

# 智能响应型高分子涂层在药物释放中的精准控制研究

吴斌 王力 林青儿 谢芳玉

汉基森科技(杭州)有限公司 浙江 杭州 310000

**摘要:** 智能响应型高分子涂层拥有刺激响应特性, 可以针对药物精准释放, 如对温度、pH、光、磁场等刺激信号作出应答, 让药物的释放时间、空间、剂量都得到了精准调控, 于是开始了有关智能响应机制与材料设计的研究: 分清了刺激响应类型, 并且确定了其分类方式、高分子材料筛选准则以及涂层结构设计要素; 又提出了一种针对时间维度上的精确控制手段、针对空间位置上精准释放的方法、针对药物释放量的梯度调节手段; 同时还分析了针对涂料涂敷技术的核心技术及其质量控制手段、性能提高方式。以上的工作成果也能够有效的针对目前药物释放系统中存在的缺陷提供一种创新性的解决方案, 进而提升了药物释放的效果与安全性, 促进了智能响应型高分子涂层药物精准释放的发展进程。

**关键词:** 智能响应型高分子涂层; 药物释放; 精准控制; 刺激响应; 材料设计

## 1 引言

智能响应型高分子涂层是生物医药领域药物释放体系革新发展的新型研究方向之一, 克服了传统药物释放体系无法调节的缺点, 由于药物释放的速度和靶向性较差, 可能造成药效下降或者不良反应的发生, 无法达到现代精准医疗的要求。智能响应型高分子涂层可感知外界刺激(温度、pH值、光、磁场), 并实现药物释放的时间、空间、剂量可控, 以期最大化提高药物利用率, 减少毒副作用。针对不同应用领域: 从医疗用途角度而言, 可在肿瘤微环境中通过pH值、弱酸性以及肿瘤内的高活性酶等微环境属性使涂层实现靶向药物的特殊释放; 也可根据不同的疾病特点, 在病变部位利用温度或磁场响应的涂层实现靶向药物在病灶区的精准释放。因此, 随着材料科学与生物技术的紧密结合, 开发出性能更强、响应更加精准的高分子涂层材料在提高药物释放效果上有着重大的意义。

## 2 智能响应机制与材料设计

### 2.1 刺激响应类型划分

智能响应型高分子涂层主要是对不同的外界刺激做出特有的响应, 以刺激源特性可以将响应类型划分成物理、化学和生物三大类。其中物理刺激主要有温度、光照、电场、磁场等等, 聚N-异丙基丙烯酰胺(PNIPAM)的温度响应型涂覆材料在一定的温度下发生亲疏水转变, 从而控制药物释放。光响应型涂层主要是根据光的波长、光强以及照射时间的不同, 通过光致异构或者光降解作用来改变涂层的透性<sup>[1]</sup>。化学刺激响应主要以PH值、氧化还原电位等作为触发条件, 不同pH值下, 涂层中高分子链的离子化基团发生解离或质子化而实现药物释放的调控, 氧化还原响应型涂层通过在生物体内的氧化还原环境变化来进行调节(比如二硫键在细胞内高浓度谷胱甘肽的作用下断开), 进而控制药物释放; 生物刺激响应的物质则是酶或其它特定的生物分子, 例如酶响应型涂层会在酶的高表达区域发生降解并释药, 该种类型的响应是具有极高的特异性的, 可以达到病灶部位的精准靶向给药, 如表一所示:

表1 智能响应型高分子涂层典型刺激响应类型及性能参数

响应类型	典型材料	刺激条件	性能变化数据
温度响应	聚N-异丙基丙烯酰胺(PNIPAM)	温度从30℃升至35℃	药物释放速率从5 μg/h提升至20 μg/h
光响应	偶氮苯类高分子	365nm紫外光照射10分钟	涂层孔隙率从15%增加至35%
pH响应	聚甲基丙烯酸(PMAA)	pH从5变为7	药物释放速率从12 μg/h降至3 μg/h
氧化还原响应	聚乙二醇-聚己内酯(PEG-PCL)(含二硫键)	10mM谷胱甘肽溶液中6小时	药物释放率达82%
生物响应	含尿素基团高分子	脲酶浓度5U/mL, 24小时	涂层降解率达70%

### 2.2 高分子材料筛选原则

合理的高分子材料选取是获得高性能智能响应型涂

层的前提, 在综合考虑材料的响应特性和生物相容性、力学性能和加工性能的基础上选择最优材料; 从响应

特性角度出发,材料能否对特定位点产生有效的响应是药物释放精度的重要决定因素,对于药物载体制备的温度敏感材料需要有明确、适宜的相变温度,才能契合药物释放所需要的体温环境。生物相容性是将材料用于药物释放的前提条件之一,指材料在体内的不引发免疫排斥、不引发炎症等不良反应。常见的具有较好的生物相容性和可降解性的有聚乳酸-羟基乙酸共聚物(PLGA)、壳聚糖等天然或者合成高分子。力学性能是涂层能否保持一定的稳定性和完整性的体现,即涂层在储存、运输以及使用过程中不易于破损,并且可以随着响应产生一定的可控结构变化。加工性能是指涂层能够以何种方式制备得到相应的目标产物,是否可以通过喷雾、浸泡以及静电纺丝等方式形成均匀稳定的涂层,以及能否与其他功能材料复合,从而达到多响应的目的。

### 2.3 涂层结构设计要点

对于涂层来说,其结构的优劣会严重影响药物的释放行为,从而影响药物释放的准确性。因此,为了获得良好的药物释放行为,必须对涂层的厚度、孔隙率、多层复合结构等进行优化。涂层的厚度越小,其与药物刺激源接触的程度越大,可加快药物释放速度;反之,则使药物释放速度降低,所以要按需控制涂层厚度。孔隙率可以通过调控制备工艺或加入致孔剂达到调节作用,孔隙率越高有利于药物的快速扩散而出,使药物快速释放,而孔隙率越低,则越难让药物逸出,可起到药物缓释的作用。多层复合结构既可赋予涂层不同的功能,也可以让涂层具备多种物质属性,例如在外层使用灵敏型响应材料来满足初期药物的瞬释,而在内层使用缓释型的材料使药物维持较长时效的释放;或者利用不同的响应类型为材料赋值,在材料层面有多种刺激协同响应,如温度-pH双响应型复合涂层可以实现更准确的药物释放调控,有助于提高治疗效率。

## 3 精准控制实现路径

### 3.1 时间维度精准控制策略

精准的时间维度控制则是根据疾病治疗需要实现药物在某一时段(如靶器官或者病灶)释放,一方面可通过调节高分子涂层材料响应动力学来实现药物释放时间的精准调控,例如:利用不同降解速率的高分子共混制作涂层,构建具有延迟释放的功能体系,在药物进入体内后一段时间再开始释放药物,防止药物过早释放药效受损;另一方面可以设计多层复合涂层,将对同一种刺激有着不同响应时延的材料从外到内依次堆叠组成,这样可以对外层快速响应材料产生刺激即刻释放少量药物给予病患暂时性的疗效,而内层慢速响应材料会在接收到

相应的刺激后递次源源不断地释放更多的药物供病患持久的治疗。引入可激活的响应开关,通过外部刺激的通断,达到控制药物释放的开启和终止,在时间维度上精准响应疾病治疗的需求。

### 3.2 空间定位释放调控方法

空间定位释放需要药物准确地到达病灶部位,在非目标区域不能释放或者少释放在该处造成浪费或毒副作用。以生物特异性靶向为基础的空间定位释放技术是利用在涂层表面修饰具有靶向识别功能的生物大分子(抗体、适配体、多肽)等方式实现药物在病灶细胞表面特异性结合,达到靶向递送药物的效果。另外一种方式是针对病灶部位和正常组织之间存在差异的微环境设计环境响应的涂层材料。比如利用肿瘤组织酸性高和含有高活性酶等特点,选择pH敏感型或者酶敏感型涂层发生结构变化从而释放药物;再者还可借助于外部物理场对载药涂层进行空间操控,如通过外加磁场、电场、超声波等使将磁性纳米粒子加入到涂层中,在外部磁场的作用下使载药系统被吸引到指定位置,实现药物的空间定位释放,提高药物的治疗效果

### 3.3 剂量梯度释放优化方案

首先,经过一系列调整改变后获得不同的剂量梯度。通过不同的浓度梯度分布的高分子材料制备涂层,使涂层不同深度的区域药物释放速率产生差异,进而达到梯度释放的效果;结合智能响应性材料,在不同的刺激强度条件下调整药物的释放量,如温度响应性涂层随温度变化幅度的不同实现药物释放量相应的梯度化变化;利用微流控技术控制涂层的制备过程,制备具有不同的孔隙结构或者是不同的药物装载量,在不同的区域内形成具有剂量梯度释放系统的梯度药物缓释膜<sup>[3]</sup>。将高剂量药物在早期进行较大量释放,并能在治疗过程中逐渐减小药物剂量达到一定的药物递送速率,在保证治疗效果的基础上,能够降低药物过量导致的毒副作用,提高治疗的安全性与有效性。

## 4 关键技术与工艺优化

### 4.1 涂层制备核心技术

喷涂技术是利用高压将溶液雾化后喷涂到载体表面,从而达到均匀成膜的目的;可以按照喷涂压力大小以及溶液浓度等对涂层厚度以及覆盖范围进行有效的控制,能够应用于各种载体的表面。浸涂法将载体浸泡于高分子溶液后,沿垂直方向匀速提起的同时,依靠溶液表面张力能够形成均匀的涂层,工艺简单、成本低廉,但是无法很好的控制涂层厚度均匀性,可用于精度要求低的情况。静电纺丝技术在高压电场的作用下,溶液被

拉成纳米级纤维射流,由于纤维具有较高的孔隙率和较大的比表面积,能够很好地使药物实现快速释放扩散,同时也可以根据所需选择不同值的电场强度、溶液流速等参数来控制纤维的直径与孔隙结构。层层自组装技术是采用分子间的静电相互作用或氢键作用,将带有相反电荷的高分子材料层层沉积,在此过程中对涂层厚度、层数及结构可以进行精确调控。

#### 4.2 质量控制与检测方法

通过对扫描电子显微镜(SEM)、原子力显微镜(AFM)检测可知,涂层的表面形貌和微观结构具有一定的平整度和一定的孔隙率以及纤维状特征;采用接触角测试仪测定涂层的亲疏水性,以此来评价其对药物扩散产生影响的程度;利用红外光谱(FTIR)、核磁共振(NMR)等方法检验高分子材料的化学结构及官能团,以观测材料的降解及改性情况<sup>[4]</sup>;用模拟人体生理条件(如温度、pH值等)设置不同的刺激条件,再通过高效液相色谱(HPLC)、紫外-可见分光光度计(UV-Vis)检测,得到药物的释放速率和累积释放量,以检查涂层对刺激信号的响应情况;最后,利用细胞毒性试验、溶血试验来测试涂层是否会对生物体造成危害,确认是否符合药物释放的相关规定。

#### 4.3 性能提升优化路径

提高性能需要从材料、结构和工艺上联合优化,即在材料上通过分子设计引入新响应基团或者共聚交联改性以提高高分子材料刺激响应性和稳定型,同时结合纳米材料提高涂层载药量以及药物响应的效率;在结构上设计梯度结构、核壳结构等新结构,使涂层具有更复杂的响应功能;在功能层上增加更多功能层,使涂层可以达到更多刺激源响应,进一步满足更复杂生理环境的要求;在工艺上主要是针对制备条件进行更加精准地调控,利用溶液浓度、溶液温度、电场强度等因素提高涂

层的成膜质量和微观结构,寻找一种或几种新技术和工艺进行组合,比如将静电纺丝和3D打印相结合,可实现涂层的个性化定制和精准构建,从而全面提高涂层综合性能<sup>[5]</sup>。

#### 5 结语

智能响应型高分子涂层在药物释放精准控释方面的研究取得了较大进展,在充分分析其响应机理的基础上,从材料设计、控制策略以及制备工艺三个方面着手展开系统的探究工作,通过对药物释放时间和药物释放的空间、剂量的精准调控以克服传统药物释放系统的缺点并提高药物治疗效果和安全性。展望未来,仿生设计思想的渗透下,智能高分子材料和各种先进交叉学科技术的引入,该类药物递送系统向更智能化、高精度和批量化制备发展以及制备工艺进一步完善并实现产业化推广后可在医药领域的更多方面得到应用的前景,还可望继续改进和开发新的药物递送系统。

#### 参考文献

- [1]马文杰,黄金,程洪,贾瑞晨,陈彪,孙欢欢,吴宇辰,何晓晓,王柯敏.基于i-motif的生物医学应用纳米系统:pH成像、药物控释和肿瘤诊疗[J].分析测试学报,2022,41(4):486-497.
- [2]吴彩清,余敏斌,杨扬帆.眼部药物智能控释系统研究进展[J].新医学,2020,51(11):807-812.
- [3]张颖,张嘉益,吴秀花,张凤鹤,曲娜.刺激响应型水凝胶农药载体应用研究进展[J].内蒙古林业调查设计,2023,46(1):71-74+84.
- [4]罗启培,张新春.智能响应型水凝胶及其在药物控释中的应用[J].国际口腔医学杂志,2025,52(1):123-132.
- [5]杨梅,姚钧健,彭雅仪,李忠军,姚景元.智能型高分子水凝胶在药物控释中的应用研究进展[J].当代化工研究,2021(6):3-9.