

doi:10.3969/j.issn.1001-3539.2023.04.008

聚己内酯/布洛芬载药纤维膜的静电纺丝工艺参数及性能

徐超^{1,2}, 孟繁舒¹, 李潭¹, 杨来侠¹, 高扬^{1,2}

(1. 西安科技大学机械工程学院, 西安 710054; 2. 西安交通大学机械制造系统工程国家重点实验室, 西安 710049)

摘要: 为使静电纺丝法成型的聚己内酯(PCL)/布洛芬(ibu)载药纤维膜具有较好的力学及控释性能, 采用静电纺丝法制备了PCL/ibu载药纤维膜, 研究了工艺参数对纤维直径的影响。以最小直径为目标, 进行正交实验, 得到了优化的工艺参数; 对纤维膜的力学性能和药物释放性能进行了测试, 验证了载药纤维膜对药物的控释性能。研究表明, 在所研究的参数范围内, PCL/ibu载药纤维的最小平均直径为8.53 μm , 拉伸强度为2.07 MPa, 屈服强度为1.13 MPa, 在1000 h内实现了对ibu的控制释放, 且累积释药量与释药时间趋向于线性。

关键词: 聚己内酯; 静电纺丝; 药物控释; 工艺参数

中图分类号: TB324.1 **文献标识码:** A **文章编号:** 1001-3539(2023)04-0051-06

Electrospinning Process Parameters and Properties of Polycaprolactone/Ibuprofen Drug-carrying Fiber Membrane

Xu Chao^{1,2}, Meng Fanshu¹, Li Tan¹, Yang Laixia¹, Gao Yang^{1,2}

(1. College of Mechanical Engineering, Xi'an University of Science and Technology, Xi'an 710054, China;

2. State Key Laboratory for Manufacturing Systems Engineering, Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710049, China)

Abstract : In order to make the polycaprolactone (PCL)/ibuprofen (ibu) drug-loaded fiber film formed by electrospinning have better mechanical properties and release control properties, PCL/ibu drug-loaded fiber membrane was prepared by the electrospinning method, and the influences of technological parameters on fiber diameter were studied. Taking the minimum diameter as the target, the orthogonal experiments were carried out, and the optimized process parameters were obtained. The mechanical properties and drug release properties of the drug-loaded fiber film were tested, and the drug-controlled release properties of the drug-loaded fiber film were verified. The results show that the minimum mean diameter of PCL/ibu loaded fiber is 8.53 μm , the tensile strength is 2.07 MPa, and the yield strength is 1.13 MPa. The controlled release of ibuprofen is achieved within 1 000 h, and the cumulative release amount and release time tends to be linear.

Keywords : polycaprolactone ; electrospinning ; drug controlled release ; process parameters

在临床实践中,精准医疗追求对每个病人选择和应用正确且适宜的诊疗方法,实现医源性损害最小化、医疗耗费最低化以及病患获益最大化。精准给药作为精准医疗最重要的组成部分,近年来备受关注^[1-4]。药物控释系统能够以一定的速率释放药物,靶向性强且副作用小^[5-7],同时通过对药物控释系统进行结构设计,如微球^[8]、多层结构^[9]、腔体阵

列^[10]等多种形式,可以实现药物的长期释放,减少额外的手术及治疗,提高患者的依从性,在慢性疾病的控制及术后止痛等方面有着广阔的应用前景。

静电纺丝技术是一种能够直接、连续制备聚合物纳米纤维的方法,这种方法依靠表面电荷之间的静电斥力不断地从黏弹性流体中产生纳米纤维。静电纺丝法制备的纤维膜质地柔软,生物相容性

基金项目: 国家自然科学基金青年基金项目(51605379),西安交通大学机械制造系统工程国家重点实验室开放基金项目(skllms2022019),陕西省自然科学基金基础研究计划项目(2019JQ-804)

通信作者: 高扬, 博士, 副教授, 从事结构设计及快速成型方向的研究

收稿日期: 2023-03-01

引用格式: 徐超, 孟繁舒, 李潭, 等. 聚己内酯/布洛芬载药纤维膜的静电纺丝工艺参数及性能[J]. 工程塑料应用, 2023, 51(4): 51-56.

Xu Chao, Meng Fanshu, Li Tan, et al. Electrospinning process parameters and properties of polycaprolactone/ibuprofen drug-carrying fiber membrane[J]. Engineering Plastics Application, 2023, 51(4): 51-56.

好,可减少植入后的不适。近年来,研究者们对静电纺丝膜中承载不同药物的纺丝方法^[11-12]、纺丝材料^[13-14]、环境参数^[15-16]等方面进行了研究,发现工艺参数是影响纤维直径的关键因素。同时纤维直径的均匀性和大小也影响着纺丝膜的强度,是药物稳定释放的基础。

药物控释系统中常见的高分子材料有水凝胶^[17]、聚乳酸^[18]、壳聚糖^[19]和聚己内酯(PCL)^[20-21]等。在这些材料中,PCL具有良好的力学性能和生物相容性,已被应用于骨再生支架^[22]和细胞组织培养^[23]领域。布洛芬(ibu)作为常见的止痛降温药物,在风湿病的控制上也有较好的效果^[24]。但经口服的ibu随着体液循环,作用时间短且靶向性不高,如能将其设计成可长期释放的药物控释系统,将成为风湿等慢性疾病治疗的一种新释药方式。

笔者采用静电纺丝法制备了PCL/ibu药物控释纤维膜,研究了纺丝液浓度、电压和收集距离对纤维直径的影响规律,通过正交实验得到最优工艺参数。测定了纤维膜的力学性能,通过体外释药实验验证了药物的控释特性。本研究为静电纺丝法制备PCL/ibu载药纤维膜提供了技术参考,为后续研究纤维膜药物释放速率的控制奠定了一定基础。

1 实验部分

1.1 主要原材料

PCL:相对分子质量为30 000,玻璃化转变温度为-60℃,熔融温度为60~63℃,深圳光华伟业股份有限公司;

ibu:分子式为 $C_{13}H_{18}O_2$,纯度为99%,分子量为206.28,齐鲁制药有限公司;

二氯甲烷(DCM):溶解PCL的有机溶剂,纯度为99.5%,天津富宇精细化工有限公司。

1.2 仪器及设备

静电纺丝设备:SS-3556H型,北京新锐佰纳科技有限公司;

扫描电子显微镜(SEM):S-3000 N型,日立(中国)有限公司;

磁力搅拌器:LC-MSB-S型,上海力辰仪器科技有限公司;

电子分析天平:SQP型,赛多利斯科学仪器(北京)有限公司;

紫外-可见分光光度(UV-Vis)计:UV-3600型,岛津(上海)实验器材有限公司;

电子万能伺服试验机:370型,美特斯工业系统(中国)有限公司。

1.3 载药纤维膜的制备

制备载药纤维膜的流程如图1所示。首先,在电子天平上称量不同溶液浓度所需的PCL和ibu;其次将PCL,ibu加入锥形瓶中,注入有机溶剂DCM进行溶解,将锥形瓶置于磁力搅拌器上,搅拌20~30 min,搅拌时盖上锥形瓶,防止有机溶剂挥发;然后将搅拌好的溶液倒入小烧杯中,用5 mL一次性注射器吸取、排气并安装合适的针头;最后,将锡纸贴在接收器上,将注射器安装在注射架上,将电源正极连接到纺丝针上形成静电场,选择注射速度和接收速度进行纺丝,在锡箔纸上收集制得的PCL/ibu载药纤维膜。

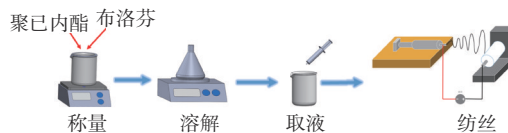


图1 PCL/ibu纤维膜制备流程图

1.4 性能测试与表征

SEM观察:在制备好的载药纤维膜表面喷镀金。使用SEM观察并获得其微观结构图像,测量图像上的纤维直径,以计算纤维直径的平均值。

力学性能测试:按照GB/T1447测试,测力计和引伸计自动识别及标定,使用0.1 N标称精度的负载传感器,沿轴向2 mm/min的速度均匀施加拉力并得到应力-应变曲线。

UV-Vis光谱测试载药纤维膜的药物释放行为:将制备好的纤维膜置于300 mL,pH=7.4,温度为 37 ± 0.5 ℃的磷酸盐缓冲液中进行药物释放。每隔一定时间测定载药纤维中药物的释放量。测量结束后,倒出磷酸盐缓冲液,更换为全新的磷酸盐缓冲液。使用UV-Vis计测量ibu在265 nm波长下的释放量。

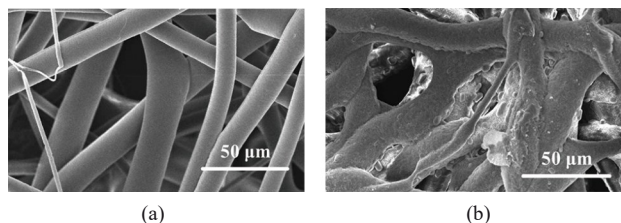
2 结果与讨论

为对比载药现象,在相同条件下,分别使用纯PCL材料及布洛芬质量分数为16.7%的PCL/ibu材料制备了静电纺丝膜。制备工艺参数列于表1,PCL静电纺丝纤维如图2所示。从图2a中可以看

表1 成型工艺参数

环境温度/℃	湿度/%	注射速度/mm/min	载药量/%	纺丝液浓度/(g·mL ⁻¹)	电压/kV	收集距离/cm
35	40	1.9	16.7	0.6	10	20

出,纯PCL纤维膜丝材表面光滑,而图2b中纤维形态较为分明,但存在纤维直径不均匀的现象,同时纤维表面有明显的药物颗粒状凸起。根据前期研究,纤维直径影响药物颗粒的包裹性,较小的纤维直径有利于药物的释放,使药物快速达到有效浓度。为探索工艺参数与载药纤维直径的关系,采用控制变量法研究了纺丝液浓度、纺丝电压和收集距离对载药纤维直径的影响。



a—纯PCL;b—载药PCL

图2 PCL静电纺丝纤维SEM图

2.1 工艺参数对PCL/IBU载药纤维膜直径的影响

(1) 纺丝液浓度对纤维直径的影响。

在其余参数不变的情况下,改变纺丝液浓度对载药纤维膜进行成型,研究PCL纺丝液浓度对载药纤维直径的影响。图3展示了不同溶液浓度下形成的PCL/IBU纤维膜的SEM图像。研究发现,纺丝液浓度为0.4~0.8 g/mL时,成型的载药纤维形态良好,无串珠现象。当纺丝液浓度过低时,分子链之间的纠缠程度不够充分,在外加电场的影响下,分子链之间发生分离,使其不能被拉伸成纤维。当纺丝液浓度过高时,纺丝液的黏性过大,纺丝液在喷口处由于溶剂含量较少而容易凝结,导致不可纺。

测量不同纺丝液浓度下PCL/IBU载药纤维膜的纤维直径,得到PCL纺丝液浓度与平均直径的关

系曲线如图4所示。

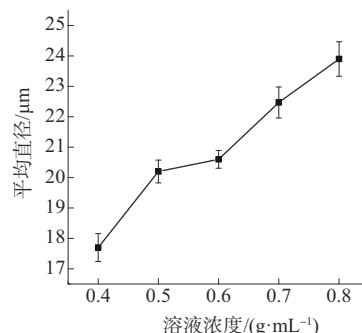
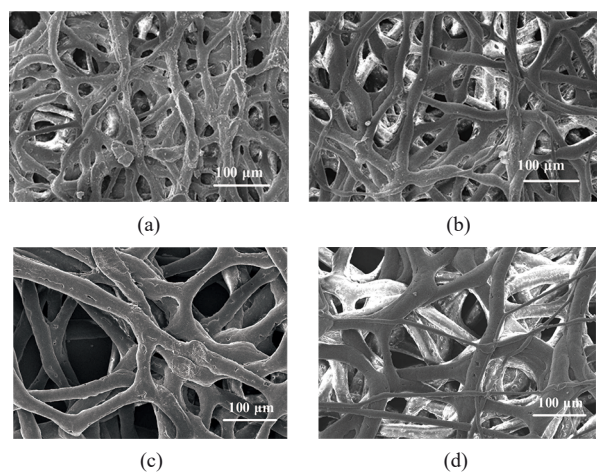


图4 PCL/IBU载药纤维平均直径与PCL纺丝液浓度的关系曲线

由图4可以看出,PCL纺丝液浓度越大,PCL/IBU载药纤维的平均直径也越大。当PCL溶液浓度为0.4 g/mL时,PCL/IBU成型纤维的平均直径为17.7 μm;PCL溶液浓度为0.8 g/mL时,PCL/IBU成型纤维的平均直径为23.9 μm。这是由于纤维是聚合物溶液在射流中溶剂挥发导致的。纤维直径主要取决于射流大小和射流中聚合物的含量。在相同射流尺寸下,溶液中聚合物浓度越高,形成的纤维直径越大。黏度随着聚合物浓度的增加而增加,高溶液浓度会降低溶液的流动性和运动能力,从而限制了纤维的拉伸。

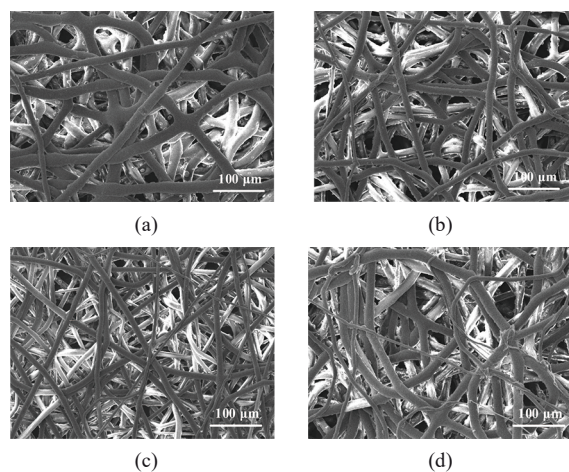
(2) 电压对纤维直径的影响。

在PCL纺丝液浓度为0.6 g/mL,其余条件不变的情况下,改变纺丝电压成型载药纤维膜,得到电压在10~18 kV内,成型的载药纺丝膜形态较好。图5为不同纺丝电压下形成的PCL/IBU纤维膜的SEM图像。由图5可见,不同纺丝电压下制备的PCL/IBU载药纤维形态良好,但载药纤维直径有明显不同。测量不同电压下PCL/IBU纺丝膜的纤维直径,



a—0.5 g/mL;b—0.6 g/mL;c—0.7 g/mL;d—0.8 g/mL

图3 不同溶液浓度对应的PCL/IBU载药纤维SEM图像



a—12 kV;b—14 kV;c—16 kV;d—18 kV

图5 不同电压对应的PCL/IBU载药纤维SEM图像

得到平均直径与电压的关系曲线如图6所示。

由图6可见,纤维直径随着电压的增加呈开口向上的抛物线形态,这是由于在静电纺丝过程中,施加在溶液上的电场力大于溶液的表面张力,因此产生了射流。而电压的增大,增强了电场强度及施加在溶液上的电场力,因此射流更容易被拉伸。当纺丝电压由10 kV增大至16 kV时,PCL/IBU载药纤维平均直径由20.2 μm 减小到9.69 μm 。然而,过大的电压加剧了电荷之间的相互排斥,射流会变得不稳定,导致纤维直径分布不均匀。因此在18 kV的电压下,纤维直径的均匀性变差(图5d),纤维直径相差较大,造成纤维平均直径又增加至13.61 μm 。

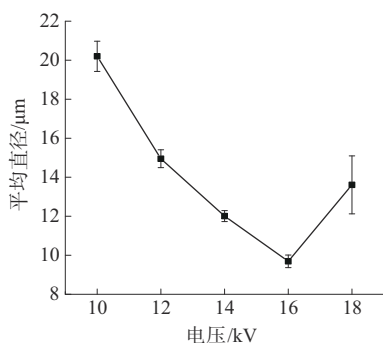


图6 PCL/IBU载药纤维平均直径与纺丝电压的关系曲线

(3)收集距离对纤维直径的影响。

在PCL纺丝液浓度为0.6 g/mL、纺丝电压为10 kV、其余条件不变的情况下,改变收集距离成型PCL/IBU载药纤维膜。结果表明,收集距离在10~30 cm的范围内变化时,所制备的PCL/IBU载药纤维形态良好。图7显示了在不同收集距离形成的PCL/IBU纤维膜的SEM图像,纤维平均直径与收集距离的关系曲线如图8所示。

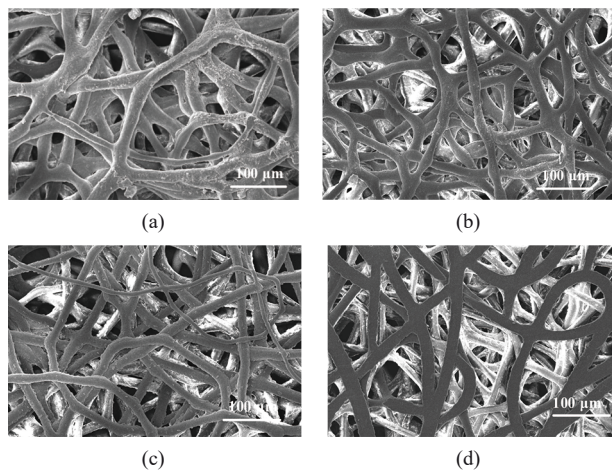


图7 不同收集距离对应的PCL/IBU载药纤维的SEM图像

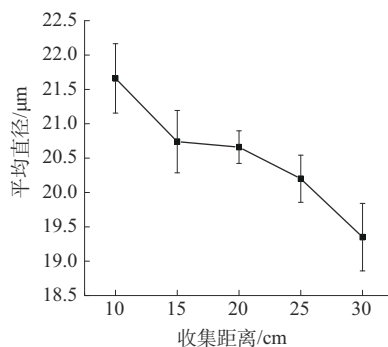


图8 PCL/IBU载药纤维平均直径与收集距离的关系曲线

当收集距离低于10 cm时,有机溶剂挥发不完全,导致纤维黏合严重。较大的收集距离为射流充分拉伸提供了充足时间,有利于溶剂的挥发,从而减小纤维的直径。但收集距离增加过多会导致电场强度降低,无法形成泰勒锥,因而射流无法纺丝。

(4)工艺参数优化。

为了获得较小的纤维直径,对上述工艺参数进行优化。设计并进行了3水平3因素的正交实验。正交实验表和正交实验结果见表2,对正交实验结果使用极差分析法进行分析,极差分析表见表3。

表2 正交实验表和正交实验结果

序号	纺丝液浓度(X)/ (g·mL ⁻¹)	电压(Y)/ kV	收集距离 (Z)/cm	平均直径 (d)/ μm
1	0.4(1)	10(1)	10(1)	35.51
2	0.4(1)	14(2)	20(2)	14.21
3	0.4(1)	18(3)	30(3)	10.09
4	0.6(2)	10(1)	20(2)	29.33
5	0.6(2)	14(2)	30(3)	13.26
6	0.6(2)	18(3)	10(1)	14.83
7	0.8(3)	10(1)	30(3)	29.15
8	0.8(3)	14(2)	10(1)	27.21
9	0.8(3)	18(3)	20(2)	15.48

表3 极差分析表

项目	X	Y	Z
L1	19.937	31.330	25.850
L2	19.140	18.227	19.673
L3	23.947	13.467	17.500
P	4.807	17.863	8.350

注:L1,L2,L3分别表示水平1,水平2,水平3;P表示极差。

结果表明,对纤维直径的影响最大的是电压,其次是收集距离与溶液浓度。优化得到的最佳工艺参数为纺丝液浓度为0.6 g/mL,纺丝电压为18 kV,收集距离为30 cm,成型载药纺丝膜的最小平均直径为8.53 μm 。图9为最佳参数制备的PCL/IBU载药纤维膜的SEM照片,由图9可以看出,丝材尺寸均匀,没有出现串珠现象,PCL上IBU颗粒分布均匀,无团聚现象。

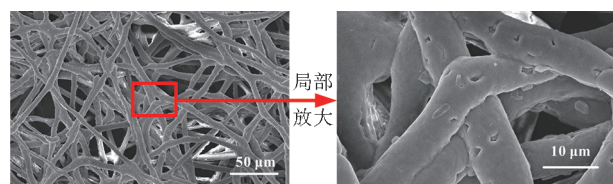


图9 最优工艺参数对应的PCL/IBU载药纤维SEM图像

2.2 PCL/IBU载药纤维膜力学性能分析

较小的纤维直径虽然有利于承载药物的释放,但过细的纤维会降低纤维膜的力学性能,导致纤维膜在释药过程中出现破裂,造成药物释放失控的问题。因此,对优化工艺参数后成型的PCL/IBU载药纤维膜进行了力学性能测试,结果如图10所示。

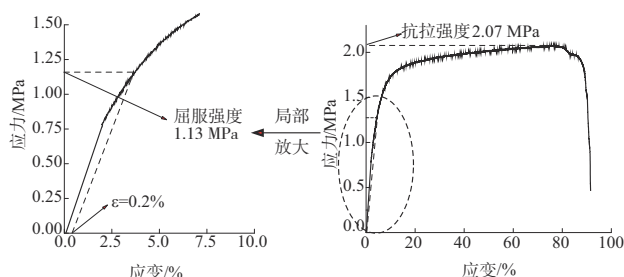


图10 PCL/IBU载药纤维的应力-应变曲线

由图10可以看出,PCL/IBU载药纤维膜的拉伸强度为2.07 MPa,屈服强度为1.13 MPa。改变载药纤维的载药量,得到对应纤维膜的力学特性列于表4。随着IBU质量分数的增加,PCL/IBU载药纤维膜的拉伸强度和屈服强度都随之降低,这是由于PCL材料中嵌入过多IBU药物颗粒所致。若希望增加载药量且不降低载药纤维膜强度,需要在后期研究中合理匹配药物颗粒与纤维直径间的关系。

表4 不同IBU载药量下PCL/IBU纤维膜的力学性能

药物质量/g	IBU载药量/%	拉伸强度/MPa	屈服强度/MPa
1.0	16.7	2.07	1.13
1.5	25.0	1.67	0.95
2.0	33.3	1.58	0.83
2.5	41.7	1.32	0.62

2.3 PCL/IBU载药纤维膜体外释药特性

为验证不同平均直径的PCL/IBU载药纤维膜的释药特性,进行了体外释药试验。制备了平均直径分别为8.53, 14.83 μm 和35.51 μm 的PCL/IBU载药纤维膜。图11为不同平均直径的PCL/IBU载药纤维膜的释药曲线,由图11可见,不同纤维直径的PCL/IBU载药纤维膜均可实现药物控释,但释放速率不同。纤维直径越小,药物释放越快。由于载药纤维的纤维直径越小,载药纤维膜的比表面积越大,越有利于载药纤维中药物的释放。在1 000 h的

释药时间内,平均直径为8.53 μm 的PCL/IBU载药纤维膜累积释药量50.3%,平均直径为35.51 μm 的载药纤维膜累积释药量为26.5%。

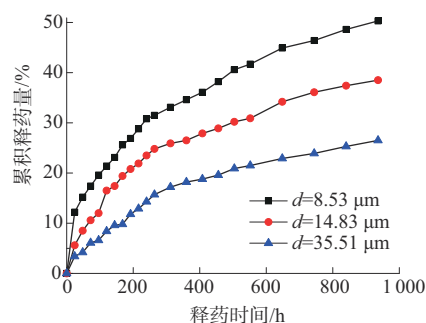


图11 不同平均直径的PCL/IBU载药纤维膜释药曲线

3 结论

采用静电纺丝法成型了PCL/IBU载药纺丝膜,研究了纺丝液浓度、纺丝电压和收集距离对PCL/IBU载药纺丝膜纤维直径的影响。通过拉伸实验分析纤维膜的力学性能,并进行了体外释药实验,验证了药物的释放性能。结论如下:

(1)对纤维直径的影响最大的是电压,其次是收集距离与溶液浓度。通过正交实验得到最佳工艺参数为纺丝液浓度0.6 g/mL,纺丝电压18 kV,收集距离30 cm。制备的PCL/IBU载药纤维的对应的最小平均直径为8.53 μm 。

(2)在载药量为16.7%、纤维平均直径8.53 μm 时,载药纤维膜的拉伸强度为2.07 MPa,屈服强度为1.13 MPa。

(3)PCL/IBU载药纤维膜能够在1 000 h内实现药物的控释,累积释药量与释药时间基本呈线性变化,具有稳定的释药浓度。

本研究为静电纺丝法制备PCL/IBU载药纤维膜提供了技术参考,为后续研究中纤维膜药物释放速率的控制奠定了基础。

参考文献

- [1] 高景宏,翟运开,李明原,等.精准医疗领域健康医疗大数据处理的研究现状[J].中国医院管理,2021,41(5):8-13.
Gao Jinghong, Zhai Yunkai, Li Mingyuan, et al. Research status of health and medical big data processing in precision medicine field [J]. Chinese Hospital Management, 2021, 41(5):8-13.
- [2] 张峻岭,汪欣.精准医疗背景下进展期胃癌抗血管靶向治疗的现状与挑战[J].中国肿瘤生物治疗杂志,2020,27(7):825-829.
Zhang Junling, Wang Xin. Current situation and challenges of anti-vascularization targeted therapy for advanced gastric cancer in the context of precision medicine[J]. Chinese Journal of Cancer Biother, 2020, 27(7):825-829.

- [3] Peng C Q, Huang Y Y, Zheng J. Renal clearable nanocarriers: Overcoming the physiological barriers for precise drug delivery and clearance[J]. *Journal of Controlled Release*, 2020, 322:64–80.
- [4] Gao Y, Li T, Meng F S, et. al. Topological optimisation structure design for personalisation of hydrogel controlled drug delivery system[J]. *Materials*, 2023, 16:2 687. DOI: 10.3390/ma16072687.
- [5] Ekladios I, Colson Y L, Grinstaff M W. Polymer-drug conjugate therapeutics: Advances, insights and prospects[J]. *Nature Reviews of Drug Discovery*, 2019, 18:273–294.
- [6] 常津, 刘海峰, 姚康德. 医用纳米控释系统的研究进展[J]. *中国生物医学工程学报*, 2000(4):423–431.
- Chang Jin, Liu Haifeng, Yao Kangde. Recent advances in medical nanoparticles[J]. *Chinese Journal of Biomedical Engineering*, 2000 (4):423–431.
- [7] 陈艳, 施晓松, 徐超, 等. 静电纺丝制备PCL载药纤维工艺参数研究[J]. *工程塑料应用*, 2021, 49(2):67–73.
- Chen Yan, Shi Xiaosong, Xu Chao, et. al. Study on process parameters of polycaprolactone drug-loaded fiber prepared by electrospinning[J]. *Engineering Plastics Application*, 2021, 49(2):67–73.
- [8] Li X, Yang Q, Ouyang J, et. al. Chitosan modified halloysite nanotubes as emerging porous microspheres for drug carrier[J]. *Applied Clay Science*, 2016, 126:306–312.
- [9] Timin A S, Gould D J, Sukhorukov G B. Multi-layer microcapsules: fresh insights and new applications[J]. *Expert Opinion on Drug Delivery*, 2017, 14(5):583–587.
- [10] Gao Y, Chen L, Huo Y, et. al. Fabrication and in-vitro experimental study on an implantable controlled drug delivery system with micro-hole for zero-order release[J]. *Materials Research Express*, 2020. DOI:7. 10.1088/2053-1591/abaf17.
- [11] Zheng Y S, Zhuang C M, Gong R H, et. al. Electric field design for multijet electrospinning with uniform electric field[J]. *Industrial & Engineering Chemistry Research* 2014, 53(38): 14 876–14 884.
- [12] Wang L, Chang M W, Ahmad Z, et. al. Mass and controlled fabrication of aligned PVP fibers for matrix type antibiotic drug delivery systems[J]. *Chemical engineering journal*, 2017, 307:661–669.
- [13] Voniatis C, Barczikai D, Gyulai G, et. al. Fabrication and characterisation of electrospun Polycaprolactone/Polysuccinimide composite meshes[J]. *Journal of Molecular liquids*, 2021, 323. DOI:10.1016/j.molliq.2020.115094.
- [14] Shahrfi B H, Mohammadi M, Manoochehri M, et. al. Mechanical and biological properties of polycaprolactone/fibrin nanocomposite adhesive produced by electrospinning method[J]. *Bulletin of Materials Science*, 2020, 43: 135. DOI: 10.1007/s12034 – 020 – 02111-9.
- [15] Yang G Z, Li H P, Yang J H, et. al. Influence of working temperature on the formation of electrospun polymer nanofibers[J]. *Nanoscale Research Letter*, 2017, 12(1):1–10.
- [16] Deng J J, Dai H C, Wang M. The method of overcoming the edge effect of the collection plate in the electrostatic spinning process: Auxiliary plate method[J]. *Ferroelectrics*, 2018, 522(1):98–107.
- [17] 刘静, 徐梦洁, 张秀梅, 等. pH敏感型黄原胶/聚乙烯醇水凝胶的制备与表征[J]. *功能材料*, 2021, 52(8):8 088–8 093.
- Liu Jing, Xu Mengjie, Zhang Xiumei, et. al. Preparation and characterization of pH-sensitive xanthan gum and polyvinyl alcohol hydrogel[J]. *Journal of Functional Materials*, 2021, 52(8):8 088–8 093.
- [18] 肖世伟, 李亚楠, 李杨. PLA/PCL/HL560生物基医用复合可降解材料的制备与性能[J]. *工程塑料应用*, 2022, 50(1):14–20.
- Xiao Shiwei, Li Yanan, Li Yang. Fabrication and performance of PLA/PCL/HL560 bio-based medical biodegradable composite[J]. *Engineering Plastics Application*, 2022, 50(1):14–20.
- [19] 彭琪, 葛莹莹, 陈琳, 等. 壳聚糖改性蒙脱石作为药物控释载体的研究[J]. *硅酸盐通报*, 2020, 39(6):1 980–1 984.
- Peng Qi, Ge Yingying, Chen Lin, et. al. Study on chitosan modified montmorillonite as drug controlled release carrier[J]. *Bulletin of the Chinese Ceramic Society*, 2020, 39(6):1 980–1 984.
- [20] 高扬, 陈磊, 杨来侠, 等. PCL药物控释载体结构及制备方法研究进展[J]. *高分子通报*, 2021, 269(9):19–30.
- Gao Yang, Chen Lei, Yang Laixia, et. al. Research progress of structure and fabrication process of the polycaprolactone controlled drug release system[J]. *Polymer Bulletin*, 2021, 269(9): 19–30.
- [21] 孙天舒, 范传杰, 常瑶, 等. 静电纺丝制备PCL血管支架及其性能[J]. *工程塑料应用*, 2019, 47(6):14–19, 31.
- Sun Tianshu, Fan Chuanjie, Chang Yao, et. al. Preparation and properties of polycaprolactone vascular stent by electrospinning [J]. *Engineering Plastics Application*, 2019, 47(6):14–19, 31.
- [22] 向声燧, 焦志伟, 马昊鹏, 等. PCL/纳米羟基磷灰石复合材料的3D打印及性能[J]. *工程塑料应用*, 2018, 46(8):122–125, 130.
- Xiang Shengyi, Jiao Zhiwei, Ma Haopeng, et. al. 3D Printing and properties of PCL/nano-ha composites[J]. *Engineering Plastics Application*, 2018, 46(8):122–125, 130.
- [23] 陈焱, 曾迪, 丁璐, 等. PCL静电纺丝纳米纤维支架用于小鼠诱导多能干细胞培养[J]. *中国生物化学与分子生物学报*, 2015, 31 (1):72–79.
- Chen Yan, Zeng Di, Ding Lu, et. al. Electrospun poly(ϵ -caprolactone) nanofibrous scaffolds for mouse induced pluripotent stem cell cultivation[J]. *Chinese Journal of Biochemistry and Molecular Biology*, 2015, 31(1):72–79.
- [24] 周凯, 曾伟南, 周宗科, 等. 依托芬那酯凝胶联合IBU缓释胶囊与两者独用治疗膝关节炎的前瞻性随机对照临床试验[J]. *中华关节外科杂志(电子版)*, 2014, 8(5):598–603.
- Zhou Kai, Zeng Weinan, Zhou Zongke, et. al. A prospective, randomized and controlled clinical study on combination of etofenamate gel and ibuprofen sustained release capsules versus each of them alone for knee osteoarthritis[J]. *Chinese Journal of Joint Surgery (Electronic Edition)*, 2014, 8(5):598–603.