

可生物降解的药物缓释膜片研究进展

马春宝, 康春生, 原续波, 常 津 *

(天津大学材料学院纳米生物技术研究所, 天津 300072)

摘要:利用生物降解高分子材料物理包埋或化学结合需要缓释的药物制成植入膜片, 药物从聚合物的孔道中扩散出来, 以一定的速率释放, 从而达到局部缓释、控释的目的。本文从聚合物材料、制备方法和释放机理等方面综述了近年来国内外生物降解药物缓释膜片的进展情况。

关键词:生物降解; 缓释; 膜片

药物缓释、控释是近年来研究比较多的领域。它可对药物使用剂量进行控制、降低药物的毒副作用、提高有效利用率, 减轻患者痛苦。使用天然或合成高分子材料作为基质载体, 采用物理包埋或化学结合的方式与药物结合, 有的再经过表面改性和修饰还可以达到靶向治疗的目的。

缓释药物一般被制成纳米粒子、微胶囊、凝胶和膜片等形式, 其中膜片是通过手术植入体内的, 它能够直接作用于病灶部位, 使局部的血药浓度维持在要求的范围内, 并且药物只在植入部位起作用, 不会影响全身其它器官。因此植入膜片在治疗肿瘤、骨髓炎、和眼睛疾患等方面被广泛应用^[1~3]。

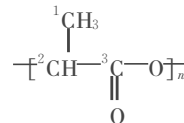
1 聚合物基质

用作植入剂的生物可降解基质可分为天然高分子和合成高分子两大类, 其中天然高分子材料如白蛋白、壳聚糖、海藻酸盐等。合成高分子材料则主要有聚酯, 包括聚乳酸(PLA)、聚乙交酯(PGA)、乙丙交酯共聚物(PGLA)等; 聚酸酐, 如二对羧基苯氧基丙烷与癸二酸共聚物(PCPP-SA)、脂肪酸与癸二酸共聚物(PFAD-SA); 聚原酸酯等。这些材料生物相容性好, 在生物体内可被降解吸收, 在科学研究和临床中大量采用合成高分子材料^[4,5]。

1.1 聚酯

1.1.1 聚乳酸(PLA) 聚乳酸是一种具有优良的生物相容性和可生物降解的聚合物, 经 FDA 批准可用做医用手术缝合线和注射用微球、微胶囊及植入剂等的材料。其中 DL-PLA 分子(外消旋构型的聚乳酸)中的不对称碳链为非规整结构, 是一种无定型聚合物, 玻璃化转变温度(T_g)约为 65℃, 降解和吸收速度较快。这种聚乳酸有利于药物均匀分散在基质中, 主要用作药物释放的载体以及软组织修复材料。PLA 体内代谢最终产物是 CO₂ 和 H₂O, 中间产物是乳酸, 也是体内正常代谢的产物, 不会在重要器官聚集。所以早在上世纪 50 年代就开始了 PLA 的合成及应用研究, 而且在作为可植入载体方面有着很好的应用前景^[4~6]。

Poly(lactic acid), PLA



Negrin 等用 PLA 包载美沙酮制成膜片, 其中美沙酮的含量为 65%, 这种膜片可持续释放药物一个月。膜片植入小鼠背部皮下, 血液中的美沙酮浓度维持在 200ng/mL 左右, 且一个月内药物浓度不会下降^[7]。

Baro 用磷酸盐, 聚乳酸($M_w=30000$), 和庆大霉素制成植入膜片植入兔的大腿骨, 考察其在体内的释放性质, 实验证明植入的膜片有效延缓了庆大霉素的释放, 而且药物是从聚合物表面扩散出来的, 体内释放速度比体外释放快^[8]。

基金项目:国家自然科学基金(50373033); 天津市自然科学基金重点基金(05YFJZJC01001);

作者简介:马春宝, 24 岁, 硕士研究生, 从事载药及基因纳米颗粒的研究。

* 联系人, Email: jinchang@tju.edu.cn Telephone: 022-27401821, Fax: 27890367

Kunou 用相对分子质量为 70000 和 5000 的 PLA 以 80/20 的比例混合后, 包载夏昔洛韦 (gancyclovir, GCV) 制成植入巩膜的膜片治疗视网膜炎, 这种膜片可以有效阻止 GCV 的后期突释, 使得 GCV 除了开始阶段有突释以外, 可以维持零级释放。体内试验表明药物能在视网膜炎中维持有效浓度 6 个月。因此这种生物可降解的眼内植入剂有效的缓释了 GCV, 在治疗视网膜炎方面有着广泛的应用前景^[9]。

1.1.2 聚乙交酯(PGA) 用同位素标记 PGA 膜植入动物体内, 9 个月后被完全吸收^[10]。公认的降解途径是, PGA 被体液水解成单体羟基乙酸, 然后被组织吸收。

Poly(glycolic acid), PGA 酯酶的存在可以加速 PGA 的降解。由于人体组织中存在羟基乙酸, 所以 PGA 没有明显的异物组织反应。代谢的最终产物由粪、尿和呼吸排出, 不在组织中存留, 这种材料大部分用做支架材料和手术缝合线^[6]。

1.1.3 聚乙丙交酯(PLGA) 用不同比例的羟基乙酸与乳酸进行共聚, 得到的产物为 PLGA。由于 PLA 为疏水性聚合物, 而 PGA 为亲水性聚合物, 所以不同比例的两种单体聚合而成的产物有利于调节聚合物的降解速度, 从而对药物释放速率及药物释放量产生影响。PLGA 的性能变化与组成不是简单的线性关系, 因为两种单体无规共聚后破坏了原均聚物的分子规整性, 结晶度大大降低乃至失去了结晶度。

组成各为 50% 的共聚物分子, 达到最大限度的无规结构, 因此各种性能变化出现转折。图 1 是乳酸和羟基乙酸以不同比例共聚成 PLGA 降解所需的时间。在 LA:GA 为 50:50 时降解速率最快, 比两个均聚物降解速率快的多^[6, 11, 12]。1986 年, 日本武田公司就已经采用生物降解材料 PLGA 成功制备包载亮丙瑞林 (leuporelin) 的长效皮下注射微球, 之后人们对于生物降解材料 PLGA 在控制释放方面的应用进行了更广泛的研究^[13~17]。

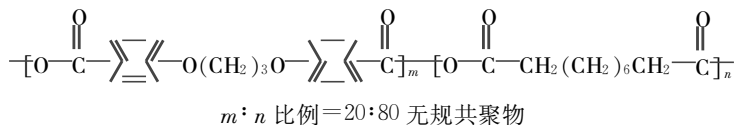
人体重组细胞生长激素 (rhGH) 在体内的半衰期短, 如果采用皮下注射的方式不仅需要每天注射, 而且还对肾脏有损害。因此 rhGH 需要控制释放, Garcia 等用 PLGA (50:50) 作为基质材料, 制成植入大鼠颈部可缓慢持续释放 rhGH 的膜片, 在这个实验中 rhGH 持续释放了 15 天, 显著提高了治疗效果^[18]。Hasoo 等用喷雾干燥法制备 PLGA 载卡氮芥 (BCNU) 微球, 并用直接压片法, 制得 $10 \times 1 \text{ mm}^2$ 的膜片, 它能在体外释放 8 周, 且接近零级释放, 这个结果比用 PCPP-SA 做基质材料的效果更好^[19]。

1.2 聚酸酐

聚酸酐是单体通过酸酐键相连的聚合物, 具有优良

的生物相容性和表面溶蚀性。1983 年 Langer 等提出用聚酸酐作药物控释基质, 他设计合成了含有脂肪族和芳香族二酸酐的聚酸酐, 并对聚酸酐的合成进行了深入的研究^[21~25]。

1.2.1 PCPP-SA PCPP-SA 是羧基苯氧基丙烷 (CPP) 与癸二酸 (SA) 所组成的共聚物。其中, CPP 的单体单元是疏水性的, 因此降解非常缓慢; 而 SA 是亲水性的降解较快, 因此通过调节两种单体的比例, 就可以改变此类聚合物的降解速率。此外, 作为药物载体, 其降解产物对人体也是无毒的。CPP 通过肾脏代谢, 而脂肪酸 SA 则通过肝脏代谢成 CO_2 排出体外。



PCPP-SA 共聚物的结构

1996 年被美国 FDA 批准的 (植入病人脑瘤腔内) 用于治疗常见的脑胶质瘤的膜片 Gliadel, 即是以 PCPP-SA (20:80) 为基质材料包载 BCNU 制成的植入膜片。在二期临床试验中, 病人的生存时间得到延

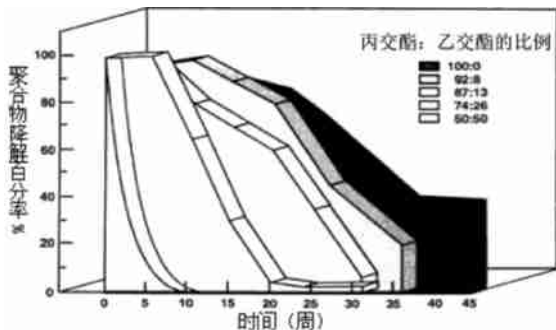
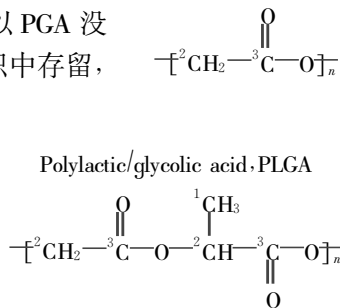
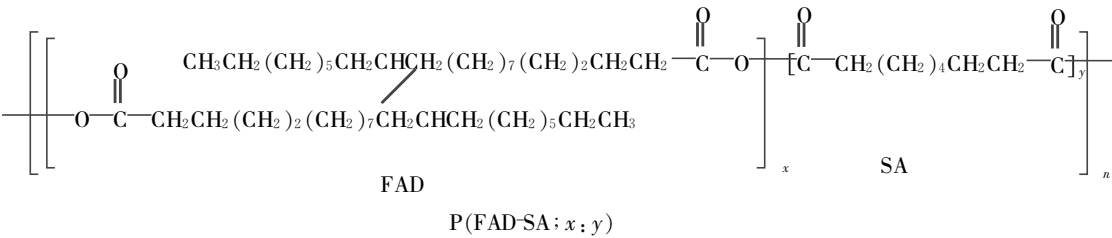


图 1 不同组成的 PLGA 降解时间^[20]

Figure 1 Degradation time of PLGA with different composition

长,膜片植入组中位生存期 31 周,安慰剂对照组仅为 23 周^[26]。

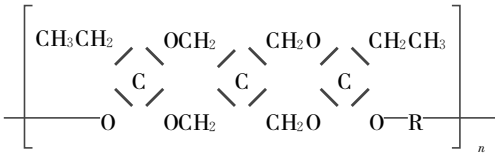
1.2.2 PFAD-SA PFAD-SA 是最近开发出来的一种新型聚酸酐,它是脂肪酸二聚体与癸二酸的共聚物。其中,PFAD 的单体单元是疏水性的,因此降解非常缓慢;而 SA 是亲水性的,通过调节两种单体的比例,就可以改变此类聚合物的降解速率。FAD 与 SA 的比例越高,共聚物的憎水性越强,因此越容易发生表面溶蚀。



Park 等研究了降解介质中的 pH 值以及不同分子量和水溶性模型药物的加入对 PFAD 的影响。结果发现,所有的膜片在 pH 值为 9 的时候其溶蚀速度比在 pH 值为 1~5 时快 8 到 10 倍,比 pH 值为 7.4 时快 1.3~2 倍。水溶性成分的载入(例如甘露醇,菊粉)可以加速 PFAD 的溶蚀速度,而且在碱性条件下效果更加明显。最近,脂肪酸二聚体与癸二酸共聚物(PFAD-SA)已被开发出用于控释 DNA 等生物大分子,有着很广泛的应用前景^[27~29]。

1.3 聚原酸酯

聚原酸酯(poly (ortho esters), POE) 是一种人工合成的生物可降解高分子材料,通过多元原酸或多元原酸酯与多元醇类在无水条件下缩合形成原酸酯键而制得,产物为疏水性聚合物。在加工过程中,POE 可通过熔融挤出成形,制成片状、棒状或纤维状,或压制成形,还可以用溶剂挥发法制膜。聚原酸酯在生物体内的降解是由原酸酯键处的水解反应引起的,降解最终产物为水溶性的小分子,容易被生物体所代谢。由于它是疏水性材料,如果在制作成基材的过程中密度均一且不存在空隙,那么因表面张力的作用,水分子就不易进入基材内部,降解过程主要发生在材料表面。



由于聚原酸酯降解过程可以预测,将其制成薄膜,生物降解过程中表面积保持不变,可以达到药物的匀速释放。以聚原酸酯作为植入药物控释体系的基质,具有在酸性条件下易降解的特点,因而在体系中添加酸性物质可以加速其降解,从而可以在较大范围内控制药物的释放速度。POE 基药物控释体系可用于释放地塞米松(dexamethasone)、二氯酚和胰岛素等药物,能有效提高药物活性并减少药物的副作用^[30,31]。在其它应用中,还可以制成膜片植入眼腔内,治疗眼科疾病^[32,33]。

2 植入剂的制备

植入剂可根据需要,并且在考虑聚合物基质材料和药物性质的前提下,利用不同的加工方法如熔解分散法、溶剂挥发法、微球压片法和研磨压片法制成片状、棒状、纤维和薄膜等多种形式。

2.1 熔解分散法

熔解分散法是将聚合物基质加热至熔融,按所需载药量加入固体粉末状药物,搅拌均匀后倾入预热模具中,室温冷却后加工成适宜的大小和形状。这种方法要求所用药物受热不分解,有比较好的稳定性^[34]。

2.2 溶剂挥发法

溶剂挥发法则将基质和药物按比例溶于某一溶剂中,低温下倾入模具,然后转移至玻璃板上低温挥发溶剂后成膜,再加工成适宜的大小和形状。这种方法主要用于脂溶性药物的制膜过程,它要求基质材料和药物溶于同种溶剂中^[18]。

2.3 微球压片法

微球压片法要求首先制备粒径分布一致的载药微球,然后使用压片机将载药微球压成膜片,这种方

法以制备微球为基础,因此受微球的载药率、包封率和粒径分布等因素的影响,但是它是目前制备生物降解膜片的一种重要方法^[19]。

2.4 研磨压片法

研磨压片法是将聚合物与药物及某些添加剂捣碎后研磨成粒度符合一定要求的细小颗粒,然后利用压片设备压制成膜的一种方法。

3 可植入药物膜片的控制释放机理

基质中释放的药物能否达到应有的效果,主要取决于药物的释放行为、药物在病灶部位的浓度,和病灶部位维持有效药物浓度的时间。

当释放时间短或聚合物的降解速率与药物从聚合物中扩散速率比较慢时,药物释放主要由四个因素决定,药物在材料中的分散情况;从基质内部扩散到表面的速度;在材料与环境介质中的分配以及药物在环境介质中的溶解速度。在释放后期或聚合物的降解速率较快时,释药速率主要由聚合物的降解所决定^[35]。聚酯类材料(如 PLA, PLGA)制成的膜片的释放过程一般分为三个阶段^[36~38]: (1)起始的突释阶段,原因是沉积在基质表面的药物的快速释放引起的^[39]; (2)在聚合物被溶蚀之前的扩散控制阶段,这个阶段药物缓慢释放,释放速率由聚合物的降解速率控制,而且会受到聚合物分子量和共聚物组成的影响,降低分子量或降低 PLGA 中 LA 的比例都会提高释放速率^[40,41]; (3)聚合物降解后的突释。这个阶段是控制膜片需要改进的,可以通过使用不同分子量的同种聚合物组合来避免释放后期的第二次突释^[9]。

聚酸酐类材料(如 PCPP-SA, PFAD-SA)的降解是表面溶蚀而不是本体溶蚀,所以它的释放机理不同于聚酯类材料^[42]。在它的释放过程中起始阶段也有一个快速释放过程,一般在 40h 以内,造成快速释放的原因是聚酸酐的大分子链中有极易水解的酸酐键,聚合物表层的药物能很快扩散出来^[43]。第二阶段是一个相对缓慢的稳定释放过程,这个过程接近零级释放,一般可持续几十天甚至更长时间^[44]。

对于本体溶蚀型材料,它的降解是在整个聚合物中同时进行的。一般包括吸水、化学键的断裂、可溶性齐聚物的扩散和碎片的溶解等过程,这些过程受材料形态、化学组成、结构、分子量、材料尺寸、材料中反应性化合物的分布、降解环境的性质等诸多因素影响。对于表面溶蚀型的材料,降解从聚合物的最外面开始。当材料的憎水性很强时,水分子很难渗透进材料的内部,只有材料表面的分子有机会与水接触。此时,如果大分子链中有极易水解的化学键,则与水接触的表面分子很快降解,形成一层一层从外到内的溶蚀形式,用电子显微镜可以看到一层清晰的溶蚀层与非溶蚀层的界面。形成表面溶蚀的化学特征必须是强疏水性材料,同时分子中要有极易水解的化学键^[6, 27]。

对于体内可吸收的药物控释体系,较理想的情况应是材料在体内的降解仅发生在表面而不发生在本体中,或整个材料表面活性键的水解速度远较水渗透到材料内部的速度快。因为这样可以使得药物的释放保持恒速,从而可以通过控制材料表面积的大小及药物的浓度来控制药物的释放时间^[45~47]。

4 展望

生物可降解材料包载药物植入体内不同于经典的药物治疗方法,它能够避免传统给药方式在药物输送过程中对药物的破坏,有效提高了药物的疗效,降低了药物的副作用。相对于越来越多的需要缓释技术的药物来说,能用于包埋药物,且缓释效果好的载体较少。因此通过化学的方法,合成出对人体安全、在体内能降解,且释放过程保持平稳,没有明显的突释现象的基质材料具有很大的研究前景。

参考文献:

[1] Vogelhuber W, Spru T, Bernhardt G, et al. Int J Pharm, 2002, 238(1-2): 111~121.

[2] Huneault L M, Lussier B, Dubreuil P, et al. J Orthop Res, 2004, 22(6): 1351~1357.

[3] Tojo K, Isowaki A. Adv Drug Delivery Rev, 2001, 52(1): 17~24.

[4] Okada H, Toghiani H. Crit Rev Ther Drug Carrier Sys, 1995, 12: 1~9.

- [5] 张立德. 纳米材料和纳米结构. 北京: 科学出版社, 2001.
- [6] 俞耀庭. 生物医用材料. 天津: 天津大学出版社, 2000.
- [7] Negrin C M, Delgado A, Llabres M J. *Controlled Release*, 2004, 95(3): 413~421.
- [8] Baro M, Sanchez E, Delgado A, et al. *J Controlled Release*, 2002, 83(3): 353~364.
- [9] Kunou N, Ogura Y, Yasukano T, et al. *J Controlled Release*, 2000, 68(2): 263~271.
- [10] Vert M, Christel P, Chabot F. *Macromolecular Biomaterials*. Florida USA: CRC Press 1984, 119~142.
- [11] Kiss E, Bertoti I, Vargha B E. *J Colloid Interface Sci*, 2002, 245(1): 91~98.
- [12] Anderson J M, Shive M S. *Adv Drug Delivery Rev*, 1997, 28(1): 5~24.
- [13] Ogawa Y, Yamamoto M, Okada H, et al. *Chem Pharm Bulletin*, 1988, 36: 1095~1103.
- [14] Okada H, Doken Y, Ogawa Y, et al. *Pharm Res*, 1994, 11: 1143~1147.
- [15] Csernus V J, Szende B, Schally A V. *J Pharm*, 1990, 35: 557~565.
- [16] Sandow J, Stoeckeman K, Jarabek G. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 1990, 37: 925~931.
- [17] Heya T, Okada H, Tanigawara Y, et al. *Int J Pharm*, 1991, 69: 69~75.
- [18] Garcia J T, Jesus D M, Munigua O. *Biomaterials*, 2002, 23(24): 4759~4764.
- [19] Hasoo S, Tae K A, Gilson K, et al. *Int J Pharm*, 2003, 251: 1~12.
- [20] Park T. *Biomaterials*, 1995, 16(15): 1123~1130.
- [21] Rosen H B, Chang J, Langer R. *Biomaterials*, 1983, 4: 131~133.
- [22] Leong K W, Brott B C, Langer R. *J Biomed Mater Res*, 1985, 19: 941~955.
- [23] Domb A J, Gallardo C F, Langer R. *Macromolecules*, 1989, 22(8): 3200~3204.
- [24] Leong K W, Simonte V, Langer R. *Macromolecules*, 1987, 20(4): 705~711.
- [25] Domb A J, Langer R. *J Polym Sci, Part A: Polym Chem*, 1987, 25: 3373~3386.
- [26] Prakash S, Herry B. *Cancer Control*, 1998, 5: 130~137.
- [27] Park E S, Maniar M, Shah J, et al. *J Controlled Release*, 1998, 52(1-2): 179~189.
- [28] Gopferich A, Tessmar J. *Adv Drug Delivery Rev*, 2002, 54(7): 911~931.
- [29] Quick D J, Macdonald K K, Anseth K S. *J Controlled Release*, 2004, 97(2): 333~343.
- [30] Heller J, Barr J, Steven Y, et al. *Adv Drug Delivery Rev*, 2002, 54(7): 1015~1039.
- [31] Zignani M, Einmahl S, Baeyens V, et al. *Eur J Pharm Biopharm*, 2000, 50(2): 251~255.
- [32] Heller J, Barr J, Ng S Y, et al. *Eur J Pharm Biopharm*, 2000, 50(1): 121~128.
- [33] Wang L, Chaw C S, Yang Y Y. *Biomaterials*, 2004, 25(16): 3275~3282.
- [34] Rothen W A, Besseghir K, Vuaridel E, et al. *Eur J Pharm Biopharm*, 1999, 48(2): 113~121.
- [35] Bonferoni M C, Caramella C, Sangavli M E, et al. *J Controlled Release*, 1992, 18: 205~212.
- [36] Kunou N, Ogura Y, Hashizone M, et al. *J Controlled Release*, 1995, 37(1): 143~150.
- [37] Sanders L M, Kent J S, Mcrae G I. *J Pharm Sci*, 1984, 73: 1294~1297.
- [38] Hora M S, Rana R K, Nunberg U H. *Pharm Res*, 1990, 7: 1190~1194.
- [39] Heya T, Okada H, Ogawa Y, et al. *Int J Pharm*, 1991, 72: 199~205.
- [40] Castro C, Sanchez E, Delgado A, et al. *J Controlled Release*, 2003, 93(3): 341~354.
- [41] Rothen W A, Besseghir K, Gurny R. *Eur J Pharm Sci*, 1997, 5(6): 303~313.
- [42] Tamada J, Langer R. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1993, 90: 552~556.
- [43] Tabata Y, Domb A, Langer R. *J Pharm Sci*, 1994, 83: 5~11.
- [44] Tamada J, Langer R. *J Biomater Sci Polym Ed*, 1992, 3(4): 315~353.
- [45] Gopferich A. *J. Controlled Release*, 1997, 44(2): 271~281.
- [46] Burkersroda F V, Schedl L, Gopferich A. *Biomaterials*, 2002, 23(21): 4221~4231.
- [47] Gopferich A. *J Controlled Release*, 1999, 44(2~3): 271~281

(下转第 75 页)

[21] Canelas D A, Betts D E, DeSimone J M. *Macromolecules*, 1996, 29(8); 2818~2821.

[22] Dorian A C, DeSimone J M. *Macromolecules*, 1997, 30(19); 5673~5682.

[23] Shiho H, DeSimone J M. *Macromolecules*, 2000, 33(5); 1565~1569.

[24] Shiho H, DeSimone J M. *J Polym Sci A: Polym Chem*, 2000, 38; 3783~3790.

[25] Shiho H, DeSimone J M. *Macromolecules*, 2001, 34(5); 1198~1203.

[26] Wang W X, Griffiths R M T, Naylor A, Giles M R, Irvine D J, Howdel S M. *Polymer*, 2002, 43(25); 6653~6659.

[27] Cooper A I, Hems W P, Holmes A B. *Macromol Rapid Commun*, 1998, 19; 353~357.

[28] Adamsky F A, Beckman E J. *Macromolecules*, 1994, 27(1); 312~314.

[29] 胡红旗, 陈鸣才, 黄玉惠, 丛广民. *化学通报*, 1997, 12; 20~26.

[30] 徐志康, 朱凌燕, 封麟先. *化学进展*, 1998, 10(2); 202~206.

[31] 徐志康, 封麟先. *高分子通报*, 1998, 1; 65~72.

[32] Watkins J J, McCarthy T J. *Macromolecules*, 1995, 28(12); 4067~4074.

[33] Clark M R, DeSimone J M. *Macromolecules*, 1995, 28(8); 3002~3004.

[34] Pernecker T, Kennedy J P. *Polym Bull*, 1994, 32; 537~543.

[35] Pernecker T, Deak G, Kennedy J P. *Polym prepr (Am Chem Soc, Div Polym Chem)*1995, 36; 243~244.

[36] De Vries T J, Kemmere M F, Keurentjes J T F. *Macromolecules*, 2004, 37(11); 4241~4246.

[37] Darensbourg D J. *Polym Prepr (Am Chem Soc, Div Polym Mater Sci Eng)*, 1996, 74 ; 431~432.

[38] Gross S M, Roberts G W, Kiserow D J, DeSimone J M. *Macromolecules*, 2000, 33(1); 40~45.

[39] Shi C, DeSimone J M, Kiserow D J, Roberts G W. *Macromolecules*, 2001; 34(22):7744~7750.

[40] Gross S M, Flowers D, Roberts G, Kiserow D J, DeSimone J M. *Macromolecules*, 1999, 32(9); 3167~3169.

Polymer Synthesis in Supercritical Carbon Dioxide

WU Jin, LIU Zhao-Tie

(*Key Laboratory of Macromolecular Science of Shanxi Province , Shanxi Normal University, Xi ' an 710062, China*)

Abstract:In recent years, more and more attention has been paid to supercritical carbon dioxide. This paper mainly reviewed the preparation of polymers that has been carried out in supercritical carbon dioxide. A number of polymerization reactions, such as free-radical polymerization, cationic polymerization, transition metal-catalyzed polymerization, thermal ring-opening polymerization, sol-gel polymerization and oxidative coupling polymerization are described in details. It indicates that supercritical carbon dioxide will have a great impact on the field of polymer synthesis in future.

Key words:Supercritical carbon dioxide; Polymers; Polymerization; Synthesis

(上接第 69 页)

The Development of Biodegradable Drug Release Implants in Vivo

MA Chun-bao, KANG Chun-sheng, YUAN Xu-bo, CHANG Jin^{*}

(*Institute of Nanobiotechnology, School of Material Science and Technology, Tianjin University, Tianjin 300072, China*)

Abstract:The implants were prepared by biodegradable polymers and drugs with physical packing or chemical connection ways. The drug in the polymer can diffuse from the channel of polymer with constant speed. It can affect only in the local site rather than in systemic tissues. The development of polymer matrix, preparation method, release mechanism of drug for biodegradable implants were also reviewed.

Key words:Biodegradation; Sustained release; Implant