

药物缓释载体用温敏性水凝胶

王标兵

(中北大学高分子与生物工程研究所, 太原 030051)

摘要:近年来温敏性水凝胶作为药物缓释载体的研究十分广泛。本文在简要介绍了温敏性水凝胶的结构与性质、蛋白质的包埋技术和释药机理后, 较为详细地综述了温敏性水凝胶在药物控制释放领域中的应用情况。

关键词: 药物缓释载体; 水凝胶; 温敏性

引言

药物控制释放体系就是将药物制成一定的剂型, 控制药物在人体内的释放度, 使药物按照设计的剂量、在要求的时间范围内以一定的速度在体内缓慢释放, 以达到治疗某种疾病的目的^[1,2]。长期以来, 有关控制释放给药系统的研究主要集中于控制药物在体内的缓慢恒速释放, 以便延长药物作用时间, 减少给药次数, 产生稳定的血药浓度。但近年来人们逐渐认识到, 药物的持续高浓度会造成受体敏感性降低和细菌耐药性产生。同时, 随着时辰生物学的发展, 人们发现人体的许多生理功能和生理生化指标, 如心率、体温、激素的血浓度水平呈生物节律性变化, 因而某些治疗药物(如多肽、蛋白质、激素、疫苗等)的给药模式应与生理节律相协调, 即应以一种可调控的方式释药。一类新的给药系统——智能给药系统, 能对外界的某种刺激信号作出响应, 根据刺激信号的性质、强弱调整药物的释放。外界的刺激信号可以是光、热、磁场、电流、超声波或某种化学物资。其中, 对外界温度变化作出响应的智能给药系统多以温敏水凝胶为药物载体。

1 温敏性水凝胶的结构与性质

水凝胶是亲水性聚合物形成的网络结构, 在水溶液里溶胀并吸收大量的水, 而保持其完整的结构^[1,3,4]。水凝胶的网络结构由均聚物或共聚物组成, 在其结构中由于化学交联或物理交联的存在, 如缠结或晶粒^[5~7], 导致水凝胶不溶于水, 但是水凝胶与水是热力学相容的, 因而可以在水中溶胀。一般认为, 水凝胶聚合物具有良好的生物相容性, 原因在于该聚合物大量吸收水分的特性, 大量吸收的水分充斥于聚合物网络中, 较大程度地伸展于被交联的大分子链, 使整个材料具备了一种流体的性质, 这与充盈有大量水性液体的机体组织极其相似, 柔软、润湿的表面以及与组织的亲和性大大减少了刺激性。而且水凝胶作为大分子药物的控释材料更为适宜, 因为水凝胶所含有大量水性环境适合极性蛋白质分子的扩散。与疏水聚合物相比, 同被固定化的酶或组织只有弱得多的相互作用, 在有害的环境(如胃里的酶或者低 pH)里, 水凝胶可以保护蛋白质不受损害, 固定在水凝胶中的生物分子活性能够保持较长的时间。

温敏性水凝胶则是一种能随环境温度的变化发生可逆性的膨胀-收缩的水凝胶。许多聚合物都具有温敏相转变性质, 前提是有一种成分的水溶性必须具有温度依赖性, 为了制备溶胀度发生显著变化的水凝胶, 其凝胶成分必须在低于或高于某一温度时是不溶的, 将此相应温度称之为低临界溶液温度(Lower Critical Solution Temperature, LCST)或高临界溶液温度(Upper Critical Solution Temperature, UCST)。图 1 为

基金项目: 中北大学校自然科学基金资助项目; 山西省青年科技研究基金(NO. 2006021011);

作者简介: 王标兵(1971—), 男, 博士, 副教授, 硕士生导师, 主要研究方向为高性能和功能化高分子材料以及高分子药物缓释载体, 已发表论文 20 多篇。Email: bbwang@nuc.edu.cn.

一些具有温敏性质的聚合物的结构式, 这些具有温敏性质聚合物聚合物的通性是在结构上具有亲质子性基团, 如甲基、乙基和丙基等。

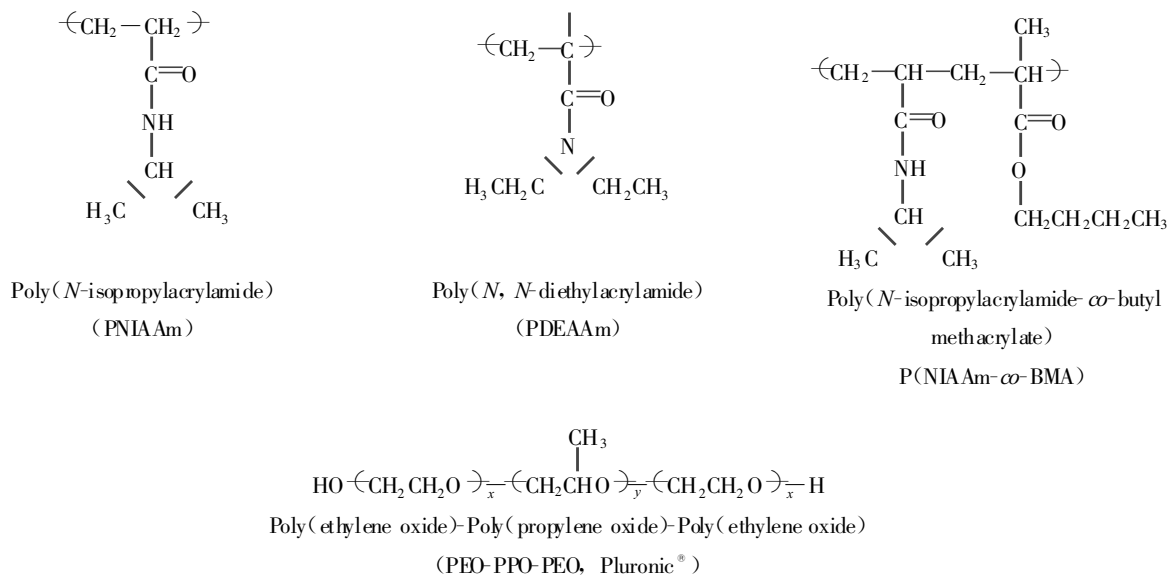


图 1 一些具有温敏性质的聚合物的结构式
Figure 1 Structure of some temperature-sensitive polymers

大多数聚合物的水溶性随温度的升高而增加。然而, 具有 LCST 性质的聚合物其水溶性却随温度的升高而降低, 由该类聚合物制备的水凝胶在温度升高于其 LCST 时发生体积收缩。此类型的收缩性质被称为反向(或负)温度依赖性, 组成反向温度依赖性水凝胶的聚合物链段要么含有中等程度的亲质子性基团(如果亲质子性太强, 聚合物链段根本不能在水中溶解), 要么含有亲水性和亲质子性链段的混合物。在低温时, 聚合物链中亲水性链段和水分子之间的氢键作用占主导地位, 聚合物分子链呈伸展状态, 提高了聚合物分子的水溶性, 水分子分散于网络结构中, 形成凝胶状态; 然而随着温度的升高, 聚合物链中亲质子链段间的亲质子性作用增强, 而氢键作用减弱, 综合作用体现为通过亲质子作用, 聚合物链段缔合, 水凝胶的网络结构收缩, 水分子被挤出, 表现为凝胶脱水。温敏性水凝胶的这种依赖于温度变化的膨胀-收缩是可逆的。

通常, 聚合物链段中亲质子组分含量越多, LCST 越低^[8,9]。温敏性水凝胶的 LCST 可通过与不同共聚单体聚合加以调整。与亲水性共聚单体(如丙烯酰胺, acrylamide, AAm)聚合可以升高共聚物的 LCST, 与疏水性共聚单体聚合则降低 LCST。例如, 聚异丙基丙烯酰胺(PNIPAAm)的 LCST 为 32℃, 显著低于人体正常体温, 而异丙基丙烯酰胺(NIPAAm)与 AAm 以不同比例共聚而成的聚合物 poly(NIPAAm-*co*-AAm)的 LCST 为 32~65℃。当 NIPAAm/AAm 的摩尔比为 95/5 时, 共聚物的 LCST 约为 40℃, 略高于人的体温^[10]。

2 蛋白质药物包埋技术

许多方法可用于温敏性水凝胶包裹蛋白质药物, 主要有原位交联聚合包埋技术和物理吸附技术。

最简单的原位交联聚合包埋技术是将蛋白质药物与单体、交联剂以及引发剂溶液混合, 在适当的反应条件下聚合, 将蛋白质药物原位包埋于所形成的聚合物基体之中^[11,12]。也可以对上述方法进行改进, 将蛋白质药物和预先制备好的聚合物溶液混合, 并通过聚合物的交联, 将蛋白质药物包埋于交联聚合物之内^[13,14]。在原位交联聚合包埋法中的聚合反应既可以采用化学法也可以用辐射法引发, 辐射法可使聚合反应在较低温度下进行, 因此包埋的蛋白质药物能保持较高的活性。但是, 原位交联聚合法包埋蛋白质药物的技术有其固有的缺陷, 聚合过程中的副反应和有机试剂都可能对蛋白质药物的活性有很大的影响。

在温敏性水凝胶包埋蛋白质药物技术中使用最为广泛的是物理吸附技术,即蛋白质后包裹技术,是将预先制备好并纯化后的聚合物浸泡于蛋白质药物的水溶液,通过物理吸附以达到蛋白质药物在聚合物和溶液中的平衡分布,从而实现蛋白质药物固定于水凝胶中^[15~17]。该技术的优点在于可通过后处理方法将聚合物制备过程中残留的单体、引发剂、交联剂等除去,已保证蛋白质药物的活性不受影响。然而,该技术有其限制因素,即载药量太低,通常低于 0.1%(重量比)^[18]。

图 2 给出了蛋白质药物包埋技术示意图。

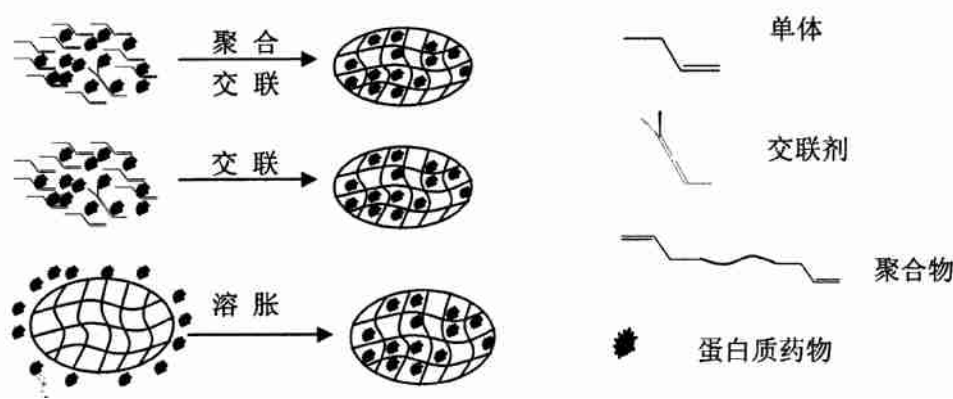


图 2 蛋白质药物包埋技术示意图
Figure 2 Scheme of technology for protein-drug encapsulation

3 蛋白质药物释放机理

图 3 给出了几种温敏性药物缓释体系的药物释放机理示意图。

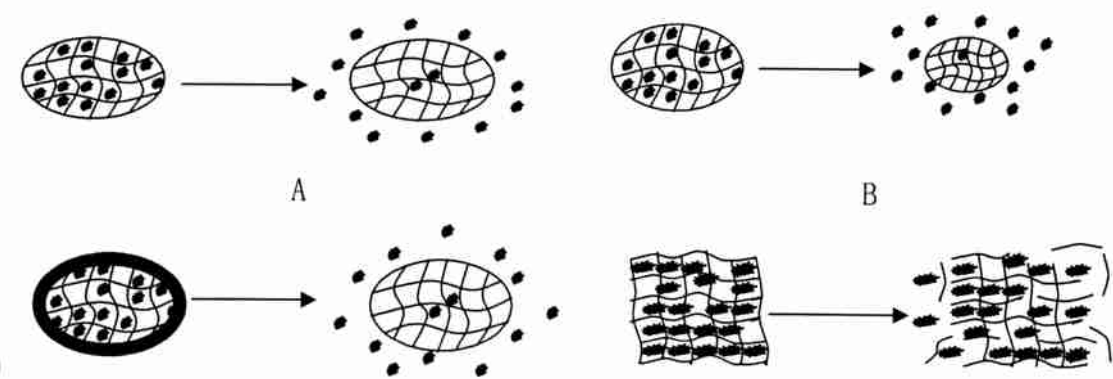


图 3 温敏性药物缓释体系释药机理示意图
Figure 3 Scheme of release mechanism of temperature-sensitive drug delivery system

在有些温敏性药物缓释体系中,亲水性药物被包埋于溶胀的水凝胶之后,当环境温度低于 LCST 时,由于凝胶内部饱和药物和环境介质之间的渗透压差,药物能够释放到环境介质中去,表现出 Fickian 释放机理,其扩散速率取决于凝胶的溶胀度和蛋白质药物的扩散路径的难易程度^[19, 20],释放示意图如图 3 (A)。相反地,而在另一些体系中,亲质子性药物被包埋于溶胀的水凝胶后,在环境温度高于 LCST 时,水凝胶发生收缩后向外排水,同时将药物派出到环境中,表现为 Fickian 扩散机理,如图 3 (B)所示。Hoffman 等^[21, 22]的研究证实了当温度变化诱发凝胶收缩时,肌球素和低分子量溶质的扩散速度发生改变。而在其它的一些温敏性药物缓释体系,在当环境温度伸到其 LCST 值以上时,水凝胶的表面会收缩形成一种薄的致密的皮层,阻止水凝胶内部的水分和药物向外释放,即水凝胶处于“关”的状态。而温度低于 LCST 时,皮层溶胀消失,水凝胶处于“开”的状态,内部的药物以自由扩散的形式向外恒速释放。这就是所谓的药

物释放的“开-关”控制模式^[23],其释药过程如图 3(C)所示。对于生物可降解温敏性水凝胶药物缓释受到水凝胶降解方式以及药物在水凝胶中扩散的影响。药物均匀分散在降解水凝胶中形成的整块系统,在降解速度远小于扩散速度时,药物释放主要以扩散方式进行;而当降解速度远高于扩散速度时,释药速度主要与降解速度有关,其释药过程如图 3(D)所示^[24, 25]。

4 温敏性水凝胶在药物缓释中的应用

温敏性水凝胶可以感应环境温度的变化,改变溶胀-收缩状态来控制药物的释放。温度变化可以是由机体自身生理状态变化而产生,也可以是人为采取的措施使局部温度发生变化。作者将温敏性水凝胶分为负热敏性水凝胶、正热敏性水凝胶以及热可逆水凝胶,介绍在智能给药系统中的应用,图 4 列出了可以使用水凝胶的人体部位^[1]。

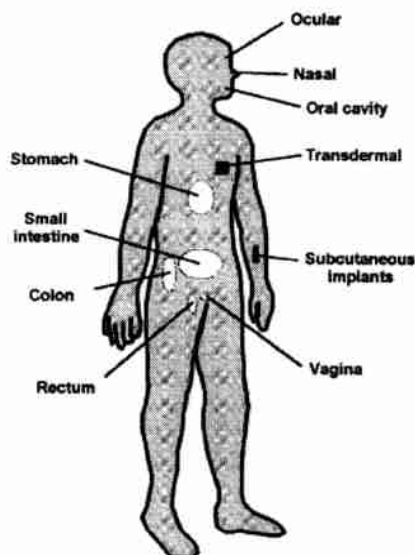


图 4 适用于水凝胶药物控释的人体组织

Figure 4 Tissue locations applicable for hydrogel-based drug delivery systems

4.1 负热敏性药物释放系统

热敏性整体式水凝胶可以响应温度的逐步变化制备开/关式药物控释膜^[26~28]。开关控释膜的形成可以认为是温度的突然变化时,凝胶表面比其内部收缩快很多,形成一致密渗透率低的皮肤层。当温度低于 LCST 时,水凝胶处于溶胀状态,充满整个阀门区,阀门区处于关闭状态;当温度高于 LCST 时,水凝胶收缩,阀门区有很大的自由空间,阀门处于开放状态。很明显,这种开关控制作用仅对大分子药物较好,小分子药物即使在阀门关闭状态也能通过扩散作用透过溶胀的水凝胶,产生一定量的释放。这种给药装置的优点是可以改变阀门和释药孔的数目来调节药物的释放。

Tanaka 等^[29]研究了温敏性水凝胶,他们从热力学的角度对热响应性水凝胶的体积相转变进行了系统的研究。他们把诱导水凝胶发生相转变的分子间作用归纳为四类:憎水作用、Van der Waals 力、氢键和离子间作用力,它们的合力决定着凝胶是吸水还是脱水。由于这四种力的大小随温度发生变化,因此在一定的温度下溶胀的水凝胶会脱水,体积收缩发生相转变。Tanaka 等^[10]还对热响应性水凝胶的动力学行为进行了研究,根据聚合物网络在介质中协同扩散的概念,推导出水凝胶溶胀或收缩达到平衡所需的时间与水凝胶的尺寸成正比,即 $\tau \propto R^2/D$, 式中 τ 为水凝胶膨胀或收缩的特征时间; R 为水凝胶的尺寸; D 代表协同扩散系数,随聚合物浓度和交联密度不同,对传统水凝胶而言, D 值一般为 $10^{-7} \sim 10^{-6} \text{ cm}^2/\text{s}$ 。

Hoffman^[30]提出将聚异丙基丙烯酸酯或其共聚物用于温度调节药物释放体系,在本体挤压体系(bulk squeezing system),在环境温度高于相转变温度时,水凝胶发生去溶胀,此时均匀分散于基体材料中的药物

被挤压出体系。而在表面调节体系(surface regulation system),当环境温度低于相转变温度时,基体表层的溶胀率增大,药物分子可以从基体表层渗透出来。

为改变/调控 PolyNIPAAm 水凝胶的 LCST 或增加其它功能,常将 NIPAAm 与其它单体共聚。Hoffman 等^[31]将 NIPAAm 与丙烯酸(acrylic acid, AA)共聚,制备了同时具备 pH 为敏感和温度敏感的水凝胶。Serres 等^[32]制备的 PNIPAAm 和 PAA 水凝胶响应于 pH 和温度的变化控制释放降血钙素。Peppas 等^[31]作了类似的研究工作,他们合成了同时具备 pH 和温度敏感的 PNIPAAm 和 PMAA[Poly(methacrylic acid)] 嵌段共聚物,该材料可以有效地调节链激酶的释放动力学。Hsihe 等^[34]用线型 PNIPAAm 和交联的 PNIPAAm 纳米粒子包裹肾上腺激素与水配成治疗青光眼的滴眼剂,其眼内减压效果是常用药的 8 倍。Dinarvand 等^[35]用 Poly(NIPAAm- ω -AAm)制备了载药的温敏膜,以吡啶美辛为模型蛋白,研究了药物在不同温度时的释放动力学,结果显示,在 25 °C、30 °C、35 °C(均低于 LCST, 37 °C)时的释药速度比较接近,除了稍有突释现象外,基本符合零级动力学过程。

4.2 正热敏性药物释放系统

有些由 IPNs(Interpenetrating polymer networks)形成的水凝胶体现为正热敏性,在高温时溶胀,而在低温时收缩。PAA、PAAm 和 P(AAm-co-BMA)的互贯网络的溶胀时就体现出正温度依赖性^[39]。增加 BMA 的含量可以提高其转变温度。这类水凝胶的溶胀行为根据温度的逐步改变会发生可逆转变。

4.3 热可逆凝胶

Pluronic 是最常用的热可逆凝胶,有的已为 FDA 和 EPA 批准可以适用于食品添加剂、药物成分以及农产品。热可逆凝胶在注射用药物中的应用的最大的特点在于其生物可降解性,为了增加其生物可降解性,PEO-PPO-PEO 中的 PPO 嵌段通常用生物降解性 PLA(Poly(lactic acid))替代^[37~42]。

由于紫外光辐射聚合的方法具有不会因使用化学引发剂而引起蛋白质失活、反应可以在低温下进行避免了加热聚合引起蛋白质的失活以及固定化过程可以迅速完成等优点,Hubbell 等首次^[43,44]采用光聚合的方法制备了酰氯化聚乙二醇和酰氯化聚乙二醇-寡聚乳酸[di-acryloyl Poly(ethylene glycol)-oligo(lactic acid), PEG-oligoLA-DA] 水凝胶,详细地研究了 PEG-oligoLA-DA 水凝胶的物理性能及其降解性能,并以不同分子量的蛋白质药物为模型,研究了 PEG 分子量、蛋白质分子量以及降解行为对药物释放的影响。研究表明,对于非降解型水凝胶,尽管 PEG 分子量对于药物的释放影响很大,但是其累积释放量都非常低,10000-Da PEG 的为 11%,4000-Da PEG 仅为 3%左右。而对于可降解型水凝胶其最终释放量几乎可以完全释放。蛋白质分子量也影响到其释放,分子量越小,释放越快。胰导素(6000-Da)在一天内几乎完全释放,而 IgG(150000-Da)几乎不能释放。

Kim 等^[45]采用光聚合的方法制备了透明质子酸(Hyaluronic acid, HA)与酰氯化 Pluronic F127 共聚物[HA-(di-acryloyl Pluronic F127)] 温敏性水凝胶薄膜,研究了其在不同温度时的溶胀和降解行为。研究表明,该水凝胶在 13 °C 时降解速度非常缓慢,一个半月后失重仅为 10%左右,而在 37 °C 时两周内失重达到 20%,其后出现加速降解,20 天左右失重达到 80%左右。同时,他们以重组人生长荷尔蒙为模型蛋白,研究了其在 13 °C 和 37 °C 时的释放行为。从他们的研究结果中可以看出,在所研究的温度下释放其突释效应几乎相同,12h 的累积释放量均为 30%(wt)左右。在释放的前一周 13 °C 下释放的速率略高于 37 °C 下的释放,其后 13 °C 下药物几乎不释放,而在 37 °C 下药物继续释放,在两周后累积释放量达到 90%(wt)左右。

Jeong 等^[38]合成了具有温敏性的 PEO-PLA 嵌段共聚物,45 °C 下共聚物水溶液呈溶液状态,可与生物活性分子如蛋白质或多肽类药物混合,然后通过注射将混合溶液植入皮下,体温下(37 °C)溶液成凝胶,随着嵌段共聚物的降解所包埋的生物活性分子逐步在体内释放。

作者曾有幸参与由复旦大学高分子科学系丁建东教授承担的国家 863 计划项目“新型蛋白质药物控制释放载体”的研究,该载体材料采用大单体制备技术,以具有温敏性的 Pluronic F127 为主体,并通过开环聚合,在其两端接上寡聚乳酸等聚酯类可降解性基团、再接上可聚合基团。将上述大单体水溶液中加入氧化还原引发剂,然后滴入有机溶剂,通过反相悬浮聚合的方法制备得到微凝胶。并以牛血清白蛋白、

胰岛素、超氧化物歧化酶等为模蛋白,系统研究了不同分子量的蛋白质体外释放动力学以及载体材料对活性蛋白质活性的影响^[24,25,46,47]。该药物缓释载体材料具有良好的生物相容性,其降解速率可通过选择不同寡聚酯种类和寡聚酯长度加以控制,以满足药效不同的活性蛋白质控制释放。更为重要也极具特色之处在于,可以将载体材料制备成可注射型微凝胶,并利用材料的反向温敏性实施活性蛋白质后包裹,避免由于蛋白质接触高温或有机溶剂而失活。

为研究蛋白质亲水/亲质子性对释药行为的影响, Kim 等^[31]制备了可注射生物降解 Poly(ethylene glycol)-Poly(lactic glycolic acid)-Poly(ethylene glycol) (PEG-PLGA-PEG)三嵌段共聚物基热敏水凝胶,并分别将模型蛋白质药物 ketoprofen(亲水性药物)和螺旋内酯甾酮(亲质子药物)原位包裹于水凝胶之中,研究结果表明,两种药物的释放速度均受嵌段共聚物浓度的影响,浓度越高,释药速度越慢。但是,由于两者的亲水性/亲质子性不同, ketoprofen 和螺旋内酯甾酮分别包裹于具有核-壳结构的 PEG-PLGA-PEG 三嵌段共聚物的不同部位, ketoprofen 分布于共聚物亲水性的外部壳内,释放速度较快,2 周内基本释放完全,符合一级释放动力学过程。而亲质子性的螺旋内酯甾酮分布于共聚物的核内,其释药速度受降解扩散控制,药物累积释放量达到 95%(wt)以上时几乎需要两个月,释放呈 S-型释放方式。

透明质子酸对于伤口愈合起着重要的作用,已经在临床上作为粘胶辅助剂用于眼科和缝合手术。 Kim 等^[48]采用光聚合方法,将重组人生长荷尔蒙原位包裹于可降解温敏 HA Pluronic 复合水凝胶中,体外释放研究结果表明,在 13℃的 PBS 溶液(pH=7.4)中, rhGH 的释放速度在开始阶段(4 天以内)稍快于 37℃下的释放,但是其后基本不释放,而在 37℃的 PBS 溶液中,由于水凝胶基体材料发生降解, rhGH 持续释放,在两周内 rhGH 累积释放量达到 90%(wt)以上。

5 结束语

随着生物技术和基因工程的迅速发展,数以百计的蛋白质和多肽类药物得以不断开发,应用领域也越来越广泛,逐渐成为未来药物发展领域的重要组成部分。但是由于这类药物易被酶降解,并且其分子量大,难于吸收,无法用普通剂型给药。采用生物可降解高分子材料对蛋白质类药物实施缓释是解决该类药物口服及注射局限的有效途径。随着高分子科学和现代医学的高度发展,药物控制释放体系在医学上的研究和应用日益受到人们的重视,事实上,国家对药物释放技术一直以来都很重视,并列入七五至十五计划、863 计划和国家新产品计划中。笔者相信,随着人们对水凝胶制备方法和应用领域研究的日益深入,水凝胶不仅仅局限于蛋白质类药物的控制释放,必将拓展至农药、肥料等控制释放。

参考文献:

- [1] Qiu Y, Park K. *Adv Drug Deliv Rev*, 2001, 53: 321 ~ 339.
- [2] 罗毅. *高分子通报*, 1996, 1: 18 ~ 27.
- [3] Peppas N A, Bures P, Leohandung W, Ichikawa H. *Eur J Pharm Biopharm*, 2000, 50: 27 ~ 46.
- [4] Hoffman A S. *Adv Drug Deliv Rev*, 2002, 43: 3 ~ 12.
- [5] Stauffer S R, Peppas N A. *Polymer*, 1992, 33: 3932 ~ 3936.
- [6] Hickey A S, Peppas N A. *J Membr Sci*, 1995, 107: 229 ~ 237.
- [7] Peppas N A, Mongia N K. *Eur J Pharm Biopharm*, 1997, 43: 51 ~ 58.
- [8] Schild H G. *Prog Polym Sci*, 1992, 17: 5528 ~ 5530.
- [9] Makino K. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 2001, 20: 341 ~ 346.
- [10] Tanaka T. *Scientific American*, 1981, 224: 110 ~ 123.
- [11] Kim S W, Bae Y H, Okano T. *Pharm Res*, 1992, 9: 283 ~ 290.
- [12] Song S Z, Kim S H, Cardinal J R, Kim S W. *J Pharm Sci*, 1981, 70: 216 ~ 219.
- [13] Antonsen K P, Bohnert J L, Nabeshima Y et al. *Biomater Artif Cells Immobilization Biotechnol*, 1993, 21: 1 ~ 22.
- [14] Hoffman A S. *J Control Release*, 1987, 6: 297 ~ 305.
- [15] Schild H G. *Prog Polym Sci*, 1992, 17: 163 ~ 249.
- [16] Hoffman A S, Afrassiabi A, Dong L C. *J Control Release*, 1986, 4: 213 ~ 222.
- [17] Afrassiabi A, Hoffman A S, Caldwell L A. *J Membr Sci*, 1987, 33: 191 ~ 200.

- [23] Yoshida R, Okano T, Sakai K. *Ind Eng Chem Res*. 1992, 131: 2339~2337.
- [24] Zhang Y, Zhu W, Wang B, Ding J. *J Control Release*. 2005; 105: 260~268.
- [25] Zhang Y, Zhu W, Wang B, Yu L, Ding J. *J Pharm Sci*. 2005, 8: 1676~1684.
- [26] Okano T, Bae Y H, Jacobs H, Kim S W. *J Control Release*, 1990, 11: 255~265.
- [27] Bae Y H, Okano T, Kim S W. *Pharm Res*. 1991, 8: 531~537.
- [28] Bae Y H, Okano T, Kim S W. *Pharm Res*. 1991, 8: 624~628.
- [29] Tanaka T. *Nature*. 1991, 349: 400.
- [30] Hoffman A S. *J Control Release*, 1987, 6: 297~305.
- [31] Chen G H, Hoffman A S. *Nature*, 1995, 373: 49~52.
- [32] Serres A, Kim S D. *Pharm Res*. 1996, 13: 196~201.
- [33] Peppas N A. *J Biomater Sci Polym Ed*. 1996, 8: 119~129.
- [34] Hsike G H. *Biomaterials*. 2002, 23: 457.
- [35] Dinarvand R. *J Control Release*, 1995, 36: 221.
- [36] Katono H, Maruyama A, Sanui K, Ogata N, Okano T. *J Control Release*, 1991, 16: 215~228.
- [37] Jeong B, Bae Y H, Lee D S, Kim S W. *Nature* 1997, 388: 860~862.
- [38] Jeong B, Choi Y K, Bae Y H, Zentner G, Kim S W. *J Control Release*. 1999, 62: 109~114.
- [39] Jeong B, Bae Y H, Kim S W. *J Control Release*. 2000, 63: 155~163.
- [40] Matsumoto J. *Int J Pharm*, 1999, 185: 93~101.
- [41] Molina I. *Biomaterials*. 2001, 22: 363~369.
- [42] Kissel T. *Adv Drug Deliv Rev*, 2002, 54: 99~134.
- [43] Sawhney A S, Pathak C P, Hubbell J A. *Macromolecules*. 1993, 26: 581~587.
- [44] West J L, Hubbell J A. *Reactive Polymers*. 1995, 25: 139~147.
- [45] Kim M R. *J Control Release*. 2002, 80: 69~77.
- [46] 朱文, 张颖, 王标兵, 丁建东. *高等学校化学学报*, 2005, 2: 373~375.
- [47] Zhu W, Wang B, Zhang Y, Ding J. *Eur Polym J*. 2005, 9: 2161~2170.
- [48] Kim M R. *J Control Release*. 2002, 80: 69~77.

Temperature-sensitive Hydrogels Suitable for Drug Controlled-release Carrier

WANG Biao-bing

(*Institute of Macromolecule and Bioengineering, North University of China, Taiyuan 030051, China*)

Abstract: The widely research on the temperature-sensitive hydrogel suitable for drug controlled-release carrier has been carried out in recent years. In this paper, the structure and properties of the temperature-sensitive hydrogel, technology of drug encapsulation and release mechanism are simply introduced, and its application situation in the field of drug controlled-release is reviewed in detail.

Key words: Drug controlled-release carrier; Hydrogel; Temperature-sensitivity