

基于环糊精的环境敏感型水凝胶的研究进展

袁 园, 张 莉*

(武警医学院药剂学教研室, 天津 300162)

摘要: 介绍基于环糊精环境敏感型水凝胶及其在给药系统中的应用, 为在药剂学中的应用提供理论依据。通过查阅近年国内外文献, 对基于环糊精的物理、化学和生物化学刺激敏感型水凝胶的材料分类、设计原理、作用机制及其应用特点进行详细的阐述。目前, 对基于环糊精的各种环境敏感型水凝胶的研究备受关注, 其感应病变部位各种环境信息的变化, 实现药物控制释放。虽然迄今为止多数仍停留在实验研究阶段, 但可以预见该类水凝胶在智能给药系统研究领域有着广阔的应用前景。

关键词: 环糊精; 包合物; 环境敏感水凝胶; 药物传递; 药物控制释放; 组织工程

中图分类号: R943

文献标识码: A

文章编号: 0513-4870 (2010) 08-0960-06

Recent progress in the study of cyclodextrin-based environment sensitive hydrogel

YUAN Yuan, ZHANG Li*

(Department of Pharmacy, Medical College of Chinese People's Armed Police Forces, Tianjin 300162, China)

Abstract: This is a review of recent progress in the study on environment sensitive hydrogel based on cyclodextrin and their most recent and relevant applications in the intelligent drug delivery systems. Based on relevant literatures, the development of environment sensitive hydrogel responsive to physical, chemical and biochemical stimuli was introduced, involving their categorization, design principles, mechanism of action and potential application. Various new types of intelligent drug delivery system, which responds to various triggers, could be constructed by using the cyclodextrin-based environment sensitive hydrogel. They made it possible to control the drug release freely. Although these hydrogels are still at their research stage, they have attracted considerable interest in the intelligent drug delivery system.

Key words: cyclodextrin; inclusion complex; environment sensitive hydrogel; drug delivery; controlled drug release; tissue engineering

环境敏感型水凝胶 (environment sensitive hydrogel, ESH) 是指能以溶液状态给药, 当暴露于肌体生理状态后, 在温度、pH 值、离子和光等的微小变化下发生可逆性相变的相互交联的三维亲水性凝胶。该类材料通过改变水凝胶的结构来控制药物释放, 其特有的材料学特征可感应病变部位温度、pH 值、化学或生

物等环境的变化, 实现药物的定点、定时和定量释放, 具有提高药效、靶向、减少给药频率和增加安全性等优点^[1], 但 ESH 载药能力不足限制了它的应用。近年来, 研究人员利用不同方式将环糊精 (cyclodextrin, CD) 与不同类型环境敏感型凝胶合用, 形成的环境敏感型水凝胶对药物释放的控制受到凝胶体系相-体积转变和包合-解离的双重驱动, 不仅保持了环糊精包合及缓控释的能力, 明显改善凝胶的载药能力和释药性能, 而且兼具高聚物良好的机械强度, 较好的稳定性, 还可通过使用外部或内部的刺激来进行人

收稿日期: 2009-12-04.

基金项目: 武警医学院科研基金 (WY200909).

*通讯作者 Tel / Fax: 86-22-60578196,

E-mail: zhli62tianjin@yahoo.com.cn

为调控。因此, 这种双官能团聚合物可望提高治疗效果, 并降低毒副作用, 在药物 (特别是不溶于水的药物和易被胃肠内酶分解的肽类) 的传递以及作为组织工程软骨支架等方面具有良好的应用前景。本文较系统地综述了基于环糊精的各种不同类型的环境敏感型水凝胶给药系统及其在药物传递方面最新的研究进展。

1 基于 CD 环境敏感型水凝胶聚合物

CD 具有独特的包合特性, 药物经包合后可增加溶解度, 提高稳定性、调节药物的释放速率并降低药物的刺激性与毒副作用, 因而在药学等领域获得了广泛应用。但是, CD 作为药物载体仍存在许多缺点, 对某些较大剂量的药物而言存在载药能力不足, 对大分子水溶性药物则适用性较差等。因而人们对 CD 进行了各种改性研究。通过将 CD 以物理混合、共价键结合或作为交联剂的形式加入到聚合物水凝胶系统中, 利用其对不同高分子或药物分子的选择性识别作用, 以及有别于主体 CD 又不同于客体高分子的特殊性能, 能改变体系的释药特性和释药机制, 通常可以使体系获得更优良的释药效果。此类材料按照形成网络结构的方式可分为共价键的化学交联 (通过交联剂的化学交联反应构成的网络体系) 和非共价键的分子间作用力驱动的物理交联, 即大分子组装。前者形成网络结构主要是通过引入能与环糊精反应的化学交联剂, 其缺点是交联体系的结构难以控制, 产物结构复杂且有残留; 而后者则是基于分别固定在大分子上的环糊精与客体分子之间的包合作用交联, 由于利用的是环糊精空腔与客体分子之间对应的分子识别关系, 组装而成的大分子网络结构易于控制^[2]。按制备方法的不同可大致归纳为以下几种: 共聚交联^[3]、共混^[4]、化学接枝^[5]、超分子自组装^[6]和半互穿网络聚合^[7]等。

2 环境敏感型水凝胶的类型

2.1 温度敏感型水凝胶

温度敏感型水凝胶 (thermo-sensitive hydrogel) 随环境温度的变化发生可逆性的相转变, 由温度变化引起体积变化的温敏特性, 可用来控制包埋在其体系内的药物分子的释放速率。

F68- ϵ -聚己内酯嵌段共聚物是一种温敏型水凝胶聚合物。为克服该水凝胶机械强度不高而导致水凝胶的药物突释现象, Zhao 等^[8]加入 β -CD, 并以丙烯酸基团封端, 最后在光敏引发剂的作用下光致交联得

到超分子水凝胶, 不仅保持热响应而且显著增加凝胶的机械强度, 通过调节 β -CD 的用量来调节凝胶对温度的响应性。Huh 等^[9]以碳二亚胺为偶合剂, 先将壳聚糖与单羧酸化的 PEG 偶合生成一系列 PEG 改性的壳聚糖, 再通过简单的共混, 使改性的壳聚糖的 PEG 侧链与 α -CD 通过包合自组装形成超分子水凝胶。该凝胶的性能受聚合物中 PEG 含量、溶液浓度、混合比以及温度和 pH 的影响。在一定的混合比和适当的 PEG 含量条件下, 当环境 pH 小于 pK_a 时, 形成疏水性的 α -CD 与 PEG 区域和亲水性的壳聚糖骨架区域。由于 α -CD 与 PEG 改性的壳聚糖之间的超分子结构的聚集和解聚, 表现出热可逆的相转变。在作为药物传递载体和组织工程软骨支架方面具有较大的应用潜力。

2.2 pH 敏感型水凝胶

正常生理条件下人体不同部位 pH 是不同的。病理状况下, pH 变化尤为明显。利用这种变化可设计有针对性地响应外部 pH 释放药物的体系。该药物控释系统特别适合口服药物的控制释放, 尤其是在胃中 pH 值低的区域会失活的多肽药物以及对胃的副作用很大的非甾体抗炎药等。根据人体消化道各环节 pH 值的不同, 利用水凝胶在不同 pH 值环境下溶胀度和渗透性能的不同, 控制药物在体内 pH 不同的病灶组织区 (胃肠道或肿瘤) 实现靶向给药。

聚甲基丙烯酸 *N,N*-二甲氨基乙酯是一类 pH 敏感型的高聚物, 黄怡等^[10]将其与环糊精不同部位的羟基结合形成不同结构的丙烯酸 β -环糊精酯。研究表明, 所得到的聚合物仍具有 pH 敏感性, 并且随着环糊精含量的增加, 其敏感程度显著下降, 丙烯酸 β -环糊精酯的结构不同, 其形成水凝胶的 pH 敏感区域和体积相变温度也不同。Volet 等^[5]将 β -CD 接枝到聚甲基乙烯醚马来酸酐 (poly[(methyl vinyl ether)-alt-(maleic acid)], P(MVE-AM)), 得到水溶性三元共聚物聚甲基乙烯醚马来酸酐- β -环糊精 (P(MVE-AM)-g- β -CD)。由于多元羧酸基团的存在, 在较低的 pH (pH = 2) 下羧酸基团发生质子化, 而在较高 pH (pH = 7) 下则去质子化呈负电性。进一步与改性的三臂星型两亲性聚氧乙烯 (PEO-Ad₃) 混合后发现, 当 pH 从 2 升至 7 时, 两种聚合物之间的相互作用由 PEO 骨架与羧酸基团的氢键作用以及 CD 空腔对 PEO-Ad₃ 中金刚烷基团的包合作用变为单纯的包合作用, 从而降低了水凝胶体系的强度, 表现出可逆的相分离现象。

将水溶性环糊精聚合物与两亲性聚氧乙烯混合获得的具有 pH 响应性的超分子水凝胶, 是很有应用价值的 pH 敏感体系。

阳离子型的聚赖氨酸 (PLL) 与 PEG 合成的亲水性二元嵌段共聚物, 由于 α -CD 对 PEO 嵌段的选择性包合而诱导组装形成超分子纳米粒 (supramolecular-structured nanoparticles), 在水溶液中进一步形成的胶束, 可随 pH 的改变而发生胶凝。氢谱和广角 X 射线衍射研究均表明, 当 pH 升至 10.0 时, α -CD 对 PEG 嵌段的选择性包合以及 pH 诱导 PLL 嵌段之间的疏水性相互作用是形成凝胶的主要驱动力。流变学还研究表明, 该胶凝过程是完全可逆的。预计该凝胶体系可用于多种领域, 如作为刺激响应型的生物医学材料^[11]。

2.3 多 (双) 重敏感型

响应单一刺激信号 (如温度、pH 值、光或电场等) 而发生相转变的水凝胶越来越难满足药物控制释放等特殊应用要求。如温度响应型凝胶在用注射器注射入机体时, 由于体温使针头变暖, 水凝胶溶液能快速的转变成凝胶, 使其难以被注射入体内。另外, 当疾病发生时, 病变部位与正常组织的环境因素有明显的差异, 且多种刺激信号同时存在。因此, 开发能够同时对两种或两种以上外界刺激信号产生响应的凝胶, 实现对疾病的综合化、智能化治疗成为智能高分子材料研究的新方向。双重敏感型聚合物较单一刺激响应型聚合物更加适合作为自调式释药系统的载体^[12]。一般采用接枝共聚、嵌段共聚、互穿聚合物网络技术 (IPN) 或半互穿聚合物网络技术 (semi-IPN) 制备多 (双) 重敏感聚合物。多重刺激响应材料根据对信号类型的响应可分为以下几类。

2.3.1 pH/温度双重敏感型水凝胶 pH 和温度是最常见也是最容易实现变化的两种环境条件, 近来报道和研究较多的双重刺激响应型凝胶即为 pH 和温度双重敏感水凝胶。该类水凝胶通常将温敏型单体材料与含有羧基、氨基等单体接枝共聚、交联可形成同时具有适宜的相转变温度以及 pH 敏感型的水凝胶, 用作控制药物释放的载体。

Choi 等^[13]在其前期研究的基础上, 将阳离子聚合物 ϵ -赖氨酸接枝到右旋糖酐上, 再与 α -CD 混合, 所得的超分子凝胶表现出热可逆及 pH 敏感的相转变, 在 pH 10.0 缓冲液中发生相分离而胶凝; 当 pH 降至 4.0 时, 质子化的客体聚合物与 α -CD 之间的离解则迅

速从凝胶转变成溶胶。可通过调节聚赖氨酸接枝的密度及其与 CD 的包合来改善凝胶的刺激响应物理特性, 以适应实际的需要。因此该工作对研制瞬间响应可收缩运动的凝胶材料具有重要意义。

Ren 等^[14]制备了由聚甲基丙烯酸酯-co-聚二甲基乙酰胺与 α -CD 包合构成的新型 pH/温度双重敏感水凝胶, 由温度或 pH 引发的凝胶相转变完全可逆。对结构/特性关系的研究表明, 链的均匀度、接枝密度和共聚物浓度均对凝胶的性能有影响。模型药物的体外释放研究表明, 温度升高或 pH 降低都使药物的释放明显加快, 预示其作为控释药物传递系统的可能性。然而, 该型水凝胶虽具有双重敏感性, 但温度或 pH 的改变均可引发凝胶相转变是其不足之处, 因为注射过程中可能由于温度升高而导致在针头内的凝胶化。Shim 等^[15]合成的新型 pH/温度双敏感的嵌段共聚物水凝胶, 需要温度和 pH 的共同变化才能形成凝胶。该水凝胶只有在体温下且 pH 由 8.0 降为 7.4 时才胶凝, 为研究者开发新型基于环糊精的双重敏感水凝胶提供了有益的思路。

2.3.2 pH/离子强度敏感型水凝胶 以电子束照射丙烯酸 (AAc) 和 MAH- β -CD 水溶液的混合物合成的聚丙烯酸-co-马来酞- β -环糊精 (AAc-co-MAH- β -CD) 水凝胶, 是一种新型 pH/离子强度敏感双重敏感凝胶^[3]。可能是由于羧酸基团在不同 pH 下的离子化作用, 这类聚合物在较低的 pH 下, 羧基难以离子化, 凝胶溶胀比下降; 反之, 随着 pH 值的上升, 羧基逐渐离子化, 羧酸根的静电斥力使离子化的羧酸基团获得相对较好的亲水性, 水凝胶得以伸展, 导致了平衡溶胀比的相对增加。结果显示, 水凝胶在 pH 1~3 时溶胀比不变, 但在 pH 3~6 时溶胀比却发生突变。随 pH 的改变, 凝胶的收缩和溶胀表现出良好的可逆性。另外, 溶液中反离子的屏蔽效应以及 Donnan 电位的存在使水凝胶的溶胀力迅速下降, 表现出一定的离子敏感性, 且其溶胀比随离子强度的增加而下降。

2.3.3 光/温度双重敏感型水凝胶 将光敏物质加至高分子凝胶中或在高分子的主链或侧链引入光敏基团 (如偶氮苯), 可使高分子水凝胶具有光敏性。水凝胶受光照而引起分子构型的改变, 使得发色团的偶极矩和几何结构改变而引起溶胀体积的不连续变化, 进而释放药物。

将光敏性聚合物聚 *N,N*-二甲基丙烯酰胺共聚甲

基丙烯酸酯氧化偶氮苯 (poly(*N,N*-dimethylacrylamide-co-methacryloyloxy-azobenzene, DMA-MOAB) 和温敏性聚合物 F127 混合得到具有双重刺激响应型的体系。在黑暗条件下, 共聚物的偶氮苯基团以反式构象存在, 由于其疏水性而在水中自我聚集形成胶束, 但与 F127 的相互作用轻微。经 366 nm 照射后则发生顺式异构化, 亲水性增加, 导致胶束解聚, 从而与 F127 形成混合胶束, 凝胶的相转变温度也降低了 10 °C。F127 (10%~12%) / DMA-MOAB (5%~6%) 混合水溶液在体温和黑暗条件下呈液态, 且黏度低; 而光照后迅速发生相转变, 并显著改变模型药物亚甲蓝的释放。加入 HP- β -CD 后, 顺式偶氮苯基团被包合进入 CD 空腔, 这种由光诱导的 DMA-MOAB 的偶氮苯基团与 F127 胶束的相互作用消失, 影响了混合胶束的形成。因此, 通过 HP- β -CD 的浓度来调节共聚物混合物对光线的响应程度, 有望将其开发成光响应型的新型药物载体^[16]。

2.4 生物分子响应型水凝胶

生物分子响应型水凝胶能对特定的生物分子(如葡萄糖、酶和 DNA 分子等)产生响应。葡萄糖敏感水凝胶就是溶胀度能随葡萄糖浓度改变的水凝胶。这些材料已应用于新型胰岛素的可控释放体系。通过改变水凝胶的可渗透性来调节胰岛素的释放速度。通过适当的设计溶胀度的增大或减小的体系用于药物的可控释放, 为此类微凝胶用于可自我调控的胰岛素释放体系奠定了基础。Thompson 等^[17]合成 α -CD-糖醛酰胺衍生物, 并对其葡萄糖敏感性能进行研究。发现经 α -CD 部分取代的糖醛酰胺可识别葡萄糖, 但却不能形成凝胶, 而 α -CD 的六取代糖醛酰胺溶液与葡萄糖络合可转变成水凝胶。SEM 研究显示, 水凝胶呈纤维状缠绕的网状结构。这种具葡萄糖敏感性能的水凝胶与目前报道的葡萄糖敏感水凝胶明显不同^[18], 可将其开发为新型的葡萄糖传感器和葡萄糖敏感的药物传递系统。

3 生物医药方面的应用

与微球、脂质体、微囊和泡囊等药物新剂型相比, 基于环糊精的环境敏感型水凝胶的研究和应用尚显不足。目前文献报道仅限于改善传统的水凝胶对疏水性药物载药能力以及调节药物的释放速率等方面。

聚丙烯酸 (PAA) 是常用的 pH 敏感和生物黏附性凝胶, 用于特定部位或反馈调节的药物传递, 但是其对水溶性差的药物载药能力的不足限制了它的应

用。Chen 等^[19]采用二缩水甘油醚对 β -CD 进行改性, 合成了新型水溶性大分子单体, 再以电子束辐射该大分子单体与丙烯酸的混合水溶液, 所得水凝胶表现出 pH 敏感性。与普通的聚丙烯酸水凝胶相比, 新型凝胶在 pH 3~8 时, 有更高的溶胀比。模型药物 5-FU 的体外释放时间有所延长, 可能是由于环糊精分子与药物分子形成包合物, 在一定程度上延缓了药物的释放。

为改善对疏水性药物的荷载能力, Rodriguez-Tenreiro 等^[20]将 HP- β -CD 与乙二醇二环氧甘油醚 (ethyleneglycol diglycidylether, EGDE) 放在卡波普的分散体中交联, 合成了具有丙烯酸微区 (domains) 的卡波普-环糊精互穿网络微凝胶 (ms-IPNs)。由于卡波普的存在, ms-IPNs 具有弹性、生物黏附性、溶胀能力和 pH 敏感性, 其中的 HP- β -CD 网状结构对载药以及药物的控制释放起主要作用。随卡波普比例的增加, 凝胶的强度和可压缩性下降, 但生物黏附性和 pH 敏感性均上升。当卡波普质量浓度为 1.0% 时, 模型药物雌二醇和酮康唑的载药量达最大 (分别增加了 211 倍和 286 倍)。研究者分析可能是卡波普增加了 ms-IPNs 的溶胀性能和弹性, 使 CD 分子之间的空间位阻消失, 有利于药物在网络内部的扩散, 使每个 CD 分子均有机会与药物分子络合。选择二者以适当的比例混合, 可以调节 ms-IPNs 的特性, 用其作为相对疏水性药物的载体具有极大的应用价值。

夏芸等^[21]采用缩合法合成了兼具温敏性和药物包合能力的新型药物载体: 聚 (*N*-异丙基丙烯酰胺)- β -环糊精 (PNIPA- β -CD), 并采用冻干法制备了吡啶美辛/PNIPA- β -CD 包合物。从载药量与药物释放曲线可以看出, 该药物载体可以提高吡啶美辛的溶解度, 在体温条件下具有一定的缓释作用。在低于 35 °C 时能溶于水形成均匀的溶液; 在高于 35 °C 时高分子链收缩形成纳米粒, 并相互聚集而产生相变。因此, 可配制成水溶液通过皮下注射给药, 在体温条件下, PNIPA 链收缩形成颗粒, 集中在环糊精空洞的外部, 阻碍了药物从环糊精空洞中释放出来, 起到一定的缓释作用。由于吡啶美辛分子只有部分进入环糊精空洞, 导致该载体对吡啶美辛的缓释作用时间仍较短。

Zhang 等^[7]采用半互穿聚合物网络技术制备 PNIPA/ β -CD 凝胶体系, 模型药物布洛芬的体外释放时间显著延长。将 PNIPA/ β -CD 接枝的多聚乙酰亚胺

经自由基聚合得到互穿网络温度敏感水凝胶。与普通的 PNIPAA 水凝胶相比, 该水凝胶体系在室温下具有更高的溶胀率。当温度升高至最低临界溶解温度 (LCST) 后收缩更快, 模型药物普奈洛尔的释放时间延长, 可能是药物分子与环糊精形成包合物而改善了药物的释放^[22]。

以上实验的共性在于凝胶材料虽兼具环境敏感性和药物包合能力, 但药物均与 β -CD 包合。就改善药物的缓控释性质而言, 将药物先与 β -CD 包合再混入普通的环境敏感凝胶并没有明显的优势^[23, 24], 相反, 在室温下将凝胶与药物简单混合, 而在体内形成凝聚状药物储库, 不需任何化学反应可实现药物缓慢控制释放^[4]。因此, 如果要延长药物的缓释作用时间, 应寻找更加适合该载体的药物或设法在保证敏感特性的前提下, 提高凝胶的微黏度, 增加收缩后药物从环糊精空洞中释放的阻滞作用。

PEO-PPO-PEO 嵌段共聚物 (Pluronic) 具有热凝胶性能, 以液体形式给药, 然后迅速转变成凝胶。药物释放的控制取决于凝胶的强度, 但凝胶的强度与其浓度呈正相关, 遗憾的是浓度的增加导致胶凝温度的下降, 使该给药体系在常温下即成半固态, 使其胃肠外给药受到限制。Ni 等^[25]的研究发现, α -CD 的加入可极大地降低 PEO-PPO-PEO 形成凝胶所需的浓度, α -CD 与 PEO 片段之间形成包合物, 进一步自组装形成凝胶, 可显著降低 PEO-PPO-PEO 的用量 (当胶凝温度为 31 °C 时, 随 α -CD 浓度从 0 增加到 10%, PEO₁₃PPO₃₀PEO₁₃ 所需浓度由 50% 下降至约 20%)。所得凝胶表现出触变性和可逆性, 具有可注射性, 可望作为蛋白质等大分子药物控制释放的载体。Li 等^[6]采用荧光素异硫氰酸酯标记的葡聚糖 (dextran-FITC, $M_n = 20\ 000$) 为大分子模型药物, 发现 PEO/ α -CD 水凝胶所需 PEG 分子量较高, 释放速率仍然较快 ($M_n = 35\ 000$ 时完全释放时间为 130 h, $M_n = 10\ 000$ 时为 48 h), 不适用于长效药物的载体。为增强药物的持续释放并克服必须采用高分子量 PEG 的问题, 采用可生物降解的两亲性聚合物 (PEO-PCL) 两嵌段共聚物替代纯 PEO^[26]。体外释放表明, 即使 PEO 的相对分子质量降至 5 000, 药物的持续释放时间仍能显著延长, 可达 1 个月以上 (4 周累积释放约为 80%); 此外, 该水凝胶体系的释药持续时间也与 α -CD 的用量有关。因此, 可以通过改变聚合物和 α -CD 的用量来调节超分子水凝胶的性能。更有意义的是, 该凝胶体系是通

过超分子自组装引发的物理交联形成, 不存在任何化学交联试剂和有机溶剂, 药物的释放速度与药物分子的直径大小无关, 水凝胶通过 PEO 从 CD 空腔中抽出进行溶蚀, 从而有助于延缓药物的释放。

4 结语

基于环糊精的环境敏感型凝胶兼有环糊精和高分子的双重特性, 是一类很有潜力的功能高分子材料, 受到极大关注。近年来, 各种环糊精聚合物或复合物水凝胶不断涌现, 在医药领域有广阔的应用前景。含聚合物的敏感型原位凝胶能够以液态自由承载多种性质的药物, 具有良好的顺应性, 同时可以较缓慢而持久地释放药物, 是凝胶剂和溶液剂无法比拟的。目前, 研究主要集中在几种经典的智能水凝胶上。由于多数制剂需要的多种属性, 很难用某种单一的辅料来达到。经全合成或者化学改性所得的多种属性的智能材料还不能达到低毒性、良好的生物相容性和降解性、对环境的敏感、适宜的机械强度以及低廉的价格等要求。如何将这几点完美结合, 制备出新型的智能水凝胶, 并对其载药后的药效及药物代谢动力学进行研究是未来的研究方向。

References

- [1] Liu Y, Cui YD, Yin GQ, et al. Intelligent hydrogels for controlled release of drug [J]. Chem Ind Eng Prog (化工进展), 2008, 27: 1593-1596.
- [2] Wang J, Guo XH, Li L. Macromolecular networks assembled by cyclodextrin inclusive associations [J]. Chem Ind Eng Prog (化工进展), 2008, 27: 1556-1560.
- [3] Shan T, Chen J, Yang LM, et al. Radiation preparation and characterization of pH-sensitive hydrogel of acrylic acid/cyclodextrin based copolymer [J]. J Radioanal Nucl Chem, 2009, 279: 75-82.
- [4] Mathews AS, Cho WJ, Ha CS, et al. Thermally responsive poly [*N*-isopropylacrylamide-co-2-hydroxyethylacrylate] colloidal crystals included in β -cyclodextrin for controlled drug delivery [J]. J Appl Polym Sci, 2009, 113: 1680-1689.
- [5] Volet G, Amiel C. pH Sensitive supramolecular assembling system between a new linear water soluble β -cyclodextrin terpolymer and an amphiphilic poly(ethylene oxide) [J]. Euro Polym J, 2009, 45: 852-862.
- [6] Li J, Ni XP, Leong KW. Injectable drug-delivery systems based on supramolecular hydrogels formed by poly(ethylene oxide)s and α -cyclodextrin [J]. J Biomed Mater Res, Part A, 2003, 65: 196-202.

- [7] Zhang JT, Huang SW, Gao FZ, et al. Novel temperature-sensitive, β -cyclodextrin-incorporated poly(*N*-isopropylacrylamide) hydrogels for slow release of drug [J]. Colloid Polym Sci, 2005, 283: 461–464.
- [8] Zhao SP, Xu WL. Thermo-sensitive hydrogels formed from the photocrosslinkable polypseudorotaxanes consisting of β -cyclodextrin and Pluronic F68/PCL macromer [J]. J Polym Res (in press), DOI 10.1007/s10965-009-9337-0.
- [9] Huh KM, Cho YW, Chung H, et al. Supramolecular hydrogel formation based on inclusion complexation between poly(ethylene glycol)-modified chitosan and α -cyclodextrin [J]. Macromol Biosci, 2004, 4: 92–99.
- [10] Huang Y, Fan XD, Hu H. Synthesis and characterization of novel hydrogels of poly(DMAEMA-co- β -cyclodextrin acrylate) [J]. Acta Polym Sin (高分子学报), 2004, 2: 177–183.
- [11] Yuan RX, Shuai XT. Supramolecular micellization and pH-inducible gelation of a hydrophilic block copolymer by block-specific threading of α -cyclodextrin [J]. J Polym Sci, Part B: Polym Phys, 2008, 46: 782–790.
- [12] Hao TN, Qiao MX, Chen DW, et al. Progress in the study of pH and temperature sensitive biodegradable block copolymers [J]. Acta Pharm Sin (药学报), 2008, 43: 123–127.
- [13] Choi HS, Yamamoto K, Ooya T, et al. Synthesis of poly(ϵ -lysine)-grafted dextrans and their pH- and thermosensitive hydrogelation with cyclodextrins [J]. ChemPhysChem, 2005, 6: 1081–1086.
- [14] Ren L, He L, Sun T, et al. Dual-responsive supramolecular hydrogels from water-soluble PEG-grafted copolymers and cyclodextrin [J]. Macromol Biosci, 2009, 9: 902–910.
- [15] Shim WS, Yoo JS, Lee DS, et al. Novel injectable pH and temperature sensitive block copolymer hydrogel [J]. Biomacromolecules, 2005, 6: 2930–2934.
- [16] Alvarez LC, Deshmukh S. Temperature- and light-responsive blends of pluronic F127 and poly(*N*, *N*-dimethylacrylamide-co-methacryloyloxy-azobenzene) [J]. Langmuir, 2007, 23: 11475–11481.
- [17] Thompson DH, Park K, Acharya G. Synthesis and evaluation of α -cyclodextrin-aldoamide conjugates for *D*-glucose recognition [J]. J Drug Deliv Sci Technol, 2006, 16: 45–48.
- [18] Yan ZQ, Liu XH, He ZG. Categorization and applications of intelligent materials in pharmaceuticals [J]. J Shenyang Pharma Univ (沈阳药科大学学报), 2008, 25: 503–508.
- [19] Chen J, Rong L, Lin H, et al. Radiation synthesis of pH-sensitive hydrogels from β -cyclodextrin-grafted PEG and acrylic acid for drug delivery [J]. Mater Chem Phys, 2009, 116: 148–152.
- [20] Rodriguez-Tenreiro C, Diez-bueno L, Concheiro A, et al. Cyclodextrin/carbopol micro-scale interpenetrating networks (ms-IPNs) for drug delivery [J]. J Control Release, 2007, 123: 56–66.
- [21] Xia Y, Qiu LY, Jin Y. Preparation and characterization of indomethacin/poly(*N*-isopropylacrylamide)- β -cyclodextrin complex with temperature-sensitive [J]. Acta Pharm Sin (药学报), 2005, 40: 187–192.
- [22] Zhang JT, Xue YN, Gao FZ, et al. Preparation of temperature-sensitive poly(*N*-isopropylacrylamide)/ β -cyclodextrin-grafted polyethylenimine hydrogels for drug delivery [J]. J Appl Polym Sci, 2008, 108: 3031–3037.
- [23] Bilensoy E, Rouf MA, Vural I, et al. Mucoadhesive, thermo-sensitive, prolonged-release vaginal gel for clotrimazole: β -cyclodextrin complex [J]. AAPS PharmSciTech, 2006, 7: E1–E7.
- [24] Kim EY, Li H, Han K, et al. rhEGF/HP- β -CD complex in poloxamer gel for ophthalmic delivery [J]. Int J Pharm, 2002, 233: 159–167.
- [25] Ni XP, Cheng A, Li J. Supramolecular hydrogels based on self-assembly between PEO-PPO-PEO triblock copolymers and α -cyclodextrin [J]. J Biomed Mater Res, Part A, 2009, 88: 1031–1036.
- [26] Li X, Li J. Supramolecular hydrogels based on inclusion complexation between poly(ethylene oxide)-*b*-poly(ϵ -caprolactone) diblock copolymer and α -cyclodextrin and their controlled release property [J]. J Biomed Mater Res, Part A, 2008, 86: 1055–1061.