

doi:10.11751/ISSN.1002-1280.2018.01.10

注射用温敏型原位凝胶研究进展

张振东,刘希望,马宁,李剑勇*

(中国农业科学院兰州畜牧与兽药研究所/农业部兽药创制重点实验室/甘肃省新兽药工程重点实验室,甘肃 兰州 730050)

[收稿日期] 2017-07-12 [文献标识码] A [文章编号] 1002-1280 (2018) 01-0063-06 [中图分类号] S859.79

[摘要] 温敏型原位凝胶因具有良好的流动性、高效的生物利用度、较长的滞留时间以及良好的药物缓释性能等优点成为了新型药物递送系统的主要研究对象,已成为国内外研究新型药物递送系统的一个热点。以近年来国内外注射用温敏型原位凝胶相关文献为基础,对其主要种类、质量控制以及应用的研究进行总结,进而为注射用温敏型原位凝胶的研发提供参考与借鉴。

[关键词] 温敏型原位凝胶;基质;质量控制;应用

Research Progress of Injectable Temperature-sensitive in Situ Gel

ZHANG Zhen-dong, LIU Xi-wang, MA Ning, LI Jian-yong*

(Key Lab of New Animal Drug Project of Gansu Province, Key Lab of Veterinary Pharmaceutical Development, Ministry of Agriculture,

Lanzhou Institute of Husbandry and Pharmaceutical Science of CAAS, Lanzhou 730050, China)

Corresponding author: LI Jian-yong, E-mail: lijy1971@163.com

Abstract: Injectable temperature-sensitive in situ gel is currently a hot research field of new drug delivery systems all over the world. Because of its advantages including good fluidity, sensitivity to temperature changes, long residence time, high bioavailability and good controlled release performance, injectable temperature-sensitive in situ gel has become one of the main research objects of the new drug delivery system. This paper reviews the main types, proportions, quality control and application research of injectable temperature-sensitive in situ gel according to literatures published in recent years. As a result, it may provide some references for the new drug research and development of injectable temperature-sensitive in situ gel.

Key words: temperature-sensitive in situ gel; matrix; quality control; application

原位凝胶是将一些高分子材料包裹某些特定药物以液态的形式进行给药,在给药部位受到外界因素的作用进而转变成半固态的新型药物剂型。注射用温敏型原位凝胶是一种注射给药并且以温

度作为溶液相转变调节因素的注射凝胶。其凝胶形成的机理是由于外界环境与给药部位的温度差异,使得凝胶中的高分子聚合物发生相转变,在药物缓释领域显示出广阔的应用前景。注射用温敏

基金项目:国家重点研发计划专项(2016YFD0501306)

作者简介:张振东,硕士,从事兽医药理学与毒理学方面研究。

通讯作者:李剑勇。E-mail:lijy1971@163.com

型原位凝胶有以下优点:(1)根据家畜不同的部位进行选择注射,凝胶就会在家畜的注射部位形成半固态的药物储存库,持续进行靶向给药;(2)有极其敏感的温度变化感受特性,可随外界环境温度的改变而发生物理性变化,进而调整制剂的理化性状来实现病情的及时有效治疗;(3)其网状结构有高度亲水性,可以将承载的药物包裹在内,进而控制药物的持续性释放,有良好的缓释效果;(4)有很好的组织相容性,能够对家畜的给药部位减少创伤,并且在用药部位滞留较长时间等特点^[1]。主要对注射用温敏型原位凝胶的种类、质量控制和应用

进行一个详细、系统的归纳和阐述。

1 注射用温敏型原位凝胶的种类

1.1 壳聚糖

壳聚糖(chitosan, CH)(图1)具有良好的组织相容性,也是目前在自然界中发现的唯一碱性多糖^[2]。壳聚糖的生产工艺很简单,甲壳素在160℃下与碱液进行反应,当甲壳素分子链上的乙酰基脱离时,剩余的分子残链即为壳聚糖。壳聚糖经过离子交联法、乳化-化学交联法等一系列的加工后可形成注射型壳聚糖温敏相变复合材料^[3],以其为基质所形成的注射用温敏型缓释剂具有良好的温度敏感性和缓释作用。

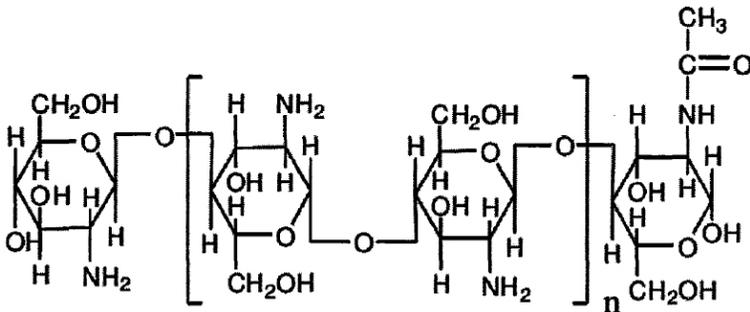


图1 壳聚糖结构式

1.2 泊洛沙姆

泊洛沙姆嵌段共聚物(Poloxamer copolymer)是在1956年出现于药学领域,之后被广泛应用于药物缓释方面。在美国和欧洲的药典中,对泊洛沙姆嵌段共聚物均有不同程度的介绍。它是由聚氧乙烯(Ethylene Oxide)和聚丙烯(Polypropylene)组成的3段共聚物。泊洛沙姆407(Poloxamer 407, P407)是嵌段共聚物的典型代表。它是由聚丙烯与聚氧乙烯以3:7的比例构成,平均相对分子质量为11500 Da^[4]。目前冷法是制备注射用温敏型泊洛沙姆407缓释剂的主流方法。将泊洛沙姆407与药物在4℃下混合得到均匀溶液即可。Bilensoy等^[5]把黏附性聚合物加到柠檬酸盐磷酸缓冲液中,然后要不断地搅拌,最后将P407加到聚合物溶液中进行溶解即可,并对其温敏性进行了综合性评价。

1.3 聚乙二醇嵌段共聚物

作为一种高分子物质,聚乙二醇(Polyethylene glycol, PEG)具有良好

生物相容性,也是在温敏型注射剂中最常使用的载体^[6]。同时聚乙二醇还能与聚乳酸(Polylactic acid)、聚乳酸-羟基乙酸共聚物(PLGA)形成嵌段共聚物^[7]。目前聚乙二醇嵌段共聚物PLGA-PEG-PLGA比较多见^[8]。PLGA-PEG-PLGA在常温下是略带淡蓝色的均匀透明液体,当外界环境温度高于其临界温度时,该聚合物会变成白色半透明的半固态。PLGA-PEG-PLGA嵌段共聚物的合成一般会采用开环聚合。首先分别称取定量的丙交酯、乙交酯和PEG1500,将其分别放入40℃和140℃烘箱中进行干燥处理,3h后取出三种样品并混合均匀装入加有催化剂-异辛酸亚锡的西林瓶中,然后将该瓶放入冷冻干燥机中进行抽真空操作,压盖取出后在140℃的高温下反应12h即可。产物用4℃的纯净水进行溶解,加热至70℃时,使共聚物沉淀并弃去水层就可得到纯化的PLGA-PEG-PLGA共聚物。

2 注射用温敏型原位凝胶的质量控制

注射用温敏型原位凝胶由于其特殊的理化性质,其体外评价也与传统注射剂显示出较大的差异,其质量控制的相关参数主要包括以下几个方面:胶凝温度、稳态粘度、凝胶强度和生物黏附力等^[9]。

2.1 胶凝温度 胶凝温度是指溶胶由液态转变为凝胶时的温度^[10]。由于注射用温敏型原位凝胶对温度变化极其敏感,所以在胶凝温度的测定方面其步骤比较繁琐。取 1 mL 凝胶溶液于洗净干燥的试管中置于水浴中升温,每升高 1℃,持续 5 min,然后将试管顺时针倾斜 90°,若内容物在 30 s 内不流动,记录此时的温度,即为凝胶的胶凝温度^[11]。蒋凡^[12]研制了氟苯尼考注射用温敏型原位凝胶,然后对其进行初步的质量评价,其中测得氟苯尼考注射用温敏型原位凝胶温度在 35.0–36.0℃ 之间。

2.2 稳态粘度 注射用温敏型原位凝胶的主要给药方式是皮下注射,其粘度的稳定性对产品药效的发挥有很大的影响,所以应该对其稳态粘度进行测定。首先取适量的高分子水凝胶置于合适的烧杯中,放于水浴中,在胶凝温度下使其全部胶凝,使用旋转粘度计,选择合适的阻流棒和转速,测定凝胶的稳态粘度^[13]。范霄宇^[14]等建立了凝胶稳态粘度测定方法并对雌二醇凝胶流变学性质进行了研究,其中对雌二醇凝胶进行了稳态粘度测定,测得雌二醇凝胶的稳态粘度值为 2.78 帕·秒(Pa·s)。

2.3 凝胶强度 凝胶强度是当凝胶受到外力作用并产生破裂时所需的最小压强^[15]。凝胶强度作为凝胶的一个特有的性质,很久以前就有人试图通过用数字标成“凝胶强度”代表“凝胶”性质。但是这种难以量化的方法已不能适应当前实验的要求。随着技术的发展,凝胶强度的测定方法也在不断优化。当前普遍采用的测定方法为:取适量的高分子凝胶液倒入适宜大小的圆柱形模具中,放于恒温水浴锅中,在其胶凝温度下恒温 30 min 左右,直至全部胶凝。紧接着把凝胶取出放到已称好重量的玻璃瓶中,向上添加砝码,直到由凝胶形成的柱子崩塌,记录此时的承载量,此时的压强就是凝胶强度。

申献玲等^[16]以 P407 和 P188 作为塞克硝唑的载体,制备成塞克硝唑温敏型水凝胶,并对其凝胶强度进行测定,结果表明塞克硝唑温敏型水凝胶黏度适中且强度较好。

2.4 生物黏附力 在药剂学中,生物黏附力是指当某些高分子聚合物从黏附的物质上完全脱落下来所需的最小拉力。对生物黏附力的测定一般有两种方法,即体内测定和体外测定。由于体外测定比较方便、便捷,所以采用体外方法测定生物黏附力的文献比较多见。当然体外方法测定生物黏附力也有其局限性,比如测定结果与体内测定不一致、准确性低等。体外法测定凝胶生物黏附力采用最多的方法是剥离实验(Detachment test),此方法可以间接以剥离力的大小来评价黏附力,首先将凝胶模型分别粘贴在上下两块光滑的玻璃上,固定好上面的玻璃,再将制备好的凝胶放置两块玻璃之间,用手掌压紧,不要把玻璃压碎,最后用弹簧秤拉另一块玻璃,直至凝胶与玻璃完全分离,此时的剥离力即为黏附力^[17-18]。

3 注射用温敏型原位凝胶的应用

近年来,注射用温敏型原位凝胶已成为缓释注射剂领域研究的一大新热点,其中以壳聚糖、泊洛沙姆 407 和聚乙二醇嵌段共聚物为代表的注射用温敏型原位凝胶应用尤为广泛。

3.1 壳聚糖作为注射用温敏型原位凝胶载体的应用 壳聚糖注射用温敏型水凝胶是壳聚糖溶液和多元醇甘油磷酸钠混合后得到的温敏型原位凝胶,它具有提高药物生物利用度、良好的生物相容性等优点。Cong Z^[19]以壳聚糖和甘油-2-磷酸二钠为主要载体包裹吡喹酮制成的水凝胶在治疗血吸虫病方面有极好的治疗效果,并进一步在家兔体内进行药动学试验,药代动力学参数表明,该水凝胶可以提高药物在体内的停留时间。壳聚糖可以和 β -甘油磷酸钠发生中和反应,进而得到液态壳聚糖-甘油磷酸钠复合物(Chitosan/GP, CS/ β -GP)。Jun Cui 等^[20]将壳聚糖/甘油磷酸钠(CS/ β -GP)注射到小鼠皮下,发现该凝胶可以在相对温和的环境温

度下引导骨再生,由此可见其生物相容性良好。郑艳利^[21]在使用壳聚糖温敏性水凝胶治疗猪萎缩性鼻炎时得到了很好的效果。环丙沙星壳聚糖温敏型凝胶在低温下为液态,当凝胶温度上升至机体温度时,壳聚糖变为凝固态,同时开始释放环丙沙星对患有猪萎缩性鼻炎的猪进行治疗。

壳聚糖与细胞有高度兼容性,并且能够增强凝胶机械强度,在很多工作中将其作为一种良好的载体来使用。Yan J 等^[22]以壳聚糖、甘油磷酸盐和乙基纤维素为载体制备凝胶,在体温下即可形成凝胶,且与骨髓干细胞(BMSC)高度兼容。Wu J^[23]以壳聚糖、丝素蛋白、羟基磷灰石等载体为基质制备水凝胶,结果发现该水凝胶有良好的机械强度和显著的降解性。

3.2 泊洛沙姆 407 作为注射用温敏型原位凝胶载体的应用 泊洛沙姆 407 以优良的性质在制备注射用温敏型原位凝胶中备受关注。目前,以泊洛沙姆 407 为载体的注射用温敏型原位凝胶缓释剂克服了许多药物因半衰期短需频繁给药、刺激性强等缺点,显著改善了药物局部注射的生物相容性,有效地延长了药物的释放时间,并进一步提高了生物利用度和治疗效果。高颖^[24]选择泊洛沙姆作为处方基质,制备不同浓度配比的空白凝胶,以胶凝时间、胶凝温度和黏度作为评价指标,综合考察筛选出最优处方,并对其外观、显微结构和初步稳定性进行了评价。卢朝成^[25]以 P407 和 P188 为载体,采用冷溶法将促孕灌注液制成注射用温敏型原位凝胶用来防治母畜卵巢静止和持久黄体不孕症。曹礼华^[26]以 P407 为温敏载体,以乳酸环丙沙星(CPFL)为模型药物,制备的乳酸环丙沙星温敏型原位凝胶,解决了常规 CPFL 制剂生物利用度不高、半衰期短等问题,为兽医临床抗菌药等药物传递提供新的思路。目前,国内的温敏型原位凝胶注射液的研制进入了快速发展时期,并显示出较高的市场接受度。例如以 P407 为载体的 5% 头孢噻唑原位凝胶注射液在治疗猪、牛等呼吸道疾病、乳腺炎及败血症方面显示出较好的疗效。

3.3 聚乙二醇嵌段共聚物作为注射用温敏型原位凝胶载体的应用 聚乙二醇嵌段共聚物(PLGA-PEG-PLGA)是目前较为常见的注射用温敏型原位凝胶载体。以聚乙二醇嵌段共聚物为载体所制备的注射用温敏型原位凝胶具有良好的生物相容性和生物降解性^[27]。在对含高羟基磷灰石的 PLGA-PEG-PLGA 原位凝胶^[28]和以辛伐他汀为主药的热敏凝胶^[29]进行体外和体内评价时,均验证了其良好的生物相容性和生物降解性。官员^[30]以 PLGA-PEG-PLGA 为载体,以生长激素释放-6(Growth hormone releasing peptide6, GHRP-6)为药物制备成了长效促生长的注射剂,进行体外缓释实验,并将獭兔作为实验动物,客观评价了 GHRP-6 凝胶缓释剂。

MacroMed 公司开发的商品名为 ReGel[®]的温敏型原位凝胶注射剂是以紫杉醇为主药,其缓释效果在体内可持续 6 周。赢创旗下也生产了一系列生物可降解聚合物,其商品名 RESOMER[®]。该产品最主要的特点在于其能注射后在体内组织内进行降解,在体内聚合物能水解为羧基酸单体,该产品在多种应用中都有良好的生物相容性。

4 展 望

注射用温敏型原位凝胶不但具有注射剂高效迅速、作用可靠的优点,而且具有外界环境温度变化敏感和缓释的特点。所以因其独特的多种优点而在药剂学领域被广泛地应用,也受到越来越多研究者的关注和研究。目前虽然已经有了比较成熟的注射用温敏型原位凝胶产品的上市,但是该剂型也存在着一些缺点,比如载体可能对牲畜的皮肤或者机体有严重的刺激作用,也不符合动物福利原则;另外凝胶中承载的药物在牲畜的注射部位可能会产生突释效应,从而也就达不到缓释的效果了;还有就是注射凝胶的评价体系还不太完善,目前只有美国药典和欧盟药典对其进行了简单地说明,在中国药典上对其的介绍却很少。随着注射用温敏型原位凝胶研究的不断深入,注射用温敏型原位凝胶作为药物载体的优越性会更加突出,应用于临床将具有更好的前景。

参考文献:

- [1] 高秀蓉, 凌保东, 许小红, 等. 注射用粉防己碱温敏型缓释原位凝胶的制备[J]. 华西药学杂志, 2017, (03): 230-233.
Gao X R, Ling B D, Xu X H, *et al.* Preparation of the temperature-sensitive sustained release in situ tetrandrine gel for injection [J]. West China Journal of Pharmaceutical Sciences, 2017, (03): 230-233.
- [2] 王玉杰, 党奇峰, 万辉琴, 等. 注射型壳聚糖温敏相变复合材料的制备及性能研究[J]. 功能材料, 2014, (S1): 117-121.
Wang Y J, Dang Q F, Wan H Q, *et al.* Preparation and performance study of the injectable thermo-sensitive chitosan-based complexity[J]. Journal of Functional Materials, 2014, (S1): 117-121.
- [3] 陈奋, 贾连群, 秦兴军, 等. 平阳霉素壳聚糖温敏原位凝胶的制备及体外评价[J]. 中国医院药学杂志, 2017, (09): 792-796.
Chen F, Jia L Q, Qin X J, *et al.* Preparation and *in vitro* evaluation of Pingyangmycin loaded chitosan thermogels [J]. Chinese Journal of Hospital Pharmacy, 2017, (09): 792-796.
- [4] 蔡喆, 潘文合. 和厚朴酚泊洛沙姆 F-127 胶束的制备及其体外抗肿瘤研究[J]. 中国现代应用药学, 2014, (02): 186-189.
Cai J, Pan W H. Preparation of honokiol Poloxamer F-127 micelles and its antitumor studies in vitro [J]. Chinese Journal of Modern Applied Pharmacy, 2014, (02): 186-189.
- [5] Bilensoy, E., *et al.* Thermosensitive vaginal gel formulation for the controlled release of clotrimazole via complexation to beta-cyclodextrin [J]. J Control Release, 2006, 116(2): 107-109.
- [6] 汪争光, 胡朵, 吴东蔚, 等. 结冷胶与聚乙二醇丙烯酸酯双网络凝胶的制备及生物相容性评价[J]. 高等学校化学学报, 2017, (02): 275-283.
Wang Z G, Hu D, Wu D W, *et al.* Preparation and Properties of Double Network Hydrogels Based on Gellan Gum and Polyethylene Glycol Acrylate [J]. Chemical Research In Chinese Universities, 2017, (02): 275-283.
- [7] 王颐婷. 聚乙醇/聚己内酯/聚乙炔亚胺载胰岛素纳米粒的制备及其体内外释放性质考察[D]. 南方医科大学, 2016.
Wang Y T. Preparation and in vitro/in vitro evaluation of insulin-loaded nanoparticles assembled by polyethylene glycol, polycaprolactone and polyethyleneimine [D]. Southern Medical University, 2016.
- [8] 魏亚超, 刘皈阳, 陈召红. PLGA-PEG-PLGA 温敏水凝胶的制备及表征[J]. 解放军药学报, 2010, 26(6): 506-508.
Wei Y C, Liu G Y, Chen Z H. Synthesis and Characterization of Thermosensitive PLGA-PEG-PLGA Hydrogel [J]. Pharmaceutical Journal of Chinese People's Liberation Army. 2010, 26(6): 506-508.
- [9] 张升, 王利胜, 赖宝林, 等. 温敏型原位凝胶的热力学及流变学性质研究[J]. 中国医院药学杂志, 2012, (02): 103-106.
Zhang S, Wang L S, Lai B L, *et al.* Thermodynamic and rheological properties of thermosensitive gels [J]. Chinese Journal of Hospital Pharmacy. 2012, (02): 103-106.
- [9] Singh N K, Lee D S. In situ gelling pH- and temperature-sensitive biodegradable block copolymer hydrogels for drug delivery [J]. Journal of Controlled Release, 2014, 193: 214-227.
- [10] 陈斌. 斑蝥素羟丙基 β -环糊精原位凝胶剂的制备[J]. 中华中医药学刊, 2010, (10): 2215-2217.
Chen B. Preparation of β -hydroxypropyl cyclodextrin cantharidin situ gel [J]. Chinese Archives of Traditional Chinese Medicine, 2010, (10): 2215-2217.
- [11] 陈其斌. 对乙酰氨基酚温敏凝胶的制备与质量评价研究[D]. 山东中医药大学, 2014.
Chen Q T. Evaluation preparation of thermosensitive hydrogel paracetamol and quality [D]. Shandong University of Traditional Chinese Medicine, 2014.
- [12] 蒋凡. 氟苯尼考注射用原位凝胶初步质量评价及在犬体内药代动力学研究[D]. 南京农业大学, 2013.
Jiang F. In partial fulfilment of the requirements For The Master Degree Of Veterinary Medicine [D]. Nanjing Agricultural University, 2013.
- [13] 李欣宇. 泊洛沙姆温度敏感型原位凝胶的研制[D]. 重庆医科大学, 2008.
Li X Y. Research on poloxamer thermosensitive in situ gel [D]. Chongqing Medical University, 2008.
- [14] 范霄宇, 刘蔚, 陈佳, 等. 雌二醇凝胶流变学性质及动力黏度测定方法的研究[J]. 药物分析杂志, 2016, (10): 1880-1884.
Fan X Y, Liu W, Chen J, *et al.* Research on the nature and method of estradiol gel kinetic viscosity measurement Rheology [J]. Chinese Journal of Pharmaceutical Analysis, 2016, (10): 1880-1884.
- [15] 廖望. 温敏性微凝胶形成水凝胶的动力学、分形结构和性能改进[D]. 南开大学, 2013.
Liao W. Gelation kinetics, fractal structure and improvement of hydrogels formed from thermosensitive microgels [D]. Nankai U-

- niversity, 2013.
- [16] 申献玲, 朱慧娟. 塞克硝唑温敏性水凝胶的制备及质量控制[J]. 中国医院药学杂志, 2009, (23): 2041-2043.
- Shen X L, Zhu H J. Preparation and quality control of thermo-sensitive hydrogel of secnidazole[J]. Chinese Journal of Hospital Pharmacy, 2009, (23): 2041-2043.
- [17] 张丽萍. 小檗碱生物黏附缓释片的制备及体外评价[J]. 安徽医药, 2016, (11): 2033-2036.
- Zhang L P. Preparation of berberine bioadhesive sustained release tablets and the valuation *in vitro* [J]. Anhui Medical and Pharmaceutical Journal, 2016, (11): 2033-2036.
- [18] 赵 壮, 杜守颖, 陆 洋, 等. 卡波姆等 6 种生物黏附材料体外黏附性能评价[J]. 中国药学杂志, 2014, (24): 2188-2192.
- Zhao Z, Du S Y, Lu Y, *et al.* Evaluation of adhesive properties of 6 kinds of biological adhesive materials[J]. Chinese Pharmaceutical Journal, 2014, (24): 2188-2192.
- [19] Cong Z, Shi Y, Xue P, *et al.* Design and optimization of thermo-sensitive nanoemulsion hydrogel for sustained-release of praziquantel[J]. Drug Development & Industrial Pharmacy, 2017, 43(4): 558.
- [20] Jun Cui, Xin Xu, Kangning Sun. Preparation and characterization of chitosan/ β -GP membranes for guided bone regeneration[J]. Journal of Wuhan University of Technology (Materials Science Edition), 2011, (2): 242-246.
- [21] 郑艳利. 吉林地区猪萎缩性鼻炎病原分离鉴定及环丙沙星壳聚糖温敏性水凝胶治疗效果研究[D]. 吉林农业大学, 2013.
- Zheng Y L. Isolation and identification of swine atrophic rhinitis pathogens in Jilin area and the effect of ciprofloxacin chitosan thermo-sensitive hydrogel [D]. Jilin Agricultural University, 2013.
- [22] Yan J, Yang L, Wang G, *et al.* Biocompatibility evaluation of chitosan-based injectable hydrogels for the culturing mice mesenchymal stem cells *in vitro* [J]. J Biomater Appl, 2010, 24(7): 625.
- [23] Wu J, Liu J, Shi Y, *et al.* Rheological, mechanical and degradable properties of injectable chitosan/silk fibroin/hydroxyapatite/glycerophosphate hydrogels[J]. Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials, 2016, 64: 161-172.
- [24] 高 颖. 第七届中国畜牧科技论坛论文集: A 集[C]. 北京: 中国畜牧兽医学学会, 2016: 2.
- Gao Y. The Collection of the 7th China Livestock Science and Technology Forum: A set [C]. Beijing: Chinese Society of Animal Husbandry and Veterinary Medicine, 2016: 2.
- [25] 卢朝成, 符华林, 周 涛, 等. 促孕原位凝胶灌注液的制备及其体外释放度[J]. 过程工程学报, 2014, (01): 139-144.
- Lu C H, Fu H L, Zhou T, *et al.* Preparation of fertility-promoting intrauterine infusion *in situ* gel and its *in vitro* release [J]. The Chinese Journal of Process Engineering, 2014, (01): 139-144.
- [26] 曹礼华, 张东娟, 陈 辉, 等. 乳酸环丙沙星温度敏感型原位凝胶的制备及其体外释药评价[J]. 南京农业大学学报, 2013, (02): 125-131.
- Cao L H, Zhang D J, Chen H, *et al.* Preparation and evaluation of *in vitro* release of ciprofloxacin lactate temperature-sensitive *in situ* gel [J]. Journal of Nanjing Agricultural University, 2013, (2): 125-131.
- [27] 刘晓君, 李 坤, 包泳初, 等. 温度敏感型聚酯/聚乙二醇三嵌段生物可降解共聚物的降解性能及药物释放的影响因素研究进展[J]. 中国医药工业杂志, 2012, (10): 865-870.
- Liu X J, Li K, Bao Y C, *et al.* Research on influence factors on degradation property and drug release of thermosensitive polyester block/polyethylene glycol block triblock biodegradable copolymer [J]. Chinese Journal of Pharmaceuticals, 2012, (10): 865-870.
- [28] Lai M C, Chang K C, Hsu S C, *et al.* *In situ* gelation of PEG-PLGA-PEG hydrogels containing high loading of hydroxyapatite: *in vitro* and *in vivo* characteristics [J]. Biomedical Materials, 2014, 9(1): 015011.
- [29] Yan Q, Xiao L Q, Tan L, *et al.* Controlled release of simvastatin-loaded thermo-sensitive PLGA-PEG-PLGA hydrogel for bone tissue regeneration: *in vitro* and *in vivo* characteristics [J]. Journal of Biomedical Materials Research Part A, 2015, 103(11): 3580.
- [30] 官 员. GHRP-6 温敏型缓释凝胶的制备及其对獭兔生长和皮张品质的作用[D]. 吉林大学, 2014.
- Guan Y. Preparation of GHRP-6 thermosensitive sustained release gel and its effect on the growth and skin quality of rex rabbit [D]. Jilin University, 2014.