

Progress in Contraceptive Functional Hydrogel Materials

Hongbing Hu¹, Wenxiang Hu^{1,2,3*}

¹School of Chemistry and Environmental Engineering, Wuhan Institute of Technology, Wuhan Hubei

²Jingdong Xianghu Microwave Chemistry Union Laboratory, Beijing Shenjian Tianjun Academy of Medical Sciences, Beijing

³Space Systems Division, Strategic Support Troops, Chinese People's Liberation Army, Beijing
Email: *huwx66@163.com

Received: Feb. 28th, 2020; accepted: Mar. 11th, 2020; published: Mar. 18th, 2020

Abstract

Normal sexual activity is a powerful lever to elevate the level of economic development and the cohesion of human social activities. Population needs to be controlled. Advances in reproductive science and medicine make it possible for people to manipulate human fertility. Hydrogel materials have many advantages and are used as contraceptive functional materials. The four-layer coagulation structure was used to block the vas deferens and inhibit sperm activity. It has a broad application prospect in the field of male contraception.

Keywords

Contraceptive, Hydrogel, Injectable, Degradable, Non-Hormonal

功能水凝胶材料避孕研究进展

胡红兵¹, 胡文祥^{1,2,3*}

¹武汉工程大学化学与环境工程学院, 湖北 武汉

²北京神剑天军医学科学院, 京东祥鹤微波化学联合实验室, 北京

³中国人民解放军战略支援部队航天系统部, 北京

Email: *huwx66@163.com

收稿日期: 2020年2月28日; 录用日期: 2020年3月11日; 发布日期: 2020年3月18日

*通讯作者。

摘要

人类正常性活动是提升经济发展水平和社会活动凝聚力的有力杠杆。人口需要控制, 生殖科学和医学的进步使人们有可能操纵人类的生育。水凝胶具有很多优势, 被用来作为避孕功能材料。用四层水凝胶结构堵塞输精管和抑制精子活力, 在男性避孕领域具有广阔的应用前景。

关键词

避孕, 水凝胶, 可注射, 可降解, 非激素

Copyright © 2019 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

人类正常性活动是提升经济发展水平和社会活动凝聚力的有力杠杆[1]。避孕从字面上讲, 就是阻止受孕。生殖科学和医学的进步使人们有可能操纵人类的生育[2], 现代避孕药剂控制生育比传统避孕方法更有效果[1]。水凝胶材料具有很多优势, 被用来作为避孕功能材料。随着女权主义运动的兴起, 加上男士对女士的深度爱护, 使男用避孕药成为可能并将流行起来。

2017年, Holger Strulik 研究探讨了现代避孕药剂的使用、生育、教育和长期增长之间的相互作用。传统经济中没有使用现代避孕药剂, 逐渐向现代经济社会使用现代避孕药剂的高增长方向发展。较低的价格或更高的避孕药效有助于更早的实施计划生育和更多的实施计划生育[1]。

经过多年的研究, 水凝胶具有优异的自适应性和生物相容性, 被广泛应用于可植入设备领域。在水凝胶中引入离子交联、共价交联或互穿聚合物网络结构, 既保证了其力学强度, 又赋予了其延展性能, 这使水凝胶在动态环境中的应用变得可行。从组织工程到药物载体, 水凝胶已经被广泛应用于人体。朱钦麟于2018年阐述了水凝胶搭载药物的缓释作用[3]。

2. 水凝胶的原位合成

2001年翟茂林等介绍了水凝胶的制备方法、性质、影响其性质的主要因素及其在日用、工农业和医用领域的应用[4]。

2002年崔英德等介绍了聚乙烯吡咯烷酮(PVP)水凝胶在医药卫生和生物医学工程领域的应用研究进展以及辐射交联、光交联和化学交联制备聚乙烯吡咯烷酮(PVP)水凝胶的方法, 并对聚乙烯吡咯烷酮(PVP)水凝胶的制备方法进行了评述[5]。

2004年魏宏亮等综述了近年来人们在可注射水凝胶制备和应用方面的研究进展, 最后展望了其发展前景[6]。

2006年易国斌等以戊二醛作为交联剂, 制备了聚乙烯吡咯烷酮(PVP)/壳聚糖(CHI)共混水凝胶[7]。

2008年汤玉峰等介绍了壳聚糖基可注射型温敏性水凝胶的种类、特性、机制和应用等方面的研究进展[8]。

2010年 P. K. Jha 等利用一定范围的引发聚合的 γ 剂量/时间率和总剂量来制备新型聚合物水凝胶

RISUG (可逆性精子抑制剂), 是用苯乙烯马来酸酐(SMA)溶解于二甲基亚砜(DMSO)中, 为其广泛的生物医学应用开辟了新的研究方向[9]。

吴德成课题组在水凝胶的可控制备方面取得新进展。研究人员设计了一类具有易断裂重排的双硫键连接核壳结构的两亲性超支化高分子, 通过调节聚合物水溶液的酸碱度可触发或终止体系巯基双硫键交换反应来精确控制交联反应的引发、终止及再引发, 实现了水凝胶的可控制备[10]; 通过交联体系微纳米化, 如先分散为微纳米液滴, 再触发交联反应, 实现了单层到三层微纳米水凝胶粒子的可控制备, 证明得到的微纳米凝胶粒子具有结构、粒径和稳定性可调控的功能[11]; 他们也证实了凝胶可控制备的普适性: 具有双硫键连接的无机 POSS 核/亲水壳结构的星形高分子适用于高力学强度杂化凝胶的可控制备[12]; 制备了亲水链段经双硫键接枝疏水聚合物主链的刷形高分子, 实现了水凝胶的光触发可控制备, 拓展凝胶可控制备的调控手段, 与 pH 控制相比, 光控方法更简单、易操作、与体系非直接接触, 在时间和空间上更容易实现水凝胶的定制化制备[13]。

3. 水凝胶的原位降解

目前, 在体内驱动或降解这些水凝胶大多依赖于热、pH、磁或化学刺激来实现。它们或多或少都有些缺点。例如热刺激可能会对周围组织产生负面影响, 磁刺激可能会干扰医学成像, pH 刺激受到的空间限制较大, 而化学刺激需要与材料接触, 难以在体内实现。因此, 迫切需要能够控制体内水凝胶动态过程的非接触性的刺激响应模式。

光刺激能够克服很多不足, 这促使人们设计一种可光触发的水凝胶, 用作植入式设备的触发器。这种水凝胶适用于全身, 但在胃肠道(GI)的应用尤其令人感兴趣, 因为在胃肠道中, 由于特定的环境和温度, 某些 pH、化学和热的刺激可能会产生毒副作用, 胃肠的特殊结构也限制了外部磁刺激。但是, 如果可以通过内窥镜等方式向里面传递光, 因此可以通过光实现对水凝胶的触发, 赋予植入式 GI 设备独特的动态调节功能。

2018 年 Yilong Cheng 等报道了一种先进的水凝胶, 具有易形成性、可注射性以及光控降解等特点。用 2-硝基苄基(NB)和苯酚对 4-臂聚乙二醇(4-臂 PEG)进行改性, 在辣根过氧化物酶(HRP)和过氧化氢(H_2O_2)存在下, 4-臂聚乙二醇(4-臂 PEG)前体溶液能形成酶交联的水凝胶。HRP 和 H_2O_2 的浓度可以简单地调节凝胶化时间、机械强度和多孔结构。此外, 在紫外光照射下, 通过 NB 酯键的光解反应, 对水凝胶进行了可控降解。该凝胶体外对小鼠成纤维细胞 L929 细胞的细胞毒性较小, 可通过体内注射进行操作[14]。

2020 年, 美国麻省理工学院的 Giovanni Traverso 教授课题组组合成了一种可光降解 3D 水凝胶网络, 并将其作为体内植入设备进行了简单应用。他们在光响应邻硝基苄基链的两端用丙烯酸酯结构封端, 邻硝基苄基在光引发下会发生降解, 丙烯酸酯基团为聚合物网络提供了良好的机械性能, 邻硝基苄基可以与丙烯酸酯结构以不同比例混合, 实现从部分降解到完全降解的调控(见图 1)[15]。

4. 女性避孕用水凝胶研究

2017 年, 麻省理工学院机械工程系副教授、赵选贺博士团队研究提出了一种通用的制备高延展性、高抗渗性的水凝胶层合板的方法, 该方法是将水凝胶层间的弹性体层合而成的。通过控制层的组成和厚度, 可以在不牺牲拉伸性的情况下调整抗渗水凝胶的刚度。这些水凝胶层压板具有极低的表面摩擦系数, 不像普通的单一材料水凝胶, 由于弹性体层的存在, 不允许各种分子在结构上扩散。然后利用这一特性释放不同的模型药物, 并在随后的实验中, 检测水凝胶层压板两侧的不同 pH 条件。该方法应用于医用器械(导管、油管和避孕套)的水凝胶包覆, 可用于药物释放和胃肠道或泌尿道环境状况的感知, 是一种潜在的保健应用, 也可用作男用或者女用避孕套[16]。

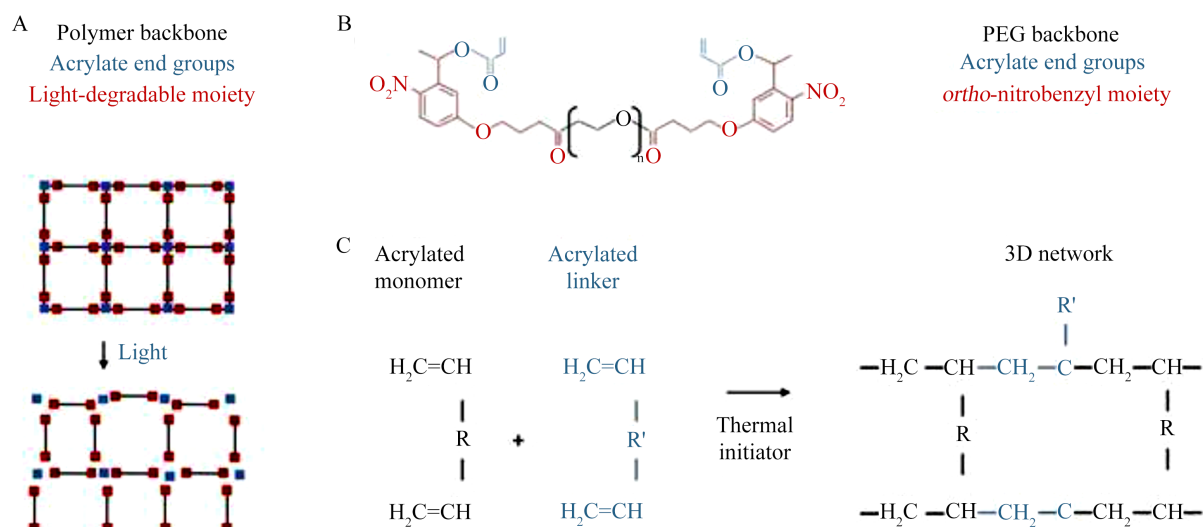


Figure 1. Synthesis of photodegradable hydrogels
图 1. 光降解水凝胶的合成

2019年, Li等研制了一种可逆避孕水凝胶微针贴片简单给药, 缓慢释放避孕激素(左炔诺孕酮)大于1个月, 并且不会产生生物有害的加强废物。研究表明, 发泡的微针贴片可以促进更多获得长效避孕措施的机会[17]。

Lie Nei等2019年研究了一种四臂星形注射型聚(D, L-乳酸-乙醇酸)-b-甲氧基聚乙二醇(4臂PLGA-MPEG)嵌段共聚物水凝胶作为三种药物载体的女性阴道避孕作用。采用高效液相色谱法(HPLC)研究了共聚物水凝胶中吲哚美辛(IMC)、孕酮(GSD)和雌二醇(EE)的体外控释曲线, 结果表明, 通过调节丙交酯/乙交酯(LA/GA)的摩尔比, 可以调节吲哚美辛(IMC)、孕酮(GSD)和雌二醇(EE)的累积释放量。此外, IMC、GSD和EE的体外释放曲线符合Higuchi模型[18]。

5. 男性避孕用水凝胶研究

目前在男性避孕方面, 除了男用避孕套外, 输精管切除术是目前唯一可供男性使用的长效避孕方法。可逆的男性避孕方法: 中止避孕、及时复孕, 也是人们所需要和渴望的。

VasalgeTM是一种聚合物, 被开发为一种非激素的、长效、可逆的男性避孕药, 当注射到输精管中, 能够形成一种海绵状的高分子量水凝胶。这种水凝胶允许重要的体液(包括精液)穿过, 但不会允许精子穿过。VasalgeTM由溶解在二甲基亚砷中的苯乙烯-丙氨酸-马来酸组成, 不同于以往研究的苯乙烯-丙氨酸-马来酸酐材料。2016年, Waller等证明了它的有效性(兔子模型), 耐用性和快速起作用[19]。

2017年, Waller等研究评估VasalgeTM的避孕能力, 对比在射精后恢复精子浓度, 逆转程序(兔子模型)[20]。

2017年, 美国加州大学戴维斯分校的Colagross-Schouten等研究的是用一种非人类灵长类动物模型(恒河猴)来评价VasalgeTM, 一种作为男性避孕工具的高分子水凝胶。证实注射一种碳酸氢钠溶液能将这种水凝胶从输精管冲刷出去, 达到逆转VasalgeTM的效果[21]。

南昌大学王晓磊团队2019年在鸡尾酒的启发下, 设计了一个中期(2~20周)男性避孕策略。通过四种试剂(海藻酸钠水凝胶、PEG-Au纳米颗粒(PEGAuNPs)、EDTA和PEGAuNPs)的连续注射, 同时实现了输精管的物理堵塞和精子活力的化学抑制。通过调整各试剂的注射比例, 可直接预置避孕周期。更有趣的是, 栓塞区可以很容易地通过短期无创近红外照射来疏通。若用微波代替近红外辐射来疏通输精管, 有

可能达到同样的效果。本研究为填补目前中期避孕策略的空白提供了一种有效的、可逆的方法(见图2)。此外, 所提出的体内管道封堵技术具有灵活、无创、自清除的特点, 也为其他生物医学工程研究提供了一种方便可靠的策略[22]。

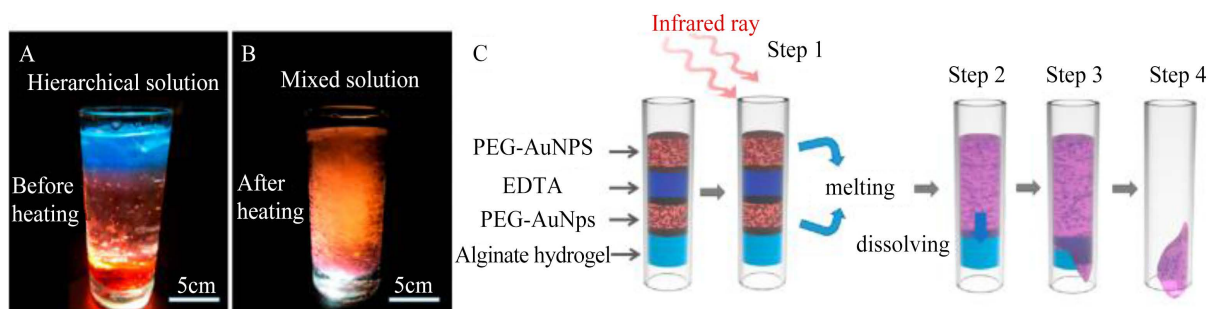


Figure 2. Source of inspiration and the schematic diagram of the NIR remote self-clear process. The inspiration of the present study: a colorful layered cocktail (A). Layered cocktails were evenly mixed after external force intervention (B). At the beginning, four sections of materials were injected into the tube, respectively. When necessary, near-infrared light was used to illuminate the system to melt the PEGAuNp layers (step 1). Then EDTA could mix with PEG-AuNps (step 2) to dissolve the SA gradually (step 3). In the end, the system would be completely unblocked (step 4) (C)

图 2. 灵感来源及近红外遥控自清过程示意图。本研究的灵感来源: 彩色分层鸡尾酒(A), 外力干预(B)后将分层鸡尾酒均匀混合。开始时, 将四段材料分别注入管内。必要时, 使用近红外光照亮系统以熔化 PEGAuNp 层(步骤 1), 然后 EDTA 与 PEG-AuNps 混合(第 2 步), 逐渐溶解海藻酸钙水凝胶(第 3 步), 最后, 系统将完全解除阻塞(步骤 4) (C)

6. 展望

男性避孕用水凝胶功能材料未来发展前景可期, 在下列四个方面将得到深入研究。

① 要求可注射性, 制作工艺简单, 保证生物相容性。开发出各种可注射的化学刺激响应体系、物理刺激响应体系以及生物信号响应体系、纳米药物释放体系的水凝胶, 以满足人们在计划生育要求避孕的需求。保证生物相容性好。

② 能负载杀精药物, 时效要持久。未来的发展在于负载杀精药物, 选择智能的药物释放体系, 使避孕的时间段延长。

③ 在特定条件下, 要求生物降解性。开发出各种化学刺激响应体系、物理刺激响应体系以及生物信号响应体系, 尽量简单的响应体系, 比如某种特定波长的波, 保证生物降解, 以满足人们中止避孕、及时复孕的需求。

④ 目前只是动物模板, 希望尽早为人所用。目前的科学家只是在小白鼠、兔、猴子为模板做了尝试, 希望早日展开临床前和临床研究, 服务于人类生育控制。

男性避孕方法需求不断增加, 有可能对人类生殖与健康产生重大的积极影响。展望未来, 考量男性避孕药或制剂的性能指标体系, 找出其存在问题, 并作为深入研究的方向。

虽然妇女解放运动正在逐渐席卷全球, 但是仍然改变不了当今生育与生育控制均由女性承担的事实, 女性的负担仍然比较深重! 用多层水凝胶功能材料可逆地阻塞男性输精管, 达成男性避孕之目的, 开创了男性可逆避孕化学方法学的先河, 使男性不仅单单享受两性活动带来的激素释放紧张感后的欢娱, 还将更多承担生育控制方面的责任与义务, 将来可望构筑成为妇女身体解放运动的一座里程碑!

致 谢

感谢武汉工程大学图书馆吴长江老师在疫情假期提供了急需的文献资料。

参考文献

- [1] Strulik, H. (2017) Contraception and Development: A Unified Growth Theory. Economics Department of the University of Pennsylvania and the Osaka University Institute of Social and Economic Research Association. <https://doi.org/10.1111/iere.12227>
- [2] Jones, R.E. and Lopez, K.H. (2006) Human Reproductive Biology. <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-050836-8.50011-1>
- [3] 朱钦麟, 李英. 水凝胶在药物缓释中的应用[J]. 比较化学, 2018, 2(3): 109-113.
- [4] 翟茂林, 哈鸿飞, 吉井文男, 幕内惠三. K型卡拉胶/聚乙烯吡咯烷酮共混水凝胶的辐射制备及性质研究[J]. 高等学校化学学报, 2001, 22(1): 139-142.
- [5] 崔英德, 黎新明. PVP水凝胶的应用与制备研究进展[J]. 化工科技, 2002, 10(2): 43-47.
- [6] 魏宏亮, 王连才, 张爱英, 朱凯强, 冯增国. 可注射水凝胶的制备与应用[J]. 化学进展, 2004, 16(6): 1008-1016.
- [7] 易国斌, 杨少华, 康正, 郭建维, 崔亦华, 谭帼馨, 崔英德. 聚乙烯吡咯烷酮/壳聚糖共混水凝胶的制备与水的状态[J]. 化工学报, 2006, 57(11): 237-241.
- [8] 汤玉峰, 杜子民. 壳聚糖基可注射型温度敏感性水凝胶[J]. 化学进展, 2008, 20(2): 239-244.
- [9] Jha, P.K., Jha, R., Gupta, B.L. and Guha, S.K. (2010) Effect of g-Dose Rate and Total Dose Interrelation on the Polymeric Hydrogel: A Novel Injectable Male Contraceptive. *Radiation Physics and Chemistry*, **79**, 663-671. <https://doi.org/10.1016/j.radphyschem.2009.11.010>
- [10] Wu, D.-C., Loh, X.J., Wu, Y.-L., Lay, C.L. and Liu, Y. (2010) "Living" Controlled *in Situ* Gelling Systems: Thiol-Disulfide Exchange Method towards Tailor-Made Biodegradable Hydrogels. *Journal of the American Chemical Society*, **132**, 15140-15143. <https://doi.org/10.1021/ja106639c>
- [11] Zhang, J., Yang, F., Shen, H. and Wu, D. (2012) Controlled Formation of Microgels/Nanogels from a Disulfide-Linked Core/Shell Hyperbranched Polymer. *ACS Macro Letters*, **1**, 1295-1299. <https://doi.org/10.1021/mz300489n>
- [12] Wang, X., Li, D., Yang, F., Shen, H., Li, Z. and Wu, D. (2013) Controlled Cross-Linking Strategy: From Hybrid Hydrogels to Nanoparticle Macroscopic Aggregates. *Polymer Chemistry*, **4**, 4596-4600. <https://doi.org/10.1039/c3py00811h>
- [13] Wang, L.L., Li, L., Wang, X., Huang, D., Yang, F., Shen, H., Li, Z. and Wu, D. (2016) UV-Triggered Thiol-Disulfide Exchange Reaction towards Tailored Biodegradable Hydrogels. *Polymer Chemistry*, **7**, 1429-1438. <https://doi.org/10.1039/C5PY01925G>
- [14] Cheng, Y.L., He, C.L., Ren, K.X., Rong, Y., Xiao, C.S., Ding, J.X., Zhuang, X.L. and Chen, X.S. (2018) Injectable Enzymatically Cross-Linked Hydrogels with Light-Controlled Degradation Profile. *Advanced Science News*, **39**, Article ID: 1800272. <https://doi.org/10.1002/marc.201800272>
- [15] Raman, R., Hua, T., Gwynne, D., Collins, J., Tamang, S., Zhou, J.L., Esfandiary, T., Soares, V., Pajovic, S., Hayward, A., Langer, R. and Traverso, G. (2020) Light-Degradable Hydrogels as Dynamic Triggers for Gastrointestinal Applications. *Science Advances*, **16**, 65. <https://doi.org/10.1126/sciadv.aay0065>
- [16] Parada, G.A., Yuk, H., Liu, X.Y., Hsieh, A.J. and Zhao, X.H. (2017) Impermeable Robust Hydrogels via Hybrid Lamination. *Advanced Healthcare Materials*, **6**, Article ID: 1700520. <https://doi.org/10.1002/adhm.201700520>
- [17] Li, W., Tang, J., Terry, R.N., Li, S., Brunie, A., Callahan, R.L., Noel, R.K., Rodríguez, C.A., Schwendeman, S.P. and Prausnitz, M.R. (2019) Long-Acting Reversible Contraception by Effervescent Microneedle Patch. *Science Advances*, **5**, 8145. <https://doi.org/10.1126/sciadv.aaw8145>
- [18] Nie, L., Zou, P., Dong, J., Sun, M., Ding, P., Han, Y., Ji, C., Zhou, Q., Yuan, H. and Suo, J. (2019) Injectable Vaginal Hydrogels as a Multi-Drug Carrier for Contraception. *Applied Sciences*, **9**, 1638. <https://doi.org/10.3390/app9081638>
- [19] Waller, D., Bolick, D., Lissner, E., Premanandan, C. and Gartner, G. (2016) Azoospermia in Rabbits Following an Intravas Injection of Vasalgel™. *Basic and Clinical Andrology*, **26**, 6.
- [20] Waller, D., Bolick, D., Lissner, E., Premanandan, C. and Gartner, G. (2017) Reversibility of Vasalgel™ Male Contraceptive in a Rabbit Model. *Basic and Clinical Andrology*, **27**, 8. <https://doi.org/10.1186/s12610-017-0051-1>
- [21] Colagross-Schouten, A., Lemoy, M.-J., Keesler, R.I., Lissner, E. and VandeVoort, C.A. (2017) The Contraceptive Efficacy of Intravas Injection of Vasalgel™ for Adult Male Rhesus Monkeys. *Basic and Clinical Andrology*, **27**, 4. <https://doi.org/10.1186/s12610-017-0048-9>
- [22] Bao, W., Xie, L., Zeng, X., Kang, H., Wen, S., Cui, B., Li, W., Qian, Y., Wu, J., Li, T., Deng, K., Xin, H. and Wang, X. (2019) A Cocktail-Inspired Male Birth Control Strategy with Physical/Chemical Dual Contraceptive Effects and Remote Self-Cleared Properties. *ACS Nano*, **13**, 1003-1011. <https://doi.org/10.1021/acsnano.8b06683>