

生物降解聚合物的研究和产业化进展及展望

李孝红¹,袁明龙²,郝建原³,周绍兵¹,邓先模⁴,黄志镗⁵

(1 西南交通大学材料学院、材料先进技术教育部重点实验室,成都 610031;

2 四川琢新生物材料研究有限公司,成都 610041;

3 电子科技大学微电子与固体电子学院,成都 610054;

4 中国科学院成都有机化学研究所,成都 610041;

5 中国科学院化学研究所,北京 100080)

摘要:结合作者等近十年来在生物降解聚合物领域的研究和产业化工作,本文概述了聚乳酸、聚氨基酸、聚对二氧六环酮及其它生物降解聚合物的合成进展,综述了可生物降解温度敏感水凝胶、形状记忆高分子材料的研究概况,阐述了可生物降解聚合物在生物活性大分子控释体系、超细纤维组织工程支架上的应用研究,介绍了可生物降解聚合物在食品包装、纺织和汽车电子等方面的应用,总结了可生物降解聚合物、医疗器械、药物制剂和组织工程等领域产业化近况。最后展望了生物降解聚合物的研究、应用和产业化前景。

关键词:生物降解聚合物;生物医用;进展;展望

生物可降解聚合物系指在生物体内能被降解或酶解,生成的小分子物质通过代谢而被机体吸收或排出体外的一类高分子材料,来自资源短缺、人口增长和环境方面的压力,推动了生物降解聚合物领域的快速发展。作者等在 1999 年对聚乳酸及其共聚物的合成、聚合机理及在药物控制释放、骨科固定及组织修复、手术缝合线等领域中的应用作过总结和评述^[1]。近十年来,基于分子设计功能性单体、高效低毒催化体系和复合技术的研究,聚乳酸、聚氨基酸和聚对二氧六环酮等可生物降解聚合物的合成,在调控聚合物的组成、分子量、降解行为和速度等方面,取得长足进展,并在此基础上开展了环境敏感、形状记忆等功能性生物降解聚合物材料的研究^[2]。以生物降解聚合物为载体的药物传递系统、组织工程、医用植入体等方面基础和应用研究齐头并进^[3],特别是在生物活性大分子药物控释系统、诱导性组织工程支架和生物活性组织修复材料方面研究系统深入^[4]。随着结构和组成优化、加工技术及形态结构的控制,生物降解聚合物的力学性能、热性能、耐磨性等逐步提高,除生物医用领域外,拓展了在食品包装、纺织和汽车电子等方面的应用。生物降解聚合物及其在相关应用领域的产业化国内外已初具规模,显示出了强劲的发展势头。结合近十年来在该领域的研究和产业化工作,本文综述了生物降解聚合物的研究、应用和产业化进展。

1 可生物降解聚合物的合成研究

1.1 聚乳酸、聚氨基酸及其它内酯开环聚合物

基于分子设计功能性单体、高效低毒催化体系和复合技术的研究,聚乳酸、聚氨基酸及其它可生物降解聚合物的合成,在调控聚合物的组成、结构、分子量、降解行为和速度等方面,均取得长足进展^[5,6]。聚乳酸(PLA)、聚乙交酯(PGA)和聚己内酯(PCL)等内酯开环聚合物表面的疏水性强,聚合物基质表面缺少可反应性官能团。为进一步拓宽上述材料的用途及获得特殊性能的新材料,通过共聚改性、分子链侧基和末端基功能化等手段,改善材料的亲水疏水性、结晶性,调控材料的生物降解性,增强其生物相容性^[7,8]。氨基酸具有多个活性官能团,本身具有良好的生物相容性和可生物降解性,其降解产物氨基酸对人体无毒害作用。将氨基酸链段引入 PLA、PCL 和聚乙二醇中,能综合聚合物的优良性能,达到调节材料的降解性、反应功能性和生物相容性的目的。邓先模等^[9,10]运用氨基酸酸酐(NCA)与丙交酯通过开环共聚,制备出聚赖氨酸-聚乳酸共聚物;并在此基础上以聚乙二醇作为大分子引发剂,引发氨基酸-NCA 及丙交酯制备出聚乙二醇-聚赖氨酸-聚乳酸共聚物。聚合物结构中同时含亲水及疏水基团,其分子链上又含

有反应性侧胺基。袁明龙等^[11]首先用聚乙二醇(PEG)引发己内酯,得到末端为羟基的聚乙二醇-聚己内酯大分子单体,将末端基转变成氨基后引发氨基酸-NCA,制备出聚乙二醇-聚己内酯-聚谷氨酸三嵌段共聚物,在大分子链上实现了疏水、亲水及侧链功能基的有效整合。邓先模等^[12]把聚乙二醇的末端基转化成氨基,端氨基聚乙二醇引发氨基酸-NCA的开环聚合,得到聚氨基酸-聚乙二醇共聚物。

聚己内酯是一种半结晶的高分子,具有优越的药物穿透性和与其它高分子的良好的相容性。然而,由于它的高结晶性降低了其与软组织的生物相容性和生物降解性。为调节聚合物的力学性能和引入功能化基团,开展了功能化聚己内酯及其共聚物的研究。邓先模等^[13,14]通过化学合成取代的 3-苯基己内酯及 5-苯基己内酯,采用系列催化剂进行了开环聚合研究,制备出聚 3-苯基己内酯及聚 5-苯基己内酯,材料的柔性较好。同时 5-苯基己内酯的反应活性较高,与丙交酯共聚得到聚乳酸-聚 5-苯基己内酯的共聚物,较好地改善了 PLA 的力学性能。另一个重要的改进方法是在 PCL 主链中引入 PEG。Li 等报道了采用脱水缩聚方法合成了分子量为 2 万的聚己内酯-聚乙二醇共聚物(PECL)^[15]。Bogdanov 等报道了用辛酸亚锡作为催化剂,PEG 引发己内酯开环聚合获得了 PECL^[16]。邓先模等采用阴离子聚合方法,以聚乙二醇的碱金属盐作为催化剂制备了 PECL^[17]。周绍兵等采用辛酸亚锡为催化剂,以不同分子量和不同浓度的聚乙二醇引发己内酯开环聚合,制备和表征了系列组成的 PECL^[18,19]。

在其它功能化聚酯方面,姚晋荣等^[20,21]合成了新的单体乙酰丁内酯及吗啉二酮衍生物,并通过催化开环聚合,得到了聚乙酰丁内酯及聚乙醇酸-聚谷氨酸共聚物。李贞等^[22~25]运用聚乙二醇大分子引发剂引发酸酐或酸酐与内酯分别制备出新的聚乙二醇-聚酸酐或聚乙二醇-聚酸酐-聚酯等共聚物。郝建原、邓先模等^[26,27]合成出末端含羟基的聚己内酯大分子单体,而后与癸二酸酐反应,通过缩聚的方法制备出聚己内酯-聚癸二酸酐的三嵌段共聚物,并对其性能进行了表征。Stapert 等报道了聚酯酰胺材料的合成,是以乳酸等羟基羧酸与二元胺、二元羧酸为原料进行制备,其特点是聚合物链由酰胺键及酯键组成,由于分子结构中含有较强的氢键,材料具有较高的强度及结晶性^[28]。

1.2 聚对二氧六环酮及其共聚物

聚对二氧六环酮(PPDO)具有良好的生物相容性和生物降解性,目前已被美国 FDA 批准用于制备可吸收缝合线^[29]。PPDO 是一种半结晶性聚合物,其玻璃化转变温度为 -10℃,熔融温度为 110℃,具有较低的加工窗口温度 140~165℃^[30]。由于独特的聚酯-聚醚交替结构,PPDO 具有其它可生物降解聚酯所不具有的综合性能。与硬脆性的 PLA 和 PGA 相比,PPDO 链中的醚键赋予了其强韧性,其断裂伸长率可达到 500%~600%,拉伸强度为 7000Psi;与半结晶性的 PCL 相比,PPDO 中的醚键使其亲水性大大增强,材料完全降解吸收的周期为 6 个月左右,远远快于 PCL^[31]。因此,PPDO 是一种具有较快降解速率和强韧特性的可生物降解聚合物,在可吸收缝合线和某些医疗器械的应用领域中有着其它材料所不可取代的优势。然而由于 PDO 单体的传统合成方法工艺复杂、成本高、产率低,其均聚物和共聚物的合成和应用方面的研究主要集中在国外几个大公司。近年来,以一缩乙二醇为原料,铜或氧化铜为催化剂,通过氧化去氢一步法大规模制备 PDO 单体已经成为可能,为 PPDO 在更广领域中的应用奠定了基础^[32]。

PPDO 是通过单体 PDO 开环聚合而成。由于高分子量 PPDO 不溶于一般的有机溶剂,该单体的聚合基本采用本体聚合的方法,其聚合过程是一平衡反应,线型大分子、环状齐聚物和单体并存于反应体系中^[33]。聚合物的分子量和产率与聚合反应温度、时间和催化剂种类密切相关^[34]。适用于 PPDO 聚合反应的催化剂种类繁多,包括锡类催化剂^[35]、烷基金属或烷氧基金属催化剂^[36]、生物酶^[37]等。其中最具有代表性的催化剂是辛酸亚锡和二乙基锌等,前者聚合反应可控性较强,后者催化剂活性高,在合适的反应条件下,均可得到高分子量的聚合物。Schultz 等以二乙基锌为催化剂,引发单体在室温下进行本体聚合反应,可得到比浓对数粘度为 2.83dL/g(1,1,2,2-四氯乙烷,25℃,0.5g/dL^[38])的中等分子量 PPDO。Newman 等以辛酸亚锡为催化剂,一级醇为共催化剂,得到比浓对数粘度为 2.3 到 8.0 dL/g(六氟异丙醇,25℃,0.1g/dL)的中高分子量 PPDO^[39]。郝建原、邓先模等改进了 PDO 单体的纯化方法,通过质子捕捉剂的加入,大幅度降低了单体中反应性杂质的含量,以三异丁基铝/乙酰丙酮锌为复合催化剂,获得比浓对数粘度为 3.0dL/g(苯酚/1,1,2,2-四氯乙烷混合溶剂,25℃,0.1g/dL^[40])以上的中分子量 PPDO;进而以辛酸亚锡

和十二醇为催化剂时,得到了比浓对数粘度达到 8.0 dL/g(苯酚/1,1,2,2-四氯乙烷混合溶剂,25 °C,0.1g/dL)以上的高分子量 PPDO,适合制作可吸收缝合线和某些医疗器件产品。

PDO 单体与丙交酯(LA)、乙交酯(GA)、 γ -内酯(CL)或三亚甲基碳酸酯(TMC)等单体发生二元或三元共聚,得到化学组分和链结构可调,降解性能、结晶性能或力学性能多样化的新型可生物降解聚合物^[41~44]。其共聚反应大多以次序聚合的方式进行,以得到不同组成的多嵌段共聚物。Raquez 等以三异丙氧基铝为催化剂,先后引发 CL 和 PDO 单体发生活性共聚,得到两嵌段的 P(CL-*b*-PDO) 共聚物^[45]。针对 PPDO 在高温下容易解聚的缺陷,通过共聚合在 PPDO 末端引入具有热稳定性的内酯端链,可有效提高聚合物的热稳定性^[46]。由于 PPDO 在二氯甲烷、氯仿、丙酮等溶剂中的溶解性能非常差,限制了其在药物控制释放和组织工程领域中的应用。将 PDO 单体与聚乙二醇或其它内酯或交酯共聚,可提高聚合物在有机溶剂中的溶解性^[47],可作为制备纳米微球的新型聚合物载体材料^[48]。设计和合成能够适应于药物控制释放和组织工程用的 PPDO 共聚物,充分发挥 PDO 组分在材料性能方面的独特的调控能力,特别是其链节单元所具有的亲水性、柔顺性和快速降解等特点,将成为该领域中的研究热点。

1.3 其它脂肪族聚酯和二氧化碳基生物降解聚合物

无论从碳资源的综合利用,还是从环境保护的角度,二氧化碳的高效固定利用都是非常必要的。1969 年日本京都大学的井上祥平首次报道了二氧化碳可与环氧化物开环共聚生成全降解的脂肪族聚碳酸酯塑料,从此拉开了二氧化碳制备可降解塑料研究的序幕。此后,中国、美国、日本、韩国、德国和意大利等的科研人员对此聚合反应中涉及的有关配位化学、催化效率、反应历程等方面作了深入的理论研究,并在聚合物性能及应用研究、聚合物产业化等方面作了大量工作^[49]。在众多的环氧化物与二氧化碳共聚生成脂肪族聚碳酸酯的反应中,研究较多的是具有潜在应用前景的环氧丙烷与二氧化碳共聚生成聚丙烯碳酸酯(PPC)、氧化环己烯与二氧化碳共聚生成聚环己烯碳酸酯(PCHC)^[50]。研究重点在于寻求高效、易于工业化的催化体系。其中高位阻单活性中心催化剂具有高选择性和窄分子量分布等特点,其中羧酸锌类催化剂是最具有工业化前景的催化剂之一^[51]。

聚丁二酸丁二醇酯(PBS)的研究发展亦较快,与传统的可生物降解的聚酯相比,其熔点相对较高,较好的耐热性能和机械性能可以满足多种应用的要求。生产 PBS 的原料可以是石油资源,也可以通过生物发酵法获得。以丁二酸和丁二醇可直接缩聚得到 PBS,先在较低的反应温度下将二元酸与过量的二元醇进行酯化,形成端羟基预聚物;然后在高温、高真空和催化剂存在下脱除二元醇,得到聚酯。二元酸二甲酯与等量的二元醇在催化剂存在下,高温、高真空脱甲醇进行酯交换反应也可得到聚酯。但使用传统的催化剂(如:钛酸四丁酯)会使产品色泽发黄,Ishii 等使用 CHTD(1-chloro-3-hydroxy-1,1,3,3-tetrabutyl distannoxane)作为催化剂合成的 PBS,分子量达到 27.7 万^[52]。采用扩链反应,利用扩链剂的活性基团与聚酯的端羟基反应,可进一步提高聚酯的分子量。常用的扩链剂主要有酸酐及二异氰酸酯等。在复合材料方面,聚乳酸性能优良,但其结晶速度慢,将其与 PBS 共混则可综合两种材料性能的优点^[53]。

2 功能性可生物降解高分子材料的研究

2.1 温敏性可生物降解水凝胶

具有环境响应特性的高分子材料,因其独特的使用性能,近年来越来越受到研究者的关注^[54,55]。其中温敏性的可生物降解聚合物,其水溶液在室温或室温以下以液体状态存在,而当温度升高至人体温度时发生溶胶-凝胶转变,形成半固态的凝胶。由于其良好的生物相容性和降解产物可吸收性,已成为一类新型的控释载体材料。美国麦克罗梅德公司的 Rathi 等首先报道了以聚(丙交酯-乙交酯)(PLGA)为疏水性链段 A 和 PEG 为亲水性链段 B 合成了 ABA 型和 BAB 型三嵌段共聚物,一定浓度的水溶液在低温时为可流动的液体状态,在 30~35 °C 之间时开始形成水凝胶,而当温度升高到 40~70 °C 之间时水凝胶发生塌陷^[56]。通过改变共聚物的分子量、组成以及其在水溶液中的浓度,可调节溶胶-凝胶转变温度、凝胶的降解速率和药物释放速率^[57]。体外药物释放实验表明,药物的凝胶制剂 ReGel[®] 在人体温度下,胰岛素和紫杉醇分别在 200h 和 50 天内释放完毕^[58]。

温敏性可生物降解材料一般为两亲性共聚物,由疏水性的可生物降解嵌段和亲水性的聚乙二醇嵌段组成。根据共聚物链结构的不同,可分为 AB 型两嵌段共聚物^[59]、ABA 或 BAB 型三嵌段共聚物^[56]、(AB)_n 型多嵌段共聚物^[60]、接枝共聚物^[61,62]和星型共聚物等^[63]。温敏性可生物降解共聚物的疏水链段可以是任何的可生物降解聚合物,目前报道的有 PLA、PLGA、PCL、聚三亚甲基碳酸酯、聚富马酸二羟丙酯等^[64~67]。郝建原、邓先模等合成了疏水嵌段为聚(-己内酯-乙交酯)、聚(-己内酯-丙交酯)、以及聚(对二氧六环酮-丙交酯-乙交酯)等系列温敏性三嵌段共聚物,溶胶-凝胶转变如图 1 所示。并首次将 PDO 组分引入到温敏性共聚物的疏水嵌段中,得到具有合适降解速率和系列溶胶-凝胶相转变温度的可注射性温敏水凝胶^[68~72]。

温敏性可生物降解共聚物低温时在水中自组装形成具有“核-壳”结构的胶束,亲水性的聚乙二醇链段分布在胶束的外壳,疏水性聚酯链段分布在胶束的内核。随着温度的升高,胶束壳层聚乙二醇脱水作用增强,胶束的直径不断增大,一部分聚酯链段可能从核中逸出,插入到外壳的聚乙二醇分子层中去,并有可能插到邻近的胶束中去,而导致体系开始转变成凝胶。随着温度的继续升高,聚乙二醇发生严重脱水,凝胶结构被破坏,共聚物从水溶液中沉淀出来^[73]。温敏性可生物降解水凝胶处于凝胶态时,由于疏水区域彼此之间发生了融合、贯穿,因此当其重新放入清水中时不会发生溶解。这一点与聚氧乙烯-聚氧丙烯-聚氧乙烯水凝胶不同,可实现药物的长期释放^[74,75]。温敏性可生物降解水凝胶可作为多类药物的控制释放载体,如不溶于水的药物(紫杉醇)、大分子活性药物(多肽、蛋白、疫苗、基因)等,也可实现注射、透皮、口服、鼻腔等多种途径给药^[76]。与传统的可生物降解载药微球或植入体相比,以温敏性水凝胶为载体的释药体系具有很多优点。首先,药物可以用简单混合的方法进行装载,工艺简单,载药量高,而且在不使用有机溶剂和温和条件下进行,对保持药物活性具有独特的优势;其次,共聚物水溶液在室温下呈液体状,粘度小,可以采用注射的方式给药,给药方式简便,减少了病人的痛苦,病人顺受性强;另外,共聚物具有两亲性的特征,可以对疏水性或亲水性药物起到增溶或稳定作用,对各类药物具有广泛的适应性;最后,药物与聚合物溶液的混合物以液体形式注入体内后,可以适应体内不同部位的形状,不容易游走,有利于实现药物的靶向释放。综合上述,可生物降解温敏性水凝胶将是药物控制释放领域中极具潜力的新型载体材料。

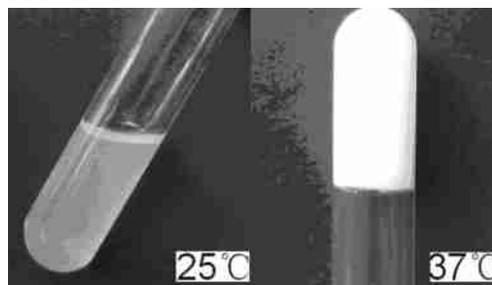


图 1 P(LA-CL)-PEG-P(LA-CL) 三嵌段共聚物水溶液的溶胶-凝胶转变

Figure 1 The sol-gel transition behaviors of triblock copolymer P(LA-CL)-PEG-P(LA-CL)

2.2 可生物降解形状记忆高分子材料

热致形状记忆高分子材料是指在室温以上的一定温度下变形,并能在室温下固定形变且长期存放,当再升温至某一特定温度时,制件能很快恢复到原状的一类聚合物。近年来,形状记忆高分子材料制作的微创手术器件,用于代替传统大型器件方面的研究受到越来越多的重视。美国麻省理工学院的 Langer 等 2002 年报道了具有形状记忆功能的可生物降解聚合物,用它制成的塑料线具有“智能”自动打结功能,经过一定时间后可被人体吸收,不必再行二次手术取出,在伤口缝合等领域具有潜在用途^[77]。2005 年德国技术和大分子化学学院的 Lendlein 等报道了将含有聚己内酯结构单元的聚合物用于医用形状记忆器械的研究,同年又报道了一种含有可降解聚二氧六环酮和聚己内酯结构单元的多嵌段共聚物具有形状记忆性能,并开展了作为体内植入材料的研究^[78]。2005 年王身国等报道了一种可生物降解形状记忆聚合物,它是以 PLA 低聚物为硬相、聚(乙交酯-己内酯)共聚低聚物为软相、采用偶联方法合成了聚-L-丙交酯-

聚(乙交酯/己内酯)多嵌段共聚物^[79]。2005 年景遐斌等报道了不同单体比例组成的聚己内酯和聚氨酯共聚物,并研究了其形状记忆特性^[80]。2006 年以来周绍兵等开展了聚乳酸和羟基磷灰石复合材料的形状记忆性能(如图 2 所示)研究,探讨了其形状记忆机理,提出了聚乳酸的羰基与羟基磷灰石表面上的羟基具有氢键相互作用的机理^[81,82]。

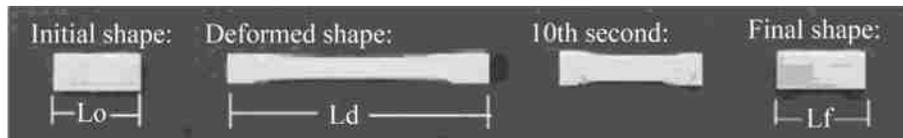


图 2 (重量比 3/1) 复合材料形状变化图

Figure 2 The shape changes of PDLLA/HA

3 可生物降解聚合物在生物医学领域中的应用研究

3.1 生物活性大分子控制释放体系

可生物降解聚合物用作一些半衰期短、稳定性差、易降解及毒副作用大的药物的控释制剂基材,可有效地拓宽了给药途径、减少给药次数和给药量、提高药物的生物利用度、最大程度减少药物对全身特别是肝、肾的毒副作用^[83]。利用基因重组、生物合成及化学合成获得的纯亚单位、合成肽疫苗等,结构简单、易于纯化、安全稳定。但抗原的纯化导致其免疫原性减弱,难以诱导良好免疫保护性的应答,因此必须使用免疫佐剂增强免疫效果。同时疫苗抗原的结构为(糖)蛋白、多肽、多糖、脂类、核酸等,在体内易受到酸、碱及生物酶的作用。抗原的高级结构易被破坏、发生降解或排除体外,因此常需加大疫苗剂量、增加接种次数,造成接种费用高、漏种率高。可生物降解聚合物作为抗原贮存场所,可增加抗原在体内吸收、运输过程中的稳定性,通过扩散或聚合物降解抗原能在较长时间范围内缓慢或脉冲释放,单剂接种即能产生与常规多剂免疫相同的效果^[84]。近年来用于制备疫苗微球载体的可生物降解高分子材料很多,如:PLA、PGA、PLGA、聚醚-聚酯共聚物、聚- α -氰基丙烯酸丁酯等^[85]。邓先模等用可生物降解聚合物如聚-DL-乳酸-聚乙二醇(PELA)等包裹了人血清白蛋白(HSA)、霍乱毒素共调菌毛(TCP)、钩端螺旋体外膜蛋白(OMP)、伤寒杆菌荚膜蛋白(Vi)、乙肝病毒表面抗原(HBsAg)等制备微球制剂(如图 3a 所示),在微球制备及表征、影响包裹蛋白活性的因素、微球体外降解及释放、微球在动物体内的靶向分布和免疫效果方面作过较深入的考察^[86]。

在载体材料方面,为了增加亲水性、提高与生物活性大分子的相容性和调节载体的降解速度,在聚乳酸等主链中引入亲水性组分。聚乙二醇既溶于水又溶于多种有机溶剂、具有较好的端基反应和可修饰性,不具有免疫原性。邓先模等以不同分子量的聚乙二醇引发丙交酯本体开环聚合制备聚乙二醇-聚乳酸共聚物,详细研究了该聚合物用做药物控释载体对药物包封效率、药物体外释放和材料体外降解的影响^[87]。周绍兵等以 PLGA 为载体材料,考察了共聚物中乙交酯和丙交酯的比例对微球粒径、蛋白包裹量、蛋白释放行为的影响^[88,89]。在生物降解聚合物微球制备方面,以 TCP 和 OMP 为对象,李孝红等采用双乳液法制备疫苗的微球制剂,详细考察了内水相、油相等的组成和比例、内水相和油相中稳定剂、表面活性剂等对微球粒径、蛋白包裹效率和释放特征的影响^[90,91]。

蛋白活性保持方面,李孝红等以葡萄糖氧化酶为蛋白模型,定量考察了蛋白在微球制备过程中酶活性的变化,结果表明仅在两次乳化过程中活性损失了近 50%^[92]。为了减少蛋白类药物免受有机溶剂的影响,周绍兵等采用以轻度交联海藻酸钠包裹蛋白为核,可生物降解聚合物为壳制备了双层微球。与传统药物微球相比,它可有效减少蛋白突释行为和保护蛋白的活性^[93]。在疫苗微球降解和体外释放机制方面,疫苗微球的降解与微球粒径、形态结构、共聚物组成和分子量等有关^[94]。蛋白抗原的释放通常表现为二段或多段特征(如图 3b 所示)^[95,96],李孝红等定量考察了蛋白抗原突释量与微球表面蛋白量的关系、第二次快速释放与微球降解重量损失在时间上的关联^[97]。微球粒径及接种方式对注射疫苗微球在体内的分布影响较大,同时与微球表面亲疏水性及表面电位有关。粒径在 0.1 ~ 5.0 μm 的微球很快被网

状内皮系统的吞噬细胞从血液中消除,到达网状内皮组织丰富的肝、脾中,这也是疫苗微球选择的较佳粒径范围。李孝红等通过组织切片观察了微球制剂在肝、脾、小肠淋巴结等免疫相关组织中的分布^[98],进而采用¹²⁵I 标记 OMP,定量研究了疫苗微球经注射和口服接种后在动物体内免疫相关器官和组织的分布^[99]。针对传统乙肝疫苗接种费用高,次数多,且均为注射接种,操作不方便,儿童和老人不易接受,易导致漏种率高、整体免疫效果差等问题,开展了可生物降解聚合物乙肝疫苗控释微球制剂的研究。实验结果表明与常规多剂注射液体疫苗制剂相比,单剂注射乙肝疫苗微球制剂能有效诱导全身免疫应答,而口服疫苗微球制剂能诱导较强的粘膜免疫应答^[100,101]。

在多肽类药物控制释放体系研究方面,多肽类药物经可生物降解高分子材料包裹后可以保持和延长其活性、控制其释放剂量、提高多肽药物的生物利用度。周绍兵等用核-壳结构的包埋方法制备了携载干扰素的生物降解高分子微球,取得了较理想的实验结果^[102]。在基因药物控制释放体系方面,合成了具有特定结构和序列分布的可生物降解聚合物,构建了高携载 DNA 能力的微球系统,着重考察了聚合物材料与 DNA 携带效率、微球降解及 DNA 释放的关系,评价基因微球制剂的表达效果。体外转染实验表明,防龋齿基因疫苗的可生物降解微球制剂可转染哺乳动物细胞,并能正确地转录表达,转染结果表明微球中的 DNA 具有缓慢释放的特征^[103,104]。

生物降解聚合物作为药物控释载体除微球制剂外,聚合物纳米纤维具有高比表面积及多孔结构,纤维精细程度与均匀性高,可同时携载多种药物等,特别适合局部给药、术后粘连膜给药、医疗器械、植入材料的表面涂覆给药等。目前降解和非生物降解聚合物电纺纤维用于抗生素、抗真菌素、杀菌剂、以及抗癌药物的控释载体^[105]。李孝红等以对乙酰氨基酚为模型药物,研究不同直径纤维、不同载药量聚乳酸纤维制剂(如图 3c 所示),考察了纤维的热转变行为、药物释放行为、纤维降解行为等^[106]。

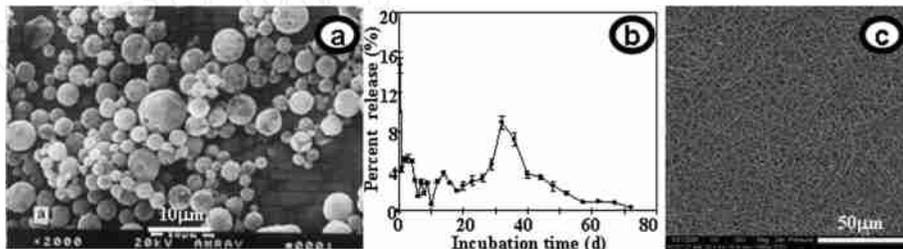


图 3 可生降解聚合物疫苗微球(a)及其蛋白体外释放曲线(b)、聚合物超纤维制剂(c)

Figure 3 The morphologies (a) and in vitro protein release profiles (b) of biodegradable polymeric microspheres, and the morphologies of electrospun polymeric fibers (c).

3.2 聚合物超细纤维组织工程支架

组织缺损和创伤修复的研究和发展与生物材料同步。在上世纪 60 年代中期,合成性纤维开始用于烧伤治疗的人工皮肤,在 70 年代致力于对植入物的人工表面处理,避免引起血液凝集,如在材料表面引入肝素复合物涂层等。1987 年提出了“组织工程”的概念,为修复病损的组织和器官提供了一种新的治疗途径,它是建立在细胞培养、天然材料提纯、人工材料合成、移植技术等基础上的一门学科,其中支架材料起着支撑细胞生长、引导组织再生、控制组织结构和释放生物活性因子等作用,是决定其成败的关键因素之一。具有良好生物相容性的可生物降解高分子合成材料经过适宜的制备工艺,构建具有仿细胞外基质结构、适当力学强度、生物活性物质载体功能的组织工程支架,逐渐成为新的研究热点。制备三维多孔支架的方法有纤维粘接法、相分离法、气体发泡法、溶液浇注-沥滤法、固体自由成型法、颗粒烧结法等^[107]。聚合物纳米纤维的一个独特性能是它与生物天然的细胞外基质结构类似,纤维间结合较弱,即使较小的孔细胞也可进入,从而提高了支架材料的细胞渗透性。细胞进入后可调节其生长空间,尺寸比细胞小的纤维可与细胞产生较强的相互作用,同时细胞沿纤维走向有一定的趋向性。目前相分离法、自组装机法、模板法和静电纺丝法可用于构建超细纤维组织工程支架^[108]。聚乳酸及其共聚物等的电纺超细纤维制成三维多孔材料已尝试作为细胞生长和组织形成的骨架,但目前主要是探讨纤维的组成、直径及表观形貌对细胞粘附及生长行为的影响^[108]。李孝红等采用正交设计方案,阐明了影响纤维直径和形貌的主要因素,

并通过回归分析建立了溶液浓度和聚合物分子量与纤维直径和纤维中梭状物含量的定量关系^[109]。静电纺丝过程会改变嵌段聚合物中基团和链段在纤维中的分布,从而影响了聚乳酸材料表面亲疏水性和降解行为。李孝红等通过对静电纺纤维膜表面形貌、单根纤维形貌和表面元素组成的系统分析,发现与溶剂膜不同,聚乳酸电纺纤维表面富集甲基等低结合能基团,表面疏水性强,体外降解呈现表面溶蚀行为^[110]。通过调节多孔纤维支架中纤维表面亲疏水性、孔径和孔隙率等,能较好地实现细胞在整个支架内部的迁移和生长(如图 4a 所示),为设计适合细胞粘附生长的支架材料奠定了基础。

在再生医学领域,组织工程化表皮、真皮和软骨已临床应用,但对肝、心脏等复杂组织的再生及重建仍面临众多困难。在构建此类复杂器官的体系中诱导血管形成、诱导多细胞定位分布、定向分化和协调扩增仍未较好地实现,而将生物活性因子引入组织工程支架中将是赋予这些生物功能的重要手段^[111]。组织生长是一渐进过程,在不同时期需要一种或多种生物学信号、力学信号等的协同作用,确保其沿预定的途径扩增、分化并最终形成特定的组织,而恰当的信号载体和信号因子在材料中的装配和释放机制,一直是未能解决的问题。通过溶液或悬浮液共纺^[112]、同轴共纺^[113]等形式能将生长因子引入纤维中,但保持其活性、调节其释放行为仍是面临的主要课题。李孝红等采用乳液电纺制备了核/壳结构的复合纤维,考察了蛋白分子的体外释放行为、纤维结构在体外释放过程中对蛋白分子的一级和二级结构、生物活性的保护作用^[114,115]。结果表明乳液电纺法制备的纤维核壳结构规整,通过对活性因子的有效包裹,早期突释量小,同时可保护蛋白在纤维制备和释放过程中的稳定性。

体内硬组织均是生物大分子和无机矿物组成的复合材料,羟基磷灰石已证明具有骨诱导活性。聚乳酸和 HA 复合体系是硬组织修复和诱导组织再生的支架,目前研究的复合方法主要有热压成型、直接喷涂、原位聚合、溶液共混、纤维复合等^[116]。但面临的主要挑战是如何解决复合材料中纳米 HA 的颗粒分散、如何提高复合材料的力学性能。李孝红等在聚乳酸电纺纤维诱导原位生成 HA,采用优化的沉积条件得到 HA 的结晶性好,均匀分布在 PLLA 纤维表面(如图 4b 所示)^[117],较好地解决了纳米 HA 颗粒在聚合物中的分散问题,可进一步提高其力学性能,满足作为组织工程支架和硬组织修复材料的要求。郝建原、邓先模等采用溶剂挥发法将水热法合成的羟基磷灰石纳米粒子引入到系列可生物降解聚合物基体材料中,得到纳米粒子在微观尺度下有着良好分散的复合材料,并发现聚乳酸-聚乙二醇共聚物的加入有利于提高纳米粒子在基体材料中的分散性,复合材料的拉伸模量随纳米粒子含量的增加而增加,纳米粒子的存在能大幅度延缓材料的降解速率和力学性能的损耗^[118-121]。

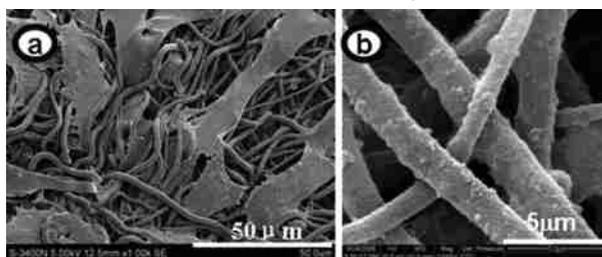


图 4 成纤维细胞在聚合物超细纤维支架上的生长情形(a)、原位生长的 PLA/HA 复合纤维支架(b)

Figure 4 The cell growth behaviors of fibroblast on electrospun fibrous mats (a) and the PLA/HA fibrous composite scaffolds grown in situ (b)

4 可生物降解聚合物在其它领域中的应用

来自资源和环境方面的压力,推动了生物降解聚合物发展的步伐。据世界最大聚乳酸生产商 Cargill Dow 称,近两年该公司用户数量增长了 2~3 倍。目前生物降解聚合物主要应用在医用、包装和纤维三大热门领域,图 5 所示为目前可生物降解聚合物的在各领域中的应用情况,其中包装市场消费量约占聚乳酸总消费量的 70%左右。中长期内生物降解聚合物的消费结构将发生变化,虽然在包装市场用量上将会有较大幅度增长,但所占比例将有所下降,纤维和纺织品将成为生物降解聚合物最大的消费市场,所占比例将提高到 50%左右。此外,汽车和电子市场也将成为生物降解聚合物的主要应用市场。

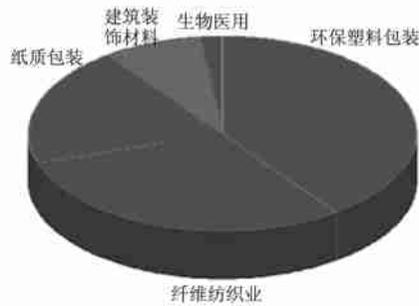


图 5 可生物降解聚合物的在各领域中的应用情况

Figure 5 The application of biodegradable polymers in various fields

4.1 在食品包装领域中的应用

目前包装材料是以聚乳酸为代表的生物降解聚合物中最大、最有潜力的应用市场。聚乳酸具有阻气阻水性、透明性及可印刷性良好,且其基本原料乳酸是人体固有的生理物质之一,对人体无毒无害,在食品包装市场上展示出广泛的应用前景,可用于一次性餐具(刀、勺、叉)、杯子、盘子、食品容器、薄膜、包装袋、饮料用瓶、发泡制品、片材等。

目前 Cargill Dow 公司已规模化生产聚乳酸及其包装材料制品。可口可乐公司在 2000 年盐湖城冬奥会上用了 50 万只一次性杯子,全部是用聚乳酸塑料制成,这些杯子只需 40 天就可在露天环境下消失。美国 College Farm[®] 糖果 2004 年开始采用以生物降解聚乳酸树脂生产的包装薄膜,这种薄膜外观和性能与传统糖果包装膜(玻璃纸或双向拉伸聚丙烯膜)相同,具有结晶透明性、极好的扭结保持性、可印刷性和强度,并且阻隔性较高,能更好地保留糖果的香味。美国沃尔玛连锁超市经过一年的试用之后,于 2005 年底在全美开始推广使用聚乳酸包装材料,特拉华州 Monte 新鲜产品公司于 2004 年底开始在其 WildOats 市场采用聚乳酸包装材料,俄亥俄州的 Avery Dennison 公司也采用聚乳酸薄膜作为自粘性标签底膜。美国 Biota 矿泉水公司从 2004 年底开始采用聚乳酸材料制饮料瓶,比利时零售商 Delhaize 2005 年开始使用聚乳酸新鲜生菜包装箱,并进一步用于粮食、水果和蔬菜的包装。韩国出口食品采用生物降解容器替代传统容器越来越多,外卖食品包装也逐渐用生物降解型产品替代传统容器。日本钟纺公司以聚乳酸为原料制成生物降解性发泡材料。荷兰包装经销商 NNZ 公司使用了 Okopack[®] 系列生物保鲜膜、托盘和水果网袋等。此外,一些像麦当劳这样的跨国公司,也在使用聚乳酸制成的一次性餐具和其它用品。

4.2 在纺织领域中的应用

聚乳酸在纤维领域的应用正在受到关注,未来几年该领域将是聚乳酸增长最快的市场。聚乳酸纤维是由聚乳酸经常规纺丝工艺制得的生物合成纤维,其物理性能接近锦纶和涤纶,透气性和手感都好于涤纶,不易起静电,具有生物相容性,舒适性好,可制成复丝、单丝、短纤维、针织物、非织造布等,特别适合作内衣、外套和袜子,以及医用纺织品,如医生、护士、病人穿的专用装和病床的床单等。美国 Cargill Dow 公司、杜邦公司、日本钟纺纤维公司、可乐丽公司等均在致力于开发聚乳酸纤维。

Cargill Dow 公司的聚乳酸纤维 Ingeo[®] 在服装市场、家用及装饰市场、非织造布市场、双组分纤维领域、卫生及医用等领域具有潜在的应用前景。美国杜邦公司开发生产的聚乳酸纤维产品 Sorona[®],染色性能好,制成的人造皮革柔软、更似真皮,可制成内衣、运动服、仿毛品、医疗用品、家用及汽车用装璜材料及宇航用品等,使用这种材料的运动衣吸汗性比棉制服装高 3~4 倍,如今已经应用在意大利的一些球队服装中。日本钟纺纤维公司近年来将聚乳酸纤维与棉、羊毛混纺制成衣料用织物,生产具有丝感外观的 T 恤、茄克衫、长袜及礼服。日本可乐丽公司开发的聚乳酸纤维 Plastarch[®] 可以组成各种各样的复合纤维,可用于在体育、制服、男装、女装、护理、装饰等多方面。日本东丽公司将聚乳酸纤维用于制造家庭用地毯,可满足家用地毯对色牢度、手感、耐久性等方面的要求。日本钟纺合成化学公司与吴羽化学公司开发了聚乳酸纤维无纺布,可用于水过滤、土木工程与建筑用途等方面。

4.3 在汽车及电器领域中的应用

聚乳酸树脂正在向汽车、电子电器市场发展。日本电子产品生产商 NEC 公司开始在其产品中采用

生物塑料替代常规塑料,如一些标准化插件、手机外壳等。该公司开发了金属氢氧化物阻燃剂体系的无卤、无磷阻燃聚乳酸复合新材料,用于电脑外壳,到 2010 年该公司将有 10% 以上的电子产品塑料部件采用聚乳酸生物塑料。日本索尼公司近年来将聚乳酸用于光盘包装薄膜,新包装与过去的包装一样美观,但废弃后却不会给环境造成任何污染。日本夏普公司也在尝试将聚乳酸用于其产品中,并且认为如果聚乳酸的价格可以降低到与大宗塑料产品相当的水平,到 2010 年该公司采用这种可再生材料的数量将达到 30% 以上。日本富士通公司也在手提电脑外壳中使用聚乳酸塑料。日本东丽公司和丰田汽车公司从 2003 年开始进行聚乳酸用于汽车内装部件的开发,后来两公司又与其他汽车制造厂家合作开发车门装饰、车面板、车顶板和防雨垫等。

聚乳酸性能不断得到改进是推进其市场发展的重要因素,包括提高热性能、耐磨性等。聚乳酸材料耐高温性能差一直是一个难于解决的问题,最近欧洲生物降解塑料生产商 Hycail 公司在提升聚乳酸耐温性方面取得突破,新开发的聚乳酸树脂材料(Hycail XM^R 1020)可耐温 200 而不变形,用这种树脂加工的容器在盛有脂肪和液体食品时经微波加热也不发生变形或应力破坏,可在 205 下经受微波加热 30h。日本三井化学公司使用独特的合金和共聚技术进一步提高了聚乳酸树脂的性能。日本东丽工业公司正在利用其专有的纳米合金技术开发聚乳酸功能性薄膜和切片,具有与石油基树脂薄膜一样的耐热和抗冲击性能,同时还具有很好的弹性和高透明性。

5 可生物降解聚合物的产业化现状

5.1 聚乳酸的产业化现状

随着世界石油资源的日益紧缺,以石油为原料的聚合物价格持续上扬,加之生物聚合物生产技术的发展,生物基塑料已迎来发展的大好时机,以每年 20% 以上的速度增长。作为最重要的生物聚合物产品,聚乳酸类生物材料已成为全球性投资热点,随着聚乳酸生产成本逼近传统塑料以及市场应用的大力拓展,普及使用将进入高峰期。据美国《现代塑料》杂志报道,世界最大的聚乳酸生产商 Cargill Dow 公司正在计划建设更多的聚乳酸装置,加快向亚洲(中国)、欧洲、南美转让技术,计划用十年的时间在全球建成 100 万吨/年生产能力,同时通过改进技术、降低生产成本,使聚乳酸的生产成本、销售价格达到与通用热塑性塑料相竞争的水平。美国《化学周刊》报道,日本东丽工业公司的韩国子公司东丽 Sehan 公司进军聚乳酸领域,投资 850 万美元在韩国 Gumi 新建一套 5 万吨/年的 PLA 薄膜和切片装置,在 2007 年 1 月完成投产。此外,日本丰田公司计划兴建 5 万吨/年聚乳酸生产线,Uhde Inventa Fischer 公司计划建设 2.5 万吨/年工业化装置,Hycail 公司准备建设产能为 2.5~15 万吨/年的大型装置,并计划在 2010 年以前再建一套聚乳酸工业化装置。聚乳酸在中国近年来将有较大发展,德国 Uhde Inventa Fischer 公司已达成协议在哈尔滨建 1 万吨/年聚乳酸装置,目前产业化的有浙江海正生物降解塑料股份有限公司(规模 5 千吨/年生产线),其它的还有上海同杰良生物材料有限公司、江苏九鼎集团等。

5.2 其它可生物降解聚合物的产业化现状

以聚丁二酸丁二醇酯(PBS)及其共聚物为基础材料制造各种高分子量聚酯的技术已经达到工业化生产水平。日本三菱化学公司开发了基于生物技术的 PBS 生产工艺,从植物淀粉制取琥珀酸,2006 年产能达 3 万吨。国内中科院理化技术研究所工程塑料国家工程研究中心和扬州市邗江佳美高分子材料有限公司,合资建设年产 2 万吨 PBS 的生产线,广东金发公司建成了年产 1000 吨规模的生产线等。

目前实现聚羟基烷酸酯(PHA)工业化生产的主要是美国和巴西等。国内有宁波天安生物材料有限公司(规模 2 千吨/年),正在中试的单位有江苏南天集团股份有限公司、天津国韵生物科技有限公司等。在欧美国家,淀粉和脂肪族聚酯的共混物被广泛用来生产垃圾袋等产品。国际上规模最大、销售最好的是意大利的 Novamont 公司(Mater-bi^R),公司的产品在欧洲和美国有大量的应用。国内研究和生产的单位很多,其中产业化的单位有武汉华丽科技有限公司(规模 8 千吨/年)、浙江华发生态科技有限公司(8 千吨/年)、浙江天禾生态科技有限公司(5 千吨/年)、福建百事达生物材料有限公司(规模 2 千吨/年)、肇庆华芳降解塑料有限公司(规模 5 千吨/年)等。

最早研究二氧化碳基共聚物的国家主要是日本和美国,但一直没有工业化生产。国内内蒙古蒙西集团公司采用中国科学院长春应用化学研究所的技术,已建成年产 3000 吨二氧化碳/环氧化合物共聚物树脂的装置,产品主要应用在包装和医用材料上。中科院广州化学研究所的低分子量二氧化碳共聚物技术已在江苏泰兴开始投产,品种是低分子量的二氧化碳/环氧化合物共聚物,作为聚氨酯发泡材料的原材料,用于家用电器等的包装。此外,河南天冠集团采用中山大学的技术,已经建成中试规模的二氧化碳基共聚物的生产线。

5.3 生物降解聚合物在生物医用领域的产业化应用

生物降解聚合物在医学方面比较早的应用是缝合线,开始是使用共聚比例为 9:1 的聚乙醇酸-聚乳酸共聚物,也是生物降解聚合物最早推出的商品。随着应用的增加,性能的不断改善,其它材料如 PCL、PPDO 等也作为缝合线的材料开始广泛使用。目前生物降解聚合物制备的可吸收缝合线已经在临床上大量使用,年销售额约为 3 亿美元。近年来生物降解聚合物在骨科手术中的应用也越来越广,1984 年芬兰 Rokkanen 教授首次将可吸收螺钉用于治疗小腿关节(踝关节)骨折,用的是聚 L-乳酸。通过合成技术提高 PLA 分子量或用增强技术可进一步提高材料的强度,其中增强技术常见的是 PLA 材料的自增强或 PLA 与羟基磷灰石的共混增强。提高 PLA 的分子量是改善 PLA 性能的重要途径,邓先模等把 PLA 分子量提高到 100-300 万,制备出高强度的骨螺钉,并与迪康公司合作在中国药监局获得产品注册批文,现已经上市。邓先模等又把 PLGA 做成薄膜,用于临床外科术后防止组织粘连膜,也获得了药监局的产品注册批文,实现了产业化,现已经上市。袁明龙等^[122]把 PLA 做成脑颅骨骨瓣固定器,已经开始临床研究。袁明龙等^[123]还把可生物降解材料添加到氰基丙烯酸酯类单体中,改善该类单体的降解性能,制备出生物可吸收医用胶,产品已经上市。PLA 的薄膜及网状膜还被用于伤口敷料和腹壁缺损的修补材料^[124]。

可生物降解聚合物作为药物制剂方面,已上市的长效控制释放制剂主要集中在短肽药物,如促黄体激素释放激素类药物、促甲状腺激素释放激素类药物等,主要用于治疗一些激素依赖性疾病,如前列腺癌、子宫肌瘤、乳腺癌、子宫内膜异位等。制剂以 PLA、PLGA(75/25)或 PLGA(50/50)为药物载体,药物在体内可缓慢释放 1 个月到 1 年左右。主要产品包括亮丙瑞林的微球注射制剂(Lupron Depot[®]和 Enantone Depot[®])、亮丙瑞林的液体注射制剂(Eligard[®])、曲普瑞林的微球注射制剂(Trelstar Depot[®]和 Decapeptyl[®])、布舍瑞林的植入制剂(Profact Depot[®])、高舍瑞林的植入制剂(Zoladex[®])等。此外,多肽类药物生产激素 Somatropin(Nutropin Depot[®])和奥曲肽生长抑素(Sandostatin LAR[®])的长效缓释制剂也已经上市。在化学药方面,Alkermes 公司近年来成功开发了抗抑郁药利培酮的微球控制释放制剂,每两周注射一次,该制剂已经在欧洲上市。除上述已上市的产品外,目前全世界有二十多家公司在展开以可生物降解聚合物为辅料的相关制剂产品的开发,如 Amgen、Genentech、Isis Therapeutics 等大型制药公司的制剂研发部门也以 PLA 或 PLGA 为辅料对他们传统药物的制剂形式进行更新换代。邓先模等与上海医药工业研究院陈庆华合作完成亮丙瑞林控制释放注射针剂的研究和开发,并完成医用新辅料 PLGA 的产业化,该新剂型已完成了三期临床实验,申报了产品的注册批文,即将上市。这将成为我国第一个自主研发的以可生物降解聚合物为载体的多肽药物长效控释制剂。

上世纪 80 年代以来组织工程领域无论在基础研究、临床应用方面都取得了显著进展,组织工程皮肤、软骨细胞移植治疗关节软骨缺损等已获得美国 FDA 批准进入市场,组织工程骨、软骨、肌腱、神经等已有部分临床应用成功的报道。治疗严重烧伤的 Integra[®] 在 1981 年获得批准临床应用,其组成为戊二醛交联的牛型胶原与 6-硫酸软骨素及氨基葡萄糖构成“真皮”,硅橡胶薄膜构成“表皮”。它不含活细胞,运输贮存简单,但力学性能差、缺乏合适的孔径不利于血管长入。1997 年 Organogenesis 公司研制的 Apligr[®] 在美国和加拿大被批准用于治疗腿部静脉溃疡,是一种最早研制出的具有活性的人工组织。此后,Advance Tissue Sciences 公司的 Dermagraft[®] 和 TransCyte[®] 是将新生儿包皮成纤维细胞接种于聚乳酸等纤维网上,体外培养分泌细胞基质构建人工真皮,用于治疗作为糖尿病并发症的腿部溃疡,可以明显促进伤口愈合。2007 年底第四军医大学研制的组织工程双层皮肤新产品“安体肤”,获得医疗器械产品注册证书,这也是目前中国组织工程研究唯一成功的产品。

6 可生物降解聚合物的研究和应用展望

在可生物降解聚合物合成方面,旨在赋予聚合物组成、结构、分子量等物理特征、降解行为和降解速度的可调性。在功能性可生物降解聚合物方面,提高对环境刺激的快速响应性、灵敏性和可准确回复性,并拓展在生物医用领域的应用将是研究重点。在生物活性大分子控释体系方面,生物活性大分子的高级、甚至一级结构在制备和释放过程中受到物理、机械、化学等因素的作用产生了不可逆的变化。除控制药物释放靶区、释放量及速率外,保持蛋白和多肽药物在制剂制备、释放过程中的生物活性仍然是需要解决的关键问题。在组织工程支架材料方面,研究如何在可生物降解聚合物支架上引入生物学、化学、物理学和力学信号,并在不同时期通过一种或多种信号的协同作用,诱导多细胞定位分布、定向分化和协调扩增,确保其沿预定的途径扩增、分化并最终形成特定的组织。

在可生物降解聚合物产业化方面,一是建立快速、简便的生物降解性的评价方法,能反映聚合物在自然界中生物降解的实际情况;二是进一步研究可生物降解聚合物的分解速率、分解彻底性、降解过程和机理,开发可控制降解速率的技术;三是通过结构和组成优化、加工技术及形态结构控制等,开发调控材料性能新手段;四是为了提高与其他聚合物的竞争力,必须研究和开发具有自主知识产权的新方法、新工艺和新技术,简化合成路线,降低生产成本,从而参与国际竞争。

致谢:感谢邓先模课题组历届研究生的工作,研究工作得到国家自然科学基金(2870264、29070211、29434020、39470653、59473009、29774034、29934062、20004009、50303018、30570501、50603025、50773065、20774075)、国家 863 计划(THC-97061)、国家 973 计划(GI999064703)的支持。

参考文献:

- [1] 李孝红,袁明龙,邓先模,等. 高分子通报, 1999, (1):24~32.
- [2] Gunatillake P, Mayadunne R, Adhikari R. Biotech Annu Rev, 2006, 12: 310~347.
- [3] Naira L S, Laurencin C T. Prog Polym Sci, 2007, 32:762~798.
- [4] Martina I M, Hutmacher D W. Polym Int, 2007, 56:145~157.
- [5] Okada M. Prog Polym Sci, 2002, 27:87~133.
- [6] Gupta A P, Kumar V. Eur Polym J, 2007, 43:4053~4074.
- [7] Gottschalk C, Frey H. Macromolecules, 2006, 39:1719~1723.
- [8] Ouchi T, Ohya Y. J Polym Sci, Polym Chem, 2004, 42: 453~462.
- [9] Liu Y, Yuan M L, Deng X M. Eur Polym J, 2003, 39:977~983.
- [10] Deng X M, Liu Y, Yuan M L. Eur Polym J, 2002, 38:1435~1441.
- [11] Yuan M L, Wang Y H, Li X H, et al. Macromolecules, 2000, 33 (5):1613~1617.
- [12] Yuan M L, Deng X M. Eur Polym J, 2001, 37:1907~1912.
- [13] Yuan M L, Li X H, Liu Y L, et al. Macromol Chem Phys, 2001, 202(4):546~552.
- [14] Deng X M, Yao J R, Yuan M L, et al. Macromol Chem Phys, 2000, 201(17): 2371~2376.
- [15] Petrova T, Manolova N, Rashkov I, et al. Polym Int, 1998, 43:419~426.
- [16] Bogdanov B, Vidts A, Bulcke V D, et al. Polymer, 1998, 39:1631~1636.
- [17] Zhu Z X, Xiong C D, Deng X M. J Polym Sci, Polym Chem, 1997, 35:709~714.
- [18] Zhou S B, Deng X M, Yang H, et al. Biomaterials, 2003, 24(20):3563~3570.
- [19] Zhou S B, Xu J G, Deng X M, et al. Macromol Mater Eng, 2004, 289(6):576~580.
- [20] Deng X M, Yao J R, Yuan M L, et al. Macromol Chem Phys, 2000, 201:2371-2376.
- [21] Deng X M, Yao J R, Yuan M L. Eur Polym J, 2000, 36:2739~2741.
- [22] Zhou S B, Yang H, Deng X M. J Polym Sci, Polym Chem, 2004, 41:77~84.
- [23] Deng X M, Li Z, Yuan M L, et al. J Appl Polym Sci, 2003, 88:2194~2201.
- [24] Li Z, Hao J Y, Deng X M. Eur Polym J, 2003, 39:313~317.
- [25] Li Z, Gao M Y, Yuan M L, et al. J Polym Sci, Polym Chem, 2003, 41:1511~1520.
- [26] Mao H, Hao J Y, Deng X M. Polym Int, 2008, 57:316~323.
- [27] Mao H, Liu Y, Hao J Y, et al. Eur Polym J, 2007, 43:1055~1064.
- [28] Stapert H R, Dijkstra P J, Feijen J. Macromol Symp, 1998, 130:91~96.

- [29] Yang K K, Wang X L, Wang Y Z. *J Macromol Sci*, 2002, C42(3) :373 ~ 398.
- [30] Akieda H, Shioya Y, Kajita M, et al. *USP*, 6448367. 2002.
- [31] Doddi N, Versfelt C C, Wasserman D. *USP*, 4052988. 1976.
- [32] Forschner T C. *USP*, 5310945. 1994.
- [33] Libiszowski J, Kowalski A, Szymanski R, et al. *Macromolecules*, 2004, 37: 52 ~ 59.
- [34] Nishida H, Yamashita M, Endo T, et al. *Macromolecules*, 2000, 33: 6982 ~ 6986.
- [35] Forschner T C. *USP*, 5652331. 1997.
- [36] Schultz H S. *USP*, 3063967. 1962.
- [37] He F, Jia H L, Liu G, et al. *Biomacromolecules*, 2006, 7(8) : 2269 ~ 2273.
- [38] Schultz H S. *USP*, 3063968. 1962.
- [39] Newman H D, Jamiolkowski D D. *USP*, 5869597. 1999.
- [40] Ishikiriyama K, Pyda M, Zhang G, et al. *J Macromol Sci Phys*, 1998, B37(1) : 27 ~ 44.
- [41] Bezwada R S, Shalaby S W, Newman H D, et al. *USP*, 4643191. 1987.
- [42] Kennedy J, Kaplan D S, Muth R R. *USP*, 5225520. 1993.
- [43] Roby M S, Bennett S L, Liu C K. *USP*, 5403347. 1995.
- [44] Bezwada R S, Shalaby S W, Erneta M. *USP*, 5047048. 1991.
- [45] Raquez J M, Degee P, Narayan R, et al. *Macromol Rapid Comm*, 2000, 21: 1063 ~ 1071.
- [46] Raquez J M, Degee P, Narayan R, et al. *Polym Degrad Stab*, 2004, 86: 159 ~ 169.
- [47] Wang H, Dong J H, Qiu K Y, et al. *J Polym Sci, Polym Chem*, 1998, 36: 1301 ~ 1307.
- [48] Bhattarai S R, Bhattarai N, Yi H K. *Biomaterials*, 2004, 25: 1595 ~ 2602.
- [49] Sugimoto H, Inoue S. *J Polym Sci, Polym Chem*, 2004, 42(22) :5561 ~ 5573.
- [50] Coates G W, Moore D R. *Angew Chem Int Ed*, 2004, 43(43) :6618 ~ 6639.
- [51] Eberhardt R, Allmendinger M, Manuela Z, et al. *Macromol Chem Phys*, 2004, 205(1) :42 ~ 47.
- [52] Ishii M, Okazaki M, Shibasaki Y, et al. *Biomacromolecules*, 2001, 2(4) :1267 ~ 1270.
- [53] Mitsuhiro S, Yusuke I, Masanao M M. *Polymer*, 2006, 47:3557 ~ 3564.
- [54] Zhang X Z, Wu D Q, Chu C C. *Biomaterials*, 2004, 25(19) : 4719 ~ 4730.
- [55] Zhang X Z, Zhuo R X, Yang Y Y. *Biomaterials*, 2002, 23(5) : 1313 ~ 1318.
- [56] Rathi R C, Zentner G M, Jeong B. *USP*, 6201072. 2001.
- [57] Jeong B, Bae Y H, Kim S W. *Macromolecules*, 1999, 32: 7064 ~ 7069.
- [58] Zentner G M, Rathi R, Shih C, et al. *J Control Release*, 2001, 72: 203 ~ 215.
- [59] Choi S W, Choc S Y, Jeong B, et al. *J Polym Sci, Polym Chem*, 1999, 37: 2207 ~ 2218.
- [60] Lee J W. *J. Control. Release*, 2001, 73(2 ~ 3) : 315 ~ 327.
- [61] Jeong B, Kibbey M R, Birnbaum J C, et al. *Macromolecules*, 2000, 33: 8317 ~ 8322.
- [62] Chung Y M, Simmons K L, Gutowska A, et al. *Biomacromolecules*, 2002, 3: 511 ~ 516.
- [63] Lee S J, Han B R, Park S Y, et al. *J Polym Sci, Polym Chem*, 2006, 44, 888 ~ 899.
- [64] Hwang M J, Suh J M, Bae Y H, et al. *Biomacromolecules*, 2005, 6: 885 ~ 890.
- [65] Behraves E, Shung A K, Jo S, et al. *Biomacromolecules*, 2002, 3: 153 ~ 158.
- [66] Bhattarai N, Ramay H R, Gunn J, et al. *J Control Release*, 2005, 103: 609 ~ 624.
- [67] Yu L, Zhang H, Ding J. *Angew Chem Int Ed*, 2006, 39: 2232 ~ 2235.
- [68] Jiang Z Q, Deng X M, Hao J Y. *J Polym Sci, Polym Chem*, 2007, 45(17) : 4091 ~ 4099.
- [69] Jiang Z Q, You Y J, Deng X M, et al. *Polymer*, 2007, 48(16) : 4786 ~ 4792.
- [70] Jiang Z Q, Hao J Y, Deng X M. *J Biomed Mater Res, Part A*, 2008, in press.
- [71] 郝建原,蒋志强,邓先模等. 中国专利,CN 200610021625.1. 2006.
- [72] 蒋志强,郝建原,邓先模等. 中国专利,CN 200610021624.7. 2006.
- [73] Jeong B, Bae Y H, Kim S W. *Macromolecules*, 1999, 32: 7064 ~ 7069.
- [74] Muller R H, Ruhl S, Runge S, et al. *Pharm Res*, 1997, 14(4) : 458 ~ 462.
- [75] Wasan K M, Subramanian R, Kwong M, et al. *J Pharm Sci*, 2003, 6(2) : 189 ~ 197.
- [76] Jeong B, Bae Y H, Kim S W. *J Control Release*, 2000, 63(1 ~ 2) : 155 ~ 163.
- [77] Lendlein A, Langer R. *Science*, 2002, 296:1673.
- [78] Lendlein A, Kelch S. *Clin Hemorheol Microcircul*, 2005, 32:105 ~ 112.
- [79] Min C C, Cui W J, Bei J Z, et al. *Polym Adv Tech*, 2005, 16(8) : 608 ~ 615.
- [80] Ping P, Wang W, Chen X, et al. *Biomacromolecules*, 2005, 6(2) : 587 ~ 562.

- [81] Zheng X T, Zhou S B, Li X H, et al. *Biomaterials*, 2006, 27(24): 4288 ~ 4295.
- [82] Zhou S B, Zheng X T, Yu X J, et al. *Chem Mater*, 2007, 19(2): 247 ~ 253.
- [83] 邓先模, 李孝红. *高分子通报*, 1999, (3): 94 ~ 98.
- [84] 李孝红, 邓先模, 黄志镗. *中国药学杂志*, 2000, 35(6): 364 ~ 367.
- [85] Feng L, Qi X R, Zhou X J, et al. *J Control Release*, 2006, 112: 35 ~ 42.
- [86] Zhou S B, Liao X Y, Li X H, et al. *J Control Release*, 2003, 86(2 ~ 3): 195 ~ 205.
- [87] Deng X M, Zhou S B, Li X H, et al. *J Control Release*, 2001, 71(2): 165 ~ 173.
- [88] Zhou S B, Deng X M. *React Funct Polym*, 2002, 51: 93 ~ 100.
- [89] Zhou S B, Deng X M, Li X H, et al. *J Appl Polym Sci*, 2004, 91: 1848 ~ 1856.
- [90] Deng X M, Li X H, Huang Z T, et al. *J Control Release*, 1999, 58(2): 123 ~ 131.
- [91] Li X H, Deng X M, Huang Z T, et al. *Int J Pharm*, 1999, 178(2): 245 ~ 255.
- [92] Li X H, Deng X M, Huang Z T, et al. *J Control Release*, 2000, 68: 41 ~ 52.
- [93] Zhou S B, Deng X M, Li X H, et al. *J Control Release*, 2001, 75(1 ~ 2): 27 ~ 36.
- [94] Deng X M, Zhou S B, Li X H, et al. *J Control Release*, 2001, 71(2): 165 ~ 173.
- [95] Li X H, Deng X M, Huang Z T, et al. *J Appl Polym Sci*, 2000, 78: 140 ~ 148.
- [96] Zhou S B, Deng X M, Li X H, et al. *J Appl Polym Sci*, 2002, 84: 778 ~ 784.
- [97] Li X H, Deng X M, Huang Z T, et al. *Pharm Res*, 2001, 18: 117 ~ 124.
- [98] Deng X M, Li X H, Yuan M L, et al. *Chin J Polym Sci*, 1999, 17(3): 265 ~ 270.
- [99] Li X H, Deng X M, Huang Z T, et al. *J Pharm Pharmacol*, 2000, 52(7): 763 ~ 770.
- [100] Li X H, Deng X M, Huang Z T, et al. *J Appl Polym Sci*, 2002, 83: 850 ~ 856.
- [101] Zhou S B, Liao X Y, Deng X M, et al. *Macromol Biosci*, 2004, 4(1): 47 ~ 52.
- [102] Zhou S B, Deng X M, Li X H, et al. *J Pharm Pharmacol*, 2002, 54: 1287 ~ 12192.
- [103] Liu Y, Deng X M. *J. Control Release*, 2002, 83: 147 ~ 155.
- [104] Yang Y, Jia W X, Qi X, et al. *Macromol Biosci*, 2004, 4: 1113 ~ 1117.
- [105] Zeng J, Xu X Y, Chen X S, et al. *J Control Release*, 2003, 92: 227 ~ 231.
- [106] Cui W G, Li X H, Zhu X L, et al. *Biomacromolecules*, 2006, 7: 1623 ~ 1629.
- [107] Chen G P, Ushida T, Tateishi T. *Macromol Biosci*, 2002, 2: 67 ~ 77.
- [108] Barnes C P, Sell S A, Boland E D, et al. *Adv Drug Del Rev*, 2007, 59: 1413 ~ 1433.
- [109] Cui W G, Li X H, Zhou S B, et al. *J Appl Polym Sci*, 2007, 103: 3105 ~ 3112.
- [110] Cui W G, Li X H, Zhou S B, et al. *Polym Degrad Stabil*, 2008, 93: 731 ~ 738.
- [111] Saltzman WM, Olbricht WL. *Nature Rev. Drug Discov*, 2002, 1: 177 ~ 186.
- [112] Qi H, Hu P, Xu J, et al. *Biomacromolecules*, 2006, 7: 2327 ~ 2330.
- [113] Zhang Y Z, Wang X, Feng Y, et al. *Biomacromolecules*, 2006, 7: 1049 ~ 1057.
- [114] Yang Y, Li X H, Qi M B, et al. *Eur J Pharm Biopharm*, 2008, 69: 106 ~ 116.
- [115] Yang Y, Li X H, Cui W G, et al. *J Biomed Mater Res, Part A*, 2007, DOI: 10.1002/jbm.a.31595.
- [116] Furuichi K, Oaki Y, Imai H. *Chem Mater*, 2006, 18: 229 ~ 234.
- [117] Cui W G, Li X H, Zhou S B, et al. *J Biomed Mater Res, Part A*, 2007, 82A: 831 ~ 841.
- [118] Hao J Y, Liu Y, Zhou S B, et al. *Biomaterials*, 2003, 24(9): 1531 ~ 1539.
- [119] Hao J Y, Yuan M L, Deng X M. *J Appl Polym Sci*, 2003, 88(9): 676 ~ 683.
- [120] Deng X M, Hao J Y, Wang C S. *Biomaterials*, 2001, 22(21): 2867 ~ 2873.
- [121] Deng X M, Hao J Y, Yuan M L. *J Mater Sci Lett*, 2001, 20(3): 181 ~ 182.
- [122] 袁明龙. 中国专利, CN 200510021036.9. 2005.
- [123] 袁明龙. 中国专利, CN 02113554.1. 2002.
- [124] 鲁锋, 王志强. *中国临床康复*, 2006, 10(10): 117 ~ 119.

Progress and Prospects on the Academic Research and Industrial Application of Biodegradable Polymers

LI Xiao-hong¹, YUAN Ming-long², HAO Jian-yuan³, ZHOU Shao-bing¹,
DENG Xian-mo⁴, HUANG Zhi-tang⁵

(1 *School of Materials Science and Engineering, Southwest Jiaotong University, Chengdu 610031, China;*

2 Sichuan Biochem ZX Research Co., LTD, Chengdu 610041, China;

3 School of Microelectronics and Solid-State Electronics, University of Electronics Science and Technology of China, Chengdu 610054, China;

4 Chengdu Institute of Organic Chemistry, Chinese Academy of Sciences, Chengdu 610041, China;

5 Institute of Chemistry, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100080, China)

Abstract: Biodegradable polymers have attracted much attention in biomedical, packaging, textile and electronic fields due to the degradability into harmless products after the end uses. The progress in the synthesis of polylactide, poly(amino acid) and poly(p-dioxone), and the further uses as biodegradable temperature-sensitive hydrogels and shape-memory polymers were reviewed. The applications of biodegradable polymers as carriers for bioactive macromolecules and fibrous scaffolds for tissue engineering were clarified in detail. The commercialization of biodegradable polymers, medical devices, drug formulations and tissue engineering was briefly introduced. Finally, the prospects on the academic research and industrial applications of biodegradable polymers were provided.

Key words: Biodegradable polymers; Biomedical application; Progress; Prospect