

聚乳酸的研究进展

张国栋 杨纪元 冯新德

(北京大学化学与分子工程学院高分子科学与工程系 北京 100871)

顾忠伟

(国家计划生育委员会科学技术研究所 北京 100081)

摘 要 本文对聚乳酸的合成、性能、共聚改性等方面的研究进展做了综述,并讨论了聚乳酸类材料的应用现状和前景。

关键词 聚乳酸 生物降解材料 药物释放体系 组织工程

Progress in Study of Polylactides

Zhang Guodong Yang Jiyuan Feng Xinde

(Department of Polymer Science and Engineering,
Peking University, Beijing 100871, China)

Gu Zhongwei

(National Research Institute for Family Planning, Beijing 100081, China)

Abstract This review focuses on the recent studies of polylactides, including the homopolymers, copolymers and crosslinked systems. The applications of those biodegradable materials and the prospects of polylactides are also discussed.

Key words polylactides; biodegradable materials; drug delivery systems; tissue engineering

40 多年前,由 LA (丙交酯) 和 GA (乙交酯) 开环聚合分别制得了高分子量的 PLA (聚乳酸) 和 PGA (聚乙醇酸), 这类脂肪族聚酯因对热和水的敏感性, 长期以来未被引起足够的重视^[1,2]。60 年代, 重新审视 PGA 对水敏感这一特性时, 却成了其优点而被作为可降解的手术缝线材料取代胶原^[3,4]。随后报道了高分子量的 PLA 也能在人体内降解, 引发了这类材料作为生物医用材料的开端^[5]。此后, 这类脂肪族聚酯, 特别是 PLA 和 PLGA (LA 和 GA 的共聚物), 作为外科的临时敷料及药用辅料得到了广泛且深入的研究和开发, 其中作为骨折内固件 (芬兰 Biofix, 法国 Phusilines), 作为抗癌药物投放体系基材制得的新剂型药物 (英国 Zoladex, 法国 Decapeptyl, 日本 Enanthone) 已有商品供应。总之, PLA 类材料具有良好的生物相容性和生物降解性, 且降解产物能参与人体的新陈代谢, 以及其性能可在大范围内通过与其他单体共聚得到调节, 当前已成为生物降解医用材料领域中最受重视的材料之一^[6-8]。

一、聚乳酸的制备和结构与性能

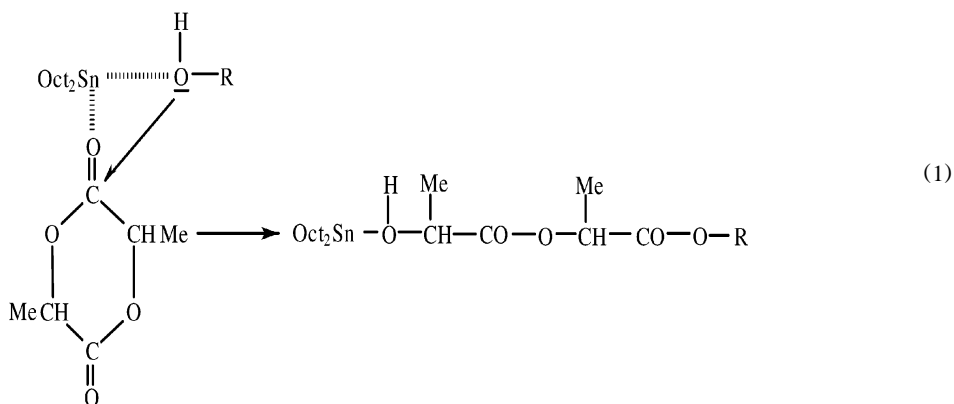
11 单体和聚合

乳酸分子中含有一个手性碳原子,其二聚体丙交酯中含有两个手性碳原子,因此,前者有两个光学异构体,后者是 4 个。其中左旋乳酸由生物工程制备,外消旋乳酸可由左旋乳酸外消旋化或通过石油化工合成制得。LLA (L 2丙交酯)、DLLA (DL 2丙交酯)分别由相应的乳酸通过两步反应制得。最近,LLA、DLLA 已能从任何单糖、多糖或寡糖通过生物工程的技术来制得,产量可高达每年 10^5 吨。因此,丙交酯已有了新的来源,而且其成本也有了相当的降低^[18]。

乳酸的直接缩合是制备 PLA 的简单方法,但一般只能得到低聚物(数均分子量小于 5000,分子量分布约 210),而且聚合温度高于 180 °C 时,通常导致产物带色^[9,10]。由预聚物在有机溶液中通过 DCC 催化的再缩聚来制备高分子量的 PLA 也有报道^[11]。

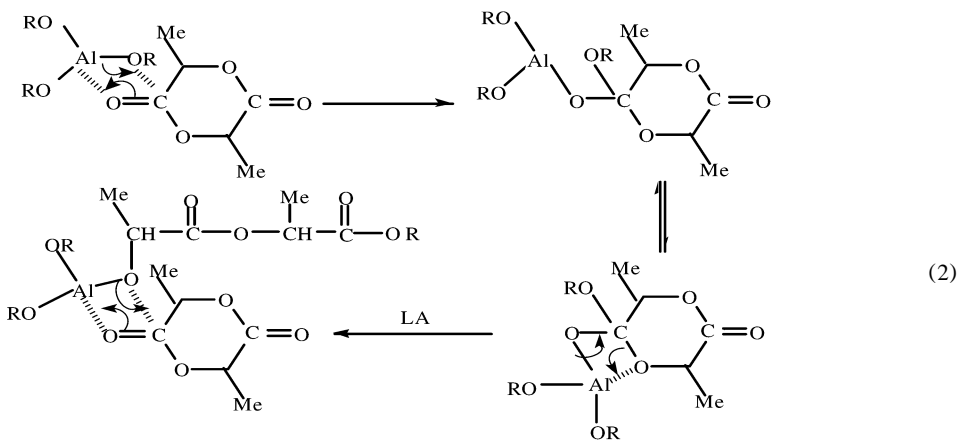
到目前为止,PLA 主要是通过 LA 的开环聚合制得。依据引发剂的不同,LA 的开环聚合可分为正离子聚合、负离子聚合和配位聚合。LA 正离子开环聚合是烷氧键断开,每次增长是在手性碳上,因此外消旋成了不可避免的,而且随聚合温度的升高而增加。另外的不足之处在于:能引发 LA 正离子聚合的引发剂不多,而且难以得到高分子量的 PLA;不能用来制得现在使用较多的 PLGA^[12,13]。LA 负离子开环聚合的合适引发剂是仲或叔丁基锂和碱金属烷氧化物^[14,15];较弱的碱如苯甲酸钾,硬脂酸钾只能在 120 °C 以上进行本体聚合^[16,17]。LA 负离子开环聚合比正离子聚合的速度快得多,引发和链增长涉及到烷氧负离子向酰氧键的进攻,尽管该步不会导致外消旋,但烷氧负离子能使单体脱质子化,从而导致部分外消旋化,而且使聚合物分子量受到限制。高分子量的 PLA 能通过丁基锂和伯醇(如苯甲醇、PEG 的单甲基醚等)原位反应生成的引发体系来实现^[14]。

在开环聚合中,LA 的配位开环聚合更显重要,引发剂常为辛酸亚锡或异丙醇铝或双金属 L2 氧桥烷氧化物引发剂即 $[(n\text{-C}_4\text{H}_9\text{O})_2 \cdot \text{AlO}]_2\text{Zn}$ 等。辛酸亚锡引发体系的优点是单体高转化率和产物低消旋化。辛酸亚锡本身已被美国 FDA 通过,允许作为食品添加剂,因此它是目前应用最多的体系之一,多用于本体聚合中^[18]。至于引发机理^[19,20],大多数认为辛酸亚锡只是催化剂,真正的引发剂是体系内的极少量杂质(如水或含羟基化合物 ROH 等),用反应式可表述如下(式 1):



关于其中的酯交换问题, 研究的结果是: 辛酸亚锡引发丙交酯本体聚合, 当温度低于 120 时, 酯交换是可以忽略的^[21]。据此, 作者等成功地制备了葡氨糖衍生物为端基的 PLLA, 为得到含葡氨糖端基的 PLLA 提供了可能^[22]。有文献^[23]分别以甘油和氨基羟甲基丙二醇作引发剂制得了星型的 PLLA, 其物理性能和降解行为均与分子量等同的线型 PLLA 有明显的差异。Goosen 等^[24]专门研究了辛酸亚锡引发 DL LA 聚合中产物分子量的影响因子, 认为要制得高分子量的 PDLA, 条件一为单体的高纯度, 条件二为高真空封管聚合。当真空度由 100mmHg 上升到 0105mmHg 时, 产物分子量提高了 10 倍。作者解释条件二也是为保证聚合体系的高纯度而已。另外, Ikada^[25]也研究了辛酸亚锡引发 LLA 本体聚合制备不同分子量 PLLA 的条件。文献^[26]详细地研究了辛酸亚锡引发 LLA 本体聚合的动力学, 根据结果建立了可逆动力学模型, 认为聚合对单体是一级动力学关系。聚合活化能为 7019 kJ/mol, 此聚合的焓变及熵变分别为 $-2313 \pm 115 \text{ kJ/mol}$ 和 $-2210 \pm 312 \text{ J/(mol} \cdot \text{K)}$ 。而且, 体系内的含羟基杂质能计量地控制聚合物的分子量, 但对聚合速率没有明显影响。该引发机理也决定了其不足: 不能由 [单体] 或 [引发剂] 来控制产物的分子量。另外, 也有人认为辛酸亚锡或多或少还是有细胞毒性的^[27]。

在研究中使用较多的另一引发剂是异丙醇铝^[28]。依据异丙醇铝引发丙交酯聚合得到的低聚物的核磁表征结果, 两端基分别为羟基和异丙醇的酯基, 而不存在羧端基。把引发反应描述如下: 即 LA 插入引发剂的铝氧键, 然后 LA 的酰氧键断开 (式 2)。从聚合物的聚合度



与 [单体] 或 [引发剂] 关联结果可知, 在一定范围内 ([单体] 或 [引发剂] 小于 1600, 甲苯溶液中, 70[°]), 认为异丙醇铝分子中所有的 “Al—OR” 都参与了引发反应, 而不同于 EXL (己内酯) 聚合中 (聚合温度范围 0—100[°]) 聚合活性数不超过 114, 这归因于 DL 2 或 L LA 的聚合速率常数比 EXL 的小 60 倍之故。进一步研究发现, 当 PLLA 的理论分子量超过 90 000 时 (70[°] 溶液聚合), 或长聚合时间, 或提高聚合温度, 都能导致分子内酯交换 (“回咬”), 生成环状的乳酸齐聚物, 从而导致分子量分布变宽, 不再符合活性聚合。

另一值得提及的是双金属引发剂。Teyssie 等设计合成了它并应用于 EXL 的活性聚合, 冯新德等首先将该引发剂应用于 D, L LA 及 GA 的开环聚合, 并证明了其活性聚合的特

征^[29-31], 该活性引发体系最大的优点是能控制合成具不同长度的嵌段共聚物^[32, 33]。

法国的 Vert 小组使用自己发现的金属锌引发体系, 认为该引发体系除了锌外不引入其它金属离子, 而锌对人体是友好的^[34]。另外, 稀土类引发体系也越来越受到重视^[35]。

21 结构和性能

文献[36]以电子显微镜、X 射线衍射、原子力显微镜为手段, 对稀溶液培养的 PLLA 晶体进行了研究, 认为属于正交晶系, 晶胞参数为: $a = 11078\text{nm}$, $b = 01604\text{nm}$, $c = 2187\text{nm}$, 该晶胞内含 20 个单体单元。

PLLA 是半结晶性的, T_m 为 170—180 , 是相当硬的材料。PLLA 和 PDLA 的外消旋体是结晶性的, T_m 约 230 , 相反 PDLLA 是无定形的透明的材料, T_g 在 50—60 。同别的聚合物一样, 聚乳酸的性能强烈依赖于热历史、分子量和分布以及纯度等, 因制备方法的不同, 要严格控制这些参数是困难的, 这就是不同文献中存在性能参数矛盾的原因^[7]。

本体侵蚀机理被认为是 PLA 和 PLGA 降解的主要方式, 聚合物链上酯键的水解是其根本原因^[37]。研究还表明, PLA 类聚合物中的端羧基(由聚合引入及降解产生)对其水解起催化作用。随降解的进行, 端羧基量增加, 降解也加快, 这就是所谓的自催化现象。对于尺寸、厚度较大的 PLA 制品, 其降解存在明显的不均匀性, 例如, 内部降解快于表面降解, 这被归因于具端羧基的降解产物滞留于样品内^[38]。总之, 自催化效应可以解释该类聚合物降解过程中的诸多现象: 降解速度对样品尺寸的依赖性; 非无规断链; 以及降解诱导材料的形态变化^[39]。但是, 不论降解时间长短(从 4 周到多年受多种因素的影响), PLA 最终降解产物都是可被活体细胞代谢的乳酸。尽管有文献称 PLA 在含酶水溶液中的降解速率发生了改变, 但活体细胞或微生物通过酶作用于 PLA 制品而影响其降解的证据尚不足^[40]。也就是说, PLA 的降解与机体内的酶作用无关, 不存在种属差异性, 这对其作为医用材料也是很重要的^[41]。

PLA 类聚合物是热不稳定的, 当温度高于 190 时, 其分子量发生明显降低^[37]。通过纯化(溶解—沉淀, 抽提)和封羟基端基都可以提高其热稳定性^[25]。

二、含聚乳酸的共聚物

11 无功能侧基的共聚物

冯新德等^[32, 33, 42]为了延长乳酸类聚合物的降解时间, 同时也为了调整甾族类药物在该类基材中的扩散系数, 利用双金属引发剂能引发 LA、GA 和 ECL 活性聚合的特点, 成功地制备了一系列二及三嵌段共聚物: PCL 2b2PDLLA, PCL 2PDLLA 2PGA, PCL 2PGA 2PDLLA, 还通过异氰酸酯偶联的方法制备了 PCL 2PDLLA 2PCL 等。这些嵌段共聚物在结构上具有微相分离, 也有一定的相容性。由于嵌段共聚物的降解周期居于各均聚物之间, 能通过调节嵌段成分之比例来控制降解行为, 使降解周期从几周到几年, 并提出了双重释放机理。在甾族类药物的释放上, 初期由于药物在 PCL 相的渗透性强, 而在 PLA 相的渗透性差, 主要是从 PCL 相扩散到环境, 而随时间的增加, PLA 或 PGA 相开始侵蚀后渗透性增加, 从而使得药物从 PLA 相的扩散增加, 弥补了由于 PCL 相药物浓度的降低而造成此相药物释放量的减少。在 CL 含量为 60%—65% 时, 这种互补得到平衡, 在 120 天左右微球释药为零级恒速释放。文献[43]报道了 AB、ABA、AC 和 AD 4 种嵌段共聚物, 其中 A 为 PLLA, B 为 PDLLA, C 为 PDON(聚二氧六环酮), D 为 PCL。由该 4 种嵌段共聚物制备的含甾族类药物微球, 经长时间洗涤后, 可以避免暴释行为, 释放能基本符合零级释放。上述工作表明这类嵌

段共聚物是理想的甾族类药物的长效缓释基材。就 D,L LLA 和 GA 开环聚合活性而言,两者是有较大差距的。在辛酸亚锡作引发剂的体系中^[44],当生长链末端为乙交酯单元时,引发乙交酯增长的几率同丙交酯的相比是 3 : 1,而当生长链末端为丙交酯单元时,该比率上升为 5 : 1;而在双金属引发体系中^[45],所测竞聚率结果为: $r_{GA} = 3.13$, $r_{D,L LLA} = 0.113$ 。因此,在乙交酯与丙交酯投料比各半的共聚中,实际上先是大于 90% 乙交酯成分的共聚,而后乙交酯成分逐渐减少至零,所剩丙交酯聚合成聚丙交酯(PLA),从而得到嵌段共聚物。有文献^[46]报道了单体 3,2-二甲氧基-1,3-丙二醇, 4,2-二甲氧基-1,3-丙二醇的合成,但产率较低。在辛酸亚锡作用下本体开环聚合得到羟基乙酸和 DL-2-乳酸的交替共聚物,所得产物¹H NMR 表征结果表明只有一种序列结构,即开环总是在无空间位阻的一侧酰氧键断裂所成。

PLA 作为少数已被美国 FDA 批准的生物降解性生物医用材料,已有系列产品批准上市。目前,美国 Medisorb 公司、Birmingham Polymers 公司及德国 Boehringer Ingelheim 公司的产品主要为不同分子量的 PDLLA 或 PLLA,不同组分比、不同分子量的 PLGA,供科研和医药生产使用^[47]。B. I Chemical 公司^[48]新近又推出一种结构明确的含端羧基的 PLGA,如 RG502H。至于这些产品的制备方法,除了在法国是用金属锌粉末引发本体聚合,其余均无详细报道,可能均用辛酸亚锡引发聚合^[18]。

PLGA 类商品已被广泛地应用于多肽和蛋白类药物的释放。蛋白类药物从 PLGA 类基体中的释放受许多尚未彻底理解的因素所影响,其中蛋白的凝集和失活是亟待解决的问题^[49]。根据不同分子量不同亲水性多肽或蛋白从 PLGA 微球中的释放结果,其释放行为可以描述为^[50]: 起始暴释相(孔扩散机理),然后休眠至基体腐蚀开始质量变化(聚合物基体腐蚀控制)。目前用 Wöster 法制成的微球载药量较低,此时 PLGA 的憎水性影响了水的渗透,结果形成了一个含水量低的酸性微环境,这种微环境容易导致蛋白的凝集和失活。另外,该方法所制得的含水溶性蛋白药物也难以维持长效和恒速释放。为了解决不连续释放(即两相或多相释放)以及释放过程中的蛋白的凝集和失活,增加 PLGA 基体的亲水性及加速聚合物基体的降解速率被认为是两项有力的措施^[51]。

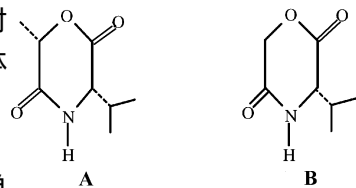
PEG 由于端基结构确定(如两羟端基),不同分子量的 PEG 易于得到,更由于在 PEG2 多肽或蛋白大分子药物中的良好表现,于是 PEG 作为亲水组分被引入到 PLGA 类聚酯中。李又欣等^[52]采用两羟端基 PEG 与异丙醇铝反应制成大分子引发剂后,分别引发 LLA 或 LA + GA 得到 ABA 三嵌段共聚物,其中 A 为 PLLA 或 PLGA, B 为 PEG。结构方面,用小角 X 射线衍射研究发现存在微相分离现象。热性能方面,PLLA 含量从 30%—70% 的共聚物均未发现 T_m 。亲水性能的改变是相当明显的: PLLA 或 PLGA 在 100 min 内吸水量为 6%—7%, ABA 共聚物在同样时间内为 70%—200%。ABA 三嵌段共聚物作为蛋白药物投放体系的基体,由于具备迅速膨胀以及较高的吸水能力,能为蛋白创造一种更稳定的生存环境。而且膨胀了的孔结构使离子迅速交换成为可能,于是在微球内就形成了中性微环境,这些也能阻止敏感蛋白的凝聚和失活。另外,PEG 嵌段本身也能提高蛋白的稳定性。在药物释放上,通过对红细胞色素(分子量 13 000)、卵清蛋白(43 000),以及破伤风类毒素(150 000)在 ABA 三嵌段共聚物的微球中的释放行为研究,发现释放具连续性和分子量依赖性。认为释放机理是由膨胀和侵蚀双重控制的^[52]。由于这类材料的优异性能,还报道了多种制备方法,例如:以辛酸亚锡代替前述的异丙醇铝制得同样的 ABA 三嵌段共聚物^[53];为了避免这些引发剂残余物的负作用也即制得纯净的材料,文献中用的是双羟端基 PEG 和 LA 直接缩

合聚合,不足之处是聚合时间太长^[54]。Vert 及其合作者出于同样的原因采用 Zn 或 CaH₂ 分别制得短 A 和长 A (A 为 PLLA) 的 ABA 三嵌段共聚物 (B 为 PEG)^[55]。但作为生物材料, PEG 也存在一些不足^[56]。在 70 年代就有人提到 PEG 产生的过氧化物及其对药物的影响^[57, 58]。冯新德等人的研究结果表明:聚醚的模型化合物的初始暗氧化过程是通过氧²电荷接触转移络合物(O₂CT)得以实现的^[59]。总之,目前尚没有关于 PEG 毒性和体内排出效率的完整研究结果^[60]。有文献^[61]也认为 PEG 还是有一定毒性的,因而用认为无毒性的聚(22乙基2噁唑啉)代替 PEG 来提高亲水性,制备了聚(22乙基2噁唑啉)和聚乳酸的两嵌段共聚物。

Kissel 小组^[62]还制备了一系列含侧羟基聚合物(如聚乙烯醇、环糊精及其乙酸酯)接枝 PLGA 的共聚物。这些共聚物的共同点是:结构上是主链亲水而侧链憎水的体系;降解性能和释放多肽药物行为均类似于含 PEG 的 ABA 三嵌段共聚物。最近, Kissel 等^[63]用聚电解质和二乙基氨基乙基环糊精氯化物和环糊精的硫酸钠盐在辛酸亚锡作用下引发 LA 或 LA + GA 本体聚合,制得一系列短刷状接枝共聚物。认为聚电解质主链除了增加体系的吸水性,进而加速降解和释放药物外,还可能由于电荷的存在而增加载药量和调节多肽、蛋白药物的释放行为。

真正的多糖接枝 PLLA 是由 Ohya 小组前不久完成的^[64]。其方法是:先用 TMS(三甲基氯硅烷)保护支链淀粉的绝大多数羟基,在四氢呋喃中与叔丁醇钾反应,糖链上残存的羟基转化为醇钾,进而引发 LLA 接枝共聚合。脱保护是在氯仿和甲醇混合溶剂中搅拌 48 h 完成的。该方法既温和又高效,且无副反应。同前者的工作相比,该体系中多糖的羟基除了接枝部分外均得以保持,也就是保持了糖的本性。作者认为这是一类很有前途的生物医用材料。

α 羟基羧酸与 α 氨基酸的共聚物被称为聚酯酰胺,这类聚合物的主链中既含有酯键又有酰胺键,其性能与聚 α 羟基羧酸及聚 α 氨基酸均有相当的不同。这些聚合物起先是由含酯 β 肽的化合物通过缩聚制得的^[65],尔后环单体吗啉二酮衍生物(α 羟基羧酸与 α 氨基酸的环状二聚体)的开环聚合取代了缩合聚合^[66]。当这类环单体的二取代基是甲基时,开环均聚就能得到乳酸与不同 α 氨基酸的交替共聚物。Hocker^[67]对这类单体的合成,特别是旋光性的变化与保持以及关环反应做了详细的评述和改进,使反应条件更温和,环单体保持原构型。在保证单体纯度的前提下(高效液相色谱证明),研究了辛酸亚锡用量与单体转化率及聚合产物分子量的关系,发现单体和辛酸亚锡用量比为 125:61 或 250:61 时,能够得到较高分子量及高转化率的聚合产物。从该文献来看,6 位上的取代基对聚合能产生明显的影响。在同样条件下,用辛酸亚锡引发本体聚合,单体 A 对应的聚合物的 GPC 结果为 M_n : 29 500, d : 1124; 单体 B 对应的聚合物的 GPC 结果为 M_n : 44 500, d : 1163, 这可能是空间位阻效应。文献[68]详细研究了这类单体与 LLA 的共聚情况,并对这些共聚物的热性能及降解行为做了评述。

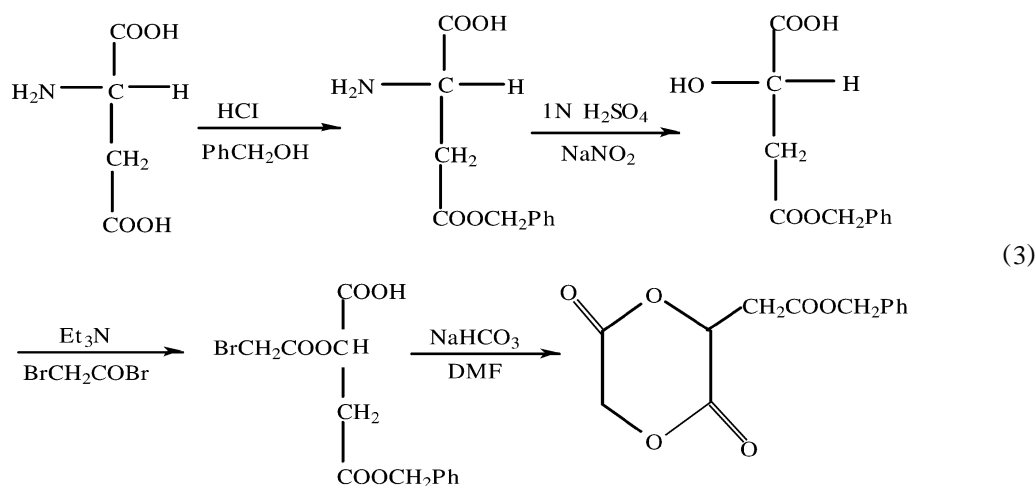


作为生物医用的聚碳酸酯,研究较多的是三亚甲基碳酸酯(TMC)及二甲基三亚甲基碳酸酯(DTC)的均聚物,文献中对这两种单体和丙交酯的共聚情况都有报道。例如,脂肪族碳酸酯和乳酸的共聚物表现出良好的生物相容性和机械性能, TMC 和 LA 以辛酸亚锡作引发剂, 160 °C 本体聚合 6 h, 制得的共聚物溶于普通的有机溶剂, 平均分子量约 90 000, 体内彻底降解周期为一年^[69]。文献[70]报道了 DTC 和 LA 分别在二乙基锌及二甲氧基二丁基锡

引发下制得的无规共聚物。聚合特征是: LA 先进行快聚合, 然后是 DTC 的慢聚合。另一需指出的是共聚物的玻璃化转变温度对组分的关联不符合 Fox 方程。

21 含功能侧基的共聚物

聚乳酸的化学结构决定了其性能上的局限性: 疏水性和缺少可化学反应性官能团。因此, 为满足亲水性药物对释放基材(以调节亲水疏水性)以及组织工程对模板材料(以提供能与特定细胞具选择性作用的物质发生反应的官能团)的要求, 制备含功能侧基的共聚物成为必然。由于苹果酸是人体内三羧酸循环的产物, 所以 Lenz 等^[71]首先把它引入脂肪族聚酯。其后, Ouchi 等^[72]合成了 Δ^2 苹果酸衍生物的交酯, 但该交酯均聚困难。为了得到带有可修饰侧基的高分子量生物降解性聚酯, 将该交酯与 LLA 共聚, 产物经大分子反应后, 得到了苹果酸与 L-2 乳酸的共聚物。由于该交酯与 LLA 的聚合活性差别较大, 难以通过开环共聚的方法得到分子量较大的共聚物, 而且, 该单体的合成繁琐, 产率较低, 因此 Kimura 等^[73]以天冬氨酸为原料, 按下述路线(式 3)合成了 Δ^2 苹果酸衍生物和乙醇酸的交酯(BMD)。BMD 容易

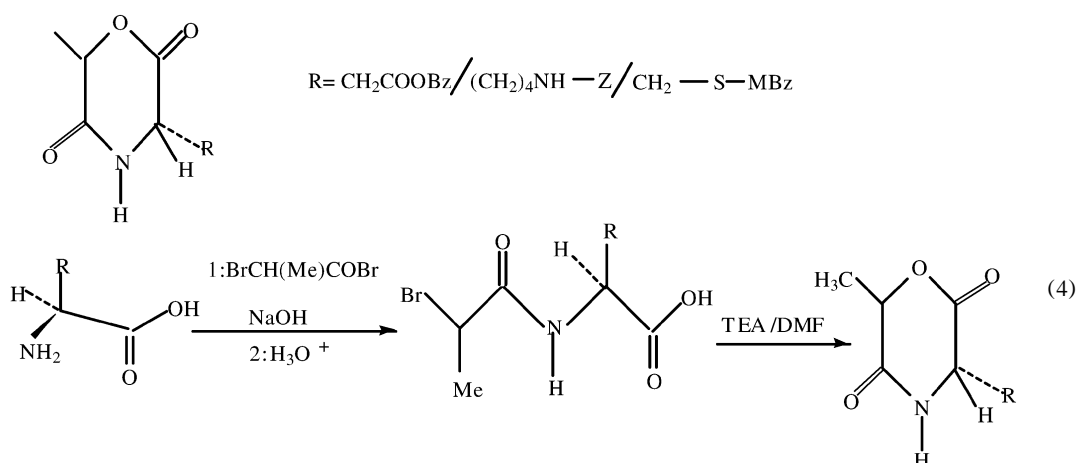


与 LLA 共聚, 共聚物组成与单体配料比接近。¹³C NMR 谱证明了含 Δ^2 苹果酸衍生物链节无规分布在 PLLA 的链节中, 而且保护的羧基在催化剂作用下可以定量脱去。由于共聚物的亲水性和侧羧基的催化作用, 此共聚物比 PLLA 降解快得多, 但是侧羧基可以进行化学修饰^[74]。

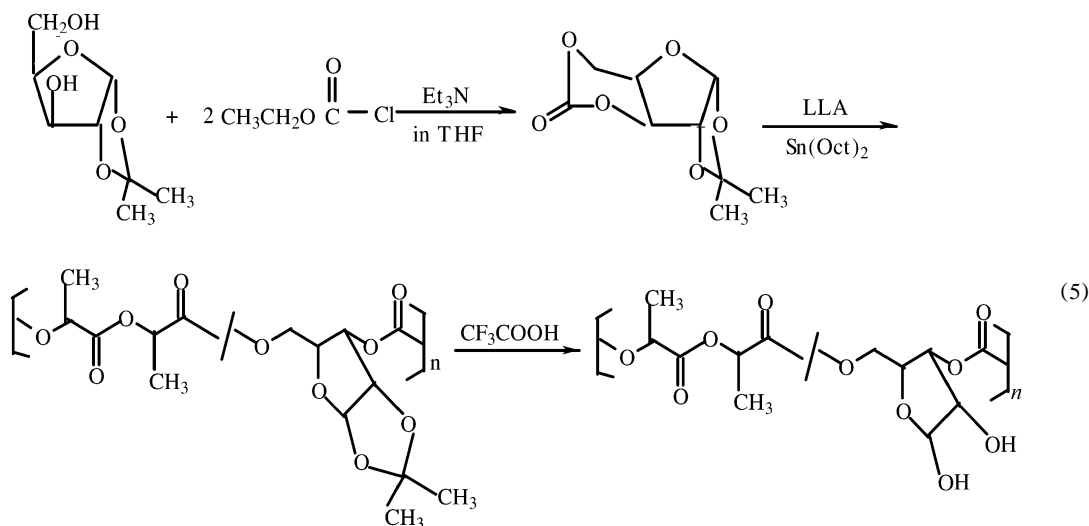
当一官能团被保护了的吗啡啉 2, 5-二酮衍生物与 LLA 共聚, 可以得到具可修饰官能团的聚酯酰胺共聚物。Feijen 等^[75]首先合成了一系列带有保护的羧基、氨基、巯基的吗啡啉 2, 5-二酮衍生物。合成路线见式 4 如。

这些单体在辛酸亚锡引发下聚合时转化率很低, 生成的聚合物分子量也很低, 但却能与 D, L-LLA 很好地共聚。共聚产物之 T_g 较 PDLLA 的低。催化氢解或酸解可以完全脱除保护基, 分别得到带有羧基、氨基、巯基的共聚物。其中, 氨基被保护的共聚物在三氟醋酸催化作用下脱保护时分子量明显下降。

Ouchi 等^[76-78]认为上述环单体中 6 位甲基能产生位阻效应, 直接影响了其聚合能力。于是按上述路线改用溴乙酰溴与天冬氨酸衍生物合成了结构为 6 位不具取代基 3 位取代基



R = CH₂COOBz 的环单体, 所采用的合成方法与 Feijen 的区别在于最后一步关环前的原料未进一步纯化, 关环反应是极稀溶液的分子内反应。所得环单体通过聚合条件优化后, 均聚物的数均分子量最高 2 200, 与 LLA 共聚(含 25% 功能单体)的共聚物的数均分子量最高为 9 500, 所用聚合时间长达 48 h。



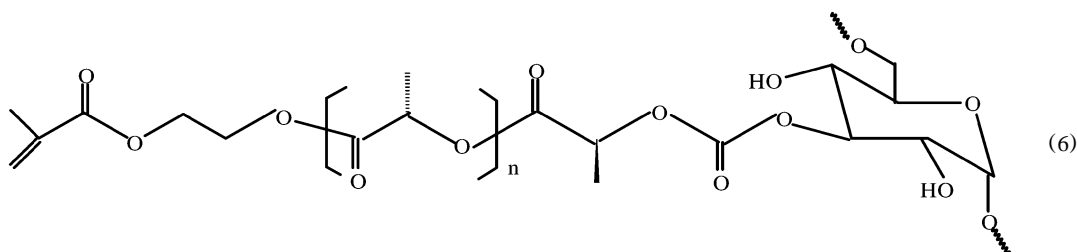
冯新德等^[79, 80]按照 Feijen 的关环办法, 得到的单体粗产物用极性较高的溶剂(乙酸乙酯)重结晶, 精制后的单体的均聚物及与 LLA 的共聚物的数均分子量都有成倍的提高。从单体变温红外上的差异分析, 认为极性较高的重结晶溶剂使得重结晶后的单体能形成分子内氢键进而屏蔽酰氨基之故。另外, 我们认为单纯的空间位阻不足以解释单体不能均聚的结果, 因为前述单体 6-甲基-2,3-异丙基-2,5-二酮-吗啉在 6 和 3 位同样有取代基, 且 3 位取代基并不小, 但均聚物的数均分子量仍高达近 30 000。

另外, 引入羟基侧基也已受到重视。文献[81]以苄醚保护羟基的丝氨酸衍生物为原料, 制备了同前述类似的环单体, 并研究了该单体同丙交酯的共聚情况。存在的问题仍旧是: 均聚物的分子量较低(数均为 4 000), 所用的单体和催化剂用量比为 1 000。文献[82]巧妙地设

计了一种糖类衍生物的环状碳酸酯, 然后与 LLA 共聚合, 成功地向 PLLA 中引入了糖单元, 脱保护后也就引入了羟基侧基, 其合成路线见式 5。

三、含聚乳酸的交联体系

水凝胶作为具有生物活性的分子量较高的多肽和蛋白药物释放体系的载体已有不少研究。其中, 降解型水凝胶也越来越受重视, 其优点在于降解能参与控制药物的释放行为。在这类材料中, 有的是利用了聚乳酸的生物降解性能。Hennink^[83] 合成了具如下结构的单体 (dex 2lactateHEMA) (式 6), 通过自由基溶液聚合得到了相应的水凝胶。调节聚乳酸段的



长短、环糊精的取代度或水凝胶中的起始水含量, 可以控制该水凝胶的降解行为。以 IgG 作为蛋白模型, 研究了其释放行为: 在一定条件下, 该蛋白可以零级释放 10 多天。Hubbell 及其合作者^[84] 设计并合成了一种双功能团的大分子单体: 辛酸亚锡作用下, 双端羟基 PEG 引发 D,L LA 形成的三嵌段共聚物再与丙烯酰氯反应来封端。形成的大分子单体可以在水溶液中, 无毒的光引发剂和可见光作用下室温聚合制得水凝胶, 其物理性能及降解速率可通过选择合适的 PEG 分子量, 调节聚乳酸链段长度等实现控制。当大分子单体在组织存在下聚合时, 材料与组织有良好的粘结性, 认为是与细胞间蛋白形成互穿网络之故。当用于白蛋白释放时, 可以缓释长达两个月。

这类水凝胶体系也有可能应用于组织工程。文献[85]以甘油代替上述 PEG 引发 D,L 2 LA 聚合后再用丙烯酰氯封端制得三功能团的大分子单体 (GL 2AC), 再与丙烯酸酐的聚乙二醇单酯 (PEG 2AC) 紫外光引发聚合制得交联体系。体系中凝胶含量都约占 90%, 由于交联度较高, 其吸水率相对都较低 (316%—30%); 通过 ESCA 对所得透明薄膜的表面研究, 均发现了 PEG 的链段, 其含量随 PEG 2AC 中所用 PEG 分子量的提高而增高。通过对成纤维细胞的培养, 认为是一类较有前途的组织工程模板材料。文献[86]为了解决这类体系的脆性, 改用 D,L LA 和 TMC 共聚的低聚物作降解部分, 发现韧性有了很大的提高。

另外, 文献[87]专门研究了 PLLA 的交联, 在否定了电子束辐射交联和过氧化物交联法之后, 采用了聚合过程中原位交联的方式, 即 LLA 和 4 官能团单体 5, 5 2bis (oxepane 222 one) 共聚。DSC 和膨胀实验证明确实形成了网状结构, 并观察到单体 LLA 和交联剂 5, 5 2bis (oxepane 222 one) 的聚合活性存在明显的差距。当聚合体系中交联剂组分含量达到 1 mol% 时, 材料的拉伸强度和冲击强度得到明显改善。

四、应 用

11 多肽和蛋白药物的释放

近年来用生物技术开发的多肽和蛋白类生物大分子药物不断涌现, 至 1995 年美国已在开发的生物技术药物达 234 个。鉴于这类药物本身的一些特点 (在体内极易降解, 半衰期很

短), 自 80 年代以来, 其药物投放主要从长效注射剂及非注射途径给药两方面来研究新一代剂型^[88, 89]。

长效注射剂型越来越倾向于使用生物降解聚合物制成的埋植剂或微球, 而且微球的研究更深入, 应用更广泛, 材料多用已商品化的 PLGA。多肽和蛋白药物从 PLGA 微球中释放的特性和问题前已详述, 这里具体介绍已商品化的 LHRH (促黄体激素释放激素) 的 PLGA 微球^[90]。LHRH 是 10 个氨基酸组成的多肽, 也是该领域研究得最深入最成功的一类多肽。首次上市的控释多肽微球制剂是 LHRH 的类似物 TRYPTOREL ND2PLGA 微球 (商标名 DECAPEPTYL), 1986 年由法国 IPSEN 生物技术公司生产, 药物可以缓释达 1 个月。LEUPROLIDE (商 标 名 ENANTONE, LUPRON, TAP21442SR), BUSERELIN 和 METERELIN 的控释 PLG 微球剂也已生产。LEUPROLIDE 的醋酸酯用 PLGA (LA/GA 摩尔比为 7615/2315, 分子量为 12 700) 为骨架材料, 采用双乳体系溶剂蒸干法制成的注射用微球 (载药量为 818%), 注入大鼠体内后 1—2 天内出现暴释效应, 释药量达 20%, 以后 28 天内每天以 218% 的速度恒速释药^[91]。

在口服给药中, 最值得提及的是口服疫苗给药系统。该体系利用微球、毫微球口服后能通过集合淋巴结, 且能保护所包裹的药物免于降解的机理。Hagan^[92]等发现致免疫力弱的卵白蛋白被制成 PLGA 微球, 口服后诱发的血清 IgG 应答显著强于或至少等于卵白蛋白并用 Freund 佐剂的效果, 这意味着免疫效果的增强。另一优点是不必多次注射。为了得到最佳免疫效果, 常规疫苗制剂在首次注射后, 需再给予 2—3 次加强剂量。但是, 将释药速度不同的 PLG 微球混合后一次给药, 可得到脉冲式释放效果, 不必给予加强剂量^[93]。

另外, Park 等^[94]报道, PLGA 的降解产物 (乳酸和乙醇酸) 能迅速降低释放介质 PBS 的 pH 值, 造成常规的恒温摇瓶法测定多肽蛋白 PLGA 微球体外释药检测中的生物大分子更易失活以及微球释药不完全。因此, 改进了体外溶出模型, 将微球和少量 PBS 置于一定规格的透析袋, 再悬置于 PBS 中。这样, 微球降解产物不断通过透析膜扩散至外水相, 生物大分子从微球中释放后滞留于 pH 值恒定的透析袋中。这一模型在 PLGA 降解速度方面也较好地模拟了体内的情况, 因在体内其降解产物能随时运走, 不会对微球降解产生影响。

该领域尚需要解决的问题可以概括如下: 改善微粒制备方法, 提高收率; 解决微球制备过程中多肽蛋白的稳定性; 提高药物载量; 降低起始暴释量, 获得药物的连续释放。对高分子化学工作者来说, 所有这些问题都意味材料的优化, 例如前述的改善亲水性等。

21 组织工程

根据组织工程的指导思想, 许多组织和器官的修复已得到了广泛的研究, 包括软骨、皮肤、肝、骨、腱、胰等, 其中部分已有商品供应^[95, 96]。组织工程按方法可分为 3 种: 生物材料和活性细胞的混杂体系; 纯生物材料体系; 纯活性细胞体系。其中, 第一方法最受重视。作为支架材料的聚合物应当是无毒的、合适的生物降解性和良好的生物相容性以及和某些具体细胞有一定相互作用的能力。这些生物材料制成的支架在结构上还应满足: 为细胞生长和输送营养所必需的孔结构; 为支持和指导细胞生长所必需的足够的机械强度和几何形状。另外, 从基体中控释组织诱导因子、生长因子等对组织的生成也将是有益的。PLA 及 LA 和 GA 的共聚物在本体性质上基本符合要求, 工艺上也能制成包覆纤维或多孔海绵体, 作为第一代组织工程用生物降解材料取得了一些进展。例如, 软骨细胞种植在 PLLA 基体内植入鼠体内, 长成了软骨组织^[97]; 自生的海绵状骨和髓的微粒填充在 PLLA 的网状物中, 在狗体内有

效地支持了骨的长成^[98]。但是, PLA 类材料缺乏与细胞选择性作用的能力。针对这个问题, 具功能侧基的聚酯酰胺显示了美好的前景。Langer 及其合作者^[99]把小肽 RGD (精氨2甘氨2天冬氨酸)通过大分子反应接上的乳酸和赖氨酸共聚物的侧基, 作为配体的 RGD 增强了与细胞的作用, 因此被称为功能化的支架材料。总之, 作为细胞间基质替代物的支架材料(包括材料本身和工艺成型)的研制对组织工程研究和应用的进展起决定性作用。

31 骨折固定件

同传统的金属固定件相比, PLA 类生物降解材料有两个优点: 能降解吸收; 应力逐渐转移至愈合骨^[100]。当前的制件包括螺丝、片、针、棒, 而最重要的聚合物材料包括 PLLA、PGA, 这主要是因为它们有良好的机械强度(同别的生物降解材料相比), 已证明了的生物相容性, 可控制的降解性能以及可加工性^[101, 102]。PLLA、PGA 以及 PLGA 作为生物降解的生物固定件材料是从 60 年代开始的, 自此得到了迅速发展, 已进行了大量的实验和临床研究^[103, 104]。作为体内骨折固定件, 有两个关键因素: 起始机械强度和强度的保持。前者主要决定于制品的制造工艺, 聚合物链取向, 纤维增强, 本体固态缺陷等都能赋予这类生物降解材料良好的起始机械强度。PGA 纤维增强的 PLLA, 自增强的 PLLA, 以及自取向的 PLLA 等工艺都得到了深入的研究^[105, 106]。至于机械强度的维持, 主要是由化学结构及制件中的齐聚物含量所定。PGA 制件约 6 周失去强度, PLLA 保持强度时间 3—10 倍于 PGA 的。聚合后未抽提的 PLLA 样品中, 由于齐聚物含量较高, 直接影响其强度保持。目前, PLLA 骨折固定件还只被用于力学强度要求不高的海绵状骨折部位。

五、展 望

PLA 作为生物降解性材料的重要地位已是不言而喻的, 例如商品化了的均聚物及与乙醇酸的共聚物已获 FDA 批准, 且被许许多多药物缓释研究者所采用。现在, 所必须面对的两个挑战是: 其一, 材料的精细化, 即根据具体需要调节其性能(亲水性能、化学可修饰性等), 这些调节可以通过与功能侧基被保护的其它单体共聚或大分子引发剂引发 LA 聚合或接枝于亲水主链等各种高分子化学方法来实现; 其二, 降低 LA 成本, 当降低到一定程度后, PLA 则能成为通用降解塑料的首选。例如, 随着 LA 生产的生物工程化, 价格已下调一半, 日本的实验室已有食品包装袋, 圆珠笔杆, 背心等的 PLA 制品。另外, 一个根本的问题尚未引起应有的重视, 即丙交酯的活性聚合。例如, 应用双金属引发体系时, 既能得到单体的高转化率, 又能方便地制得与 GA、EXCL 等的嵌段共聚物。相比之下, 辛酸亚锡等引发体系就难胜此任, 显然这是今后开发应用中必然要遇到的问题。总之, PLA 及其共聚物是一类极有前途的可降解高分子材料, 值得高分子化学工作者为之奋斗。

参 考 文 献

- [1] Lowe C E, *US* 2 668 162, 1954
- [2] Schneider A K, *US* 2 703 316, 1955
- [3] Schmitt E E, Polistina R A, *US* 3 463 158, 1969
- [4] Frazza E J, Schmitt E E, *J. Biom ed. Mat Res Symp.*, 1971, 1, 43
- [5] Kuikarni R K, Pani K C, Neuman C, Leouard F, *Arch. Surg.*, 1966, 993, 839
- [6] Vert M, *Angew. Makromol Chem.*, 1989, 166&167, 155
- [7] Vert M, Schwarch G, Loudance J, *Pure Appl Chem.*, 1995, A 32(4), 786- 796

- [8] Kricheldorf H R, Kreiser I, Saunders I, *Makromol Symp.*, **1996**, 103, 85- 102
- [9] Kleine J, *B P* 779 291, **1957**.
- [10] Fukuzaki H, Yoshida M, A sano M, Kumakura M, *Polymer*, **1990**, 31(10), 2006
- [11] Buchholz B, *GP* 443 542 A 2, **1991**
- [12] Kricheldorf H R, Dunsing R, *Makromol Chem.*, **1986**, 187, 1611.
- [13] Kricheldorf H R, Kreiser I, *ibid*, **1987**, 188, 1861.
- [14] Kricheldorf H R, Boettcher C, *ibid*, **1993**, 194, 1665
- [15] Jedlinski Z, Kurrok P, Walach W, Janeczek H, Raddecka J, *Makromol Chem.*, **1993**, 194, 1681.
- [16] Kricheldorf H R, Kreiser I, *Makromol Chem.*, **1991**, 191, 1057.
- [17] Kricheldorf H R, Boettcher C, *Pure Appl Chem.*, **1993**, A 30, 441.
- [18] Vert M, Schwach R, Engel R, Condane J, *J. Control Rel*, **1998**, 53, 85- 92
- [19] Kricheldorf H R, Kreiser I, Saunders I, Boettcher C, *Polymer*, **1993**, 36(6), 1253- 1259
- [20] Kissel T, Brich Z, Bantle S, Lancranjan I, Nimmarfall F, Vit P, *J. Control Rel*, **1991**, 16, 27- 42
- [21] Kricheldorf H R, Boettcher C, Tonnes K U, *Polymer*, **1992**, 33, 2817.
- [22] 张国栋(Zhang G D), 冯新德(Feng X D), 顾忠伟(Gu Z W), *高分子学报(Acta Polymerica Sinica)*, **1998**, 4, 505- 509
- [23] Arvanitoyannis I, *Polymer*, **1995**, 36(15), 2947- 2956; 36(11), 2271- 2279
- [24] Zhang X C, Wyss U P, Pichora D, Goosen M F A, *Polymer Bulletin*, **1992**, 27, 623- 629
- [25] Suong-Hyu Hyon, Yoshito Ikada, *Biomaterials*, **1997**, 18, 1503- 1508
- [26] Witzke D R, Naragan R, Kolstad J J, *Makromolecules*, **1997**, 30, 7075- 7085
- [27] Tanzi C, Verderio P, *J. Mater. Sci.*, **1994**, 5, 397.
- [28] Dubois Ph, Jacobs C, Jerome R, Teyssie Ph, *Makromolecules*, **1991**, 24, 2266- 2270
- [29] Song C X, Chen W Y, Feng X D, *J. Polym. Sci., Polym. Lett*, **1983**, 21, 593- 600
- [30] Song C X, Feng X D, *Makromolecules*, **1984**, 17, 2764
- [31] Feng X D, *Polym. J.*, **1985**, 17(1), 189- 200
- [32] Song C S, Sun H F, Feng X D, *Polym. J.*, **1987**, 19(5), 485- 491.
- [33] Li Y X, Feng X D, *Makromol Symp.*, **1990**, 33, 253
- [34] Vert M, *FP* 7829 978, **1978**
- [35] Hajime Yasuda, Eiji Ihara, *Makromol Chem. Phys.*, **1995**, 196(8), 2417- 2441.
- [36] Tadakazu Miyata, Toru Masuko, *Polymer*, **1997**, 38(16), 4003- 4009
- [37] Zhu K J, Hendren R W, Jensen K, Pitt C G, *Makromolecules*, **1991**, 24, 1736
- [38] Li S M, Garreau H, Vert M, *J. Mater. Sci Mater. Med.*, **1990**, 1, 123- 130
- [39] Li S M, Garreau H, Vert M, *J. Mater. Sci Mater. Med.*, **1990**, 1, 131- 138
- [40] Holland S J, Tishe B T, Gould P J, *J. Control Rel*, **1986**, 4, 155
- [41] Furr B J A, Hutchinson F G, *J. Control Rel*, **1992**, 21, 117.
- [42] Gu Z W, Ye W P, Yang J Y, Feng X D, *J. Control Rel*, **1992**, 22, 3- 14
- [43] Feng X D, Yan J, *Makromol Symp.*, **1997**, 118, 625- 630
- [44] Gilding D K, Reed A M, *Polymer*, **1979**, 20, 1459
- [45] 张燕(Zhang Y), 北京大学硕士学位论文(Master Thesis of Peking University), **1984**
- [46] Sheng Z R, Zhu J H, *Makromol Chem. Rapid Commun.*, **1993**, 14, 457- 460
- [47] Middleton J C, Tipton A J, *Medical Plastics and Biomaterials*, **1998**, 5(2), 30- 39
- [48] Van Hamont J E, Jeyanthi R, Barsoum I, Ranlin L A, *Proceed. Int Symp. Control Rel Bioact Mater.*, **1997**, 24, 885- 886
- [49] Pitt C G, *Int J. Pharm.*, **1990**, 59, 173- 196

- [50] Shan S S, Cha Y, Pitt C G, *J. Control Rel*, **1992**, 18, 261.
- [51] Li Y X, Nothnagel J, Kissel T, *Polymer*, **1997**, 38(25), 6197- 6206
- [52] Kissel T, Li Y X, Volland C, Gorich S, Koneberg R, *J. Control Rel*, **1996**, 39, 315- 326
- [53] Kricheldorf H R, Meier Haack J, *Makromol Chem.*, **1993**, 194, 715
- [54] Cerrai P, Tricoli M, *Makromol Chem. Rapid Commun.*, **1993**, 14, 529- 538
- [55] Rashkov I, Vert M, *Makromolecules*, **1996**, 29, 50- 56, 57- 62
- [56] 王东(Wang D), 冯新德(Feng X D), 高分子通报(*Polymer Bulletin*), **1998**, 2, 32- 39
- [57] Hamberger R, Azaz E, Donbrow M, *Pharm. Acta Helv.*, **1975**, 50, 10- 17.
- [58] MacGinly J W, Hill J A, *J. Pharm. Sci.*, **1975**, 64, 356- 357.
- [59] Zhu J M, Cao W X, Feng X D, *Chinese Chemical Letters*, **1997**, 8, 869- 872
- [60] Milton Harris J, *Polymer Preprints*, **1997**, 38, 520- 521.
- [61] Kim C, Lee S, Chang C, *Polymer Preprints*, **1996**, 37(2), 159- 160
- [62] Kissel T, Brich Z, Bantle S, *J. Control Rel*, **1991**, 16, 27- 42
- [63] Li Y X, Volland C, Kissel T, *Polymer*, **1998**, 39(14), 3087- 3097.
- [64] Ohya Y, Maruhashi S, Ouchi T, *Makromolecules*, **1998**, 31, 4662- 4665
- [65] Mthias L J, Fuller W D, Goodman M, *Makromolecules*, **1978**, 11, 534- 540
- [66] Shalaby S W, Koelmel D F, *EP*, 86 613, **1983**
- [67] Jorres V, Keul H, Hocker H, *Makromol Chem. Phys.*, **1998**, 199, 825- 833, 835- 843
- [68] Samyan C, Beylen M V, Maes A, in *Polymeric Materials Encyclopedia* (ed Joseph C S), New York, CRC Press, **1996**, 569- 576
- [69] Tang R T, Maves F, Boyle W J, Chiu T H, Patel K M, *US* 4 920 203.
- [70] Schmidt P, Keal H, Hocker H, *Makromolecules*, **1996**, 29, 3674- 3680
- [71] Vert M, Lenz R W, *Polymer Preprints*, **1979**, 20, 608
- [72] Ouchi T, Fujino A, *Makromol Chem.*, **1989**, 190, 1523- 1530
- [73] Kimura Y, Shirotani K, Yamane H, Kitao T, *Makromolecules*, **1989**, 21, 3338- 3340
- [74] Kimura Y, Shirotani K, Yamane H, Kitao T, *Polymer*, **1993**, 34(8), 1741- 1748
- [75] P J A, Dijkstra Pieter J., Jan Feijen, *Makromol Chem. Phys.*, **1992**, 193, 2713- 2730
- [76] Ouchi T, Shiratani M, Jinno M, Hirao M, Ohya Y, *Makromol Chem., Rapid Commun.*, **1993**, 14, 825- 831.
- [77] Ouchi T, Shiratani M, Jinno M, Hirao M, Ohya Y, *Makromol Chem. Phys.*, **1996**, 197, 1823- 1833
- [78] Ouchi T, Shiratani M, Jinno M, Hirao M, Ohya Y, *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.*, **1997**, 35, 377- 383
- [79] Wang D, Feng X D, *Makromolecules*, **1997**, 30, 5688- 5692
- [80] Zhang G D, Wang D, Feng X D, *Makromolecules*, **1998**, 31, 6390- 6392
- [81] John G, Tsuda S, Morita M, *J. Polym. Sci., Part A: Polym Chem.*, **1997**, 35, 1901- 1907.
- [82] Chen X H, Richard A G, *Makromolecules*, **1999**, 32, 308- 314
- [83] Van Dijk Wolthuis W N E, Hoogeboom J A M, Van Steenberg M J, Tsang S K Y, Hennink W E, *Makromolecules*, **1997**, 30, 4639- 4645
- [84] Sawhney A S, Pathak C P, Hubbell J A, *Makromolecules*, **1993**, 26, 581- 587.
- [85] Han D K, Hubble J A, *Makromolecules*, **1997**, 30, 6077- 6083
- [86] Storey R F, Warren C P, Allison C J, Puckett A D, *Polymer*, **1997**, 38(26), 6025- 6301.
- [87] Nijenhuis A T, Cerijma D W, Pennings A J, *Polymer*, **1996**, 37(13), 2783- 2791.
- [88] 陈庄华(Chen Z H), 瞿文(Qu W), 国外医学(药学分册)(*World Pharmacy*), **1997**, (3), 129- 133
- [89] 方宏清(Fang H Q), 药学进展(*Prog. Pharmacy*), **1998**, 22(10), 16- 20

- [90] 曹倩(Cao Q), 周美华(Zhou M H), 国外医药合成药, 生化药, 制剂分册(*World Pharmacy*), **1997**, 18(2), 108- 110
- [91] Okata H, Heya T, Igari Y, *Int J. Pharm.*, **1989**, 54(3), 231- 239
- [92] Ohaga D T, Rahman D, McGee J P, *Immunology*, **1991**, 73(2), 239- 242
- [93] Gilligan C A, *Int J. Pharm.*, **1991**, 75(1), 1- 24
- [94] Park T G, Lu W, Crotts G, *J. Control Rel*, **1995**, 33(2), 211- 222
- [95] Hubbell J A, Palsson B O, Papoutsakis E T, *Biotechnol Bioeng.*, **1994**, 43, 541- 682
- [96] Vacanti C A, Miko S A G, *Tissue Eng.*, **1995**, 1, 147- 228
- [97] Freed L G, Marquis J C, Nomia A, Emmanuel J, Langer R, *J. Biomed. Mater. Res*, **1993**, 27, 11
- [98] Kinoshita Y, Kirigakubo M, Kobayashi M, Tabata T, Shimura K, Ikata Y, *Biomaterial*, **1993**, 4, 729
- [99] Barrera D A, Zylstra E, Cansburg P T, Langer R, *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, 115, 11010
- [100] Zhang X C, Goosen M F A, in *Polymeric Materials Encyclopedia*, New York, **1996**, CRC Press, 593- 598
- [101] Hoffmann G D, *Clin. Mater.*, **1992**, 10, 75
- [102] Vainionpaa S, Rokkanen P, Tomala P, *Pra Polym. Sci*, **1989**, 14, 679
- [103] Tomala P, Vasenius J, Vainion P S, Caiho J, Pohjonen T, Pokkanen P, *J. Biomed. Mater. Res*, **1992**, 25, 1
- [104] Manninen M J, *J. Mater. Sci, Mater. Med.*, **1993**, 4, 179
- [105] Storey R F, Shoemaker K A, *Polym. Bull*, **1993**, 31, 331
- [106] Penning J P, Griepma D W, Pennings A J, *J. Mater. Sci Lett*, **1993**, 12, 1048