

聚己内酯在药物载体方面的研究进展

葛祥军¹, 田 源², 熊向源^{1*}, 龚妍春¹, 李资玲¹, 李玉萍¹

(1. 江西科技师范大学生命科学学院, 南昌 330013; 2. 中国医药工业有限公司, 北京 100190)

摘要:聚己内酯(poly- ϵ -caprolactone, PCL)是一种人工合成的聚酯类高分子材料, 对人体无毒, 具有良好的生物相容性、生物可降解性和无免疫原性。PCL还对其它聚合物具有良好的相容性, 可以制备出多种性能优良的共聚物或共混物, 因此 PCL 及其共聚物、共混物作为药物载体的研究受到国内外研究者的高度重视。此外, PCL 因其在人体中的降解过程十分缓慢可作为药物控释材料, 目前已经获得美国 FDA 的批准。本文将从聚己内酯的合成与改性及其各剂型在药物载体方面的研究进展进行综述。

关键词:聚己内酯; 共聚物; 水溶胶; 纳米粒子; 胶束; 囊泡

引言

过去几个世纪, 天然药物载体的发现、药物结构辅助设计的发展、生物技术和医药方面的研究进展, 引出了鉴别载体材料的一些有效治疗方面的研究。这导致一些材料即使有最佳效用, 但是诸如其非最优的理化性质、降低药物生物利用度、增加药物副作用、大量的系统前代谢, 降低药物疗效和稳定性等因素, 在药物研发早期阶段便胎死腹中^[1]。因此, 定位释放或靶向给药、降低全身毒性、改善理化性质、安全的生化降解和改善内环境稳定成为设计一个理想的给药系统的主要挑战^[2]。事实上, 以聚合物为基础的给药系统为提高新药以及现有药物的疗效和靶向作用冒着很多风险。从这个角度看, 生物可降解的聚合物由于其主要利用人体的先天代谢过程将聚合物代谢物排出体外的优势, 成为首要的研究对象。可生物降解聚合物载体如微球、纳米粒子、水溶胶等可以设计用于控制释放给药和靶向释放给药以及组织工程。得益于 PCL 的生物相容性和生物降解性, 它在控制释放给药和组织工程的应用方面被广泛地研究(见图 1)。同时, PCL 对大多数药物的广泛兼容性和其在人体内漫长的降解过程, 可以使得药物均匀分布在制剂中, 并且获得长达数月的释放时间^[3,4]。PCL 本身是无毒的, 并且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。这说明 PCL 作为药物载体在药物剂型的设计和研发领域具有通用性。

1 PCL 的降解和药物释放机理

PCL 的分子量依赖表面疏水性和结晶性是其在非酶促降解和酶促裂解两个不同阶段生物降解缓慢的主要原因^[5~7]。在 PCL 各制剂中, 非酶促降解开始于聚合物的无定形区, 由已裂解 PCL 链段的羰基端自催化裂解^[8]。PCL 制剂的透水性是该非酶促降解速率的限制性因素。内部链段裂解产生的片段长度大小, 取决于聚合物的初始分子量的大小。当内部 PCL 裂解片段的长度变得足够小, 以至于能够从聚合

10.14028/j.cnki.1003-3726.2017.03.002

收稿: 2016-08-31; 修回: 2016-11-09;

基金项目: 国家自然科学基金项目(21264009); 江西省主要学科科学技术带头人培养计划(20153BCB22009); 江西省高等学校科技落地计划项目(KJLD13071); 校级研究生创新专项资金项目(YC2015-X09);

作者简介: 葛祥军(1991—), 男, 硕士研究生, 从事化学生物学、高分子药物载体方面研究。E-mail: tedgee@icloud.com;

* 通讯联系人: 熊向源(1977—), 女, 博士, 教授, 从事高分子药物载体方面研究。E-mail: xyxiong@gmail.com.

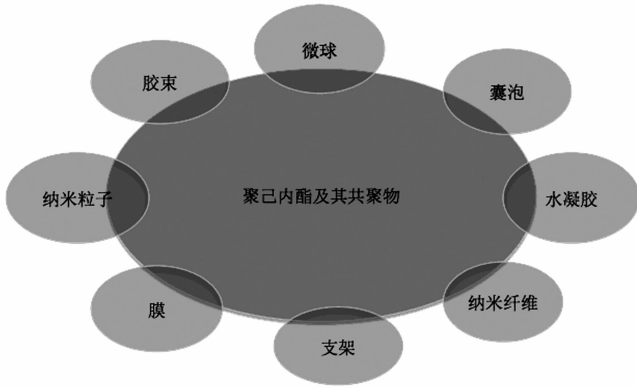


图 1 聚己内酯及其共聚物的各种剂型

Figure 1 Various formulations of PCL and its copolymers

物基质向介质中扩散,制剂开始出现质量亏损。但是,这种重量减小过程的出现得要比 PCL 降解阶段要晚得多(4~6 个月)^[9]。

PCL 片段扩散的临界长度或分子量为 5000。此过程通常伴随着酶表面侵蚀,主要表现为在制剂表面出现凹槽和裂缝。Sinha 等^[3,10,11]对参与降解过程反应的其它细节进行解释。此外,裂解和扩散产生的片段伴随细胞吞噬在三羧酸循环中被利用直至降解过程的完成^[12]。降解研究发现脂酶提高了 PCL 的降解率,并且可以在 3~4 周内将 PCL 降解为低聚体和单体。Chen 等^[13]发现在脂肪酶的存在下 PCL 微球的降解在短短 3 周后便开始,而在不存在脂肪酶的条件下甚至 9 周后都没有出现降解的迹象。利用摩尔的动力学研究,Herzog 等^[14]研究了脂肪酶对聚酯纳米粒子的降解活性,结果发现,脂肪酶吸附于纳米粒子的 Langmuir 吸附式引发了在纳米粒子表面发生酶促水解。

在任何制剂中的聚合物的降解机制间接地改变了包封药物或混合药物的释放曲线。进一步释放取决于药物的性质,这反过来又影响药物在 PCL 制剂中的分布模式。亲脂性药物一般在 PCL 制剂基体中均匀分布,而亲水性药物会朝着制剂的界面转移并以吸附的方式保持在 PCL 制剂的表面^[15]。对基于 PCL 的制剂的调查发现,扩散是的亲脂性药物释放从 PCL 制剂释放的唯一可能机制,据报道,与亲水性药物的 PCL 制剂相比,亲脂性药物 PCL 制剂在体内保持完好的时间更长。

2 PCL 的合成与改性

目前为止,已有一些具有次优属性的可生物降解聚合物用于药物制剂被报道。多元化的特性有利于其应用于实现特定的目标。然而,不论来源的性质(天然的或合成的),可生物降解的聚合物都有自己的优点和缺点。例如,用于药物输送和组织工程的天然聚合物具有良好的相容性,但是缺乏合适的物理性质(如溶解性、机械强度或稳定性),限制了它们的应用;另一方面,对于合成聚合物,尽管在制剂配制方面有较好的性能,但是,由于生物识别信号的缺失限制了其应用于药物制剂和设备。因此,采用改性的手段可以获得一个具有预先设计的性质范围聚合物,而不需要在大量聚合物中做选择。图 2 显示了各种聚合物的改性方法。

聚合物改性并不是一个非常新颖的方法,但近年来它已被广泛用于改变聚合物的性能,如降解速率、药物释放模式或机械性质,从而获得一个可制备多种剂型或生物相容性增强的聚合物。此外,智能聚合物分子设计和改性可使聚合物具有靶向功能(被动靶向是由于 EPR 效应),P-gp 抑制活性、环境敏感性和改善许多疏水性药物的药代动力学特性^[16]。因此,聚合物的性质很可能是制剂设计和研发的决定性因素,并且聚合物的选择性修饰在克服生物限制(如低生物利用度、选择性、较短的生物半衰期等)以及制药限制(如制剂制备的理化性质)方面起着关键性的作用。

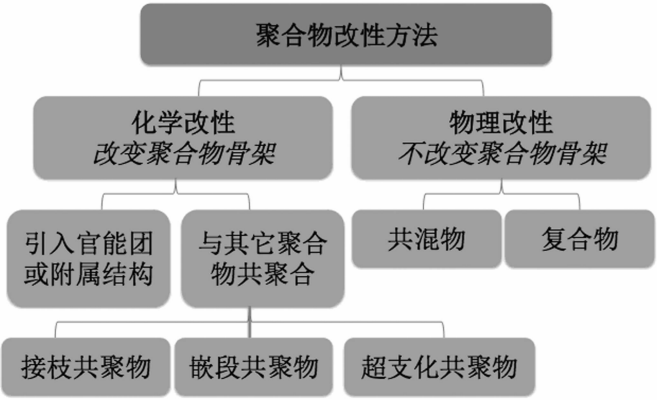


图 2 聚合物改性方法
Figure 2 The modification methods of polymers

表 1 对 PCL 及其共聚物共混物的制备方法、所涉及的机理、使用的催化剂、相对于 PCL 均聚物的主要性质变化以及适用的制剂类型等进行了概括性地描述,开环聚合(ROP)是目前广泛应用且相对成熟的合成 PCL 及其共聚物的方法。在探索性研究中,Li 等在对 PCL 合成的研究中用大肠杆菌催化 ROP,发现反应的最佳温度是 70℃~90℃;该生物酶催化的活性相对于传统酶催化在效率和操作稳定性上有着巨大的优势^[17]。Trollsas 等介绍了羟基、双羟基、氨基和羧基官能化己内酯由 Bayer Villigers 氧化氧化成相应的环己酮衍生物可有效提高 PCL 进一步改性的反应性。但是该方法的实用性以及在生产医药生物高分子的广泛应用还有待于进一步研究^[18]。此外,在某些情况下通过进一步修饰先在 PCL 中引入丙烯酸酯、马来酸、脲键等官能团,也可以提高 PCL 的反应活性,例如,Liu 等^[19]先合成 PCL-丙烯酸酯再利用 Micheael 反应将 PCL 改性为 Hy-PEI-*g*-PCL-*b*-MPEG。

表 1 PCL 改性所使用的聚合物、方法及应用
Table 1 Polymers used, approaches adopted for PCL modification and their application perspective

使用的聚合物	制备方法(催化剂)	主要性质变化	特性	剂型	引文
淀粉	ROP(<i>N</i> -甲基咪唑)	机械性	↓ 结晶性; ↓ 抗张强度; ↓ 断裂伸长率	MS	20
PEG	ROP(SO/SEH)	离子性与机械性	两亲性 (CMC: 0.51μg/mL) ^a ↑ 抗张强度 黏性; ↓ 伸长率; 温敏性	胶束; 水溶胶	21, 22
MPEG	ROP [SO/SEH/Et ₂ O]	离子性与机械性	两亲性(CMC: 5~30μg/mL) ^a ; P-gp 抑制	胶束	23
壳聚糖	ROP [SHE 或 甲磺酸] 或混合	离子性与机械性	两亲性(CMC: 4.27~14.7μg/mL) ^a 溶胀性	胶束; MS	24, 25
PEO	ROP[SO]或混合	离子性与机械性	两亲性(CMC: 10μg/mL) ^a	胶束; MS; 水溶胶	26~28
PEI	ROP[SO/SEH]	离子性	两亲性; 核酸络合性	胶束	29
PLA/PLGA	ROP[SO/SEH]或混合	离子性与机械性	↑ 断裂伸长率	胶束	30~31
PAA	ROP[SEH]或者自由基 或原子转移聚合	离子性	两亲性; pH 敏感性; 温敏性	胶束; 水溶胶	32, 33
HA	混合	机械性	↑ 抗张强度; ↓ 屈服应力	MS	34
PVP	戊二醛交联化	机械性	↓ 结晶度; ↓ 抗张强度	胶束	35

^a值来自特定引用文献,随聚合物链的长度变化而变化。

改性后的 PCL 与均聚 PCL 相比,可用于制备多种均聚 PCL 无法制备或目前未被制备出的剂型,包括囊泡、纳米复合物、用于软组织工程的支架等。此外,利用共聚或者共混等方法改性后的 PCL,可以在

保留或优化均聚 PCL 某些性质的同时,获得很多原本不具有的优良性质,而这些性质为各种新型药物载体的研发提供了更为丰富的可能性。

3 PCL 水溶胶

水凝胶载药体系是一种干燥的紧凑的纤维状含药物的聚合物结构,在置于水中后吸收大量水膨胀形成的凝胶状载药体系。膨胀导致的多孔网状结构有利于截留药物浸出,孔的大小取决于交联的程度、聚合物的化学结构以及水凝胶所处的环境。水凝胶的设计目的主要是为了实现环境敏感型的药物释放,这种释放可能是依赖于温度、pH 值、葡萄糖浓度、电信号、光照,甚至是压力、离子浓度和抗原等环境因素^[36]。水凝胶可以通过聚合或聚合物交联、电子束辐照和物理交联等方法制备^[37]。与其它聚合物相比,基于 PCL 的水凝胶载药系统,往往具有更长的药物释放和材料降解时间,同时还具有良好的生物相容性^[38]。

Ma 等通过开环聚合反应合成了一种温敏型三嵌段共聚物 PCL-PEG-PCL,该材料的水溶液皮下注射后,在生理温度下会迅速在原位转化为凝胶,在皮下维持至少 45 天之久,并且在此过程中,可以保护所载酶的活性。因此,该 PCL-PEG-PCL 可以作为一种原位形成凝胶的治疗性蛋白质药物控制释放系统^[39]。Wang 等采用普朗尼克(Pluronic)、聚己内酯、MAA 通过紫外光引发自由基聚合反应成功制备了一系列可生物降解的 pH 敏感型共聚物 P(CL-Pluronic-CL-co-MAA-MEG),并采用扫描电子显微镜观察了所制备的水凝胶在不同 pH 值(pH=1.2 和 pH=7.2)下的内部微观结构,如图 3 所示。进一步研究表明,该种具有良好的 pH 响应性的新型水凝胶聚合物可能在智能给药系统的应用领域具有很大的潜力,尤其是在结肠靶向治疗方面^[40]。Nikouei 等合成了一种 PCL 共聚物——聚(α 碳酸酯-共- α -苄基碳酸酯- ϵ -己内酯)-聚乙二醇-聚(聚(α 碳酸酯-共- α -苄基碳酸酯- ϵ -己内酯)(PCBCL-PEG-PCBCL),并用其成功制备出一种温度敏感兼 pH 敏感型水溶胶,该水溶胶在 pH 大于等于 pH=5.0 时能够形成,但其水溶胶-水凝胶转化温度不受 pH 影响,在 pH=7.4、37℃ 下用四甲基罗丹明(TMR-D)作为药物模型,获得了长达 150h 的释放时间,而对照组普朗尼克 F127 在 2h 内便释放完全^[41]。

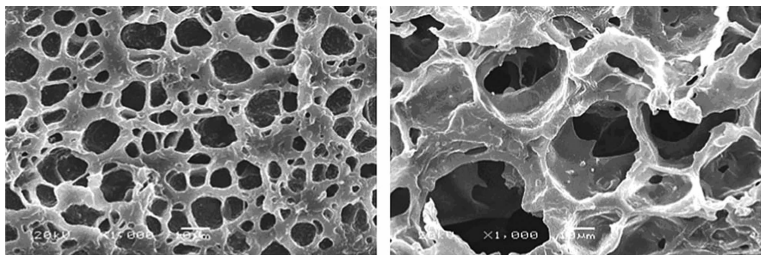


图 3 样品 S-1 在水溶液(pH=1.2 $\times$ 1000,pH=7.2 $\times$ 1000)中浸泡 2h 后相应的扫描电子显微镜图

Figure 3 SEM observation of sample S-1 after being immersed in aqueous solution

(a. pH=1.2 $\times$ 1000; b. pH=7.2 $\times$ 1000) for 2h, respectively

4 PCL 微球

微球是一类粒径范围为 50 μ m~2mm 的包埋或封装药物的球型颗粒,其药物释放主要依赖于基质的侵蚀和药物的扩散^[42]。微球具有大的比表面积和刚性外形的优点,其药物释放动力学主要受所使用的聚合物类型及性质的影响。微球主要应用于控制释放给药,但也可以通过表面修饰用于靶向给药或智能给药^[43,44]。目前为止,以可生物降解的微球为基础的各种药物输送系统在药物递送系统占据了一个炙手可热的位置;不同类别的药物已被封装在 PCL 微球中进行了有效传递。制备 PCL 微球可以使用 PCL 均聚物、PCL 共聚物或 PCL 共混物。

Dahmoune 等通过辛酸亚锡催化开环聚合成功合成了一种可生物降解的三嵌段共聚物聚 PCL-PEG-PCL,经水包油(O/W)乳化溶剂蒸发法制备成装载布洛芬的消炎药释放微球,并在四因素实验后找出了该载药微球制备的最佳条件^[45]。Yin 等利用聚(*N*-异丙基丙烯酰胺)增强可生物降解微球的表面,获得了具有表面热敏性的微球。酶促降解和体外释放实验发现,该表面热敏微球相对于未经表面修饰的微球,在 22℃下微球降解和药物释放,但是在 37℃下具有更为缓慢微球降解和药物释放过程^[46]。

5 PCL 纳米粒子

在药物载体领域研究最为广泛的是载药纳米粒子,载药纳米粒子主要包括纳米级的胶束和囊泡,常见的有球型和蠕虫型两种,其局部结构见图 4。载药纳米粒子粒度大小与多数大蛋白质分子大小相仿,粒径范围在 1nm~1000nm,在体内不易作为异物而受到机体排斥,加之可对纳米材料进行进一步的生物兼容性修饰,使得载药纳米粒子更易满足在组织、血液、免疫等生物兼容性方面的要求^[47,48]。由于肿瘤组织的 EPR 效应,使得纳米粒子本身具有被动靶向性;加之,在纳米粒子的表面引入靶向的配基(如抗体、配体、叶酸等),可以使药物达到主动靶向释放的效果。此外,一些特殊结构的引入,还可以实现针对不同刺激条件的智能给药,如 pH 触发释放、温度触发释放,从而可以最大限度地提高药物的药效,并降低药物的毒副作用^[49~51]。聚己内酯因其良好的生物相容性、生物可降解性、无免疫原性,以及与其它高分子之间很好的相容性,在纳米药物载体的材料合成方面被广泛应用。

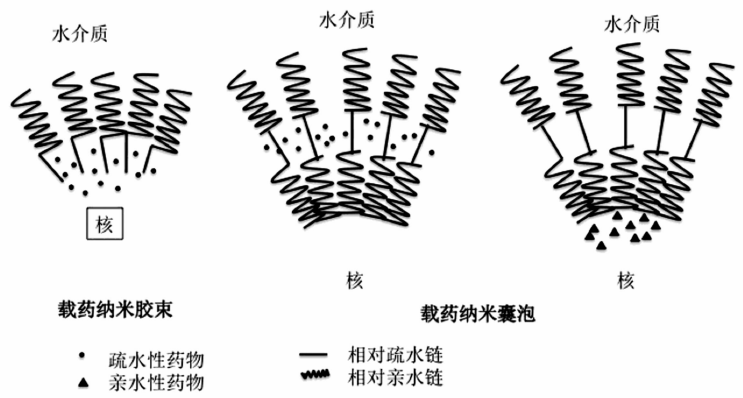


图 4 载药纳米粒子局部结构及所载药物分布示意图

Figure 4 The diagram of the structure of drug-loaded nanoparticle and the distribution of loaded drug

5.1 PCL 胶束

胶束(Micelle)是由表面活性剂分子在水溶液中高于临界胶束浓度形成的疏水端相互吸引亲水端朝外的有序组合体,一般主要有球型和蠕虫型。由于大部分活性药物都具有一定的疏水性,而聚己内酯也具有较强的疏水性,因此,PCL 作为胶束的内核可以有效地提高疏水药物的载药量,从而增加治疗效果。近年来,越来越多的研究者开始投入到靶向给药、智能给药等多功能给药纳米载药系统的研究中,在生物可降解材料的基础上进行适当的修饰,进一步提高治疗效果,拓宽应用面。Suen 等合成并制备了一种叶酸修饰的 PCL 共聚物 folate-PEG-*b*-PCL 纳米胶束并验证了其靶向效果,细胞摄取试验发现,100%叶酸负载的纳米胶束具有最高的结合亲和力和摄取率(试验细胞为人视网膜色素上皮细胞 ARPE-19),其的最大摄取率(*V*_{max})从 250nm 到 50nm 逐渐增加。细胞内吞途径研究发现 50nm 和 120nm 的叶酸修饰纳米粒子被内化是通过网格蛋白介导内吞和小窝介导内吞作用,250nm 的叶酸修饰纳米粒子,仅通过小窝介导内吞的途径被内化^[52]。

非特异性反应是目前阿霉素化疗的主要限制,为了最大限度地减少副作用和提高肿瘤细胞对阿霉素

生物利用度的, Shantanu 等设计并研究了一种双重靶向的 pH 敏感性生物相容性聚合物纳米载药系统, 该系统是基于原子转移自由基聚合反应合成的生物可降解嵌段共聚物 *p*PEGMA-PCL-*p*PEGMA, 然后以一个对酸不稳定的脲键结合阿霉素。双靶向是通过键合的叶酸和通过 EDC-NHS 耦合作用连接 AS1411 适体实现。体外药物释放研究表明, 在酸性条件下阿霉素的累积释放率显著高于生理 pH。上皮癌细胞株(MCF-7 和 PANC-1)的 MTT 实验发现, 叶酸和 AS1411 适体的双靶向作用有效提高了对肿瘤组织的靶向效率。结果表明, 双靶 pH 敏感的生物相容性聚合物材料可以作为一种潜在的药物载体应用于各种上皮癌症, 如乳腺癌、卵巢癌、胰腺癌、肺癌等^[53]。

5.2 PCL 囊泡

囊泡(vesicle)是由人工合成两亲性分子分散于水中时自发形成的一类具有封闭双层结构的分子有序组合体。囊泡这种表面亲水膜间疏水膜内亲水的结构, 使得囊泡同时具有运载亲水性药物和疏水性药物的能力, 见图 4; 另一方面, 囊泡的双层膜结构与生物膜有很好的兼容性, 因而是理想的体内药物的载体。Huanhuan 等由聚乙二醇、聚己内酯、聚苯乙烯、聚 *L*-乳酸和聚丙烯酸合成了一个 ABCDE 型五嵌段共聚物, 实验发现, 该聚合物可以自组装成囊泡; 进一步实验发现, 该囊泡具有 pH 敏感的药物释放性能, 生理 pH 下稳定性优异, 且具有较高的载药率, 随着 pH 下降, 药物显著加速释放, 因而对肿瘤组织具有一定的被动靶向性^[54]。Kang 等研究了一个由 pH 触发单聚体/囊泡转变的 PAE-*g*-PCL-PEG 的有效酸靶向给药系统。实验结果显示, 在正常生理 pH 下该囊泡结构稳定, 进入肿瘤组织后, 因肿瘤组织 pH 下降, 导致 PAE 的叔胺基离子囊泡结构被破坏, 向单聚体转变。体外释放研究显示, 包埋了盐酸阿霉素的聚合物纳米囊泡能够在弱酸性环境中快速释放盐酸阿霉素。该研究结果表明, 以该系统为基础的药物制剂或将是一个有效的癌症治疗手段^[55]。

6 结语

目前, PCL 因其良好的生物、化学及物理性能在药物载体领域被广泛地研究, 比较常见研究方法是, 将其与相对亲水性聚合物共聚合形成两亲性共聚物, 再键合靶向配基或环境响应性基团, 以物理或者化学的方式包埋药物进行给药。有部分学者在此基础上研究了双靶向给药系统, 还有一部分学者开始尝试将 PCL 共聚物与其它聚合物以物理混合的方式集两种或多种材料的优良性能于一体进行给药。但是, 尚无基于或包含 PCL 共聚物的双系统多功能靶向给药系统的研究报道。例如, 传统单一化疗给药系统与基因治疗相结合, 同时 pH 响应性、温度响应性和靶向性相结合的给药系统。因此, 在基于 PCL 的单系统给药进入瓶颈后, 做为科研工作者也可以研究双系统相结合的给药方式, 使得聚己内酯这一优良材料在药物载体方面的研究日趋完善, 不断应用到实际治疗中。

本文中所使用的缩写:

CL(ϵ -caprolactone, 己内酯); PCL(Poly- ϵ -caprolactone, 聚己内酯); PEG(Poly ethylene glycol, 聚乙二醇); CMC(critical micelle concentration, 临界胶束浓度); EPR(enhanced permeation and retention, 实体瘤的高通透性和滞留效应); P-gp(permeability glycoprotein, 渗透性糖蛋白); FA(folic acid, 叶酸); HA(hydroxyapatite, 羟基磷灰石); MEG(methoxy ethylene glycol, 甲氧基乙二醇); MPEG(methoxy PEG, 单甲氧基聚乙二醇); MS(microsphere, 微球); PEI(polyethylene amine, 聚乙烯亚胺); PEO(polyethylene oxide, 聚环氧乙烷); PLA(poly-L-lactic acid, 聚乳酸); PLGA(poly lactide-co-glycolic acid, 聚乳酸-羟基乙酸共聚物); PVP(polyvinyl pyrrolidone, 聚乙烯吡咯烷酮); RAFT(reverse addition fragment transfer polymerization, 可逆加成-断裂链转移聚合); SHE(stannous 2-ethyl hexanoate, 2-乙基辛酸亚锡); SO(stannous octat 辛酸亚锡); ROP(ring-opening polymerization, 开环聚合); MTT(3-[4,5-dimethylthylthiazol-2-yl]-2,5 diphenyltetrazolium broide, 噻唑蓝); PCBCL(Poly

(α -carboxylate-co- α -benzylcarboxylate- ϵ -caprolactone), 聚(α -碳酸酯-共- α -苄基碳酸酯- ϵ -己内酯)); pPEGMA(poly(poly(ethylene glycol) methacrylate), 聚(聚乙二醇酯)); MAA (methylacrylic acid, 甲基丙烯酸); PAE(poly(β -amino ester), 聚 β -氨酯)。

参考文献:

- [1] Cullen T V. Mod Drug Discov, 2001, 4: 49~50.
- [2] Mokhtarzadeh A, Alibakhshi A, Hejazi M, Omidi Y, Dolatabadi J. Trac-Trends Anal Chem, 2016, 82: 367~384.
- [3] Xue J, He M, Niu Y, Liu H, Crawford A. Int J Pharm, 2014, 475(1): 566~577.
- [4] Badri W, Miladi K, Eddabra R, Fessi H, Elaissari A. J Nanomater, 2015, 2015: 1~9.
- [5] Nerantzaki M, Papageorgiou G Z, Bikiaris D N. Poly Degrad and Stabil, 2014, 108: 257~268.
- [6] Michael J J, Kate L H. Polym Adv Technol, 2006, 17: 474~478.
- [7] Chen D R, Bei J Z, Wang S G. Polym Degrad Stabl, 2000, 67: 455~459.
- [8] Franco C D, Cyras V P, Busalmen J P, Ruseckaite R A, Vaquez A. Polym Degrad Stabl, 2004, 86(1): 95~103.
- [9] Zhang Q, Jiang Y, Zhang Y, Ye Z, Tan W. Polym Degrad Stabl, 2013, 98(1): 209~218.
- [10] Hakkarainen M, Albertsson A C. Macromol Chem Phys, 2002, 203: 1357~1363.
- [11] Chawla J S, Amiji M M. Int J Pharm, 2002, 249 (12): 127~138.
- [12] Woodruff M A, Huttmacher D W. Prog Polym Sci, 2010, 35: 1217~1256.
- [13] Hoshino A, Isono Y. Biodegradation, 2002, 13: 141~147.
- [14] Herzog K, Muller R J, Deckwer W D. Polym Degrad Stab, 2006, 91: 2486~2498.
- [15] Wang X D, Wang Y J, Wei K, Zhao N, Zhang S, Chen J D. J Mater Process Tech, 2009, 209: 348~354.
- [16] Oliver L. Drug Targeting Technology: Physical, Chemical, Biological Methods. New York; Hans S, Marcel D, 2001, 12~270.
- [17] Li Q S, Li G Q, Ma F Q, Zhang Z M, Zheng B S, Feng Y. Process Biochem, 2011, 46 (2): 477~481.
- [18] Trollsas M, Lee V Y, Mecerreyes D, Lowenhielm P, Moller M, Miller R D, Hedrick J L. Macromolecules, 2000, 33 (13): 4619~4627.
- [19] Liu Y, Nguyen J, Steele T, Merkel O, Kissel T. Polymer, 2009, 50 (16): 3895~3904.
- [20] Erdemli O, Keskin D, Tezcaner A. Mat Sci Eng: C, 2015: 391~399.
- [21] Wang Y J, Chen L J, Tan L W, Zhao Q, Luo Feng, Wei Q Y, Qian Z Y. Biomaterials, 2014, 35(25): 6972~6985.
- [22] Lv F, Mao L, Liu T. Mat Sci Eng C-Mater, 2014: 221~230.
- [23] Li Q, Xiong W, Peng L, Chen H. Int J Nanomed, 2015: 2985~2996.
- [24] Zhang M R, Xu H, Lang M D. Adv Mater Res, 2015, 1120: 909~914.
- [25] Wu H, Liao C, Jiao Q, Wang Z, Cheng W Z, Wan Y. React Funct Polym, 2012, 72(7): 427~437.
- [26] Shi C, Zhang Z, Shi J, Wang F, Luan Y. Int J Pharm, 2015, 495(2): 932~939.
- [27] Devulapally R, Paulmurugan R. WiresNanomed Nanobi, 2014, 6(1): 40~60.
- [28] Huang J, Wang R Y, Tong Z Z, Xu J T, Fan Z Q. Macromolecules, 2014, 47(23): 8359~8367.
- [29] Zheng M, Librizzi D, Kılıç A, Liu Y, Renz H, Merkel O M, Kissel T. Biomaterials, 2012, 33(27): 6551~6558.
- [30] Haroosh H J, Dong Y, Ingram G D. J Polym Sci Pol Phys, 2013, 51(22): 1607~1617.
- [31] Song W, Tang Z, Lei T, Wen X, Wang G, Zhang D, Deng M, Tang X, Chen X. Nanomed-Nanotechnol, 2016, 12(2): 377~386.
- [32] Song X, Yao W, Lu G, Li Y J, Huang X Y. Polym Chem, 2013, 4(9): 2864~2875.
- [33] Ghaemy M, Ziaei S, Alizadeh R. Eur Polym J, 2014: 103~114.
- [34] Kim M, Koh Y. Mat Sci Eng C-Mater, 2013, 33(4): 2266~2272.
- [35] Veeren A, Bhawluximon A, Jhurry D. Eur Polym J, 2013, 49(10): 3034~3045.
- [36] Dash T K, Konkimalla V B. J Controll Release, 2012, 158(1): 15~33.
- [37] Ahmed E M. J Adv Res, 2015(6): 105~121.
- [38] Lin Z Q, Gao W, Hu H X, Ma K, He B, Dai W B, Wang X Q, Wang J C, Zhang X, Zhang Q. J Control Release, 2014, 174: 161~170.
- [39] Ma G, Miao B, Song C. J Appl Polym Sci, 2010, 116(4): 1985~1993.
- [40] Wang K, Fu Q, Li W F, Gao Y, Zhang J Y. Polym Chem, 2012, 3(6): 1539~1545.
- [41] Nikouei N S, Ghasemi N, Lavasanifar A. Pharm Res-Dordr, 2016, 33(2): 358~366.
- [42] Varde N K, Pack D W, Expert Opin Biol Th, 2004, 4 (1): 35~51.

[43] Versypt A N F, Pack D W, Braatz R D. J Control release, 2013, 165(1): 29~37.

[44] Metaxa A F, Efthimiadou E K, Boukos N, Fragogeorgi E A, Loudos G, Kordas G. J Colloid Interf Sci, 2014, 435: 171~181.

[45] Dahmoune F, Rezgui F, G'Sell C. Mat Sci Eng C-Mater, 2016, 58: 412~419.

[46] Yuan Y, Shi X, Gan Z. Chinese J Polym Sci, 2015, 33(11):1598~1605.

[47] Keck C M, Müller R H. Eur J Pharm Biopharm, 2013, 84(3):445~448.

[48] Kango S, Kalia S, Celli A, Njuguna J, Habibi Y, Kumar R. Prog Polym Sci, 2013, 38(8): 1232~1261.

[49] Kulkarni S A, Feng S S. Pharm Res-Dordr, 2013, 30(10): 2512~2522.

[50] Ling D, Park W, Park S, Lu Y, Kim K S, Hachett M J, Kim B H, Yim H, Jeonl Y S, Na K, Hyeon T. J Am Chem Soc, 2014, 136(15): 5647~5655.

[51] Bao G, Mitragotri S, Tong S. Annu Rev Biomed Eng, 2013,15: 253~282.

[52] Suen W L L, Chau Y. J Pharm Pharmacol, 2014, 66(4): 564~573.

[53] Lale S V, R G A, Aravind A, Kumar D S, Koul V. Biomacromolecules, 2014,15:1737~1752.

[54] Liu H, Miao K, Zhao G, Li C, Zhao Y. Polym Chem. 2014, 5: 3071~3080.

[55] Kang S W, Li Y, Park J H, Lee D S. Polymer, 2013, 54: 102~110.

Research Progresses of Poly-ε-caprolactone as Drug Carriers

GE Xiang-jun¹, TIAN Yuan², XIONG Xiang-yuan^{1*}, GONG Yan-chun¹, LI Zi-ling¹, LI Yu-ping¹
(1. *School of Life Science, Jiangxi Science and Technology Normal University, Nanchang 330013, China;*
2. *China National Pharmaceutical Industry Co., Ltd., Beijing 100190, China*)

Abstract; Poly-ε-caprolactone (PCL) is a synthetic polyester with excellent biocompatibility, biodegradability, non-immunogenicity and non-toxic to human body. Due to its good compatibility with other polymers, it can be prepared into a variety of copolymers or blends with excellent properties. Therefore, research about PCL and its copolymers and blends as drug carriers have stolen the spotlight of synthetic macromolecular drug delivery systems. In addition, due to its long-term degradation in vivo, PCL used as materials for controlled release of drugs has already received US FDA’s approval. In this article, progresses in PCL synthesis and modification and its formulations of drug delivery system are reviewed.

Key words; Poly-ε-caprolactone; co-Polymer; Hydrogel; Nanoparticles; Micelle; Vesicle