. 生物化工, 2017, 3(2): 80~83.
- [8] 胡运玖, 左奕, 邬均, 李玉宝, 孟纯阳, 王尖, 蒋电明. 材料导报, 2015, 29(2): 29~32, 56.
- [9] Ding S K, Serra C A, Vandamme T F, Yu W, Antone N. J Controlled Release, 2019, 295(10): 31~49.
- [10] 周建国. 喷雾干燥法制备中孔/中空炭微球及其应用研究. 华东理工大学, 2016.
- [11] 邱晓明, 甄平, 李松凯. 中国组织工程研究, 2018, 22(10): 1599~1604.
- [12] 葛鹏. 同轴电喷微球修饰 PCL 血管膜材料的制备及其性能. 上海: 东华大学, 2015.
- [13] Zhou C L, Hou C L, Chang T L, Zhang Q R, Liang J F. Colloids Surfaces B: Biointerfaces, 2017: 110645.
- [14] Du F, Hönzke S, Neumann F, Keilitz J, Chen W, Ma N, Hedtrich S, Haag R. J Controlled Release, 2016, 242(28): 42~49.
- [15] Ponjavic M, Nikolic M S, Nikodinovic-Runic J, Ilic-Tomic T, Djonlagic J. Int J Polym Mater Polym Biomater, 2019, 68(6): 308~318.
- [16] Koulouktsi C, Nanaki S, Barmpalexis P, Kostoglou M, Bikaris D. Int J Pharmacol, 2019, 1: 100014.
- [17] Hakim S L, Kusumasari F C, Budianto E. Mater Today: Proceed, 2020, 22(2): 306~313.
- [18] 林爱珠, 方芳, 吴宏霞, 刘天惠, 柯方, 林媚. 福建医科大学学报, 2019, 53(4): 219~223.
- [19] He Y, Liu P, Shi C, Liu Y W, Feng X B, Fu D H. Adv Polym Technol, 2018, 37(6): 2281~2287.
- [20] Wang G S, Zhao D X, Li N N, Wang X H, Ma Y Y. J Magnet Magnetic Mater, 2018, 456(15): 316~323.
- [21] 童欣. 5-Fu/GoFe₂O₄/PCL 磁性载药微球的制备及其表征. 大连: 大连海事大学, 2015.
- [22] 鲁手涛, 徐海荣, 刘黎明, 曹文瑞, 张海军. 合成树脂及塑料, 2018, 35(4): 94~98.
- [23] 栾兴坤. 静电纺丝法构建基于聚己内酯多级微纳结构及其血液相容性. 青岛: 青岛科技大学, 2019.
- [24] 张维昊, 徐宝山, 马信龙, 张杨, 郭悦, 杜立龙, 许海委, 张凯辉, 夏金健, 邵鹏飞. 中国组织工程研究, 2020, 24(4): 524~531.
- [25] Yoo H S, Kim T G, Park T G. Adv Drug Delivery Rev, 2009, 61(12): 1033~1042.
- [26] 陈乐乐, 丁玲, 王铖博, 滕桂香, 农金旺, 邱婷, 张继. 高分子通报, 2020, 04: 37~43.
- [27] Agarwal Y, Rajinikanth P S, Ranjan S, Tiwari U, Balasubramniam J, Pandey P, Arya D K, Anand S, Deepak P. Int J Biolog Macromol, 2021, 176(15): 376~386.
- [28] Karuppannan S K, Ramalingam R, Mohamed Khalith S B, Musthafa S A, Dowlati M J H, Ganesh M R, Arunachalam K D. Mater Lett, 2021, 294(1): 129787.
- [29] Xiao L F, Wu M H, Yan F F, Xie Y L, Liu Z B, Huang H Y, Yang Z Q, Yao S Y, Cai L. Int J Biolog Macromol, 2021, 172(1): 19~29.
- [30] Hivechi A, Bahrami S H, Siegal R A. Mater Sci Eng C, 2019, 94(1): 929~937.
- [31] Boroojenia F R, Mashayekhan S, Abbaszadeh H A. Iranian J Pharmac Res, 2019, 18(1): 111~124.
- [32] Guo Q F, Kong Y F, Ma C L, Cao H. Mater Technol, 2020, 35(4): 203~211.
- [33] Awasthi G P, Kaliannagounder V K, Park J, Maharjan B, Shin M, Yu C, Park C H, Kima C S. Colloids Surfaces A: Physicochem Eng Asp, 2021: 126584.
- [34] Sarah T, Abdur R, Nawshad M, Saeed U R, Usaid A, Kishwar S, Faiza S, Saadat A S, Muhammad Z, Foiza R. J Molecules Liquids, 2019, 290: 111205.
- [35] Ballesteros C A S, Correa D S, Zucolotto V. Mater Sci Eng C, 2020, 107: 110334.
- [36] Thambi T, Li Y, Lee D S. J Controlled Release, 2017, 267(10): 57~66.
- [37] 郭锦棠, 李雄勇, 李伶. 化学通报, 2004, 67(3): 198~204.
- [38] 宁璐平. 温敏型智能水凝胶仿生结构设计与制备研究. 长春: 吉林大学, 2019.
- [39] 陈哲. 多功能多材料水凝胶的 3D 打印及其力学建模. 杭州: 浙江大学, 2020.
- [40] Dong H J, Liang W J, Song S B, Xue H N, Fan T B, Liu S. Process Biochem, 2021, 106: 1~9.
- [41] Nileshkumar D, Jessica A F, Arwa D, Zeynep A, Jos M, Sarit B B, Marco C B. Bottino Acta Biomater, 2020, 113(1): 164~176.
- [42] Subramanian B, Agarwal S, Roy A, Paride S, Kundu B, Maiti T K, Basak P, Guha S K. Mater Sci Engi: C, 2020, 116: 111159.
- [43] 杨兵侯, 侯萍, 张会, 侯昭升. 高分子材料科学与工程, 2019, 35(4): 19~25.
- [44] Patel P, Mandal A, Gote V, Pal D, Mitra A K. J Polym Res, 2019, 26(6).
- [45] Gong C, Shi S, Wu L, Gou M L, Yin Q Q, Guo Q F, Dong P W, Zhang F, Luo F, Zhao X, Wei Y Q, Qian Z Y. Acta Biomater, 2009(6): 3389~3390. China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. <http://www.cnki.net>
- [46] 罗文姬. pH/温度响应聚合物(PCL-PDMAEMA-PPEGMA), 及其药物控释水凝胶的制备. 广州: 华南理工大学, 2018.

- [47] Khodaverdi E, Heidari Z, Tabassi S A S. AAPS Pharm Sci Tech, 2015, 16(1).
- [48] Azadeh G, Shadab B K, Hamideh A A, Hamidreza B. Composi Part B: Eng, 2019, 177(15):107339.
- [49] Tabassi S A S, Tekie F S M, Hadizadeh F. J Sol-Gel Sci Technol, 2014, 69(1):166~171.
- [50] 单晓甜. 肿瘤微环境响应型聚乙二醇聚合物胶束的制备及抗肿瘤作用研究. 无锡: 江南大学, 2019.
- [51] 顾觉奋, 郑珩. 离子交换与吸附, 2018, 34(5):453~462.
- [52] Li Y, Li M, Gong T, Zhang Z R, Sun X. J Controlled Release, 2017, 262(28):151~158.
- [53] Liu X C, Zhang W X, Wang Y B, Chen Y N, Xie J, Su J S, Huang C. J Controlled Release, 2020, 320(10):201~213.
- [54] Zhou L, Li A Y, Wang H Y, Sun W Q, Zuo S J, Li C H. J Drug Deliv Sci Technol, 2021, 63:102454.
- [55] Lu Y J, Gao X D, Cao M, Wu B, Su L F, Chen P, Miao J B, Wang S, Xia R, Qian J S. Colloids Surfaces B: Biointerfaces, 2020, 189:110830.
- [56] Diaz I L, Parra C, Linarez M, Perez L D. AAPS PharmSciTech, 2015, 16(5):1069~1078.
- [57] Xiao N Y, Zhang X Q, Ma X Y, Luo W H, Li H Q, Zeng Q Y, Zhong L, Zhao W H. Food Chem, 2020, 331(30):127277.
- [58] Rezvani M, Mohammadnejad J, Narmani A, Bidaki K. Int J Biological Macromol, 2018, 113:1287~1293.
- [59] Zhen L, Wei Q, Wang Q. Pharmac Develop Technol, 2020, 25(1):1~8.
- [60] 何文涛, 刘燕, 施萍, 彭立聪, 祁芊芊, 袁建超. 功能高分子学报, 2019, 32(3):336~344.

Research Progress of Structure and Fabrication Process of the Polycaprolactone Controlled Drug Release System

GAO Yang*, CHEN Lei, YANG Lai-xia, XU Chao, LI Jia-pu

(College of Mechanical and Engineering, Xi'an University of Science and Technology, Xi'an 710045, China)

Abstract: Polycaprolactone is a nontoxic and controllable synthesis of the molecular weight of polymer materials, while has good biocompatibility, different polymer compatibility and biodegradability advantages. Therefore, polycaprolactone is widely used in biomedical, industrial and daily life. With the continuous development of precision medicine concept and modern manufacturing technology, polycaprolactone is manufactured into a variety of structures to achieve controlled drug release, in order to improve the effectiveness of drugs in disease treatment and reduce its side effects. In this study, the research progress of polycaprolactone on microspheres, fibers, micelles and hydrogels drug carriers are reviewed based on the preparation technology, the advantages and disadvantages of different carrier preparation methods have been analyzed, and the future development direction of polycaprolactone as drug carrier material is prospected. The purpose of this study is to provide some references for the research of polycaprolactone controlled release carriers.

Key words: Controlled release of drug; Polycaprolactone; Preparation process; Carrier structure; Targeted drug delivery