

# 聚乙二醇/聚己内酯嵌段共聚物温敏水凝胶及其在局部药物递送中的应用

许舒欣<sup>1)</sup> 王伟伟<sup>2)</sup> 邓联东<sup>1)</sup> 董岸杰<sup>1)\*</sup>

<sup>1)</sup>天津大学化工学院高分子科学与工程系, 天津 300072;

<sup>2)</sup>中国医学科学院生物医学工程研究所, 天津 300072)

**摘要** 近年来, 温敏水凝胶被广泛用于药物递送、组织工程等生物医用领域。其中, 由聚乙二醇与脂肪族可降解聚酯合成的两亲性聚合物的自组装胶束形成的温敏水凝胶是一种重要的温敏凝胶材料。本文针对聚乙二醇(PEG)与聚己内酯(PCL)形成的两亲性嵌段聚合物温敏水凝胶体系, 综述了聚合物分子质量、嵌段序列结构, 亲疏水段分子质量与比例、疏水段化学结构等因素对温敏行为的影响, 以及该温敏水凝胶在局部药物递送方面的研究进展。

**关键词** 聚乙二醇, 聚己内酯, 温敏凝胶, 药物递送, 纳米粒  
**学科分类号** R452

**DOI:** 10.3724/SP.J.1206.2013.00269

温敏水凝胶是一类能够随着温度改变而发生溶胶-凝胶转变的材料。近年来, 温敏水凝胶, 特别是在生理条件下能发生溶胶凝胶转变的温敏水凝胶被广泛用于药物递送、组织工程等生物医用领域<sup>[1-5]</sup>。从原料的来源上, 温敏水凝胶材料可以分为天然高分子、合成高分子以及天然高分子的改性产物。与天然高分子形成的温敏水凝胶相比, 合成高分子, 即聚合物温敏水凝胶, 具有制备简单、性能易调控、室温下黏度小而方便注射等优点。其中, 由聚乙二醇(PEG)与脂肪族可降解聚酯合成的两亲性聚合物, 其自组装胶束形成的温敏水凝胶是一种重要的生物医用材料<sup>[6-9]</sup>。本文综述了基于聚乙二醇与聚己内酯(PCL)两亲性嵌段聚合物的温敏水凝胶的结构设计原理及其在局部药物递送方面的应用研究进展。

## 1 聚合物结构的设计及其对凝胶行为的影响

两亲性聚合物的温敏凝胶性取决于亲水段和疏水段在水溶液中的亲疏水平衡作用。在温敏聚合物溶液从溶胶到凝胶转变的过程中, 随温度的变化聚合物由溶解状态转变为部分溶解状态, 并伴随聚合

物构象的变化, 进而引起聚合物溶液的凝胶行为。在温度变化的同时, 聚合物必须有一定的保水能力, 否则会出现聚合物的析出, 而不是凝胶的形成。溶胶-凝胶的转变温度是一重要的参数, 在一定程度上决定了凝胶体系的可注射性和剂型形成的温度, 影响着整个凝胶体系的应用。

PEG 是一种对热稳定、不水解、不变质、生物相容性良好的亲水性聚合物, 已被美国食品和药物管理局(FDA)批准作为口服、皮下、肌肉和静脉注射的药物辅料。因此, PEG 成为两亲性聚合物亲水段的优先选择。目前, FDA 已经批准了一种基于 PEG 和聚酯的温敏凝胶性的药物载体, 即乙交酯与丙交酯的共聚物(PLGA)与 PEG 形成的三嵌段聚合物 PLGA-PEG-PLGA(1000-1500-1000), 其负载紫杉醇的剂型(OncoGel)已经进入临床二期。这种凝胶材料的不足之处在于该聚合物室温下是黏稠状固体, 不利于称量和转移, 也较难溶解分散, 其凝胶制剂需预先制备成 PLGA-PEG-PLGA 水溶

\* 通讯联系人。

Tel: 022-27890706, E-mail: ajdong@tju.edu.cn

收稿日期: 2013-06-15, 接受日期: 2013-09-25

液, 冷冻储存. 如 OncoGel, 是液体剂型, 冷冻储存, 使用前需室温解冻 12~72 h, 不便于储存和应用. 聚己内酯(PCL)也是一种被 FDA 批准的生物降解和生物相容性材料, 具有较强的结晶性, 用 PCL 代替 PLGA 作为两亲性聚合物的疏水段, 可以克服 PLGA-PEG-PLGA 黏稠形态的缺点, 且 PCL 的降解产物较 PLGA 的酸性弱, 能减轻因酸性的体内降解产物在体内引起的炎症反应. 因此, 由 PEG/PCL 嵌段共聚物引起了较大关注, 研究人员制备了一系列具有温敏凝胶性的 PEG/PCL 两亲性嵌段聚合物, 主要包括 ABA (PEG-PCL-PEG) 和 BAB (PCL-PEG-PCL) 两种类型的聚合物.

临界凝胶浓度和温度是温敏凝胶的主要参数 (图 1). 临界凝胶浓度 (critical gelation concentration, CGC) 是指能形成凝胶所需的最低聚合物浓度; 与浓度相关的低临界凝胶温度 (lower critical gelation temperature, LCGT) 是升温过程中, 聚合物溶液从溶胶状态转变为凝胶状态的温度点; 与浓度相关的高临界凝胶温度 (upper critical gelation temperature, UCGT) 是聚合物溶液从凝胶状态转变为溶胶状态的温度点<sup>[10-14]</sup>. 一定浓度和一定亲疏水段比例的 PEG/PCL 三嵌段聚合物, 包括 ABA 型和 BAB 型, 在水相中能自组装成胶束, 胶

束粒径最初会随着温度的升高略有增加, 当温度升高到临界凝胶温度附近时, 胶束的粒径会突然增大 (图 2). 当胶束的浓度在临界凝胶浓度之上时, 会发生胶束的聚集和堆栈, 溶液则从溶胶状态转变为凝胶状态<sup>[10,15]</sup>. 进一步升高温度, PCL 链段运动增强导致胶束结构破坏, 凝胶又转变为溶胶. 随着温度的继续升高, PEG 溶解度降低, 聚合物链由溶于水变为水不溶性, 从溶液中沉析出来.

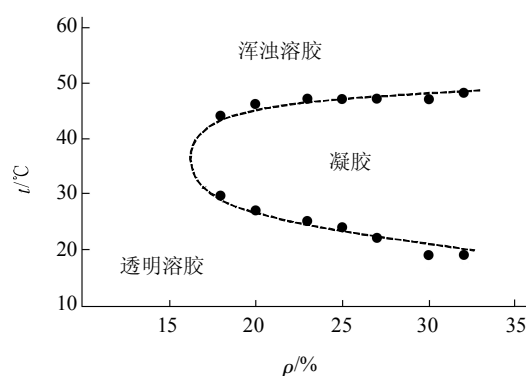


Fig. 1 The phase transition behavior of triblock copolymers PCL-PEG-PCL (690-1000-690) in deionized water<sup>[14]</sup>

图 1 PCL-PEG-PCL (690-1000-690) 三嵌段聚合物水溶液的相转变图<sup>[14]</sup>

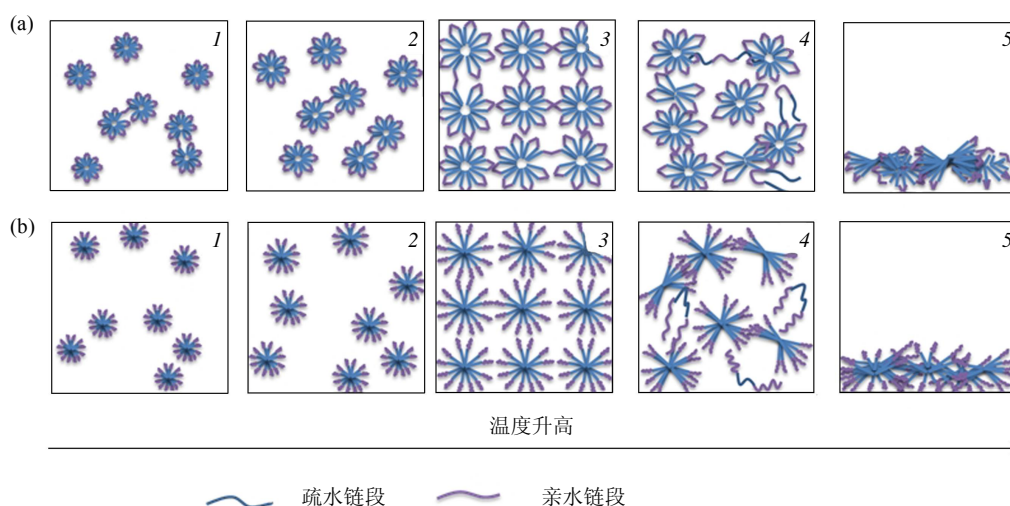


Fig. 2 A schematic diagram of micellar gelation mechanism for the triblock copolymers of PCL/PEG

图 2 聚己内酯-聚乙二醇三嵌段聚合物温敏凝胶体系温敏行为示意图

(a) BAB 型. (b) ABA 型. 1: 温度较低时, 嵌段聚合物形成较小的胶束; 2: 随着温度升高胶束的粒径略有增加; 3: 聚合物浓度在临界凝胶浓度之上, 温度上升到临界凝胶温度附近时, 胶束粒径显著增加, 发生胶束的聚集和堆栈, 凝胶形成; 4: 温度进一步增加, 链段运动增强, 胶束结构破坏, 发生凝胶到溶胶的转变; 5: 温度升高到一定程度, 聚合物链段变得疏水, 发生沉淀.

影响两亲性聚合物温敏凝胶性质的主要因素有聚合物分子质量、嵌段序列结构、亲疏水段分子质

量与比例、疏水段化学结构等. 总的来说: a. 在亲水段保持不变的条件下, 疏水段长度增加, 聚合物

溶液的 LCGT 降低, UCGT 增加, 且 CGC 降低, 凝胶窗口变宽. 这可能是由于随着疏水段的增加, 疏水段的相互作用增强, 聚合物更加容易形成胶束, 而胶束的聚集是发生溶胶 - 凝胶转变的主要原因, 因此聚合物溶液的 LCGT 和 CGC 降低, 即聚合物溶液更容易形成凝胶. 同时, 疏水作用的增强, 破坏胶束需要更多的能量, 因此 UCGT 增加. 但随着 PCL 段长度的增加, 聚合物在水中的溶解能力下降, 难以形成稳定的水分散液. b. 当疏水段保持不变时, 增加聚乙二醇亲水段的长度, LCGT 和 UCGT 都会相应地升高, CGC 也会增大, 整个凝胶窗口会向高温和高浓度方向移动. 造成这一现象的原因是, PEG 链段较长, 聚合物链亲水性强, 不利于胶束的形成, 而且较长的 PEG 链段在胶束表面形成更大的水化层, 会抑制胶束的聚集, 从而影响凝胶的形成. 当 PEG 链段增加到一定值, 亲疏水比例失衡, 聚合物溶液在生理环境的温度范围内将不会显示出凝胶行为. 此外, 分子质量 5000 以上的 PEG 在体内不易代谢, 可能会在体内积累, 因此 PEG 段不宜过长. c. 聚合物的嵌段结构顺序对凝胶行为有较大的影响, 对比 ABA 型 (PEG-PCL-PEG) 和 BAB 型 (PCL-PEG-PCL) 聚合物溶液体系, 在相同分子质量和亲疏水比情况下, BAB 型聚合物有更低的 LCGT 和更高的 UCGT, 因此 BAB 型的共聚物有着更宽的凝胶窗口, 而二者的临界凝胶浓度几乎相同. 造成这一现象的原因可能是 BAB 型更有可能形成链段穿插的胶束, 而胶束的聚集是温敏行为产生的主要原因, 这就使得 BAB 体系比 ABA 体系更容易形成凝胶. 此外, 相同亲疏水比的情况下, PCL-PEG-PCL 要比 PEG-PCL-PEG 的体内降解时间长<sup>[15]</sup>. 从合成方法上来看, BAB 型的合成更为简便, 可以避免使用偶联剂.

PCL 的强结晶性使得 PCL-PEG-PCL 和 PEG-PCL-PEG 两种结构的三嵌段聚合物在室温下都能以粉末形式存在, 方便称量和转移, 但 PCL 高的结晶性和疏水性也造成其凝胶体系的几个问题. a. 具有温敏凝胶性的 PEG/PCL 三嵌段共聚物, 水分散能力很差, 在形成凝胶时通常需要进行高低温处理(即在 60℃ 下溶解, 后在 0℃ 下淬灭)或是低温孵化处理(即在 4℃ 下放置过夜), 这可能会影响药物的稳定性, 也不便于临床应用. b. 由于 PCL 的结晶性, PEG/PCL 三嵌段共聚物水溶液在

室温长时间放置时也会缓慢地变成凝胶, 影响凝胶的可注射性. c. PCL 的强疏水性使得由其制备出的凝胶体系在体内的降解速度很慢<sup>[16]</sup>. 针对这些问题, 研究人员对 PEG/PCL 嵌段共聚物进行了一系列结构修饰(表 1). Hao 课题组<sup>[17-18]</sup>在 PCL 段引入乙交酯和丙交酯单元, 一方面破坏了 PCL 的分子链规整性, 另一方面也调节了疏水段的疏水性, 进而改善了聚合物溶液的凝胶行为, 并加快了聚合物的降解速度; Park 等<sup>[19]</sup>用己内酯和三亚甲基碳酸酯共聚作为疏水段, 避免了因 PCL 的规整性造成的结晶, 提高了溶胶稳定性; Kalarickal 等<sup>[20]</sup>在 PCL-PEG-PCL 体系中的 PEG 段引入具有氧化还原敏感的二硫键, 保持了原有体系的温敏凝胶行为, 在二硫苏糖醇的作用下亲水段中的二硫键断裂, 体系由凝胶状态迅速地转变为溶胶状态, 加速了凝胶的降解行为; 本文作者<sup>[21]</sup>所在的课题组在 PCL 段引入含有环醚侧基的 5- 乙二醇缩酮, 制备了 BAB 型嵌段聚合物(5- 乙二醇缩酮 - $\epsilon$ - 己内酯 - $\epsilon$ - 己内酯)- 聚乙二醇 - 聚(5- 乙二醇缩酮 - $\epsilon$ - 己内酯 - $\epsilon$ - 己内酯, PECT), 通过调节其组成比例, 既保持了聚合物室温下的固体形态, 方便称量、转移和保存, 又使得其纳米粒冻干粉在室温下可以快速溶解在水中, 无需高低温或者低温孵化处理, 即可形成稳定性良好的核壳结构纳米粒水溶液, 在 37℃ 左右, PECT 纳米粒在水溶液中自组装形成凝胶. 我们课题组还制备了 PCL 段引入环醚侧基官能团的 ABA 型三嵌段聚合物 PECTE, 不仅保持了 PECT 聚合物粉末状、易分散以及溶液的温敏行为, 还在很大程度上提高了凝胶强度, 拓宽了温敏凝胶的应用范围. 除此之外, 研究人员还制备了一些基于 PEG/PCL 三嵌段聚合物的双重敏感凝胶体系. Lee 等<sup>[22-23]</sup>在 PCLA-PEG-PCLA 链末端引入 pH 敏感的磺胺甲嘧啶低聚物, 在碱性条件下, 磺胺基团离子化, 胶束之间的疏水作用被破坏, 无溶胶 - 凝胶转变现象, 而在生理 pH 条件下(pH 7.4), 无离子化作用, 溶胶 - 凝胶转变行为再现. 同样, 利用  $\beta$ - 氨基酯对聚己内酯端基进行改性, 低 pH 值下聚氨基酯段离子化, 聚合物呈现水溶性, 在较高的 pH 条件下, 聚氨基酯段去离子化, 链段变成疏水性, 促进胶束形成以及胶束之间的疏水作用, 从而产生温敏凝胶行为<sup>[24]</sup>. 可见, 通过对亲、疏水嵌段结构的调节, 能够较好地调控 PEG/PCL 嵌段共聚物的温敏凝胶性能并赋予其更多的功能.

Table 1 Structures of modified polymer based on PEG and PCL

表 1 聚己内酯-聚乙二醇体系改性结构示意图

聚合物	结构式
P(CL-LLA)-PEG-P(CL-LLA) <sup>[17]</sup>	
P(CL-DLLA)-PEG-P(CL-DLLA) <sup>[18]</sup>	
P(CL-GA)-PEG-P(CL-GA) <sup>[19]</sup>	
PCTC-PEG-PCTC <sup>[20]</sup>	
PCL-b-PEG-S-S-PEG-b-PCL <sup>[21]</sup>	
P(CL-T)-PEG-(CL-T) <sup>[22]</sup>	
OSM-PCLA-PEG-PCLA-OSM <sup>[23]</sup>	
PAE-PCL-PEG-PCL-PAE <sup>[24]</sup>	

## 2 温敏凝胶制剂的制备及在原位药物递送领域的应用

温敏聚合物的水溶液在室温下以可流动的溶液状态存在，药物、基因、蛋白质以及细胞等可以方便地混入溶液中，随着温度的升高，在 30℃ 左右发生凝胶化转变，变成具有三维网状结构的柔软但不流动的凝胶状态，药物能缓慢地从其中释放出来，细胞可以在凝胶中定向生长成需要的生物组织。PEG/PCL 嵌段共聚物温敏水凝胶在生物医药领域的应用得到了广泛的研究，特别是在原位药物递送方面<sup>[25-27]</sup>。PEG/PCL 温敏水凝胶体系作为原位药物递送的载体具备如下几个优点：a. 温敏行为

是由胶束聚集引起的物理过程，不使用有机溶剂或者交联剂，也不会成型位点释放热量，从而有效避免对于机体周围组织或者体系中包裹的活性药物的损伤。b. 室温下流动，升温后凝胶，使其具有可注射的性质，免去了手术埋植过程。c. 聚合物溶液可以同药物直接共混，水性的环境尤其利于保持生物类药物的活性，特别是为一些体内稳定性差的药物提供了储库式的载体。d. 具有很好的生物相容性和生物降解性等，在体内组织中不易产生刺激或者引起其他不良免疫反应。研究表明，PEG/PCL 嵌段共聚物及其改性的凝胶体系作为皮下、腹腔和眼内植入的生物材料，不会引起相关的毒性和炎症，具有较好的生物相容性和生物降解能力<sup>[28-32]</sup>。

温敏水凝胶用于药物的原位递送, 药物作用效果主要与药物的释放速率以及释放的形态相关. 而药物释放主要由凝胶网络孔隙的大小、凝胶的降解或溶蚀、凝胶与药物之间的相互作用决定. 通常, 人们采用把药物直接与聚合物溶液混合的方式, 把药物负载到聚合物凝胶中, 这是一种简单易行的可注射载药温敏凝胶制剂的制备方法. 负载在 PEG/PCL 嵌段聚合温敏凝胶中的亲水性小分子会突释或以较快速率释放, 负载的疏水性药物, 如紫杉醇、厚朴酚、甲氨蝶呤等, 以及大分子物质, 如牛血清蛋白、胰岛素等, 则显示出缓慢释放的特征<sup>[15,33]</sup>. 据报道, 磺胺甲噁啉低聚物改性的双敏感凝胶负载紫杉醇在小鼠体内呈现长达 2 周的抑瘤效果<sup>[34]</sup>.  $\beta$ -氨基酯端基改性的 PCL-PEG-PCL 双敏感凝胶体系通过离子络合负载胰岛素药物分子, 可实现胰岛素稳定释放, 在糖尿病兔皮下注射能稳定控制兔血糖长达一周的时间<sup>[35-36]</sup>.

对于疏水性药物, 由于其在水相中的溶解度过小, 直接共混可能会导致药物的不均匀分散, 产生药物的聚集结晶现象, 从而影响药物发挥其作用. 此外, 对抗肿瘤药物, 凝胶中释放出的游离抗肿瘤药物分子仍难以克服肿瘤细胞的多药耐药性, 很难进入肿瘤细胞内发挥作用. 针对这些问题, 研究人员尝试把载药的聚合物纳米粒或胶束混合在两亲性的聚合物水凝胶中, 进行体内局部给药. 钱志勇课题组<sup>[37-40]</sup>把包裹疏水性药物和厚朴酚的聚合物胶束混合到 PEG-PCL-PEG 温敏凝胶体系中, 促进了凝胶对疏水性药物和厚朴酚的控释, 并用作治疗胸腔积液, 提高了治疗效果. 他们利用 mPEG-PCL 包载紫杉醇形成载药胶束, 再混合到 PEG-PCL-PEG 凝胶中用于局部注射给药, 具有抑制乳腺癌复发和促进伤口愈合的作用. 他们还发现, 腹腔内注射共负载紫杉醇胶束和亲水药物氟尿嘧啶的 PCL-PEG-PCL 凝胶, 能很好地抑制腹腔内直肠癌肿瘤生长<sup>[41]</sup>. 这种用温敏水凝胶负载疏水性药物纳米粒或胶束的方法, 在一定程度上解决了疏水性药物的分散问题, 但是体系中引入了载药纳米粒和凝胶两种材料, 这使得制剂的制备变得复杂, 且凝胶中载药纳米粒或胶束的负载量有限.

### 3 载药纳米粒自温敏凝胶及其对纳米粒的持续释放

如果能够高效地把载药纳米粒递送到肿瘤部位, 并能够把药物以纳米粒形式持续释放出来, 则

可发挥纳米粒促进肿瘤细胞内吞和胞内药物递送的功效, 从而有利于克服肿瘤细胞的耐药性、降低毒副作用和提高疗效. 为达到这一目的, 本课题组以环醚侧基改性的 PCL 和 PEG 嵌段共聚物(PECT)为载体, 构建了一种载紫杉醇的纳米粒冻干粉凝胶给药系统(PHX/PECT<sup>Gel</sup>), 这是一种可水再分散、可注射的凝胶剂型<sup>[42-43]</sup>(图 3). PHX/PECT<sup>Gel</sup> 的特点在于: a. PECT 自组装形成纳米粒, 对疏水性药物具有载药量和包封率均较高的特征, 可较好地抑制药物结晶. b. PECT 载药纳米粒的冻干粉可以室温下直接分散在水中形成高浓度、流动性较好的水分散液, 在体温下纳米粒间自聚集原位形成凝胶(不需要其他凝胶材料), 在外部水环境或体内环境下, 凝胶能够缓慢解聚集, 并逐渐释放出载药纳米粒. 因此一次性注射可以把大量载药纳米粒锚固在注射部位(如肿瘤部位), 并持续释放出载药纳米粒(1 个月左右). 同时, 释放出的载药纳米粒易被肿瘤细胞吞, 可把药物递送到肿瘤细胞内, 有利于克服肿瘤的耐药性, 且降低正常组织的药物浓度. c. 直接注入体内即可凝胶化, 不需要加热预处理过程. d. 通过调节环醚侧基的含量可实现凝胶的形成温度、形态、溶蚀或降解和药物释放行为的可调控性. e. PECT 载药纳米粒温敏原位凝胶具有操作简单、载药量高、性能易于调控等优点. 制剂可以冻干粉状态储存, 提高稳定性和保质期, 使用时只需加水分散即可, 且医生可以根据患者治疗需求, 随时复配其他药物进行联合给药. 体内研究表明, PHX/PECT<sup>Gel</sup> 一次性瘤旁给药, 能够持续抑制小鼠肿瘤生长达 1 个月以上, 抗肿瘤效果远远高于临床制剂 Taxol<sup>®</sup>, 而且大大降低了血液和正常组织内药物浓度, 有效降低了毒副作用. 体内植入 3 个月的安全性试验表明, 凝胶无毒副作用, 具有较好的生物安全性.

为了进一步促进纳米粒自温敏凝胶的肿瘤细胞内药物递送功效, 我们还把 PTX、阿霉素(DOX)通过酸敏感断裂的化学键键接到 PCL-PEG-PCL (PCEC) 上, 得到键合 PTX 或 DOX 的 PCEC (PCEC-co-PTX 或 PCEC-co-DOX), 即具有温敏凝胶性的高分子药物<sup>[44-45]</sup>. 它们能自组装成以药物和 PCL 为核, PEG 为壳的纳米粒. PCEC-co-PTX 或 PCEC-co-DOX 纳米粒冻干粉的水分散液在室温下为可注射的液体, 体温下变成凝胶, 并持续释放纳米粒在 1 个月以上, 同时, 无论是凝胶还是纳米粒均具有 pH 敏感性药物释放功能, 在 pH 7.4 下药物



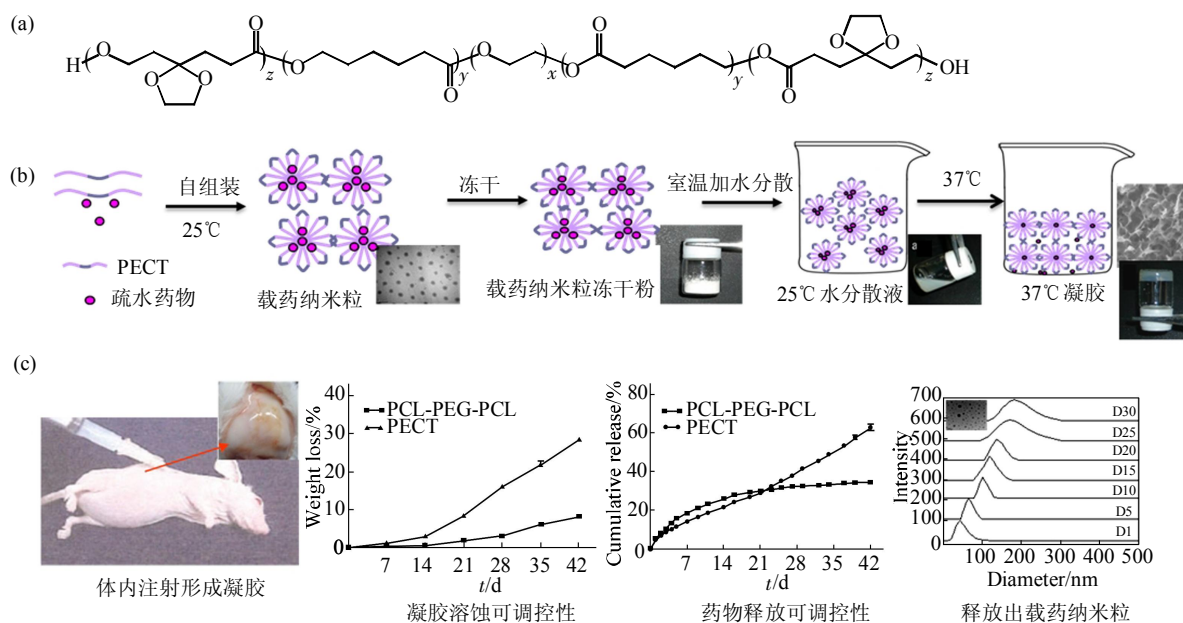


Fig. 3 Structure of PECT block copolymer and its properties in *in situ* thermosensitive gelation, erosion and drug release

图 3 PECT 嵌段共聚物的结构式及其原位凝胶形成、溶蚀和药物的释放

(a) PCT-PEG-PCT 型 PECT 的结构式。(b) PECT 载药纳米粒及原位凝胶形成示意图及状态。(c) 体内原位凝胶形成及 PECT 体外溶蚀及释放出药物及载药纳米粒。C 代表己内酯单元，T 代表带环醚侧基的单元，EG 是乙二醇单元<sup>[21,42-43]</sup>

释放很慢，而在 pH 5~6 下快速释放药物，进一步提高了药物在肿瘤部位和肿瘤细胞内的聚集，提高了抗肿瘤效果且有效降低了毒副作用<sup>[44-45]</sup>。

因此，这种自温敏凝胶性载药纳米粒冻干粉凝胶剂型为多种疏水性药物的局部给药提供了技术平台，具有很好的应用前景。

#### 4 原位凝胶药物递送系统的发展展望

聚乙二醇 / 聚己内酯嵌段共聚物温敏水凝胶材料所具有的优异性能为原位药物递送制剂的开发提供了技术平台，具有潜在的应用前景。在最近的十几年内，其应用研究取得很大的进展。但由于体内环境复杂，不可控因素很多，体外研究只能在一定程度上预测和模拟凝胶的体内行为，凝胶在体内对药物的控释、释放出的药物形态及其与细胞作用的途径、其在体内的代谢途径和毒性等问题都需要进一步的研究。另外，聚乙二醇 / 聚己内酯嵌段共聚物的结构与其凝胶行为、凝胶性能与性能调控手段等基础问题也需要进一步的探究。目前的温敏凝胶体系多应用于原位药物的递送，多功能化以及多用途的开发是温敏原位凝胶发展的一个趋势。随着对材料结构的不断改进以及新型复合载体的制备，温敏原位凝胶给药系统将会得到更好的发展和应用。

#### 参 考 文 献

- [1] Sasaki Y, Akiyoshi K. Self-assembled nanogel engineering for advanced biomedical technology. *Chemistry Letters*, 2012, **41** (3): 202-208
- [2] Seliktar D. Designing cell-compatible hydrogels for biomedical applications. *Science*, 2012, **336**(6085): 1124-1128
- [3] Langer R, Tirrell D A. Designing materials for biology and medicine. *Nature*, 2004, **428**(6982): 487-492
- [4] Vermonden T, Censi R, Hennink W E. Hydrogels for protein delivery. *Chemical Reviews*, 2012, **112**(5): 2853-2888
- [5] Moon H J, Ko D Y, Park M H, *et al.* Temperature-responsive compounds as *in situ* gelling biomedical materials. *Chem Soc Rev*, 2012, **41**(14): 4860-4883
- [6] Yu L, Ding J. Injectable hydrogels as unique biomedical materials. *Chem Soc Rev*, 2008, **37**(8): 1473-1481
- [7] Qiu Y, Park K. Environment-sensitive hydrogels for drug delivery. *Adv Drug Deliver Rev*, 2001, **53**(3): 321-339
- [8] Kissel T, Li Y, Unger F. ABA-triblock copolymers from biodegradable polyester A-blocks and hydrophilic poly (ethylene oxide) B-blocks as a candidate for *in situ* forming hydrogel delivery systems for proteins. *Adv Drug Deliver Rev*, 2002, **54**(1): 99-134
- [9] Jeong B, Bae Y H, Lee D S, *et al.* Biodegradable block copolymers as injectable drug-delivery systems. *Nature*, 1997, **388** (6645): 860-862
- [10] Hwang M Jm, Suh J M, Bae Y H, *et al.* Caprolactonic poloxamer Analog: PEG-PCL-PEG. *Biomacromolecules*, 2005, **6**(2): 885-890
- [11] Bae S J, Joo M K, Jeong Y, *et al.* Gelation behavior of poly

- (ethylene glycol) and polycaprolactone triblock and multiblock copolymer aqueous solutions. *Macromolecules*, 2006, **39** (14): 4873–4879
- [12] Ma G, Miao B, Song C. Thermosensitive PCL-PEG-PCL hydrogels: Synthesis, characterization, and delivery of proteins. *J Appl Polym Sci*, 2010, **116**(4): 1985–1993
- [13] Gong C, Shi S, Dong P, *et al.* Synthesis and characterization of PEG-PCL-PEG thermosensitive hydrogel. *Int J Pharm*, 2009, **365**(1–2): 89–99
- [14] Bae S J, Suh J M, Sohn Y S, *et al.* Thermogelling poly (caprolactone-*b*-ethylene glycol-*b*-caprolactone) aqueous solutions. *Macromolecules*, 2005, **38**(12): 5260–5265
- [15] Gong C, Shi S, Wu L, *et al.* Biodegradable *in situ* gel-forming controlled drug delivery system based on thermosensitive PCL-PEG-PCL hydrogel. Part 2: Sol-gel-sol transition and drug delivery behavior. *Acta Biomaterialia*, 2009, **5**(9): 3358–3370
- [16] Bae S J, Joo M K, Jeong Y, *et al.* Gelation behavior of poly (ethylene glycol) and polycaprolactone triblock and multiblock copolymer aqueous solutions. *Macromolecules*, 2006, **39** (14): 4873–4879
- [17] Jiang Z, Deng X, Hao J. Thermogelling hydrogels of poly ( $\epsilon$ -caprolactone-co-D,L-lactide)-poly (ethylene glycol)-poly ( $\epsilon$ -caprolactone-co-D,L-lactide) and poly( $\epsilon$ -caprolactone-co-L-lactide)-poly (ethylene glycol)-poly ( $\epsilon$ -caprolactone-co-L-lactide) aqueous solutions. *J Polym Sci Part A: Polym Chem*, 2007, **45** (17): 4091–4099
- [18] Jiang Z, You Y, Deng X, *et al.* Injectable hydrogels of poly ( $\epsilon$ -caprolactone-co-glycolide)-poly (ethylene glycol)-poly ( $\epsilon$ -caprolactone-co-glycolide) triblock copolymer aqueous solutions. *Polymer*, 2007, **48**(16): 4786–4792
- [19] Park S H, Choi B G, Joo M K, *et al.* Temperature-sensitive poly (caprolactone-co-trimethylene carbonate) poly (ethylene glycol) poly (caprolactone-co-trimethylene carbonate) as *in situ* gel-forming biomaterial. *Macromolecules*, 2008, **41** (17): 6486–6492
- [20] Kalarickal N C, Rimmer S, Sarker P, *et al.* Thiol-functionalized poly(ethylene glycol)-*b*-polyesters: synthesis and characterization. *Macromolecules*, 2007, **40**(6): 1874–1880
- [21] Wang W, Chang L, Li X, *et al.* Controlled thermal gelation of poly (epsilon-caprolactone)/poly(ethylene glycol) block copolymers by modifying cyclic ether pendant groups on poly (epsilon-caprolactone). *Soft Matter*, 2012, **8**(5): 1575–1583
- [22] Shim W S, Yoo J S, Bae Y H, *et al.* Novel injectable pH and temperature sensitive block copolymer hydrogel. *Biomacromolecules*, 2005, **6**(6): 2930–2934
- [23] Shim W S, Kim S W, Lee D S. Sulfonamide-based pH- and temperature-sensitive biodegradable block copolymer hydrogels. *Biomacromolecules*, 2006, **7**(6): 1935–1941
- [24] Huynh D P, Nguyen M K, Kim B S, *et al.* Molecular design of novel pH/temperature-sensitive hydrogels. *Polymer*, 2009, **50**(12): 2565–2571
- [25] Wolinsky J B, Colson Y L, Grinstaff M W. Local drug delivery strategies for cancer treatment: Gels, nanoparticles, polymeric films, rods, and wafers. *J Controlled Release*, 2012, **159**(1): 14–26
- [26] De Souza R, Zahedi P, Allen C J, *et al.* Polymeric drug delivery systems for localized cancer chemotherapy. *Drug Deliv*, 2010, **17**(6): 365–375
- [27] Haroun R I, Brem H. Local drug delivery. *Curr Opin Oncol*, 2000, **12**(3): 187–193
- [28] Gong C Y, Wu Q J, Dong P W, *et al.* Acute toxicity evaluation of biodegradable *in situ* gel-forming controlled drug delivery system based on thermosensitive PEG-PCL-PEG hydrogel. *J Biomed Mater Res Part B: Appl Biomater*, 2009, **91B**(1): 26–36
- [29] Shim W S, Kim J-H, Park H, *et al.* Biodegradability and biocompatibility of a pH- and thermo-sensitive hydrogel formed from a sulfonamide-modified poly( $\epsilon$ -caprolactone-co-lactide)-poly (ethylene glycol)-poly( $\epsilon$ -caprolactone-co-lactide) block copolymer. *Biomaterials*, 2006, **27**(30): 5178–5185
- [30] Gong C Y, Shi S, Dong P W, *et al.* Biodegradable *in situ* gel-forming controlled drug delivery system based on thermosensitive PCL-PEG-PCL hydrogel: Part 1-synthesis, characterization, and acute toxicity evaluation. *J Pharm Sci*, 2009, **98**(12): 4684–4694
- [31] Yin H, Gong C, Shi S, *et al.* Toxicity evaluation of biodegradable and thermosensitive PEG-PCL-PEG hydrogel as a potential *in situ* sustained ophthalmic drug delivery system. *J Biomed Mater Res Part B: Appl Biomater*, 2010, **92B**(1): 129–137
- [32] Wang W, Deng L, Huang P, *et al.* Toxicity and *in vivo* biological effect of the nanoparticulate self-supported hydrogel of a thermosensitive copolymer for non-invasive drug delivery. *J Biomed Mater Res Part A*, 2013, DOI: 10.1002/jbm.a.34694
- [33] Miao B, Song C, Ma G. Injectable thermosensitive hydrogels for intra-articular delivery of methotrexate. *J Appl Polym Sci*, 2011, **122**(3): 2139–2145
- [34] Shim W S, Kim J-H, Kim K, *et al.* pH- and temperature-sensitive, injectable, biodegradable block copolymer hydrogels as carriers for paclitaxel. *Int J Pharm*, 2007, **331**(1): 11–18
- [35] Huynh D P, Nguyen M K, Pi B S, *et al.* Functionalized injectable hydrogels for controlled insulin delivery. *Biomaterials*, 2008, **29**(16): 2527–2534
- [36] Huynh D P, Im G J, Chae S Y, *et al.* Controlled release of insulin from pH/temperature-sensitive injectable pentablock copolymer hydrogel. *J Controlled Release*, 2009, **137** (1): 20–24
- [37] Gong C, Shi S, Wang X, *et al.* Novel composite drug delivery system for honokiol delivery: self-assembled poly(ethylene glycol) poly ( $\epsilon$ -caprolactone) poly (ethylene glycol) micelles in thermosensitive poly (ethylene glycol) poly ( $\epsilon$ -caprolactone) poly (ethylene glycol) hydrogel. *J Phys Chem B*, 2009, **113** (30): 10183–10188
- [38] Fang F, Gong C, Qian Z, *et al.* Honokiol nanoparticles in thermosensitive hydrogel: therapeutic effects on malignant pleural effusion. *ACS Nano*, 2009, **3**(12): 4080–4088
- [39] Gou M, Gong C, Zhang J, *et al.* Polymeric matrix for drug delivery: Honokiol-loaded PCL-PEG-PCL nanoparticles in PEG-PCL-PEG

- thermosensitive hydrogel. *J Biomed Mater Res Part A*, 2010, **93A**(1): 219–226
- [40] Lei N, Gong C, Qian Z, *et al.* Therapeutic application of injectable thermosensitive hydrogel in preventing local breast cancer recurrence and improving incision wound healing in a mouse model. *Nanoscale*, 2012, **4**(18): 5686–5693
- [41] Gong C, Wang C, Wang Y, *et al.* Efficient inhibition of colorectal peritoneal carcinomatosis by drug loaded micelles in thermosensitive hydrogel composites. *Nanoscale*, 2012, **4** (10): 3095–3104
- [42] Wang W, Deng L, Liu S, *et al.* Adjustable degradation and drug release of a thermosensitive hydrogel based on a pendant cyclic ether modified poly (epsilon-caprolactone) and poly (ethylene glycol)co-polymer. *Acta Biomaterialia*, 2012, **8**(11): 3963–3973
- [43] Wang W, Deng L, Xu S, *et al.* 43A reconstituted "two into one" thermosensitive hydrogel system assembled by drug-loaded amphiphilic copolymer nanoparticles for the local delivery of paclitaxel. *J Mat Chem B*, 2013, **1**(4): 552–563
- [44] Lin X, Deng L, Xu Y, *et al.* Thermosensitive *in situ* hydrogel of paclitaxel conjugated poly (epsilon-caprolactone)-poly (ethylene glycol)-poly (epsilon-caprolactone). *Soft Matter*, 2012, **8** (12): 3470–3477
- [45] Zhang J, Lin X, Liu J, *et al.* Sequential thermo-induced self-gelation and acid-triggered self-release process of drug-conjugated nanoparticles: a strategy for the sustained and controlled drug delivery to tumors. *J Mater Chem B*, 2013, **1**(36): 4667–4677

## Thermosensitive Hydrogels Based on PEG/PCL Block Polymer and Their Applications in Local Drug Delivery

XU Shu-Xin<sup>1)</sup>, WANG Wei-Wei<sup>2)</sup>, DENG Lian-Dong<sup>1)</sup>, DONG An-Jie<sup>1)\*</sup>

<sup>1)</sup>*School of Chemical Engineering and Technology, Tianjin University, Tianjin 300072, China;*

<sup>2)</sup>*Institute of Biomedical Engineering, Chinese Academy of Medical Science, Tianjin 300072, China)*

**Abstract** For the past few years, thermosensitive hydrogels have been widely used in biomedical field including drug delivery system, tissue engineering and so on. Thermosensitive hydrogels formed with micelles assembled by amphiphilic block polymer based on polyethyleneglycol (PEG) and biodegradable polyesters play an important role among these hydrogels. In the present review, we summarize the effects of molecular weight, sequence of segments, ratio between hydrophilic and hydrophobic block and structure of hydrophobic block on the thermosensitive behavior of aqueous solution of amphiphilic block polymer synthesized by PEG and  $\epsilon$ -polycaprolactone. The progresses of the thermosensitive hydrogel in the local drug delivery are also explored.

**Key words** polymer based on polyethyleneglycol (PEG),  $\epsilon$ -polycaprolactone (PCL), thermosensitive hydrogel, drug delivery, nanoparticles

DOI: 10.3724/SP.J.1206.2013.00269

---

\*Corresponding author.

Tel: 86-22-27890706, E-mail: ajdong@tju.edu.cn

Received: June 15, 2013 Accepted: September 25, 2013