

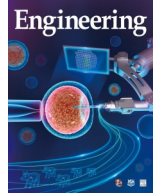


ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

Engineering

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/eng](http://www.elsevier.com/locate/eng)



Research  
Material Science and Engineering—Article

## 具有泵送控释性能的肠靶向 Janus 型双腔室海藻酸钙基微胶囊

温霜<sup>a</sup>, 巨晓洁<sup>a,b,\*</sup>, 刘文英<sup>a</sup>, 刘玉琼<sup>a</sup>, 蒲兴群<sup>a</sup>, 刘壮<sup>a,b</sup>, 汪伟<sup>a,b</sup>, 谢锐<sup>a,b</sup>, Yousef Faraj<sup>a</sup>, 褚良银<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> School of Chemical Engineering & State Key Laboratory of Hydraulics and Mountain River Engineering, Sichuan University, Chengdu 610065, China

<sup>b</sup> State Key Laboratory of Polymer Materials Engineering, Sichuan University, Chengdu 610065, China

### ARTICLE INFO

#### Article history:

Received 5 August 2021

Revised 28 March 2022

Accepted 30 May 2022

Available online 1 March 2023

#### 关键词

微胶囊  
海藻酸钙  
肠靶向递送  
泵送性能  
控制释放

### 摘要

本文成功开发了一种具有泵送控释特性的 $\theta$ 形双腔室肠靶向海藻酸钙基微胶囊,囊壁为海藻酸钙-壳聚糖/精蛋白/二氧化硅(ACPSi)复合壳,为封装的药物在胃环境中提供了良好保护,实现药物的肠靶向释放。该 $\theta$ 形微胶囊由含药室和助推室两个腔室组成;含药室负载疏水药物吡罗昔酮,其囊壁内嵌肠溶性羟丙甲基纤维素邻苯二甲酸酯(HPMCP)微球,作为“微阀门”(micro-valves);助推室包封助推剂聚丙烯酸(PAA),在肠液环境中,PAA发生溶胀,可提高吡罗昔酮释放速率。结果显示,载药的 $\theta$ -ACPSi微胶囊在模拟胃液(pH值为2.5)中,吡罗昔酮的释放率小于1%。然而,进入模拟肠液(pH值为6.8)时,含药室囊壁中的HPMCP微球溶解,释药“微通道”(microchannel)被打开,同时助推室中的PAA发生溶胀,为药物的释放提供推动力。结果,吡罗昔酮在小肠中以恒定的速度释放60%以上。因此,该 $\theta$ -ACPSi微胶囊具有良好的泵送和肠靶向控释性能,为口服肠道靶向给药系统的开发提供了一种新策略。

© 2023 THE AUTHORS. Published by Elsevier LTD on behalf of Chinese Academy of Engineering and Higher Education Press Limited Company. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## 1. 引言

由于患者的依从性高、成本效益好和无菌限制少,口服给药成为最优选、最方便的给药途径[1–4]。其中,口服肠靶向药物递送系统在治疗肠道疾病、口服蛋白质和肽类药物方面具有独特优势,能实现药物在病理区域直接释放,提高局部药物浓度,对肠道疾病尤其是小肠肿瘤的治疗十分有效[5]。一些蛋白质和肽类药物在胃部酸性环境中容易变性、失活,从而失去治疗作用。通过肠靶向药物递送系统能有效提高这类药物的生物利用度[6]。此外,吡罗昔酮等一类药物对胃部有刺激作用,引起胃出血或胃

穿孔,可能有致命风险[7]。通过肠靶向制剂可以实现药物在肠道内定位释放,从而在提高疗效的同时能够减少不良反应。具有控释性能的肠道靶向给药系统可以实现药物在肠道内持续释放,具有提高药物安全性和有效性、减少用药频率的优势,并且能够控制药物释放的速率和时间,对疾病的治疗起到重要作用[2,8–13]。目前,临床使用的口服肠靶向缓控释制剂大多数是基于扩散机制设计的贮库型制剂[14–18]或骨架型制剂[7,9–10,12,19],均以药物浓度差为驱动力来释放药物,无法实现恒定释放,且容易受到胃肠道生理因素的影响,导致药物血浆浓度的波动。该抑制剂仅适用于水溶性药物的控制释放。因此,开发一种突破这些局限性的新型肠靶向给药系统具有重要意义。

利用渗透压差原理制成的渗透泵型给药系统,可以实

\* Corresponding author.

E-mail address: [juxiaojie@scu.edu.cn](mailto:juxiaojie@scu.edu.cn) (X.-J. Ju).

2095-8099/2023 THE AUTHORS. Published by Elsevier LTD on behalf of Chinese Academy of Engineering and Higher Education Press Limited Company. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

英文原文: *Engineering* 2023, 24(5): 114–125

引用本文: Shuang Wen, Xiao-Jie Ju, Wen-Ying Liu, Yu-Qiong Liu, Xing-Qun Pu, Zhuang Liu, Wei Wang, Rui Xie, Yousef Faraj, Liang-Yin Chu. Ca-Alginate-Based Janus Capsules with a Pumping Effect for Intestinal-Targeted Controlled Release. *Engineering*, <https://doi.org/10.1016/j.eng.2022.05.021>

现药物的恒速释放，且释药行为受生理因素影响较小[20–25]。其中，单室渗透泵制剂（EOP）主要适用于水溶性药物[22]，而推拉式渗透泵制剂是为难溶性药物开发的。目前，渗透泵控释制剂大多是由药物和渗透促进剂制得的片芯、具半渗透性和较好机械强度的包衣膜，以及大小适宜的释药孔三部分综合作用制成的渗透泵片。以肠溶性材料作为薄膜包衣，可得到肠靶向渗透泵制剂。例如，Chaudhary等[20]制备了同时包载盐酸双环胺、双氯芬酸钾的微型结肠靶向双层渗透泵片，该制剂利用结肠中特定的酶将包衣膜上的果胶分解而产生释放药物的小孔，实现了肠靶向释药；但是在包衣过程中使用了大量有机溶剂，制备工艺复杂且成本较高[20–22]。微胶囊可以作为一种新型药物载体，其大小从几微米到几毫米不等，具有很好的应用前景[16–18,26–30]。囊材的选择直接影响微胶囊释药方式[9,14–15,18–19,31–33]。与普通微胶囊相比，毫米级微胶囊较大的空腔结构可以包封较多的药物，更便于口服给药，能够更好地满足患者的用药需求。海藻酸钙（Ca-alginate）是一种低成本、生物相容性好、无毒无免疫原性且在温和条件下制备工艺简单的材料，可制成载药

微胶囊[9–10,16–18,34–37]。在之前的工作中，本文研发团队开发了一种具有pH响应性的毫米级海藻酸钙/鱼精蛋白复合微胶囊，该微胶囊在胃液中对益生菌起到极好的保护作用，同时具有良好的肠靶向性能[10,16,18]。然而，该微胶囊制剂的药物释放仍然取决于浓度驱动的扩散，无法实现恒定释放的问题。因此，开发具有泵送控释性能的海藻酸钙基微胶囊对于肠靶向药物递送具有重要意义。

基于此，本文提出了一种具有Janus双腔室 $\theta$ 形结构的新型海藻酸钙基微胶囊，实现疏水药物靶向肠道的恒速释放。如图1所示， $\theta$ 形微胶囊中的一个腔室为含药室（drug chamber），其外壳囊壁内嵌肠溶性微球，作为“微阀门”（micro-valves）；另一个腔室为助推室，包封pH响应聚合物。如同具有推拉式渗透泵作用的微型设备一样，当该 $\theta$ 形微胶囊转运至肠道内时，肠溶性微球溶解，打开释药“微通道”（microchannel），同时助推剂溶胀提供释放驱动力，实现疏水性药物的肠道靶向递送和恒定控制释放。本研究开发的双腔室海藻酸钙基微胶囊在肠靶向递送和各种活性物质的泵送控制释放方面具有很大的潜力。

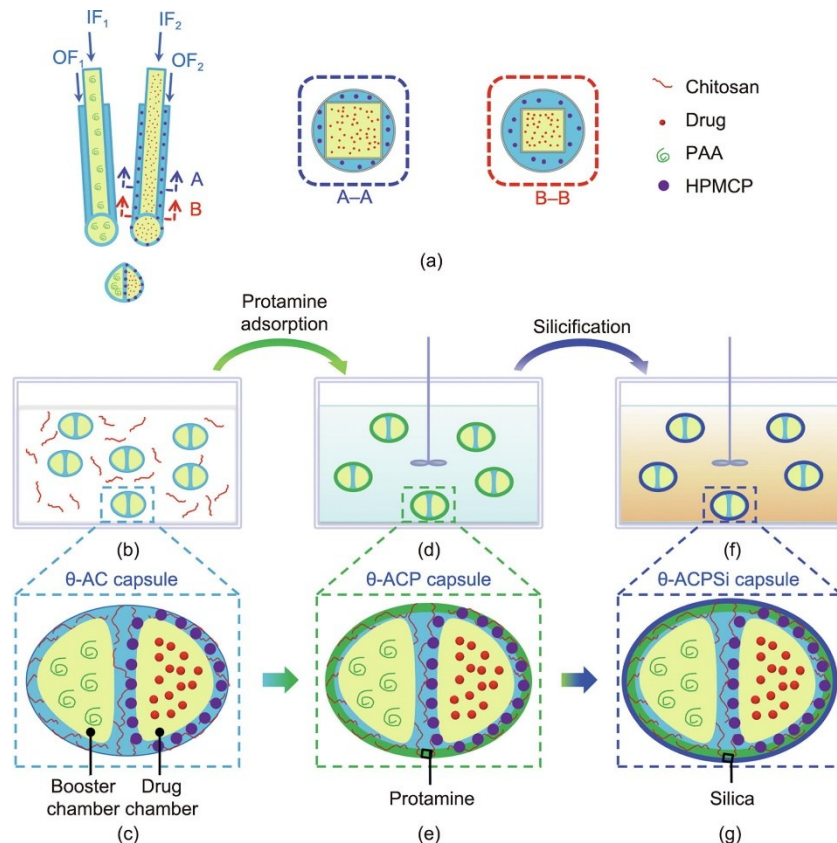


图1.  $\theta$ 形海藻酸钙-壳聚糖/鱼精蛋白/二氧化硅 ( $\theta$ -ACPSi) 制备过程示意图。(a) 用于制备具有两个腔室（助推室和含药室）海藻酸钙微胶囊的组合式共挤出微流控装置；(b)、(c) 采用组合式共挤出微流控装置制备的 $\theta$ 形海藻酸钙-壳聚糖 ( $\theta$ -AC) 微胶囊，该微胶囊具有助推室和囊壁嵌有羟丙甲基纤维素邻苯二甲酸酯（HPMCP）微球的含药室；(d)、(e) 通过静电吸附法制备的 $\theta$ 形海藻酸钙-壳聚糖/鱼精蛋白 ( $\theta$ -ACP) 微胶囊；(f)、(g) 通过温和的仿生硅化法制备的 $\theta$ -ACPSi杂化胶囊。IF<sub>1</sub>、IF<sub>2</sub>：内相流体1、内相流体2；OF<sub>1</sub>、OF<sub>2</sub>：外相流体1、外相流体2；PAA：聚丙烯酸。

## 2. 实验材料与方法

### 2.1. 材料

海藻酸钠、壳聚糖和羧甲基纤维素钠 (CMC-Na) 购自成都市科隆化学品有限公司；羟丙甲基纤维素邻苯二甲酸酯 (HPMCP; HP-55) 购自上海麦克林生化科技股份有限公司；聚丙烯酸 (PAA; 40 kDa) 购自湖北摆渡化学有限公司；吡啶美辛购自上海阿拉丁生化科技股份有限公司；罗丹明标记的 PAA (Rh-PAA; 40 kDa) 购自西安瑞禧生物科技有限公司；1,6,7,12-四氯-3,4,9,10-茚四甲酸二酐 (LR300) 购自日本东京化成工业株式会社 (Tokyo Kasei Kogyo Co., Ltd.); Dulbecco 改良 Eagle 高糖培养基 (DMEM)、青霉素-链霉素溶液、胰酶和胎牛血清 (FBS) 购自格兰德岛生物公司 (Grand Island Biological Co., 美国)。细胞计数试剂盒 (CCK-8) 由日本同仁化学研究所 (Dojindo Laboratories) 提供；实验用去离子水 (18.2 MΩ, 25 °C) 取自 Milli-Q Plus 水纯化系统 (Millipore, 美国)。

### 2.2. θ形海藻酸钙-壳聚糖/鱼精蛋白/二氧化硅微胶囊的制备

根据之前的工作[35]，使用两个共挤出微流控毛细管组合装置 (图1) 来制作双腔室微胶囊。通常，采用含有 PAA 和 1% (浓度) CMC-Na 的水溶液作为内相流体 1 (IF<sub>1</sub>)，2% 海藻酸钠溶液作为外相流体 1 (OF<sub>1</sub>)，形成助推室。以吡啶美辛和 1% CMC-Na 为内相流体 2 (IF<sub>2</sub>)，以 2% 海藻酸钠、HPMCP 微球和 0.2% 十二烷基硫酸钠 (SDS) 为外相流体 2 (OF<sub>2</sub>)，构建含药室。CMC-Na 用于增加内相流体的黏度。将内相和外相流体分别通过注射泵注入共挤出装置的内方管和 outer 圆柱管，IF<sub>1</sub>、IF<sub>2</sub>、OF<sub>1</sub>、OF<sub>2</sub> 的流量分别设置为 25 mL·h<sup>-1</sup>、20 mL·h<sup>-1</sup>、10 mL·h<sup>-1</sup> 和 15 mL·h<sup>-1</sup>。在两个毛细管装置的喷嘴端，两个液滴结合形成一个 Janus 双腔室 θ 形液滴，随后在室温下滴入含有 10% Ca(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub> 和 0.2% 壳聚糖的水溶液中，形成 θ 形海藻酸钙-壳聚糖 (θ-AC) 微胶囊。将制备的 θ-AC 微胶囊用 0.2 mol·L<sup>-1</sup> 醋酸溶液洗涤三次。

采用仿生硅化法制备 θ 形海藻酸钙-壳聚糖/鱼精蛋白/二氧化硅 (θ-ACPSi) 微胶囊[10,15–16]。简要地，θ-AC 微胶囊在 2 mg·mL<sup>-1</sup> 鱼精蛋白溶液中浸泡 30 min，使鱼精蛋白分子吸附在 θ-AC 微胶囊表面。随后将微胶囊转移到由 0.2 mol·L<sup>-1</sup> 冰醋酸溶液配制的浓度为 60 mmol·L<sup>-1</sup> 硅酸钠溶液中硅化 1 h，制备得到双腔室 θ-ACPSi 复合微胶囊，最后用 0.2 mol·L<sup>-1</sup> 冰醋酸溶液洗涤三次后保存。

### 2.3. 助推室的泵送性能研究

通过比较只包封助推剂的单腔室海藻酸钙-壳聚糖 (AC) 微胶囊和海藻酸钙-壳聚糖/鱼精蛋白/二氧化硅 (ACPSi) 微胶囊在不同 pH 值条件下的溶胀行为，验证 PAA 的泵送性能。根据之前的研究，小分子量的聚合物可能会从海藻酸钙基微胶囊中泄漏[15]。因此，选择合适分子量 (40 kDa) 的 PAA 作为助推剂制备 Janus 微胶囊。PAA 浓度会影响药物释放，在一定浓度范围内，PAA 浓度越大，PAA 溶胀产生的渗透压越大，更有利于药物释放。然而，PAA 溶液的黏度随着 PAA 浓度的增加而增加，这会影响到内相流体的剪切以及双腔室微胶囊结构的构建[35]。因此，根据初步实验，选择浓度为 0.5% 的 PAA 制备形态良好的 Janus 微胶囊。采用单腔室共挤出微流体装置制备单腔室微胶囊，制备参数与双腔微胶囊相似，没有含药室，内相液体中 PAA 浓度为 0.5%。首先将制备得到的微胶囊浸入 pH 值为 2.5 的磷酸盐缓冲溶液即模拟胃液中浸泡 3 h，然后将其转移到 pH 值为 6.8 的磷酸盐缓冲溶液即模拟肠液中浸泡 19 h。微胶囊的溶胀率  $S_w$  由式 (1) 计算：

$$S_w = \frac{V_i - V_0}{V_0} \quad (1)$$

式中， $V_0$  为微胶囊在 0.2 mol·L<sup>-1</sup> 冰醋酸溶液中的初始体积； $V_i$  为微胶囊在不同时间点的体积。

### 2.4. HPMCP 微球的 pH 响应性研究

采用微流控技术结合溶剂扩散法制备肠溶 HPMCP 微球 (见附录 A 中的图 S1)，内相流体为含 0.7% HPMCP 的二氯甲烷与乙醇 (9/1, V/V) 混合溶液，外相流体为含 0.6% SDS 的水溶液，接收液为去离子水。内、外相流体流速分别为 500 μL·h<sup>-1</sup> 和 1400 μL·h<sup>-1</sup>。最后，将制备的 HPMCP 微球用去离子水洗涤后冷冻干燥。为了研究其肠溶特性，将冷冻干燥的 HPMCP 微球分别分散在模拟胃液和模拟肠液中，通过显微镜 (SZX16, Olympus, 日本) 观察 HPMCP 微球的形貌和粒径。

### 2.5. 微胶囊的形态表征

利用数码相机 (E-PL5, Olympus, 日本) 和激光共聚焦扫描显微镜 (CLSM; SP5 II, Leica, 德国) 来表征 θ-AC 微胶囊和 θ-ACPSi 微胶囊的单分散性。为了确认双腔室结构，将不同的荧光染料装入不同的腔室中：在 IF<sub>1</sub> 中加入水溶性的 Rh-PAA 制备 θ-AC 微胶囊，在 IF<sub>2</sub> 中加入油性荧光 LR300 制备 θ-ACPSi 微胶囊。

### 2.6. θ-ACPSi 微胶囊在不同缓冲溶液中的稳定性

对微胶囊进行了 20 h 以上的溶胀实验，探讨 θ-ACPSi

微胶囊在胃肠道不同pH值环境下的长期稳定性, 证明在pH = 6.8时, 整个微胶囊可以长时间保持几乎不溶胀的状态。将 $\theta$ -ACPSi微胶囊在模拟胃液中浸泡3 h后, 转移至模拟肠液中浸泡19 h。期间定时用数码相机拍照记录 $\theta$ -ACPSi微胶囊的长径和短径。利用扫描电镜(SEM; G2 Pro, Phenom, 中国)对pH值为2.5和6.8时的 $\theta$ -ACPSi微胶囊的微观结构进行表征。采用电子万能试验机(EZ-LX; Shimadzu, 日本)对硅化前后的 $\theta$ -AC微胶囊和 $\theta$ -ACPSi微胶囊进行抗压试验。

将制备的载药 $\theta$ -ACPSi微胶囊随机分为4组, 每组10粒。取其中一组测定单个微胶囊初始含药量并计算平均值, 其余三组分别置于含有 $0.2 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 醋酸溶液的试管中, 于0、7、14、21、28天定时测定其药物释放量。根据单个微胶囊的初始含药量( $m_0$ )及其在某时间点的药物释放量( $w_i$ ), 由式(2)计算出微胶囊在该时间点的含药量变化率( $R_i$ ):

$$R_i = \frac{m_0 - w_i}{m_0} \times 100\% \quad (2)$$

### 2.7. $\theta$ -ACPSi微胶囊的体外释药行为

以吡啶美辛为模型药物, 考察了4种载药的 $\theta$ 形微胶囊在模拟胃液和模拟肠液中的释药行为。这4种载药微胶囊分别为: 仅嵌有HPMCP的 $\theta$ -ACPSi微胶囊(HPMCP@ $\theta$ -ACPSi); 仅包封PAA的 $\theta$ -ACPSi微胶囊(PAA@ $\theta$ -ACPSi); 含有HPMCP和PAA的 $\theta$ -ACPSi微胶囊[(HPMCP+PAA)@ $\theta$ -ACPSi]; 不含HPMCP和PAA的 $\theta$ -ACPSi微胶囊。将一定数量的微胶囊浸泡在含有模拟胃液的扩散装置中, 在 $37^\circ\text{C}$ 下浸泡3 h。利用紫外-可见分光光度计(UV-1800; Shimadzu, 日本), 在320 nm的波长下, 每隔一段时间对介质中吡啶美辛的浓度进行测定分析。然后将微胶囊快速转移到模拟肠液中, 测量12 h内吡啶美辛浓度随时间的变化。释药率为介质中释放的吡啶美辛与微胶囊中负载的吡啶美辛含量的比值。为了研究微胶囊中HPMCP含量和载药量对微胶囊释药行为的影响, 将IF<sub>2</sub>中吡啶美辛浓度调整为 $22.5 \text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ 、 $45.0 \text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ 、 $65.0 \text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ , 取OF<sub>2</sub>中HPMCP的浓度分别为 $0$ 、 $0.0625 \text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ 、 $0.1250 \text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ 、 $0.2500 \text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ 、 $0.5000 \text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ , 每个实验重复三次, 取平均值。

### 2.8. $\theta$ -ACPSi微胶囊细胞毒性实验

细胞毒性实验主要检测复合微胶囊囊壁材料的生物相容性。3T3细胞(来自中国科学院国家干细胞资源库)和L929细胞(来自中国科学院昆明细胞库)在含10% FBS、 $100 \text{ U}\cdot\text{mL}^{-1}$ 青霉素和 $100 \text{ U}\cdot\text{mL}^{-1}$ 链霉素的DMEM配制培

养基中, 置于 $37^\circ\text{C}$ 、5%二氧化碳的恒温培养箱中进行培养。采用CCK-8法评价微胶囊的细胞毒性。将微胶囊样品研磨后配制成用于细胞毒性实验的悬浮液。3T3细胞和L929细胞分别接种于96孔板中, 随后加入 $\theta$ -ACPSi微胶囊混悬液并稀释至 $50 \sim 2000 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ , 分别培养12 h、24 h、48 h。一定时间后, 将96孔板中原有培养基换为含有 $10 \mu\text{L}$  CCK-8溶液的新鲜细胞培养基,  $37^\circ\text{C}$ 培养2 h后, 使用酶标仪(D2004W; Shanghai Meiyongpu, 中国)测定孔板在450 nm处的吸光值。细胞活性(%)由式(3)计算:

$$\text{Cell Viability} = \frac{A_s - A_b}{A_c - A_b} \times 100\% \quad (3)$$

式中,  $A_s$ 、 $A_c$ 、 $A_b$ 分别为实验孔(含有细胞、CCK-8、微胶囊混悬液的培养基)、对照孔(含有细胞、CCK-8的培养基)和空白孔(仅含微胶囊混悬液的培养基)的吸光度值。

### 2.9. $\theta$ -ACPSi微胶囊的体内释药行为研究

以体重( $2.8 \pm 0.2$ ) kg的健康新西兰白兔(成都达硕实验动物有限公司)为实验动物, 研究 $\theta$ -ACPSi微胶囊中吡啶美辛的体内释药行为。所有涉及动物的程序均符合《中华人民共和国实验动物管理条例》的指导原则, 并由成都达硕实验动物有限公司伦理委员会批准和监督(批准文号: DOSSY20190624002)。将6只白兔随机分为A、B两组, 每组三只。自由饮水, 禁食12 h后, A组每只兔子口服8粒 $\theta$ -ACPSi微胶囊, 吡啶美辛剂量为 $2.5 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ; B组每只兔子口服 $2.5 \text{ mL}$ 含相同剂量吡啶美辛的CMC-Na混悬液。给药后0 h、0.5 h、1.0 h、1.5 h、2.0 h、2.5 h、3.0 h、4.0 h、6.0 h、8.0 h、12.0 h在兔耳静脉处采集血样, 保存于肝素化离心管内。将血样在 $4^\circ\text{C}$ 下 $4000 \text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ 离心10 min, 得到血浆样品, 上清液移入肝素化离心管中并在 $-20^\circ\text{C}$ 冷冻保存直到用于检测。将各血浆样品( $0.1 \text{ mL}$ )与甲醇( $0.3 \text{ mL}$ )混合,  $10000 \text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ 离心10 min, 收集上清液以测定吡啶美辛浓度。使用高效液相色谱(HPLC; U3000, Thermo Scientific, 美国)分析上清液, 条件为C18色谱柱、0.24%醋酸溶液与乙腈(80/20, V/V)的混合物为流动相, 流速为 $1.0 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ 。

## 3. 结果与讨论

### 3.1. $\theta$ 形微胶囊的设计思路

该 $\theta$ 型海藻酸钙基微胶囊的制备过程和肠道靶向控释机制如图1和图2所示。首先, 采用毛细管共挤出技术

[35] [图1 (a)] 和复凝聚法[图1 (b)] 制备 $\theta$ -AC微胶囊。 $\theta$ -AC微胶囊的含药室内装载疏水药物, 其囊壁内嵌HPMCP肠溶微球[图1 (c)]。助推室封装PAA作为助推剂[38–39]。其次, 鱼精蛋白分子被吸附到 $\theta$ -AC微胶囊的表面, 制备得到 $\theta$ 形海藻酸钙-壳聚糖/鱼精蛋白( $\theta$ -ACP)微胶囊[图1 (d)和(e)], 然后使用仿生硅化的方法在其外层包覆二氧化硅层, 以制备 $\theta$ -ACPSi微胶囊[图1 (f)和(g)] [15]。海藻酸钙微胶囊力学稳定性差, 在肠道的pH环境下容易溶胀并溶解。在弱酸性环境中( $\text{pH} < 6$ ), 壳聚糖带正电荷, 海藻酸盐带负电荷。两种带相反电荷的聚电解质复合凝聚形成海藻酸盐-壳聚糖复合微胶囊, 可提高海藻酸钙微胶囊的力学稳定性[9,30,34,40]。在本研究中, 壳聚糖的添加量较少, 因此0.2% (质量分数) 壳聚糖与2% (质量分数) 海藻酸钠在 $\text{Ca}^{2+}$ 交联作用下复合凝聚。形成的海藻酸钙网络中仍存在大量的负电荷, 大量带正电荷的鱼精蛋白分子仍可吸附在微胶囊表面。硅化作用可以进一步增强微胶囊的力学性能, 抑制微胶囊在小肠中的溶胀[16,41]。HPMCP微球具有独特的肠溶特性, 在小肠溶液中溶解迅速, 但在pH值小于5.5的溶液中保持稳定且不溶解。PAA ( $\text{pK}_a = 4.25$ ) 在胃液 ( $\text{pH} < \text{pK}_a$ ) 中保持不变, 而在小肠溶液 ( $\text{pH} > \text{pK}_a$ ) 中, 由于去质子化引起的静电斥力而溶胀[38–39]。当pH值为6.8时, PAA聚合物链伸展从而产生渗透压和溶胀压, 实现助推增强作

用。此外,  $\theta$ -ACPSi微胶囊在海藻酸钙网络和鱼精蛋白分子之间的静电相互作用驱动下表现出pH响应性, 以至在较低的pH值下, 微胶囊的扩散渗透率更小[15–16]。因此, 在上述因素的综合作用下,  $\theta$ -ACPSi微胶囊包封药物在胃环境中不会泄漏或释放[图2 (b)]。相比之下, 在小肠溶液 ( $\text{pH} = 6.8$ ) 中, 含药室囊壁中嵌入的HPMCP微球溶解迅速, 打开大量释药“微通道”。同时, 助推室中的PAA溶胀提供驱动力, 将疏水药物以恒定的速率通过“微通道”释放[图2 (c)]。

### 3.2. 助推室的泵送效果

通过比较包封PAA和空白的单腔室海藻酸钙-壳聚糖(o-AC)及海藻酸钙-壳聚糖/鱼精蛋白/二氧化硅(o-ACP-Si)微胶囊在不同pH值条件下的溶胀行为, 证实PAA作为助推剂的泵送性能(图3)。本研究采用pH值为2.5的磷酸盐缓冲液作为模拟胃液, pH值为6.8的磷酸盐缓冲液作为模拟肠液[6,10]。负载PAA的o-AC (PAA@o-AC)微胶囊和o-ACPSi (PAA@o-ACPSi)微胶囊均表现出良好的球形度和均匀的粒径[图3 (a)和(b)]。在仿生硅化前后, 微胶囊分别呈透明和白色。图3 (c)和(d)显示4种微胶囊在不同缓冲溶液中的体积变化, 图3 (e)显示这些微胶囊从模拟胃液转移到模拟肠液时的动态溶胀过程。在pH值为2.5时, 所有微胶囊都相当稳定, 不发生溶

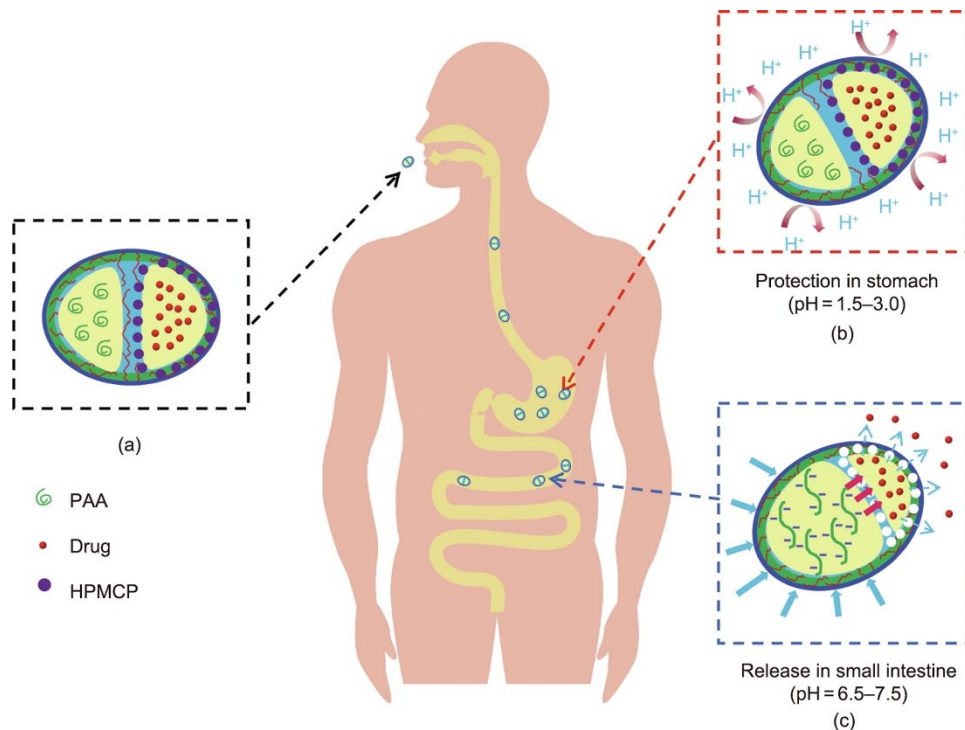


图2. 肠靶向 $\theta$ -ACPSi微胶囊在胃肠道的响应机理。(a) 装载吡哆美辛的 $\theta$ -ACPSi微胶囊; (b) 在胃中 $\theta$ -ACPSi微胶囊对吡哆美辛的保护作用; (c) 在小肠中 $\theta$ -ACPSi微胶囊促进吡哆美辛快速释放。

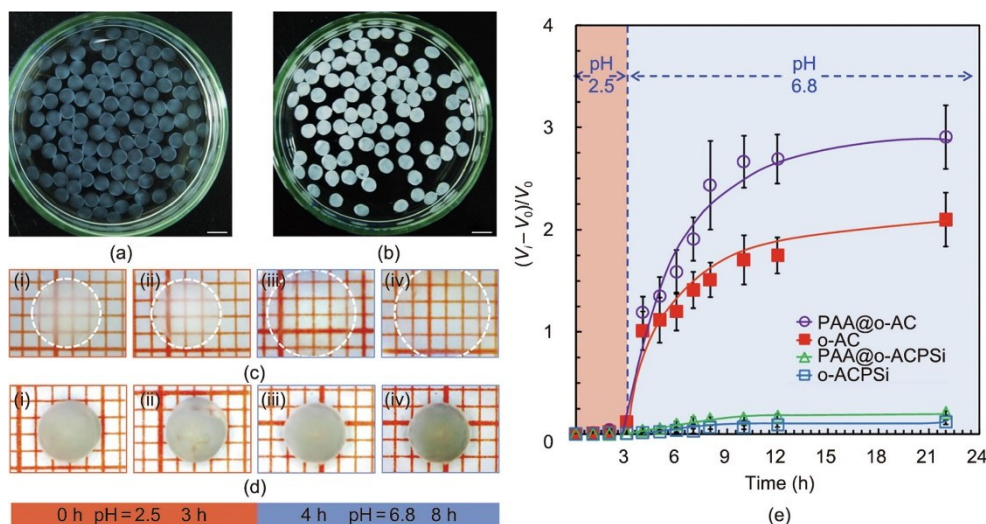


图3. (a)、(b) 封装PAA的o-AC (PAA@o-AC) 微胶囊 (a) 与o-ACPSi (PAA@o-ACPSi) 微胶囊 (b) 的光学照片 (标尺为5 mm)。(c)、(d) 单个PAA@o-AC微胶囊 (c) 和单个PAA@o-ACPSi微胶囊 (d) 在不同时间、不同pH值溶液中的显微镜照片。(e) 载PAA和不载PAA的o-AC和o-ACPSi微胶囊在不同pH值溶液中的体积变化率。

胀。在pH值为6.8时,两种o-AC微胶囊(含PAA和不含PAA)逐渐溶胀,8 h后PAA@o-AC微胶囊变得更加透明[图3(c)中的iv]。含有PAA的o-AC微胶囊的溶胀率显著高于未含PAA的o-AC微胶囊。两种微胶囊溶胀率的差异是由PAA的溶胀作用引起的,表明PAA在pH=6.8的(模拟)小肠溶液中可提供推动力。相比之下,由于刚性二氧化硅壳层的有效抑制,o-ACPSi微胶囊在pH=6.8时几乎没有溶胀[42]。

### 3.3. HPMCP微球的pH响应特性

图4(a)为采用微流控法制备的油包水(O/W)乳液型HPMCP微球的形成过程。随着二氯甲烷与乙醇的混合溶剂逐渐向外水相扩散,液滴尺寸逐渐减小,15 min后趋于稳定。最终得到平均粒径约为52  $\mu\text{m}$ 的HPMCP微球[图4(b)]。如图4(c)和(d)所示,在显微镜下可以观察到在pH=2.5和pH=6.8的缓冲溶液中的HPMCP微球形态和大小的变化。制备得到的HPMCP微球具有良好的球形度和单分散性,在pH=2.5的缓冲溶液中粒径基本保持不变。然而,HPMCP微球由于具有较好的肠溶性,在pH=6.8的缓冲溶液中可以在5 min内迅速溶解。

### 3.4. $\theta$ 形微胶囊的形态和显微结构

制备的不含HPMCP和PAA的 $\theta$ -AC微胶囊及 $\theta$ -ACPSi微胶囊在0.2  $\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 醋酸溶液中的光学图像和CLSM图像如图5所示。 $\theta$ -AC微胶囊和 $\theta$ -ACPSi微胶囊均呈现高度均匀的球体形状和清晰的 $\theta$ 型双腔室结构[图5(a)和(e)]。将具有红色荧光的Rh-PAA(40 kDa)和LR300分别装入 $\theta$ -AC微胶囊[图5(b)~(d)]和 $\theta$ -ACPSi微胶囊

[图5(f)~(h)]的助推室中,进一步确认微胶囊的双腔结构。当溶质分子尺寸大于海藻酸钙网络的有效孔径时,溶质不能穿透海藻酸钙微胶囊壳[17,43]。如图5(d)和(h)所示,Rh-PAA和LR300不能扩散进入含药室或助推室,证实两腔室之间存在分离隔层。Rh-PAA不扩散表明分子量为40 kDa的PAA可以被有效地封装在助推室内,避免泄漏和交叉污染。此外,分离隔层的中央凸起可能是由海藻酸链收缩和 $\text{Ca}^{2+}$ 的扩散造成的[35]。此外,硅化后微胶囊表面变白,无法观察到内部结构。

封装PAA并嵌有HPMCP微球的 $\theta$ -ACPSi微胶囊冷冻干燥后的SEM图像如图6所示。冷冻干燥前,将微胶囊样品浸入0.2  $\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 醋酸溶液中, $\theta$ -ACPSi微胶囊具有良好的椭球形状[图6(a)],微胶囊表面致密光滑。在 $\theta$ -ACPSi微胶囊横截面可以清楚地看到两个独立的空心腔室[图6(b)],药室壳体和助推室壳体截面均呈松散的网状微观结构,外层包裹致密的二氧化硅[图6(b)]。在含药室囊壁中清晰可见嵌入的肠溶HPMCP微球,硅壳厚度为 $(21.2 \pm 4.0) \mu\text{m}$ [图6(c)]。而助推室和含药室之间的分离隔层上没有二氧化硅外层[图6(d)],这是由于鱼精蛋白仅吸附在 $\theta$ -AC微胶囊的外表面,后续的硅化反应仅发生在 $\theta$ -ACP微胶囊的外表面。因此, $\theta$ -ACPSi复合微胶囊具有坚硬的二氧化硅外壳,可抑制微胶囊的溶胀而避免变形,而分离隔层具有弹性,可因PAA溶胀而变形,从而挤压含药室,促进药物释放。

负载PAA的 $\theta$ -ACPSi微胶囊在pH=6.8的缓冲溶液中浸泡8 h后的SEM图像如图7所示。微胶囊的二氧化硅外层仍然保持致密结构[图7(a)和(b)]。与图6(c)相

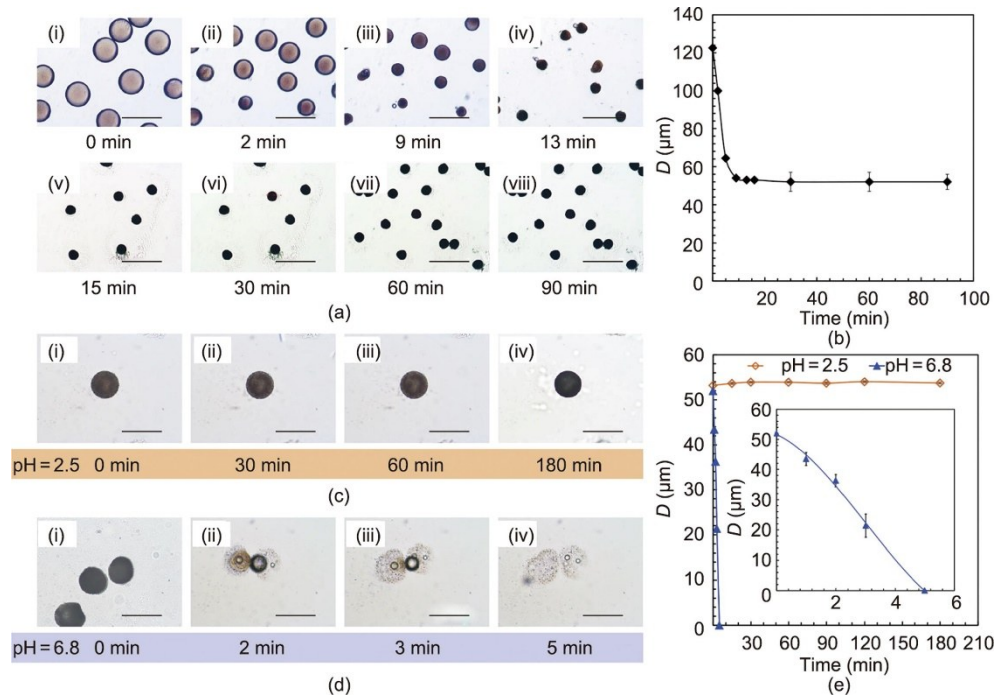


图4. HPMCP微球在pH = 2.5和pH = 6.8时的pH响应性能。HPMCP微球在形成过程中不同时刻的显微镜照片(a)和粒径( $D$ )变化(标尺为200  $\mu\text{m}$ ) (b)。HPMCP微球在pH = 2.5和pH = 6.8的条件下不同时刻的显微镜照片[ (c)、(d) ]和粒径变化(标尺为80  $\mu\text{m}$ ) (e)。

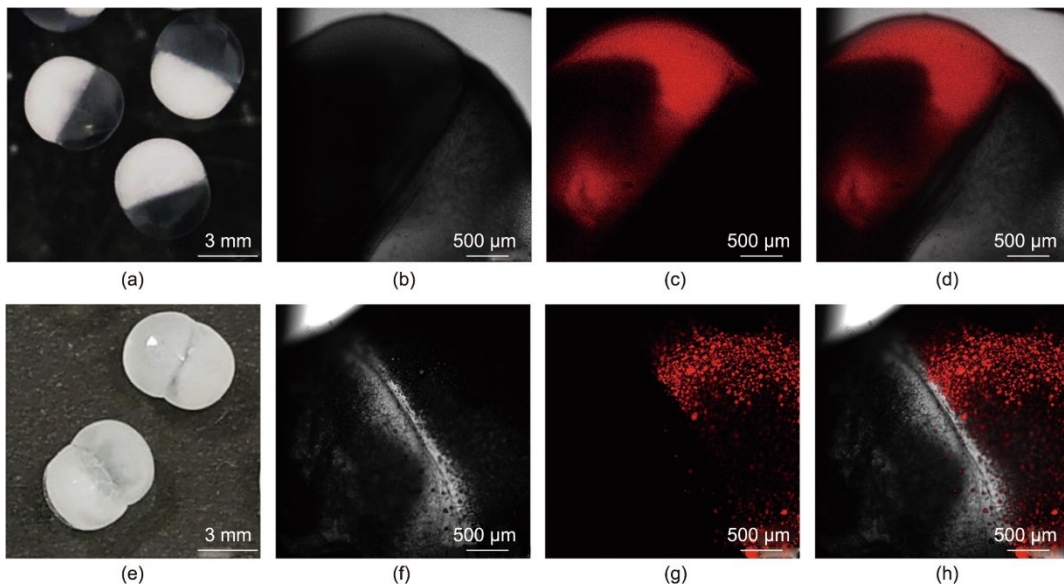


图5. 用于共包封的双腔室 $\theta$ -AC和 $\theta$ -ACPSi微胶囊。包封Rh-PAA的 $\theta$ -AC微胶囊的光学照片(a)和CLSM照片(红色荧光) [(b) ~ (d)]。包封LR300的 $\theta$ -ACPSi微胶囊的光学照片(e)和CLSM照片(红色荧光) [(f) ~ (h)]。(b)和(f)为明场、(c)和(g)为荧光场、(d)和(h)为叠加场照片。

比, 由于PAA的溶胀, 分离膜变形并向含药室弯曲[图7(c)], 这证实了所设计的渗透泵送发生在pH = 6.8的缓冲溶液中。

在pH值为2.5时,  $\theta$ -ACPSi微胶囊的直径和形状几乎没有变化, 这是由于海藻酸钙微胶囊具有致密而稳定的网络结构[10,44] (见附录A中的图S2)。然而, 纯海藻酸钙微胶囊在较高pH值的溶液中通常会溶胀和分解, 在转

移至pH值为6.8的缓冲液中时,  $\theta$ -ACPSi微胶囊的溶胀率控制在10%以内(见附录A中的图S2)。坚硬的二氧化硅外壳保护了内部海藻酸钙/鱼精蛋白复合层的稳定性, 抑制了微胶囊在肠道环境中的溶胀, 壳聚糖的加入提高了微胶囊的稳定性, 保证微胶囊在较高pH值下的完整性, 表明 $\theta$ -ACPSi微胶囊在较高pH值条件下具有优异的结构稳定性[9,30,34,40]。

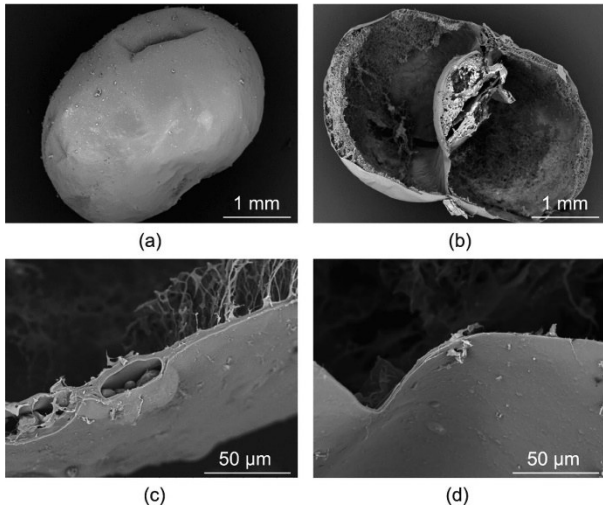


图6.  $\theta$ -ACPSi微胶囊的SEM照片。(a)整体的 $\theta$ -ACPSi微胶囊；(b) $\theta$ -ACPSi微胶囊横截面；(c)含药室嵌有HPMCP微球的微胶囊囊壁的横截面；(d)含药室与助推室之间的分隔层的横截面。

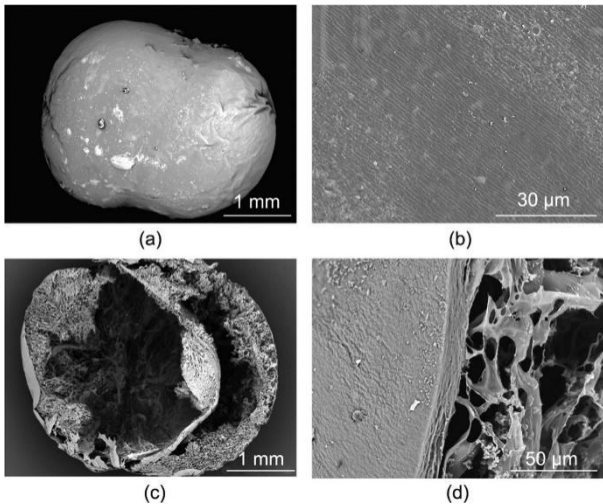


图7.  $\theta$ -ACPSi微胶囊在pH = 6.8的缓冲溶液中浸泡8 h后的SEM照片。ACPSi微胶囊的整体 (a)、表面 (b)、横截面 (c)、囊壁的横截面 (d)。

通过压力试验研究了硅化前后微胶囊的应力-应变关系。当压力达到一定值时，由于 $\theta$ -ACPSi微胶囊外层为刚性硅质，且弹性低于 $\theta$ -AC微胶囊，微胶囊在压缩力作用下发生变形[见附录A中的图S3 (a)和(b)]。因此，与 $\theta$ -AC微胶囊相比， $\theta$ -ACPSi微胶囊在压缩力作用下形变程度会有所降低，最大应力值及最大应变值相对硅化前均有所降低[见附录A中的图S3 (c)~(e)]。

在实际应用中，制备的微胶囊经冷冻干燥后可贮存。制备后如需短时间内使用，可在 $0.2 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 醋酸溶液中保存。由于复合微胶囊囊壁在酸性环境中渗透性低，药物很难从微胶囊中扩散出去，在 $0.2 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 醋酸溶液中保存4周(28天)后，微胶囊的载药量基本保持不变(见附录A中的图S4)，说明微胶囊在醋酸溶液中保存期间没

有药物泄漏。

### 3.5. $\theta$ -ACPSi微胶囊的体外控释行为研究

本研究以典型的非甾体类抗炎药吲哚美辛为疏水药物模型。载药微胶囊在胃肠道的停留时间为8~12 h [45]，因此将微胶囊的体外释药时间设定为12 h。为了研究该 $\theta$ -ACPSi微胶囊体外肠道靶向作用和泵送控释特性，将载药微胶囊浸入模拟胃液(pH = 2.5) 3 h后，转移至模拟肠液(pH = 6.8) 释药9 h，以此模拟微胶囊通过人体胃肠道的转运过程。图8 (a)为未负载PAA并有不同浓度HPMCP微球嵌入囊壁的 $\theta$ -ACPSi微胶囊中吲哚美辛的释放曲线。在pH = 2.5的模拟胃液中，由于ACPSi微胶囊壳的保护作用，几乎没有吲哚美辛释放。在pH = 2.5时，由于带正电荷的精蛋白分子之间的静电排斥，电中性的海藻酸钙凝胶网络的空隙被鱼精蛋白分子“堵塞”[15-16]。在pH值为6.8的模拟肠液中，由于海藻酸钙网络和鱼精蛋白分子之间的静电相互作用使得复合微胶囊壳具有pH响应的渗透性，吲哚美辛迅速从微胶囊中释放。在pH = 6.8时，海藻酸钙网络带负电荷，带正电荷的鱼精蛋白分子由于静电吸附作用被吸附到海藻酸钙网络上，使得凝胶网络扩散通道被“打开”[15-16]。此外，HPMCP微球快速溶解，为释药过程打开了更多“微通道”，使得吲哚美辛更容易通过囊壁。随着HPMCP微球浓度增大，吲哚美辛的释放速率也有所提高。

图8 (b)~(d)为不同载药浓度的 $\theta$ -ACPSi微胶囊的释放曲线，同时比较了 $\theta$ -ACPSi微胶囊在含有和不含PAA或HPMCP时的释药行为。同样，4种微胶囊[HPMCP@ $\theta$ -ACPSi、PAA@ $\theta$ -ACPSi、(HPMCP+PAA)@ $\theta$ -ACPSi、 $\theta$ -ACPSi]在模拟胃液(pH = 2.5)中几乎不释放吲哚美辛，而在模拟肠液(pH = 6.8)中逐渐释放。由于HPMCP微球在pH = 6.8时溶解，HPMCP@ $\theta$ -ACPSi微胶囊中吲哚美辛的释放速度大于不含HPMCP的 $\theta$ -ACPSi微胶囊。此外，PAA在pH = 6.8时溶胀，产生泵送效应，促进药物释放，因此PAA@ $\theta$ -ACPSi微胶囊中吲哚美辛的释放速度大于不含PAA的 $\theta$ -ACPSi微胶囊。在PAA与HPMCP微球的双重作用下，(HPMCP + PAA)@ $\theta$ -ACPSi微胶囊对吲哚美辛的释放速度在4种微胶囊中是最快的。吲哚美辛在水中的溶解度仅为 $1.01 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$  (37 °C, pH = 6.8) [46]。因此，微胶囊含药室中的吲哚美辛溶液均为悬浮液。本研究中药物累积释放率是指释放到缓冲溶液中的药物占微胶囊中所封装药物总量的百分比。由于微胶囊中的药物溶液是悬浮液，吲哚美辛的释放不同于药物浓度差异驱动的简单扩散释放。因此，由累积释药率计算公式可知，随着微胶囊



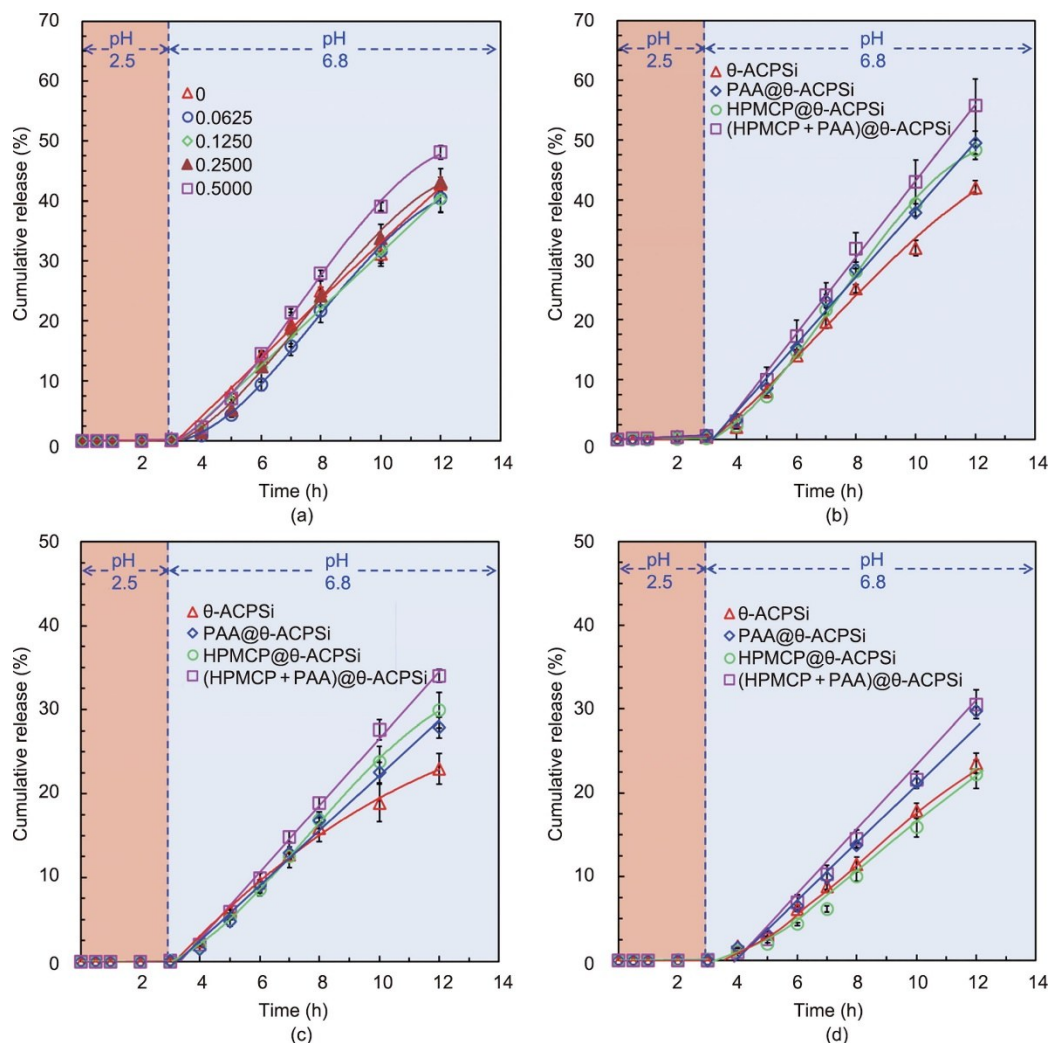


图 8. 不同  $\theta$  形微胶囊的体外控释行为。(a) 嵌入不同浓度 (单位:  $\text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ ) HPMCP 微球的  $\theta$ -ACPSi 复合微胶囊在不同 pH 值条件下的释药曲线。(b) ~ (d) 不同载药浓度的复合微胶囊 [ $\theta$ -ACPSi、PAA@ $\theta$ -ACPSi、HPMCP@ $\theta$ -ACPSi、(HPMCP+PAA)@ $\theta$ -ACPSi] 的释药曲线, 其药物浓度分别为  $22.5\text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$  (b)、 $45.0\text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$  (c)、 $65.0\text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$  (d)。

中吲哚美辛载药量的增加, 吲哚美辛的累积释放率降低。更重要的是, (HPMCP+PAA)@ $\theta$ -ACPSi 微胶囊的药物释放达到零级恒定释放。因此, (HPMCP+PAA)@ $\theta$ -ACPSi 微胶囊具有良好的肠道靶向作用和恒速释药特性。

图 9 (a) 为 4 种  $\theta$ -ACPSi 微胶囊在 12 h 时吲哚美辛的累积释放率。随着载药浓度的增加, 吲哚美辛的累积释放速率降低, 不同微胶囊中吲哚美辛的绝对释放量随着负载浓度的增加而增加, 尤其是 (HPMCP+PAA)@ $\theta$ -ACPSi 微胶囊 [图 9 (b)]。在 (HPMCP+PAA)@ $\theta$ -ACPSi 微胶囊的不同载药浓度下, 由于“泵送性能”和“微阀门”的双重作用, 使得吲哚美辛在 12 h 时的累积释放率和绝对释放率均有所提高。

### 3.6. $\theta$ -ACPSi 微胶囊的细胞毒性及体内释药行为研究

采用 3T3 细胞和 L929 细胞检测浓度在  $50 \sim$

$2000\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$  范围内  $\theta$ -ACPSi 微胶囊的细胞毒性, 结果如图 10 所示。对于 3T3 细胞, 对不同浓度的  $\theta$ -ACPSi 微胶囊处理 48 h 后, 细胞活力几乎没有下降 [图 10 (a)]。即使当  $\theta$ -ACPSi 微胶囊浓度达到  $2000\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$  并处理 48 h 后, 3T3 细胞的细胞存活率接近 100%。当培养时间从 12 h 增加到 48 h 时, L929 细胞的活力随微胶囊浓度的增加略有下降 [图 10 (b)], 但细胞存活率的降低是可以接受的。结果表明, 制备的  $\theta$ -ACPSi 微胶囊具有良好的生物相容性, 具有作为安全的药物递送载体的潜力。

通过新西兰白兔体内药代动力学研究, 对  $\theta$ -ACPSi 微胶囊肠靶向给药和泵送控制恒定释放的性能进行评价, 比较了口服  $\theta$ -ACPSi 微胶囊与直接口服灌注吲哚美辛悬浮液后的吲哚美辛在体内的释放量 (图 11)。新西兰白兔服用吲哚美辛混悬液后, 血药浓度在 2 h 迅速达到  $193\text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$  的最大血药浓度 ( $C_{\text{max}}$ ) (达到  $C_{\text{max}}$  的时间定义为  $T_{\text{max}}$ )。

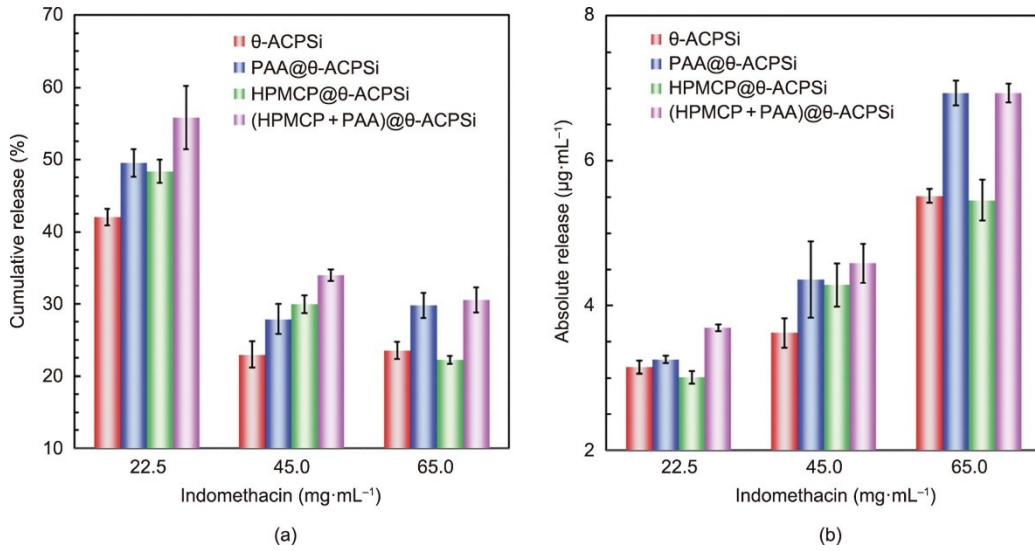


图9. 负载不同浓度吲哚美辛的 $\theta$ 形微胶囊释放12 h的累计释放率 (a) 和绝对释放量 (b)。

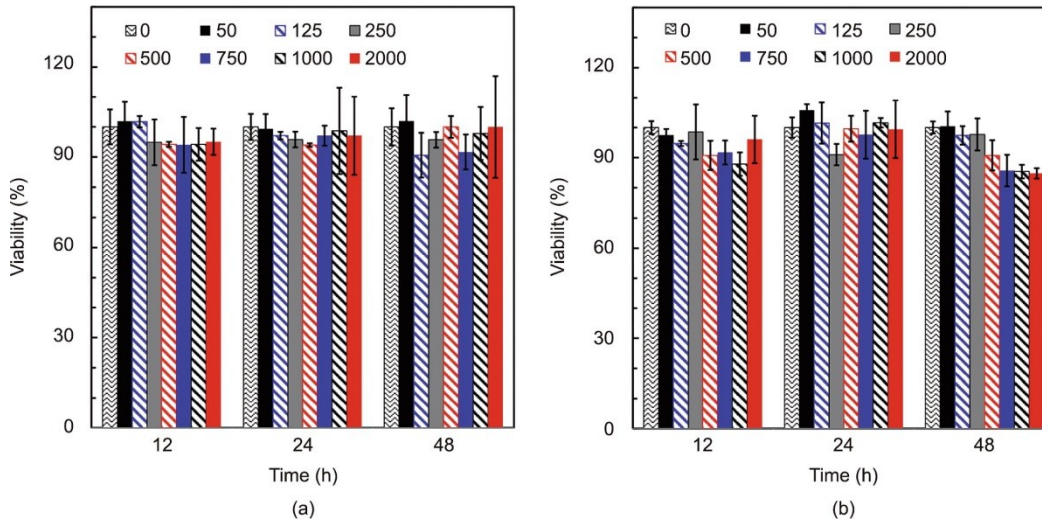


图10.  $\theta$ -ACPSi微胶囊的细胞毒性。3T3细胞 (a) 和L929细胞 (b) 在经不同浓度的 $\theta$ -ACPSi微胶囊材料处理12 h、24 h和48 h的存活率。 $\theta$ -ACPSi微胶囊的浓度单位为 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。

而口服吲哚美辛 $\theta$ -ACPSi微胶囊后，血浆中吲哚美辛浓度先缓慢升高，6 h达到 $C_{\max}$ 为 $247\text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。也就是说， $\theta$ -ACPSi微胶囊中吲哚美辛的 $T_{\max}$ 延迟了4 h，说明 $\theta$ -ACPSi微胶囊具有良好的肠道靶向作用。此外，口服载药的 $\theta$ -ACPSi微胶囊后，吲哚美辛血药浓度长期维持在较高水平[图11 (b)]，且其血药浓度曲线下面积(AUC)值是吲哚美辛悬浮液AUC值的1.63倍，说明负载吲哚美辛的 $\theta$ -ACPSi微胶囊通过肠道靶向给药后具有更好的药物吸收效果。

#### 4. 结论

本研究成功开发了一种具有泵送性能的新型肠靶向 $\theta$

型海藻酸钙微胶囊，用于控释治疗肠道疾病疏水药物。所构建的 $\theta$ -ACPSi微胶囊在胃环境中对药物具有良好的保护作用，且具有良好的肠靶向特性，保证了吲哚美辛在小肠释放。当负载吲哚美辛的 $\theta$ -ACPSi微胶囊进入pH值较低的胃中，微胶囊复合囊壁内的扩散通道被鱼精蛋白分子堵塞，被封装的吲哚美辛无法释放。该微胶囊进入pH = 6.8的小肠后，含药室囊壁内的HPMCP微球溶解，释药“微通道”打开，释放出包封的吲哚美辛，助推室中的PAA溶胀，为吲哚美辛的释放提供助推力。在这两种作用的双重作用下，实现了疏水药物的肠道靶向控释。与吲哚美辛悬浮液相比，负载吲哚美辛的 $\theta$ -ACPSi微胶囊在兔血浆中达到药物浓度峰值时间延迟至少3 h，AUC值提高1.63倍。本研究提出的肠靶向 $\theta$ -ACPSi微胶囊为响应型泵送控释系

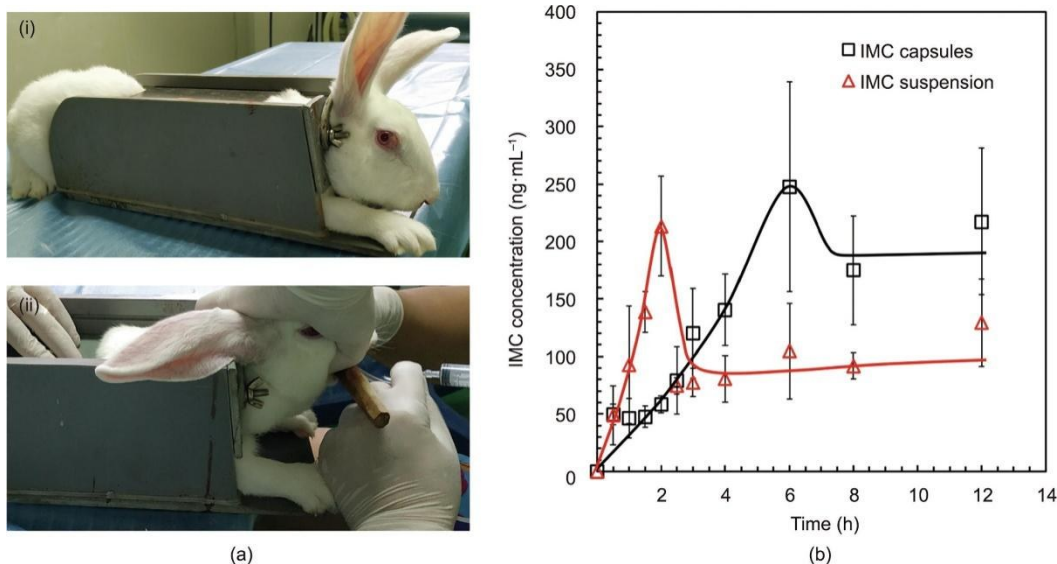


图11. 以新西兰白兔为动物模型，研究 $\theta$ -ACPSi微胶囊的体内药物释放特性。(a) 兔子保定 (i) 和兔子给药 (ii)；(b) 咪唑美辛的血药浓度-时间曲线（数据为平均值 $\pm$ 标准差， $n=3$ ）。IMC：咪唑美辛。

统和肠靶向给药系统提供了一种新的潜在模型。

## 致谢

本研究受国家自然科学基金项目(21991101)的资助。

## Authors' contribution

Shuang Wen: conceptualization, investigation, methodology, validation, formal analysis, writing—original draft, review and editing, and visualization. Xiao-Jie Ju: conceptualization, resources, writing—review and editing, supervision, project administration, and funding acquisition. Wen-Ying Liu: formal analysis, data curation, and visualization. Yu-Qiong Liu: methodology and software. Xing-Qun Pu: conceptualization, investigation, methodology, validation, and formal analysis. Zhuang Liu: investigation, methodology, and resources. Wei Wang: methodology, conceptualization, and resources. Rui Xie: project administration and resources. Yousef Faraj: writing—review and editing. Liang-Yin Chu: conceptualization, resources, writing—review and editing, supervision, and funding acquisition.

## Compliance with ethics guidelines

Shuang Wen, Xiao-Jie Ju, Wen-Ying Liu, Yu-Qiong

Liu, Xing-Qun Pu, Zhuang Liu, Wei Wang, Rui Xie, Yousef Faraj and Liang-Yin Chu declare that they have no conflict of interest or financial conflicts to disclose.

## Appendix A. Supplementary data

Supplementary data to this article can be found online at <https://doi.org/10.1016/j.eng.2022.05.021>.

## References

- [1] Yun Y, Cho YW, Park K. Nanoparticles for oral delivery: targeted nanoparticles with peptidic ligands for oral protein delivery. *Adv Drug Deliv Rev* 2013;65(6): 822–32.
- [2] Daniell H, Mangu V, Yakubov B, Park J, Habibi P, Shi Y, et al. Investigational new drug enabling angiotensin oral-delivery studies to attenuate pulmonary hypertension. *Biomaterials* 2020;233:119750.
- [3] Kim TH, Shin S, Bulitta JB, Youn YS, Yoo SD, Shin BS. Development of a physiologically relevant population pharmacokinetic *in vitro*–*in vivo* correlation approach for designing extended-release oral dosage formulation. *Mol Pharm* 2017;14(1):53–65.
- [4] Banerjee A, Qi J, Gogoi R, Wong J, Mitragotri S. Role of nanoparticle size, shape and surface chemistry in oral drug delivery. *J Control Release* 2016;238: 176–85.
- [5] Owens BMJ, Simmons A. Intestinal stromal cells in mucosal immunity and homeostasis. *Mucosal Immunol* 2013;6(2):224–34.
- [6] Alhnan MA, Murdan S, Basit AW. Encapsulation of poorly soluble basic drugs into enteric microparticles: a novel approach to enhance their oral bioavailability. *Int J Pharm* 2011;416(1):55–60.
- [7] Xu Y, Qu F, Wang Y, Lin H, Wu X, Jin Y. Construction of a novel pH-sensitive drug release system from mesoporous silica tablets coated with Eudragit. *Solid State Sci* 2011;13(3):641–6.
- [8] Shrestha N, Shahbazi MA, Araújo F, Zhang H, Mäkilä EM, Kauppila J, et al. Chitosan-modified porous silicon microparticles for enhanced permeability of insulin across intestinal cell monolayers. *Biomaterials* 2014;35(25):7172–9.
- [9] Xu Y, Shrestha N, Pr at V, Belouqui A. Overcoming the intestinal barrier: a look into targeting approaches for improved oral drug delivery systems. *J Control*

Release 2020;322:486–508.

- [10] Mei L, He F, Zhou RQ, Wu CD, Liang R, Xie R, et al. Novel intestinal-targeted Ca-alginate-based carrier for pH-responsive protection and release of lactic acid bacteria. *ACS Appl Mater Interfaces* 2014;6(8):5962–70.
- [11] Philip AK, Philip B. Colon targeted drug delivery systems: a review on primary and novel approaches. *Oman Med J* 2010;25(2):70–8.
- [12] Song SW, Hidajat K, Kawi S. pH-controllable drug release using hydrogel encapsulated mesoporous silica. *Chem Commun* 2007;42:4396–8.
- [13] Chen KH, Miao YB, Shang CY, Huang TY, Yu YT, Yeh CN, et al. A bubble bursting-mediated oral drug delivery system that enables concurrent delivery of lipophilic and hydrophilic chemotherapeutics for treating pancreatic tumors in rats. *Biomaterials* 2020;255:120157.
- [14] Wei J, Ju XJ, Zou XY, Xie R, Wang W, Liu YM, et al. Multi-stimuli-responsive microcapsules for adjustable controlled-release. *Adv Funct Mater* 2014;24(22):3312–23.
- [15] He F, Mei L, Ju XJ, Xie R, Wang W, Liu Z, et al. pH-responsive controlled release characteristics of solutes with different molecular weights diffusing across membranes of Ca-alginate/protamine/silica hybrid capsules. *J Membr Sci* 2015;474:233–43.
- [16] Mei L, Xie R, Yang C, Ju XJ, Wang JY, Zhang Z, et al. Bio-inspired mini-eggs with pH-responsive membrane for enzyme immobilization. *J Membr Sci* 2013; 429:313–22.
- [17] Wang JY, Jin Y, Xie R, Liu JY, Ju XJ, Meng T, et al. Novel calcium-alginate capsules with aqueous core and thermo-responsive membrane. *J Colloid Interface Sci* 2011;353(1):61–8.
- [18] Mei L, Xie R, Yang C, Ju XJ, Wang W, Wang JY, et al. pH-responsive Ca-alginate-based capsule membranes with grafted poly(methacrylic acid) brushes for controllable enzyme reaction. *Chem Eng J* 2013;232:573–81.
- [19] Ping Y, Guo J, Ejima H, Chen X, Richardson JJ, Sun H, et al. pH-responsive capsules engineered from metal–phenolic networks for anticancer drug delivery. *Small* 2015;11(17):2032–6.
- [20] Chaudhary A, Tiwari N, Jain V, Singh R. Microporous bilayer osmotic tablet for colon-specific delivery. *Eur J Pharm Biopharm* 2011;78(1):134–40.
- [21] Herrlich S, Spieth S, Messner S, Zengerle R. Osmotic micropumps for drug delivery. *Adv Drug Deliv Rev* 2012;64(14):1617–27.
- [22] Huang Y, Zhang S, Shen H, Li J, Gao C. Controlled release of the nimodipine-loaded self-microemulsion osmotic pump capsules: development and characterization. *AAPS PharmSciTech* 2018;19(3):1308–19.
- [23] Liu H, Yang XG, Nie SF, Wei LL, Zhou LL, Liu H, et al. Chitosan-based controlled porosity osmotic pump for colon-specific delivery system: screening of formulation variables and *in vitro* investigation. *Int J Pharm* 2007;332(1–2): 115–24.
- [24] Liu L, Che B. Preparation of monolithic osmotic pump system by coating the indented core tablet. *Eur J Pharm Biopharm* 2006;64(2):180–4.
- [25] Ahmed K, Shoaib MH, Yousuf RI, Qazi F, Anwer S, Nasiri MI, et al. Use of Opadry® CA—a cellulose acetate/polyethylene glycol system for rate-controlled osmotic drug delivery of highly soluble antispasmodic agent Eperisone HCl. *Adv Polym Technol* 2018;37(8):2730–42.
- [26] Duan J, Chen Z, Liang X, Chen Y, Li H, Tian X, et al. Construction and application of therapeutic metal–polyphenol capsule for peripheral artery disease. *Biomaterials* 2020;255:120199.
- [27] Choi SW, Zhang Y, Xia Y. Fabrication of microbeads with a controllable hollow interior and porous wall using a capillary fluidic device. *Adv Funct Mater* 2009; 19(18):2943–3299.
- [28] Lee S, Lee TY, Amstad E, Kim SH. Microfluidic production of capsules-in-capsules for programmed release of multiple ingredients. *Adv Mater Technol* 2018;3(5):1800006.
- [29] Wang W, Zhang MJ, Chu LY. Functional polymeric microparticles engineered from controllable microfluidic emulsions. *Acc Chem Res* 2014;47(2):373–84.
- [30] Dowling MB, Bagal AS, Raghavan SR. Self-destructing “mothership” capsules for timed release of encapsulated contents. *Langmuir* 2013;29(25):7993–8.
- [31] Esser-Kahn AP, Odom SA, Sottos NR, White SR, Moore JS. Triggered release from polymer capsules. *Macromolecules* 2011;44(14):5539–53.
- [32] He F, Zhang MJ, Wang W, Cai QW, Su YY, Liu Z, et al. Designable polymeric microparticles from droplet microfluidics for controlled drug release. *Adv Mater Technol* 2019;4(6):1800687.
- [33] Zarket BC, Raghavan SR. Onion-like multilayered polymer capsules synthesized by a bioinspired inside-out technique. *Nat Commun* 2017;8(1):193.
- [34] George M, Abraham TE. Polyionic hydrocolloids for the intestinal delivery of protein drugs: alginate and chitosan—a review. *J Control Release* 2006;114(1): 1–14.
- [35] He F, Wang W, He XH, Yang XL, Li M, Xie R, et al. Controllable multicompartamental capsules with distinct cores and shells for synergistic release. *ACS Appl Mater Interfaces* 2016;8(13):8743–54.
- [36] Kamperman T, Trikalitis VD, Karperien M, Visser CW, Leijten J. Ultrahigh-throughput production of monodisperse and multifunctional Janus microparticles using in-air microfluidics. *ACS Appl Mater Interfaces* 2018;10(28):23433–8.
- [37] Visser CW, Kamperman T, Karbaat LP, Lohse D, Karperien M. In-air microfluidics enables rapid fabrication of emulsions, suspensions, and 3D modular (bio)materials. *Sci Adv* 2018;4(1):eaao1175.
- [38] Isıklan N, Küçükbalcı G. Synthesis and characterization of pH- and temperature-sensitive materials based on alginate and poly(*N*-isopropylacrylamide/acrylic acid) for drug delivery. *Polym Bull* 2016; 73(5): 1321–42.
- [39] Hwang HD, Moon JI, Choi JH, Kim HJ, Kim SD, Park JC. Effect of water drying conditions on the surface property and morphology of waterborne UV-curable coatings for engineered flooring. *J Ind Eng Chem* 2009;15(3):381–7.
- [40] Lee DW, Hwang SJ, Park JB, Park HJ. Preparation and release characteristics of polymer-coated and blended alginate microspheres. *J Microencapsul* 2003; 20(2):179–92.
- [41] Sakai S, Ono T, Iijima H, Kawakami K. *In vitro* and *in vivo* evaluation of alginate/sol-gel synthesized aminopropyl-silicate/alginate membrane for bioartificial pancreas. *Biomaterials* 2002;23(21):4177–83.
- [42] Evans DF, Pye G, Bramley R, Clark AG, Dyson TJ, Hardcastle JD. Measurement of gastrointestinal pH profiles in normal ambulant human subjects. *Gut* 1988;29(8):1035–41.
- [43] Chu LY, Niitsuma T, Yamaguchi T, Nakao S. Thermoresponsive transport through porous membranes with grafted PNIPAM gates. *AIChE J* 2003;49(4): 896–909.
- [44] Koç ML, Özdemir Ü, İmren D. Response to comments on “Prediction of the pH and the temperature-dependent swelling behavior of Ca<sup>2+</sup>-alginate hydrogels by artificial neural networks”. *Chem Eng Sci* 2009;64(8):1908.
- [45] Graff J, Brinch K, Madsen JL. Gastrointestinal mean transit times in young and middle-aged healthy subjects. *Clin Physiol* 2001;21(2):253–9.
- [46] Arimoto M, Fukumori Y, Fujiki J, Ichikawa H. Acrylic terpolymer microcapsules for colon-specific drug delivery: effect of molecular weight and solubility of microencapsulated drugs on their release behaviors. *J Drug Deliv Sci Technol* 2006;16(3):173–81.