

聚酯型高分子纳米载药系统研究进展

施水萍¹, 冯年平¹, 武培怡² (1. 上海中医药大学药剂教研室, 上海 201203; 2. 复旦大学高分子科学系, 上海 200433)

摘要:目的 介绍 PCL、PLGA、PLA 等聚酯型高分子纳米载药系统的研究进展。方法 查阅相关文献, 总结归纳纳米粒的制备、性能特点、在药物输送系统 DDS 中的应用等。结果 聚酯型高分子纳米载药系统制备简单, 有靶向、缓释特征, 在 DDS 中应用较广。结论 聚酯型高分子纳米载药系统可作为有前途的新型给药系统。

关键词: 聚酯; 纳米载药系统; 综述

中图分类号: R943.4 文献标识码: A 文章编号: 1007-7693(2005)03-0205-05

Progress of drug-loaded nano-system of polyesters

SHI Shui-ping¹, FENG Nian-ping¹, WU Pei-yi² (1. Department of Pharmaceutics, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China; 2. Department of Macromolecular Science, Fudan University, Shanghai 200433, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To introduce the progress of drug-loaded nano-system of polyesters such as PCL, PLGA, PLA. **METHODS** Consulting relevant references, summarizing and generalizing something about the preparations, characterizations or the use of the nano-system in the DDS and so on. **RESULTS** The drug-loaded nano-system of polyesters is easily prepared, is characterized by delayed-release and good targeting, and is widely used in the DDS. **CONCLUSION** The drug-loaded nano-system of polyesters has a vast prospect in the new drug-delivery system.

KEY WORDS: polyester; nanoparticles; review

纳米科技是一门多学科交叉的基础研究和应用研究密切结合的高新技术, 如纳米材料学、纳米电子学、纳米生物学、纳米化学等。将纳米技术应用于药学领域即产生了纳米给药系统^[1], 包括纳米粒 (NP)、纳米球 (NS)、纳米囊 (NC)、纳米胶束 (NM) 等, 其中较常见的是 NP。

目前用于制备纳米给药系统的载体主要有合成的可生物降解的高分子聚合物和天然的大分子体系。天然高分子材料毒性低, 生物相容性好, 但成分比较复杂, 批间差异较大, 且纯化困难; 高分子聚合物纯度高, 性能容易控制, 可选择性强, 其中聚酯高分子由于具有良好的生物降解性能, 已成为世界范围内的开发热点。尤以脂肪族聚酯为主, 主要包括聚己内酯 (PCL)、聚乳酸 (即聚丙交酯, PLA)、聚乙交酯 (PGA)、聚乙交酯丙交酯 (PLGA) 等以及它们的共聚物。聚ε-己内酯 (PCL) 具有优良的生物相容性及药物渗透性, 但 PCL 熔点较低, 且高度结晶, 降解速率较慢; PLA 具有良好的生物相容性及生物可吸收性, 在降解后不会遗留任何环保问题, 在医用领域已被认为是最有前途的可降解高分子材料, 但同样地它的结晶性很强, 降解速率慢; PLGA 共聚物, 因组分 PGA 强亲水性, 降解速度快, 故可通过调节 PGA/PLA 的比率, 达到所期望的药物释放速率。

鉴于生物降解性聚酯在给药系统中的重要性, 笔者主要从以下几个方面进行综述:

1 纳米粒的制备

纳米粒制备的方法有物理法 (物理粉碎法、真空干燥法)、化学法 (微乳液法、沉淀法、溶胶凝胶法等), 也有按纳米粒形成机制的不同分成聚合反应法和聚合反应后分散法。聚酯型材料制备的纳米粒以聚合反应后分散法为主, 聚合反应又大多为开环聚合。

1.1 合成嵌段共聚物

对于内酯类及交酯类的开环聚合, 根据活性中心的不同通常可分为阳离子聚合、阴离子聚合及配位聚合 3 种, 如以聚乙二醇 (PEG) 端 -OH 引发的内酯开环聚合就属于阴离子聚合。Xiqun Jiang 等用 PEG 的端羟基引发 PCL、PLA 开环聚合制备 PCL-聚乙二醇醚 (PEO)-PCL^[2], PCL-PEO-PLA^[3] 共聚物, 再以沉淀法制得纳米粒。Li 等^[4]等制备的 PEG-PLGA 纳米粒, 是以辛酸亚锡为催化剂, 在甲基封端的 PEG 的端羟基引发下的乙交酯、丙交酯开环聚合。

大部分的理论及实验研究都集中在 AB 型 (如 PEG-PLGA)、ABA 型 (如 PCL-PEO-PCL) 嵌段共聚物体系, 这是最简单、最容易制备的两个体系。有资料^[5]显示, 多嵌段共聚物

基金项目: 上海市科委纳米专项基金资助 (0243nm026)

作者简介: 施水萍, 药剂学硕士研究生

通讯作者: 冯年平 Tel: 021-51322197 E-mail: npfeng@sh163.net

可避免两嵌段共聚物所存在的共聚物的分子量无法提高、力学强度较差的缺陷,而且还可使材料的柔韧性得到很大的提高。

1.2 大分子自组装

嵌段共聚物体系进行自组装 (self-assembly) 的研究有本体自组装微相分离、在选择性溶剂中的缔合行为以及薄膜自组装等几方面内容^[6]。有学者^[7]对嵌段共聚物快速自组装的机制进行了研究,认为这个过程分为三个步骤(图1):在选择性溶剂中,分子间不溶性嵌段相互连接形成新生小粒子,新生小粒子不断增大;由于空间阻力、静电作用阻止其无限增长,最终形成了核壳型的纳米胶束,其内核为不溶性嵌段,外壳为溶剂溶胀嵌段。

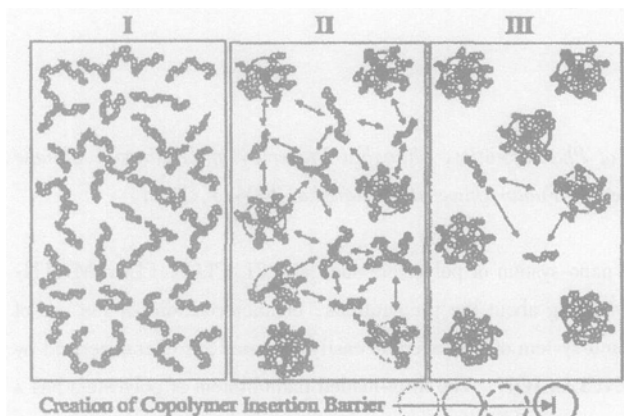


图1 嵌段共聚物的高饱和纯溶液快速自组装成纳米粒之示意图

Fig 1 Rapid assembly of block copolymer nanoparticles from starting conditions of high supersaturation and homogeneous solution

要达到纳相分离,方法有沉淀法^[2,3], SESD法 (spontaneous emulsification solvent diffusion method, 自乳化溶剂扩散)^[8]及改良的 SESD法^[9]等,也有学者对后两种方法进行了对比^[10]。

2 纳米粒的修饰

因脂肪族聚酯均为疏水性高分子,仅靠调节其相对分子质量及其分布来控制降解速率有一定的局限性,使其应用受到限制,同时出于包封亲水性药物(如肽、蛋白质、一些抗癌药物)的考虑,因此有必要对聚酯本体和表面进行改性。

2.1 本体修饰

由于单一材料在应用上的局限性,同时因满足不同用途需要,常用几种材料共聚或共混来进行改性。比如通过 PCL 与 PLA 共聚形成疏水嵌段,可达到降低结晶性,增加亲水性,改善降解性能的目的。也有通过调节 PLGA 中乙交酯单元的含量,形成不同组成的 PCL-PGA, PCL-PGA-PLA 二元或三元共聚物,以达到调节聚合物降解速度和药物释放性能的目的。

Hu 等^[3]的研究显示,当 PCL/PLA 的摩尔比为 3:2,且 PEG 含量为 2% 时,药物可达到零级释放,这是由于疏水嵌段组成中,CL 组分增加,就增加了链的柔韧性,渗透性好;LA

组分增加,就加快了药物降解速率,提示可通过调整 CL/LA 的比率从而获得满意的释放速率。

2.2 亲水修饰

表面修饰赋予纳米粒表面以亲水性,常用的天然高分子主要有壳聚糖、明胶等,合成的高分子有 PEG、聚 L-谷氨酸等。所形成的亲水外壳具备“隐形”的特点,可减少肝脏巨噬细胞的吞噬,延长体内循环时间,增加对细胞膜的黏附能力等。

由于 PEG 具有亲水性、生物相容性、低毒性、无抗原性及免疫原性、长循环等优点,因而有较多文献报道用 PEG 来进行亲水修饰。通过在 PCL 主链中引入亲水性的 PEO 组分,可达到调节聚合物降解速率和药物释放性能的目的。Ge 等^[2]的研究表明,PEO/PCL 比率是决定 PCL-PEO-PCL 纳米粒粒径、载药量及药物释放行为的主要因素,且随着 PEG 量增大,粒径及载药量变小,释药变快。

PEG 修饰能降低纳米粒的血浆蛋白结合率,Griff 等^[11]研究了 PEG 相对分子质量及 PEG 占聚合物重量比与血浆蛋白结合率之间的关系。结果表明,血浆蛋白结合率的高低取决于 PEG 链长(即相对分子质量)、链密度(即含量),相对分子质量为 5 000 的 PEG 可达到最小的蛋白结合率,PEG 占聚合物的含量在 2%~5% 范围内制备的纳米粒蛋白结合率最低。同时也发现 PEG 修饰的不同的纳米粒疏水嵌段组分(如 PLA, PLGA, PCL)所吸附的蛋白类型和数量是不一样的。

亲水修饰也有用 PEO-PPO-PEO(氧化乙烯-氧化丙烯-氧化乙烯)^[12]、单糖^[13]、葡聚糖^[14]、天冬氨酸^[15]、表面活性剂 Pluronic F-68^[16]修饰制备嵌段共聚物。

3 载药纳米粒的性能特点

3.1 靶向

纳米粒具有被动靶向性,载药纳米粒进入循环系统后,通常迅速被单核巨噬系统(MPS)摄取,到达网状内皮系统(RES)分布集中的肝、脾、肺、骨髓、淋巴等靶部位,由 RES 系统进行非选择性清除,故常可利用它的这一特性治疗肝癌等 RES 系统的恶性肿瘤;也利用抗体-细胞膜表面受体或特定基因片段的专一性作用,将配位子结合在纳米载体上,与目标细胞表面的抗原性识别器发生特异性结合,从而达到主动靶向。

3.1.1 通过控制粒径达到靶向:由于纳米微粒的尺寸效应,使其在生物体内的分布具有特异性。有研究表明,NP 粒径在 10~70 nm 的粒子,可穿透人体组织中的小血管,能在一定的器官内形成最有效的分布,可在局部注射;粒径在 70~200 nm 的粒子,有最长的体内循环时间。同时粒径大小与靶向性有关,小于 150 nm 的纳米粒靶向骨髓,小于 250 nm 的纳米粒靶向体循环,大于 250 nm 的纳米粒靶向脾^[17],故可根据不同的药用要求来调整纳米粒的粒径。如 Park 等^[18]制备 PCL-PEO 共聚物胶束粒径在 60 nm 左右,可穿过血管,到达骨髓,从而成为骨造影成像的有力工具。

3.1.2 通过将受体结合到纳米粒,以形成受体-配体复合物来达到靶向:为使纳米粒靶向定位至病变部位,Griff 等^[19]研

究制备了 B-PEG-PCL(B为连接到 PEG链上的生物素 biotin),通过形成 biotin-avidin(Caco-2细胞上)生物素-抗生物素的受体配体复合物而达到靶向 Caco-2细胞。

3.1.3 通过细胞非特异性的吞噬来达到靶向:Chawla等^[20]将制备的 PCL纳米粒用于靶向输送抗肿瘤药物 tamoxifen(他莫昔芬),体外药物释放试验中在 MCF-7乳腺癌细胞中检测到了细胞摄入的带荧光标记的纳米粒,且大部分载药纳米粒由 MCF-7细胞非特异性吞噬,1h后可在细胞核周围区域发现纳米粒。

3.2 缓释

药物通过化学或物理的作用,分散于纳米微粒的内部或吸附于纳米粒的表面;吸附于表面的药物释放较快,而分散于基质中的药物,通过基质材料的小孔或随着基质的降解而达到缓慢释放药物的目的;其孔径的大小或其材料在体液中的降解速率就成为药物释放的限速步骤。

载药(indomethacin, IMC) PEO-PCL纳米球^[21],在正常 Sprague-Dawley小鼠药动学试验中,IMC载药纳米粒通过尾静脉注射给药,与对照组比较,其药动学参数值分别为:MRT(28.69 ± 11.28), (16.97 ± 4.83), $P < 0.01$; $t_{1/2}$ (23.1 ± 8.24), (15.12 ± 4.77), $P < 0.01$; CL (0.71 ± 0.41), (0.84 ± 0.27)。可见载药纳米球平均滞留时间延长,半衰期延长,从而延长了药物的体内循环时间而达到缓释的目的。这些药动学参数提示 MePEG-PCL纳米粒可作为亲脂性药物注射给药缓释系统。如 5 氟尿嘧啶的 PLGA 纳米粒^[22]的释放试验中,24h内累积释放百分率仅为 66%;阿霉素的 PLGA 纳米粒^[23],药物释放完全可长达 25d。

3.3 降低不良反应

针对某些治疗指数小的药物,若制成纳米制剂,可降低药物的不良反应,这是因为:①纳米微粒的靶向作用,使得由于治疗药物的非特异性分布而引起的毒性大大降低;②纳米微粒的缓释药物的作用,消除血药浓度的“峰谷”现象,维持一定的治疗浓度,有效防止了由血药浓度瞬时过高引起的不良反应。如阿霉素 PLGA 纳米粒^[23]能降低对 HepG2 细胞的不良反应,AmB-PCL 纳米粒^[24]能降低两性霉素 B 对健康小鼠的急性不良反应。

4 纳米粒的释药机制

载药纳米微粒药物释放的机制还是很不明确,目前较容易接受的模型有:①扩散控制模型;②化学反应控制模型;③溶胀控制模型。

Hu等^[3]提出药物从聚合物基质中释放出来是一个复杂过程,符合溶蚀-扩散模型,可以用公式 $Q/Q_0 = kt^n + b$ 表示,其中 Q 代表 t 时刻释放的药量, Q_0 代表纳米粒所装载的药量,指数 n 代表释放药动学参数, b 代表突释的药量, k 是常数。 n 的值在 0.5~1.0 之间,当 n 接近 0.5 时,扩散是药物释放的主要方式,当 n 接近 1.0 时,说明溶蚀起关键作用。如载药(colchicine,秋水仙碱) PEG-PLA/PCL 纳米粒,其药物释放就属于扩散机制^[25]。

大量的文献研究显示,载药纳米粒中药物的释放速率,中国现代应用药学杂志 2005 年 6 月第 22 卷第 3 期

是由载体材料的特性所决定的。有人^[26]比较了 PCL, PLLA(聚 L-丙交酯), PCLLA(PCL-PLLA 共聚物)纳米粒中药物释放速率,发现 PCLLA 纳米粒体外释放药物的速率比 PCL, PLLA 慢,且药物体系获得零级恒量释放。这也说明通过不同种类的内酯单体共聚,可达到调节药物释放速率的目的。

5 载药纳米粒的安全性与稳定性

虽然少有空空白纳米载体进行系统的安全性评价研究,但也有大量的文献研究表明,聚合物纳米载体不但没有增加药物毒性,相反地,它具有降低药物不良反应的特点。Guzman等^[27]分别将地高辛、地高辛载药纳米粒与细胞放在一起培育,发现地高辛纳米粒培养的细胞中药物的摄入量有提高,而并没有改变药物的药理活性及增加药物的毒性。载药(indomethacin and paclitaxel, 吲哚美辛和紫杉醇)纳米粒 MePEG-PCL 的研究中^[28],连续 7d 注射半剂量 LD_{50} 的大鼠,在心、肺、肝、肾等重要器官的显微结构上与正常大鼠无较大的组织病理学的改变。

聚合物纳米溶液是一个热力学、动力学均不稳定的体系,聚合物组成、温度、离子强度、酶等均会影响其稳定性。通过在 mPEG-PLGA 胶束溶液中加入一定量的电解质($CaCl_2$, Na_2SO_4 或经短时间贮藏后^[29]),观察粒径的变化及溶液的浑浊度,结果显示:随着 PEG/PLGA 组成中 PEG 量的增加,稳定性变差,即溶液的稳定性是与共聚物的组成有很大关系。对注射用药物载体 PEO-b-PCL 胶束的研究表明^[30],聚合物胶束在 37℃ 中性 PBS(磷酸缓冲溶液)中存放 180d 是稳定的,但在脂肪酶的存在下发生降解,而蛋白酶不影响其稳定性。也有不少学者提出采用核交联或壳交联的方式来提高纳米溶液的稳定性, Xu 等^[31]发现交联纳米粒的稳定性是未交联的 100 倍左右。

6 纳米粒在 DDS 中的应用

纳米给药系统已成为药剂学领域的研究热点之一,主要具备以下特点^[32]:①增加药物的吸收,提高生物利用度;②控制药物的释放;③改变药物的体内分布特征;④改变药物的膜转运机制,有利于药物对一些特殊部位的治疗。用作纳米载药体系研究的模型药物有很多,有人^[33]综述了以 PCL 制备的纳米体系中装载的药物的种类,包括紫杉醇等在内共计有 15 种,显示了此 PCL 纳米体系在 DDS 中的较高的研究价值。

6.1 用作抗肿瘤药物的载体

抗肿瘤药物在治疗过程中,由于其对肿瘤部位的靶向性不明显,进而对其他实质性器官造成不可逆转的损害,从而使人体免疫力大大降低,不利于肿瘤患者的治疗与康复,因此大量研究都集中在把纳米粒用作抗肿瘤药物的载体。HCPT-1 载药纳米粒在小鼠体内分布的实验中^[34],即使在静注 24h 后,肺、脾中药物的浓度仍最高,而作为主要排泄途径的肾,药物浓度却很低。紫杉醇载药纳米粒溶血实验表明^[35],其对细胞膜的毒性比紫杉醇的聚山梨酯 80(吐温-80)制剂小;且抑制 KB 细胞的增殖作用与市售商品 Cremophore EL 相当。体外抗肿瘤实验中^[36], Ptx-PLGA-Nps 载药纳米粒

在抑制 NCL-H69 SCLC细胞生长活性方面显示了比紫杉醇更强、更持久的作用。

6.2 用作多肽蛋白类药物口服给药的载体

由于蛋白质和肽类药物生物半衰期短,生物膜渗透性差,且易被胃肠道酶降解,故其药物给药系统的研究一直是药剂学领域的一个热点,全球很多大制药公司也花费了巨大的人力物力进行多肽蛋白类药物的非注射给药研究。最新研究表明,Rodrigues等^[37]制备的 DEX-PCL纳米粒,用作蛋白质口服给药的载体,其中 Bmoll蛋白仍保持了它的血球凝集作用,提示以纳米粒为载体,可保存其活性,提高药效,这将为多肽蛋白类药物口服制剂的发展带来新的机遇。

6.3 其他

由于纳米载体多为高分子化合物,其表面有一定的黏附性,可使其在眼部的滞留时间延长,减少泪液对药物的清除,故也有用做眼科药物的载体,如 HA(透明质酸)包衣的 PCL纳米球^[38]用于滴眼剂。

聚酯型高分子材料作为药物载体,已引起了药学工作者的极大兴趣;但因存在该体系对成分的选择性吸附以及药物的泄漏等问题,研究还有待更深入。

参考文献

- [1] Soppimath KS, Am inabhavi TM, Kulkarni AR *et al*. Biodegradable polymeric nanoparticles as drug delivery devices[J]. J Controlled Release, 2001, 70(1-2): 1.
- [2] Ge HX, Hu Y, Jiang X, *et al*. Preparation, Characterization, and Drug Release Behaviors of Drug Nimodipine-Loaded Poly(epsilon-caprolactone)-Poly(ethylene oxide)-Poly(epsilon-caprolactone) Amphiphilic Triblock Copolymer Micelles[J]. J Pharm Sci 2002, 91(6): 1463.
- [3] Hu Y, Jiang XQ, Ding Y, *et al*. Preparation and drug release behaviors of nimodipine-loaded Poly(caprolactone)-poly(ethylene oxide)-polylactide amphiphilic copolymer nanoparticles[J]. Biomaterials. 2003, 24(13): 2395.
- [4] Li YP, Pei YY, Zhang XY, *et al*. PEGylated PLGA nanoparticles as protein carriers: synthesis, preparation and biodistribution in rats[J]. J Controlled Release, 2002, 71(2): 203.
- [5] 王身国.聚内酯类高分子细胞亲和性改进的研究[C]. 2003年全国高分子学术论文报告会会议资料, 2003.
- [6] 袁建军,程时远,封麟先.嵌段共聚物自组装及其在纳米材料制备中的应用(上)[J].高分子通报, 2002, 01: 6.
- [7] Johnson BY, Prud'homme RK. Mechanism for rapid self-assembly of block copolymer nanoparticles[J]. 2003, 91(11): 118302-14.
- [8] Kwon HY, Lee JY, Choi SW, *et al*. Preparation of PLGA nanoparticles containing estrogen by emulsification-diffusion method[J]. Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects, 2001, 182(1-3): 123.
- [9] Hideki Murakami, Masao Kobayashi, Hirofumi Takeuchi, *et al*. Further application of a modified spontaneous emulsification solvent diffusion method to various types of PLGA and PLA polymers for preparation of nanoparticles[J]. Power Technology, 2000, 107(1-2): 137.
- [10] Hideki Murakami, Masao Kobayashi, Hirofumi Takeuchi, *et al*. Preparation of poly(DL-lactide-co-glycolide) nanoparticles by modified spontaneous emulsification solvent diffusion method[J]. Int J Pharm, 1999, 187(2): 143.
- [11] Gref R, Luck M, Quellec P, *et al*. 'stealth'corona-core nanoparticles surface modified by polyethylene glycol(PEG): influences of the corona(PEG chain length and surface density) of the core composition on phagocytic uptake and plasma protein adsorption[J]. Colloids Surfaces B-Biointerfaces, 2000, 18(3-4): 301.
- [12] Kim SY, Ha JC, Lee YM. Poly(ethylene oxide)-poly(propylene oxide)-poly(ethylene oxide)/poly(epsilon-caprolactone)(PCL) amphiphilic block copolymeric nanoparticles- II. The temperature-responsive drug release behaviors[J]. J Controlled Release, 2000, 65(3): 345.
- [13] Hamaide T, Partini M, Fessi H, *et al*. Ring-opening polymerisation of epsilon-caprolactone with monosaccharides as transfer agents. A novel route to functionalised nanoparticles[J]. Macromolecular Rapid Communications, 2001, 22(9): 659.
- [14] Cardine Lemarchand, Patrick Couvreur, Madeleine Besnard, *et al*. Novel Polyester-Polysaccharide Nanoparticles[J]. Pharm Res, 2003, 20(8): 1284.
- [15] Jeong JH, Kang HS, Yang SR, *et al*. Polymer micelle-like aggregates of novel amphiphilic biodegradable poly(asparagine) grafted with poly(caprolactone)[J]. 2003, 44(3): 583.
- [16] Michael Chomy M. Sc, Ilia Fishbein M. D, Haim D. Danenberg, *et al*. Lipophilic drug loaded nanospheres prepared by nanoprecipitation: effect of formulation variables on size, drug recovery and release kinetics[J]. J Controlled Release, 2002, 83(3): 389.
- [17] 徐碧辉,杨祥良,谢长生,等.纳米技术在中药研究中的应用[J].中国药科大学学报, 2001, 32(3): 161.
- [18] Park YJ, Lee JY, Change YS, *et al*. Radioisotope carrying polyethylene oxide-polycaprolactone copolymer micelles for targetable bone imaging[J]. Biomaterials. 2002, 23(3): 873.
- [19] Gref R, Couvreur P, Barratt G, *et al*. Surface-engineered nanoparticles for multiple ligand coupling[J]. Biomaterials. 2003, 24(24): 4529.
- [20] Chawla JS, Amiji MM. Biodegradable poly(epsilon-caprolactone) nanoparticles for tumor-targeted delivery of tamoxifen[J]. Int J Pharm, 2002, 249(1-2): 127.
- [21] Lee Ym, Shin HJ, Kang JS. Indomethacin-loaded methoxy poly(ethylene glycol)/poly(epsilon-caprolactone) diblock copolymeric nanospheres: pharmacokinetic characteristics of indomethacin in the normal Sprague-Dawley rats[J]. Biomaterials. 2001, 22(14): 2049.
- [22] McCarron PA, Woolfson AD, Keating SM. Sustained release of 5-fluorouracil from polymeric nanoparticles[J]. J Pharm Pharmacol, 2000, 52(12): 1451.
- [23] Yoo HS, Oh JE, Lee KH, *et al*. Biodegradable nanoparticles containing doxorubicin-PLGA conjugate for sustained release[J]. Pharm Res, 1999, 16(7): 1114.
- [24] Espuelas MS, Legrand P, Irache JM, *et al*. Poly(epsilon-capro-

- lacton) nanospheres as an alternative way to reduce amphotericin B toxicity[J]. Int J Pharm, 1997, 158(1): 19.
- [25] Das GS, Rao GHR, Wilson RF, *et al.* Colchicine encapsulation within poly(ethylene glycol)-coated poly(lactic acid)/poly(epsilon-caprolactone) microspheres-controlled release studies[J]. Drug Deliv, 2000, 7(3): 129.
- [26] Ge HX, Hu Y, Yang SC, *et al.* Preparation, Characterization, and drug release behaviors of drug-loaded epsilon-caprolactone/L-lactide copolymer nanoparticles[J]. J Applied Polymer Sci, 2000, 75(7): 874.
- [27] Guzman M, Aberturas MR, Rodriguez-Puyol M, *et al.* Effect of nanoparticles on digitoxin uptake and pharmacologic activity in rat glomerular mesangial cell cultures[J]. Drug Deliv. 2000, 7(4): 215.
- [28] Kim SY, Lee YM, Baik DJ, *et al.* Toxic characteristics of methoxy poly(ethylene glycol)/poly(epsilon-caprolactone) nanoparticles; *in vitro* and *in vivo* studies in the normal mice[J]. Biomaterials, 2003, 24(1): 55.
- [29] Avgoustakis K, Beletsi A, Panagi Z, *et al.* Effect of copolymer composition on the physicochemical characteristics, *in vitro* stability, and biodistribution of PLGA-mPEG nanoparticles[J]. Int J Pharm, 2003, 259(1-2): 115.
- [30] Kim DC, Yoo Y. Stability and *in-vivo* toxicity of Poly(ethylene oxide-b-caprolactone) micelles for injectable drug carrier[J]. Polymer-Korea. 1997, 21(4): 674.
- [31] Xu PS, Tang HD, Li SY, *et al.* Enhanced stability of core-surface cross-linked micelles fabricated from amphiphilic brush copolymers[J]. Biomacromolecules, 2004, 5(5): 1736.
- [32] 朱屯,王福明,王习东,等.国外纳米材料技术进展与应用[M].北京:化学工业出版社, 2002: 164.
- [33] Sinha VR, Bansal K, Kaushik R, *et al.* Poly-epsilon-caprolactone microparticles and nanospheres: an overview[J]. Int J Pharm, 2004, 278(1): 1.
- [34] Zhang LY, Hu Y, Jiang XQ, *et al.* Camptothecin derivative-loaded poly(caprolactone-co-lactide)-b-PEG-b-poly(caprolactone-co-lactide) nanoparticles and their biodistribution in mice[J]. J Controlled Release, 2004, 96(1): 135.
- [35] Lee SC, Kim C, Kwon IC, *et al.* Polymeric micelles of poly(2-ethyl-2-oxazoline)-b-block-poly(epsilon-caprolactone) copolymer as a carrier for paclitaxel[J]. J Controlled Release, 2003, 89(3): 437.
- [36] Cristina Fonseca, Sergio Simoes, Rogério Gaspar. Paclitaxel-loaded PLGA nanoparticles: preparation, physicochemical characterization and *in vitro* antitumoral activity[J]. J Controlled Release, 2002, 83(2): 273.
- [37] Rodrigues JS, Santos-Magalhaes NS, Coelho LCBB, *et al.* Novel core (polyester)-shell (polysaccharide) nanoparticles: protein loading and surface modification with lectins[J]. J Controlled Release, 2003, 92(1-2): 103.
- [38] Barbault-Foucher S, Gref R, Russo P, *et al.* Design of poly-epsilon-caprolactone nanospheres coated with bioadhesive hyaluronic acid for ocular delivery[J]. J Controlled Release, 2002, 83(3): 365.