

- [27] Chuang SE, Cheng AL, Lin JK, *et al.* ML. Inhibition by curcumin of diethylnitrosamine-induced hepatic hyperplasia, inflammation, cellular gene products and cell-cycle-related proteins in rats [J]. *Food Chem Toxicol*, 2000, 38(11):991.
- [28] Bush JA, Cheung KJ Jr, Li G. Curcumin induces apoptosis in human melanoma cells through a Fas receptor/caspase-8 pathway independent of p53 [J]. *Exp Cell Res*, 2001, 271(2):305.
- [29] Chen YC, Kuo TC, Lin-Shiau SY, *et al.* Induction of HSP70 gene expression by modulation of Ca²⁺ ion and cellular p53 protein by curcumin in colorectal carcinoma cells [J]. *Mol Carcinog*, 1996, 17(4):224.
- [30] Kakar SS, Roy D. Curcumin inhibits TPA induced expression of c-fos, c-jun and c-myc proto-oncogenes messenger RNAs in mouse skin [J]. *Cancer Lett*, 1994, 87(1):85.
- [31] Simon A, Allais DP, Duroux JL, *et al.* Inhibitory effect of curcuminoids on MCF-7 cell proliferation and structure-activity relationships [J]. *Cancer Lett*, 1998, 129(1):111.
- [32] Holy JM. Curcumin disrupts mitotic spindle structure and induces micronucleation in MCF-7 breast cancer cells [J]. *Mutat Res*, 2002, 518(1):71.
- [33] 许建华, 赵蓉, 柯丹如, 等. 姜黄素对人肝癌 BEL-7402 细胞杀伤动力学及周期时相的影响[J]. 福建医科大学学报, 1998, 32(3):236.
- [34] Dahl TA, Bilski P, Reszka KJ, *et al.* Photocytotoxicity of curcumin [J]. *Photochem Photobiol*, 1994, 59(3):290.
- [35] 陈瑞川, 苏金华, 马胜平, 等. 光敏化姜黄素诱导胃癌细胞凋亡 [J]. 癌症, 2000, 19(4):321.

(收稿日期:2003-06-17)

生物可降解嵌段共聚物在药剂学中的应用

韩丽妹, 方晓玲 (复旦大学药学院药剂教研室 上海 200032)

摘要:目的 介绍生物可降解嵌段共聚物在药剂学中的应用。方法 以国内外相关文献为依据,综述了生物可降解嵌段共聚物的分类、优点及其在药剂学中的应用,包括:水凝胶、胶束、微球、纳米球等。结果 生物可降解嵌段共聚物作为药物载体材料,可避免药物突释,降低网状内皮吞噬系统的识别与吸收且具有良好的生物相容性。结论 生物可降解嵌段共聚物在药剂学领域中有广阔的发展和前景。

关键词:可生物降解;嵌段共聚物;水凝胶;胶束;微球;纳米球

中图分类号:R943 文献标识码:A 文章编号:1001-2494(2004)03-0167-03

生物可降解嵌段共聚物是有发展潜力的新型药物载体材料,可通过调节嵌段组成比例或加入符合要求的新嵌段来调控其物理、化学性质,具有良好的生物相容性。随着研究的不断深入,它正越来越多地被用作多种药物释放体系载体,包括非生物活性药物和生物活性药物,如蛋白质、多肽、抗原等。

1 共聚物分类

共聚物是由许多不同单体组成的聚合物。根据单体排布方式不同,共聚物可分为4类:无规共聚物(random copolymers),交替共聚物(alternating copolymers),接枝共聚物(graft copolymers),嵌段共聚物(block copolymers)^[1]。

嵌段共聚物由多个同聚物片段组成,为末端连接结构。根据组成片段连续排布方式不同,可分为4类:①AB型二嵌段共聚物,它是最简单的嵌段共聚物,由一种同聚物片段A与另一种同聚物片段B连接而成;②ABA型三嵌段共聚物,由B片段的二末端分别与A片段连接而成;③(AB)_n型多嵌段共聚物,由A、B片段多次连接形成;④星型嵌段共聚物,拥有多个功能臂的同聚物A与片段B呈星形连接。

2 生物可降解嵌段共聚物的优点

目前虽然已有很多聚合物材料应用于药物释放体系,但生物可降解嵌段共聚物作为药物释放载体材料有许多独特的优点^[2]:①在蛋白质、多肽类的聚合释放体系中,如纳米

粒、微球等体系表面的破坏会导致药物突释或不完全释放,引入两亲性的嵌段共聚物后,可修饰系统,避免突释及不完全释放现象;②胶体靶向载体系统存在的主要问题在于被网状内皮吞噬系统(RES)非特异性吸收,使药物到达不了RES以外的靶位。引入嵌段共聚物,可降低RES对其的识别与吞噬,减少药物在RES中的聚集,实现药物在网状内皮系统以外的组织、器官的靶向释放;③可通过改变共聚物性质,如嵌段比例、嵌段长度等调控药物释放速率,以根据治疗或人体机能调节要求设计药物释放时间,满足短期和长期治疗等用途的要求;④嵌段共聚物由疏水性片段与亲水性片段嵌合而成,具有两亲性。其亲水性可提高难溶性药物的溶解度,疏水性可提高疏水性药物的包封率及细胞膜脂质双分子层对药物的通透性;⑤在体内降解为无毒性的单体,有很好的生物相容性,可保证机体的安全。

3 可生物降解嵌段共聚物在药剂学中的应用

3.1 水凝胶

以生物可降解性嵌段共聚物材料制备的凝胶,因其生物可降解性及良好的生物相容性,有着良好的发展前景,尤其是温度敏感型凝胶,其可通过环境条件的改变即温度的改变形成原位凝胶。这类凝胶为通过非共价键连结形成的物理凝胶,即可逆凝胶,它能随温度变化发生胶-溶转变。它的两个主要特点是:①当温度低于胶-溶转变温度时,为水溶性聚

作者简介:韩丽妹,女,药剂学博士研究生 Tel:(021)54237432 E-mail:hanlimei@etang.com

中国药杂志 2004年3月第39卷第3期

Chin Pharm J, 2004 March, Vol. 39 No. 3 · 167 ·

合物;②一旦进入体内后,则形成水不溶性凝胶。这一特点对于药物释放体系中的应用是非常重要的,它可在室温条件下以溶液形式注射或植入体内,在体温条件下转变为凝胶,成为药物释放骨架,发挥缓、控释作用^[3]。由于其制剂制备简单,能有效包封药物,能携带大量的水而具有良好的生物相容性,释药可控且给药方便,故可用于小分子量疏水性药物的增溶,药物的缓、控释,蛋白质、基因、抗原等不稳定生物大分子的释放,眼用、组织植入等的局部治疗^[4-5]。

研究表明,聚乙二醇-乳酸/羟基乙酸共聚物形成的三嵌段共聚物(PEG-PLGA-PEG)溶-胶转变(低转变)的机制是:当温度升高时,胶束生长膨胀及由聚合物间疏水作用力引起的聚集数量增加^[6-7]。而胶-溶转变(高转变)的机制是:当温度继续升高时,PEG-PLGA-PEG的三度胶束结构遭到破坏。因此增加三嵌段共聚物的疏水性,可以降低溶-胶转变的温度和临界胶凝温度。溶-胶转变温度决定了系统的适用性,处方温度及可注射性,其可通过改变PEG-PLGA-PEG的分子参数,如PLGA链长度、PEG链长度、中间嵌段丙交酯与乙交酯的比例等来调控。有学者研究了酮洛芬和螺内酯在PEG-PLGA-PEG凝胶中的释放动力学^[8]。药物疏水性显著影响其释放情况。相对亲水的酮洛芬持续释放2周,其释放速率可通过初始聚合物浓度控制。相对疏水的螺内酯则释放超过2个月,表现出两周期释放模式,即第一阶段为药物扩散,第二阶段则是药物扩散与材料降解共同作用。螺内酯的释放情况更符合凝胶结构的理论曲线,其释放速率可通过初始聚合物浓度、药物包封率及聚合物结构来调节。

以乳酸/羟基乙酸共聚物-聚乙二醇组成的三嵌段共聚物(PLGA-PEG-PLGA)制备的自由流体溶液在体温(37℃)条件下会自发形成水凝胶^[9]。这种生物可降解性热敏胶在注射部位可保持约1个月时间,而非生物可降解性热敏胶泊洛沙姆(Poloxamer)仅在几天内就会从注射部位消除^[10]。Zentner等^[11]研究表明,难溶性抗癌药紫杉醇在PLGA-PEG-PLGA凝胶中的溶解度和稳定性均有显著提高。5℃时,紫杉醇在23%水凝胶中的溶解度可达 $10\text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$,比在水溶液中的溶解度(约 $4\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)提高了2000多倍;37℃时,紫杉醇在水溶液中贮存30d后完全降解,而在23%水凝胶中贮存30d后,仅有不到15%的药物发生降解;在-10~5℃时,贮存1年后降解不到1%。制备含 $2\text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ 紫杉醇的23%PLGA-PEG-PLGA水凝胶制剂,体内实验证明,该凝胶制剂能为紫杉醇提供约50d的有效控释,而在Poloxamer F-127凝胶中,仅约1d时间药物就释放完毕。

Cho等^[12]制备了嵌段共聚物聚谷氨酸苄酯-聚氧乙烯(PBLG-PEO)热敏胶。Vakkalanka等^[13]制备的嵌段共聚物聚N-异丙基丙烯酸酯-聚甲基丙烯酸(PNIPAAm-PMMA)水凝胶,能随温度和pH两种因素的变化而变化。用嵌段共聚物聚N-异丙基丙烯酸酯-聚丙氨酸(PNIPAAm-PAA)制备的水凝胶能够受温度、pH调控有效地释放蛋白类药物、抑钙激酶^[14]。

3.2 嵌段共聚物胶束

嵌段共聚物胶束是药物靶向领域中的一种新型药物载

体,具有很高的内核载药容量和独特的体内分布特征。两亲性嵌段共聚物以胶束结构存在于水溶液中,它的大小在胶体粒子范围内,粒径约为10~100 nm。具有柔韧性的亲水性聚合物形成胶束外壳,一方面可提高疏水性药物的溶解度,另一方面可使胶束被RES识别和摄取的机会大大下降,从而通过EPR效应,实现被动靶向^[15]。疏水内核与外部水溶液环境的排斥力是静电作用、金属络合、疏水作用及嵌段共聚物组间的氢键作用等各种分子间作用力的总和^[16-17],这些作用力使疏水片段在水溶液中具有很强的聚集性,嵌段共聚物胶束的临界胶束浓度远低于低分子表面活性剂,其具有高度的热力学稳定性和动力学稳定性^[18-19]。嵌段共聚物胶束主要以胞吞的方式进入肿瘤细胞,并在肿瘤细胞内释药^[20]。物理增溶法制备的胶束主要以被动扩散方式释放药物,化学增溶法制备的胶束主要通过胶束骨架的降解释放药物。此外尚可通过在嵌段共聚物胶束的表面引入靶向性配基,使其具有主动靶向的特点。如聚氧乙烯-聚乙二醇末端有羟基可以通过化学反应接上抗体或配体(如半乳糖、转铁蛋白、叶酸等)^[21]。

顺铂(CDDP)是一种高效的细胞毒物质,但由于其在水中的溶解度很低以及具有急性肾毒性使其在抗肿瘤治疗中的应用受到阻碍,将CDDP包封于嵌段共聚物胶束中能增大药物的溶解性,并能减小它对肾的不良反应。Yokoyama等^[22]用聚氧乙烯-聚天冬氨酸[PEO-b-P(Asp)]聚合物制备了顺铂的嵌段共聚物胶束。体外实验表明,该胶束对B16黑色素瘤细胞的细胞毒性比顺铂原料药高5倍;体内研究发现嵌段共聚物胶束的血浆AUC和肿瘤蓄积量比顺铂原料药分别高5.2倍和14倍,而且对肾脏的毒性大大降低。

用聚乙二醇-乳酸/羟基乙酸共聚物(PEG-PLGA)二嵌段共聚物制备阿霉素的生物降解聚合物胶束。化学结合阿霉素的胶束比物理包封阿霉素的胶束表现出更高的缓释特性。结合了阿霉素的胶束能够有效地被细胞吸收,胶束对HepG2细胞的细胞毒性高于阿霉素原料药。共聚焦显微技术显示,阿霉素PEG-b-PLGA胶束在细胞质和细胞核均具有强烈的荧光,而阿霉素原料药只在细胞核内有荧光,且强度不及胶束制剂。这说明阿霉素PEG-b-PLGA胶束能同时靶向细胞核和细胞质,具有亚细胞靶向性。血细胞计数分析与共聚焦显微研究均证明胶束载体提高了药物的细胞吸收^[23]。

Chung等^[24]用聚N-异丙基丙烯酸酯-聚甲基丙烯酸丁酯(PIPAAm-PBMA)嵌段共聚物制备了阿霉素的温敏型胶束。研究表明,构成胶束外壳的PIPAAm链在温度低于低临界溶液温度(LCST)时可以通过其亲水性阻碍内核与生物组分及其它胶束的相互作用,起到稳定胶束的作用,有效抑制药物的细胞毒性;当局部温度高于LCST时,亲水性外壳结构变形,开始药物释放,疏水性内核可提高药物吸收,其细胞毒性高于相当量的原料药。

3.3 微球、纳米球缓、控释系统

两亲性嵌段共聚物用作制备微球、纳米球载体的优势在于:提高药物、蛋白质的包封率,降低突释效应;提高药物、蛋

白质的稳定性;共聚物骨架的降解和药物蛋白质的释放具有高度的分子量依赖性,故可通过调节亲水嵌段的分子量和(或)亲水/疏水嵌段间的比例来进行调控^[25]。此外,嵌段共聚物的两亲性,可提高纳米球表面的亲水性,降低纳米球与调理素间的相互作用,避免被 RES 识别及清除,延长药物在血液循环中的时间。

李雄伟等^[26]以聚乙二醇-聚乳酸(PEG-PLA)制备微球包裹蛋白,研究表明,在相同的工艺条件下,PEG-PLA 共聚物微球的粒径明显小于 PLA 微球的粒径,说明引入 PEG 后,使聚乳酸类材料更易成球,粒径控制调节得到了改善。且 PEG-PLA 共聚物微球中蛋白含量及蛋白包裹效率均明显地高于 PLA 均聚物微球。Lucke^[27]等证实 PEG-PLA 能有效防止和减少肽乙酰化。

Kim 等^[28]用二嵌段共聚物甲基氧基聚乙二醇-聚乳酸(Me-PEG-*dl*-lactide)制备了生物可降解可吸入美辛纳米球。其粒径分布范围较窄,直径平均不超过 200nm。荧光光谱法测得临界胶束浓度为 $1.44 \times 10^{-7} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$, 低于一般小分子量表面活性剂。其包封率相对较高,当可吸入美辛与聚合物以 1:1 量投料时,药物包封率约为 33.0%。在体外释放实验中,药物呈现缓释行为而无突释现象。细胞毒性实验表明,MePEG-*dl*-lactide 纳米球不会诱发任何相关的细胞损伤。

延长抗癌药在血液中的循环时间,可以降低药物不良反应,提高药物抗癌活性。可生物降解聚合物聚谷氨酸苄酯-聚氧乙烯(PBLG-PEO)纳米粒可使药物延长释放。以阿霉素为模型药,采用透析法制备纳米粒。在 37℃ 条件下,经 24 h,仅有 20% 药物释放,且药物释放量随疏水性嵌段 PBLG 分子量的变化而变化。纳米粒中药物在体内的平均滞留时间是原药的 3 倍以上^[29]。

综上所述,生物可降解嵌段共聚物因其可降解性和良好的生物相容性,在药剂学领域中有广阔的发展和前景。随着研究的不断深入,它必将会被越来越多地在各种药物新剂型的开发、研制中采用。

参考文献

- [1] Yokoyama M. Block copolymers as drug carriers [J]. *Crit Rev Drug Carr Sys*, 1992,9:213.
- [2] Kumar N, Ravikumar MNV, Domb AJ, et al. Biodegradable block copolymers [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2001,53:23.
- [3] Jeong B, Bae YH, Kim SW. Thermoreversible gelation of PEG-PLGA-PEG triblock copolymers aqueous solutions [J]. *Macromolecules*, 1999,32:7064.
- [4] Jeong B, Kim SW, Bae YH. Thermosensitive sol-gel reversible hydrogels [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2002,54:37.
- [5] Jeong B, Choi YK, Bae YH, et al. New biodegradable polymers for injectable drug delivery systems [J]. *J Controlled Release*, 1999,62:109.
- [6] Kim YJ, Choi S, Koh JJ, et al. Controlled release of insulin from biodegradable triblock copolymer [J]. *Pharm Res*, 2001,18:548.
- [7] Jeong B, Kibbey MR, Birnbaum JC, et al. Thermogelling biodegradable polymers with hydrophilic backbones: PEG-g-PLGA [J]. *Macromolecules*, 2000,33:8317.
- [8] Jeong B, Bae YH, Kim SW. Drug release from biodegradable injectable thermosensitive hydrogel of PEG-PLGA-PEG triblock copolymers

- [J]. *J Controlled Release*, 2000,63:155.
- [9] Jeong B, Bae YH, Lee DS, et al. Biodegradable block copolymers as injectable drug-delivery system [J]. *Nature*, 1997,388:860.
- [10] Fults KA, Johnston TP. Sustained release of urease from a poloxamer gel matrix [J]. *J Parenter Sci Technol*, 1989,44(2):58.
- [11] Zentner GM, Rathi R, Chung S, et al. Biodegradable block copolymers for delivery of proteins and water-insoluble drugs [J]. *J Controlled Release*, 2001,72:203.
- [12] Cho CS, Jeong YI, Kim SH, et al. Thermoplastic hydrogel based on hexablock co-polymer composed of poly (*g*-benzyl *L*-glutamate) and poly-(ethylene oxide) [J]. *Polymer*, 2000,41:5185.
- [13] Vakkalanka SK, Brazel CS, Peppas NA. Temperature and pH-sensitive terpolymers for modulated delivery of streptokinase [J]. *J Biomater Sci Polym Ed*, 1996,8:119.
- [14] Serres A, Baudys M, Kim SW. Temperature and pH-sensitive polymers for human calcitonin delivery [J]. *Pharm Res*, 1996,13:196.
- [15] Kataoka K, Harada A, Nagasaki Y. Block copolymer micelles for drug delivery: design, characterization and biological significance [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2001,47:113.
- [16] Yasugi K, Nagasaki Y, Kato M, et al. Preparation and characterization of polymer micelles from poly-(ethylene glycol)-poly (*D, L*-lactide) block copolymer as potential drug carrier [J]. *J Controlled Release*, 1999,62:89.
- [17] Harada A, Kataoka K. Chain length recognition: core-shell supramolecular assembly from oppositely charged block copolymers [J]. *Science*, 1999,283:65.
- [18] Kwon GS, Kataoka K. Block copolymer micelles as long circulating drug vehicles [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 1995,16:295.
- [19] Allen C, Maysinger D, Eisenberg A. Nano-engineering block copolymer aggregates for drug delivery [J]. *Colloids Surf B: Biointerfaces*, 1999,16:3.
- [20] Allen C, Yu Y, Eisenberg A, et al. Cellular internalization of PCL20-b-PEO44 block copolymer micelles [J]. *Biochim Biophys Acta*, 1999,1421:32.
- [21] Cammas-Marion S, Okano B, Kataoka K. Functional and site-specific macromolecular micelles as high potential drug carriers [J]. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 1999,16:207.
- [22] Yokoyama M, Okano T, Sakurai Y, et al. Introduction of cisplatin into polymeric micelle [J]. *J Controlled Release*, 1996,39:351.
- [23] Yoo HS, Park TG. Biodegradable polymeric micelles composed of doxorubicin conjugated PLGA-PEG block copolymer [J]. *J Controlled Release*, 2001,70:63.
- [24] Chung JE, Yokoyama M, Yamato M, et al. Thermo-responsive drug delivery from polymeric micelles constructed using block copolymers of poly (*N*-isopropylacrylamide) and poly (butylmethacrylate) [J]. *J Controlled Release*, 1999,62:115.
- [25] Zhou S, Liao XY, Li XH, et al. Poly-D, L-lactide-co-poly (ethylene glycol) microspheres as potential vaccine delivery systems [J]. *J Controlled Release*, 2003,86:195.
- [26] 李雄伟,肖锦,邓先模.微米级聚酯嵌段共聚物微球的制备及其蛋白包裹研究[J]. *高分子学报*, 1997,5:543.
- [27] Lucke A, Fustella E, Tebmar J, et al. The effect of poly (ethylene glycol)-poly (*D, L*-lactic acid) diblock copolymers on peptide acylation [J]. *J Controlled Release*, 2002,80:157.
- [28] Kim SY, Shin IG, Lee YM. Preparation and characterization of biodegradable nanospheres composed of methoxy poly (ethylene glycol) and *D, L*-lactide block copolymer as novel drug carriers [J]. *J Controlled Release*, 1998,56:197.
- [29] Oh I, Lee K, Kwon HY, et al. Release of adriamycin from poly (*g*-benzyl-*L*-glutamate)/poly (ethylene oxide) nanoparticles [J]. *Int J Pharm*, 1999,181:107.

(收稿日期:2003-01-10)

作者: 韩丽妹, 方晓玲
作者单位: 复旦大学药学院药剂教研室, 上海, 200032
刊名: 中国药学杂志 ISTIC PKU
英文刊名: CHINESE PHARMACEUTICAL JOURNAL
年, 卷(期): 2004, 39(3)
被引用次数: 7次

参考文献(29条)

1. Zentner GM;Rathi R;Chung S [Biodegradable block copolymers for delivery of proteins and water-insoluble drugs](#)[外文期刊] 2001(1/3)
2. Jeong B;Choi YK;Bae YH [New biodegradable polymers for injectable drug delivery systems](#)[外文期刊] 1999(1/2)
3. Jeong B;Kim SW;Bae YH [Thermosensitive sol-gel reversible hydrogels](#)[外文期刊] 2002(1)
4. Jeong B;Bac YH;Kim SW [Thermoreversible gelation of PEG-PLGA-PEG triblock copolymers aqueous solutions](#)[外文期刊] 1999
5. Vakkalanka SK;Brazel CS;Peppas NA [Temperature and pH-sensitive terpolymers for modulated delivery of streptokinase](#) 1996
6. Cihó CS;Jeong YI;Kim SH [Thermoplastic hydrogel based on hexablock co-polymer composed of poly \(g-benzyl L-glutamate\) and poly-\(ethylene oxide\)](#) [外文期刊] 2000(14)
7. Jeong B;Bae YH;Lee DS [Biodegradable block copolymers as injectable drug-delivery system](#)[外文期刊] 1997(6645)
8. Oh I;Lee K;Kwon HY [Release of adriamycin from poly \(gbenzyl-L-glutamate\)/poly \(ethylene oxide\) nanoparticles](#)[外文期刊] 1999(1)
9. Kim SY;Shin IG;Lee YM [Preparation and characterization of biodegradable nanospheres composed of methoxy poly \(ethylene glycol\)and D, L-lactide block copolymer as novel drug carriers](#)[外文期刊] 1998(56)
10. Lucke A;Fustella E;Tebmar J [The effect of poly \(ethylene glycol\)-poly \(D, L-lactic acid\) diblock copolymers on peptide acylation](#)[外文期刊] 2002(80)
11. 李雄伟;肖锦;邓先模 [微米级聚酯醚嵌段共聚物微球的制备及其蛋白包裹研究](#) 1997(05)
12. Zhou S;Liao XY;Li XH [Poly-D L-lactide-co-poly \(ethylene glycol\) microspheres as potential vaccine delivery systems](#)[外文期刊] 2003(86)
13. Chung JE;Yokoyama M;Yamato M [Therrno-responsive drug delivery from polymeric micelles constructed using block copolymers of poly \(N-isopropylacrylamide\) and poly \(butylmethacrylate\)](#)[外文期刊] 1999(62)
14. Yoo HS;Park TG [Biodegradable polymeric micelles composed of doxorubicin conjugated PLGA-PEG block copolymer](#)[外文期刊] 2001(1/2)
15. Jeong B;Bae YH;Kim SW [Drug release from biodegradable injectable thermosensitive hydrogel of PEG-PLGA-PEG triblock copolymers](#)[外文期刊] 2000(1/2)
16. Jeong B;Kibbey MR;Bimbaum JC [Thermogelling biodegradable polymers with hydrophilic backbones:](#)

[PEG-g-PLGA](#)[外文期刊] 2000(22)

17. [Kim YJ;Choi S;Koh JJ](#) [Controlled release of insulin from biodegradable triblock copolymer](#)[外文期刊] 2001
18. [Kumar N;Ravikumar MNV;Domb AJ](#) [Biodegradable block copolymers](#)[外文期刊] 2001
19. [Yokoyama M;Okano T;Sakurai Y](#) [Introduction of cisplatin into polymeric micelle](#)[外文期刊] 1996
20. [Cammás-Marion S;Okano B;Kataoka K](#) [Functional and site-specific macromolecular micelles as high potential drug carriers](#) 1999
21. [Allen C;Yu Y;Eisenberg A](#) [Cellular internalization of PCL20-b-PE044 block copolymer micelles](#) 1999
22. [Allen C;Maysinger D;Eisenberg A](#) [Nano-engineering block copolymer aggregates for drug delivery](#) 1999
23. [Kwon CS;Kataoka K](#) [Block copolymer micelles as long circulating drug vehicles](#)[外文期刊] 1995
24. [Harada A;Kataoka K](#) [Chain length recognition: core-shell supramolecular assembly from oppositely charged block copolymers](#)[外文期刊] 1999(5398)
25. [Yasugi K;Nagasaki Y;Kato M](#) [Preparation and characterization of polymer micelles from poly-\(ethylene glycol\)-poly\(D, L-lactide\) block copolymers as potential drug carrier](#)[外文期刊] 1999(62)
26. [Kataoka K;Harada A;Nagasaki Y](#) [Block copolymer micelles for drug delivery: design, characterization and biological significance](#)[外文期刊] 2001
27. [Serres A;Baudys M;Kim SW](#) [Temperature and pH-sensitive polymers for human calcitonin delivery](#)[外文期刊] 1996
28. [Fults KA;Johnston TP](#) [Sustained release of urease from a poloxamer gel matrix](#) 1989(02)
29. [Yokoyama M](#) [Block copolymers as drug carriers](#) 1992

引证文献(7条)

1. [王星,姚静,周建平](#) [低相对分子质量聚乙烯亚胺及其衍生物作为基因载体的应用](#)[期刊论文]-[中国药学杂志](#) 2008(8)
2. [郝堂娜,乔明曦,古建春,李镇,胡海洋,赵秀丽,陈大为](#) [嵌段共聚物OSM1-PCLA-PEG-PCLA-OSM1的合成及其pH和温度敏感性](#)[期刊论文]-[高等学校化学学报](#) 2008(10)
3. [郝堂娜,乔明曦,李镇,陈大为](#) [pH及温度敏感型生物可降解嵌段共聚物的研究进展](#)[期刊论文]-[药学报](#) 2008(2)
4. [刘丽娟,梁敏,石善海,马世尧](#) [生物可降解聚合物在医药领域中的应用](#)[期刊论文]-[中国医院药学杂志](#) 2006(6)
5. [胡军楚,潘湛昌,董奋强,张小红,崔英德](#) [可生物降解性高吸水材料的研究状况](#)[期刊论文]-[材料导报](#) 2006(z2)
6. [李永刚](#) [医药用聚乳酸的单体丙交酯合成及NH₂-PEG改性研究](#)[学位论文]硕士 2006
7. [彭瑾](#) [PLA-PEG-PLA载药缓释微球的研究](#)[学位论文]硕士 2005

本文链接: http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_zgyxzz200403003.aspx