

PEO-PPO-PEO 在生物医用材料方面的研究进展

张 琰^{1,2,*}, 邵芳可², 吴 唯², 杨武利^{1,*}, 府寿宽¹

(1. 复旦大学聚合物分子工程教育部重点实验室, 上海 200433;

2. 华东理工大学材料科学与工程学院, 上海 201512)

摘要:聚氧乙烯-聚氧丙烯-聚氧乙烯三嵌段共聚物因其具有良好的生物相容性和蛋白抗性, 近年来在生物医用材料中的应用越来越广泛。聚氧乙烯-聚氧丙烯-聚氧乙烯水溶液具有温度敏感的胶束化和热可逆凝胶化特点, 被认为是一种具有许多优点的药物传输载体, 药物与胶束的核心结合增加了药物的溶解性、代谢稳定性和体内循环时间。本文对聚氧乙烯-聚氧丙烯-聚氧乙烯在生物医用方面的研究进展进行了综述, 并重点介绍了其在药物传输载体, 组织工程等方面的研究进展。

关键词:聚氧乙烯-聚氧丙烯-聚氧乙烯; 生物医用材料; 药物载体; 组织工程

引言

聚氧乙烯-聚氧丙烯-聚氧乙烯三嵌段共聚物[简称 PEO-PPO-PEO 或 $(EO)_n(PO)_m(EO)_n$]是一种典型的两亲性共聚物, 近年来正越来越广泛地被应用在生物医用材料中。在选择性溶剂中, PEO-PPO-PEO 会自组装形成胶束, 是一类优良的药物传输载体, 并有一些突出的优点, 比如能够改变细胞内的药物排出机制, 抑制药物在通过血脑屏障或小肠时的药物排出, 提高对脑部给药和口服给药的生物利用度, 能增加多重耐药癌细胞对抗癌药物的敏感性等等。同时由于 PEO-PPO-PEO 良好的蛋白抗性和生物相容性, 在组织工程、医用器件等生物医用材料的许多方面都有应用。

1 PEO-PPO-PEO 在药物传输载体中的研究进展

PEO-PPO-PEO 在选择性溶剂中, 浓度达到临界胶束浓度时, 将自组装形成以紧密缠结的 PPO 嵌段为核心, 水合的 PEO 链段为壳层的核壳结构的胶束^[1,2]。胶束的疏水性核心可以与一些疏水性药物缔合, 从而增加了疏水性药物的溶解性。而胶束外部伸展的 PEO 链壳层具有空间位阻作用, 能减少胶束与血清蛋白、细胞等的相互作用, 避免粒子淀附和阻止胶束被肝脏和脾的网状内皮系统识别而被排出。因此 PEO-PPO-PEO 胶束可以作为难溶性, 具有不理想药代动力学和低稳定性药物的理想载体^[3]。

1.1 具有环境刺激响应性的 PEO-PPO-PEO 药物控制释放系统

PEO-PPO-PEO 胶束作为药物载体, 能有效地减少药物的释放速度, 延长药物的作用时间。且 PEO-PPO-PEO 胶束溶液在温度升高达到一定值时, 可以形成半固态的凝胶, 且凝胶化过程是可逆的, 当温度降低到凝胶化温度以下时, 体系又会变成液态^[4]。因为 PEO-PPO-PEO 的凝胶化温度一般都不高于体温 (37°C), 常利用其温度敏感的凝胶化过程实现局部给药。Lee 等^[5]将 Pluronic F127 ($\text{PEO}_{99}\text{PPO}_{67}\text{PEO}_{99}$) 作为抗生素万古霉素对耳部用药载体, 通过液态注射, F127 在体温下原位形成凝胶, 实现了万古霉素的持续稳定的局部传输, 减少了抗生素对身体的副作用, 使得由耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 (MRSA) 引起的中耳炎能完全被治愈。Pisal 等^[6]将 Pluronic F127 作为维生素 B₁₂ 鼻内给药的载体, 由于 F127 能在鼻内形成

基金项目:复旦大学聚合物分子工程教育部重点实验室开放基金以及华东理工大学校内基金(编号:JYM000011-4);

作者简介:张琰, 博士, 研究方向为生物材料以及功能高分子;

* 通讯联系人, E-mail: macromoleculezy@163.com, wlyang@fudan.edu.cn.

凝胶,提高了药物在鼻内的存留时间,解决药物在鼻内存留时间短,吸收不稳定的缺点。

另外,PEO-PPO-PEO 或其改性物胶束作为药物载体,药物释放的特点能够受到温度、酸碱度和声波等环境因素的影响,通过对刺激性条件进行调控可以实现药物的控制释放。

Kim 等^[7,8]将 PEO-PPO-PEO 和 ϵ -己内酯开环聚合,在 PEO-PPO-PEO 两端接上聚己内酯(PCL)嵌段,得到 PCL-PEO-PPO-PEO-PCL 两亲性嵌段共聚物。再通过透析法使这种共聚物形成紧密缠结的 PCL 嵌段为核心,亲水的 PEO-PPO-PEO 为壳层的纳米球结构。纳米球搭载模型药物消炎痛的药物释放速度稳定,并能减少消炎痛对细胞的破坏。而且药物的释放具有温度敏感性(见图 1),温度较低时,药物释放速度较快,随着温度升高,纳米球的粒径变小,疏水的 PCL 和 PPO 嵌段和疏水性药物之间的亲合力增强,使得药物释放速度变慢。这种由温度变化引起的药物释放速度的变化是可逆的。

Rafael 等^[9]将聚丙烯酸通过共价键接到 PEO-PPO-PEO 上得到能持续释放药物的赋型剂,用这种赋型剂压制得到的药片具有酸碱敏感性。在酸性环境中,模型药物从药片中的释放速度明显比在中性和碱性条件下要慢得多。因此这种药片可以通过酸碱度实现药物的控制释放。

Marin 等^[10]将 PEO-PPO-PEO 胶束作为阿霉素的载体,发现胶束封装的药物时,由于被动靶向作用,胶束会在癌细胞间隙中聚集,但是胶束中的药物在癌细胞中的吸收并不高。如果用高频超声波照射癌变部位,PEO-PPO-PEO 胶束表面会有短暂的气穴产生,加速药物的释放,从而提高了在癌细胞内药物的浓度,提高治疗效果。Hasseini 等^[11]研究发现用 Pluronic P105(PEO₃₇PPO₅₆PEO₃₇)胶束作为疏水性药物载体,并采用聚(*N,N*-二乙基丙烯酰胺)形成内部贯穿网络来稳定 P105 胶束。这种体系在低频超声波照射下,药物释放被激活,当低频超声波不再照射时,药物停止释放,从而实现药物的声波控制释放。

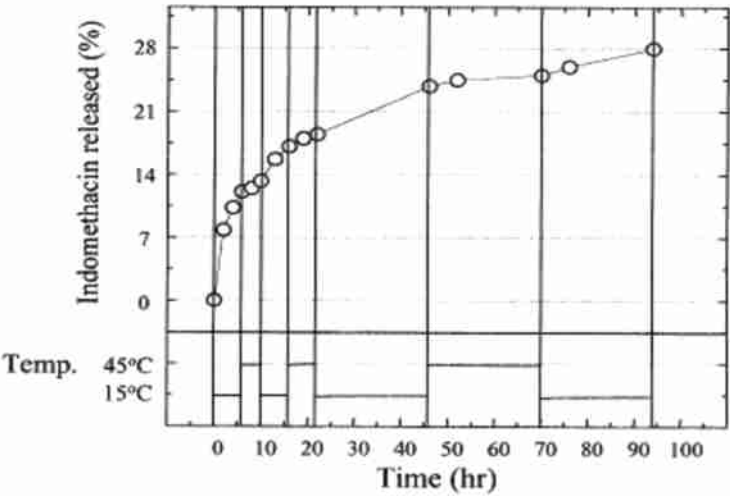


图 1^[8] 在 15℃ 和 45℃ 之间,消炎痛从 Pluronic/PCL 纳米球中释放的特点

Figure 1 Release behaviors of indomethacin from Pluronic /PCL copolymeric nanospheres between 15 and 45°C

1.2 活性大分子表面修饰的 PEO-PPO-PEO 药物控制释放系统

如何使 PEO-PPO-PEO 胶束传输的药物只作用于病变部位的靶组织,避免伤害正常细胞,达到主动靶向具有重要的意义。将具有生物活性的大分子(如多糖、蛋白等)通过共价键接到 PEO-PPO-PEO 分子上,通过这些分子在病变组织的特异性表达实现靶向给药^[12]。

Kabanov 等^[13]在 Pluronic P85(PEO₂₆PPO₄₀PEO₂₆)形成的胶束壳层上接上一种蛋白分子——肠毒素 B。这种蛋白分子能够与细胞中的受体键合,从而通过细胞内吞作用实现胶束的靶向。在接上肠毒素 B 后,胶束在目标细胞中的吸收量明显增加。Batrakova 等^[14]用一种类似的方法改性 PEO-PPO-PEO 分子,用胰岛素修饰的 PEO-PPO-PEO 分子形成的胶束作为药物载体,明显增强药物向脑部的传输,药物在脑部的积累量明显增加。这是因为胰岛素和胶束结合使得胶束在脑部微血管内皮细胞的囊泡转运方式从简单的流动相内吞转变为受体媒介内吞,这明显增强了胶束在脑内皮细胞中的转胞吞作用,最终提高了药物

向脑部的传输效率。

1.3 PEO-PPO-PEO 的复合胶束作为基因的载体

商业上应用的基因-聚阳离子复合胶束虽然能增加基因在其它组织中的表达,却抑制基因在骨骼肌中的表达。将 PEO-PPO-PEO 共聚物与裸露的基因质粒结合后直接注射到骨骼肌组织中,能改变骨骼肌的生理反应,显著的增强基因在骨骼肌中的表达,提高基因治疗效果^[15~17]。另外 PEO-PPO-PEO 共聚物可以经过改性形成聚阳离子和 DNA 形成复合胶束,作为基因载体。

Nguyen 等^[18]将 Pluronic P123(PEO₃₉PPO₇₀PEO₃₉)与有支链的聚乙烯亚胺通过共价键结合成嵌段接枝共聚物(P123-*g*-PEI(2K)),将 Pluronic P123、DNA 和 P123-*g*-PEI(2K)混合形成复合物具有小(110nm)和稳定的结构,在生物体外具有高的转染活性。在老鼠体内静脉注射复合物 24h 后,可在脾、心脏,肺和肝脏中观察到基因表达。与其它聚阳离子转染体系相比,P123-*g*-PEI(2K)体系在上述组织中的基因表达更平均,尤其在肝脏中的基因表达明显提高。Gebhart 等^[19]研究也发现 P123-*g*-PEI(2K)聚阳离子体系作为基因载体在多种细胞中都有较高的转染效率且毒性较低。

2 PEO-PPO-PEO 在组织工程中的应用研究进展

PEO-PPO-PEO 在组织工程中的很多方面都有应用。利用其亲疏水平衡作用,能够减少种子细胞的流失和死亡,提高在培养和转移到支架上时的存活率。并能用在细胞外基质(ECM)中和支架材料中,不仅能提供物理支持,还能促进细胞的迁移、分化和增殖^[20]。

2.1 PEO-PPO-PEO 作为细胞培养保护剂

组织工程首先要获得活体种子细胞。目前,普遍的做法是将活体内取得的组织用机械法或酶消化法分散成单细胞悬液,然后在模拟体内环境的体外条件下进行孵育培养,使细胞存活、生长。在无血清基质中进行细胞培养以及在生物传感器中,细胞将受到剪切压力破坏。在这种情况下,Pluronic F68(PEO₇₅PPO₃₀PEO₇₅)常用在细胞的剪切培养剂中,增加细胞的存活率和浓度。Palomars 等^[21]通过对昆虫细胞的杆状病毒重组繁殖和轮状病毒蛋白(Vp7)情况进行测定,发现 Pluronic F68 能直接与细胞产生强且稳定的作用,不只保护细胞不受水动力学破坏,也改变其蛋白重组和病毒繁殖能力。

2.2 PEO-PPO-PEO 作为细胞培养和传输的细胞外基质(ECM)助剂

ECM 是蛋白质和多糖的复杂网状结构,细胞表面受体与 ECM 中的配体键合是细胞运动所必须的牵引力,这种相互作用也产生细胞内信号来控制细胞行为。ECM 是组织工程所必须的,通过 ECM 来控制种子细胞的增殖和生长、细胞分化和细胞相互之间的作用。PEO-PPO-PEO 能用在模拟 ECM 的材料中控制细胞的行为。Tan 等^[22]研究在胶原凝胶中加入聚合物对嗜中性白细胞运动的影响情况。在胶原凝胶中加入 Pluronic F68 可以在生物体外模拟生物体内的细胞迁移现象。F68 不会改变胶原凝胶的形态和机械性能,但由于 F68 与细胞间产生相互作用,能有效地抑制细胞在胶原质中的运动性,从而控制细胞行为。

另外,在 ECM 中加入 PEO-PPO-PEO 分子能促进细胞的生长,还能避免组织工程植入物在体内的炎症产生。Terada 等^[23]研究软骨细胞在聚乙醇酸(PGA)支架上的生长情况。发现采用 Pluronic F127 水凝胶的支架上软骨细胞的沉积量增加,并且 Pluronic F127 对软骨基质分泌物几乎没有影响,也不破坏软骨细胞保持平衡细胞形态的条件,却能提高软骨细胞的增殖速度。Idrus 等^[24]用人类鼻隔膜软骨细胞和以可生物降解的 Pluronic F127 作为细胞外基质重建气管,由于 Pluronic 系列材料力学性能不足,所以采用了不能生物降解的高密度聚乙烯材料(HDP)作为内部预定形支架。最终在兔子体内培养得到的组织工程气管结构具有与天然软骨相似的结构和特点,且与采用其它生物材料(如聚乙醇酸)得到的气管结构相比,采用 Pluronic 材料,可预防炎症的发生。

2.3 PEO-PPO-PEO 的复合物作为组织工程支架材料

种子细胞必须培养在不同结构的基质上,才能生成各种各样的组织,用于临床替换。基质的三维结构,就是支架。PEO-PPO-PEO 不但能用在 ECM 中,控制细胞的行为,还能与其它聚合物相互作用,得到组

织工程支架材料。

利用 PEO-PPO-PEO 能改善支架材料的生物降解性。Gorna 等^[25]用 PEO、PEO-PPO-PEO 作为亲水性单体,聚己内酯作为疏水性单体,1,4-丁二醇和 2-氨基-1-丁醇为链增补剂合成可生物降解的脂肪族聚氨酯。得到的嵌段聚氨酯结构中含有聚醚片段和聚酯片断,形成亲水/疏水微相分离结构。通过控制亲水单体和亲油单体比例可以控制材料的降解情况。这种聚氨酯可用在组织工程的支架材料、多孔骨移植替代物和无粘着障碍物。

组织工程支架需要具有多孔性,PEO-PPO-PEO 能作为孔洞来源剂,控制聚合物的多孔性,满足使用要求。Zhang 等^[26]将 Pluronic F127 作为聚合物孔洞来源材料,应用到热诱导相分离技术(TIPS)中制得可应用在组织工程中的生物降解聚乳酸(PLLA)蜂窝状多孔泡沫材料。这种材料在新组织再生后可降解并被吸收掉,可消除炎症可并发症及异物排斥反应。一般的 TIPS 方法得到的聚乳酸多孔材料的孔尺寸一般为 $10\sim 30\mu\text{m}$ 的小孔,达不到神经再生所需的孔尺寸要求($10\sim 100\mu\text{m}$)和细胞穿过及生长所需的孔尺寸(大于 $100\mu\text{m}$)。而采用 Pluronic F127 后,由于疏水性嵌段 PPO 和 PLLA 线团相互作用,使 PLLA 在冷却时凝聚和相分离发生变化,改变其结构,得到符合条件的孔尺寸。

组织工程的发展要求生物功能支架材料除能提供物理支持以外,还要具有形成功能性组织所需的化学和生理学功能。因此常在材料表面引入生物活性分子以满足这种要求^[27]。Neff 等^[28,29]将 Pluronic F108 (PEO₁₂₈PPO₅₄PEO₁₂₈)两端改性得到 F108-二硫代吡啶衍生物(EGAP)后,吸附在聚苯乙烯(PS)表面,再将包含精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸序列(Arg-Gly-Asp, RGD)的多肽活化后连接到 EGAP 的端基上。通过这种方法将活性大分子引入疏水材料表面,相比于直接用蛋白吸附在材料表面的方法,这种方法不会大量损失蛋白结构而导致活性的大量损失,且容易对任何不规则的表面进行改性。改性后的 PS 材料表面能有效地减少非特定蛋白质的吸附,并能够控制细胞的粘连和扩散,即使在血清蛋白中和活化 RGD 中都呈细胞粘连惰性。将上述改性 PS 与只用 F108 表面改性的 PS 按不同比率混和,可以控制材料表面多肽的密度,精确研究聚合物表面 RGD 密度和大多数细胞行为,如粘连、增殖、移动及新陈代谢等的关系。这有助于理解细胞外基质(ECM)蛋白对生理过程的影响和植入物粘连配合体表面组成的发展。最终证明应用这种表面改性技术能有效地在疏水性材料表面固化蛋白或其它生物分子,因此被证明能有效地用于增强的细胞培养环境、生物相容性植入物和一系列生物混杂的组织和器官等仿生材料的制造。

3 PEO-PPO-PEO 在其它生物医用材料中的应用进展

3.1 PEO-PPO-PEO 作为医用器件或植入物的表面改性剂

PEO-PPO-PEO 能够通过 PPO 嵌段的疏水相互作用物理吸附在疏水材料的表面,对疏水材料进行表面改性,使材料表面呈现亲水性,尤其是能抑制生物体内材料表面的蛋白吸附和血小板粘连情况。

Lee 等^[30]将 PEO-PPO-PEO 用作多嵌段聚氨酯(PU)的表面改性剂。共聚物分子中 PEO 链越长,伸出 PU 膜表面的 PEO 链越多,薄膜对水的吸附能力也越强,并且 PEO 链在薄膜表面会形成类似于凝胶体的状态。改性 PU 薄膜在血液环境中,血小板粘连随 PEO 链增长而减少,当 PEO 链长达到 80 时,能显著减少血小板粘着。改性的 PU 膜可用于血液接触器件。Lee 等^[31]还将 PEO-烷基碳或 PEO-PPO-PEO 作为非离子性增塑剂代替邻苯二甲酸二辛酯(DOP)、偏苯三酸异辛酯(TOTM)等常用增塑剂用于聚氯乙烯(PVC)中,制得柔软透明的 PVC 薄膜。同时 PEO-PPO-PEO 还起到表面改性剂的作用,在 PVC 薄膜表面会有亲水性的 PEO 链伸出,使得这种 PVC 薄膜不但具有良好的机械性能,而且具有良好的血液相容性,可抑制血小板粘连,因此可用作血袋材料。

一般认为以 PEO-PPO-PEO 作为表面改性剂的材料,通过伸展在材料表面的 PEO 链的空间位阻作用抑制蛋白的吸附和血小板粘连,而抑制蛋白吸附和血小板粘连的能力与 PEO-PPO-PEO 的结构有关。Green 等^[32]用 PEO-PPO-PEO 分子作为疏水材料聚苯乙烯(PS)的表面改性剂,能抑制人类血清蛋白在 PS 表面的吸附。即使在 PEO-PPO-PEO 分子量较低时,也能够显著降低清蛋白吸附在 PS 表面;而采用高分子量的 PEO-PPO-PEO 作为表面改性剂,能完全在设定的时间内阻止蛋白吸附在 PS 表面。对比发现共聚

物分子中 PPO 嵌段尺寸减小,共聚物的抑制蛋白吸附的能力也减小,这证明了决定共聚物蛋白抗性的因素不是亲水链段 PEO 的长度而是锚定与疏水表面的键合强度。Pavey 等^[33]用表面胞质团共振技术(SPR)研究金基质表面用 PEO-PPO-PEO 共聚物改性后的蛋白吸附情况,发现采用含长 PEO 链的共聚物和含短 PEO 链的共聚物的混合物,抑制蛋白质吸附的效果更好,要优于单独使用含长 PEO 链的共聚物。

通过物理吸附作用用 PEO-PPO-PEO 进行表面改性的材料,长时间处于含有蛋白的环境中,存在表面的 PEO-PPO-PEO 会被蛋白替换的缺点。Nitschke 等^[34]利用低压等离子技术将 PEO-PPO-PEO 通过共价键连接到聚四氟乙烯(PTFE)表面,解决 PTFE 表面 PEO-PPO-PEO 被替换的缺点,改善了 PTFE 在生物体内的强的蛋白吸附行为,有利于其作为医疗器件的应用材料。

3.2 PEO-PPO-PEO 作为植入物结构材料

Pemawansa 等^[35]用新方法反胶束脱水法(DRM)合成聚谷氨酸钠(PGNA)和 PEO-PPO-PEO 复合大分子。与普通的方法相比,最终产物中能混入更多的 PEO-PPO-PEO 共聚物。且 DRM 法得到的产物只有 15%的 PEO-PPO-PEO 与 PGNA 是分子水平混合,只有 PEO 链进入了复合大分子结构中。这种结构的复合分子能在水中有长期稳定性(大于 7 周),因此可考虑作为重要的医学和生物结构材料。

Guilei 等^[36]用聚己内酯(PCL)和 Pluronic F68(PEO76PPO29PEO76)的混合物建造避孕植入物,在其中填入干燥的避孕药物左旋甲基炔诺酮(LNG)。相比与一般的避孕植入物,在生物体内和体外避孕药物 LNG 从 PCL/F68 体系中释放遵循零级释放动力学,老鼠血清中 LNG 含量 2 年内保持在稳定水平;且 PCL/F68 体系可降解,在药物释放完后,不用进行手术取出植入物避免了手术创伤。毒性研究表明,PCL/F68 在各方面均无负面作用。

3.3 PEO-PPO-PEO 作为血液透析膜的孔调节材料

Zhang 等^[26]应用 PEO-PPO-PEO 控制组织工程支架材料的多孔性。也有人利用 PEO-PPO-PEO 分子作为薄膜材料的孔控制剂。例如 Derick 等^[37]将 PEO-PPO-PEO 和壳聚糖形成物理贯穿网络(PIN)膜作为血液透析仪的关键部件,可选择性移除血液中低分子量尿毒素的半透膜。利用 PEO-PPO-PEO 的分子结构能控制膜的多孔性,使膜能选择性地移除较高分子量的组分比如血液中的 B2 微球蛋白。而且由于膜表面存在 PEO 链段,在血液与膜接触时,蛋白吸附以及血小板的粘连数和活化度明显减少,表明膜有较好的血液相容性。研究表明壳聚糖和 PEO-PPO-PEO 形成的 PIN 膜能用于血液透析及相关方面。

3.4 PEO-PPO-PEO 作为生化分离材料

在医学和生物应用中,有时需要通过电泳,层析等方法对生物分子(如蛋白,多糖,DNA 等)进行分离。PEO-PPO-PEO 分子能被用于这种生化分离中,比如 Marten 等^[38]将 Pluronic P105 用于疏水性氨基酸和低肽的凝胶电泳分离,调节 P105 的浓度、温度及盐的含量可以得到较好的分离效果。Lev Bromberg^[39]在绝热环境下,将 PEO-PPO-PEO,丙烯酰胺,过氧化苯甲酰混合物合成疏水缔合水溶性聚合物(HAWSP)。通过 HAWSP 分子间的特殊缔合基团在疏水条件下产生的静电、氢键或范德华力,可以形成具有一定强度但可逆的物理缔合,甚至在溶液中形成巨大的三维立体网状空间结构,即使较低分子量和较低浓度下仍然有很高的粘度。采用了两亲性的 PEO-PPO-PEO 分子合成 HAWSP 的优点是,合成过程中不会混入水溶性或油性单体,并能解决疏水单体不溶于水而使合成遇到困难的问题。最终得到的材料可用于毛细管电泳现象实现 DNA 的分离。

4 结束语

PEO-PPO-PEO 在生物医用材料中有非常广阔的应用前景,PEO-PPO-PEO 胶束作为药物载体具有一般聚合物载体的一切优点,并且由于 PEO-PPO-PEO 与细胞之间的特殊的相互作用,在向癌细胞给药、药物通过血脑屏障和基因药物在骨骼肌的表达等方面具有突出的优点;在组织工程方面,能有效的控制细胞的迁移、生长和增殖,最终有利于组织结构的得到。但是仍有一些工作需要更深入的探究,比如在药物载体方面的大量研究只是集中在 PEO-PPO-PEO 胶束对药物的缓控释和被动靶向作用,而在其主动靶向方面的研究相对较少。而 PEO-PPO-PEO 应用在组织工程中已经有一些真正达到了临床应用,但是大

部分还只是处于实验室研究阶段,需要做更多的工作使其能够更多的为人类健康服务。

参考文献:

- [1] Alexandridi P, Holzwarth J F, Hatton T A. *Macromolecules*, 1994, 27; 2414.
- [2] Lau B K, Wang Q Q, Sun W, et al. *Polym Sci, Part B: Polym Phys*, 2004, 42; 2014.
- [3] Kabanov A V, Batrakova E V, Miller D W. *Adv Drug Deliv Rev*, 2003, 55; 151.
- [4] Malmsten M, Lindman B. *Macromolecules*, 1992, 25; 5440.
- [5] Lee S H, Lee J E, Baek W Y, et al. *J Control Rel*, 2004, 96; 1.
- [6] Pisal S S, Paradkar A R, Mahadik K R, et al. *Int J Pharm*, 2004, 270; 37.
- [7] Ha J C, Kim S Y, Lee Y M. *J Control Rel*, 1999, 62; 381.
- [8] Kim S Y, Ha J C, Lee Y M. *J Control Rel*, 2000, 65; 345.
- [9] Iglesias R B, Bromberg L, Temchenko M, et al. *Eur J Pharm Sci*, 2005, 26; 374.
- [10] Marin A, Sun H, Husseini G A, et al. *J Control Rel*, 2002, 84; 39.
- [11] Husseini G A, Christensen D A, Rapoport N Y, et al. *J Control Rel*, 2002, 83; 303.
- [12] Kabanov A V, Batrakova E V, Alakhov V Y. *J Control Rel*, 2002, 82; 189.
- [13] Kabanov A V, Slepnev V I, Batrakova E V, et al. *Biochem Int*, 1992, 26; 1035.
- [14] Batrakova E V, Han H Y, Miller D W, et al. *Pharm Res*, 1998, 10(15); 1525.
- [15] Kabanov A V, Lemieux P, Vinogradov S, et al. *Adv Drug Deliv Rev*, 2002, 54; 223.
- [16] Sriadibhatla S, Yang Z H, Alakov V Y, et al. *Molecul Ther*, 2006, 4(13); 804.
- [17] Yang Z H, Zhu J, Sriadibhatla S, et al. *J Control Rel*, 2005, 108; 496.
- [18] Nguyen H K, et al. *Gene Ther*, 2000, 7; 126.
- [19] Gebhart C L, Kabanov A V. *J Control Rel*, 2001, 73; 401.
- [20] Grodzinski J J. *Polymers for Advanced Technologies*, in press, Published online in Wiley interscience (www.interscience.wiley.com). DOI: 10.1002/pat.729.
- [21] Palomars L A, Gonzalez M, Ramirez O T. *Enzyme Microb Technol*, 2000, 26; 324.
- [22] Tan J, Saltzman W M. *J Biomed Mater Res*, 1999, 46; 465.
- [23] Terada S, Yoshimoto H, et al. *J Biomed Mater Res*, 2005, 75A; 907.
- [24] Idrus R B H, Chua K, Latif M A, et al. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2005, 69; 1489.
- [25] Gorna K, Goglewski S. *J Biomed Mater Res*, 2002, 60; 592.
- [26] Zhang R, Weng W J, Du P Y, et al. *Polym Adv Technol*, 2004, 15; 425.
- [27] Deng C, Tian H Y, Zhang P B, et al. *Biomacromolecules*, 2006, 7; 590.
- [28] Neff J A, Caldwell K D, Tresco P A. *J Biomed Mater Res*, 1998, 40; 511.
- [29] Neff J A, Tresco P A, Caldwell K D. *Biomaterials*, 1999, 20; 2377.
- [30] Lee J H, Ju Y M, Lee W K, et al. *J Biomed Mater Res*, 1998, 40; 314.
- [31] Lee J H, Kim K O, Ju Y M. *J Biomed Mater Res (Appl Biomater)*, 1999, 48; 328.
- [32] Green R J, Davies M C, Roberts C J, et al. *J Biomed Mater Res*, 1998, 42; 165.
- [33] Pavey K D, Olliff C J. *Biomaterials*, 1999, 20; 885.
- [34] Nitschke M, Menning A, Werner C. *J Biomed Mater Res*, 2000, 50; 340.
- [35] Pemawansa K P, Khan I M. *Macromol Chem Phys*, 2001, 202; 3342.
- [36] Ma G L, Song C X, Sun H F, et al. *Contraception*, 2006, 74; 141.
- [37] Anderson D, Nguyen T, Lai P K, et al. *J Appl Polym Sci*, 2001, 80; 1274.
- [38] Srensson M, Joabsson F, Line P, et al. *J Chromatogr A*, 1997, 761; 91.
- [39] Bromberg L. *Macromol Rapid Commun*, 1998, 19; 467.

PEO-PPO-PEO as Novel Functional Molecules for Biomedical Material

ZHANG Yan^{1,2,*}, SHAO Fang-ke², WU Wei², YANG Wu-li^{1,*}, FU Shou-kuan¹

(1. *The Key Laboratory of Molecular Engineering of Polymers, Ministry of Education, Shanghai 200433, China;*

2. *College of Materials Science and Engineering, East China University of Science and Technology, Shanghai 201512, China*)

Abstract: Poly (ethylene oxide)-poly (propylene oxide)-poly (ethylene oxide) triblock copolymers have been investigated widely due to their excellent biological compatibility and protein-resistant properties in applications as biomedical materials. Temperature-dependent micellization and thermo-reversible gelation are two of the most characteristic properties of aqueous PEO-PPO-PEO block copolymer solutions. PEO-PPO-PEO is found to be a drug delivery system with multiple effects. The incorporation of drug into the core of the micelles formed by PEO-PPO-PEO results in increased solubility, metabolic stability and circulation time for the drug. This Paper described the use of such copolymers for drug delivery system and tissue engineering in some detail.

Key words: PEO-PPO-PEO; Biomedical materials; Drug delivery system; Tissue engineering